

- and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer; a pilot study[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2741-2746.
- [11] SHOJI T, TAKATORI E, FURUTAKE Y, et al. Phase II clinical study of neoadjuvant chemotherapy with CDDP/CPT-11 regimen in combination with radical hysterectomy for cervical cancer with a bulky mass[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(6): 1120-1127.
- [12] GUI T, SHEN K, XIANG Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial? [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7(default): 2155-2160.
- [13] HE L A, WU L F, SU G D, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 419-425.
- [14] HE C M, LIANG F B, CHEN M L, et al. Clinical curative effects of preoperative neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer; analysis of 62 patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(5): 327-329.
- [15] LANDONI F, SARTORI E, MAGGINO T, et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage [b₂-II_b] cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery, an Italian multicenter retrospective study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 611-617.
- [16] SHIMADA M, NAGAO S, FUJIWARA K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and carboplatin followed by radical hysterectomy for stage I b₂, II a₂, and II b patients with non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(6): 1128-1135.
- [17] TSUBAMOTO H, KANAZAWA R, INOUE K, et al. Fertility-sparing management for bulky cervical cancer using neoadjuvant transuterine arterial chemotherapy followed by vaginal trachelectomy[J]. *Int Gynecol Cancer*, 2012, 22(6): 1057-1062.
- [18] BENTIVEGNA E, GOUY S, MAULARD A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer; a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 240-253.
- [19] YOO S E, SO K A, KIM S A, et al. Surgical and obstetrical outcomes after laparoscopic radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(5): 373-378.
- [20] FENG Y, CAO T, WANG Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer; a case report and review of the literature[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(4): 411-416.
- [21] DAUKANTIENÉ L, KAZBARIENĖ B, VALUCKAS KP, et al. The significance of reduced glutathione and glutathione S-transferase during chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2014, 50(4): 222-229.
- [22] JIANG J, LIANG X, ZHOU X, et al. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer; a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6933-6942.
- [23] FENG Y, HE F, YAN S, et al. The role of GOLPH3L in the Prognosis and NACT response in cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 443-454.
- [24] LEE J, KIM T H, KIM G E, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery has no therapeutic advantages over concurrent chemoradiotherapy in International Federation of gynecology and obstetrics stage I b - II b cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(5): e52.
- [25] KATSUMATA N, YOSHIKAWA H, KOBAYASHI H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages I b₂, II a₂, and II b cervical cancer; a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 1957-1963.
- [26] TAKATORI E, SHOJI T, TAKADA A, et al. A retrospective study of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy versus radical hysterectomy alone in patients with stage II cervical squamous cell carcinoma presenting as a bulky mass[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 13(9): 5651-5657.

(收稿日期: 2017-06-16 修回日期: 2017-09-13)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.043

慢性创面生物膜分散机制的研究进展

谢楚玉 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[关键词] 细菌生物膜; 群体感应系统; 分散机制; 促降解酶

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0560-04

慢性创面是指在可预测的时间内(一般指 1 个月)仍不能通过有序的修复阶段达到创面愈合的创面^[1], 临床中常见的慢性创面有糖尿病足溃疡、压力性溃疡、下肢静脉溃疡、手术部位

伤口感染、脓肿、创伤性溃疡等。BESSA 等^[2]报道了创面中常见的细菌种类统计情况为金黄色葡萄球菌 37%, 其次是铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) 17%, 奇异变形杆菌 10%, 大肠埃希

菌 6% 和棒状杆菌属 5%，其中约 27.1% 的创面中检测为多种混合细菌感染。细菌生物膜 (bacterial biofilm, BF) 的存在有助于慢性创面的发展，其中约 60.0% 慢性创面中检测到了 BF 的存在^[3]。BF 的发展包括 3 个阶段：黏附期、成熟期、分散期。分散期是生物膜发展的最后阶段，生物膜中的部分细菌会恢复为浮游状态，向周围环境扩散，逐渐在新的部位形成生物聚集体^[4]。本文基于促 BF 的分散解离作用综述如下。

1 生物膜的分散机制

BF 形成是慢性创面难愈合的重要因素，细菌在生长过程中为适应生存环境而吸附于创面表面，由细菌和其分泌的细胞外基质组成。BF 形成是一种连续动态发展过程，分散期是 BF 发展的最后阶段，一旦生物膜中的废物大量堆积和营养物质耗竭时，群体感应系统、促降解酶和其他特殊化合物等能调节降解生物膜的细胞外多糖、细胞外蛋白质和 eDNA 等，这些均可导致生物膜分散。生物膜分散一方面使细菌由顽固生物膜状态恢复到相对脆弱的浮游状态，并向周围环境扩散，逐渐在新的部位形成生物聚集体，使感染进一步扩散；另一方面细菌处于浮游状态下，有利于增强抗生素、清创等传统治疗手段对创面的有效性^[4]。

1.1 BF 分散与群体感应系统

BF 群体感应系统 (quorum sensing, QS) 指细菌通过分泌相关信号分子，感知菌体周围环境的细菌群体密度，进而调控相关基因的表达，是细菌调控生命活动的主要机制之一。近年来有研究表明，QS 在调节 BF 的分散阶段中有一定作用^[5]。生物膜形成是细菌以协作的方式完成的最常见的过程之一，QS 作为细菌协作的重要机制，广泛存在于 G^- 和 G^+ 菌中。QS 信号分子主要包括酰基高丝氨酸内酯 (N-acylhomoserine lactone, AHL)，呋喃酮酰硼酸 (furanosyl borate diesters, AI2)，顺式不饱和脂肪酸 (DSF 家族信号) 和肽^[6]。以 *P. aeruginosa* 为例，其群体感应系统是由拥有两个完整的 AHL 系统 (Las I / Las R 和 Rh I / Rh I R) 和喹诺酮类信号分子系统 (pseudomonas quinolone signal, PQS) 构成，通过调控构建生物膜基质中富含葡萄糖基因 *pel* 的转录化合物的合成来促进生物膜的分散；通过调控表面活性剂 (鼠李糖脂等) 的生成促进生物膜的解离^[6]。DIAZ 等^[7] 在研究表面活性剂 (鼠李糖脂) 对枯草芽孢杆菌 BBK06 生物膜的破坏或抑制作用过程中，得出鼠李糖脂的产生受 QS 感应系统调节，有利于 BF 的分散；此外，QS 还可以调控细菌胞内第二信使 c-di-GMP，c-di-GMP 的增加能促进生物膜的形成，反之则抑制生物膜的形成，更利于分散解离^[8]。在金黄色葡萄球菌 BF 形成过程中的 QS 系统是指辅助基因调节系统 (accessory gene regulator, Agr)，Agr 系统由膜结合蛋白 (Agr B)、Agr B 修饰的前体肽 (Agr D)、组氨酸蛋白激酶 (Agr C) 及 Agr C 可识别的反应调节子 (Agr A) 组成的细菌双组分信号转导系统^[6]。Agr 系统在金黄色葡萄球菌中激活后，能启动其 RNA III 效应分子的表达，进而调控多种毒力因子的产生，比如调控具有表面活性剂性质的特定类别的分泌肽——酚可溶性调节肽 (phenol soluble modulins, PSMs)。PSM 不仅可以直接影响生物膜分散，而且可以通过影响生物膜的体积、厚度、粗糙度及通道形成，进一步调节生物膜的分散。总之，在生物膜分散期，细菌可利用 QS 系统影响种群的社会行为，进而调控 BF 的形成或分散。然而，对于混合菌生物膜间 QS 系统的相互作用仍需进一步研究。

1.2 BF 分散与降解酶

1.2.1 蛋白酶类

细胞外蛋白质是细胞外聚合物 (extracellu-

lar polymeric substance, EPS) 的重要组成成分，外源蛋白质对维持和修饰 EPS 的能力至关重要。降解细胞外蛋白质是降解 EPS 的措施之一，可促进生物膜分散发生。金黄色葡萄球菌作为创面中常见革兰阳性病原体，可分泌 10 余种蛋白酶，包括 7 种丝氨酸蛋白酶 (SspA 和 SplA-F 等)，2 种半胱氨酸蛋白酶 (SspB 和 ScpA) 和 1 种金属蛋白酶 (Aur)，其中 SspA、SspB、ScpA 和 Aur 均被证明参与生物膜的破坏^[9]。LOUGHRAN 等^[10] 将 Aur、ScpA 和 SspB 在体外纯化，并通过外源性的方式加入已建立的金黄色葡萄球菌生物膜中，分析其结果显示均具有促进生物膜分散的作用，且 Aur 是效果最明显的。Aur 是一种葡萄球菌金属蛋白酶，可通过降解生物膜相关蛋白 (biofilm-associated protein, Bap) 和凝集因子 B (clumping factor B, ClfB) 破坏金黄色葡萄球菌生物膜^[11]。

1.2.2 脱氧核糖核酸酶类 (DNase)

在许多生物膜中，细胞外 DNA (eDNA) 作为 EPS 的结构性支架，可促进细菌黏附、聚集。在 2002 年，WHITCHURCH 等^[12] 发现 eDNA 是 BF 的另一重要组成部分，经体外试验加入外源性脱氧核糖核酸酶 (DNase I) 能够抑制 *P. aeruginosa* 生物膜的形成，用 DNase I 处理已建立的 *P. aeruginosa* 生物膜 60 h 后，分析其结果显示 DNase I 可促进生物膜分散。用 DNase I 预处理金黄色葡萄球菌生物膜后，再加用妥布霉素后可增强妥布霉素的杀菌活性，这可能与 DNase I 能降解 eDNA 有关^[13]。有研究发现，DNase II 也能促进 *P. aeruginosa* 及金黄色葡萄球菌的生物膜分散^[14]。链球菌去氧核糖核酸酶也能干扰已建立的 *P. aeruginosa* 生物膜^[15]。

1.2.3 糖苷水解酶类

糖苷水解酶类主要是水解生物膜中的细胞外多糖成分。细胞外多糖为生物膜的建立和维持提供了许多重要帮助，比如结构稳定性、耐药性、对宿主免疫进行物理和化学防御、促微生物细胞的黏附和聚集及在营养不足时提供碳源。经研究，至少有 3 种细胞外多糖参与 *P. aeruginosa* 感染的生物膜形成，如，Psl、Pel 和藻酸盐，藻酸裂解酶能降解 *P. aeruginosa* 菌株生物膜细胞外多糖-藻酸盐导致生物膜分散；PslG 具有糖苷内切酶的典型特征，主要破坏 Psl 基质以分散生物膜中的细菌^[16]。分散蛋白 B (Dsp B) 通过水解 β -(1,6) 糖苷键来降解多糖，能破坏 β -1,6-乙酰氨基葡萄糖 (poly- β -1,6-N-acetyl-d-glucosamine, PNAG)，破坏其生物膜基质，促进生物膜分散解离，使细菌成浮游状态^[17]；该酶能作用于多种 BF，包括金黄色葡萄球菌，放线菌素，表皮葡萄球菌，鲍曼不动杆菌，肺炎克雷伯杆菌，大肠埃希菌，伯克霍尔德菌属和荧光假单胞菌。研究发现，多种细菌能产生透明质酸酶，透明质酸酶促进生物膜的分散主要是通过分解透明质酸；而当透明质酸酶缺陷时能抑制生物膜的分散^[18]。纤维素酶可由多种微生物产生，其水解的部位是 β -(1,4) 糖苷键。FLEMING 等^[19] 研究发现， α -淀粉酶、纤维素酶能导致金黄色葡萄球菌和 *P. aeruginosa* 生物膜的分散。

1.3 BF 分散与特殊化合物的产生

此外，生物膜分散与一些特殊化合物的产生相关。生物表面活性剂主要是微生物细胞表面的两亲化合物，它所具有的表面活性作用能降低细胞与细胞间、细胞与基质间的黏附作用^[20]，此前有报道将生物表面活性剂作为金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和肺炎克雷伯杆菌的抗菌剂。鼠李糖脂是一种糖脂生物表面活性剂，由连接到脂肪酸链上的二-鼠李糖或单-鼠李糖构成，经试验发现能促进生物膜分离^[7]。PSM- β 肽能促进表皮葡萄球菌生物膜结构分离^[21]。XING 等^[22] 研究发现，D-氨基酸 (D-amino acids) 可以

预防生物膜的形成并分解枯草芽孢杆菌、*P. aeruginosa* 和金黄色葡萄球菌的现有生物膜;D-氨基酸可以由多种细菌产生,通过调整外源性 D-酪氨酸水平,生物膜环境中 D-酪氨酸水平越高,黏附性越低,破坏率越高,推测 D-酪氨酸可能是生物膜分散的一种信号之一。此外,温度、pH 值和营养条件(如营养饥饿)^[23]、一氧化氮(nitric oxide,NO)^[24]、金属螯合剂^[25]、脂肪酸样信号^[26]、乳铁蛋白^[27]等多种因素均可调节生物膜的分散。

2 生物膜分散的临床意义

慢性创面生物膜为微生物群体的生存创造了更好的条件,不利于慢性创面愈合。慢性创面的传统治疗手段一般为采用大剂量的抗生素、物理清创、负压吸引及新型敷料等,但其效果均有一定的局限性,且经治疗后,这些慢性伤口常复发。生物膜通过黏附素黏附于宿主或物体的表面,其细胞外基质有助于生物膜抗生素耐药性的形成。通过促进生物膜分散阶段的发生,联合传统治疗方案可能更利于创面愈合。研究表明 QS 参与生物膜形成、维持和分散,QS 抑制剂(QS inhibition,QSI)可以抑制 QS 信号分子合成或降解;抑制信号分子与受体的结合或抑制信号转导级联的触发来实现 QS 抑制。BRACKMAN 等^[5]提出 QSI 可作为抗菌剂,如 S-腺苷同型半胱氨酸、西奈芬近、5-甲基硫代腺等。金缕梅能干扰金黄色葡萄球菌 TraP QS 系统,通过对细菌细胞壁厚度的影响和生物膜 eDNA 降解释放,来达到生物膜易感性。从分子层面上来看可能是通过肽聚糖和肽聚糖前体的生物合成(包括参与 L-赖氨酸和葡糖胺-6-磷酸合成的基因)和自溶调节剂(如 *lytS*)的差异性表达,最终实现对金黄色葡萄球菌生物膜的干预。KUTTY 等^[28]研究制备不同 NO 供体的 AHL-NO 杂交体作用于 *P. aeruginosa* 生物膜,并评估其生物学作用,结果表明以硝酸盐为供体 NO 的 AHL 杂交体其生物活性最高,能抑制 QS 并减少相关的毒力因子合成,这可能提示将不同的化合物混合可能表现出协同效应。BHATTACHARJEE 等^[29]研究发现由 *P. aeruginosa* 产生的鼠李糖脂同样对大肠埃希菌生物膜起分散作用,这可能与鼠李糖脂选择性地改变了大肠埃希菌膜对某些分子的渗透性(如亲脂性 AHL 中的 3oxoC12HSL)有关。然而单独应用鼠李糖脂对大肠杆菌缺乏任何生长抑制或生物膜分散活性,这提示细菌衍生的分散剂不但可以分散自身生物膜,还可以对一些其他细菌物种生物膜起分散作用。这种能诱导自分散和种间分散的信号分子为治疗以混合菌感染为主的慢性创面提供新的治疗方向。体外实验证明乙二胺四乙酸(EDTA)是 *P. aeruginosa* 和金黄色葡萄球菌生物膜的有效分散剂和杀菌剂,加用 EDTA 可致 QS 中 AI2 水平降低,这也为开发抵抗细菌感染的无毒的、有效的 AHL 拮抗剂提供基础。EDTA 和庆大霉素联用对 *P. aeruginosa* 生物膜的清除能力优于单独应用 EDTA,考虑二者存在协同作用关系^[30]。经生物膜降解酶 DNase I 及分散蛋白 B 预处理的金黄色葡萄球菌生物膜可增强妥布霉素的杀菌活性^[13]。

3 展 望

综上所述,生物膜的分散阶段受到多种机制调节及内、外界环境因素的调控,研究相关的促生物膜分散剂能为解决临床上慢性创面难愈合问题提供新思路。然而,临床中慢性创面以多种细菌的混合感染为主,且不同的慢性创面病种中,其主要优势菌群不同,而目前对于生物膜分散机制研究均以纯种生物膜为基础,无法模拟真实的慢性创面中的微生物生物膜。因此,未来关于以混合菌感染的不同的慢性创面 BF 分散机制的研究仍有待进一步的明确和完善。

参考文献

- [1] 姜玉峰,付小兵.体表慢性难愈合创面的研究进展[J].感染、炎症、修复,2011,12(1):59-61.
- [2] BESSA L J,FAZII P,DI GIULIO M,et al. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern:some remarks about wound infection[J]. Int Wound J,2015,12(1):47-52.
- [3] JAMES G A,SWOGER E,WOLCOTT R,et al. Biofilms in chronic wounds[J]. Wound Repair Regen,2008,16(1):37-44.
- [4] LEE K,YOON S S. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness[J]. J Microbiol Biotechnol,2017(6):1053-1064.
- [5] BRACKMAN G,COENYE T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents[J]. Curr Pharm Des,2015,21(1):5-11.
- [6] SOLANO C,ECHEVERZ M,LASA I. Biofilm dispersion and quorum sensing[J]. Curr Opin Microbiol,2014(18):96-104.
- [7] DIAZ D R,MARTIN P J. Effect of mono and di-rhamnolipids on biofilms pre-formed by bacillus subtilis BBK006[J]. Curr Microbiol,2016,73(2):183-189.
- [8] JONES C J,UTADA A,DAVIS K R,et al. C-di-GMP regulates motile to sessile transition by modulating MshA Pili biogenesis and Near-Surface motility behavior in vibrio cholerae[J]. PLoS Pathog,2015,11(10):e1005068.
- [9] MOOTZ J M,MALONE C L,SHAW L N,et al. Staphopains modulate Staphylococcus aureus biofilm integrity[J]. Infect Immun,2013,81(9):3227-3238.
- [10] LOUGHRAN A J,ATWOOD D N,ANTHONY A C,et al. Impact of individual extracellular proteases on Staphylococcus aureus biofilm formation in diverse clinical isolates and their isogenic *sarA* mutants[J]. Microbiolgyopen,2014,3(6):897-909.
- [11] MART M,TROTONDA M P,TORMO-MÁS M A,et al. Extracellular proteases inhibit protein-dependent biofilm formation in Staphylococcus aureus[J]. Microbes Infect,2010,12(1):55-64.
- [12] WHITCHURCH C B,TOLKER-NIELSEN T,RAGAS P C,et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation[J]. Science,2002,295(5559):1487.
- [13] WARYAH C B,WELLS K,ULLUWISHEWA D,et al. In vitro antimicrobial efficacy of tobramycin against staphylococcus aureus biofilms in combination with or without DNase I and/or dispersin B;a preliminary investigation[J]. Microbial Drug Res,2017,3(3):384-388.
- [14] ECKHART L,FISCHER H,BARKEN K B,et al. DNaseII2 suppresses biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*[J]. Br J Dermatol,2007,156(6):1342-1345.
- [15] NEMOTO K,HIROTA K,MURAKAMI K,et al. Effect of varidase(streptodornase) on biofilm formed by *pseudomonas aeruginosa*[J]. Chemotherapy,2003,49(3):121-

- 125.
- [16] YU S, SU T, WU H, et al. PslG, a self-produced glycosyl hydrolase, triggers biofilm disassembly by disrupting exopolysaccharide matrix[J]. Cell Res, 2015, 25(12): 1352-1367.
- [17] GAWANDE P V, LEUNG K P, MADHYASTHA S. Antibiofilm and antimicrobial efficacy of Dispersin^B-KSL-W peptide-based wound gel against chronic wound infection associated bacteria[J]. Curr Microbiol, 2014, 68(5): 635-641.
- [18] IBBERSON C B, PARLET C P, KWIECINSKI J, et al. Hyaluronan modulation impacts staphylococcus aureus biofilm infection[J]. Infect Immun, 2016, 84(6): 1917-1929.
- [19] FLEMING D, CHAHIN L, RUMBAUGH K. Glycoside hydrolases degrade polymicrobial bacterial biofilms in wounds[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2): e01998-02016.
- [20] DÍAZ DE RIENZO M A, BANAT I M, DOLMAN B, et al. Sphorolipid biosurfactants; Possible uses as antibacterial and antibiofilm agent[J]. N Biotechnol, 2015, 32(6): 720-726.
- [21] WANG R, KHAN B A, CHEUNG G Y, et al. Staphylococcus epidermidis surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(1): 238-248.
- [22] XING S F, SUN X F, TAYLOR A A, et al. D-amino acids inhibit initial bacterial adhesion; thermodynamic evidence [J]. Biotechnol Bioeng, 2015, 112(4): 696-704.
- [23] FLEMMING H C, WINGENDER J, SZEWZYK U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9): 563-575.
- [24] HOSSAIN S, BOON E M. Discovery of a novel nitric oxide binding protein and Nitric-Oxide-Responsive signaling pathway in pseudomonas aeruginosa[J]. ACS Infect Dis, 2017, 3(6): 454-461.
- [25] LIU Z, LIN Y, LU Q, 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] RAHMANI-BADI A, SEPEHR S, BABAIE-NAIEJ H. A combination of cis-2-decenoic acid and chlorhexidine removes dental plaque[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(11): 1655-1661.
- [27] ALVES F R, SILVA M G, ROCAS I N, et al. Biofilm biomass disruption by natural substances with potential for endodontic use[J]. Braz Oral Res, 2013, 27(1): 20-25.
- [28] KUTTY S K, BARRAUD N, HO K K, et al. Hybrids of acylated homoserine lactone and nitric oxide donors as inhibitors of quorum sensing and virulence factors in pseudomonas aeruginosa[J]. Org Biomol Chem, 2015, 13(38): 9850-9861.
- [29] BHATTACHARJEE A, NUSCA T D, HOCHBAUM A I. Rhamnolipids mediate an interspecies biofilm dispersal signaling pathway[J]. ACS Chem Biol, 2016, 11(11): 3068-3076.
- [30] LEFEBVRE E, VIGHETTO C, DI MARTINO P, et al. Synergistic antibiofilm efficacy of various commercial antiseptics, enzymes and EDTA: a study of pseudomonas aeruginosa and staphylococcus aureus biofilms[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(2): 181-188.

(收稿日期: 2017-07-12 修回日期: 2017-09-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.044

胶囊内镜在小肠疾病诊断应用中的研究进展*

刘姚江 综述, 赵晓晏[△] 审校

(陆军军医大学新桥医院消化内科, 重庆 400037)

[关键词] 胶囊内镜; 小肠疾病; 胃肠出血

[中图分类号] R574.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0563-04

小肠位于整个胃肠消化系统的中段, 全长为 5~7 m, 包括十二指肠、空肠和回肠, 是消化系统最长的器官。由于其特殊的解剖位置, 常规的内镜检查难以到达整个肠腔, 目前常用的检查方法包括推进式小肠镜、小肠气钡双重造影、放射性核素扫描(ECT)、动脉造影等, 但存在操作技术要求高、诊断阳性率低、疾病定性定位不准确、患者不耐受等诸多问题; 加之小肠疾病起病隐匿、临床症状特异性低、病变部位不易探查, 因此, 小肠疾病的临床诊断一直是个难题。近年来, 胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)的出现, 凭借其智能、无创、可视等独特优势, 为

消化道疾病尤其是小肠疾病的诊断带来了革命性突破, 成为临床诊疗中一项更为简单、可靠的检查手段。CE的主要适应证有不明原因消化道出血(obscurc gastrointestinal bleeding, OGIB)、缺铁性贫血(iron-deficiency anemia, IDA)、克罗恩病(Corhn's disease, CD)、小肠肿瘤、胃肠道息肉综合征等。本文就 CE 在小肠疾病诊断应用中的研究进展综述如下。

1 CE 对 OGIB 的临床诊断意义

OGIB 是指经常规的上、下消化道内镜检查(包括胃镜、结肠镜、直肠镜)均未能发现异常的、反复持续的消化道出血。

* 基金项目: 国家卫计委公益性行业科研专项(201502013)。 作者简介: 刘姚江(1991-), 医师, 硕士研究生, 主要从事消化内镜的疾病诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhaoxx@medmail.com.cn.