

大肠杆菌内毒素致癌生化原理简要

Brief Introduction to the Biochemical Principle of Carcinogenesis of Escherichia Coli Endotoxin

马建军¹ 汤玉曾²

Jianjun Ma¹ Yuzeng Tang²

1. 沧州市财政局 中国·河北 沧州 061001

2. 沧州市人民医院中医科 中国·河北 沧州 061001

1. Cangzhou City Bureau of Finance, Cangzhou, Hebei, 061001, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061001, China

摘要: 癌症是一个涉及细胞生命进化、元素电子周期循环、基因、神经、免疫、微生物等多学科关联的不可预知的温和慢性疾病 (cums)。分析其复杂原理, 防止“见树木不见森林”, 跨学科的综合性研究是重要的前提和基础。

Abstract: Cancer is an unpredictable mild chronic disease (cums) involving the multidisciplinary associations of cell life evolution, elemental electronic cycle cycle, genes, nerves, immunity, microorganisms and so on. Analyzing its complex principles is an important premise and foundation to prevent “seeing trees and missing forests”.

关键词: 大肠杆菌; 癌症; 生物学

Keywords: Escherichia coli; cancer; biology

DOI: 10.12346/pmr.v3i4.4243

1 引言

随着科技水平的不断发展及越来越多的研究成果, 将肿瘤病因的靶标, 越来越多的聚焦于革兰氏阴性杆菌及其内毒素 (G/LPS) 身上。通过使用杂交质粒 PP4:miniMu, 已经从大肠杆菌 E379 菌株中, 克隆出既能合成肺癌 O₆ 多糖, 又能合成上皮细胞癌 ECA 的 rfe 完整基因 (雷祚荣、细菌毒素分子生物学)。这不仅有助于揭示肺癌机理, 也有助于揭示所有肿瘤机理。

2 世界大肠杆菌致癌研究最新成果

2016年, 美国加利福尼亚大学洛杉矶分校 Jonsson 综合癌症中心研究发现: 肠道细菌可以影响人的肥胖、炎症及上皮细胞癌等。2019年2月, 中国香港科技大学钱培元教授等, 发现结肠大肠杆菌内毒素 (G/LPS), 能直接导致人体 DNA 双键断裂而癌变 (见表 1)。

表 1 大肠杆菌致癌最新研究成果简表

种类内容	细菌种类	研究机构	研究人员	刊物及日期
肺癌	克雷伯菌 埃希菌	美国麻省理工 工学院	Cheng cheng jin 等	《Cell》2020 年 2 月
食管癌	奈瑟菌 Forsythia	纽约大学癌 症中心	Jiyoung Ahn 等	< Cancer easeach》2017 年 12 月
肠癌	具核酸杆 菌	上海癌基因 国家实验室	方远静等	《Cell》2017 年 7 月
肝癌	梭状芽孢 杆菌、HP	美国国家癌 症研究所	Tim Greten 等	《Science》 2018 年 5 月

乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、脑瘤, 分别由美国梅奥诊所 (Mayo Clinic) 等 5 个科研机构, 对 G- 菌中的梭杆菌、变形杆菌、沙门菌等, 作出了确定性的研究成果 (见表 2)。

【作者简介】马建军 (1959-), 男, 中国河北沧州人, 本科, 从事肿瘤病因学研究。

表 2 微生态感染的一般规律

细菌种类	志贺菌	埃希菌 ETEC	变形杆菌	空肠弯曲杆菌
感染剂量	10 个菌	10 ⁶ -10 ⁹ 细菌	> 10 ⁵ CFU/g	400 个菌

在 CUMS 状态下, 随着氧气的增加, 肠道首先增加的是大肠杆菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌等需氧或兼性厌氧菌, 这些细菌先消耗氧气, 形成厌氧环境 H₂O₂ 及 NADP⁺, 为厌氧的丁酸梭菌、脆弱类杆菌创造厌氧生存环境。(李兰娟, 感染微生物学) 脆弱类杆菌的致癌作用被《人体微生物组学》作者费雷德里克斯所观察到(见表 3)。

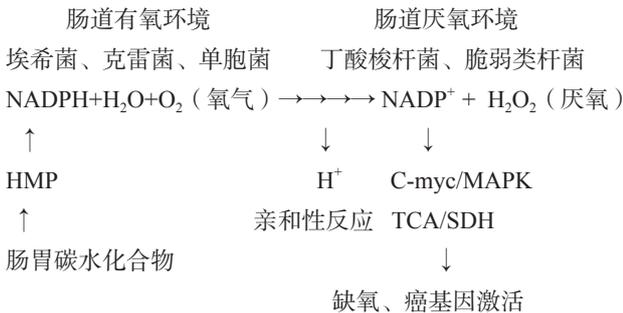


表 3 氧化还原计算值

氧化剂/ 还原剂 状态	正常值		诱癌值	
	测量值 (mmol)	循环值 (g/d)	测量值 (mmol)	循环值 (g/d)
H ₂ O ₂	0.75	15.33	2.25	46.00
NADPH	5.01	886.63	13.53	2393.90

肠道致癌原理简述如下:

大肠杆菌含有甲酸解氢酶, 可将过量摄入的葡萄糖发酵产生的甲酸分解为 CO₂ 和 H₂。由于 CO₂ 和 H₂ 均为酸性物质, 故可将碱性的结肠 PH 值降至 5.4 以下。当降至 3.4 时, NO 被氧化为 NO²。为亚硝酸胺致癌物的适宜 PH 值, 增加结肠致癌物的吸收和积累。(姚瑩, 微生物学) 大肠杆菌群沉积于肠粘膜, 通过不断的机械和化学刺激, 造成粘膜局部糜烂、溃疡及慢性炎症。出现肉芽肿、纤维化、炎性息肉及腺瘤状增生, 导致肠上皮细胞增生活跃。研究者在健康人结肠的隐窝, 发现了被认为是幼儿期突变事件引起的 SBS-PKS 和 ID-PKS 样突变信号。这表明在生命早期暴露于结肠隐窝的 PKS- 大肠杆菌, 是导致癌症形成的细菌。G⁻ 梭杆菌侵入上皮细胞, 与叶啉菌共聚反应。G⁻ 梭杆菌大量结合与 IV 型胶原, 穿过基底膜, 形成原位癌(参阅: 严杰, 临床医学分子细菌学)。

3 大肠杆菌癌细胞表达载体

癌细胞的亲核性与 LPS 的 KDO (核心寡聚糖) 有关。每个 G⁻ 菌细胞所含的 LPS 分子数可达 2.5 × 10⁶ 个。LPS 在类脂 A 分子上的磷酸基因及核心中的 KDO (核心寡聚糖) 成分可携带多量的负电荷。因而, LPS 与 (H⁺ 等) 阳离子

可发生强烈的相互作用(即亲核反应)。酸性环境对 LPS 的物理特征和生物学功能发挥影响十分显著。大肠杆菌的 T_S 受体蛋白参与高铁 (Fe³⁺) 血红素的摄取, 与贫血、组胺 H₁、H₂ 受体关联。LPS 携带的精胺、尸胺为正电荷物质, 是电负性的癌细胞的肿瘤标志物(焦炳华, 分子内毒素学)。

大肠杆菌的 LPS 是一种能与 TLR4 (细胞表面钟状受体 4) 结合, 激活致癌的转录因子 (STAT₃) 和蛋白激酶 NF-KB、P38, 激活肿瘤相关炎症。TLR₄ 是 LPS 的特异性配体, 在多种肿瘤中高表达(任建林, 整合胃肠肿瘤学基础)。

LPS 的一般毒性值, LPS 随细菌种类不同而不同, 毒性差距很大。一般来讲, 血浆健康人浓度在 0.05 μg/ml 左右, 诱癌值在 1.5 μg/ml 左右, 约是正常值的 30 倍。致死量约 5 μg/ml, 约是正常值的 100 倍。

2018 年 2 月, science 发表了美国约翰霍普金斯大学彭博基梅尔研究所的发现, 大肠杆菌的 colibactin 和脆弱拟杆菌的 ETBF 毒素, 在结肠上皮中, 通过炎症引起 DNA 突变产生癌症。实验室的研究结果表明: 大肠杆菌几乎在所有癌细胞中都能表达(见表 4)。

表 4 大肠杆菌癌细胞的表达载体简表

肿瘤类型 生物种类	人体癌细胞	大肠杆菌表达载体
肺癌	GLC-82PCDNA3.1	DH5a, PGEMOR-T
胃癌	SGC-7901	PMSCVU61ENO-1siz
结直肠癌 ¹⁵	HT29	PcMV6-IGFBP7
肝癌	SMMC7721	PcDNA3.1hANG
乳腺癌	MCF7	P3XFLAG-CMV-14
食管癌	ECA109	DH5a

通过对陈世丰等多名研究人员的多种研究成果进行的归纳。原核细胞对真核癌细胞表达载体的有效表达的原理是: 大肠杆菌质粒中的 LPS 是无法去除的, 而 LPS 正是形成癌细胞的致癌物。致癌性的大肠杆菌素 PKS 是大肠杆菌 Col 质粒 (LPS) 产生的。

LPS 导致慢性炎症, 慢性炎症迁延不愈的原因, 是因为 G⁻ 菌对抗生素有超过 95% 的耐药性(贝他-内酰胺)。由于 G⁻ 菌能够在人体生存, 并产生和释放 LPS, LPS 衍生物在病变部位蓄积形成长期炎症。所以, LPS 是慢性炎症长期不愈的直接原因(姜伟, 内毒素相关疾病治疗与检测)。结论: 慢性炎症起源于体内革兰氏阴性菌内毒素。

引起慢性炎症的是 L 型细菌, 在高渗环境下, G⁻ 菌细胞壁 LPS 合成受阻, 但细菌仍可存活, 成为没有细胞壁 LPS 的细菌, 称为 L 型细菌(由法国 Lister 研究院最先发现)。L 型细菌在体内可分裂繁殖和致病, 是慢性炎症和癌细胞耐药的主要原因之一。常规细菌学检查往往阴性, 临床上常引起慢性炎症和反复感染, 如肾炎、肠炎、胃炎、心肌炎等。

据统计, 流感病毒 L 型细菌 LPS 的发生率为 100%, 急性胰腺炎 90%, 胆结石 85%, 腹腔感染 72%~84%, 尿路感染 70%~80%, 癌症 70%。

致癌性兼性厌氧菌慢性炎症对照表见表 5 (参阅: 姚堃, 微生物学)。

表 5 致癌性兼性厌氧菌慢性炎症对照表

致癌性兼性厌氧菌	起源性慢性炎症
大肠埃希氏菌	胆囊炎、肠道内外感染
耶尔森菌	肺炎等
沙门菌	前列腺炎等尿道感染
克雷伯氏菌	肺炎等
变形杆菌	气管炎、呼吸道感染等
螺旋幽门杆菌	胃炎等
单胞菌(好氧)	口腔炎等

NF-KB 可激活大肠杆菌谷氨酰胺合成酶, 该酶可将 Gln 水解为 Glu 和 NH_3 。Glu 是肿瘤生长的能量代谢物。 NH_3 不仅是 H^+ 供体, 还是 UMP 及 RNA 突变体供体。NF-KB 可激活 TNF- α 、IL-6、MMP-9 等, 增强癌细胞的存活。炎症会损伤细胞的线粒体。避免产生慢性炎症和线粒体损伤等癌症危险因素, 将降低所有癌症至少 80% 的发生率。针对致癌病毒(LPS)的疫苗可降低癌症的发生率(参阅: 塞弗里德, 癌症是一种代谢病)。

LPS 促致癌临床药物案例: 天门冬酰胺酶是一种临床静脉药品, 适用于急性粒细胞型白血病。其药理为: 癌细胞需要肝脏合成天冬酰胺(ump 成分之一)才能生存。当癌细胞缺少天门冬氨酸时, ump 无法合成, RNA 就不能组装。所以, 人们就通过天冬酰胺酶来减少天冬酰胺的生成, 来预防和治疗白血病。具有讽刺意味的是, 天门冬酰胺酶内含有内毒素(每 1000 单位含 LPS 超过 1ng), 内毒素引起肿瘤患者高热、畏寒, 严重的可致死亡。其根本原因是因为人们不知道 G/LPS 正是致癌微生物及毒素。

4 LPS 来自于大肠杆菌的细胞壁

LPS 是 G 菌细胞壁的主要成分, 具有生物毒性。由 Richard Pfeiffer 首先发现。每个细菌细胞有 2500000 个内毒素分子, 这些分子全部分布于外膜的外叶中, 约占外膜总面积的 45%。G 菌在对数生长期, 需要大量合成细胞膜的成分磷脂酰肌醇、肽聚糖和 LPS。合成磷脂酰肌醇带动了人体磷脂酰肌醇信号通路的活跃。合成肽聚糖促进了 ump 的活跃。如下式:



内毒素的生物合成主要反应式为:



ACL-P-P+Glc: 半乳糖焦磷酸抗原脂质载体 Glc: 葡萄糖。该 LPS 为 O_8 和 O_9 特异性多糖, 其为肺癌、肠癌、前列腺癌等肿瘤抗原的细菌成分。

癌细胞对葡萄糖的偏好, 相当大的一部分是用来合成大肠杆菌群细胞的脂多糖(LPS)。尿嘧啶的异常升高是一个突出的表现。ump 是细菌生长繁殖过程中合成其细胞壁(LPS)的一个产物。UDP/UTP 的增加又激活了 Ras 癌基因, 产生约三分之一的上皮细胞癌。

结肠中的 O_{14} LPS 抗原。编号 44614 的 Su441-41 菌株为 O_{14} :K7 抗原。 O_{14} 为 LPS 失去 O 特异多糖侧链后, 所剩余的核心糖被称为 R 抗原。核心多糖构造有 8 种, O_{14} 核心多糖为 R4 型, 由半乳糖、葡萄糖、庚糖等组成。K7 抗原为表面抗原, 存在于 O 抗原外面, 能抑制其 O 抗原于相应 O 抗血清的凝集性。此性质使人结肠对 O_{14} LPS 有很高耐受性, 对外来菌形成生物毒性(房海, 大肠埃希氏菌, 河北科学技术出版社, 1997 年 10 月)。研究发现, 溃疡性结肠炎(UC)是由 O_{14} 抗原引起的, 肠道 O_{14} 糖抗原的最大耐受值为 150mg, 是 LPS 血浆发热值 1.5pg 的 1 亿倍, 是人体主要抗原。

LPS 是人体主要的内源性致病抗原, LPS 的 O-多糖链与人红细胞表面抗原有交集。如人 O 血型与 E.coli O_8 、 O_9 、 O_{20} , B 血型与 E.coli O_{86} 、 O_{86a} 、 O_{86b} 有共同抗原。E.coli、O-多糖抗原共 92 个, 鞭毛(H)抗原 57 个, 并且形成交叉, 如 O_8 :K $_{85}$ 等。肿瘤免疫的复杂性和多样性, 很重要的一点就是表现在 G 菌抗原的多样性。这是所有疾病起始的免疫学基础。

LPS 促进肿瘤坏死因子 TNF- α 增加, TNF- α 又通过粒细胞呼吸爆发产生 H_2O_2 。 H_2O_2 激活不同的基因产生不同的疾病, 其激活 c-myc、Ras 则产生癌变, 而 LPS、 H_2O_2 损伤真核细胞线粒体是形成 Warburg 效应的主要促成物。1956 年, 美国科学家 Harman 提出了著名的自由基学说和自由基衰老学说。他提出氧化应激导致生物分子的氧化损伤, 引起机体内源性损伤。

广州医科大学钟南山教授认为: “肿瘤的生成与慢性氧化应激(CUMS)和炎症有关。氧化应激引起炎症, 慢性炎症又促进自由基产生。这些均可引起细胞核 DNA 损伤、线粒体损伤和基因突变, 这些异常不断积累, 可促进肿瘤发生。”

HSP 是人体有氧特异性免疫的关键点, LPS 是人体主要的脂溶性毒素。人 ACTH 的热休克蛋白 HSP 是主要的脂溶性毒素拮抗剂。HSP 存在于人体和细菌细胞中, 是人与细菌生物免疫拮抗的最主要早期物质。HSP 有 90、70、60、25 等家族, 他们不同的家族, 家族中不同的区域, 是引起各种疾病的主要免疫源和靶向防治目标, 如表 6 所示(参阅: 龙振洲, 医学免疫学)。

表 6 细菌 HSP60 与人 MHC-I 类抗原情况表

HSP60 区域	人体抗原	相关疾病	自身抗原区域
1-17	髓过氧化物酶	肾炎	594-610
7-21	细胞 P450	慢性肝炎	359-372
65-75	早状腺球蛋白	慢性甲状腺炎	393-403
101-123	细胞角蛋白	类风湿关节炎	83-105
待查	O ₁₄ 抗原	肿瘤	待定

5 LPS 来源于大肠杆菌的生长繁殖

大肠杆菌两个重要生理特征对人体细胞产生竞争优势。

原核生物大肠杆菌对真核生物人类的调控作用，主要取决于其自身生理的两个重要特征：高繁殖率和高营养吸收转化率。其表现形式是以数量取得对人体细胞的竞争优势。

大肠杆菌的高繁殖率，埃希菌的直径约 1 μm，比人细胞小约 10 倍。细菌体积约 0.52 μm³，人细胞体积约 4190 μm³，两者相差 8057 倍（周德庆，微生物学教程），埃希菌以二分裂指数方式繁殖。健康状态下，结肠中埃希菌数量约 1.68 × 10⁷ 个，质量 0.06mg（相当于 1 颗大米粒 20mg 的 1/333），表面积 250cm²（相当于 1 张 32 开纸）。在 37℃，PH7.4 条件下，以二分裂代时 17min，对数生长期 6~10h 计算。6.8 小时，其质量发展为 503.3g，细菌数量约 1.44 × 10¹⁰ 个，表面积 51.3m²（相当于 3 间卧室面积），如表 7 所示。

表 7 大肠杆菌二分裂增殖表

分裂次数	1	4	8	12
细菌重量 (mg)	0.06	0.48	7.68	122.88
分裂次数	13	16	20	24
细菌重量 (mg)	245.76	1966.08	31475.28	503316.48

备注：大肠埃希氏菌单个湿重质量 2.8 × 10⁻¹³g/个。

大肠杆菌的高营养吸收率，微生物学的多项研究证明，埃希菌能够在 1h 内，吸收超过自身重量 2000 倍，24h 超过 48000 倍的糖。按这个值静态计算，前表 0.06mg（1.68 × 10⁷ 个菌）1 天的葡萄糖吸收值为 2.88g，而 503g（1.44 × 10¹⁰ 个菌）1 天的糖吸收值为 24kg。由于受菌群、氧浓度、PH 值等综合因素影响，癌症患者葡萄糖比正常人仅增加 40%~300%，按成人正常碳水化合物 600g/d 计算，葡萄糖的增加量在 840~1800g。此时，相对应细菌的数量为 4.3 × 10⁹ 个，质量为 15.36mg（相当于一颗大米粒 20mg），占人体肠道面积约 13m²，（占人体肠道总面积约 5%），消耗葡萄糖 747g（见表 8）。

表 8 大肠杆菌吸收营养表面积计算表（参考值）

大肠埃希氏菌分裂次数	1	3	5	7	11	12
分裂时间 (min)	17	51	85	119	187	204
细菌数量 (个)	1.68 × 10 ⁷	6.72 × 10 ⁷	2.68 × 10 ⁸	1.07 × 10 ⁹	1.71 × 10 ⁹	3.42 × 10 ¹⁰
细菌表面积 (m ²)	0.025	0.10	0.40	1.61	25.65	51.30

备注：

①大肠埃希菌大小为长 1~2 μm，直径 0.5 μm，体积 2 μm³。按照 2 μm³ 体积以球体体积公式： $4/3 \pi r^3$ ，求出细菌半径 0.11 μm。

②按照球体表面积公式： $4 \pi r^2$ 将 r=0.11 μm 代入公式，求出单个埃希菌表面积为 0.15 μm²。

③将单个细菌表面积 0.15 μm² 乘以不同细菌数量，求出不同细菌表面积。

④健康状态时，埃希菌表面积 250cm²（相当于一张 32 开纸）。

疾病状态时，埃希菌表面积 25m²（相当于 2 间卧室面积）。

⑤疾病状态时，埃希菌表面积 25m²，相当于人肠道总面积 260~300m² 的 1/10。与 cums 状态时，葡萄糖的增加量 60g: 600g（总量）基本吻合。

大肠杆菌糖原合成促进癌细胞嗜糖性，在 cums 状态时，NADPH（HMP 途径）和 ATP（TCA 途径）被大量积蓄，这些能量用于将 CO₂ 还原形成 3-磷酸甘油酸（3PGA）。3PGA 激活大肠杆菌和肺炎链球菌腺苷二磷酸-葡萄糖焦磷酸化酶（ADPGlc PPase）等糖原合成酶，促进原核生物糖原的形成。腺苷二磷酸葡萄糖（ADPGlc）是大肠杆菌群的糖基供体。其活性是真核生物尿嘧啶二磷酸葡萄糖（UDPGlc）人细胞糖基供体活性的 10~100 倍（贝米勒，淀粉化学与技术）。

在原核生物糖原合成过程中，人体 GSK-3 丝 / 苏氨酸激酶被激活，Src、erbB 等蛋白是将磷酸加到丝 / 苏氨酸上的激酶，参与激活糖原的瀑布反应。同时，启动 UMP/RNA/DNA 的 WNT 致癌途径。因此，丝 / 苏氨酸激酶在调解肿瘤生化反应中起着关键性的作用（哈罗德，基因与癌生物学）。

在 cums 状态下，细菌数量增加级数是 1000 倍。美国得州理工大学的 Mark lyte 博士把激素放在致病性大肠培养基上时，细菌的数量增加 1000 倍。这个实验研究证实了应激（cums）促进细菌数量增长的事实。

科学家们利用被称为“工程细菌”的大肠杆菌来生产干扰素，1mL 大肠杆菌就能生产出相当于 2000 毫升人血中提取的干扰素（黄勇，生物工程）。1977 年，美国把一种人工合成的生长激素基因转移到大肠杆菌中，通过发酵，制

出了生长激素。这在过去要用10万头羊的羊脑,才能提取1mg,而现在只需要10L大肠杆菌培养液就行了。这说明大肠杆菌的发酵的效率是超乎人们想象的。

通过以上分析,可以看到细菌以数量战胜人类的生物学特征,也可以发现癌细胞偏好葡萄糖的真正原因来源于大肠杆菌的应激性生长需求。

6 LPS 带来的生物学效应

在《国际癌症杂志》中,由德国癌症研究中心,海森堡大学等发表的研究报告显示:氧化应激与癌症风险相关。美国比兹堡大学在《Molecular Cell》发表了一项新研究,氧化应激直接作用于端粒,会加速细胞衰老(中国科学院海洋研究所,氧自由基的危害不可忽视)。

线粒体承担的能量转换,实质上是把 H^+ 跨膜电位差(人体电子呼吸链电位1.14V)和质子浓度梯度PH值差(血浆PH7.4,胃酸PH2.0)形成的质子驱动力转换为ATP分子中的高能磷酸键。水解(脱氢)方式氧化底物,是生物氧化的一个特点,是人体中最常见的脱氢氧化反应,这个反应的趋势是pH值由7.0的 H_2O 向5.5的 H_2O_2 过渡,使体液呈酸性。 H_2O (PH7.0)+ $O_2 \rightarrow H_2O_2$ (PH5.5-7.0)。电子e传递的本质是一个氧化过程: $H^- \rightarrow 2e^- + H^+$ 。 O_2 获得电子(O_2^-)生成水是电子e传递的最终反应。

人体 $ATP \rightarrow ADP + Pi + e^- + H^+$ 的生化代谢规律:水解氧化反应的最终结果有两个:一是电子供体的碱性金属消耗增加,消耗的顺序为 K^+ (成人27kg细胞内液) $> NH_4^+$ (蛋白质) $> Na^+$ (细胞质) $> H^+$ (人体酸环境)。高血压 Na^+ 升高是这个环节中的一个点。二是体液 H^+ 增加,以尿液PH下降6.0以下为参考,而肌蛋白PH值则由正常的7.2降为癌症时6.0。脂肪分解产生的乙酰乙酸与 β -羟基丁酸的比值,从生物进化的角度分析,比值由0.75降至0.25,反映了酸碱及 H^+ 增加的程度,同样可以作为 H^+ 的参考(王家骥。肝脏病学)。

细菌数量繁殖优势和营养吸收优势带来的生物学效应,大肠杆菌繁殖和营养吸收优势表现了细菌是以数量取得生存竞争的生物学特征。而习惯于以眼见为实的人类,是很难理解细菌的这个看不见的竞争对手这种特征的。所以,临床上,几乎没有多少医生关心肠道细菌数量变化规律,从而失去了对体内源性疾病的主靶标——革兰氏阴性菌及其内毒素对人体主要危害作用的重视,以至于许多由G/LPS引起的疾病长期困扰人类。使我们人类因为找不到靶标而成为无法根治的疾病,包括癌症在内。癌细胞的主要生化特征,恰恰表现了真核生物细胞向原核生物细胞的过渡特征,如表9所示。

表9 癌细胞漂移简化表

细胞类型 种类	真核细胞	癌细胞	原核细胞
氧化还原电位(V)	1.235	0.84	-0.1~0.32
最宜PH值	6.5~7.5	5.8~6.9	4.8~6.5
呼吸消耗	99	46	66
葡萄糖 呼吸方式	1	42	100

这表明了一个道理:从生物进化的角度来讲,有氧环境下,真核细胞生物占优势。从生物退化的角度讲,厌氧(cums)环境下,原核细胞生物占优势,从此出发,处于衰老的人群高发癌症符合生物演变规律。

LPS直接损伤线粒体,线粒体膜类脂含量约50%,其双磷脂酰甘油与G/LPS亲和力很强。线粒体以酰基与G/LPS的类脂A结合,引起线粒体膜结构紊乱。类脂A置换出三联体头部的ATP酶和基底部的细胞呼吸链复合物I,使氢及电子的传递发生故障,细胞丧失正常呼吸功能。类脂A破坏丙酮酸脱氢酶功能,使丙酮酸进入TCA受阻。使 NAP^+ 、ADP、乳酸酸性代谢物增加,引起缺氧和细胞凋亡。26LPS面积为细胞表面积百分之45。人体健康状态时,LPS面积约 $11.25cm^2$,与手掌面积相当。疾病状态时,面积约 $11.25m^2$ 面积近似一间卧室。

在1.235V电位条件下,人体不缺氧,为健康状态。贫血开始于缺氧3.48%。过氧化氢开始于缺氧8.1%。运动性缺氧开始于缺氧11.34%。肝脏谷胱甘肽免疫性缺氧开始于11.83%。

亚硝酸盐贫血及亚硝酸胺致癌物形成开始于缺氧31.9%。肿瘤患者在34.01%缺氧时,呈现疲乏状态。在45.34%缺氧状态下,细胞凋亡及各种疾病产生,癌症就在其中。很明显,有氧代谢是人体同化反应,厌氧代谢是异化反应。

人体中,水解氧化与ATP分解反应是同时进行的。波士顿学院ThomasN教授认为,正常细胞中的ATP是通过化学渗透分子(H^+/Na^+)机制与穿越线粒体膜的电子流(e)耦合来完成的。 H^+ 和e-在人体细胞与生命疾病过程中,具有最基础的研究意义和价值。细胞酸碱性和酮/烯互变、自发突变(C \rightarrow U)、丝氨酸磷酸化、二聚体生成、氢键 β 二硫键破坏、甲基化、乙酰化、氮8电子循环障碍产生的 NO_2^- 等主要生理改变,均与此密切关联。例如,自发突变现象就是电子转移电负性下降(1.14v下降至0.82v)和原子距离的缩短(如二聚体生成)的具体表现(鲍林,化学键的本质)。再例如, Fe_3^+/Fe_2^+ ,铁离子的距离和铁磁性有关, Fe^{3+} (高铁血红蛋白是抗磁性的)具有阻滞血流流动的功能, Fe^{2+} (血红蛋白是顺磁性的)具有促进血流流动的功能(见表10、图1)。

表 10 人体缺氧比例与疾病状态对照表

氧化还原对内容	生化总电位 (V)	氧化还原电位 (V)	缺氧比例 (%)	生化反应环境	生化反应结果
$\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$	1.235 (-0.42+0.815)	-0.42	0	TCA 肝、肠 HMP TCA+ 大肠菌厌氧呼吸	正氮平衡、健康状态、青少年时期
$\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	1.192 (-0.421+0.815)	0.771	3.48	TCA、血红蛋白、肌红蛋白	较好健康状态，氮平衡期，中年人
NADP/NADPH	1.135 (-0.32+0.815)	-0.32	8.1	TCA+HMP (E.coli) 心、肝、肠	轻微肠功能障碍，便秘，腹泻
FAD/FADH	1.095 (-0.18+0.815)	-0.18	11.34	乙醛酸循环与 TCA 并重	生理运动性缺氧
GSH/GSSG	1.089 (1.274+0.815)	-0.274	11.83	TCA+HMP (E.coli) + 肝 GSH+ 肠 粘膜	轻度缺氧、硫元素缺失、免疫功能微降
$\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$	0.841(-0.42+0.421)	0.421	31.90	肠道大肠杆菌硝化反应、 反硝化反应	NO_2^- 致贫血， NO_2^- 致亚硝酸盐中毒，乙醛酸循环
$\text{O}_2+4\text{H}^++4\text{e}^-$	0.815	0.815	34.01	TCA 乙醛酸循环回补途径增强	ATP 下降 1/3，琥珀酸氧化磷酸化脱耦联
Cytc/cytb	0.675 (-0.421+0.254)	0.254	45.34	$\text{NADPH}+\text{O}_2+\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{NOX})$ $\text{NADP}^++\text{H}_2\text{O}_2$	血浆 H_2O_2 增加，内质网 Ca^{2+} 内流，肝细胞凋亡

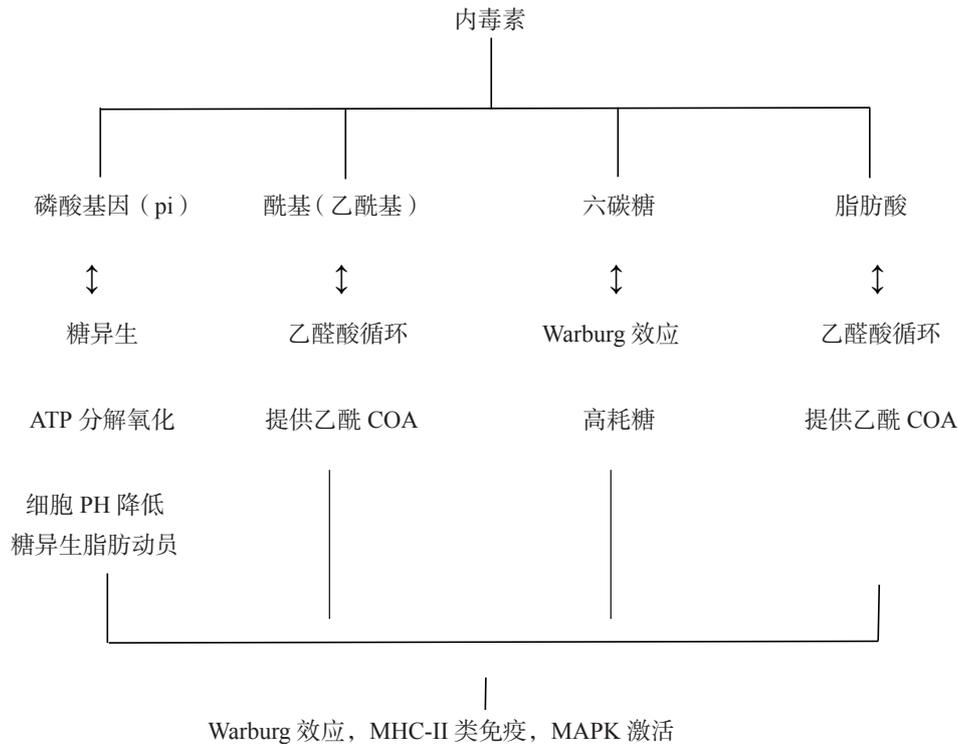


图 1 内毒素基本结构与人体生化效应示意图

教师相对单一,难以满足实习生实际需求,并且教学效果相对较差。近年来,接触点式教学模式这一带教模式在临床的应用逐渐广泛化,通过将其应用儿童血液肿瘤科中,能够有效提高实习生综合护理能力。具体而言,接触点式教学模式着重于实习生实际工作能力培养,通过由带教教师提出问题,发挥带教教师指导作用,能够有效优化实习生工作积极性,增加实习生学习内容的广度,并且能够确保实习生合理将理论知识融入到实践工作中,提高实习生实际解决问题能力,进而保障患儿得到更加舒适的服务体验,优化护患关系^[2]。在整个带教过程中,教师通过合理设置教学内容,在保障教学全面性的基础上,可有效优化实习生学习兴趣,并进一步提高实习生思维创新能力。在论文研究中,观察组理论知识考核成绩为(92.56±4.19)分,实践操作考核成绩为(93.64±4.35)分、基础知识掌握能力评分(23.51±4.26)分、技能操作能力评分(22.42±4.16)分、实习生思维能力评分(22.72±4.31)分、临床协作能力(23.51±4.66)分、

教学满意率为97.50%均高于对照组,差异有统计学意义,($P < 0.05$)。提示,通过合理应用接触点式教学模式,能够从多方面着手,提高实习生考核成绩以及综合护理能力,使实习生对教学更加满意,确保科室患儿能够得到有效护理^[3]。

综上所述,针对儿童血液肿瘤科而言,应用接触点式教学模式能够保障实习生教学效果,并进一步提高实习生综合能力,使实习生对该教学模式更加满意。

参考文献

- [1] 王晓晓,赵素红,李羽娟.情景模拟教学联合PBL教学法对儿科实习护生综合能力及临床思维能力的影[J].国际护理学杂志,2021,40(2):211-214.
- [2] 葛美红,姜宁,缪莲英.EIP-CDIO教学法在儿科实习护生带教中的应用[J].中国高等医学教育,2020(7):124+126.
- [3] 陈翠卿.综合培训教学模式在儿科实习护生带教中的应用[J].蛇志,2020,32(2):251-253.

(上接第43页)

肺炎是肺癌的一个必经过程,肺炎支原体(MP)主要侵犯人的呼吸系统,衣原体具有LPS毒素。衣原体病毒外膜与人上皮细胞膜融合,经膜破裂处,释放其DNA进入人体上皮细胞核。其单链DNA病毒,先以单链DNA为模板,合成互补链双链DNA,然后,以亲代链为模板转录mRNA并进行蛋白质合并(严杰,临床医学分子细菌学)。

肿瘤发生时间段的分析研究:Seoane等的研究表明,cytc、H₂O₂生成量在神经胶质瘤发生前,呈现剧烈短暂上升。Roskelley等使用O₂→细胞色素氧化酶→琥珀酸脱氢酶→琥珀酸的反应进行评价肿瘤的发生时段。第70天,肝细胞呈明显胞质变性,伴细胞核大小和形态改变。第163天检测到明确肿瘤(ThomasN,癌症是一种代谢病)。

2014年,中国广州医学院的徐秀梅发表了《LPS诱导YH1基因在鼻咽癌细胞株CNEZZ细胞中的表达及对该细胞生长的影响》。研究者用不同浓度的LPS经反转录技术路线,刺激CNEZZ,YH1mRNA表达水平随LPS剂量增加而增加,至100ng/μl时到达最高,呈明显剂量依赖效应。

TNF-α CDNA(上皮细胞DNA前病毒)克隆到逆转录病毒载体,建立表达载体,已在癌细胞、上皮细胞、干细胞中得到表达。目前,仅限于实验室载体表达使用,作为临床针对内源性G-菌LPS的TNF-αCDNA技术,目前,尚未引起肿瘤界的关注和应用(杨镇,肿瘤免疫学)。

2000多年前,古希腊医学家希波克拉底说过,万病始于肠道。2000年后,世界卫生组织再一次重申了这一观点。由此,我们有充分理由确信:人类与细菌的生存竞争是人类健康永恒的主题。

参考文献

- [1] 雷祚荣.细菌毒素分子生物学[M].北京:中国科学技术出版社,1993.
- [2] 钱培元.大肠杆菌素-645引起大肠癌机制[M].北京:自然化学,2019.
- [3] 美国梅奥诊所科学家.乳腺癌还与细菌有关[M].Scientific Reports,2016.
- [4] 李定国.大肠癌[M].北京:中国医药出版社,2009.