

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220909.1133.008.html>(2022-09-09)

珍珠粉在组织工程中应用进展*

王雅雯 综述,徐 普[△]审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院/海南省口腔医学中心 口腔种植科,海口 570208)

[摘要] 珍珠粉由于良好的生物活性和生物相容性或长久以来作为中药,或为美容用品被人们广泛使用。近年来,随着检测技术的更新,加工工艺的改进,对珍珠粉的研究不断得以深入,其抗氧化、抗衰老等功效逐渐被人们所了解。组织缺损修复已成为全球性研究话题,组织工程技术被认为是组织缺损修复的新方向,珍珠粉在修复组织缺损中的作用受到许多学者的关注。本文将对珍珠粉在组织工程中的应用进行综述,为珍珠粉的临床运用提供新思路。

[关键词] 珍珠粉;组织缺损修复;软组织创伤;骨组织;组织工程

[中图分类号] R318

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)22-3938-05

Application progress of pearl powder in tissue engineering*

WANG Yawen, XU Pu[△]

(Department of Oral Implantation, Affiliated Haikou Hospital, Xiangya Medical School of Central South University/Hainan Provincial Stomatology Medicine Center, Haikou, Hainan 570208, China)

[Abstract] Pearl powder has been widely used as traditional Chinese medicine or beauty products for a long time because of its good biological activity and biocompatibility. In recent years, with the update of detection technology and improvement of processing technology, the research on pearl powder has been deepened constantly, and its anti-oxidation and anti-aging functions have been gradually understood by people. Because of tissue defect repair has become a global research topic, and the tissue engineering technology is considered as a new direction of tissue defect repair, so the function of pearl powder in repairing defect has been concerned by many scholars. This paper simply reviews the application of pearl powder in tissue engineering in order to provides the new ideas for its clinical application.

[Key words] pearl powder; tissue defect repair; soft tissue trauma; osseous tissue; tissue engineering

珍珠是双壳纲软体动物的外套膜受到外界刺激时,由珍珠囊内的上皮细胞分泌的碳酸钙(CaCO_3)层层包裹异物所形成。将珍珠粉碎磨细得到的粉状物即珍珠粉,可分为淡水珍珠粉和海水珍珠粉^[1]。千年来,珍珠粉或作为中药,或为美容用品被人们广泛使用。近年来,随着检测技术的更新,加工工艺的改进,珍珠粉的更多功效,如抗惊厥、抗氧化、抗衰老和抗辐射等也逐渐被人们所知晓^[2-6]。除此之外,珍珠粉在修复组织缺损中的作用同样受到许多学者的关注。本文将对珍珠粉在组织工程中的应用进行简单总结,为珍珠粉的临床运用提供新的思路。

1 珍珠粉成分的研究

珍珠由无机基质、有机基质和微量元素构成。珍珠粉的无机基质成分主要为 CaCO_3 和碳酸镁(MgCO_3),还有少量的二氧化硅(SiO_2)、磷酸钙 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、氧化铝和氧化铁,约占总质量的 95%,而有机基质含量为 5%,主要有蛋白质、糖蛋白和多糖。此外,珍珠还含有钙、钠、锰、硒、铝和铜等多种微量元素^[7-8]。有研究表明,珍珠母贝生长水域不同、种类不同及同种类个体差异,珍珠中的微量元素也有所不同。此外,珍珠粉的成分还受加工工艺的影响^[9-10]。有学者通过对水溶性珍珠粉的成分进行研究发

现,水溶性珍珠粉中含有多种氨基酸,其中包含人体所需的 8 种必需氨基酸,同时还发现多种微量元素,主要为钙、锰、镁等^[3]。

2 珍珠粉在组织工程中的应用

2.1 珍珠粉在软组织创伤中的应用

急性损伤,包括烧伤和溃疡,愈合过程起始于中

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82060194);海南省自然科学基金项目(821RC727,821RC725)。 作者简介:王雅雯(1979—),副主任医师,在读博士研究生,主要从事口腔种植骨再生研究。 [△] 通信作者, E-mail: hnxupu@163.com。

性粒细胞释放各类蛋白酶,血管扩张引起通透性升高,随后角质形成细胞迁移到损伤部位,并在此处形成新的血管,成纤维细胞分化形成胶原细胞外基质,促进创面愈合^[11]。珍珠粉含有的活性成分,能诱导成纤维细胞增殖分化,促进伤口愈合。有学者以大鼠为实验动物模型,探讨珍珠粉对创伤愈合的影响。研究选取大鼠胸腹交界处腹侧部皮肤,在真皮层与皮下组织间做一斜形切口,植入珍珠粉与血液的混合物,用可吸收线进行缝合。术后 1 d 内切口迅速愈合,术后 10 d 手术斑痕消失,而对照组则需要 14 d。珍珠粉混合物发生降解,大量血管生成,成纤维细胞增殖合成胶原纤维,显示了良好的皮肤再生潜力^[12]。CHEN 等^[13]选用不同粒径的珍珠粉分别进行体外和体内研究。结果显示,珍珠粉能促进人成纤维细胞存活,同时增强细胞的迁移能力。随后的体内研究结果也证实,珍珠粉能促进大鼠表皮胶原蛋白形成,增强血管生成能力,加速创面的愈合,而且珍珠粉对大鼠的破损的皮肤无刺激作用。研究还发现纳米级珍珠粉作用效果是最好的,珍珠粉研磨得越细,粒径越小更能促进创面愈合。

学者们对珍珠粉的研究不仅局限于珍珠粉,珍珠粉的水溶性基质也是他们研究的对象。有学者将珍珠提取物浸泡于 DMEM 培养基中,过滤后作用于人成纤维细胞,发现其能够促进人成纤维细胞的迁移,且Ⅲ型胶原蛋白的 mRNA 的表达升高^[14]。LEE 等^[15]首先构建猪皮肤二级烧伤动物模型,将珍珠粉的水溶性基质与胶原蛋白混合,置于烧伤创面上,发现该混合物能诱导创面肉芽组织形成。肉眼可见在受伤的真皮和表皮上形成自然的皮肤外观,通过苏木素-伊红(HE)染色观察到受伤创面内血管生成和新生结缔组织再生。随后用珍珠粉提取液处理小鼠成纤维细胞 NIH3T3,结果显示细胞增殖能力增强,胶原生成增加,珍珠层水溶性成分具有更好的内在生物相容性和更大的创面愈合潜力。通过体内及体外实验证实珍珠的水溶性基质能作为皮肤的替代物促进猪皮肤二级烧伤创面的愈合。还有学者采用二氧化碳超临界萃取工艺提取珍珠粉的水溶性成分,同样证明珍珠粉的水溶性提取物能促进细胞增殖和迁移,改善体内胶原蛋白的形成,从而提高伤口愈合能力^[16]。

2.2 珍珠粉在骨组织中的应用

珍珠具有独特的砌块和砂浆结构,能促进成骨细胞的增殖和分化,具有比透明质酸(HA)更高的成骨活性。同时,珍珠粉还可作为生物活性颗粒填充剂与其他支架材料或是生长因子形成复合支架,既可以促进骨骼生长,又可以增强复合材料的强度^[17-18]。由于珍珠粉良好的生物相容性、生物降解性和成骨性使其可能成为一种很有前途的骨修复材料。

2.2.1 珍珠粉在骨组织工程中的运用

珍珠粉的水溶性基质中含有多种蛋白,这些蛋白

不仅能加速碳酸钙晶体的形成,还可以促进碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性,调控 Wnt 抑制因子-1 (Wnt inhibitory factor-1, Wnt-1)和细胞粘附素,从而诱导成骨细胞的分化,促进成骨^[19]。与单独碳酸钙溶液比较,珍珠的水溶性基质能促进成骨细胞的矿化,还能通过抑制组织蛋白酶的活性来减缓破骨细胞的活性,达到抑制骨吸收的作用,证明珍珠的水溶性基质能促进成骨细胞的矿化^[20]。CHAATURVEDI 等^[21]将珍珠粉的水溶性基质分别作用于小鼠颅顶前成骨(preosteoblast of Mus musculus calvaria, MC3T3-E1)细胞和人角质形成细胞(human keratinocytes, Hacat),检测 ALP 和成骨分化基因的表达情况,发现 ALP、骨钙素(osteocalcin, OCN)和Ⅰ型胶原 A2 蛋白(collagen-Ⅰ A2, COL-1A2)的表达升高,细胞分化能力增强,提示珍珠粉的水溶性基质有良好的促成骨性能。此外,将珍珠片与原代培养的人骨细胞共培养,发现与磷酸三钙组比较,珍珠粉共培养组的 ALP、骨唾液蛋白(bone sialoprotein, BSP)和 OCN 的基因表达均升高,提示珍珠可能具有促进人骨细胞成骨分化的能力^[22]。毛秋华等^[23]通过磨法制备纳米珍珠粉,并进行一系列体内及体外研究。结果显示,纳米珍珠粉具有良好的生物相容性和成骨性能。同时研究还发现,纳米级珍珠粉的水溶性基质可以促进 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化,提高细胞的成骨活性^[23-26]。

2.2.2 珍珠粉支架材料在骨组织工程中的运用

正因为珍珠粉是一种无毒、无刺激性、具有生物活性的物质,许多学者将目光聚焦到珍珠粉与支架材料或是生长因子混合,构建复合支架材料,以期更好地发挥珍珠粉生物活性。

将珍珠粉作为填充剂对聚丙烯单丝进行改性,力学性能分析显示改性后的聚丙烯单丝抗拉伸强度和伸长率均能满足要求;扫描电镜(SEM)图像显示,聚丙烯单丝表面有大量珍珠粉及细胞生长;同时采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)法和共聚焦显微镜检测改性后样品的生物相容性,结果发现,改性后的聚丙烯单丝能促进鼠成纤维细胞系 L929 细胞和猪内皮细胞(porcine endothelial cell, PIEC)的增殖^[27]。YANG 等^[28]将纳米珍珠粉/聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactide-co-glycolide, PLGA)复合支架与小鼠 MC3T3-E1 细胞共培养,发现该复合支架能促进 MC3T3-E1 细胞的黏附、增殖和分化。还有学者采用原位熔融缩聚法制备珍珠粉/聚氨基酸(PAA)复合材料,并对该复合材料进行力学性能、生物相容性和成骨活性等研究,结果表明,与珍珠粉相比,珍珠粉/PAA 复合材料具有优于珍珠粉的力学性能、更高的生物活性和成骨能力。珍珠粉/PAA 复合材料的抗压强度、抗弯强度和抗拉强度均达到良好的数值,此外,珍珠粉/PAA 复合材料由于掺入珍珠粉和 PAA 显示更强的矿化能

力和生物活性,小鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)在复合材料表面显现更高的细胞增殖和黏附能力,细胞 ALP 活性升高,成骨分化相关基因(COL 1, RunX2, OCN 和 OPN)表达上调。珍珠粉/PAA 复合材料作为用于装载承受骨修复的新型骨诱导复合材料,将成为有前途的候选材料,为临床的骨缺损修复提供一种新的选择^[29]。还有研究将聚倍半氧烷、珍珠粉和地塞米松负载多孔碳纳米纤维通过静电纺丝法制备到聚乳酸纳米纤维支架中,用于骨组织再生研究。结果显示,在复合支架上培养的 BMSCs 具有较高的增殖率,ALP 水平和钙沉积升高,具有较好的生物相容性和加速 BMSCs 成骨分化能力^[30]。

骨组织工程包括三要素:种子细胞、生物活性因子及支架材料^[31]。HA 是细胞外基质的主要成分,存在于很多结缔组织中,具有良好的骨诱导性和促血管形成的能力,同时还能介导细胞信号传导、调控细胞黏附与增殖、分化,是一种常见的支架材料^[32]。LI 等^[33]队通过冷冻干燥法制备纳米珍珠粉与壳聚糖-透明质酸(chitosan-hyaluronic acid, C-HA)复合支架材料,并对该支架材料的性能、生物相容性和成骨效果进行评价。研究结果显示,与对照组比较,Ⅰ型胶原蛋白(collagen-Ⅰ, COL-1)、OCN、OPN 和 Runx2 基因的表达升高,提示该支架材料能促进细胞成骨分化。同时发现纳米珍珠粉的比例可影响细胞的增殖、分化与支架材料的亲水性和机械强度,随着纳米珍珠粉含量的增加,支架的亲水性和机械强度有所提高,ALP 活性升高,纳米珍珠粉比例为(10~25 wt.%)的支架材料可更有效地促进 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化,但随着 NPP 含量的增加,支架的孔隙率会受到影响。体外修复兔股骨远端骨缺损的研究中也发现该材料具有良好生物相容性和促成骨特性。一系列的研究证实了纳米珍珠粉/C-HA 复合支架材料具有良好的生物相容性和成骨效果^[33-34]。骨形成过程中有许多生长因子参与,骨形态蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)是一类非种属特异性且结构高度保守的功能蛋白,具有良好的骨诱导活性,在细胞增殖、分化、凋亡、迁移、细胞外基质形成和重建等生物学过程中发挥重要作用^[35],在支架材料中加入 BMP-2 可能是材料成骨性能的有效因素。

虽然应用传统方法制作骨组织工程支架材料取得了一定成就,但在支架的三维结构、力学强度、支架个性化方面存在着缺陷,影响临床应用效果。3D 打印技术制作的骨组织工程支架在力学、结构、个性化方面有其独特优势,通过 3D 打印技术制作支架的方法有望改变以上不足^[36-37]。ZHANG 等^[38]用 3D 打印技术制备了不同浓度的珍珠粉(30~80 wt.%) / 聚乙酸内酯(poly-caprolactone, PCL)复合支架并进行相关的研究。研究发现 3D 打印可以严格调控支架的孔隙大小和孔隙形态,影响营养物质的转移和组织的

生长,且珍珠粉/PCL 复合支架的理化和生物学性能与珍珠粉浓度密切相关。当支架内珍珠粉浓度增加时,抗压强度和磷灰石形成增加,细胞黏附、增殖和成骨分化能力也增加。此外,还有学者通过 3D 打印制备珍珠粉/CaSO₄ 复合支架,随后对支架性能及成骨特性进行研究。结果显示,该支架呈现出均匀缠绕的大孔,孔隙率高,且抗压强度(8 MPa)增强,与天然骨的抗压强度相当,是石膏、CaSO₄ 支架抗压强度(3 MPa)的 2 倍。体外实验显示该支架能促进恒河猴 BMSCs(rBMSCs)的增殖和分化,并增强相关成骨基因的表达。在兔股骨髁缺损处植入此支架材料,通过显微计算机断层和组织学检测发现在植入材料 8 周后有新骨形成^[39]。

3 小 结

由于珍珠粉所具有的良好生物相容性和生物活性,被认为是一种优秀的天然生物材料,但在组织工程的应用过程中,珍珠粉同样面临着各种问题,这既是机遇也是挑战。随着技术的迭代,将传统工艺的优势与新工艺的通用性相结合,有望在前期研究的基础上进一步证实珍珠粉作为新材料的优势性能,更好地服务临床。

参考文献

- [1] LOH X J, YOUNG D J, GUO H, et al. Pearl Powder-an emerging material for biomedical applications; a review [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(11): 2797.
- [2] HAN S, HUANG D, LAN T, et al. Therapeutic Effect of seawater pearl powder on uv-induced photoaging in mouse skin [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9516427.
- [3] PEI J, WANG Y, ZOU X, et al. Extraction, purification, bioactivities and application of matrix proteins from pearl powder and nacre powder: a review [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 649665.
- [4] YAMAGAMI H, FUJI T, WAKO M, et al. Sulfated polysaccharide isolated from the nacre of pearl oyster improves scopolamine-induced memory impairment [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4): 505.
- [5] YANG H L, KORIVI M, LIN M K, et al. Anti-hemolytic and antioxidant properties of pearl powder against 2, 2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride-induced hemolysis and oxidative damage to erythrocyte membrane lipids and proteins [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(4): 898-907.

- [6] CHIU H F, HSIAO S C, LU Y Y, et al. Efficacy of protein rich pearl powder on antioxidant status in a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1):309-317.
- [7] FUNABARA D, MIYASHITA N, NAGAI K, et al. Electroextraction of insoluble proteins from the organic matrix of the nacreous layer of the japanese pearl oyster, *pinctada fucata* [J]. *Methods Protoc*, 2019, 2(2):37.
- [8] JIN C, REN H Y, PU J W, et al. Identification of nacre matrix protein genes *hic14* and *hic19* and their roles in crystal growth and pearl formation in the mussel *Hyriopsis cumingii* [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(4):545-554.
- [9] MEGAT ABDUL WAHAB R, ABDULLAH N, ZAINAL ARIFFIN S H, et al. Effects of the sintering process on nacre-derived hydroxyapatite scaffolds for bone engineering [J]. *Molecules*, 2020, 25(14):3129.
- [10] KINTSU H, NISHIMURA R, NEGISHI L, et al. Identification of methionine -rich insoluble proteins in the shell of the pearl oyster, *Pinctada fucata* [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18335.
- [11] DHAND C, VENKATESH M, BARATHI V A, et al. Bio-inspired crosslinking and matrix-drug interactions for advanced wound dressings with long-term antimicrobial activity [J]. *Biomaterials*, 2017, 138:153-168.
- [12] LOPEZ E, LE FAOU A, BORZEIX S, et al. Stimulation of rat cutaneous fibroblasts and their synthetic activity by implants of powdered nacre (mother of pearl) [J]. *Tissue Cell*, 2000, 32(1):95-101.
- [13] CHEN X, PENG L H, CHEE S S, et al. Nanoscaled pearl powder accelerates wound repair and regeneration in vitro and in vivo [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(6):1009-1016.
- [14] LI Y C, CHEN C R, YOUNG T H. Pearl extract enhances the migratory ability of fibroblasts in a wound healing model [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(3):289-297.
- [15] LEE K, KIM H, KIM J M, et al. Nacre-driven water-soluble factors promote wound healing of the deep burn porcine skin by recovering angiogenesis and fibroblast function [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3):3211-3218.
- [16] LIU M, TAO J, GUO H, et al. Efficacy of water-soluble pearl powder components extracted by a CO₂ supercritical extraction system in promoting wound healing [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(16):4458.
- [17] HUANG Q, LIU Y, OUYANG Z, et al. Comparing the regeneration potential between PLLA/Aragonite and PLLA/Vaterite pearl composite scaffolds in rabbit radius segmental bone defects [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(4):980-989.
- [18] SHUAI C, GUO W, GAO C, et al. Calcium silicate improved bioactivity and mechanical properties of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) scaffolds [J]. *Polymers*, 2017, 9(5):175.
- [19] PEI J, WANG Y, ZOU X, et al. Extraction, purification, bioactivities and application of matrix proteins from pearl powder and nacre powder: a review [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:649665.
- [20] KIM H, LEE K, KO C Y, et al. The role of nacreous factors in preventing osteoporotic bone loss through both osteoblast activation and osteoclast inactivation [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(30):7489-7896.
- [21] CHATURVEDI R, SINGHA P K, DEY S. Water soluble bioactives of nacre mediate antioxidant activity and osteoblast differentiation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e84584.
- [22] ASVANUND P, CHUNHABUNDIT P, SUDHASTHIRA T. Potential induction of bone regeneration by nacre: an in vitro study [J]. *Implant Dent*, 2011, 20(1):32-39.
- [23] 毛秋华, 徐普, 程亚楠, 等. 纳米淡水珍珠粉的制备及生物学实验评价 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2018, 32(5):257-260.
- [24] 郑斌, 徐普, 李晓妮, 等. 纳米珍珠粉对小鼠骨髓间充质干细胞活性影响研究 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2019, 12(1):26-30.
- [25] 李娜, 徐普, 陈灼庚, 等. 纳米珍珠粉人工骨修复兔股骨远端缺损 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(6):684-692.
- [26] CHENG Y, ZHANG W, FAN H, et al. Water-soluble nano-pearl powder promotes MC3T3-E1 cell differentiation by enhancing autophagy via the MEK/ERK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):993-1000.
- [27] DENG Y, LI G, SONG W, et al. Preparation and properties of pearl powder/poly-propylene composites and their biocompatibility [J]. *Biomed Mater Eng*, 2015, 26 Suppl 1:S27-34.
- [28] YANG Y L, CHANG C H, HUANG C C, et

- al. Osteogenic activity of nanonized pearl powder/poly (lactide-co-glycolide) composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1): 979-985.
- [29] WU Y, DING Z, REN H, et al. Preparation, characterization and in vitro biological evaluation of a novel pearl powder/poly-amino acid composite as a potential substitute for bone repair and reconstruction[J]. *Polymers (Basel)*, 2019, 11(5): 831.
- [30] NIE D, LUO Y, LI G, et al. The Construction of multi-incorporated polylactic composite nanofibrous scaffold for the potential applications in bone tissue regeneration[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(9): 2402.
- [31] BHARADWAZ A, JAYASURIYA A C. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 110: 110698.
- [32] PEREIRA H, SOUSA D A, CUNHA A, et al. Hyaluronic acid[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1059: 137-153.
- [33] LI X, XU P, CHENG Y, et al. Nano-pearl powder/chitosan-hyaluronic acid porous composite scaffold and preliminary study of its osteogenesis mechanism[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 111: 110749.
- [34] 王秋子, 徐普, 李娜, 等. 纳米珍珠粉/壳聚糖-透明质酸支架修复兔股骨远端骨缺损的实验研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(4): 696-703.
- [35] SAMPATH T K, REDDI A H. Discovery of bone morphogenetic proteins-a historical perspective[J]. *Bone*, 2020, 140: 115548.
- [36] PALMARA G, FRASCELLA F, ROPPOLO I, et al. Functional 3D printing: approaches and bioapplications[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 175: 112849.
- [37] VAZ V M, KUMAR L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(1): 49.
- [38] ZHANG X, DU X, LI D, et al. Three dimensionally printed pearl powder/poly-caprolactone composite scaffolds for bone regeneration[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2018, 29(14): 1686-1700.
- [39] DU X, YU B, PEI P, et al. 3D printing of pearl/CaSO₄ composite scaffolds for bone regeneration[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(3): 499-509.
- (收稿日期: 2022-06-24 修回日期: 2022-08-29)
-
- (上接第 3937 页)
- and depressive symptoms among adults with HIV/AIDS[J]. *J Health Psychol*, 2009, 14(3): 403-413.
- [21] TEMOSHOK L R, WALD R L, SYNOWSKI S, et al. Coping as a multisystem construct associated with pathways mediating HIV-relevant immune function and disease progression[J]. *Psychosom Med*, 2008, 70(5): 555-561.
- [22] 黄秋丹, 尹曦, 王敏. 年龄相关性黄斑变性病人应对方式及其影响因素分析[J]. *全科护理*, 2020, 18(5): 525-528.
- [23] 黄江秀, 冯熙, 冯秀龙, 等. 艾滋病患者抑郁、焦虑等心理障碍及影响因素研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41(8): 3.
- [24] 黄敏, 何容芳, 刘可智, 等. 新冠肺炎患者心理状态评估及应对方式探讨[J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(6): 665-670.
- [25] 邓燕英, 王爱妹, 刘沛珍, 等. 原发性肝癌术后患者癌症复发恐惧及影响因素研究[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(8): 18-21.
- [26] VITALIANO P P, MAIURO R D, RUSSO J, et al. Raw versus relative scores in the assessment of coping strategies[J]. *J Behav Med*, 1987, 10(1): 1-18.
- [27] 周萍. 下肢深静脉血栓患者自我效能、应对方式与生活质量的相关性研究[D]. 延边朝鲜族自治州; 延边大学, 2020.
- [28] OMOSANYA O E, ELEGBEDE O T, AGBOOL-AS M, et al. Effects of stigmatization/discrimination on antiretroviral therapy adherence among HIV-infected patients in a rural tertiary medical center in Nigeria[J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2014, 13(3): 260-263.
- (收稿日期: 2022-06-18 修回日期: 2022-09-08)