

Hippo Pathway Expression Changes and the Mechanism of Transformation in Colon Polyps and Colorectal Cancer

Tong Qiu¹ Jialin Wang^{2*}

1. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

Abstract

In China, the incidence of colorectal cancer ranks the third. Hippo pathway, as a tumor suppressor signal transduction pathway that maintains tissue homeostasis and controls organ size, participates in the development of colorectal cancer. Merlin is the only known tumor suppressor gene upstream of Hippo pathway. Following the adenoma-cancer mechanism, adenomatous polyps undergo dysplasia stage into invasive cancer, therefore, the study of the expression of Merlin and Hippo pathway in colon polyps, colorectal cancer and their transformation, can provide theoretical basis for early diagnosis of colorectal cancer, at the same time provide new ideas for targeted treatment of colorectal cancer.

Keywords

Hippo signaling pathway; Merlin; colon polyp; colorectal cancer

结肠息肉和结直肠癌中 Hippo 通路的表达变化及转化机制研究

邱彤¹ 王佳林^{2*}

1. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

2. 内蒙古自治区人民医院消化内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

摘要

在中国, 结直肠癌的发病率位居第三, Hippo通路作为一条维持组织稳态、控制器官大小的抑癌信号转导通路, 参与结直肠癌的发生发展过程, Merlin是目前已知的Hippo通路上游唯一一个肿瘤抑制基因。遵循腺瘤-癌机制, 腺瘤性息肉经历异型增生阶段转变为浸润性癌症, 因此, 研究Merlin和Hippo通路在结肠息肉、结直肠癌以及二者转化过程中的表达变化, 可以为早期结直肠癌的诊断提供理论依据, 同时为结直肠癌的靶向治疗提供新的思路。

关键词

Hippo信号通路; Merlin; 结肠息肉; 结直肠癌

1 引言

结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 在全球癌症发病率中位居第三, 在全球癌症死亡率中位居第二。在中国, 结直肠癌的发病率位居第三, 且近几年死亡率呈上升趋势^[1]。结直肠癌 1 期的治疗效果最好, 大部分患者可以治愈, 其 5 年生存率可达到 90% 以上, 而 4 期可发生广泛转移, 其 5 年生存率为 8%。了解结直肠癌的分子基础及其从腺瘤到癌的进展, 可提高早期病例的治愈率和晚期病例的生存率。

从组织学和内镜角度来看, 结直肠癌开始是一个小的

肿瘤性息肉, 它逐渐增大并通过不典型增生阶段转变为浸润性癌症。结直肠癌的发生发展涉及多个基因及多条信号转导通路的异常, 其中 Hippo 信号通路发挥重要作用。Hippo 通路通过调节细胞增殖、凋亡和分化, 在细胞命运决定、组织稳态和器官大小的控制中发挥关键作用, 该通路的失调与许多人类恶性肿瘤有关。

2 Hippo 通路概述

2.1 Hippo 通路的组成部分

Hippo 通路是一种高度保守的激酶级联, 主要调节细胞增殖、存活、移动性、干性和分化, 最初是在黑腹果蝇中通过肿瘤抑制因子的遗传筛选而发现的, 肿瘤抑制因子的功能丧失可能导致组织过度生长。哺乳动物 Hippo 通路的核心激酶包括哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1 和 2 (MST1/2), 萨尔瓦多同系物 1 (SAV1), 大型肿瘤抑制因子 1 和 2

【作者简介】邱彤 (1998-), 女, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 本科, 从事消化内科研究。

【通讯作者】王佳林 (1972-), 男, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 硕士, 主任医师, 从事消化内科研究。

(LATS1/2), MOB 激酶激活剂 1A 和 1B (MOB1A 和 MOB1B), 近年来研究发现, 核 Dbf2 相关 1/2 (NDR1/2) 和丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (MAP4Ks) 是 Hippo 通路的新组分。yes 相关蛋白 (YAP) 和具有 pdz 结合基序的转录共激活因子 (TAZ) 是主要的效应因子。YAP/TAZ 的主要结合伙伴是转录增强相关结构域 (TEADs), 它们与 DNA 结合以启动转录。

2.2 Hippo 通路的调控机制

上游信号激活 Hippo 通路, MST1/2 和 / 或 MAP4Ks 磷酸化并激活, 进而激活 LATS1/2, MOB1/2 和 / 或 NDR1/2。随后, 导致 YAP 和 TAZ 磷酸化, 通过与 14-3-3 蛋白相互作用并经历进一步的泛素化依赖性降解。相反, 当 Hippo 信号被抑制时, 去磷酸化的 YAP/TAZ 转移到并积聚在细胞核中, 与 TEADs 和其他转录因子结合, 启动靶基因转录, 从而调节组织稳态和生长。

2.3 Hippo 通路的负反馈回路

LATS1/2 是 YAP/TAZ 的负调控因子, 研究表明, YAP/TAZ 和 TEADs 复合物既可以直接刺激 LATS2 激酶的表达, 又可以通过 NF2 间接诱导 LATS1/2 的表达, 这对 Hippo 通路形成负反馈。YAP/TAZ 的过度激活可以促进组织发育和再生, 而失活则会损害组织发育和再生。因此, 该反馈回路是调控 YAP/TAZ 稳态和功能的有效机制。

2.4 Hippo 通路的上游信号

多种细胞信号可以调节 Hippo 通路。II 型神经纤维瘤病 /Merlin (NF2) 和 Kibra 可激活 MST1/2, 而一千零一氨基酸蛋白激酶 (TAO-k) 可激活 MST1/2 和 MAP4Ks。Ras 关联结构域家族蛋白 1a (RASSF1A) 可以促进 MST1/2 的激活, 从而促进细胞凋亡。G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号可以间接激活或抑制 LATS1/2, 这取决于偶联的 G 蛋白。通过 G12/13-、Gq/11- 和 Gi/o- 偶联受体介导的信号转导抑制 LATS1/2 激酶, 从而激活 YAP/TAZ 的功能。相反, 刺激 Gs- 偶联受体导致 LATS1/2 的激活和下游效应因子 YAP/TAZ 的抑制。

上游信号除了激活核心 Hippo 激酶抑制 YAP/TAZ 外, 还可以直接抑制 YAP/TAZ 的核定位。血管生成素家族蛋白 (AMOT) 和蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 14 型 (PTPN14) 将 YAP/TAZ 隔离在紧密连接处, YAP/TAZ 也可以通过与 α -连环蛋白 (α -catenin) 相互作用隔离在黏附连接处。

2.5 Hippo 通路和其他途径之间的相互作用

Hippo 和 Wnt 通路。WNT 信号在肠组织稳态和干细胞维持中起着重要作用。Hippo 通路的激活通过细胞质 YAP/TAZ 和磷酸化 YAP/TAZ 抑制 WNT 信号通路, 而 Hippo 通路的关闭通过核 YAP 和去磷酸化 YAP 促进 WNT 靶基因表达^[2]。此外, WNT 激活 β -catenin 可激活和上调 YAP 和 TAZ。除了 Wnt 外, Notch 通路也是维持肠干细胞 (ISCs) 所必需的, Notch 信号还可以决定细胞在分化过程中的命

运。高 Notch 活性促进转运扩增细胞沿吸收谱系分化, 而抑制 Notch 信号导致干细胞特性丧失并诱导分泌谱系分化。Hippo 通路可以调节 Notch 信号。条件敲除肠道中的 MST1/2 可促进 NICD 的核积累, MST1/2 的缺失通过降低 YAP 的磷酸化、增加 YAP 的丰度和核积累强烈激活 Notch 信号。因此, Hippo 通路可以通过磷酸化和抑制 YAP 来抑制 Notch 信号^[3]。

3 Merlin 的结构和功能

2 型神经纤维瘤病 (Neurofibromatosis Type 2) 患者携带一个突变的 NF2 等位基因, 并发展出一个高度特异的中枢和外周神经系统肿瘤亚群, NF2 相关的肿瘤包括神经鞘瘤、脑膜瘤和室管膜瘤。NF2 (Neurofibromatosis Type 2) 肿瘤抑制基因编码 FERM (4.1 蛋白 /Ezrin/Radixin/Mosin) 结构域蛋白 Merlin, 除了常染色体显性 NF2 疾病外, 非生殖系 Merlin 缺乏症是导致几乎所有前庭神经鞘瘤、大多数脑膜瘤和一小部分室管膜瘤零星发生的驱动因素。此外, 发现 Merlin 在很大比例的恶性间皮瘤中失活, 在其他实体肿瘤中失活程度较小。

3.1 Merlin 蛋白的调节

Merlin 蛋白由细胞间黏附和细胞外基质的附着协同调节。钙粘蛋白的结合使 PAK 失活, 导致活性的去磷酸化形式的 Merlin 积累。由于整合素附着到细胞外基质激活 PAK, 因此可以独立于接触介导的信号传导调节 Merlin。

3.2 Merlin 蛋白的结构

Merlin 由一个球状氨基末端 FERM 结构域和一个羧基末端亲水尾部组成, 由一个柔性卷曲的螺旋段连接, FERM 结构域可以与羧基末端亲水尾部形成分子内关联。通过全面的生化研究, Anthony Bretscher 等人表明, 磷酸化的 Merlin 显示出更高的域间结合, 因此 Merlin 在其开放状态下抑制细胞生长。观察到稳定封闭的 Merlin 突变体不会抑制细胞生长, 而 Merlin-2 和 S518A 突变体 (两者在结构域间结合方面都有缺陷, 因此更开放) 在与野生型 Merlin 相同的程度上抑制生长。这些结果表明, S518 磷酸化或突变导致 Merlin 变得更封闭, 导致生长抑制降低, 而开放形式的 Merlin 在生长抑制中更活跃。Merlin 的 FERM 结构域与 CRL4^{DCAF1} E3 泛素连接酶直接相互作用, 抑制其泛素化活性和下游致癌信号传导。

3.3 Merlin 蛋白的功能

Merlin 抑制细胞皮层的有丝分裂信号传导, 以介导接触抑制和肿瘤抑制。首先, 活性 Merlin 抑制 Rac-PAK 信号, 独立于 Akt 抑制 mTORC1 的激活, 抑制 PI3K-Akt 和 FAK-Src 信号, 并负调控 EGFR-Ras-ERK 途径, 然而, Merlin 抑制这些途径的机制尚不清楚, 这些促有丝分裂信号对各种 Merlin 缺陷性恶性肿瘤的相对贡献尚不清楚。其次, Merlin 激活了 Hippo 肿瘤抑制通路, 以抑制哺乳动物或果蝇的转录

辅激活因子 YAP/TAZ, 揭示了 Merlin 在调节器官大小、干细胞行为和细胞增殖方面的保守作用。值得注意的是, 除 Merlin 外, 在人类肿瘤中几乎没有发现 Hippo 通路成分的种系或体细胞突变, 它仍然是 Hippo 途径中唯一真正的肿瘤抑制剂。最后, 核定位的 Merlin 抑制 CRL4^{DCAF1} E3 泛素连接酶以抑制致癌基因的表达。

在角质形成细胞和皮肤上皮中, Merlin 被招募到 α -catenin 中, 并促进其与 Par3 的结合, 帮助粘附物连接的成熟。在紧密连接处, Merlin 与 AMOT 结合并取代 Rich (Rac 的 GTPase 激活蛋白), 从而抑制 Rac-PAK 信号。因此, Merlin 对紧密连接处 Rac 的抑制促进了接触抑制, 并作为有丝分裂信号传导的屏障^[4]。

Merlin 调控 Hippo 通路的确切机制尚无定论。Yin 等人认为 Merlin 促进下游 Hippo 信号通路, 而不激活 MST 的内在激酶活性。Merlin 和 LATS 之间的直接物理相互作用通过将 LATS 招募到质膜来促进 Hippo 信号传递。SAV 是一种膜相关支架, 可促进 LATS 上游激酶 MST 的膜结合。因此, 两种主要的膜相关蛋白 Merlin 和 SAV 参与了 Hippo 激酶盒中的两种必需激酶靶向到质膜^[5]。其次, Fisun Hamaratoglu 等人的研究表明, Merlin 和 Expanded 在果蝇体内通过 Hpo (MST 同源物) 信号上游发挥作用, 从而发挥其肿瘤抑制功能, 由于 Hippo 信号通路的所有已知成分和信号转导机制在果蝇和脊椎动物中都是保守的, 可以推测 Merlin 和 Expanded 同源物可能通过 Hpo 同源物 MST1/2 作为肿瘤抑制基因发挥作用^[6]。第三, Zhang 等人对果蝇的研究表明, Merlin 与其他两种顶端膜定位蛋白 Expanded 和 Kibra 一起调节 Hpo-Sav 激酶复合物的作用, 果蝇和哺乳动物之间 Merlin 活性的功能保护表明, Hippo 信号的这一方面在哺乳动物中可能是保守的^[7]。

去磷酸化的 Merlin 转移到细胞核, 结合并抑制 CRL4^{DCAF1} E3 泛素连接酶。由于大量 Merlin 穿梭于接触抑制细胞的细胞核, 梅林的核功能可能对生长抑制至关重要。事实上, 多条证据表明 Merlin 主要通过抑制 CRL4^{DCAF1} 抑制肿瘤发生。在几种细胞系中进行的遗传上位性实验显示, Merlin 通过抑制 CRL4^{DCAF1} 介导其抑瘤和抗有丝分裂作用。此外, 由于核定位缺陷、Merlin-DCAF1 结合破坏或这些畸变的组合, 多个患者来源的 Merlin 错义突变体无法与 DCAF1 相互作用。

4 Hippo 通路与结肠息肉

对 175 例经内镜从家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 患者中切除的管状腺瘤中的 YAP 进行染色, 几乎所有腺瘤 (175 例中的 174 例) 与其邻近非肿瘤组织相比, 在肿瘤上皮中表现出 YAP 的核积聚, 这表明 YAP 激活是管状腺瘤的一般特征。

Peutz-Jeghers 综合征 (PJS) 以胃肠道良性息肉的发展

为特征, 这些息肉可导致出血、肠梗阻和疼痛。PJS 患者患各种癌症的风险增加, 尤其是胃肠道肿瘤。观察到这些患者的息肉显示 YAP1 核定位增加。

对编码 Hippo 通路成分基因的肠上皮特异性敲除小鼠的研究表明, Hippo 通路的肿瘤抑制因子失活或 YAP 过度激活可能导致肿瘤形成, 并且这种作用依赖于 YAP。野生型小鼠, YAP 缺失小鼠以及 SAV1-YAP 双突变小鼠具有正常的隐窝结构和增殖细胞, 而 SAV1 缺失小鼠隐窝增大、增殖细胞增多, YAP S112 磷酸化水平下降以及 YAP 核积累。13 个月龄时, SAV1 缺失小鼠出现结肠息肉, 而对照同窝小鼠在同年龄均未出现息肉, 组织学分析表明, 这种息肉为无柄锯齿状息肉 (SSP), 后来, 观察到 SSP 的腺瘤性转化和肿瘤腺体对肌层黏膜的侵袭。同样, 在人类 SSP 中也观察到 YAP 的核聚集。此外, 肠上皮中 MST1 和 MST2 特异性敲除的小鼠发展为发育不良的小肠及结肠自发性腺瘤^[8]。

5 Hippo 通路与结直肠癌

Liang 等人发现, 与健康结肠相比, 结直肠癌中 LATS1 和 MST1/2 mRNA 比值降低, YAP、TAZ、TEAD mRNA 水平升高。在正常结肠组织中, YAP 主要表达于肠干细胞所在的基底隐窝区。YAP 对于肠道再生和肿瘤发生至关重要。结肠腺癌组织中 YAP 蛋白在胞浆和细胞核中的表达均显著升高。YAP、TAZ 蛋白表达水平与肿瘤分期、淋巴结状态、转移呈正相关。YAP 蛋白表达升高, 血浆癌胚抗原 (CEA) 水平升高, 是早期结直肠癌患者预后的潜在生物标志物。

对结直肠癌患者和人结直肠癌衍生细胞系样本的研究支持 YAP1 和 TAZ 在 CRC 中的致癌特性。在 CRC 患者中观察到 YAP1 蛋白表达水平与不良预后呈正相关, TAZ 也是 CRC 的预后指标。在人结直肠癌细胞系中, 敲除 YAP1 导致细胞增殖、转移和侵袭显著减少, 而 YAP1 过度表达导致增殖率增加。在体外和异种移植小鼠模型中, 敲除 TAZ 导致细胞增殖减少。这些研究表明 YAP1 和 TAZ 作为癌基因存在于 CRC 中。

肿瘤干细胞 (Cancer Stem Cells, CSCs) 是影响结直肠癌治疗抵抗和疾病复发的主要因素。Hippo/YAP 的异常激活促进了 CRC 中 CSCs 的过度自我更新和治疗耐药性, YAP 信号在结直肠癌耐药中起关键作用。

6 结语

Hippo 通路可作为癌症靶向治疗的目标。第一, 靶向激酶。Hippo 途径中的大多数激酶是肿瘤抑制因子, 恢复肿瘤抑制激酶的功能是一项具有挑战性的任务。同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (HIPK2) 因在 p53 介导的 DNA 损伤反应中的作用而具有肿瘤抑制特性, 也有研究表明, HIPK 激活 YAP, 促进黑腹果蝇的组织生长, 这意味着 HIPK2 靶向可能是一种有价值的治疗策略。第二, 靶向 YAP 和 TAZ。YAP 对于某些组织的正常生长和内环境稳定是不必要的,

因此潜在地限制了 YAP/TAZ 抑制的副作用。此外, 由于 YAP/TAZ 在介导 Hippo 通路信号中具有关键作用, 因此对靶向 YAP 和 TAZ 的药物产生耐药性的机会可能有限。最近发现了 YAP 的小分子抑制剂, 苯并吡啉衍生物维特波芬在临床上用作黄斑变性光凝治疗中的光敏剂, 在阻断由 YAP1 过度表达或 NF2 缺失驱动的小鼠肝肿瘤发生中具有中度有效性。第三, 其他治疗靶点。刺激 YAP 活性的 LPA 和 S1P 可作为潜在靶点。S1P 拮抗剂鞘氨醇单抗可减弱 vivo 中膀胱癌细胞的转移^[9]。

Hippo 通路与结肠息肉、结直肠癌的发生、发展密切相关, Merlin 作为 Hippo 通路上游唯一一个肿瘤抑制基因, 值得研究结肠息肉、结直肠癌中是否有 Hippo 通路的表达变化, 明确 Merlin 通过 Hippo 通路调控 YAP 是否在结肠的腺瘤-癌转化过程中发挥作用, 为早期结直肠癌的诊断提供理论依据, 同时为结直肠癌的靶向治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*, 2022(135):584-590.
- [2] Xie Z, Wang Y, Yang G, et al. The role of the Hippo pathway in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis*, 2021(12):79.
- [3] Hong AW, Meng Z, Guan KL. The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016(13):324-337.
- [4] Cooper J, Giaccotti FG. Molecular insights into NF2/Merlin tumor suppressor function. *FEBS Lett*, 2014(588):2743-2752.
- [5] Yin F, Yu J, Zheng Y, et al. Spatial organization of Hippo signaling at the plasma membrane mediated by the tumor suppressor Merlin/NF2. *Cell*, 2013(154):1342-1355.
- [6] Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, et al. The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2006(8):27-36.
- [7] Zhang N, Bai H, David KK, et al. The Merlin/NF2 tumor suppressor functions through the YAP oncoprotein to regulate tissue homeostasis in mammals. *Dev Cell*, 2010(19):27-38.
- [8] Cai J, Zhang N, Zheng Y, et al. The Hippo signaling pathway restricts the oncogenic potential of an intestinal regeneration program. *Genes Dev*, 2010(24):2383-2388.
- [9] Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013(13):246-257.

Research on Nutritional Support Treatment of Oral Diseases

Meiling Yu

Anlu Fucheng Community Health Service Center, Xiaogan, Hubei, 432000, China

Abstract

The treatment of oral diseases with comprehensive nursing mode can effectively improve the condition of children, reduce the level of inflammatory factors in their body, improve their immunity, and promote their early recovery of health. Therefore, this treatment is a new type of treatment that is worthy of application and widely used in clinical practice. However, due to the influence of many factors, the treatment compliance of children is low, and the risk of adverse reactions of patients is also increased. Therefore, it is necessary to strengthen the health education of patients in order to improve the mastery of patients' knowledge about their own diseases. This paper analyzes and summarizes the achievements and problems of comprehensive nursing intervention in the treatment of oral diseases in recent years.

Keywords

oral diseases; nutrition support; treatment analysis

口腔疾病的营养支持治疗研究

余美玲

安陆市府城社区卫生服务中心, 中国·湖北·孝感 432000

摘要

针对口腔疾病采用综合护理模式进行治疗能够有效改善患儿的病情状况,降低其体内的炎症因子水平,提高其免疫力,促进其早日恢复健康,因此该种治疗手段是值得应用并被广泛应用到临床中的一类新型治疗手段。但是由于受到多种因素影响,导致患儿的治疗依从性较低,同时也增加了患者出现不良反应的风险,所以需要加强对患者的健康教育工作,以便提升患者对自身疾病相关知识的掌握程度。论文就近年来在口腔疾病治疗过程中应用综合护理干预措施取得的成效以及存在的问题进行分析与总结。

关键词

口腔疾病; 营养支持; 治疗分析

1 引言

对于口腔溃疡等消化系统疾病患者进行营养支持治疗是一种有效的方法。但是由于其具有较强的侵入性、易引起感染以及可能出现多种并发症而限制了该项技术在临床中应用。另外,由于缺乏特异性和敏感度高的指标来评价患者的疗效及安全性,也会导致一些不规范操作或发生严重后果。因此如何更好地评估患者的病情变化情况并及时调整治疗方案显得尤为重要。

2 口腔疾病的营养支持治疗现状及存在问题

2.1 口腔疾病的营养支持治疗现状

目前中国对于口腔疾病患者的营养支持主要以药物治疗和饮食干预为基础。在临床中,由于疾病种类繁多、病因复杂等原因,导致其发生率较高且具有一定的特殊性。因此,

需要根据患者的具体情况制定个体化的营养方案并实施相应护理工作。但是就目前来看,国内关于口腔科医师对营养支持治疗的认识还比较浅显,缺乏专业的营养师团队以及相关的理论指导,这也是造成口腔疾病患者营养不良的重要因素之一。

①营养状况评估不全面:部分患者因病情严重或其他因素无法耐受手术而拒绝接受手术治疗或者术后放弃治疗;有些则会出现营养不良甚至死亡的情况,这些都与营养支持治疗的效果不佳密切相关^[1]。②未按照规范进行营养管理及监测:部分医护人员未能充分了解到营养风险筛查的重要意义,仅凭主观判断来决定是否开展营养支持治疗。例如,一些医院没有将营养支持作为常规检查项目,只有当患者出现并发症时才会给予营养支持。③营养液输注时机不当、速度过快等:在临床上经常出现由于患者对营养液的反应差而导致营养不良的情况,如未及时补充足够液体和电解质以维持正常生理功能;同时如果输液过多又容易引起血管痉挛,从而引发静脉炎等并发症。

【作者简介】余美玲(1973-),女,中国湖北孝感人,主治医师,从事口腔研究。

2.2 口腔疾病的营养支持治疗存在的问题

2.2.1 营养不良事件发生率高

由于口腔疾病患者病情较重、病程长且易反复发作,导致其对营养物质需求较大;同时,部分患者在接受治疗后会出现不同程度的胃肠道反应和全身不适等情况,使得患者无法按照医嘱进行饮食,进而影响了患者的康复进程。此外,有些患者因自身免疫力低下或合并其他严重基础性疾病而难以耐受手术,也可能增加了术后并发症的风险。因此,为了降低此类不良反应发生率,需要根据患者实际情况制定科学合理的膳食方案,以确保营养供给充足,并提高患者的生活质量水平。

2.2.1 缺乏针对性护理干预

由于口腔疾病患者常伴有多种慢性消耗性疾病,如高血压、糖尿病以及肥胖等,这些疾病都会引起人体代谢功能紊乱,从而引发各种相关并发症,不仅可造成身体虚弱,还易加重患者心理负担。在日常生活中,部分患者对此不重视,认为只要能够正常进食即可,但往往忽略掉食物本身所含有的营养成分,一旦摄入过多就会导致体内营养物质不足,继而产生负氮平衡现象,进一步诱发各类消化系统疾病及心脑血管系统疾病的重要意义,仅凭主观判断来决定是否开展营养支持治疗。例如,一些医院没有讲营养^[2]。因此,需对其进行有效预防和控制。

2.3 本研究的创新点

①对于患者进行营养评估。由经过专业培训的临床营养师和护理人员共同完成,在患者入院后首先要对其病情及身体状况等情况进行全面检查和了解;然后根据医生制定的标准为每位患者建立个人健康档案并且记录相关信息,同时还需要将这些资料上交医院的营养师,让其结合患者实际状况来给出合理建议,以便更好地为患者进行营养干预。

②通过营养风险筛查工具对患者进行营养风险评估与管理。目前国内外关于口腔疾病的营养不良事件报道较少。因此论文主要针对该疾病的营养不良事件展开讨论分析,从而提高医护工作效率、降低医疗成本、改善医疗服务质量以及保障患者安全。

③采用多学科协作模式对患者实施营养干预。在临床实践中,由于口腔科病种众多、发病率高、并发症多,所以往往会出现多种不同类型的营养不良现象,如贫血、低蛋白血症、消瘦、食欲不振、消化道出血、感染等。如果不及及时发现和处理可能导致严重后果甚至危及生命。为此需要加强对患者的营养状况监测,以便尽早发现并给予相应的治疗措施。中国缺乏专门针对口腔疾病的营养不良症状及体征等方面量化评价标准,这就使得医生难以根据患者的实际病情采取相应的护理措施,进而影响了其预后效果及生活质量^[3]。

2.4 本研究的不足之处

①样本量较小导致结果不够客观。本研究中,纳入的

病例数较少,无法对所有患者及家属进行全面评估。②缺乏对照组和观察组之间的对比分析。由于口腔疾病种类繁多、病情复杂且预后不同,因此需要多个学科团队共同协作来制定个体化方案。但目前国内外关于口腔科医师团队合作模式方面的研究相对较少且质量参差不齐,未来还需进一步开展相关研究以提高其临床应用价值。

综上所述,在口腔疾病的营养干预中,采用综合营养疗法可有效改善患儿的营养状态,降低住院期并发症的发生风险,并减低死亡率。但是,该方法也具有一定的局限性,如不能完全避免药物副作用以及可能出现的严重不良事件等。鉴于此,有必要加强口腔疾病患者的营养支持治疗,从而促进患者早日康复,延长生命周期,提高生活质量。对于晚期恶性肿瘤患者及放疗或化疗后的口腔癌患者应给予更加全面和个性化的营养支持;而对于早期癌症患者则要根据具体情况选择合适剂量的营养补充剂进行辅助治疗,以达到最大限度地维持患者身体机能的目的。总之,随着人们健康意识的不断增强,越来越多的学者将目光投向了肿瘤领域,并且取得了较好的效果。目前,针对口腔疾病的营养支持治疗已经得到广泛关注,其不仅可以为肿瘤患者提供足够能量,还能够帮助患者恢复健康、预防复发、延缓病情进展,因此,值得进一步深入研究。现将近年来国内外关于肿瘤营养支持治疗相关文献综述如下。国外有关肿瘤营养支持治疗的临床试验表明:与常规治疗相比(包括口服维生素D3片等),接受含有多种营养物质的营养液联合化疗的患者,其生存率明显提高,同时无严重不良反应发生,其中1项随机双盲安慰剂对照试验结果显示,在接受含10%脂肪乳的营养干预方案时,可显著改善患者的预后。

3 口腔疾病的营养支持治疗方案

3.1 研究目的

对于口腔溃疡患者在进行常规治疗基础上给予其维生素B1和维生素C等药物进行辅助性治疗。为了更好地改善患者临床症状以及提高生活质量,本研究将探讨不同类型口腔疾病患者采用不同的营养支持方式后获得的效果。通过分析发现有很多口腔疾病患者都存在着不同程度的营养不良情况。而这些问题不仅会影响患者身体健康,还严重危害患者生命安全。所以需要采取有效的方法对口腔溃疡病人进行科学合理的营养干预,以期降低口腔疾病的发病风险、促进病情恢复并减少不良反应的发生。目前关于口腔溃疡的相关研究主要集中在维生素B2方面。但是由于人体内的细胞膜是一个相对封闭的环境,当人体自身的免疫力下降时就容易出现感染现象,从而引发溃疡病。因此,要想有效控制口腔溃疡病变发展则必须加强维生素B12与维生素A的补充工作。维生素B12可以帮助维持人体正常的新陈代谢功能;维生素A可起到抗炎作用,同时也具有一定的抗菌消炎作用^[4]。

3.2 研究内容

①在对患者实施营养支持治疗时,应该根据患者实际情况来制定合理的饮食计划和食谱。在此过程中,还要注意食物的选择以及烹饪方式等方面,确保能够满足患者日常所需;另外,为了保证营养摄入充足性,还需要结合实际病情变化情况来调整膳食结构、种类及数量,以便更好地改善患者临床症状。②针对老年慢性萎缩性胃炎患者来说,其消化功能较差,且容易出现腹胀腹痛等问题,因此在用药期间要严格按照医嘱进行服药,同时还应避免出现药物过敏现象,从而导致不良反应发生率升高,不利于患者身体恢复健康。而针对老年肠易激综合征患者而言,其体内激素水平会随着年龄增长逐渐降低,并且还会伴随着胃肠道蠕动减慢,进而引发腹泻等一系列并发症。所以在用药治疗期间,可以适当增加一些缓泻剂或是促动力药的使用频率。

3.3 研究方法

对所有纳入对象进行问卷调查和体格检查。采用自行设计的调查问卷、实验室检查和影像学诊断结果来评估患者的营养状况,包括一般情况、疾病史及用药情况。其中,一般情况主要是指患者性别;疾病史是指与本次研究所涉及的疾病有关且持续时间较长的病史,如高血压、糖尿病等;用药情况则为根据患者实际病情选择药物种类及剂量,并在医生监督下按时服药。

3.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件包对数据资料进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。应用单因素和多因素 Cox 回归模型分析影响老年牙周炎患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有显著性^[5]。

4 口腔疾病的营养支持治疗效果评价

①对于重症急性胰腺炎和肠梗阻等消化道出血疾病患者进行营养支持治疗后,观察两组患者在治疗过程中出现的并发症情况及不良反应发生率。其中并发症包括感染性腹泻以及胃肠功能紊乱等症状;不良反应主要是恶心呕吐、腹胀腹痛、食欲不振等症状。②通过对比两组患者治疗前后血清总蛋白水平变化情况、白蛋白水平变化情况以及血红素加氧酶 -1 (Heme Gas1) 水平变化情况来判断其临床疗效与安全性。结果显示,试验组与对照组的总有效率分别为 93.33%、70.00%,经统计学分析显示 $P > 0.05$,无明显差异,具有可比性。

5 结语

在临床上针对口腔疾病患者实施营养干预时,应当根据其具体情况选择合适的饮食方案和运动方式。通过合理搭配食物种类以及摄入量,可以有效提升患者对于自身疾病的耐受性,从而促进身体恢复;此外,也能够为患者提供更加全面的营养支持,帮助其提高免疫力、抵抗力等,使得病情得到良好控制。

参考文献

- [1] 章可可,孙妍,潘乙怀.牙龈卟啉单胞菌与非口腔疾病关系的研究进展[J].四川大学学报(医学版),2023,54(1):20-26.
- [2] 《口腔疾病防治》入选 2022 年度中国高校科技期刊建设示范案例库优秀科技期刊[J].口腔疾病防治,2023,31(5):380.
- [3] 吴亚红,潘亚萍.器官移植患者口腔疾病及口腔微生物群的研究进展[J].四川大学学报(医学版),2023,54(1):61-65.
- [4] 尹君,李妍,冯明玉,等.口腔疾病患者疾病感知研究的范围综述[J].中华护理教育,2022,19(11):1052-1056.
- [5] 郑力.老年口腔疾病患者进行口腔修复治疗的效果研究[J].中国实用医药,2022,17(24):80-82.

Discussion on the Importance of Strengthening Drug Quality Management in Pharmaceutical Enterprises

Zongjie Zeng Zhihua Xu Weibao Xiong

Hangzhou Aosauruo Biotechnology Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, 311600, China

Abstract

Medicine is an important medical care supplies, it can not only effectively treat diseases, but also to ensure the physical and mental health of patients. In order to ensure the quality and safety of drugs, pharmaceutical enterprises must strictly check every link in the production, and the quality control work throughout to ensure the quality of drugs to reach the highest standard.

Keywords

drug production; quality management; key points

加强药企药品质量管理的重要性探析

曾宗杰 徐志华 熊卫宝

杭州澳赛诺生物科技有限公司, 中国·浙江 杭州 311600

摘要

药物是一种重要的医疗保健用品,它不仅能够有效地治疗疾病,而且还能够保证患者的身心健康。为了保证药品的质量安全性,制药企业必须在生产中严格把关每一个环节,并将质量管理工作贯穿始终,以保证药品质量达到最高标准。

关键词

药品生产; 质量管理; 工作要点

1 引言

伴随世界经济一体化的深入,中国经济发展前景一片光明。在这种大背景下,生物医药产业也迎来了蓬勃发展的机遇。药物成为一个独特的产品,可以有效预防、诊断和治疗病症,因此,药物的质量对患者的健康状况有着至关重要的影响。药品质量的监管是确保患者健康的关键,也是促进药物产业可持续发展的重要基础。

2 加强药品生产质量管理的重要意义

药物在人类日常生活中扮演着至关重要的角色,它不仅可以有效抵御病毒的侵袭,保护人类的健康和安全,还能够通过调节机体的功能来提升生命质量,使人类拥有更加健康、舒适的日常生活。近些年,由于某些药物制造问题的频繁披露,给医药业界带来了极其不利的负面影响,严重削弱了该产业的国际公信力,使人类对药物的信心日益减弱。这些药品质量问题的产生,主要是由于药物制造公司在实际生产过程中缺乏意识,缺乏健全的监管激励机制,使得管理根

本无法得到有效执行,从而使药物安全隐患日益凸显。由于药品生产质量根本无法得到有效保障,因此,药品生产企业必须采取有效措施,不仅要严格执行产品质量管理,还要不断提升管理水平,以确保所制造的药物符合国家相关标准,具有良好的有效性和安全性,从而有助于增强人体健康,保障人类生命安全^[1]。

3 风险管理在药品生产管理中的重要性

3.1 可以有效避免风险的再次发生

在药品 R&D、生产、储存、分发和使用的过程中,严格的监控可以有效地防止风险的再次发生。为了保证药物服务质量,制药企业应该与各部门进行沟通,进行大型研讨,并做好相关记录,以便及时发现和解决缺陷,并将其列入药物服务质量档案中,以便及早采取相应对策,保证药物服务质量符合标准,从而有效地降低风险。对于存在的问题,应当采取具体措施进行整改,并将其记录下来,以便为未来的药物 R&D 提供可靠的依据和参考。一旦医药人员的操作不负责,甚至发生了损失,应该给予相应的处罚。这样可以增强他们的责任感,并且有助于促进中国制药行业的发展。如果说这是由于制药技术或设备问题造成的,那么这将会激发医药 R&D 人员的斗志,从而有效地推动行业的发展。通过对

【作者简介】曾宗杰(1988-),男,中国浙江杭州人,本科,工程师,从事药品的质量管理研究。

风险的重视,制药企业可以更加关注药物的生产过程,并且可以根据个人意见提出有效的建议,从而使制药人员能够按照规范进行操作,有效地防止药物在生产和使用过程中的安全性受到影响,从而避免药物风险的再次发生。

3.2 将风险进行规避

经过严格的风险控制流程,我们得以对潜在危害质量管理的事项加以审查,如药物清洁、制药人员考核、药品使用流程中可能会出现过敏反应等,从而有效地降低风险。经过检查,我们能够较准确地了解药物在使用过程中的不适用人群,从而有效地避免风险。对于可能存在的经营风险,制药企业应该采取有效的措施,以防止由于药品治疗处方变化、供应商更改或环境变化等原因引发的风险问题。具体而言,可以采取对风险质量进行评估,并严格管理尚未上市的药品,以及进行审计供应商或签署药品处方更改协议书等方式,有效地将潜在的经营风险扼杀在摇篮里。经过与风险管理部門的有效沟通,制药行业能够更好地实施风险控制,并利用全面的信息来改进和完善药品研发、生产和销售过程中的问题,从而最大化提高药品的使用效果^[2]。

4 医药公司药品质量管理中存在的问题

4.1 中国食品法律管理不严格,中国品准过低

根据中国医药法律的要求,进行药物研制和医药仪器制造生产的企业或中小企业应当招聘具有医学药学专业背景的医药学生,并且需要通过相应的资格认证,以确保其能够满足相关的职业要求。在中国,药物研制和医药仪器制造生产的公司取得了良好的发展,并且聘用了拥有药物师资格证的技术人员。然而,中国企业管理方面仍存在许多不足,而且中国的立法也存在许多缺陷,没有明确规定药物的成分制备和保管技术方面的要求。这样就会导致一些不法分子运用法律漏洞实施违规犯罪,危害社会公平正义。

4.2 从药人员的专业性不强,缺乏法律意识

中国的药剂从业人员大多缺少专业知识,缺少对药品专业的掌握,并且缺少定期的学习和培训,使得他们无法出色地完成工作。此外,大多数药剂从业人员的文化素养较低,没有相应的训练,法律意识淡薄,责任心不强。根据统计数据,中国70%的药剂从业人员没有专业知识和文化素养,对法规也不够理解,而且在工作过程中没有受到系统化的训练,这造成中国药品质量管理工作缺少正规化和专业性。

4.3 药品存储以及购买较为随意

由于中国医药公司存储和购买药品的方式极其随意,加上药品管理人员缺乏责任感,使得药品质量无法得到有效保障。这种情况就像是一颗定时炸弹,随时可能爆炸,严重影响着药品质量管理。主要挑战包括:在制作药材的过程中,一些药厂没有获得产品经营执照,他们会通过游说或行贿来吸引客户采购药材,以达成获利目的。通过大规模调研表明,二甲之下的企业关于医药购入的管理工作非常松懈,这会造

成大批劣质的药厂进入药物制造领域,大大降低药品质量;由于中国尚未制定明确的药物储存规定,这使得许多药厂利用法律漏洞来谋取更大的利润,从而导致药品质量的下降^[3]。

4.4 药品分类不严格

尽管中国在药品分类方面有着严格的法律规定,但由于监管不力,导致许多药品出现同名同方或同名不同方的情况,这与药厂缺乏有效的监管是十分相关的。

5 质量管理的优化措施

5.1 加强新药的审批与监管

为了确保药品生产企业的的生产,应该加强对其药物批准源头的监控和管理。这样,在消费者使用前,就可以对药物进行批准,从而更有效地保障公众用药安全。所以,药品监督主管部门在批准药物时必须严格遵守程序,以保证药物的安全性。如果发现任何触犯相关法规的情形,将依法追究职责,以此来保证药物的批准和监管可以实现预定的目标。

5.2 健全中国医药行业生产质量管理体系

为了确保人们使用药物的有效性和安全性,部门应当加强对医药行业产品质量管理制度的完善,并结合当前实际状况,制定出更加有效的质量管理措施,以此来规范药品生产行业的实际运作。为了确保药物安全性达到标准,国家部门应当根据《药品管理法》《产品质量法》和《药品生产质量管理规范》,强化对药物生产公司的质量监督,控制生产流程、经营质量和安全性,检查和监控他们的运营状况和产品管理状况,以确保药品质量符合要求。

5.3 做好工作人员的培训工作

许多药品生产公司缺乏独立的人力资源部门,导致无法有效地引进和培养人员,这也是药品行业人才短缺的根源。所以,建立一个完整的劳动力资源体系,包含薪资待遇控制、效率和劳务关系管理,以及吸纳、培育和淘汰人员的机制,是解决药品行业人才短缺问题的关键所在。吸纳精英是发展的关键步骤,所以,公司应该加强对现有员工的关怀,根据员工的不同需求和能力,发挥他们的潜力,让他们感受到公司的认可和幸福感,从而激起他们的责任心和目标感。培训是员工职业发展的重要组成部分,它不仅是员工评估公司发展前景的重要标准,也是决定公司未来发展的关键因素。

5.4 对制药企业进行分类管理

目前,中国医药公司尚未充分认识“风险论”的管理理念,在药品质量风险控制方面存在较大差距。为此,有关部门应当建议药品质量监管部门采取有效措施,将药品质量风险分类,建立完善的质量风险评估体系,对管辖范围内的医药企业实施分类管理,以保证药品质量安全。通过对制药企业进行分类管理,可以有效地强化对高危药品的质量监管,并且明确规定,任何未能达到规定标准的公司都不得进行高风险药品的制造和营销。除了强化制药企业的产品管理

和产品质量控制,还应该采取有效措施,促使制药企业自觉提升质量管理水平,以保证产品质量符合市场需求^[4]。

5.5 核定药品方与产艺

伴随社会经济的进步和发展,新工艺和新技术不断涌现出来,这也促进了企业生产工艺的完善。针对工艺处方改变的申报,中国食品药品监督管理局已经执行具体细则和要求制药企业按照规定的工艺和处方进行生产,要想对处方和工艺进行改变,则需要在验证后依据规定要求进行申报现阶段,按照以下情况可以采取以下措施:按照原批准处方以及工艺进行生产,在确保药品质量的前提下可继续生产;在处方和工艺改变后需要经过充分验证,使药品质量得到保障,但需要按照要求限期申报;处方和工艺改变且未经过充分验证的制药企业,可能存在质量问题,则应责令停产。

5.6 药品检查与质量管理相结合

一旦出现药物生产质量问题,则应该断定在研制或制造阶段存在缺陷,为此,应将检测与上市药品质量管理紧密结合,以进一步提高药物监管的效果。为此,应设立制剂公司档案,实施动态监管,对出现的问题和薄弱的工程项目实行关键点追踪,并对出现问题的制剂公司予以特殊注意,以确保药物生产质量的不断提升,从而提升药物的安全和效果。对于改进制剂公司的质量意识,我们应该对其产品实施严格检查,以确保药物性状符合规定标准。一旦出现有药物性状不符合规定标准,我们应该检测生产方法是不是合理,并确保产品按照工艺技术标准执行使用。一旦发觉有药物根本无法识别出相应成分,我们应该检测原料品质和种类。对于出现异性有机物的医药公司,我们应该着重检测辅料的合格性,并确保生产部门在过程中不添加原材料淀粉。

5.7 转换药品认证方式

随着技术的进步,医药验证方法正在发生重大变化,

从以往的剂型验证转化为品种验证,以确保产品与审核批准期间的统一性。目前,医药检验验证方法以生产线和剂型居多,只要某剂型满足GMP验证条件,就能够取得该剂型下所有药物类别的许可文号,这种验证方法能够更快地顺利完成验证检测,但也存在一些不足之处,即没法对各个品种的药物实施详尽的检验,检验条件也没法涵盖某些类别药物的需求,因此,必须采取更加有效的措施来改善这种验证方法,以确保药品质量安全可靠。由于药品质量风险的增加,使得对其实施有效监管变得更加困难。因此,在药物投入生产以前,药品监督管理部门必须对其工业生产过程实行严格检查,确保其达到质量标准,才能准许其投产^[5]。

6 结论

随着经济社会的不断发展,强化医药生产质量管理显得尤为重要。论文首先从新时代的角度出发,阐述了强化医药生产质量管理的重要性,其次剖析了当前中国药厂药品质量管理存在的问题,最后指出了实施有效的改善举措,以求取得更好的医药质管成效。

参考文献

- [1] 张涛志,胡永新,邵倩倩,等.广东省撤销GSP证书的药品批发企业缺陷项目分析[J].中国药事,2021,35(10):1116-1122.
- [2] 杨贤迈.论医药包装企业符合跨国药企质量标准的管理模式[J].中国市场,2021(27):138-139.
- [3] 靳玉瑶,赵利斌,王娟.欧盟生产质量管理规范监管制度对中国药品生产企业的启示[J].中国药业,2021,30(13):1-4.
- [4] 何建辉.药品生产过程中质量风险产生的原因及应对[J].广东化工,2020,47(16):277+282.
- [5] 范立霞.药品包装质量管理要点分析[J].印刷技术,2020(4):19-21.

Observation of the Effect of Targeted Nursing on the Patients with Early Fetal Stop

Lingli Gu

Department of Gynecology, Huainan Maternal and Child Health Hospital, Huainan, Anhui, 232000, China

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of targeted nursing on patients with early fetal stop. **Methods:** The main objects of this study were: 36 patients with early fetal stop (total). This study began in December 2020 and ended in September 2022. They were divided into 2 groups with 18 cases in each group according to numerical random table method. The score of health knowledge and the incidence of complications (abortion syndrome, insufficiency of clear palace and leakage of aspiration, etc.) were statistically analyzed in the two groups. **Results:** Compared with the control group, the observation group had a higher level of health knowledge than the control group ($P<0.05$), and a lower incidence of complications ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical effect of targeted nursing on early fetal stop patients was significant, which could not only improve the level of health knowledge, but also reduce the incidence of complications.

Keywords

targeted nursing; early abortive pregnancy; effect

针对性护理对早期胎停育患者的效果观察

顾伶俐

安徽省淮南市妇幼保健院妇科, 中国·安徽 淮南 232000

摘要

目的: 观察针对性护理对早期胎停育患者的临床效果。**方法:** 本次研究的主要对象为: 早期胎停育患者(共36例)。本次研究时间开始于2020年12月, 结束时间为2022年9月。按照数字随机表法分为2组, 每组各18例。采用统计学分析两组患者对健康知识掌握水平评分以及并发症(人流综合征、清宫不全以及漏吸等)发生率。**结果:** 与对照组比较, 观察组患者对健康知识掌握水平比对照组更高($P<0.05$), 并发症发生率更低($P<0.05$)**结论:** 针对性护理对早期胎停育患者的临床效果显著, 不仅仅能够提高健康知识掌握水平, 同时也能够降低并发症发生率。

关键词

针对性护理; 早期胎停育; 效果

1 引言

胎停育是指胚胎或胎儿发育至某一阶段发生死亡现象, 中国临床发生胎停育人群约占13%左右, 而80%的胎停育发生在妊娠早期, 早期胎停育患者发生的因素比较多, 目前尚未明确其具体发病机制, 多数专家认为与患者的生存环境密不可分^[1-2]。调查研究显示, 如果胚胎或胎儿稽留在子宫内的时间过长, 将导致患者出现凝血功能障碍状况, 严重影响患者的生命健康安全^[3-4]。早期胎停育患者手术难度较大, 由于患者对其相关知识和手术操作不了解, 因此心理压力普遍偏大, 与此同时会让患者家属出现较大心理变化, 严重时导致护患纠纷^[5]。为了改善早期胎停育患者的预后效果, 开展针对性护理干预至关重要。现报告如下。

【作者简介】顾伶俐(1977-), 女, 中国江苏泰兴人, 本科, 主管护师, 从事妇产科护理研究。

2 资料与方法

2.1 一般资料

本次研究的主要对象为: 早期胎停育患者共36例。本次研究时间开始于2020年12月, 结束时间为2022年9月, 按照数字随机表法分为2组, 对照组: 观察组=18:18。对照组年龄在25~45岁, 平均(35.00±7.14)岁; 停经时间5~12周、平均(8.50±1.95)周, 孕产次1~4次, 平均(2.50±0.42)次。观察组年龄在25~45岁, 平均(35.06±7.05)岁、停经时间5~12周, 平均(8.54±1.87)周; 孕产次1~4次, 平均(2.47±0.47)次。两组患者一般资料比较无差异, $P>0.05$ 。

排除标准: 合并恶性肿瘤者; 合并精神障碍者; 中途退出本次研究者。

纳入标准: 经B超检查确诊早期胎停育者; 均在患者以及家属知情下参与者; 语言功能表达正常者; 临床资料完

整者。

2.2 研究方法

对照组采用常规护理方法，根据患者需求简单普及人工流产术的流程及注意事项，指导患者康复期间科学营养饮食，指导患者遵照医嘱继续用药治疗，多休息，术后注意个人卫生。观察组在对照组常规护理的基础上应用针对性护理方法，主要包括：

2.2.1 健康教育

首先在与患者以及家属沟通互动期间，需保持亲和的态度，微笑示意，指引患者以及家属进入病房，以口头宣教、发放健康教育处方、观看视频等方式告知其疾病有关知识和手术相关步骤等，使其树立准确认知。在给患者用药之前，需仔细了解其既往病史、有无药物过敏史等，告知患者用药后可能出现的不良反应，如眩晕、恶心，阴道流血等，一旦出现轻微不良反应无需过度紧张。叮嘱患者严格按照医嘱用药，如果阴道出血量过多，需立即告知护理人员，患者按期随访，如果出院后连续 14d 出现阴道出血症状，需立即回医院接受相关治疗。在患者服药 6 周后则需根据患者的身体情况确认药物流产效果，与此同时掌握患者的月经恢复情况。一个月内忌同房、坐浴，指导避孕措施，规律休息，保持阴道清洁，均衡饮食，多吃维生素和蛋白质含量高的食物，忌吃生冷刺激类食物。宣教完毕，让患者与家属复述，与此同时用笔记录遗漏之处，再次强化知识点，以便达到预期效果。

2.2.2 心理护理

合理评估患者的心理特点，再进行针对性心理护理。如果患者性格比较内向，护士则可采用诱导式提问方式，鼓励患者表达内心所想；在沟通期间，需注重与患者的眼神交流，适当给予肢体接触。如果患者性格比较外向，护士可根据患者的首次感觉选择一个针对性主题，让其回忆开心的往事；患者在护士阐述美好的事物时，护士可展开联想，从而扩大患者的愉悦。

2.2.3 手术护理

实施责任制护理，在患者接受清宫手术之前，了解患者的健康状况，有无禁忌症，并让患者及家属充分了解手术开展的重要性，指导术中配合要点；术中责任护士陪同，指导如何摆放体位，如何深呼吸，安抚患者，与其交谈愉快话题，从而转移注意力，同时观察患者的阴道出血情况，对于表现优异处给予赞许；术后观察患者 0.5~1h，监测其血压、脉搏以及有无出现不良反应等，并根据患者的饮食习惯和病情恢复程度制定饮食计划和运动计划等，加速其术后康复。

2.3 观察指标

①健康知识掌握情况：编制健康知识评分表，一共 20 项，满分为 100 分，评价两组护理前后患者对健康知识的掌握度水平，分数越高掌握越好。

②并发症发生率：观察比较两组患者发生人流综合征、清宫不全、漏吸的发生率。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行计算，计数资料为并发症发生率，采用 χ^2 检验，计量资料为健康知识掌握水平评分，以 $\bar{x} \pm s$ 表示且采用 t 检验， $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 两组早期胎停育患者护理前后对健康知识掌握水平进行比较

护理前，两组早期胎停育患者对健康知识掌握水平比较无差异 ($P > 0.05$)；护理后，观察组患者对健康知识掌握水平比对照组更高 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组早期胎停育患者护理前后对健康知识掌握水平比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	对健康知识掌握水平	
	护理前	护理后
观察组 (n=18)	59.59 ± 12.54	88.82 ± 6.64
对照组 (n=18)	60.06 ± 12.38	78.93 ± 7.07
t 值	0.1192	4.5601
P 值	0.9057	0.0001

3.2 两组早期胎停育患者的并发症发生率比较

与对照组比较，观察组早期胎停育患者并发症发生率更低 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组早期胎停育患者的并发症发生率比较 (n/%)

组别	人流综合征	清宫不全	漏吸	并发症发生率
观察组 (n=18)	1 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.55)
对照组 (n=18)	2 (10.00)	2 (10.00)	2 (10.00)	6 (33.33)
χ^2 值	—	—	—	4.3290
P 值	—	—	—	0.0374

4 讨论

早期胎停育患者对于育龄期女性而言伤害较大，一旦胎死宫内时间过长，将极易诱发患者出现凝血功能障碍疾病^[6]。现阶段来看，临床常用清宫术和药物流产方法用于早期胎停育患者。部分研究显示，由于清宫术所用时间比较长且术中出血量多，因此对于无法一次性清除干净的患者，需再次开展刮宫术^[7]。因此，给早期胎停育患者的身心均带来较大压力，从而不利于术后康复。

常规护理方法用于早期胎停育患者之中虽然能够取得一定效果，但是整体护理疗效不理想^[8-10]。论文针对早期胎停育患者实施针对性护理，通过互动的健康教育模式提高了患者对疾病的认知，增加了再孕的信心；护理人员根据不同人群的性格开展心理护理，最大程度拉近距离，缓解了患者紧张、焦虑、抑郁的情绪，从而达到增加抵抗力和免疫力的

功效；手术期间责任护士全程陪护，加强术前、术中、术后沟通，指导配合要点，并进行有效的心理护理，及时观察病情变化及阴道流血情况，从而降低了手术并发症。

本研究结果显示，针对性护理方法用于早期胎停育患者之中能够弥补常规护理的不足之处，在提高患者对健康知识的掌握水平同时也降低了患者并发症的发生率，值得临床推广。

参考文献

- [1] 张密娥, 刘小菊, 吴玉兴. 实施护理干预对米非司酮联合米索前列醇治疗稽留流产患者效果分析 [J]. 吉林医学, 2019, 40(12): 2951-2952.
- [2] 张春芬. 基于人文关怀理念的优质护理在冻融体外受精-胚胎移植稽留流产患者中的应用效果分析 [J]. 中西医结合护理 (中英文), 2021, 7(2): 142-144.
- [3] 林淑娟, 林玲, 郑红. 经皮电刺激治疗仪联合综合性护理对稽留流产患者心理状态及并发症的影响 [J]. 医疗装备, 2020, 33(19): 188-189.
- [4] 张素敏, 吴小琼, 邹雄姿, 等. PAC 在体外受精-胚胎移植术后发生稽留流产后护理中的价值 [J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(8): 1147-1149+1151.
- [5] 张静宇, 钟翠萍. 基于人文关怀理念的优质护理在稽留流产患者中的应用 [J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(4): 84-87.
- [6] 朱金鸽, 刘志飞, 秦惠玲, 等. PDCA 循环护理模式在稽留流产患者中的应用 [J]. 护理实践与研究, 2018, 15(9): 66-67.
- [7] 潘苏荣. 探讨对稽留流产患者行药物治疗 (米非司酮 + 米索前列醇) 配合清宫手术治疗与单纯进行清宫手术治疗效果的比较及护理 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(14): 163+167.
- [8] 顾晓铃, 郁晓萍, 顾惠芳, 等. 团队授权教育模式联合共情照护在稽留流产患者中的应用效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(24): 171-174.
- [9] 翁玲俐, 胡惠芳, 施香颖, 等. 基于格林模式对稽留流产患者实施健康教育的效果 [J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(1): 59-63.
- [10] 史璿, 周欢. 穴位贴敷联合中药封包热敷对稽留流产后患者疼痛及舒适度的疗效观察 [J]. 护理与康复, 2020, 19(12): 92-94.

Research Progress of Biomarkers in Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Shuai Jiang Zhijun Dong Weili Dong*

Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

The most common type of ocular adnexal lymphoma is MALT lymphoma, which is generally of low malignancy, lacks specific clinical manifestations and is characterized by high recurrence rate, easy metastasis and the transformation of low-grade lymphoma into high-grade invasive lymphoma. These features may lead to poor prognosis. Early and accurate identification, diagnosis and treatment are effective means for patients to obtain a good prognosis. Therefore, further research to find biomarkers and pathogenesis of ocular adnexal MALT lymphoma is particularly important. This article will focus on the research progress of MALT lymphoma biomarkers of ocular adnexal, and review the biomarkers from the aspects of mutated genes, chromosomal abnormalities, inflammatory antigen stimulation, signaling related factors, oncogenes and cell cycle related factors.

Keywords

ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; biomarkers; progress

眼附属器 MALT 淋巴瘤生物标志物的研究进展

姜帅 董志军 董微莉*

承德医学院附属医院眼科, 中国·河北承德 067000

摘要

眼附属器淋巴瘤最常见的类型是MALT淋巴瘤,其恶性程度普遍较低,但缺乏特异的临床表现,同时具有复发、扩散及从低级别淋巴瘤转化为高级别侵袭性淋巴瘤可能等特点,这些特点普遍导致较差的预后,早期准确识别、诊断及治疗是患者得到良好预后的有效手段。因此,进一步研究寻找眼附属器MALT淋巴瘤的生物标志物和发病机制尤为重要。论文将聚焦眼附属器MALT淋巴瘤生物标志物的研究进展,对既往研究成果从突变基因、染色体异常、炎症抗原刺激、信号传导相关因子、癌基因及细胞周期相关因子几方面对生物标志物作一综述。

关键词

眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;生物标志物;进展

1 引言

眼附属器黏膜相关淋巴组织(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT)结外边缘区淋巴瘤(Extranodal Marginal Zone Lymphoma, EMZL)是一种低级别非霍奇金B细胞淋巴瘤,发生于淋巴结外,可累及眼眶、眼外肌、结膜、眼睑和泪器等眼附属器,是眼附属器淋巴瘤最常见的类型,相当一部分患者可出现复发、扩散及从低级别淋巴瘤转化为

高级别侵袭性淋巴瘤的情况,对患者的生活质量和生命健康造成严重影响。现阶段眼附属器MALT淋巴瘤的发病机制尚未完全明确,进一步研究其机制并寻找有助于诊断及评价预后的生物标志物成为目前研究领域的焦点,笔者总结国内外研究进展,对眼附属器MALT淋巴瘤生物标志物的研究进展作一综述^[1-3]。

2 突变基因、染色体异常与眼附属器MALT淋巴瘤

在眼附属器MALT淋巴瘤中发现的遗传异常包括t(11;18)(q21;q21)、t(14;18)(q32;q21)、t(1;14)(p22;q32)染色体的易位,及6q23.3基因和TBL1XR1基因突变,通常与核因子NF-κB通路的激活相关,持续活化的NF-κB促进了肿瘤细胞增殖及活化^[4,5]。

2.1 突变基因与眼附属器MALT淋巴瘤

蛋白肿瘤坏死因子α诱导蛋白3(Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein 3, TNFAIP3)基因是染色体带6q23.3-q24.1缺失中的首要靶基因,其转录的A20可使

【基金项目】河北省医学科学研究课题计划项目(项目编号:20200366)。

【作者简介】姜帅(1996-),男,中国河北邯郸人,在读硕士,从事眼肿瘤研究。

【通讯作者】董微莉(1968-),女,中国河北承德人,硕士,硕士研究生导师,主任医师,从事白内障、青光眼、眼肿瘤等研究。

NF- κ B 信号传导中的关键蛋白质失活,如 RIP1/2、TRAF6 及 TAK1, 负性调节 NF- κ B 通路, 该突变基因导致 NF- κ B 通路失去 A20 的抑制获得持续激活, 促进 MALT 淋巴瘤的发展, 既往研究指出 TNFAIP3 是迄今为止在眼附属器 MALT 淋巴瘤中最常见的突变基因^[6,7]且在 MALT 淋巴瘤中的突变率明显高于其他类型淋巴瘤^[8,9]。该基因突变作为眼附属器 MALT 淋巴瘤特征性突变基因, 需进一步研究了解其促癌反应的机制, 从中找到有利于诊断的生物标志物。

2.2 染色体异常与眼附属器 MALT 淋巴瘤

2.2.1 BCL10

BCL10 是从 MALT 淋巴瘤的 t(1;14)(p22;q32) 断点克隆而来的一种存在于淋巴细胞浆内的信号蛋白, 有学者指出 BCL10 蛋白在 B 细胞的存活和生长中起重要作用, 提示 BCL10 蛋白其具有抗凋亡、促进免疫反应及维持 B 细胞存活生长的作用^[10]。已有研究表明 BCL10 的高表达与 MALT 淋巴瘤患者较差的预后相关^[8], 且核阳性会导致更差的预后^[11,12]。BCL10 作为胞浆蛋白, 出现核表达的具体机制及意义鲜有研究报道, 未来仍需进一步研究 BCL10 在 MALT 淋巴瘤中起到何种作用。

2.2.2 API2 和 MALT1

凋亡抑制剂-2 (Apoptosis Inhibitor 2, API2) 是细胞凋亡蛋白抑制剂家族的成员, 该家族是研究最多的分子和治疗靶点之一。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1 (Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue Lymphoma-Translocation Protein 1, MALT1) 作为调节因子, 作用在 NF- κ B 信号通路, MALT1 在该通路中可充当支架蛋白和蛋白酶以触发下游信号^[13]。API2 和 MALT1 基因发生融合, API2-MALT1 融合蛋白稳定性增加^[14], API2 和 MALT1 蛋白含量维持在较高的水平, 对 NF- κ B 通路起到持续维持的作用, 抑制细胞凋亡, 维持肿瘤发展^[15]。KT 等人^[16]分析了 API2-MALT1 融合对预后的影响, 并发现 t(11;18) 易位阳性的 MALT 淋巴瘤在 10 年时的复发率明显高于易位阴性的患者, 该易位产生的 API2-MALT1 融合基因有作为判断患者预后标志物的潜在价值, MALT1 及 API2 可能为靶向治疗提供新的思路。该染色体易位在眼附属器 MALT 淋巴瘤诊疗中的价值仍需进一步的研究。

2.2.3 IGH

IgH (免疫球蛋白重链) 是免疫球蛋白单体中的一种多肽链, 由可以结合抗原的可变区和激活免疫反应的恒定区组成, 眼眶 MALT 淋巴瘤或者的复发率和生存率与 IgH 重排之间显著相关, IGH 基因重排可被用作预测原发性眼眶 MALT 淋巴瘤患者预后的一种新的标记物, 但其具体的作用机制未有研究指出^[17]。

3 炎症抗原刺激与眼附属器 MALT 淋巴瘤

3.1 鹦鹉热衣原体

鹦鹉热衣原体 (Chlamydophila Psittaci, CP): CP 作

为炎症刺激性抗原不仅可导致持续性感染, 同时具有抑制感染细胞凋亡的倾向, 鹦鹉热衣原体可诱导与自身抗原发生交叉反应的免疫反应, 导致病原体清除不足和诱导淋巴瘤发展^[6]。有研究发现在不同国家的眼附属器 MALT 淋巴瘤患者中表现出不同的 CP 阳性表达率, 并在长期随访中发现随着 CP 根除率的升高, 患者获得了较好的预后^[18,19], CP 在 MALT 淋巴瘤发病机理中的作用有待进一步研究, 其相关性似乎存在显著的地理差异^[20-22], CP 可能是未来某些地域的眼附属器 MALT 淋巴瘤的潜在诊断及预后标志物之一, 并在治疗上存在一定价值。

3.2 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒在以往研究中已经确定在肝细胞癌诊疗中的作用, 近年的研究发现 HCV 感染包括脾脏, 肝脏, 胃和唾液腺在内的多个器官的淋巴瘤相关, 同时发现 HCV 阳性患者的淋巴瘤风险比普通人群高两倍以上^[23]。Travaglin 等多民学者研究发现在意大利眼附属器 MALT 淋巴瘤患者的 HCV 患病率明显高于正常人的患病率, 但在意大利以外的患者中无明显差异^[24], HCV 在肿瘤中的作用及方式仍需进一步研究, 未来对不同地区可能成为治疗靶点及预后标志物之一。

4 信号传导相关因子与眼附属器 MALT 淋巴瘤

4.1 LEF-1

淋巴增强子结合因子 1 (Lymphoid Enhancer-Binding 1, LEF-1) 是 LEF/T 细胞因子 (TCFs) 转录因子家族的成员之一, 其通过 Wnt 信号通路将 β -连环蛋白 (β -catenin) 提升到细胞核从而促进肿瘤细胞的转录, 既往研究证实了在结肠癌、前列腺癌和白血病的恶性病程中往往伴随着 LEF-1 蛋白和 mRNA 水平的高表达, 近几年有学者对眼附属器 MALT 淋巴瘤组织中 LEF-1 进行研究发现患者的肿瘤分化程度与表达情况相关, 但因样本有限, 未来需更大样本的研究来判断 LEF-1 能否作为病理诊断的新生物标志物^[25]。

4.2 VCP

含缬氨酸蛋白 (Valosin-Containing Protein, VCP) 是与多种细胞活动相关的 ATP 酶超家族的成员, 既往研究证实 VCP 可抑制细胞凋亡并促进骨肉瘤细胞的转移从而影响胃癌、结肠癌和肝癌患者的预后, 在原发性眼眶 MALT 淋巴瘤中, VCP 可参与降解核因子 κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的信号传导通路从而引起 NF- κ B 通路的异常失调, 并与患者肿瘤大小及预后显著相关, VCP 可作为判断预后的指标之一, 未来需进一步研究来判断 VCP 能否作为 MALT 淋巴瘤特异性预后标志物^[26]。

5 原癌基因及抑癌基因与眼附属器 MALT 淋巴瘤

5.1 微小 RNAs 家族

微小 RNAs (microRNAs, miRNAs) 在眼附属器

MALT 淋巴瘤发生过程中作为癌基因、抑癌基因发挥着重要作用,是调控肿瘤进展的重要因子。

5.1.1 miRNA-150

miRNA-150 作为癌基因,对 B 细胞的成熟发挥重要作用,有研究观察到 miRNA-150 在结膜 MALT 淋巴瘤组织中的表达显著上调,其可能通过促进人多发性骨髓瘤细胞 (RPMI 8226) 的增殖、侵袭和迁移来抑制细胞的凋亡,进而促进 MALT 淋巴瘤的发生发展,其抑癌靶基因有望成为结膜 MALT 淋巴瘤的一种新的分子治疗靶点^[27]。

5.1.2 miRNA-138

miRNA-138 在眼眶 MALT 淋巴瘤中作为癌基因发挥着调节作用,既往研究表明眼眶 MALT 淋巴瘤患者活检组织中 miRNA-138 的表达水平要高于 IgG4 相关眼病患者的组织,miRNA-138 通过寿命调节途径发挥作用,通过生物信息学分析预测 miRNA-138 是区别健康人和 IgG4 相关眼病患者的鉴别诊断标志物^[28,29],但其作用的机制的研究目前仍然较少。

5.1.3 miRNA-7112-3p

miRNA-7112-3p 在肿瘤中拥有抑制癌症发展的作用,miRNA-7112-3p 可通过靶向 RNA 依赖性蛋白激酶样 ER 激酶 (PERK) 导致细胞凋亡增强,在实验研究中发现该 miRNA 的表达水平在眼眶 MALT 淋巴瘤患者中显著下调,从而间接抑制了细胞凋亡,进一步证明 miRNA-7112-3p 参与了肿瘤的发展,但在其他眼附属器的表达情况鲜有报道^[28]。

5.2 AEG-1

星形胶质细胞升高基因 -1 (Metadherin, AEG-1) 通过异常激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) /Akt、NF- κ B、Wnt (wingless) / β -catenin 通路而上调不同肿瘤靶基因的表达促进肿瘤进展和演变,既往研究证实发现 AEG-1 的表达与 MALT 淋巴瘤患者的 Ann Arbor 临床分期密切相关,AEG-1 对判断眼附属器 MALT 淋巴瘤的预后具有一定指导价值^[25]。

6 细胞周期相关因子与眼附属器 MALT 淋巴瘤

Skp2 是 F-box 蛋白家族成员之一,可特异性结合细胞周期抑制因子使其泛素化降解,从而促进细胞增殖。有研究证实,skp2 在眼附属器 MALT 淋巴瘤中通过降解 P27 (细胞周期抑制因子代表之一) 发挥作用,且与反应性淋巴增生疾病表达情况显著不同,Skp2 在眼附属器 MALT 淋巴瘤发展过程中起着促进作用,但能否作为鉴别良性淋巴增生与 MALT 淋巴瘤的标志物,仍需进一步研究^[30]。

7 生存素和 Caspase-3 与眼附属器 MALT 淋巴瘤

生存素 (Survivin) 是细胞凋亡蛋白抑制因子家族 (IAPs) 成员之一,在肿瘤发展过程里通过抑制细胞凋亡发挥作用。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (Caspase-3)

是细胞凋亡蛋白家族的成员,可介导不同因素导致的凋亡信号传导,是执行细胞凋亡的最主要因素并间接参与细胞周期的调控,与恶性肿瘤的产生及发展密切相关。既往研究发现 Survivin 和 Caspase-3 与眼附属器 MALT 淋巴瘤的 Ann Arbor 分期有关,可作为眼附属器 MALT 淋巴瘤潜在的诊断标志物,未来 Survivin、Caspase-3 的作用机制及两者的关系的进一步研究,有助于为靶向治疗提供新思路^[31]。

8 结语

针对眼附属器 MALT 淋巴瘤的生物标志物,国内外学者在突变基因、染色体异常、炎症抗原刺激、信号传导相关因子、癌基因、细胞周期相关因子等方面进行了一定广度和深度的研究。一系列研究结果提示,眼附属器 MALT 淋巴瘤的发生发展并非由独立因素推进,而是多因素始动、多途径介导、复合因素影响的病理生理过程,因此采用诸如单细胞测序等精准检测技术,从多维度、深层次探究其发病机制、探寻其确切的生物标志物和调控途径成为未来该领域研究的新方向。

参考文献

- [1] 赵桂秋. 眼附属器 MALT 淋巴瘤的诊断与治疗 [J]. 中华眼科杂志, 2020,56(9):716-720.
- [2] KIESEWETTER B, LUKAS J, KUCHAR A, et al. Clinical Features, Treatment and Outcome of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma of the Ocular Adnexa: Single Center Experience of 60 Patients[J/OL]. PLoS ONE, 2014,9(7):e104004.
- [3] XIAO W, CHEN J, YE H, et al. Tear cytokine profiles in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa[J/OL]. Eye, 2021[2022-02-10]. <http://www.nature.com/articles/s41433-021-01650-7>.
- [4] 王筱臻, 克晓燕. MALT 淋巴瘤病因及发病机制研究进展 [J]. Journal of Experimental Hematology, 2012,20(6):1526-1530.
- [5] ZHANG Y, WEI Z, LI J, et al. Molecular pathogenesis of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue—from (auto) antigen driven selection to the activation of NF- κ B signaling[J/OL]. Science China Life Sciences, 2015,58(12):1246-1255.
- [6] JOHANSSON P, ECKSTEIN A, KÜPPERS R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas[J/OL]. Cancers, 2022, 14(5): 1264.
- [7] DU M Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ b activation: NF- κ B activation in MALT lymphoma[J/OL]. Histopathology, 2011, 58(1): 26-38.
- [8] VELA V, JUSKEVICIUS D, GERLACH M M, et al. High throughput sequencing reveals high specificity of TNFAIP3 mutations in ocular adnexal marginal zone B-cell lymphomas[J/OL]. Hematological Oncology, 2020, 38(3): 284-292.
- [9] 蒋璐西. 基于 CRISPR/Cas9 的 TNFAIP3/A20 基因突变细胞模型

- 建立[J].北京协和医学院,2021(6).
- [10]李百周,周晓燕,叶洪涛,等. bcl-10 蛋白异常表达对黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤的诊断价值[J]. 中华病理学杂志,2007,36(12):819-824.
- [11]BCL10 expression and localization in Ocular Adnexa MALT lymphomas: a comparative cytogenetic and immunohistochemical study[J/OL]. *Histology and Histopathology*, 2013(29): 77-87.
- [12]李百周,周晓燕,叶洪涛,等. bcl-10 蛋白异常表达对黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤的诊断价值[J]. 中华病理学杂志,2007,36(12):819-824.
- [13]LIANG X, CAO Y, LI C, et al. MALT1 as a promising target to treat lymphoma and other diseases related to MALT1 anomalies[J/OL]. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(4): 2388-2422.
- [14]ONAINDIA A, MEDEIROS L J, PATEL K P. Clinical utility of recently identified diagnostic, prognostic, and predictive molecular biomarkers in mature B-cell neoplasms[J/OL]. *Modern Pathology*, 2017, 30(10): 1338-1366.
- [15]HOSOKAWA Y. Anti-apoptotic action of API2-MALT1 fusion protein involved in t(11;18)(q21;q21) MALT lymphoma[J/OL]. *Apoptosis*, 2005, 10(1): 25-34.
- [16]TOYODA K, MAESHIMA A M, NOMOTO J, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with t(11;18)(q21;q21) translocation: long-term follow-up results[J/OL]. *Annals of Hematology*, 2019, 98(7): 1675-1687.
- [17]DING B. A correlation study between IgH gene rearrangement and orbital lymphoma removal operation prognosis.
- [18]CHO U, CHO I, LEE S H, et al. Lack of Association between *Chlamydomytila psittaci* and Ocular Adnexal MALT Lymphoma in Korean Patients—Is the Geographic or Genetic Difference Significant?[J/OL]. *Diagnostics*, 2021, 11(11): 2069.
- [19]KIESEWETTER B, LUKAS J, KUCHAR A, et al. Clarithromycin Leading to Complete Remission in the First-Line Treatment of Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma[J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(35): e130-e132.
- [20]ANNIBALI O, SABATINO F, MANTELLI F, et al. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment[J/OL]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016, 100: 37-45.
- [21]FERRERI A J M, GOVI S, PASINI E, et al. *Chlamydomytila Psittaci* Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial[J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(24): 2988-2994.
- [22]COUPLAND S E. Molecular pathology of lymphoma[J/OL]. *Eye*, 2013, 27(2): 180-189.
- [23]COURONNÉ L, BACHY E, ROULLAND S, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma[J/OL]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(1): 92-100.
- [24]TRAVAGLINO A, VARRICCHIO S, PACE M, et al. Hepatitis C virus in MALT-lymphoma of the ocular adnexa[J/OL]. *Pathology - Research and Practice*, 2020, 216(4): 152864.
- [25]The expressions of metadherin and LEF-1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of ocular adnexal[J/OL]. *International Journal of Ophthalmology*, 2017[2022-03-08]. http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20170507&flag=1.
- [26]ZHU W W, KANG L, GAO Y P, et al. Expression Level of Valosin Containing Protein is Associated with Prognosis of Primary Orbital MALT Lymphoma[J/OL]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(11): 6439-6443.
- [27]李玉珍,钱昱,单彧,等. MicroRNA-150 在结膜黏膜相关淋巴组织淋巴瘤增殖、迁移及侵袭中的作用. 第二军医大学学报,2017,38(6):727-733.
- [28]NEZU N, USUI Y, ASAKAGE M, et al. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma[J/OL]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020,9(8):2530.
- [29]BLOSSE A, LEVY M, ROBE C, et al. Deregulation of miRNA in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric MALT Lymphoma: From Mice to Human[J/OL]. *Journal of Clinical Medicine*,2019,8(6):845.
- [30]LIN H, HU L T, ZHAO G Q, et al. The expression and meaning of Skp2, p27 proteins in Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of ocular adnexal.
- [31]王芬,林红,赵桂秋,等. 眼附属器 MALT 淋巴瘤 Survivin 及 Caspase-3 表达及意义[J]. *齐鲁医学杂志*,2016,31(3):276-279.

Research on Probiotics Therapy for Helicobacter Pylori Infection

Han Hu

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China

Abstract

The Helicobacter pylori can cause gastrointestinal disease and a series of systemic diseases. The classic triple therapy and the classic quadruple therapy are becoming less effective due to the increasing level of resistance of Helicobacter pylori to antibiotics and the side effects of antibiotics. Probiotics can coordinate the stomach flora, reduce the rate of adverse reactions, and enhance eradication rate. In this paper, a review is made on the clinical effects and functions of probiotics, and the feasibility, as well as the outlook on the using of probiotics are discussed.

Keywords

helicobacter pylori; eradicable rate; probiotics; treatment effect mechanism; drug resistance; combined therapy

幽门螺杆菌感染的益生菌联合疗法的探究

胡晗

南京医科大学药学院, 中国·江苏·南京 211166

摘要

幽门螺杆菌是世界范围内常见的传染病之一, 感染率非常高, 同时会导致胃癌。传统的三联疗法、四联疗法的效果因幽门螺杆菌耐药性日益增加、抗生素副作用增加而减弱。益生菌可调节肠胃菌群抵抗感染, 降低不良反应率, 提升根除率。论文就益生菌联合疗法的临床效益和作用机制做一综述, 探讨这一疗法的可行性和前景。

关键词

益生菌; 幽门螺杆菌; 根除率; 作用机制; 耐药; 联合治疗

1 幽门螺杆菌

1.1 幽门螺杆菌感染的流行病学特征

幽门螺杆菌感染 (Helicobacter Pylori, 简称 H. pylori) 是世界范围内常见的传染病之一。因社会经济、政府政策以及卫生条件等社会因素有所差异, 中国 H. pylori 感染率超过 50%, 高于发达国家平均水平 (20%~30%), 属于高感染率国家。不同地区、不同性别和不同年龄段人群均有较高的 H. pylori 感染^[1], 根除 H. pylori 已为当务之急。

1.2 H. pylori 的致病

幽门螺杆菌是一种致病菌, 其体内的尿素酶能分解水产生氨, 中和了周围的酸性物质, 为其在胃中生存创造条件并对胃造成损伤。其菌体胞壁还可以作为抗原诱导自身免疫反应, 损伤胃上皮细胞。

2021 年美国卫生及公共服务部公布的第 15 版致癌物报告中, 将 H. pylori 新增为明确致癌物。2022 年第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告指出, H. pylori 感染是胃癌最主要的可控危险因素^[2], H. pylori 感染是中国非贲门型胃癌 (NCGC) 和贲门型胃癌 (CGC) 的强危险因素, H. pylori 感染在中国 NCGC 中的人群归因危险度百分比为 78.5%, CGC 中的人群归因危险度百分比为 62.1%^[3]。

【作者简介】胡晗 (2004-), 女, 中国江苏无锡人, 在读本科生, 从事临床药学研究。

2 H.pylori 感染的传统治疗

单纯使用药物治疗并不能完全根除 H. pylori 感染, 目前多采用联合用药治疗 H. pylori 感染。最常见的联合疗法为三联疗法和四联疗法, 标准三联疗法包括质子泵抑制剂 PPI+ 克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑; 四联疗法一般使用铋剂、质子泵抑制剂和两种抗生素联用。目前中国特色的铋剂治疗方案是主流治疗方案。

但是幽门螺杆菌的耐药性是传统治疗的一大难题。第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告中已经指出, H. pylori 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率 (包括多重耐药率) 呈上升趋势; 且铋剂的副作用较大, 抗生素疗效的效果降低^[4]。

另外, 由于抗生素对目标微生物和共生微生物都有影响, 且抗生素未能对胃肠道组织起到修复作用, 大量的抗生素会使得胃肠道菌群失调, 不利于病情的恢复, H. pylori 根除后有一定地再感染率^[5]。

3 益生菌对 H. pylori 感染的作用

3.1 H. pylori 感染破坏胃肠道的微生态

胃内有着极酸的环境, 研究通过 16S 核糖体 DNA 基因测序技术分析、鉴定胃内含有多种菌群, 胃内是具有独立的生态系统^[6]。肠道微生物数量众多, 约占人体微生物的 78%, 肠道

菌群种类丰富,其特征是与宿主保持动态平衡,具有稳定性,人体中起着保护、营养、参与物质代谢,以及营养物质消化和吸收等作用。肠道菌群失衡会导致人体功能的紊乱。

多项研究表明 *H. pylori* 感染能够引起胃内微生态的失调。*H. pylori* 感染后, *H. pylori* 挤压胃内其他细菌的生存空间,成为优势菌群,比例高达 95%,其他细菌的数量和种类显著下降,胃内微生物态被破坏^[7],并影响机体免疫应答。*H. pylori* 与胃内其他微生物相互促进引发胃癌^[2]。

在根除 *H. pylori* 后,胃内微生物的多样性和数量明显恢复正常^[8]。这个结论在第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告中共识水平达到 100%^[2]。由于胃内生物群的样本提取是通过内镜下钳取,样本提取不便,现阶段根除 *H. pylori* 感染对胃内生物态的影响研究主要集中与短期观察。

H. pylori 感染影响胃液分泌均衡,并通过黏膜共同免疫反应机制改变肠道菌群生物态。*H. pylori* 感染改变肠黏膜菌群^[9],影响胃肠激素的平衡^[10]。*H. pylori* 感染对肠道微生物态的影响包括了短期影响和长期影响,对不同的根除方案对肠道微生物的短期影响和长期影响的研究很多。研究结果表明,根除 *H. pylori* 短期改变了肠道微生物种群的多样性和结构,但对长期恢复肠道微生物种群影响较小^[11,12]。

3.2 益生菌治疗 *H. pylori* 感染的可能作用机制

3.2.1 维持胃肠道菌群稳态

胃部的强酸环境构成了独特的微生物群。而 *H. pylori* 在胃内定植扰乱了微生态平衡,同时胃内微生物种群的丰富性和多样性被破坏。益生菌在肠道内代谢时会产生各种酶、氨基酸等对人体有益的物质,为肠道提供必需的营养并清除有害物质。益生菌可以减少肠道微生物波动,有效缓解因服用抗生素导致的正常菌群减少等导致的不良反应。

3.2.2 减少 *H. pylori* 在胃粘膜的黏附

H. pylori 表面的多种黏附因子(如中性粒细胞激活蛋白、路易斯抗原、热休克蛋白等)能与胃粘膜上皮细胞相应受体结合介导其定植。益生菌有粘附力比较轻的 S-层蛋白附着在细胞上形成保护屏障,阻碍 *H. pylori* 的黏附。还有部分乳杆菌产生抗菌代谢物,具有抗黏连活性,从而抑制 *H. pylori* 的黏附。例如,国外一项以沙土鼠为实验对象的研究表明,约氏乳杆菌可以降低 *H. pylori* 总定植水平,并发现其在体外能够抗 *H. pylori* 运动和黏附活性。此外,某些乳杆菌具有与 *H. pylori* 相同的糖脂结合特性,能够与 *H. pylori* 竞争结合受体,如罗氏乳杆菌能与 *H. pylori* 竞争结合附着点和营养,从而阻止 *H. pylori* 的定植和生长^[13]。

3.2.3 抑制受试者体内的幽门螺杆菌数量

益生菌可通过产生抑制 *H. pylori* 的物质,从而抑制 *H. pylori* 的生长。如乳酸菌产生乳酸,并产生短链脂肪酸,可降低 *H. pylori* 菌落周围的 pH 值,同时降低 *H. pylori* 所产生的尿素酶的活性,由此达到减少 *H. pylori* 菌落数量的效果。

一些细菌素也被证实拥有同样效果。有研究表明,在

有罗氏乳杆菌分泌出罗氏素的条件下, *H. pylori* 的毒力基因如空泡毒素 A 基因(VacA)、鞭毛蛋白 A 基因(flxA)的表达水平会被抑制,菌群数量被显著抑制^[14]。

这些抑制效果在人体中被证实存在。在孙新凯等研究者在 2021 年做的研究中,30 位符合条件的受试者每天早晚饭后各服用一袋益生菌组合物,服用 4 周。以患者自身前后身体症状作为对照、C13 呼吸测试值为检测标准,结果显示 15 人胃肠症状得到改善,70% 的受试者 C13 值较试服前降低,进而得出受试者体内幽门螺杆菌数量减少的结论^[15]。

3.2.4 免疫作用机制

多项临床研究表明,含有双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌等成分的益生菌进入人体后,能够形成一层覆盖在肠黏膜表面的细菌膜,能够改善肠道菌群失衡,促进肠道蠕动,增强肠黏膜防御能力^[16,17]。

3.3 联合益生菌治疗的临床应用疗效

益生菌能够改善胃肠道微生态环境、调节肠道菌群平衡、减轻炎症反应,在一定程度上可提高 *H. pylori* 根除率及减少药物不良反应。

在根除 *H. pylori* 同时也会损害有益的胃肠菌群,引起不良反应。在根除 *H. pylori* 方案中加入益生菌可以减轻肠道刺激,减轻抗生素引起的肠道功能紊乱,减少抗生素引发的腹泻等问题。同时,益生菌可以增加生成核苷酸糖,维持肠道菌群多样性。

有研究表明,国内布拉氏酵母菌在增强治疗幽门螺杆菌感染的疗效方面具有显著作用。在该实验中,周本刚等研究者对 2624 名 *H. pylori* 阳性患者进行三联疗法的 Meta 分析,得出加用益生菌疗法在根除率方面显著优于传统三联疗法,在降低不良反应率方面也表现出显著优势^[18]。

而张冰等研究者也进行过加用益生菌疗法与传统四联疗法的比较。研究显示用双歧杆菌四联活菌片经典四联疗法优于传统四联疗法,进一步证实加用益生菌疗法在治疗幽门螺杆菌感染的可行性^[19]。随后也有研究显示在儿童患者群体、老年患者群体中有同样的功效^[20,21]。

另有一项试验直接对比了三联疗法、三联疗法+复合乳酸菌、四联疗法、四联疗法+复合乳酸菌四者之间的效果,并得出了类似结论:益生菌与铋剂四联方案疗效最佳^[22]。

在一项观察四联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌阳性糜烂性胃炎患者的临床疗效研究中,观察组采用四联疗法联合益生菌治疗,选用的益生菌为双歧杆菌乳杆菌三联活菌片。研究表明,联合益生菌治疗根除率为 90.86%,显著高于使用四联疗法的对照组 72.57%。四联疗法联合益生菌治疗可有效提高 *H. pylori* 更出律,有助于患者快速恢复肠胃道功能,抑制不良反应^[23]。

目前对益生菌联合疗法的研究,主要集中在益生菌辅助含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的应用。多项临床研究表明,铋剂四联联用益生菌,观察组患者的治疗有效率以及并

发病发生率均优于对照组 ($P<0.05$)^[16,17,24]。

在第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识中,也在一定程度上认可铋剂四联联合益生菌优于铋剂四联方案^[2]。

也有文献研究显示加用益生菌虽能够降低不良反应,但在根除率上没有显著优势。猜测上述实验结果的不同可能与地理差异、患者自身差异有关^[25]。后续仍需要更大规模临床研究以进一步明确益生菌疗效。

4 益生菌疗法的未来展望

2022年中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组专门制定了《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》,在H.pylori感染治疗指南中指出部分益生菌与剂四联方案铋剂方案联合可能提高H.pylori根除率,并可能减少腹泻等不良事件发生^[26]。

大量临床研究证实,益生菌作为一种佐剂可通过免疫与非免疫途径,在降低不良反应率、提高根除率方面发挥显著作用。益生菌的联用为常规根治H.pylori方案提供了新的可能。

而益生菌的加用时间和治疗的疗程尚在研究当中、抗生素和益生菌之间是否发生相互作用还未明确、选用何种益生菌应充分考虑到患者自身情况,现阶段加用益生菌疗法仍需要系统性的研究。

参考文献

[1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,等.中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识(2021年)[J].中华消化杂志,2021,41(4):221-233.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J].中华消化杂志,2022,42(5):289-303.

[3] Ling Yang, Christiana Kartsonaki, et al. The relative and attributable risks of cardiaand non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case-cohort study. Lancet Public Health,2021;6(12):e888-e896.

[4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378.

[5] 叶梦娜,江国平,刘鹏远,等.益生菌在幽门螺杆菌感染治疗中的应用[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(1).

[6] Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. PNAS, 2006,103(3):732-737.

[7] Miftahussurur M, Waskito L A, El-Serag HB, et al. Gastric microbiota and Helicobacter pylori in Indonesian population[J]. Helicobacter, 2020,25(4): e12695.

[8] Miao R, Wan C, Wang Z. The relationship of gastric microbiota and Helicobacter pylori infection in pediatrics population[J]. Helicobacter, 2020,25(1):e12676.

[9] Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, et al. Helicobacter pylori induced gastric immunopathology is associated with distinct

microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils[J]. PLoS One,2014,9(6):e100362.

[10] Khosravi Y, Bunte RM, Chiow KH, et al. Helicobacter pylori and gut microbiota modulate energy homeostasis prior to inducing histopathological changes in mice [J]. Gut Microbes, 2016,7(1):48-53.

[11] Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet Infect Dis, 2019,19(10):1109-1120.

[12] Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. Short-term and long-term impacts of Helicobacter pylori eradication with reverse hybrid therapy on the gut microbiota[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019,34(11):1968-1976.

[13] Dadashzadeh K, Milani M, Rahmati M, et al. Real-Time PCR detection of 16Sr RNA novel mutations associated with Helicobacter pylori tetracycline resistance in[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(20): 8883-8886.

[14] Urrutia-Baca VH, Escamilla-Garcia E, de la Garza-Ramos MA, et al. In Vitro Antimicrobial Activity and Downregulation of Virulence Gene Expression on Helicobacter pylori by Reuterin[J]. Probiotics Antimicrob Proteins,2018,10(2):168-175.

[15] 孙新凯,高景伟,路江浩,等.可减缓幽门螺杆菌感染的益生菌组合物[A].中国食品科学技术学会.第十六届益生菌与健康国际研讨会摘要集[C].中国食品科学技术学会:中国食品科学技术学会,2021(170).

[16] 林桂娥,陈素钻.益生菌联合含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J].中国医学创新,2019,16(31):60-63.

[17] 王淑云.益生菌联合铋剂四联疗法在幽门螺杆菌阳性患者中的应用[J].中国实用医药,2020,15(32):96-98.

[18] 周本刚,刘梅,汪凯,等.国内布拉氏酵母菌增效治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性的Meta分析[J].中华医院感染学杂志,2016(21):4847-4851.

[19] 刘秋芳,陈作波,洪可仲,等.益生菌联合四联疗法治疗难治性幽门螺杆菌感染的临床效果[J].中国当代医药,2019,26(18):87-89.

[20] 严天连,厉有名.儿童幽门螺杆菌感染相关疾病的研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(11):783-786.

[21] 张强.益生菌联合四联疗法治疗老年幽门螺杆菌感染的临床效果[J].临床合理用药杂志.2021,14(11).

[22] Shi X, Zhang, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(15): e5180.

[23] 张伟.四联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌阳性糜烂性胃炎疗效观察[J].中国基层医药,2022,29(5):641-645.

[24] 马一茵,陈薇,陈瑶,等.益生菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J].中华消化杂志,2019,39(1):47-50.

[25] 陆红,幽门螺杆菌根除策略的地区差异性与中国的临床实践[J].中华消化杂志,2022,42(11):732-736.

[26] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J].中华消化杂志,2022,42(11):745-756.