

- Metab, 2010, 11(2):147-160.
- [12] Zhao X, Gan L, Pan H, et al. Multiple elements regulate nuclear/cytoplasmic shuttling of FOXO1; characterization of phosphorylation- and 14-3-3-dependent and -independent mechanisms[J]. Biochem J, 2004, 378(Pt 3): 839-849.
- [13] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC. OutFOXOing disease and disability; the therapeutic potential of targeting FoxO proteins[J]. Trends Mol Med, 2008, 14(5): 219-227.
- [14] Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors in ageing and cancer[J]. Acta Physiol(Oxf), 2008, 192(1): 19-28.
- [15] Zhou W, Cao Q, Peng Y, et al. FoxO4 inhibits NF- $\kappa$ B and protects mice against colonic injury and inflammation[J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1403-1414.
- [16] Ingley E. Integrating novel signaling pathways involved in erythropoiesis[J]. IUBMB Life, 2012, 64(5): 402-410.
- [17] Li F, Chong ZZ, Maiese K. Vital elements of the Wnt-  
• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.041
- Frizzled signaling pathway in the nervous system[J]. Curr Neurovasc Res, 2005, 2(4): 331-340.
- [18] Wu Q, Brown MR. Signaling and function of insulin-like peptides in insects[J]. Ann Rev Entomol, 2006, 51(1): 1-24.
- [19] Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation[J]. Cell, 2004, 117(4): 421-426.
- [20] Hirota K, Daitoku H, Matsuzaki H, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 is a novel downstream target of insulin via FKHR as a signal-regulated transcriptional inhibitor[J]. J Biol Chem, 2003, 278(15): 13056-13060.
- [21] Su D, Coudriet GM, Hyun Kim D, et al. FoxO1 links insulin resistance to proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  production in macrophages[J]. Diabetes, 2009, 58(11): 2624-2633.
- (收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-03-02)

## Ras/Raf/MEK/ERK 通路与低氧性疾病关系的研究进展\*

韩园芳<sup>1</sup>综述,冀林华<sup>2</sup>△审校

(1. 青海大学研究生院,青海西宁 810000; 2. 青海大学附属医院血液科,青海西宁 810001)

[关键词] Ras/Raf/MEK/ERK; 信号通路; 低氧性疾病

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3004-04

Ras/Raf/MEK/细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)信号通路又称 ERK 通路,该通路主要由一个三级酶联功能单位构成,其通过“瀑布式”的级联反应,将细胞外刺激信号传至细胞内,引起一系列细胞反应,从而调控细胞增殖、分化、凋亡、转移等功能。ERK 通路与低氧性疾病的发生、发展及治疗存在着不可忽视的联系。现结合相关文献,对 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的生物学特征及与多种缺血低氧性疾病关系的研究进展综述如下。

### 1 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的组成特征

**1.1 Ras 蛋白超家族** Ras 蛋白超家族结构上均由约 190 个氨基酸残基构成,仅有一个鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶结构域。Ras 家族包含 3 种基因类型:HRAS、NRAS 和编码  $21 \times 10^3$  蛋白的 KRAS。Ras 基因是一种低相对分子质量 GTP 结合蛋白,它有多条信号通路,包括 Raf/MEK/ERK、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)和 RasG37、Ral-鸟苷酸交换因子(guanine-nucleotide exchange factor, GEF)通路,其中 Ras/Raf/MEK/ERK 途径与细胞的增殖和分化密切相关<sup>[1]</sup>。Ras 及相关蛋白在众多的细胞调节过程中起着关键作用,包括细胞增殖与分化、胞内胞液间运输、胞内氧化酶的产生、细胞骨架的调控及胞外信息的跨膜传递等分子开关作用。

**1.2 Raf 基因家族** Raf 是丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激

酶又称丝裂原活化蛋白质激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK), Raf 激酶家族是 Ras 的下游效应,是公认的介导增殖信号的必需成分。目前有 Raf-1、A-Raf、B-Raf 3 种类型,其中 Raf-1 是研究最广泛也是功能最多的激酶。Raf 可以通过不同的磷酸化使细胞外不同的信号转化为细胞内特殊的信号应答,其通常是由一系列复杂的事件所活化,包括:(1)通过与 Ras 的配合招募到质膜;(2)Raf 蛋白二聚体的形成;(3)在不同的区域磷酸化或去磷酸化;(4)Raf 激酶抑制剂的裂解;(5)与支架性复合物的联系。

**1.3 MEK 与 ERK** MEK 即丝裂原活化蛋白质激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK),是丝裂原活化蛋白激酶的一种,主要包括即 MEK1 和 MEK2 两种类型,虽然 MEK1 和 MEK2 有 90% 的氨基酸序列相似,但发现 cDNA 的核苷酸序列存在差异,表明它们是不同的基因产物。MEK1 与 MEK2 被 Ras 和 Raf 下游位于激活结构域的两个磷酸化的丝氨酸残基所活化<sup>[2]</sup>。ERK 属于丝裂原活化蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族,又被称为 MAPK,具有两种异构体:ERK1 和 ERK2<sup>[3]</sup>,其可在多种不同的信号传导途径中充当一种共同的信号传导成份,且在细胞周期调控中发挥重要的作用。ERK1 和 ERK2 在细胞周期进展和细胞增殖中的作用被很好地建立在许多类型的细胞,包括免疫细胞。此外,ERK 的激活需要 3 个阶段:(1)Ras 激活 Raf;

\* 基金项目:2014 年青海省科技厅国际合作项目(2014-HZ-808)。

通讯作者, E-mail: lindajil@163.com.

作者简介:韩园芳(1989-),在读硕士,主要从事血液病学研究。△

(2)活化的 Raf 激活 MEK1/2, MEK1/2 磷酸化; (3)磷酸化的 MEK1/2 激活 ERK1/2<sup>[4-7]</sup>。ERK 是细胞信号传导过程中的一个重要节点, ERK 活化后可将细胞外信号传递到细胞内。

## 2 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的传导过程

被生长因子激活的酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 以直接或间接的方式结合生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)。GRB2 与受体酪氨酸激酶结合后招募 SOS (son of seven-less) 蛋白定位在与 Ras 相邻的细胞膜上。SOS 与 Ras 形成复合体后, GTP 取代鸟苷二磷酸 (GDP) 与 Ras 结合, Ras 被激活, Ras-GTP 可募集一种 Ser/Thr 磷酸化激酶 Raf, 其通过与膜结合的 Ras-GTP 和额外的修饰如磷酸化在质膜被激活, Raf 被激活后, 依次激活 MEK1 和 MAPK。MEK 经磷酸化最终激活 ERK, 活化的 ERK 入核, 启动相应转录子的转录。活化的 MAPK 可催化活化蛋白 1 (activating protein 1, AP-1)、核因子白介素-6 (nuclear factor interleukin-6, NF-IL-6) 和 E26 转录因子 (E26 transformation-specific, Ets) 家族中的成员等多种核转录因子的磷酸化而活化, 调节多种基因的表达。借此磷酸化级联反应, 细胞外刺激信号传导至细胞内, 引起一系列细胞反应, 从而调控细胞增殖、分化、凋亡、转移等功能<sup>[8-10]</sup>。

## 3 Ras/Raf/MEK/ERK 信号传导通路 with 多种低氧相关性疾病的 关系

### 3.1 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路 with 肿瘤

人类癌症是癌基因和抑癌基因与癌症易感基因多态性遗传引起体细胞突变的一起复杂的多基因遗传病。在不同类型的癌症中, 许多癌基因和抑癌基因突变已被详细研究。然而, 在疾病的发生和发展中, 遗传背景的作用却知之甚少。因此, 确定致癌特性和相关自然变异之间的功能链接仍然是一个挑战<sup>[11]</sup>。最近, 许多研究发现肿瘤的发生与一些信号传导通路的异常激活有关, 如 Ras 基因的突变在人类癌症中占很大比例<sup>[12]</sup>。信号传导途径的改变导致不受控制的细胞增殖、存活、侵入和转移是致癌过程的标志<sup>[13]</sup>。Ras/Raf/MEK/ERK 途径由于各成分的遗传改变或细胞表面受体上游的激活, 其在人类癌症中通常是失调的<sup>[14]</sup>, 如在皮肤肿瘤中 Ras 蛋白表达水平增高。Raf 蛋白的过度表达与细胞生长、细胞周期停滞甚至凋亡有关, 目前研究显示, ERK 在肝癌、头颈部鳞癌及前列腺癌等多种肿瘤组织中异常表达或活性增强。此外, Ras/Raf/MEK/ERK 的异常激活也能诱导造血细胞产生耐药性。通过多种疾病的征象表明, Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路在临床肿瘤发展中与一些小分子抑制剂有很大关系。大量研究结果表明, Ras/Raf/MEK/ERK 在肿瘤发生、发展中起重要作用, 对指导肿瘤临床治疗具有重大意义。

### 3.1.1 儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)

ALL 如果发生于小于 1 岁的婴幼儿, 则表示此种早发类型的白血病具有极强的攻击性, 并且容易复发, 预后效果较差<sup>[15]</sup>。儿童 ALL 均表现出 Ras/Raf/MEK/ERK 途径失调, 其由点突变、基因缺失和基因类型繁多的染色体易位造成, 强调了该通路在白血病发生中的重要性。在 ALL 中, 基因突变导致 Ras 通路被反复激活, 这些突变因子包括 NRAS、KRAS、BRAF、FMS 相关酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase-3, FLT3)、蛋白酪氨酸磷酸酶、非受体型 11、B 系淋巴瘤

和 NF1。其中 NRAS、KRAS 突变较常见<sup>[16-18]</sup>。NRAS 基因突变多见于 ALL 和其他血液系统恶性肿瘤, 而 KRAS 突变多见于上皮的恶性肿瘤<sup>[10]</sup>。Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的激活可以应用于疾病的治疗, 为复发性 ALL 和其他高风险的亚群提供新疗法<sup>[19]</sup>。

### 3.1.2 黑色素瘤

黑色素瘤 (melanoma) 又称为恶性黑色素瘤, 是一种能产生黑色素的高度恶性肿瘤, 发生于皮肤者以足底部和外阴及肛周周围多见。近几十年, 恶性黑色素瘤的患病率逐渐上升。据估计, 2012 年美国诊断出约 76 250 例新发病例, 其中约 9 180 例患者可能死于该病<sup>[20]</sup>。黑色素瘤的预后较差, 对系统治疗的反应率极低<sup>[21]</sup>, 其中位生存期仅为 6~9 个月。然而, 随着靶向治疗和免疫治疗的发展, 黑色素瘤的治疗效果得到很大程度地提高。其中, 靶向治疗主要针对 BRAF 基因突变进行治疗。BRAF 是 Ras/Raf/MEK/ERK 途径的一个重要因子, 并且是 MEK 的主要激动剂, 其突变率在黑色素瘤中可达到 40%, 是已知主要的癌症驱动力<sup>[22-23]</sup>。BRAF 最常见的突变位于 15 号外显子和由谷氨酸替代缬氨酸的第 600 位密码子上, V600K 和 V600G/R 突变不太常见。NRas 在黑色素瘤中的突变率约为 20%。新近报道的数据表明, BRAF 抑制剂获得的抗性往往与 MAP 激酶途径的活化相关联, 这使得 BRAF 抗性黑色素瘤细胞抑制剂易与 BRAF 和 MEK 结合。目前, 已经开发出两种选择性 BRAF 抑制剂化合物, 其临床有效性高, 而两种非选择性 BRAF 抑制剂还处于临床试验评估阶段。RAF-265 就是针对突变/野生型 BRAF 和血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的一种小分子多激酶抑制剂<sup>[24]</sup>。

### 3.2 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路 with 阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)

在神经系统中, Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路在神经祖细胞的生成、学习和记忆等方面发挥重要作用。AD 是一种中枢神经系统变性疾病, 主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状, Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路在 AD 患者易感神经元内可以被激活, 提示 ERK 信号传导通路在 AD 的病理生理和发病机制中具有重要作用, 如 Tau 蛋白磷酸化、 $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积。在早期认知功能减退, 如学习、记忆等方面, A $\beta$  通过扰动突触功能和认知过程引起 AD。毕胜等<sup>[25]</sup>通过 ERK 蛋白质印迹法证明 AD 患者 ERK 蛋白水平高于帕金森痴呆患者及健康老年人。

### 3.3 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路 with 循环系统疾病

心肌肥厚是心肌工作量增加而导致的不同心血管疾病的一种适应性反应。虽然对该应力的代偿反应被视为支持心输出量增加的有效手段, 但长时间的心肌肥大最终会导致猝死或进展为心脏衰竭。Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的激活在许多增殖性疾病如心肌肥厚中起着至关重要的作用, 心肌肥大的发生与局部 RAS 的激活联系密切, 其主要活性物质血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的生物学作用是通过位于组织细胞上的特异性受体介导的, ERK 就是其中一种被 Ang II 激活的信号物质。ERK 活化后参与多种刺激因素的促心肌肥大和增殖, 进而演变成慢性心力衰竭, 而心锚蛋白重复序列蛋白会通过抑制 ERK 通路的表达来减弱心脏肥大。以上证据表明心力衰竭与 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路密切相关。

**3.4 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路与皮肤光老化** 皮肤是人体最大的器官,它的自我修复能力贯穿人的一生。随着年龄的增加及某些外界因素的影响,皮肤会逐渐老化。紫外线辐射可导致皮肤成纤维细胞和角质形成细胞产生大量的活性氧簇,活性氧簇可介导细胞表面表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)激活,EGFR 激活后可介导 Ras 的激活,从而激活 Ras/Raf/MEK/ERK 传导通路。有研究表明,成年皮肤驻留在干细胞/祖细胞,生长停滞、衰老、凋亡性死亡和功能障碍由关键信号的突变引起,如 Ras/Raf/MEK/ERK、PI3K/Akt 信号通路,以及 Wnt 信号、p21 和 p53 等已经在皮肤再生中显示出重要的功能<sup>[26]</sup>。

#### 4 展 望

综上所述,低氧是人类众多疾病中常见的一个重要病理生理过程,了解 ERK 通路在低氧性疾病中的作用机制能为这类疾病的治疗提供新的思路和方法。通过对 ERK 通路多年来的研究积累,了解到 ERK 通路主要是通过在不同时间、不同空间条件下的激活实现其对细胞应答的调节,阻断其信号传导链中的任何一个环节,就有可能阻断相应疾病的发生。据此可以认为,随着对细胞通路机制研究的不断深入,将会有更多的针对该通路的新型治疗药物不断涌现出来。除此之外,Ras/Raf/MEK/ERK 通路信号分子的变化及对各个系统的影响,相关通路信号分子抑制剂干预的效应都需要引起高度的关注和进行深入研究。

#### 参考文献

- [1] Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803 [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3): 890-900.
- [2] Chung E, Kondo M. Role of Ras/Raf/MEK/ERK signaling in physiological hematopoiesis and leukemia development [J]. *Immunol Res*, 2011, 49(1/3): 248-268.
- [3] Mao JD, Wu P, Huang JX, et al. Role of ERK-MAPK signaling pathway in pentagastrin-regulated growth of large intestinal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(35): 12542-12550.
- [4] Rauch J, Moran-Jones K, Albrecht V, et al. c-Myc regulates RNA splicing of the A-Raf kinase and its activation of the ERK pathway [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4664-4674.
- [5] Duhamel S, Hébert J, Gaboury L, et al. Sef downregulation by Ras causes MEK1/2 to become aberrantly nuclear localized leading to polyploidy and neoplastic transformation [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(3): 626-635.
- [6] Zhang S, Xu R, Luo X, et al. Genome-wide identification and expression analysis of MAPK and MAPKK gene family in *Malus domestica* [J]. *Gene*, 2013, 531(2): 377-387.
- [7] Papageorgis P, Cheng K, Ozturk S, et al. Smad4 inactivation promotes malignancy and drug resistance of colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 998-1008.
- [8] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 761-774.
- [9] Ahearn IM, Haigis K, Bar-Sagi D, et al. Regulating the regulator: post-translational modification of RAS [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(1): 39-51.
- [10] Ward AF, Braun BS, Shannon KM. Targeting oncogenic Ras signaling in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2012, 120(17): 3397-3406.
- [11] Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease [J]. *Cell*, 2014, 156(5): 872-877.
- [12] Schmid T, Snoek LB, Fröhli E, et al. Systemic regulation of RAS/MAPK signaling by the serotonin metabolite 5-HIAA [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005236.
- [13] Saini KS, Loi S, de Azambuja E, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8): 935-946.
- [14] De Luca A, Maiello MR, D'alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(Suppl 2): S17-27.
- [15] Driessen EM, van Roon EH, Spijkers-Hagelstein JA, et al. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 937-944.
- [16] Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3): 242-252.
- [17] Zhang J, Mullighan CG, Harvey RC, et al. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 3080-3087.
- [18] Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nature*, 2012, 481(7380): 157-163.
- [19] Knight T, Irving JA. Ras/Raf/MEK/ERK pathway activation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic targeting [J]. *Front Oncol*, 2014, 4(3): 653-662.
- [20] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [21] Khatkhat M, Fisher R, Turajlic S, et al. Targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma: an evolving paradigm [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2013, 5(2): 105-118.
- [22] Richman J, Martin-Liberal J, Diem S, et al. BRAF and MEK inhibition for the treatment of advanced BRAF mutant melanoma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(9): 1285-1297.
- [23] McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy re-

sponse[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(9):954-987.

[24] Alcalá AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma; clinical trials and mechanisms of resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1):33-39.

[25] 毕胜, 赵维娜, 李毅, 等. Ras/Raf/MEK/ERK 信号传导通路在阿尔茨海默病中作用的初步研究[J]. *现代生物医学*

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.042

进展, 2009, 9(3):508-510.

[26] Peng Y, Xuan M, Leung VY, et al. Stem cells and aberrant signaling of molecular systems in skin aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2015(19):8-21.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-03-26)

## 营养支持在脑卒中伴吞咽障碍患者中的研究进展\*

刘继红 综述, 秦燕<sup>△</sup> 审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆 400010)

[关键词] 脑卒中; 吞咽障碍; 营养支持; 肠内营养; 肠外营养

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3007-03

脑卒中后吞咽障碍指患者吞咽食物或液体时咽下困难, 临床表现为进食时咳嗽、误吸、咀嚼无力, 吞咽后食物残留于口腔内或从口角漏出, 或吞咽完毕后反流。吞咽障碍是脑卒中常见并发症, 急性脑卒中后吞咽障碍的发生率达 37% 左右<sup>[1]</sup>。卒中早期的吞咽障碍明显影响患者营养物质的摄入及利用, 易致营养不良, 使卒中患者的不良预后风险升高, 所以脑卒中患者在进食或饮水前应筛查有无吞咽障碍<sup>[2]</sup>。并且, 早期合理地给予脑卒中伴吞咽障碍患者营养支持, 对预防营养不良及改善其生活质量有重要意义<sup>[3-4]</sup>。因此, 营养支持是脑卒中伴吞咽障碍患者康复的重要手段。现将营养支持在脑卒中伴吞咽障碍患者中的研究进展综述如下。

### 1 卒中后吞咽障碍和营养不良的发生率及其对预后的影响

急性卒中后吞咽障碍的发生率为 37%~78%<sup>[5]</sup>, 卒中早期的吞咽障碍会明显减少经口进食量, 引起脱水、电解质紊乱及营养不良, 导致卒中患者预后不良。研究表明, 卒中患者入院时约 5% 存在营养不良, 14% 存在营养不良风险, 81% 营养不良良好。住院 10 d 后, 约 26% 的患者存在营养不良, 39% 的患者存在营养不良风险, 仅 35% 的患者营养不良良好, 这意味着住院期间, 患者营养不良或营养不良风险明显增加, 由 19% 增至 65%<sup>[6]</sup>。而营养不良患者发生肺部感染<sup>[7]</sup>、压疮、深静脉血栓、抑郁等并发症的概率均高于营养不良者, 同时营养不良亦是导致脑卒中患者复发率和病死率增高的重要原因<sup>[8]</sup>。

### 2 脑卒中后吞咽障碍的筛查

最新脑卒中治疗指南建议急性脑卒中患者经口进食、饮水前应进行吞咽功能筛查, 最好在入院 4 h 内由专业医务人员完成, 以评估患者经口进食、饮水是否合理。2 周内应每日监测吞咽功能, 判断吞咽障碍是否得到纠正<sup>[9]</sup>。无吞咽异常的患者, 可经口进食及饮水; 存在吞咽异常的患者, 需进一步评价。常用的筛查方法包括: 床旁吞咽障碍筛查、电视透视下吞咽能力检查(video fluoroscopic swallowing study, VFSS)、纤维光学内镜吞咽评估(fiberoptic endoscopic examination of swallowing, FEES)<sup>[10-11]</sup>。

### 2.1 床旁吞咽障碍筛查 床旁吞咽障碍筛查的主要内容<sup>[5]</sup>:

(1) 患者有无吞咽障碍表现的主诉; (2) 对吞咽器官进行体格检查, 判断其结构、感觉、运动有无异常; (3) 试验性吞咽, 即嘱患者进食不同黏度的食物, 从小量开始, 然后逐渐增加至患者“一口量”(即一次安全咽下的最大量), 当可能或已发生明显误吸停止试验, 并记录有无吞咽异常及吞咽异常表现<sup>[5]</sup>。若通过该项检查, 表明患者暂时可经口进食、饮水、服药, 但应注意密切监测患者的病情变化是否影响吞咽功能。此外, 由于吞咽障碍的复杂性及床旁评估存在局限性, 如不能发现隐匿性误吸, 临床上明确诊断需辅助仪器评估。

2.2 VFSS 该方法通过电视透视 X 射线动态全面地评估口、咽及食管上部的吞咽功能, 明确是否发生误吸及其发生的危险因素, 是诊断吞咽障碍的金标准<sup>[5]</sup>。但 VFSS 不能完全模拟日常进食状态, 不能进行床旁检查, 因存在辐射不宜于反复检查, 且存在认知障碍的患者不能配合检查。

2.3 FEES 该方法采用柔软鼻内镜经鼻腔及腭帆上方达到咽部后评估吞咽功能, 其价格便宜、便于携带, 同时在判断误吸和有食物滞留情况时, 该方法同 VFSS 一样可靠, 常为 VFSS 的替代方法。但 FEES 不能评估吞咽的口腔预备期、口腔期异常及吞咽过程中食团的运动情况。

### 3 营养风险筛查与评估

3.1 营养风险筛查 营养风险是指现存的或潜在的营养状况引起患者出现不良临床结局的风险。存在营养风险的患者发生肺部感染、压疮的概率增高, 可致住院时间延长。在入院 10 d 内须行营养筛查, 评估患者有无营养不良风险, 以早期对患者进行营养支持<sup>[5]</sup>。将常用的营养筛查工具总结如下。

3.1.1 营养风险筛查工具(nutritional risk screening tool 2002, NRS-2002) NRS-2002 由欧洲肠外肠内营养学会推荐用于临床, 由体质质量指数(BMI)、近期体质质量变化、膳食摄入变化和疾病严重程度 4 个方面构成, 其中 BMI 结合中国人体质状况参照中华预防医学会推荐的标准。评分由 3 个部分构成: 营养状况评分、疾病严重程度评分和年龄调整评分。评分小于