

衡失调的综合性结果。创伤弧菌溶细胞素对宿主细胞具有细胞毒性并能诱导宿主细胞凋亡。肺是创伤弧菌毒素作用的靶器官之一。那来自肺及支气管上皮细胞的肺癌细胞,是否也对创伤弧菌溶细胞素敏感并能被创伤弧菌毒素杀伤?探讨创伤弧菌溶细胞素对肺癌细胞的杀伤作用并对其作用机制进行深入的研究具有理论和临床意义。

参考文献

[1] Boardman BK, Satchell KJ. *Vibrio cholerae* strains with mutations in an atypical type I secretion system accumulate RTX toxin intracellular[J]. *JBacterial*, 2004, 186(1): 8137-8143.

[2] Grau BL, Henk MC, Garrison KL, et al. Further characterization of *Vibrio vulnificus* rugose variants and identification of a capsular and rugose exopolysaccharide genecluster [J]. *Infect Immun*. 2008, 76(4): 1485-1497.

[3] Grau BL, Henk KL, Garrison, et al. Further characterization of *Vibrio vulnificus* rugose variants and identification of a capsular and rugose exopolysaccharide gene cluster [J]. *Infect. Immun*, 2008, 76(1): 1485-1497.

[4] Kwon KB, Yang JY, Ryu DG, et al. *Vibrio vulnificus* cytotoxin induces superoxide an ioninitiated apopt ot ic signaling pathway in human ECV304 cells [J]. *J Boil Chem*, 2001, 276 (50): 47518-47523.

[5] 于广丽, 王海磊, 程彦伟, 等. 细胞凋亡效应期的三个关键关卡 [J]. *河南师范大学学报: 自然科学版*, 2003, 31(4): 83-88.

[6] Wei Y, Fan T, Yu M. Inhibitor of apoptosis proteins and apoptosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40(4): 278-288.

[7] Pinkoski MJ, Brunner T, Green DR, et al. Fas and Fas ligand in gut and liver [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278(3): 354-366.

[8] Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, et al. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(9): 1423-1433.

[9] 桂静, 朱晔晶, 楼永良. 创伤弧菌溶细胞素 vvha 融合蛋白细胞毒活性相关分子机制的探讨 [J]. *检验医学教育*, 2010, 17(2): 43-48.

[10] 桂静, 肖美英, 楼永良, 等. 创伤弧菌溶细胞素融合蛋白重组、表达与细胞毒活性鉴定 [J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(1): 89-94.

[11] Zhao JF, Sun AH, Ruan P, et al. *Vibrio vulnificus* cytotoxin induces apoptosis in HUVEC, SGC-7901 and SMMC-7721 cells via

caspase-9/3-dependent pathway [J]. *Micro Pathog*, 2009, 72(7): 136-140.

[12] 姚蔚, 谢旦立, 郭雅君, 等. 创伤弧菌溶细胞素融合蛋白诱导人 Jurkat-T 淋巴细胞凋亡的研究 [J]. *温州医学院学报*, 2011, 41(4): 332-336.

[13] Lee YR, Park KH, Lin ZZ, et al. A calcium-calmodulin ant agonist blocks experimental *Vibrio vulnificus* cytotoxin-induced lethal it y in an experiment al mouse model [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(10): 6157-6159.

[14] Kashimoto T, Ueno S, Hanajima M, et al. *Vibrio vulnificus* induces macrophage apoptosis invitro and in vivo [J]. *Indwxrlm-mun*, 2003, 71(1): 533-535.

[15] 屠艳烽, 刘艳飞, 陈建林, 等. rVvhA 作用于 THP-1 细胞 NF-κB 信号通路的研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2012, 34(2): 154-161.

[16] 王波, 丁卉, 谢旦立, 等. 重组创伤弧菌溶细胞素诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的作用及机制 [J]. *中国细胞生物学学报*. 2010, 32(1): 103-105.

[17] Kwon KB, Yang JY, Ryu DG, et al. *Vibrio vulnificus* cytotoxin induces superoxide anion initiated apoptotic signaling pathway in human ECV304 cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (50): 47518-47523.

[18] Kim BS, Kim JS. Cholesterol induces oligomerization of *Vibrio vulnificus* cytotoxin specifically [J]. *Exp Mol Med*, 2002, 34(3): 239-242.

[19] Kim JS, Chae MR, Chang K, et al. Cytotoxicity of *vibrio vulnificus* cytotoxin on rat peritoneal mast cells [J]. *Microbiol Immunol*, 1998, 42(12): 837-843.

[20] Kang MK, Jhee EC, Koo BS, et al. Induction of nitric oxide synthase expression by *vibrio vulnificus* cytotoxin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(3): 1090-1095.

[21] Yamanaka H, Sugiyama K, Furuta H, et al. Cytolytic action of *vibrio vulnificus* haemolysin on mast cells from rat peritoneal cavity [J]. *J Med Microbiol*, 1990, 32(1): 39-43.

[22] Kang MK, Jhee EC, Koo BS, et al. Induction of nit ric oxide synthase expression by *Vibrio vulnificus* cytotoxin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(3): 1090-1095.

(收稿日期: 2015-02-17)

• 综 述 •

# 深度烧伤创面细菌学检查及消毒剂的应用现状

王丽娟<sup>1</sup>综述, 李武平<sup>2</sup>审校, 徐修礼<sup>2</sup>

(1. 西安医学院护理学院, 陕西西安 710021; 2. 第四军医大学西京医院, 陕西西安 710032)

**关键词:** 烧伤; 病原菌; 消毒剂

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 052

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2015)12-1760-03

烧伤是日常生活中最普遍和最具破坏性的外伤之一,泛指由热力、电流、激光、化学物质、放射线等所致的组织损害<sup>[1]</sup>。美国国家烧伤和预防控制中心的统计数据表明,每年大概有 5 000 人死于烧伤相关性并发症,烧伤面积大于 40% 的严重烧伤患者死亡原因 75% 为烧伤创面感染、吸入性损伤和其他感

染性并发症<sup>[2]</sup>。在我国,某军医大学统计资料显示,9 329 例烧伤患者中,死亡原因为感染的占死亡病例总数的 52%<sup>[3]</sup>。烧伤面积越大、越深、程度越严重,感染的机会也越多、越重,并且感染的危险将持续至创面完全愈合<sup>[4]</sup>。烧伤创面的清洁消毒在烧伤治疗控制感染中起着极其重要的作用<sup>[5]</sup>。各医疗机构

作者简介:王丽娟,女,助教,主要从事重症监护与感染控制研究。

对创面进行处理所使用的消毒剂种类较多,主要有新洁尔灭、洗必泰、呋喃西林和碘伏等,以防止或减轻感染,促进创面愈合<sup>[6]</sup>。但在治疗过程中,随着定植在烧伤创面的细菌耐药性的产生,消毒剂抗菌效果逐渐降低,因此定期了解创面菌株特点和消毒剂的抗菌特性对于有效清洁消毒创面具有重要的意义。

### 1 重度烧伤创面及其常见细菌

深度烧伤指皮肤真皮深层的损伤,是深Ⅱ度及以上的烧伤。烧伤创面可深及真皮乳头层以下,甚至全层皮肤组织。深度烧伤的创面愈合后多遗留瘢痕,形成各种挛缩畸形,甚至截肢致残,严重影响患者的功能及生活质量。烧伤后皮肤生理屏障和完整性被破坏,富含蛋白的渗出液以及创面的坏死组织成为致病菌的良好培养基。因此深度烧伤的创面处理,一直是国内外烧伤外科学领域研究与治疗的重点和难点<sup>[7]</sup>。创面的及时封闭可防止感染及瘢痕的过度增生,并减少器官功能损伤、提高烧伤患者的救治成功率及生命质量<sup>[8]</sup>。创面处理贯穿于烧伤治疗的始终,主要包括手术与非手术综合治疗措施,达到创面早日修复的目的。无论选择哪种修复方法,其原则均为防止或减轻感染,促使创面早期闭合,减轻瘢痕形成,恢复患处的功能和外形<sup>[9]</sup>。

有关创面细菌生态学变化的研究统计显示,从 1995 年至今,引起烧伤创面感染的菌株中,革兰阴性杆菌所占比例最高,其中以铜绿假单胞菌居首,其次为阴沟杆菌和大肠杆菌,另外,革兰阴性杆菌,如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等,临床标本检出率也呈逐年上升态势<sup>[10]</sup>。2014 年,周纳禧等<sup>[11]</sup>研究报道,所检 515 株烧伤感染创面细菌中,革兰阴性菌占 80.77%,有 416 株,这一结果证实,目前烧伤创面感染菌株中,革兰阴性菌仍然是最主要的感染菌株。吴肖锋<sup>[12]</sup>从创面分泌物取标本研究得出,引起烧伤创面感染的致病菌以铜绿假单胞菌(31.74%)、金黄色葡萄球菌(14.85%)和表皮葡萄球菌(13.99%)为主,三者之和占 60.58%。其中铜绿假单胞菌引起的感染率明显高于朱晓浩等<sup>[13]</sup>报道的 18.5%,低于杨文坤等<sup>[14]</sup>报道的 46.95%,这说明烧伤创面感染菌株存在一定的地区差异性。

### 2 重度烧伤创面标本的采集培养

临床常说“有腐必有菌”,烧伤创面存在大量腐败、坏死组织,且往往是多种混杂存在,因此,可以说烧伤创面有微生物存在是一种常态<sup>[15]</sup>;进行烧伤创面细菌学检验,明确感染的病原菌种类和其生物学特征,是临床用药治疗的重要依据,因此检验结果的敏感性、准确性和可靠性无疑具有重要意义<sup>[10]</sup>。目前文献报道的创面细菌培养多采集的是创面分泌物标本,研究显示<sup>[7,11]</sup>,对深度烧伤创面进行细菌学检验,从创面坏死组织采集标本较传统的从创面分泌物采集标本的方法具有更高的敏感性。各文献报道的细菌的培养及鉴定方法差异较小,均按常规培养,即将菌种接种于血琼脂平板上置于 37℃ 温箱,孵育 48 h<sup>[15]</sup>,结果用微生物分析仪报告。

### 3 重度烧伤创面消毒剂的应用现状

外源性细菌在创面形成菌落后,沿汗腺、毛囊往下或其周围生长扩展,引起创面感染。研究证实细菌随时间的变化向深处侵入,伤后创面未使用消毒剂,菌落数量急剧大增<sup>[16]</sup>。Rafila 等<sup>[17]</sup>报道伤后 4 d 烧伤创面细菌可达 105 菌落数以上。外用消毒剂的应用可使创面细菌菌落数量明显减少,感染得到控制并不断减轻,大大提高了深度烧伤创面的愈合速度,并使Ⅲ度创面痂下细菌量减少,为创面愈合以及切痂植皮术的成功提供有利条件。

碘伏是一种广谱杀菌剂,具有消毒持续时间长、去污能力强的特点,在烧伤创面处理中能够抗感染、保护创面、促进创面愈合<sup>[18]</sup>。梁艳<sup>[19]</sup>、董力新等<sup>[20]</sup>研究表明 1% 碘伏对临床常见菌群均具有较好的抑菌能力,尤其是对阴沟杆菌、大肠杆菌和表皮葡萄球菌,其抑菌能力明显高于 0.5% 新洁尔灭、0.02% 呋喃西林和 0.05% 洗必泰,但对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的抑菌能力较弱,而 0.5% 新洁尔灭对铜绿假单胞菌的抑菌能力最强。0.05% 洗必泰和 0.02% 呋喃西林对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的抑菌能力与 0.5% 新洁尔灭相比则显得更低,对阴沟杆菌和大肠杆菌而言,三者抑菌能力相当<sup>[21]</sup>。因此,在临床上创面为铜绿假单胞菌感染的,首选 0.5% 新洁尔灭进行清洁消毒。

潘丽沁等<sup>[22]</sup>研究证明,在抑制烧伤创面细菌生长,减少创面感染方面,酸性氧化电位水(EOW)效果显著。随着酸性氧化电位水在医疗领域的广泛应用,其广谱高效、杀菌速度快、安全可靠、方便经济的特点,已经得到了普遍肯定,能有效杀灭包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、真菌等临床常见繁殖体<sup>[23]</sup>。目前医疗领域应用的酸性氧化电位水是一种无色透明的液体,具有氯味,氧化还原电位 1 100 mV 以上,pH 值 2.0~3.0,有效氯含量 50~70 mg/L。室温、密闭、避光,较稳定。可在短时间内杀灭多种细菌<sup>[24]</sup>,而且尚无耐药菌报告。

目前应用酸性氧化电位水处理、治疗烧伤创面,已在国内一些医院展开应用,并已证实酸性氧化电位水能有效地杀灭烧伤创面的常见致病菌,对金黄色葡萄球菌杀菌率达 90.98%,对铜绿假单胞菌杀菌率达 68.29%,对 A 型溶血性链球菌杀菌率达 80%,对洛菲不动杆菌杀菌率达 61%,从而控制创面感染,加速创面愈合<sup>[25]</sup>。作为一种新型消毒剂,酸性氧化电位水为烧伤治疗提供了有利条件,收到了良好的社会效益和经济效益。

### 参考文献

- [1] 陈孝平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:257.
- [2] Iyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment world [J]. Surg, 2005, 29(2): 131-148.
- [3] 吴在德. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:200.
- [4] 曹伟新, 李乐之. 外科护理学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:127.
- [5] Han SK, Yoon TH, Lee DG, et al. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound healing in vitro [J]. Ann Plast Surg, 2005, 55(4): 414-419.
- [6] Thomson PD, Taddonio TE, Tait Mt, et al. susceptibility of pseudomonas and staphylococcus wound isolates to topical antimicrobial agents: a 10-year review and clinical evaluation. [J]. Burns, 2011, 15(3): 1990.
- [7] Macri L, Clark RA. Tissue engineering for cutaneous wounds: selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2009, 22(2): 83-93.
- [8] Nakagawa H, Akita S, Fukui M, et al. Human esenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing [J]. Br J Dermatol, 2008, 153(1): 29-36.
- [9] 孙永华, 于东宁, 陈旭, 等. 几种深Ⅱ度烧伤创面处理方法的回顾及改善创面微循环的初步试验研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2005, 21(1): 17-20.
- [10] 张红升. 烧伤创面感染病原菌调查及耐药分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1832-1833.

[11] 周纳禧,林联铎,龙兆麟,等. 烧伤创面细菌学检查及药敏分析[J]. 中国医药科学,2014,6(12):47-49.

[12] 吴肖锋. 烧伤创面分泌物细菌培养及药敏结果分析[J]. 医学检验,2011,20(3):76.

[13] 朱晓浩,卢莉莉. 烧伤病区细菌培养及耐药性的分析[J]. 临床外科杂志,2006,14(9):587-588.

[14] 杨文坤,付建荣,张艳红. 烧伤创面细菌分布及药物敏感率的分析[J]. 中国实验诊断学,2010,11(1):1758-1760.

[15] 孙即彬. 临床常用消毒剂对烧伤创面细菌抑菌作用的比较[J]. 镇江医学院学报,2009,11(2):192.

[16] 孙永华,孙迎放. 现代烧伤治疗与手术图谱[M]. 北京:北京人民军医出版社,2003.

[17] Rafla K,Treget EE. Infection control in the burn unit[J]. Burns, 2010,10(1):16.

[18] Rabih O,Darouiche MD, Matthew J, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis[J]. New Engl J Med,2010,362(1):18-26.

[19] 梁艳. 临床常用消毒剂对烧伤创面细菌抑菌作用的比较[J]. 中国

冶金工业医学杂志,2007,24(1):118.

[20] 董力新,夏炎,姜波健. 临床常用消毒剂对烧伤创面细菌抑菌作用的比较研究[J]. 海南医学,2004,15(4):23-24.

[21] 李群丽. 碘伏用于烧伤创面的临床观察[J]. 天津护理,2011. 12(9):276

[22] 潘丽沁. 酸性氧化电位水在大面积烧伤病人的临床应用[J]. 国际医药卫生导报,2008,14(1):41-42.

[23] Nakae H, Inaba H. Electrolyzed strong acid aqueous solution irrigation promotes wound healing in a bum wound model[J]. Artif Organs,2010,24(7):544-546.

[24] Kiura H,Sano K,Morimatsu S,et al. Bactericidal activity of electrolyzed Acid water from solution containing sodium chloride at low concentration,in comparison with that at high concenat[J]. J Microbiol Methods,2012(49):285-293.

[25] 赵超莉,谢卫国,李艳萍,等. 强氧化离子水对烧伤Ⅱ度创面杀菌疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志,2010,12(4):293-294.

(收稿日期:2015-02-12)

• 综 述 •

# 端粒、端粒酶基因及其突变在肝癌发生发展中的研究进展

刘 霖<sup>1</sup>综述,胡大春<sup>2△</sup>审校

(1. 昆明医科大学,云南昆明 650000;2. 昆明市第一人民医院检验科,云南昆明 650000)

**关键词:**端粒; 端粒酶; 突变; 肝癌

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 053

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2015)12-1762-04

研究者凭借对端粒的功能和维持机制的阐述在 2009 年获得了诺贝尔医学奖<sup>[1]</sup>,这些研究者发现了端粒是一段位于真核生物线性染色体末端的 DNA-蛋白复合体,通过防止染色体的末端融合来维持染色体的稳定,端粒酶通过对端粒的损伤后修复来维持端粒的稳定。在这篇综述中,阐述的是这些发现在肿瘤中的应用。在人体细胞中,限制细胞生长的两个机制:衰老和生长停滞是防止癌症的有效机制,当平均端粒长度达到大约 5 Kbp 时通过 DNA 损伤启动了复制衰老,当平均端粒长度达到 1~3 kbp 时大量的基因处于不稳定状态而引起生长停滞甚至细胞死亡。大部分的人体细胞通过细胞的衰老死亡和复制停滞来平衡体内的细胞生长,当端粒稳定或者端粒酶再激活时,细胞就会继续生长,打破限制细胞生长的规律,这是肿瘤发生的重要机制。而端粒酶的突变时往往能引起端粒酶的再激活。在众多研究者的实验中发现,不论什么原因引起的肝癌患者的端粒酶发生突变的频率很高,端粒酶的 SNP 位点突变还有可能会影响肝癌患者的预后。

## 1 端粒与端粒酶

端粒是一段由双链 DNA 组成 5~15 kb 长,位于所有真核生物线性染色体末端的 DNA-蛋白质复合结构。其 3'末端为一条长度 30~200 核苷酸富含 G(鸟嘌呤)T(胞嘧啶)端的单链悬挂。3'末端通过与双链的端粒 DNA 形成一个套索状结构-T 环<sup>[2]</sup>,防止染色体末端融合和重排。DNA 复制期间需要一个 RNA 引物来启动 DNA 复制,当 DNA 聚合酶沿着模板链移动的时候,这个引物会游离出来,在染色体末端留下一个缺口,这

就导致了新合成的 DNA 链比起始链要短。端粒就是通过修复这一段 DNA 片段的丢失来维持染色体的稳定性的。端粒功能的重要性早在 19 世纪 40 年代已经被发现,但是其包含关键结构的机制在今天仍然没有被明确的阐述<sup>[3]</sup>。随着细胞分裂,端粒的长度也会缩短,大部分正常的体细胞每一次细胞分裂周期都会丢失大概 50~100 bp 的端粒重复 DNA。当端粒的长度缩短到一个临界值时,DNA 损伤应答机制就会诱导依赖 p53 的 G1/S 细胞周期停止,称作复制衰老。因此,端粒的功能不仅作为“帽子”保护染色体末端不受融合、降解和重组的损伤,也能作为估计细胞老化的生物钟<sup>[4]</sup>。

一些调查者在寻找解决“末端复制问题”的方法时候发现了端粒酶<sup>[5]</sup>—位于真核生物染色体末端的一种高度特异化核蛋白复合物,为端粒 DNA 延长提供 RNA 模板序列<sup>[6]</sup>。它是一种逆转录酶,能利用自身 RNA 为模板从头合成 DNA 序列,弥补端粒 DNA 在复制中的丢失,解决末端复制问题,维持端粒长度的稳定,赋予细胞无限增殖的能力。端粒酶由一个端粒酶 RNA 组分(TERC)和逆转录催化亚基(TERT)组成的复合物<sup>[7]</sup>。具有催化活性的 TERT 蛋白以及 TERC 成分中的短序列 RNA 作为模板来合成端粒 DNA。端粒酶在胚胎干细胞和静止的正常干细胞分化而来的增殖祖细胞中维持着基因组的完整性,但是在人类组织的体细胞中,端粒酶是不表达的<sup>[4]</sup>。早在 19 世纪 90 年代的早期,端粒、端粒酶衰老和癌症之间关系已经被发现,这个发现为肿瘤在生物学研究方面开辟了一个全新的领域,也是一个抗肿瘤治疗的有前景和有革新意义的途