

·综述·

# 强效抑酸治疗与艰难梭状芽孢杆菌性腹泻

王媛媛 综述 肖冰 姜泊 审校

酸相关性疾病使用抑酸剂治疗较为普遍,抑酸结果是否引起艰难梭状芽孢杆菌性腹泻意见不一,本文采用文献荟萃分析方法,对此问题进行探讨,现将有关资料报告如下。

## 一、艰难梭状芽孢杆菌性腹泻的发病情况

### 1. 流行病学调查

近年来,艰难梭状芽孢杆菌性腹泻(clostridium difficile-associated disease, CDAD)因其发病率及严重程度逐年增高,受到各国专家的普遍关注。较早时期的一些调查报道显示CDAD的发生较前更频繁且更严重(表1)。目前在美国、加拿大和欧洲CDAD的发病率和严重程度显著增加。2000年到2004年,CDAD分别在美国和加拿大出现了暴发流行<sup>[5-8]</sup>。美国疾病防治中心(CDC)报道加拿大魁北克省2004年1月到6月间,共有1703人被发现感染了艰难梭状芽孢杆菌(clostridium difficile, CD),感染后的30天,病死率高达7%<sup>[9]</sup>。自90年代以来英国的实验室检查提示CD感染较前增加了7倍。在美国和欧洲CDAD的病死率已达1%~1.5%<sup>[10]</sup>。

### 2. 艰难梭状芽孢杆菌概况

CD是导致医院获得性感染性腹泻的主要病原菌。它是一种革兰染色阳性的、厌氧的芽孢杆菌。CD的感染可以导致CDAD和其他相关疾病。参与致病的主要毒力因子是毒素A和B,分别由基因tcdA和tcdB编码。这两个基因与两个调节基因(tcdC和tcdD)以及一个孔蛋白基因(tcdE)共同构成染色体致病位点。除此以外,CD还有一种二元毒素。以L. Clifford为首的学者对CDC提供的数据研究发现:以往认为CD是一种常见的细菌,但是现在CD与之前的菌株相比毒性已大大增加。CDC已发出警告:2000到2001年间CD的感染率较前增加一倍,相当于在90年代间的增长速率<sup>[11]</sup>。一份来自美国的报告显示,6个州的8家医疗卫生机构参与研究。研究人员从2001~2003年内报道的有CDAD暴发的医疗卫生机构获取了187份细菌分离株,同2001年以前的菌

株进行比较,确定流行株属于Hind III限制性内切酶(REA) B1组和北美PFGE1型(NAP1),占从5家医疗机构获取的菌株的一半以上。同时,所有菌株都属于毒素型III,二元毒素CDT均为阳性,tcdC基因均有18个碱基的缺失。REA B1组CD菌株在1984年首次发现,但在过去并不常见。已有的报告提示二元毒素CDT只存在于6%的CD分离株中,而此研究发现它在流行株中出现的频率有很大程度的升高,因此,作者认为二元毒素CTD可能影响了CDAD的严重性。二元毒素CDT与几种不同的毒素类型有联系,而且,感染毒素类型III的CD患者更容易在CDAD的基础上发生伪膜性肠炎,表明这种毒素类型可能与CDAD的严重性增加有关<sup>[12]</sup>。

### 3. CDAD暴发的可能性因素

除了CD的相关因素(毒力的改变及耐药菌株的出现)外,有关资料显示年龄因素及一些基础病变均为CDAD发生的危险因素,导致加拿大地区CDAD大流行。抗生素治疗的进一步发展及PPI类抑酸药物的大量使用均大大增加了CDAD发生的危险性。此外医院的硬件环境(一般4个病人同住一间病房,每张床间隔小于3英尺)也可导致CDAD的感染流行<sup>[10]</sup>。

## 二、CDAD发生的危险因素

### 1. 抗生素的使用仍为发生CDAD的重要危险因素

抗生素使用的最大问题就是产生抗生素相关性腹泻,尽管大多患者腹泻较轻,但仍有导致结肠炎暴发的可能,而CDAD是抗生素相关性腹泻中更严重的一种<sup>[13]</sup>。在抗生素相关性腹泻的发生中,CD、产气荚膜杆菌及金黄色葡萄球菌分别占12.7%、3.3%和0.2%<sup>[14]</sup>。也有研究报道10%~20%的患者使用抗生素后会感染CD<sup>[15]</sup>。目前抗生素的使用被认为是导致CDAD的主要危险因素。大量研究表明克林霉素、头孢菌素类、青霉素类、大环内脂类抗生素与CDAD发生密切相关<sup>[16-18]</sup>。2002年以来,高病死率CDAD在加拿大大流行。

表1 关于CDAD发病率及严重程度的报告

数据来源	时间	调查方法	结论
US National Nosocomial Infection Surveillance System <sup>[1]</sup>	1987-2001	统计医院ICU病房中(>500张床)发生CDAD的患者数	发生率增加两倍
UK Health Protection Agency Communicable Disease Surveillance Centre <sup>[2]</sup>	1986-2001	实验室检测志愿者粪便中CD毒素的阳性率	从1986/1987年一年内<2000份粪便样本CD(+),增加至2000/2001年一年内>12000
Oregon <sup>[3]</sup>	1994-2000	发生CDAD的患者中90天内的病死率 行结肠切除术的患者数	由过去10年的3.5%增长为目前的15.3% 到2000年止为7.6%
Pittsburgh <sup>[4]</sup>	1989-2000	暴发性结肠炎的发生率	从0%增加至3.2%

作者单位:510515 南方医科大学南方医院消化内科

研究者称:2003年,共有55%的CDAD患者在确诊的2月前使用了喹诺酮类抗生素。因此喹诺酮类抗生素的使用也被认为是导致CDAD发生的重要危险因素<sup>[8,19]</sup>。

## 2. 患者自身状况

CDAD与性别、年龄因素、住院时间及各种基础疾病关系密切。Lee等人对2000年1月~2004年12月间密切随访的150名患者进行了回顾性研究。此项研究对住院病人中已被诊断为CDAD并进一步发展为伪膜性肠炎的危险因素进行了分析。将高龄(年龄>70岁)、抗生素应用>15天、住院时间(>20天)、抗生素种类(>1种)及是否进行过手术治疗作为评价指标。结果发现,最突出的危险因素为高龄(年龄>70岁)与住院时间(>20天)。如果两项危险因素都具备,发生伪膜性肠炎的阳性预测值为0.86<sup>[20]</sup>。Raveh等人对2001年535名患者的粪便进行了CD毒素检测,检测结果17%为CD毒素(+),83%(-),将两组患者资料进行回归分析发现,高龄、长期应用利尿剂为发生CDAD的重要危险因素<sup>[9]</sup>。一些基础疾病如肾衰竭、炎症性肠病、恶性肿瘤(血液系统肿瘤及肺癌患者发生CDAD的危险性均有报道)<sup>[18,21]</sup>及耐药金葡菌感染都会使CDAD发生的危险性增加<sup>[10,22,23]</sup>。此外有研究报道白介素-2的使用会使CDAD发生的危险性增加7倍<sup>[18]</sup>。女性也为发生CDAD的独立危险因素<sup>[24]</sup>。

## 三、抑酸治疗与CDAD发生的相关性

### 1. 胃肠道在生理状态下的免疫功能

正常情况下摄入的CD或其他细菌均会被胃酸杀死,使其在肠道内不能得以生长及繁殖。即使有细菌毒素入侵,肠道在正常情况下是可以有效抵抗细菌及毒素侵袭的,而不至于出现明显的临床表现。但大量使用抗生素及化疗药物会造成肠道内环境的紊乱,从而使肠道在一个阶段内处于一种低防御状态,不能抵抗细菌及毒素的入侵,容易引起相关疾病的发生<sup>[25]</sup>。

### 2. 抑酸治疗对胃肠道的影响

大量研究发现,强效抑酸治疗有引发肠道感染和细菌过渡繁殖的危险。胃内pH值的升高,导致胃腔内细菌数量增加<sup>[26]</sup>,减弱正常胃肠酸度对内脏器官所提供的保护屏障,从而使患者对胃和近段小肠异位细菌感染更为敏感,增加了胃肠炎发生的危险性<sup>[24]</sup>。另长期应用质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)抑制胃酸分泌,可引起胃内细菌过度生长,为CD的生长及繁殖创造了有利环境<sup>[23]</sup>。

## 四、PPI与CDAD发生的相关性

### 1. PPI与CDAD发生相关性的概述

PPI可阻断胃酸分泌终末环节,具有较强的抑制胃酸分泌作用,可用于治疗消化性溃疡、食管反流性疾病、卓-艾综合征以及上消化道出血等,现已成为治疗酸相关性疾病的一线药物。但目前临床上不良反应时有发生,其中主要的不良反应为腹泻。近期有报道称兰索拉唑的使用会引起微小病变性结肠炎的发生(临床表现为顽固性腹泻,内镜下黏膜正常,组织学可确诊)<sup>[27,28]</sup>。对于PPI的使用是否为CDAD发生的危险因素目前存在较大分歧。一些研究表明PPI是继抗生素的使用后引起CDAD发生的第二位的危险因素,一些专

家则否认PPI可引起CDAD。由于并不清楚究竟是病人在入院之前使用了PPI类药物还是入院后使用了抗生素而引发了CDAD,有专家通过对住院病人进行了病例对照研究,认为PPI类药物的使用并不是住院病人发生CDAD的危险因素<sup>[29]</sup>,但绝大多数研究认为长期使用PPI会增加CDAD发生的危险性<sup>[10,23,24,30]</sup>。在华盛顿召开的第45届ICAAC会议上Sandra报道:在英国,使用抑酸药物尤其是使用PPI类抑酸药物可大大增加社区CDAD发生的危险因素,因为提高pH值为艰难梭菌的生长和繁殖提供了有利环境。

### 2. PPI与CDAD发生的病例-对照研究

(1)Yearsley等人<sup>[24]</sup>对155名住院后发生CDAD的患者进行了前瞻性病例对照研究。CDAD组中143人(92%)在确诊前3月内有抗生素使用史,对照组中76人(50%)有抗生素使用史。在有抗生素使用史的患者中病例组有59人(41%)同时使用了抑酸药,对照组中21人(28%)使用。发生CDAD患者中病例组64人使用了抑酸药物,对照组中共40人使用了抑酸药。作者认为,有明确抗生素使用史的住院病人发生CDAD的危险性可能与使用质子泵抑制剂密切相关。

(2)以Dial为首的研究小组进行了两项有关社区人群获得性CDAD病例对照研究,以证明CDAD发生与抑酸药物使用的相关性。共观察1672名被确诊为CDAD的患者。发病率从1994年1/10万增长至2004年22/10万。与此同期PPI类药物的使用也在成倍增长。更加有趣的是被检出感染CD的患者中有70%的人在过去的1年中无人院史,只有不到一半的CDAD患者在3月内使用了抗生素。矫正其他发生CDAD的危险因素后,结果发现使用PPI(RR:2.9,95%CI 2.4-3.4)及H2受体阻滞剂(RR:2.0,95%CI 1.6-2.7)与社区获得性CDAD的发生有关<sup>[22]</sup>。社区医生在诊断有腹泻症状的病人时,特别是当他们年龄较大或有基础病的情况下,千万不要因为他们没有服用抗生素而排除CDAD的诊断。抑酸药物的使用尤其是PPI类药物与CDAD的发生是有关联的。

(3)之后该研究小组又通过更加严密设计的病例对照分析进一步证实了PPI的使用与CDAD发生的相关性。Dial等人选用了317名来自同一数据库(UK General Practice Research Database)的患者资料。此次研究使用了新的方法来明确CDAD的诊断,即将使用万古霉素治疗过的患者确定为病例组CDAD患者,这样做之所以可行,是因为CDAD是万古霉素治疗的唯一适应症。结果与之前对于住院病人及社区人群的调查研究是一致的:在使用万古霉素治疗前90天内有PPI使用史与CDAD发生危险性的增加密切相关(OR 3.5, 95%CI 2.3-5.2)。抗生素的使用仍为CDAD发生的重要危险因素(OR 8.2,95%CI 6.2-10.9)<sup>[10]</sup>。Dr. Dial说尽管关于PPI如何引起CDAD的发生机制仍不清楚,但她相信使用PPI类药物降低胃酸可以为CD的生长繁殖提供有利的环境。如果你的胃中没有胃酸分泌,就相当于完全暴露在细菌环境中,失去了正常的胃黏膜的防御功能,致病的危险性增加<sup>[31]</sup>。

(4)Beri等<sup>[32]</sup>对2001~2005年的154名平均年龄为62岁的住院病人进行了病例对照研究。病例组患者均为CD培养阳性或CD毒素检测阳性。结果发现病例组使用PPI、抗生

素及化疗药物者显著高于对照组:单独使用抗生素 ( $R-2 = 0.13$ );抗生素 + PPI 同时使用 ( $R-2 = 0.194$ ) 抗生素 + PPI + 化疗药物 ( $R-2 = 0.229$ )。抗生素的使用是引起 CD 感染的主要因素,抑酸药中 PPI 类药物也与 CD 感染密切相关。与化疗药物治疗相比 PPI 可能更容易引起 CDAD。而  $H_2$  受体阻滞剂的抑酸作用较弱,因此造成 CD 感染的危险较低。

### 3. 根除幽门螺杆菌(*Hp*)治疗对于肠道内环境的影响

尽管以 PPI 为基础的“三联”疗法对根除 *Hp* 较为安全有效,但近期也有使用“三联”根除 *Hp* 治疗后发生 CDAD 的报道<sup>[33,34]</sup>。Buhling 等人<sup>[35]</sup>针对使用甲硝唑、奥美拉唑、克拉霉素“三联”根除 *Hp* 对肠道的影响进行了分析研究。口服抗生素会使肠道内的潜在细菌过度增长。检测使用三联疗法治疗 *Hp* 不同阶段的肠道微生物生态的变化显示:感染 *Hp* 的患者的确与未感染 *Hp* 的患者微生物生态群有所不同,主要表现在大量的乳杆菌聚集,多数为嗜酸性乳杆菌。*Hp* 治疗后出现了大量的酵母菌,乳杆菌及其他细菌的生长受到抑制。在 3 例患者中可以培养到 CD,但是没有 CDAD 的典型临床表现。在 4 周治疗结束后,患者的肠道生态菌群恢复正常,与 *Hp*(-)组基本相同。因此我们发现在短期的根除 *Hp* 治疗中,肠道菌群基本可恢复到未感染 *Hp* 前的正常状态。

### 五、规范抑酸药物的使用原则,有效预防 CDAD 的发生

CDAD 的发生不仅延长了住院时间,加重了病情,增加了医护工作量,而且增加了住院费用及政府的医疗开支。目前英国国民健康保险制度已经规定上报年龄在 65 岁以上的 CDAD 患者<sup>[36]</sup>。因此有效的防治 CDAD 至关重要。正确掌握抗生素使用原则和保障良好的卫生管理体系是预防 CDAD 的关键,同时对酸相关性疾病适量的使用抑酸药物具有现实意义。

### 参考文献

- Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004;189:1585-1589.
- National *Clostridium difficile* Standards Group. Report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004;56(Suppl 1):1-38.
- Morris AM, Jobe BA, Stoney M, et al. *Clostridium difficile* colitis: An increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* 2002;137:1096-1100.
- Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235:363-372.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile* - associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-472.
- Valiquette L, Low DE, Pépin J, et al. *Clostridium difficile* infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* 2004;171:27-29.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
- Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2006;42:725-727.
- Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. *Rev Gastroenterol Disord* 2006;6:79-96.
- Dial S, Delaney JA, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-748.
- Fordtran JS. Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Bayl Univ Med Cent* 2006;19:3-12.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 6):2-18.
- Napoli M. Overuse of Antibiotics Causing Severe Illness and Fatalities in U.S. and Canada. *HealthFacts* 2006;31:4-5.
- Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44:2785-2791.
- Krämer S, Bischoff SC. Therapeutic possibilities of probiotics in antibiotic-related diarrhea. *MMW Fortschr Med* 2006;148:28-30.
- Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:231-237.
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-1350.
- Anonymous. Gastric acid-suppressive drugs linked to *C difficile* infection Formulary; Health & Medical Complete 2006;41:3.
- Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, et al. Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause *Clostridium difficile*-associated disease? *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3216-3219.
- Lee KS, Shin WG, Jang MK, et al. Who are susceptible to pseudomembranous colitis among patients with presumed antibiotic-associated diarrhea? *Dis Colon Rectum* 2006;49:1552-1558.
- Gifford AH, Kirkland KB. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:751-755.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995.
- Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-38.
- Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, et al. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:613-619.
- Cunningham R. Proton pump inhibitors and the risk of *Clostridium difficile*-associated disease: further evidence from the community. *CMAJ* 2006;175:745-748.

- 26 Sharma BK, Santana IA, Wood EC, et al. Intra-gastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:717-719.
- 27 Rammer M, Kirchgatterer A, Höbling W, et al. Lansoprazole-associated collagenous colitis: a case report. *Z Gastroenterol* 2005;43:657-660.
- 28 Hilmer SN, Heap TR, Eckstein RP, et al. Microscopic colitis associated with exposure to lansoprazole. *Med J Aust* 2006;184:185-186.
- 29 Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006;43:1272-1276.
- 30 Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect* 2003; 54:243-245.
- 31 Hodges D. More evidence links use of proton pump inhibitors to *C. difficile*. *Medical Post* 2006;42:6.
- 32 Beri R, Michael P, Colin W, et al. Is proton pump inhibitor (PPI) therapy a risk factor for *C. difficile* infection? *Gastroenterology* 130(4, Suppl.2): A384-A385.
- 33 Rai R, Rai S. Pseudomembranous colitis requiring surgical intervention following triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *ANZ J Surg* 2002; 72:917-919.
- 34 Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Pseudomembranous colitis after eradication of *Helicobacter pylori* infection with a triple therapy. *Med Sci Monit* 2001;7:751-754.
- 35 Buhling A, Radun D, Muller WA, et al. Influence of anti-*Helicobacter* triple therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1445-1452.
- 36 Jenkins L. The prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospital. *Nurs Times* 2004;100:56-7,59.

(收稿日期:2007-04-20)

(本文编辑:王继德)

## ·综述·

## 肝星状细胞凋亡机制研究进展

韦始亮<sup>1</sup> 综述 叶红军<sup>2</sup> 审校

众所周知,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活及细胞外基质(extracellular matrix, EMC)的大量产生是肝纤维化的中心环节。因此,寻找促进肝星状细胞凋亡的途径是防治肝纤维化的重要策略。本文就目前对HSC凋亡机制的研究做一综述。

## 一、肝星状细胞凋亡的常见通路

## 1. 死亡受体介导的凋亡通路

死亡受体(death receptors, DR)是细胞表面一类能结合胞间凋亡刺激分子并可信号传至胞内引起细胞凋亡的受体,隶属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族。其结构上含有一个由60~80个氨基酸组成的称为“死亡结构域”(death domain, DD)的胞内区。胞外的死亡信号可通过死亡受体(DR)转入胞内。目前已知的死亡受体有六种,包括TNFR1、CD95、DR3、DR4、Dik5和DR6,其中研究较为深入的死亡受体为CD95(Fas/Apo1)。Fas相关的死亡结构域(Fas-associated death domain, FADD)蛋白分子除了包含DD结构外,同时含死亡效应结构域(death effector domain, DED)。一般情况下FasL分子以同三聚体形式和三个Fas分子交联,导致Fas的DD成簇,后者结合FADD,形成死亡诱导信号复合体

(death-inducing signal complex, DISC)。随后,FADD通过其DED结构域和caspase-8的DED区相互作用,导致caspase-8形成寡聚体,并驱使其自身活化。活化的caspase-8进一步活化效应caspase,使细胞发生凋亡<sup>[1]</sup>。Fas介导的细胞凋亡敏感的细胞分为两种:Fas I型细胞和Fas II型细胞<sup>[2]</sup>。肝星状细胞属于Fas II型细胞,通过线粒体膜电势的消失,线粒体膜通透性增高,细胞色素C释放,细胞色素C与Apaf-1、caspase-9前体、ATP/dATP形成凋亡体(apoptosome),然后召集并激活caspase-3,进而引发caspase级联反应,导致细胞凋亡。

## 2. 线粒体相关的凋亡诱导途径

近年研究表明,线粒体在细胞凋亡过程中扮演重要角色,其诱导凋亡途径主要与线粒体膜通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, MPT)开放有关<sup>[3]</sup>。正常情况下线粒体表现为内负外正的线粒体跨膜电位(mitochondrial transmembrane potential),几乎所有的诱导剂引起各种类型的细胞发生凋亡时都伴随线粒体跨膜电位的下降<sup>[4]</sup>,而跨膜电位的维持至少部分依赖MPT。MPT由定位于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体组成,包括外周苯二氮唑受体(peripheral benzodiazepine receptor)、亲环素D等。他们的构像改变明显影响MPT的开关状态,而他们的构像受到多种配体和多肽类物质的影响。在生理情况下,MPT呈周期性开放,使线粒体外室的质子进入基质,从而防止质子在外室过

作者单位:1 515031 汕头大学医学院

2 518036 北京大学深圳医院消化内科