

• 论 著 •

中心静脉导管相关感染的病原菌分布及耐药性分析

祖瑞铃¹, 辛力华², 易玉玲¹, 易 辉¹, 李 燕^{1△}

(1. 成都中医药大学医学技术学院 611137; 2. 成都中医药大学附属医院 610000)

摘要:目的 了解临床中心静脉导管相关感染的病原菌分布及耐药情况,为临床治疗提供参考。方法 回顾性分析从 2011 年 1 月至 2015 年 6 月送检的中心静脉导管标本的细菌分布及耐药性。结果 送检的 731 例中心静脉导管标本中,中心静脉导管相关感染共 38 例,阳性率为 5.3%,革兰阳性球菌占分离菌的 26.3%,其中主要是表皮葡萄球菌,占 13.2%,且均为耐甲氧西林表皮葡萄球菌,未检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素的葡萄球菌。革兰阴性杆菌占分离菌的 73.7%,主要为鲍曼不动杆菌,约占 42.1%。鲍曼不动杆菌最敏感的是阿米卡星,敏感率为 87.5%。结论 鲍曼不动杆菌是中心静脉导管相关感染中最常见的病原菌,且耐药严重,因此在临床工作中应规范操作,控制感染。

关键词:中心静脉导管; 感染; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1901-04

Analysis on distribution and drug resistance of pathogens causing central
venous catheter-related infections

ZU Ruiling¹, XIN Lihua², YI Yuling¹, YI Hui¹, LI Yan^{1△}

(1. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: **Objective** To understand the distribution and drug resistance of pathogens causing catheter related bloodstream infection (CRBSI) to provide reference for clinical treatment. **Methods** The distribution and drug resistance of pathogens isolated from the central venous catheter from January 2011 to June 2015 were retrospectively analyzed. **Results** Among 731 submitted samples, 38 cases were CRBSI, with the positive rate of 5.3%, in which, the Gram-positive cocci accounted for 26.3% of isolated bacteria and dominated by Staphylococcus epidermidis (13.2%), moreover which was MRSE. MRSA and VRE were not detected. Gram-negative bacilli accounted for 73.7% of isolated bacteria and dominated by Acinetobacter baumannii (42.1%), which was most sensitive to amikacin with the sensitivity rate of 87.5%. **Conclusion** Acinetobacter baumannii is most common pathogen in CRBSI with serious drug resistance, therefore the operating should be standardized in clinical work for controlling infection.

Key words: central venous catheter; infection; drug resistance

中心静脉导管(CVC)属于血管内管的一种,放置于大静脉中,可用于测量中心静脉压、急救时维持血压、作为血液透析的管道或为重症患者建立输液通路,广泛应用于麻醉科、急诊科、ICU^[1]。CVC在为患者提供治疗的同时,也增加了感染的机会,CVC相关感染(CVCRI)已成为医源性感染的重要部分,其中导管相关血流感染(CRBSI)是最为常见也是较严重的感染,是导致菌血症的主要原因之一。本研究对 2011 年 1 月至 2015 年 6 月成都中医药大学附属医院 CVC 标本检出的病原菌分布和药敏结果进行回顾性分析,以了解 CVCRI 病原菌的分布及耐药趋势,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2015 年 6 月共 731 例中心静脉置管患者为研究对象,731 例 CVC 标本中,有 247 例同时送检了血培养,其中男 139 例,女 108 例;年龄 37~88 岁,平均(77.7±7.3)岁。

1.2 方法

1.2.1 感染诊断标准 参照美国感染病学会《血管内导管相关感染诊断和处理临床指南(2009)》诊断标准判断感染情况:自外周静脉血和导管尖端培养出相同病原体;或双份血标本

(分别留自导管中心部和外周静脉)分离出相同病原体,并符合 CRBSI 的血培养定量标准或血培养报告阳性时间差异;对于定量血培养,从导管接口部位留取血标本培养,菌落数需至少 3 倍于外周静脉血培养,可诊断为 CRBSI;留自导管接口部位的血标本培养较外周静脉血标本提前至少 2 h 检测到细菌,可诊断为 CRBSI;应在开始抗菌药物治疗前留取血标本用于培养鉴定^[2-3]。

1.2.2 细菌培养 导管培养采用 Maki 半定量培养法,将送检的导管于血琼脂平板上滚动 4 次后弃去,35℃ 孵育过夜培养后,生长超过 15 个菌落为阳性,进行细菌鉴定和药敏试验,5~15 个菌落为定植或潜在感染,少于 5 个为污染或带菌状态^[3]。血培养用注射器无菌穿刺抽取静脉血 16~20 mL(成人患者)等量分别注入血培养需氧及厌氧瓶,并及时载入梅里埃血培养仪中培养,仪器报告阳性标本按照 CLSI 操作程序处理,并出具最终报告。

1.2.3 细菌鉴定及药敏分析 采用法国生物梅里埃公司生产的 VITEK2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪,对细菌进行鉴定及药敏分析。血培养仪及血培养瓶均为法国梅里埃 BACT/ALERT 3D 型产品。

1.2.4 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27583、粪肠球菌 ATCC29212、肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.3 统计学处理 利用 WHONET6.0 进行数据分析。

2 结 果

2.1 CVC 培养阳性结果 所送检的 731 例 CVC 标本中,有 247 例同时送检了血培养,其中 38 例(5.2%)静脉导管和外周血培养出相同的病原菌,提示 CRBSI 感染;24 例(3.3%)静脉导管培养阳性,血培养阴性,提示为导管定植细菌,不是 CRBSI 感染;89 例(12.3%)血培养阳性,静脉导管培养阴性,还需进一步血培养确诊是否为 CRBSI 感染。484 例患者仅送检静脉导管培养未送检血培养,其中 127 例(17.4%)静脉导管培养阳性。

2.2 病原菌分布 38 例阳性标本中,革兰阳性球菌 10 株,占分离菌的 26.3%,主要是表皮葡萄球菌,占阳性球菌的 50.0%;革兰阴性杆菌 28 株,占分离菌的 73.7%,主要是鲍曼不动杆菌,约占阴性杆菌的 42.1%。病原菌临床分布及构成比见表 1。从表 1 可见,ICU 分离的病原菌所占比例最高,占 86.8%,从 ICU 中分离出最多仍是鲍曼不动杆菌,占 ICU 病原菌的 42.4%。

表 1 病原菌临床分布及构成比[n(%)]				
病原菌	ICU	急诊科	肛肠科	总计
革兰阳性球菌	9(90.0)	1(10.0)	0(0.0)	10(26.3)
表皮葡萄球菌	4(80.0)	1(20.0)	0(0.0)	5(13.2)
人葡萄球菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
金黄色葡萄球菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
溶血葡萄球菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
粪肠球菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
尿肠球菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
革兰阴性杆菌	24(85.7)	3(10.7)	1(3.6)	28(73.7)
鲍曼不动杆菌	14(87.5)	1(6.3)	1(6.3)	16(42.1)
肺炎克雷伯菌	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.2)
洋葱伯克霍尔德菌	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)
铜绿假单胞菌	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	2(5.3)
阴沟肠杆菌	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(2.6)
黏质沙雷菌	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
合计	33(86.8)	4(10.5)	1(2.6)	38(100.0)

2.3 革兰阳性菌的耐药情况 本研究从 CRBSI 中分离到 8 株葡萄球菌,耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)检出率为 87.5%,其中耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)检出率为 100.0%,未检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素的葡萄球菌(VRE),葡萄球菌对利奈唑烷的敏感度较好,均为 100.0%,对其他抗菌药物耐药性较高,见表 2。除葡萄球菌外还分离得到 2 株肠球菌属,肠球菌属对红霉素的耐药率为 100.0%,但对利奈唑烷全部敏感。

2.4 革兰阴性杆菌的耐药情况 药敏结果表明,鲍曼不动杆菌耐药严重,多重耐药的菌株为 16 株,检出率为 100.0%,对亚胺培南的耐药率也为 100.0%,高于其他革兰阴性杆菌。肺炎克雷伯菌产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)的菌株检出率为 60.0%,

亚胺培南耐药率也较高为 20.0%,药敏试验结果见表 3。

表 2 葡萄球菌属对常用抗菌药物的耐药率[n(%)]				
抗菌药物	表皮葡萄球菌(n=5)	人葡萄球菌(n=1)	金黄色葡萄球菌(n=1)	溶血葡萄球菌(n=1)
克林霉素	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
环丙沙星	4(80.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
呋喃妥因	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
庆大霉素	5(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
左氧氟沙星	5(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
利奈唑胺	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
莫西沙星	1(20.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
苯唑西林	5(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
青霉素 G	5(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
奎奴普汀/达福普汀	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
利福平	4(80.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
复方磺胺甲噁唑	5(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
四环素	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
万古霉素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
红霉素	5(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)

表 3 革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率[n(%)]				
抗菌药物	鲍曼不动杆菌(n=16)	肺炎克雷伯菌(n=5)	洋葱伯克霍尔德菌(n=3)	铜绿假单胞菌(n=2)
阿米卡星	2(12.5)	2(40.0)	/	1(50.0)
氨苄西林	/	5(100.0)	/	/
氨曲南	/	4(80.0)	/	/
呋喃妥因	/	3(60.0)	/	/
复方磺胺甲噁唑	13(81.3)	5(100.0)	1(33.3)	1(50.0)
环丙沙星	16(100.0)	3(60.0)	/	1(50.0)
美罗培南	16(100.0)	/	0(0.0)	1(50.0)
哌拉西林	16(100.0)	0(0.0)	/	1(50.0)
庆大霉素	16(100.0)	4(80.0)	/	1(50.0)
四环素	15(93.8)	/	/	2(100.0)
头孢吡肟	15(93.8)	0(0.0)	/	1(50.0)
头孢曲松	16(100.0)	3(60.0)	/	1(50.0)
头孢他啶	16(100.0)	4(80.0)	1(33.3)	/
头孢唑林	/	4(80.0)	/	/
亚胺培南	16(100.0)	1(20.0)	/	1(50.0)
左氧氟沙星	11(68.8)	3(60.0)	1(33.3)	1(50.0)

注:/表示未检测。

3 讨 论

随着 CVC 在临床的应用,在给治疗带来便利的同时也带来了 CVCRI 的风险。本次研究发现 38 例 CRBSI 中有 33 例出现在 ICU。ICU 收治的患者大多病情危重、免疫力低下,是医院感染的高发人群。而 CVC 作为一种侵入性的治疗方式,在侵入时容易造成感染,因此分离菌株大多为广泛存在皮肤表面的条件致病菌。在本研究中 CVCRI 发生率为 5.3%,分离率最高的是鲍曼不动杆菌,约占 42.1%,其次为肺炎克雷伯菌和表皮葡萄球菌,分离率均为 13.2%。

国内研究对 CVCRI 病原菌的报道并不一致,但是大多数

研究中以革兰阳性球菌为主,尤其是葡萄球菌。斯一夫等^[1]、李天民等^[4]研究的结果中均以革兰阳性球菌的分离率较高,其中又以表皮葡萄球菌最为常见。但是近年来,除了凝固酶阴性的葡萄球菌以外,一些革兰阴性杆菌也开始成为 CVCRI 主要的致病菌。例如姜振环^[5]、李美兰等^[6]和杨玲等^[7]的结果均为革兰阴性杆菌占较高比例,分离率较高的为一些常见的条件致病菌如肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等。这些研究的样本量相对较大,具有一定的可信度,由此可见不同的地区及医院主要的致病菌不甚相同,但是如表皮葡萄球菌、鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌等一些常见的条件致病菌还是在 CVCRI 中占了相当大的比例,因此具体的情况还需要根据各医院自身状况来进行判断。

近年来鲍曼不动杆菌在临床标本的分离率逐年增高,且 ICU 的鲍曼不动杆菌检出率往往高出其他临床科室^[8],在本次研究中引起 CRBSI 的 16 株鲍曼不动杆菌中,有 14 株分离自 ICU,这些患者的平均年龄为 70 岁,其中有 12 例伴有肺部感染,1 例已存在多器官衰竭,另外还有 1 例存在腹部外伤感染。由此可见这些患者年龄偏大并且基础疾病多、抵抗力较差、大多存在感染,因此既往可能使用过大量的抗菌药物,从而使 CRBSI 感染概率增加。而这 16 例鲍曼不动杆菌均为多重耐药菌,且药敏结果显示对一些常用药物如环丙沙星、头孢曲松、头孢他啶、庆大霉素、氨苄西林的耐药率均超过 80%,对亚胺培南的耐药率也达到了 100.0%。可见在本院 CRBSI 中鲍曼不动杆菌的耐药情况严峻,临床治疗存在一定困难,正因如此,这 16 例患者中有 10 例患者因 CRBSI 或其他基础疾病死亡,仅有 2 例好转,另外 4 例自行出院转归不明。所以在临床治疗中应严格控制抗菌药物的使用,及时隔离耐药菌感染患者,避免条件致病菌产生耐药或引发院内感染加重患者病情,延长患者住院时间。

检出率第二的革兰阴性杆菌是肺炎克雷伯菌,共分离得到 5 株,且全部分离自 ICU,5 例患者均存在肺部感染,其中产 ESBLs 的菌株检出率为 60.0%。碳青霉烯类抗菌药物作为治疗产 ESBLs 菌感染的最有效的药物,其耐药率也逐年增高,在本研究中分离得到的肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率为 20.0%。肺炎克雷伯菌是通过质粒介导产生 ESBLs,可以通过接合、转化和转导等形式进行耐药性的扩散,造成严重的医院感染和院外耐药菌扩散。因此,实验室应重视 ESBLs 检测,此外医院还应加强对碳青霉烯类药物使用的管理,避免耐药菌株的增加,同时严格监控多重耐药菌感染患者,避免多重耐药菌在院内传播。其他检出的革兰阴性杆菌还有洋葱伯克霍尔德菌(7.9%)、铜绿假单胞菌(5.3%)、阴沟肠杆菌(2.6%)和黏质沙雷菌(2.6%)。在本次研究中分离得到的洋葱伯克霍尔德菌对美罗培南(100.0%)的敏感性最好,对头孢类及喹诺酮类的药物存在一定的耐药性。这 3 株病原菌都分离自 ICU,且这 3 例患者均已死亡,可能是由于在临床治疗洋葱伯克霍尔德菌中可选择的抗菌药物相对狭窄,常常导致临床治疗失败。因此监测洋葱伯克霍尔德菌感染的发生及耐药性,有助于预防和控制医院感染的发生。在本次调查中分离得到 2 株铜绿假单胞菌中,有 1 株为多重耐药,对头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类及四环素类药物均耐药。

本次研究中分离率最高的革兰阳性球菌为表皮葡萄球菌(13.2%),其中 MRSE 检出率为 100.0%,对青霉素 G 的耐药率为 100.0%,对红霉素的耐药率为 100.0%,但对利奈唑胺和万古霉素敏感。另外还分离得到金黄色葡萄球菌(2.6%)、溶

血葡萄球菌(2.6%)、人葡萄球菌(2.6%)及肠球菌(5.3%),未检出 MRSA 和 VRE。目前对于革兰阳性球菌有效的药物主要有万古霉素,但是在使用时也需严格控制,如出现耐万古霉素的葡萄球菌和 VRE 治疗将会变得十分棘手,同时也应注意控制 MRSE 及 VRE 在医院内的传播。

在这次研究中还有 484 例患者只送检静脉导管培养未送检血培养,有 127 例(17.4%)静脉导管培养阳性。这些患者不能判断是否为 CRBSI,但仍需提示医生发生 CRBSI 的可能性,如果出现 CRBSI 的可疑症状,应及时送检导管培养和血培养。在 38 例 CRBSI 患者中有 22 例患者死亡,仅有 3 例患者好转出院,可见 CRBSI 易造成菌血症甚至败血症加重患者的病情,甚至威胁到患者的生命^[9-11]。然而导致 CVCRI 的原因太过复杂,除患者自身因素外,CRBSI 的感染还与插管的部位及程序有关。有研究显示股静脉穿刺发生感染率最高^[12],锁骨下静脉穿刺感染率较低,这可能是因为股静脉和颈内静脉容易被排泄物或痰液污染有关。在本次研究中有 34 例患者存在肺部感染,因此不能排除插管部位被痰液污染的可能。故在使用 CVC 治疗时各个方面都应该特别的注意,根据美国 CDC 血管内导管相关感染的预防指南(2011 年),在插入之前要先评估 CVC 置入的指征,尽量减少不必要的 CVC 置入,插入时严格进行无菌操需要严谨的护理、及时更换导管,同时进行 CRBSI 的监测,如有必要可以在填充腔中注入高于治疗浓度的抗菌药物溶液,通过一定的通路,使抗菌药物到达导管转换器,降低 CRBSI 的风险。与其他研究相比,在本院进行 CVC 插管的患者中,感染率相对还是较低,这可能与某些患者服用中药有关^[10-12]。不可否认的是中药对于抗细菌感染、提高免疫力有着独特作用,且较少出现耐药。在以后的治疗中,对疑似 CVCRI 的患者应给予及时的治疗措施,本院的患者应该选择可以治疗检出率较高的几种细菌的抗菌药物,尤其是 ICU 可以考虑使用针对鲍曼不动杆菌敏感性较强的抗菌药物,同时进行细菌培养和药敏实验,再选择敏感性最强的抗菌药物使用,从而提高临床的治疗率,降低耐药菌的产生。

参考文献

- [1] 斯一夫,姜建平,闫广玲,等. ICU 患者中心静脉导管相关性感染病原菌与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(6):1331-1333.
- [2] 邹鹤娟,李光辉. 血管内导管相关感染诊断和处理临床指南:美国感染病学会 2009 年更新[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010,10(2):81-84.
- [3] 李俊,万献尧. 血管内导管相关性血流感染诊治进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012,11(4):410-414.
- [4] 李天民,郑慧雅,陈琛. 中心静脉导管相关性感染病原菌分布及药敏分析[J]. 河北北方学院学报, 2013,29(4):76-77.
- [5] 姜振环. 导管相关获得性感染致病菌调查与细菌耐药性分析[J]. 黑龙江医药科学, 2013,36(1):102-103.
- [6] 李美兰,毛春节,张莲莲. 导管相关性感染的发生及预防措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2014,24(3):660-664.
- [7] 杨玲,廖海涛,韦义萍. ICU 中心静脉导管相关血行感染的病原菌及耐药性分析[J]. 内科, 2013,8(6):577-579.
- [8] 池细伟,高世华,陈梦云. 2014 年某综合性医院多药耐药鲍曼不动杆菌的耐药现状及临床分布[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(18):2647-2649. (下转第 1906 页)

控 ATM/ATR 信号通路,修饰染色体结构,直接参与 DNA 修复等过程。DNA 损伤应答信号的正常激活是早期阻止肿瘤发生的重要机制,是抵御细胞内外损伤因子损伤基因组 DNA 的重要防线^[4]。而 BRIT1 正是 DNA 损伤应答信号通路中的关键一环,且处于 DNA 损伤应答的早期阶段。多个研究小组已证实:在乳腺癌^[5]、卵巢癌^[6]、前列腺癌^[7]及慢性粒细胞白血病^[8]等肿瘤组织中,BRIT1 表达减少。此外,在 BRIT1 基因敲除的小鼠中,其基因组的不稳定性增加,肿瘤的易感性增加^[9]。这些研究提示 BRIT1 可能是一个新的肿瘤抑制基因。因此,研究 BRIT1 在宫颈癌组织的表达及其功能有助于宫颈癌对肿瘤发生、发展的分子机制的认识;有利于提高宫颈癌的早期诊断和治疗。

本研究采用 RT-PCR 和免疫组化技术从 mRNA 和蛋白水平两个方面证实了 BRIT1 在宫颈癌组织中的表达低于宫颈非癌组织中的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。RT-PCR 结果显示:在 31 例标本中有 19 例(61.3%)宫颈癌组织中 BRIT1 mRNA 的表达低于配对的宫颈非癌组织的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。免疫组织化学结果根据染色强度和阳性细胞比率进行量化评分后统计分析,结果显示:63 例标本中的 44 例(69.8%)宫颈癌组织 BRIT1 蛋白表达水平低于配对的宫颈非癌组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 mRNA 水平和蛋白水平,宫颈癌组织较配对的宫颈非癌组织 BRIT1 的低表达率基本一致,均在 60%以上。这一结果提示 BRIT1 在宫颈癌组织的低表达可能与 BRIT1 基因在转录水平和转录后水平的表达调控失衡有关,如启动子区域的 DNA 甲基化、miRNA 的调控失衡等。统计分析揭示,宫颈癌中 BRIT1 的表达量与肿瘤的病理分级和临床分期有一定的相关性,与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤分型等没有相关性。这一结果提示 BRIT1 可能是宫颈癌细胞恶性程度的一个重要标志。此外,有多个报道显示 BRIT1 在其他肿瘤组织中也呈低表达,如 Richardson 等^[5]研究表明在 319 例乳腺癌标本中,有 93 例乳腺癌标本中 BRIT1 的表达低于其配对的正常乳腺的表达,其低表达率为 29%,且 BRIT1 的表达量与肿瘤分级呈负相关;而也有研究证实 BRIT1 的表达与乳腺癌的转移^[10]和无复发生存时间呈负相关^[11]。另有报道 BRIT1 在 30 例卵巢癌标本中有 19 例的癌组织较配对正常组织呈低表达^[12]。在人体中,BRIT1 基因定位于染色体 8p23.1,在肿瘤细胞中这一区带易于杂合性缺失,这个可能是 BRIT1 在多个肿瘤组织中的表达缺失的重要原因。此外,BRIT1 的表达缺失也可能与其转录水平和转录后水平的表达调控失衡有关,需进一步研究。这些研究结果进一步证实了 BRIT1 可能是一个新的抑癌基因,参与抑制肿瘤的发生、发展。BRIT1 在宫颈癌组织和宫颈非癌组织中的差异表达,提示 BRIT1 可能在宫颈癌发生、发展具有重要的作用,为进一步研究其作用奠定了基础。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(1):136-142.
- [3] Zhou ZW, Tapias A, Bruhn C, et al. DNA damage response in microcephaly development of MCPH1 mouse model [J]. DNA Repair (Amst), 2013, 12(8):645-655.
- [4] Tian H, Gao Z, Li H, et al. DNA damage response—a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2015, 358(1):8-16.
- [5] Richardson J, Shaaban AM, Kamal M, et al. Microcephalin is a new novel prognostic indicator in breast cancer associated with BRCA1 inactivation [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(3):639-648.
- [6] Brüning-Richardson A, Bond J, Alsiary R, et al. ASPM and microcephalin expression in epithelial ovarian cancer correlates with tumour grade and survival [J]. Br J Cancer, 2011, 104(10):1602-1610.
- [7] Rai R, Dai H, Multani AS, et al. Brit1 regulates early DNA damage response, chromosomal integrity, and cancer [J]. Cancer Cell, 2006, 10(2):145-157.
- [8] Giallongo C, Tibullo D, La Cava P, et al. Brit1/MCPH1 expression in chronic myeloid leukemia and its regulation of the G2/M checkpoint [J]. Acta Haematol, 2011, 126(4):205-210.
- [9] Liang Y, Gao H, Lin SY, et al. Mcph1/Brit1 deficiency promotes genomic instability and tumor formation in a mouse model [J]. Oncogene, 2015, 34(33):4368-4378.
- [10] Van't Veer LJ, Dai HY, Van De Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [J]. Nature, 2002, 415(6871):530-536.
- [11] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer [J]. Lancet, 2005, 365(9460):671-679.
- [12] Lin SY, Liang Y, Li K. Multiple roles of Brit1/MCPH1 in DNA damage response, DNA repair, and cancer suppression [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(3):295-301.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-03-21)

(上接第 1903 页)

- [9] 张凯华,刘双全,任林,等.鲍曼不动杆菌感染的临床调查与耐药情况分析[J].当代医学,2012,18(33):20-22.
- [10] 张长春,贾晓君,张淑敏.中心静脉导管相关性血流感染的病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,28(12):2709-2711.
- [11] Gahlot R, Nigam C, Kumar V, et al. Catheter related

blood stream infections in ICU: A study from North India [J]. Int J Infect Control, 2014, 4(2):162-167.

- [12] 张玉琴,章华萍,屈嬉嬉,等. ICU 中心静脉导管相关性感染病原菌分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1146-1148.

(收稿日期:2016-01-18 修回日期:2016-03-20)