

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.038

# MicroRNA 与甲状腺乳头状癌发生、发展的研究进展

乔德辉 综述,周翔宇<sup>△</sup> 审校

(西南医科大学附属医院血管甲状腺外科,四川泸州 646000)

[关键词] 甲状腺肿瘤;腺癌,乳头状;微 RNA;靶基因;调控机制

[中图分类号] R736.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)21-2995-04

近年来,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)在全球的发病率逐渐升高,尤其是甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)的检出率升高明显。PTMC是指直径小于或等于1 cm的PTC,微小而隐蔽。虽然大多数PTC患者经过手术治疗后预后良好,有的PTMC甚至终身无任何临床表现,但仍有部分PTC患者远期预后差。目前,PTC风险评估主要根据其临床症状,如甲状腺外侵袭、淋巴结转移、远处转移及TNM分期等。PTC风险评估主要是为了将这部分预后较差的患者分辨出来,及早进行临床干预<sup>[1]</sup>。

微RNA(microRNA, miRNA)是指由19~25个核苷酸构成的内源性非编码单链小RNA,可以调控蛋白基因的表达。miRNA引导链与AGO(Argonaute)蛋白家族通过一些结构蛋白及辅助蛋白结合形成RNA介导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)。RISC可以识别靶基因转录后的mRNA的3'端非编码区(3'-untranslated region, 3' UTR),通过碱基互补配对与mRNA完全结合促进其降解,不完全结合抑制其翻译。由于RISC可与mRNA不完全结合,所以一个miRNA分子可靶向抑制不同基因的表达,同时一个蛋白编码基因又可受到多个miRNA的调控<sup>[2]</sup>。研究表明,miRNA表达异常与PTC密切相关。本文旨在阐述miRNA对PTC的影响及其作用机制,以期在分子水平准确评估PTC风险及预后。

## 1 miRNA 与 PTC 的关系

近年,在分子水平研究PTC的发病机制有了很大进展,为以后对PTC实行精准治疗的方案制订提供了参考。然而,对PTMC的研究仍有待完善。PTMC和直径大于1 cm的PTC都起源于甲状腺上皮滤泡细胞,病理类型相同,因此肿瘤大小大于1 cm的PTC患者,其肿瘤增殖、侵袭、转移的一些分子机制,可能同样对PTMC适用<sup>[1]</sup>。因此,研究PTC患者基因分子的表达及信号通路的变化,对包括PTMC在内的PTC风险评估及治疗方案的制定意义重大。

## 2 PTC 进展相关分子通路

**2.1 G 蛋白偶联受体相关蛋白** (1)促甲状腺激素受体(TSHR)是一个G蛋白偶联受体,与促甲状腺激素(TSH)结合后,激活G蛋白受体及IP<sub>3</sub>/PLC通路,促进细胞增殖生长。G蛋白偶联受体激酶(GPK)可以磷酸化TSHR,使其对TSH不再敏感<sup>[3]</sup>。磷酸化的TSHR结合依赖G蛋白的级联反应的抑制蛋白<sup>[4]</sup>,使TSHR的表达减弱或丢失,TSH的刺激作用失效。TSHR激活还可以刺激Gi系统,活化的G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>系统能够介导磷脂酶2(PLA<sub>2</sub>)的活化,促进细胞增殖生长。(2)一些甲状腺癌细胞中腺苷酸环化酶(AC)活化增加<sup>[5]</sup>。活化后的AC

通过TSHR信号通路,使环-AMP(cAMP)增加,激活蛋白激酶A(PKA)通路,促进p21/RAS和PI3K相互作用加强,增强肿瘤细胞侵袭迁移。(3)TSHR可以被PLC-γ与相关Gq/11家族受体结合后激活。PLC激活促进DAG及IP<sub>3</sub>生成,IP<sub>3</sub>可直接促进离子钙释放,而DAG可激活蛋白激酶C(PKC)促进离子钙释放,磷酸化各种目标蛋白。

**2.2 酶偶联膜受体系统**<sup>[6]</sup> (1)酪氨酸激酶受体(RTK's)是具有酪氨酸酶活性的细胞膜受体,可以磷酸化多种蛋白,也可以自体磷酸化。Ras-MAPK通路、PI3K-PKB/Akt系统、PLC-γ、RAS/GTP酶相关蛋白都是RTK通路下游的目标蛋白<sup>[7]</sup>,与肿瘤的增殖、生长、复发转移等相关。(2)RAS与丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路相互作用,与肿瘤生长、存活相关。(3)TK相关受体(TKAR)是一类缺乏内在TK域名的受体,可与细胞内相关TK配体结合后活化配体,间接使下游底物磷酸化,与细胞凋亡相关。(4)丝氨酸-苏氨酸激酶(STK)受体系统与肿瘤淋巴结转移相关。

## 3 miRNA 在 PTC 中的表达

Minna等<sup>[8]</sup>通过基因芯片发现在PTC组织中miRNA-221、miRNA-222-3p、miRNA-21-5p、miRNA-34a-5p、miRNA-181a-5p、miRNA-15a-5p及miRNA-181b-5p表达上调,miRNA-451a、miRNA-7-5p、miRNA-199b-5p、miRNA-199a-3p、miRNA-195-5p、miRNA-100-5p、miRNA-365a-3p、miRNA-99a-5p表达下调,与在癌症基因组图谱(TCGA)中分析的结果相吻合。Suresh等<sup>[9]</sup>通过定量PCR(qPCR)发现miRNA-146b在PTC癌组织中明显增加。研究表明miRNA-146在PTC中高表达与肿瘤的高侵袭性及复发相关。Wang等<sup>[10]</sup>通过微阵列发现miRNA-663、miRNA-214、miRNA-299-5p、miRNA-939在肿瘤组织中表达下调;miRNA-663的表达在肿瘤大小大于或等于3 cm组别中下降更为明显。提示miRNA-663为潜在的预防肿瘤侵袭及远处转移的药物。Peng等<sup>[11]</sup>通过微阵列发现PTC中miRNA-146b-5p、miRNA-30a-3p及miRNA-199b-5p在有甲状腺外侵袭的组别中表达明显升高,为PTC后期治疗提供依据。Schulten等<sup>[12]</sup>通过基因微阵列发现miRNA-492在致癌同源体B1(BRAF)突变型组别的PTC患者中表达升高,而miRNA-32表达降低,但miRNA-492、miRNA-32相对于正常组织均表达上调。Lee等<sup>[13]</sup>发现与健康人血浆比较,miRNA-222、miRNA-146b在PTC患者血浆中表达明显上调。手术全切后,miRNA-222、miRNA-146b表达成倍下降。Graham等<sup>[14]</sup>发现与健康人相比,PTC患者血清中miRNA-146a-5p、miRNA-93-5p表达下调。与良性肿瘤患者相比,PTC患者血清中miRNA-146a-5p、miRNA-199b-3p表达下

调, let7b-5p 及 miRNA-10a-5p 表达上调, 对 PTC 诊断具有重要意义。

#### 4 miRNA 在 PTC 发生、发展过程中的作用及机制

**4.1 动物模型** Zhang 等<sup>[15]</sup>通过在裸鼠肩胛骨中种植转染 miRNA-155 的 TPC1 及未转染 miRNA-155 的 TPC1, 观察发现转染 miRNA-155 的 TPC1 在裸鼠中增长更快。通过蛋白质印迹法(Western blotting)发现 APC 表达降低,  $\beta$  蛋白表达升高, 提示 miRNA-155 可能抑制 APC 的表达, 上调  $\beta$  蛋白表达, 促进肿瘤细胞增殖。为研究 miRNA-126 对甲状腺癌生长的影响, Yin 等<sup>[16]</sup>通过移植癌细胞系至无胸腺裸鼠皮下, 发现转染 miRNA-126 组别的肿瘤生长明显受抑制。通过尾静脉注射转染及未转染 miRNA-126 的 FTC-133-Luc2 细胞系至裸鼠体内, 发现 miRNA-126 能明显抑制肿瘤的肺转移。提示 miRNA-126 与甲状腺癌的增殖及远处转移相关。

**4.2 调控细胞增殖** Gu 等<sup>[17]</sup>通过荧光素酶实验发现 miRNA-145 可以抑制 DUSP6 表达, 通过 MAPK 通路沉默包括细胞外信号调节激酶(ERK1/2)在内的多种蛋白, 抑制癌细胞的增殖。PI3K/AKT/mTOR 通路可以调节细胞的增殖及侵袭。AKT 是该通路中的关键, 在恶性肿瘤中被过度激活。巨噬细胞游走抑制因子(MIF)可以激活包括 AKT 在内的多种通路。Minna 等<sup>[8]</sup>发现 miRNA-451a 可以通过抑制 MIF 表达, 减少 AKT/mTOR 通路的激活, 抑制肿瘤细胞增殖。p27Kip1 是细胞周期素依赖激酶(CDK)的抑制剂。在 ERK 激酶家族、细胞周期蛋白 CDK2 作用下, p27Kip1 会加速磷酸化降解, 促进细胞生长。Visone 等<sup>[18]</sup>发现 miRNA-221、miRNA-222 可以锚定 p27Kip1 的 3'UTR 端, 干扰 p27Kip1 mRNA 的翻译过程, 促进细胞增殖。Zhang 等<sup>[15]</sup>发现转染 miRNA-155 与沉默 APC 均能使 TPC1 增殖加快。miRNA-155 表达升高, APC mRNA 及 APC 蛋白表达均减低, 提示 miRNA-155 调控的一个靶基因为 APC。Wnt/ $\beta$  蛋白沉积、TCF/LEF 转录激活, 以及 Wnt/ $\beta$  蛋白下游基因 c-Myc、细胞周期素 D1(cyclinD1)、T 细胞因子-1(TCF-1)及淋巴样增强因子-1(LEF-1)的激活, 均提示在 PTC 中, miRNA-155 通过对 APC 的抑制作用, 上调 Wnt/ $\beta$  蛋白的表达, 促进细胞增殖。

**4.3 对细胞凋亡及自噬的影响** 凋亡和自噬是细胞两种程序性死亡的方式。Carvalho 等<sup>[19]</sup>发现 miRNA-106b 在甲状腺癌中表达降低, 恢复 miRNA-106b 的表达后, 细胞凋亡增加。C1orf24、P53 及凋亡之间具有明显相关性。C1orf24 中的 S602 序列在应激条件下可被 AKT 磷酸化。磷酸化后 C1orf24 可以锚定 Nucleophosmin(NPM), 从而抑制 NPM 与 MDM2 的结合。使 MDM2 与 P53 的自由结合增加, 促进 P53 的降解, 增加细胞存活率。C1orf24 降解增加 p53 的稳定性, 促进细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在 PTC 中 miRNA-106b 可抑制 C1orf24 的表达, 增加 p53 稳定性, 介导细胞凋亡。研究表明, p53 依赖型的凋亡通常在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期之后发生阻滞, 而 p53 非依赖性型凋亡通常阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。研究发现在 PTC 细胞中, p53 依赖型周期阻滞常发生在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-5 是 IGFBP 家族中非常保守的一种分泌蛋白, 在 IGF 依赖及非依赖通路中起重要作用。在乳腺癌中 IGFBP5 将细胞周期阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期, 介导细胞凋亡; 在神经细胞瘤中, IGFBP5 促进细胞增殖。Liu 等<sup>[21]</sup>通过荧光素酶实验发现在 PTC 中 miRNA-204-5p 可以直接定位 IGFBP5 的 3'-UTR, 下调 IGFBP5 表达, 抑制甲状腺癌细胞凋亡。Ma 等<sup>[22]</sup>发现 GAS1 在转染

miRNA-34a 癌细胞株中表达降低, 在转染 anti-miRNA-34a 的癌细胞株中表达升高, 这种作用在 GAS 3'-UTR 端缺失的情况下消失。GAS1 可以抑制 RET 的激活, 而 RET 下游通路 PI3K/Akt 在肿瘤进展中具有重要作用。进一步研究证实 miRNA-34a 通过对生长抑制特异性基因 1(GS1)的调控, 使其抑制 RET 及其下游 PI3K/Akt/Bad 通路的作用减弱, 从而抑制细胞凋亡。Zhang 等<sup>[23]</sup>发现在 PTC 中 miRNA-21 表达上调, PDCD4 与 miRNA-21 呈负相关, 提示 PDCD4 可能是 miRNA-21 的靶基因。PDCD4 可以沉默 PI3K/AKT 信号通路, 参与多途径抑制细胞凋亡, 提示 miRNA-21 在 PTC 中可能通过抑制 PDCD4 表达, 使 PI3K/AKT 信号通路激活增加, 降低细胞凋亡率。研究发现在 PTC 患者中, miRNA-146a 可以直接通过调节蛋白激酶 C $\epsilon$ (PKC $\epsilon$ )的表达或通过靶基因 TRAF6、IRAK1 对 NF- $\kappa$ B 产生调节作用, 从而抑制癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

**4.4 对细胞侵袭及转移的影响** 转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )及其受体信号传导通路是启动和促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的主要机制。Carvalho 等<sup>[19]</sup>在 TPC1 中转染 miRNA-106b 后, 癌细胞侵袭力明显降低。Wang 等<sup>[10]</sup>通过荧光素酶实验发现 miRNA-663 的一个靶基因为 TGF- $\beta$ 1。有报道 TGF- $\beta$ 1 在肿瘤的发展过程中作用有差异, 在肿瘤的早期起抑制作用, 在晚期起促进抑制作用。TGF- $\beta$ 1 可以通过 Smad 非依赖性和 Smad 依赖性通路调节癌细胞的转移、侵袭及增殖<sup>[18, 22]</sup>。EMT 是晚期肿瘤表现出侵袭特征的一个重要因素。现在研究表明 TGF- $\beta$ 1 在 EMT 过程中起重要作用。基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 在甲状腺癌中表达上调与淋巴结转移相关。研究发现 miRNA-663 可以下调 TGF- $\beta$ 1 表达, 抑制 EMT 进程, 减弱癌细胞侵袭力。同时, 降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 抑制淋巴结转移。Deng 等<sup>[25]</sup>发现 miRNA-146b-5p 可以通过下调 ZNRF3 表达, 促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 激活, 介导增强 EMT 过程, 从而促进甲状腺癌侵袭及转移。Lin 等<sup>[26]</sup>通过硅芯片发现, Rac1 是 miRNA-101 的一个靶基因。miRNA-101 是一个抑癌基因, 在多种肿瘤中表达降低。Rac1 能编码一个小 G 蛋白, 是 Rho 家族的重要成员, 参与细胞的生长、存活、黏附与迁移侵袭的调控。Wang 等<sup>[27]</sup>发现 miRNA-101 可以直接作用于 Rac1 3'UTR 端, 下调 Rac1 的表达, 抑制肿瘤细胞侵袭及迁移。

**4.5 对 PTC 术后复发的影响** 尽管大部分 PTC 患者预后很好, 但仍有部分患者复发。为更加准确地区分这部分患者, 相关分子水平的研究逐渐深入。如 BRAF、p27、p21、cyclin D1、sCEACAM-1、OPN 等。miRNA 为研究的一个新方向。Sondermann 等<sup>[28]</sup>通过比较 PTC 术后复发及未复发两个组别 miRNA 变化发现, miRNA-9 及 miRNA-21 在复发组别中表达降低。miRNA-21 的一个靶基因为细胞间黏附因子(ICAM1), ICAM1 与甲状腺癌的淋巴结转移相关, 在 PTC 中表达上调。由此推断 miRNA-21 表达降低, 对 ICAM1 抑制减弱, 可能对 PTC 的复发起一定作用。cyclin D1 与 STMN1(一种磷蛋白)是 miRNA-9 的两个靶基因, 而 STMN1 与 P27 表达相关。由此推断 miRNA-9 可通过调节 cyclin D1 及 P27 表达, 对 PTC 患者术后复发产生抑制作用。提示 miRNA-9、miRNA-21 有望作为 PTC 患者术后监测复发的指标。Lee 等<sup>[29]</sup>通过基因微阵列发现 miRNA-222、miRNA-146b 在 PTC 术后复发组别中明显增高, 且血清中 miRNA-146b、miRNA-222 在 PTC 患者

术前、术后差异明显。提示它们可能代替甲状腺球蛋白(Tg), 作为 PTC 术后随访监测复发的生物标志。

## 5 小 结

目前,对甲状腺肿瘤的术前诊断主要依靠细胞学穿刺(FNAB),但一些较小位置隐蔽的肿瘤,尤其是 PTMC 容易漏诊,即使操作无误,仍有 3%~6% 的送检标本不能确定性质。术后随访、复发监测主要依靠 Tg,但约 25% 的患者因 Tg 抗体存在而无意义。联合多个 miRNAs 检测,可辅助提升 PTC 诊断准确率,替代 Tg 监测远期预后,但尚未被临床广泛接受。需进一步研究 miRNA 在 PTC 患者组织及循环中的表达变化、作用及其机制,在基因分子水平建立 miRNA 作用图谱,为临床中 PTC,尤其是 PTMC 的早期准确诊断、风险分级评估、个体化精准治疗方案制订及随访监测复发转移提供参考。

## 参考文献

- [1] Li D, Gao M, Li X, et al. Molecular aberrance in papillary thyroid microcarcinoma bearing high aggressiveness; identifying a "Tibetan Mastiff Dog" from puppies[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(7): 1491-1496.
- [2] Lee JC, Gundara JS, Glover A, et al. MicroRNA expression profiles in the management of papillary thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1141-1147.
- [3] Métyayé T, Menet E, Guilhot J, et al. Expression and activity of G protein-coupled receptor kinases in differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(7): 3279-3286.
- [4] Iacovelli L, Franchetti R, Masini M, et al. GRK2 and beta-arrestin 1 as negative regulators of thyrotropin receptor-stimulated response[J]. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(9): 1138-1146.
- [5] Sarlis NJ, Benvenga S. Molecular signaling in thyroid cancer[J]. *Can Treat Res*, 2004, 122: 237-264.
- [6] Benvenga S, Koch CA. Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer[J]. *Curr Genomics*, 2014, 15(3): 162-170.
- [7] Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 90(3): 233-252.
- [8] Minna E, Romeo P, Dugo M, et al. miR-451a is underexpressed and targets AKT/mTOR pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12731-12747.
- [9] Suresh R, Sethi S, Ali S, et al. Differential expression of microRNAs in papillary thyroid carcinoma and their role in racial disparity[J]. *J Cancer Sci Ther*, 2015, 7(5): 145-154.
- [10] Wang Z, Zhang H, Zhang P, et al. MicroRNA-663 suppresses cell invasion and migration by targeting transforming growth factor beta 1 in papillary thyroid carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 37(6): 7633-7644.
- [11] Peng Y, Li C, Luo DC, et al. Expression profile and clinical significance of microRNAs in papillary thyroid carcinoma[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11586-11599.
- [12] Schulten HJ, Alotibi R, Al-Ahmadi A, et al. Effect of BRAF mutational status on expression profiles in conventional papillary thyroid carcinomas[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(Suppl 1): S6.
- [13] Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4358-4365.
- [14] Graham ME, Hart RD, Douglas S, et al. Serum microRNA profiling to distinguish papillary thyroid cancer from benign thyroid masses[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 44: 33.
- [15] Zhang XP, Li M, Zuo K, et al. Upregulated miR-155 in papillary thyroid carcinoma promotes tumor growth by targeting APC and activating Wnt/beta-Catenin signaling[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): E1305-1313.
- [16] Yin X, Kotian S, Zeiger MA, et al. miR-126-3p inhibits thyroid cancer cell growth and metastasis, and is associated with aggressive thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0130496.
- [17] Gu YF, Li DF, Luo QF, et al. Original article microRNA-145 inhibits human papillary cancer TPC1 cell proliferation by targeting DUSP6[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8590-8598.
- [18] Visone R, Russo L, Pallante P, et al. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3): 791-798.
- [19] Carvalheira G, Nozima BH, Cerutti JM. microRNA-106b-mediated down-regulation of C1orf24 expression induces apoptosis and suppresses invasion of thyroid cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 28357-28370.
- [20] Zeng T, Peng LF, Chao CH, et al. miR-451 inhibits invasion and proliferation of bladder cancer by regulating EMT[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7653-7662.
- [21] Liu LY, Wang JN, Li XQ, et al. miR-204-5p suppresses cell proliferation by inhibiting IGFBP5 in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 621-626.
- [22] Ma Y, Qin H, Cui Y. MiR-34a targets GAS1 to promote cell proliferation and inhibit apoptosis 4 in papillary thyroid carcinoma via PI3K/Akt/Bad pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 958-963.
- [23] Zhang J, Yang Y, Liu Y, et al. MicroRNA-21 regulates biological behaviors in papillary thyroid carcinoma by targeting programmed cell death 4[J]. *J Surg Res*, 2014, 189(1): 68-74.
- [24] Jazdzewski K, Liyanarachchi S, Swierniak M, et al. Polymorphic mature microRNAs from passenger Strand of pre-miR-146a contribute to thyroid cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(5): 1502-1505.
- [25] Deng X, Wu B, Xiao K, et al. MiR-146b-5p promotes metastasis and induces epithelial-mesenchymal transition in

thyroid cancer by targeting ZNRF3[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(1): 71-82.

[26] Lin X, Guan H, Li H, et al. miR-101 inhibits cell proliferation by targeting Rac1 in papillary thyroid carcinoma [J]. Biomed Rep, 2014, 2(1): 122-126.

[27] Wang CH, Lu SJ, Jiang JX, et al. Hsa-microRNA-101 suppresses migration and invasion by targeting Rac1 in thyroid cancer cells [J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1815-1821.

[28] Sondermann A, Andreghetto FM, Moulatlet AC, et al.

MiR-9 and miR-21 as prognostic biomarkers for recurrence in papillary thyroid cancer [J]. Clin Exp Metastasis, 2015, 32(6): 521-530.

[29] Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer [J]. Cancer, 2013, 119(24): 4358-4365.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-08)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.039

## 无创正压通气患者鼻面部压疮危险因素的研究进展

李进综述, 吴小玲<sup>△</sup>审校

(四川大学华西医院呼吸内科, 成都 610041)

[关键词] 正压呼吸; 鼻面部压疮; 医疗器械相关性压疮; 危险因素

[中图分类号] R473

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)21-2998-04

无创正压通气是一种不经气管插管而增加肺泡通气量、减少患者肺部做工的一系列方法的总称, 它能有效改善急性肺通气不足<sup>[1]</sup>, 降低呼吸衰竭患者的病死率<sup>[2]</sup>。近年来, 由于无创、使用简便等优点, 以及使用适应证的不断扩大, 无创正压通气的应用日趋广泛, 它主要通过鼻罩、口鼻面罩、全脸面罩等将呼吸机与患者连接进行通气。据文献报道, 使用无创正压通气数小时后, 患者鼻面部皮肤损伤的发生率在 2%~70%<sup>[3-9]</sup>。压疮的发生将导致患者住院时间延长、住院费用增加<sup>[10]</sup>, 甚至加重病情, 给患者及其家庭带来沉重的经济及心理负担。为了给无创正压通气患者鼻面部压疮的危险因素评估及预防提供有效的依据, 本文从外部因素、内在因素及其他因素等方面对无创正压通气患者鼻面部压疮的危险因素综述如下。

### 1 外部因素

#### 1.1 压力

**1.1.1 压力大小** 压疮又称压力性溃疡, 压力是压疮形成最重要的影响因素。有学者提出健康人体皮肤毛细血管承受的最大压力为 16~32 mm Hg, 又称毛细血管闭压, 即当压力超过最大范围时, 患者的毛细血管被压闭, 毛细血管内的血流将减慢, 导致局部缺血缺氧、营养供应不良、代谢废物排出受阻, 进而出现皮肤组织的损伤<sup>[11]</sup>。当鼻罩、口鼻面罩、全脸面罩等对患者鼻面部的压力超过该处毛细血管压时, 鼻面部压疮的发生风险将大大增加<sup>[12]</sup>。无创正压通气患者鼻面部压力的大小主要与鼻罩、口鼻面罩等的类型及型号是否合适, 以及头带的松紧度等有关<sup>[7, 13]</sup>。鼻罩、口鼻面罩等的类型及型号应根据患者的缺氧类型、对无创正压通气的配合程度、能否闭口呼吸、鼻翼的宽度、两嘴角距离、上唇或下唇到鼻根的距离、面部大小及形状等进行选择。目前我国患者常用的鼻罩、口鼻面罩等主要

由国外专家根据欧美人的脸型设计, 而我国患者的脸型普遍较扁平, 与欧美人的脸型差异较大, 使用为欧美人设计的鼻罩或口鼻面罩时, 为了使其与患者鼻面部贴合, 势必会导致鼻面部所受的压力增大, 增加压疮的发生风险。为了减少漏气, 保证

患者有效的通气, 临床实践中头带的松紧度以能容纳 1~2 横指为宜<sup>[14]</sup>, 但目前尚无确切数据证明容纳 1~2 横指的头带松紧度对患者鼻面部压力的大小是否适宜, 不同医护人员判断 1~2 横指的松紧度也存在差异, 且目前也没有证据表明此压力下鼻面部的毛细血管是否被压闭。因此, 临床医护人员对头带松紧度的调整尚需客观的数据支持, 如进一步研究根据患者头围调整头带的长度范围等。

**1.1.2 间断或持续压力** 持续压力是压疮发生的首要因素, 在全身压疮的预防中强调定时翻身的作用, 在鼻面部压疮的预防中此原理也同样适用。在同样压力的情况下, 间断无创正压通气能间断解除鼻面部皮肤所受的压力, 减少压疮的发生<sup>[15]</sup>。但很多住院患者由于病情较重, 为了维持有效的通气和持续通气模式, 因而更易发生鼻面部压疮, 临床护理人员应对持续带机患者鼻面部压疮的预防加以重视, 如使用泡沫敷料、枕形鼻垫、“V”形鼻垫等<sup>[16-18]</sup>。

**1.1.3 压力持续时间** 压力作用与持续时间的关系在压疮的形成机制中有重要意义。皮肤能承受毛细血管闭压的最长时间是 2~4 h, 超过会造成皮肤的缺血性损伤。Breuls 等<sup>[19]</sup>甚至指出, 持续压力作用于皮肤 1~2 h 就可引起组织损伤和细胞坏死。压力与受压时间对皮肤、软组织的损伤显示: 低压长时间的压迫与高压短时间的压迫对组织所造成的危害同样严重, 即在压疮形成过程中可承受的压力与压力持续时间成反比<sup>[20]</sup>。Beltrame 等<sup>[9]</sup>研究显示使用口鼻面罩持续通气 48 h 以上, 皮肤损伤的发生率高达 70%。Yamaguti 等<sup>[21]</sup>研究显示使用口鼻面罩或面罩持续通气超过 26 h 是面部皮肤损伤的独立危险因素。杜爱平等<sup>[13]</sup>的研究显示, 发生压疮组无创正压通气平均时间(210.54 h)明显长于未发生压疮组(122.21 h)。

**1.2 摩擦力** 摩擦力是指皮肤与其相邻接触的物体相互移动而产生的力。摩擦力作用于上皮组织, 能去除外层的保护性角质化皮肤, 增加对压疮的易感性<sup>[8]</sup>。使用无创正压通过程中以下情况都会增加鼻面部的摩擦力, 增加鼻面部压疮的发生风