

crometastases; balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression[J]. *Nat Med*, 1995, 1(2):149-153.

[38] Zhang XH, Giuliano M, Trivedi MV, et al. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23):6389-6397.

[39] Zhang XH, Wang Q, Gerald W, et al. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals[J]. *Cancer cell*, 2009, 16(1):67-78.

[40] Gao H, Chakraborty G, Lee-Lim AP, et al. The BMP inhibitor Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites[J]. *Cell*, 2012, 150(7):764-779.

[41] Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. In-

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.041

teractions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2011, 481(7379):85-89.

[42] Chen Q, Massagué J. Molecular pathways: VCAM-1 as a potential therapeutic target in metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5520-5525.

[43] Wardell SE, Ellis MJ, Alley HM, et al. Efficacy of SERD/SERM Hybrid-CDK4/6 inhibitor combinations in models of endocrine therapy-resistant breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 21(22):5121-5130.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-26)

环境与支气管哮喘表观遗传调控之间的研究进展*

章 婷 综述,汪 俊[△] 审校

(江西省人民医院二部呼吸科,南昌 330006)

[关键词] 哮喘;环境;遗传

[中图分类号] R562.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4432-04

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的呼吸系统疾病,主要以呼吸道高反应及慢性炎症为主要特征。以往研究认为,哮喘是由环境因素和遗传因素相互作用的一种多基因遗传疾病。但近年来也有研究发现,表观遗传调控对哮喘的发生也起着一定的作用。表观遗传调控是同一个基因组在表观遗传的调控下可以产生多种不同的基因表达,与这一表达谱对应的全部表观修饰,是非 DNA 序列改变的化学修饰导致的基因表达水平的变化。它们与转录启动、基因激活和发挥功能有关,因此不需改变 DNA 序列,仅需通过改变基因所处的环境就可使基因沉默或激活。故而在可能无法解释环境暴露本身因素导致疾病发生的时候,它们甚至可以通过环境因素所导致的免疫调节机制来作出解释。另外,通过表观遗传调控还能够解释妊娠期环境暴露与儿童和成年人后期疾病的发展关系。近几年,表观遗传调控与过敏性疾病及哮喘等相关的研究也越来越多。本文就环境、调节途径方面与哮喘表观遗传调控之间的研究做一综述。

1 吸 烟

在所有空气污染物中,吸烟是导致表观遗传调控改变最密切的因素。最近一项系统评价和 Meta 分析结果提示产前暴露于吸烟环境中会增加婴幼儿及青少年哮喘和喘息至少 20% 的患病风险^[1]。这可能与其通过表观基因途径诱导胎儿基因表达有关。因为暴露于香烟烟雾中的丙烯醛会使肺巨噬细胞中的组蛋白去乙酰化酶(HDACs)活性发生改变,促进炎症因子的表达,导致糖皮质激素耐药基因的表达增加。动物模型证实,暴露于香烟中会使 DNA 甲基化和 miRNA 表达增加^[2],而它们与细胞凋亡、增殖及癌变等相关基因的转录息息相关。在一项用人类气道上皮细胞的研究中也发现,组蛋白的修饰作用

与吸烟暴露的浓度和时间有关,而组蛋白修饰与 DNA 的甲基转移酶(DNMT)有关,其会使 DNMT1 的表达下降,而 DNMT3b 的表达却增加,此两种酶促进了 DNA 甲基化的转录。这个实验同时还发现了几种与去甲基化有时间依赖性相关的酶。因此也说明暴露于香烟环境中会导致不同靶基因的表观遗传调控的变化^[3]。

Lee 等^[4]将怀孕的小鼠每天暴露于 1.0 mg/m³ 的香烟环境中,然后对其后代小鼠的气道高反应性及炎症因子进行检测,发现与对照组比较,气道高反应性及 γ 干扰素的水平明显增加,白细胞介素(IL)-13 的甲基化程度也明显下降。因此说明,怀孕期暴露于香烟中由于 DNA 甲基化作用会增加肺泡炎症因子和气道高反应性。Breton 等^[5]研究也发现孕妇暴露于香烟环境中会增加疾病的危险因素,主要是与 DNA 甲基化的转化有关。另外,吸烟会造成氧化应激,从而导致大范围的 DNA 损伤。如此则会干扰 DNA 甲基转移酶与 DNA 的连接作用,进而导致整体的低甲基化。

2 空气污染

吸入粉尘颗粒是气道变应性炎症疾病的主要危险因素之一,支气管哮喘便是其中的一个。空气中的悬浮微粒物会引起细胞的氧化还原反应及炎症细胞的氧化应激损伤。气道上皮细胞和抗原递呈树突状细胞是粉尘颗粒的主要攻击对象。Cao 等^[6]研究发现,对于人气道上皮细胞,柴油机废气颗粒会在转录和细胞水平诱导环氧合酶-2(COX-2)基因的表达,主要是在染色质修饰方面,通过组蛋白的乙酰化和去乙酰化作用,会促进与 COX-2 启动子有关的组蛋白 H4 乙酰化,同时下调 HDAC1,最终导致 COX-2 基因的表达增加。众所周知,由于煤和石油的燃烧会产生多环芳烃,其常会吸附在大气中的微小颗

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460004)。 作者简介:章婷(1987-),住院医师,硕士,主要从事气道炎症性疾病及睡眠障碍疾病等的研究。 [△] 通信作者, E-mail:wangjun5087@163.com。

粒物上,对环境造成污染。苯并芘是苯与芘稠合而成的一类多环芳烃,是一类具有明显致癌作用的有机化合物。研究发现,将宫颈癌细胞系中的 HeLa 细胞暴露于有苯并芘的环境中,在早期可诱导组蛋白激活标记物,接着又可减少 DNMT1 含量,最后减少 CpG 岛的 DNA 甲基化^[7]。Hew 等^[8]研究发现暴露于多环芳烃的环境中会导致人体的免疫功能损伤,使 Th2 类细胞因子(如 IL-4、IL-5、IL-13)的增加,继而升高血中 IgE 的水平,从而导致哮喘的发生。具体机制可能是损伤 Treg 细胞(Treg)的功能,使其特异性分化甲基化和叉状头/翅膀状螺旋转录因子(FoxP3)的表达下降。同样,Nadeau 等^[9]通过研究两个空气污染程度不同的城市儿童哮喘发生情况,发现暴露于污染程度高的城市儿童更易导致哮喘,其机制也可能与 FoxP3 甲基化,损伤 Treg 细胞功能有关。因为该研究发现家庭环境周围的多环芳烃的含量与 FoxP3 基因的 CpG 岛的甲基化数量有关,并且一些 miRNA 表达的改变也与暴露于该粉尘微粒的环境中有关。Bollati 等^[10]对一群来自电子火炉钢铁车间的工人进行研究,每个人暴露在细颗粒物中的浓度差异与相关的 miRNA 上调或下调的炎症因子及氧化应激水平有关。Treg 细胞是一类 CD4⁺T 细胞的亚群调节性 T 细胞,是机体对外界和自身的“无害”抗原产生免疫耐受的主要因素之一。FoxP3 是 Treg 细胞的重要的转录因子,在其分化和表达功能方面具有极其重要的作用。由于 Treg 的 FoxP3 启动子的 CpG 岛缺乏甲基化标志^[11],当有刺激存在时,在 FoxP3 启动子中,T 细胞获得更多甲基化,继而阻止诱导基因转录,稳定表型的发育。

3 饮食

流行病学数据说明,饮食的改变能够部分解释哮喘发病率的上升,具体机制可能跟表观遗传学中的 DNA 甲基化有关。食物中的叶酸和胆碱是主要的甲基供体,它们在一碳代谢途径产生腺苷蛋氨酸(SAM)的过程中起着不可替代的作用,因为 SAM 是 DNA 甲基化作用过程中最重要的甲基提供者。维生素 B₁₂ 和甜菜碱也是来自饮食中的营养物质,它们是蛋氨酸合成的重要物质,是 DNA 甲基化的重要一部分。因此,摄入不同的食物就可能导致不同形式的甲基化,最后影响基因表达的变化。Hollingsworth 等^[12]在一个过敏性气道疾病的小鼠模型实验中发现,给妊娠小鼠予以含高甲基化供体的饮食(包括叶酸、胆碱、维生素 B₁₂)后会增加气道的特异反应性,使 IgE 和嗜酸性粒细胞增多,导致哮喘等过敏性疾病的发生。用基因方法检测发现,82 个基因位点有不同的甲基化,它们都与转录因子的下降和过敏性疾病的增加有关。该实验发现 Runx3 被过度甲基化,而它是个对气道过敏性疾病有负面影响的基因。另外,在高甲基化饮食小鼠的后代中也发现 Runx3 mRNA 和蛋白水平是受抑制的,而经低甲基化饮食的小鼠体内的 Runx3 转录因子却是增加的,这也进一步支持了甲基化饮食能够影响甲基化状态,从而影响转录因子的调节。从这个实验中可以看到饮食因素通过表观遗传机制能够改变过敏性气道疾病的遗传因素。在 Kim 等^[13]的研究中也发现,饮食中缺乏叶酸的小鼠 p53 基因外显子中的 DNA 断裂,较叶酸补充正常小鼠发生率高,原因可能是改变了体内的甲基化模式。叶酸除了在 DNA 甲基化中起着重要的作用外,也可能与哮喘的炎症特征有关^[14]。然而,Netting 等^[15]进行系统评价也发现,孕妇饮食与产后孩子的过敏性疾病没有多大关系。哮喘及其他过敏性疾病越来越多,而饮食变化是其中的一种可能原因。但是就目前的研究亦尚不足以说明通过饮食确实能够对疾病本身有什

么预防和改变作用,故在此方面还有很多潜在的发展空间值得去探讨。

4 其他

除了上面所提到的环境因素造成哮喘表观基因学改变之外,其他的因素也可能对其有影响。比如说肥胖,它也是哮喘的一个危险因素。因为体质量增加会导致循环血液中的 IL-6、瘦素、肿瘤坏死因子- α 增加,而 IL-6、瘦素会下调 Tregs 细胞的活性,导致抗原的免疫耐受,使免疫系统向 Th2 型细胞分化,增加了变态反应的风险。最近一项 Meta 分析也同样证实了,在妊娠期体质量超标或者肥胖都有增加儿童哮喘的风险^[16]。这可能与肥胖诱导的免疫变化通过表观遗传传递给胎儿有关,导致其对抗原免疫耐受性降低,增加了患病风险。

另外,一些常见的呼吸道病毒也是诱导早期支气管哮喘发病的重要因素,比如说呼吸道合胞病毒、人鼻病毒、人副流感病毒和人偏肺病毒等。研究证据表明,引起哮喘发病的病原学大多数都与呼吸道病毒有关,其中呼吸道合胞病毒和人鼻病毒是最常见的,而且在病毒诱导及加剧哮喘恶化方面起着重要的作用。

当然除了以上所讲的几个因素之外,还有包括哮喘患者的自身因素,如年龄、经济地位、文化程度、精神及其心理因素等各方面。其实很多因素也是相互影响的,比如说吸烟会影响饮食中叶酸的吸收,而这种叶酸不足的饮食则会导致机体整体的低甲基化和个别基因过度甲基化。类似的还有空气污染会引起呼吸道病毒增加。因此在分析哮喘的发病因素时需要全盘考虑,内在的因素可能与机体的调控机制有关。

5 过敏性免疫和调节途径对哮喘的重要性

越来越多研究为过敏免疫反应信号途径提供了强有力的生物学支持作用,比如说不同类型的 T 细胞和 Treg 细胞,而这些细胞是极易受表观遗传调控的修饰作用所影响。它们包括受 DNA 甲基化和组蛋白修饰作用而直接产生免疫影响的前过敏性鼻炎因子(IL-4, IL-13)和起负反馈调节作用的 γ 干扰素。调节辅助性 T 淋巴细胞 Th1/Th2 平衡失调即会导致相应的特征性细胞因子(如 γ 干扰素)产生增加。Schoenborn 等^[17]的研究同样证实, γ 干扰素转录因子的诱导受 γ 干扰素基因中 CpG 岛的 DNA 甲基化作用所调节的。现在还有新的发现就是,Treg 细胞的一个重要转录因子——FoxP3,它的产生受 DNA 甲基化和组蛋白的修饰影响^[18],在本文的前面也对其有相应的描述。

Koh 等^[19]证实了 Th2 的基因座控制区,在调节 Th2 细胞的炎症因子,Th2 细胞因子位点的染色体重塑和过敏性哮喘的发病机制等方面都有重要的作用。他们通过建立特殊的 CD4 细胞 Th2 基因座控制区缺失模型小鼠,与正常的野生小鼠对比发现,该小鼠的 Th2 细胞因子产生减少,也使大部分的 H3 组蛋白乙酰化作用和组蛋白 H3-K4 甲基化和 DNA 甲基化在 Th2 细胞因子的位点减少。同时还发现,支气管肺灌洗液的嗜酸性粒细胞和淋巴细胞、血清中的 IgE 水平、肺气道的炎症反应、气管壁产生的黏液及气道的高反应性也均下降。Grausenburger 等^[20]用敲除 HDAC 的 T 细胞小鼠也发现,HDAC 对 Th2 细胞因子的产生及过敏性气道炎症反应有重要的作用。还有一些有趣的研究是关于 miRNA 的表达在过敏性皮炎患者的病灶皮肤和健康皮肤的区别。该研究发现 miRNA 通过抑制有负性调节的 T 细胞毒性因子 T 淋巴细胞相关性抗原 4(CTLA-4)诱导皮炎的产生^[21]。

从最近的一些研究可以知道,Treg 细胞的功能和 FoxP3

转录因子的调节作用已经成为表观遗传修饰的热点。Schaub 等^[22]研究发现 Treg 细胞对暴露于农场环境的孕妇具有一定的保护作用,可能是因为农场制造了一种天然的免疫治疗环境而形成了后代早期阶段的免疫系统。作为 Treg 细胞转录因子的 FoxP3 的甲基化作用在一部分的 Treg 细胞和 TGF- β 诱导的 Treg 细胞是不同的,前者相对来说更稳定些。TGF- β 诱导的 Treg 细胞的作用跟一般的 Treg 细胞是没有多大差别的,同样也能够下调关键的转录因子,抑制 T 细胞增殖,抑制前过敏原因子的产生。Kim 等^[23]发现由 Th2 记忆细胞衍生出来的 FoxP3 细胞能够有效地调节 Th2 记忆细胞导致的气道高敏反应和嗜酸性粒细胞的产生。在特有的调节下,特异性 Th2 记忆细胞抗原能够诱导 FoxP3 的表达,这样就能够为以 Treg 细胞为基础的有效安全的免疫治疗方案提供思路。

除了在 T 细胞的表观遗传途径有新的发现之外,对于树突细胞的免疫反应也有新的研究。为了确定 DNA 甲基化的表观遗传调控,Fedulov 等^[24]将新出生的哮喘易感性小鼠模型(相应的母鼠通过向其体内注射致敏性的卵清蛋白)中的脾脏树突细胞进行分离,结果发现这些树突细胞整体甲基化及过敏原较对照组小鼠均有所增加。他们的研究也说明,在母亲体内产生的过敏原很有可能通过表观遗传调控机制传给后代。

6 展 望

近些年来,对于环境因素的暴露与哮喘表观遗传调控的研究越来越多。无论是信号传导途径还是哮喘模型方面都对哮喘的预防和治疗开拓了新的视野。现有的研究表明,表观遗传调控的影响可能需要通过许多代相传才会表现出来。因此仍需大家共同努力去探讨哮喘的发病机制,并找出新的可能的治疗方法。

参考文献

- [1] Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): 735-744.
- [2] Izzotti A, Larghero P, Longobardi M, et al. Dose-responsiveness and persistence of microRNA expression alterations induced by cigarette smoke in mouse lung [J]. *Mutat Res*, 2011, 717(1/2): 9-16.
- [3] Liu F, Killian JK, Yang M, et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate [J]. *Oncogene*, 2010, 29(25): 3650-3664.
- [4] Lee JW, Jaffar Z, Pinkerton KE, et al. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke [J]. *Inhal Toxicol*, 2015, 27(13): 724-730.
- [5] Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(5): 462-467.
- [6] Cao D, Bromberg PA, Samet JM. COX-2 expression induced by diesel particles involves chromatin modification and degradation of HDAC1 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(2): 232-239.
- [7] Teneng I, Montoya-Durango DE, Quertermous JL, et al. Reactivation of L1 retrotransposon by benzo(a)pyrene involves complex genetic and epigenetic regulation [J]. *Epigenetics*, 2011, 6(3): 355-367.
- [8] Hew KM, Walker AI, Kohli A, et al. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(1): 238-248.
- [9] Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 845-852.
- [10] Bollati V, Marinelli B, Apostoli PA, et al. Exposure to Metal-Rich particulate matter modifies the expression of candidate MicroRNAs in peripheral blood leukocytes [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(6): 763-768.
- [11] Kim HP, Leonard WJ. CREB/ATF-dependent T cell receptor-induced FoxP3 gene expression: a role for DNA methylation [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(7): 1543-1551.
- [12] Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3462-3469.
- [13] Kim YI, Shirwadkar S, Choi SW, et al. Effects of dietary folate on DNA Strand breaks within mutation-prone exons of the p53 gene in rat colon [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1): 151-161.
- [14] Lin JH, Matsui W, Aloe C, et al. Relationships between folate and inflammatory features of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 918-920.
- [15] Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches [J]. *Nutrition*, 2014, 30(11/12): 1225-1241.
- [16] Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e535-e546.
- [17] Schoenborn JR, Dorschner MO, Sekimata M, et al. Comprehensive epigenetic profiling identifies multiple distal regulatory elements directing transcription of the gene encoding interferon-gamma [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(7): 732-742.
- [18] Lee JW, Jaffar Z, Pinkerton KE, et al. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke [J]. *Inhal Toxicol*, 2015, 27(13): 724-730.
- [19] Koh BH, Hwang SS, Kim JY, et al. Th2 LCR is essential for regulation of Th2 cytokine genes and for pathogenesis of allergic asthma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(23): 10614-10619.
- [20] Grausenburg R, Bilic I, Boucheron NA, et al. Conditional deletion of histone deacetylase 1 in T cells leads to enhanced airway inflammation and increased Th2 cytokine production [J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3489-3497.
- [21] Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, et al. MiR-155 is over-expressed in patients with atopic dermatitis and modu-

lates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 581-589.

[22] Schaub B, Liu J, Hoppler S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(4): 774-782.

[23] Kim BS, Kim IK, Park YJ, et al. Conversion of Th2 mem-

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.042

ory cells into Foxp3⁺ regulatory T cells suppressing Th2-mediated allergic asthma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(19): 8742-8747.

[24] Fedulov AV, Kobzik L. Allergy risk is mediated by dendritic cells with congenital epigenetic changes[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(3): 285-292.

(收稿日期:2017-04-18 修回日期:2017-07-16)

全膝关节置换术患者恐动症的研究进展*

蔡立柏 综述, 刘延锦[△] 审校

(郑州大学第一附属医院骨科, 郑州 450052)

[关键词] 全膝关节置换术; 恐动症; 综述

[中图分类号] R684.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4435-03

全膝关节置换术(TKA)是指用人工关节置入人体代替病损膝关节功能的一类手术方法^[1],已成为治疗膝关节屈曲挛缩畸形、膝关节外翻及骨性关节炎等疾病的最佳治疗方案。近来研究发现,恐动症是TKA预后的一个重要影响因素^[2]。因TKA术后恐动症发生率较高,且影响膝关节的功能恢复,而受到了广大科研工作者的密切关注。我国对于恐动症的研究还处于初级探索阶段,仅有少量报道提及相关内容^[3],且主要集中在慢性疼痛方面。本文就TKA患者恐动症的研究现状进行综述,以期为恐动症的进一步研究提供参考依据。

1 恐动症的概念及发生机制

Lethem等^[4]在1983年提出了“恐惧-运动-回避”模型,用以解释患者对于疼痛的不良感知,如何影响身体活动或运动,进行产生运动恐惧。其实质是患者对待外界疼痛刺激做出何种反应,若将疼痛看作是对自身健康的一种威胁,并将疼痛刺激过度扩大,就会因错误的认知而产生消极的行为,出现运动恐惧。

Kori等^[5]在1990年提出了恐动症的概念:“因机体受到疼痛性的伤害或损伤导致自身疼痛敏感性增强,进而对身体活动或运动产生的一种过度的、非理性的恐惧”。同时指出患者对疼痛刺激的不同认知,会产生不同的行为改变。面对疼痛刺激,患者一般会产两种行为应对方式:一种为努力克服疼痛,即虽然认为疼痛对身体产生了不良刺激,但仍能克服对疼痛的恐惧,坚持身体活动或运动,直到恢复至以往运动水平;另一种是将疼痛感知扩大化、灾难化,将注意力全部聚焦在外界环境中的疼痛刺激上,导致其关注点局限、机体痛觉敏感性增强,继而对运动产生恐惧、回避心理,由此形成恶性循环,最终可引起身体器官的失用、失能,甚至残疾。

2 恐动症对TKA患者的不良影响

2015年Bunzli等^[6]的研究表明,患者出现恐动症的原因主要有两种,一种是害怕运动或活动会加重疼痛,引起机体不适;另一种是担心疼痛时运动会引起膝关节的再次损伤,加重病情。对于TKA术后的患者,康复功能锻炼的执行程度直接

关系到膝关节功能的恢复情况,但由于恐惧运动,患者多不愿或不敢进行TKA术后早期的身体活动及康复功能锻炼,而运动和锻炼的缺乏可导致膝关节关节囊的粘连和萎缩,还可能引起深静脉血栓的形成。2011年Sullivan等^[7]的研究结果表明,TKA恐动症患者会将疼痛信念扩大化,将功能锻炼视作对自身安全的威胁,导致患者对功能锻炼产生错误认知及消极的行为改变。同时该研究还发现,恐动症可引起TKA患者焦虑、紧张、抑郁等不良情绪,影响其身心健康,与Ulug等^[8]的研究结果一致。2015年Kocic等^[9]为了明确恐动症对TKA患者康复结局的影响,采用恐动症评分量表对78例TKA术后的患者进行了调查研究,结果显示:TKA患者恐动症的发生率高达21.8%,恐动症影响TKA患者的疼痛感知、膝关节屈曲度及膝关节功能,与Helminen等^[10]的研究结果一致。2016年Filardo等^[11]对101例TKA术后患者进行了长达24个月的随访研究,得出结论:恐动症有别于性别、年龄、文化程度等心理和生理变量,是TKA患者最终康复结局的独立影响因素;患者的恐动程度越高,其自我疼痛感觉越强烈,功能康复锻炼积极性越低,运动时间越少,发生严重功能障碍的概率越大,甚至导致膝关节的废用、失能或残疾,这与Burrus等^[12]的研究结果一致。

以上研究结果表明,恐动症可引起TKA患者焦虑、抑郁等负性情绪,影响术后功能康复锻炼及最终康复结局。因此,在TKA术后,应积极向患者讲解恐动症的相关知识,使其明确运动回避对手术效果的不良影响,纠正患者对于疼痛及早期康复功能锻炼的不良认知,帮助患者减轻疼痛,克服对运动的恐惧心理,减少并最终消除恐惧运动的行为。

3 TKA患者恐动症的影响因素

研究发现,恐动症与患者自身疼痛程度、对疼痛知识的了解情况及运动姿势的稳定性等因素密切相关。

3.1 疼痛 TKA虽可以明显改善患者膝关节的功能状况,但因手术而引发的疼痛仍是无法避免的问题,加上术后早期康复功能锻炼可能会给患者带来疼痛体验,患者常常因疼痛的持续

* 基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(16A320051)。

[△] 通信作者, E-mail: liu-yanjin@126.com。

作者简介:蔡立柏(1989—),护师,在读硕士,主要从事恐动症的研究。