

hances the response of the connexin43 gene to estrogen [J] . Endocrinology, 2003, 144 (7) : 3148 - 3158.

17 崔亚杰, 屈新中. 功能性孕激素撤退与分娩发动 [J]. 中国妇幼健康研究, 200718 (5) : 384 - 386.

18 Rita Loch - Caruso, Chwen - Ting Wang. Phospholipase - Mediated Inhibition of Spontaneous Oscillatory Uterine Contractions by Lindane in Vitro [J]. Toxicol Appl Pharm, 2002, 182: 136 - 147.

19 Criswell KA, Loch - Caruso R. Lindane - induced elimination of gap junctional communication in rat uterine myocytes is mediated by an arachidonic acid - sensitive cAMP - independent mechanism [J] . Toxicol Appl Pharm, 1995, 135: 127 - 138.

收稿日期: 2008 - 12 - 15

细胞周期调控因子与心血管疾病

孙立群 赵慧颖

(吉林大学第一医院心内科 吉林 长春 130021)

细胞周期也称细胞增殖周期,是指正常连续分裂的细胞从前一次有丝分裂结束到下一次分裂完成所经历的动态连续过程。根据细胞周期的原理,已研究出了许多抗肿瘤药物,并取得了很好的临床效果。本文着重介绍细胞周期调控因子与心血管疾病(冠心病、高血压、心肌病)的关系,对其作一综述。

1 细胞周期调控因子的回顾

真核细胞细胞周期分为静止期(G₀期)、DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G₂期)和有丝分裂期(M期)。细胞周期被一系列细胞周期调控因子的激活和失活所调节,包括周期素(cyclins)及周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)。迄今为止,已发现了八种cyclins(A, B, C, D, E, F, G, H),它们可促进细胞的增殖与分化;CDK是指被特定的cyclin结合和激活的蛋白激酶家族,已发现了至少七种CDK,它们分别是CDC2(CDK1)、CDK2-7。在细胞周期的特定阶段,不同的cyclins特异性结合不同的CDK,形成不同的复合物使细胞周期从一个阶段向另一个阶段发展。CDK4、CDK5、CDK6主要与cyclins D结合,在细胞周期的G₀/G₁期发挥作用;CDK2能与cyclins D结合,但它更易与cyclins A和E结合,在G₁期及G₁-S期发挥作用。CDK7与cyclins H结合,使CDC2、CDK2及RNA聚合酶II最大亚基的C-末端磷酸化, CDC2结合cyclins A和B,在S、G₂和M期发挥作用。

细胞周期中,除了cyclins和CDK等正性调节因子外,还存在一类负性调节因子,周期素依赖激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitors, CKI)。在哺乳动物细胞,CKI可分为两个不同的家族: NK4家族和KIP/CIP家族。NK4家族包括p14、p15(NK4B)、p16(NK4A)、p18(NK4C)和p19(NK4D),它们存在于G₁期,特异性地抑制cyclin D/CDK4和cyclin D/CDK6的复合物。KIP/CIP家族包括p21(CIP1/WAF1/SD11)、p27(KIP1)和p57(KIP2)。CIP/KIP家族的特异性没有NK4家族强,因为它们可与cyclin E/CDK2、cyclin D/CDK4、cyclin D/CDK6、cyclin A/CDK2和cyclin B/CDC2等复合物结合,在整个细胞周期中起到抑制作用。另外,一些生长因子、生长抑制因子、原癌基因(如,myc)和抑癌基因产物、蛋白质可逆磷酸化、蛋白水解等对细胞周期也有重要

调节作用。如肿瘤抑制蛋白p53, p53蛋白在氨基酸末端有一个中心序列特异性的DNA结合区域和一个转录因子激活区域,当DNA损坏时,可诱导周期素依赖激酶抑制剂p21的转录,从而抑制各种G₁期cyclin/CDK复合物的活性^[1]。

目前已有足够的研究证据表明,细胞周期作为各种因素刺激细胞增殖的最后信号通路,在冠心病、高血压及心肌病等心血管疾病心肌细胞及血管平滑肌细胞过度增殖中占据中心地位,细胞的过度增殖参与了上述心血管疾病的发生、发展过程,所以对某些可以引起细胞过度增殖、分化的疾病进行适当的干预,将会取得预期良好效果。

2 细胞周期调控因子与冠心病

2.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)以冠脉内皮细胞功能障碍为起点,经过脂纹细胞形成期、中间病变期、成熟斑块期,最终演进至不稳定粥样斑块破裂、出血及局部血栓的迅速形成。其中,斑块内血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)趋化、迁移至血管内膜及局部过度增殖,在AS的病理演进及其介入治疗后冠脉再狭窄的病变中起着关键作用。高血脂一直被认为是AS的易患因素,它可能通过作用于细胞周期某一过程来影响血管病理变化的发生、发展,例如,氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)可通过刺激血管壁的细胞增殖来参与AS的病理发生。Shing - Jong Lin等^[2]研究发现,oxLDL可能通过上调CDK2、CDK4、cyclinE及cyclinD等细胞周期正性调控因子的表达及下调p27(KIP1)、p21(CIP1)等细胞周期负性因子的表达来促进人类颈动脉VSMC增殖。VLDL作为体内血脂代谢的另一产物,可能与表皮生长因子(EGF)协同下调VSMC内p27(KIP1)的表达并诱导cyclin D1表达,来促进AS斑块内VSMC进入细胞周期而发生过度增殖^[3],而在AS易感的apo-E基因缺失小鼠体内,p27基因的合并缺失将加速AS的发展^[4]。此外,一些炎性因子、细胞因子参与AS病理演进过程中VSMC在局部的过度增殖也与细胞周期调控因子有关。Nathe等^[5]通过对狒狒主动脉VSMC的体外培养实验发现,前炎性细胞因子IL-1可通过下调p21和p27的表达来间接增强CDKs活性,并增强血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)对细胞内CDK2活性的诱导作用,来促进VSMC增殖。Seok - Jong Suh^[6]等在

研究金连木黄酮对肿瘤坏死因子 (TNF- α) 诱导的人 VSMC 增殖的抑制作用时发现, TNF- α 可通过抑制 p21 的表达, 从而增加 cyclinD1/CDK4 及 cyclinE/CDK2 的活性, 来促进 VSMC 增殖。这些研究结果显示, AS 的易感因素通过使得细胞周期高度活化, 促进 AS 的发生、发展, 所以对 AS 易感人群的易感因素进行干预, 抑制易感因素引起的 cyclins、CDK 的高表达, 促进 CKI 的上调, 抑制细胞过度增殖来预防 AS 的发生、发展, 具体相关机制有待于进一步研究。

2.2 冠脉介入治疗后再狭窄 冠脉介入治疗后再狭窄已成为冠脉介入治疗失败的一个重要原因。目前认为, 冠脉介入治疗后再狭窄机制主要包括: 血管壁弹性回缩、局部血栓形成和细胞外基质过度形成, 以及介入性血管损伤引起的局部血管内膜的 VSMC 迁移及过度增殖。其中, VSMC 的局部过度增殖在冠脉介入远期再狭窄的病理发展中起关键作用。Chung 等^[7]在观察大鼠球囊损伤的模型时发现, G1/S 期 CDK2、cyclinE 于术后的 1~3d 出现, 持续升高到第 7 天开始下降, 而负性调节因子 p21 及 p27 于术后 3~5d 出现, 7~14d 达到高峰后持续存在, 说明了球囊损伤后 VSMC 增殖与细胞周期调节有着密切的关系。这一理论已经应用到了临床, 并取得了很好的效果, 例如裸金属支架置入术虽然有效地制止了血管弹性回缩和负性重塑, 但由于动脉损伤、血栓形成及炎症反应等刺激各种生长因子和细胞因子产生, 通过血管平滑肌受体及细胞信号转导途径进入细胞周期, 导致 VSMC 增殖、移行至内膜, 使新生内膜过度增生, 内膜增厚, 导致再狭窄的发生。药物洗脱支架开创了冠心病介入治疗的新纪元, 它明显地降低了术后再狭窄的发生, 目前上市的药物洗脱支架有雷帕霉素和紫杉醇, 它们以不同的机制抑制细胞周期。雷帕霉素通过上调 p27, 抑制 pRb 磷酸化, 阻止细胞由 G1 期进入 S 期, 从而抑制细胞增殖; 而紫杉醇是通过与微管结合并抑制与微管解聚作用有关的蛋白激酶活性, 从而阻断平滑肌细胞有丝分裂, 使其停止于 G0/G1 期和 G1/M 期, 抑制细胞增殖、迁移和内膜增生。所以在冠脉介入治疗后对介入部位进行干预, 尤其是对特定的细胞周期进行干预, 抑制 VSMC 的过度增殖, 会提高冠脉介入治疗后的成功率, 改善预后, 提高病人的生活质量。

3 细胞周期调控因子与高血压

高血压的患者会伴随着 VSMC 增殖进而发生血管重塑。Felix C 等^[8]研究发现, 自发性高血压大鼠 (SHR) 的 VSMC 比血压正常大鼠 G1 期 cyclinD, E, A 增高, 而 CDK2 及 p21、p27 的表达量无明显差别, 但自发性高血压大鼠 CDK2 的活性较血压正常大鼠高些, 说明 SHR 比血压正常大鼠的 VSMC 更容易增殖。Pang, Huan, Wen 等^[9]在研究红细胞源性降压因子 (EDDF) 对肾血管性高血压大鼠血管的保护作用时发现, 肾血管性高血压大鼠比血压正常大鼠的 VSMC 在 G0/G1 期 cyclinD1 和 CDK4 的表达增加, p21 (CIP1) 的水平下调, 而用 EDDF 处理肾血管性高血压大鼠 VSMC 后发现, cyclinD1 和 CDK4 的表达下降, 同时 p21 (CIP1) 上调, 说明肾血管性高血压大鼠比正常大鼠 VSMC 更容易增殖。由此可以推断, 无论是自发性高血压还是继发性高血压的 VSMC 增殖都与

细胞周期调控因子有关。目前认为, 自发性高血压左心室肥厚是独立于血压之外重要的心血管事件危险因子, 其主要的病理基础是心脏间质纤维化和心肌细胞肥大。其中心脏成纤维细胞 (CFs) 过度分裂增殖、胶原合成增加和排列紊乱是导致心肌纤维化, 引发心肌重塑的核心环节。可以推测, 细胞周期作为细胞增殖的共同通路, 与 CFs 增殖和心肌细胞肥大有关, 其机制有待于进一步研究。所以如何通过抑制细胞周期来抑制高血压所导致的血管 VSMC 和心肌 CFs 的过度增殖, 抑制心肌细胞的肥大, 从而改善血管和心肌重构, 改善血管弹性, 减少心血管系统终末事件的发生, 会成为今后临床研究的热点。

4 细胞周期调控因子与心肌病

心肌病是指一组以心肌损害为特征, 伴有心功能障碍的心脏疾病, 分两大类: 即原发性心肌病 (扩张型、肥厚型、限制型) 和继发性性心肌病 (酒精性心肌病、心肌炎后心肌病、瓣膜性心肌病、围生期心肌病、克山病、缺血性心肌病等)。部分心肌病也会伴随着心肌细胞和 (或) 细胞间质的肥大与增生。哺乳动物胚胎期的心肌细胞会快速增殖, 但出生后不久就会退出细胞周期, 胚胎期的心脏可高表达 G1、S、G2 及 M 期的 cyclins, 如 cyclinD1、D2、A、B1、E, 此外 DNA 复制所需要的其它因子如增殖细胞核抗原 (PCNA) 和 CDK (CKC2、CDK2、CDK4 和 CDK6) 都会高表达, 而退出细胞周期时会伴随着正性细胞周期调节因子的下调及 CKI (p21 和 p27) 的上调。成年个体的心肌细胞受到机械或化学 (内源、外源) 刺激会再次激活细胞周期而发生细胞增殖。转基因成年小鼠的心肌过度表达 cyclinD1、D2 或 D3 会使心肌 DNA 合成明显增加^[10]。心肌病时 CDK9 活性增加, CDK9 可通过使 RNA 酶 II 的 COOH 末端区域 (CTD) 磷酸化直接与核因子相互作用, 使 snRNA 从 CDK9 复合物中解离出来 (snRNA 是一种内源性的抑制剂) 从而促进了心肌细胞的肥大及增殖^[11]。由此推测, 心肌病时心肌细胞的增殖及肥大与细胞周期调控也存在着关系, 其具体相关机制仍不是十分明确。因此, 建立心肌病的模型, 研究心肌病与细胞周期调控的关系及通过调控细胞周期来预防心肌细胞的增殖及肥大进而防治心衰也许会成为临床上治疗心肌病的一个新的入口。

综上所述, 细胞周期调控机制是增生反应的最终共同通路, 目前各种不同的动物模型研究显示: 血管及心肌细胞在受到损伤后 Cyclins、CDKs 的表达上调而 CDKIs 的表达下调, 这就为干预细胞周期调控提供了可能。有效的细胞周期抑制剂可以明显抑制细胞增殖, 从而预防冠心病、高血压和心肌病等发生、发展, 但如何使细胞周期抑制剂安全地进入临床使用, 有效地预防及治疗心血管疾病, 同时其副作用又是最小的, 这些都已成为目前的研究热点。细胞周期的调控将会为预防及治疗心血管疾病提供新的治疗途径。

参考文献

- 1 Sven Wassmann, Kerstin Wassmann, et al. Induction of p53 by GSK3 is essential for inhibition of proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2007, 43: 301-307.

2 Shing - Jong Lin, Song - Kun Shyue, et al. Superoxide dismutase and catalase inhibit oxidized low - density lipoprotein - induced human aortic smooth muscle cell proliferation: Role of cell - cycle regulation, mitogen - activated protein kinases, and transcription factors [J] . *Atherosclerosis*. 2007, 190: 124 - 134.

3 Dezheng Zhao, Jennifer Letteman, et al. beta - Migrating very low density lipoprotein (beta VLDL) activates smooth muscle cell mitogen - activated protein (MAP) kinase via G protein - coupled receptor - mediated transactivation of the epidermal growth factor (EGF) receptor: effect of MAP kinase activation on beta VLDL plus EGF - induced cell proliferation [J] . *The Journal of Biological Chemistry*. 2001, 276: 30579 - 30588.

4 Antonio D éz - Juan, Paloma P éez, et al. Selective inactivation of p27 (Kip1) in hematopoietic progenitor cells increases neointimal macrophage proliferation and accelerates atherosclerosis [J] . *Blood*. 2004, 103: 158 - 161.

5 Tyler J. Nathe, Jessie Deou, et al. Interleukin - 1 β Inhibits Expression of p21 (WAF1/CIP1) and p27 (KIP1) and Enhances Proliferation in Response to Platelet - Derived Growth Factor - BB in Smooth Muscle Cells [J] . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002, 22: 1293 - 1298.

6 Seok - Jong Suh, I Un - Ho Jin, I Sung - Hoon Kim, et al. Ochnaflavone inhibits TNF - alpha - induced human VSMC proliferation via regulation of cell cycle, ERK1/2, and MMP - 9 [J] . *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006, 99: 1298 - 1307.

7 Chung, Jung Kee. Lee, et al. Expression of cell cycle regulators during smooth muscle cell proliferation after balloon catheter injury of rat artery [J] . *Journal of Korean Medical Science* 2004, 19: 327 - 32.

8 Felix C. Tanner, Helen Greutert, et al. Different Cell Cycle Regulation of Vascular Smooth Muscle in Genetic Hypertension [J] . *Hypertension*. 2003, 42: 184 - 188.

9 Pang, Huan. Wen, Yun - yi et al. Protective role of a novel erythrocyte - derived depressing factor on blood vessels of renovascular hypertensive rats [J] . *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*. 2007, 34: 393 - 398.

10 Preeti Ahuja, Patma Sdek et al. Cardiac Myocyte Cell Cycle Control in Development, Disease, and Regeneration [J] . *Physiological Reviews*. 2007, 87: 521 - 544.

11 Sano, Motoaki. Abdellatif, et al. Activation and function of cyclin T - Cdk9 (positive transcription elongation factor - b) in cardiac muscle - cell hypertrophy [J] . *Nature Medicine*. 2002, 8: 1310 - 1317.

收稿日期: 2008 - 12 - 11

小儿反复呼吸道感染中医研究进展

唐金海

(牡丹江医学院附属二院 黑龙江 牡丹江 157011)

【摘要】 从发病原因、发病机理、内治方法、外治手段及治疗机理方面对近年来中医药治疗小儿反复呼吸道感染 (RRTI) 的概况进行了综述, 并且指出目前存在的问题及今后研究的方向。

【关键词】 呼吸道感染; 小儿; 中医药; 治疗

近年来小儿反复呼吸道杂发病率不断增加, 单纯用药治疗有一定的局限性。现综述相关文献, 结合多年的临床工作经验, 总结如下。

1 发病原因

内因强调有三。一为禀赋不足, 体质柔弱。父母体弱多病, 或母亲孕期健康不佳, 或早产、双胎等, 使胎气孱弱, 生后元气匮乏, 体质柔弱, 不耐邪侵, 一感即病。钟柏松等^[1]证实体质不同则发病率不同, 气虚型约占 10%, 气阴两虚型约占 20%, 脾肺两虚型约占 65%, 肾虚型约占 5%, 佐证了体质对发病的影响。二为脏腑娇嫩, 形气未充。小儿“肉脆血少气弱”, 五脏六腑功能皆不足, 尤以肺脾肾三脏更为突出, 是 RRTI 发病的基础。三为情志失调, 气机不畅。小儿肝常有余, 肝木亢害, 侮金乘土, 亦常为复感原因之一。外因关联有四。一为环境失宜, 气候骤变。小儿为稚阴稚阳之体, 易感受天地间非时之气而发病。二为喂养不当, 调护失宜。少食或偏食, 气血生化乏源; 恣食辛温燥烈之品, 胃热肺燥, 损伤正气, 终致形成“营养不良 - 免疫功能下降 - 感染 - 加重营养不良”的恶性循环。此外, 小儿重衣厚帽, 户外活动较少, 日照不足, 亦是复感之因。三为罹患疾病, 无力御邪。小儿

肺常不足, 藩篱疏松, 稍有不慎, 外邪侵袭, 娇肺遭伤则不易愈, 正与邪的消长变化, 可形成“感染 - 免疫疲惫 - 紊乱 - 对感染原刺激的反应性降低 - 反复感染”状态, 易于复感。四为用药不当, 损伤正气。陈义春等^[2]和邓雪梅等^[3]指出, 滥用苦寒, 脾胃反复损伤, 可增加复感机会。

2 发病机理

2.1 正虚邪恋, 遇感而发 对于虚之所在, 诸家各有所见, 大多研究从脏腑辨证着手, 强调肺脾不足, 表卫不固, 常为复感之因, 而肾虚贯穿于 RRTI 发病的全过程, 为复感关键。虞坚尔等^[4]认为本病肺虚卫表不固, 易遭邪侵, 又无力达邪, 初病在肺, 病久及肾, 终致肺肾不足, 疾病经久不愈。周健铖^[5]提出, 脾胃虚弱, 土不生金, 易于复感; 久病伤肾, 肾气虚更致肺脾不足, 反复感邪。李建军等^[6]认为, 当今小儿恣食辛辣食物及滥用温热补品, 耗伤胃阴, 厌食、盗汗纷至, 易趋外感。杨季国等^[7]发现, RRTI 小儿大多有血清免疫球蛋白不同程度地降低, 与脾肺气虚之病机相吻合, 结合患儿血清钙较低, 常见焦虑易怒等“肝旺”症状, 提出复感其本为脾肺两虚, 卫外不固; 其标为肝旺积滞, 郁热蒸腾, 腠理开泄。江育仁^[8]从卫气营血辨证入手, 认为小儿复感病机主要在于营