线粒体功能异常以及线粒体DNA突变和人类肿瘤形成与发展之间密切相关，目前在肺癌、肝癌、直肠癌等多种恶性肿瘤中检测到线粒体基因组的不稳定性、突变或基因表达异常[8-9]。本研究从转录和翻译水平证实了胃癌细胞中线粒体编码基因的改变，并且与*H. pylori*感染有关。COX Ⅰ基因的表达下降，从一定程度上反映了mtDNA的功能障碍，提示细胞能量合成受阻，从而引起膜电位（$\Delta\psi m$）丧失，膜通透性加大[10]，启动凋亡通路。而凋亡和增殖失衡是*H. pylori*导致胃癌发生的机制之一。因此线粒体可能通过凋亡途径参与*H. pylori*诱发胃癌的过程。

本研究表明：*H. pylori*可引起胃癌细胞线粒体编码基因COX Ⅰ mRNA及蛋白的表达障碍，影响线粒体功能，为进一步揭示*H. pylori*致胃癌的分子机制提供新的线索。

参考文献：

[1] BARRIENTOS A, BARROS M H, VALNOT I, *et al*. Cytochrome oxidase in health and disease[J]. Gene, 2002, 286(1): 53-63.

[2] KADENBACH B, ARNOLD S, LEE I, *et al*. The possible role of cytochrome c oxidase in stress-induced apoptosis and degenerative diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1655(1-3): 400-408.

[3] 凌贤龙，房殿春，周晓东，等. 胃黏膜细胞线粒体DNA不稳定及核内整合与幽门螺杆菌感染有关[J]. 中华消化杂志，2003，23(2)：80-83.

[4] LEUNK R D, JOHNSON P T, DAVID B C, *et al*. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*[J]. J Med Microbiol, 1988, 26(2): 93-99.

[5] FAULK E A, MCCULLY J D, HADLOW N C, *et al*. Magnesium cardioplegia enhances mRNA levels and the maximal velocity of cytochrome oxidase I in the senescent myocardium during global ischemia[J]. Circulation, 1995, 92(9 Suppl): Ⅱ405-Ⅱ412.

[6] 柏干荣，陆松敏，李 萍，等. 三七皂苷Rg_1对失血性休克大鼠肠上皮细胞线粒体损伤保护作用的研究[J]. 中国药学杂志，2003，38(9)：665-667.

[7] 梁后杰，刘为纹，房殿春，等. 幽门螺杆菌培养滤液诱癌和促癌作用的实验研究[J]. 中华医学杂志，1998，78(7)：485-487.

[8] BIANCHI N O, BIANCHI M S, RICHARD S M. Mitochondrial genome instability in human cancers[J]. Mutat Res, 2001, 488(1): 9-23.

[9] PENTA J S, JOHNSON F M, WACHSMAN J T, *et al*. Mitochondrial DNA in human malignancy[J]. Mutat Res, 2001, 488(2): 119-133.

[10] GREEN D R, REED J C. Mitochondria and apoptosis[J]. Science, 1998, 281(5381): 1309-1312.

[11] 凌贤龙，房殿春，周晓东，等. 胃粘膜幽门螺杆菌感染与线粒体DNA微卫星不稳的关系[J]. 第三军医大学学报，2001，23(9)：1024-1026.

[12] 凌贤龙，房殿春，周晓东，等. 胃粘膜细胞线粒体DNA核内整合及其与幽门螺杆菌感染的关系[J]. 第三军医大学学报，2001，23(9)：1043-1045.

（编辑 张大春）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)03-0200-01

28例新型隐球菌脑膜炎病例临床分析

马春华 （辽东学院医学院内科教研室，丹东 118002）

新型隐球菌脑膜炎近年来发病有上升趋势，现对我院1995年6月至2005年6月，收治的28例新型隐球菌脑膜炎诊疗过程进行分析。

1 临床资料

1.1 一般资料

28例新型隐球菌脑膜炎中，男性18例，女性10例。40岁以下21例，40岁以上7例。本组务农者11例，其他人员17例。发病前有禽鸟类饲养或接触史者有12例。既往有其他疾病的19例，患有结核病、糖尿病各4例；系统性红斑狼疮3例；乙型病毒性肝炎的6例；肾病、肝硬化各1例，其中患病前使用过激素6例。

1.2 临床表现

本组病例主要表现为发热和（或）脑膜刺激征等症状，全部患者均有发热，颈项强直24例，意识障碍9例，视乳头水肿、锥体束征阳性各7例，抽搐发作6例，偏瘫5例，双眼失明、耳聋各4例，精神或行为异常2例。

1.3 辅助检查

本组28例患者腰穿脑脊液墨汁染色涂片均检出隐球菌，其中15例第1次涂片阳性，7例于第2次、6例于第3次涂片阳性。脑脊液：压力>300 mmH_2O者7例；糖<2.5 mmol/L者22例；氯化物<119 mmol/L者21例。脑脊液白细胞数（12~392）$\times 10^6$/L，淋巴细胞比例>0.5者20例。

1.4 治疗及预后

14例用两性霉素B（AMB）联合5-氟胞嘧啶（5-FC）治疗（配合AMB鞘内注射），痊愈3例，好转6例，死亡5例。用药

（下转204页）

作者简介：马春华（1971-），女，辽宁省丹东市人，硕士研究生，讲师，主要从事神经系统疾病方面的研究，发表论文6篇。电话：（0415）6969998，E-mail：machunhua_0123456@yahoo.com.cn

收稿日期：2005-09-19；修回日期：2005-11-20

现象在巴斯德毕赤酵母 GS115 表达其他外源基因中未有报道，推测与 hA20 基因具有的独特的连续串联排列的锌指结构有关。因此，如何对 hA20 基因进行改构增加其稳定性，筛选得到稳定高效表达菌株，将是我们下一步需要研究的内容。

参考文献：

[1] 吴丽娟，康格非. 锌指蛋白 A20 及其对炎症反应的调控[J]. 生命的化学，2004，24(3)：204－204.

[2] 刘 勃，蒋建新，朱佩芳，等. 创伤合并内毒素攻击时小鼠肝组织锌指蛋白 A20 mRNA 表达的初步研究[J]. 中华创伤杂志，2003，19(9)：532－535.

[3] 刘 勃，蒋建新，朱佩芳，等. 锌指蛋白 A20 在创伤感染时对小鼠肝组织的影响[J]. 中华实验外科杂志，2003，20(10)：897－899.

[4] 吴丽娟，蒋建新，朱佩芳，等. 人 A20 基因 ORF 的克隆[J]. 第三军医大学学报，2004，26(8)：658－662.

[5] DIXIT V M，GREEN S，SARMA V，*et al*. Tumor necrosis factor-alpha induction of novel gene products in human endothelial cells including a macrophage-specific chemotaxin[J]. J Biol Chem，1990，265(5)：2973－2978.

[6] ZHU C H，YING D J，MU J H，*et al*. The zinc finger protein A20 protects endothelial cells from burns serum injury[J]. Burns，2004，30(2)：127－133.

[7] XU M Q，WANG W，XUE L，*et al*. NF-kappaB activation and zinc finger protein A20 expression in mature dendritic cells derived from liver allografts undergoing acute rejection[J]. World J Gastroenterol，2003，9(6)：1296－1301.

[8] ARVELO M B，COOPER J T，LONGO C，*et al*. A20 protects mice from D-galactosamine/lipopolysaccharide acute toxic lethal hepatitis[J]. Hepatology，2002，35(3)：535－543.

[9] LAYBUTT D R，KANETO H，HASENKAMP W，*et al*. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to beta-cell survival during chronic hyperglycemia[J]. Diabetes，2002，51(2)：413－423.

[10] OHTANI W，OHDA T，SUMI A，*et al*. Analysis of *Pichia pastoris* components in recombinant human serum albumin by immunological assays and by HPLC with pulsed amperometric detection[J]. Anal Chem，1998，70(2)：425－429.

[11] 吴丽娟，蒋建新，朱佩芳，等. 酵母表达系统及其应用研究[J]. 生命的化学，2003，23(1)：46－49.

（编辑 王 红）

（上接200页）

后毒副作用：寒战发热13例，头痛12例，恶心呕吐12例，低钾血症11例，肝损害10例，肾损害8例，心肌损害、静脉炎各6例，贫血4例，白细胞血小板减少3例，神经毒性2例。14例用AMB联合5-FC及氟康唑(FCZ)治疗(配合AMB鞘内注射)，痊愈6例，好转8例用药后毒副作用：寒战发热、静脉炎各5例，低钾血症4例，头痛、恶心呕吐、肾损害各3例，肝损害、心肌损害、白细胞血小板减少各1例。

2 讨论

隐球菌性脑膜炎是新型隐球菌侵犯脑膜引起的，以头痛发热，脑膜刺激征为主要表现。多数患者脑脊液压力增高，白细胞数轻到中度增高，以淋巴细胞为主，糖和氯化物降低，尤其糖的降低更显著。

本组资料显示发病年龄以20～39岁的青壮年为主，占发病总数的75%。发病人群中以务农者最多见，占39.3%。42.9%的病者有禽鸟类饲养或接触史者，隐球菌主要在鸽粪和被鸽粪污染的土壤中大量存在。务农者与土壤等接触的机会较多，大多有饲养家禽的习惯，加上农村生活和卫生条件的限制，相对来讲易感染病原体。

隐球菌性脑膜炎易发生在免疫功能低下者[1]。本组资料显示67.9%的患者既往有结核病、糖尿病等免疫功能紊乱的疾病，其中有部分(21.4%)曾经使用过激素，表明患者的免疫功能降低是易感因素之一。

脑脊液细菌学检查应反复多次，本组首次腰穿脑脊液墨汁染色阳性率为53.8%，墨汁染色的阳性率较高，是主要的确诊方法。

新型隐球菌性脑膜炎的治疗主要是降颅压和抗真菌两个方面，常用的抗真菌药有AMB、5-FC和FCZ。AMB使膜的渗透性增加，膜内细胞质成分漏出，导致真菌细胞死亡。其主要副作用有：寒战、高热、心肌损害、低血钾症等。为了减低两性霉素B的毒性作用，近年来研制出两性霉素B脂质体(L-AMB)提高AMB对作用部位的选择性[2]。国内外报道应用L-AMB治疗的痊愈率为67%～100%[3]。5-FC对隐球菌有抑菌作用，高浓度时也能杀菌。主要是抑制嘧啶的代谢和核糖核酸以及蛋白质的合成。单独使用易使隐球菌产生耐药性，故临床上主要用于联合治疗。FCZ能特异地抑制新型隐球菌的固醇合成，从而抑制该菌的生长及减弱其毒力，在脑脊液中能达到高浓度。本组资料提示：AMB联合应用5-FC及FCZ较AMB联合5-FC治疗，痊愈率、好转率明显提高，毒副反应除静脉炎均显著减少($P<0.05$)。这与AMB联合应用5-FC和FCZ可提高疗效并且减轻药物的毒副反应的报道相符[4]。至于AMB联合5-FC治疗(配合AMB鞘内注射)，死亡率过高，除未联合应用FCZ的因素外，可能还与就诊较晚，发生严重脑水肿和脑疝有关。所以早诊断、早治疗是痊愈、好转的关键。

关键词：隐球菌性脑膜炎；墨汁染色；两性霉素B；5-氟胞嘧啶；氟康唑；两性霉素B脂质体

中图法分类号：R512.39 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] 张卓然. 临床微生物学和微生物检验[M]. 第3版. 北京：人民卫生出版社，2003：333－335.

[2] 尹有宽，章婉琴，朱利平，等. 两性霉素B脂质体治疗新型隐球菌脑膜炎9例[J]. 中国医师杂志，2001，3(12)：944－945.

[3] WEI H，HAI W，WANQING L. Clinical study on liposomal amphotericin B (Ambisome) in deep fungal infections in China[J]. Mycoses，2003，46(1－2)：24－28.

[4] 谢春英，李建国，谢仕斌，等. 两性霉素B和5-氟胞嘧啶合用对隐球菌脑膜炎患者外周血象的影响[J]. 中国临床药学杂志，2001，10(1)：6－83.

（编辑 周 芳）