·大家专版·

杨航,博士,中国科学院武汉病毒研究所研究员,中国生物工程学会噬菌体技术专业委员会委员,湖北省暨武汉微生物学会青年委员。主要从事抗微生物耐药与治疗方面的基础与应用基础研究,研究对象包括多耐药细菌、新突发病毒等,旨在为病原微生物的防治提供新的抗感染药物和疫苗,保障生命健康和生物安全。研究方向主要包括噬菌体-哺乳动物细胞互作、噬菌体治疗以及基于噬菌体的通用疫苗载体设计。曾以超级耐药细菌群为靶标,在裂解酶治疗等方面开展了系列研究,建立了嵌合裂解酶快速筛选平台以及从微生物蛋白质组中筛选高活性阴性细菌裂解酶的方法体系,发展了多个在动物感染模型上具有良好治疗效果的新型裂解酶。相关研究受到国家自然科学基金面上项目、国际合作与交流项目、湖北省杰出青年科学基金等项目的支持,入选中科院青年创新促进会、武汉市"黄鹤英才"科技计划。在 eLife、EMBO J、Antimicrob Agents Chemother 等期刊发表学术论文多篇,申请发明专利十余项。

噬菌体免疫的物质基础与分子机制

杨 航[1,2,3*],李新风[1],周力合[1,2],薛 恒[1,2]

(1. 中国科学院 武汉病毒研究所,湖北 武汉 430071;2. 中国科学院大学,北京 100049;3. 湖北江夏实验室,湖北 武汉 430200)

摘 要 噬菌体是地球上最丰富的生物实体之一,在人体微生物组中占据主导地位,其丰度远超真核病毒和共生细菌,已成为维系微生态平衡的关键因素。作为捕食细菌的病毒,噬菌体与哺乳动物细胞之间不仅只是间接的生态学联系,而是呈现出复杂的双向互作网络。越来越多的研究表明,噬菌体不仅能通过调控细菌群落组成和结构间接影响人体的生理病理过程,还可直接跨越生物界面,与哺乳动物细胞(特别是免疫细胞)发生互作并介导免疫学效应,噬菌体免疫涉及噬菌体识别、内吞转运、免疫应答与信号通路调控等多个方面。本文从噬菌体与哺乳动物细胞相互作用的角度阐述了噬菌体免疫的研究进展,重点围绕噬菌体的结构特性、内化途径、胞内运输与定位,以及其对免疫系统的调控机制展开论述。同时,探讨了噬菌体免疫在炎症性肠病、慢性感染、系统性疾病乃至癌症免疫治疗中扮演的复杂角色,旨在从噬菌体与哺乳动物细胞互作的角度阐明噬菌体免疫的物质基础与分子机制,为深入揭示噬菌体的"跨界调控"功能、发展以噬菌体为载体的免疫干预新途径奠定基础。

关键词 噬菌体免疫;噬菌体-哺乳动物细胞互作;噬菌体免疫条形码;噬菌体治疗;天然免疫

中图分类号 Q939.48 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2026)02-0001-13

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2026.02.001

Material Basis and Molecular Mechanisms of Phage Immunity

YANG Hang[1,2,3*], LI Xin-feng[1], ZHOU Li-he[1,2], XUE Heng[1,2]

(1. *Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan* 430071;
2. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100049; 3. *Hubei Jiangxia Laboratory, Wuhan* 430200)

Abstract Bacteriophages (phages) are the most abundant biological entities on Earth. Within the human microbiome, they vastly outnumber eukaryotic viruses and commensal bacteria, serving as essential regulators of microecological balance. Traditionally viewed strictly as bacterial predators, phages are now known to form direct, bidirectional in-

基金项目:国家自然科学基金项目(32570179,32161133003);湖北省杰出青年科学基金项目(2024AFA093)

作者简介:杨航 男,研究员,博士,博士生导师。主要从事噬菌体药物学研究。E-mail:yangh@wh.iov.cn

* 通讯作者。

收稿日期:2026-02-06

中国知网 https://www.cnki.net

teraction networks with mammalian cells. Beyond indirectly affecting human health by altering bacterial communities, phages actively cross biological barriers to engage in direct crosstalk with immune cells and trigger specific immunological effects. This phage-mediated immunity encompasses receptor recognition, endocytic trafficking, and the modulation of intracellular signaling pathways. This review summarizes current progress in phage immunity by examining direct phage-mammalian cell interactions. We specifically focus on how phage structural characteristics dictate their internalization, intracellular localization, and subsequent immune regulation. Furthermore, we discuss the practical implications of phage immunity across various conditions, including inflammatory bowel disease, chronic infections, systemic disorders, and emerging applications in cancer immunotherapy. Ultimately, this review aims to clarify the molecular and material basis of phage immunity, providing a theoretical foundation for understanding the cross-kingdom regulation effects of phages and the development of phage-based immunotherapies.

Keywords phage immunity; phage-mammalian cell interaction; phage immunobarcode; phage therapy; innate immunity

噬菌体(phage)是地球上最丰富的生物实体,其数量可达 10^{31} PFU(Plaque-Forming Unit,噬菌斑形成单位)[1-2]。在人体微生物组中,噬菌体同样形成极为庞大的群体,数量远超真核病毒与共生细菌数量的总和,构成人体微生物组中极为重要的组成部分[3]。近年来随着对微生物组尤其是病毒组研究的深入,越来越多的证据表明,噬菌体与哺乳动物细胞之间存在着复杂而多样的相互作用。它们不仅通过调节细菌群落的组成与功能间接影响人类健康,还可以直接与哺乳动物细胞,尤其是各类免疫细胞,发生互作并介导免疫反应[4],形成独特的噬菌体免疫。噬菌体免疫广泛存在于黏膜、脏器及组织微环境中,涉及识别、内化、免疫应答及信号转导等过程[5]。随着基因编辑、高分辨显微技术及细胞生物学研究手段的发展,对噬菌体免疫的研究逐渐深入,取得了一系列突破性认识。多项研究表明,噬菌体可被多种哺乳动物细胞内化,并在胞内沿不同途径转运,进而参与调控天然免疫与适应性免疫反应[3,5]。这些发现打破了噬菌体不直接与真核细胞互作的传统观点,为全面理解噬菌体在免疫调节及抗感染治疗中的作用提供了理论依据。

1 噬菌体免疫的物质基础

1.1 噬菌体的结构与组成

作为地球上数量最多的生物实体,噬菌体的结构与分类多样性体现了其与细菌长期共进化的关系。典型的噬菌体颗粒由蛋白质衣壳包裹核酸类遗传物质构成,部分类型还含有更复杂的附属结构[6]。衣壳通常由重复的衣壳蛋白亚基自组装而成,起到保护核酸、抵御外界环境的作用。根据形态特征,噬菌体可分为多种类型,其中最常见的为头部-尾部型,以有尾噬菌体(Caudoviricetes)为代表。这类噬菌体具有规则的二十面体或多面体头部,内部包裹 DNA 或 RNA 基因组,并通过颈部与特化的尾部相连[7-9]。尾部结构在感染过程中至关重要,包含尾丝、尾刺、基板等功能区,能够高效识别并结合宿主细菌表面的受体。例如,T4 噬菌体的尾部具有可收缩的尾鞘和复杂尾丝,在识别宿主后尾鞘收缩,将基因组直接注入细菌内[10]。除常见的头部-尾部形态外,还存在一类柔性丝状噬菌体,如丝杆状噬菌体科(Inoviridae)成员。这类噬菌体没有明显的头尾分化,衣壳蛋白以螺旋方式包裹遗传物质,整体可弯曲,M13 和 fd 噬菌体是典型代表,它们通常通过结合细菌的鞭毛或其他表面结构完成感染[11-12]。此外,部分噬菌体还具有特殊结构成分。例如,T4 噬菌体衣壳外部含有免疫原性较高的修饰蛋白 Hoc 和小衣壳蛋白 Soc,这些蛋白可能帮助噬菌体适应环境或逃避宿主免疫[8,13]。值得注意的是,某些噬菌体的结构蛋白中含有类似免疫球蛋白的结构域,提示它们或许能够与细胞甚至高等生物发生相互作用[14]。

从核酸类型来看,绝大多数噬菌体携带双链 DNA(dsDNA)基因组,但也存在单链 DNA(ssDNA)、单链 RNA(ssRNA)和双链 RNA(dsRNA)等形式[6]。一般来说,dsDNA 噬菌体基因组较大,编码蛋白较多,感染机制相对复杂;而 RNA 噬菌体基因组较小,但复制效率高。在真核细胞内,存在多种可识别外源 DNA 或 RNA 的模式识别受体(pat-

中国知网 https://www.cnki.net

tern recognition receptors, PRRs), 如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)和 RIG-I 样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)等[15-18]。这些受体通过识别噬菌体核酸等外源性核酸,激活下游信号通路,引发炎症反应和抗病毒免疫应答。这一机制构成了噬菌体与哺乳动物免疫系统直接互作的重要分子基础。

1.2 噬菌体的生命周期与分布

噬菌体是感染细菌的病毒,它们的生命周期与分布特点直接影响其在自然环境中的生态位,以及与宿主细菌之间的相互作用关系。噬菌体广泛分布于各种环境中,同时在哺乳动物体内也形成了复杂的分布网络,这种分布格局与其多样化的生存方式密不可分。

1.2.1 *噬菌体的生命周期特征* 噬菌体的生命周期主要有裂解周期和溶原周期两种基本模式[19]。在裂解周期中,噬菌体感染细菌后迅速进行复制、装配,最终裂解宿主细菌,释放出子代病毒颗粒。该过程一般包括吸附、侵入、生物合成、组装和释放五个典型阶段[20]。吸附阶段的噬菌体通过尾部纤维与脂多糖、磷壁酸或外膜蛋白等细菌表面的特定受体结合[21-22];侵入阶段涉及遗传物质注入宿主细胞;生物合成阶段包括噬菌体基因的转录翻译和基因组复制;最后,新组装的子代噬菌体随着宿主细菌的裂解而被释放到胞外环境中。溶原周期是温和噬菌体(temperate phage)特有的生命周期。这类噬菌体感染宿主后,其基因组可整合到宿主细菌染色体上形成前噬菌体(prophage),并随细菌基因组一起复制并传递给子代细菌[23]。前噬菌体通常处于沉默状态,但在 DNA 损伤、氧化应激等特定环境信号刺激下,可进入裂解周期[23-25]。此外,以 M13 和 fd 为代表的部分丝状噬菌体采用一种特殊的分泌式生命周期,在不裂解宿主细菌的情况下持续分泌子代病毒颗粒[11-12,26]。噬菌体生命周期的选择具有重要的生态学意义。裂解性噬菌体通过快速裂解宿主细菌来扩大种群数量;溶原性噬菌体则通过与宿主建立长期共生关系来维持种群稳定性,同时在环境压力下可通过诱导裂解来传播扩散。噬菌体生命周期的多样性使其能够适应不同的生态环境和宿主条件。噬菌体的这种生命周期特征与其跟哺乳动物细胞的相互作用密切相关。当噬菌体裂解其宿主细菌后,裂解释放的脂多糖、肽聚糖等细菌成分可作为病原相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs)被真核细胞的模式识别受体 TLRs、NLRs 等识别,从而激活天然免疫应答[15]。此外,在哺乳动物体内,当溶原性噬菌体从其宿主细菌中被诱导释放时,不仅噬菌体颗粒本身被释放出来,而且噬菌体基因组中编码的毒力因子等非结构蛋白会随着细菌裂解也被释放出来,这些因子都可能直接作用于真核细胞,影响细胞的信号转导和免疫功能[27-28]。

1.2.2 *噬菌体在哺乳动物体内的分布* 噬菌体不仅广泛存在于土壤、湖泊、海洋等多种环境中,在哺乳动物体内也广泛存在且数量庞大。噬菌体在人体不同组织中的数量差异较大,其中肠道是噬菌体最为丰富、最为集中的场所。在肠道内,每克内容物中噬菌体的数量可达 $10^8 \sim 10^9$ PFU,是人体病毒组的主要组成部分[29-31]。肠道噬菌体主要来源于食物摄入、细菌裂解释放以及肠黏膜表面的原位增殖。研究表明,肠道噬菌体群落具有明显的个体差异和较好的时间稳定性,其结构受年龄、饮食习惯、抗生素使用等多种因素影响[29-30,32]。除消化道外,噬菌体还广泛分布于其他器官系统。在呼吸道中,噬菌体可通过吸入或黏膜运输到达肺泡和支气管上皮表面,其数量与局部细菌负荷密切相关[33]。泌尿生殖道中也发现有噬菌体定植,特别是在细菌感染情况下,噬菌体数量显著增加[34-35]。有研究表明噬菌体能够穿越上皮屏障进入循环系统,在血液中可检测到 $10^2 \sim 10^4$ PFU/mL 的噬菌体颗粒[36-37]。肝脏和脾脏作为重要的免疫器官,含有大量噬菌体,这些器官中的库普弗细胞等吞噬细胞可能参与噬菌体的清除过程[38]。此外,在中枢神经系统、关节滑液等传统认为的无菌部位也检测到噬菌体的存在[39-40],提示其可能通过血脑屏障转运或伴随免疫细胞迁移而实现组织多样性分布。这种广泛的分布特征表明噬菌体可能与哺乳动物免疫系统存在多层次的相互作用。

2 噬菌体免疫的分子机制

噬菌体与哺乳动物细胞的相互作用是一个包含多步骤、高度协调的生物学过程。该过程通常

中国知网 https://www.cnki.net

以噬菌体颗粒与细胞表面的初步接触为起点,随后通过特定的内化途径进入细胞内部,并在复杂的胞内运输系统中经历不同的归宿。

2.1 噬菌体与哺乳动物细胞相互作用的界面与内化途径

2.1.1 非特异性吸附与内化 噬菌体与哺乳动物细胞的初步结合主要依靠非特异性物理化学作用力,这是噬菌体进入细胞的重要起始环节。该吸附过程主要由静电相互作用、范德华力等驱动,同时也与噬菌体的粒径及表面电荷等物理特性密切相关(图 1A)。已有研究发现,此类吸附可在数十秒内迅速完成,并能在多种细胞表面发生[41]。基于此原理,通过增强噬菌体衣壳表面电荷或利用阳离子聚合物修饰其衣壳等方式,可以有效提高噬菌体与细胞膜的结合及后续内化效率[42-43]。"黏膜层屏障"假说为非特异性相互作用提供了重要例证。该假说指出,某些噬菌体的衣壳蛋白上含有免疫球蛋白样结构域,例如 T4 噬菌体的 Hoc 蛋白即可非特异性地结合覆盖在黏膜上皮的黏蛋白多糖网络(图 1A)[44-45]。这种结合不仅有助于噬菌体在黏膜表面富集,形成一道潜在的生物防御屏障,还可能通过空间位阻效应,物理性阻隔病原细菌对哺乳动物细胞的侵染。在噬菌体进入细胞的过程中,巨胞饮作用被认为是介导非特异性内化的主要机制。该过程由肌动蛋白重排驱动,可非选择性地内吞细胞外液及大尺寸颗粒,形成约 0.2 ~2.0 μm 的巨胞饮体[46]。研究表明,T4 噬菌体等多种噬菌体主要经此途径进入细胞[47]。内化后,噬菌体颗粒可大量滞留于细胞囊泡系统中,并维持其抗菌活性数小时至数天[41]。此外,巨噬细胞、树突状细胞等专职吞噬细胞可通过吞噬作用摄取直径大于 0.5 μm 的颗粒物质,这也是一种非特异性摄取方式,是某些丝状噬菌体如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)噬菌体 Pf 进入免疫细胞的主要途径[48]。

2.1.2 受体介导的识别与内化 噬菌体与哺乳动物细胞的相互作用并不完全随机,而是存在着类似于病毒-细胞互作的特异性识别机制。这种特异性结合将两者间的相互作用提升到分子水平,并且通常会引发特定的内化途径。该特异性识别主要依赖于噬菌体衣壳蛋白与细胞表面特定受体或分子间的高亲和力结合(图 1B)。一个典型的例子是大肠埃希菌(*Escherichia coli*)噬菌体 PK1A2,它能够通过结合神经细胞黏附分子上的多聚唾液酸受体进入神经母细胞瘤细胞[49]。该识别的基础在于多聚唾液酸受体与噬菌体 PK1A2 天然宿主细菌表面的受体结构相似。另一个例子来自免疫调节相关研究:研究发现 T4 噬菌体的衣壳蛋白 gp24 能够与 T 细胞表面的 VLA-4、VLA-5 整合素受体特异性结合[50]。这种结合可能参与噬菌体对 T 细胞的黏附及后续信号激活,从而为理解噬菌体直接调控免疫细胞功能提供了分子层面的线索。

特定受体与配体的结合常会触发受体介导的内吞作用,这是细胞选择性摄取大分子物质的主要途径。其中,网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞是最常见的两类受体依赖性内化方式,它们引导内吞靶标在细胞膜特定凹陷区域聚集,向内包裹,最终形成尺寸约 50 ~ 100 nm 的内吞小泡[51-53]。尽管已有研究提示某些丝状噬菌体(如 M13 噬菌体)进入细胞可能与此类途径相关[54],但由于网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞过程形成的小泡尺寸有限,对于体积较大的噬菌体颗粒,其进入机制可能更为复杂,涉及细胞膜重排或与巨胞饮等途径交叉。

2.1.3 "特洛伊木马"机制介导噬菌体入胞 除了噬菌体与哺乳动物细胞直接相互作用外,还存在一种更为间接而精巧的机制,即以细菌为载体介导噬菌体入胞。该机制主要包括两种形式,一是细菌被裂解性噬菌体感染后,以类似"特洛伊木马"的方式被细胞摄取(图 1C);二是溶源性细菌进入细胞,在胞内应激环境下被诱导释放出前噬菌体(图 1D)。在"特洛伊木马"模式下,已被裂解性噬菌体吸附或感染的细菌被吞噬细胞等吞噬,随后噬菌体在吞噬体内完成其裂解周期,从而清除"藏匿"在胞内的细菌。该机制不仅实现了噬菌体在胞内局部的高效递送,也为其在感染病灶内精准清除细菌提供了可能。例如,裂解性噬菌体可附着于专性胞内寄生的衣原体表面,当衣原体被细菌感染的 HeLa 细胞内吞后,噬菌体得以复制并最终裂解吞噬体内的宿主细菌[55]。类似递送模式也被尝试用于清除巨噬细胞内感染的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*):在体外将裂解性噬菌体 TM4 与非致病性耻垢分枝杆菌

中国知网 https://www.cnki.net

(*Mycobacterium smegmatis*)共孵育,TM4 以后者为载体进入细胞,并有效清除了胞内的结核分枝杆菌[56]。这些研究表明,“特洛伊木马”方式不仅是一种自然的生物学现象,也为开发基于噬菌体的胞内抗菌疗法提供了新思路。以溶源菌为载体则代表了另一种更为隐匿的递送方式。溶源性细菌可作为载体,以前噬菌体的形式将噬菌体以沉默状态带入哺乳动物细胞[57]。进入细胞后,位于吞噬体或内体中的溶源菌在特定胞内应激信号触发下,可诱导前噬菌体进入裂解周期。研究表明,吞噬体内的多种应激源(如 DNA 损伤剂、活性氧及抗菌肽等)均可参与诱导信号的传递[58]。例如,有研究发现,巨噬细胞吞噬非致病性大肠埃希菌后,吞噬体内的环境压力可有效触发其携带的 λ 前噬菌体,产生具有感染活性的噬菌体颗粒[59]。与此形成对比的是,单增李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)的前噬菌体在巨噬细胞内虽可发生基因组切除,却不会大量复制,这一过程被定义为“活跃溶源性”(active lysogeny),这可能与细菌的毒力表达及吞噬体逃逸等适应性机制相关[60]。这些发现揭示了前噬菌体在哺乳动物细胞内的诱导不仅是噬菌体自身的繁殖机制,也可能被细菌“利用”以增强其在哺乳动物体内的适应性与致病力。噬菌体通过非特异性或特异性方式进入细胞后,主要依赖其结构蛋白或内部包裹的核酸发挥免疫调节作用。而通过“特洛伊木马”或溶源性细菌介导的方式可在细胞内合成噬菌体,其基因组编码的非结构蛋白也将在细菌内表达,并随细菌裂解而释放,得以与哺乳动物细胞直接接触。这意味着噬菌体基因组所编码的所有蛋白质均有可能参与真核宿主细胞的信号通路、炎症反应乃至细胞表型决定。目前,国内外在该方向的研究仍十分有限,噬菌体非结构蛋白在细胞内的具体功能与作用机制,仍有待深入研究。

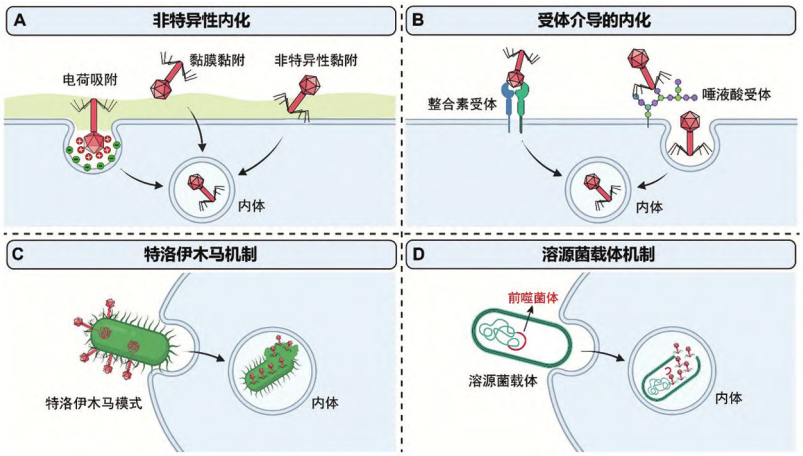


图 1　噬菌体进入哺乳动物细胞的四种主要途径

Fig. 1　Internalization of bacteriophage by mammalian cells

A:非特异性内化。噬菌体通过静电相互作用、与黏膜黏附或其他非特异性黏附结合于细胞膜,主要通过巨胞饮等非选择性内吞方式进入细胞,形成内吞体。B:受体介导的内化。噬菌体衣壳蛋白与细胞表面的整合素受体(如整合素、唾液酸受体)特异性结合,触发受体介导的内吞,并随后被包裹在内吞体中。C:“特洛伊木马”机制。噬菌体首先吸附或感染细菌,随后以被感染的细菌为载体,在细胞吞噬细菌的过程中随细菌进入细胞,并在内吞体中裂解释放。D:溶源性细菌作为载体。溶源性细菌携带前噬菌体进入细胞,在胞内特定环境信号诱导下,前噬菌体进入裂解周期,释放噬菌体颗粒至内吞体

A: Non-specific internalization; Phages bind to the cell surface via non-specific physicochemical interactions (e. g., electrostatic attraction, mucosal adherence) and are taken up primarily via macropinocytosis, leading to encapsulation within an endosome. B: Receptor-mediated internalization. Phage capsid proteins specifically bind to cell-surface receptors (e. g., integrin, sialic acid receptors), triggering receptor-mediated endocytosis and subsequent entrapment in an endosome. C: "Trojan horse" mechanism; A bacterial cell pre-adsorbed or infected with a lytic phage is internalized by the host cell. Within the endosome, the phage completes its lytic cycle, lyses the bacterial carrier, and is released. D: Lysogenic bacterium as a carrier; A lysogenic bacterium carrying a prophage is internalized. Following internalization, stress signals within the endosome can induce the prophage to enter the lytic cycle, resulting in phage production and bacterial lysis

中国知网 https://www.cnki.net

2.2 细胞内运输

噬菌体一旦被哺乳动物细胞内化,便进入复杂的胞内转运和加工过程。其最终的结果是被降解、被循环还是成功抵达胞质甚至细胞核,这高度依赖于其进入细胞的途径以及后续经历特定的胞内分选机制。

2.2.1 *胞内降解与清除* 噬菌体可以进入真核细胞,但在真核细胞内不能复制,而且绝大多数进入体内的噬菌体都会被降解[38]。噬菌体进入细胞后,其会被包裹在内吞体或吞噬体等膜状小泡中,这些小泡逐渐成熟,最终和溶酶体融合,形成吞噬溶酶体。吞噬溶酶体内部的低 pH 值(约 4.5 ~ 5.0)、高浓度的活性氧,以及包含酸性磷酸酶、溶菌酶、蛋白酶和核酸酶在内的丰富水解酶系,共同构成了一个高效的胞内降解微环境[61-63]。肝脏和脾脏是清除噬菌体的主要器官,它们能快速摄取噬菌体,并将其在吞噬溶酶体中分解[38]。噬菌体进入哺乳动物体内后,绝大多数会在数小时内经历由吞噬细胞摄取与降解介导的快速清除阶段。随后,残存颗粒将进入可持续数日的缓慢清除阶段,该过程主要受抗体结合或局部组织滞留等机制调控[64]。虽然吞噬溶酶体中的酸性环境对一些噬菌体(如 T4 噬菌体)的外壳稳定性影响不大[46],但酸性条件加上溶酶体内的蛋白酶共同作用,仍然是导致噬菌体失活的关键。有研究表明,如果用蛋白酶或溶酶体抑制剂处理细胞,λ 噬菌体在细胞内存活的时间会明显延长[65]。

2.2.2 *内体逃逸* 虽然大部分噬菌体最终会被降解,但仍有一部分噬菌体或其生物大分子成分能够逃离内吞囊泡进入细胞质。目前,其逃逸的具体机制尚不明确,推测可能涉及内吞囊泡膜通透性的改变,或是噬菌体自身蛋白质主动破坏膜结构。例如,经过阳离子聚合物修饰的噬菌体外壳,能够增强诱导内体渗透性肿胀和膜破裂的能力,从而帮助噬菌体释放到细胞质,更有效地清除细胞内感染的沙门氏菌(*Salmonella*)[42]。此外,细胞自身的防御机制有时也可能无意中帮助噬菌体接触胞质。如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)噬菌体 vB_SauM_JS25 可促使巨噬细胞表达鸟苷酸结合蛋白,这类蛋白能够破坏病原体所在囊泡的膜结构,也可能促使与其共存的噬菌体一同释放[66]。一旦噬菌体成功从内体逃逸,便可能在胞质内与真核蛋白或免疫感应蛋白发生直接的相互作用。

2.2.3 *跨细胞运输与循环* 噬菌体除了被降解或胞质接触,还能以完整颗粒形式穿越上皮和内皮细胞层,这一过程被称为跨细胞运输(transcytosis),是其重要的胞内转运方式之一[47]。研究表明,大肠埃希菌 T4 噬菌体等多种噬菌体可被源自肠道、肺等多种组织的上皮细胞内化[47]。噬菌体被内化后,并非全部进入降解途径,有一部分会沿着内膜系统进行运输,其中高尔基体是重要的枢纽站。噬菌体通过高尔基体后膜网络被包装进入分泌囊泡,并以胞吐方式被释放到细胞基底侧或回馈至细胞外环境,从而完成跨细胞转运。该过程有赖于完整的微管网络和内膜运输系统,例如,布雷菲德菌素 A 可通过干扰高尔基体功能有效抑制此过程。据估算,人体中每天约有 310 亿个噬菌体从肠道穿越上皮层进入内部组织[47],这为在血液、肝脏、脾脏乃至脑脊液等“无菌”部位检测到噬菌体提供了合理解释[39]。

3 噬菌体免疫的生物学效应

噬菌体被哺乳动物细胞内化后,其本身或核酸、衣壳蛋白可作为配体,与胞内或胞表面的模式识别受体(PRRs)相互作用,从而启动一系列复杂的信号转导通路,影响宿主细胞的功能。

3.1 噬菌体调节天然免疫应答

3.1.1 *噬菌体核酸介导的免疫识别* 天然免疫细胞利用模式识别受体感知噬菌体,构成了哺乳动物应对外源病毒颗粒的第一道防线;在此识别过程中,噬菌体核酸充当了激活下游免疫信号的关键配体(图 2A)。被内化至内体系统的噬菌体,其核酸在降解过程中可被特定的 Toll 样受体(TLRs)识别[67]。TLR9 是研究最为深入的噬菌体 DNA 传感器,可识别噬菌体 DNA 中富含非甲基化 CpG 基序[68]。已有研究表明,树突状细胞可通过 TLR9-MyD88 通路感知噬菌体 DNA[69],TLR3 可识别噬菌体双链 RNA 并触发 TLR3-TRIF 依赖的 I 型干扰素产生并诱发下游的信号转导[48]。虽然理论上噬菌体单链 RNA 也可能被 TLR7/8 识别,但目前仍缺乏直接实验证据。此外,若噬菌体核酸逃逸至胞质,则可被胞质内的 PRRs 识别。尽管直接证据有限,但基于与真核病

中国知网 https://www.cnki.net

毒的相似性，噬菌体双链 DNA 可能激活 cGAS-STING 通路，而 5′-三磷酸化的单链 RNA 或双链 RNA 则可能被 RIG-I 样受体识别，这些通路最终均可能诱导 I 型干扰素等细胞因子的产生（图 2A）[15]。

3.1.2 噬菌体蛋白介导的免疫调节 除核酸成分外，噬菌体还可通过自身编码的蛋白质对宿主固有免疫应答产生直接调节作用（图 2B）。在一项基于海洋海绵系统的研究中，通过对海绵宏病毒组进行测序，发现一类携带 ANKp 蛋白编码基因的噬菌体[28]。这类噬菌体通过整合到细菌基因组或保持假溶原状态，与细菌宿主长期共存。ANKp 蛋白含有锚蛋白重复结构域，能在细菌感染海绵过程中被分泌至胞外。研究表明，ANKp 可显著抑制巨噬细胞的吞噬功能，并下调 NF-κB 信号通路，从而减少促炎因子的表达，帮助细菌逃逸宿主免疫清除[28]。值得注意的是，ANKp 同源蛋白在人类口腔、肠道等多种宿主相关环境中广泛分布，说明此类蛋白介导的免疫调节机制在进化中可能具有一定的保守性。目前该研究尚未揭示 ANKp 发挥作用的具体分子途径。多项研究结果显示，巨噬细胞或树突状细胞摄取噬菌体后，可调节多种炎症相关基因的表达，且该效应并非依赖于其核酸成分的释放，提示可能由蛋白质与宿主细胞表面受体直接相互作用所介导[70]。例如，在 *CFTR* 功能缺失（LOF）的斑马鱼胚胎中研究发现，注射一组针对铜绿假单胞菌的噬菌体鸡尾酒不仅具有抗感染作用，在无细菌感染的条件下也可显著降低多种促炎标志物水平，并在急性炎症诱导后减少中性粒细胞的募集[71]。该调控效应主要源自病毒颗粒的蛋白质组分而非其 DNA，可能与 TLR 信号通路的激活有关[71]，表明噬菌体结构组分可通过与宿主受体相互作用，产生“超越直接杀菌”的宿主调节功能。此机制不同于经典的核酸识别模式，更接近细胞对外来结构蛋白的免疫识别方式（图 2B）。目前尚不清楚哺乳动物细胞表面是否存在可特异性识别噬菌体衣壳的受体，或已知受体是否参与识别过程。

3.1.3 噬菌体免疫条形码 除了通过保守模式识别受体被感知外，噬菌体更能诱导形成独特的转录谱来调控哺乳动物细胞免疫，该转录谱因噬菌体以及细胞类型的不同而异，因此也称为噬菌体免疫条形码[72]。有研究表明，上皮细胞（A549）在接触多种鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）噬菌体后普遍呈现抗炎特征，具体表现为 *IL1R2*、*CEBPD* 等抗炎基因的上调，以及对 NF-κB、TNF、TLR 和 JAK-STAT 等关键促炎信号通路的广泛抑制[72]。相比之下，巨噬细胞（RAW264.7）的反应则表现出显著的噬菌体类型依赖性。长尾噬菌体 CK02 和短尾噬菌体 CK21 能够将细胞从 LPS 诱导的促炎状态转变为抗炎状态，表现为 *CD36*、*IL6* 促炎基因的下调和 *TYRO3*抗炎基因的上调；而肌尾噬菌体 CK12 则维持促炎反应，显著上调 *TNF*、*IFNB1* 等基因并激活 NF-κB、TLR 等通路[72]。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）对应的噬菌体同样表现出免疫调节作用的特异性。例如，大肠埃希菌噬菌体 JIPh_Ec70 能够借助 STING 信号通路活化 NF-κB，从而促使单核细胞和中性粒细胞产生明显的促炎反应[73]；相比之下，肺炎克雷伯菌噬菌体 JIPh_Kp127 并未引起显著的转录组变化，甚至对部分炎症相关基因的表达表现出一定的抑制作用，表明其可能具备调控免疫极化的能力[73]。这些免疫反应具有明显的噬菌体种类和细胞类型依赖性，反映了不同噬菌体所诱导的免疫条形码的区别。因此，系统解析不同噬菌体的免疫条形码，将有助于揭示噬菌体与哺乳动物细胞之间相互作用的复杂机制，为制定具有精准免疫调节功能的新一代噬菌体治疗技术奠定理论基础。

3.2 噬菌体对细胞功能的影响

3.2.1 屏障作用与信号传导 除了在哺乳动物免疫反应中的作用，噬菌体还能通过多种其他途径参与细胞生理活动调节。例如，某些噬菌体能够与黏膜表面的黏蛋白或细胞膜上的糖链结构结合，从而附着在细胞表面。这种吸附可以形成一道生物屏障，阻断细菌侵入人体内部，发挥一定的防护作用[44]。此外，一些噬菌体还能以完整颗粒或其组成结构参与到细胞自身稳态的维持中。例如，某些噬菌体进入真核细胞后，能够干扰囊泡运输、影响内体与溶酶体的融合过程，甚至调节细胞代谢相关信号网络[74]。还有一些噬菌体可通过间接机制调控如细胞迁移、能量代谢等生理过

中国知网 https://www.cnki.net

程[75]。这些调控一般并不引起明显的免疫反应，而是表现为对细胞正常功能的细微调整。总的来说，噬菌体和哺乳动物细胞之间的相互作用是一个复杂的生物过程，不仅包括免疫调控，还包括其他细胞水平调节。因此，研究噬菌体对免疫之外的其他细胞通路的影响，不仅能更好地认识其在哺乳动物体内的作用，也能为评估噬菌体治疗的安全性提供依据。

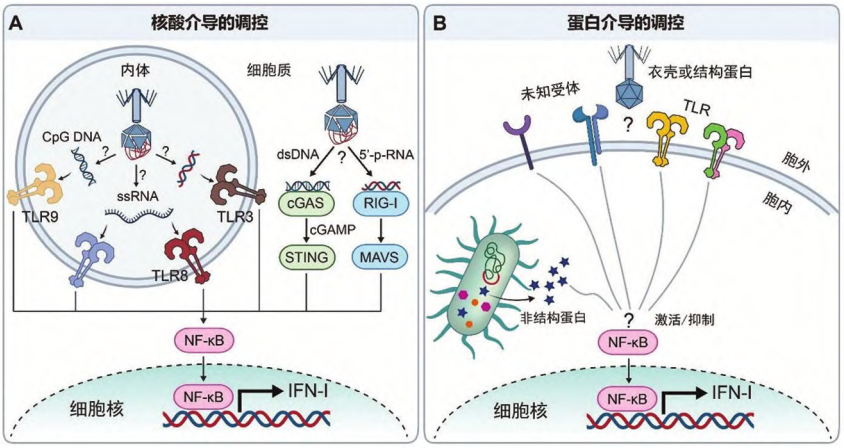


图 2 噬菌体调控哺乳动物细胞天然免疫应答的主要机制

Fig. 2 Bacteriophage-mediated regulation of mammalian cell innate immune responses

A：核酸介导的免疫识别。噬菌体被真核细胞内化后，内体中的 TLR9、TLR3 和 TLR8 可分别识别噬菌体 CpG DNA、双链 RNA（dsRNA）和单链 RNA（ssRNA）。进入胞质的双链 DNA（dsDNA）可激活 cGAS-STING 通路，5′-三磷酸化 RNA（5′-p-RNA）则可被 RIG-I-MAVS 通路识别。这些信号通路最终汇聚，通过激活转录因子 NF-κB，诱导 I 型干扰素（IFN-I）的产生。B：蛋白质介导的免疫调节。噬菌体的衣壳或结构蛋白可能通过细胞表面 TLR 受体或其他未知受体发挥作用，而胞内的细菌则可将其前噬菌体（或共生噬菌体）中编码的非结构蛋白（如 ANKp）分泌到胞质，调控免疫信号。这些蛋白信号可激活或抑制 NF-κB 通路，进而影响 I 型干扰素及其他细胞因子的产生

A: Nucleic acid-mediated immune recognition. In eukaryotic cells, once a phage is taken in, receptors inside endosomes-specifically TLR9, TLR3, and TLR8-detect phage CpG DNA, double-stranded RNA (dsRNA), and single-stranded RNA (ssRNA), respectively. Double-stranded DNA (dsDNA) that reaches the cytoplasm turns on the cGAS-STING pathway, while RNA marked with a 5′-triphosphate group is picked up by the RIG-I-MAVS pathway. These signals all come together to switch on the transcription factor NF-κB, which triggers the production of type I interferons. B: Protein-mediated immune regulation. Bacteriophage capsids or structural proteins may act through cell-surface TLRs or other unidentified receptors. Meanwhile, bacteria living inside host cells can sometimes release non-structural proteins (such as ANKp) that are encoded in their prophage (or resident phage) genomes. Once in the cytoplasm, these proteins can adjust immune signaling-either activating or blocking the NF-κB pathway-and in this way influence the release of type I interferons and other cytokines.

3.2.2 细菌清除的协同作用 噬菌体疗法不仅利用噬菌体杀菌，同时还包括噬菌体和免疫系统的共同作用，增强哺乳动物清除细菌感染的能力[76]。有研究表明，在一个铜绿假单胞菌肺部感染实验中，噬菌体可以在野生型小鼠中显著清除宿主细菌，但在中性粒细胞缺失或 MyD88 基因敲除的小鼠中，噬菌体几乎无效，这说明先天免疫在噬菌体疗法中扮演重要角色，对病原菌的清除至关重要[76]。噬菌体与免疫系统的潜在协同机制如下：噬菌体负责裂解敏感的靶标病原菌，快速减少细菌数量；而以巨噬细胞和中性粒细胞为代表的天然免疫细胞则负责清除因基因突变而逃过噬菌体攻击的细菌，从而有效防止耐药细菌的扩散[76]。除了直接合作，噬菌体还能通过调控免疫细胞的功能状态间接增强杀菌效果。一方面，某些噬菌体如 M13 能够诱导肿瘤相关巨噬细胞向具有更强杀菌能力的 M1 表型极化，从而增强抗感染免疫[77]。另一方面，部分噬菌体也展现出显著的抗炎特性[78]。在感染病理过程中，尽管适度的炎症有利于抗菌，但过度的炎症应答会导致严重的免疫病理损伤，进而破坏组织屏障并促进病原菌的定植。因此，噬菌体对炎症级联反应的负向调控，实际上维持了宿主的局部免疫稳态，从而在避免组织损伤的同时，协同促进病原体的最终清除。

中国知网 https://www.cnki.net

4 噬菌体免疫对人体健康的影响

噬菌体对人类健康的影响通常被认为是通过调控肠道菌群等共生细菌群落间接实现的。随着对噬菌体与哺乳动物细胞直接相互作用机制的深入研究,噬菌体作为主动调节疾病过程的一类因子,其角色正逐渐明晰。噬菌体不仅可以通过调节宿主免疫系统来影响疾病进程,其自身的存在及特定活动也与多种疾病状态密切相关。

4.1 噬菌体在炎症性肠病中的双重角色

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是体现噬菌体参与疾病调控的典型例子。研究发现,IBD 患者的肠道噬菌体组成与健康人存在明显差异,表现为噬菌体多样性增加以及某些特定噬菌体种类的富集[79]。这种变化并非仅是肠道菌群紊乱的被动反映,噬菌体自身可能主动参与了疾病的发生与发展。例如,给无菌小鼠口服由乳杆菌属(*Lactobacillus*)、埃希氏菌属(*Escherichia*)和拟杆菌属(*Bacteroides*)噬菌体组成的混合制剂,通过树突状细胞内的 TLR9 识别噬菌体 DNA,进而促进 $CD4^+$ T 细胞产生 γ-干扰素,最终加重葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎[69]。这一结果提示噬菌体可直接激活肠道黏膜免疫,促进 Th1 型炎症反应。然而,噬菌体在肠道炎症中的作用并非总是促炎的。有研究表明,从健康人结肠组织中分离的病毒样颗粒(主要成分为噬菌体)被免疫细胞摄取后,能够诱导抗炎基因表达,表现出一定的炎症抑制倾向,相比之下,来自 IBD 患者的病毒样颗粒则容易激活 RIG-I/MDA5 和 cGAS 等胞内核酸感受器,引起强烈的促炎反应[80]。这些结果说明,噬菌体组的组成和功能状态决定了其免疫调节方向。健康稳定的噬菌体组或许能通过提供持续、适度的免疫刺激来维持肠道黏膜耐受,而失调的噬菌体组中可能包含某些“促炎型”噬菌体,其核酸特征或衣壳结构更容易诱发过度的天然免疫应答,从而破坏肠道稳态,促进 IBD 发展[69]。

4.2 噬菌体增强病原菌致病性

某些噬菌体通过与病原菌建立共生关系,直接增强后者的致病性,帮助其在哺乳动物体内建立持续感染或逃逸免疫攻击。其中最典型的例子是铜绿假单胞菌产生的丝状噬菌体 Pf4[81]。Sweere 等[48]研究发现,在慢性伤口感染中,Pf4 噬菌体能够被宿主的巨噬细胞内化。进入细胞后,Pf4 的遗传物质可能被转录产生 RNA,进而被内体中的 TLR3 识别。TLR3 的激活触发了 I 型干扰素(Type I interferon, IFN-I)的产生,而 IFN-I 信号通路会反过来抑制肿瘤坏死因子 α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)等关键促炎因子的表达,从而削弱巨噬细胞对铜绿假单胞菌的吞噬清除能力。这种由噬菌体介导的免疫调节,使得铜绿假单胞菌能够在伤口处持续存在,导致感染慢性化。后续研究还发现,Pf4 噬菌体还能抑制角质形成细胞的迁移,直接延缓伤口的物理愈合过程[81]。

除了调节免疫反应外,噬菌体还可能通过其他途径促进细菌的定植和毒力表达。以脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)携带的丝状噬菌体 MDAΦ 为例,其产生的病毒颗粒可组装成纤维束结构,在生物膜形成过程中物理性地连接细菌,从而增强细菌在黏膜表面的聚集和定植能力[82]。该机制并非依赖于编码特定蛋白来替代细菌Ⅳ型菌毛,而是利用噬菌体自身的物理性质,为细菌提供额外的聚集方式。综上所述,特定噬菌体实质上充当了病源菌的附加毒力元件。其通过介导局部免疫微环境重塑或促进细菌的物理组装,直接加剧了慢性感染的迁延与恶化。

4.3 噬菌体组失调与系统性疾病

肠道中噬菌体构成的变化不仅关系到局部感染和肠道健康,还与许多全身性疾病存在关联。有研究发现,2 型糖尿病患者的肠道噬菌体会发生比较明显的改变,而且这种变化与肠道菌群结构的变化并不完全一致,说明噬菌体可能发挥着不依赖于宿主细菌的调节功能[83]。此外,在帕金森病、阿尔茨海默病以及肥胖人群中,也观察到了噬菌体组的特定变化[39]。尽管目前还不能确定噬菌体组的改变与疾病发生之间的因果关系,但一个比较可能的解释是,肠道中存在的某些“促炎性”噬菌体可能会加重肠道炎症、损伤肠道屏障,或引起全身性的炎症反应。而这种持续的炎症状态或许为一些全身性疾病或神经性疾病的发生提供条件。

值得关注的是,噬菌体甚至可能对肿瘤免疫治疗的疗效产生影响。寄生于肠道粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)内的一种前噬菌体,能够表

中国知网 https://www.cnki.net

达一段与人类肿瘤抗原存在交叉反应的肽段[84]。在接受抗 PD-1 免疫检查点抑制剂治疗的癌症患者中,若携带该前噬菌体及其宿主细菌,患者可产生针对此噬菌体肽段的特异性 T 细胞反应,这些 T 细胞同时也能识别并杀伤表达交叉抗原的肿瘤细胞,从而使患者获得更好的疗效。越来越多的实验表明,噬菌体广泛参与肿瘤的发生发展,并且在肿瘤治疗中扮演重要角色[85-86],这不仅说明噬菌体对人体疾病的广泛调节功能,同时也为肿瘤治疗提供了新的策略和方向。

5 展 望

噬菌体与哺乳动物细胞互作机制的发现,为宿主-微生物共生理论补充了新的研究证据。尽管已有不少研究观察到噬菌体对哺乳动物细胞免疫应答的调节能力,但这些现象背后的分子机制以及该理论发现对临床治疗的指导价值仍有待进一步挖掘。具体而言,目前对哺乳动物细胞如何识别噬菌体以及是否有特异性受体的参与等关键科学问题仍然缺乏系统的研究。仅凭传统的表型观察还远远不够,后续有必要借助亲和质谱或全基因组 CRISPR 敲除文库等高通量手段,筛选能够直接结合特定噬菌体的真核蛋白。在确定结合靶点后,进一步追踪噬菌体内化过程中的信号流向,以明确其具体的作用机制。将噬菌体的基因组序列、三维结构与最终引发的免疫反应特征进行大样本量比对,将有助于归纳出决定噬菌体免疫原性的关键规律,进而为后续的定向改造提供理论依据。

此外,噬菌体与哺乳动物细胞互作的研究体系仍不完善,“细胞-类器官-动物模型”三位一体的研究体系仍有待建立。常规二维培养的细胞系难以模拟复杂的组织微环境,容易导致体外结果与生理状态的脱节。引入合适的类器官、器官芯片等三维培养技术对于提高结论的可靠性具有重要价值。这些模型配合高分辨率动态成像,能更直观地反映噬菌体跨越黏膜屏障的过程。同时,动物模型研究应当纳入无菌模型,在完全排除背景共生菌干扰的条件下,定量评估噬菌体对宿主免疫系统的调节作用。

随着基础研究向临床应用的延伸,噬菌体的定位不应仅局限于传统的抗菌制剂。筛选具有免疫调节活性的噬菌体用于疾病的早期干预和诊断是一项新兴技术,在伴随过度炎症的感染或肠道免疫失衡等场景具有广阔的应用前景。此外,共生细菌基因组内潜在的前噬菌体会不断表达并释放非结构蛋白,这类跨物种分子通讯在早期免疫发育及长期疾病易感性中究竟扮演何种角色,同样值得结合临床队列与多组学技术进行长期跟踪。

噬菌体免疫有其独特的物质基础和作用机制,揭示噬菌体“暗物质”在人体免疫发育和疾病发展中的作用等研究领域方兴未艾,逐步厘清噬菌体与哺乳动物细胞互作的分子机理和宏观生理学效应,不仅能丰富基础免疫学理论,也有望在多重耐药菌感染及免疫介导疾病的治疗中催生出全新的干预手段。

参考文献:

[1] Betts J, Hill CH, Brierley I. Reprogramming ribosomes during viral protein synthesis[J]. Biochemist, 2025, 47(4):3-7.

[2] Mushegian AR. Are there 10^{31} virus particles on earth, or more, or fewer? [J]. Journal of Bacteriology, 2020, 202: e00052-20.

[3] Rybicka I, Kaźmierczak Z. The human phageome: Niche-specific distribution of bacteriophages and their clinical implications[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2025, 91(6):e0178824.

[4] Popescu M, Van Belleghem JD, Khosravi A, et al. Bacteriophages and the immune system[J]. Annual Review of Virology, 2021, 8(1):415-435.

[5] Bodner K, Melkonian AL, Covert MW. The enemy of my enemy: New insights regarding bacteriophage-mammalian cell interactions[J]. Trends in Microbiology, 2021, 29(6):528-541.

[6] Dion MB, Oechslin F, Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny[J]. Nature Reviews Microbiology, 2020, 18(3):125-138.

[7] Zhu Y, Shang J, Peng C, et al. Phage family classification under Caudoviricetes: A review of current tools using the latest ICTV classification framework[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13:1032186.

[8] Ouyang R, Ongenae V, Muok A, et al. Phage fibers and spikes: A nanoscale Swiss army knife for host infection[J]. Current Opinion in Microbiology, 2024, 77:102429.

[9] Wang C, Duan J, Gu Z, et al. Architecture of the bacteriophage lambda tail[J]. Structure, 2024, 32:35-46.

[10] Rao VB, Fokine A, Fang Q, et al. Bacteriophage T4 head: Structure, assembly, and genome packaging[J]. Viruses,

中国知网 https://www.cnki.net

2023, 15(2):527.
[11] Wang R, Li HD, Cao Y, et al. M13 phage: A versatile building block for a highly specific analysis platform[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2023, 415(18):3927-3944.
[12] Rakonjac J, Gold VAM, León-Quezada RI, et al. Structure, biology, and applications of filamentous bacteriophages[J]. Cold Spring Harbor Protocols, 2024, 2024(8): pdb.over107754.
[13] Majewska J, Miernikiewicz P, Szymczak A, et al. Evolution of the T4 phage virion is driven by selection pressure from non-bacterial factors[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(5): e0011523.
[14] Fokine A, Islam MZ, Fang Q, et al. Structure and function of Hoc-a novel environment sensing device encoded by T4 and other bacteriophages[J]. Viruses, 2023, 15(7):1517.
[15] Kawai T, Ikegawa M, Ori D, et al. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity[J]. Immunity, 2024, 57(4):649-673.
[16] Yoneyama M, Kato H, Fujita T. Physiological functions of RIG-I-like receptors[J]. Immunity, 2024, 57(4):731-751.
[17] Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1):291.
[18] Carroll SL, Pasare C, Barton GM. Control of adaptive immunity by pattern recognition receptors[J]. Immunity, 2024, 57(4):632-648.
[19] Brady A, Felipe-Ruiz A, Gallego Del Sol F, et al. Molecular basis of lysis-lysogeny decisions in Gram-positive phages[J]. Annual Review of Microbiology, 2021, 75:563-581.
[20] Palma M, Qi B. Advancing phage therapy: A comprehensive review of the safety, efficacy, and future prospects for the targeted treatment of bacterial infections[J]. Infectious Disease Reports, 2024, 16(6):1127-1181.
[21] Segundo-Arizmendi N, Arellano-Maciel D, Rivera-Ramírez A, et al. Bacteriophages: A challenge for antimicrobial therapy[J]. Microorganisms, 2025, 13(1):100.
[22] Dicks LMT, Vermeulen W. Bacteriophage-host interactions and the therapeutic potential of bacteriophages[J]. Viruses, 2024, 16(3):478.
[23] Zhang S, Easwaran M, Elafify M, et al. Prophages and their interactions with lytic phages in the human gut microbiota and their impact on microbial diversity, gut health, and disease[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2025, 91(12):e0189925.
[24] Dahlman S, Avellaneda-Franco L, Rutten EL, et al. Isolation, engineering and ecology of temperate phages from the human gut[J]. Nature, 2025, 647:698-705.
[25] Zhang M, Zhang T, Yu M, et al. The life cycle transitions of temperate phages: Regulating factors and potential ecological implications[J]. Viruses, 2022, 14(9):1904.
[26] Schwartzkopf CM, Robinson AJ, Ellenbecker M, et al. Tripartite interactions between filamentous Pf4 bacteriophage, *Pseudomonas aeruginosa*, and bacterivorous nematodes[J]. PLoS Pathogens, 2023, 19(2): e1010925.
[27] Cieza MYR, Bonsaglia ECR, Rall VLM, et al. *Staphylococcal enterotoxins*: Description and importance in food[J]. Pathogens, 2024, 13(8):676.
[28] Jahn MT, Arkhipova K, Markert SM, et al. A phage protein aids bacterial symbionts in eukaryote immune evasion[J]. Cell Host & Microbe, 2019, 26(4):542-550.
[29] Pargin E, Roach MJ, Skye A, et al. The human gut virome: Composition, colonization, interactions, and impacts on human health[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 963173.
[30] Stockdale SR, Hill C. Progress and prospects of the healthy human gut virome[J]. Current Opinion in Virology, 2021, 51:164-171.
[31] King A. Hidden players: The bacteria-killing viruses of the gut microbiome[J/OL]. Nature, 2024(2024-10-31). https://doi.org/10.103810141586-024-03532-w.
[32] Gregory AC, Zablocki O, Zayed AA, et al. The gut virome database reveals age-dependent patterns of virome diversity in the human gut[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 28(5):724-740.
[33] Chan BK, Stanley GL, Kortright KE, et al. Personalized inhaled bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis[J]. Nature Medicine, 2025, 31(5):1494-1501.
[34] Pallares-Mendez R, Cervantes-Miranda DE, Gonzalez-Colmenero AD, et al. A perspective of the urinary microbiome in lower urinary tract infections: A review[J]. Current Urology Reports, 2022, 23(10):235-244.
[35] Elsayed NS, Wolfe AJ, Burk RD. Urine microbiome in individuals with an impaired immune system[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13:1308665.
[36] Mahmud MR, Tamanna SK, Akter S, et al. Role of bacteriophages in shaping gut microbial community[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1):2390720.
[37] Le HT, Lubian AF, Bowring B, et al. Using a human colonoid-derived monolayer to study bacteriophage translocation[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1):2331520.
[38] Le HT, Ahlenstiel G, Venturini C, et al. mGem: Immune recognition and clearance of bacteriophages-implications for phage therapy[J]. mBio, 2025, 16(12): e0141825.
[39] Tetz G, Brown SM, Hao Y, et al. Parkinson's disease and bacteriophages as its overlooked contributors[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):10812.
[40] Ghose C, Ly M, Schwanemann LK, et al. The virome of cerebrospinal fluid: Viruses where we once thought there were none[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10:2061.
[41] Bichet MC, Chin WH, Richards W, et al. Bacteriophage uptake by mammalian cell layers represents a potential sink that

中国知网 https://www.cnki.net

may impact phage therapy[J]. iScience, 2021, 24(4): 102287.

[42] Meng L, Yang F, Pang Y, et al. Nanocapping-enabled charge reversal generates cell-enterable endosomal-escapable bacteriophages for intracellular pathogen inhibition[J]. Science Advances, 2022, 8(28): eabq2005.

[43] Zhu J, Batra H, Ananthaswamy N, et al. Design of bacteriophage T4-based artificial viral vectors for human genome remodeling[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2928.

[44] Almeida G, Ravantti J, Grdzelishvili N, et al. Relevance of the bacteriophage adherence to mucus model for *Pseudomonas aeruginosa* phages[J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(8): e0352023.

[45] Wu J, Fu K, Hou C, et al. Bacteriophage defends murine gut from *Escherichia coli* invasion via mucosal adherence[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 4764.

[46] Salloum G, Bresnick AR, Backer JM. Macropinocytosis: Mechanisms and regulation[J]. Biochemical Journal, 2023, 480(5): 335-362.

[47] Podlacha M, Grabowski Ł, Kosznik-Kawśnicka K, et al. Interactions of bacteriophages with animal and human organisms-safety issues in the light of phage therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8937.

[48] Sweere JM, Van Belleghem JD, Ishak H, et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection[J]. Science, 2019, 363: eaat9691.

[49] Lehti TA, Pajunen MI, Skog MS, et al. Internalization of a polysialic acid-binding *Escherichia coli* bacteriophage into eukaryotic neuroblastoma cells[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 1915.

[50] Dabrowska K, Opolski A, Wietrzyk J, et al. Antitumor activity of bacteriophages in murine experimental cancer models caused possibly by inhibition of beta3 integrin signaling pathway[J]. Acta Virologica, 2004, 48(4): 241-248.

[51] Gandek TB, van der Koog L, Nagelkerke A. A comparison of cellular uptake mechanisms, delivery efficacy, and intracellular fate between liposomes and extracellular vesicles[J]. Advanced Healthcare Materials, 2023, 12(25): e2300319.

[52] Akatay AA, Wu T, Djakbarova U, et al. Endocytosis at extremes: Formation and internalization of giant clathrin-coated pits under elevated membrane tension[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2022, 9: 959737.

[53] Yang K, Li Q, Ruan Y, et al. Caveolae-mediated transcytosis and its role in neurological disorders[J]. Biomolecules, 2025, 15(4): 456.

[54] Tian Y, Wu M, Liu X, et al. Probing the endocytic pathways of the filamentous bacteriophage in live cells using ratiometric pH fluorescent indicator[J]. Advanced Healthcare Materials, 2015, 4(3): 413-419.

[55] Hsia RC, Ohayon H, Gounon P, et al. Phage infection of the obligate intracellular bacterium, Chlamydia psittaci strain guinea pig inclusion conjunctivitis[J]. Microbes and Infection, 2000, 2(7): 761-772.

[56] Lawrence B, Danuta S, Elizabeth M, et al. Killing of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent *Mycobacterium*: A model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens[J]. Journal of Infectious Diseases, 2002, 186(8): 1155-1160.

[57] Sargen MR, Helaine S. A prophage competition element protects *Salmonella* from lysis[J]. Cell Host & Microbe, 2024, 32(12): 2063-2079.

[58] Feiner R, Argov T, Rabinovich L, et al. A new perspective on lysogeny: Prophages as active regulatory switches of bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(10): 641-650.

[59] Bodner K, Melkonian AL, Barth AIM, et al. Engineered fluorescent *E. coli* lysogens allow live-cell imaging of functional prophage induction triggered inside macrophages[J]. Cell Systems, 2020, 10(3): 254-264.

[60] Rabinovich L, Sigal N, Borovok I, et al. Prophage excision activates *Listeria* competence genes that promote phagosomal escape and virulence[J]. Cell, 2012, 150(4): 792-802.

[61] Lesbats J, Brillac A, Reisz JA, et al. Macrophages recycle phagocytosed bacteria to fuel immunometabolic responses[J]. Nature, 2025, 640: 524-533.

[62] Hampton MB, Dickerhof N. Inside the phagosome: A bacterial perspective[J]. Immunological Reviews, 2023, 314(1): 197-209.

[63] Shariq M, Sheikh JA, Malik AA, et al. Exploring the multilayered response of TB bacterium *Mycobacterial tuberculosis* to lysosomal injury[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2025, 49: fuaf040.

[64] Dąbrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? [J]. Systematic and Critical Review. Medicinal Research Reviews, 2019, 39: 2000-2025.

[65] Volcy K, Dewhurst S. Proteasome inhibitors enhance bacteriophage lambda (lambda) mediated gene transfer in mammalian cells[J]. Virology, 2009, 384(1): 77-87.

[66] Zhang L, Ma C, Liu J, et al. Antiviral effect of a bacteriophage on murine norovirus replication via modulation of the innate immune response[J]. Virus Research, 2021, 305: 198572.

[67] Podlacha M, Gaffke L, Grabowski Ł, et al. Bacteriophage DNA induces an interrupted immune response during phage therapy in a chicken model[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 2274.

[68] Fehri E, Ennaifer E, Bel Haj Rhouma R, et al. TLR9 and glioma: Friends or foes? [J]. Cells, 2022, 12(1): 152.

[69] Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis[J]. Cell Host & Microbe, 2019, 25(2): 285-299.

中国知网 https://www.cnki.net

[70] Belleghem JDV, Clement F, Merabishvili M, et al. Pro- and anti-inflammatory responses of peripheral blood mononuclear cells induced by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* phages[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):8004.

[71] Cafora M, Brix A, Forti F, et al. Phages as immunomodulators and their promising use as anti-inflammatory agents in a cftr loss-of-function zebrafish model[J]. Journal of Cystic Fibrosis, 2021, 20(6):1046-1052.

[72] Muema CM, Kibii B, Zhong M, et al. Transcriptomic analysis of phage-mammalian cell interaction reveals diverse phage immunobarcodes[J]. iScience, 2025, 28(10):113513.

[73] Le HT, Venturini C, Lubian AF, et al. Differences in phage recognition and immunogenicity contribute to divergent human immune responses to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* phages[J]. European Journal of Immunology, 2025, 55(3): e202451543.

[74] Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria[J]. Nature Immunology, 2010, 11(12): 1136-1142.

[75] Przerwa A, Zimecki M, Świtała-Jeleń K, et al. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions [J]. Medical Microbiology & Immunology, 2006, 195(3): 143-150.

[76] Roach DR, Leung CY, Henry M, et al. 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.

[77] Eriksson F, Tsagozis P, Lundberg K, et al. Tumor-specific bacteriophages induce tumor destruction through activation of tumor-associated macrophages[J]. Journal of Immunology, 2009, 182(5):3105-3111.

[78] Miedzybrodzki R, Switala-Jelen K, Fortuna W, et al. Bacteriophage preparation inhibition of reactive oxygen species generation by endotoxin-stimulated polymorphonuclear leukocytes[J]. Virus Research, 2008, 131(2):233-242.

[79] Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease[J]. Cell, 2015, 160(3):447-460.

[80] Adiliaghdam F, Amatullah H, Digumarthi S, et al. Human enteric viruses autonomously shape inflammatory bowel disease phenotype through divergent innate immunomodulation[J]. Science Immunology, 2022, 7(70):eabn6660.

[81] Secor PR, Michaels LA, Smigiel KS, et al. Filamentous bacteriophage produced by *Pseudomonas aeruginosa* alters the inflammatory response and promotes noninvasive infection *in vivo* [J]. Infection and Immunity, 2016, 85(1): IAI. 00648-00616.

[82] Bille E, Meyer J, Jamet A, et al. A virulence-associated filamentous bacteriophage of *Neisseria meningitidis* increases host-cell colonisation[J]. PLoS Pathogens, 2017, 13(7): e1006495.

[83] Ma Y, You X, Mai G, et al. A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes[J]. Microbiome, 2018, 6(1):24.

[84] Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage[J]. Science, 2020, 369(6506):936-942.

[85] Meena AS, Singh P, Shukla PK. Cancer and microbiome-targeted therapies[J]. International Review of Cell and Molecular Biology, 2025, 395:99-132.

[86] Kuang X, Shen J, Zheng L, et al. Applications of bacteriophages in precision engineering of the human gut microbiome[J]. Engineering Microbiology, 2025, 5(1): 100189.

中国知网 https://www.cnki.net