

- tients[J]. JSLS, 2011, 15(3): 315-321.
- [29] Baek JH, Lee GJ, Lee WS. Comparison of long-term oncologic outcomes of stage III colorectal cancer following laparoscopic versus open surgery[J]. Ann Surg Treat Res, 2015, 88(1): 8-14.
- [30] Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, et al. Self-expanding metallic stents drainage for acute proximal colon obstruction[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(28): 3342-3346.
- [31] Wang W, Wang R, Wang Y, et al. Preoperative colonic lesion localization with charcoal nanoparticle tattooing for laparoscopic colorectal surgery[J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9(12): 2123-2125.
- [32] 葛现才, 殷德英, 辛群, 等. 纳米碳示踪联合腹腔镜技术在结肠癌中的应用价值[J]. 腹腔镜外科杂志, 2016, 21(10): 796-798.
- [33] He J, Li S, Shao W, et al. Activated Carbon nanoparticles or methylene blue as tracer during video-assisted thoracic surgery for lung cancer can help pathologist find the detected lymph nodes[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(6): 676-682.
- [34] 张润, 王思洋, 汪晓东, 等. 纳米碳的临床应用研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(11): 865-869.
- [35] 葛现才, 张勤, 徐宪辉, 等. 纳米碳示踪技术在结肠癌根治术淋巴结清扫中应用价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(8): 904-906.
- (收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-10-18)
- 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 35. 041

中心性浆液性脉络膜视网膜膜的病理生理机制研究进展

彭晶莹 综述, 张军军 审校

(四川大学华西医院眼科, 成都 614000)

[关键词] 中心性浆液性脉络膜视网膜膜病; 病理生理学; 机制; 进展

[中图分类号] R773.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-5023-03

中心性浆液性脉络膜视网膜膜病(简称中浆)是一种主要累及眼球后节的获得性脉络膜视网膜疾病,也是导致视力下降或致盲的常见原因之一。尽管该病已被发现 150 年,但其病理机制至今仍不完全清楚,对慢性或复发性中浆的治疗效果也不尽人意。现根据最新的文献资料,对中浆的病理生理学机制研究进展综述如下,期望能给同行带来有益的启迪。

1 中浆的流行病学

中浆是最常见的威胁视力的视网膜疾病之一,发病率仅次于年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和视网膜分支静脉阻塞。多个研究显示,72%~88%的病例发生于男性。最近的流行病学调查显示,受累患者的年龄范围波动较大,平均为 39~51 岁,尤其妇女和非典型慢性患者的发病年龄可能更晚,但极少有中浆发生于儿童的报道^[1]。

中浆在不同种族之间发病率的差异仍有争议,有认为亚洲人、高加索人和西班牙裔人的中浆发生率高于非洲裔美国人的猜测,但在所有的研究中都未得到证实。据报道,在亚洲人群中,中浆相当常见并且严重,双侧和多灶性的中浆较其他种族更常见,而且伴有较大的色素上皮脱离和明显的浆液性视网膜脱离,有可能被误诊为原田病,并因全身使用大剂量皮质激素而加重病情^[2]。

Tsai 等^[3]于 2001~2006 年在中国台湾一项以人群为基础的研究显示,中浆的平均年发生率为 0.21‰,发生率高峰为 35~39 岁年龄组(0.30‰),其次为 40~44 岁年龄组(0.26‰),男性发生率显著高于女性(0.27‰ vs. 0.15‰, $P < 0.01$)。

2 中浆的危险因素

既往的文献表明,中浆的危险因素包括高血压、使用激素、幽门螺杆菌(Hp)感染、睡眠障碍、自身免疫疾病、精神类药物使用、A 型性格及内分泌改变(如怀孕、库欣综合征)^[4]。

流行病学调查提示,在中浆患者中,患有高血压者(25.7%)比对照组(13.3%)更常见。研究者采用多变量逻辑回归分析中浆患者的各个亚组发现,急性中浆的发展与高血压、服

用草药、睡眠障碍、打鼾等多种因素相关,而慢性中浆和非典型中浆,却只与高血压相关^[5]。

临床观察发现,中浆常因使用外源性糖皮质激素而加重,甚至被外源性糖皮质激素触发,同时内源性皮质醇代谢紊乱也与中浆发生相关,提示糖皮质激素在这种特殊的状况下,有利于视网膜下液体积累,而不像在其他来源的黄斑水肿中所观察到的可促进液体吸收。这个矛盾的现象并不是惟一的,在内科疾病中,糖皮质激素被用于减轻许多疾病(如炎症、感染、过敏、创伤和神经毒性疾病)的水肿,但是该药也存在与其药理作用截然相反的水钠潴留不良反应^[6]。

近年来,Hp 感染与眼部疾病之间有联系的研究报道逐渐增多。研究显示,许多特发性中浆患者伴有 Hp 感染,治疗 Hp 感染对于疾病的结果具有积极的影响,但是由于 Hp 感染在普通人群中患病率很高,其与中浆之间的联系还需要进一步研究证实^[7]。

在诊断为中浆的患者中,将近 2/3 患有阻塞性睡眠呼吸暂停,二者之间可能具有共同的病理生理机制,如氧化应激、血管收缩或血液凝结异常等^[8]。

怀孕是另一个被识别出的中浆危险因素,怀孕期间血浆皮质醇水平增高,特别是怀孕第 7~9 个月时,怀孕相关的中浆倾向于表现为独特的白色视网膜下渗出,一旦分娩之后渗出常自行吸收^[9]。

此外,心理应激既是中浆的后果之一,也是中浆的一个危险因素。容易冲动、成就期望值过高、情绪不稳定、过分投入竞争等 A 型性格与中浆发病明显相关。与慢性中浆相比,急性中浆患者具有更多不利的压力应对方式和生理性诉求。同时,使用精神类药物也是中浆的一个危险因素,提示心理压力可能与中浆发病相关^[10]。

3 中浆的病理生理学

3.1 中浆的病理学特征 中浆的特点是视网膜下液体的局部积累和特发性脉络膜血管的局灶性渗漏。虽然构成中浆发病过程的病理生理学机制仍不清楚,但当前对中浆理解的重点在

于异常的脉络膜循环。吲哚青绿脉络膜血管造影(ICGA)检查显示,中浆患者的脉络膜动脉和毛细血管充盈延迟、脉络膜静脉扩张和脉络膜毛细血管通透性增加。脉络膜血管高通透性被认为是中浆一个最主要的病变,很可能是脉络膜循环淤滞、缺血或炎症所致。此外,有学者检索文献后发现,所有与中浆相关的疾病,血纤维蛋白溶酶原激活物抑制因子1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)水平均增高,提示脉络膜血管出现的缺血、静脉扩张等改变,可能还存在着血栓性机制^[11]。同时也支持研究者所观察到的在中浆脉络膜毛细血管中,纤维蛋白溶解减弱和血小板聚集增加,可能是中浆发病的根源。

脉络膜增厚可能是中浆异常脉络膜循环的另一个支持证据,最近光学相干断层扫描的加强深度扫描模式(EDI-OCT)技术显示,脉络膜高通透性表现为视网膜下积液和脉络膜血管扩张,脉络膜新生血管形成(CNV)被认为是脉络膜增厚的一个原因,也是造成慢性中浆患者视力丧失的主要原因,但是脉络膜增厚的确切机制尚不明确。某些研究发现,在已经缓解的中浆患者中,脉络膜的厚度也不能恢复到正常的水平。而且增厚的脉络膜通常在眼轴短的眼中才被看见,表明眼轴较短可能在中浆脉络膜增厚中起到部分的作用^[12]。

3.2 皮质激素与中浆的联系 研究发现,中浆与内源性和外源性皮质激素之间有密切的联系,提示皮质激素在中浆的病理过程中具有一定的作用,同时也提示皮质激素可能会使脉络膜血管或视网膜色素上皮对儿茶酚胺的作用更敏感。而且,皮质激素对肾上腺素能受体基因转录和表达具有一定的基因组效应,能够导致肾上腺素能受体的数量增加^[13]。

根据文献报道,主要的肾上腺皮质激素如醛固酮和皮质醇,可通过与结构相似的盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)或糖皮质激素(glucocorticoid, GR)受体结合而发挥作用。可表达MR及其11 β -羟基类固醇脱氢酶2型前受体酶的肾脏,被认为是经典的MR敏感性器官,常通过激活MR来调节钠通道的表达和分布。内源性皮质醇对GR和MR具有相似的亲和力,而对于化学修饰后的合成或半合成治疗性GR,可增加其GR的亲和力,并减少其MR的亲和力。GR可激活肾脏中的MR,引起血管内间隔的水滞留和血压升高。结合这些事实,有学者提出了一个假说,GR也能通过激活MR,潜在性地调节眼睛里的水通道,导致GR在中浆病理过程中出现反常的干预水肿效应^[14]。

除了肾脏之外,其他的器官、组织和细胞(脑、血管、脂肪组织,皮肤和巨噬细胞)也可表达MR,被认为是非经典的MR敏感性靶点。GR和MR在许多细胞中可以共表达,它们在分子和功能水平协同或竞争性相互作用,其结果为GR/MR平衡,对控制水电解质调节至关重要。在大多数组织中,生理状态下GR占据基础水平的主导地位,而MR通路的过度激活则是病理性的^[15]。

研究发现,高水平的GR可能通过抑制胶原和细胞外基质成分的合成及抑制成纤维细胞活性,引起持续的脉络膜局灶性渗漏。低剂量的醛固酮可通过诱导氧化应激、炎症、增殖性重塑、纤维化和内皮细胞功能障碍,对血管系统发挥直接效应,表明醛固酮通过激活其配体或受体,可激活不同的病理性机制,从而激活MR通路。而且,使用MR拮抗剂治疗,可阻止病理性血管重塑。越来越多的证据提示,阻断MR的激活,对于内皮功能障碍、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭和肾脏疾病可能具有治疗性价值^[16]。

3.3 血管内皮来源的细胞因子和MR受体与中浆的关系 既往研究表明,血管内皮细胞可通过释放内皮来源的松弛性因子(如一氧化氮、前列腺素PGE₂和PGI₂及内皮细胞来源的超极化因子)维持自身的稳定,高血压、肥胖和2型糖尿病都与一

氧化氮依赖的血管扩张能力降低有关。有直接的证据表明, Ca²⁺激活的传导性K⁺通道2.3(SK_{Ca} 2.3)传导性钙激活的钠通道,通过调节从内皮细胞到小动脉内微血管中平滑肌细胞的电传导性,在高血压的发病当中起着非常重要的作用,同时这个通道在内皮细胞Ca²⁺信号和一氧化氮释放的调控中也发挥了一定的作用^[17]。Stead等^[18]发现在肥胖小鼠的模型中,缺乏SK_{Ca}通道会导致动脉血压增高,相反增加SK_{Ca}通道的表达,可维持内皮细胞依赖的血管松弛。而且内皮细胞来源的超极化因子,通过下调SK_{Ca}信号通路,能够介导小动脉乙酰胆碱诱导的微血管松弛。然而,改变内皮细胞表面SK_{Ca}通道表达及活性的机制至今还不清楚,在这个过程中蛋白质糖基化可能起到一定的作用,并且糖化终末产物和氧化应激也可减少SK_{Ca}通道的表达及活性。但是,SK_{Ca}通道能够在多大的程度上,减少钾离子运输和增强钾离子内吞作用尚不明确。最近的研究发现,脉络膜血管中存在着MR信号通路,不恰当地激活脉络膜内皮细胞中的MR,可上调脉络膜内皮细胞中SK_{Ca} 2.3,引起平滑肌细胞松弛及随后的脉络膜血管扩张。同时,不恰当或过度激活视网膜细胞和其他组织(如脑、血管)中的MR,可能与在中浆患者中观察到的已知共病(包括高血压、冠状动脉疾病和心理抑郁)也有关联^[19]。

3.4 脉络膜新生血管形成与中浆之间的关系 实验研究证实,扩张的脉络膜血管将增加组织的流体静力压,引起脉络膜渗透性增高和局灶性脉络膜渗出(focal choroidal excavation, FCE),导致视网膜和色素上皮之间积液区域扩大,摧毁视网膜色素上皮的屏障功能,促进视网膜色素上皮脱离的形成。临床观察发现,FCE与许多眼科疾病均相关,包括中浆、息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、特发性脉络膜新生血管形成(choroidal neovascularization, CNV)等,特别是在中浆患者当中发生率更高,同时FCE与CNV明确相关,可能与脉络膜血流动力学紊乱有关^[20]。有趣的是,ICGA检查的脉络膜着色区域虽然与脉络膜局灶性渗漏病灶相邻,但与EDI-OCT检查所见的脉络膜增厚区域并不一致,这两项检查结果差异的原因和意义,还有待于进一步的解释^[21]。

研究发现,受皮质激素调节的钙黏蛋白-5(cadherin 5, CDH5)与中浆之间有关联。CDH5是能在mRNA、蛋白质和转录后水平调节血管自身平衡的一个关键性基因。基于CDH5在细胞间黏附中的作用,研究人员在体外培养的血管内皮细胞中加入泼尼松龙和在小鼠器官中加入复方醋酸地塞米松乳膏,发现CDH5 mRNA的表达均显著减少,导致血管渗透性增高,表明CDH5可能与中浆脉络膜血管的通透性改变潜在相关^[22]。

3.5 光照强度与中浆的关系 Norouzpour等^[23]猜测,中浆除了与使用糖皮质激素有关外,也可能是由于脉络膜血管应答环境中急剧增加的光强度,导致脉络膜血管的局灶性渗漏所致。流行病学报道显示,大多数中浆病例中的黄斑均受到严重影响,由于黄斑位于辐照光线进入眼中的焦点,大多数光能被视网膜色素上皮和脉络膜吸收,会导致黄斑及黄斑下脉络膜的温度增加,因而脉络膜血管将起着黄斑温度调节器的作用。如果脉络膜血管急性扩张或扩张严重,可能会导致相对较薄的脉络膜血管壁发生渗漏。

3.6 血管内皮生长因子(VEGF)信号通路和Notch1-delta样配体4(Notch1-Dll4)信号通路在脉络膜血管生成过程中的作用 既往的研究显示,当脉络膜处于相对缺血缺氧状态下,可引起低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达增加,激活VEGF信号通路,通过上调血管芽和血管网状从

中 VEGF 受体-2 (VEGFR-2) 的表达, 下调血管内皮细胞中 VEGF 信号拮抗因子 VEGFR-1 的表达, 促进脉络膜新生血管形成^[24]。最近的研究表明, Notch 信号通路与 VEGF 信号通路关系密切, Notch1 特异性配体 Dll4 可能参与了调节 CNV 血管生成的 HIF-1 α -VEGF 信号通路, Notch1-Dll4 信号通路在脉络膜血管生成过程中, 起到负反馈调节 VEGF 的生物学效应。研究显示, Notch1-Dll4 信号通路的激活可导致血管内皮细胞中 VEGFR-1 的表达增加, 减弱 VEGF 信号通路的作用, 并抑制 CNV 的发展。相反, 阻断 Notch1-Dll4 信号通路, 则会加重 CNV 的严重程度^[25]。研究还发现, 在新生血管出芽 (sprouting) 过程中, Dll4 是血管出芽的负向调节因子, 主要表达于内皮顶端细胞 (tip cells), 与邻近柄细胞 (stalk cells) 上的 Notch 受体结合后, 可降低柄细胞对 VEGF A 的敏感性, 抑制血管出芽。而 Notch 的另一个配体 Jagged1 是血管出芽的正向调节因子, 可抑制顶端细胞中 Dll4 的表达, 并增加顶端细胞对 VEGF A 的敏感性, 促进血管萌芽。同时, NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 的缺失, 能够引起 Dll4 表达和 Notch 活性增加, 导致血管密度降低和内皮出芽减少, 进而减少血管分支的形成。以上结果表明, 在 CNV 的发展过程中, VEGFR-2、Jagged1 等正向调节因子, 与 VEGFR-1、Dll4、Nrf2 等负向调节因子相互作用, 共同维持血管生长发育的动态平衡, 它们之间的平衡最终决定了“血管生成性开关”是否、哪里、何时及如何打开^[26]。此外, EphB4/ephrin B2、Hey1、Hey2、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、神经纤毛蛋白-1 (neuropilin-1, NRP-1)、NRP-2、某些基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、某些小干扰 RNA (MicroRNAs, miRNA)、小胶质细胞、巨噬细胞等可能也参与了血管生成的过程。而且 Notch 信号与其他信号传导通路, 如 TGF- β 、Wnt、SDF1/CXCR4、PI3K、p38MAPK β 等也存在相互联系, 并共同影响着血管内皮细胞的增殖、凋亡、迁移及血管系统生长发育和病理性 CNV 发生。但是对于这些信号通路影响 CNV 血管生成的详细机制目前仍然所知甚少^[27-29]。

总之, 中浆是一个还未被完全了解的多因性疾病, 因为其病理生理机制还不完全清楚, 其治疗的金标准至今尚未确定, 这也在很大程度上影响了中浆的治疗效果, 特别是对于慢性和复发性中浆的治疗, 仍然存在着不少的争议^[24]。笔者相信, 随着对中浆病理生理机制理解的不断深入, 中浆治疗方法会得到不断的改进和完善, 治疗水平也将逐步提高。

参考文献

- [1] Liew G, Quin G, Gillies M, et al. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013, 41(2): 201-214.
- [2] Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015(48): 82-118.
- [3] Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, et al. Epidemiology of Idiopathic Central Serous Chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: A Population-based Study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66858.
- [4] Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Retina*, 2016, 36(1): 9-19.
- [5] Youngsub E, Jaeryung O, Seong-Woo K, et al. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26(4): 260-264.
- [6] Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 965-994.
- [7] Mateo-Montoya A, Mauget-Fayÿse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 355-358.
- [8] Yavas GF, Kùsbeci T, Kasikci M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(1): 88-92.
- [9] Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment[J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58(2): 103-126.
- [10] Lahousen T, Painold A, Luxenberger W, et al. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70(1): 24-30.
- [11] Liu GH, Lin B, Sun XQ, et al. Focal choroidal excavation: a preliminary interpretation based on clinic and review[J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(3): 513-521.
- [12] Moon H, Lee DY, Nam DH. Axial length in unilateral idiopathic central serous chorioretinopathy[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(5): 717-720.
- [13] Behar-Cohen F, Zhao M. Corticosteroids and the retina: a role for the mineralocorticoid receptor[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(1): 49-54.
- [14] Friedauer K, Dànicke S, Schulz K, et al. Detection of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, the glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in various adipose tissue depots of dairy cows supplemented with conjugated linoleic acids[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2015, 99(5): 950-961.
- [15] Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 965-994.
- [16] Fuller PJ. Novel interactions of the mineralocorticoid receptor[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015(408): 33-37.
- [17] Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, et al. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(4): 198-205.
- [18] Stead R, Musa MG, Bryant CL, et al. Developmental conditioning of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasorelaxation[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(3): 452-463.
- [19] Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy[J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(2): 65-76.
- [20] Luk FO, Fok AC, Lee A, et al. Focal choroidal excavation in patients with central serous chorioretinopathy[J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(4): 453-459.
- [21] Lee JH, Lee WK. Choroidal neovascularization associated with focal choroidal excavation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3): 710-718.
- [22] Schubert C, Pryds A, Zeng S, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated (下转第 5029 页)

的教学模式^[8-10]。笔者结合实际工作中的一些体会,就 PBL 教学与循证医学结合在内分泌科教学中的应用提出以下具体建议。

2.1 选择好使用时机 PBL 结合循证医学的教学方法建议安排在学生已完成了病理学、病理生理学、诊断学、内科学、外科学等相关学科基础上,最好是在进入临床见习或实习的时候^[11]。此时进行 PBL 讨论为学生提供了一个真实临床环境和具体的临床问题,大大调动了学生的学习热情,有利于其综合运用前期所学知识,结合查阅资料、讨论、自学等方式来解决。此外,见习和实习阶段考核方式灵活,不受传统评价方式的约束,也有利于 PBL 教学法的开展^[12]。

2.2 加强循证医学基础知识的学习 由于循证医学在大多数医学院校的本科阶段,尤其是在进入见习和实习之前的基础课程阶段,并没有作为必修课开展,所以在利用 PBL 方法对学生开展循证医学教学实践之前,非常有必要对学生进行一些循证医学相关知识培训,内容包括循证医学基本概念和方法、文献检索、生物信息学等,重点讲授在后期实践中可能使用的内容,例如临床指南和(或)临床决策支持系统培训的概念及其应用。这部分内容可以在刚进入见习和实习的时候利用 1~2 d 时间进行集中强化培训,也可在之前的基础课程阶段后期以选修课的形式进行,授课老师最好是后期要实施 PBL 和循证医学教学的临床教员,这样才能做到有的放矢、学以致用。

2.3 结合典型病例对循证医学应用进行实践训练 教师在循证医学和 PBL 教学中的角色至关重要^[13]。在开展 PBL 和循证医学教学的实践阶段,建议指导教师从一些常见病、多发病,以及相关疾病诊疗指南内容相对简洁稳定的病例入手,以调动学生的学习兴趣 and 信心,例如妊娠期甲状腺机能减退。大致程序如下:(1)学生询问病史,查体,查阅资料,讨论;(2)学生代表总结汇报病史,总结病例特征,做出初步诊断和治疗方案;(3)指导教师对学生做出的初步诊断和治疗方案进行点评,引导学生进一步通过使用循证医学工具对之前的诊疗方案进行调整,包括甲状腺疾病的诊断、鉴别诊断、妊娠期疾病的诊疗原则、个体化治疗方案等;(4)指导学生通过查阅《妊娠期甲状腺疾病指南》和(或)使用 UPTODATE 等临床决策支持系统对该病例进行查询,解决前面提出的问题,并进一步完善之前的诊疗方案;(5)教师总结和点评。

综上所述,在医学生的见习和实习阶段,以 PBL 教学法为载体,在内分泌科教学中引入循证医学思维,让学生通过合理使用临床疾病诊疗指南和(或)UPTODATE 等临床决策支持系

统等工具来实施循证医学,解决疑难问题,有助于训练学生发现问题、解决问题的能力,培养创造力和终身学习的能力。

参考文献

- [1] 田金徽,刘爱萍,申希平,等. PBL 教学法在循证医学教学中的应用效果评价[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(1): 39-43.
- [2] 卢红艳,常明,王秋霞,等. PBL 结合循证医学教学模式在临床实习中的应用[J]. 基础医学教育,2012,14(11):876-878.
- [3] 许静,张伟. PBL 教学法与内分泌疾病的 MDT 相结合的教学模式在临床专业学位研究生培养中的应用[J]. 西北医学教育,2015(6):996-998.
- [4] 付建芳,涂艳阳. 内分泌系统疾病教学改革实践体会[J]. 实用预防医学,2011,18(2):372-374.
- [5] 李晓苗,李源,周洁,等. 对内分泌及代谢疾病临床教学的探讨[J]. 医学理论与实践,2007,20(2):241-243.
- [6] Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM [M]. London: Harcourt Published limited, 2000: 21-28.
- [7] 张振,杨蕾,张桦,等. PBL 为基础的以促学模式在内分泌科临床教学中的应用[J]. 西北医学教育,2012,20(2): 193-195.
- [8] 马志敏,黄韵,胡吉. 关于内分泌教学方法的探索[J]. 继续医学教育,2015,29(2):15-16.
- [9] 王珊,刘玲娇,吴静. 循证医学在内分泌学临床教学的应用[J]. 基础医学教育,2011,13(3):276-278.
- [10] 闫振成,赵志钢,何洪波,等. 运用循证教学模式对实习生临床理论、技能及行为的影响[J]. 重庆医学,2011,40(29):3013-3016.
- [11] 靳瑾,薛以贵,王敏哲. 循证医学与 PBL 教学模式相结合在内分泌科见习中的应用[J]. 中国高等医学教育,2014(5):96-97.
- [12] 王磊,李晓玲,卿平. PBL 如何进行学生学业成绩评价改革[J]. 中国循证医学杂志,2008,8(3):214-216.
- [13] 杨俭,刘妮,熊晶. 教师在药理 PBL 教学中的角色至关重要[J]. 中国高等医学教育,2013(7):118-119.

(收稿日期:2016-06-11 修回日期:2016-08-20)

(上接第 5025 页)

- with central serous chorioretinopathy[J]. Hum Mutat, 2014,35(7):859-867.
- [23] Norouzpour A, Abrishami M. Central serous chorioretinopathy: from glucocorticoids to light intensity[J]. Int J Ophthalmol, 2016,9(2):312-314.
 - [24] Siemerink MJ, Klaassen I, Van Noorden CJ, et al. Endothelial tip cells in ocular angiogenesis: potential target for anti-angiogenesis therapy [J]. J Histochem Cytochem, 2013,61(2):101-115.
 - [25] Dong X, Wang YS, Dou GR, et al. Influence of Dll4 via HIF-1 α -VEGF signaling on the angiogenesis of choroidal neovascularization under hypoxic conditions [J]. PLoS One, 2011,6(4):e18481.
 - [26] Pedrosa AR, Trindade A, Fernandes AC, et al. Endothelial Jagged1 antagonizes Dll4 regulation of endothelial branching and promotes vascular maturation downstream

of Dll4/Notch1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(5):1134-1146.

- [27] Singh NK, Kotla S, Kumar R, et al. Cyclic AMP Response Element Binding Protein Mediates Pathological Retinal Neovascularization via Modulating DLL4-NOTCH1 Signaling[J]. EBio Med, 2015,2(11):1767-1784.
- [28] Outtz HH, Tattersall IW, Kofler NM, et al. Notch1 controls macrophage recruitment and Notch signaling is activated at sites of endothelial cell anastomosis during retinal angiogenesis in mice [J]. Blood, 2011, 118(12): 3436-3439.
- [29] Couturier A, Bousquet E, Zhao M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor acts on retinal microglia/macrophage activation in a rat model of ocular inflammation[J]. Mol Vis, 2014(20):908-920.

(收稿日期:2016-06-25 修回日期:2016-08-26)