

- volunteers[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4):892-903.
- [5] Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain[J]. *Science*, 1999, 283:70-74.
- [6] Wang C, Sadovova N, Hotchkiss C, et al. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91:192-201.
- [7] Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, et al. Extrapolating brain development from experimental species to humans[J]. *Neurotoxicology*, 2007, 5:931-937.
- [8] Stratmann G, Sall JW, May LD, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(4):834-848.
- [9] Wang C, Sadovova N, Fu X, et al. The role of NMDA receptors in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture[J]. *Neuroscience*, 2005, 132:967-977.
- [10] Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27(7):727-731.
- [11] Zhang X, Xue Z, Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447(2/3):109-114.
- [12] Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):628-637.
- [13] Johnson SA, Young C, Olney JW. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20(1):21-28.
- [14] Berns M, Zacharias R, Seeberg L, et al. Effects of sevoflurane on primary neuronal cultures of embryonic rats[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(7):597-602.
- [15] Xiang Q, Tan L, Zhao YL, et al. Isoflurane enhances spontaneous Ca²⁺ oscillations in developing rat hippocampal neurons in vitro[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(6):765-773.
- [16] Wang C, Anastasio N, Popov V, et al. Blockade of N-Methyl-D-aspartate receptors by phencyclidine causes the loss of corticostriatal neurons[J]. *Neuroscience*, 2004, 125:473-483.
- [17] Wang C, Fridley J, Johnson KM. The role of NMDA receptor upregulation in phencyclidine-induced cortical apoptosis in organotypic culture[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69:1373-1383.
- [18] Zou X, Sadovova N, Patterson TA, et al. The effects of L-carnitine on the combination of inhalation anesthetic-induced developmental neuronal apoptosis in the rat frontal cortex[J]. *Neuroscience*, 2008, 151:1053-1065.
- [19] Istaphanous GK, Loepke AW. General anesthetics and the developing brain[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(3):368-373.
- [20] Brée B, Gourdin M, De Kock M. Anesthesia and cerebral apoptosis[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2008, 59(3):127-137.

(收稿日期:2010-02-10 修回日期:2010-06-10)

· 综 述 ·

终末期肾病与恶性肿瘤相关因素探讨

彭大振 综述, 王立新 审校

(中国人民解放军第二一〇医院泌尿外科, 辽宁大连 116021)

关键词: 肾功能衰竭; 肿瘤; 透析; 炎症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0086-04

近年来,随着人们生活水平的提高,自我保健意识的增强及医疗水平的不断进步使得终末期肾病(ESRD)患者的生存期有了明显延长,ESRD患者伴发肿瘤的发生率亦呈上升趋势,使得ESRD伴发肿瘤已成为影响患者预期寿命的主要因素之一。为了对ESRD伴发肿瘤做到早诊断、早治疗,延长患者寿命,现将ESRD患者的可能致癌的潜在危险因素作一综述。

1 ESRD 恶性肿瘤的流行病学

1993年美国对72484例尿毒症患者的研究显示,其患恶性肿瘤的相对危险性比正常人平均增加7.6倍,特别是透析并发获得性囊性肾病(ACKD)与肾癌相关性较大。ESRD患者长期接受血液透析,其恶性肿瘤的发病率是正常人的20~40倍^[1]。有学者对长期透析治疗的患者进行横断面研究,发现肾细胞癌占68.4%,移行细胞癌(TCC)占43.8%^[2]。在一项研究中的大样本调查发现,肾移植受者睾丸癌和膀胱癌的发

病率增加了5倍,肾癌的发病率上升了15倍^[3]。

2 ESRD 发生恶性肿瘤的危险因素

2.1 年龄 近年一项流行病学调查显示,恶性肿瘤发病率20年间升高约50%,而人口老龄化是恶性肿瘤发病率上升的决定性因素^[4]。年龄每增加1岁,恶性肿瘤发病率上升约11.44/10万。目前透析人群的年龄亦趋向于老龄化,因而年龄成为透析患者肿瘤高发的独立因素。有报道发现在1646例ESRD患者中,肾细胞癌(RCC)占0.5%,年龄(66.8±14.6)岁^[5]。

2.2 药物 首先,免疫抑制药物如硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、环磷酰胺特别是环孢菌素不但可以引起皮肤、口唇、子宫、膀胱和肝癌,而且引发淋巴瘤和肉瘤。大多数肾小球肾炎或肾移植术者使用免疫抑制剂增加了患恶性肿瘤的可能性^[6]。肾移植术后并发恶性肿瘤的发生率比正常人明显增高,其主要原因可能

与长期使用免疫抑制药物相关。长期使用免疫抑制剂,尤其是免疫过度抑制,使机体监视和清除体内突变肿瘤细胞的能力下降,并使某些肿瘤病毒得以侵入或激活,如 EB 病毒、Kaposi 肉瘤相关的疱疹病毒(KSHV)、人乳头状瘤病毒等,从而诱发肿瘤。某些免疫抑制剂本身也可能有致癌作用,但目前尚缺乏直接充分的证据。另外,不同免疫抑制剂以及用药剂量对肾移植后恶性肿瘤发生率的影响也不同,尤其是单克隆抗体(OKT3)及抗胸腺球蛋白(ATG)的应用。其次,滥用止痛药与泌尿道肿瘤转化之间的联系已引起学者的普遍关注。止痛药物性肾炎与肾细胞癌有关,特别是在肾移植术后,大约 10%~20%透析患者长期滥用止痛药可引起肾细胞癌。有实验研究了 65 例肾移植术后患者,由于使用止痛药而引发肾肿瘤占 15.4%,膀胱癌占 10.8%,盆腔癌占 9.1%。再者,利尿药的慢性吸收可能诱发肾细胞癌。有研究分别对男、女患者及对照组各 120 例研究发现男性组 39%和对照组 24%患者及女性组 54%和对照组 40%患者在诊断肾细胞癌时有 2 年以上使用利尿剂的历史^[7]。特别是使用 5 年以上的患者与从未使用利尿剂的患者相比危险性增加 2 倍,并且利尿剂持续使用期间危险性每年增加 6%。利尿剂对肾脏有致癌作用,可能与长期对肾小管损伤,引起间质单核细胞浸润及不可逆的间质纤维化等因素有关^[8]。另外,长期口服含有马兜铃酸的药物,如龙胆泻肝丸、冠心苏和丸等除了由于马兜铃酸的细胞毒性引起肾脏损害外,还可引发泌尿系统肿瘤,如膀胱癌、肾盂癌及输尿管移行上皮细胞癌等^[9]。最近有报道认为马兜铃酸在体内可使原癌基因 ras 发生活化,以及抑癌基因 p53 发生突变,而导致肿瘤的发生^[10]。在对膀胱上皮癌的研究中显示,马兜铃酸在体内的蓄积量超过 200 g 将增加患病的危险性^[11]。

2.3 透析

2.3.1 透析膜本身可能增加患恶性肿瘤的危险性。在血液透析初始阶段,接触到纤维膜时,血清中补体 C3a 和 C5a 迅速增加,而后逐渐下降,补体的下降增加了炎症反应。造成了血清中白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子(TNF- α)的减少。补体 C5a 在诱导炎症反应中起到主要作用,增加了白细胞的黏附和聚集,增加了活性氧的产生,刺激单核细胞释放细胞因子^[12]。

2.3.2 在血液透析中细胞因子的释放主要依赖单核细胞,存在于透析液中的活化补体或者透析膜本身的内毒素,可直接激活单核细胞引起细胞因子的过表达^[13]。

2.3.3 透析损害 DNA 的修复。细胞修复损伤的 DNA 是抗肿瘤的一个重要机制。多种原因可引起 DNA 修复受损,包括 DNA 甲基化减少或细胞钙内流增加等。尿毒症患者淋巴细胞内钙含量提高,高甲状旁腺素(PTH)使钙进入细胞内增加也导致钙离子抑制 DNA 的修复。DNA 修复功能损伤可能与氧化应激相关^[14]。

2.3.4 获得性囊性肾病(acquired cystic kidney disease, ACKD)是慢性肾功能衰竭长期透析的易发病之一,并随着透析时间延长,在肾囊肿的基础上可继发肾肿瘤^[15-16]。ESRD 肾脏显示肾小管萎缩,间质炎症和纤维化,动脉和肾小球硬化,由于结构完整性损失,导致获得性囊肿^[17]。这些病理改变成为获得性肾囊肿恶性转化的危险因素。ACKD 系指慢性终末期肾功能衰竭、长期血液透析或腹膜透析的基础上出现的多发性、双侧性肾囊肿。ACKD 继发肾肿瘤的可能原因为:(1)尿毒症患者自身免疫系统功能障碍,免疫监视能力下降,自身对细胞内 DNA 的突变杀伤能力减弱;(2)血清毒素和中分子毒素

的长期作用;(3)肾囊肿内物质长期的物理、化学刺激作用。慢性肾衰、长期透析引起 ACKD 并进而发生肿瘤的机制尚未完全清楚,有肾小管基底膜改变、诱变因子(mutagen)促细胞分裂剂(mitogen)、生长因子(如表皮生长因子、血小板衍生生长因子)、原癌基因 CerbB-2、向肾因子(renotropic factor)等各科学说。其中有学者 1989 年提出的向肾因子为较多人所接受,即当 ESRD 大量肾单位减少时,人体内向肾因子增多,该因子可促进残余肾组织的系膜细胞、上皮细胞等代偿性增生,间质纤维化形成囊肿,其变化规律似肾 5/6 切除。动物实验结果显示,将鼠肾切除 5/6 后,给高蛋白饮食,残余肾小管产生明显的囊性病变。因而提出“向肾因子”的说法^[18]。ESRD 肾单位数量大大减少,向肾物质增加,持续刺激肾小球、肾小管、集合管引起系膜细胞、上皮细胞等增生,同时晚期肾癌患者尿中草酸盐呈饱和状态,易沉积在肾小管,阻塞肾单位。 β_2 -微球蛋白在肾小管形成微结石也可引起肾单位梗阻,加速囊肿的形成。

2.4 免疫炎症 免疫抑制是尿毒症透析患者中普遍存在的问题,免疫抑制同时带来免疫监测缺损^[14],自然杀伤细胞的活性明显降低,继而导致频发感染及恶性肿瘤的发生。此外,非杀伤性淋巴细胞数量增加、致肿瘤病毒的活化等均促进肿瘤的发生。虽然,透析具有抗炎作用 and 促氧化作用,并且已应用于体外治疗,但是其存在的危害可能是由于材料的生物不相容性和细菌细胞壁成分对透析液污染^[19]。此外,在腹膜透析中,高糖浓度、透析液生物不相容性、液体超负荷以及相关的感染均可能是引发慢性免疫反应的刺激因素。尿毒症毒性(不依赖于透析)可作为慢性肾病免疫反应的触发因素。尿毒症毒素的组成包括有机化合物和促炎症效应肽^[20]。尿素是由肾脏排出最重要的溶质,并且在肾功能衰竭患者血液中发现的第 1 种有机溶质。虽然尿素本身只有一小部分是尿毒症的病因,并且血液透析和腹膜透析都是目前普遍认为可以清除尿素达到目标值的治疗方法。但是,不可能完全清除残留的尿毒症毒素对肾功能的损害^[21]。炎症反应增强的其他因素还包括在慢性肾病中,液体超负荷是慢性肾病的常见并发症,与炎症激活密切相关^[22]。而炎症的激活可能是由于细菌或内毒素移位到水肿的胃肠道,过大的容量负荷进一步导致了促炎因子的产生。

2.5 其他因素 肾功能不全患者出现尿量减少,大大降低了对泌尿系统的冲刷作用,增加了血清毒素的刺激作用,造成致癌物的蓄积,对肿瘤发生与发展具有促进和放大作用。同时,尿毒症患者,特别是在透析状态下,体内多种抗氧化物质降低,清除自由基的多种酶类水平与活性下降,导致机体抗氧化能力减弱,同时反应性氧自由基形成增多,在肾细胞癌的透析患者中,氧化应激的标志物如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶 2(COX-2)、活性氧产生的 DNA 修饰产物表达增加,因此,机体处于长期的氧化应激状态,可能参与了透析患者恶性肿瘤的形成与发展^[23]。有学者指出,血红蛋白水平是肿瘤发生的独立危险因素。恶性肿瘤存在时可因对铁代谢的影响、红细胞破坏增加、骨髓侵犯、失血、溶血等导致贫血,因此当尿毒症患者伴发恶性肿瘤时,常表现为常规应用促红细胞生成素但难以纠正贫血。最近有研究发现,在透析患者中,出现高降钙素血症的患者约占 46%,并且男性患者高于女性患者^[24]。另外,肾功能不全患者,甲状旁腺激素浓度升高,其升高程度与肾功能状态相一致,与恶性肿瘤的发生具有相关性,其可能原因为肾小球滤过率降低而致甲状旁腺激素滞留,肝、肾对甲状旁腺激素分解代谢降低。

3 治疗

对 ESRD 患者应高度警惕其并发肿瘤的可能性。应定期作超声及 CT 检查,以早期发现肾囊肿及肿瘤的存在。对无症状的 ACKD 并不急于作特殊处理,但应对囊肿形态进行追踪观察。有学者提倡半年作 1 次 B 超检查,以判定囊肿增长情况。有研究比较肾移植与透析治疗发现,肾移植后 ACKD 发生率明显下降 23%,提示肾移植可以预防肾癌的发生^[25]。而维持性透析患者作为 1 组特殊人群,在合并肿瘤治疗时应根据患者的全身状况、肿瘤部位、有无转移等情况合理制订治疗方案。早期诊断有助于及早治疗,改善预后。一旦诊断尿路上皮肿瘤,手术是最佳的治疗方法,肾衰竭患者一般不适合放、化疗。在选择手术方式时,应考虑到患者的肾脏功能,以及可能合并贫血、高血压心脏病、心肺功能不良等并发症,对手术创伤及失血的耐受性较差,因尿少或无尿需限制输液量,所以要尽量减少手术的创伤,缩短手术时间。

4 结 论

大量研究表明,ESRD 患者无论透析与否均为发生恶性肿瘤的高危人群,有多种因素促进恶性肿瘤的发生与发展,包括年龄、免疫抑制、药物、透析及其他因素,如患者由于排尿减少,导致泌尿系冲洗作用明显减弱,致使肿瘤复合物聚积、慢性感染、内分泌异常、人体的免疫功能紊乱、DNA 修复机制受损、氧化应激状态等。因此,进一步研究探索肿瘤的易患因素,避免其对患者的不利影响,降低患者的肿瘤发病率,以期预防或早期诊断 ESRD 患者潜在的恶性肿瘤,根据患者的具体情况选择合理的治疗方案,提高患者的生活质量,延长患者的预期寿命。

参考文献:

- [1] Tapiawala SN, Bargman JM, Oreopoulos DG, et al. Prolonged use of the tyrosine kinase inhibitor in a peritoneal dialysis patient with metastatic renal cell carcinoma: possible beneficial effects on peritoneal membrane and peritonitis rates[J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(2): 431-434.
- [2] Chang CH, Yang CM, Yang AH, et al. Renal diagnosis of chronic hemodialysis patients with urinary tract transitional cell carcinoma in taiwan[J]. *Cancer*, 2007, 109(8): 1487-1492.
- [3] Zani D, Simeone C, Antonelli A, et al. Cancer in kidney transplantation[J]. *Am J Transp lant*, 2008, 80(3): 329-331.
- [4] Brozek W, Kriwanek S, Bonner E, et al. Mutual associations between malignancy, age, gender, and subsite incidence of colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(9): 3721-3726.
- [5] Petrolla AA, MacLennan GT. Renal cell carcinoma associated with end stage renal disease[J]. *J Urol*, 2006, 176(1): 345.
- [6] Chiang YJ, Wang HH, Liu KL, et al. Hepatocellular carcinoma following renal transplantation: experience in northern Taiwan[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(7): 2397-2399.
- [7] Kojima Y, Takahara S, Miyake O, et al. Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience[J]. *Int J Urol*, 2006, 13(8): 1045-1048
- [8] Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(8): 1812-1819.
- [9] Lemy A, Wissing KM, Rorive S, et al. Late onset of bladder urothelial carcinoma after kidney transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow-up[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 471-477.
- [10] Chan W, Yue H, Poon WT, et al. Quantification of aristolochic acid-derived DNA adducts in rat kidney and liver by using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Mutat Res*, 2008, 646(1/2): 17-24.
- [11] Yuan M, Shi BY, Li HZ, et al. De novo urothelial carcinoma in kidney transplantation patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China[J]. *Urol Int*, 2009, 83(2): 200-205.
- [12] Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, et al. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(2): 151-154.
- [13] Rysz J, Stolarek R, Banach M, et al. TNF-alpha priming effect on polymorphonuclear leukocytes reactive oxygen species generation and adhesion molecule expression in hemodialyzed patients[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2006, 54(3): 209-215.
- [14] Herman M, Ori Y, Chagnac A, et al. Spontaneous DNA repair increases during hemodialysis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(3): C188-193.
- [15] Weng CJ, Chang MY, Chen YC, et al. Long-term online hemodiafiltration does not reduce the frequency and severity of acquired cystic kidney disease in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(7): 555-561.
- [16] 李展旭, 何娅妮, 李晓琳, 等. 尿毒症获得性肾囊肿并大出血 1 例[J]. *重庆医学*, 2008, 37(22): 2629-2630.
- [17] Kitajima S, Kondo T, Ito F, et al. Clinico-pathological investigation of upper urinary tract tumors in patients with normal renal function and in patients with end stage renal disease[J]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2006, 97(1): 27-32.
- [18] 张静波, 杨惠标. 长期透析患者获得性肾囊性病与肾癌[J]. *重庆医学*, 2001, 30(1): 78-80.
- [19] Galli F. Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 Suppl 5: v20-36.
- [20] Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, et al. Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro towards a standardized approach for research on uraemia[J]. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(12): 3381-3390.
- [21] Meyer TW, Hostetter TH. Uremia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(13): 1316-1325.
- [22] Davenport A, Willicombe M. Comparison of fluid status in patients treated by different modalities of peritoneal dialysis using multi-frequency bioimpedance[J]. *Int J Artif Organs*, 2009, 32(11): 779-786.

- [23] Hori Y, Oda Y, Kiyoshima K, et al. Oxidative stress and DNA hypermethylation status in renal cell carcinoma arising in patients on dialysis[J]. J Pathol, 2007, 212(2): 218-226.
- [24] Akan B, Böhmig G, Sunder-Plassmann G, et al. Prevalence of hypercalcitoninemia in patients on maintenance dialysis referred to kidney transplantation [J]. Clin Nephrol,

2009, 71(5):538-542.

- [25] Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, et al. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(4): 750-756.

(收稿日期:2010-02-26 修回日期:2010-06-13)

· 综 述 ·

结核分枝杆菌 RD1 区研究进展

彭 哲 综述, 朱朝敏[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科 400014)

关键词:分枝杆菌, 结核; 差别 1 区; ESX-1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0089-03

根据 WHO 的报告, 中国是全球结核病高发国家之一, 患者数位居世界第 2 位, 仅次于印度^[1]。因此, 控制和预防结核病已成为当务之急。1999 年 Behr 等^[2]用 DNA 芯片技术比较了结核分枝杆菌 H37Rv, 牛结核分枝杆菌和卡介苗(BCG)3 者的全基因组, 发现牛结核分枝杆菌基因组与结核分枝杆菌 H37Rv 相比, 有 11 个差别区(region of difference, RDs), BCG 则在牛分枝杆菌的基础上, 还多了 5 个差别区, 相对于结核分枝杆菌 H37Rv 共有 129 个开放读码框缺失。其中差别 1 区(region of difference 1, RD1)是唯一的 BCG 基因组缺失, 而且是致病性分枝杆菌存在的区域。RD1 区这一独特的遗传缺失区域, 不禁让人联想它在结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)中的毒力机制和在宿主的免疫反应中所发挥的作用, 因此 RD1 区也成为目前结核研究的热点。

1 RD1 区的结构及其编码的蛋白

RD1 区基因全长 9 455 bp, 它包括 9 个开放读码框(Rv3871~3879c), 分别编码 9 种蛋白。Rv3871 蛋白含 591 个氨基酸, 基因生物信息学分析表明在核苷酸的第 250~273 和 1 126~1 149 位上具有 AAA ATP 酶结合结构域, 与 Rv3870 均可能为 FtsK-SpoIII E ATP 酶家族成员。Rv3872 基因编码 PE35 蛋白, 它与 Rv3873 编码的 PPE68 蛋白分别是 PE 和 PPE 蛋白家族成员。这两大富含甘氨酸的蛋白家族在基因组中广泛分布, 接近编码总量的 10%, 可能与抗原变异、干扰抗原提呈等过程相关, 具有重要的免疫学意义。Rv3874 和 Rv3875 分别编码两个低相对分子质量的分泌蛋白, 培养滤液蛋白 10(CFP-10)和 6 kD 早期分泌抗原靶(ESAT-6), 它们均是 ESAT-6/WXG100 家族成员。这两个基因以单拷贝形式分布于 MTB 中, 由同一个启动子调节转录, 转录后以紧密的 1:1 异二聚体高亲和性形式分泌出细胞壁, 是 RD1 区编码的关键毒力蛋白^[3]。Rv3876 编码 N 端富含脯氨酸的蛋白。Rv3877 编码膜蛋白, 有 11 个转膜结构域, 可以穿过脂质双分子层, 提示其可能是跨膜转运的通道。Rv3878 编码 MTB27.4 蛋白, 只存在于 MTB H37Rv 株、Erdman 株和牛分枝杆菌中。该蛋白主要位于细胞质, 只有少量为分泌蛋白。Rv3879c 编码的蛋白包含 729 个氨基酸, 它在分枝杆菌中显示了其基因序列多态性, 该蛋白并未发现有跨膜结构和分泌信号。

2 RD1 区与 ESAT-6 分泌系统 1 类(ESX-1)蛋白质分泌转运

途径

Stanley 等^[4]在筛选 RD1 区的毒力基因时, 发现由 RD1 区的部分基因及其扩展区构成了一套独特的结核杆菌毒力蛋白分泌系统, 其中包括 Rv3870、Rv3871、Rv3877 3 个组成元件和 ESAT-6、CFP-10 两个反应底物。将其命名为分枝杆菌分泌系统(SNM)独立分泌系统, 也被称为 ESX-1。在 RD1 区的基因中, Rv3873 和 Rv3876 并不影响 ESAT-6 和 CFP-10 分泌, 而且在一些临床分离的 MTB 毒力株中观察到 Rv3878 和 Rv3879c 处于不完整状态^[5], 因此认为这 4 个基因不是 ESX-1 的组成部分。其后实验发现, 为维持 ESX-1 的分泌功能, 除了 Stanley 等^[4]所观察到的外, 可能还包括总量不少于 14 个的组成元件, 它们很多位于 RD1 区外, 并且根据不同的分枝杆菌种属有不同的数目^[6]。ESX-1 怎样将蛋白分泌出极厚的 MTB 细胞壁, 具体过程现在并不清楚, 但已知 ESAT-6 和 CFP-10 并无经典分泌引导序列或信号肽, 因此其分泌表达肯定不依赖于经典的 Sec 途径。一些实验推测, 它们可能是多个蛋白质协同作用来完成分泌的。在它核心组成成分中, Rv3869、Rv3870 和 Rv3877 编码的蛋白, 分别有 1、3 和 11 个跨膜区域, 它们与 Rv3871、Rv3868 结合在一起, 形成一套利用 ATP 水解供能的膜结合分泌复合物。ESAT-6 和 CFP-10 被分泌前形成紧密的 1:1 异二聚体, 当 Rv3871 识别 CFP-10 无序羧基末端的 7 个氨基酸后, 与 Rv3870 在细胞膜上形成活性 ATP 酶, 同时将信号经 Rv3870 传递给膜结合分泌复合物, 打开通道(Rv3877 蛋白), 水解 ATP 后将 ESAT-6/CFP-10 异二聚体分泌出细胞膜^[6]。目前还有很多蛋白只知道是这一分泌过程所必需的, 但功能未明。例如 Rv3883c 编码的类似枯草杆菌溶素的丝氨酸蛋白酶、Rv3872 编码的 PE35 等, 需要进一步研究^[7]。

Rv3616c-Rv3614c 基因区是 ESX-1 分泌系统的关键调节部位。Rv3616c 编码蛋白产物 EspA, 能被 ESX-1 系统分泌, 它与 ESAT-6、CFP-10 分泌是互相依赖的, 缺少其中任何一个, 其余底物的分泌都将失败, 而 Rv3849 编码的 EspR 能活化 Rv3616c-Rv3614c 基因启动子, 同时 EspR 自身也能被 ESX-1 系统分泌。这样便形成了一个负反馈调节圈, 使 ESX-1 系统的分泌处于一个动态平衡的状态^[8]。除了 EspR 外, 反应调节蛋白 PhoP 也是 Rv3616c-Rv3614c 的调节因子。如果 PhoP 基因发生点突变, 则 PhoP 不能同该 DNA 功能结合域结合, 从而

△ 通讯作者, 电话:13648357117; E-mail:zhuchaomin@yahoo.com.cn.