

- peptides of the human colonic epithelium[J]. Peptides, 2003,24(11):1763.
- [6] Celikowsra M, Gniecka I, Golda J, et al. Purification and characterization of eight peptides from *Galleria mellonella* immune hemolymph[J]. Peptides, 2007, 28: 533.
- [7] Bi CP, Feng XJ, Shan AS. Cloning and expression of a gene encoding shortened LfcinB (1-15)-Melittin (5-12) hybrid peptide in *Escherichia coli* BL21(DE3)[J]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao, 2009, 25(7): 975.
- [8] Chen GH, Yin LJ, Chiang IH, et al. Cloning and expression of antibacterial goat lactoferricin from *Escherichia coli* AD494 (DE3) pLysS expression system[J]. J Food Prot, 2008, 71(12): 2523.
- [9] Rao XC, Li S, Jin C. A novel carrier molecule for high-level expression of peptide antibiotics in *Escherichia coli*[J]. Pro Exp Pun, 2004, 36: 11.
- [10] 杨细媚, 文阳安, 万祥辉, 等. 基于序列分析的天蚕素 A 串连融合表达载体的构建[J]. 生物技术通报, 2009, 1: 76.
- [11] Jin FL, Xu XX, Zhang WQ, et al. Expression and characterization of a housefly cecropin gene in the methylotrophic yeast, *Pichia pastoris* [J]. Protein Expression and Purification, 2006, 49: 39.
- [12] Chen GH, Chen WM, Huang GT, et al. Expression of recombinant antibacterial lactoferricin-related peptides from *pichia pastoris* expression system [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(20): 9509.
- [13] Wang A, Wang S, Shen M, et al. High level expression and purification of bioactive human alpha-defensin 5 mature peptide in *Pichia pastoris* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2009, 84(5): 877.
- [14] Liu AY, Destoumieux D, Wong AV, et al. Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation[J]. J Invest Dermatol, 2002, 118(2): 275.
- [15] 赵昆, 刘思国, 王春来, 等. 牛抗菌肽 Bac7-Bac5- β defense 串联基因在昆虫杆状病毒系统中的表达及其产物的活性分析[J]. 农业生物技术学报, 2008, 16(3): 380.
- [16] Fan B, Li N. Design and synthesis of a Magainin2 fusion protein gene suitable for a mammalian expression system [J]. Transgenic Res, 2009, 18(1): 99.
- [17] 袁红艳, 韩艳非, 朱明光, 等. 人源阳离子抗菌肽 hCAP-18 真核表达载体的构建与表达[J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(2): 87.
- [18] 文阳安, 杨细媚, 李朴, 等. 携抗菌肽 PR39 基因重组腺病毒的构建及抗胞内伤寒菌研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 2: 131.
- [19] Rozgonyi F, Szabo D, Kocsis B, et al. The antibacterial effect of a proline-rich antibacterial peptide A3-APO[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(30): 3996.
- [20] Okuyama-Nishida YU, Akiyama N, Sugimori G, et al. Prevention of death in bacterium-infected mice by a synthetic antimicrobial peptide, L5, through activation of host immunity [J]. Antimicrob Agents CH, 2009, 53(6): 2510.
- [21] Cho WM, Joshi BP, Cho H, et al. Design and synthesis of novel antibacterial peptide-resin conjugates [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(21): 5772.

(收稿日期: 2010-01-12 修回日期: 2010-02-25)

· 综 述 ·

心肌肥厚相关信号通路的研究进展

刘丽娜 综述, 李法琦 审校

(重庆医科大学附属第一医院老年科 400016)

关键词: 心肌肥厚; 信号通路; 作用机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.049

中图分类号: R542.202

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2805-04

心肌肥厚是心脏对各种刺激产生的适应性增生, 表现为心肌细胞体积增大, 心脏质量增加, 是独立的心血管危险因素, 最终导致心力衰竭, 甚至猝死。其主要病理变化包括心肌细胞肥大、心肌间质增殖以及心肌细胞外基质重建等, 即心肌重构。心肌肥厚时, 心肌细胞蛋白合成增加、体积增大、直径增宽或长度增加; 心肌肌节数量增多、纤维组织增生、胚胎基因再表达。心肌肥厚的分子机制尚未完全阐明, 主要与细胞信号通路激活密切相关。致心肌肥厚刺激因素可激活 Jak 信号转导子和转录激活子(STAT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Ca²⁺及其依赖的信号通路、Wnt 信号通路、AMP 活化蛋白激酶(AMPK)和 MicroRNAs(miRNA)等多条信号通路且信号通路之间相互作用, 从而导致心肌肥厚。

1 致心肌肥厚刺激因素

多种细胞刺激因素均可导致心肌肥厚。主要包括: (1) 机械牵张, 机械牵张是心肌肥厚最重要的始动因素, 它可以从心肌细胞、局部心肌和整体心肌水平激活其基因表达和促进蛋白质合成。机械牵张引起一些活性肽, 如血管紧张素(Ang) II、内皮素 1(ET-1)及其他生长因子等的合成和释放, 并且在转录水平调节一些即刻早期反应基因的表达, 作用于次级应答基因, 对心肌肥厚起着积极触发作用, 能直接诱导心肌蛋白质合成, 使心肌细胞体积增大。(2) 压力负荷, 压力负荷可以通过儿茶酚胺诱导心肌肥厚, 也可以通过增加局部神经体液因子(如肾素-Ang 系统和 ET 等)或通过跨膜的细胞外基质受体将刺激信号导入细胞内激活心肌肥厚相关信号通路(如 p38MAPK

信号通路)导致心肌肥厚。(3)缺血、缺氧、一氧化氮(NO)缺乏及各种炎症因子均可导致心肌细胞的应激反应,从而产生心肌肥厚。

2 致心肌肥厚信号通路

2.1 Jak-STAT 信号通路 该通路为直接通路,细胞因子受体通过 Jak 家族酪氨酸蛋白激酶磷酸化激活 STAT,后者以二聚体形式进入细胞核调节基因表达。IL-6 家族细胞因子与糖蛋白 130(gp130)结合后激活该通路,参与一系列细胞生物过程,如炎症、凋亡、细胞周期等。在心肌梗死、心肌肥厚、扩张型心肌病等均可发现 Jak-STAT 通路的激活。在离体新生小鼠心肌,机械牵张和增加 IL-6、白细胞抑制因子(LIF)、心脏营养素-1(CT-1)mRNA 表达可介导 Jak1、Jak2、STAT1、STAT3 及 gp130 等磷酸化,心肌细胞特异性表达 STAT3 的 12 周龄的转基因小鼠实验观察发现心肌肥厚伴心钠素(ANF)、 β -肌球蛋白重链(β -MHC)、CT-1 表达增加^[1]。抑制 Jak2 磷酸化可减轻压力负荷所致的向心性心肌肥厚^[2]。细胞因子信号负调控因子 3 负性调控 Jak-STAT 通路,可以双向诱导压力超负荷及直接调节应激反应介导 gp130 细胞因子受体信号通路作为分子开关的负反馈环路所导致的心肌细胞代偿性肥大。IL-6、LIF、CT-1、STAT3 表达上调可以增加心肌细胞对缺血、缺氧及应激刺激的耐受。在扩张型心肌病心力衰竭终末期, gp130 和 Jak-STAT 呈动态变化,可见 STAT1、STAT3 磷酸化增加, gp130 磷酸化增加而 Jak2 磷酸化降低^[3]。因此,推测 Jak-STAT 通路参与心肌肥厚及由心肌肥厚进展为心力衰竭的过程,扩张型心肌病心力衰竭终末期可能存在 gp130 下游通路受损或存在 Jak-STAT 通路的负反馈调节。该通路对心肌有保护作用但机制尚不明确。

2.2 低分子量 GTPases(Ras, RhoA 和 Rac1) 低分子量 GTP 包括多种单体蛋白,其相对分子量在 20~25 kD,主要分为 5 个亚型: Ras(Ras, Rap 和 Ral)、Rho(RhoA, Rac1 和 Cdc42)、Rab、Arf 和 Ran。就致心肌肥厚而言, Ras、RhoA 和 Rac1 3 个成员研究较多。(1) Ras 家族作为 GDP/GTP 调节的分子开关,目前研究最多,也最为清楚。Ras 活化后促进位于细胞溶质中的 Raf 蛋白趋向到质膜胞内侧并与其结合而被活化, Raf 磷酸化并激活 MAPK 激酶(MEK/MKK)1/2,从而激活细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 通路介导心肌肥厚^[4]。有研究发现制作 Raf-1 负显性转基因鼠模型,该鼠心脏形态正常但缺乏应激反射,压力超负荷介导的 ERK1/2 受抑制通路,由此推断 Raf-1 的活化是压力负荷通过激活 ERK1/2 通路介导心肌肥厚所必须的^[5]。(2) Rac1 是 Rho 家族成员,参与调节细胞膜折叠、细胞运动、肌动蛋白聚合、钙黏着蛋白介导的细胞锚链,此外 Rac1 还通过 C-jun N 末端激酶(JNK)、p38MAPK 等通路参与调节转录。有报道 Rac1 可能通过介导合成多种形式活性氧(ROS)作为触发器激活核转录因子 NF- κ B,活性 Rac1 还可以刺激成纤维细胞周期中 DNA 合成,以上均可能为 Rac1 介导心肌肥厚过程的重要环节。在心肌细胞中,引起心肌肥厚反应的激动剂 ET-1 和苯肾上腺素(PE)可迅速激活 Rac1。通过向心肌细胞分别转染具有组成活性和负显性的突变体(RacV12/RacN17),从正反两方面详细说明了 Rac1 是通过凋亡信号调节激酶 1(ASK1)和 NF- κ B 通路[G 蛋白耦联受体(GPCR)-ASK1-NF- κ B]参与调节心肌肥厚^[6]。Satoh 等^[7]推测 Rac1 通过与吞噬细胞氧化酶相互作用,参与调节 NADPH 氧化酶激活和心肌氧化应激导致的心肌肥厚。通过特异性敲除 Rac1 基因与野生型小鼠对比,发现 Rac1 缺失的小鼠对 Ang II 介导的 NADPH 氧化酶激活

和心肌氧化应激所导致的心肌肥厚反应减轻。(3) RhoA 是 Rho 蛋白家族研究最多的成员之一, RhoA 作为分子闸门与下游靶物质相互作用,诱导细胞应答。Rho 相关的卷曲蛋白激酶(ROCKs)是 RhoA 的特征性效应物,参与众多细胞活动,如收缩、增生、凋亡等。异常激活 RhoA/ROCKs 通路可发现动脉粥样硬化、高血压、心肌肥厚等病理变化。ROCKs 包括 ROCK-1 和 ROCK-2 两种亚型,它们均可通过 Ang II 或 IL-1 β 激活调节蛋白激酶 C(PKC)及 NF- κ B 依赖性通路。PTEN 是最近确认的 ROCKs 的底物,在 ROCKs 刺激下 PTEN 磷酸化,后者的磷酸激酶被激活,从而参与调节磷脂酰肌醇 3-激酶(PI-3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路。以上通路多在血管平滑肌增生过程中发现活化并复制,是否通过外周循环作用于心肌细胞需进一步研究阐明。在心肌肥厚方面目前发现 ROCKs 在胚胎发育期中胚叶含量丰富,给予 ROCKs 特异性抑制剂可导致心脏发育缺陷。ROCKs 通过激活 ERK1/2 信号通路,锌指转录因子(GATA4)作为下游细胞核调节物,致细胞生长,最终产生心肌肥厚。成年大鼠心肌压力超负荷后可见 ROCKs 快速活化,表明其参与心肌细胞对机械刺激的早期适应性反应的调节过程。抑制 ROCKs 活性可减轻盐敏性高血压大鼠的心肌肥厚,同时改善心室功能,长期药物抑制 ROCKs 可减轻 Ang II 介导的心肌肥厚^[8]。

2.3 PKC 信号通路 该通路几乎参与了所有膜相关的信号传导,根据酶催化性质的不同,可将 PKC 分为:(1)经典型 PKC(cPKC)(α, β I, β II, γ),依赖于钙离子和二酰甘油(DAG)。(2)新型 PKC(nPKC)($\epsilon, \delta, \theta, \eta$),需要 DAG 激活但不依赖钙离子。(3)不典型性 PKC(aPKC)(ζ, λ),不依赖 DAG 及钙离子,受脂类激活。一旦被激活,不同的 PKC 异构体将转移到不同的亚细胞部位。多种刺激因子如吡啶啉肉豆蔻酸乙酯(PMA)、Ang II、苯肾上腺素(PE)、ET-1 等均被用以诱导心肌肥厚。PMA 可以激活 PKC- α 介导心肌细胞特定形态的肥厚,包括增加蛋白质合成、蛋白/DNA 比率、细胞表面积等。研究发现一类与 β I PKC 相互作用的蛋白(RBCK-1)在 PE 介导的心肌肥厚是必需的,减少 PE 或者应用 β I and β II PKC 特异性抑制因子可以阻止此反应^[9]。

2.4 G 蛋白家族 G 蛋白是一种异源三聚体 GTP 结合蛋白,细胞内的 G 蛋白有许多种,可与不同的下游分子组成不同的信号转导途径,从而产生不同的效应。(1) PE、Ang II、ET 等与受体结合后,通过 Gq 亚基激活三磷酸肌醇(IP₃)、DAG、PKC、MAPK 等多条信号通路引发心肌肥厚反应。(2)肾上腺素,去甲肾上腺素及异丙肾上腺素与 β -肾上腺素能受体结合后能激活 Gs 通过激活腺苷酸环化酶 cAMP 和蛋白激酶 A 迅速提高心率和心肌的收缩性,引起心肌肥厚^[10]。体内 Gq 通路低水平的激活导致心肌肥厚,但 Gq 信号的进一步激活却导致了心肌细胞凋亡和心功能衰竭。

2.5 MAPK 信号通路 MAPKs 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。该通路采用高度保守的三级激酶级联传递信号: MAPK 激酶的激酶(MKKK)-MKK 或 MEK-MAPK。MAPK 通过一个三肽功能区苏氨酸(Thr)-x-酪氨酸(Tyr)的双磷酸化而活化,通过被双特异性蛋白磷酸酶将同样位点的 Thr 与 Tyr 残基去磷酸化而灭活。在心肌细胞中, MAPK 的 3 个信号通路 ERK1/2、JNK、p38MAPK 分别由与 GPCR 结合的神经内分泌因子(Ang II, ET 等)所激活。目前激活 ERK1/2 对细胞的促肥大作用报道不一: Glennon 等采取反义寡核苷酸阻断 ERK1 和 ERK2 表达,可以抑制 PE 引起的肥大基因表达。在心脏,

JNK 的激活来自于肌细胞的延伸和 GPCR 的激活。腺病毒介导转染的 MKK4 (JNK 的上游激酶) 负显性突变基因, 阻止 ET-1 诱导的蛋白合成增加, 肌小节组织和 ANP mRNA 的增加。利用基因转染技术阻断压力超负荷引起的 JNK 激活, 可减轻心肌肥厚^[11]。在心肌细胞中, 机械刺激、GPCR 配体 (Ang II、ET-1) 都能活化 p38MAPK 通路, 通过 ROS-ASK1-MKK3/6-p38MAPK 及转化生长因子 (TGF)- β 1-TGF- β 1 激活激酶 (TAK) 1-MKK3/6-p38MAPK 等通路介导心肌肥厚^[12]。p38MAPK 的 2 种异构体作用机制相互制约, p38- β MAPK 激活后诱导心肌细胞肥大, 而 p38- α MAPK 则拮抗这种效应并引起心肌细胞凋亡, 最终效应取决于两种亚型与 MAPKs 信号下游途径的竞争结果。

2.6 Ca^{2+} 及其依赖的信号通路 细胞内钙增加是导致心肌肥厚的最基本信号, 主要存在 2 种机制参与钙介导的信号转导: (1) 钙调神经磷酸酶 (CaN) 介导的活化 T 细胞核因子 (NFAT)3 和 GATA4 的激活; (2) 钙调素依赖性蛋白激酶介导的心肌细胞强化因子 22 (MEF22) 的激活^[13]。多种可导致胞内钙浓度增加的因素均可发现钙参与的相关信号通路被激活, 祝之明等发现用 IP_3 刺激心肌细胞 IP_3 受体, 能明显激活 CaN-NFAT3-GATA4 通路, 促进心肌细胞肥大。CaN 通路在缺氧、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 诱导下可致右心室肥厚, 体外给予 CaN 特异性抑制剂环孢素可减轻该反应^[14]。以上研究表明 Ca^{2+} 及其依赖的信号通路参与了致左、右心室肥厚的过程, 然而钙通道阻滞剂改善心肌肥厚的临床效果却不明显, 可能与该通路下游分子的激活有关, 机制尚不清楚。

2.7 Wnt 信号通路 正常机体 Wnt 信号通路活化水平非常低, 但是在压力负荷、动脉损伤、心肌梗死等外界因素诱导病理性心肌重构时, 该通路则被激活, 参与心肌重构。主要分为: (1) 经典 Wnt-frizzled 信号通路 [Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路] Wnt 蛋白与其受体 frizzled 结合后, 激活了 Dishevelled, 使得糖原合成酶-3 β (GSK-3 β) 的活性受到抑制, 导致内源性 β -catenin 积聚, 细胞内游离 β -catenin 水平升高, 与其下游信号分子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子 (Tcf/Lef) 结合, 进入细胞核发挥转录因子功能。 (2) 非经典 Wnt 信号通路, 包括 ① Wnt/JNK 通路, 又称细胞极性通路 (Wnt/JNK 通路可激活低分子量 GTPases 如 Rac、Rho、Cdc42、ROCK 及 JNK^[15]) 和 ② Wnt/ Ca^{2+} 通路, 该通路由 G 蛋白介导, 通过激活下游 PKC 及 Ca-CaN, 从而导致 Tcf 磷酸化, 并在细胞核内聚积, 最终作用于靶基因, 产生一系列病理生理反应^[16]。有研究通过观察 Dishevelled-1 基因缺失的小鼠, 14 d 后发现结扎动脉所致的压力负荷导致的心肌肥厚反应减弱, 并且在分子水平 GSK-3 β 和 Akt 活性增加, β -catenin 水平降低, 此试验首次证明阻断 Wnt-frizzled 信号通路可以减轻压力负荷介导的心肌肥厚^[17]。Chen 等^[18] 在主动脉结扎致小鼠心肌肥厚模型中发现, β -catenin 的下调将导致心肌肥厚。非经典 Wnt/ Ca^{2+} 通路通过激活低分子量 GTPases、MAPK、PKC 及 Ca-CaN 等介导心肌肥厚。该信号通路致心肌肥厚的机制尚未阐明, 有待于进一步研究。

2.8 AMPK 在心肌细胞活化的 AMPK 通过调节糖类和脂肪酸代谢促进 ATP 生成, 抑制心脏蛋白合成。众多证据显示 AMPK 可以保护心肌缺血损伤, 限制各种因素所致的心肌肥厚, 但是 AMPK 调节 γ 2 亚基胱硫醚 β 合成酶 (CBS) 区域突变可致胞内糖原积聚, 最终出现遗传性肥厚型心肌病和预激综合征 (WPW)^[19]。有研究发现结扎小鼠动脉制作压力超负荷模型 17 周后观察发现 AMPK 活性增加, 心肌出现肥大反应。目

前更多研究倾向于 AMPK 通过调控蛋白质合成抑制心肌肥厚, 而上述试验未做其他致心肌肥厚通路的屏蔽处理, 可能存在众多信号通路共同作用, 该信号通路致心肌肥厚的机制有待进一步研究。

2.9 miRNA miRNA 是非编码的 RNA, 它的作用主要是特异性地沉默 mRNA 转录模板。人类基因组约发现 400 种 miRNA。近年来 miRNA 在调节心肌肥厚过程中的中心地位正逐渐凸显。许多研究通过微阵列程序发现 28 种不同 miRNA 的表达同主动脉结扎及钙调神经磷酸酶 (CaNA) 介导的心肌肥厚类型相同, 并发现它们在心力衰竭患者心脏过分表达。一项转基因工程发现 miRNA-195 表达导致左室肥厚, ANP、B 型脑钠肽、 β -MHC 高表达并降低心输出量。众多在体、离体试验发现 miRNA-1、133、208 等参与心肌肥厚过程。由此可见 miRNA 参与心肌肥厚、心功能损害过程。随着众多研究的关注, 越来越多的 miRNA 将会被发现, 其如何使特异的 mRNA 作用缺失、作用靶点、是否参与编码相关转录信息、如何获得编码功能导致一系列病理生理变化均是未来的研究方向。

3 小 结

心肌肥厚是心肌细胞对外界刺激做出的适应性反应, 在一定程度上代偿心脏的射血功能, 然而多源、持续的外界刺激引起心肌肥厚不断进展, 使心肌氧耗量增加及顺应性降低, 最终导致心力衰竭甚至猝死。目前研究表明, 导致心肌肥厚的信号通路主要有 Jak-STAT、低分子量 GTPases、G 蛋白、PKC、MAPK、CaN、Wnt、AMPK 和 miRNA 信号通路, 且各信号通路及信号通路效应子之间相互作用。因此, 全面而深入地探明心肌肥厚发生、发展的细胞信号网络机制对临床防治各种病因的心肌肥厚及开发逆转心肌肥厚的有效药物均具有十分重要的理论意义和实用价值。

参考文献:

- [1] Ruppert V, Meyer T. JAK-STAT signaling circuits in myocarditis and dilated cardiomyopathy[J]. Herz, 2007, 32(6):474.
- [2] Beckles DL, Mascareno E, Siddiqui MA. Inhibition of Jak2 phosphorylation attenuates pressure overload cardiac hypertrophy[J]. Vasc Pharmacol, 2006, 45(6):350.
- [3] Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure; the gp130-STAT3 axis[J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(4):279.
- [4] Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 5):843.
- [5] Harris IS, Zhang S, Treskov I, et al. Raf-1 kinase is required for cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival in response to pressure overload[J]. Circulation, 2004, 110(6):718.
- [6] Higuchi Y, Otsu K, Nishida K, et al. The small GTP-binding protein Rac1 induces cardiac myocyte hypertrophy through the activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 and nuclear factor-kappa B[J]. J Biol Chem, 2003, 278(23):20770.
- [7] Satoh M, Ogita H, Takeshita K, et al. Requirement of Rac1 in the development of cardiac hypertrophy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(19):7432.
- [8] Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovas-

- cular physiology and pathophysiology[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):322.
- [9] Vallentin A, Mochly-Rosen D. RBCK1, a protein kinase CbetaI (PKCbetaI)-interacting protein, regulates PKCbeta-dependent function[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(3):1650.
- [10] Barry SP, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10):2023.
- [11] 姜志胜. 心肌肥大过程中的信号转导[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(2):125.
- [12] 李向东, 覃数. p38MAPK 在心肌肥厚中的作用机制[J]. *重庆医学*, 2007, 36(17):1438.
- [13] 戴文建, 王以光. 心肌肥厚分子机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1):47.
- [14] 谭建新, 陈新民, 王优, 等. 钙调神经磷酸酶信号通路介导大鼠慢性缺氧性右心室心肌肥厚[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(13):1002.
- [15] Kikuchi A, Kishida S, Yamamoto H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and post-translational modifications[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(1):1.
- [16] Schans VA, Smits JF, Blankesteyn WM. The Wnt/frizzled pathway in cardiovascular development and disease: friend or foe? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(3):338.
- [17] Schans VA, Borne SW, Strzelecka AE, et al. Interruption of Wnt signaling attenuates the onset of pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2007, 49(3):473.
- [18] Chen X, Shevtsov SP, Hsich E, et al. The beta-catenin/T-cell factor/lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, (12):4462.
- [19] Kim AS, Miller EJ, Young LH. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart [J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2009, 196(1):37.

(收稿日期:2010-01-21 修回日期:2010-02-25)

· 综 述 ·

泛耐药鲍曼不动杆菌的防治进展

王临英 综述, 黄文祥 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

关键词: 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 耐药机制; 感染控制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.050

中图分类号: R378; R696.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2808-04

鲍曼不动杆菌(*acinetobacter baumannii*, AB)是需氧不发酵糖类革兰阴性杆菌,广泛分布于水、土壤、医院环境和人体的皮肤表面,属于条件致病菌,并且是住院患者常见的病原体,尤其是有免疫缺陷和重症监护病房(intensive care unit, ICU)监护室的患者。主要引起医院获得性肺炎尤其是呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)、菌血症、尿路感染、伤口感染、继发性脑膜炎,亦可引起腹膜炎、心内膜炎、眼内炎等感染。近年来,随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等的应用以及介入性医疗操作的广泛开展,鲍曼不动杆菌已成为医院感染和机会感染的主要病原菌,并且出现多重耐药(multidrug resistant, MDR)甚至泛耐药(pan-drug resistant, PDR)不动杆菌日趋增多。

PDR 鲍曼不动杆菌,即对所有常规检测的抗菌药物均耐药(包括氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、氨基糖苷、环丙沙星、安伐沙星、莫西沙星、加替沙星、阿米卡星、亚胺培南和美罗培南),但多黏菌素类除外^[1]。由于 PDR 日趋增多,特别是在 ICU、严重烧伤病房。耐药菌株对目前常用的抗菌药物几乎均可耐药,并且容易通过交叉感染在院内暴发流行,给临床抗感染治疗带来很大困难。

1 流行趋势

在 20 世纪 90 年代,世界各地相继出现了 MDR 不动杆菌、PDR 不动杆菌的流行,逐渐引起了人们的关注。自 1991 年美国首例碳青霉烯类耐药的不动杆菌(carbapenem-resistance in *acinetobacter baumannii*, CRAB)报道以来,世界各地陆续出现此类菌株。1998 年 5 月在台湾国立大学医院发现 PDR

不动杆菌后持续在医院中存在。台湾的一家教学医院,2002~2003 年,发生过 2 次 PDR 鲍曼不动杆菌的克隆传播。在韩国、巴西等医院均发生过 MDR 鲍曼不动杆菌暴发。

1996~2003 年,北京协和医院分离的鲍曼不动杆菌对于亚胺培南的耐药率不到 5%,2004 年,CRAB 急剧增加。在 ICU,鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率高达 55.4%,而在普通病房也达到 20.2%,而且这些菌株均表现为 PDR 菌株。2004 年 1~6 月,北京协和医院各病房发生了 PDR 鲍曼不动杆菌的暴发流行,波及全院 20 多个病房,其中 40%为感染。病例回顾分析发现菌血症的病死率达到 40%^[2]。2004 年浙江大学附属第一医院也发生了 PDR 鲍曼不动杆菌的垂直传播,2 个主要克隆株涉及 ICU、肝移植、急诊监护室和肾内科等科室。2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测显示,MDR 鲍曼不动杆菌在全国 12 所教学医院的检出率为 47.7%,其中鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率达到 37.6%,对美罗培南耐药率达到 42.7%^[3]。

2 耐药机制

2.1 对 β -内酰胺类抗菌药物耐药 鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药除与产生 β -内酰胺酶有关以外,还与外膜孔蛋白(outer membrane porins, OMP)合成减少、青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein, PBPs)亲和力下降有关,而 β -内酰胺酶的产生最为常见。质粒或染色体编码的 β -内酰胺酶是不动杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要原因。此外,此菌不仅能产生 AmpC 酶、金属酶、ESBLs、苯唑西林水解酶,而且还能够改变外膜通透性^[4]。