

- hydrochloride in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J pharm Biom Analy, 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 Scie, 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, Ansermet N, Dobrinis M, et al. Simultaneous determination of antidementia 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 rufinamide in human plasma and saliva[J]. Anal Bioanal Chem, 2011, 400(1): 101-107.
- 2011, 401(3): 1013-1021.
- [19] Kestelyn C, Lastelle M, Higuet 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 Metab 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(10): 651-656.
- [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

附于宿主表面^[6]，此阶段细菌处于对数生长期，受内外营养状况、渗透压、pH、温度等多种因素影响较大。而在后期，细菌开始分泌 EPS，与宿主之间的形成不可逆性黏附。(2)增殖阶段，黏附在宿主表面的细菌继续增殖形成小的菌落，并开始释放化学物质进行细胞间的信号交流，EPS 增多并逐渐形成一层水凝胶覆盖于细胞表面^[7]，使 BF 厚度增加、移动性降低。目前认为其厚度的增加是由 BF 菌自身繁殖引起，而非更多的游离菌的黏附^[8]。(3)成熟阶段，小菌落逐渐成长为具有三维结构的成熟 BF，大量的 EPS 将 BF 与宿主牢牢地胶粘在一起，防止从载体表面脱落，同时也能抵御一定的机械压力。此时，细菌群体感应(QS)起着非常重要的作用，它通过监测 BF 菌的密度来调节多种靶基因的表达，进而调节着细菌的致病性、营养物质的获取、细胞间的杂交、细菌的运动及次生代谢产物的形成，并决定着细菌及 BF 的各种生物特性^[9]。(4)解聚再定植阶段，随着 BF 菌的增加及外部环境的变化，部分细菌开始脱落并再次形成游离菌，寻求新的生存环境，黏附到更适宜的载体表面，形成新的 BF，从而步入“游离细菌-BF-游离细菌-BF”的循环往复中。尽管不同细菌 BF 的形成过程基本相似，但受营养状况、黏附能力、基因型别及宿主的免疫情况等影响，其内部结构、生长状态及耐药性等仍存在较大差异。因此对于 BF 的研究，应综合各种因素全面考虑和分析。

2 参与流感嗜血杆菌 BF 形成的相关因子

2.1 菌毛 菌毛(pili)是许多细菌的重要抗原和毒力因子。在流感嗜血杆菌，它又作为黏附因子参与其 BF 的形成，在黏附阶段发挥着重要作用。研究显示，去除菌毛抗原的流感嗜血杆菌变异株，其形成 BF 的能力较亲本株下降 3~4 倍^[10]。IV 型菌毛是通常位于流感嗜血杆菌、大肠杆菌等革兰阴性菌细胞端部的短纤毛，参与细菌的蹭行运动，并能介导细菌与宿主的黏附，进而引发后续生物活动。IV 型菌毛由多个呈螺旋排列的蛋白亚基构成，后者受 pilABCD、comABCDEF 两个操纵子共同调控编码。PilA 是 IV 型菌毛的主要蛋白亚基，与其黏附能力关系密切，研究显示，一个 pilA 基因缺失的流感嗜血杆菌突变株，其形成 BF 的能力不及亲本株的 1/2，而重组补足株形成 BF 的能力可获得部分恢复^[11]；PilB 与 IV 型菌毛的三磷酸腺苷酶具有同源性；PilC 目前被认为是普通分泌途径跨膜蛋白(Gsp)家族的细胞质膜蛋白；PilD 则与 IV 型前菌毛蛋白具同源性。ComE 为一种分泌素，其活性受 ComA、ComB、ComC、ComD 的影响，其相互作用尚不明确；ComF 的功能亦尚未阐明。pil 和 com 基因簇中每个基因的缺失突变均可引起流感嗜血杆菌 BF 厚度、密度及生物量的减少，其中，pilA 和 comC 两个基因的影响最为显著^[12]。

2.2 脂寡糖 作为流感嗜血杆菌表面的一种特殊的黏附素，脂寡糖(LOS)的本质是一种缺少特异性 O 抗原的脂多糖，其结构中含有多种内部结构和组成成分不同的糖基。N-乙酰神经氨酸(NeuAc)是一种唾液酸，它在细胞与细胞、细胞与宿主之间的黏附活动中发挥着重要作用^[13]。流感嗜血杆菌可从环境中获取 NeuAc，使自身的 LOS 唾液酸化，进而有效的发挥 LOS 的黏附作用^[14]。磷酸胆碱化也是 LOS 化学修饰的一种形式，它可促进细菌对宿主的黏附。在 BF 形成过程中，磷酸胆碱化对 BF 的成熟和稳定起着重要的作用。流感嗜血杆菌基因组序列中存在一个包含 licA、licB、licC、licD 四个基因的偶

然位点，研究证明，licD 基因参与调控流感嗜血杆菌 LOS 的磷酸胆碱化^[15]。LOS 的唾液酸化和磷酸胆碱化与 BF 的厚度、覆盖面积、光滑程度及生物量的大小呈正相关^[16]。

2.3 蛋白质 在流感嗜血杆菌中存在多种黏附蛋白。其中，HMW1/HMW2、Hia/Hsf 归属于自体运载蛋白家族，HMW1/HMW2 蛋白几乎在所有的流感嗜血杆菌中存在表达；Hia 蛋白的受体目前为止尚未阐明，而 Hsf 蛋白则在大多数缺少 HMW 的流感嗜血杆菌中表达。细菌外膜蛋白如 P2、P5 蛋白等可由癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM-1)介导与各自的载体黏附结合；P6 蛋白可通过与 T1、R2 作用诱导黏附素的过度表达，进而引起相关炎症反应。E 蛋白是流感嗜血杆菌的表面脂蛋白，主要参与细菌与宿主的黏附，诱导相关炎症反应，并上调细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达^[17]。这些蛋白均可介导细菌与宿主的黏附，而至于是否直接参与 BF 形成，还有待进一步研究。Haps 蛋白也是流感嗜血杆菌的一种黏附分子，在其 BF 形成的早期，它可促使细菌的聚集和微菌落的形成，同时还能与 EPS 中的粘连蛋白、胶原前蛋白等紧密结合，介导微菌落与宿主细胞的黏附^[18]。

2.4 群体感应(QS)系统 细菌可产生一种自体诱导分子(AI)作为信号分子，并通过其浓度感应外周细菌的密度。当 BF 内细菌密度增加，AI 浓度增加达到一定阈值后，菌落自身将启动一系列相关基因或改变某些基因的特性，以适应外环境的变化，这一现象称为 QS，它由 Nealson 等于 20 世纪 70 年代首先提出。目前根据细菌的感应机制与其合成的信号分子不同，将该系统分为：革兰阳性菌的双组分感应系统、革兰阴性菌的 AHL-Lux I/Lux R 系统及 Lux S/AI-2 依赖的 QS 系统三类。双组分信号系统由激酶感受器和效应调节器组成，当外界环境变化后，激酶感受器通过磷酸转移途径将信号传递给效应调节器，后者再通过上调或下调靶基因的转录表达来作出回应^[19]。流感嗜血杆菌 BF 菌包含有多种双组分信号系统，其中研究较为明确的是 Qse B/C 双组分信号系统，它是由 qse B 和 qse C 等位基因共同编码，并由一个启动子控制。研究显示，qse C 基因缺失的流感嗜血杆菌较亲本株维系 BF 的能力明显降低，在 qse C 缺失后，效应调节器的功能严重受损，BF 菌不能继续在 QS 的调控下稳定生长^[20]。luxS 基因是包括流感嗜血杆菌在内的大多数细菌 QS 系统中重要的调控因子，其通过编码 AI-2 调节 QS 系统。研究证明，AI-2 可以促进鞭毛表达，增强细菌活动^[21]；luxS 基因缺失的流感嗜血杆菌菌株，其菌落内 AI-2 浓度明显降低，细菌群体间的信号交流受阻，生存稳态失衡；同时，luxS 基因缺失的流感嗜血杆菌，其 LOS 的磷酸胆碱化水平大大降低，进一步影响 BF 的形成^[22]。可以说，luxS 基因的转录和表达可反映 BF 的形成。

3 生物膜的抗菌药物耐药性

BF 的形成被认为是慢性、持续感染性疾病中细菌产生耐药的重要原因。目前，对于 BF 耐药机制的解释主要有以下几种^[23-24]：(1)BF 大量的胞外基质阻碍了药物的渗透，但有研究也发现，即便一些抗菌药物能够渗透 BF 的胞外基质，也并不能完全杀灭 BF 菌，因其耐药性还有其他机制的参与。(2)BF 内营养物质和氧供给的减少，导致其内部部分细菌进入生长的静止期，从而使其对那些针对非静止期有效的抗菌药物产生了耐药。(3)BF 内产生了具有耐药表型的细菌亚株。有研究显

示,较低浓度抗菌药物便可杀灭铜绿假单胞菌 BF 内的大部分细菌,但是随着该种抗菌药物浓度的增加,BF 内的部分残留菌却不能被有效杀灭。因此便认为 BF 内存在具有耐药表型的细菌亚株,它们是导致 BF 耐药的重要原因。(4)细菌在黏附于宿主时,其生理、代谢及表型等方面发生了巨大的变化。与游离菌相比,BF 菌有着特殊的基因表达,导致 BF 状态下菌群形成独特的表型,这些具有特异表型的 BF 菌或许在其耐药方面起着非常重要作用。总之,BF 的耐药机制是多方面的:BF 形成的早期阶段,细菌与宿主上皮的黏附,诱发某种基因的异常表达,而导致具有耐药性的特异表型的 BF 菌形成;在 BF 的增殖阶段,大量 EPS 的产生形成的生物屏障,阻碍了药物的渗透而加重耐药;BF 成熟后,随着细菌密度的增加,营养的不足等导致自身代谢率的降低以及生长状态的改变,而产生耐药;最后,内环境的改变促使 BF 内耐药菌株的大量形成而致耐药。

4 生物膜的清除方法

4.1 物理清除 常用的物理清除 BF 的方法有机械清除、超声波清除、电击清除等。日常生活中如刷牙等许多清洗擦拭过程都属于对细菌 BF 的简单的机械清除。研究显示,低频超声联合万古霉素能更明显地清除导管表皮葡萄球菌 BF^[25]。2 000 mA 的电流可增强万古霉素对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 BF 的形成的抑制作用,而 200 或 2 000 mA 的电流可协同达托霉素和红霉素增强对表皮葡萄球菌 BF 的清除作用^[26]。

4.2 化学清除 化学清除剂主要包括抗菌药物、抗体、酶类、表面活性剂、金属离子以及某些群体感应抑制因子等,它们或通过影响 BF 生成的某个或多个过程抑制其形成,或促进诱导 BF 菌体游离播散而破坏 BF。针对不同细菌形成的 BF,优先和正确使用抗菌药物则十分重要的,而联合使用抗菌药物或其他药物常能收获单一使用某种抗菌药物达不到的清除效果,如联合使用妥布霉素和克拉霉素可有效治疗肺囊性纤维化患者的铜绿假单胞菌 BF 的慢性感染^[27];联合使用克拉霉素与头孢唑林或万古霉素则可迅速破坏 BF,甚至在使用 72 h 后即可清除该菌的感染^[28]。氨溴索对流感嗜血杆菌体外形成的 BF 也具有破坏和清除作用,且联合抗菌药物的使用可显著增加杀菌、抗感染效果^[29]。

4.3 生物清除 近年来,利用噬菌体的生物特性抗 BF 的生长在体外研究中已得到充分证实,并逐渐受到各研究领域的关注。研究显示,重组噬菌体 PaP3 多糖解聚酶在体外可以特异性的降解铜绿假单胞菌 BF 的胞外多糖,有利于抗菌药物通透 BF,作用于菌体,具有协同抗菌作用^[30]。生物清除的特异性较强,效率高,未来很可能成为一种有效的抗 BF 手段,但考虑应用于人体的安全性,还需大量严格的体内外相关研究。

流感嗜血杆菌等细菌 BF 在感染尤其是慢性、持续性感染中的作用已越来越多地受到重视,虽然关于细菌 BF 的基本研究已经取得了长足的进展,但在其组成结构、形成和成熟机制、自身调控系统、与机体免疫关系、耐药性等方面仍有许多复杂的机制尚无定论。随着人们重视程度的增加和研究技术及设施的进步,相信不久的将来我们会更加全面而准确的解释这些机制,以便更好的开发和使用相应措施减少流感嗜血杆菌 BF 造成的危害。

参考文献

- [1] Sun F, Qu F, Ling Y, et al. Biofilm-associated infections; antibiotic resistance and novel therapeutic strategies[J]. Future Microbiol, 2013, 8(7): 877-886.
- [2] Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge[J]. J Wound Care, 2014, 23(11): 570-582.
- [3] Dowd SE, Sun Y, Secor PR, et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing[J]. BMC Microbiol 2008, 8(1): 43.
- [4] Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, et al. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2014, 228(10): 1083-1099.
- [5] Renner LD, Weibel DB. Physicochemical regulation of biofilm formation[J]. MRS Bulletin, 2011, 36(5): 347-355.
- [6] Thomas WE, Nilsson LM, Forero M, et al. Shear-dependent 'stick-and-roll' adhesion of type 1 fimbriated *Escherichia coli*[J]. Mole Microb, 2004, 53(5): 1545-1557.
- [7] Borlee BR, Goldman AD, Murakami K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* uses a cyclic-di-GMP-regulated adhesin to reinforce the biofilm extracellular matrix[J]. Molec Microb, 2010, 75(4): 827-842.
- [8] Jung YG, Choi J, Kim SK, et al. Embedded biofilm, a new biofilm model based on the embedded growth of bacteria[J]. Appl Environ Microbiol, 2015, 81(1): 211-219.
- [9] Harmsen M, Yang LA, Pamp SJ, et al. An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance, and dispersal[J]. FEMS Immun Med Microb, 2010, 59(3): 253-268.
- [10] Murphy TF, Kirkham C. Biofilm formation by nontypeable *Haemophilus influenzae*: strain variability, outer membrane antigen expression and role of pili[J]. BMC Microbiol, 2012, 10(2): 7.
- [11] Jurcisek JA, Bookwalter JE, Baker BD, et al. The PilA protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* plays a role in biofilm formation, adherence to epithelial cells and colonization of the mammalian upper respiratory tract[J]. Mol Microbiol, 2007, 65(5): 1288-1299.
- [12] Carruthers MD, Tracy EN, Dickson AC, et al. Biological roles of nontypeable *Haemophilus influenzae* type IV pilus proteins encoded by the pil and com operons[J]. J Bacteriol, 2012, 194(8): 1927-1933.
- [13] 吴剑荣,詹晓北,郑志永,等.聚唾液酸与唾液酸的研究进展[J].生物加工过程,2007(1):20-26.
- [14] Swords W E, Moore M L, Godzicki L, et al. Sialylation of lipooligosaccharides promotes biofilm formation by nontypeable *Haemophilus influenzae*[J]. Infect Immun, 2014, 72(1): 106-113.
- [15] Mccrea KW, Xie J, Marrs CF, et al. Prevalence of genetic differences in phosphorylcholine expression between nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus haemolyticus*[J]. BMC Microbiol, 2010, 10(3): 286.
- [16] Hong W, Pang B, West-Barnette S, et al. Phosphorylcholine expression by nontypeable *Haemophilus influenzae* correlates with maturation of biofilm communities in vitro and in vivo[J]. J Bacteriol, 2007, 189(22): 8300-8307.
- [17] Arce FT1, Carlson R, Monds J, et al. Nanoscale structural and mechanical properties of nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilms[J]. J Bacteriol, 2009, 191(8): 2512-2520.

- [18] Post D, Held JM, Ketterer MR, et al. Comparative analyses of proteins from *Haemophilus influenzae* biofilm and planktonic populations using metabolic labeling and mass spectrometry[J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14(1): 329-345.
- [19] Casino P, Rubio V, Marina A. The mechanism of signal transduction by two-component systems[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2010, 20(6): 763-771.
- [20] Unal CM, Singh B, Fleury C, et al. QseC controls biofilm formation of non-typeable *Haemophilus influenzae* in addition to an AI-2-dependent mechanism[J]. *Int J Med Microbiol*, 2013, 302(6): 261-269.
- [21] Armbruster CE, Hong W, Pang B, et al. Indirect pathogenicity of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in polymicrobial otitis media occurs via interspecies quorum signaling[J]. *MBio*, 2011, 1(3). e00102-10.
- [22] Chelsie EA, Hong WZ, Pang B, et al. LuxS promotes biofilm maturation and persistence of nontypeable *haemophilus influenzae* in vivo via modulation of lipooligosaccharides on the bacterial surface [J]. *Infection And Immunity*, 2009, 77(9): 4081-4091.
- [23] 罗锐军, 陆春, 李纪兵. 生物膜耐药机制研究进展[J]. 微生物学杂志, 2014, 34(1): 92-95.
- [24] Bochra Kouidhi, Yasir Mohammed A, Al Qurashi, Kamel Chaieb. Drug resistance of bacterial dental biofilm and the potential use of natural compounds as alternative for prevention and treatment.
- [25] 李军帅, 余加林, 董莹, 等. 低频超声增强万古霉素对导管表皮葡萄球菌生物被膜影响的体内实验[J]. 中国抗菌药物杂志, 2014, 39(6): 466-469.
- [26] del Pozo JL, Rouse MS, Mandrekar JN, et al. Effect of electrical current on the activities of antimicrobial agents against *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, and *staphylococcus epidermidis* biofilms[J]. *Antim Agen Chem*, 2009, 53(4): 35-40.
- [27] Tre-Hardy M, Vanderbist F, Traore H, et al. In vitro activity of antibiotic combinations against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and planktonic cultures. [J]. *Intern J Antim Agen*, 2008, 31(4): 329-336.
- [28] Tre-Hardy M, Mace C, El Manssouri N, et al. Effect of antibiotic co-administration on young and mature biofilms of cystic fibrosis clinical isolates: the importance of the biofilm model[J]. *Intern J Antim Agen*, 2009, 33(1): 40-45.
- [29] 高雪, 张玉妥, 林彦涛, 等. 氨溴索对流感嗜血杆菌生物膜清除和膜内杀菌作用研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(10): 721-723.
- [30] 贾鸣, 胡晓梅, 孙卫忠, 等. 噬菌体 PaP3 多糖解聚酶对铜绿假单胞菌生物膜的作用研究[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(2): 184-187.

(收稿日期: 2015-06-16)

• 综述 •

乙型肝炎合并脂肪肝的研究现状

滕颖 综述, 侯伟 审校

(天津市第二人民医院检验科, 天津 300192)

关键词: 乙型肝炎; 脂肪肝; 肝纤维化**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.032**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)22-3297-03

乙型肝炎(以下简称“乙肝”)是一种较常见的威胁人类健康的传染性疾病, 感染乙肝病毒(HBV)后大部分患者逐渐转归为慢性乙肝(CHB), 这部分患者临床表现为肝功能正常或肝功能轻微异常, 但均能进行正常的工作和生活。脂肪肝根据病因被分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝(NAFLD), NAFLD 是指无过量饮酒的情况下, 肝脏发生以肝实质细胞脂肪储存为特征的临床病理综合征。NAFLD 发病率逐年升高, 已成为西方发达国家第一大慢性肝病及肝功能异常的首要病因。而在我国及其他发展中国家, NAFLD 的发病率也日趋升高, 且呈低龄化趋势。CHB 患者也不例外的面临 NAFLD 风险, 因此, 部分人同时合并患有 CHB 和 NAFLD, 虽然有学者认为脂肪肝与 HBV 无关^[1], CHB 患者肝细胞脂肪变的发生主要与患者的代谢因素相关, 而非 HBV 所致^[2]。而更多的研究则趋于认同两种疾病间相互作用。目前关于乙肝合并脂肪肝患者群的研究主要集中于 CHB 合并 NAFLD 患者与单纯 CHB 患者、单纯 NAFLD 患者的比较, 涉及的项目包括 CHB 患者合并 NAFLD 的风险预测及早期诊断、生化指标、病毒学

指标、病理特点、治疗效果等, 通过以上指标的对比, 学者们对 CHB 和 NAFLD 相互影响的作用机制做出了不尽相同的推测。

1 NAFLD 对 CHB 的影响

1.1 合并脂肪肝的 CHB 患者的特异性诊断指标 彭红等^[3]的研究发现合并脂肪肝的 CHB 患者血清脂联素(ADP)水平明显降低, 并与三酰甘油(TG)升高关系密切, 而单纯 CHB 患者 ADP 水平则明显升高, 该研究者推测由于合并了 NAFLD, ADP 对肝脏的保护作用下降。该研究者认为, ADP 能减轻肝细胞 TG 堆积, 预防肝细胞脂肪变性, 能减轻炎性反应对肝细胞的损伤, 各种原因造成的低 ADP 血症或 ADP 生物活性下降, 都可能导致肝脏代谢障碍。陈建能等^[4]发现在 CHB 患者治疗与随访中, 一旦体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)升高, 将促进 CHB 患者肝内脂肪沉积, 伴有 NAFLD 的潜在可能性增大, 即控制 BMI、WHR 的升高, 是 CHB 患者预防肝脂肪变发生的有效途径。施军平等^[5]通过回顾性分析发现 NAFLD 患者代谢综合征的患病率高于 CHB 患者, 这两类患者代谢综