

# 慢性伤口细菌生物膜的研究进展

刘 博<sup>1</sup> 张乐颖<sup>1</sup> 徐 刚<sup>2</sup>

(1.华北理工大学 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院 河北唐山 063000)

**摘要:** 慢性伤口通常伴随着生物膜的形成,生物膜能使传统抗生素失效并抑制免疫清除,严重阻碍了慢性创面的愈合。因此,了解生物膜形成的机制并开发更有效地处理生物膜的新策略非常重要。这篇文章介绍了生物膜的定义及其形成过程,对慢性创面的影响以及治疗方法,以为慢性伤口生物膜的治疗提供一些参考。

**关键词:** 细菌生物膜;慢性伤口;伤口感染

慢性伤口也称为慢性难愈性创面,是指在接受超过 1 个月治疗仍无法愈合的伤口<sup>[1]</sup>,在临床上主要表现为下肢静脉曲张、糖尿病足溃疡和压疮等。慢性伤口容易继发感染,迁延不愈,给公共卫生带来巨大的负担。细菌生物膜的存在是慢性伤口难以治愈的主要原因之一。因此了解生物膜、掌握其临床特点、采取针对性的治疗方案,对促进慢性伤口愈合具有很大的意义。

## 1 生物膜的定义

最初人们认为微生物仅以浮游细胞的形式存在。直到 1978 年加拿大微生物学家 Costerton 改变了这一观点,他观察到被称为生物膜的微生物聚集体<sup>[2]</sup>。细菌生物膜是指细菌在生长过程中,为适应生存环境而附着于惰性或活性材料表面形成的一种与浮游细胞不同的生长方式,生物膜的结构包括细菌和其分泌的细胞外基质(EPS)<sup>[3]</sup>。大多数慢性伤口都会有生物膜形成,有研究报道,慢性伤口中生物膜的发生率为 78.2%<sup>[4]</sup>。

## 2 生物膜的形成

生物膜的形成经历五个步骤<sup>[5]</sup>:(1)单个浮游细菌迁移并粘附在伤口表面。在适当的条件下,附着的细菌开始形成带有少量胞外聚合物的生物膜。(2)附着的细菌分泌 EPS 并粘附在表面,引起更多细菌的聚集。(3)聚集的细菌形成微菌落,激活群体感应系统(QS),并且释放信号分子,使得自身的毒性、运动性等方面发生改变,开始大量分泌 EPS,进一步促进生物膜的形成。(4)多个微菌落形成一个整体,生物膜逐渐具有成熟的结构和功能。(5)成熟的生物膜开始释放微菌落,散播到其他的部位,并形成新的生物膜。

## 3 生物膜对伤口愈合的影响

生物膜使细菌对免疫反应和抗菌治疗的抵抗力增加,导致感染长期持续,伤口愈合延迟。生物膜的 EPS 为细菌提供物理保护,不仅能逃避宿主的免疫反应,而且防止消毒剂和抗生素渗透生物膜的复杂结构,降低对嵌入细菌起作用的抗菌药物浓度<sup>[6]</sup>。生物膜微生物利用 QS 交流和协调群体行为,共同抵抗抗菌药物的作用,从而保证自身的生存。这种协同作用还促进细菌毒性产物的表达,增加细菌的致病性,加快宿主组织的退化、坏死,并能对抗机体的免疫反应<sup>[7]</sup>。

在生物膜难以清除的情况下,宿主的免疫反应会反过来延缓慢性伤口的愈合。慢性伤口生物膜内细菌的存在,会引起机体的免疫反应,刺激大量中性粒细胞和巨噬细胞聚集,导致细胞因子、趋化因子和生长因子的大量释放<sup>[8]</sup>,损害正常的组织和免疫细胞,抑制伤口的正常修复。由于生物膜难以被机体的免疫反应清除,炎症反应持续存在,形成了生物膜生长和免疫细胞浸润功能失调的恶性循环,伤口无法在短期内愈合。

## 4 生物膜的治疗

### 4.1 常规疗法

#### 4.1.1 清创

清创术是临床上常用的伤口处理技术,不仅可以清除坏死组织

和异物促进愈合,还可以去除已经定植于创面中的生物膜。慢性伤口应当早期进行清创,否则容易引起多种细菌定植及继发感染<sup>[9]</sup>。在各种清创方法中,机械清创是清除生物膜连同坏死组织和异物的最简单和最有效的方法。水刀清创是近年发展起来的一种无痛清创技术,能够利用液体喷射的原理,去除创面的坏死组织和生物膜,同时保持创面干净湿润。Caputo 等<sup>[10]</sup>使用这种技术对 22 名慢性下肢溃疡患者进行伤口清创,结果表明,水刀清创相比手术清创具有更好的效率,并提高了清创术的有效性和安全性。

#### 4.1.2 负压伤口治疗

负压伤口治疗(NPWT)通过将吸引装置与特殊的伤口敷料连接在一起,使伤口保持在负压的环境下,从而达到治疗创面的目的<sup>[11]</sup>。NPWT 可以有效的改善慢性伤口感染的微环境,如减少渗出液的积累、促进肉芽组织和血管形成、改善氧气和营养供应。早期应用 NPWT 可以一定程度上预防生物膜形成,从而促进伤口的愈合<sup>[12]</sup>。NPWT 还可以与伤口滴注疗法相结合,从而获得更好的清除生物膜的效果。最近的一项研究采用了 NPWT 联合抗菌剂自动化滴注疗法,有 111 名伤口感染患者纳入了试验<sup>[13]</sup>。结果显示,对于各种受感染的伤口类型,不同种类细菌的数量显著减少。

#### 4.1.3 抗菌剂

由于生物膜对抗生素具有高度耐受性,慢性伤口是否应用抗生素一直存在争议。目前没有明确的证据支持治疗慢性伤口感染时使用全身抗生素能够对抗生物膜<sup>[14]</sup>。临床上通常采用局部抗菌药物控制慢性伤口感染以及细菌耐药性<sup>[15]</sup>。只有当伤口感染区域持续扩散到骨骼或深层组织甚至全身时才会应用全身抗生素。生物膜内往往有多种细菌共同生长,治疗慢性伤口时应结合细菌耐药性综合考虑以选择最佳抗生素。

## 4.2 辅助疗法

### 4.2.1 pH 值

创面 pH 值在慢性伤口的感染和愈合中起着关键作用<sup>[16]</sup>。pH 值的变化会影响慢性伤口微环境的几个方面,包括血管生成、胶原蛋白形成、蛋白酶的活性和免疫细胞功能等。慢性伤口的 pH 值通常处于碱性范围(7.15 - 8.9)<sup>[17]</sup>,主要原因是细菌增殖过程中会产生碱性物质。一些研究使用乙酸及蜂蜜等酸性液体处理慢性创面<sup>[18,19]</sup>,结果可以有效降低创面的 pH 值和生物膜活性。而且某些可降低创面 pH 值的药剂也可以抑制细菌的生长和繁殖,并降低氨等细菌终产物的毒性<sup>[20]</sup>。

### 4.2.2 纳米材料

大多数金属纳米材料,具有抗微生物活性,它们不仅通过活性氧来灭活细菌,也同时释放具有抗菌活性的纳米颗粒,从而杀灭病原菌。含有银纳米颗粒的敷料是公认的广谱抗菌敷料,也是治疗慢性创面的首选敷料。当银离子浓度达到 5 ~ 10 g/mL 时,24 h 内可清除创面生物膜中 90% 的细菌,48 h 内可清除 100%<sup>[21]</sup>。一项研究证实<sup>[22]</sup>,银纳米颗粒在治疗耐多种药物的细菌感染中起到显著的作用

用。

#### 4.2.3 高压氧疗法

高压氧疗法 (HBOT) 是指在高于一个大气压的压力下使用 100% 的氧气进行治疗。高压氧疗法不仅能减少受损组织的渗出和水肿,改善局部血液循环,还能促进新生血管的形成,加速侧支循环的建立,加速上皮组织的修复<sup>[23]</sup>。有研究表明<sup>[24]</sup>,HBOT 可以减轻慢性伤口的感染,并具有一定的根除生物膜的能力。但高压氧疗法具有一定的风险,如果使用过度或处理不当,会发生气压伤、氧中毒、减压病等不良反应。

#### 4.2.4 噬菌体

噬菌体是天然存在的病毒,与大部分抗生素不同,噬菌体能够靶向生物膜内的细菌而不会诱导耐药性<sup>[25]</sup>。一方面,噬菌体可以感染细菌,在其中繁殖,并裂解宿主细胞。另一方面噬菌体传播的解聚酶分解生物膜 EPS,并导致大量生物膜破坏,使细菌失去物理屏障。最近有研究表明<sup>[26]</sup>,使用裂解性噬菌体处理成熟的金黄色葡萄球菌生物膜,能够消灭生物膜内绝大部分细菌。

#### 4.2.5 其他疗法

此外,超声波、益生菌、群体感应系统抑制剂等也对生物膜具有一定的作用,可以作为人们治疗生物膜的关注方向。

#### 5 总结

慢性伤口生物膜的治疗是慢性伤口领域的重要内容,其具有复杂的组成结构和沟通机制,对理化刺激、抗菌药物和免疫反应都有很强的抗性。因此生物膜的治疗应该是一套管理方案,并把不同的治疗方法相结合,比如清创联合局部抗菌剂,负压引流治疗联合酸性液体滴注疗法。慢性伤口的治疗决策,尤其是针对细菌生物膜方面,仍然缺乏足够多的临床试验及证据支撑,未来仍然需要更多的进行临床随机对照试验。

#### 参考文献:

[1]付小兵.慢性伤口诊疗指导意见 [M].北京:人民卫生出版社,2011.

[2]Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP, Science 1999, 284, 1318.

[3]Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases [J]. Nature Review, 2004, 2 (2): 95-108.

[4]Malone M., Bjarnsholt T., McBain A.J., James G.A., Stoodley P., Leaper D., Tachi M., Schultz G., Swanson T., Wolcott R.D. The prevalence of biofilms in chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of published data. J. Wound Care. 2017;26:20 - 25.

[5]Davies D., Nat. Rev. Drug Discovery 2003, 2, 114.

[6]Mah T.-F.C., O' Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. Trends Microbiol. 2001;9:34 - 39.

[7]PERCIVAL S L, THOMAS J G, WILLIAMS D W. Biofilms and bacterial imbalances in chronic wounds:anti-Koch [J]. Int Wound J, 2010, 7(3):169-175.

[8]Zhao G., Usui M.L., Lippman S.I., James G.A., Stewart P.S., Fleckman P., Olerud J.E. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. Adv. Wound Care. 2013;2:389 - 399.

[9]KIM P J,STEINBERG J S.Wound care biofilm and its impact on the latest treatment modalities for ulcerations of the diabetic foot[J].Semin Vasc Srg,2012,25(2):70-74.

[10]Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, Simm L, Dharma H. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery

debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. Int Wound J 2008; 5:288 - 294.

[11]Orgill Dennis P and Bayer Lauren R. Negative pressure wound therapy: past, present and future.[J]. International wound journal, 2013, 10 Suppl 1(s1): 15-9.

[12]Li T,Zhang L,Wang G,et al. Early application of negative pressure wound therapy to acute wounds contaminated with Staphylococcus aureus : An effective approach to preventing biofilm formation[J].Exp Ther Med,2016,11(3):769-776.

[13]Ludolph I., Fried F.W., Kneppel K., Arkudas A., Schmitz M., Horch R.E. Negative pressure wound treatment with computer-controlled irrigation/instillation decreases bacterial load in contaminated wounds and facilitates wound closure. Int. Wound J. 2018;15:978 - 984.

[14]Høiby N,Bjarnsholt T ,Moser C, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014[J]. Clin Microbiol Infect. 2015,21(1):1-25.

[15]Francesco Drago,Lodovica Gagliazzo, Margherita Cioni,et al.The microbiome and its relevance in complex wounds [J]. Eur J Dermatol 2019,29(1): 6-13.

[16]Percival S.L., McCarty S., Hunt J.A., Woods E.J. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. Wound Repair Regen. 2014;22:174 - 186.

[17]Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. Wounds UK. 2007;3:52.

[18]Nagoba B.S., Selkar S.P., Wadher B.J., Gandhi R.C. Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections—A review. J. Infect. Public Health. 2013;6:410 - 415.

[19]Gethin G.T., Cowman S., Conroy R.M. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. Int. Wound J. 2008;5:185 - 194.

[20]Nagoba B.S., Suryawanshi N.M., Wadher B., Selkar S. Acidic Environment and Wound Healing: A Review. Wounds. 2015;

[21]Toy LW, Macera L. Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds. J Am Acad Nurse Pract 2011; 23:183 - 192.

[22]Yin Iris Xiaoxue et al. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry.[J]. International journal of nanomedicine, 2020, 15(default): 2555-2562.

[23]Monte J, Abreu AC, Borges A, Simoes LC, Simoes M. Antimicrobial activity of selected phytochemicals against Escherichia coli and Staphylococcus aureus and their biofilms. Pathogens 2014; 3:473 - 498.

[24]Sanford N.E., Wilkinson J.E., Nguyen H., Diaz G., Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. J. Wound Care. 2018;27:S20 - S28.

[25]Harper D.R., Parracho H.M.R.T., Walker J., Sharp R.J., Hughes G., Werth é n M., Lehman S.M., Morales S. Bacteriophages and Biofilms. Antibiotics. 2014;3:270 - 284. doi: 10.3390/antibiotics3030270.

[26]阮红日,王宇辉,徐若洋,陈立,靳育琦,王建发,宋军,郑家三.噬菌体 vB \_ SauM \_ RS 对乳源金黄色葡萄球菌生物被膜的清除作用[J].食品科学,2021,42(01):52-58.

作者简介:姓名:刘博,性别:男,民族:汉族,出生年月:1996年3月,籍贯:河南南阳,学历:研究生 专业:整形外科  
通讯作者:徐刚,男,主任医师,教授 烧伤整形专业