

- 指标相关性分析[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(1): 20-23.
- [5] Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2993-2997.
- [6] Nandish S, Wyatt J, Bailon O, et al. Implementing cardiovascular risk reduction in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(3): 42-51.
- [7] Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system[J]. Endocr Pract, 2010, 16(2): 244-248.
- [8] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 977-986.
- [9] DER Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2011, 365(25): 2366-2376.
- [10] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34)[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 854-865.
- [11] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [12] Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes; a systematic review[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(12): 135.
- [13] Meshkani R, Taghikhani M, Larijani B, et al. The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance[J]. Clin Chim Acta, 2006, 371(1/2): 169-175.
- [14] Chang Y, Yun KE, Jung HS, et al. A1C and coronary artery calcification in nondiabetic men and women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(8): 2026-2031.
- [15] Shaye K, Amir T, Shlomo S, et al. Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome[J]. Am Heart J, 2012, 164(1): 111-116.
- [16] Petersen JL, Yow E, Jaroudi W, et al. Metabolic syndrome is not associated with increased mortality or cardiovascular risk in non-diabetic patients with a new diagnosis of coronary artery disease[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(2): 165-172.
- [17] Goldfine AB, Phua EJ, Abrahamson MJ. Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2014, 129(24): 2567-2573.
- [18] Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 65-71.
- [19] Briguori C, Tobis J, Nishida T, et al. Discrepancy between angiography and intravascular ultrasound when analysing small coronary arteries[J]. Eur Heart J, 2002, 23(3): 247-254.
- [20] Xing FY, Neeland IJ, Gore MO, et al. Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1c levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function; observations from the Dallas Heart Study[J]. Diab Vasc Dis Res, 2014, 11(1): 11-18.
- [21] Ertan C, Ozeke O, Gul M, et al. Association of prediabetes with diffuse coronary narrowing and small-vessel disease[J]. J Cardiol, 2014, 63(1): 29-34.
- [22] Group AS, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 818-828.
- [23] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1998, 339(4): 229-234.
- [24] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction; results of the OASIS(Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry[J]. Circulation, 2000, 102(9): 1014-1019.
- [25] Sugihara M, Miura S, Nishikawa H, et al. Characteristics of patients and types of lesions in patients with drug-eluting or bare-metal stent implantation in small coronary arteries; from the FU-Registry[J]. J Cardiol, 2013, 61(2): 117-121.
- [26] Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus; angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 75-86.
- [27] Fu AZ, Qiu Y, Radican L, et al. Pre-existing cardiovascular diseases and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Europe; a matched cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9(3): 15.

(收稿日期: 2015-06-22)

• 综 述 •

血药浓度监测技术进展的研究

薄娜娜¹综述, 王 倩², 刘 旭¹审校

(1. 天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300070; 2. 天津医科大学总医院检验科, 天津 300052)

关键词: 治疗药物监测; 荧光偏振免疫分析; 高效液相色谱法

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 22. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)22-3291-04

治疗药物监测(TDM)在临床指导合理用药、制定个性化给药方案中应用广泛。监测血液中药物或其代谢物浓度是临

床或实验室获得信息最直接的方法,因此灵敏、可靠的监测方法是至关重要的。近年来,血药浓度监测技术及方法已经取得了可喜的成就,下面对其进展综述如下。

1 常用于监测的药物

在临床用药中,并非所有药物都需要监测,而是对一些治疗指数低、安全范围窄、不良反应强的药物进行监测,根据血药浓度对用药剂量进行及时调整,以较理想的血药浓度达到最佳的治疗效果。常见监测药物见表 1^[1]。

表 1 监测的药物及种类	
药物类别	药物
免疫抑制药	环孢霉素 A、他克莫司、麦考酚酸酯、依维莫司、西罗莫司、咪唑立宾
强心甘类	地高辛、洋地黄毒苷
抗心律失常药	奎尼丁、利多卡因、普鲁卡因、胺碘酮
抗癫痫药	卡马西平、丙戊酸钠、苯妥卡因、苯巴比妥、乙琥胺、拉莫三嗪、托吡酯、非氨酯、加巴喷丁、氨己烯酸、唑尼沙胺、奥卡西平、泰加平、左乙拉西坦
抗肿瘤药	甲氨蝶呤、顺铂
抗精神病药	氯氮平
抗菌药物	庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、链霉素、万古霉素、去甲万古霉素、两性霉素 B
三环类抗抑郁药	阿米替林、丙咪嗪(地昔帕明)
抗结核药	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺
抗病毒药	沙奎那韦、英地那韦、奈非那韦
抗真菌药	伊曲康唑、酮康唑
平喘药	氨茶碱
抗狂躁药	碳酸锂

2 血药浓度监测方法

血药浓度监测方法有很多,目前常用的分析方法的可分为三大类:光谱法、色谱法、免疫法^[2]。

2.1 光谱法 光谱法主要为紫外分光光度法(UV)。其所需仪器一般临床实验室均具备,检测成本低、技术简单、省时、易于推广。但所需样本量大,对于多个成分混合样品不易分离、定量,专属性较差,有一定局限性。以上缺点限制了该类方法在监测血药浓度上的广泛应用。但是,对血药浓度水平较高,安全范围不是特别狭窄的药物,如氨茶碱^[3]、苯妥英钠^[4]等,仍不失为一种可供选择的方法。

2.2 色谱法 色谱法又称层析法。是一种根据标本中各组分理化性质的不同,通过层析作用达到分离,并以适当的方法进行定性、定量的检测技术。由于采用了高效层析和联机检测,用微电脑控制层析条件、洗脱方式和数据处理,其特异度、灵敏度、重复性均好;并且可同时对同一标本中多种药物及其代谢物进行检测;若采用内标法,还可排除部分操作误差。适用于某些药物,当不适合用免疫分析法或无商品试剂盒时,也可用于临床常规监测,故在血药浓度监测中得到广泛应用。下面对一些常用方法的特点进行讨论。

2.2.1 薄层色谱(TLC)法 能同时对体内几种药物进行分离、定量,同高效液相色谱法(HPLC)相比,2 种方法测定标本

结果均精确、敏感,适用于测定纯的实验室制备混合物和药片^[5]。但操作步骤繁琐,对实验人员技术要求较高,而 Antonilli 等^[6]开发出高效薄层色谱法(HPTLC),可以快速地用于定量测定人血浆中的拉莫三嗪(LTG)、唑尼沙胺(ZNS)和左乙拉西坦(LVT),并且同 HPLC 和液相色谱-质谱法(LC-MS/MS)方法相比,HPTLC 方法简便、快速、精密、准确,适用于常规分析。TLC 也可用于药物相关研究等方面,如 Perisic-Janjic 等^[7]运用反相 TLC 法和 HPLC 法对新合成的抗惊厥药琥珀酰亚胺衍生物的分子特性和药物相关性进行了研究。

2.2.2 气相色谱(GC)法 分离是在物质能被气化的状态下进行的,即样品必须有挥发性,且耐热,因此遇热不稳定或极性的样品无法实现 GC 的监测,可应用 GC 进行血药浓度监测的药物种类受到限制。目前随着固定相的发展以及衍生化技术的应用,使很多样品的监测不再受限制。但气相色谱法在血药浓度监测上应用相对较少。目前,Rani 等^[8]研究出一种新型的微填料吸附剂-GC 程序,可以成功应用于 4 种抗癫痫药物(奥卡西平、卡马西平、苯妥英、阿普唑仑)的单独或联合用药监测,且检出限与相似方法相比,表现出更高的灵敏度。该微填料吸附剂的使用也让 GC 变得更简单、准确、灵敏,将成为以后癫痫治疗联合用药监测的趋势。最近研究出新的萃取方法用于监测地昔帕明(丙咪嗪的代谢物)^[9],也使 GC 法打破局限,有广泛应用的可能。

2.2.3 HPLC 法 该方法检测灵敏度、精密度、特异度高,应用范围广。适用于分析高沸点、大分子、强极性、热稳定性差的化合物。但这种方法对样品的前处理要求非常高,主要是因为色谱柱作为分离、分析样品的重要载体,对进行分析的样品纯净度要求非常高,大分子蛋白质及其他大分子物质必须处理完全,以最大程度减少对分析柱的柱效影响,延长色谱柱的使用时间。HPLC 操作费时,费用相对较高^[10]。流动相消耗大且有毒性的居多。目前 HPLC 方法应用的发展趋势是向生物化学和药物分析及制备型倾斜。

高效液相色谱联合质谱法(HPLC-MS)目前在药代动力学研究上应用较多^[11-12],但其费用高、所需时间较长。目前国外已将人类血浆中药物监测由 HPLC-MS 转移到超高效液相色谱串联质谱法(uHPLC-MS/MS)上来^[13-14],并对该方法的准确度和精密度进行了验证,结果令人满意,该验证的 uHPLC-MS/MS 法所需血浆标本量减少,标本制备得以简化,并且在大大缩短运行时间的基础上提高了灵敏度和特异度^[14]。如今,研究人员在 HPLC-MS 的基础上,整体式柱的使用比 C18 柱的灵敏度和分辨率更高^[15];电喷雾离子化(ESI)的增加使前处理更加容易、耗时减少,均逐渐弥补该法耗时较长、易交叉污染等弊端^[16-17]。

HPLC-UV 就是利用 HPLC 将样品成分分离纯化、再利用 UV 进行检测。对于紫外光有特殊吸收峰的药品来说,该方法综合了 HPLC 与 UV 的 2 种优势,且比 MS 成本低,并且克服了 UV 法对于多个成分混合样品不易分离、定量,专属性较差的弱点。相比质谱仪的高昂价格,该方法更利于临床推广。且经过验证,其精密度、准确度都在可接受范围,适合用于 TDM^[18-20]。同时,定量方法也不拘泥于 UV,也可使用荧光来进行检测^[21]。

另外,目前发展较快的高效毛细管电泳法(HPCE)与 HPLC 比较,其相同处在于都是高效分离技术,仪器操作均可

自动化,且二者均有多种不同分离模式。二者之间的差异在于:(1)CE 用迁移时间取代 HPLC 中的保留时间,CE 的分析时间通常不超过 30 min,比 HPLC 速度快;HPLC 分离存在两相(流动相和固定相),电泳是均相。(2)对 CE 而言,理论塔板高度和溶质的扩散系数呈正比,对扩散系数小的生物大分子而言,其柱效高。(3)CE 所需样品为 nL 级,最低可达 270 fL,流动相用量也只需几毫升,而 HPLC 所需样品为 μL 级,流动相则需几百毫升乃至更多;但 CE 仅能实现微量制备,而 HPLC 可作常量制备。由于其高效分离技术和高灵敏度,在药物分析和体内药物分析中逐渐受到重视,但总体来讲,由于其致命缺点—重现性差,应用于临床血药浓度监测方面的报道较少。

2.3 免疫分析法 免疫分析法包括放射免疫法(RIA)、酶放大免疫法(EMIT)、微粒子酶免疫法(MEIA)、免疫比浊法和荧光偏振免疫分析法(FPIA)等。据以往文献报道,FPIA 法较其他免疫法使用广泛,但不及 HPLC 法。但因免疫法样品处理简单,所需时间短,已成为 TDM 不可或缺的方法之一,且便于在临床应用推广。

2.3.1 RIA RIA 虽然有灵敏、特异、简便易行、用样量少等优点,在早些年基层医院应用较广^[22]。但是由于其包含生物制剂稳定性受影响,且存在放射线辐射和污染等问题,近年来基本很少用于血药浓度监测。

2.3.2 EMIT 和 MEIA EMIT 和 MEIA 均是利用酶的高效性专一性催化底物发生反应产生荧光而定量检测的方法。这种方法简单、精确,可以用于 TDM^[23],但是应注意其与 FPIA 方法的差异并应作出及时调整,且影响酶活性的条件很多,如温度、PH、酶浓度均会对酶促反应造成影响,所以应用该方法时应注意试剂保存^[24]。

Abbott 的 MEIA 法是专利技术。有文献称,Abbott 实验室研究两个新的 Architect[®] 系统技术测量地高辛水平,其中 Architect[®] i1000 sr System 是基于化学发光微粒子免疫法(CMIA),其测定血清地高辛结果是精确的,但在从临床监测方面来看,其结果与已经得到认可的 Abbott AxSYM[®] MEIA 法测定血清地高辛结果比较是相对不精确的,临床不可接受。但在监测肝、肾移植术后血清中依维莫司浓度(使用 Abbott IMx[®] MEIA)时,Abbott 基于 Architect-i1000[®] 系统的西罗莫司 CMIA 法,被认为是可能成为一种有效替代其他常规免疫治疗监测依维莫司的方法^[25];且西门子医疗诊断有限公司的西罗莫司标记抗体磁性免疫分析法(ACMIA)不需要人工血液样本前处理,缩短操作时间,也可能成为一个可以接受方法^[26]。

2.3.3 免疫比浊法 其原理是抗原抗体反应后形成的可溶性免疫复合物在稀释系统中的促聚剂(聚乙二醇等)的作用下,自液相析出,形成微粒,使反应液出现浊度。当抗体浓度固定时,形成的免疫复合物的量随着检样中抗原量的增加而增加,反应液的浊度也随之增加。通过测定反应液的浊度与一系列标准品对照,即可计算出检样中抗原的浓度。但应注意:(1)抗原或抗体量大大过剩,可出现可溶性复合物,造成误差;(2)应维持反应管中抗体蛋白始终过剩;(3)易受到脂血的影响。拜耳的 ADVIA 1650 分析仪应用免疫比浊法监测苯妥英,通过与 FPIA 法对比得出,该法适用于苯妥英常规监测。

2.3.4 荧光偏振免疫分析法(FPIA) 目前在临床 TDM 应用较多,由于其简便、快速、特异性强,适用于临床常规分析,尤以

其快速更适用于急诊的 TDM。Abbott TDx[®] 分析仪经临床评价在校准和试剂稳定性上具有显著优势,低的药物浓度范围内有更高的敏感度,而准确度和精密度更可以与 EMIT 和 RIA 媲美。但其存在成本较高、可开展监测的药物种类局限于试剂盒的开发种类等弱势。

目前,有学者研究出了基于 FPIA 的微芯片法用于血药浓度监测,检测时间可在一分钟左右,并且准确度同常规克隆酶供体免疫测定法(CEDIA)、常规颗粒增强比浊抑制免疫分析法(PETINIA)一样,样品检测结果与常规 CEDIA、PETINIA 法所得结果相比具有良好相关性。将来,更加快速、方便的方法必定成为趋势。

3 小 结

综上所述,血药浓度监测方法仍以液质联用居多,其分离水平和精确的定量都是其他方法所不能比拟的,在 TDM 中具有优势。而免疫法,如 FPIA、EMIT 等也因其快速、精确、灵敏得以在临床应用中推广。而其他方法,如 GC、HPCE 等,在临床中应用不及上述 2 种方法。研究趋势表明今后的 TDM 技术将会向更加快速、便捷、灵敏、精确发展,对仪器及操作人员的要求逐渐降低,使 TDM 在临床应用更为广泛。

参考文献

- [1] 连秋燕,史道华,宋洪涛. 治疗药物监测的现状与应用进展[J]. 医药导报,2009,28(2):222-223.
- [2] 王锦秋. 治疗药物监测的研究进展及未来发展方向[J]. 西部医学,2007,19(4):673-676.
- [3] 罗兰,廖英姿. 双波长紫外分光光度法测定氨茶碱血药浓度[J]. 新疆医科大学学报,2000,23(4):351-352.
- [4] 赵飞浪,郭联庆. 血浆中苯妥英钠紫外分光光度测定法的改进[J]. 中国医院药学杂志,1991,11(007):304-305.
- [5] El-Sherif Z A, El-Zeany B, El-Houssini OM. High performance liquid chromatographic and thin layer densitometric methods for the determination of risperidone in the presence of its degradation products in bulk powder and in tablets[J]. J Pharm Bio Ana, 2005,36(5):975-981.
- [6] Antonilli L, Brusadin V, Filippini F, et al. Development and validation of an analytical method based on high performance thin layer chromatography for the simultaneous determination of lamotrigine, zonisamide and levetiracetam in human plasma[J]. J Pharm Bio Ana, 2011,56(4):763-770.
- [7] Perisic-Janjic N, Kaliszan R, Wiczling P, et al. Reversed-phase TLC and HPLC retention data in correlation studies with in silico molecular descriptors and druglikeness properties of newly synthesized anticonvulsant succinimide derivatives[J]. Mol Pharm, 2011,8(2):555-563.
- [8] Rani S, Malik AK. A novel microextraction by packed sorbent-gas chromatography procedure for the simultaneous analysis of antiepileptic drugs in human plasma and urine[J]. J Sep Sci, 2012.
- [9] Saraji M, Mehrafza N, Bidgoli AAH, et al. Determination of desipramine in biological samples using liquid-liquid-liquid microextraction combined with in-syringe derivatization, gas chromatography, and nitrogen/phosphorus detection[J]. J Sep Sci, 2012, 35(19):2637-2644.
- [10] 周素琴. 血药浓度监测技术的进展及存在的问题[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(7):568-571.
- [11] Yang F, Wang H, Zhao Q, et al. Determination of cinacalcet

- hydrochloride in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biom Anal, 2012, 61(5): 237-241.
- [12] Lin D, Li G, Chen L. Determination of voriconazole in human plasma by HPLC-ESI-MS and application to pharmacokinetic study[J]. J Chrom Sci, 2012.
- [13] Peer C J, Spencer S D, van Denberg D, et al. A sensitive and rapid ultra HPLC-MS/MS method for the simultaneous detection of clopidogrel and its derivatized active thiol metabolite in human plasma[J]. J Chrom B, 2012, 880(1): 132-139.
- [14] Noetzli M, Ansermot N, Dobrinas M, et al. Simultaneous determination of antimentia drugs in human plasma; procedure transfer from HPLC-MS to UPLC-MS/MS[J]. J Pharm Bio Ana, 2012, (64/65): 16-25.
- [15] Heideloff C, Bunch DR, Wang S. A novel HPLC method for quantification of 10 antiepileptic drugs or metabolites in serum/plasma using a monolithic column[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(1): 102-106.
- [16] den Boer E, Heil SG, van Zelst BD, et al. A U-HPLC-ESI-MS/MS-based stable isotope dilution method for the detection and quantitation of methotrexate in plasma[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(4): 432-439.
- [17] Zhao FJ, Tang H, Zhang QH, et al. Salting-out homogeneous liquid-liquid extraction approach applied in sample pre-processing for the quantitative determination of entecavir in human plasma by LC-MS[J]. J Chromatogr B Analyt Tech Biomed Life Sci, 2012, 15(881/882): 119-125.
- [18] Mazzucchelli I, Rapetti M, Fattore C, et al. Development and validation of an HPLC-UV detection assay for the determination of rifinamide in human plasma and saliva[J]. Anal Bioanal Chem, 2011, 401(3): 1013-1021.
- [19] Kestelyn C, Lastelle M, Higuier N, et al. A simple HPLC-UV method for the determination of lacosamide in human plasma[J]. Bioanalysis, 2011, 3(22): 2515-2522.
- [20] Dorado P, de Andrés F, Naranjo ME, et al. High-performance liquid chromatography method using ultraviolet detection for the quantification of aripiprazole and dehydroaripiprazole in psychiatric patients[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2012, 27(3): 165-170.
- [21] Spanakis M, Niopas I. Determination of atenolol in human plasma by HPLC with fluorescence detection; validation and application in a pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr Sci, 2012, 22.
- [22] 李开鑫, 李文, 于阗, 等. 放免法测定地高辛血药浓度方法探讨. 中国现代应用药学, 1997, 14(2): 56-58.
- [23] Bouzas L, Tutor JC. Determination of everolimus in whole blood using the Abbott IMx sirolimus microparticle enzyme immunoassay[J]. Clin Biochem, 2007, 40(1/2): 132-136.
- [24] 方崇波. 微粒子酶免疫法测定全血中他克莫司浓度应注意的几个问题[J]. 中国药业. 2009, 18(15): 50.
- [25] Hermida-Cadahia EF, Tutor JC. Determination of everolimus in blood samples from kidney and liver transplant recipients using the sirolimus chemiluminescence magnetic microparticle-immunoassay(CMIA) on the Architect-i1000® system[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(2): 180-183.
- [26] Bouzas L, Tutor JC. Determination of blood everolimus concentrations in kidney and liver transplant recipients using the sirolimus antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA) [J]. Clin Lab, 2011, 57(5/6): 403-406.

(收稿日期: 2015-06-25)

• 综 述 •

流感嗜血杆菌生物膜的研究进展

辛运超¹, 张玉妥¹, 魏 东²综述, 尚小领^{2△}审校

(1. 河北北方学院, 河北张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院, 河北张家口 075000)

关键词: 流感嗜血杆菌; 生物膜; 耐药性; 感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)22-3294-04

流感嗜血杆菌是引起儿童呼吸道感染的主要致病菌, 它常寄居于健康人的呼吸道, 属于条件性致病菌。由该菌引起的慢性感染多与其生物膜的形成密切相关, 如慢性阻塞性肺疾病、肺囊性纤维化、慢性鼻-鼻窦炎、儿童分泌性中耳炎、儿童增殖体肥大等。细菌生物膜(BF)可以被形容为细菌被包埋在一层由糖分和蛋白质构成的厚厚的、黏性的屏障中。医学上估计有超过 80% 的人类感染性疾病由 BF 介导引起^[1], 其特殊的膜状结构及基因的多样性, 使其耐药性及细菌毒力大大增强。本文就流感嗜血杆菌 BF 的形成、相关因子、耐药性、防治方法等方面研究取得的进展综述如下。

1 生物膜的一般特征

1.1 生物膜的概述 BF 理论于 1978 年首次提出, 并证实了部分疾病与细菌 BF 的形成相关。BF 由多种成分构成, 其中

所含水分高达 97%, 蛋白质、胞外多糖、核酸、肽聚糖、磷脂等约占 2%~15%^[2]。细菌在体内、外均可形成 BF 结构, 其内部可能仅包含某一种细菌或真菌, 而更多时候则可能包含多种不同的微生物^[3]。BF 内细菌群不断分泌胞外多糖复合物(EPS), 并将自己包裹于其中, 从而形成高度有组织的骨架结构。细菌细胞成群的置身于这些基质骨架中, 进而形成朵朵状如“蘑菇云”的微菌落。围绕在这些微菌落之间通常有贯通 BF 内外的大小不等的水通道, 它们通过运送营养物质、酶以及代谢产物、排出物等对维持 BF 的稳定起重要作用^[4]。

1.2 生物膜的形成过程 BF 的生物学特征主要表现在其生长周期及与外界环境的相互作用方面。BF 的形成过程可简单的划分为黏附、增殖、成熟、解聚再定植 4 个阶段^[5]: (1) 黏附阶段, 早期具有可逆性, 细菌利用鞭毛、纤毛以及外层膜蛋白等黏