

前瞻与评论

基于专利情报的噬菌体合成生物学发展态势

相强宇¹, 马丽丽², 高婉莹¹, 吴宗震¹, 左锟澜¹, 李骏³, 陈泽欣³, 刘欢^{*1,4}

1 中国科学技术大学, 安徽 合肥 230026

2 中国科学院武汉文献情报中心, 湖北 武汉 430071

3 国家知识产权局知识产权发展研究中心, 北京 102206

4 中国科学院武汉病毒研究所, 湖北 武汉 430071

相强宇, 马丽丽, 高婉莹, 吴宗震, 左锟澜, 李骏, 陈泽欣, 刘欢. 基于专利情报的噬菌体合成生物学发展态势[J]. 微生物学通报, 2025, 52(4): 1840-1860.

XIANG Qiangyu, MA Lili, GAO Wanying, WU Zongzhen, ZUO Kunlan, LI Jun, CHEN Zexin, LIU Huan. Development trends of phage synthetic biology based on patent intelligence[J]. Microbiology China, 2025, 52(4): 1840-1860.

摘要:【背景】合成生物学作为一门新兴的交叉学科, 在医学、农业和工业等多个领域展现出巨大的应用潜力。噬菌体作为合成生物学领域的研究重点, 具有潜在的应用价值。【目的】通过专利分析揭示噬菌体合成生物学的全球发展态势及技术进展, 明确其在未来应用中的潜力与挑战。【方法】采用多维度的专利分析方法, 包括专利申请趋势、技术构成、技术来源国、法律状态及中美对比分析, 以全面评估噬菌体合成生物学的全球专利分布和研发动态。【结果】研究发现相关技术进展主要集中在噬菌体基因组改造、噬菌体治疗及噬菌体展示等方面。然而, 专利数据揭示了当前研究在技术布局和应用方向上的不均衡, 尤其在生物安全和伦理方面仍有待完善。【结论】建议制定前瞻性的专利布局策略、加强全球专利布局和重点方向保护, 以及重视生物安全和应用伦理问题。

关键词: 噬菌体; 合成生物学; 专利分析; 技术进展; 态势分析

资助项目: 合成生物学国家重点研发计划(2024YFA0917200); 中国科学院高质量数据池和数据产品服务体系建设项目(2019WQZX012); 国家知识产权局合成生物学关键核心技术专利分析研究(FX202309)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of Synthetic Biology (2024YFA0917200), the Construction Project of a High-quality Data Pool and Data Product Service System of the Chinese Academy of Sciences (2019WQZX012), and the Patent Analysis of Key Core Technologies of Synthetic Biology, China National Intellectual Property Administration (FX202309).

*Corresponding author. E-mail: liuhuan520@ustc.edu.cn

Received: 2024-06-30; Accepted: 2024-08-08; Published online: 2024-09-10

Development trends of phage synthetic biology based on patent intelligence

XIANG Qiangyu¹, MA Lili², GAO Wanying¹, WU Zongzhen¹, ZUO Kunlan¹, LI Jun³, CHEN Zexin³, LIU Huan^{*1,4}

1 University of Science and Technology of China, Hefei 230026, Anhui, China

2 National Science Library (Wuhan), Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, Hubei, China

3 Intellectual Property Development and Research Center, China National Intellectual Property Administration, Beijing 102206, China

4 Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract: [Background] As a new interdisciplinary subject, synthetic biology has shown great application potential in many fields such as medicine, agriculture, and industry. Bacteriophages, recognized as a pivotal research focus in synthetic biology, exhibit considerable potential for diverse applications. [Objective] The study aims to reveal the global development trends and technological advancements in phage synthetic biology through patent analysis, and to clarify its potential and challenges in future applications. [Methods] The patent analysis was carried out in multiple dimensions including patent application trend, technology structure, technology source country, legal status, and comparison between China and the United States, to comprehensively evaluate the global patent distribution and development dynamics of phage synthetic biology. [Results] The study finds that relevant technological advancements are primarily concentrated in areas such as phage genome modification, phage therapy, and phage display. However, patent data reveal imbalances in the current research regarding technological distribution and application directions, with notable gaps in biosafety and ethical considerations. [Conclusion] According to the results, we put forward the following suggestions: developing a forward-looking patent layout, strengthening global layout and protection of patents in key domains, and highlighting biosafety and application ethics.

Keywords: phage; synthetic biology; patent analysis; technological progress; trend analysis

从广义上来看,合成生物学是通过将基因工程、系统生物学、计算机工程等多学科作为工具,根据特定需求进行设计,乃至重新合成生物体系。近年来,合成生物学领域的相关研究不断取得突破,并已在针对人类疾病的诊断、临床治疗、药物研发等诸多方面获得重要应用。利用合成生物学方法,可以精确诊断早期疾病、精准改造细胞或细菌、进行疾病机制研究和药物筛选、快速生产新型疫苗和生物医学材料。基于合成生物学的疾病诊疗方法将是

科研领域重要的发展方向之一,并将在未来彻底改变临床疾病的诊疗方式^[1-3]。

噬菌体是一类专门感染细菌的病毒,具有独特的结构和感染机制^[4]。噬菌体通常由一个蛋白质外壳包裹着的遗传物质组成。其基本结构包括一个头部(内部装有遗传物质)和一个尾部结构(用于附着和穿透细菌细胞壁)^[5]。噬菌体通过识别并附着在细菌受体上,将遗传物质注入细菌。在溶解周期中,噬菌体复制并释放新噬菌体,导致细菌裂解;在溶原周期中,噬

菌体遗传物质整合进细菌染色体,随细菌分裂复制,特定条件下进入溶解周期。噬菌体因繁殖快、基因组小,被广泛应用于生物学研究^[6]。

噬菌体在合成生物学中被广泛应用并具有重要的意义。首先,噬菌体可以作为基因工程工具,用于将外源基因引入细菌,实现高效且特异性的基因转移,这对于基因编辑和合成生物学研究具有重要价值^[7]。此外,噬菌体展示技术可以将外源多肽或蛋白质基因插入噬菌体外壳蛋白基因中,使噬菌体在其表面展示该多肽或蛋白质^[8],这项技术在药物筛选、抗体工程和蛋白质间的相互作用研究中具有广泛应用^[9]。噬菌体还被用作合成回路元件,利用噬菌体基因调控系统可以设计复杂的基因网络,实现对细菌行为的精确控制^[10]。在生物防治方面,噬菌体作为一种天然的抗菌剂,可以靶向杀灭特定的致病细菌,替代或协同抗生素抗菌,减少抗生素耐药性的传播^[11]。噬菌体还在代谢工程中发挥作用,通过改造噬菌体可以实现对细菌代谢途径的精确调控,提高工业微生物生产目标产物的效率^[12]。总的来说,噬菌体在合成生物学中的应用不仅为基础研究提供了强大的工具,还在生物医药、农业和工业生物技术等领域展现出巨大的潜力和应用前景。

1 检索策略

专利文献能够有效反映合成生物学领域的技术发展态势。通过对该领域专利分布情况的分析,可以识别出具有高附加值和高技术含量的专利技术。这种分析有助于揭示技术前沿和研究热点,为科学研究和产业化提供重要的指导和参考依据。

基于以上研究策略和方法,我们将噬菌体合成生物学的检索式制定为: (“合成生物学” OR “合成生物学技术” OR “合成生物系统” OR

“合成生命” OR “合成组织” OR “合成细胞” OR “DNA 人工合成” OR “DNA 折纸术” OR “合成基因网络”) OR (((“synthetic biolog*” OR “synthetic dna” OR “synthetic genom*” OR “synthetic nucleotide” OR “synthetic promoter” OR “synthetic gene* cluster”) NOT (“photosynthe*”)) OR ((“synthetic mammalian gene*” AND “mammalian cell”) NOT “photosynthe*”) OR (“synthetic gene*” NOT (“synthetic gener*” OR “photosynthe*”)) OR ((“artificial gene* network” OR (“artificial gene* circuit*” AND “biological system”)) NOT “gener*”) OR ((“artificial cell”) NOT (“cell* telephone” OR “cell* phone” OR “cell* culture” OR “logic cell*” OR “fuel cell*” OR “battery cell*” OR “load-cell*” OR “geo-synthetic cell*” OR “memory cell*” OR “cellular network” OR “ram cell*” OR “rom cell*” OR “maximum cell*” OR “electrochemical cell*” OR “solar cell*”)) OR ((“synthetic cell”) NOT (“cell* telephone” OR “cell* phone” OR “cell* culture” OR “logic cell*” OR “fuel cell*” OR “battery cell*” OR “load-cell*” OR “geo-synthetic cell*” OR “memory cell*” OR “cellular network” OR “ram cell*” OR “rom cell*” OR “maximum cell*” OR “electrochemical cell*” OR “solar cell*” OR “photosynthe*”)) OR ((“artificial nucleic acid*” OR “artificial nucleotide”)) OR (((“bio brick” OR “biobrick” OR “bio-brick”)))) AND ((“噬菌体” OR “温和噬菌体” OR “烈性噬菌体” OR “丝状噬菌体” OR “工程噬菌体” OR “噬菌体展示” OR “抗菌肽” OR “荚膜解聚酶基因” OR “噬菌体底盘” OR “人工噬菌体” OR “噬菌体基因元件” OR “噬菌体治疗” OR “噬菌体疗法” OR “噬菌体改造” OR “改造噬菌体” OR “噬菌体辅助持续进化” OR “噬菌体溶菌酶” OR “噬菌体基因编辑” OR “突变噬菌体的反筛系统与噬菌体编辑” OR “CRISPR/Cas” OR “合成噬菌体” OR “噬菌体检测” OR “噬菌体疫苗” OR “噬菌体纳米材料” OR “噬菌体 RNA 聚合酶” OR “噬菌体整合酶” OR “噬菌体药物传递”) AND (“phage” OR “mild phage” OR “potent phage”

OR “filamentous phage” OR “engineered phage”
OR “phage display” OR “antimicrobial peptide”
OR “capsule depolymerase gene” OR “phage chassis” OR “artificial phage” OR “phage genetic element” OR “Phage therapy” OR “phage therapy” OR “phage modification” OR “phage assisted continuous evolution” OR “phage lysozyme” OR “phage gene editing” OR “reverse screening system and phage editing of mutant phages” OR “CRISPR/Cas” OR “Synthetic phage” OR “phage detection” OR “phage vaccine” OR “phage nanomaterials” OR “phage RNA polymerase” OR “phage integrase” OR “phage drug delivery”))), 检索数据库为 incopat, 检索时间截止到 2024 年 4 月。

2 专利态势分析

2.1 专利申请趋势

通过分析专利申请趋势,能够有效预测技术发展方向、识别市场机会以及优化竞争策略,为研发和商业决策提供科学依据,这不仅有助于企业在技术创新和市场布局上抢占先机,还能在知识产权管理方面提高效率,增强企业的整体竞争力。申请数量的统计范围是目前已公开的专利。

图 1 展示的噬菌体合成生物学领域的相关专利申请量的发展趋势。从图 1 展示的专利申请年份分布图可知,根据申请趋势,噬菌体合成生物学领域的专利研发可分为 3 个阶段:

技术起步期(1998–2002 年):国际噬菌体合成生物学专利的申请起始于 20 世纪 90 年代末,但早期申请数量较少。

缓慢发展期(2003–2013 年):21 世纪作为生物学的元世纪,各类新兴技术的发展交叉,也促使噬菌体合成生物学相关领域在进入 21 世纪以后的有关专利申请增长速度加快。

快速增长期(2014–2023 年):近 10 年来,

随着新兴生物技术和计算机技术的快速发展,噬菌体合成生物学相关专利申请量有了大幅增加,整体呈逐年上升趋势。

2016 年,在印发的“十三五”国家科技创新规划的通知中,合成生物学被纳入战略性前瞻性重大科学问题,强调通过科学研究的创新和突破带动变革性技术的出现和发展,为未来我国产业变革和经济社会可持续发展提供科学储备,通知发布当年,噬菌体合成生物学相关技术专利申请量超 170 件,可能因受到授权比例、政策性控制等因素的影响,导致专利申请数量增长变缓后呈现上升并快速发展。

图 2 为相关专利的申请授权趋势,一般发明专利在申请后 3–18 个月公开,实用新型专利和外观设计专利在申请后 6 个月左右公开,因此 2023 年的相关专利情况仅做参考。

2.2 专利公开趋势

专利公开使得技术和创新成果能够被广泛地传播和了解,从而激发更多的研发活动和创新思维。通过专利公开,专利申请人可以与其他研究者以及企业进行交流和合作,促进技术的共享和合作创新,通过公开趋势可以从宏观层面把握分析对象在各时期的专利公开文献的数量变化。

图 3 展示的噬菌体合成生物学领域的相关专利公开量的发展趋势。从 2005 年到 2023 年,专利公开数量整体呈现上升趋势。这表明噬菌体合成生物学领域在这段时间内得到了快速发展,吸引了越来越多的研究和投资。特别是在 2017 年之后,专利公开数量的增长更为显著,这可能反映了该领域的技术突破和商业潜力。

尽管整体趋势是上升的,但我们也可以看到一些年份的专利数量有所下降,从 2005 年到 2013 年,相关专利的公开呈下降趋势,这种波动可能与经济环境、研究资金的投入、技术发

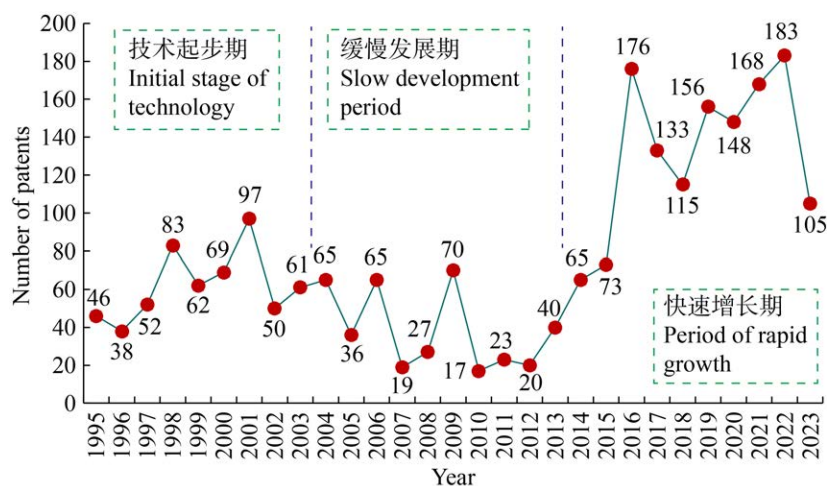


图1 噬菌体合成生物学领域相关专利的申请趋势

Figure 1 Trends in related patent applications in the field of phage synthetic biology.

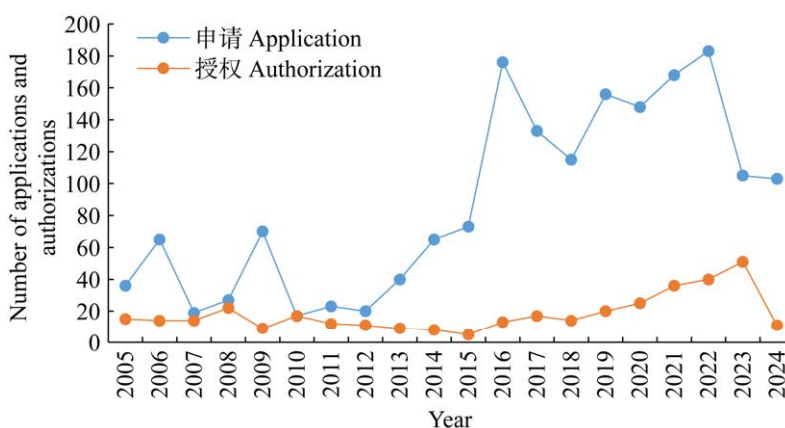


图2 噬菌体合成生物学领域相关专利的申请-授权趋势

Figure 2 Related patent applications-authorizations trends in the field of phage synthetic biology.

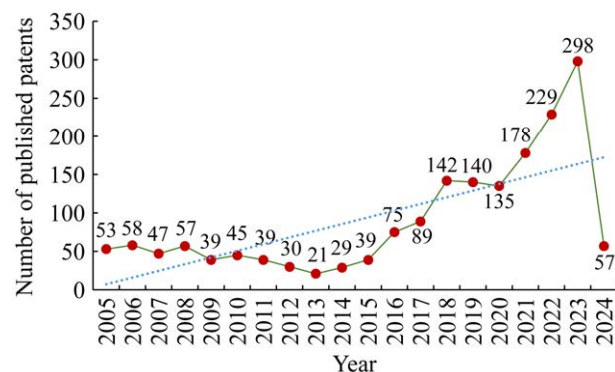


图3 噬菌体合成生物学领域相关专利的公开趋势

Figure 3 Trend of patent disclosure in the field of phage synthetic biology.

展的阶段性成果等因素有关,出于专利的申请到公开需要一定的审查周期,近一年内的专利公开情况仅做参考。

2.3 技术构成

从技术构成看,在噬菌体合成生物学领域的专利申请中,一级技术分支可划分为 CRISPR、噬菌体、支架蛋白、免疫刺激寡核苷酸及 DNA 等主题分支。

在以技术划分的专利申请中,进一步划分为基因组工程、真核细胞、噬菌体感染、胁迫耐受性与耐环境应力等 17 个二级技术分支。其中

二级技术分支基因组工程申请数量达 521 件，真核细胞申请数量达 431 件。具体技术构成分布图 4 所示。

通过分析噬菌体合成生物学专利技术构成，可以识别产业关键创新和研发热点，指导科研人员在进行相关技术研发时关注产业技术

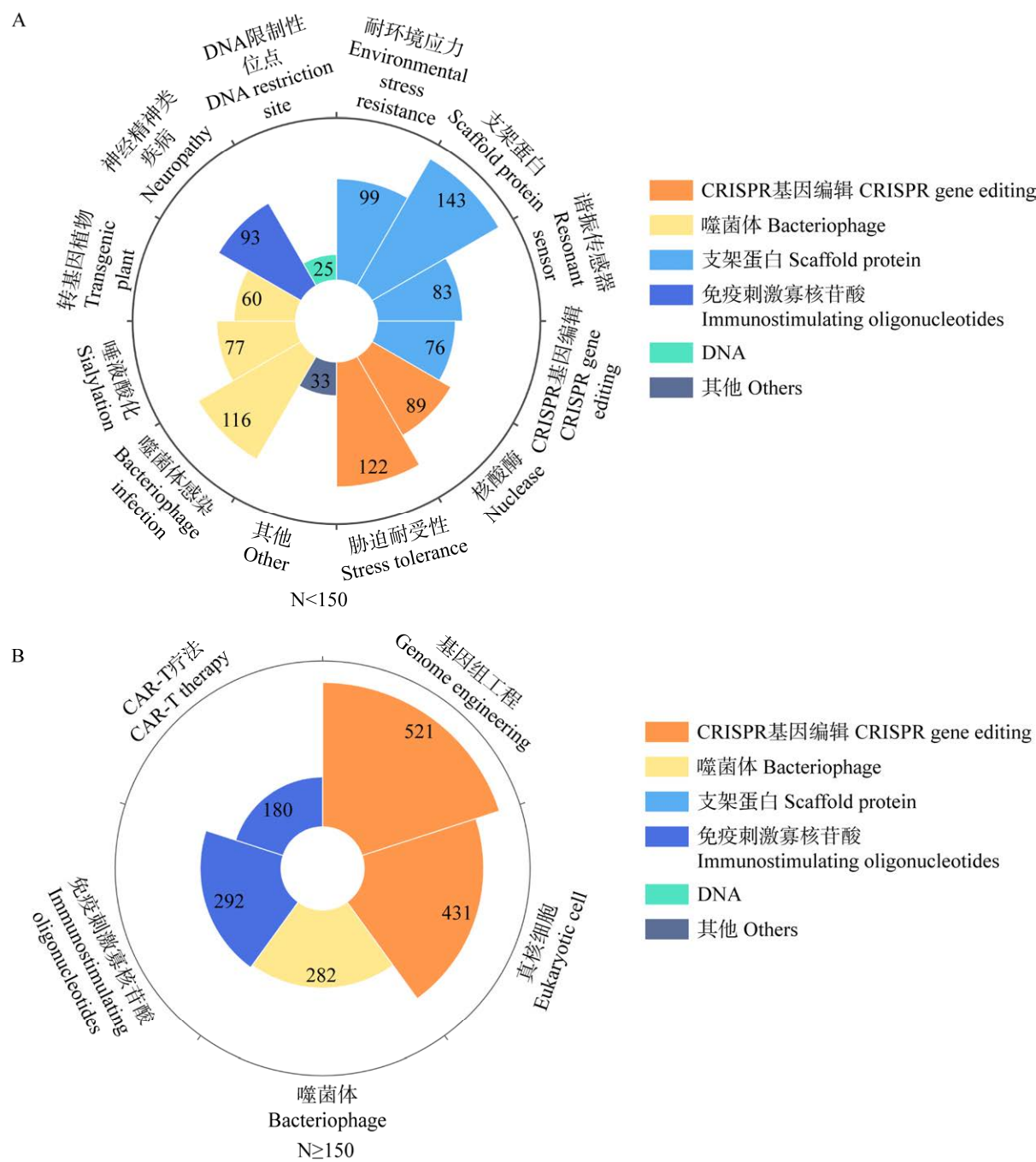


图 4 噬菌体合成生物学技术构成 A: 专利数量<150 件的技术分支; B: 专利数量≥150 件的技术分支。
Figure 4 Technical composition of phage synthetic biology. A: Technology branches with fewer than 150 patents; B: Technology branches with 150 or more patents.

布局。在相关专利中,有关支架蛋白的专利数量较为集中,这可能暗示技术研发的热点;在产业方面,专利数据帮助研究机构和企业明确市场需求,识别合作伙伴和竞争对手,并为知识产权布局、产业化推进和市场策略提供依据,从而推动技术的快速产业化和市场应用,提升竞争力。

2.4 技术来源国

如图5所示,噬菌体合成生物学领域相关技术专利的前10个主要申请国家或机构依次是世界知识产权组织(World Intellectual Property Organization, WIPO)、中国、美国、澳大利亚、欧洲专利局(European Patent Office, EPO)、加拿大、日本、韩国、俄罗斯及德国。这10个国家或机构中,世界知识产权组织、中国及美国的专利申请数量最多,分别有431、386和375件。

我国在噬菌体合成生物学领域的相关专利申请数量排名第二,申请专利386件,伴随着中国专利申请量整体快速上升的大趋势,噬菌体合成生物学领域的研究机构也提高了专利保护的意识,所以中国逐渐成为噬菌体合成生物

学领域最重要的市场,可见我国在噬菌体合成生物学领域的技术研发方面具有一定优势。

美国在噬菌体合成生物学领域的专利申请为375件,中国和美国是噬菌体合成生物学领域技术专利的两大主要申请国家,加拿大、日本及韩国也在噬菌体合成生物学领域有一定数量的专利申请,但数量相对较少,均在250件以下。

综上所述,噬菌体合成生物学领域的专利申请分布状况呈现出明显的“金字塔”结构特征,专利申请主要集中在少数科技强国,尤其是欧美发达国家。尽管个别发展中国家如中国表现出较强的创新实力,但发达国家依旧占据着主导地位。这种局面也指明了未来努力的方向:必须更加注重加强本土科研机构与企业的合作,积极落实人才引进政策和科研经费支持,尽快弥补科研实力上的差距,从而为推动我国噬菌体合成生物学领域的持续快速发展奠定坚实基础。

为了更加准确地描述噬菌体合成生物学领域全球专利的分布情况,从噬菌体合成生物学领域全球专利的主要技术来源国的专利申请目标市场流向图来看,如图6所示,中国的噬菌

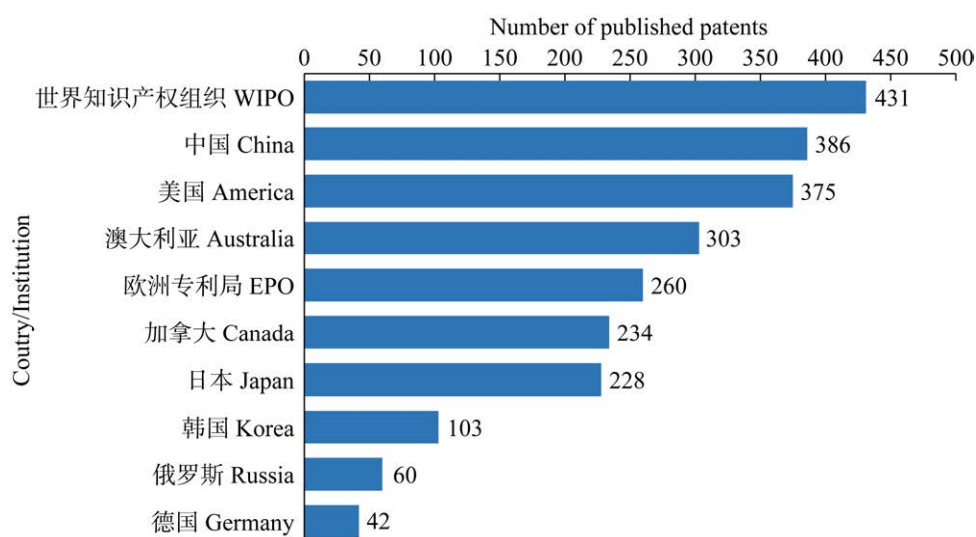


图5 噬菌体合成生物学领域的前10个专利申请国家或机构

Figure 5 Top 10 patent-filing countries or institutions in the field of phage synthetic biology.

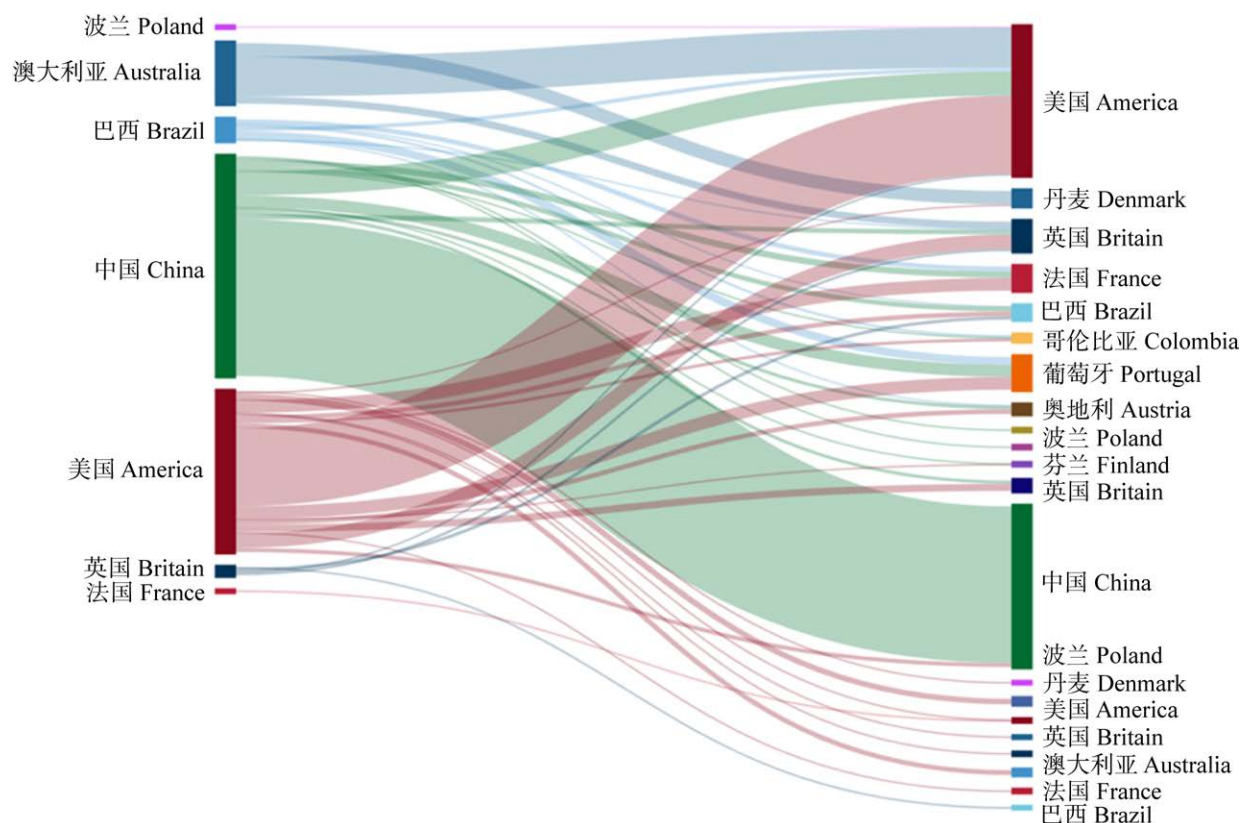


图 6 噬菌体合成生物学领域全球专利主要技术来源国的目标市场流向图

Figure 6 Target market flow chart of major source countries of global patents in the field of phage synthetic biology.

体合成生物学领域专利的主要申请目标市场是本国，美国的噬菌体合成生物学领域专利的申请目标市场较广泛，除了以美国市场为主外，其专利申请流向主要有中国、英国、法国及葡萄牙等国家。可以看出噬菌体合成生物学领域全球专利的主要技术来源国在专利申请目标市场上的选择和侧重点存在差异，中国选择市场的自我聚焦，有着强烈的本土化和内需驱动；美国则倾向于市场的全球辐射，注重全球范围内的专利布局。这既反映了各国在该领域的研发实力和市场布局的不同，也预示着未来科技发展和市场竞争的新趋势。

综上所述，噬菌体合成生物学领域呈现显著的国际竞争性特征，专利申请主要集中在少

数几个技术领先且市场成熟的国家或地区。这既反映出这一领域的技术门槛之高，又表明各国在该领域的资源配置还存在严重不平衡现象。然而，伴随着技术发展和市场推进，未来的噬菌体合成生物学产业也必将逐渐趋于全球化，逐渐释放出研究活动相对薄弱的部分国家的创新潜力，共同打造一个充满机遇的全球创新生态体系。

2.5 法律状态

当前有 1 066 项专利处于失效状态，占 44.68%；527 项处于实质审查阶段，占 22.09%；有效专利 384 项，占 16.09%；专利合作条约 (patent cooperation treaty, PCT) 有效期满的专利共 351 项，占总量的 14.07%；PCT 有效期内的

专利共 58 项, 占总量的 2.43%。

2.6 主要专利申请国对比

2.6.1 专利申请人

如图 7 所示, 中美噬菌体合成生物学前 10 位专利申请人, 中国占据 7 个, 分别为山东舜丰生物科技有限公司、先锋海外公司、诺华公司辉大(上海)生物科技有限公司、山东宽和正生物医药有限公司、清华大学及湖北大学。其中, 山东舜丰生物科技有限公司占据主要地位, 其相关专利主要涉及 CRISPR 系统, 如 CN117625578A, 该专利涉及 CRISPR 酶和系统及应用, 该专利属于核酸编辑领域, 特别是规律成簇的间隔短回文重复技术领域。具体而言包括新 Cas 蛋白, 其包含通过在限定的氨基酸序列中添加/缺失和/或取代至少一个氨基酸而获得的氨基酸序列, 并且基本上保留了其生物

学功能, 可用于例如基因编辑、基因靶向、基因切割。

美国在中美噬菌体合成生物学前 10 位专利申请人中占据 3 位, 分别为麻省理工学院、博德研究所及哈佛大学, 其中麻省理工学院占据主要地位, 其相关专利也主要涉及 CRISPR 系统, 如 US11685917B2, 该专利涉及使用 CRISPR-Cas 系统对非编码元件的饱和诱变的功能基因组学、组合物、方法、文库及其应用。该申请涉及深度扫描诱变文库, 包含多个靶向至少一个连续基因组区域内基因组序列的 CRISPR-Cas 系统, 引导 RNA 的细胞群体中的表型变化。

分析噬菌体合成生物学重要专利申请人, 有助于识别该领域的主要创新主体和技术领导者, 了解其研发方向和战略布局, 从而为合作

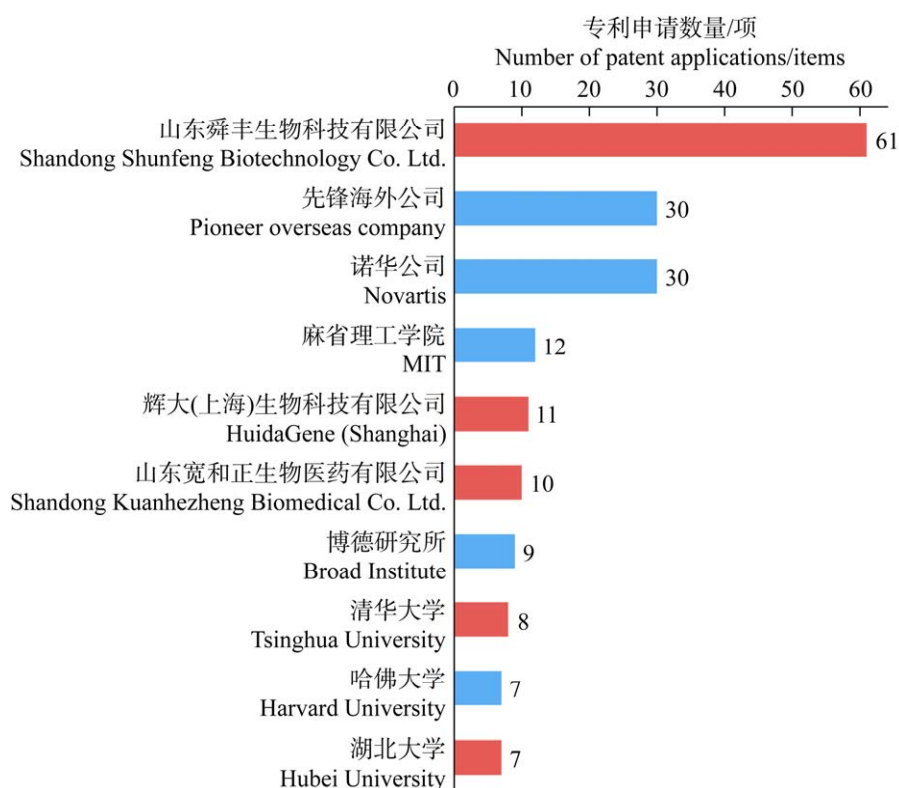


图 7 中美噬菌体合成生物学专利申请人

Figure 7 Chinese and American phage synthetic biology patent applicants.

伙伴选择、竞争态势评估,以及技术引进和创新提供重要参考,促进科学研究、技术转化与产业化发展的协同推进。

2.6.2 技术分布

分析中美两国的噬菌体合成生物学专利技术分布,有助于揭示两国在该领域的技术发展水平和创新能力差异,提供全球技术竞争态势的洞察,为国家科技政策制定、跨国技术合作和竞争策略优化提供科学依据,从而推动该领域的国际化发展与技术进步。

如图 8 所示,涉及中美噬菌体合成生物学前 10 的主要技术领域,包括 C12N (微生物或酶)、C07K (肽)、A61K (医用配制品)、C12Q (包含酶等检验方法)、C12P (合成目标化合物)、A61P (药物制剂的特定治疗活性)、G01N (分析生物材料)、C07H (糖类及其衍生物)、

A01H (获得新植物的方法)等领域。针对各领域的具体情况而言,中美在 C12N (微生物或酶)、C07K (肽)、A61K (医用配制品)、C12Q (包含酶等检验方法)等领域的噬菌体合成生物学专利申请数量基本持平;美国在 A61P (药物制剂的特定治疗活性)以及 A01H (获得新植物的方法)等领域专利申请方面显著超越中国,中国则在 C12P (合成目标化合物)、C12R (涉及微生物的C12C至C12Q小类)等领域显著超过美国。从中美两国不同的技术领域专利申请数量来看,二者选择的技术分支存在差别。

3 噬菌体合成生物学技术研发进展

噬菌体合成生物学作为一个新兴领域,近年来取得了显著的技术研发进展。通过基因编

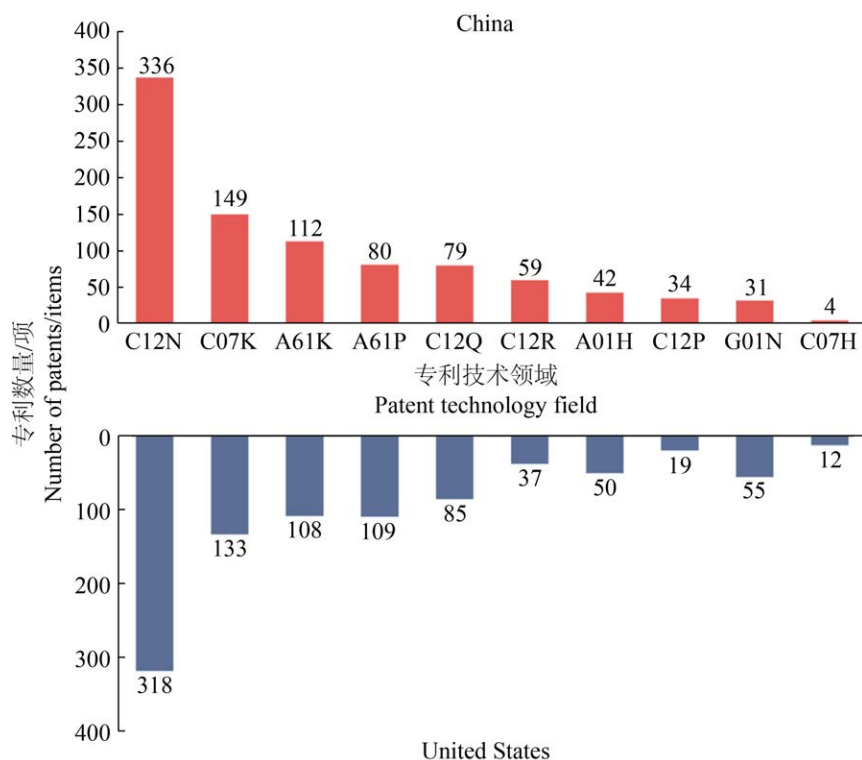


图 8 中美噬菌体合成生物学技术领域对比

Figure 8 Comparison of phage synthetic biology technology fields between China and the United States.

辑和合成生物学技术,研究人员能够设计和构建具有特定功能的噬菌体,以靶向并消灭特定病原菌,在抗生素耐药性问题上展现出巨大潜力。从上述的专利计量结果结合最新的业内研究动向来看,噬菌体基因组改造、噬菌体治疗与噬菌体展示技术具有显著的优势,揭示了相关技术领域的产业与技术研发的前沿。

3.1 噬菌体基因组改造

噬菌体基因组改造是指通过基因工程技术对噬菌体的基因组进行编辑和修改。这种改造包括删除、插入、替换或突变噬菌体的特定基因,以研究这些基因的功能或赋予噬菌体新的特性。常见的噬菌体基因组改造技术包括:同源重组,通过同源重组(等位基因交换)进行基因编辑,将设计好的 DNA 片段与噬菌体基因组中的目标区域进行交换;CRISPR/Cas 系统,利用 CRISPR/Cas 系统进行基因编辑,这种系统能特异性识别并切割目标 DNA 序列,

允许精确的基因插入、删除或突变。

如图 9 所示,噬菌体基因组改造相关专利技术分布主要集中在以抗性基因为代表的核酸分子、葡萄球菌噬菌体、细菌生物被膜、丝状噬菌体、胞外信号调节激酶等技术领域分支。如修饰噬菌体(AU2015329959A9),该专利描述了一种用于修饰裂解靶噬菌体基因组的方法,包括该方法的用途及其产物、所述组合物可被配制成药物,用于治疗各种病症,尤其是细菌感染。

从表 1 的噬菌体基因组改造的专利集群来看,相关专利公开在澳大利亚、德国、加拿大、美国、欧洲专利局、日本、世界知识产权组织及中国等国家地区或组织。

从专利布局角度上能在一定程度上反映噬菌体基因组改造技术在产业的应用情况,可以体现该类技术研发的价值取向,但产业的发展对于技术研发是相对滞后的,从技术研发角度

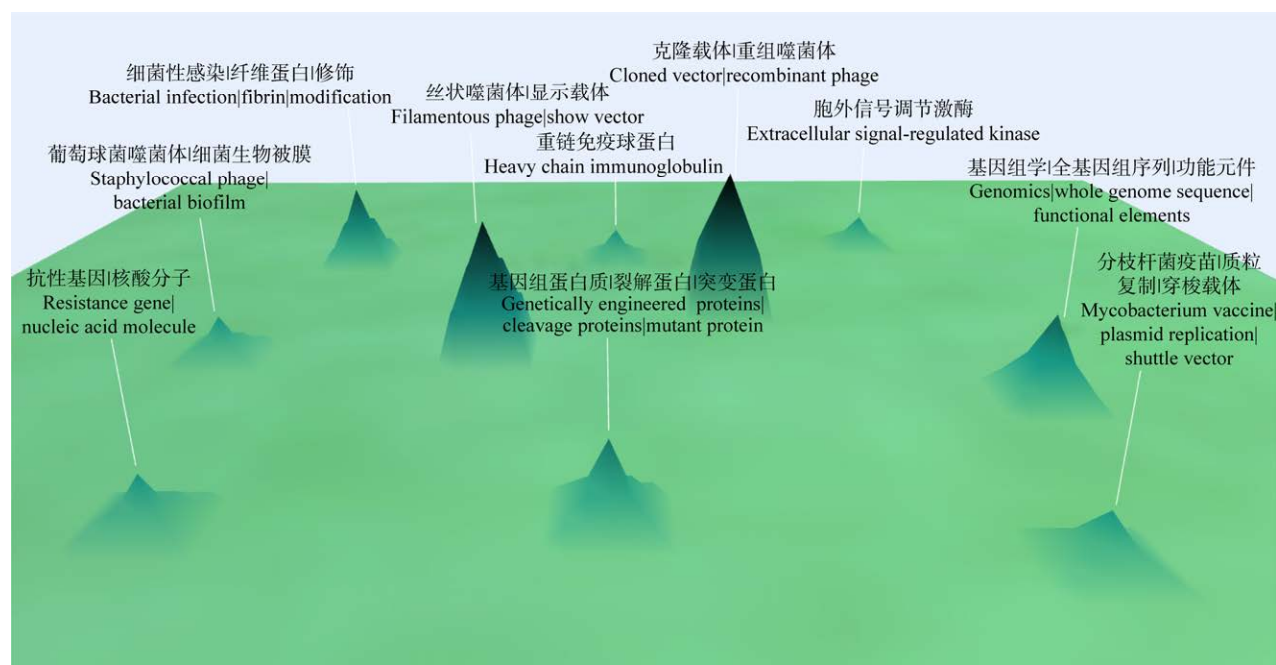


图 9 噬菌体基因组改造专利技术分布

Figure 9 Distribution of phage genome modification patents.

表 1 噬菌体基因组改造专利集群

Table 1 Phage genome modification patent cluster

序号 Serial number	公开(公告)号 Public (bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
1	AU4875499A	The Scripps Research Institute	发明申请 Invention application	澳大利亚 Australia
2	EP94506B1	Merck Co. Inc.	发明授权 Authorization of invention	欧洲专利局 EPO
3	AU2015329959A9	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	澳大利亚 Australia
4	AU2015329959B2	Phico Therapeutics Ltd.	发明授权 Authorization of invention	澳大利亚 Australia
5	AU2015329960A1	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	澳大利亚 Australia
6	CA2963966A1	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	加拿大 Canada
7	CN112739416A	国立大学法人东海国立大学机构 National University Legal Person Donghai National University	发明申请 Invention application	中国 China
8	CN112823206A	深圳华大生命科学研究院 Shenzhen BTU Institute of Life Sciences	发明申请 Invention application	中国 China
9	CN112823206B	深圳华大生命科学研究院 Shenzhen BTU Institute of Life Sciences	发明授权 Authorization of invention	中国 China
10	CN117070545A	中国人民解放军陆军军医大学 Army Medical University	发明申请 Invention application	中国 China
11	DE3378218D1	Merck Co. Inc.	发明授权 Authorization of invention	德国 Germany
12	EP3201323B1	Phico Therapeutics Ltd.	发明授权 Authorization of invention	欧洲专利局 EPO
13	EP3201325A1	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
14	EP3909644A1	National University Corporation Tokai National Higher Education and Research System	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
15	EP94506A2	Merck Co. Inc.	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
16	EP94506A3	Merck Co. Inc.	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
17	JP04365477A	Merck Co. Inc.	发明申请 Invention application	日本 Japan
18	JP05065156B	Merck Co. Inc.	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan
19	JP2017531432A	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	日本 Japan
20	JP3681666B2	Genentech Inc.	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan
21	JP6748074B2	Phico Therapeutics Ltd.	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan

(待续)

(续表 1)

序号 Serial number	公开(公告)号 Public (Bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
22	JPWO2020137421A1	Tokai National Higher Education Research System	发明申请 Invention application	日本 Japan
23	US11939592B2	National University Corporation Tokai National Higher Education and Research System	发明授权 Authorization of invention	美国 America
24	US20050112550A1	Gershoni Jonathan M; Enshell Seliffers David	发明申请 Invention application	美国 America
25	US20170304378A1	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	美国 America
26	US20170304379A1	Phico Therapeutics Ltd.	发明申请 Invention application	美国 America
27	US20220056474A1	National University Corporation Tokai National Higher Education and Research System	发明申请 Invention application	美国 America
28	US4460689A	Merck Co. Inc.	发明授权 Authorization of invention	美国 America

来看, 2023 年, 陈青黎等^[7]曾就噬菌体基因组改造提出了一种“智造”工程噬菌体流程及噬菌体基因工程改造方法。由于常见的噬菌体分为温和噬菌体和烈性噬菌体, 主要区别在于它们的生命周期和对宿主细菌的影响。温和噬菌体在感染宿主后可以选择进入溶原周期, 将其基因组整合到宿主染色体中, 与宿主细胞共同复制, 而不会立即杀死宿主; 在特定条件下, 它们可以切换到裂解周期, 快速复制并裂解宿主细胞^[13]。烈性噬菌体则只有裂解周期, 一旦感染宿主细菌, 它们立即开始复制并最终裂解宿主细胞, 释放新产生的噬菌体颗粒^[14]。

鉴于 2 种噬菌体的区别, 通常会采用不同的基因组改造手段。温和噬菌体会将自身的基因组整合到宿主细胞的染色体中, 可以通过编辑宿主细胞染色体的方式达到改造温和噬菌体基因组的目的^[15-16]。如 Bednarek 等^[17]通过双重重组体富集的同源重组对噬菌体基因组进行高效无痕修饰, 通过区分具有单个噬菌体重组体的

溶菌原和从噬菌体中切除质粒的溶原, 使用后者进行噬菌体诱导可以显著提高所需突变体恢复的频率, 因此无须在供体 DNA 中使用任何选择性标记。最早报道的噬菌体基因组遗传操作策略之一是电穿孔 DNA 的噬菌体重组 (bacteriophage recombineering of electroporated DNA, BRED)^[18]。Tridgett 等^[19]提出了一种基于重组的方法来编辑温和噬菌体的基因组, 该方法利用 lambda Red 重组系统, 专门针对与噬菌体 lambda 相容的溶原宿主进行基因组编辑, 通过使用线性 DNA 作为重组底物, 并以抗生素耐药性作为重组体的选择标准, 该方法能够在 3–5 d 内完成对噬菌体的基因操作。除了以上方法之外, 随机诱变、同源基因重组、CRISPR-Cas 系统、噬菌体基因组重启动等方法也被应用于噬菌体基因组改造。2021 年, 刘聪等^[20]回顾了人体肠道内噬菌体的应用, 文章回顾了一种短序列从头组装(*de novo assembly*)肠道病毒的组装方式, 并对人体肠道噬菌体分类及其与宿主菌的相互作用进行了综述。

3.2 噬菌体治疗

噬菌体治疗又称为噬菌体疗法^[21]，是一种利用噬菌体来治疗细菌感染的生物治疗方法。噬菌体通过感染和破坏目标细菌，达到治疗感染的效果^[22]。随着细菌耐药性问题的日益严重，耐药细菌感染造成的危害不断增加。在这一背景下，研究人员在利用噬菌体治疗耐药细菌感染方面进行了大量探索，并取得了显著进展^[23-24]。目前，噬菌体治疗的主要策略包括噬菌体鸡尾酒疗法、噬菌体衍生酶的开发、噬菌体与抗生素的结合、噬菌体工程及新出现的CRISPR-Cas 系统的结合^[25]。如一株具有免疫逃逸能力的广谱型大肠杆菌噬菌体及其应用

(CN118147085A)，该专利公开了一株具有免疫逃逸能力的广谱型大肠杆菌(*Escherichia coli*)噬菌体及其应用，可以用于防治大肠杆菌或沙门氏菌(*Salmonella*)，为开发噬菌体疗法提供优良的资源，并具有良好的应用开发前景，相关噬菌体治疗专利集群见表 2。

噬菌体鸡尾酒疗法是一种将多种噬菌体组合在一起用于治疗细菌感染的方法^[26]。这种疗法通过结合多种噬菌体，能够覆盖更广泛的细菌谱，有效治疗混合感染或不确定的病原体感染，同时显著降低细菌产生抗性的可能性。通过使用多种噬菌体，细菌需要同时对多种噬菌体产生抗性，这大大减少了耐药性发展的风

表 2 噬菌体治疗专利集群

Table 2 Phage therapy patent cluster				
序号 Serial number	公开(公告)号 Public (Bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
1	CN118147085A	中山大学	发明申请 Invention application	中国 China
2	JP7492337B2	Pherecydes Pharma	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan
3	CA2928540C	Pherecydes Pharma	发明授权 Authorization of invention	加拿大 Canada
4	US11957724B2	Erytech Pharma	发明授权 Authorization of invention	美国 America
5	JP2024515351A	Ferring B V	发明申请 Invention application	日本 Japan
6	ES2963904T3	Technophage Investig E Desenvolvimento Em Biotecnologia Sa	发明授权 Authorization of invention	西班牙 Spain
7	BRPI2321647A2	Ferring B V	发明申请 Invention application	巴西 Brazil
8	US20240087684A1	Phagelab Chile Spa	发明申请 Invention application	美国 America
9	EP4332217A2	Technophage Investiga�o E Desenvolvimento Em Biotecnologia Sa	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
10	US11918613B2	Ferring B V; Institut Pasteur	发明授权 Authorization of invention	美国 America
11	EP4313092A1	Phagelab Chile Spa	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
12	CL2023001401A1	Phagelab Chile Spa	发明申请 Invention application	智利 Chile

(待续)

(续表 2)

序号 Serial number	公开(公告)号 Public (Bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
13	US20240024391A1	Pherecydes Pharma	发明申请 Invention application	美国 America
14	WO2023242621A1	Phagelab Chile Spa	发明申请 Invention application	世界知识产 权组织 WIPO
15	AU2023251526A1	Pherecydes Pharma	发明申请 Invention application	澳大利亚 Australia
16	CN116987159A	上海交通大学医学院 School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University	发明申请 Invention application	中国 China
17	US20230084687A1	Adaptive Phage Therapeutics Inc	发明申请 Invention application	美国 America
18	KR1020220068196A	Chung Ang University Industry Academic Cooperation Foundation	发明申请 Invention application	韩国 Korea
19	RS62644B9	Ferring B V; Pasteur Institute	发明授权 Authorization of invention	塞尔维亚 Serbia
20	SI3563837T1	Ferring B V; Pasteur Institute	发明授权 Authorization of invention	斯洛文尼亚 Slovenia
21	CN108697744B	飞瑞赛德斯制药公司 Frisides Pharmaceuticals	发明授权 Authorization of invention	中国 China
22	EP3928782A1	Phagegroup Llc	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
23	BRPI1306400A2	Tecnifar Indústria Técnica Farmacêutica S A	发明申请 Invention application	巴西 Brazil
24	CN110545670B	飞瑞赛德斯制药公司 Frisides Pharmaceuticals	发明授权 Authorization of invention	中国 China
25	ES2857199T3	Pherecydes Pharma	发明授权 Authorization of invention	西班牙 Spain
26	US20170304379A1	华中农业大学 Huazhong Agricultural University	发明申请 Invention application	美国 America
27	US20220056474A1	华中农业大学 Huazhong Agricultural University	发明申请 Invention application	美国 America
28	US4460689A	Tecnifar Ind Tecnica Farmaceutica S A	发明授权 Authorization of invention	美国 America
29	US4508826A	飞瑞赛德斯制药公司 Frisides Pharmaceuticals	发明授权 Authorization of invention	美国 America
30	WO02081635A2	飞瑞赛德斯制药公司 Frisides Pharmaceuticals	发明申请 Invention application	世界知识产 权组织 WIPO
31	WO02081635A3	Ferring B V	发明申请 Invention application	世界知识产 权组织 WIPO
32	WO2020077559A1	Tecnifar Ind Tecnica Farmaceutica S A	发明申请 Invention application	世界知识产 权组织 WIPO

险,提高了治疗的广谱性和有效性^[27-28]。此外,在动物模型方面,噬菌体鸡尾酒对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的有效性已得到证实^[29-30]。最近的一项研究表明,通过对一名双侧肺移植后患有弥漫性脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)感染的15岁囊性纤维化患者应用三噬菌体鸡尾酒,病情明显好转^[31]。

在具体治疗方面,噬菌体疗法在抗感染治疗中发挥了显著的作用,包括呼吸道感染、皮肤感染、消化道感染与口腔感染,噬菌体疗法都表现出显著的作用。在呼吸道感染方面,通过制备相应的噬菌体制剂,可以精准地将制剂送达感染位点^[32]。

在一些较为难治愈的疾病治疗方面,噬菌体疗法也表现出了显著的可靠性。在治疗乳腺癌方面,Li等^[33]通过基因工程噬菌体,将噬菌体注射到原位乳腺肿瘤小鼠的尾静脉中,发现噬菌体可以有效地容纳肿瘤,并通过结合血管生成素来抑制肿瘤内血管生成而没有副作用,而且其提出的抗血管生成疗法是一种通用策略,因为噬菌体尖端显示的肿瘤归巢肽能够有效靶向其他类型的癌症,特别是那些过度表达血管生成素的癌症,如结直肠癌、胃癌和胰腺癌等,具有显著的应用潜力。

酒精性肝病最严重的形式是酒精性肝炎;1-6个月时死亡率为20%-40%,多达75%的患者在诊断为严重酒精性肝炎后90 d内死亡^[34]。在相关疾病治疗的初期,换肝是唯一的治愈性手段。由于酒精相关性肝病可通过粪便微生物群传播,Duan等^[35]通过实验发现粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)溶细胞素与酒精性肝炎患者的死亡率相关,相较于非酗酒者或酒精使用障碍患者,酒精性肝炎患者粪便中粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)的数量显著增加,并进而

发现噬菌体可以特异性地靶向溶细胞的粪肠球菌,提供了一种精确编辑肠道微生物群的方法,该噬菌体减少了肝脏中的细胞溶血素,并消除了人源化小鼠中乙醇诱导的肝病。这也将噬菌体治疗纳入潜在治疗酒精性肝炎的一种手段。

2023年,刘自强等^[36]分离制备了一株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)的烈性噬菌体,该噬菌体不携带有害基因,并且采用该噬菌体进行的鸡尾酒联合抗生素疗法展现了强大的临床应用潜力,在快速清除病原菌的同时未产生明显的相关不良反应。除了将噬菌体应用于人体治疗外,噬菌体在治疗动物尤其是水产养殖类动物的副溶血弧菌病也有巨大的应用前景^[37]。

3.3 噬菌体展示

噬菌体展示技术是一种基因工程技术,通过将外源肽或蛋白质的编码基因插入噬菌体的基因组,使得这些外源蛋白或肽段展示在噬菌体的外壳表面^[38]。这种方法最常使用的是M13噬菌体,但其他噬菌体如T7等也可用于展示。该技术主要用于筛选和识别与特定靶标(如蛋白质、核酸、小分子)结合的肽或蛋白质。外源基因通常插入到噬菌体外壳蛋白的编码序列中。当噬菌体感染宿主细菌(如大肠杆菌)并进行复制时,外源肽或蛋白质会与噬菌体衣壳蛋白一起表达,并展示在噬菌体颗粒的表面^[39]。这些展示在表面的外源分子可以与目标分子结合,从而实现特定分子的筛选。如新型lambda噬菌体展示系统及方法(US20050181494A1),该专利涉及一种获得在所述噬菌体表面高密度展示功能肽和蛋白质的重组lambdoid噬菌体的方法,所述噬菌体展示的蛋白质,由封装在所收获噬菌体颗粒中的外源DNA编码生成。相关噬菌体展示专利集群见表3。

表3 噬菌体展示专利集群

Table 3 Phage display patent cluster

序号 Serial number	公开(公告)号 Public (Bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
1	EP4324847A1	Suzhou Forlong Biotechnology Co. Ltd.	发明申请 Invention application	欧洲专利局 EPO
2	CN113278068B	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
3	CN113336846B	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
4	CN113429478B	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
5	CN113444170B	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
6	WO2023279121A4	Swartz Roger	发明申请 Invention application	世界知识产权组织 WIPO
7	CN116854802A	苏州复融生物有限公司 Suzhou Forlong Biotechnology Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China
8	IN418973A1	University of Delhi	发明授权 Authorization of invention	印度 India
9	CA2900745C	University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	加拿大 Canada
10	WO2023279121A2	Swartz Roger	发明申请 Invention application	世界知识产权组织 WIPO
11	US20220333130A1	Roger B Swartz	发明申请 Invention application	美国 America
12	WO2022218292A1	Suzhou Forlong Biotechnology Co. Ltd.	发明申请 Invention application	世界知识产权组织 WIPO
13	CN113402603B	陕西理工大学 Shaanxi University of Technology	发明授权 Authorization of invention	中国 China
14	US20220033851A1	Roger B Swartz	发明申请 Invention application	美国 America
15	US11156542B2	Sensor Kinesis Corporation	发明授权 Authorization of invention	美国 America
16	CN113444170A	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China
17	CN113429478A	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China
18	CN113402603A	陕西理工大学 Shaanxi University of Technology	发明申请 Invention application	中国 China

(待续)

(续表 3)

序号 Serial number	公开(公告)号 Public (Bulletin) number	申请人 Applicant	专利类型 Patent type	专利公开 Patent publication
19	CN113336846A	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
20	CN113321722A	苏州复融生物技术有限公司 Suzhou Furong Biotechnology Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China
21	CN113278068A	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China
22	CN111778218B	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明授权 Authorization of invention	中国 China
23	CN113150095A	利兹大学 University of Leeds	发明申请 Invention application	中国 China
24	JP6889758B2	ユニバーシティ オブ リーズ University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan
25	CN105120885B	利兹大学 University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	中国 China
26	HK1217915B	利兹大学 University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	中国香港 Hong Kong, China
27	JP6794111B2	ユニバーシティ オブ リーズ University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	日本 Japan
28	US10844370B2	University of Leeds	发明授权 Authorization of invention	美国 America
29	CN111778218A	山东宽和正生物医药有限公司 Shandong Kuanhezheng Biomedical Co. Ltd.	发明申请 Invention application	中国 China

从技术研发角度来看，2018 年，诺贝尔奖授予了“肽和抗体的噬菌体展示”，得以体现噬菌体展示技术的重要性^[40]。噬菌体展示技术的主要应用包括在抗体筛选与优化方面，噬菌体展示技术能够从丰富的抗体库中选择出具有高亲和力和特异性的抗体，这些抗体片段如单链抗体可在噬菌体表面展示^[41-42]。丝状噬菌体作为噬菌体展示技术的常用噬菌体，可作为全细胞生物催化剂^[43]，在制药等其他工业中应用广泛；噬菌体亦可作为表面展示宿主，用于监测如侵袭性曲霉病等确诊较晚、死亡率较高的感染性疾病^[44]。

在药物开发方面，噬菌体展示技术的应用不仅限于抗体和肽段的发现，还能通过与疾病相关的生物分子相互作用，发现和优化候选药物分子。这种筛选方法能够加速药物研发过程，提高药物的特异性和有效性。此外，噬菌体展示技术在疫苗开发中也发挥着重要作用。通过展示病原体的抗原片段，可以筛选出有效的免疫原，加速疫苗的研制过程，提高疫苗的特异性和免疫原性。自 19 世纪 90 年代以来，超过 70 种噬菌体衍生的抗体进入临床研究，其中 14 种已获批，这些抗体适用于癌症和非癌症疾病^[45]。

4 总结与建议

4.1 总结

噬菌体合成生物学涉及生物学、工程学、材料学等交叉学科,被应用于医学领域中诊断技术、药物研发和治疗方法、医疗健康等方面^[46]。噬菌体由于其生物工程化方法和作为生物元件的天然属性,使其在合成生物技术方法体系中承担独特的功能,在合成生物技术应用医学等领域中发挥了重要作用^[47-48]。

近年来,噬菌体合成生物学作为一个重要的生物技术而得到快速发展,尤其在治疗抗药性细菌感染和环境污染治理方面展示出显著潜力,对其知识产权管理的重要性日益凸显。知识产权保护不仅能够激励创新,鼓励企业和研究机构投入更多资源进行关键技术(如基因编辑、噬菌体构建和改造、宿主细胞优化等)的研发,从而推动技术的快速发展,也能确保创新成果不被侵权,增强研发投入的信心和动力。此外,通过严格的专利保护和标准制定,尤其是针对噬菌体产品的生产工艺和应用技术,从而促进产品在质量和安全性方面达到高标准,促进其市场准入和广泛应用。建立完善的知识产权体系不仅有助于吸引更多投资者参与噬菌体合成生物学领域,降低投资风险,提供竞争优势,促进产业的健康发展和市场竞争力的加强,还能促进技术转移和跨领域合作,推动噬菌体技术的广泛应用和解决复杂的社会问题,以实现可持续发展。因此,加强对噬菌体合成生物学领域的知识产权管理至关重要,有利于为技术创新和产业发展提供有力支持。

4.2 建议

鉴于噬菌体合成生物学作为一个新兴并迅速发展的研究领域,对其涉及的技术创新进行有效管理显得尤为重要。(1) 噬菌体合成生物

学领域技术专利主要在医学、遗传工程、医药制造业等领域,基于噬菌体治疗耐药性或复杂性细菌感染,微生物耐药作为生物安全重要风险因子越来越受到关注,在噬菌体治疗领域的专利申请布局将在卫生健康领域国际竞争中抢占先机。(2) 噬菌体基因组改造及展示技术可以使用生物进化的过程产生具有特定功能的生物分子,所生产的生物分子广泛运用于生物工程、医药工程、工业生产等领域,具有效率高、特异性高的特点,也是中美两国的专利布局和目标市场聚焦点之一,目前中国噬菌体合成生物学的专利主要集中布局在本国,美国相较于中国选择全球多国专利布局,应提升我国全球专利布局和重点方向保护强度。(3) 生物安全和应用伦理:噬菌体合成生物学的应用需要维护生物安全和遵循医学伦理框架,在发展相关研究和应用的同时,应重视合成生物学技术的生物安全保障并且需符合科技伦理原则。

从噬菌体基因编辑、噬菌体构建和改造到宿主细胞优化,以及人工智能在噬菌体基因组数据分析、宿主相互作用模型预测等方面的应用,应建立阶段性倾斜、全面的专利申请和保护策略。制定前瞻性的专利布局策略,特别考虑到噬菌体合成生物学融合应用的特性和未来发展趋势,包括关键技术要素、整体技术流程以及跨学科创新的专利保护策略。针对噬菌体合成生物学的技术创新,建议定期进行技术监测和评估,以确保在竞争激烈的技术前沿保持领先地位。

REFERENCES

- [1] STRATHDEE SA, HATFULL GF, MUTALIK VK, SCHOOLEY RT. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions[J]. *Cell*, 2023, 186(1): 17-31.
- [2] LIU XN, CHENG J, ZHANG GH, DING WT, DUAN LJ, YANG J, KUI L, CHENG XZ, RUAN JX, FAN W, CHEN JW, LONG GQ, ZHAO Y, CAI J, WANG W,

- MA YH, DONG Y, YANG SC, JIANG HF. Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 448.
- [3] RAMAN V, DESHPANDE CP, KHANDUJA S, HOWELL LM, van DESSEL N, FORBES NS. Build-a-bug workshop: using microbial-host interactions and synthetic biology tools to create cancer therapies[J]. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(10): 1574-1592.
- [4] CAMPBELL A. The future of bacteriophage biology[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2003, 4(6): 471-477.
- [5] SANZ-GAITERO M, SEOANE-BLANCO M, van RAAIJ MJ. Structure and function of bacteriophages[M]// *Bacteriophages*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 19-91.
- [6] 袁盛建, 马迎飞. 噬菌体合成生物学研究进展和应用[J]. *合成生物学*, 2020, 1(6): 635-655.
- YUAN SJ, MA YF. Advances and applications of phage synthetic biology[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2020, 1(6): 635-655 (in Chinese).
- [7] 陈青黎, 童贻刚. 工程噬菌体的合成生物学“智造”[J]. *合成生物学*, 2023(2): 283-300.
- CHEN QL, TONG YG. Merging the frontiers: synthetic biology for advanced bacteriophage design[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023(2): 283-300 (in Chinese).
- [8] 吕永坤, 堵国成, 陈坚, 周景文. 合成生物学技术研究进展[J]. *生物技术通报*, 2015(4): 134-148.
- LÜ YK, DU GC, CHEN J, ZHOU JW. Advances in synthetic biology[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2015(4): 134-148 (in Chinese).
- [9] 王加利, 和似琦, 康子茜, 王建勋. 噬菌体抗体展示技术及其在抗新冠病毒抗体发现中的应用[J]. *生物技术通报*, 2022, 38(5): 248-256.
- WANG JL, HE SQ, KANG Z(Q/X), WANG JX. Antibody phage display technology and its application in the discovery of anti-SARS-CoV-2 antibodies[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2022, 38(5): 248-256 (in Chinese).
- [10] 王晓梅, 杨小微, 李辉尚, 何微, 辛竹琳. 全球合成生物学发展现状及对我国的启示[J]. *生物技术通报*, 2023, 39(2): 292-302.
- WANG XM, YANG XW, LI HS, HE W, XIN ZL. Development status of synthetic biology in globe and its enlightenment[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2023, 39(2): 292-302 (in Chinese).
- [11] 崔金明, 王力为, 常志广, 臧中盛, 刘陈立. 合成生物学的医学应用研究进展[J]. *中国科学院院刊*, 2018, 33(11): 1218-1227.
- CUI JM, WANG LW, CHANG ZG, ZANG ZS, LIU CL. Progress of synthetic biology research in medical applications[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2018, 33(11): 1218-1227 (in Chinese).
- [12] 肖敏凤, 张炳照, 刘陈立. 合成生物学在生命起源、进化、结构和功能相互关系研究中的作用[J]. *中国科学(生命科学)*, 2015, 45(10): 915-927.
- XIAO MF, ZHANG BZ, LIU CL. Synthetic biology in studying the origin of life, evolution, and structure-function relation[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2015, 45(10): 915-927 (in Chinese).
- [13] ROACH DR, LEUNG CY, HENRY M, MORELLO E, SINGH D, Di SANTO JP, WEITZ JS, DEBARBIEUX L. Synergy between the host immune system and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 22(1): 38-47.
- [14] ELOIS MA, Da SILVA R, von TÖNNEMANN PILATI G, RODRÍGUEZ-LÁZARO D, FONGARO G. Bacteriophages as biotechnological tools[J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 349.
- [15] JIA HJ, JIA PP, YIN SP, BU LK, YANG G, PEI DS. Engineering bacteriophages for enhanced host range and efficacy: insights from bacteriophage-bacteria interactions[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1172635.
- [16] MONTEIRO R, PIRES DP, COSTA AR, AZEREDO J. Phage therapy: going temperate?[J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(4): 368-378.
- [17] BEDNAREK A, GIERMASIŃSKA-BUCZEK K, LOBOCKA M. Efficient traceless modification of the P1 bacteriophage genome through homologous recombination with enrichment in double recombinants: a new perspective on the functional annotation of uncharacterized phage genes[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1135870.
- [18] COSTA AR, AZEREDO J, PIRES DP. Synthetic biology to engineer bacteriophage genomes[M]// AZEREDO J, SILLANKORVA S, eds. *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer US, 2023: 261-277.
- [19] TRIDGETT M, ABABI M, JARAMILLO A. Lambda red recombineering of bacteriophage in the lysogenic state[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2022, 2479: 11-19.
- [20] 刘聪, 邢博, 陈婉桐, 李俊桦, 肖敏凤. 人体肠道噬菌体的研究与应用[J]. *微生物学通报*, 2021, 48(9): 3314-3329.
- LIU C, XING B, CHEN WT, LI JH, XIAO MF. Research and application of human gut bacteriophage[J]. *Microbiology China*, 2021, 48(9): 3314-3329 (in Chinese).
- [21] JONES JD, TRIPPETT C, SULEMAN M, CLOKIE MRJ, CLARK JR. The future of clinical phage therapy in the United Kingdom[J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 721.
- [22] DÜZGÜNEŞ N, SESSEVMEZ M, YILDIRIM M. Bacteriophage therapy of bacterial infections: the rediscovered frontier[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(1): 34.
- [23] KWIATEK M, PARASION S, NAKONIECZNA A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections-an *in vivo* studies overview[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2020, 128(4): 985-1002.
- [24] KORTRIGHT KE, CHAN BK, KOFF JL, TURNER PE. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria[J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 25(2): 219-232.
- [25] WEI JW, PENG N, LIANG YX, LI KK, LI YJ. Phage therapy: consider the past, embrace the future[J]. *Applied Sciences*, 2020, 10(21): 7654.
- [26] UYTTEBROEK S, CHEN BX, ONSA J,

- RUYTHOOREN F, DEBAVEYE Y, DEVOLDER D, SPIRIET I, DEPYPERE M, WAGEMANS J, LAVIGNE R, PIRNAY JP, MERABISHVILI M, de MUNTER P, PEETERMANS WE, DUPONT L, van GERVEN L, METSEMAKERS WJ. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(8): e208-e220.
- [27] KUTATELADZE M, ADAMIA R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics[J]. *Trends in Biotechnology*, 2010, 28(12): 591-595.
- [28] MATEUS L, COSTA L, SILVA YJ, PEREIRA C, CUNHA A, ALMEIDA A. Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture[J]. *Aquaculture*, 2014, 424: 167-173.
- [29] KISHOR C, MISHRA RR, SARAF SK, KUMAR M, SRIVASTAV AK, NATH G. Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model[J]. *The Indian Journal of Medical Research*, 2016, 143(1): 87-94.
- [30] DEDRICK RM, GUERRERO-BUSTAMANTE CA, GARLENA RA, RUSSELL DA, FORD K, HARRIS K, GILMOUR KC, SOOTHILL J, JACOBS-SERA D, SCHOOLEY RT, HATFULL GF, SPENCER H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(5): 730-733.
- [31] KEBRIAEI R, LEV KL, SHAH RM, STAMPER KC, HOLGER DJ, MORRISETTE T, KUNZ COYNE AJ, LEHMAN SM, RYBAK MJ. Eradication of biofilm-mediated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections *in vitro*: bacteriophage-antibiotic combination[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(2): e0041122.
- [32] GOLSHAHI L, SEED KD, DENNIS JJ, FINLAY WH. Toward modern inhalational bacteriophage therapy: nebulization of bacteriophages of *Burkholderia cepacia* complex[J]. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 2008, 21(4): 351-360.
- [33] LI Y, QU XW, CAO BR, YANG T, BAO Q, YUE H, ZHANG LW, ZHANG GW, WANG L, QIU PH, ZHOU NY, YANG MY, MAO CB. Selectively suppressing tumor angiogenesis for targeted breast cancer therapy by genetically engineered phage[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(29): e2001260.
- [34] THURSZ MR, FORREST EH, RYDER S. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis reply[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(3): 282-283.
- [35] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, BRANDL K, CHU HK, JIANG L, WHITE RC, CLARKE TH, NGUYEN K, TORRALBA M, SHAO Y, LIU JY, HERNANDEZ-MORALES A, LESSOR L, RAHMAN IR, MIYAMOTO Y, LY M, GAO B, SUN WZ, KIESEL R, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511.
- [36] 刘自强, 潘勇军, 谭新, 杨永清, 熊敏, 周宁, 侯洁薇, 丁训梅, 马迎飞, 余加林. 一株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌噬菌体的分离鉴定和临床应用[J]. *微生物学通报*, 2023, 50(7): 3035-3048.
- LIU ZQ, PAN YJ, TAN X, YANG YQ, XIONG M, ZHOU N, HOU JW, DING XM, MA YF, YU JL. Isolation, identification, and clinical application of a novel phage targeting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Microbiology China*, 2023, 50(7): 3035-3048 (in Chinese).
- [37] 孙一享, 常洪军, 杨行鑫, 吴明伟, 黎洁. 水产动物副溶血弧菌病及其噬菌体防治研究进展[J]. *微生物学通报*, 2023, 50(8): 3620-3634.
- SUN YX, CHANG HJ, YANG XX, WU MW, LI J. Vibriosis caused by *Vibrio parahaemolyticus* in aquatic animals and bacteriophage therapy: a review[J]. *Microbiology China*, 2023, 50(8): 3620-3634 (in Chinese).
- [38] SMITH GP, PETRENKO VA. Phage display[J]. *Chemical Reviews*, 1997, 97(2): 391-410.
- [39] SALMOND GPC, FINERAN PC. A century of the phage: past, present and future[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(12): 777-786.
- [40] JAROSZEWICZ W, MORCINEK-ORŁOWSKA J, PIERZYŃSKA K, GAFFKE L, WĘGRZYN G. Phage display and other peptide display technologies[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2022, 46(2): fuab052.
- [41] LEDSGAARD L, LJUNGARS A, RIMBAULT C, SØRENSEN CV, TULIKA T, WADE J, WOUTERS Y, McCAFFERTY J, LAUSTSEN AH. Advances in antibody phage display technology[J]. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(8): 2151-2169.
- [42] CHOCKALINGAM K, PENG ZY, VUONG CN, BERGHMAN LR, CHEN ZL. Golden Gate assembly with a bi-directional promoter (GBid): a simple, scalable method for phage display Fab library creation[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 2888.
- [43] 高雅, 王兆飞, 严亚贤. 噬菌体治疗肺炎克雷伯菌感染的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2021, 48(9): 3271-3280.
- GAO Y, WANG ZF, YAN YX. Advances in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection with bacteriophage therapy[J]. *Microbiology China*, 2021, 48(9): 3271-3280 (in Chinese).
- [44] 曾祥伟, 邹瑶, 周玉萍, 田长恩. 丝状真菌表面展示技术研究进展[J]. *微生物学通报*, 2023, 50(12): 5574-5587.
- ZENG XW, ZOU Y, ZHOU YP, TIAN CE. Research progress on surface display technology of filamentous fungi[J]. *Microbiology China*, 2023, 50(12): 5574-5587 (in Chinese).
- [45] ALFALEH MA, ALSAAB HO, MAHMOUD AB, ALKAYYAL AA, JONES ML, MAHLER SM, HASHEM AM. Phage display derived monoclonal antibodies: from bench to bedside[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1986.
- [46] CURRY B, GEORGE KD. Industrial concentration: a survey[J]. *The Journal of Industrial Economics*, 1983, 31(3): 203.
- [47] ZHAO NL, SONG YJ, XIE XQ, ZHU ZQ, DUAN CX, NONG C, WANG H, BAO R. Synthetic biology-inspired cell engineering in diagnosis, treatment, and drug development[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 112.
- [48] PACZESNY J, BIELEC K. Application of bacteriophages in nanotechnology[J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(10): 1944.