

意,改善了病人的自我护理能力和健康行为。因此,要完善患者出院后护理,同时也要加强社区和家庭对患者的支持,以达到最佳效果。

5 小结

经皮冠状动脉介入治疗术给患者带来益处的同时,也存在许多不利因素,尤其是患者的术后生存质量,受到多种因素影响,包括患者心理因素、自身因素和社会因素。单纯通过患者的单方面改变,很难提高患者术后的生存质量。因此,医护人员不仅要重视患者自我管理能力的提升,更要重视出院后社区和家庭对患者的支持和帮助。所以,建立健全PCI术后患者、家庭和社区的三元联动体系,从院内延伸到院外,实现全方位,多环节的干预,帮助患者树立正确的健康观念,培养健康的生活方式,提高患者的术后生存质量。

参考文献

- [1] 尤黎明, 吴瑛. 内科护理学[M]. 第六版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 202-203
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019; 34(03): 209-220
- [3] 赵皎皎, 郭兵妹, 刘聪聪, 等. 稳定性冠心病患者对经皮冠状动脉介入术获益的预期现状及其影响因素的研究[J]. 中华护理杂志, 2017; 52(2): 144-149
- [4] Schulman-Marcus, Weintraub W-S, Boden W-E. Reconsidering the Gatekeeper Paradigm for Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Disease Management[J]. Am J Cardiol, 2017; 120(8): 1450-1452
- [5] 刘玲芳, 黄惠桥. 冠心病病人生活质量评价及其影响因素研究进展[J]. 护理研究, 2018; 32(04): 517-519
- [6] Kang, Gholizadeh Leila, Inglis Sally-C, et al. Correlates of health-related quality of life in patients with myocardial infarction: A literature review[J]. International Journal of Nursing Studies, 2017; 12(7): 31-16
- [7] Francis, Kabboul N, Rac V, et al. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Health-Related Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2019; 35(3): 352-364
- [8] B-R Ferrell, Dow K-H, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors[J]. Qual Life Res, 1995; 4(6): 523-531
- [9] 胡菁菁, 陶月仙, 张邢炜. 冠心病患者生活质量评估工具的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2019(07): 916-919
- [10] 刘玲芳, 黄惠桥. 冠心病病人生活质量评价及其影响因素研究进展[J]. 护理研究, 2018; 32(04): 517-519
- [11] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志, 2002(02): 38-42
- [12] 刘江生, 马琛明, 涂良珍. “中国心血管病人生活质量评定问卷”常模的测定[J]. 心血管康复医学杂志, 2009; 18(4): 305-309
- [13] Zhang, Yan F, Jiang W. Relationship between self-management behaviors and health-related quality of life among Chinese patients with coronary heart disease: A cross-sectional study[J]. Contemp Nurse, 2019; 55(6): 554-564
- [14] 童振振, 李红梅, 蒋雪飞, 等. 冠心病患者自我管理行为与心功能及生活质量的关系[J]. 护理实践与研究, 2018; 15(19): 1-3
- [15] Pettersen, Fridlund B, Bendz B, et al. Challenges adhering to a medication regimen following first-time percutaneous coronary intervention: A patient perspective[J]. Int J Nurs Stud, 2018; 88: 16-24

MAPK信号通路在乳腺癌中的研究进展

马瑞莲, 王毅*

(内蒙古医科大学附属医院 药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010050)

关键词: 乳腺癌; MAPK信号通路; 雌激素

中图分类号: R737.9

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)S1-0162-04

乳腺癌是女性体检筛查中最常见的癌症,也是威胁中国妇女健康的第一大恶性肿瘤^[1]。乳腺癌作为一种具有多种分子分型的异质性恶性疾病,主要

分为管腔A、管腔B、HER2过表达和三阴性乳腺癌,各亚型预后不尽相同^[2,3]。且病程中的变化涉及了复杂的生理学过程。大量研究证明乳腺癌的发生

作者简介: 马瑞莲(1963-),女,内蒙古医科大学附属医院药剂部主任药师。

通讯作者: 王毅,主任药师, E-mail: fyyjwangyi@sina.com 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 010050

和发展与患者体内信号通路的异常调控有很大关联,其中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路在乳腺肿瘤细胞的增殖、生长、分化方面起到了不可替代的作用。本文就MAPK信号转导通路与乳腺癌的相关性做一综述,以期促进乳腺癌的发病机制研究和治疗。

1 乳腺癌的发病趋势与危险因素

2021年1月初,全球最新癌症负担数据由世界卫生组织国际癌症研究机构发布。统计显示,在妇女人群中乳腺癌首次超过肺癌,成为最常见恶性肿瘤^[4]。根据我国统计数据,2020年国人因癌症死亡的人数约有300万,死亡病例总数位于前四位的癌症分别是肺癌、结直肠癌、胃癌和乳腺癌^[5]。由于我国人口基数大,国内女性乳腺癌发病人数及死亡人数均居世界首位,分别占世界女性乳腺癌发病和死亡人数的17.6%和15.6%。近年来,随着女性乳腺肿瘤的发病率急剧上升,疾病负担也日益增加,已成为全球重点公共卫生问题^[6]。体内外的很多因素共同导致了乳腺癌的发病、恶化,其发生发展与基因遗传、生活习惯、环境因素及社会心理因素密不可分。有研究表明^[7,8],有5%~10%的乳腺癌可归因于遗传性基因突变和家族史等因素,有20%~30%的乳腺癌可归因于潜在的可改变的因素。一系列有关乳腺癌发生危险因素的研究表明^[9~15],女性年龄的增大、小于正常的初潮年龄、高龄大于35岁的产妇、家族中有患乳腺癌的女性、在更年期有激素治疗史的患者、日常生活有吸烟饮酒习惯者以及经常摄入较多高热量食物都会使乳腺癌患病风险增加。相反,经常锻炼身体并且作息规律、母乳喂养、摄入较多健康食物,比如蔬菜、全谷物和膳食纤维等,这些不仅不是危险因素,还可以适当降低乳腺癌的发病风险。因此,提示妇女有效避免上述危险因素,可以有效减少乳腺癌的发生,并有助于生活质量的提高。

2 MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶是广泛存在于真核细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以磷酸化一些靶蛋白并激活一系列级联反应产生细胞内的某些生物学效应。MAPK信号通路可以将细胞外相关刺激信号通过三级激酶级联的途径转导至细胞内及

其核内:细胞外信号→MAPK激酶的激酶→MAPK激酶→MAPK,该通路参与了细胞的增殖、生长、凋亡等过程,在多种肿瘤的发生和发展中扮演着重要的角色。MAPK信号通路在进化上高度保守,目前可分为4个亚族:细胞外信号调节蛋白激酶(extra-cellular regulated protein kinase, ERK)、p38、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和ERK5,组成了并行的MAPK信号通路。当细胞受到不同的刺激后会激活不一样的MAPK信号通路发生的级联反应,进而使细胞产生不同的功能。其中,p38和JNK功能类似,参与各种炎症、应激和化疗药物的信号转导,调控细胞的凋亡和生长;ERK主要有ERK1和ERK2两种形式,其上游信号是著名的Ras/Raf蛋白,它们共同组成了经典的Ras-Raf-MAPK途径,参与各种生长因子、细胞因子、丝裂原以及激素受体活化后的信号转导,调节细胞的增殖、生长、分化、细胞迁移、代谢和转录。MAPK通路的活化是由双磷酸化位点调控的,细胞外的信号通过经典的Ras-Raf-MAPK途径激活MAPK的不同亚型,活化的MAPK易位入核,调控有关转录因子激活,进一步启动基因的转录和翻译产生一些生理活性。MAPK的失活是通过一种磷酸酶水解了苏氨酸和酪氨酸的磷酸基团使MAPK恢复基态的过程。MAPK信号通路通过级联反应导致某些酶的激活和失活,从而调节细胞内的生理反应,其异常或过度活化在癌症细胞生长、增殖和转移过程中起关键的作用。

3 雌激素对MAPK信号通路的调节

雌激素(estrogen)属于类固醇激素,主要包括雌酮、雌二醇和雌三醇,其中主要产生生理活性作用的为雌二醇(17 β -estradiol, E2)。雌激素受体(estrogen receptor, ER)分为两大类,第一类是存在于细胞核内的雌激素核受体(nuclear estrogen receptor, nER),介导E2对靶细胞的基因组效应,由于发挥生物效应需要比较长的时间,通常将该作用称为慢速的“基因组效应”。第二类是雌激素膜受体(membranous estrogen receptor, mER),E2与mER结合(如G-蛋白偶联受体)在短时间内快速调节胞内相关信号分子或酶的活性,激活PI3K及MAPK信号通路,产生快速的“非基因组效应”。研究发现,在ER介导的非基因组效应的细胞增殖中,ERK/MAPK途径是参与其中的一条重要的信号转导通路,E2与

mER 结合后,活化细胞膜上的 G 蛋白,激活 Src 蛋白酪氨酸激酶和表皮生长因子受体,使下游的 Ras/Raf 蛋白活化,最终激活 MAPK 信号通路,延长细胞周期并促进细胞增生。

4 MAPK 信号通路在乳腺癌中的作用

乳腺癌对女性的危害不容忽视,一般所说的雌激素依赖性乳腺癌和雌激素非依赖性乳腺癌,使根据雌激素调控了乳腺细胞增殖的过程并按照雌激素核受体的表达情况分类的。虽然 ER 可以介导雌激素对乳腺上皮细胞的刺激,乳腺增生病和肿瘤转移前的 ER 表达增加,而且在 ER 阳性的乳腺肿瘤细胞中,ER α 与 ER β 的表达高于正常组织,且主要是 ER α 表达增加。但临床上通过阻断该受体治疗乳腺癌的效果却不尽相同,这表明乳腺癌的发生和发展与雌激素的非基因组效应也可能有一定关联。即雌激素能与 nER 作用直接调节基因转录,也可以激活细胞内 mTOR、PI3K/AKT、ERK/MAPK 信号转导通路,通过信号分子调控基因转录,从而促进乳腺肿瘤细胞的增殖,甚至发生癌症的侵袭和转移。许多研究表明,雌激素能通过 ERK/MAPK 信号通路对乳腺细胞的生长或增生进行调控,并且参与乳腺癌的病理变化过程。

Filardo 等的研究表明,在 nER 阴性的 SKBr3 乳腺癌细胞中,雌激素可以使 ERK1/2 磷酸化加快,促进癌细胞的增殖。而且在雌激素的作用下,能在短时间内激活 MDA-MB-231 细胞中的 ERK1/2。MAPK 信号通路的激活可能影响乳腺癌细胞 ER 表达水平及侵袭性,正常乳腺组织中磷酸化的 MAPK 的表达要明显低于乳腺的患癌组织。研究发现,雌激素不仅能通过 ER 介导促进乳腺癌细胞的增殖,同时也能激活 MAPK 信号通路导致肿瘤细胞的增殖。除此之外,淋巴结浸润的乳腺肿瘤中 p38 MAPK 信号通路的活化及表达比淋巴结阴性的乳腺肿瘤更常见。ER 阴性的乳腺癌 MDA-MB-468 和 MDA-MB-231 细胞在 TGF-2 α 或血清的刺激下,细胞中的 ERK/MAPK 磷酸化水平和活性持续时间都比 ER 阳性的人乳腺癌细胞 MCF-7 高,说明 ERK/MAPK 的激活能够促进肿瘤细胞的侵袭性生长。Song 等发现在 MCF-7 中,雌激素可以通过与 mER 结合产生快速诱导作用,激活 Shc 形成 Shc-Grb2-sos 复合物进而活化 MAPK 信号通路,最终影响细胞生长的正常周期,乳腺细胞发

生异常增殖。

我国的研究人员也发现了某些中医药治疗方法可能通过调控 ERK/MAPK 信号通路对乳腺癌产生抑制作用。钱峰将氯化两面针碱作用于人乳腺癌细胞后发现该药可以显著降低 p-ERK1/2、p-JNK 和 p-p38 的表达水平,说明氯化两面针碱能抑制 MAPK 信号通路活性,从而抑制乳腺肿瘤的转移。王晶晶等在研究茯苓三萜和筋骨草总环烯醚萜两药合用对乳腺癌细胞侵袭能力的影响时发现,高转移性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 SK-BR-3 内的 ERK1/2、JNK、p38 的磷酸化水平比联合用药前低,推测两药联用后可能抑制了 MAPK 对相关信号的转导作用,发挥阻碍癌细胞侵袭和转移的作用。还有研究证实疏肝益肾方可能通过下调乳腺癌细胞中 HER-2 基因的表达,抑制 ERK/MAPK、p38 MAPK 两条通路,从而逆转肿瘤细胞的耐药作用。

5 小结

目前可以证实雌激素能与 mER 结合产生非基因组效应影响乳腺癌的发生、发展、治疗和预后。有关雌激素对 MAPK 信号通路的作用研究已取得了很大的进展,深入探讨雌激素非基因组效应对乳腺细胞的作用机制,有助于乳腺癌的诊断与治疗研究。所以着重研究 MAPK 通路雌激素及具体的生物学效应之间的关系,决定了雌激素抑制剂、激活剂能否应用到临床,或把该转导通路中的信号分子作为乳腺癌靶向治疗的新药进行针对性的开发,将有重大的研究价值和应用前景。

参考文献

- [1]Yue GL, Wong LS, Leung HW, et al. Evaluation of the safety profiles of estrogenic Chinese herbal medicines in breast cancer[J]. *Phytomedicine*, 2019;56:103-117
- [2]Chen PH, Huang SM, Lai CY, et al. Factors associated with seeking western or Chinese medical treatment for fertility among women with breast cancer in Taiwan[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018;38(06):904-910
- [3]Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013; 24 (9): 2206-2223
- [4]World Health Organization. Global Cancer Observatory (GCO): Cancer Today[EB/OL]. 2020
- [5]ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD

- 3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018; 391 (10125): 1023-1075
- [6]Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016; 66(2):115-132
- [7]Wilson LF, Antonsson A, Green AC, et al. How many cancer cases and deaths are potentially preventable? Estimates for Australia in 2013[J]. International journal of cancer, 2018; 142(4):691-701
- [8]Islami Farhad. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018; 68(1):31-54
- [9]Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, et al. Population Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer[J]. JAMA Oncol, 2017; 3(9):1228-1236
- [10]Thakur P, Seam RK, Gupta M, et al. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World[J]. South Asian journal of cancer, 2017; 6(3):106-109
- [11]Badr LK, Bourdeanu L, Alatrash M, et al. Breast Cancer Risk Factors: a Cross-Cultural Comparison between the West and the East[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2018; 19(8):157
- [12]Reiner AS, Sisti J, John EM, et al. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2018; 36(15):1513-1520
- [13]Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the world wide epidemiological evidence[J]. The Lancet, 2019; 394(10204):1159-1168
- [14]Heath AK, Muller DC, Brandt PAVD, et al. Nutrient-wide association study of 92 foods and nutrients and breast cancer risk[J]. Breast cancer research: BCR, 2020; 22(1):45-49
- [15]Shetty PJ, Sreedharan J. Breast Cancer and Dietary Fat Intake: A correlational study[J]. Nepal Journal of Epidemiology, 2019; 9(4):812-816

子宫内膜异位症患者生育力的保存

王萨仁¹, 托 娅¹, 戴晓怡²

(1. 内蒙古医科大学附属医院 生殖医学中心, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院 妇产科)

关键词: 子宫内膜异位症; 卵巢储备功能下降; 不孕; 生育力

中图分类号: R 711

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)S1-0165-04

1 子宫内膜异位症与不孕概况

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是妇科常见病、多发病, 年轻及痛经是其高发因素。育龄女性中EM发病率为5%~10%, 不孕患者中EM发病率为25%~40%, EM妇女中不孕发病率为30%~50%^[1], 约1/3不明原因的不孕患者在后行腹腔镜检查中可发现EM病灶, 轻度EM患者自然妊娠率下降2%~5%^[2]。女性生育力是指女性能够产生卵母细胞、受精并孕育胎儿的能力^[3]。

2 EM引发不孕可能机制

2.1 卵巢功能异常

EM病灶不断侵蚀破坏卵巢组织, 消耗卵泡数量, EM病灶引发的氧化应激反应也可诱发卵泡异常凋亡, 卵巢进入早卵泡提前募集-异常凋亡的恶性循环中, 最终卵泡消耗殆尽, 卵巢储备功能下降, 导致Burnout状态^[4]。EM在减少卵泡数量的同时亦降低卵子质量, 卵子生长速度减慢, 卵泡期延长, 卵泡闭锁、小卵泡排卵几率增加导致排卵障碍, 即

基金项目: 内蒙古医科大学教育教学改革项目(NYJXGG2020137); 内蒙古自治区科技计划项目编号(2019GG155); 内蒙古医科大学教育教学改革项目(NYJXGG2020162)

作者简介: 王萨仁(1982-), 内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心主管护师。

通讯作者: 戴晓怡, 主任医师, E-mail: nmgtty81@163.com 内蒙古医科大学附属医院妇产科, 010050