



## 细菌生物被膜研究进展

王洪彬<sup>△</sup>, 朱利霞<sup>△</sup>, 于秀剑, 高桂生, 史秋梅<sup>\*</sup>, 吴同垒<sup>\*</sup>

(河北科技师范学院 河北省预防兽医学重点实验室, 河北秦皇岛 066604)

**摘要:**生物被膜指细菌黏附在惰性或活性实体表面繁殖分化, 分泌一些物质将菌群包裹在内形成的微生物聚集体, 具有多重耐药性及免疫逃逸能力, 因此具有高致病性、难治愈的特性。论文主要对细菌生物被膜、形成过程、耐药性及耐药机制、生物被膜引起的感染、检测方法及防控等方面进行综述, 以期为细菌生物被膜的控制提供参考。

**关键词:**细菌; 生物被膜; 检测方法; 控制方法

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.09.014

中图分类号: S969.19; S852.61

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)09-0074-06

生物被膜是细菌生长过程中形成的一种天然保护状态, 90%以上的微生物以生物被膜形式生长<sup>[1]</sup>。Antonie V L 于 1676 年从牙菌斑中观察到生物被膜; Costerton J 等于 1978 年首次提出生物被膜的概念, 随后的研究显示生物被膜态细菌比浮游态细菌数量多, 尤其是物体表面细菌 99.9% 以生物被膜形式存在。

在食品加工上, 生物被膜菌的代谢活动能够腐蚀金属设备、金属管道表面, 更易引起食品的污染, 最终引发食源性疾病<sup>[2]</sup>; 被膜菌对抗菌剂、清洁剂的抗性增加, 其三维结构是抗菌药物的天然屏障, 能够形成生物被膜的细菌对清洗剂、消毒剂的耐受能力强于浮游菌的 10 倍~1 000 倍; 此外, 生物被膜中含有的孢子、细菌不也断向外扩散, 最终将成为食品潜在的污染源。在食品加工过程中已经检测到致病菌, 如嗜水气单胞菌、大肠埃希菌、葡萄球菌等形成的生物被膜<sup>[2-4]</sup>; 而生物被膜菌在医学上则表现为病原菌耐药性增加及宿主免受攻击的耐受能力增强, 全球每年因生物被膜菌感染引起发病或死亡的人数高达百万<sup>[5-6]</sup>。生物被膜菌的存在给食品、医疗等造成巨大的财力和人力资源的损失, 已成为严重的公共卫生问题, 因此, 如何抑制生物被膜的形成及根除细菌生物被膜是目前急需解决的问题。论文从以下几个方面对生物被膜进行综述, 以期为相关研究提

供参考。

### 1 细菌生物被膜

#### 1.1 组成

细菌生物被膜主要由脂蛋白、表面蛋白、多糖基质、胞外 DNA 等组成, 依靠静电力黏连在细胞表面及细胞间; 当生物被膜黏连在细胞基质时, 易形成胞外多聚物 (extracellular polymeric substances, EPS), 而 EPS、血小板、宿主细胞在一起形成的生物被膜, 增强了细菌抵抗宿主免疫反应及抗菌药物攻击的能力<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 结构

随着激光共聚焦显微镜等产品的出现, 生物被膜精细结构逐渐被发现, 随后对其形成机制也进行了一定研究。Lawrence J R 等首次发现生物被膜有独特的三维结构, 利用激光共聚焦观察副溶血弧菌、铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌生物被膜切片发现不同种属的细菌生物被膜三维结构不同; Habash M 等将生物被膜由内至外分为基质层、条件层、连接层、生物被膜层。

#### 1.3 特性

细菌生物被膜紧密程度、厚薄度及其形态因生长环境、细菌种类的不同而表现一定差异<sup>[1,8]</sup>。细菌生物被膜的基本模型是菌体被大量胞外多糖包围形成微克隆, 微克隆间是水通道, 主要运输营养物质、

收稿日期: 2018-08-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31472230); 河北省二期农业产业技术体系-肉牛疫病防控岗位项目 (HBCT2018130203WSZ); 河北省第三批巨人计划-中草药防治畜禽水产养殖动物传染病科研创新团队项目; 河北省自然科学基金项目 (2015407033); 河北省教育厅项目 (SLRC2017037); 河北省科技厅项目 (14966610D)。

作者简介: 王洪彬 (1992-), 男, 河南周口人, 学士, 主要从事动物病原微生物与免疫研究。△ 并列第一作者 \* 通讯作者

废物等;生物被膜垂直方向上蛋白质的合成、pH 值等不同,使得在遗传学上表现一致的病原对机体危害程度各不相同。生物被膜内细菌代谢状态繁多,因此在多种生长条件下均有细菌存活;当需氧生物处于低氧状态时,生物被膜迫使其适应低氧环境;当细菌处于营养饥饿状态时,会产生应答反应,促使细菌进化、改变遗传方式以适应环境<sup>[1]</sup>。Welin 等发现变异链球菌生物被膜菌对酸耐受能力增强,同时有人对浮游态细菌和生物被膜菌进行饥饿处理,发现生物被膜细菌抗饥饿能力强于浮游菌,因此生物被膜的形成使细菌能够适应多种极端不利环境,增强了细胞耐受力。生物被膜的存在增强了细菌在多种环境条件下的适应能力,也使得细菌具有较强的致病性,给临床细菌感染带来了极大的困难。

## 2 细菌生物被膜形成过程

细菌生物被膜的形成过程包括初始黏附、微菌落形成、成熟及分散,是一个复杂的动态过程<sup>[9]</sup>,受多种因素影响<sup>[10]</sup>。其中起始黏附是生物被膜形成的第一步,也是细菌表面黏附素识别宿主受体的结果。McDougald D 等研究发现鞭毛介导的泳动及 IV 型菌毛介导的蹭动对早期细菌生物被膜的形成意义重大。黏附作用可使细菌本身免于被流动物体带到不利于自身生长的环境中去。细菌黏附阶段,在医学上主要表现为因缺乏成熟的成熟生物被膜的保护,细菌对抗生素的抗性不强,此时应用抗生素效果相对较好;食品加工上则表现为细菌易于被清除掉等;细菌生长繁殖时会分泌大量 EPS,借助黏附力黏附于物体表面<sup>[11]</sup>,不断形成微菌落。生物被膜的形成受可获得营养及温度等环境信号的调控,细菌通过检测环境信号的变化触发调控网络调节生物被膜的形成。Goodman A L 等发现铜绿假单胞菌可通过 GacS 和 RetS 的感应激酶感测环境信号而调节 EPS 的分泌;也受胞内信号的调控,如细胞内第二信使可作为中央调控因子调节生物被膜的形成。Conlon K M 等发现 *icaADBC* 基因编码细菌间多糖黏附素,影响表皮葡萄球菌生物被膜的形成,而 *icaADBC* 基因的表达受到 *sarA* 基因表达的 *sarA* 蛋白的调控;此外,缺失 *icaADBC* 基因不影响金黄色葡萄球菌生物被膜的形成,证实了葡萄球菌属细菌生物被膜的调控途径不同<sup>[11]</sup>;群体感应系统也参与生物被膜的形成。该阶段细菌主要表现为对抗生素抗性增加、遗传交换效率、大分子物质降解能力增加等,使得细菌更易生长;可利用激光聚焦显微镜观察成熟的细菌生物被膜的结构,该结构由微菌落组成,微菌落间有输水通道,可运送营养物质等;细菌生物

被膜离开附着物表面,再次黏附于新物体表面,继续生长繁殖形成新生物被膜。该过程受可获得的营养的多少、氧气浓度的高低等环境条件改变的影响,而促进细菌分散相关基因表达<sup>[9]</sup>。Sauer K 等发现碳源增加时,从铜绿假单胞菌生物被膜中分散出来的野生株数明显增加。总之,细菌生物被膜的形成受多种因素的影响且作用不一,具体的作用机制还需进行更深层次的研究。

## 3 耐药性及耐药机制

### 3.1 耐药性

文献显示,生物被膜菌对抗生素抵抗力较强。许诺等<sup>[12]</sup>由最低抑菌浓度试验证实,相比浮游态沙门菌而言,菌株形成生物被膜后使得抗菌药物 MIC 值至少提高 16 倍,最高超过 1 024 倍。Abdi A A 等研究结果显示,细菌生物被膜形成后,不仅使细菌耐药性增加,也使抗菌药物的抑菌浓度提高 10 倍~1 000 倍。蔺飞等<sup>[13]</sup>证实,生物被膜态鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药性变化较大。师红萍等<sup>[14]</sup>研究结果显示,生物被膜态蛋鸡源沙门菌分离株对恩诺沙星等耐药严重,而未形成生物被膜的分离株对恩诺沙星等药物敏感。陈程等<sup>[15]</sup>证实,生物被膜阳性菌株对多数抗菌药物的耐药率明显高于生物被膜阴性菌株,生物被膜的形成在一定程度上促进了细菌耐药性的产生。因此,生物被膜的形成与对抗生素的耐药性关系密切。细菌生物被膜形成后,使抗菌药物的抑菌作用显著降低,药物的抑菌浓度显著提高,这给临床治疗带来了极大的挑战。此外,生物被膜菌耐药机制复杂多样。

### 3.2 耐药机制

病原菌的耐药机制复杂<sup>[16]</sup>,主要有渗透屏障作用、内部环境的改变、基因表达、独特表型的产生等。

3.2.1 渗透屏障作用 生物被膜内的胞外多糖可阻止抗生素、蛋白酶、补体等进入菌体,协助  $\beta$  内酰胺酶破坏抗生素分子,使生物被膜细菌耐药性增加。此外,胞外多糖携带的负电荷可吸收带正电荷的氨基侧链,阻碍亲水性抗生素渗透进菌体,降低对细菌的杀伤作用,而正电荷与氨基糖甙类物质电荷性质一致,使在物理机械屏障、化学灭活作用外又多了电荷屏障,进一步增强了渗透屏障作用<sup>[17]</sup>。生物被膜的渗透屏障作用,使细菌长期在低浓度抗菌药物的刺激下,产生了对多种抗菌药物的耐药性。

3.2.2 内部环境的改变 营养物质浓度梯度变化与耐药性关系密切。生物被膜内营养物质匮乏及受限是导致病原菌产生耐药性的因素之一。细菌在营

养匮乏时,生长缓慢,氧气被大量消耗造成厌氧环境,导致氨基糖苷类抗生素的抑菌作用低于有氧环境;酸性代谢产物积聚,使生物被膜内外 pH 存在差异,最终导致细菌对抗生素发生颞颥反应;一些物质消耗或代谢性抑制物的积聚,使细菌进入非生长状态逃避抗生素的抑杀作用;渗透压改变时,细菌外膜蛋白比例也将发生变化,进而降低抗生素渗透性;因抗菌药物对生长停滞细菌作用不明显,停用抗菌药物时,细菌繁殖力增强,导致生物被膜相关感染复发。因此,内部环境的改变,可使抗生素对细菌的抑杀作用降低,而使细菌的耐药性增强。

3.2.3 基因表达 Drenkard 等发现 *pvrR* 基因在铜绿假单胞菌生物被膜形成过程中转录活跃,因此抑制、激活 *pvrR* 基因的转录,可以影响细菌生物被膜的形成;此外,铜绿假单胞菌中存在相位变异蛋白质,使铜绿假单胞菌对抗生素由敏感向耐药转化。Whiteley M 等发现铜绿假单胞菌脂多糖生物被膜中 *tolA* 基因高度表达产物,能影响脂多糖的结构,而使氨基糖苷类药物与细菌外膜结合能力下降等,使该菌产生严重耐药性。生物被膜菌耐药性的产生与相关基因的表达密切相关,对这些调控基因的进行更深一步研究,有利于人们深入了解细菌生物被膜的耐药机制,也对由生物被膜引起疾病的防控具有极为重要的临床价值。

3.2.4 产生独特表型 病原菌黏附聚集时可产生一种独特表型,可识别生物被膜内被激活或抑制的基因,以抵抗抗生素抑菌作用。外排泵是浮游菌耐药性产生的机制之一。Brooun A 等对 *MexAB-OprM* 泵缺失、超表达的铜绿假单胞菌分离菌株进行氧氟沙星敏感性研究。结果显示,当氧氟沙星浓度较低时,外排泵缺失株生物被膜对氧氟沙星敏感性比超表达菌株高,而在抗生素存在的条件下,可改变细菌外膜蛋白(*OmpS*)结构,降低外膜通透性,最终产生耐药性,因此生物被膜独特表型的产生与其具有耐药性关系密切。

#### 4 生物被膜引起的感染

近年来,医源性生物被膜感染比例越来越高,给生物被膜引起的相关感染疾病的诊治带来极大的挑战<sup>[18]</sup>。生物被膜态细菌可逃避抗生素杀伤作用、机体免疫系统清除作用成为潜在感染源,尤其在免疫力低下或其他条件下使生物被膜内细菌大量生长时,生物被膜相关感染频发。其中生物被膜病或菌膜病,由日本小林宏行教授发现并提出,主要包括慢性骨髓炎、心内膜炎、肺炎、中耳炎等。美国疾病预防控制中心专家估计,65%以上的人类细菌性感染

与生物被膜有关。生物医学材料相关感染发病率有逐年增高的趋势。文献显示,由导尿管引发的泌尿系统感染疾病发生率为 92.3%,机械通气患者气管插管处 90%有细菌定植,且能导致生物被膜相关疾病的发生等。总之,生物被膜相关感染呈逐年增加的趋势,且存在反复发作等一系列问题,应引起人们的重视;此外,生物被膜的存在,使得生物被膜内细菌能够逃避抗菌药物的杀灭作用及机体自身免疫系统的清除作用,给临床治疗造成极大困难,因此对其快速诊断和检测至关重要。

#### 5 细菌生物被膜的检测方法

细菌形成的生物被膜常被胞外多糖包裹,因此须通过特定方法对其进行定性、定量检测。多种方法可用于检测细菌的生物被膜。

##### 5.1 定性检测方法

试管法常用于细菌生物被膜初步形成时的检测,具有快速、简便的特点,可用于大批量生物被膜的检测,且对试验条件要求不高,可达到同时定性检测霍乱弧菌、溶藻弧菌等细菌生物被膜的目的,但因评估标准较主观,有时难区分中、弱级别生物被膜形成能力,对生物被膜形态学研究效果也不佳,因此不能被广泛应用于实践中;刚果红试验利用刚果红染色剂结合 PIA 使菌落显红色,而被用于细菌生物被膜的检测,但该试验不能区分生物被膜形成能力的强弱<sup>[19]</sup>。文献显示<sup>[20]</sup>,采用改良刚果红试验方法检测葡萄球菌生物被膜比刚果红试验检测方法好;在泌尿道病原微生物生物被膜形成能力的检测中刚果红试验以及改良的刚果红试验均无明显的作用;扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)被认为是检测生物被膜形成能力的“金标准”<sup>[11]</sup>,可直接观察细菌生物被膜的结构和形态,具有灵敏度高、特异性强等优点,但具有操作繁琐、真空操作制备样品等局限性<sup>[21]</sup>。因此,选择合适的方法用于细菌生物被膜的检测仍然是今后科研学者研究的热点之一。激光共聚焦扫描显微镜(confocal laser scanning microscope, CSLM)技术是目前发展起来的一项高新技术,可实现对生物被膜的分层扫描,且对浮游细菌清晰度极高。借助图像软件可从不同角度观察细菌生物被膜,并结合软件将三维图像数据化,进而使生物被膜的特征量化<sup>[1]</sup>。PCR 方法是近年来新兴的一种在体外检测细菌生物被膜的方法,具有快速、高特异性、简便等一系列优点。表皮葡萄球菌生物被膜的形成与 *ica* 操纵子基因关系密切,采用 PCR 方法检测 *ICA* 基因,是极其有效的检测手段,可提高细菌生物被膜诊断的阳性率。近年来,分子生物学

技术发展迅速,使用方便,相信 PCR 检测细菌生物被膜形成具有良好的发展前景。目前,用于生物被膜定性检测的方法较多,但各种方法均有优点与不足,因此选择什么样的方法用于细菌生物被膜的快速检测,仍然是今后研究的热点之一。

## 5.2 定量检测方法

细菌生物被膜的定量检测方法较多,具有不同的优缺点。其中微孔板法能够定量判断生物被膜的形成情况,还具有批量处理等优势。菌体计数法通过计算活菌量,以达到量化生物被膜的目的。超声波方法能将生物被膜脱落下来,结合平板菌落法计算生物被膜中的菌数,该法只能计算生物被膜中的活菌数,因此在实践中应用的可行性低。荧光法是利用不同荧光染料观察细菌生物被膜,其中利用 Syto9 以及碘化丙锭的荧光可用于区分活菌与死菌<sup>[22]</sup>。结晶紫染色法利用结晶紫牢固结合细菌生物被膜,且能够溶于冰醋酸等特性,进而通过观察颜色深浅及酶标仪测定 OD 值的方式,判断生物被膜形成能力。

## 6 细菌生物被膜的控制

中国对细菌生物被膜的控制集中在医疗和食品加工领域,主要利用物理方法、生物方法、化学方法及中药方法进行病原菌生物被膜的控制。

### 6.1 物理方法

控制生物被膜的物理方法包括超声波处理、紫外灯照射、喷射清洗、高温清洗等。早在 20 世纪 90 年代,有学者开展关于超声波与抗生素联合应用于细菌治疗的研究。随后,就超声波对生物被膜的作用开展了多方面研究,包括超声波的各种参数变量作用于不同的菌株等。低频超声波联合抗生素能够有效地抑制或杀灭细菌生物被膜。刘丽婷等研究发现,低频超声波单独作用于生物被膜时并不能对其产生影响,联合抗生素处理,能破坏生物被膜结构,杀菌作用显著增强。Carmen J C 等研究表明,低频超声波能增强抗生素治疗生物被膜感染的效果,且能促进对表皮葡萄球菌生物被膜的清除作用。Pitt W G 等研究表明,低频超声波联合庆大霉素能够对游离的铜绿假单胞菌、大肠埃希菌产生很好的杀灭效果。超声波作用机制目前还没有研究透彻,多数学者认为超声波作为弹性机械震荡,可产生高压、高剪切力,加强细胞间微对流,增高局部温度,还可增强细菌细胞壁及细菌生物被膜对药物的通透性,而增强药物的作用能力,起辅助作用。清洗是提高食品加工设备卫生的重要方法之一。Olmez I 等发现,利用喷射清洗将介质喷入管道、设备表面等易长生

物被膜的区域,可以起到除垢的目的。2010 年,Simoes M 等曾经用毛刷、清洁头等在设备表面运动以去除附着的生物被膜,但效率比较低。在清洗过程中,对于已形成生物被膜的菌体是很难被全部杀死的,细菌将会移动到其他地方再次形成新的生物被膜。

### 6.2 生物方法

生物方法主要是指利用天然生物制剂抑制生物被膜的形成。其中抗菌肽具有极好的抗菌性能,能消除细菌生物被膜<sup>[23]</sup>。纳豆菌产生的抗菌肽类物质能使部分霉菌、细菌、酵母菌失活;应用 EPS 基质酶防控细菌生物被膜的形成,从而达到减少细菌生物被膜的目的。目前,应用噬菌体生物学特性防控生物被膜的形成已受到学者的关注,也是今后预防细菌生物被膜形成的研究方向之一。

### 6.3 化学方法

化学消毒法通常是使用化学试剂如过氧化氢、酒精、次氯酸钠等抑制生物被膜的生长,金属螯合物也可抑制或杀灭生物被膜。大环内酯类等抗生素也可抑制生物被膜多糖蛋白复合物的合成,进而抑制生物被膜的形成。曹利平将  $H_2O_2$  应用在啤酒生产的消毒过程中,结果发现其杀菌效果良好,且能够保持啤酒的风味,可见  $H_2O_2$  是一种“绿色消毒剂”。但是在过氧化氢浓度较低时,它对细菌形成的生物被膜的渗透能力很差,不能非常有效地抑制和清除生物被膜。随着研究的深入,发现普通的杀菌、消毒剂对清除生物被膜的作用不明显,进而给人们的健康带来严重的威胁。因此,有必要使用能够抑制和清除生物被膜的方法 Fenton 氧化法。钙、铁、钡、镁、铜等会对生物被膜的形成产生影响,高浓度的铁能促进生物被膜的形成,是生物被膜形成三维结构必需的元素<sup>[24]</sup>。乙二胺四乙酸(EDTA)有杀菌活性,能通过促进脂多糖的释放而杀死浮游菌;与二价金属阳离子结合,作用于生物被膜,分散杀灭病原菌。体外试验研究结果显示<sup>[25]</sup>,用 EDTA 作用培养基中铜绿假单胞菌生物被膜,其活性为庆大霉素的 1 000 倍,说明 EDTA 是高效的生物被膜分散剂和杀菌剂。共聚焦显微镜观察发现,EDTA 导致铜绿假单胞菌生物被膜内部解离,同时庆大霉素杀死生物被膜外部及分散出来的铜绿假单胞菌;此外,研究表明腹腔注射 EDTA 与环丙沙星联合应用,能显著清除豚鼠肺部生物被膜感染,动物体内未见明显毒副作用<sup>[26]</sup>。因此,选择合适的化学方法对于细菌生物被膜的消除至关重要。

#### 6.4 中药方法

文献显示,中药可防控细菌生物被膜的形成。鱼腥草素钠可以消除病原菌生物被膜,利于抗菌药物渗透,杀灭病原菌,还有利于抗体、吞噬细胞发挥抗感染作用。苦参有效成分苦参碱、莲花清瘟胶囊能抑制表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌生物被膜的形成;此外,中西药联用、中草药联用对细菌生物被膜的形成也有一定程度的抑制作用。阿奇霉素与鱼腥草水提物联用能够抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成;连翘苷和黄芩苷可抑制表皮葡萄球菌生物被膜的形成。因此,中草药可抑制细菌生物被膜的形成,对其抑制机制的进一步研究意义重大。

#### 7 小结与展望

目前,对于细菌生物被膜相关的研究还不够深入,且检测方法也存在一定的不足,因此如何提高生物被膜检测水平,建立快速、简单、准确的检测方法用于检测生物被膜的形成,是今后研究的重要内容。早期、准确、快速检测生物被膜的形成对及时有效防控其感染性疾病的产生至关重要。生物被膜的形成受到多种因素的影响,如被膜基质、生物被膜相关基因的表达调控等。定性检测方法主要用于评估生物被膜的形成能力和研究生物被膜的结构与形态;定量研究有助于确定生物被膜形成量的大小。尽管每种方法都有各自的优缺点,但是均能从一个角度对生物被膜进行评估。目前,并不存在一种方法能够完整分析生物被膜的形成能力。对生物被膜检测应根据研究目的,对检测方法进行综合考察,进而选择合适的检测方法。为了更加清晰的了解生物被膜的形成及消除机制,采用多种方法联合使用具有良好的发展前景。

生物被膜因不同的细菌种类、耐药机制和环境条件等,使其具有复杂性;生物被膜内多重机制作用,使得细菌能够耐受环境变化及抗菌剂等。然而,本文并未将对生物被膜形成造成影响的所有因素进行分析,也未对生物被膜检测方法进行完全概括,仅对细菌生物被膜形成的部分影响因素、检测方法以及生物被膜相关感染进行介绍,目的是引起人们对细菌耐药性及临床持续性感染的重视。当前,各种先进技术被应用于细菌生物被膜的研究,相信随着对细菌生物被膜的深入研究,人类将能很好地控制由细菌生物被膜造成的相关感染性疾病。

#### 参考文献:

[1] 李婷婷,国竞文,励建荣,等.细菌生物被膜的研究进展及与群体感应的关系细菌生物被膜的研究进展及与群体感应的关系[J].中国渔业质量与标准,2017,7(1):1-7.

- [2] 马伊萨兰,张荣,王洪志,等.食品中金黄色葡萄球菌生物被膜形成基因分析及影响因素研究[J].食品工业科技,2017,38(15):129-133.
- [3] 冯富,曲业鹏,马有智.嗜水气单胞菌生物被膜形成的影响因素[J].浙江农业科学,2018,59(5):871-874.
- [4] 李金朋,温文彦,靳曼玉,等.河南地区猪源大肠埃希菌分子种群、耐药性及生物被膜表型分析[J].中国预防兽医学报,2018,40(3):190-194.
- [5] 王娜,刘永杰,陆承平.嗜水气单胞菌浮游态和生物被膜状态比较蛋白质组学研究[D].江苏南京:南京农业大学,2013.
- [6] Dosler S, Karaaslan E. Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides [J]. Peptides, 2014, 6(2): 32-37.
- [7] Fish K, Osborn A M, Boxall J B. Biofilm structures (EPS and bacterial communities) in drinking water distribution systems are conditioned by hydraulics and influence discoloration [J]. Sci Total Environ, 2017(1): 571-580.
- [8] 孔静雅,郭强强,邬琴,等.细菌生物被膜形成的影响因素及检测方法的研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2018(2上):44-48.
- [9] Abdallah M, Benoliel C, Drider D, et al. Biofilm formation and persistence on abiotic surfaces in the context of food and medical environments [J]. Arch Microbiol, 2014, 196(7): 453-472.
- [10] Chevalier M, Ranque S, Prêcheur I. Oral fungal-bacterial biofilm models *in vitro*: a review [J]. Med Mycol, 2017, 56(6): 653-667.
- [11] 邹明明,王文骏,马晓彬,等.细菌生物被膜的研究进展[J].中国食品学报,2017,17(7):156-164.
- [12] 许诺,苏洋洋,冯政,等.禽源沙门菌生物被膜形成能力与耐药性分析[J].扬州大学学报:农业与生命科学版,2018,39(1):1-5.
- [13] 蔺飞.鲍曼不动杆菌生物被膜对抗菌药物耐药性的影响[J].中国感染控制杂志,2018,17(1):1-5.
- [14] 师红萍,周雪雁,王勇祥,等.蛋鸡沙门菌分离株生物被膜与耐药相关性研究[J].中国家禽,2017,39(2):22-27.
- [15] 陈程,张锐,姜兴佳,等.牛乳源金黄色葡萄球菌生物被膜形成与耐药性的研究[J].中国兽医科学,2018,48(6):774-781.
- [16] Zhang J M, Liu J, Wang K, et al. Observations of bacterial biofilm on ureteral stent and studies on the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance [J]. Urol Int, 2018(13): 1-7.
- [17] 张健,林一民.生物被膜的抗菌药物耐药机制及研究进展[J].检验医学与临床,2015,12(24):3771-3773.
- [18] Hughes G, Webber M A. Novel approaches to the treatment of bacterial biofilm infections [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(14): 2237-2246.
- [19] Proietti P C, Stefanetti V, Hyatt D R, et al. Phenotypic and genotypic characterization of canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* for biofilm formation [J]. J Vet Med Sci, 2015, 77(8): 945-951.
- [20] Panda P S, Chaudhary U, Dube S K. Comparison of four different methods for detection of biofilm formation by uropathogens [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2016, 59(2): 177-179.

## 硫氧还蛋白还原酶结构与功能研究进展

陆金苗<sup>1,2</sup>, 韦娜娜<sup>2</sup>, 周金林<sup>2\*</sup>

(1. 上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200241; 2. 中国农业科学院上海兽医研究所, 上海 200241)

**摘要:** 硫氧还蛋白还原酶(TrxR)是硫氧还蛋白系统里主要的功能蛋白, 广泛存在于从原核生物到哺乳动物等多个物种之中。TrxR 属于吡啶核苷酸/二硫化还原酶家族的成员, TrxR 主要通过氧化还原反应, 传递电子, 解除机体氧化应激反应, 是机体抵抗体内内外因素导致的氧化应激损伤的主要途径。同时其参与碳水化合物合成、胰岛素产生、脂肪代谢等多种生理过程, 以及慢性炎症、肿瘤、动脉粥样硬化等疾病的发生发展。论文从 TrxR 的结构和功能等方面进行综述, 以对 TrxR 研究提供参考。

**关键词:** 硫氧还蛋白还原酶; 氧化还原; 结构与功能

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.09.015

中图分类号: S852.3; Q554

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)09-0079-05

硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)系统是多个物种普遍存在的二硫化物还原酶系统, 由硫氧还蛋白(Trx), 硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和还原型辅酶 II (triphosphopyridine nucleotide, NADPH) 组成<sup>[1]</sup>。TrxR 是目前已知的, 唯一

能够还原 Trx 的酶<sup>[2]</sup>, 通过二硫键还原酶活性调节蛋白质的二硫醇/二硫键平衡。TrxR 还原能力与氧化应激保持动态平衡, 是保证机体正常的关键因素。氧化应激因素包含超氧离子、羟自由基、过氧化氢等活性氧。活性氧(reactiveoxygenspecies, ROS)通

收稿日期: 2018-09-14

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2015CB150300)

作者简介: 陆金苗(1992—), 女, 陕西宝鸡人, 硕士研究生, 主要从事蜱和病原体研究。\* 通讯作者

[21] Barros E M, Lemos M, Souto-Pradón T, et al. Phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation in *Staphylococcus haemolyticus*[J]. Curr Microbiol, 2015, 70(6): 829-834.

[22] 陈朝喜. 细菌生物被膜定性和定量研究方法[J]. 湖北农业科学, 2016, 55(9): 2177-2180.

[23] Alabdullatif M, Atreya C D, Ramirezarcos S. Antimicrobial peptides: an effective approach to prevent bacterial biofilm formation in platelet concentrates [J]. Transfusion, 2018, 58(8): 2013-2021.

[24] Jung S J, Park S Y, Kim S E, et al. Bactericidal effect of calci-

um oxide (scallop-shell powder) against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on quail egg shell, stainless steel, plastic, and rubber [J]. J Food Sci, 2017, 82(7): 1682-1687.

[25] Liu Z, Lin Y, Qi L, et al. In vitro and in vivo activity of EDTA and antibacterial agents against the biofilm of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Infection, 2016, 45(1): 1-9.

[26] Zhang R, Chen M, Lu Y, et al. Antibacterial and residual antimicrobial activities against *Enterococcus faecalis* biofilm: A comparison between EDTA, chlorhexidine, cetrinide, MTAD and QMix [J]. Sci Rep, 2015(5): 12944-12949.

### Progress on Bacterial Biofilm

WANG Hong-bin, ZHU Li-xia, YU Xiu-jian, GAO Gui-sheng, SHI Qiu-mei, WU Tong-lei

(Hebei Key Laboratory of Preventive Veterinary Medicine,

Hebei Normal University of Science & Technology, Qinhuangdao, Hebei, 066604, China)

**Abstract:** Biofilm refers to microbial aggregates formed by bacteria adhered to the surface of inert or active entities, secreted some substances and encapsulated the bacteria. It has multi-drug resistance and immune escape ability, so it is highly pathogenic and of intractable characteristics. The paper briefly introduced the main biological biofilm, formation process, drug resistance and drug resistance mechanism, infection caused by biofilm, detection method and prevention and control, in order to prevent and control the biofilm.

**Key words:** bacteria; biofilm; detection method; control method