

噬菌体抗细菌生物膜机制及应用策略的研究进展

杨佩霓, 李庆蓉, 李江, 何薇, 和平安, 吕梅, 杨旭

(昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650032)

摘要: 细菌生物膜 (bacterial biofilms, BF) 是细菌在生物或非生物表面所形成的复杂微生物群落, 其形成显著增强了细菌毒力和耐药性, 与高比例的慢性细菌感染相关, 对人类健康造成严重威胁。传统抗生素和常用消毒剂在清除生物膜方面的能力有限, 迫切需要一种有效的新策略治疗细菌生物膜。噬菌体 (bacteriophage, phage) 作为一类能感染并裂解细菌的病毒, 具有较高的安全性和特异度, 被认为是治疗细菌生物膜有前景的替代方法。该文综述了噬菌体抗细菌生物膜的作用机制、基于噬菌体及其衍生物在防控细菌生物膜形成的应用策略, 为开发高效的噬菌体抗细菌生物膜方法提供新思路。

关键词: 噬菌体; 细菌生物膜; 噬菌体抗细菌生物膜机制; 噬菌体应用

中图分类号: R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-199-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.037

Advances in the Mechanism of Phage Resistance to Bacterial Biofilms and Strategies for Its Application

YANG Peini, LI Qingrong, LI Jiang, HE Wei, HE Ping'an, LÜ Mei, YANG Xu (Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract: Bacterial biofilms (BF) are complex microbial communities formed by bacteria on living or abiotic surfaces. Their formation significantly enhances bacterial virulence and drug resistance and is associated with a high proportion of chronic bacterial infections, posing a serious threat to human health. The ability of traditional antibiotics and commonly used disinfectants to clear biofilms is limited, and an effective new strategy to treat BF is urgently needed. Bacteriophage, as a kind of virus that can infect and lyse bacteria, has high safety and specificity, and is considered as a promising alternative method for the treatment of BF. In this paper, the mechanism of bacteriophage anti-bacterial biofilm and the application strategies based on bacteriophage and its derivatives in the prevention and control of bacteriophage biofilm formation were reviewed, which provided new ideas for the development of efficient bacteriophage anti-bacterial biofilm methods.

Keywords: phage; bacterial biofilm; bacteriophage anti-bacterial biofilm mechanism; phage application

近年来, 随着现代医学中抗生素的滥用、新抗生素的开发速度减缓, 迫使抗微生物药物耐药性 (antimicrobial resistance, AMR) 持续增加, 导致全球范围内的抗生素耐药危机, 若不采取有效措施, 预计到 2050 年, 将超过 1 000 万死亡病例与 AMR 有关^[1], 并给世界经济造成累计 100 万亿美元的损失^[2]。细菌抵御抗生素产生耐药性的机制之一是细菌生物膜的形成。细菌生物膜可附着在活体组织、医疗设备、食品工业设备等表面形成复杂的微生物群落^[3], 为细菌提供一个庇护所来防御环境中抗菌剂、饥饿、干燥等不利生存条件, 显著增加了细菌

耐药性和对宿主免疫系统的逃避能力。细菌生物膜的形成被认为是导致难治性、局限性和全身性感染的关键毒力因子, 其能引起如肺部感染、慢性伤口、心内膜炎等组织相关感染及导管、植入物等医疗留置设备相关感染, 即使应用抗生素或常用消毒剂也很难治愈^[4]。噬菌体被认为是治疗细菌生物膜有前景的替代方法, 本文结合国内外研究现状, 对噬菌体抗细菌生物膜的作用机制及应用策略方面的最新研究进展进行综述, 为开发新型、高效的噬菌体抗细菌生物膜方法提供新思路。

1 细菌生物膜

基金项目: 国家自然科学基金 (82060669): 绿原酸激活细胞自噬抵抗肺炎克雷伯菌感染的分子机制研究; 云南省科技厅-基础研究专项-面上项目 (202101AT070256): 绿原酸通过 PI3K/Akt-mTOR 调控肺组织天然免疫应答抵抗肺炎克雷伯菌感染的分子机制; 云南省教育厅科学研究基金项目 (2023Y0641): 新型恶唑烷酮类耐药基因 *oprA* 在粪肠球菌中的水平传播机制; 昆明医科大学第二附属医院内科技计划资助项目 (2021yk002): 应用 MALDI-TOF MS 建立一种快速药敏试验测定 MIC; 基于 LREfs 耐药性检测; 昆明医科大学 2023 研究生创新基金 (2023S315): 利奈唑胺耐药基因 *oprA* 在临床来源的粪肠球菌间的传播机制研究。

作者简介: 杨佩霓 (1999-), 女, 硕士, 在读研究生, 研究方向: 临床检验诊断学研究, E-mail: 1665498041@qq.com。

通讯作者: 杨旭 (1972-), 女, 主任技师, 硕士生导师, 主要从事细菌耐药机制研究, E-mail: yx8250696@163.com。

细菌生物膜或细菌生物被膜 (bacterial biofilms, BF) 是指附着在生物和非微生物表面, 并在其自产的大量多糖、胞外 DNA(extracellular DNA, eDNA)、脂质、蛋白质等所组成的胞外聚合物基质 (extracellular polymeric substances, EPS) 的包裹下所形成的复杂微生物群落^[5], 该群落表现为一种可包含相同或不同细菌物种的三维结构。任何细菌都可以形成生物膜, 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌是常见的形成生物膜的细菌。细菌生物膜的形成是一个动态的循环过程, 涉及各种物理、化学和生物过程, 主要包含细菌附着、形成和成熟、扩散三个阶段^[6-7]。在细菌生物膜中, EPS 基质占到了干重 90% 以上, 而微生物细胞不到 10%。EPS 由不同的物质组成, 包括水、胞外多糖、eDNA, 蛋白质、脂类、外膜囊泡 (OMVs) 和 Ca^{2+} 等^[8]。细菌生物膜中除了细菌细胞和 EPS 外, 还存在能调控生物膜生理功能的信使分子。群体感应系统 (quorum sensing, QS) 是一种细胞间的通讯机制, 该系统允许细菌根据其自身产生的信号分子 (又被称为自诱导物) 的积累来检测群体密度变化, 进一步调节相关基因表达、促进生物膜的形成与分散^[9]。细菌生物膜可通过多种机制协助细菌抵御外界不利的环境条件, 以增强细菌耐药性。这些机制包括厚层 EPS 基质能极大限制抗生素的扩散; 生物膜内抗生素耐药基因可通过转化、转导和结合进行水平转移^[10]; 生物膜内细菌增强外排泵表达将包括抗生素药物在内的胞内毒素泵出细胞等^[11], 深入理解生物膜内细菌耐药机制必将有助于探寻有效的治疗策略来处理生物膜相关感染。

2 噬菌体的基本结构及特点

噬菌体 (bacteriophage, phage) 是一类能感染细菌并进行自我复制的病毒, 于 20 世纪初分别由 Frederick Twort 和 Félix D'Hérelle 独立发现。噬菌体在自然界中无处不在, 被认为是世界上最丰富的物种之一, 其数量约为 10^{31} , 可能超过所有物种数量之和^[12]。噬菌体体积微小, 由蛋白质和核酸共同组成, 蛋白质被认为是核酸的外壳, 决定了噬菌体的结构形态, 双链或单链的 DNA 或 RNA 是噬菌体的遗传物质。目前已发现数千种噬菌体, 可形成尾状、多面体、丝状和多形性四种基本结构, 其中以双链 DNA 具尾状形态的噬菌体最为常见^[13]。根据噬菌体生命周期的分类, 可分为裂解性 (毒性噬菌体)、溶原性 (温带噬菌体)、慢性感染和假溶原性四种类型。其中裂解性噬菌体通过附着、注入、复制、组装、裂解、释放一系列过程特异性的感染细菌, 在短时间内复制其基因组并实现自我增殖, 最终导致宿主菌裂解死亡, 被认为是适用于治疗细

菌感染的类型。与抗生素、消毒剂等传统抗菌剂相比, 使用噬菌体治疗细菌相关感染具有许多优点, 如特异性高、安全性好、具有严格的杀菌活性、单次或较低剂量就可以出现治疗效果且诱导耐药性的可能性较低等^[14-15]。

3 噬菌体抗细菌生物膜机制

3.1 以水通道方式扩散 细菌生物膜是由空隙 (也称为水通道) 形成的高度水合的结构, 不仅有利于营养物质在细菌生物膜内进行扩散, 也使得噬菌体在重力作用下通过这些水通道渗透到细菌生物膜的内部^[16]。与传统抗生素作用于细菌生物膜相比, 噬菌体在渗透过程中不会出现浓度的消耗, 反而能通过活跃的复制能力增加噬菌体的数量, 使得细菌生物膜内部的微生物解体, 从而干扰生物膜的整体三维结构。

3.2 酶降解 噬菌体的基因组能编码合成各种特定的酶, 如裂解酶 (endolysin 或 lysin)、解聚酶 (depolymerase) 和病毒粒子相关肽聚糖水解酶 (virion-associated peptidoglycan hydrolases, VAPGHs) 等, 这些酶能降解细菌肽聚糖、荚膜多糖等物质以协助噬菌体迅速破坏细菌生物膜的完整性, 是噬菌体抗细菌生物膜的重要机制之一。裂解酶是噬菌体感染周期结束时产生的一种水解酶, 它可以特异性地降解细菌细胞壁中的肽聚糖。该酶通常编码在噬菌体的内部或尾部区域, 不仅能从细菌内部裂解其细胞壁随后释放, 也可以在外部发挥协助细菌细胞穿透亲本噬菌体的作用^[17]。而解聚酶通常表现为噬菌体的尾部纤维, 以一种尾刺蛋白 (tail spike protein, TSP) 或游离酶的形式促进细菌生物膜中细菌细胞的解聚和噬菌体的吸附, 能够降解细菌表面荚膜多糖、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、O 型多糖链或生物膜外多糖甚至破坏细胞壁上的多肽或脂质^[18]。根据作用机制的不同, 解聚酶可分为水解酶和裂解酶。水解酶如唾液酸酶、木糖苷酶、左旋酶、葡聚糖酶和肽酶等可催化糖苷键的水解, 属于 O-糖基水解酶; 裂解酶以透明质酸、海藻酸和果胶/果胶酸裂解酶为主, 其解聚过程不需要水的利用, 是基于 β -消除形成新的双键。

3.3 持久性细胞的处理 持久性细胞 (persister cell) 是指在细菌生物膜深处产生的代谢不活跃的细菌细胞, 表现为极低的细胞生长速度和细胞分裂率。抗生素主要作用于代谢活跃的细菌细胞, 当运用传统抗生素治疗细菌生物膜时, 这些持久性细胞能进入到休眠状态, 而对抗生素作用几乎不敏感。一旦治疗停止时, 持久性细胞能够被重新激活, 作为所形成新的细菌生物膜的宿主菌^[19], 继续导致细菌感染使得慢性感染复发。与抗生素不同, 裂解性

噬菌体可以有效感染并杀死处于休眠状态的持久性细胞。

3.4 搭便车行为 噬菌体能够吸附运动细菌的鞭毛以增强其运动性。基于该特征,噬菌体(搭便车者)能搭上运动的非宿主细菌(载体),从而促进噬菌体对生物膜中宿主菌的感染。YU等^[20]研究表明裂解型噬菌体 PHH01 能够吸附蜡样芽孢杆菌鞭毛即搭在蜡样芽孢杆菌载体上,搭上蜡样芽孢杆菌便车的 PHH01 的迁移能力不仅是单独 PHH01 的 5.15 倍,而且对生物膜宿主菌大肠埃希菌的感染效率比单独 PHH01 高出 4.36 倍。该研究证实了在噬菌体中的搭便车行为可以促进噬菌体感染生物膜细菌。

4 噬菌体与细菌生物膜的相互作用

噬菌体与生物膜内的细菌不是简单的捕食与被捕食的关系,而是存在复杂的相互作用。一方面噬菌体通过编码合成特定的降解酶等机制发挥有效的抗生物膜作用,另一方面,噬菌体也可以在某些情况下促进细菌生物膜的形成,例如低浓度噬菌体、特定噬菌体及原噬菌体等。①低浓度噬菌体可能会刺激生物膜的形成。研究者使用低浓度($10^2 \sim 10^4$ 噬菌体/ml)的多价裂解型噬菌体处理大肠埃希菌 K-12 的生物膜 6h,结果显示,与未处理组相比,大肠埃希菌 K-12 的生物膜内群体感应基因、多糖生产基因和卷曲杆菌合成基因表达上升,使得生物膜基质的多糖和 eDNA 含量增加,促进了生物膜的形成^[21]。②特定噬菌体有助于细菌生物膜的形成。Pf 噬菌体作为能感染铜绿假单胞菌的温和的、无包膜的丝状病毒,其却有助于铜绿假单胞菌生物膜的形成。研究发现,不同实验室环境下, Pf 噬菌体基因的上调是铜绿假单胞菌生物膜形成的一个共同特征,此外,不同条件下生长的铜绿假单胞菌生物膜都与大量重叠感染的 Pf 噬菌体的产生有关^[22]。③原噬菌体能释放细菌生物膜组装所需的基质成分。研究发现一种线性质粒样原噬菌体 xhp1 可通过自发诱导和释放胞外 DNA (eDNA),提供溶齿放线菌 (*Actinomyces odontolyticus*) XH001 生物膜组装所需的基质成分,有助于 XH001 生物膜的形成。总之,噬菌体与细菌生物膜相互作用较为复杂,我们还需继续深入理解、研究,以制定未来抗细菌生物膜治疗的高效方案。

5 基于噬菌体及其衍生物的抗细菌生物膜应用策略

5.1 噬菌体疗法 噬菌体疗法通常需要制备单一噬菌体制剂或噬菌体鸡尾酒。与单一类型的噬菌体制剂相比,噬菌体鸡尾酒具有扩大宿主范围和减少噬菌体不敏感突变体 (bacteriophage-insensitive mutants, BIMs) 出现的优势^[23],在控制和根除细菌生物膜方面更广泛、更有效。例如,研究发现,含

三种噬菌体的鸡尾酒疗法与单一噬菌体相比,在不影响彼此的活性作用下,能抑制生物膜的形成并破坏 2 ~ 3 株奇异变形杆菌的生物膜^[24]。FORTI 等^[25]人设计了一种混合六种噬菌体的鸡尾酒对急性呼吸道感染的小鼠模型进行清除铜绿假单胞菌生物膜的试验,结果显示这种噬菌体鸡尾酒能够清除铜绿假单胞菌多重耐药菌株并在 48h 内几乎完全清除所形成生物膜。另一项评估噬菌体鸡尾酒抗生物膜活性对控制由金黄色葡萄球菌引起的骨科植入物相关感染潜力的研究中,通过将噬菌体混合物与生物膜涂层的三维打印多孔钛作用,这种多孔钛常用于骨科植入物,结果显示噬菌体鸡尾酒作用 8h 后,生物膜的生物量、厚度和面积均出现减少^[26]。需要指出的是,噬菌体疗法虽然具有治疗优势,但在临床使用中仍面临一些风险和挑战,如单一类型噬菌体宿主谱相对狭窄、内毒素释放引发炎症反应、免疫系统会产生噬菌体中和抗体削弱噬菌体的作用、在剂量和持续时间上有局限性等等^[27]。

5.2 噬菌体与抗生素联合治疗 噬菌体和抗生素联合使用被认为是对抗细菌生物膜感染的有效策略之一。用亚致死浓度的抗生素可以在一定条件下刺激宿主细菌细胞产生一些毒性噬菌体的现象被称为噬菌体-抗生素协同作用 (phage-antibiotic synergy, PAS)^[28]。噬菌体引起细菌细胞裂解释放的营养物质可以重新激活生物膜内生长受阻细胞的代谢活动,使其对抗生素敏感性增加。此外,细菌裂解也导致了 EPS 基质的破坏,有助于抗生素向基质深层的扩散^[29]。体外研究已广泛证明,抗生素与噬菌体的某些组合能够有效控制细菌生物膜。如一项研究中评估了金黄色葡萄球菌噬菌体 Sb-1 与 5 种抗生素联合对 10 种耐利福平金黄色葡萄球菌临床菌株的生物膜活性。结果显示, Sb-1 与达托霉素、氟氯西林、头孢唑啉或磷霉素的组合能够在体外根除耐利福平的金黄色葡萄球菌生物膜^[29]。当噬菌体与抗生素联合使用时,两者的剂量和给药时间等对治疗效果有较大影响。因此,未来的研究应优化组合条件,在确保安全性的同时充分发挥组合治疗的效果。

5.3 噬菌体相关酶 噬菌体疗法主要通过噬菌体的裂解酶和解聚酶发挥抗生物膜作用。这些酶能降解细菌肽聚糖、荚膜多糖等物质主动穿透和破坏生物膜,其功效已在一些研究中得到证实。FURSOV 等^[30]人测试了大肠埃希菌噬菌体裂解酶 LysECD7 对肺炎克雷伯菌生物膜的功​​效,结果表明向动物腹腔注射 50 μ g 的 LysECD7 可以破坏形成的生物膜中的大部分细菌,并且 LysECD7 能够在体外降解预先形成的生物膜。此外,体外使用浓度 $\geq 12.5 \mu$ g/ml 的葡萄球菌裂解酶 P128 时,对慢性鼻窦炎 (chronic

rhinosinusitis, CRS) 患者分离的甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) 生物膜的抑制率可高达 95.5%^[31]。裂解酶虽然是有潜力的抗菌药物, 但正如 MURRAY 等^[32] 人所述其也存在一些治疗挑战例如需探索合适的给药方法、监管机构的批准等。与解聚酶相关的重要实例如一种新型噬菌体源性解聚酶 Dpo10 对大肠埃希菌 O157 的脂多糖表现出特异性结合和裂解活性, 可有效用于治疗大肠埃希菌 O157:H7 菌株的生物膜^[33]。最近的研究已证实噬菌体来源的解聚酶在很大程度上可以有效地破坏生物膜, 除了单独使用外, 还可以与裂解酶、抗生素、化学药品等联合, 加强治疗生物膜效果。

5.4 基因工程噬菌体 噬菌体可以通过基因工程技术以扩大其宿主范围、在生物膜基质中的存活率、增加生物膜的降解, 从而获得更广泛的应用。目前, 不同类型的基因工程技术如同源重组 (homologous recombination, HR)、电穿孔 DNA 噬菌体重组 (bacteriophage recombineering of electroporated DNA, BRED)、基于 CRISPR-Cas 的噬菌体工程、体内重组等已开发应用^[34]。在一项研究中, 研究人员将具有广谱抗生物膜效应的抗菌肽 1080 的编码序列插入到大肠埃希菌 T7Select 噬菌体基因组, 与未修饰的噬菌体相比, 经修饰后的噬菌体在根除大肠埃希菌生物膜方面更有效^[35]。LANDLINGER 等^[36] 人研究发现, 通过重组噬菌体裂解酶的酶活性结构域 (EADs) 和细胞壁结合域 (CBD) 生成了一种工程 lysin PM-477, 该裂解酶可消除细菌性阴道病中加德纳菌生物膜, 而不会破坏有益的阴道微生物群, 使 lysin PM-477 成为治疗细菌性阴道病的有潜力的抗生素替代品。基因工程噬菌体在治疗细菌生物膜方面的巨大潜力吸引着研究者的极大兴趣, 但在今后的研究中仍需要不断的临床试验来确保其有效性和安全性。

5.5 噬菌体抗生物膜的其他措施 除了上述的治疗方案外, 一些基于噬菌体的其他策略也被报道用于预防和控制细菌生物膜。STACHLER 等^[37] 人评估了联合噬菌体和化学消毒剂对机会性病原体铜绿假单胞菌的协同作用的潜力, 结果表明噬菌体可以与化学消毒剂有效结合, 在改善湿生物膜和去除表面细菌的同时, 也能防止干燥生物膜的再生。此外, 噬菌体也可与机械清创术、纳米技术有效结合, 以增强根除细菌生物膜的效果。

6 小结

近年来, 细菌抗微生物药物耐药性不断上升, 其中细菌生物膜的形成是细菌抵御抗生素等抗菌剂

并产生较高耐药性的原因之一, 给医疗卫生领域带来极大挑战。以医院检验科为例, 细菌生物膜的形成导致细菌耐药检出率显著升高且极易出现多重耐药现象继而造成各种细菌慢性感染。当使用传统抗生素和消毒剂无法根除生物膜时, 噬菌体作为一种新的替代方法可通过多种机制有效抑制或消除细菌生物膜。检验科可通过菌斑法即利用双层琼脂法测定细菌生长抑制区或斑块以评估噬菌体疗效; 通过噬菌体悬浮液的连续稀释度再以斑点形成单位计数来建立噬菌体滴度; 利用 96 孔板进行液体培养物的生长动力学监测, 从而实时评估噬菌体与细菌的相互作用等等。

本文基于当前的研究总结了噬菌体抗生物膜的多种机制并讨论了基于噬菌体及其衍生物的抗生物膜应用策略, 包括噬菌体鸡尾酒、噬菌体相关酶、噬菌体与抗生素联合使用、基因工程噬菌体等。虽然噬菌体及其衍生物在治疗细菌生物膜相关感染方面有很大的潜力, 但仍存在一些有待解决的局限性。首先是安全性。截至目前, 噬菌体抗生物膜的研究主要是体外研究, 体内研究和临床试验有限, 需要进行更多的基础和临床研究确保其应用过程中的安全性。其次, 病毒通常被认为对人类健康有害, 需要更多关于噬菌体的知识, 以提高社会公众对以噬菌体为基础的治疗方法的接受度。此外, 要注意细菌生物膜是动态结构, 其组成和结构随环境条件的变化而变化, 无论使用基于噬菌体的何种应用策略, 其治疗方案也各不相同, 我们需要深入研究噬菌体和细菌生物膜之间的相互作用, 建立标准化的方法来评估噬菌体抗细菌生物膜的功效。

参考文献:

- [1] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [2] UDAONDO Z, MATILLA M A. Mining for novel antibiotics in the age of antimicrobial resistance[J]. *Microbial Biotechnology*, 2020, 13(6): 1702-1704.
- [3] PIRES D P, MELO L D R, AZEREDO J. Understanding the complex Phage-host interactions in biofilm communities[J]. *Annu Rev Virol*, 2021, 8(1): 73-94.
- [4] VISHWAKARMA A, DANG F, FERRELL A, et al. Peptidomimetic polyurethanes inhibit bacterial biofilm formation and disrupt surface established biofilms [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(25): 9440-9449.
- [5] TIAN Fengjuan, LI Jing, NAZIR A, et al. Bacteriophage - A promising alternative measure for bacterial biofilm control [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 205-217.
- [6] LIU Siyu, LU Hongyun, ZHANG Shengliang, et al. Phages against pathogenic bacterial biofilms and biofilm-based infections: a review[J]. *Pharmaceutics*,

- 2022, 14(2): 427.
- [7] MUHAMMAD M H, IDRIS A L, FAN Xiao, et al. Beyond risk: bacterial biofilms and their regulating approaches [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 928.
- [8] URUÉN C, CHOPO-ESCUIN G, TOMMASSEN J, et al. Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 10(1): 3.
- [9] MOHAMAD F, ALZHRANI R R, ALSAADI A, et al. An explorative review on advanced approaches to overcome bacterial resistance by curbing bacterial biofilm formation [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2023, 16: 19-49.
- [10] SINGH A, AMOD A, PANDEY P, et al. Bacterial biofilm infections, their resistance to antibiotics therapy and current treatment strategies [J]. *Biomedical Materials*, 2022, 17(2).doi: 10.1088/1748-605X/ac50f6..
- [11] SUH G A, PATEL R. Clinical phage microbiology: a narrative summary [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(6):710-713..
- [12] BATINOVIC S, WASSEF F, KNOWLER S A, et al. Bacteriophages in natural and artificial environments[J]. *Pathogens*, 2019, 8(3): 100.
- [13] DION M B, OECHSLIN F, MOINEAU S. Phage diversity, genomics and phylogeny[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(3): 125-138.
- [14] ŚLIWKA P, OCHOCKA M, SKARADZIŃSKA A. Applications of bacteriophages against intracellular bacteria[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2022, 48(2): 222-239.
- [15] FIGUEIREDO C M, MALVEZZI KARWOWSKI M S, DA SILVA RAMOS R C P, et al. Bacteriophages as tools for biofilm biocontrol in different fields[J]. *Biofouling*, 2021, 37(6): 689-709.
- [16] 万启喏, 包红朵, 张辉, 等. 噬菌体与细菌生物膜相互作用的研究进展 [J/OL]. *中国动物传染病学报*, 2022: 1-13. <https://doi.org/10.19958/j.cnki.cn31-2031/s.20221206.001>.
- WAN Qiyang, BAO Hongduo, ZHANG Hui, et al. Research progress in the interactions between bacteriophages and bacterial biofilms [J/OL]. *Chinese Journal of Animal Infectious Diseases*, 2022: 1-13. <https://doi.org/10.19958/j.cnki.cn31-2031/s.20221206.001>.
- [17] CHANG Cheng, YU Xinbo, GUO Wennan, et al. Bacteriophage-mediated control of biofilm: a promising new dawn for the future [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 825828.
- [18] TOPKA-BIELECKA G, DYDECKA A, NECEL A, et al. Bacteriophage-derived depolymerases against bacterial biofilm[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(2): 175.
- [19] ARCIOLA C R, CAMPOCCIA D, MONTANARO L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(7): 397-409.
- [20] YU Zhuodong, SCHWARZ C, ZHU Liang, et al. Hitchhiking behavior in bacteriophages facilitates phage infection and enhances carrier bacteria colonization[J]. *Environmental Science & Technology*, 2021, 55(4): 2462-2472.
- [21] ZHANG Bo, YU Pingfeng, WANG Zijian, et al. Hormetic promotion of biofilm growth by polyvalent bacteriophages at low concentrations[J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(19): 12358-12365.
- [22] SECOR PR, BURGNER E B, KINNERSLEY M, et al. Pf bacteriophage and their impact on pseudomonas virulence, mammalian immunity, and chronic infections [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 244.
- [23] SINGH A, PADMESH S, DWIVEDI M, et al. How good are bacteriophages as an alternative therapy to mitigate biofilms of nosocomial infections [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15: 503-532.
- [24] MASZEWSKA A, ZYGMUNT M, GRZEJDZIAK I, et al. Use of polyvalent bacteriophages to combat biofilm of *Proteus mirabilis* causing catheter-associated urinary tract infections[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2018, 125(5): 1253-1265.
- [25] FORTI F, ROACH D R, CAFORA M, et al. Design of a broad-range bacteriophage cocktail that reduces pseudomonas aeruginosa biofilms and treats acute infections in two animal models[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62(6): e02573-17.
- [26] MORRIS J, KELLY N, ELLIOTT L, et al. Evaluation of bacteriophage anti-biofilm activity for potential control of orthopedic implant-related infections caused by staphylococcus aureus[J]. *Surgical Infections*, 2019, 20(1): 16-24.
- [27] LIANG Shuang, QI Yanling, YU Huabo, et al. Bacteriophage therapy as an application for bacterial infection in China[J]. *Antibiotics(Basel)*, 2023, 12(2): 417.
- [28] FERRIOL-GONZÁLEZ C, DOMINGO-CALAP P. Phages for biofilm removal[J]. *Antibiotics(Basel)*, 2020, 9(5): 268.
- [29] TAGLIAFERRI T L, JANSEN M, HORZ H P. Fighting pathogenic bacteria on two fronts: phages and antibiotics as combined strategy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 22.
- [30] FURSOV M V, ABDRAKHMANOVA R O, ANTONOVA N P, et al. Antibiofilm activity of a Broad-range recombinant endolysin LysECD7: in vitro and in vivo study[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 545.
- [31] ŁUSIAK-SZELACHOWSKA M, WEBER-DĄBROWSKA B, ŻACZEK M, et al. Anti-biofilm activity of bacteriophages and lysins in chronic rhinosinusitis[J]. *Acta Virologica*, 2021, 65(2): 127-140.
- [32] MURRAY E, DRAPER L A, ROSS R P, et al. The advantages and challenges of using endolysins in a clinical setting[J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 680.
- [33] PARK D W, PARK J H. Characterization of a novel phage depolymerase specific to *Escherichia coli* O157:H7 and biofilm control on abiotic surfaces[J]. *Journal of Microbiology*, 2021, 59(11): 1002-1009.
- [34] HUSSAIN W, YANG Xiaohan, ULLAH M, et al. Genetic engineering of bacteriophages: Key concepts, strategies, and applications[J]. *Biotechnology Advances*, 2023, 64: 108116.
- [35] LEMON D J, KAY M K, TITUS J K, et al. Construction of a genetically modified T7Select phage

- system to express the antimicrobial peptide 1018[J]. Journal of Microbiology, 2019, 57(6): 532-538.
- [36] LANDLINGER C, TISAKOVA L, OBERBAUER V, et al. Engineered phage endolysin eliminates *Gardnerella* biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis *Ex vivo*[J]. Pathogens, 2021, 10(1): 54.
- [37] STACHLER E, KULL A, JULIAN T R. Bacteriophage treatment before chemical disinfection can enhance removal of plastic-surface-associated *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Applied and Environment Microbiology, 2021, 87(20): e0098021.
- 收稿日期: 2023-07-20
修回日期: 2023-08-17
-
- (上接第161页)
- [5] SZMUILOWICZ E D, JOSEFSON J L, METZGER B E. Gestational diabetes mellitus[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2019, 48(3): 479-493.
- [6] POBLETE J A, OLMOS P. Obesity and gestational diabetes in pregnant care and clinical practice[J]. Current Vascular Pharmacology, 2021, 19(2): 154-164.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12. Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association; Professional Committee of Gestational Diabetes Mellitus, Chinese Maternal and Child Health Association. Guideline of diagnosis and treatment of hyperglycemia in pregnancy(2022)[Part one][J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 57(1): 3-12.
- [8] SWEETING A, WONG J, MURPHY H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. Endocrine Reviews, 2022, 43(5): 763-793.
- [9] ZITO G, DELLA CORTE L, GIAMPAOLINO P, et al. Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner[J]. Journal of Neonatal Perinatal Medicine, 2020, 13(4): 529-541.
- [10] SUN Yiyang, JUAN Juan, XU Qianqian, et al. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes, 2020, 12(6): 438-446.
- [11] BOUTARI C, PAPPAS P D, MINTZIORI G, et al. The effect of underweight on female and male reproduction[J]. Metabolism, 2020, 107: 154229.
- [12] LI Fang, HU Ying, ZENG Jing, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 59(5): 718-722.
- [13] WANG Yi, WU Ping, HUANG Yichao, et al. BMI and lipidomic biomarkers with risk of gestational diabetes in pregnant women[J]. Obesity (Silver Spring, Md.), 2022, 30(10): 2044-2054.
- [14] 许航, 贺丹. 育龄妇女年龄、孕前BMI和孕早期空腹血糖水平分布在妊娠期糖尿病预测中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 169-173. XU Hang, HE Dan, LUO Qing. Value of age, pre-pregnancy body mass index and fasting blood glucose in early pregnancy in predicting gestational diabetes mellitus among fertile women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 169-173.
- [15] 韩文莉. 孕早期空腹血糖对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(3): 200-203. HAN Wenli. Predictive value of fasting blood glucose in the first trimester of pregnancy for gestational diabetes[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2020, 36(3): 200-203.
- [16] 樊娜娜, 韩清, 鲁静, 等. 血清1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱水平检测对妊娠期糖尿病的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 114-118. FAN Nana, HAN Qing, LU Jing, et al. Diagnostic value of serum 1-stearoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine level in gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 114-118.
- [17] JIN Hongmei. Increased levels of glycosylated hemoglobin, microalbuminuria and serum cystatin C predict adverse outcomes in high-risk pregnancies with gestational diabetes mellitus[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(2): 1281-1287.
- [18] 朱倩, 宋艳, 陈君. 基于糖化血红蛋白、糖化白蛋白和空腹血糖的妊娠期糖尿病预测模型的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(9): 29-34. ZHU Qian, SONG Yan, CHEN Jun. Predictive model of gestational diabetes mellitus based on glycated hemoglobin, glycated albumin and fasting blood glucose[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2022, 26(9): 29-34.
- [19] RAYIS D A, AHMED A B A, SHARIF M E, et al. Reliability of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(10): e23435.
- [20] ALLEHDAN S S, BASHA A S, ASALI F F, et al. Dietary and exercise interventions and glycemic control and maternal and newborn outcomes in women diagnosed with gestational diabetes: Systematic review[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2019, 13(4): 2775-2784.
- [21] ZHU Haiyan, HE Dian, LIANG Ning, et al. High serum triglyceride levels in the early first trimester of pregnancy are associated with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2020, 11(6): 1635-1642.
- [22] ZHANG Kexin, ZHENG Wei, YUAN Xianxian, et al. Association between serum lipid profile during the first and second trimester of pregnancy as well as their dynamic changes and gestational diabetes mellitus in twin pregnancies: a retrospective cohort study[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2023, 15(1): 125.
- [23] KATE R J, PEARCE N, MAZUMDAR D, et al. A continual prediction model for inpatient acute kidney injury [J]. Computers in Biology and Medicine, 2020, 116: 103580.
- 收稿日期: 2023-05-19
修回日期: 2023-08-20