

acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method[J]. Clin Chim Acta, 2004, 346(1):135-143.

[2] Barnaby OS, Cerny RL, Clarke W, et al. Comparison of modification sites formed on human serum albumin at various stages of glycation[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(3/4):277-285.

[3] Nishimura R, Kanda A, Sano H, et al. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 71(3):334-338.

[4] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on non-diabetic subjects[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 84(2):163-167.

[5] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Serum glycated albumin, but not glycated haemoglobin, is low in relation to glycemia in hyperuricemic men[J]. Acta Diabetol, 2010, 47(2):173-177.

[6] Koga M, Saito H, Mukai M, et al. Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels[J]. Acta Diabetol, 2009, 46(2):141-144.

[7] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Serum glycated albumin, but not glycated hemoglobin, is low in relation to glycemia in men with hypertriglyceridemia[J]. J Diabetes Invest, 2010, 1(5):202-207.

[8] Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, et al. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination[J]. J Diabetes Sci Technol, 2011, 5(6):1455-1462.

[9] Nathan DM, Steffes MW, Sun W, et al. Determining stability of stored samples retrospectively: the validation of glycated albumin[J]. Clin Chem, 2011, 57(2):286-290.

[10] Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, et al. Advanced glycated albumin isolated from poorly controlled type 1 diabetes mellitus patients alters macrophage gene expression impairing ABCA-1-mediated reverse cholesterol transport[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(1):66-76.

[11] Koga M, Murai J, Morita S, et al. Comparison of annual variability in HbA1c and glycated albumin in patients with type 1 vs. type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(3):211-213.

[12] Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus[J]. Mol Diagn Ther, 2010, 14(1):49-51.

[13] 陈浩, 田恒力, 戎伯英, 等. 脑外伤急性期空腹血糖、血清糖化白蛋白和乳酸脱氢酶联合检测的意义[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27(12):1478-1480.

[14] Pan J, Zou J, Bao Y, et al. Use of glycated albumin to distinguish occult diabetes mellitus from stress-induced hyperglycemia in Chinese orthopedic trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5):1369-1374.

[15] Koga M, Morita S, Saito H, et al. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women[J]. Diabet Med, 2007, 24(8):843-847.

[16] Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing hemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2008, 13(4):278-283.

[17] Suzuki S, Koga M, Niizeki N, et al. Glycated albumin is lower in infants than in adults and correlated with both age and serum albumin[J]. Pediatr Diabetes, 2013, 14(1):25-30.

[18] Saisho Y, Tanaka K, Abe T, et al. Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio reflects postprandial glucose excursion and relates to beta cell function in both type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetol Int, 2011, 2(3):146-153.

[19] Matsumoto H, Murase-Mishiba Y, Yamamoto N, et al. Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio is a sensitive indicator of blood glucose variability in patients with fulminant type 1 diabetes[J]. Intern Med, 2012, 51(11):1315-1321.

[20] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Serum glycated albumin to haemoglobin A1C ratio can distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Biochem, 2010, 47(Pt 4):313-317.

[21] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Glycated albumin and glycated hemoglobin are influenced differently by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2):270-272.

[22] Kim D, Kim KJ, Huh JH, et al. The ratio of glycated albumin to glycated haemoglobin correlates with insulin secretory function[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(5):679-683.

[23] Bando Y, Kanehara H, Toya D, et al. Association of serum glycated albumin to haemoglobin A1C ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(Pt 5):368-372.

[24] Bando Y, Kanehara H, Aoki K, et al. The glycated albumin to glycated haemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 4):387-390.

[25] Aizawa N, Enomoto H. Elevation of the glycated albumin to glycated hemoglobin ratio during the progression of hepatitis C virus related liver fibrosis[J]. World J Hepatol, 2012, 4(1):11-17.

(收稿日期: 2013-10-08)

• 综述 •

产碳青霉烯酶泛耐药肠杆菌科细菌感染治疗药物的现况与未来

安淑娟¹, 蔡淑梅¹综述, 金凤玲^{2△}审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃兰州 730000)

关键词: 碳青霉烯酶; 替加环素; 多黏菌素; β -内酰胺酶抑制剂; 头孢洛林; 新碳青霉烯类

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)04-0446-04

碳青霉烯类抗菌药物属于 β -内酰胺类, 但对超广谱 β -内酰

胺酶(ESBLs)和头孢菌素(AmpC)酶稳定, 是治疗由产 ESBLs

或 AmpC 酶的肠杆菌科细菌引起的严重感染的首选药物,也被认为是最后一道防线^[1]。近年来,对碳青霉烯类抗菌药物敏感性下降甚至耐药的肠杆菌科细菌不断出现,尤其是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,其次是产酸克雷伯菌、阴沟肠杆菌、弗劳地枸橼酸杆菌及摩根菌等,这限制了临床药物的选择,耐药菌株无法有效地控制或清除,并有可能通过克隆传播引起交叉感染,甚至引起院内感染的暴发流行。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药主要由质粒介导,质粒携带的耐药基因容易在不同细菌间传播,引起耐药性的扩散。因此,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药问题备受人们的重视。

1 背景介绍

肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药最常见的原因是产生水解碳青霉烯类抗菌药物的 β -内酰胺酶,即碳青霉烯酶,包括 Ambler 分子分类为 A、B、D 三类。A 类为丝氨酸酶,其活性部位具有丝氨酸结构,A 类碳青霉烯酶较少见,包括阴沟肠杆菌(IMI-1 和 NMC-A)、黏质沙雷菌中由染色体介导的 NMC-A、Sme-1、Sme-2、Sme-3、IMI-1 酶,以及肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌中质粒介导的 KPC-1、GES-2 酶,三唑巴坦、克拉维酸可以抑制此类酶,但不被乙二胺四乙酸(EDTA)所抑制;Ambler 分类 D 类也为丝氨酸酶,由 blaOXA 等位基因编码,多见于不动杆菌;Ambler 分类 B 类是金属酶,是一种需金属离子发挥活性的 β -内酰胺酶,由 blaIMP、blaVIM、blaSPM 和 blaGIM 等编码,可被 EDTA 所抑制^[2]。

2 抗菌药物使用及研究

过去十年中,抗菌药物开发的步伐已经放缓,特别是针对多重耐药革兰阴性菌具有抗菌活性的抗菌药物非常有限。目前一些新的针对革兰阴性菌的抗菌药物中,首先被美国食品药品管理局(FDA)批准的代表药物是:甘氨酰替加环素,多利培南(新的碳青霉烯类),这些药物的抗菌活性最有前景^[3]。但是,这些药物的长期使用也会导致其活性降低,出现耐药性。

2.1 替加环素和多黏菌素 替加环素对产 ESBLs 的细菌具有活性,微生物和临床研究证据的系统回顾显示替加环素[美国食品药品管理局(FDA)于 2005 年 6 月批准上市的新药]对几乎所有的产 ESBLs 或多重耐药的大肠杆菌菌株和绝大多数产 ESBLs 或多重耐药的克雷伯菌属都有抗菌活性^[4],但对尿路感染细菌不稳定,因此不推荐用于泌尿道感染治疗的一线抗菌药物^[5]。产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌多出现泛耐药,2000~2005 年在北美、拉丁美洲和欧洲的医学中心共收集 104 株产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌,采用微量稀释法测定替加环素和其他 25 种抗菌药物的抗菌活性,抗菌率由高至低依次为:替加环素(100%)、多黏菌素 B(88.1%)、阿米卡星(73.0%)、亚胺培南(37.5%)。替加环素对这些菌株的抗菌活性很高,与多黏菌素一样,可作为治疗多重耐药的肠杆菌科细菌引起感染的另一种选择^[6]。近年来,多黏菌素被国外临床重新启用于治疗多重耐药革兰阴性菌,但不作为首选药物,除非对碳青霉烯类或其他药物均不敏感的泛耐药革兰阴性菌严重感染患者可选用多黏菌素治疗^[7]。替加环素和多黏菌素通过不同的机制发挥作用:替加环素通过抑制蛋白质合成而多黏菌素作用于细菌的细胞膜,使细胞内的重要物质外漏而起杀菌作用。因此替加环素发挥抑菌性,而多黏菌素发挥杀菌作用,两者有一个潜在的对立的范围和协同效应^[8]。

2.2 β -内酰胺酶抑制剂 目前,临幊上常用的 β -内酰胺酶抑制剂有克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦。克拉维酸的抗菌活力很弱,但可对各种青霉素酶有强力而不可逆的抑制,直接作用于

酶活性位点,对 β -内酰胺酶具有高度专一性;舒巴坦抑酶谱类似克拉维酸,仅活性稍差,但稳定性远比克拉维酸好,与多种 β -内酰胺类抗感染药物有协同作用;他唑巴坦对临幊上重要的 β -内酰胺酶,如革兰阴性菌所产生的 TEM、SHV 等质粒介导酶和克雷伯菌所产生染色体介导酶均具很强抑制作用,甚至对克拉维酸和舒巴坦不很有效的 I 类染色体介导的 Ic 型酶,也有一定抑制活性。常用的 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂有 5 种:氨苄西林钠/舒巴坦钠(2:1)、头孢哌酮/舒巴坦钠(2:1、1:1)、哌拉西林钠/他唑巴坦钠(8:1)、阿莫西林/克拉维酸(2:1、4:1、7:1)、替卡西林/克拉维酸(30:1)^[9]。

BLI-489,新型的 β -内酰胺酶抑制剂,已经被证实对 A、C 和 D 类 β -内酰胺酶均有抑制作用,并与哌拉西林联合使用^[10],其联合使用时的最佳比例目前正在研究之中。

RO48-1220,是 2-β-链烯基青霉烷砜(唑啉取代的 β -内酰胺酶抑制剂)这一类 β -内酰胺酶抑制剂化合物中最活跃的抑制剂^[11],对 TEM-1、SHV-1 及 AmpC 具有很强的抑制作用^[12]。

4-苯基环磷酸是一种单烷基磷酸酯,通常是最有效的抑制剂,主要抑制 A 类 β -内酰胺酶(TEM-2)和 C 类(阴沟肠杆菌 P99),4-苯基环磷酸与 P99 β -内酰胺酶的反应是有效而不可逆的,而与 TEM β -内酰胺酶的反应慢而可逆^[13]。

C3 亚甲基青霉素砜类对 C 类 β -内酰胺酶的抑制活性是舒巴坦的 10 倍^[14]。

LK 157 是一种亚乙基三环碳青霉烯类衍生物,是最活跃的 AmpC 酶抑制剂^[15]。

氧青霉烷类家族包括四种 β -内酰胺酶抑制剂,即 AM-112、AM-113、AM-114、AM-115,均在研究中,现已证实对 A 类、C 类和 D 类酶有抑制性。AM-114 和 AM-115 与克拉维酸相比对 A 类酶发挥更有效的抑制活性。AM-112、AM-113、AM-114 和 AM-115 对 C 类和 D 类酶的活性相似,但均优于克拉维酸^[3]。

NXL104 是一种广谱非 β -内酰胺类 β -内酰胺酶抑制剂,主要抑制 A 和 C 类 β -内酰胺酶,与酶的活性部位以不可逆的共价键结合使酶失活^[16],如 AmpC 酶、TEM、SHV、CTX-M 等 β -内酰胺酶。NXL104 与多种头孢菌素类联合给药是目前正在开发的治疗严重感染的药物联合方式^[17]。

ME1071 是一种新型的金属 β -内酰胺酶的特异性抑制剂,已经证实在 ME1071 以 32 μ g/mL 与碳青霉烯类(亚胺培南、比阿培南和多尼培南)或头孢他啶结合,使其敏感性增加 8%~27%^[18]。上述抑制剂对各类 β -内酰胺酶的作用及当前使用及研究阶段见表 1。其他的 β -内酰胺酶抑制剂,有 BMS-247243、S-3578、RWJ 54428、SMP-601 等。

2.3 新头孢菌素 头孢洛林是一种新型的头孢菌素,对变异的青霉素结合蛋白 PBP2 或 PBP2a 具有高度亲和力,即通过结合 PBP2 或 PBP2a 发挥快速杀菌作用,对多药耐药的革兰阴性菌存在体外抗菌活性^[19],尤其对阴沟肠杆菌、弗劳地枸橼酸杆菌、大肠杆菌及肺炎克雷伯菌等^[20]。在目前工作中,一些抗菌药物包括氨基糖苷类(丁胺卡那霉素)或 β -内酰胺酶抑制剂(他唑巴坦等)与头孢洛林联合使用可产生潜在的协同效应^[21]。头孢洛林(600 mg)与 NXL104(600 mg)联合用药对产 KPC 酶肠杆菌科细菌发挥很有效的抗菌活性^[19]。

2.4 新碳青霉烯类抗菌药物 碳青霉烯类在 20 世纪 70 年代中后期被人类所了解。目前,亚胺培南及美罗培南已经被广泛的用于临幊多种细菌感染的控制和治疗。1985 年,通过硫霉素半合成结构修饰产生了亚胺培南(最初叫 MK0787),成为第

一个用于治疗复杂病原体感染的碳青霉烯类抗菌药物^[22],并在日本上市,然而,亚胺培南容易被肾脱氢肽酶-I(DHP-I)水解,并产生一种肾毒性化合物,所以亚胺培南常与DHP-I抑制剂西司他丁(其本身并无抗菌活性,主要通过抑制DHP-I减少亚胺培南的降解)1:1混合给药,被称为“泰能”。美罗培南也是一种常用的碳青霉烯类抗菌药物,抗菌谱广,抗菌活性强,与其他碳青霉烯类不同之处在C1有一甲基,可增加对脱氢肽酶的稳定性,而不需与酶抑制剂合用,从而减少肾毒性和中枢神经系统反应^[23]。

厄他培南和多尼培南是新上市并投入临床使用的两种碳青霉烯类。厄他培南是一种广谱的碳青霉烯类,它已被证实具有良好的体外抗产ESBL细菌的活性,尤其是由产ESBL细菌引起的泌尿道感染,没有有效地口服抗菌药物时,可每天注射一次厄他培南^[24]。多尼培南由日本盐野义公司研发,2005年9月首次在日本上市,商品名为Finiba^[25],抗菌谱更接近于美罗培南和亚胺培南,已被批准用于治疗复杂性腹腔内感染,复杂性尿路感染^[26]。

表1 抑制剂对各类 β -内酰胺酶的作用及当前使用及研究阶段

抑制剂	A类	B类	C类	D类	FDA
克拉维酸	++	-	+	+	批准
舒巴坦	++	-	+	+	批准
他唑巴坦	++	-	+	+	批准
BLI-489	++	UA	++	++	临床前阶段
RO48-1220	+++	UA	++	UA	临床前阶段
4-苯基环磷酸	+++	UA	++	UA	临床前阶段
C3 亚甲基青霉素砜	UA	UA	++	UA	临床前阶段
LK 157	++	UA	UA	UA	临床前阶段
Oxapenems家族	++	UA	++	++	临床前阶段
NXL104	+++	+	++	++	二期临床阶段
ME1071	UA	++	UA	UA	临床前阶段

UA:活性不详。

比阿培南于1989年由美国惠氏公司研制开发,2001年11月授权日本明治制果(Lederle)公司生产,2002年3月首次在日本上市,其具有广谱抗菌、强大的短时杀菌力、对肾脱氢肽酶稳定及临床疗效好等特点^[27]。比阿培南是在2位硫上有双环三唑的1 β -甲基碳青霉烯类抗菌药物,构效关系表明,侧链季铵阳离子中心(三唑正离子)结构的存在是其具有好的外膜渗透性的关键。比阿培南可抑制细菌细胞壁的合成,对 β 内酰胺酶包括ESBLs都稳定,不与其他 β 内酰胺类抗菌药物产生交叉耐药,且其对肾脱氢肽酶(DHP-I)相对于亚胺培南和美罗培南更稳定,无需与DHP-I抑制剂联用,可单独用药^[28]。比阿培南对多重耐药菌革兰阴性菌具有较强的体外抗菌活性,可能成为临幊上治疗重症感染的新药。

帕尼培南/倍他米隆是日本开发的一种新碳青霉烯类抗菌药物,商品名为克倍宁,它是由帕尼培南与倍他米隆配伍构成的复合物制剂,具有广谱和强效抗菌活性,对 β 内酰胺酶具有高度的稳定性,几乎不被各种 β 内酰胺酶(包括头孢菌素酶、头孢肟酶、青霉素酶)水解;帕尼培南与亚胺培南不同,它对DHP-I稳定,但单独使用帕尼培南时产生轻度肾毒性,因此在临幊上需与肾保护剂倍他米隆联合使用^[29]。倍他米隆是近端肾小管有机阴离子输送系统的抑制剂,通过竞争性抑制帕尼培南向肾小管分泌而降低其在肾皮质中浓度,减轻帕尼培南的肾毒性^[30]。

泰比培南是唯一一种口服的新的碳青霉烯类抗菌药物,是泰比培南匹酯的活性代谢产物,具有广谱、较强的抗菌活性,对DHP-I稳定^[31]。已被批准用于治疗革兰阳性菌和革兰阴性菌引起的细菌性感染^[32]。

头茂培南(前身是CS-023)是一种新型的 β -内酰胺类抗菌药物,除了具有广谱抗菌活性外,与其他碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南、美罗培南、多利培南相比具有很长的半衰期,几乎是它们的两倍^[33]。

3 结语

产碳青霉烯酶泛耐药肠杆菌科细菌引起的严重感染的治疗很大程度依赖于碳青霉烯类抗菌药物的使用,一旦出现碳青霉烯类耐药菌株,多数情况下意味着无药可选,因此肠杆菌科细菌的碳青霉烯耐药问题一直备受关注。为了控制泛耐药菌株的继续增多,首先应当做到已有抗菌药物的规范管理及合理使用,如存在细菌感染时才使用,不同细菌感染选用特定有效的抗菌药物,不要依赖于广谱抗菌药物等;再者就是新型抗菌药物的研究和开发,相信随着科学的发展和研究的深入,一定会有更多优异的针对产碳青霉烯酶泛耐药肠杆菌科细菌的抗菌药物相继问世。

参考文献

- [1] 蔡加昌.肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制研究[D].杭州:浙江大学,2010.
- [2] 汤瑾,李卿,蒋燕群.对肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶的研究进展[J].检验医学,2010,25(1):63-66.
- [3] Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms[J]. Crit Care, 2011,15(2):215.
- [4] Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,62(5):895-904.
- [5] Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria[J]. J Antimicrob Chemother, 2010,65 Suppl 3:S25-33.
- [6] Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, et al. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008,52(2):570-573.
- [7] 陈冠容.多粘菌素临床应用进展及应对超级细菌[J].医药导报,2011,30(2):135-140.
- [8] Albur M, Noel A, Bowker K, et al. Bactericidal activity of multiple combinations of tigecycline and colistin against NDM-1-producing Enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012,56(6):3441-3443.
- [9] 朱燕,肖永红. β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂复方抗菌药的药代动力学/药效学研究进展[J].中国临床药理学杂志,2012(7):543-546.
- [10] Petersen PJ, Jones CH, Venkatesan AM, et al. Establishment of in vitro susceptibility testing methodologies and comparative activities of piperacillin in combination with the penem (β -lactamase inhibitor BLI-489[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009,53(2):370-384.
- [11] Richter HG, Angehrn P, Hubschwerlen C, et al. Design, synthesis, and evaluation of 2 beta-alkenyl penam sulfone acids as inhibitors of beta-lactamases[J]. J Med Chem, 1996,39(19):3712-

3722.

[12] Venkatesan AM, Agarwal A, Abe T, et al. Novel imidazole substituted 6-methylidene-penems as broad-spectrum beta-lactamase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(22): 5807-5817.

[13] Kaur K, Adediran SA, Lan MJ, et al. Inhibition of beta-lactamases by monocyclic acyl phosph(on)ates[J]. Biochemistry, 2003, 42(6): 1529-1536.

[14] Buynak JD, Ghadachanda VR, Vogeti L, et al. Synthesis and evaluation of 3-(carboxymethylidene)- and 3-(carboxymethyl) penicillines as inhibitors of beta-lactamase[J]. J Org Chem, 2005, 70(11): 4510-4513.

[15] Paukner S, Hesse L, Prezelj A, et al. In vitro activity of LK-157, a novel tricyclic carbapenem as broad-spectrum β -lactamase inhibitor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 505-511.

[16] Lagacé-Wiens PR, Tailor F, Simner P, et al. Activity of NXL104 in combination with beta-lactams against genetically characterized *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing class A extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2434-2437.

[17] Citron DM, Tyrrell KL, Merriam V, et al. In vitro activity of ceftazidime-NXL104 against 396 strains of beta-lactamase-producing anaerobes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3616-3620.

[18] Ishii Y, Eto M, Mano Y, et al. In vitro potentiation of carbapenems with ME1071, a novel metallo-beta-lactamase inhibitor, against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(9): 3625-3629.

[19] Wiskirchen DE, Crandon JL, Furtado GH, et al. In vivo efficacy of a human-simulated regimen of ceftaroline combined with NXL104 against extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing *Enterobacteriaceae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3220-3225.

[20] Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 Suppl 3: S11-18.

[21] Vidaillac C, Leonard SN, Sader HS, et al. In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3226-3231.

[22] Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 4943-4960.

[23] 王秀琴, 柯森方, 张春柳. 亚胺培南/西司他丁钠与美罗培南治疗重症感染的成本-效果分析[J]. 中国综合临床, 2013, 29(4): 387-389.

[24] Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(7): 1510-1513.

[25] 彭卡, 杨秀珍, 陆怡. 多尼培南的药理和临床研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 414-416.

[26] Paterson DL, Depestele DD. Doripenem[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(2): 291-298.

[27] 杜丰, 苏雪松, 边晓慧, 等. 比阿培南治疗急性细菌性感染的多中心随机对照临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(2): 83-88.

[28] 刘文静, 王瑶, 刘勇, 等. 比阿培南等 3 种碳青霉烯类抗生素的体外抗菌活性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 468-471.

[29] 何菊英, 刘松青, 藏雷. 新型碳青霉烯帕尼培南-倍他米隆的药理研究和临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(2): 103-107.

[30] 何菊英, 刘松青, 林彩. 帕尼培南/倍他米隆的体外抗菌活性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2003(01): 26-31+59.

[31] Kishii K, Chiba N, Morozumi M, et al. In vitro activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against beta-lactamase-non-producing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(9): 3970-3973.

[32] Cielecka-Piontek J, Zalewski P, Barszcz B, et al. Stress degradation studies of tebipenem and a validated Stability-Indicating LC method[J]. Chromatographia, 2013, 76(7-8): 381-386.

[33] Sugihara K, Sugihara C, Matsushita Y, et al. In vivo pharmacodynamic activity of tompopenem (formerly CS-023) against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5298-5302.

(收稿日期:2013-10-01)

• 综述 •

miRNA-29b 在肿瘤中的研究进展

周胤余 综述, 王玉明 审校

(昆明医科大学第一附属医院检验科, 昆明 650032)

关键词: 微 RNA; 肿瘤; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)04-0449-04

微小 RNA(miRNA)是小的非编码 RNA, 在转录后调控基因的表达, 包括抑制蛋白的翻译或降解 mRNA。miRNA 可抑制或促进肿瘤的生长, 其异常表达与各种肿瘤密切相关。有研究表明, miRNA 在肿瘤的发生发展过程中是作为癌基因还是

抑癌基因发挥作用, 这取决于它们调控的靶点^[1]。如有些 miRNA 作用于 PTEN 或 PUMA, 发挥抑癌基因的作用, 而有些 miRNA 作用于 MET, 发挥癌基因的作用。miRNA-29 是 miRNAs 家族中的一个重要组成部分, 主要包括 miRNA-29a、