

- dial infarction[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(6): 811-818.
- [28] De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs[J]. Circulation, 2011, 124(18): 1936-1944.
- [29] Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(4): 290-299.
- (收稿日期: 2014-06-15)
- 综 述 •

革兰阴性杆菌中应激反应机制对细菌耐药调控的研究进展

周丽芳 综述, 赵 虎 审核
(复旦大学附属华东医院, 上海 200040)

关键词: 革兰阴性杆菌; 抗菌药物; 应激; 耐药; 进化
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.038 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2014)20-2807-04

随着抗菌药物的广泛应用,革兰阴性杆菌的耐药率不断升高,并已成为医院感染的主要致病菌。近年来,国内外的学者从基因层面揭示了革兰阴性杆菌的耐药机制新特点,对致病性革兰阴性杆菌进行靶点治疗提供了新的方向。革兰阴性杆菌的耐药机制非常复杂,目前被认知的有九种机制^[1]: β -内酰胺酶的产生、外排泵的激活、opr 孔蛋白的缺失、青霉素结合蛋白结构的改变、抗菌药物修饰酶的产生、位点突变、核糖体的突变或修饰、代谢旁路机制以及脂多糖的突变等。虽然许多研究报道已经从基因乃至晶体结构方面研究了革兰阴性杆菌的耐药特点,但多数医院甚至许多大型医疗机构进行的医院感染控制与监测所取得的效果并不甚好,革兰阴性杆菌的耐药现状依然严峻。因此,单从分子层面研究细菌的耐药性显然不够。革兰阴性杆菌的耐药性难以消除,在应用分子靶点对抗耐药菌株的同时可以通过发现影响细菌耐药性的其他机制去寻求更为有效稳定的治疗方式。根据新的研究报道^[2],细菌对外部不利环境产生的保护性应激机制会对革兰阴性杆菌的耐药性产生显著影响,这为临床上的抗感染治疗提供了更广阔的思路。据研究者所知,目前国内对革兰阴性杆菌的保护性应激机制的研究报道甚少,因此,革兰阴性杆菌中的保护性应激机制对菌株耐药性产生的影响是首次进行综述。

1 应激反应的定义

自然界中或寄生在人体中的细菌在生长过程中会经历多种不利因素,这种生存压力多数情况下可激活细菌的保护性应激反应,以提高自身的生存率。应激反应是指机体(这里是指细菌)在受到各种内外环境因素刺激时所出现的非特异度全身反应。细菌的保护性应激反应机制会影响菌株对抗菌药物的灵敏度——抗菌药物作为施压因素激活细菌的压力应激机制,进而促使细菌的耐药机制进化^[2]。

2 革兰阴性杆菌中保护性应激机制的激活因素

研究表明,外部因素如营养缺乏、氧化或硝酸化、细菌包膜(包括细胞壁和细胞膜)的破坏、抗菌药物的作用以及其他生长不利因素均与革兰阴性杆菌耐药机制的进化有关,前者激活的应激机制可以改变细菌的生理功能、激活细菌的耐药机制、增强细菌的耐药能力、诱导细菌的耐药突变^[2]。在药敏试验中,细菌的体内敏感率与体外敏感率有所不同,且在无抗菌药物的条件下,细菌的诱导性突变亦可发生^[3]。这些结论亦表明,外部环境可对细菌的耐药性产生影响。以往有研究报道,缺镁会

导致铜绿假单胞菌对阳离子药物如多黏菌素耐药^[4-5];缺铁会导致大肠杆菌对 β -内酰胺类耐药^[6]。最近又有研究表明^[7],缺磷将使大肠杆菌对氟喹诺酮类耐药;氨基酸缺乏将导致大肠杆菌对氟喹诺酮和阿米西林的耐药;若同时缺乏氨基酸和葡萄糖将使大肠杆菌对氧氟沙星和阿米西林的耐受性更为持久。以上压力因素均可改变细菌的生理功能,进而改变细菌对抗菌药物的灵敏度。抗菌药物本身亦可激发细菌的保护性应激机制,如氟喹诺酮类和氨基糖苷类药物可破坏细菌核糖体的翻译,阻断 DNA 表达,进而激活保护性应激机制(耐药决定子可参与其中)。总之,在经历多种生长抑制性后,细菌的保护性应激机制得到了很好的进化,进而巩固了细菌的耐药机制。

3 革兰阴性杆菌中保护性应激机制的激活对菌株耐药的调控与影响

3.1 氧化、硝化应激机制与革兰阴性杆菌耐药

3.1.1 氧化应激(OS)的定义 绝大多数的耐药决定因子及其调控蛋白均会受到氧化和硝化的压力作用,氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。硝化应激是氧化应激的一种。

3.1.2 SoxRS 应激调节因子 在氧化应激作用过程中一种关键应激调节因子叫做 SoxRS,最初该调节因子被称为“超氧反应双重调节系统(TCS)”^[8],调节大肠杆菌及其他肠杆菌科的超氧化应激机制。在需氧细胞里,它可被氧化还原循环药物(如百草除,一种除草剂)超氧化。但目前,上述细菌已对氧化还原循环药物形成了适应性应激^[9]。除菌剂作为普遍的氧化剂,可直接激活 SoxRS 控制的基因的表达。SoxRS 可以调控 RND 家族(细菌外排系统四大组成家族之一)的 acrAB-TolC 多药外排系统,该系统是保护性应激机制的重要组成部分。在此外排系统中,acrAB 基因的表达可被 SoxS 调控,而外排系统的突变可导致 SoxS 的持续高表达,从而使 acrAB 的表达量增加,最终导致细菌耐药性的增强^[10-11]。

3.1.3 mexR 操纵子 铜绿假单胞菌中存在另外一种多药外排系统调节因子-mexAB-oprM 多药外排系统的操纵子 mexR,可对氧化作用产生应激。在体外,对 mexR 的过氧化或氢过氧化可以导致该抑制性操纵子从其靶点 mexAB-oprM 的启动子 DNA 游离出来。因此,体内的铜绿假单胞菌若暴露在氧化抗菌药物条件下将使 mexAB-oprM 的表达量增加。RND 家族的

多药外排系统是革兰阴性杆菌中固有以及获得性耐药的决定因子,目前有关该决定因子对氧化或硝化作用的应激机制的研究报道正在增多。

3.1.4 mexXY 操纵子 铜绿假单胞菌中 mexXY-*oprM* 的多药外排系统的 mexXY 基因亦可导致菌株对多种抗菌药物耐药,比如 mexXY 依赖的氧化应激机制可介导菌株对氨基糖苷类药物的耐药,尤其是在囊性纤维化肺分离到的铜绿假单胞菌中,该基因是菌株对氨基糖苷类药物耐药的主要决定因子。在体外,氢过氧化物的作用可提高 mexXY 依赖的耐氨基糖苷类的菌株的突变率^[12],因为 mexXY 操纵子可被氨基糖苷类诱导,诱导靶点为核糖体,这些抗菌药物可使核糖体破裂。因此,氧化压力应激和核糖体的断裂应激都可诱导 mexXY 的表达。有学者推测,可能是氧化应激破坏了核糖体的功能或以某种方式扰乱了核糖体的翻译过程,即氧化抗菌药物通过干扰 tRNA 酶的编辑降低了核糖体翻译的精确度,而由此导致的异常多肽的产生,所产生的畸形的多肽片段有助于铜绿假单胞菌中的氨基糖苷酶的修饰,从而导致菌株对氨基糖苷类药物耐药。

3.1.5 mexT 铜绿假单胞菌的多药外排位点也具有“应激诱导性”,这种诱导能力有赖于 mexT(在 mexS 突变的多重耐药铜绿假单胞菌中为 mexEF-*oprN* 表达所需)转录的激活^[13]。在阵列研究中,mexT 的多个作用靶点(包括多药外排位点)已经得到确认^[14],这些靶点可被硝化作用应激诱导。此外,氯霉素诱导 mexEF-*oprN* 外排泵的表达也依赖 mexT,证明了氯霉素的半硝化在硝化应激诱导中的作用—细菌中硝化的应激诱导产物是一些硝化的氨基酸,而氯霉素可类似于某些硝化产物,从而成为 mexT 诱导 mexEF-*oprN* 的信号。

3.1.6 细胞外信号分子-吡啶 细菌中活性氧簇(ROS)的形成和氧化应激是抗菌药物作用的终产物,ROS 通常与杀菌剂的致死剂量有关。在大肠杆菌中,氧化应激机制发生作用和吡啶有关,这是一种细胞外信号分子,其产量可由抗菌药物介导提高,ROS 可诱导 tanA 色氨酸酶基因,其产物可促使吡啶的合成。有研究表明,二甲基亚砷对 ROS 的清除可以减少抗菌药物依赖的吡啶的生成,这便与 ROS 的形成可诱导吡啶的产生相一致,同时也解释了抗菌药物可提高吡啶的产量。值得关注的是,由内因和外因导致的吡啶的生成都可提高细菌对抗菌药物的耐药性^[15]。

3.1.7 多胺 在大肠杆菌中,多胺作为抗氧化物质同时可激活菌株的氧化应激反应机制,最近有研究表明,抗菌药物可对多胺的产量产生影响,从而会在一定程度上减少 ROS 的产生,因此导致细胞对抗菌剂的低灵敏度^[16]。

3.2 应急反应(SP)机制与革兰阴性杆菌耐药

3.2.1 SP 的定义 当细菌(这里指革兰阴性杆菌)生长在饥饿的条件下,缺乏维持蛋白质合成的氨基酸时,会将大部分活性区域都关闭掉(包括合成核糖体 RNA 的反应),此过程被称为 SP,即细菌通过仅可维持最低量的活性来节约资源,在营养条件改善之后,它们又恢复活动,代谢区域也都活跃起来。SP 导致细菌(这里指革兰阴性杆菌)的 rRNA 和 tRNA 合成大量减少(10~20 倍),使 RNA 的总量下降到正常水平的 5%~10%,部分种类的 mRNA 的减少,使 mRNA 总合成量减少约 3 倍。

3.2.2 鸟苷四磷酸-ppGpp 当细胞内缺乏氨基酸时,可大量产生鸟苷四磷酸(ppGpp,3' 和 5' 各自连接两个磷酸,P 代表磷酸,G 代表鸟嘌呤核苷)。ppGpp 可以在很大范围内做出如抑制核糖体和其他大分子合成等的应急反应(该过程叫做 ppGpp

调控),从而对 rRNA、tRNA 合成以及细菌的生长产生抑制作用,提高抗逆能力,在营养物质匮乏的环境中继续存活。ppGpp 可对细菌的细胞生理功能产生巨大影响,进而对细菌的耐药性产生影响^[17]。有研究表明,在营养缺乏条件下,浮游生物细胞和有膜细胞可以抵抗 ppGpp 的产生,从而导致 SP 减少(SP-),由此可使自身对抗菌药物的耐受性减弱。SP-的有膜细胞显示了较高的 ROS 形成率,从而使氧化剂的杀伤率升高。这表明铜绿假单胞菌对抗菌药物的灵敏度增强与 SP-导致的氧化压力的增强有关,显然 SP 可以提高细菌对抗菌药物的耐受性。此外,在缺乏 ppGpp 的大肠杆菌中也出现了菌株对抗菌药物耐受性减弱的现象。以上研究表明,SP 可提高细菌的耐药性,该特性也是革兰阴性杆菌的一个普遍特征。

3.3 细菌包膜屏障应激机制与革兰阴性杆菌耐药 外部环境中的不利因素可以影响细胞包膜(包括细胞壁和细胞膜)的结构和功能,在此条件下,包膜(这里指革兰阴性杆菌)的保护应激机制得到激活,通透性发生改变,进而影响细菌的耐药性。

3.3.1 RpoE 调节因子 包膜压力保护性应激机制受细胞外液高渗应激调节因子 RpoE(RpoE 是肠道致病菌中重要的 sigma 因子,能启动许多基因的表达)调控。多种抗菌药物既可以细菌包膜的组成成分作为作用靶点,也可以穿过细胞膜寻求胞内靶点。RpoE 与细菌的耐药性有关。鼠伤寒沙门菌中 RpoE 功能的改变可使菌株对抗微生物肽(CAP)敏感。在大肠杆菌中,RpoE 因子可以负调控 phoPQTCS^[18],使细菌内的脂多糖得到修饰,最终使菌株对 CAP 的耐药性增强。这表明包膜应激反应与细菌的耐 CAP 有关。包膜破坏的应激机制和耐 CAP 的机制之间存在着明确的关系结合点,以铜绿假单胞菌为例,其 mexCD-*OprJ* 多药外排系统能被可破坏包膜的 CAP 所诱导^[19]。

3.3.2 AlgUsigma 因子 包膜保护性应激反应亦受 AlgU 基因编码的 AlgUsigma 因子调控,该因子可提高 MexCD-*OprJ* 的表达,功能类似于大肠杆菌中的 RpoE,在铜绿假单胞菌中作为藻酸盐生物合成的调控因子首次被报道。在铜绿假单胞菌中,mexCD-*oprJ* 高度表达于 *nfxC* 突变的多重耐药菌株中,其代谢物可提高长链脂肪酸的含量水平,而外排通道系统可输出长链脂肪酸。因此,在包膜应激条件下,外排通道系统所扮演的角色是使膜质交换和包膜结构的重新架构,但 AlgU 在膜损害抗菌药物存在的条件下可提高 MexCD-*oprJ* 的表达的作用机制仍然不明确。

3.3.3 AmgRS 调节因子 铜绿假单胞菌中 AmgRS 位点编码大肠杆菌中的 *OmpR*-EnvzTCS 的同系物,但不像 *OmpR*-EnvzTCS,在氨基糖苷类药物存在的条件下,AmgRS 以更为保守的方式调控多种细胞膜运输载体和膜蛋白酶^[20]。有研究表明,AmgRS 调控的细胞膜蛋白酶和其他基因可促使细菌对氨基糖苷类药物耐药,而其突变则可使细菌的耐药性减弱^[21]。另外,发生 AmgRS 基因突变的菌株对可溶性无机盐和 β -内酰胺类药物较为敏感。这表明,AmgRS 是铜绿假单胞菌中的普遍存在的包膜压力应激调控机制^[21]。总之,通过破坏细胞包膜的整体性,抗菌药物可以激活包膜应激机制,从而提高细菌的耐药性。

3.4 热休克反应应激机制和细菌耐药

3.4.1 热休克反应的定义 是指生物体(这里是指革兰阴性杆菌)在热应激状态下以基因表达变化为特征的防御适应反应。热应激时新合成或者合称增多的蛋白成为热休克蛋白,由热休克基因编码。

3.4.2 Lon 蛋白酶 在大肠杆菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中,氨基糖苷类药物可诱导热休克基因突变^[22]。以铜绿假单胞菌为例,在氨基糖苷类、妥布霉素和热休克条件下,Lon 蛋白酶(Lon 蛋白酶是一种在各种生物体内广泛分布并且具有多种生物功能的蛋白质,是一种天然抗氧化剂)可诱导热休克蛋白的表达。值得注意的是,在工具菌株中,Lon 蛋白酶的过度表达对菌株耐氨基糖苷类有着显著影响,热休克应激机制(产生热休克蛋白)可以保护细菌避免氨基糖苷类的杀伤作用^[23]。有研究表明,对鲍曼不动杆菌进行为时 30 min 的 45 ℃ 预培养比 37 ℃ 的预培养更能使菌株耐受氨基糖苷类的作用。氨基糖苷类和热休克之间显然存在着某种关系,即热休克蛋白可以被错误翻译的畸形多肽片段为靶点,而这种畸形的多肽片段是由因氨基糖苷类作用而破裂的核糖体翻译产生。与此相一致的是,畸形的多肽片段的清除会减弱抗菌药物对细菌的毒性。热休克应激机制可增强铜绿假单胞菌对碳氢萘烯类药物和 β -内酰胺类耐受性,但是两者是否可以导致细菌的畸形多肽的产生还不清楚^[24]。

3.5 压力应激突变和革兰阴性杆菌耐药 在营养缺乏、低氧、低 PH、高渗透压、极端温度条件以及抗菌药物作用的条件下,细菌应激诱导的突变率将会增加^[24]。此类应激诱导可以破坏双链 DNA,随后可以激活与之相应的 SOS 错误修复机制(SOS 修复是指 DNA 受到严重损伤,细胞处于危急状态时所诱导的一种 DNA 修复方式,修复结果只是能维持基因组的完整性,提高细胞的生成率,但留下的错误较多,故又称为错误倾向修复),使细胞有较高的突变率。通常这种应激突变具有随机性,但正是这种随机性的突变可以增强细菌的耐药性(其实很多情况下非随机选择性的突变也可增强细菌的耐药性)。压力应激诱导的突变可在大肠杆菌、铜绿假单胞菌和结核分枝杆菌中发生。氟喹诺酮类依赖的 SOS 应激突变也已在铜绿假单胞菌和霍乱弧菌中发现。与氟喹诺酮类相似, β -内酰胺类、甲氧苄啶、氯霉素、四环素和氨基糖苷类也都可诱导 SOS 应激反应(对损害的 DNA 进行错误修复),也因此增加了细菌的基因突变率^[25]。由此机制所导致的细菌对环丙沙星的高耐药率已经有了报道。此外,SOS 应激机制还可增加细菌的耐药基因的传播概率。因此,SOS 应激机制与细菌的高耐药性有关。在乳糖缺乏条件下,大肠杆菌可产生 β -内酰胺类耐药突变,而这种突变也依赖于 SOS 应激机制^[26]。总之,SOS 应激机制通过诱导基因突变以及耐药基因的传播,最终增强细菌的耐药性。

3.6 应激性生物膜形成与革兰阴性杆菌耐药 细菌的生物膜可对细菌的耐药性起到一定作用,因此环境中促使生物膜形成的因素可能会增强细菌的耐药性。生物膜的形成会涉及多种应激因素^[27]。如缺铁促使军团肺炎链球菌生物膜的形成;缺镁促使铜绿假单胞菌生物膜的形成。在大肠杆菌中,氨基糖苷类导致的核糖体的断裂可促使其生物膜的形成,此过程通过 C-di-GMP(一种信号分子)的升高介导。某些抗菌药物可降低 C-di-GMP 的水平,因此可以减少生物膜的形成,比如氧化应答机制(Lon 蛋白)可降解该类抗菌药物,因此也可间接促使生物膜的形成。由此可见,普遍存在的压力应激机制均可诱导生物膜的形成,从而提高细菌对抗菌药物的耐药性。

4 小 结

综上所述,多种压力应激机制都可增强细菌对抗菌药物的耐药性。但与此同时,这种压力应激途径却也可作为抗菌药物作用的靶点。已经有研究表明,SOS 应激机制的钝化可减少大肠杆菌中氟喹诺酮类介导的应激的形成,从而可提高菌株对氟

喹诺酮类药物的灵敏度。在铜绿假单胞菌种,细菌包膜应激机制中的 AmgRS 调控子的钝化可提高菌株对氨基糖苷类药物的灵敏度。另外,在大肠杆菌和铜绿假单胞菌中,SP 的钝化亦可增强两种细菌对多种抗菌药物的灵敏度,在利用该机制建立的铜绿假单胞菌感染动物模型的研究中,上述钝化作用确实提高了动物的生存率。

总之,保护性应激机制可调控革兰阴性杆菌的耐药性,减少细菌对抗菌药物的摄入量并缓解抗菌药物的杀伤作用以及其他抑制作用。因此,对革兰阴性杆菌保护性应急机制的研究可以帮助研究者选择更有效且稳定的抗感染治疗方式,对医院感染的控制与预防具有重要意义。

参考文献

- [1] Lee K, Yong D, Jeong SH. Multidrug-resistant acinetobacter spp: Increasingly problematic nosocomial pathogens[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(6): 879-891.
- [2] Poole K. Stress responses as determinants of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria[J]. Trends Microbiol, 2012, 20(5): 227-234.
- [3] Asseray N, Jacqueline C, Le Mabecque V, et al. Activity of glycopeptides against Staphylococcus aureus infection in a rabbit endocarditis model; MICs do not predict in vivo efficacy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(2): 857-859.
- [4] Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg²⁺ environments[J]. J Bacteriol, 1997, 179(22): 7040-7045.
- [5] Lewenza S, Falsafi R, Bains M, et al. The olsA gene mediates the synthesis of an ornithine lipid in Pseudomonas aeruginosa during growth under phosphate-limiting conditions, but is not involved in antimicrobial peptide susceptibility [J]. Fems Microbiol Lett, 2011, 320(2): 95-102.
- [6] Vinella D, Albrecht C, Cashel M, et al. Iron limitation induces SpoT-dependent accumulation of ppGpp in Escherichia coli[J]. Mol Microbiol, 2005, 56(4): 958-970.
- [7] Fung DK, Chan EW, Chin ML, et al. Delineation of a bacterial starvation stress response network which can mediate antibiotic tolerance development[J]. Ant Agents Chem, 2010, 54(3): 1082-1093.
- [8] Gu M, Imlay JA. The SoxRS response of Escherichia coli is directly activated by redox-cycling drugs rather than by superoxide[J]. Mol Microbiol, 2011, 79(5): 1136-1150.
- [9] Miller PF, Sulavik MC. Overlaps and parallels in the regulation of intrinsic multiple-antibiotic resistance in Escherichia coli[J]. Mol Microbiol, 1996, 21(3): 441-448.
- [10] Fàbrega A, Martin RG, Rosner JL, et al. Constitutive SoxS expression in a fluoroquinolone-resistant strain with a truncated SoxR protein and identification of a new member of the marA-soxS-rob regulon, mdtG [J]. Ant Agents Chem, 2010, 54(3): 1218-1225.
- [11] Fraud S, Poole K. Oxidative stress induction of the MexXY multidrug efflux genes and promotion of aminoglycoside resistance development in Pseudomonas aeruginosa [J]. Ant Agents Chem, 2011, 55(3): 1068-1074.
- [12] Sobel ML, Neshat S, Poole K. Mutations in PA2491 (mexS) promote MexT-dependent mexEF-oprN expression and multidrug resistance in a clinical strain of Pseudomonas aeruginosa[J]. J Bacteriol, 2005, 187(4): 1246-1253.

[13] Fetar H,Gilmour C,Klinoski R,et al. mexEF-oprN multidrug efflux operon of pseudomonas aeruginosa; regulation by the MexT activator in response to nitrosative stress and chloramphenicol[J]. Ant Agents Chem,2011,55(2):508-514.

[14] Tian ZX,Fargier E,Mac Aogáin M,et al. Transcriptome profiling defines a novel regulon modulated by the LysR-type transcriptional regulator MexT in Pseudomonas aeruginosa[J]. Nucleic Acids Res,2009,37(22):7546-7559.

[15] Han TH,Lee JH,Cho MH,et al. Environmental factors affecting indole production in Escherichia coli[J]. Res Microbiol,2011,162(2):108-116.

[16] Tkachenko AG,Akhova AV,Shumkov MS,et al. Polyamines reduce oxidative stress in Escherichia coli cells exposed to bactericidal antibiotics[J]. Res Microbiol,2012,163(2):83-91.

[17] Wu J,Long Q,Xie J. (p)ppGpp and drug resistance[J]. J Cell Physiol,2010,224(2):300-304.

[18] Coornaert A,Lu A,Mandin P,et al. MicA sRNA links the PhoP regulon to cell envelope stress[J]. Mol Microbiol,2010,76(2):467-479.

[19] Fraud S,Campigotto AJ,Chen Z,et al. MexCD-OprJ multidrug efflux system of Pseudomonas aeruginosa; involvement in chlorhexidine resistance and induction by membrane-damaging agents dependent upon the AlgU stress response sigma factor[J]. Ant Agents Chem,2008,52(12):4478-4482.

[20] Lee S,Hinz A,Bauerle E,et al. Targeting a bacterial stress response to enhance antibiotic action[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(34):14570-14575.

[21] Hinz A,Lee S,Jacoby K,et al. Membrane proteases and aminoglycoside antibiotic resistance[J]. J Bacteriol,2011,193(18):4790-4797.

[22] Shee C,Gibson JL,Darrow MC,et al. Impact of a stress-inducible Switch to mutagenic repair of DNA breaks on mutation in Escherichia coli[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2011,108(33):13659-13664.

[23] Kindrachuk KN,Fernández L,Bains M,et al. Involvement of an ATP-dependent protease, PA0779/AsrA, in inducing heat shock in response to tobramycin in Pseudomonas aeruginosa[J]. Ant Agents Chem,2011,55(5):1874-1882.

[24] Cirz RT,Romesberg FE. Controlling mutation; intervening in evolution as a therapeutic strategy[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol,2007,42(5):341-354.

[25] Baharoglu Z,Mazel D. Vibrio cholerae triggers SOS and mutagenesis in response to a wide range of antibiotics; a route towards multiresistance[J]. Ant Agents Chem,2011,55(5):2438-2441.

[26] Petrosino JF,Galhardo RS,Morales LD,et al. Stress-induced beta-lactam antibiotic resistance mutation and sequences of stationary-phase mutations in the Escherichia coli chromosome[J]. J Bacteriol,2009,191(19):5881-5889.

[27] Landini P. Cross-talk mechanisms in biofilm formation and responses to environmental and physiological stress in Escherichia coli[J]. Res Microbiol,2009,160(4):259-266.

(收稿日期:2014-05-28)

(上接第 2793 页)

具体原因还有待于后续的分析研究。66 岁以后,HPV 感染率逐渐下降,这可能与性生活的减少相关。

综上所述,HPV 感染是一种性传播疾病,与性行为因素相关,较好的经期卫生、同房卫生、固定性伴侣、合理使用避孕工具可以有效降低 HPV 的感染率,通过对本地区 HPV 分型检测及分析,为 HPV 感染的预防诊断及宫颈癌预防治疗提供依据,并可为针对地域性的 HPV 检测试剂及疫苗的研发提供依据^[11]。

参考文献

[1] Liu S,Tian Y,Greenaway FT,et al. A C-terminal hydrophobic, solvent-protected core and a flexible N-terminus are potentially required for human papillomavirus 18 E7 protein functionality[J]. Biochimie,2010,92(7):901-908.

[2] Bernard HU,Burk RD,Chen Z,et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments[J]. Virology,2010,401(1):70-79.

[3] D'hauwers KW,Gadet PF,Donders AR,et al. Impact of medical education on knowledge and attitudes regarding the human papilloma virus and vaccination; comparison before and 6 years after the introduction of the vaccines[J]. Vaccine,2013,31(49):5843-5847.

[4] Muñoz N,Bosch FX,Castellsagué X,et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective[J]. Int J Cancer,2004,111(2):278-285.

[5] Meyer MF,Huebbers CU,Siefer OG,et al. Prevalence and risk

factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection[J]. Oral Oncol,2014,50(1):27-31.

[6] Maranga IO,Hampson L,Oliver AW,et al. HIV infection alters the spectrum of HPV subtypes found in cervical smears and carcinomas from kenyan women[J]. Open Virol J,2013,7(3):19-27.

[7] Clifford GM,Smith JS,Plummer M,et al. Human papillomavirus types in invasive cervical Cancer worldwide;a meta-analysis[J]. Br J Cancer,2003,88(1):63-73.

[8] Sun ZR, Ji YH,Zhou WQ, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China[J]. Int J Gynaecol Obstet,2010,109(2):105-109.

[9] Clifford GM,Gallus S,Herrero R,et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys; a pooled analysis[J]. Lancet,2005,366(9490):99198-99199.

[10] de Sanjosé S,Díaz M,Castellsagué X,et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology;a meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(7):453-459.

[11] Drolet M,Laprise JF,Boily MC,et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine[J]. Int J Cancer,2014,134(9):2264-2268.

(收稿日期:2014-05-08)