

制 PPAR γ 的转录活性。除上述机制外, HCC 患者肝脏和血清中的基因表达谱分析显示, lncRNA RP11-46611.1 可能通过上调 PPAR γ 和脂肪酸代谢相关基因 LPL 来增加 FFA 的摄取, 从而促进 HCC 的发生、发展^[18]。上述相关研究提示, 无论是在机制研究还是临床研究中, ncRNA 均通过 PPAR γ 这一重要的转录因子来调节 FFA 的摄取。相信在未来的研究中仍会发现更多的上游 ncRNA, 因此, 确定靶向治疗的关键靶点, 并将其作为临床诊断或决策的切入点是一种非常前景的临床诊疗模式。

2.3 ncRNA 通过调节 HCC 中的 FASN 进而参与脂肪酸代谢重编程 研究表明, HCC 的突出特点是参与上调脂肪酸合成的相关基因。许多 ncRNA 可以直接调节脂肪酸合成酶的表达, 促进 HCC 细胞中脂肪酸的从头合成, 其中 FASN 和 SCD 是研究最多的两个。miR-1207-5p 靶向 FASN 以抑制肿瘤侵袭, FASN 的上调则可以逆转 miR-1207-5p 对肝癌细胞的抑制作用^[19]。lncRNA ARSR 通过 YAP1 促进脂肪酸积累和肝细胞的增殖和侵袭, 从而激活脂肪诱导和 IRS2/AKT 途径相关基因的表达^[20]。在肝细胞中, miR-192-5p 可以靶向结合脂肪酸代谢酶 SCD, 抑制 miR-192-5p 可增强 SCD 的表达, 促进细胞内 TG 的合成^[21]。这些研究表明, ncRNA 可以通过调控 HCC 细胞中的脂肪酸合成相关的同工酶进而促进肿瘤的演进。

除了典型的脂肪酸合成酶外, 长链酰基辅酶 A 合成酶(ACSL)家族也在 ncRNA 促进脂肪酸代谢中发挥了重要作用。ACSL 催化 ATP 依赖的脂肪酸酰化为长链酰基 CoAs(LCA-CoAs), 此为脂肪酸进入细胞后脂肪酸代谢的第 1 步^[22]。然后, LCA-CoA 可以参与 β -氧化以产生能量, 或经过进一步的酯化以产生磷酸酯、胆固醇酯和 TG^[23]。通过研究 miR-205 获得了关于 HCC 中脂肪酸代谢调控的新信息, miR-205 可能通过直接靶向 ACSL4 的 3'UTR, 进而抑制 ACSL4 的表达, 发挥其抗癌作用。另有研究证明了 ncRNA 的调控效应在脂肪酸代谢重编程中的重要性, miR-205 介导的 ACSL1 抑制作用可减少 HCC 细胞的脂肪生成^[24]。此外, ceRNA 调控机制可能也在 ncRNA 对 ACSLs 的调控中发挥了重要作用。circRNA_021412 的水平下降和基于 miR-1972 的 LPIN1 抑制可导致 LPIN1 诱导的 ACSL 表达下调, 最终导致脂肪酸在肝癌细胞中的堆积^[25]。此外, lncRNA HULC 通过诱导 miR-9 启动子中 CpG 岛的甲基化来抑制 miR-9 靶向 PPARA mRNA, 上调转录因子 PPARA, 激活肝癌细胞中 ACSL1 启动子, 从而刺激细胞内 TG 和胆固醇的堆积^[26]。这些发现表明, ncRNA 介导的 ACSL 变化可能会在 HCC 进程中以各种方式促进脂

肪酸的合成代谢。

2.4 ncRNA 通过调节脂肪酸合成代谢相关的转录因子进而参与脂肪酸代谢重编程 ncRNA 可以调节许多转录因子, 从而控制脂肪酸的从头合成。甾醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1)是一个公认的主调控因子, 其参与脂肪的合成, 并通过促进癌细胞的生长和转移来推动 HCC 的进展^[27-28]。许多参与脂肪酸合成的基因如 FASN、ACC、ACLY 和 SCD 的表达, 在人类 HCC 中可以受到转录因子 SREBP-1c 的正向调节。研究表明, miR-499 通过 SIRT1/SREBP-1c 信号通路可抑制 FASN 的表达, 影响肝癌细胞的增殖^[29]。此外, lncRNA MALAT1 通过直接激活 SREBP1/SCD1 信号通路调节 HCC 细胞中的脂肪合成进而参与肿瘤进展^[30]。lncRNAs lncHR1 和 miR-24-3p 可以通过抑制 SREBP-1c 基因的表达进而导致 HCC 中脂肪酸的合成代谢减少^[31]。而 PTN 则激活了 N-synecan/PBK/Akt/mTORC1/SREBP-1c 途径, 进而促进了新的脂肪酸的合成, 这有利于肝癌细胞的增殖和侵袭^[32]。

2.5 ncRNA 通过调节 HCC 中脂肪酸的氧化分解进而参与脂肪酸代谢重编程 HCC 中脂肪酸的 β -氧化可以为癌细胞的生长、转移和信号转导提供能量, PPAR α 在这个过程中起着关键作用。一项研究发现, miR-9 的表达与肝癌的分期呈正相关^[33]。肝癌分期越高, miR-9 的表达水平越高, 通过靶向 PPAR α /CDH1 信号通路, 导致角蛋白的表达减少。HCC 细胞的间质表型被改变, 促进了恶性改变, 这可能是由脂肪酸 β -氧化的变化引起的^[33]。另有研究显示, ceRNA 机制在 ncRNA 对 PPAR α 的调控中也起着重要的作用。lncRNA-NEAT1 通过与 miR-124-3p 结合, 上调 ATGL 的表达, 从而激活 PPAR α 的表达, 增强脂肪酸的分解作用, 在 HCC 细胞中, 则导致 HCC 的进展^[34]。同样, Hsa-circ-0110102 作为一个海绵体, 作用于 miR-580-5p, 通过降低 HCC 细胞中 PPAR α 的表达来抑制 HCC 的进展^[35]。目前其他脂肪酸氧化分解相关的关键基因, 如 CPT1 和 ACOX, 还没有调控 ncRNA 的报道, 这有望成为脂肪酸研究的一个新方向。

3 针对 HCC 中靶向脂肪酸代谢的 ncRNA 的治疗潜力

尽管 HCC 有各种治疗方法, 但到目前为止, 其整体预后仍然不佳, 这主要是由于缺乏有效的治疗目标和药物输送系统。越来越多的研究表明脂肪酸代谢靶点在 HCC 治疗中的有效性。目前, 针对脂肪酸代谢的治疗已取得重大进展, 特别是针对 FASN 的药物, 已经进入临床试验阶段。研究显示, FASN 抑制剂 TVB-2640 正用于治疗非酒精性脂肪性肝炎

(NASH)、HCC 和其他癌症; I 期临床试验确定了 TVB-2640 的安全性,并探讨了其作为单药或与多西紫杉醇或紫杉醇联用治疗晚期实体瘤患者的疗效^[36]。然而,其他脂肪酸同化靶点 ACLY、SCD 和 ACC 存在几种天然或合成的抑制剂,许多抑制剂在体外和体内针对各种癌细胞系被证明具有抗增殖作用,但其效果还没有在临床试验中得到验证^[37]。在 NASH 相关 HCC 的小鼠模型中,奥贝胆酸作为 FXR 激动剂可以增加 SIRT-1 的表达并影响脂肪酸代谢,从而减弱 NASH 依赖性 HCC 的发生、发展^[38]。ncRNA 可以调节已知的脂肪酸代谢的治疗靶点,因此,脂质代谢相关的 ncRNA 的靶向治疗显得尤为重要。此外,脂质代谢相关的 ncRNA 的靶向治疗和现有的治疗 HCC 的药物可能具有协同作用。这种方法有望成为治疗 HCC 和逆转 NAFLD 恶性进展的有效策略。并且,由于 ncRNA 靶向治疗的传输系统操作简单,这种方法有望在短期内取得重大进展,值得开展更深入的研究。

4 结语和展望

本文详述了近年来 ncRNA 介导 HCC 脂肪酸代谢重编程的研究进展,更新了 HCC 发生、发展机制,随着 ncRNA 合成技术和体内输送方法的进展,与脂肪酸代谢相关的 ncRNA 有望成为 HCC 靶向治疗的潜在靶点,进而为可能的新药目标化合物设计和深入的药物构效关系研究提供借鉴和参考。

虽然 ncRNA 在 HCC 的发生和发展中起着极其重要的作用。但是,相关研究仍有不足:第一,ncRNA 在脂肪生成和脂肪酸代谢中的实验研究和治疗应用仍然滞后。虽然已经有很多报道,但与研究充分的经典理论如“沃伯格效应”相比,目前参与 HCC 脂肪酸代谢重编程的 ncRNA 的具体机制和调控网络仍未明确阐释,特别是在吸收和氧化途径方面。第二,目前关于 ncRNA 调控 HCC 脂肪酸代谢的研究大多只关注单一的 miRNA。虽然 circRNA 和 lncRNA 也参与了 HCC 中复杂的脂肪酸代谢调控,但是研究的层次和深度以及临床的关注度均不及 miRNA。第三,虽然一些 ncRNA 参与 HCC 脂肪酸代谢的作用效应均已明确,但相关研究仅限于实验层面,临床转化尚有时日。

因此,后续的研究还需进一步贴近临床、聚焦临床,针对 ncRNA 介导 HCC 脂肪酸代谢重编程的过程和特点,锚定其调控关键分子,探寻新的药物作用靶点,尝试创新药的研发。

参考文献

[1] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (hcc): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. Adv Canc-

er Res, 2021, 149: 1-61.

[2] LOTFOLLAHZADEH S, RECIO-BOILES A, BABIKER H M. Liver Cancer[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[3] TANIGUCHI H. Liver cancer 2. 0[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17275.

[4] MOSSMANN D, MÜLLER C, PARK S, et al. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39[J]. Cell, 2023, 186(23): 5068-5083.

[5] LIN Y P, WANG P M, CHUANG C H, et al. Metabolic risks are increasing in non-B non-C early-stage hepatocellular carcinoma: a 10-year follow-up study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 816472.

[6] DE CARVALHO C C C R, CARAMUJO M J. The various roles of fatty acids[J]. Molecules, 2018, 23(10): 2583.

[7] CUEVAS-SIERRA A, RAMOS-LOPEZ O, RIEZU-BOJ J I, et al. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications[J]. Adv Nutr, 2019, 10(Suppl_1): S17-S30.

[8] OGUNLEYE A O, NIMMAKAYALA R K, BATRA S K, et al. Metabolic rewiring and stemness: a critical attribute of pancreatic cancer progression[J]. Stem Cells, 2023, 41(5): 417-430.

[9] ZHU S Q, GU H Y, PENG C, et al. Regulation of glucose, fatty acid and amino acid metabolism by ubiquitination and SUMOylation for cancer progression[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 849625.

[10] SCHILIRO C, FIRESTEIN B L. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation[J]. Cells, 2021, 10(5): 1056.

[11] WU Y L, ZHU Y B, HUANG R D, et al. Multiple MicroRNAs ameliorate hepatocyte steatosis and injury by suppressing FABP1 expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(6): 2243-2255.

[12] LIN Y X, WU X B, ZHENG C W, et al. Mechanistic investigation on the regulation of FABP1 by the IL-6/miR-603 signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8579658.

[13] PETERS J M, SHAH Y M, GONZALEZ F J. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(3): 181-195.

[14] LI S, LI J, FEI B Y, et al. miR-27a promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through suppression of its target gene peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(7): 941-947.

[15] TU K S, ZHENG X, DOU C W, et al. microRNA-130b promotes cell aggressiveness by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(11): 20486-20499.

- [16] YANG Z H, CAPPELLO T, WANG L. Emerging role of microRNAs in lipid metabolism[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 145-150.
- [17] ZAHRA M, AZZAZY H, MOUSTAFA A. Transcriptional regulatory networks in hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14234.
- [18] WANG T, YANG Y, SUN T, et al. The pyroptosis-related long noncoding RNA signature predicts prognosis and indicates immunotherapeutic efficiency in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 779269.
- [19] ZHAO G, DONG L, SHI H T, et al. microRNA-1207-5p inhibits hepatocellular carcinoma cell growth and invasion through the fatty acid synthase-mediated Akt/mTOR signalling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1709-1716.
- [20] CHI Y, GONG Z, XIN H, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 126.
- [21] LIU X L, CAO H X, WANG B C, et al. miR-192-5p regulates lipid synthesis in non-alcoholic fatty liver disease through SCD-1[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(46): 8140-8151.
- [22] PARKES H A, PRESTON E, WILKS D, et al. Overexpression of acyl-CoA synthetase-1 increases lipid deposition in hepatic (HepG2) cells and rodent liver in vivo[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(4): E737-E744.
- [23] QUAN J, BODE A M, LUO X J. ACSL family: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174397.
- [24] CUI M, WANG Y, SUN B D, et al. miR-205 modulates abnormal lipid metabolism of hepatoma cells via targeting acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (ACSL1) mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(2): 270-275.
- [25] GUO X Y, HE C X, WANG Y Q, et al. Circular RNA profiling and bioinformatic modeling identify its regulatory role in hepatic steatosis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5936171.
- [26] CUI M, XIAO Z L, WANG Y, et al. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signalling pathway[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(5): 846-857.
- [27] CHEN J, DING C, CHEN Y, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway[J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 154-165.
- [28] MA A P Y, YEUNG C L S, TEY S K, et al. Suppression of ACADM-Mediated fatty acid oxidation promotes hepatocellular carcinoma via aberrant CAV1/SREBP1 signalling[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3679-3692.
- [29] ZHANG H Y, FENG Z Q, HUANG I, et al. MicroRNA-449 suppresses proliferation of hepatoma cell lines through blockade lipid metabolic pathway related to SIRT1[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 2143-2152.
- [30] WANG H, ZHANG Y L, GUAN X Y, et al. An integrated transcriptomics and proteomics analysis implicates lncRNA MALAT1 in the regulation of lipid metabolism[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100141.
- [31] YU X G, LIN Q H, WU Z C, et al. ZHX2 inhibits SREBP1c-mediated de novo lipogenesis in hepatocellular carcinoma via miR-24-3p[J]. *J Pathol*, 2020, 252(4): 358-370.
- [32] BAI P S, XIA N, SUN H, et al. Pleiotrophin, a target of miR-384, promotes proliferation, metastasis and lipogenesis in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 3023-3043.
- [33] DRAKAKI A, HATZIAPOSTOLOU M, POLYTARCHOU C, et al. Functional microRNA high throughput screening reveals miR-9 as a central regulator of liver oncogenesis by affecting the PPARA-CDH1 pathway[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 542.
- [34] LIU X R, LIANG Y J, SONG R P, et al. Long non-coding RNA NEAT1-modulated abnormal lipolysis via ATGL drives hepatocellular carcinoma proliferation[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 90.
- [35] WANG X, SHENG W, XU T et al. CircRNA hsa_circ_0110102 inhibited macrophage activation and hepatocellular carcinoma progression via miR-580-5p/PPAR α /CCL2 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11969-11987.
- [36] FALCHOOK G, INFANTE J, ARKENAU H T, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 34: 100797.
- [37] MA M K F, LAU E Y T, LEUNG D H W, et al. Stearoyl-CoA desaturase regulates sorafenib resistance via modulation of ER stress-induced differentiation[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 979-990.
- [38] ATTIA Y M, TAWFIQ R A, GIBRIEL A A, et al. Activation of FXR modulates SOCS3/Jak2/STAT3 signaling axis in a NASH-dependent hepatocellular carcinoma animal model[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114497.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.032

肠道菌群在酒精性肝病中的作用及机制研究进展^{*}刘海霞¹, 樊卫平², 周 祥¹综述, 何 榕^{1△}审校

1. 四川省成都市妇女儿童医院金堂分院检验科, 四川成都 610400;

2. 山西医科大学基础医学院, 山西晋中 030619

摘 要:酒精性肝病(ALD)是过量饮酒引起的一系列肝脏病变,发病率和病死率位居全球肝病之首。多项研究证明 ALD 伴随肠道菌群紊乱,肠道菌群及其代谢物如何影响 ALD 发生、发展逐渐成为研究热点,且新的研究表明肠道微生态制剂对 ALD 的治疗有积极作用。该文主要总结了酒精对肠道菌群多样性及组成的影响,重点讨论了肠道菌群代谢相关产物胆汁酸、短链脂肪酸和色氨酸以及肠源性细菌相关成分在 ALD 发病中的分子机制及研究进展,发现了以益生菌为代表的微生物制剂针对 ALD 有积极作用。这为临床治疗 ALD 提供新思路,肠道菌群有望成为 ALD 的诊疗靶点,但肠道菌群复杂且影响因素众多,目前临床研究进展缓慢,研究规模小,需要学者们后续扩大生物学样本量、加强质量控制进一步探索,并明确与 ALD 有关的特异肠道微生物及相关标志物。

关键词:酒精性肝病; 肠道菌群; 肠道微生态制剂; 肠道代谢产物; 肠源性细菌相关成分**中图法分类号:**R372;R575.2**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)21-3256-05**Research progress on the role and mechanism of gut microbiota in alcoholic liver disease^{*}**LIU Haixia¹, FAN Weiping², ZHOU Xiang¹, HE Rong^{1△}

1. Department of Laboratory, Jintang Branch, Chengdu Women and Children's Hospital,

Chengdu, Sichuan 610400, China; 2. School of Basic Medicine, Shanxi Medical

University, Jinzhong, Shanxi 030619, China

Abstract: Alcoholic liver disease (ALD) is a series of liver diseases caused by excessive alcohol consumption with the highest incidence and mortality worldwide. Numerous studies have demonstrated that ALD is associated with dysbiosis of the gut microbiota. Understanding how the gut microbiota and its metabolites influence the occurrence and progression of ALD has become a growing area of research. Moreover, recent studies suggest that gut microbiota-modulating agents have a positive effect on the treatment of ALD. This review primarily summarizes the effect of alcohol consumption on gut microbiota diversity and composition. It focuses on the molecular mechanisms and research progress related to gut microbiota metabolites such as bile acids, short-chain fatty acids and tryptophan, as well as gut-derived bacterial components in the pathogenesis of ALD. The review also highlights the positive effects of probiotic agents, which represent microbial interventions, in the treatment of ALD. This provides new insights for the clinical treatment of ALD, suggesting that gut microbiota may become a therapeutic target for ALD. However, due to the complexity of gut microbiota and the multitude of influencing factors, current clinical research is progressing slowly with small study scale. Scholars need to expand biological sample, enhance quality control in the future, and further explore specific gut microbes and related biomarkers associated with ALD.

Key words: alcoholic liver disease; gut microbiota; gut microecological preparations; gut metabolites; gut-derived bacterial components

酒精性肝病(ALD)是由过度饮酒引起的、从无症状的肝脏脂肪变性到肝纤维化甚至肝硬化的一系列

进展性肝病。我国酗酒人数逐年增加,ALD 已成为危害人类健康的首要问题。ALD 以肝脏炎症、氧化

* 基金项目:山西省应用基础研究面上项目(202303021211126)。

△ 通信作者, E-mail:1634411802@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241011.1307.004.html>(2024-10-11)

应激、严重胆汁淤积和全身炎症反应为特征。现阶段临床干预和管理 ALD 的方式主要包括戒酒、保肝药物治疗及肝移植等^[1], 仍需探索新的方式干预和治疗 ALD。肠道菌群是寄居在人体肠道内微生物群落的总称, 逐渐成为各研究领域关注的焦点。肠道菌群对宿主的消化系统、代谢反应及免疫功能均有重要作用, 保持肠道微生态平衡是维持机体健康的关键。目前大量研究表明, 肠道菌群与许多肠外疾病的发病机制相关, 如自身免疫性疾病、ALD、肥胖、糖尿病、神经退行性疾病和某些恶性肿瘤^[2-7]。研究表明, ALD 伴随肠道菌群紊乱, 肠道菌群如何影响 ALD 的发生、发展仍然是研究者们关注的重点。目前, 研究发现酒精改变肠道菌群的丰度及组成, 并且通过影响肠道代谢产物, 破坏肠道屏障, 增加肠源性细菌相关成分入肝, 激活肝细胞及免疫细胞发生炎症级联反应, 加速 ALD 的发展^[8]。因此, 研究肠道菌群及其代谢产物、关注靶向肠道菌群的干预方式对临床管理和治疗 ALD 起着关键作用。

本文总结肠道菌群在 ALD 发生、发展中的作用及机制, 分析了 ALD 患者肠道菌群多样性及组成的变化, 深入探讨了肠道菌群影响 ALD 进展的机制, 重点关注胆汁酸代谢、短链脂肪酸(SCFAs)、肠源性细菌相关成分和色氨酸代谢, 并且对目前靶向肠道菌群治疗 ALD 的现状进行了总结, 以期对临床治疗 ALD 提供参考。

1 酒精改变肠道菌群的多样性及组成

在 21 世纪 10 年代, 用于检测肠道菌群的技术飞速发展, 16S rRNA 测序技术已被广泛用来分析肠道菌群的多样性以及各分类学水平上菌群的组成。研究表明 ALD 患者肠道微生物多样性显著降低, 饮酒人群肠道菌群组成变化的共同特征是拟杆菌门的减少及变性菌门的增加^[9]。酒精性肝硬化患者与健康人群的肠道菌群组成相比, 肠杆菌科、韦荣氏球菌科、普雷沃氏菌科和链球菌科的丰度显著增加, 而毛螺菌科和瘤胃球菌科的丰度显著降低^[10]。此外, 一项研究将 26 例酒精性脂肪性肝病(AFLD)患者与健康人群的肠道菌群进行对比, 发现 AFLD 组志贺菌属、巨单胞菌属、梭杆菌属、小类杆菌属等丰度显著升高, 而拟杆菌属、双歧杆菌属、粪杆菌属、毛螺菌属、罗斯氏菌属和瘤胃球菌属等丰度显著降低, 并且瘤胃球菌属、链球菌属、拟杆菌属可用来区分 AFLD 患者和健康对照者, 其诊断价值不低于天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶等指标^[11]。多项研究均表明, ALD 患者产 SCFAs 的细菌丰度是显著降低的, 比如阿克曼菌、双歧杆菌、毛螺菌和瘤胃球菌等^[8, 12]。这些研究均提示 ALD 患者伴随肠道菌群多样性下降及组成的紊乱,

也被称为肠道菌群失调, 这可能是加重 ALD 进程的关键环节。

2 肠道菌群在 ALD 发病机制中的作用

肠道菌群对 ALD 发病机制的影响是多因素的。肠道微生物群能产生大量的代谢物, 如 SCFAs、胆汁酸、吲哚衍生物等, 这些代谢物通过其受体发出信号来调节宿主的代谢。肠道相关代谢产物及肠源性细菌的相关成分可由门静脉传递至肝, 影响肝病的发生、发展, 而肝脏相关成分通过胆道系统影响肠道微环境。因此, 肠道与肝脏的影响是相互的、复杂的。目前, 肠道菌群主要通过胆汁酸代谢、SCFAs、色氨酸代谢及细菌相关成分影响 ALD 的发生、发展。

2.1 胆汁酸代谢 胆汁酸参与脂肪消化吸收和胆固醇代谢, 与多种代谢性疾病有关。调节胆汁酸代谢以及相关信号通路是治疗代谢性疾病的重要策略之一。酒精通过上调胆汁酸合成基因、改变胆汁酸共轭代谢酶和调节胆汁酸转运体等改变胆汁酸池的组成和大小。另一方面, 酒精相关的肠道菌群失调影响胆汁酸代谢, 这可能与 ALD 的发病机制相关。由肝脏分泌到肠道的初级胆汁酸在肠道菌群的作用下转变为次级胆汁酸, 几乎 95% 的胆汁酸都被重新吸收到门静脉循环中, 并重新被肝脏利用^[13]。因此, 破坏正常肠道菌群可改变胆汁酸代谢, 导致胆汁酸量及组成的改变。胆汁酸的受体法尼醇 X 受体(FXR)在多种组织中均有表达, 研究最多的是肝脏和回肠。有研究发现, 与 ALD 模型鼠相比, FXR 敲除鼠表现出更严重的肝损伤、脂肪变性及炎症细胞浸润^[14], 表明 FXR 可能是延缓 ALD 疾病进展的关键因素。肠道 FXR 的激活能诱导肠细胞产生成纤维细胞生长因子(FGF19), FGF19 通过门静脉到达肝脏, 并与成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)结合, 抑制胆汁酸合成关键酶胆固醇 7 α 单氧酶的活性, 从而抑制肝脏新生胆汁酸的合成。多项研究表明, 酒精抑制 FXR 的活性, 而 FXR 的激动剂能抑制氧化应激, 维持肠道屏障完整性, 减轻 ALD 小鼠的肝损伤^[15-16]。另外, 胆汁酸的肠肝循环对肠道的良性微环境也至关重要^[17]。胆汁酸具有抗菌活性能抑制肠道细菌的生长来重塑肠道微生物群落, 胆管结扎导致肠道菌群失调, 而 FXR 激动剂能维持胆管结扎小鼠的肠道屏障完整性, 缓解肝损伤^[18-19]。总的来说, 肠道菌群通过 FXR-FGF19 通路影响胆汁酸的代谢和合成, 同时胆汁酸的良性循环稳定肠道微生态的结构, 任何一方的紊乱都会推动 ALD 进程。

2.2 SCFAs SCFAs 是肠道细菌发酵膳食纤维和抗性淀粉后产生的主要代谢产物, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 约占 SCFAs 的 90%。SCFAs 作为肠上皮细

胞的主要能量来源,可促进其增殖和分化,促进黏蛋白的分泌,减少致病菌在肠道的黏附,从而维持肠黏膜机械屏障和化学屏障。除此之外,SCFAs 具有强大免疫调节的作用,在抗炎、抗肿瘤方面具有作用。GRANDER 等^[20]研究发现,酒精导致肠屏障功能障碍,而补充产 SCFAs 的嗜黏蛋白阿克曼菌能降低 ALD 小鼠的内毒素血症和肝脏炎症发生率。长期的酒精喂养使 ALD 小鼠粪便中乙酸、丙酸和丁酸水平降低,而补充植物乳酸杆菌和嗜酸乳杆菌的混合物能显著提高 SCFAs 水平,缓解 ALD 小鼠的肝损伤、炎症、氧化应激及抑制脂肪变性^[21],并且,直接补充丁酸盐也能缓解酒精导致的肝损伤^[22]。SCFAs 在降低肠道通透性方面具有重要作用,而 ALD 患者的肠道菌群改变使产 SCFAs 的细菌丰度降低,从而导致肠道通透性增加,推动 ALD 进程。因此,通过补充 SCFAs 或产 SCFAs 的益生菌可能是治疗 ALD 的新方法。

2.3 肠道细菌相关成分 肠道细菌相关成分包括细菌外毒素(如肠球菌分泌的细胞溶菌素)、真菌外毒素(如念珠菌素)、细菌内毒素[如革兰阴性菌分泌的脂多糖(LPS)]和来自所有微生物群的微生物病原相关分子模式(PAMPs)^[13]。肠道屏障是由肠道微生物群、肠黏膜、肠上皮细胞层和血管组成的复杂系统,紧密连接(TJ)蛋白构成肠道屏障的重要组成部分。酒精损伤肠道屏障功能,降低回肠 TJ 蛋白,如咬合蛋白和带状闭合蛋白-1 的表达,肝脏通过门静脉不断接受来自肠道的毒素,肠道屏障功能受损促进肠道细菌相关成分进入体循环。某些外毒素已证明对 ALD 患者具有致病性,研究发现 ALD 患者产溶细胞素的粪肠球菌丰度显著增加,溶细胞素与疾病的严重程度和病死率呈正相关,通过噬菌体靶向产溶细胞素的细菌,减轻了 ALD 小鼠的肝损伤^[23]。CHU 等^[24]的研究表明 ALD 患者粪便中酵母菌水平升高,酵母菌的外毒素念珠菌素对肝原代细胞具有毒性,但并不影响肠道通透性,表明念珠菌素对酒精诱导的肝病有直接作用。此外,肖楠等^[25]的研究也发现白色念珠菌可通过刺激 Dectin-1/IL-1 β 信号通路,表达并释放炎症因子,加剧 ALD 炎症损伤。LPS 是革兰阴性菌细胞壁成分,在 ALD 患者及实验动物中均观察到血清 LPS 水平升高^[26]。LPS 或 PAMPs 结合肝脏巨噬细胞或实质细胞上的模式识别受体,诱导先天性和特异性免疫导致肝脏炎症,引起肝损伤甚至肝纤维化。肠道通透性增加可能是内毒素血症的关键促进因素。值得注意的是,只有大约一半的 ALD 患者表现出肠道通透性增加,这与肠道菌群的改变有关。因此,微生态失调似乎是肠道通透性改变和 ALD 进展的重要前提^[27]。

2.4 色氨酸代谢 2/3 的色氨酸来源于组织蛋白分解的内源氨基酸,1/3 来源于食物消化吸收的外源氨基酸。在肠道菌群直接或间接的调控下,色氨酸主要由肠道中梭状芽孢杆菌、消化链球菌、乳酸杆菌、拟杆菌和双歧杆菌等代谢,主要代谢产物有血清素 5-羟色胺(5-HT)、犬尿氨酸和吲哚衍生物等。这些代谢产物具有调节免疫、代谢和神经的功能,已成为各类疾病的治疗靶点^[28]。大多数色氨酸代谢产物是芳烃受体(AHR)的配体,AHR 的激活能增强肠上皮屏障功能并减轻炎症反应^[29]。研究发现,ALD 患者 AHR 表达降低,AHR 基因敲除后加重酒精导致的肝损伤,应用 AHR 激动剂能有效缓解 ALD^[30-31],表明 AHR 参与 ALD 的进展。此外,WRZOSEK 等^[32]将 ALD 患者粪便移植给酒精建模的小鼠,发现该组小鼠参与色氨酸代谢的细菌丰度及其代谢产物均减少,色氨酸水平与疾病严重程度呈负相关。肠道菌群影响色氨酸代谢,通过调控 AHR 信号通路影响 ALD 进程。因此补充产 AHR 配体的细菌或 AHR 激动剂可能是干预 ALD 的新思路。

3 靶向肠道菌群治疗 ALD 的现状

肠道菌群参与 ALD 的发生、发展,表明逆转肠道菌群失调是治疗 ALD 的新靶点。肠道微生态制剂通过调节并稳定肠道菌群,逆转肠道微生物相关的代谢紊乱,增强肠道屏障功能,减轻组织炎症,进而减缓疾病进展。目前,用于治疗 ALD 的微生物制剂包括益生菌、益生元、合生元、后生元、粪菌移植和能影响肠道菌群的中药等。

益生菌是一群定殖于肠道对宿主有益的、且能通过调节肠道菌群、系统免疫功能和保护肠道屏障从而利于健康的单微生物制剂或复合微生物制剂。目前,国内外缓解 ALD 的研究大多集中在以乳酸杆菌和双歧杆菌为代表的益生菌,如鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌和乳酸双歧杆菌等,这些单菌株或复合益生菌能通过调节肠道菌群、保护肠道屏障有效缓解 ALD 小鼠的肝脏炎症、氧化应激和脂肪变性^[21,33-35]。除益生菌外,益生元作为肠道益生菌的营养物质,也具有保护 ALD 的作用,WRZOSEK 等^[32]的研究表明,移植 ALD 患者的粪菌加重小鼠 ALD 进程,而灌饲益生元明胶能缓解 ALD 小鼠的肝损伤。提取供体粪便中的功能菌群移植给受体胃肠道,这个过程叫作粪菌移植(FMT)。FMT 能建立受体新的肠道菌群微环境,常用来治疗多种胃肠道疾病。有研究报道,将酒精耐受性高小鼠的新鲜粪便菌群移植给酒精敏感小鼠,饮酒结束后发现酒精敏感小鼠获得了与酒精耐受性高小鼠相似的肠道菌群,缓解了肝脂肪变性和炎症^[36]。另外,除了肠道微生态制剂,以黄芪、植

物多酚和广藿香等为代表的中药成分不仅具有抗炎、抗氧化的作用,还被证实能调节肠道菌群,缓解酒精导致的肝损伤^[37-39]。有趣的是,具有较强抗炎抗氧化效应的氢气同样被发现具有调节肠道菌群的作用,减少肠源性内毒素 LPS 入肝,缓解急性酒精性肝损伤^[40]。总而言之,通过多因素逆转酒精导致的肠道菌群失调,稳定肠道菌群代谢产物,维持肠道屏障完整性,减少肠道细菌 PAMPs 入肝,是缓解 ALD 的关键。

4 总结与展望

4.1 总结 综上所述,ALD 伴随着肠道菌群多样性及组成的改变,肠道菌群通过调节肠道代谢(如胆汁酸、SCFAs 和色氨酸)及细菌相关成分参与 ALD 的发病,选用肠道微生态调节剂逆转酒精导致的肠道菌群失调能够缓解 ALD 的进程。这为临床诊疗 ALD 提供了新思路,有望成为干预的新靶点。

4.2 挑战 目前,虽然肠道菌群参与 ALD 的发生、发展,并且调节肠道菌群对 ALD 有益,但此领域仍面临巨大的挑战:(1)肠道菌群个体差异大,受种族、饮食、年龄等影响因素大;(2)临床进展缓慢,研究规模小且缺乏长期随访数据;(3)肠道微生态制剂,如益生菌在临床上的安全性、稳定性和有效性并不明确;(4)肠道代谢产物种类众多,涉及的分子机制复杂。

4.3 展望 随着技术的快速发展,用于检测肠道菌群及其代谢物的手段逐渐成熟,使分析更容易,学者们应尽可能扩大生物学样本量并加强质量控制,深入研究 ALD 患者的肠道微生物变化,找到与之相关的具有代表性的微生物和肠道标志物,并研究其与疾病进展的关系。同时,可以建立 ALD 相关的微生物数据库,致力于筛选出关联性强的微生物,为后续靶向补充微生态制剂及相关标志物提供依据,以此找到预防和治疗 ALD 的新方法。

参考文献

[1] LIU S Y, TSAI I T, HSU Y C. Alcohol-related liver disease; basic mechanisms and clinical perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5170.

[2] LIU Q Q, TIAN H X, KANG Y B, et al. Probiotics alleviate autoimmune hepatitis in mice through modulation of gut microbiota and intestinal permeability[J]. J Nutr Biochem, 2021, 98: 108863.

[3] LIU H X, KANG X, YANG X D, et al. Compound probiotic ameliorates acute alcoholic liver disease in mice by modulating gut microbiota and maintaining intestinal barrier[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2023, 15(1): 185-201.

[4] KANG Y B, KANG X, YANG H, et al. Lactobacillus aci-

dophilus ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability[J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 106020.

[5] GURUNG M, LI Z P, YOU H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.

[6] CHEN C, LIAO J M, XIA Y Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation[J]. Gut, 2022, 71(11): 2233-2252.

[7] GE Y S, WANG X H, GUO Y L, et al. Gut microbiota influence tumor development and alter interactions with the human immune system[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 42.

[8] ADDOLORATO G, PONZIANI F R, DIONISI T, et al. Gut microbiota compositional and functional fingerprint in patients with alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease[J]. Liver Int, 2020, 40(4): 878-888.

[9] CHI X, PAN C Q, LIU S N, et al. Regulating intestinal microbiota in the prevention and treatment of alcohol-related liver disease[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2020, 2020: 6629196.

[10] DUBINKINA V B, TYAKHT A V, ODINTSOVA V Y, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 141.

[11] 池欣, 孙秀, 邢卉春, 等. 酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群特征及其临床意义[J]. 中国肝脏病杂志, 2023, 15(01): 19-27.

[12] CIOCAN D, REBOURS V, VOICAN C S, et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4822.

[13] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(7): 397-411.

[14] MOREL C, CHOWDHARY V, THEVKAR NAGESH P, et al. Altered ethanol metabolism and increased oxidative stress enhance alcohol-associated liver injury in farnesoid X receptor-deficient mice[J]. Liver Int, 2023, 43(1): 100-114.

[15] HARTMANN P, HOCHRATH K, HORVATH A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2150-2166.

[16] LI L, KONG L N, XU S, et al. FXR overexpression prevents hepatic steatosis through inhibiting AIM2 inflammasome activation in alcoholic liver disease[J]. Hepatol Int, 2024, 18(1): 188-205.

- [17] SIMBRUNNER B, TRAUNER M, REIBERGER T. Review article: therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(10):1243-1262.
- [18] LEUNG H, XIONG L, NI Y, et al. Impaired flux of bile acids from the liver to the gut reveals microbiome-immune interactions associated with liver damage[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1):35.
- [19] LI Z Q, DONG H J, BIAN S C, et al. FXR maintains the intestinal barrier and stemness by regulating CYP11A1-mediated corticosterone synthesis in biliary obstruction diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13494.
- [20] GRANDER C, GRABHERR F, SPADONI I, et al. The role of gut vascular barrier in experimental alcoholic liver disease and a muciniphila supplementation[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1851986.
- [21] LI H, SHI J, ZHAO L, et al. *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0344 and *Lactobacillus acidophilus* KLDS1.0901 mixture prevents chronic alcoholic liver injury in mice by protecting the intestinal barrier and regulating gut microbiota and liver-related pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(1):183-197.
- [22] SINGHAL R, DONDE H, GHARE S, et al. Decrease in acetyl-CoA pathway utilizing butyrate-producing bacteria is a key pathogenic feature of alcohol-induced functional gut microbial dysbiosis and development of liver disease in mice[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1946367.
- [23] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783):505-511.
- [24] CHU H, DUAN Y, LANG S, et al. The candida albicans exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):391-400.
- [25] 肖楠, 吴嘉迪, 卞海, 等. 白念珠菌加剧酒精性肝病炎症损伤的潜在机制研究[J]. *皖南医学院学报*, 2023, 42(2):116-120.
- [26] CHEN L Y, ZHU Y X, HOU X H, et al. The role of gut bacteria and fungi in alcohol-associated liver disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:840752.
- [27] MACCIONI L, GAO B, LECLERCQ S, et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1782157.
- [28] WANG B H, ZHOU Z Y, LI L J. Gut microbiota regulation of AHR signaling in liver disease[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9):1244.
- [29] WANG M, GUO J, HART A L, et al. Indole-3-Aldehyde reduces inflammatory responses and restores intestinal epithelial barrier function partially via Aryl hydrocarbon receptor (AhR) in experimental colitis models[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:5845-5864.
- [30] QIAN M Y, LIU J, ZHAO D Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in intestinal epithelial cells aggravates alcohol-related liver disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(1):233-256.
- [31] DONG H B, HAO L Y, ZHANG W L, et al. Activation of AhR-NQO1 signaling pathway protects against alcohol-induced liver injury by improving redox balance[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(3):793-811.
- [32] WRZOSEK L, CIOCAN D, HUGOT C, et al. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury[J]. *Gut*, 2021, 70(7):1299-1308.
- [33] HSIEH P S, CHEN C W, KUO Y W, et al. *Lactobacillus* spp. reduces ethanol-induced liver oxidative stress and inflammation in a mouse model of alcoholic steatohepatitis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3):188.
- [34] WANG Y H, LIU Y L, SIDHU A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(1):G32-G41.
- [35] HE Q W, YANG C C, KANG X H, et al. Intake of bifidobacterium lactis probio-M8 fermented milk protects against alcoholic liver disease[J]. *J Dairy Sci*, 2022, 105(4):2908-2921.
- [36] FERRERE G, WRZOSEK L, CAILLEUX F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4):806-815.
- [37] ZHOU J X, ZHANG N H, ZHAO L, et al. Astragalus polysaccharides and saponins alleviate liver injury and regulate gut microbiota in alcohol liver disease mice[J]. *FOODS*, 2021, 10(11):2688.
- [38] LUO L P, ZHANG J P, LIU M Y, et al. Monofloral triad-ica cochinchinensis honey polyphenols improve Alcohol-Induced liver disease by regulating the gut microbiota of mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:673903.
- [39] XU L Q, HUANG Q H, TAN X C, et al. Patchouli alcohol ameliorates acute liver injury via inhibiting oxidative stress and gut-origin LPS leakage in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98:107897.
- [40] LIU H X, KANG X, REN P, et al. Hydrogen gas ameliorates acute alcoholic liver injury via anti-inflammatory and antioxidant effects and regulation of intestinal microbiota[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120:110252.

Peyton 四步教学法联合情景模拟提升末梢采血培训效果的研究^{*}罗小娟¹, 李小敏², 曹科^{1△}, 李德发², 刘新刚¹, 张艳¹, 黄涛¹, 陈运生¹

汕头大学医学院深圳儿科临床学院:1. 检验科;2. 教学办公室, 广东深圳 518038

摘要:目的 探讨 Peyton 四步教学法联合情景模拟在儿科末梢采血操作和医患沟通培训中的应用效果。方法 选取 2021 年 6 月至 2023 年 5 月在该院检验科实习的 2019 级医学检验技术专业本科生 18 例为试验组,以 2018 级同专业本科生 18 例为对照组。试验组采用 Peyton 四步教学法联合情景模拟教学,对照组采用传统方法培训。采用末梢采血操作考核、理论知识考试、医患沟通技能态度量表(CSAS)和满意度调查进行评价。并于培训后 6 个月,采用技能直接观察法(DOPS)对学生在末梢采血窗口岗位的临床实践操作表现进行评估。结果 试验组末梢采血操作考核成绩 $[(89.11 \pm 5.17) \text{分}]$ 高于对照组 $[(81.17 \pm 4.03) \text{分}]$,培训后 6 个月 DOPS 评分 $[(7.79 \pm 1.03) \text{分}]$ 高于对照组 $[(6.74 \pm 0.99) \text{分}]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组理论知识考核成绩比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 CSAS 评分(积极态度)和满意度高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Peyton 四步教学法联合情景模拟教学,有助于末梢采血操作技能的掌握,并促进医患沟通技能提升,提高实习学生的岗位胜任力和教学满意度。

关键词:Peyton 四步教学法; 末梢采血; 医患沟通; 医学检验技术; 实习

中图分类号:G424;G642

文献标志码:B

文章编号:1672-9455(2024)21-3261-04

随着医学检验技术的便捷化和微量化程度不断提升,末梢血的应用越来越广泛,尤其在儿科临床工作中更为常见。与静脉血相比,末梢血标本采集影响因素较多,易导致检测结果异常或不准确^[1]。另一方面,患儿怕生人、怕痛和配合度低,家长爱子心切,普遍存在紧张、焦虑情绪,加之儿科医疗资源紧缺,可能导致医患矛盾激化。因此,儿科末梢采血窗口往往是矛盾的“聚焦镜”和投诉的“重灾区”。岗位胜任力不仅要求医务人员有扎实的专业知识和娴熟规范的操作技能,还需要有良好的心理素质和医患沟通能力。传统的“手把手带教”和床边教学,不利于激发学生学习热情及促进师生交流互动,且存在一定的医疗安全隐患等。Peyton 四步教学法是一种适用于复杂步骤的临床操作技能教学方法,在国外应用较为广泛,甚至作为高级创伤生命支持课程指定授课方法之一^[2-4]。目前该方法在我国应用、报道较少^[4-5]。本研究采用试验对照法,在儿科末梢采血操作和医患沟通培训中采用 Peyton 四步教学法联合情景模拟教学,取得较好的教学效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在 2021 年 6 月至 2023 年 5 月在本院检验科实习的 2019 级医学检验技术专业本科生 18 例为试验组,以 2018 级同专业本科生 18 例为

对照组。学生分别来自重庆医科大学检验医学院、蚌埠医科大学检验医学院和嘉应学院医学院 3 所院校,年龄 19~23 岁,男 11 例,女 25 例。试验组男 8 例,女 10 例;年龄 (21.5 ± 0.9) 岁;来自重庆医科大学检验医学院 8 例,蚌埠医科大学检验医学院 2 例,嘉应学院医学院 8 例。对照组男 3 例,女 15 例;年龄 (21.6 ± 0.8) 岁;来自重庆医科大学检验医学院 8 例,蚌埠医科大学检验医学院 2 例,嘉应学院医学院 8 例。两组学生的年龄、性别和学校分布等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用传统“手把手带教”方法教学,首先讲解窗口服务的规范用语和注意事项,末梢采血适应证、禁忌证等理论知识,由带教老师现场演示整个操作过程,学生观摩学习,然后两位学生配对互相为对方采集末梢血标本。学生边操作边口述要点,由带教老师进行评分,最后进行总结。培训结束后,将《中国末梢采血操作共识》^[1]相关内容及相关授课 PPT 和评分标准发送至学生微信群,供学生自行复习。

1.2.2 试验组 采用 Peyton 四步教学法联合情景模拟教学。第 1 步“示范:教师讲解并操作示范”,由教师提前录制末梢采血规范操作教学视频。该视频

^{*} 基金项目:教育部产学研合作协同育人项目(220904844202509);广东省教育科学规划课题(2021GXJK220);广东省教育厅临床教学基地教学改革研究项目(2021JD071,2021JD072,2021JD073);汕头大学医学院 2024 年教学改革与研究项目(24JXGG08,24JXGG22)。

[△] 通信作者, E-mail: cocoa526878@126.com。

可暂停和回放,有利于学生自主学习。课前 5 d 发送至学生微信群,并提供相关参考文献和评分表。第 2 步“解构:教师操作,并详细描述和解释子步骤”,采用情景模拟教学法,设置 4 个医患沟通模拟场景,教师按照标准操作流程分步演示,一边操作一边详细讲解每个步骤的具体要求及注意事项。第 3 步“理解:教师第 3 次操作,学生对每个步骤进行描述和解释”,采用角色扮演和同伴互助教学,4 名学生为 1 组,学生 A 扮演患儿家长、学生 B 对每个步骤进行描述和解释、学生 C 演示操作过程、学生 D 持评分表检查核对,完成后依次轮替,教师和小组成员对存在的问题和不足进行即时反馈;并以小组为单位对 4 个医患沟通模拟场景的合理应答和沟通内容进行讨论。第 4 步“演示:学生独立完成整个操作”,采用技能考核和复盘反思,要求每位学生独立完成整个操作,教师进行评分并反馈,促进反思性学习。采用情景模拟教学,设置 4 个医患沟通模拟场景:患儿家长要求插队、优先采血;家长要求更换高年资主任技师采血;患儿看到采血医师立即哭闹、抗拒;采集的血液标本量不足需要重新采血,家长不配合且情绪激动。

1.3 教学效果评价

1.3.1 末梢采血操作考核和理论知识考试 培训结束当天进行末梢采血操作考核,由两名考官采用同一标准进行评分(取平均值)。按本科实习教学大纲内容组织理论知识考试(闭卷),满分均为 100 分。

1.3.2 医患沟通技能态度量表(CSAS)和教学满意度调查 采用 CSAS 评估学生对医患沟通的态度和认知,CSAS 由 2 个分量表组成,分量表包括 13 个问题。分量表 I 反映医患沟通的积极态度,分量表 II 反映消极态度,分量表 I、II 的 Cronbach's α 系数分别为 0.873 和 0.805,均有较好的内部一致性^[6],按“积极态度”和“消极态度”两个部分计算平均得分。参考文献[7]设计调查问卷评估教学满意度,内容包括激发学习兴趣、促进自主学习、提高学习效率、拓展临床实践能力、促进团队合作、促进医患沟通、培训耗时和整体满意度评价共 8 个条目,量表总的 Cronbach's α 系数为 0.843。采用 Likert5 级评分法(从“非常不同

意”到“非常同意”依次计 1~5 分),由学生无记名填写。共发放 CSAS 和教学满意度调查问卷各 36 份,有效问卷回收率为 100%。

1.3.3 培训后 6 个月末梢采血操作技能直接观察评估 在培训后 6 个月,采用技能直接观察法(DOPS)对两组学生在末梢采血窗口岗位的临床实践操作进行评价,共观察 11 项内容,每个项目采用 9 分制进行评价:“有待加强”计 1~3 分、“合乎标准”计 4~6 分、“优良”计 7~9 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组末梢采血操作考核和理论知识考试成绩比较 试验组末梢采血操作考核成绩(89.11 ± 5.17)分,明显高于对照组[(81.17 ± 4.03)分],差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组理论知识考试成绩比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组末梢采血操作考核和理论知识考试成绩比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	末梢采血操作	理论知识
试验组	18	89.11 ± 5.17	81.78 ± 4.78
对照组	18	81.17 ± 4.03	82.28 ± 4.24
<i>t</i>		5.140	-0.332
<i>P</i>		<0.001	0.740

2.2 两组 CSAS 评分和教学满意度比较 试验组 CSAS 评分(积极态度)明显高于对照组,CSAS 评分(消极态度)明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);教学满意度调查结果显示,试验组在激发学习兴趣、促进自主学习、提高学习效率、促进团队合作、拓展临床实践能力、促进医患沟通的评分和整体满意度评分明显高于对照组,而培训耗时(耗时少得分高)评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 CSAS 评分和教学满意度评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

项目	试验组(<i>n</i> = 18)	对照组(<i>n</i> = 18)	<i>t</i>	<i>P</i>
CSAS 评分(积极态度)	4.56 ± 0.51	3.67 ± 0.69	4.41	<0.001
CSAS 评分(消极态度)	3.56 ± 0.71	4.33 ± 0.69	-3.36	<0.001
激发学习兴趣	4.44 ± 0.51	3.89 ± 0.68	2.78	0.010
促进自主学习	4.56 ± 0.51	3.94 ± 0.64	3.17	<0.001
提高学习效率	4.50 ± 0.51	4.00 ± 0.69	2.47	0.020
促进团队合作	4.61 ± 0.50	4.06 ± 0.73	2.67	0.010

续表 2 两组 CSAS 评分和教学满意度评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	试验组($n=18$)	对照组($n=18$)	t	P
拓展临床实践能力	4.39±0.61	3.78±0.73	2.73	0.010
促进医患沟通	4.78±0.43	4.06±0.73	3.64	<0.001
培训耗时	3.89±0.76	4.39±0.61	-2.18	0.040
整体满意度	4.83±0.38	4.11±0.76	3.61	<0.001

2.3 培训后 6 个月两组 DOPS 评分比较 在培训结束后 6 个月,试验组在“操作前准备工作、操作技能、无菌观念、与患者沟通的技巧和整体表现”等 9 个项目评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 培训后 6 个月两组 DOPS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	试验组($n=18$)	对照组($n=18$)	t	P
对操作适应证、相关解剖和操作技术理解	7.11±0.94	7.05±1.03	0.17	0.870
告知患者并征得同意	7.47±0.91	6.58±0.96	2.95	<0.001
操作前准备工作	7.79±0.98	6.74±1.05	3.21	<0.001
适当的安慰及止痛	7.58±1.02	6.47±1.12	3.18	<0.001
操作技能	7.68±0.95	6.89±1.10	2.37	0.020
无菌观念	7.42±0.90	6.74±0.87	2.38	0.020
根据需要寻求协助	7.53±1.07	6.79±1.03	2.16	0.040
操作后相关处理	7.37±0.90	7.16±0.83	0.75	0.460
与患者沟通的技巧	7.42±0.90	6.68±0.89	2.54	0.020
体现职业素养/人文关怀	7.53±0.96	6.58±1.02	2.95	0.010
整体评分	7.79±1.03	6.74±0.99	3.21	<0.001

3 讨 论

3.1 Peyton 四步教学法联合情景模拟有助于学生掌握流程较为复杂的末梢采血操作技能 Peyton 四步教学法包含“示范-解构-理解-演示”4 个连贯步骤,结合了行为学习、模型学习和建构主义理论等,采用“支架式教学”理念和策略,将复杂的医学操作技能经教师的示范和进一步解构(分解为连贯的操作子步骤并详细讲解),并要求学生对每一个子步骤进行复述和反思,促进深化理解,最终以学生能够完整演示整个过程作为掌握该项操作技能的评价标准。但其基于师生比(1:1)的个性化教学设计,对教学成本投入和师资条件要求较高。近年来,学者对 Peyton 四步教学法加以优化和创新应用,如 Peyton 四步教学联合 Gagne 教学模型或以问题为导向的教学方法,可显著提高裂隙灯眼科检查技能和重症监护室护士临床操作水平^[8-9]。李俊华等^[10]结合 Peyton 四步教学法和标准流程教学,在血液透析相关技能操作培训中取得明显成效。YAP 等^[11]把“小组教学”应用于 Peyton 四步教学的第 3 步,成功破解了师生比的严格限制,为该教学法在本科院校推广应用提供了有利条件,并能有效控制教学成本投入,具有一定的优势和适

用性。

本研究针对末梢采血操作和医患沟通技能培训的难点,在 Peyton 四步教学法基础上,将情景模拟和翻转课堂等多种教学方法联合应用,以学生为中心,为学生搭建“脚手架”、创设问题情境、鼓励独立探索、协作学习,通过课前发送教学视频和参考资料,为学生提供自主探索所需要的基本概念和相关理论支持,并通过提问、演示等方式进行启发、引导,为学生提供问题解决的原型。研究结果显示,其能有效激发学习热情,有助于学生掌握步骤流程较为复杂的末梢采血操作技能。

3.2 Peyton 四步教学法联合情景模拟有助于促进学生提高医患沟通技能 KRAUTTER 等^[12]研究表明,Peyton 四步教学法中第 3 步“理解”是最重要的核心环节。本研究在该环节设立 4 个医患沟通模拟场景,使呈现在学生面前的情境成为一种特定的学习任务,能够引发学生的认知需要、兴趣和动机。学生 4 人为 1 组,通过角色扮演和同伴互助学习达到教学目的。在技能操作方面,每位学生既能充当教师指导同伴操作,又能在同伴指导下演示技能。在医患沟通方面,既能感知窗口医务工作的现状,又能体会患儿家

长的处境,提供了反复实践和反思、相互交流和反馈的机会,促进操作技能的不断修正和强化,有助于对抽象概念的认识和理解,培养了医患沟通的同理心。

有研究报道,采用同伴互助学习比学生独立思考的得分率更高^[13]。本研究通过创设和模拟 4 个医患沟通场景,使学生已有经验与新的问题产生矛盾、冲突,从而激发学生探索的兴趣,继而通过角色扮演、同伴互助学习和教师评价反馈等教学方式,再结合学生之间、师生之间的共享与交流,提高学生对各种复杂沟通问题的深刻认识,并在共享集体思维成果的基础上更加全面、深入、正确地理解,从而促进学生更好地掌握末梢采血操作技能并促进医患沟通技能提升。

3.3 Peyton 四步教学法联合情景模拟有助于提高学生末梢采血岗位胜任力 本研究显示,试验组采用 Peyton 四步教学法联合情景模拟培训后 6 个月,采用 DOPS 观察学生在真实的采血窗口岗位的操作技能和医患沟通情况,结果提示其有助于提高学生末梢采血岗位胜任力。根据著名的艾宾浩斯遗忘曲线,遗忘具有“先快后慢”的规律,在识记后的短时间内遗忘最多最快,20 min 后记忆保留 58.2%,1 h 后记忆量仅剩 44.2%,而在 5、30 min 记忆时间点复习效率最高。Peyton 四步教学和 4 人小组角色交替轮换,在 30 min 内增加了多次复习的机会,能够延缓这种记忆的快速遗忘,改善培训的长期效果^[14]。另外,结合情景模拟教学,可动员听、说、做、看等多种感官协同参与,有利于营造轻松有趣的学习环境,提高学习效率。另外,同伴之间相互评价更容易被理解和接受,起到取长补短、见贤思齐的作用,有助于提高学生末梢采血岗位胜任力。

综上所述,Peyton 四步教学法联合情景模拟教学应用于医学检验技术专业本科毕业实习生末梢采血培训,不仅有助于学生掌握操作技能,还能促进医患沟通技能提升,提高岗位胜任力和教学满意度。其核心要义在于以学生为中心,以理解知识的价值和意义为目标,以支持学生的发现为重点进行教学设计,启迪学生的独立思考和创新思维,最终实现学生能力的提升。但问卷调查显示,该教学方法较传统方法培训耗时较长,后续需进一步优化教学流程,增加入组学生数量,并在不同专业和不同阶段中验证其适用性和有效性。

参考文献

[1] 中国医师协会检验医师分会儿科疾病检验医学专家委员会,世界华人检验与病理医师协会. 中国末梢采血操作共

识[J]. 中华医学杂志,2018,98(22):1752-1760.

- [2] NOURKAMI-TUTDIBI N, HILLEKE A B, ZEMLIN M, et al. Novel modified peyton's approach for knowledge retention on newborn life support training in medical students[J]. Acta Paediatr, 2020, 109(8):1570-1579.
- [3] GIACOMINO K, CALIESCH R, SATTELMAYER K M. The effectiveness of the Peyton's 4-step teaching approach on skill acquisition of procedures in health professions education: a systematic review and Meta-analysis with integrated Meta-regression [J]. PeerJ, 2020, 8: e10129.
- [4] 唐菲,杨漂羽,王萍,等. Peyton 四步教学法在医学教育中的应用研究进展[J]. 中华医学教育杂志, 2021, 41(4): 318-321.
- [5] 王平凡,闫春林,赵静,等. 改良 Peycon 四步教学法在新入职护士岗前操作培训中的应用[J]. 护理学杂志, 2022, 37(2):63-66.
- [6] 汪卓赞,王静,朱雷,等. 住院医师医患沟通态度和能现状调查及其影响因素研究[J]. 中华医学教育杂志, 2019, 39(2):105-109.
- [7] 丁雯瑾,蒋更如,归曦,等. 同伴互助学习在消化内科临床操作教学中的应用[J]. 中华医学教育杂志, 2018, 38(5): 714-717, 752.
- [8] NG J Y. Combining Peyton's four-step approach and gagnes instructional model in teaching slit-lamp examination[J]. Perspect Med Educ, 2014, 3(6):480-485.
- [9] 余雯,余幼芬,安静娜,等. PBL 结合 Peyton 四步教学法在 ICU 护理带教中的应用效果[J]. 中国高等医学教育, 2021(10):128, 132.
- [10] 李俊华,宁勇,刘蔚,等. 改良四步教学法在武汉市某医院血液净化中心临床技能教学中的应用[J]. 医学与社会, 2019, 32(1):124-126.
- [11] YAP R, MOREIRA A, WILKINS S, et al. Suturing in small group teaching settings: a modification to Peyton's four-step approach[J]. Med Sci Educ, 2016, 26(4):575-580.
- [12] KRAUTTER M, WEYEARICH P, SCHULTZ J, et al. Effects of Peytonssss four-step approach on objective performance measures in technical skills training: a controlled trial[J]. Teach Learn Med, 2011, 23(3):244-250.
- [13] LASRY N, CHARLES E, WHITTAKER C. Effective variations of peer instruction: the effects of peer discussions, committing to an answer, and reaching a consensus [J]. Am J Phys, 2016, 84(8):639-645.
- [14] 温华,马婧,朱亚鑫,等. 同伴互助学习在医学教育中的应用[J]. 中华医学教育杂志, 2018, 38(2):232-236.