

结直肠腺瘤性息肉癌变机制研究进展*

李 锦¹▲ 综述 孔令斌²△ 黄志诚²△ 审校(¹ 山东大学, 济南 250012; ² 济宁医学院, 济宁 272067)

摘 要 腺瘤性息肉是结直肠中最常见的病变之一, 研究报道腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变, 其中 50% ~ 70% 的结直肠癌来源于腺瘤性息肉。腺瘤性息肉一旦发生癌变, 治疗效果多不理想, 因此, 探讨结直肠腺瘤性息肉 (colorectal adenomatous polyps, CAP) 癌变的发生因素及其机制, 有针对性的早期干预具有重要的意义。本文仅就 CAP 癌变发生的危险因素及其机制的研究进展综述如下。

关键词 结直肠腺瘤性息肉; 癌变

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2016)06-196-06

Advances in the mechanism of the colorectal adenomatous polyps carcinogenesis

LI Jin¹, KONG Lingbin², HUANG Zhicheng²(¹ Medicine College of Shandong University, Jinan 250012; ² Jining Medicine University, Jining 272067, China)

Abstract: Colorectal adenomatous polyposis is one of the most common diseases in colorectal. The study reported that the colorectal adenomatous polyps is the precancerous lesions of colorectal cancer, of which 50% to 70% of colorectal cancer comes from colorectal adenomatous polyps. Once colorectal adenomatous polyposis is canceration, treatment is often unsatisfactory. Therefore, the colorectal adenomatous polyps occurrence factors and mechanisms are to be explored. The early intervention is of great significance. In this paper, the research progress on the risk factors and mechanisms of carcinogenesis of colorectal adenoma polyps is summarized as following.

Keywords: Colorectal adenomatous polyps; Canceration

结直肠腺瘤性息肉 (colorectal adenomatous polyps, CAP) 为消化道常见疾病, 其发病率约 1.8% ~ 17.2%^[1]。其中腺瘤性息肉为肿瘤性息肉, 占大肠息肉的 70% ~ 80%, 与大肠癌关系密切, 易于癌变, 其癌变率为 1.4% ~ 9.2%^[2], 一旦癌变, 治疗相当困难。研究报道, 腺瘤性息肉癌变的危险因素较多, 一般认为与年龄、腺瘤大小、形态、组织学类型及其生活习惯、遗传等有关, 但其癌变过程时间较长, 常常 10 ~ 15 年^[3], 这一慢性过程为早期干预提供了有效的时间窗。因此, 探讨腺瘤性息肉发生的危险因素及其癌变的机制, 为早期干预腺瘤性息肉的癌变具有重要的意义。现就其癌

变发生的危险因素及其分子机制的研究进展作一综述。

1 CAP 癌变的影响因素

1.1 CAP 癌变的危险因素

结直肠息肉是指肠腔内黏膜表面的隆起病变, 多见于直肠和乙状结肠, 是肠道常见的一种良性病变, 病理上分为腺瘤性息肉、错构性瘤、炎性息肉和增生性息肉。如果任其发展, 其具有一定的恶变倾向, 恶变率约为 10%, 且发病率随年龄增长而逐渐增高。其中 CAP 最常见, 占大肠息肉的 70% ~ 80%, 包括管状腺瘤、混合型腺瘤和绒毛状腺瘤 3 种, 而且易于癌变, 其癌变率为 1.4% ~ 9.2%, 其中绒毛状腺瘤癌变率可达 4.8% ~ 29.8%, 管状腺瘤 4% ~ 4.8%^[2], 被认为是结直肠癌的病因或一

* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划 (2013WS0335)

△ [通信作者] 孔令斌, E-mail: klb3904@163.com

黄志诚, E-mail: hzc3629@163.com

▲ 李锦, 山东大学 2013 级研究生

种癌前病变。因此,探讨 CAP 癌变的危险因素,早期预防具有重要的临床意义。有报道指出,腺瘤性息肉癌变与腺瘤的种类、大小、数量、有无带蒂、生长的部位、患者的年龄等多因素有关;其中腺瘤的绒毛成分越多,癌变的概率也就越大;直径 < 5mm 的息肉癌变概率为 3%,直径 < 1cm 的管状腺瘤为 5%,直径 > 2cm 的绒毛状腺瘤高达 50%。多发性腺瘤患者癌变率较单发者高;有蒂的腺瘤很少发生癌变,而广基无蒂的腺瘤癌变率很高;年老患者腺瘤癌变率较年轻人高;左侧结肠,大的腺瘤性息肉更容易发展为结直肠癌^[4]。因此,临床上一旦发现直径 > 2cm 的腺瘤性息肉要及时摘除,以防癌变。

1.2 CAP 癌变的保护因素

结直肠腺瘤性息肉的癌变率高,一旦癌变,目前治疗效果均不太理想,因此,探讨息肉的癌变的保护因素具有重要意义。研究发现,戒烟、戒酒、控制体重是最经济有效的预防措施^[1];食用粗粮、水果和豆类食物、乳制品、叶酸及维生素 C、维生素 D 等其他维生素对于预防结肠癌效果甚佳^[2]。Hollestein 发现使用阿司匹林 ≤ 100mg/d 者,使用 2~6 年者比使用 2 年者结肠癌发生率低 25%^[3]。Jennifer 等通过随机对照实验发现,绒毛状腺瘤患者通过补钙能够减少结直肠癌的发生率^[5]。但是目前尚缺乏直接补充上述生物活性物成分的前瞻性研究。当然,所有方法中最有效的阻断腺瘤性息肉癌变过程的是通过肠镜检查发现息肉并去除^[6]。

2 CAP 癌变的机制

结直肠息肉癌变发生的因素是多重不确定。目前认为,结直肠癌的发展简单归结起来是正常黏膜—上皮细胞增生—早期腺瘤—中期腺瘤—晚期腺瘤—癌—癌转移的一种进展所形成的复杂的生物学现象,从癌变时间上来看,腺瘤发生癌变是一个长时间的过程。有关 CAP 癌变的机制目前尚不特别清楚,有研究报道可能与以下分子机制相关。

2.1 息肉癌变与张力蛋白同源基因缺失 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)

研究发现,15% 磷酸酶及 PTEN 突变携带者可由结直肠增生性息肉发展为结直肠癌,将近 20%

有结直肠息肉的此类携带者可转为结直肠癌^[7],提示结直肠息肉癌变可能与 PTEN 突变和缺失有关。其机制可能为 PTEN 是一种抑癌基因,其表达产物是一种双功能酶,具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶活性,能脱磷酸化磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3),形成的磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸 (PIP2),导致 PIP3 活动减少,从而拮抗蛋白激酶 B (AKT) 活性,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡^[8]。一旦发生突变或缺失,肿瘤细胞增殖将增快,凋亡抗性减弱,血管生成增多等促进腺瘤性息肉癌变。

2.2 息肉癌变与环氧合酶-2 (COX-2)

目前炎症对息肉癌变影响研究最多的是 COX-2。超表达的 COX-2 和高浓度的 PGE2 在结直肠癌和结直肠腺瘤的发生中起重要作用。张利等^[9]在最新的研究中指出,促炎因子 COX-2 可和其他抑炎因子一起共同参与 CAP 向早期癌演变,并建议测定患者炎症因子进行结直肠肿瘤的筛查指标。COX-2 发挥作用的可能机制为当肠道上皮在受到炎症刺激时会激活 COX-2,引起下游花生四烯酸转化为前列腺素,其中 PGE2 是其主要代谢产物, PGE2 进而引起磷脂酰肌醇一激酶 (PIK3)/蛋白激酶 B (AKT) 等一系列反应,从而促进细胞生长和运动。然而,COX-2 在腺瘤性息肉癌变的机制中尚存在争议,向丽等^[10]研究发现 COX-2 表达在息肉、腺瘤及其腺瘤的整个演变过程中差别无统计学意义,因此有关 COX-2 与腺瘤性息肉癌变的相关性尚需进一步探讨。

2.3 CAP 癌变与表皮生长因子受体 (EGFR) 信号通路

EGFR 是一种酪氨酸激酶,属于 ErbB 家族,除了 EGFR,其他 ErbB 家族的受体还包括 HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3), and Her 4 (ErbB-4)。这些受体通过表皮生长因子受体激活的 2 个主要的细胞内途径是促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径和磷酸-酰基转移酶-3-激酶 (PI3K-) 蛋白激酶 B (AKT) 途径。这些途径导致各种转录因子的激活,然后影响细胞增殖、迁移、分化和凋亡等反应过程^[11]。EGFR 在结直肠癌的发生发展中起重要作用,EGFR 切除的小鼠腺瘤的发生率减少 10 倍,EGFR 抑制剂吉非替尼可抑制结肠息肉的形成^[12]。EGFR 信号通路的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 基因、原癌基因 c-fos 等,其表达水平在

结直肠腺瘤癌变过程中均有明显改变。其机制可能与 EGF 是一种有力的促细胞分裂剂, 当其与 EGFR 特异性结合后, 形成异二聚体, 这一过程引起受体的磷酸化, 磷酸化会启动信号传导机制, 激活下游信号传导分子, 引起相应的生物学反应, 包括组织细胞的增殖、代谢和分化^[13], 在正常情况下整个过程很快并且及时停止, 但在肿瘤细胞中则会持续激活信号通路, 从而使细胞分裂增殖失控, 并且细胞凋亡受抑制, 最终导致肿瘤的发生。

2.4 CAP 癌变与 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号在很多正常分化组织中处于抑制状态(图 1), 但是在很多肿瘤组织中被激活。Hedgehog 可以通过配体高表达和配体基因突变表达活性。Hedgehog 家族包括 Indian hedgehog (IHH)、Sonic hedgehog (SHH) 和 Desert hedgehog (DHH), 3 个 HH 蛋白在脊柱动物的使用相同的受体, 引起类似的生物反应。在缺乏 Hedgehog 配体的情况下, patched 受体家族 (PTCH1 和 PTCH2) 抑制另一种细胞膜受体 smoothened, 使锌指转录因子 (GLI) 降解复合体的形成, 使信号通路失活。Hedgehog 和 patched1、patched2 结合后, 释放 PTCH 介导抑制的 Smoothened (SMO) 受体, 使 GLI 锌指转录因子激活并转入核内, 促进下游 Hedgehog 靶基因的转录, 如 GLI1、PTCH1、CCND2。如在

结直肠肿瘤来源的细胞系和结直肠癌组织中, 其下游的 GLI 表达是高度可变的。Hedgehog 信号通路和 Wnt 信号通路之间存在相互关联, Wnt/ β -catenin 信号通路能诱导表达 RNA 结合蛋白 CRD-BP, 这种蛋白能够结合和稳定 GLI1 mRNA, 导致 GLI1 表达和转录活性升高^[14]。激活经典 Wnt 信号途径也被证明和 Hedgehog 通路驱动基底细胞癌发展有关。有研究发现, 结直肠癌细胞系如 CaCo2、HT29 及 SW480 中可检测到 Hedgehog 通路成员及蛋白; 并有人针对结直肠癌组织中 Shh、Gli1 及下游靶基因 FOXM1、PDGFR 的 mRNA 及蛋白表达情况进行了研究, 发现结直肠癌组织中明显高于正常肠道上皮, Shh、Gli1 与结直肠癌之间存在相关性^[15], 提示 Hedgehog 通路与结肠癌的发生相关(图 2)。但有报道^[16]指出, 在 7 种结直肠癌细胞系中检测 Hedgehog 所有成员, 结果没有 1 个细胞系表达完整的 Hedgehog 信号通路成员。目前, 关于 Hedgehog 信号通路在结直肠癌中的关系目前仍有争议。然而在结肠癌的发展过程中, 虽然实验显示 Hedgehog 信号途径在结肠癌中的存在高水平的活化, 但却不能对其“致癌”或“抑癌”形成共识, 甚至结直肠癌中的表达是否普遍存在 Hedgehog 通路的异常活化也存在争议。

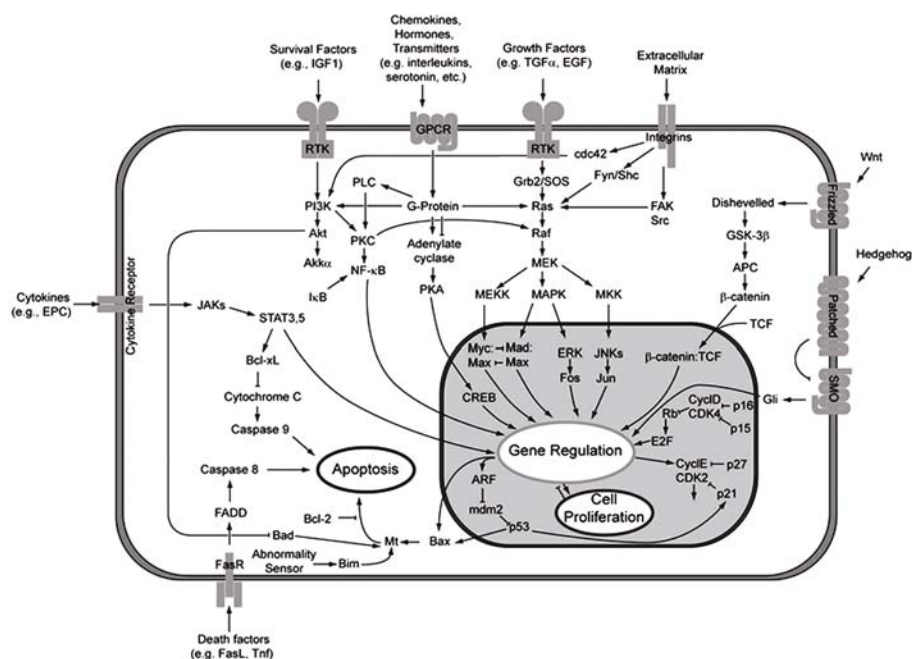


图 1 正常的 Hedgehog 信号传导途径

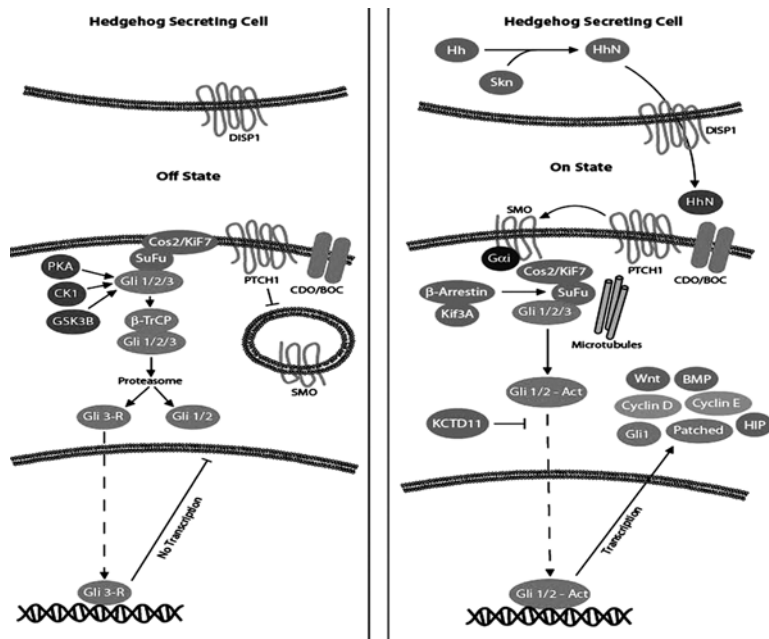


图 2 Hedgehog 信号分子在结直肠癌变中的表达情况

还有研究指出, Shh、PTCH 在增生性息肉、腺瘤性息肉、腺癌中的表达是递增的^[17]。但研究对象是比较不同个体的息肉和腺癌,不是观察的同一个体不同时间段的表达差异,最初的遗传基础不具有可比性,因此,尚需进一步研究。

2.5 CAP 癌变与细胞周期相关激酶(cell cycle-related kinase, CCRK) 基因

CCRK 是一种新发现的蛋白识别激酶,又被称为 p42 或 CDK(cyclin-dependent kinase) 相关蛋白激酶 PNQLARE (gen Bank TMAAF89089)。Liu 等^[18]首次表明 CCRK 有调节细胞生长的作用, CCRK 对细胞生长是必不可少的。细胞缺乏 CCRK 将无法生长和形成克隆,与对照组细胞相比,降低细胞 CCRK 水平会显著降低细胞增长率。Yang 等调查了 CCRK 在结直肠癌致癌机制中的功能,在 LoVo 和 DLD1 这两个人类结直肠癌细胞株中由 siCCRK (small interfering RNA)^[19] 或 shCCRK (short hairpin RNAs) 沉默 CCRK,会大大降低细胞生长和将细胞周期阻滞在 G0-G1 期,此外当 CCRK 被沉默时, cycE-Cdk2 复合物的磷酸化相应减少。siCCRK 会减少 CDK2 的磷酸化,从而产生生长抑制,使细胞产生 G1/S 期周期阻滞^[20]。其机制可能与 CCRK 等基因通过调节 Cdk2、cyclinE 和 Rb 参与结直肠癌 G1/S 期转换和癌变有关^[21],间接提示 CAP 癌变可能与 CCRK 有关。

3 CAP 癌变的分子生物学阻断

CCRK 不仅在正常组织中有所表达,而且也广泛表达于各种癌症细胞系如胶质母细胞瘤(U87、U118、U138、U373 和 SW1088)、宫颈腺癌(HeLa)、结直肠癌(HCT116)、骨肉瘤(U2OS)、乳腺腺癌(MCF 7)、卵巢癌(UACC 1598、UACC-326、OVCAR-3、HO-8910 和 TOV-21G)、肺成纤维细胞(WI-38)、成肌细胞(C2C12) 和淋巴细胞(GM08336) 中^[22],并且在肿瘤组织中表达水平明显升高,且其升高的程度与患者的不良预后有关。在卵巢癌中的研究发现,卵巢癌 CCRK 高表达水平是一个强大而独立的预测因子^[23],推测 CCRK 表达有可能成为预测肿瘤发生的一个重要基因。我们的研究也发现, CCRK 蛋白在结直肠癌组织中的阳性率为 60%,癌旁结肠组织阳性率为 40%,差异有统计学意义; CCRK 蛋白在结直肠癌组织中的相对表达量为(2.69 ± 0.87),癌旁组织为(1.00 ± 0.28),差异有统计学意义($t=5.81, P<0.05$)^[24],提示 CCRK 的高表达与结直肠癌发生、发展有关。

亦有研究指出, CCRK 高表达与相应癌细胞的侵袭转移及癌症患者的生存率密切相关,在不同细胞癌变过程中,通过对应的信号通路发挥其特有的调节作用,尤其是对 cyclin D1、pCDK2-cyclin E、 β -catenin / TCF 信号通路的调节与癌细胞增殖密切相关^[15],因此,在肿瘤药物研究中,可考虑对这些

信号相应靶点进行干扰,以到达减少癌细胞增殖的目的。

4 小结与展望

综上所述,目前有关 CAP 癌变的危险因素多认为与环境因素、遗传素质有关,其中环境因素包括饮酒、抽烟、低纤维膳食、高脂肪饮食、过体重等因素促进癌变;而适当体育活动^[26]、长期小剂量口服阿司匹林^[27]能抑制 CAP 的癌变。遗传因素主要与某些基因表达和信号转导通路分子的表达有关。为阻止 CAP 到结直肠癌的转化,下一步应从 CAP 癌变的基因着手,进一步探寻 CAP 癌变的信号通路表达,从阻断关键基因着手,探寻影响信号通路的关键基因或分子,并对其基因靶点进行沉默,以期早期阻断 CAP 癌变、降低结肠癌的发生。

参考文献:

- [1] Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polypoid syndromes [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2014, 2 (1): 1-15. DOI: 10.1093/gastro/got041.
- [2] Azeem S, Gillani S W, Siddiqui A, et al. Diet and colorectal cancer risk in Asia-a systematic review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(13): 5389-5396.
- [3] Hollestein LM, van Herk-Sukel MP, Ruiter R, et al. Incident cancer risk after the start of aspirin use: results from a Dutch population-based cohort study of low dose aspirin users [J]. *Int J cancer*, 2014, 135(1): 157-165. DOI: 10.1002/ijc.28634.
- [4] Irvani S, Kashfi SM, Azimzadeh P, et al. Prevalence and characteristics of colorectal polyps in symptomatic and asymptomatic Iranian patients undergoing colonoscopy from 2009-2013 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 9933-9937.
- [5] Massa J, Cho E, Orav EJ, et al. Total calcium intake and colorectal adenoma in young women [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(4): 451-460. DOI: 10.1007/s10552-014-0347-9.
- [6] Nishihara R, Wu KA, Lochhead P, et al. Long term colorectal cancer incidence and mortality after lower endoscopy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1095-1105. DOI: 10.1056/NEJMoa1301969.
- [7] Waniczek D, Śnietura M, Młynarczyk-Liszka J, et al. PTEN expression profiles in colorectal adenocarcinoma and its precancerous lesions [J]. *Pol J Pathol*, 2013, 1: 15-20.
- [8] NCI. Colorectal Cancer Prevention (PDQR). Rockville, MD: National Cancer Institute; http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/colorectal/HealthProfessional/page2#Section_995 [Accessed 15 February 2013]
- [9] 张利, 吴慧丽, 姚俊芳. 结肠息肉样早癌患者早期血清炎症因子变化 [J]. *中国卫生产业*, 2014, (25): 1-4. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2014.25.085.
- [10] 向丽. 结直肠息肉发生、发展及恶变的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [11] Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial [J]. *Cancer Med*, 2013, 2 (1): 50-56. DOI: 10.1002/cam4.46.
- [12] Roberts RB, Min L, Washington MK, et al. Importance of epidermal growth factor receptor signaling in establishment of adenomas and maintenance of carcinomas during intestinal tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (3): 1521-1526. DOI: 10.1073/pnas.032678499.
- [13] Zhou J, Joshi BP, Duan X, et al. EGFR overexpressed in colonic neoplasia can be detected on Wide-Field endoscopic imaging [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6: e101. DOI: 10.1038/ctg.2015.28.
- [14] Song L, Li ZY, Liu WP, et al. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and Hedgehog/Gli signaling pathways in colon cancer and implications for therapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 1-7. DOI: 10.4161/15384047.2014.972215.
- [15] Tariki M, Wiczorek SA, Schneider P, et al. RIO kinase 3 acts as a SUFU-dependent positive regulator of Hedgehog signaling [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (12): 2668-2675. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.037.
- [16] 毕研贞, 孔令斌. Hedgehog 通路在结直肠癌中的作用. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43 (1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422x.2016.01.018.
- [17] Chung JH, Bunz F. A loss-of-function mutation in PTCH1 suggests a role for autocrine hedgehog signaling in colorectal tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2013, 4 (12): 2208-2221.
- [18] Liu Y, Wu C, Galaktionov K. p42, a novel cyclin-dependent kinase-activating kinase in mammalian cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(6): 4507-4514. DOI: 10.1074/jbc.M309995200.
- [19] Yang Y, Hu Y, Gu HY, et al. Oroxylin A induces G2/M phase cell-cycle arrest via inhibiting Cdk7-mediated expression of Cdc2/p34 in human gastric carcinoma BGC-823 cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(11): 1459-

1463. DOI:10.1211/jpp/60.11.0006.
- [20] Caligiuri M, Becker F, Murthi K, et al. A proteome-wide CDK/CRK-specific kinase inhibitor promotes tumor cell death in the absence of cell cycle progression[J]. Chem Biol, 2005, 12(10):1103-1115. DOI:10.1016/j.chembiol.2005.08.008.
- [21] Dong X, Huang Y, Kong L, et al. C35 is overexpressed in colorectal cancer and is associated tumor invasion and metastasis[J]. Biosci Trends, 2015, 9(2):117-121. DOI:10.5582/bst.2015.01057.
- [22] Węsierska-Gaḍdek J, Maurer M. Promotion of apoptosis in cancer cells by selective purine derived pharmacological CDK inhibitors: one outcome, many mechanisms[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(3):256-271.
- [23] Wu G Q, Xie D, Yang G F, et al. Cell cycle-related kinase supports ovarian carcinoma cell proliferation via regulation of cyclin D1 and is a predictor of outcome in patients with ovarian carcinoma[J]. International Journal of Cancer, 2009, 125(11):2631-2642. DOI:10.1002/ijc.24630.
- [24] 王茜, 孔令斌. 细胞周期相关激酶在结直肠癌组织中的表达及其意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(3):228-231. DOI:10.13350/j. ejpb. 150309.
- [25] Feng H, Cheng A S, Tsang D P, et al. Cell cycle-related kinase is a direct androgen receptor-regulated gene that drives β -catenin/T cell factor-dependent hepatocarcinogenesis[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8):3159-3175. DOI:10.1172/JCI45967.
- [26] Golshiri P, Rasooli S, Emami M, et al. Effects of Physical Activity on Risk of Colorectal Cancer: A Case - control Study[J]. Int J Prev Med, 2016, 7:32. DOI:10.4103/2008-7802.175991. eCollection 2016.
- [27] Jensen J D, Holton A E, Krakow M, et al. Colorectal cancer prevention and intentions to use low-dose aspirin: A survey of 1000 U. S. adults aged 40-65[J]. Cancer Epidemiol, 2016, 41:99-105. DOI:10.1016/j.canep.2016.02.003.

(收稿日期 2015-07-17)

(上接第 195 页)

知识,难以满足应急医疗、长期护理康复治疗、慢性病预防和治疗、心理健康咨询、临终关怀等符合老年人的相关医疗需求^[10-11],服务水平与质量很难令人满意。

根据调研结果,我们认为医养结合同时涉及养老和医疗,如何明确和确保卫生行政、民政、劳动和社会保障部门的监管与监督职能,加强管理部门之间的协调,是医养结合养老模式能否顺利发展的决定性因素。首先要结合本地老龄化程度和养老服务发展水平,做好顶层设计,科学规划,重点发展,鼓励养老机构向医养结合型发展,并支持不符合转型标准的机构发展基础型养老功能。其次政府应尽快出台政策,降低公办养老机构入住门槛,加强政府养老职责,鼓励多元化投资方式投建养老机构,减免养老机构和医疗机构行政事业性收费。同时加快出台激励人才培养、提高老年医护人员待遇和地位政策,鼓励医学院校加大医养结合型老年医学、护理和服务管理等专业人才培养,加强老年医学专科培训及资格认证制度建设。

参考文献:

- [1] 张浩田. 民办养老机构的困境及其发展的支持因素探析[D]. 上海:华东理工大学, 2014.
- [2] 黄佳豪, 孟昉. 安徽省合肥市民办养老机构发展的现

状与问题[J]. 中国卫生政策研究, 2014, 07(4):62-66. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2982. 2014. 04. 011.

- [3] 国务院办公厅. 国医疗卫生服务体系规划纲要[EB/OL][2016-05-17]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-03/30/content_9560.htm.
- [4] 王贇, 曹勇, 唐立岷, 等. 青岛市“医养结合”养老模式探索[J]. 卫生软科学, 2015, 29(2):72-73, 77.
- [5] 赵晓芳. 健康老龄化背景下“医养结合”养老服务模式研究[J]. 兰州学刊, 2014, 卷缺失(9):129-136. DOI:10.3969/j. issn. 1005-3492. 2014. 09. 016.
- [6] 黄佳豪, 孟昉. “医养结合”养老模式的必要性、困境与对策[J]. 中国卫生政策研究, 2014, 07(6):63-68. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2982. 2014. 06. 011.
- [7] 穆光宗. 我国机构养老发展的困境与对策[J]. 华中师范大学学报(人文社会科学版), 2012, 51(2):31-38. DOI:10.3969/j. issn. 1000-2456. 2012. 02. 005.
- [8] 赵金才. 本土社会工作介入临终服务领域的两种路径[J]. 社会工作(学术版), 2011, 24(12):52-54.
- [9] 冯丹, 冯泽永, 王霞, 等. 对医养结合型养老机构的思考[J]. 医学与哲学, 2015, 36(7):25-28.
- [10] 席萍. 济南市民营养养老机构发展研究[D]. 济南:山东财经大学, 2013.
- [11] 朱吉, 贾杨, 陆超娣, 等. 上海市“医养融合”面临的问题及对策建议[J]. 中国卫生资源, 2015, 18(3):233-235. DOI:10.13688/j. cnki. chr. 2015. 15043.

(收稿日期 2016-04-27)