



Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

# 医学新视角

**The New Perspectives Journal of Medicine**

Volume 2, Number 1  
February 2025

[www.npjmjournal.com](http://www.npjmjournal.com)



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



Print ISSN: 2759-1379  
Online ISSN: 2759-1387  
Issues/Year: 6



《医学新视角》杂志（Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387）是赤门论坛（AKAMON FOURUM）推进的，公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一，由 International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.) 出版，并得到了IRCA-BSSA的支持。

本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势，从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态，以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊，同时出版电子版本与纸质版本。

本刊出版的所有文章均可通过期刊官网（<https://npjmjournal.com>）免费阅读和下载。本刊文章和图表均有版权，未经本社书面许可，不得在互联网和其他媒体上转载和翻印。

## 名誉总编辑

国土典宏/Norihiko Kokudo

国立国际医疗研究中心

## 总编辑

长谷川潔/Kiyoshi Hasegawa

唐偉/Wei Tang

东京大学医学部附属医院

国立国际医疗研究中心 /  
东京大学医学部附属医院

## 主任编辑

有田淳一/Junichi Arita

青木琢/Taku Aoki

陈燕凌/Yanling Chen

黄丽辉/Lihui Huang

黄纪伟/Jiwei Huang

岸庸二/Yoji Kishi

鲁艳芹/Yanqin Lu

马宽生/Kuansheng Ma

毛先海/Xianhai Mao

齋浦明夫/Akio Saiura

秋田大学大学院医学系研究科

独协医科大学病院

福建医科大学协和医院

首都医科大学附属北京同仁医院

四川大学华西医院

防卫医科大学校病院

山东第一医科大学

陆军军医大学西南医院

湖南省人民医院

顺天堂大学医学部附属

顺天堂医院

阪本良弘/Yoshihiro Sakamoto

佐野圭二/Keiji Sano

宋培培/Peipei Song

杏林大学医学部附属医院

帝京大学医学部附属医院

国立国际医疗研究中心 /

国立护理大学校

天津医科大学肿瘤医院

同济大学附属东方医院

中南大学湘雅医学院附属海口医院

清华大学附属北京清华长庚医院

首都医科大学附属北京天坛医院

北京大学国际医院

厦门大学直属翔安医院

## 执行编辑

蔡雨龙/Yulong Cai

陈璐/Lu Chen

廖锐/Rui Liao

马亚楠/Ya-Nan Ma

宋笑冬/Xiaodong Song

唐浩文/Haowen Tang

武强/Qiang Wu

吴田田/Tiantian Wu

周迪/Di Zhou

四川大学华西医院

天津医科大学肿瘤医院

重庆医科大学附属第一医院

中南大学湘雅医学院附属海口医院

广州医科大学附属第二医院

中国人民解放军总医院

天津医科大学肿瘤医院

北京大学国际医院

同济大学医学院附属

第十人民医院

## 学术编辑委员会成员

详细请参照下述在线连接:

<https://www.npjmjournal.com/examples/editorial.pdf>

## Editorial and Head Office:

Pearl City Koishikawa 603

2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku

Tokyo 112-0003, Japan

E-mail: [office@npjmjournal.com](mailto:office@npjmjournal.com)



(2025年2月25日)

宋天强/Tianqiang Song

王凌/Ling Wang

夏鹰/Ying Xia

项灿宏/Canhong Xiang

张洪义/Hongyi Zhang

张克明/Keming Zhang

张彤/Tong Zhang



## 目次

### 述评

- 1-6 全球视野下干细胞研究的前沿进展与监管政策  
马亚楠, 夏鹰

### 综述

- 7-11 干细胞来源外泌体治疗缺血性脑卒中的研究进展  
王青松
- 12-16 神经干细胞在治疗阿尔兹海默病中的研究进展与临床应用  
林珑, 夏鹰
- 17-22 人工智能在前庭功能障碍性疾病诊疗中的现状和展望  
秦茂林, 王节, 刘芳利, 黄丽辉, 韩挺, 王铭萱, 张青, 徐铭蔚, 樊孟耘
- 23-25 胆道流域解剖性肝切除在肝胆管结石中的运用  
黄龙, 陈实

### 论著

- 26-28 “四洗法”消毒预防颅脑肿瘤围手术期感染的疗效分析  
吴小莉, 王波, 汤宏, 夏鹰
- 29-33 眩晕患者前庭康复效果评价及影响因素分析  
崔庆佳, 邓琳, 闫瑾, 王蕊, 代欣, 黄丽辉
- 34-38 FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗初诊不可切除肝细胞癌的临床回顾  
黄鹏翔, 张昆, 王明波, 康志龙, 苏一男, 魏文平, 张毅明, 宋燕州, 李志伟, 赵新

### 病例报道

- 39-41 腹腔镜胆总管探查一期缝合术后胆漏一例  
张寅杰, 马乐, 朱春富, 张旭东



## CONTENTS

---

### EDITORIAL

- 1-6 **Frontiers in stem cell research and global regulatory policies.**

*Ya-nan Ma, Ying Xia*

### REVIEW

- 7-11 **Research progress of stem cell-derived exosomes in the treatment of ischemic stroke.**

*Qingsong Wang*

- 12-16 **Research progress and clinical applications of neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease.**

*Long Lin, Ying Xia*

- 17-22 **Current status and perspectives of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of vestibular dysfunctional disorders.**

*Maolin Qin, Jie Wang, Fangli Liu, Lihui Huang, Ting Han, Mingxuan Wang, Qing Zhang, Mingwei Xu, Mengyun Fan*

- 23-25 **Anatomic liver resection guided by bile duct territory for hepatolithiasis.**

*Long Huang, Shi Chen*

### ORIGINAL ARTICLE

- 26-28 **Effectiveness analysis of the 'Four-Wash Method' disinfection in preventing perioperative infections in brain tumor surgery.**

*Xiaoli Wu, Bo Wang, Hong Tang, Ying Xia*

- 29-33 **Analysis of vestibular rehabilitation effect and risk factors in vertigo patients.**

*Qingjia Cui, Lin Deng, Jin Yan, Rui Wang, Xin Dai, Lihui Huang*

- 34-38 **Clinical review of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the treatment of initially diagnosed unresectable hepatocellular carcinoma.**

*Pengxiang Huang, Kun Zhang, Mingbo Wang, Zhilong Kang, Yinan Su, Wenping Wei, Yiming Zhang, Yanzhou Song, Zhiwei Li, Xin Zhao*

### CASE REPORT

- 39-41 **Postoperative bile leakage following laparoscopic common bile duct exploration with primary suture: A case report.**

*Yinjie Zhang, Le Ma, Chunfu Zhu, Xudong Zhang*



# 全球视野下干细胞研究的前沿进展与监管政策

马亚楠, 夏鹰

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

**摘要:** 干细胞因其自我更新和多向分化的独特能力, 在再生医学、疾病治疗及组织工程中展现出重要潜力。本文系统梳理了干细胞的分类, 探讨了诱导多能干细胞技术的突破性进展以及间充质干细胞在神经系统、心血管、肝病、骨关节和代谢性疾病等领域的广泛应用。同时, 分析了干细胞临床转化中存在的主要挑战。针对全球干细胞监管, 本文比较了美国、欧盟、日本和中国的政策差异及其对技术发展的影响, 提出了规范化生产、临床试验设计及伦理审查的优化方向。本研究为干细胞领域基础研究、临床实践和政策完善提供了理论依据与现实指导。

**关键词:** 自我更新, 多向分化, 技术突破, 伦理挑战, 移植效率

## Frontiers in stem cell research and global regulatory policies

Ya-nan Ma, Ying Xia

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

**Abstract:** Stem cells, with their unique capabilities for self-renewal and multipotent differentiation, demonstrate significant potential in regenerative medicine, disease treatment, and tissue engineering. This study systematically reviews the classification of stem cells, highlighting breakthrough advancements in induced pluripotent stem cell technology and the extensive applications of mesenchymal stem cells in neurological, cardiovascular, hepatic, orthopedic, and metabolic diseases. Additionally, it analyzes key challenges in the clinical translation of stem cell therapies, such as issues of ectopic differentiation, heterogeneity, and tumorigenesis. Regarding global stem cell regulation, the study compares policy differences in the United States, the European Union, Japan, and China, and their impact on technological advancement, proposing directions for optimizing standardized production, clinical trial design, and ethical review processes. This research provides theoretical insights and practical guidance for advancing stem cell research, clinical applications, and policy development.

**Keywords:** self-renewal, multipotent differentiation, technological breakthroughs, ethical challenges, transplantation efficiency

## 1. 引言

干细胞研究作为现代生物医学的核心领域和热点问题, 近年来取得了迅猛的发展与广泛关注。干细胞凭借其自我更新和多向分化的独特生物学特性, 在再生医学、疾病治疗以及组织工程等领域展现出巨大的潜力。截至2024年12月, 根据国家药品监督管理局药品审评中心的最新数据, 我国注册已完成的干细胞治疗临床试验有7项, 主要治疗恶性血液病、移植物抗宿主病、急性心梗恢复期心功能不全、膝骨关节炎、炎症性肠病(表

1)。与传统药物治疗方式相比, 干细胞疗法通过替代受损组织并恢复器官功能, 提供了从根本上治疗一些难治性疾病的可能性。随着技术的持续进步, 干细胞的基础研究和临床应用取得了显著成果, 并逐步迈向产业化。

## 2. 干细胞的类型与特点

干细胞可以按照其分化潜力分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞(表2)。全能干细胞具有生成机体所有细胞的能力, 多能干细胞可以分化为绝大多数类型的体细胞, 而单能干细胞则主要分化为特定细胞类型。这三种类型的干细胞各具优势, 在不同的研究领域和临床需求中发挥着重要作用。特别是多能干细胞因其广泛的分化潜能, 成为再生医学和基因治疗研究的核心。

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)的技术发展是干细胞研究中的重要里程碑。2006年, 日本科学家山中伸弥通过基因重编程技术首次将成体细胞诱导为多能干细胞<sup>(1)</sup>。与胚胎干细胞相比, iPSCs

收稿日期: 2024-12-4; 修回日期: 2025-2-5

基金项目: 海南省临床医学研究中心项目(LCYX202206); 国家自然科学基金项目(82460268)

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

表1 中国已完成的干细胞临床试验

登记号	药物名称	适应症	临床研究项目名称
CTR20132003	骨髓原始间充质干细胞	恶性血液病、移植物抗宿主病	骨髓间充质干细胞对预防急性移植物抗宿主病的研究
CTR20132028	间充质干细胞心脏注射液	急性心梗恢复期心功能不全的患者	干细胞治疗心梗的安全性和有效性初步评估
CTR20132698	骨髓原始间充质干细胞	恶性血液病、移植物抗宿主病	骨髓间充质干细胞对预防急性移植物抗宿主病的研究
CTR20200887	人脐带间充质干细胞注射液	治疗激素治疗失败的急性移植物抗宿主病	评价人脐带间充质干细胞注射液(hUC-MSCLP001)治疗激素治疗失败的急性移植物抗宿主病的研究
CTR20201577	注射用脐带间充质干细胞	难治性急性移植物抗宿主病	人脐带来源的间充质干细胞治疗难治性急性的造血干细胞移植后产生的排异反应临床试验
CTR20210039	人脐带间充质干细胞注射液	膝骨关节炎	IxCeLL hUC-MSCLP001治疗膝骨关节炎II期临床
CTR20212107	人脐带间充质干细胞注射液	炎症性肠病	人脐带间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床试验

表2 不同类型干细胞的比较

特性	胚胎干细胞	间充质干细胞	诱导多能干细胞
分化潜能	全能	多能(限间叶系)	全能
增殖能力	无限	有限	无限
伦理争议	高	低	无
免疫排斥	可能	低	无
致瘤性	高	低	高
来源	胚胎	多种组织	成体细胞重编程
临床应用前景	高(但受限伦理)	高	高(但需解决致瘤性问题)

技术具有来源不受伦理限制且支持个性化应用的特点。因此, iPSCs广泛应用于疾病模拟、新药开发和个性化治疗方案的设计中。研究者可以通过iPSCs获得患者自身的干细胞, 从而降低免疫排斥反应, 提高治疗效果。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其来源丰富、免疫原性低等特点, 在组织修复和炎症性疾病治疗中显示了广阔的应用前景。截至2024年12月, 在中国开展的干细胞临床试验中, 采用人脐带血间充质干细胞的项目最多, 占53.66%(22/41)(表3), 其次为人骨髓间充质干细胞占12.2%(5/41)(表4)。此外, 还有研究涉及人牙髓间充质干细胞、宫血间充质干细胞、人胎盘间充质干细胞和人源脂肪间充质干细胞等(表5)。

### 3. 干细胞的临床应用

干细胞疗法在多个疾病领域展现出巨大潜力。

#### 3.1. 神经系统疾病

干细胞在帕金森病、脊髓损伤和阿尔茨海默病等神经系统疾病中的应用广受关注。研究表明, 干细胞移植能够促进神经细胞的再生和功能恢复, 从而显著改善患者症状<sup>(2-4)</sup>。此外, 干细胞在治疗缺血性脑卒中、肌萎缩性侧索硬化症和视神经损伤等疾病中也显示出积极的临床前和早期临床试验结果。

#### 3.2. 心血管疾病

心血管领域的研究显示, 干细胞疗法通过替代或修复

受损心肌细胞, 有望成为治疗心力衰竭等严重疾病的新手段<sup>(5)</sup>。此外, 干细胞还被用于改善冠状动脉疾病和心肌梗塞后的功能恢复。临床试验表明, 干细胞可以通过促进血管生成和减少炎症, 改善心肌供血并增强心脏功能。

#### 3.3. 肝病治疗

在肝病治疗中, 干细胞疗法通过分化为肝细胞或分泌生长因子, 促进肝组织修复和再生, 成为研究热点<sup>(6)</sup>。研究还显示, 干细胞在治疗非酒精性脂肪性肝炎、急性肝衰竭和肝纤维化等疾病中具有显著的治疗潜力。尤其是结合基因编辑技术的干细胞疗法, 为遗传性肝病提供了新的治疗方向。

#### 3.4. 骨关节疾病

在骨关节疾病领域, 干细胞被广泛用于骨折愈合、软骨修复和骨关节炎治疗。研究表明, MSCs能够分化为成骨细胞和软骨细胞, 促进骨组织的再生。临床试验已验证, MSCs植入可显著改善骨关节炎患者的疼痛和关节功能。

#### 3.5. 糖尿病及其并发症

干细胞在糖尿病治疗中的应用也受到广泛关注。研究表明, 干细胞可以分化为胰岛样细胞, 用于恢复胰岛素分泌功能。此外, 干细胞疗法在治疗糖尿病并发症, 如糖尿病足、视网膜病变和肾病方面也显示出显著的效果。

#### 3.6. 自身免疫疾病

对于系统性红斑狼疮、多发性硬化症和类风湿性关节炎等自身免疫疾病, 干细胞疗法通过免疫调节作用减少炎症反应并恢复免疫平衡, 正在成为新的治疗选择。

### 4. 基于MSCs的治疗的安全问题

基于MSCs的疗法的安全性问题仍然存在争议, 尤其是在长期随访中。主要问题是移植的MSCs的不良分化及其抑制抗肿瘤免疫反应和产生可能促进肿瘤生长和转移

表3 采用人脐带间充质干细胞开展的临床试验

登记号	适应症	临床研究项目名称
CTR20200887	激素治疗失败的急性移植植物抗原主病	评价人脐带间充质干细胞注射液 (hUC-MSC PLEB001) 治疗激素治疗失败的急性移植植物抗原主病的研究
CTR20201577	难治性急性移植植物抗原主病	人脐带来源的间充质干细胞治疗难治性急性的造血干细胞移植后产生的排异反应临床试验
CTR20210039	膝骨关节炎	IxCell hUC-MSC-O 治疗膝骨关节炎 II 期临床
CTR20212107	中、重度溃疡性结肠炎	人脐带间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床试验
CTR20212223	慢加急性 (亚急性) 肝衰竭	注射用间充质干细胞 (脐带) 治疗慢加急性 (亚急性) 肝衰竭临床试验
CTR20221330	难治性急性移植植物抗原主病	人脐带来源的间充质干细胞多次给药治疗难治性急性的造血干细胞移植后产生的排异反应临床试验
CTR20222534	膝骨关节炎	人脐带间充质干细胞治疗膝骨关节炎 I 期临床研究
CTR20220069	中、重度慢性斑块型银屑病	ELPIS 人脐带间充质干细胞注射液治疗成年中、重度慢性斑块型银屑病患者的 I 期临床研究
CTR20221110	特发性肺纤维化	人脐带间充质干细胞注射液治疗特发性肺纤维化的 I 期/IIa 期研究
CTR20222201	膝骨关节炎	人脐带间充质干细胞注射液治疗膝骨关节炎的安全性、耐受性研究
CTR202222810	轻至中度急性呼吸窘迫综合征	探索人脐带间充质干细胞注射液单次给药治疗轻至中度急性呼吸窘迫综合征的安全性、耐受性及初步疗效临床试验
CTR202223415	缺血性脑卒中	IxCell hUC-MSC-S 治疗缺血性脑卒中 I 期临床研究
CTR202223467	恶性血液病基因造血干细胞移植后发生 II-IV 度消化道受累, 经激素治疗失败的急性移植植物抗原主病	评价 hUC-MSC PLEB001 在 II-IV 度消化道受累的激素失败的急性移植植物抗原主病患者中的有效性和安全性
CTR20230422	急性呼吸窘迫综合征	注射用间充质干细胞 (脐带) 治疗急性呼吸窘迫综合征临床研究
CTR20230907	强直性脊柱炎	探索人脐带间充质干细胞注射液治疗强直性脊柱炎的安全性、耐受性及初步疗效临床试验
CTR20231484	失代偿期乙型肝炎肝硬化	评价人脐带间充质干细胞注射液静脉输注治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的安全性、耐受性及有效性临床试验
CTR20233388	外伤性脊髓损伤	注射用间充质干细胞 (脐带) 治疗外伤性脊髓损伤单臂、开放、多中心探索性临床研究
CTR20240345	烧伤、糖尿病足溃疡和压疮创面	IHS002HUC-MSC 治疗创面的 I 期临床研究
CTR20240763	膝关节炎	人脐带间充质干细胞注射液治疗膝关节炎 I 期临床研究
CTR20240765	中、重度急性呼吸窘迫综合征	评估人脐带间充质干细胞注射液治疗中、重度急性呼吸窘迫综合征的安全性、耐受性及初步有效性临床试验
CTR20240818	膝骨关节炎	人脐带间充质干细胞治疗膝骨关节炎 II 期临床研究
CTR20241733	中重度特应性皮炎	人脐带间充质干细胞在中重度特应性皮炎患者中的安全性、耐受性和初步疗效的 I 期临床研究

表4 采用人骨髓间充质干细胞开展的临床试验

登记号	适应症	临床研究项目名称
CTR20132003	恶性血液病、移植物抗宿主病	骨髓间充质干细胞对预防急性移植物抗宿主病的研究
CTR20132698	恶性血液病、移植物抗宿主病	骨髓间充质干细胞对预防急性移植物抗宿主病的研究
CTR20230389	慢加急性肝衰竭	CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液治疗慢加急性肝衰竭患者的安全性、耐受性和初步有效性临床试验
CTR20220990	感染引起的中、重度成人急性呼吸窘迫综合征	异体人骨髓间充质干细胞（CG-BM1）注射液治疗中、重度成人急性呼吸窘迫综合征的I期临床研究
CTR20243236	缺血性脑卒中	CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液治疗缺血性脑卒中安全性和有效性的临床试验

表5 采用其他类型干细胞开展的临床试验

登记号	干细胞类型	适应症	临床研究项目名称
CTR20211389	人牙髓间充质干细胞	慢性牙周炎	牙髓干细胞治疗慢性牙周炎
CTR20231508	人牙髓间充质干细胞	慢性牙周炎	评价人牙髓间充质干细胞治疗牙周炎的有效性和安全性的II期临床试验
CTR20220460	宫血间充质干细胞	特发性肺纤维化	宫血间充质干细胞注射液治疗特发性肺纤维化的I期临床试验
CTR20201158	人胎盘间充质干细胞凝胶	糖尿病足溃疡	人胎盘间充质干细胞凝胶治疗糖尿病足溃疡I期临床试验
CTR20223422	人源脂肪间充质干细胞注射液	膝关节炎	评价同种异体脂肪间充质干细胞治疗膝关节炎的安全性、耐受性以及临床有效性研究
CTR20233223	人脂肪间充质干细胞	系统性硬化症手部皮肤病变	评价人脂肪间充质干细胞注射液对于系统性硬化症手部皮肤病变进行局部注射治疗的安全性和有效性研究
CTR20213380	异体人源脂肪间充质干细胞	克罗恩病的复杂肛瘘	DK001治疗克罗恩病的复杂性肛瘘的安全性、耐受性和初步有效性的I期临床试验
CTR20222947	H B G 基因修饰的自体CD34+造血干细胞	输血依赖型β-地中海贫血	评价RM-001细胞注射液治疗输血依赖型β-地中海贫血安全性和有效性的临床研究
CTR20240322	BD211自体CD34+造血干细胞	输血依赖型β-地中海贫血	BD211治疗输血依赖型β-地中海贫血的临床研究
CTR20233586	人羊膜上皮干细胞	III-IV度难治性急性移植物抗宿主病	人羊膜上皮干细胞注射液治疗造血干细胞移植后难治性急性移植物抗宿主病的I期临床研究

表6 全球细胞治疗管理政策

	美国	欧盟	日本
特色	以产品管理为主	以产品管理为主	双法双轨管理
管理类别	人类细胞、组织及相关产品管理	先进技术治疗医学产品	临床研究（技术类别） 厚生劳动省
管理部门	美国食品药品监督管理局	欧洲药物管理局	厚生劳动省 医药医疗器械综合机构
法律	《公共卫生服务法》	Regulation(EC) No 1394/2007	《再生医学安全法》 《药品和医疗器械法》
说明	风险分级管理分成351HCT/P、361HCT/P	最终批准上市由欧洲委员会决定，其余由各国管理	风险分级管理 ①经过注册试验审查后登记申请 ②建立条件/时间限制批准机制，7年内完成确认性临床试验
例外	除361 HCT/P之外	医院豁免	无

的新血管的可能性。MSCs具有分化成不需要的组织（包括骨和软骨）的潜力。移植MSCs后，在心肌梗塞区域发现了包裹结构。这些结构含有钙化或骨化<sup>(7)</sup>。Yoon等人进行的研究表明，将未分化的骨髓衍生细胞移植到急性梗塞心肌中可能会诱发心肌内钙化的发展<sup>(8)</sup>。

最近有报道称，几名患有黄斑变性的患者在接受“脂肪组织干细胞”疗法后出现了视力丧失、视网膜脱落和出血等并发症<sup>(9, 10)</sup>。这表明，MSC植入的局部微环境可能含有诱导体内移植MSCs不必要分化的因素。因此，新的研究应侧重于确定体内移植MSCs后决定其命运的因素和信

号通路。

除了不必要的分化之外，MSCs还可以弥合恶性疾病中抗肿瘤免疫反应和新血管生成之间的差距，从而促进肿瘤生长和转移。注射后，由于其免疫调节特性，MSCs会向原发性肿瘤迁移，抑制抗肿瘤免疫反应，从而促进肿瘤生长<sup>(11)</sup>。我们发现，注射人类MSCs可促进荷瘤小鼠的肿瘤生长和转移，同时伴有NK和CD8+ T细胞的细胞毒性降低，以及产生免疫抑制IL-10的T淋巴细胞和CD4+Foxp3+ T调节细胞的存在增加<sup>(12)</sup>。MSCs促进免疫反应向抗炎Th2通路极化，从而创造免疫抑制环境，使肿瘤

生长和转移进展。

尽管MSCs具有惊人的治疗潜力，但在临床前和临床研究中使用MSCs的结果存在一些不一致，这可能是由于它们的异质性造成的<sup>(13)</sup>。MSCs的异质性取决于不同因素，包括细胞或组织来源、供体的年龄、疾病或未知因素、给药剂量、给药途径、扩增方案和细胞培养传代数<sup>(14)</sup>。因此，需要能够管理这些具有挑战性的问题的策略和方法。许多研究表明，静脉输注MSCs会导致细胞在肺中滞留，从而导致细胞数量减少，并且只有不到1%的细胞归巢到目标位置<sup>(15)</sup>。应用MSCs治疗各种病症的主要挑战之一是需要大量且足够数量的细胞，而这些细胞只能通过长期体外扩增才能获得<sup>(16)</sup>。基因组不稳定性和染色体畸变被认为是长期培养过程中最重要的事件，会增加MSC移植到患者体内后发生肿瘤的风险。

## 5. 全球干细胞监管与政策

各国在干细胞的研究与应用中采取了不同的监管模式，以确保其安全性和有效性（表6）。美国食品和药物管理局（food and drug administration, FDA）要求干细胞疗法必须通过严格的临床试验和审批程序。相关法规如《干细胞研究促进法案2005》、《干细胞研究促进法案2007》和《消除人类干细胞科学研究的障碍》等，为干细胞产品的安全性和稳定性提供了保障。此外，FDA还发布了19项指南，涵盖临床前研究、生产标准和不良反应管理等。

欧盟成立了先进技术疗法委员会（committee for advanced therapies, CAT），集中管理干细胞药品审批。2007年欧洲药品管理局（European medicines agency, EMA）颁布了《先进技术治疗医学产品法规》，为干细胞研究与应用提供监管框架。此外，欧盟规定对干细胞产品的生产设备、工艺验证、无菌性和稳定性测试进行全面审核，以确保产品质量。

日本采取双轨制监管模式，通过《促进再生医疗安全并迅速推进法》等法规分别管理医疗技术和新药申报。同时，日本医学研究开发机构（Agency for Medical Research and Development, AMED）在干细胞研究和商业化开发中起到重要作用。2014年发布的《再生医疗安全法》进一步明确了临床研究和应用的法律要求，推动再生医疗的快速发展。

中国采用“双轨制”模式，企业主导的干细胞制剂由国家药品监督管理局监管，而医疗机构主导的研究则由国家卫生健康委员会监管。截至2024年，中国已完成干细胞治疗临床试验7项，其中5项完成招募，28项正在招募中。此外，中国发布了《干细胞临床研究管理办法》，明确了临床研究的伦理审查、试验设计和质量管理要求，以推动干细胞领域规范化发展。相比之下，我国在细胞治疗产品等先进疗法的法律层面尚存空白。

## 6. 展望与总结

干细胞研究的未来发展需要解决以下关键问题：提高移植效率是该领域的重要任务之一，通过开发更精准的技术以控制干细胞的分化方向，可以有效降低异位分化及肿瘤形成的风险。生物材料支架、三维生物打印和

纳米技术等新兴技术的结合，将进一步提高细胞植入后的存活率和功能整合。此外，优化干细胞输注的剂量、时机以及体内微环境调控，是实现治疗效果最大化的关键。标准化生产则是干细胞临床应用的重要保障，制定国际公认的制备与应用标准，包括细胞培养条件的优化、质量检测指标的建立以及基因编辑技术的规范应用，将为干细胞的大规模生产和安全应用奠定基础。个性化医疗的推进，为精准医学提供了全新契机，通过患者来源的干细胞实现针对性治疗，尤其在基因修复和肿瘤免疫领域展现出巨大的潜力。结合人工智能和大数据技术，还可预测患者对治疗的响应，进一步提高疗效和效率。

与此同时，加强国际协作至关重要，全球研究联盟的建立、多学科交叉合作以及国际监管政策的协调，将有助于减少伦理和法律障碍，加速技术转化。通过共享研究数据和标准化技术，干细胞研究的全球化应用将进一步提速。总之，随着技术进步与政策完善，干细胞疗法有望在再生医学、疾病治疗和组织工程领域带来颠覆性变革，广泛应用于全球的重大疾病防治中。这一领域不仅是科学探索的前沿，更是推动精准医学与产业创新的重要力量。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

## 参考文献

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-676.
2. Brody M, Agronin M, Herskowitz BJ, et al. Results and insights from a phase I clinical trial of Lomecel-B for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19:261-273.
3. Curtis E, Martin JR, Gabel B, et al. A first-in-human, phase I study of neural stem cell transplantation for chronic spinal cord injury. *Cell Stem Cell*. 2018;22:941-950 e946.
4. Madrazo I, Kopyov O, Avila-Rodriguez MA, et al. Transplantation of human neural progenitor cells (NPC) into putamina of Parkinsonian patients: A case series study, safety and efficacy four years after surgery. *Cell Transplant*. 2019;28:269-285.
5. Yagy T, Yasuda S, Nagaya N, et al. Long-term results of intracardiac mesenchymal stem cell transplantation in patients with cardiomyopathy. *Circ J*. 2019;83:1590-1599.
6. Newsome PN, Fox R, King AL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): An open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:25-36.
7. Breitbach M, Bostani T, Roell W, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood*. 2007;110:1362-1369.
8. Abubakar M, Masood MF, Javed I, et al. Unlocking the mysteries, bridging the gap, and unveiling the multifaceted potential of stem cell therapy for cardiac tissue regeneration: A narrative review of current literature, ethical challenges, and future perspectives. *Cureus*. 2023;15:e41533.
9. Saraf SS, Cunningham MA, Kuriyan AE, et al. Bilateral retinal

- detachments after intravitreal injection of adipose-derived 'stem cells' in a patient with exudative macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48:772-775.
10. Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, *et al*. Vision loss after intravitreal injection of autologous "stem cells" for AMD. *N Engl J Med*. 2017;376:1047-1053.
  11. Antoon R, Overvest N, Saleh AH, *et al*. Mesenchymal stromal cells as cancer promoters. *Oncogene*. 2024;43:3545-3555.
  12. Ljubic B, Milovanovic M, Volarevic V, *et al*. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep*. 2013;3:2298.
  13. Li J, Wu Z, Zhao L, *et al*. The heterogeneity of mesenchymal stem cells: an important issue to be addressed in cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:381.
  14. Fan XL, Zhang Y, Li X, *et al*. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:2771-2794.
  15. Karimi-Shahri M, Javid H, Sharbaf Mashhad A, *et al*. Mesenchymal stem cells in cancer therapy; the art of harnessing a foe to a friend. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24:1307-1323.
  16. Ma CY, Zhai Y, Li CT, *et al*. Translating mesenchymal stem cell and their exosome research into GMP compliant advanced therapy products: Promises, problems and prospects. *Med Res Rev*. 2024;44:919-938.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 马亚楠, 夏鹰. 全球视野下干细胞研究的前沿进展与监管政策. *医学新视角*. 2025;2(1):1-6. doi:10.5582/npjm.2024.01125
- Ya-nan Ma, Ying Xia. Frontiers in stem cell research and global regulatory policies. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(1):1-6. doi:10.5582/npjm.2024.01125

# 干细胞来源外泌体治疗缺血性脑卒中的研究进展

王青松

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

**摘要:** 缺血性脑卒中是世界范围的重大危害性疾病, 尽管多年来对其治疗方法研究广泛, 然而预后仍不甚理想。外泌体作为一种细胞分泌囊泡已经在多个医疗领域展现出巨大潜力, 在缺血性脑卒中治疗方面已有多项研究证实其疗效, 尤其是干细胞来源外泌体的治疗作用, 其在脑梗死研究中展现出抑制炎症反应、抑制氧化应激、抗凋亡、促进神经血管再生及重构、作为干预因素载体等方面展现出极大的研究价值, 有鉴于此, 本文对干细胞来源外泌体在缺血性脑卒中的治疗作用及机制进行综述, 并对目前存在的现实困难进行描述, 为干细胞来源外泌体基础及临床研究提供参考。

**关键词:** 缺血性脑卒中, 干细胞, 外泌体

## Research progress of stem cell-derived exosomes in the treatment of ischemic stroke

Qingsong Wang

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

**Abstract:** Ischemic stroke is one of the most dangerous diseases in the world. Although the treatment of ischemic stroke has been studied extensively for many years, the prognosis is still not satisfactory. As a kind of cell secretory vesicle, exosomes have shown great potential in many medical fields. In the treatment of ischemic stroke, many studies have confirmed their efficacy, especially the therapeutic effect of stem cell-derived exosomes. In the study of cerebral infarction, exosomes have shown great research value in inhibiting inflammation, inhibiting oxidative stress, anti-apoptosis, promoting neurovascular regeneration and remodeling, and acting as an intervention factor carrier. Therefore, this paper reviews the therapeutic effects and mechanisms of stem cell derived exosomes in ischemic stroke, and describes the current practical difficulties. To provide reference for basic and clinical research of stem cell derived exosomes.

**Keywords:** ischemic stroke, stem cells, exosomes

### 1. 引言

卒中是世界范围内主要的致死、致残病因<sup>(1)</sup>, 而缺血性脑卒中 (Ischemic stroke, IS) 是最主要的卒中亚型, 对家庭及社会造成了巨大的经济负担及医疗压力, 故而IS的预防、治疗及康复始终是目前重要研究课题。

尽早开通堵塞供血动脉是治疗IS的关键, 溶栓治疗有效治疗时间窗只有4.5h, 包括血管内抽吸、支架取栓等血管内治疗方法使动脉开通时间窗延长, 开通率提高, 但仍有大部分急性期IS患者不能实现及时有效再通<sup>(2)</sup>, 很多患者即使在积极治疗后依然会遗留下严重的神经功能障碍,

因此急需寻求新的有效的治疗方法。

干细胞因其具有的独特生物学功能给IS治疗带来了新的希望。最新研究发现, 旁分泌机制可能是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植治疗脑卒中重要的作用机制, 而外泌体在旁分泌机制中发挥关键作用<sup>(3)</sup>, 已经引起了人们广泛的研究兴趣。与干细胞相比, 外泌体具有可被分离、浓缩、易储存、无细胞特性、无免疫原性、可穿透血脑屏障、无致瘤性等优势特性<sup>(4)</sup>, 其被视为IS极具潜力的治疗手段。

### 2. 外泌体概述

细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 是一种从细胞膜上脱落或由细胞分泌的携带RNA、DNA、蛋白质、脂质等多种分子的具有双层脂质膜结构的微小囊泡, 其直径30–1000nm, 包括外泌体, 微囊泡及凋亡小体三种, 作为EV的一种, 外泌体几乎可以由所有细胞产生, 其在体液中广泛存在, 直径约30–150nm, 依据不同生物标记

---

收稿日期: 2024-12-17; 修回日期: 2025-2-20

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 王青松/Qingsong Wang, E-mail: wangqingsong5919@126.com

物及尺寸可将其分为不同亚群<sup>(5)</sup>，外泌体为双层脂质膜结构，几乎含有细胞中所有已知成分，而且其成分不仅具有特定组织细胞的特异性，还具有在不同条件下的动态性<sup>(6,7)</sup>。此外，外泌体是药物传递的理想载体，通过添加药物或其他功能分子修饰，使其在疾病治疗、治疗药物载体研发等方面的应用价值潜力巨大<sup>(8)</sup>。

### 3. 干细胞外泌体对IS治疗作用机制

有研究表明，干细胞在脑卒中和神经损伤后的神经恢复治疗作用主要是通过释放外泌体产生的旁分泌效应，而不是细胞替代作用引起的<sup>(9)</sup>。而其治疗效果可能主要取决于外泌体在靶部位的含量、剂量和可用性<sup>(10)</sup>。干细胞外泌体对IS治疗机制尚不完全明确，主要的机制可能包括促进血管生成，细胞保护，抑制炎症，促进神经再生等方面。

#### 3.1. 促进血管生成

IS发病后，缺血和缺氧导致大量神经元变性和坏死。这可能导致幸存者死亡或严重的神经功能障碍。缺血半暗带周围神经元的退化已被发现是可逆的，而且内源干细胞和移植干细胞的存活、增殖和分化都需要合适的微环境，因此缺血后血管生成与神经发生之间存在密切关系<sup>(11)</sup>。研究表明梗死周围微血管密度与患者的存活时间延长显著相关<sup>(12)</sup>，因此在IS急性期以后，尽快诱导血管生成和恢复缺血性脑组织的脑血流灌注对IS的治疗至关重要。越来越多的研究证实，干细胞来源外泌体可启动血管生成机制。

有研究表明，大鼠模型静脉注射多能MSCs来源外泌体可显著改善IS动物模型神经功能，不仅可以增加梗死脑组织周围神经发生，还可以促进内皮标记物阳性细胞增加，表明外泌体促进梗死灶血管新生<sup>(13)</sup>。Zhang等的研究表明，鼠骨髓间充质干细胞（Bone marrow stromal cells, BMSCs）来源外泌体负载胆固醇修饰的miR-210靶向缺血脑组织，并通过上调整合素 $\beta 3$ 、VEGF和CD34促进血管生成<sup>(14)</sup>。另一项研究得出类似结果，在大鼠IS模型中，静脉注射大鼠BMSC-EVs后观察到梗死灶边缘区域Evs富集，免疫组化结果统计分析显示vWF阳性显著增加，提示包含外泌体的Evs促进IS后血管生成，此外，该研究提示BMSC-EVs可能通过富含miR-210抑制EFNA3依赖HIF-1 $\alpha$ 信号传导，促进IS缺血脑组织区域血管生成，促进卒中后行为改善<sup>(15)</sup>。急性IS患者血浆以及缺血后大鼠血浆和脑组织中的miR-126水平降低，静脉注射富集miR-126脂肪间充质干细胞（Adipose mesenchymal stem cells, ADSCs）来源外泌体可诱导IS后神经发生和血管发生增强，改善功能恢复，抑制神经炎症<sup>(16)</sup>。其可能的机制是，外泌体-miR-126通过靶向PIK3R2激活PI3K/Akt信号通路，促进血管生成相关分子VEGF和Ang-1的基因和蛋白表上调促进血管生成<sup>(17)</sup>。此外，ADSCs能够通过释放多种旁分泌因子，如VEGF、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子-1，从而减轻卒中损伤，这些因子具有促血管生成和/或抗凋亡活性<sup>(18)</sup>。ADSCs来源外泌体通过miR-181b-5p/TRPM7轴促进氧-糖剥夺（OGD）后脑微血管内皮细胞的移动性及血管生成<sup>(19)</sup>。Hou等的研究表明，暴露于OGD神经元及脑中动脉闭塞（MCAO）大鼠神经元中miR-29b-3p下调，同时PTEN显著上调。BMSCs来源外泌体中递送的

miR-29b-3p通过靶向抑制PTEN，激活Akt信号通路，促进血管生成<sup>(20)</sup>。

#### 3.2. 保护细胞及抑制炎症反应

IS后缺血半暗带的神经细胞凋亡可能在缺血后数小时内发生<sup>(21)</sup>，梗死区组织会发生包括氧化应激、兴奋性毒性、血脑屏障损伤和神经炎症等病理生理变化<sup>(22)</sup>，其中，神经细胞炎症是缺血性脑损伤后神经功能损害特征性病理改变，炎症反应在IS发病期间发挥重要作用。在IS早期，适度的炎症反应可支持组织修复和功能恢复，但在IS中后期，神经免疫炎症级联反应可导致细胞凋亡、血脑屏障破坏、脑水肿和出血性转化，并加重脑损伤<sup>(23)</sup>。

MSCs来源外泌体可减轻OGD诱导的原代大鼠脑内皮细胞凋亡<sup>(24)</sup>。BMSCs来源外泌体还可以通过激活AMPK磷酸化和下调JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B信号通路，进而改善MCAO模型的神经元凋亡进程<sup>(25)</sup>。干细胞外泌体携带的miR-22-3p通过靶向抑制KDM6B介导的BMP2/BMF轴来减轻神经元凋亡<sup>(26)</sup>。Haupt等研究证实，锂预处理可促进BMSCs来源外泌体分泌miR-1906含量升高，下调IS后脑组织中TLR4水平，抑制NF- $\kappa$ B信号通路，降低蛋白酶体激活，降低iNOS和COX-2的表达，减少IS后炎症和神经元损伤<sup>(27)</sup>。Sun等人报道小鼠神经干细胞（Neural stem cells, NSCs）外泌体对OGD后的星形胶质细胞具有明显的保护作用，IS后静脉注射NSCs来源外泌体的小鼠显示梗死体积显著减少，这些发现表明，从NSCs中分离的外泌体可能通过保存星形胶质细胞功能进而起神经保护作用<sup>(28)</sup>。缺血后炎症是脑缺血再灌注损伤进展的首要步骤，而小胶质细胞是脑促炎细胞因子水平升高的主要细胞来源<sup>(29)</sup>。Yang等的研究表明，缺氧预处理ADSCs来源外泌体通过递送circ-Rps5促进M2小胶质细胞极化，减少海马的神经元损伤来改善认知功能<sup>(30)</sup>。Zhao等研究表明，在MSCs来源外泌体中过表达miR-223-3p，可能通过抑制半胱氨酸白三烯受体CysLT2R实现抑制小胶质细胞M1极化介导的促炎反应来减轻脑缺血再灌注损伤<sup>(31)</sup>。脑中动脉闭塞/再灌注（MCAO/R）术后大鼠经尾静脉给予MSCs来源外泌体，其7天后的运动、学习和记忆能力得到显著改善。Western blot分析表明，体内和体外CysLT2R表达和ERK1/2磷酸化均下调，提示MSCs来源外泌体通过逆转CysLT2R-ERK1/2介导的小胶质细胞M1极化来减轻缺血后脑损伤并抑制炎症反应<sup>(32)</sup>。Zhang等的研究表明，在小鼠IS模型中，人脐带血间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs）来源外泌体经静脉给药后穿过血脑屏障进入缺血性损伤部位后被局部小胶质细胞吸收，外泌体所含miR-146a-5p通过抑制IRAK1/TRAF6信号通路介导的NF- $\kappa$ B激活，进而抑制随后的M1极化及强效促炎细胞因子的产生，从而减轻组织水肿、细胞凋亡以及功能性运动缺陷<sup>(33)</sup>。Han等的研究表明，MSCs来源外泌体可能通过激活蛋白激酶AMPK，抑制JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症反应，从而减轻MCAO大鼠脑梗死面积、脑水肿程度及减少细胞凋亡<sup>(34)</sup>。Li等的研究表明，BMSCs来源外泌体可使MCAO大鼠神经功能改善、神经元凋亡减少、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6炎症因子降低，进一步富集miR-150-5p可增强BMSCs来源外泌体对脑IR损伤的保护作用<sup>(35)</sup>。BMSCs来源外泌体可下调NLRP3炎

性小体和热释相关蛋白的表达,进而抑制炎症和焦亡,从而减轻脑缺血再灌注损伤,改善神经功能<sup>(36,37)</sup>。Zeng等的研究也表明,BMSCs来源外泌体通过促进AMPK依赖性自噬通量抑制NLRP3炎症小体介导的焦亡,从而保护PC12细胞免受OGD/R损伤<sup>(38)</sup>。

LCN2是一种25kDa的中性粒细胞明胶酶相关蛋白,在IS期间影响不同的病理生理过程,Deng等在小鼠MCAO模型中证实,应用来自BMSCs的外源性外泌体miR-138-5p通过靶向LCN2抑制炎症反应,从而减轻了神经损伤<sup>(39)</sup>。ADMSCs可降低MCAO大鼠异常高水平的miR-21-3p,促进蛋氨酸腺苷转移酶MAT2B基因表达上调减轻凋亡和炎症,实现对脑损伤的保护作用<sup>(40)</sup>。另外最新研究表明,BMSCs来源外泌体可以通过调节损伤相关的分子模式来减轻IS引起的炎症反应<sup>(41)</sup>。过表达miR-138-5p的BMSCs外泌体可通过下调LCN2、caspase-3和Bax水平,促进星形胶质细胞增殖、抑制细胞凋亡和调节炎症因子来改善IS病情<sup>(39)</sup>。HU等发现,MSCs来源外泌体通过上调FOXO3a表达水平增强线粒体自噬,从而抑制OGD诱导的小胶质细胞焦亡并减轻随后的神经元损伤<sup>(42)</sup>。Zhang等通过将NSCs来源外泌体与NSCs共同移植到MCAO/R诱导的IS小鼠模型发现,外泌体促进了NSCs对受损脑组织的修复,增强梗死区NSCs的分化,减轻氧化应激和炎症,减少过度凋亡,减轻胶质瘢痕的形成<sup>(43)</sup>。Xia等人报道,胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ESCs)来源外泌体通过增加调节性T细胞减少炎症反应,减轻神经元死亡,并改善MCAO/R后的长期恢复<sup>(44)</sup>。

### 3.3. 促进神经再生

由于IS发生后神经组织缺血坏死往往遗留严重神经功能障碍,因此神经新生亦是IS恢复的重要过程。Xin等的研究显示,在MCAO后miR-133b在大鼠大脑中显著下调,miR-133b通过多能MSCs来源外泌体转移到星形胶质细胞及神经元,可能进一步调节神经元中的RhoA等靶基因,刺激神经突生长,进而促进中风后神经突的生长<sup>(45)</sup>。另一项研究也提示BMSCs来源外泌体可促进缺血性损伤后神经突重塑、神经新生和血管新生<sup>(13)</sup>。Xin等对MCAO大鼠研究表明,升高MSCs来源外泌体中miR-17-92簇,可靶向受体细胞中的PTEN/Akt通路,导致PTEN减少,Akt和mTOR磷酸化增加,最终增加缺血脑组织新生神经元、神经可塑性和少突胶质形成<sup>(46)</sup>。miR-124在脑组织中大量表达,并在神经发生中发挥关键作用,其过表达可导致神经元分化<sup>(47)</sup>。有报道MCAO后缺血区miR-124的表达上调<sup>(48)</sup>。Yang等人发现负载miR-124的BMSCs来源外泌体可通过促进神经祖细胞向神经元谱系分化来减轻脑缺血性损伤<sup>(49)</sup>。Ling等研究表明,通过静脉注射USCs外泌体促进了IS大鼠神经发生并减少神经功能缺陷。体外实验中,USCs来源外泌体促进OGD/R后神经干细胞的增殖和分化。USCs来源外泌体的神经源性作用可能与外泌体所含miR-26a抑制组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)有关<sup>(50)</sup>。

## 4. 总结

目前,干细胞来源外泌体作为一种极具潜力的IS治疗

手段,其有效性已被越来越多的实验证明,干细胞来源外泌体包裹多种生物活性分子介导细胞间的信号交流,其中miRNAs可能是其在神经系统疾病中发挥生物学作用的关键,miRNAs可通过作用于mRNA 3'UTR来调控基因转录和蛋白质翻译过程,并在细胞间信号交流和功能调节上发挥作用<sup>(51)</sup>。

尽管在多项研究中干细胞来源外泌体具有明确的治疗IS作用,但仍未进入临床应用阶段,面临多种亟待解决的问题。

首先,常规条件下干细胞释放的外泌体量较少<sup>(52)</sup>,而临床应用则需要大量外泌体。先前的一项报道可能解决这一难题,通过一系列纳米多孔膜挤压细胞制备了模拟外泌体的纳米囊泡,用该挤压法制备的纳米囊泡的产量比自然分泌的外泌体提高了250倍<sup>(53)</sup>;其次,如何增加外泌体对于IS的疗效是另外一个难点,多项研究方法颇具潜力,比如前文中提到的目的miRNA转染,氧化铁纳米颗粒修饰<sup>(3)</sup>,在缺氧条件下培养源干细胞促进有效成分含量等<sup>(54)</sup>;另外靶向性不高同样是值得关注的问题<sup>(3)</sup>;除此之外,对于选择何种干细胞来源、自体或是同种异体干细胞来源外泌体治疗IS更理想暂无定论,是否可以选非同种干细胞来源外泌体,需要考虑到取材方便性、伦理、疗效、潜在风险等因素;而且,还存在治疗策略需要不断修正,治疗成本高昂,治疗时效性如何保证等一系列客观存在的问题亟待解决。

尽管面临诸多困难,但干细胞来源外泌体仍然是IS极具希望的治疗选择,通过进一步深入的实验研究,未来干细胞来源外泌体将在IS临床治疗中发挥重要作用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

### 参考文献

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439-458.
2. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, *et al.* Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:34-38.
3. Kim HY, Kim TJ, Kang L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived magnetic extracellular nanovesicles for targeting and treatment of ischemic stroke. *Biomaterials.* 2020;243:119942.
4. Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, *et al.* Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders. *ACS Nano.* 2019;13:6670-6688.
5. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, *et al.* Reassessment of exosome composition. *Cell.* 2019;177:428-445.e18.
6. Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126:1208-1215.
7. Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:41-51.
8. Chen H, Wang L, Zeng X, *et al.* Exosomes, a new star for targeted delivery. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:751079.
9. Baglio SR, Rooijers K, Koppers-Lalic D, *et al.* Human bone

- marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:127.
10. Nalamolu KR, Venkatesh I, Mohandass A, *et al.* Exosomes secreted by the cocultures of normal and oxygen-glucose-deprived stem cells improve post-stroke outcome. *Neuromolecular Med.* 2019;21:529-539.
  11. Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, *et al.* Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166-173.
  12. Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15:16-19.
  13. Xin H, Li Y, Cui Y, *et al.* Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:1711-1715.
  14. Zhang H, Wu J, Wu J, *et al.* Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice. *J Nanobiotechnology.* 2019;17:29.
  15. Moon GJ, Sung JH, Kim DH, *et al.* Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for Stroke: Biodistribution and MicroRNA Study. *Transl Stroke Res.* 2019;10:509-521.
  16. Geng W, Tang H, Luo S, *et al.* Exosomes from miRNA-126-modified ADSCs promotes functional recovery after stroke in rats by improving neurogenesis and suppressing microglia activation. *Am J Transl Res.* 2019;11:780-792.
  17. Zhang L, Ouyang P, He G, *et al.* Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PI3K/Akt signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2021;25:2148-2162.
  18. Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2015;7:454-465.
  19. Yang Y, Cai Y, Zhang Y, *et al.* Exosomes secreted by adipose-derived stem cells contribute to angiogenesis of brain microvascular endothelial cells following oxygen-glucose deprivation in vitro through microRNA-181b/TRPM7 axis. *J Mol Neurosci.* 2018;65:74-83.
  20. Hou K, Li G, Zhao J, *et al.* Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the PTEN-mediated Akt signaling pathway. *J Neuroinflammation.* 2020;17:46.
  21. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, *et al.* Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15:115-122.
  22. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Neuroinflammation in post-ischemic neurodegeneration of the brain: Friend, foe, or both?. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4405.
  23. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;23:14.
  24. Kong LY, Liang MY, Liu JP, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes rescue oxygen-glucose deprivation-induced injury in endothelial cells. *Curr Neurovasc Res.* 2020;17:155-163.
  25. Han M, Cao Y, Xue H, *et al.* Neuroprotective effect of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles against cerebral ischemia-reperfusion-induced neural functional injury: A pivotal role for AMPK and JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B signaling pathway modulation. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2865-2876.
  26. Zhang Y, Liu J, Su M, *et al.* Exosomal microRNA-22-3p alleviates cerebral ischemic injury by modulating KDM6B/BMP2/BMF axis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:111.
  27. Haupt M, Zheng X, Kuang Y, *et al.* Lithium modulates miR-1906 levels of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles contributing to poststroke neuroprotection by toll-like receptor 4 regulation. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10:357-373.
  28. Sun X, Jung JH, Arvola O, *et al.* Stem cell-derived exosomes protect astrocyte cultures from in vitro ischemia and decrease injury as post-stroke intravenous therapy. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:394.
  29. Xu Z, Han K, Chen J, *et al.* Vascular endothelial growth factor is neuroprotective against ischemic brain injury by inhibiting scavenger receptor A expression on microglia. *J Neurochem.* 2017;142:700-709.
  30. Yang H, Tu Z, Yang D, *et al.* Exosomes from hypoxic pre-treated ADSCs attenuate acute ischemic stroke-induced brain injury via delivery of circ-Rps5 and promote M2 microglia/macrophage polarization. *Neurosci Lett.* 2022;769:136389.
  31. Zhao Y, Gan Y, Xu G, *et al.* Exosomes from MSCs overexpressing microRNA-223-3p attenuate cerebral ischemia through inhibiting microglial M1 polarization mediated inflammation. *Life Sci.* 2020;260:118403.
  32. Zhao Y, Gan Y, Xu G, *et al.* MSCs-derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing CysLT2R-ERK1/2 mediated microglia M1 polarization. *Neurochem Res.* 2020;45:1180-1190.
  33. Zhang Z, Zou X, Zhang R, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-146a-5p reduces microglial-mediated neuroinflammation via suppression of the IRAK1/TRAF6 signaling pathway after ischemic stroke. *Aging (Albany NY).* 2021;13:3060-3079.
  34. Zhao T, Zhu T, Xie L, *et al.* Neural Stem Cells Therapy for Ischemic Stroke: Progress and Challenges. *Transl Stroke Res.* 2022;13:665-675.
  35. Li X, Bi T, Yang S. Exosomal microRNA-150-5p from bone marrow mesenchymal stromal cells mitigates cerebral ischemia/reperfusion injury via targeting toll-like receptor 5. *Bioengineered.* 2022;13:3030-3043.
  36. Liu X, Zhang M, Liu H, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes. *Exp Neurol.* 2021;341:113700.
  37. Sarmah D, Datta A, Kaur H, *et al.* Sirtuin-1 - mediated NF- $\kappa$ B pathway modulation to mitigate inflammasome signaling and cellular apoptosis is one of the neuroprotective effects of intra-arterial mesenchymal stem cell therapy following ischemic stroke. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18:821-838.
  38. Zeng Q, Zhou Y, Liang D, *et al.* Exosomes secreted from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced pyroptosis in PC12 cells by promoting AMPK-dependent autophagic flux. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:182.
  39. Deng Y, Chen D, Gao F, *et al.* Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of LCN2. *J Biol Eng.* 2019;13:71.
  40. Li C, Fei K, Tian F, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate ischemic brain injuries in rats by modulating miR-21-3p/MAT2B signaling transduction. *Croat Med J.* 2019;60:439-448.
  41. Chen N, Wang YL, Sun HF, *et al.* Potential regulatory effects of stem cell exosomes on inflammatory response in ischemic stroke treatment. *World J Stem Cells.* 2023;15:561-575.
  42. Hu Z, Yuan Y, Zhang X, *et al.* Human umbilical cord

- mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced microglial pyroptosis by promoting FOXO3a-dependent mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6219715.
43. Zhang R, Mao W, Niu L, *et al*. NSC-derived exosomes enhance therapeutic effects of NSC transplantation on cerebral ischemia in mice. *Elife*. 2023;12:e84493.
  44. Xia Y, Hu G, Chen Y, *et al*. Embryonic stem cell derived small extracellular vesicles modulate regulatory T cells to protect against ischemic stroke. *ACS Nano*. 2021;15:7370-7385.
  45. Xin H, Li Y, Buller B, *et al*. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells*. 2012;30:1556-1564
  46. Xin H, Katakowski M, Wang F, *et al*. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke*. 2017;48:747-753.
  47. Åkerblom M, Sachdeva R, Barde I, *et al*. MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant. *J Neurosci*. 2012;32:8879-8889.
  48. Sun Y, Gui H, Li Q, *et al*. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:813-819.
  49. Yang J, Zhang X, Chen X, *et al*. Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:278-287.
  50. Ling X, Zhang G, Xia Y, *et al*. Exosomes from human urine-derived stem cells enhanced neurogenesis via miR-26a/HDAC6 axis after ischaemic stroke. *J Cell Mol Med*. 2020;24:640-654.
  51. Xia X, Wang Y, Huang Y, *et al*. Exosomal miRNAs in central nervous system diseases: biomarkers, pathological mediators, protective factors and therapeutic agents. *Prog Neurobiol*. 2019;183:101694.
  52. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, *et al*. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci Rep*. 2013;3:1197.
  53. Jo W, Kim J, Yoon J, *et al*. Large-scale generation of cell-derived nanovesicles. *Nanoscale*. 2014;6:12056-12064.
  54. Gregorius J, Wang C, Stambouli O, *et al*. Small extracellular vesicles obtained from hypoxic mesenchymal stromal cells have unique characteristics that promote cerebral angiogenesis, brain remodeling and neurological recovery after focal cerebral ischemia in mice. *Basic Res Cardiol*. 2021;116:40.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 王青松. 干细胞来源外泌体治疗缺血性脑卒中的研究进展. *医学新视角*. 2025;2(1):7-11. doi:10.5582/npjm.2024.01128
- Qingsong Wang. Research progress of stem cell-derived exosomes in the treatment of ischemic stroke. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(1):7-11. doi:10.5582/npjm.2024.01128

# 神经干细胞在治疗阿尔兹海默病中的研究进展与临床应用

林珑, 夏鹰

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

**摘要:** 阿尔兹海默病 (AD) 影响全球超5500万患者, 亟需新疗法。神经干细胞 (NSCs) 因其再生与调控能力成为研究热点。本文综述NSCs治疗AD的机制, 如神经元替代、营养因子分泌、免疫调节等, 并探讨临床研究进展。虽可修复突触、改善代谢、抑制炎症, 但存活率低、致瘤风险等限制应用。鼻腔递送、自体移植等试验尚无显著疗效, 基因编辑、类器官工程等新技术展现潜力。未来需优化安全性与标准化, 推动NSCs疗法向功能重建发展。

**关键词:** 阿尔兹海默病, 神经干细胞, 神经元再生, 线粒体转移, 细胞治疗

## Research progress and clinical applications of neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease

Long Lin, Ying Xia

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) affects over 55 million people worldwide, urgently requiring new therapies. Neural stem cells (NSCs), with their regenerative and regulatory abilities, have become a research focus. This review summarizes the mechanisms of NSC-based AD treatment, including neuronal replacement, neurotrophic factor secretion, and immune regulation, while also discussing clinical progress. Despite benefits such as synaptic repair, metabolic improvement, and inflammation suppression, challenges like low survival rates and tumorigenic risks limit application. Trials involving nasal delivery and autologous transplantation have yet to show significant efficacy, though emerging technologies like gene editing and organoid engineering hold promise. Future efforts should enhance safety and standardization to advance NSC therapy toward functional restoration.

**Keywords:** Alzheimer's disease (AD), neural stem cells, neuronal regeneration, mitochondrial transfer, cell therapy

### 1. 引言

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是全球最常见的进行性神经退行性疾病之一<sup>(1)</sup>。据2021年全球疾病负担研究 (GBD 2021): 神经系统疾病<sup>(2)</sup>显示, 2021年全球AD患者总数已突破5500万, 预计至2050年将增至1.52亿。目前, 大多数AD的研究认为其核心病理特征包<sup>(3)</sup>括脑组织细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 斑块沉积、tau蛋白过度磷酸化导致的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、海马及皮质区神经元进行性丢失, 以及伴随的慢性神经炎症反应。而到2024年为止, 针对这些病理特征所研发的药物包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂和最新获批的靶向A $\beta$ 的单克隆抗体 (Lecanemab<sup>(4)</sup>, Donanemab<sup>(5)</sup>)。在临床试验中展现出控

制症状和延缓早期AD病程的潜力, 但有局限性: ①无法逆转已造成的病理损伤; ②对晚期患者疗效甚微; ③有明显的毒副作用。因此, 探索能够实现神经再生与功能重建的创新治疗策略迫在眉睫。

神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的生物学特性使其成为AD治疗领域的研究焦点。NSCs存在于成年哺乳动物的脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 的颗粒下层 (subgranular zone, SGZ), 具有自我更新能力及分化为各种类型的神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的多向潜能<sup>(6)</sup>。近年研究表明, 外源性NSCs移植有希望通过多种机制干预AD病理进程: ①定向分化为胆碱能或谷氨酸能神经元, 重建受损的突触网络<sup>(7)</sup>; ②旁分泌神经营养因子 (如brain-derived neurotrophic factor, BDNF<sup>(8)</sup>), 增强宿主神经元存活并促进突触可塑性; ③通过细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 改变细胞的转录组 (如活化的小胶质细胞、反应性星形胶质细胞) 从而减轻神经炎症<sup>(9)</sup>; ④通过隧道纳米管 (tunneling nanotubes, TNTs) 或EVs递送功能性线粒体<sup>(10, 11)</sup>。这些特性突破了传统“单一靶点”药物的限制, 使NSCs成为兼具“替代修复”与“微环境调控”的多功能治疗平台。然而, NSCs疗法的临床转

----

收稿日期: 2024-12-27; 修回日期: 2025-2-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

化仍面临诸多挑战<sup>(12)</sup>: 移植细胞存活率低、定向分化困难、致瘤风险高、线粒体转移效率低以及伦理争议等问题亟待解决。为此, 研究者们正通过基因编辑、生物材料工程及无细胞策略(如EVs递送)探索优化路径。本文系统综述NSCs治疗AD的作用机制、临床前研究进展及转化医学挑战, 并展望线粒体工程等新兴方向, 以期为推动AD精准治疗提供理论依据与策略参考。

## 2. 神经干细胞的基本特性与AD治疗机制

NSCs因其独特的自我更新能力、多向分化潜能及微环境调控特性, 有望成为AD再生治疗的核心策略。正如前文所述, NSCs的细胞替代作用及移植后的旁观者效应有效地针对AD的各类型病理表型, 最终达到神经认知功能改善的治疗效果。尽管并不清楚确切的机制, 但可以肯定的是这些功能与其固有的生物学特性密切相关。本段将着重论述细胞特性与治疗AD通路及机制之间的联系。

### 2.1. 神经干细胞的生物学特性

#### (1) 自我更新与增殖能力

由于NSCs存在异质性, 即NSCs同时保持着多种活化状态或休眠程度, 意味着自我更新、增殖、分化的倾向具有差异。静息态NSCs通过对称分裂或不对称分裂使干细胞池中细胞数量不受影响的同时生成瞬时扩增中间祖细胞(transient amplifying intermediate progenitors, IPCs), 为后续的神经发生做准备。这一过程受Notch信号通路调控, 其配体Delta-like 1(DLL1)可激活下游Hes5基因, 抑制神经元分化并促进干细胞增殖<sup>(13)</sup>。单细胞转录组研究表明, 静息态NSCs在向激活态转化时伴随着Notch信号转导的下调<sup>(14)</sup>, 提示激活态其可能更具分化倾向。而AD患者脑内的成人海马神经发生率往往较健康个体明显下降<sup>(15)</sup>。

#### (2) 多向分化潜能的时空特异性

成人NSCs通常处于静止和未分化的状态, 这与细胞周围微环境中的信号时空特异性调控有关。例如, BMP信号传导调节维持胚胎中的干细胞增殖, 而又在成人脑中促进静止以预防干细胞耗竭<sup>(16)</sup>。但其多向分化的潜能仍存在且具有显著的脑区特异性, 在成年哺乳动物DG的SGZ, 主要分化为颗粒神经元; 而在SVZ则以少突胶质细胞生成为主<sup>(13, 17)</sup>。而在AD病理环境的影响下, 特别是A $\beta$ 沉积, 通过抑制SIRT1加速了NSCs的细胞衰老<sup>(18)</sup>, 进而导致神经发生的减少。

#### (3) 病理导向的定向迁移特性

NSCs具有响应损伤信号的定向迁移能力, 其机制涉及CXCL12/CXCR4轴的活化<sup>(19)</sup>。缺血性脑卒中后, 脑实质细胞上调趋化因子SDF1, 驱动趋化因子受体CXCR4介导分泌基质酶MMP<sup>(20)</sup>的成体NSCs向缺血性损伤的迁移<sup>(21)</sup>。但在AD小鼠模型中, A $\beta$ 沉积使NSCs中的ROS水平升高, 导致DNA损伤, 最终使细胞周期停滞触发衰老状态。衰老细胞在SVZ中积累, 无法迁移<sup>(22)</sup>。

### 2.2. NSCs治疗AD的机制

#### 2.2.1. 神经元替代与神经网络重建

AD患者海马区新生神经元减少, 神经发生受损<sup>(15)</sup>。NSCs移植通过细胞替代直接补充数量减少的功能性神经元群体, 以达到改善认知、记忆功能的疗效。2020年的一项研究表明, APP/PS1小鼠接受海马区NSCs移植后, 损伤的基底前脑突触和胆碱能神经元数量恢复, 且Morris水迷宫测试的逃避潜伏期显著缩短<sup>(23)</sup>。这种神经元替代作用与NSCs固有的分化可塑性密切相关。此外认知功能的改善还可能与海马中突触蛋白PSD95、突触前蛋白标志物SYP均显著升高<sup>(23)</sup>, 即突触功能的恢复有关。NSCs的分泌组, 如EVs, 也在保护突触功能中贡献了重要的作用, 使神经元突触不易与有毒A $\beta$ 寡聚体(A $\beta$  oligomers, A $\beta$ o)结合, 保护突触免受A $\beta$ o诱导的海马长期增强抑制和记忆缺陷<sup>(24)</sup>。

#### 2.2.2. 神经营养因子分泌

移植后的NSCs通过旁分泌BDNF、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)<sup>(25)</sup>, 激活TrkB受体下游的PI3K/Akt信号通路, 增强神经元的存活能力并促进突触可塑性, 保护神经认知功能<sup>(26)</sup>。

#### 2.2.3. 免疫调节与神经炎症抑制

除细胞自主修复作用外, NSCs还通过免疫调节重塑神经炎症微环境。其中小胶质细胞在AD炎症环境中重要的作用。NSCs通过调控小胶质细胞表型转化减轻AD相关神经炎症<sup>(27)</sup>, 抑制小胶质细胞向促炎性M1表型极化, 同时促进其向神经保护性M2表型转化。这种调控作用与NSCs释放的TGF- $\beta$ 和IL-10等抗炎因子密切相关, 两者可通过下调NF- $\kappa$ B信号通路显著减少促炎因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )的产生<sup>(28)</sup>。

#### 2.2.4. 线粒体转移

AD患者大脑中存在着广泛的线粒体异常<sup>(29, 30)</sup>。A $\beta$ 蓄积和tau蛋白寡聚体改变线粒体的形态和数量改变, 造成融合与分裂不平衡<sup>(31)</sup>。线粒体的功能的受损在AD的发病机制中起着关键的作用<sup>(32)</sup>。近年研究发现, NSCs可通过细胞间TNTs<sup>(33)</sup>或EVs将功能性线粒体转移至受损神经元中以改善其能量代谢缺陷<sup>(10, 11)</sup>。NSCs移植后线粒体数量、NSCs衍生神经元线粒体因子(PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1和COXIV)、线粒体裂变因子(Drp1和Fis1)、融合因子(OPA1)的表达增强; 而且线粒体融合因子(Mfn1和Mfn2)的表达下调<sup>(34)</sup>。

### 3. NSCs治疗AD的递送策略优化

传统NSCs移植存在的移植效率低、疗效不稳定与致瘤可能<sup>(35)</sup>等问题, 而通过EVs等无细胞策略可以实现突破。EVs作为天然生物载体, 能够跨越血脑屏障<sup>(36)</sup>并精准递送功能性分子, 成为AD治疗的新兴焦点。EVs能继承其母体细胞的除了直接替代受损组织细胞以外的大多数治疗

特性。NSCs来源的EVs (NSCs-EVs) 同样富含神经营养因子(如BDNF<sup>(37)</sup>、GDNF)、神经保护性microRNA(如miR-138-5p<sup>(38)</sup>、miR-124<sup>(39)</sup>)，也通过基因表达的表观遗传调控减轻AD核心病理特征<sup>(39, 40)</sup>。此外，EVs的独特优势还在于其强大的递送能力。除了递送生物活性分子，NSCs-EVs还可运载功能完整的细胞器，如线粒体<sup>(10)</sup>。且NSCs-EVs仅通过鼻内给药就能直接到达脑组织的各区域及各种细胞胞质中，包括小胶质细胞和神经元<sup>(41)</sup>。目前研究已经证明，NSCs-EVs可以激活SIRT1-PGC1 $\alpha$ 信号通路，增强线粒体功能，恢复线粒体生物发生相关因子(PGC1 $\alpha$ 、NRF1和COXIV)的正常分布和线粒体的生物发生，并减少星形胶质细胞活化，最终改善认知功能<sup>(42, 43)</sup>。因此，通过NSCs移植和NSCs-EVs注射有希望直接修复AD神经元的能量代谢缺陷。

NSCs-EVs较NSCs还有易获取、性质稳定、免疫原性低等优势，为标准化生产和长期应用提供了可行性基础。尽管EVs疗法前景广阔，其临床转化仍面临挑战。外泌体研究最低实验要求2023 (MISEV2023)<sup>(44)</sup>指出，需建立EVs分离纯化的标准化流程(如超速离心结合尺寸排阻色谱)，并明确关键质量属性(如CD63+/CD81+表面标记丰度)。值得注意的是，工程化EVs<sup>(45)</sup>作为一个新兴概念，是一种改良EVs性质的通用方法，可大致定义为运用各种工程技术对天然EVs进行改造以实现特定目的，分为内源性负载和外源性负载。表面修饰、CRISPR 基因编辑系统负载、与生物材料结合以及超声屏障打开等手段，都是为了实现类似的目标。例如，母体NSCs的代谢状态显著影响EVs的生物生成及货物分选过程，提示细胞预处理(如缺氧预适应<sup>(46, 47)</sup>、热休克<sup>(48)</sup>)可能优化治疗效果。EVs携带 $\beta$ 位点淀粉样前体蛋白裂解酶1 (Bace1) 靶向的单向导RNA-dCas9核糖核蛋白复合物，Bace1表达的显著减少，改善了识别记忆障碍，并减少了5xFAD和3xTg-AD小鼠的淀粉样蛋白病理。或通过工程化设计增强其靶向性<sup>(49)</sup>。

#### 4. 临床试验现状

截至2024年，全球共开展5项有关NSCs与AD的临床试验。详细内容见表1。上海的两项试验均处于预招募阶段：单中心随机双盲试验 (ChiCTR2000028744) 旨在评估人源NSCs (ANGE004) 颅内移植的安全性和有效性；随机双盲研究 (ChiCTR2000039011) 计划招募36例中重度早发型AD患者，探索经鼻腔滴注人源NSCs治疗AD的可行性。徐州医科大学附属医院发起的自体NSCs治疗AD研究 (ChiCTR-ONC-17014171) 目前处于招募阶段，拟通过自体NSCs移植探索个性化治疗策略。值得注意的是，该试验直接利用患者自身NSCs，可能降低免疫排斥风险，但其长期安全性和疗效仍需进一步验证。此外，两项国际临床试验通过药物调控内源性NSCs活性干预AD病程。NCT04052737已完成患者入组，评估PMZ-1620 (索伐他肽) 对轻中度AD患者的作用。该药物通过激活内皮素B (ETB) 受体增强内源性NSCs活性，促进新生神经元和血管生成以修复损伤。另一项NCT05189210计划评估皮下注射GV1001的疗效，其机制为抑制A $\beta$ 诱导的内源性NSCs凋亡、氧化应激及神经毒性，但目前尚未启动招募。尽管上述试验为AD治疗提供了多样化策略，但截至2024年，尚未有公开发表的临床数据支持NSCs疗法的明确疗效。

#### 5. 展望与结论

NSCs疗法通过神经元替代、神经营养支持及线粒体功能修复等多机制协同作用，为AD的治疗干预开辟了新路径。未来，技术革新将进一步推动其临床转化：基因编辑技术；类器官与生物材料工程(如含血管网络的3D打印支架)可优化移植微环境；无细胞策略(如工程化外泌体)凭借其低免疫原性、高效跨血脑屏障能力及可携带基因编辑工具(如靶向BACE1的CRISPR系统)的优势，有

表1 与NSCs和AD相关的临床试验概述

序号	标题	试验注册号	开展机构	干预措施	状态	备注
1	人源NSCs (ANGE-S004) 治疗阿尔茨海默病的单中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究	ChiCTR2000028744	上海市东方医院	人源NSCs	尚未招募	-
2	人源NSCs治疗中重度早发型阿尔茨海默病患者的安全性和有效性的临床研究	ChiCTR2000039011	上海市精神卫生中心	人源NSCs	尚未招募	-
3	自体NSCs治疗阿尔茨海默病的临床研究	ChiCTR-ONC-17014171	徐州医科大学附属医院	自体NSCs	招募中	-
4	一项前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究，比较PMZ-1620治疗与标准支持治疗在轻中度阿尔茨海默病患者中的安全性和有效性	NCT04052737	-	PMZ-1620 (索伐他肽)	完成	激活ETB受体增强内源性NSCs的活性，通过形成新的成熟神经元和血管来修复损伤
5	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、前瞻性、为期52周的2期临床研究，旨在评估皮下注射GV1001治疗轻度至中度阿尔茨海默病的安全性和有效性。	NCT05189210	-	GV1001	尚未招募	抑制内源性NSCs中A $\beta$ 诱导的神经毒性、细胞凋亡和活性氧的产生

注：NSCs，神经干细胞；AD，阿尔兹海默病。

望突破传统细胞移植的局限性。此外，标准化EVs分离流程（基于MISEV2023指南）与规模化生产技术的完善，将为无细胞疗法提供临床转化基础。然而，NSCs疗法的有效性与伦理争议仍需通过大规模临床试验与长期随访验证。综上，NSCs疗法通过多学科交叉与技术创新，正逐步从“病理缓解”迈向“功能重建”，为AD的精准治疗带来曙光。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Group GNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16:877-897.
2. Collaborators GNSD. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23:344-381.
3. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al.* Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5541-5554.
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21.
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, *et al.* Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330:512-527.
6. Gage FH, Temple S. Neural stem cells: Generating and regenerating the brain. *Neuron.* 2013;80:588-601.
7. Kim JA, Ha S, Shin KY, *et al.* Neural stem cell transplantation at critical period improves learning and memory through restoring synaptic impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1789.
8. Huang J, Zhang G, Li S, *et al.* Endothelial cell-derived exosomes boost and maintain repair-related phenotypes of Schwann cells via miR199-5p to promote nerve regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2023;21:10.
9. Madhu LN, Kodali M, Upadhy R, *et al.* Extracellular vesicles from human-induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells alleviate proinflammatory cascades within disease-associated microglia in Alzheimer's disease. *J Extracell Vesicles.* 2024;13:e12519.
10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, *et al.* Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol.* 2021;19:e3001166.
11. Capobianco DL, De Zio R, Profico DC, *et al.* Human neural stem cells derived from fetal human brain communicate with each other and rescue ischemic neuronal cells through tunneling nanotubes. *Cell Death Dis.* 2024;15:639.
12. Hayashi Y, Lin HT, Lee CC, *et al.* Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models. *J Biomed Sci.* 2020;27:29.
13. Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: Origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development.* 2019;146:dev156059.
14. Llorens-Bobadilla E, Zhao S, Baser A, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals a population of dormant neural stem cells that become activated upon brain injury. *Cell Stem Cell.* 2015;17:329-340.
15. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, *et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019;25:554-560.
16. Urbán N, Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: Same regulators, different roles. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:396.
17. Neural stem cells in development, adulthood and disease. In: *Stem cell biology and regenerative medicine* (Springer New York, New York, NY, 2015).
18. Li R, Li Y, Zuo H, *et al.* Alzheimer's amyloid- $\beta$  accelerates cell senescence and suppresses SIRT1 in human neural stem cells. *Biomolecules.* 2024;14:189.
19. Chen Q, Zhang M, Li Y, *et al.* CXCR7 mediates neural progenitor cells migration to CXCL12 independent of CXCR4. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2015;33:2574-2585.
20. Barkho BZ, Munoz AE, Li X, *et al.* Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2008;26:3139-3149.
21. Dietert K, Mahesula S, Hegde S, *et al.* Loss of LRP1 in adult neural stem cells impairs migration to ischemic lesions. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2023;41:570-577.
22. Esteve D, Molina-Navarro MM, Giraldo E, *et al.* Adult neural stem cell migration is impaired in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2022;59:1168-1182.
23. Zhu Q, Zhang N, Hu N, *et al.* Neural stem cell transplantation improves learning and memory by protecting cholinergic neurons and restoring synaptic impairment in an amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep.* 2020;21:1172-1180.
24. Micci M, Krishnan B, Bishop E, *et al.* Hippocampal stem cells promotes synaptic resistance to the dysfunctional impact of amyloid beta oligomers via secreted exosomes. *Mol Neurodegener.* 2019; 14:25.
25. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. *Neurochem Int.* 2017;106:94-100.
26. Turovskaya MV, Gaidin SG, Vedunova MV, *et al.* BDNF overexpression enhances the preconditioning effect of brief episodes of hypoxia, promoting survival of GABAergic neurons. *Neurosci Bull.* 2020;36:733-760.
27. McGinley LM, Kashlan ON, Bruno ES, *et al.* Human neural stem cell transplantation improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2018;8:14776.
28. de Almeida MMA, Goodkey K, Voronova A. Regulation of microglia function by neural stem cells. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1130205.
29. Chen C, Chen Y, Zhang Z-H, *et al.* Selenomethionine improves mitochondrial function by upregulating mitochondrial selenoprotein in a model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:750921.
30. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1403-1416.
31. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules.* 2020;25:5789.
32. Wang W, Zhao F, Ma X, *et al.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances. *Mol Neurodegener.* 2020;15:30.
33. Belousova E, Salikhova D, Maksimov Y, *et al.* Proposed mechanisms of cell therapy for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25:12378.

34. Zhang W, Gu G-J, Shen X, *et al.* Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic mouse model of alzheimer's disease-like pathology. *Neurobiol Aging.* 2015;36:1282-1292.
  35. Seminatore C, Polentes J, Ellman D, *et al.* The postischemic environment differentially impacts teratoma or tumor formation after transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Stroke.* 2010;41:153-159.
  36. Zhang L, Graf I, Kuang Y, *et al.* Neural progenitor cell-derived extracellular vesicles enhance blood-brain barrier integrity by NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B)-dependent regulation of ABCB1 (ATP-Binding Cassette Transporter B1) in stroke mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:1127-1145.
  37. Spinelli M, Natale F, Rinaudo M, *et al.* Neural stem cell-derived exosomes revert HFD-dependent memory impairment via CREB-BDNF signalling. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8994.
  38. Meng S, Chen H, Deng C, *et al.* Catalpol mitigates Alzheimer's disease progression by promoting the expression of neural stem cell exosomes released miR-138-5p. *Neurotox Res.* 2023;41:41-56.
  39. Apodaca LA, Baddour AAD, Garcia C Jr, *et al.* Human neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate hallmarks of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13:57.
  40. Gao G, Li C, Ma Y, *et al.* Neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2023;8:228.
  41. Attaluri S, Gonzalez J, Kirmani M, *et al.* Intranasally administered extracellular vesicles from human induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells quickly incorporate into neurons and microglia in 5xFAD mice. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1200445.
  42. Li B, Chen Y, Zhou Y, *et al.* Neural stem cell-derived exosomes promote mitochondrial biogenesis and restore abnormal protein distribution in a mouse model of alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2024;19:1593-1601.
  43. Li B, Liu J, Gu G, *et al.* Impact of neural stem cell-derived extracellular vesicles on mitochondrial dysfunction, sirtuin 1 level, and synaptic deficits in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2020;154:502-518.
  44. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13:e12404.
  45. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, *et al.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011;29:341-345.
  46. Zhang G, Chen L, Guo X, *et al.* Comparative analysis of microRNA expression profiles of exosomes derived from normal and hypoxic preconditioning human neural stem cells by next generation sequencing. *J Biomed Nanotechnol.* 2018;14:1075-1089.
  47. Gharbi T, Liu C, Khan H, *et al.* Hypoxic preconditioned neural stem cell-derived extracellular vesicles contain distinct protein cargo from their normal counterparts. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45:1982-1997.
  48. Huber CC, Callegari EA, Paez MD, *et al.* Heat shock-induced extracellular vesicles derived from neural stem cells confer marked neuroprotection against oxidative stress and amyloid- $\beta$ -caused neurotoxicity. *Mol Neurobiol.* 2022;59:7404-7412.
  49. Han J, Sul JH, Lee J, *et al.* Engineered exosomes with a photoinducible protein delivery system enable CRISPR-cas-based epigenome editing in alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2024;16:eadi4830.
- 
- [引用本文 / Article Citation:](#)
- 林珑, 夏鹰. 神经干细胞在治疗阿尔兹海默病中的研究进展与临床应用. *医学新视角.* 2025;2(1):12-16. doi:10.5582/npjm.2024.01086
- Long Lin, Ying Xia. Research progress and clinical applications of neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):12-16. doi:10.5582/npjm.2024.01086

# 人工智能在前庭功能障碍性疾病诊疗中的现状和展望

秦茂林<sup>1</sup>, 王节<sup>1</sup>, 刘芳利<sup>1</sup>, 黄丽辉<sup>2</sup>, 韩挺<sup>3</sup>, 王铭萱<sup>3</sup>, 张青<sup>4</sup>, 徐铭蔚<sup>4</sup>, 樊孟耘<sup>5</sup>

<sup>1</sup>华东师范大学附属芜湖医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽省芜湖市 241000; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京市耳鼻咽喉科研究所, 北京市 100730; <sup>3</sup>上海交通大学设计学院, 医疗机器人研究院, 上海市 200240; <sup>4</sup>上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海交通大学医学院耳科学研究所, 上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室, 上海市 200092; <sup>5</sup>西安交通大学附属西安市儿童医院, 陕西省西安市 710004

**摘要:** 前庭功能障碍性疾病由于临床表现复杂多样, 易和中枢神经系统和其他系统疾病相混淆, 在临床诊疗过程中存在困难。近年来, 随着人工智能技术在各个领域的渗入, 各类机器算法在临床医学的诊疗中也显现优于人工算法的表现。本文就人工智能技术在前庭功能障碍性疾病的诊断、鉴别诊断和前庭康复治疗等方面的应用现状做一综述, 并展望其未来应用前景。

**关键词:** 人工智能, 前庭功能障碍, 前庭康复

## Current status and perspectives of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of vestibular dysfunctional disorders

Maolin Qin<sup>1</sup>, Jie Wang<sup>1</sup>, Fangli Liu<sup>1</sup>, Lihui Huang<sup>2</sup>, Ting Han<sup>3</sup>, Mingxuan Wang<sup>3</sup>, Qing Zhang<sup>4</sup>, Mingwei Xu<sup>4</sup>, Mengyu Fan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Wuhu hospital, East China Normal University, Wuhu 241000, China; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; <sup>3</sup>School of Design, Shanghai Jiao Tong University Institute of Medical Robotics, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; <sup>4</sup>Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai Jiaotong University School of Medicine Ear Institute. Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose Diseases, Shanghai 200092, China; <sup>5</sup>Department of Xi'an Children's Hospital, Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710004, China

**Abstract:** Vestibular dysfunction diseases are difficult to diagnose and treat due to the complexity and variety of clinical manifestations, and they are easily confused with diseases of the central nervous system and other systems. In recent years, with the penetration of artificial intelligence technology in various fields, various types of machine algorithms have shown better performance than artificial algorithms in clinical medicine. In this paper, we review the current status of the application of AI technology in the diagnosis, differential diagnosis and vestibular rehabilitation of vestibular dysfunction, and look forward to its future application prospects.

**Keywords:** Artificial intelligence, vestibular dysfunction, vestibular rehabilitation

随着社会人口老龄化的加剧及人们对健康需求的提升, 头晕、眩晕等前庭功能障碍性疾病的发病率与患病率均逐年上升, 目前已经成为影响全社会健康状况的关

键问题。健康调查数据显示, 全生命周期中, 眩晕和头晕的患病率约15–35%<sup>(1,2)</sup>。前庭功能障碍性疾病是一种涉及空间定位和平衡控制的复杂疾病。患者常出现眩晕、头晕、视物不清、平衡不稳等症状, 严重影响其日常生活质量。然而由于眩晕症状复杂多样, 不同患者可能由于病因不同而表现出不同的症状, 前庭功能障碍性疾病在诊断和治疗中存在一定的困难。目前, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术在医学的各个领域得到了广泛应用, 包括临床试验、临床实践和医学教育和融合等多个方面<sup>(3-5)</sup>。鉴于近年来AI在前庭功能障碍性疾病的报道上显著增多, 本文回顾了近年来国内外AI在该类疾病诊治中的应用, 旨在概述AI技术在本学科的主要研

收稿日期: 2025-1-3; 修回日期: 2025-2-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82171137); 陕西省科技攻关项目(2024SF-YBXM-344); 上海交通大学医学院附属新华医院科研基金(21S31900600)

通讯作者/Corresponding author: 樊孟耘/Mengyu Fan, E-mail: fanmy189@163.com

究现状, 讨论目前在实际应用中的局限性, 并展望未来在听力言语训练和前庭康复等其他领域的应用前景。

## 1. AI概述

AI的实质是计算机科学的分支, 具有无限的学习能力, 并能自我纠正, 它主要通过机器学习 (machine learning, ML) 的方法来实现。ML通过多种算法应用于对数据挖掘、图像识别与分析、预测疾病模型等方面<sup>(6)</sup>。ML的目标是通过学习或基于算法或统计模型来发现数据中的模式, 而不遵循预定义的指令。ML由输入、输出和算法三部分组成。(1) 输入 ML可以将患者一般情况、病史和辅助检查等各种信息作为输入数据处理。通常根据以前的报告或临床经验手动选择输入数据类型。输入数据可分为两种类型: 结构化数据和非结构化数据。结构化数据, 是指定量数据, 如年龄、前庭眼反射 (VOR) 增益值、纯音听阈等, 很容易使用计算机操作或分析。非结构化数据没有固定的格式, 如病程记录和视频文件等, 因此难以分析。然而非结构化数据代表了患者病情的复杂性, 这增加了分析的可靠性, 使其更加重要<sup>(7)</sup>; (2) 输出 在医学领域, 输出的主要是临床结果, 如诊断、测试结果和医疗或手术结果。输出的离散变量的ML任务称为分类任务; 连续变量, 称为回归任务。一般来说, 分类任务比回归任务容易。对ML系统的评估取决于所涉及的任务类型; (3) 算法 每种算法都适合于特定的任务<sup>(8)</sup>, 没有一种算法在所有情况下都能普遍优于其他算法, 应用中必须根据输入数据的性质和期望的输出明智地选择算法类型, 以下介绍几种常用的算法子集。

算法最常用的卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN)。CNN算法在图像、语音和视频等方面识别能力突出, 特别在影像学和内镜的诊断上已经应用广泛, 它可以识别人肉眼无法识别的信息, 辅助临床医师做出诊断。目前已经开发了多种CNN算法, 例如 AlexNet、VGG、GoogLeNet、ResNet和U-Net等<sup>(9)</sup>。支持向量机 (support vector machine, SVM) 算法用于定义数据点之间的边界。SVM将数据视为 $p$ 维向量, 其中 $p$ 表示特征的数量。该算法的目标是从最近的数据向量构造一个 ( $p+1$ ) 维的最大边缘超平面。这个超平面作为决策边界, 有效地分离数据集中的不同类。需要注意的是, SVM并不局限于分类任务, 它还可以应用于回归任务, 使其成为各种领域的通用工具。XGBoost是一种基于决策树 (decision trees, DT) 框架的先进的ML算法。它与传统的离散学习方法不同, 它将两者直接连接起来, 形成了一个集成学习模型。循环神经网络 (recurrent neural network, RNN) 和长短期记忆网络 (long short term memory network, LSTM) 对预测疾病模型, 记录疾病进展的等和时间序列相关的数据识别具备得天独厚的功能。算法的多样化使其在医学多个领域发挥其闪光点, 并具备独特优势, 相辅相成。

深度学习 (Deep learning, DL) 是神经网络的一种特殊类型, 其特点是在学习过程中加入大量“深层”隐藏层, 呈现经典神经网络无法达到的函数。DL作为ML的一个分支, 具有更深度的学习能力, 利用神经网络的算法处理各种抽象复杂的数据特征<sup>(10)</sup>, 从而协助临床医师更

高效地工作。

## 2. AI在前庭功能障碍疾病中的现状

### 2.1. AI辅助听力学检查

部分前庭功能障碍疾病常伴随听力损失, 因此在前庭功能障碍疾病诊断过程中, 听力学检查不容忽视。AI技术可以让患者更快准确的听力评估。Barbour等<sup>(11)</sup>对21名年龄在19岁至79岁之间参与者的气导听力通过在线软件机器学习听力图和Hughson-Westlake程序软件学习对比, 得出在线机器学习听力图估计在更短的时间内以相似的精度和可靠性提供了传统阈值听力图的所有信息, 体现出人工智能的优势所在。Mustafa等<sup>(12)</sup>用MATLAB GUI界面将纯音测听检查中听到或未听到的声音和脑电信号结合起来, 根据数据创建数据集后, 使用PYTHON编程语言进行机器学习预处理, 再通过不同分类算法预测, 最终得出, 预测最成功的算法是光梯度增强器 (LGBM), 准确率达84%, 也预示着听力数据可以用脑电波数据来收集。然而这些数据虽然可以独立创建和转化, 但结果仍需要临床医师分析, 并非真正意义上方便。关于听力损失和抑郁, Crowson等<sup>(13)</sup>利用大数据和AI技术相结合可以实现对抑郁症状的预测, 听力损失的社会因素对抑郁症的影响可能大于客观听力测量。

由于纯音测听容易受到注意力和配合能力欠缺的影响, 因此在某些人群中可能很难获得准确的听阈。耳声发射和听性脑干反应作为客观性的听力检查可以综合参考。Liu等<sup>(14)</sup>收集230只正常耳和737只感音神经性听力损失耳0.5至8 kHz刺激频率声发射数据, 使用SVM、KNN、DT等机器学习算法, 发现所有分类模型的ROC曲线下面积0.926-0.994, 优于之前的刺激频率声发射的研究, 为以后提高测试准确性和缩短测试时间提供基础。听性脑干反应检查 (auditory brainstem response, ABR) 需要在头皮处贴电极记录生物电信号, 并由差分放大器放大过滤进行数字化处理, 显示出一系列的反应波, 通常这些波需要人为记录标记。通过机器学习卷积递归神经网络 (CRNN) 算法, 对95.9%的ABR波进行了标示, 标示范围在目标波的 $\pm 0.1$ 毫秒内, 平均绝对误差仅为0.025毫秒, 这种自动标示的方法可以帮助临床医师对ABR的结果进行解释<sup>(15)</sup>。

### 2.2. AI辅助前庭功能检查

对于耳鼻喉科医生来说, 一套完整的病史在眩晕/头晕症状混乱的患者诊断中无疑排在第一位, 但前庭功能检查的结果同样具有很高的参考价值, 可指导鉴别诊断。在前庭功能检查过程中, 由于受到环境、设备、患者配合程度等因素, 对检查结果不可避免的存在干扰。利用AI技术联合时空定位问题, 对每帧图像中的瞳孔进行空间定位, 并利用连续帧之间的潜在相关性将逐帧数据合成为包含运动数据的静止图像, 或将眼动数据、前庭诱发肌源性电位 (vestibular evoked myogenic potentia, VEMP) 阈值或VOR增益值等转换为CNN或其他算法可以分析的数据格式, 将会节省时间和提高检查效率。

目前AI技术在视频头脉冲检查 (video head impulse

test, vHIT)中应用最广泛。Korda等<sup>(16)</sup>利用AI技术在未经过出来的vHIT数据中的处理和VOR增益分类是否相当。选取急性前庭综合征的病人,利用vHIT确定是外周还是中枢性原因,随后再用MRI作为金标准确诊,结果显示人工智能只需使用急性前庭综合征患者未经处理的vHIT数据,就能准确诊断前庭中风,准确度达87.9%,其用于预测中风的自动vHIT评估并不比目前评估单一VOR增益值的方法逊色。在另一项AI模拟vHIT研究中,鉴别急性、发作性和慢性前庭综合征的准确率分别为90%、81.74%和91.3%<sup>(17)</sup>。Mahen B等<sup>(18)</sup>利用动态建模的优势,用vHIT的输入-输出特性生成一种标准描述符,并将其用于形成ML分类模型。这一模型与VOR功能相关的描述符从最相关到最不相关依次是:上升时间、稳定时间、稳定最小值、稳定最大值、过冲、欠冲、峰值和峰值时间。峰值和峰值时间与临床医师之间的操作差异有关,和VOR是否异常相关性较小,因此认为该模型潜力巨大,未来通过训练,可以进一步提高准确性。

VEMP指机体的前庭耳石器被多种适宜刺激所兴奋,经过特定的反射通路,在躯体浅表骨骼肌诱发产生的肌电反应<sup>(19)</sup>。主观视觉垂直线(subjective visual vertical, SVV)是指在无视觉参照的暗环境中对重力垂直线的感知。VEMP和SVV都作为评估耳石器功能的手段。Bragg等<sup>(20)</sup>为了阐述梅尼埃病(Ménière's disease, MD)的耳石器功能,使用了监督ML中常用的四种分类算法:逻辑回归(logistic regression, LR)、奈夫贝叶斯分类器(naïve Bayes, NB)、随机森林(random forest, RF)和SVM。并根据训练集将测试集分为SVV AR、AC o-VEMP和BC o-VEMP AR三组来训练模型,最终选择了右急性MD、右慢性MD、左急性MD和左慢性MD作为模型的输出,结果显示LR算法可准确预测急性和慢性MD。

### 2.3. AI辅助内耳影像学检查

影像学检查是诊断前庭功能障碍疾病的常用辅助检查之一。特别是磁共振成像(MRI)对软组织结构有高分辨的能力,能细致地显示内部解剖结构和病变,如对内听道的占位有早期的诊断价值,结合磁共振弥散加权对急性前庭综合征的病因是中枢性还是外周性的鉴别存在优势,在内耳迷路内行钆造影技术可以辅助观察梅尼埃病患者内耳迷路积水情况等。利用AI技术通过学习训练可提高图片成像质量,开发新的模型,协助诊断的应用有巨大的前景。

Cho等<sup>(21)</sup>利用CNN的DL模型,在内耳增强磁共振成像钆造影的检查中,开发出一种新的算法,自动分割耳蜗和前庭,并计算分割区域的内淋巴积水比值,和耳科医师测量结果高度一致。将内淋巴囊积水与其他影像标志结合,如淋巴周围增强,可提高MD的诊断特异性。Lubblc等<sup>(22)</sup>利用AI技术提供一个新的诊断模型,用于区分MD患者和正常患者在MRI中的不同放射学特征,具有非侵袭性和高准确率的特点。AI目前在听神经瘤影像学诊断上可以ML分割计算出其体积,帮助诊断。Cass等<sup>(23)</sup>开发了一种transformer和卷积神经网络的深度学习框架,将MRI上的图像组成数据集,无需操作员输入即可计算听神经瘤的体积,这项技术可以用于临床节省时间。

Shapey等<sup>(24)</sup>构建了一个自动分割框架,从MRI影像中分割出听神经瘤并计算其体积,帮助临床医师评估病情严重程度、制定治疗计划及监测治疗效果。AI在听神经瘤的术后MRI随访中也得到了应用。听神经瘤在术后复发率从8.3到28.2%不等<sup>(25)</sup>,主要依靠专家对肿瘤影像学进行人工分割和测量。Peter Yao等<sup>(26)</sup>采用U-Net模型的ML方法,将MRI图像分割成像素,测量了预测分割结果与专家手动分割结果的Dice分数,得出AI技术无需人工干预也能准确分割和测量,有望改善以往的随访模式。AI技术利用其在图像处理上的优势,相信在未来影像学上应用会更加广泛。

### 2.4. AI辅助眩晕疾病诊断和预后评估

前庭功能障碍容易与中枢神经系统和其他系统的疾病混淆,前庭功能与视觉、本体感觉系统等密切相关,这种多维度的交互增加了诊断的复杂性。尤其是在周围性和中枢性眩晕之间的鉴别上,由于两者的临床表现常常相似,诊断和评估难度较大。在接诊前庭功能障碍的病人时,如果缺乏问诊技巧,很容易被病人的复杂主诉带偏。有经验的耳鼻喉科医师虽然多数能做出诊断,但需花费大量时间。因此不少研究者利用各种机器学习临床预测模型进行眩晕原发病的鉴别和诊断。随着计算机技术的进步,像LR、RF和SVM监督机器学习方法越来越多地用于疾病分类。利用这些基于临床或检查数据的算法的研究显示,在提高诊断准确性方面有希望的结果。

#### 2.4.1. AI与眩晕疾病的鉴别诊断

Eric等<sup>(27)</sup>将社会人口学特征和并发症组成的136个变量组成ML模型成功划分出前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)、良性阵发性位置性眩晕(Benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)、MD、持续性姿势感知性头晕、上半规管裂综合征和双侧前庭病等六个眩晕亚型,具有较高的灵敏度和特异度。但该研究存在局限性,变量信息仅为患者的主观症状,缺乏客观辅助检查数据的参考。最近一项国内AI研究<sup>(28)</sup>将眩晕患者一般信息、病史、家族史、听力损失情况、眩晕细节、纯音测听、前庭功能检查等主客观信息作为变量收集,用一系列的ML算法如XGBoost、LR、RF和SVM等进行训练对比,具体训练任务为先区分BPPV和非BPPV患者,再将非BPPV患者分为MD、VM和伴有眩晕的突发性感音神经性听力损失;最终XGBoost模型下诊断精确性最高,主客观信息的综合应用也增加了研究的可信度。类似的研究还有Vivar等<sup>(29)</sup>利用DizzyReg平台的大数据,建立了一个全面的MVA/ML软件工具base-ml,通过三个任务分层次的对眩晕疾病做出筛查,以达到最终诊断,简化了诊疗流程的目的。

#### 2.4.2. AI与良性阵发性位置性眩晕

BPPV是指头部运动到某一特定的位置时诱发的短暂眩晕,最常累及后半规管,是一种最常见的的外周性前庭疾病。其诊断依赖于体位变化下诱发出来的特征性眼震。随着算法科学的进步和研究思路的拓展,AI对于眼

球震颤视频的模拟越来越深入,例如,Lu等<sup>(30)</sup>一种结合了视频理解模型、自编码器和交叉注意机制结构模型,利用518名BPPV患者的眼球运动视频和诊断数据建立了BPPV数据,BKTDN算法得出结果准确率最高,准确率达81.7%。其研究结果强调了基于人工智能的方法在提高BPPV诊断准确性方面的潜力。最近另一项研究使用CNN1D算法模拟眼球震颤模型得出准确度达 $91.02 \pm 0.66\%$ ,进一步强调了DL在提高医疗诊断准确性和效率方面的重要性<sup>(31)</sup>。国内学者还通过结合1D和DL的复合模型,可以实时进行计算处理眼球震颤视频,从而允许系统诊断BPPV,而不需要后期通过视频片段剪辑完成<sup>(32)</sup>。得出该模型能够准确地检测和分类BPPV亚型,使临床对BPPV的诊断更加快速和直接。该模型中确定的关键特征有助于扩大对BPPV的理解。利用机器学习和人工智能对眼球和头部运动进行量化,未来可用于急性头晕急诊室患者的自动诊断。

#### 2.4.3. AI与突发性耳聋伴眩晕

使用ML模型可以帮助临床医生识别高风险突发性耳聋伴眩晕患者,并促进专家做出决策,利于该病的预后。LIN等<sup>(33)</sup>对在接受大剂量类固醇治疗的突发性感音神经性听力损失伴眩晕患者,使用多变量考克斯回归模型和CNN算法来计算vHIT中具有高幅度平方小波相干性的相干频率对听力预后的影响,结果显示与纯粹的CNN分类相比,CNN中的特征提取与SVM算法的小波相干图的水平裁剪方式相结合,在突发性耳聋伴眩晕患者的听力预后方面具有更高的准确性和更稳定的模型。Zhou等<sup>(34)</sup>采用单因素分析筛选变量的方法在列线图预测模型中预测突发性耳聋的预后,显示出良好的信度,预计能帮助临床医生预测突发性耳聋的预后并优化治疗方案,但是单因素分析的变量筛选不符合临床的实际情况,结果值得商榷。Wu等<sup>(35)</sup>通过多变量逻辑回归分析表明,年龄、眩晕症状、发病与治疗间隔时间、低密度脂蛋白和听力损失类型是预测突发性耳聋的独立因素。基于这5个因素的列线图列线图的一致性指数(C-index)为0.798(95%置信区间为0.750-0.845)。

#### 2.5. AI与前庭功能康复

目前已有相关学者就数字化前庭康复干预治疗开展研究,通过线上线下平台的数据通讯,联系患者与康复师,以时刻获取患者康复数据并制定个性化康复处方,提升康复效果。例如,Meldrum等<sup>(36)</sup>开发了一种专为前庭康复开发的新型数字平台,由康复师手动使用该平台开具个性化锻炼计划的形式提供康复训练方案,结果显示患者眩晕/头晕、失衡、振荡幻觉和焦虑的症状显著减轻。Meldrum等<sup>(37)</sup>调查了市售数字VPT系统(可穿戴头部传感器、智能手机应用程序和临床医生软件)向PwMS提供VPT的可用性和效果,证明了远程护理在一系列头晕、平衡和步态指标方面的改善。但是这部分研究中需要康复师全程不间断介入,持续跟踪患者康复进展,并根据自身知识指定个性化康复方案,医疗资源减轻仍有进一步提升的空间。还有部分研究者探索了游戏化智能手机应用在VPT中的应用,以增强患者的康复体验和依

从性。Wadhwa等<sup>(38)</sup>开发了一个数字平台,包括面向患者和医疗保健提供者的移动应用程序和Web端。他们利用手机传感器和AI来提高前庭康复的及性,将锻炼游戏化以提高患者的积极性,并整合高效的沟通渠道,以促进医疗保健提供者与患者的沟通,可用性测试表明该平台用户友好、可访问且具有激励性。还有部分研究者将可穿戴传感器或现成的检测设备与VPT结合促进科学量化的训练表现评价。例如,Hall等<sup>(39)</sup>使用Tobii 4C眼动传感器等捕获眼镜和头部运动,以提供关于表现准确性的反馈,同时使用游戏化以提供引人入胜的体验,结果显示与标准VRT相比,使用APP治疗前庭功能减退的可行性。这一类研究表示传感器结合数字平台在提供精确运动反馈、提升训练效果方面具有显著潜力。

#### 3. 总结和展望

大数据时代,涉及医疗的相关数据也呈现“井喷式”的增长,传统的人工处理信息的模式已经渐渐跟不上时代的发展。人工智能恰巧具备对海量数据和复杂的多维数据快速准确的处理,这让其在医学的各个领域蓬勃发展。然而并非所有的人工智能的算法均具有高质量,例如,Jeffrey等<sup>(40)</sup>使用OpenAI公司开发的会话AI语言模型ChatGPT和谷歌搜索引擎资料来定量对比对BPPV的影响得出,与谷歌搜索信息相比,ChatGPT上的信息更难阅读,质量更低,更难以理解。因此必须从源头解决医学数据与算法的质量问题,保证数据标准化,提高数据与算法的可靠性与可解释性,并形成满足实际需求的数据集和算法模型。另外,参与AI研究的参与者多数是从单个机构招募的,数据量有限且存在选择偏倚,在算法不断更新提升的基础上,数据的质量也有待于提高,期待多中心联合开展研究,建立大型、多中心、前瞻性的患者研究队列。大多数AI模型和算法并未真正在临床实践中的接受检验,其实用性还有待证实。在以后的研究中可以考虑医工融合,让AI真正进入前庭功能障碍疾病的诊断和治疗,服务于患者。

总之,与经典统计分析相比,ML在预测性能方面具有明显优势。在前庭功能障碍疾病中的AI应用尚处于早期发展阶段,还需要更多适当的算法、多中心和更海量的数据集以进一步推进这些研究。我们期待未来AI在眩晕相关疾病诊疗中取得重大进展,促进医学进步。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

#### 参考文献

1. Gassmann K G, Rupprecht R, IZG Study Group. Dizziness in an older community dwelling population: A multifactorial syndrome. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*.2009;13:278-282.
2. Hannaford P C, Simpson J A, Bisset A F, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Family*

- Practice.2005;22:227-233.
3. Harmon DM, Noseworthy PA, Yao X. The digitization and decentralization of clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2023;98:1568-1578.
  4. Topol EJ. High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25:44-56.
  5. Sapci AH, Sapci HA. Artificial intelligence education and tools for medical and health informatics students: Systematic review. *JMIR Med Educ.* 2020;6:e19285.
  6. He J, Baxter SL, Xu J, *et al.* The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med.* 2019;25:3036.
  7. Vest JR, Grannis SJ, Haut DP, *et al.* Using structured and unstructured data to identify patients' need for services that address the social determinants of health. *Int J Med Inform.*2017;107:101-106.
  8. Alloghani M, Al-Jumeily D, Mustafina J, *et al.* A systematic review on supervised and unsupervised machine learning algorithms for data science. *Supervised and unsupervised learning for data science.* Springer. 2020;p. 3-21.
  9. Liu L, Cheng J, Quan Q, *et al.* A survey on U-shaped networks in medical image segmentations. *Neurocomputing.*2020; 409: 244-258.
  10. Goodfellow I, Bengio YCA, Courville A. *Deep learning.* 1st ed. The MIT Press; 2016.
  11. Barbour DL, Howard RT, Song XD, *et al.* Online machine learning audiometry. *Ear Hear.* 2019;40:918-926.
  12. Küçükakarsu M, Kavsaoglu AR, Alenezi F, *et al.* A novel automatic audiometric system design based on machine learning methods using the brain's electrical activity signals. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:575.
  13. Crowson MG, Franck KH, Rosella LC, *et al.* Predicting depression from hearing loss using machine learning. *Ear Hear.* 2021;42:982-989.
  14. Liu Y, Xu R, Gong Q. Maximising the ability of stimulus-frequency otoacoustic emissions to predict hearing status and thresholds using machine-learning models. *Int J Audiol.* 2021;60:263-273.
  15. McKearney RM, Simpson DM, Bell SL. Automated wave labelling of the auditory brainstem response using machine learning. *Int J Audiol.* 2024 Oct 3:1-6. doi: 10.1080/14992027.2024.2404537.
  16. Korda A, Wimmer W, Wyss T, *et al.* Artificial intelligence for early stroke diagnosis in acute vestibular syndrome. *Front Neurol.* 2022;13:919777.
  17. Du Y, Ren L, Liu X, *et al.* Machine learning method intervention: Determine proper screening tests for vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx.* 2022;49:564-570.
  18. Pathirana MB, Szmulewicz DJ. Machine learning based diagnosis of vertigo using video head impulse test. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2023;2023:1-5.
  19. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会听力学组. 中国前庭诱发肌源性电位检测临床实践专家共识 (2024). *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志.*2024;59:306-314.
  20. Bragg PG, Norton BM, Petrak MR, *et al.* Application of supervised machine learning algorithms for the evaluation of utricular function on patients with Meniere's disease: Utilizing subjective visual vertical and ocular-vestibular-evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol.* 2023;143:262-273.
  21. Cho YS, Cho K, Park CJ, *et al.* Automated measurement of hydrops ratio from MRI in patients with Ménière's disease using CNN-based segmentation. *Sci Rep.* 2020;10:7003.
  22. van der Lubbe MFJA, Vaidyanathan A, de Wit M, *et al.* A non-invasive, automated diagnosis of Ménière's disease using radiomics and machine learning on conventional magnetic resonance imaging: A multicentric, case-controlled feasibility study. *Radiol Med.*2022;127:72-82.
  23. Cass ND, Lindquist NR, Zhu Q, *et al.* Machine learning for automated calculation of vestibular schwannoma volumes. *Otol Neurotol.* 2022;43:1252-1256.
  24. Shapey J, Wang G, Dorent R, *et al.* An artificial intelligence framework for automatic segmentation and volumetry of vestibular schwannomas from contrast-enhanced T1-weighted and high-resolution T2-weighted MRI. *J Neurosurg.* 2019;134:171-179.
  25. Monfared A, Corrales CE, Theodosopoulos PV, *et al.* Facial nerve outcome and tumor control rate as a function of degree of resection in treatment of large acoustic neuromas: Preliminary report of the acoustic neuroma subtotal resection study (ANSRS). *Neurosurgery* 2016;79:194-203.
  26. Yao P, Shavit SS, Shin J, *et al.* Segmentation of vestibular schwannomas on postoperative gadolinium-enhanced T1-weighted and noncontrast T2-weighted magnetic resonance imaging using deep learning. *Otol Neurotol.* 2022;43:1227-1239.
  27. Eric J. FormeisterFormeister EJ, Baum RT, *et al.* Supervised machine learning models for classifying common causes of dizziness. *Am J Otolaryngol.* 2022;43:103402.
  28. Tang X, Ye W, Ou Y, *et al.* Development and validation of a machine learning model for detection and classification of vertigo. *laryngoscope.* 2024 Dec 19. doi: 10.1002/lary.31959.
  29. Vivar G, Strobl R, Grill E, *et al.* Using base-ml to learn classification of common vestibular disorders on DizzyReg Registry Data. *Front Neurol.* 2021;12:681140.
  30. Lu H, Mao Y, Li J, *et al.* Multimodal deep learning-based diagnostic model for BPPV. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2024;24:82.
  31. Mun SB, Kim YJ, Lee JH, *et al.* Deep learning-based nystagmus detection for BPPV diagnosis. *Sensors (Basel).* 2024;24:3417.
  32. Wu P, Liu X, Dai Q, *et al.* Diagnosing the benign paroxysmal positional vertigo via 1D and deep-learning composite model. *J Neurol.* 2023;270:3800-3809.
  33. Lin SC, Lin MY, Kang BH, *et al.* Artificial neural network-assisted classification of hearing prognosis of sudden sensorineural hearing loss with vertigo. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2023;11:170-181.
  34. Zhou W, Yuan H, Yang Y, *et al.* Nomogram for predicting the prognostic role in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.*2023;44:103736.
  35. Wu H, Wan W, Jiang H, *et al.* Prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: The nomogram perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2023;132:5-12.
  36. Meldrum D, Murray D, Vance R, *et al.* Toward a digital health intervention for vestibular rehabilitation: Usability and subjective outcomes of a novel platform. *Front Neurol.* 2022;13:836796.
  37. Meldrum D, Kearney H, Hutchinson S, *et al.* Wearable sensor and smartphone assisted vestibular physical therapy for multiple sclerosis: Usability and outcomes. *Front Rehabil Sci.* .2024;5:1406926.
  38. Wadhwa R, Xu X, Liu Y, *et al.* VestiCare: A holistic and smart digital platform to improve the vestibular rehabilitation experience. In *Extended abstracts of the CHI conference on human factors in computing systems.* Honolulu HI USA: ACM. 2024:1-6.
  39. Hall C D, Flynn S, Clendaniel R A, *et al.* Remote assessment and management of patients with dizziness: Development, validation, and feasibility of a gamified vestibular rehabilitation therapy platform. *Front Neurol.*2024;15:1367582.
  40. Bellinger JR, De La Chapa JS, Kwak MW, *et al.* BPPV

information on google versus AI (ChatGPT). Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;170:1504-1511.

疗中的现状和展望. 医学新视角. 2025;2(1):17-22. doi:10.5582/npjm.2025.00000

----

引用本文 / Article Citation:

秦茂林, 王节, 刘芳利, 黄丽辉, 韩挺, 王铭萱, 张青, 徐铭蔚, 樊孟耘. 人工智能在前庭功能障碍性疾病诊

Maolin Qin, Jie Wang, Fangli Liu, Lihui Huang, Ting Han, Mingxuan Wang, Qing Zhang, Mingwei Xu, Mengyun Fan. Current status and perspectives of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of vestibular dysfunctional disorders. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(1):17-22. doi:10.5582/npjm.2025.00000

# 胆道流域解剖性肝切除在肝胆管结石中的运用

黄龙, 陈实

福州大学附属省立医院, 福建省立医院肝胆胰外科, 福建省福州市 350001

**摘要:** 肝胆管结石在我国和东南亚地区高发。手术治疗是目前最有效的治疗方法, 但由于患者常伴有胆管炎、肝脏萎缩、增生、甚至胆汁性肝硬化, 传统的肝切除难以做到完整切除含结石的肝段或肝叶, 导致术后结石残留和复发率较高。我们提出了胆道流域解剖性肝切除术式, 以彻底去除含结石的病变胆管, 降低结石复发率。

**关键词:** 肝胆管结石, 胆道流域解剖性肝切除

## Anatomic liver resection guided by bile duct territory for hepatolithiasis

Long Huang, Shi Chen

Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

**Abstract:** Hepatolithiasis is highly prevalent in China and Southeast Asia. Surgical treatment is currently the most effective approach. However, patients often present with cholangitis, hepatic atrophy, or biliary cirrhosis, which makes complete resection of affected liver segments or lobes challenging with traditional hepatectomy. This leads to a high rate of residual and recurrent stones. We propose an anatomical hepatectomy guided by bile duct territory to fully remove the affected bile ducts, thereby reducing the recurrence rate of hepatolithiasis.

**Keywords:** hepatolithiasis, anatomic liver resection guided by bile duct territory

### 1. 引言

肝胆管结石好发于中国和东南亚地区<sup>(1)</sup>。其中在中国的西南和东南地区, 肝胆管结石患者病情更为复杂, 结石通常伴有区域性肝脏萎缩。目前区域性肝切除是治疗肝胆管结石的唯一有效方法<sup>(2-3)</sup>。但由于结石基础上肝内胆道容易出现解剖变异, 肝实质合并胆汁性肝硬化或受胆管炎症波及, 手术方式复杂、存在许多不确定性, 对术者的临床经验和手术技术要求极高。

### 2. 胆道流域解剖性肝切除的概念

肝胆管结石的形成与胆汁淤积密切相关, 长期的结石刺激和反复胆管炎可导致胆管狭窄、胆汁引流障碍, 进而促使病变区域的肝组织发生萎缩、纤维化<sup>(4)</sup>。其中左外叶、左半肝、右后叶为结石好发的区域, 其次是右半肝

和右前区域, 局限性肝段结石发生的比例有限<sup>(5)</sup>。既往病变肝组织的切除没有遵循解剖性切除的理念, 通常遗留下了部分病变肝组织和胆管组织, 造成了围术期的胆漏、结石残留以及远期的结石复发甚至癌变<sup>(6,7)</sup>。目前以肝段或肝叶为单位行解剖性切除能有效去除病变胆管及其所属肝组织, 是减少肝胆结石肝术后结石残留和复发率的关键<sup>(8-10)</sup>。解剖性肝切除的理念仍以显露主肝静脉为核心, 多用于肿瘤性肝切除<sup>(11)</sup>。肝胆管结石沿着肝内病变胆管树呈区段性分布, 结石病变并发扩张胆管树通常累及肝脏的主要静脉, 例如肝中、肝右静脉, 因此以解剖性肝切除的理论特别适用于结石性肝切除<sup>(12)</sup>。

我们总结大量临床病例发现残余的病变胆管是结石复发的重要原因, 需要完整切除含结石的病变胆道流域才能最大限度减少结石的复发。我们既往研究发现, 循主肝静脉可完整切除病变胆道流域所支配的肝段或肝叶, 提出了循肝静脉半肝切除联合经肝管取石术 (middle hepatic vein-guided anatomical hemihepatectomy combined with transhepatic duct lithotomy, MATL)<sup>(12)</sup>。陈志宇等也提出对于良性胆道疾病而言, 病变胆管树是导致患者出现症状的核心, 而结石只是病变胆管树的继发结果, 胆道疾病应该以病变胆管树为核心开展手术治疗。因此肝胆管结石的肝切除应该根据胆道流域范围进行解剖性切除<sup>(13)</sup>。

收稿日期: 2025-1-16; 修回日期: 2025-2-3

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 黄龙/Long Huang, E-mail: haloze@163.com

### 3. 胆道流域肝切除肝治疗胆管结石的适应证与禁忌症

#### 3.1. 适应证

(1) 结石位于肝段或者肝叶内且无法使用胆道镜经胆总管完全清除的区域型肝胆管结石；(2) 合并肝段或肝叶胆管开口狭窄；(3) 结石分布肝段或肝叶萎缩纤维化；(4) 合并或不合并胆总管结石；(5) 患者肝功能为Child-Pugh分级A级。

#### 3.2. 禁忌症

(1) 心肺功能等无法耐受手术。(2) 严重的门脉高压如：肝门区静脉严重曲张、门静脉海绵样变。(3) 胆管发生癌变且无法切除。

### 4. 难点与要点

由于肝内胆管结石常伴随炎症、粘连、肝脏萎缩/增生、肝门转位等病变，手术操作复杂，且对技术要求较高。完整切除含结石的胆道流域是决定结石清除率和术后复发率的关键因素，充分的术前评估则是确保循胆道流域解剖性肝切除手术成功的基础，两者缺一不可<sup>(14)</sup>。

#### 4.1. 术前评估

术前进行详细的影像学检查是确保手术顺利进行的关键。通过结合CT扫描、MRCP和三维重建影像等多种检查手段，可以全面评估肝胆管结石的位置、大小以及肝脏、胆道的解剖结构，特别是肝门区、肝静脉与胆管交界处的解剖变化。利用这些影像学数据，可以明确结石的分布、胆管变形、胆管狭窄部位以及肝脏萎缩和纤维化的范围<sup>(15-17)</sup>。针对位于半肝的结石，笔者团队根据结石的具体位置和范围，将左肝结石分为四种类型，右肝结石分为三种类型。完善的术前影像学检查不仅有助于患者的分型，还为手术路径的精准规划提供了重要依据<sup>(9)</sup>。

#### 4.2. 手术方法

粘连的分离：由于肝胆管结石患者常常伴随炎症，可能会出现较为广泛的腹腔粘连。分离肝脏和腹壁、胃、十二指肠、结肠等器官的粘连时，对于致密的粘连可以采用剪刀分离，这样既可以减少点器械造成的热损伤，也可以及时发现肠道损伤进行及时修补，而对于疏松的粘连或者网膜粘连则可以采用超声刀、电钩进行分离，减少出血。

Glisson蒂的解剖：肝胆管结石患者存在肝脏变形、肝门转位、胆管解剖变异等，鞘外解剖容易引起胆道损伤，因此强烈推荐鞘内解剖。优先分离出目标肝叶的Glisson鞘内的肝动脉、门脉和胆管，肝动脉、门脉分别结扎离断后切肝，最后打开病变胆管确保无结石残留。对于区域性肝段萎缩的病例，通常萎缩的病变胆管树与正常肝组织有天然的平面，建议沿着平面以肝实质优先入路先行切肝，最后分离至病变胆管开口处。特别注意的是在离断胆管时要重视对健侧胆管的保护，应结合术

前影像和三维重建判断是否存在胆道的变异，防止引起正常胆管的损伤。我们建议在胆管汇合处的远侧1cm以上离断病变胆管。例如在MATL手术分型中，对于左肝胆管结石III型的患者，其左肝管开口的结石，压迫阻塞右前肝管开口引起右前肝管扩张，严重时形成内瘘（肝内Mirizzi综合征）。此型在离断左肝管时应靠近门静脉矢状部离断，防止造成右侧胆管的缺损<sup>(18)</sup>。

肝实质的离断：我们既往的研究发现，病变胆管末梢与左、中、右3支主肝静脉贴近或交织，我们推荐在肝实质过程中积极寻找肝静脉，对于病变胆管对应的肝实质无明显萎缩的患者，主肝静脉的显露相对容易。而对于肝实质萎缩，病变胆管树扩张明显的患者，建议沿着扩张胆管小心分离至其累及的主干静脉，沿对应主肝静脉壁剥除粘连在其上的末梢胆管可以完整切除目标胆道流域的肝段或肝叶——即胆道流域解剖性肝切除。对于肝实质优先入路的病例，同样积极逆行寻找到切除肝段的主肝静脉，此类病例一定要沿着肝静脉和胆管的间隙进行小心的分离，避免主肝静脉的损伤，对于分支和筛孔做到准确的处理。目前良好的低中心静脉压技术已经可以帮助我们实现重要肝静脉的保护，减少术中出血。郑树国等提出的双循路径断肝法，与我们的方法相似<sup>(8,19)</sup>。

胆管探查取石：合并胆总管结石的患者，如肝内胆管扩张明显，可以经切除肝段的胆管断端行胆道镜探查取石，这样可以减少打开胆总管的步骤。我们认为对于病变胆管树的完整切除，是减少术后胆漏的重要因素，我们大量经断端胆管取石的患者在不安置T管的情况下，胆漏发生率也是极低的。但是对于胆总管结石较大无法经胆管断端取出，或者断端胆管壁炎症水肿重的病例以及高龄患者，我们仍然建议放置T管。

### 5. 腹腔镜和机器人的运用

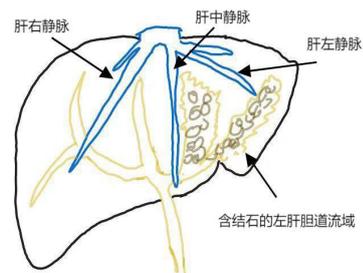


图1A 左肝胆管结石示意图。

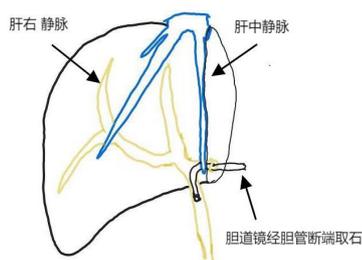


图1B 左半肝胆道流域切除联合经左肝胆管断端取石。

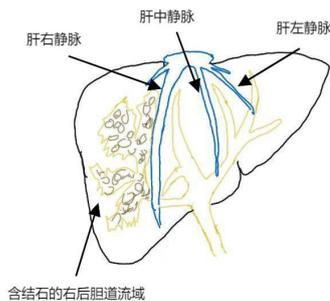


图2A右后叶胆管结石示意图。

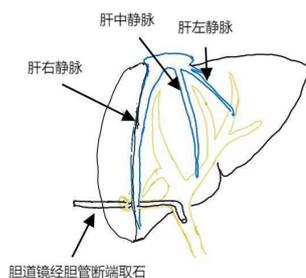


图2B右后叶胆道流域切除联合经右后叶胆管取石术。

笔者团队将胆道流域解剖性肝切除的理念广泛运用于腹腔镜和机器人治疗肝胆管结石中，在腹腔镜下借助放大视野的优势和准确的操作，我们实现了各个部位的肝胆管结石的手术治疗，例如左半结石（图1）和右后叶结石（图2）的胆道流域解剖性切除并经胆管断端行胆总管取石。并根据结石的解剖部位总结归纳出了MATL手术分型<sup>(18)</sup>。

## 6. 结论

综上所述，对于区域型肝胆管结石的患者，行循肝静脉入路的胆道流域解剖性肝切除可以做到完整切除病变胆管，最大限度做到“去除病灶，取尽结石，矫正狭窄，通畅引流，防治复发”。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

## 参考文献

1. MOTTA RV, SAFFIOTI F, MAVROEIDIS VK. Hepatolithiasis: Epidemiology, presentation, classification and management of a complex disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30:1836-1850.
2. TAZUMA S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and

- intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:1075-1083.
3. 董家鸿, 郑树国, 陈平, 等. 肝胆管结石病诊断治疗指南. *中华消化外科杂志.* 2007;6: 159-161.
4. 王星入, 李晓举, 万丹丹, 等. 肝胆管结石病诊疗的焦点与争议. *中华消化外科杂志.* 2024;23:579-589.
5. 刘付宝, 耿小平. 肝内胆管结石的病因学研究. *肝胆外科杂志.* 2014;22:227-230.
6. KIM HJ, KIM JS, JOO MK, *et al.* Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:13418-13431.
7. Jagirdhar GSK, Bains Y, Surani S. Removal of intrahepatic bile duct stone could reduce the risk of cholangiocarcinoma. *World J Clin Cases.* 2024;12:1881-1884.
8. 郑树国, 王星入. 应用腹腔镜技术治疗复杂肝胆管结石病的难点及对策. *中国实用外科杂志.* 2024;44:270-273.
9. 黄龙, 陈实. 腹腔镜循肝中静脉半肝切除联合经肝管取石术在复杂肝内胆管结石中的应用. *中国实用外科杂志.* 2024;44:941-946.
10. Liao KX, Leng SY, Cao L, *et al.* Laparoscopic repair of left hepatic duct stenosis using the pedicled umbilical vein patch for hepatolithiasis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29:e110-e111.
11. MAKUUCHI M. Surgical treatment for HCC--special reference to anatomical resection. *International journal of surgery (London, England),* 2013;11:S47-S49.
12. LIAO C, WANG D, HUANG L, *et al.* A new strategy of laparoscopic anatomical hemihepatectomy guided by the middle hepatic vein combined with transhepatic duct lithotomy for complex hemihepatolithiasis: A propensity score matching study. *Surgery.* 2021;170:18-29.
13. 陈志宇, 杨宜特, 刘智鹏. 病变胆管树流域切除在复杂良性胆道疾病诊疗中的理论与实践. *中国普外基础与临床杂志.* 2022;29:5.
14. 陈志宇. 精准肝胆外科技术体系在复杂肝胆管结石病中的应用. *中华消化外科杂志.* 2021;20:7.
15. WU X, ZENG N, HU H, *et al.* Preliminary exploration on the efficacy of augmented reality-guided hepatectomy for hepatolithiasis. *J Am Coll Surg.* 2022;235:677-688.
16. 方驰华, 曾宁. 数字智能化诊疗技术在肝胆管结石病诊疗中的应用. *中国实用外科杂志.* 2024;44:264-267.
17. 刘允怡, 张绍祥, 姜洪池, 等. 肝胆管结石三维可视化精准诊治专家共识. *中国实用外科杂志.* 2017;37:60-66.
18. Huang L, Lai J, Liao C, *et al.* Classification of left-side hepatolithiasis for laparoscopic middle hepatic vein-guided anatomical hemihepatectomy combined with transhepatic duct lithotomy. *Surg Endosc.* 2023;37:5737-5751.
19. Li J, Wang X, Zheng S. Hepatectomy guided by the diseased bile duct and hepatic vein for hepatolithiasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13:566-568.

## 引用本文 / Article Citation:

黄龙, 陈实. 胆道流域解剖性肝切除在肝胆管结石中的运用. *医学新视角.* 2025;2(1):23-25. doi:10.5582/npjm.2025.01007

Long Huang, Shi Chen. Anatomic liver resection guided by bile duct territory for hepatolithiasis. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):23-25. doi:10.5582/npjm.2025.01007

# “四洗法”消毒预防颅脑肿瘤围手术期感染的疗效分析

吴小莉<sup>1</sup>, 王波<sup>1</sup>, 汤宏<sup>2</sup>, 夏鹰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; <sup>2</sup>蚌埠医科大学第一附属医院, 安徽省蚌埠市 233030

**摘要:** 目的: 探讨“四洗法”消毒对预防颅脑肿瘤围手术期感染的效果。方法: 收集2011年3月至2021年3月海口市人民医院829例颅脑肿瘤手术患者资料, 比较前5年未使用“四洗法”与后5年使用“四洗法”患者的围手术期感染率、住院时间及费用, 并分析颅内感染的相关因素。结果: 前5年372例患者术后颅内感染52例(13.9%), 后5年457例患者感染37例(8%), 感染率显著下降( $P<0.05$ )。且后5年患者住院时间及费用均低于前5年( $P<0.05$ )。单因素分析显示, “四洗法”消毒、手术时间、后颅窝手术、硬脑膜缝合情况、术中失血量均影响感染发生( $P<0.05$ )。结论: 颅脑肿瘤围手术期感染受多种因素影响, “四洗法”消毒有助于降低感染风险。

**关键词:** 四洗法, 颅脑肿瘤, 围手术期, 感染

## Effectiveness analysis of the 'Four-Wash Method' disinfection in preventing perioperative infections in brain tumor surgery

Xiaoli Wu<sup>1</sup>, Bo Wang<sup>1</sup>, Hong Tang<sup>2</sup>, Ying Xia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Anhui 233030, China

**Abstract:** Objective: To investigate the effectiveness of the "Four-Wash Method" in preventing perioperative infections in brain tumor surgeries. Methods: Clinical data of 829 patients who underwent brain tumor surgery at Haikou People's Hospital from March 2011 to March 2021 were collected. The perioperative infection rate, hospital stay, and hospitalization costs were compared between patients who did not use the "Four-Wash Method" in the first five years and those who used it in the latter five years. Factors associated with intracranial infections were also analyzed. Results: In the first five years, 52 out of 372 patients (13.9%) developed postoperative intracranial infections, whereas in the latter five years, 37 out of 457 patients (8%) were infected, showing a significant decrease in infection rate ( $P<0.05$ ). Additionally, hospital stay and costs in the latter five years were significantly lower than in the first five years ( $P<0.05$ ). Univariate analysis indicated that the "Four-Wash Method," surgery duration, posterior fossa surgery, dura mater suturing, and intraoperative blood loss were factors influencing perioperative intracranial infections ( $P<0.05$ ). Conclusion: Perioperative intracranial infections in brain tumor surgeries are influenced by multiple factors, and the "Four-Wash Method" helps reduce infection risk.

**Keywords:** four-wash method, brain tumor, perioperative period, infection

### 1. 引言

颅脑肿瘤手术是神经外科常见的手术之一, 而术后发生颅内感染更是严重的并发症, 给患者及患者家庭带来严重心理和经济负担, 最近研究报道颅脑肿瘤术后颅内感染

发生率约在1.4–9.5%<sup>[1]</sup>, 多数表现为脑膜炎, 严重者可形成脑脓肿、硬膜下积脓。虽然目前医疗条件较以往有明显改善, 感染率也有所下降, 但是仍有不少尚可采取的措施来预防颅内感染, 其中提高手术熟练度减少手术时间, 严密缝合硬脑膜避免脑脊液漏等等, 合理使用抗生素等。但至今未有报道全方位消毒在降低颅内感染方面的研究, 本研究为单中心、回顾性研究, 共收集829例患者, 分析通过“四洗法”消毒在颅脑肿瘤手术中应用对预防颅内感染的影响。

----

收稿日期: 2024-11-29; 修回日期: 2025-2-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail:

xiaying008@163.com

### 2. 资料与方法

#### 2.1. 资料来源收集

2011年3月至2021年3月在海口市人民医院神经外科住院并行颅脑肿瘤手术的829例患者的临床资料。其中前5年有372例患者，后5年有457例患者。

### 2.1.1. 纳入标准

患者明确颅内肿瘤；且为第一次手术，非二次手术；头皮完好，无任何缺损；临床资料完整。

### 2.1.2. 排除标准

患者非第一次行颅脑肿瘤手术；患者术后出现再出血或其他并发症需再次手术；

## 2.2. 方法

前5年患者使用常规备皮消毒，即手术前一天备皮，并用备皮刀将毛囊剔除后洗干净，次日在手术室直接标记切口线，消毒手术。后5年患者改进了备皮方法，即手术前一天使用理发器理发，不使用备皮刀将毛囊剔除，并将毛囊洗干净（一洗），次日在手术室术前使用备皮刀将毛囊剔除并使用酒精消毒（二洗），再标记手术切口线，全脑碘酒消毒后再使用酒精脱碘（三洗），开颅打开硬脑膜前使用稀碘伏冲洗（四洗）。

颅内感染的确定标准：（1）首先排除脑脊液标本污染；（2）患者出现头痛、呕吐、体温升高及脑膜刺激征；（3）脑脊液常规检查白细胞明显增多（ $>100 \times 10^6/L$ ）、葡萄糖降低（ $<2.5 \text{mmol/L}$ ）、蛋白升高（ $>0.45 \text{g/L}$ ）；或有以下情况（4）患者有颈抵抗；（5）脑脊液培养有细菌感染。

影响因素分析统计患者围手术期感染的发生率、住院时间、住院费用，制定相应的调查表，并记录结果，进

表1 患者的一般资料

因素	感染例数	未感染例数
性别		
男	53 (11.1%)	424
女	36 (10.2%)	316
年龄		
<30	9 (7.8%)	109
30-60	61 (11.9%)	450
>60	19 (9.5%)	181
肿瘤类型		
脑膜瘤	21 (13.3%)	136
垂体瘤	11 (9.5%)	104
胶质瘤	27 (9.4%)	259
听神经瘤	9 (7.6%)	108
其他肿瘤	21 (13.6%)	133
部位		
幕上	68 (10.4%)	459
幕下	25 (14.2%)	281

表2 四洗法消毒对颅内感染患者的比较

项目	前5年（未使用四洗法）	后5年（使用四洗法）	P值
例数	52	37	-
感染率	13.9%	8%	$<0.01$
平均住院时间（天）	20.8	12.2	$<0.05$
平均住院费用（元）	72639	55382	$<0.05$

行单因素分析。

## 2.3. 统计分析

使用SPSS 22.0软件分析，正态分布的计量资料以平均值±标准差表示，采用t检验方法分析；计数资料采用百分比表示，比较使用卡方检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者一般资料及颅内感染发生情况

829例患者中男477例，女352例，平均年龄（ $57 \pm 6.5$ ）岁，入组患者均为第一次行颅脑肿瘤手术，男性患者感染率为11.1%，女性患者感染率为10.2%，中年患者（30-60岁）的感染率较青年组（ $<30$ 岁）和老年组（ $>60$ 岁）高，幕上肿瘤653例，幕下肿瘤176例。前5年患者372例，术后感染52例，感染率为13.9%，后5年患者457例，术后感染37例，感染率为8%，见表1及表2。

### 3.2. 四洗法消毒的影响

后5年使用四洗法消毒的患者（457例）与前5年未使用四洗法消毒的患者（372例）相比，其中颅内感染的发生率明显下降，有统计学意义（ $P<0.05$ ），且在住院时间及住院费用方面也有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

### 3.3. 颅内感染的单因素分析

单因素分析结果显示：手术时间 $\geq 4$ 小时、围手术期未采用“四洗法”消毒、后颅窝手术、硬脑膜未严密缝合、术中失血量 $>400 \text{ml}$ 为颅内感染的影响因素（ $P<0.05$ ），见表3。

## 4. 讨论

“四洗法”消毒是根据神经外科手术中使用的方法总结所得出，避免因头皮消毒不彻底或手术时间长导致细菌滋生，从而降低颅内感染的发生率。本研究回顾了海口市人民医院神经外科近10年的颅脑肿瘤手术，后5年采用“四洗法”消毒能明显降低颅内感染的发生率（8%），与天坛医院相关报道颅内感染率很接近<sup>(1)</sup>。从我们研究发现手术时间 $\geq 4$ 小时、围手术期未采用“四洗法”消毒、后颅窝手术、硬脑膜未严密缝合、术中失血量 $>400 \text{ml}$ 等均为颅内感染的高危因素。其中手术时间、硬脑膜严密缝合、控制出血均能在神经外科医生手术技巧上得以控制，而幕下后颅窝手术则是由病灶决定，无法人为干预，围手术期的“四洗法”

表3 颅内感染单因素分析情况

因素	感染例数	感染率 (%)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	53	11.1	0.085	0.769
女	36	10.2		
年龄				
<30	9	7.8	2.279	0.32
30-60	61	11.9		
>60	19	9.5		
手术时间				
≥4h	74	11.9	3.982	0.04
<4h	15	7		
四洗法消毒				
有	37	8.1	7.4	<0.01
无	52	13.9		
部位				
幕上	58	9.4	4.49	0.034
幕下	31	14.6		
脑脊液漏				
有	63	30.7	127.6	<0.01
无	26	3.7		
术中失血量				
≥400mL	55	14	8.42	<0.01
<400mL	34	7.7		

消毒则成为最可控制的方法。

颅内感染是神经外科手术后的严重并发症之一，有关颅内感染的文献报道很多，并有些对颅内感染的因素进行了详细的分析<sup>(2-4)</sup>。其中头皮滋生细菌未严格消毒是导致颅内感染的重要原因之一，且头皮上的细菌生长的速度异常惊人，卓杰等<sup>(5)</sup>对神经外科患者在入院时、术前术后24h以及拆线时头皮的细菌进行研究，术后24h及拆线时检测出的细菌多为致病力强的细菌。手术中及手术后患者头皮切口均严格消毒，而术后24h仍检测致病力强的细菌，这说明不能提前一天行头部毛囊备皮，需要在手术室内进行毛囊备皮，再立即消毒，使头皮滋生细菌的机会大大降低，从而降低术后发生颅内感染的可能性。这也是本研究“四洗法”消毒操作之一。众多数据均显示后颅窝手术发生颅内感染率明显高于幕上手术<sup>(1,6)</sup>，本研究也同样证明了此结论。由于后颅窝手术切口位于枕部，患者大多数时间处于平卧位或侧卧位，因此不可避免压迫切口，如出现渗血、脑脊液渗漏或出汗导致敷料受潮等因素，均可增加头皮残留的细菌滋生，从而就会使细菌逆行进入颅内，出现颅内感染。“四洗法”消毒能减少细菌在头皮的滋生，减少颅内感染机率的发生，但同时也需加强术后切口的护理（及时更换敷料等）。

手术时间的长短是导致颅内感染的原因之一，此前已经有多个中心报道神经外科手术时间超过4小时以上的颅内感染的几率明显增加<sup>(7-8)</sup>，其主要原因为手术室内的空气中细菌在随着手术时间延长相应地增加，手术室人员的流动更加剧了细菌的传播，使得空气中的细菌降落到手术视野的几率增高。在充分考虑到这一因素后，我们近几年在剪开硬脑膜之前使用稀碘伏冲洗暴露的皮瓣、骨瓣及手术野，也为“四洗法”的重要步骤之一，这样大大降低了因手术时间长而导致颅内感染的风险。

另外术中硬脑膜是否严密缝合，术后是否存在脑脊液漏以及术后引流管处置不当等均为导致颅内感染的重要因素<sup>(9-10)</sup>。这些问题主要取决于临床医生的手术技巧及术后管理规范，由于基层医院的医疗条件有限，病房环境难以

达到要求等原因，造成颅内感染发生及概率明显偏高，针对这一点可进一步采取规范化培训操作及提高医生的自身水平。在提高技术的同时，基层医院也能较好采用“四洗法”消毒，从而降低颅内感染发生。

综上所述，本研究提示，“四洗法”消毒在颅脑肿瘤手术中应用能有效预防颅内感染的风险。由于本研究为回顾性、单中心，且手术技术及设备器械均随着时间有改善，不可避免存在相关偏倚，在将来仍需要多中心的研究进一步提供依据。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Shi ZH, Xu M, Wang YZ, *et al.* Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: A retrospective analysis of 5723 consecutive patients. *Br J Neurosurg.* 2017;31:5-9.
2. Buchanan IA, Donoho DA, Patel A, *et al.* Predictors of surgical site infection after nonemergent craniotomy: A nationwide readmission database analysis. *World Neurosurg.* 2018;120:e440-e452.
3. Yao J, Liu D. Logistic regression analysis of risk factors for intracranial infection after multiple traumatic craniotomy and preventive measures. *J Craniofac Surg.* 2019;30:1946-1948.
4. Radwan W, Sawaya R. Intracranial haemorrhage associated with cerebral infections: A review. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:675-682.
5. 卓杰, 刘春生, 亢建民等. 开颅手术患者围手术期头皮携带细菌与感染的关系. *中华医院感染学杂志.* 2014;16:4046-4048.
6. Abu Hamdeh S, Lytsy B, Ronne-Engstrom E. Surgical site infections in standard neurosurgery procedures-A study of incidence, impact and potential risk factors. *Br J Neurosurg.* 2014;28:270-275.
7. 刘亚捧, 张玉文, 孙岳等. 脑肿瘤术后颅内感染危险因素及脑脊液HBP和PCT与MMP-9水平. *中华医院感染学杂志* 2021;5:641-645.
8. 戴缤, 胡志强, 朱广通等. 颅脑肿瘤患者颅内感染影响因素分析及脑脊液病原学特点. *中华医院感染学杂志.* 2019;29:1367-1370.
9. Wang LY, Cao XH, Shi LK, *et al.* Risk factors for intracranial infection after craniotomy: A case-control study. *Brain Behav.* 2020;10:e01658.
10. Li M, Mao S, Tang R, *et al.* Delayed diagnosis and treatment of cerebrospinal fluid leakage in current practice. *J Craniofac Surg.* 2019;30:1657-1661.

引用本文 / Article Citation:

吴小莉, 王波, 汤宏, 夏鹰. “四洗法”消毒预防颅脑肿瘤围手术期感染的疗效分析. *医学新视角.* 2025;2(1):26-28. doi:10.5582/npjm.2024.01122

Xiaoli Wu, Bo Wang, Hong Tang, Ying Xia. Effectiveness analysis of the 'Four-Wash Method' disinfection in preventing perioperative infections in brain tumor surgery. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):26-28. doi:10.5582/npjm.2024.01122

# 眩晕患者前庭康复效果评价及影响因素分析

崔庆佳<sup>1</sup>, 邓琳<sup>2</sup>, 闫瑾<sup>1</sup>, 王蕊<sup>1</sup>, 代欣<sup>1</sup>, 黄丽辉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京康复医院言语吞咽嗓音康复中心(耳鼻喉科) 北京市 100144; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈外科学教育部重点实验室 北京市 100005

**摘要:** 目的: 评价眩晕患者的前庭康复效果并分析影响因素。方法: 155例眩晕患者在康复前、康复4周和康复8周时, 采用眩晕残障程度评定量表(dizziness handicap inventory, DHI)和中文版前庭康复获益量表(vestibular rehabilitation benefit questionnaire, VRBQ)进行评价, 对比康复前、康复4周和康复8周时DHI和中文版VRBQ各项评分, 采用多元线性回归分析影响因素。结果: 155例眩晕患者康复8周时的DHI总分及躯体、情绪和功能评分和中文版VRBQ总分及眩晕、焦虑、运动诱发和生活质量评分, 较康复前、康复4周时均下降(均 $P<0.05$ ); 康复前重度眩晕残障( $P=0.002$ )为影响康复8周时DHI总分的显著因素; 长病程( $P<0.001$ )和持续性头晕( $P<0.001$ )为影响康复8周时中文版VRBQ总分的显著因素。结论: 延长前庭康复可使眩晕患者残障降低, 获益增多。重度眩晕, 长病程和持续性眩晕患者的前庭康复效果较差。

**关键词:** 眩晕, 前庭康复, 效果, 影响因素

## Analysis of vestibular rehabilitation effect and risk factors in vertigo patients

Qingjia Cui<sup>1</sup>, Lin Deng<sup>2</sup>, Jin Yan<sup>1</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>, Xin Dai<sup>1</sup>, Lihui Huang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rehabilitation Centre of Speech Therapy, Department of Otolaryngology, Beijing 100144, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Otolaryngology, Key Laboratory of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Ministry of Education, Beijing 100004, China

**Abstract:** To evaluate the vestibular rehabilitation effect of patients with vertigo and analyze influencing factors. Method: 155 patients with vertigo were evaluated using the dizziness handicap inventory (DHI) and Chinese vestibular rehabilitation benefit questionnaire (VRBQ) before rehabilitation, at 4 weeks, and at 8 weeks of rehabilitation. The total scores and differences in each item of DHI and Chinese VRBQ before, at 4 weeks, and at 8 weeks of rehabilitation were compared, and multiple linear regression was used to analyze independent risk factors that affect therapeutic efficacy. Compared to before and at 4 weeks of rehabilitation, the total DHI score, physical, emotional, and functional scores of 155 patient, at 8 weeks of rehabilitation were significantly decreased (all  $P<0.01$ ) and the total score of Chinese VRBQ decreased at 8 weeks of rehabilitation, as well as the scores for dizziness, anxiety, motor stimulation, and quality of life (all  $P<0.01$ ). Multiple linear regression showed the severity of vertigo and disability before rehabilitation ( $P=0.002$ ) was a significant risk factor affecting the total score of DHI after 8 weeks of rehabilitation. Long course of illness ( $P<0.001$ ) and persistent dizziness ( $P<0.001$ ) are significant risk factors affecting the total score of Chinese VRBQ after rehabilitation. Conclusion: Prolongation the total time of vestibular rehabilitation, the disability is reduced, and the benefits are significant. Severe vertigo, long course of illness, and persistent vertigo may be risk factors affecting the effectiveness.

**Keywords:** vertigo, vestibular rehabilitation, effect, risk factor

## 1. 引言

眩晕是外周性和中枢性前庭功能障碍最常见的症状, 患病率高达20–30%<sup>(1-5)</sup>。眩晕是一种感受自身或外界环境物体旋转或摇动的主观感觉障碍, 常伴有凝视不稳、步态和姿势控制障碍、心理障碍(焦虑、抑郁、广场恐惧症)等, 严重影响其生活质量。30–61%的眩晕患者经病因治疗后, 已造成的前庭损害和平衡功能障碍仍无法完全消失<sup>(6)</sup>。目前前庭康复已成为一种广泛接受和流行的

----

收稿日期: 2025-1-25; 修回日期: 2025-2-17

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 黄丽辉/Lihui Huang, E-mail:

huangpub@126.com

治疗策略,旨在最大限度地补偿中枢神经系统在前庭核和其他中枢神经系统水平的前庭病理。以往研究<sup>(7-10)</sup>表明前庭康复可有效改善中枢性眩晕和前庭外周性眩晕患者的眩晕症状,提高其平衡能力。本研究回顾性分析进行前庭康复的155例眩晕患者,采用眩晕残障程度评定量表(dizziness handicap inventory, DHI)和中文版前庭康复获益量表(vestibular rehabilitation benefit questionnaire, VRBQ)评价并分析眩晕症状、情绪障碍和生活质量的改善情况,为眩晕患者制定个性化的前庭康复方案提供参考与依据。

## 2. 患者与方法

### 2.1. 一般资料

本研究回顾性分析2021年12月至2023年12月就诊于我院耳鼻咽喉科的眩晕患者,共155例,经临床诊断明确确诊,具体疾病分布如表1所示。本研究通过医院伦理委员会批准(2021-065),所有研究对象均知情同意。纳入标准:①符合相应疾病的诊断标准<sup>(11-16)</sup>;②处于治疗后的病情稳定期;③有明确眩晕及平衡障碍;④同意进行前庭康复及定期评估;⑤无严重认知障碍,可配合完成康复治疗师的指令动作。排除标准:①合并严重外伤所致的运动系统疾病;②合并心肌梗死等严重心血管疾病;③合并严重肝肾功能障碍。

### 2.2. 前庭康复

所有眩晕患者均在对因治疗和常规药物治疗的基础上,进行前庭康复。康复周期为8周,2次/日,20分钟/次。主要包括眼部训练、头部训练、姿势稳定训练和行走训练四部分。其中,眼部训练包括扫视、视跟踪、前庭眼反射和记忆跟踪;头部训练包括躯干静止时头部运动,头-躯干转动,和行走时头部运动;姿势稳定训练包括单腿站立,接踵站立,重心转移和原地踏步;行走训练包括双杆内行走,上下台阶行走,弓步行走,侧耳行走和转弯训练。训练内容依据患者情况制定,循序渐进地进行。若在训练中出现严重头晕或眩晕,应立即停止训练,待症状消失后继续。

### 2.3. 评价方法及观察指标

表1 155例患者眩晕疾病分布表

疾病	例	%
良性位置性阵发性眩晕	62	40.00
帕金森病	30	19.35
单侧前庭功能减退(原因不明)	25	16.13
小脑梗死或出血	12	7.74
梅尼埃病	10	6.45
突聋伴眩晕	4	2.58
前庭性偏头疼	4	2.58
脑桥梗死或出血	3	1.94
双侧前庭病	3	1.94
前庭神经炎	2	1.29
合计	155	100

观察指标为DHI和中文版VRBQ各项评分结果。DHI用于评估患者眩晕残障程度,主要包括情绪、躯体和功能的损害程度。眩晕残障程度分级标准:0-30分为轻度,31-60分为中度,61-100分为重度。中文版VRBQ评估患者前庭康复后眩晕症状、情绪障碍和平衡障碍的改善情况,包含眩晕、焦虑、运动诱发和生活质量4个项目,共计22个条目。评分标准:第1-6项,从不~总是为0-6分;第7-11项,一点都不晕~极度晕为0-6分;第12-22项,非常多~非常少为-3-3分。最后将所有原始得分相加得到再乘以0.76%,总分为0-100%。其中,眩晕、焦虑、运动诱发和生活质量4个项目的前庭康复获益分别为原始分数乘以5.56%,5.56%,3.34%和1.52%,转换为百分数。若为负数,则记为0。评分越高代表患者越偏离正常状态,即康复获益越低,反之则获益越高。所有研究对象分别于康复前、康复4周和康复8周时进行量表评价。

### 2.4. 统计学方法

应用SPSS27.0统计软件。计量资料如符合正态分布,采用 $\pm s$ 表示;若不符合正态分布,则采用中位数(极值)表示。组间比较采用配对样本t检验,多组变量间比较采用单因素方差分析。计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,若其中一个单元格T小于5,采用Fisher精确检验。相关因素确定采用Pearson相关分析。危险因素的判定采用多元线性回归分析,其中相关性分析时 $P<0.20$ 的因素视为自变量。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,以 $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般结果

155例接受前庭康复的眩晕患者人口学资料与临床特征如表2所示。

### 3.2. 康复前后DHI和中文版VRBQ评分结果的比较

#### 3.2.1. 康复前后DHI评分结果的比较

如表3所示,康复前、康复4周和康复8周时DHI总分及各项评分的差异以及两两之间的差异均有 $P<0.05$ ,即眩晕患者的情绪、躯体和功能的损害程度随康复时间的增加均逐步下降。

康复前后DHI眩晕残障程度比较如图1所示,康复前、康复4周和康复8周时眩晕残障程度分布差异有统计学意义( $\chi^2=84.168, P<0.001$ )。康复前以重度为主,其次为中度 and 轻度,而康复4周和康复8周时以轻度为主,中度次之,最后为重度。

#### 3.2.2. 康复前后中文版VRBQ评分结果的比较

康复前、康复4周和康复8周时中文版VRBQ总分及各项评分的差异以及两两之间差异均有 $P<0.001$ (表4),表明随康复时间的延长,眩晕患者的眩晕、焦虑和运动诱发眩晕均逐步下降,生活质量逐步提高。

表2 155例前庭康复患者人口学资料与临床特征

项目	例数 (%)	中位数 (最大值, 最小值)
年龄 (岁)	/	56 (26, 87)
性别		
男	70 (45.16)	/
女	85 (54.84)	
眩晕症状*		
视物旋转或看东西摇晃	84 (54.19)	/
头晕沉感	54 (34.84)	
感觉不稳	44 (28.39)	
头重脚轻、漂浮感	19 (12.26)	
表述不清	15 (9.68)	
病程 (月)	/	15.20 (0.04, 84)
眩晕持续时间		
数秒钟至数分钟	41 (26.45)	/
数分钟至数小时	53 (34.19)	
数小时至数天	10 (6.45)	
数天至数周	23 (14.84)	
数周至数月	28 (18.06)	
眩晕发作形式		
反复发作性	105 (67.74)	/
持续性	50 (32.26)	
是否合并头痛		
是	33 (21.29)	/
否	122 (78.71)	
是否耳鸣		
是	86 (55.48)	/
否	69 (44.52)	
是否听力下降		
是	96 (61.94)	/
否	59 (36.06)	

注: \*同一患者可能伴有2个或2个以上眩晕症状

表3. 比较康复前后DHI各项评分结果

项目	康复前	康复4周	康复8周	F值	P值
躯体	18.6±8.2	11.7±6.1*	8.8±5.4 <sup>#</sup>	174.661	<0.001
情绪	11.0±6.1	7.6±5.1*	6.1±5.4 <sup>#</sup>	95.110	<0.001
功能	19.4±8.9	12.6±6.5*	9.6±5.7 <sup>#</sup>	148.029	<0.001
总分	48.6±17.7	32.0±14.4*	24.5±13.7 <sup>#</sup>	208.763	<0.01

注: \*该评分与康复前评分比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.001$ ; #该评分与康复4周时评分比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ .

### 3.3. 康复8周时DHI总分和中文版VRBQ总分的影响因素分析

良性位置性阵发性眩晕 ( $P < 0.001$ )、帕金森病 ( $P < 0.001$ )、单侧前庭功能减退 (原因不明) ( $P = 0.001$ )、小脑梗死或出血 ( $P = 0.001$ ) 和突聋伴眩晕 ( $P = 0.029$ ) 患者康复8周的DHI总分较康复前明显下降, 差异均有统计学意义。良性位置性阵发性眩晕 ( $P < 0.001$ )、帕金森病 ( $P < 0.001$ )、单侧前庭功能减退 (原因不明) ( $P < 0.001$ )、小脑梗死或出血 ( $P < 0.001$ )、梅尼埃病 ( $P < 0.001$ )、突聋伴眩晕 ( $P = 0.002$ ) 和脑桥梗死和出血 ( $P = 0.032$ ) 患者康复8周时中文版VRBQ总分较康复前下降, 差异均有统计学意义。

经共线性分析, 分别以主要结果康复8周时DHI总分和中文版VRBQ总分作为因变量, 纳入相关变量疾病、病

表4. 比较康复前后中文版VRBQ各项获益评分结果

项目	康复前	康复4周	康复8周	F值	P值
眩晕	54.0±24.8	33.1±16.7*	20.2±11.5 <sup>#</sup>	131.496	<0.001
焦虑	23.3±14.0	14.0±9.1*	7.0±7.0 <sup>#</sup>	95.068	<0.001
运动诱发	33.7±23.5	18.8±11.0*	7.1±5.6 <sup>#</sup>	117.513	<0.001
生活质量	35.0±9.1	25.5±6.8*	17.9±5.6 <sup>#</sup>	214.430	<0.001
总分	35.8±12.1	23.4±5.8*	13.3±10.1 <sup>#</sup>	210.459	<0.001

注: \*该评分与康复前评分比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.001$ ; #该评分与康复4周时评分比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.001$ .

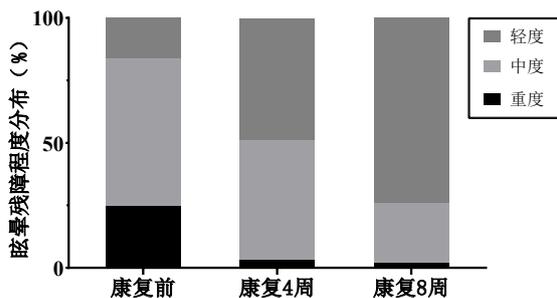


图1 155例眩晕患者康复前后DHI眩晕障碍程度分布。

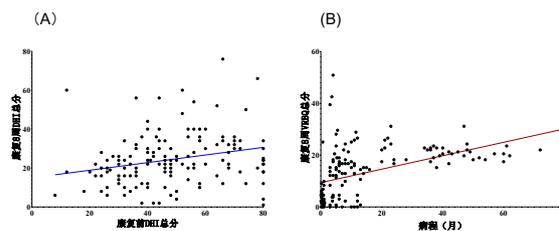


图2 前庭康复8周时的线性回归分析。(A) 康复8周DHI总分与康复前DHI总分的线性回归分析; (B) 康复8周时中文版VRBQ总分与病程的线性回归分析。

程、持续时间、发作形式、是否合并头痛、康复前DHI总分、康复前DHI眩晕障碍程度和康复前中文版VRBQ总分作为自变量。多元回归分析显示, 康复前DHI眩晕障碍程度较重为影响康复8周时DHI总分的显著因素 ( $P = 0.002$ ), 两者呈正相关, 如图2A所示。长病程 ( $P < 0.001$ ) 和持续性发作方式 ( $P < 0.001$ ) 为影响康复后中文版VRBQ总分的显著因素。病程与康复后中文版VRBQ总分成正相关 (图2B), 即病程越长, 康复8周时中文版VRBQ总分越高, 获益越低。同时相较于反复发作性眩晕, 持续性眩晕的康复8周时中文版VRBQ总分较高, 即获益较低。

### 4. 讨论

前庭系统在维持机体平衡和视觉稳定方面发挥着重要作用, 同时与空间感知和情绪心理等诸多方面存在复杂的联系。前庭康复是由一系列头-眼运动、平衡协调性训练组成的物理治疗, 旨在改善相关眩晕症状, 增强凝视稳定性, 提高姿势稳定度, 提高平衡和步行运动能力, 改善日常活动能力, 加速其恢复至正常水平<sup>(17)</sup>。本研究

中155例眩晕患者接受8周前庭康复,分析其前庭康复获益各项评分,并分析可能的影响因素。

#### 4.1. 前庭康复效果的评价方法

本研究采用2种前庭康复效果评价方法,即DHI和中文版VRBQ。DHI是研究最早、目前应用最广泛的量表,对眩晕主观症状的严重程度具有较高的评估价值,用于评估功能障碍、躯体障碍和情绪障碍。VRBQ是专门针对接受前庭康复患者设计的特异性量表,评估患者主观感受和生活质量状况<sup>(18,19)</sup>。自问世以来,国内外学者进行了广泛的引进及应用<sup>(20-22)</sup>,均证实其具有较好的信效度和反应度。我国学者葛等<sup>(23)</sup>对该量表进行了翻译和文化调试,形成了中文版前庭康复获益量表,各项评分指标均符合心理测量学的要求,可用于我国文化背景下眩晕或平衡障碍患者生活质量的评估及康复疗效的评价。

#### 4.2. 适当延长康复时间可明显提高前庭康复效果

2022年美国《外周前庭功能减退患者前庭康复的实践指南》(更新版)<sup>(17)</sup>建议康复时间为4-9周,并提供持续有效的监督与随访。英国前庭康复实践指南建议制定短期与长期相结合的训练计划<sup>(24)</sup>。本研究结果表明随前庭康复时间的增加,DHI评分及中文版VRBQ评分均明显降低,眩晕残障程度明显降低,获益明显增多。一项卒中后前庭康复效果的文献系统评价<sup>(25)</sup>显示,康复时间大于4周患者较4周以内患者的平衡状态改善明显。崔等<sup>(26)</sup>国内学者也表明BPPV患者前庭康复4周时较2周时,眩晕程度明显降低,前庭康复获益程度部分提高。本研究结果与上述研究结果较为一致,推测眩晕患者在眩晕发生后,前庭功能处于缺失或抑制状态时,可以利用视觉和(或)本体觉进行前庭代偿或重构,以达到重新平衡的状态,可通过延长前庭康复时间来不断刺激前庭反射系统,使前庭系统加强固视,进而有效改善眩晕患者的平衡功能。

#### 4.3. 康复前眩晕重,长病程和持续性发作形式可能是影响眩晕患者前庭康复效果的危险因素

美国实践指南<sup>(17)</sup>提出,探索前庭功能减退的程度和范围对康复效果的影响是未来前庭康复的研究方向,包括对半规管和耳石器官损伤进行评估。本研究中,康复前重度眩晕残障程度患者,相较于轻中度患者,前庭康复后残障程度改善欠佳,但对两类患者的前庭康复获益有影响。但国内学者李等<sup>(27)</sup>一项前瞻性眩晕患者前庭康复效果的研究,并未发现患者在康复前的前庭功能损伤及损伤范围对康复疗效有显著影响。与本研究结果不一致,考虑可能DHI评估结果为患者主观反应的眩晕残障感受,而个体对于眩晕的自我感知和敏感性与其实际前庭损伤之间可能存在一定的差异,因此仍需大规模随机对照数据及前庭代偿的基础研究进一步研究与验证。

长病程是本研究中影响前庭康复疗效的影响因素之一。与以往研究<sup>(27)</sup>结果较为一致,眩晕发病时间与康复启动时间间距大于1年的患者康复效果明显较差。提示临床医师和康复治疗师应鼓励眩晕患者尽早开始前庭康

复,基于目前网络平台的迅速发展,可考虑将患者的居家前庭康复与医务人员的网络实时指导和监督相结合,提高前庭康复的应用及推广度。

本研究中32.26%眩晕患者主诉为持续性发作形式,相较于反复发作形式,该类患者的前庭康复效果较差。研究表明,持续性眩晕患者常表现为急性眩晕发作,伴有较为严重的情绪障碍<sup>(28)</sup>。建议临床医师和康复治疗师在临床上多关注此类眩晕患者,帮助患者建立一定的康复效果心理预期,缓解其情绪障碍,同时加强多学科协作,完善其临床表现及辅助检查,根据实际病情为患者提供相应的训练方式以达到理想的效果。

另外,本研究采用的前庭康复方案可能更适于BPPV、帕金森病、单侧前庭功能减退(原因不明)、小脑梗死或出血和突聋伴眩晕患者,眩晕障碍改善更明显,获益更为明显。考虑眩晕目前病理生理机制尚不完全清楚,且影响预后的因素也复杂多样,治疗效果差别较大。针对不同眩晕疾病患者提供个性化、多样化的综合训练方案是未来前庭康复的总体策略,仍有待进一步探讨。

#### 4.4. 局限性

本研究虽详细比较了前庭外周性眩晕患者和中枢性眩晕患者的前庭康复效果,但仍存在一定局限性及缺陷:

(1)本研究为回顾性分析,存在一定的偏倚性。(2)样本量有限,应进一步扩大样本量。(3)前庭康复效果采用主观评价方法,后续可纳入更多客观评价指标进行综合评价。(4)本研究中采取的前庭康复仅适于具有一定自身活动能力的眩晕患者,且内容、时长及次频等相对固定,缺少个性化的前庭康复方案,有待将进一步研究与论证。(5)康复总时长为8周,无远期治疗效果评估,后续课题组需继续随访。

综上,随前庭康复时间的延长,本研究中眩晕患者DHI和中文版VRBQ各项评分均明显下降,获益明显增多。康复前患者眩晕程度重,长时间的眩晕病程和持续性的发作形式可能是影响眩晕患者前庭康复效果的危险因素。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

#### 参考文献

1. Orlando FA, Malaty J, Williams MP, *et al.* Otolaryngology: Vertigo. *FP Essent.* 2024;542:14-22.
2. Beretti T, Desnos B. Vertigo and dizziness in children: When to consider a neurological cause. *Arch Pediatr.* 2023;30:505-509.
3. Casani AP, Gufoni M, Capobianco S. Current insights into treating vertigo in older adults. *Drugs Aging.* 2021;38:655-670.
4. Spiegel R, Kirsch M, Rosin C, *et al.* Dizziness in the emergency department: An update on diagnosis. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14565.
5. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo.

- Handb Clin Neurol. 2016;137:67-82.
6. 徐先荣,杨军. 眩晕内科诊治和前庭康复. 北京:科学出版社. 2020;15-137.
  7. 崔庆佳,王蕊,闫瑾,等. 前庭外周性眩晕患者前庭康复短期疗效及其影响因素. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2022;36:217-221.
  8. 李瑞香,戴小军,高修明. 前庭康复治疗在中枢性眩晕患者中的疗效观察. 中华耳科学杂志. 2017;15:675-678.
  9. Sana V, Ghous M, Kashif M, *et al.* Effects of vestibular rehabilitation therapy versus virtual reality on balance, dizziness, and gait in patients with subacute stroke: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e33203.
  10. Zhang S, Liu D, Tian E, *et al.* Central vestibular dysfunction: Don't forget vestibular rehabilitation. *Expert Rev Neurother*. 2022;22:669-680.
  11. 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018. 中华神经科杂志. 2018;51:666-682.
  12. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版). 中华神经科杂志. 2016;49:268-271.
  13. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017). 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2017;52:173-177.
  14. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017). 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2017;52:167-172.
  15. 中国卒中学会卒中与眩晕分会,中国医师协会神经内科医师分会眩晕专业委员会. 前庭性偏头痛诊疗多学科专家共识. 中华内科杂志. 2019;58:102-107.
  16. 中国医师协会神经内科分会眩晕专业委员会,中国卒中学会卒中与眩晕分会,李斐,等. 前庭神经炎诊治多学科专家共识. 中华老年医学杂志. 2020;39:985-994.
  17. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, *et al.* Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: An updated clinical practice guideline from the academy of neurologic physical therapy of the American Physical Therapy Association. *J Neurol Phys Ther*. 2022;46:118-177.
  18. Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from Vestibular Rehabilitation, Part I: Qualitative development of a new self-report measure. *Int J Audiol*. 2008;47:169-177.
  19. Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: Refinement and validation of a new self-report measure. *Int J Audiol*. 2009;48:24-37.
  20. Van de Heyning P, Betka J, Chovanec M, *et al.* Efficacy and safety of intranasal betahistine in the treatment of surgery-induced acute vestibular syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Otol Neurotol*. 2023;44:493-501.
  21. Gündüz B, Aydın Y, Güçlü Gündüz A, *et al.* Reliability and validity of the Turkish version of the vestibular rehabilitation benefit questionnaire. *Turk J Med Sci*. 2021;51:796-8001.
  22. Wong KYR, Abdul Rasheed SRSMA, Jamaluddin SA, *et al.* Perceived changes in symptoms and quality-of-life amongst patients with dizziness: A single-centre experience in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2022;77:730-735.
  23. 葛畅,席淑新,吴沛霞. 中文版前庭康复获益量表的汉化及信效度研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2020;34:511-515.
  24. British Society of Audiology. Practice guidance: Vestibular rehabilitation. <https://www.thebsa.org.uk/>.(2019-04)
  25. Meng L, Liang Q, Yuan J, *et al.* Vestibular rehabilitation therapy on balance and gait in patients after stroke: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21:322.
  26. Cui Q, Wen C, Yan J, *et al.* Effects of different durations and frequencies of vestibular rehabilitation in patients with residual symptoms after benign paroxysmal positional vertigo repositioning. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2024;133:307-316.
  27. 李文妍,吴沛霞,李华伟. 171例患者前庭康复效果与影响因素分析. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2022;57:263-269.
  28. Brandt T, Dieterich M. 'Excess anxiety' and 'less anxiety': Both depend on vestibular function. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:136-141.
- 引用本文 / Article Citation:
- 崔庆佳, 邓琳, 闫瑾, 王蕊, 代欣, 黄丽辉. 眩晕患者前庭康复效果评价及影响因素分析. 医学新视角. 2025;2(1):29-33. doi:10.5582/npjm.2025.01005
- Qingjia Cui, Lin Deng, Jin Yan, Rui Wang, Xin Dai, Lihui Huang. Analysis of vestibular rehabilitation effect and risk factors in vertigo patients. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(1):29-33. doi:10.5582/npjm.2025.01005

# FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗初诊不可切除肝细胞瘤的临床回顾

黄鹏翔<sup>1</sup>, 张昆<sup>1</sup>, 王明波<sup>2</sup>, 康志龙<sup>1</sup>, 苏一男<sup>1</sup>, 魏文平<sup>1</sup>, 张毅明<sup>1</sup>, 宋燕州<sup>1</sup>, 李志伟<sup>1</sup>, 赵新<sup>1</sup>

<sup>1</sup>深圳市第三人民医院肝胆外科, 广东省深圳市 518000; <sup>2</sup>深圳市第三人民医院放射介入科, 广东省深圳市 518000

**摘要:** 目的: 探讨FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼与替雷利珠单抗在中晚期肝细胞瘤转化治疗中的临床效果。方法: 回顾分析2023年1月至2024年9月深圳市第三人民医院15例不适合手术的中晚期肝癌患者, 评估治疗前后肿瘤大小、AFP水平及疗效(mRECIST标准)。排除既往接受综合治疗或合并严重疾病者。结果: 治疗后10例(66.7%)肿瘤缩小, 其中7例(46.7%)缩小 $\geq 30\%$ ; 10例AFP下降, 7例降幅 $\geq 90\%$ 。mRECIST评估: 完全缓解7例(46.7%), 部分缓解2例(13.3%), 疾病稳定3例(20.0%), 进展3例(20.0%)。5例成功转化并接受根治性手术, 术后肿瘤大部分或完全坏死。结论: FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗方案安全性良好, 在肝癌综合治疗上能够起到快速、有效且深度的疗效, 为中晚期肝癌患者提供了一种高效的治疗选择。

**关键词:** 肝细胞瘤, 综合治疗, 外科手术

## Clinical review of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the treatment of initially diagnosed unresectable hepatocellular carcinoma

Pengxiang Huang<sup>1</sup>, Kun Zhang<sup>2</sup>, Mingbo Wang<sup>1</sup>, Zhilong Kang<sup>1</sup>, Yinan Su<sup>1</sup>, Wenping Wei<sup>1</sup>, Yiming Zhang<sup>1</sup>, Yanzhou Song<sup>1</sup>, Zhiwei Li<sup>1</sup>, Xin Zhao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000, China; <sup>2</sup>Department of Radiology and Interventional Therapy, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000, China

**Abstract:** Objective: To evaluate the clinical efficacy of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the conversion therapy of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: A retrospective analysis was conducted on 15 patients with unresectable advanced HCC treated at Shenzhen Third People's Hospital from January 2023 to September 2024. Tumor size, AFP levels, and treatment response (assessed by mRECIST criteria) were evaluated before and after treatment. Patients with prior comprehensive HCC treatment or severe comorbidities were excluded. Results: After treatment, tumor shrinkage was observed in 10 patients (66.7%), with 7 (46.7%) achieving a reduction of  $\geq 30\%$ . AFP levels decreased in 10 patients, with 7 (46.7%) showing a reduction of  $\geq 90\%$ . According to mRECIST criteria, 7 patients (46.7%) achieved complete response, 2 (13.3%) partial response, 3 (20.0%) stable disease, and 3 (20.0%) disease progression. Five patients successfully underwent conversion surgery, with postoperative pathology indicating extensive or complete tumor necrosis. Conclusion: The combination of FOLFOX-HAIC/TACE with lenvatinib and tislelizumab demonstrates good safety and efficacy, providing rapid and profound therapeutic effects in comprehensive HCC treatment and offering an effective option for patients with advanced HCC.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, comprehensive treatment, surgery

----

收稿日期: 2025-1-29; 修回日期: 2025-2-26

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 赵新/Xin Zhao, E-mail: drzhaoxin@126.com; 李志伟/Zhiwei Li, E-mail: lzw302@126.com

com

## 1. 引言

原发性肝细胞瘤(简称肝癌)为临床上常见的恶性肿瘤之一, 是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 每年新发病例大于50万例<sup>(1,2)</sup>。近年来虽然肝癌的诊断技术不断提高, 我国首诊时中晚期肝癌比例超过70%<sup>(3)</sup>, 总体5年OS率略有提升, 但仍显著低于其他消化系统肿瘤<sup>(4-6)</sup>。中晚期肝癌常因残余肝提及不足或伴肝外转移等使患者丧失外科手术机会。

转化治疗是指对手术不可切除或肿瘤学不适合手术的肝癌患者，通过局部治疗、系统治疗或系统联合局部治疗，以消除手术不可切除因素，使患者达到手术切除的标准<sup>[7]</sup>。当前中晚期肝癌转化治疗高级别研究证据仍然有效，各种治疗方案复杂且疗效不一。本研究回顾性分析深圳市第三人民医院肝胆外科2023年1月至2024年9月的肝癌综合治疗患者，探讨FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗在肝癌转化治疗中的临床疗效。

## 2. 患者与方法

### 2.1. 一般资料

收集2023年1月至2024年9月于深圳市第三人民医院肝胆外科就诊的肝癌患者的临床治疗方案与资料。纳入标准：（1）18岁≤患者年龄≤75岁；（2）术前影像学或临床确诊的肝癌；（3）初诊为手术不可切除或不适合手术：残余肝体积<50%、肿瘤位于左右两个肝叶、伴有肝外转移；（4）肝功能Child-pugh评分A、B级；（5）ECOG PS 0或1分。

排除标准：（1）合并有其他肿瘤；（2）既往接受过除FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗之外的其他肝癌综合治疗方案；（3）存在其他严重的合并症，包括心、肺、身、凝血功能障碍等；（4）既往接受过器官移植，包括肾移植、肝移植等；（5）临床资料不全者；（6）妊娠或哺乳期者；（7）精神疾病或依从性差者；（8）对研究药物或材料过敏者。

### 2.2. 研究内容

通过回顾2023年1月至2024年9月于本中心就诊的肝癌患者的临床治疗方案与资料，符合纳入标准的病例共15例，对比患者治疗前后：1）影像学变化，包括：肿瘤大小及肿瘤影像学活性情况；2）检验指标变化，包括：甲胎蛋白及异常凝血酶原；3）病理学情况等。评估FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案在肝癌中晚期患者中的临床疗效。

治疗期间根据患者个体情况按需安排HAIC或TACE治疗，所有患者均经过至少1次HAIC或TACE治疗、联合仑伐替尼治疗≥3个月及替雷利珠单抗治疗≥3次。本中心HAIC治疗方案为：奥沙利铂85-130mg/m<sup>2</sup>，静脉泵入2至3小时、亚叶酸钙400mg/m<sup>2</sup>、静脉泵入1至2小时，5-氟尿嘧啶400mg/m<sup>2</sup>团注、5-氟尿嘧啶2400mg/m<sup>2</sup>静脉泵入23小时/46小时。体表面积计算：[身高（cm）+体重（Kg）-60]/100。TACE治疗方案为吡柔比星10-30mg+碘油5-15ml的乳化剂共约4ml。所有介入治疗均由同一位高年资介入专家完成。

### 2.3. 评价标准

依据mRECIST制定疗效评价标准。完全缓解（complete response, CR）：所有目标病灶动脉期增强显影均消失；部分缓解（partial response, PR）：目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和缩小≥30%；稳定（stable disease, SD）：缩小未达PR或增加未达PD；进

展（progressive disease, PD）：目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和增加≥20%或出现新病灶。

## 3. 结果

### 3.1. 入组患者的基本情况

本研究共纳入15例患者，其中其中男性13例（85.71%），女性2例（14.29），平均年龄49.21岁，其中乙肝患者14例，丙肝患者1例；Child-Pugh分级中A级患者11例（73.33%），B级患者4例（26.67%）；巴塞罗那分期中，B期患者6例（40.00%），C期患者9例（60.00%）；中国肝癌分期中，IIa期患者3例（20.00%），IIb期患者3例（20.00%），IIIa期患者7例（46.67%），IIIb期患者2例（13.33%）。入组患者内，初次检查甲胎蛋白水平≥400ng/mL的患者9例（53.33%），初次检查发现伴有血管侵犯或肝外转移的患者8例（53.33%），初次检查时肿瘤体积≥3cm的患者14例（93.33%），门静脉癌栓日本Vp分型中，Vp1型患者9例（60.00%），Vp3型患者3例（20.00%），Vp4型患者4例（20.00%）（见表1）。

### 3.2. 治疗后患者甲胎蛋白变化情况

15例患者经过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗后，10例患者（66.67%）甲胎蛋

表1 15例肝细胞癌患者临床基本情况

因素	
年龄, 岁	49.21 (22-69)
性别	
男	13 (85.71%)
女	2 (14.29)
Child-Pugh分级	
A	11 (73.33%)
B	4 (26.67%)
巴塞罗那分期	
B	6 (40.00%)
C	9 (60.00%)
中国肝癌分期	
IIa	3 (20.00%)
IIb	3 (20.00%)
IIIa	7 (46.67%)
IIIb	2 (13.33%)
甲胎蛋白 (AFP)	
AFP<400ng/mL	6 (40.00%)
AFP≥400ng/mL	9 (60.00%)
术前提示血管侵犯和/或局部、远处转移	
无	7 (46.67%)
有	8 (53.33%)
乙肝病毒感染/丙肝病毒感染	14/1
肿瘤最大直径	
直径<80mm	6 (40.00%)
直径≥80mm	9 (60.00%)
日本Vp分型	
Vp0	9 (60.00%)
Vp1	0
Vp2	0
Vp3	3 (20.00%)
Vp4	3 (20.00%)

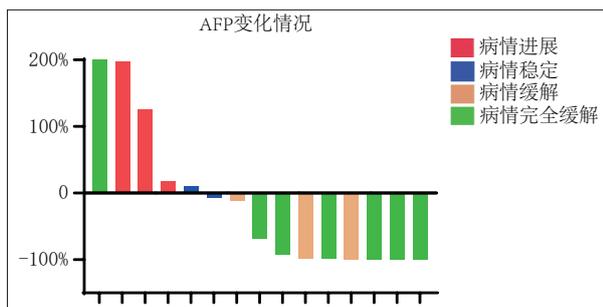


图1 患者治疗后甲胎蛋白变化情况。

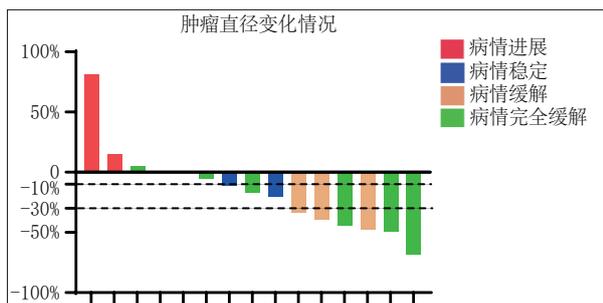


图2 患者治疗后肿瘤直径变化情况。

白水平出现了下降，其中的9例患者术前甲胎蛋白水平 $\geq 400\text{ng/mL}$ 。10例患者中7例患者的甲胎蛋白水平下降明显 $\geq 90\%$ 。在甲胎蛋白下降组的患者内，有9例患者病情处于缓解或稳定，1例患者病情进展；15例患者内有5例患者（33.33%）的甲胎蛋白出现了不同水平的升高（见图1）。

### 3.3. 治疗后患者肿瘤影像学变化情况

经过治疗后，15例患者中的10例患者（66.67%）肿瘤体积出现了不同程度的减小，其中7例患者肿瘤体积缩小 $>30\%$ ，3例患者肿瘤体积缩小10-30%；15例患者中4例患者出现了不同程度的体积增大，其中2例患者病情进展，1例患者病情稳定，1例患者影像学完全缓解；15例患者中有1例患者体积无显著变化（见图2）。15例患者经过治疗后，按照mRECIST标准，7例患者（46.67%）为CR，2例患者（13.33%）为PR，3例患者（20.00%）为SD，3例患者（20.00%）为PD（见表2）。

### 3.4. 典型病例

本研究共入组15例患者，其中5例患者转化后实施外科手术肝癌切除手术（见表3），其中3例行局部根治性肝癌切除，1例行左半肝切除，1例行右半肝切除。

入组患者中，12例患者病例的到控制或缓解，3例患者病情有所进展。其中列出2例典型病例，病例一未实施外科手术治疗，病例二实施右半肝切除手术治疗。

病例一：52岁男性，入院甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）55381ng/mL，异常凝血酶原3596mAU/ml。初诊上腹部增强CT：1、肝硬化、脾大，伴少量腹水；门静脉高压及侧枝循环形成。2、考虑肝右叶肝细胞

表2 患者治疗效果

mRECIST (n, %)	
CR	7 (46.7%)
PR	2 (13.3%)
SD	3 (20.0%)
PD	3 (20.0%)

表3 5例手术患者治疗情况

病例	性别	年龄 (岁)	肿瘤个数	肿瘤最大直径 (mm, 初诊/术前)	转化时间 (月)
1	男	52	多发	94/29	5
2	女	56	多发	81/48	3
3	男	51	多发	82/68	5
4	男	46	多发	86/70	2
5	男	46	多发	203/164	5

癌可能大，肿物最大直径65mm，门静脉及右支癌栓形成可能（见图3.1-3.2）。

入院后予7次TACE联合替雷利珠和仑伐替尼进行肝癌综合治疗。

治疗后复查检验指标甲胎蛋白2.7ng/mL，异常凝血酶原13mAU/mL。复查上腹部增强CT：1、肝硬化、脾大，原腹水基本吸收；门静脉高压及侧枝循环形成。2、考虑肝右叶肝细胞癌可能大，介入术后改变，病灶较前缩小，不排除残存活癌灶可能，肿物最大直径36mm，门静脉及右支癌栓形成可能（见图3.3-3.4）。目前治疗9个月，疗效判定为临床治愈，继续口服仑伐替尼，替雷利珠单抗免疫治疗维持。

病例二：55岁女性，初诊上腹部增强CT：1、肝右叶恶性肿瘤性病变，伴门静脉右支-主干癌栓（见图4.1-4.2）。

入院后予2次TACE联合替雷利珠和仑伐替尼进行肝癌综合治疗。

治疗后复查上腹部增强CT：1、肝右叶恶性肿瘤性病变，病灶较前缩小。伴门静脉右支-主干癌栓，未见明显强化（见图4.3-4.4）。于转化治疗3个半月后行右半肝切除术，病理报告：中-低分化肝细胞癌，伴大片坏死，未见明确脉管癌栓。术后继续给与仑伐替尼联合替雷利珠辅助治疗半年，目前随访9个月，未见肿瘤复发。

## 4. 讨论

本研究通过回顾性分析15例中晚期肝癌患者，经过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案，12例患者病例的到控制或缓解，3例患者病情有所进展，且所有患者均未出现严重临床不良反应，提示FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗在临床中晚期肝癌患者中是安全且有效的方案。

目前认为初诊为IIb期及IIIa期的肝癌患者，或I期及IIa期肝癌行根治性切除剩余肝体积不足的患者可对患者进行转化治疗。临床上对于IIb及IIIa期的潜在可切除肝癌患者在诊疗时间上更为迫切，如何快速、有效且深度对该类肝癌患者进行降期是临床应该重视的问题。Mohamad等人在随机对照试验中进行了一项高质量的网络荟萃分

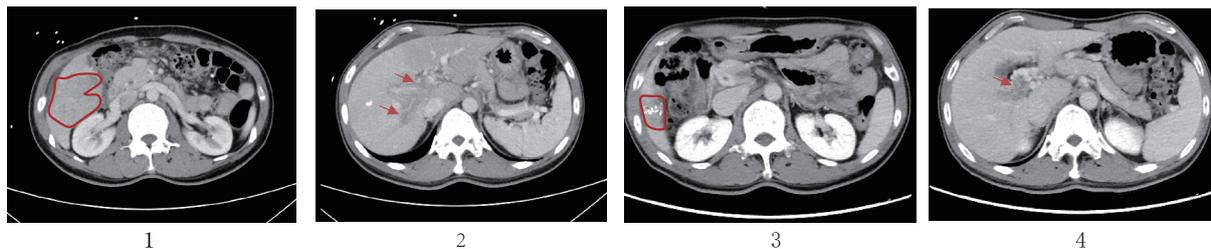


图3 1-2表示患者治疗前(2024-4-13)图像,标记处为肿瘤及癌栓;3-4表示患者治疗后(2024-9-25)图像,标记处为肿瘤及癌栓。

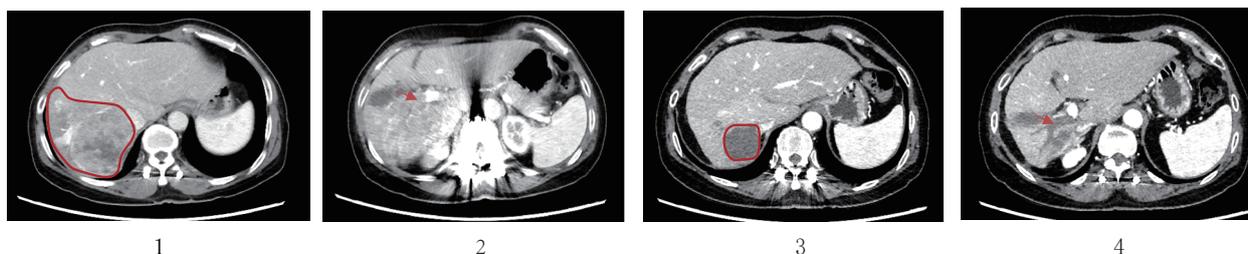


图4 1-2表示患者治疗前(2023-12-23)图像,标记处为肿瘤及癌栓;3-4表示患者治疗后(2024-4-08)图像,标记处为肿瘤及癌栓。

析,以评估2007年至2022年HCC一线全身治疗方案的OS、PFS、ORR和安全性。与安慰剂相比,所有治疗方案在OS中都显示出显著的生存优势<sup>(8)</sup>。而替雷利珠单抗在中国不可切除HCC是最具成本效益的一线治疗,具有较好的推广性<sup>(9)</sup>。RATIONALE-301研究结果表明,替雷利珠单抗组近3成患者OS超过3年,仅单药治疗可获深度缓解<sup>(10)</sup>,本研究入组的15例患者中,IIb、IIIa及IIIb患者为12例(73.33%),通过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案,稳定或缓解9例,进展2例,其中成功转化后手术患者5例,术后病理见肿瘤均大部分坏死或完全坏死,平均治疗周期为4个周期,提示该治疗方案在IIb期及以上的中晚期肝癌患者中能够起到快速、有效且深度的降期作用,并且经济负担较小。然而该结论仍需加大样本量进一步验证。

近期多项临床研究结果提示,替雷利珠与索拉菲尼联合治疗肝癌均显示出良好的安全性<sup>(10)</sup>。相似的,本研究FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案在15例患者中未发现严重不良反应。

对于成功转化并行外科手术治疗的术后患者,何时实施外科手术目前尚无统一推荐意见。前期研究提示,完全缓解的患者应在综合治疗6个月后实施外科手术,部分缓解的患者应在6-12个月的综合治疗后行外科手术切除<sup>(11)</sup>。此外,对于术后何时停药目前仍有争议,近期目前有多项研究提示,患者术后行继续辅助TACE或FOLFOX-HAIC治疗能降低中高度复发风险患者的术后复发时间并改善总生存期<sup>(12,13)</sup>。本研对于究成功行外科手术治疗的平均治疗周期为4个周期,术后经验性予2个周期的FOLFOX-HAIC及半年的仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗,目前最长随访患者时间为1年半,未见明确肿瘤复发,然而由于本研究病例数较少,需要更多高级别证据验证。此外,随着肝癌综合治疗方案的不断探索,临床上也有较多通过非手术治疗后肝癌影像学活性完全消失的病例,本研究成功转化后实施外科手术的患者,术后病理见肿瘤均大部分坏死或完全坏死,临床上对于这类患者上是否能够通过持续综合治疗以达到肝癌去手术化

值得进一步研究。

本研究仍有较大的局限性。首先病例例数较少,仍需扩大样本量进一步验证研究结论;其次作为回顾性研究,患者的治疗方案无法做到完全统一,可能会因此出现结论偏差,后续应开展更高级别证据包括前瞻性研究等;治疗跟踪时间较短,部分病人仍在进行该方案治疗,未达到观察终点,结论较为单薄,目前我们中心已经根据初步结果逐步开展前瞻性临床研究。

综合来说,我们中心通过回顾性分析初步结果提示FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗方案在肝癌综合治疗上能够起到快速、有效且深度的疗效,该方案在肝癌转化治疗上周期相对较短且安全性较好,然而该结论仍需通过更高级别的证据进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-171.
3. Wen N, Cai Y, Li F, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
4. Zeng H, Chen W, Zheng R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e555-e567.
5. 孙惠川,谢青,英卫东,等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021

- 版). 中国实用外科杂志. 2021;41:618-632.
6. Tang H, Zhang W, Cao J, *et al.* Chinese expert consensus on sequential surgery following conversion therapy based on combination of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2024 edition). *Biosci Trends.* 2025;18:505-524.
  7. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). 协和医学杂志. 2024;15:532-559.
  8. Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, *et al.* Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6:e204930.
  9. Han Y, Zhi WH, Xu F, *et al.* Selection of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2021;27:2415-2433.
  10. Qin S, Kudo M, Meyer T, *et al.* Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9:1651-1659.
  11. Hakoda H, Ichida A, Hasegawa K. Advances in systemic therapy leading to conversion surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2025;18:525-534.
  12. 马亚楠, 宋培培, 唐伟. 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗. *医学新视角.* 2024;1:226-233.
  13. Li SH, Mei J, Cheng Y, *et al.* Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter, phase III, randomized Study. *J Clin Oncol.* 2023;41:1898-1908.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 黄鹏翔, 张昆, 王明波, 康志龙, 苏一男, 魏文平, 张毅明, 宋燕州, 李志伟, 赵新. FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗初诊不可切除肝细胞癌的临床回顾. *医学新视角.* 2025;2(1):34-38. doi:10.5582/npjm.2025.01003
- Pengxiang Huang, Kun Zhang, Mingbo Wang, Zhilong Kang, Yinan Su, Wenping Wei, Yiming Zhang, Yanzhou Song, Zhiwei Li, Xin Zhao. Clinical review of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the treatment of initially diagnosed unresectable hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):34-38. doi:10.5582/npjm.2025.01003

# 腹腔镜胆总管探查一期缝合术后胆漏一例

张寅杰, 马乐, 朱春富, 张旭东

南京医科大学附属常州市第二人民医院, 江苏省常州市 213000

**摘要:** 本文报道了一例腹腔镜胆总管探查一期缝合术后胆漏的病例。该患者既往有十二指肠乳头切开病史, 本次因胆囊结石, 胆总管结石行腹腔镜胆囊切除术+胆总管探查+胆总管一期缝合术, 术后出现胆漏、十二指肠漏、急性胆源性腹膜炎, 二次手术治疗后顺利出院。本文对该病例并发症的原因进行了分析, 同时探讨了胆总管切开取石术中一期缝合胆总管的适应症及并发症, 旨在为临床医生提供参考, 降低术后胆漏等并发症的发生率。

**关键词:** 胆总管结石, 一期缝合, 胆漏, 经内镜十二指肠乳头括约肌切开术

## Postoperative bile leakage following laparoscopic common bile duct exploration with primary suture: A case report

Yinjie Zhang, Le Ma, Chunfu Zhu, Xudong Zhang

The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Changzhou, 213000, China

**Abstract:** This case report describes a patient who developed bile leakage following laparoscopic cholecystectomy + laparoscopic common bile duct exploration (LC+LCBDE) with primary suture. The patient had a history of endoscopic sphincterotomy (EST) and underwent LC+LCBDE and primary suture for gallstones and choledocholithiasis. Postoperative complications included bile and duodenal leakage, and acute biliary peritonitis, which were successfully managed through secondary surgical intervention. This article analyzes the etiology of these complications and discusses the indications for primary suture of the common bile duct during choledocholithotomy, aiming to provide clinical insights for reducing the incidence of postoperative bile leakage and related complications.

**Keywords:** choledocholithiasis, primary suture, bile leakage, endoscopic sphincterotomy

### 1. 引言

胆总管结石是较为常见的胆道系统疾病, 发病率约占胆石症的15%。目前, “一步法”(即: 腹腔镜下胆囊切除联合胆总管探查取石(Laparoscopic cholecystectomy+laparoscopic common bile duct exploration, (LC+LCBDE))和“分步法”(即: 经内镜逆行胰胆管造影+内镜下十二指肠乳头切开取石(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography + endoscopic sphincterotomy, ERCP+EST联合LC)均是临床常用的手术治疗方法<sup>(1)</sup>。其中“一步法”中切开的胆总管

是采用T管引流还是一期缝合的手术选择目前仍存在一定的争议<sup>(2)</sup>。胆管一期缝合术后并发症多为胆漏、胆管狭窄、结石复发等, 本文介绍一例ERCP+EST术后胆总管结石复发的患者, 行LC+LCBDE+一期缝合术后出现胆漏、十二指肠漏并发症。

### 2. 病例资料

#### 2.1. 术前

患者女性, 80岁, BMI 23.1kg/m<sup>2</sup>, 有青霉素过敏史, 既往8年前曾因胆总管结石行ERCP+EST, 术后恢复顺利, 未复查。此次因“反复上腹不适1月, 尿黄1天”入院。入院后完善检查, MRCP提示胆总管多发结石(较大直径1.2cm), 胆总管扩张, 胆囊结石伴胆囊炎(图1A)。肝功能: 总胆红素79.4umol/L, 直接胆红素62.8 umol/L, 白蛋白36.6g/L, ALT 517.8U/L, AST 539.6 U/L, 血常规: 白细胞12.7\*10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞百分率80.9%, 血红蛋白133g/L, 肿瘤指标正常。保肝解痉治疗

----

收稿日期: 2025-1-27; 修回日期: 2025-2-22

基金项目: 常州高层次卫生人才项目基金(CZQM2021010, 2022CZBJ064)

通讯作者/Corresponding author: 张旭东/Xudong Zhang, E-mail: zhangxudong@njmu.edu.cn

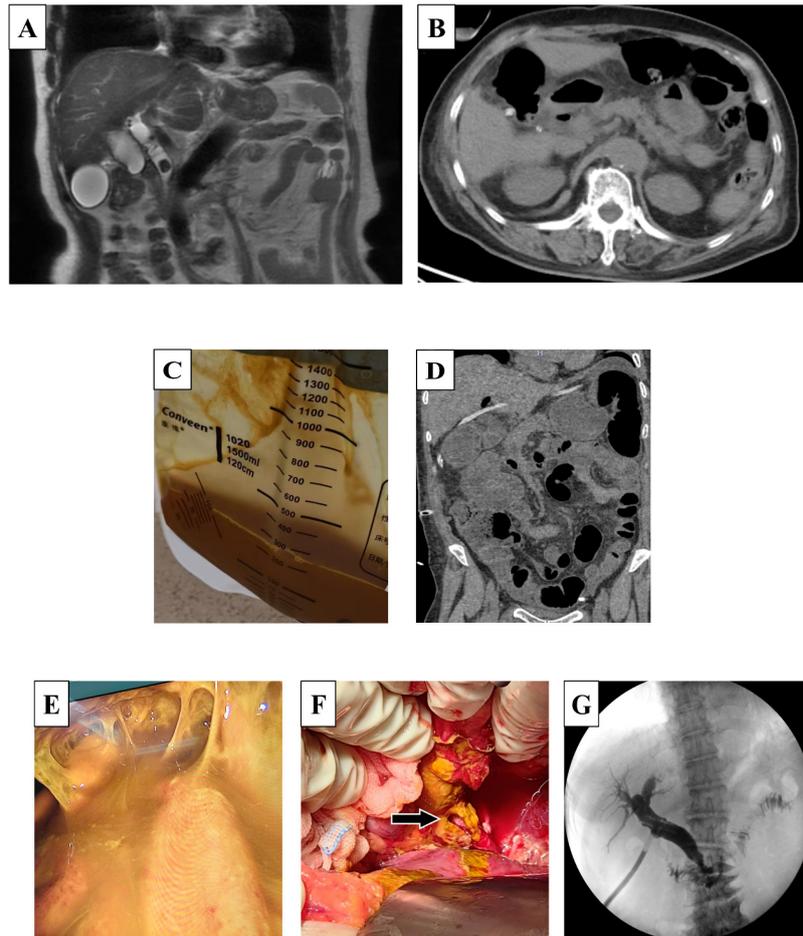


图1 (A) 术前MRCP示胆囊结石合并胆总管结石; (B) 术后第三CT腹腔少量积液; (C) 术后引流液性状; (D) 术后第四天CT肠管积气及腹腔积液; (E) 二次手术探查脓性腹水; (F) 胆总管一期缝合处漏口(箭头处); (G) 术后3月复查T管造影。

后肝功能好转: 总胆红素 $8.4\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素 $5.6\mu\text{mol/L}$ , 白蛋白 $34.6\text{g/L}$ , ALT  $128.6\text{U/L}$ , AST  $59\text{U/L}$ , 经术前评估与患者沟通后行手术治疗。

## 2.2. 术中

常规四孔法行LC+LCBDE+一期缝合。术中见胆囊水肿, 呈慢性炎症改变, 内有泥沙样结石, 探查胆总管直径约 $1.5\text{cm}$ , 沿胆总管前壁切开约 $1.5\text{cm}$ , 顺利取出结石, 胆道镜探查肝外胆管无结石残留, 胆总管内壁慢性炎症改变, 十二指肠乳头括约肌呈切开松弛状态, 胆道镜可无阻力进入腔, 采用5-0薇乔线对胆总管切口进行连续双层缝合, 文氏孔放置螺旋式引流管一根。

## 2.3. 术后及二次手术

术后第1、2日进食流质及半流质, 腹腔引流少量淡血性液体, 术后第3日出现腹胀恶心, 腹腔引流少量胆汁样液体, 查体腹膨隆, 下腹部压痛明显, 轻度肌紧张, CT提示腹腔少量积液, 肠管积气(图1B), B超引导下腹部腹腔穿刺引流, 引出无臭黄色浑浊液体 $300\text{ml}$ (图1C), 术后4日患者症状未见好转, 再次查CT肠管间积液增多, 肠管积气明显(图1D), 血常规: 白细胞

$17.03 \times 10^9/\text{L}$ , 中性粒细胞百分率 $92.3\%$ , 血红蛋白 $105\text{g/L}$ , 肝功能: 总胆红素 $32.7\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素 $22.6\mu\text{mol/L}$ , 白蛋白 $30.8\text{g/L}$ , 体温 $37.5^\circ\text{C}$ 。保守治疗效果不佳, 行二次手术探查, 术中发现腹腔内大量胆源性脓性腹水, 肠管水肿(图1E), 胆总管一期缝合口缝线断裂, 约 $1\text{cm}$ 破口(图1F), 胆汁及十二指肠液混合流入腹腔, 导致急性化脓性腹膜炎。行腹腔冲洗引流, 胆总管修补T管引流术。

## 2.4. 预后

术后给予营养支持, 抗炎等治疗, 随着腹胀缓解, T管引流量逐渐减少, 性状由胆汁与十二指肠液混合物逐渐变至正常胆汁, 术后1月余T管夹闭后带管出院, 术后3月门诊复查T管造影无结石残留(图1G), 拔除T管后痊愈。

## 3. 讨论

胆总管结石是肝胆外科的常见病种, T管引流术是既往胆总管切开取石术治疗肝外胆管结石的标准术后处理方式, 其有助于减小胆管压力、降低逆行感染和胆管狭窄的风险, 并方便二次取石。“分步法”中ERCP子镜系统

在复杂胆管结石等多种胆胰疾病的诊疗中也有越来越普遍的应用<sup>(3)</sup>。随着腹腔镜手术技术的提高,对于一些状况良好的病例,主刀医生也会选择一期缝合来处理切开的胆总管。

我们发现相比于一期缝合,术后保留T管会增加一定的护理难度,影响患者生活质量,同时增加如拔除T管时可能出现胆漏以及胆汁性腹膜炎等医疗风险。在探讨T管引流与一期缝合优劣的Meta分析中<sup>(4,5)</sup>,胆总管一期缝合在手术时间、术后并发症、术中出血、术后住院时间和住院费用等方面均有一定的优势;在胆漏、胆管狭窄等并发症比较中,两组之间的差异并不显著。其中一期缝合的缝合方式,间断缝合组和连续缝合组胆漏率和胆管狭窄率无明显区别<sup>(6)</sup>。

然而并不是所有的胆总管结石都适宜一期缝合,目前对于一期缝合的手术适应症主要依赖于医生的临床经验,还没有权威的标准<sup>(7,8)</sup>,被多数认可的判断依据有以下几点:(1)胆总管远端通畅,取石网篮收缩状态能顺利通过十二指肠乳头,(2)没有严重的胆管炎,胆总管直径大于0.8cm,缝合后胆管狭窄的风险较低,(3)胆管结石全部取净,(4)无明显营养不良、严重糖尿病等可能影响胆管愈合的因素,(5)主刀腹腔镜缝合技术熟练。

在本病例中,患者符合上述的标准,我们的分析认为:该患者既往有EST病史,术中也发现十二指肠与胆管无阻碍直通,既往的经典研究表明,实施EST后十二指肠乳头功能受到破坏,胆总管内平均压力会从11.2mmHg降为1.1mmHg,使得十二指肠液、食糜反流和细菌可以逆行定植在胆管内,进而引起慢性胆管炎和胆管结石的复发<sup>(9)</sup>。因此该患者术后肠道压力显著大于胆道压力,从腹腔引流液的颜色可以判断存在大量的十二指肠液逆流,而十二指肠液为碱性,对缝线有一定的腐蚀性,最终导致缝合的撕脱,胆漏和十二指肠液外漏导致急性化脓性腹膜炎。这一情况提示我们在选择胆总管一期缝合术时,对于既往有EST病史的患者需格外谨慎,采用T管引流术或者“分步法”治疗或许能减少术后胆漏并发症的风险。

#### 4. 结论

腹腔镜下胆总管探查取石一期缝合术是一种有效的胆石症微创治疗手段,但在临床实践中需严格掌握其适应症,尤其对于既往有EST病史的患者,应充分权衡风险,谨慎选择手术方式。同时,术前、术中及术后的综合管

理对于降低术后并发症的发生率同样至关重要。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

#### 参考文献

1. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, *et al.* Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51:472-491.
2. Yin Z, Xu K, Sun J, *et al.* Is the end of the T-tube drainage era in laparoscopic choledochotomy for common bile duct stones is coming? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013;257:54-66.
3. 胡勤柱,叶文晓,李辉越,等. ERCP进入子镜时代后的治疗进展. *医学新视角.* 2024;1:287-290.
4. Ma X, Cai S. The outcome and safety in laparoscopic common bile duct exploration with primary suture versus T-tube drainage: A meta-analysis. *Appl Bionics Biomech.* 2023;2023:7300519.
5. Lu J, Zhang X, Zeng C, *et al.* Clinical analysis of laparoscopic common bile duct primary suture and T-tube drainage in the treatment of common bile duct stones. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023;33:622-625.
6. 胡元昌,石毅,白剑峰,等. 连续缝合和间断缝合应用于一期缝合术治疗老年胆总管结石的疗效比较. *实用老年医学.* 2024;38:621-624.
7. 王平.LCBDE+LC+PC和ERCP+EST+LC在治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床对比分析. *南京医科大学.* 2021. DOI:10.27249/d.cnki.gnjyu.2021.000435.
8. 陈广,黄川,丁兵,等. 腹腔镜下胆总管切开取石一期缝合术后胆漏相关危险因素分析. *四川医学.* 2024;45:497-501.
9. Wu Y, Xu CJ, Xu SF. Advances in risk factors for recurrence of common bile duct stones. *Int J Med Sci.* 2021;18:1067-1074.

#### 引用本文 / Article Citation:

张寅杰, 马乐, 朱春富, 张旭东. 腹腔镜胆总管探查一期缝合术后胆漏一例. *医学新视角.* 2025;2(1):39-41. doi:10.5582/npjm.2025.01009

Yinjie Zhang, Le Ma, Chunfu Zhu, Xudong Zhang. Postoperative bile leakage following laparoscopic common bile duct exploration with primary suture: A case report. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):39-41. doi:10.5582/npjm.2025.01009



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

## 投稿须知

### 1. 期刊简介

《医学新视角》杂志(Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387)是赤门论坛(AKAMON FOURUM)推进的,公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一,由International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.)出版,并得到了IRCA-BSSA的支持。本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势,从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态,以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊,同时出版电子版与纸质版本。

### 2. 文章类型

(1) 述评(Editorial):是该专业领域内导向性较强的文章,一般由编辑部约请该领域内知名专家撰写。应对某一领域的研究现状和未来发展方向进行归纳和评价,其观点应反映学术界主流趋势。撰写时可对某一领域内一个具体问题,结合已有的研究结果,介绍作者的经验,表明作者的观点,并有相应的证据支持。

(2) 原著(Original Article):记录完整、新颖,并对整个领域具有重要意义。原著文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果、讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过5000字(不包括参考文献)。补充数据是允许的,但应限于对正文中所述研究的一般理解不重要的信息,如未更改的印迹和源数据以及其他文件类型。

(3) 简报(Brief Report):明确记录实验结果或临床观察信息的简要报告将考虑在此类别中发表,但不用于发表不完整或初步的研究结果。速报文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果和讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含4个以内的图和/或表。补充数据是被允许的。

(4) 综述(含Review、Meta分析、系统综述):综述是对某一领域内某一问题的研究现状,可结合作者的研究结果和观点,进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题。应尽量选择5年以内的文献进行综述。Meta分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。系统综述是针对某一领域的具体问题(采用国际通用PICO格式方法明确研究问题,即患者patient,干预措施intervention,对照措施comparison和结局指标outcome),全面检索当前可得的最佳研究证据,并对纳入研究进行质量评价的一种合成研究(根据情况可对数据进行Meta分析合并,也可仅作描述)的方法。可参照PRISMA报告规范进行撰写。

通常情况下,综述类文章的长度不应超过8000字(不包括参考文献),可以引用100篇以内的参考文献,可以包含10个以内的图和/或表。可接受小型综述(Mini-Review),文章长度不应超过4000字(不包括参考文献),可以引用50篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(5) 政策论坛(Policy Forum):政策论坛文章讨论生命科学相关领域的研究和政策问题,如公共卫生、医疗保健系统和社会科学,并可讨论地区、国家和国际层面医学领域相关的政策问题。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(6) 病例报道(Case Report):病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行特殊/罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体格、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综

述。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(7) 通信(Communication),是简短而及时的文章,重点介绍医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化中最重要的新研究结果,或分享作者的临床实践经验与研究成果凝练。文章的长度不应超过2000字(不包括参考文献),可以引用20篇以内的参考文献,可以包含2个以内的图和/或表。

(8) 评论(Comment),是简短的、特定约稿或自由投稿的观点文章,讨论了一个涉及医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化发展趋势的至关重要的问题。文章的长度不应超过1500字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(9) 读者来信(Letter):读者来信应针对杂志已刊发的近期内容或杂志工作,简要阐述自己的观点。文章的长度不应超过1000字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(10) 新闻报道(News):新闻应报道世界各地健康科学和医学研究的最新事件,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。消息类长度不应超过800字。

### 3. 撰稿要求

(1) 题名:力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用专有名词外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般以25个汉字以内为宜,题名中的数字尽量用阿拉伯数字,但要避免以数字开头。请同时提供中英文题目。

(2) 作者署名:所有作者应在投稿时对署名及顺序无异议。请提供所有作者的中、英文姓名。姓名写在题目下,作者右上角码数字编号与单位前冠上编号对应,在编排过程中不应再作更改。集体署名的文章必须明确通信作者,通信作者信息列于论文题名下,包括其通信地址、电话和邮箱。

(3) 摘要:所有论著类论文(原著、速报、综述、政策论坛)均需附350字以内结构性中、英文摘要,摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)及结论四个部分,各部分冠以相应的标题。除此之外的其他所有论文也均需提供简要的提示性中、英文摘要(非结构性,250字以内)。

(4) 关键词:所有文章需标引3~8个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。

(5) 研究设计:应明确描述研究设计的名称和主要做法。调查设计应阐明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型;临床试验设计应交代属于几期、采用何种盲法、受试对象的纳入和剔除标准等。

(6) 统计学方法:应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析等)。统计量(如: $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)和P值应给出具体值,P值精确到小数点后3位,统计量精确到小数点后2位;P小于0.000时若取有效位数到小数点后3位应写 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。涉及多组中两两比较时,应说明比较方法,具体检验值可不提供。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR值、OR值、HR值等)时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%置信区间,原则上,P值不能代替置信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用M(Q1, Q3)方式表达。对于定量资料和定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用t检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于20;要注意区分百分率与百分比。统计学符号按GB/T3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写,一律用斜体。

(7) 医学名词:尽量选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应采用最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)中的名称,均采用国际非专利药名,不用商品名。

(8) 图表:每幅图、表应有简明的题目。要合理安排表的纵、横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,



一般比可准确测量的精度多一位。图不宜过大，最大宽度半栏图不超过7.5 cm，通栏图不超过17.0 cm，高与宽的比例应掌握在5:7左右。图的类型应与资料性质匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。若刊用人像，应征得本人的书面同意，或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。

(9) 缩略语：题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称。缩略语应尽量少用，以免影响文章的可读性。

(10) 致谢：置于正文后、参考文献前。用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者，以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练，评价得当，并应征得被致谢者同意。

(11) 贡献声明：原创性论著须在参考文献前注明作者贡献，写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如：直接参与（酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据），文章撰写（起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅），工作支持（统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献），其他。

(12) 参考文献：参考文献应按照其在文本中出现的顺序进行编号。不建议引用参考列表中未发表的结果、个人通信、会议摘要和论文。在参考列表中，如果有3名或更少的作者，请引用所有作者的姓名；如果有3名以上的作者，请列出前三位，然后是等。期刊名称应以PubMed中使用的样式缩写，中文期刊请写明全名。作者对参考文献的准确性负责。

举例：

Example 1 (中文参考文献):

国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华外科杂志. 2022; 60:273-309.

Example 2 (英文参考文献):

Darby S, Hill D, Auvinen A, *et al.* Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005; 330:223.

Example 3 (Sample book reference):

Shalev AY. Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, history and life course. In: *Post-traumatic Stress Disorder, Diagnosis, Management and Treatment* (Nutt DJ, Davidson JR, Zohar J, eds.). Martin Dunitz, London, UK, 2000; pp. 1-15.

Example 4 (Sample web page reference):

World Health Organization. The World Health Report 2008 – primary health care: Now more than ever. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43949> (accessed September 23, 2021).

#### 4. 在线投稿

来稿一律实行网上投稿，请登录本刊官网 (<https://npjjournal.com>)，点击“在线投稿”进行投稿。在线投稿成功后，作者将立即收到系统的自动回复邮件告知投稿编号。如果您因任何原因无法在线提交文件，请发送电子邮件至与编辑部联系。

#### 5. 编辑政策

(1) 本刊的出版遵循国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 发布的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》 (<https://icmje.org/recommendations>)，及出版道德委员会(COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new-principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>)、开放存取期刊目录(DOAJ, <https://doaj.org/apply/transparency>)、(OASPA, <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-4>)、和世界医学编辑协会 (WAME, <https://wame.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing>)发布的《学术出版的透明性原则和最佳实践》。

(2) 研究的伦理审批和知情同意：当报告以人为研究对象或者涉及动物的研究数据时，须经过机构审查委员会或伦理委员会的正式审查和批准，或正式审查和豁免，并应在“方法”部分进行说明。当稿件包含任何病例

细节、个人信息和/或患者或其他个人的图像时，作者必须获得适当的书面同意、许可和发布，并遵守所有有关隐私和/或个人信息安全的适用法律和法规。请在稿件的“方法”部分清楚地描述相关信息。作者还应说明研究符合《赫尔辛基宣言》(2013年修订, <https://wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki>)的规定。在报告动物实验时，作者应说明是否遵守了机构和国家的实验动物护理和使用指南。

(3) 报告临床试验：ICMJE (<https://icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>) 将临床试验定义为任何前瞻性地将一个人或一群人分配到一个干预组（无论是否同时设有对照组或对照组），以研究与健康相关的干预措施与健康结果之间关系的研究项目。在首次招募患者时或之前在公共试验登记处登记临床试验是考虑在本刊上发表文章的条件之一，试验登记号将公布在摘要末尾。注册表必须独立于营利性利益，并向公众开放。试验报告必须符合 CONSORT 2010 指南 (<https://consort-statement.org/consort-2010>)。报道随机试验结果的文章必须包含 CONSORT 流程图，显示患者在整个试验过程中的进展情况。

(4) 利益冲突：所有作者都必须披露任何实际或潜在的利益冲突，包括经济利益或与其他人或组织的关系，这些利益或关系可能会引起对所报告工作的偏见。如果每位作者不存在利益冲突，请注明“无利益冲突需要披露”。

(5) 投稿声明：在考虑向本刊投稿时，作者应确认：1) 本稿件中没有任何部分目前正在考虑在其他地方发表；2) 本稿件的全部或部分与其他地方已发表、已接受或正在审阅的稿件内容不相同，但摘要、致编辑的信、已发表的演讲或学术论文的部分内容除外；3) 已获得作者所在单位或机构的发表授权；4) 所有投稿作者均同意提交本稿件。本刊为具有国际领先水平的创新性科研成果开辟“快速通道”。凡要求“快速通道”发表的论文，应提供关于论文创新性的说明（并附加两份不同单位的专家审议单）和查新报告。符合标准可快速审核，随时刊用。

(6) 同行评审：本刊采用单盲同行评审，即审稿人知道作者姓名，但作者不知道谁审阅了他们的稿件。所有文章均根据学术内容进行客观评估。研究文章的外部同行评审至少由两名审稿人进行，有时会征求更多审稿人的意见。同行评审人员是根据他们的专业知识以及提供高质量、建设性和公正评审的能力来选择的。对于研究性稿件，编辑可能还会征求统计审稿人的意见。每位审稿人都应遵循 COPE 指南 ([https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2\\_0.pdf](https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2_0.pdf))，以及时、透明和合乎道德的方式对稿件进行评估。在做出最终决定之前，我们要求作者进行充分的修改（必要时进行第二轮同行评审）。是否考虑发表取决于文章的原创性、新颖性、科学合理性以及分析的适当性。

(7) 版权与再利用：在稿件被《医学新视角》杂志接受发表之前，作者将被要求签署一份版权转让协议，该协议承认期刊和作者在版权保护方面的共同利益。我们承认有些作者（如某些国家的政府雇员）无法转让版权。编辑部将通过电子邮件向作者发送《期刊出版协议》(JPA) 表格，通讯作者代表全体作者签名的表格须通过邮件反馈至编辑部；在收到作者签署的版权协议书之前，稿件不会进入下一步出版程序。此外，如稿件内容涉及或摘录其他版权作品，作者必须获得版权所有者的书面许可，并在文章中注明出处。来稿一律文责自负。根据《著作权法》，本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节，凡有涉及原意的修改，则提请作者考虑。

(8) 基金资助：稿件所涉及的课题若取得各项目基金资助，须用中英双语标注于致谢的“基金资助”部分，如：基金资助：国家自然科学基金(12345678)，Fund program: National Natural Science Foundation of China (12345678)。

(9) 本刊所刊登稿件暂不收取稿件处理费、版面费等。

(2024年2月)

《医学新视角》杂志

Editorial and Head Office  
Pearl City Koishikawa 603  
2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-0003, Japan  
E-mail: office@npjjournal.com





Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1  
February, 2024



[www.njpmjournal.com](http://www.njpmjournal.com)