

- [14] Gish R, Jia JD, Locarnini S. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(4):341-353.
- [15] Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7):1264-1271.
- [16] Chien RN, Peng CY, Kao JH, et al. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1):185-192.
- [17] Kamezaki H, Kanda T, Arai M, et al. Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(5):567-574.
- [18] 郑洋, 范芸. 慢性乙型肝炎患者口服核苷酸类似物抗病毒治疗依从性调查与分析[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(4):289-290.
- [19] Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, et al. Long-term adherence to statin treatment in diabetes[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(7):850-855.
- [20] Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice[J]. *Heart*, 2004, 90(9):1065-1066.
- [21] Caro JJ, Salas M, Speckman JL, et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice[J]. *CMAJ*, 1999, 160(1):31-37.
- [22] Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, et al. Antihypertensive persistence and drug class [J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18(6):649-656.
- [23] Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of non-adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(10):2929-2933.
- (收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-07-28)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.040

呼吸道菌群与呼吸系统疾病研究进展*

于文凯, 徐星澈, 袁晓鹏 综述, 文 株[△] 审校
(大连医科大学微生物生态学教研室, 辽宁大连 116044)

关键词: 呼吸系统; rRNA; 囊性纤维化; 肺疾病, 慢性阻塞性; 哮喘

中图分类号: R378

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3802-04

人体呼吸道由上、下两个部分组成, 作为与外界通道, 上、下呼吸道都应该是微生物栖息地, 但是长时间以来对于下呼吸道菌群的认知处于空白, 人类微生物组计划^[1] (human microbiome project, HMP) 也没有把下呼吸道菌群研究列入研究范围, 主要原因如下: (1) 由于呼吸道上皮细胞的纤毛摆动和黏液的作用, 细菌和其他颗粒物被推向上呼吸道或沉降到呼吸道壁上, 到达不了下呼吸道, 加上传统微生物培养技术的局限性, 所以传统观点认为下呼吸道是无菌的; (2) 下呼吸道取样困难, 临床上主要通过“自然咯痰法”^[2] 获取痰样来分析下呼吸道中的菌, 但是样本会通过口咽部, 造成污染, 无法准确反映下呼吸道菌群状态。近年来随着支气管镜技术应用于下呼吸道样本采集、高通量测序等基因组学技术^[3] 广泛应用于机体菌群分析, 人们对下呼吸道菌群的认知由浅入深有了突飞猛进的发展。本文综述了近年来关于人体下呼吸道菌群研究的新进展, 特别关注了健康和呼吸道疾病状态下呼吸道菌群组成差别, 探讨分析了下呼吸道菌群与呼吸道疾病的可能联系, 以期从菌群调整角度为呼吸道疾病的治疗提供新思路。

1 健康状态下人体呼吸道菌群分布

鼻、咽、喉组成的上呼吸道以及气管、主支气管及肺内的各级支气管组成的下呼吸道共同构成了呼吸道。传统观点认为下呼吸道是无菌的^[4]。2010 年伦敦帝国学院国家心肺研究所

Hilty 等^[5] 通过对肺(左上和右下肺叶)支气管镜取样进行 16S rRNA 测序研究, 发现我们的肺实际上生活着各种各样的微生物群落, 这在下呼吸道微生物学研究史上具有里程碑的意义。通过对慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者、哮喘患者和健康人的呼吸道样本采样测序, 检测到了 5 054 种细菌 16S rRNA 序列, 其中有大于 70% 的物种能够识别。表明人类的肺实际上生活着各种各样的微生物群落。

Hilty 等^[5] 的这项研究为人们进一步研究呼吸道, 特别是下呼吸道菌群多样性提供了方向。之后来自宾夕法尼亚大学医学院医学系 Charlson 等^[6] 运用 Q-PCR、DNA 条形码和 454 测序技术第一次为人们系统阐述了整个呼吸道垂直层面上(上、下呼吸道)微生态的分布特点及其多样性。为了避免上、下呼吸道样本的交叉污染, 他通过特殊的取样方法和取样工具, 对上、下呼吸道进行多点取样。发现人类的上、下呼吸道菌群多样性基本是一致的, 并不存在特异性微生物。上、下呼吸道菌群具有高度同源性, 他们称之为“地貌连续性”。上、下呼吸道菌群的差异性只体现在微生物的生物量上, 上呼吸道菌群数量要比下呼吸道多, 而不是体现在生物多样性, 也就是说上、下呼吸道并不存在特异性微生物。而生物量上的减少可能是由于下呼吸道支气管以及微支气管具有“微抽吸作用”, 把上呼

* 基金项目: 国家 973 计划资助项目(2013CB531405); 国家自然科学基金资助项目(81370113, 81150014)。 作者简介: 于文凯(1989-), 在读硕士, 主要从事菌群与免疫研究。 [△] 通讯作者, E-mail: wsh2008cn@sina.com。

吸道的细菌抽吸到下呼吸道。但由于呼吸道上皮细胞的纤毛向上摆动作用,又不能把上呼吸道的菌全部抽吸到下呼吸道,所以就造成了上呼吸道微生物的数量要比下呼吸道多。

高通量基因组测序技术的发展促进了人体呼吸道微生物全基因组序列信息的获得,并促使呼吸道菌群多样性的研究经历了一次革新。Blainey 等^[7]研究证实,健康人呼吸道内主要定植着 5 大菌门,厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和梭杆菌门。它们所占的比例也不尽相同,分别是 53.139%、15.724%、12.482%、6.672%和 5.271%。可以看出,厚壁菌门是呼吸道内的优势菌群。通过 Charlson 等^[6]的研究也可以看出,拟杆菌门的普雷沃氏菌科和厚壁菌门的链球菌科是呼吸道中的优势菌科。

2 肺囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)下呼吸道菌群的变化

下呼吸道感染对肺部疾病的发生、发展起着至关重要的作用,最常见的是 CF,CF 是一种具有家族常染色体隐性遗传性的先天性疾病,是由于囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)^[8]发生突变,导致肺囊性纤维化跨膜蛋白(CFTR)结构和功能改变,从而引起患者慢性肺感染和肺功能退化,导致早期死亡。其中气道慢性感染和炎症反应是患者发病率和病死率高的主要原因。

通常情况下,鉴定和诊断 CF 的方法主要是依靠患者的痰液进行细菌体外培养。发现的主要致病菌有铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)和金黄葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等^[9],其他如伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia* complex)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)和木糖氧化无色杆菌(*Achromobacter xylosoxidans*)在老年患者中也有所发现^[10]。而最近几年,科学家依托 16S rRNA 分子生物学技术,如末端限制性片段长度多态性(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)分析^[11]、微阵列杂交^[12-13]、焦磷酸测序技术来评估 CF 患者呼吸道菌群,发现 CF 患者肺中的微生物群落多样性较健康人相对减少了许多,并且患者肺部炎症程度与微生物多样性的下降程度有关。2012 年斯坦福大学的 Blainey 等^[7]把这项研究发表在 *Science Translational Medicine* 杂志上,对 CF 患者及患其他肺部疾病的患者的治疗具有广泛的指导意义。他们的研究证实,CF 患者呼吸道细菌群落是高度复杂的,并且 CF 患者和健康人的呼吸道菌群存在着一定的差异。健康个体的呼吸道中细菌具有更多的多样性,另外,不同的细菌门在两组中所占的优势不同:健康个体中拟杆菌门和梭杆菌门占有优势,而 CF 患者较健康个体有更大比例的放线菌门,见表 1。肺部菌群结构遭到破坏,致病菌和条件致病菌大量繁殖,菌群失衡,可能是 CF 疾病发生的原因之一。

表 1 健康个体和 CF 患者呼吸道菌群门级分析及所占比例(%)

细菌门类	健康个体	CF 患者
厚壁菌门	53.14	52.22
类杆菌门	15.72	3.52
放线菌门	6.67	24.80
变形菌门	6.67	17.36
梭杆菌门	5.27	0.22
未命名	4.39	1.71
其他	8.13	0.17

3 COPD 患者呼吸道菌群变化

COPD 是影响全球人类健康的慢性呼吸道疾病^[14],是一种高度异质性疾病。其特征是持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加。

COPD 的微生物学研究一直局限于使用传统的培养方法来检测特定的呼吸道病原体,如铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌等^[15],而对于 COPD 患者整个肺部微生物群的研究尚不明了。Zakharkina 等^[16]最新研究认为健康个体和 COPD 患者的肺中存在共同的“核心微生物群”:普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、鞘氨醇单胞菌属(*Sphingomonas*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、梭形杆菌属(*Fusobacterium*)、巨球形菌属(*Megasphaera*)、韦荣氏菌属(*Veillonella*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)和链球菌属(*Streptococcus*)。但是健康个体和 COPD 患者肺部中的某些菌群在结构和比例上存在不同。Huang 等^[17]发现变形菌门当中的家族成员在 COPD 患者的下呼吸道中占有优势,如假单胞菌科(*Pseudomonadaceae*)、伯克氏菌科(*Burkholderiaceae*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)等。但也有些学者观点认为厚壁菌门和放线菌门是 COPD 患者肺部中的优势菌群,Pragman 等^[18]通过对中度和重度 COPD 患者的支气管肺泡灌液液取样测序发现,这两类患者肺部中菌群结构发生变化,并且厚壁菌门、变形菌门和放线菌门在这两类患者的下呼吸道中含量丰富。另外,统计学分析也证实了,虽然普雷沃氏菌属(*Prevotella*)组成了 COPD 患者肺部中的“核心微生物群”,但是从肺部整个菌群结构来看,它在患者肺部中所占比例明显较正常人低。反之,在 COPD 患者下呼吸道中变形菌门的嗜血杆菌属^[5](*Haemophilus*)含量丰富。也有学者从整个呼吸道显微结构上来评析了菌群的分布特征,Cabrera-Rubio 等^[19]通过对 COPD 患者的痰样、支气管分泌物、支气管肺泡灌液液和支气管黏膜 4 个区域样本测序,从每个样本中鉴定得到了拥有超过 1 000 个细菌的 16S rRNA 序列,并且还发现支气管树上部(痰样、支气管分泌物)的微生物群落的种类不同于支气管树下部(支气管肺泡灌液液、支气管黏膜)。Erb-Downward 等^[20]的研究也证实了,在 COPD 患者的肺中,支气管位置不同,存在的菌群也不同。

4 哮喘患者下呼吸道菌群变化

哮喘是一种常见的呼吸道疾病且病因不明,社会承担着重大的经济负担。哮喘等过敏性疾病发病率的逐年增加,也使人们对哮喘这种慢性呼吸道炎症疾病也逐渐重视起来。流行病学调查显示,儿童早期缺乏微生物接触导致的过敏与今后发生哮喘和过敏性疾病的风险密切相关^[21-22]。而之前的研究大多数着眼于肠道菌群的建立对哮喘的影响,认为肠道菌群的正常定植可以促进免疫耐受的形成,进而降低哮喘的发生。Risnes 等^[23]通过对 1 401 名儿童的调查发现,如果婴儿在生命早期就接受抗菌药物治疗,那么日后罹患不可治愈型哮喘的风险会增加 40%~70%。指出过早的使用抗菌药物,会降低婴儿肠道菌群组成的多样性,进而导致免疫系统失衡,抗过敏能力削弱。还有报道称剖腹产改变了新生儿早期肠道菌群的正常定植^[24],致使新生儿患哮喘风险增加,研究者认为自然生产的儿童在经过产道时,产道中的微生物会定植到儿童的呼吸道中,产生免疫耐受^[22],从而降低了新生儿罹患哮喘的概率。Herbst 等^[25]通过对无菌小鼠和 SPF 鼠建立哮喘模型发现,无菌小鼠呼吸道内淋巴细胞、嗜酸性粒细胞数和 IgE 较 SPF 鼠明显升高,提示无菌小鼠炎症反应程度较 SPF 鼠严重。揭示

了菌群的定植对哮喘的发生至关重要。这些研究大多数着眼于肠道菌群建立的影响,而关于呼吸道菌群的多样性鲜有报道,呼吸道菌群的正常定植对呼吸系统免疫耐受形成影响更是未见报道。

为了研究呼吸道内多种细菌与哮喘的关系,Huang 等^[26]通过收集患有轻度至中度哮喘的 65 例成年患者及 10 例健康被试者呼吸道内壁的样本,并进行基因芯片和克隆文库测序,发现相对于健康人来说,哮喘患者的下呼吸道中微生物的整体结构发生改变,条件致病菌多样性增加,而有益肺部健康的细菌种类减少。多元统计分析也显示气道菌群的组成和其丰度的高低与支气管气道高反应性(airway hyper reactivity, AHR)的强弱程度密切相关。而 AHR 的强弱程度与下呼吸道中大约 100 种特殊的细菌种属密切相关,如变形菌门的草酸杆菌科(Oxalobacteraceae)、假单胞菌科(Pseudomonadaceae)、丛毛单胞菌科(Comamonadaceae)和拟杆菌门的鞘氨醇杆菌科(Sphingomonadaceae)等其他菌门中的种属。而 Huang 等^[17]的研究结果显示哮喘患者呼吸道中菌稳态被打乱,下呼吸道中滋生了大量条件致病菌,取代了原先的有益健康的细菌,致使有益健康细菌的多样性和生物量下降。而 Hilty 等^[5]通过使用支气管镜细胞刷对 11 例哮喘患者和 8 例健康个体的左上肺叶和右下肺叶取样测序发现,罹患支气管哮喘的成年人下呼吸道发现了很多致病菌,特别是变形杆菌门的嗜血杆菌属。同样还发现儿童型支气管哮喘肺部中的变形杆菌要比健康儿童高很多。相反,健康个体肺脏中拟杆菌门中的普雷沃氏菌的要比成人或儿童哮喘多。提示,哮喘患者呼吸道内菌群失衡,并且哮喘患者中普雷沃氏菌的缺失可能对哮喘的发生、发展或者不同表型的哮喘的发生、发展起着不可或缺的作用。上面的这些研究都证实了,哮喘患者下呼吸道内菌群失衡,致病菌种类增加,有益健康的菌群多样性和生物量都相对减少。

5 展 望

人体下呼吸道微生物基因组的研究是一个新的领域,它为人类治疗慢性气道疾病找到了一个新的切入点。非培养技术的研究也表明,呼吸道菌群的多样性和相对丰度在肺疾病状态(包括严重程度)和健康状态下是有显著差别的。这有力地表明,呼吸道微生物组成的变化可能会推动慢性气道疾病的发生发展。为了让人们更好的理解疾病和呼吸道微生物组成之间的关系,未来的研究方向可能包含以下几个方面:(1)进一步深度分析不同呼吸道疾病菌群结构变化,解析呼吸道菌群结构变化与呼吸道疾病发生发展的关系;(2)对于哮喘等变应性疾病,研究婴儿期呼吸道菌群定植与免疫耐受的关系,从而探讨呼吸道菌群定植与哮喘等变应性疾病发生的关系;(3)寻找开发快速调节呼吸道菌群结构紊乱的益生菌制剂。

参考文献:

- [1] Methe BA, Nelson KE, Pop M, et al. A framework for human microbiome research[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 215-221.
- [2] 张红艳,王培昌,白书媛.痰标本质量控制与培养阳性率的分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(1): 206-207.
- [3] Momozawa Y, Deffontaine V, Louis E, et al. Characterization of bacteria in biopsies of colon and stools by high throughput sequencing of the V2 region of bacterial 16S rRNA gene in human[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16952.
- [4] Jacquelyn GB. 微生物学:原理与探索[M]. 蔡谨,译. 6 版. 北京:化学工业出版社, 2008:446-447.
- [5] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8578.
- [6] Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(8): 957-963.
- [7] Blainey PC, Milla CE, Cornfield DN, et al. Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(153): 153.
- [8] De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(9): a009753.
- [9] Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for treatment[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23(3): 319-324.
- [10] Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(2): 299-323.
- [11] Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, et al. Characterization of bacterial community diversity in cystic fibrosis lung infections by use of 16S ribosomal DNA terminal restriction fragment length polymorphism profiling[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(11): 5176-5183.
- [12] Platt MD, Schurr MJ, Sauer K, et al. Proteomic, microarray, and signature-tagged mutagenesis analyses of anaerobic *Pseudomonas aeruginosa* at pH 6.5, likely representing chronic, late-stage cystic fibrosis airway conditions[J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(8): 2739-2758.
- [13] Clarke LA, Sousa L, Barreto C, et al. Changes in transcriptome of native nasal epithelium expressing F508del-CFTR and intersecting data from comparable studies[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 38-57.
- [14] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: gold executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [15] Han MK, Huang YJ, Lipuma JJ, et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease[J]. *Thorax*, 2012, 67(5): 456-463.
- [16] Zakharkina T, Heinzel E, Koczulla RA, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68302.
- [17] Huang YJ, Kim E, Cox MJ, et al. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *OMICS*, 2010, 14(1): 9-59.
- [18] Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47305.
- [19] Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(11): 3562-3568.

- [20] Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16384.
- [21] Couzin-Frankel J. Bacteria and asthma: untangling the links[J]. Science, 2010, 330(68): 1168-1169.
- [22] Magnus MC, Haberg SE, Stigum H, et al. Delivery by cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders the norwegian mother and child cohort study[J]. Am J Epidemiol, 2011, 174(11): 1275-1285.
- [23] Risnes KR, Belanger K, Murk W, et al. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children[J]. Am J Epidemiol, 2011, 173(3): 310-318.
- [24] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(8): 701-709.
- [25] Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(2): 198-205.
- [26] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): 372-381.

(收稿日期: 2014-05-21 修回日期: 2014-07-17)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.041

慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍患者的候选基因研究进展*

王祝君 综述, 戴路明[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院重症呼吸 650032)

关键词: 慢性阻塞性, 肺疾病; 肌, 骨骼; 基因, 多态性

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3805-03

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一个重要的公共健康问题。至 2020 年, COPD 将会成第 3 大死亡原因, 并将成为世界上第 5 位慢性致残性疾病。传统意义上人们认为 COPD 仅仅是一个呼吸系统疾病, 近期研究发现 COPD 是一个系统性疾病, 包括去脂体质量丧失、骨骼肌功能障碍、心血管系统疾病、骨质疏松和抑郁等^[1]。其中骨骼肌功能障碍尤为突出, 它直接影响运动功能, 导致健康状况不佳, 是预测医疗资源利用率和死亡率的独立因素^[2]。近年来越来越多的研究表明, 遗传易感性在 COPD 骨骼肌功能障碍患者的发病中有着重要的意义^[3]。故本文将对 COPD 骨骼肌功能障碍患者的候选基因做一简要综述。

1 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)

ACE 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)和激肽释放酶原-激肽系统的重要组成部分。广泛存在于循环及骨骼肌、心肌、肾脏、脂肪脑和肺等组织中, 骨骼肌 ACE 定位于毛细血管内皮, 来源于原位合成和从循环血中摄取。人类 ACE 基因位于 17 号染色体长臂 2 区 3 带(17q23), 第 16 位内含子的插入/缺失(I/D), 产生了 3 种基因型: DD、II、DI。分子流行病学研究证实 ACE 基因多态性与肺部疾病密切相关, 它参与肺部炎症反应、呼吸驱动、COPD 患者外周骨骼肌的功能状态。其影响骨骼肌功能的机制可能是: 相对于 DD 型、ID 型患者, II 型患者骨骼肌 I 型纤维(慢收缩的氧化型纤维, 耐疲劳)的比例大于 II 型纤维(快收缩的糖酵解型纤维, 易疲劳, 尤其是 II b 型)^[4]。而 DD 型个体在运动过程中对肌肉的氧供量需求高, 外周骨骼肌有氧代谢率明显降低。另外 DD 型个体缓激肽降解显著, ACE 活性最高, ACE 基因通过加强缓激肽的降解, 削弱缓激肽所介导的血管扩张、组织底物代谢及组织从细胞外液

摄取葡萄糖的作用, 从而影响骨骼肌收缩功能。ACE 基因也可能通过阻断炎症因子的表达影响外周骨骼肌的机械做功效率。目前已证实 COPD 患者运动时骨骼肌工作效率低。Zhang 等^[5]研究发现 II 型 COPD 患者骨骼肌最大工作负荷高于 DD 型、ID 型, 而最大氧耗量却低于 DD 型、ID 型, 这一结果表明 II 型患者在有氧运动时的骨骼肌工作效率最高, 提示 II 基因型可能是维持 COPD 患者骨骼肌功能的保护性因素。但 1 项在 103 例 COPD 患者中的研究显示: 含有 D 等位基因的患者股四头肌力量更强^[6], 这可能与 DD 型个体 ACE 浓度及 Ag II 活性更高相关, 提示 I 等位基因与 COPD 骨骼肌功能障碍易感有关。David 等^[7]对 36 名携带有 I 等位基因的瑞士血统的高加索男性做了 1 项回顾性分析, 证实了在经过运动训练后, 伸膝肌肌力可发生适应性改变, 肌细胞线粒体和内酯质增加, 肌细胞有氧代谢能力提高, 可见 ACE 的 I 等位基因对骨骼肌的功能有正性调控作用。Meta 分析证实 D 等位基因与 DD 型纯合子可能是亚洲人群 COPD 易感的重要基因标志, 而不存在与欧洲人群中^[8-9]。以上提示 ACE 基因多态性频率在不同种族间存在明显差异。

2 2 型缓激肽受体(bradykinin type 2 receptor, BK2 R)

BK2 R 表达于骨骼肌, 是 G 蛋白偶联受体超家族中的一员, 通过 PLC β 激活肌糖三磷酸盐途径使细胞内钙离子浓度增加。BK2 R 有 2 类等位基因(-9, +9)及 3 种基因型: -9/-9 型(纯合子)、+9/+9 型(纯合子)、-9/+9 型(杂合子)。缓激肽促进肌肉摄取葡萄糖、改善组织血供, 缓激肽效应通过 BK2 R 介导, BK2 R 基因的缺失与机体胰岛素抵抗相关。ACE 抑制剂可增加全身胰岛素敏感性, 若 BK2 R 受阻滞, 这一效应将减弱。胰岛素抑制蛋白质分解, 胰岛素抵抗时, 蛋白质分解将

* 基金项目: 云南省科技计划项目资助(联合专项 2011 下 B171); 云南省卫生科技计划内设机构项目(2011WS0055)。 作者简介: 王祝君(1987-), 在读硕士, 主要从事 β 烯醇化酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患者骨骼肌功能障碍间相关性的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: dailluming6622@hotmail.com。