

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260324

## 噬菌体在代谢相关脂肪性肝病中的调控机制及治疗应用前景

罗咏珊, 陈慧婷

广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524023

通信作者: 陈慧婷, eychenhuiting@scut.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0380-7822)

**摘要:** 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是目前全球患病率最高的慢性肝病之一,迄今尚缺乏有效治疗方法。噬菌体作为肠道微生物群的重要组成部分,近年研究发现其可通过重塑菌群结构、调节肠屏障功能以及肠-肝轴信号传递,在MAFLD的病理进程中发挥关键作用。研究表明,MAFLD患者肠道噬菌体多样性下降,特定噬菌体的丰度与疾病严重程度密切相关。其潜在机制涉及噬菌体对肠道屏障功能的调节、对致病菌的靶向清除与有益菌的促定植作用,以及对免疫反应和炎症因子释放的调控。动物模型及临床前期试验显示,靶向干预噬菌体策略有望缓解肝脏炎症、改善脂肪变性及代谢紊乱。然而,噬菌体耐药性、宿主-噬菌体相互作用的复杂性及临床转化的安全性问题,仍是当前面临的挑战。本综述系统阐述了噬菌体在MAFLD中的调控机制及治疗应用前景,以期为该领域的后续研究及噬菌体疗法的开发提供理论参考。

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 细菌噬菌体; 肠-肝轴

**基金项目:** 广州市医学重点学科建设项目(2025—2027年); 广州市临床重点专科(临床医学研究所)建设项目(2024—2026年)

### Regulatory mechanism of bacteriophages in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and their application prospects in treatment

LUO Yongshan, CHEN Huiting

The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China

Corresponding author: CHEN Huiting, eychenhuiting@scut.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0380-7822)

**Abstract:** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, and currently there is still a lack of effective therapies. Bacteriophages are an important component of gut microbiota, and recent studies have shown that bacteriophages play a pivotal role in the pathological progression of MAFLD by reshaping microbiota structure, modulating intestinal barrier function, and regulating gut-liver axis signaling. Studies have also shown that there is a reduction in the diversity of bacteriophages in MAFLD patients, and the abundance of specific bacteriophages is closely associated with disease severity. The underlying mechanisms of bacteriophages involve the regulation of intestinal barrier, targeted clearance of pathogenic bacteria, promotion of the colonization of probiotic bacteria, and modulation of immune responses and the release of inflammatory cytokines. Animal models and preclinical trials have shown that targeted bacteriophage intervention strategies are expected to alleviate liver inflammation, improve steatosis, and ameliorate metabolic disorders. However, there are still challenges such as drug resistance of bacteriophage, the complexity of host-bacteriophage interactions, and safety issues in clinical translation. This article systematically elaborates on the regulatory mechanisms of bacteriophages in MAFLD and their application prospects in treatment, in order to provide a theoretical reference for future research and the development of bacteriophage-based therapies in this field.

**Key words:** Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Bacteriophage; Gut-liver Axis

**Research funding:** Project of Key Medical Discipline in Guangzhou (2025-2027); Foundation of Guangzhou Key Clinical Specialties (Institute of Clinical Medicine)(2024-2026)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是近几年提出的新术语,用以替代传统的非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),强调了代谢功能障碍在该疾病发病机制中的重要性<sup>[1]</sup>。MAFLD 被定义为在无害酒精摄入情况下,存在至少 1 种心脏代谢风险因素时所发生的脂肪性肝病,该病可进一步进展为肝硬化及肝细胞癌。

全球范围内,NAFLD 的汇总患病率为 32.4%,男性高于女性,且患病率呈逐年升高趋势,2016 年后已高达 37.8%<sup>[2]</sup>。在中国,过去 20 年间成人 NAFLD 患病率达 29.6%,其中男性为 34.8%,女性为 23.5%;肥胖和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的 NAFLD 患病率分别为 66.2% 和 51.8%<sup>[3]</sup>。欧洲 LITMUS (Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis) 联盟的分析显示,现有 NAFLD 患者中 98% 符合 MAFLD 的诊断标准<sup>[4]</sup>。因此,现有 NAFLD 的流行病学数据适用于 MAFLD。

随着全球 MAFLD 患病率持续上升,肠道微生物群在其发病机制中的作用日益受到重视。人类胃肠道中含有丰富多样的微生物,现有研究多聚集于细菌对疾病的影响,而忽视了病毒的作用。本综述通过分析肠道噬菌体在 MAFLD 中的组成变化及其作用机制,总结其在疾病进展中的潜在功能与治疗价值,以期 MAFLD 的病理生理机制阐释及新型治疗策略的开发提供参考。

## 1 噬菌体的生物学特征

噬菌体是一类专门感染细菌的病毒,作为地球上最丰富的生命形式,其总数约为  $10^{32}$  个病毒粒子<sup>[5]</sup>。典型的噬菌体结构包括头部(用于储存遗传物质)和尾部(负责宿主识别与遗传物质注入)。根据生活方式的不同,噬

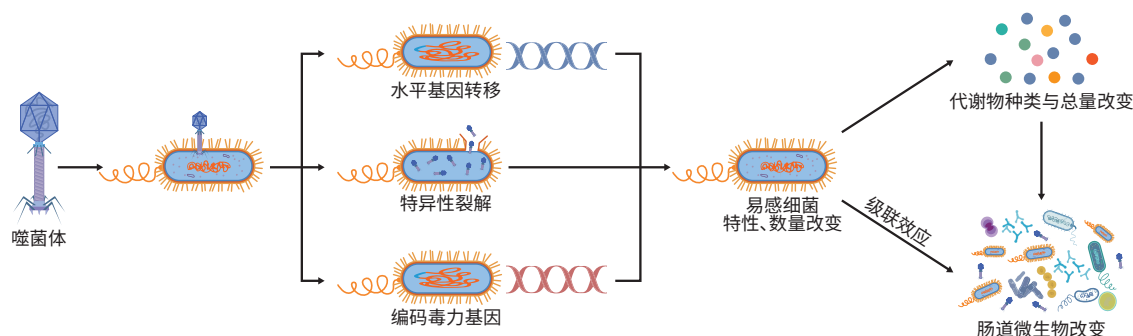
菌体可分为两类:毒力噬菌体遵循裂解生命周期,通过劫持宿主复制机制,最终裂解细菌释放子代病毒;温和噬菌体则将其基因整合到宿主细菌染色体中,赋予宿主细菌新的遗传特性,维持共生状态或择机进入裂解循环。

噬菌体广泛定植于人体多个生态位,尤以肠道中的含量最为丰富,是肠道病毒组的核心成分。肠道噬菌体群落主要由尾状噬菌体 (Caudovirales) 和微小噬菌体 (Microviridae) 构成,其组成随年龄的增长发生改变,并在成年后趋于稳定。

在复杂多样的肠道环境中,噬菌体与细菌之间形成复杂而动态的相互作用关系。肠道病毒组可能通过直接作用于宿主或通过调控细菌微生物群来发挥功能<sup>[6]</sup> (图 1)。面对噬菌体的入侵压力,细菌进化出多重防御机制,包括:改变或隐藏受体以阻止噬菌体吸附;利用限制性修饰系统或 CRISPR-Cas 系统(簇状规则间隔短回文重复序列和相关蛋白系统)破坏噬菌体 DNA;通过 Sie 系统(重复感染排除系统)阻止再感染;以及借助 Abi 系统(流产感染系统)干扰噬菌体增殖致裂解失败等<sup>[6]</sup>。相应的,噬菌体也进化出多种反制策略,如改变受体结合蛋白、逃避 CRISPR-Cas 系统的干扰以及编码抗毒素等<sup>[7]</sup>。除了上述的特定相互作用及防御和反防御的竞争以外,噬菌体与细菌还可通过基因共享促进共同进化。噬菌体可作为毒力因子、抗生素耐药性及代谢相关基因在细菌间水平转移的载体;细菌获取噬菌体基因后,可改变微生物群的功能特性,从而显著影响宿主代谢与免疫反应。

## 2 噬菌体在 MAFLD 相关疾病中的作用

近年研究表明,肠道病毒组的改变与多种肝脏疾病密切相关。作为肠道病毒组的主要组成部分,噬菌体在 MAFLD 等慢性肝脏疾病中呈现出显著的变化。



注:噬菌体可通过特异性裂解、水平基因转移和编码毒力基因等方式,直接调控易感细菌的数量并改变肠道菌群结构;细菌特性与数量的变化又进一步影响代谢物的种类与总量,并通过级联效应作用于肠道共生细菌群落中的非目标细菌种类。

图 1 噬菌体影响肠道菌群

Figure 1 Bacteriophages influence the gut microbiota

2.1 噬菌体与 MAFLD 肠道噬菌体群落的失衡与 MAFLD 的发生发展密切相关。墨西哥裔美国人是 MAFLD 和 T2DM 的高风险人群,针对该人群肠道噬菌群的研究发现,丝状噬菌体科(*Inoviridae*)的富集与糖尿病及肝脂肪变性相关,其中埃希菌病毒 If1 是最丰富的物种<sup>[8]</sup>。肝脂肪变性的发生与乳球菌噬菌体 r1t 和 BK5-T 的耗竭,以及 crAss 噬菌体目(*Crassvirales*)中 IX 属和 VI 属噬菌体的富集有关<sup>[8]</sup>。此外,链球菌噬菌体 IC1、未培养的 crAss 噬菌体(crAssphage)和埃希菌病毒 HK633 与脂肪变性呈显著正相关,而埃希菌病毒 24B 和肠杆菌噬菌体 mEp390 则与脂肪变性呈负相关<sup>[8]</sup>。这些结果揭示了 MAFLD 患者肠道噬菌体组成的变化,提示人群特异性风险可能部分由肠道病毒组的特征所驱动。

此外,肠道噬菌体的变化与 MAFLD 的严重程度密切相关。研究发现,Mushu 噬菌体在 MAFLD 及代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)中表达上调,其活性是推动疾病进展为 MASH 的关键调控因子<sup>[9]</sup>。晚期 MAFLD 患者的病毒多样性和噬菌体比例均显著降低<sup>[10]</sup>。具体而言,几种乳球菌的丰度与肝纤维化严重程度呈负相关,而乳酸菌噬菌体的丰度则与肝纤维化程度呈正相关<sup>[10]</sup>。在低至中度饮酒的 MAFLD 患者中,肠道噬菌体组成与不饮酒者有显著差异,且其噬菌体的许多特征与酒精使用障碍患者的肠噬菌群相似<sup>[11]</sup>,提示酒精摄入可能加速 MAFLD 的疾病进展。腺病毒 36(adenovirus-36, Ad-36)亦参与 MAFLD 的发病过程,Ad-36 血清阳性患者对营养干预的反应性更为明显,表现为肝脂肪变性减轻、胰岛素抵抗改善以及体重减轻<sup>[12]</sup>。综上,噬菌体不仅有望作为评估 MAFLD 患病风险或酒精性相关肝损伤的预测工具,靶向肠道病毒组的干预策略,如噬菌体疗法、抗 Ad-36 疫苗等,还可能成为预防与治疗 MAFLD 的新方向。

2.2 肠道噬菌体与肥胖和糖尿病 近年来,越来越多的证据表明,肠道病毒组,特别是噬菌体组,在肥胖、T2DM、MAFLD 等代谢性疾病中发挥着重要作用<sup>[13]</sup>。MAFLD 患者至少具备 1 种心脏代谢危险因素,代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)作为心血管疾病的危险因素之一,其患者体内 crAss 噬菌体的相对丰度较高<sup>[14]</sup>。MetS 患者的肠道病毒组表现出较低的丰富度与多样性,其特征为链球菌科和拟杆菌科噬菌体水平升高,而双歧杆菌科噬菌体水平降低,表明 MetS 相关的肠道噬菌体种群结构已偏离健康状态,为理解噬菌体在代谢性疾病发展中的作用提供了新视角<sup>[15]</sup>。

肠道微生物群是影响肥胖发生与发展的关键因素。高脂肪西方饮食(western diet, WD)小鼠模型显示,与对照组相比,WD 组肠道噬菌体的多样性和均匀性均显著

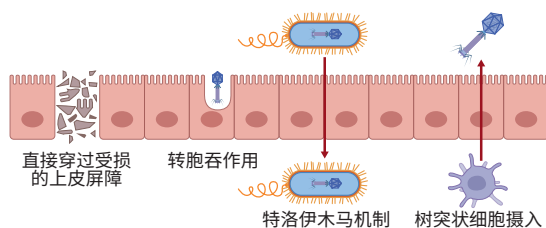
降低,这一变化趋势与细菌种群类似,且出现时间早于细菌群落变化。WD 组中特定噬菌体家族丰度也发生改变,例如肌尾噬菌体科(*Myoviridae*)家族的丰度降低,长尾噬菌体科(*Siphoviridae*)家族的丰度升高。此外,噬菌体多样性和均匀度的下降与肥胖发展过程中多项代谢指标的升高呈负相关。在儿童肥胖研究中,肥胖及伴有代谢综合征的个体其肠道噬菌体丰富度与多样性趋于上升,某些噬菌体重叠群的丰度增加与从正常体重发展为肥胖的状态转变相关<sup>[16]</sup>。然而,针对成人肥胖的荟萃分析则表明,肥胖患者的肠道细菌组与病毒组的丰富度及多样性均显著降低。在平均相对丰度最高的前 10 个噬菌体家族中,梅先季诺夫噬菌体科(*Mesyazhinoviridae*)、蔡斯噬菌体科(*Chaseviridae*)、萨拉玛噬菌体科(*Salasmaviridae*)、德雷克斯勒噬菌体科(*Drexleriviridae*)和卡斯金斯噬菌体科(*Casjensviridae*)在肥胖组与对照组之间呈现出显著差异<sup>[17]</sup>。尽管不同研究对肠道噬菌体多样性与肥胖关系的结论存在分歧,可能与研究对象(儿童与成人)、饮食干预(WD 小鼠与自然状态人群)或分析方法(宏基因组策略)有关,但所有研究均指出,肠道噬菌体家族丰度的特异性变化与肥胖状态密切相关。

多项研究发现,MAFLD 患者常合并糖尿病,而糖尿病患者的肠道噬菌体组成也发生相应改变。Ma 等<sup>[18]</sup>研究发现,T2DM 患者肠道中噬菌体数量显著增加,首次明确提示肠道噬菌群与 T2DM 存在关联。有研究还显示,肠杆菌科及其特异性噬菌体的丰度同步显著上升,可能导致血清脂多糖水平升高,从而加重 T2DM 病情<sup>[19]</sup>。另有研究发现,肥胖合并 T2DM 可能进一步加重与肥胖相关的病毒特征变化:与瘦对照组相比,伴有 T2DM 的肥胖受试者肠道病毒丰富度及多样性降低<sup>[20]</sup>,提示肠道病毒组的改变可能与机体代谢状态密切相关。具体而言,有 17 种病毒与肥胖合并 T2DM 个体相关,其中 4 类病毒(*Micromonas pusilla* virus、*Cellulophaga* phage、*Bacteroides* phage 和 *Halovirus*)丰度上升,而其余 13 类(如 *Hokovirus*、*Klosneuvirus* 和 *Catovirus* 等)则下降<sup>[20]</sup>。此外,T2DM 及其并发症糖尿病肾病的特征包括肠道病毒多样性显著降低、特定病毒种类变化、多种病毒功能丧失以及病毒-细菌相关性破坏<sup>[21]</sup>。具体分析显示,与健康对照相比,在目水平上,T2DM 患者有 6 个病毒类群显著减少;在科水平上,微病毒科为优势病毒群,共有 12 个病毒家系在组间差异显著;在物种水平上,81 种病毒物种发生显著改变,其中 78% 是噬菌体<sup>[21]</sup>。

### 3 噬菌体影响 MAFLD 的潜在机制

3.1 肠道屏障与噬菌体易位 肠道屏障由机械屏障、免疫屏障和生物屏障组成,在吸收必需营养物质并阻止肠

腔病原体侵入方面发挥关键作用<sup>[22]</sup>。该屏障不同层面的损伤与MAFLD的发生及进展密切相关。作为微生物屏障的组成成分,噬菌体可利用其免疫球蛋白样结构域蛋白与黏液糖蛋白上的聚糖残基结合,从而在肠黏膜表面和黏液内积累,起到阻止细菌入侵并积极保护黏膜表面的作用<sup>[23]</sup>。此外,噬菌体还可通过多种机制穿透上皮细胞层(图2),从肠道易位至外周血及其他器官,进而参与肝脏疾病的发生发展<sup>[24]</sup>。体外研究显示,约0.1%的噬菌体可在2 h内通过转胞吞作用穿越上皮细胞层,部分噬菌体能够在10 min内穿过上皮细胞层;据估计,每日有310亿个噬菌体颗粒通过肠道的上皮细胞层转胞吞到普通人体中<sup>[25]</sup>。小鼠噬菌体治疗实验进一步证实,乙醇暴饮引起的肠道通透性增加有助于噬菌体快速渗透至脾脏、肝脏和血液,在给药后仅5 min即可在体循环、肝脏和脾脏中检测到活噬菌体<sup>[26]</sup>。对鸡肝中噬菌体与鸡粪便噬菌体比较研究发现,肝病毒组中高比例的物种与粪便病毒组中发现的物种相匹配,表明噬菌体可以从肠道转移到肝脏<sup>[27]</sup>。噬菌体的易位可能激活肝巨噬细胞或全身免疫系统,促使促炎因子释放,最终导致炎症性肝损伤。



注:噬菌体穿透上皮屏障的机制主要包括4种途径:(1)噬菌体可直接穿过受损的上皮屏障进行迁移;(2)噬菌体可通过转胞吞作用被上皮细胞摄取;(3)隐藏在细菌中的噬菌体可以“特洛伊木马”机制穿越上皮屏障;(4)噬菌体也可被肠道树突状细胞摄入。

图2 噬菌体穿透上皮屏障的机制

Figure 2 The mechanism of phage penetration through the mucosal barrier

3.2 噬菌体调节细菌及其代谢产物 MAFLD的发病机制与肠道菌群失调及其代谢产物密切相关。特定致病菌如高产乙醇肺炎克雷伯菌(*high-alcohol-producing Klebsiella pneumoniae*, HiAlc Kpn)可直接诱发MAFLD<sup>[28]</sup>,条件致病菌如大肠埃希菌的过度增殖也与该疾病相关<sup>[29]</sup>。肠道细菌代谢产物通过肠-肝轴调控肝脏的脂质代谢、胰岛素敏感性炎症反应,在MAFLD中发挥双重调节作用。MAFLD患者体内常见有害代谢物水平通常升高,包括乙醇、氨、脂多糖、三甲胺-N-氧化物、苯乙酸、硫化氢等;而短链脂肪酸、吡啶类物质、多胺类等有益代谢产物水平则呈减少趋势。噬菌体通过裂解与溶原循环影响肠道细菌种群,进而调节肠道生态系统及相关代

谢途径。噬菌体捕食不仅直接作用于易感细菌,还会通过细菌间相互作用产生级联效应。代谢组学分析表明,噬菌体引起的微生物组变化对肠道代谢组有直接影响<sup>[30]</sup>。例如,拟杆菌噬菌体BV01可降低宿主解偶联胆汁酸的能力,进而抑制胆汁酸解离<sup>[31]</sup>。此外,噬菌体还可通过携带辅助代谢基因改变宿主细菌的代谢特性<sup>[32]</sup>。3.3 噬菌体对免疫相关信号通路的调节 在MAFLD的发生与进展过程中,免疫系统的动态调控具有核心作用。免疫反应通过促炎因子网络加速肝细胞脂质沉积与纤维化进程,并与代谢紊乱(如胰岛素抵抗、脂质代谢失衡)形成双向恶性循环,共同推动疾病向终末期肝病演变。研究表明,噬菌体对免疫系统具有调节功能。噬菌体在肠黏膜表面及黏液层中积累,其持续复制可降低细菌病原体的黏附能力,从而提供一种非宿主衍生的免疫保护<sup>[23]</sup>。同时,黏液层中的细菌与噬菌体种群随黏液层不断脱落而不断更新,形成一种动态且适应性强的防御体系<sup>[23]</sup>。此外,噬菌体与宿主免疫系统之间存在复杂多样的相互作用机制。一方面,噬菌体具有免疫原性。其天然免疫原性可触发与先天免疫和适应性免疫细胞的交互相互作用。裂解释放的细菌成分及噬菌体DNA可通过上皮细胞或免疫细胞中的模式识别受体(如Toll样受体、NOD样受体和RIG-I样受体等)激活肠道免疫,进而刺激局部先天免疫反应<sup>[33]</sup>。同样,噬菌体亦能引发宿主的适应性免疫反应,包括介导特异性抗体产生的体液免疫以及激活T细胞应答的细胞免疫<sup>[34]</sup>。另一方面,噬菌体还具有免疫调节活性,能够对多种免疫细胞功能产生非特异性影响,包括调节吞噬作用与呼吸爆发、细胞因子产生,以及针对非噬菌体抗原的抗体生成等<sup>[35]</sup>。例如,M13噬菌体及其RGD修饰型可诱导巨噬细胞向抗炎或M2表型极化<sup>[36]</sup>;大肠杆菌噬菌体GADS24可通过上调关键表面标志物(如CD80、CD83和CD86),并调节促炎细胞因子来影响树突状细胞成熟过程<sup>[37]</sup>;此外,噬菌体还能通过减少吞噬细胞(巨噬细胞和中性粒细胞)中活性氧的过度产生,缓解氧化应激及减轻相关损伤。

在炎症反应过程中,噬菌体既能直接激活肠道上皮细胞与免疫细胞引发炎症反应<sup>[38]</sup>,又能在促炎环境下通过清除细菌感染并抑制炎症细胞活性,发挥抗炎作用<sup>[24]</sup>。其抗炎作用与促炎细胞因子、趋化因子及相关基因的表达下调有关,包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、核因子 $\kappa$ B、CXC亚族趋化因子配体12a、Toll样受体4活性减低,以及对T细胞活化的整体抑制。同时,噬菌体还能上调抗炎因子表达,如细胞因子信号传导抑制因子3、IL-1受体拮抗剂和IL-10<sup>[39]</sup>。在乙醇诱导的肝病

源化小鼠模型中,口服溶细胞粪肠球菌噬菌体可激活肠道不同部位以及肝脏的免疫反应,促进抗炎和组织修复过程<sup>[26]</sup>。具体而言,噬菌体处理后空肠中IL-10和TNF- $\alpha$ 基因表达显著上升;在回肠中,噬菌体处理后又头框转录因子p3和IL-10基因表达增加;在结肠中,噬菌体处理后又头框转录因子p3、IL-10、IL-17和IL-22显示出更高的基因表达水平;在肝脏中,经噬菌体处理的乙醇喂养小鼠编码F4/80的mRNA水平升高,同时IL-10表达上升,而IL-1 $\beta$ 表达下降<sup>[26]</sup>。

#### 4 噬菌体疗法在治疗MAFLD中的应用

噬菌体疗法因其高度特异性及不易引发抗生素耐药性等优势,在疾病治疗领域展现出潜力。该疗法不仅可用于治疗细菌感染,也可能改善包括MAFLD在内的与菌群失调相关的非感染性疾病。现代噬菌体疗法采用粪便噬菌体移植、裂解噬菌体、噬菌体鸡尾酒、工程化噬菌体及噬菌体衍生酶等策略靶向特定细菌。研究表明,粪便微生物群移植能够缓解高脂饮食诱导的小鼠脂肪性肝炎<sup>[40]</sup>。粪便病毒组移植可使高脂饮食小鼠体重增长减缓,并改善其代谢指标<sup>[41]</sup>。另有研究发现,移植来自供体的粪便病毒样颗粒足以改变回肠微生物群,其结果与完整粪便微生物群移植相当<sup>[42]</sup>,这证实了粪便病毒样颗粒在粪便微生物群移植过程中的潜在作用。Yuan等<sup>[43]</sup>研究表明,肠道微生物组中HiA1c Kpn与MASH相关,口服或移植HiA1c Kpn可诱发脂肪性肝炎,而在移植前采用噬菌体选择性清除该菌则能有效阻断饮食诱导的脂肪性肝炎发生。进一步研究显示,靶向HiA1c Kpn的噬菌体治疗可减轻肝脂肪变性,改善肝功能障碍并调节免疫反应<sup>[28]</sup>。此外,经丁酸盐处理的肠道噬菌体可通过干预脂多糖通路,改善高脂饮食相关的肝损伤<sup>[44]</sup>。

除应用粪便病毒组移植治疗MAFLD外,噬菌体疗法在肝脏疾病治疗领域还涉及多种其他策略,给药途径包括口服、注射及基于纳米或微米材料的新型递送系统等。靶向噬菌体疗法能够特异性杀灭致病菌,如移植靶向溶细胞性粪肠球菌的噬菌体可缓解酒精性肝炎<sup>[45]</sup>。噬菌体鸡尾酒疗法通过混合多种噬菌体以扩大抗菌谱、降低耐药风险,如在肝病模型中,针对肺炎克雷伯菌的噬菌体鸡尾酒疗法能够降低无菌小鼠及原发性硬化性胆管炎小鼠体内的肺炎克雷伯菌定植水平,并减轻肝脏炎症<sup>[46]</sup>。噬菌体-抗生素联合疗法则利用协同作用治疗多重耐药菌(如广泛耐药铜绿假单胞菌)引起的感染,此类感染常见于肝移植术后并发症<sup>[47]</sup>。工程化噬菌体疗法借助基因工程技术改造噬菌体,以增强其治疗效果或扩展宿主范围。例如,可将噬菌体设计为携带抗炎因子

或用于靶向递送药物,以治疗与肠道菌群失调相关的肝病。噬菌体衍生酶疗法则是利用噬菌体编码的溶菌酶(如内溶素、尾丝蛋白)直接破坏细菌细胞壁或生物膜。

此外,MAFLD的发生与肠道菌群紊乱密切相关。人体肠道微生物群的复杂性远超动物(小鼠)模型,单一噬菌体可能不足以有效调控这一生态系统。因此,联合治疗在MAFLD中具有潜在应用价值:(1)MAFLD患者肠道中可能存在多菌种协同致病,噬菌体鸡尾酒疗法可通过多靶点协同清除致病菌群,克服单一噬菌体治疗的局限性。例如,MS2-P22噬菌体组合能显著改善高脂饮食诱导的小鼠肠道菌群失调,并提升产短链脂肪酸菌(如布劳特菌和罗姆布茨菌)的丰度<sup>[48]</sup>。类似地,针对肥胖人群肠道菌群的两种噬菌体组合成功降低了肠杆菌科细菌水平,同时维持了优势菌群的稳定性<sup>[49]</sup>。一项噬菌体治疗患有肺炎克雷伯菌ST258菌血症小鼠的研究表明,与单独使用任何一种噬菌体治疗相比,用双噬菌体混合物治疗小鼠的存活率更高且噬菌体耐药频率更低<sup>[50]</sup>。(2)联合治疗可通过序贯策略,时序性重塑菌群生态:先以靶向噬菌体清除致病菌,再联合益生菌(如阿克曼菌、双歧杆菌、乳酸杆菌)、益生元(如菊粉)、合生元等,促进共生菌定植并修复肠道屏障。(3)噬菌体疗法可与现有MAFLD药物形成互补发挥协同增效作用。如噬菌体改善肠道通透性后,可增强胰高血糖素样肽-1受体激动剂对胰岛素敏感性的调节;清除干扰胆汁酸代谢的菌群,则可提升法尼酯X受体激动剂效能。

目前,噬菌体疗法在MAFLD领域的临床转化研究仍处于探索阶段,尚无明确的临床应用案例报道。然而,多项临床前研究通过动物实验验证了其有效性,靶向清除致病菌的噬菌体干预策略可显著减轻肝脏病理损伤并改善代谢紊乱,为后续临床转化奠定了实验基础。与此同时,噬菌体在多重耐药菌感染治疗方面的临床研究全球范围内广泛开展。目前至少有14项针对金黄色葡萄球菌感染的噬菌体治疗临床研究已完成或正在进行,另有14项针对铜绿假单胞菌感染的临床研究处于类似阶段<sup>[51]</sup>。一项涉及100例难治感染的个性化噬菌体治疗的临床研究结果中显示,该疗法在77.2%的病例中实现临床改善,并在61.3%的病例中成功根除目标细菌<sup>[52]</sup>。这些在多重耐药菌感染治疗中取得的成果,为MAFLD合并感染的噬菌体治疗策略提供了重要参考。

#### 5 挑战与展望

噬菌体在MAFLD中的作用研究仍处于探索阶段,诸多关键问题亟待解决。现有研究虽初步揭示肠道噬菌体群落与MAFLD的潜在关联,但其因果关系仍未明

确。未来需通过多维度研究策略(如无菌动物模型、疾病模型及临床队列验证等)系统解析其作用机制,并反复验证其与疾病之间的关联。同时,需深入探讨噬菌体对微生物组-代谢组-免疫轴的全方位调控,尤其关注噬菌体、细菌与宿主免疫三者之间的动态互作关系。

目前肠道微生物研究主要聚焦于粪便样本分析,但Zmora等<sup>[53]</sup>对小鼠和人类胃肠道不同区域及亚区域的研究表明,即使是最远端的管腔样本在组成和功能上也与粪便明显不同。利用可吞咽式设备采集的样本进一步证明,粪便分析无法完整反映肠道内的微生物群组成、病毒活性等动态变化<sup>[54]</sup>。与粪便相比,肠道组织中的前噬菌体数量显著更高,提示针对胃肠道全段的系统性采样有望为阐明肠道微生物在MAFLD中的作用机制提供更全面的视角。

作为一种新兴的精准医疗策略,噬菌体治疗的效果可重复性仍是当前关注的重点问题,即相同的噬菌体混合物未必适用于所有患者。噬菌体宿主范围狭窄是主要障碍之一,因此设计更广泛的噬菌体混合物或通过基因工程手段扩展其宿主识别范围显得尤为重要。此外,噬菌体在人体内的药代动力学与药效学特性尚需进一步研究,包括给药剂量、频率及剂型的精确设计,并需结合靶部位的清除率数据以优化其在体内的驻留时间与裂解效率。细菌对噬菌体的耐药性以及宿主对噬菌体的特异性免疫反应也是噬菌体治疗面临的重大挑战。尽管有研究表明抗噬菌体抗体并不一定阻碍治疗效果,但其安全性问题仍需全面评估,包括直接引发的不良反应、免疫原性导致的过度激活或过敏反应、制备过程中内毒素残留,以及对非目标微生物的潜在影响等。

综上所述,噬菌体在MAFLD的发生和发展中扮演重要角色,作为细菌的天然捕食者,噬菌体通过调节肠道菌群组成与功能,影响细菌代谢产物的生成,并参与机体免疫调节。随着对肠道噬菌体组研究的不断深入与技术进步,基于噬菌体的精准调控策略有望为MAFLD的治疗开辟新途径。未来研究应着重于机制阐明、治疗方案优化及临床转化推进,为MAFLD患者提供更加安全有效的治疗选择。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 罗泳珊负责收集及分析资料,撰写论文;陈慧婷负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献:

- [1] JIANG MQ, BUTT AS, CUA IH, et al. MAFLD vs. MASLD: A year in review[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2025, 20(4): 267-278. DOI: 10.1080/17446651.2025.2492767.
- [2] LOU TW, YANG RX, FAN JG. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13(1): 119-123. DOI: 10.21037/hbsn-23-556.
- [3] ZHOU JH, ZHOU F, WANG WX, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864. DOI: 10.1002/hep.31150.
- [4] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [5] DEC M, WERNICKI A, URBAN-CHMIEL R. Efficacy of experimental phage therapies in livestock[J]. *Anim Health Res Rev*, 2020, 21(1): 69-83. DOI: 10.1017/S1466252319000161.
- [6] HAN SW, DING KF. Intestinal phages interact with bacteria and are involved in human diseases[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2113717. DOI: 10.1080/19490976.2022.2113717.
- [7] CAMARA-WILPERT S, MAYO-MUÑOZ D, RUSSEL J, et al. Bacteriophages suppress CRISPR-Cas immunity using RNA-based anti-CRISPRs[J]. *Nature*, 2023, 623(7987): 601-607. DOI: 10.1038/s41586-023-06612-5.
- [8] KWAN SY, SABOTTA CM, CRUZ LR, et al. Gut phageome in Mexican Americans: A population at high risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and diabetes[J]. *mSystems*, 2024, 9(9): e00434-24. DOI: 10.1128/msystems.00434-24.
- [9] MASCARDI MF, MAZZINI FN, SUÁREZ B, et al. Integrated analysis of the transcriptome and its interaction with the metabolome in metabolic associated fatty liver disease: Gut microbiome signatures, correlation networks, and effect of PNPLA3 genotype[J]. *Proteomics*, 2023, 23(18): e2200414. DOI: 10.1002/pmic.202200414.
- [10] LANG S, DEMIR M, MARTIN A, et al. Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1839-1852. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.005.
- [11] HSU CL, LANG S, DEMIR M, et al. Any alcohol use in NAFLD patients is associated with significant changes to the intestinal virome[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 2073-2083. DOI: 10.1097/HEP.000000000000238.
- [12] TARANTINO G, CITRO V, CATALDI M. Findings from studies are congruent with obesity having a viral origin, but what about obesity-related NAFLD [J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1285. DOI: 10.3390/v13071285.
- [13] DENG YP, JIANG SW, DUAN HY, et al. Bacteriophages and their potential for treatment of metabolic diseases[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(11): e70024. DOI: 10.1111/1753-0407.70024.
- [14] BANNAZADEH BAGHI H, NAGHILI B, SHANEHBANDI D, et al. Evaluation of a human gut-associated phage and gut dominant microbial phyla in the metabolic syndrome[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 50: 133-137. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.06.009.
- [15] de JONGE PA, WORTELBOER K, SCHEITHAUER TPM, et al. Gut virome profiling identifies a widespread bacteriophage family associated with metabolic syndrome[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3594. DOI: 10.1038/s41467-022-31390-5.
- [16] BIKEL S, LÓPEZ-LEAL G, CORNEJO-GRANADOS F, et al. Gut ds-DNA virome shows diversity and richness alterations associated with childhood obesity and metabolic syndrome[J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102900. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102900.
- [17] HU XL, YU C, HE YT, et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity[J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 119. DOI: 10.1186/s12866-024-03278-5.
- [18] MA YF, YOU XY, MAI GQ, et al. A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 24. DOI: 10.1186/s40168-018-0410-y.
- [19] CHEN Q, MA XJ, LI C, et al. Enteric phageome alterations in patients with type 2 diabetes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 575084. DOI: 10.3389/fcimb.2020.575084.
- [20] YANG KL, NIU JK, ZUO T, et al. Alterations in the gut virome in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1257-1269. e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.056.
- [21] FAN G, CAO F, KUANG TT, et al. Alterations in the gut virome are associated with type 2 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Gut Mi-*

- crobes, 2023, 15(1): 2226925. DOI: 10.1080/19490976.2023.2226925.
- [22] BENEDÉ-UBIETO R, CUBERO FJ, NEVZOROVA YA. Breaking the barriers: The role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2331460. DOI: 10.1080/19490976.2024.2331460.
- [23] BARR JJ, AURO R, FURLAN M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(26): 10771-10776. DOI: 10.1073/pnas.1305923110.
- [24] CHEN LY, HOU XH, CHU HK. The novel role of phage particles in chronic liver diseases[J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1181. DOI: 10.3390/microorganisms11051181.
- [25] NGUYEN S, BAKER K, PADMAN BS, et al. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers[J]. mBio, 2017, 8(6): e01874-17. DOI: 10.1128/mBio.01874-17.
- [26] MENDES BG, DUAN Y, SCHNABL B. Immune response of an oral *Enterococcus faecalis* phage cocktail in a mouse model of ethanol-induced liver disease[J]. Viruses, 2022, 14(3): 490. DOI: 10.3390/v14030490.
- [27] BLANCO-PICAZO P, GÓMEZ-GÓMEZ C, AGUILÓ-CASTILLO S, et al. Chicken liver is a potential reservoir of bacteriophages and phage-derived particles containing antibiotic resistance genes[J]. Microb Biotechnol, 2022, 15(9): 2464-2475. DOI: 10.1111/1751-7915.14056.
- [28] GAN L, FENG YL, DU B, et al. Bacteriophage targeting microbiota alleviates non-alcoholic fatty liver disease induced by high alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3215. DOI: 10.1038/s41467-023-39028-w.
- [29] XIN FZ, ZHAO ZH, LIU XL, et al. *Escherichia fergusonii* promotes nonobese nonalcoholic fatty liver disease by interfering with host hepatic lipid metabolism through its own mRNA 23487[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(3): 827-841. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.003.
- [30] HSU BB, GIBSON TE, YELISEYEV V, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model[J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(6): 803-814. e5. DOI: 10.1016/j.chom.2019.05.001.
- [31] CAMPBELL DE, LY LK, RIDLON JM, et al. Infection with *Bacteroides phage* BV01 alters the host transcriptome and bile acid metabolism in a common human gut microbe[J]. Cell Rep, 2020, 32(11): 108142. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108142.
- [32] PUXTY RJ, MILLARD AD. Functional ecology of bacteriophages in the environment[J]. Curr Opin Microbiol, 2023, 71: 102245. DOI: 10.1016/j.mib.2022.102245.
- [33] KRUT O, BEKEREDJIAN-DING I. Contribution of the immune response to phage therapy[J]. J Immunol, 2018, 200(9): 3037-3044. DOI: 10.4049/jimmunol.1701745.
- [34] POPESCU M, van BELLEGHEM JD, KHOSRAVI A, et al. Bacteriophages and the immune system[J]. Annu Rev Virol, 2021, 8(1): 415-435. DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-074551.
- [35] GÓRSKI A, MIĘDZYBRODZKI R, BORYSOWSKI J, et al. Phage as a modulator of immune responses: Practical implications for phage therapy[J]. Adv Virus Res, 2012, 83: 41-71. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5.
- [36] SAFARI Z, SADEGHIZADEH M, ASGARITARGHI G, et al. M13 phage coated surface elicits an anti-inflammatory response in BALB/c and C57BL/6 peritoneal macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108654. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108654.
- [37] ALDAHLAWI AM, ALSUBHI GA, ALRAHIMI JS, et al. Immunomodulatory effects of *Escherichia coli* phage GADS24 on human dendritic cells[J]. Biomedicines, 2025, 13(7): 1519. DOI: 10.3390/biomedicines13071519.
- [38] ALBILLOS A, de GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 558-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- [39] de SOUZA EB, PINTO AR, FONGARO G. Bacteriophages as potential clinical immune modulators[J]. Microorganisms, 2023, 11(9): 2222. DOI: 10.3390/microorganisms11092222.
- [40] ZHOU D, PAN Q, SHEN F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1529. DOI: 10.1038/s41598-017-01751-y.
- [41] RASMUSSEN TS, MENTZEL CMJ, KOT W, et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model[J]. Gut, 2020, 69(12): 2122-2130. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320005.
- [42] LIN DM, KOSKELLA B, RITZ NL, et al. Transplanting fecal virus-like particles reduces high-fat diet-induced small intestinal bacterial overgrowth in mice[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 348. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00348.
- [43] YUAN J, CHEN C, CUI JH, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Cell Metab, 2019, 30(6): 1172. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.006.
- [44] ZHANG Z, ZHU T, LI Y, et al. Butyrate regulates intestinal DNA virome and lipopolysaccharide levels to prevent high-fat diet-related liver damage in rats[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(14): 8277-8289. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07966.
- [45] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. Nature, 2019, 575(7783): 505-511. DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x.
- [46] ICHIKAWA M, NAKAMOTO N, KREDO-RUSSO S, et al. Bacteriophage therapy against pathological *Klebsiella pneumoniae* ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3261. DOI: 10.1038/s41467-023-39029-9.
- [47] van NIEUWENHUYSE B, van der LINDEN D, CHATZIS O, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection to allow liver transplantation in a toddler[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5725. DOI: 10.1038/s41467-022-33294-w.
- [48] YE JM, MENG Q, JIN KZ, et al. Phage cocktail alleviated type 2 diabetes by reshaping gut microbiota and decreasing proinflammatory cytokines[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2024, 108(1): 9. DOI: 10.1007/s00253-023-12912-7.
- [49] RODRÍGUEZ-ARELLANO SN, GONZÁLEZ-GÓMEZ JP, GOMEZ-GIL B, et al. A two-phage cocktail modulates gut microbiota composition and metabolic profiles in an ex vivo colon model[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2805. DOI: 10.3390/ijms26062805.
- [50] HESSE S, MALACHOWA N, PORTER AR, et al. Bacteriophage treatment rescues mice infected with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258[J]. mBio, 2021, 12(1): e00034-21. DOI: 10.1128/mBio.00034-21.
- [51] CUI LZ, WATANABE S, MIYANAGA K, et al. A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development[J]. Antibiotics, 2024, 13(9): 870. DOI: 10.3390/antibiotics13090870.
- [52] PIRNAY JP, DJEBARA S, STEURS G, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: A multicentre, multinational, retrospective observational study[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(6): 1434-1453. DOI: 10.1038/s41564-024-01705-x.
- [53] ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, SUEZ J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features[J]. Cell, 2018, 174(6): 1388-1405. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041.
- [54] SHALON D, CULVER RN, GREMBI JA, et al. Profiling the human intestinal environment under physiological conditions[J]. Nature, 2023, 617(7961): 581-591. DOI: 10.1038/s41586-023-05989-7.

收稿日期: 2025-06-29; 录用日期: 2025-09-25

本文编辑: 林姣

引证本文: LUO YS, CHEN HT. Regulatory mechanism of bacteriophages in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and their application prospects in treatment[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 676-682.

罗泳珊, 陈慧婷. 噬菌体在代谢相关脂肪性肝病中的调控机制及治疗应用前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 676-682.