

[4] OH B L,LEE J S,LEE E Y,et al. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis; a nationwide cohort study from 2002 to 2013[J]. Arthritis Res Ther,2018,20(1):22-26.

[5] BLAIR J, BARRY R,MURRAY P I,et al. MTOR-inhibiting pharmacotherapy for the treatment of non-infectious uveitis;a systematic review protocol[J]. Syst Rev,2018,7(1):83-88.

[6] KLITGAARD T L,ØGARD C,KROGH E. Chemokine receptors and early activation markers in acute anterior uveitis[J]. Acta Ophthalmol Scand,2004,82(2):179-183.

[7] KIM T W,HAN J M,HAN Y K,et al. Anti-inflammatory effects of sinomenium acutum extract on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats[J]. Int J Med Sci,2018,15(8):758-764.

[8] FABRO F,HERBERT C P. Need for quantitative measurement methods for posterior uveitis;comparison of dual FA/ICGA angiography,EDI-OCT choroidal thickness and SUN vitreous haze evaluation in stromal choroiditis[J]. Klin Monbl Augenheilkd,2018,235(4):424-435.

[9] 张聿剑. NLRP3 炎症小体与眼部疾病[J]. 中华实验眼科杂志,2020,38(4):365-368.

[10] 谷中秀,张琰,窦泽夏,等. NLRP3 炎症小体在眼部疾病中作用的研究进展[J]. 中华眼科杂志,2018,54(5):396-400.

[11] 柴广睿,刘妹,陈晓隆. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体

蛋白 3(NLRP3)炎症体在眼科疾病中的研究进展[J]. 眼科新进展,2018,38(9):892-897.

[12] WEICHAND B,POPP R,DZIUMBLA S,et al. S1PR1 on tumor-associated macrophages promotes lymphangiogenesis and metastasis via NLRP3/IL-1β[J]. J Exp Med,2017,214(9):2695-2713.

[13] 罗永锋,李蓉,王强,等. 视网膜色素上皮细胞表达 IL-1β 和 IL-6 与细胞自噬的关系[J]. 国际眼科杂志,2019,19(3):368-372.

[14] 杨硕,余朔,刘新丽,等. 红芪多糖干预内毒素诱导的葡萄膜炎模型中糖原合成酶 3-β 的表达及其作用机制[J]. 眼科新进展,2019,39(2):123-128.

[15] CEKIC S,YALCINBAYIR O,KILIC S S. FRI0616 eye manifestations of patients with muckle-wells syndrome [J]. Ann Rheum Dis,2017,76(Suppl 2):722-725.

[16] 陈战巧,钟柳美,李霞. 曲安奈德治疗老年性白内障术后前葡萄膜炎的效果及对 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的影响[J]. 浙江创伤外科,2018,23(5):866-868.

[17] 杨佩瑶,赵军,张娟美,等. 芍药苷通过调控 NLRP3 炎症小体保护视网膜缺血性损伤[J]. 中华实验眼科杂志,2018,36(12):920-924.

[18] 肖云兰,冯霞. NLRP3/IL-1β 通路在增殖性糖尿病视网膜病变中的作用机制[J]. 国际眼科杂志,2019,19(9):1559-1562.

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2020-10-27)

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 036

微信公众号推送明星公益短片对青年女性两癌筛查行为及健康信息素养的影响

郝莉,任少玉,薛文红
山东省立第三医院社区中心,山东济南 250023

摘要:目的 探究明星公益短片联合公众号推送对青年女性宫颈癌和乳腺癌(简称两癌)筛查行为的影响。**方法** 选取 86 例青年女性作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组 43 例。对照组采用常规科普健康教育干预,观察组在其基础上实施明星公益短片联合微信公众号推送干预。比较干预前及干预 1 年后 2 组研究对象应对方式[医学应对问卷(MCMQ)]、获益感[疾病获益感量表-中文修订版(BFS-RC)]及健康信息素养(健康信息素养自评量表)评分变化,分析干预 1 年后 2 组研究对象两癌筛查行为的差异。**结果** 干预 1 年后 2 组研究对象 MCMQ 同维度评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);同组 MCMQ 各维度评分与干预前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后 2 组 BFS-RC 各维度评分高于同组干预前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后 2 组健康信息素养评分高于同组干预前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后观察组乳腺癌、宫颈癌筛查率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 明星公益短片联合微信公众号推送能有效改善青年女性两癌筛查行为及心理状态,提高青年女性健康信息素养,有利于临床筛查及疾病预防控制工作顺利开展。

关键词:公益短片; 公众号推送; 青年女性; 两癌筛查

中图法分类号:R473.73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)05-0693-04

两癌即宫颈癌与乳腺癌,是女性常见恶性肿瘤,近年来其发病率呈明显升高趋势,严重威胁女性生命

本文引用格式:郝莉,任少玉,薛文红. 微信公众号推送明星公益短片对青年女性两癌筛查行为及健康信息素养的影响[J]. 检验医学与临床, 2021,18(5):693-696.

健康。有研究报道,在全国各省份共选取 2 067 名青年女性统计两癌筛查情况,共发现宫颈癌癌前病变 764 例,宫颈癌 37 例,乳腺癌 32 例^[1],可见两癌检出率仍较高。虽然我国两癌知识宣传和筛查项目^[2]不断进展,有助于两癌的早期防治,但常规科普健康教育干预措施仍存在一定局限,高危人群无法深刻认识到两癌筛查的重要性,因此两癌防治工作还需进一步加深。明星公益短片联合公众号推送是借助明星效应与微信平台便利性的新兴宣教护理模式,能确保健康教育知识传递高效性。本研究采用明星公益短片联合公众号推送以期改善青年女性两癌筛查行为,并取得一定成果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2018 年 7 月参与调查的 86 例青年女性作为本次研究对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组 43 例。纳入标准:(1)均为女性,年龄 18~44 岁;(2)所有研究对象均无恶性肿瘤病史,具备基本交流能力;(3)所有研究对象均对研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)已患宫颈癌或乳腺癌女性;(2)既往有精神疾病史或无法配合筛查者;(3)中途退出研究或消息失联者;(4)意识障碍者。观察组研究对象年龄 18~44 岁,平均 (31.58 ± 8.14) 岁;文化程度初中及以下 18 例,高中及中专 17 例,大专及以上 8 例;平均孕次 (2.35 ± 0.58) 次,平均产次 (1.39 ± 0.42) 次。对照组年龄 18~45 岁,平均 (32.46 ± 8.23) 岁;文化程度初中及以下 19 例,高中及中专 18 例,大专及以上 6 例;平均孕次 (2.28 ± 0.53) 次,平均产次 (1.42 ± 0.44) 次。2 组研究对象的年龄、文化程度、孕次、产次等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 筛查设计 调查人员监督管理并统计问卷的发放和回收,现场问卷保证本人填写,因文化程度限制或某因素造成填写困难者由调查人员帮助完成问卷填写。由调查人员监督问卷是否填写完整或是否有缺漏项,如有漏填错填及时帮助纠正。在短片宣传及公众号推送前分别给 2 组研究对象发放问卷,并辅导其真实有效的填写。干预 1 年后再向 2 组研究对象发放调查问卷表。2 次调查共发放 172 份问卷,实际收回 172 份,且均为有效问卷,有效回收率为 100.00%。

1.2.2 实施方案 对照组予以常规科普健康教育,包括:(1)对研究对象口头讲解宫颈癌和乳腺癌相关病理知识;(2)于社区内部开展健康知识讲座,鼓励研究对象积极参与;(3)设立健康教育宣传专栏,于社区

内卫生专栏开辟两癌健康教育专栏;(4)成立社区健康教育干预小组,加强对小组成员的培训力度并训练其健康教育知识传授能力。观察组在对照组基础上实施明星公益短片联合微信公众号推送干预:(1)首先构建微信公众号并将观察组研究对象纳入公众号之中,指定责任护士专门负责两癌相关内容推送;(2)同时通过平台在线解答女性的各种疑问或疑虑;(3)对未掌握的女性制作宣讲小视频,将每个环节步骤仔细演示,确保其如实掌握,而对于个别女性个性问题给予单独指导;(4)通过观看《预防宫颈癌公益活动》微电影使女性加深对宫颈癌的认知程度,建立自身保护意识。乳腺癌同宫颈癌一样,对女性身心健康、生活质量有较深的影响。通过此举来提高女性的早期预防意识,降低两癌的患病率。

1.3 评估标准

1.3.1 应对方式 采用医学应对问卷(MCMQ)^[3]评估,分别从面对(8 个条目)、回避(7 个条目)、屈服(5 个条目)3 个维度共 20 个条目进行评价,每个条目计为 1~4 分,负性条目反向计分,分数越高表明个体应对方式越积极。

1.3.2 获益感 采用疾病获益感量表-中文修订版(BFS-RC)^[4]评估,通过对家庭关系(6 个条目)、个人成长(3 个条目)、社会关系(3 个条目)、健康行为(3 个条目)4 个维度共 15 个条目进行评价,将“完全没有”~“非常多”评为 1~5 分,负性条目反向计分,分数越高代表获益感越强。

1.3.3 健康信息素养 采用健康信息素养自评量表评估,对健康信息意识、获取途径、评价、应用及道德 5 个维度共 29 个条目进行评分,每个条目 0~3 分,得分越高表明健康信息素养越高。

1.4 观察指标 比较 2 组研究对象干预前、干预 1 年后 MCMQ、BFS-RC 和健康信息素养评分变化,以及干预 1 年后 2 组女性两癌筛查行为的差异。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内不同时间比较采用配对 t 检验,组间同一时间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象 MCMQ 评分干预前、干预 1 年后比较 干预前 2 组 MCMQ 同维度评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预 1 年后 2 组 MCMQ 同维度评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);同组 MCMQ 各维度评分与干预前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组研究对象 BFS-RC 评分干预前、干预 1 年后

比较 干预前 2 组 BFS-RC 同维度评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预 1 年后 2 组 BFS-RC 各维度评分高于同组干预前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组研究对象干预前、干预 1 年后 MCMQ 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	面对		回避		屈服	
		干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后
观察组	43	20.47±5.25	27.32±2.06 [*]	16.49±2.13	11.56±1.37 [*]	11.91±5.89	3.48±1.86 [*]
对照组	43	21.35±5.46	25.37±4.28 [*]	16.97±3.18	15.25±1.75 [*]	12.85±5.97	9.15±1.05 [*]
<i>t</i>		0.762	2.692	0.882	10.887	0.735	17.407
<i>P</i>		0.448	0.009	0.413	<0.001	0.464	<0.001

注:与同组同维度干预前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 2 2 组研究对象干预前、干预 1 年后 BFS-RC 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	家庭关系		个人成长		社会关系		健康行为	
		干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后
观察组	43	2.49±0.53	3.26±0.61 [*]	2.61±0.49	3.36±0.63 [*]	2.55±0.37	3.53±0.58 [*]	2.34±0.65	2.97±0.74 [*]
对照组	43	2.46±0.59	2.89±0.64 [*]	2.46±0.51	2.79±0.53 [*]	2.44±0.62	2.91±0.71 [*]	2.27±0.61	2.57±0.77 [*]
<i>t</i>		0.248	2.744	1.391	4.541	0.999	4.434	0.515	2.456
<i>P</i>		0.805	0.007	0.168	<0.001	0.321	<0.001	0.608	0.016

注:与同组同维度干预前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.3 2 组研究对象健康信息素养评分干预前、干预 1 年后比较 干预前 2 组健康信息素养评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预 1 年后 2 组健康信息素养评分高于同组干预前,且观察组高于同对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组研究对象干预 1 年后两癌筛查率比较 干预 1 年后观察组青年女性乳腺癌、宫颈癌筛查率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组青年女性干预前、干预 1 年后健康信息素养评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	健康信息素养	
		干预前	干预 1 年后
观察组	43	38.46±8.32	64.25±12.39 [*]
对照组	43	37.46±8.52	57.64±12.17 [*]
<i>t</i>		0.511	2.496
<i>P</i>		0.583	0.015

注:与同组同维度干预前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 4 2 组研究对象乳腺癌及宫颈癌筛查情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	乳腺癌筛查			宫颈癌筛查		
		0 次	1 次	2 次	0 次	1 次	2 次
观察组	43	16(37.21)	25(58.14)	2(4.65)	1(2.33)	36(83.72)	6(13.95)
对照组	43	30(69.77)	13(30.23)	0(0.00)	24(55.81)	18(41.86)	1(2.33)
χ^2			3.104			5.367	
<i>P</i>			0.002			<0.001	

3 讨 论

受地域等因素影响,我国各地区人民生活方式、经济水平、文化水平存在差异,区域之间医疗普及程度的不同也导致青年女性对宫颈癌、乳腺癌的认知程度、预防意识不一^[5]。获取两癌相关预防知识的途径缺乏,直接制约了两癌预防治疗工作的进展。提高女性两癌相关预防治疗的知识知晓率^[6]及筛查率,可预防癌症发生并改善两癌患者预后。因此,对高危青年女性采取适宜宣教干预措施尤为重要。

常规健康教育通过对女性进行健康知识讲座及口头讲解,并设置宣传栏警示两癌对生命健康造成的威胁,可提高青年女性对两癌的熟知度,达到让青年女性关注健康及预防的目的^[7]。但各种宣教模式均存在自身优势与缺陷,护患之间还需要克服沟通障碍,适应其心理、文化背景、环境及受教育程度,以确保教育有效性^[8],因此,针对特定人群确立适宜宣教媒介尤为关键。本研究在常规健康教育基础上进行明星公益短片联合微信公众号推送,发现 2 组研究对

象 MCMQ 各维度评分与干预前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明通过明星公益短片联合微信公众号推送可提高青年女性对定期健康筛查行为的认知。究其原因因为明星公益短片《预防宫颈癌公益活动》等微电影,网络效应更为明显,更容易为青年女性接受,可提高青年女性积极应对两癌的态度。

有学者表明,推行免费红外线乳腺癌筛查和宫颈癌筛查,可提高女性对两癌筛查的支持度^[9]。而疾病获益感可在一定程度上反映个体应对疾病的能力,该指标能清晰聚焦于个体感知在外界影响下的积极变化,从而清楚了解其身体和精神健康程度,对临床干预作出指导^[10]。本研究通过对 2 组研究对象获益感评分比较,表明通过明星公益短片联合微信公众号推送可提高青年女性获益感,究其原因因为持续的公众号内推送的相关短文、相关配图及动画视频讲解进行宣教,并由护士一对一解答疑问,提高了青年女性对两癌多方位全面了解。

建立优良的健康信息素养可增进预防及管理疾病的能力,提升健康水平。本研究通过对 2 组研究对象健康信息素养自评量表评分比较,表明通过明星公益短片联合微信公众号推送可提升青年女性健康信息素养,这可能因通过公众号以文章、图片及视频等方式推送“两癌”相关健康知识,拓宽了青年女性健康信息的获得途径;通过观看《预防宫颈癌公益活动》微电影、公众号平台在线问答、单独指导等方式提高了青年女性健康信息意识,从而建立了良好的健康信息素养。

除两癌相关知识介绍外,健康管理与保健指导也极具必要性,尤其对于决定参与筛查的受检者而言,指导她们注意经期饮食营养均衡,口味清淡且易消化吸收^[11],注意保证充足睡眠与良好、适宜运动习惯,同时应着宽松柔软衣料,减少对局部皮肤刺激,从而达到人性化关怀的目的^[12]。相关研究表明,对宫颈癌的防治干预可降低宫颈癌发病率尤其对有乳腺癌家族史者应增加筛查频率^[6]。本研究通过对 2 组研究对象乳腺癌及宫颈癌筛查情况比较,表明通过明星公益短片联合微信公众号推送可提高青年女性两癌筛查频率,究其原因系充分利用社区卫生服务的优势,将乳腺癌筛查和宫颈癌筛查落实到社区,提高了社区女

性两癌筛查的支持度和依从性,提高了青年女性自我保健行为。

综上所述,通过明星短片的宣传和微信公众号推送干预,能改善青年女性应对方式与获益感,提高健康信息素养及两癌筛查频率,对乳腺癌、宫颈癌的临床防控与治疗有积极意义。

参考文献

[1] 张雪峰,王治民,徐爱兰. 增强 CT 联合脱落细胞检测在甘肃会宁地区宫颈癌预防筛查中的应用[J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(6):768-770.

[2] 马兰,宋波,吴久玲,等. 中国农村妇女两癌检查项目服务能力现状分析[J]. 中国公共卫生,2018,34(9):1250-1253.

[3] 沈晓红,姜乾金. 医学应对方式问卷中文版 701 例测试报告[J]. 中国行为医学科学,2000,9(1):22-24.

[4] 边静,张兰凤,刘谆谆,等. 疾病获益感量表修订版在癌症家庭照顾者中应用的信效度检验[J]. 中国全科医学,2018,21(17):2091-2096.

[5] 项永兵,张薇,高立峰,等. 恶性肿瘤发病率的时间趋势分析方法[J]. 中华流行病学杂志,2004,24(2):86-90.

[6] 田永峰,张蓉,王卫. 社区适龄妇女两癌筛查结果分析及预防对策[J]. 中国热带医学,2011,11(8):964-965.

[7] 吴玉,许少珍,王景妹. 健康教育对农村妇女两癌筛查意愿性干预的效果[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(6):182-183.

[8] 彭惠诗,林少梅,邢彦君,等. 护理健康教育在两癌筛查中对消除认知偏差和改善焦虑、抑郁的作用[J]. 齐鲁护理杂志,2019,25(13):94-96.

[9] 乔友林. 适宜发展中国家与地区的宫颈癌快速筛查技术的研究及意义[J]. 中华预防医学杂志,2015,49(2):110-111.

[10] 周丹丹,王美玲,王娟,等. 癌症患者疾病获益感对自我管理效能感影响的研究[J]. 护理管理杂志,2018,18(3):158-161.

[11] 杨庆莲,何平,王威. 安陆市 2 064 例“两癌”筛查检测情况分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2019,11(5):289-292.

[12] 邵荣强,朱智辉. 基层两癌筛查信息平台的设计与应用[J]. 中国数字医学,2018,13(1):73-75.

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 037

sCCR5:一种潜在的 HIV 拮抗剂

曾张琴 综述,董家书 审校

广西医科大学第四附属医院检验科,广西柳州 545005

关键词:CCR5; HIV; 可溶性 CCR5; 感染抑制作用

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)05-0697-04

由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的获得性免疫缺陷综合征(AIDS),即艾滋病,在全球范围内广泛流行,是一种至今尚无有效疗法的致命性传染病。现有的抗病毒药物虽然在某种程度上可以缓解病情,但 AIDS 的治疗问题还是没有解决:药物本身的毒性作用与昂贵价格,长期用药导致的耐药病毒株,整合到宿主基因组中的病毒基因等^[1-2]。针对传统药物的上述弊端,寻找新的治疗靶点成为 HIV 药物研究的重要方向^[3]。

1 HIV 感染机制

HIV 可分为 HIV-1 和 HIV-2 两种亚型,其中 HIV-1 致病性强,是引起 AIDS 的主要病原体。HIV-1 感染机体免疫细胞除了需要 CD4 受体外,还需要 CC 趋化因子受体 5(CCR5)或 CXCR4 趋化因子受体 4(CXCR4)作为辅助受体。HIV 感染机体细胞主要包括 3 个步骤^[4]:病毒包膜糖蛋白 gp120 与细胞表面蛋白受体 CD4 结合,病毒吸附在细胞表面;随后病毒 gp120 再与细胞表面辅助受体 CCR5 或 CXCR4 结合,病毒的第 2 个包膜蛋白 gp41 暴露出来;最后,病毒的 gp41 构象发生一系列改变,其 N 末端片段插入细胞膜,导致病毒包膜与细胞膜发生融合,病毒内容物 RNA 进入细胞内。HIV-1 通过何种途径感染细胞决定于病毒的嗜性。T 细胞嗜性的病毒株主要通过 CXCR4 感染细胞,称为 X4 嗜性;单核细胞/巨噬细胞嗜性的病毒株主要通过 CCR5 感染机体细胞,称为 R5 嗜性;而 R5/X4 嗜性的病毒既可以通过 CCR5 也可以通过 CXCR4 感染细胞。此外,在感染的不同阶段,病毒利用的辅助受体也有所不同。一般在感染早期阶段,病毒主要通过 CCR5 感染机体细胞,随着病程延长,HIV-1 由 R5 嗜性逐渐向 R5/X4 双嗜性转变,感染晚期以 X4 嗜性病毒株占主导,而单一的 CXCR4 途径一般不会导致机体感染^[5]。

2 CCR5 的分子机制

2.1 CCR5 简介 趋化因子是一类具有趋化活性的小分子细胞因子,它能募集细胞表面具有 G 蛋白耦联受体的细胞聚集在一起,参与机体免疫平衡作用。迄今发现的趋化因子家族共有 50 多种成分,根据其 N 末端 2 个半胱氨酸残基位置的不同可分为 4 大类:

CXC(或 α)、CC(或 β)、C(或 γ)和 CXC3C(或 δ)。CCR5 是 CC 亚族趋化因子(RANTES、MIP- α 和 MIP- β)的受体,主要表达在记忆性 T 淋巴细胞、单核细胞及未成熟的树突状细胞等细胞膜上,其表达量可被促炎症因子上调^[6],具有调控 T 淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞迁移、增殖及免疫反应的功能。CCR5 基因位于人 3q21.3 上,其 mRNA 长约 3.6 Kb,共编码 352 个氨基酸,相对分子质量为 40.6×10^3 。CCR5 具有 G 蛋白耦联受体家族所特有的呈 α 螺旋的 7 个跨膜区(TM),在结构上包括以下几个部分:胞外 N-末端、3 个胞外环(ECL1-3)、3 个胞内环、7 个跨膜 α 螺旋及胞内 C-末端。跨膜区的氨基酸具有高度保守性,ECL1 和 ECL2 以二硫键相连,以维持蛋白质二级结构的稳定性,其 N-末端和 ECL2 对于 CCR5 与 HIV 的 gp120 结合起着关键的作用,目前研发的很多 CCR5 拮抗剂都是针对上述几个位点^[7-10]。

对 CCR5 研究发现,其基因发生多个突变的个体能有效抵抗 HIV 的感染,其中以编码区 CCR5 Δ 32 研究最为广泛^[11-13]。CCR5 Δ 32 是指 CCR5 基因编码区的 32 个碱基发生缺失突变,即在 CCR5 等位基因编码第 185 个氨基酸密码子后的 32 个碱基发生缺失,导致读码框架错位,ECL3 结构缺失,CCR5 结构不完整而丧失其辅助受体功能,因此,HIV 无法通过 gp120 与 CCR5 结合侵袭细胞。CCR5 Δ 32 是在欧洲人群中比较常见,而在黑种人、日本人和中国人中却很少发现这种缺失突变型^[11]。其突变包括 CCR5 Δ 32/CCR5 Δ 32 纯合子型和 CCR5/CCR5 Δ 32 杂合子型,其中纯合子只占小部分,绝大部分是杂合子型。纯合子基因型对 HIV 感染有高度抵抗性,但也并非是绝对的;而杂合子基因型人群感染率也比一般人群低 35%,其 AIDS 发病也较缓慢,一般可延长 2~4 年。并且 CCR5 突变缺失型拥有正常免疫功能和炎症反应,因此,关于 CCR5 位点的拮抗剂成为目前 HIV 药物研发的热点。

2.2 CCR5 拮抗剂 传统的抗 HIV-1 药物主要为反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂,主要通过和底物竞争结合酶或者与酶分子结合使其变性,进而破坏 HIV-1 的生活周期,从而达到抑制病毒复制的作用。这种药

物虽然在一定程度上推迟了病情的恶化,但同时也产生一些问题,如长期用药导致病毒耐药性的产生、昂贵的药物价格、药物的不良反应等。因此,迫切需要研发新的、与以往药理机制不同的抗 HIV-1 药物^[2]。目前,关于 CCR5 拮抗剂的药物研究成为研究者们关注的热点。总的来说,以 CCR5 为靶点的 HIV-1 受体拮抗剂主要包括以下几大类:趋化因子衍生物、非肽类小分子化合物、单克隆抗体及肽类化合物等。

2.2.1 CC 类趋化因子 CC 类趋化因子(如 RANTES、MIP- α 和 MIP- β)作为 CCR5 的天然配体是 HIV-1 受体的天然拮抗剂,其作用机制主要是诱导 CCR5 内吞作用。虽然低水平 CC 趋化因子在一定程度上可以保护细胞抵抗 HIV-1 感染,但由于天然趋化因子半衰期短,同时能诱导炎症反应等缺陷而不适合临床应用^[14]。与之相比,趋化因子衍生物不激活信号通路,通过诱导 CCR5 内吞而减少 HIV-1 与受体结合,因此更具优越性,其中主要以 AOP-RANTER、重组人趋化因子 CCL14(HCC-1)和 vMIP- II 等为代表。AOP-RANTER 是将 AOP 基团耦联到 RANTES 氨基末端而产生的强 CCR5 拮抗剂。它可诱导细胞膜表面的 CCR5 不可逆的被内吞,减少 R5 型 HIV-1 gp120 与 CCR5 结合,从而抑制病毒感染,并且 AOP-RANTES 不会产生趋化作用而引起相关不良反应。HCC-1 的蛋白水解产物通过促进细胞 Ca^{2+} 释放和 CCR5 内吞作用,能使细胞膜上的 CCR5 表达量减少 75%,具有较强的 CCR5 拮抗作用。vMIP- II 是由人单纯疱疹病毒 8 编码的趋化因子,能与大量 CC 类和 CXC 类细胞因子受体高亲和力结合,能同时抑制由 CCR5 和 CXCR4 介导的 HIV-1 入侵,此类大分子拮抗剂主要由于生产成本低、口服利用度差等缺点而限制了其发展。

2.2.2 非肽类小分子化合物 非肽类小分子化合物主要通过与跨膜区的关键氨基酸残基组成的袋状结构结合,进而诱导 ECL2 发生构象改变,使 HIV-1 gp120 无法与 CCR5 结合,从而阻断了 HIV-1 侵袭细胞^[15-16]。目前,研究的小分子化合物主要包括吡咯烷类化合物、托品烷类化合物、哌啶类化合物、螺环二酮哌嗪类化合物等。TAK-220 是吡咯烷类化合物,其作用于 CCR5 跨膜 α 螺旋 4、5、6,选择性抑制 RANTES 和 MIP- α 与 CCR5 结合,不抑制 MIP- β 与 CCR5 作用,其口服生物利用度较好,与其他抗 HIV-1 药物一起使用具有协同作用,具有较强的抗高耐药性活性。SCH-C 是小分子哌啶类化合物,也是第一个进入临床使用的小分子 CCR5 拮抗剂,它与 CCR5 的 1、2、3、7 跨膜区结合,从而改变 CCR5 胞外区的构象,可以有效地抑制 R5 型病毒株在细胞内复制。对这类小分子化合物增加或修饰某些基团能明显增强其抑制病毒作用和药物吸收率。由于小分子化合物的生产成本较小分子蛋白少,能有效抑制 HIV-1 感染,同时不引

起炎症反应等优点,目前这类药物在 CCR5 拮抗剂研究中占主导地位,但小分子化合物不能下调细胞表面 CCR5 的表达,口服或注射药物后易出现头晕、呕吐等不良反应^[17],同时其药效作用也受细胞类型和细胞表面 CCR5 水平的影响。

2.2.3 单克隆抗体 CCR5 的胞外结构包括 N-末端和 ECL1-3,理论上可以为单克隆抗体提供多个抗原表位识别位点,但目前报道有效的单克隆抗体并不多,仅有 PRO140、mAb004 等几种^[18]。根据识别位点的不同,可将单克隆抗体分为以下 3 类:第 1 类,识别 CCR5 的 N-末端;第 2 类,识别 ECL2;第 3 类,识别 CCR5 多个胞外位点。其中,第二类单克隆抗体抑制病毒感染细胞的功效最强。虽然单克隆抗体具有高度靶向专一性、半衰期较长等优点,但由于它容易诱发机体产生中和抗体、引起过敏反应、不能下调细胞表面 CCR5 表达等缺陷,因此极大地限制了其发展。

2.2.4 CCR5 肽类拮抗剂 CCR5 肽类拮抗剂与单克隆抗体相似,主要通过与 CCR5 胞外结构域结合而产生抑制病毒感染作用,但它不同于小分子拮抗剂产生的毒性作用,安全性较好。目前主要通过噬菌体肽库筛选技术筛选出与靶蛋白特异性结合且具有高度亲和力的多肽^[19]。其具有制备成本低,制备的多肽活性高、组织穿透性较好、不易诱发机体免疫反应等优点。但由于多肽本身在体内不稳定,容易被机体消化降解。

2.3 sCCR5 拮抗 HIV-1 感染的推测 尽管上述 4 种 CCR5 拮抗剂都可有效抑制 HIV-1 感染,遏制 AIDS 的流行,但各自都有其缺陷,且由于其作用机制和作用位点较为单一,因此容易导致耐药性产生。近年来,研究者在人血清中检测到一种 sCCR5 蛋白分子的存在,其相对分子质量约为 22.0×10^3 ,大概是膜表面 CCR5 蛋白相对分子质量的一半。针对膜受体特征性结构的一系列单克隆抗体检测发现,sCCR5 蛋白包含 N-末端、ECL1、ECL2 及 ECL2 近 C-末端尾部等结构,且在血清中的浓度与血清中 CCR5 配体 MIP- β 浓度呈正相关^[20]。通过提取 PBMCs 的 RNA 进行 RT-PCR 检测和核酸测序分析发现产物为单一的 cDNA,且核苷酸序列与之前公布的 CCR5 cDNA 序列完全一致,因此推测出机体内并不存在表达 sCCR5 的单独 DNA,sCCR5 同样来源于体内 CCR5 的编码序列,可能是膜 CCR5 在第 5 跨膜区的裂解产物^[20]。DOI 等^[21]通过对合成的 ECL2 近 C-末端的一段多肽检测,发现其在有无 CD4 分子的情况下均能抑制 R5 和 X4 HIV-1 感染。与作用于单一位点的 CCR5 拮抗剂相比,sCCR5 具有多个抗 HIV-1 感染结构(N-末端、ECL2 及 ECL2 近 C-末端尾部结构),由于 sCCR5 是天然存在于人血清中的蛋白质分子,因此具有半衰期较长、毒性作用小、不易诱发机体不良

反应及中和抗体等优点。

sCCR5 潜在的功能目前尚不明确,推测 sCCR5 可通过以下几个方面拮抗 HIV-1 感染:其一,sCCR5 可通过与膜表面 CCR5 分子竞争 HIV-1 gp120 来抑制 HIV-1 感染作用。由于 sCCR5 包含 N-末端、ECL2 及 ECL2 近 C-末端尾部结构,因此具有与 gp120 结合的多个位点,可在 gp120 与 CCR5 作用的多个步骤中与 gp120 结合,引起其构象发生改变,阻断病毒包膜与细胞膜发生融合,使病毒的核酸物质无法进入细胞。其二,sCCR5 可通过阻断膜表面 CD4 分子来抑制 HIV-1 感染机体细胞。KIM 等^[22]发现,无论 gp120 存在与否,裂解的膜表面 CCR5 均可与 CD4 分子形成复合物,且这种 sCCR5 和 CD4 在水平极低的情况下,复合物依然可形成。其三,sCCR5 可间接通过 CC 类趋化因子来抑制 HIV-1 感染。由于血清中 sCCR5 与 CC 趋化因子存在正相关关系,推测二者可能存在促进对方表达分泌机制。如前所述,CC 类趋化因子具有抑制 HIV-1 感染效应,其作用机制主要包括 2 个方面:一方面,CC 趋化因子作为 CCR5 的天然配体,可以与 gp120 竞争膜表面 CCR5 分子;另一方面,趋化因子还具有诱导 CCR5 内吞作用,通过减少细胞膜上 CCR5 的数量从而达到抑制 HIV-1 感染作用。

3 小 结

综上所述,sCCR5 由于具有多个 gp120 结合位点及多条途径拮抗 HIV 感染,且作为天然存在于人血清中的蛋白分子,具备安全性好、半衰期较长、不易诱发中和抗体及不良反应等特点,因此是一种新颖的、理想的 HIV-1 拮抗剂。针对目前 HIV-1 流行的严重性和致命性,可用药物的单一性及耐药现象的普遍性等现状,研制 sCCR5 并明确其作用机制对于 HIV-1 的预防和治疗具有重要意义。

参考文献

[1] PARIKH U M, MCCORMICK K, VAN ZYL G, et al. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2017, 12(2): 182-189.

[2] TYAGI M, BUKRINSKY M, SIMON G L. Mechanisms of HIV transcriptional regulation by drugs of abuse[J]. Curr HIV Res, 2016, 14(5): 442-454.

[3] MEHTA S R, SCHAIRER C, LITTLE S. Ethical issues in HIV phylogenetics and molecular epidemiology[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2019, 14(3): 221-226.

[4] QIAO Y C, XU Y, JIANG D X, et al. Epidemiological analyses of regional and age differences of HIV/AIDS prevalence in China, 2004-2016[J]. Int J Infect Dis, 2019, 81: 215-220.

[5] KUMI SMITH M, JEWELL B L, HALLETT T B, et al. Treatment of HIV for the prevention of transmission in

discordant couples and at the population level[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1075: 125-162.

[6] BRELOT A, CHAKRABARTI L A. CCR5 Revisited: how mechanisms of HIV entry govern AIDS pathogenesis[J]. J Mol Biol, 2018, 430(17): 2557-2589.

[7] XU L, YANG H, GAO Y, et al. CRISPR/Cas9-mediated CCR5 ablation in human hematopoietic stem/progenitor cells confers HIV-1 resistance in vivo[J]. Mol Ther, 2017, 25(8): 1782-1789.

[8] KULKARNI S, LIED A, KULKARNI V, et al. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome[J]. Nat Immunol, 2019, 20(7): 824-834.

[9] HAWORTH K G, PETERSON C W, KIEM H P. CCR5-edited gene therapies for HIV cure: closing the door to viral entry[J]. Cytotherapy, 2017, 19(11): 1325-1338.

[10] PRATHIPATI P K, MANDAL S, DESTACHE C J. A review of CCR5 antibodies against HIV: current and future aspects[J]. Ther Deliv, 2019, 10(2): 107-112.

[11] XU L, WANG J, LIU Y L, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1240-1247.

[12] CHEN B. Molecular mechanism of HIV-1 entry[J]. Trends Microbiol, 2019, 27(10): 878-891.

[13] DHODY K, POURHASSAN N, KAZEMPOUR K, et al. PRO 140, a monoclonal antibody targeting CCR5, as a long-acting, single-agent maintenance therapy for HIV-1 infection[J]. HIV Clin Trials, 2018, 19(3): 85-93.

[14] MARTIN-BLONDEL G, BRASSAT D, BAUER J, et al. CCR5 blockade for neuroinflammatory diseases: beyond control of HIV[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(2): 95-105.

[15] ROCHE M, BORM K, FLYNN J K, et al. Molecular gymnastics: mechanisms of HIV-1 resistance to CCR5 antagonists and impact on virus phenotypes[J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(10): 1091-1106.

[16] ESPY N, PACHECO B, SODROSKI J. Adaptation of HIV-1 to cells with low expression of the CCR5 coreceptor[J]. Virology, 2017, 508: 90-107.

[17] PENA-CRUZ V, AGOSTO L M, AKIYAMA H, et al. HIV-1 replicates and persists in vaginal epithelial dendritic cells[J]. J Clin Invest, 2018, 128(8): 3439-3444.

[18] GAO R, FANG Q J, ZHANG X, et al. R5 HIV-1 gp120 activates p38 MAPK to induce rat cardiomyocyte injury by the CCR5 coreceptor[J]. Pathobiology, 2019, 86(5/6): 274-284.

[19] PARK R J, WANG T, KOUNDAKJIAN D, et al. A genome-wide CRISPR screen identifies a restricted set of HIV host dependency factors[J]. Nat Genet, 2017, 49(2): 193-203.

[20] NAHABEDIAN J, SHARMA A, KACZMAREK M E, et al. Owl monkey CCR5 reveals synergism between CD4 and CCR5 in HIV-1 entry[J]. Virology, 2017, 512: 180-186.

[21] DOI N, SAKAI Y, ADACHI A, et al. Generation and

characterization of new CCR5-tropic HIV-1rmt clones [J]. J Med Invest, 2017, 64(3/4):272-279.

[22] KIM M B, GIESLER K E, TAHIROVIC Y A, et al. CCR5 receptor antagonists in preclinical to phase II clinical development for treatment of HIV[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(12):1377-1392.

(收稿日期:2020-05-30 修回日期:2020-12-12)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 038

消化道肿瘤诊断中肿瘤标志物的检测应用与研究现状

王亚磊 综述, 彭新国[△] 审校

滨州医学院附属医院检验科, 山东滨州 256603

关键词: 消化道肿瘤; 肿瘤标志物; 肿瘤筛查

中图法分类号: R735 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)05-0700-03

近年来,我国消化系统肿瘤的发病率逐渐升高,并且发病人群日趋年轻化。全球癌症统计报告显示,我国癌症发病率较其他国家低,但病死率较高,其中36.4%的癌症相关死亡来自消化道肿瘤,且预后相对较差,原因可能与早期癌症的诊断率较低,以及不同地区实施的临床治疗策略不一致有关^[1]。因消化系统肿瘤早期无明显不良症状,不易被察觉,发现时多濒临或处于中晚期,症状加重并伴有易转移、易复发的危险。故对于消化系统肿瘤的早期诊断显得尤为重要。相较于胃镜、肠镜、钡餐影像等检查技术,血清肿瘤标志物检测有着简便快捷、无创、准确等多种优势,在临床诊疗中发挥重要作用。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞或细胞膜表面产生,或由机体对肿瘤产生免疫反应而生成,分泌或脱落到人体体液或组织中的物质^[2],其在肿瘤的早期筛查、辅助诊断、疗效检测、预后判断及治疗指导过程中都有着举足轻重的地位。目前,常用于临床的消化系统肿瘤标志物有胚胎抗原类[如癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)]、糖蛋白抗原类[如糖类抗原(CA)19-9、CA72-4、CA125]、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及临床研究发现的新型基因类标志物等。本文就各类肿瘤标志物在临床中的应用与研究作一综述,以期为临床辅助诊断、治疗指导及研究提供理论依据。

1 传统消化道肿瘤标志物的临床应用

1.1 CEA CEA 由大肠癌细胞产生,在健康人体内可由肠道代谢,但在肿瘤患者体内 CEA 可以进入血液及淋巴的循环中,故血清 CEA 水平升高可以辅助结直肠癌诊断^[3],而且对于治疗后复发或转移的患者,在影像学发现复发或转移约 2 个月前便会出现 CEA 水平升高^[2],因此对消化道肿瘤的预后观察也有重要价值。但近年来研究发现,血清 CEA 水平升高不仅表现在结直肠癌中,在其他类型的癌症和非癌性疾病中也增加,其中血清 CEA 水平升高的分子机制仍有待进一步研究^[4]。

1.2 CA72-4 CA72-4 是临床上用于癌症诊断的血

清生物标志物,包括消化道肿瘤、卵巢癌和非小细胞肺癌^[5],其血清水平与胃肠道肿瘤分期、肿瘤生长大小、周围淋巴受累情况及组织浸润等生物学行为有密切关联^[2],因此被认为是疾病分期和判断胃肠道癌症患者是否有残存肿瘤的良好指标。最新研究发现,CA72-4 同样也不是癌细胞的独特产物,它不仅在肿瘤组织中表达,而且在分泌性子宫内膜和移行结肠黏膜等正常组织中表达,目前少有对癌症或非肿瘤性疾病患者的血清 CA72-4 水平进行系统地测量和比较^[5]。

1.3 CA19-9 CA19-9 是胰腺癌检测首选的肿瘤标志物,又称胃肠癌相关抗原,可以作为淋巴结阴性大肠癌患者术后复发的独立标志物^[2],用于患者的转移、复发检测等。

但是,由于肿瘤的形成是一个多因素、多阶段的长期复杂过程,理想的肿瘤标志物应具有灵敏度高、特异性强,肿瘤标志物浓度与肿瘤转移和大小相关,与预后有关,存在于体液中易于检测等特点。目前发现的百余种标志物均不能完全满足以上特点,单一检测有着灵敏度低、特异性差、有一定的漏诊率等缺点,所以在临床应用中应积极发现敏感的标志物组合从而辅助诊断,大多对患者进行 2~5 项肿瘤标志物的联合检测^[6],如 CA72-4、CEA、CA19-9、CA12-5 联合检测,同时结合相关炎症指标可提高胃癌诊断的灵敏度和特异度,且为早期诊断的重要工具^[7];其他推荐组合,如 CEA、CA19-9、CA242、血清鳞状细胞癌抗原(SCC)联合检测食管癌,CEA、CA19-9、CA242、CA72-4 联合检测胃癌^[8]等。同时血清肿瘤标志物的水平与病理性肿瘤-淋巴结转移密切相关,联合检测亦可用于治疗后监测评估^[9],尽可能的早期发现肿瘤的复发与转移。

2 新型肿瘤标志物的研究与应用

随着医学领域迅猛发展,肿瘤标志物的检测已从细胞水平深入到了分子基因水平,结合细胞学、免疫学、分子生物学等多学科,除传统肿瘤标志物外,基因类肿瘤标志物获得越来越多的关注。

[△] 通信作者, E-mail: bzyfxxyl@126. com.
本文引用格式: 王亚磊, 彭新国. 消化道肿瘤诊断中肿瘤标志物的检测应用与研究现状[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 700-701.