



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

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 2, Number 2
June 2025

www.npjmjournal.com

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



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



《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。本刊为不定期刊物,同时出版电子版与纸质版本。

本刊出版的所有文章均可通过期刊官网(<https://npjmjjournal.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/Norihiro Kokudo

日本国家健康危机管理研究机构

总编辑

长谷川潔/Kiyoshi Hasegawa

唐偉/Wei Tang

东京大学医学部附属病院

日本国家健康危机管理研究机构 /
东京大学医学部附属病院

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

杏林大学医学部附属病院

帝京大学医学部附属病院

日本国家健康危机管理研究机构 /

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.npmjournal.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@npjmjjournal.com



(2025年6月20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

综述

- 42-45 儿科超声分层进阶式教学模式的应用和探索
严华林, 王红, 刘菊仙, 罗燕
- 46-52 干细胞疗法在脑血管疾病中的应用研究进展
米科蔚, 彭俊, 陈梓桂, 马亚楠, 胡昔奇
- 53-57 缺血性中风的研究进展
涂国龙
- 58-62 吲哚菁绿辅助微创手术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中的疗效与预后影响: 系统评价与分析
李宜玮, 黄创禹, 戈栋升, 夏龙玺, 马泽宇, 刘宁
- 63-69 长效卡替拉韦和利匹韦林注射液治疗HIV感染的循证之路: 从临床试验到真实世界
张莹莹, 赵方

论著

- 70-83 嗅黏膜间充质干细胞在疾病治疗中应用的研究进展: 文献计量和可视化分析
王健, 夏鹰
- 84-88 胸椎脊柱侧凸患者心脏异常的发生率和危险因素分析
钱赓浩, 王迎松, 张立, 赵智
- 89-92 混合现实在住培生胸外伤临床教学及考核中的应用研究
吴书锐, 陈雷, 柳曦, 常子越, 张涛
- 93-99 偶发性胆囊癌的预后及误诊分析
孙玉鑫, 殷雯雯, 程海鸿, 周迪, 马飞
- 100-103 深圳市某医院肝胆外科2021-2024年HIV患者诊治回顾性分析
宋燕州, 张昆, 康志龙, 周健, 张毅明, 魏文平, 苏一男, 黄鹏翔, 李红春, 李志伟, 赵新
- 104-109 超声黏弹性成像技术对肝脏病变的诊断价值研究
芦幸琪, 张洁, 张东, 李小静, 于景彤, 王斐倩



CONTENTS

REVIEW

- 42-45 **Application and exploration of hierarchical and advanced teaching mode in pediatric ultrasound.**
Hualin Yan, Hong Wang, Juxian Liu, Yan Luo
- 46-52 **Frontiers in stem cell research and global regulatory policies.**
Kewei Mi, Jun Peng, Zigui Chen, Yanan Ma, Xiqi Hu
- 53-57 **Research progress on ischemic stroke.**
Guolong Tu
- 58-62 **Effect and prognosis of indocyanine green assisted minimally invasive surgery in the treatment of lateral lymph node metastases in rectal cancer: a systematic review and analysis.**
Yiwei Li, Chuangyu Huang, Dongsheng Ge, Longxi Xia, Zeyu Ma, Ning Liu
- 63-69 **The evidence-based journey of long-acting cabotegravir and rilpivirine injection for treating HIV infection: From RCTs to real world.**
Ying-ying Zhang, Fang Zhao

ORIGINAL ARTICLE

- 70-83 **Research progress on the application of olfactory mucosa mesenchymal stem cells in disease treatment: a bibliometric and visual analysis.**
Jian Wang, Ying Xia
- 84-88 **Analysis of the incidence and risk factors of cardiac abnormalities in patients with thoracic scoliosis.**
Genghao Qian, Yingsong Wang, Li Zhang, Zhi Zhao
- 89-92 **Research on the application of mixed reality in clinical teaching and assessment of thoracic trauma for medical residents.**
Shurui Wu, Lei Chen, Xi Liu, Ziyue Chang, Tao Zhang
- 93-99 **Analysis of the prognosis and misdiagnosis of incidental gallbladder cancer after resection.**
Yuxin Sun, Wenwen Yin, Haihong Cheng, Di Zhou, Fei Ma
- 100-103 **Retrospective analysis of diagnosis and treatment of HIV patients in hepatobiliary surgery department of a hospital in Shenzhen from 2021 to 2024.**
Yanzhou Song, Kun Zhang, Zhilong Kang, Jian Zhou, Yiming Zhang, Wenping Wei, Yinan Su, Pengxiang Huang, Hongchun Li, Zhiwei Li, Xin Zhao
- 104-109 **The diagnostic value of ultrasound viscoelasticity imaging technique in the study of hepatic disease.**
Jie Zhang, Xingqi Lu, Xiaojing Li, Dong Zhang, Jingtong Yu, Feiqian Wang

儿科超声分层进阶式教学模式的应用和探索

严华林, 王红, 刘菊仙, 罗燕

四川大学华西医院超声医学科, 四川省成都市 610041

摘要: 儿科超声专注于儿科疾病的超声诊断与治疗随访, 但超声检查高度依赖操作者经验和实践技能, 传统的统一化儿科超声理论教学和实践教学模式具有一定局限性。本文以急性肠套叠为例, 就儿科超声的分层进阶式理论和实践教学模式进行分析和探讨, 以期各级医疗机构培养更多具有扎实理论基础和丰富实践能力的优秀儿科超声医师。

关键词: 超声医学, 儿科学, 超声医师, 医学教育, 教学模式

Application and exploration of hierarchical and advanced teaching mode in pediatric ultrasound

Hualin Yan, Hong Wang, Juxian Liu, Yan Luo

Department of Medical Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Pediatric ultrasound focuses on the diagnosis and follow-up of treatment for pediatric diseases; however, its effectiveness is highly dependent on the operator's clinical experience and technical proficiency. The conventional unified model of teaching pediatric ultrasound theory and practice presents several limitations. Using acute intussusception as a representative case, this paper examines and discusses a hierarchical and advanced theory and practice teaching mode of pediatric ultrasound. The aim is to foster the development of highly skilled pediatric ultrasound physicians with a strong theoretical foundation and extensive practical capabilities across healthcare institutions at all levels.

Keywords: medical ultrasound, pediatrics, ultrasound physicians, medical education, teaching mode

1. 引言

儿科学是临床医学的重要分支, 主要致力于研究儿童及青少年的健康管理、疾病预防与治疗, 广义的儿科学不仅包括儿内科学, 还包括儿外科学。我国儿童人口数量约占全国人口总数的18%, 儿童疾病不仅影响患儿的健康和发育, 更关乎家庭和社会的未来。儿科超声专注于儿科疾病的超声诊断与治疗随访, 是儿科疾病诊断和治疗随访中不可或缺的重要工具。但与其他超声专业相比, 我国的儿科超声人才培养和队伍相对欠缺。由于超声检查高度依赖操作者经验和实践技能, 传统的统一化儿科超声理论教学和实践教学具有一定局限性。本文拟就儿科超声的分层进阶式理论和实践教学模式进行分析和探讨。

2. 儿科超声的特殊性与分层式教学的必要性

收稿日期: 2025-5-17; 修回日期: 2025-6-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(82402298); 四川大学华西临床医学院研究生教改项目(HXYJS202428)

通讯作者/Corresponding author: 罗燕/Yan Luo, E-mail: yanluo@scu.edu.cn

儿童并非成人的缩小版, 儿科学也不能照搬成人的内科学和外科学。即便是相同病理基础的疾病, 在儿童的发病机制、疾病谱以及治疗方法也与成人截然不同。同理, 在儿科检查中相同的超声声像图往往蕴含着与成人完全不同的诊断思路和疾病类型。如在成人常见的单纯性肝囊肿, 在儿童期中相对罕见, 如在婴幼儿中发现肝脏囊性病变时, 不能首先考虑“肝囊肿”, 而应结合临床病史和其他超声征象进行仔细排查, 要考虑先天性胆总管囊肿、Caroli病和囊肿型胆道闭锁等多种疾病的诊断和鉴别诊断⁽¹⁾。

由于培训学员的教育背景、学习能力和临床经验参差不齐, 如果采取“一刀切”, 统一理论教学和实践培训往往教学效果不理想, 也容易造成教学资源的浪费。采用分层进阶式的教学模式, 不仅可以优化教学资源分配, 还能提高超声教学质量和学员的超声诊断水平^(2,3)。

根据超声医师的学习身份、知识背景和临床经验等可以将超声医师分为以下三个层级进行分层式教学:

第一层级: 临床医学或医学影像专业的本科生、实习生。该层级是所有教学对象中最初级的, 都没有执业医师证, 主要以基础知识教学和实践观摩学习为主;

第二层级: 超声医学规范化培训医师、超声医学硕士研究生及其他同层级医师。该层级多数已获得或正在考取执业医师证, 具有一定的临床经验, 教学注重进行儿

科超声常见病、多发病的超声诊断和鉴别诊断教学。对于高年段的规培医师、研究生要进行儿科常见复杂疾病的超声诊断和部分儿科超声新技术、基本科研能力的教学；

第三层级：超声医学专科医师、超声医学博士研究生、具有较丰富临床经验的进修医师。该层级均已获得执业医师证，大部分具有较丰富的临床经验，具有超声诊断和鉴别诊断儿科疾病的基本功，应注重儿科超声新技术和临床研究能力的教学。

基于我们的实践教学经验和参考其他医学院的分层式教学模式⁽²⁻⁴⁾，本文拟就儿科超声的分层进阶式理论和实践教学模式进行探讨。

3. 儿科超声的分层进阶式教学

3.1. 理论教学与理论考核

儿科超声的理论教学可根据三个不同层级设计部分重叠、逐层递进的三个层次课程内容。第一层次理论课程内容应包括小儿颅脑、眼部、胸腔/肺/纵隔、肝胆胰脾、胃肠道、泌尿系统、生殖系统、肌骨以及小儿肿瘤等各个系统⁽⁵⁾，在这一层次应当掌握各个系统的小儿正常超声表现、常见的异常声像图以及代表性的疾病。教学方法以讲授教学法为主，案例教学法为辅⁽⁶⁾；第二层次理论课程内容包括小儿颅脑、眼部、胸腔/肺/纵隔、肝胆胰脾、胃肠道、泌尿系统、生殖系统、肌骨以及小儿肿瘤等各个系统的常见病、多发病的超声诊断和鉴别诊断，在这一层次主要讲授各个系统常见病、多发病的病理生理、超声解剖关系、超声诊断和鉴别诊断思路，以及诊断难点。教学方法以案例教学法为主，讲授教学法为辅；第三层次理论课程内容主要注重小儿超声新技术和临床研究能力的教学，可包括排泄性尿路超声造影评估小儿膀胱输尿管反流、超声引导下水灌肠治疗小儿原发性肠套叠、小儿肝脏超声造影评估肝脏局灶性病变等新技术介绍，以及人工智能在小儿超声的应用举例等临床研究培训，在这一层次教学主要以互动式教学为主，并注意临床研究的思维培养。每个层次的理论教学都可以设计相应的理论考核内容，可采用在线问卷的形式，以客观选择题为主，问答题为辅。

3.2. 实践技能与操作考核

超声医学是一门高度依赖操作者经验和实践技能的学科，规范化的扫查以及对正常、异常声像图的识别是诊断疾病的基础和前提。基于我们的实践教学经验和参考其他医学院的分层式教学模式^(2,3)，实践技能分层教学根据学员的超声操作经验和实践能力可将其分为A、B、C三个等级，循序渐进，由易到难，每个等级的实践教学内容和临床工作安排如下：

(1) A级：主要在临床实践教学中心进行模拟人操作，教学老师进行实时上机操作，讲解标准切面的图像和检查手法，示范超声的仪器调节和伪像识别。该等级的临床工作安排以床旁观摩、报告录入为主。该阶段的操作考核以模拟人操作或学员之间相互操作考核为主，主要考察超声标准切面和基本操作规范；

(2) B级：该等级可每周进行病例讨论，采用PBL (problem-based learning) 形式，对儿科常见病、多发病和部分疑难病例进行案例式教学，强化对理论学习的应用和实践能力的培养。该等级的临床工作安排以高年资超声医师上机带教为主，可以“1对3”或“1对2”带教，带教老师要对每个学员全程手把手操作指导。该阶段的操作考核以模拟病例考核为主，可参考住院医师规范化培训实践技能考核方法；

(3) C级：该等级可每周进行疑难病例讨论、漏误诊分析，另外，还可以进行文献检索、临床研究进展汇报、小组讨论等多种形式的教学，在强化实践能力培养的同时注意临床思维和科研能力的培养。该等级已经经过了A、B两个等级的实践教学培训，可以独立上机检查患者，但仍需安排高年资超声医师或者教授进行会诊指导，对于疑难病例或者无法完成的超声检查进行现场一对一会诊指导。该阶段的操作考核以上机考核为主，可通过报告质量和漏误诊率来考核实践能力；

分层式实践技能教学的三个等级与超声医师的三个等级大致相符但不完全重合，应以实践胜任力为导向，严格进阶式实践能力培训和操作考核，考核通过者，方可进阶下一等级，临床工作岗位也可逐步从床旁观摩、报告录入到带教上机，再到独立上机。

4. 儿科超声的分层进阶式教学方法示例

下面以急性肠套叠为例详细阐述分层进阶式超声理论教学和实践教学的侧重点。

4.1. 急性肠套叠的超声分层次理论教学内容

急性肠套叠属于小儿消化道的常见急症。第一层次理论教学应包括：

(1) 简要介绍小儿消化道的胚胎发育，包括前肠、中肠和后肠的发育和衍化，以及在发育过程中常见异常所导致的先天性畸形；

(2) 小儿正常消化道的解剖结构和毗邻关系，主要介绍消化管中的口咽、食管、胃、小肠（十二指肠、空肠、回肠）和大肠（盲肠、阑尾、结肠、直肠和肛管）等，还应讲解消化管的组织学层次与超声声像图对应的五层结构，即黏膜层与消化道腔的高回声界面（高回声）、黏膜肌层（低回声）、黏膜下层（高回声）、肌层（低回声）和浆膜层（高回声）；

(3) 介绍急性肠套叠的含义、流行病学、分类及病理生理等。肠套叠是指由近端肠管嵌套入远端肠管引起的梗阻性疾病，是小儿常见的急腹症。套叠的结构可分为三层，外层为鞘部，中层为回返层，内层为进入层，其中后两者合称为套入部。急性肠套叠主要发生在3个月至6岁的儿童，其中58%发生在1岁以下婴儿⁽⁷⁾。根据套入肠和被套肠的部位不同，肠套叠可被分为小肠型套叠、回结型套叠及结肠型套叠三大类，其中以回结型肠套叠最多见。临床表现主要有腹痛、腹胀、呕吐、血便及腹部包块等，其中腹痛、血便及腹部包块，合称为三联征，具有较高的诊断价值，但发生率较低。

小儿急性肠套叠的病理生理机制大致如下：随着肠管的套入，肠系膜血管也被牵拉进肠套管中，引起肠壁静

表1. 小肠型肠套叠与回结型肠套叠的鉴别诊断

项目	回结型肠套叠	小肠型肠套叠
临床表现	阵发性腹痛、呕吐、腹腔腊肠样包块、血便等	无特异性，可无任何症状
好发年龄	6个月~2岁	3岁以上
好发部位	右上腹	脐周或左侧腹
超声鉴别诊断	病变大小	横径>2.5cm，可显示长度>4cm
	是否解套	在探头加压情况下不解套
	正常回盲部	无
	正常升结肠	无
	其他超声征象	肠套叠内可见淋巴结 肠套叠脂肪核较厚 肠套叠外层肠壁较厚 核-壁指数>1
		肠套叠内无淋巴结 肠套叠脂肪核较薄 肠套叠外层肠壁较薄 核-壁指数<1

脉充血水肿，并进一步影响动脉血供，最终导致肠管缺血坏死甚至穿孔。因此早期识别并诊断对患儿的预后极为重要。肠套叠的临床表现不具有特异性，很难仅通过临床表现诊断，进一步明确诊断有赖于影像学检查，其中超声检查具有很高的灵敏度及特异性。

第二层次理论教学内容应包括：原发性肠套叠的超声征象和诊断要点，继发性肠套叠的超声特点，小肠型与回结型肠套叠超声鉴别诊断要点等。原发性肠套叠主要包含以下超声征象：首先存在肠道“包块”，“包块”横径大多大于2.5cm，可显示长度在4cm以上，在探头加压情况下“包块”不解套；其次，该肠道“包块”在高频超声上呈典型的横断面“同心圆征”，纵断面呈“套筒征”或“假肾征”。

继发性肠套叠继发于特定的病理性引导点（pathological lead point, PLP），常见的病因有梅克尔憩室、肠息肉、Peutz-Jeghers综合征、肠重复畸形、肠道淋巴瘤和过敏性紫癜等^(8,9)。同时，在该层次教学过程中可以通过具体的病例讲解各种继发性肠套叠的超声诊断和鉴别诊断要点。

小肠型与回结型肠套叠超声鉴别很重要，因为大多数小肠型肠套叠都是暂时性的，可自发复位，不需要灌肠复位治疗，而回结型肠套叠不可自行复位，会导致肠管持续性的缺血甚至透壁性坏死，需要及时灌肠复位治疗。小肠型与回结型肠套叠超声鉴别要点⁽¹⁰⁾详见表1。

第三层次理论教学内容应包括：超声引导下水灌肠治疗小儿原发性肠套叠以及相关临床研究的思路分析。

超声引导下水灌肠复位治疗小儿原发性肠套叠是一种简单安全、成功率高且并发症少的非手术治疗方法，是合适患儿的一线治疗方案⁽¹¹⁾。其适应症为绝大部分回结型肠套叠患儿，没有继发性肠套叠的诱因。禁忌症为患儿一般情况差，出现腹膜炎、消化道穿孔或者休克等表现。日本急诊儿科学会的儿童肠套叠指南推荐对小儿急性肠套叠进行严重程度分级，分级为“重度”肠套叠是灌肠复位的禁忌症⁽⁷⁾。值得注意的是，肠套叠持续时间长是灌肠复位治疗的相对禁忌症，而不是绝对禁忌症，症状持续超过48小时仍有灌肠复位成功率⁽¹²⁾。

超声引导下水灌肠治疗小儿原发性肠套叠的相关临床

研究主要关注以下两个方面：一是灌肠复位治疗失败的影响因素和预测，常见的导致复位失败的临床因素有年龄小于1岁、发热、血便和呕吐等⁽¹²⁾，超声相关因素有腹水、多普勒显示肠套叠缺乏血流信号、左侧腹套叠和肠套叠中滞留液体等^(13,14)；二是灌肠复位治疗后复发的影响因素和预测，最常见的复发因素是存在继发病因，即存在PLP。其他研究报道的复发危险因素有临床发病时间≥24h、血便、肠管套入平均长度≥4.97cm、肠套叠同心圆最大径≥35mm、肠壁有血流信号、肠套叠周围有腹腔积液等⁽¹⁵⁾。

4.2. 急性肠套叠的超声分层进阶式实践教学内容示例

A等级的实践教学主要在模拟人上操作，讲解消化道标准的超声切面，特别是空回肠切面、回盲部切面和阑尾切面。采用“割草机式”的扫查方法从右下腹→右上腹→左上腹→左下腹的顺序逐步加压对整个腹部进行扫查，低频超声和高频超声相结合的检查方法；B等级可在门诊超声检查室对儿童胃肠道超声检查进行带教上机，由带教老师全程手把手指导上机操作，并对常见的超声征象，如肠套叠的“同心圆征”和“套筒征”进行现场实时扫查、图像识别和超声诊断；C等级经过A、B两个等级的实践能力培训应该可以独立上机进行急诊腹部儿科的检查，对急性肠套叠能够独立做出超声诊断，对小肠型肠套叠与回结型肠套叠的鉴别、对继发性肠套叠的超声诊断等较困难部分可以请教上级高年资会诊医师协助检查。C等级在熟练掌握超声检查技能的基础上也可以对超声引导下水灌肠复位治疗肠套叠进行观摩学习和在带教老师指导下参与操作。

5. 总结与展望

与传统的“一刀切”、统一化的理论教学和实践培训相比，根据培训学员的知识背景、临床经验和实践能力等采取分层进阶式教学^(2,3)，不仅能够激发各级超声医师的学习兴趣和动力，也能提升教学质量和教学效率，优化

教学资源分配, 保证超声医师教学的连贯性、连续性, 有助于提升超声住院医师、研究生以及专科医师等各级医师的教学质量。但分层进阶式的教学模式并不适合所有医院, 对于基层医院和超声医师尚缺乏的医院, 尚需探索如远程教学等其他更适宜的教学模式, 以规避教师资源缺乏的短板。

综上, 分层进阶式教学模式在超声医师培养具有多重优势, 可提高儿科超声教学质量的同时有利于培养具有扎实理论基础和丰富实践能力的优秀儿科超声医师, 进而提高儿科的医疗水平, 最终服务于广大儿童患者及家庭。

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. Rogers TN, Woodley H, Ramsden W, *et al.* Solitary liver cysts in children: not always so simple. *J Pediatr Surg.* 2007;42:333-339.
2. 刘冬梅, 顾小宁, 刘芳, 等. 多模态分层教学法在妇产超声住院医师规范化培训中的应用与探索. *中国高等医学教育.* 2022;62-63.
3. 王亚红, 张莉, 王莹, 等. 分层分级的进阶式培养模式在超声住院医师规范化培训中的应用. *基础医学与临床.* 2021;41:1220-1223.
4. 凌文武, 卢强, 彭玉兰, 等. 创建医技协同超声医学分层培训体系的研究与实践. *中华医学教育探索杂志.* 2021;20:954-957.
5. 国家卫生计生委能力建设和继续教育中心. 超声医学专科能力建设专用初级教材. 儿科分册. 北京: 人民卫生出版社. 2016.
6. 何英, 周琛云, 张梅, 等. 超声专业住院医师血管超声规范化教学的探讨. *中国继续医学教育.* 2022;14:194-198.
7. Ito Y, Kusakawa I, Murata Y, *et al.* Japanese guidelines for the

management of intussusception in children, 2011. *Pediatr Int.* 2012;54:948-958.

8. Lin XK, Xia QZ, Huang XZ, *et al.* Clinical characteristics of intussusception secondary to pathologic lead points in children: a single-center experience with 65 cases. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:793-797.
9. 秦鸣. 不同病理诱发点继发肠套叠的临床特点差异性分析及超声诊断价值研究, 苏州大学; 2019.
10. 颜建飞, 齐信王, 陈方红, 等. 超声对小儿回结型和小肠型肠套叠的鉴别价值. *中国中西医结合影像学杂志.* 2023;21:567-570.
11. Xie X, Wu Y, Wang Q, *et al.* A randomized trial of pneumatic reduction versus hydrostatic reduction for intussusception in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2018;53:1464-1468.
12. Kim PH, Hwang J, Yoon HM, *et al.* Predictors of failed enema reduction in children with intussusception: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31:8081-8097.
13. Gondek AS, Rianza L, Cuadras D, *et al.* Ileocolic intussusception: Predicting the probability of success of ultrasound guided saline enema from clinical and sonographic data. *J Pediatr Surg.* 2018;53:599-604.
14. Shah JY, Banday I, Hamdani HZ, *et al.* A Study of Predictors of Failure of Nonoperative Management of Ileocolic Intussusception in Children. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2024;14:81-85.
15. 郭建康, 柏艳红, 梁优. 小儿肠套叠水压灌肠复位后复发的影响因素及列线图预测模型构建. *中国优生与遗传杂志.* 2022;30:2008-2015.

[引用本文 / Article Citation:](#)

严华林, 王红, 刘菊仙, 罗燕. 儿科超声分层进阶式教学模式的应用和探索. *医学新视角.* 2025;2(2):42-45. doi:10.5582/npjm.2025.01013

Hualin Yan, Hong Wang, Juxian Liu, Yan Luo. Application and exploration of hierarchical and advanced teaching mode in pediatric ultrasound. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):42-45. doi:10.5582/npjm.2025.01013

干细胞疗法在脑血管疾病中的应用研究进展

米科蔚, 彭俊, 陈梓桂, 马亚楠, 胡昔奇

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

摘要: 脑血管疾病是全球高致残率疾病, 其复杂病理机制和有限的修复能力使治疗面临挑战。干细胞疗法以其在组织修复、免疫调节和神经保护中的潜力, 为脑血管疾病治疗提供了全新思路。然而, 伦理争议、免疫排斥及肿瘤生成等问题限制了其临床转化应用, 且给药途径和剂量优化尚需深入研究。未来, 应聚焦干细胞作用机制与治疗策略优化, 推动其在脑血管疾病中的实际应用。

关键词: 干细胞治疗, 脑血管疾病, 临床试验, 给药途径

Frontiers in stem cell research and global regulatory policies

Kewei Mi, Jun Peng, Zigui Chen, Yanan Ma, Xiqi Hu

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

Abstract: Cerebrovascular diseases represent a major cause of disability worldwide, and their complex pathological mechanisms coupled with limited repair capacity pose significant challenges to treatment. Stem cell therapy, with its potential in tissue repair, immune modulation, and neuroprotection, offers a novel approach to the treatment of cerebrovascular diseases. However, ethical controversies, immune rejection, and tumorigenesis have limited its clinical translation, and further research is needed to optimize administration routes and dosing. In the future, efforts should focus on elucidating the mechanisms of action of stem cells and refining therapeutic strategies to advance their practical application in cerebrovascular diseases.

Keywords: stem cell therapy, cerebrovascular diseases, clinical trials, drug administration routes

1. 引言

作为拥有全球五分之一人口的大国, 中国是全球卒中负担最重的国家, 并在过去几十年中经历了显著的流行病学变化⁽¹⁾。尽管从1990年至2019年, 中国总卒中的年龄标化发病率和死亡率有所下降, 但同期粗发病率却显著上升, 致使卒中患病率急剧增加。这种趋势对患者的生活质量造成了严重影响, 同时也对医疗系统带来了巨大负担⁽²⁾。随着生活方式的改变以及人口老龄化带来的挑战, 若缺乏有效的预防策略, 中国的总体卒中负担预计将进一步加重⁽²⁾。药物和手术干预可以在一定程度上改善脑血管疾病的病理状态, 但这些治疗手段未能促进受累组织的再生和功能恢复, 因此急需探索和验证新的治疗靶点⁽³⁾。

干细胞具有修复受损组织和调节炎症反应的显著能力, 有望成为治疗脑血管疾病的变革性工具。过去三年中, 我们在利用干细胞的再生和免疫调节特性, 在治疗这些常见且危及生命的疾病方面取得了突破性进展。本综述全面阐述了脑血管疾病干细胞疗法的最新进展, 重点聚焦于其临床试验、给药途径以及转化应用的前沿研究, 同时梳理了当前阻碍其临床实施的一些关键挑战与知识空白。

2. 不同类型干细胞及其在脑血管疾病中的应用

干细胞的特点是具有增殖、自我更新以及分化为多种成熟细胞谱系的能力。根据潜在分化的细胞类型范围和来源方法, 干细胞可以分为不同的类别, 包括胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞 (iPSCs)、间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 和神经干细胞 (neural stem cells, NSCs)。选择使用某种类型干细胞的依据取决于预期的应用目标和研究成果, 因为每种干细胞都具有独特的特性和优势 (详见表1)⁽⁴⁾。在以下段落中, 我们总结了用于临床应用、试验的各种干细胞类型及其一般特性。

收稿日期: 2025-4-25; 修回日期: 2025-5-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 彭俊/Jun Peng, E-mail: xypengjun@126.com

表1. 不同种类干细胞在脑血管疾病治疗中的特性对比

干细胞的分类	来源	分化能力	作用机制	优势	局限性
胚胎干细胞	受精卵（囊胚阶段）	全能性，可分化为所有体细胞	神经元生成、组织再生	高增殖能力、分化潜能最强	伦理争议，易致肿瘤
诱导多能干细胞	体细胞重编程获得	多能性，可分化为多种细胞	个性化细胞治疗、疾病建模	无伦理争议、患者自身来源，免疫排斥少	诱导效率低，肿瘤风险
间充质干细胞	骨髓、脂肪、脐带、胎盘等	多能性，主要分化为间充质组织	旁分泌作用、抗炎、促进血管生成	免疫调节强，易获取，安全性高	靶向性弱，部分细胞被其他器官吸收
神经干细胞	胚胎或成体脑组织	神经谱系分化（神经元、胶质细胞）	归巢到损伤部位，促进神经修复	直接作用于脑部，神经修复能力强	难以大规模扩增与存储

2.1. ESCs

ESCs以其非凡的多能性或全能性，为神经和发育疾病研究提供了宝贵的模型，并在理论上有能力分化为代表所有三个胚层的细胞类型。由于能够在未分化状态下培养，ESCs在适当的形态信号诱导下，能够进一步发展为各种终末分化的细胞或组织类型，这一特点使其在再生医学和移植治疗中充满潜力。不仅如此，其低水平表达主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex, MHC）蛋白使其在移植中发生免疫排斥的风险亦相对较低^(5,6)。

但ESCs的临床应用仍面临重大障碍。ESCs的获取需要破坏人类胚胎，引发了伦理争议，限制了基于ESCs治疗的进展⁽⁷⁾。而且ESCs处于未成熟、未分化状态，可能导致植入后出现细胞增殖失控的情况，如引发肿瘤或畸胎瘤的形成^(8,9)。此外有研究表明，尽管ESCs的MHC表达水平较低，但同种异体ESCs仍有一定的可能引发宿主的免疫反应，导致发生移植物排斥⁽¹⁰⁾。

幸运的是，在神经组织完全终末分化之前存在着几种中间细胞类型，它们既保留了干细胞疗法的优势，又有效规避了与ESCs相关的伦理争议和生物学风险⁽¹¹⁾。这些中间细胞类型为干细胞疗法提供了新的希望，这些内容将在下文中进行详细介绍。

2.2. iPSCs

iPSCs是通过将体细胞重编程为多能状态，从而赋予它们像ESCs一样可分化为各种细胞类型的能力⁽¹²⁾。与ESCs不同，iPSCs是在实验室中产生的，理论上身体的任何细胞都可以被转化为多能细胞，从而避免了与ESCs相关的伦理和生物学局限性。而在脑血管疾病方面，iPSCs能够生成患者特异性多能细胞，有助于制定精准的个体化治疗策略。

2.2.1. 在脑血管疾病中的作用机制

iPSCs能够分化为与供体遗传背景一致的内皮细胞和血管平滑肌细胞，为研究脑血管疾病的分子机制和开发个性化治疗方案提供了全新途径。这种患者特异性的细胞来源方法有效避免了免疫排斥的风险，提升了基于自体细胞移植疗法的可行性。有研究表明，iPSCs分化的血管内皮细胞在血管生成及功能恢复方面展现了重要潜力，为未来脑血管修复治疗带来了新希望⁽¹³⁾。

2.2.2. 在脑血管疾病中的临床应用

诱导多能干细胞的应用目前主要集中于构建人类疾病医学模型，用于探索疾病的发病机制并为治疗方法的研究提供了合适的平台。

2.2.3. 疾病建模

hiPSCs正逐渐成为研究人类大脑发育和脑血管疾病的强大工具⁽¹⁴⁾。Wimmer等报道了通过PSCs诱导生成自组织型人血管类器官，并展示了其在糖尿病血管病变研究中的应用。但由于内皮细胞和神经细胞的来源不同（分别为中胚层和外胚层），血管化类脑器官的生成受到胚层诱导因子相互抑制的挑战⁽¹⁵⁾。血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）是研究脑血管疾病的重要模型，其由脑微血管内皮细胞（brain microvascular endothelial cells, BMECs）与星形胶质细胞、神经元和周细胞协同组成。研究者发现，可以用iPSCs来生成神经元和星形胶质细胞，并通过共培养诱导BMECs的BBB表型，从而显著提高BMECs的跨内皮电阻，降低被动通透性，并改善紧密连接的连续性。通过结合iPSCs来源的BMECs、星形胶质细胞和神经元，研究者成功解决了之前的问题，建立了同基因的多细胞BBB模型，为进一步了解神经血管单元的细胞相互作用提供了稳定的平台⁽¹⁶⁾。

hiPSCs还可用来构建细胞和分子水平的脑血管疾病研究模型。组蛋白去乙酰化酶9（HDAC9）是大血管卒中的重要遗传风险因子⁽¹⁷⁾。有研究者利用携带HDAC9风险变异型的hiPSCs生成的血管平滑肌细胞，成功评估了HDAC9在细胞功能障碍中的作用，包括细胞增殖、迁移和炎症反应等表型变化。这些表型可通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂（如丙戊酸钠）有效逆转，验证了该模型的筛选平台价值。这种平台不仅适用于卒中相关基因变异的研究，还可推广至其他脑血管疾病^(17,18)。

2.2.4. 药物筛选与开发

中枢神经系统（central nervous system, CNS）药物的开发面临着极大的挑战，尤其是在药物穿越BBB的这一环节上⁽¹⁹⁾。血脑屏障不仅是一个物理屏障，还具有精密的功能调控能力，对局部环境的生化信号高度敏感，控制着多种物质的流入和流出，以确保最佳脑功能⁽²⁰⁾。靶向CNS的神经活性药物从首次人体试验到注册的成功率显著低于其他适应证，如心血管疾病或代谢性疾病⁽²¹⁻²²⁾。

这一过程既昂贵又高风险，主要是由于缺乏早期预测工具，导致许多药物在后期临床开发中失败。

近年来，研究者开发了基于iPSCs的体外人血脑屏障（iPSC-derived human blood-brain barrier, iPSC-hBBB）模型，为解决这一问题提供了创新路径。相比传统的动物模型，这种模型能够更准确地反映人类药物反应，从而增强药物筛选的预测性⁽²³⁾。研究显示，iPSC-hBBB模型不仅具有与体内BBB类似的完整性和选择性，例如紧密连接蛋白的表达及对标记物（如葡萄糖转运体）的反应，还能够用来研究药物与转运蛋白（如P-gp）的相互作用及其跨物种差异。

在这项研究中，研究者利用iPSC-hBBB模型对8种化合物的通透性进行了比较，并通过脑PET成像获取了临床数据。结果表明，体外与体内脑通透性之间相关性显著（ $R^2=0.83$, $P=0.008$ ），展示了该模型的高预测能力。此外，与大鼠原代细胞建立的BBB模型相比，尽管在药物与转运蛋白相互作用方面存在一定的物种差异，iPSC-hBBB模型在药物通透性预测中也表现出强相关性（ $R^2=0.85$, $P<0.0001$ ）。

有趣的是，研究还发现药物的理化性质（如分子量、脂溶性）与iPSC-hBBB模型测得的通透性之间无明显相关性，表明该模型的预测力不依赖于这些物性参数，而更多地反映了BBB的真实生物特性。这项研究使得iPSC-hBBB模型能够被整合到药物开发流程中，尤其是用于高通量筛选和早期淘汰无效药物，从而在临床前阶段筛选出缺乏脑通透性的候选药物，降低后期开发失败的风险。

以上研究表明，iPSCs技术为脑血管疾病的发病机制研究和治疗方法开发提供了重要工具。在疾病建模方面，iPSCs构建的类脑器官、血管类器官和血脑屏障模型，为研究神经血管单元的细胞相互作用和遗传风险因子作用机制提供了强大平台。在药物开发方面，iPSC-hBBB模型不仅提高了药物筛选的预测能力，还为高通量筛选和早期淘汰提供了创新路径。未来，随着iPSCs技术的进一步发展，其在脑血管疾病中的应用潜力将更加广阔。

2.3. MSCs

MSCs是一种具有多能性的基质细胞，存在于骨髓和脂肪组织等多种组织中，具有自我更新和多向分化的能力。除了分化潜能外，MSCs还具有免疫调节和旁分泌作用，分泌多种生物活性分子影响组织微环境。间充质干细胞因其在脑血管疾病中具有多方面的治疗特性而受到广泛关注。

2.3.1. 在脑血管疾病中的作用机制

MSCs不但能通过调节免疫反应、分泌神经营养因子、促进血管生成及线粒体转移，实现神经保护与功能修复；还能通过诱导神经发生与分泌细胞外囊泡传递生物活性物质，重建损伤的神经环路。这些复杂而多样的作用机制为脑血管疾病的治疗提供了许多新的思路⁽²⁴⁾。

2.3.2. 在脑血管疾病中的临床应用

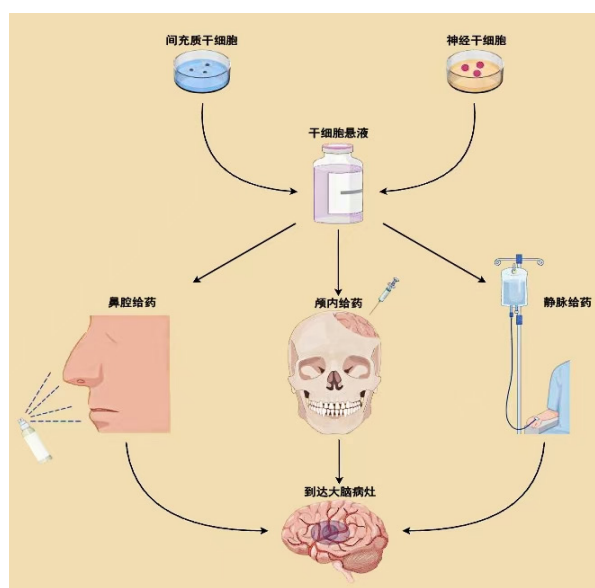


图1.干细胞治疗给药方式示意图。

MSCs在脑血管疾病中的临床应用已取得一定进展（详见表2），多项研究正在探索其安全性、有效性及潜在的治疗机制。下面按MSCs及其衍生物的给药方式（见图1）对近期的一些临床试验进行综述。

2.3.2.1. 静脉输注

静脉输注MSCs的安全性和耐受性已在多个研究中得到验证。一项二期临床试验招募了17名亚急性大脑中动脉梗死患者，发现MSCs输注治疗安全且耐受性良好，尽管在12个月随访中神经功能恢复无显著改善，但治疗组（ $n=9$ ）的中位梗死体积减少显示出潜在疗效。然而，由于研究未对干细胞进行标记，其在大脑和病灶区域的具体分布尚无法确定⁽²⁵⁾。另一项随机对照试验（STARTING-2试验）纳入了60名严重中风患者，比较了静脉输注自体骨髓MSCs治疗（ $n=45$ ）与常规治疗（ $n=15$ ）的效果。结果表明，MSC治疗显著改善了下肢运动功能，尤其是较年轻及发病时间较短的患者获益更大。尽管如此，基线功能严重性和样本量较小限制了结果的广泛适用性⁽²⁶⁾。此外，一项对中风后90天内患者的研究显示，MSCs组在下肢运动功能改善方面具有明显优势，尤其对恢复潜力较低的患者更为显著。研究中未出现严重治疗相关不良事件，但非双盲设计和患者的异质性可能导致结果的解读受到限制⁽²⁷⁾。2021年的一项神经影像学评估了MSCs治疗对大脑皮质脊髓束和神经网络重组的影响。该研究显示，与对照组（ $n=13$ ）相比，MSCs组（ $n=31$ ）的皮质脊髓束及内囊后肢各向异性分数保持稳定，且大脑网络的连接性显著增强，尤其在半球间连接方面的变化存在显著差异。这提示MSCs可能通过保护神经束结构和促进网络重组，发挥改善运动功能的作用。然而，对照组样本量较小可能限制了统计显著性⁽²⁸⁾。

2.3.2.2. 病灶区注射

MSCs衍生的外泌体（mesenchymal stem cell-derived

表2. 脑血管疾病干细胞疗法临床试验情况

试验编号	状态	样本量 (估计)	样本量 (目前)	分配方式	干细胞相关药物种类	给药方式	主要结局指标	时间范围
NCT01461720 ⁽²⁵⁾	未知	50	17	非随机	自体骨髓间充质干细胞	静脉	NIHSS变化; Barthel指数变化; 改良Rankin (mRS) 量表变化; 脑MRI卒中序列的梗死大小变化	1年
NCT01716481 ⁽²⁶⁻²⁸⁾	未知	60	60	随机	自体血清扩增的骨髓间充质干细胞	静脉	细胞治疗后90天mRS的分类变化	90天
NCT03384433 ⁽²⁹⁾	未知	5	5	单臂临床试验 (单组分配)	miR-124富集的异体间充质干细胞的来源 的外泌体	颅内	治疗中出现的不良事件 (恶化性卒中、卒中复发、脑水肿、癫痫发作、出血性转化) 发生率	1年
ChiCTR1900022741 ⁽³⁴⁾	招募中	60	60	随机	人源性神经干细胞	鼻腔	NIHSS评分的变化	27周
JapicCTI-184103 ⁽³⁵⁾	未知	43	37	随机	内源性多能干细胞 (多谱系分化应激耐受细胞) Muse	静脉	评估给药后12周的安全性, 包括不良事件和不良反应的类型、发生率和严重程度	12周
NCT01151124 ⁽³⁶⁾	完成	12	11	单臂临床试验 (单组分配)	CTX0E03神经干细胞	颅内	不良事件, 包括生命体征、C反应蛋白和全血细胞计数、结构MRI寻找出血、新发梗死、炎症或肿瘤的证据、NIHSS评分 (变化>4分) 提示有临床意义的神经功能恶化、神经系统检查、CTX0E03抗体筛查、合并用药的变化、mRS相对于基线改善≥1分的受试者比例	1年
NCT03629275 ⁽³⁷⁾	终止	110	15	随机	CTX0E03神经干细胞	颅内	mRS相对于基线改善≥1分的受试者比例	6月
NCT03296618 ⁽³⁸⁾	未知	18	18	单臂临床试验 (单组分配)	人神经干细胞NSI-566	颅内	不良事件	2年
NCT06299033 ⁽³⁹⁾	招募中	21	21	单臂临床试验 (单组分配)	人前脑神经前体细胞产物hNPC01	颅内	通过脑内注射hNPC01后6个月内生理参数评估的治疗相关不良事件发生率	6月
NCT06612710 ⁽⁴⁰⁾	尚未招募	69	69	随机	人诱导神经干细胞来源的细胞外囊泡	静脉	所有不良事件和严重不良事件的发生率和严重程度	6月
NCT04047563 ⁽⁴¹⁾	完成	110	158	随机	高选择性ETB受体激动剂sovateltide	静脉	NIHSS评分变化, mRS评分评估神经功能预后变化, Barthel指数变化	90天
NCT05955326 ⁽⁴²⁾	招募中	160	160	随机	高选择性ETB受体激动剂sovateltide	静脉	发生不良事件和严重不良事件的患者比例	90天

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; Barthel index (BI) 是一个10个项目的量表, 评分范围为0-100分, 其中100分是最好的结局, 0分是最差的结局; 改良Rankin量表 (Modified Rankin Scale, mRS) 用于评估神经功能预后, mRS评分为7级, 0-6分, 0分为最好, 6分为最差。

exosomes, MSC-EXO)也在中风治疗中显示出潜力。外泌体作为30至100纳米的小囊泡,含有脂质和遗传物质,能够在细胞间传递信号。一项研究对5名缺血性中风患者行开颅后,在梗死部位直接注射胎盘来源的MSC-EXO,结果表明治疗安全且无明显不良反应。研究者建议,外泌体可作为支持性和恢复性治疗的新途径,但样本量较小和随访期较短限制了结果的普适性⁽²⁹⁾。

以上研究表明,静脉输注是目前临床应用中研究最广泛的MSC给药方式,尤其在运动功能改善和神经网络重组方面显示了潜在的治疗作用。而直接向病灶区局部注射MSC衍生外泌体则初步展现出安全性和局部神经修复的可能性。未来研究需根据具体疾病状态优化给药方式,并结合大样本、多中心研究以验证其长期疗效及机制。

2.4. NSCs

NSCs是一类多能细胞,其定义基于其强大的自我更新能力及分化为CNS中各种神经元和神经胶质细胞类型(包括星形胶质细胞和少突胶质细胞)的能力⁽³⁰⁾。研究表明,NSCs不仅仅是CNS的结构性细胞,它们在大脑稳态的维持中发挥了重要作用,并且在神经血管损伤后能够产生显著的治疗效果⁽³¹⁾。在缺血性脑损伤过程中,内源性NSCs能够感知损伤信号,进而增殖、迁移,并分化为海马和大脑皮层中的神经元及星形胶质细胞,从而增强血管生成并修复受损的神经组织⁽³²⁾。

2.4.1. 在脑血管疾病中的作用机制

在脑血管疾病中,NSCs可以通过增殖、迁移及分化修复受损区域,减少缺血损伤、缓解炎症反应并促进功能恢复,同时通过旁分泌作用分泌多种生物活性分子(如神经营养因子、血管生成因子等)增强血管生成、改善血脑屏障损伤并调节免疫微环境⁽³³⁾。

2.4.2. 在脑血管疾病中的临床应用

NSCs因其潜在的神经修复和再生能力,在脑血管疾病治疗中展现出重要价值。以下是几项有代表性的临床试验(详见表2),本部分将按照不同的给药途径(见图1)进行综述。

2.4.3. NSCs鼻腔给药

一项随机对照试验首次尝试通过鼻腔给药方式递送内源性神经干细胞(hNSCs)。该研究招募了60名缺血性中风患者,结果表明,与安慰剂相比,hNSCs治疗可能改善神经功能恢复。这一非侵入性递送方式避免了颅内注射相关的手术风险(如出血和感染),为NSCs的安全性应用提供了新选择。然而,样本量较小、单中心设计及未限制康复训练可能影响结果普适性和疗效评估的准确性⁽³⁴⁾。

2.4.4. 静脉注射Muse细胞

Muse细胞作为内源性多能干细胞,通过归巢至损伤

部位并重建神经回路提供一种直接再生疗法。在一项临床试验中,亚急性缺血性中风患者接受静脉注射Muse细胞衍生产品CL2020,证明了治疗的安全性和潜在疗效。Muse细胞的独特机制与传统的旁观者效应疗法(如MSCs)显著不同,为亚急性中风阶段提供了新的治疗策略。然而,受限于样本量和单中心设计,结果仍需进一步验证⁽³⁵⁾。

2.4.5. 颅内注射NSCs

CTX0E03神经干细胞是一种永生化的人类神经干细胞系,主要通过基因工程技术改造而成,具有重要的临床治疗潜力。在NCT01151124试验中,研究者将CTX0E03细胞通过立体定位程序注射到壳核区域,对12名患者进行了四次剂量递增测试,初步证明了安全性,并评估了影像学 and 疗效指标的可行性⁽³⁶⁾。在NCT03629275试验中,患者被随机分配接受CTX0E03细胞注射或假手术,治疗后进行长达12个月的随访评估其有效性⁽³⁷⁾。在NCT03296618试验中,研究者通过剂量递增法评估慢性中风患者脑内注射hNSCs的安全性和耐受性,为后续试验的疗效评估提供参考⁽³⁸⁾。在NCT06299033试验中,研究者探索了iPSCs来源的前脑神经祖细胞(hNPC01)对慢性中风患者的疗效和安全性,结果显示其在改善运动功能方面具有初步潜力⁽³⁹⁾。

2.4.6. NSCs衍生产品与神经保护疗法

神经干细胞衍生产品,如细胞外囊泡(NouvSoma001)和新型药物Sovateltide(IRL-1620),在脑血管疾病治疗中展现出独特优势,在NCT06612710试验中,研究者通过静脉注射给予NouvSoma001,显示出良好的安全性,并初步证实其对中风症状改善的潜力⁽⁴⁰⁾。Sovateltide通过激活神经祖细胞和促进血管新生,在急性缺血性中风治疗中展现出显著疗效。在NCT04047563和NCT05955326试验中,研究者通过多中心、双盲对照设计,验证了其在减轻神经功能缺损和促进脑组织修复方面的效果^(41,42)。

综上所述,神经干细胞及其衍生产品在脑血管疾病治疗中展现出多样化的应用潜力。从非侵入性递送到精准归巢再生,从剂量递增安全性评估到衍生产品开发,NSCs为脑血管疾病患者提供了多种创新治疗选择。未来研究需进一步优化试验设计,扩大样本量,并整合多中心数据验证疗效,为脑血管疾病的干细胞治疗开辟新前景。

3. 结论

胚胎干细胞、诱导多能干细胞、间充质干细胞和神经干细胞均在机制研究与临床试验中取得了重要进展,但仍需解决免疫排斥、伦理争议、肿瘤风险及给药方式优化等问题。未来通过整合高通量筛选技术与精准医学策略,结合多中心、长期随访的临床试验,干细胞疗法有望进一步深化在脑血管疾病中的转化应用,为患者带来个体化、系统化的治疗方案。

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. Tian W, Zhu G, Xiao W, *et al.* Stroke burden and attributable risk factors in China, 1990-2019. *Front Neurol.* 2023;14:1193056.
2. Ma Q, Li R, Wang L, *et al.* Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health.* 2021;6:e897-906.
3. Pan Y, Wu W, Jiang X, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cardiovascular and cerebrovascular diseases: From mechanisms to therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023 Jul;163:114817.
4. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for neurodegenerative diseases: An overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2153.
5. Menendez P, Bueno C, Wang L, *et al.* Human embryonic stem cells. *Stem Cell Rev.* 2005;1:151-158.
6. Drukker M, Katz G, Urbach A, *et al.* Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:9864-9869.
7. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, *et al.* Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 2018;15:36-45.
8. Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:268-277.
9. Keene CD, Chang RC, Leverenz JB, *et al.* A patient with Huntington's disease and long-surviving fetal neural transplants that developed mass lesions. *Acta Neuropathol.* 2009;117:329-338.
10. Petrus-Reurer S, Romano M, Howlett S, *et al.* Immunological considerations and challenges for regenerative cellular therapies. *Commun Biol.* 2021;4:1-16.
11. Chen KS, Koubek EJ, Sakowski SA, *et al.* Stem cell therapeutics and gene therapy for neurologic disorders. *Neurotherapeutics.* 2024 Jul;21(4):e00427.
12. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131:861-872.
13. Xue Y, Zhang Q, Wang LJ, *et al.* Application of induced pluripotent stem cells in Moyamoya disease: Progress and promises. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023;18:733-739.
14. Mariani J, Simonini MV, Palejev D, *et al.* Modeling human cortical development in vitro using induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:12770-12775.
15. Sun XY, Ju XC, Li Y, *et al.* Generation of vascularized brain organoids to study neurovascular interactions. *eLife.* 2022;11:e76707.
16. Canfield SG, Stebbins MJ, Morales BS, *et al.* An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *J Neurochem.* 2017;140:874-888.
17. Granata A, Kasioulis I, Serrano F, *et al.* The histone deacetylase 9 stroke-risk variant promotes apoptosis and inflammation in a human iPSC-derived smooth muscle cells model. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849664.
18. Granata A, Harshfield EL, Moxon JV. Cerebrovascular disorders. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23:212.
19. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, *et al.* Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37:13-25.
20. Omid Y, Barar J. Impacts of blood-brain barrier in drug delivery and targeting of brain tumors. *Bioimpacts.* 2012;2:5-22.
21. Hurko O, Ryan JL. Translational research in central nervous system drug discovery. *NeuroRx.* 2005;2:671-682.
22. Dong X. Current strategies for brain drug delivery. *Theranostics.* 2018;8:1481-1493.
23. Roux GL, Jarray R, Guyot AC, *et al.* Proof-of-concept study of drug brain permeability between in vivo human brain and an in vitro iPSCs-human blood-brain barrier model. *Sci Rep.* 2019;9:16310.
24. Guo Y, Peng Y, Zeng H, *et al.* Progress in mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke. *Stem Cells Int.* 2021;2021:9923566.
25. Law ZK, Tan HJ, Chin SP, *et al.* The effects of intravenous infusion of autologous mesenchymal stromal cells in patients with subacute middle cerebral artery infarct: A phase 2 randomized controlled trial on safety, tolerability and efficacy. *Cytotherapy.* 2021;23:833-840.
26. Chang WH, Lee J, Chung JW, *et al.* Probable factors associated with response to mesenchymal stem cell therapy in stroke patients: A post hoc analysis of the STARTING-2 trial. *J Pers Med.* 2021;11:1137.
27. Chung JW, Chang WH, Bang OY, *et al.* Efficacy and safety of intravenous mesenchymal stem cells for ischemic stroke. *Neurology.* 2021;96:e1012-e1023.
28. Lee J, Chang WH, Chung JW, *et al.* Efficacy of intravenous mesenchymal stem cells for motor recovery after ischemic stroke: A neuroimaging study. *Stroke.* 2022;53:20-28.
29. Dehghani L, Khojasteh A, Soleimani M, *et al.* Safety of intraparenchymal injection of allogenic placenta mesenchymal stem cells derived exosome in patients undergoing decompressive craniectomy following malignant middle cerebral artery infarct, a pilot randomized clinical trial. *Int J Prev Med.* 2022;13:7.
30. Nie L, Yao D, Chen S, *et al.* Directional induction of neural stem cells, a new therapy for neurodegenerative diseases and ischemic stroke. *Cell Death Discov.* 2023;9:215.
31. Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. *Cell.* 2016;167:897-914.
32. Tuazon JP, Castelli V, Lee JY, *et al.* Neural stem cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1201:79-91.
33. 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.
34. Xie C, Wang K, Peng J, *et al.* Efficacy and safety of human-derived neural stem cell in patients with ischaemic stroke: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12:e055108.
35. Niizuma K, Osawa SI, Endo H, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of CL2020, an allogenic muse cell-based product, in subacute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43:2029-2039.
36. ReNeuron Limited. A phase I safety trial of CTX0E03 drug product delivered intracranially in the treatment of patients with stable ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01151124> (Accessed January 2, 2025)
37. ReNeuron Limited. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of intracerebral stem cells (CTX0E03) in subjects with disability following an ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03629275> (Accessed January 2, 2025)
38. Suzhou Neuralstem Biopharmaceuticals. Phase I clinical study of intracerebral transplantation of neural stem cells for the treatment of ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03296618> (Accessed January 2, 2025)

39. Hopstem Biotechnology Inc. A phase 1 dose-escalation, single-center, open-labeled study to evaluate the safety and tolerability of human induced pluripotent stem cell-derived human forebrain neural progenitor cell injection (hNPC01) in chronic ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299033> (Accessed January 2, 2025)
40. Wang W. An open-label exploratory clinical trial to assess the safety and efficacy of NouvSoma001 in the treatment of ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06612710> (Accessed January 2, 2025)
41. Pharmazz, Inc. A prospective, multicentric, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical study to assess efficacy of PMZ-1620 along with standard treatment in patients of acute ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047563> (Accessed January 2, 2025)
42. Pharmazz, Inc. A prospective, multicentric, randomized, double-

blind, parallel, phase IV study to assess the safety and efficacy of sovateltide in patients with acute cerebral ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955326> (Accessed January 2, 2025)

引用本文 / Article Citation:

米科蔚, 彭俊, 陈梓桂, 马亚楠, 胡昔奇. 干细胞疗法在脑血管疾病中的应用研究进展. 医学新视角. 2025;2(2):46-52. doi:10.5582/npjm.2025.02010

Kewei Mi, Jun Peng, Zigui Chen, Yanan Ma, Xiqi Hu. Research progress on the application of stem cell therapy in cerebrovascular diseases. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(2):46-52. doi:10.5582/npjm.2025.02010

缺血性中风的研究进展

涂国龙

中南大学湘雅医学院附属海口医院神经外科, 海南省海口市 570208

摘要: 中风是严重危害人类健康的脑损伤性疾病, 包括了出血和缺血两种, 到目前为止, 在所有造成我国人口死亡的原因里面, 中风独占鳌头, 不仅会给患者本身的肢体功能的改善和生活方面的提高带来严重的不便, 还会给其家庭带来不可估计的影响, 也会增大社会的负担。并且随着经济和生活水平的提高, 近年来中风的发病率不断创新高, 且中风的年轻人的数量日益增加。我们国家和全世界各国都非常重视和关心中风的研究和治疗, 有研究显示, 中风是由于遗传和环境两方面的原因共同引起的, 但具体原因尚不明确。为有效防治中风的发生, 保护人类的健康, 本文就中风的流行病学调查、影响因素、临床和实验室诊断方法、治疗进展作一综述, 以提高广大研究者对此疾病的认识。

关键词: 中风, 流行病学, 诊断, 治疗, 溶栓

Research progress on ischemic stroke

Guolong Tu

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

Abstract: Stroke is a severe brain injury disease that endangers human health, including both hemorrhagic and ischemic types. So far, stroke has been the leading cause of death among all factors causing death in our country. It not only brings serious inconvenience to the improvement of patients' physical functions and their quality of life but also has an immeasurable impact on their families and increases the burden on society. Moreover, with the improvement of the economy and living standards, the incidence of stroke has been hitting new highs in recent years, and the number of young people suffering from stroke is increasing. Both our country and countries around the world attach great importance to and are concerned about the research and treatment of stroke. Studies have shown that stroke is caused by a combination of genetic and environmental factors, but the specific reasons are still unclear. To effectively prevent and treat the occurrence of stroke and protect human health, this article reviews the epidemiological investigation, influencing factors, clinical and laboratory diagnostic methods, and treatment progress of stroke to enhance the understanding of this disease among researchers.

Keywords: stroke, epidemiology, diagnosis, treatment, thrombolysis

1. 引言

中风(stroke)是严重危害人类健康的脑损伤性疾病, 包括了出血和缺血两种, 到目前为止, 在所有造成我国人口死亡的原因里面, 中风独占鳌头⁽¹⁾, 在全世界范围内也一样, 对于世界人民来说, 中风无论何时都是严重的威胁, 它让数以万计的人再也站不起来、让多少家庭支离破碎^(1,2)。世界卫生组织称中风是21世纪即将到来的流行病, 可见其影响之深, 危害之大。缺血性中风

约占中风的80%以上⁽³⁾, 广义来说就是指脑梗塞, 是由于血栓形成、栓塞、颈动脉狭窄等一系列原因引起的脑组织缺血缺氧损伤而出现一系列症状, 按照发病速度来说可以分为急性脑梗塞和慢性脑梗塞。对于我们普通人来说, 中风让我们感到可怕和痛恨的不仅仅是能够让我们和亲人、朋友相见, 对于侥幸活下来的人来说也是很沉重的打击, 让他们不得不去面对各种各样的后遗症, 可能还会遭受世人的非议, 可能让他们生不如死, 这不仅仅是对于他们自己, 他们的亲人也会面临更多的痛苦, 经济上、精神上的打击都不言而喻, 甚至对于整个社会, 耗费大量的人力、物力及医疗资源去救助中风人群, 也会造成无法估计的重担。正因为如此, 如何去更好的预防和治疗中风就显得尤为重要。目前, 如何防治中风已成为世界各国研究的热点和焦点。为有效防治中风的发生, 提高广大人民对中风的认识, 保护人类的健康, 本文就中风的流行病学调查、危险因素、临床和实

收稿日期: 2025-4-18; 修回日期: 2025-5-26

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 涂国龙/Guolong Tu, E-mail: 631139231@qq.com

实验室诊断方法、治疗进展作一综述。

2. 流行病学

近年来,每年数以万计的人因为中风而死亡,或因为中风而成为了永远的残疾,多少家庭分崩离析,支离破碎。据文献报道,在过去的30年里,我国的中风负担一直在增加,在农村地区尤为严重⁽²⁾;在2004年,我国一次因中风而住院的平均费用是农村居民年收入的两倍,在2003年至2007年期间,由政府资助的医院的中风护理费用每年增长117%⁽³⁾。中风作为一种多发且非死即残的疾病,给我们的健康带来了巨大的威胁。2012年至2013年的中国卒中全国流行病学调查(national epidemiological survey of stroke in China, NESS-中国)涉及来自31个省的480,687个人(年龄≥20岁),该报告显示我国中风的年龄标准化整体人群的患病率高达1115/10万人,新近发生IS发病率也不低,为247/10万人,据报道的死亡率115/10万人可以估算我国每年数十万的人死于中风⁽⁴⁾,且存活的患者中多数还留有言语不利、手脚活动不灵、痴呆甚至是植物状态⁽⁴⁾。在我国,每年约有240万人新患中风,在这两百多万人中大约有75%的人因中风而生活在不同程度的残疾中。根据我国最新流行病学调查结果显示⁽⁵⁾,就我们国家内部而言,城市中风风险低于农村地区,且治疗和预后都较农村地区好,这是因为我国医疗水平分布差异大,城市医疗条件较好,交通便利,生活在城市的人们了解的医疗常识较多,重视对血压、血糖等控制,吸烟相对较少,所以中风发生率也相对较低,且经济条件较好,使得他们能够在中风时间窗之内获得有效的治疗,死亡率和致残率也跟着降低,而大部分农村地区医疗就治水平差,生活在农村的人们大部分缺乏相关医疗常识,平时不注意高血压、糖尿病等病的治疗,加之他们出行基本靠走,每年收入低,基本解决温饱问题,遥远的距离和昂贵的治疗费用使他们很容易错过脑卒中治疗的最佳时间窗,这也是我国卒中患者死亡率和致残率居高不下的原因。虽然由于我国整体医疗水平改善,我国脑卒中死亡率较往年相比已有所下降,但与发达国家相比,还是任重而道远。

3. 危险因素

有研究表明,大约85%的中风是可以预防的⁽⁶⁾,生活方式的改变对预防中风特别有意义,在过去30年中,拥有高收入的发达国家因为提高了人民对于中风的认识,人民不由自主的改变了不良的生活方式,使得中风的发病率下降了接近一半,而在低收入层次的发展中国家,因为生活所迫,尤其是工业化导致了不良生活方式的形成,中风的患病率增加了一倍以上,这一观察结果表明了生活方式和饮食习惯的重要作用⁽⁷⁾。流行病学的研究表明⁽⁵⁾,环境因素在缺血性中风的发病过程中起着举足轻重的作用,各种危险因素影响着中风的发生,“三高”在缺血性中风的发病过程中有着不言而喻的影响,未经控制的高血压、糖尿病及其并发症、未服药控制的高脂血症等是诱发中风最常见的危险因素。作为三高之首的高血压经研究表明卒中最重要和可改变的危险因素,不受控制的高血压也是认知障碍和痴呆的主要原因,收缩

压降低2mmHg与中风减少25%相关,而舒张压降低导致中风减少50%⁽⁸⁾。有效降低血压比选择抗高血压药物对预防中风更重要和必要。药物类别的选择应根据病人情况而定。一些研究和荟萃分析表明,钙拮抗剂和血管紧张素转换酶阻滞剂是一种有益的趋势⁽⁹⁾,而没有心脏病的高血压患者使用-受体阻滞剂对预防中风的保护作用似乎较弱。Rothwell PM⁽⁹⁾的一项研究表明,血压的高变异性与更高的中风风险相关,这再次支持钙拮抗剂治疗。此外,使用噻嗪类利尿剂或-受体阻滞剂治疗有代谢危险因素的患者似乎有更高的糖尿病新发病风险⁽¹⁰⁾。同样作为三高之一的糖尿病,在引起中风的过程中也起着重要的作用,糖尿病患者发生血管事件的风险更高。Elliott WJ等人发现,糖尿病似乎更愿意招惹那些存在代谢异常的高血压患者,他们在使用噻嗪类利尿剂治疗后似乎有更高的风险引起中风⁽¹¹⁾,这样来说,这些患者不仅因为高血压未得控制而可能引起中风,更有可能因糖尿病而使自己处于更危险的境地,然而这一点不仅仅在这种药物上有所发现,在使用受体阻滞剂时同样如此。此外,根据一项前瞻性观察研究,2型糖尿病患者中风的发生率高于心肌梗死的发生率⁽¹²⁾。糖尿病能促进大脑微血管病变,引起腔隙型中风。目前的数据表明二甲双胍可能有助于糖尿病脑卒中的预防⁽¹³⁾。强化对高血糖的控制可以减少微血管并发症,而对大血管并发症如卒中的影响尚不明确,此外,他汀类药物的使用已被证明可以显著降低中风风险,在一项关于他汀类药物Meta分析中发现,低密度脂蛋白胆固醇每降低1mmol/l,中风风险降低五分之一^(14,15);吸烟作为世界上每天数亿人都在做的事,不仅可以通过影响高血压来引发患者中风,更是作为中风的独立危险因素而存在,它还能增强其他危险因素如房颤的效果。最近的研究也表明了被动吸烟和中风之间的联系^(16,17),一个长期吸烟的人在戒烟一年后,比长期吸烟的人降低了一半以上的风险,戒烟一年就有如此改善,在那些戒烟5年的人身上观察到,基本上与正常不吸烟者的风险相当⁽¹⁸⁾。

4. 诊断

缺血性脑卒中发生在颈部或脑血管阻塞时,堵塞可能是由颅内或颈部血管内的血栓形成引起的,或者有身体其他部分的栓子运送到大脑形成堵塞,或者是通向大脑的动脉血管不通,或迂曲,或狭窄,或梗阻。且由于中风类型多种多样,导致其诊断困难,也是导致中风患者得不到及时治疗的原因之一,针对这种情况,美国心脏协会/美国中风协会(American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA)介绍了中风诊断的最佳实践指南⁽¹⁹⁾,包括病人病史、检查和中风量表,以及诊断测试等多个方面。如果患者的病史和体格检查提示有缺血性中风,应进行详细的偏瘫、失语等神经查体,美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分表或其他标准化脑卒中量表可协助评估脑卒中的严重程度。颅脑成像可以区分缺血性脑卒中和出血性脑卒中,识别脑卒中的亚型,通常还可以识别脑卒中的病因;血管成像是可以确定动脉阻塞的部位和原因的影像学检查,还可以评估卒中复发的高风险患者;除此之外,CT平扫、

MRI、B超、CTA、MRA以及DSA等也被广泛应用于确定卒中的亚型和病因。

5. 治疗

脑细胞是一种极其脆弱的细胞，对于缺血缺氧的耐受性极差，有研究显示仅5–10分钟完全缺血就可以导致脑组织的死亡⁽²⁰⁾。脑动脉血栓形成并出现临床症状后并不代表该动脉供应的脑组织完全处于缺血状态，脑缺血梗死的进展程度快慢取决于血栓形成的速度、侧支循环的代偿、机体纤溶状态等因素。所以溶栓治疗的时间窗存在较大的个体化差异。尽管临床上对于溶栓治疗的时间窗仍存在较大争议，但不管差异多大，越快进行治疗，打通梗阻的血管，恢复血流都是脑梗塞治疗所必须的。目前对于急性脑梗塞治疗的方法主要有静脉溶栓、动脉溶栓以及机械取栓等。

5.1. 静脉溶栓

静脉溶栓 (intravenous thrombolysis, IVT)，即在静脉血管内应用溶解血栓类药物，以达到血管再通的目的。目前所用的药主要有链激酶 (streptokinase, SK)、尿激酶 (urokinase, UK)、重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 等，rt-PA是目前国内外使用时间最久、效果最好的药物。早在1995年，NINDS研究小组建议，在急性缺血性中风发生后3小时内，用rt-PA进行静脉治疗是有益的，可以改善临床结果⁽²¹⁾。根据2008年Hacke等人报道的一项研究结果，在常规临床实践中，建议的开始静脉rt-PA的有效时间为急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 出现后4.5小时内⁽²²⁾。然而，接受IVT治疗的患者中，近50%在90天后不能达到生活自理 (改良mRS等级0-1级)⁽²¹⁻²³⁾。这可能是由于已经因中风而缺氧损伤的脑组织因为在rt-PA的纤溶作用下增加了脑损伤，引起血脑屏障破坏或者还有其他我们现在还没有发现的影响^(24,25)。这也是为什么在接受IVT治疗的患者出现出血性转化的风险高于未接受IVT的患者，其颅内出血的发生率为9–27%，有症状的为2.1–5%⁽²¹⁻²³⁾。

5.2. 动脉溶栓

动脉溶栓是通过脑血管介入使用导管将溶栓药物送至血栓使其溶解的一种方法，相比于静脉溶栓，这种方式可以有更长的时间让已经闭塞的血管重新流通，由于直接将药物送到血栓处所以血栓局部的溶栓药物的浓度会比静脉溶栓更高，这样就可以减少溶栓药物的用量从而降低全身出血的风险，且经PROACT II⁽²⁶⁾和MELT⁽²⁷⁾两个临床试验证实，在6小时时间窗内，动脉注射尿激酶对于急性缺血性中风患者来说是有益的，Shuyi Shang等人最近发现⁽²⁸⁾，由小分支血管闭塞引起的AIS患者可从动脉内尿激酶溶栓中获益，而颅内出血的风险不显著增加。

5.3. 机械取栓

机械取栓作为血管内治疗缺血性中风的另一种方

式，主要是指借助取栓装置、球囊机械性捣碎、超声、激光等非药物措施击碎血栓，使闭塞血管再通。其起源可以追溯到1998年，当时Amplatz鹅颈提取环首次用于从大脑提取血栓，并把这一技术成功的在哥德堡得到了应用⁽²⁹⁾。2015年发表的五项新的随机试验-The MR CLEAN⁽³⁰⁾、the ESCAPE trial⁽³¹⁾、The Solitaire Retriever Study (SWIFT-PRIME)⁽³²⁾、The EXTEND-IA study⁽³³⁾、The REVASCAT trial⁽³⁴⁾-成功地证明了血管内治疗的益处，改变了缺血性中风的的治疗方法，并把急性缺血性中风治疗的时间延长到了24小时之内，其由于应用物理方法打通大中动脉，许多细小动脉未通，可显著减少药物溶栓溶通细小动脉后微循环再灌注引起的出血。根据国际卒中大会发布2018版指南⁽¹²⁾指出，在控制好气道、血压、血氧饱和度、体温等因素下，在0–3小时 (I级推荐，A级证据) 时间窗内的AIS患者如果无溶栓禁忌症，首选rt-PA溶栓治疗，对于3–4.5小时内 (IIa级推荐，B级证据) 的患者选择rt-PA溶栓也是合理的；对于大脑中动脉梗阻的AIS患者来说，他们获得救治的时间可能相对来说会更长一些，从动脉途径治疗可以让他们在相对更长的6小时内获益 (I级推荐，B级证据)；此外，还包括那些有静脉注射alteplase禁忌证的患者也是可行的，虽然其后果尚不清楚 (IIb级推荐，C级证据)；对于前循环梗塞的病号，在AIS后6小时内 (股动脉穿刺) 满足以下标准的前提下 (1) 改良Rankin量表评1分以下；(2) 年满18周岁；(3) NIHSS评分在六分以上者可考虑行DSA并行血栓取出术 (I级推荐，A级证据)，对于M2或M3段闭塞的患者，使用机械取栓术可能是合理的 (IIb级推荐，B级证据)，虽然其获益尚未确定；对于大多数患者来说很可能错过6小时时间窗，尤其对于那些夜间睡梦中发作的患者来说，其中某些前循环大血管梗塞 (I级推荐，A级证据) 的患者，如果没有其他禁忌症，机械取栓也是不错的选择。当然还是要符合DAWN或DEFUSE-3的标准，不然也是有害无利，不过他们的救治时间也相对延长到了16小时；对于16–24小时内的患者进行机械取栓可能也是合理的，虽然其获益并未明确 (IIa级推荐，B级证据)。综上所述，机械取栓对于急性缺血性中风患者来说，在一定程度上可以延长部分病人的时间窗至24小时，虽然不是所有患者都存在这个机会，但也不失为一种良好的方法。

6. 溶栓治疗并发症

6.1. 脑出血

中国最新2018版急性缺血性中风指南⁽³⁵⁾中指出，根据研究发现在脑梗死的自然病程中约有8.5–30%的病人脑梗死转化为脑出血，在这些出血的患者中症状性颅内出血的约为1.5–5%。有研究表明⁽²⁴⁾，在接受IVT治疗的患者中出现出血性转化的风险高于未接受IVT的患者，这可能是由于已经因中风而缺氧损伤的脑组织因为在rt-PA的纤溶作用下增加了脑损伤，引起血脑屏障破坏，从而导致出血的风险增加。此外，指南还指出心源性栓子导致的梗死、影像学显示存在明显的占位效应、70岁以上老年人、抗栓、抗凝及、溶栓药物的应用会增加出血性转化的风险，所以在进行溶栓前要密切关注栓子的来源、病

人的年龄等内容, 尽量减少脑出血的发生。普遍认为出血是溶栓后病人死亡的主要原因。

6.2. 血管再闭塞

脑梗塞患者进行溶栓治疗血管再通后并不意味着梗塞的血管不会再闭塞, 有研究表明, 部分病人仍会出现血管再次闭塞, 大约有1/10至1/5的患者会发生⁽³⁶⁾, 发生再闭塞的原因目前仍不是十分清楚, 可能存在以下几方面的原因, 其一可能是血管内皮细胞由于缺血缺氧而引起损伤从而激发体内凝血系统, 再与体内抗凝、纤溶机制相互制约的结果。其二, 梗阻的血管再次开通后, 患者的部分功能在一定程度上得到改善, 但由于原有的动脉硬化斑块仍然存在, 动脉仍有狭窄, 很容易在原位再次形成血栓。血管再闭塞给患者造成严重神经功能障碍, 所以在溶栓后辅助溶栓治疗的抗凝和抗血小板治疗是必需的。

6.3. 缺血再灌注损伤

缺血脑组织早期获得再灌注, 可使局部脑组织缺血、缺氧造成的神经功能损害症状和体征得到缓解, 但恢复血流后仍有部分脑组织可能再次遭受损失。这种在缺血的组织或器官由于血管再通恢复血流后, 不仅受损的功能尚未得以恢复, 反而使功能、代谢障碍等破坏更加严重, 乃至完全不能恢复的现象被称为缺血再灌注损伤。虽然人们一直致力于脑缺血再灌注损伤的研究, 但其过程中一级和二级损伤机制仍然不是很清楚, 可能涉及过度产生自由基、兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAA) 的兴奋毒性、细胞内钙过载、血脑屏障被破坏等多个环节。由于脑细胞在耐受性方面的敏感性, 所以在早期获得再灌注的基础上, 如何防治再灌注损伤也成了目前研究的重点。

7. 治疗后评估

溶栓治疗后疗效如何需要通过临床及影像学来评价。

7.1. 临床评估

临床评估在患者溶栓治疗后的疗效判断中具有重要意义, 通常通过术前术后的神经系统查体、NIHSS评分、认知与日常生活能力等评价量表进行综合分析。神经功能评估方面, NIHSS评分用于衡量神经功能缺损程度, 评分越高表明缺损越严重; 而改良Rankin量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分则用于评估患者的功能独立性, 分数越低表示功能越好。临床结局评估包括血管再通率、神经症状改善情况以及是否出现出血转化等并发症。时间窗评估主要关注从发病到溶栓的时间, 时间越短, 治疗效果越理想, 通常要求在4.5小时内完成溶栓治疗。生化指标方面, 血液检查可监测凝血功能和血小板计数等指标。生活质量评估常采用SF-36量表来判断患者的生活状况。此外, 还需进行长期随访, 评估中风的复发率以及神经功能的长期恢复情况。患者满意度也是重要参考之一, 可通过满意度调查了解患者对治疗的主观

评价。最后, 经济学评估通过成本效益分析来判断治疗措施的经济合理性, 为临床决策提供依据。

7.2. 影像学评估

数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 作为脑血管病检查的金标准, 可以提供血流动态或动脉期、静脉期方面的变化。溶栓治疗是否成功的主要评价标准是溶栓后血管是否再通以及再通后有无出血、再梗塞等情况发生, 而评价血管是否再通可以通过比较溶栓前及溶栓后的DSA影像学改变, 有无出血可通过CT来判断。

8. 总结和展望

中风是影响人健康的重大隐患, 是威胁人类健康的疑难杂症, 世界各国都未停止过对它的研究, 溶栓治疗是目前治疗的首选方法, 随着科学技术的进步, 神经介入的开展, 动脉溶栓、机械取栓等为中风的治疗提供了更多的方法和思路, 在全世界的不懈努力下, 总有一天会找到更多更好的方法, 降低中风对我们的威胁。

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. Yang G, Wang Y, Zeng Y. *et al.* Rapid health transition in China, 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;381:1987-2015.
2. Zhou M, Wang H, Zhu J, *et al.* Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: A systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;387:251-272.
3. Wang YL, Wu D, Liao X, *et al.* Burden of stroke in China. *Int J Stroke.* 2007;2:211-213.
4. Wang W, Jiang B, Sun H, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480,687 adults. *Circulation.* 2017;135:759-771.
5. Wang W, Wang D, Liu H, *et al.* Trend of declining stroke mortality in China: Reasons and analysis. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2:132-139.
6. O'Donnell M J, Xavier D, Liu L. *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-123.
7. Hankey GJ: Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:66-81.
8. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534-2544.
9. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375:938-948.
10. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of

- antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-207.
11. Martin S, Schramm W, Schneider B, *et al*. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:495-501.
 12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-865.
 13. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, *et al*. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-828.
 14. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2002;33:1863-1868.
 15. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, *et al*. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285:2729-2735.
 16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
 17. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: The more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:917-932.
 18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
 19. Broussalis E, Killer M, McCoy M, *et al*. Current therapies in ischemic stroke. Part A. Recent developments in acute stroke treatment and in stroke prevention. *Drug Discov Today*. 2012;17:296-309.
 20. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
 21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al*. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
 22. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, *et al*. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2313-2323.
 23. Adibhatla RM, Hatcher JF. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: Therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7:243-253.
 24. Benarroch EE. Tissue plasminogen activator: Beyond thrombolysis. *Neurology*. 2007;69:799-802.
 25. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, *et al*. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282:2003-2011.
 26. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, *et al*. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: The middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633-2639.
 27. Shang S, Zhao W, Li C, *et al*. Intra-arterial thrombolysis improves the prognosis of acute ischemic stroke patients without large vessel occlusion. *Eur Neurol*. 2018;80:277-282.
 28. Rentzos A, Lundqvist C, Karlsson JE, *et al*. Mechanical embolectomy for acute ischemic stroke in the anterior cerebral circulation: The Gothenburg experience during 2000-2011. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1936-1941.
 29. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, *et al*. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
 30. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al*. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.
 31. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al*. Solitaire™ with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment for acute ischemic stroke (SWIFT PRIME) trial: Protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10:439-448.
 32. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al*. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.
 33. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al*. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.
 34. 钟迪,张舒婷,吴波. 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读. *中国现代神经疾病杂志*. 2019;19:897-901.
 35. 王耀山,王晔. 脑梗死介入治疗的临床应用. *中国实用内科杂志*. 2001;21:494.
-
- [引用本文 / Article Citation:](#)
- 涂国龙. 缺血性中风的研究进展. *医学新视角*. 2025;2(2):53-57. doi:10.5582/npjm.2025.02011
- Guolong Tu. Research progress on ischemic stroke. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(2):53-57. doi:10.5582/npjm.2025.02011

吲哚菁绿辅助微创手术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中的疗效与预后影响：系统评价与分析

李宜玮¹, 黄创禹¹, 戈栋升¹, 夏龙玺¹, 马泽宇¹, 刘宁^{1,2}

¹海南医科大学, 海南省海口市 571199; ²海南医科大学附属海南医院, 海南省海口市 570311

摘要: 聚焦直肠癌侧方淋巴结转移, 评估其诊断方法与治疗策略, 着重吲哚菁绿 (Indocyanine green, ICG) 辅助侧方淋巴结清扫 (Lateral Lymph Node Dissection, LLND) 的应用效果, 同时探讨淋巴结转移 (Metastatic Lymph Node, MLN) 与癌结节 (Tumor Deposits, TD) 的病理交互作用。方法: 通过文献回顾与综合分析, 评估高分辨率MRI、光谱CT及ICG荧光显影技术的诊断效能, 比较新辅助放化疗 (Neoadjuvant Chemoradiotherapy, NCRT)、LLND及ICG辅助LLND等治疗手段的疗效与安全性。结果: ICG在前哨淋巴结 (Sentinel Lymph Nodes, SNs) 检测中灵敏度及阴性预测值高, 辅助LLND可显著提高淋巴结检出率, 减少术后并发症, 优化手术效果, 尤其在预防吻合口瘘方面优势显著。TD作为直肠癌的重要病理特征, 与区域淋巴结转移密切相关, 提示肿瘤侵袭性高, 需更广泛的手术切除和更积极的术前放化疗。结论: ICG辅助LLND在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中前景广阔, 但仍需严谨临床试验验证其长期疗效与安全性, 确保患者得到最佳治疗方案。

关键词: 吲哚菁绿, 全直肠系膜切除术, 辅助侧方淋巴结清扫, 新辅助放化疗, 侧方淋巴结, 直肠癌

Effect and prognosis of indocyanine green assisted minimally invasive surgery in the treatment of lateral lymph node metastases in rectal cancer: a systematic review and analysis

Yiwei Li¹, Chuangyu Huang¹, Dongsheng Ge¹, Longxi Xia¹, Zeyu Ma¹, Ning Liu^{1,2}

¹Hainan Medical University; Haikou 571199, China; ²Hainan General Hospital, Hainan Medical University Hainan Hospital, Haikou 570311, China

Abstract: Objective: Focusing on lateral lymph node metastases of rectal cancer, evaluating diagnostic methods and treatment strategies, focusing on the application effect of Indocyanine green (ICG) as an aid to lateral lymph node dissection (LLND), and exploring the pathological interactions between lymph node metastases (MLN) and Tumor Deposits (TD). Methods: Through literature review and comprehensive analysis, the diagnostic efficacy of high-resolution MRI, spectral CT and ICG fluorescence imaging was evaluated, and the efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT), LLND and ICG-assisted LLND were compared. Results: ICG has high sensitivity and negative predictive value in sentinel lymph nodes (SNs) detection, and assisting LLND can significantly improve the lymph node detection rate, reduce postoperative complications, and optimize the surgical effect, especially in the prevention of anastomotic fistula. As an important pathological feature of rectal cancer, TD are closely related to regional lymph node metastasis, suggesting that the tumor is highly aggressive and requires more extensive surgical resection and more aggressive preoperative chemoradiotherapy. Conclusion: ICG-assisted LLND has broad prospects in the treatment of lateral lymph node metastasis of rectal cancer, but rigorous clinical trials are still needed to verify its long-term efficacy and safety to ensure that patients get the best treatment plan.

Keywords: ICG; TME; LLND; NCRT; Lateral lymph nodes; Rectal cancer

1. 引言

收稿日期: 2025-5-12; 修回日期: 2025-6-16

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 刘宁/Ning Liu, E-mail:

drliuning@hainmc.edu.cn

直肠癌作为我国常见恶性肿瘤, 其发病率逐年攀升⁽¹⁾。西方国家常用新辅助放化疗 (Neoadjuvant Chemoradiotherapy, NCRT) 缩小肿瘤、提高R0切除率和保肛率, 但并发症风险与局部复发率仍较高⁽²⁾。鉴于此, 亚洲尤其是日本学者倡导: 对特定分期的低位直肠

癌实施预防性辅助侧方淋巴结清扫（Lateral Lymph Node Dissection, LLND）进一步提升疗效⁽³⁾。然而，侧方淋巴结区域解剖复杂，手术操作空间有限，存在技术挑战和并发症风险⁽⁴⁾。因此，迫切需要探索新的治疗策略以提高疗效。吲哚菁绿（Indocyanine green, ICG）荧光导航技术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中优势显著，可提高淋巴结检出率，减少血管损伤及术后并发症，优化手术效果并缩短手术时间⁽⁵⁾。

直肠癌侧方淋巴结清扫，中国和日本的研究重点与临床应用存在显著差异。中国聚焦直肠癌LLND控制局部复发的有效性，但发现对系统性转移控制作用有限；认为术前放化疗联合LLND可提高患者的生存率和无复发生存率，但需谨慎选患者以防并发症^(6,7)。相比之下，日本关注侧方淋巴结转移患者预后，虽发现这类患者总体预后差，但在特定群体中实施LLND可提高生存率⁽⁸⁾。ICG辅助微创手术的临床应用，日本学者在直肠癌的治疗中广泛应用，尤其擅长淋巴结清扫和血管成像，注重精细操作，手术时间长但并发症少⁽⁹⁾。而中国，ICG技术在直肠癌手术中逐渐推广，专家通过共识和研究推动规范化应用，但成熟度仍低于日本⁽¹⁰⁾。

2. 直肠癌侧方淋巴结转移的诊断：技术与方法的改进

淋巴结转移（Metastatic Lymph Node, MLN）是直肠癌的重要转移方式，癌结节（Tumor Deposits, TD）是直肠癌淋巴引流区域内的一种特殊病理特征⁽¹¹⁾。无论有无区域淋巴结转移，TD均影响N分期（N0→N1c）及预后，并与病理性壁外静脉浸润（Extramural Vascular Invasion, EMVI）相关⁽¹²⁾。影像学检查是评估TD和淋巴结状态的重要手段，可明确肿瘤分期、TD特征及淋巴结转移情况⁽¹³⁾。

2.1. 传统影像学方法在直肠癌侧方淋巴结转移中的诊断

内镜超声（Endoscopic Ultrasound, EUS）能清晰显示直肠壁层次，对T分期准确性高，但在评估侧方淋巴结（尤其是盆腔深部淋巴结）时受限，其N分期灵敏度和特异性仅为0.95和0.78⁽¹⁴⁾。普通CT通过测量淋巴结大小（短径 $\geq 5\text{mm}$ ）初步判断转移风险，但易假阳性，且对深部侧方淋巴结评估不足⁽¹⁵⁾。PET-CT能提供全身代谢信息，但空间分辨率低，对小淋巴结检测能力有限，且假阳性率较高⁽¹¹⁾。

2.2. 高分辨率MRI

在直肠癌诊断中，高分辨率MRI虽是评估淋巴结转移的关键工具，但其N分期的敏感性和特异性仅分别为58–77%和62–74%，存在局限性⁽¹¹⁾。EMVI是重要预后因素，出现在约1/3的直肠癌患者中，与远处复发和预后不良密切相关^(16,17)。将淋巴结短径阈值（Lateral Lymph Node, LLN）设为5mm时，MRI的阳性预测值和阳性似然比最高，且MRI-EMVI阳性时行短期术前放疗可减少复发⁽¹⁶⁾。因此，结合MRI-EMVI检查可提高淋巴结阳性检测的准确性，并预防侧方淋巴结复发。

此外，MRI通过高分辨率T2WI和CET1WI能精准识

别直肠癌中的TD和MRI检测到的MLN，MRI检测到的TD（MRI- detected TDs, mTDs）与术后病理证实的TD（pathology-proven TDs, pTDs）高度一致，且与远处转移（postoperative distant metastasis, PDM）和淋巴结转移（pathology-proven lymph node involvement, pLN）密切相关⁽¹⁸⁾。多变量分析显示，mTDs和腹膜反折侵犯是PDM的独立风险因素，而mTDs和mLN是pLN的独立风险因素⁽¹⁸⁾。基于这些因素构建的列线图在预测PDM和pLN方面表现出色，C指数分别为0.837和0.817⁽¹⁸⁾。因此，准确区分TD和MLN对制定治疗方案至关重要，TD的存在提示肿瘤侵袭性高，可能需更广泛的手术切除和更积极的术前放化疗⁽¹⁹⁾。

2.3. 光谱CT

光谱CT利用双层探测器技术，可在淋巴结形态改变前检测肿瘤细胞早期浸润，并通过碘含量（Iodine Content, IC）参数反映肿瘤血管生成和血流情况⁽²⁰⁾。研究显示，光谱CT凭借双层探测器及定量参数分析，可精准识别结肠癌外转移和转移性淋巴结，具有较高的准确率和优越的诊断性能⁽²¹⁾。IC定量参数可有效区分结肠癌区域淋巴结的性质，多参数联合分析构建的回归模型展现出高效的鉴别诊断能力，为结直肠癌淋巴结定性诊断提供了新方法。

2.4. ICG荧光显影技术

ICG在SNs检测中灵敏度为91.3%，且阴性预测值达100%，结合全直肠系膜切除术（Total Mesorectal Excision, TME）+LLND可进一步提升治疗效果⁽⁵⁾。然而，出现假阴性淋巴结可能与注射位置不当、剂量不足或肿瘤阻塞淋巴管有关⁽²²⁾。但多部位注射ICG可显著提高前哨淋巴结示踪成功率（从不足40%提升至75%）⁽²³⁾。因此，ICG辅助LLND在直肠癌侧方淋巴结远处转移的治疗中更安全有效，但掌握ICG显影技术需要长时间训练。

3. 直肠癌侧方淋巴结转移的治疗策略

3.1. NCRT

在欧美，NCRT已被广泛认可为一种有效控制直肠癌侧方淋巴结转移的治疗手段，可减少手术时间和术后并发症，但对于高危患者（如LLN短轴直径 $\geq 7\text{mm}$ ），NCRT联合TME不足以预防侧方淋巴结复发（Lateral Lymph Node Recurrence, LLR）^(3,24)。研究显示，LLN $\geq 7\text{mm}$ 的患者LLR率可达19.5%，而实施LLND可将其降至5.7%⁽²⁵⁾。国际直肠癌侧方淋巴结协助小组建议，NCRT前LLN短径 $\geq 7\text{mm}$ 作为转移判断标准，NCRT后闭孔淋巴结短径 $> 6\text{mm}$ 、髂内淋巴结短径 $> 4\text{mm}$ 作为残留阳性淋巴结标准，退缩不佳者需考虑LLND⁽³⁾。此外，有文献提出，NCRT+TME+LLND的治疗效果相对较好，术后侧方淋巴结转移的发生率显著低于NCRT+TME治疗的患者，而通过NCRT后的残余阳性LLN可以通过LLND解决⁽²⁴⁾。

短程放疗（Short-Course Radiotherapy, SCRT）在局部晚期直肠癌（Locally Advanced Rectal Cancer，

LARC)治疗中表现出优于长程放化疗(Long-Course Chemoradiotherapy, CRT)的无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)和总生存期(Overall Survival, OS),且有助于保留括约肌功能⁽²⁶⁾。尽管长程和短程放化疗能有效控制局部复发,但与LLND在控制侧方复发方面的比较研究仍不足。对于不愿手术的患者,全新辅助治疗(Total Neoadjuvant Therapy, TNT)通过术前全身化疗和放疗,可提高DFS和OS,降低远处转移风险,并提高病理完全缓解率(Pathological Complete Response, PCR)⁽²⁷⁾。

3.2. LLND

国际多中心研究发现,NCRT后侧方淋巴结短轴直径<7mm的患者复发率为4.9%,且小淋巴结(<7mm)导致的侧方复发占比达44%⁽²⁸⁾。这提示小淋巴结在治疗后仍可能带来较高的复发风险。既往研究表明,侧方淋巴结肿大($\geq 5\text{mm}$),即使接受 $\geq 95\%$ 的计划放疗剂量,4年侧方型复发率仍高达12.5%⁽²⁹⁾。此外,侧方淋巴结短径 $\geq 7\text{mm}$ 是NCRT后侧方型局部复发的独立危险因素,行LLND可显著降低患者的5年侧方复发率(5.7% vs 19.5%, $P=0.042$)、局部复发率(5.7% vs 25.6%, $P=0.005$)和远处转移率(13.5% vs 30.8%, $P=0.028$)⁽²⁵⁾。JCOG0212研究显示,侧方淋巴结短径<5mm时,阳性率为5.2%⁽³⁰⁾。韩国研究也指出,即使侧方淋巴结退缩至<5mm,LLND仍能显著降低局部复发率,强调了LLND的重要性⁽³¹⁾。日本学者提出,髓内和闭孔淋巴结清扫被视为预防性LLND的一部分,应用预防性LLND可显著提升患者3年生存率,但手术复杂性和术后并发症仍是挑战⁽⁴⁾。中国则推荐局部进展期直肠癌患者接受NCRT+TME,并根据影像学评估选择性LLND,旨在降低肿瘤负荷、提高手术切除率并处理侧方转移⁽⁴⁾。

3.3. ICG辅助LLND

ICG辅助LLND在直肠癌治疗中优势显著。2006年,Nagata⁽³²⁾等首次报道其在术中识别SNs的效率是传统手术的五倍,但在T3期及以上直肠癌中存在假阴性,可能与肿瘤阻塞淋巴回流有关⁽³³⁾。2010年,Noura⁽³⁴⁾等对25例pT3期低位直肠癌患者进行SNs活检,23例成功检测到SNs,其中6例接受侧方淋巴结清扫。结果显示,侧位SNs的检测在预测侧方淋巴结状态方面具有高度准确性。在2022年的GREENLIGHT试验中,Ribero⁽³⁵⁾等人研究了ICG荧光淋巴标测在D3淋巴结清扫术中的应用。发现内镜下肿瘤周围注射ICG能清晰显示所有患者的淋巴路径,D3区淋巴结的检出率达到92.8%,导致50%的病例调整了淋巴结清扫范围,并确定手术前24小时为ICG注射的最佳时间点。此外,Wan⁽¹⁰⁾等研究表明,获取更多D3淋巴结样本能更精确地进行N分期,指导辅助治疗,且不增加手术并发症风险,从而改善患者预后。

ICG荧光显影技术还可提高手术精确度和安全性,尤其在评估肠吻合口血流灌注方面。使用ICG荧光血管造影技术可降低术后吻合口瘘(Anastomotic Leak, AL)发生率⁽³⁶⁾。Watanabe⁽³⁷⁾等人的研究证实,ICG可有效降低AL风险。在Safiejko等⁽³⁸⁾人的荟萃分析纳入32项研究(共

11,047例结直肠癌患者),发现ICG组AL发生率为3.7%,显著低于非ICG组的7.6%,表明其在降低AL发生率方面具有显著价值。因此,ICG-FI(ICG荧光成像)在结直肠癌手术中,尤其是预防AL方面,是一种有益的辅助工具。

4. 讨论

4.1. 直肠癌侧方淋巴结转移的诊断与治疗进展

直肠癌侧方淋巴结转移是影响患者预后的关键因素。传统影像学方法(EUS、普通CT、PET-CT)虽常用,但存在局限性,如EUS评估受限、普通CT易假阳性、PET-CT对小淋巴结检测能力有限且假阳性率高^(11,15)。新型影像学技术(高分辨率MRI、光谱CT、ICG荧光显影)显著提升诊断准确性,其中高分辨率MRI结合MRI-EMVI检查、光谱CT的高准确率以及ICG荧光显影技术的高灵敏度和阴性预测值,结合TME+LLND可进一步提升治疗效果^(5,16)。在治疗方面,NCRT可有效控制侧方淋巴结转移,但高危患者需结合LLND;虽然LLND在治疗中具有重要意义,但其手术操作复杂且并发症风险较高;而ICG辅助LLND可提高手术精确度和安全性,尤其在预防吻合口瘘方面效果显著^(3,36)。TD与MLN均对患者的预后具有重要影响。TD提示肿瘤具有较高的侵袭性,并独立于MLN,是不良预后的关键指标⁽¹⁹⁾。在临床实践中,需高度重视TD和MLN,并在治疗方案中加以考虑。

4.2. ICG的吸收机制与EPR效应:肿瘤治疗的新视角与应用潜力

目前,尚无直接证据表明肿瘤细胞具有特异性吸收ICG的能力。在肿瘤异种移植中观察到的ICG优先吸收现象,可能与肿瘤细胞内吞活性增强和细胞间连接破坏有关⁽³⁹⁾。1986,Hiroshi Maeda博士及其研究团队⁽⁴⁰⁾首次提出实体瘤中的“增强通透性和保留效应”(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR效应),该效应指出间质液压力和实体应力会导致大分子药物向肿瘤内部渗透受阻,并影响药物在肿瘤内的分布。然而,这些压力会使功能性淋巴管塌陷⁽⁴¹⁾,这可能是ICG在转移淋巴结中显影效果不佳的原因。由于间质液压力和实体应力主要影响药物向肿瘤中心的渗透,而对外围区域影响较小⁽⁴²⁾,因此扩大切除显影区域可能是一种有效策略。但实施这一策略时,需综合考虑肿瘤的生物特性、患者的具体情况以及治疗的安全性和有效性。

4.3. ICG与白蛋白的结合:增强肿瘤成像的关键与临床应用前景

目前,相关文献提出肿瘤对单独注射的ICG的靶向性可由EPR效应解释,其机制为ICG在给药时能与血清中的白蛋白结合⁽⁴³⁾。研究表明,ICG与白蛋白的结合可改善水解稳定性,提高光致发光量子产率(Photoluminescence Quantum Yield, PLQY),对肿瘤成像和光热疗法具有重要意义⁽⁴⁴⁾。在白蛋白环境中,ICG荧光强度可显著增强⁽⁴⁵⁾。然而,肿瘤能通过吸收白蛋白作为能量来源,减少

淋巴结中的白蛋白含量,进而影响ICG的显影^[46]。因此,肿瘤侵犯导致淋巴结中白蛋白减少,将会减少ICG与白蛋白的结合,进而影响ICG在淋巴结中的显影效果。

5. 总结

ICG荧光显影技术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中的应用正逐渐成熟,未来将有望成为关键治疗的手段。且ICG可精确定位前哨淋巴结,为患者定制个性化治疗方案,并用于术后监测复发或转移,指导治疗调整。并随着技术进步,ICG注射将更精准,显影效果优化,并发症风险降低,且标准化手术流程可提高手术一致性和成功率。

本文系统回顾了ICG辅助微创手术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中的应用效果,展示ICG可提高淋巴结检出率和减少术后并发症的优势。然而,由于本研究仅基于已发表的文献进行分析,可能存在一定的局限性。未来需要更多高质量的随机对照试验和长期随访数据,以验证ICG辅助LLND的长期疗效和安全性,并优化其临床应用。

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. 陈紫珏, 房静远. 结直肠癌诊治和预防研究的热点问题. 中华内科杂志. 2024;63:17-20.
2. Li F, Zhang C, Xu L, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine based regimen in locally advanced rectal cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e34985.
3. 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹腔镜专业委员会, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识(2024版). 中华胃肠外科杂志. 2024;27:1-14.
4. 安柯, 顾晋. 直肠癌侧方淋巴结的概念与侧方淋巴结清扫的争议. 中华胃肠外科杂志. 2022;25:694-698.
5. Su H, Xu Z, Bao M, *et al.* Lateral pelvic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence navigation: Can it be a powerful supplement tool for predicting the status of lateral pelvic lymph nodes in advanced lower rectal cancer. *Surg Endosc*. 2023;37:4088-4096.
6. Zhou S, Tang J, Liang J, *et al.* Effective dissecting range and prognostic significance of lateral pelvic lymph node dissection for middle-low rectal cancer patients with lateral pelvic lymph node metastasis: Results of a large multicenter lateral node collaborative group in China. *Front Oncol*. 2022;12:916285.
7. Zhou S, Zhang H, Liang J, *et al.* Feasibility, indications, and prognostic significance of selective lateral pelvic lymph node dissection after preoperative chemoradiotherapy in middle/low rectal cancer: Results of a multicenter lateral node study in China. *Dis Colon Rectum*. 2024;67:228-239.
8. Zhou S, Jiang Y, Pei W, *et al.* Prognostic significance of lateral pelvic lymph node dissection for middle-low rectal cancer patients with lateral pelvic lymph node metastasis: A propensity score matching study. *BMC Cancer*. 2022;22:136.

9. Kehagias D, Lampropoulos C, Bellou A, *et al.* The use of indocyanine green for lateral lymph node dissection in rectal cancer-preliminary data from an emerging procedure: A systematic review of the literature. *Tech Coloproctol*. 2024;28:53.
10. Wan J, Wang S, Yan B, *et al.* Indocyanine green for radical lymph node dissection in patients with sigmoid and rectal cancer: Randomized clinical trial. *BJS open*. 2022;6:zrac151.
11. Borgheresi A, De Muzio F, Agostini A, *et al.* Lymph nodes evaluation in rectal cancer: Where do we stand and future perspective. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:2599.
12. Pu H, Pang X, Fu J, *et al.* Significance of tumor deposits combined with lymph node metastasis in stage III colorectal cancer patients: A retrospective multi-center cohort study from China. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37:1411-1420.
13. Zhang YC, Li M, Jin YM, *et al.* Radiomics for differentiating tumor deposits from lymph node metastasis in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28:3960-3970.
14. Castro-Poças F, Dinis-Ribeiro M, Rocha A, *et al.* 3D echoendoscopy and miniprobe for rectal cancer staging. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110:306-310.
15. Ogawa S, Itabashi M, Inoue Y, *et al.* Lateral pelvic lymph nodes for rectal cancer: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13:1412-1424.
16. Abe T, Yasui M, Imamura H, *et al.* Combination of extramural venous invasion and lateral lymph node size detected with magnetic resonance imaging is a reliable biomarker for lateral lymph node metastasis in patients with rectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2022;20:5.
17. Mc Entee PD, Shokuhi P, Rogers AC, *et al.* Extramural venous invasion (EMVI) in colorectal cancer is associated with increased cancer recurrence and cancer-related death. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48:1638-1642.
18. Lv B, Cheng X, Cheng Y, *et al.* Predictive value of MRI-detected tumor deposits in locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1153566.
19. Alonso MD, Moreno FM, Mansilla CV, *et al.* Prognostic value of tumor deposits in patients with colorectal cancer. *J Cancer*. 2024;15:4789-4800.
20. Luo YH, Mei XL, Liu QR, *et al.* Diagnosing cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on third-generation dual-source, dual-energy computed tomography. *Eur Radiol*. 2023;33:162-171.
21. Zhou YH, Chen XL, Zhang X, *et al.* Dual-phase contrast-enhanced CT-based intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2025;25:123.
22. Liao Y, Zhao J, Chen Y, *et al.* Mapping lymph node during indocyanine green fluorescence-imaging guided gastric oncologic surgery: Current applications and future directions. *Cancers*. 2022;14:5143.
23. Ahn HM, Son GM, Lee IY, *et al.* Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2022;36:1152-1163.
24. Yang X, Yang S, Hu T, *et al.* What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and systematic review. *Cancer Med*. 2020;9:4477-4489.
25. Ogura A, Konishi T, Cunningham C, *et al.* Neoadjuvant (Chemo) radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: Results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:33-43.
26. Liao CK, Kuo YT, Lin YC, *et al.* Neoadjuvant short-course

- radiotherapy followed by consolidation chemotherapy before surgery for treating locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.* 2022;29:3708-3727.
27. Liu S, Jiang T, Xiao L, *et al.* Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2021;26:e1555-e1566.
28. 杨旭洋, 王自强. 热点聚焦 —— 中低位直肠癌侧方淋巴结转移风险评估与综合治疗策略的制定. *中华胃肠外科杂志.* 2023;26:51-57.
29. Sluckin TC, Hazen SJA, Horsthuis K, *et al.* Coverage of lateral lymph nodes in rectal cancer patients with routine radiation therapy practice and associated locoregional recurrence rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117:422-433.
30. Komori K, Fujita S, Mizusawa J, *et al.* Predictive factors of pathological lateral pelvic lymph node metastasis in patients without clinical lateral pelvic lymph node metastasis (clinical stage II/III): The analysis of data from the clinical trial (JCOG0212). *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:336-340.
31. Kim MJ, Chang GJ, Lim HK, *et al.* Oncological impact of lateral lymph node dissection after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:3525-3533.
32. Nagata K, Endo S, Hidaka E, *et al.* Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res.* 2006;26:2307-2311.
33. Brown M, Assen FP, Leithner A, *et al.* Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science.* 2018;359:1408-1411.
34. Noura S, Ohue M, Seki Y, *et al.* Feasibility of a lateral region sentinel node biopsy of lower rectal cancer guided by indocyanine green using a near-infrared camera system. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:144-151.
35. Ribero D, Mento F, Segal V, *et al.* ICG-guided lymphadenectomy during surgery for colon and rectal cancer – interim analysis of the GREENLIGHT trial. *Biomedicine.* 2022;10:541.
36. Ishii M, Hamabe A, Okita K, *et al.* Efficacy of indocyanine green fluorescence angiography in preventing anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:269-275.
37. Watanabe J, Takemasa I, Kotake M, *et al.* Blood perfusion assessment by indocyanine green fluorescence imaging for minimally invasive rectal cancer surgery (EssentiAL trial): A randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2023;278:e688-e694.
38. Safiejko K, Tarkowski R, Kozłowski TP, *et al.* Safety and efficacy of indocyanine green in colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of 11,047 patients. *Cancers.* 2022;14:1036.
39. Nguyen HN, Pertzborn D, Ziadat R, *et al.* Indocyanine green uptake by human tumor and non-tumor cell lines and tissue. *Biomed Rep.* 2024;21:136.
40. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.* 1986;46:6387-6392.
41. Wu J. The enhanced permeability and retention (EPR) effect: The significance of the concept and methods to enhance its application. *J Pers Med.* 2021;11:771.
42. Meaney C, Stapleton S, Kohandel M. Predicting intratumoral fluid pressure and liposome accumulation using physics informed deep learning. *Sci Rep.* 2023;13:20548.
43. Egloff-Juras C, Bezdetnaya L, Dolivet G, *et al.* NIR fluorescence-guided tumor surgery: New strategies for the use of indocyanine green. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:7823-7838.
44. An F, Yang Z, Zheng M, *et al.* Rationally assembled albumin/indocyanine green nanocomplex for enhanced tumor imaging to guide photothermal therapy. *J Nanobiotechnology.* 2020;18:49.
45. Cheon H, Kim SA, Kim B, *et al.* Investigation of optimizing indocyanine green solution for in vivo lymphatic research using near-infrared fluorescence indocyanine green lymphangiography. *Sci Rep.* 2023; 13:14966.
46. Jang HJ, Song MG, Park CR, *et al.* Imaging of indocyanine green-human serum albumin (ICG-HSA) complex in secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)-expressing glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24:850.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 李宜玮, 黄创禹, 戈栋升, 夏龙玺, 马泽宇, 刘宁. 吲哚菁绿辅助微创手术在直肠癌侧方淋巴结转移治疗中的疗效与预后影响: 系统评价与分析. *医学新视角.* 2025;2(2):58-62. doi:10.5582/npjm.2025.02012
- Yiwei Li, Chuangyu Huang, Dongsheng Ge, Longxi Xia, Zeyu Ma, Ning Liu. Effect and prognosis of indocyanine green assisted minimally invasive surgery in the treatment of lateral lymph node metastases in rectal cancer: a systematic review and analysis. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):58-62. doi:10.5582/npjm.2025.02012

长效卡替拉韦和利匹韦林注射液治疗HIV感染的循证之路：从临床试验到真实世界

张莹莹^{1,2}, 赵方^{1,2}

¹深圳市第三人民医院, 深圳市 518112; ²深圳大学医学部, 深圳市 518060

摘要: 抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 在治疗HIV感染方面取得了显著成效, 使大多数接受ART治疗的HIV感染者能够实现持续的病毒抑制。然而研究表明, 在实际应用中, 由于需要严格遵守每日口服用药, 部分人群会出现依从性障碍, 导致病毒抑制率不理想。美国FDA于2021年批准了每月注射一次的卡替拉韦 (cabotegravir, CAB) 和利匹韦林 (rilpivirine, RPV) 的长效注射液 (CAB+RPV LA) 治疗方案, 该方案为依从性较差、治疗复杂、有病毒学失败史的患者提供了新的治疗选择, 显著改善了依从性问题, 展现出巨大的临床潜力。本文将从随机对照试验 (RCT) 到真实世界研究回顾CAB+RPV LA治疗的证据, 全面评估其疗效、安全性及可行性, 为其在临床实践中的应用提供科学依据。

关键词: CAB+RPV LA, 依从性障碍, 复杂人群, 真实世界研究, HIV

The evidence-based journey of long-acting cabotegravir and rilpivirine injection for treating HIV infection: From RCTs to real world

Ying-ying Zhang^{1,2}, Fang Zhao^{1,2}

¹Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China; ²Shenzhen University Medical School, Shenzhen 518060, China

Abstract: Antiretroviral therapy (ART) has achieved remarkable results in the treatment of HIV infection, enabling the majority of HIV-infected individuals receiving ART to achieve sustained viral suppression. However, studies have shown that in practical applications, due to the need to strictly adhere to daily oral medication, some individuals may experience compliance barriers, leading to suboptimal viral suppression rates. The US Food and Drug Administration (FDA) approved the once-monthly CAB+RPV LA treatment regimen in 2021. This regimen provides a new treatment option for patients with poor compliance, complex treatment needs, and a history of virological failure, significantly improving the compliance problem and demonstrating great clinical potential. This article will review the evidence of CAB+RPV LA treatment from randomized controlled trials (RCTs) to real-world studies, comprehensively evaluate its efficacy, safety, and feasibility, and provide a scientific basis for its application in clinical practice.

Keywords: Cabotegravir and Rilpivirine, Adherence Barrier, Complex People, Real World Study, HIV

1. 引言

抗逆转录病毒治疗 (Antiretroviral Therapy, ART) 作为人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染管理的基石, 其标准方案通常由核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs) 联合整合酶链转移抑制剂 (Integrase Strand Transfer Inhibitors, INSTIs)、非核苷逆转录酶

抑制剂 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs) 或蛋白酶抑制剂 (Protease Inhibitors, PIs) 构成^(1,2)。然而, 传统每日口服给药模式面临严峻依从性挑战: 全球队列研究显示, 约60%感染者未能达到 $\geq 90\%$ 依从性, 40%依从率低于80%⁽³⁾。这一现象与多重社会心理因素 (如治疗污名化、抑郁症状) 及结构性障碍 (药物可及性不足、经济压力) 密切相关, 直接导致药物浓度不足, 进而诱发病毒学失败 (RR=3.2, 95%CI 2.1-4.8) 及耐药突变累积⁽⁴⁾。

为突破口服ART的依从性障碍瓶颈, 长效注射剂型研发成为近年热点。患者偏好调查显示, 88%感染者倾向选择减少给药频率的方案⁽⁵⁾。在此背景下, 卡替拉韦 (cabotegravir, CAB) 联合利匹韦林 (rilpivirine, RPV) 的长效注射方案 (CAB+RPV LA) 应运而生。关键III期临床试验病毒抑制率方面数据显示ATLAS (长效组92.5%

收稿日期: 2025-4-30; 修回日期: 2025-5-28

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 赵方/Fang Zhao, E-mail: zhaofang_008@163.com

vs 口服组95.5%)、FLAIR (长效组93.6% vs 口服组93.3%)、ATLAS-2M (每8周组94% vs 每4周组93%)、SOLAR (长效组90% vs 口服组93%)、CARES (长效组96% vs 口服组97%)，证实长效注射方案在维持病毒学抑制(<50 copies/mL)方面展现非劣效于口服方案，且双月给药与每月给药疗效等效(RD=0.9%, 95%CI 1.7-3.5)^(6-10,17)。见表1。基于此，美国FDA于2021年1月批准CAB+RPV LA作为首个长效ART方案，并于2022年扩展双月给药适应症。中国国家药品监督管理局(NMPA)亦于2023年7月批准其临床应用。

相较于传统口服方案，CAB+RPV LA通过突破性剂型设计实现多重获益：①降低治疗相关耻辱感；②规避吞咽功能障碍患者的用药障碍；③减少药物-食物相互作用。截至2024年12月，全球已积累50余项为进一步验证在复杂临床场景中的稳健性的真实世界研究($n>17,800$)。本综述整合随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)与真实世界证据(real-world evidence, RWE)，系统解析CAB+RPV LA的临床价值，以期优化HIV治疗策略，为加速实现“95-95-95”全球防控目标提供循证依据。

2. 疗效与安全性

2.1. 长效方案抗病毒治疗的疗效

2.1.1. 关键临床试验数据

ATLAS研究评估了每月注射CAB+RPV LA在维持病毒学抑制患者中的有效性及安全性。研究将血浆HIV-1 RNA载量 ≥ 50 copies/mL作为主要终点。48周时，长效疗法组与口服标准疗法组分别有1.6%和1.0%患者发生病毒学失败(95%CI 1.2-2.5)，数据表明两者疗效非劣效，且治疗安全性良好⁽⁶⁾。见表1。

一项基于FLAIR、ATLAS和ATLAS-2M这三项研究的汇总数据所开展的多变量模型分析研究显示，基线时存在以下两种及以上高危因素的患者病毒学失败风险显著升高($P<0.05$)：①预存利匹韦林耐药相关突变；②感染HIV-1的亚型为A6或A1；③BMI为30kg/m²或更高。进一步分析发现与HIV-1亚型A1相比，病毒学失败的风险主要集中于A6亚型⁽¹¹⁾。在接受CAB+RPV LA治疗的患者中，BMI ≥ 30 kg/m²与BMI < 30 kg/m²的患者在末次观察终点时HIV病毒学失败风险无差异⁽¹²⁾。虽然采用长效注射方案目前部分患者会出现治疗后低水平病毒血症的情况⁽¹³⁾，但研究证明，在真实世界中长效注射方案和每日口服ART的病毒学失败风险无差异⁽¹⁴⁾。

2.1.2. 真实世界研究数据

自药物获批上市以来，CAB+RPV LA已在全球多个国家和地区开展了真实世界验证研究，覆盖美国⁽¹⁵⁾、日本⁽¹⁶⁾、澳大利亚⁽¹⁷⁾、英国⁽¹⁸⁾、法国⁽¹⁹⁾等人群。研究表明，HIV感染者在更换为CAB+RPV LA长效治疗方案后，可实现强效的病毒抑制。多项研究数据充分展现了CAB+RPV LA的显著疗效。美国BEYOND研究中，针对基线已实现病毒抑制的患者，转向CAB+RPV LA治疗方案(分

每月或每两月一次给药)后第6个月时病毒抑制率高达96%⁽²⁰⁾。德国CARLOS真实世界研究里，该方案在12个月时同样表现优异，病毒学抑制率达到98.5%⁽³⁷⁾。见表2。

从病毒学失败及耐药情况来看，CAB+RPV LA方案同样表现出色。在CARES研究中，患者每两个月接受一次CAB+RPV LA注射，48周后持续病毒学失败(Clinical Virological Failure, CVF)发生率仅为0.4%⁽¹⁰⁾；美国TRIO研究中，每两个月接受一次该注射，13个月后CVF发生率也仅为0.9%，并且无论患者BMI数值如何，均能有效维持病毒学抑制，耐药相关突变极为罕见⁽²¹⁾。

综合上述研究结果，CAB+RPV LA治疗方案在多样化人群的实际应用中，能持续实现高水平的病毒学抑制。这不仅提升患者的治疗满意度，也显著改善其生活质量。尤其对于因依从性障碍或心理负担，难以坚持每日口服治疗的患者而言，该方案提供了一种便捷且高效的替代选择。

2.2. 安全性

在III期临床试验中，CAB+RPV LA治疗方案的安全性得到充分验证。尽管治疗期间会出现一些不良事件(Adverse Event, AE)，但与每日口服抗逆转录病毒治疗方案相比，这些不良反应对整体治疗的影响无显著差异。

头痛(6%)、发热(5%)和乏力(4%)属于最常见的非注射部位反应类药物相关不良事件⁽²²⁾。在真实世界应用中，CAB+RPV LA整体安全性良好，非注射部位反应不良反应发生情况与III期临床试验结果相近。即便出现注射部位反应(Injection Site Reaction, ISR)，绝大多数受试者依旧期望继续接受长效治疗。需要特别指出的是，ISR是最为常见的不良事件。一项综合ATLAS、FLAIR和ATLAS-2M研究的分析显示，最常见的ISR事件多为轻度至中度(1-2级，占比99%)，持续时间中位数为3天(四分位距：2-4天)，因ISR导致患者退出治疗的比例极低(2%)。随着治疗时间的推移，ISR发生率通常呈下降趋势。大多数医疗服务提供者认为，减少患者焦虑(82%)以及提升患者注射后的自我管理能力(75%)，有助于降低ISR事件的发生概率。研究还发现，采用慢速推进肌肉内注射(占比66%)、将药物恢复至室温(占比58%)以及注射前放松臀肌(占比53%)等注射前/注射程序的最佳实践方法，可有效减轻注射疼痛。另外，对于身体质量指数(Body Mass Index, BMI)较高(BMI ≥ 30 kg/m²)的患者，因其对药物贮库中药物的吸收速率较慢，建议使用2英寸的长针头，以更好地将药物注射至肌肉，缓解吸收难题⁽²³⁾。

2.3. 依从性

每日严格遵守口服ART方案对于部分人群存在依从性障碍。这些障碍涉及到个人因素和结构性因素，如耻辱感、住房或粮食不安全、保险失效或高额共同负担、精神健康问题、药物使用、交通问题、药物短缺或其他竞争性优先事项。不同国家的资源和患者群体可能会导致这些因素有所差异⁽²⁴⁾。每月一次或更低频率的长效注射剂能够克服其中一些障碍。与口服治疗方案相比，参

表1. 关键临床试验

研究名称	研究方案	样本数 (n)	研究期限 (月)	病毒学抑制率/非劣效	持续CVF	药物相关AE (除外ISR)	ISR	TSQ
ATLAS ⁽⁶⁾	长效注射治疗 vs 口服	长效组308人 vs 口服组308人	12	长效组92.5% vs 口服组95.5% 非劣效	长效组3例出现CVF (均检出耐药突变) vs 口服组4例	长效组29% vs 口服组3% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组7%	81%	长效组显著更高 (+5.68分) 97%患者偏好长效治疗
FLAIR ⁽⁷⁾	长效注射治疗 vs 口服	长效组283人 vs 口服组283人	12	长效组93.6% vs 口服组93.3% 非劣效	长效组4例 (3例检出耐药突变) vs 口服组3例	长效组28% vs 口服组10% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组<1%	86%	长效组显著更高 (+4.1分) 91%患者偏好长效治疗
ATLAS-2M ⁽⁸⁾	长效治疗每8周注射 vs 长效治疗每4周注射	8周组522人 vs 4周组523人	12	每8周组94% vs 每4周组93% 非劣效	每8周组8例 (5例检出耐药突变) vs 每4周组2例	每8周组77% vs 每4周组84% 严重AE (≥3级) 每8周组7% vs 每4周组1%	每8周组76% vs 每4周组75%	每8周组显著高于每4周组 (+1.7分) 94%患者偏好每8周治疗
SOLAR ⁽⁹⁾	长效注射治疗 vs 口服	长效组454人 vs 口服组223人	12	长效组90% vs 口服组93% 非劣效	长效组2例 (均检出耐药突变) vs 口服组无	长效组20% vs 口服组1% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组11%	70.0%	长效组显著更高 (+3.36分) 90%患者偏好长效治疗
CARES ⁽¹⁰⁾	长效注射治疗 vs 口服	长效组255人 vs 口服组257人	12	长效组96% vs 口服组97% 非劣效	长效组2例 (均检出耐药突变) vs 口服组无	长效组29% vs 口服组63% 严重AE (≥3级) 长效组1% vs 口服组4%	74.0%	长效组显著更高 (+10.4分) 97%患者表示偏好长效治疗

注: AE, 不良事件; CVF, 病毒学失败; ISR, 注射部位反应; TSQ, 治疗满意度问卷评估

表2. 真实世界研究

研究名称	研究方案	样本数 (n)	研究期限 (月)	病毒学抑制率/非劣效	持续CVF	药物相关AE (除外ISR)	ISR	TSQ
Trio ⁽¹⁵⁾	美国多中心, 平稳转化	1198	12	95.0%	1.6%	未报告	未报告	未报告
日本单中心 ⁽¹⁶⁾	日本单中心, 平稳转化	74	14	97.0%	无	未报告	86.0%	未使用标准化问卷评估 强调患者更倾向于继续长效注射治疗
JABS ⁽¹⁷⁾	澳大利亚单中心, 平稳转化	60	12	98.0%	无	2.5%	36%, 随时间下降至4%	未使用标准化问卷评估 98%患者偏好长效治疗
UK Multi-centre ⁽¹⁸⁾	英国多中心, 平稳转化	327	15	93.8%	0.3%	3.8%	23.1%	未使用标准化问卷评估 80%患者因口服药物不便选择转换治疗
French cohort ⁽¹⁹⁾	法国多中心, 平稳转化	1134	6	未报告	1.1%	7.1%	0.6%	未报告
BEYOND ⁽³⁵⁾	美国多中心, 平稳转化	308	12	97.0%	<1%	4.0%	10.0%	第12个月时评分较基线时显著升高 (+7.2分)
CARLOS ⁽³⁷⁾	德国多中心, 平稳转化	351	12	98.0%	1.4%	11.7%	11.7%	第12个月时评分较基线时显著升高 (+6.4分)
香港单中心 ⁽⁴⁰⁾	香港单中心, 平稳转化	18	12	100.0%	无	未报告	未报告	99%患者偏好长效注射治疗
美国Opera ⁽⁴¹⁾	美国多中心, 平稳转化	2858	11	95.0%	1.0%	未报告	未报告	未报告

注: AE, 不良事件; CVF, 病毒学失败; ISR, 注射部位反应; TSQ, 治疗满意度问卷评估

与者更倾向于选择长效治疗⁽²⁵⁾。在RCT中，患者的依从性评估明显改善⁽⁹⁾，JABS研究进行的包括摆脱长期服药带来的心理负担，以及停止每日服药重新投入生活的可能性访谈调查表明：延长给药间隔（25%）和自我注射（7%）被认为是患者选择长效注射CAB+RPV LA治疗去替代每日口服ART方案的主要原因⁽²⁶⁾。

尽管在RCT中依从性通常较高，但真实世界研究呈现出更复杂的情况。患者可能因担心向同龄人或雇主披露艾滋病毒感染状况而影响在这些研究中的参与率。这可能导致某些亚组在RCT中的参与率较低，但同时也凸显了长效治疗在更广泛和多样化人群中的优势。尽管面临这些挑战，在CARLOS真实世界队列研究中，95%（1841/1943）的患者注射在±7天的规定窗口时间内完成⁽²⁷⁾，并且JABS的真实世界研究依从性同样能达到显著水平（97%）⁽²⁶⁾。这表明，长效治疗可能在临床试验之外，尤其在真实世界环境中为患者带来更广泛的益处⁽¹⁰⁾。

3. 特殊人群

3.1. 复杂社会背景人群

既往III期临床试验多集中在“理想”患者（无并发症、高依从性）。现实中，HIV感染人群具有多样性与社会背景复杂性等因素，如服药不规律、药物经济负担沉重等问题使感染者难以坚持每日口服ART。故研究复杂社会人群的长效治疗更能指导真实世界的临床实践。LATITUDE研究专门评估了CAB+RPV LA在口服药物依从性不佳的患者中的疗效，在第48周对比口服ART和CAB+RPV LA两组数据时，CAB+RPV LA疗效优于口服治疗，在病毒学失败和治疗相关失败发生率上具有显著性差异（-18.2%与-16.6%）⁽²⁸⁾。

JABS研究纳入了具有复杂医疗需求、社会脆弱性和/或既往依从性不佳的参与者。其中脆弱因素包括缺乏社会支持（50%）、心理健康问题、酗酒或吸毒（30%）以及经济困难（13%）。依从性不佳的患者（27%）既往有过ART中断的历史。研究结果显示，ISR（大多数为1-2级）总体发生率为29%，未出现病毒学失败或严重不良事件，有脆弱性因素的受试者与无脆弱性因素的受试者在注射依从性方面相似。在完成12个月研究的参与者中，长效治疗中98%保持了病毒学抑制，且有脆弱性因素的患者通过个性化的支持也能够坚持注射治疗⁽²⁹⁾。美国芝加哥佛罗里达大学的真实世界研究显示，具有复杂医疗和社会需求的HIV感染者在更换为CAB+RPV LA后，能够有效维持病毒学抑制⁽²⁶⁾。以上研究表明，长效注射方案不受患者社会背景、并发症或既往依从性影响，具有广泛适用性。

疗效的提升得益于长效注射方案的灵活性、便利性以及对患者生活方式的积极影响。这可能是因为长效注射方案解决了许多与传统口服治疗相关的难题，例如长期服药带来的服药疲劳、复杂的处方管理、对艾滋病身份暴露的担忧、药物与食物相互作用的等影响坚持服药的因素。此外，贫困、缺乏稳定住房、监禁、药物、酒精依赖以及不良社交网络等社会因素往往使患者难以持续每日服药，而长效注射方案则能更好地应对这些问题。

3.2. 基线存在既往失败史与相关耐药突变的病毒血症患者

现行指南主要将CAB+RPV LA推荐用于已实现病毒学抑制的HIV感染者群体。但是对于具有既往治疗失败史或存在相关耐药突变的病毒血症患者，该方案尚未获得特别推荐。尽管如此，美国BEYOND研究中纳入12名基线耐药（HIV-1 RNA病毒载量 ≥ 50 copies/mL）的患者，接受每月或每两月一次CAB+RPV LA注射治疗。结果显示，6个月时病毒抑制率高达92%⁽²⁰⁾。此外，Gandhi M等人在《Ann Intern Med》发表的示范项目研究进一步支持了长效方案在以上人群中的临床应用价值。该研究纳入133例患者存在病毒血症和面临依从性挑战的患者。57例基线病毒血症患者中94.7%在33天内实现病毒学抑制，其中19%的患者是首次实现病毒学抑制。对于基线存在病毒血症的患者，长效方案仍能通过个体化剂量调整实现高效病毒控制，其1.5%的病毒学失败率与注册试验数据一致⁽²⁴⁾。以上数据为既往治疗失败史或存在相关耐药突变的病毒血症患者的治疗策略提供了新的可能性，同时对目前指南的推荐框架形成了有益补充。

4. 患者角度评价

4.1. 治疗满意度问卷评估

目前，长效治疗研究普遍采用满意度问卷（HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVTSQ）来评估患者的治疗满意度。在CUSTOMIZE III期临床试验中调查了患者对每月一次的CAB+RPV LA注射治疗方案的看法。结果显示到第12个月时，长效注射治疗的满意度改善效果优势明显：92%的参与者更喜欢长效注射剂，仅有3%选择每日口服方案⁽³⁰⁾。另一项针对CAB+RPV LA注射治疗患者采访的研究显示，CAB+RPV LA注射治疗方案患者满意度评分高达6.7（满分7.0）。其中61%的患者表示在生活中得到意想不到的改善，且注射后可以迅速恢复正常生活⁽³¹⁾。

从口服方案转换至长效注射后，患者满意度大幅提升。超过90%的患者更倾向于选择注射方案⁽³²⁾。在CAB+RPV LA方案中，即使需增加就医频率或合并其他口服药物，患者仍十分认可其治疗价值⁽¹⁶⁾。这些数据表明，长效方案通过减少用药负担和提升便利性，显著提升了患者的治疗体验和满意度。

4.2. 患者自报告结局

患者自报告结局（Patient - Reported Outcome, PRO）中提及，当前每日口服ART给患者带来诸多挑战，主要包括三方面：①生理挑战：药物吞咽困难或患有可能影响每日服药的合并症；②生活挑战：频繁差旅、日程安排不确定及工作生活繁忙；③社会心理挑战：害怕公开、每日提醒HIV感染、依从性焦虑和限制日常生活。

全球大型研究证实，每日口服治疗带来的社会心理挑战普遍存在，同样的，HIV感染者转换至CAB+RPV LA注射治疗的主要驱动因素是每日口服挑战。主要包括：患者担心药物被发现公开HIV感染状态（58%）、服药时会想起自己感染了HIV这个现实（58%）、担心会错过或忘记服药的依从性焦虑（40%）、每日口服HIV药物限制了日常生活（29%）。以下多项研究PRO结果证实，

CAB+RPV LA治疗能够改善社会心理挑战、满足患者偏好、提高治疗满意度。

SOLAR研究通过比较转化CAB+RPV LA注射治疗组与继续使用BIC/FTC/TAF治疗组开始研究12个月后的PRO发现：转化组患者在多项社会心理挑战上的改善更为显著，90%受试者更偏好长效方案⁽⁹⁾；BEYOND研究中，92%的患者6个月后更倾向长效方案⁽²⁰⁾；CUSTOMIZE III期试验显示67%的受访者因注射频率（每2个月1次）和给药便捷性选择该方案⁽³⁰⁾；在真实世界队列CARLOS研究中，91%的患者在第6个月时仍偏好长效注射⁽²⁷⁾。

长效方案不仅提升临床疗效，更为患者带来多维的体验改善。在CARISEL研究中，至第12个月时，91.3%的患者表示对治疗持“非常积极”态度，其中72.6%的患者为首次接受CAB+RPV LA注射治疗。尽管患者认为ISR是CAB+RPV LA注射治疗中最常见且最具挑战性的问题。但通过视觉模拟量表（Visual Analogue Scale, VAS）评估发现98%的注射相关不适为轻中度（中位数2.3/10），且疼痛发生率未随治疗周期延长而显著增加。长效治疗方案成功的关键在于：减少用药负担（年频次从365次降至6次）和规避口服药物暴露风险，从根本上改善了患者的社会心理状态与治疗依从性⁽³³⁾。

5. 医护人员角度评价

CUSTOMIZE实施性研究通过医护人员纵向评估CAB+RPV LA临床实施效能和综合效益。基线、第4及12个月的医护人员报告数据显示，CAB+RPV LA治疗方案具有高度可接受性且实施可行性强。医护人员将治疗依从性与病毒学抑制率作为核心成功指标。研究结果表明，第12个月访谈中，87%的医护人员认为方案实施“容易”或“并无显著难度”，参与研究的患者依从率和患者满意度均较高。此外，每月规律就诊不仅提升HIV管理依从性，还增强患者对整体健康的关注度，如糖尿病、高血压等共病的筛查与干预；并且新冠疫情期间仍维持100%的随访率和病毒抑制率，证明其抗干扰能力和长期有效性。

医护人员报告认为长效治疗的理想人群的特征为：厌倦每日服药（89%）、担忧病毒暴露（81%）、存在依从性焦虑（81%）以及因艾滋病病毒状态感到耻辱（77%）；另有9%的医护人员认为所有PLHIV均适合接受LA治疗⁽³⁴⁾。另一个实施性研究CARISEL证实，每两个月注射一次的CAB+RPV LA注射治疗在维持病毒学抑制方面表现优异，病毒学失败率仅0.23%，且可接受性评分均值4.03分（总分为5），并在12个月内保持稳定⁽³³⁾。

同时，医护人员强调，在选择CAB+RPV LA或任何HIV治疗方案时，需综合考虑患者的偏好。一些特定患者可能不适合CAB+RPV LA注射治疗，如对注射感到恐惧或恶心的人或不耐受肌肉注射的患者。这些特征需在治疗决策时予以特别关注，以确保最佳治疗效果和患者满意度⁽³³⁾。

在真实世界研究中，CAB+RPV LA的依从性高于每日口服治疗⁽³⁶⁾，大部分注射均能按时完成⁽³⁵⁾。此外，90%以上的医护人员对CAB+RPV LA的实施整体持积极态度⁽³⁷⁾。但实施过程中仍有亟需解决的问题，如在美国南部Ryan White资助的一家诊所实施LA-ART面临以下挑战：药物供应链不稳、注射操作复杂（需冷链及专业

人员）、保险拒付导致治疗延迟，以及利匹韦林耐药突变致使部分患者失去资格。这些障碍可能会使弱势群体（如孕妇、低收入群体等）在CAB+RPV LA注射治疗可及性上面临分配不均⁽³⁸⁾。

6. 代谢指标影响

6.1. 肾功能

比克替拉韦和多替拉韦会占据OCT转运蛋白进而导致血清肌酐浓度上升。但此种药物让血清肌酐浓度升高可能并非病理性，需要进一步观察。而TDF/TAF的前体形式Tenofovir Diphosphate会直接损伤线粒体及肾小管上皮细胞，可能引发肾小管功能障碍。CAB作为第二代整合酶链转移抑制剂，是否影响肾功能同样需要关注。

ATLAS和ATLAS-2M比较了含TDF方案和不含TDF方案转换CAB+RPV LA注射治疗对肾脏标记物尿蛋白与肌酐比值（Urinary Albumin - Creatinine Ratio, UACR）和尿蛋白与肌酐比值（Urinary Protein - Creatinine Ratio, UPCR）的影响：48周后，仅很少受试者（≤5%）报告肾脏相关不良事件。与持续TDF组相比，转换至CAB+RPV LA注射治疗组UPCR改善（ $P=0.02$ ），但UACR水平无显著变化（ $P>0.05$ ）⁽⁶⁻⁸⁾。

日本的一项研究评估了CAB+RPV LA注射治疗方案的疗效和安全性特征，包括注射部位反应以及血清肌酐和胱抑素C的变化。研究共纳入74例患者，未观察到病毒学失败。安全性结果显示，转换治疗后，血清肌酐（平均数-0.12mg/dL， $P<0.0001$ ）和胱抑素C（平均数-0.077mg/dL， $P<0.0001$ ）水平较基线显著降低。在多变量回归分析中，基线特征对这些肾功能指标的降低无显著影响，提示肾功能的改善可能与CAB+RPV LA药物相关，但需进一步验证⁽³⁹⁾。

6.2. 体重与血脂

ATLAS、FLAIR、ATLAS-2M研究统计汇总了体重与血脂自基线至第48周的变化。CAB+RPV LA治疗和口服方案组在48周内体重均轻度增加（~1kg），BMI中位数增幅相近，且两组血脂指标无临床意义的差异⁽⁶⁻⁸⁾。CARES研究同样显示在接受长效治疗的女性中观察到BMI的增加⁽¹⁰⁾。

7. 亚裔人群数据

在III期临床试验（FLAIR和ATLAS-2M）发现亚洲人群第96周病毒学抑制率达83%（ $VL<50\text{copies/mL}$ ），且无病毒学突破（ $VL\geq 50\text{copies/mL}$ ）⁽⁷⁻⁸⁾。Solar研究中分析亚裔人群使用CAB+RPV LA注射治疗的亚组发现，第48周病毒学抑制率达91%。而亚裔组CAB+RPV LA注射治疗的偏好比例高达91%。同时，亚裔组CAB+RPV LA注射治疗耐受性好，因药物相关原因导致停药的比例为0%。注射部位反应多为轻中度，持续时间短，无因ISR停药的情况⁽⁹⁾。CAB+RPV LA真实世界研究中亚洲两个单中心回顾性研究（香港研究覆盖48周和日本研究持续3年）结果显示所有受试者的病毒载量均稳定控制在检测

下限以下, 未出现病毒反弹 ($VL \geq 50$ copies/mL) 或耐药性进展^(16,40)。以上这些研究均表明CAB+RPV LA注射治疗在亚裔人群中表现出病毒抑制率高、治疗依从性强和耐受性好的特点, 支持其作为亚裔HIV感染者优先选择的长效方案。

8. 总结与展望

CAB+RPV LA注射治疗方案已从临床试验成功走向真实世界应用。其强效、安全和便捷性重塑了HIV治疗格局, 有助于推动2030年前实现“95-95-95”的目标。该方案也为终结HIV流行提供了关键工具, 但仍需跨学科合作以期解决成本、耐药和人群覆盖不均等瓶颈问题。

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. US Department of Health and Human Services. (2018). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. AIDSinfo <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines>
2. 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024版). 协和医学杂志. 2024;15:1261-1288.
3. McComsey G A, Lingohr-Smith M, Rogers R, *et al.* Real-world adherence to antiretroviral therapy among HIV-1 patients across the United States. *Advances in therapy.* 2021;38:4961-4974.
4. Gardner EM, Sharma S, Peng G, *et al.* Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS.* 2008;22:75-82.
5. Weld ED, Rana MS, Dallas RH, *et al.* Interest of youth living with HIV in long-acting antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80:190-197.
6. Swindells S, Andrade-Villanueva J F, Richmond G J, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med.* 2020;382:1112-1123.
7. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:1124-1135.
8. Overton E T, Richmond G, Rizzardini G, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: A randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet.* 2020;396:1994-2005.
9. Ramgopal MN, Castagna A, Cazanave C, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bicitrgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): A randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2023;10:e566-e577.
10. Kityo C, Mambule I K, Musaazi J, *et al.* Switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine in virologically suppressed adults with HIV in Africa (CARES): Week 48 results from a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:1083-1092.
11. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, *et al.* Expanded multivariable

- models to assist patient selection for long-acting cabotegravir + rilpivirine treatment: Clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virologic failure. *Clin Infect Dis.* 2023;77:1423-1431.
12. Maguire C, Rueve K, Farmer E, *et al.* Real world virologic outcomes in patients with elevated body mass index receiving long acting cabotegravir/rilpivirine. *Clin Infect Dis.* 2024;ciae579.
 13. Hill L, Kenney S, Patel N, *et al.* Predictors of post-switch viremia in people with HIV on injectable cabotegravir/rilpivirine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;95:90-96.
 14. Sension M G, Brunet L, Hsu R K, *et al.* Cabotegravir+ rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther.* 2023;12:2807-2817.
 15. Eron J J, Sarkar S, Frick A J. Real-world utilization of cabotegravir+ rilpivirine in the US: Data from Trio Health Cohort (abstract 625)(C)/31st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2024:3-6.
 16. Adachi E, Saito M, Otani A, *et al.* Favorable virological outcome, characteristics of injection site reactions, decrease in renal function biomarkers in Asian people with HIV receiving long-acting cabotegravir plus rilpivirine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2024;40:216-222.
 17. John M, Williams L, Nolan G, *et al.* Real-world use of long-acting cabotegravir and rilpivirine: 12-month results of the injectable Antiretroviral therapy feasibility Study (JABS). *HIV Med.* 2024;25:935-945.
 18. Ring K, Okonta L, Shongwe M, *et al.* UK Multi-centre service evaluation of long-acting injectable CAB/RPV pathways (SHARE LAI-net)(C)/HIV MEDICINE. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY. 2023;24:100-102.
 19. Deschanvres C, Allavena C, Palich R. Cabotegravir-rilpivirine long acting: Data in real life setting in a French Cohort, in(C)/19th European AIDS Conference. Warsaw, Poland. 2023.
 20. Dandachi D, Cunningham D, Valenti W M, *et al.* 1567. Perspectives of people with HIV (PWH) 6 months following a switch to cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+ RPV LA) in an observational real-world US study (BEYOND)(C)/Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 1402.
 21. Eron J, Sarkar S, Frick A, *et al.* Real-world utilization of cabotegravir+ rilpivirine in the US: Data from Trio Health Cohort. Denver, CO, 2024.
 22. Jonsson-Oldenbüttel C, Ghosn J, Van der Valk M, *et al.* Safety and effectiveness from the cabotegravir and rilpivirine implementation study in European locations study: Phase 3b hybrid type III implementation study integrating cabotegravir+ rilpivirine long-acting into European clinical settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;96:472-480.
 23. Teichner P, Chamay N, Elliot E, *et al.* Cabotegravir+ rilpivirine long-acting: Overview of injection guidance, injection site reactions, and best practices for intramuscular injection administration(C)/Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press. 2024, 11: ofae282.
 24. Gandhi M, Hickey M, Imbert E, *et al.* Demonstration project of long-acting antiretroviral therapy in a diverse population of people with HIV. *Ann Intern Med.* 2023;176:969-974.
 25. Orkin C, Oka S, Philibert P, *et al.* Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV.* 2021;8:e185-e196.
 26. Luc C M, Max B, Pérez S, *et al.* Acceptability of long-acting cabotegravir+ rilpivirine in a large, urban, ambulatory HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;97:409-415.
 27. Borch J, Scherzer J, Jonsson-Oldenbüttel C, *et al.* Six-month

- outcomes of every 2-months long-acting cabotegravir and rilpivirine in a real-world setting: Effectiveness, adherence to injections and patient-reported outcomes from PLWHIV in the German CARLOS cohort. *J Int AIDS Soc.* 2022;25:20-21.
28. Jennifer M Davis, Aadia Rana, Paul E Sax, *et al.* Long-acting cabotegravir plus rilpivirine in people with human immunodeficiency virus with adherence challenges and viremia: Current data and future directions. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;ciae557. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae557>
29. Panton, L. Injectable antiretroviral therapy: Best practice guide for nurses providing care to people living with HIV. *British Journal of Nursing.* 2024;33:S12-S17.
30. Garris C P, Czarnogorski M, Dalessandro M, *et al.* Perspectives of people living with HIV-1 on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings: Results from the CUSTOMIZE hybrid III implementation-effectiveness study. *J Int AIDS Soc.* 2022;25:e26006.
31. Luc C M, Max B, Pérez S, *et al.* Acceptability of long-acting cabotegravir+ rilpivirine in a large, urban, ambulatory HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;10:1097.
32. Overton E T, Richmond G, Rizzardini G, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with human immunodeficiency virus 1 type 1 infection: 152-week results from ATLAS-2M, a randomized, open-label, phase 3b, noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2023;76:1646-1654.
33. Gutner C A, Hocqueloux L, Jonsson-Oldenbüttel C, *et al.* Implementation of long-acting cabotegravir and rilpivirine: Primary results from the perspective of staff study participants in the cabotegravir and rilpivirine implementation study in European locations. *J Int AIDS Soc.* 2024;27:e26243.
34. Czarnogorski M, Garris C P, Dalessandro M, *et al.* Perspectives of healthcare providers on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings from a Hybrid III Implementation-effectiveness study (CUSTOMIZE). *J Int AIDS Soc.* 2022;25:e26003.
35. Sinclair G I, Sension M, Dretler A, *et al.* 1607. Clinical outcomes at month 6 after initiation of cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+ RPV LA) in an observational real-world study (BEYOND)(C)//Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 1442.
36. Garris C, Desai R, Chang R, *et al.* 1024. Real-world adherence and persistence with long-acting cabotegravir plus rilpivirine (CAB+ RPV LA) compared to oral antiretroviral therapy (ART) among people with HIV (PWH) in the US: The ABOVE study(C)//Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 055.
37. Scherzer J, Jonsson-Oldenbuettel C, Schneeweiss S, *et al.* The implementation of every-2-months cabotegravir and rilpivirine long-acting injections from the perspective of healthcare providers in the German CARLOS cohort, 6-month outcomes(C)//J Int AIDS Soc. THE ATRIUM, SOUTHERN GATE, CHICHESTER PO19 8SQ, W SUSSEX, ENGLAND: JOHN WILEY & SONS LTD. 2022;25:40-41.
38. Collins L F, Corbin-Johnson D, Asrat M, *et al.* Early experience implementing long-acting injectable cabotegravir/rilpivirine for human immunodeficiency virus-1 treatment at a Ryan white-funded clinic in the US South(C)//Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press. 2022;9:ofac455.
39. Adachi E, Saito M, Otani A, *et al.* Favorable virological outcome, characteristics of injection site reactions, decrease in renal function biomarkers in Asian people with HIV receiving long-acting cabotegravir plus rilpivirine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2024;40:216-222.
40. Chan, M.C.J, Chik, S.H.T, Lamb, *et al.* Real world use of long-acting cabotegravir and rilpivirine in a HIV centre in Hong Kong [Poster presentation]. European AIDS Conference. 2023; London, UK. <https://www.abstractserver.com/eacsabstractarchive/> (Accessed April 30, 2025).
41. Sension, M. G, Brunet, L, Hsu, R, *et al.*, Cabotegravir+ rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther.* 2023;12:2807-2817.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 张莹莹, 赵方. 长效卡替拉韦和利匹韦林注射液治疗HIV感染的循证之路: 从临床试验到真实世界. *医学新视角.* 2025;2(2):63-69. doi:10.5582/npjm.2025.01012
- Ying-ying Zhang, Fang Zhao. The evidence-Bbased journey of long-acting cabotegravir and rilpivirine injection for treating HIV infection: From RCTs to real world. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):63-69. doi:10.5582/npjm.2025.01012

嗅黏膜间充质干细胞在疾病治疗中应用的研究进展：文献计量和可视化分析

王健，夏鹰

中南大学湘雅医学院附属海口医院神经外科，海南省海口市 570208

摘要: 目的：本研究旨在探讨嗅黏膜间充质干细胞（Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells, OM-MSCs）及与之相关研究在再生医学领域的现状和趋势，重点总结了OM-MSCs在各类疾病治疗中应用的研究现状和前景，为在未来OM-MSCs用于细胞替代疗法治疗人类疾病的研究提供新的思路和见解。方法：从Pubmed数据库中提取2005年至2024年期间发表的围绕OM-MSCs及其相关研究的文献，并对数据进行整合后，使用CiteSpace和VOSviewer分析有关OM-MSCs及其相关研究的年度出版物数量、关键词贡献、关键词突显、关键词聚类关联及关键词演变时间线等数据。结果：2005年至2024年共获得2121篇文献。对检索到的文献进行关键词贡献、关键词突显、关键词聚类关联及关键词演变时间线等可视化分析发现，OM-MSCs在神经系统疾病及自身免疫性系统疾病的研究较为突出，并就OM-MSCs在神经系统疾病、自身免疫系统疾病及其他疾病治疗的相关研究进行文献综述；同时对几种针对OM-MSCs不同的递送方式进行了对比，最后对目前已注册的关于OM-MSCs的临床试验项目进行总结。结论：通过采用文献计量及可视化分析的方法对OM-MSCs的研究由来、演变及发展趋势进行了总结和预测，为今后OM-MSCs在疾病治疗领域的研究提供参考和提示。

关键词: 嗅黏膜间充质干细胞，文献计量分析，神经系统疾病，自身免疫性疾病，干细胞输注途径

Research progress on the application of olfactory mucosa mesenchymal stem cells in disease treatment: a bibliometric and visual analysis

Jian Wang, Ying Xia

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

Abstract: Objectives: This study aims to delve into the current status and trends of OM-MSCs and related research in the field of regenerative medicine, with a focus on summarizing the research status and prospects of OM-MSCs in the treatment of various diseases. It aims to provide new insights and perspectives for future research on the use of OM-MSCs for cell replacement therapy in treating human diseases. Methods: Literature related to OM-MSCs and its related research published from 2005 to 2024 was extracted from the PubMed database. After integrating the data, CiteSpace and VOSviewer were employed to analyze data such as the annual publication count, keyword contributions, keyword highlights, keyword clustering associations, and keyword evolution timelines related to OM-MSCs and its associated research. Results: A total of 2121 articles were obtained from 2005 to 2024. Visual analysis of the retrieved literature, including keyword contributions, keyword highlights, keyword clustering associations, and keyword evolution timelines, revealed that research on OM-MSCs in neurological and autoimmune diseases stood out prominently. Literature reviews were conducted on OM-MSCs in the treatment of neurological diseases, autoimmune diseases, and other diseases. Additionally, a comparative analysis of various delivery methods for OM-MSCs was conducted, and a summary was provided for the currently registered clinical trial projects related to OM-MSCs. Conclusion: Through the adoption of bibliometric and visual analysis methods, this study summarized and predicted the origins, evolution, and development trends of OM-MSCs research, providing references and insights for future research on OM-MSCs in the field of disease treatment.

Keywords: OM-MSCs, bibliometric analysis, neurological diseases, autoimmune diseases, stem cell infusion routes

1. 引言

收稿日期：2025-5-11；修回日期：2025-6-9

基金项目：无

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

随着人类对疾病的认识从宏观走向微观，通过诱导手段将细胞分化为特定组织细胞从而起到修复受损组织的疗法，得到了广泛的重视，以期其能够治疗目前认为无法攻克⁽¹⁾的疾病。这种被称为细胞替代治疗方法的关键是

找到一种合适的细胞,这种细胞拥有能够通过特殊手段诱导分化为不同组织细胞的能力,被称为干细胞。但干细胞种类繁多,能够应用于再生医学的干细胞则需拥有取材简便、安全稳定和可能有效的特点⁽²⁾。而一种由中胚层发育而来,名为间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)的细胞进入了研究人员的视野, MSCs是一类具有自我更新及多向分化潜能的干细胞,形态呈纺锤形,可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和心肌细胞等⁽³⁾,其最早于20世纪70年代在小鼠骨髓中被发现,并利用其自我更新、多能、易于获取和体外培养可扩展的特点展开了大量的实验及临床研究,目前已在多种组织和器官如“骨髓、肌肉、脐血、脂肪、羊水、外周血、胎盘、牙髓、唾液等”中被分离及培养⁽²⁾,根据其在维持人体稳态和修复再生等方面的特征所进行的研究也取得了一定的突破。

嗅黏膜间充质干细胞(Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells, OM-MSCs)是近年来发现并被认为是再生医学中最有潜力的候选细胞之一, OM-MSCs是一类从嗅黏膜中提取的间充质干细胞,最初是在胚胎大鼠的嗅黏膜中被发现的,其具有MSCs所具备的所有特征⁽⁴⁾,并且具备其他来源的MSCs所不及的自身优势,包括高度多功能性、在鼻腔中广泛分布、易于获取且几乎没有相关伦理问题以及致瘤性不敏感等⁽⁵⁾,基于以上特点, OM-MSCs可能拥有在特定系统疾病中发挥更加强大的分化及修复的能力。本文通过对OM-MSCs领域相关文献进行检索并进行可视化分析,以明确OM-MSCs目前研究的特点以及发展方向,并对OM-MSCs目前在疾病治疗方面的研究进行文献综述。

2. 基于OM-MSCs相关文献的可视化分析

文献可视化分析是以文献计量学为基础,应用数学和统计学方法,根据文献及数据库的特点,对文献所涉及的相关领域进行定性和定量的评价,对其未来发展趋势进行预测,其可帮助学者短时间内掌握相应领域的研究热点和发展趋势,为确定研究方向和评述研究领域进展提供依据⁽⁶⁾。本研究旨在通过查找自2005年以来与OM-MSCs有关的文献,然后对文献中的知识进行可视化分析,从而对OM-MSCs相关研究的热点和发展趋势进行探讨,并对其研究的重点领域进行文献综述,为临床研究和应用提供思路。

2.1. 数据收集

我们从PubMed数据库中以“(((“olfactory mucosa”[MeSH Terms] OR (“olfactory”[All Fields] AND “mucosa”[All Fields]) OR “olfactory mucosa”[All Fields]) AND (“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR (“mesenchymal”[All Fields] AND “stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “mesenchymal stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactory mucosa”[MeSH Terms] OR (“olfactory”[All Fields] AND “mucosa”[All Fields]) OR “olfactory mucosa”[All Fields]) AND (“stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactorial”[All

Fields] OR “smell”[MeSH Terms] OR “smell”[All Fields] OR “olfactory”[All Fields]) AND (“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR (“mesenchymal”[All Fields] AND “stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “mesenchymal stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactorial”[All Fields] OR “smell”[MeSH Terms] OR “smell”[All Fields] OR “olfactory”[All Fields]) AND (“stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields])) AND (2005/1/1:2024/5/1[pdat])”为检索式,检索日期设置为2005年1月1日至2024年5月1日,共检索2121篇文献,检索到的文献以所有记录的形式导出,保存为纯文本TXT格式,并将数据导入<https://pubmed2xl.com/>网站以转换为XML和xlsx格式方便导入Microsoft Office Excel 2019, VOSviewer 和 Citespace 以进行可视化分析。

2.2. 数据处理

VOSviewer是一个基于文献相关数据构建,用以体现作者、期刊、关键词等因素之间相互联系和特点的软件,其以图形的方式作为输出形式,构建可视化的网络图,更加直观体现出各因素内部的直接、间接联系,最终获得相关领域的研究构成和发展趋势,为进一步的研究提供信息支撑⁽⁷⁾。

Citespace同样是一款文献可视化分析软件,是由陈超美教授基于Java语言开发的,结合数据可视化和科学计量学,用以分析文献中潜在的知识联系,从而分析相关领域研究的演进过程和发展方向,预测发展趋势。Citespace软件一般通过图表的方式将数据呈现出来,使读者更加直观和具体地看到数据背后隐藏的信息,是做大规模数据分析的有效方法和手段⁽⁸⁾。

我们应用Microsoft Office Excel 2019来分析2005年1月至2024年5月间每年的发文量并做出表格,将文献汇总数据导入VOSviewer和Citespace软件进行关键词共现分析、聚类分析和时间线分析等。

我们统计了OM-MSCs相关的不同年份的发文数量,以直观反映出该领域的研究的发展过程,如图1所示,有关嗅黏膜相关干细胞的文章数量自2005年起开始逐年升高,并在2013年达到了最高点,年发表产出量为152篇,其后维持在了一个相对稳定的波动区间。

关键词一般认为是一篇文献的研究主题和核心内容,通过对相关领域大量文献关键词的共现分析,可以了解该研究领域的不同研究方向和它们之间的联系。通过表1可直观地看出,目前在检索到的文献中,出现频率前十位的关键词为:neural stem cell ($n=132$)、neurogenesis ($n=116$)、olfactory bulb ($n=112$)、adult neurogenesis ($n=108$)、stem cell ($n=92$)、subcentricular zone ($n=80$)、olfactory epithelium ($n=55$)、olfactory ensheathing cell ($n=48$)、spinal cord injury($n=43$)、olfaction ($n=35$)。图2是通过使用Citespace软件的关键词共现分析功能所获得,图中每一个圆圈代表一个关键词,圆圈的大小代表关键词出现的次数,圆圈之间的曲线代表关键词之间的联系,而颜色代表年份,颜色越偏向黄色就代表关键词越是在近期出现的,间接反映出该领域研究的最新趋势。从图2可看出,目前与最新出现的关键词联系较紧密的高



图1. 2005-2024年关于嗅黏膜相关以及间充质干细胞的学术论文年发文数量柱状图。

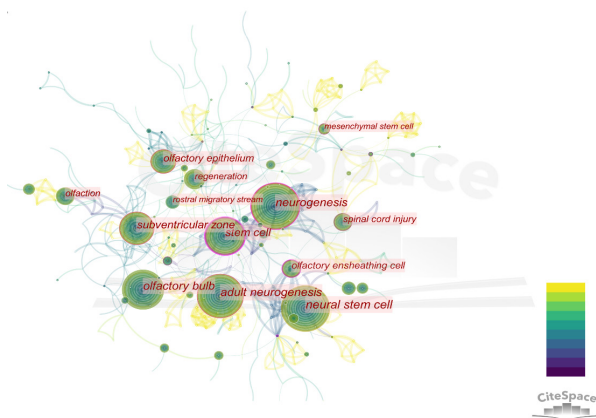


图2. 使用Citespace软件对出现频率前十位的关键词进行共现分析。

表1. 出现频率前十位的关键词

Count	Centrality	Year	Keywords
132	0.27	2010	neural stem cell
116	0.14	2010	neurogenesis
112	0.03	2012	olfactory bulb
108	0.19	2007	adult neurogenesis
92	0.52	2009	stem cell
80	0.14	2007	subventricular zone
55	0.16	2013	olfactory epithelium
48	0.08	2009	olfactory ensheathing cell
43	0.16	2009	spinal cord injury
35	0.07	2010	olfaction

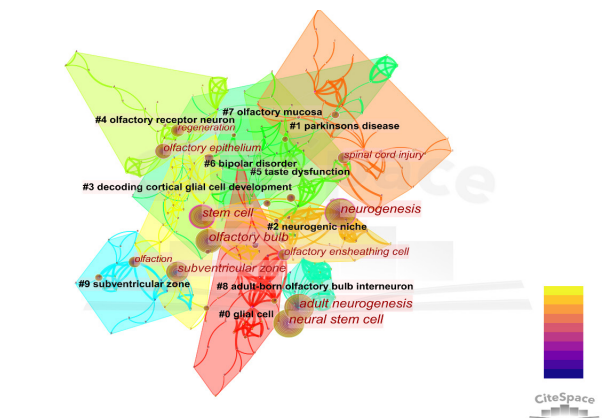


图3. 使用Citespace软件对出现频率前十位的关键词进行聚类分析。

频关键词分别是: adult neurogenesis、mesenchymal stem cell、subventricular zone和olfactory epithelium。从以上情况可推测目前OM-MSCs的研究集中于成人的神经再生修复; 嗅上皮细胞提取的神经干细胞。关于subcentricular zone有研究表明其与神经退行性疾病有关系⁽⁹⁾, 推测OM-MSCs可用于神经退行性疾病的治疗。

在关键词共现分析的基础上, 对关键词进行聚类分析, 可反映出该领域研究的知识结构。我们使用Citespace软件的自动聚类功能, 如图3所示, 每一个不同颜色的色块区域代表着一种关键词类型, 这里总共分了10种类型, 分别是: (1) glial cell; (2) parkinson's disease; (3) neurogenic niche; (4) decoding cortical glial cell development; (5) olfactory receptor neuron; (6) taste dysfunction; (7) bipolar disorder; (8) olfactory mucosa; (9) adult-born olfactory bulb interneuron和(10) subventricular zone。这10个大类分别代表了目前检索到的有关OM-MSCs的研究方向和共聚焦点。接下来, 我们对各10个大类中包含的关键词进行了时间轴的重建, 通过查看关键词的时间轴, 我们可以了解其中某一大类研究的演化轨迹, 也可看出某一关键词的突变过程, 如图4所示, 软件自动为我们生成了从2007年至2023年这一区间内的关键词时间轴, 某一关键词的曲线跨度越大说明它在其分类中的重要程度越高, 越靠近右侧的关键词越是最新出现的, 代表未来可能的研究方向。

我们运用Citespace软件的“Detect Bursts”功能, 将我们检索到的关键词进行突显可视化分析, 通过关键词突显

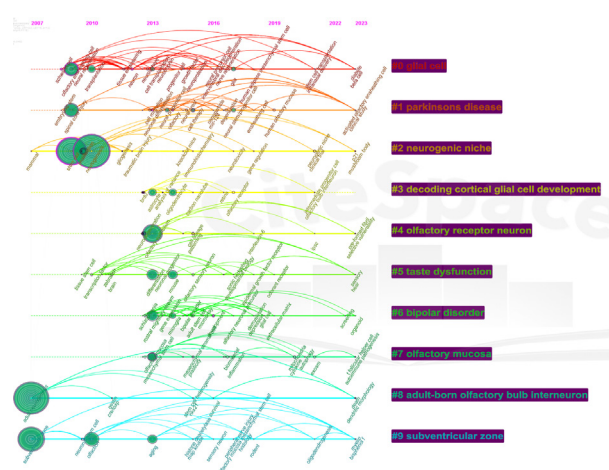


图4. 绘制关键词的时间轴。

图谱可以看出在特定时间范围内短时间使用量急剧增加的关键词, 从而观测到更深层次的发展变化, 如图5所示为我们通过软件得到的前16个最强突显词的图谱, 图中可看出其出现和结束的年份, 还有关键词的强度, 右侧的图能够更清晰的看出其持续的时间, 这其中关于帕金森病的关键词有两个, 我们可视作同一关键词, 因此实际上我们得到了前15个最强突显词的图谱。

接下来, 我们将文献数据导入VOSviewer软件以获取关键词之间的可视化网络联系图, 如图6所示, 软件根据

Top 16 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2005 - 2023
cell migration	2005	2.75	2013	2016	
brdu	2005	2.65	2013	2014	
hippocampus	2005	3.20	2014	2016	
parkinsons disease	2005	2.48	2014	2016	
migration	2005	3.71	2016	2018	
regenerative medicine	2005	2.95	2018	2021	
glia	2005	2.78	2018	2021	
parkinson?ts disease	2005	3.66	2019	2021	
extracellular matrix	2005	2.41	2019	2023	
sars-cov-2	2005	5.19	2020	2023	
alzheimer?ts disease	2005	3.75	2020	2023	
clinical trial	2005	2.51	2020	2021	
postnatal neurogenesis	2005	2.45	2020	2021	
covid-19	2005	5.6	2021	2023	
neurodegenerative disease	2005	3.46	2021	2023	
exosm	2005	2.47	2021	2023	

图5. 生成关键词的突显图谱。

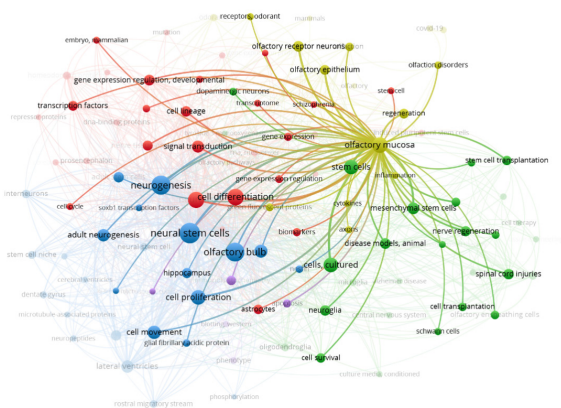


图6. 使用VOSviewer软件获取关键词之间的可视化网络联系图。

关键词的特点，分别将关键词聚类分为了5个大类，分别用红色、黄色、绿色、蓝色和紫色代表，我们将查看重点放在“olfactory mucosa”这一关键词上，可以得到该关键词与其他关键词的关联网络。将关联图的模式改为“Overlay Visualization”，可查看联系图中各个关键词出现的年份关系，如图7所示，软件自动配置了时间区间为2016年至2018年，颜色越偏向黄色说明关键词越新，越偏向紫色说明关键词越旧，同样通过查看“olfactory mucosa”的关系网，以分析其最新的研究方向。

2.3. 分析讨论

文献的年数量和趋势可以反映出该研究领域的发展速度和研究进展，也可表明该领域研究的集中程度⁽⁶⁾。如图1可看出OM-MSCs的研究从2005年至2012年逐年上升，2013年时，研究人员通过对比实验发现OM-MSCs存在与骨髓间充质干细胞（Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BM-MSCs）相同的间充质干细胞特性，并在修复中枢神经系统损伤（Central Nervous System, CNS）的大鼠模型中显示出比BM-MSCs更显著的修复能力，且更加容易获取⁽¹⁰⁾，以上发现增加了将OM-MSCs应用于细胞移植治疗神经系统疾病的可能性，同时也对该领域的后续研究提供了思路。此后，该领域研究一直处于相对稳定的发展状态。

通过对关键词的共现和聚类分析，我们可以看出，目前OM-MSCs领域的研究人员已将目光聚焦于如何促进神经再生和临床疾病治疗等方面，其中关注度较高的疾

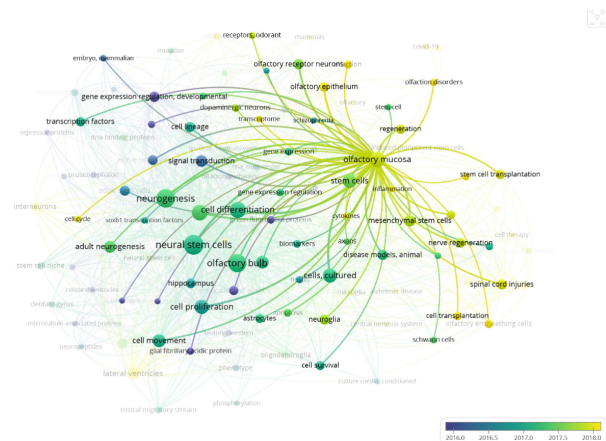


图7. 使用VOSviewer软件获取的关键词出现时间联系图。

病包括帕金森病、阿尔茨海默病、脊髓损伤以及自身免疫性疾病等，以上疾病均为目前公认的难以用药物彻底治愈的疾病，综上所述可以看出OM-MSCs的应用前景是广阔的。通过关键词的突显分析也同样印证了上述观点，除了近年来关注度最高的COVID-19和SARS-CoV-2外，强度较高、出现较晚的关键词也同样是帕金森病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病。通过观察关键词突显分析中出现如“exosome”、“extracellular matrix”，以及在关键词演变时间轴图中观察到的结果，可凸显出近年来关于OM-MSCs研究方向已发生转变，从过去认为的细胞替代达到治疗目的转变为改善受损细胞外微环境从而达到促进细胞修复和再生。越来越多的实验证明，移植入体内的间充质干细胞是通过旁分泌机制促进局部血管生成，并且能加强细胞间的通讯联络，以上研究成果为OM-MSCs应用于治疗缺血性疾病提供了理论依据⁽¹¹⁾。另外，自身免疫性疾病也同样进入到了OM-MSCs的研究范畴内，研究发现移植的OM-MSCs拥有对CD4+IFN-γ+T细胞调节的作用，通过环氧化酶（Cyclooxygenase, COX）途径参与了免疫调节过程，在自身免疫性脊髓炎模型中实现了延缓病情发展的作用，并一定程度促进了神经的恢复⁽¹²⁾。

通过VOSviewer所呈现出的关键词联系图（如图6），我们将重点放在“olfactory mucosa”这一关键词上，通过观察可以清晰的看到，olfactory mucosa与所有5个大类的关键词均有联系，这说明olfactory mucosa已被广泛应用于间充质干细胞领域的各方面研究当中，同时也说明OM-MSCs在各领域的广阔应用前景。通过联系图的时间区划图（如图7）可明显看出，除了与高频关键词联系紧密外，其他联系的关键词大部分都是近几年出现的高频关键词，这也说明有关OM-MSCs的研究是近些年来间充质干细胞学术界的热点，突显了该领域的研究价值。

综上所述，我们对OM-MSCs的相关文献进行了复习，从疾病的系统分类入手综述OM-MSCs的特点及其在神经系统疾病治疗研究中的最新进展。

3. OM-MSCs的特点

3.1. OM-MSCs的形态特征

OM-MSCs首次在人鼻腔黏膜嗅区固有层中发发现是2010年，其在培养物中迅速生长，并被鉴定为一种具有

干细胞特征的细胞群⁽¹³⁾。利用取自人鼻腔内嗅黏膜区的组织块,经漂洗、分离、裁剪、接种、培养,待组织块贴壁后7-8天可于光镜下观察到在组织块周围有细胞爬出,其形态多呈梭形或多角型,待完成4次传代后可观察到细胞以组织块为中心漩涡式平行生长,细胞纯度及形态均一性均显著提高⁽¹⁴⁾。电镜下观察可见膜表面大量微绒毛,且存在静止和活跃两种生存状态,静止期细胞器较少且多数未成熟,活跃期核仁大,细胞器完整且结构清晰⁽¹⁵⁾。

3.2. OM-MSCs的生物学特征

嗅觉系统是一种具有终生再生能力的独特组织,其通过嗅黏膜基底干细胞产生新的嗅神经细胞,在嗅鞘细胞的引导下到达嗅球⁽¹⁶⁾,实现嗅觉系统的自我更新和修复。在通过对嗅黏膜中嗅鞘细胞培养和分离中发现了OM-MSCs。经流式细胞学对OM-MSCs的细胞表面标志分析可知,OM-MSCs不表达造血干细胞标志的CD34和CD45,表达黏附分子和基质细胞的CD73和CD90,符合间充质干细胞的流式检测一般特征⁽¹⁴⁾。通过microRNA指纹图谱显示,OM-MSCs与经典BM-MSCs高度同源⁽¹⁷⁾。在使用免疫染色和流式细胞术对OM-MSCs进行细胞表面蛋白表达评估分析,通过对比OM-MSCs和BM-MSCs发现,仅有CD9、CD146及CD200表现出了差异调节,OM-MSCs通过高表达CD9和低表达CD146和CD200,使得其具有比BM-MSCs更高的分化活性,特别是在轴突生长、少突胶质细胞生成、血管生成和细胞增殖方面均表现出更强的分化能力,且比BM-MSCs有更短的培养周期和更强的向神经元细胞分化的倾向⁽¹³⁾。另外,OM-MSCs通过产生免疫调节因子,从而抑制T细胞的增殖,显示出免疫抑制的能力⁽¹⁸⁾。

4. OM-MSCs在疾病中的应用

OM-MSCs具有上述优于其他MSCs的属性,使得其表现出更大的临床应用潜力。首先,OM-MSCs可在局麻下通过内镜手术获取,操作时间短,取材小,患者恢复快,总体花费少⁽¹⁹⁾;其次,OM-MSCs具有多谱系、多向分化潜能,增殖速率快,更易通过体外培养获得,并且其使用自身成体细胞培养后再回输的治疗方式,可最大程度避免免疫排斥反应,也无相关人类伦理学问题⁽²⁰⁾;根据OM-MSCs以上特点,可看出OM-MSCs具有更优于其他MSCs的特点,以上特点使其有可能成为细胞治疗某些难治性疾病的新型候选者。根据其抗炎、免疫抑制及易于向神经元分化等特殊属性,OM-MSCs可能在神经系统疾病、心血管疾病、癌症及免疫相关疾病中具有一定的临床应用前景。

4.1. OM-MSCs在神经系统疾病治疗中的应用

神经系统被认为是人体中最复杂的系统,神经细胞的损伤以往认为是无法被修复的,但随着细胞替代疗法的出现,通过干细胞多能性特征促进神经损伤部位的细胞修复,从而恢复患者神经功能,是目前较有前途的治疗方法⁽²¹⁾。OM-MSCs起源于神经嵴的衍生组织,属于外胚

层来源,并且高度达神经细胞相关的基因,当OM-MSCs被诱导到同属于外胚层来源的神经谱系细胞时,相比来源于中胚层的BM-MSCs和脂肪衍生的MSCs会更加容易⁽¹⁹⁾。因此,OM-MSCs在神经系统疾病,尤其是缺血性脑卒中、创伤性脊髓损伤以及神经退行性病变中展现了巨大的应用潜力。

4.1.1. 缺血性脑卒中

脑卒中是临床中常见的一种因脑血管堵塞或破裂导致神经功能损伤的综合征,因其较高的患病率,为人类健康和社会经济带来了较大的负面影响,其中半数以上是因缺血导致的脑卒中⁽²²⁾。缺血性脑卒中除了其较高的致死率外,目前也是导致成年人因病残疾的主要原因,约有一半左右的缺血性脑卒中患者在疾病稳定后留下肢体残疾的后遗症⁽²³⁾。缺血性脑卒中的病理机制十分复杂,包括血管阻塞后脑组织缺血缺氧性坏死,炎症反应物质堆积,甚至当血管再通后引起缺血再灌注损伤导致神经元细胞的凋亡和焦亡⁽²⁴⁾。

目前对于缺血性脑卒中的治疗多以在急性期时尽快重建血运和神经营养为主,而在后遗症期的神经功能恢复上目前来说未有比较重大的突破。MSCs治疗缺血性脑卒中的研究在动物实验中获得了一定的成效,尤其是使用骨髓间充质干细胞,已在大鼠模型中显示出了一定的治疗效果⁽²⁵⁾,但因骨髓间充质干细胞存在包括获取困难、定向分化神经元能力弱等不足,于是研究人员将该疾病干细胞治疗的候选细胞转向了OM-MSCs。

由于当前诊疗水平以及人们对脑卒中疾病认知的提高,尤其是介入手术的普及,缺血性脑卒中病人大部分会在发病后一定时间内完成血运的重建和再通,死亡率显著降低,但就目前而言,仍无法显著降低缺血性脑卒中病人的致残率,一部分原因可能与缺血后再灌注损伤有关。大脑缺血再灌注损伤的病理机制较为复杂,可能与再灌注后线粒体功能障碍,大量活性氧自由基堆积致神经元细胞损伤⁽²⁶⁾以及严重的炎症反应有关。研究表明,缺血再灌注损伤能够诱导小胶质细胞的焦亡和凋亡,而小胶质细胞在神经炎症中起到抑制炎症反应和促进神经元生长及修复的作用,研究人员通过实验发现,经缺氧预处理的OM-MSCs通过激活并增强HIF-1 α 的表达,促进了OM-MSCs经旁分泌途径释放的各种神经营养因子,针对性的减轻了小胶质细胞的焦亡和凋亡,不但减少了缺血再灌注损伤时神经元的炎症反应,而且促进了神经元的再生和修复⁽²⁴⁾。这些研究,进一步增加了OM-MSCs能够应用于缺血性脑卒中治疗的可能性。

4.1.2. 脊髓损伤

脊髓损伤是目前导致年轻人残疾的主要原因,多数患者致残的机制是外伤时的挥鞭样损伤导致脊髓损伤,引起的脊髓运动与感觉神经元上下的传递减少或中断,临床症状轻者可有肢体远端疼痛、麻木、活动障碍,重者可有偏瘫、截瘫等,如损伤在第二颈椎平面,则会中断脊髓前运动神经元和膈运动神经元之间的突触连接而导致膈肌麻痹从而影响呼吸功能甚至危及生命⁽²⁷⁾。目前针对脊髓损伤的治疗可分为保守治疗和手术治疗两种,主

要围绕营养神经和减轻压迫两方面进行,但由于损伤后脊髓局部的出血、炎症、毒性物质堆积、自由基产生等因素改变了微环境,导致抑制轴突再生的细胞因子水平上调,产生的化学屏障作用导致神经元死亡;而瘢痕性修复又使得损伤局部形成了阻碍再生的物理屏障^(28, 29),所以目前的治疗方法对瘫痪几乎没有治疗效果。由于脊髓损伤致残率高,且目前尚无确切有效的治疗手段,因此其带来了巨大的社会负担、医疗负担和经济负担。如有确切有效的治疗方法可使脊髓损伤患者已残疾的肢体得到一点点改变,如失能的肢体可小幅移动或是肢体灵活性方面得到一点点改变,对于患者本身而言都是极大的鼓舞和安慰,能够有效提高患者的生活质量⁽³⁰⁾。

早在2007年就有研究者对用细胞移植治疗脊髓损伤提出见解,认为细胞移植可通过促进轴突发芽,减少疤痕形成,改善血管形成并促进髓鞘形成实现脊髓损伤部位的修复^(31, 32)。近年来,对脊髓损伤机制的研究发现,脱髓鞘可能是影响脊髓损伤预后的关键因素⁽³³⁾。OM-MSCs虽然具有多向分化潜能,但通过对照实验发现,无论是在移植组或是在对照组的再生纤维中,均未发现与植入的经绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)标记的OM-MSCs共定位的现象,这表明OM-MSCs并不是将自身直接分化为髓鞘,而是通过分泌调节因子,改变受损部位微环境从而促进髓鞘的再生^(34, 35),在体外实验中发现,OM-MSCs培养基中的CXCL12明显升高⁽¹⁷⁾,CXCL12在之前的铜离子诱导脱髓鞘小鼠模型实验中,被认为可促进髓鞘的形成⁽³⁶⁾,这一现象对在脊髓损伤中受损神经的功能恢复和未受损神经的保护作用存在积极的影响。进一步的研究发现,通过在大鼠脊髓损伤模型中进行不同的OM-MSCs移植方式,并通过移植后运动和感觉评分的对比显示,在移植前先将OM-MSCs诱导分化为运动神经元样细胞,再将其移植到脊髓损伤的部位,比单纯的OM-MSCs移植有着更显著的评分改善⁽³⁷⁾。以上研究结果表明,OM-MSCs在未来有望成为脊髓损伤临床治疗应用的替代方案。

4.1.3. 神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类以某些具有特定功能的神经细胞群的慢性进行性丧失而导致出现神经功能障碍的疾病。此类疾病多数发生在老年人群中,近年来,随着人口老龄化问题的突出,患有神经退行性疾病的人数逐年递增,加重了社会家庭和医疗体系的负担。根据文献描述,许多与神经退行性疾病相关的基本程序都有进行性神经元功能障碍和死亡,但神经元的进行性死亡也是多因素的,包括泛素-蛋白酶体和自噬体/溶酶体系统中的蛋白毒性应激和相关异常、氧化应激、细胞凋亡和神经炎症,不同的疾病可能存在完全不同的神经病理生理机制,因此针对神经退行性疾病很难确定和设计出有效且实用的治疗策略,就目前而言,没有一种神经退行性疾病是可以被治愈的⁽³⁸⁾。典型的神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化症等,目前通过干细胞技术来治疗上述疾病已展现出比较客观的研究成果⁽³⁹⁾。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是目前在老年人当中较为常见的神经退行性疾病,也是痴呆症最

主要的潜在病因之一,主要的临床表现为晚期的认知障碍,其在大脑中的病变主要集中在针对学习和记忆的功能区中,特别是海马体和内侧前额叶皮层区域⁽⁴⁰⁾。其病理生理机制目前尚不完全清楚,研究者普遍认为这是由于淀粉样蛋白 β 的聚集导致形成斑块样的神经元纤维缠结,并在缠结周围引发了小胶质细胞的聚集,机体为缓解小胶质细胞聚集而触发了神经元细胞的凋亡程序,从而引起局部的炎症反应和神经毒性反应,导致的神经元细胞退行性变⁽⁴¹⁾。目前,用于治疗AD的主要药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChE Inhibitors, AChEIs)和N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂(N-Methyl-D-aspartic Acid, NMDA),它们只能起到缓解临床症状及减缓疾病进展的作用,仍没有一种有效的、可以通过修复受损的神经元来治愈AD的方法⁽⁴²⁾。随着细胞替代疗法研究的深入,研究人员从小鼠鼻甲中分离并培养出OM-MSCs,通过立体定向将细胞准确地注射移植至AD小鼠模型的海马体中,4周后通过对小鼠进行水迷宫、物体定位及物体识别等测试,证明AD小鼠的认知、运动和记忆功能得到了改善;通过对移植后AD小鼠病理变化的研究发现,OM-MSCs治疗的AD小鼠海马区的A β 沉积减轻;研究人员又对M2型小胶质细胞标志物的识别发现,OM-MSCs治疗后的AD小鼠组的M2小胶质细胞比例增加,证明OM-MSCs移植后通过促进小胶质细胞从M1向M2转化,增加了M2的比例,从而起到了抑制炎症反应的作用,且A β 沉积也显著减少⁽⁴³⁾。通过以上研究可发现,OM-MSCs移植为治疗AD提供了一种潜在的治疗方法,并有望突破AD治疗的瓶颈。

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是继AD后在老年人群中发病率第二位的神经退行性疾病,目前其病理生理机制仍不十分确定,多研究者认为是由于黑质纹状体多巴胺能神经支配逐渐丧失和路易体的病理性沉积,激活了小胶质细胞而发生了一系列炎症反应,导致出现肢体震颤、强直、姿势不稳定和运动迟缓等临床症状⁽⁴⁴⁾。由于对PD病因缺乏明确的认识,目前针对PD的内科和外科治疗仅仅能够缓解部分症状,而不能从根本上治愈该疾病,目前主流的治疗方法为使用左旋多巴和脑部手术,长期口服左旋多巴带来的不仅仅是药物的副作用,还有产生的耐药性而最终导致治疗效果不理想;神经核破坏和深部脑刺激等手术治疗虽然在一定程度上改善了患者的临床症状,但也在一定程度上导致不可逆转的神经损伤^(45, 46)。细胞替代疗法虽很早就进入了研究人员的视野,并进行了大量的实验和研究,但目前看来收效甚微⁽⁴⁷⁾。近年来,随着对间充质干细胞研究的深入,针对OM-MSCs拥有更易于向神经元样细胞分化的特点,研究人员设计并进行了针对性的实验,通过在培养基中添加四种多巴胺样神经元发育过程中所必需的神经营养因子:音猬因子(Sonic Hedgehog, SHH)、成纤维细胞生长因子8(Fibroblast Growth Factor 8, FGF8)、胶质细胞源神经营养因子(Glial Cell line-derived Neurotrophic Factor, GDNF)和脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF),在体外将OM-MSCs诱导分化为多巴胺能(Dopamine, DA)神经元样细胞,并通过实时荧光定量(qPCR)对包括各种神经元标志物在内的DA标记物进行基因表达分析,证实了诱导分化后的细胞能够表达多巴胺能,确定了OM-MSCs存在分化为多巴胺能神经元的能力⁽⁴⁸⁾。研究人员随后进行了动物实验,

用大鼠OM-MSCs在PD动物模型中进行植入,以评估移植OE-MSCs在PD模型动物所能获得的治疗效果,通过实验对照发现,移植后2个月,移植组的大鼠模型在行为测试中相比对照组有明显的改善,通过免疫组织化学分析表明,移植的OM-MSCs能够表达多巴胺能标志物;通过进一步实验发现,注射了OM-MSCs的实验区域凋亡细胞百分比明显降低,以上实验结果表明,OM-MSCs不但能够通过分化为多巴胺能神经元样细胞分泌多巴胺能,还能够通过旁分泌途径分泌生长因子、抗凋亡因子和其他细胞因子共同作用以达到治疗帕金森病的效果⁽⁴⁷⁾。目前,单纯的将OM-MSCs诱导分化为多巴胺能神经元样细胞已显得较为低效,研究人员通过对比实验室培养环境中氧含量和机体脑内氧含量的对比,认为通过降低O₂水平可促进OM-MSCs在体外对多巴胺能神经元样细胞转化,并通过实验显示缺氧预处理后的OM-MSCs分化组DA释放量明显高于未处理组,从而证明通过缺氧预处理可提升OM-MSCs向多巴胺能神经元的转化效果⁽⁴⁹⁾。

亨廷顿舞蹈病(Huntington's Disease, HD)是一种由于亨廷顿基因(Huntingtin, HTT)插入突变导致的遗传性神经系统疾病,其主要病变为纹状体内细胞的持续性丢失和退化,导致的运动功能障碍和认知能力下降⁽⁵⁰⁾。HD的致病因素在于HTT基因突变增加了CAG重复序列的数量,致使HTT蛋白中的聚谷氨酰胺扩增,产生了专门靶向纹状体中棘神经元的毒性HTT蛋白,加重了神经元细胞的死亡和神经炎症反应⁽⁵¹⁾。目前针对HD并没有有效治愈的方法,除目前针对缓解症状的药物治疗之外,正在通过突变HTT的基因组学、蛋白组学等方面进行针对性的研究,而通过干细胞的研究对丢失的纹状体神经元进行细胞替代或成为一种有前途的方案⁽⁵²⁾。研究人员已验证为表达间充质干细胞标志物的OM-MSCs移植入事先建立好的经3-NP预处理的HD大鼠模型当中,4周后通过对比开放场地行进距离和旋转试验发现,经OM-MSCs移植的大鼠模型在行进距离和运动协调性方面均比对照组有明显的改善;对比大鼠肌电图检测中发现,相比对照组,移植组的肌电潜伏期明显下降,说明受损的纹状体得到了恢复,运动功能得到了改善;针对纹状体免疫组化中坏死性凋亡的标志物检测,研究人员对比了各组纹状体细胞中RIP3抗体免疫阳性细胞数量,移植组中RIP3阳性细胞数量明显减少,说明OM-MSCs移植对纹状体神经元细胞中发生的坏死性凋亡起到了保护作用;另外,研究人员通过对比纹状体提及的大小,观察到移植OM-MSCs后大鼠的纹状体体积明显扩大,神经元细胞密度也同时增大;通过对小胶质细胞标志物(Iba-1)和炎症细胞因子(TNF α)的检测发现上述两种标志物在移植组中计数均减少,说明移植OM-MSCs可以减少小胶质细胞的增殖和炎症细胞因子的表达⁽⁵³⁾。因此,通过以上实验可以说明,OM-MSCs可通过促进纹状体神经元再生、抑制坏死性凋亡和抑制炎症反应来改善HD大鼠模型的认知和运动状态,在未来有可能成为HD的有效治疗策略,为HD患者带来新的希望。

通过以上三种在发病率和代表性方面表现较为突出的神经退行性疾病,均可看出OM-MSCs在治疗这一类疾病的突破性进展和巨大的应用潜力。事实上,目前应用干细胞替代方式作为治疗神经退行性疾病的研究已从最开始的仅仅局限于补充和替换细胞,到现在的通过研

究其强大的旁分泌能力,分析其在改变微环境和促进神经修复再生的能力,尤其是其通过分泌神经激素因子对受损部位的神经起到神经保护、神经发生增加、炎症抑制和异常聚集蛋白消除等多种有益的影响。除此之外,越来越多的研究人员将目光转向间充质干细胞衍生的外泌体,间充质干细胞来源的外泌体含有多种细胞质和膜蛋白,包括受体、酶、转录因子、脂质、细胞外基质(ECM)蛋白、核酸。这些外泌体所携带的内容物可能影响细胞中的多种生理过程,包括神经营养、血管生成、细胞繁殖、迁移、分化、凋亡、免疫调节及验证中发挥作用,从而为恢复神经退行性疾病相关缺陷提供巨大的可能性⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾。

4.1.4. 慢性难治性癫痫

慢性难治性癫痫(Refractory status Epileptics, RSE)被认为是一类已对传统抗癫痫药物(Anti-epileptic Drugs, AEDs)耐药的长期癫痫发作状态,这一类型的癫痫大致占有所有癫痫类型的近三分之一。近年来,研究人员越来越多地关注针对RSE的治疗⁽⁵⁷⁾,目前大多数研究人员认为通过改善饮食、免疫治疗、外科手术以及神经刺激等方法,可能对RSE有一定的疗效⁽⁵⁸⁾,但由于耐药机制的不明确,或是部分患者因存在禁忌症而无法实施手术治疗以及术后可能出现的并发症⁽⁵⁷⁾,或是合并神经症状而降低了治疗的依从性⁽⁵⁹⁾,以上情况均能使这一部分患者无法通过上述的治疗方法获益,因此一个即安全又有效的治疗RSE的方法就显得迫在眉睫。根据OM-MSCs多种属性,尤其是其表现出在神经细胞修复领域的治疗潜力,使其可能成为未来治疗RSE的新方法。

Liu等人通过提取RSE患者的嗅粘膜并经培养、鉴定为OM-MSCs,再通过鞘内注射的方式回输至患者体内以观察疗效,经过近8年的随访,可观察到两名RSE患者的临床症状、影像学、脑电图等临床指标均得到了不同程度的改善,甚至发现患者的脑萎缩水平也得到了逆转。为探寻OM-MSCs在治疗RSE的作用机制,研究人员通过动物实验发现,RSE模型小鼠经OM-MSC治疗后癫痫症状得到了改善,OM-MSC组的小鼠脑切片中,星形胶质细胞及小胶质细胞的增生水平明显减少,且Tnf、IL-1b、IL-6等细胞因子的水平较低,IL-10等抗炎因子的水平较高,表明OM-MSCs可通过抑制炎症来促进神经损伤修复⁽⁶⁰⁾。研究人员通过计数大脑中CD4和Foxp3、CD4和CD25双阳性细胞数量从而评估Treg细胞的数量,Treg细胞被认为是参与免疫调节的重要细胞,Treg细胞利用其特殊的分子机制,通过减少免疫反应从而保持微环境的稳态⁽⁶¹⁾,这种有Treg细胞介导的调节性免疫被认为可能促进神经的修复和再生⁽⁶²⁾。因此,对于RSE患者而言,自体OM-MSCs细胞移植的治疗方案不失为一种既安全可靠又行之有效的方法,有望在RSE的临床治疗研究中提供新的思路。

4.1.5. 周围神经损伤

周围神经损伤(Peripheral Nerve Injury, PNI)是一种临床中常见的,因各种不同致伤因素导致神经受损而造成患者长久的运动和感觉失能的创伤性疾病⁽⁶³⁾。虽然导

致PNI的原因众多且伤情不尽相同,但目前对于PNI的治疗手段却相对单一,一般的治疗方法是通过对受损离断的神经纤维进行修复。临床医生进行手术前,往往通过估计神经离断间隙的大小判断病情严重程度从而制定手术治疗方法,轻微损伤往往通过无张力的端对端缝合,可获得相对较好的疗效,但对于离断间隙较大,无法实现无张力缝合的严重PNI,目前临床医生虽可通过自体神经移植以实现桥接缝合的方式修复神经,但手术往往无法获得预期的疗效,而且在术后给患者带来更加严重的并发症^(64, 65)。近年来随着组织工程技术的不断发展,对于较大间隙的神经离断损伤,可通过运用具有生物相容性和导电性的神经支架以连接神经断端并引导神经细胞再生生长以达到神经修复的治疗目的⁽⁶⁶⁾。普遍认为,施万细胞在周围神经损伤后发生的转录和表型的变化,对周围神经修复起到显著的作用⁽⁶⁷⁾,神经损伤后刺激施万细胞去分化,并诱导分化髓磷脂施万细胞以清除轴突碎片,并形成Bungner带以强化修复网格的形成;分化为非髓磷脂施万细胞加强受损部位微环境调节及神经营养因子、趋化因子的释放以促进神经修复⁽⁶⁸⁾。因此在神经断端植入的生物支架中添加施万细胞,有助于促进受损神经的修复和再生,但施万细胞存在体外生长缓慢以及分离受限的不利因素⁽⁶⁹⁾,所以需要寻找能够在一定条件下特定分化为施万细胞的替代细胞。为了满足在细胞治疗中在一定时间内完成大量施万细胞移植的条件,研究人员将研究重点转向利用干细胞诱导分化为施万细胞⁽⁷⁰⁾。与其他干细胞相比较,OM-MSCs增殖速率快、取材简单、更易向神经细胞分化及可产生神经营养因子促进神经再生和修复等特点,均提示OM-MSCs可能成为治疗周围神经损伤细胞疗法的候选细胞⁽⁷¹⁾。研究人员运用3D打印技术制作具有导电性的神经支架,为了验证OM-MSCs可分化为施万细胞并促进神经修复,研究人员通过在体外培养液中评估胶质标记物胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)、p75、S100及髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein, MBP)以证明OM-MSCs向施万细胞进行了分化,结果显示,在3D打印的神经导管培养液中四种标记物水平明显高于2D神经导管的培养液;通过ELISA测试显示,接种了OM-MSCs的培养基中,BDNF和神经生长因子NGF的水平均明显升高;PC12细胞由于其可分化为神经元样细胞,所以常被作为模型细胞用于神经再生的研究⁽⁷²⁾,研究人员通过观察培养液中到的PC12细胞神经突的生长和伸长,再次证实了OM-MSCs向神经元细胞分化的能力。以上结果证明了由OM-MSCs分化而来的施万细胞可促进神经细胞再生、调节髓鞘形成以及神经元的生长⁽⁷³⁾。

4.2. OM-MSCs在自身免疫相关疾病中的应用

自身免疫系统疾病是一类由免疫系统异常激活或功能紊乱引起的疾病。自身免疫系统疾病的发病机制可分为:自身抗原的异常表达、免疫耐受的破坏、自身抗体的产生和炎症反应的异常调节四个方面。OM-MSCs在治疗免疫系统疾病中的应用原理是通过其具有的免疫调节、组织修复和免疫抑制作用来达到恢复免疫系统平衡、减轻炎症反应、促进组织修复的作用,并最终达到改善疾病症状和预防疾病进展的治疗效果。

自身免疫系统疾病种类众多,且累及多系统,临床表现各异,其中发病率较高、最常见的疾病为类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA),其患病率在不同地区平均可达1-5%,但普遍女性多于男性⁽⁷⁴⁾。目前治疗RA的方法主要是糖皮质激素、非甾体抗炎药以及抗风湿化疗药物联合应用以减轻关节炎症及延缓病情进展,但较强的副作用往往为RA患者带来新的困扰。近年来新开发使用的生物制剂用以抑制RA引起的自身免疫性炎症,例如IL-1受体拮抗剂、TNF抑制剂、抗IL-6受体抗体等⁽⁷⁵⁾,上述治疗药物虽能在一定程度上延缓病情进展,但仍有患者对生物制剂无反应,且目前对于无反应者仍无有效的应对措施⁽⁷⁶⁾。越来越多的研究表明,间充质干细胞可通过调节T细胞发挥免疫抑制作用,其可通过诱导CD4⁺、CD8⁺ T细胞产生具有免疫抑制功能的Treg,从而抑制效应T细胞⁽⁷⁷⁾。为了证实OM-MSCs同样存在免疫抑制作用,研究人员在OM-MSCs培养上清液中发现了较高浓度的TGF- β 、IL-10、NO和PD-L1,以上均为参与MSCs介导的免疫抑制的关键因子,且相较于BM-MSCs,OM-MSCs中的免疫抑制因子浓度更高。为了验证OM-MSCs在体内能够发挥抑制自身免疫的免疫调节功能,研究人员将OM-MSCs和BM-MSCs输注到胶原诱导性关节炎(Collagen Induced Arthritis, CIA)小鼠疾病模型中,经过一段时间培养发现,CIA小鼠关节炎的临床评分显著降低,且OM-MSCs组小鼠的评分降低的水平超过了BM-MSCs组,此外OM-MSCs组的小鼠血清中,抗CIA自身抗体的水平也更低,小鼠关节的病理改变也有显著改善⁽⁷⁵⁾,由此可见,OM-MSCs在改善CIA小鼠自身免疫性疾病进展方面表现出比BM-MSCs更有效的免疫抑制作用。

随着研究的深入,研究人员发现,在应用OM-MSCs治疗自身免疫性疾病尤其是存在炎症反应的疾病时,存在疗效不确切的情况,而在这些炎症性疾病中均发现了IL-17水平的显著升高,通过进一步研究发现,IL-17通过降低OM-MSCs产生的抑制因子水平,包括可溶性因子NO、IL-10、TGF- β 以及细胞表面表达的抑制分子PD-L1,从而降低了OM-MSCs抑制效应T细胞增殖能力⁽⁷⁶⁾。因此,OM-MSCs衍生的细胞外囊泡(OM-MSCs-Exos)作为一种新型的无细胞疗法,被认为在治疗自身免疫性疾病尤其是炎症反应性疾病中可能具有可观的潜力。在研究中,研究人员发现OM-MSCs-Exos对CD4⁺T细胞的增殖具有很强的抑制作用,同时伴随着T细胞分泌IL-17、干扰素- γ 的降低和转化生长因子- β 、IL-10的分泌增加,在炎症性肠病小鼠模型中,OM-MSCs-Exos治疗后Th1/Th17亚群显著减少,Treg细胞显著增加,进而证明OM-MSCs-Exos在体外通过抑制Th1和Th17细胞的分化,同时促进Treg细胞的诱导,达到缓解炎症的治疗功效⁽⁷⁸⁾。随着对OM-MSCs衍生外泌体研究的不断深入,研究人员发现外泌体能够在更多免疫性疾病中得到应用,包括炎症性肠病⁽⁷⁸⁾、干燥综合征⁽⁷⁹⁾等。综上所述,以OM-MSCs衍生的外泌体为代表的无细胞疗法有望在特定的疾病治疗中发挥作用。

4.3. OM-MSCs在其他疾病中的应用

随着OM-MSCs研究领域的不断扩大,目前研究已不局限于神经系统和自身免疫系统,还包括将OM-MSCs诱导分化为心肌样细胞,并具有自主收缩的特性,为心

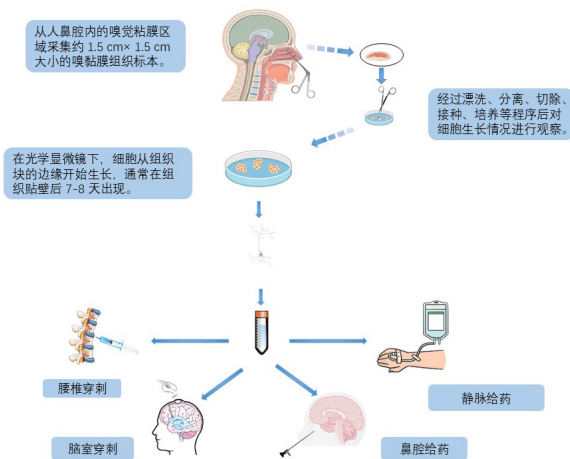


图8. OM-MSCs分离培养及输送途径示意图。

脏病的研究和治疗提供了一种新的细胞来源⁽⁸⁰⁾；将OM-MSCs在体外诱导分化为视网膜感光细胞，并通过免疫荧光和蛋白质印迹方法观察和鉴定视紫红质的表达，为治疗视网膜病变引起的失明提供了新的方法⁽⁸¹⁾；通过将人骨髓细胞（Bone Marrow Cells, BMC）与OM-MSCs共培养，并对培养液中血细胞标志物的表达进行检查发现，OM-MSCs通过分泌干细胞因子（Stem Cell Factor, SCF）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）为人造血干细胞（hematopoietic stem cell, HSC）提供体外微环境，从而促进HSC的存活、增殖和分化，从而能够增加造血干细胞移植的成功率⁽⁸²⁾；通过将OM-MSCs裂解液应用于急性肝损伤（acute liver injury, ALI）小鼠模型，观察到ALI小鼠模型血浆转氨酶活性升高，进一步研究证实，OM-MSC通过释放白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）和转化生长因子- β （transforming growth factor beta, TGF- β ）减轻ALI小鼠模型的炎症反应，并在体内上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的表达，促进了损伤肝脏的恢复，从而达到减轻ALI的治疗目的⁽⁸³⁾。

5. OM-MSCs递送途径

由于血脑屏障的存在，输注干细胞用以修复中枢神经系统所面临的困难与输送药物至中枢神经系统所面临的困难基本一样，有相当一部分移植细胞无法进入神经系统，从而影响了细胞治疗的效果。但与药物相比，干细胞跨血脑屏障的研究并不多见，因此使用何种细胞输注途径从而能够有效跨越血脑屏障，已成为研究人员不得不面对的新问题。除了考虑血脑屏障的因素外，还要考虑组织摄取干细胞的速度、量以及干细胞的靶向性等问题⁽⁸⁴⁾。目前已被使用或是在研的干细胞输注途径主要有以下几种：血管途径、脑脊液及脑室途径和鼻内途径⁽⁸⁵⁾（如图8）。

5.1. 血管途径

间充质干细胞通过血管途径方式输注至人体可分为静

脉途径和动脉途径两种，其中静脉途径（intravenous, IV）是在临床中最常见、应用最广、安全性较高的一种输注途径，IV途径对于患者而言侵入性较小⁽⁸⁶⁾，增加了患者的耐受度和接受度；对于操作者而言，应用IV途径同样降低了操作者学习相关技能的时间和成本，增加了操作的成功率，为患者减轻痛苦。为证实IV途径的有效性，研究人员通过IV向大鼠中风模型输注人脐带干细胞，输注后并未观察到中风大鼠出现排斥等不良反应，其后通过组织学观察、行为学分析及相关机制的研究，表明通过IV输注干细胞对缺血性脑损伤具有改善和修复的潜力⁽⁸⁷⁾。但静脉途径的缺点在于其经血液循环后，干细胞易被其他器官捕获，尤其是肺的首过效应，从而减少了向神经系统的呈递⁽⁸⁸⁾。干细胞在肺内的淤积同样可能引起肺栓塞，虽然此类并发症是极其罕见的⁽⁸⁹⁾。亦有研究表明干细胞的直径决定了其通过肺部屏障的能力，较小的细胞更易跨越肺部的阻挡，相比于其他细胞，MSCs的直径较小，增加了其通过肺部阻碍到达神经系统的通过率⁽⁹⁰⁾。

相比于IV，动脉途径（intra-arterial, IA）的优势在于其可绕过组织及器官的首过效应，研究人员通过将带有标记的MSCs分别用IA途径输注至各种动物模型的体内，并通过多种示踪方法对已标记的MSCs进行追踪发现，MSCs可在预估的神经系统被发现，但细胞注射速度及导管尖端位置均可影响MSCs最终的归巢位置⁽⁹¹⁾。但也有研究人员认为除了流速之外，细胞浓度及量也对结果产生一定影响，如剂量及浓度不当，可能产生继发性栓塞的风险，从而加重脑损伤⁽⁹²⁾。

针对血管途径中干细胞无法到达治疗靶点及细胞留存量少和停驻时间短的问题，研究人员通过使用超顺磁性氧化铁纳米粒子（superparamagnetic iron oxide nanoparticle, SPION）标记干细胞并使用外部磁场引导其至治疗靶点⁽⁹³⁾，如针对OM-MSCs进行上述预处理，对增加OM-MSCs治疗效果将会有很大的帮助。

5.2. 脑脊液及脑室途径

相对于血管递送途径，通过腰椎穿刺或脑室穿刺途径将干细胞递送至神经系统似乎是更直接有效的递送手段，从而使干细胞能够经脑脊液循环通路弥散至中枢神经系统的各个部位。研究人员通过使用犬模型，经脑室穿刺置管，将MSCs注射至犬脑室内，1周后通过免疫组化观察到MSCs迁移弥散至犬模型的脑和脊髓皮质内，而在犬模型身体其他部位未观察到，并观察到内源性神经干细胞的活化增加⁽⁹⁴⁾。研究人员通过鞘内注射的方式，将由猪脂肪间充质干细胞（adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, AT-MSC）衍生的外泌体（extracellular vesicle, EV）输注至猪脊髓损伤（spinal cord injury, SCI）模型的脑脊液中，并通过在脊髓损伤模型的脊髓中观察到髓磷脂蛋白P0的表达增加，以及受伤部位平均血流灌注的增加，从而推测MSC-EV可促进SCI的修复⁽⁹⁵⁾。上述实验结果表明经脑室途径递送是安全有效的，MSCs特有的弥散方式使其能够透过皮质向髓质迁移，虽然上述机制目前仍不明确。虽然腰椎穿刺和脑室穿刺均为有创操作，有一定出血及感染的风险，但经专科培训后的神经外科医生进行操作，递送用于修复神经系统疾病的

表2. 各种OM-MSCs递送途径的比较

递送途径	优点	缺点
血管途径	操作简便、侵入性低	首过效应、肺淤积、靶向性低
脑脊液及脑室途径	直接到达中枢神经	有创操作，有感染和继发损伤的风险
鼻内途径	无创，中枢神经系统靶向性高，绕过血脑屏障	细胞剂量小，递送效率低，缺乏临床
脑实质途径	靶向性高	创伤大，技术难度高，安全性低

表3. 目前已注册的关于OM-MSCs的临床试验

国家	项目	ID
中国	Differentiation of Human Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells into Retinal Cells in Vitro	ChiCTR-OOC-15007627
	Clinical trial of autologous olfactory mucosa mesenchymal stromal cells in the treatment of Parkinson's disease	ChiCTR2100055021
	Clinical trial of autologous olfactory mucosa mesenchymal stromal cells in the treatment of refractory epilepsy	ChiCTR2200055357
白俄罗斯	Treatment of Laryngotracheal Stenosis Using Mesenchymal Stem Cells	NCT03130374
	Treatment of Systemic Lupus Erythematosus With Pooled Allogenic Mesenchymal Stem Cells	NCT04184258
	Treatment of COVID-19 Associated Pneumonia With Allogenic Pooled Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells	NCT04382547
	Treatment of Allergic Rhinitis and Chronic Polypous Rhinosinusitis With Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells	NCT05167552

干细胞，在有效性和安全性方面要好于血管途径。

5.3. 鼻内递送途径

有创的干细胞递送方式不但会增加患者的精神、心理、经济负担，而且加大了患者治疗的时间成本，同样也增加了医疗人员的技术要求和职业风险，是否存在一种安全、有效、无创的干细胞递送方式。鼻内途径最早被认为只能递送一些小分子药物，通过小分子自由弥散的方式进入颅内从而达到治疗的效果，随着对大分子药物的递送甚至病毒载体的递送，鼻内途径均显示出良好的药物靶向性及有效性，因此鼻内途径被越来越多的研究人员认可，并被认为是绕过血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）的有效方法⁽⁹⁶⁾。

鼻内途径是在最近十年被认为可能成为有效递送干细胞至中枢神经系统的实用方式，并有利于面向临床的转化⁽⁹⁷⁾。研究人员通过使用已进行标记的人类MSCs，在免疫缺陷小鼠模型的鼻内进行干细胞的递送，2小时后在小鼠模型的嗅上皮下方发现标记的MSCs沿嗅丝穿过筛板，直至嗅球处的脑膜，据此推测MSCs可经脑膜弥散至蛛网膜下腔从而到达中枢神经系统发挥作用⁽⁹⁸⁾。为了研究MSCs衍生的细胞外囊泡（mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle, MSC-sEV）是否可经鼻内途径递送至大脑和递送后的分布特征，研究人员通过将荧光标记的MSC-sEV通过鼻内途径递送至小鼠脑内，通过近红外荧光成像技术（near-infrared fluorescence imaging, NIRF）发现给药后2h小鼠的大脑和头骨显示辐射效率明显增强，并持续6小时以上，且在距离嗅球较远的皮层

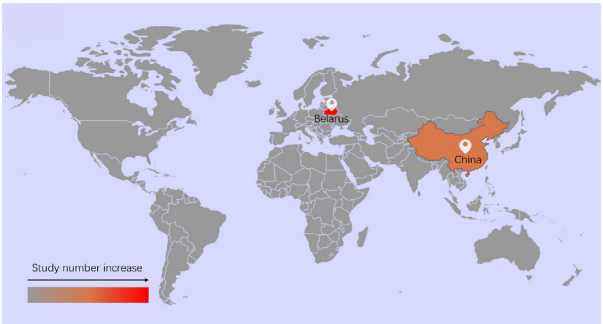


图9. 全球目前已注册备案的关于OM-MSCs临床实验分布示意图。

区域也观察到了辐射效率的增强，而在小鼠的心脏、肝脏、肾脏、肺脏等处未观察到显著改变⁽⁹⁹⁾。上述动物实验可以说明鼻内途径可能能够绕过BBB并且规避循环首过效应，将MSCs靶向递送至中枢神经系统发挥作用。

虽然看似鼻内途径是一个既安全又有效的递送方式，但由于鼻腔内固有的解剖结构及生理学的特征，限制了鼻内递送的效率，如人类嗅区占鼻腔面积的比例远远小于如小鼠、犬类等实验动物的比例，这使得动物实验的数据并不一定在人类临床中得以验证；况且鼻腔内存在纤毛间隙，阻碍了干细胞溶液与黏膜的接触；此外，鼻腔内存在一定的降解酶类，同样可能破坏MSCs生存的微环境，导致递送效率及有效性的下降⁽¹⁰⁰⁾。

5.4. 其他递送途径

有少量关于通过腹腔内注射途径递送MSCs至体内的研究报道，但主要为治疗如难治性结肠炎^(101, 102)、腹腔粘连⁽¹⁰³⁾、急性肺损伤⁽¹⁰⁴⁾等，目前尚未发现经腹腔内注射的MSCs定位于中枢神经系统的报道，表明腹腔内注射MSCs向大脑靶向定位存在局限性。此外，脑实质内注射MSCs用以促进缺血性脑病的神经元恢复⁽⁸⁴⁾，但脑实质注射涉及脑立体定性、脑实质穿刺等，技术难度高、创伤大、成本高、安全性低，不适合临床的转化。

因此，通过总结上述递送途径的优缺点（表2），可知影响干细胞治疗效果的因素不止局限于干细胞的种类选择、细胞溶液的剂量及浓度以及干细胞类型的选择，递送途径同样是影响疗效的重要因素。因此在从实验到临床的转化过程中，不但要从临床实际出发，针对不同

疾病施用不同的细胞递送方式，同样也要考虑患者的安全、经济条件及预后生存治疗而选择最优的治疗方案。

6. 临床转化

目前从全球范围看，已有多个国家多个研究机构开展了关于MSCs针对不同种疾病的临床研究，而OM-MSCs的临床研究主要在中国和白俄罗斯（如图9）。通过对ClinicalTrials.gov网站（<https://www.clinicaltrials.gov/>）、国际临床试验注册平台（ICTRP）以及中国临床实验注册中心（<https://www.chictr.org.cn/index.html>）进行相关检索，共检索到7项关于OM-MSCs的临床试验项目已被注册（表3），涉及的疾病包括：喉气管狭窄、帕金森病、难治性癫痫、过敏性鼻炎、慢性鼻息肉性鼻窦炎、COVID-19相关肺炎、系统性红斑狼疮以及视网膜病变等。其中针对难治性癫痫的临床试验项目的研究成果已被报道并公开发表⁽⁶⁰⁾，是一名饱受癫痫困扰17年的26岁女性患者，经腰穿鞘内注射移植OM-MSCs干细胞治疗两次，并在之后进行了长达8年的随访，期间患者未发生如神经功能恶化或肿瘤生长等不良事件，癫痫症状明显改善，且在移植后1年余时已停用抗癫痫类药物。

从目前临床实验项目的总结看，OM-MSCs针对神经系统疾病有着较为认可的效果，针对其他系统疾病仍有待更加全面的临床试验研究作为依据，以获得更充分的临床证据。

7. 结论

OM-MSCs在近年来逐渐成为再生医学领域具有一定前景的研究方向，其特有的神经系统分化潜能和通过旁分泌途径调控微环境的能力，使其在神经系统疾病的治疗中拥有一定应用的潜力，另外，其取材简易，培养迅速，自体移植从而消除免疫排斥等优点，为其能够在临床中尽早应用奠定了一定的基础。

虽然从目前的研究结果看，OM-MSCs有着可观的前景，且各项研究也都在稳步推进，但不可否认的事实是，关于OM-MSCs的研究目前来看时间尚短。人类对于干细胞的研究目前仍存在一些不可预知的风险，包括致瘤性和异质性⁽¹⁰⁵⁾，稳定性和分化特性⁽¹⁰⁶⁾，但可以预知的是，随着分泌组学的研究发展，OM-MSCs的研究会从细胞替代走向微环境调节，最终实现无细胞化的移植治疗，从而能够克服上述风险以用于疾病治疗。

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. de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, *et al.* Clinical development of gene- and cell-based therapies: Overview of the european landscape. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016; 3:16073.
2. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - Current trends and future prospective. *Biosci Rep.*

- 2015;35:e00191.
3. Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: A perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater.* 2010;20:121-133.
4. Tome M, Lindsay SL, Riddell JS, *et al.* Identification of nonepithelial multipotent cells in the embryonic olfactory mucosa. *Stem Cells.* 2009;27:2196-2208.
5. Alvites RD, Branquinho MV, Caseiro AR, *et al.* Rat olfactory mucosa mesenchymal stem/stromal cells (om-MSCs): A characterization study. *International journal of cell biology.* 2020;2020:2938258.
6. Ma D, Yang B, Guan B, *et al.* A bibliometric analysis of pyroptosis from 2001 to 2021. *Front Immunol.* 2021;12:731933.
7. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: Vosviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84:523-538.
8. Ma D, Guan B, Song L, *et al.* A bibliometric analysis of exosomes in cardiovascular diseases from 2001 to 2021. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:734514.
9. Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a01287.
10. Lindsay SL, Johnstone SA, Mountford JC, *et al.* Human mesenchymal stem cells isolated from olfactory biopsies but not bone enhance cns myelination in vitro. *Glia.* 2013;61:368-382.
11. Ge L, Xun C, Li W, *et al.* Extracellular vesicles derived from hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via mir-612. *J Nanobiotechnology.* 2021;19:380.
12. Xiao C, Lu D, Chen J, *et al.* Human olfactory mesenchymal stem cells are a novel candidate for neurological autoimmune disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:770884.
13. Delorme B, Nivet E, Gaillard J, *et al.* The human nose harbors a niche of olfactory ectomesenchymal stem cells displaying neurogenic and osteogenic properties. *Stem Cells Dev.* 2010;19:853-866.
14. 葛丽特, 卓毅, 段答, *et al.* 人嗅黏膜间充质干细胞的生物学特性. *中南大学学报(医学版).* 2015;40:53-58.
15. 卓毅, 段答, 葛丽特, *et al.* 人鼻黏膜间充质干细胞生物学特性与自体鼻黏膜间充质干细胞移植治疗脊髓损伤. *中国组织工程研究.* 2017;21:4666-4672.
16. Johnstone SA, Liley M, Dalby MJ, *et al.* Comparison of human olfactory and skeletal MSCs using osteogenic nanotopography to demonstrate bone-specific bioactivity of the surfaces. *Acta Biomater.* 2015;13:266-276.
17. Lindsay SL, Johnstone SA, McGrath MA, *et al.* Comparative mirna-based fingerprinting reveals biological differences in human olfactory mucosa- and bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Reports.* 2016;6:729-742.
18. Rui K, Lin X, Tian J, *et al.* Ecto-mesenchymal stem cells: A new player for immune regulation and cell therapy. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:82-84.
19. Duan D, Lu M. Olfactory mucosa: A rich source of cell therapy for central nervous system repair. *Rev Neurosci.* 2015;26:281-293.
20. Young E, Westerberg B, Yanai A, *et al.* The olfactory mucosa: A potential source of stem cells for hearing regeneration. *Regen Med.* 2018;13:581-593.
21. Zipser CM, Cragg JJ, Guest JD, *et al.* Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: Evidence from clinical trials. *Lancet Neurol.* 2022;21:659-670.
22. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795-820.
23. Bang OY, Kim EH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle therapy for stroke: Challenges and progress. *Front Neurol.*

- 2019;10:211.
24. Huang Y, Tan F, Zhuo Y, *et al.* Hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells abolish cerebral ischemia/reperfusion-induced pyroptosis and apoptotic death of microglial cells by activating hif-1 α . *Aging (Albany NY)*. 2020;12:10931-10950.
25. Oshita J, Okazaki T, Mitsuura T, *et al.* Early transplantation of human cranial bone-derived mesenchymal stem cells enhances functional recovery in ischemic stroke model rats. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60:83-93.
26. Taskiran-Sag A, Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, *et al.* Improving microcirculatory reperfusion reduces parenchymal oxygen radical formation and provides neuroprotection. *Stroke*. 2018;49:1267-1275.
27. Jackson AB, Dijkers M, Devivo MJ, *et al.* A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: Change and stability over 30 years. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1740-1748.
28. Oudega M. Molecular and cellular mechanisms underlying the role of blood vessels in spinal cord injury and repair. *Cell Tissue Res*. 2012;349:269-288.
29. Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies. *Prog Brain Res*. 2007;161:125-141.
30. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, *et al.* Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018.
31. Barnett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair--what can it achieve?. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:152-161.
32. Toft A, Scott DT, Barnett SC, *et al.* Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury. *Brain*. 2007;130:970-984.
33. Plemel JR, Keough MB, Duncan GJ, *et al.* Remyelination after spinal cord injury: Is it a target for repair?. *Prog Neurobiol*. 2014;117:54-72.
34. Zhang LX, Yin YM, Zhang ZQ, *et al.* Grafted bone marrow stromal cells: A contributor to glial repair after spinal cord injury. *Neuroscientist*. 2015;21:277-289.
35. Lindsay SL, Toft A, Griffin J, *et al.* Human olfactory mesenchymal stromal cell transplants promote remyelination and earlier improvement in gait co-ordination after spinal cord injury. *Glia*. 2017;65:639-656.
36. Patel JR, Williams JL, Muccigrosso MM, *et al.* Astrocyte tnfr2 is required for cxcl12-mediated regulation of oligodendrocyte progenitor proliferation and differentiation within the adult CNS. *Acta Neuropathol*. 2012;124:847-860.
37. Hamidabadi HG, Simorgh S, Kamrava SK, *et al.* Promoting motor functions in a spinal cord injury model of rats using transplantation of differentiated human olfactory stem cells: A step towards future therapy. *Behav Brain Res*. 2021;405:113205.
38. Duraes F, Pinto M, Sousa E. Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11:44.
39. Lunni JS, Sakowski SA, Hur J, *et al.* Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 2011;70:353-361.
40. Fan L, Mao C, Hu X, *et al.* New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2019;10:1312.
41. Bisht K, Sharma K, Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress*. 2018;9:9-21.
42. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*. 2020;25:5789.
43. Hong CG, Chen ML, Duan R, *et al.* Transplantation of nasal olfactory mucosa mesenchymal stem cells benefits Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2022;59:7323-7336.
44. Poston KL, Ua Cruadhlaoich MAI, Santos LF, *et al.* Substantia nigra volume dissociates bradykinesia and rigidity from tremor in Parkinson's disease: A 7 Tesla imaging study. *J Parkinsons Dis*. 2020;10:591-604.
45. Bhattacharyya KB. The story of levodopa: A long and arduous journey. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25:124-130.
46. Przytula F, Dulski J, Sobstyl M, *et al.* Battery for deep brain stimulation depletion in Parkinson's disease and dystonia patients - A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55:346-350.
47. Simorgh S, Alizadeh R, Eftekharzadeh M, *et al.* Olfactory mucosa stem cells: An available candidate for the treatment of the Parkinson's disease. *J Cell Physiol*. 2019;234:23763-23773.
48. Alizadeh R, Kamrava SK, Bagher Z, *et al.* Human olfactory stem cells: As a promising source of dopaminergic neuron-like cells for treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019;696:52-59.
49. Zhuo Y, Wang L, Ge L, *et al.* Hypoxic culture promotes dopaminergic-neuronal differentiation of nasal olfactory mucosa mesenchymal stem cells via upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *Cell Transplant*. 2017;26:1452-1461.
50. Ahmadi H, Boroujeni ME, Sadeghi Y, *et al.* Sertoli cells avert neuroinflammation-induced cell death and improve motor function and striatal atrophy in rat model of Huntington disease. *J Mol Neurosci*. 2018;65:17-27.
51. Rahbaran M, Zekiy AO, Bahramali M, *et al.* Therapeutic utility of mesenchymal stromal cell (MSC)-based approaches in chronic neurodegeneration: A glimpse into underlying mechanisms, current status, and prospects. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27:56.
52. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Huntington's disease: Molecular basis of pathology and status of current therapeutic approaches. *Exp Ther Med*. 2016;12:1951-1956.
53. Bayat AH, Saeidikhoo S, Ebrahimi V, *et al.* Bilateral striatal transplantation of human olfactory stem cells ameliorates motor function, prevents necroptosis-induced cell death and improves striatal volume in the rat model of Huntington's disease. *J Chem Neuroanat*. 2021;112:101903.
54. Wang X, Zhou Y, Gao Q, *et al.* The role of exosomal miRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3232869.
55. Wei H, Xu Y, Chen Q, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal mir-223 regulates neuronal cell apoptosis. *Cell Death Dis*. 2020;11:290.
56. Xun C, Ge L, Tang F, *et al.* Insight into the proteomic profiling of exosomes secreted by human OM-MSCs reveals a new potential therapy. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110584.
57. Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2018;45:E4.
58. Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:89-96.
59. Seger M, Sacks-Zimmerman A, Bender HA, *et al.* A - 113 strengths-based neuropsychology in neurological surgery: A neuropsychiatric case study of treatment refractory right-sided focal seizures. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2023;38:1285-1285.
60. Liu ZZ, Huang Y, Hong CG, *et al.* Autologous olfactory mucosa mesenchymal stem cells treatment improves the neural network in chronic refractory epilepsy. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:237.
61. Shi L, Sun Z, Su W, *et al.* Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke. *Immunity*. 2021;54:1527-1542.e8.
62. Hu X, Leak RK, Thomson AW, *et al.* Promises and limitations of immune cell-based therapies in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:559-568.
63. Li R, Li DH, Zhang HY, *et al.* Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:1289-

- 1300.
64. Patel NP, Lyon KA, Huang JH. An update-tissue engineered nerve grafts for the repair of peripheral nerve injuries. *Neural Regen Res.* 2018;13:764-774.
65. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169:240-251.
66. López-Cebal R, Silva-Correia J, Reis RL, *et al.* Peripheral nerve injury: Current challenges, conventional treatment approaches, and new trends in biomaterials-based regenerative strategies. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017;3:3098-3122.
67. Jessen KR, Mirsky R. The repair schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol.* 2016;594:3521-3531.
68. Galino J, Cervellini I, Zhu N, *et al.* Ralgtases contribute to schwann cell repair after nerve injury via regulation of process formation. *J Cell Biol.* 2019;218:2370-2387.
69. Resch A, Wolf S, Mann A, *et al.* Co-culturing human adipose derived stem cells and schwann cells on spider silk-a new approach as prerequisite for enhanced nerve regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018;20:71.
70. Xue J, Yang J, O'Connor DM, *et al.* Differentiation of bone marrow stem cells into schwann cells for the promotion of neurite outgrowth on electrospun fibers. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9:12299-12310.
71. Entezari M, Bakhtiari M, Moradi F, *et al.* Human olfactory ectomesenchymal stem cells displaying schwann-cell-like phenotypes and promoting neurite outgrowth in vitro. *Basic Clin Neurosci.* 2023;14:31-42.
72. Wu Y, Wang L, Guo B, *et al.* Electroactive biodegradable polyurethane significantly enhanced schwann cells myelin gene expression and neurotrophin secretion for peripheral nerve tissue engineering. *Biomaterials.* 2016;87:18-31.
73. Entezari M, Mozafari M, Bakhtiyari M, *et al.* Three-dimensional-printed polycaprolactone/polypyrrole conducting scaffolds for differentiation of human olfactory ecto-mesenchymal stem cells into schwann cell-like phenotypes and promotion of neurite outgrowth. *J Biomed Mater Res A.* 2022;110:1134-1146.
74. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, *et al.* Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015;67:280-309.
75. Rui K, Zhang Z, Tian J, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cells possess immunoregulatory function and suppress autoimmune arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13:401-408.
76. Tian J, Rui K, Tang X, *et al.* IL-17 down-regulates the immunosuppressive capacity of olfactory ecto-mesenchymal stem cells in murine collagen-induced arthritis. *Oncotarget.* 2016;7:42953-42962.
77. Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, *et al.* Mesenchymal stem cells generate a cd4+cd25+foxp3+ regulatory t cell population during the differentiation process of th1 and th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4:65.
78. Tian J, Zhu Q, Zhang Y, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate experimental colitis via modulating th1/th17 and treg cell responses. *Front Immunol.* 2020;11:598322.
79. Rui K, Hong Y, Zhu Q, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate murine sjogren's syndrome by modulating the function of myeloid-derived suppressor cells. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:440-451.
80. Huang YS, Li IH, Chueh SH, *et al.* Mesenchymal stem cells from rat olfactory bulbs can differentiate into cells with cardiomyocyte characteristics. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9:E191-E201.
81. Lu W, Duan D, Ackbarkhan Z, *et al.* Differentiation of human olfactory mucosa mesenchymal stem cells into photoreceptor cells in vitro. *Int J Ophthalmol.* 2017;10:1504-1509.
82. Diaz-Solano D, Wittig O, Ayala-Grosso C, *et al.* Human olfactory mucosa multipotent mesenchymal stromal cells promote survival, proliferation, and differentiation of human hematopoietic cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21:3187-3196.
83. Wang Z, Zhang X, Qi L, *et al.* Olfactory mucosa tissue-derived mesenchymal stem cells lysate ameliorates lps-induced acute liver injury in mice. *BMC Pulm Med.* 2022;22:414.
84. Zhang S, Lachance BB, Moiz B, *et al.* Optimizing stem cell therapy after ischemic brain injury. *J Stroke.* 2020;22:286-305.
85. Villar-Gómez N, Ojeda-Hernandez DD, López-Muguruza E, *et al.* Nose-to-brain: The next step for stem cell and biomaterial therapy in neurological disorders. *Cells.* 2022;11:3095.
86. Sasaki Y, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, *et al.* Synergic effects of rehabilitation and intravenous infusion of mesenchymal stem cells after stroke in rats. *Phys Ther.* 2016;96:1791-1798.
87. Hocum Stone LL, Xiao F, Rotschafer J, *et al.* Amelioration of ischemic brain injury in rats with human umbilical cord blood stem cells: Mechanisms of action. *Cell Transplant.* 2016;25:1473-1488.
88. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, *et al.* Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: The pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009;18:683-692.
89. Jung JW, Kwon M, Choi JC, *et al.* Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Med J.* 2013;54:1293-1296.
90. Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:7.
91. Walczak P, Wojtkiewicz J, Nowakowski A, *et al.* Real-time mri for precise and predictable intra-arterial stem cell delivery to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:2346-2358.
92. Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, *et al.* Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Sci Rep.* 2017;7:40758.
93. Shen WB, Anastasiadis P, Nguyen B, *et al.* Magnetic enhancement of stem cell-targeted delivery into the brain following MR-guided focused ultrasound for opening the blood-brain barrier. *Cell Transplant.* 2017;26:1235-1246.
94. Park SE, Jung NY, Lee NK, *et al.* Distribution of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells (hUCB-MSCs) in canines after intracerebroventricular injection. *Neurobiol Aging.* 2016;47:192-200.
95. Shulman I, Ageeva T, Kostennikov A, *et al.* Intrathecal injection of autologous mesenchymal stem-cell-derived extracellular vesicles in spinal cord injury: A feasibility study in pigs. *Int J Mol Sci.* 2023;24:8240.
96. Mittal D, Ali A, Md S, *et al.* Insights into direct nose to brain delivery: Current status and future perspective. *Drug Deliv.* 2014;21:75-86.
97. Jiang Y, Zhu J, Xu G, *et al.* Intranasal delivery of stem cells to the brain. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8:623-632.
98. Galeano C, Qiu Z, Mishra A, *et al.* The route by which intranasally delivered stem cells enter the central nervous system. *Cell Transplant.* 2018;27:501-514.
99. Shen W, You T, Xu W, *et al.* Rapid and widespread distribution of intranasal small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells throughout the brain potentially via the perivascular pathway. *Pharmaceutics.* 2023;15:2578.
100. Goel H, Kalra V, Verma SK, *et al.* Convolutions in the rendition of nose to brain therapeutics from bench to bedside: Feats & fallacies. *J Control Release.* 2022;341:782-811.
101. Goncalves Fda C, Schneider N, Pinto FO, *et al.* Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: What

- is the best route for treating experimental colitis?. World J Gastroenterol. 2014;20:18228-18239.
102. Kim HS, Shin TH, Lee BC, *et al.* Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells reduce colitis in mice by activating nod2 signaling to cox2. Gastroenterology. 2013;145:1392-403.e4038.
103. Wang N, Shao Y, Mei Y, *et al.* Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: Accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor α -stimulating gene-6. Stem Cell Res Ther. 2012;3:51.
104. Hu S, Li J, Xu X, *et al.* The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo. Stem Cell Res Ther. 2016;7:66.
105. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges. Cell Stem Cell. 2020;27:523-531.
106. Zhou T, Yuan Z, Weng J, *et al.* Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. J Hematol Oncol. 2021;14:24.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 王健, 夏鹰. 嗅黏膜间充质干细胞在疾病治疗中应用的研究进展: 文献计量和可视化分析. 医学新视角. 2025;2(2):70-83. doi:10.5582/npjm.2025.02013
- Jian Wang, Ying Xia. Research progress on the application of olfactory mucosa mesenchymal stem cells in disease treatment: a bibliometric and visual analysis. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(2):70-83. doi:10.5582/npjm.2025.02013

胸椎脊柱侧凸患者心脏异常的发生率和危险因素分析

钱赓浩, 王迎松, 张立, 赵智

昆明医科大学第二附属医院骨科, 云南省昆明市 570208

摘要: 目的: 调查胸椎侧凸患者心脏异常的发生率, 探究脊柱侧凸患者发生心脏异常的危险因素。方法: 回顾性分析 280 例患者的病历资料。结果: 共纳入胸椎侧凸患者男性 79 例, 女性 201 例。合并先天性心脏病 16 例 (5.71%), 合并其他心脏畸形 72 例 (25.71%)。单因素分析, 6–10 岁患者先天性心脏病发生率高于 11–18 岁患者 ($P < 0.01$)。男性合并其他心脏畸形的比例高于女性 ($P < 0.05$)。多因素分析, 女性是胸椎侧凸患者合并其他心脏畸形的保护因素 [OR=0.489 (0.265, 0.903), $P < 0.05$]。结论: 6–10 岁患者更易合并先天性心脏病。男性患者更易合并其他心脏异常。

关键词: 脊柱侧凸, 胸椎, 先天性心脏病, 心脏异常

Analysis of the incidence and risk factors of cardiac abnormalities in patients with thoracic scoliosis

Genghao Qian, Yingsong Wang, Li Zhang, Zhi Zhao

The Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 570208, China

Abstract: Objective: To investigate the incidence of cardiac abnormalities in patients with thoracic scoliosis and explore risk factors for cardiac abnormalities in scoliosis patients. Methods: A retrospective analysis of medical records from 280 patients was conducted. Results: Among the included thoracic scoliosis patients, 79 were male and 201 were female. Congenital heart disease was present in 16 cases (5.71%), while other cardiac anomalies were found in 72 cases (25.71%). Univariate analysis showed that the incidence of congenital heart disease was higher in patients aged 6–10 years compared to those aged 11–18 years ($P < 0.01$). Males had a higher proportion of other cardiac anomalies than females ($P < 0.05$). Multivariate analysis indicated that female sex was a protective factor against other cardiac anomalies in thoracic scoliosis patients [OR=0.489 (0.265, 0.903), $P < 0.05$]. Conclusion: Patients aged 6–10 years are more likely to have congenital heart disease. Male patients are more prone to other cardiac abnormalities.

Keywords: scoliosis, thoracic spine, congenital heart disease, cardiac abnormalities

1. 引言

脊柱侧凸是发生于脊柱的三维畸形, 包括椎体的旋转, 冠状面、矢状面以及轴位的偏移失衡。在脊柱侧凸的病因分类中, 特发性脊柱侧凸 (idiopathic scoliosis, IS) 和先天性脊柱侧凸 (congenital scoliosis, CS) 最为常见⁽¹⁾。由脊柱、肋骨、胸骨及其他软组织构成的胸廓, 随着胸段脊柱畸形的发展, 胸腔的大小和形状也会发生

改变, 胸廓原有形状的改变可能会导致呼吸、血液循环系统发生异⁽²⁻³⁾。既往文献报道脊柱侧凸畸形患者的心脏异常发生率高于正常人群, 这些异常可大致分为先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 和其他心脏异常 (other cardiac abnormality, OCA)⁽⁴⁻⁷⁾。

既往进行的多项研究发现了脊柱侧凸患者不仅先天性心脏病的患病率高于正常人, 其他心脏异常的发生率也高于正常⁽⁸⁻¹²⁾。这些研究针对最常见的特发性脊柱侧凸和先天性脊柱侧凸患者展开, 包括了一部分仅存在腰段脊柱侧凸或者胸段 Cobb 角小于 20 度的病人, 很少有研究聚焦于胸段脊柱侧凸患者的心脏异常发生率, 因此本研究对 280 例胸段脊柱侧凸患者的超声心动图 (ultrasonic cardiogram, UCG) 进行分析, 明确此类患者心脏异常发生的情况, 探究脊柱侧凸和心脏异常之间的关系及相关危险因素。

2. 方法和材料

2.1. 入组

收稿日期: 2025-4-17; 修回日期: 2025-5-23

基金项目: 昆明医科大学一流学科团队 First-Class Discipline Team of Kunming Medical University (2024XKTDYS05); 云南省脊柱畸形防治与基础研究创新团队 (202505AS350011); 西部高原儿童及青少年脊柱畸形筛查及生长干预技术研究 (争先进位) (202403AC100008)

通讯作者/Corresponding author: 王迎松/Yingsong Wang, E-mail: ynwys@163.com

本研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会（PJ-2021-100）审批通过。收集2015年1月至2023年3月于我院治疗，以胸弯为主弯的IS和CS患者病历资料和影像学资料并进行回顾性分析。纳入标准：①确诊特发性脊柱侧凸或先天性脊柱侧凸；②以胸弯为主弯；③拟行手术治疗的脊柱侧凸；④年龄<18岁。排除标准：①资料不齐全；②其他原因导致的脊柱侧凸。

根据纳入和排除标准，本研究共纳入IS和CS患者共280例。IS患者192例，CS患者88例，男性79例，女201例，年龄中位数为14（12，16）岁，冠状面胸主弯Cobb角中位数为53°（43°，71°）。

2.2. 信息采集

记录患者的病例资料：性别、年龄、民族、居住地、身高、体重等个人信息。根据患者站立位脊柱全长片观察患者弯型、胸弯的Cobb角大小、胸廓横径前后径比值（横径测量正位胸片两肋骨最宽处内缘水平线连线距离、前后径测量侧位胸片上第8胸椎中部前缘至胸骨内缘水平线连线距离）、是否存在胸椎后凸等。通过患者超声心动图明确患者心脏是否存在异常并明确诊断，UCG结果异常分为两种主要类型：先天性心脏病和其他心脏异常。前者包括：房间隔缺损、室间隔缺损、卵圆孔未闭、动脉导管未闭、右位心、先心病术后；非先天性心脏病包括：二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣返流、二尖瓣前叶增厚。

根据UCG结果将患者分为CHD组和OCA组，分别比较患者性别、年龄、民族、BMI、胸廓横径前后径比值、胸弯大小及方向等。

2.3. 数据分析

采用SPSS27.0统计软件（IBM公司，美国）对研究数据进行统计学分析符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，不符合正态分布的以中位数（四分位数）表示。符合正态分布的组间比较采用t检验；非正态分布的组间比较采用非参数检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用二分类变量logistic回归分析筛选胸段脊柱侧凸患者心脏异常发生率的影响因素。检验水准 α 值取双侧0.05。

3. 结果

3.1. 基本信息

本研究回顾了280例患者临床资料，其中女性人数为201人；年龄中位数为14岁；民族组成以汉族为主，少数民族患者39人（包括彝族、白族、傣族、哈尼族、苗族、壮族布依族、纳西族）；按BMI分级标准^[13]，消瘦人群187人；居住地平均海拔为1830米；胸廓前后径横径比值中位数为0.4；胸主弯cobb角中位数为53°；cobb角超过90°的患者占比12.5%，有232例患者胸段脊柱侧凸方向为右侧弯曲。详见表1。

3.2. 超声心动图异常结果

根据超声心动图结果，心脏异常患者88例（31.43%），

表1. 胸段脊柱侧凸患者基本信息

项目	数值
性别（男/女）	79/201
年龄	14.0(12.0,16.0)
民族（汉族/少数民族）	241/39
身高（cm）	155.0（139.0,160.0）
体重（Kg）	41.5（32.0,48.0）
BMI	17.4（15.8,19.5）
BMI分级	
消瘦	187
正常	80
超重	13
居住地海拔	1830（1547,2000）
胸廓前后径（AP）	8.3（6.9,9.8）
胸廓横径（LR）	20.8（19.0,22.6）
胸廓横径前后径比值AP/LR	0.40（0.33,0.48）
合并后凸（是/否）	38/242
主弯Cobb角	53.0（43.0,71.0）
重度脊柱侧凸占比（cobb角超过90°）	12.5%
脊柱侧凸类型（IS/CS）	192/88
主弯侧凸方向（左/右）	48/232

表2. 胸段脊柱侧凸患者先天性心脏病（CHD）发生情况

先心病类型	例数（%）
房间隔缺损（ASD）	6（2.14%）
卵圆孔未闭（PFO）	3（1.07%）
动脉导管未闭（PDA）	2（0.71%）
室间隔缺损（VSD）	1（0.36%）
右位心	1（0.36%）
先心病术后（具体不详）	3（1.07%）
总数	16（5.71%）

注：CHD，先天性心脏病

表3. 胸段脊柱侧凸患者其他心脏异常（OCA）发生情况

心脏异常类型	例数（%）
二尖瓣返流（轻度）	25（8.93%）
三尖瓣返流（轻度）	64（22.86%）
主动脉瓣返流（轻度）	6（2.14%）
二尖瓣前叶增厚	1（0.36%）
总数	72（25.71%）

注：OCA，其他心脏异常

其中先天性心脏异常患者16例（5.71%），其他心脏异常患者72例（25.71%）。本研究中最常见的先天性心脏异常是房间隔缺损6例（2.14%）；最常见的OCA是轻度三尖瓣返流64例（22.86%）。详见表2、表3。

3.3. 危险因素分析

超声心动图正常患者、确诊为先天性心脏病患者、存在其他心脏异常患者人数分别为192例、16例、72例。按照诊断分为先天性心脏病组和非先天性心脏病组，详见表4。先天性心脏病组6-10岁患者占比（37.5%）明显高于非先天性心脏病组（13.64%），差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组在性别占比、民族构成、BMI分级、居住地海拔、重度脊柱侧凸（cobb角大于90度）、脊柱侧凸类型、胸段脊柱侧凸方向、胸廓前后径横径比值等方面差异没有统计学意义。

表4. 胸段脊柱侧凸患者合并先天性心脏病的危险因素

危险因素		例数 (无CHD)	例数 (合并CHD)	χ^2	<i>P</i>
性别	男	74	5	0.077	0.781
	女	190	11		
年龄(岁)	6-10	36	6	6.738	0.009
	11-18	228	10		
民族	汉族	228	13	0.329	0.566
	少数民族	36	3		
BMI 分级	消瘦	78	2	3.962	0.138
	正常	175	12		
	超重	11	2		
居住地海拔(m)	<2000	197	9	2.619	0.106
	≥2000	67	7		
侧凸严重程度	非重度(<90°)	229	13	0.388	0.533
	重度(>90°)	35	3		
侧凸类型	特发性	182	10	0.290	0.590
	先天性	82	6		
侧凸方向	左	43	5	2.378	0.123
	右	221	11		
合并后凸	否	227	15	0.776	0.379
	是	37	1		
AP/LR	<0.45	172	9	0.523	0.470
	≥0.45	92	7		

注：CHD，先天性心脏病

表5. 胸段脊柱侧凸患者合并其他心脏异常的危险因素

危险因素		例数 (无OCA)	例数 (合并OCA)	χ^2	<i>P</i>
性别	男	51	28	5.453	0.020
	女	157	44		
年龄(岁)	6-10	30	12	0.211	0.646
	11-18	178	60		
民族	汉族	177	64	0.642	0.423
	少数民族	31	8		
BMI 分级	消瘦	60	20	0.850	0.654
	正常	137	50		
	超重	11	2		
居住地海拔(m)	<2000	155	51	0.374	0.541
	≥2000	53	21		
侧凸严重程度	非重度(<90°)	180	62	0.008	0.927
	重度(>90°)	28	10		
侧凸类型	特发性	141	51	0.230	0.631
	先天性	67	21		
侧凸方向	左	33	15	0.929	0.335
	右	175	57		
合并后凸	否	180	62	0.008	0.927
	是	28	10		
AP/LR	<0.45	136	45	0.195	0.659
	≥0.45	72	27		

注：OCA，其他心脏异常

按照诊断分为存在其他心脏异常组和不存在其他心脏异常组，详见表5。存在其他心脏异常组女性患者患者占比（61.11%）明显低于不存在其他心脏异常组（75.48%），差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组在年龄、民族构成、BMI分级、居住地海拔、重度脊柱侧

表6. 段脊柱侧凸患者合并其他心脏异常的多因素分析

危险因素		OR值	95%CI	<i>P</i>
性别	男	1	(0.265, 0.903)	0.022
	女	0.489		
年龄(岁)	6-10	1	(0.343, 1.780)	0.558
	11-18	0.782		
民族	汉族	1	(0.278, 1.584)	0.355
	少数民族	0.663		
BMI 分级	消瘦	1	(0.663, 2.439)	0.470
	正常	1.271		
	超重	0.639		
居住地海拔(m)	<2000	1	(0.728, 2.569)	0.331
	≥2000	1.368		
侧凸严重程度	非重度(<90°)	1	(0.443, 2.360)	0.959
	重度(>90°)	1.022		
侧凸类型	特发性	1	(0.330, 1.290)	0.220
	先天性	0.652		
侧凸方向	左	1	(0.348, 1.583)	0.440
	右	0.742		
合并后凸	否	1	(0.452, 2.467)	0.899
	是	1.056		
AP/LR	<0.45	1	(0.532, 1.875)	0.996
	≥0.45	0.988		

凸（cobb角大于90度）、脊柱侧凸类型胸段脊柱侧凸方向、胸廓前后径横径比值等方面差异没有统计学意义。

对其他心脏异常组进行多因素回归分析发现性别为女性是其他心脏异常发生的保护因素（OR值：0.489，95%可信区间：0.265-0.903， $P<0.05$ ），没有发现脊柱侧凸的严重程度、脊柱侧凸的方向、是否存在胸椎后凸等因素会影响心脏异常的发生。详见表6。

4. 讨论

众所周知，脊柱侧凸患者心脏异常的发生率高于正常人群，考虑心脏与脊柱的空间关系，部分学者认为心脏异常的发生与胸段脊柱畸形产生的机械力有一定关系⁽¹⁴⁾，为了进一步明确脊柱侧凸与心脏异常之间的关系，本研究的回顾性分析了280例以胸弯为主的IS与CS患者心脏异常的发生情况及危险因素。

本研究中，脊柱侧凸患者先天性心脏异常发生率为5.71%，低于Bozcali、Limin L、LIU YT、IPP等人进行的研究中所报道的发生率，一个原因是部分研究中所纳入的研究对象较少：Bozcali⁽⁹⁾纳入的研究对象90例，Limin L⁽¹⁰⁾纳入的研究对象80例，这可能导致偏倚的产生。另一个原因是二尖瓣脱垂可能由多种原因引起，既包括了先天性发育异常，又包括了后天损伤退化改变⁽¹⁵⁾。以上研究中均把二尖瓣脱垂归为了先天性心脏异常，Bozcali⁽⁹⁾等人报道在包括35名IS患者和55名CS患者共90名患者的研究中，先天性心脏异常患者共53例，占比58.89%，其中二尖瓣脱垂（mitral valve prolapse, MVP）22例（24.44%）；IPP⁽¹¹⁾等人进行的回顾性研究中，212例IS患者有16例存在先天性心脏异常，其中包括9例MVP；LIU YT⁽¹²⁾等人对475例CS患者的超声心动图进行分析发现先

天性心脏异常67例（14.1%），其中二尖瓣脱垂34例。这也会导致脊柱侧凸患者先天性心脏病比例升高。

本次研究的先天性心脏异常发生率接近Lang C⁽⁸⁾等人进行的研究4.14%，明显高于一般人群中先天性心脏病患病率0.8%⁽¹⁶⁻¹⁷⁾。众所周知，CS患者常合并有多个器官系统的先天性异常改变，其中就包括了心血管系统的异常⁽¹⁸⁾；既往研究认为，骨骼肌系统及循环系统均由中胚层发育而来，发育过程中可能相互影响；另外，脊柱侧凸为多因素遗传病，其致病因素也可能影响心脏发育，因此脊柱侧凸合并先天性心脏病的比例较高⁽¹⁹⁾。已经有研究证实，RAS/MAPK通路是控制胚胎发育和肿瘤发生过程中细胞增殖和分化的关键机制，该通路的突变导致所谓的RASopathies病变，该病变常常包括了脊柱侧凸及心脏异常的特征⁽²⁰⁻²¹⁾。Kaito等人报道先天性心脏病一岁手术治疗与脊柱侧凸发生率至少40%相关，其中5%的开胸术后患者需要畸形矫正，此外，心脏肥大和瓣膜性心脏病被发现是脊柱侧凸超过20°或以上的预测因素⁽²²⁻²³⁾。

与先前在IS或CS患者中的结果一致，房间隔缺损（2.14%）也是本研究中最常见的先心病⁽⁸⁻¹²⁾。本研究中先天性心脏病组6-10岁患者占比（37.5%）明显高于其他心脏异常组（13.64%），这提示先天性心脏病可能是脊柱侧凸发生发展的潜在危险因素，有先天性心脏病的患者脊柱侧凸发病年龄更早且早于青春早期，意味着脊柱侧凸会在青春早期继续进展，有更大的可能性发展为重度脊柱侧凸。

本次研究中，280例患者中OCA有72例，发生率为25.71%，这一发现与Lang C⁽⁸⁾、Limin L⁽¹⁰⁾、IPP⁽¹¹⁾等人的研究结果相近。最常见的类型为三尖瓣返流，与之前LIU进行的研究一致。可以影响胸廓和心脏房室瓣膜胚胎发育的结缔组织病被认为是这两种疾病同时发生的潜在因素⁽²⁴⁾，有研究推测脊柱侧凸的发生导致了心脏几何结构的改变，从而导致了例如二尖瓣、三尖瓣关闭不全等情况的发生⁽¹⁴⁾。同时也有研究表明脊柱侧凸矫正可能会显著改变胸腔内器官的解剖结构并影响循环动力学⁽²⁵⁾。在1例先心病伴发脊柱侧凸患者突发咯血的病例报告中，增强CT显示脊柱侧弯进展导致椎体侧偏和右前旋导致降主动脉压迫左肺静脉，肺静脉压力升高，导致咯血。脊柱侧凸矫正手术后左肺静脉直径增大，不再咯血⁽²⁶⁾。遗憾的是，本研究中所有脊柱侧凸患者均在出现心脏异常临床症状前接受了手术治疗，因此没有对UCG结果异常患者进行术后复查，也没有对这部分患者进行心脏情况的随访。

关注IS和CS人群其他心脏异常危险因素的研究很少。我们的研究发现性别和OCA发生率有关，相比女性患者，男性患者更容易出现OCA。之前有研究报道，在2910例先天性脊柱侧凸患者中，女性心脏异常发生率高于男性，但此报道中的心脏异常包括了先天性心脏异常和其他心脏异常，这不同于本研究⁽²⁷⁾。

无论是CHD组还是OCA组，有学者报道与没有心脏异常的患者相比，两组患者的体重均更轻^(8,28)。本研究BMI分级中，心脏异常组消瘦人群占比最高，但与正常组相比差异没有统计学意义。与Limin L等人⁽¹⁰⁾之前的研究一致，我们的研究结果显示心脏异常与脊柱侧凸的严重程度无关。在严重脊柱侧凸的病例中，获得高质量超声心动图的额外困难在文献中得到了很好的注意，对

于瓣膜异常的患者，一些专家建议必要时可以进行磁共振成像或计算机断层扫描来评估心脏的异常程度⁽²⁹⁻³⁰⁾。另一方面，脊柱侧凸为进行性疾病，脊柱侧凸的严重程度取决于患者就诊时间，病程越长，发展为重度脊柱侧凸的可能性越大。本研究中，我们采用了胸廓前后径横径比值、是否合并后凸畸形来反映脊柱侧凸患者胸廓的改变，结果显示这两项指标与心脏异常发生均无明显相关。在临床实践中有较多的指标来评估脊柱侧凸患者胸腔的变化，选取更加多元化的指标来分析可能更容易发现二者的关系⁽³¹⁾。虽然有研究报道脊柱侧凸的发病率和居住生活地区海拔有较强的相关性，但没有发现心脏异常与居住地海拔有关⁽³²⁾。与其他研究一样，本研究也没有发现脊柱侧凸类型、脊柱侧凸方向、与心脏异常发生相关。

本研究有一些值得注意的局限性。首先，我们研究的回顾性设计使其容易受到不完整和缺失数据的影响；另一个是，它仅限于接受手术治疗的脊柱侧凸患者，而不是所有的IS和CS患者。最后，本研究样本量属于中等水平，需要更大的样本量来获得更具有结论性的结果。

5. 结论

胸椎脊柱侧凸患者合并先天性心脏病的发生率为5.71%，合并其他心脏畸形的发生率为25.71%；最常见的先天性心脏异常是房间隔缺损，最常见的OCA是轻度三尖瓣返流。6-10岁胸椎侧凸患儿更可能合并先天性心脏病。女性是胸椎侧凸合并其他心脏畸形的保护因素。

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. Courvoisier A, Drevelle X, Dubouset J, Skalli W. Transverse plane 3D analysis of mild scoliosis. *Eur Spine J*. 2013;22:2427-2432.
2. Canavese F, Dimeglio A, Stebel M, *et al*. Thoracic cage plasticity in prepubertal New Zealand white rabbits submitted to T1-T12 dorsal arthrodesis: computed tomography evaluation, echocardiographic assessment and cardio-pulmonary measurements. *Eur Spine J*. 2013;22:1101-1112.
3. Dimeglio A, Canavese F. The growing spine: How spinal deformities influence normal spine and thoracic cage growth. *Eur Spine J*. 2012;21:64-70.
4. Primiano Jr F P, Nussbaum E, Hirschfeld S S, *et al*. Early echocardiographic and pulmonary function findings in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 1983;3:475-481.
5. Colomina M J, Puig L, Godet C, *et al*. Prevalence of asymptomatic cardiac valve anomalies in idiopathic scoliosis. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:426-429.
6. Furdock R, Brouillet K, Luhmann S J. Organ system anomalies associated with congenital scoliosis: A retrospective study of 305 patients. *J Pediatr Orthop*. 2019;39:e190-e194.
7. Li S, Yang J, Li Y, *et al*. Right ventricular function impaired in children and adolescents with severe idiopathic scoliosis.

- Scoliosis. 2013;8:1-7.
8. Lang C, Wang R, Chen Z, *et al.* Incidence and risk factors of cardiac abnormalities in patients with idiopathic scoliosis. *World Neurosurgery*. 2019;125:e824-e828.
 9. Bozcali E, Ucpunar H, Sevensan A, *et al.* A retrospective study of congenital cardiac abnormality associated with scoliosis. *Asian Spine Journal*. 2016;10:226.
 10. Limin L, Peng X, Qian L, *et al.* Prevalence of cardiac dysfunction and abnormalities in patients with adolescent idiopathic scoliosis requiring surgery. *Orthopedics*. 2010;33:882.
 11. Ipp L, Flynn P, Blanco J, *et al.* The findings of preoperative cardiac screening studies in adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2011;31:764-766.
 12. Liu Y, Guo L, Tian Z, *et al.* A retrospective study of congenital scoliosis and associated cardiac and intraspinal abnormalities in a Chinese population. *Eur Spine J*. 2011;20:2111-2114.
 13. 国家卫生健康委员会. 7岁~18岁儿童青少年身高发育等级评价: WS/T 612—2018[S]. 2018.
 14. Yazawa Y. Mitral valve prolapse related to geometrical changes of the heart in cases of progressive muscular dystrophy. *Clin Cardiol*. 1984;7:198-204.
 15. Chahal A A, Bouatia-Naji N. Genetics of mitral valve prolapse and its clinical impact. *J Cardiol Pract*. 2019;16:35.
 16. Van Der Linde D, Konings E E M, Slager M A, *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241-2247.
 17. Hoffman J I E, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-1900.
 18. Hedequist D, Emans J. Congenital scoliosis: A review and update. *J Pediatr Orthop*. 2007;27:106-116.
 19. Riseborough E J, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am*. 1973;55:974-982.
 20. Rauen K A. The rasopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355-369.
 21. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: Developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:230-236.
 22. Kaito T, Shimada M, Ichikawa H, *et al.* Prevalence of and predictive factors for scoliosis after surgery for congenital heart disease in the first year of life. *JB JS Open Access*. 2018;3:e0045.
 23. Ansari A. The “straight back” syndrome: Current perspective more often associated with valvular heart disease than pseudoheart disease: A prospective clinical, electrocardiographic, roentgenographic, and echocardiographic study of 50 patients. *Clin Cardiol*. 1985;8:290-305.
 24. Udoshi MB, Shah A, Fisher VJ, *et al.* Incidence of mitral valve prolapse in subjects with thoracic skeletal abnormalities--a prospective study. *Am Heart J*. 1979;97:303-311.
 25. Rouch A, Rabinel P, Accadbled F, *et al.* Emergency ravitch procedure for inferior vena cava compression after surgical scoliosis correction. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:e299-e301.
 26. Yamaguchi K, Uehara M, Oba H, *et al.* Hemoptysis due to progressive scoliosis associated with congenital heart disease: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23:263.
 27. Bas J L, Pérez S, Rubio P, *et al.* Incidence of cardiac anomalies in congenital vertebral deformity: Systematic review and meta-analysis of 2910 patients. *Eur Spine J*. 2023;32:2967-2974.
 28. Dhuper S, Ehlers KH, Fatica NS, *et al.* Incidence and risk factors for mitral valve prolapse in severe adolescent idiopathic scoliosis. *Pediatr Cardiol*. 1997;18:425-428.
 29. Saito W, Inoue G, Imura T, *et al.* The relationship between preoperative echocardiographic evaluation and spinal deformity in patients with neuromuscular scoliosis. *Spine Surg Relat Res*. 2018;2:48-52.
 30. Writing Committee Members, Isselbacher EM, Preventza O, *et al.* 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A report of the American Heart Association/ American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:e223-e393.
 31. Wang Y, Wang D, Kang X, *et al.* Postoperative changes in rib cage deviation in adolescent idiopathic scoliosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35:677-686.
 32. Zhou L, Yang H, Hai Y, *et al.* Scoliosis among children in Qinghai-Tibetan Plateau of China: A cross-sectional epidemiological study. *Front Public Health*. 2022;10:983095.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 钱赓浩, 王迎松, 张立, 赵智. 胸椎脊柱侧凸患者心脏异常的发生率和危险因素分析. *医学新视角*. 2025;2(2):84-88. doi:10.5582/npjm.2025.02014
- Genghao Qian, Yingsong Wang, Li Zhang, Zhi Zhao. Analysis of the incidence and risk factors of cardiac abnormalities in patients with thoracic scoliosis. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(2):84-88. doi:10.5582/npjm.2025.02014

混合现实在住培生胸外伤临床教学及考核中的应用研究

吴书锐¹, 陈雷¹, 柳曦¹, 常子越², 张涛¹

¹中国人民解放军总医院第一医学中心胸外科, 北京 100853; ²中国人民解放军医学院研究生院, 北京 100853

摘要: 背景与目的: 针对传统胸外伤临床教学的不足, 探索混合现实(MR)技术的教学价值。方法: 将16名胸外科住院医师随机分为MR组($n=8$)和传统组($n=8$), 开展1周教学。通过知识测试和师生双向问卷评估效果。结果: 实验组客观性测试成绩和主观性评价结果多项优于对照组, 而且实验组在操作技能和基础知识方面的成绩提升较为明显; 学生和教师对实验组的主观性评价均高于对照组。结论: MR技术通过三维可视化、实时交互等特点, 显著提升胸外伤教学的沉浸感和教学效率, 尤其在解剖认知和临床技能培养方面优势突出, 为住培教学提供了创新性解决方案。

关键词: 胸外伤, 住培教学, 混合现实技术

Research on the application of mixed reality in clinical teaching and assessment of thoracic trauma for medical residents

Shurui Wu¹, Lei Chen¹, Xi Liu¹, Ziyue Chang², Tao Zhang¹

¹Department of Thoracic Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Graduate School of the PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Background and Purpose: To address the shortcomings of traditional clinical teaching for thoracic trauma, this study explores the educational value of mixed reality (MR) technology. Methods: Sixteen thoracic surgery residents were randomly divided into an MR group ($n=8$) and a traditional group ($n=8$) for a one-week teaching program. The effectiveness was evaluated through knowledge tests and bidirectional teacher-student questionnaires. Results: The experimental (MR) group outperformed the control (traditional) group in multiple aspects, including objective test scores and subjective evaluations. Notably, the MR group showed more significant improvements in procedural skills and foundational knowledge. Both students and teachers gave higher subjective ratings to the MR group compared to the control group. Conclusion: MR technology, with its features of three-dimensional visualization and real-time interaction, significantly enhances the immersion and efficiency of thoracic trauma teaching. It demonstrates particular advantages in anatomical understanding and clinical skill development, offering an innovative solution for residency training.

Keywords: Thoracic surgery, Medical education, Mixed reality

1. 引言

胸外伤是胸外科专科的常见病, 也是外科专业住院医师规范化培训的重要内容。中国医师协会2022版的《住院医师规范化培训内容与标准》中, 对外科方向的住培生, 要求在胸心外科轮转3个月, 最低需完成2例胸外伤、

血胸、气胸类疾病的收治, 并且要求最少完成3例胸腔闭式引流术的操作⁽¹⁾。而《北京市住院医师规范化培训内容与标准(2023年版)》中, 对规培学生在胸外科的轮转要求更高, 最低需完成3例胸外伤、血胸、气胸类疾病的收治⁽²⁾。而对于胸外科的常见病, 如肺癌和食管癌也仅要求3-5例。对比可见, 胸外伤在住培生临床教学中的重要性。

近年来, 我国大型医院的胸外科多为以肺癌、食管癌等胸部肿瘤的手术治疗为主, 而胸外伤的诊治相对关注减少⁽³⁾。这种病种分布特点造成了住培重点转向胸部肿瘤, 而对胸外伤逐渐忽视; 而且对胸外伤的临床教学仍停留在传统教学方式上, 多年来缺乏创新。这便造成了临床教学与实际需求的严重脱节, 难以达到住培的目的和要求。

胸外伤多为急诊, 往往病情较为复杂, 诊断和处理需要医生具备一定的专业知识和临床操作能力⁽⁴⁾。在胸外伤

收稿日期: 2025-4-28; 修回日期: 2025-5-23

基金项目: 北京市住院医师规范化培训质量提高项目(住培2023055); 北京市自然科学基金资助项目(7232353); 装备综合研究项目(LB2024B010100)

通讯作者/Corresponding author: 张涛/Tao Zhang, E-mail: thoracic_zt@163.com

的真实处理场景下,常难以进行临床带教。而依靠传统教学方法,如讲座、图像学习和模拟器操作等又难以达到住培生的教学需求,尤其是在提升决策能力和操作技能方面存在局限。

混合现实(Mixed Reality, MR)技术,作为一种结合了虚拟现实与增强现实特性的先进技术,已逐渐应用于多个领域,特别是在教育和培训中显示出其独特的优势。在医学教育领域,尤其是复杂的临床技能训练如胸外伤处理方面,MR技术提供了一个创新的教学平台,能够通过虚拟环境中的沉浸式体验,结合操作技能中的交互性,为学生提供既安全又接近真实的培训环境,让学生在无风险的情境中进行实践和探索^(5,6)。此外,MR技术还支持实时反馈和评估,为教师提供了崭新的教学评价工具,从而优化教学方法和内容,进一步提高教学效果^(7,8)。

中国人民解放军总医院第一医学中心的住培外科基地,每年承担着大量北京市住培生的临床教学任务。胸外科是国内最早应用混合现实技术的单位之一,有着丰富的临床经验;也较早地应用了混合现实技术辅助教学,并已初见成效。在本研究中,我们尝试在胸外伤教学及考核中应用MR技术,从客观及主观两个方面评价教学效果,探索临床教学新模式。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

(1)按照住培轮转计划,从2024年2月至2024年5月来我科轮转学习的住培生中,每月抽取4名,共16名为研究对象。要求均为外科基地培训人员,计划在胸外科的时间均为2个月,且均为第2-3年级的学生。

(2)入选标准:1.均为外科专业住培生;2.住培前专业为非胸外科专业;3.尚未进行胸外科规培;4.首次接触MR教学技术;5.同意签署知情同意书。

(3)排除标准为:1.幽闭恐惧症;2.畏光症。

(4)研究分组:将入组住培生随机等分入实验组(MR辅助教学法)和对照组(传统教学法),每组8名。其中:实验组男性5名、女性3名,年龄24-28岁;对照组男性4名、女性4名,年龄24-29岁。

(5)入科教育后常规入科考核,实验组成绩为(63.25±4.13)分,对照组为(63.25±4.40)分,两组一般资料具有同质性($P>0.05$)。

2.2. 教学实施

(1)教学安排:学生入科后的第2个完整周在正常临床带教基础上,进行为期1周的胸外伤专题教学。带教老师均为同一名高年资医师,该医师熟练掌握MR教具与传统多媒体教具。

(2)教学内容:两组教学内容一致。周一通过小讲课形式介绍胸外伤的相关知识,具体包括:胸外伤相关的解剖学、影像学、临床表现、诊断、治疗原则、手术适应症和禁忌症、手术方式及选择、手术并发症、术后辅助治疗及预后等,时长1-2小时。周二对1例典型胸外伤病例进行病例讨论,该病例同时包括:肋骨骨折、血胸、气胸、肺挫伤,时长1-2小时。周三通过小讲课形式介绍胸腔闭式

引流术的操作要点、适应症、禁忌症、术后注意事项等。

(3)教学方法:传统教学组主要依托书本知识、CT阅片等进行,操作技能采用传统的模拟方式进行。MR教学组在上述基础上引入MR教具,可以进行MR的图像识别和模拟操作等。

(4)MR教具:教师提前寻找合适的胸外伤病例,下载胸部CT数据并进行三维重建,通过混合现实系统呈现(北京维卓致远)。学生可佩戴混合现实眼镜观看,可进行放大缩小、移动旋转、显示隐藏、改变颜色和透明度等操作,教师和学生实时进行临床教学。

2.3. 考核评价

(1)考核安排:对16名学生均进行课前测和课后测。课前测安排在周一早上进行;课后测安排在周五下午进行。学生完成课后测后,与教师同时进行主观性评价的问卷调查。

(2)考题设计:课前测和课后测均围绕胸外伤的诊治进行设计,百分制定量考核形式。考点涵盖:胸外伤相关解剖、病理生理、诊断、处置、胸腔闭式引流的操作要点等。包括4类题目:(1)胸外伤基础知识20题;(2)胸部CT重要解剖结构辨认10题;(3)胸外伤的CT诊断10题;(4)胸腔闭式引流的关键解剖结构、CT对应位置、操作步骤要点等10题。每题1分,总分100分。

(3)问卷设计:教师与学生分别设计一份问卷。1.对学生的问卷:从学习兴趣、主动性、学习方法适应性、学习效果、教学方式满意度等方面进行评价。2.对教师的问卷:从学生的学习主动性、教学互动情况、知识掌握、学习效果及教学方式满意度等方面进行评价。调查问卷主要采用李克特量表,从“非常不满意”到“非常满意”分别被赋值为1到5分,1:非常不满意,2:不满意,3:不确定;4:满意,5:非常满意。一共设计5大类问题,每大类问题下有5个小题,总分为125分。

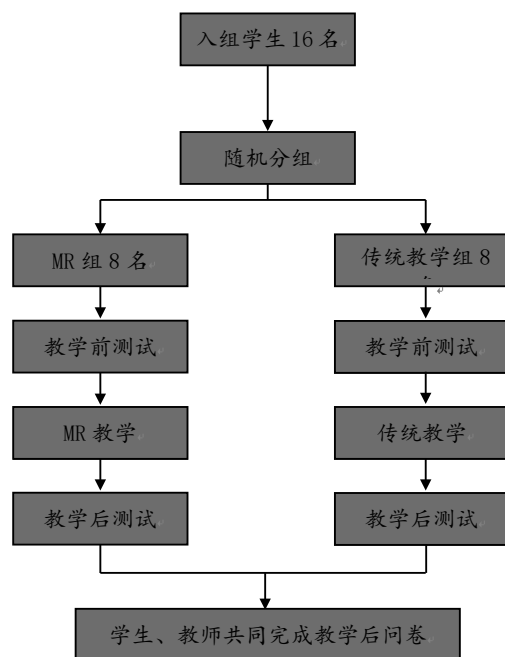


图1. 教学实施流程图。

表1. 两组的客观性测试评分 (分, $\sqrt{x \pm s}$)

	对照组(n=8)	实验组(n=8)	t	P
(1)课前测				
基础知识	28.00±2.62	27.75±3.11	0.174	0.864
解剖辨认	12.00±2.83	12.00±2.62	0.000	1.000
CT诊断	12.25±1.98	12.25±2.71	0.000	1.000
操作技能	11.00±3.02	11.25±3.01	-0.166	0.871
总分	63.25±4.40	63.25±4.13	0.000	1.000

(2) 课后测

基础知识	30.75±1.83	34.00±1.85	-3.529	0.003**
解剖辨认	14.50±2.56	17.50±0.93	-3.113	0.013*
CT诊断	15.75±1.67	18.75±1.04	-4.320	0.001**
操作技能	14.50±2.07	18.50±1.41	-4.513	0.000**
总分	75.50±2.56	88.75±3.20	-9.147	0.000**

(3) 成绩提高

基础知识	2.75±1.04	6.25±1.67	-5.041	0.000**
解剖辨认	2.50±1.41	5.50±2.56	-2.898	0.012*
CT诊断	3.50±0.93	6.50±2.07	-3.742	0.002**
操作技能	3.50±1.77	7.25±2.82	-3.188	0.007**
总分	12.25±2.49	25.50±2.98	-9.653	0.000**

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.4. 数据分析

样本量估算来源于检验两个独立平均数公式, 计算的均数和标准差均参考了课题组先前一项研究。经估算所需参与者的总人数至少为16人, 我们将这些人平均分为两组: 实验组和对照组, 每组至少8名。

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。数据结果采用均数±标准差($\pm S$)表示。由于部分内容采用配对设计, 采用配对t检验。差异有统计学意义, $P<0.05$ 。以上教学实施及考核流程按图1实施。

2.5. 实施流程

实施流程详见图1。

3. 结果

3.1. 客观性测试

MR教学组为实验组, 传统教学组为对照组, 两组在课前测和课后测的分项和总分、成绩提高值等均予列表显示(见表1)。

(1) 课前测: 包括基础知识、解剖辨认、CT诊断、操作技能等4个方面(表1-1), 两组间的分项得分和总分均无统计学差异($P>0.05$)。

(2) 课后测: 测试方式和内容同课前测, 具体得分和总分详见表1-2。两组间在上述4个方面分项得分和总分均存在差异($P<0.05$), 且通过自身前后对比, 两组学生的课后测成绩均较课前测成绩有所提高。

(3) 成绩提高值: 比较实验组与对照组的成绩提高值, 在4个分项成绩的表现上存在差异: 在操作技能的提升上,

表2. 两组学生主观性问卷 (分, $\sqrt{x \pm s}$)

	对照组(n=8)	实验组(n=8)	t	P
学习兴趣	17.25±1.67	21.00±1.31	-5.000	0.000**
主动性	17.88±1.64	21.63±1.41	-4.904	0.000**
适应性	18.63±1.41	20.63±1.69	-2.576	0.022*
学习效果	18.25±1.67	21.63±1.77	-3.926	0.002**
满意度	18.75±1.67	21.00±1.60	-2.750	0.016*
总分	90.75±3.20	105.88±3.27	-9.355	0.000**

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表3. 教师对两组学生的教学评价 (分, $\sqrt{x \pm s}$)

	对照组(n=8)	实验组(n=8)	t	P
学习主动性	18.88±1.55	21.25±1.67	-2.947	0.011*
教学互动	18.13±1.96	20.63±2.13	-2.441	0.029*
知识掌握	19.25±1.49	21.25±2.12	-2.183	0.047*
学习效果	18.63±1.06	22.25±1.28	-6.163	0.000**
满意度	20.00±0.76	23.00±1.07	-6.481	0.000**
总分	94.88±2.70	108.38±4.98	-6.739	0.000**

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

实验组成绩提高7.25±2.82分, 明显高于对照组(3.50±1.77分); 在基础知识的提升上, 实验组成绩提高6.25±1.67分, 明显高于对照组(2.75±1.04分); 此外, 在解剖辨认和CT诊断的提升上, 实验组均高于对照组(5.50±2.56分 vs 2.50±1.41分; 6.50±2.07分 vs 3.50±0.93分)。

3.2. 主观性评价

(1) 学生的课后主观性评价: 在学生进行的课后问卷评价中(表2), 实验组在学习兴趣、主动性、适应性、学习效果、满意度等方面的得分上均高于对照组, 两组差异有统计学意义。

(2) 教师的课后主观性评价: 在教师进行的课后问卷评价中(表3), 实验组在学习主动性、教学互动、知识掌握、学习效果 and 教学方式满意度等方面的得分上均高于对照组, 两组差异有统计学意义。

4. 讨论

胸外科教学是住培外科专业基地教学的重要组成部分, 而胸外伤又是胸外科教学的重要内容, 占比很大。目前胸外科住培教育总体呈现“重肿瘤、轻外伤”的局面, 胸外伤教学长期滞后于住培教育的整体发展。MR作为一种将物理世界与数字世界相融合的技术, 近年来在医学获得广泛应用, 同时在医学教学中也取得长足发展⁽⁹⁾。MR呈现的360°虚拟视觉能够给学生提供高度沉浸式的体验, 可交互的虚实融合场景能够最大限度地还原外伤患者的真实伤情。

本研究将MR技术应用于胸外伤教学, 从客观性测试、主观性评价等方面评估了MR辅助教学的效果。可以看出, 经过胸外伤的临床教学, 两组学生的成绩均有所提高。由此可见, 无论是接受实验组的MR辅助教学, 还是接受对照组的传统教学, 在胸外伤教学上均能取得一定效果。

进一步比较实验组和对照组的成绩, 可见两组学生在

课前测成绩无差异的情况下,经过不同方式的临床教学,实验组在客观性测试、主观性评价的大多数条目中优于对照组。在客观性评价的成绩提高值上,MR辅助教学组在基础知识、解剖辨认、CT诊断、操作技能4个方面全部高于传统教学组,尤其在基础知识和操作技能的提高上,MR组有相对更好的表现。而在主观性评价中,无论是学生还是教师,均在多个角度对MR辅助教学给出了更高评价。

我们可以将这些组间客观和主观的更高表现归因于MR的教学优势上。相比于传统的临床教学模式,MR将数字对象与真实环境相关联,将三维图像叠加到真实场景中⁽¹⁰⁾。教师和学生可以通过手势和语音命令进行操作,学生能够多角度查看由真实伤情构建的3D模型,对解剖结构、伤情伤势等能有更深入地观察和理解⁽¹¹⁻¹³⁾。此外,教师可对3D模型进行修改标注,且可与多人共享,为学生深入理解手术方案和操作要点等提供了巨大的便利。

随着图像处理和手术导航的不断发展,MR技术的临床应用领域已扩展到泌尿外科、骨科和颌面外科等多个外科分支⁽¹⁴⁾。然而,在教学领域,特别是对胸外科的临床教学,相关报道并不多,因此这方面的应用值得探索。

当然,尽管本研究证实MR适用于住培生的临床教学,但我们在教学实践中,也发现一些问题:首先,这一技术无论对于教师,还是学生都需要一个适应过程;其次,MR教具制作需要教师提前准备,多数需要医工专业的工程师协助;此外,国外报道使用MR设备有视觉诱发晕动病的可能⁽¹⁵⁾,但在本研究中并未发生,仍需要后续更大样本的研究。

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:吴书锐:数据整理、统计学分析、论文撰写;陈雷,柳曦:临床带教、数据收集;张涛:实验设计、研究指导、经费支持。

参考文献

1. 中国医师协会.中国医师协会关于印发住培内容与标准、基地标准(2022年版)的通知(医协函[2022]557号).(2022-08-05)[2022-10-15]. <https://www.ccgme-cmda.cn/news/15117/1/article>.
2. 中国医师协会.中国医师协会关于印发住培内容与标准、基地标准(2023年版)的通知(医协函[2023]280号).(2023-04-10)[2022-6-25]. <https://www.ccgme-cmda.cn/news/16470/1/article>.
3. 廖虎,梅建东,刘成武,等. 中国三级医院胸外科学科临床发展

现状的调查研究. 中华外科杂志. 2018;56:888-891.

4. 朱珊珊,赵夏,裴小丹. 4R危机管理理论下预警干预模式对胸外伤围手术期护理满意度及并发症的影响. 国际医药卫生导报. 2023;29:1747-1751.
5. Verhey JT, Haglin JM, Verhey EM, *et al.* Virtual, augmented, and mixed reality applications in orthopedic surgery. *Int J Med Robot.* 2020;16:e2067.
6. Du C, Li J, Zhang B, *et al.* Intraoperative navigation system with a multi-modality fusion of 3D virtual model and laparoscopic real-time images in laparoscopic pancreatic surgery: A preclinical study. *BMC Surgery.* 2022;22:139.
7. Leong SC, Tang YM, Toh FM, *et al.* Examining the effectiveness of virtual, augmented, and mixed reality (VAMR) therapy for upper limb recovery and activities of daily living in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2022;19:93.
8. Verhey JT, Haglin JM, Verhey EM, *et al.* Virtual, augmented, and mixed reality applications in orthopedic surgery. *Int J Med Robot.* 2020;16:e2067.
9. 张涛,王彬,吴书锐. 混合现实技术在胸外科临床教学中的应用研究. 创新教育研究. 2022;10:894-902.
10. Butera G, Sturla F, Pluchinotta FR, *et al.* Holographic augmented reality and 3D printing for advanced planning of sinus venosus ASD/partial anomalous pulmonary venous return percutaneous management. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1389-1391.
11. Ryu S, Kitagawa T, Goto K, *et al.* Intraoperative holographic guidance using virtual reality and mixed reality technology during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Anticancer Res.* 2022;42:4849-4856.
12. 李成润,于启林,杨博,等. 全息多模态实时三维导航技术在肺部病变外科定位中的临床价值. 中华医学杂志. 2020;100:2452-2456.
13. Sparwasser P, Haack M, Frey L, *et al.* Virtual und augmented reality in der Urologie. *Urologe.* 2022;61:133-141.
14. Sauer IM, Queisner M, Tang P, *et al.* Mixed reality in visceral surgery: Development of a suitable workflow and evaluation of intraoperative use-cases. *Ann Surg.* 2017;266:706.
15. Liao ML, Yeh CC, Lue JH, *et al.* Implementing virtual reality technology to teach medical college systemic anatomy: A pilot study. *Anat Sci Educ.* 2024;17:796-805.

引用本文 / Article Citation:

吴书锐,陈雷,柳曦,常子越,张涛. 混合现实在住培生胸外伤临床教学及考核中的应用研究. 医学新视角. 2025;2(2):89-92. doi:10.5582/npjm.2025.01002

Shurui Wu, Lei Chen, Xi Liu, Ziyue Chang, Tao Zhang. Research on the application of mixed reality in clinical teaching and assessment of thoracic trauma for medical residents. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):89-92. doi:10.5582/npjm.2025.01002

偶发性胆囊癌的预后及误诊分析

孙玉鑫^{1,§}, 殷雯雯^{2,§}, 程海鸿¹, 周迪³, 马飞^{1,4}

¹上海交通大学附属新华医院肿瘤科, 上海 200092; ²青岛大学附属威海市立第二医院, 威海 264200; ³同济大学附属上海第十人民医院肝胆外科, 上海市 200072; ⁴上海市儿科医学研究所, 上海市 200092

摘要: 目的: 分析偶发性胆囊癌 (incidental gallbladder cancer, IGBC) 与非偶发性胆囊癌 (non-incidental gallbladder cancer, NIGBC) 的特征及预后差异, 并探讨诊疗问题。方法: 回顾性分析2018年1月至2021年6月我院收治的GBC患者。统计比较IGBC与NIGBC的患者及肿瘤特征, 并采用Kaplan-Meier法评估总生存期 (overall survival, OS), 分析1年、2年生存率差异。Cox回归分析OS的风险因素。结果: 63例GBC患者中, IGBC 17例, NIGBC 46例。IGBC较NIGBC肿瘤直径更小 ($P=0.000$)、AJCC分期更早 ($P=0.011$)、分化程度更高 ($P=0.024$)、2年生存率更高 ($P=0.026$)。AJCC分期、CA125及CA199水平为OS独立预测因子, CA125 ($P=0.023$) 与CA199 ($P=0.037$) 高表达预示较差生存率。全球64.71%患者在T2及以上阶段确诊。结论: IGBC分期较早, 预后优于NIGBC, 但误诊常见。完善术前检查与严格术中细胞病理学检查至关重要。

关键词: 偶发胆囊癌, 生存分析, 误诊, 预后

Analysis of the prognosis and misdiagnosis of incidental gallbladder cancer after resection

Yuxin Sun^{1,§}, Wenwen Yin^{2,§}, Haihong Cheng¹, Di Zhou³, Fei Ma^{1,4}

¹Department of Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ²The Affiliated Weihai Second Municipal Hospital of Qingdao University, Weihai 264200, China; ³Department of Hepatobiliary Surgery, Shanghai tenth people's hospital of Tonji University, Shanghai 200072, China; ⁴Shanghai Institute for Pediatric Research, Shanghai 200092, China

Abstract: Objective: To analyze the characteristics and prognostic differences between incidental gallbladder cancer (IGBC) and non-incidental gallbladder cancer (NIGBC) and to explore related diagnostic and therapeutic issues. Methods: A retrospective analysis was conducted on gallbladder cancer (GBC) patients treated at our hospital from January 2018 to June 2021. Patient and tumor characteristics were statistically compared between IGBC and NIGBC groups. Overall survival (OS) was evaluated using the Kaplan-Meier method, and differences in 1-year and 2-year survival rates were analyzed. Cox regression analysis was performed to identify OS risk factors. Results: Among 63 GBC patients, 17 had IGBC and 46 had NIGBC. Compared to NIGBC, IGBC had a smaller tumor diameter ($P=0.000$), earlier AJCC staging ($P=0.011$), higher differentiation ($P=0.024$), and a higher 2-year survival rate ($P=0.026$). AJCC stage, CA125, and CA199 levels were identified as independent prognostic factors for OS. High expression of CA125 ($P=0.023$) and CA199 ($P=0.037$) predicted poorer survival. Globally, 64.71% of patients were diagnosed at stage T2 or higher. Conclusion: IGBC is diagnosed at an earlier stage and has a better prognosis than NIGBC, but misdiagnosis is common. Comprehensive preoperative evaluation and strict intraoperative cytopathological examination are crucial.

Keywords: incidental gallbladder cancer, survival analysis, misdiagnose, prognosis

1. 引言

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是一种罕见的恶性肿瘤, 预后不良⁽¹⁾。全球胆囊癌的发病率低于0.002%, 五年生存率低于5%⁽²⁾。其预后不良主要是由于该疾病难以在病程早期发现并诊断⁽³⁾。胆囊癌患者早期往往没有明显的特殊临床症状, 通常表现为腹部不适、食欲不振或体重减轻, 而这些体征和症状通常被胆囊炎、胆囊结石及其并发症往往掩盖。因此, 当大多数患者被诊断出时, 病情已经

收稿日期: 2025-3-10; 修回日期: 2025-5-25

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 马飞/Fei Ma, E-mail: mafei@xinhuaamed.com.cn

发展到终末期。此时，他们已经错过了接受根治性手术治疗的机会，而根治性手术是治愈胆囊癌的唯一途径⁽⁴⁾。

偶发性胆囊癌（incidental gallbladder cancer, IGBC）术前诊断为胆囊良性疾病行胆囊切除术，术中或术后病理学检查证实的胆囊癌⁽⁵⁾。与非偶发性胆囊癌（non-incidental gallbladder cancer, NIGBC）相比，IGBC主要用于描述高度隐匿的GBC，术前检查难以检测，其诊断主要依靠术后病理将结果随着腹腔镜技术的发展，腹腔镜胆囊切除术（laparoscopic cholecystectomy, LC）的使用显著增加，IGBC的诊断数量也显著增加。近期研究发现，IGBC的发病率在0.14–1.6%⁽⁶⁾，占胆囊癌总数的50%以上⁽⁷⁾。以前一般认为IGBC预后较好，但近期研究表明，诊断为IGBC的患者中既包括早期GBC患者，也包括许多T2-T3期胆囊癌患者⁽⁸⁾，并最终进展为局部复发、淋巴结转移、远处转移等，而IGBC的诊断使部分患者错过了进行根治性手术的机会，极大地影响了他们的预后。因此，IGBC的预后目前存在争议。本回顾性研究旨在调查IGBC的预后，并总结在IGBC诊断和治疗中存在的问题。

2. 材料和方法

2.1. 研究人群和管理途径

数据来自2018年1月1日至2021年6月30日期间在我院接受治疗的患者。收集诊断为胆结石或胆囊炎后接受LC的患者人数以计算LC中IGBC的发病率。收集接受治愈性手术治疗的GBC患者的临床特征、病理检查、影像学检查信息和预后信息，并计算GBC的预后因素和IGBC的生存优势。纳入分析的GBC患者符合以下标准：（1）在我院手术切除并经病理证实为恶性肿瘤的原发病灶；（2）经组织病理学确诊为GBC，并根据美国癌症联合委员会第八版（AJCC-8）分期系统和国际抗癌联盟第七版（UICC-7）病理肿瘤-淋巴结-转移（pTNM）分类系统确定癌症分期。排除以下特征的患者：（1）未接受胆囊癌手术切除的患者；（2）手术前接受辅助化疗和/或放疗的患者；（3）患有多种原发癌症的患者，其中GBC不是首发癌症；（4）诊断时年龄<20岁或≥85岁的患者；（5）生存时间未知或无法获得完整生存日期（月）的患者；（6）生存时间少于一个月的患者。

2.2. 数据采集

胆囊癌的诊断依据包括病史、体格检查、实验室检查和影像学检查（超声和计算机断层扫描（CT））。对于每位患者，考虑了人口统计数据、组织病理学分类、临床表现、手术类型、实验室数据和生存情况。一些患者是在其他医院接受LC后转诊的。对于这些患者，我们考虑了第一次手术后的病理结果。此外，重新审查了LC后的原始标本，以更准确地确定炎症或结石的存在、壁层侵袭的深度以及受累淋巴结的存在。最终分期基于AJCC/国际抗癌联盟（UICC）肿瘤-淋巴结-转移（TNM）手册第八版的标准。

2.3. 随访评估

所有患者均通过电话访谈进行随访。随访自手术日期时开始，随访期结束于最后一次随访（2022年12月）或死亡。主要研究终点是总生存期（overall survival, OS），定义为从初始诊断到任何原因死亡之间的时间（最后一次随访用于失访患者；研究结束时存活的患者的OS按照随访结束时计算）。

2.4. 统计分析

用均值加标准差（SD）或中位数（Q1到Q3）来描述具有不同分布的连续变量。在预后分析中，进行Kaplan–Meier分析并胆囊癌特异性死亡率的累积百分比。进行单变量和多变量生存分析以筛选与GBC预后相关的因素。采用Cox比例风险模型检验疾病结局与临床预后变量之间的关联，即IGBC、年龄<70岁、性别、手术类型、胆囊结石、肿瘤位置、肿瘤最长直径、组织学类型、AJCC终末期、转移、血管浸润、淋巴结转移、肺门浸润、血清CA199水平、血清CA125水平和是否存在高血压，糖尿病和胆囊炎。使用Cox比例风险模型计算风险比（HRs）和95%置信区间（95%CI），以估计与每个变量相关的死亡相对风险。在多变量分析中，采用逐步方法评估与死亡独立相关的变量。在Cox回归中， $P<0.1$ （双侧）被认为是单变量分析中的统计显著性水平， $P<0.05$ （双侧）被认为是多变量分析中的统计显著性水平。使用survminer R软件包计算血清CA199和CA125水平的最佳临界值。使用Windows的R软件进行统计分析。Kaplan–Meier生存图使用R4.2.1生成。

3. 结果

3.1. 患者特征

本研究共纳入63例GBC患者。其中包括22名男性和41名女性，平均年龄为65.41岁。这些患者中有17例被诊断为IGBC，其余46例诊断为GBC。IGBC的比例最初因胆结石或胆囊炎接受LC的患者有2276例，最终确诊为IGBC的17例患者占其中的0.75%。我们回顾了他们的住院和辅助检查记录，收集了有价值的信息，并将其呈现在表1中。

根据中华医学会颁布的胆囊癌治疗指南，51例患者被认为接受了根治性手术切除，而其他12例患者仅接受了姑息性手术。根据术后病理报告，33份癌组织样本来自胆囊底部，16份来自胆囊体部，14份来自胆囊颈部。其中主要的肿瘤类型是腺癌，有54例。将肿瘤组织的分化程度分为3个等级，其中21个为分化最差的III级，34个为II级中度分化，仅有8个为分化程度最好的I级。根据TNM分期分级，41例（61%）患者处于晚期，为3期或4期。

血清CA199和CA125水平平均值分别为37.15和22.57U/ml。在所有患者中，35名患者发现伴随胆结石，29例患者有高血压病史，10例有糖尿病，20例有慢性胆囊炎，5例有胆囊息肉。

3.2. IGBC和NIGBC患者之间的差异

对于上述提到的因素进行分析，结果提示IGBC患者和NIGBC患者之间在最长肿瘤直径、AJCC分期、分化程

表1. 63例接受潜在治愈性胆囊切除术患者的基线特征

因素	病例数 (n=63)
年龄 (岁) (均值±标准差)	65.41±11.24
是否意外胆囊癌	例数 (%)
是	17 (27)
否	46 (73)
性别	例数 (%)
男	22 (34.9)
女	41 (65.1)
手术方式	例数 (%)
R1/R2	12 (19)
R0	51 (81)
是否胆囊结石	例数 (%)
是	35 (55.6)
否	28 (44.4)
肿瘤位置	例数 (%)
底部	33 (52.4)
体部	16 (25.4)
颈部	14 (22.2)
最长径 (cm) (均数±标准差)	3.12 (1.91)
分化程度	例数 (%)
III	21 (33.3)
II	34 (54.0)
I	8 (12.7)
病理分型	例数 (%)
腺癌	54 (85.7)
其他	9 (14.3)
AJCC分期	例数 (%)
0	4 (6.3)
1	7 (11.1)
2	11 (17.5)
3	14 (22.2)
4	27 (42.9)
是否转移	例数 (%)
是	7 (11.1)
否	56 (88.9)
是否血管侵犯	例数 (%)
是	11 (17.5)
否	52 (82.5)
是否淋巴结转移	例数 (%)
是	20 (31.7)
否	43 (68.3)
是否肝脏侵犯	例数 (%)
是	14 (22.2)
否	49 (77.8)
CA199, M (Q1-Q3) U/ml	37.15 (8.43–113.00)
CA125, M (Q1-Q3) U/ml	22.57 (12.20–77.10)
是否高血压	例数 (%)
是	29 (46.0)
否	34 (54.0)
是否糖尿病	例数 (%)
是	10 (15.9)
否	53 (84.1)
胆囊炎病史	例数 (%)
是	20 (31.7)
否	43 (68.3)
胆囊息肉病史	例数 (%)
是	5 (7.9)
否	58 (92.1)

度以及胆囊炎和是否合并胆结石的存在方面具有统计学意义 (表2)。其中, IGBC患者肿瘤直径较大, 分化程度较高, AJCC分期较早, 更易有慢性胆囊炎和胆结石病史。此外, 两组均未达到中位生存时间, KM曲线未显示生存差异 (图1)。然而, IGBC的2年生存率显著高于NIGBC。

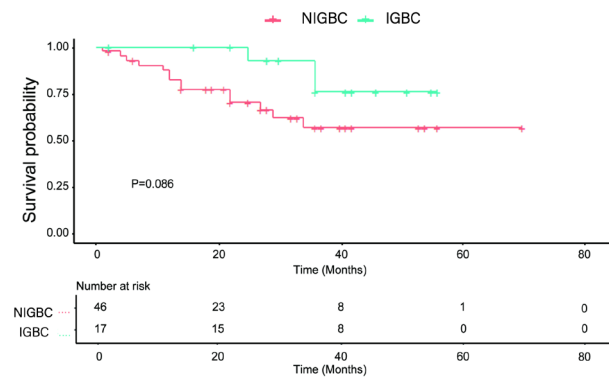


图1. IGBC和UIGBC患者生存预后比较。比较IGBC和UIGBC的Kaplan-Meier曲线 ($P=0.086$)。蓝线表示IGBC, 红线表示UIGBC。

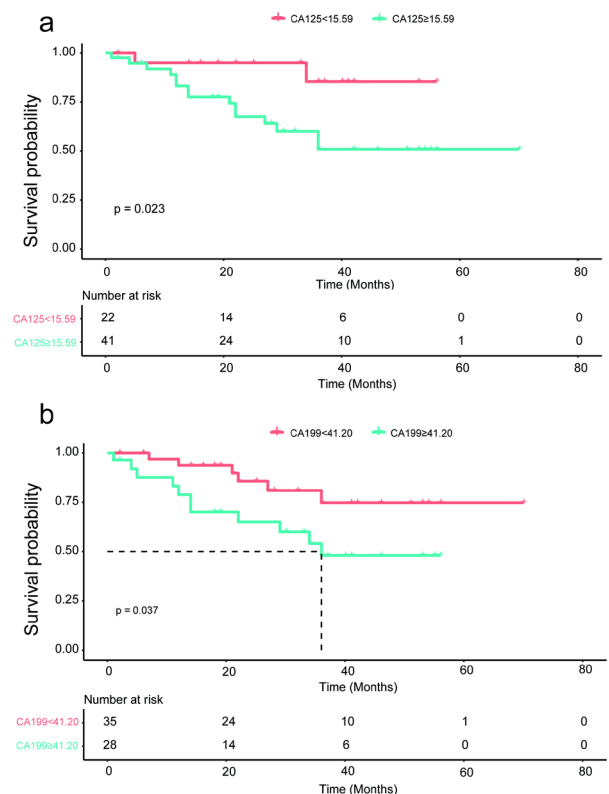


图2. 血清CA125和CA199表达水平与生存预后的关系。a, 比较CA125水平<15.59U/mL与≥15.59U/mL的Kaplan-Meier曲线 ($P<0.05$)。红线表示<15.59U/mL组, 蓝线表示≥15.59U/mL组。b, 比较CA199水平<41.20U/mL与≥41.20U/mL的Kaplan-Meier曲线 ($P<0.05$)。红线表示<41.20U/mL组, 蓝线表示≥41.20U/mL组。

3.3. GBC预后的预测因子

单因素Cox回归分析发现, 手术类型 ($P=0.089$)、最长肿瘤直径长度 ($P=0.014$)、AJCC分期 ($P=0.004$)、血清CA199 ($P=0.003$) 和CA125 ($P=0.030$) 水平以及慢性胆囊炎病史 ($P=0.0646$) 与OS相关 (表3)。在多变量分析中, AJCC分期 (HR: 5.824; $P=0.024$)、血清CA199水平 (HR: 1.0006; $P=0.038$) 和血清CA125水平 (HR: 1.005; $P=0.020$) 是死亡的独立预测因素。鉴于

表2. IGBC和NIGBC患者的差异

因素	IGBC	UIGBC	P
年龄（岁）（均值±标准差）	68.8±11.5	64.1±11.0	0.152
性别	例数（%）	例数（%）	0.767
男	5（29.4）	17（37.0）	
女	12（70.6）	29（63.0）	
手术方式	例数（%）	例数（%）	0.155
R0	16（94.1）	35（76.1）	
R1/R2	1（5.9）	11（23.9）	
是否胆囊结石	例数（%）	例数（%）	0.002*
是	15（88.2）	20（43.5）	
否	2（11.8）	26（56.5）	
肿瘤位置	例数（%）	例数（%）	0.719
Base	8（47.1）	25（54.3）	
Body	5（29.4）	11（23.9）	
Neck	4（23.5）	10（21.7）	
最长径（cm）（均数±标准差）	1.65±0.90	3.72±1.88	0.000*
分化程度	例数（%）	例数（%）	0.024*
I	5（29.4）	3（6.5）	
II	7（41.2）	27（58.7）	
III	5（29.4）	16（34.8）	
病理分型	例数（%）	例数（%）	0.728
腺癌	15（88.2）	39（84.8）	
Others	2（11.8）	7（15.2）	
AJCC分期	例数（%）	例数（%）	0.011*
0	2（11.8）	2（4.3）	
1	2（11.8）	5（10.9）	
2	7（41.2）	4（8.7）	
3	3（17.6）	11（23.9）	
4	3（17.6）	24（52.2）	
是否转移	例数（%）	例数（%）	0.663
是	1（5.9）	6（13.0）	
否	16（94.1）	40（87.0）	
是否血管侵犯	例数（%）	例数（%）	0.712
是	2（11.8）	9（19.6）	
否	15（88.2）	37（80.4）	
是否淋巴结转移	例数（%）	例数（%）	0.223
是	3（17.6）	17（37.0）	
否	14（82.4）	29（63.0）	
是否肝脏侵犯	例数（%）	例数（%）	0.088
是	1（5.9）	13（28.3）	
否	16（94.1）	33（71.7）	
是否高血压	例数（%）	例数（%）	1.000
是	8（47.1）	21（45.7）	
否	9（52.9）	25（54.3）	
是否糖尿病	例数（%）	例数（%）	0.438
是	4（23.5）	6（13.0）	
否	13（76.5）	40（87.0）	
胆囊炎病史	例数（%）	例数（%）	0.037*
是	9（52.9）	11（23.9）	
否	8（47.1）	35（76.1）	
胆囊息肉病史	例数（%）	例数（%）	0.605
是	2（11.8）	3（6.5）	
否	15（88.2）	43（93.5）	
CA199, M（Q1-Q3）U/ml	27.9（5.15-109.75）	38.08（11.15-114.00）	0.421
CA125, M（Q1-Q3）U/ml	68.80（15.76-162.00）	19.92（10.43-68.80）	0.099

IGBC的临床意义和其P值非常接近0.1，IGBC也被纳入多变量分析。

血清CA125和CA199水平的最佳临界值分别为15.59和41.2（图S1）。根据上述值将患者分为高表达组和低表达组。血清CA125（ $P=0.023$ ）和CA199（ $P=0.037$ ）高表达组的预后显著差于低表达组（图2）。当两个独立的预后因素联合使用时（图3），血清CA125和CA199水平高于临界值的组预后最差（ $P=0.017$ ）。

3.4. 诊断时IGBC的分期

统计IGBC分期，根据术前CT是否能鉴别分为Tis/T1分期和其他3个分期。6例（35.29%）达到Tis/T1期，11例（64.71%）分别为T2、T3和T4期。此外，我们还从其他国家和地区收集了数据，并将其放入表4⁽⁷⁾。共确定373例IGBC患者，包括121例（32.44%）Tis/T1期患者和252例（67.56%）T2、T3和T4期患者。

表3. 预后因素分析

因素	OS HR (95%CI)	P	OS HR (95%CI)	P
IGBC		0.103		0.406
否	Ref		Ref	
是	0.351 (0.1-1.233)		0.533 (0.121-2.351)	
年龄 (岁)		0.235		
<70	Ref			
≥70	1.781 (0.6869-4.619)			
性别		0.318		
女	Ref			
男	1.641 (0.621-4.338)			0.388
手术类型		0.089		
R1/R2	Ref		Ref	
R0	0.372 (0.119-1.163)		0.563 (0.153-2.075)	
合并胆囊结石		0.649		
否	Ref			
是	1.26 (0.4651-3.416)			
肿瘤位置				
底部	Ref			
体部	1.963 (0.724-5.318)	0.185		
颈部	0.233 (0.030-1.842)	0.167		
最长径 (cm)	1.274 (1.051-1.544)	0.014	0.986 (0.744-1.307)	0.922
分化程度				
III	Ref			
II	0.771 (0.287-2.071)	0.606		
I	0.291 (0.036-2.374)	0.249		
病理类型		0.825		
腺癌	Ref			
其他	0.868 (0.2481-3.037)			0.024
AJCC分期		0.004		
0 (0/1/2)	Ref		Ref	
1 (3/4)	8.799 (2.003-38.65)		5.824 (1.264-26.834)	
是否转移		0.341		
否	Ref			
是	2.066 (0.463-9.214)			
是否血管侵犯		0.591		
否	Ref			
是	1.409 (0.404-4.908)			
是否淋巴结转移		0.22		
否	Ref	0.648		
是	1.814 (0.700-4.706)	0.003		
是否肝脏侵犯				
否	Ref			
是	1.299 (0.429-3.99)	0.030		
CA199 (U/ml)	1.001 (1.000-1.001)		1.0006 (1.000-1.001)	0.038
CA125 (U/ml)	1.005 (1.000-1.009)		1.005 (1.001-1.009)	0.020
是否高血压		0.129		
否	Ref			
是	2.169 (0.798-5.893)			
是否糖尿病		0.541		
否	Ref			
是	1.422 (0.460-4.397)			
胆囊炎病史		0.0659		0.273
否	Ref		Ref	
是	0.250 (0.057-1.095)		0.418 (0.088-1.984)	

3.5. IGBC患者的诊断和治疗

共有17例患者被诊断为IGBC，包括7例男性和10例女性。他们都在手术前接受了超声检查。7例患者行术前CT检查，其中5例提示无胆囊癌征象，2例不能排除癌症的可能性。7例患者术中冰冻检查。其中3例患者直接行根治性胆囊切除术，冰冻报告提示晚期胆囊癌，其余4例因胆囊癌分期早期仍行胆囊切除术。10例未行术中冰冻检查的患者中，7例行第二次根治性胆囊切除术，3例行保守治疗。

4. 讨论

IGBC的生存优势是有争议的。早期研究报道IGBC与NIGBC相比预后良好^(7,9-12)。这一发现反映了在引入腹腔镜胆囊切除术后成功早期识别出许多致命的GBC。因此，当时IGBC诊断发生率的增加似乎是有利的。然而，随后的研究表明，意外诊断的GBC预后不良⁽¹³⁻¹⁵⁾；与此同时，一些研究人员认为IGBC并不是真正的偶然发现⁽¹³⁾，而是漏诊的借口⁽¹⁶⁾。

本研究显示IGBC和NIGBC的AJCC分期存在显著差

表4. 诊断时IGBC的T分期

	国籍	时间	数量	Tis/T1	T2	T3	T4	N1/N2
本研究	中国	2023	17	6	6	3	2	3
Alarabiyat M ⁽⁷⁾	英国	2022	58	8	42	7	1	17
Cavallaro ⁽⁹⁾	意大利	2012	19	7	6	4	2	6
Clemente G ⁽¹⁰⁾	意大利	2012	44	15	19	10	0	10
Hua Zhong ⁽¹¹⁾	中国	2019	22	8	8	5	1	-
Xin Wu ⁽¹²⁾	中国	2020	26	13	4	9	0	-
MATSUYAMA ⁽¹³⁾	日本	2021	70	24	33	13	0	-
Altiock M. ⁽¹⁴⁾	土耳其	2022	40	25	11	4	0	-
合计			296	106	129	55	6	11
			(100%)	(35.81%)	(43.58%)	(18.58%)	(2.03%)	

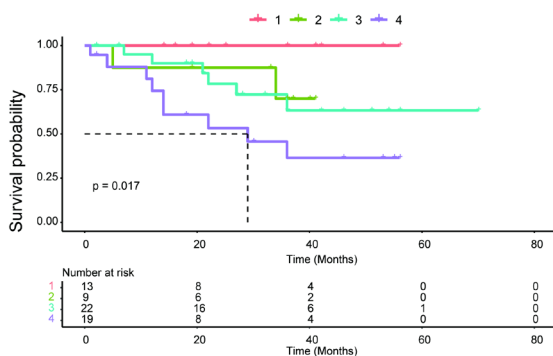


图3. CA125和CA199联合检测与GBC生存预后的关系。Kaplan-Meier曲线比较了CA125和CA199的四种组合 ($P < 0.05$)。线条1表示CA125 < 15.59U/mL, CA199 < 41.20U/mL。线条2表示CA125 < 15.59U/mL, CA199 ≥ 41.20U/mL。线条3表示CA125 ≥ 15.59U/mL, CA199 < 41.20U/mL。线条4表示CA125 ≥ 15.59U/mL, CA199 ≥ 41.20U/mL。

异。AJCC分期是胆囊癌的独立预后因素。虽然IGBC和NIGBC之间的OS没有统计学差异,但KM曲线显示出分离的趋势。同时,IGBC的2年生存率达到100%,显著优于NIGBC。因此,我们可以得出结论,IGBC是一种阶段较早、预后较好的胆囊癌。我们还发现血清CA125和CA199水平是GBC患者的预后指标。我们确定了血清CA125和CA199水平的临界值。高表达组和低表达组之间是否存在显著的生存差异,是否合并血清CA125和CA199水平对患者进行分层。血清CA-125和CA-199水平是GBC的新预后因素。因此,我们建议外科医生进行术前血清CA125和CA199检查,并将其用作可能的预后指标。单因素回归分析显示,胆囊息肉是保护因素,这可能是由于发现后定期监测所致。

对IGBC诊断和治疗过程的进一步分析表明,由于外科医生缺乏意识和警惕性,IGBC是在后期诊断的。许多病例并非真正的偶然事件,但由于术前评估不充分而被忽视。我们回顾了过去10年IGBC的文献,发现IGBC患者中35.81%在Tis/T1期诊断,43.58%在T2期诊断,在T3或T4期超过20%,15.9%有淋巴结转移。在我们的研究队列中,

35.29%的IGBC患者在Tis/T1期被诊断,这与全球平均水平一致。另有35.29%在T2期诊断,29.41%在T3或T4期诊断。我们推断Tis/T1期的GBC难以通过术前影像学检查发现,而T2-T4期的GBC可以通过CT扫描识别,尤其是T3或T4期的肿瘤。因此,只有35%的IGBC病例是真正的偶然病例,其余65%是漏诊或误诊病例。如此高的诊断错误率显然值得关注。当我们分析漏诊的原因时,我们发现在17例晚期IGBC患者中,只有2例接受了术前CT扫描,10例可能由于缺乏CT扫描而漏诊。

当出现诊断错误时,挽救性根治性手术是最重要的干预措施。在GC后10至14周内接受腹腔镜或开放手术的患者预后明显优于未接受手术的患者^(5,17,18)。然而,一些研究报告称,LC期间胆囊穿孔和胆汁溢出对IGBC患者的长期预后产生不利影响^(19,20)。更重要的是,与LC的立即根治性切除术相比,T2b期患者的第二次手术延迟会导致额外的并发症发生率⁽²¹⁾。因此,术中冰冻切片分析对于防止不必要的第二次手术至关重要。在我们的队列中,只有3例患者因及时的术中冰冻切片分析而避免了第二次手术,而7例患者由于缺乏术中冰冻切片分析而需要第二次手术。我们将IGBC的高诊断错误率和不良预后归因于术前评估不充分和术中冰冻切片分析不足。我们的发现与AshwinRammohan等人的发现一致⁽¹³⁾。

还有其他研究检查了其他地区IGBC的偶然性。在来自意大利的19例IGBC患者病例系列研究中⁽⁹⁾,10例患者术前诊断有效。在对印度79项研究的回顾中⁽²²⁾,术前诊断37例。在来自中国的26名患者的队列中⁽²³⁾,术前CT扫描检出11例。这些发现表明IGBC经常被误诊或漏诊,值得更多关注。

这项研究为减少GBC患者的诊断错误和改善预后提供了见解。一些研究报告称,胆囊壁增厚大于5mm、年龄超过65岁、胆总管扩张、碱性磷酸酶水平高于120U/L或无胆囊周围积液^(20,24-26)与GBC发展相关,是GBC的预后指标。因此,我们建议具有这些危险因素的患者进行全面的术前影像学检查和血清学CA-125和CA-199检测,接受细致的术中冰冻切片分析,并在手术期间小心处理胆囊以防止胆汁溢出。外科医生应提高对IGBC的警惕性,并尽量减少

诊断错误。

我们的研究有一些局限性。首先，随访时间相对较短，因此我们将继续对患者进行较长时间的随访，以观察最终结果。此外，由于GBC的发病率低，本研究纳入的患者人数并不多。因此，应进行多中心合作研究以产生更令人信服的结果。

5. 结论

总之，IGBC的AJCC分期较早，预后较好。由于缺乏医生的关注，IGBC的误诊和漏诊很普遍。对IGBC给予足够的重视，提高术前检查和评估非常重要。

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

- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, *et al.* Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003;4:167-176.
- Sharma A, Sharma KL, Gupta A, *et al.* Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3978-3998.
- Lin J, Peng X, Dong K, *et al.* Genomic characterization of co-existing neoplasia and carcinoma lesions reveals distinct evolutionary paths of gallbladder cancer. *Nat Commun.* 2021;12:4753.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, *et al.* Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140.
- Lundgren L, Muszynska C, Ros A, *et al.* Management of incidental gallbladder cancer in a national cohort. *Br J Surg.* 2019;106:1216-1227.
- Feo CF, Ginesu GC, Fancellu A, *et al.* Current management of incidental gallbladder cancer: A review. *Int J Surg.* 2022;98:106234.
- Alarabiyat M, Raza SS, Isaac J, *et al.* Incidental gallbladder cancer diagnosis confers survival advantage irrespective of tumour stage and characteristics. *World J Gastroenterol.* 2022;28:1996-2007.
- Choi KS, Choi SB, Park P, *et al.* Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1315-1323.
- Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, *et al.* Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4019-4027.
- Mazer LM, Losada HF, Chaudhry RM, *et al.* Tumor characteristics and survival analysis of incidental versus suspected gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1311-1317.
- Cha BH, Bae JM. Comparison of clinical outcomes of incidental and non-incidental gallbladder cancers: A single-center cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:1281-1283.
- Ethun CG, Le N, Lopez-Aguilar AG, *et al.* Pathologic and prognostic implications of incidental versus nonincidental gallbladder cancer: A 10-institution study from the United States extrahepatic biliary malignancy consortium. *Am Surg.* 2017;83:679-686.
- Rammohan A, Cherukuri SD, Sathyanesan J, *et al.* Incidental gall bladder cancers: Are they truly incidental? *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6:441-443.
- Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: Comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg.* 2000;232:557-569.
- Yip VS, Gomez D, Brown S, *et al.* Management of incidental and suspicious gallbladder cancer: Focus on early referral to a tertiary centre. *HPB (Oxford).* 2014;16:641-647.
- Di Zhou Z. "Accidental gallbladder cancer" renamed and pay attention to the standardized diagnosis and treatment of benign gallbladder diseases. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery* 2020;32:641-645.
- Vega EA, De Aretxabala X, Qiao W, *et al.* Comparison of oncological outcomes after open and laparoscopic re-resection of incidental gallbladder cancer. *Br J Surg.* 2020;107:289-300.
- Patkar S, Patel S, Gupta A, *et al.* Revision surgery for incidental gallbladder cancer-challenging the dogma: Ideal timing and real-world applicability. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:6758-6766.
- Matsuyama R, Matsuo K, Mori R, *et al.* Incidental gallbladder cancer on cholecystectomy: Strategy for re-resection of presumed benign diseases from a retrospective multicenter study by the Yokohama clinical oncology group. *In Vivo.* 2021;35:1217-1225.
- Goussous N, Maqsood H, Patel K, *et al.* Clues to predict incidental gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17:149-154.
- Vega EA, Vinuela E, Okuno M, *et al.* Incidental versus non-incidental gallbladder cancer: Index cholecystectomy before oncologic re-resection negatively impacts survival in T2b tumors. *HPB (Oxford).* 2019;21:1046-1056.
- Clemente G. Unexpected gallbladder cancer: Surgical strategies and prognostic factors. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:541-544.
- Wu X, Li B, Zheng C, *et al.* Incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: Incidence, management, and prognosis. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020;16:158-164.
- Koshenkov VP, Koru-Sengul T, Franceschi D, *et al.* Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease. *J Surg Oncol.* 2013;107:118-123.
- Muszynska C, Lundgren L, Lindell G, *et al.* Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry. *Surgery.* 2017;162:256-263.
- Pitt SC, Jin LX, Hall BL, *et al.* Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy: When should the surgeon be suspicious? *Ann Surg.* 2014;260:128-133.

引用本文 / Article Citation:

孙玉鑫, 殷雯雯, 程海鸿, 周迪, 马飞. 人工智能在前庭功能障碍性疾病诊疗中的现状和展望. *医学新视角.* 2025;2(2):93-99. doi:10.5582/npjm.2025.01008

Yuxin Sun, Wenwen Yin, Haihong Cheng, Di Zhou, Fei Ma. Analysis of the prognosis and misdiagnosis of incidental gallbladder cancer after resection. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):93-99. doi:10.5582/npjm.2025.01008

深圳市某医院肝胆外科2021-2024年HIV患者诊治回顾性分析

宋燕州, 张昆, 康志龙, 周健, 张毅明, 魏文平, 苏一男, 黄鹏翔, 李红春, 李志伟, 赵新

深圳市第三人民医院(南方科技大学第二附属医院)肝胆外科, 广东省深圳市 518000

摘要: 目的: 回顾性分析我院肝胆外科2021-2024年HIV合并患者的收治情况, 为此类患者的诊疗管理、职业暴露防控及资源配置提供依据。方法: 收集2021-2024年间在我院肝胆外科住院的HIV阳性患者资料, 按疾病谱、手术类别、麻醉与手术时长、药物使用等维度进行分类分析。结果: 共收治HIV患者189例, 男172例, 女17例, 平均年龄 44.03 ± 14.14 岁。疾病分布: 胆囊疾病87例, 胆道结石34例, 肝恶性肿瘤31例, 胰腺恶性肿瘤13例, 肝脓肿5例, 急性胰腺炎6例, 脾脏疾病2例, 其他11例。手术治疗88例, 其中三级手术63例、四级手术25例。三级手术平均麻醉时间 30.33 ± 9.63 分钟, 手术时间 71.89 ± 30.22 分钟; 四级手术平均麻醉时间 52.68 ± 20.30 分钟, 手术时间 144.88 ± 21.16 分钟。平均住院时间 10.18 ± 7.45 天, 职业暴露1例。结论: HIV合并肝胆疾病患者以男性为主, 疾病谱广泛, 手术需求高, 四级手术耗时较长。应强化职业防护意识, 规范处置暴露事件, 提升诊疗管理水平。

关键词: HIV, 肝胆疾病, 外科治疗

Retrospective analysis of diagnosis and treatment of HIV patients in hepatobiliary surgery department of a hospital in Shenzhen from 2021 to 2024

Yanzhou Song, Kun Zhang, Zhilong Kang, Jian Zhou, Yiming Zhang, Wenping Wei, Yinan Su, Pengxiang Huang, Hongchun Li, Zhiwei Li, Xin Zhao

Department of Hepatobiliary Surgery, The Third People's Hospital of Shenzhen(The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518000, China

Abstract: Objective: To retrospectively analyze the management of HIV-positive patients in the Department of Hepatobiliary Surgery from 2021 to 2024, aiming to provide clinical experience for the diagnosis and treatment of such patients, guide occupational exposure prevention, and inform rational allocation of medical resources. Methods: Medical records of HIV-positive inpatients treated in the hepatobiliary surgery department between 2021 and 2024 were reviewed. Patients were categorized based on diagnostic codes, disease spectrum, surgical procedures, anesthesia duration, and medication usage. Results: A total of 189 HIV-positive patients were admitted, including 172 males and 17 females, with a mean age of 44.03 ± 14.14 years. Disease distribution included: gallbladder diseases (87 cases), biliary tract stones excluding gallbladder stones (34 cases), hepatic malignancies (31 cases), pancreatic malignancies (13 cases), liver abscesses (5 cases), acute pancreatitis (6 cases), splenic diseases (2 cases), and others (11 cases). Surgical treatment was performed in 88 cases, including 63 third-grade and 25 fourth-grade surgeries. For third-grade procedures, the mean anesthesia and operation times were 30.33 ± 9.63 and 71.89 ± 30.22 minutes, respectively; for fourth-grade surgeries, 52.68 ± 20.30 and 144.88 ± 21.16 minutes, respectively. The average hospital stay was 10.18 ± 7.45 days, with one reported case of occupational exposure among medical staff. Conclusion: HIV-positive patients with hepatobiliary diseases are predominantly male, present a wide spectrum of conditions, and frequently require surgical intervention. Fourth-grade surgeries tend to be longer in duration. Enhanced awareness and prompt post-exposure management are essential, and surgical teams should be equipped to provide timely and effective care for this patient group.

Keywords: HIV, Liver and gallbladder diseases, Surgical treatment

1. 引言

收稿日期: 2025-3-20; 修回日期: 2025-5-14

基金项目: 深圳市第三人民医院内科科研课题项目 (22240G1041)

通讯作者/Corresponding author: 赵新/Xin Zhao, E-mail: drzhaoxin@126.com

截止2022年底, 全球报告存活HIV感染者和AIDS患者约3900万例, 2022年新增报告病例约130余万例⁽¹⁾, 我国报告存活的HIV/AIDS患者约122万例, 新增报告病例约10.7万例⁽²⁾, 存活感染者人数仍呈增加趋势, 疫情防控形势仍然十分严峻, 防治任务较为艰巨。HIV患者因其自身

免疫系统薄弱的原因，合并有其他疾病时往往起病更为迅速、发病更为凶险，导致治疗过程更为曲折。因院感相关要求及其疾病特点，相较于非HIV患者，接受手术治疗的HIV患者手术流程要求更为严格，术后治疗方案及策略的制定需更为谨慎⁽³⁾。作为定点收治医院，本院承担了深圳及周边地区HIV患者的相关诊疗工作，同时作为医院独立设置科室，本科室收治了合并有HIV的肝胆外科相关疾病的患者。本研究总结回顾分析了2021年至2024年收治于肝胆外科的HIV患者的相关病例资料，以期为合并有肝胆外科疾病的HIV患者的诊治提供单中心临床经验，为预防医务人员HIV职业暴露和控制院内感染及为此类患者的诊治合理配置医疗资源提供依据。

1. 研究对象与研究方法

1.1. 研究对象

2021年1月至2024年12月我院肝胆外科收治的HIV患者189例。所有患者均经深圳市疾控中心确诊为HIV感染患者。

1.2. 研究方法

由医院病案图书统计科通过信息系统导出189例患者病案首页资料。提取患者基本信息、手术及相关治疗信息，根据住院号查阅患者住院病历系统，提取相关检验检查等资料信息。疾病依据疾病诊断编码，参照国际疾病分类编码进行分类归纳，外科疾病因其主诊断所涉及脏器分类为肝脏、胰腺、胆囊、胆道（胆囊除外）及脾脏等相关疾病，进一步依据其疾病性质分为感染性疾病、肿瘤性疾病、损伤性疾病等。根据医疗机构手术分级管理办法进行手术分级及手术名称的确定。提取相同时间段住院的非HIV手术患者共142例病例资料，统计相关信息。

1.3. 统计学方法

应用SPSS 26.0与WPS Office进行数据统计、分类、分析，计量资料采用用（均数±标准差）表示，组间比较方法：计数资料采用χ²检验，计量资料采用t检验，P<0.05为差异具有统计学意义。

2. 研究结果

2.1. 基本信息

本研究共收集了189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者，男性172例（91.0%），女性17例（9.0%），男女比例为10.1:1，平均年龄（44.0±14.1岁），最大年龄78岁，最小年龄23岁，年龄集中于35-52岁（110例，58.2%），189例中，HIV-RNA阳性患者18例，HIV-RNA阴性患者171例。

2.2. 临床特征

2.2.1. HIV患者合并有感染性疾病谱

表1. HIV患者合并乙肝、丙肝及梅毒感染

疾病	乙肝	丙肝	梅毒	乙肝+梅毒	乙肝+丙肝+梅毒	丙肝+梅毒	乙肝+丙肝+梅毒
人数	25	4	37	8	2	0	0

表2. HIV患者合并结核及真菌感染

疾病	结核	真菌	结核+真菌
人数	5	5	3

表3. HIV患者合并肿瘤情况

疾病	肝恶性肿瘤	胰腺恶性肿瘤	肛周恶性肿瘤	肺恶性肿瘤	直肠癌	淋巴瘤
人数	31	13	2	2	1	1

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，合并有乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎及梅毒患者情况如表1所示。

2.2.2. HIV患者合并有结核、真菌感染疾病谱

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，合并有结核感染、真菌感染患者情况见表2。

2.2.3. HIV患者合并有肿瘤疾病谱

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，合并有肿瘤患者情况见表3。

2.2.4. HIV患者肝胆外科疾病谱

189例HIV感染患者中，肝胆外科相关疾病谱见表4。

2.3. 治疗

2.3.1. HIV患者外科手术方式

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，接受外科手术治疗共88人，手术方式见表5。

2.3.2. HIV及非HIV患者手术麻醉准备时间

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，接受外科手术治疗共88人，麻醉准备时间见表6。

2.3.3. HIV及非HIV患者手术时间

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，接受外科手术治疗共88人，其中三级手术63人，四级手术23人，具体手术手术时间见表7。

2.3.4. HIV及非HIV患者抗生素使用情况

表4. HIV患者肝胆外科疾病谱

疾病	胆囊疾病	胆道结石 (胆囊结石除外)	肝恶性肿瘤	肝脓肿	胰腺恶性肿瘤	急性胰腺炎	脾脏疾病	其他疾病
人数	87	34	31	5	13	6	2	11

表5. HIV患者手术方式

疾病	胆囊切除	肝癌切除术	肝脏良性病变 切除	肝癌射频 消融	胰十二指肠切 除术	胰腺体尾部切 除	腹腔镜胆总管 切开取石	ERCP	经窦道胆道 镜取石
人数	62	5	3	1	1	1	5	9	1

表6. HIV及非HIV患者手术麻醉准备时间

手术级别	HIV三级手术麻醉 准备时间	非HIV三级手术麻醉 准备时间	P	HIV四级手术麻醉 准备时间	非HIV四级手术麻醉 准备时间	P
人数	63	47		25	32	
时间（分钟）	30.33±9.63	24.83±6.43	0.182	52.68±20.30	39.61±21.81	0.004

表7. HIV及非HIV患者手术时间

手术级别	HIV三级手术	非HIV三级手术	P	HIV四级手术	非HIV四级手术	P
人数	63	47		25	32	
时间（分钟）	71.89±30.22	62.18±26.94	0.253	144.88±21.16	120.38±25.21	0.005

表8. HIV及非HIV患者抗生素使用情况

	HIV患者	非HIV患者	P
人数	189	142	
应用抗生素人数	132	58	0.005

表9. HIV及非HIV患者住院时间

	HIV患者	非HIV患者	P
人数	189	142	
住院时间（天）	10.18±7.45	8.06±6.72	0.008

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者中，应用抗生素治疗患者共132人（69.84%），同期142例非HIV住院患者中，应用抗生素治疗共58人（40.85%），具体见表8。

2.4. 预后

2.4.1. HIV及非HIV患者院内感染、手术并发症及住院时间

189例并发肝胆外科相关疾病的HIV感染患者，无一例发生院内感染。手术患者中，2例发生手术并发症（一例为胰十二指肠术后并发B级胰漏，一例为肝癌切除术后并发腹腔积液），经治疗后患者均恢复良好，所有手术患者切口均甲级愈合。189例患者经治疗后，均医嘱正常出院，患者住院时间介于2-48天之间，平均住院时间为10.18±7.45天，具体见表9。

2.4.2. 职业暴露

2021-2024年间，科室发生HIV职业暴露一例，为手术过程中缝针刺破皮肤导致出血，予以及时上报院感，并在

指导下予以足疗程HIV药物阻断治疗，职业暴露后一周、一月、三月、半年及一年后定期复查结果HIV抗体阴性。

3. 讨论

HIV患者因其防控及治疗的特殊性，往往收治于相应专科医院，同时由于HIV对患者自身免疫系统造成不同程度的损害，而使得该类患者治疗过程中存在着不同于非HIV患者治疗的特点。

目前，流行病学表明HIV发病率具有老年患者比例升高及男性占比高特点^(2,4)，我科收治的HIV患者以男性为主，然而年龄方面以中青年患者为主，这可能与深圳人口呈年轻化趋势相关。HIV的传播途径主要为血液学传播、性传播及母婴传播⁽¹⁾，传播特点提示该类患者易并发血液学、性传播及母婴传播方面的疾病，189例收治患者中，合并有乙型肝炎患者共35人（18.52%），合并有梅毒患者共45人（23.81%），合并有丙型肝炎患者共6人（3.17%）乙型肝炎、丙型肝炎及梅毒阳性比例，高于普通人群该类疾病阳性比例^(5,6,7)。同时由于HIV患者自身免疫力较低且肺部又为HIV病毒受损的主要靶器官⁽⁸⁾，致使HIV患者更易罹患肺结核，科室收治的HIV患者中，合并

有结核者为8人。以上特点表明在诊治HIV患者过程中,应加强其他感染疾病的筛查及治疗工作。

按照疾病谱分类,189例HIV患者,胆道疾病共121例,肝脏相关疾病36例,胰腺相关疾病19例,脾脏及其他疾病13例,与肝胆外科收治的非HIV疾病谱无明显差别,表明HIV患者并发肝胆外科疾病,仍为常见病及多发病。进一步的肿瘤疾病分析结果显示189例患者,合并肿瘤患者50例,肿瘤罹患率为26.46%,可能与HIV病毒导致自身免疫系统功能紊乱、肿瘤免疫监视功能下降所致⁽⁹⁾。因此,HIV患者在定期随访治疗过程中,应动态复查、综合评估,以期早期发现及治疗新发肿瘤。

实践出真知,作为深圳及周边地区感染性疾病定点收治医院,我院在此类疾病患者的诊治过程中,形成了一套健全的诊疗制度及流程,在控制院内感染及职业防护方面,总结出了较为先进的单中心实践经验^(10,11,12)。在院感防控科的指导下,作为手术科室,肝胆外科同手术室一起总结制订出了HIV患者手术流程及围手术期诊疗要点。189例患者中,实施三级手术患者63例,四级手术患者25例,三级手术麻醉准备时间及手术时间,较非HIV患者手术相关指标无明显差异,四级手术麻醉准备时间及手术时间较非HIV患者相关指标有所延长,这与四级手术患者术前需完善深静脉置管、术中动脉插管监测血压等更多的涉及职业暴露的操作相关。一般四级手术较三级手术更为复杂、操作步骤更多,加之对HIV患者进行手术操作,需时时警惕职业暴露的发生,因此,HIV患者四级手术操作时间较非HIV患者时间更长,这就要求肝胆外科医师具有更加持久的耐心及更高毅力的恒心。

HIV相关的肝胆外科疾病的诊治,因其疾病的特殊性,导致治疗过程更为曲折,住院时间更长,药物应用方面也具有其特殊性(如抗生素使用比例高于非HIV患者)^(13,14),然而在合理的诊疗策略下,此类患者的治疗仍显示出良好的效果。

本研究为单中心的经验总结,存在着病例数量较少的缺点,同时因部分合并肝胆疾病而无需手术治疗的患者的收治于感染相关科室,导致研究结果可能存在着一定的偏差,在今后的工作中,需要更大数据的总结回顾分析来修正研究结果的偏差。

HIV患者因其疾病的特殊性,给诊治工作带来了一定的困难,提高了医院感染的防控压力,同时因其职业暴露所带来的心理压力及治疗随访的长期性,时刻提醒着医务人员在为此类患者提供诊疗工作的同时,应做好个人防护工作,在保证自身安全的前提下,及时合理有效的为HIV合并有肝胆外科疾病的患者提供最佳诊疗方案。

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. 中华医学会感染病学分会艾滋病学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024版). 协和医学杂志. 2024;15:1261-1288.
2. 韩孟杰. 我国艾滋病流行形势分析和防治展望. 中国艾滋病性病. 2023;29:247-250.
3. 王利,段月勋,余小丰,等. 云南省某医院HIV感染者合并外科疾病谱与治疗情况. 中国艾滋病性病. 2022;28:1419-1423.
4. 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 2024年第二季度全国艾滋病性病疫情. 中国艾滋病性病. 2024;30:893.
5. 李雪,邵晓萍,孙长云,等. 2020年广东省1~69岁人群乙型肝炎血清流行病学特征分析. 华南预防医学. 2024;50:1070-1074.
6. 沈琳,胡强,黄竹林,等. 2013-2022年长沙市梅毒流行病学特征分析. 医学动物防制. 2024;40:909-912.
7. 李娜,范吉祥,邱柏红,等. 2012-2021年吉林省丙型肝炎流行病学特征分析. 实用预防医学. 2023;30:474-476.
8. 段振华,吴学庆,施雅莹,等. HIV/结核分枝杆菌双重感染者的生存时间及影响因素分析. 中华疾病控制杂志. 2016;20:180-183.
9. 钟明,宋毅杰,王宁,等. 719例HIV感染/AIDS合并恶性肿瘤的流行病学特征分析. 新发传染病电子杂志. 2022;7:60-63+2.
10. 徐俊杰,黄晓婕,刘听超,等. 中国HIV暴露前预防用药专家共识. 中国艾滋病性病. 2020;26:1265-1271.
11. 廖康生,卢洪洲. 新型冠状病毒奥密克戎变异株的研究进展:对其科学防控措施的启示. 新发传染病电子杂志. 2022;7:1-5.
12. 沈银忠,卢洪洲,陈耀凯,等. 人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识. 新发传染病电子杂志. 2022;7:73-87.
13. 吴金伟,邓建宁,吴锋耀,等. 112例HIV/AIDS病人合并外科疾病的治疗分析. 中国性科学. 2019;28:106-109.
14. 王正力,吴德利,吴晓明,等. HIV合并外科疾病手术相关感染危险因素研究. 现代医药卫生. 2023;39:2412-2416.

引用本文 / Article Citation:

宋燕州, 张昆, 康志龙, 周健, 张毅明, 魏文平, 苏一男, 黄鹏翔, 李红春, 李志伟, 赵新. 深圳市某医院肝胆外科2021-2024年HIV患者诊治回顾性分析. 医学新视角. 2025;2(2):100-103. doi:10.5582/npjm.2025.01010

Yanzhou Song, Kun Zhang, Zhilong Kang, Jian Zhou, Yiming Zhang, Wenping Wei, Yinan Su, Pengxiang Huang, Hongchun Li, Zhiwei Li, Xin Zhao. Retrospective analysis of diagnosis and treatment of HIV patients in hepatobiliary surgery department of a hospital in Shenzhen from 2021 to 2024. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(2):100-103. doi:10.5582/npjm.2025.01010

超声黏弹性成像技术对肝脏病变的诊断价值研究

芦幸琪^{1,2}, 张洁¹, 张东³, 李小静¹, 于景彤^{1,2}, 王斐倩¹

¹西安交通大学第一附属医院超声医学科, 陕西省西安市 710061; ²宝鸡市中医医院超声科, 陕西省宝鸡市 721000; ³西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西省西安市 710061

摘要: 目的: 超声黏弹性成像技术是无创、定量评估组织硬度的工具。本研究拟探索超声黏弹性成像技术对常见肝脏病变的诊断价值。方法: 收集正常体检(60例)、各种癌症术后复查(33例)、移植肝(20例)、脂肪肝(50例)、肝硬化(21例)、肝癌(15例)、肝血管瘤(13例)共212例患者。对弥漫性和占位性肝脏病变分别实施肝脏实质和病灶处的黏弹性成像。将测得的平均弹性、黏度值做组间t检验, 探索不同病种间的黏弹性的差异。结果: 肝癌的弹性值($14.49 \pm 4.31 \text{ kPa}$)高于肝硬化($11.01 \pm 4.85 \text{ kPa}$) ($P=0.013$)、脂肪肝($10.45 \pm 4.04 \text{ kPa}$) ($P=0.001$)、移植肝($9.50 \pm 4.36 \text{ kPa}$) ($P<0.001$)、正常体检($9.81 \pm 4.37 \text{ kPa}$) ($P<0.001$)、癌症术后复查患者($8.35 \pm 3.04 \text{ kPa}$) ($P<0.001$)。肝血管瘤($2.91 \pm 0.67 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)和肝癌($2.71 \pm 0.77 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)的黏度值高于脂肪肝($2.12 \pm 0.63 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)、移植肝($1.83 \pm 0.74 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)、正常体检($2.01 \pm 0.68 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)、癌症术后复查患者($1.92 \pm 0.60 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) , 差异有统计学意义。年龄亚组(<40 岁, $40-60$ 岁, >60 岁)的黏度值有随年龄增长的升高趋势($P=0.018$)。然而, 男性和女性患者的弹性、黏度值均无统计学差异。结论: 超声黏弹性成像对肝脏病变有一定的鉴别诊断价值。

关键词: 黏弹性成像, 肝脏, 超声, 诊断

The diagnostic value of ultrasound viscoelasticity imaging technique in the study of hepatic disease

Jie Zhang¹, Xingqi Lu^{1,2}, Xiaojing Li¹, Dong Zhang³, Jingtong Yu^{1,2}, Feiqian Wang¹

¹Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; ²Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji, Shaanxi 721000, China; ³Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective: Ultrasonic viscoelastic imaging technology serves as a non-invasive, quantitative tool for assessing tissue hardness. This study aims to explore the diagnostic value of ultrasonic viscoelastic imaging in common liver lesions. Methods: A total of 212 patients were recruited, including those undergoing routine physical examination (60 cases), post-surgical follow-up for various cancers (33 cases), liver transplantation (20 cases), fatty liver disease (50 cases), liver cirrhosis (21 cases), liver cancer (15 cases), and hepatic hemangioma (13 cases). Viscoelastic imaging was performed on both diffuse and space-occupying liver lesions, targeting the liver parenchyma and focal lesions, respectively. The measured average elasticity and viscosity values were subjected to intergroup t-tests to investigate viscoelastic differences among various disease conditions. Results: The elasticity value of liver cancer ($14.49 \pm 4.31 \text{ kPa}$) was higher than that of liver cirrhosis ($11.01 \pm 4.85 \text{ kPa}$) ($P=0.013$), fatty liver ($10.45 \pm 4.04 \text{ kPa}$) ($P=0.001$), transplanted liver ($9.50 \pm 4.36 \text{ kPa}$) ($P<0.001$), normal physical examination ($9.81 \pm 4.37 \text{ kPa}$) ($P<0.001$), and post-cancer surgery review patients ($8.35 \pm 3.04 \text{ kPa}$) ($P<0.001$). The viscosity values of hepatic hemangioma ($2.91 \pm 0.67 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) and liver cancer ($2.71 \pm 0.77 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) were significantly higher than those of fatty liver ($2.12 \pm 0.63 \text{ Pa}\cdot\text{s}$), transplanted liver ($1.83 \pm 0.74 \text{ Pa}\cdot\text{s}$), normal physical examination ($2.01 \pm 0.68 \text{ Pa}\cdot\text{s}$), and post-cancer surgery review patients ($1.92 \pm 0.60 \text{ Pa}\cdot\text{s}$). There was a statistically significant difference. The viscosity values of age subgroups (<40 years, $40-60$ years, >60 years) showed an increasing trend with age ($P=0.018$). However, there were no statistically significant differences in elasticity and viscosity values between male and female patients. Conclusion: Ultrasonic viscoelastic imaging demonstrates diagnostic value in the differential diagnosis of liver lesions.

Keywords: viscoelasticity imaging, liver, ultrasound, diagnosis

1. 引言

超声及超声所衍生的各种成像技术具有无创、无辐射、成本低廉、可重复操作等优势,已被广泛应用于临床,尤其在肝脏病变的初步筛查中,与CT、MRI等影像学检查一道,成为一线诊断手段。然而,许多肝脏疾病存在“同图异病”、“同病异图”的影像学特征⁽¹⁾,这在临床实践中常导致误诊或漏诊。因此,亟需引入新型成像技术,以提升影像诊断的准确性和组织定性能力。

超声弹性成像作为一种能够定量评估组织硬度特性的无创技术,近年来受到广泛关注。超声弹性成像技术通过超声的声辐射力激发组织振动产生剪切波,进而测量剪切波的传播速度,以此评价组织的硬度。然而,该方法多将肝脏假设为均质、纯弹性体的理想模型⁽²⁾,忽略了肝脏中血管、炎症、损伤等因素所带来的粘滞度变化。事实上,所有生物活性组织均具备一定的弹性与黏性,单一评价“弹性”无法全面反映组织的力学特征。而且,黏度和弹性在早期软组织疾病的背景下发挥着相互关联的作用。例如,在炎症中,软组织的黏性可能会由于液体动力学的变化、炎症介质的存在而增加。这种黏性的改变会影响组织弹性的准确测量⁽³⁾。

近年来新发展起来的超声黏弹性(viscoelasticity)成像技术,在传统弹性成像基础上进一步引入黏性参数评估。该技术通过剪切波速度(shear wave velocity)评估组织刚度,同时以频散系数(dispersion coefficient)反映组织的黏性特征,从而可在弹性与黏性两个维度实现对组织硬度的全面量化评估,为疾病的组织学定性和病理机制研究提供更真实、可靠的信息⁽²⁾。目前,超声黏弹性成像技术已在乳腺⁽⁴⁾、甲状腺⁽⁵⁾、腮腺⁽⁶⁾、肾脏^(7,8)、皮肤⁽⁹⁾及颈动脉⁽¹⁰⁾等多种器官的疾病评估中获得初步应用,并展现出良好的临床前景。肝脏作为人体最大的实质性器官,兼具代谢、解毒与消化等多重功能,其病变形式复杂多样。然而,超声黏弹性成像在肝脏疾病方面的临床研究尚处于起步阶段,相关系统性研究报道仍相对较少。通过了解和表征肝脏组织的黏弹性特征至关重要,为早期检测肝脏疾病提供了一个及时干预和治疗的机会,以减轻或逆转病理变化⁽³⁾。

本研究拟以肝脏常见占位性和弥漫性病变患者为研究对象,探索不同病变类型的超声黏弹性特征,比较其黏弹性参数的差异,并结合病理机制对差异来源进行分析与解释。以期为不同类型的肝脏病变提供黏弹性参考值,并为肝脏疾病的早期、无创、定量诊断开辟新思路、提供理论和技术支持。

2. 患者与方法

2.1. 患者入组

收集2025年1月份在西安交通大学第一附属医院超声医学科就诊、随机分配到第11检查室行肝脏超声检查的患者。在行肝脏灰阶超声检查后,随即给与超声黏弹性成像检查。纳入标准:①肝血管瘤和肝癌为单发病灶,经过超声、增强CT、增强MRI、手术切除病理中至少两项检查获得明确诊断;②肝硬化有超声和肝纤维化两项检查结果明确诊断;③癌症术后复查患者、正常体检患者通过超声和肝功能检查综合诊断为正常肝脏;④脂肪肝患者通过血脂三项和灰阶超声综合诊断为脂肪肝。排除标准:①黏弹性成像时患者无法配合屏气,占位性病变距离心脏较近,病灶紧邻肝包膜,导致图像不稳定、黏弹性成像可信度差。②占位性病灶受到胃肠道气体或肋骨遮挡,超声下病灶显示不清晰。③肝血管瘤患者的肝背景非正常肝脏,为肝硬化或脂肪肝。④肝脏为脂肪肝和肝硬化并存。⑤癌症术后复查患者的癌症为肝癌。⑥影像学上观察到病灶距离皮肤深度超过10cm(超过超声黏弹性成像检测的极限)。本研究共纳入212例患者,年龄 49.91 ± 14.48 岁(范围10–81岁),男性102名,女性110名。本研究通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准,所有患者均知情且签署知情同意书。

2.2. 黏弹性成像操作

使用迈瑞Resona A 20Q超声成像系统和该超声机配备的SC8-5凸阵探头。为获得肝脏黏弹性成像的准确测量值,受试者取平卧位,上抬双上肢,充分暴露上腹部。先行常规超声检查,然后切换到超声黏弹性成像模式。嘱患者屏住呼吸,点击Update键,取样框避开肝包膜、肝内管道系统及胆囊等结构。待3–5s图像稳定后冻结,得到彩色编码的弹性图像。在成像区域内勾画感兴趣区以进行定量测量。对局灶性病变,取样框设置在病灶处,以病灶中心为取样框中心,取样框尽量最大限度包含病灶(图1a, b);对弥漫性病变,于右肋间选择肝右叶S5/S6段切面,探头垂直于肝包膜,取样框大小统一设定为30mm×30mm,取样框顶部位于肝包膜下方1–1.5cm,以避免混响伪影(图1c–e)。采集的剪切波黏弹性结果必须满足三个可信度条件,方可用作后续黏弹性分析:①M-STB运动稳定性指数至少为四颗星;②测试区域内呈均匀绿色;③可信度指数>95%。黏弹性成像图由四幅构成。左上、右上、左下、右下分别是剪切波杨氏模量图(弹性图)、剪切波等时到达曲线图(剪切波传播图)、灰阶超声图、剪切波频散率图(黏性图)。两名不同年资的超声医生(王斐倩:从事超声工作13年,副主任医师;芦幸琪:从事超声工作3年,住院医师)分别独立操作并测量黏弹性,测得的数据由另一名超声医师(张洁)记录并计算平均值。

2.3. 统计检验

采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。黏性值和弹性值基本服从正态分布,均以均数±标准差表示。不同组别的黏度值、弹性值采用独立样本t检验进行组间统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。理论上,徒手操作黏弹性成像检测会因操作者施加压力的大小和压力稳定性的不同而产生误差⁽¹¹⁾。因此,本研究对高年资

收稿日期: 2025-4-5; 修回日期: 2025-5-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(82102074); 西安交通大学第一附属医院临床研究面上项目(XJTU1AF-CRF-2023-025)

通讯作者/Corresponding author: 王斐倩/Feiqian Wang, E-mail: wangfeiqian@126.com

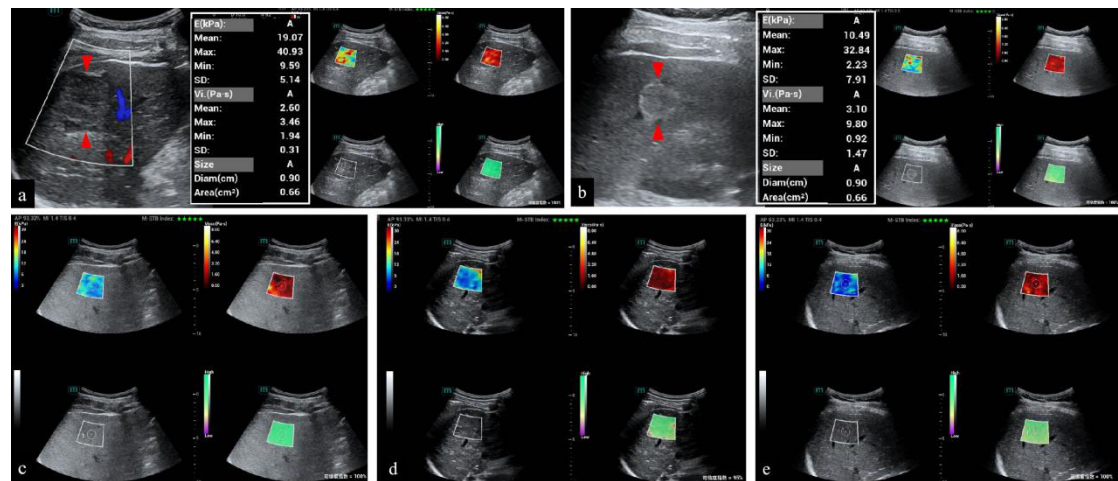


图1. 肝脏病变黏弹性检测示意图。(a) 肝细胞癌；(b) 肝血管瘤；(c) 脂肪肝；(d) 肝硬化；(e) 正常体检者。(a) 和 (b) 中红色无尾箭头所指为病灶，白色方框内为弹性和黏度的测值（最大值、最小值、平均值）。(a) 的肝细胞癌的平均弹性值：19.07kPa，平均黏度值：2.60Pa·s；(b) 的肝血管瘤的平均弹性值：10.49kPa，平均黏度值：3.10Pa·s。

表1. 患者基线特征

病种	例数	年龄(岁) (均数±标准差)	性别 (男/女)	病灶最大直径(mm) (均数±标准差)
肝细胞癌	15	53.13±8.42	10/5	33.12±15.52
肝血管瘤	13	49.08±12.51	4/9	22.51±9.73
肝硬化	21	49.43±12.99	14/7	/
脂肪肝	50	47.86±14.41	24/26	/
移植肝	20	51.45±9.78	15/5	/
正常体检	60	45.58±17.03	22/38	/
癌症术后 正常肝脏	33	59.12±11.88	13/20	/
总体	212	49.91±14.48	102/110	/

表2. 高年资和低年资的黏弹性测值一致性

病种	例数	弹性值			黏度值		
		ICC	95%CI	P值	ICC	95%CI	P值
肝细胞癌	15	0.973	0.923,0.991	0.465	0.952	0.846,0.981	0.376
肝血管瘤	13	0.915	0.746,0.973	0.736	0.919	0.748,0.973	0.391
肝硬化	21	0.947	0.875,0.978	0.958	0.886	0.742,0.952	0.654
脂肪肝	50	0.970	0.942,0.981	0.164	0.914	0.853,0.950	0.405
移植肝	20	0.992	0.975,0.996	0.087	0.951	0.881,0.980	0.181
正常体检	60	0.967	0.945,0.980	0.114	0.939	0.900,0.963	0.986
癌症术后 正常肝脏	33	0.943	0.888,0.971	0.910	0.973	0.946,0.987	0.847
总体	212	0.966	0.955,0.974	0.081	0.943	0.926,0.956	0.819

注：ICC，组内相关系数；CI，可信度区间。

和低年资的测值做组内相关系数（intraclass correlation coefficient, ICC）的一致性检验，并采用配对t检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。ICC 的值介于 0–1 之间。小于 0.5 表示一致性较差，0.5–0.75 表示一致性中等，0.75–0.9 代表一致性较好，大于 0.9 代表一致性极好。

3. 结果

3.1. 患者基线特征及操作者间差异性分析

患者的年龄、性别、局灶性病变的病灶尺寸的基线特征见表1。肝细胞癌和肝血管瘤的病灶直径分别为 $33.12\pm15.52\text{mm}$ （范围：12–65mm）、 $22.51\pm9.73\text{mm}$ （范围7–50mm）。癌症术后复查的患者的癌症种类有乳腺癌（5例）、肺癌（3例）、肾癌（2例）、膀胱癌（1例）、直肠癌（1例）、食管癌（1例）、胆囊癌（1例）、胰腺癌（1例）。对高年资和低年资的检测一致性进行比较，除了肝硬化的黏度值的 ICC 为 0.847 外，各个病种的弹性值、黏度值的 ICC 均大于 0.9，所有病种的操

作者间配对t检验的 $P>0.05$ （表2）。

3.2. 弹性分析

如表3所示，肝癌（ $14.49\pm4.31\text{kPa}$ ）、肝硬化（ $11.01\pm4.85\text{kPa}$ ）、肝血管瘤（ $11.83\pm3.91\text{kPa}$ ）、脂肪肝（ $10.45\pm4.04\text{kPa}$ ）的弹性值高于移植肝（ $9.50\pm4.36\text{kPa}$ ）、正常体检患者（ $9.81\pm4.37\text{kPa}$ ）、癌症术后复查患者（ $8.35\pm3.04\text{kPa}$ ）。

其中，肝癌和肝硬化（ $P=0.013$ ）、脂肪肝（ $P=0.001$ ）、移植肝（ $P<0.001$ ）、正常体检（ $P<0.001$ ）、癌症术后复查患者（ $P<0.001$ ）间具有统计学差异。癌症术后复查患者和肝血管瘤（ $P=0.011$ ）、肝硬化（ $P=0.022$ ）、脂肪肝（ $P=0.024$ ）间具有统计学差异。

无论是正常患者还是所有患者，男性（正常： $10.93\pm5.76\text{kPa}$ ；所有患者： $10.25\pm4.64\text{kPa}$ ）和女性（弹性：正常： $9.15\pm3.23\text{kPa}$ ；所有患者： $10.31\pm4.04\text{kPa}$ ）的肝脏弹性值无统计学差异。

表3. 不同病种黏弹性测值

分类	例数	平均弹性值 (kPa)	平均黏度值 (Pa·s)
病种			
肝细胞癌	15	14.49±4.31	2.71±0.77
肝血管瘤	13	11.83±3.91	2.91±0.67
肝硬化	21	11.01±4.85	2.25±0.54
脂肪肝	50	10.45±4.04	2.12±0.63
移植肝	20	9.50±4.36	1.83±0.74
正常体检	60	9.81±4.37	2.01±0.68
癌症术后正常肝脏	33	8.35±3.04	1.92±0.60
性别			
女性	110	10.31±4.04	2.09±0.68
男性	102	10.25±4.64	2.18±0.74
年龄			
青年(<40岁)	56	10.15±4.46	2.07±0.54
中年(40-60岁)	102	10.67±4.66	2.11±0.71
老年(>60岁)	54	9.66±3.46	2.23±0.84
总体	212	10.28±4.33	2.13±0.71

青年(<40岁, 56人)、中年(40-60岁, 102人)、老年(>60岁, 54人)的弹性值分别为: 10.15±4.46kPa, 10.67±4.66kPa, 9.66±3.46kPa, 未显示出明显差异性($P=0.084$)。

3.3. 黏性分析

如表3所示, 肝血管瘤(2.91±0.67Pa·s)、肝癌(2.71±0.77Pa·s)、肝硬化(2.25±0.54Pa·s)、脂肪肝(2.12±0.63Pa·s)的黏度值高于正常体检患者(2.01±0.68Pa·s)、癌症术后复查患者(1.92±0.60Pa·s)、移植肝患者(1.83±0.74Pa·s)。其中, 肝血管瘤的黏度值与肝硬化($P=0.005$)、脂肪肝($P<0.001$)、移植肝($P<0.001$)、正常体检($P<0.001$)、癌症术后复查患者($P<0.001$)间具有统计学差异。肝癌的黏度值与肝硬化($P=0.041$)、脂肪肝($P=0.003$)、移植肝($P<0.001$)、正常体检($P<0.001$)、癌症术后复查患者($P<0.001$)间具有统计学差异。肝硬化与移植肝的黏度值间存在统计学差异($P=0.038$)。

无论是正常患者还是所有患者, 男性的肝脏黏度值(正常: 2.10±0.83Pa·s; 所有患者: 2.18±0.74Pa·s)均高于女性(黏度: 正常: 1.95±0.57Pa·s; 所有患者: 2.09±0.68Pa·s), 但未显示出统计学差异。

按照青年(<40岁, 56人)、中年(40-60岁, 102人)、老年(>60岁, 54人)分亚组, 所有患者黏度值分别为: 2.07±0.54Pa·s, 2.11±0.71Pa·s, 2.23±0.84Pa·s。正常人的黏度值分别为: 1.93±0.83Pa·s, 1.95±0.67Pa·s, 2.11±0.61Pa·s。均显示出逐渐升高的趋势, 所有患者的年龄组间可见统计学差异($P=0.018$)。

4. 讨论

超声黏弹性成像技术是在传统超声基础上发展而来, 相较磁共振弹性成像(Magnetic Resonance Elastography, MRE), 其成本更低、成像更迅速, 并继承了超声成像的多项优势, 如高安全性、良好便携性和广泛适用性⁽¹²⁾。尤为重要的是: 本研究及已有文献⁽¹³⁾均表明: 不同资历

操作者之间的测量结果具有良好一致性(ICC无显著差异), 提示该技术对操作者依赖性较低, 学习时间短, 具备良好的临床可推广性。

目前已有研究尝试在小样本人群中探索超声黏弹性成像的临床应用, 例如: 构建健康成人肝脏黏弹性参考值(50例)⁽²⁾; 乙肝和正常肝脏的黏弹性比较及与血清学指标的相关性分析(132例)⁽¹⁴⁾; 肝纤维化评估(186例)⁽¹⁵⁾; 肝脏良恶性病变的鉴别诊断(83例⁽¹⁶⁾、46例⁽¹⁷⁾)等, 均取得了一定积极结果。然而, 现有研究多存在病种单一、仪器型号不一致(如迈瑞^(14,15)和佳能超声仪^(2,18))、测量参数不统一(分别测量黏度值和弹性值⁽¹⁶⁾、或根据黏弹性公式计算黏弹性值⁽¹⁴⁾)、黏性单位不统一(m/s·MHz^(13,18)和Pa·s⁽¹⁹⁾)、甚至部分结果相互矛盾(如张琪等⁽¹⁶⁾发现良性肿瘤的黏度值低于恶性肿瘤, 而Jesper等⁽¹⁷⁾则发现肝脏良性肿瘤的黏度值要高于恶性肿瘤)等问题。由于临床中肝脏病变错综复杂, 亟需在统一设备和技术参数下, 建立具备可比性的黏弹性测值参考值。故本研究的开展为不同类型肝脏病变提供了较系统的黏弹性数据支持。

肝细胞癌是一种异质性强的实体瘤, 其形成过程中肿瘤细胞产生生物机械力, 促进基质硬化, 且常伴随血管网异常丰富、组织结构复杂, 呈现出同时存在的弹性和黏性改变。研究表明, 肝癌组织的黏弹性增强, 尤其是黏度升高, 可通过激活整合素β1-TNS1-YAP通路, 促进细胞增殖并推动肿瘤进展⁽²⁰⁾。基于MRE的研究发现, 肝脏硬度每升高1kPa, 肝癌发生率可增加4%, 术后复发风险增加16.3%⁽¹²⁾, 提示黏弹性参数可作为反映肿瘤进展的重要生物力学标志物。

与以往研究相似, 本研究发现肝血管瘤的弹性值低于肝癌。但不同的是, 本研究发现肝血管瘤的黏度值高于肝癌。我们认为, 这个结果与血管瘤的组织病理结构相关。血管瘤是一种先天性血管畸形, 由大量过度发育或分化异常的血管构成。瘤体通常由肝动脉供血, 部分患者伴有动静脉瘘⁽²¹⁾。由于超声黏度主要反映组织中液态成分的黏性阻抗, 血管结构丰富的血管瘤黏度值自然高于实体结构致密的肝癌。

肝硬化是肝癌的高风险前驱状态, 表现为显著的肝组织硬化。本研究发现肝硬化组与正常肝、肝癌组在弹性参数上均存在显著差异。传统灰阶超声评估肝硬化主要依赖肝被膜形态、实质回声等定性特征, 主观性强、操作者间一致性差⁽²²⁾。黏弹性成像提供了客观的定量数据。在常规超声检查时添加肝脏黏弹性检测, 可辅助提高肝硬化的早期识别精度, 而且不会增加患者的检查风险、时间、费用。本研究测得肝硬化患者的弹性和黏度值分别为11.01±4.85kPa与2.25±0.54Pa·s, 显著高于健康个体, 提示其作为肝癌高危人群值得重点关注。未来可进一步对早期与晚期肝硬化进行黏弹性分层分析, 指导个体化干预策略。

脂肪肝是另一种值得重视的肝病谱系成员。本研究发现脂肪肝的黏度值、弹性值均高于健康人群, 低于肝脏占位性病变和肝硬化, 且与肝癌的弹性和黏度值、脂肪肝与癌症术后患者的弹性值间存在统计学差异。脂肪肝可发展为肝纤维化、甚至肝衰竭⁽²³⁾。纤维化过程中胶原蛋白等结缔组织增生, 导致肝脏硬度增加, 弹性数值升高。另外, 肝脏脂肪变性还常常伴随着炎症反应和脂质沉积, 这些因素可能引起黏性而非弹性变化⁽²³⁾。所

以,需要对脂肪肝的黏性和弹性做综合评估。有研究发现,非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为肝细胞癌的新兴病因,相关人口学、遗传学及代谢因素可加剧其致癌风险⁽²⁴⁾。因此,脂肪肝患者的肝脏黏弹性评估在肝癌早期筛查中具有重要意义。

肝移植患者亦是黏弹性评估的潜在受益群体。既往动物实验表明,超声黏度参数较弹性及传统指标更敏感于识别早期移植抗宿主反应⁽²⁵⁾。Lee等研究发现移植肝黏度升高与经活检证实的坏死性炎症密切相关⁽²⁶⁾。提示超声黏弹性成像可能有助于早期检测肝移植后同种异体移植损伤。由于超声本身是术后监测的标准手段⁽²⁷⁾,在常规随访中附加黏弹性测定可望早期发现排异风险、从而及时采取治疗措施挽救珍贵的移植肝。然而,本研究中纳入的20例移植肝患者的黏弹性参数与健康人无显著差异,可能因其术后均超过1年且病情稳定,提示未来需设计动态纵向研究,以明确其预后评估价值。

此外,本研究提示黏性参数对肝脏老化过程可能更敏感。随着年龄的增长,肝细胞在各种应激源的影响下发生变化。微观上,肝细胞在面对时间老化时产生了一些适应性改变以维持机体健康:肝细胞体积增大数量减少、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白沉积、ECM重塑增强以修复或去除受损蛋白⁽²⁸⁾、肝细胞含水量减少。这些因素共同促进了肝脏对炎症损伤和组织纤维化反应的敏感性⁽²⁹⁾,导致肝脏的黏弹性增加。本研究发现肝脏黏度值随着年龄增长显示出逐渐升高的趋势($P=0.018$),而弹性值未表现出一致变化趋势,提示黏度值或可作为评估肝脏生理老化和亚临床损伤的潜在指标。

当然,本研究亦存在若干局限。首先样本量较小。男性更容易罹患肝纤维化⁽³⁰⁾。但是本研究未能发现性别与黏弹性参数的相关性,或因统计效能不足所致。其次,本课题未设计患者随访或生存结局的研究,限制了对黏弹性与预后的深入分析。第三,患者分层不够细致,未涵盖临床中常见的混合型病变(如脂肪肝合并肝硬化、癌症或肝移植术后合并脂肪变等),而这些情况在真实人群中普遍存在,且其黏弹性特征可能更为复杂。已有动物实验表明,脂肪肝和肝硬化同时存在时,肝脏黏度值和肝硬化的严重程度的相关性减弱⁽³¹⁾。此外,目前超声黏弹性成像在技术层面仍存在限制,例如最大取样框仅5cm、最大检测深度不能超过10cm,限制了对大病灶的准确评估和深部病灶的评估。

综上所述,超声黏弹性成像技术在不同肝脏病变中显示出良好的区分能力和生物学解释力。凭借其无创、低成本、重复性高、定量化和操作简便等优势,黏弹性成像有望成为肝脏疾病尤其是早期病变识别的重要补充工具,推动精准影像在肝病管理中的临床转化应用。

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. 孙川,何雪倩,张曼,等.超声剪切波黏弹性成像在肝脏局灶性

- 病变中的研究进展. 临床医学进展. 2023;13:14377-14382.
2. 朱宇莉,包静文,王坤.超声剪切波弹性及频散成像技术检测健康成人肝脏黏弹性的参考值范围. 中国临床医学. 2021;28:869-873.
3. Kimondo JJ, Said RR, Wu J, *et al.* Mechanical rheological model on the assessment of elasticity and viscosity in tissue inflammation: A systematic review. PloS one. 2024;19:e0307113.
4. 黄志彬,吴淮宇,田宏天,等.超声黏弹性技术在乳腺病变中的诊断价值. 影像研究与医学应用. 2023;7:181-184.
5. Stoian D, Borlea A, Sporea I, *et al.* Assessment of thyroid stiffness and viscosity in autoimmune thyroiditis using novel ultrasound-based techniques. Biomedicine. 2023;11:938.
6. Li J, Yuan H, Gao Y. Influencing factors, reference range and repeatability of salivary gland ultrasound viscoelastic imaging in healthy adults. Ultrasound Med Biol. 2024;50:1544-1550.
7. Yuan H, Huang Q, Wen J, *et al.* Ultrasound viscoelastic imaging in the noninvasive quantitative assessment of chronic kidney disease. Ren Fail. 2024;46:2407882.
8. Yuan H, Chen Y, Wei L, *et al.* Noninvasive quantitative evaluation of proliferative lupus nephritis based on ultrasonic viscoelastic imaging. J Inflamm Res. 2025;18:3269-3281.
9. Wu YC, Xu GX, Chen C, *et al.* Estimating the viscoelastic anisotropy of human skin through high-frequency ultrasound elastography. Med Phys. 2024;51:8060-8073.
10. 罗向红,张健慧,邵思惠,等.超声剪切波频散成像评估颈动脉黏弹性的初步研究. 中华超声影像学杂志. 2019;28:753-758.
11. Sridhar M, Liu J, Insana MF. Viscoelasticity imaging using ultrasound: Parameters and error analysis. Phys Med Biol. 2007;52:2425-2443.
12. Baradaran Najar A, Gilbert G, Karam E, *et al.* MR elastography for classification of focal liver lesions using viscoelastic parameters: A pilot study based on intrinsic and extrinsic activations. J Magn Reson Imaging. 2025;61:2525-2540.
13. 王坤,朱宇莉,陈凯玲,等.剪切波频散成像鉴别诊断肝肿瘤良恶性的初步应用. 中华超声影像学杂志. 2022;31:518-524.
14. 黄志彬,唐淑珍,丁志敏,等.慢性乙型肝炎患者超声黏弹性指标与临床血清学指标的相关性研究. 影像研究与医学应用. 2023;7:72-75.
15. 刘昌汶,高瑞智,杨红,等.超声剪切波黏弹性成像在早期肝纤维化评估中的应用. 中国超声医学杂志. 2025;41:170-173.
16. 张琪,董怡,杨道辉,等.超声剪切波黏弹性技术在肝肿瘤良恶性鉴别中的初步临床应用. 中华超声影像学杂志. 2019;28:766-770.
17. Jesper D, Fiedler S, Klett D, *et al.* Shear wave dispersion imaging for the characterization of focal liver lesions - A pilot study. Ultraschall Med. 2022;43:507-513.
18. Schulz M, Kleinjans M, Strnad P, *et al.* Shear wave elastography and shear wave dispersion imaging in the assessment of liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. Diagnostics (Basel). 2021;11:629.
19. 王雨萌,王昆,蔺雨萱,等.剪切波弹性成像评价大鼠急性肝淤血状态下肝脏黏弹性变化. 临床超声医学杂志. 2025;27:1-5.
20. Fan W, Adebawale K, Vancza L, *et al.* Matrix viscoelasticity promotes liver cancer progression in the pre-cirrhotic liver. Nature. 2024;626:635-642.
21. 国际肝胆胰协会中国分会肝血管瘤专业委员会. 肝血管瘤诊断和治疗多学科专家共识(2019版). 中国实用外科杂志. 2019;39:761-765.
22. Nicolau C, Bianchi L, Vilana R. Gray-scale ultrasound in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis: Diagnosis, screening, and intervention. Semin Ultrasound CT MR. 2002;23:3-18.
23. Pi Z, Wang M, Lin H, *et al.* Viscoelasticity measured by shear wave elastography in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease: Comparison with dynamic mechanical analysis. Biomed Eng Online. 2021;20:45.

24. Daher D, Dahan KSE, Singal AG. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023;23:127-142.
25. Xiong Y, Xin Y, Liu F, *et al*. Efficacy of shear wave dispersion imaging for viscoelastic assessment of the liver in acute graft-versus-host disease rats. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12:5044-5055.
26. Lee DH, Lee JY, Bae JS, *et al*. Shear-wave dispersion slope from US shear-wave elastography: Detection of allograft damage after liver transplantation. *Radiology*. 2019;293:327-333.
27. 中华医学会超声医学分会, 中国医师协会外科医师分会, 中国医师协会介入医师分会, 等. 肝移植超声临床实践指南 (2023版). *中华医学杂志*. 2023;103:2365-2388.
28. Chatterjee N, Sharma R, Kale PR, *et al*. Is the liver resilient to the process of ageing?. *Ann Hepatol*. 2024, 30:101580.
29. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:184-191.
30. Wu XN, Wang MZ, Zhang N, *et al*. Sex-determining region Y gene promotes liver fibrosis and accounts for sexual dimorphism in its pathophysiology. *J Hepatol*. 2024;80:928-940.
31. Tamura K, Ito K, Kishimoto R, *et al*. The effect of steatosis on shear-wave velocity and viscoelastic properties related to liver fibrosis progression in rat models. *Ultrasound Med Biol*. 2024;50:592-599.

引用本文 / Article Citation:

芦幸琪, 张洁, 张东, 李小静, 于景彤, 王斐倩. 超声黏弹性成像技术对肝脏病变的诊断价值研究. *医学新视角*. 2025;2(2):104-109. doi:10.5582/npjm.2025.01011

Jie Zhang, Xingqi Lu, Xiaojing Li, Dong Zhang, Jingtong Yu, Feiqian Wang. The diagnostic value of ultrasound viscoelasticity imaging technique in the study of hepatic disease. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2025;2(2):104-109. doi:10.5582/npjm.2025.01011



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、疑难病例评析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。本刊为不定期刊物,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。也可接受小型综述(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、体检、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 χ^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。药物名称应使用最新版《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://npjmjournal.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内容与其他地方已发表、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)，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创新性、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，如稿件内容涉及到摘录其他版权作品，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。

(2025年6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@npjmjournal.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.npjjournal.com