

呼吸道细菌生物被膜感染研究进展

卢中秋 赵光举

【关键词】 细菌生物被膜； 感染； 呼吸道

细菌生物被膜(BBF)系指黏附于活体或无活性物体表面,被自身分泌的基质包绕的有一定结构的细菌群体^[1]。BBF是细菌为了适应恶劣环境、维持生存的特殊存在形式,具有极强耐药性和免疫逃避性,给临床治疗带来很大困难和挑战,在呼吸系统疾病中尤为如此。研究发现,呼吸机相关性肺炎(VAP)及呼吸道生物被膜病的发生均与BBF的形成密切相关。鉴于此,近年来国内外科学家投入了大量精力对呼吸道生物被膜相关感染的发生机制及防治策略进行了深入的研究,取得了众多突破性进展。

1 BBF概述

1.1 BBF的形成及结构:细菌黏附于惰性物体(如生物医学材料或机体黏膜)表面后,能通过分泌多糖基质、纤维蛋白及脂蛋白等多糖蛋白复合物,使细菌相互黏附并将其自身克隆聚集缠绕其中而形成膜样结构,即BBF^[2]。BBF是细菌为适应环境而采取的生存策略^[2],其形成是一个动态过程,至少可以分为起始黏附期、不可逆黏附期、成熟I期、成熟II期和播散期5个阶段。既往认为,BBF是由胞外多糖(EPS)基质及菌体均匀分布所构成的无定型的膜样结构。然而,随着技术的发展和研究的深入,人们发现BBF是由EPS基质、微定植(镶嵌在EPS中的菌群)及水通道等构成的复杂立体结构^[3]。其中,微定植占BBF组成的5%~35%左右,是BBF的基本单位;而EPS为BBF结构的基础,其在BBF形成的各个阶段及耐药性的特征中发挥了重要作用;细菌生长所需的营养物质可以通过水通道进入BBF,代谢产物也可以由此排出。

1.2 群体感应系统对BBF的调节:群体感应系统是指细胞密度依赖的细菌细胞间的信号机制,能够调节细菌特定的基因表达,是细菌基因调节网络的重要组成部分,简称QS系统^[4]。越来越多的证据表明,QS系统对于BBF的形成、发展、成熟及致病性均具有重要的调节作用。以铜绿假单胞菌为例,其QS系统主要由LasR-LasI和RhlR-RhlI两个信号系统组成,自诱导物与大多数革兰阴性菌类似,分别为酰基高丝氨酸内酯(AHL)类化合物3-氧十二酰-L-高丝氨酸内酯(3-oxo-C12-HSL)及丁酰-L-高丝氨酸内酯(C4-HSL)。当自诱导物聚集到一定浓度后,可结合并激活下游同源的转录调节因子,进而调节细胞外毒素、鼠李糖脂、绿脓菌素等细胞外毒力分子的表达^[5],提示QS系统可能参与了BBF致病能力的调节。事实上,在急性肺部感染^[6]及烧伤动物模型^[7]中均已证实,QS系统缺失的铜绿假单胞菌致病能力显著下降。另据报道,铜绿假单胞菌的QS系统自诱导物还是一种潜在的免疫刺激因子,其不仅能够诱导肺上皮细胞释放白细胞介素-8(IL-8)及其他趋化因子,还能抑制脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞释放IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),诱导巨噬细胞和中性粒细胞凋亡^[8]。此外,已有研究表明QS系统对铜绿假单胞菌生物被膜的形成和成熟也至关重要^[8,9]。因而我们可以认为,针对QS系统的靶向治疗必将成为一种能够抑制BBF形成、发展及致病性的有效措施。

2 呼吸道生物被膜相关感染

2.1 生物被膜相关感染的诊断:据美国国立卫生研究所报道,60%以上的微生物感染是由BBF引起的。为了提高BBF感染的诊断率,应及时采取有效的治疗措施, Hall-Stoodley 和 Stoodley^[10]以 Parsek 和 Singh 提出的诊断标准为基础,并结合了其他学者的观点,将BBF感染的诊断原则概括为:①致病菌存在于物体表面(“存在”包括了聚集,但不强

调牢固的附着)。②直接检测感染组织证实,细菌群体中有由基质包绕的细菌聚集集体。③感染局限于宿主特定的部位。④对抗生素耐药,尽管该药物对浮游菌有效。⑤临床上表现出高度感染的可能,但细菌培养阴性。⑥有证据表明宿主清除能力下降,即在宿主组织的不同区域,细菌聚集群体和炎性细胞共存。鉴于浮游菌对抗生素的敏感性只在临床样本细菌培养阳性的情况下才能够获得,同时BBF感染的细菌培养阳性率极低,因此, Hall-Stoodley 和 Stoodley^[10]提议对第4条进行改进,他们认为,抗生素的耐药性可以应用原位活性染色结合分子生物学技术(如逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、荧光原位杂交)检测BBF内细菌活体的存在来推断。

2.2 常见的呼吸道生物被膜感染

2.2.1 VAP: VAP是指通过气管插管或气管造口术进行机械通气48h后所并发的肺实质感染。据统计,接受机械通气患者VAP的发病率为22.8%,同时VAP占医院获得性肺炎的86%。在VAP的众多危险因素中,气管插管是不容忽视的关键危险因素之一^[11]。气管插管损害了呼吸道黏膜,使其清除能力下降;损害了咳嗽反射和吞咽反射,增加了气管分泌物聚集^[12],这些因素均给细菌定植提供了适宜的环境,同时也有利于BBF的形成。早在1986年, Sottile 等通过扫描电镜及定性培养对25例行气管插管患者气管内导管(ETT)内BBF的定植情况进行了研究。令人吃惊的是,84%的患者ETT完全被包含细菌的无定型基质覆盖,而部分覆盖的也有16%,提示院内获得性肺炎和ETT内细菌的黏附可能存在一定的关联。新近众多研究证实了这一点, Feldman 等^[13]观察了行机械通气患者ETT内细菌的定植情况,发现几乎所有行机械通气患者的ETT远端1/3都有大量黏液和生物被膜形成;他们同时发现,机械通气患者细菌定植的一般顺序为:口咽部(36h)、胃部(36~60h)、下呼吸道(60~84h)、

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.03.024

基金项目:浙江省医学扶植重点建设学科计划项目(07-F04)

作者单位:325000 浙江,温州医学院附属医院第一医院急诊科

Email:lzq640815@163.com

ETT(60~96 h)。另有研究证实,70%患有 VAP 患者的 ETT 生物被膜和气管分泌物中病原体的种类是一致的^[14],表明 ETT 生物被膜的形成可能是 VAP 发生的重要因素。

2.2.2 呼吸道生物被膜病:呼吸道生物被膜病是在难治性细菌性呼吸道感染基础上提出的一个概念,指在慢性感染中,由于生物被膜的形成,即使反复应用抗菌药物仍不能彻底清除病原菌,导致慢性持续性感染或感染反复发作。业已证明,生物被膜的形成是肺囊性纤维化(CF)、弥漫性支气管炎(DPB)、支气管扩张及慢性支气管炎在内的众多慢性肺部疾病难治的重要因素,其中铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌为主要的致病菌^[15-16]。目前支持慢性呼吸道感染与生物被膜有关的最为直接证据是^[17]:①通过扫描电镜观察 CF 和 DPB 患者的痰液发现,细菌存在于生物被膜结构中。②通过电镜观察慢性呼吸道感染患者的气道也证实确有生物被膜黏附于气道表面。③电镜观察发现,患者死后肺组织中有细菌微菌落形成。

慢性肺部疾病患者特殊病理生理状态可能有利于 BBF 的形成,而缺氧是其重要因素之一。研究发现,作为 CF 合并感染的主要病原菌,铜绿假单胞菌生物被膜可以在肺部缺氧条件下形成^[18]。同时,从 CF 患者呼吸道分离获得的铜绿假单胞杆菌在体外正常培养下,表现出生长较缓慢,对玻璃黏附力下降的特征,但是在缺氧情况下,这些能力则恢复正常^[19]。

生物被膜形成后,一方面由于避免了细菌与呼吸道的直接接触,并不引起强烈的炎症反应;另一方面使细菌在慢性黏附的状态下得以与机体共存,更为重要的是,虽然部分抗生素能够有效杀灭浮游菌,但由于生物被膜能够有效阻滞抗生素和机体防御系统对被膜内细菌的杀伤,而且能够不断释放细菌形成浮游菌,从而导致感染的迁延不愈^[15]。

2.2.3 呼吸道生物被膜感染的致病机制:生物被膜致病机制较为复杂,但主要包括两方面:①生物被膜有利于细菌的定植和侵入。BBF 可通过多种机制对抗生素的杀菌作用,其基质屏障、内部微环境的改变以及被膜菌的表型变异、QS 系统、“外排泵”等均参与其中^[10]。另外,BBF 还能对抗免疫系统的清除。临床研

究证实,抗体及炎性细胞难以进入生物被膜内,只能环绕在其周围,因而不能发挥吞噬杀伤作用。有研究发现,铜绿假单胞菌生物被膜的基质能够抑制中性粒细胞的趋化作用,并可通过抵抗“次氯酸清除”机制而减弱氧介导的细胞内杀菌作用。另据报道,铜绿假单胞菌的生物被膜能通过 QS 系统诱导产生毒素鼠李糖脂杀伤中性粒细胞^[20]。生物被膜的上述作用使得细菌能够长期在呼吸道存在,并不断释放浮游菌导致感染的迁延。②生物被膜介导的免疫损伤^[21]。在包括 DPB 和 CF 在内的慢性难治性呼吸道感染中,生物被膜主要成分藻酸盐介导的免疫损伤被认为是其发病的关键机制。一方面,藻酸盐自身作为一种较强的抗原,能诱导肺组织发生过强的炎症反应,使炎性细胞浸润并分泌包括 IL-8、 γ -干扰素(IFN- γ)及 IL-12 在内的大量炎症介质,进而导致肺组织损伤的发生;另一方面,藻酸盐的大量聚集能诱发藻酸盐抗体的产生,通过抗原-抗体反应形成大量免疫复合物,同时这种免疫复合物的水平与临床症状密切相关,提示藻酸盐在 BBF 的致病过程中起着至关重要的作用。

3 呼吸道生物被膜相关感染的临床对策

3.1 机械通气中生物被膜相关感染的防治

3.1.1 祛除诱因:在机械通气期间,气管内导管削弱了患者的咳嗽反射和吞咽反射,降低了上呼吸道的过滤和防御能力。同时,由于 ETT 在机械通气时处于一种近似饱和的湿度状态,加上口咽分泌物下行和消化道分泌物的上行,都给细菌在 ETT 内的定植和 BBF 的形成提供了有利的环境^[22]。因此,一种被称为 *Mucus Slurper* 的 ETT 应运而生,其本质是 *Hi-Lo Evac* ETT 的改进型,改进后的 ETT 能够自动抽取其周围的黏液。在给绵羊行机械通气 72 h 后发现,使用 *Mucus Slurper* 能有效阻止呼吸道和导管内黏液的聚集,并能够替代传统的吸痰方法,但临床应用的安全性及有效性还有待进一步研究^[23]。

3.1.2 ETT 脱污:早在 20 世纪 90 年代,Adair 等^[24]已经探讨了应用妥布霉素、多黏菌素 E、两性霉素 B 等进行选择性消化道脱污(SDD)在治疗机械通气患者 ETT 生物被膜形成中的作用。研究发现,SDD 能够有效地消除革兰阴性菌的

定植,但对 ETT 上革兰阳性菌和假单胞菌属生物被膜的形成却无效。通过比较经 ETT 给予庆大霉素雾化吸入和头孢噻肟、头孢唑肟静脉给药对 ETT 生物被膜形成的影响,发现庆大霉素雾化吸入比头孢唑肟静脉给药更能有效地阻止 ETT 内 BBF 的形成。

3.1.3 生物材料的改进:针对细菌极易黏附到惰性材料表面形成生物被膜的特性,国内外学者对 ETT 的生物材料进行了多种改进并进行了体内外实验研究。银是一种高效的抗菌物质,经常被作为生物材料涂层来阻止生物被膜的形成以及其继发的感染。Olson 等^[25]评估了银涂层的 ETT 对机械通气过程中肺部细菌生成影响的效率,通过给大口腔注射铜绿假单胞菌并行机械通气发现,银涂层的 ETT 能够有效抑制需氧菌的定植。另外的实验表明,磺胺嘧啶银和洗必泰联合使用能够显著延缓聚乙酯 ETT 上 BBF 的形成,并能够有效地抑制细菌的黏附和肺部炎症^[26]。新近,北美 54 家医疗机构对银涂层 ETT 在预防 VAP 发生中的作用进行了前瞻性研究,在行气管插管(≥ 24 h)的患者中,使用银涂层 ETT 的患者 VAP 发生率为 4.8%,而使用普通 ETT 患者为 7.5%,从而证实了银涂层 ETT 能够有效降低 VAP 的发生率,同时也表明 ETT 内生物被膜的形成是 VAP 发生的重要因素^[27]。除银涂层外,在体外实验中证实,一种新的抑菌物 Gendine(龙胆紫罗兰和洗必泰的混合物)抑菌活性具有广谱、长效的特点,Gendine 涂层的 ETT 能够有效抑制大多数医院获得性肺炎病原菌的黏附^[28]。

3.2 呼吸道生物被膜病的治疗

3.2.1 抗生素的选择:由于 BBF 具有很强的耐药性,选择高效抗生素治疗是至关重要的。既往经验表明,长期小剂量给予红霉素能够显著提高 CF 患者的 5 年生存率;在 DPB 治疗中也发现,大环内酯类抗生素能够减少呼吸道黏液的产生,抑制细菌毒力因子的作用,减少白细胞数和组织炎症因子的释放,体现了大环内酯类抗生素在治疗生物被膜感染中的潜在价值。小林宏行和雷雨^[29]的研究证实,十四元环及十五元环的大环内酯类抗生素(如红霉素、阿奇霉素)能够有效抑制 BBF 多糖蛋白复合物合成酶的活性,抑制多糖蛋白复合物的形成,并

可通过激活溶解藻酸盐合成的精氨酸酶来加速藻酸盐的分解。研究发现, 2 μg/ml的阿奇霉素即能够从基因水平抑制铜绿假单胞菌QS系统LasI和RhlI的表达,同时也使得自诱导物3-oxo-C12-HSL和C4-HSL的产生减低,提示大环内酯类抗生素对铜绿假单胞菌毒力因子产生的抑制效应极有可能是通过抑制铜绿假单胞菌的QS系统来实现的^[30]。新近,Nalca等^[31]通过DNA微阵列技术直接证实了大环内酯类抗生素对铜绿假单胞菌的QS系统有拮抗作用。但迄今为止,尚不明确大环内酯类抗生素是通过何种途径抑制QS系统相关基因表达的。

虽然大环内酯类抗生素在BBF相关感染治疗中有着独特的作用,但不容忽视的是,单一抗生素对BBF的作用极为有限,抗生素联合应用可能是更好的选择。研究证实,大环内酯类抗生素能显著提高氟喹诺酮类抗生素对BBF的渗透能力,增强其杀菌作用,此过程可能与大环内酯类抗生素对BBF的破坏有关^[32-33]。有学者认为,氟喹诺酮类抗生素联合大环内酯类抗生素或磷霉素是目前治疗BBF感染最为有效的方案^[34]。

3.2.2 针对QS系统的靶向治疗:自1972年发现QS系统以来,因其在生物被膜形成、发展及致病中的广泛作用而越发受到关注,目前针对QS系统的靶向治疗措施主要集中在阻滞自诱导物产生和抑制其与受体结合两方面。Parsek等^[35]证实,自诱导物C4-HSL是以S-酰基蛋氨酸和脂酰载体蛋白为底物,在RhlI酶的催化下合成的,因为S-酰基高半胱氨酸与S-酰基蛋氨酸的结构极为相近,所以其能够与S-酰基蛋氨酸竞争性结合RhlI酶,进而抑制C4-HSL的合成。但是由于体内以S-酰基蛋氨酸为底物的酶类较多,使用S-酰基高半胱氨酸必将影响其他酶类生物学作用,故限制了其临床的应用。在抑制自诱导物与受体结合方面,研究较为深入的为咪唑酮类。据报道,天然咪唑酮类可以抑制铜绿假单胞菌的QS系统,显著增强铜绿假单胞菌对抗生素的敏感性。另外,人工合成的卤代咪唑酮也能够干扰被膜菌的QS系统,减少BBF中毒力因子的产生,破坏BBF的结构^[36]。还有研究表明,咪唑酮类的作用可能是通过与AHL受体竞争性结合和破坏受体的稳定性来实

现的^[37]。

3.2.3 降解BBF胞外基质:BBF胞外基质是被膜菌耐药的主要屏障,提示降解BBF胞外基质,破坏生物被膜的结构可能有助于抗菌药物的作用。藻酸盐裂解酶可由多种细菌产生,能通过分解黏液型铜绿假单胞菌的藻酸盐,降低其黏附性,进而抑制生物被膜的形成,这种抑制作用优于环丙沙星,但是对于非黏液型铜绿假单胞菌却无效。Hatch和Schiller^[38]研究发现,藻酸盐裂解酶可以增强氨基糖苷类药物对铜绿假单胞菌生物被膜的渗入和扩散,故临床上与抗生素联合应用来治疗生物被膜相关感染可能有一定的疗效。尿激酶及蚓激酶属于蛋白水解酶类,它们有激活纤溶蛋白酶原和降解纤维蛋白的作用。王睿等^[39]证实通过上述两种酶与氟罗沙星联合应用后,BBF显著改变,生物被膜中的细菌数量比单独应用抗生素明显减少。另外,溶葡萄球菌酶、乳铁蛋白、链球菌激酶和链球菌脱氧核糖酶对特定BBF的形成和结构也有一定破坏作用。

3.2.4 其他治疗措施:鉴于藻酸盐可引起免疫反应和炎症,是呼吸道生物被膜病的主要致病物质,同时也是BBF的主要成分,国内外学者均尝试使用藻酸盐单克隆抗体治疗生物被膜相关感染。Mai等^[40]证实,藻酸盐单克隆抗体可降低黏液型铜绿假单胞菌的黏附性,阻止BBF的形成。研究表明,藻酸盐单克隆抗体能逆转藻酸盐对淋巴细胞和中性粒细胞吞噬功能的抑制,这就可能消除BBF的免疫逃逸性,显示出其重要的临床应用前景。超声波、生物电等物理方法也能有效抑制BBF的形成,但临床应用的安全性及有效性还有待改进。

参考文献

[1] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, 284:1318-1322.
 [2] Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15:167-193.
 [3] Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*, 1995, 49: 711-745.
 [4] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol*,

2005, 21:319-346.

[5] Smith RS, Harris SG, Phipps R, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation in vivo. *J Bacteriol*, 2002, 184:1132-1139.
 [6] Pearson JP, Feldman M, Iglewski BH, et al. *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection. *Infect Immun*, 2000, 68: 4331-4334.
 [7] Rumbaugh KP, Griswold JA, Iglewski BH, et al. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *Infect Immun*, 1999, 67:5854-5862.
 [8] Tateda K, Ishii Y, Kimura S, et al. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother*, 2007, 13:357-367.
 [9] Parsek MR, Greenberg EP. Quorum sensing signals in development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Methods Enzymol*, 1999, 310:43-55.
 [10] Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol*, 2009, 11:1034-1043.
 [11] 王盛标, 蔡业平, 陈益藩, 等. 影响长期机械通气患者预后的危险因素分析. *中国危重病急救医学*, 2007, 19:98-100.
 [12] 郑瑞强, 林华, 邵俊, 等. 声门下分泌物引流预防呼吸机相关性肺炎的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 338-340.
 [13] Feldman C, Kassel M, Cantrell J, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 1999, 13:546-551.
 [14] Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 1999, 25: 1072-1076.
 [15] 于润江. 呼吸道的生物被膜病. *中华内科杂志*, 1993, 32:291-292.
 [16] Ohgaki N. Bacterial biofilm in chronic airway infection. *Kansenshogaku Zasshi*, 1994, 68:138-151.
 [17] Hanlon GW, Denyer SP, Olliff CJ, et al. Reduction in exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67:2746-2753.

- [18] Murray TS, Egan M, Kazmierczak BL. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr*, 2007, 19: 83-88.
- [19] O'May CY, Reid DW, Kirov SM. Anaerobic culture conditions favor biofilm-like phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006, 48: 373-380.
- [20] Bjarnsholt T, Jensen PØ, Burmølle M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology*, 2005, 151: 373-383.
- [21] Kobayashi H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med*, 1995, 99: 26S-30S.
- [22] 姜悦, 饶惠清. 气管插管后气囊上液致呼吸机相关性肺炎的临床分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 376.
- [23] Li Bassi G, Curto F, Zanella A, et al. A 72-hour study to test the efficacy and safety of the "Mucus Slurper" in mechanically ventilated sheep. *Crit Care Med*, 2007, 35: 906-911.
- [24] Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med*, 2002, 28: 426-431.
- [25] Olson ME, Harmon BG, Kollef MH. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest*, 2002, 121: 863-870.
- [26] Berra L, De Marchi L, Yu ZX, et al. Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube. *Anesthesiology*, 2004, 100: 1446-1456.
- [27] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia; the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 2008, 300: 805-813.
- [28] Chaiban G, Hanna H, Dvorak T, et al. A rapid method of impregnating endotracheal tubes and urinary catheters with gendine; a novel antiseptic agent. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55: 51-56.
- [29] 小林宏行, 雷雨. 细菌菌膜的基础与临床. *中国临床药理学杂志*, 1999, 15: 299-307.
- [30] Tateda K, Comte R, Pechere JC, et al. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 1930-1933.
- [31] Nalca Y, Jansch L, Bredenbruch F, et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1; a global approach. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1680-1688.
- [32] Kumon H, Ono N, Iida M, et al. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39: 1038-1044.
- [33] 方向群, 刘又宁, 陈迁. 阿奇霉素对生物被膜的抑制及对氟罗沙星的增效作用. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21: 538-540.
- [34] Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg*, 2000, 24: 1193-1196.
- [35] Parsek MR, Val DL, Hanzelka BL, et al. Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 4360-4365.
- [36] Wu H, Song Z, Hentzer M, et al. Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53: 1054-1061.
- [37] Estrela AB, Heck MG, Abraham WR. Novel approaches to control biofilm infections. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 1512-1530.
- [38] Hatch RA, Schiller NL. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 974-977.
- [39] 王睿, 裴斐, 陈迁, 等. 尿酸酶或刺激酶与氟罗沙星联合应用对细菌生物被膜的影响. *中国抗生素杂志*, 2004, 29: 675-678.
- [40] Mai GT, Seow WK, Pier GB, et al. Suppression of lymphocyte and neutrophil functions by *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (alginate); reversal by physicochemical, alginate, and specific monoclonal antibody treatments. *Infect Immun*, 1993, 61: 559-564.

(收稿日期: 2009-12-24)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

美国 FDA 警告西罗莫司有增加肝移植患者病死率的风险

2009 年 3 月 25 日, 惠氏公司向美国食品与药物管理局 (FDA) 提交了一份名为“对接受维持治疗的肝脏异体受体患者由钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 治疗改为西罗莫司与继续使用 CNI 治疗的随机性开放标签对照性研究”的临床试验结果。数据表明: 转为西罗莫司治疗病情稳定的肝移植患者组与继续使用 CNI 治疗的患者组相比, 前者在一年中的总体治疗失败率要明显高于后者; 西罗莫司治疗组中因不良事件停药的患者多于继续使用 CNI 治疗的患者组, 导致停止试验的最常见不良事件为外周水肿、口腔炎、口腔溃疡和皮疹; 改为西罗莫司治疗后, 患者平均空腹血脂浓度明显增加, 并在 1 年的随访期间均维持在较高的浓度。

2009 年 6 月 11 日 FDA 正式发布有关西罗莫司的临床试验数据, 该数据表明病情稳定的肝移植患者从以使用 CNI 为基础的免疫抑制药改为西罗莫司治疗后病死率增加。

FDA 建议: 西罗莫司只适用于治疗 13 岁及以上接受肾移植患者的器官排斥反应, 而用于肝或肺移植患者的安全性和有效性尚未确认。西罗莫司的黑框警告提示, 一项在首次肝移植患者中进行的研究显示, 联用西罗莫司和他克莫司 (tacrolimus) 与病死率增加和移植失败相关, 死亡患者有感染迹象。建议对所有接受西罗莫司治疗的患者进行监测, 但药物监测不应作为调整西罗莫司治疗的惟一根据, 还应密切注意患者的临床体征和症状、组织活检和实验室检测结果。西罗莫司为口服片剂, 每日 1 次, 服用时不得碾碎、咀嚼或掰开服用。对于不能口服片剂的患者应给予西罗莫司口服液, 并指导其用药。FDA 正考虑修改西罗莫司的处方信息, 将继续对研究中有关病死率和其他不良事件的数据进行审核, 并酌情做出进一步的用药建议。

(马杰 李银平 整理)

作者: 卢中秋, 赵光举
作者单位: 温州医学院附属第一医院急诊科, 浙江, 325000
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2010, 22(3)

参考文献(40条)

1. Mai GT;Scow WK;Pier GB [Suppression of lymphocyte and neutrophil functions by Pseudomonas aeruginosa mucoid exopolysaccharide\(alginate\):reversal by physicochemical,alginate, and specific monoclonal antibody treatments](#) 1993
2. 王睿;裴斐;陈迁 [尿激酶或蚓激酶与氟罗沙星联合应用对细菌生物被膜的影响](#)[期刊论文]-[中国抗生素杂志](#) 2004(11)
3. Hatch RA;Schiller NL [Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid Pseudomonas aeruginosa](#) 1998
4. Estrela AB;Heck MG;Abraham WR [Novel approaches to control biofilm infections](#) 2009
5. Wu H;Song Z;Hentzer M [Synthetic furanones inhibit quorum sensing and enhance bacterial clearance in Pseudomonas aeruginosa lung infection in mice](#) 2004
6. Rumbaugh KP;Griswold JA;Iglewski BH [Contribution of quorum sensing to the virulence of Pseudomonas aeruginosa in burn wound infections](#) 1999
7. Pearson JP;Feldman M;Iglewski BH [Pseudomonas aeruginosa cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection](#)[外文期刊] 2000(7)
8. Smith RS;Harris SG;Phipps R [The Pseudomonas aeruginosa quorum sensing molecule N-\(3-oxododecanoyl\)homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation in vivo](#) 2002
9. Waters CM;Bassler BL [Quorum sensing:cell-to-cell communication in bacteria](#) 2005
10. Chaiban G;Hanna H;Dvorak T [A rapid method of impregnating endotracheal tubes and urinary catheters with gendine:a novel antiseptic agent](#) 2005
11. Kollef MH;Afessa B;Anzueto A [Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia:the NASCENT randomized trial](#)[外文期刊] 2008(7)
12. Barra L;De Marchi L;Yu ZX [Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube](#)[外文期刊] 2004(6)
13. Olson ME;Harmon BG;Kollef MH [Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs](#)[外文期刊] 2002(3)
14. Adair CG;Gorman SP;Byers LM [Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin](#)[外文期刊] 2002(4)
15. Parsek MR;Greenberg EP [Quorum sensing signals in development of Pseudomonas aeruginosa biofilms](#) [外文期刊] 1999
16. Tateda K;Ishii Y;Kimura S [Suppression of Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing systems by macrolides:a promising strategy or an oriental mystery](#)[外文期刊] 2007
17. Costerton JW;Lewandowski Z;Caldwell DE [Microbial biofilms](#)[外文期刊] 1995(0)

18. [Kumon H;Ono N;Iida M](#) [Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm](#) 1995
19. [Nalca Y;J\(a\)nsch L;Bredenbruch F](#) [Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in Pseudomonas aeruginosa PA01, a global approach](#)[外文期刊] 2006(5)
20. [Tateda K;Comte R;Pechere JC](#) [Azithromycin inhibits quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa](#) 2001
21. [小林宏行;雷雨](#) [细菌菌膜的基础与临床](#) 1999
22. [Hanlon GW;Denyer SP;Olliff CJ](#) [Reduction in exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through Pseudomonas aeruginosa biofilms](#)[外文期刊] 2001(6)
23. [Ohgaki N](#) [Bacterial biofilm in chronic airway infection](#) 1994
24. [于润江](#) [呼吸道的生物被膜病](#) 1993
25. [Adair CG;Gorman SP;Feron BM](#) [Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia](#) 1999
26. [Feldman C;Kassel M;Cantrell J](#) [The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation](#) 1999
27. [Parsek MR;Val DL;Hanzelka BL](#) [Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation](#) 1999
28. [Kumon H](#) [Management of biofilm infections in the urinary tract](#) 2000
29. [方向群;刘又宁;陈迁](#) [阿奇霉素对生物被膜的抑制及对氟罗沙星的增效作用](#)[期刊论文]-[中华结核和呼吸杂志](#) 1998(9)
30. [郑瑞强;林华;邵俊](#) [声门下分泌物引流预防呼吸机相关性肺炎的临床研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2008(6)
31. [Kobayashi H](#) [Biofilm disease:its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides](#) 1995
32. [Bjarnsholt T;Jensen P Ø ;Burmølle M](#) [Pseudomonas aeruginosa tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent](#)[外文期刊] 2005(2)
33. [O' May CY;Reid DW;Kirov SM](#) [Anaerobic culture conditions favor biofilm-like phenotypes in Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis](#)[外文期刊] 2006(3)
34. [Murray TS;Egan M;Kazmierczak BI](#) [Pseudomonas aeruginosa chronic colonization in cystic fibrosis patients](#)[外文期刊] 2007(1)
35. [Costerton JW;Stewart PS;Greenberg EP](#) [Bacterial biofilms:a common cause of persistent infections](#) 1999
36. [Donlan RM;Costerton JW](#) [Biofilms:survival mechanisms of clinically relevant microorganisms](#) 2002
37. [Li Bassi G;Curto F;Zanella A](#) [A 72-hour study to test the efficacy and safety of the "Mucus Surfer" in mechanically ventilated sheep](#)[外文期刊] 2007(3)
38. [姜悦;饶惠清](#) [气管插管后气囊上液致呼吸机相关性肺炎的临床分析](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2006(6)
39. [王盛标;蔡业平;陈益藩](#) [影响长期机械通气患者预后的危险因素分析](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2007(2)
40. [Hall-Stoodley L;Stoodley P](#) [Evolving concepts in biofilm infections](#)[外文期刊] 2009

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201003024.aspx