

- 2009, 296(2): F145-152.
- [27] Rovin BH, Song H, Hebert LA, et al. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(18): 1825-1833.
- [28] Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 947-953.
- [29] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(4): 415-419.
- [30] Koshimura J, Fujita H, Narita T, et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(2): 165-169.
- [31] Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 221(3): 286-289.
- [32] Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, et al. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(3): 372-377.
- [33] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(10): 1084-1089.
- [34] Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(21): 2186-2189.
- [35] Filkova M, Hulejova H, Kuncova K, et al. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R111.
- [36] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis[J]. *Lancet*, 2003, 362(9): 971-982.
- [37] Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies [J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(2): 157-170.
- [38] Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(22): 2272-2279.
- [39] Senolt L, Housa D, Vernerova Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(4): 458-463.
- [40] Baker JF, Morales M, Qatanani M, et al. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(23): 2369-2375.
- [41] Cieslik P, Hrycek A, Klucinski P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(1): 57-63.
- [42] Robak E, Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, et al. Circulating angiogenesis inhibitor endostatin and positive endothelial growth regulators in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2002, 11(3): 348-355.
- [43] Heshmat NM, El-Kerdany TH. Serum levels of vascular endothelial growth factor in children and adolescents with systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(3): 346-353.
- [44] Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(10): 10705-10709.
- [45] Yamaguchi S, Iwata K, Shibuya M. Soluble Flt-1 (soluble VEGF-R1), a potent natural antiangiogenic molecule in mammals, is phylogenetically conserved in avians[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(5): 554-559.
- [46] Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity[J]. *Cytokine*, 2006, 35(2): 148-153.
- [47] Hrycek A, Kusmierz D, Dybala T, et al. Expression of messenger RNA for transforming growth factor-beta1 and for transforming growth factor-beta receptors in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide[J]. *Autoimmunity*, 2007, 40(1): 23-30.
- [48] Hrycek A, Janowska J, Cieslik P. Selected angiogenic cytokines in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(4): 459-466.

(收稿日期: 2015-10-28)

• 综 述 •

节律基因在肿瘤中的研究进展*

董 菲¹综述, 孙成铭^{2△}审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院检验中心, 山东烟台 264000)

关键词: 生物昼夜节律; 节律基因; 肿瘤; 细胞周期; 凋亡

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 07. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)07-0941-04

生物昼夜节律是生物体内具有自我调节功能、以生命活动 24 h 为周期的一种生理节律系统, 因其节律特性类似于钟表而被叫做生物钟。生物昼夜节律依照周期的长短分为亚日节律 (ultradian rhythm), 周期短于 1 d, 如呼吸、心跳等; 近日节律 (circadian rhythm), 周期接近于 24 h, 如体温、血压、血细胞数

量、激素分泌等; 超日节律 (infradian rhythm), 周期超过 1 d, 以月、年为周期, 如迁徙、繁殖和冬眠等。近日节律是研究、应用最多的节律行为。生物昼夜节律调控着生物的生理、代谢和行为, 与人类健康有着密切的关系, 其异常可导致疾病或肿瘤的发生。近几年来随着科学技术的发展和人类认知水平的提高,

* 基金项目: 山东省英才基金项目 (2015ZRA06016)。 作者简介: 董菲, 女, 硕士, 主要从事白血病的发病机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: 18953569897@163.com。

兴起了研究生物昼夜节律的学科——时间生物学(Chronobiology)。时间生物学不断与多种学科交叉,为生命科学的探索注入了新鲜的血液。从 20 世纪 70 年代开始,随着分子生物学和蛋白质组学的发展,调控生物昼夜节律的基因相继被发现和研究应用,生物节律及其机制研究有了突破性的进展,其在肿瘤发生和进展中的作用也不断显现。现就生物昼夜节律基因的分子生物学机制及其在肿瘤中的研究进展作一综述。

1 节律基因调节生物节律的分子生物学机制

生物钟的功能是通过某些组织特异性基因的节律表达来一步步实现的,这些基因被称作节律基因或钟基因。迄今为止,在哺乳动物中发现的节律基因主要有 *Per1/2/3* (Period1/2/3)、*Tim* (Timeless)、*Clock*、*Npas2*、*Cry1/2* (Cryptochrome1/2)、*Bmal1* (brain and muscle ARNT-like-1)、孤儿核受体 *Rev-Erba*、*Rora* (retinoic acid receptor-related orphan receptor α)、*CK1 ϵ* (Casein kinase 1 ϵ) 和 *Dec1/2* (Differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1/2) 等。生物节律的内源性机制主要由 3 个部分组成:(1)生物振荡器,由一组呈节律表达的基因及编码的蛋白质组成;(2)输入系统,接受信号传入到振荡器,调控相关基因的表达,光照、温度和食物都可以作为输入信号来调节和重置节律;(3)输出系统,由钟基因和一些钟控基因^[1] (如 *c-Myc*、*cyclin D*、*Wee1*) 及其蛋白产物组成,负责信号的输出。哺乳动物的主生物钟位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)^[2],不同的物种对于生物节律的调节具有相似性,其基本模式都是由正调控元件和负调控元件组成的转录翻译反馈回路(transcription-translation feedback loops, TTFL)组成。

1.1 节律基因参与的反馈回路 真核生物的正向调控因子为 *Clock*、*Bmal1* 和 *Rora*,能启动负调控基因的转录;负向调控因子为 *Per 1/2/3* 和 *Cry 1/2*,当负调控蛋白达到一定的水平后,则通过负反馈回路抑制正向调控因子的转录激活;随后负调控蛋白被磷酸化和降解,正调控基因又重新启动转录。*Bmal1* 是调节生物节律的重要转录因子,位于时钟体系的上游。*BMAL1* 蛋白是正反馈回路的调节因子之一,分子伴侣是 *CLOCK* 蛋白,两者都含有 BHLH-PAS(basic helix-loop-helix, Period-Arnt-Single minded)结构域而具有与靶基因 DNA 转录启动结构 E-box(enhancer box) 5'-CAC GTG-3' 结合进而促进其转录的能力。其具体分子水平调节机制如下所述。

1.1.1 核心通路 该反馈回路包括 *Per* (*Per1*、*2*、*3*) 和 *Cry* (*Cry1*、*2*)。 *Bmal1* 基因作为时钟体系的起始因子,其产物 *BMAL1* 与 *CLOCK* 在 bHLH 的介导下形成 *BMAL1/CLOCK* 异二聚体^[3]。此二聚体通过结合 *Per* 和 *Cry* 基因启动子的 E-box 元件来激活基因转录,形成产物 *PER* 和 *CRY*,在细胞质中组成 *PER/CRY* 复合物,随后 *PER/CRY* 复合物被转入神经核内,抑制 *BMAL1/CLOCK* 的活性,进而抑制自身基因的转录^[4-5]。 *Npas2* 是 *Clock* 的同源基因,其蛋白产物与 *BMAL1* 形成异二聚体,促进 *Per* 和 *Cry* 基因的转录,从而维持生物节律^[6]。

1.1.2 辅助通路 该反馈回路包括 *Rev-erb* 和 *Ror*,产物为 *ROR* (α 、 β 、 γ) 和 *REV-ERB* (α 、 β) 蛋白,是核受体亚家族的成员。*RORs* 作为转录激活因子,*REV-ERBs* 作为转录抑制因子^[7],两者分别识别并结合位于靶基因上的 *ROREs* 调控元件。*BMAL1/CLOCK* 与 *Ror* 及 *Rev-erb* 的 E-box 元件结合并激活其转录,随后 *RORs* 和 *REV-ERBs* 反过来结合位于 *Bmal1*

上 *ROREs* 的启动子来调节 *Bmal1* 的节律性表达^[7]。

1.1.3 其他通路 节律系统也通过一些节律控制相关基因来影响其他生理过程。如核受体基因(the peroxisome proliferator-activated receptors α , *PPAR α*)和 *PPAR γ* ^[8];细胞周期基因 *c-MYC*、*WEE1*、*cyclinD* 和 *p21* 等。

1.2 节律基因的转录及翻译后调控 生物钟遵循着接近 24 h 的节律,这种节律的维持不仅与节律基因的转录有关,更与转录后对于 mRNA 和蛋白质水平的调节有关^[9]。钟基因的转录后调控主要表现在:(1)mRNA 的选择性剪接;(2)多聚腺苷酸化水平的调控,如 SCN 中加压素 mRNA 的转录水平是严格受到昼夜节律性调控的;(3)mRNA 代谢转化调控^[9]。生物钟基因的翻译后调控主要表现在:(1)细胞质中的磷酸化作用,如 *DBT* 使 *PER* 磷酸化,通过调节 *PER* 的稳定性和 *PER-TIM* 复合物进核时间影响果蝇生物钟基因表达的时相^[10];(2)细胞核中的磷酸化作用,许多生物钟元件的磷酸化过程主要发生在细胞核中^[11]。另外,乙酰化^[12]、泛素化^[13]等表观遗传学修饰也在一定程度上参与了钟基因翻译后的调控。

2 生物昼夜节律与肿瘤的关系

生物节律的变化可使机体节律振幅延长或缩短,造成机体与环境失同步,导致节律失常性疾病。大量的流行病学研究发现昼夜节律紊乱使节律基因表达异常并增加了肿瘤的易感性,包括乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌和血液系统肿瘤等。世界卫生组织属下的“国际癌症研究机构”专家小组将常导致昼夜节律紊乱的夜班工作列为了致癌因素之一,由此可见,昼夜节律紊乱引起的节律基因异常对肿瘤的发生具有重要作用。

2.1 节律基因在肿瘤中的表达 *Per* 基因作为分子钟反馈回路中的重要基因,在大部分的肿瘤中是低表达的,如肝细胞癌(HCC)^[14]、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)^[15]、乳腺癌^[16]、胰腺癌^[17]、结直肠癌(CRC)^[18]和胶质瘤^[19]等,因此 *Per* 基因常被认为是一种肿瘤抑制基因。*Zhao* 等^[20]对 246 例胃癌(GC)患者研究发现其 *Per1*、*Per2* 表达水平是下降的,并且 *Per2* 表达越低患者的生存期越短。与此相反,*Hu* 等^[21]的研究显示 GC 中 *Per2* 表达水平显著上调,并且 *Per3* 的表达水平与肿瘤患者的生存相关。研究发现,*Cry1* 在 GC^[21]和 CRC^[22]晚期患者中的表达水平升高,并且与 CRC 患者预后呈正相关,过表达 *Cry1* 基因可促进 CRC 细胞增殖和迁徙。在其他肿瘤如肺癌、黑色素瘤和前列腺癌等恶性肿瘤中也发现了生物钟基因或其振荡节律的异常^[23]。

节律基因除了在实体肿瘤中表达异常,在恶性血液肿瘤中也存在着表达变化。研究显示,*Per2* 在急性髓细胞白血病(AML)患者中的表达明显降低,*Per2* 的异常可能参与 AML 的起始和进展^[24]。慢性粒细胞白血病(CML)慢性期和急变期 *Per1*、*Per2*、*Per3*、*Cry1*、*Cry2*、*Cki* 和 *Bmal1* 表达显著受损,而 *Clock* 和 *Tim* 基因的表达变化无时间依赖差异^[25]。体外培养细胞发现 *Per2* 可通过阻断细胞周期和诱导凋亡来抑制 K562 细胞生长^[26]。*PER2* 还作为 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α)的直接下游靶标在 AML^[27]和弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)^[27]的发生和发展中发挥着作用。病例报告显示,非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者丧失了正常的睡眠节律,对其遗传和功能分析提示 *CRY2* 可能对 NHL 的发展有重要作用^[28]。研究证明 *CRY* 可作为慢性淋巴细胞白血病(CLL)疾病进展早期预测指标,其中 *CRY1*:*PER2* 可作为 CLL 的独立预后指

标^[29]。

2.2 节律基因在肿瘤中的作用机制

2.2.1 节律基因参与细胞周期

2.2.1.1 c-Myc c-Myc 作为癌基因参与 G0/G1 期转换,是细胞周期的关键性调节因子,它通过调控细胞周期蛋白 E(Cyclin E)/细胞周期依赖性蛋白激酶 2(Cdk2)复合物的活性参与细胞周期。c-Myc 启动子含有 E-box 可被 CLOCK/BMAL1 结合,直接抑制 c-Myc 的转录^[30]。

2.2.1.2 Cyclin D1/E Cyclin D1/E 是 G1/S 期转换基因,决定细胞进入分裂期还是静止期。CyclinD1 与 Cdk 形成复合物 CyclinD1/Cdk4-6,使抑癌基因 pRb 蛋白磷酸化,细胞从 G1 期进入 S 期,促使细胞增殖。CyclinD1 受生物钟调控,昼夜节律的紊乱可导致 CyclinD1 表达异常^[31]。CyclinE 是细胞周期的启动基因,可被 CLOCK-BMAL1 直接抑制,阻断 CyclinE/Cdk2 复合物的形成,从而阻止细胞 G1/S 期转换。

2.2.1.3 Wee1 Wee1 为 G2/M 期转换基因。Wee1 启动子含有 E-box,受 CLOCK/BMAL1 复合物的正向调控。Bmal1 表达达峰值时可激活 Wee1,Wee1 磷酸化失活 CDK,激活 CyclinB1,促使细胞从 G2 到 M 期转换。

2.2.1.4 p21 p21 作为 Cdk 的抑制剂,能够被 BMAL1 调控的 REV-ERB α 蛋白抑制表达,从而激活 Cdk1 和 Cdk2,促进细胞向 S 期和 M 期发展。

2.2.2 节律基因参与细胞凋亡 p53 反应元件与 E-Box 有重叠,可阻止 BMAL1/CLOCK 与 Per2 的启动子结合^[32]。过表达 ROR α 可明显增加 p53 蛋白稳定性,从而增强 p53 功能,促进细胞凋亡^[33]。敲除胶质瘤细胞的 Clock 基因可改变凋亡相关基因的表达,c-Myc 和 Cyclin B1 蛋白表达降低,p53 表达升高,导致细胞增殖降低、凋亡加速^[34]。最近的研究表明,Cry 还参与肿瘤坏死因子 α (TNF α)的合成并激活凋亡通路^[35]。这些结果提示钟基因与肿瘤细胞的凋亡过程密不可分。

3 小 结

如上所述,节律基因通过复杂的调控机制对肿瘤产生重要的影响。近年来,科研人员不断对节律基因进行多学科交叉研究,使生物节律在中、西医学和空间治疗学中(重力的变化可能会影响生物的节律^[36])发挥作用,产生了新的相关学科如时间药理学、时间治疗学等。研究者可以利用节律基因在不同肿瘤及不同时间的表达水平变化,设计靶向药物,从而达到治疗肿瘤的目的。然而,利用钟基因对肿瘤实施靶向治疗既是机遇又是挑战,同时也存在制约性。靶向治疗忽略了药物靶标维护机体稳定性的基本生理功能,有可能使原来不平衡的体系更加恶化,从而给患者带来潜在的甚至致命的危险^[37]。因此,最大限度地增加肿瘤的靶向效率和保护正常宿主细胞是成功应用靶向药物抵抗肿瘤的最大的挑战。生物节律本身还有无穷的奥妙有待人们去研究开发,因此需对生物节律展开更加深入的探索,人类必将更加重视并利用其研究成果。

参考文献

- [1] Claude G, Albert G. Entrainment of the Mammalian Cell Cycle by the Circadian Clock: Modeling Two Coupled Cellular Rhythms [J]. PLoS Comput Biol, 2012, 8(5): e1002516.
- [2] Mohawk JA, Takahashi JS. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators [J]. Trends Neurosci, 2011, 34(7): 349-358.
- [3] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian tim-

ing system; organization and coordination of central and peripheral clocks [J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 517-519.

- [4] Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer [J]. Cancer Lett, 2014, 342(1): 9-18.
- [5] Yu EA, Weaver DR. Disrupting the circadian clock: gene-specific effects on aging, cancer, and other phenotypes [J]. Aging (Albany NY), 2011, 3(5): 479-481.
- [6] Reick M, Garcia JA, Dudley C, et al. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain [J]. Science, 2001, 293(5529): 506-509.
- [7] Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB α and REV-ERB β [J]. Nature, 2012, 485(7396): 123-127.
- [8] David P, Marciano, Mi Ra Chang, et al. The Therapeutic Potential of Nuclear Receptor Modulators for Treatment of Metabolic Disorders: PPAR γ , RORs, and Rev-erbs [J]. Cell Metab, 2014, 19(2): 193-208.
- [9] 俞波, 吴涛, 倪银华, 等. 生物钟的转录后与翻译后水平的调控进展 [J]. 生命科学, 2011, 28(4): 470-476.
- [10] Price JL, Fan JY, Keightley A, et al. Chapter Nine-The Role of Casein Kinase I in the Drosophila Circadian Clock [J]. Methods Enzymol, 2015, 551(1): 175-195.
- [11] O'Neill JS, Maywood ES, Hastings MH. Cellular mechanisms of circadian pacemaking: beyond transcriptional loops [J]. Handb Exp Pharmacol, 2013, 217(1): 67-103.
- [12] Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, et al. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(1): 81-86.
- [13] Stojkovic K, Wing SS, Cermakian N. A central role for ubiquitination within a circadian clock protein modification code [J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7(1): 69.
- [14] Yang SL, Yu C, Jiang JX, et al. Hepatitis B virus X protein disrupts the balance of the expression of circadian rhythm genes in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2715-2720.
- [15] Hsu CM, Lin SF, Lu CT, et al. Altered expression of circadian clock genes in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Tumor Biol, 2012, 33(1): 149-155.
- [16] Cadenas C, van de Sandt L, Edlund K, et al. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer [J]. Cell Cycle, 2014, 13(20): 3282-3291.
- [17] Relles D, Sendeci J, Chipitsyna G, et al. Circadian gene expression and clinicopathologic correlates in pancreatic cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(3): 443-450.
- [18] Karantanos T, Theodoropoulos G, Pektasides D, et al. Clock genes: their role in colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(8): 1986-1992.
- [19] Wang F, Luo Y, Li C, Chen L. Correlation between deregulated expression of PER2 gene and degree of glioma malignancy [J]. Tumori, 2014, 100(6): e266-272.
- [20] Zhao H, Zeng ZL, Yang J. Prognostic relevance of Period1 (Per1) and Period2 (Per2) expression in human gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 619-630.
- [21] Hu ML, Yeh KT, Lin PM, et al. Deregulated expression of circadian clock genes in gastric cancer [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14(1): 67-69.
- [22] Yu H, Meng X, Wu J, et al. Cryptochrome 1 overexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61679.

[23] Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy [J]. J Circadian Rhythms, 2010, 8(1): 3-5.

[24] Gery S, Koeffler HP. Per2 is a C/EBP target gene implicated in myeloid leukemia[J]. Integr Cancer Ther, 2009, 8(4): 317-320.

[25] Yang MY, Yang WC, Lin PM, et al. Altered expression of circadian clock genes in human chronic myeloid leukemia [J]. J Biol Rhythms, 2011, 26(2): 136-148.

[26] Sun CM, Huang SF, Zeng JM, et al. Per2 Inhibits K562 Leukemia Cell Growth In Vitro and In Vivo Through Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction[J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(3): 403-411.

[27] Thoenissen NH, Thoenissen GB, Abbassi S, et al. Transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha and critical circadian clock downstream target gene PER2 are highly deregulated in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(8): 1577-1585.

[28] Hoffman AE, Zheng T, Stevens RG, et al. Clock-Cancer Connection in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Genetic Association Study and Pathway Analysis of the Circadian Gene Cryptochrome 2[J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3605-3613.

[29] Eisele L, Prinz R, Klein-Hitpass L, et al. Combined PER2 and CRY1 expression predicts outcome in chronic lymphocytic leukemia[J]. Eur J Haematol 2009, 83(4): 320-327.

[30] Soták M1, Sumová A, Pácha J. Cross-talk between the circadian clock and the cell cycle in cancer[J]. Annals of Medicine, 2014, 46(2): 221-232.

[31] Zeng ZL, Wu MW, Sun J, et al. Effects of the biological clock gene Bmal1 on tumour growth and anti-cancer drug activity[J]. J Biochem, 2010, 148(3): 319-326.

[32] Takao Miki, Tomoko Matsumoto, Zhaoyang Zhao, et al. p53 Regulates Period2 Expression and the Circadian Clock[J]. Nat Commun, 2013, 2(4): 2444. doi: 10. 1038/ncomms3444.

[33] Wang Y, Solt LA, Kojetin DJ, et al. Regulation of p53 Stability and Apoptosis by a ROR Agonist[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34921.

[34] Wang F, Li C, Yongluo, et al. The Circadian Gene Clock Plays an Important Role in Cell Apoptosis and the DNA Damage Response In Vitro[J]. Technol Cancer Res Treat, 2015, 12(1): 15-18. pii: 1533034615585433.

[35] Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, et al. Mammalian Clock Gene Cryptochrome Regulates Arthritis via Proinflammatory Cytokine TNF- α [J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1560-1565.

[36] Wang DN, Zhang L, Wan YF, et al. Space meets time: Impact of gravity on circadian timing systems[J]. Supplement of Science, 2014, 30(2): 215-217.

[37] Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors; adverse effects related to the endocrine system[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1333-1342.

(收稿日期: 2015-11-28)

• 综 述 •

SHV 型超广谱 β -内酰胺酶的研究进展

张 玲 综述, 黄永茂[△] 审校
(西南医科大学附属第一医院感染科, 四川 泸州 646000)

关键词: SHV; 超广谱 β -内酰胺酶; 突变与耐药; 流行分布
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 07. 029 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2016)07-0944-03

随着抗菌药物被大量应用于临床, 临床分离菌株产生超广谱 β -内酰胺酶成为细菌对新型 β -内酰胺类抗菌药物耐药的重要机制。超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs), 是指由细菌质粒介导的能水解氧亚氨基 β -内酰胺抗菌药物, 并可被 β -内酰胺酶抑制剂(如克拉维酸)所抑制的一类酶, Ambler 分类属于 A 类, Bush 分类属于 2be 群, 根据基因同源性的不同可分为 5 组: TEM 型、SHV 型、OXA 型、CTX-M 型和其他型(如: PER 型、VEB 型、BES 型等)。由于不同国家、地区的菌株来源和用药情况不同, 产 ESBLs 细菌的耐药基因型也有差异。SHV 型是较早发现的酶型之一, 且产 SHV 型 ESBLs 的菌株日益增多, 对第三代头孢菌素等呈现多重耐药现象, 给临床抗感染治疗带来很大的困难, 世界各地已引起高度重视^[1]。

1 SHV 型 ESBLs

SHV 型 ESBLs 是由革兰阴性菌产生的由质粒介导的 β -内酰胺酶, 属于 Bush 分类 2be 组, 分子生物学 A 类酶, 具有 ESBLs 的一般特性。SHV 是巯基变量的缩写, 具有水解头孢噻吩中巯基的作用。SHV 型 ESBLs 呈碱性, PI 为 7. 0~8. 2。

多数细菌均可产生 SHV 型 ESBLs, 如: 臭鼻克雷伯菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌、异型柠檬酸杆菌等。早在 1979 年, Matthew 等^[2]发现革兰阴性菌的质粒介导一种耐青霉素药物的 β -内酰胺酶, 与 TEM-1 的氨基酸序列具有 63. 7% 同源性, 与 TEM 型 ESBLs 不同的是, 它完全不能水解苯唑西林, 但是水解氨苄西林的能力比 TEM 酶强, 根据这种酶的生物化学特性而命名为 SHV-1。初次被报道的 SHV 型 ESBLs 是 1983 年德国从耐头孢噻肟的臭鼻克雷伯菌中分离得到 SHV-2。SHV-2 与 SHV-1 相比, 仅是在 238 位点的甘氨酸被丝氨酸取代(Gly-238-Ser 突变), 这使得 SHV-2 具有超广谱的特性, 能作用的底物范围大大增加, 并对第三代头孢菌素有水解作用。此后, SHV 型系列的 ESBLs 陆续在法国、美国、瑞士、韩国、希腊、意大利、阿尔及利亚等全世界范围被发现。目前, Bush 和 Jaeoby 在 lahey 网站[http://www. lahey. org/studies]上公布了 100 多种 SHV 型酶。

2 SHV 型 ESBLs 的突变与耐药

SHV 型 ESBLs 均由 SHV-1 型广谱 β -内酰胺酶的编码基

作者简介: 张玲, 女, 硕士在读, 主要从事感染性疾病的诊治研究。 [△] 通讯作者, E-mail: huang5616@sina. com。