

噬菌体治疗——旧概念，新阶段

赵晨 王轲*

(抗生素研究与再评价四川省重点实验室 中国医药集团总公司四川抗菌素工业研究所 四川 成都 610052)

摘要: 噬菌体治疗技术由来已久。噬菌体治疗的研究始于上世纪初, 之后由于抗生素的出现及其他原因在美国和西欧等国家中断。近年来, 全球范围的细菌耐药性使得科学家们重新审视和评估噬菌体治疗技术, 显示出巨大潜力。论述噬菌体发现历程及早期研究、人类及动物细菌感染的应用、噬菌体治疗与抗生素的不同之处、存在的问题等, 并探讨噬菌体技术可能的发展应用方向。

关键词: 噬菌体, 噬菌体治疗, 细菌感染, 抗性

Bacteriophage therapy, old idea, new stage

ZHAO Chen WANG Lu*

(Antibiotic Research and Re-profiling Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Industrial Institute of Antibiotics
China National Pharmaceutical Group Corporation, Chengdu, Sichuan 610052, China)

Abstract: Bacteriophage therapy had been considered as an effective way for bacterial infection treatment for a long time. The research was started in the beginning of twenty century, but discontinued in America and Western Europe with the advent of antibiotics. Recently, scientists started to re-evaluate the bacteriophage therapy due to the worldwide bacteria resistance and found the great potential of phage-based prophylaxis and therapy of antibiotic-resistant bacterial infections. This paper reviews the history of bacteriophage therapy and the application in the treatment of human and animal bacterial infection, compares the difference between bacteriophage and antibiotics therapy and also discusses the existing problems and the future development of this technique.

Keywords: Bacteriophage, Bacteriophage therapy, Bacterial infection, Antibiotic resistance

近年来, 病原菌对抗生素逐渐产生耐药性, 从最初的青霉素耐药菌发展到万古霉素耐药菌、多药耐药菌以及新近出现的“超级细菌”, 在世界范围内对人类健康构成严重威胁, 耐药问题已经成为全球共同关注的重大难题之一。据报道, 目前某些国家

25%的肺炎链球菌已经产生耐药性; 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大于 50%都具有多重耐药性^[1]。我国情况更为严重, 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。出现此

耐药危机的原因主要有 3 个:不合理使用抗生素导致细菌中抗生素抗性大量出现;新作用机制抗生素药物的匮乏;制药行业研发新抗生素投资萎缩^[2]。因此,如何有效解决耐药性问题成为非常现实和严肃的课题。进入 20 世纪 70 年代以后,西方发达国家逐步对抗生素的再评价及监管力度,同时开始探索新的替代治疗方案,其中,采用噬菌体治疗部分感染病症的方法再次进入研究人员的视线^[3]。

1 噬菌体的发现及早期研究

1.1 噬菌体发现历程

1896 年,英国科学家 Ernest Hankin 首次报道了微生物中存在某种抗菌活性物质的现象。两年后,俄罗斯微生物学家 Nikolay Gamaleya 在枯草芽孢杆菌中观察到了类似现象。1915 年英国科学家 Frederick Twort 在培养金黄色葡萄球菌的过程中,首次发现菌落上有透明斑出现,并将这一现象解释为病毒感染^[4]。1917 年,巴黎巴斯德研究所的法裔加拿大微生物学家 Félix d'Herelle 将这些抗菌活性物质解释为由寄生在细菌中的病毒所引起,并正式命名为“噬菌体”,从此拉开了噬菌体研究与应用的帷幕^[5]。

1.2 早期研究及发展

1919 年, d'Herelle 尝试用噬菌体治疗禽类流感(沙门氏菌)、家兔痢疾(志贺氏菌)和牛出血性败血症(巴氏杆菌),这是使用噬菌体治疗的首次尝试。1921 年, Richard Bruynoghe 和 Joseph Maisin 使用噬菌体来治疗金黄色葡萄球菌引起的人类皮肤病。1932 年应英国政府的要求, d'Herelle 到达印度霍乱流行地区尝试使用噬菌体进行防控,并很快控制了疫情的蔓延,同时有效遏制了疫情的二次爆发。同年,东欧一些科研人员通过大量的动物和人类试验得出了噬菌体治疗的科学剂量。1934 年美国科学家报道了噬菌体对肠球菌感染的成功治疗^[6]。从 1930-1939 年间,许多研究者和公司纷纷将噬菌体治疗商业化,如美国的帕克-戴维斯公司和礼来公司等开始生产治疗葡萄球菌和产大肠杆菌的噬菌体制剂,噬菌体研究进入快速发展时期。

然而,随着二战期间青霉素等抗生素的出现,美国及西欧的科学家们基本放弃对噬菌体疗法的深

入研究,开始投入到抗生素研究的洪流。从 1950-1980 年间,鲜有关于噬菌体治疗的研究文章发表。1980 年后,随着抗生素耐药性问题日益加剧,美国及西欧的科学家们又重新将目光投回到噬菌体治疗上,企盼从中获得有效的抗生素替代治疗方案,控制日益加剧的全球性耐药问题。

2 作用模式及安全性

根据与宿主菌作用模式的不同,通常将噬菌体分为两种:温和噬菌体和烈性噬菌体。温和噬菌体感染细菌后有两种可能性:(1) 将其 DNA 整合于宿主细菌的基因组中,随着宿主 DNA 复制而复制,并不裂解细菌;(2) 和裂解性噬菌体一样裂解细菌。而烈性噬菌体在其特异性宿主菌内快速增殖,并使之裂解。裂解是一个高度调节的程序化过程,其经典模式是穿孔蛋白-裂解酶途径(图 1)^[7]。烈性噬菌体在溶解其特异性宿主细菌时十分有效,且其杀死细菌的机制与抗生素不同,十分适合成为理想的“新作用模型”的新型抗菌剂。可以看出,对噬菌体用于预防和耐药菌的感染进行再评价是有必要的。

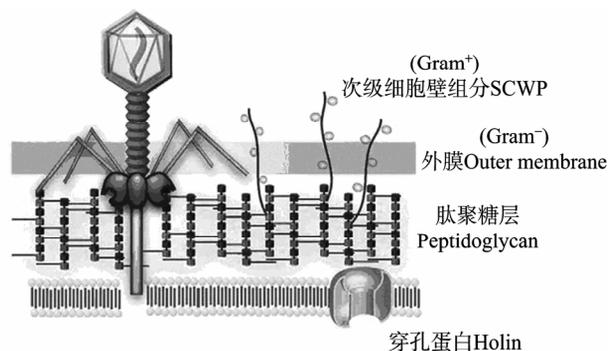


图 1 穿孔蛋白-裂解酶途径^[7]

Fig. 1 Holin-Lysin path^[7]

噬菌体制剂的长期临床使用证明了此技术的安全性及有效性。1920 年至今,东欧及前苏联长期使用噬菌体制剂(注射剂、喷雾剂、药片、吸入剂等)来治疗人类感染,均取得了较好的治疗效果,且副作用较小^[2]。由于噬菌体制剂显著的安全性,美国研究者用噬菌体 Phi X174 来监测患有腺苷脱氨酶缺乏症的病人的体液免疫功能^[8],同时将噬菌体制剂注

射到人体内以检测细胞表面分子在人体免疫应答中的作用^[9]。噬菌体在自然环境中也非常普遍,每毫升水中就含有 2×10^8 个噬菌体^[10]。尽管如此,在使用噬菌体制剂的时候也需谨慎,避免使用具备广泛转导功能或具有与主要抗生素抗性基因、自身毒素基因及其他细菌毒素基因显著同源性基因的噬菌体。

3 细菌感染的预防及治疗

3.1 食品业

随着研究热点的拓展,噬菌体在食品业微生物污染防控等方面的应用日渐成熟。

Martin J. Loessner 小组研究发现,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、粪杆菌、弯曲杆菌及沙门氏菌等多种病原菌^[11]。他们尝试使用噬菌体 A11 及 P100 消灭被单核细胞增多性李斯特菌污染的各种肉类、奶酪及其他食物,在使用噬菌体一段时间后,李斯特菌数量显著降低,并在不同实验条件下得到了类似的结果^[12]。

3.2 动物细菌防治

3.2.1 畜牧业:早在 20 世纪 80 年代,英国科学家 Williams Smith 及其研究小组在噬菌体治疗牛大肠杆菌感染方面进行了一系列实验^[10,13-14]。他们利用噬菌体和四环素、氨基青霉素、氯霉素、甲氧苄啶加磺胺异恶唑等一系列抗生素对大肠杆菌 O18:K1: H7CoIV+引起的小牛腹泻进行比较治疗。研究发现,单独使用噬菌体进行治疗比使用上述抗生素更为有效。随后美国科学家 Levin 和 Bull 利用噬菌体群体生物学模型和细菌体内动力学模型对 Williams Smith 小组这一实验数据进行分析,认为噬菌体表现出更有效的杀菌效力,这与其感染病原菌后不断增殖从而提高效价有关,而抗生素在体内会被排泄或代谢掉,从而降低了药物浓度^[15]。进入 90 年代,英国科学家 Paul Barrow 将 Williams Smith 小组的研究工作扩展到噬菌体对鸡类大肠杆菌感染的治疗,并获得了类似的试验效果^[16]。这些研究积极推动噬菌体治疗在畜牧业的应用发展。

3.2.2 水产业:日本科学家 Nakai 等致力于噬菌体治疗鱼类细菌感染领域,其小组研究了格氏乳球菌、变形假单胞菌、柱状黄杆菌等一系列病原菌烈性噬菌体分离鉴定方法及其在鱼类疾病防治的应用,同样取得了很好的效果^[17-20];这些研究结果充分证明,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。

3.3 人类细菌防治

3.3.1 体外试验:另一位英国科学家 Soothill 在豚鼠烧伤模型上进行皮肤移植试验,移植之前用铜绿假单胞菌和噬菌体对创面进行同时感染,5 d 后实验组所有豚鼠的移植植物全部存活,而单独用铜绿假单胞菌感染没用噬菌体的对照组中,豚鼠的移植植物都因感染而未能存活,充分表明噬菌体在抗铜绿假单胞菌感染中有显著疗效^[21];Ryohei Watanabe 等日本科学家通过噬菌体治疗小鼠消化道脓毒症。实验发现,小鼠口服烈性噬菌体后,其血液、肝脏及脾脏处等铜绿假单胞菌的数量明显少于对照组,且细胞炎症因子水平也相对降低。同时,经过噬菌体治疗的小鼠,其腹膜内感染率显著降低,存活率提高^[22];加拿大科学家 Kimberley 通过用噬菌体治疗蜡蛾感染模式中的 BBC 菌株感染,也得到了显著疗效^[23];Sula 研究小组用 DS-6A、GR-21T、My-327 三种噬菌体对感染人结核杆菌的豚鼠和仓鼠进行治疗,给药方式为皮下注射,发现仅 DS-6A 对结核菌有杀灭作用^[24]。

研究证明,噬菌体能有效抑制革兰氏阴性菌生物被膜的发生,人们将其广泛应用于医疗卫生行业。格鲁吉亚科学家 Rodney Donlan 将铜绿假单胞菌噬菌体喷洒于水凝胶导管,能有效减少这种革兰氏阴性菌生物膜的发生及再生。此研究还发现,5 种铜绿假单胞菌噬菌体混合物对抗细菌生物膜的发生更为有效,生物膜细胞密度降低 99.9%^[25]。

本文作者采集不同水样并通过双层平板法分离纯化噬菌体,最终获得一株具有高裂解活性的金黄色葡萄球菌噬菌体 SIIA-SAP009。先将金黄色葡萄

球菌培养过夜, 再将 SIIA-SAP009 悬液滴于琼脂层表面, 静置约 1 h, 可看到边缘清晰的透明空斑出现在液滴处。此实验证实, 噬菌体能快速有效地杀灭细菌。类似研究还有很多, 这些积极的研究成果促使更多的科学家开始重新审视和评估噬菌体的治疗价值。

3.3.2 临床试验: 20 世纪 60 年代, 世界卫生组织依照国际标准在东巴基斯坦的达卡进行噬菌体和四环素治疗霍乱的对比测试。结果表明高剂量的噬菌体对腹泻的医治效果与四环素相当, 使得粪便里的霍乱弧菌显著减少^[26]。从 20 世纪 60 年代到 90 年代末这一时期, 除了实验室研究工作以外, 还有大量来自波兰、罗马尼亚、捷克斯洛伐克、前苏联、法国、英国和北非的临床应用报道^[27-31]。几乎所有这些报道结果都指出噬菌体治疗具有临床疗效。例如前苏

联科学家 Litvinova 用噬菌体治疗因抗生素使用导致菌群失调的婴幼儿, 共医治了 500 多例病人。这些婴幼儿因患败血症或肺炎, 接受 2-3 周抗生素治疗后发生菌群失调, 出现腹泻现象。患儿经噬菌体及双歧杆菌治疗后, 从腹泻症状减轻和体重增加情况来看, 所有患儿的症状都获得明显临床改善^[32]。此外, 一些研究工作还探索了临床上关于改变噬菌体在生物体内的分布, 从而提高其生物利用度的问题, 以及噬菌体治疗的安全性问题, 如美国的 Delmont 实验室曾将高浓度的金黄色葡萄球菌噬菌体制品使用于人的头部、鼻腔、口腔、皮下和静脉内, 在超过 12 年的使用期中, 仅观察到了很少的副作用^[33-34]。目前, 国际上许多研究小组正在积极探讨利用噬菌体治疗人类及动物感染病, 并取得积极的结果。一些研究成果如表 1 所示。

表 1 噬菌体治疗细菌感染
Table 1 Bacteriophage therapy against animal infection

研究者 Researcher	病原菌 Pathogen	噬菌体 Bacteriophage	寄主 Host	结果 Some results
William S et al.	大肠杆菌 O18: K1: H7CoIV+	大肠杆菌噬菌体	牛	单独使用噬菌体比使用一些抗生素更有效
Paul B et al.	大肠杆菌	大肠杆菌噬菌体	鸡、牛	感染得到有效控制
Soothill JS et al.	铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌噬菌体	豚鼠	实验组存活率更高
Ryohei W et al.	铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌噬菌体	小鼠	实验组感染处铜绿假单胞菌的数量明显少于对照组, 且细胞炎症因子水平也相对降低
Kimberley DS et al.	洋葱伯克氏菌	洋葱伯克氏菌噬菌体	蜡蛾幼虫	在特定实验条件下, 噬菌体治疗更为高效
T. Nakai et al.	格氏乳球菌	格氏乳球菌噬菌体	黄鳍短须石首鱼	以口服或注射的给药方式将噬菌体给与病鱼, 能有效阻止及控制鱼类的细菌感染
T. Nakai et al.	荧光假单胞菌	荧光假单胞菌噬菌体	香鱼	使用噬菌体后细菌生长减弱, 噬菌体增长快速
Sula L et al.	分支杆菌	分支杆菌噬菌体	豚鼠	噬菌体释放的核苷酸与分支杆菌生长所需核苷酸合成有一定关联

4 噬菌体治疗特点

4.1 “动态”疗法与“静态”疗法

对抗细菌感染时, 抗生素治疗呈现一种“以静制动”的治疗理念。因为, 抗生素类药物往往通过产生特定机制来杀死细菌, 当细菌发生突变而进化时, 其原有杀菌机制便会随之失效, 使得细菌产生耐药性。然而噬菌体由于增殖速度极快, 通常一个世代

仅需数分钟, 因此, 当细菌发生突变而获得抵抗能力时, 噬菌体也会随之突变而重新具有侵蚀能力, 最终消灭致病菌, 呈现出“动态”疗效。相比之下, 这种“动态”治疗具备更多优势之处^[3,35]。

4.1.1 指数增殖: 噬菌体自我增殖速度很快, 一个裂解周期内每个噬菌体产生 200 个子代噬菌体, 能快速复制并杀灭细菌。

4.1.2 特异性强: 噬菌体专一性杀灭宿主细菌, 且

不影响动物细胞及体内正常菌群。

4.1.3 易实时更新: 某种特定的细菌可通过不断筛选相应的噬菌体来杀灭, 新近出现的细菌可通过更新混合噬菌体制剂配方来杀灭。

4.1.4 副作用少, 无残留: 由于噬菌体随着宿主菌的死亡而自我消除, 不会残留于体内, 所以, 迄今为止, 临床上很少出现噬菌体治疗引起严重副作用的报道。

4.1.5 周期短, 成本低: 相比新抗生素研发, 新型噬菌体制剂研发周期短且成本低。

4.2 噬菌体治疗存在的问题

尽管噬菌体治疗与抗生素相比具备许多优势, 取得很多积极的成果, 但仍有以下几方面的问题^[36-38]。

4.2.1 宿主范围: 噬菌体宿主范围相对狭窄, 因此, 噬菌体治疗给药前需筛选并确定噬菌体裂解性强弱, 给药时选择裂解性强的噬菌体。

4.2.2 抗性: 生理条件下噬菌体可能不会一直保持裂解性, 细菌感染噬菌体后有可能对其产生抗性。为了减少或避免细菌可能出现的抗性, 研究者们对细菌-噬菌体抗性机制进行了一些研究^[39]。英国科学家 Benjamin 等通过修改“突变选择窗”来研究如何设计噬菌体疗法, 使其能够最大程度地减小细菌抗性的产生^[40]。

4.2.3 制剂: 噬菌体制剂应保持无菌状态, 但经消毒灭菌可能会影响噬菌体活性。

4.2.4 药代动力学: 因自我复制等特性, 噬菌体治疗的药代动力学可能会比常规药物更为复杂。

4.2.5 基因转移: 通过整合宿主基因, 噬菌体有可能会致使细菌携带毒性或抗性基因。

5 展望

噬菌体能高效地杀死细菌, 其杀菌机制不同于抗生素, 具备科学家们一直以来所寻求的“新型杀菌模式”抗菌剂。近几年, 科学家们对噬菌体技术进行重新审视及评估, 得到积极成果, 尤其为耐药性细菌的治疗迎来曙光, 人们称其为“回到未来”。

目前, 国际上噬菌体治疗技术的研究越来越深

入, 总结其可能的作用方式主要有 3 种: (1) 传统的噬菌体疗法: 即直接使用噬菌体杀死细菌, 并且这种技术相对简单成熟, 易更新, 能快速地应用于临床; (2) 噬菌体裂解酶: 噬菌体编码的裂解酶作为新型抗菌剂, 其研发相对前者更为耗时, 但其稳定性更强; (3) 通过噬菌体裂解机制筛选新型药物靶标: 此技术相对较有潜力, 但需要更长的研发周期^[41]。不难看出, 当今飞速发展的生物及医学技术已经能够超越传统的噬菌体治疗研究, 且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也随之越来越深入^[39]。因此, 基于这些优势, 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显示出了光明的前景。

参考文献

- [1] Merrill CR, Scholl D, Adhya SL. The prospect for bacteriophage therapy in western medicine[J]. *Nature*, 2003, 2(6): 489-497.
- [2] Sulakvelidze A, Alavidze Z, Glenn Morris J Jr. Bacteriophage therapy[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(3): 649-659.
- [3] Potera C. Bacteriophage-based antibiotic therapy[J]. *Genetic Engineering and Biotechnology News*, 2008, 28(17): 1-2.
- [4] Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses[J]. *Lancet*, 1915, 189(4814): 1241-1243.
- [5] d'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques[J]. *Cr Acad Sci Paris*, 1917, 165(10): 373-375.
- [6] Summers WC. Bacteriophage therapy[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2001, 55(1): 437-541.
- [7] Hermoso JA, García JL, García P. Taking aim on bacterial pathogens: from phage therapy to enzybiotics[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2007, 10(5): 461-472.
- [8] Ochs HD, Buckley RH, Kobayashi RH, et al. Antibody responses to bacteriophage phi X174 in patients with adenosine deaminase deficiency[J]. *Blood*, 1992, 80(5): 1163-1171.
- [9] Ochs HD, Nonoyama S, Zhu QL, et al. Wedgewood. Regulation of antibody responses: the role of complement and adhesion molecules[J]. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1993, 67(3): 33-40.
- [10] Smith HW, Huggins MB. Successful treatment of experi-

- mental *Escherichia coli* infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics[J]. *Journal of General Microbiology*, 1982, 128(2): 307–318.
- [11] Hagens S, Loessner MJ. Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 76(3): 513–519.
- [12] Guenther S, Huwyler D, Richard S, et al. Virulent bacteriophage for efficient biocontrol of *listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(1): 93–100.
- [13] Smith HW, Huggins MB. Effectiveness of phages in treating experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves, piglets and lambs[J]. *Journal of General Microbiology*, 1983, 129(8): 2659–2675.
- [14] Smith HW, Huggins MB, Shaw KM. Factors influencing the survival and multiplication of Bacteriophages in calves and their environment[J]. *Journal of General Microbiology*, 1987, 133(5): 1127–1135.
- [15] Levin BR, Bull JJ. Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics[J]. *American Naturalist*, 1996, 147(6): 881–898.
- [16] Barrow P, Lovell M, Berchieri A Jr. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves[J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 1998, 5(3): 294–298.
- [17] Nakai T, Sugimoto R, Park KH, et al. Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garvieae* infection in yellowtail[J]. *Disease of Aquatic Organisms*, 1999, 37(1): 33–41.
- [18] Park KH, Kato H, Nakai T, et al. Phage typing of *Lactococcus garvieae* (formerly *Enterococcus seriolicida*) a pathogen of cultured yellowtail[J]. *Fisheries Science*, 1998, 64(1): 62–64.
- [19] Park KH, Matsuoka S, Nakai T, et al. A virulent bacteriophage of *Lactococcus garvieae* (formerly *Enterococcus seriolicida*) isolated from yellowtail *Seriola quinqueradiata*[J]. *Disease of Aquatic Organisms*, 1997, 29(2): 145–149.
- [20] Park SC, Shimamura I, Fukunaga M, et al. Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossicida*, as a candidate for disease control[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, 66(4): 1416–1422.
- [21] Soothill JS. Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 1992, 37(4): 258–261.
- [22] Watanabe R, Matsumoto T, Sano G, et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(2): 446–452.
- [23] Seed KD, Dennis JJ. Experimental bacteriophage therapy increases survival of *Galleria mellonella* larvae infected with clinically relevant strains of the *Burkholderia cepacia* complex[J]. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy*, 2009, 53(5): 2205–2208.
- [24] Sula L, Sulová J, Stolepartová M. Therapy of experimental tuberculosis in guinea pigs with mycobacterial phages DS-6A, GR-21T, My-327[J]. *Czech Medical*, 1981, 4(4): 209–214.
- [25] Fu WL, Forster T, Mayer O, et al. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an *in vitro* model system[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(1): 397–404.
- [26] Monsur KA, Rahman MA, Huq F, et al. Effect of massive doses of bacteriophage on excretion of vibrios, duration of diarrhoea and output of stools in acute cases of cholera[J]. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 42(5): 723–732.
- [27] Cislo M, Dabrowski M, Weber-Dabrowska B, et al. Bacteriophage treatment of suppurative skin infections[J]. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 1987, 35(2): 175–183.
- [28] Kucharewicz-Krukowska A, Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy[J]. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 1987, 35(5): 553–561.
- [29] Mulczyk M, Slopek S. Use of a new phage preparation in prophylaxis and treatment of shigellosis[J]. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*, 1974, 21(1/2):115–119.
- [30] Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, et al. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. III. Detailed evaluation of the results obtained in further 150 cases[J]. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 1984, 32(3): 317–335.
- [31] Slopek S, Durlakowa I, Weber DB, et al. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results[J]. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 1983, 31(3): 267–291.
- [32] Litvinova AM, Chetsova VM, Kavtrevva IG. Evaluation of efficacy of the use of *E. coli-Proteus* bacteriophage in intestinal dysbacteriosis in premature infants[J]. *Vopr Okhr Materin Det*, 1978, 9: 42–44.
- [33] Sulakvelidze A, Barrow P. Phage therapy in animals and agribusiness[A]//Kutter R, Sulakvelidze A. *Bacteriophages: Biology and Application*[M]. Boca Raton: CRC Press, 2005: 335–380.
- [34] Sulakvelidze A, Kutter E. Bacteriophage therapy in humans[A]//Kutter E, Sulakvelidze A. *Bacteriophages: Bi-*

- ology and Application[M]. Boca Raton: CRC Press, 2005: 381-436.
- [35] Piris A. Phage therapy-advantage over antibiotics?[J]. The Lancet, 2000, 356(9239): 1418.
- [36] Sandeep K. Bacteriophage precision drug against bacterial infections[J]. Current Science, 2006, 90(5): 361-363.
- [37] Górski A, Weber-Dabrowska B. The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2005, 62(5): 511-519.
- [38] Górski A, Ważna E, Dąbrowska BW, et al. Bacteriophage translocation[J]. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2006, 46(3): 313-319.
- [39] Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms[J]. Nature Reviews, 2010, 8(5): 317-327.
- [40] Benjamin JC, Robert JHP. Bacteriophage therapy and the mutant selection window[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(12): 4344-4350.
- [41] Sulakvelidze A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections[J]. Drug Discovery Today, 2005, 10(12): 807-809.



(上接 p.1646)

征 稿 简 则

3.4 摘要写作注意事项

3.4.1 英文摘要: 1) 建议使用第一人称, 以此可区分研究结果是引用文献还是作者得出的; 2) 建议用主动语态, 被动语态表达拖拉模糊, 尽量不用, 这样可以避免长句, 以求简单清晰; 3) 建议使用过去时态, 要求语法正确, 句子通顺; 4) 英文摘要的内容应与中文摘要一致, 但可比中文摘要更详尽, 写完后务必请英文较好且专业知识强的专家审阅定稿后再返回编辑部。5) 摘要中不要使用缩写语, 除非是人人皆知的, 如: DNA, ATP 等; 6) 在英文摘要中, 不要使用中文字体标点符号。

3.4.2 关键词: 应明确、具体, 一些模糊、笼统的词语最好不用, 如基因、表达……

4 特别说明

4.1 关于测序类论文

凡涉及测定 DNA、RNA 或蛋白质序列的论文, 请先通过国际基因库 EMBL (欧洲) 或 GenBank (美国) 或 DDBJ (日本), 申请得到国际基因库登录号 (Accession No.) 后再投来。

4.2 关于版权

4.2.1 本刊只接受未公开发表的文章, 请勿一稿两投。

4.2.2 凡在本刊通过审稿、同意刊出的文章, 所有形式的 (即各种文字、各种介质的) 版权均属本刊编辑部所有。作者如有异议, 敬请事先声明。

4.2.3 对录用的稿件编辑部有权进行文字加工, 但如涉及内容的大量改动, 将请作者过目同意。

4.2.4 文责自负。作者必须保证论文的真实性, 因抄袭剽窃、弄虚作假等行为引发的一切后果, 由作者自负。

4.3 审稿程序及提前发表

4.3.1 来稿刊登与否由编委会最后审定。对不录用的稿件, 一般在收稿 2 个月之内通过 E-mail 说明原因, 作者登陆我刊系统也可查看。稿件经过初审、终审通过后, 作者根据编辑部返回的退修意见进行修改补充, 然后以投稿时的用户名和密码登陆我刊系统上传修改稿, 待编辑部复审后将给作者发稿件录用通知单, 稿件按照稿号顺序进入排队发表阶段。

4.3.2 对投稿的个人和单位一视同仁。坚持文稿质量为唯一标准, 对稿件采取择优先登的原则。如作者要求提前发表, 请在投稿的同时提出书面报告, 说明该研究成果的重要性、创新性、竞争性和提前发表的必要性, 经过我刊的严格审查并通过后, 可予提前刊出。

5 发表费及稿费

论文一经录用, 将在发表前根据版面收取一定的发表费并酌付稿酬、赠送样刊。

6 联系我们

地址: 北京市朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部(100101)

Tel: 010-64807511

E-mail: tongbao@im.ac.cn

网址: <http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn>