

· 论 著 ·

慢性鼻-鼻窦炎中金黄色葡萄球菌肠毒素基因研究

申 迹¹, 项锦银^{1△}, 寇 巍², 洪苏玲²

(1. 重庆市长寿区人民医院耳鼻咽喉科 401220; 2. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

摘要:目的 检测国人慢性鼻-鼻窦炎患者鼻腔金黄色葡萄球菌肠毒素基因谱,探讨与国人慢性鼻-鼻窦炎发病相关的金黄色葡萄球菌肠毒素基因类型。方法 本实验取国人慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉组、慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉组及鼻中隔偏曲组患者中鼻道黏膜拭子进行金黄色葡萄球菌分离培养鉴定,通过 PCR 技术检测实验组每例患者金黄色葡萄球菌样本 18 种肠毒素基因的携带情况,并进行统计学分析。结果 3 组患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因均有较高的阳性检出率,但差异无统计学意义;3 组患者阳性检出例数均较高的几种肠毒素基因为:seg、sem、sen、sei、seo、seu;金黄色葡萄球菌肠毒素基因 seq 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者中有 16 例阳性检出,而对照组无阳性检出,差异有统计学意义。结论 金黄色葡萄球菌肠毒素 seg、sem、sen、sei、seo、seu 可能在慢性鼻-鼻窦炎的发病中起主要作用,肠毒素 seq 与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉发病的关系还有待进一步深入研究。

关键词:鼻炎;鼻窦炎;葡萄球菌,金黄色;肠毒素类;基因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)30-3134-04

Detection of staphylococcus aureus enterotoxin genes in chronic rhinosinusitis

Shen Ji¹, Xiang Jinyin^{1△}, Kou Wei², Hong Suling²

(1. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, the People's Hospital of Changshou, Chongqing 401220, China; 2. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective This study was to investigate whether the presence of any of the 18 currently known staphylococcal enterotoxin genes could be correlated with chronic rhinosinusitis. **Methods** The Staphylococcus strains were taken from the middle meatus of patients suffering from chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyposis, and controls were systematically tested for the presence of the 18 currently known enterotoxin genes by PCR. **Results** Higher positive rates of staphylococcus aureus enterotoxin genes were detected in three groups. There was no statistically significant difference between these rates; The most frequently detected enterotoxin genes were: seg, sem, sen, sei, seo, seu in three groups; the enterotoxin gene seq was frequently observed in CRSwNP group for the first time, but absent in the control group ($P=0.03$). **Conclusion** The enterotoxins: seg, sem, sen, sei, seo, seu may play roles in pathogenesis of chronic rhinosinusitis, further research will be needed to provide new insights into the role of enterotoxin seq.

Key words: rhinitis; sinusitis; staphylococcus aureus; enterotoxins; gene

慢性鼻-鼻窦炎的病理生理学机制到目前为止并未被充分认识,而且,被认为是多因素共同作用的结果。宿主的遗传背景、免疫功能的紊乱以及外界环境因素是慢性鼻-鼻窦炎发生、发展的重要诱因。最近研究显示细菌的定植,尤其是细菌产物,如金黄色葡萄球菌肠毒素可能参与了慢性鼻-鼻窦炎发病^[1-2]。

金黄色葡萄球菌肠毒素可以引起多种人类的感染性疾病^[3],如食物中毒、新生儿坏死性皮炎、毒性休克综合征、坏死性出血性肺炎和皮肤、关节的感染等。金黄色葡萄球菌肠毒素在引起感染的同时可以作为超抗原与 T 淋巴细胞的 MHC-II 分子 V β 受体区相结合引起 T 淋巴细胞的高效克隆,诱导免疫应答,而不需要特异性的抗原提呈、识别过程^[4]。有研究结果发现金黄色葡萄球菌肠毒素 A、B、C、D(sea, seb, sec, sed)与慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyposis, CRSsNP)和慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP)的发病相关,提示金黄色葡萄球菌肠毒素参与了鼻-鼻窦黏膜的炎症反应^[5-6]。本研

究通过 PCR 技术首次检测国人慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻腔金黄色葡萄球菌肠毒素基因的携带情况,探讨与国人慢性鼻-鼻窦炎发病相关的金黄色葡萄球菌肠毒素基因类型。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 6 月至 2011 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科及重庆市长寿区人民医院耳鼻咽喉科住院接受功能性鼻窦内窥镜手术治疗的慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉、慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉及鼻中隔偏曲患者,以中鼻道黏膜拭子金黄色葡萄球菌培养阳性的患者作为研究对象,共分为 3 组。慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉组(CRSwNP 组):110 例,其中,男 60 例,女 50 例,平均年龄(38.54 \pm 11.36)岁,病程 2~30 年,平均病程(8.52 \pm 7.21)年。依照 2007 欧洲鼻-鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书中的诊断标准^[1]:(1)需要大于或等于 2 条下述症状:流涕[前鼻孔和(或)后鼻孔脓性分泌物]、鼻阻塞、嗅觉减退或丧失、面颊部疼痛/肿胀感,症状持续 12 周以上;(2)内窥

△ 通讯作者, Tel:13389641765; E-mail:jishushen@yahoo.cn.

镜检查证实单侧和(或)双侧中鼻道有息肉,源于中鼻道的脓性分泌物,源于中鼻道的黏膜水肿或阻塞;(3)CT 鼻-鼻窦炎的影像学表现:窦口鼻道复合体和(或)鼻窦黏膜增厚,鼻中隔无偏曲。慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉组(CRSsNP 组):32 例,其中,男 18 例,女 14 例,平均年龄(36.15±12.27)岁,病程 1~30 年,平均病程(8.43±6.56)年。依照 2007 欧洲鼻-鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书中的诊断标准:(1)需要大于或等于 2 条下述症状,流涕[前鼻孔和(或)后鼻孔脓性分泌物]、鼻塞、嗅觉减退或丧失、面部疼痛/肿胀感,症状持续 12 周以上;(2)内窥镜检查排除单侧和(或)双侧中鼻道息肉,可以有源于中鼻道的脓性分泌物,源于中鼻道的黏膜水肿或阻塞;(3)CT 鼻-鼻窦炎的影像学表现,窦口鼻道复合体和(或)鼻窦黏膜增厚,鼻中隔无偏曲。鼻中隔偏曲组(对照组):44 例,其中,男 24 例,女 20 例,平均年龄(30.54±10.36)岁,病程 2~20 年,平均病程(6.83±5.31)年。本实验结合鼻塞、头痛、鼻犁氏区出血等临床症状,变应原皮肤试验,鼻内窥镜和鼻窦 CT 检查进行诊断,排除慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉。为了使结果具有可比性,能够较真实反映慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉、慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉及鼻中隔偏曲患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因的携带情况,所有患者过去均未曾接受抗菌药物、组胺拮抗剂、鼻腔冲洗和鼻腔糖皮质激素等保守治疗;无药物、食物过敏史,无哮喘史、真菌感染史;且均无鼻腔手术史,无高血压、糖尿病、高血脂等其他器官系统的疾病。

1.2 研究方法 对 3 组患者的中鼻道黏膜拭子进行金黄色葡萄球菌分离培养,并根据美国临床实验室标准化协会的检验标准^[7],经法国 Bio-Merieux 公司的 GPI 系统鉴定为金黄色葡萄球菌,再应用 PCR 检测每例患者金黄色葡萄球菌样本 18 种肠毒素基因的携带情况,包括 sea、seb、sec、sed、see、seg、sei、sem、sen、seo、seu、sej、sep、seq、she、sek、sel、ser。

1.2.1 研究试剂及仪器设备 细菌鉴定仪:Vitek32 全自动微生物分析仪(法国);PCR 扩增仪:T-gradient Biometra(德国);凝胶电泳仪:DYY-10C(北京);PCR 试剂:购于 TaKaRa 公司。

1.2.2 引物设计与合成 根据 Gen Bank(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)公布的金黄色葡萄球菌 18 种肠毒素的基因序列,利用 Primer Premier 5.0 软件及参考文献^[8],引物由上海生工生物工程公司合成,引物序列见表 1。

1.2.3 DNA 的提取 取每例患者中鼻道黏膜拭子分离培养出的金黄色葡萄球菌菌落放入 400 μL 双蒸水中混匀,100 ℃煮沸 15~30 min 后,10 000 r/min 离心 5 min,吸取 3 μL 上清液作为 PCR 扩增模板。

1.2.4 PCR 扩增体系及反应条件 扩增反应体系:缓冲液 5 μL, Taq 酶 0.25 μL, dNTP 3 μL, 引物 1 μL, 模板 1 μL, 再加灭菌去离子水至 50 μL。扩增金黄色葡萄球菌肠毒素基因的热循环参数为:95 ℃预变性 4 min, 95 ℃ 1 min, 55 ℃ 1 min, 72 ℃ 2 min, 循环 30 次, 72 ℃延伸 7 min。

1.2.5 琼脂糖凝胶电泳 170 mg 琼脂糖粉末与 17 mL TBE 缓冲液混合加热煮沸,冷却至 60 ℃加入溴乙锭 1.5 μL 制备成 1% 的琼脂糖凝胶。1 μL 上样缓冲液与 6 μL PCR 扩增产物混合后加入 1% 琼脂糖凝胶孔,水平式电泳槽电压 100 V, 电流 80 mA, 电泳时间为 30 min。300 nm 紫外灯观察结果,并用凝胶成像系统成像。

1.3 统计学处理 应用费歇尔精确检验及 χ^2 检验对实验数据进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 个实验组患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因的阳性检出率见图 1。110 例 CRSwNP 组患者中有 92 例患者至少检出 1 种肠毒素基因(92/110, 84%), CRSsNP 组为(30/32, 92%), 对照组患者为(36/44, 82%), 但 3 组阳性检出率的 χ^2 检验差异均无统计学意义(CRSwNP 组与对照组: $P = 0.25$; CRSsNP 组与 CRSwNP 组: $P = 0.22$; CRSsNP 组与对照组: $P = 0.23$)。

表 1 金黄色葡萄球菌肠毒素基因引物序列

基因	引物	核苷酸序列(5'~3')	PCR 产物 (bp)
Seh	Seh-1	TTC ACA TCA TAT GCG AAA GC	107
	Seh-2	TTT TCT TTA ATG AAT GGG TGA	
Seq	Seq-1	ATA CCT ATT AAT CTC TGG GTC AAT G	226
	Seq-2	AAT GGA AAG TAA TTT TTC CTT TGT	
Seg	Seg-1	TGA GGT TAA AAC TGA ATT AGA AAA	484
	Seg-2	AGA ATC AAC WAC TTT ATT ATC TCC GT	
Sec	Sec-1	TTT TTG GCA CAT GAT TTA ATT T	541
	Sec-2	CAA CCG TTT TAT TGT CGT TG	
Sek	Sek-1	TGG ACA TAA CGG CAC TAA AA	149
	Sek-2	TTG GTA RCC CAT CAT CTC CT	
Seo	Seo-1	AGT TTG TGT AAG AAG TCA AGT GTA GA	180
	Seo-2	ATC TTT AAA TTC AGC AGA TAT TCC ATC TAA C	
Sem	Sem-1	TTT AGT ATC AAT TTC TTG AGC TGT T	401
	Sem-2	AAA ATC ATA TCG CAA CCG C	
Sen	Sen-1	ATG AGA TTG TTC TAC ATA GCT GCA AT	680
	Sen-2	AAC TCT GCT CCC ACT GAA C	
Sep	Sep-1	CTG AAT TGC AGG GAA CTG CT	187
	Sep-2	ATT GGC GGT GTC TTT TGA AC	
Seb	Seb-1	TTC GGG TAT TTG AAG ATG GT	206
	Seb-2	AGG CAT CAT GTC ATA CCA AA	
Sel	Sel-1	AGA CAA AAA TTC ACC AGA ATC A	312
	Sel-2	TTG ACA TCT ATT TCT TGT GCG	
Sea	Sea-1	TTA TGG TTA TCA ATG TGC GG	342
	Sea-2	TAC TGT CCT TGA GCA CCA AA	
Sei	Sei-1	ACM GGT AYC AAT GAT TTG AT	455
	Sei-2	CTT ACA GGC ASW CCA TST CC	
Seu	Seu-1	ATG GAG TTG TTG GAA TGA AGT	796
	Seu-2	TTT TTG GTT AAA TGA ACT TCT ACA	
See	See-1	GGA GGC ACA CCA AAT AAA AC	285
	See-2	GGA CCC TTC AGA AGA ATG AA	
Ser	Ser-1	GTG CTA AAC CAG ATC CAA GG	616
	Ser-2	AAG GGA ACC AAA TCC TTT TTA	
Sed	Sed-1	CGT TAA AGC CAA TGA AAA CA	684
	Sed-2	TGA AGG TGC TCT GTG GAT AA	
Sej	Sej-1	CTG ATT TTC TCC CTG ACG TT	731
	Sej-2	TCG ATA TGC AIG TTT TCA GA	

表 2 统计了 3 组患者中每一种肠毒素基因的阳性检出例数:没有任何一种肠毒素基因在所有患者中均阳性检出;3 组患者阳性检出例数均较高的几种肠毒素基因为:seg、sem、sen、

表 2 3 组患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因检测结果

组别	n	金黄色葡萄球菌肠毒素基因阳性检出例数																	
		seg	sei	sem	sen	seo	seu	sed	sej	sep	seq	sea	seb	sec	see	seh	sek	sel	ser
CRSsNP 组	32	26	28	28	26	26	26	0	0	6	2	2	0	6	0	4	0	2	0
CRSwNP 组	110	84	84	84	78	84	84	2	2	18	16	20	2	18	2	12	0	20	4
对照组	44	36	36	36	36	36	36	0	0	4	0	6	0	4	0	4	0	6	0
合计	186	146	148	148	140	146	146	2	2	28	18	28	2	28	2	20	0	28	4
P*		0.22	0.22	0.22	0.15	0.22	0.22	0.71	0.71	0.33	0.03	0.46	0.71	0.33	0.71	0.59	1	0.46	0.51

* P:CRSwNP 组与对照组阳性检出例数比较。

sei,seo,seu,组间比较差异无统计学意义。通过费歇尔精确检验分析 CRSwNP 组与对照组每一种肠毒素基因阳性检出例数的差异,发现 16 例 CRSwNP 组患者表达肠毒素 seq 基因,而对照组无阳性检出,差异有统计学意义($P=0.03$);而 CRSsNP 组与 CRSwNP 组,CRSsNP 组与对照组的每一种肠毒素基因阳性检出例数比较差异均无统计学意义(表 2 中未列出)。3 组患者均未检测出肠毒素基因:sek(图 2、3)。

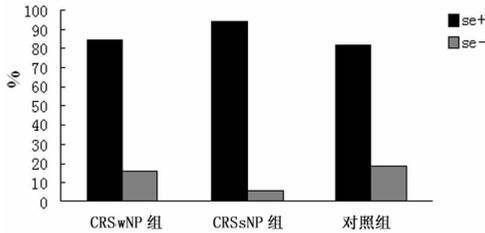


图 1 3 组患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因的阳性检出率

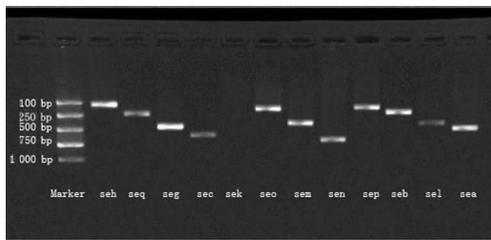


图 2 金黄色葡萄球菌肠毒素基因扩增产物电泳图(sek 未检出)

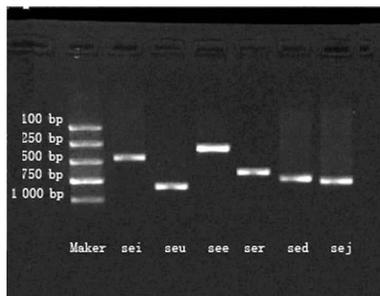


图 3 金黄色葡萄球菌肠毒素基因扩增产物电泳图

3 讨 论

慢性鼻-鼻窦炎是上呼吸道黏膜的慢性炎症,其患病率占总人口的大约 15%,对患者的生活质量产生一定程度的影响,并造成严重的社会经济负担。

欧洲鼻-鼻窦炎、鼻息肉诊疗指南对慢性鼻-鼻窦炎的定義做了一个比较全面的描述:慢性鼻-鼻窦炎是鼻腔和副鼻窦黏膜的慢性炎症反应,分为慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 2 个亚型,患者的症状持续时间大于 12 周,而且鼻窦内窥镜检查及鼻窦 CT 检查结果均有特征性的表现。慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉通常占慢性鼻-鼻窦炎患者的 20%。

目前,基因库(Genbank)已经证实的金黄色葡萄球菌肠毒素基因有 18 个: sea, seb, sec, sed, see, seg, sei, sem, sen, seo, seu, sej, sep, seq, she, sek, sel, ser。那么,除了肠毒素 A、B、C、D,其他肠毒素是否亦与慢性鼻-鼻窦炎的发病相关。

本研究中慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉,慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉组及鼻中隔偏曲组金黄色葡萄球菌肠毒素基因的阳性检出率分别为 84%、94%、82%。国内学者从医院呼吸内科患者的痰液中分离培养出的金黄色葡萄球菌,检测其肠毒素基因,阳性率为 9.48%;赵建等^[9]从医院食物中毒患者的呕吐物及相关食品标本中分离培养出金黄色葡萄球菌,肠毒素基因的阳性检出率为 56.2%,均远低于本实验中各组患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因的阳性检出率,提示金黄色葡萄球菌在宿主鼻腔的定植和克隆、肠毒素基因的翻译和表达及其与宿主免疫系统的相互作用是鼻腔、鼻窦黏膜慢性炎症过程的重要因素。

本研究首次发现金黄色葡萄球菌肠毒素基因 seq 在国人慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者中的阳性检出率与对照组比较差异具有统计学意义;金黄色葡萄球菌肠毒素基因 seg、sem、sen、sei、seo、seu 在 3 组中相对其他肠毒素基因有较高的阳性检出例数,但差异无统计学意义。以前实验研究较多的肠毒素 sea、seb、sec、sed,其基因在 3 组中的阳性检出例数均较低,差异无统计学意义。最近研究发现金黄色葡萄球菌肠毒素 seq 在食物中毒的发病中有一定作用,但其与慢性鼻-鼻窦炎发病机制的关系还有待在本实验的基础上进一步深入探讨^[10-11]。

近年,欧美及国内有学者提出“超抗原”假说^[12],认为金黄色葡萄球菌肠毒素作为细菌超抗原产物能够与宿主免疫系统相互作用,激活并增殖人体 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、抗原递呈细胞、嗜酸性粒细胞和上皮细胞产生相应的细胞因子、炎性介质,引发炎症级联反应,导致鼻腔外侧壁黏膜的炎性浸润、组织水肿及鼻黏膜假复层纤毛柱状上皮的毁损^[13]。因此,金黄色葡萄球菌肠毒素超抗原可能是慢性鼻-鼻窦炎(伴和不伴鼻息肉)的始发因素,而且在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻黏膜中发现的金黄色葡萄球菌肠毒素特异性 T 淋巴细胞 MHC-II 分子 V β 受体及 IgE 更支持

了这一病理机制^[14]。

本研究检测的是金黄色葡萄球菌肠毒素基因,而非肠毒素蛋白本身。基因在翻译、表达为蛋白质的过程中会受到机体内环境及外界多种因素的影响,也就是说,虽然在本实验的菌株中检测到某种肠毒素基因的存在,但在复杂的鼻腔微环境中由于受到多种因素的调控,并不是金黄色葡萄球菌所携带的每个肠毒素基因都会表达为具有功能的毒素蛋白。最后这些基因是否会转录、翻译成肠毒素蛋白质,而且表达的量是多少,目前,蛋白质组学方法的灵敏度还不能够完整、准确地检测出。因此,对慢性鼻-鼻窦炎(伴和不伴鼻息肉)中实际表达存在的金黄色葡萄球菌肠毒素蛋白质谱的分析将更有意义,这也是作者今后的探索和挑战^[15],而且随着金黄色葡萄球菌在宿主免疫系统及局部微环境作用下产生的各种基因突变,更多新的肠毒素基因也有待去发现^[16]。

参考文献:

- [1] Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 [J]. Rhinol Suppl, 2007, 20(1):132-136.
- [2] 董震. 慢性鼻及鼻窦炎的病理本质及对策[J]. 中国医学文摘耳鼻咽喉科学, 2006, 21(3):137-140.
- [3] Ferry T, Thomas D, Genestier AL, et al. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(6):771-775.
- [4] Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps [J]. Amer J Rhinol, 2006, 20(4):451-453.
- [5] Bachert C, Van Zele T, Gevaert P, et al. Superantigens and nasal polyps [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2003, 3(6):523-531.
- [6] 樊韵平, 许庚, 左可军, 等. 鼻息肉组织中抗金黄色葡萄球菌肠毒素 IgE 的检测及超抗原学说分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(11):825-829.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth informational supplement. CLSI/NCCLS

document M1002S15 [S]. Wayne Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005, 25 (1): 165-167.

- [8] Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, et al. The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying panton-valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(3): 381-385.
- [9] 赵建, 丁水军, 陆扁, 等. 48 株金黄色葡萄球菌的肠毒素分布及其耐药性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(7): 841-842.
- [10] Stenz L, Francois P, Fischer A, et al. Impact of oleic acid (cis-9-octadecenoic acid) on bacterial viability and biofilm production in *Staphylococcus aureus* [J]. Fems Microbiol Lett, 2008, 287(2):149-155.
- [11] Van Zele T, Vanechoutte M, Holtappels G, et al. Detection of enterotoxin DNA in *Staphylococcus aureus* strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients [J]. Amer J Rhinol, 2008, 22(3):223-227.
- [12] Clement S, Vaudaux P, Francois P, et al. Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis [J]. J Infect Dis, 2005, 192(6):1023-1028.
- [13] Min YG, Oh SJ, Won TB, et al. Effects of staphylococcal enterotoxin on ciliary activity and histology of the sinus mucosa [J]. Acta Otolaryngol, 2006, 126(9):941-947.
- [14] Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps [J]. Laryngoscope, 2005, 115(9):1580-1585.
- [15] Kos MI, Stenz L, Francois P, et al. Immuno-detection of *Staphylococcus aureus* biofilm on a cochlear implant [J]. Infection, 2009, 37(5):450-454.
- [16] Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Lancet, 2001, 357(11):1225-1228.

(收稿日期:2012-04-03 修回日期:2012-05-21)

(上接第 3133 页)

mediated induction of heme oxygenase type I and carbon monoxide release from astrocytes protects nearby cerebral neurons from hypoxia-mediated apoptosis [J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(5):543-552.

- [14] Choi BM, Lim DW, Lee JA, et al. Luteolin suppresses cis-platin induced apoptosis in auditory cells: possible mediation through induction of heme oxygenase-1 expression

[J]. J Med Food, 2008, 11(2):230-236.

- [15] Parfenova H, Basuroy S, Raymond F, et al. Glutamate induces oxidative stress and apoptosis in cerebral vascular endothelial cell: contribution of HO-1 and HO-2 to cytoprotection [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(5):1399-1410.

(收稿日期:2012-04-09 修回日期:2012-05-21)