

神经病理性疼痛中表观遗传学作用机制研究进展

文声昕 吴 强 韩亚坤 郭珊珊 唐 奕 柯 璐 何仁亮

摘 要 神经病理性疼痛是由中枢神经系统及周围神经系统的原发性损害和功能障碍诱发,常会引起痛觉过敏、异常疼痛、自发性疼痛和感觉异常,而这些变化是如何发生的仍然难以确定。最新研究表明,外周有害刺激改变了 RNA 修饰、非编码 RNA、DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传学修饰,这些变化可能与神经病理性疼痛的痛觉敏感有关。本文综述目前神经病理疼痛表观遗传学作用机制的研究进展,以期为该疾病的诊疗提供潜在靶点。

关键词 神经病理性疼痛 RNA 甲基化 非编码 RNA DNA 甲基化 组蛋白修饰

中图分类号 R441.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.038

国际疼痛研究协会将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)定义为由躯体感觉神经系统的病变或疾病引起的疼痛。其常见病因有糖尿病神经病变、脊髓损伤、病毒感染(带状疱疹后神经痛)和化疗等,常见症状为异常疼痛、痛觉过敏、自发性疼痛和感觉异常等,这些症状使患者出现睡眠障碍、焦虑,甚至抑郁。目前治疗 NP 包括药物干预(抗惊厥药和阿片类药物)、物理治疗和局部神经阻滞,但效果有限和不良反应增多。由于 NP 的发病机制尚未得到充分阐明,临床治疗效果有限,故探索 NP 发生的分子机制具有重要意义。在伤害性感受系统中,表观遗传修饰被认为调控分子的长期变化,在组织损伤相关疼痛的发展和维持中起着关键作用^[1]。Waddington 在 1942 年提出表观遗传这一概念,它指的是不改变 DNA 序列调节基因表达,并在环境刺激时对基因转录或翻译过程的调控,使个体产生长期的影响。表观遗传修饰有 RNA 修饰、非编码 RNA、DNA 甲基化和组蛋白修饰,这些修饰方式直接或间接地影响基因表达。本文将就目前 NP 表观遗传学作用机制研究进展进行综述,以期为该疾病的诊疗提供潜在靶点。

一、RNA 修饰

N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)是表观遗传学中 RNA 甲基化的一个新兴领域,包括以 METTL3、METTL14、WTAP 和 KIA1429 为代表的写入

蛋白介导甲基化过程,以 FTO 和 ALKBH5 为代表的擦除蛋白介导去甲基化过程,以及 YTH 和 HNRNP 为代表的阅读蛋白介导甲基化识别和 mRNA 翻译过程^[2]。m6A 修饰可被不同的 m6A 结合蛋白 YTH 结合,从而调节 RNA 的转录、剪接、输出、翻译和降解来影响各种生理和病理过程。近年来证据表明,m6A 修饰调控基因可能参与了 NP 的发展和维持^[3-6]。

在完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的小鼠炎性疼痛模型中,METTL3 介导的 m6A 修饰通过调节 pri-miR-365-3p 加工来调节疼痛敏化^[2]。Pan 等^[3]选择性下调脊髓中 METTL3,这提高了脊髓中 10~11 易位甲基胞嘧啶双加氧酶 1(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1, TET1)mRNA 和 m6A 的水平,从而产生疼痛超敏反应。相比之下,过表达 METTL3 逆转 m6A 的缺失,阻断 CFA 诱导脊髓中 TET1 的增加,可导致疼痛减弱;同时 YTHDF2 水平降低,脊髓 TET1 稳定上调,这揭示下调脊髓 METTL3 与 YTHDF2 协调的新机制,即稳定脊髓神经元中 TET1 的上调,有助于调节炎性疼痛。Zhang 等^[4]建立保留神经损伤(spinal nerve injury, SNI)大鼠疼痛模型,通过分析 METTL3 和 m6A 甲基化表达水平,发现与假手术大鼠比较,NP 大鼠中 METTL3 和 m6A 甲基化显著下调。

进一步研究发现,METTL3 通过介导 pri-miR-150 在基因 498 处的 m6A 甲基化,与 YTHDF2 结合加速了 miR-150 的成熟。而 miR-150 可直接靶向脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)mRNA,最终建立 METTL3/miR-150/BDNF 调控通路。结合临床带状疱疹患者血清标本,证明 METTL3 在带状疱疹患者中也下调。

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金资助项目(2020A1515010159);广东省深圳市基础研究专项(JCY2021032413140029)

作者单位:518112 广东医科大学第一临床医学院、深圳市第三人民医院手术麻醉科

通信作者:吴强,电子信箱:wq2283@qq.com;何仁亮,电子信箱:szherenliang@163.com

m6A 去甲基化酶 FTO 在周围神经损伤背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中产生 Runx1 而上调, 通过消除 Ehmt2 mRNA、稳定 Ehmt2 mRNA/G9a 表达和沉默受损 DRG 中 μ 阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR) 表达, 引起神经损伤疼痛超敏反应。鉴于 FTO 抑制剂甲氯芬那酸为非甾体抗炎药, 阻断 FTO 可能在神经性疼痛管理中具有潜在的临床应用^[5]。在脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型中, 脊髓神经元中基质金属蛋白酶 24 (matrix metalloproteinase 24, MMP24) 表达上调。甲基化 RNA 免疫沉淀测序和 RNA 免疫沉淀测定表明, m6A 减少神经性疼痛条件下 MMP24 mRNA 的富集。此外, FTO 与脊髓神经元中的 MMP24 共定位, 并在 SNL 后与脊髓中 MMP24 mRNA 结合增加^[6]。总之, 在各种疼痛模型中, RNA m6A 修饰介导了痛觉敏化的多种调节机制。这些研究不仅揭示了神经性疼痛背后的表观遗传学机制, 而且还为治疗提供了新思路。

二、非编码 RNA

人类基因组中仅 2% 由蛋白质编码基因组成, 其余约 98% 是非编码基因。非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 是一组不编码功能蛋白的 RNA, 具有调节转录、翻译和稳定性的特点。ncRNA 主要包括 microRNA (miRNA)、长 ncRNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 和小核仁 RNA (snoRNA)。许多研究发现, miRNA、lncRNA 和 circRNA 与 NP 的病理过程有关^[7-10]。

miRNA 与靶 mRNA 结合或直接与蛋白质相互作用来负调控基因表达。miRNA 主要通过与非翻译区 (3'UTR) 结合来控制基因的表达, 导致 mRNA 降解或抑制蛋白质翻译。在 NP 诱发的疼痛基因中, 80% 受 miR-183 家族的调控。此外, miR-18a、miR-19a、miR-19b 和 miR-92a 簇成员的过表达可引起机械性异位痛, 而阻断这些 miRNA 可减少神经损伤引起的机械性异位痛。miR-17-92 簇主要通过下调 DRG 中的多个 KV 通道来引起疼痛^[7]。lncRNA linc00311 在 NP 大鼠脊髓中表达显著上调, 降低其可抑制 STAT3 活化而下调免疫炎症细胞因子及 (Ca^{2+})_i 水平, 从而降低疼痛阈值^[11]。Du 等^[8]鉴定了一种保守的 lncRNA, 命名为神经损伤特异性 lncRNA (NIS-lncRNA)。

DRG 中 ELF1 是一种与 NIS-lncRNA 启动子结合的转录因子, 能诱发 NIS-lncRNA 上调, 从而促进受损的 DRG 神经元中 Fus 触发 CCL-2 基因表达, 有

助于神经损伤诱导的伤害性超敏反应的发展和维持。由此可见, NIS-lncRNA 可能是 NP 的内源性引发剂, 可为 NP 的诊疗提供潜在靶点。另外, 神经损伤诱导背根神经节特异性富集的长链非编码 RNA (DS-lncRNA) 的下调促进了转录辅因子 RALY 与 RNA 聚合酶 II (RNP II) 和 Ehmt2 基因启动子的结合, 增加 Ehmt2 mRNA 和 G9a 蛋白的表达, 下调包括 Oprm1 mRNA 和 MOR 在内的许多疼痛相关基因, 并引起神经性疼痛^[9]。Zhang 等^[10]研究发现, 与假手术组比较, SNL 大鼠 3、7、10、14 天后脊髓中 circAnks1a 的表达明显上调。

SNL 大鼠的疼痛行为可以通过 siRNA 下调 circAnks1a 来缓解, 其机制是通过调节血管内皮生长因子 B 的表达以降低 SNL 大鼠脊髓的兴奋性来缓解 NP。Cao 等^[12]使用患有带状疱疹后神经痛 (post herpetic neuralgia, PHN) 患者的皮肤来研究 PHN 中 miRNA 的表达, 发现 PHN 患者皮肤中的 miR-4506、hsa-miR-1258 和 hsa-miR-330-5p 上调超过 5 倍。综上所述, ncRNA 的发现为 NP 的诊断和治疗带来了新的前景, 关于作用机制需进一步研究。

三、DNA 甲基化

DNA 甲基化通过多种机制抑制基因转录。甲基-cpg 结合域 (methylated DNA binding domain, MBD) 蛋白家族作为转录抑制因子或辅助抑制因子的对接位点, 在胞嘧啶的第 5 碳上添加一个甲基, 产生 5-甲基胞嘧啶 (5mC), 这一过程由 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1)、DNMT3a 和 DNMT3b 催化, 它们建立并维持了基因组甲基化模式。而 5-甲基胞嘧啶 (5mC) 转化为 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC) 是由 TET 介导, 促进 DNA 去甲基化^[13]。哺乳动物基因组中, 70%~80% 的 CpG 被甲基化, 作为一种更稳定的表观遗传修饰, 其可以沉默或下调启动子或增强子, 这种不同的基因表达调节可影响疼痛和镇痛。

1. DNMT 触发 DNA 甲基化沉默基因表达: 周围神经损伤通过激活受损 DRG 感觉神经元中的转录因子 CREB 来上调 DNMT1 的表达。这种上调与 Kcna2 启动子和 5'-非翻译区域内某些 CpG 位点的 DNA 甲基化水平升高相关, 而 Kv1.2 是 NP 发生的关键因素, DNMT1 可能有助于 NP 的发展^[14]。Zhao 等^[15]建立 SNL 和慢性压迫性损伤 (chronic compress injury, CCI) 动物模型, 证明通过激活转录因子 OCT1 能增加受损 DRG 神经元中 DNMT3a 的表达, 阻断这种增加

可阻止神经损伤引起的 Kcna2 表达,从而减轻 NP。相反,在没有神经损伤的情况下,模拟这种增加会降低 Kcna2 启动子活性,降低 Kv 电流,增加 DRG 神经元的兴奋性并导致脊髓中枢敏化和神经性疼痛症状,这表明 DNMT3a 可能通过抑制 DRG 中的 Kcna2 表达而导致 NP。

Liu 等^[16]进一步研究 DNMT3a 介导的 miR-214-3p 表观遗传学抑制作用,发现其增强星形胶质细胞中 CSF1 的产生,继而在 SNL 模型大鼠中诱导了神经炎症和疼痛行为。此外, DNMT3b 在 SNL 模型中下调,引起 GPR151 基因启动子的去甲基化,促进转录因子 Krüppel 样因子 5 (Krüppel-like factor 5, KLF5) 与 G 蛋白偶联受体 151 (G-protein coupled receptor 151, GPR151) 启动子的结合,并进一步增加脊髓神经元中 GPR151 的表达。增加的 GPR151 可能通过激活 MAPK 信号转导和增加疼痛相关基因表达而促成 NP 的发生^[17]。有研究表明,周围神经损伤通过 DRG 中 DNA 甲基化来下调 MOR 和 Kv1.2 的表达,从而诱发 NP^[13]。

2. DNA 去甲基化 TET1 调控甲基化水平: DNA 去甲基化 TET1 过表达通过调控 MOR 启动子区域甲基化水平,增加 MOR 的表达,从而改善神经损伤导致的痛觉过敏和吗啡耐受^[18]。值得一提的是,化疗引起的神经性疼痛是癌症治疗的常见剂量限制性不良反应,但其潜在机制在很大程度上是未知的。Deng 等^[19]构建大鼠奥沙利铂疼痛模型,使用全基因组表达微阵列和基因本体分析确定脊髓背角中序列特异性 DNA 结合蛋白 HOXA6 上调。其通过 TET1 介导的 SOX10 启动子去甲基化导致 NP。紫杉醇诱导的双孔结构域 K⁺ 通道 1.1 (K2p1.1) 的下调是由 DRG 中启动子 DNA 甲基化增加引发 NP。损伤的 DRG 中 TET1 过表达可能通过挽救 K2p1.1 的表达来减轻化疗引起的神经性疼痛^[20]。

5-氮杂胞苷是一种目前被许可用作化疗的 DNMT 抑制剂,基于其降低 MeCP2 水平的功效,它也可用作镇痛剂。然而,镇痛效果只有在鞘内给药时才能达到,因此限制了其潜在的治疗用途。另一方面,降低 DNA 甲基化会导致疼痛过敏,因为受影响的 CpG 位点(启动子与内含子区域)将对基因表达的变化产生不同的影响^[21]。综上所述, DNMT 可能与基因启动子结合,导致基因甲基化或去甲基化,从而加重或缓解 NP,这将为 NP 的治疗提供新的指导。给予基因特异性 siRNA 或慢病毒治疗是未来的一种前瞻性

治疗选择。

四、组蛋白修饰

组蛋白修饰是对核小体 N-端组蛋白尾部的转录后修饰 (post-transcriptional modification, PTM), 可调控染色质的结构和功能。组蛋白乙酰化主要发生在 H3 和 H4 N-端保守的赖氨酸残基上,由组蛋白乙酰化转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 催化进行。这种可逆的乙酰化修饰作用可使染色质结构发生动态改变,并对基因转录产生影响^[22, 23]。组蛋白甲基化是由组蛋白甲基转移酶 (histone methyl transferase, HMT) 完成的。甲基化可发生在组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上,疼痛过程中不同程度的组蛋白甲基化增加了组蛋白修饰和调节基因表达的复杂性^[24, 25]。

1. 组蛋白乙酰化对痛觉敏化发挥重要调节机制: 在紫杉醇引起的 NP 模型中,脊髓背角中活化 T 细胞的核因子 (NFATc2) 可直接上调 CXCL14 的表达,这是通过 NFATc2 和 p300 之间相互作用增加了 CXCL14 启动子区域中组蛋白 H4 的乙酰化。此外,敲除脊髓背角的 CXCL14 显著减弱了紫杉醇诱导的 NP^[22]。组蛋白 H3 赖氨酸 9 乙酰化 (H3K9ac) 可激活星形胶质细胞中降钙素基因相关肽 (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), 神经损伤后表达 H3K9ac 的星形胶质细胞数量增加。抑制 CGRP 可减轻 NP 的发展,同时抑制 CCI 大鼠中 H3K9ac、CX3CR1 和 IL-1 β 的表达^[23]。另外在 SNL 模型中, CXCL13 被激活引起疼痛,其机制是受损 DRG 神经元中锌指蛋白 382 (ZNF382) 的下调,这破坏了 HDAC1 和 SET 结构域^[26]。

组蛋白乙酰化可通过溴区结构域和超末端结构域 (bromodomain and extra terminal domain, BET) 蛋白募集,对小胶质细胞介导的脊髓神经炎症的关键作用,结合 HDAC 和 BET 抑制剂靶向神经性疼痛可能代表一种新的治疗选择^[27]。Borgonetti 等^[28]研究 SUM52 和 SUM35 的新型双重 HDAC/BRD4 抑制剂在小鼠 SNI 模型中的药理学特征,结果显示,作为多靶点药物的单个分子同时调节 BET 和 HDAC 活性,可为 NP 缓解带来希望。丙戊酸是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可通过 STAT1/NF- κ B 和 JAK2/STAT3 信号通路调节小胶质细胞功能并抑制脊髓神经炎症^[29]。

2. 组蛋白甲基化参与了痛觉敏化的形成: zeste 同源物 2 (EZH2) 增强子对 H3 赖氨酸 27 (H3K27me3)

的三甲基化是一种表观遗传标记,可调节周围神经损伤后炎症相关基因的表达^[24]。精氨酸甲基转移酶 1 (coac-tivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)是组蛋白精氨酸甲基化的表观遗传调节因子,鞘内注射 BC-1215(一种新型 Fbxo3 抑制剂)可阻止 CARM1 泛素化,从而阻断 K⁺通道基因沉默并改善神经损伤后的异常性疼痛^[25]。另外,G9a(由 Ehmt2 编码)是组蛋白 3 赖氨酸 9 甲基转移酶,负责基因沉默的关键染色质调节剂,G9a 抑制剂(UNC0638)可用于增强阿片类药物在治疗慢性神经性疼痛中的镇痛作用。由此可见,组蛋白乙酰化与去乙酰化、甲基化与去甲基化通过不同的调节机制参与 NP 的发生,这些都将是 NP 治疗和预防的重要研究对象。

目前,表观遗传修饰参与 NP 形成的分子机制尚不明确。然而,越来越多的证据表明,RNA 修饰、DNA 甲基化和组蛋白修饰通过调节神经炎症反应、神经胶质细胞的激活、离子通道等在 NP 的发展中起到关键作用。目前的研究大都基于动物模型的探索,并且表观遗传修饰之间交叉仍然难以明确,研究人员需要在更高级动物模型中探索其他的表观遗传调控模式,可使用全基因组方法,例如染色质免疫沉淀,然后进行深度测序(ChIP-seq),以绘制在神经性疼痛的基因和非基因区域的范围。随着对 NP 的表观遗传修饰及其分子机制认识的不断增加,NP 的有效治疗和预防前景更加广阔。

参考文献

- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301
- Zhang C, Wang Y, Peng Y, *et al*. Mettl3 regulates inflammatory pain by modulating m(6)a-dependent pri-mir-365-3p processing[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 122-132
- Pan Z, Zhang Q, Liu X, *et al*. Methyltransferase-like 3 contributes to inflammatory pain by targeting tet1 in ythdf2-dependent manner[J]. *Pain*, 2021, 162(7): 1960-1976
- Zhang L, Zhao X, Wang J, *et al*. Mettl3 suppresses neuropathic pain via modulating m6-methyladenosine-dependent primary mir-150 processing[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 80
- Li Y, Guo X, Sun L, *et al*. N(6)-methyladenosine demethylase fto contributes to neuropathic pain by stabilizing g9a expression in primary sensory neurons[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(13): 1902402
- Ma L, Huang Y, Zhang F, *et al*. Mmp24 contributes to neuropathic pain in an fto-dependent manner in the spinal cord neurons[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673831
- Sakai A, Saitow F, Maruyama M, *et al*. MicroRNA cluster mir-17-92 regulates multiple functionally related voltage-gated potassium channels in chronic neuropathic pain[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16079
- Du S, Wu S, Feng X, *et al*. A nerve injury-specific long noncoding RNA promotes neuropathic pain by increasing ccl2 expression[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e153563
- Pan Z, Du S, Wang K, *et al*. Downregulation of a dorsal root ganglion-specifically enriched long noncoding rna is required for neuropathic pain by negatively regulating raly-triggered ehmt2 expression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(13): e2004515
- Zhang SB, Lin SY, Liu M, *et al*. Circanksla in the spinal cord regulates hypersensitivity in a rodent model of neuropathic pain[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4119
- 冶占福, 师存伟, 祁学萍. 初步探究 lncrna linc00311 影响大鼠神经病理性疼痛过程的作用机制[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1051-1057
- Cao S, Zhang D, Yuan J, *et al*. MicroRNA and circular rna expression in affected skin of patients with postherpetic neuralgia[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 2905-2913
- Wu Q, Wei G, Ji F, *et al*. Tet1 overexpression mitigates neuropathic pain through rescuing the expression of mu-opioid receptor and kv1.2 in the primary sensory neurons[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(2): 491-504
- Sun L, Gu X, Pan Z, *et al*. Contribution of dnmt1 to neuropathic pain genesis partially through epigenetically repressing kcna2 in primary afferent neurons[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(33): 6595-6607
- Zhao JY, Liang L, Gu X, *et al*. DNA methyltransferase dnmt3a contributes to neuropathic pain by repressing kcna2 in primary afferent neurons[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14712
- Liu L, Xu D, Wang T, *et al*. Epigenetic reduction of mir-214-3p upregulates astrocytic colony-stimulating factor-1 and contributes to neuropathic pain induced by nerve injury[J]. *Pain*, 2020, 161(1): 96-108
- Jiang BC, Zhang WW, Yang T, *et al*. Demethylation of g-protein-coupled receptor 151 promoter facilitates the binding of kruppel-like factor 5 and enhances neuropathic pain after nerve injury in mice[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(49): 10535-10551
- 吴强, 林静, 刘民强, 等. 去甲基化调控 μ 阿片受体对神经病理性疼痛痛觉过敏和吗啡耐受的影响[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(6): 803-808
- Deng J, Ding HH, Long JL, *et al*. Oxaliplatin-induced neuropathic pain involves hoxa6 via a tet1-dependent demethylation of the sox10 promoter[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(9): 2503-2514
- Jia SS, Wei GH, Bono J, *et al*. Tet1 overexpression attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain through rescuing k2p1.1 expression in primary sensory neurons of male rats[J]. *Life Sci*, 2022, 297: 120486
- Garriga J, Laumet G, Chen SR, *et al*. Nerve injury-induced chronic pain is associated with persistent DNA methylation reprogramming in dorsal root ganglion[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(27): 6090-6101
- Liu M, Zhang SB, Luo YX, *et al*. Nfatc2-dependent epigenetic up-regulation of cxcl14 is involved in the development of neuropathic pain induced by paclitaxel[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 310
- Sun C, An Q, Li R, *et al*. Calcitonin gene-related peptide induces the histone h3 lysine 9 acetylation in astrocytes associated with neuroinflammation in rats with neuropathic pain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(11): 1409-1424

(下转第 199 页)

联系实际,还可以根据学生的薄弱环节针对性加以指导,更加注重提高学生的临床思维和决策能力,这与读片考试重点考察的能力相一致^[12];同时通过微技能方法培养出来的口头和即时分析能力,也能帮助住院医师在读片考试中更从容冷静地分析问题、解决问题,从而提高其读片考试成绩。

本研究中试验组和对照组的理论考试成绩没有显著差异,可能的原因包括以下 2 个方面:①教学阅片每 2 周举行 1 次,内容不能完全覆盖教学大纲和理论考试要求的内容,同时授课的内容无法与每一位同学的轮转计划相符合,可能导致学生对不同主题的教学阅片内容掌握程度不一致;②OMP 联合 CBL 的教学阅片模式以案例分析为主,每个案例分析重点在于启发学生理论结合实践,培养其临床思维能力,根据学生薄弱处针对性地加以指导并提出建设性的改进意见,提升其学习积极性和信心。但是目前对学生教学后的总结学习,尤其是理论知识的学习,仍缺乏有效的监督机制,导致部分学生教学阅片后的自主学习不足,理论考试的成绩提升不明显。本研究结果也表明,有必要采用更多的监督和激励方式促进学生在教学阅片后主动学习,进一步强化教学管理,以提升放射科住院医师规范化培训的教学质量。

本研究具有一定的局限性:①样本量相对较小;②试验组和对照组为不同学年的住院医师规范化培训学生,没有进行随机化分组,不同学年的授课内容和出科考试题目难以完全一致,可能会影响本研究结果。在将来教学研究中,笔者团队会进一步扩大样本量并进行分层化教学效果的评价。

综上所述,OMP 是一种以学生为中心,解决学生实际需求,促进师生互动,提高学生临床思维能力的教学方法。OMP 联合 CBL 的教学模式在放射科住院医师规范化培训中的初步应用具有一定的教学效果,值得进一步探讨和推广。

参考文献

- 陈皓阳,穆林,莫雯茜,等.我国住院医师规范化培训现状的系统评价[J].卫生经济研究,2022,39(1):73-77
- 周延,刘颖,王莹,等.利用目标管理改进放射科医师培训的效果评价[J].继续医学教育,2019,33(9):26-28
- 孙洪赞,徐臣,王晓明,等.案例教学法结合微信平台在放射科住院医师规范化培训中的应用[J].卫生职业教育,2018,36(19):141-143
- 裴新龙,郎宁,张祺,等.基于病案的教学查房结合 PACS 在影像科医师培养中的应用[J].基础医学与临床,2020,40(1):136-140
- 张景峰,黄强,刘锦鹏,等.放射科专业基地教学阅片流程与规范的探讨[J].中国毕业后医学教育,2019,3(3):198-201
- 黄瑞滨,马焕杰,许伟雄,等.浅谈放射科住院医师规范化培训的经验与不足[J].中国毕业后医学教育,2018,2(3):204-207
- Neher JO, Gordon KC, Meyer B, *et al.* A five-step "microskills" model of clinical teaching[J]. J Am Board Fam Pract, 1992, 5(4): 419-424
- Neher JO, Stevens NG. The one-minute preceptor: shaping the teaching conversation[J]. Fam Med, 2003, 35(6): 391-393
- 孟增东,唐旭,刘伟,等.五步微技能教学法在骨科临床实习教学中的应用研究[J].复旦教育论坛,2013,11(6):93-96
- 熊小雨,符跃强.OMP 联合床边教学模式在儿童重症临床教学中的应用研究[J].现代医药卫生,2022,38(9):1593-1595
- 李天满,梁运宁,余玲,等.一分钟教学法在外科住培临床教学中的应用[J].中国继续医学教育,2022,14(6):28-31
- Tan CJ, Lim CY. Teaching the millennial radiology resident: applying a five-step 'microskills' pedagogy[J]. Singapore Med J, 2018, 59(12): 619-621
- 万岩岩,王洪发,叶剑锋,等.基于“一分钟教学法”工作坊培训效果探索临床教师高效培训途径[J].医学教育研究与实践,2021,29(6):820-823
- Farrell SE, Hopson LR, Wolff M, *et al.* What's the evidence: a review of the one-minute preceptor model of clinical teaching and implications for teaching in the emergency department[J]. J Emerg Med, 2016, 51(3): 278-283
- 姚延峰,刘学,张东竹,等.一分钟教学法在住院医师规范化培训床边超声教学中的应用探讨[J].卫生职业教育,2020,38(13):145-146
- 曹玉萍,杨崧.一分钟教学法在精神病学临床教学中的应用[J].四川精神卫生,2019,32(2):174-176
- (收稿日期:2022-10-10)
- (修回日期:2022-11-27)

(上接第 195 页)

- An Q, Sun C, Li R, *et al.* Calcitonin gene-related peptide regulates spinal microglial activation through the histone h3 lysine 27 trimethylation via enhancer of zeste homolog-2 in rats with neuropathic pain[J]. J Neuroinflammation, 2021,18(1):117
- Hsieh MC, Ho YC, Lai CY, *et al.* Blocking the spinal fbxo3/carm1/k(+) channel epigenetic silencing pathway as a strategy for neuropathic pain relief[J]. Neurotherapeutics, 2021,18(2):1295-1315
- Ma L, Yu L, Jiang BC, *et al.* Zn382 controls mouse neuropathic pain via silencer-based epigenetic inhibition of exel13 in drg neurons[J]. J Exp Med, 2021,218(12):e20210920
- Borgonetti V, Galeotti N. Combined inhibition of histone deacetylases

- and bet family proteins as epigenetic therapy for nerve injury-induced neuropathic pain[J]. Pharmacol Res, 2021,165:105431
- Borgonetti V, Meacci E, Pierucci F, *et al.* Dual hdac/brd4 inhibitors relieves neuropathic pain by attenuating inflammatory response in microglia after spared nerve injury[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(5):1634-1648
- Guo A, Li J, Luo L, *et al.* Valproic acid mitigates spinal nerve ligation-induced neuropathic pain in rats by modulating microglial function and inhibiting neuroinflammatory response[J]. Int Immunopharmacol, 2021,92:107332
- (收稿日期:2022-09-21)
- (修回日期:2022-10-31)