

- Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits[J]. *J Physiol*, 1989, 66(5): 2364-2368.
- [11] HILLMAN N H, MOSS T J, KALLAPUR S G, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6): 575-581.
- [12] CHEN L J, CHEN J Y. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(10): 791-794.
- [13] COOLS F, OFFRINGA M, ASKIE L M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2013, 103(1): 7-8.
- [14] 蔡保欢. 高频振荡通气联合容量保证通气治疗新生儿持续性肺动脉高压的临床疗效[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2020, 16(6): 9.
- [15] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432-450.
- [16] SOLIS-GARCIA G, GONZÁLEZ-PACHECO N, RAMOS-NAVARRO C, et al. Lung recruitment in neonatal high-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(12): 3000-3008.
- [17] RODRIGUEZ SÁNCHEZ DE L B A, SÁNCHEZ L M, GONZÁLEZ P N, et al. New indicators for optimal lung recruitment during high frequency oscillator ventilation[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(12): 3525-3531.
- [18] MUKERJI A, BELIK J, SANCHEZ-LUNA M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(6): 464-467.
- [19] SANCHEZ-LUNA M, GONZALEZ-PACHECO N, SANTOS M, et al. Effect of the I/E ratio on CO₂ removal during high-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee in a neonatal animal model of RDS[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(10): 1343-1351.
- [20] BELTEKI G, MORLEY C J. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(4): F384-F389.
- [21] GONZÁLEZ-PACHECO N, SÁNCHEZ-LUNA M, RAMOS-NAVARRO C, et al. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung: a pilot study[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(4): 306-310.
- [22] TANA M, PALADINI A, TIRONE C, et al. Effects of high-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee during surfactant treatment in extremely low gestational age newborns with respiratory distress syndrome: an observational study [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 804807.
- [23] TUZUN F, DELILOGLU B, CENGIZ M M, et al. Volume guarantee high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with RDS: tidal volume and DCO₂ levels for optimal ventilation using open-lung strategies [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 105.
- [24] CHEN L J, CHEN J Y. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(11): 861-864.
- [25] 范颖, 贺雨, 史源. 早产儿应用有创容量保证的高频振荡通气研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 850-853.

(收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2022-12-20)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 07. 026

B 族链球菌耐药机制研究进展

张金花 综述, 施建丰[△] 审校

江苏省中西医结合医院检验科, 江苏南京 210046

摘 要: B 族链球菌 (GBS) 也称为无乳链球菌, 是一种条件致病菌, 主要寄生在人体泌尿生殖道和下消化道。新生儿感染 GBS 可引起新生儿脑膜炎、肺炎、败血症等。孕妇感染 GBS 可引起绒毛膜炎和子宫内膜炎, 增加胎膜早破、早产、产褥期感染等不良结局的风险。非妊娠期成年人感染 GBS 可引起皮肤、软组织、骨关节感染及心内膜炎等。青霉素是治疗 GBS 感染的首选药物, 为了预防青霉素引起的严重过敏反应, 大环内酯类药物如红霉素、林可霉素类药物如克林霉素可为二线替代药物。近年来, 随着抗菌药物使用的增加, GBS 对一线抗菌药物青霉素类的敏感性降低, 对二线抗菌药物的耐药率也不断上升, 甚至出现了对最后一道防线万古霉素耐药株。该文旨在综合分析 GBS 对抗菌药物的耐药情况以及概述 GBS 的耐药机制。

关键词: B 族链球菌; 无乳链球菌; 耐药性

中图法分类号: R453. 2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0977-05

[△] 通信作者, E-mail: jfs98@163. com.

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1712.008.html\(2023-02-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1712.008.html(2023-02-14))

Research advances in drug resistance mechanism in group B streptococcus

ZHANG Jinhua, SHI Jianfeng[△]*Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210046, China*

Abstract: Group B Streptococcus (GBS), also known as Streptococcus agalactiae, is an opportunistic pathogen, mainly parasitic in the human urogenital tract and lower digestive tract. GBS infection in newborns may cause newborn meningitis, pneumonia, sepsis, etc. GBS infection in pregnant women can cause chorioamnionitis and endometritis, and increase the risk of adverse outcomes such as premature rupture of membranes, premature delivery and puerperal infection. GBS infection in non-pregnant adults can cause skin and soft tissue infections, bone and joint infections, endocarditis and so on. Penicillin is the first choice drug for treating GBS infection. In order to prevent severe allergic reactions caused by penicillin, macrolides such as erythromycin and lincosamides such as clindamycin can be used as second-line alternatives. In recent years, with the increasing use of antibacterial drugs, GBS is less sensitive to penicillin as the first-line antibacterial drug, the resistance rate to second-line antibacterial drugs is also rising, and even resistant to vancomycin as the last line of defense, has emerged. This paper aims to comprehensively analyze the resistance of GBS to antibacterial drugs and summarize the resistance mechanism of GBS.

Key words: group B streptococcus; streptococcus agalactiae; drug resistance

无乳链球菌属于 β 溶血性链球菌, 由于该菌细胞壁含有的多糖物质属于 Lancefield 抗原结构分类中的 B 族, 也称为 B 族链球菌 (GBS)。GBS 是寄居在胃肠道和泌尿生殖道的条件致病菌, 孕妇的携带率为 10%~30%, 并且在分娩过程中暴露于 GBS 的新生儿中约 2% 会出现严重侵袭性感染症状。GBS 引发的新生儿肺炎、败血症、脑膜炎等严重感染是世界范围内引起新生儿疾病的主要原因^[1]。GBS 在成年人中引起的侵袭性疾病也越来越常见, 产妇感染可表现为子宫内膜炎, 在非妊娠期成年人中可引起皮肤、软组织、骨关节感染和心内膜炎等。

根据其表达的唾液酸荚膜多糖抗原的不同, GBS 可分为 10 种血清型: I a、I b、II~IX 型。I~V 型最常见, 也是定植株最常见血清型。I a 型在产妇 GBS 相关疾病中最常见^[2]。不同血清型与新生儿侵入性疾病的关联性存在差异, III 型最常见, I a、I b、II、V 型次之^[2]。I a、II b、V 型在非妊娠期成年人中引起的侵袭性感染中最常见^[3]。青霉素是围生期 GBS 感染的首选治疗药物, 为了防止青霉素引起的严重过敏反应, 大环内酯类如红霉素、林可霉素类如克林霉素、喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物通常作为二线药物应用于临床。随着抗菌药物耐药率的增加, 疗效也有一定的局限性, 进而启用最后一道防线万古霉素, 但目前已有万古霉素耐药的 GBS 分离株的报道。本文旨在综合分析 GBS 对抗菌药物耐药情况以及概述 GBS 的耐药机制。

1 青霉素类

青霉素与其他含 β -内酰胺环的抗菌药物包括头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类统称为 β -内酰胺类抗菌药物。GBS 普遍对 β -内酰胺类抗菌药物

敏感, 是治疗 GBS 感染的一线药物, 同样该类药物也可用于围生期 GBS 感染的治疗。青霉素的 β -内酰胺环结合青霉素结合蛋白 (PBPs) 抑制细菌肽聚糖合成, 从而使肽聚糖无法形成交联结构, 不能合成完整的细胞壁。同时, 不断合成的肽聚糖前体分子触发了水解酶和自溶酶活性, 导致细菌裂解。

革兰阳性球菌对 β -内酰胺类药物的耐药机制主要是使 PBPs 结构发生变化。有研究发现, PBPs 的氨基酸位点发生替换, 降低了与青霉素的结合力, 使 GBS 对 β -内酰胺类药物敏感性降低^[4]。编码 PBPs 的基因即 pbp1a、pbp2a、pbp2b、pbp2x 发生突变使 GBS 获得对青霉素的耐药性。最常见的氨基酸替换发生在 PBP2x 转肽酶的 V405A 和 (或) Q557E^[5]。

PBPs 基因突变会导致青霉素耐药株的快速扩散。有学者报道, GBS 对青霉素的非敏感率为 3.7%^[6]。对青霉素敏感性降低通常伴随对其他种类抗菌药物耐药, 表现为对大环内酯类和喹诺酮类药物耐药。最近一项研究表明, 青霉素耐药的 GBS 对头孢噻肟、头孢曲松和左氧氟沙星有较高耐药率, 分别为 28%、36%、93%^[7]。目前仍存在对青霉素敏感但是对其他 β -内酰胺类抗菌药物敏感性降低的分离株。日本曾报道了对第 3 代头孢菌素头孢布坦和头孢替安耐药, 但对青霉素敏感的分株^[8]。

2 大环内酯类和林可酰胺类

大环内酯类和林可酰胺类是两类化学结构完全不同的抗菌药物, 但是作用方式相似。大环内酯类药物与细菌核糖体 50S 亚基中的 23S rRNA 结合, 阻断肽通道的转肽酶中心 (PTC), 抑制新生肽段的输出, 导致 tRNA 肽段的裂解。大环内酯类抗菌药物的作用是基于蛋白合成的选择性抑制而非普遍抑制。某

些特定的肽段可通过大环内酯类抗菌药物阻断的通道,从而合成蛋白质。这些通过肽通道的肽段可能在随后翻译的过程中被捕获,形成不完整的蛋白质。当新生肽链到达抗菌药物结合的肽通道时,同时抗菌药物结合的核糖体遇到特定的氨基酸组合,蛋白合成被抑制。这种蛋白合成的选择性抑制,以及不完整的蛋白合成导致不受控的翻译,从而加速细菌死亡^[9]。林可霉素的作用方式相似,与细菌核糖体 50S 亚基中的 23S rRNA 结合,从而干扰蛋白质的合成,这也解释了林可霉素与大环内酯类药物交叉耐药的机制。林可霉素可干扰核糖体 A 位点,从而阻止了 PTC 的 tRNA 肽段的定位。

大环内酯类和林可酰胺类抗菌药物耐药有多种机制,包括外排泵、核糖体修饰、药物失活等。大环内酯类和林可酰胺类药物有相似的结合位点,其中对一种抗菌药物耐药常伴随对另一种抗菌药物耐药。核糖体修饰与 GBS 对大环内酯类和林可酰胺类广泛耐药有关,而外排泵和药物失活常局限于对某一特定抗菌药物耐药。erm 基因能编码甲基转移酶,使核糖体甲基化,是致病菌对大环内酯类药物耐药的主要机制。由 mefA/E 基因编码的大环内酯外排泵在 GBS 中较常见,导致对大环内酯类药物耐药。Mef 蛋白是主要易化超家族(MFS)成员,不使用 ATP 作为能量来源将抗菌药物运送至细胞外,而是利用次级主动运输蛋白^[10]。ABC-F 蛋白介导对与核糖体 50S 亚基结合的主要抗菌药物的广谱耐药性,包括大环内酯类药物、林可霉素及链霉素 A、B,由 mre 和 Isa 基因编码。链球菌表达的磷酸转移酶及酯酶可使大环内酯类药物失活,而林可霉素失活受 Inu 基因编码的核苷酸转移酶调节。美国的一项研究发现,InuB 基因通常与 IsaC 或 IsaE 基因共存,表明它们之间存在协同作用^[11]。

如果患者对青霉素过敏或一线药物治疗无效,可采用红霉素或克林霉素作为二线药物,需要先进行药敏试验。近年来,耐红霉素和克林霉素的 GBS 急剧增加。有调查结果显示,孕产妇分离的 GBS 对红霉素及克林霉素耐药率分别可达 48.0% 及 27.4%^[12]。

3 四环素

四环素为抑菌性抗菌药物,通过结合核糖体 30S 亚单位以及抑制蛋白质的延伸发挥抑菌作用。其由线性融合的四环核(A~D 环)构成,为功能结合区,主要结合区域为核糖体 16S RNA,与氨酰基-tRNA 的结合区重叠。

GBS 通过表达四环素外排蛋白(TetK 和 TetL)及核糖体保护蛋白形成耐药^[3]。Tet 外排基因表达的膜相关蛋白经四环素转运至细胞外,降低了细胞内抗菌药物浓度,从而保护细胞内的核糖体。tetK 和 tetL 基因分别编码 TetK 和 TetL 外排蛋白,通常存在于于

可传递的质粒中,这些质粒可与细菌染色质结合。TetM 和 TetO 是 GBS 最常见的核糖体保护蛋白,这些蛋白使四环素离开核糖体,进而氨酰基-tRNA 分子能与核糖体 A 位点结合使蛋白质合成继续。

GBS 对四环素的耐药率高达 70%^[13],有多重耐药因素。四环素耐药基因常存在于接合型转座子,促进了细菌间耐药的转移。GBS 成人分离株大多数对四环素耐药,特别是 tetO 和 tetM 基因的获得,使得这些耐药株群体扩大。耐药 GBS 克隆株导致其更易于定植及感染,特别是 ST-17 超毒性克隆株的播散,可导致新生儿严重感染。

4 喹诺酮类

喹诺酮类是一类广谱抗菌药物,常用于治疗呼吸道或泌尿道感染,通过干扰细菌 DNA 复制过程中的酶从而阻止细菌的生长。喹诺酮类抗菌药物与 DNA 连接酶或拓扑异构酶结合,导致酶构象发生变化,抑制了酶的正常活性,从而抑制细菌 DNA 合成,最终导致细胞死亡。

GBS 对喹诺酮类药物耐药归因于编码外排蛋白或拓扑异构酶的基因突变。这些突变区域称为喹诺酮耐药决定区,包括编码 DNA 连接酶的 gyrA 和 gyrC 基因,编码 IV 型拓扑异构酶的 parC 和 parE 基因。这些突变影响喹诺酮类抗菌药物的结合,从而降低抗菌药物的有效性。大多数耐药与喹诺酮耐药决定区基因突变有关,gyrA 基因突变常见于丝氨酸-81-亮氨酸(S81L)位点替换,parC 常见的基因突变是丝氨酸-79-苯丙氨酸(S79K)位点替换,目前为止仅报道了 1 例喹诺酮类药物耐药与外排机制相关,且这种外排机制仅仅导致对诺氟沙星耐药^[14]。

2003 年日本报道了对喹诺酮类耐药的 GBS,自此,GBS 对喹诺酮类药物的耐药率逐年升高。我国的耐药率也在增加,有研究报道喹诺酮耐药率高达 65%^[15],显著高于国外,这些分离株多对红霉素、克林霉素、四环素交叉耐药。非妊娠期成年人 GBS 侵入性感染分离株耐药率可达 2.3%^[3],CC1 克隆株对喹诺酮类药物耐药率高达 12.4%^[16]。

5 氨基糖苷类和糖肽类

庆大霉素具有杀菌作用,与核糖体 30S 亚单位的 16S RNA 的 A 位点结合从而抑制蛋白质合成。A 位点构象发生改变,引起错误的多肽链释放,这些多肽链会损伤细菌的细胞膜。万古霉素通过结合肽聚糖前体的 D-丙氨酸-D-丙氨酸末端,抑制肽聚糖的交联。

由于革兰阳性球菌细胞壁对大分子的氨基糖苷类药物渗透性较低,所以 GBS 本身对庆大霉素低水平耐药。当糖肽靶点氨基糖苷类钝化酶 6'-乙酰转移酶-2"-磷酸转移酶发生改变,出现了高水平庆大霉素耐药 GBS 分离株。细菌对万古霉素的耐药机制为糖肽靶点(D-丙氨酸-D-丙氨酸)的改变,根据被改变的

氨基酸分为不同的表型: VanA、VanB、VanD、VanG。其中 VanG 表型与万古霉素耐药基因 vanG(编码 D-丙氨酸-D-丝氨酸连接酶)相关, vanG 会导致万古霉素结合靶点 D-丙氨酸-D-丝氨酸的改变。

万古霉素是治疗 GBS 感染的最后一道防线^[17]。对于一些严重的 GBS 感染,如感染性心内膜炎、关节置换感染常推荐青霉素和庆大霉素联合治疗。这种联合用药也推荐用于治疗新生儿早发性疾病^[18]。但是由于缺乏协同效果研究,以及潜在的肾毒性,这种联合用药治疗方式存在争议。

6 小 结

不同国家、不同地区 GBS 耐药率的报道存在较大差异,提升对 GBS 耐药性的检测在 GBS 的临床治疗中有极为重要的意义。青霉素作为治疗 GBS 感染的一线药物,通常有效;但是,青霉素敏感性降低的现象越来越普遍。并且二线抗菌药物耐药率较高,新的耐药表型不断被发现。更值得担忧的是,已出现对万古霉素的耐药元件。

GBS 对不同种类抗菌药物的耐药性令人担忧,寻找可替代的治疗方法刻不容缓。GBS 疫苗正在研发中,但尚未获得使用许可,在此期间需要相应的替代治疗方案。在最近一项试点研究中,妊娠期女性使用靶向益生菌唾液乳杆菌 CECT9145 可降低 GBS 阳性率^[19]。此外,噬菌体治疗妊娠期 GBS 感染是一个有效的途径,被证明对降低 GBS 感染率有极大的益处^[20]。天然抗菌药物有望成为抗菌药物的替代品,具有协同作用的联合治疗可减少抗菌药物耐药。GBS 临床分离株对乳酸链球菌素有效,红霉素与乳酸链球菌素在治疗 GBS 中具有协同作用。对这些方案的深入研究有望治疗 GBS 感染及降低 GBS 耐药率。

参考文献

- [1] RAABE V N, SHANE A L. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2): 10.
- [2] RUSSELL N J, SEALE A C, O'DRISCOLL M, et al. Maternal colonization with Group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (Suppl 2): S100-S111.
- [3] FRANCOIS W L K, MCGEE L, SCHRAG S J, et al. Epidemiology of invasive Group B Streptococcal infections among nonpregnant adults in the United States, 2008-2016 [J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(4): 479-488.
- [4] METCALF B J, CHOCHUA S, GERTZ R E, et al. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive *Streptococcus agalactiae* recovered in the USA [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(8): 574.
- [5] MOROI H, KIMURA K, KOTANI T, et al. Isolation of group B Streptococcus with reduced β -lactam susceptibility from pregnant women [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 2-7.
- [6] 钟霓虹, 郭建, 慎慧, 等. 2019 年上海市东方医院细菌耐药性监测 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2): 162-166.
- [7] KITAMURA M, KIMURA K, IDO A, et al. Relatively high rates of cefotaxime-and ceftriaxone-non-susceptible isolates among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) in Japan [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(4): 931-934.
- [8] BANNO H, KIMURA K, SEKI T, et al. High isolation rate and multidrug resistance tendency of penicillin-susceptible group B Streptococcus with reduced ceftibuten susceptibility in Japan [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(8): 1511-1519.
- [9] KANNAN K, KANABAR P, SCHRYER D, et al. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (45): 15958-15963.
- [10] GOLKAR T, ZIELINSKI M, BERGHUIS A. Look and outlook on enzyme-mediated macrolide resistance [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: e1942.
- [11] HAWKINS P A, LAW C S, METCALF B J, et al. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (7): 1886-1892.
- [12] 项君艳, 李君瑞, 刘志惠, 等. 孕产妇无乳链球菌感染现状与独立基因分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31 (19): 3022-3025.
- [13] NIE S, LU X, JIN Z, GAO J, et al. Characterization of group B Streptococcus isolated from sterile and non-sterile specimens in China [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(1): 56-61.
- [14] DANG T, SRINIVASAN U, BRITT Z, et al. Efflux-mediated resistance identified among norfloxacin resistant clinical strains of group B Streptococcus from South Korea [J]. *Epidemiol Health*, 2014, 36: e2014022.
- [15] 刘姚瑶, 季萍, 李耘, 等. 无乳链球菌的耐药性及对利奈唑胺不敏感的机制分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38 (7): 688-692.
- [16] NEEMUCHWALA A, TEATERO S, PATEL S, et al. Fluoroquinolone resistance among clonal complex 1 Group B Streptococcus strains [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2016, 2016: 6403928.
- [17] ACOG Committee. Prevention of Group B Streptococcal early-onset disease in newborns [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(1): e19-e40.
- [18] HUGHES R, BROCKLEHURST P, STEER P, et al. Prevention of early-onset neonatal Group B Streptococcal disease [J]. *BJOG*, 2017, 124: e280-e305.
- [19] MARTIN V, CARDENAS N, OCANA S, et al. Rectal and vaginal eradication of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women by using *Lactobacillus salivarius* CECT

9145, a target specific probiotic strain [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): e810.

period[J]. *Front Microbiol*, 2018, 8: e2660.

[20] FURFARO L, CHANG B, PAYNE M. Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal

(收稿日期: 2022-09-16 修回日期: 2022-12-29)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 07. 027

自噬在常见肝脏疾病中的作用及机制*

李超伟 综述, 房太勇 审校

福建医科大学附属第二医院消化内科, 福建泉州 362400

摘要: 自噬是细胞质大分子物质和细胞器在膜囊泡中降解的生物学过程, 具有多种生理功能。自噬在肝脏疾病中既有保护性作用又有促进疾病进展作用, 辨别不同肝脏疾病中自噬的水平及其作用至关重要。在肝脏缺血再灌注损伤、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、原发性肝癌等肝脏疾病中提升自噬水平可改善病情, 而在乙型、丙型病毒性肝炎中自噬可促进乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒复制。这预示自噬将成为肝脏疾病研究中的一个新热点, 但对于自噬通过何种机制引起上述疾病表现仍未完全明确。该文就自噬与肝脏疾病关系的研究进展进行综述。

关键词: 自噬; 肝损伤; 病毒性肝炎

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0981-03

Roles and mechanisms of autophagy in common liver diseases*

LI Chaowei, FANG Tayong

Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362400, China

Abstract: Autophagy is a biological process in which the cytoplasmic macromolecular substances and organelles degrade in membrane vesicles and has many physiological functions. Autophagy plays both a protective role in liver diseases and a role in promoting disease progression, and it is important to identify the level of autophagy and its role in different liver diseases. In liver diseases such as ischemia reperfusion injury, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer, increasing the autophagy level can improve the disease condition, while in hepatitis B and C, autophagy can promote the replication of hepatitis B virus and hepatitis C virus. This indicates that autophagy will become a new hotspot in liver disease research. However, the mechanism through which autophagy causes the above disease manifestations is still not completely clear. This article reviews the research progress on the relationship between autophagy and liver disease.

Key words: autophagy; liver injury; viral hepatitis

自噬是正常生理状态下的机体快速应激反应过程, 可以帮助机体清除多余、老化的细胞, 也可以降低炎症因子水平。但自噬的发生也与某些病理状态有关。近年来有研究指出, 肝纤维化是肝损伤后不可逆的病理现象, 具体病理机制为肝内结缔组织异常增生, 逐步发展成肝内弥漫性细胞外基质的过度沉积。肝纤维化、肝损伤与肝缺氧均有着密切关系^[1]。基于上述情况, 本文筛选国内外有关自噬在部分常见肝脏疾病中的研究内容, 对两者之间的关系、作用机制等进行全面的分析和总结, 旨在为临床研究人员治疗肝脏疾病提供参考依据。

1 细胞自噬

细胞自噬主要有 3 种基本类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(CMA), 目前以巨自噬的研究最多。自噬具有选择性, 一般发生于特殊环境下, 其发生、发展过程与线粒体、内质网、脂肪滴、核糖体、炎性蛋白均有关^[2]。自噬通过较为独立的膜结构, 开始了启动过程, 此结构来源于内质网、高尔基体、线粒体、细胞膜或核内体等细胞器^[3]。自噬是一个动态的过程, 其激活高度依赖于翻译后的修饰, 在细胞分化、凋亡及免疫调节等方面发挥着重要的细胞生长调节作用。机体在正常生理状态下通过抑制 ULK1/2 激

* 基金项目: 福建省中青年教育科研项目(JAT200136)。