



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 儿科

儿科

白色念珠菌生物被膜及其耐药机制研究进展

发表时间: 2011-8-26 9:10:58 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 郑璐,余加林 作者单位: 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014

【关键词】 白色念珠菌生物被膜 耐药机制 研究进展

Study on Biofilm and Drug resistance Mechanism of Candida Albicans

ZHENG Lu, YU Jia ling

Children' s Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

作者简介: 郑璐(1983~), 女, 在读硕士, 医师, 主要从事白色念珠菌生物膜感染的研究, E mail: Zhenglu.1983@yahoo.com.cn。

特色服务

Serves

- 论文推荐
- 著书代理
- 统计学分析
- 学分获取
- 专业修稿
- 专业审稿
- 英文翻译
- 写作辅导

期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 中国医药指南
- 临床合理用药杂志



④ 期刊介绍

④ 在线阅读

④ 在线订阅

④ 在线投稿



在线客服...

QQ交谈 1254635326

QQ交谈 4006089123

545493140(重要)

400-6089-123 68590977

68590971 68590977

近年来,随着医疗技术的发展,气管插管、支架、静脉留置管、人工瓣膜等植入性材料的运用及介入性检查的日益频繁,这些技术在给医患双方带来便利的同时也产生了许多新的问题,其中最引人注意的就是生物被膜相关感染日渐增多。在关注细菌生物被膜的同时,研究也发现,近10年来白色念珠菌感染与生物医学材料的大范围使用呈平行上升趋势。尤为惊人的是,真菌(主要是白色念珠菌)感染在导管相关感染中居第三位,在条件致病菌感染中居第二位,并且有很高的病死率。由于生物被膜群体耐药性极强,可以逃避宿主免疫作用,且感染部位难以彻底清除,是临床上难治性感染的重要原因之一。本文就白色念珠菌生物被膜研究进展作一综述。

1 白色念珠菌生物被膜的形成过程及结构形态

1.1 白色念珠菌生物被膜的形成过程

目前,习惯上把白色念珠菌生物被膜的形成过程分为早期(0~11 h)、中期(12~30 h)和成熟期(31~72 h)。在用96孔微量培养板制成的体外念珠菌生物被膜模型中,用倒置显微镜可以观察到培养2 h在培养孔的底部形成由酵母细胞组成的微菌落;2~4 h可见酵母细胞出芽并开始形成菌丝;8 h微菌落互相融合,形成酵母细胞及菌丝密集排列的网状结构;24~48 h酵母细胞沿着菌丝团块样聚集,形成多层的膜状结构[1]。

1.2 白色念珠菌生物被膜的结构形态

成熟的白念珠菌生物被膜是一个在细胞外基质包裹下的由孢子、菌丝体或假菌丝组成的致密网状系统,呈一个具有不均质性和水道分支的有机三维立体小菌落结构。利用激光共聚焦显微镜与荧光染色方法可观察到在附着于生物材料的基底层是1~2个细胞厚度的具有代谢活性的芽胞层,位于其上的是厚度为450~550 μm相互交织的大量具有代谢活性的菌丝体以及生物膜外表面的多糖基层层,各层间有大小不等的间隙及孔道相贯通[2]。正是这种三维空间网状结构为细胞营造了一个便于物质交换及细胞间信号交流的生存环境。

2 白色念珠菌生物被膜形成的相关因素

2.1 接触物质表面的性质

一方面,接触物表面的物理性质如粗糙与否会影响真菌附着难易及生物被膜的均一性,另一方面,接触物的化学性质也会影响生物被膜的形成。有实验证明,比起橡胶材质,硅酮材质要大大减低白色念珠菌生物被膜形成数量。而且,在不同材质上,白色念珠菌生物被膜结构也会有不同,这可能与接触诱导基因表达有关。

2.2 白色念珠菌的形态种型

毋庸置疑,白色念珠菌的酵母态和菌丝态间相互转换能力对其生物性及致病性的多重表现是非常重要的。利用已基因分型的无菌丝和无酵母的两种白色念珠菌突变株实验可以发现,前者只能形成生物被膜的基层而后者只能形成易从导壁盘分离的生物被膜外层,而野生型白色念珠菌则可形成我们上面所说明确的两层生物被膜。由此可知,白色念珠菌的二态性对其生物被膜的构建及其潜在致病性起着决定作用。

2.3 白色念珠菌生物被膜的密度感应(quorum sensing, QS)系统

QS系统是生物被膜形成的基础, QS系统所控制的细胞间的信息交流已被证实各种菌群的生长过程中扮演重要角色,通过QS反馈抑制菌群的复制,使定植群落达到最适大小,形成成熟的生物被膜。实验证明,麝香草醇是目前研究最多的QS信号分子,可抑制白色念珠菌的菌丝化,高浓度的麝香草醇几乎完全抑制生物被膜的形成,而且从成熟生物被膜提取的上清液可以抑制游离白色念珠菌的菌丝化[3],也有研究表明一些与菌丝形成相关的基因及耐药基因和编码一些蛋白的基因的表达与麝香草醇条件相关联。另外一种研究较多的QS信号分子是酪醇,为酪氨酸衍生物,在白色念珠菌细胞生长和生物被膜结构形成中起了重要作用[4]。有实验提示[5],麝香草醇在生物被膜形成的早中期促进了菌丝的生长,而酪醇则是在之后阶段刺激生物被膜释放酵母细胞使生物体散布至新的表面定居。目前还有如苯基乙醇、色醇等QS信号分子被报道,但其生理机制还不明确。总之, QS系统和生物被膜的形成是一种复杂调控,值得我们进一步研究和探讨。

2.4 其他

对于白色念珠菌生物被膜的形成还存在许多其他的影响因素,如温度、营养等环境因素,在此就不一一赘述。

3 白色念珠菌生物被膜耐药机制

研究表明,没有哪种明确单一因素能引起生物被膜如此高的耐药性,而研究已知的几种因素确实对白色念珠菌生物被膜耐药性都有影响,目前认为白色念珠菌生物被膜高耐药性是由多因素共同作用导致。

3.1 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)阻碍药物渗入

ECM是念珠菌分泌的多糖、蛋白质及其他成分在白色念珠菌生物被膜的外表面形成的水凝胶样结构。Thurnheer等[6]利用荧光探针发现这种细胞外基质在生物被膜外形成的是高度迂曲孔道样的结构,可能是阻止或延迟某些分子直径较大的物质渗入的原因。有实验证实,从生物被膜中衍生出的游离菌体同样会具有耐药性,其程度却低于其在生物被膜内的耐药性。由于在流动介质中培养的生物被膜产生的ECM要明显高于静止介质,但白色念珠菌生物被膜在以上两种培养条件下,对抗真菌药物敏感性没有显著差异,提示ECM产生的多少与白色念珠菌生物被膜耐药相关性不大。因此,生物被膜中的ECM有阻碍或延缓药物渗入生物被膜的作用,但是这也并不是

3.2 生物被膜内细胞生长减慢

由于药物效力通常和细胞生长力密切相关，生长旺盛的细胞对药物的吸收更多更快，而生物被膜内的细胞由于营养受限，生长减缓，导致了真菌代谢降低，故对抗真菌药物敏感性降低。Chandra等[3]发现不同生长速率的白色念珠菌生物被膜耐药性伴随着生物被膜的发育成熟过程呈进行性增加，最终高度耐药。而原本就是游离状态的白色念珠菌只有在低生长速率下才能达到生物被膜的高度耐药，但从生物被膜中衍生出的游离菌株耐药性要高于原本游离状态的菌株。这也说明生长速率只是造成耐药性的因素之一。

3.3 生物被膜内细胞质膜的脂质成分影响

在这方面目前研究较多的是麦角甾醇。Kohli等[7]发现，游离状态的白色念珠菌随着耐药性增加，细胞膜的麦角甾醇含量有所降低，质膜的流动性也随之递减。Mukherjee等[8]也在实验中观察到，生物被膜的麦角甾醇水平成熟期减少了50%，改变远大于游离状态菌株，而成熟期恰是白色念珠菌生物被膜耐药性大大提升的时期，故麦角甾醇改变很可能会影响耐药程度。

3.4 生物被膜耐药基因的表达

除了通过降低细胞膜的通透性减少药物进入细胞内，增加细胞内的药物外排也可减少菌体对药物的吸收，而药物外排增强目前更被认为是主要原因。白色念珠菌生物被膜的外排泵除吸收营养物质、排泄代谢产物、传导细胞间及细胞与外界信号外，在排出胞内药物上也起了极大作用，此机制由多药耐药(multi drug resistance, MDR)蛋白介导。MDR蛋白包括ATP结合转运蛋白及易化扩散载体超家族两种类型。ATP结合转运蛋白家族中的念珠菌耐药基因1(Candida drug resistance 1, CDR1)、CDR2及MDR1已被证实与游离状态的白色念珠菌耐药性密切相关。CDR1、CDR2和MDR1的过度表达是游离态白色念珠菌对唑类药物耐药的重要原因之一，CDR1及CDR2增加药物的外排，MDR1抑制药物摄入，从而降低细胞内药物浓度[9]。但Mukherjee等[8]利用基因敲除对比了生物被膜在3个时期中这3个基因的mRNA的表达水平及表达产物的功能活性，结果证实在中期和成熟期它们均有表达和产生外排药物的活性，且均强于早期。这与耐药性的变化不一致，提示这3个基因很可能只在早期的生物被膜的耐药中起作用，而成熟生物被膜的耐药机制目前仍不是很清楚。同时，用RNA印迹技术分析游离白色念珠菌细胞和生物被膜细胞显示在生物被膜上有不同于游离菌株的基因表达[2]。这些提示其耐药性可能与某些基因表达有关。Lafleur[10]等在实验中发现对两性霉素B及洗必泰分别及联合耐药的白色念珠菌耐药株仅存在于生物被膜状态，并且，这些耐药株再接种后可再次对药物敏感，提示其耐药性并非突变而与表型变异有关。

3.5 其他

白色念珠菌生物被膜的耐药机制还和原始耐药株存在、对抗机体免疫机制、微环境变化等多种因素相关。各种因素在耐药机制中都发挥作用，但这些都并非唯一的，而可能是多因素协同作用所致。目前这方面的研究仍然存在很多问题，有待进一步深入研究。

4 展望

综上所述，白色念珠菌生物被膜的高度耐药性使治疗变得相当棘手，有时必须移除生物被膜定植的植入物，药物治疗才有效，但植入物的移除或更换，可能对患者造成更大的伤害甚至生命危险，也加重了其经济负担。因此很多学者开始探寻治疗的新途径：在药物方面开发出了如脂质体形式的两性霉素B及棘球白素或在原有抗真菌药物基础上联合其它药物；在生物医学材料的改良方面，表面用6%的聚氧乙烯修饰的聚醚氨基甲酸乙酯及用低能的表面声波对阻止生物被膜形成有一定作用。这些都需要我们经过更多的体内外实验继续探索解决的最佳方法，同时，进一步研究生物被膜耐药机制以寻求治疗之本也还有很长的道路需要探索。

【参考文献】

- [1]孙秋宁,方凯.念珠菌生物膜的结构、影响因素及其对抗真菌药的敏感性[J].中国医学科学院学报,2002,24(5):385-388.
- [2]Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance [J]. *J Bacteriol*, 2001, 183(18): 5385-5394.
- [3]Nickerson KW, Atkin AL, Hornby JM. Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(6): 3805-3813.
- [4]Chen H, Fujita M, Feng Q, et al. Tyrosol is a quorum sensing molecule in *Candida albicans* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(14): 5048-5052.
- [5]Alem MA, Oteef MD, Flowers TH, et al. Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in quorum sensing and biofilm development [J]. *Eukaryot Cell*, 2006, 5(10): 1770-1779.
- [6]Thurnheer T, Gmür R, Shapiro S, et al. Mass transport of macromolecules within an in vitro model of supragingival plaque [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2003, 69(3): 1702-1709.
- [7]Kohli A, Smriti, Mukhopadhyay K, et al. In vitro low level resistance to azoles in *Candida albicans* is associated with changes in membrane lipid fluidity and asymmetry [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(4): 1046-1052.

[8]Mukherjee PK, Chandra J, Kuhn DM, et al. Mechanism of fluconazole resistance in Candida albicans biofilms: phasespecific role of efflux pumps and membrane sterols [J]. Infect Immun, 2003, 71(8): 4333-4340.

[9]Morschhauser J. The generic basis of fluconazole resistance development in Candida albicans [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1587(2-3): 240-248.

[10]Lafleur MD, Kumamoto CA, Lewis K. Candida albicans biofilms produce antifungal tolerant persister cells [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11): 3839-3846.

最热点



创新之冠花落谁家?



考试第一练兵平台



年底核心期刊限时抢排



期刊信息全面大汇总



相关文章



白色念珠菌生物被膜及其耐药机制研究进展

2011-8-26



★ 加入收藏夹

复制给朋友

分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页

友情链接

心理咨询师 | 脱发 | 家庭医生在线 | 中医养生 | 宁波整形 | 食道癌研究所 | 华东健康网 | 99健康网 | 小儿肾病 | 309医院骨科 | 樊灵水苏糖 | 99192健康网 | 医药资讯 | 健康养生 | 好头发社区 | 南北巷装修社区 | 中国手术在线 | 成都牙科 | 中华食管癌 | 健康无忧 | 湖南省肿瘤医院 | 黄石妇科医院 | 中医人 | 医药卫生网 | 福州男科医院 | 上海眼科医院 | 健康无忧 | 广州男科医院 | 广州男科疾病网 | 39大夫网 | 中华爱肝网 | 健康商城 | 上海男科医院 | 煲汤食谱大全 | 广州心理咨询 | 114网址大全 | 中医网 | 腾讯企业QQ

— 卫生厅网站 —

— 医学网站 —

— 医院网站 —

— 合作网站 —

— 论坛 —

— 权威机构 —



关于我们 | 合作伙伴 | 特色服务 | 客户留言 | 免责声明 | 学术团队 | 学术动态 | 项目合作 | 招贤纳士 | 联系方式

电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977

服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright © 2007 - 2009 www.yixue360.com, All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号

