

- role of cytoplasmic Ca^{2+} and amplification signals in beta - cells[J]. Diabetes, 2006,55(2):441 - 451
- 12 Thams P, Anwar MR, Capito K. Glucose triggers protein kinase A - dependent insulin secretion in mouse pancreatic islets through activation of the K^{+} ATP channel - dependent pathway[J]. Eur J Endocrinol, 2005,152(4):671 - 677
 - 13 Hatakeyama H, Kishimoto T, Nemoto T, *et al.* Rapid glucose sensing by protein kinase A for insulin exocytosis in mouse pancreatic islets[J]. J Physiol, 2006,570(Pt2):271 - 282
 - 14 Holst JJ, Orskov C. The incretin approach for diabetes treatment: modulation of islet hormone release by GLP - 1 agonism[J]. Diabetes, 2004,53(Suppl 3):S197 - S204
 - 15 Shigeto M, Katsura M, Matsuda M, *et al.* Low, but physiological, concentration of GLP - 1 stimulates insulin secretion independent of the cAMP - dependent protein kinase pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2008,108(3):274 - 279
 - 16 Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, *et al.* Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β - cell function[J]. Metabolism, 2011,60(12):1664 - 1672
 - 17 Kuehnen P, Laubner K, Raile K, *et al.* Protein phosphatase 1(PP - 1) - dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS - 1 pancreatic β - cells and human pancreatic islets[J]. Endocrinology, 2011,152(5):1800 - 1808
 - 18 Suzuki T, Imai J, Yamada T, *et al.* Interleukin - 6 enhances glucose - stimulated insulin secretion from pancreatic beta - cells: potential involvement of the PLC - IP3 - dependent pathway[J]. Diabetes, 2011,60(2):537 - 547
 - 19 Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, *et al.* Interleukin - 6 enhances insulin secretion by increasing glucagon - like peptide - 1 secretion from L cells and alpha cells[J]. Nat Med, 2011,17(11):1481 - 1489

(收稿:2011 - 12 - 12)

(修回:2012 - 07 - 01)

转化生长因子 - β 激活激酶 1 在 NF - κ B 信号通路中的作用及临床意义

邵天伟 梁小明 陈昌辉

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase, MAPK)级联是真核生物信号传递网络中的重要途径之一。MAPK 链由 3 类蛋白激酶(MAP3K - MAP2K - MAPK)组成。转化生长因子 - β 激活激酶 1(transforming growth factor - β activated kinase - 1, TAK1)是 MAP3K 家族的主要成员,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性,是 NF - κ B 信号通路中的重要调节因子,在炎症基因表达中起着关键性的调节作用^[1]。TAK1 作为通路中的上游信号分子,可以使 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)磷酸化,活化 NF - κ B,触发下游的 NF - κ B 级联反应^[2]。

NF - κ B 信号通路在多种细胞中都有表达,且在多种病理生理过程(包括炎症、免疫、细胞凋亡等)中发挥作用^[3-5];NF - κ B 的异常活化与多种疾病的发

生、发展及转归密切相关。现就 TAK1 激活 NF - κ B 信号通路的研究进展及临床意义进行阐述。

一、TAK1 的结构和生物学作用

1. TAK1 的结构:TAK1 为单跨膜蛋白,具有保守的激酶活性域、疏水性强的 N 端跨越类囊体膜,处于基质中的亲水性 C 端结构。TAK1 蛋白含有 9 个 α - 螺旋和 18 个 β - 折叠,无规卷曲约占 57%,在第 168 ~ 190 位点存在一个 ATP 结合域,第 162 ~ 440 位点为激酶功能域。TAK1 激酶活性区是 VVHRDIKSSNILL(285 ~ 297),具有典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的特点,第 289 位的天冬氨酸(Asp, D)是激活丝氨酸 - 苏氨酸羟基的催化残基,即活性位点^[6]。TAK1 是 NF - κ B 经典信号通路中的调节蛋白,其激活 NF - κ B 的磷酸化位点为苏氨酸(Thr) - 184 位和 Thr - 187 位^[7]。

2. TAK1 的生物学作用:TAK1 在固有免疫和适应性免疫中均发挥关键作用^[8]。Vidal 等^[9]研究 dTAK1 基因突变的果蝇时发现,TAK1 基因突变的果蝇虽然能够生存和繁殖,但其产生抗菌肽的能力消失,对革兰阴性菌高度易感。表明 TAK1 在固有免疫

基金项目:四川省科技厅科研基金资助项目(05JY029 - 054 - 2; 07SG004 - 005)

作者单位:610072 成都,四川省医学科学院·四川省人民医院儿科

通讯作者:陈昌辉,主任医师,硕士生导师,电子信箱:chen966888@yahoo.com.cn

介导 NF- κ B 信号通路中具有重要作用。促炎因子(如 TNF 和 IL-1 β)主要诱导固有免疫反应^[10]。Map3k7 基因负责编码 TAK1 的激酶结构的一部分,包括 ATP 的催化位点(Lys63)。Takaesu 等^[2]通过 RNA 干扰使 Hela 细胞中的 TAK1(Lys63)基因位点突变,再用 IL-1 β 和 TNF 刺激 Hela 细胞, Hela 细胞的 NF- κ B 信号转导则不能被激活。Sato 等^[8]通过杂交建立 Map3k7 基因缺陷小鼠模型,用于研究 TAK1 在体内外的功能,发现杂交得到的 Map3k7^{-/-}基因型的小鼠在子宫内即已死亡。从胚胎期死亡的 Map3k7^{-/-}小鼠的胚芽中分离出小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs),再用 TNF 及 IL-1 β 刺激 TAK1 缺陷的 MEFs,这种细胞的 TAK1 由于缺乏 ATP 结合位点而丧失功能,MEFs 的 NF- κ B 信号通路则不能被激活。表明 TAK1 在 IL-1 β 和 TNF 诱导的 NF- κ B 和 JNK 激活及细胞因子的产生过程中是必需的。进一步研究显示,TAK1 缺乏的 B 细胞存在 NF- κ B 基因及 NF- κ B 靶基因表达缺陷;当 B 细胞受到脂多糖(LPS)和磷酸胞苷酞(CpG)等刺激时,JNK 和 NF- κ B 通路不能被激活。说明在激活 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)介导的信号通路中也需要 TAK1 参与。当刺激 TAK1 基因缺陷的 B 细胞时,除 IgM 以外,其他血清免疫球蛋白表达都减少。Sato 等^[11]随后在构建的 T 细胞 TAK1 基因缺陷小鼠模型中发现,TAK1 在 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)介导 NF- κ B 活化及 MAPKs 活化、T 细胞成熟、T 细胞增殖中都起着关键性的作用。研究显示,应用 TAK1 的抑制剂能够明显抑制 T 细胞分泌 IL-2^[12],表明 TAK1 作为一种激酶,可以调节炎症反应。由此可见,TAK1 在免疫调节中发挥着重要的生物学作用。

二、TAK1 在激活 NF- κ B 信号通路中的作用

没有外界刺激时,NF- κ B 杂二聚体与其抑制蛋白 I κ B 位于细胞质中,呈无活性状态。当各种刺激因子(如脂多糖、病毒蛋白、氧自由基、细胞因子等)刺激细胞时,细胞内信号物质聚集,多种蛋白激酶被磷酸化,进而将刺激信号传递给 TAK1;活化的 TAK1 能够使 IKK β 的丝氨酸(Ser)-177 和 Ser-181 位磷酸化并激活 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)复合物,促进 I κ B 蛋白降解,去除 I κ B 的抑制作用后,NF- κ B 才能进入细胞核调节特异基因的转录表达^[13,14]。TAK1 可经多种途径激活 NF- κ B 信号通路。

1. TAK1 经肿瘤坏死因子受体(TNFR)激活 NF

- κ B 信号通路:免疫细胞受 TNF- α 刺激时,首先配体与 TNFR 结合,招募死亡区肿瘤坏死因子受体 1 相关蛋白(TNF receptor 1 associated via death domain, TRADD)、肿瘤坏死因子相关因子 2(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF2)、肿瘤坏死因子相关因子 5(TRAF5)及受体相互作用蛋白 1(receptor-interacting protein 1, RIP1)等受体相关复合物,再由赖氨酸 63 偶联的多聚泛素链(Lys⁶³-linked polyubiquitination)使 TRAF2 和 RIP1 泛素化(ubiquitination),最后 RIP1 与 BC13/UEV1A 泛素活化酶(ubiquitin-activating enzyme, E1)催化聚泛素化复合蛋白体生成。聚泛素化复合蛋白体则能够通过泛素蛋白结合 TAB2/TAB3 与 NEMO(IKK 的基本调节亚单位[由 IKK α 亚单位和 IKK 激酶组成])。NEMO 亚单位招募 TAK1 和 IKK,二者结合后 IKK 被 TAK1 活化,进而使 NF- κ B 活化^[15]。在新生鼠缺氧性脑损伤动物模型中,当 TNF-R1 表达增多时,可加速神经细胞的死亡;TNF-R2 表达增多时,TAK1 表达也增多,则促进神经细胞的再生,对脑损伤的恢复起促进作用。Nijboer 等^[16]研究表明,在脑损伤发病及其过程恢复中 TAK1 表达均增加。

2. TAK1 经 IL-1R/TLR 激活 NF- κ B 信号通路:IL-1 β 或 LPS 分别与各自的受体 IL-1R、TLR 结合,进而赖氨酸 63 偶联的多聚泛素链 TRAF6 与白介素-1 受体相关激酶家族(IRAKs)结合,再募集髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),使 IRAK1 与 IRAK4 结合,IRAK4 可磷酸化并激活 IRAK1,磷酸化的 IRAK1 结合并活化 TRAF6,然后 TRAF6 与 UBC13/UEV1A E1 一起催化聚泛素化复合蛋白体的生成,经与 TNFR 同样的方式连接 TAB2/TAB3 与 NEMO,激活 TAK1^[17-19],最后 TAK1 活化 NF- κ B 和 AP-1,从而调节多种效应基因的表达(如炎症因子、化学增殖素、黏附分子和蛋白水解酶)^[20]。骨性关节炎患者的关节软骨中 TAK1 mRNA 表达量与正常人相比明显减少,骨性关节炎的发病与 TAK1 的减少相关。用 IL-1 β 孵育人软骨肉瘤 SW1353 细胞株时,TAK1 蛋白表达减少,间质金属蛋白酶(MMP)1、MMP13 及 TNF α 的表达也减少。表明 TAK1 与肿瘤的转移有密切关系。

3. TAK1 经 BCR/TCR 激活 NF- κ B 信号通路:除上述两种途径外,刺激 BCR/TCR 也可经赖氨酸 63 偶联的多聚泛素链使 TRAF2 和 TRAF6 泛素化,以相似的方式激活 B 细胞及 T 细胞中的 NF- κ B。蛋白

激酶 C (protein kinase PKC, PKC) 属于丝氨酸 - 苏氨酸激酶 (serine - threonine kinase); PKC β 和 PKC θ 分别在 BCR 和 TCR 通路中起作用。最初, 结合了配体的 BCR/TCR 复合体会启动酪氨酸磷酸化级联反应, 激活 PKC β/θ 。然后, PKC β/θ 激酶能诱导半胱天冬氨酸募集区域膜相关鸟苷酸激酶蛋白 1 - 淋巴瘤凋亡抑制基因 10 - 黏膜相关淋巴瘤异位基因 1 (CARMA1 - Bcl10 - MALT1, CBM) 复合体的形成。CBM 复合体中的 MALT1 蛋白含有能与 TRAF2 和 TRAF6 结合的结构域, 能将 TRAF6 招募至 CBM 复合体, 通过促进 TRAF6 的寡聚化作用激活泛素 - 蛋白连接酶 3 (ubiquitin - protein ligase enzymes, E3s)。目前已经发现多种 TRAF6 蛋白的靶蛋白 (如 BCL10、MALT1、NEMO 以及 TRAF6 蛋白自身)。最后, 在 BCR/TCR 信号刺激作用下, 这些靶蛋白经多泛素化修饰后都有可能被招募并激活 TAK1 - IKK 复合体。Sato 等^[11]研究发现, T 细胞 Tak1 基因缺陷鼠出生后前 3 个月是正常的, 4 ~ 6 个月后开始出现腹泻。腹泻小鼠有结肠僵硬、结肠脱垂、脾大等现象。组织学研究显示, 这些小鼠的结肠出现溃疡、上皮层杯状细胞消失及单核细胞浸润。无 TAK1 基因缺陷的对照组小鼠则无此现象。进一步研究发现, TAK1 基因缺陷小鼠胸腺中的调节性 T 细胞数目缺失。因而推测通过对 TAK1 进行干预, 增加调节性 T 细胞的数目, 将能预防 TAK1 缺陷引起的自发性结肠炎。

三、TAK1 与疾病的关系

1. 感染性疾病与 TAK1: 临床上, 新生儿易患感染性疾病。固有免疫在新生儿免疫防御中发挥重要作用。由于未经过抗原刺激, 新生儿的适应性免疫细胞缺乏记忆, 尚不成熟, 处于暂时性 T 细胞介导的免疫功能低下状态, 有待以后发育完善。所以, 新生儿患严重的病毒感染和真菌感染的风险较高; 体内使细菌感染局限化的能力较弱, 感染容易全身扩散。Liu 等研究发现, T 细胞特异性缺乏 TAK1 会影响 CD4⁺ 和 CD8⁺ SP 胸腺细胞的发育, 导致外周血、淋巴结和脾脏等周围组织中的 T 细胞明显减少。推测 TAK1 与新生个体的固有免疫与适应性免疫的发育密切相关。TAK1 的表达缺陷可能导致在新生儿期对病原体感染无应答。同时, 适应性免疫在机体发育过程中也不能建立完善。研究表明, TAK1 基因突变的果蝇固有免疫功能受损^[9]; TAK1 缺乏小鼠的细胞免疫及体液免疫受损^[8, 11]。福氏志贺菌 III 型能够分泌具有磷酸苏氨酸裂解酶活性的效应因子 OspF。OspF 可

以使受感染上皮细胞的 MAPKs p38 不可逆地脱磷酸化, 抑制 p38 的表达。p38 能负反馈调节 TAK1 的表达。感染福氏志贺菌 III 型的小鼠上皮细胞 p38 表达减少, 使 TAK1 无限制被活化, 导致 NF - κ B 信号通路过度激活。NF - κ B 的激活会使机体发生免疫反应, 对感染产生应答。但 NF - κ B 无限制地被激活, 会使炎症反应增强, 也可能使炎症细胞凋亡, 或使免疫细胞处于功能的沉默状态, 从而影响机体对细菌感染的局限能力。

许多感染性疾病对机体造成损害的机制与 TAK1 上调炎症反应基因有关。流感嗜血杆菌 (non-typeable hemophilus influenzae, NTHi) 是儿童和成人的常见病原体之一。NTHi 容易引起儿童中耳炎, 是导致传导性耳聋的重要原因。感染 NTHi 后, TAK1 表达增多, IKK β 的激活被上调, IKK β 加速 IKBa 的分解, IKBa 的减少造成 NF - κ B 过度活化, 分泌的 IL - 1 β 、IL - 8、TNF 等炎症因子增多, 导致中耳内皮细胞受损; 增多的炎症因子又可进一步激活 NF - κ B, 使炎症反应被放大。呼吸道合胞病毒 (RSV) 是婴儿及儿童流行性呼吸道疾病的常见致病病原体。RSV 感染呼吸道上皮细胞, 引起免疫及炎症反应。抑制 TAK1 可以减少 RSV 感染引起的炎症反应, 减轻对机体造成的损伤。适当调节 TAK1 的表达, 使机体产生适当的炎症反应, 机体既能对感染产生应答, 又不造成免疫过强性损伤。

2. 缺氧性脑损伤与 TAK1: 研究表明, 炎症在大脑的局部缺血性损伤中起着重要的作用。啮齿类动物缺氧 1h 后, 缺氧区域 TNF - α mRNA 表达增多; 缺氧 2 ~ 6h 后, TNF - α 蛋白即有表达。TNF - α 及促凝素可以损伤内皮细胞加重脑再灌注损伤。新生鼠缺氧缺血性脑病模型的脑组织有暂时性 IL - 1 β mRNA 和 TNF - α mRNA 的表达增多。IL - 1 β 、TNF - α 等致炎因子增加可通过上述 3 种途径来激活 TAK1, 使 NF - κ B 通路活化, 造成神经酰胺的积聚, 最终引起神经细胞凋亡。当缺氧时, 新生大鼠脑组织 TAK1 表达增多, NF - κ B 被激活, TNFa mRNA 及蛋白量表达增多; 当 TAK1 分解增多时, NF - κ B 被抑制, 脑损伤减轻。在用神经保护性药物 TAT - NBD 对脑损伤进行治疗时, 疾病恢复过程中神经细胞 TAK1 总量及磷酸化 TAK1 表达都增加。表明 TAK1 通过激活 NF - κ B 参与了缺氧性损伤; 同时 TAK1 也参与了神经细胞的恢复过程, 但具体机制仍不清楚, 可能与 TAK1 激活了另外的通路有关^[16]。研究发现, 用

TAK1 的抑制剂处理缺氧脑细胞 1h,能减少缺氧引起的脑细胞的凋亡;用抑制剂脑室内注射 20min,可以减少中脑动脉闭塞引起的脑梗死的面积,并使小鼠脑损伤后的右旋转的行为消失。说明短时间抑制 TAK1 可以减少脑细胞死亡,改善感觉运动功能,对脑损伤起到保护作用。进一步研究表明,长时间抑制 TAK1 并不能对脑损伤起到保护作用,原因是延长对 TAK1 抑制的时间,则可激活细胞凋亡信号调节激酶 1,对抗 TAK1 的抑制作用。

3. 针对 TAK1 的靶向治疗:针对 TAK1 的靶向治疗,为炎症性损伤的治疗提出了新思路。靶向基因治疗是指当双链 RNA 被特异的核酸酶降解时,产生干扰小 RNA (siRNA),这些 siRNA 与同源的靶 RNA 互补结合,可使特异性酶降解靶 RNA,从而抑制或下调靶基因的表达。经 siRNA 诱导的小鼠,出生后 3 周脾脏 TAK1 表达明显降低,NF- κ B 依赖的信号通路受到抑制,炎症反应减弱;关节炎小鼠模型经 siRNA 治疗后,全身症状得到有效缓解;siRNA 处理的小鼠 CD4⁺ δ T 细胞数目减少;脾细胞在接受抗原或抗 CD3/CD28 抗体刺激时,产生 TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)和白介素-17A (IL-17A)等炎性因子的能力降低。说明靶向抑制 TAK1 基因可起到免疫调节的作用。化学性抑制剂 5Z-7-oxozeaenol 通过竞争性抑制 TAK1 的 ATP 结合位点,可以在体内外选择性抑制 TAK1 的活性。应用 5Z-7-oxozeaenol 与细胞共同孵育 5~10min,可明显减少内源性 TAK1 的生成;加大剂量至 100nmol/L 处理 30min,清除 5Z-7-oxozeaenol,抑制作用仍将持续,提示大剂量、长时间其对细胞的抑制作用是不可逆的。为了进一步证明 5Z-7-oxozeaenol 的体内作用,采用化学药物 2,4,6-三硝基氯苯等使小鼠耳部致敏,建立环氧化酶 2 介导的炎性肿胀模型,测量耳的厚度作为观察指标。结果显示,给小鼠耳部应用 5Z-7-oxozeaenol 后,可以有效缓解其耳部肿胀症状达 50%。5Z-7-oxozeaenol 也可以减少缺氧性脑损伤引起的脑细胞凋亡,缓解小鼠脑损伤的症状。表明 TAK1 表达增多导致炎症反应过强并造成机体损伤时,靶向抑制 TAK1 可以减少炎症因子的释放,起到保护机体的作用。

综上所述,TAK1 在 NF- κ B 信号通路中发挥重要的调控作用,参与了多种疾病的发病过程。通过上调或抑制 TAK1,可激活或阻断 NF- κ B 信号转导,起到增强免疫应答或减少机体炎性损伤的作用。但对 TAK1 的干预时间及程度仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Son Y,Cheong YK,Kim NH,*et al.* Mitogen-activated protein kinases and reactive oxygen species:how can ROS activate MAPK pathways [J]. J Signal Transduct,2011,2011 (ID 792639)
- 2 Takaesu G,Surabhi RM,Park KJ,*et al.* TAK1 is critical for IkappaB kinase-mediated activation of the NF-kappaB pathway [J]. J Mol Biol,2003,326(1):105-115
- 3 Reber L,Vermeulen L,Haegeman G,*et al.* Ser276 phosphorylation of NF-kB p65 by MSK1 controls SCF expression in inflammation [J]. PLoS One,2009,4(2):e4393
- 4 Watanabe T,Kanamaru Y,Liu C,*et al.* Negative regulation of inflammatory responses by immunoglobulin A receptor (Fc α RI) inhibits the development of Toll-like receptor-9 signalling-accelerated glomerulonephritis [J]. Clin Exp Immunol,2011,166(2):235-250
- 5 Ryazantseva NV,Novitskii VV,Zhukova OB,*et al.* Role of NF-kB, p53, and p21 in the regulation of TNF- α mediated apoptosis of lymphocytes [J]. Bull Exp Biol Med,2010 149(1):50-53
- 6 蒋佳宏,王东,胡源,等. 拟南芥 TAK 蛋白激酶的结构预测与功能分析 [J]. 应用与环境生物学,2009,15(5):610-614
- 7 Bhattacharyya S,Borthakur A,Arivarasu N,*et al.* Specific effects of BCL10 serine mutations on phosphorylations in canonical and noncanonical pathways of NF-kB activation following carrageenan [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2011,301(3):475-486
- 8 Sato S,Sanjo H,Takeda K,*et al.* Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses [J]. Nat Immunol,2005,6(11):1087-1095
- 9 Vidal S,Khush RS,Leulier F,*et al.* Mutations in the drosophila dTAK1 gene reveal a conserved function for MAPKKKs in the control of rel/NF-kappaB-dependent innate immune responses [J]. Genes Dev,2001,15(15):1900-1912
- 10 Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily:a double-edged sword [J]. Nat Rev Immunol,2003,3(9):745-756
- 11 Sato S,Sanjo H,Tsujimura T,*et al.* TAK1 is indispensable for development of T cells and prevention of colitis by the generation of regulatory T cells [J]. Int Immunol,2006,18(10):1405-1411
- 12 Sakurai H,Singhirunnusorn P,Shimotaira E,*et al.* TAK1-mediated transcriptional activation of CD28-responsive element and AP-1-binding site within the IL-2 promoter in Jurkat T cells [J]. FEBS Lett,2005,579(29):6641-6646
- 13 Oeckinghaus A,Hayden MS,Triptolide GS. Crosstalk in NF-kB signaling pathways [J]. Nat Immunol,2011,19:12(8):695-708
- 14 Carter RS,Pennington KN,Arrate P,*et al.* Site-specific monoubiquitination of IkappaB kinase IKKbeta regulates its phosphorylation and persistent activation [J]. J Biol Chem,2005,280(52):43272-43279
- 15 Li S,Wang L,Dorf ME. PKC phosphorylation of TRAF2 mediates IKKalpha/beta recruitment and K63-linked polyubiquitination [J]. Mol Cell,2009,33(1):30-42
- 16 Nijboer CH,Heijnen CJ,Groenendaal F,*et al.* Alternate pathways preserve tumor necrosis factor-alpha production after nuclear factor-kappaB inhibition in neonatal cerebral hypoxia-ischemia. Stroke,

2009, 40(10):3362-3368

- 17 Deng L, Wang C, Spencer E, *et al.* Activation of the IkappaB kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin - conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain [J]. *Cell*, 2000, 103(2): 351-361
- 18 Conze DB, Wu CJ, Thomas JA, *et al.* Lys63 - linked polyubiquitination of IRAK - 1 is required for interleukin - 1 receptor - and toll - like receptor - mediated NF - kappaB activation [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(10):3538-3547

- 19 Ordureau A, Smith H, Windheim M, *et al.* The IRAK - catalysed activation of the E3 ligase function of Pellino isoforms induces the Lys63 - linked polyubiquitination of IRAK1 [J]. *Biochem J*, 2008, 409(1):43-52
- 20 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF - kappaB [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(18):2195-2224

(收稿:2012-01-29)

(修回:2012-02-21)

气候变化对人体健康的影响及我国公共卫生服务系统适应对策

常 影 黄文龙 孙燕荣 何霄嘉

气候变化对人体健康的影响引起全球范围内广泛关注。目前研究表明气候变化已经在不同程度上直接或间接地对人体健康产生重要影响。IPCC 第 4 次评估报告第二工作组报告中认为“目前气候变化导致了全球性的疾病和过早死亡”。世界卫生组织在仅考虑一小部分可能造成的健康影响的前提下,评估出自 1970 年以来发生的轻微变暖到 2004 年已每年造成超过 14 万例额外死亡^[1]。依据 IPCC 第 4 次评估报告的预测,到 2100 年全球平均气温将升高 1.8~4.0℃,这将意味着人类社会必将面对以气候变暖为主要特征的全球气候变化而带来的严峻挑战^[2]。世界卫生组织认为,气候变化是一个新出现的重大公共卫生威胁,发展中国家将遭受最早和最严重的威胁。

我国是一个易受气候变化影响的国家,近百年中国气温变化总的趋势与全球是一致的,并且中国未来的气候变暖趋势将进一步加剧,与 2000 年相比,预估到 2020 年中国地表气温可能增加 1.3~2.1℃,到 2050 年将升高 2.3~3.3℃^[3,4]。我国目前的公共卫生服务系统远不能应对气候变化导致的各种事件,无法处理和应对大规模受影响人群的健康问题,特别是应对极端气候事件引起的公共卫生事件^[5]。气候变化影响下,我国公共卫生服务体系面临严峻挑战,深入开展气候变化与人体健康的研究,加强我国公共卫

生服务体系应对或适应气候变化的对策和措施研究十分迫切和重要。

一、气候变化对人体健康的影响途径和表现

1. 影响途径:气候变化对人体健康的影响研究在西方国家起步较早,目前研究也多由西方学者完成,我国学者在近 10 年就气候对人体健康的影响做了研究,当前处于着重揭露事实的初级阶段^[6,7]。目前研究表明气候变化对人体健康的影响是多方面的,负面影响远大于正面影响。气候变化对人体健康的影响途径包括直接和间接两种,且以间接影响为主^[8]。直接影响是极端气象事件、极端温度事件导致的疾病或死亡;间接影响主要包括:①影响传染源导致传染病的发生增加及地理分布扩大;②影响粮食产量导致营养不良型疾病;③海平面升高引起的人口迁移导致传染病和心理疾病的增加;④影响空气质量导致呼吸道传染病增多;⑤影响社会、经济和人口导致更广范围的公共卫生问题^[6]。

2. 影响表现:美国 MSN 新闻网 2010 年 6 月 22 日报道,美国国立环境卫生研究所揭示了气候变化带来的包括哮喘、癌症、心脑血管疾病等在内的 10 大类疾病。世界卫生组织认为,气候变化会影响疟疾、营养不良、腹泻等疾病^[9]。目前已经明确的主要表现以下几个方面。(1) 传染病:包括了虫媒传染病、介水传染病、季节传染病以及新型传染病出现等。目前研究较多的是虫媒传染病,其中对气候最敏感的是疟疾、登革热和病毒性脑炎。疟疾是全世界流行最为严重的传染病,据专家预测年增温 3~5℃,潜在疟疾传

作者单位:210009 南京,中国药科大学商学院(常影、黄文龙);
100862 北京,国家科技部(孙燕荣);100038 北京,科技部中国 21
世纪议程管理中心(常影、何霄嘉)