

噬菌体对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 骨髓炎的特异性治疗

苏子龙 文强强 刘岩 谷峰 隋镇江 于铁成

摘要 骨髓炎是一种以进行性炎性反应和骨质破坏为特征的骨科疾病,大多数感染由金黄色葡萄球菌引起。近年来,由于抗生素滥用,出现了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的骨髓炎。大量的实验研究表明,针对 MRSA 的噬菌体能有效杀死 MRSA,这类噬菌体还能清除生物膜并进入真核细胞杀死致病菌,对 MRSA 骨髓炎有很好的治疗效果。本文从 MRSA 骨髓炎难治性原因、噬菌体杀菌效果、合理使用噬菌体等方面进行综述,旨在将噬菌体进一步应用于 MRSA 骨髓炎的临床治疗提供更多的理论信息。

关键词 噬菌体 骨髓炎 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 生物膜 抗生素

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.004

骨髓炎是一种以进行性炎性反应和骨质破坏为特征的骨科疾病,临床骨髓炎病例中最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌,约占全部病例的 60%~70%^[1]。近年来,由于抗生素滥用出现了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant Staphylococcus, MRSA),MRSA 既能形成生物膜也能内化进入细胞,使得 MRSA 所致的骨髓炎极其难以治疗^[2]。目前尚无可靠的方法来治疗这类骨髓炎,迫切需要研究新的治疗方法。

噬菌体疗法可能是治疗 MRSA 骨髓炎的一个理想选择。1919 年 Felix D'Herelle 最早将噬菌体应用于人和动物的感染性疾病,开创了医用噬菌体的先河。早期的研究发现噬菌体对金黄色葡萄球菌具有杀伤能力。但到 20 世纪 40 年代,由于研究人员对噬菌体基础生物学研究认识不足,同时抗菌效果好且使用方便的抗生素出现了,使得对噬菌体治疗疾病的研究急剧衰退。然而,随着 MRSA 的出现,以噬菌体为基础的治疗方法作为抗生素治疗的替代方法,重新引起医学界的重视。噬菌体是一种针对细菌的病毒,具有极高的特异性且易于应用,针对 MRSA 的噬菌体只能杀死细胞内外 MRSA 并清除生物膜,不影响正常菌群和机体细胞^[3]。噬菌体具有自我调节功能,当它

们消灭宿主细菌后,很快会被免疫系统灭活,不会在机体内存留。噬菌体与抗生素之间也存在着协同效应,联合应用可放大杀菌效果^[4]。通过基因工程,修饰后的噬菌体可增强杀菌作用并能靶向运输药物,这延伸了噬菌体的治疗领域,进一步扩展了医疗界对噬菌体的认识^[5]。

在骨科疾病的治疗方面,由于 MRSA 导致的急性和慢性骨髓炎的出现,噬菌体所具有的细菌宿主特异性和对耐药菌株的溶菌活性,重新引起了注意,并逐渐开始使用噬菌体来治疗 MRSA 骨髓炎,已取得了一定成果^[6,7]。但目前已完成的少数正式的噬菌体临床试验对噬菌体的治疗效果没有得出确定的结果,但越来越多地作为一种实验性疗法,用于治疗抗生素治疗失败的危重患者^[8,9]。本综述探讨噬菌体在 MRSA 骨髓炎治疗方面应用的可行性,为进一步将噬菌体用于临床治疗提供一定的依据。

一、MRSA 骨髓炎难治性原因

金黄色葡萄球菌是一种革兰阳性菌,是骨髓炎最主要的致病菌。抗生素的滥用将 MRSA 从临床环境中分离出来,其导致的骨髓炎极难治疗,即使不断引用新技术和新抗生素也未能取得满意的治疗效果^[10]。

MRSA 能够侵入并在哺乳动物细胞内存活。MRSA 进入血液后几分钟内会被宿主吞噬细胞(主要是中性粒细胞和巨噬细胞)吞噬^[11]。虽然大多数细菌能被这些细胞有效杀死,但部分 MRSA 不能被完全清除,受感染的细胞会将细菌从最初的感染部位传播

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31470932,81172183,31970090)

作者单位:130021 长春,吉林大学第一医院创伤骨科

通讯作者:于铁成,教授,博士生导师,电子邮箱:tiechengyu@163.com

com

出去。MRSA一旦进入组织,就可侵袭各种非吞噬细胞类型,如成骨细胞,进而导致慢性或复发性骨髓炎。此外,细胞内MRSA还能破坏先天免疫反应,并导致中性粒细胞破坏^[12]。因此MRSA在吞噬细胞和其他细胞内的侵袭和存活是导致MRSA骨髓炎治疗失败的原因之一。

除上述两方面原因外,MRSA能在医疗器械上形成生物膜。生物膜阻碍抗生素和宿主免疫系统对细菌的杀伤作用,为MRSA发展成持续性、慢性和复发性感染提供了可能性^[13]。生物膜形成一般要经历4个阶段:初始阶段,细菌的浮游表型通过范德华力、空间相互作用和静电相互作用可逆地附着在固体或非生物基质上;之后由于细菌与表面之间的疏水和亲水相互作用,可逆吸附的细菌保持不动并成为不可逆吸附,形成微型菌落;一旦微型菌落形成并处在最佳生长条件下,生物膜就进入成熟期,成为一个更为复杂的生物膜结构;最后,一些细菌从生物膜中分离出来,成为浮游状态,开始新的感染。因此生物膜的形成使得骨髓炎难以治疗。

二、噬菌体治疗MRSA骨髓炎

1. 噬菌体的杀菌机制:噬菌体由蛋白质外壳及包裹在其中的DNA或RNA组成,所有噬菌体感染目标细菌都要经历:吸附、核酸从蛋白外壳中分离、核酸的表达和复制、病毒粒子组装、释放和传播的过程^[14]。噬菌体是细菌特有的病毒,其高度特异性使得只感染和杀死目标细菌,这防止了正常菌群的破坏和微生物菌群的失调^[3]。

噬菌体主要以裂解和溶原周期两种方式杀灭细菌。在裂解周期中,裂解性噬菌体使用细菌的养分产生子代噬菌体,这些子代噬菌体裂解细菌后,释放出来继续感染其他致病细菌^[15]。温和噬菌体通过溶原周期进行复制,噬菌体基因组整合到细菌基因组中,或作为质粒与细菌宿主一同进行复制,噬菌体基因组也可以脱离细菌基因组进入裂解周期,最终溶解细菌^[14]。一些噬菌体同时具备裂解和溶原这两种周期,其杀菌作用因而变得复杂。除此之外,Pearl等^[16]的研究还发现,虽然大多数噬菌体只能感染和裂解代谢活跃的细菌,但少数噬菌体可以感染处于休眠状态的细菌,待休眠细菌在恢复到代谢活跃状态后,噬菌体裂解周期激活,这种感染方式能够消除细菌重新传播的风险。基于以上的研究,在治疗MRSA骨髓炎实验中,通常会直接使用裂解MRSA的噬菌体,其可有效杀灭MRSA。

噬菌体不仅可以杀死裸露的致病菌,也能杀死进入细胞的内化致病菌。利用荧光标记噬菌体和金黄色葡萄球菌的研究发现,噬菌体能通过上皮细胞的胞吞作用随机地进入牛乳腺上皮细胞,并能清除细胞内金黄色葡萄球菌^[17]。噬菌体可以通过巨噬细胞吞噬作用直接进入巨噬细胞,也可以通过感染金黄色葡萄球菌的方式间接进入巨噬细胞,这两种方式都能显著杀死金黄色葡萄球菌并降低金黄色葡萄球菌引起的细胞毒性损害。实验性噬菌体疗法不会降低患者吞噬细胞杀死细菌的能力,也不影响正在杀死细胞内细菌的吞噬细胞活性。这种杀菌方式使利用噬菌体杀灭内化的MRSA成为可能。

在噬菌体杀灭细菌的过程中离不开肽聚糖水解酶的溶膜作用,该酶分为两种类型:外溶酶和内溶酶。在噬菌体吸附细菌后,噬菌体外溶酶通过降解肽聚糖,在细胞壁上形成破损,将遗传物质注入细菌内。在噬菌体裂解周期结束时内溶酶降解细胞壁,溶解细菌,帮助子代噬菌体的释放^[18]。带有双链基因组的噬菌体可释放穿孔酶和内溶酶介导细菌溶解。而单链基因组的噬菌体由于缺乏内溶酶的编码基因,通过生成裂解效应体,抑制细菌细胞壁生物合成,使宿主细菌在生长过程中裂解。由于噬菌体疗法的某些不确定性,单独使用肽聚糖水解酶治疗金黄色葡萄球菌感染或许也是一种不错的选择。

2. 噬菌体清除生物膜:噬菌体清除生物膜的机制是多样的。噬菌体能够产生胞外多糖解聚酶,该酶可降解构成生物被膜基质的胞外多糖成分,从而破坏生物被膜的网络连接,侵染被膜菌^[19]。当噬菌体的遗传物质进入宿主菌后,能诱导宿主菌产生降解胞外多糖物的酶类^[20]。噬菌体也能通过产生降解细菌之间交流信号的酶,阻止细菌进一步聚集形成生物膜^[21]。噬菌体还能穿透细菌生物被膜的输水通道进入生物被膜内部,裂解被膜内的细菌,从源头上减少生物膜的产生。

体外实验发现金黄色葡萄球菌噬菌体是有效的生物膜破坏剂,噬菌体K(有广泛的宿主范围)及其6种修饰衍生物的混合物可完全抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成。噬菌体K与噬菌体DRA88(有广泛的宿主范围)的混合物对MRSA有强大的裂解活性,可显著减少由3种不同金黄色葡萄球菌产生的生物膜^[22]。动物实验进一步证明,植入物表面噬菌体涂层显著降低了细菌对植入物的黏附和相邻组织中细菌负荷^[7]。

研究还发现噬菌体联合其他治疗方法对清除生物膜效果要比单纯应用噬菌体效果好。生物膜的机械破坏可以促进噬菌体感染。噬菌体对金黄色葡萄球菌完整的生物膜没有活性,但在清创后进行噬菌体治疗,细菌数量显著减少,并且改善了伤口的愈合^[23]。Rahman 等^[24]研究发现噬菌体 SAP-26 和抗生素联合治疗有强大的生物膜去除作用,能诱导生物膜基质的结构变化和细菌数量的大幅减少,尤其是噬菌体和利福平的混合物可有效清除金黄色葡萄球菌生物膜。Kelly 等发现在 72h 内噬菌体鸡尾酒对金黄色葡萄球菌生物膜的破坏十分明显,生物膜量降低至与阴性对照相当的水平。其他的研究还发现噬菌体鸡尾酒可预防金黄色葡萄球菌生物膜形成并显著减少生物膜生物量^[22]。此外清除生物膜的敏感度还取决于细菌和生物膜的成熟程度,时间越长细菌外物质积累越多,因而越难清除,故应尽早使用噬菌体。

3. 噬菌体在杀菌过程中的演进:以往应用噬菌体需要不断监测目标细菌的噬菌体敏感度,一旦发现细菌产生了新的耐药性,需要及时更新噬菌体制剂,或使用由同种异型噬菌体混合成的噬菌体鸡尾酒来克服耐药性。有时细菌可能对噬菌体相对不敏感,可将噬菌体在不敏感菌株中传代培养后,获得的修饰型噬菌体突变体可以克服这一问题。

近年来研究发现,在噬菌体和细菌相互作用的过程中,噬菌体感染和细菌防御机制都在不断共同演进。细菌通过受体的表面修饰抑制噬菌体的吸附,利用 RM 系统(限制性修饰系统)降解噬菌体基因组,对噬菌体入侵 CRISPR(短回文重复序列)系统免疫,利用 Abi(Abi 相互作用因子)系统使细菌凋亡。噬菌体也相应地演进出几种策略,克服细菌防御机制。包括识别细菌的可变基序或新的受体,修改它们的限制位点或抑制 RM 系统,干扰 CRISPR/Cas 系统或通过编码抗毒素噬菌体基因抑制 Abi 系统。噬菌体普遍存在这种演进能力,针对 MRSA 的噬菌体演进不但能克服 MRSA 的抗性,还能使 MRSA 对噬菌体保持敏感成为可能,同时可能会减少很多额外的监控。

4. 噬菌体的临床应用和给药方式:大量实验发现,早期、大剂量、反复多次局部使用噬菌体能产生很好的治疗效果。疾病早期致病菌还未发展成复杂的感染,越早使用噬菌体越能更好地控制感染。由于体积为 50~200nm 的噬菌体可以扩散到机体各个部位,因此选择此类噬菌体能尽早地产生杀菌效果。此外,人体实验性治疗发现,噬菌体在血浆中的半衰期

约 2.3h,在器官中半衰期约 9h。将噬菌体直接注射到感染部位,连续 4 天的注射比单次注射能更有效地降低细菌负荷。在已感染的动物模型上,连续 3 天的噬菌体治疗,对感染的治疗也是有效的^[10]。

要使噬菌体治疗起作用,感染部位的噬菌体浓度必须足够高。原因在于,即使感染部位易受感染的细菌浓度很高,低浓度的噬菌体也不能快速扩增,因而不能实现对细菌的快速杀灭。另外,在体内宿主免疫反应或其他机制也会导致噬菌体浓度的降低,如若早期使用高浓度的噬菌体可能使每个细菌吸附多个噬菌体,可导致细菌更快裂解。若口服给药,胃部的酸性环境及胃蛋白酶会影响噬菌体的活性,因而到达感染部位的噬菌体将减少。故可通过术前术后噬菌体制剂清洗伤口,噬菌体制剂浸泡创面绷带,定期通过引流管导入噬菌体、噬菌体制剂浸泡引流条置于创面切口内等方式增加局部噬菌体浓度。对于更深的伤口,除使用噬菌体冲洗创面外,还常将噬菌体包埋到可降解的聚合物内置入伤口中。此外,成功的噬菌体治疗还需要严格应用所有有效的伤口护理技术,包括:根治性坏死切除和开放伤口,提供足够的引流,持续控制噬菌体与病原体的最佳比例,早期闭合伤口。

5. 噬菌体联合抗生素治疗骨髓炎:除了单独使用噬菌体,也可以将噬菌体与抗生素联合使用。这种方式的显著优势是能够发挥噬菌体和抗生素之间的协同作用,协同效应可将体内细菌数量降低到免疫系统能够成功应对的水平,同时能够减少抗菌素的使用剂量,限制了可能的不良反应^[4]。1945 年 Himmelweit 将噬菌体和青霉素结合成功地治疗了葡萄球菌感染。噬菌体通常毒性较低,一般可应用高浓度的噬菌体,并在相对较低的标准浓度下系统地应用抗生素,两者相互搭配能达到较好的治疗效果,即使存在血液循环不良或纤维颗粒屏障的情况,噬菌体也能透过此类屏障进入骨髓炎的最深处,增强多重耐药细菌对抗生素的敏感度。

联合治疗的效果会受施药顺序的影响,噬菌体治疗先于抗生素治疗能获得较好的治疗效果。原因有多种,如噬菌体水解酶降解 MRSA 的细胞壁,可辅助抗生素结合细菌药物结合位点^[15]。噬菌体能破坏生物膜基质结构,将隐藏的细菌释放出来,受到噬菌体和抗生素的共同攻击^[24]。噬菌体穿透生物膜后在细菌密集环境中快速复制,使噬菌体密度增高,进一步破坏生物膜,此时添加抗生素,药物能深度渗透,在亚致死性抗生素浓度就可刺激噬菌体感染的细菌裂解,

引起更强的细菌死亡^[10]。与此相反的情况是,先使用抗生素,后使用噬菌体,由于噬菌体可感染的细菌数减少,其感染动力学会受到负面影响,最终影响杀菌效果。

通过一项人体回顾性研究发现,MRSA 噬菌体口服制剂可显著降低抗生素治疗失败的骨髓炎患者体内 C 反应蛋白血清浓度和白细胞计数,但平均 ESR 没有明显变化,表明两者联合治疗可能具有抗炎作用。某些抗生素会影响吞噬细胞的杀菌功能,可能导致机体免疫力下降。相比之下,噬菌体对患者外周血吞噬细胞的杀菌能力无不良影响,更不会影响骨髓内粒细胞的生成。两者联合使用可减少对免疫反应的影响。

但二者的联合使用也会产生不良反应,抗生素是特异性噬菌体诱导剂,会诱导噬菌体编码的整合酶基因数量增加。此外抗生素治疗增加了噬菌体和细菌之间的相互作用,使噬菌体-细菌基因交换网络高度连接,丰富了噬菌体编码的基因,包括对药物的不同抗菌机制产生耐药性的基因,噬菌体编码的抗生素耐药基因再转移到原始细菌中,产生与抗药有关的细菌基因,从而产生耐药性。

6. 基因工程噬菌体治疗骨髓炎:通过基因工程修饰噬菌体,不但可以增强其杀死 MRSA 的能力,还能开发出治疗骨髓炎药物运输的载体。由于噬菌体具有免疫原性,在体循环中逐渐减少。Merril 等运用基因工程技术设计出一种可长期存在的噬菌体突变体,可在小鼠循环系统中存活超过 1 个月,不仅达到了治疗目的,也把噬菌体应用扩展到感染的预防。此外,溶解性噬菌体治疗可导致大量的细菌裂解,细菌成分和毒素的释放可能引发免疫反应。通过同源重组对 MRSA 温和性噬菌体 P954 进行了改造,使负责细菌裂解的内溶酶基因编码失活。体外研究表明,缺乏内溶酶的噬菌体 P954 具有与野生型噬菌体相同的细菌杀伤能力。体内研究显示,使用该基因工程噬菌体可完全治疗 MRSA 感染的小鼠,且没有明确的免疫反应。

基因工程设计的酶促噬菌体在感染过程中能表达生物膜降解酶,同时攻击生物膜和生物膜基质中的细菌细胞。其去除生物膜的功效明显大于非酶促噬菌体治疗的功效,可将细菌生物膜细胞计数显著降低约 4.5 个数量级。

此外,基因改造的噬菌体在与药物结合的同时仍能维持着宿主细菌靶向性,可用于靶向药物递送。

Yacoby 等用基因工程在丝状噬菌体被膜蛋白上显示目标特异性肽段,再通过一种不稳定的连接剂将噬菌体与氯霉素或新霉素化学结合,从而实现可控释放。噬菌体-药物偶联物发现目标细菌后,噬菌体与目标细菌结合,抗生素被释放出来后几乎完全抑制了金黄色葡萄球菌的生长,对 MRSA 骨髓炎的治疗有一定的作用。

三、展 望

随着抗生素的滥用,出现了越来越多的由 MRSA 导致的骨髓炎,使得骨髓炎越难以治疗。常规抗生素治疗弊端显现,因此迫切需要找到新的治疗方法。一些临床报告、体外和体内研究表明,噬菌体疗法可能是治疗 MRSA 骨髓炎的一种可行的方法。

目前噬菌体治疗 MRSA 骨髓炎的研究取得了一定的进展。主要的研究集中在噬菌体以裂解的方式杀死 MRSA,以及噬菌体产生的各类酶降解细胞壁和生物膜,暴露隐藏的致病菌,为后续杀菌过程提供条件这两个方面。而对噬菌体进入细胞,杀死内化的 MRSA 的研究相对较少,这种杀菌作用对治疗骨髓炎至关重要,但其安全性有待进一步研究。此外,通过将噬菌体与抗生素合理配伍,可以优化噬菌体治疗效果。一些新的研究发现基因工程噬菌体对杀死 MRSA 效果良好,极大地发挥了噬菌体治疗潜力。综述目前研究,噬菌体治疗优势使其成为治疗 MRSA 骨髓炎最重要的选择。

噬菌体作为一种有效的抗生素替代品,对 MRSA 骨髓炎治疗效果显著,应用潜力巨大。但目前还缺乏定义明确且使用安全的噬菌体制剂和使用方法,因此仍需要通过谨慎而科学的方法使用噬菌体,并不断研究其治疗潜力。该研究领域的不断发展,有望实现噬菌体疗法的临床转化,开启 MRSA 骨髓炎治疗的新时代。

参考文献

- 1 Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V, et al. Staphylococcus aureus develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016,71(2):438-448
- 2 Pendleton A, Kocher MS. Methicillin-resistant staphylococcus aureus bone and joint infections in children[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015,23(1):29-37
- 3 Grunenwald CM, Bennett MR, Skaar EP. Nonconventional Therapeutics against Staphylococcus aureus[J]. Microbiol Spectr, 2018,6(6):1-18
- 4 Gutiérrez D, Fernández L, Rodríguez A, et al. Are phage lytic proteins the secret weapon to kill staphylococcus aureus? [J]. MBio, 2018,9(1):1-17

- 5 Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, *et al.* Genetically engineered phages: a review of advances over the last decade[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016,80(3):523 – 543
- 6 Zhang G, Zhao Y, Paramasivan S, *et al.* Bacteriophage effectively kills multidrug resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from chronic rhinosinusitis patients[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018,8(3):406 – 414
- 7 Kaur S, Harjai K, Chhibber S. In vivo assessment of phage and linzolid based implant coatings for treatment of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) mediated orthopaedic device related infections[J]. *PLoS One*, 2016,11(6):1 – 23
- 8 Fish R, Kutter E, Wheat G, *et al.* Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials[J]. *Methods Mol Biol*, 2018,16(3):159 – 170
- 9 Patey O, McCallin S, Mazure H, *et al.* Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections[J]. *Viruses*, 2018,11(1):1 – 21
- 10 Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, *et al.* Bacteriophage therapy in implant – related infections: an experimental study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013,95(2):117 – 125
- 11 Rogers DE. Studies on bacteriemia. I. Mechanisms relating to the persistence of bacteriemia in rabbits following the intravenous injection of staphylococci[J]. *J Exp Med*, 1956,103(6):713 – 742
- 12 Greenlee – Wacker MC, Rigby KM, Kobayashi SD, *et al.* Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human neutrophils prevents macrophage efferocytosis and induces programmed necrosis[J]. *J Immunol*, 2014,192(10):4709 – 4717
- 13 Chung PY, Toh YS. Anti – biofilm agents: recent breakthrough against multi – drug resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Pathog Dis*, 2014,70(3):231 – 239
- 14 Weinbauer MG. Ecology of prokaryotic viruses[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2004,28(2):127 – 181
- 15 Rashel M, Uchiyama J, Ujihara T, *et al.* Efficient elimination of multidrug – resistant *Staphylococcus aureus* by cloned lysin derived from bacteriophage phi MR11[J]. *J Infect Dis*, 2007,196(8):1237 – 1247
- 16 Pearl S, Gabay C, Kishony R, *et al.* Nongenetic individuality in the host – phage interaction[J]. *PLoS Biol*, 2008,6(5):1 – 8
- 17 Nguyen S, Baker K, Padman BS, *et al.* Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers[J]. *MBio*, 2017,8(6):1 – 14
- 18 Channabasappa S, Chikkamadaiah R, Durgaiyah M, *et al.* Efficacy of chimeric ectolysin P128 in drug – resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in mice[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018,73(12):3398 – 3404
- 19 Chan BK, Abedon ST. Bacteriophages and their enzymes in biofilm control[J]. *Curr Pharm Des*, 2015,21(1):85 – 99
- 20 Yan J, Mao J, Xie J. Bacteriophage polysaccharide depolymerases and biomedical applications[J]. *BioDrugs*, 2014,28(3):265 – 274
- 21 Pei R, Lamas – Samanamud GR. Inhibition of biofilm formation by T7 bacteriophages producing quorum – quenching enzymes[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014,80(17):5340 – 5348
- 22 Alves DR, Gaudion A, Bean JE, *et al.* Combined use of bacteriophage K and a novel bacteriophage to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm formation [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014,80(21):6694 – 6703
- 23 Mendes JJ, Leandro C, Corte – Real S, *et al.* Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds [J]. *Wound Repair Regen*, 2013,21(4):595 – 603
- 24 Rahman M, Kim S, Kim SM, *et al.* Characterization of induced *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP – 26 and its anti – biofilm activity with rifampicin[J]. *Biofouling*, 2011,27(10):1087 – 1093
(收稿日期:2020 – 02 – 02)
(修回日期:2020 – 02 – 17)

(上接第 11 页)

- 13 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011,334(6059):1081 – 1086
- 14 Ma M, Song L, Yan H, *et al.* Low dose tunicamycin enhances atherosclerotic plaque stability by inducing autophagy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016,100:51 – 60
- 15 徐静尊, 鲁敏. 内质网应激与自噬及其交互作用影响内皮细胞凋亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018,35(3):240 – 250
- 16 Li J, Ni M, Lee B, *et al.* The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress – induced autophagy in mammalian cells[J]. *Cell Death Differ*, 2008,15(9):1460 – 1471
- 17 Song S, Tan J, Miao Y, *et al.* Crosstalk of ER stress – mediated autophagy and ER – phagy: involvement of UPR and the core autophagy machinery[J]. *J Cell Physiol*, 2017,233(5):3867 – 3874
- 18 Hou X, Xiao H, Zhang Y, *et al.* Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation[J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(10):1015
- 19 Li L, Tan J, Miao Y, *et al.* ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015,35(5):615 – 621
- 20 Wu C, Jing M, Yang L, *et al.* Alisol A 24 – acetate ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting oxidative stress and stimulating autophagy through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2018,291:111 – 119
- 21 Portaln  ez S, Esbrit P, Alcaraz MJ, *et al.* Oxidative stress, autophagy, epigenetic changes and regulation by miRNAs as potential therapeutic targets in osteoarthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016,108:1 – 10
- 22 Chen CB, Liu LS, Zhou J, *et al.* Up – regulation of HMGB1 exacerbates renal ischemia – reperfusion injury by stimulating inflammatory and immune responses through the TLR4 signaling pathway in mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,41(6):2447 – 2460
- 23 Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016,16(11):661 – 675
- 24 Chien CT, Shyue SK, Lai MK. Bel – xL augmentation potentially reduces ischemia/reperfusion induced proximal and distal tubular apoptosis and autophagy[J]. *Transplantation*, 2007,84(9):1183 – 1190
(收稿日期:2019 – 11 – 05)
(修回日期:2020 – 03 – 17)