科学通报
生物污染物风险与控制专题 评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

噬菌体介导耐药基因扩散的研究进展

金道东[1,2], 苏建强[2,3], 安新丽[4*]

1. 福建农林大学资源与环境学院, 福州 350002
2. 中国科学院城市环境研究所, 区域与城市生态安全全国重点实验室, 厦门 361021
3. 中国科学院大学, 北京 101499
4. 河南大学地理科学与工程学部地理科学学院, 郑州 450046
* 联系人, E-mail: xlan0102@henu.edu.cn

2025-09-30 收稿, 2025-12-02 修回, 2025-12-19 接受, 2026-01-07 网络版发表
国家自然科学基金(42277111)、国家自然科学基金区域创新发展联合基金(U23A2059)和省临港石化污染控制重点实验(Z202502, 2025ZY01079)资助

摘要 耐药基因在病原菌中的广泛传播与富集已成为全球公共健康领域的重大隐患, 其导致抗生素疗效不断削弱, 并严重威胁人类健康与生命安全. 噬菌体在耐药基因的转移与扩散中起着关键媒介作用, 通过转导等机制促进耐药基因在不同细菌间的水平转移加速耐药性的环境积累与扩散. 本综述分别从噬菌体在耐药基因扩散中的作用、噬菌体-宿主的共进化以及活跃噬菌体与耐药基因的关联等方面探讨噬菌体在耐药基因传播中的重要作用. 同时提出了未来的研究展望, 例如群落水平噬菌体与宿主的相互作用如何影响耐药基因的扩散, 追踪关键抗生素耐药基因在活跃噬菌体中的时空分布和演变趋势, 将病毒的研究整合纳入整个生态系统食物网的研究等. 本综述将有助于深入理解噬菌体在耐药基因扩散中的作用, 为开展噬菌体与耐药菌互作相关研究以及制定抗生素耐药基因污染防控策略提供科学基础.

关键词 噬菌体, 抗生素耐药基因, 水平基因转移, 共进化, 活跃噬菌体

抗生素的滥用和过度使用加剧细菌耐药性的产生和扩散, 环境中的抗生素耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs, 简称耐药基因)扩散已成为一个严峻的全球性健康威胁[1]. ARGs的扩散主要通过垂直转移和水平转移(horizontal gene transfer, HGT)两种机制进行, 其中HGT是ARGs在不同微生物之间快速传播的关键途径. ARGs可以通过水平转移传播到不同种属的细菌甚至病原菌中, 导致多重耐药病原菌的产生[2], 这种多重耐药病原菌也被称为“超级细菌”, 严重威胁着人类健康. 而噬菌体是介导ARGs水平转移的重要遗传元件, 它通过转导(噬菌体感染过程中携带并转移宿主DNA的水平基因转移方式)将ARGs传播至土壤、猪粪、水体等不同生境的宿主细菌中[3~6].

病毒在地球环境中广泛分布, 噬菌体是一类专门侵染细菌、古菌的病毒, 在海洋、土壤、空气以及生物体内都有噬菌体的存在. 噬菌体的数量也极其丰富, 早在2009年就有研究估算全球噬菌体的数量可能达到10^{31}甚至更多[7]. 近年来伴随着生物信息技术的发展, 基于宏基因组和宏病毒组的分析可以更精准地解析噬菌体的丰度变化、群落组成、功能基因等. 目前, 噬菌体的研究已逐步从海洋领域转变到了土壤这一复杂环境中, 由于土壤具有不同的地理位置、气候变化、人类活动等显著的异质性, 噬菌体在土壤环境中的动态变化及生态功能等正逐渐成为环境微生物领域的研究热区.

噬菌体能够通过裂解宿主来调控微生物群落维持

引用格式: 金道东, 苏建强, 安新丽. 噬菌体介导耐药基因扩散的研究进展. 科学通报
Jin D, Su J-Q, An X-L. Research progress on phage-mediated dissemination of antibiotic resistance genes (in Chinese). Chin Sci Bull, doi: 10.1360/CSB-2025-5606

© 2025《中国科学》杂志社

物种多样性[8]. 被裂解细胞可以为其他微生物提供生存所需营养物质, 促进地球化学元素循环中碳、氮和磷等的循环. 噬菌体在与其他微生物相互作用时会携带ARGs, 这些ARGs会跟着噬菌体的流动进入到宿主甚至其他噬菌体中. 不同的ARGs在噬菌体和细菌中反复传播, 噬菌体及其宿主就会不断地进化来适应环境, 宿主会产生防御系统来抵御噬菌体的侵染, 而噬菌体则会进化出抗防御系统来破解宿主的防御. 这些侵染和防御的“博弈”会在噬菌体和宿主的基因上留下痕迹, 研究人员可以通过生物信息工具来解读“战况”.

本综述将聚焦于噬菌体的生态功能、噬菌体耐药基因传播机制、噬菌体-宿主共进化以及活跃的噬菌体与ARGs的关联等多个角度来阐述噬菌体在ARGs传播中的重要作用, 并提出未来可能的研究方向与展望, 这为深入理解噬菌体生态功能与防控环境中耐药基因的扩散提供理论基础.

1 噬菌体概述

1.1 噬菌体的分类

噬菌体具有多种形态特征, 例如球状、丝状、杆状、棒状、水滴状和多面体状等. 在基因组测序技术普及之前, 噬菌体的分类主要依据是形态特征, 按照其头部衣壳的形状和尾部是否存在以及结构等划分. 1975年, 巴尔的摩根据病毒遗传物质类型及其mRNA形成机制将病毒分为7个类别, 包括双链DNA病毒、单链DNA病毒、双链RNA病毒、正义单链RNA病毒、负义单链RNA病毒、单链RNA逆转录病毒和双链DNA逆转录病毒, 该分类系统以病毒基因组(DNA或RNA)及其转录mRNA的方式为核心标准. 随着基因组测序技术的发展, 2008年有研究发现传统的分类方法(如基于形态和宿主范围)与序列分析结果出现不一致[9]. 因此, 现代噬菌体分类已转向基因组学方法, 通过整体基因组序列和蛋白质同源性来分类噬菌体. 目前, 国际病毒分类委员会(ICTV, https://ictv.global/taxonomy)基于病毒的遗传特征和结构特点, 将病毒划分为不同的层级, 包括7个域, 11个界, 22个门, 4个亚门, 49个纲, 93个目, 12个亚目, 368个科, 218个亚科, 3768个属和16213个种等, 废除了Caudovirales目以及Myoviridae、Podoviridae和Siphoviridae等科. Turner的研究表明, ICTV新的分类体系中噬菌体“种”这一层级需要同时满足双向验证全基因组核苷酸同源性>95%, 噬菌体“属”的基因组核苷酸序列同源性>70%[7]. 目前病毒的分类主要通过BLASTn、CoreGenes等生信工具进行基因组序列比对计算获得[10]. 这一标准化体系为识别携带ARGs的噬菌体类群、解析其系统发育关系及追踪ARGs在不同病毒与宿主间的传播途径提供了统一的分类基础与进化框架.

此外, 根据噬菌体感染宿主菌后所表现出的不同生活方式, 可将其分为温和噬菌体和裂解性噬菌体. 裂解性噬菌体感染细菌宿主后将自身的遗传物质(DNA或RNA)注入到细菌细胞内部, 利用宿主细胞的核苷酸、氨基酸、酶和能量大量复制自身, 最终通过噬菌体编码的裂解酶导致细菌裂解死亡并释放出新的子代噬菌体颗粒. 温和型噬菌体在侵染宿主菌后并不立即进行增殖活动, 而是将自身的核酸整合到宿主菌的基因组中, 并随着宿主核酸的复制而复制.

1.2 噬菌体的生态功能

1.2.1 元素循环

越来越多的研究表明, 噬菌体作为地球上数量最丰富的生物实体在地球化学元素循环中发挥着重要作用. 微生物驱动着全球的元素循环, 在土壤环境中土壤有机质是最大的陆地有机碳、氮的储藏库. 活跃的微生物可以在代谢过程中促进土壤有机质的动态交换, 而死亡的微生物残体所含的有机质重新返回土壤基质中被其他微生物所利用. 噬菌体通过直接影响宿主菌的存活或生理同时也深刻影响了地球化学元素循环. 噬菌体可以裂解微生物群落, 从而释放出大量的碳、氮、磷、硫等元素, 进而为其他细菌或植物的生长繁殖提供营养供给, 这一过程称之为“病毒分流(viral shunt噬菌体裂解微生物释放溶解有机物、重分配碳氮磷的过程)”[11]. Fang等人的研究表明, 噬菌体在受环丙沙星的驱动下进入溶源周期(噬菌体基因组整合入宿主染色体并随宿主复制的状态), 通过水平转移反硝化相关基因以及促进基因组同义突变以增强宿主的反硝化能力, 从而显著加快土壤氧化亚氮的排放[12]. 有研究证明噬菌体诱导的细菌裂解显著增加了土壤残体物质碳和氮的总量, 认为噬菌体可能会增强微生物死亡残体物质的形成, 并积极促进土壤生态系统中土壤有机质(SOM)的稳定以及碳和氮的循环[13]. Zimmerman等人的研究发现病毒从感染宿主起就开始影响生物地球化学循环, 病毒感染宿主细胞后使其代谢重新调控, 病毒成熟裂解宿主细胞后, 环境中的营养物质循环和碳

输出随之发生变化[14]. 此外, 病毒裂解导致微生物细胞死亡, 释放出细胞内含物, 包括溶解有机碳(DOC)、溶解有机氮(DON)和颗粒有机物(POM)这些有机物可以被其他微生物利用, 形成微生物碳泵(MCP)的概念, 即微生物将易降解有机物转化为难降解溶解有机物(RDOC), 从而在海洋中长期储存碳[15,16].

1.2.2 辅助代谢基因

噬菌体辅助代谢基因(auxiliary metabolic genes, AMGs)是噬菌体在感染宿主细胞过程中所携带的能够影响宿主代谢的基因. 噬菌体携带的AMGs能够影响宿主代谢通路、进而调控生态系统功能[17]. AMGs编码的蛋白质与宿主代谢功能相同, 但通常具有更高的表达水平或不同的底物特异性, 从而增强病毒适应性或改变宿主的代谢活动[18]. 青藏高原冰芯中保存的病毒群落研究发现, 多种AMGs在不同时间跨度内表现出丰度变化, 这些AMGs可能在微生物群落和生物地球化学循环中发挥关键作用[19]. 此外, 研究人员在海洋、土壤、废水处理系统等不同生境的病毒基因组中也发现了大量编码AMGs的噬菌体[20~22].

多项研究已经证实了噬菌体AMGs对宿主代谢的调控作用. 例如, 在碳代谢方面, 蓝藻噬菌体可通过表达AMGs在感染期间重编宿主的碳代谢通路, 抑制或改变卡尔文循环的碳流向以调控宿主的碳固定效率, 进而影响海洋碳循环[23]. 在废水处理系统、堆肥和植物根际等复杂环境中, 研究发现噬菌体AMGs与宿主对特定环境的适应力相关, 噬菌体可能通过编码AMGs来帮助宿主在微塑料污染或镉胁迫下维持其代谢活动[24,25]. Roux等人证明, 一些噬菌体的AMGs参与硫氧化来加快宿主在感染期的硫代谢, 可能在海洋、淡水系统中对硫循环起重要作用. 在农药或砷污染环境中, 病毒基因组中出现的AMGs能提高宿主耐受性, 帮助其抵御毒害, 这也间接利于病毒复制[26]. Xie等人研究发现, 纳米生物炭可诱导蚯蚓肠道溶原性噬菌体向裂解性转化, 通过调控噬菌体编码的AMGs组成(减少溶原性AMGs、增加裂解性AMGs), 打破噬菌体-宿主互利关系以减少堆肥系统中ARGs传播, 该研究证明AMGs功能依赖于生境(堆肥/蚯蚓肠道)与噬菌体生活方式, 进而影响宿主代谢或噬菌体复制, 成为连接二者互作与ARGs环境传播的关键分子机制[27].

噬菌体AMGs的研究揭示了噬菌体在调节微生物生态系统功能方面远超传统的裂解作用[28]. 它们通过调控甚至重塑宿主代谢不仅为自身复制提供优势, 还对生物地球化学循环、宿主适应性以及抗生素耐药性传播产生深远影响. 噬菌体通过AMGs对宿主代谢进行“精细”调控, 使其成为维持微生物群落动态和生态系统功能的重要组成部分[29]. 目前, AMGs的识别主要依赖于宏基因组学、转录组学和蛋白质组学等高通量测序技术[30]. 在深入理解AMGs的功能时, 研究人员通常会结合代谢组学来进行分析. 例如, 通过对比噬菌体感染前后宿主细胞内代谢物的变化, 可以揭示AMGs如何重塑宿主的代谢网络[31].

1.2.3 细菌进化

除了对细菌群落产生影响, 噬菌体还是细菌进化的重要驱动因素, 它们对宿主菌的侵染不仅会对其产生选择压力, 还会在侵染过程中通过溶原转换、转导等途径将自身基因整合到宿主菌基因组中, 这种宿主间的遗传物质交换最终促进了细菌的进化. Wendling等人验证了高毒力噬菌体比低毒力噬菌体更能加速宿主细菌抗性进化, 具体表现为表面受体突变更快出现, 且会更快取代超感染排斥这一防御策略, 最终导致高毒力噬菌体更快灭绝、流行病周期更短[32]. 细菌为了对抗噬菌体的感染, 发展出多种免疫机制, 包括先天性和适应性防御系统[33], 细菌还可以改变细胞表面受体或通过其他机制阻止噬菌体的吸附或DNA注射[34]. 噬菌体通过感染和选择压力显著推动了细菌的进化进程, 在长期的噬菌体侵染的压力下, 细菌为了生存往往获得或丢失某些基因, 发展出多样化的抗噬菌体机制, 如受体变异、限制修饰系统以及CRISPR-Cas免疫体系[35]. 这些自适应进化增强了细菌对噬菌体的抵御能力, 也塑造了其基因组结构和功能特征, 使细菌群落在生态系统中呈现出更高的遗传多样性和环境适应力.

1.2.4 噬菌体介导的水平基因转移

噬菌体介导的水平基因转移称为转导(transduction), 是细菌间DNA传递的三种主要机制之一, 它指噬菌体将宿主细菌DNA从一个细胞转移到另一个细胞的过程[36], 与转化(transformation)和接合(conjugation)共同促进细菌基因多样性. 这种转移通常是由于噬菌体错误包裹宿主DNA或原噬菌体核酸序列误切除所造成的[37]. 如前文所述, 噬菌体在自然环境中普遍存在且种类繁多, 这使得噬菌体介导的水平基因转移成为细菌基因多样性的重要驱动力.

转导又分为广义转导和特异性转导. 温和噬菌体或裂解性噬菌体在裂解宿主菌的过程中, DNA聚合酶错误地将宿主菌的部分DNA包裹到噬菌体颗粒中, 然

后传递给其他宿主细胞, 这样的转导称为广义转导, 这种DNA包裹是随机的, 理论上宿主细菌基因组的任何部分都有可能被转导[37]. 特异性转导只由温和噬菌体引起, 温和噬菌体从溶原状态进入裂解状态时整合的噬菌体DNA发生不精确切除, 将噬菌体基因组紧邻的宿主DNA片段切除并包裹进衣壳[38].

影响噬菌体介导水平基因转移的因素包括噬菌体与宿主相互作用的特异性、DNA包装与切除的精确性、环境压力等, 有研究表明与猪霍乱沙门氏菌相比, 贝氏不动杆菌具有更高的溶原化频率和噬菌斑形成能力[39].

2 噬菌体在耐药基因扩散中的作用

2.1 噬菌体携带的耐药基因的种类

抗生素耐药性严重威胁人类健康, 而环境是耐药基因的主要储存库, 环境中耐药基因(ARGs)的水平转移使病原菌感染的预防和治疗变得更加困难和复杂. 噬菌体是ARGs水平转移的重要遗传元件, 也是地球上丰度最高的生物体, 噬菌体能够通过转导过程携带并在不同的菌株间传播ARGs[40]. 因此, 噬菌体对环境耐药基因的贡献可能被低估[11]. 环境病毒组研究表明, 环境中噬菌体可以携带针对不同抗生素的ARGs, 例如猪粪、污水、河水及灌溉水中的噬菌体主要携带β-内酰胺类ARGs[3~5]; 养猪场污水噬菌体主要与四环素类ARGs相关[41]; 土壤噬菌体富集多药类和糖肽类ARGs[6]; 城市建成环境噬菌体主要检测到β-内酰胺类ARGs[42]. Liao等人[43]通过综合分析全球38605个细菌基因组和1432个宏基因组, 揭示了原噬菌体是抗生素耐药基因(ARGs)的一个重要且隐蔽的储存库. 研究发现, 原噬菌体携带了针对42类抗生素(包括氨基糖苷类、酰胺醇类、二氨基嘧啶类等)的耐药基因, 其中如*aadA2*(链霉素耐药)、*catII*(氯霉素耐药)和*dfrC*(甲氧苄啶耐药)等基因已被证实具有转录活性并能赋予宿主实际的耐药性. 数据表明, 人类活动及抗生素的使用显著改变了细菌与噬菌体的相互作用, 导致这些ARGs在受人类影响严重的环境(如人类肠道和家畜)中富集, 并显著增强了它们在全球不同生态栖息地及细菌物种间的移动性和传播风险. 猪粪便噬菌体群落的研究表明, 所有噬菌体DNA样本中均检测到了*sul1*、*blaTEM*和*ermB*等ARGs[44]. 此外, 生菜、菠菜、黄瓜以及农田土壤的相关研究也均发现了携带ARGs的噬菌体[45]. 这种跨生境的分布规律表明噬菌体在环境ARGs传播网络中具有普遍性与环境适应性.

2.2 不同生境中噬菌体耐药基因的分布特征

噬菌体及其携带的ARGs的分布在不同生境中表现出显著差异, 这种差异主要受环境条件、宿主菌群组成及资源分布的共同影响. 研究表明, 陆生及人类相关环境中噬菌体携带的ARGs数量最多, 以四环素类、大环内酯类-林可酰胺类-链阳性菌素类(macrolides-lincosamides-streptogramins, MLS)等耐药基因为主[40], 这一现象与农业和畜牧业中抗生素的广泛使用密切相关. 长期施用污泥或有机肥的农田土壤中, 噬菌体ARGs的丰度与多样性均显著增加[46]. 例如, 我们前期研究共检出67个携带ARGs的噬菌体操作分类单元(vOTUs), 涉及16种独特ARGs. 与未施肥土壤相比, 施用有机肥的土壤中ARGs数量与多样性均明显提高[46]. Xu等发现不同施肥方式导致噬菌体携带ARGs组成发生偏移: 碳匮乏的化肥土壤中, 噬菌体通过“搭乘胜利者”效应(宿主高密度时噬菌体倾向溶原化以共享宿主代谢优势), 通过AMGs来增强宿主碳代谢能力, 间接促进ARGs富集(总丰度高约25%), 而碳丰富的有机肥土壤中则以抗氨基糖苷类ARGs为主[10].

相比之下, 水生环境中的噬菌体ARGs丰度与传播潜力相对较低, 但仍是ARGs的重要环境储库. Zhang等人在美国华盛顿州雅基马河流域178个水样(包括污水处理厂、河流、灌溉渠)中发现, 噬菌体组分中七类β-内酰胺酶基因的检出率(7.3%~64.0%)普遍高于细菌组分(5.4%~36.8%), 其中污水处理厂是噬菌体ARGs的主要排放源. 尽管出水中细菌ARGs丰度显著降低(进水90.5%~95.0% vs. 出水40.9%), 但噬菌体ARGs仍残留于出水中, 显示出噬菌体ARGs对污水处理过程的较强持留性及扩散潜力[8]. 此外, 污水中广泛检出的β-内酰胺酶类基因(如*blaTEM*、*blaCTX-M*、*blaSHV*)为ARGs的跨环境传播提供了潜在途径, 并增加了其生态风险[47].

在空气环境中, 噬菌体ARGs虽丰度较低, 但具有较高的传播风险. 研究发现, 来自医院、公共交通中心、污水处理厂及垃圾填埋场的气溶胶样品中均检测到噬菌体携带的ARGs. 其中公共交通中心的噬菌体ARGs平均丰度高达8.81 ppm, 为其他站点的2~3倍, 且高风险ARGs的相对丰度也显著增加[48]. 这表明空气作为噬菌体ARGs潜在的扩散媒介, 可在不同生境之间形成传播桥梁.

综上，噬菌体ARGs在陆地、水体、空气生境中呈递减分布趋势. 陆地环境中农业与人类活动导致ARGs显著富集，水体则作为ARGs的“承载与再分配介质”在污水处理系统中形成传播热点，而空气则可能成为ARGs跨生境传播的重要途径. 噬菌体通过其在多种生境中的存在与持久性，构建了ARGs在环境间潜在的多向扩散网络. 为了直观地展示不同生境中噬菌体ARGs的分布特征，我们总结了各生境中ARGs的类型、丰度范围、传播潜力以及主要影响因子的对比，具体数据见表1[49].

2.3 影响噬菌体在耐药基因扩散作用的内部因素

2.3.1 生物因素

微生物群落的多样性与复杂性深刻影响着噬菌体传播ARGs的效率和方式[50,51]. 研究表明，在养殖业中，减少抗生素使用和引入传统中药等替代方案，有望通过调节宿主微生物群落来降低ARGs的扩散[52]. 群落中不同微生物物种之间的相互作用(如竞争、合作、拮抗等)会调控噬菌体的宿主选择及其与宿主的相互作用[53]. 微生物群落中的宿主竞争可能会影响噬菌体的传播，在一个多样化的微生物群落中，不同微生物对噬菌体的易感性不同，导致噬菌体选择性地感染某些物种，从而影响ARGs的传播. 在共生微生物群落中，噬菌体通过感染不同的宿主，可能促进ARGs的传播.

噬菌体自身的侵染和传播能力也决定着ARGs的扩散，不同噬菌体的感染速率、宿主选择性以及转导效率都是直接影响ARGs转移的因素. 窄宿主噬菌体限制ARGs的传播，而广宿主噬菌体具有“泛化传播”的潜力[52].

同时，作为宿主的细菌也具有不断进化的用以对抗噬菌体的武器，细菌可以改变其细胞表面受体，使噬菌体无法吸附或有效注入遗传物质，这种宿主抗性降低了噬菌体感染的成功率，从而限制了ARGs的转导传播. 细菌拥有限制性内切酶，能够识别并切割外源DNA (如噬菌体DNA)，同时利用甲基化酶保护自身DNA不被切割[54]. 这是一种重要的宿主防御机制，能有效阻止噬菌体基因组的整合和复制，从而减少ARGs的传播.

2.3.2 理化因素

土壤是抗生素耐药菌(ARBs)和抗生素耐药基因的主要储存库之一. 废水灌溉和粪肥施用是ARBs和ARGs进入土壤的主要途径. 一些研究探讨了生物炭和天然沸石对ARGs传播的影响，生物炭对ARGs污染和迁移具有一定的控制作用，但其控制作用有限[55~57]. Xie等人研究发现纳米生物炭诱导蚯蚓肠道内溶原性噬菌体向裂解性转化，同时降低ARB携带的溶原性噬菌体及其编码的AMGs丰度，通过“噬菌体分流”机制破坏噬菌体-宿主互利关系从而抑制ARGs传播[27]. 除了单一压力因素添加外，多种压力因素混合作用对土壤噬菌体ARGs的影响也值得探索. 此外，土壤具有高度的异质性及复杂的生物多样性，不同的土壤类型也会对噬菌体耐药基因的丰度、组成和分布产生重要影响[58].

环境中的其他理化因素也直接或者间接地影响噬菌体的丰度，进而影响噬菌体携带的ARGs. 例如，我们关于有机肥改良土壤方面的研究表明，施用有机肥可以显著促进宿主与噬菌体的相互作用，进而增加噬菌体携带的ARGs的丰度和多样性[59,46]. Shi等人的研究通过在堆肥混合物中添加腐殖酸(HA)，揭示了噬菌体介导的ARGs扩散受生物因素(宿主细菌、可移动遗传元件、细菌群落结构)和理化因素(温度、碳氮比、生物可利用重金属等)的协同调控，他们推断理化因素可能通过调节生物因素，间接影响噬菌体获取和传播ARGs的效率[60].

2.4 噬菌体介导的ARGs传播的主要研究技术

针对土壤病毒组学研究，建立高效的病毒富集与核酸提取标准化流程是开展后续分析的前提. 由于环境介质具有高度的物理化学异质性，病毒颗粒往往紧

表 1 不同生境中噬菌体 ARGs 的类型、丰度、传播潜力及关键影响因子

Table 1 The types, abundances, transmission potential and key influencing factors of phage ARGs in different habitats

生境	ARGs类型	丰度范围(绝对丰度)	传播潜力	主要影响因子
尘土	多药、氨基糖苷、β-内酰胺	2.01×10^{8} (copies/g)	高, 医院周边	土壤污染、人类活动
水体	多药、四环素、氨基糖苷	5.61×10^{12} (copies/L)	较高, 污水处理厂	污水排放、城市化进程
空气	氨基糖苷、氯霉素、β-内酰胺	3.53×10^{3} (copies/L)	中等, 尤其是医院及交通区	人类活动、医院废气
沉积物	多药、氨基糖苷、β-内酰胺	3.35×10^{6} (copies/g)	较低, 但有潜在扩散风险	水流、沉积物特性

密吸附于介质表面，因此研究者通常需根据具体土壤类型(如农田、森林或湿地土)优化浸提缓冲液成分，利用磷酸盐缓冲液(PBS)、SM缓冲液或添加牛肉膏的改良液等试剂促进病毒的高效解吸附. 在病毒富集环节，目前普遍采用切向流过滤或特定材质滤膜(如聚醚砜膜)以去除细菌及杂质，并结合聚乙二醇(PEG)沉淀法处理大体积样本，或利用氯化铯(CsCl)密度梯度离心技术以获取高纯度的病毒颗粒. 此外，面对环境病毒DNA提取量往往难以满足测序要求的问题，多重置换扩增(MDA)等全基因组扩增技术被广泛应用于增加核酸总量，然而该技术对单链DNA病毒的扩增偏好性可能会在一定程度上影响群落结构的真实性. 目前，领域内尚未形成通用的土壤噬菌体提取标准，而不同的前处理策略对最终的病毒组分析结果具有显著影响[61].

宏基因组学和宏病毒组学是研究噬菌体群落结构与功能的重要工具，能够揭示噬菌体携带的ARGs序列[43,62,63]，可以从整体上研究病毒的多样性及其携带ARGs的分布情况. 然而，病毒参考数据库的匮乏是限制病毒鉴定的主要瓶颈，导致大量环境病毒序列无法被准确分类，阻碍了对噬菌体-宿主关系的深入解析[64]. 同时，测序深度直接影响对低丰度病毒的挖掘能力，深度不足可能导致稀有病毒类群及其携带的ARGs被遗漏[65]. 此外，宿主基因组污染的去除难度以及ARGs注释的准确性也限制了结果的可靠性，若处理不当可能导致对噬菌体贡献的评估出现偏差[43]. 宏转录组可以用于评估活跃噬菌体的基因表达状态，揭示活跃噬菌体如何通过转导将ARGs从一个细菌宿主转移到另一个宿主. 由于宿主背景转录噪声的干扰，宏转录组数据的解析面临一定挑战，影响了对活跃噬菌体的精确识别[62,66]. 对于土壤RNA病毒组(特别是RNA噬菌体)的分析，目前的策略主要侧重于提取环境微生物总RNA，通过宏转录组测序并从中挖掘病毒序列. 然而，基于直接富集病毒颗粒后提取RNA进行的病毒宏转录组研究报道相对较少. 这主要由于环境介质复杂多样，在经过病毒颗粒的分离、纯化及浓缩等一系列前处理步骤后，回收的病毒RNA总量相对极低，难以满足高通量测序建库的最低起始量要求，从而极大地限制了该方法的应用与推广[67,68]. DNA-SIP(稳定同位素探针技术)用于检测代谢活跃噬菌体，尤其在研究噬菌体在环境样品中的代谢作用时具有重要价值[69]. 然而，其较高的成本与操作复杂限制了DNA-SIP的大规模应用[70]. 单病毒测序技术作为一种新兴的非培养依赖性技术，为探索未培养的“病毒圈”提供了新的方法，该技术的核心流程包括流式细胞术分选单个病毒颗粒、衣壳裂解、全基因组扩增以及DNA测序. 近期研究表明，样本的预处理和保存方式对基因组回收质量至关重要，在样本保存上，新鲜样本的基因组回收效果最佳. 同样的，单病毒测序技术也有其局限性，特别是扩增步骤，可能会引入偏好性(如覆盖度不均)进而影响测序数据的准确性[71]. 在宿主预测方面，CRISPR spacer匹配、tRNA相似性分析和病毒–宿主共现网络等方法为识别噬菌体的潜在宿主提供了重要线索[63,72,73]. 但由于样本复杂性以及多重宿主预测的难度，这些方法的准确性仍有待提高[12]. 实验室方法如噬菌体富集与诱导实验广泛应用于验证噬菌体的活性，尤其在研究溶原性噬菌体转变和活跃噬菌体转导能力时发挥了重要作用[43,73]. 然而，这些方法难以完全模拟自然环境中的复杂条件，同时需要较高的操作复杂性与成本. 未来的研究需要进一步整合现有技术，并结合原位监测、多组学分析等新兴手段，以提高噬菌体对ARGs传播贡献的量化能力.

3 噬菌体-宿主的共进化

3.1 噬菌体与宿主丰度的比例变化

噬菌体的生命周期主要分为两种：裂解周期(lytic cycle)和溶源周期(lysogenic cycle)，裂解周期(lytic cycle)是噬菌体感染宿主后，通过迅速复制、组装子代噬菌体并最终裂解宿主细胞，释放大量新的噬菌体颗粒的过程[74]. 溶源周期(lysogenic cycle)是温和噬菌体(temperate phage)特有的感染模式，其遗传物质整合到宿主细菌基因组中，形成原噬菌体(prophage)，随宿主细菌一同复制和传递并不立即裂解宿主. 这两种生活方式的转变直接决定了噬菌体与宿主细菌的相互作用的方式，进而调控微生物群落结构、水平基因转移及生物地球化学循环. 宿主细菌通常被动应对噬菌体的侵染，噬菌体通过裂解宿主菌来调控细菌种群的数量，二者不断相互作用，影响着微生物生态的平衡[75]. 目前报道的几种噬菌体-细菌互作生态动力学假说包括：杀死赢家(kill-the-winner噬菌体优先裂解环境中最优势的细菌以调节群落结构)假说依赖于细菌种群密度，认为病毒可以靶向裂解环境中的优势种群来调节宿主种群密度；搭乘胜利者(piggyback-the-winner)动力学模型假设高微生物密度有利于噬菌体溶原化而不是裂解性复制.

噬菌体往往会猎杀处于优势地位的细菌，抑制、裂解生态系统中作为主导的细菌群落，这些群落资源竞争能力强、繁殖速度快、占据优势生态位，抑制其过度扩张，为劣势细菌提供生存空间，从而使丰度较低的群落占比提高(图1). Chevallereau等人研究表明，烈性噬菌体丰度受宿主群落密度的机制影响，符合“杀死赢家(kill-the-winner，ktw)”模型[76]. 噬菌体杀死潜在具有数量优势的微生物来增加可利用资源同时促进相对不太活跃的物种的生长. 在胁迫环境下，物理化学因素(如辐射、污染物、极端温度)常会触发细菌的SOS响应，使得溶原性噬菌体转入裂解周期(噬菌体在宿主内复制并裂解宿主细胞释放子代的生活史模式)，从而放大ktw效应. 频繁的裂解事件不仅导致大量宿主死亡，还将细胞内物质快速释放至环境中，形成“病毒分流(viral shunt)”，加速碳、氮、磷等元素的循环，这种机制既抑制了优势类群的过度垄断，又促进了营养物质在微食物网中的再分配，是在资源有限和环境压力下维持多样性的重要动力[77].

也有些研究发现温和噬菌体的丰度随着宿主的丰度增加而增加，并且噬菌体与宿主的比例出现显著下降的现象，这可能是温和噬菌体将自己的基因整合到宿主细胞中接受宿主的营养维持生存，这种现象被称为是“搭乘胜利者”(piggyback-the-winner，ptw)[78,79]. 在细菌获得优势期间，噬菌体整合到宿主体内获得更多利益并且隔绝了不利于生长的理化条件，得到了更好的生存空间，是一种较为“机智”的寄生行为[80]. Wang等人的研究中，发现ptw主要出现在可降解微塑料处理下: 放线菌噬菌体以溶源生活史为主，并携带多种辅助代谢基因(如*frmA*、*eno*、*acd*、*gcdH*、*ilvB*)，赋予宿主额外的碳水化合物与氨基酸代谢能力，使其能更高效地利用可降解微塑料分解释放的有机物. 与“杀死赢家”模式通过裂解细胞释放底物不同，PtW不杀死优势宿主，而是通过共生增强其代谢潜力，提升微生物碳利用效率(CUE)，促进碳流入微生物生物量并积累在土壤中，从而增加土壤碳储存潜力[63].

除了这两种模型，Huang等人[77]还做了更细致的研究，其一，他们提出“K策略”: 在沙漠、冰川等营养匮乏的胁迫环境中，噬菌体会降低子代噬菌体数量，延长潜伏期，减少对宿主资源的消耗，同时产生更大体积、抗性更强的高质量子代噬菌体来避免宿主资源耗尽导致的共同灭绝. 其二是“多价性”，多价噬菌体可结合多种宿主受体，在铬污染与农药污染土壤中，广宿主的噬菌体比例显著增加，通过这种方式，虽然噬菌体的感染效率与爆发量降低，但是能够在低宿主生物量的环境中利用代替宿主维持生存.

综上所述，这些假说并不冲突，都是对生存的适应策略，应该将两者结合起来观察，进一步研究噬菌体与宿主的关系. 目前大多数研究集中于单一噬菌体-细菌对，但在自然界中，多种细菌和噬菌体共存，且相互作用复杂[81]. 未来的研究需要更多关注复杂微生物群落

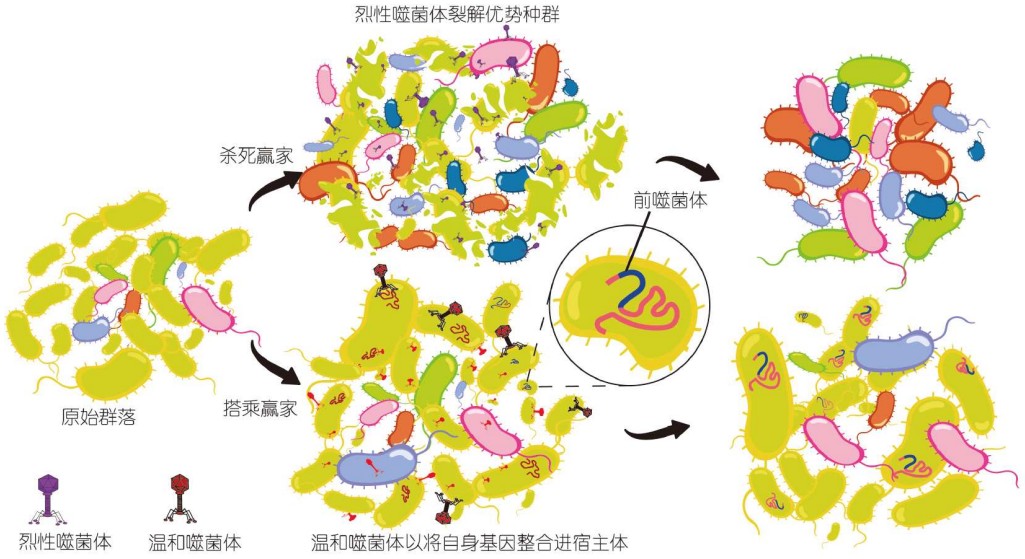


图 1 (网络版彩色)噬菌体-细菌互作生态动力学的两种假说
Figure 1 (Color online) Two ecological hypotheses for the dynamics of phage–bacteria interactions

中噬菌体-宿主比例的动态变化，以及多重感染对噬菌体动力学的影响[82].

3.2 噬菌体的抗防御系统与宿主的防御系统

在微生物生态系统中，噬菌体-细菌的不断相互作用驱动了两者在环境中的共进化，当噬菌体侵染宿主时，细菌会进化出新的防御措施来抵御噬菌体攻击，噬菌体则通过自身进化来对抗这些适应性，从而规避细菌的防御措施，进而可能改变噬菌体介导的水平基因转移频率. 细菌与噬菌体的这种长期动态的进化军备竞赛状态，通过“防御”与“抗防御”持续演化出了多样且复杂的分子机制[83,84]. 这种动态的相互作用也塑造了细菌和噬菌体的进化路径，并且为理解微生物生态学和开发新型抗菌策略(如噬菌体疗法)提供了重要见解[85].

细菌宿主的防御系统主要包括限制-修饰(restriction-modification，RM，即细菌通过切割未甲基化外源DNA抵御噬菌体的防御系统)系统，CRISPR-Cas系统，噬菌体排除(bacteriophage exclusion，BREX，即依靠宿主DNA修饰阻断噬菌体复制的防御机制)系统和毒素-抗毒素(toxin-antitoxin，TA，即细菌通过激活毒素诱导宿主停滞/死亡以阻止噬菌体复制的系统)系统等(图2)[86]. RM系统是细菌最古老且广泛存在的防御机制之一，通过识别并切割非自身DNA(通常是噬菌体DNA)来保护细菌基因组(图2(a)). CRISPR-Cas系统是一种适应性免疫系统，能够获取入侵噬菌体的DNA片段并将其整合到细菌基因组的CRISPR位点，从而在后续感染中通过CRISPR RNA(crRNA)引导Cas蛋白切割同源噬菌体DNA，提供序列特异性免疫(图2(c))[35,87]. 噬菌体排除(bacteriophage exclusion，BREX)系统是一种多基因防御系统，可以赋予细菌对多种噬菌体的完全抵抗性，包括裂解性噬菌体和温和性噬菌体[88]. BREX系统发挥作用的方式是修饰宿主DNA来干扰噬菌体的复制过程(图2(e))[89]. 此外，毒素-抗毒素(toxin-antitoxin，TA)系统也是细菌宿主用来抵抗病毒的一种方式，TA系统通常由一个稳定的毒素蛋白和一个不稳定的抗毒素蛋白组成，在噬菌体感染压力下，抗毒素被降解，毒素被激活，从而抑制细菌代谢或诱导细胞死亡以阻止噬菌体复制和传播(图2(g))[90].

目前报道的噬菌体的抗防御系统主要是针对细菌CRISPR-Cas系统的抗CRISPR(Anti-CRISPR，Acr，噬菌体编码、可抑制宿主CRISPR-Cas免疫的抗防御蛋白)蛋白，噬菌体可以产生Acr蛋白来抑制CRISPR-Cas系统功能的发挥(图2(d))[91]. 这些蛋白质通常与负责调节转录的Acr相关(Aca)蛋白共同形成操纵子，从而精细调控对宿主免疫系统的抑制. 一些Acr蛋白甚至可以触发CRISPR-Cas9的爆发性表达，反而增强噬菌体防御，这揭示了细菌免疫动态调控在细菌-噬菌体互作中的关键作用[92]. 噬菌体还可以编码蛋白质“海绵”(sponges)来隔绝环状寡核苷酸免疫信号，使宿主抗病毒免疫失

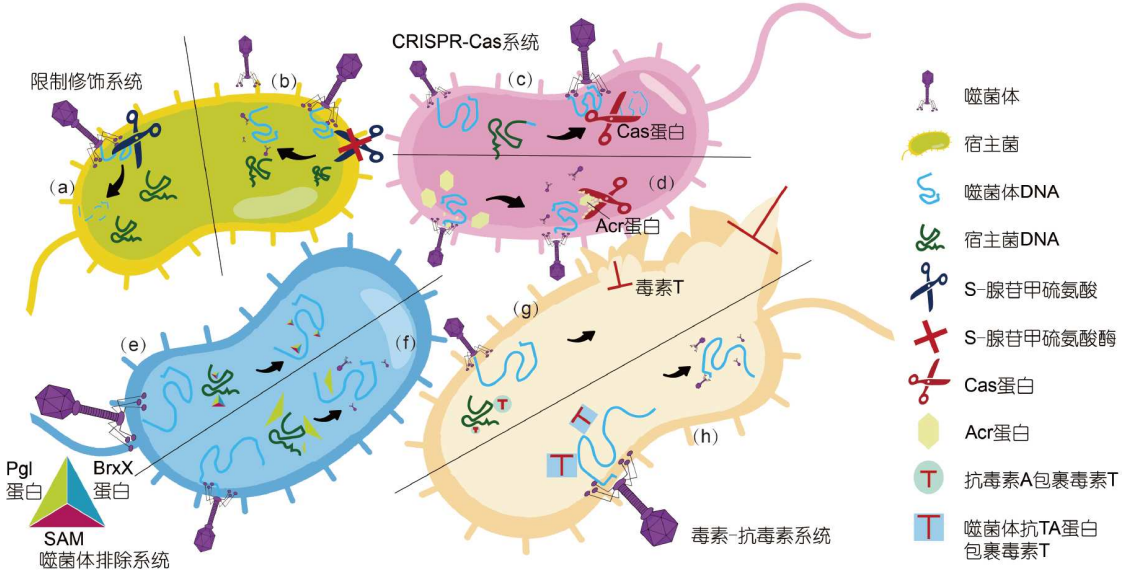


图 2 (网络版彩色)噬菌体的抗防御系统与宿主的防御系统
Figure 2 (Color online) Phage anti-defense systems and host defense systems

活[93]. 有研究表明噬菌体T3可以通过表达SAMase(S-腺苷甲硫氨酸酶)来克服BREX防御系统, 为噬菌体的反防御机制以及SAM(S-腺苷甲硫氨酸)在细菌免疫系统中的作用提供了见解(图2(f))[89]. 噬菌体表达的SAMase会同时对限制修饰系统中的SAM产生破坏, 使其无法切割非自身DNA(图2(b)). 此外, 噬菌体为应对宿主细菌毒素-抗毒素系统, 会编码特异性的抗毒素或者直接降解细菌的毒素从而突破TA系统的防御, 完成自身的生命周期(图2(h)).

细菌和噬菌体之间的军备竞赛是一个复杂且动态的过程. 研究发现, 虽然细菌的每个防御系统都能独立发挥作用, 但它们之间也存在协同效应, 共同增强对噬菌体的抵抗力[90,94]. 研究表明, 细菌的噬菌体抗性与基因组中防御系统的数量呈正相关, 并且携带多个防御系统的细菌在面对多种噬菌体侵染时表现出更多样的抗性[95]. 尽管细菌和噬菌体之间存在大量的防御和抗防御机制, 但它们在大多数环境中仍能共存[96]. 一些噬菌体, 特别是温和噬菌体, 可以在细菌细胞内以原噬菌体形式存在, 并编码抗噬菌体防御系统, 从而增加宿主细菌的适应性, 这表明原噬菌体是抗噬菌体防御系统的重要来源[97,98]. 深入理解噬菌体与细菌之间的相互作用, 对于应对抗生素耐药性危机至关重要. 噬菌体疗法作为抗生素的潜在替代方案, 其有效性很大程度上取决于噬菌体克服细菌防御系统的能力.

3.3 噬菌体-宿主共进化与耐药基因的关联

噬菌体与细菌宿主之间的相互作用驱动着复杂的共进化动态, 主要表现为三种模式: 军备竞赛模式(arms race dynamics, ARD)、波动选择模式(fluctuating selection dynamics, FSD)和基因互换模式(gene exchange dynamics, GED). 在军备竞赛模式下, 宿主细菌通过不断进化出新的抗噬菌体防御机制来抵抗噬菌体感染, 而噬菌体则通过进化出新的感染策略来克服宿主的防御, 形成一种“道高一尺, 魔高一丈”的螺旋式进化, 这种模式通常导致宿主和噬菌体种群遗传多样性的降低, 有利的突变会迅速固定[99,100]. 与军备竞赛模式不同, 波动选择模式表现为宿主和噬菌体优势基因型的周期性涨落. 当某种宿主耐药基因型变得普遍时, 能有效感染该基因型的噬菌体会被选择; 反之, 当噬菌体感染效率降低时, 另一种耐药基因型可能占据优势, 这种模式有助于维持噬菌体和宿主种群内部的遗传多样性, 在一些自然种群中, 噬菌体-宿主共进化能够维持表型和遗传多样性, 并加速细菌和噬菌体的进化和分化[99,100]. 基因互换模式则强调了噬菌体在细菌基因组间(包括ARGs)水平转移中的作用, 特别是在应激条件下噬菌体可以将自身基因或其宿主细胞的部分基因整合到新的宿主基因组中, 从而促进基因的传播和交换[101]. 如图3所示, 这一过程正是噬菌体-宿主共进化中基因互换模式的具体体现, 它通过转导机制将耐药基因从供体菌转移至受体菌, 从而促进了耐药性的传播和宿主适应性的演变[102].

目前关于噬菌体-宿主共进化的研究还主要侧重噬菌体-宿主共进化对环境的适应性, 例如, 南海海马冷泉区病毒进化生态学研究表明, 487个微生物基因组显示43种抗病毒防御系统, 暗示病毒可能通过反防御系统、辅助代谢基因等策略适应环境[103]. 深海热液喷口生物膜中微生物-病毒互作研究发现, 系统发育差异显著的微生物(如跨域)会编码针对相同病毒的CRISPR免疫系

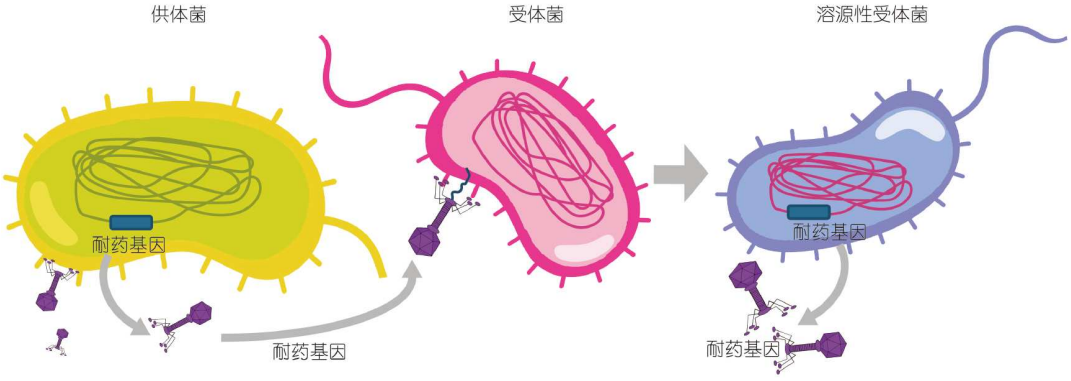


图 3 (网络版彩色)噬菌体介导的基因互换模式(GED)与耐药基因传播
Figure 3 (Color online) Phage-mediated Gene Exchange Dynamics (GED) and dissemination of antibiotic resistance genes

统，进而通过CRISPR介导的群体间协作增强病毒抗性[104]．最近一项研究表明，霍乱弧菌中的基于环状寡核苷酸的抗噬菌体信号系统(CBASS噬菌体防御系统)作为一类毒性模块，可使其对甲氨蝶呤等抗叶酸抗生素的敏感性提升10倍，干扰抗生素协同效应，并最终使这类原本仅具抑菌作用的抗生素实现细菌裂解[105]．然而，目前，群落水平上，噬菌体-细菌共进化过程是否促进ARGs的水平转移仍不明晰，解决这个问题将拓展环境噬菌体-宿主关系库，将为理解噬菌体-细菌互作机制及耐药菌群落演化提供新的见解．

4　活跃噬菌体与耐药基因的关联

活跃噬菌体是处于复制、感染和传播状态的噬菌体，与休眠或溶原状态的噬菌体存在显著区别，它们代表了真实生态系统中正在发生的噬菌体-宿主的交互[106]，一些温和噬菌体在特定环境压力下也可能转入裂解周期成为活跃噬菌体．研究活跃噬菌体上的ARGs，可以反映ARGs在“动态传播”中的潜在风险．与含有ARGs但处于休眠状态的噬菌体相比，活跃噬菌体能够主动感染细菌宿主、复制自身并释放子代噬菌体，进而实现ARGs在不同细菌宿主之间的快速转移[107]．这意味着当活跃噬菌体携带ARGs时，这些ARGs的传播效率和潜在影响会大大增加．Li等人在废水中检测到的活跃噬菌体携带ARGs的能力显著高于非活跃噬菌体，显示了它们是ARGs扩散的关键载体[108]．

要准确评估活跃噬菌体在ARGs传播中的作用，首先需要发展有效的检测方法．传统的噬菌体检测方法往往难以区分活跃噬菌体与非活跃噬菌体．目前，结合多种组学技术可以更全面地识别和表征活跃噬菌体及其介导的ARGs．对环境或临床样本中的病毒核酸进行测序，可以全面识别噬菌体群落组成．进一步结合噬菌体转录组分析，即通过RNA测序来检测噬菌体基因的表达水平特别是那些在感染和复制周期中特异性表达的基因(如早期基因、溶菌酶基因)来判断噬菌体的活跃状态[109]．这种方法能够揭示噬菌体在特定环境条件下的实际代谢和复制活动，提供比基因组学更动态的信息[110]．另一种检测活跃噬菌体的方法是进行噬菌体富集实验．通过定量诱导前后噬菌体颗粒的数量或噬菌体基因的表达评估其活性．这种方法特别有助于研究整合在宿主基因组中的“诱导性前噬菌体”的活性及其携带ARGs的潜力[111]．此外，也有研究采用DNA-SIP验证宿主代谢，建立宿主-病毒联系[69]．Trubl等人通过稳定同位素探测(SIP)结合靶向宏基因组学来揭示模拟冬季条件下活跃土壤微生物种群的基因组潜力，他们对来自阿拉斯加Bonanza Creek长期生态研究地点的北极泥炭土在低于冰点的缺氧条件下与$H_2{}^{18}O$或天然丰度水孵育184和370天后对23个SIP宏基因组进行测序检测活跃噬菌体[70]．

目前的活跃噬菌体研究已在生态功能解析方面取得了显著进展，揭示了活跃噬菌体如何通过AMGs与病毒分流参与宿主碳氮代谢．多项研究证实，活跃噬菌体不仅通过“病毒分流”裂解宿主细菌，将生物量碳释放为溶解有机质，从而促进土壤有机质的周转与生成[112]．更关键的是，它们广泛携带AMGs直接调控宿主生理功能以适应环境．例如，在永久冻土和北极泥炭土的研究中，活跃噬菌体被发现携带多种糖苷水解酶(GHs)及碳利用相关基因，赋予宿主降解果胶、纤维素等复杂植物源碳水化合物的能力，直接促进了CO_2和CH_4的释放[113,70]．在草原土壤中，活跃噬菌体则通过表达酰基辅酶A脱氢酶辅助宿主进行脂肪酸代谢[114]．此外，部分活跃噬菌体还携带有机氮利用基因，辅助宿主在贫营养环境下获取氮源[70]．这些发现表明，当前研究的核心逻辑在于确立“活跃噬菌体—AMG表达—宿主代谢增强—碳氮循环驱动”这一生态链条．然而，与活跃噬菌体在碳氮代谢领域的研究探索形成鲜明对比的是，针对耐药基因与活跃噬菌体的研究在自然环境样本中还较少．尽管研究者在农田、泥炭地、永久冻土、淡水湖泊及海洋等多种生境的宏基因组与宏转录组分析中广泛鉴定了病毒与宿主的共进化关系及代谢潜能，但均未检测到或提及ARG的存在．即便是在长期铜污染导致微生物群落应激或海洋气单胞菌与噬菌体长期共进化等高选择压力环境下，研究焦点也仅局限于金属抗性、脂多糖(LPS)/外膜蛋白(OMP)结构变异及宿主适应性权衡，而未涉及抗生素耐药性的获得或转移[115,116]．

5　展望

噬菌体被认为是环境微生物群落中的“暗物质”，其在环境中与宿主细菌存在复杂的相互作用关系，通过二者的相互作用可以调控微生物群落组成、影响生物地球化学循环、促进二者协同进化．同时，噬菌体作为ARGs水平转移的重要遗传元件，可以通过转导机制促进细菌ARGs在环境中的传播扩散．因此，噬菌体-细菌的相互作用对宿主ARGs的环境传播具有潜在的巨

大贡献. 尽管噬菌体携带ARGs的种类和丰度等研究已取得初步进展, 但目前关于噬菌体-宿主相互作用与ARGs传播扩散的关联及其潜在机制等方面的认知依然有限, 在此, 我们提出未来仍需加强的研究方向.

(1) 物种间的相互作用催化了多尺度生态网络的演化, 其中也包括多样化群落功能的相互作用. 噬菌体携带的AMGs调控细菌的生物地球化学循环方面具有重要作用, 然而目前与耐药基因的关联分析, 如AMGs与ARGs在噬菌体基因组中的位置关系、共转移规律, 以及不同类型AMGs(如碳代谢相关、硫氧化相关)对ARGs扩散的差异化影响机制等仍不明晰. 此外, 菌株水平噬菌体-细菌相互作用驱动二者的共进化, 这一过程可影响耐药基因的进化, 但在群落水平噬菌体-细菌共进化动态如何影响耐药基因的分布与扩散仍亟待解决.

(2) 宏组学技术的发展促进了我们对环境噬菌体群落组成、功能多样性及遗传进化等的认识, 但是在环境中噬菌体的活性如何, 哪些活跃噬菌体在ARGs转移中发挥作用, 尤其是环境中存在的多重选择压力, 如抗生素残留、重金属、消毒剂以及营养条件等, 这些环境压力因子如何精确调控活跃噬菌体的活性, 以及它们如何介导ARGs的传播, 尤其是在不同生态环境中的行为差异. 这些问题仍需我们深入解析, 因此, 未来的研究应更加注重活跃噬菌体与抗生素耐药基因传播的动态关系, 系统地追踪关键ARGs在活跃噬菌体中的时空分布和演变趋势, 构建活跃噬菌体-ARG数据库. 这些将为抗生素耐药性传播的风险评估与早期预警提供更精确的基础, 并为环境监测与公共卫生策略的制定提供重要数据支持.

(3) 目前病毒生态学的研究还主要聚焦在噬菌体与宿主的生态适应性或者生态响应、噬菌体对宿主的群落与生态功能调控等方面的研究. 而在复杂生态系统中, 病毒及宿主并不是孤立存在的, 原生生物、动物、植物、真菌等都是相互关联相互作用的. 为了更好地理解噬菌体在生态系统中的作用, 未来的研究应将病毒纳入生态系统研究框架中, 探讨病毒对生物多样性和生物地球化学循环的贡献, 解析病毒在生态食物链中的位置, 并阐明病毒如何通过食物链中的不同营养级(如微生物、植物、动物等)实现ARGs的转移等.

参考文献

1 Cedeño-Muñoz J S, Aransiola S A, Reddy K V, et al. Antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes as contaminants of emerging concern: occurrences, impacts, mitigations and future guidelines. Sci Total Environ, 2024, 952: 175906

2 Kim M, Park J, Kang M, et al. Gain and loss of antibiotic resistant genes in multidrug resistant bacteria: One Health perspective. J Microbiol, 2021, 59: 535–545

3 Debroas D, Siguret C. Viruses as key reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. ISME J, 2019, 13: 2856–2867

4 Zhang A, Call D R, Besser T E, et al. β-lactam resistance genes in bacteriophage and bacterial DNA from wastewater, river water, and irrigation water in Washington State. Water Res, 2019, 161: 335–340

5 Moon K, Jeon J H, Kang I, et al. Freshwater viral metagenome reveals novel and functional phage-borne antibiotic resistance genes. Microbiome, 2020, 8: 75

6 Xu Q, Zhang H, Vandenkoornhuyse P, et al. Carbon starvation raises capacities in bacterial antibiotic resistance and viral auxiliary carbon metabolism in soils. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121: e2318160121

7 Hyman P, Abedon S T. Bacteriophage (overview). In: Schaechter M, ed. Encyclopedia of Microbiology. 3rd Ed. Oxford: Academic Press, 2009: 322–338

8 Kauffman K M, Chang W K, Brown J M, et al. Resolving the structure of phage–bacteria interactions in the context of natural diversity. Nat Commun, 2022, 13: 372

9 Lima-Mendez G, Van Helden J, Toussaint A, et al. Reticulate representation of evolutionary and functional relationships between phage genomes. Mol Biol Evol, 2008, 25: 762–777

10 Turner D, Kropinski A M, Adriaenssens E M. A roadmap for genome-based phage taxonomy. Viruses, 2021, 13: 506

11 Shiah F K, Lai C C, Chen T Y, et al. Viral shunt in tropical oligotrophic ocean. Sci Adv, 2022, 8: eabo2829

12 Fang L, Lakshmanan P, Zhang H, et al. Ciprofloxacin-driven purifying selection on viral genomes accelerates soil N_2O production. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122: e2503199122

13 Wu H, Wan S, Ruan C, et al. Phage-bacterium interactions and nutrient availability can shape C and N retention in microbial biomass. Eur J Soil Sci, 2022, 73: e13296

14 Zimmerman A E, Howard-Varona C, Needham D M, et al. Metabolic and biogeochemical consequences of viral infection in aquatic ecosystems. Nat Rev Microbiol, 2020, 18: 21–34
15 Zhang C, Dang H, Azam F, et al. Evolving paradigms in biological carbon cycling in the ocean. Natl Sci Rev, 2018, 5: 481–499
16 Breitbart M, Bonnain C, Malki K, et al. Phage puppet masters of the marine microbial realm. Nat Microbiol, 2018, 3: 754–766
17 Li Y, Yu H, Xiong L, et al. Viral AMGs-driven pentose phosphate pathway in natural wetland. J Basic Microbiol, 2024, 64: 2300569
18 Heyerhoff B, Engelen B, Bunse C. Auxiliary metabolic gene functions in pelagic and benthic viruses of the Baltic Sea. Front Microbiol, 2022, 13: 863620
19 Zhong Z P, Zablocki O, Li Y F, et al. Glacier-preserved Tibetan Plateau viral community probably linked to warm–cold climate variations. Nat Geosci, 2024, 17: 912–919
20 Huang X, Jiao N, Zhang R. The genomic content and context of auxiliary metabolic genes in roseophages. Environ Microbiol, 2021, 23: 3743–3757
21 Gao S, Paez-Espino D, Li J, et al. Patterns and ecological drivers of viral communities in acid mine drainage sediments across Southern China. Nat Commun, 2022, 13: 2389
22 Yuan L, Ju F. Potential auxiliary metabolic capabilities and activities reveal biochemical impacts of viruses in municipal wastewater treatment plants. Environ Sci Technol, 2023, 57: 5485–5498
23 Cai L, Li H, Deng J, et al. Biological interactions with Prochlorococcus: implications for the marine carbon cycle. Trends Microbiol, 2024, 32: 280–291
24 Zang B, Zhou H, Zhao Y, et al. Investigating potential auxiliary anaerobic digestion activity of phage under polyvinyl chloride microplastic stress. J Hazard Mater, 2024, 480: 135950
25 Cheng Z, He Y, Wang Y, et al. Interactive dynamics between rhizosphere bacterial and viral communities facilitate soybean fitness to cadmium stress revealed by time-series metagenomics. Soil Biol Biochem, 2024, 190: 109313
26 Roux S, Coclet C. Viromics approaches for the study of viral diversity and ecology in microbiomes. Nat Rev Genet, 2026, 27: 32–46
27 Xie T, Lin D, Cai X D, et al. Nano-biochar regulates phage–host interactions, reducing antibiotic resistance genes in vermicomposting systems. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122: e2511986122
28 Zünd M, Dunham S J B, Rothman J A, et al. What lies beneath? Taking the plunge into the murky waters of phage biology. mSystems, 2023, 8: e00807-22
29 Brown T L, Charity O J, Adriaenssens E M. Ecological and functional roles of bacteriophages in contrasting environments: marine, terrestrial and human gut. Curr Opin Microbiol, 2022, 70: 102229
30 Taş N, de Jong A E, Li Y, et al. Metagenomic tools in microbial ecology research. Curr Opin Biotechnol, 2021, 67: 184–191
31 Jin M, Cai L, Lu L, et al. Combined metabolomic and genomic analyses reveal phage-specific and infection stage-specific alterations to marine *Roseobacter* metabolism. ISME Commun, 2025, 5: ycaf047
32 Wendling C C, Lange J, Liesegang H, et al. Higher phage virulence accelerates the evolution of host resistance. Proc R Soc B, 2022, 289: 20221070
33 Hampton H G, Watson B N J, Fineran P C. The arms race between bacteria and their phage foes. Nature, 2020, 577: 327–336
34 Beamud B, Benz F, Bikard D. Going viral: the role of mobile genetic elements in bacterial immunity. Cell Host Microbe, 2024, 32: 804–819
35 Watson B N J, Steens J A, Staals R H J, et al. Coevolution between bacterial CRISPR-Cas systems and their bacteriophages. Cell Host Microbe, 2021, 29: 715–725
36 Thomas C M, Nielsen K M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. Nat Rev Microbiol, 2005, 3: 711–721
37 Bergman J M, Fineran P C, Petty N K, et al. Transduction: The Transfer of Host DNA by Bacteriophages. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, 2019. B9780128012383113509
38 Touchon M, Moura de Sousa J A, Rocha E P. Embracing the enemy: the diversification of microbial gene repertoires by phage-mediated horizontal gene transfer. Curr Opin Microbiol, 2017, 38: 66–73
39 Calero-Cáceres W, Ye M, Balcázar J L. Bacteriophages as environmental reservoirs of antibiotic resistance. Trends Microbiol, 2019, 27: 570–577
40 Wang Y, Zhang Z, Kang J, et al. Phages in different habitats and their ability to carry antibiotic resistance genes. J Hazard Mater, 2024, 469: 133941
41 Wang M, Xiong W, Liu P, et al. Metagenomic insights into the contribution of phages to antibiotic resistance in water samples related to swine feedlot wastewater treatment. Front Microbiol, 2018, 9: 2474
42 Du S, Tong X, Lai A C K, et al. Highly host-linked viromes in the built environment possess habitat-dependent diversity and functions for potential virus-host coevolution. Nat Commun, 2023, 14: 2676
43 Liao H, Liu C, Zhou S, et al. Prophage-encoded antibiotic resistance genes are enriched in human-impacted environments. Nat Commun, 2024, 15: 8315

44 Wang M, Liu P, Zhou Q, et al. Estimating the contribution of bacteriophage to the dissemination of antibiotic resistance genes in pig feces. Environ Pollution, 2018, 238: 291–298

45 Larrañaga O, Brown-Jaque M, Quirós P, et al. Phage particles harboring antibiotic resistance genes in fresh-cut vegetables and agricultural soil. Environ Int, 2018, 115: 133–141

46 Chen M L, An X L, Liao H, et al. Viral community and virus-associated antibiotic resistance genes in soils amended with organic fertilizers. Environ Sci Technol, 2021, 55: 13881–13890

47 Kang Y, Wang J, Wang Y, et al. Profiles of phage in global hospital wastewater: association with microbial hosts, antibiotic resistance genes, metal resistance genes, and mobile genetic elements. Sci Total Environ, 2024, 926: 171766

48 Zhang J, Shang J, Liu B, et al. Hot spots of resistance: transit centers as breeding grounds for airborne ARG-carrying bacteriophages. J Hazard Mater, 2024, 480: 136165

49 Xu W, Pan Z, Wu Y, et al. A database on the abundance of environmental antibiotic resistance genes. Sci Data, 2024, 11: 250

50 Larsson D G J, Flach C F. Antibiotic resistance in the environment. Nat Rev Microbiol, 2022, 20: 257–269

51 Chen J, Su Z, Yao P, et al. Effects of wastewater discharge on antibiotic resistance genes and microbial community in a coastal area (in Chinese). Environ Sci, 2022, 43: 4616–4624 [陈嘉瑜, 苏志国, 姚鹏城, 等. 废水排放对近海环境中抗生素抗性基因和微生物群落的影响. 环境科学, 2022, 43: 4616–4624]

52 Li W, Zeng J, Li Y, et al. A fascinating finding: the application of traditional Chinese medicine in aquaculture prevents the spread and diffusion of antibiotic resistance genes among gut microbes. Aquaculture, 2024, 583: 740573

53 Álvarez-Espejo D M, Rivera D, Moreno-Switt A I. Bacteriophage-host interactions and coevolution. Methods Mol Biol Clifton NJ, 2024, 2738: 231–243

54 Stefano G B, Weissenberger S, Ptacek R, et al. Viruses and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration and cognition: an evolutionary perspective. Cell Mol Neurobiol, 2024, 44: 68

55 Qiu L, Wu J, Qian Y, et al. Impact of biochar-induced vertical mobilization of dissolved organic matter, sulfamethazine and antibiotic resistance genes variation in a soil-plant system. J Hazard Mater, 2021, 417: 126022

56 Zhou Z, Cui E, Abid A A, et al. Evaluating the impact of biochar amendment on antibiotic resistance genes and microbiome dynamics in soil, rhizosphere, and endosphere at field scale. J Hazard Mater, 2024, 477: 135440

57 Zhou G, Qiu X, Wu X, et al. Horizontal gene transfer is a key determinant of antibiotic resistance genes profiles during chicken manure composting with the addition of biochar and zeolite. J Hazard Mater, 2021, 408: 124883

58 Shi H, Hu X, Li W, et al. Soil component: a potential factor affecting the occurrence and spread of antibiotic resistance genes. Antibiotics, 2023, 12: 333

59 Wang J Y, An X L, Zhang H M, et al. Manure application enriches phage-associated antimicrobial resistance and reconstructs ecological network of phage-bacteria in paddy soil. Soil Biol Biochem, 2024, 198: 109554

60 Shi M, Zhao Z, Wang X, et al. Profiles and key drivers of bacteria/phage co-mediated antibiotic resistance genes during swine manure composting amended with humic acid. Bioresource Tech, 2023, 374: 128721

61 Chen M, An X, Yang K, et al. Soil phage and their mediation on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes: A review (in Chinese). Chin J Appl Ecol, 2021, 32: 2267–2274 [陈莫莲, 安新丽, 杨凯, 等. 土壤噬菌体及其介导的抗生素抗性基因水平转移研究进展. 应用生态学报, 2021, 32: 2267–2274]

62 Salazar G, Paoli L, Alberti A, et al. Gene expression changes and community turnover differentially shape the global ocean metatranscriptome. Cell, 2019, 179: 1068–1083.e21

63 Wang L, Lin D, Xiao K Q, et al. Soil viral–host interactions regulate microplastic-dependent carbon storage. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121: e2413245121

64 Herath D, Jayasundara D, Ackland D, et al. Assessing species diversity using metavirome data: methods and challenges. Comput Struct Biotechnol J, 2017, 15: 447–455

65 Willenbücher K, Wibberg D, Huang L, et al. Phage genome diversity in a biogas-producing microbiome analyzed by illumina and nanopore GridION sequencing. Microorganisms, 2022, 10: 368

66 Peng J, Zhou X, Rensing C, et al. Soil microbial ecology through the lens of metatranscriptomics. Soil Ecol Lett, 2023, 6: 230217

67 Hillary L S, Adriaenssens E M, Jones D L, et al. RNA-viromics reveals diverse communities of soil RNA viruses with the potential to affect grassland ecosystems across multiple trophic levels. ISME Commun, 2022, 2: 34

68 Cobbin J C, Charon J, Harvey E, et al. Current challenges to virus discovery by meta-transcriptomics. Curr Opin Virol, 2021, 51: 48–55

69 Ngo V Q H, Sotomski M, Guenne A, et al. Establishing host–virus link through host metabolism: viral DNA SIP validation using T4 bacteriophage and *E. coli*. Curr Microbiol, 2024, 81: 266

70 Trubl G, Kimbrel J A, Liquet-Gonzalez J, et al. Active virus-host interactions at sub-freezing temperatures in Arctic peat soil. Microbiome, 2021,

9: 208
71 Garcia-Heredia I, Bhattacharjee A S, Fornas O, et al. Benchmarking of single-virus genomics: a new tool for uncovering the virosphere. Environ Microbiol, 2021, 23: 1584–1593
72 De Smet J, Hendrix H, Blasdel B G, et al. Pseudomonas predators: understanding and exploiting phage–host interactions. Nat Rev Microbiol, 2017, 15: 517–530
73 Liu C, Chen Z, Wang X, et al. Response of soil phage communities and prokaryote–phage interactions to long-term drought. Environ Sci Technol, 2025, 59: 3054–3066
74 Wu Z, Xin J, Wang Y. Current developments and future trends in phage therapy (in Chinese). Chin Bull Life Sci, 2025, 37: 808–817 [吴庄怡, 莘佳怡, 王艳丽. 噬菌体疗法的研究现状及前景. 生命科学, 2025, 37: 808–817]
75 Castledine M, Padfield D, Lewis R, et al. Microbial community structure is affected by phage-resistance associated increases in host density. FEMS Microbiol Ecol, 2025, 101: fiaf027
76 Chevallereau A, Pons B J, van Houte S, et al. Interactions between bacterial and phage communities in natural environments. Nat Rev Microbiol, 2022, 20: 49–62
77 Huang D, Xia R, Chen C, et al. Adaptive strategies and ecological roles of phages in habitats under physicochemical stress. Trends Microbiol, 2024, 32: 902–916
78 Chen X, Weinbauer M G, Jiao N, et al. Revisiting marine lytic and lysogenic virus-host interactions: Kill-the-Winner and Piggyback-the-Winner. Sci Bull, 2021, 66: 871–874
79 Mirzaei M K, Maurice C F. Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages. Nat Rev Microbiol, 2017, 15: 397–408
80 Gao R, Hu M, Li F, et al. Research progress and ecological function of phages in soil (in Chinese). J South China Agric Univ, 2022, 43: 1–11 [高瑞川, 胡敏, 李芳柏, 等. 土壤噬菌体的研究进展及生态功能解析. 华南农业大学学报, 2022, 43: 1–11]
81 Castledine M, Padfield D, Schoeman M, et al. Bacteria–phage (co)evolution is constrained in a synthetic community across multiple bacteria–phage pairs. Microbiology, 2025, 171
82 Sudweeks J, Hauert C. The impact of simultaneous infections on phage-host ecology. Theor Population Biol, 2025, 161: 42–49
83 Wang X, Leptihn S. Defense and anti-defense mechanisms of bacteria and bacteriophages. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25: 181–196
84 Georjon H, Bernheim A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. Nat Rev Microbiol, 2023, 21: 686–700
85 Hasan M, Ahn J. Evolutionary dynamics between phages and bacteria as a possible approach for designing effective phage therapies against antibiotic-resistant bacteria. Antibiotics, 2022, 11: 915
86 Leprince A, Lefrançois J, Millen A M, et al. Strengthening phage resistance of *Streptococcus thermophilus* by leveraging complementary defense systems. Nat Commun, 2025, 16: 7142
87 Garneau J E, Dupuis M È, Villion M, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. Nature, 2010, 468: 67–71
88 Bhushan K. BacteRiophage EXclusion (BREX): a novel anti-phage mechanism in the arsenal of bacterial defense system. J Cell Physiol, 2018, 233: 771–773
89 Andriianov A, Trigüis S, Drobiazko A, et al. Phage T3 overcomes the BREX defense through SAM cleavage and inhibition of SAM synthesis by SAM lyase. Cell Rep, 2023, 42: 112972
90 Wu Y, Garushyants S K, van den Hurk A, et al. Bacterial defense systems exhibit synergistic anti-phage activity. Cell Host Microbe, 2024, 32: 557–572.e6
91 Lee S Y, Birkholz N, Fineran P C, et al. Molecular basis of anti-CRISPR operon repression by Aca10. Nucleic Acids Res, 2022, 50: 8919–8928
92 Workman R E, Stoltzfus M J, Keith N C, et al. Anti-CRISPR proteins trigger a burst of CRISPR-Cas9 expression that enhances phage defense. Cell Rep, 2024, 43: 113849
93 Richmond-Buccola D, Kranzusch P J. Viral sponges sequester nucleotide signals to inactivate immunity. Trends Microbiol, 2023, 31: 552–553
94 Ilchenko K, Pfeifer E. A layered effect in bacterial defense. Cell Host Microbe, 2024, 32: 447–449
95 Costa A R, van den Berg D F, Esser J Q, et al. Accumulation of defense systems in phage-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Adv, 2024, 10: eadj0341
96 Kimchi O, Meir Y, Wingreen N S. Bacterial defense and phage counterdefense lead to coexistence in a modeled ecosystem. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121: e2414229121
97 Patel P H, Maxwell K L. Prophages provide a rich source of antiphage defense systems. Curr Opin Microbiol, 2023, 73: 102321
98 Mageeney C M, Mohammed H T, Dies M, et al. *Mycobacterium* phage butters-encoded proteins contribute to host defense against viral attack. mSystems, 2020, 5: e00534-20
99 Gómez P, Buckling A. Bacteria-phage antagonistic coevolution in soil. Science, 2011, 332: 106–109

100 Koskella B, Brockhurst M A. Bacteria–phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities. FEMS Microbiol Rev, 2014, 38: 916–931
101 Abbas A, Barkhouse A, Hackenberger D, et al. Antibiotic resistance: a key microbial survival mechanism that threatens public health. Cell Host Microbe, 2024, 32: 837–851
102 Diard M, Bakkeren E, Cornuault J K, et al. Inflammation boosts bacteriophage transfer between *Salmonella* spp. Science, 2017, 355: 1211–1215
103 Peng Y, Lu Z, Pan D, et al. Viruses in deep-sea cold seep sediments harbor diverse survival mechanisms and remain genetically conserved within species. ISME J, 2023, 17: 1774–1784
104 Hwang Y, Roux S, Coclet C, et al. Viruses interact with hosts that span distantly related microbial domains in dense hydrothermal mats. Nat Microbiol, 2023, 8: 946–957
105 Brenzinger S, Airoldi M, Ogunleye A J, et al. The Vibrio cholerae CBASS phage defence system modulates resistance and killing by antifolate antibiotics. Nat Microbiol, 2024, 9: 251–262
106 Marchi J, Zborowsky S, Debarbieux L, et al. The dynamic interplay of bacteriophage, bacteria and the mammalian host during phage therapy. iScience, 2023, 26: 106004
107 Li X, Chen T, Ren Q, et al. Phages in sludge from the A/O wastewater treatment process play an important role in the transmission of ARGs. Sci Total Environ, 2024, 926: 172111
108 Li Z, Guo X, Liu B, et al. Metagenome sequencing reveals shifts in phage-associated antibiotic resistance genes from influent to effluent in wastewater treatment plants. Water Res, 2024, 253: 121289
109 Cook R, Hooton S, Trivedi U, et al. Hybrid assembly of an agricultural slurry virome reveals a diverse and stable community with the potential to alter the metabolism and virulence of veterinary pathogens. Microbiome, 2021, 9: 65
110 Chubukov V, Gerosa L, Kochanowski K, et al. Coordination of microbial metabolism. Nat Rev Microbiol, 2014, 12: 327–340
111 Huang J, Dai X, Wu Z, et al. Conjugative transfer of streptococcal prophages harboring antibiotic resistance and virulence genes. ISME J, 2023, 17: 1467–1481
112 Barnett S E, Buckley D H. Metagenomic stable isotope probing reveals bacteriophage participation in soil carbon cycling. Environ Microbiol, 2023, 25: 1785–1795
113 Emerson J B, Roux S, Brum J R, et al. Host-linked soil viral ecology along a permafrost thaw gradient. Nat Microbiol, 2018, 3: 870–880
114 Wu R, Davison M R, Gao Y, et al. Moisture modulates soil reservoirs of active DNA and RNA viruses. Commun Biol, 2021, 4: 992
115 Jacquiod S, Nunes I, Brejnrod A, et al. Long-term soil metal exposure impaired temporal variation in microbial metatranscriptomes and enriched active phages. Microbiome, 2018, 6: 223
116 Xu Z, Ding Z, Shi L, et al. Coevolution between marine *Aeromonas* and phages reveals temporal trade-off patterns of phage resistance and host population fitness. ISME J, 2023, 17: 2200–2209

Summary for “噬菌体介导耐药基因扩散的研究进展”

Research progress on phage-mediated dissemination of antibiotic resistance genes

Daodong Jin[1,2], Jian-Qiang Su[2,3] & Xin-Li An[4*]

[1] College of Resources and Environment, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China
[2] State Key Laboratory of Regional and Urban Ecology, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China
[3] University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101499, China
[4] College of Geographical Science, Faculty of Geographical Science and Engineering, Henan University, Zhengzhou 450046, China
* Corresponding author, E-mail: xlan0102@henu.edu.cn

The emergence and spread of antibiotic resistance are threatening environmental and public health worldwide, challenging the efficient treatment and prevention of infectious diseases. Bacteria acquire antibiotic resistance through horizontal gene transfer, occurring both within and across bacterial species, facilitated by mobile genetic elements such as plasmids, integrons, insertion sequences and bacteriophages. Bacteriophages, the most abundant biological entities on Earth, play a crucial role in accelerating the rapid dissemination of antibiotic resistance genes (ARGs) among bacterial pathogens, thereby driving the emergence of multidrug-resistant “superbugs.” Bacteriophages transfer ARGs through transduction, driving their evolution and dissemination across various ecosystems, including soils, aquatic environments, animal guts, wastewater treatment systems and clinical settings. Despite growing evidence of their role, the mechanisms underlying the bacteriophage-mediated ARG transmission, the co-evolutionary dynamics of bacteriophages and bacteria, as well as the interaction between active bacteriophages and their hosts, remain poorly understood.

This review systematically examines bacteriophage-mediated dissemination of ARGs, the ecological co-evolution between bacteriophages and their bacterial hosts, and the contribution of active bacteriophages to ARG transmission. First, we elaborated on the diversity and ecological functions of bacteriophages as carriers of ARGs, including the classification of bacteriophages, the ecological roles of their auxiliary metabolic genes in the biogeochemical cycling, and the horizontal gene transfer mediated by bacteriophages. Secondly, we examined the role of bacteriophages in ARGs dissemination, addressing the types of ARGs carried by bacteriophages, their distribution across diverse habitats, the driving factors influencing the bacteriophage-mediated ARGs transmission, and the main methodologies for studying these processes. Furthermore, we summarized the co-evolutionary dynamics between bacteriophages and their hosts, emphasizing how shifts in bacteriophage life cycles regulate the microbial community dynamics, and how the ongoing “arms race” between bacterial defense systems and bacteriophage counter-defense systems influences the transfer of ARGs. Finally, we reviewed the methodologies for studying active bacteriophages and the association between active bacteriophages (i.e., those in the replication, infection, and dissemination states) and ARGs.

Given the limitations of current research, we propose several key directions for future studies: (1) constructing multi-scale networks for phage-host interaction for exploring the association between auxiliary metabolic genes and ARGs, alongside in-depth analysis of how bacteriophage-host dynamics at the community level shape ARGs distribution and dissemination; (2) advancing and integrating multi-omics techniques, including metagenomics, metatranscriptomics, single-virus sequencing, and DNA-SIP, to achieve more precise monitoring of bacteriophage activity, clarify the role of active phages in ARG transfer, and support the establishment of an active bacteriophage-ARG database; and (3) integration of viral ecology into a broader ecosystem food web framework to explore the environmental dissemination of phage-mediated ARGs among different trophic levels (such as microorganisms, protists, plants, and animals) and their profound impacts on biodiversity, biogeochemical cycles, and human health.

In conclusion, this systematic review advances understanding of the mechanisms underlying bacteriophage-mediated ARGs dissemination, providing a scientific basis for understanding the interaction between bacteriophages and ARGs, and guiding the development of innovative strategies for the prevention and control of ARGs contamination, including bacteriophage-based therapy. From the macroscopic perspective of “One Health”, it further underscores the importance of interdisciplinary research and global collaboration in addressing bacteriophage-host interactions and their implications for antibiotic resistance.

bacteriophages, antibiotic resistance genes (ARGs), horizontal gene transfer (HGT), co-evolution, active phages

doi: 10.1360/CSB-2025-5606