

全球噬菌体治疗研究与商业化进展

创噬纪（上海）生物技术有限公司

2023 年 5 月



创噬纪(上海)生物技术有限公司
CreatiPhage Biotechnology, Co. Ltd.

 **400 668 7738**

关注创噬纪微信公众号和网页 www.cphage.com

声明

本文档由创噬纪生物（公司）编写，资料收集截止日期为 2023 年 4 月；

本文献仅用于学术交流，不用用于任何商业用途。

本文档部分内容来源于网络或文献，可能未标记出处或未获得版权；

本文档尚未经过独立验证，本公司及其顾问不为本文档的读者作出明示或暗示的陈述、保证或承诺，特别是对本文档包含的信息、意见和预测的准确性、完整性、可靠性或合理性作出明示或暗示的陈述、保证或承诺；

本文档无意对内容相关方的业务、成果和潜在地位进行分析，读者不应为此目的参考本文档。

摘要

由于抗生素研发周期长、成本高、细菌容易耐药等因素，新型抗生素的研发投入与其需求差距甚远。目前临床管线上和新获批的抗生素无法解决日益严峻的耐药问题，急需开发新型抗菌疗法。烈性噬菌体特异性感染细菌、复制增殖并裂解细菌释放子代病毒扩大这一过程，是天然的精准杀菌疗法。且噬菌体有种类丰富、分布广泛和易于分离等优势。噬菌体治疗人类细菌感染疾病的历史可追溯到 1919 年的法国巴黎，在 1930s 年代一度流行到全球各地（如西欧、前苏联国家、北美、南美、非洲、印度、东南亚，1930-50 年代我国也有短暂应用），后因广谱杀菌抗生素的应用而被冷落。随着细菌耐药日益严峻，噬菌体疗法重新兴起，成功案例不断涌现，在研药物管线快速增长，多国也在尝试和讨论个性化噬菌体治疗的审批路径。在人体医疗以外，噬菌体在农业种植、动物养殖、食品加工和食品添加剂等食品相关领域已有获批上市的产品。总体而言，噬菌体的安全性获得普遍认可，有效性方面虽随机对照研究的数据支持不足，但在个案治疗上相较传统抗生素治疗已显示出明显优势。本报告对已报道和正在进行的噬菌体治疗临床试验；对已上市使用的噬菌体药物、食品添加剂等产品；对已发布的噬菌体治疗相关审批路径和政策进行检索分析。以期获得截至 2023 年 4 月的噬菌体治疗国内外最新进展。

关键词

噬菌体治疗，细菌耐药，临床试验，安全性和有效性，食品添加剂，审批路径

数据来源

PubMed 数据库，Clinicaltrials.gov，相关机构、公司官方网站

一、噬菌体治疗历史和现状（参考资料：[1, 2]）

自 1919 年噬菌体的发现者（之一）德赫雷尔（Félix d'Hérelle）首次将噬菌体应用于人体细菌感染性疾病，噬菌体治疗已有百年历史。在青霉素尚未普及的 1940 年代之前，噬菌体曾被广泛应用于治疗和预防细菌感染，一些制药公司也参与到噬菌体的生产与零售。1958 上海免疫所余瀛教授在广慈医院（今瑞金医院）成功实施了我国第一例个性化噬菌体治疗，同时期包括上海新亚药厂（现上药新亚）、大连生物制品所和成都生物制品所都生产和应用过针对痢疾的噬菌体药品（图 1）。此后，随着抗生素治疗的日益成熟和普及，我国和世界主要国家的噬菌体治疗临床应用都出现了断层，仅有一些前苏联和东欧国家如俄罗斯、格鲁吉亚和波兰等国的噬菌体治疗从未间断。



图 1. 我国噬菌体治疗的早期应用。上左：1935 年葛成慧等报道了我国第一例噬菌体治疗伤

寒案例[2]；上右：1958 年余瀛等开展我国第一例个性化噬菌体治疗烧伤铜绿假单胞菌感染成功案例；下左：上海新亚药厂自 1934 年推出的针对痢疾的噬菌体配方药物“敌痢菌汁”；下中：上世纪 50 年代大连生物制品所推出的痢疾多价噬菌体产品说明书；下右：1954 年山西岷县发放预防痢疾的噬菌体制剂的政府公告。上右，下中、右均为云南省地方病防治所钟佑宏副研究员供图；下左图片来自网络。

2000 年后，随着细菌耐药问题日益严峻，噬菌体治疗临床研究重新在欧美国家开启。代表性事件包括 2015 年欧盟资助的 Phagoburn 多中心跨国临床试验（第一个随机对照临床试验）[3]，2017 年美国 Tom Patterson 噬菌体治疗（第一个美国食品药品监督管理局 FDA “同情心伦理” 批件）[4]，2018 年中国“沙老”噬菌体治疗案例（继 1958 年后的中国第 2 例）[5]和 2019 年美国、英国合作发表于 *Nature Medicine* 杂志的噬菌体治疗分枝杆菌感染案例（第一个基因编辑噬菌体治疗）[6]。

噬菌体药物和个性化疗法的商业开发自 2019 年起也不断加速[7]，截至 2022 年底，美国、澳大利亚、比利时、瑞士、法国、以色列、英国等国家均有处于 1/2 期临床试验。在俄罗斯和格鲁吉亚，有多种已获批准上市的噬菌体药品和噬菌体个性化疗法。俄罗斯的 Microgen 公司一直在售针对常见致病菌的医用噬菌体产品（<https://www.microgen.ru/en/products/bakteriophage/>）。格鲁吉亚 Eliava 研究所曾供应前苏联时代噬菌体治疗中所用的 80% 的噬菌体，当前仍在药房销售针对肠道感染、尿路感染等细菌感染病的口服制剂（<https://bacteriophagepharmacy.com/?lang=en>）。Eliava 研究所还提供面向全球患者的个性化噬菌体治疗（<https://eptc.ge/>）。除此之外，噬菌体治疗在其他国家均处于临床试验阶段。

2. 噬菌体治疗人体临床应用情况

（1）1922-2022 噬菌体治疗案例汇总（参考资料：[1]）

2023 年 4 月 13 日，法国学者 Kevin Diallo 和 Alain Dublanchet 发表了噬菌体治疗百年应用的综述论文。汇总了自 1922-2022 年的已发表的噬菌体治疗数据。在 100 年间，至少有 6300 例患者接受噬菌体给药（其中 1945-2022 年近 2500 例），涉及临床科室包含呼吸科、泌尿科、骨科、皮肤科、耳鼻喉科、眼科、胃肠病科、心脏科和重症医学科等；涉及病原细菌包含肠杆菌、不动杆菌、假单胞菌、葡萄球菌、肠球菌、沙门菌、志贺菌、分枝杆菌、弧菌等临床常见细菌，以及伯克霍尔德菌、沙雷菌、淋球菌等；案例实施的国家包括我国、西欧、前苏联国家、北美、南美、非洲、印度、东南亚等众多国家。

（2）噬菌体治疗的安全性和有效性（参考资料：[\[8\]](#)）

2022 年 3 月 3 日，比利时学者在柳叶刀传染病子刊发表了噬菌体治疗的安全性和有效性综述论文。论文对 2000 年 1 月-2021 年 8 月期间发表的噬菌体人体治疗（含对健康人群的安全性研究）报道进行筛选和综述。从 5405 篇论文中筛选 59 篇高质量论文：其中 34 篇为个性化噬菌体治疗（经裂解性噬菌体筛选）；其中 52 篇涉及安全性评价（共计噬菌体治疗患者 441 例，对照组常规治疗患者 249 例），54 篇涉及有效性评价（共计噬菌体治疗患者 1904 例，对照组常规治疗患者 34 例）；其中涉及抗生素使用报道中 58%（284/492 例）在噬菌体治疗期间合并了抗生素使用。

安全性评价：与对照组相比，噬菌体治疗在安全性方面更优，仅 7.5% 的患者在临床试验期间记录到不良反应，低于对照组的 14.9%。

有效性评价：与对照组相比，噬菌体治疗在有效性方面更优，78.8% 的患者经噬菌体治疗后临床症状改善，高于对照组的 50.0%。其中记录噬菌体治疗前后细菌培养结果的报道显示，1461 例患者中 86.7% 靶细菌被清除。

	噬菌体治疗（案例比）	常规治疗（案例比）
不良反应	7.5% (33/441)	14.9% (37/249)
临床改善	78.8% (1500/1904)	50% (17/34)
细菌清除	87.6% (1266/1461)	NA

表 1. 噬菌体治疗的安全性和有效性数据。表中数字为人数，NA 无相关统计。数据来源[\[8\]](#)。

3. 噬菌体药品和噬菌体疗法研发管线（参考资料来源：[Clinicaltrials.gov](#)）

在美国临床试验注册网（[Clinicaltrials.gov](#)）搜索“Phage”进行检索，排除已经取消（withdrew）和终止（Terminated）的临床试验；对已开展新一轮临床试验的候选药物不再列入之前的注册信息，共计搜索到 26 条噬菌体相关候选药物管线。

从临床试验阶段上：2 条管线进入 3 期临床阶段，处于 2/3 期和 2 期临床阶段的分别有 3 条，处于 1/2 期临床试验阶段的管线 14 条，1 期临床试验管线 4 条。

从剂型上，20 条管线为天然噬菌体组成的固定配方；美国 Locus Bioscience 公司和丹麦 SNIPR Biome 公司分别有 1 条基因编辑噬菌体组成的固定配方案管线且在 1 期临床试验中均表现出良好的安全性；美国 Adaptive Phage Therapeutics 公司的 3 条管线均为噬菌体库个性化治疗，即从噬菌体库中预配型裂解性噬菌体后进行定制化治疗；另外，Deerland 公司处于 3 期

临床试验阶段的候选药物 **Preforpro** 为噬菌体与益生元的组合配方，丹麦 **Rigshospitalet** 医院开展的临床试验采用粪便过滤液（主要成分为噬菌体等病毒和蛋白等分子）对早产儿进行预防性干预，以期促进患儿胃肠道免疫和预防坏死性小肠结肠炎。

从给药途径上，包含静脉、雾化吸入、口服、鼻饲管、膀胱灌注、关节腔注射和局部给药（喷雾、凝胶、湿敷）等路径。

从病原菌上，包括临床常见的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、志贺菌等。其中 12 条管线针对单一靶细菌，其他针对不同种的病原菌。

从感染类型上，包括肺部感染、尿路感染、胃肠道感染、人工关节感染、糖尿病足骨髓炎、压疮、伤口感染、血流感染、扁桃体炎、特应性皮炎等多种类型。其中美国 **Intralix** 还有一项感染挑战临床试验，即健康人挑战感染志贺菌后通过口服噬菌体候选药物研究治疗效果。

从相关国家上，噬菌体治疗公司和/或实施国家包括中国、美国、加拿大、英国、法国、丹麦、以色列、澳大利亚、格鲁吉亚和乌兹别克斯坦等国。目前，中国尚无经药监局批准进入临床试验（**Industry-sponsored trial, IST**）的噬菌体治疗管线。中国噬菌体公司南京菲吉乐科的两条管线分别在美国和澳大利亚开展临床试验。不过，复旦大学附属中山医院、上海市公共卫生临床中心、上海嘉会国际医院、南方科技大学第二附属医院（深圳市第三人民医院）、深圳市人民医院和西安交通大学第一附属医院均有研究者发起的临床试验（**Investigator-initiated trial, IIT**）开展。

阶段-类型，注册号	药品名	类别	给药途径	病原菌	感染类型	案例数	起始时间	开发者，实施国家
3 期-RC, NCT05590195	Preforpro	F	口服	未限定	阴道感染	50	2023.5-2025.3	Deerland, 英国
3 期-单臂, NCT04682964	Pyobacteriophage	F	吸入	多种常见菌	急性扁桃体炎	128	2020.10-2024.12	塔什干儿科医学研究所, 乌兹别克斯坦
2/3 期-RC, NCT03140085	Pyobacteriophage	F	灌注	多种常见菌	尿路感染	97	2017.6-2021.8.12	Balgrist 大学医院, 格鲁吉亚
2/3 期-RC, NCT05488340	LBP-EC01	M	静脉+灌注	大肠, 肺炎	下呼吸道感染	580	2022.7-2025.6	Locus Bioscience, 美国
2/3 期-RC, NCT05269134	PhageBank	C	手术+静脉	多种常见菌	人工关节感染	280	2022.4-2025.10	APT, 美国

2 期-RC, NCT05177107	PhageBank	C	未限定	金葡	糖尿病 足感染	126	2021.11-20 23.10	APT, 美国
2 期-RC, NCT05369104	PP1493 & PP1815	F	关节腔 注射	金葡	人工关 节感染	64	2022.5-202 3.12	Pherecydes Pharma, 法国
2 期-RC, NCT05616221	AP-PA02	F	吸入	铜绿	慢性肺 炎	60	2023.1-202 4.2	Armata Pharm, 美国
1/2 期-RC, NCT04323475	PGX-0100	F	喷雾	金葡, 铜 绿, 肺克	烧伤感 染	12	2022.1-202 3.8	菲吉乐科, 澳大利亚
1/2 期-RC, NCT04815798	Bactelide	F	喷雾	金葡, 铜 绿, 肺克	压疮	69	2022.1-202 3.8	菲吉乐科, 美国
1/2 期-RC, NCT04596319	AP-PA02	F	吸入	铜绿	慢性肺 炎	29	2020.12-20 22.12	Armata Pharm, 美国
1/2 期-RC, NCT05184764	AP-SA02	F	静脉	金葡	血流感 染	50	2022.4-202 3.9	Armata Pharm, 美国
1/2 期-RC, NCT03808103	EcoActive	F	口服	肠侵袭性 大肠	肠炎	30	2019.5-202 3.9	Intralix, 加拿大
1/2 期-RC, NCT05715619	VRELysin	F	口服	肠球菌	胃肠道 感染	80	2023.4-202 5.3	Intralix, 加拿大
1/2 期-RC, NCT05182749	ShigActive	F	口服	志贺菌	感染挑 战	52	2023.2-202 5.6	Intralix, 美国
1/2 期-RC, NCT05010577	BX004-A	F	吸入	铜绿	慢性肺 炎	32	2022.6-202 3.9	BiomX, 美国
1/2 期-RC, NCT05240300	BX005-A	F	局部	金葡	特应性 皮炎	48	2022.5-202 3.6	BiomX, 美国
1/2 期-RC, NCT04803708	TP-102	F	局部	铜绿, 金 葡, 鲍曼	糖尿病 足感染	20	2021.3-202 2.8	Technophage, 以色列
1/2 期-RC, NCT05453578	WRAIR-PA M-CF1	F	静脉	铜绿	囊性纤 维化	72	2022.10-20 24.2	NIAID, 美国
1/2 期-RC, NCT04684641	YPT-01	F	吸入	铜绿	囊性纤 维化	8	2021.3-202 3.3	耶鲁大学, 美国
1/2 期-RC, NCT02664740	/	F	湿敷	金葡	糖尿病 足	60	2022.1-202 4.8	Pherecydes Pharma, 法国
1/2 期-单臂, NCT05269121	PhageBank	C	手术+静 脉	未说明	人工关 节感染	20	2022.5-202 4.11	APT, 美国
1 期-RC, NCT02757755	AB-SA01	F	局部	/	健康人 皮肤	12	2016.5-201 6.8	Armata Pharm, 美国

1 期-RC, NCT04737876	BX002-A	F	口服	/	健康人	18	2020.10-20 20.12	BiomX, 美国
1 期-RC, NCT05277350	SNIPR001	M	口服	/	健康人	36	2022.3-202 2.11	SNIPR Biome, 英国
1 期-RC(预防), NCT05272579	Fecal Filtrate Transfer	O	鼻饲	早产儿	坏死性 小肠结 肠炎	20	2023.4-202 4.5	Rigshospitalet 医院, 丹麦

表 1. 国内外噬菌体临床试验开展情况（2017.6-2023.4 期间新增的噬菌体研发管线，搜索自 [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 网站）（已取消或中止或已进入新一轮临床试验的前述临床试验未列入）。

注：RC 随机对照；F 固定配方噬菌体鸡尾酒，M 基因编辑噬菌体鸡尾酒，C 个性化噬菌体治疗，O 粪便滤液（含病毒、蛋白等）；大肠-大肠埃希菌，肺克-肺炎克雷伯菌，金葡-金黄色葡萄球菌，铜绿-铜绿假单胞菌，鲍曼-鲍曼不动杆菌；APT-美国 Adaptive Phage Therapeutics 公司；NIAID-美国国立过敏和传染病研究所。

4. 噬菌体治疗审批路径

尽管噬菌体治疗在许多国家已经开始应用，在一些国家还有但各国的治疗策略和监管法规大相径庭。

（1）格鲁吉亚、俄罗斯等前苏联国家

噬菌体制剂在格鲁吉亚和俄罗斯属于药品，并拥有国家药典的注册许可和相应的药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）。例如，俄罗斯药典 GPM.1.8.1.0002.15 章节中已经收录了治疗用噬菌体的生产和储存流程（<https://pharmacopoeia.ru/en/ofs-1-8-1-0002-15-immunobiologicheskie-lekarstvennye-preparaty/>），Microgen 等公司按照该要求进行噬菌体药物的生产和销售。在格鲁吉亚，感染患者可以去药店和医院购买噬菌体鸡尾酒制剂。且格鲁吉亚会定期根据本国的菌株变异情况，及时更新鸡尾酒制剂中的噬菌体。此外，噬菌体鸡尾酒制剂治疗无效的患者，可前往噬菌体治疗中心进行个性化噬菌体治疗[9]。但是，格鲁吉亚的噬菌体药品没有获得欧美国家药品监管机构的认可。因此，噬菌体药物虽然可以在格鲁吉亚使用，但是难以出口到其他国家。为此，Eliava 研究所正在筹备建设符合国际标准的 GMP 生产设施，并与国际机构合作开展基于循证医学的多中心噬菌体治疗临床试验，这将措施将为规范和推广噬菌体治疗产生积极影响。

（2）美国

FDA 明确指出，医用噬菌体按生物制品进行监管，隶属生物制剂评估和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）审批，噬菌体药物必须像其他药物一样进行 GMP 生产、临床前研究和临床试验，才能作为药物进行审批。目前，美国是开展噬菌体药物 IST

临床试验最多的国家，进展最快的已进入 3 期临床试验阶段。也是第一个批准开展基因编辑噬菌体药物临床试验的国家。此外，FDA 还有紧急使用研究性新药申请（Emergency Use of IND, eIND）路径，对无法常规入组临床试验且生命垂危的患者紧急使用试验性药物（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-investigational-drug-or-biologic>）。在个性化治疗方面，美国 FDA 开创性将 Adaptive Phage Therapeutics 公司的噬菌体库个性化疗法作为一个 IND 审批（<https://aphage.com/science/pipeline/>），是目前全球唯一的按新药审批的噬菌体库个性化疗法。

（3）欧盟（参考资料：[10]）

2011 年，欧洲药品管理局宣布，噬菌体制剂需按《欧洲议会和理事会就共同体法典中人用药品的 2001/83/EC 指令要求》（简称 2001/83/EC 指令）进行监管，将噬菌体列为生物制品[10]。因此，噬菌体在欧盟的审批路径与美国相似。2021 年 6 月，欧洲药典委员会在其第 170 届会议上同意制定一个新的通则（general chapter）章节——人用和兽用噬菌体治疗活性物质和药品（5.31），并将这一任务分配给新成立的噬菌体工作组（BACT WP）。现该章节草案已经拟定，正面向欧洲公众开放征询意见（截至 2023 年 6 月底）。这是当代主流药物审批体系内噬菌体治疗活性物质/药品首次写入药典，且适用于人用和兽用药物（<https://www.edqm.eu/en/-/public-consultation-on-new-general-chapter-on-phage-therapy-active-substances-and-medicinal-products-for-human-and-veterinary-use-in-pharmeuropa-35.2>）。

（4）比利时（参考资料：[10]）

比利时是欧盟最早开始噬菌体治疗的国家之一，正在积极推进噬菌体治疗的监管立法。2018 年 1 月，比利时联邦药品和保健产品局（The Belgium Federal Agency for Medicinal and Health Products, FAMHP）参照欧盟 2001/83/EC 指令的条款 3.1 中关于对于制剂的豁免条件（医生根据个体患者的情况开具的、在药房制备的、仅用于治疗单个患者的药品不受指令限制），制定了比利时的地方制剂（magistral formulations）监管框架，将个体化治疗用的噬菌体制剂定义为“地方制剂中的活性药物成分”，这不是一种药物，因而不需要欧洲药品管理局批准，从而确保噬菌体制剂能够用于耐药菌感染患者的个体化救治。FAMHP 还为噬菌体活性药物成分（pAPI）制订了生产和质检标准。随后，比利时进一步完善了噬菌体治疗和地方制剂生产相关流程。1）噬菌体治疗协调小组对患者的病史和治疗方案进行评估，决定是否进行噬菌体治疗。2）需要进行噬菌体治疗的情况下，医生开噬菌体治疗处方，授权的实验室机构分离患者感染病灶的致病菌株，从噬菌体库中筛选能裂解该菌株的噬菌体，并按 pAPI 生产要求制备噬菌体制剂。3）噬菌体制剂交给第三方机构（比利时国家药物控制参考实验室

Sciensano) 进行质检, 将质检合格的噬菌体制剂交付给药房。4) 药房的药剂师根据医生开具的处方, 结合噬菌体裂解效果, 为患者制定个性化的鸡尾酒制剂, 并给临床医生使用。临床医生也可据患者症状和噬菌体治疗效果, 及时调整治疗方案。

(4) 英国 (参考资料: [11])

截至目前, 英国尚未批准噬菌体疗法或临床试验。来自英国之外的、非 GMP 条件下生产的噬菌体制剂可以在英国通过同情用药制度使用。2023 年初, 英国议会科学技术委员会就“噬菌体的抗菌潜力”展开调查, 在 2023.2.8 召开第一次口头听证会, 邀请了英国本土噬菌体治疗研究界 Martha Clokie 等和产业界 Fixed Phage Ltd 等代表提供了口头证据 (oral evidence)。委员会认为, 英国缺乏噬菌体安全性和有效性的证据, 缺乏特定的监管框架, 缺乏噬菌体生产设施和资金, 需要英国政府制定或改进噬菌体治疗相关政策。2023.3.15 又召开一次口头听证会, 邀请了噬菌体治疗研究界代表: 比利时 Astrid 女王军队医院 Jean-Paul Pirnay, 格鲁吉亚 Eliava 噬菌体所 Mzia Kutateladze, 美国加州大学圣地亚哥分校 IPATH 中心 Robert Schooley, 澳大利亚韦斯特米德医学研究所 Jon Iredell; 以及噬菌体治疗产业界代表: 美国 Adaptive Phage Therapeutics 公司首席运营官 Greg Merrill, 挪威 ADC Pharma 首席科学家 Hans Petter Kleppen 和以色列 BiomX 创始人 Naomi Zak。同时还收集到 34 个书面证据 (written evidence) (<https://committees.parliament.uk/work/7045/the-antimicrobial-potential-of-bacteriophages/publications/>)。可见, 英国药品监管审批机构对噬菌体治疗开始关注, 正在扎实推进。

(5) 中国 (参考资料: [2])

早在 1958 年, 上海第二医学院 (现上海交通大学医学院) 成功使用噬菌体治疗烧伤感染患者邱财康。但在当时, 伦理审批制度尚未建立。随后, 直到 2018 年, 上海市公共卫生临床中心和复旦大学附属中山医院才开始了我国伦理审批框架下的第一个研究者发起的噬菌体治疗临床试验[2], 2022 年, 上海嘉会国际医院宣布联合创噬纪生物开展噬菌体治疗临床试验。除了上海, 深圳市人民医院[12]、深圳市第三人民医院[13]、西安交通大学第一附属医院也开展了数例研究者发起的噬菌体个性化治疗。目前, 我国的噬菌体治疗都是属于研究者发起的临床研究试验 (IIT), 尚未有企业获批在我国开展 IST。我国也没有噬菌体药物或疗法的专项监管法规。不过, 依据我国现有法规, 噬菌体治疗可通过两条路径进行申报。首先, 噬菌体固定配方药物可向国家药品监督管理局提交新药临床试验申请。其次, 个性化噬菌体治疗技术可通过医疗机构向省级卫生健康委员会提交“限制类医疗技术”申请。据悉, 国内噬菌体公司如上海创噬纪生物 (www.cphage.com)、靶抗生物 (原菲吉乐科 www.precisiobiotix.com)、厦门珐赞医药、青岛诺安百特 (www.phageseeker.com) 和深圳中

科鑫飞均披露正在推进噬菌体药物研发管线。

2022 年 10 月 26 日，上海市科学技术委员会、上海市发改委等 6 部门印发了《上海市科技支撑碳达峰碳中和实施方案》，在专栏 6-低碳/零碳化工中明确提出研发工业生物酶/菌种/噬菌体的智能设计于合成生物学技术等（<https://stcsm.sh.gov.cn/zwgk/ghjh/20221026/186a1c44bf874f939d1d7890f79b0db5.html>）。2022 年 7 月 26 日，深圳市发改委连发《深圳市促进生物医药产业集群高质量发展的若干措施》《深圳市促进高端医疗器械产业集群高质量发展的若干措施》《深圳市促进大健康产业集群高质量发展的若干措施》三个文件，在生物医药方向重点发展和资助噬菌体药物等 9 个“卡脖子”核心技术攻关和重大产业项目（http://www.sz.gov.cn/zfgb/2023/gb1273/content/post_10403843.html）。2020 年 12 月，山东省人民政府办公厅发布了《关于促进畜牧业高质量发展的实施意见》，在工作重点中明确加强生物饲料、中兽药、噬菌体、新型兽用生物制品等研发，推进抗菌药物减量使用（http://www.shandong.gov.cn/art/2020/12/31/art_107851_110024.html）。

5. 噬菌体在食品加工领域的应用[14, 15]

细菌性病原体引起的食品污染是全世界公共卫生领域最严峻的问题之一，每年造成大量的食物损失和食源性感染案例发生。2006 年，美国 FDA 批准了 EBI Food Safety 公司（现 Micros 公司）研发的噬菌体食品添加剂 Listex™ P100，用于防止即食类食品（如奶酪）和家禽产品的单核增生李斯特菌污染。这是世界上第一个被 FDA 批准用于食品工业的产品（一般认为安全 Generally Recognized as Safe, GRAS）。随后，该产品还获得了欧洲、澳大利亚、新西兰等国家的批准。包括 Micros 公司种内的多家公司均推出获批上市的食品添加剂产品。针对李斯特菌、沙门菌、大肠埃希菌、志贺菌等多种食源性病原菌。不过，目前噬菌体食品添加剂获批上市的国家均为欧美国家，尤其以美国、加拿大和以色列居多，也包括其他欧盟国家，英国、荷兰、波兰，澳大利亚、新西兰，以及巴西和沙特。其中，美国 Intralytix 公司和荷兰 Micros 公司的多款噬菌体添加剂可用于熟肉、刺身、奶制品、沙拉等即食类食物，进一步反应了对噬菌体安全性的认可。

表 2. 已获批上市的代表性噬菌体食品添加剂产品[14]。

公司	噬菌体产品	目标微生物	获批国家	鸡	渔	肉	蛋	奶	果	蔬
Intralix, 美国	ListShield™	李斯特菌	美国, 加拿大, 以色列							
	SalmoFresh™	沙门菌	美国, 加拿大, 以色列							
	ShigaShield™	志贺菌	美国							
	Ecolicide PX™	大肠埃希菌	美国							
	EcoShield PX™	大肠埃希菌	美国							
	EcoShield™	大肠埃希菌	美国, 加拿大, 以色列							
Microcos, 荷兰	PhageGuard Listex™	李斯特菌	美, 加, 以, 澳&新, 欧, 荷兰, 巴西, 沙特							
	PhageGuard S™	沙门菌	美国, 加拿大							
	PhageGuard E™	大肠埃希菌	美国, 加拿大, 以色列							
Omnilytics, 美国 被 Phagelux 收购	AgriPhage™	番茄疮痂病辣椒斑点病 菌, 丁香假单胞菌	美国							
	AgriPhage CMM™	密执安棒杆菌	美国							
	AgriPhage™-Fire Blight	直链淀粉欧文氏菌	美国							
	AgriPhage™-Citrus	柑桔溃疡病菌	美国							
Phagelux, 中国	SalmoPro®	沙门菌	美国							
		沙门菌	美国							
	Armament™	沙门菌	美国							
Passport Food Safety Solutions, 美国	Finalyse™	大肠埃希菌	美国							
APS Biocontrol, 英国	Biolyse™	马铃薯软腐病菌	英国, 欧盟							
FINK TEC GmbH, 德国	Secure Shield E1	大肠埃希菌	美国							
Proteon Pharm, 波兰	Bafasal®	人致病性沙门氏菌	波兰							
	BAFADOR®	假单胞菌和气单胞菌	波兰							
Elanco, 美国	Finalyse™	大肠埃希菌	美国							

注：澳&新-澳大利亚和新西兰，绿色和蓝色代表被批准应用的食物类型，其中绿色可用于即食类食品。

参考资料:

1. Diallo K, Dublanchet A: **A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review.** *Antibiotics*, 2023, **12**(4).
2. 丛聪等, 李纪彬, 王丽丽, 李晓宇, 李淑英, 徐永平. 中国噬菌体的早期历史文献研究, 国外医药抗生素分册, 2023, **2**:73-82.
3. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, Ravat F, Carsin H, Le Floch R *et al*: **Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial.** *The Lancet Infectious diseases* 2019, **19**(1):35-45.
4. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S *et al*: **Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection.** *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017, **61**(10).
5. Qin J, Wu N, Bao J, Shi X, Ou H, Ye S, Zhao W, Wei Z, Cai J, Li L *et al*: **Heterogeneous *Klebsiella pneumoniae* Co-infections Complicate Personalized Bacteriophage Therapy.** *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2020, **10**:608402.
6. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT *et al*: **Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*.** *Nature medicine* 2019, **25**(5):730-733.
7. Schmidt C: **Phage therapy's latest makeover.** *Nat Biotechnol* 2019, **37**(6):581-586.
8. Uyttendaele S, Chen B, Onsea J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, Spriet I, Depypere M, Wagemans J, Lavigne R *et al*: **Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review.** *The Lancet Infectious diseases* 2022, **22**(8):e208-e220.
9. Kutateladze M: **Experience of the Eliava Institute in bacteriophage therapy.** *Virol Sin* 2015, **30**(1):80-81.
10. Verbeken G, Pirnay JP: **European regulatory aspects of phage therapy: magistral phage preparations.** *Curr Opin Virol* 2021, **52**:24-29.
11. Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MRJ, Clark JR: **The Future of Clinical Phage Therapy in the United Kingdom.** *Viruses* 2023, **15**(3).
12. Tan X, Chen H, Zhang M, Zhao Y, Jiang Y, Liu X, Huang W, Ma Y: **Clinical Experience of Personalized Phage Therapy Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Lung Infection in a Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2021, **11**:631585.

13. Chen P, Liu Z, Tan X, Wang H, Liang Y, Kong Y, Sun W, Sun L, Ma Y, Lu H: **Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.** *Biosci Trends* 2022, **16**(2):158-162.
14. Li J, Zhao F, Zhan W, Li Z, Zou L, Zhao Q: **Challenges for the application of bacteriophages as effective antibacterial agents in the food industry.** *J Sci Food Agric* 2022, **102**(2):461-471.
15. Ge H, Fu S, Guo H, Hu M, Xu Z, Zhou X, Chen X, Jiao X: **Application and challenge of bacteriophage in the food protection.** *International journal of food microbiology* 2022, **380**:109872.



创噬纪(上海)生物技术有限公司
CreatiPhage Biotechnology, Co. Ltd.

 **400 668 7738**

关注创噬纪微信公众号和网页 www.cphage.com

关于创噬纪

创噬纪（上海）生物技术有限公司由上海噬菌体临床研究团队于 2022 年 1 月创立，公司位于闵行区莘庄工业园。作为噬菌体治疗该领域的先行者，创噬纪布局了人体健康、动物健康和环境干预三大板块。利用规模化、数字化的噬菌体库、细菌库、对应数字网络以及基因编辑技术，致力于开发基于天然噬菌体和合成噬菌体的创新药物、个性化疗法、定制化技术服务和消费级产品，以应对日益严峻的耐药细菌威胁。创噬纪自成立以来先后入库科技型和创新型中小企业，在 2023 “创客中国”上海赛区获得生命健康赛道分赛区第一名和总决赛企业组第十一名，获评 2023 上海市最具投资潜力 50 佳创业企业榜单，获得文周投资和亿生资本天使轮融资。目前，创噬纪与多家医院合作开展临床研究与应用，拥有针对耐药性鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、葡萄球菌、肠球菌等人畜共患和食源性感染常见耐药细菌，组建了高质量的噬菌体库，并在前期临床实践中制定了噬菌体治疗全周期的标准操作流程，可针对具体细菌进行个性化噬菌体干预和广谱噬菌体鸡尾酒干预，从获得靶标菌到开始个性化噬菌体干预最短可在 24 小时内完成。作为中国噬菌体研究联盟副理事长单位，创噬纪参与发表了《噬菌体治疗中国专家建议》、《预防及治疗用噬菌体质量标准专家共识》，在国际专业期刊发表多篇噬菌体治疗案例研究、全球噬菌体审批政策等科技论文，申请了多项核心专利等知识产权，参与起草的畜牧用噬菌体制剂团体标准获得上海市畜牧兽医学会 2023 年度第一批团体标准立项。

创噬纪网站：www.cphage.com

创噬纪微信公众号：创噬纪 CreatiPhage

创噬纪淘宝店铺：创噬纪霏津噬菌体

创噬纪京东授权店铺：库量数据



创噬纪（上海）生物技术有限公司
CreatiPhage Biotechnology, Co. Ltd.

400 668 7738

关注创噬纪微信公众号和网页 www.cphage.com