

BM4147[J]. Bacteriol, 1993, 175(1): 117-127.

[3] Noble WC, Virani Z, Cree R. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from enterococcus faecalis NCTC 12201 to staphylococcus aureus FEMS[J]. Microbiol Letters, 1992, 93(19): 195-198.

[4] Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006 [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(26): 668-674.

[5] Weigel L, Donlan R, Shin D, et al. High-level vancomycin-resistant staphylococcus aureus isolates associated with a polymicrobial bio-film[J]. Antimicrob Agent Chemother, 2007, 51(1): 231-238.

[6] Saha B, Singh AK, Ghosh A, et al. Identification and characterization of a vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolated from Kolkata(south Asia)[J]. Med Microbiol, 2008, 57(21): 72-79.

[7] 王敬华, 王守立, 姚辉华, 等. 检出携带 vanA 基因万古霉素耐药溶血葡萄球菌[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(11): 867-872.

[8] Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant staphylococcus aureus and heterologous expression of the vanA operon[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(7): 3622-3630.

[9] Foucault ML, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. Fitness cost of VanA-type vancomycin resistance in methicillin-resistant staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 2354-2359.

[10] Perichon B, Courvalin P. Update on vancomycin resistance[J]. Int J Clin Pract, 2000(115): 88-93.

[11] Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, et al. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4): 79-114.

[12] The Network on Antimicrobial Resistance in S. aureus. <http://www.narsa.net>.

[13] Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, et al. Emergence of high-level vancomycin-resistant staphylococcus aureus in the Imam Khomeini Hospital in Tehran[J]. Med Princ Pract, 2008, 17(9): 432-434.

[14] Palazzo I, Araujo M, Darini A. First report of vancomycin-resistant staphylococci isolated from healthy carriers in Brazil[J]. Clin Microbio, 2005, 43(1): 179-185.

[15] Weigel L, Clewell D, Gill S, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of staphylococcus aureus [J]. Science, 2003, 302(5650): 1569-1571.

[16] Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2): 275-280.

[17] Clark NC, Weigel LM, Patel JB, et al. Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant staphylococcus aureus isolates from Michigan and Pennsylvania [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(9): 470-472.

[18] Noto MJ, Fox PM, Archer GL. Spontaneous deletion of the methicillin resistance determinant, mecA, partially compensates for the fitness cost associated with high-level vancomycin resistance in staphylococcus aureus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7): 1221-1229.

[19] Zhu W, Clark NC, McDougal LK, et al. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates associated with Inc18-like vanA plasmids in Michigan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(10): 452-457.

[20] Zhu W, Clark NC, Patel JB. Abstr 48th Intersci Conf [J]. Antimicrob Agents Chemother, abstr, C2-269.

(收稿日期: 2011-01-10)

• 综 述 •

2 型糖尿病患者大血管病变基因多态性的研究进展*

朱 沂 综述, 张晓莉, 黄 庆, 府伟灵[△] 审校
(第三军医大学西南医院检验科, 重庆 400038)

关键词: 糖尿病, 2 型; 多态现象, 遗传; 大血管病变
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 06. 021 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2011)06-0660-04

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)严重威胁人类的健康,影响人们的生活质量。其诸多并发症中,大血管病变是其致死、致残的主要原因。实践表明,针对 T2DM 大血管病变传统危险因素(血糖、血压、血脂及体质量等)的干预措施对某些易感者益处不大,血糖、血压、血脂等控制良好的患者也不能完全阻止大血管病变的发生,提示一些未知的非传统因素(如遗传多态)在 T2DM 大血管病变的发生中可能起着重要的作用^[1-4]。与 T2DM 发生、发展密切相关的胰岛素信号转导、脂质代谢、血压、血凝、炎症反应等相关基因的多态性均可能与 T2DM 的大血管病变相关。

1 胰岛素信号转导相关基因

1.1 胰岛素受体样底物-1(IRS-1)基因 IRS-1 是一种存在于

许多胰岛素敏感组织细胞的包膜受体蛋白,在胰岛素的细胞效应中起着重要的作用,它可以在与胰岛素结合后磷酸化,磷酸化的 IRS-1 与一些细胞信号蛋白具有高亲和力,这样一来 IRS-1 就成为了胰岛素作用于细胞的一个桥梁。近年来一些研究表明,IRS-1 在 2 型糖尿病患者早期大血管病变中起着重要的作用,Janesson 等^[5]用腹部脂肪细胞活检的方法测定体内 IRS-1 含量,把受试者分为低 IRS-1 组和正常组,发现低 IRS-1 组大都出现胰岛素抵抗,而且动脉内膜中层的厚度(intima media thickness, IMT)比正常组明显增厚,而 IMT 增厚(≥ 1.3 mm)是大血管早期病变的标志,这说明 IRS-1 蛋白在体内的低表达不仅可以作为胰岛素抵抗的标志也可能是早期大血管病变的标志。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30972816)。 [△] 通讯作者, E-mail: weilingfu@yahoo. com。

IRS-1 基因在人群中存在多态性,研究较多的是 G972R 突变,属于非同义突变,在密码子第 972 位置出现甘氨酸-精氨酸突变,该突变引起 IRS-1 功能破坏,从而导致胰岛素敏感度下降、胰岛素抵抗以及血脂异常。Baroni 等^[6]对 318 例冠心病患者和 204 例健康者进行基因分型研究发现,冠心病组突变基因型个体数显著高于健康对照组,同时突变基因携带者血脂显著高于野生型。同时该研究还发现 G972R 突变在糖尿病人群中的出现频率为 14.9%,明显高于正常人群的 6%,这说明 G972R 突变不但是糖尿病的易感基因,而且也是糖尿病患者患冠心病等大血管疾病的风险增高因素。

1.2 β_3 -肾上腺素能受体(β_3 -AR)基因 目前研究较多的 β_3 -AR 基因的多态性主要为 Trp64Arg,该突变属于非同义突变,导致密码子第 64 位色氨酸突变为精氨酸,从而引起个体肥胖、高血压、胰岛素抵抗以及早发型非胰岛素依赖型糖尿病。Kasznicki 等^[7]通过对 358 例波兰人(其中 89 例确诊为 T2DM)进行基因分型,发现 T2DM 患者和非 T2DM 患者 Arg64 等位基因的频率差异无统计学意义,该基因突变与肥胖、高血压也无明确关系。然而 Zafarmand 和 van der Schouw^[8]通过比较 222 例精氨酸突变基因携带者和 1 508 例野生型基因携带者,发现其急性心肌梗死(AMI)以及冠心病发病率差异无统计学意义。提示 β_3 -AR 基因 Trp64Arg 突变虽然在脂类代谢中起重要的调节作用,但在 2 型糖尿病大血管病变中并非起主导作用,其作用机制还需进一步研究^[9-12]。

1.3 脂联素(adiponectin, ADPN)基因 艾智华等^[13]对 176 例 T2DM 患者进行研究发现,合并有大血管病变者与无大血管病变者脂联素 +45 位基因型频率差异有统计学意义,合并有动脉粥样硬化者 GG 基因型频率高于无动脉粥样硬化者,这提示脂联素基因 Gly15Gly 多态性与动脉粥样硬化(AS)的发生相关,GG 基因型是发生大血管并发症的易感基因型。

梁晓正等^[14]在进行脂联素基因 SNP+276G>T 与冠心病的相关研究中发现,在冠心病患者明显血浆脂联素水平下,脂联素基因内+276G/T 多态性与冠心病有一定相关性。但孙英姿和郭志新^[15]对 132 例 T2DM 患者进行基因分型,发现脂联素基因 SNP+276 多态性虽然与 T2DM 相关,但与 T2DM 大血管病变无关。这些研究提示 SNP+276 多态性与 T2DM 以及大血管病变的关系存在地域及人群差异,其作用机制需要进一步研究。

2 血压调节(肾素-血管紧张素系统)相关基因

2.1 血管紧张素转化酶(ACE)基因 ACE 在血管重塑、调节血管收缩、血栓溶解中起着关键的调节作用,是大血管病变发生、发展的一个重要因素。ACE 基因位于人类的第 17 号染色体短臂 2 区 3 带,由 26 个外显子和 25 个内含子组成^[16]。它以第 16 内含子内部是否存在一个 287 bp 的 Alu 重复序列为标志,分为插入型(Insertion, II)、缺失型(Deletion, DD)、杂合型(DI)。因此,ACE 基因存在 3 种基因型,DD、DI、II 及两种等位基因 D、I。研究表明,I/D 多态性是决定血清 ACE 水平差异的主要原因,DD 基因型与血清表达高水平 ACE 有关,而 ID 和 II 基因型则次之。Kimura 等^[17]对 208 例日本 T2DM 患者进行研究发现,DD 基因型与 AS 显著相关,是 T2DM 患者大血管病变的一个独立的危险因素。近年来有研究推测,ACE 基因多态性可能是通过影响 IR 而影响 T2DM 患者大血管病变的发生。

2.2 血管紧张素原(AGT)基因 目前对 AGT 基因多态性研

究较多的是 M235T 多态性,AGT 基因第 2 个外显子+704 位置上的胸腺嘧啶核苷酸(T)变成了胞嘧啶核苷酸(C),导致第 235 位密码子编码的甲硫氨酸(Met)变成了苏氨酸(Thr),即 M235T。Winkelmann 等^[19]研究了 AGT M235T 基因变异对冠心病和心肌梗死后存活者血浆 AGT 水平的影响,发现血浆 AGT 水平随 235T 等位基因数量的增加而增加,AGT 是肾素-血管紧张素系统中惟一的初始底物,可以在肾素及血管紧张素转化酶的作用下形成血管紧张素(Ang II)。Ang II 具有收缩血管、调节水盐代谢和醛固酮生物合成的作用^[19-21]。也可刺激血管平滑肌细胞生长、心肌细胞和内膜增生,提高交感神经活性,增加冠状动脉阻力。Ang II 的过度增高还可使内皮功能失调,诱发心肌缺血及粥样斑块破裂。也可使低密度脂蛋白在血管壁滞留、氧化及被吞噬细胞吞噬,这些对大血管病变的发生、发展都具有促进作用。据此可以推测 AGT 基因多态性在 T2DM 大血管病变中起着一定的作用。

3 脂质代谢相关基因

3.1 载脂蛋白 E(ApoE)基因 ApoE 是低密度脂蛋白受体的配体,也是肝细胞 CM 残粒受体的配体,它与脂蛋白代谢有密切相关性,研究发现 ApoE 具有多态性,多态性决定个体血脂水平与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,有研究者于 1981 年根据 ApoE 表型提出 ApoE 基因模型,认为 ApoE 的合成是由位于一个基因位点上的 3 个等位基因所控制,即 E2、E3 和 E4,每一个等位基因对应于一个主要异构体产生 3 种纯合子(E2/2、E3/3、E4/4)和 3 种杂合子(E2/3、E2/4、E3/4)共 6 种常见表型。有研究发现携带 $\epsilon 4$ 等位基因的个体的冠心病的发生率比较为常见的 $\epsilon 3$ 或 $\epsilon 2$ 等位基因相比要高 40%左右。此外,Kumar 等^[22]研究发现 $\epsilon 4$ 等位基因与早发心肌梗死相关。ApoE 基因多态性可能是通过影响血清血脂水平来参与 T2DM 早期大血管病变的发生、发展。

Shin 等^[23]在对 1 900 例韩国人进行研究发现,E2 基因携带者体内低密度脂蛋白和总胆固醇水平明显低于 E3、E4 基因携带者。这些研究表明 ApoE 基因多态性可能是通过影响血清中低密度脂蛋白和总胆固醇水平来影响 T2DM 早期大血管病变的发生^[24]。

3.2 胆固醇酯转移蛋白(CETP)基因 CETP 介导胆固醇酯和三酰甘油(TG)在 HDL、含载脂蛋白 B(ApoB)的低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白间转运对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)代谢有显著影响,最终影响大血管病变的发生。

CETP 基因位点存在多种限制性片段长度多态性,第一内含子中 Taq I B 基因多态性包括 B1B1、B1B2、B2B2 基因型。研究显示携带 B2B2 等位基因的个体,血浆 HDL-C 平均水平显著高于携带 B1B2 及 B1B1 的个体,HDL-C 是一种抗动脉粥样硬化的血浆脂蛋白。Kawasaki 等^[25]研究发现携带 B2B2 等位基因的 T2DM 患者大血管病变发生率显著低于携带 B1B2 及 B1B1 的 T2DM 患者。可见 CETP 基因多态性是通过影响血浆 HDL-C 浓度来影响大血管病变的发生、发展。

4 血凝调节相关基因

凝血机制增强和附壁血栓形成将释放炎症介质及细胞增殖因子,引起血管壁的重塑,加速动脉粥样斑块的形成,参与大血管早期病理改变。

β 纤维蛋白原基因是目前研究较多的参与 T2DM 早期大血管病变的基因。 β 纤维蛋白原基因多态性与体内纤维蛋白

原水平密切相关,而高纤维蛋白原血症可能通过直接参与血栓形成,增加凝血物质的活性、增加血黏稠度、活化血小板而直接形成斑块,并在其中形成纤维及纤维蛋白原降解产物而导致动脉粥样硬化。

β -455G/A 是 β 纤维蛋白原基因多态性中发现最早、研究最多的位点。目前认为 A 等位基因与纤维蛋白原升高呈正相关。de Maat 等^[26]发现 A/A 基因型的患者冠状动脉粥样硬化的进展很快,推测该基因型通过增高血浆 β 纤维蛋白原水平而导致冠心病的进展。国内有学者对 264 例合并冠心病的 T2DM 患者进行研究显示 AA 基因型与冠心病的发生密切相关,所以可以认为 β 纤维蛋白原基因 β -455G/A 位点的多态性是中国 T2DM 患者 CHD 发生的重要决定因素之一^[27-28]。

此外,血浆纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)基因、 α_2 -抗纤溶酶基因、血栓调节素基因等的多态性对 T2DM 患者早期大血管病变的发生也可能有一定的影响,其作用机制有待进一步的研究。

5 炎症因子相关基因

炎症参与动脉粥样硬化形成及其并发症的全过程,因此各种炎症因子也是导致 T2DM 患者大血管病变的重要因素。其中最为关键的是肿瘤坏死因子- α (TNF- α),它不但是参与大血管病变的炎症因子,同时可通过影响脂代谢、IR 及内皮细胞功能而影响 AS 的发生、发展,从而导致动脉粥样硬化的发生。TNF- α 研究最多的基因多态性位点为启动子-308 位密码子的 G-A 基因多态性。Vendrell 等^[29]研究发现,-308A 等位基因与西班牙女性 T2DM 患者的大血管病变发生、发展显著相关,而与男性 T2DM 患者大血管病变相关性较差,由此可以推测该基因多态性与 T2DM 患者大血管病变的关系存在性别差异,其作用机制有待进一步研究。另外,据研究报道白细胞介素家族中的一些成员(白细胞介素-1 α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-8 等)的基因多态性与 T2DM 患者的大血管病变也有一定的相关性。国内有研究表明单纯血糖升高可以引起 IL-8 介导单核细胞的黏附及通过内皮细胞这一过程,血糖可能为独立的动脉粥样硬化相关因子^[30-34]。

6 结 语

近年来,随着基因多态性检测手段的发展,特别是基因芯片技术的飞速发展,关于易感基因和位点的确定以及其多态性对大血管病变发生、发展影响的研究正在逐步深入^[35-36]。T2DM 大血管病变易感基因的确定应该着眼于包含有更多遗传信息的 SNP 单体型进行多个基因多个位点的综合研究,通过 SNP 单体型的关联解析筛选 T2DM 早期大血管病变的易感基因位点或遗传标记,为这一常见复杂疾病的早期个体化风险性预测、早期个体化治疗或预防打下坚实的基础,同时全基因组 SNP 分型芯片的发展和应用也为 SNP 研究提供了高速、高通量、高信息量的实验平台。

参考文献

- [1] Fumeron F, Reis AF, Velho G. Genetics of macrovascular complications in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2006, 6(2): 162-168.
- [2] Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2007, 9(3): 204-210.
- [3] Bian L, Hanson RL, Ossowski V, et al. Variants in ASK1 are associated with skeletal muscle ASK1 expression, in vivo insulin resistance, and type 2 diabetes in Pima Indians[J]. Diabetes, 2010, 59(5): 1276-1282.

- [4] Kronenberg F. Genome-wide association studies in aging-related processes such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer [J]. Exp Gerontol, 2008, 43(1): 39-43.
- [5] Jansson PA, Pellmé F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin[J]. FASEB J, 2003, 17(11): 1434-1440.
- [6] Baroni MG, Leonetti F, Sentinelli F, et al. The G972R variant of the insulin receptor substrate-1(IRS-1) gene is associated with insulin resistance in "uncomplicated" obese subjects evaluated by hyperinsulinemic-euglycemic clamp[J]. Endocrinol Invest, 2004, 27(8): 754-759.
- [7] Kasznicki J, Blasiak J, Majsterek I, et al. The Trp64Arg beta3-adrenergic receptor amino-acid variant is not associated with overweight and type 2 diabetes mellitus in Polish population[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(10): 593-597.
- [8] Zafarmand MH, van der Schouw YT. T64A polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene(ADRB3) and coronary heart disease: a case-cohort study and meta-analysis[J]. J Intern Med, 2008, 263(1): 79-89.
- [9] Jeng JR. Plasma adiponectin, T94G gene polymorphism and PA I-1 in patients with and without hypertension[J]. Cardiology, 2007, 107(1): 30-37.
- [10] Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, et al. Evidence of interaction between type 2 diabetes susceptibility genes and dietary fat intake for adiposity and glucose homeostasis-related phenotypes[J]. J Nutrigenet Nutrigenomics, 2009, 2(4/5): 225-234.
- [11] Kim SH, Kang ES, Hur KY, et al. Adiponectin gene polymorphism 45T>G is associated with carotid artery plaques in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2008, 57(2): 274-279.
- [12] Richards JB, Waterworth D, O'Rahilly S, et al. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels[J]. PLoS Genet, 2009, 5(12): e1000768.
- [13] 艾智华, 房殿春, 张忠辉. 脂联素基因 Gly15Gly 多态性与糖尿病大血管病变的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 536-538.
- [14] 梁晓正, 向娟, 王娟. 脂联素基因 SNP+276G/T 单核苷酸多态性与冠心病的相关性研究[J]. 中国心血管病研究, 2008, 6(11): 538-540.
- [15] 孙英姿, 郭志新. 脂联素基因 SNP 276 多态性与 2 型糖尿病及大血管病变的关系[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(5): 538-540.
- [16] Yazdanpanah M, Aulchenko YS, Hofman A, et al. Effects of the renin-angiotensin system genes and salt sensitivity genes on blood pressure and atherosclerosis in the total population and patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1905-1912.
- [17] Kimura H, Gejyo F, Suzuki Y, et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-genes in diabetes and macroangiopathy[J]. Kidney Int, 1998, 54(8): 1659-1669.
- [18] Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease[J]. Am Heart J, 1999, 137(4): 698-705.
- [19] Zhao YY, Gao XP, Zhao YD, et al. Endothelial cell-restricted disruption of FoxM1 impairs endothelial repair following LPS-induced vascular injury[J]. Clin Invest, 2006, 116(9): 2333-2343.
- [20] Takefuji M, Asano H, Mori K. Mutation of ARHGAP9 in patients

- with coronary spastic angina[J]. J Hum Genet, 2010, 55(1): 42-49.
- [21] Takefuji M, Asano H, Mori K, et al. Mutation of ARHGAP9 in patients with coronary spastic angina[J]. J Hum Genet, 2010, 55(1): 42-49.
- [22] Kumar P, Luthra K, Kwivedi M, et al. Apolipoprotein E genepolymorphisms in patients with premature myocardial infarction: a case-controlled study in Asian Indians in North India[J]. Ann Clin Bio chem, 2003, 40(1): 382-386.
- [23] Shin MH, Kim HN, Cui LH, et al. The Effect of Apolipoprotein E Polymorphism on Lipid Levels in Korean Adults[J]. Korean Med Sci, 2005, 20: 361-366.
- [24] Socquard E, Durlach A, Clavel C, et al. Association of Hind III and PvuII genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism and macrovascular events in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Metab, 2006, 32(3): 262-269.
- [25] Kawasaki I, Tahara H, Emoto M, et al. Relationship between TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism and macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51(3): 871-874.
- [26] de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema J, et al. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group[J]. Thrombosis and Vascular Biology, 1998, 18(7): 265-271.
- [27] Lam KS, Ma OC, Wat NM, et al. Beta fibrinogen gene G/A-455 polymorphism in relation to fibrinogen concentrations and ischaemic heart disease in Chinese patients with type II diabetes[J]. Diabetologia, 1999, 42(10): 1250-1253.
- [28] Yamashina M, Kaneko Y, Maesawa C, et al. Association of TNF-alpha gene promoter C-857T polymorphism with higher serum LDL cholesterol levels and carotid plaque formation in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 211(3): 251-258.
- [29] Vendrell J, Real JM, Gutierrez C, et al. A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor-lpha gene(-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients[J]. Atherosclerosis, 2003, 167(2): 257-264.
- [30] 康维强, 李梅, 宋达琳, 等. 白介素-8 基因与早期糖尿病大血管并发症的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 127(11): 961-963.
- [31] Hao Q, Wang L, Tang H. Vascular endothelial growth factor induces protein kinase D-dependent production of proinflammatory cytokines in endothelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296(4): C821-827.
- [32] 王海珍. 血管内皮生长因子与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 10(12): 1381-1382.
- [33] Kronenberg F. Genome-wide association studies in aging-related processes such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer[J]. Exp Gerontol, 2008, 43(1): 39-43.
- [34] Ruth FS, Charles F, Sing RS. Subsets of SNPs define rare genotype classes that predict ischemic heart disease[J]. Hum Genet, 2007, 120(6): 865-877.
- [35] Stephens M, Donnelly P. A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data[J]. Am J Hum Gent, 2003, 73(6): 1162-1169.
- [36] 仪军玲, 李彩霞, 胡兰. 单核苷酸多态性及其检测方法[J]. 证据科学, 2008, 16(6): 757-763.

(收稿日期: 2010-12-14)

• 综 述 •

ESAT6 在结核病中的最新研究进展*

何宗林 综述, 杜先智 审校

(重庆医科大学附属第二医院呼吸内科 400010)

关键词: 分枝杆菌, 结核; 研究; ESAT6

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 06. 022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)06-0663-03

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的人兽共患慢性传染病, 是威胁人类的三大传染性疾病之一, 目前全世界大约有 20 亿人感染结核分枝杆菌, 每年大约有 200~300 万的人死于结核^[1]。在亚洲和非洲一些发展中国家, 由于人类免疫缺陷病毒感染的盛行以及结核分枝杆菌多重耐药性的出现使结核病的传播更加迅速^[2]。为了预防和抵制结核病, 卡介苗(BCG)已经使用了 70 年, 但其免疫保护效果在不同地区的人群中存在显著差异(0~80%)。AIDS 等免疫功能严重受损的患者接种 BCG 后, 可能引起致死的播散性疾病。鉴于上述特点, 研制安全、高效、新型的结核疫苗成为热点。结核分枝杆菌的分泌蛋白是目前发现对结核分枝杆菌感染保护性最好的一组蛋白抗原, 对结核病的诊断和预防有着重要的意义。而 ESAT6 是结核分枝杆菌培养的相对分子质量为 6×10^3 的早期分泌抗原

靶, 具有较强的细胞免疫活性, 因此 ESAT6 有望成为 DNA 疫苗和亚单位疫苗的候选目的基因。现将分泌蛋白 ESAT6 近年来在结核病中的最新研究作一综述。

1 ESAT6 的一般特性

1.1 理化特性 ESAT6 是由结核分枝杆菌 RD1 区的开放读码框(RV3785)编码的一种早期分泌蛋白。含有 285 个碱基对(bp)的开放阅读框架(ORF), 介于第 13~16 位的起始密码 ATG 和第 298~300 位的终止密码 TAG 之间, 该阅读框架编码 95 个氨基酸。ESAT6 蛋白未糖基化, 有两个等电点(PI)为 4.0 和 4.5, 聚丙烯凝胶电泳(SDS-PAGE)显示相对分子质量为 6×10^3 , 但在凝胶过滤和未变性 PAGE 条件下显示相对分子质量为 24×10^3 。因此 ESAT6 的自然构型可能为四聚体, 但他们之间的联系很脆弱。1998 年有研究者应用前后重复多

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30872261)。