

# 细菌生物膜治疗研究新进展

李弘昊<sup>1</sup>, 温红侠<sup>2</sup>

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院呼吸内科, 陕西 西安 710068

**摘要:** 多重耐药性的出现使细菌感染成为公共卫生和经济的一大威胁。细菌生物膜的形成是细菌耐药的主要原因之一。生物膜化学组成和物理结构的复杂性使成熟生物膜的去除成为一个难题。生物膜对抗生素的高度耐药特性迫切需要有效的抗菌剂和新的抗生物膜策略。研究人员在这一领域做了大量的工作。本文综述了目前消除成熟生物膜和抑制生物膜形成的策略,旨在为临床提供合适的抗生物膜策略。

**关键词:** 细菌生物膜; 细菌感染; 耐药; 抗生素; 细菌黏附; 群体感应

**中图分类号:** R318 TQ342 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)12-1758-05

## Research progress of bacterial biofilm therapy

LI Hong-hao\*, WEN Hong-xia

\* Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Corresponding author: WEN Hong-xia, E-mail: 397852026@qq.com

**Abstract:** The emergence of multi-drug resistance makes bacterial infection a major threat to public health and economy. The formation of bacterial biofilm is one of the main reasons for bacterial resistance. The complexity of chemical composition and physical structure of biofilm makes the removal of mature biofilm a difficult problem. Due to the high antibiotic resistance of biofilm, effective antibacterial agents and new anti-biofilm strategies are urgently needed. Researchers have done a lot of research work in this field. This paper reviews the current strategies in eliminating mature biofilm and inhibiting biofilm formation in order to provide appropriate anti-biofilm strategies for clinic.

**Keywords:** Bacterial biofilms; Bacterial infections; Resistance; Antibiotic; Bacterial adhesion; Quorum sensing

细菌是令人着迷的微小细胞,它们可以自己生活,也可以极具社会性。事实上,它们可以与其他微生物建立社会互动,形成被称为生物膜的高度组织化的群落<sup>[1]</sup>。相关研究表明,生物被膜占慢性感染的 80% 左右,与医疗器械侵入人体有关,在呼吸重症监护室,大部分患者因呼吸衰竭需要进行气管切开等侵入性操作,气管切开术是危重患者常用的一种呼吸道手术。气管插管是一种留置假体,为细菌形成生物膜提供了潜在的表面,细菌形成生物膜作为一种自我保护机制,这会导致抗生素的耐药,从而导致更高的医院感染率<sup>[2]</sup>。细菌生物被膜感染一旦形成,则会很难治疗,因为在生物膜内,细菌的社会互动对抗生素治疗和免疫反应具有高度抵抗力,导致医院费用增加,住院时间延长,医院死亡率增加。因此,针对细菌生物膜的治疗是很有必要的。本综述总结了近年对生物膜治疗的新进展,为临床提供新的治疗方案。

### 1 生物膜的形成机制

1.1 菌毛结构的作用 最初的细菌附着是由底物和细菌细胞膜的一般物理化学力驱动的<sup>[3]</sup>。在初次接触后,特定的或非

特定的细胞表面黏附素的参与触发了一种不可逆的附着,导致形成微集落<sup>[4]</sup>。更多细胞的附着和增殖产生了更复杂的细菌落结构,开始产生胞外多糖和其他物质,最终形成生物膜的最终结构<sup>[1]</sup>。其中菌毛黏附素是一种蛋白质类细胞外纤维,在细菌最初黏附到生物和非生物表面时,以及在生物膜发育的后期阶段,都发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。菌毛根据细菌分泌和输出的途径分为不同类型的菌毛,通过各自的经典或非经典途径分泌出促进生物膜形成的蛋白及其附属物<sup>[6]</sup>。

1.2 膜结构的作用 在革兰阴性菌中,外膜(OM)代表细菌细胞的最外层结构,其作为物理和机械屏障,用于维持基本细胞生理机能,对抗有害分子,例如抗生素<sup>[6]</sup>。生物膜的形成依赖于细菌群体感应(QS)系统,这是一种种内和种间密度依赖的基因调节,协调细菌中几个重要的生物过程。QS 至少有两种主要类型: I 型是专门针对种内通信的,而 II 型是参与种间通信的,允许细菌对自己和其他物种的自诱导物作出反应。QS 在细菌的基因调控中起着关键作用<sup>[7]</sup>。

1.3 外膜囊泡的作用 外膜囊泡(OMV)是小的圆形双层囊泡,由几种革兰阴性菌释放到细胞外环境中,包含蛋白质、脂

质、核酸和其他细菌代谢物<sup>[8]</sup>。虽然在正常细菌生长期间分泌,但环境压力条件(如温度、营养缺乏、抗生素)会增加 OMV 的产生,为细菌建立定居生态位,使细菌能够为生物膜形成和/或在宿主中存活创造最有利的条件,同时 OMV 可递送胞外聚合物(EPS)成分加速生物膜的形成<sup>[9]</sup>。

## 2 生物膜的防治策略

生物膜感染的治疗是一个巨大的挑战,因为往往导致慢性感染。如前所述,形成生物膜的能力增强了细菌对抗菌药物的耐药性,并使其能够绕过宿主免疫介导的清除。随着目前的抗菌素在治疗这些感染方面的效果越来越差,迫切需要替代治疗方法,帮助临床有效的解决生物膜所致的慢性感染问题。

**2.1 抑制生物膜形成** 最可取的策略可能是试图防止生物膜在体内形成。如前所述,黏附在生物或非生物表面是细菌生物膜形成的初步步骤,破坏或限制细菌黏附将避免与生物膜相关的抗生素耐药性,并帮助免疫系统清除感染。

**2.1.1 生物膜形成相关基因的调节** 根据上述生物形成机制,可以从以下三个方面展开。(1)生物膜相关蛋白(Bap 蛋白),它作为生物膜形成的重要蛋白,可能成为潜在的治疗靶点<sup>[6]</sup>;(2)考虑到医疗植入物(如起搏器、导管和机械心脏瓣膜等),它们是由疏水材料(聚四氟乙烯、不锈钢、硅等)制成,疏水性微生物相对容易黏附其上<sup>[10]</sup>,可以通过在其表面涂抹抗黏附物质,改变其黏附特性,抑制生物膜形成;(3)上述机制表明细菌与非生物位点的结合是通过菌毛(Cus 菌毛)和外膜蛋白 A(OMPA)实现的,因此,抑制该结合位点则可以抑制生物膜形成。

有报道称 Bap 可以形成淀粉样结构,Tiwari 等<sup>[11]</sup>的一项研究证实了 L-肾上腺素可以与 Bap 单体以及寡聚 Bap 结合,导致淀粉样蛋白形成,确定了 L-肾上腺素可以抑制碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的生物膜形成。

抗黏附抑菌涂层的构建策略主要基于超亲水或超疏水抗黏附功能表面,医疗植入物表面大多由疏水材料制成。近年来的研究表明,基于超疏水聚合物构建仿生鲨鱼皮增加表面粗糙度、仿生荷叶表面、含氟抗菌涂层等,此类功能表面具有超低表面能,能有效阻止蛋白、细菌等微小物体在表面黏附,并且无重金属、抗生素等化学物质释放,过程安全,可作为抑制细菌黏附的新策略<sup>[12]</sup>。

相关研究表明,邻苯三酚是一种多酚有机化合物,存在于几种树木的树皮中,它可以降低细菌生物膜群体运动能力,并下调与细胞黏附相关的基因(OmpA, CSUA/B),从而抑制生物膜的形成<sup>[13]</sup>。同时,另一项研究发现桃金娘烯醇(一种存在于多种植物中的双环单萜)会导致生物膜厚度和表面覆盖率显著降低,继而导致细胞表面疏水性、运动性(成群和抽动)以及生物膜相关基因(如 bfmR, CUSA/B, bap, ompA, pgaA 和 pgaC)的表达下降<sup>[14]</sup>。

**2.1.2 抑制 QS 信号** 由上所述,细菌生物膜的形成依赖于细菌群体感应(QS)系统,因此抑制 QS 信号的传递可抑制生物膜的形成。Alves 等<sup>[15]</sup>的一项研究发现,从芜荬提取的油脂化合物芳樟醇可以通过影响细菌黏附和干扰 QS 系统,抑制了鲍

曼不动杆菌生物膜的形成。同时,相关研究发现光动力疗法也可以抑制 QS 信号的传递。Pourhajibagher 等<sup>[16]</sup>的一项研究观察到在鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌多物种生物膜经吡啶青绿光敏处理后,生物膜形成相关的 QS 系统基因(abaI, agrA 和 lasI)的表达水平分别下调。

**2.1.3 破坏 EPS** 在细菌生物膜中,EPS 起到了保护细菌免受抗菌剂侵害的屏障作用。有研究表明相关酶的使用可以破坏或消除 EPS,使细菌暴露在抗菌剂中,提高抗菌剂的杀菌效果。Bi 等<sup>[17]</sup>的一项研究发现,脱氧核糖核酸酶 I(DNase I)可以通过降解 EDNA 来分散预先形成的金黄色葡萄球菌生物膜。另外,研究发现蛋白水解酶也可以降解 EPS 中的基质蛋白和黏附素。Weldrick 等<sup>[18]</sup>报道了一种蛋白酶功能化纳米凝胶载体,环丙沙星在纳米载体内的包裹成功分散了金黄色葡萄球菌生物膜。此外,还有一些新的纳米技术,可以通过 EPS 屏障,将在后续阐述。

**2.1.4 抑制外排泵** 抗生素耐药性的一个重要机制是外流机制,其中细菌膜表明存在一大类蛋白泵,负责将抗菌物质(或任何其他对细胞环境不自然的成分)被排出细胞外,降低抗生素对细菌内部环境的影响<sup>[19]</sup>。外排泵抑制剂(Epis)作为药物敏感性增强剂,以阻断抗生素及有毒物质外排,从而控制微生物感染和恢复抗菌效力。最近的一项研究中,研究者们设计和合成了作为潜在的外排泵抑制剂的硫杂黄酮库,证实硫杂多酮衍生物的抗菌活性以及对外排泵、生物膜形成和群体感应的抑制作用<sup>[20]</sup>。除了天然分子外,还对几种抗生素和合成分子进行活性测试,这些化合物是苯基精氨酸  $\beta$ -萘胺(PA $\beta$ N)、羰基氰化物间氯苯胂(CCCP)、INF271、INF55、利血平等,证实它们对外排泵也存在抑制作用<sup>[21]</sup>。

**2.1.5 抗生物膜抗体** Gao 等<sup>[22]</sup>的一项研究发现,海藻酸盐的单克隆 scFv-Fc-型抗体 MFb 可以抑制铜绿假单胞菌生物膜的形成,同时降低铜绿假单胞菌对 HeLa 细胞的黏附。同时,另一项研究也证实单克隆抗体在金黄色葡萄球菌生物膜中的疗效<sup>[23]</sup>。

**2.1.6 铁代谢途径** 许多环境因素可以影响生物膜的形成,包括金属阳离子的存在,如铁的存在。铁是感染细菌的基本营养物质,也是宿主-病原体相互作用的关键决定因素。有研究表明,鲍曼不动杆菌铁含量对铁载体的产生和与运动相关的生物膜的形成都有调节作用<sup>[24]</sup>。也有研究发现,铁作为一种重要的信号分子,参与铜绿假单胞菌的黏附、微菌落形成和生物膜成熟<sup>[25]</sup>。

DeLeon 等<sup>[26]</sup>在小鼠生物膜感染模型中发现,镓(Ga<sup>3+</sup>)具有清除细菌的活性以及分散已经建立的生物膜,同时还发现镓(Ga<sup>3+</sup>)联合常规抗生素使用,可以提高抗菌活性。此外,铁螯合剂可以在细菌生长的环境中螯合铁,导致铁还原,干扰细菌繁殖和生物膜的发展<sup>[27]</sup>。比如乳铁蛋白 ALX-009,它已经被证实可以破坏铜绿假单胞菌生物膜<sup>[28]</sup>。

**2.1.7 抗持久性效应** 持久细胞与生物膜对抗生素的耐受性有关。事实上,生物膜中的一部分细胞处于休眠和不生长状态;因此,与活跃生长的细胞不同,这些细胞在抗生素治疗下仍能存活,并被恰当地称为“持久细胞”<sup>[29]</sup>。因此,抗持久细

胞可能是开发新的抗生物膜策略的一个有前途的目标。Mwangi 等<sup>[30]</sup>对 ZY4(在青蒿素 BF15 上设计的、由二硫键稳定的一种抗菌肽)的一项研究中发现,ZY4 对铜绿假单胞菌和鲍曼假单胞菌的持续体具有剂量依赖性的杀伤作用。

## 2.2 破坏已形成的生物膜

2.2.1 肽类 抗菌肽(AMP)是一类很有前途的化合物,在自然界中分布广泛,主要作为生物体天然免疫的一部分,作为传统抗生素的潜在替代品,目前正受到相当大的关注<sup>[31]</sup>。许多 AMP 是带正电的两亲性分子,通过膜破坏和/或孔形成杀死细菌,AMP 还对多药耐药细菌和真菌有效,不仅因为它们作用于带负电荷的细菌表面而扰乱细胞膜,而且还干扰代谢过程,如抑制细胞壁、核酸或蛋白质的生物合成,使微生物更难产生耐药性<sup>[32]</sup>。

Irani 等<sup>[33]</sup>的一项研究中,鉴定了两组多肽,结果显示两种多肽均对鲍曼不动杆菌有较强的抑制作用,在防止鲍曼不动杆菌生物被膜形成方面,两种多肽的组合比单独使用两种多肽的作用更好。最近的一项研究结果发现,聚脯氨酸肽 bac7(1-35)可以破坏预形成的高黏菌肺炎克雷伯菌生物膜<sup>[34]</sup>。

2.2.2 抗菌光动力学 抗菌光动力(ADPT)的作用模式是基于光敏剂(PS)与细胞的相互作用,然后用可见光激活,在氧气存在的情况下,这将产生活性氧物种(ROS),其性质是对细胞造成多种非特异性损伤,并阻碍细菌保护因子的表达,降低细菌的耐药性<sup>[35]</sup>。Pérez-Laguna 等<sup>[36]</sup>比较了光敏剂亚甲蓝(MB)与抗生素庆大霉素(GN)联合或不联合使用 APDT 对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的疗效,结果显示 MB-APDT 对细菌以及生物膜有明显的光灭活作用。同时,Pourhajibagher 等<sup>[16]</sup>的一项研究也证实,吡啶青绿(ICG)的抗菌光动力学具有抗菌、抗生物被膜、基因表达抑制以及产生 ROS 等特性,可用于烧伤创面感染的体内治疗。

2.2.3 噬菌体 有研究表明,噬菌体编码的解聚酶可以溶解细菌细胞,在生物膜扩散作用中发挥关键作用,是对抗生物膜治疗的具有前途的工具之一<sup>[37]</sup>。Kazmierczak 等<sup>[38]</sup>发现噬菌体 VB\_Saum-A、VB\_Saum-C 和 VB\_Saum-D 是有效的抗生物被膜药物。同时,该研究表明,与使用的抗生素相比,噬菌体在去除生物膜生物量和减少葡萄球菌数量方面更有效。Oliveira 等<sup>[39]</sup>的一项研究,在气管导管上培养出多重耐药铜绿假单胞菌生物膜,使用噬菌体治疗后的结果显示,噬菌体能降低气管导管相关生物膜模型中铜绿假单胞菌菌株的生物膜存活率和代谢活性。此外,扫描电镜显微照片显示噬菌体处理后生物膜和细胞碎片被打乱,显著减少生物膜。进一步证实噬菌体在生物膜治疗中的疗效。

2.2.4 抗生素的增强 细菌生物膜与广泛的感染有关,从与外源性设备有关的感染,如导管或假体关节,到慢性组织感染,如囊性纤维化患者的肺部感染。由于多种耐药机制,导致生物被膜感染的持续存在,因此需要改善抗生素使用的解决方案,以治疗生物被膜感染。可以通过以下几个策略展开:(1)通过局部给药提供高浓度的抗生素;(2)增强抗菌效果的佐剂。

肺部给药有两个优点。第一,允许抗菌剂到达非血管区

域的靶点。第二,可能会对通常被认为是耐药的细菌产生影响,因为肺部的抗菌剂浓度远远高于抗菌剂的最低抑菌浓度,这可能会降低产生抗药性细菌的机会<sup>[7]</sup>。Tewes 等<sup>[40]</sup>建立了大鼠肺部铜绿假单胞菌生物膜感染模型,吸入环丙沙星—铜复合物干粉剂组铜绿假单胞菌 CFU 数明显减少。

佐剂的形式多种多样,它可以通过很多方式去增强抗生素的效能,以下简单介绍几种佐剂供临床参考。有研究表明,生物膜对抗生素的体内耐受部分原因是因为感染部位的低氧环境,通过高压氧治疗(HBOT)提高氧分压可增强氟喹诺酮类药物对浮游铜绿假单胞菌的疗效<sup>[41]</sup>。同时,另一项研究发现,使用苯甲酰胺—苯并咪唑化合物可以抑制铜绿假单胞菌群体感应调节因子 MvfR(PqsR),干扰生物膜的形成,并增强生物膜对抗生素的敏感性<sup>[42]</sup>。

2.2.5 纳米颗粒 由于生物膜的特性,酶、群体感应抑制剂和抗外周细胞药物都存在着难以渗透的问题,许多研究发现,纳米颗粒在生物膜治疗中具有强渗透性、靶向治疗以及防止酶失活的特性。纳米粒可以增加生物膜内的局部药物浓度,延长细菌附近的药物释放时间。这在一定程度上减少了抗菌药物的用量,大大减轻了毒性和耐药性的发展。此外,如果将纳米粒用于全身给药,可以增强药物的稳定性,防止防御机制的降解,延长药物的循环时间<sup>[6]</sup>。纳米材料多种多样,总体分为金属基纳米材料、无机非金属纳米材料和有机纳米材料,以下简单介绍几种临床使用的纳米材料,为临床治疗提供参考。

在金属基纳米材料中,Goel 等<sup>[43]</sup>一项研究中发现,链霉菌生物合成银纳米粒子(AgNPs)使铜绿假单胞菌生物膜的形成减少了 80%,同时抑制了临床分离病原菌的生长,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐四环素淋球菌。此外,脂质体因为其膜状特性,装载抗微生物药物的脂质体可以融合到细菌的外膜上,并在高浓度下将其释放到细菌的细胞质中,从而绕过外排泵对药物的影响<sup>[44]</sup>。有研究发现,雾化阿米卡星中性脂质体可以有效地通过人体呼吸道黏液层扩散并渗透到生物膜,从而增加细菌周围的局部药物浓度,从而治疗囊性纤维化患者的慢性铜绿假单胞菌感染<sup>[45]</sup>。

## 3 总结

生物膜约占慢性感染的 80%,它的存在直接导致了细菌耐药性的增加,给临床治疗带来极大困难。因此,寻求合适的替代疗法已经成为了临床的重要工作之一。本综述总结了近年来对生物膜治疗研究的新进展,旨在为临床提供解决方案。但是,目前仍有许多研究没有在临床上得到证实,停留在研究阶段,由于生物膜是一个公共卫生问题,医务工作者应该更密切地参与医疗保健相关生物膜的检测、管理和治疗。在不久的将来,笔者非常希望看到来自科学家、临床医生和制药公司的协同努力,以有效地根除生物膜。

利益冲突 无

## 参考文献

[1] Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix[J]. Nat Rev Micro-

- biol, 2010, 8(9): 623-633.
- [2] Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, et al. Bacterial biofilm and associated infections[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(1): 7-11.
- [3] Landini P. Cross-talk mechanisms in biofilm formation and responses to environmental and physiological stress in *Escherichia coli*[J]. Res Microbiol, 2009, 160(4): 259-266.
- [4] Berne C, Ducret A, Hardy GG, et al. Adhesins involved in attachment to abiotic surfaces by gram-negative bacteria[J]. Microbiol Spectr, 2015, 3(4).
- [5] Scribano D, Sarshar M, Prezioso C, et al. D-mannose treatment neither affects uropathogenic *Escherichia coli* properties nor induces stable FimH modifications[J]. Molecules, 2020, 25(2): 316.
- [6] Pompilio A, Scribano D, Sarshar M, et al. Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: the *Acinetobacter baumannii* way[J]. Microorganisms, 2021, 9(7): 1353.
- [7] Saipriya K, Swathi CH, Ratnakar KS, et al. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development[J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(1): 15-27.
- [8] Jan AT. Outer membrane vesicles (OMVs) of gram-negative bacteria: a perspective update[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1053.
- [9] Sarshar M, Scribano D, Ambrosi C, et al. Fecal microRNAs as innovative biomarkers of intestinal diseases and effective players in host-microbiome interactions[J]. Cancers, 2020, 12(8): 2174.
- [10] Krasowska A, Sigler K. How microorganisms use hydrophobicity and what does this mean for human needs? [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4: 112.
- [11] Tiwari V, Patel V, Tiwari M. In-silico screening and experimental validation reveal L-Adrenaline as anti-biofilm molecule against biofilm-associated protein(Bap) producing *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107(Pt A): 1242-1252.
- [12] 范玲玲,黎槟瑞,张浩伟,等.表面抗菌功能涂层的构建及在生物医用材料中的应用研究[J].高分子学报,2021,52(3):253-271. Fan LL, Li N, Zhang HW, et al. Fabrication of antibacterial coatings and their applications in biomedical materials [J]. Acta Polym Sin, 2021, 52(3): 253-271.
- [13] Abirami G, Durgadevi R, Velmurugan P, et al. Gene expressing analysis indicates the role of Pyrogallol as a novel antibiofilm and antivirulence agent against *Acinetobacter baumannii* [J]. Arch Microbiol, 2021, 203(1): 251-260.
- [14] Selvaraj A, Valliammai A, Sivasankar C, et al. Antibiofilm and antivirulence efficacy of myrtenol enhances the antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21975.
- [15] Alves S, Duarte A, Sousa S, et al. Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion, biofilms and quorum sensing [J]. Biofouling, 2016, 32(2): 155-165.
- [16] Pourhajibagher M, Mahmoudi H, Rezaei-Soufi L, et al. Potentiation effects of antimicrobial photodynamic therapy on quorum sensing genes expression: a promising treatment for multi-species bacterial biofilms in burn wound infections [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 30: 101717.
- [17] Bi YF, Xia GX, Shi C, et al. Therapeutic strategies against bacterial biofilms[J]. Fundam Res, 2021, 1(2): 193-212.
- [18] Weldrick PJ, Hardman MJ, Paunov VN. Enhanced clearing of wound-related pathogenic bacterial biofilms using protease-functionalized antibiotic nanocarriers[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(47): 43902-43919.
- [19] Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(2): 382-402.
- [20] Durães F, Palmeira A, Cruz B, et al. Antimicrobial activity of a library of thioxanthenes and their potential as efflux pump inhibitors [J]. Pharmaceuticals(Basel), 2021, 14(6): 572.
- [21] Aygül A. The importance of efflux systems in antibiotic resistance and efflux pump inhibitors in the management of resistance [J]. Mikrobiyol Bul, 2015, 49(2): 278-291.
- [22] Gao F, Zhai GX, Wang H, et al. Protective effects of anti-alginate monoclonal antibody against *Pseudomonas aeruginosa* infection of HeLa cells[J]. Microb Pathog, 2020, 145: 104240.
- [23] Raafat D, Otto M, Reppschläger K, et al. Fighting *Staphylococcus aureus* biofilms with monoclonal antibodies [J]. Trends Microbiol, 2019, 27(4): 303-322.
- [24] Eijkelkamp BA, Hassan KA, Paulsen IT, et al. Investigation of the human pathogen *Acinetobacter baumannii* under iron limiting conditions[J]. BMC Genom, 2011, 12: 126.
- [25] Kaplan AR, Wuest WM. Promiscuous *Pseudomonas*: uptake of non-endogenous ligands for iron acquisition[J]. Tetrahedron Lett, 2021, 75: 153204.
- [26] DeLeon K, Balldin F, Watters C, et al. Gallium maltolate treatment eradicates *Pseudomonas aeruginosa* infection in thermally injured mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1331-1337.
- [27] Zhang YP, Pan XH, Wang LQ, et al. Iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies[J]. J Drug Target, 2021, 29(3): 249-258.
- [28] Moreau-Marquis S, Coutermarsh B, Stanton BA. Combination of hypothiocyanite and lactoferrin (ALX-109) enhances the ability of tobramycin and aztreonam to eliminate *Pseudomonas aeruginosa* biofilms growing on cystic fibrosis airway epithelial cells[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(1): 160-166.
- [29] Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 276-301.
- [30] Mwangi J, Yin YZ, Wang G, et al. The antimicrobial peptide ZY4 combats multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(52): 26516-26522.
- [31] Ebbensgaard A, Mordhorst H, Overgaard MT, et al. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of different antimicrobial peptides against a range of pathogenic bacteria [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144611.
- [32] Pletzer D, Hancock REW. Antibiofilm peptides: potential as broad-spectrum agents[J]. J Bacteriol, 2016, 198(19): 2572-2578.

- disease; a comparison between the adult populations in urban China and the United States[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193734.
- [7] Wang F, Yang C, Long J, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the China kidney disease network (CK-NET) [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 501-505.
- [8] Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(4 Suppl 1): A8-A12.
- [9] 金其庄,王玉柱,叶朝阳,等.中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J].*中国血液净化*, 2019, 18(6): 365-381.  
Jin QZ, Wang YZ, Ye CY, et al. Consensus among experts on blood access used for hemodialysis in China(The 2nd edition)[J]. *Chin J Blood Purif*, 2019, 18(6): 365-381.
- [10] 韦微光,唐喜宁,陈嘉怡,等.血液透析患者自体动静脉内瘘术后成熟的研究进展[J].*中国医药科学*, 2022, 12(6): 37-40, 77.  
Wei WG, Tang XN, Chen JY, et al. Research progress on postoperative maturation of autologous arteriovenous fistula in hemodialysis patients[J]. *China Med Pharm*, 2022, 12(6): 37-40, 77.
- [11] 吕忠美,朱亚梅,顾艳红,等.动静脉内瘘围手术期患者功能锻炼开始时间的研究[J].*中华护理杂志*, 2019, 54(8): 1224-1228.  
Lü ZM, Zhu YM, Gu YH, et al. Research on the starting time of perioperative functional exercise in patients with arteriovenous fistula [J]. *Chin J Nurs*, 2019, 54(8): 1224-1228.
- [12] 文雪仙,温桂芬,李芸,等.自体动静脉内瘘锻炼器在促进动静脉内瘘成熟中的应用[J].*护士进修杂志*, 2020, 35(2): 170-172.  
Wen XX, Wen GF, Li Y, et al. Application of autologous arteriovenous fistula exerciser in promoting the maturation of arteriovenous fistula[J]. *J Nurses Train*, 2020, 35(2): 170-172.
- [13] 熊慧,叶君红,刘秀娟,等.人工压力冲击法对促进动静脉内瘘早期成熟的效果探讨[J].*临床肾脏病杂志*, 2016, 16(2): 117-119.  
Xiong H, Ye JH, Liu XJ, et al. Effect of artificial pressure shock on promoting early maturation of arteriovenous internal fistula [J]. *J Clin Nephrol*, 2016, 16(2): 117-119.
- [14] 陈巧琼,郭敏,张洪菊,等.新式健痿操对促进自体动静脉内瘘成熟影响的研究[J].*中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(7): 76-77, 79.  
Chen QQ, Guo M, Zhang HJ, et al. Study on the Effect of New Style Healing Fistula Exercises on Promoting the Maturation of Autogenous Arteriovenous Internal Fistula[J]. *Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med*, 2020, 8(7): 76-77, 79.
- [15] Derrett S, Samaranyaka A, Schollum JBW, et al. Predictors of health deterioration among older adults after 12 months of dialysis therapy: a longitudinal cohort study from new Zealand [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6): 798-806.
- [16] Ji A, Pan C, Wang H, et al. Prevalence and associated risk factors of chronic kidney disease in an elderly population from Eastern China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(22): E4383.

收稿日期:2022-11-30 编辑:王海琴

(上接第 1761 页)

- [33] Irani N, Basardeh E, Samiee F, et al. The inhibitory effect of the combination of two new peptides on biofilm formation by *Acinetobacter baumannii*[J]. *Microb Pathog*, 2018, 121: 310-317.
- [34] Fleeman RM, Davies BW. Polyproline peptide aggregation with *Klebsiella pneumoniae* extracellular polysaccharides exposes biofilm associated bacteria[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0202721.
- [35] Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy(PDT): PDT mechanisms[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(1): 24-29.
- [36] Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, et al. Photodynamic therapy using methylene blue, combined or not with gentamicin, against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 31: 101810.
- [37] Al-Wrafy F, Brzowska E, Górska S, et al. Identification and characterization of phage protein and its activity against two strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13487.
- [38] Kazmierczak N, Grygorcewicz B, Roszak M, et al. Comparative assessment of bacteriophage and antibiotic activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1274.
- [39] Oliveira VC, Bim FL, Monteiro RM, et al. Identification and characterization of new bacteriophages to control multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on endotracheal tubes [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 580779.
- [40] Tewes F, Bahamondez-Canas TF, Moraga-Espinoza D, et al. In vivo efficacy of a dry powder formulation of ciprofloxacin-copper complex in a chronic lung infection model of bioluminescent *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 152: 210-217.
- [41] Kolpen M, Mousavi N, Sams T, et al. Reinforcement of the bactericidal effect of ciprofloxacin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm by hyperbaric oxygen treatment[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(2): 163-167.
- [42] Maura D, Rahme LG. Pharmacological inhibition of the *Pseudomonas aeruginosa* MvfR quorum-sensing system interferes with biofilm formation and potentiates antibiotic-mediated biofilm disruption[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01362-17.
- [43] Goel N, Ahmad R, Singh R, et al. Biologically synthesized silver nanoparticles by *Streptomyces* sp. EMB24 extracts used against the drug-resistant bacteria[J]. *Bioresour Technol Rep*, 2021, 15: 100753.
- [44] Ding L, Wang JL, Cai SH, et al. Pulmonary biofilm-based chronic infections and inhaled treatment strategies[J]. *Int J Pharm*, 2021, 604: 120768.
- [45] Meers P, Neville M, Malinin V, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(4): 859-868.

收稿日期:2022-04-08 修回日期:2022-05-23 编辑:王宇