

抗生素可替代品——噬菌体和益生菌会议

裴广倩, 韩传银, 史套兴, 童贻刚

军事医学科学院微生物流行病学研究所 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

Bacteriophages and probiotics—alternatives to antibiotics

Guangqian Pei, Chuanyin Han, Taoxing Shi, and Yigang Tong

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

裴广倩, 韩传银, 史套兴, 等. 抗生素可替代品——噬菌体和益生菌会议. 生物工程学报, 2013, 29(2): 247-250.
Pei GQ, Han CY, Shi TX, et al. Bacteriophages and probiotics—alternatives to antibiotics. Chin J Biotech, 2013, 29(2): 247-250.

1 会议简介

近年来,随着抗生素的滥用,细菌对抗生素的耐药性不断增强。据报道,目前有些国家肺炎链球菌耐药发生率达到 25%;美国 75%的细菌感染会对一种或多种抗生素产生耐药性;日本葡萄球菌分离株半数以上都具有多重耐药性^[1]。我国的情况更为严重,其中临床分离的大肠杆菌对喹诺酮类抗生素耐药率已超过 60%,居世界首位,因此寻找代替抗生素治疗细菌性疾病的策略成为解决该问题的有效途径之一。其中,噬菌体替代抗生素的研究已成为近几年的热点^[2],对噬

菌体生物学的深入研究推动了应用噬菌体进行细菌性疾病诊断和治疗的发展。

国际上进行噬菌体治疗研究比较有影响的机构大多集中在前苏联加盟共和国,其中位于格鲁吉亚首都第比利斯的 Eliava 研究所(全称为 Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology & Virology)在噬菌体治疗研究方面历史最为悠久,该研究所由 George Eliava 教授于 1923 年创建。George Eliava 教授是噬菌体治疗研究历史上的一位核心人物,他与 D'Herelle (噬菌体发现者)共同发现了噬菌体裂解酶^[3],与 Pozerski 共同发现了在中国古代治疗疟疾的药物中的有效成分

Received: October 29, 2012; Accepted: November 28, 2012

Corresponding author: Yigang Tong. Tel: +86-10-66948446; E-mail: tong.yigang@gmail.com

奎宁^[4]，他第一个提出噬菌体能够改变其宿主特性的假设^[5]，并且对噬菌体治疗的免疫反应、噬菌体对白细胞的吸附及噬菌体对胎盘的渗透性等进行了大量的研究。

为了纪念 George Eliava 教授 120 周年诞辰，“抗生素可替代品——噬菌体和益生菌”会议于 2012 年 7 月 1 日-7 月 4 日在格鲁吉亚共和国首都第比利斯举行，由美国能源部、国际科学技术中心 (International Science and Technology Center, 即 ISTC, 包含美、加、欧盟、苏、日、韩等国的联合科学机构)、乌克兰科学技术中心赞助，参加会议的代表共 137 人，分别来自格鲁吉亚、俄罗斯、美国、英国和中国等 31 个国家和地区，其中中国代表来自于中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病学研究所和沈阳协合集团有限公司。

2 学术交流

此次会议根据内容分为 3 个部分，第一部分为“噬菌体”，由格鲁吉亚 Eliava 研究所 Revaz Adamia 教授、美国常青州立学院 Elizabeth Kutter 教授、英国莱斯特大学医学院感染、免疫与炎症微生物学系 Martha Clokie 教授、爱尔兰科克理工大学生物科学系 Aidan Coffey 教授主持，共 17 个讲座，内容主要涉及两个方面：1) 噬菌体的基础研究，包括噬菌体的分离纯化、生物学特性分析、基因组报告、噬菌体相关功能蛋白的发掘等。2) 噬菌体的应用领域：作为新型防腐食品添加剂的相关研究、环境友好去污剂的相关研究、水产养殖业病原菌 (如地衣芽孢杆菌) 的预

防与治疗、临床耐药菌株 (如铜绿假单胞菌、难辨梭状芽孢杆菌、毒性红球菌属等) 噬菌体治疗的尝试等。其中，英国莱斯特大学医学院感染、免疫与炎症微生物学系 Martha Clokie 教授作了题为“难辨梭状芽孢杆菌噬菌体的多样性及感染动力学”的大会发言，讲述了他们分离的 20 个难辨梭状芽孢杆菌噬菌体，分析了这些噬菌体的形态学、感染参数和宿主范围，并且正在用动物模型确认它们作为治疗剂的有效程度。Ales Podgornik 教授作了题为“用硅土层析柱法纯化噬菌体”的报告，他们验证了 CIM 甲基丙烯酸酯单片对 T4、 λ 、M13 噬菌体纯化的有效性，比较了离子交换层析法对不同噬菌体的洗脱曲线，检验了现有样品和先前纯化的噬菌体的动态结合能力及回收率^[6]，另外，提出了在发酵过程中检测噬菌体滴度的新方法^[7]。

第二部分为“益生菌”，共 12 个讲座，内容主要包括 4 个方面：1) 利用种群间的竞争性抑制来阻断致病菌的增殖。2) 将益生菌作为一种疫苗的运载工具，发挥营养免疫的功效。3) 调节肠道微环境。4) 益生菌使用的安全问题。期间塔尔图大学医学院微生物系 Marika Mikelsaar 教授作了题为“一种新的抗菌剂和抗氧化益生菌的双重效益”的报告，找到了一株新的益生菌发酵乳杆菌菌株 ME-3，其具有很好的抑菌性与抗氧化双重属性。这种双重属性的功效与相关抗生素的联合使用能够得到更好的发挥，并已经通过治疗鼠伤寒沙门氏菌感染的小鼠得到证实。在临床试验中，益生菌还能增加患者血清的抗氧化活性与 LDL 颗粒成分^[8]。这种益生菌

已经通过采用特殊的技术被加入到相关乳制品中，并严格控制其含量，该产品预计将在 7 年内进入市场。

第三部分为“益生菌与健康”研讨会，会议内容包括目标性倡议支持项目 (Targeted initiative supported projects) 和新的 TI 建议书 (New TI Proposal)，前者主要涉及“在牛奶低聚糖中选择性生长的益生菌的分离及特征”、“益生菌在熟悉性地中海热病患者肠道微生物菌群组成中的影响”与“高加索地区地方性益生菌的研究”三个方向。后者提出了益生菌的主要研究热点：1) 防治蜜蜂疾病的益生菌的发展；2) 修正老年人年龄相关性记忆衰退益生菌制剂的发展；3) 微生物和营养免疫：选择和应用现代益生菌的新趋势；4) 益生菌的抗菌和免疫调节效应的应用前景；5) 双歧杆菌细菌素类物质的抗菌活性。

3 噬菌体治疗的应用领域及我国的发展方向

目前，随着分子生物学技术的日渐成熟，噬菌体的研究在国内外也越来越深入，这项技术也进入了很多领域，如在食品业微生物污染防控方面，可通过噬菌体分型及噬菌体快速检测方法检测食物中的病原菌，也可使用噬菌体抑制及杀灭食物中的大肠杆菌 O157:H7、李斯特菌、粪杆菌、弯曲杆菌及沙门氏菌等多种病原菌^[9]。在水产业，噬菌体也可以用于治疗鱼虾的细菌性感染；大量研究结果表明，噬菌体可以用于预防及治疗动物体内金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜

绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌、沙门氏菌、肺炎克雷伯菌等多种耐药菌感染。随着我们对噬菌体特性及噬菌体与宿主菌间相互作用机制的理解越来越深入^[10]，研发新型噬菌体制剂和整合噬菌体治疗技术来设计新抗菌策略将会有更广阔的应用前景。

近年来多重耐药菌引起的感染对人类健康造成了严重的威胁，抗生素已无法达到理想的治疗效果，因此噬菌体治疗的研究开始在全球范围内迅猛发展，国外某些研究机构已开始研制噬菌体制剂，有些噬菌体制剂已经应用于临床治疗并取得了比较理想的治疗效果，噬菌体制剂作为一种新的治疗手段已受到越来越广泛的关注。我国作为世界上滥用抗生素最为严重的国家之一，细菌耐药的形势十分严峻，我国政府和有关部门近期出台了一系列控制抗生素使用的政策措施，但是对于取代抗生素的研究的重视程度比较滞后，作为解决抗生素耐药最有前途的噬菌体治疗在国内的研究甚少，这些研究零散地分布在一些农业科研机构，仅有少数的医药研究机构如军事医学科学院微生物流行病学研究所、第三军医大学等在噬菌体治疗研究方面进行一些相关研究。希望在不久的将来，有关政府科研管理部门能够关注这一新型研究领域，鼓励科研机构和企业积极参与到这一创新型领域，加快噬菌体治疗的产业化进程，尽快缓解抗生素滥用和细菌广泛耐药问题，这将是一个造福亿万中国人民乃至全世界的伟大事业。

会议网站：http://www.istc.ru/istc/istc.nsf/va_WebPages/BacteriophagesTbilisiEng

REFERENCES

- [1] Merrill CR, Scholl D, Adhya SL. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Disc*, 2003, 2(6): 489–497.
- [2] Cairns BJ, Timms AR, Jansen VA, et al. Quantitative models of *in vitro* bacteriophage–host dynamics and their application to phage therapy. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(1): e1000253.
- [3] D'Herelle F, Eliava G. Sur le sérum antibacteriophage. *Compt Rend Soc Biol*, 1921, 84: 719.
- [4] Eliava G, Pozerski E. De l'action destructive des sels de quinine sur le bacteriophage de d'Herelle. *Compt Rend Soc Biol*, 1921, 85: 139.
- [5] Eliava G. Au sujet de l'adsorption du bactériophage par les leucocytes. *Compt Rend Soc Biol*, 1930, 105: 829–831.
- [6] Smrekar F, Ciringer M, Strancar A, et al. Characterisation of methacrylate monoliths for bacteriophage purification. *J Chromatog A*, 2011, 1218(17): 2438–2444.
- [7] Smrekar F, Ciringer M, Jančar J, et al. Optimization of lytic phage manufacturing in bioreactor using monolithic supports. *J Separ Sci*, 2011, 34(16/17): 2152–2158.
- [8] Songisepp E, Kals J, Kullisaar T, et al. Evaluation of the functional efficacy of an antioxidative probiotic in healthy volunteers. *Nutr J*, 2005, 4: 22.
- [9] Hagens S, Loessner MJ. Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 76(3): 513–519.
- [10] Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(5): 317–327.

(本文责编 郝丽芳)