

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.043

Notch 信号通路及 miRNA 在结直肠癌中的研究进展*

蒋海涛,何沂洋,刘霞综述,王红[△]审校
(遵义医学院附属医院消化内科 563003)

[关键词] 结直肠肿瘤;Notch 信号通路;miRNA;研究进展

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3875-03

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一,随着生活习惯和饮食结构的改变,结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势,在我国及世界范围内其发病率高居恶性肿瘤的第 3 位^[1]。其早期缺乏特异性的临床表现,而侵袭和转移又使中晚期结直肠癌的治疗面临巨大的挑战,转移性结直肠癌的 5 年存活率低于 20%^[2]。结直肠癌的发生、发展是涉及多个基因、多个步骤的复杂过程,但其具体机制尚不明确,因此探索结直肠癌发生、发展的分子机制,确立防治靶点,寻求新的干预策略以提高对结直肠癌的防治是目前的研究热点。大量研究表明,Notch 信号通路、Wnt/ β -连环素信号通路、转化生长因子- β /Smad、核因子- κ B(NF- κ B)、RAS/MARK 等信号通路及微小 RNA(miRNA)、肿瘤干细胞等在 CRC 的发生、发展中起着至关重要的作用。本文就 Notch 信号通路及 miRNA 在结直肠癌中的研究进展做一综述。

1 Notch 信号通路与 CRC

1.1 Notch 信号通路概述 Notch 基因是由 Morgan 等在 1919 年从突变的果蝇中发现的,是一个相对分子质量约为 30×10^3 的单次跨膜受体蛋白家族。Notch 信号通路广泛存在于脊椎和无脊椎动物中,在遗传进化的过程中高度保守,在细胞的生长、发育、分化、凋亡等生物学行为中起着至关重要的作用,被称为“细胞命运决定者”。Notch 信号通路与机体多种肿瘤的发生相关,当 Notch 信号表达异常,细胞增殖能力增强,可进一步导致肿瘤的发生。近年来,大量研究表明 Notch 基因在 CRC 组织中表达异常,证明 Notch 信号通路与 CRC 的发生、发展密切相关。在脊椎动物中 Notch 信号通路主要由 Notch 受体、Notch 配体及转录因子 CSL 组成,4 种 Notch 受体分别为 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4,成熟的受体由胞外域(NEC)、跨膜区(NTM)和胞内域(NIC)构成;Notch 配体又称为 DSL 蛋白,5 种 Notch 配体分别为 DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1、Jagged2。CSL 是一种 DNA 结合蛋白,是 3 种转录因子 CBF-1、Suppressor of Hairless、Lag-1 的缩写,能识别并结合特定的 DNA 序列。

1.2 Notch 信号通路与肿瘤 当 Notch 配体与 Notch 受体结合,经过 2 次蛋白酶切后释放 Notch 的活化片段 NIC, NIC 在细胞核中与 CSL 蛋白结合,组成转录活化复合体,从而发挥对靶基因的调控作用,最终影响细胞的增殖、分化、凋亡等。Notch 通路的靶基因有 Hes 家族、Herp/Hey 家族、Hath1/Math1 等。Notch 的靶基因 Hes1 可抑制静止母细胞的早衰或分化,在肿瘤组织中,高表达的 Hes1 使细胞逃避分化和不可逆的细胞周期停滞,从而导致肿瘤的发生,阻断 Hes1 的表达可诱导肿瘤细胞的分化和凋亡。在 CRC 中, Hes1 通过诱导上

皮间质转化可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移,并可作为患者预后不良的指标^[3]。Notch 信号的靶基因 Hath1 在结直肠肿瘤及结肠癌细胞株中的表达明显下调,且与细胞分化标记物 MUC2 密切相关;Hath1 可促进结直肠分泌细胞(杯状细胞、潘氏细胞等)的分化而发挥抑癌作用,而高表达 Notch 信号可抑制这一过程,通过靶向阻断 Notch-Hath1 通路有望发挥 Hath1 的抑癌作用^[4]。

由于 Notch 信号通路的“共享性”及其配体、受体、靶基因的多源性,其调控机制相当复杂。在不同部位的肿瘤及在同一肿瘤的不同发展阶段,Notch 信号的表达不尽相同,既可表现为致癌作用,亦可表现为抑癌作用。DLL-1 在肝癌组织中的表达较正常组织明显升高,提示 DLL-1 在肝癌中发挥致癌作用;而在宫颈癌中,Notch1 早期阶段表现为促癌作用,晚期则表现为抑癌作用。

1.3 Notch 信号通路与 CRC 结直肠是一个反复更新的器官,结直肠干细胞存在于结肠隐窝底部,需要在适当的微环境下调节细胞的增殖、分化及凋亡等生物学行为,当 Notch 信号异常表达,可使正常的微环境发生变化,导致结直肠肿瘤的发生。近年来研究表明,Notch 信号在维持肿瘤干细胞特性中发挥关键作用, CRC 的形成可能是 Notch 信号通路对肿瘤干细胞的调控失调所致,但其具体机制尚不清楚。在 CRC 中,肿瘤干细胞标记物 LGR5、CD133、CD44、MUSASHI-1、Hes1 等表达与 Notch 信号表达明显相关^[5]。本课题组的研究也发现,在结直肠腺瘤、腺癌中随着 Notch3 表达率和表达强度的逐渐升高,CD133、LGR5 的表达亦逐渐增强,由此认为 Notch 信号通路通过调节结直肠肿瘤干细胞的增殖、分化等在 CRC 的发生、发展中发挥关键作用。

Notch 信号通路与结直肠黏膜的更新和自稳起重要作用, Notch1 是 Notch 信号通路的主要受体,主要表达在结肠隐窝下端 1/3 的增殖区,在调控细胞增殖、分化及凋亡中发挥重要作用。目前 Notch 信号通路的研究中 Notch1 的研究最多,大量研究表明 Notch1 可抑制结直肠黏膜杯细胞的终末分化,诱导未分化细胞向恶性转化,在 CRC 中发挥致癌作用。体外细胞实验发现 Notch1 的过表达可明显促进结肠癌细胞的增殖、集落形成和肿块生成,并抑制细胞自发凋亡。在 CRC 中, Notch1 的表达较正常结肠组织、结肠腺瘤明显升高。Huang 等^[6]的研究发现,Notch1 在结直肠腺瘤和腺癌中的表达率分别为 14.7% 和 58.0%,表明 Notch1 在 CRC 中发挥癌基因的作用;进一步研究发现 Notch1 与 CRC 的转移及患者预后存在明显相关性^[7]。而 Notch2 表达水平高的 CRC 患者预后明显好于 Notch2 表达水平低的患者,提示 Notch2 在 CRC 中可能

* 基金项目:贵州省科技计划课题(黔科合 SY 字[2013]3006 号);贵州省科学技术基金项目(黔科合 J 字[2010]2172 号)。 作者简介:蒋海涛(1989—),住院医师,主要从事大肠癌的防治方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wanghong89zy@163.com。

发挥抑癌基因的作用^[8]。Jagged1、Notch1 的表达率和表达强度明显高于癌旁组织和正常组织,且二者蛋白表达呈正相关;沉默 Jagged1 可减弱结肠癌细胞株体外迁移和侵袭能力;敲除 Jagged1 的结肠癌细胞生长速度显著低于对照组,并伴随着细胞增殖标志物 PCNA、Ki-67、c-Myc 及转移标志物基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的下调。

1.4 Notch 信号通路与 CRC 的靶向治疗 目前,研究 Notch 信号通路治疗肿瘤的靶点主要有 3 个:(1)抑制 NICD 的释放;(2)阻断 Notch 受体与 Notch 配体的结合;(3)作用于共激活复合物,减少靶基因的转录活化。 γ -分泌酶抑制剂是 Notch 活化过程中所必需的一种水解酶,DAPT 作为一种 γ -分泌酶抑制剂,可抑制 Notch 受体有效的胞内段 NICD 释放进入细胞核,从而阻断 Notch 信号通路。本课题组的研究发现,使用 Notch 信号通路阻断剂 DAPT 作用于结肠癌 HT-29 细胞株后,结肠癌细胞体外增殖的能力明显受到抑制^[9]。胡敏等^[10]的研究也发现,使用 γ -分泌酶抑制剂对耐药细胞株 SW480/L-OHP 的增殖具有抑制作用,可提高化疗的敏感性,而联合 L-OHP 使用后抑制作用更加明显。

1.5 Notch 信号通路与其他信号通路在 CRC 中的串话 Notch 信号通路在肿瘤的发生、发展过程中并不是孤立的,与其他多条信号通路间存在广泛关联和串话,比如 Hedgehog 通路可调控 Jagged2 的表达,而 Wnt/ β -catenin 则可调控 Jagged1 的表达。Hes-1 既可能被 Notch 信号通路激活,又可能被 Hedgehog 通路激活。在 CRC 中亦是如此,如 β -catenin/Tcf 可上调 Jagged1 的表达从而激活 Notch 信号通路;Ungerback 等^[11]的研究中发现,Notch 信号通路可能受 Wnt 通路的调控,而 Notch2 可作为 Wnt 信号通路的靶基因。Notch1 和 NF- κ B 都是导致 CRC 发生的独立因素,二者之间的互相调控及协同作用可能是影响疾病预后和治疗的决定性因素。TGF- β /Smad 信号通路可通过激活 Notch、Hedgehog、Wnt、Ras 通路而促进上皮间质转化^[12]。综上所述,Notch 信号通路与其他众多信号通路之间存在着紧密联系,若改变其中之一的信号转导情况,可能会对其他通路造成潜在的影响。

2 miRNA 与结直肠癌

2.1 miRNA 概述 miRNA 是一类长度为 22 nt 的内源性非编码小分子单链 RNA,广泛存在于动植物中,是近年来国内外研究热点。miRNA 通过与序列互补的靶基因 mRNA 结合而抑制 mRNA 的翻译或使 RNA 诱导的沉默复合体降解 mRNA,从而在转录水平负向调控靶基因的表达,在调节细胞增殖、分化及凋亡等几乎所有生物学行为中都发挥了重要作用。现已发现的哺乳动物体内至少存在 1 000 多种 miRNA,miRNA 仅占人类基因总量的 2%,却调控着超过基因组内约 1/3 基因的表达^[13]。因此,miRNAs 的异常表达将可能导致一系列疾病的发生。

2.2 miRNA 与肿瘤 研究发现 miRNA 广泛参与了肿瘤发生、发展及转移等过程,若干 miRNA 在各种肿瘤组织中的表达水平有不同程度的上调或下调。在肿瘤组织中,部分 miRNA 分子能够影响正常的信号转导,可能扮演着类似癌基因或抑癌基因的作用。2002 年,Calin 等^[14]发现 miR16 和 miR15 2 个 miRNA 位于健康人染色体 13q14 上,而超过半数的慢性淋巴细胞白血病患者常发生 13q14 染色体缺失,提示 miRNA 与肿瘤密切相关。目前研究发现的 miRNAs 约有 50% 位于染色体上与肿瘤相关的区域,与正常组织相比,肿瘤组织中的部分 miRNA 表达存在明显差异。miRNA 在肿瘤中发挥抑癌或致癌作用主要取决于特定靶基因的微环境及 miRNA 的表达水

平。如 miR-200 在肝癌、胃癌、卵巢癌、肾透明细胞癌、脑膜瘤、鼻咽癌等大部分肿瘤中表达下调,而在一些肿瘤中则表达上调,如在胰腺癌、食管腺癌;提示 miR-200 在上述肿瘤组织中可能分别扮演抑癌基因或致癌基因的角色^[15-16]。此外,miRNA 与肿瘤的转移亦密切相关,主要机制包括调控肿瘤细胞上皮-间质转化、调控癌基因或抑癌基因表达、调控肿瘤细胞生长微环境及对肿瘤血管生成的调控等。目前研究发现的与肿瘤转移相关的 miRNA 至少有 40 种,如 miR-100 通过靶向作用于 ZBTB7A 可抑制胃癌的转移,miR-503 通过靶向作用于 PRMT1 可抑制肝癌的转移^[17]。

2.3 miRNA 与 CRC miRNA 与 CRC 关系密切,与正常结肠组织相比,多种 miRNA 在 CRC 中的表达存在明显差异。Slattery 等^[18]通过分析 1 893 例结直肠癌、290 例结直肠腺瘤与正常结直肠黏膜组织中 miRNA 的表达情况,发现有近 600 种 miRNA 在结直肠组织中表达,其中 86.5% 的 miRNA 表达存在显著差异,而这其中又有大约一半 miRNA 的表达从正常黏膜腺瘤-癌存在递进关系。研究表明有 18 个 miRNAs(miR-378a-3p、-155-5p、-193b-3p、-96-5p、-17-5p、-27a-3p、-133b、-203a、-205-5p、-34c-5p 等)在 CRC 中表达下调^[19]。Taniguchi 等^[20]的研究发现 miR-124 在正常结直肠组织、结直肠腺瘤、腺癌中的表达逐级下调,其通过作用于 PTB1/PKM1/PKM2 轴诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,可能扮演肿瘤抑制剂和能量代谢调节器的作用。miR-26a 和 miR-584 通过抑制 hnRNP A1-CDK6 mRNA 的表达可促进 CRC 细胞凋亡。此外,某些 miRNAs 与肿瘤的分级、转移等密切相关,如在 CRC 中表达下调的 miR-518a-3p 与肿瘤大小、远处转移及 TNM 分期密切相关^[21];而 miR-16 除与肿瘤的分化、TNM 分期及肿瘤复发相关外,还与患者的预后密切相关,低表达 miR-16 的 CRC 患者 5 年生存率 (31.2%) 明显低于高表达 miR-16 的患者 (58.3%)。miRNA 不仅存在于组织中,还可稳定的存在于血浆、粪便及尿液中。研究者运用 RT-qPCR 方法检测了 353 例血浆标本中的 miRNA 含量(包括 111 例结直肠腺癌、59 例腺瘤、24 例息肉、29 例炎症性肠病以及 130 例健康对照者),发现 miR-24、miR-320a 和 miR-423-5p 在 CRC 中表达明显下调,其在早期 CRC 患者血浆中的敏感性分别为 77.78%、90.74% 和 88.89%^[22],由此认为 miR-24、miR-320a 和 miR-423-5p 可作为 CRC 早期诊断的潜在检测指标,并优于现有的肿瘤标记物,诸如 CEA、CA19-9 等。

2.4 miRNA 与 CRC 的治疗 CRC 的综合治疗中,化疗一直占据着重要地位,进展期 CRC 化疗失败的主要原因之一是对肿瘤化疗药物产生耐药性。miRNA 在转录后水平对基因的蛋白表达进行调控,不仅影响了疾病的发生、发展过程,还可以作为某些药物的靶标或协同剂,帮助药物发挥更好的疗效。miR-218 通过抑制 BIRC5 和胸苷酸合酶的表达而增强 5-FU 的化疗效果并促进细胞凋亡,高表达的 miR-218 在 5-FU 的治疗上具有积极的预后作用^[23]。而 Amankwatia 等^[24]的研究发现,在 miR-224 被敲除的结肠癌细胞株中 5-FU 的化疗效果明显增强,其机制可能是 miR-224 促进肿瘤细胞增殖、侵袭和上皮间质转换。miRNA 还能影响肿瘤细胞中 ATP 依赖性级联外排泵蛋白(ABC)家族的表达和活性,如 miR-451 可下调 ABCB1 的表达而恢复耐药肿瘤细胞对伊立替康的敏感性^[25]。Yang 等^[26]发现,对阿霉素耐药的结肠癌细胞中 miR-522 表达明显下调,过表达的 miR-522 可能通过下调 ABCB5 蛋白的表达水平,而影响结肠癌细胞对阿霉素化疗的敏感性。此外 miR-200c 可通过负向调控 JNK 信号通路(下调 JNK 下游基因

p-JNK、p-c-Jun、P-gp、MMP-2/-9 的表达),而增加结肠癌细胞对化疗药物的敏感性,促进肿瘤细胞凋亡,抑制其迁移和侵袭^[27]。因此,miRNA 可作为抗癌药物的辅助剂来改善肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

3 Notch 信号通路联合 miRNA 在 CRC 中的作用

Notch 信号通路作为 CRC 的经典信号通路一直是国内外研究的热点,越来越多的研究表明 miRNA 对 Notch 信号通路的调控作用在肿瘤中发挥着重要作用。在绒毛膜癌中,miR-34a 可通过下调 Notch 信号通路中 Notch1、Jagged1 的表达而抑制细胞的增殖和侵袭能力^[28]。近年来较多研究认为 miR-139-5p 是潜在的抑癌基因,在 CRC 组织和耐 5-FU 的结肠癌细胞中 miR-139-5p 表达下调,进一步研究发现 miR-139-5p 可靶向作用于 Notch1 及其下游的 2 个肿瘤耐药相关基因 MRP-1、BCL-2 并抑制其表达,沉默 Notch1 的表达可增强肿瘤细胞对 5-FU 的化疗效果,而上调 Notch1 的表达则可解除 miR-139-5p 调节肿瘤细胞对化疗药物的敏感性的作用^[29]。Wang 等^[30]的研究表明,miR-206 可能通过靶向作用于 Notch3 而抑制结肠癌细胞的增殖和迁移并促进其凋亡。

4 展 望

近年来 Notch 信号通路一直是 CRC 研究的热点,大量文献资料表明 Notch 信号通路在 CRC 的发生、发展中发挥着重要作用;同时随着 miRNA 研究的不断深入,学者们筛选出了越来越多与 CRC 相关的 miRNA 分子。但目前国内外关于 miRNA-Notch 轴在 CRC 及其他不同部位肿瘤中的研究仍然较少,目前研究已表明 Notch 信号通路可在多个层面受到干扰,如抑制 Notch 受体与配体的结合,干扰 Notch 胞内段与 CSL 蛋白结合等,但目前的研究都缺乏突破性的进展。由此学者们大胆认为,是否可在 Notch 信号通路的上游对 Notch mRNA 进行调控,筛选出可靶向作用于 Notch 信号通路的 miRNA,以 miRNA-Notch 信号通路轴为中心进行深入研究寻求突破,且目前的研究也取得了初步成效,笔者有理由相信 miRNA-Notch 轴在 CRC 的早期诊断和靶向治疗上将很有前景。

参考文献

- Grizzi F, Celesti G, Basso G, et al. Tumor budding as a potential histopathological biomarker in colorectal cancer: hype or hope? [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45): 6532-6536.
- Roder D, Karapetis CS, Wattchow D, et al. Metastatic colorectal cancer treatment and survival: the experience of major public hospitals in South Australia over three decades [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14): 5923-5931.
- Yuan R, Ke J, Sun L, et al. HES1 promotes metastasis and predicts poor survival in patients with colorectal cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(2): 169-179.
- Kazanjan A, Shroyer NF. NOTCH signaling and ATOH1 in colorectal cancers [J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2011, 7(2): 121-127.
- Hirsch D, Barker N, Mcneil N, et al. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(4): 849-858.
- Huang R, Tang Q, You Q, et al. Disparity expression of Notch1 in benign and malignant colorectal diseases [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81005.
- Arcaroli JJ, Tai WM, McWilliams R, et al. A NOTCH1 gene copy number gain is a prognostic indicator of worse survival and a predictive biomarker to a Notch1 targeting antibody in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(1): 195-205.
- Jin HY, Zhang HY, Wang X, et al. Expression and clinical significance of Notch signaling genes in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(3): 817-824.
- 赵小芳. DAPT 对结肠癌细胞株 HT-29 中 Notch4、DLL1 及 ALDH1 的影响 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2015.
- 胡敏, 李少林, 袁犁, 等. γ 分泌酶抑制剂阻断 Notch1 信号通路对人结肠癌耐药细胞化疗敏感性的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25(1): 23-28.
- Ungerback J, Elander N, Grünberg J, et al. The notch-2 gene is regulated by Wnt signaling in cultured colorectal cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17957.
- Bertrand FE, Angus CW, Partis WJ, et al. Developmental pathways in colon cancer: crosstalk between WNT, BMP, Hedgehog and Notch [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(23): 4344-4351.
- He Z, Jiang J, Kokkinaki M, et al. MiRNA-20 and mirna-106a regulate spermatogonial stem cell renewal at the post-transcriptional level via targeting STAT3 and Ccnd1 [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(10): 2205-2217.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- Feng X, Wang Z, Fillmore R, et al. MiR-200, a new star miRNA in human cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 166-173.
- Humphries B, Yang CF. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 6472-6498.
- Li B, Liu L, Li X, et al. miR-503 suppresses metastasis of hepatocellular carcinoma cell by targeting PRMT1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4): 982-987.
- Slattery ML, Herrick JS, Pellatt DF, et al. MicroRNA profiles in colorectal carcinomas, adenomas and normal colonic mucosa: variations in miRNA expression and disease progression [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(3): 245-261.
- Kara M, Yumrutas O, Ozcan O, et al. Differential expressions of cancer-associated genes and their regulatory miRNAs in colorectal carcinoma [J]. *Gene*, 2015, 567(1): 81-86.
- Taniguchi K, Sugito N, Kumazaki M, et al. MicroRNA-124 inhibits cancer cell growth through PTB1/PKM1/PKM2 feedback cascade in colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(1): 17-27.
- Qu LL, He L, Zhao X, et al. Downregulation of miR-518a-3p activates the NIK-dependent NF- κ B pathway in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1266-1272.
- Fang Z, Tang J, Bai Y, et al. Plasma levels of microRNA-24, microRNA-320a, and microRNA-423-5p are potential biomarkers for colorectal carcinoma [J]. (下转第 3880 页)

劳的缓解。在锻炼方面,锻炼次数越少,疲劳感越强。表明身体锻炼有助于疲劳的预防。

本文对医务人员疲劳状况建立结构方程模型,疲劳为显变量,年龄、健康状况、社会地位 3 个因素选作潜变量,探讨影响疲劳状况的因素。模型检验和拟合结果表明,结构方程模型的各个指标均符合参照标准,模型较为理想。3 个潜在因素对疲劳的影响是健康状况效应最强,呈负相关,总效应为-0.720。表明健康状况是导致疲劳发生的最为重要的因素之一,保持健康可以有效缓解疲劳状况。社会地位对疲劳的影响次之,二者呈正相关,社会地位越高,对疲劳感影响越大,总效应为0.219。提示医务人员,随着地位的提升,疲劳状况越为严重,需要加强重视。年龄对疲劳的影响较弱,呈负相关,总效应-0.163。年龄的上升对疲劳发生的影响略微下降,但随着年龄的上升,身体健康状况可能下降,容易造成疲劳。因此,随着年龄的上升,不应该放松对疲劳状况的重视。

本文选用自制调查表和 FS-14 量表对医务人员的疲劳状况进行量化测定,建立了医务人员疲劳状况的结构方程模型。研究表明,健康状况是影响疲劳的关键因素,其受饮食、睡眠和锻炼等指标的制约。因此,合理的饮食,良好的睡眠和适宜的锻炼是保持健康,缓解疲劳状况,降低疲劳发生的重要途径。本研究表明结构方程模型的建立对于医务人员疲劳现状的认识和解决具有一定的价值,良好的健康状况是预防疲劳的重要保障。

参考文献

- [1] 朱晓群,高艳红.军队医院护士睡眠和疲劳状况的调查分析[J].解放军护理杂志,2009,26(4B):28-29.
- [2] 方进博,邱昌建.护士职业疲劳状况及影响因素研究[J].护理学杂志,2009,24(1):1-4.
- [3] 黄华兰,应文娟,肖惠兰,等.护士群体疲劳综合征状况调查及防范干预[J].南方护理学报,2004,11(7):3-5.
- [4] 李冠儒.2 823 例健康体检人群的疲劳情况及其与体检指

标的相关性探讨[D].北京:北京中医药大学,2013.

- [5] 种智民,陶志清,赵连都.医务人员疲劳综合征的产生原因及对策[J].中国医院管理,1993,13(8):38-40.
- [6] 欧海燕.某市市级医院医务人员疲劳状况调查[D].郑州:郑州大学,2015.
- [7] 张志云,赵冬梅.北京市干部医疗保健科医务人员慢性疲劳状况的调查分析[J].中华保健医学杂志,2012,14(6):452-455.
- [8] 寇博轩.医院医务人员职业压力应对方式研究[D].苏州:苏州大学,2013.
- [9] Steege LM,Dykstra JG. A macroergonomic perspective on fatigue and coping in the hospital nurse work system[J]. Appl Ergon,2016,54(1):19-26.
- [10] 姚娜.医务人员工作压力、职业倦怠、健康状态及人格特质特征[D].长沙:中南大学,2014.
- [11] Han K,Trinkoff AM,Geiger BJ. Factors associated with work-related fatigue and recovery in hospital nurses working 12 hour shifts[J]. Workplace Health Saf,2014,62(10):409-414.
- [12] Yom YH, Kim HJ. Effects of compassion satisfaction and social support in the relationship between compassion fatigue and burnout in hospital nurses[J]. J Korean Acad Nurs,2012,42(6):870-878.
- [13] Jacobowitz W, Moran C, Best C, et al. Post-traumatic stress, trauma-informed care, and compassion fatigue in psychiatric hospital staff: a correlational study[J]. Issues Ment Health Nurs,2015,36(11):890-899.
- [14] 王向华,赵宏,丁相奇.医务人员视疲劳 1 356 例的原因分析[J].医药论坛杂志,2012,33(6):32-33.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-04-05)

(上接第 3877 页)

- J Exp Clin Cancer Res,2015,34(1):86.
- [23] Li PL,Zhang X,Wang LL, et al. MicroRNA-218 is a prognostic indicator in colorectal cancer and enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis by targeting BIRC5[J]. Carcinogenesis,2015,36(12):1484-1493.
- [24] Amankwatia EB,Chakravarty P,Carey FA, et al. MicroRNA-224 is associated with colorectal cancer progression and response to 5-fluorouracil-based chemotherapy by KRAS-dependent and -independent mechanisms[J]. Br J Cancer,2015,112(9):1480-1490.
- [25] Bitarte N,Bandres E,Boni V, et al. MicroRNA-451 is involved in the self-renewal, tumorigenicity, and chemoresistance of colorectal cancer stem cells[J]. Stem Cells,2011,29(11):1661-1671.
- [26] Yang G,Jiang O,Ling D, et al. MicroRNA-522 reverses drug resistance of doxorubicin-induced HT29 colon cancer cell by targeting ABCB5[J]. Mol Med Rep,2015,12

(3):3930-3936.

- [27] Sui H,Cai GX,Pan SF, et al. miR200c attenuates p-gp-mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther,2014,13(12):3137-3151.
- [28] Pang RT,Leung CO,Ye TM, et al. MicroRNA-34a suppresses invasion through downregulation of Notch1 and Jagged1 in cervical carcinoma and choriocarcinoma cells[J]. Carcinogenesis,2010,31(6):1037-1044.
- [29] Liu H,Yin Y,Hu Y, et al. miR-139-5p sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting NOTCH1[J]. Pathol Res Pract,2016,212(7):643-649.
- [30] Wang XW,Xi XQ,Wu J, et al. MicroRNA-206 attenuates tumor proliferation and migration involving the downregulation of NOTCH3 in colorectal cancer[J]. Oncol Rep,2015,33(3):1402-1410.

(收稿日期:2016-11-16 修回日期:2017-04-03)