

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.040

新型抗血小板靶标磷酸肌醇 3-激酶 β 的研究进展*

唐倩,徐颖倩[△],刘应杰,曾雪综述,刘应杰 审校

(重庆医药高等专科学校药学院 401331)

[关键词] 磷酸肌醇 3-激酶;抗血栓治疗靶标;血栓形成;心血管疾病;动脉剪切力

[中图分类号] R-1;R9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-4000-04

当血管壁受损时,人体会启动止血途径来保护损伤的血管,但是抗凝血因子超出了正常调控范围,参与凝血的物质就会积聚于血管壁,导致病理性血栓形成。抗血小板药是治疗血栓的一类重要的药物,其主要以血小板聚集过程中的某些关键物质或信号途径作为治疗靶标,下调血小板整合素 α II b β 3(GP II b/III a)的黏附功能,达到治疗血栓的效果^[1]。目前,抗血小板药物在治疗过程中,很可能抑制正常的止血途径而引发出血性并发症。在血管壁损伤处,血流剪切力明显增加,而高血流剪切力又会进一步导致血小板的激活与血栓的形成^[2]。为了达到抑制病理性血栓形成而不影响正常生理性止血的目的,可将血小板中响应高血流剪切力的特异性信号途径(或者特异性物质)作为治疗靶标,选择性地下调高剪切力调控的血小板中整合素 α II b β 3 的黏附能力。在血小板被激活的信号途径中,磷酸肌醇 3-激酶 β (PI3K β)会特异性地响应高血流剪切力而被激活,进而增强 α II b β 3 的粘附能力,促进血小板聚集,因此,PI3K β 对于研发新型的抗血栓药物极具潜在价值^[3]。本文介绍了 PI3K β 参与并形成血栓的信号途径,并归纳总结了 PI3K β 作为抗血小板治疗靶标的研究成果,为以 PI3K β 为靶标治疗血栓可进行的后续研究工作提供有力的参考价值。

1 PI3K β 的结构及功能

PI3K β 是异二聚体酶,由一个催化亚基和一个调控亚基组成,其中催化亚基与 Src-同源体 2(SH2)结构域相结合^[4]。研究表明,PI3K β 的激活与酪氨酸激酶相关,酪氨酸激酶通过酪氨酸磷酸化基序与 PI3K β 的 SH2 结构域相互作用,使调控亚基募集并激活催化亚基,从而激活 PI3K β 使其发挥作用,也有研究表明,PI3K β 在血小板中可以通过 G 蛋白的 G- β / γ 亚基和酪氨酸磷酸肽的协同作用而被激活。PI3K β 在血栓的形成过程中发挥了非常重要的作用,PI3K β 能特异性地响应高血流剪切力,上调血小板整合素 α II b β 3 的黏附力和稳定性,促进动脉粥样硬化破裂斑块处的血小板聚集,导致血栓形成,并且有研究证实 PI3K β 抑制剂能有效地抑制血栓的形成而不影响正常的止血过程^[5]。

1.1 PI3K β 促进血小板激活 当受损的血管壁暴露于纤维状胶原时,血小板会与胶原黏附,然后被糖蛋白 VI(GPVI)信号通路诱导活化,PI3K β 会参与 GPVI 依赖性 Ca^{2+} 信号通路及血小板的形成过程,应用 PI3K β 抑制剂能够选择性地抑制 GPVI 信号通路的下游事件,从而抑制血小板的激活^[6]。有研究发现在

PI3K β 缺陷的血小板中,脂质第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)的产量减少,蛋白激酶 B 的活性也受到了强烈的抑制,而这两种物质也参与了血小板的活化过程,因此,可以说明 PI3K β 在血小板激活中占据重要地位^[7]。凝血酶与血小板表面的蛋白酶活化受体 1(PAR1)结合,通过一系列信号通路提高血小板整合素 α II b β 3 的黏附能力,从而使血小板激活,PI3K β 是凝血酶激活血小板下游信号通路中的重要物质,PI3K β 信号通路与 PAR1 介导的血小板稳定聚集相关,运用 PI3K 抑制剂干预可减少 PAR1 介导的持续的血小板活化^[8]。研究表明,PI3K β 还参与了腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板活化,运用 PI3K β 抑制剂和单独的 PI3K β 构型敲除的情况下,由 ADP 诱导的血小板活性降低,并且血小板聚集变得不稳定,运用特异性的 PI3K β 抑制剂显示,在不增加出血时间的同时,可防止大鼠和兔动脉血栓的形成,从而证明了 PI3K β 在 ADP 诱导的血小板活化中发挥着重要作用^[9]。在凝血恶烷 A2(TXA2)诱导的血小板活化中,可以检测到 PI3K β 的代谢物和 PIP3,并且运用 PI3K β 特异性抑制剂可抑制血小板的聚集,证明 PI3K β 在 TXA2 诱导的血小板活化信号通路中也起到了重要的作用^[10]。

1.2 PI3K β 促进血小板黏附和聚集 诱导血小板活化的信号途径最终都会激活血小板整合素 α II b β 3。 α II b β 3 是血小板上的一种黏附受体,其主要作用是上调血小板-血管壁和血小板-血小板之间的黏附作用、促进血小板聚集,因此,血栓的形成主要依赖于整合素 α II b β 3 黏附的信号途径的启动。PI3K β 选择性抑制剂能够抑制整合素 α II b β 3 的黏附接触,从而抑制血栓的形成,限制 PI3K β 的表达后,降低了血小板-血小板之间的接触作用,并且初始的血栓形成也得到了延迟^[11]。有报道利用 PI3K β 缺陷的老鼠模型,证明了 PI3K β 能增强 α II b β 3 键的亲合力,在 PI3K β 缺陷的血小板中,纤维蛋白凝块的聚集得以延迟,这些血小板几乎不能黏附于纤维蛋白原上,说明 PI3K β 有促进 α II b β 3 激活的作用,进而促进了血小板的黏附和聚集^[12]。

2 PI3K β 参与血栓形成的信号途径

PI3K β 参与了多种促进血栓形成的信号途径,主要有 P2Y12 受体、凝血酶受体和 GPVI 介导的血小板活化的信号传导。研究 PI3K β 在这些信号途径中的作用,有利于理解 PI3K β 作为抗血栓治疗靶标的机制,也为 PI3K β 作为一种新型抗血

* 基金项目:重庆市科委基础与前沿基金资助项目(cstc2014jcyjA10125);重庆市高等教育教学改革研究重点基金资助项目(142083);重庆医药高等专科学校科研计划基金资助项目(ygz2015107)。 作者简介:唐倩(1979—),副教授,硕士,主要从事新药研发及质量分析研究。

[△] 通信作者,E-mail:alicexu0410@126.com。

栓治疗靶标的研究奠定了理论基础。

2.1 PI3K β 参与 P2Y₁₂ 介导的信号通路 P2Y₁₂ 是血小板表达的 G_i 蛋白偶联的嘌呤受体,ADP 是一种生理激动剂,它能够通过与 P2Y₁₂ 结合而发挥相关的生理作用,ADP 激发的血小板效应主要通过 P2Y₁₂ 受体的相关信号通路来完成,P2Y₁₂ 受体激活后可导致一系列的细胞内事件:钙离子(Ca²⁺)的移动,调控颗粒的释放,TXA₂ 的产生,整合素 α II b β 3 的激活,血小板聚集的信号放大并稳定血小板聚集。剪切力诱导血小板活化,需要 GPIb 和整合素 α II b β 3 信号功能的相互作用并配合 P2Y₁₂ 受体被激活后逐渐放大的信号,当 ADP 与 P2Y₁₂ 结合后,会激活 PI3K β ,促使其参与 G_i 蛋白依赖的信号处理过程,PI3K β 激活后能进一步诱导 Rap1b 蛋白的激活,Rap1b 是 Ras 家族的一种 GTP 酶,它在调节整合素的黏附功能上有明确的作用,进而维持了整合素 α II b β 3 的激活状态和血小板的稳定聚集^[13]。

2.2 PI3K β 参与 PAR1 和 PAR4 介导的信号通路 凝血酶是一种主要的血小板激活剂,能够通过一些受体放大信号而激活血小板,它还能够使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,在凝血级联放大反应中有着重要的作用。PAR1 和 PAR4 是血小板表面通过蛋白质水解而激活的两种凝血酶受体,与 G_q 蛋白偶联,当外部蛋白质的 N 端序列水解后,新暴露的 N 端能够作为配体来发挥受体的功能。PAR 激活后,能够通过磷脂酶 C β (PLC β) 将 PI(4,5)P₂ 水解并产生第二信使肌醇-3-磷酸和甘油二酯(DAG),其中肌醇-3-磷酸能导致钙离子从胞内释放,而 DAG 会激活蛋白激酶 C(PKC),并且 PAR1 和 PAR4 还能通过释放 ADP 而激活 P2Y₁₂ 受体,通过以上系列事件导致整合素 α II b β 3 激活并促进血栓的形成^[14]。PI3K β 参与了 PAR1 依赖的信号通路,PI3K β 被激活后会产生 PIP₃,PIP₃ 可以促进 PLC β 产生第二信使,并通过 PKB/Akt 磷酸化作用来实现其激活整合素 α II b β 3 的功能,而 PI3K β 和 PAR4 在维持凝血酶所诱导的整合素 α II b β 3 激活和血小板聚集的过程中属平行关系^[15]。

2.3 PI3K β 参与 GPVI 介导的信号通路 现在普遍认为 vWf 和胶原蛋白在血管凝块的启动中起着重要作用,当血小板表面的受体 GPIb-IX-V 和 GPVI 分别与 vWf 和胶原蛋白相互作用引发血小板的聚集,最近的研究表明,GPVI 受体在促进血小板黏附和血栓形成过程中占有主导地位。GPVI 是免疫球蛋白超家族成员,与免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)--FcR γ 链非共价结合,FcR γ 链的酪氨酸被磷酸化并触发一系列的下游信号事件:产生 PIP₃,使细胞质 Ca²⁺ 移动,激活整合素 α II b β 3,分泌装载着 ADP 和 ATP 的血小板颗粒,血小板表面的磷脂酰丝氨酸(PS)负电荷暴露以确保凝血^[16]。PI3K β 参与了整个 PIP₃ 形成和 Ca²⁺ 信号产生的过程,暗示着 PI3K β 在激活 PLC γ 2 的过程中也是必要的酶,通过激活 PLC γ 2 而完成 GPVI 相关的信号通路,PI3K β 缺陷会抑制 Ca²⁺ 的增加和 PS 的暴露,从而减少了血小板的聚集。

3 以 PI3K β 为靶标治疗血栓的潜在药物

近年来许多科研机构 and 制药企业致力于研发 PI3K 抑制剂,但是在临床上 PI3K β 的特异性抑制剂仍然匮乏。目前,设计与开发 PI3K β 特异性抑制剂的常用方法有:应用 X 射线、分子对接、分子动力学模拟、化学探针等技术对已有的 PI3K 抑

制剂进行结构分析,并对其结构进行改造和优化,开发出 PI3K β 特异性抑制剂。例如,Kim 等^[17]通过对氨基嘧啶的分子结构进行改造,在磺酰胺基上结合一个苯环或者将磺酰胺基上的苯基用萘基取代后,得到了一种选择性和效能更强的 PI3K β 抑制剂,氨基嘧啶的衍生物对 PI3K β 的选择性和抑制性更强。

3.1 PI3K β 非特异性抑制剂 PI3K β 非特异性抑制剂主要有:LY294002、PI-103、NVP-BE2235、渥曼青霉素等。LY294002 和渥曼青霉素是最早研发出的 PI3K 抑制剂,LY294002 是经黄酮类化合物的结构改造合成获得的,它是一种 ATP 竞争性的非选择性 PI3K 抑制剂,可以透过血小板细胞抑制 PI3K/Akt 信号途径,但其对 PI3K 亚型的选择性较差,抑制效力较低,药动学性质也较差。渥曼青霉素是从真菌代谢产物中提取得到的,通过抑制普列克底物蛋白的磷酸化来抑制血小板的激活和聚集,渥曼青霉素能抑制血小板 5-羟色胺的释放,其抑制普列克底物蛋白的机制与 5-羟色胺类似。PI-103 通过抑制细胞生长以及诱导 G₁ 期的细胞周期阻滞,抑制了人肿瘤细胞的 PI3K/Akt 激活^[18]。NVP-BE2235 是咪唑啉酮的衍生物^[4-5],它是一种双激酶抑制剂,能同时靶向 PI3K 和 mTOR 通路,通过竞争性结合 ATP 而影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路下游相关分子的表达水平^[19]。

3.2 PI3K β 特异性抑制剂 经典的 PI3K β 特异性抑制剂主要有 AZD6482 和 TGX221,都有抗血栓的功能,并且已进入临床 I 期试验。AZD6482 是一种强效、强选择性的 PI3K β 抑制剂,它通过与 ATP 竞争性地结合相应位点,选择性地抑制 PI3K β ,它对 PI3K β 的抑制性比对 PI3K δ 、PI3K α 和 PI3K γ 分别强 8、87 和 109 倍。在动物实验中,AZD-6482 表现出非常强的抗血栓作用,且未引起出血和出血时间的延长,对健康志愿者的实验表明,AZD-6482 同样具有很好的抗血小板聚集作用以及很短的出血时间^[20]。TGX221 可以抑制由 2MeS-ADP 诱导的血小板凝聚,血栓烷 A₂ 的生成,Akt 和胞外信号调节激酶的磷酸化^[21]。近年来也涌现出了一些新型的 PI3K β 特异性抑制剂,如 KIN-193、AZD8186、SAR260301、MIPS-9922 等,这些抑制剂都表现出了对 PI3K β 异构体较高的选择性,其中 MIPS-9922 能有效地抑制 ADP 诱导的血小板聚集,并且在高血流剪切力下抑制了血小板整合素 α II b β 的活性,在不延长出血时间的前提下抑制了血小板聚集^[5]。

3.3 具有 PI3K 靶向的天然化合物 许多天然化合物也具有作为 PI3K β 抑制剂的潜在价值,并且天然物质具备毒副作用小,多靶点等优势。研究表明,丹酚酸 A、萝卜硫素、山柰酚等一些从天然物质中提取的化合物对 PI3K 途径都有明显有效的抑制作用。丹酚酸 A 是丹参的水溶性有效成分,研究表明,丹酚酸 A 抑制了血小板 Akt 的磷酸化,将丹酚酸 A 和 PI3K 抑制剂 LY294002、TGX-221 进行对比试验,证明了丹酚酸 A 的作用靶点是 PI3K^[22]。萝卜硫素是从西兰花、芥蓝等十字花科植物中提取出的活性成分,有研究发现萝卜硫素选择性地抑制了 PI3K/Akt 信号途径,萝卜硫素虽然不能直接抑制 PI3K 的催化活性,但是它能使 PI3K 的调控亚基蛋白泛素化,阻止 PI3K 迁移至细胞膜,从而抑制 PI3K/Akt 信号途径,山柰酚可以很大程度地减弱凝血酶刺激的 PI3K/Akt 磷酸化,而且在 3 种血栓动物模型和印迹控制区老鼠中,山柰酚也体现出其很好

地抗血栓效果^[23]。

4 展 望

PI3K β 激活血小板可以依赖于多种信号通路,对于这些信号通路的研究,能阐释其在血栓形成过程中的作用和机制,为 PI3K β 作为一种新型的抗血栓治疗靶标奠定了理论基础。但 PI3K β 响应动脉剪切力信号而激活血小板的机制还存在诸多问题有待探索:P2Y₁₂/Gi 信号通路与其他血小板激动剂所激活的信号通路协同作用激活 PI3K β 的机制仍不清楚;异源三聚体 G 蛋白和酪氨酸激酶协同激活 PI3K β 的机制也有待进一步研究;PI3K β 激活整合素 α II b β 的机制尚不清晰,有可能是通过酪氨酸激酶和 P2Y₁₂/Gi 两条信号途径的相互作用。因此,阐释清楚 PI3K β 的激活机制以及 PI3K β 在血小板激活和血栓形成过程中的作用机制仍需众多基础研究。初步的研究表明,PI3K β 对其他细胞的增殖和生存没有太大的影响,但 PI3K β 在其他细胞中的功能和重要性还需进一步研究,以确保抑制 PI3K β 的药物不会对正常细胞的正常生理功能产生负面影响。设计和开发以 PI3K β 为靶点的特异性抑制剂可以通过以下几种途径:(1)基于 PI3K β 的结构和每部分结构域的功能设计特异性抑制剂;(2)研究已知的 PI3K 抑制剂针对 PI3K β 异构体的特异性,并根据 PI3K β 与抑制剂结合的活性部位的结构对这些 PI3K 抑制剂的结构进行改造和优化;(3)研究已知的广谱蛋白酶抑制剂(如槲皮黄酮、杨梅酮星形孢菌素等)与 PI3K β 的活性部位的结合情况,并确定每种抑制剂的半数抑制浓度,从而筛选出有特异性强的 PI3K β 抑制剂,设计或者筛选出抑制 PI3K β 的化合物后,再进一步对这种化合物进行研究、改进和临床研究。PI3K β 作为一种响应动脉剪切力从而诱导血小板活化的酶,是一种有潜力抗血栓治疗的理想靶标。将 PI3K β 作为靶标的药物和治疗方法能够实现在不影响正常止血的前提下,选择性地抑制高剪切力所诱导的病理性血栓的形成,所以,基于 PI3K β 的抗血栓药物的研究有着巨大的潜在价值。

参考文献

- [1] Marvin JS, Jawaad S, Marcus H, et al. Shear-mediated platelet activation in the free flow: Perspectives on the emerging spectrum of cell mechanobiological mechanisms mediating cardiovascular implant thrombosis[J]. J Biomech, 2017, 50(4): 20-25.
- [2] Chen ZS, Mondal NK, Ding J, et al. Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: Glycoprotein Ib alpha and glycoprotein VI[J]. Thromb Res, 2015, 135(4): 692-698.
- [3] Valet C, Severin S, Chicanne G, et al. The role of class I, II and III PI 3-kinases in platelet production and activation and their implication in thrombosis[J]. Adv Biol Regul, 2016, 61: 33-41.
- [4] Lin H. Isoform Selective PI3K - beta Inhibitors[J]. Chin J Chem, 2013, 31 (3): 299-303.
- [5] Zheng Z, Pinson JA, Mountford SJ, et al. Discovery and antiplatelet activity of a selective PI3K beta inhibitor (MIPS-9922)[J]. Eur J Med Chem, 2016, 122: 339-351.
- [6] Manganaro D, Consonni A, Guidetti GF, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase beta by the platelet collagen receptors integrin alpha 2 beta 1 and GPVI: The role of Pyk2 and c-Cbl[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2015, 1853(8): 1879-1888.
- [7] Martin V, Guillermet-Guibert J, Chicanne GA, et al. Deletion of the p110 beta isoform of phosphoinositide 3-kinase in platelets reveals its central role in Akt activation and thrombus formation in vitro and in vivo[J]. Blood, 2010, 115(10): 2008-2013.
- [8] Jiang L, Xu C, Yu S, et al. A critical role of thrombin/ PAR-1 in ADP-induced platelet secretion and the second wave of aggregation[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(5): 930-940.
- [9] Park JY, Ji HD, Jeon BR, et al. Chlorin e6 prevents ADP-Induced platelet aggregation by decreasing PI3K-Akt phosphorylation and promoting cAMP production[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 569160-569171.
- [10] Moroi AJ, Watson SP. Impact of the PI3-kinase/Akt pathway on ITAM and hemITAM receptors: Haemostasis, platelet activation and antithrombotic therapy[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 94(3): 186-194.
- [11] Consonni A, Cipolla L, Guidetti GA, et al. Role and regulation of phosphatidylinositol 3-kinase beta in platelet integrin alpha 2 beta 1 signaling[J]. Blood, 2012, 119(3): 847-856.
- [12] Schoenwaelder SM, Ono A, Nesbitt WS, et al. Phosphoinositide (PI) 3-kinase p110 β regulates integrin α II b β 3 avidity and the cellular transmission of contractile forces[J]. J Biol Chem, 2010, 285(4): 2886-2896.
- [13] Nylander S, Wagberg F, Andersson M, et al. Exploration of efficacy and bleeding with combined phosphoinositide 3-kinase β inhibition and aspirin in man[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(8): 1494-1502.
- [14] Judge HM, Jennings LK, Moliterno DJ, et al. PAR1 antagonists inhibit thrombin-induced platelet activation whilst leaving the PAR4-mediated response intact[J]. Platelets, 2015, 26(3): 236-242.
- [15] Guidetti GF, Canobbio I, Torti M. PI3K/Akt in platelet integrin signaling and implications in thrombosis[J]. Advances in Biological Regulation, 2015, 59: 36-52.
- [16] Jiang P, Jandrot-Perrus M. New advances in treating thrombotic diseases: GPVI as a platelet drug target[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(9): 1471-1475.
- [17] Kim J, Hong S, Hong S. Discovery of new aminopyrimidine-based phosphoinositide 3-kinase beta (PI3K beta) inhibitors with selectivity over PI3K alpha[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(23): 6977-6981.
- [18] Maurya AK, Vinayak M. PI-103 and Quercetin Attenuate PI3K-AKT Signaling Pathway in T- Cell Lymphoma Ex-

posed to Hydrogen Peroxide[J]. PloS one, 2016, 8(11): e0160686.

[19] Gobin B, Battaglia S, Lanel R, et al. NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, inhibits osteosarcoma cell proliferation and tumor development in vivo with an improved survival rate[J]. Cancer Lett, 2014, 344(2): 291-298.

[20] Nylander S, Kull B, Bjorkman JA, et al. Human target validation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) beta: effects on platelets and insulin sensitivity, using AZD6482 a novel PI3K beta inhibitor[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(10): 2127-2136.

[21] Chen R, Zhao Y, Huang Y, et al. Nanomicellar TGX221

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.041

blocks xenograft tumor growth of prostate cancer in nude mice[J]. Prostate, 2015, 6(75): 593-602.

[22] Tongqiang L, Shaopeng L, Xiaofang Y, et al. Salvianolic Acid B Prevents Iodinated Contrast Media-Induced Acute Renal Injury in Rats via the PI3K/Akt/Nrf2 Pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 7079487.

[23] Chuang WY, Kung PH, Kuo CY, et al. Sulforaphane prevents human platelet aggregation through inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. Thromb Haemost, 2013, 109(6): 1120-1130.

(收稿日期: 2017-04-21 修回日期: 2017-06-19)

癌症患者创伤后成长的研究进展*

张运芝, 宋亚兰, 何小凤, 黄雪飞 综述, 罗 玲[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院感染病科 400010)

[关键词] 癌症; 创伤后成长; 积极心理学

[中图法分类号] R473.73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-4003-03

癌症作为巨大的创伤性事件, 不仅严重威胁人类生命, 还会使 23%~53% 的受创伤者在疾病诊断、治疗及复发等经历中产生心理健康问题。近年来随着现代医学模式的发展和积极心理学研究的不断深入, 研究者们发现癌症带给患者负性情绪体验的同时, 也会促使其表现出与成长相关的积极变化: 使患者能够正确看待生命价值, 更好地理解精神层面的事物, 参与生活中各种美好的事情。这一现象由美国学者 Tedeschi 和 Calhoun 于 1996 年定义为创伤后成长 (posttraumatic growth, PTG), 与以往重视个体消极变化的缺陷导向模型不同, 为临床上如何恢复和提升癌症患者的身心机能提供了研究的新视角。本文就癌症患者 PTG 的概念、测评工具、测量水平、影响因素、干预措施等方面进行综述, 探讨我国心理护理领域在开展此类患者的 PTG 研究中存在的问题, 以期为癌症患者 PTG 的研究提供方向, 给癌症患者提供人文关怀。

1 PTG 的概念

PTG 是指个体在经历生活危机事件后所感知到的正性心理改变, 强调个体自我恢复和自我更新的能力。研究表明, PTG 的长期存在可增强癌症患者对消极情绪的耐受性, 减少对生活的负性情感体验, 重新建立对其生存有益的、基本的认知结构, 从而促进身心恢复、健康行为提升、生存质量提高^[1]。

2 癌症患者 PTG 的评价工具

PTG 的评价包括质性和量化两种研究方法。质性研究通常以深度访谈的方式探讨癌症患者经历创伤后所体验到的积极改变, 然后采用现象学研究法分析被访谈者的回答, 提炼出不同的成长主题。量化研究则主要运用测评工具来量化受创伤者所体验到的成长, 并探究其成长的相关影响因素。由 Tedeschi 等学者于 1996 年编制的 PTG 量表 (posttraumatic

growth inventory, PTGI) 是目前世界范围内应用最广的测评工具。该量表由与他人关系、新的可能性、个人力量、精神变化和对生活的欣赏等 5 个维度和 21 个条目构成, 采用 Likert 6 级评分法, 总分为 0~105 分, 总分越高表明成长越多。PTGI 有良好的信效度: 量表总 Cronbach's α 系数为 0.90, 各分量表 Cronbach's α 系数为 0.67~0.85, 重测信度为 0.71; Shakespeare-Finch 等^[2]也从质性研究的角度证实了 PTGI 确实有很好的内容效度。此外, 由于 PTGI 操作简单、适用性较好, 目前已有多国学者对其进行了本土化, 如澳大利亚、日本、希腊、德国等。我国香港学者于 2004 年将 PTGI 修订为繁体中文版, 并用于癌症患者的研究; 2011 年我国大陆学者将 PTGI 修订为简体中文版, 使之更符合国内的语言习惯、表达方式和应用环境, 修订后各维度及总量表的 Cronbach's α 为 0.611~0.874, 信效度较好, 在国内得到广泛应用。随后, 有研究者将 PTGI 修订为适用于我国大陆癌症患者的成长评定量表, 由人际关系、欣赏生活、自我认同等 3 个维度和 17 个条目构成, 其分半系数为 0.943, 总量表 Cronbach's α 为 0.928。PTGI 的引进及修订满足了我国开展 PTG 研究的需要, 为预测癌症患者心理创伤的预后提供了量化工具。

3 癌症患者 PTG 的水平

因测量工具、测量人群及测量时间的不同, 国内外癌症患者的 PTG 水平略有差异, 得分在 49~72 分之间, 处于中等至高等水平^[3], 提示癌症患者均存在不同程度的成长。涉及的癌症种类包括乳腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、口腔癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌等, 其中以乳腺癌报道最为多见。

4 癌症患者 PTG 的相关影响因素

4.1 人口统计学资料 查阅文献发现, 影响癌症患者 PTG 的

* 基金项目: 重庆医科大学附属第二医院“优秀青年人才”基金资助项目[(2014)43]。 作者简介: 张运芝(1990—), 护师, 硕士, 主要从事肝癌患者心理护理研究。 [△] 通信作者, E-mail: 314620906@qq.com。