

国际中文学术期刊数据库ICAJD 收录期刊
中国国际中文期刊卓越行动计划 建设期刊

中国医学科学研究

China Journal of Medical
Science Research



ISSN 3079-823X

eISSN 3079-8248



1 卷 1 期
2025年3-4月

中国医学科学研究

China Journal of Medical
Science Research



主办 《中国医学科学研究》编辑部

编辑部邮箱 cjmsr@wisvora.com

投稿地址 www.wisvora.com

编辑出版 WISVORA Publishing
维思沃尔出版社



中国国际中文期刊卓越行动计划 建设期刊
国际中文学术期刊数据库ICAJD 收录期刊

主编 唐龙

联合主编 潘肖芬 王岑依 徐文杰 胡丹

编委

宋帅威 杜建彬 何政霖 李嘉豪

胡婷 李钺 郝梦婵 乔宇

陆杨 高波 李尹 宋文鹏

版权声明

文章版权由文章作者与维思沃尔出版社(WISVORA Publishing)所有。单篇文章由 WISVORA Publishing 正式出版,所刊载文章均依照 Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) 进行许可。根据该许可协议,任何第三方在明确署名原作者与出处的前提下,均可对本刊内容进行复制、传播、演绎使用,无需作者及出版社另行个别授权。



国际标准连续出版物号

印刷出版ISSN 3079-823X

电子出版 eISSN 3079-8248

出版社 WISVORA Publishing
维思沃尔出版社

地址 香港新蒲岗景福街99号启德工业大厦8楼D07

wisvora-publishing@wisvora.com

www.wisvora.com

中国大陆引进
北京中科进出口有限责任公司

中国大陆运营
广东国图出版管理有限公司



WISVORA
Publishing



微信扫一扫

维思沃尔出版

目 录 TABLE OFCONTENTS

心血管疾病中内皮细胞调控机制的研究进展

胡毅, 卢俊杰 1-6

医工结合在精准医疗中的应用研究

吴桐疏雨 7-11

人工智能赋能冠心病远程心脏康复的研究进展

姚剑,岑开源 12-18

中医药蜡疗治疗膝骨关节炎研究进展

薛诺, 赵欣, 梁家琛, 李小玮, 徐昶华, 宋成, 李红娟 19-27

M2 型巨噬细胞在胶质母细胞瘤中代谢机制和临床管理

马晨诚, 程哲, 朱叶山, 余德, 王涛, 张怡锋, 王一冰, 吴祥元, 束汉生 28-39

儿童青少年近视流调研究进展综述

谢意, 张萍 40-47

短链脂肪酸与眼部疾病的研究进展

刘莹莹, 李嘉文 48-52

坏死性凋亡在糖尿病性创面愈合中的研究进展

丁艺 53-59

针灸治疗急性腰扭伤: 作用机制、创新疗法与临床实效

孙溪泽, 孙溪蔓, 颜岳 60-63

探究益生菌对儿童生长发育影响的作用机制及其临床中的应用

何泳梁, 颜鉴聪 64-70

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.554

心血管疾病中内皮细胞调控机制的研究进展

胡毅^{1*}, 卢俊杰²

(¹黄冈师范学院生物与农业资源学院, 湖北 黄冈 438000, ²湖北医药学院全科医学院, 湖北 十堰 442000)

摘要: 心血管疾病是全球范围内导致死亡和致残的主要原因之一, 其中血管内皮细胞功能障碍在疾病发生与进展中发挥了至关重要的作用。血管内皮细胞通过分泌一氧化氮 (NO) 和内皮素 (ET) 等活性分子调控血管张力, 参与炎症反应与血管新生等过程。近年来, 随着分子生物学与组学技术的飞速发展, 内皮细胞调控机制在氧化应激、代谢异常、炎症反应、细胞凋亡与自噬等层面的研究不断深入。本综述系统概述了内皮细胞的结构功能、功能失调的分子机制及其在动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心血管疾病中的关键作用, 探讨了相关的治疗靶点和干预策略, 最后对当前研究挑战及未来展望进行了总结。深入理解内皮细胞调控机制将为心血管疾病的新型治疗策略提供重要思路。

关键词:

引言

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVDs) 是威胁人类健康的重大公共卫生问题, 主要包括动脉粥样硬化 (atherosclerosis)、高血压 (hypertension)、冠心病 (coronary artery disease)、心力衰竭 (heart failure) 等。根据世界卫生组织的数据显示, CVDs 每年导致数千万人的死亡和巨大的经济负担^[1]。血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VECs) 在心血管系统中发挥着关键调控作用, 通过维持血管通透性、分泌活性分子、调节血管张力、抑制血栓形成和炎症反应等, 为心血管稳态提供重要保障。研究表明, 内皮细胞功能障碍是众多心血管疾病发生与发展的早期事件, 且常伴随血管结构重塑、炎症浸润等病理变化^[2]。本综述将聚焦血管内皮细胞的生物学基础和功能失调的分子机制, 阐述其在心血管疾病中的核心作用, 同时探讨相关的治疗靶点与干预策略, 最后结合多组学与新兴技术, 对内皮细胞调控机制研究的未来发展做出展望。

一、内皮细胞功能的生物学基础

1.1 内皮细胞的结构与功能

*Correspondence: 18164053837@163.com or +86-18164053837(Hu.Yi) or 0009-0007-3900-4577 (ORCID Hu Yi)

血管内皮细胞是单层鳞状细胞，紧密贴附于血管内壁，构成了血管最内层屏障（endothelial barrier）。在正常生理状态下，内皮细胞通过紧密连接蛋白（如 VE-cadherin）维持血管通透性，防止血浆成分与组织间隙的过量交换^[3]。此外，内皮细胞能够分泌多种生物活性分子，如一氧化氮（nitric oxide, NO）和前列环素（prostacyclin, PGI₂），从而调节血管张力及血小板聚集；分泌内皮素（endothelin, ET）和血管紧张素（angiotensin, Ang II），从而参与血管收缩与血管通透性调控。

1.2 内皮细胞在心血管系统中的重要性

血管内皮除了具备屏障功能外，还能够感受和传导剪切力等血流动力学信号，维持血管稳态。如 NO 在抑制平滑肌细胞过度增殖、抑制血小板聚集和白细胞黏附等方面具有至关重要的地位；VEGF（血管内皮生长因子）则在血管新生过程中起到关键调控作用^[4]。内皮细胞与平滑肌细胞、免疫细胞之间通过多种旁分泌、膜表面分子互作，共同维持血管的生理功能。因此，内皮功能异常常常预示着心血管系统出现潜在的病理性改变。

二、内皮细胞功能失调的分子机制

2.1 氧化应激

在病理条件下，血管壁中活性氧（ROS）生成增多，超氧化物阴离子（O₂⁻）和过氧化氢（H₂O₂）等会耗竭 NO 或与 NO 反应生成有害产物过氧亚硝酸阴离子（ONOO⁻），从而削弱内皮依赖的血管舒张作用^[5]。NADPH 氧化酶、线粒体电子传递链异常等均可能诱发 ROS 积累，引发内皮细胞凋亡和炎症反应，导致血管功能障碍。

2.2 炎症与免疫反应

内皮功能障碍通常伴随炎症因子的高表达，如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等。这些因子通过激活 NF- κ B、MAPK 等通路，诱导内皮细胞表面黏附分子（VCAM-1、ICAM-1）以及趋化因子（MCP-1）的表达，促进白细胞黏附和迁移，引发炎症级联反应^[6]。此外，炎症小体（如 NLRP3）也参与调控内皮细胞损伤与凋亡，进一步恶化血管病变进程。

2.3 代谢异常

糖脂代谢紊乱与内皮功能障碍密切相关。高糖环境可导致蛋白质糖基化终产物（AGEs）累积，通过与内皮细胞表面受体（RAGE）结合触发一系列炎症和氧化应激反应^[7]。高脂血症则促进低密度脂蛋白（LDL）氧化，氧化型 LDL（oxLDL）能激活内皮细胞，从而增加单核细胞黏附并进入内膜形成泡沫细胞，促发动脉粥样硬化斑块的形成。

2.4 内皮细胞凋亡与自噬失调

内皮细胞不仅会发生凋亡（apoptosis）和坏死（necrosis），也会经历细胞焦亡（pyroptosis）等新型细胞死亡方式，这些途径在血管内炎症扩散中发挥重要作用。自噬则是维持内皮细胞稳态与能量供给的重要机制，可以通过降解受损线粒体、清除 ROS 积累，抑制细胞凋亡^[8]。当自噬途径失调时，内皮细胞对外界应激的耐受能力减弱，进一步加重血管损伤。

三、心血管疾病中的内皮细胞调控机制

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是最常见的动脉壁病变，其核心病理过程包括内皮功能障碍、脂质沉积、免疫炎症以及斑块形成与破裂。内皮激活时释放的黏附分子吸引血液中的单核细胞黏附并进入内皮下层，进一步分化为巨噬细胞并吞噬脂质形成泡沫细胞；不断增殖迁移的血管平滑肌细胞共同构建了富含脂质核心和纤维帽的动脉粥样硬化斑块^[9]。因此，保护内皮功能、抑制脂质过度沉积和炎症反应是干预动脉粥样硬化进程的关键。

3.2 高血压

高血压的病理生理过程与血管内皮细胞功能失调关系密切。内皮分泌 NO 的能力下降，血管舒张功能减弱，从而使外周血管阻力上升；炎症因子的持续激活导致血管重构与僵硬增加^[10]。多项研究表明，通过改善内皮依赖性舒张功能、减少血管氧化应激，可有效降低高血压患者的血压水平。

3.3 心力衰竭

心力衰竭时，心脏射血功能和灌注能力显著下降，微循环障碍加重心肌缺氧及代谢紊乱。内皮细胞与心肌细胞的相互作用主要体现在局部血流分布、信号分子交换和炎症调控层面。当内皮功能下降时，心肌氧供不足、代谢废物无法及时清除，进一步加剧心室重构与心肌纤维化^[11]。因此，改善内皮功能有助于缓解心力衰竭的病理过程。

3.4 其他疾病

在心肌缺血/再灌注损伤、外周动脉疾病以及先天性心脏病等多种病理过程中，内皮细胞均扮演了重要角色。例如，缺血/再灌注后大量活性氧的产生会导致血管内皮损伤并引发炎症反应；而先天性心脏病患者某些特定基因突变会影响内皮细胞分化与发育，进而导致心血管畸形^[12]。

四、内皮细胞相关的治疗靶点与干预策略

4.1 内皮细胞功能修复的靶向治疗

恢复和保护血管内皮功能是防治心血管疾病的重要策略。一氧化氮供体（如硝酸酯类药物）能够直接补充 NO，从而增强血管舒张；抗氧化剂（如维生素 C、维生素 E、N-乙酰半胱氨酸）可以减少 ROS 累积，缓解氧化应激^[13]。VEGF、FGF 等生长因子也被认为有助于促进血管再生和内皮修复。

4.2 基因与细胞治疗

随着基因编辑和干细胞技术的发展，基因与细胞治疗为内皮修复提供了新的思路。CRISPR/Cas9 等基因工具能够精准修饰导致内皮功能障碍的突变基因；间充质干细胞（MSC）或诱导性多能干细胞（iPSC）分化得到的内皮样细胞，具有一定的组织修复和再生潜力^[14]。然而，如何确保安全性和特异性仍是临床转化面临的重要挑战。

4.3 新兴疗法：外泌体与纳米技术

细胞外囊泡，尤其是外泌体，在细胞间信息传递与心血管疾病病程调控中作用显著。外泌体载有蛋白质、miRNA、lncRNA 等活性分子，可调控内皮细胞增殖、迁移、抗凋亡等过程^[15]。此外，利用纳米技术进行

药物与基因的精准递送，可实现对血管内皮的定向干预，提升药物在血管壁局部的有效浓度并降低全身副作用。

4.4 生活方式与非药物干预

相较于药物和手术干预，健康的生活方式是预防内皮功能失调的重要基础。充足的运动、合理的膳食结构有助于降低氧化应激与炎症反应；调节肠道菌群平衡亦被视为一种潜在的内皮保护策略^{【16】}。在肥胖患者或糖脂代谢异常个体中，改善胰岛素敏感性也能对维持内皮细胞功能产生积极影响。

五、研究现状、挑战与未来展望

5.1 现阶段研究的成就与局限

近年来，心血管内皮细胞的分子机制研究取得了丰硕成果，尤其是各种重要通路（如 NO 通路、Ang II 通路、炎症通路）的深入探索，为临床治疗提供了多种干预靶点。然而，由于心血管系统的复杂性和个体异质性，仍然存在较多挑战：

1. **机制的多因素交互：**内皮功能障碍常由多重病理因素叠加引起，难以单一靶向干预。
2. **实验与临床的脱节：**部分在细胞或动物水平上效果显著的干预方法，尚需在大型临床试验中验证安全性与有效性。
3. **多组学及高精度检测的利用不足：**对内皮细胞异质性的认知尚不足，亚型细分与个体化治疗研究尚处于起步阶段。

5.2 未来研究方向

1. 多组学与单细胞技术

单细胞 RNA 测序等技术有助于解析血管内皮细胞亚群的功能特性，从而更精准地把握病理过程中的关键靶点。基于多组学数据（基因组、转录组、蛋白组、代谢组等）的整合分析，可构建系统性调控网络，提高对内皮功能变化的预测能力^{【17】}。

2. 新型药物及靶向递送系统

随着纳米材料与生物材料学的快速发展，能否实现对内皮细胞特异性递送将是药物研发的重点。例如，利用靶向分子修饰的纳米载体传递基因或药物，可显著提升治疗效率，减少副作用。

3. 精准医学与临床转化

个体化诊疗是心血管疾病精准医学的重要方向。挖掘新的内皮功能生物标志物并结合大数据分析，可识别高风险人群并精细化干预，从而实现早发现、早治疗，避免传统“千人一方”的治疗瓶颈。

5.3 跨学科合作的必要性

心血管内皮细胞调控机制研究需要分子生物学、组织工程学、计算生物学、材料科学以及临床医学等多学科协同，共同推进基础机制与临床应用之间的有效衔接。这种融合不仅有助于拓展研究的深度与广度，也能在临床转化中发挥更大优势。

六、结论

心血管疾病中血管内皮细胞的功能失调是早期且关键的病理事件，涉及氧化应激、炎症、代谢异常等多重因素的互作，严重影响血管稳态与组织器官的正常运行。近年来，研究者在揭示内皮细胞功能障碍的分子机制、发掘潜在治疗靶点及干预策略方面取得了许多新的认识和突破。然而，心血管系统的病理过程极其复杂，个体异质性和内皮细胞微环境差异仍然面临诸多挑战。

今后，随着单细胞组学、基因编辑及纳米技术等前沿研究手段的不断成熟，深入开展交叉学科合作，为探索内皮细胞精准调控策略提供了全新的契机。通过揭示更多关键靶点，开发多样化的干预手段并实现早期精准防治，必将为心血管疾病的整体防控与患者预后改善作出巨大贡献。

参考文献:

- [1] World Health Organization. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109*(23_suppl_1), III-27-III-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
- [3] Dejana, E., Tournier-Lasserre, E., & Weinstein, B. M. (2009). The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Developmental cell*, 16(2), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.004>
- [4] Ylä-Herttuala, S., & Baker, A. H. (2017). Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 25(5), 1095–1106. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.027>
- [5] Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*, 87(10), 840–844. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>
- [6] Tabas, I., García-Cardeña, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *The Journal of cell biology*, 209(1), 13–22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>
- [7] Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- [8] Sciarretta, S., Maejima, Y., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2018). The Role of Autophagy in the Heart. *Annual review of physiology*, 80, 1–26. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121427>
- [9] Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23), 2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
- [10] Vanhoutte P. M. (2009). Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 73(4), 595–601. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1169>
- [11] Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., Luo, S., Li, Z., Liu, P., Han, J., Harding, I. C., Ebong, E. E., Cameron, S. J., Stewart, A. G., & Weng, J. (2021). Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, 73(3), 924–967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>
- [12] Brutsaert D. L. (2003). Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiological reviews*, 83(1), 59–115. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2002>
- [13] Faghfour, A. H., Zarezadeh, M., Tavakoli-Rouzbehani, O. M., Radkhah, N., Faghfuri, E., Kord-Varkaneh, H., Tan, S. C., & Ostadrahimi, A. (2020). The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxid

- ative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *European journal of pharmacology*, 884, 173368. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173368>
- [14] Qadura, M., Terenzi, D. C., Verma, S., Al-Omran, M., & Hess, D. A. (2018). Concise Review: Cell Therapy for Critical Limb Ischemia: An Integrated Review of Preclinical and Clinical Studies. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 36(2), 161–171. <https://doi.org/10.1002/stem.2751>
- [15] Deng, W., Tang, T., Hou, Y., Zeng, Q., Wang, Y., Fan, W., & Qu, S. (2019). Extracellular vesicles in atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 495, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.051>
- [16] Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- [17] Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6478), eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>

Advances in endothelial cell regulatory mechanisms in cardiovascular disease

Hu Yi^{1*}, Lu Junjie²

¹ College of Biology and Agricultural Resources, Huanggang Normal University, Huanggang 438000, Hubei, China

² School of Family Medicine, Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei, China

Abstract: Cardiovascular disease is one of the leading causes of death and disability worldwide, in which vascular endothelial cell dysfunction plays a crucial role in disease onset and progression. Vascular endothelial cells regulate vascular tone by secreting reactive molecules such as nitric oxide (NO) and endothelin (ET), and participate in processes such as inflammatory response and neovascularization. In recent years, with the rapid development of molecular biology and histology technology, the endothelial cell regulatory mechanism has been increasingly studied at the levels of oxidative stress, metabolic abnormalities, inflammatory response, apoptosis and autophagy. This review provides a systematic overview of the structure and function of endothelial cells, the molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction, and their key roles in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, and heart failure, and explores the related therapeutic targets and intervention strategies, and concludes with a summary of the current research challenges and the future perspectives. A deeper understanding of endothelial cell regulatory mechanisms will provide important ideas for novel therapeutic strategies for cardiovascular diseases.

Keywords : Cardiovascular disease; endothelial cells; dysfunction; molecular mechanisms; therapeutic targets

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.618

医工结合在精准医疗中的应用研究

吴桐疏雨¹

(¹ 山东大学 控制科学与工程学院 山东 济南 250002)

摘要: 医工结合是现代医学与工程技术相融合的重要趋势，特别是在精准医疗领域的快速发展中扮演着关键角色。本文从医工结合的基本概念和发展历程出发，分析其在精准医疗中的四大应用场景，探讨当前面临的技术、伦理与成本挑战，并提出未来发展的方向与建议。研究表明，医工结合不仅提高了医疗的效率与精度，还推动了医学与工程的学科交叉与产业创新。

关键词: 医工结合；精准医疗；生物医学工程；智能医疗；学科交叉

引言

研究背景

2021 年，工业和信息化部、国家卫生健康委员会等 10 部门联合印发《“十四五”医疗装备产业发展规划》^[1](简称《规划》)，2023 年 8 月，国务院审议通过《医疗装备产业高质量发展行动计划(2023-2025 年)》(简称《行动计划》)。我国医疗装备发展重获生机，高端医疗装备大量出现，不少“卡脖子”的零部件实现从零到一的突破，尽显医工协同创新活力，装备保障能力不断提升。但医工融合也面临一系列挑战，我国要提高医疗装备产业韧性和现代化水平，补完在高端医疗设备方面的不足，助力我国医疗产品走向全世界，大力培养、引进医工交叉复合型人才。^[2]由此可见，我国在医工融合领域想打好产学研高质量发展攻坚战仍然任重而道远。基于此，笔者依据《规划》及《行动计划》编制背景和部署要求，通过查阅相关文献，梳理医工结合所取得的成就及面临的挑战，展望未来创新发展之路。随着生命科学、医学影像和生物医学工程技术的快速进步，现代医疗体系逐步转向个性化、智能化和精准化。精准医疗强调基于患者个体特征(如基因组、环境、生活习惯等)定制治疗方案，而实现这一目标的关键在于医学与工程技术的深度结合(即医工结合)。

研究意义

医工结合不仅是学科交叉的体现，更是解决传统医疗痛点的有效手段。例如，人工智能(AI)与机器学习算法被用于疾病预测；先进的医疗器械提升了诊断的准确性；可穿戴设备推动了健康数据的实时监控。因此，对医工结合在精准医疗领域的作用进行深入研究，具有重要的学术与实践意义。

1 医工结合的基本概念与发展历程

1.1 医工结合的定义

医工结合是指通过将工程学方法与医学问题相结合，开发创新性医疗技术和解决方案的过程。其核心在于医学需求驱动工程创新，工程手段反哺医疗实践。

1.2 医工结合的发展历程

从传统医学仪器（如 X 射线机）的发明，到现代机器人辅助手术系统（如达芬奇手术机器人）的普及，医工结合经历了以下三个发展阶段：

1. 基础设备阶段：以满足临床基本需求为主。
2. 智能化阶段：以人工智能与自动化技术为核心，提高诊断效率与治疗精准度。
3. 数据驱动阶段：以大数据分析、云计算为支撑，实现疾病预测、诊断和治疗全流程优化。

2 医工结合在精准医疗中的应用

2.1 基因测序技术的突破

高通量基因测序（Next-Generation Sequencing, NGS）是精准医疗的重要技术基础。其通过将 DNA 随机片段化、加接头，制备测序文库，对文库中数以万计的克隆进行延伸反应，检测对应的信号，最终获取序列信息。医工结合推动了基因测序设备的小型化与高效化，同时结合机器学习算法优化了数据分析流程。例如，CRISPR 技术的广泛应用依赖于微纳制造技术的支持。

2.2 医学影像的智能化

医学影像技术（如 MRI、CT、超声）的进步是医工结合的重要成果之一。近年来，深度学习算法在影像识别中的应用显著提升了疾病诊断的精度。当代医学影像 1 处理算法是对原始医学影像进行直方图均衡化预处理得到初级医学影像，对初级医学影像执行卷积操作，得到初级特征图。而后将医学影像中的人体左右对称的点作为目标关键点，获取其位置信息，基于此配准不同影像，包括调整影像的显示大小、角度和位置。应用滤波器消除图像中的噪声，改善图像质量，如中值滤波器、高斯滤波器等。将医学影像数据划分为不同区域或结构，常见方法包括阈值分割、区域生长算法、边缘检测等，以定位和分析特定组织或病变。当下基于 AI 的肺癌筛查系统已经实现了早期检测的自动化与高效化。

2.3 智能可穿戴设备

智能手环、智能手表等可穿戴设备通过监测心率、血氧水平等生理指标，为精准医疗提供了实时数据支持。这些设备的设计与制造涉及工程领域的传感器技术、数据传输和低功耗处理技术。

2.4 手术机器人与远程医疗

远程医疗科技是指利用现代信息通信技术，实现医疗服务的远程提供和管理。在信息化、网络化、智能化的时代背景下，远程医疗科技正以独特的优势，改变着传统的医疗服务模式，为患者提供更加便捷、高效的医疗服务。^[3]手术机器人系统的出现显著提升了远程复杂手术的成功率与安全性，而远程医疗则依赖于高速通信与影像传输技术的进步。5G 技术的普及使得医生能够实时为远程患者提供精准诊疗。

3 医工结合面临的挑战

3.1 技术瓶颈

从技术层面来看, 存在数据获取与标注的困难。人工智能的有效性依赖大量高质量的医疗数据, 但这些数据常分散在不同医院且格式不统一, 其多样性与隐私性也使数据整合极为复杂。同时, 专业医疗知识对于数据标注至关重要, 而具备这一能力的人员相对短缺, 导致数据质量不均, 影响 AI 模型的训练效果。此外, 现有的人工智能算法种类虽多, 但针对特定医疗应用(如稀有疾病的诊断)仍需进一步优化, 医疗领域的复杂性要求算法具备更高的准确性和可靠性, 尤其是在关键诊断环节。

在应用实践方面, 存在临床接受度的问题。部分医疗专家对新兴的人工智能技术持保留态度, 担心其安全性与可靠性, 且缺乏相关培训导致无法有效使用这些工具, 从而限制了 AI 的临床应用。而且, 当前人工智能主要集中在病理影像诊断与疾病预测等少数领域, 其他复杂医疗场景如手术规划和个性化治疗方案的应用尚处于探索阶段。

3.2 伦理问题

医工结合带来的技术进步也引发了新的伦理挑战。例如, AI 算法的决策透明性、基因编辑的伦理争议、可穿戴设备可能涉及的隐私泄露问题等。当 AI 系统出现错误时, 责任的界定与患者隐私的保护成为法律上的空白领域, 急需建立明确的规章制度。此外, 现有法律法规难以跟上技术进步, 导致 AI 医疗产品的审核与监管存在诸多空白。

3.3 成本与普及化

高端医疗设备与技术的研发与应用成本高昂, 限制了其在资源有限地区的推广。医工融合项目的开展需要投入一定的资源, 包括人力、物力和财力等。例如, 利用人工智能技术研发视频评分系统, 需要专业的科研人员和先进的技术设备, 这会增加一定的成本。然而, 从长远来看, 这些投入有望带来成本的降低。例如, 通过智能化评估脑卒中患者的神经功能受损程度, 为临床医生提供重要依据, 有助于制定更合理的诊疗方案, 提高治疗效果, 减少患者的住院时间和康复成本, 降低脑卒中复发风险, 从而改善患者预后及生活质量。

在普及化方面, 医工融合的发展需要各方的共同努力。政府、医疗机构、高校和企业应加强合作, 充分发挥各自的优势, 共同推动医工融合的发展。例如, 民建海淀区委企业委员会举办医工融合主题研讨会, 提出要发挥民建密切联系经济界的特色优势, 搭建医工融合工作小组, 调动相关企业资源, 优化医疗资源配置。此外, 5G 技术与远程医疗的融合也为医工融合的普及提供了新的途径, 通过提高医疗资源的利用效率, 降低医疗成本, 有助于缓解看病难、看病贵等问题。

4 医工结合的发展方向

4.1 跨学科教育与科研平台建设

推动医学与工程学科的深度交叉, 通过建立医工结合的教育体系与研究平台, 培养复合型人才。同时可以开展专题讲座, 通过举办如罗彬博士以《科研与发明专利合作—跨区域与跨学科》为题的讲座, 聚焦医工融合, 为产学研工作提供思路和启发, 强调整合优势资源, 培育创新团队、平台和实验室, 构建协同育人体系。同时, 学校要坚持办学定位, 主动融入国家战略, 推进校企共同体迭代升级, 深化产教融合、科教融汇, 促进系统有机融合协同发展, 构建高质量发展新生态。各单位要提高认识, 主动对接, 压实责任, 狠抓落实, 加强规划引领。

4.2 数据标准化与共享

制定相关标准规范: 如北京清华长庚医院参编的《肝胆疾病标准数据规范》, 涵盖肝癌全流程的诊疗

及健康数据，遵循信息化、智能化的应用要求，既是临床研究领域的专业规范，也是信息科技领域的技术标准，作为医工交叉合作的创新型医疗科技标准体系，有助于推进国家肝胆疾病数据库建设，实现标准化数据互联互通。^[4]

推动医疗数据标准化：通过制定和实施统一的数据规范，消除数据壁垒，促进医疗数据的流通和利用。国内外已经制定了一系列医疗数据相关标准，如 HL7、DICOM、ICD 等，并在不同程度上得到了应用。

促进医疗数据共享：建立共享机制，实现不同医疗机构、不同系统之间的数据共享与交换，提高数据利用效率。在数据标准化与共享过程中，需建立完善的数据安全保障机制，确保患者隐私和数据安全。

重新审视医工交叉中医生和工程师的角色和关系：医生应参与到算法开发的过程中，将医学知识和临床经验融入到算法设计中，以数据驱动为根本的同时，充分发挥领域知识的作用。

加强跨学科的交流：如通过像 ISICDM 这样的理工医大融合的会议，促进不同专业人士的学术交流与合作，激发产学研医协同创新与技术落地。

4.3 伦理法规的完善

通过制定针对医工结合技术的伦理与法律规范，确保技术研发与应用过程符合伦理要求，保障患者权益。

加强学术研讨：举办相关主题的学术论坛，邀请医工交叉领域的专家学者共同探讨伦理法规问题，分享经验和见解。

设立专门研究项目：组织开展医工交叉伦理法规方面的研究项目，深入探讨相关问题，为完善法规提供理论支持。

结合临床需求：以临床需求为导向，制定符合实际情况的伦理法规，确保其具有可操作性和实用性。

推动多部门合作：联合学校、医院、相关企业以及政府部门，共同参与医工交叉伦理法规的制定和完善，形成合力。

借鉴国际经验：关注国际上医工交叉伦理法规的发展动态，吸收有益的经验 and 做法，结合我国实际情况进行本土化应用。

加强宣传教育：提高医工交叉领域从业人员的伦理法规意识，使其在工作中自觉遵守相关规定。

4.4 提升技术可及性

通过研发低成本、高性能的医疗技术，推动精准医疗在全球范围内的普及化应用。

加强学术研讨：举办如“更融合，更前沿——拥抱医工结合新浪潮”的主题论坛，国内医工结合领域的专家学者就相关话题进行学术研讨，分享经验，共同助力医工结合领域新发展。

推进产学研用全链条完善：从推进核医学技术创新、推动科技创新成果转化、积极发展前沿医疗三方面不断完善健全产学研用全链条，更好满足人民群众多层次、多元化的健康需求。

加强医工交叉合作：医疗机构与高校积极携手，深入推进医工交叉融合，努力构建交叉学科科技创新平台体系；立足医学、生命和电子信息等学科交叉领域，加强关键技术攻关，突破关键共性和前沿引领技术，加速科技成果转化；加速人才吸引和培养，构建高素质人才队伍。

纳入国家战略：世界各国纷纷将医工融合纳入国家战略，以应对日益复杂的健康问题和老龄化社会带来的医疗挑战。中国政府也在相关规划纲要中明确提出要加强医学与工程技术的深度融合，推动健康产业的升级与创新。^[5]

推动技术应用：通过将先进的工程技术与医学研究相结合，应用高精度的医疗设备和技術，如影像诊断设备、手术机器人和可穿戴健康监测设备等，使医学实践更加精准和高效。^[6]同时，利用人工智能和大数据技术实现疾病的早期预测、个性化治疗方案的制定，并提高医疗服务的智能化水平；发展生物工程和再生医学，为治疗复杂疾病和修复受损组织提供新的治疗方法。

建立创新研究平台：建立如合肥的医工融合医疗装备创新研究平台，致力于研发先进的医疗仪器，聚

焦于满足临床需求,进行微器件打印和基因测序,在辅助生殖、细胞治疗等方面提供多种技术支持。

开展创新能力平台设计与实践:设计和建设医工融合专业创新能力平台,充分利用学生的业余时间开展第二课堂,探索形式多样的培养渠道,根据实际情况分目标建设,建立不同导向的创新的平台,引导创新理论与实践。

5 结论

医工结合是实现精准医疗的重要路径,为医学的发展提供了新的动力。尽管在技术、伦理和经济层面存在挑战,但通过加强学科交叉合作、完善法规政策以及降低技术门槛,医工结合将在未来医学中发挥更大的作用。

参考文献:

- [1]万遂人,顾晓松,骆清铭等.生物医学工程发展方向和我国高端医疗器械突破点[J].广西医科大学学报,2023(04):27-32.
- [2]姚佳烽,邓琪,刘凯.基于医工融合的高端医疗装备研究进展[J].机械制造与自动化,2022(02):7-10+14.
- [3]唐旻尧.远程医疗科技的应用与实践[J].自动化应用,DOI: 10.19769/j.zdhy.2024.S2.054
- [4]冯晓彬,黎成权,杨爱平等.《肝胆疾病标准数据规范》系列解读[J].中华消化外科杂志,2021-01-20
- [5]张道强.“医工融合”专栏序言[J].数据采集与处理,2024-7-15

Research on the Application of Medical-Engineering Integration in Precision Medicine

Wu Tongshuyu¹

¹*School of Control Science and Engineering, Shandong University, Jinan, Shandong 250002, China*

Abstract:

Medical-engineering integration represents a significant trend in the convergence of modern medicine and engineering technologies, playing a pivotal role in the rapid advancement of precision medicine. This paper begins with an overview of the fundamental concepts and developmental trajectory of medical-engineering integration, analyzes four major application scenarios in the field of precision medicine, and explores current challenges related to technology, ethics, and cost. It also proposes directions and recommendations for future development. The study shows that medical-engineering integration not only enhances the efficiency and accuracy of healthcare services but also promotes interdisciplinary collaboration and industrial innovation between medicine and engineering.

Keywords: Medical-engineering integration; Precision medicine; Biomedical engineering; Intelligent healthcare; Interdisciplinary collaboration

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.602

人工智能赋能冠心病远程心脏康复的研究进展

姚剑^{1,5} 岑开源^{1, 2, 3, 4, 5}

(¹广西壮族自治区桂东人民医院心血管内科, 广西梧州, 543000; ²马来西亚沙巴大学医学与健康科学学院, 马来西亚沙巴, 88000; ³贺州市八步区人民医院医务科, 广西贺州, 542803; ⁴广西壮族自治区桂东人民医院贺州分院医务部, 广西贺州, 542807; ⁵桂林医科大学附属桂东人民医院心血管内科, 广西梧州, 543000)

摘要 冠心病 (Coronary Heart Disease, CHD) 是全球主要致死和致残疾病之一, 其慢性病程决定了长期管理和康复的必要性。远程心脏康复 (Telecardiac Rehabilitation, TCR) 作为二级预防的重要手段, 可提高患者的心血管健康水平。然而, 传统 TCR 在个性化、依从性及实时监测方面仍存在局限。人工智能 (Artificial Intelligence, AI) 通过智能监测、机器学习及个性化干预, 为 TCR 提供精准、高效的管理方案。本文综述 AI 在 TCR 中的应用进展, 重点探讨智能监测、个性化干预及技术挑战, 并展望未来发展方向。

中文关键词: 冠心病; 远程心脏康复; 人工智能; 智能监测; 个性化干预; 机器学习; 二级预防; 健康管理

1. 引言

冠心病 (Coronary Heart Disease, CHD) 长期以来居高不下的发病率和病死率, 已成为全球公共健康领域的重要挑战。其病程较长, 复发率和致残率均较高, 仅依赖急性期治疗难以显著改善患者的长期预后[1]。心脏康复 (Cardiac Rehabilitation, CR) 模式作为 CHD 二级预防的核心方案, 其提升心肺功能、改善健康相关的生活质量 (Health-Related Quality of Life, HRQoL) 的临床价值已获得大量循证医学证据支持[2-4]。地理空间限制与医疗资源区域分布差异导致传统中心康复 (Center-Based Cardiac Rehabilitation, CBCR) 治疗存在显著依从性缺陷, 直接影响预后效果并增加心血管事件复发风险。远程医疗技术通过可穿戴设备与信息通信系统构建新型远程心脏康复 (Tele-Cardiac Rehabilitation, TCR) 路径, 使居家患者能持续获取专业医疗支持[5,6]。在此基础上, 人工智能 (Artificial Intelligence, AI) 技术深度介入医疗数据流后, 实时动态监测系统可解析多维度生理指标, 构建个性化风险预测模型; 这种技术融合不仅优化了运动处方的精准度, 更通过智能反馈机制建立医患互动新范式[7,8]。当前研究聚焦于异构医疗数据的融合处理、深度学习模型的迭代优化及隐私计算框架开发[9-12], 但跨平台数据标准化、算法泛化能力验证、长期成本效益分析仍制约着技术转化进程。本综述将聚焦 AI 技术在 TCR 中的最新应用进展, 并探讨其未来发展方向。

2. 远程心脏康复的有效性

¹ *共同第一作者和通讯作者: 岑开源, cky163163@163.com <https://orcid.org/0009-0006-7947-2909>

2.1 远程 vs.传统康复：疗效对比

TCR 在核心心肺运动功能的改善方面，与 CBCR 疗效相当，甚至在某些方面更具优势。一项纳入 2742 例 CHD 患者的 Meta 分析揭示[13]：TCR 模式使左心室射血分数提升 2.99%、峰值摄氧量增加 2.19 ml/kg/min、6 分钟步行距离延长 29.21 米，患者 HRQoL 评分亦呈现显著优化趋势，证实该模式对心肺功能重建及运动耐力提升具有明确临床价值。需关注的是，体重指数调控、血压管理及焦虑抑郁等心理健康指标未呈现统计学显著差异，暗示远程干预模式在心血管风险综合管理层面仍存在技术改进空间。随机对照非劣效性试验[14]证实 TCR 与 CBCR 干预具备等效临床价值。最大摄氧量 (Maximal Oxygen Uptake, VO_2 max) 提升幅度显示 TCR 与 CBCR 具有统计学非劣效性，证明数字化康复模式可替代传统机构化方案；TCR 组受试者 24 周随访数据显示日常久坐时长明显缩短，暗示移动医疗技术对行为模式改善存在独特作用。CBCR 组在干预 12 周初期呈现腰臀围度更大幅度下降，但随时间推移体成分指标差异呈现趋同态势。成本效益分析揭示远程模式单次服务成本较传统模式降低 28.6%，伴随药物支出同步缩减，证实数字化转型兼具经济优势；住院费用维度未显现组间差异，提示 TCR 对整体医疗资源消耗的调控机制尚存研究空白。这种基于移动平台的康复体系在可及性提升、费用控制及治疗依从性强化维度展示出可观应用前景。

2.2 远程康复的实践探索：特殊时期应用与中国人群研究

TCR 的兴起既是对传统康复模式局限性的回应，更在特定时期凸显不可替代性。新冠疫情 (COVID-19) 导致医疗机构承压加剧，线下康复中心服务中断与患者持续康复需求间的矛盾亟待解决。TCR 模式的应用不仅维持了患者康复进程的连续性，更显著降低院内感染潜在风险。针对 CHD 患者的 COVID-19 揭示关键发现[15]：远程干预组在峰值摄氧量 (Peak Oxygen Uptake, VO_2 peak)、无氧阈值摄氧量及峰值负荷等核心生理指标方面，与 CBCR 组差异未达统计学意义。数据证实远程模式在医疗资源紧张时仍能提供循证支持的康复管理方案，保障患者预后质量。

TCR 模式的临床应用范围具有多维研究价值。欧美国家虽已建立相对成熟的 TCR 研究体系，中国本土化实践仍集中于探索阶段，基于特定人群的临床研究初步验证了该模式的实施效果。汕头地区 PCI 术后低危患者随机对照试验数据显示[16]：家庭远程康复方案在 6 分钟步行距离、健康状态评分、烟草依赖程度及心脏抑郁量表等核心指标改善幅度显著优于常规护理组；数字健康素养水平较低的受试对象亦展现出良好的方案依从性。该实证结果不仅证实家庭 TCR 方案在中国医疗场景下的可操作性，更为区域性差异化推广路径的构建提供了数据支撑。TCR 的优势在心理健康和生活质量提升方面也显示出积极作用。一项远程心电监护联合 CR 的研究[17]，经 6 个月干预后，其左室射血分数 (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) 值较基线提升 3.79%， VO_2 peak 增加 8.11%；SAQ 量表评估的生活质量维度评分达到 (75.51±10.81) 分，显著高于常规康复组。心理评估方面，干预组 SAS、SDS 标准分分别下降至 (36.94±7.22) 和 (42.15±5.98) 分，PSQI 睡眠质量指数改善幅度达 2.18 分。这种融合生理监测与行为干预的数字化康复模式，通过实时数据反馈建立了医患协同管理机制，在优化心肺功能的有效缓解了患者因长期患病产生的负性情绪，促进健康生活方式的形成与维持。

3. 智能监测技术在远程心脏康复中的应用

智能监测技术是 TCR 实现智能化、个性化跃升的核心驱动力。TCR 采用多生物传感器远程监测，测量精度与数据传输稳定性均表现优异，即便网络偶有波动致数据遗失，亦可通过系统优化加以缓解[18]。可穿戴设备及远程心电监护系统实时捕获生理数据，为 TCR 方案精细调整奠定科学基础，安全性和有效性大幅跃升。相比常规 CBCR 训练[19]，TCR 组的心律失常 (18.7% vs. 42.0%)、无症状心肌缺血 (22.7% vs. 65.3%) 及胸闷气急 (28.0% vs. 56.7%) 检出率明显降低 ($P=0.001$)，提示其在早期异常识别和干预方面更具优势。

此外, 该 TCR 组患者的 LVEF 从 49.2% 提高至 51.0%, 6MWD 由 287.0m 增加至 337.7m, HRQoL 评分从 63.4 ± 11.3 提升至 75.6 ± 13.0 , 并有效降低再入院率 (24.7% vs. 12.7%, $P < 0.01$)。尽管数据传输可能受到网络波动影响, 但通过系统优化可确保监测稳定性, 为精准康复提供可靠依据, 进一步提升安全性和治疗效果。进一步验证了远程监测在降低不良事件风险及优化个体化康复策略方面的优势[20]。TCR 领域正经历可穿戴设备的技术渗透浪潮。智能设备在运动处方生成、脉搏波监测等环节具备实时反馈机制; 这种技术特性显著提升了康复训练的精准执行效率[21]。但数据测量偏差、隐私泄露风险、用户行为黏性不足构成核心挑战。临床观察发现[22], 心率监测装置、智能腕带、运动追踪器等硬件虽然实现了体征参数个性化追踪功能, 其数据波动性、设备续航能力与患者的持续使用意愿仍制约着技术转化效果。技术优化方向应聚焦传感器精度升级与用户交互界面改进双重路径, 通过增强设备可靠性和人机互动性来拓展临床应用边界。

3. 个性化干预策略的探索

3.1 个性化康复方案的构建与理论支撑

个性化干预是 TCR 优化患者康复效果和提高依从性的关键策略。相较于传统标准化方案, 个性化干预结合患者个体特征、病情状况及康复需求, 制定精准的康复策略, 并根据康复进展动态调整。研究表明[23], 单一模式难以适应不同患者的需求, 康复方案的制定应综合考虑核心内容、影响因素、患者偏好及实施方式, 以提升长期依从性并确保康复效果的稳定性。一项基于社会认知理论 (Social Cognitive Theory, SCT) 的研究, 针对 CHD 经皮冠状动脉介入治疗术后患者, 构建了 TCB 方案[24]。该方案经循证文献检索、专家小组讨论及德尔菲法咨询形成, 涵盖综合评估、康复认知纠正、社会支持完善及康复路径实施四大模块, 细化为 10 个二级条目及 27 个三级条目, 自我效能、社会支持及心理调适是影响患者康复依从性的关键因素。另外个性化康复既要应关注生理指标改善, 还需强化心理干预和社会支持, 以提升患者的康复信心和自我管理能力。个性化康复方案的构建为 CHD 患者的 TCR 提供了系统化框架, 也为 CR 护理的个性化干预奠定了理论基础。

3.2 个性化运动康复与技术辅助干预

个性化干预有助于优化康复效果, 提高患者的运动依从性。一项远程医疗辅助运动计划 (Telemedicine-Assisted Exercise Program, TAEP) 在 CHD 的干预成效提供了有力佐证[25]。该计划为期 12 周, 包含视频指导下的力量、灵活性及协调性训练, 运动强度通过 Borg 量表和谈话测试进行控制。研究发现, 完成 TAEP 的患者中, 95% 达到了耐力训练推荐量, 64% 完成了建议的力量训练, 并在 1 分钟坐立试验及 HRQoL 方面均显著改善。此外, 医生的运动指导与运动治疗师的远程个性化支持, 对提高患者依从性发挥了关键作用。进一步揭示了个性化运动康复不仅依赖科学合理的训练计划, 还需结合专业团队的远程指导和实时反馈, 以确保患者安全、降低运动风险, 并优化康复效果。除运动干预外, 技术赋能的个性化康复模式也逐渐受到关注。经过 12 周的远程康复训练, 实验组 (EG) 在步行行为 ($\beta = -763.3$, $p < 0.001$)、身体活动总量 ($\beta = -711$, $p = 0.003$)、运动自我效能感 ($\beta = -1.19$, $p < 0.001$) 和睡眠质量 ($\beta = 1.69$, $p = 0.012$) 方面均显著优于对照组 (CG)。虽然两组在心肺适能和 HRQoL 上无显著差异, 但远程康复训练能够有效提高运动意愿, 增加身体活动水平, 并优化睡眠质量[26]。这一发现突出了技术赋能的个性化康复模式在改善生活方式和健康管理中的重要作用。混合心脏康复 (Hybrid CR) 通过远程监测、教育支持和个体化管理相结合, 为不同患者提供更精准的康复指导。研究调查了英格兰三个 CR 中心对 Active+me REMOTE 混合 CR 应用程序的使用情况[27]。患者可依据自身需求调整康复计划, 并通过可穿戴设备实时上传生理数据, 同时医护人员可精准追踪患者的康复进展, 并在必要时进行远程干预。毋庸置疑混合式 CR 的推广仍然受到政策审批、标准化流程及医疗体系整合等因素的限制。这提示我们, 在推动个性化康复广泛应用时, 还应充分考虑医疗资源的合理配置、患者的康复体验以及技术辅助等关键因素。从 SCT 的 TCR 方案, 到 TAEP 远程运动康复计划, 再到 Active+me REMOTE 混合 CR, 这些模式均体现了个性化 TCR 从被动管理向主动健康管理的转变。

4.技术与实施挑战

4.1 患者端挑战：数字鸿沟与技术可及性

尽管 AI 推动了 TCR 的发展,但患者端仍面临诸多技术和实施挑战,数字鸿沟问题尤为突出。COVID-19 疫情虽促进了远程医疗的发展,却也扩大了不同群体在技术获取和使用上的差距,尤其是老年患者因缺乏数字设备或操作经验,难以顺利接受 TCR[28]。这一问题影响 TCR 的可及性,还可能加剧医疗公平性的失衡,使部分患者无法充分受益。故而在推进远程康复时,亟需缩小数字鸿沟,提升弱势群体的技术适应能力,使更多患者享受科技进步带来的医疗便利。技术可及性也是影响 TCR 推广的重要因素。宋燕新等人研究发现[29],智能设备使用能力、高学历背景、运动习惯及社区医疗资源的可及性,均与患者接受 TCR 的意愿呈正相关。换言之,健康意识较强、具备一定数字技能的患者更容易适应 TCR,而不熟悉智能设备或缺乏运动习惯的患者,则可能面临较大适应障碍。TCR 的推广除了依赖技术进步,还需结合不同群体的特点制定个性化的教育方案和推广策略,以提高患者的接受度并促进长期依从性。值得注意的是,TCR 的推广需融入更广泛的医疗体系与社会支持网络。基于国际功能、残疾和健康分类理论的研究指出:TCR 的实施受医疗设备的可及性、政策支持、患者态度及健康素养等多重因素影响[30]。由此可见,在推动 TCR 发展还应结合不同地区的医疗资源状况优化康复模式。

4.2 监管与伦理挑战：数据安全与人工智能治理

除了患者端的适应问题,AI 医疗设备的监管与伦理治理也是 TCR 广泛应用的重要挑战。随着 AI 在医疗领域的深入应用,如何确保其安全性、可靠性和合规性 成为学术界和监管机构的关注重点。WHO 提出的《基于 AI 的医疗设备生成证据:训练、验证和评估框架》指出,AI 医疗设备的全生命周期管理需涵盖证据生成、标准化评估及质量控制,以确保技术的安全性和有效性[4]。因此建立统一的证据标准、评估框架及数据共享体系,对于推动 AI 医疗设备的可持续发展至关重要。然而,中国医学装备行业在 AI 监管体系方面仍处于探索阶段,如何借鉴国际经验并结合本土需求,制定适应性的监管体系,仍是未来亟需解决的问题。与此同时,医疗 AI 的伦理治理问题也日益受到关注。现有医疗伦理框架难以完全适应 AI 技术带来的挑战,主要涉及算法透明度、患者隐私保护、算法偏见及医疗责任归属等方面[31]。患者对 AI 系统的信任度也影响其接受程度,特别是部分老年患者担忧远程监测数据的应用可能取代面对面医疗服务,从而影响诊疗质量。构建合理的伦理监管体系,确保 AI 在医疗领域的公平性、安全性和可解释性,是推动 TCR 可持续发展的关键。同时,加强数据安全保护、优化算法透明度以及完善法律法规,将有助于提升医疗 AI 的可信度。

5.人工智能在冠心病的机遇与挑战

AI 凭借强大的数据处理与模式识别能力,在疾病诊断、治疗优化、患者管理及医学影像分析等多个领域展现出广阔应用前景。其技术依托深度学习、自然语言处理和神经网络等方法,已在癌症、心脑血管疾病及神经系统疾病的早期筛查、个体化治疗和预后预测中发挥重要作用 [1,7,9]。AI 结合智能监测设备可基于 ECG、脉搏波和血压数据分析心血管事件风险,优化 CHD 患者的长期健康管理 [9]。同时,AI 在放射影像学、药物研发和远程医疗中不断突破,提高诊断精准度,加速新药开发,并赋能医疗资源匮乏地区 [10,11]。然而,AI 的广泛应用仍面临数据标准化、隐私保护、伦理监管及医疗体系融合等挑战 [12]。医疗决策的透明性、算法公平性及患者信任问题亟待解决,尤其是在发展中国家,设备成本和技术普及度仍是阻碍 AI 落地的重要因素 [11]。有鉴于此,在促进 AI 医疗技术革新的进程中,必须强化监管机制与伦理规范,保障其应用的安全性、公正性及可持续性,从而切实提升 CHD 诊疗水平[31,32]。

5. 结语与展望

AI 正以前所未有的速度推动 TCR 向精准化、个性化和智能化方向演进, 为 CHD 患者提供更高效的康复路径。AI 技术的深度应用不仅优化了康复方案, 提高了依从性, 同时也增强了远程监测的实时性和干预的针对性。然而, 技术普及不均、患者接受度差异、伦理监管和数据安全等问题仍制约其广泛落地, 尤其在老龄群体和资源匮乏地区, 如何提升技术可及性和使用便利性仍是待解难题。近年来, 个性化干预与智能监测技术的突破性进展, 使远程康复体系更加完善。结合远程医疗、智能可穿戴设备以及混合康复模式, TCR 正朝着更加精准、智能和动态调控的方向迈进。未来, 多源数据融合、AI 驱动的智能预测模型和远程协作机制将进一步增强康复方案的适配性和优化能力。此外, 加强伦理监管、强化数据安全保护, 以及提升患者的数字健康素养, 将有助于促进 AI 在 CR 领域的信任度和可持续发展。

综上所述, AI 不仅在 TCR 中发挥核心支撑作用, 更在重塑 CHD 康复模式, 推动医疗可及性和康复质量提升。随着技术不断演进和应用场景的丰富, AI 赋能的 TCR 有望成为未来 CR 的重要方向, 为 CHD 患者带来更精准、高效的康复方案。

作者贡献

姚剑和岑开源共同负责研究资料的收集与整理、论文撰写和构思与设计; 岑开源负责文章修订建议, 文章思路, 构思, 最终版本修订, 对论文负责。

利益冲突

无

参考文献

- [1] HIRANI R, NORUZI K, KHURAM H, et al. Artificial intelligence and healthcare: a journey through history, present innovations, and future possibilities[J]. Life, 2024, 14(5): 557.
- [2] KACHUR S, LAVIE C J, MORERA R, et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in cardiovascular disease[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2019, 17(8): 585-596.
- [3] KORYTKO Z, MAISTRUK M, PAVLYUK Y P O, et al. The use of physical rehabilitation for the recovery of patients with hypertension associated with diabetes mellitus[J]. Journal of Physical Education and Sport, 2025, 25(2): 302-310.
- [4] 李志勇, 邱晓岚, 杨建龙, 等. WHO 为基于人工智能的医疗设备生成证据训练验证和评估框架解析及其对我国医学装备行业的启示[J]. 中国医学装备, 2022(07): 157-167.
- [5] 庄洪波, 刘刚, 许丹焰. 远程心脏康复——数字健康技术在心血管疾病管理中的应用与挑战[J]. 广西医学, 2024, 46(6): 808-813.
- [6] 郭梦雪, 刘淑娟, 王肇元, 等. 远程医疗在 CHD 病人居家心脏康复中的应用进展[J]. 全科护理, 2024(11): 2041-2044.
- [7] DAVENPORT T, KALAKOTA R. The potential for artificial intelligence in healthcare[J]. Future Healthcare Journal, 2019, 6(2): 94-98.
- [8] ALDALI M. Artificial Intelligence Applications in Healthcare[J]. AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences, 2024: 597-605.
- [9] ANAND N. Advancement in AI-Based Devices for Monitoring Heart Health in Patients with Cardiac Conditions[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH IN ENGINEERING AND MANAGEMENT, 2024, 08(05): 1-5.
- [10] WEN Z, HUANG H. The potential for artificial intelligence in healthcare[J]. Journal of Commercial Biotechnology, 2023, 27(4).
- [11] ZUHAIR V, BABAR A, ALI R, et al. Exploring the Impact of Artificial Intelligence on Global Health and Enhancing Healthcare in Developing Nations[J]. Journal of Primary Care & Community Health, 2024, 15.

- [12] ISLAM Md M. Exploring the Impact of Artificial Intelligence in Healthcare[J]. Journal of Artificial Intelligence General science (JAIGS) ISSN:3006-4023, 2024, 2(1): 171-188.
- [13] 张敏, 王琳, 邢娅娜. 家庭远程心脏康复对 CHD 患者临床结局影响的 Meta 分析[J]. 护士进修杂志, 2023(08): 723-729.
- [14] MADDISON R, RAWSTORN J C, STEWART R A H, et al. Effects and costs of real-time cardiac telerehabilitation: randomised controlled non-inferiority trial[J]. Heart, 2018, 105(2): 122-129.
- [15] FANGET M, BAYLE M, LABEIX P, et al. Effects of Cardiac Telerehabilitation During COVID-19 on Cardiorespiratory Capacities in Patients With Coronary Artery Disease[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13.
- [16] FANG J, HUANG B, XU D, et al. Innovative Application of a Home-Based and Remote Sensing Cardiac Rehabilitation Protocol in Chinese Patients After Percutaneous Coronary Intervention[J]. Telemedicine and e-Health, 2019, 25(4): 288-293.
- [17] 潘海燕, 唐荣, 陈丽华, 等. 远程心电监护指导下居家运动康复对经皮冠状动脉介入治疗术后患者运动耐力及生活质量的影响[J]. 中国康复, 2023(10): 600-605.
- [18] RAWSTORN J C, GANT N, WARREN I, et al. Measurement and Data Transmission Validity of a Multi-Biosensor System for Real-Time Remote Exercise Monitoring Among Cardiac Patients[J]. JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies, 2015, 2(1): e2.
- [19] 姜衡, 于曼丽, 李彬, 等. 远程心电监测在 CHD 合并慢性心力衰竭患者心脏康复中的应用价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2022(06): 723-728.
- [20] KERKAR P, HARKRISHNAN S, Sawhney J P S, et al. Implementing Remote Cardiac Rehabilitation: Strategic Framework[J]. Heart Failure Journal of India, 2024, 2(3): 156-169.
- [21] CHATURVEDI A, PRABHAKARAN D. Transforming Cardiovascular Care With Digital Health: The Past, Progress, and Promise[J]. JACC: Advances, 2024, 3(9_Part_1): 101183.
- [22] 方海丽, 周秀玲, 胡安琪. 可穿戴健康类设备在心脏康复患者中的应用及展望[J]. 中国医疗设备, 2025, 40(2): 143-148.
- [23] 孙旖璇 寇洁. 心脏远程康复在心血管疾病中的应用研究进展[J]. 循证护理, 2025, 11(1): 61-67.
- [24] 戴玲, 周建伟, 郑明香, 等. 基于社会认知理论的 CHD 经皮冠状动脉介入术后 期远程家庭心脏康复方案的构建[J]. 实用临床医药杂志, 2024(22): 110-114.
- [25] HAGENAUER J, KRESTAN S, NEURURER S, et al. Telemedicine-assisted exercise program (TAEP) for coronary heart disease[J]. Current Issues in Sport Science (CISS), 2024, 9(4): 036.
- [26] Lai C Y, Lin C H, Chao T C, et al. Effectiveness of a 12-week telerehabilitation training in people with long COVID: A randomized controlled trial[J]. Annals of physical and rehabilitation medicine, 2024, 67(5): 101853.
- [27] DAMERY S, JONES J, HARRISON A, et al. Technology-enabled hybrid cardiac rehabilitation: Qualitative study of healthcare professional and patient perspectives at three cardiac rehabilitation centres in England[J]. PLOS ONE, 2025, 20(3): e0319619.
- [28] ASTLEY C M, CLARKE R A, CARTLEDGE S, et al. Remote cardiac rehabilitation services and the digital divide: implications for elderly populations during the COVID19 pandemic[J]. European Journal of Cardiovascular Nursing, 2021, 20(6): 521-523.
- [29] 宋燕新, 任川, 刘萍, 等. 熟练使用智能手机有助于 CHD 患者接受基于家庭的远程心脏康复[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019(03): 20-24.
- [30] 曹雨菡, 李瑾, 何民, 等. 基于 ICFCHD 患者远程康复的 Scoping 综述[J]. 中国康复理论与实践, 2023(04): 433-442.
- [31] 汪琛. 基于价值嵌入的医疗人工智能伦理治理研究: 04[D]. 中国科学技术大学, 2023.
- [32] 金春林, 何达. 人工智能在医疗健康领域的应用及挑战[J]. 卫生经济研究, 2018(11): 3-6.

Research Progress on AI-Enabled Telecardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease

YAO Jian ^{1,5} CEN Kaiyuan ^{1,2,3,4,5}

¹ Cardiovascular Department, Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous, Guangxi 543000, China

² Faculty of Medicine and Health Sciences, University Malaysia Sabah, UMS, Kota Kinabalu, Sabah 88000, Malaysia

³ Medical Affairs Department, Babu District People's Hospital of Hezhou, Guangxi 542803, China

⁴ Medical Affairs Department, Hezhou Branch of Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi 542807, China

⁵ Cardiovascular Department, Affiliated Guidong People's Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 543000, China

Abstract Coronary Heart Disease (CHD) is one of the leading causes of mortality and disability worldwide, necessitating long-term management and rehabilitation due to its chronic nature. Telecardiac Rehabilitation (TCR), as a crucial approach to secondary prevention, can enhance patients' cardiovascular health. However, traditional TCR still faces limitations in personalization, adherence, and real-time monitoring. Artificial Intelligence (AI), through intelligent monitoring, machine learning, and personalized interventions, provides precise and efficient management solutions for TCR. This review summarizes the progress of AI applications in TCR, with a focus on intelligent monitoring, personalized interventions, and technological challenges, while also discussing future development directions.

Keywords: Coronary Heart Disease; Telecardiac Rehabilitation; Artificial Intelligence; Intelligent Monitoring; Personalized Intervention; Machine Learning; Secondary Prevention; Health Management

Co-first author and corresponding author: CEN Kaiyuan,, cky163163@163.com
<https://orcid.org/0009-0006-7947-2909>

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.570

中医药蜡疗治疗膝骨关节炎研究进展

薛诺¹, 赵欣¹, 梁家琛¹, 李小玮¹, 徐昶华¹, 宋成¹, 李红娟¹
(¹ 陕西中医药大学, 陕西, 咸阳, 712000)

摘要: 系统检索中国知网、维普、万方、PubMed 数据库, 检索时限为 2007—2024 年中药蜡疗结合治疗膝骨关节炎 (Knee osteoarthritis, KOA) 相关临床及机制研究的文献, 从蜡疗与中医疗法干预措施结合方面进行综述, 指出中药蜡疗可能通过加速局部血液和淋巴液的循环, 加快新陈代谢, 促进局部软组织水肿和炎症的消散与吸收, 减轻肿胀, 消除疼痛等来改善症状, 目前有关基础研究较少, 机制尚不明确, 具体疗法作用疗效、临床研究的科学性及远期效应等方面仍待完善及探索。

关键词: 膝骨关节炎; 中药蜡疗; 研究进展

膝骨关节炎 (Knee osteoarthritis, KOA), 表现为关节疼痛、肿胀、僵硬等症状, 近年来已成为一个重要的健康问题^[1]。KOA 是一种慢性退行性的疾病, 随着年龄的增加, 进而发生退变, 造成关节软骨的磨损、关节间隙变窄、骨质增生、滑膜增生, 导致下肢功能障碍并且影响生活质量^[2]。KOA 与老龄化密切相关, 亚洲地区正在进入老龄化时代^[3]。同时, 年龄、性别、肥胖、遗传和创伤等也是增加 KOA 发病风险的因素^[4]。

石蜡热容量大, 导热性小, 冷却时能够释放出大量的热能, 同时具有保温时间长, 可塑性强的优点; 此外, 蜡膜能够对皮肤、皮下组织产生适度的机械压迫, 可加速局部血液和淋巴液的循环, 加快新陈代谢, 减轻肿胀及疼痛^[53]。中医药结合蜡疗治疗 KOA, 利用石蜡温经通络、塑形、保温时间长等优点, 使热气与药理作用充分结合, 有效激发膝关节经气, 达到通络止痛, 缓解关节疼痛、肿胀、僵硬的效果。本研究系统整理蜡疗治疗 KOA 治法, 为后续研究提供支撑。

1 中医对 KOA 病因病机的认识

膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)中明确指出 KOA 是一种筋骨共病、痿痹共存的疾病^[6]。高士宗《素问直解》中认为“痿”即“委弃不用”。根据 KOA 病变日久所表现出的韧带松弛或挛缩、肌肉萎软无力、运动受限, 甚则肢体瘫痪的临床症状, 可将其归为中医“痿证”范畴^[6]。庞坚等^[5]发现 KOA 病变日久, 关节周围骨骼肌的肌力减退, 肌肉萎缩表现于 KOA 疼痛之前, 其软骨退行性改变的病理特征, 亦符合中医“痿证”范畴。《症因脉治》指出“痹”和“闭”同义, 皆指因经络闭塞不通, 致机体出现“攻注作疼或凝结关节”的病, 故根据其临床表现, 可将 KOA 归为中医“痹证”范畴^[6]。

《素问·上古天真论篇》曰: “五八肾气衰……七八肝气衰, 筋不能动。”揭示老年患者肝肾功能下降, 从而导致筋骨失于濡养, 揭示本病之“本虚”; 《素问·痹论篇》中有云: “风寒

¹ 通讯作者: 赵欣, 女, 汉族, 中共党员, 硕士研究生学位, 国家三级心理咨询师, 高校创业指导师, 现工作于陕西中医药大学, 职称讲师, 主要从事中医药高等教育教学管理、大学生思想政治教育、就业创业指导工作。近年来撰写并发表论文10余篇, 主持校级科研课题2项, 参与省级课题5项, 参编论著3部。E-mail:124674939@qq.com

湿三气杂至，合而为痹也。”阐述膝痹发生是因为受到外邪风寒湿等的侵袭，外邪湿浊黏腻留滞于人体筋节遂发本病，揭示本病之“标实”；《素问·评热病论篇》总结诸病发病机制为“邪之所凑，其气必虚”；在 KOA 中体现为机体气血亏虚，筋骨失养，营卫不固，易受外邪侵袭；由上述中医发病机制来看，因脏腑虚损而致外邪留滞，是 KOA 经久不愈的关键^[37]。

病机方面，学界共识认为 KOA 与肝、肾和脾存在密切的关联性，肝藏血，为“罢极之本”，肝在体合筋，肝血滋养促使筋脉功能正常发挥；膝为筋之府，若肝血亏虚，筋不束骨，筋骨失养，可诱发 KOA；肝气不舒，则肝血运行不畅，气机失调，筋失调达，则膝关节功能活动受限；肾为“先天之本”，肾藏精，主骨生髓，精生髓，髓养骨，骨骼的强健依靠肾脏功能活动的正常；若肾虚精亏，则生髓乏源，骨骼失养，进而“不能久立，行将振掉”，发为 KOA；脾胃为气血生化之源，脾主运化、胃司受纳，一运一纳，生化精气，以供周身筋骨、肌肉之所用，故《素问·五藏生成》所言“脾主运化水谷之精，以养肌肉，故主肉”；若脾胃虚弱，精微化生不足，机体濡养失调，则见筋脉痿弱失用；或脾虚失运，水湿津液停聚，阻滞经脉，均可诱发 KOA^[37]。本病早期在内以关节软骨退行性改变为主要的病理特征，在外以骨骼肌力轻度减退或萎缩为主要表现，根源于肝脾肾三脏中的一脏或多脏亏虚、不足而发病，或虚体感受风寒湿等外邪致经络阻滞，或日久因虚致瘀、痰瘀交结而痹阻经脉，导致疼痛产生^[6]。肝肾为先天之本，脾为后天之源，肝脾肾三脏受损，必会致经脉、关节、肌肉先后天濡养失调，又反过来加重 KOA 的病机演变，如此恶性循环，周而复始，故应治以补益肝脾肾，强筋壮骨为治本之法^[36]。

2 蜡疗治法的中西医认识作用机理

2.1 中医认识

关于蜡疗的记载最早见于《肘后备急方》、《疡医大全》，原理是利用加热的石蜡或蜜蜡贴敷于人体体表或某些穴位上，产生刺激作用或温热作用，起到温通经络、行气活血、祛湿散寒的功效^[33]。蜡疗在孙思邈著《备急千金翼方》中即有记载，其中提到下颌关节脱位在手法复位后给予蜡疗治法，可促进关节的复位^[30]。蜡疗法于《本草纲目》所记载为“.....用蜡二斤，于悉罗中熔，捏作一兜鍪，势可合脑大小，搭头致额，其病立止也。于破伤风湿、暴风身冷、脚上冻疮.....均有奇效。”《外科大成》对石蜡疗法的操作过程及适应证进行了较全面地概述“悬蜡上烘之，令蜡化至滚，再添蜡屑，以井满为度。皮不痛者毒浅，灸至知痛为度，皮痛者毒深，灸至不知痛为度.....”^[29]。

2.2 蜡疗西医认识

蜡疗的温热刺激效应，能够加速局部血液和淋巴液的循环，加快新陈代谢，清除代谢产物，促进局部软组织水肿和炎症的消散与吸收，减轻肿胀，消除疼痛^[7]。将石蜡与中药结合，有效利用石蜡的塑形功能，将其贴敷于患处，达到藏气防泄之功效，通过皮肤毛细孔道，促进药物渗入并穿透皮肤，同时温热效应促进气血运行，加强全身血液循环，提高中药吸收率，从而达到疏通经络，透达腠理，祛邪和中的作用^[8]。同时，石蜡可以吸取大量热能，其保温时间长达 1h 以上，在冷却过程中体积缩小可产生柔和的机械压迫作用，机械压迫可加强药液与皮肤的接触，不致于迅速变冷和挥发，延长有效治疗的时间，冷却期间体积缩小，可压迫组织，防止组织中血液及淋巴液渗出，减轻肢体局部水肿^[9]。中药蜡疗的作用原理是将新鲜的温度适宜的药腊直接作用于皮肤，产生热效应，促进皮肤循环，使中药成分通过皮肤被人体吸收。

3 中医药蜡疗治疗 KOA 的临床研究

3.1 蜡疗结合中医特色疗法

3.1.1 蜡疗结合推拿

推拿手法具有松筋解肌、通经活络之效。罗高俊等^[9]将中药蜡疗与推拿结合，分别与单纯推拿组及中药湿敷配合推拿对比，发现中药蜡疗与推拿组有效率为 93.33%，优于其余两组 83.33% 及 86.67% 的有效率，WOMAC 均优于其余两组，改善风寒湿痹型 KOA 患者的疼痛及关节功能。王立志等^[10]发现推拿联合蜡疗、火针总有效率为 97.50% 相比单纯推拿组的 75.00%，明显偏高，能显著改善其症状。黄东来等^[12]发现

温养筋脉手法配合蜡疗组总有效率为 92.5%，电针配合 TDP 组 82.1%，VAS 评分差值比较，治疗组较对照组降低明显，具有温阳通络、温养筋脉、松解粘连、舒筋活血作用。

3.1.2 蜡疗结合艾灸

艾灸疗法作为传统医学的干预疗法之一，具有温经通络、祛寒逐痹作用。^[51]

史炎鑫等^[7]使用烫疗药热敷联合穴位艾灸，得出治疗组在疼痛、功能活动上均优于艾瑞昔布治疗组，从而缓解疼痛，改善膝关节功能。戴益慧^[13]发现蜡疗配合艾灸组和西药组治疗后，能缓解类风湿关节炎患者的疼痛症状。可见艾灸在蜡疗当中具有缓解疼痛的作用。

3.1.3 蜡疗结合针灸

针刺可有效促进肌肉松弛，改善局部血液循环，起到消除炎症水肿、粘连和镇痛的作用^[25]。颀旺军等^[11]发现采用针刺、推拿配合蜡疗治疗组治愈率、总有效率分别为 83.9%、100.0%均明显高于针刺组，对消除肿胀，松解粘连，加快损伤修复，缓解疼痛，恢复功能活动方面有明显的效果。刘汉山等^[14]研究指出针刺结合蜡疗组与针刺结合微波疗法均能减轻患者疼痛，而针刺结合蜡疗更能有效缓解 KOA 患者的疼痛，僵硬及功能障碍。江玲珠等^[15]发现中药蜡疗联合腕踝针组 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数评分均低于单纯蜡疗组，马小娟^[23]发现温针灸加蜡疗治疗的效率为 97.5%，而电针治疗组为 85.0%，可明显改善 KOA 临床症状，缓解疼痛。李宏玉等^[27]观察 40 例患者发现针刺结合蜡疗组 VAS 评分、WOMAC 评分较针刺组患者明显降低。李苏茜等^[45]发现子午流注中药蜡疗组总有效率为 83.87%，蜡疗组为 72.73%，临床疗效优于蜡疗组，因此，子午流注中药蜡疗在改善 KOA 患者疼痛效果显著。吴苏雅^[46]发现，针灸联合中药蜡疗在治疗后 Lysholm 评分及总有效率高于单纯针灸组，而 VAS 评分及 AIMS 评分更低，进一步证实了联合疗法的优势。

3.1.4 蜡疗结合电针

电针疗法是基于传统毫针刺法，通过在毫针上施加电刺激的一种现代针灸技术。临床实践中可根据不同疾病选择不同波型，如疏密波、密波、断续波等。^[52]电针具有即时性、节省人力、无毒副作用、疗效确切、便捷易获取等优点^[26]。姜楠^[21]通过临床观察发现，蜡疗联合电针组总的总有效率高达 96.88%，显著高于单纯电针组的 81.25%，表明二者联合应用可显著提升临床疗效。宋鲁成等^[22]的研究亦显示，电针配合蜡疗组的总有效率为 90.70%，而单纯电针组为 72.50%，进一步证实了该联合疗法的显著疗效及良好的安全性，且操作简便易行。

3.1.5 蜡疗结合中药熏蒸

中药熏蒸疗法通过药物的温热作用及药效，经皮肤血管和结缔组织吸收直达病灶，其疗效已得到临床验证。范惠霞等^[20]使用中药熏蒸、蜡疗联合西药治疗 KOA，结果显示患者疼痛显著缓解，膝关节功能明显改善，且基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平降低。孙菊等^[24]发现中药熏洗蜡疗比单用中药的满意度更高。孟祥龙^[28]观察到中药熏洗配合蜡疗组的 VAS 和 WOMAC 评分较单纯中药熏蒸组明显降低，且总有效率更高，表明联合疗法在改善 KOA 患者症状方面具有显著优势。

3.1.6 蜡疗结合中药热奄包

中药热奄包可促进血液循环、新陈代谢及渗液吸收，减轻患者炎性症状。林麟惠等^[50]研究发现，蜡疗联合中药热奄包组患者的总有效率高于西药组，且 WOMAC 评分显著低于西药组，表明该联合疗法在治疗膝骨关节炎 (KOA) 方面具有显著疗效。尽管目前关于中药热奄包的临床研究已取得一定进展，但仍有进一步拓展的空间。未来可开展更多关于蜡疗结合中药热奄包的研究，以填补中药热奄包在相关领域的研究空白。

表1 临床研究文献汇总

干预方法	作者	治疗组	对照组	评价指标
推拿	罗高俊等 ^[9]	蜡疗推拿法: 30 例	推拿组: 30 例 中药湿敷推拿组: 30 例	VAS 评分、WOMAC 骨关节指数
	王立志等 ^[10]	蜡疗联合推拿、火针法: 40 例	推拿组: 40 例	总有效率
	黄东来等 ^[12]	蜡疗推拿法: 27 例	电针法: 28 例	VAS 评分
艾灸	史炎鑫等 ^[7]	烫疗艾灸法: 40 例	西药组: 40 例	VAS 评分、WOMAC 骨关节指数
	戴益慧 ^[13]	蜡疗艾灸法: 46 例	西药组: 40 例	VAS 评分
	颀旺军等 ^[11]	蜡疗联合推拿、针刺法: 56 例	针刺法: 56 例	总有效率
针灸	刘汉山等 ^[14]	蜡疗针刺法: 27 例	针刺微波法: 26 例	VAS 评分
	江玲珠等 ^[15]	蜡疗联合腕踝针疗法: 60 例	蜡疗法: 60 例	VAS 评分、WOMAC 骨关节指数
	马小娟 ^[23]	蜡疗温针灸法: 40 例	电针法: 40 例	总有效率
	李宏玉等 ^[27]	针刺结合蜡疗: 20 例	针刺组: 20 例	VAS 评分、WOMAC 骨关节指数
	李苏茜等 ^[45]	蜡疗子午流注法: 31 例	蜡疗组: 33 例	总有效率、WOMAC 骨关节指数
电针	吴苏雅 ^[46]	蜡疗针灸组: 44 例	针灸组: 44 例	VAS 评分、Lysholm 膝关节功能评分、AIMS 评分
	姜楠 ^[21]	蜡疗电针法: 32 例	电针法: 32 例	总有效率
	宋鲁成等 ^[22]	蜡疗电针法: 43 例	西药组: 40 例	总有效率
中药熏蒸	范惠霞等 ^[20]	蜡疗熏蒸法: 45 例	西药组: 33 例	HSS 评分、NRS 评分
	孙菊等 ^[24]	蜡疗熏洗法: 42 例	熏洗法: 46 例	总有效率
	孟祥龙 ^[28]	蜡疗熏洗法: 45 例	熏洗法: 45 例	VAS 评分、WOMAC 骨关节指数、总有效率
中药热奄包	林麟惠等 ^[50]	蜡疗热奄包法: 25 例	西药组: 25 例	总有效率、WOMAC 骨关节指数

3.2 蜡疗结合中药

3.2.1 蜡疗结合温补肾阳类中药

木定海等^[31]发现补肾活血汤联合中药蜡疗能很好地改善绝经后肾虚血瘀型 KOA 的临床症状。刘铭柏等^[43]发现养血方联合中药蜡疗可以减轻 KOA 气血虚弱证患者膝关节症状。此外, 王世华等人^[49]同样发现内服中药配合蜡疗法较西药治疗总有效率高, 且虚寒型膝骨性关节炎对膝关节的疼痛、功能改善显著。

3.2.2 蜡疗结合祛湿通痹类中药

中药中活血化瘀药物含有促进微循环及血液循环的改善、控制局部炎症反应、消除肿胀的作用。陈煦等^[29]发现蜡疗联合自制中药奄包治疗风寒湿痹型 KOA 安全性和有效性显著, 能有效提高患者的生活质量。田雪秋等^[30]亦指出, 中药蜡疗在治疗 KOA 时疗效显著, 且操作简便。李萌等^[32]发现中药涂擦联合蜡疗组效率高、VAS 评分、关节炎影响评定量表评分、Lysholm 膝关节功能评分均优于针刺组, 在治疗风寒湿痹型膝关节炎取得显著的疗效。周静等^[42]发现苗药五膏藤联合蜡疗组总有效率明显高于蜡疗组, 苗药五膏藤联合蜡疗组疼痛、功能活动均较治疗前明显降低, 治疗 KOA 临床疗效效果较好。李妍^[44]研究发现, 独活寄生

汤联合蜡疗组的总有效率高达 80%，显著高于单独使用独活寄生汤组，表明联合疗法可有效提高风寒湿痹型类风湿性关节炎的临床疗效与预后。

综上所述，活血化瘀类中药联合蜡疗在治疗膝骨关节炎方面具有显著的临床疗效，且操作简便、安全性高，值得在临床中进一步推广和应用。

3.2.3 蜡疗结合活血通络类中药

叶海霞等^[39]研究发现，中药蜡疗组在治疗瘀血痹阻型 KOA 时，临床疗效总有效率及 Rasmussen 膝关节功能评分法的各项评分均优于常规治疗组，表明其疗效显著。司红英^[38]观察到中药蜡疗配合玻璃酸钠组的总有效率及 SF-36 评分均优于单纯玻璃酸钠组，而 WOMAC 评分及 VAS 评分则低于玻璃酸钠组，进一步证实了中药蜡疗联合玻璃酸钠在治疗 KOA 时的显著疗效。陈慧娟等^[47]发现，金黄膏联合蜡疗组在治疗后 VAS 评分及 WOMAC 评分均低于西药组，表明蜡疗联合金黄膏外敷对瘀血痹阻型 KOA 具有显著的临床疗效。张玉洁^[48]研究显示，中药蜡疗膏组的治护总有效率为 97.30%，显著高于蜡疗组的 72.97%，在治疗骨性膝关节炎患者中效果显著。夏克尔·吾司曼等^[41]的研究同样证实了蜡疗联合中药疗法在治疗 KOA 中的高总有效率。

综上所述，蜡疗结合活血通络类中药在治疗瘀血痹阻型膝骨关节炎中具有显著的临床优势，其操作简便、安全性高、疗效显著，值得在临床中推广应用。

表 2 临床研究文献汇总

干预方法	作者	治疗组	对照组	评价指标
蜡疗结合温补肾阳类中药	木定海等 ^[31]	蜡疗联合补肾活血汤组：32 例	西药组：32 例	总有效率、WOMAC 骨关节指数
	刘铭柏等 ^[43]	蜡疗联合养血方组：34 例	蜡疗组：33 例 养血方组：31 例	WOMAC 骨关节指数、Lysholm 膝关节功能评分
	王世华等 ^[49]	蜡疗联合中药内服组：35 例	西药组：35 例	总有效率
	陈煦等 ^[29]	蜡疗联合中药奄包组：38 例	蜡疗组：38 例 西药组：38 例	VAS 评分、关节炎生活质量测量量表简化量表、WOMAC 骨关节指数
蜡疗结合祛湿通痹类中药	田雪秋等 ^[30]	中药蜡疗组：50 例	蜡疗组：50 例	VAS 评分、Lysholm 膝关节功能评分、总有效率
	李萌等 ^[32]	蜡疗联合中药涂擦组：40 例	针刺组：40 例	临床显效率、模拟视觉量表评分、关节炎影响评定量表评分、Lysholm 膝关节功能评分
	李妍 ^[44]	蜡疗联合独活寄生汤组：50 例	独活寄生汤组：50 例	总有效率
	叶海霞等 ^[39]	中药蜡疗组：40 例	常规治疗组：40 例	Rasmussen 膝关节功能评分 ^[38] 、总有效率
蜡疗结合活血通络类中药	司红英 ^[38]	中药蜡疗配合玻璃酸钠组：47 例	玻璃酸钠组：47 例	健康调查简表-36 (the MOS item short from health survey,SF-36)、VAS 评分、WONMAC 骨关节指数、总有效率
	周静等 ^[42]	中药蜡疗组：45 例	蜡疗组：45 例	VAS 评分、WONMAC 骨关节指数、ISOA 评分

陈慧娟等 ^[47]	金黄膏联合蜡疗组: 30 例	西药组: 30 例	VAS 评分、WONMAC 骨关节指数、总有效率
张玉洁 ^[48]	中药蜡疗组: 37 例	蜡疗组: 37 例	总有效率

3.3 蜡疗结合创新疗法

体外冲击波疗法作为一种物理学疗法,因其安全、有效、无创等优点被广泛应用于临床,具有显著的镇痛、消肿及保护软骨功能,可有效治疗膝骨关节炎(KOA),改善患者的膝关节疼痛、肿胀及功能^[17]。朱苗玲等^[16]研究发现,在基础药物治疗的基础上,联合中药蜡疗与体外冲击波治疗,能够显著改善 KOA 患者的临床症状,提升膝关节活动能力,并减轻炎症反应。

中医定向透药治疗利用温热治疗、生物磁疗技术等对患处进行理疗,疗效显著、价格经济、适用范围广^[18]。江芸等^[19]研究显示,中医定向透药疗法联合中药蜡疗的总有效率为 27%,高于西药组的 19%,且 WOMAC 评分低于西药组,表明该联合疗法能够显著提高早中期 KOA 的治疗效果,改善患者关节活动功能。

综上所述,蜡疗结合体外冲击波疗法及中医定向透药治疗等创新疗法,在临床应用中显示出显著的疗效。这些联合疗法不仅注重疗效提升,还为临床治疗提供了多样化的选择。未来仍需进一步探索蜡疗与其他创新疗法的结合应用,以优化治疗方案,为患者提供更精准、更有效的治疗手段。

表 3 临床研究文献汇总

干预方法	作者	治疗组	对照组	评价指标
创新疗法	朱苗玲等 ^[16]	蜡疗结合体外冲击波治疗: 38 例	西药组:38 例	Lequesne 评分、WOMAC 骨关节指数
	江芸等 ^[19]	中药蜡疗联合中医定向透药疗法: 30 例	西药组: 30 例	Lysholm 评分、WOMAC 评分

4 总结与展望未来

中医认为 KOA 病因在于肝脾肾三脏中的一脏或多脏亏虚、不足而发病,或易受风寒湿等外邪入侵,或日久因虚致瘀、痰瘀交结而诱发 KOA^[54]。治疗当使虚中有补,补中除痹,痹中有开,开中养虚,运用中医方剂、蜡疗热敷,扶助正气使邪气外达,通经活血通络。中药蜡疗是中医传统外治法之一,蜡疗的温热刺激效应,使毛细血管扩张,进而改善皮肤循环,提高中药吸收率,从而起到舒筋活血,减轻炎症水肿的功用,广泛应用于 KOA 的临床治疗中,较西医治疗疗效高,简便价廉且毒副作用小的优点。

近几年来,中药蜡疗治疗 KOA 的机制和临床研究表明,中医治疗可促进局部经络气血运行,通则不痛;西医通过抑制 KOA 的炎性表达,修复受损软组织,加快血液循环,促进止痛因子的释放等,从而达到治疗效果。但在蜡疗机制方面还有待进一步挖掘^[52]。蜡疗治疗膝关节功能障碍能显著提高其治疗效果,加速膝关节的功能康复,且在极大程度上降低了患者在治疗过程中的疼痛感。而且该治疗操作简单,安全可靠,价格低廉,值得临床推广应用。但具体疗效需要有力的实验数据支撑,仍有待完善。

【参考文献】

- [1] Primorac D,Molnar V,Rod E,et al.Knee osteoarthritis:a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations[J].Genes,2020,11(8):854.
- [2] Barton CJ,Lack S,Hemmings S,et al.The'Best Practice Guide to Conservative Management of Patellofemoral Pain' incorporating level 1 evidence with expert clinical reasoning[J].Br J Sports Med,2015,49(14):923-

34.

- [3] Fransen M, Bridgett L, March L, et al. The epidemiology of osteoarthritis in Asia[J]. International journal of rheumatic diseases, 2011, 14(2): 113-121.
- [4] Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies[J]. Eclinicalmedicine, 2020, 29: 100587.
- [5] 庞坚, 罗明江, 曹月龙, 等. 刍论膝骨关节炎“本痿标痹, 痹痿并存”[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(03): 25-26.
- [6] 吕世伟, 关雪峰, 杨永菊, 乔隆, 张师饶. 膝骨关节炎之中医病因病机概述[J]. 中华中医药学刊, 2024, v. 42(11): 85-88.
- [7] 史炎鑫, 王爱国, 白玉, 等. 烫疗药热敷联合穴位艾灸治疗膝骨关节炎40例临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(05): 23-26.
- [8] 郭凤红, 范鹏, 张逊, 等. 蜡疗临床应用新进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(03): 465-469+483.
- [9] 罗高俊, 赵忠辉, 黄香红, 等. 中药蜡疗结合推拿治疗风寒湿痹型膝关节骨性关节炎30例[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(07): 82-85.
- [10] 王立志, 马阳, 殷君, 等. 推拿按摩联合蜡疗 火针用于急性痛风性关节炎治疗的效果观察[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(10): 1076-1078.
- [11] 颀旺军, 吴建民, 赵彬元, 等. 针刺 推拿配合蜡疗治疗膝关节骨性关节炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(08): 73-74.
- [12] 黄东来, 凌波, 钟玉涛, 等. 温养筋脉手法配合蜡疗治疗膝关节退行性变临床疗效观察[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(06): 518-520.
- [13] 戴益慧. 蜡疗配合艾灸治疗类风湿关节炎疼痛疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(04): 341-342.
- [14] 刘汉山, 安文秀, 焦光娟. 针刺结合蜡疗治疗膝骨关节炎临床疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(03): 71-73.
- [15] 江玲珠, 徐毅, 鲍明吉, 等. 中药蜡疗联合腕踝针治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 浙江医学教育, 2021, 20(03): 49-51.
- [16] 朱苗玲, 曹慧娜, 何文全. 蜡疗结合体外冲击波治疗风寒湿阻型膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(06): 55-58.
- [17] 蒋黎明, 于小明, 丁余武, 等. 体外冲击波疗法联合站桩训练治疗膝骨关节炎的临床疗效[J]. 广西医学, 2022, 44(16): 1847-1850.
- [18] 杨小玲. 中医定向透药疗法治疗风寒湿痹型膝关节骨性关节炎的疗效及护理[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(09): 127-128.
- [19] 江芸, 何娜英. 中医定向透药疗法联合中药蜡疗干预在早中期膝骨性关节炎患者中的应用效果及护理干预[J]. 当代护士(下旬刊), 2021, 28(11): 139-141.
- [20] 范惠霞, 樊志丽, 朱炜. 中药蜡疗、熏蒸联合西药治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(10): 76-80.
- [21] 姜楠. 电针联合蜡疗治疗寒湿阻滞型膝关节骨性关节炎32例[J]. 中医外治杂志, 2018, 27(02): 17-18.
- [22] 宋鲁成, 李凤玲, 吕燕. 电针加中药蜡疗治疗膝骨性关节炎43例[J]. 中医外治杂志, 2007, (04): 22-23.
- [23] 马小娟. 温针灸加蜡疗治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎40例[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(02): 75-76.
- [24] 孙菊, 陈豆, 高洁, 等. 中药熏洗配合蜡疗治疗膝关节骨性关节炎42例临床研究[J]. 现代中医药, 2016, 36(06): 52-53+69.
- [25] 王磊. 膝骨关节炎针灸疗法临床进展[J]. 甘肃联合大学学报(自然科学版), 2010, 24(S2): 74-76.
- [26] 刘夏毅, 高峰. 不同电针参数在临床应用中的研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(10): 85-89.
- [27] 李宏玉, 朱路文, 吴孝军, 等. 针刺结合蜡疗治疗膝骨关节的随机对照研究[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(08): 1001-1002.

- [28] 孟祥龙. 蜡疗配合中药熏蒸治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[D].黑龙江中医药大学,2019.
- [29] 陈煦,赵红霞.蜡疗联合中药奄包在治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者中的应用效果[J].现代医药卫生,2023,39(24):4177-4180+4185.
- [30] 田雪秋,曲博,牟开今,等.改良中药蜡疗技术治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎疗效评价[J].中医药临床杂志,2022,34(12):2372-2376.
- [31] 木定海,杜祖耀,林祥宋.补肾活血汤联合中药蜡疗治疗绝经后肾虚血瘀型膝骨关节炎[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(01):35-38+44.
- [32] 李萌,盖海云,陈红,等.中药涂擦配合石蜡疗法治疗轻中度风寒湿痹型膝关节炎临床观察[J].四川中医,2020,38(10):159-162.
- [33] 占超,丁一,叶正飞.中药蜡疗近10年临床研究进展[A]新时代 新思维 新跨越新发展——2019中国针灸学会年会暨40周年回顾论文集[C].中国针灸学会中国针灸学会,2019:4.
- [34] 许学猛,刘文刚,许树柴,等.膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J].实用医学杂志,2021,37(22):2827-2833.
- [35] 李具宝,张磊,屈尚可,等.膝骨关节炎近10年文献中内服方药功效和中医证型分析[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(03):20-21+24.
- [36] 袁东升,潘富伟,史浩宇,等.基于“脏腑-经筋系统”探讨肝肾亏虚型膝骨关节炎的中医治疗进展[J].风湿病与关节炎,2024,13(06):48-52.
- [37] 丁琼浩,敖亮,潘正刚,等.膝骨性关节炎的病因病机及用药分析[J].中医临床研究,2014,6(07):14-17.
- [38] 司红英.中药蜡疗配合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床效果观察[J].中华养生保健,2023,v.41(02):22-25.
- [39] 叶海霞,温晓文,童艳青.中药蜡疗联合常规疗法与护理措施干预早中期膝关节骨性关节炎临床研究[J].新中医,2020,52(02):165-168.
- [40] 覃剑,程维,罗锐,等.瘀血痹片治疗血瘀型膝骨关节炎疗效观察[J].辽宁中医杂志,2011,38(08):1570-1572.
- [41] 夏克尔·吾司曼,木巴热克·麦麦提.中药结合蜡疗治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,v.19(38):148-149.
- [42] 周静,肖丽娜,唐芳,等.苗药五藤膏联合蜡疗外敷治疗膝骨关节炎临床观察[J].山东医药,2018,58(44):50-52.
- [43] 刘铭柏,刘少津,朱根福,等.养血方联合蜡疗治疗膝骨关节炎气血虚弱证的临床观察[J].河北中医,2018,v.40(08):1142-1145+1150.
- [44] 李妍.中药蜡疗止痛技术治疗风寒湿痹型骨痹及对血清IL-37、IFN- γ 、CD-62p、CD-41表达的影响[J].长春中医药大学学报,2018,34(03):534-537.
- [45] 李苏茜,刘宇,王华新,等.子午流注理论应用于中药蜡疗治疗膝骨关节炎的效果评价[J].中医药导报,2019,25(22):58-61.
- [46] 吴苏雅.综合方法治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J].中外医疗,2022,38(04):525-526.
- [47] 陈慧娟,郑建娣,宗颖.蜡疗联合金黄膏外敷治疗瘀血痹阻型膝痹病的临床研究[J].中国医学创新,2021,18(31):93-96.
- [48] 张玉洁.中药蜡疗膏治疗骨性膝关节炎的效果观察与护理[J].全科口腔医学电子杂志,2019,v.6(33):112-113.
- [49] 王世华,袁普卫,郭团茂,等.中药内服配合蜡疗治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎临床观察[J].全科口腔医学电子杂志,2019,v.6(12):115-116.
- [50] 林麟惠,黎承南.中药热奄包联合中药蜡疗辅助针对性护理对膝关节骨性关节炎患者ALT、ESR、Cr水平的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(04):95-97.
- [51] 陈德焱,廖荣臻.热敏灸联合玻璃酸钠注射治疗膝骨性关节炎40例临床观察[J].中国民族民间医药,2016,25(02):81-82.
- [52] 刘晓蒙,薛明新.推拿结合针灸治疗膝骨关节炎研究进展[J].西部中医药,2021,34(03):153-157.
- [53] 刘娟妮,李婉.艾灸联合蜡疗对颈椎病患者疼痛缓解效果及康复进程的影响[J].临床医学研究与实践,2024,

v.9(22):179-182.

[54] 耿燕慧,康煜,郑昊,等.中药调控MAPK信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展[J].中国医药导报,2024,21(34):60-64.

Research progress on traditional Chinese medicine wax therapy for knee osteoarthritis

Xue Nuo、Zhao Xin 、Liang Jiachen、Li Xiaowei、Xu Changhua、Song Cheng、Li Hongjuan

Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi, Xianyang, 712000

Research progress of traditional Chinese medicine wax therapy for knee osteoarthritis

Abstract: The systematic search was conducted in the databases of CNKI, VIP, Wanfang and PubMed. The retrieval time frame was from 2007 to 2024. The literatures related to clinical and mechanism studies on the treatment of knee osteoarthrosis (KOA) with traditional Chinese medicine wax therapy were retrieved. A review was conducted from the perspective of the combination of wax therapy and traditional Chinese medical intervention measures. It was pointed out that traditional Chinese medicine wax therapy might improve symptoms by accelerating the circulation of local blood and lymph fluid, accelerating metabolism, promoting the dissipation and absorption of local soft tissue edema and inflammation, reducing swelling and eliminating pain. At present, there are relatively few basic studies, and the mechanism is still unclear. The efficacy of specific therapeutic methods, the scientificity of clinical research and the long-term effects still need to be improved and explored.

Keywords: knee osteoarthritis; Traditional Chinese wax therapy; Research progress

Doi doi.org/10.70693cjmsr.v1i1.600

M2 型巨噬细胞在胶质母细胞瘤中代谢机制和临床管理

马晨诚¹程哲¹朱叶山¹余德¹王涛¹张怡锋¹王一冰²
吴祥元³束汉生^{1*}

(¹蚌埠医科大学第二附属医院, 安徽蚌埠 233000, ²复旦大学附属金山医院, 上海 200000, ³天长市中医院, 安徽滁州 239000, *通讯作者蚌埠医科大学第二附属医院, 安徽蚌埠 233000)

摘要: 胶质母细胞瘤是一种棘手的神经系统恶性肿瘤, 由于其较高的侵袭性、异质性、代谢率, 患者中位生存期通常只有 12~15 个月。²在胶质瘤中, 肿瘤相关巨噬细胞甚至占到 30%~50%, 先前研究表明, 巨噬细胞极化为 M1 表型巨噬细胞 (经典激活巨噬细胞) 和 M2 表型巨噬细胞 (替代激活巨噬细胞)。后者多具有促进肿瘤生长的作用。通过加入细胞因子改变肿瘤微环境, 促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化是当前治疗的一种策略。近年研究发现肿瘤细胞和微环境通过调控基因信号通路参与巨噬细胞向 M2 型极化的过程。处于不同的微环境下巨噬细胞的行为和物质代谢得以揭示, 临床试验也取得许多进展, 运用纳米技术作为药物载体来进入到传统手术无法切除的游离肿瘤细胞, 基因编辑肿瘤细胞, 采用光动力疗法传递药物, 靶向治疗的基础上采用多种方法联合治疗, 从而延长患者生存期。文章综述了 M2 巨噬细胞在胶质瘤中的代谢机制, 并分析相关临床研究, 为今后基础研究和临床治疗提供方向。

关键词: 极化;增殖;信号

引言: 神经胶质瘤是常见的脑肿瘤, 胶质母细胞瘤(GBM) 是被世界卫生组织 WHO 定义为 IV 级胶质瘤, 具有高度恶性, 治疗较为困难, 预后较差[1]。巨噬细胞在免疫系统应答中承担重要工作, 也是构成肿瘤微环境 (TME) 的重要组成部分。然而肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 却在肿瘤的演进过程中起着积极作用, 在缺氧条件下, M2 巨噬细胞分泌生长因子诱导蛋白(TGFBI) 来维持胶质瘤干细胞 (GSC) 的自我更新[2]。有趣的是, 同样在缺氧条件下, 胶质瘤细胞衍生的外体中 MiR-25-3P/MiR-6733-5P 基因高表达, 转移到巨噬细胞中激活了 PIP3/IGF2BP3-AKT 信号通路诱导巨噬细胞向 M2 表型极化[3, 4]。作为正反馈环的一部分会

¹ [作者简介]

[1] 束汉生 (1968—), 男, 上海市第一人民医院蚌埠医院教授。

[2] 程哲 (1990—), 男, 上海市第一人民医院蚌埠医院主治医师

[3] 马晨诚 (1999—), 男, 蚌埠医科大学硕士研究生

[4] 王一冰 (2000—), 男, 复旦大学上海医学院硕士研究生

加速胶质瘤细胞朝着恶性方向演变(图1)。

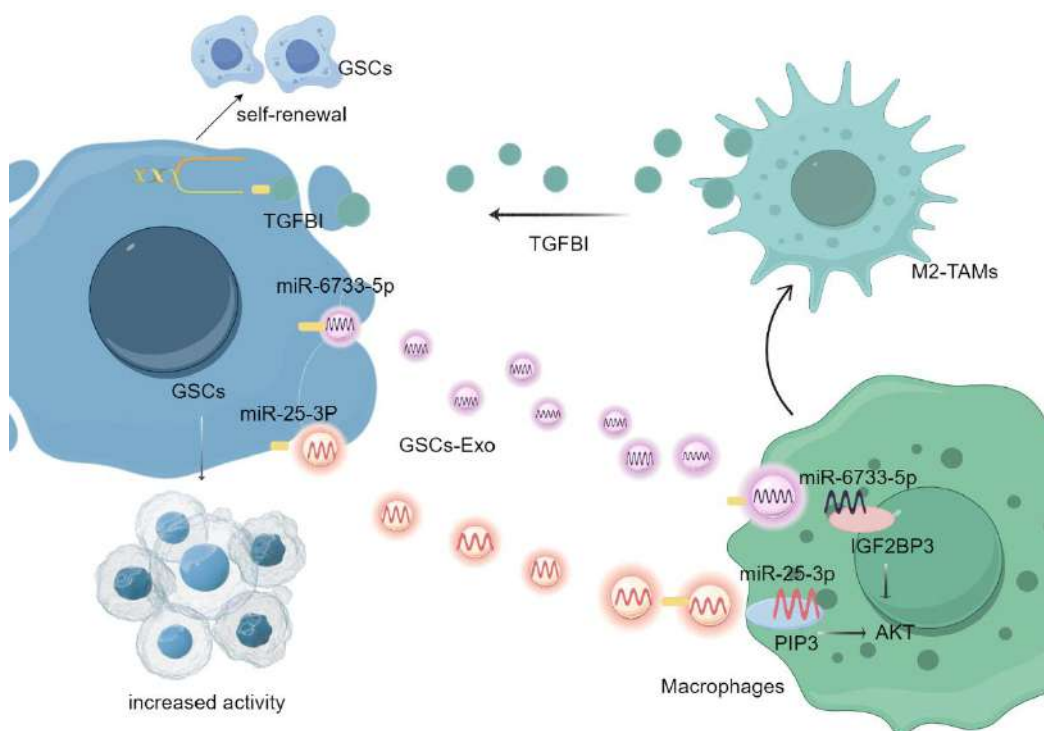


图1 缺氧下巨噬细胞极化与胶质瘤干细胞的正反馈环

研究已经表明, 缺氧本身作为信号促进胶质瘤的增殖和转移, HIF-1 α 缺氧诱导因子扮演关键作用[2, 5, 6]。更进一步的研究发现, 在低氧的肿瘤微环境 (TME) 中, tpH-1 衍生的静息巨噬细胞 M0 依赖 HIF-1 α 的调节诱导向 M2 型巨噬细胞极化, M2 巨噬细胞分泌含有环状 RNACICR000317 的囊泡 (EVS), 进入胶质瘤中的调节 PTBP1/PLD3 促进胶质瘤的上皮间充质转化(EMT), 肿瘤细胞的紧密型和粘附性下降, 从而促进肿瘤转移[7]。缺氧信号显示胶质瘤细胞中的 LNCRNA 的调控也能引起肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的渗透和 M2 极化, 其中的长非编码 RNA (TP73-AS1) 具有代表性[8]。最新的研究发现肿瘤缺氧区富含一些含有特定 mRNA 亚型的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 和多倍体巨噬细胞[9, 10]。同时乳酸转运蛋白 (SLC16A1/A3) 也作为中介参与缺氧调节的炎症反应和肿瘤转移[11]。目前, 胶质瘤的治疗仍以手术为主, 并联合替莫唑胺 (TMZ) 进行放化疗。研究人员在常规治疗基础上探索多种方法来提高疗效。Yang 等人采用注射粒细胞集落刺激因子(GM-CSF) 联合替莫唑胺(TMZ)化疗, 和对照组相比, 粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 能明显提高术后生存率, 与化疗有关血小板和中性粒细胞的减少[12]。此外研究人员开展了病毒对胶质母细胞瘤 (GBM) 的临床试验[13-19]。Batich 等人发现用树突细胞(DC) 联合巨细胞病毒, 和剂量增强的替莫唑胺(TMZ) 以及粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 联合治疗能显著延长患者生存期, 治疗的新发胶质母细胞瘤(GBM) 患者中位无进展生存期 (PFS) 和整体生存期(OS) 分别延长至 25.3 个月和 41.1 个月。研究证实巨细胞病毒对胶质瘤的治疗起到较好的疗效[14]。为了确定更为有效的治疗方案, 我们不仅要了解在缺氧环境下 M2 巨噬细胞的代谢机制, 更要找到肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 在不同的肿瘤微环境(TME) 的作用机制和代谢通路, 找到共同的信号传递路径, 研究表面抗原、细胞因子和肿瘤耐药性, 结合当下临床研究, 为如何干预肿瘤的进展提供更好方案。

二、胶质母细胞瘤 (GBM) 中的 PI3K-AKT 信号通路

PI3K-AKT 信号通路参与多种生理过程, 尤其是肿瘤发展的重要信号途径, 能调控细胞存活、转移和新陈代谢, 在血管生成和炎症因子募集中发挥作用。上文中 XUE 的研究显示了巨噬细胞中 PI3K-AKT 信号

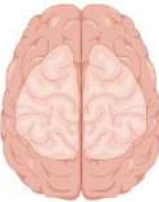
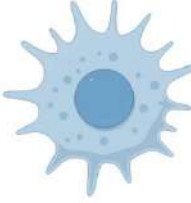
的激活促进向 M2 表型极化[3]。在胶质瘤的肿瘤微环境(TME) 中既包括组织驻留小胶质细胞, 也包括骨髓来源的巨噬细胞, Qiu 等人利用纳米技术平台沉默骨髓来源巨噬细胞 TRME-2 基因发现, 巨噬细胞等通过该基因表达实现胶质母细胞瘤 (GBM) 的放射抗性和免疫逃脱, 并且该基因通过调节 (HMGB1) 形成正反馈回路, 级联激活 TOLL 样受体 4 (TLR4) 从而激活 PIP3-AKT 通路, 抑制该基因可促进 M1 经典抗炎巨噬细胞增多[20]。其他研究也发现一些基因通过 AKT 通路促进巨噬细胞 M2 表型的极化[21-23]。

在临床治疗中, 胶质瘤会产生对替莫唑胺 (TMZ) 的耐药性, WEI 等人发现巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 其中起到作用, 在替莫唑胺治疗 (TMZ) 的胶质瘤中, 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 在抗替莫唑胺 (TMZ) 的肿瘤细胞被提升, 从而转移了药物敏感肿瘤细胞的抵抗。研究发现这一过程依赖 TIP3 下调和 PI3K-AKT 的激活[24]。因此 W 等人发明一种靶向抑制巨噬细胞迁移抑制因子的药物--伊布地利斯特 (IBIDIILST), 和替莫唑胺 (TMZ) 联合作用于患者肿瘤细胞衍生物, 实验发现肿瘤细胞周期停止并凋亡, 这无疑为胶质瘤的临床治疗又打开了一扇窗[25]。在耐药性的研究中, Ji 等人发现白介素 18 (IL-18) 在胶质瘤中被提高, 白介素 18 (IL-18) 通过 PIP3-AKT 通路激活使得胶质母细胞瘤具有耐药性[26]。

目前关于 AKT 抑制剂来阻断肿瘤进展设计药物有许多, 但是受限于靶点较多毒副作用。有关 AKT 在胶质母细胞瘤的表型演化过程仍不清晰, 但是设计 AKT 抑制剂与胶质瘤细胞的基础实验, 这条通路相关与之联系机制的作用靶点, 阻滞上游激活因子或许能给治疗胶质瘤带来新的路径。

三、巨噬细胞免疫表型与胶质母细胞瘤 (GBM) 结局

现有研究表明不同的白细胞分化抗原的巨噬细胞都会对胶质瘤患者的预后产生直接或间接的影响[26-40]。其中 CD68 和 CD163 通常被分别看作肿瘤相关巨噬细胞 M1 型和 M2 型特殊的免疫标志[31]。通过对肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 免疫表型的分析, WU 等人发现 CD163 的表达通常和 M2 型巨噬细胞介导的免疫抑制有关, 其抗原的高表达还与分泌白细胞介素 IL-6、IL-10 有关[29]。Annovazzi 等人也发现当 CD163 在巨噬细胞中高表达时意味着胶质瘤的生存率下降[39]。有趣的是, Kemmerer 等人发现在高级别胶质瘤(HGG) 患者中 CD68 巨噬细胞中高表达, 相关巨噬细胞在血管周围显著丰富, 然而 CD68 通常被看作是 M1 型巨噬细胞特征[34]。显然, 如果仅仅依靠 CD68 和 CD163 作为独立的免疫标志来判断肿瘤的预后是不完美的。这就必须依靠其他的抗原标记来更好评估肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的极化程度。在高级别胶质瘤 (HGG) 中, XU 等人发现 CD74 高度表达在免疫细胞中, 例如巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞。CD74 表达越高其胶质瘤患者存活率越低, 因此 CD74 对高级别胶质瘤的预后判断具有重要价值[35]。Sorensen 等人利用纳米技术对胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞骨髓转录体分析发现 CD204 表达的巨噬细胞多聚集于血管周围, 与肿瘤的侵袭有关, 也可以作为患者预后不良的一个独立的免疫标志[33]。Xiao 等人发现 CD44 存在于恶性胶质瘤的 M2 型巨噬细胞中, 通过基因组学分析, 其高表达不仅与肿瘤的免疫抑制有关, 还与肿瘤的程序死亡性受体与配体 PD-1 和 PDL-1 蛋白有关, 这种结果扩大了胶质瘤的免疫学特征[36]。为了更深层次研究这种受体, Xing 等人利用单细胞 RNA 测序技术发现表达 SPP1 蛋白的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM-SPP1+) 与表达 CD44 受体的 T 细胞结合, 这一效应可能与巨噬细胞由 M1 型极化为 M2 型有关。除此以外, Peres 等人利用神经网络分析 CD86 在肿瘤相关巨噬细胞中的高表达也是胶质瘤患者预后不良的标志之一[27]。

TIME	Immune phenotype	Author	References	
2024	CD86	peres N	[27]	
2024	CD47	Du R	[28]	
2024	CD163	Wu M	[29]	
2024	CD44	Xing J	[30]	
2024	CD274	Ji H	[26]	
2022	CD204	Sorensen MD	[33]	
2022	CD276	Zhang H	[32]	
2021	CD68	Kemmerer CL	[34]	
2021	CD74	Xu S	[35]	
2021	CD44	Xiao Y	[36]	
2019	CD47	Giholamin S	[37]	
2018	CD8	Malo CS	[38]	
2018	CD45 CD98	Annovazzi	[39]	
2017	CD206	Achyut BR	[40]	

M2 macrophage

图2 胶质瘤及相关免疫细胞表型发现及研究时间

一系列新型胶质瘤免疫细胞抗原受体被发现，其作用的深层机制值得进一步探究，结合新兴的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）可能为胶质瘤患者带来益处。

四、基因层面分析神经胶质瘤的生长增殖和存活

肿瘤基因功能的作用机制研究是胶质瘤科研者们研究的重点，一系列的基因可能控制着肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移等。通过观察肿瘤在体内的生长情况，分析基因相关的分子机制、信号通路和蛋白表达情况，为肿瘤基因治疗提供潜在的治疗靶点是当前的一种研究思路。An 等人通过基因组图和细胞实验发现恶性胶质瘤患者中相关表达人唾液结合免疫球蛋白样凝集素 7 (siglec-7) 可以促进巨噬细胞向 M2 型极化[41]。同样与巨噬细胞 M2 极化相关的肿瘤细胞高表达基因还有 HH1、CLEC7A、ST3GAL4、PVT1、DHX9 基因等[42-45]。Xia 等人的研究发现神经钙蛋白 1 相关基因的表达可以促进 M2 巨噬细胞在胶质瘤中的浸润，并能促进胶质瘤细胞体外增殖和迁移的能力[46]。关于 M2 巨噬细胞在原发性胶质瘤和复发性胶质瘤中的表达情况，You 等人利用肿瘤细胞构建了单细胞图谱，发现复发性胶质瘤亚群的 M2 型肿瘤相关巨噬细胞明显增多。恶性胶质瘤复发与几种癌通路和细胞间相互作用相关基因的升高调节有关。此外，M2 样的肿瘤相关巨噬细胞（M2-TAMs）可以激活恶性胶质瘤细胞的 PI3K/AKT/HIF1-1A/CA9 通路[47]。

除了胶质瘤中一些基因促进巨噬细胞 M2 极化外，某些基因可能是患者预后不良的独立标志，例如 FAM 基因、TP53 基因，与不良的生存结果有关[48, 49]。Sajjadi 等人利用单细胞 RNA 测序技术分析不同部位的胶质瘤转移瘤，与原发部位的胶质瘤转移瘤进行肿瘤相关微环境对比，分析发现脑部原位转移瘤的 CD4 抗原受体表达相对上升，CD8 下降。这或是原发癌一项有潜力的鉴定标志物[50]。Ptp4A2 蛋白是一种蛋白酪氨酸磷酸酶，在刺激细胞从有丝分裂期间从 G1 期进入 S 期发挥着重要作用，调控下游信号分子如 AKT 和 MAPK 影响细胞增殖，通常作为肿瘤的启动子出现。Kim 等人的研究发现 MAPK/ERK 信号

与在复发性胶质母细胞瘤 (GBM) 的抗 pd1 和抗 ctla-4 治疗后的整体存活率有关[51]。Chouleur 等人发现 Ptp4A2 蛋白相关基因的高表达在胶质瘤中可促进肿瘤增长,降低小鼠存活率[52]。Mistry 等人发现在复发性胶质母细胞瘤 (rGBM) 中,肿瘤相关巨噬细胞脂肪代谢基因表达活跃[53],这或许和新研究发现巨噬细胞吞噬髓鞘中胆固醇合成脂质的关系值得去进一步探究[54]。为了研究不同基因组的胶质瘤细胞的预后结果,Zhang 等人建立基于神经胶质细胞相关的基因(ARG)的预后信号,发现相关的巨噬细胞也有所不同,高 ARG 与免疫细胞高度浸润有关,并且巨噬细胞亚群分别与其具有通路联系[55]。Pereira 等人研究发现胶质瘤中免疫细胞浸润程度往往与预后呈负相关[56]。

为了研究巨噬细胞不同亚群之间基因表达上的区别,研究人员建立模型对巨噬细胞的关键基因进行分析并验证预后,并从差异表达的特征巨噬细胞中发现与肿瘤预后不良呈正相关。这些基因可能成为未来治疗的靶点[57-59]。同样地,为了深入了解胶质瘤细胞特异基因表达与巨噬细胞特征基因之间的关联,Chen 等人首次发现了具有胶质免疫双重特征的中淋巴-2 型 (中 2 型)GBM 亚群,该亚群癌基因 EZH2 在与增殖基因、细胞周期转录因子和类似激活的标志性途径一致的恶性细胞和免疫细胞中表现出异质性。在与肿瘤相关的巨噬细胞(TAMS)亚群中,EZH2 与细胞周期基因和巨噬细胞 M2-PH 型基因的转录酶组动力学的类似变化高度表达[60]。在治疗方面,Müller 等人从另一个视角出发提出巨噬细胞和小胶质细胞在治疗角度的观点,从小鼠和人体实验分析得出恶性胶质瘤中血源性巨噬细胞比例上升,治疗前的血液来源巨噬细胞虽然不符合胶质瘤表型,但更倾向于表达免疫抑制细胞因子,他不赞成关于肿瘤相关巨噬细胞的治疗,提出有针对地去治疗血液衍生的免疫抑制性巨噬细胞[61]。除了巨噬细胞外,在肿瘤微环境(TME)中,细胞外囊泡在不同的肿瘤细胞亚群中也具有异质性,研究发现 IDH 突变可以决定胶质瘤细胞的亚型,在小鼠实验中,Ludwig 等人将 IDH 突变型小鼠的胶质瘤细胞外囊泡 (TEX) 注入野生型小鼠体内时,发现野生型小鼠的肿瘤生长率和死亡率快速增加[62]。Hu 等人研究显示肌萎缩相关基因 ATRX 的失活能引起胶质瘤细胞 IDH 突变,并导致肿瘤的免疫抑制[63]。PD-L1 是一种肿瘤抗原,通过与免疫细胞上的程序性死亡受体-1 (PD-1 受体) 结合,传递抑制信号,降低免疫细胞活性,从而使得癌细胞有机会逃脱免疫系统的监控和清除。Wang 等人研究发现胶质母细胞瘤中 Met 过度表达可能会引起肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 介导的原发性胶质瘤母细胞 (GBM) 的 4-PD-L1 信号激活,并与肿瘤的预后不良有关[64]。研究进一步发现抗 PD1 阻断治疗的过程可以使肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 向 M1 型极化[65]。

五、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 与微环境之间的联系

胶质母细胞瘤 (GBM) 的演进离不开肿瘤微环境 (TME) 提供能量。Kloosterman 等人通过单细胞技术发现巨噬细胞吞噬富含胆固醇的髓鞘碎片,衍生脂质为肿瘤细胞提供能量[54]。脂质液滴(LDS) 在脑肿瘤胶质母细胞瘤 (GBM) 中并不罕见[66]。Chen 等人利用靶向纳米技术发现抑制与脂肪代谢相关的 ALOX5 花生四烯酸 5 脂氧合酶能减弱巨噬细胞 M2 极化,通过小鼠实验联合 PD1 治疗能提高疗效[67]。针对胶质母细胞瘤 (GBM) 摄入脂质获取能量的行为,Zhong 等人发现靶向抑制谷氨酰胺转运蛋白(Asct2),能有效抑制谷氨酰胺的代谢与脂肪合成,胶质瘤细胞在体内体外死亡[68]。Ye 等人研究发现脂质磷酸酶 PRL1 和 PRL3 在促进细胞膜生成同时也与胶质瘤细胞的增殖有关[69]。从代谢角度来看,脂肪和葡萄糖都是脑细胞主要来源,而在胶质母细胞瘤 (GBM) 中,脂肪酸的含量很高[70]。

针对肿瘤脂代谢靶向抑制无疑是一项具有潜力的新兴治疗,但是脂肪代谢的抑制可能会影响正常脑细胞的生理活性,其研究前景和临床转化仍然具有很大价值。胶质瘤细胞和巨噬细胞依赖肿瘤微环境 (TME) 相互作用,现有研究表明通过改变肿瘤微环境可以间接影响巨噬细胞和肿瘤细胞状态和亚群[71, 72]。而白细胞介素作为一种炎症因子,对肿瘤微环境的改变已被证实[6, 17, 26, 34, 73, 74]。Si 等人发现肿瘤微环境 (TME) 缺氧因素通过缺氧诱导因子 HIF-1- α 调节 IL-1 的分泌促进胶质瘤细胞的增殖迁移能力[6]。Zhai 等人发现跨白细胞介素 6(IL-6)-可溶性 IL-6 受体(SL-6R)-转录信号传感器和激活剂 3(STT3)信号传递是胶质瘤细胞中某些高表达基因维持巨噬细胞极化的中介,运用小分子抑制剂可以改变巨噬细胞的极化状态从而抑制肿瘤的发展[75]。在这些研究中,改变微环境实现对肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的重编程来控制肿瘤进展是当前研究的热点方向,但是许多通路之间的联系仍不清晰,研究不同极化状态时巨噬细胞的调节通路,构建成一张动态的网络,寻找共同的作用靶点,存在着巨大的研究价值和临床意义。

六、铁死亡 (Ferroptosis) 与巨噬细胞极化联系

铁死亡 (Ferroptosis) 是一种新型铁依赖性细胞程序性死亡, 有研究表明缺铁死亡相关基因在胶质母细胞瘤 (GBM) 中同样表达, 并且与 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化、肿瘤细胞 IDH 突变、胶质瘤患者不良预后有关[76-78]。进一步的研究, Li 等人发现铁蛋白轻链 (FTL) 在铁死亡 (Ferroptosis) 诱导巨噬细胞极化过程中起到关键的作用, 抑制铁蛋白轻链 (FTL) 相关基因的表达, 可能会抑制巨噬细胞 M2 的极化, 并且可促进 PD-1 靶向的效果[79]。铁死亡 (Ferroptosis) 相关基因在胶质瘤的涉及多种信号通路, 抑制相应的靶点可能对延长生存期带来希望, 巨噬细胞在铁死亡介导下的具体作用形式随着技术的进步有待于揭示。

七、胶质瘤多模式下的临床治疗

目前已知手术切除后替莫唑胺 (TMZ) 化疗是胶质瘤治疗的金标准, 但是大部分患者面临着肿瘤复发等问题。为此在传统疗法的基础上研究人员采用多种方法针对胶质瘤联合治疗, 取得了一定的疗效[12, 14, 24-26, 37, 71, 74, 80-84]。在联合治疗方面 Yang 等人发现替莫唑胺 (TMZ) 联合粒细胞集落刺激因子受体 (GM-CSF) 进行放疗可以提高胶质瘤患者的化疗疗效, 并且能明显改善与化疗相关的血小板减少和中性粒细胞下降[12]。Hou 等人通过组学研究发现肠道微生物参与胶质母细胞瘤 (GBM) 的发展, 联合抗生素治疗可以增加替莫唑胺 (TMZ) 的疗效[83]。靶向联合传统化疗也是当前临床实验的新方向, 抑制相应的白介素受体、抗原识别受体和信号传递因子, 可以获得更好的预后[24-26, 37, 74]。粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 是由巨噬细胞等免疫细胞分泌的蛋白质, 近年来被广泛研究用于癌症的免疫治疗, 通过刺激免疫系统增强对癌细胞的攻击。这种疗法在临床实验中被多种治疗联合应用和改进。疫苗和病毒联合该种治疗都产生了较好的疗效[12, 14, 82, 85]。CSF-1R 是巨噬细胞集落刺激因子-1-受体, 是一种在免疫系统中起重要作用的受体参与巨噬细胞的生长增殖等生理过程。CSF-1R 抑制剂主要靶向 CSF-1R 受体的小分子化合物和抗体等, 近年来在胶质瘤领域逐渐实验和应用[73, 86-92]。Watson 等人发现虽然粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 治疗能取得良好的疗效, 但是在实验中仍有 50% 的小鼠复发, 通过解剖发现这一现象与纤维瘢痕有关, 纤维区包裹住幸存的肿瘤细胞促进休眠和免疫抑制, 这是由周围血管纤维母细胞对神经炎症激活和转化生长因子 (TGF) 信号所介导, 抑制纤维化反应可促进疗效[86]。Almahariq 等人发现抑制粒细胞集落刺激因子-1 受体 (CSF-1R) 联合放疗可提高胶质瘤小鼠的生存期, 在体外减少放疗诱导的 M2 巨噬细胞的浸润[89]。针对粒细胞集落刺激因子-1 受体 (CSF-1R) 的靶向治疗, 研究发现不同的肿瘤细胞亚群的敏感性不同, 这是由于胶质母细胞瘤的亚特异性所决定的, 肿瘤细胞的遗传因素决定肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的功能以及对粒细胞集落刺激因子-1-受体 (CSF-1R) 抑制反应的敏感性[88, 92]。研究人员除了在治疗方式上的改进, 其他如放射影像核医学和新型靶向等领域也取得了一定进展[73, 84, 93-101]。Christie 等人利用巨噬细胞作为光动力学治疗的光敏剂传递系统来更好地去切除肿瘤细胞[98]。Foray 等人利用示踪剂结合 PET/MRI 成像能更好地评估靶向治疗下胶质瘤的生长状态[73]。Thomas 等人使用 CXCR4 抑制剂联合放射治疗提高了胶质母细胞瘤患者 (GBM) 的生存期, 抑制了放疗后肿瘤依赖基质细胞衍生因子/CXCR4 轴的再血管化[93]。Miao 等人研究发现成纤维活化蛋白 α 可促进肿瘤的进展, 在体外缺能抑制肿瘤上皮——间充质分化[100]。Giordano 等人将磁共振显像 (MRI) 与系统单核细胞检测相结合, 利用核磁共振评估了与流式细胞仪数据吻合的肿瘤形态学特征, 分析循环单核细胞中 pd-l1 表达与 MRI 肿瘤坏死评分相关性, 这项研究更有利于胶质瘤患者病情的精细化评估和判断[94]。Chen 等人高级别胶质瘤 (HGG) 中开发出一种非侵入性的放射学信号, 以预测肿瘤相关巨噬细胞 (TAMS) 的绝对密度, 利用造影后增强 T1 加权 (T1CE) 成像验证了 11 个特征的 M2 样肿瘤相关巨噬细胞 (M2-TAM) 辐射模型[97]。虽然传统的放化疗是治疗胶质瘤的金标准, Lecoultrre 等人发现经过放化疗的胶质瘤细胞的上清液中虽然巨噬细胞吞噬活性增加, 分泌细胞相关的受体被升高调节, 这种效应可能有害于抗胶质母细胞瘤 (GBM) 的免疫应答。

八、总结与展望

M2 型巨噬细胞在胶质瘤中代谢机制和信号通路随着技术的发展得以被逐渐揭示。我们构建了低氧环境

下 M2 型巨噬细胞和胶质瘤演进的正反馈环，发现了关于肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的极化途径和相关通路，以及影响极化的上游控制的基因、细胞免疫抗原的表型。除此以外我们还发现 M2 型巨噬细胞和耐药性、能量代谢之间的联系。鉴于肿瘤微环境随着肿瘤演进的过程时刻变化是一个动态构成，仍然需要大量的工作去分析。虽然当下我们已经取得了一定进展，但是离真正意义上彻底揭开胶质瘤机制的终点还是有一段要走的距离。从基因到代谢层面以及临床应用，我们需要构建一个庞大的网络从时间和空间层面上描述这个过程。临床治疗方面，基因编辑技术在小鼠实验上已经初显疗效，多种方式联合治疗是提高胶质瘤患者生存率的有效途径。一系列新兴技术有望在临床试验中得到转化。相信随着研究的进展和技术的进步，我们可以在不久的将来揭开胶质瘤这层神秘的面纱。

参考文献:

- 1.Zhang, H., et al., DNAJC1 facilitates glioblastoma progression by promoting extracellular matrix reorganization and macrophage infiltration. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024. 150(6): p. 315.
- 2.Chen, Z., et al., Hypoxia-induced TGFBI maintains glioma stem cells by stabilizing EphA2. *Theranostics*, 2024. 14(15): p. 5778-5792.
- 3.Xue, Z., et al., Hypoxic glioma-derived exosomal miR-25-3p promotes macrophage M2 polarization by activating the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway. *J Nanobiotechnology*, 2024. 22(1): p. 628.
- 4.Huang, S., et al., Exosomal miR-6733-5p mediates cross-talk between glioblastoma stem cells and macrophages and promotes glioblastoma multiform progression synergistically. *CNS Neurosci Ther*, 2023. 29(12): p. 3756-3773.
- 5.Scafidi, A., et al., Metformin impacts the differentiation of mouse bone marrow cells into macrophages affecting tumour immunity. *Heliyon*, 2024. 10(18): p. e37792.
- 6.Si, J., et al., Hypoxia-induced activation of HIF-1 α /IL-1 β axis in microglia promotes glioma progression via NF- κ B-mediated upregulation of heparanase expression. *Biol Direct*, 2024. 19(1): p. 45.
- 7.Liu, L., et al., Hypoxia-driven M2-polarized macrophages facilitate the epithelial-mesenchymal transition of glioblastoma via extracellular vesicles. *Theranostics*, 2024. 14(16): p. 6392-6408.
- 8.Li, X., et al., Profiling hypoxia signaling reveals a lncRNA signature contributing to immunosuppression in high-grade glioma. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1471388.
- 9.Xu, H., et al., Single-cell RNA sequencing identifies a subtype of FN1 + tumor-associated macrophages associated with glioma recurrence and as a biomarker for immunotherapy. *Biomark Res*, 2024. 12(1): p. 114.
- 10.Liu, Y., et al., Hypoxia-induced polypoid giant cancer cells in glioma promote the transformation of tumor-associated macrophages to a tumor-supportive phenotype. *CNS Neurosci Ther*, 2022. 28(9): p. 1326-1338.
- 11.Zhu, T., et al., Prognostic value of lactate transporter SLC16A1 and SLC16A3 as oncoimmunological biomarkers associating tumor metabolism and immune evasion in glioma. *Cancer Innov*, 2022. 1(3): p. 229-239.
- 12.Yang, D.Y., et al., Granulocyte-macrophage colony stimulating factor enhances efficacy of nimustine rendezvousing with temozolomide plus irradiation in patients with glioblastoma. *Technol Health Care*, 2023. 31(2): p. 635-645.
- 13.Geletneky, K., et al., Oncolytic H-1 Parvovirus Shows Safety and Signs of Immunogenic Activity in a First Phase I/IIa Glioblastoma Trial. *Mol Ther*, 2017. 25(12): p. 2620-2634.
- 14.Batch, K.A., et al., Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clin Cancer Res*, 2017. 23(8): p. 1898-1909.
- 15.van den Bossche, W.B.L., et al., Oncolytic virotherapy in glioblastoma patients induces a tumor macrophage phenotypic shift leading to an altered glioblastoma microenvironment. *Neuro Oncol*, 2018. 20(11): p. 1494-1504.

- 16.Reale, A., et al., An oncolytic HSV-1 vector induces a therapeutic adaptive immune response against glioblastoma. *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 862.
- 17.Bommarreddy, P.K., et al., Oncolytic herpes simplex virus expressing IL-2 controls glioblastoma growth and improves survival. *J Immunother Cancer*, 2024. 12(4).
18. Koruga, N., et al., IMPACT OF NEUROTROPIC VIRUSES ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH SURGICALLY TREATED GLIOBLASTOMA. *Acta Clin Croat*, 2022. 61(3): p. 476-481.
- 19.Guerra, G., et al., Antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses and survival in adults with glioma. *Neuro Oncol*, 2023. 25(6): p. 1047-1057.
- 20.Qiu, H., et al., HMGB1/TREM2 positive feedback loop drives the development of radioresistance and immune escape of glioblastoma by regulating TLR4/Akt signaling. *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 688.
- 21.Yang, Y., et al., The CEBPB(+) glioblastoma subcluster specifically drives the formation of M2 tumor-associated macrophages to promote malignancy growth. *Theranostics*, 2024. 14(10): p. 4107-4126.
- 22.Ni, B., et al., The short isoform of MS4A7 is a novel player in glioblastoma microenvironment, M2 macrophage polarization, and tumor progression. *J Neuroinflammation*, 2023. 20(1): p. 80.
- 23.Bao, L. and X. Li, MicroRNA-32 targeting PTEN enhances M2 macrophage polarization in the glioma microenvironment and further promotes the progression of glioma. *Mol Cell Biochem*, 2019. 460(1-2): p. 67-79.
- 24.Wei, Q.T., et al., Exosome-mediated transfer of MIF confers temozolomide resistance by regulating TIMP3/PI3K/AKT axis in gliomas. *Mol Ther Oncolytics*, 2021. 22: p. 114-128.
- 25.Ha, W., et al., Ibudilast sensitizes glioblastoma to temozolomide by targeting Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 2905.
- 26.Ji, H., et al., IL-18, a therapeutic target for immunotherapy boosting, promotes temozolomide chemoresistance via the PI3K/AKT pathway in glioma. *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 951.
- 27.Peres, N., et al., Profiling of Tumor-Infiltrating Immune Cells and Their Impact on Survival in Glioblastoma Patients Undergoing Immunotherapy with Dendritic Cells. *Int J Mol Sci*, 2024. 25(10).
- 28.Du, R., et al., Glioblastoma Phagocytic Cell Death: Balancing the Opportunities for Therapeutic Manipulation. *Cells*, 2024. 13(10).
- 29.Wu, M., et al., Exosome-transmitted podoplanin promotes tumor-associated macrophage-mediated immune tolerance in glioblastoma. *CNS Neurosci Ther*, 2024. 30(3): p. e14643.
- 30.Xing, J., et al., Examining the function of macrophage oxidative stress response and immune system in glioblastoma multiforme through analysis of single-cell transcriptomics. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1288137.
- 31.Zhang, C., et al., MS4A6A is a new prognostic biomarker produced by macrophages in glioma patients. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 865020.
- 32.Zhang, H., et al., PTX3 mediates the infiltration, migration, and inflammation-resolving-polarization of macrophages in glioblastoma. *CNS Neurosci Ther*, 2022. 28(11): p. 1748-1766.
- 33.Sørensen, M.D. and B.W. Kristensen, Tumour-associated CD204(+) microglia/macrophages accumulate in perivascular and perinecrotic niches and correlate with an interleukin-6-enriched inflammatory profile in glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022. 48(2): p. e12772.
- 34.Kemmerer, C.L., et al., Cerebrospinal fluid cytokine levels are associated with macrophage infiltration into tumor tissues of glioma patients. *BMC Cancer*, 2021. 21(1): p. 1108.
- 35.Xu, S., et al., CD74 Correlated With Malignancies and Immune Microenvironment in Gliomas. *Front Mol Biosci*, 2021. 8: p. 706949.
- 36.Xiao, Y., et al., CD44-Mediated Poor Prognosis in Glioma Is Associated With M2-Polarization of Tumor-Associated Macrophages and Immunosuppression. *Front Surg*, 2021. 8: p. 775194.
- 37.Gholamin, S., et al., Irradiation or temozolomide chemotherapy enhances anti-CD47 treatment of

glioblastoma. *Innate Immun*, 2020. 26(2): p. 130-137.

38.Malo, C.S., et al., Non-equivalent antigen presenting capabilities of dendritic cells and macrophages in generating brain-infiltrating CD8 (+) T cell responses. *Nat Commun*, 2018. 9(1): p. 633.

39.Annovazzi, L., et al., Microglia immunophenotyping in gliomas. *Oncol Lett*, 2018. 15(1): p. 998-1006.

40.Achyut, B.R., et al., Canonical NFκB signaling in myeloid cells is required for the glioblastoma growth. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 13754.

41.An, W., et al., High expression of SIGLEC7 may promote M2-type macrophage polarization leading to adverse prognosis in glioma patients. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1411072.

42.Ye, W., et al., NDC80/HEC1 promotes macrophage polarization and predicts glioma prognosis via single-cell RNA-seq and in vitro experiment. *CNS Neurosci Ther*, 2024. 30(7): p. e14850.

43.Wang, J., et al., CLEC7A regulates M2 macrophages to suppress the immune microenvironment and implies poorer prognosis of glioma. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1361351.

44.Zheng, W., et al., The role of ST3GAL4 in glioma malignancy, macrophage infiltration, and prognostic outcomes. *Heliyon*, 2024. 10(9): p. e29829.

45.Huang, L., et al., PVT1 promotes proliferation and macrophage immunosuppressive polarization through STAT1 and CX3CL1 regulation in glioblastoma multiforme. *CNS Neurosci Ther*, 2024. 30(1): p. e14566.

46.Xia, J., et al., Comprehensive analysis to identify the relationship between CALD1 and immune infiltration in glioma. *Transl Cancer Res*, 2024. 13(7): p. 3354-3369.

47.You, G., et al., scRNA-seq and proteomics reveal the distinction of M2-like macrophages between primary and recurrent malignant glioma and its critical role in the recurrence. *CNS Neurosci Ther*, 2023. 29(11): p. 3391-3405.

48.Zhang, Z., et al., FAM109B plays a tumorigenic role in low-grade gliomas and is associated with tumor-associated macrophages (TAMs). *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 833.

49.Ge, X., et al., TP53I13 promotes metastasis in glioma via macrophages, neutrophils, and fibroblasts and is a potential prognostic biomarker. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 974346.

50.Sajjadi, S.F., N. Salehi, and M. Sadeghi, Comprehensive integrated single-cell RNA sequencing analysis of brain metastasis and glioma microenvironment: Contrasting heterogeneity landscapes. *PLoS One*, 2024. 19(7): p. e0306220.

51.Kim, K.S., et al., MAPK/ERK signaling in gliomas modulates interferon responses, T cell recruitment, microglia phenotype, and immune checkpoint blockade efficacy. *bioRxiv*, 2024.

52.Chouleur, T., et al., PTP4A2 Promotes Glioblastoma Progression and Macrophage Polarization under Microenvironmental Pressure. *Cancer Res Commun*, 2024. 4(7): p. 1702-1714.

53.Mistry, A.M., et al., Spatially Resolved Microglia/Macrophages in Recurrent Glioblastomas Overexpress Fatty Acid Metabolism and Phagocytic Genes. *Curr Oncol*, 2024. 31(3): p. 1183-1194.

54.Kloosterman, D.J., et al., Macrophage-mediated myelin recycling fuels brain cancer malignancy. *Cell*, 2024. 187(19): p. 5336-5356.e30.

55.Zhang, X., et al., Aggrephagy-related gene signature correlates with survival and tumor-associated macrophages in glioma: Insights from single-cell and bulk RNA sequencing. *Math Biosci Eng*, 2024. 21(2): p. 2407-2431.

56.Pereira, M.B., et al., Transcriptional characterization of immunological infiltrates and their relation with glioblastoma patients overall survival. *Oncoimmunology*, 2018. 7(6): p. e1431083.

57.Wang, Y., et al., Differences of macrophages in the tumor microenvironment as an underlying key factor in glioma patients. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 1028937.

58.Wang, L.J., Y. Xue, and Y. Lou, Tumor-associated macrophages related signature in glioma. *Aging*

(Albany NY), 2022. 14(6): p. 2720-2735.

59.Zhang, H., et al., The molecular feature of macrophages in tumor immune microenvironment of glioma patients. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021. 19: p. 4603-4618.

60.Chen, X., et al., Single-cell RNA sequencing reveals intra-tumoral heterogeneity of glioblastoma and a pro-tumor subset of tumor-associated macrophages characterized by EZH2 overexpression. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022. 1868(12): p. 166534.

61.Müller, S., et al., Single-cell profiling of human gliomas reveals macrophage ontogeny as a basis for regional differences in macrophage activation in the tumor microenvironment. *Genome Biol*, 2017. 18(1): p. 234.

62.Ludwig, N., et al., Characterization of systemic immunosuppression by IDH mutant glioma small extracellular vesicles. *Neuro Oncol*, 2022. 24(2): p. 197-209.

63.Hu, C., et al., ATRX loss promotes immunosuppressive mechanisms in IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol*, 2022. 24(6): p. 888-900.

64.Wang, Q.W., et al., MET overexpression contributes to STAT4-PD-L1 signaling activation associated with tumor-associated, macrophages-mediated immunosuppression in primary glioblastomas. *J Immunother Cancer*, 2021. 9(10).

65.Rao, G., et al., Anti-PD-1 Induces M1 Polarization in the Glioma Microenvironment and Exerts Therapeutic Efficacy in the Absence of CD8 Cytotoxic T Cells. *Clin Cancer Res*, 2020. 26(17): p. 4699-4712.

66.Geng, F. and D. Guo, Lipid droplets, potential biomarker and metabolic target in glioblastoma. *Intern Med Rev (Wash D C)*, 2017. 3(5).

67.Chen, T., et al., ALOX5 contributes to glioma progression by promoting 5-HETE-mediated immunosuppressive M2 polarization and PD-L1 expression of glioma-associated microglia/macrophages. *J Immunother Cancer*, 2024. 12(8).

68.Zhong, Y., et al., Combinatorial targeting of glutamine metabolism and lysosomal-based lipid metabolism effectively suppresses glioblastoma. *Cell Rep Med*, 2024. 5(9): p. 101706.

69.Ye, Z., et al., PRL1 and PRL3 promote macropinocytosis via its lipid phosphatase activity. *Theranostics*, 2024. 14(9): p. 3423-3438.

70.Tamas, C., et al., Metabolic Contrasts: Fatty Acid Oxidation and Ketone Bodies in Healthy Brains vs. Glioblastoma Multiforme. *Int J Mol Sci*, 2024. 25(10).

71.Yabo, Y.A., et al., Glioblastoma-instructed microglia transition to heterogeneous phenotypic states with phagocytic and dendritic cell-like features in patient tumors and patient-derived orthotopic xenografts. *Genome Med*, 2024. 16(1): p. 51.

72.Basheer, A.S., et al., Role of Inflammatory Mediators, Macrophages, and Neutrophils in Glioma Maintenance and Progression: Mechanistic Understanding and Potential Therapeutic Applications. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(16).

73.Foray, C., et al., Interrogating Glioma-Associated Microglia and Macrophage Dynamics Under CSF-1R Therapy with Multitracer In Vivo PET/MRI. *J Nucl Med*, 2022. 63(9): p. 1386-1393.

74.Urbantat, R.M., et al., Tumor-Associated Microglia/Macrophages as a Predictor for Survival in Glioblastoma and Temozolomide-Induced Changes in CXCR2 Signaling with New Resistance Overcoming Strategy by Combination Therapy. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(20).

75.Zhai, K., et al., Pharmacological inhibition of BACE1 suppresses glioblastoma growth by stimulating macrophage phagocytosis of tumor cells. *Nat Cancer*, 2021. 2(11): p. 1136-1151.

76.Xu, X., et al., Impact of ferroptosis-related risk genes on macrophage M1/M2 polarization and prognosis in glioblastoma. *Front Cell Neurosci*, 2023. 17: p. 1294029.

77.Mou, Y., et al., Abundant expression of ferroptosis-related SAT1 is related to unfavorable outcome and

immune cell infiltration in low-grade glioma. *BMC Cancer*, 2022. 22(1): p. 215.

78.Guo, Q., X. Xiao, and J. Zhang, MYD88 Is a Potential Prognostic Gene and Immune Signature of Tumor Microenvironment for Gliomas. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 654388.

79.Li, H., et al., Ferritin light chain promotes the reprogramming of glioma immune microenvironment and facilitates glioma progression. *Theranostics*, 2023. 13(11): p. 3794-3813.

80.Ahluwalia, M.S., et al., Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2023. 41(7): p. 1453-1465.

81.Bota, D.A., et al., Phase 2 study of AV-GBM-1 (a tumor-initiating cell targeted dendritic cell vaccine) in newly diagnosed Glioblastoma patients: safety and efficacy assessment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022. 41(1): p. 344.

82.Rampling, R., et al., A Cancer Research UK First Time in Human Phase I Trial of IMA950 (Novel Multi-peptide Therapeutic Vaccine) in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(19): p. 4776-4785.

83.Hou, X., et al., Gut microbiota mediated the individualized efficacy of Temozolomide via immunomodulation in glioma. *J Transl Med*, 2023. 21(1): p. 198.

84.Foray, C., et al., Imaging temozolomide-induced changes in the myeloid glioma microenvironment. *Theranostics*, 2021. 11(5): p. 2020-2033.

85.Bota, D.A., et al., Phase II study of ERC1671 plus bevacizumab versus bevacizumab plus placebo in recurrent glioblastoma: interim results and correlations with CD4(+) T-lymphocyte counts. *CNS Oncol*, 2018. 7(3): p. Cns22.

86.Watson, S.S., et al., Fibrotic response to anti-CSF-1R therapy potentiates glioblastoma recurrence. *Cancer Cell*, 2024. 42(9): p. 1507-1527.e11.

87.Liu, R., et al., CircCDC45 promotes the malignant progression of glioblastoma by modulating the miR-485-5p/CSF-1 axis. *BMC Cancer*, 2021. 21(1): p. 1090.

88.Rao, R., et al., Glioblastoma genetic drivers dictate the function of tumor-associated macrophages/microglia and responses to CSF1R inhibition. *Neuro Oncol*, 2022. 24(4): p. 584-597.

89.Almahariq, M.F., et al., Inhibition of Colony-Stimulating Factor-1 Receptor Enhances the Efficacy of Radiotherapy and Reduces Immune Suppression in Glioblastoma. *In Vivo*, 2021. 35(1): p. 119-129.

90.Sielska, M., et al., Tumour-derived CSF2/granulocyte macrophage colony stimulating factor controls myeloid cell accumulation and progression of gliomas. *Br J Cancer*, 2020. 123(3): p. 438-448.

91.Shankarappa, P.S., et al., Cerebrospinal fluid penetration of the colony-stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) inhibitor, pexidartinib. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020. 85(5): p. 1003-1007.

92.Sun, X., et al., Multicellular gene network analysis identifies a macrophage-related gene signature predictive of therapeutic response and prognosis of gliomas. *J Transl Med*, 2019. 17(1): p. 159.

93.Thomas, R.P., et al., Macrophage Exclusion after Radiation Therapy (MERT): A First in Human Phase I/II Trial using a CXCR4 Inhibitor in Glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(23): p. 6948-6957.

94.Giordano, C., et al., Combining Magnetic Resonance Imaging with Systemic Monocyte Evaluation for the Implementation of GBM Management. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(7).

95.Capper, D., et al., Biomarker and Histopathology Evaluation of Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Galunisertib, Lomustine, or the Combination of Galunisertib and Lomustine. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(5).

96.Curry, W.T., Jr., et al., Vaccination with Irradiated Autologous Tumor Cells Mixed with Irradiated GM-K562 Cells Stimulates Antitumor Immunity and T Lymphocyte Activation in Patients with Recurrent Malignant Glioma. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(12): p. 2885-96.

- 97.Chen, D., et al., MRI-derived radiomics assessing tumor-infiltrating macrophages enable prediction of immune-phenotype, immunotherapy response and survival in glioma. *Biomark Res*, 2024. 12(1): p. 14.
- 98.Christie, C., et al., Macrophages as a photosensitizer delivery system for photodynamic therapy: Potential for the local treatment of resected glioblastoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024. 45: p. 103897.
99. Fan, Y., et al., SPI1-mediated MIR222HG transcription promotes proneural-to-mesenchymal transition of glioma stem cells and immunosuppressive polarization of macrophages. *Theranostics*, 2023. 13(10): p. 3310-3329.
- 100.Miao, Y., et al., Anti-cancer effect of targeting fibroblast activation protein alpha in glioblastoma through remodeling macrophage phenotype and suppressing tumor progression. *CNS Neurosci Ther*, 2023. 29(3): p. 878-892.
- 101.Chryplewicz, A., et al., Cancer cell autophagy, reprogrammed macrophages, and remodeled vasculature in glioblastoma triggers tumor immunity. *Cancer Cell*, 2022. 40(10): p. 1111-1127.e9.

M2 macrophage metabolism and clinical management in glioblastoma

MA chen-cheng¹ CHEN zhe¹ ZHU ye-shan¹ YU de¹ WANG tao¹ ZHANG yi-feng¹ WANG Yi-bing² WU Xiang-yuan³ SHU han-sheng^{*}

¹ The Second Affiliated Hospital of Bengbu medical University Bengbu, China

² Fudan university Affiliated Jinshan Hospital, Shanghai, China

³ Tianchang Traditional Chinese Medicine hospital, Chuzhou, China

^{*} The Second Affiliated Hospital of Bengbu medical University Bengbu, China

Abstract: Glioblastoma is a difficult neurological malignancy, and the median survival of patients are usually only 12 to 15 months due to its high invasiveness, heterogeneity, and Metabolic rate. In gliomas, tumor-associated macrophages account for even 30% to 50%, and previous studies have shown that macrophages polarize into M1 phenotype macrophages (classically activated macrophages) and M2 phenotype macrophages (alternatively activated¹ Macrophages). Most of the latter have the effect of promoting tumor growth. Changing the tumor microenvironment by adding cytokines to promote the transformation of M2 tumor associated Macrophages into M1 macrophages is a current strategy for treatment. Recent studies have found that tumor cells and microenvironment participate in the process of Macrophage polarization to M2 through gene regulatory signaling pathways. The behavior and substance metabolism of macrophages in different microenvironments have been revealed, and many advances have also been made in clinical trials, using nanotechnology as a drug carrier to enter free tumor cells that cannot be removed by traditional surgery, gene edited tumor cells, using photodynamic therapy to deliver drugs, and using a combination of Methods on the basis of targeted therapy, thereby prolonging patient survival. This article reviews the metabolic mechanism of M2 macrophages in glioma and analyzes the relevant Clinical studies to provide directions for basic research and clinical treatment in the future.

Keywords: polarization; proliferation; signal

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.627

儿童青少年近视流调研究进展综述

谢意¹ 张萍²

(¹重庆医科大学附属大学城医院, 重庆401331,

²通讯作者: 重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

摘要: 近视作为最常见的屈光不正类型, 其病理进展具有不可逆性特征。近年来我国近视患病率持续攀升, 且发病年龄呈显著低龄化趋势。近视形成机制涉及多因素交互作用, 主要包括遗传易感性、环境暴露及用眼行为等, 但其核心致病机制迄今尚未完全阐明。当前研究亟待通过多中心、多民族的大样本流行病学调查结合基础实验研究, 系统构建近视发病机制的科学证据链。基于此, 教育机构、专业防控部门及家庭单元需形成协同防控网络, 通过循证干预策略的实施, 切实降低青少年近视发病率。此举不仅能够有效预防视网膜病变、青光眼等致盲性并发症, 更在优化国家医疗资源配置、减轻社会经济负担方面具有重大战略意义。

关键词: 儿童青少年, 近视, 流行病学调查, 影响因素

近年来, 随着儿童青少年近视患病率不断攀升, 近视已严重威胁儿童青少年视觉质量^[1], 预计到本世纪中叶, 世界人口总数的 49.8%(47.58 亿人)将罹患近视^[2], 在亚洲地区尤为明显^[3], 其中, 中国儿童青少年近视患病率居世界前列^[4]。在学龄儿童群体中, 部分个体因佩戴眼镜而被同龄人视为外观上的差异, 从而遭受歧视与孤立, 这种经历可能诱发焦虑和抑郁情绪, 甚至可能导致严重的心理创伤^[5]。此外, 高度近视还将导致多种并发症: 如视网膜脱离、黄斑病变、白内障、青光眼等^[6]。这不仅会对儿童青少年的身心健康及未来职业规划带来极大影响, 同时也会大大增加家庭、社会的经济负担。中国自 2018 年八部委联合出台《综合防控儿童青少年近视实施方案》, 国内各地学者开展了大量儿童青少年近视相关流行病学调查, 但调查方法、结果各不相同, 影响因素也众说纷纭, 本文拟借鉴国内外相关文献, 从儿童青少年近视患病率、流调方法和影响因素等方面进行综述, 以期对近视防控提供帮助。

1. 儿童青少年近视流行病学现状

1.1 国内儿童青少年的近视患病现状

我国地域辽阔, 不同地区在经济发展、气候条件和人文环境等方面存在显著差异, 这些因素相互作用, 导致青少年儿童近视患病率在各地区呈现不均衡分布。具体数据如下: 在华北地区, 北京 64.9%^[4]、天津 41.12%^[7]、河北 54.27%^[8]、山西 64.38%^[9]和内蒙古 54.82%^[10]的近视患病率差异明显, 其中北京和山西的近视率较高。东北地区中, 辽宁 54.58%^[11]、吉林 66.84%^[12]和黑龙江 69.64%^[13]的近视率呈现上升趋势, 黑龙江的近视率最高。华东地区则涵盖了上海 32.90%^[14]、江苏 61.60%^[15]、浙江小学、中学和高中的近视率为 48.01%、76.50%和 79.15%^[16]、安徽 71.33%^[17]、福建 52.00%^[18]和山东 68.02%^[19], 其中安徽的近视率最高, 而上海相对较低。华中地区中, 河南 28.30%^[20]、湖北 21.52%^[21]、湖南 46.30%^[22]和江西 49.40%^[23]的近视率整体较低, 湖北的近视率最低。华南地区中, 广东 47.40%^[24]、广西 56.00%^[25]和海南 18.40%^[26]的近视率差异较大, 海南的近视率最低。西南

¹ 谢意 (1995—), 女, 贵州湄潭人, 重庆医科大学第四临床学院眼科学硕士研究生。

² 张萍 (1964—), 女, 重庆人, 重庆医科大学第四临床学院教授。

地区中, 重庆 55.02%^[27]、四川 38.10%^[28]、贵州 45.00%^[29]、云南 61.34%^[30]的近视率呈现不同水平, 而西藏的小学生 13.28%^[31]和初中生 15.00%^[32]近视率相对低。在中国香港 2012 年开展的一项研究中, 观察到 6 岁和 12 岁学龄儿童的近视患病率分别为 18.3%和 61.5%^[33], 而中国台湾的近视率为 42.0%^[34], 中国澳门为 60.4%^[35]。以上数据表明, 我国青少年儿童近视患病率在不同地区存在显著差异, 华东地区和西南地区的部分地区近视率较高, 而华中地区和华南地区的部分地区近视率相对较低。

1.2 国外儿童青少年的近视患病现状

全球不同地区青少年的近视流行情况呈现出显著的地域差异, 且各国纳入研究的年龄范围也各有不同。以下为部分国家和地区的近视患病率数据。在德国, 3~17 岁青少年的近视患病率报告为 13.3%^[36]。此外, 该国 0~17 岁青少年的近视患病率在 2014~2017 年间为 11.4%^[37]。在英国, 7 岁白人儿童的近视患病率为 1.5%^[38]。值得注意的是, 在 12~13 岁儿童中, 南亚儿童的近视患病率 (36.8%) 显著高于欧洲白人儿童 (18.6%)^[39]。爱尔兰的研究表明, 12~13 岁学龄儿童的近视患病率 (19.9%) 显著高于 6~7 岁学龄儿童 (3.3%)^[40]。西班牙 5~7 岁儿童的近视患病率在 2016 年为 16.8%, 到 2019 年上升至 19.0%^[41]。加拿大 6~8 岁儿童的近视患病率为 6.0%, 而 11~13 岁儿童的近视患病率显著更高, 为 28.9%^[42]。北爱尔兰 12~13 岁儿童的近视患病率为 17.7%^[43]。韩国 5~18 岁儿童的近视患病率高达 64.6%^[44]。新加坡 7~9 岁学生的近视患病率为 36.7%^[45]。伊朗 7~15 岁儿童的近视患病率为 3.4%^[46]。尼泊尔 5~15 岁儿童的近视患病率极低, 仅为 1.2%^[47]。

2. 儿童青少年近视流行病学研究方法进展

2.1 儿童青少年近视人群划分

儿童青少年近视防控研究不断深入, 吸引了更多学者关注, 国内大多数研究聚焦于 7~18 岁的在校中小学生, 人群划分多以小学生、初中生、高中生进行分组, 且在小学阶段以年级从低到高常分为 2-3 个阶段。近年来, 随着近视发病年龄低龄化^[48], 近视防控关口前移, 学龄前儿童的近视相关研究逐渐增多^[49-50], 但仍然存在低龄儿童配合欠佳、数据收集困难等问题。相较于中小学生, 大学生的近视患病率调查相对较少^[51]。

2.2 近视诊断阈值

在当前的流行病学调查中, 用屈光度的改变定义近视较为简单、客观。但在不同研究中, 对近视诊断阈值的定义存在显著差异, 主要分为三种: 等效球镜 (SE) $\leq -1.00\text{D}$ 、 $\leq -0.75\text{D}$ 和 $\leq -0.50\text{D}$ 。在一项流行病学调查中指出即使只有 0.25D 的阈值差异, 也可能对流行病学结论产生显著影响, 并导致特定风险因素的假阳性和假阴性结果^[52]。因此, 合理制定近视诊断阈值对于流行病学研究的准确性具有重要意义。基于此, 国际近视研究会对以往研究进行了批判性分析, 并在 2019 年发布的近视防控研究白皮书中将 -0.50D 确定为近视诊断的阈值, 认为该阈值更适合用于临床研究和风险因素分析^[53]。在大规模的近视流行病学调查中, 部分学者研究中的屈光度为非睫状肌麻痹下测量所得, 故而将近视诊断阈值定于 $\leq -0.75\text{D}$ 、 $\leq -1.00\text{D}$ ^[54-55]。

2.3 近视的诊断方法

2.3.1 屈光度

目前在大规模流行病学调查中, 电脑验光测得屈光度因其便捷性和可行性成为诊断近视的首选方法。在国内外流行病学研究中, 屈光度的检测方法存在显著差异。检测手段包括电脑客观验光仪、检影、主观插片验光等。其中, 睫状肌麻痹后检影验光被公认为最准确、最可靠的屈光检查方法, 但其对工作人员技术水平要求高、检查时间长且需要受检者的良好配合。鉴于我国在校中小学生人数众多、学业负担重以及升学压力大, 大规模筛查中, 睫状肌麻痹验光面临诸多困难, 包括耗时费力以及难以被学生及其家长接受。因此, 目前大规模近视筛查多以非睫状肌麻痹验光屈光度为主。然而, 为获得精准的屈光度测量结果及近视患病率, 睫状肌麻痹验光仍是必要的。康峥等对 148 眼在使用复方托吡卡胺前后分别进行客观和主观验光, 结果显示非睫状肌麻痹下的客观验光和主观验光会使近视屈光度过矫^[56]。王宁利等也指出, 在近视流行病学调查中, 为准确测量屈光度数及评估相关危险因素, 建议使用 1.0%盐酸环喷托酯滴眼液进行睫状肌

麻痹验光^[57]。在 2019 年的儿童青少年近视普查中检测设备和设置标准化专家共识指出，在儿童青少年近视筛查中，可在自然瞳孔（非睫状肌麻痹）下进行电脑验光^[58]。

2.3.1 眼生物测量数据

眼轴长度（AL）和轴率比（AL/CR，即眼轴与角膜曲率半径的比值）在近视诊断中的应用逐渐受到关注。眼轴长度是近视进展的重要生物标志物，其增长与屈光度变化密切相关^[59]。近年来，轴率比在近视诊断中的价值也得到了进一步探讨。轴率比通过综合考虑眼轴和角膜曲率的影响，能够更准确地评估近视状态。已有研究证实 AL/CR 在低度近视（-0.50D 至 -3.00D）和中度近视（-3.00D 至 -6.00D）的诊断中具有一定价值^[60]，比如当轴率比的临界值设定为 3.199 时，其诊断中度近视的灵敏度为 0.630，特异度为 0.950，准确度达到 89.1%。此外，轴率比在不同种族、年龄和性别间表现出较好的一致性，其均值范围在 2.90 至 3.10 之间^[61-62]。轴率比的计算涉及眼轴和角膜曲率两个参数，且与个体的眼球发育特征密切相关，因此在不同年龄段人群中可能需要调整临界值以提高诊断准确性^[63]。

2.4 新技术在近视流调中的应用

随着人工智能的发展，儿童青少年近视检测技术在多学科交叉融合中取得突破性进展。人工智能模型通过多模态数据整合显著提升了早期筛查效能，例如，Zhou 等人发的深度学习系统（DLS）通过分析眼底图像联合眼轴长度等参数，实现近视风险分层^[64]。人工智能相关新技术应用的非侵入性特征使大规模校园筛查成为可能。

3. 儿童青少年近视影响因素研究进展

3.1 遗传与基因

遗传因素在儿童青少年近视的发生中具有重要作用。在 Yu M 等人的一项 Meta 分析中表明^[65]，父母近视是儿童近视的显著风险因素，若父母中至少一方患有近视，子女发生近视的风险显著增加（RR: 1.28, 95% CI: 1.22–1.35）。此外，基因可能通过调控眼轴长度（Axial Length, AL）和屈光状态（Spherical Equivalent, SE）等生物学指标影响近视进展。例如，儿童眼轴长度过长（AL > 24 mm）和 SE 值较低（SE < -0.5 D）与近视发病密切相关，且这些特征可能受到遗传因素的调控。且父母近视的严重程度（如高度近视）与儿童近视进展速度呈正相关，提示遗传因素可能通过多基因叠加效应加剧近视发展。

3.2 环境因素

环境因素对近视的影响在多项研究中得到验证。从 Zhu Z 等人的系统回顾来看^[66]，增加户外活动时间（每天≥2 小时）可显著降低近视发病率（RR: 0.97, 95% CI: 0.95–0.98），其保护机制可能与自然光暴露（>3000lux）促进多巴胺分泌、抑制眼轴过度增长有关。相反，近距离工作时间过长（如阅读距离 < 30 厘米、单次阅读时间 > 30 分钟）显著增加近视风险（RR: 1.05, 95% CI: 1.02–1.07），这可能与睫状肌持续收缩导致眼内压升高和巩膜重塑相关。此外，社会经济差异与近视负担相关，欠发达地区的近视患病率显著高于发达地区（RR: 5.28, 95% CI: 2.06–13.48），可能与教育资源分配不均（如教室采光不足、课业压力大）和用眼环境差异（如缺乏户外活动空间）有关。文章中还进一步强调，城市化进程中的人工照明环境（如蓝光暴露）可能通过干扰视网膜昼夜节律加重近视进展。

3.3 行为影响

3.3.1 用眼习惯

随着数字化时代的进程，儿童青少年用眼习惯与以往大不相同，尽管数字屏幕时间与近视的关联性尚无一致性结论（OR: 1.02, 95% CI: 0.96–1.08）^[67]，但过度使用电子设备可能导致视疲劳和调节功能异常（如调节滞后），间接促进近视进展。不良学习习惯（如缺乏间断休息、夜间长时间用眼）与近视发病风险升

高相关, 尤其是连续用眼超过 45 分钟不休息的儿童近视风险增加 1.3 倍^[65]。

3.3.2 饮食与营养因素

在 Massoudi S 等人的荟萃分析中指出目前尚无充分证据证实碳水化合物、蛋白质、脂肪等的摄入量与近视风险存在显著关联 (碳水化合物 OR: 1.01; 蛋白质 OR: 0.97; 脂肪 OR: 0.99)。部分研究提示高糖饮食可能通过诱导高胰岛素血症间接影响眼轴增长, 但这一关联仍需更大样本量的纵向研究验证。此外, 微量营养素 (如维生素 D 和 Omega-3 脂肪酸) 与近视的关系存在争议, 比如户外活动可能通过促进维生素 D 合成间接降低近视风险, 但饮食补充的独立作用尚不明确^[68]。

3.4 社会性因素

社会性因素包括政策干预、公共卫生措施和文化背景的影响。中国 2018 年发布的《综合防控儿童青少年近视实施方案》通过限制屏幕时间、推广户外活动 (如每日校内户外活动 ≥ 1 小时) 等政策^[69], 显著提升了社会对近视防控的关注度, 并在试点地区使近视发病率下降 5%-8%。然而, 不同地区政策执行力度不一, 欠发达地区因医疗资源匮乏 (如屈光筛查覆盖率 $< 50\%$) 和健康教育不足 (如家长近视防控知识知晓率 $< 30\%$), 近视防控效果受限。此外, 文化对教育压力的影响 (如东亚国家普遍重视学业竞争) 可能加剧近视流行, 需通过多部门协作改善用眼环境 (如优化课程安排、推广护眼教室设计)^[65]。国际经验表明, 结合政策法规 (如台湾限制学龄前儿童屏幕时间) 与社区参与 (如家长监督用眼行为) 的综合策略可更有效控制近视^[66]。

4. 小结

儿童青少年近视全球各地近视患病率差异显著, 现有流调方法、目标人群、检测手段、诊断标准的差异导致数据异质性, 近视发生及发展受基因、环境、行为习惯及政策执行效能等多因素交互影响。未来需借人工智能高速发展, 开发便携智能设备推动筛查标准化、便捷化, 建立跨区域长期纵向研究队列, 积极促进构建“医-校-家”协同网络弥补资源缺口, 致力于遏制近视低龄化及高度近视并发症负担。

参考文献:

- [1] Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide[J]. BMC ophthalmology, 2020, 20: 1-11.
- [2] Holden B A, Fricke T R, Wilson D A, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050[J]. Ophthalmology, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [3] 丁琳. 近视的危险因素研究进展[J]. 眼科新进展, 2018, 38(10): 901-904.
- [4] You Q S, Wu L J, Duan J L, et al. Prevalence of myopia in school children in greater Beijing: the Beijing Childhood Eye Study[J]. Acta ophthalmologica, 2014, 92(5): e398-e406.
- [5] Fernández-Vigo J I, Burgos-Blasco B, Calvo-González C, et al. Assessment of vision-related quality of life and depression and anxiety rates in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition), 2021, 96(9): 470-475.
- [6] Hopf S, Korb C, Nickels S, et al. Prevalence of myopic maculopathy in the German population: results from the Gutenberg health study[J]. British Journal of Ophthalmology, 2020, 104(9): 1254-1259.
- [7] 张洪波, 孟庆军, 鲁向阳等. 天津市 6~18 岁青少年近视患病率调查及其影响因素 Logistic 回归分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3861-3864.
- [8] 王美琳, 时瑞霞, 丁婷婷等. 2020 年河北省儿童青少年近视现状及其影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(7): 1234-1239+1244.
- [9] 王琴, 王春芳. 山西省高平市青少年儿童近视现状及影响因素分析[J]. 国际眼科杂

志,2020,20(6):1054-1058.

[10] 李国峰,张秀红,魏娜娜等.内蒙古自治区儿童青少年 2019—2021 年近视流行状况[J].中国学校卫生,2023,44(7):1076-1079,1083.

[11] 韩蕾.沈阳地区儿童青少年近视率的现况调查[D],2021.

[12] 黄晓燕.吉林省城市中小学生视力不良现况调查及影响因素研究[D],2014.

[13] 张振峰,杨超,高飞等.哈尔滨市中小学生近视及相关因素调查[J].中国公共卫生管理,2020,36(1):70-73.

[14] He,,Xiangui, et al. Prevalence of myopia and high myopia, and the association with education: Shanghai Child and Adolescent Large-scale Eye Study (SCALE): a cross-sectional study[J].BMJ OPEN,2021,11(12):e048450.

[15] 信义亮,杨婕,王艳等.2019 年江苏省中小学生近视现状分析[J].江苏预防医学,2023,34(6):692-695.

[16] Jiang,,Danjie, et al. The trend of myopia rate in 61 350 children and adolescents: a cross-sectional research in Ningbo, Zhejiang[J].ACTA OPHTHALMOLOGICA,2020,98(4):E525-E526.

[17] 温跃春,梁莉,文磊,等.安徽省中小学生视力不良和近视流行现状[J].中国学校卫生,2018,39(12):1831-1834.

[18] 范娜颖.2019 年与 2021 年福建省大田城区学生近视筛查结果分析[J].疾病预防控制中心通报,2023,38(4):84-86.

[19] Zhuang,,Maoqiang, et al. PREVALENCE AND INFLUENCE FACTORS FOR MYOPIA AND HIGH MYOPIA IN SCHOOLCHILDREN IN SHANDONG, CHINA[J].CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH,2022,30(3):190-195.

[20] 徐李莎,黄烨,吴汶灿等.河南省中小学生 2019—2020 年近视队列研究结果[J].中国学校卫生,2023,44(12):1814-1818,1823.

[21] Tu,,Yuyang, et al. A machine-learning approach to discerning prevalence and causes of myopia among elementary students in Hubei[J].INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY,2022,42(9):2889-2902.

[22] 刘琳,李定梅,于兰等.湖南省怀化市中小学生近视现况调查及影响因素分析[J].眼科,2016,25(4):241-246.

[23] 范奕,陈婷,陈福辉等.江西省儿童青少年近视流行现状及影响因素[J].中国学校卫生,2020,41(9):1413-1416.

[24] Xiang F, He M, Morgan IG. The impact of parental myopia on myopia in Chinese children: population-based evidence[J]. OptomVis Sci, 2012, 89(10):1487-1496.

[25] 刘洪彬.广西 7-12 岁学龄儿童视力不良及近视情况调查[D],2014.

[26] 谭倩,张亮,郭惠宇等.海南省五指山市青少年屈光不正的流行病学研究[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(3):493-500,F0003.

[27] Wang,,Wujiao, et al. Survey on the Progression of Myopia in Children and Adolescents in Chongqing During COVID-19 Pandemic[J].FRONTIERS IN PUBLIC HEALTH,2021,9:646770.

[28] Wang,,Jianglan, et al. Prevalence of myopia in 3-14-year-old Chinese children: a school-based cross-sectional study in Chengdu[J].BMC OPHTHALMOLOGY,2021,21(1):318-318.

[29] 杜燕,白宁艳,徐浩等.贵州省兴义市农村和城市儿童青少年近视状况及相关因素分析[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2021,23(3):205-210.

[30] 田向杰,李江,张静等.2019 年蒙自市中小学生近视影响因素分析[J].国际眼科杂志,2022,22(4):652-656.

[31] 王镇,尤玉慧,李英等.西藏自治区日喀则市白朗县小学儿童近视与斜视调查[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2024,26(7):501-506.

[32] 蔡玥,姚娜,陈冬翠等.西藏墨脱县初中学生的近视患病率及影响因素[J].国际医药卫生导

报,2019,25(17):2921-2923.

[33] Lam,Carly, et al.Prevalence of myopia among Hong Kong Chinese schoolchildren: changes over two decades[J].OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS,2012,32(1):17-24.

[34] Lai, Li-Ju 等 .Prevalence and associated factors of myopia among rural school students in Chia-Yi, Taiwan[J].BMC OPHTHALMOLOGY,2020,20(1):320-320.

[35] 陈文诗,陈青山,林汉生等.澳门 2005 年小学生近视现状及影响因素分析[J].中国学校卫生,2009,30(1):48-49.

[36] Schuster A K, Elflein H M, Pokora R, et al. Prevalence and risk factors of myopia in children and adolescents in Germany-results of the KiGGS survey[J]. 2017.

[37] Plainis S, Moschandreas J, Nikolitsa P, et al. Myopia and visual acuity impairment: a comparative study of Greek and Bulgarian school children[J]. Ophthalmic and Physiological Optics, 2009, 29(3): 312-320.

[38] Williams C, Miller L L, Gazzard G, et al. A comparison of measures of reading and intelligence as risk factors for the development of myopia in a UK cohort of children[J]. British journal of ophthalmology, 2008, 92(8): 1117-1121.

[39] Rudnicka A R, Owen C G, Nightingale C M, et al. Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10-and 11-year-old children: the Child Heart and Health Study in England (CHASE)[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2010, 51(12): 6270-6276.

[40] Harrington S C, Stack J, Saunders K, et al. Refractive error and visual impairment in Ireland schoolchildren[J]. British Journal of Ophthalmology, 2019, 103(8): 1112-1118.

[41] Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena M Á, Martínez-Perez C, et al. The relationship between screen and outdoor time with rates of myopia in Spanish children[J]. Frontiers in public health, 2020, 8: 560378.

[42] Yang M, Luensmann D, Fonn D, et al. Myopia prevalence in Canadian school children: a pilot study[J]. Eye, 2018, 32(6): 1042-1047.

[43] O'Donoghue L, Kapetanankis V V, McClelland J F, et al. Risk factors for childhood myopia: findings from the NICER study[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2015, 56(3): 1524-1530.

[44] Kim E C, Morgan I G, Kakizaki H, et al. Prevalence and risk factors for refractive errors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011[J]. PloS one, 2013, 8(11): e80361.

[45] Saw S M, Zhang M Z, Hong R Z, et al. Near-work activity, night-lights, and myopia in the Singapore-China study[J]. Archives of Ophthalmology, 2002, 120(5): 620-627.

[46] Fotouhi A, Hashemi H, Khabazkhoob M, et al. The prevalence of refractive errors among schoolchildren in Dezful, Iran[J]. British journal of ophthalmology, 2007, 91(3): 287-292.

[47] Pokharel G P, Negrel A D, Munoz S R, et al. Refractive error study in children: results from Mechi Zone, Nepal[J]. American journal of ophthalmology, 2000, 129(4): 436-444.

[48] Yin Y, Li L, Wang T, et al. Establishment of noncycloplegic methods for screening myopia and pre-myopia in preschool children[J]. Frontiers in Medicine, 2023, 10: 1291387.

[49] 邓益斌,王晓银,王惠敏等.学龄前儿童近视临床前期相关因素分析[J].中国学校卫生,2023,44(6):893-896.

[50] Yin Y, Li L, Wang T, et al. Establishment of noncycloplegic methods for screening myopia and pre-myopia in preschool children[J]. Frontiers in Medicine, 2023, 10: 1291387.

[51] Huang L, Kawasaki H, Liu Y, et al. The prevalence of myopia and the factors associated with it among university students in Nanjing: A cross-sectional study[J]. Medicine, 2019, 98(10): e14777.

[52] Cumberland P M, Bountziouka V, Rahi J S. Impact of varying the definition of myopia on estimates of prevalence and associations with risk factors: time for an approach that serves research, practice and policy[J]. British Journal of Ophthalmology, 2018, 102(10): 1407-1412.

- [53] Flitcroft D I, He M, Jonas J B, et al. IMI—defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2019, 60(3): M20-M30.
- [54] Liang Y, Kee C S. Risk factors for myopia in 2 Hong Kong school systems: a pilot study[J]. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2022, 11(1): 19-26.
- [55] Dragomirova M, Antonova A, Stoykova S, et al. Myopia in Bulgarian school children: prevalence, risk factors, and health care coverage[J]. *BMC ophthalmology*, 2022, 22(1): 248.
- [56] 康峥, 杨晖. 儿童复方托吡卡胺散瞳验光与自然瞳孔验光的比较研究[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2018, 2.
- [57] 王宁利, 魏士飞. 重视近视眼流行病学调查中睫状肌麻痹剂的使用[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(8): 561-564.
- [58] 吕帆, 瞿佳. 儿童青少年近视普查中检测设备和设置标准化专家共识 (2019)[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(1): 5-8.
- [59] Chen J, Liu S, Zhu Z, et al. Axial length changes in progressive and non-progressive myopic children in China[J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2023, 261(5): 1493-1501.
- [60] Hu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Axial to Corneal Curvature Ratio in Children with Low Myopia and Moderate Myopia[J]. 2020.
- [61] 王弘, 赵珂珂, 渠继芳, 等. 眼轴与角膜曲率半径比值定性评估青少年儿童近视的准确性[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2016, 18(2): 108-110.
- [62] Ojaimi E, Rose K A, Morgan I G, et al. Distribution of ocular biometric parameters and refraction in a population-based study of Australian children[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005, 46(8): 2748-2754.
- [63] 《眼轴长度在近视防控管理中的应用专家共识(2023)》专家组,何鲜桂,许迅.眼轴长度在近视防控管理中的应用专家共识(2023)[J].*中华实验眼科杂志*,2024,42(1):1-11.
- [64] Foo L L, Lim G Y S, Lanca C, et al. Deep learning system to predict the 5-year risk of high myopia using fundus imaging in children[J]. *NPJ digital medicine*, 2023, 6(1): 10.
- [65] Yu M, Hu Y, Han M, et al. Global risk factor analysis of myopia onset in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *PloS one*, 2023, 18(9): e0291470.
- [66] Zhu Z, Chen Y, Tan Z, et al. Interventions recommended for myopia prevention and control among children and adolescents in China: a systematic review[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2023, 107(2): 160-166.
- [67] Lanca C, Saw S M. The association between digital screen time and myopia: A systematic review[J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2020, 40(2): 216-229.
- [68] Massoudi S, Azizi-Soleiman F, Yazdi M, et al. The association between macronutrients intake and myopia risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC ophthalmology*, 2024, 24(1): 472.
- [69] 教育部等八部门. 教育部等八部门关于印发《综合防控儿童青少年近视实施方案》的通知 (教体艺〔2018〕3号) [Z/OL]. (2018-08-30). http://www.moe.gov.cn/srcsite/A17/moe_943/s3285/201808/t20180830_346672.html.

Progress in Epidemiological Investigations of Myopia Among Children and Adolescents: A Comprehensive Review

Xie Yi¹, Zhang Ping²

(¹ University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

²Corresponding Author: University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Myopia, the most prevalent form of refractive error, is characterized by irreversible pathological progression. In recent years, China has witnessed a continuous surge in myopia prevalence, accompanied by a markedly younger age of onset. The pathogenesis of myopia involves multifactorial interactions, primarily encompassing genetic susceptibility, environmental exposures, and ocular behavioral patterns; however, its core pathogenic mechanisms remain incompletely elucidated. Current research urgently requires large-scale, multicenter, and multiethnic epidemiological investigations integrated with fundamental experimental studies to systematically establish the scientific evidence chain underlying the pathogenesis of myopia. In light of this, collaborative networks among educational institutions, specialized prevention agencies, and family units must be established to implement evidence-based intervention strategies, thereby effectively reducing the incidence of myopia in adolescents. Such efforts not only prevent blinding complications like retinopathy and glaucoma but also hold strategic significance for optimizing national healthcare resource allocation and alleviating socioeconomic burdens.

Keywords: children and adolescents; myopia; epidemiological investigation; influencing factors

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.693

短链脂肪酸与眼部疾病的研究进展

刘莹莹¹, 李嘉文²

(¹重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

²通讯作者: 重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

摘要: 短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs) 是肠道微生物群发酵产物, 在维持肠道稳态、调节免疫反应及抑制炎症反应中发挥重要作用。近年来, 研究发现 SCFAs 可能通过肠-眼轴影响眼部疾病的发生与发展。文章综述了 SCFAs 在眼部疾病中的作用机制, 重点关注其在糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎和角膜炎中的研究进展, 探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

关键词: 短链脂肪酸; 糖尿病性视网膜病变; 葡萄膜炎; 角膜炎;

含有 1-6 个碳的脂肪酸被归类为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 它们是细菌发酵的副产物, 主要由肠道微生物群的成员在结肠中产生。短链脂肪酸中乙酸、丙酸、丁酸含量最高, 约占所有短链脂肪酸的 95%。乙酸约为 60%, 丙酸约为 20%, 丁酸约 20%^{[1][2]}。近年来, SCFAs 在全身性疾病中的作用逐渐被揭示, 而其与眼部疾病的关联也成为研究热点。越来越多的研究也进一步验证了其在眼部疾病中的作用。文章从 SCFAs 的生物学功能出发, 综述其在糖尿病视网膜病变、角膜炎、年龄相关性黄斑变性、青光眼等眼部疾病中的研究进展。

1.短链脂肪酸 (SCFAs)

SCFAs 是在肠道内产生的有机酸。它们主要由未消化的膳食碳水化合物(淀粉、纤维素、纤维、糖)的细菌发酵产生, 但也可由膳食和内源性蛋白质产生^[3]。有三种主要的 SCFAs: 醋酸酯、丙酸酯和丁酸酯。丁酸盐是结肠上皮细胞的主要能量来源^[4]。醋酸盐是促进其他细菌生长的辅助因子, 丙酸盐可以在肠道内转化为葡萄糖^[5]。丁酸盐是一种四碳 SCFA, 作为结肠细胞的主要能量来源, 具有许多影响结肠健康的细胞功能^[4]。虽然, 如前文所述, 主要的三种 SCFAs 是丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐, 但丁酸盐的抗炎特性是最强的, 这也是后续文献中研究最多的一种短链脂肪酸^[6]。

1.1 SCFAs 的生物学特性

¹ 刘莹莹 (1994-), 女, 重庆人, 重庆医科大学第四临床学院眼科学硕士研究生。

² 李嘉文 (1973-), 男, 重庆人, 重庆医科大学第四临床学院硕士研究生导师, 主任医师。

项目基金: 重庆医科大学附属大学城医院“高层次人才引进计划”科研启动基金

SCFAs 最集中于肠道, 在体内呈梯度分布。丁酸盐主要由肠道上皮吸收, 而丙酸盐和醋酸盐主要分别在肝脏和外周吸收。短链脂肪酸最重要的生物学特性是能量供应以及抑制炎症反应。丁酸是结肠上皮细胞的主要能量来源, 提供高达 70% 的能量需求。乙酸和丙酸则进入外周组织或肝脏进一步代谢, 为全身提供能量。SCFAs 能够抑制炎症反应, 特别是丁酸盐可以通过抑制核因子 κB (NF- κB) 信号通路从而减少促炎性细胞因子的产生^[7]。短链脂肪酸不仅在能量供应及抑制炎症反应方面起着关键作用, 还在调节免疫反应、维持肠道健康以及预防多种疾病等方面展现出显著的效果。且最近的研究指出, SCFAs 还可以通过“肠-脑轴”影响大脑功能, 包括认知能力、情绪状态及神经退行性疾病的风险。

1.2 SCFAs 与眼部作用机制

SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体 (如 GPR43) 调控免疫反应, 并可通过血液循环跨越血-眼屏障进入眼内来调控眼内反应^[8]。其作用机制主要包括: 调节免疫细胞 (如小胶质细胞、视网膜抗原呈递细胞) 的炎症因子分泌^[9]; 增强自噬活性, 促进病原体清除; 抑制 NLRP3 炎症小体等促炎信号通路^[10]; 维持血-视网膜屏障完整性^[11]。动物实验证实, SCFAs 能通过肠道-眼轴双向调节眼部免疫稳态^[12]。

2. SCFAs 在特定眼部疾病中的研究

2.1 糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR) 是糖尿病最常见且严重的微血管并发症之一, 它影响眼睛的视网膜, 随着病情的发展可能导致视力下降甚至失明, 其发展与肠道微生物群和相关代谢物的紊乱也有关。糖尿病患者肠道中益生菌丰度下降, 而条件致病菌水平明显升高。既往文献中发现, 在 1 型糖尿病小鼠模型的视网膜中发现了潜在的致病微生物和微生物代谢产物^[13]。随着越来越多的研究作为背景支持, 肠道菌群逐渐开始成为预防和治疗 DR 的新靶点。一项实验动物研究表明, 饮食干预可以通过改变肠道微生物组的组成来预防小鼠 DR 的发展^[14]。也有文献提出, 与对照糖尿病小鼠相比, 口服丁酸盐对糖尿病小鼠的视觉功能也有改善^[11]。总的来说, 丁酸盐可通过降低血糖水平, 减少高糖诱导的氧化应激以及上调抗菌肽 (CRAMP、S100A7/A8) 表达, 增强视网膜细胞吞噬功能, 甚至通过 AMP 活化蛋白激酶依赖性自噬抑制视网膜神经细胞凋亡, 从而来改善 DR^[11]。另一项研究证实, 补充丁酸盐可显著改善 SDT 糖尿病大鼠的视网膜新生血管形成^[15]。所以, 从已发现的丁酸盐的抗炎、降糖和增强屏障活性等特点, 它对 DR 潜在治疗是有价值的。

2.2 角膜炎

角膜炎 (Keratitis) 是指眼睛的角膜发生炎症的情况, 它可能由多种原因引起, 包括感染、机械性损伤、化学物质刺激或免疫反应等。角膜炎不仅会引起疼痛和其他不适症状, 严重时还可能导致视力丧失。目前已有的对于角膜炎的治疗主要是还是滴眼液, 但最新研究表明, SCFAs 可通过 G 蛋白偶联受体 43 调节角膜对 Toll 样受体 (TLR) 配体的炎症反应。在 TLR 配体诱导的角膜炎小鼠模型中, 丁酸盐显著抑制了炎症反应, 且这种抑制作用依赖于 GPR43 的表达。这表明 SCFAs 可能通过调节 G 蛋白偶联受体 43 的活性, 发挥抗炎作用, 从而减轻角膜炎的严重程度^[8]。在一项药理学研究中, 丁酸盐被证明可以调节眼表炎症反应, 并且在干眼病小鼠模型中, 通过 SCFA 转运体 SLC5A8 给药, 可以减轻眼表疾病^[16]。这也说明短链脂肪酸在眼表疾病中是有抗炎作用的, 以后可以通过调控短链脂肪酸相关菌群来减轻角膜炎的严重程度, 从而开辟一种新的针对严重角膜炎的治疗策略。

2.3 葡萄膜炎

葡萄膜炎 (Uveitis), 是累及眼球壁中层结构——葡萄膜组织, 涵盖虹膜 (调节瞳孔大小及光量摄入的关键结构)、睫状体 (房水分泌及晶状体悬韧带附着部位) 及脉络膜 (视网膜外层营养供给与代谢支持的主要来源)。葡萄膜炎的致病途径较多, 可能是由感染 (细菌、病毒、真菌及寄生虫)、自身免疫性疾病 (如强直性脊柱炎、类风湿关节炎)、眼部创伤或其他未知因素引起。在一些情况下, 病因不明, 被称为特发性葡萄膜炎。对于葡萄膜炎的病因研究, 肠道菌群及其代谢产物与葡萄膜炎的研究已经非常多了, 而短链脂肪酸与葡萄膜炎的研究也有一部分。有研究发现, SCFAs 可以通过血眼屏障, 减少由脂多糖 (LPS)

诱导的眼内炎症。过程中伴随抑制炎症细胞因子的产生，同时增强 T 细胞的激活能力。而口服丙酸盐通过增强调节性 T 细胞 (Treg) 和抑制肠道和淋巴结中的效应 T 细胞，有效降低葡萄膜炎的严重程度。值得关注的是，它阻碍了免疫细胞在肠道和眼睛之间的迁移，这提示了一种新的治疗方法^[17]。若能进一步研究 SCFAs 的具体作用机制和最佳剂量，这可能为改善葡萄膜炎和其他潜在炎症性疾病的治疗提供全新思路。同样，另一项研究测试了外用丁酸钠替代皮质类固醇治疗葡萄膜炎的潜力。虽然结果最后提示低于地塞米松的效果，但与未治疗的大鼠相比，丁酸钠组显示大鼠临床相关的炎症是减轻的。而且，过程中细胞因子水平没有明显变化，这表明与皮质类固醇有不同的抗炎作用机制^[18]。这表明 SCFAs 在调节眼部免疫反应中具有重要作用，可能成为治疗葡萄膜炎的潜在靶点。

2.4 年龄相关性黄斑变性 (AMD)

年龄相关性黄斑变性 (Age-related Macular Degeneration, AMD)，这是一种主要影响老年人视力的疾病，特别是中心视力。而在 AMD 的多种病因研究中，高脂肪饮食已被证实可以增加患病风险。肠道微生物在 AMD 的发病机制中作用是被证实的，其中包括短链脂肪酸。有文献提出，SCFAs 通过调控脉络膜新生血管的形成而发挥作用：丁酸钠能抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路，减少人脐静脉内皮细胞迁移和管腔形成^[19]。另一项研究发现，涂有壳聚糖的丁酸钠负载纳米颗粒可提高丁酸盐在脉络膜组织的靶向递送效率，显著抑制湿性 AMD 模型中的异常血管增生，这为未来针对异常血管生长的靶向治疗提供了新策略^[20]。此外，膳食补充 SCFAs 前体物质 (如菊粉) 可改善 AMD 患者的肠道菌群组成，间接影响视网膜代谢^[21]。总之，研究短链脂肪酸对 AMD 的新的治疗方式是有价值的。

2.5 青光眼

青光眼 (glaucoma) 是一种以视神经损伤和视野缺损为特征的眼科疾病，通常与眼内压升高有关。它是全球范围内不可逆性失明的主要原因之一。在最新的研究中，青光眼的发生、发展过程中，也伴随着肠道菌群代谢物的调控。有研究在动物模型中发现，缺乏 SCFAs 的肠道菌群会加剧眼压升高诱导的视网膜神经节细胞损伤^[22]。另一项研究发现，丁酸盐产生菌 (如 *Roseburia*、*Faecalibacterium*) 的丰度降低与青光眼风险升高是相关的^[23]。而发生机制上，SCFAs 可能通过调节调节性 T 细胞 (Treg) 抑制视神经的自身免疫攻击^[22]，来控制青光眼是神经的损害。这也提示了肠道微生物在青光眼疾病中的作用，若能通过药物制剂进一步控制青光眼是神经损害那也是非常有研究意义的。

2.6 感染性眼内炎

感染性眼内炎 (Endophthalmitis) 是一种严重的眼部感染，涉及眼球内部结构，包括玻璃体和视网膜，这种状况可以迅速导致视力丧失，所以在感染性眼内炎的治疗中是非常急迫的。现目前对于感染性眼内炎的治疗方案主要包括眼部滴眼液、抗生素注射、全身抗生素治疗、皮质类固醇以手术干预。但有一些新的治疗策略也在被提出和研究。在一项金黄色葡萄球菌引起的眼内炎模型中，丁酸盐通过增强视网膜小胶质细胞的吞噬功能，显著降低玻璃体内细菌载量^[10]。值得注意的是，SCFAs 对 TLR 介导的炎症反应具有双向调节作用：低浓度时抑制细胞因子分泌，高浓度时增强 T 细胞活化^[9]。这也为短链脂肪酸在未来可能会成为治疗感染性眼内炎的一种新的方案提供背景支持。

3. 短链脂肪酸作为潜在治疗靶点

鉴于 SCFAs 在眼部疾病中的潜在调节作用，其作为治疗靶点的研究逐渐受到关注。有文献提出，丁酸盐前体药物 (如三丁酸甘油酯) 在动物模型中显示出良好的视网膜保护作用^[19]；益生菌 (如产丁酸菌株) 或膳食纤维干预可增加肠道 SCFAs 产量，改善 DR 患者的视网膜微循环^[11]；壳聚糖包被的纳米颗粒可将丁酸盐有效递送至脉络膜组织，生物利用度提高 3 倍^[20]；SCFAs 与抗 VEGF 药物联用可协同抑制病理性血管生成^[19]。通过调节肠道微生物群来增加 SCFAs 的产生，或直接补充 SCFAs，可能成为一种新的治疗策略。然而，目前相关研究仍处于早期阶段，后续仍需通过大规模队列研究进行系统评估，及进一步的临床试验来验证其长期安全性和个体化治疗适用性。

4.挑战与局限性

目前短链脂肪酸与眼部疾病的研究内容还不多,就目前的研究来看,仍存在以下局限性,首先大多数证据来自动物模型,缺乏大规模临床验证;其次 SCFAs 种类特异性作用尚未明确,对于单种短链脂肪酸的作用研究还不够;最后,当涉及到临床试验及研究时,肠道菌群的个体差异将影响实际干预效果。

当时我们也希望未来能解析不同 SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸) 的单独或者协同效应,为进一步探索短链脂肪酸在全身及眼部的作用机制提供新思路。进一步开发出针对眼组织特异性 SCFAs 相关制剂,探索有价值的微生物代谢组学指导的个性化治疗策略。

5. 总结

SCFAs 作为肠道-眼轴的关键介质,通过多途径参与眼部疾病的病理生理过程。尽管其治疗潜力已初步显现,但机制解析和临床转化仍需深入探索。

总之,短链脂肪酸,特别是丁酸盐,通过多种机制成为眼健康的有效调节剂。从抑制炎症和调节屏障完整性到影响血管生成和细菌杀灭,SCFAs 在各种眼部疾病的新治疗方法中具有巨大的前景。研究探索它们的肠-眼轴作用机制、作用通路以及与其他干预措施的协同潜力,结合微生物组学与代谢组学技术,开发基于 SCFAs 的精准干预策略,随着我们对肠道微生物错综复杂的世界及其对眼睛的影响的深入研究,治疗的视野继续扩大,有望为眼部疾病防治提供新思路。

参考文献:

- [1] Rooks, Michelle G., Garrett, et al. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nature reviews. Immunology, 2016, 16(6):341-52.
- [2] Du Y, He C, An Y, et al. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health[J]. Int J Mol Sci. 2024 Jul 5;25(13):7379.
- [3] Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review[J]. South Med J. 2006 Mar;99(3):257-73.
- [4] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. J Lipid Res. 2013 Sep;54(9):2325-40.
- [5] Gill PA, van Zelm MC, Muir JG, et al. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):15-34.
- [6] Grant MB, Bernstein PS, Boesze-Battaglia K, et al. Inside out: Relations between the microbiome, nutrition, and eye health[J]. Exp Eye Res. 2022 Nov;224:109216.
- [7] Yan M, Li X, Sun C, et al. Sodium Butyrate Attenuates AGEs-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Inhibiting Autophagy and Affecting Cellular Metabolism in THP-1 Cells[J]. Molecules. 2022 Dec 9;27(24):8715.
- [8] Wu J, Chen N, Grau E, et al. Short chain fatty acids inhibit corneal inflammatory responses to TLR ligands via the ocular G-protein coupled receptor 43[J]. Ocul Surf. 2024 Apr;32:48-57.
- [9] Chen N, Wu J, Wang J, et al. Short chain fatty acids inhibit endotoxin-induced uveitis and inflammatory responses of retinal astrocytes[J]. Exp Eye Res. 2021 May;206:108520.
- [10] Singh S, Singh PK, Kumar A. Butyrate Ameliorates Intraocular Bacterial Infection by Promoting Autophagy and Attenuating the Inflammatory Response[J]. Infect Immun. 2023 Jan 24;91(1):e0025222.
- [11] Huang Y, Wang Z, Ye B, et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids[J]. J Transl Med. 2023 Jul 7;21(1):451.

- [12] Nguyen Y, Rudd Zhong Manis J, Ronczkowski NM, et al. Unveiling the gut-eye axis: how microbial metabolites influence ocular health and disease[J]. Front Med (Lausanne). 2024 May 10;11:1377186.
- [13] Prasad R, Asare-Bediko B, Harbour A, et al. Microbial signatures in the rodent eyes with retinal dysfunction and diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022;63:5.
- [14] Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice[J]. Diabetes. 2018;67:1867–1879.
- [15] Trotta MC, Gesualdo C, Herman H, et al. Systemic Beta-Hydroxybutyrate Affects BDNF and Autophagy into the Retina of Diabetic Mice[J]. Int J Mol Sci. 2022 Sep 5;23(17):10184.
- [16] Schaefer L, Hernandez H, Coats RA, et al. Author Correction: Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation[J]. Sci Rep. 2022 Apr 21;12(1):6581.
- [17] Nakamura YK, Janowitz C, Metea C, et al. Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine[J]. Sci Rep. 2017 Sep 18;7(1):11745.
- [18] Krix-Jachym K, Onyszkiewicz M, Witkiewicz M, et al. Evaluation of butyric acid as a potential supportive treatment in anterior uveitis[J]. Ophthalmology Journal, 2022.
- [19] Xiao X, Chen M, Xu Y, et al. Sodium Butyrate Inhibits Neovascularization Partially via TNXIP/VEGFR2 Pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020:1-13.
- [20] Reis JSD, Dos Reis Teixeira A, De Vasconcelos Quaresma A, et al. Sodium butyrate-loaded nanoparticles coated with chitosan for the treatment of neovascularization in age-related macular degeneration: Ocular biocompatibility and antiangiogenic activity[J]. Eur J Pharm Biopharm. 2022 Oct;179:26-36.
- [21] Baldi S, Pagliai G, Di Gloria L, et al. Beneficial Effects of Micronutrient Supplementation in Restoring the Altered Microbiota and Gut-Retina Axis in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration-A Randomized Clinical Trial[J]. Nutrients. 2024 Nov 20;16(22):3971.
- [22] Chang C C J, Liu B, Liebmann J M, et al. Glaucoma and the Human Microbiome[J]. Journal of glaucoma, 2025-02-26. 33(8):529-538
- [23] Vergroesen JE, Jarrar ZA, Weiss S, et al. Glaucoma Patients Have a Lower Abundance of Butyrate-Producing Taxa in the Gut[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024 Feb 1;65(2):7.

Research Progress of short-chain fatty acids and ocular diseases

Liu Yingying¹, Li Jiawen²

¹University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

²Corresponding Author: University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Abstract: Short-chain fatty acids (SCFAs) are fermented products of intestinal microbiota and play an important role in maintaining intestinal homeostasis and regulating immune response. In recent years, it has been found that SCFAs may affect the occurrence and development of eye diseases through the intestine-eye axis. This article reviews the mechanism of action of SCFAs in ocular diseases, focusing on the research progress of SCFAs in diabetic retinopathy, uveitis and keratitis, and discusses the possibility of SCFAs as a potential therapeutic target.

Key words: Short-chain fatty acids; Diabetic retinopathy; Uveitis; Keratitis;

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.688

坏死性凋亡在糖尿病性创面愈合中的研究进展

丁艺¹

(吉林大学第二医院呼吸与危重症医学科, 吉林长春 130022)

摘要 糖尿病作为临床常见的慢性代谢性疾病, 其显著特征为长期的高血糖状态, 这一病理条件可引发生化反应的连锁变化, 进而累及全身多个系统和器官。在众多并发症中, 糖尿病所导致的创面问题以其高发性和难治性而备受关注, 糖尿病创面通常表现为皮肤溃疡、感染反复发作以及组织坏死等临床特征。若得不到及时有效的治疗, 严重者可致残, 甚至引发脓毒血症等危及生命的并发症。因而, 探寻有效方法以提升糖尿病性创面的治愈率, 已成为亟待攻克的医学难题。坏死性凋亡作为一种新兴发现的细胞程序性死亡途径, 能够参与并调控多种炎症反应过程。近年来的研究成果显示, 坏死性凋亡在糖尿病的发病进程中扮演了关键角色, 尤其在糖尿病性创面愈合方面, 发挥着至关重要的作用。本文通过探讨坏死性凋亡与创面相关蛋白的研究及其在糖尿病性创面愈合中的作用机制, 旨在为相关领域的研究人员提供参考和启示, 为糖尿病性创面愈合治疗的进一步发展提供借鉴。

关键词 糖尿病性创面; 坏死性凋亡; 相关蛋白; 研究进展

据估计, 全球有 5.37 亿 20 至 79 岁的成年人患有糖尿病。随着世界范围内糖尿病的患病率不断上升, 到 2030 年, 全球将有 6.43 亿人患有糖尿病, 到 2045 年将增加到 7.83 亿人, 而糖尿病患者中有 19%~34% 最终会发展为糖尿病性创面^[1]。影响糖尿病性创面愈合最主要的因素包括缺氧、氧化应激、炎症反应、血管生成等, 在创面愈合这一复杂的过程中, 炎症阶段作为至关重要的环节之一, 起着启动和调控组织修复的先锋作用。对于糖尿病患者而言, 其体内长期处于慢性炎症状态, 这种异常的炎症反应不仅扰乱了机体在面对创面时的全身性调控, 更直接破坏了创面局部正常的生理修复机制, 使得创面难以按照正常的愈合程序顺利推进, 最终陷入难以愈合的困境。因此, 抑制创面炎症因子的分泌和减少炎症反应的发生可以有效的促进创面愈合, 坏死性凋亡作为一种特殊形式的程序性细胞死亡, 在多种炎症性疾病的发病机制中发挥着关键作用。当机体遭受病毒感染时, 通常情况下, 机体能够通过细胞凋亡的方式清除被感染的细胞, 从而限制病毒的传播。然而, 一些病毒进化出了释放抑制因子的能力, 这些抑制因子能够阻断细胞凋亡的正常途径, 使得被感染的细胞得以存活, 进而为病毒的复制和扩散提供便利。此时, 坏死性凋亡作为一种替代性的细胞死亡机制被激活。坏死性凋亡的发生导致被感染细胞的细胞膜通透性增加, 细胞内容物包括各种炎性因子和损伤相关分子模式大量释放到细胞外环境中。这一过程会迅速激活机体的免疫系统, 诱发强烈的炎症反应。炎症反应一方面有助于招募免疫细胞到感染部位, 增强对病毒的清除能力; 但另一方面, 过度或持续的炎症反应也可能导致组织损伤和功能障碍, 甚至引发慢性炎症相关疾病^[2]。近年来, 许多研究者将细胞坏死性凋亡作为治疗多种疾病的重点关注对象, 越来越多的研究表明, 抑制坏死性凋亡可以减轻炎症反应, 促进组织新生。本文通过阐述细胞坏死性凋亡在糖尿病性创面愈合中的作用, 讨论糖尿病

¹ 丁艺, 1998-, 男, 吉林大学在读硕士研究生 Email: dingyi23@mails.jlu.edu.cn

性创面中靶向细胞坏死性凋亡的分子与通路, 以期为临床治疗糖尿病性创面提供新的思路和突破口。

1. 细胞坏死性凋亡的概述

坏死性凋亡 (Necroptosis), 又名程序性坏死, 在发生机制上为一种独特的不同于凋亡信号通路的细胞程序性死亡, 是最近被发现的一种新的调节性细胞死亡方式。1972 年, Kerr 等人^[3]首次对细胞凋亡这一不同于细胞坏死的细胞程序性死亡方式进行了详细描述, 它是一种为了维持自身内环境稳态, 在基因的调控下发生的主动、有序的细胞死亡方式, 特征是在凋亡过程中有凋亡小体的形成。2003 年 Chan 等^[4]提出了程序性细胞坏死这一概念, 不同于细胞凋亡和不受信号通路调节的细胞坏死, 从形态学来看, 程序性细胞坏死常常伴有细胞变圆、细胞质肿胀、线粒体通透性改变、溶酶体膜破裂泄漏进而导致细胞裂解坏死。而坏死性凋亡作为一种重要的程序性细胞死亡方式, 同时具有凋亡细胞类似信号机制和坏死细胞形态特征。区别于传统意义上的坏死和凋亡, 它主要由 TNF 诱导的受体作用蛋白 (receptor interacting protein, RIP) 调控, 非 Caspase 依赖, 兼具坏死和凋亡双重特性, 并且严格遵循细胞内信号调控, 具备主动耗能特点。其特征在于独特的形态学和生化标志, 形态学表现为弥漫性细胞肿胀、半透明的细胞质、大部分完整或皱缩的细胞核、不规则凝聚的染色质、肿胀和解体的细胞器、破裂的细胞膜和细胞黏附, 线粒体功能障碍和损伤相关分子模式 (DAMP) 的释放, 引起周围炎症反应^[5]。在后续的研究中发现坏死性凋亡涉及多种病理的病因学和演变, 包括器官损伤、炎症疾病和癌症。尤其在宿主防御细胞内病原体感染和各种非感染性疾病中起着非常重要的作用, 它们的失调与多种自身免疫和自身炎症反应有关, 可以发生于不同类型的细胞中^[6]。此后, 关于细胞坏死性凋亡的研究进入了高速发展时期, 细胞坏死性凋亡成为了多种免疫疾病的研究热点。

2. 细胞坏死性凋亡信号途径的相关因子

参与坏死性凋亡相关信号转导途径的主要因子为受体相互作用丝氨酸-苏氨酸蛋白 1/3 (RIPK 1/3) 和混合谱系激酶配体 (MLKL)。比较经典的信号通路为 TNF- α 介导的坏死性凋亡, 其作用机制为 TNF- α 与 TNF 受体 1 (TNFR 1) 结合后, 活化的 TNFR 1 促进几种因子向复合物 I 的募集, 以诱导 RIPK 1 多聚泛素化, 而泛素化 RIPK 1 可激活维持 Caspase-8 活化的 NF- κ B 和 MAPK 通路^[7]。但当 Caspase-8 的活性被抑制时, 活化的 RIPK 1 通过其各自的 RIP 同源相互作用基序 (RHIM) 与 RIPK 3 相互作用, 并磷酸化 RIPK3 和 MLKL。最终 MLKL 磷酸化导致质膜完整性的丧失以及几种促炎细胞因子和活性氧 (ROS) 的释放, 加重炎症反应^[8-10]。

2.1 肿瘤坏死因子 (TNF)

1975 年, Carswell 等^[11]发现了血清中的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF), 这种细胞因子可以导致肿瘤组织发生出血、坏死。TNF 家族 2 个核心成员分别是 TNF- α 和 TNF- β 。TNF- α 分为跨膜型和分泌型, 是一种具有多种生物学效应的炎性细胞因子, 广泛参与免疫炎症反应, 是凋亡和坏死性凋亡的主要调控因子, 具有促炎、抗病毒和免疫调节等功能^[12]。TNF- α 可在单核细胞、巨噬细胞、部分免疫细胞, 如 CD4⁺ 淋巴细胞、B 细胞、肥大细胞及自然杀伤细胞等多种细胞中表达^[13]。在正常稳态下, TNF- α 的 mRNA 的 3' 非编码区具有丰富的 AU 序列, 其能够与锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP) 结合, 介导 mRNA 的降解。当受到炎症刺激时, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 及信号联级反应导致 TTP 磷酸化, 无法与 TNF- α 的 mRNA 3' 非编码区的 AU 序列组合, mRNA 快速诱导生成 TNF- α 。TNF- α 作为 II 型跨膜蛋白 (即单次跨膜, C 端在胞外, N 端在胞浆内), C 端胞区外的 150 个氨基酸残基组成 TNF 同源区 (TNF homology domain, THD), 结构上为 10 个 β 条带构成的 β 凝胶卷, THD 常以 β 面用非共价键形式聚集成同源三聚体^[14, 15]。TNF- α 的胞外区被 TNF- α 转换酶 (TNF- α converting enzyme, TACE) 剪切成分泌型 TNF (secret tumor necrosis factor, sT-TNF)。TNF- α 发挥生物效应主要是通过 2 个细胞表面受体 TNFR1 和 TNFR2 介导的, TNFR1 可表达于几乎所有的有核细胞, TNFR2 则多表达于各种免疫细胞中^[16]。当 TNF- α 与 TNFR1 受体结合时, 能够快速募集适配器分子肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域 (TNFR associated death domain, TRADD) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2), 导致复合物 I 的形成, 进而激活 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路。因此, TNF- α 与 TNFR1 结合是介导细胞坏死性凋亡和炎症细胞因子的产生的主要方式^[17, 18]。

2.2 Caspase 家族

Caspases 是一组高度保守的半胱氨酸蛋白酶家族, 在细胞程序性死亡和炎症反应中起到关键作用。Caspase 可分为两类: 炎症性 caspase 和凋亡性 caspase, 后者能以免疫的方式分解细胞并促进其清除。caspase 中的凋亡起始剂, 如人的外源性(或死亡受体)Caspase-8 及其旁系 caspase-10, 和内源性(或线粒体)caspase-9, 激活凋亡执行者 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7^[19]。其中 Caspase-8 被认为是细胞死亡的中枢调节因子, 根据其活性状态和细胞类型, 作为分子转换器调控凋亡、坏死性凋亡^[20]。既往认为 Caspase-8 是细胞凋亡途径的启动因子, 当 Caspase-8 的激活受抑制时, RIPK1 去泛素化从而招募并磷酸化 RIPK3, RIPK1/RIPK3 复合体招募并磷酸化 MLKL, 最终 MLKL 膜孔通过允许离子流入、细胞膨胀和膜溶导致细胞坏死性凋亡并诱发炎症^[21, 22]。但最新研究发现, Caspase-8 的表达触发 ASC 的形成, Caspase-1 激活和 IL-1 β 的释放, 且该激活过程不需要 Caspase-8 的酶活性, 这突出表明 Caspase-8 的功能超出了凋亡细胞死亡, 还可以发挥免疫调节功能, 包括预防坏死性细胞死亡^[23]。另外, Caspase-8 已被鉴定为相关细胞类型如巨噬细胞中的有效 NLRP3 炎性体激活剂, 并且可以通过底物切割、通过支架作用或当 Caspase-8 缺失时通过坏死性 MLKL 信号传导来启动 NLRP3 应答。在某些细胞类型中, 通过外源性细胞死亡途径的 Caspase-8 活化也可以裂解促凋亡 Bcl-2 家族成员 Bid^[24, 25]。如图 1^[26]。研究表明, Caspase-8 信号传导或损失与人类的病理炎症反应和严重疾病有关, 抑制非凋亡 caspase-8 的治疗可能有助于抑制过度的炎症基因转录, 包括关键的炎性分子, 如 NLRP 3 和 IL-1 β , 而增加 caspase-8 调节的细胞凋亡或坏死性凋亡有可能增强抗肿瘤或病原体免疫应答^[27]。

2.3 坏死性小体

细胞发生坏死性凋亡依赖于三种核心蛋白: 激酶, RIPK1 和 RIPK3 以及末端效应子 (MLKL)。在死亡信号的调控下, RIPK1、RIPK2、MLKL 去泛素化, 形成坏死性小体 (RIPK1/RIPK3/MLKL 寡聚体)^[28, 29]。研究表明坏死性小体是坏死性凋亡的重要信号处理中心, 它涉及多个核心分子的募集、激活、信号放大和信号转换等复杂过程, 是死亡受体介导的坏死性凋亡信号通路中的必要步骤^[30]。ZBP1、TRIF 及坏死小体的磷酸化是调节坏死的中心分子, 可用作分析坏死和诊断坏死相关疾病的生物标志, 尤其是磷酸化的 MLKL 被认为是识别坏死的最佳生物标志物^[31]。有学者认为坏死性凋亡是由末端效应分子 MLKL (混合谱系激酶结构域) 假激酶执行的程序性细胞死亡的裂解和促炎形式。从机制上讲, MLKL 的裂解功能依赖于 N-末端膜透化四螺旋束结构域与中央自身抑制性支架螺旋的分离。在死亡和 Toll 样受体刺激的下流, 寡聚化的 MLKL 易位到质膜与磷脂酰肌醇磷酸 (PIP) 结合, 形成膜孔, MLKL 通过高尔基体、肌动蛋白和微管机制被运输到质膜, 在那里活化的 MLKL 积累直到超过临界裂解阈值并允许离子流入、细胞肿胀和膜溶解导致细胞坏死性凋亡^[32, 33]。近年来, RIP 家族作为重要的传感器, 在介导细胞死亡和免疫炎症反应的信号转导方面, 受到广泛关注。RIP3 是 RIP 家族中与 RIP1 具有相同 N 端和 C 端的“孪生姐妹”, 是启动坏死性凋亡的特异性蛋白因子, 由于 RIP3 和 RIP1 的 C 端都拥有一个同源结构域, 因此使得二者可以相互作用协同调节细胞死亡。已证实 RIPK1 和 RIPK3 的去泛素化过程对细胞存活很重要, 也是细胞发生坏死性凋亡的主要依据^[34]。

3. 糖尿病性创面愈合机制

糖尿病性创面常因肉芽组织生长不良与有效循环无法建立而难以愈合, 因为糖尿病患者体内高血糖环境会影响巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等功能异常, 阻碍细胞的作用机制, 分解胞外基质中的多种蛋白质, 抑制肉芽组织的形成和成熟, 因而无法及时有效清除细菌, 使得炎症浸润时间延长, 机体长期处于炎症状态, 阻碍溃疡创面愈合^[35, 36]。在炎症这个特定阶段, 会发生吞噬作用、嗜中性粒细胞和淋巴细胞浸润以及巨噬细胞活化, 并引起单核细胞和中性粒细胞浸润的分子信号的释放。中性粒细胞通常是最早被募集到损伤部位的炎症细胞, 在创面愈合过程中发挥着至关重要的作用: 吞噬细菌及碎片、增强宿主防御、释放介质使血管和内皮细胞等趋化迁移; 释放由游离 DNA、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白组成的网状的复合体——中性粒细胞外诱捕网 (NET)。NET 能够捕获并直接杀死病原体或促进其被吞噬, 并能使循环中的单核细胞转化为巨噬细胞, 还能引导巨噬细胞释放 IL-1 β 等炎症细胞因子^[37]。血液单核细胞进一步分为两类, 即促炎和抗炎单核细胞。CD 14+和 CD 16-被称为促炎性, 并产生 M1 巨噬细胞, 从而增强炎症反应。另一方面, CD 16+和 CD 14-分化为参与增殖愈合期的抗炎 M2 巨噬细胞^[38]。巨噬细胞在创面愈合中起到关键的作用, 但其在修复过程的不同时期发挥不同作用。巨噬细胞通常分化为经典激活 (M1) 型细胞或替代激活

(M2) 型细胞^[39]。M1 型巨噬细胞表现为促炎作用, 可有效杀死细菌并释放炎症因子, 如 IL-1 β 、TNF- α ; M2 型巨噬细胞表现为抗炎和修复作用, 释放 IL-10 和 TGF- β 1 等抗炎细胞因子抗炎及胰岛素样生长因子 1 促进修复。此外, M1 型巨噬细胞还会分泌过量的 MMP2/MMP9 和活性氧。MMP1、MMP2、MMP9 水平随创面感染程度加重而升高, 而 MMP8 水平的升高有利于创面修复。但大量的炎症免疫细胞和炎性细胞因子导致 MMP 和 TIMP 的表达失衡, 最终通过降解创面愈合过程必不可少的 ECM 而使创面难以愈合^[40-42]。MMP 是由免疫细胞、角质形成细胞和成纤维细胞在生长介质和细胞因子 (包括 IFN、IL、EGF 和 VEGF) 的作用下释放出少量, 促进细胞增殖和上皮形成。在糖尿病小鼠实验中, MMP 的表达增加可导致创面愈合延迟, 因为损伤部位的上皮形成不足和细胞增殖受限。在糖尿病患者种, 高血糖水平会激活 ERK/AP1 通路, 导致 MMP 表达增加^[43]。故从创面愈合的整体愈合阶段来看, 抑制炎症反应可有效的促进创面愈合。

4. 坏死性凋亡与糖尿病性创面

相关研究发现, 糖尿病性创面中的抗炎和促炎因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著升高, 而抗炎细胞因子如 IL-10 却被抑制了表达^[44]。在糖尿病患者的皮肤未溃破前, TNF- α 高表达会刺激管内皮细胞分泌多种细胞因子, 诱发内皮细胞、T 细胞及单核巨噬细胞释放 IL-2、IL-8 等炎性递质, 引起炎症反应; 还会刺激血管内皮细胞产生血小板生长因子, 增加血管通透性, 引起血栓^[45]。而 TNF- α 因子作为细胞坏死性凋亡的经典传导信号, 可以激活坏死性凋亡途径来调节炎症反应, 通过 TNF 诱导 Caspase-8 依赖性裂解, 允许 TRIF 非依赖性 TLR 产生更高水平的炎性细胞因子, 阻碍糖尿病性创面的愈合^[46, 47]。这说明通过炎症反应抑制干预可以有效减轻糖尿病性创面的炎症反应并提高生长因子的表达, 加快愈合速度。研究显示, 坏死性凋亡可能通过介导坏死性炎症参与胰岛素抵抗、肾固有细胞、视网膜细胞及脑损伤, 从而参与糖尿病及相关慢性并发症的发生发展^[48]。通过检测, RIPK3 在糖尿病小鼠中过度表达, 抑制 Caspase-8 依赖性细胞凋亡来维持体内平衡并抑制炎症, 防止胰岛素信号传导异常和葡萄糖稳态受损^[49]。在高脂诱导的肥胖小鼠 (ob/ob) 模型中, RIPK1、RIPK3、MLKL 在脂肪相关组织中的表达上调, 使用 Nec-1 抑制剂 (Necroptosis 的 RIPK 1 抑制剂) 可改善小鼠的胰岛素抵抗和葡萄糖耐量受损^[49]。有学者通过敲除 Necroptosis 关键因子 RIP3, 能够显著抑制急性胰腺炎小鼠的胰腺细胞坏死和炎症反应^[50]。张建忠等人^[51]认为坏死性凋亡与糖尿病小鼠肾间质炎症及纤维化的发生密切相关, 是导致组织炎症反应及纤维化进程种一个重要的危险因素。因此, 抑制坏死性凋亡, 靶向调控坏死性凋亡途径, 进一步阻断细胞死亡信号可能对于多种疾病的治疗具有潜在的转化应用价值, 同时也为糖尿病及其相关并发症的防治提供新的思路。

5. 讨论

糖尿病性创面不愈合和愈合缓慢被认为是引起创面感染和瘢痕形成的主要原因, 并且严重影响患者的生活质量。因此, 如何提高创面愈合率是目前临床治疗的难点。糖尿病性创面愈合的分子机制是复杂的, 涉及多种信号通路和过程的功能障碍, 而坏死性凋亡通过参与多种病理的演变过程, 包括器官损伤、炎症疾病和癌症, 并在病毒感染、缺血-再灌注损伤和炎症性疾病的发生、发展和预后中起着关键作用。为临床治疗多种疾病提供很有前景的治疗途径, 可能实现病原体清除、疾病进展抑制和组织重塑。糖尿病性创面在高血糖环境和氧化应激的条件下会导致晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的产生和累积, AGEs 会促进细胞分泌大量细胞因子, 其中的 TNF- α 因子与其受体结合后被激活, 进而诱导坏死性凋亡的发生, 加剧创面炎症。在糖尿病创面愈合研究领域, 细胞坏死性凋亡的相关探索尚处于起步阶段。当前, 多数研究集中于检测细胞坏死性凋亡相关因子的表达水平变化, 以揭示特定因素对细胞坏死性凋亡的影响, 但对于其具体作用靶点及调控信号通路的深入研究却鲜有报道。鉴于此, 本文全面综述了该领域的现有研究成果, 详细论述了糖尿病性创面中细胞坏死性凋亡相关因子及其作用机制, 旨在为临床治疗提供借鉴, 并推动糖尿病性创面中细胞坏死性凋亡机制研究的进一步发展。

参考文献

- [1] HONG S, POUYA S, SUVI K, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes research and clinical practice, 2021, (prepublish): 109119-.

- [2] HIMANI N. Necroptosis in anti-viral inflammation [J]. *Cell death and differentiation*, 2019, 26(1): 4-13.
- [3] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-57.
- [4] KA-MING C F, JOANNA S, G B J, et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2003, 278(51): 51613-21.
- [5] 靳贺超, 顾悦, 张圆圆, et al. 细胞焦亡与坏死性凋亡在糖尿病肾病中的作用及中医药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(03): 58-67.
- [6] ZHU T, WU B W. Recognition of necroptosis: From molecular mechanisms to detection methods [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117196.
- [7] YAO K, SHI Z, ZHAO F, et al. RIPK1 in necroptosis and recent progress in related pharmaceutics [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1480027.
- [8] CHEN Y, LI X, HUA Y, et al. RIPK3-Mediated Necroptosis in Diabetic Cardiomyopathy Requires CaMKII Activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6617816.
- [9] PANG H, HUANG G, XIE Z, et al. The role of regulated necrosis in diabetes and its complications [J]. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 2024, 102(4): 495-505.
- [10] NIU L, YANG P, ZHU B, et al. Inhibition of the RIP3/MLKL/TRPM7 necroptotic pathway ameliorates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction by reducing cell death, fibrosis, and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1436013.
- [11] F B. Tumour necrosis factor and cancer [J]. *Nature reviews Cancer*, 2009, 9(5): 361-71.
- [12] 胡永, 陈一兴, 杜世锁, 等. 肿瘤坏死因子 α 在肝细胞癌中的研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2024, 31(2): 257-61.
- [13] 王鑫, 吾布力卡斯木·米吉提, 黄金勇, 等. 肿瘤坏死因子 α 对骨组织细胞的调节 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(21): 3400-6.
- [14] GHORBANINEZHAD F, LEONE P, ALEMOHAMMAD H, et al. Tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(4).
- [15] 莫念, 张雅婷, 张骏鸿, 等. 肿瘤坏死因子受体 2 在银屑病中的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2024, 53(15): 2370-5.
- [16] CHEN T K, COCA S G, ESTRELLA M M, et al. Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5): 996-1010.
- [17] 张惠玲. EGFR--TNFR1 信号通路在急性肺损伤肺血管内皮损伤中的研究 [D], 2023.
- [18] LUCAS R, HADIZAMANI Y, ENKHBAATAR P, et al. Dichotomous Role of Tumor Necrosis Factor in Pulmonary Barrier Function and Alveolar Fluid Clearance [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 793251.
- [19] ZHANG W, WU H, LIAO Y, et al. Caspase family in autoimmune diseases [J]. *Autoimmunity reviews*, 2024, 24(2): 103714.
- [20] NEWTON K, WICKLIFFE K E, DUGGER D L, et al. Cleavage of RIPK1 by caspase-8 is crucial for limiting apoptosis and necroptosis [J]. *Nature*, 2019, 574(7778): 428-31.
- [21] ZHANG B, ORNING P, LEHMAN J W, et al. Raver1 links Ripk1 RNA splicing to caspase-8-mediated pyroptotic cell death, inflammation, and pathogen resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(7): e2420802122.
- [22] YANG L, WEN Y, YUAN Z, et al. Hypoxia-mediated SUMOylation of FADD exacerbates endothelial cell injury via the RIPK1-RIPK3-MLKL signaling axis [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 121.

- [23] GUPTA S, LOPEZ M A, EKTESABI A M, et al. Caspase-8: Arbitrating Life and Death in the Innate Immune System [J]. Cells, 2025, 14(4).
- [24] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-7.
- [25] PIAO X, BYUN H S, LEE S R, et al. 8-Geranylumbelliferone isolated from *Paramignya trimera* triggers RIPK1/RIPK3-dependent programmed cell death upon TNFR1 ligation [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 192: 114733.
- [26] JIYI P. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death [J]. Seminars in immunology, 2023, 70: 101832.
- [27] PANG J, VINCE J E. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death [J]. Semin Immunol, 2023, 70: 101832.
- [28] C.R. H. The web of death: the expanding complexity of necroptotic signaling [J]. Trends in Cell Biology, 2023, 33(2): 162-74.
- [29] MORGAN M J, KIM Y S. RIPK3 in Necroptosis and Cancer [J]. Mol Cells, 2025: 100199.
- [30] TING Z. Recognition of necroptosis: From molecular mechanisms to detection methods [J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2024, 178: 117196.
- [31] HAIPENG P. The role of regulated necrosis in diabetes and its complications [J]. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), 2024, 102(4): 495-505.
- [32] TING C. MLKL-mediated necroptosis is a target for cardiac protection in mouse models of type-1 diabetes [J]. Cardiovascular diabetology, 2022, 21(1): 165.
- [33] KATE E L. Gasdermin and MLKL necrotic cell death effectors: Signaling and diseases [J]. Immunity, 2024, 57(3): 429-45.
- [34] 魏敏, 闫言, 李莉, 等. 受体相互作用蛋白 1 和受体相互作用蛋白 3 在细胞信号转导通路中的作用 [J]. 医学综述, 2021, 27(16): 3154-9.
- [35] 杜明威, 朱信霖, 廖万清, 等. 中西医治疗糖尿病足溃疡的研究现状 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(02): 128-33.
- [36] 郭瑞, 彭会珍, 浦仕彪, 等. 糖尿病足溃疡难愈性创面的相关研究进展 [J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2024, 33(03): 325-34+76.
- [37] DAN L. 651 NLRP3 Activation Induced by Neutrophil Extracellular Traps Sustains Inflammatory Response in the Diabetic Wound [J]. Journal of Burn Care & Research, 2020, 41(Supplement1): S171-S2.
- [38] FU S P, CHEN S Y, PANG Q M, et al. Advances in the research of the role of macrophage/microglia polarization-mediated inflammatory response in spinal cord injury [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1014013.
- [39] ENDONG Z, PHILANA P, ZONGMIN Z. Cellular nanovesicles for therapeutic immunomodulation: A perspective on engineering strategies and new advances [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(5): 1789-827.
- [40] RAI V, MOELLMER R, AGRAWAL D K. The role of CXCL8 in chronic nonhealing diabetic foot ulcers and phenotypic changes in fibroblasts: a molecular perspective [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(2): 1-8.
- [41] 王宁, 鞠上. 糖尿病足溃疡难愈合机制研究进展 [J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(11): 1085-9.
- [42] 李杰辉, 梁彬, 王丽. 巨噬细胞极化在糖尿病性创面愈合中的作用及药物研究进展 [J]. 药学研究, 2023, 42(12): 1010-5.
- [43] LANG J, YANG C, LIU L, et al. High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MM

- P9 expression in diabetic foot ulcers [J]. Exp Cell Res, 2021, 403(1): 112550.
- [44] XIAO-YAN C. Anti-inflammatory action of geniposide promotes wound healing in diabetic rats [J]. Pharmaceutical biology, 2022, 60(1): 294-9.
- [45] ASIF M, YOUSAF H M, SALEEM M, et al. Raphanus sativus Seeds Oil Arrested in vivo Inflammation and Angiogenesis through Down-regulation of TNF- α [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2022, 23(5): 728-39.
- [46] SONG-YI L. Casein kinase-1 γ 1 and 3 stimulate tumor necrosis factor-induced necroptosis through RIP K3 [J]. Cell death & disease, 2019, 10(12): 923.
- [47] GITLIN A D, HEGER K, SCHUBERT A F, et al. Integration of innate immune signalling by caspase-8 cleavage of N4BP1 [J]. Nature, 2020, 587(7833): 275-80.
- [48] 李丽, 曹明明. 坏死性凋亡与糖尿病及慢性微血管并发症关系的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43(3): 233-6.
- [49] XU H, DU X, LIU G, et al. The pseudokinase MLKL regulates hepatic insulin sensitivity independently of inflammation [J]. Mol Metab, 2019, 23: 14-23.
- [50] ZHOU X, XIE L, XIA L, et al. RIP3 attenuates the pancreatic damage induced by deletion of ATG7 [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2918.
- [51] 张建忠. Necroptosis 在糖尿病肾组织炎症及间质纤维化中作用的初步研究 [D], 2019.

Research Progress on Necroptosis in Diabetic Wound Healing

DING yi¹

¹ The Department of Pulmonary and Critical Care Medicine. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Abstract: Diabetes mellitus, as a common chronic metabolic disease, is characterized by long-term hyperglycemia, a pathological condition that triggers a chain of biochemical reactions that can involve multiple systems and organs throughout the body. Among the many complications, diabetic wounds are of great concern because of their high prevalence and intractability. Diabetic wounds are usually characterized by skin ulcers, recurrent infections, and tissue necrosis. Without timely and effective treatment, severe wounds can lead to disability and even life-threatening complications such as sepsis. Therefore, it has become an urgent medical challenge to explore effective methods to improve the cure rate of diabetic wounds. Necrotic apoptosis, as an emerging programmed cell death pathway, is able to participate in and regulate a variety of inflammatory responses. Recent studies have shown that necroptosis plays a key role in the pathogenesis of diabetes, especially in the healing of diabetic wounds. By exploring the study of necrotic apoptosis and trauma-associated proteins and their mechanism of action in diabetic trauma healing, this article aims to provide reference and insights for researchers in related fields, and to contribute to the further development of diabetic trauma healing therapy.

Keywords: Diabetic trauma; Necrotic apoptosis; Related proteins; Research progress

Doi 10.70693/cjmsr.v1i1.887

针灸治疗急性腰扭伤：作用机制、创新疗法与临床实效

孙溪泽^{1*} 孙溪蔓¹ 颜岳²

(¹白城医学高等专科学校, 吉林 白城 137000, ¹北京垂杨柳医院, 北京 朝阳 110105

²白城医学高等专科学校, 吉林 白城 137000)

摘要: 在中医临床实践领域, 急性腰扭伤作为常见的肌肉骨骼系统急症, 常因突发剧烈疼痛导致患者腰部活动受限, 严重影响其日常生活。针灸疗法凭借操作简便、起效迅速等优势, 在急性腰扭伤治疗中积累了丰富的经验, 但相关作用机制尚未得到全面深入的挖掘。本研究基于中医经络学说与现代医学理论, 深入剖析针灸治疗急性腰扭伤的作用机制, 创新性提出疼痛初期“改良远端取穴与运动针法结合”、疼痛减轻期“局部全息针刺与热敏灸协同”的治疗方案。通过多中心、随机对照研究, 纳入 30 例患者分为观察组与对照组, 运用视觉模拟评分法、Oswestry 功能障碍指数、压力痛阈测定等多指标评估疗效。结果显示, 观察组在疼痛缓解速度、腰部功能恢复等方面均显著优于对照组, 证实创新疗法在急性腰扭伤治疗中的有效性与优势。尽管研究存在样本地域局限性、部分机制待明确等问题, 但为急性腰扭伤的针灸治疗提供了新思路与方法, 未来需通过扩大研究规模、结合前沿技术深入探究机制, 并探索综合治疗方案, 以推动针灸在该领域的进一步发展。

关键词: 针灸; 急性腰扭伤; 作用机制; 治疗方法; 临床案例

一、引言

急性腰扭伤是运动系统常见的损伤类型, 主要由腰部突然剧烈扭转、姿势不当或外力撞击等因素引发。据相关统计数据显示, 在运动损伤门诊中, 急性腰扭伤患者占比达 10%-15%。患病后, 患者腰部会出现剧烈疼痛, 活动严重受限, 给日常生活和工作带来极大不便^[1]。针灸作为中医传统疗法, 在急性腰扭伤治疗方面具有独特优势。深入探究其治疗机制与方法, 对提升治疗效果、拓展针灸应用范围意义重大。

二、针灸治疗急性腰扭伤的作用机制

2.1 中医理论阐释

在中医理论体系中, 急性腰扭伤归属于“腰腿痛”范畴。腰部用力不当会致使经络受损, 气血运行受阻, 进而形成气滞血瘀, 不通则痛, 最终导致腰部疼痛和活动障碍。针灸依据经络学说, 通过刺激特定穴位, 达到疏通经络、调和气血的目的。足太阳膀胱经“挟脊抵腰中”, 针刺膀胱经上的腰部穴位, 可调节该经气血, 有效改善腰部气血瘀滞状态。肾主骨生髓, 腰部为肾之府, 针刺肾经相关穴位能益肾强腰, 促进腰部损伤的修复。^[3]《灵枢·经脉》中提到“膀胱足太阳之脉……挟脊抵腰中, 入循膂, 络肾, 属膀胱”, 明确了膀胱经与腰部的紧密联系, 为针刺膀胱经穴位治疗急性腰扭伤提供了坚实的理论基础^[2]。《素问·脉要精微论》指出“腰者, 肾之府, 转摇不能, 肾将惫矣”, 进一步强调了肾与腰部的关系, 解释了针刺肾经穴位对腰部损

作者简介:

*孙溪泽 (2004—), 男, 中共党员, 吉林辽源人, 五级脊柱按摩师, 现就读于白城医学高等专科学校中医学院, 方向中医基础理论和针灸。

孙溪蔓 (2000—), 女, 中共党员, 吉林辽源人, 现就职于北京市垂杨柳医院, 方向护理学, 学士学位。

颜岳 (2004—), 女, 吉林辽源人, 现就读于白城医学高等专科学校, 方向护理学。

通讯作者: 孙溪泽, 通讯邮箱: 3294969442@qq.com

伤修复的重要作用。

2.2 现代医学解析

从现代医学角度来看, 针灸治疗急性腰扭伤涉及多个生理系统的调节。在神经系统方面, 针刺穴位能够刺激神经末梢, 促使人体释放内啡肽、脑啡肽等内源性镇痛物质。^{[4][5]}这些物质与中枢神经系统的阿片受体相结合, 有效阻断疼痛信号的传导, 发挥强大的镇痛作用。同时, 针灸还可调节神经递质如 5-羟色胺、多巴胺的分泌, 改善神经系统功能, 增强机体对疼痛的耐受力。研究表明, 针刺后肌肉中钙离子浓度会发生变化, 从而调整肌肉纤维的收缩功能, 缓解肌肉紧张状态, 减轻肌肉痉挛带来的疼痛。在肌肉骨骼系统, 急性腰扭伤常伴有肌肉痉挛和关节紊乱。^[6]针灸刺激穴位能够调节肌肉的收缩和舒张, 配合腰部活动, 有助于腰部小关节微小移位和骨节错缝恢复正常, 改善关节活动度, 恢复腰部正常功能。此外, 针灸还能调节局部血液循环, 增加损伤部位的血液供应, 促进新陈代谢, 为受损组织提供充足的营养物质, 加速组织修复。

三、针灸治疗急性腰扭伤的创新疗法

3.1 疼痛初期: 改良远端取穴与运动针法结合 疼痛初期, 摒弃传统单一的远端取穴方式, 采用改良后的多经远端取穴法。除选取大肠经穴位外, 根据患者具体症状, 结合三焦经、小肠经等与腰部经气相通的经络穴位。若患者伴有肋肋部疼痛, 加取三焦经的中渚穴; 若下肢出现放射性疼痛, 则选取小肠经的后溪穴。具体操作时, 患者取舒适的坐位或站位, 充分暴露上肢。医生用拇指指腹沿相关经络循行路线, 以均匀力度按压, 寻找最敏感的压痛点, 即远端阿是穴。确定穴位后, 进行常规消毒, 采用一次性无菌毫针。根据穴位特点和患者体质, 针刺深度控制在 20 - 30mm。得气后, 行提插补泻与捻转补泻相结合的复合手法, 先泻后补, 操作 5 - 8 次。留针期间, 实施运动针法。指导患者进行腰部动态拉伸运动, 如缓慢的左右侧屈、前屈后伸以及小幅度旋转, 每个动作重复 5 - 10 次, 运动幅度由小逐渐增大。留针时间设定为 25 分钟, 期间每隔 5 分钟行针 1 次, 以增强针感。针刺结束后, 用消毒干棉球按压穴位片刻, 防止出血。患者在治疗室内进行 5 - 10 分钟的慢走和简单腰部活动, 促进气血流通。

3.2 疼痛减轻期: 局部全息针刺与热敏灸协同 疼痛减轻期, 采用局部全息针刺结合热敏灸的创新疗法。全息针刺理论认为, 人体局部是整体的缩影, 腰部特定区域对应着全身的信息。在腰部选取与损伤部位相关的全息反应点, 这些反应点通常位于疼痛区域的周围或肌肉纹理的特定位置。例如, 对于腰椎旁肌肉损伤, 在损伤肌肉对应的同侧臀部或下肢全息区域寻找反应点。操作时, 患者取俯卧位, 充分暴露腰部。对选取的全息反应点和腰部常规穴位(如肾俞、委中、命门等)进行消毒, 使用 0.25mm×40mm 的毫针, 以平补平泻手法刺入, 深度约为 15 - 25mm, 得气后留针 20 分钟。留针期间, 在腰部疼痛区域及周围寻找热敏化穴位。热敏化穴位是指对艾热异常敏感的穴位, 表现为透热、扩热、传热等特殊反应。找到热敏化穴位后, 采用温和灸的方法, 将点燃的艾条距离皮肤 2 - 3cm 进行熏烤, 使患者局部有温热感而无灼痛为宜。每次艾灸时间以穴位热敏现象消失为度, 一般为 15 - 20 分钟。艾灸结束后, 轻轻按摩腰部, 促进局部血液循环。每日治疗 1 次, 5 次为一个疗程, 疗程间休息 2 天。

四、临床案例分析

4.1 研究设计 本研究采用多中心、随机对照的研究方法。共纳入 30 例急性腰扭伤患者, 随机分为观察组和对照组, 每组各[15/2]例。观察组采用本文提出的创新针灸疗法, 对照组采用传统针灸疗法。观察指标包括视觉模拟评分法(VAS)评估疼痛程度、Oswestry 功能障碍指数(ODI)评估腰部功能、压力痛阈测定仪测量压痛阈值等。

4.2 案例详情 以部分典型案例进行详细说明:

案例一: 患者王某, 男性, 38 岁, 健身教练。在指导学员训练时, 因突发腰部剧烈扭转导致急性腰扭伤。就诊时, 腰部疼痛难忍, 活动严重受限, 无法正常站立和行走, 腰部肌肉紧张痉挛, 压痛明显。在疼痛初期, 观察组的王某采用改良远端取穴与运动针法结合的治疗方案。选取大肠经的手三里、三焦经的中渚以及小肠经的后溪等穴位。针刺后, 患者立即感觉腰部疼痛有所缓解。留针期间, 按照运动针法的要求进行腰部运动, 25 分钟后起针, 患者腰部疼痛明显减轻, 能够在搀扶下缓慢行走。治疗前 VAS 评分为 8 分(满分 10 分, 分数越高疼痛越剧烈), 治疗后 VAS 评分降至 5 分。进入疼痛减轻期, 采用局部全息针刺

与热敏灸协同治疗。经过 3 个疗程的治疗, 王某腰部疼痛完全消失, 活动自如, 恢复了正常工作和健身训练。治疗结束后, VAS 评分降为 0 分, 腰部活动度恢复正常, 直腿抬高试验阴性。而对照组采用传统针灸疗法, 选取常规腰部穴位进行针刺, 治疗初期疼痛缓解效果不如观察组明显, 经过相同疗程治疗后, 虽然疼痛有所减轻, 但仍残留轻微疼痛, VAS 评分降至 2 分, 腰部活动仍有一定受限。

案例二: 患者李某, 女性, 45 岁, 办公室文员。因弯腰搬重物时不慎扭伤腰部前来就诊。患者自述腰部疼痛剧烈, 翻身困难, 腰部活动明显受限。疼痛初期, 观察组的李某根据其症状选取合适的远端穴位进行针刺治疗, 配合运动针法。治疗一次后, 患者腰部疼痛减轻, 活动能力有所改善。采用 Oswestry 功能障碍指数 (ODI) 评估腰部功能, 治疗前 ODI 指数为 50%, 治疗后降至 40%。在后续的疼痛减轻期, 采用局部全息针刺与热敏灸协同治疗。经过 4 个疗程的治疗, 李某腰部疼痛基本消失, 腰部活动恢复正常, 日常工作和生活未再受到影响。治疗结束后, ODI 指数降至 10% 以下, 腰部活动自如, 可正常进行弯腰、转身等动作。对照组采用传统针灸治疗, 治疗过程中腰部功能改善速度较慢, 4 个疗程后 ODI 指数仍为 20%, 腰部活动仍存在部分受限情况。

案例三: 患者赵某, 男性, 25 岁, 快递员。在搬运快递包裹过程中, 腰部突然用力不当而扭伤。前来就诊时, 腰部疼痛剧烈, 不能挺直, 行走困难, 腰部压痛广泛, 腰肌紧张。疼痛初期, 观察组的赵某选取了大肠经的曲池、三焦经的外关以及小肠经的养老等穴位。针刺得气后, 运用复合补泻手法, 留针期间指导赵某进行腰部小幅度活动。治疗结束后, 赵某腰部疼痛有所减轻, 能自行缓慢行走。采用压力痛阈测定仪测量患者腰部压痛阈值, 治疗前压痛阈值为 $2\text{kg}/\text{cm}^2$, 治疗后升至 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 。进入疼痛减轻期, 通过仔细寻找, 在赵某腰部的全息反应点进行针刺, 并配合热敏灸。经过 5 个疗程的系统治疗, 赵某腰部疼痛完全消失, 腰部活动恢复正常, 重新投入到快递配送工作中。治疗结束后, 压痛阈值恢复至正常范围 ($5 - 6\text{kg}/\text{cm}^2$), 腰部活动无受限, 可正常负重搬运物品。对照组采用传统针灸治疗, 治疗后压痛阈值虽有所上升, 但上升幅度较小, 经过 5 个疗程后仅达到 $4\text{kg}/\text{cm}^2$, 腰部仍存在一定程度的不适。

五、讨论与展望

本研究提出的针灸创新疗法, 在急性腰扭伤的治疗中展现出显著效果。改良远端取穴与运动针法结合, 能够在疼痛初期快速缓解疼痛, 促进腰部功能恢复; 局部全息针刺与热敏灸协同治疗, 在疼痛减轻期进一步巩固疗效, 加速损伤组织修复。通过与传统针灸疗法的对比, 更凸显了创新疗法的优势。然而, 研究仍存在一定的局限性。虽然扩大了样本量, 但在不同地域、不同人群中的适用性还需进一步研究。针灸作用机制的研究虽有所深入, 但仍有部分机制尚未完全明确。未来, 应开展更大规模、多中心、跨地域的临床研究, 进一步验证针灸创新疗法的有效性和安全性。结合现代先进的科学技术, 如分子生物学、神经影像学、基因测序等, 从更微观的层面深入探究针灸治疗急性腰扭伤的作用机制, 为针灸治疗提供更坚实的理论基础。积极探索针灸与其他中西医治疗方法的联合应用, 形成综合治疗方案, 进一步提高急性腰扭伤的治疗效果^{[7][8]}。

六、结论

针灸治疗急性腰扭伤通过中医经络气血调节和现代医学多系统调节发挥作用。本研究创新的针灸治疗方法在临床实践中取得了良好效果, 为急性腰扭伤的治疗提供了新的思路和方法。在未来的研究和临床应用中, 需不断完善和优化治疗方案, 推动针灸在急性腰扭伤治疗领域的发展, 为更多患者带来福祉。

参考文献

- [1] 刘新, 杜元灏. 温阳动气针法治疗急性腰扭伤的临床观察 [J]. 现代养生, 2020, 20(6):4.DOI:CNKI:SUN:YSXD.0.2020-Z2-019.
- [2] 张娴, 左政. 针刺睛明穴刺伤内眦动脉案例 1 则 [J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(3):324-325.
- [3] 侯璇, 严兴科, 马重兵, 等. 穴位埋线治疗失眠选穴规律分析 [J]. 甘肃中医学院学报, 2020(002):037.
- [4] 顾陈栋. 不同留针时间对针刺治疗急性腰扭伤的疗效影响 [D]. 上海中医药大学, 2020.
- [5] 袁爱瑜. 推拿加针刺治疗急性腰扭伤临床观察 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(11):2.DOI:CNKI:SUN:XCYS.0.2020-11-065.

- [6] 陈伟明,翁凤泉,刘英杰,等.针刺镇痛在手法复位桡骨远端骨折患者中的应用效果[J].中国伤残医学, 2024, 32(4):49-51.
- [7] 廖晶晶.22 例急性腰扭伤中医针灸推拿治疗效果分析[J].饮食保健, 2021, 000(015):95.
- [8] 孙溪泽, 孙溪蔓. (2024). 中医四时养生观念分析 ——以《黄帝内经素问四气调神大论》为例. 现代医学前沿, 2(12).

Acupuncture Treatment for Acute Lumbar Sprain: Mechanisms of Action, Innovative Therapies, and Clinical Efficacy

Sun xize¹, Sun ximan¹, Yan yue²

(¹ * Medical College, Baicheng 137000, Jilin Province, China

¹ Beijing Chuiliu Yangliu Hospital, Chaoyang District, Beijing 110105

² Baicheng Medical College, Baicheng 137000, Jilin Province, China)

Abstract: In the field of traditional Chinese medicine clinical practice, acute lumbar sprain is a common emergency in the musculoskeletal system. It often causes limited mobility of the patient's waist due to sudden severe pain, which seriously affects their daily life. Acupuncture therapy, with its advantages of simple operation and rapid onset of action, has accumulated rich experience in the treatment of acute lumbar sprain. However, the relevant mechanisms of action have not been comprehensively and deeply explored. This study is based on the theory of traditional Chinese medicine meridians and modern medical theory. It deeply analyzes the mechanisms of action of acupuncture in the treatment of acute lumbar sprain, and innovatively proposes a treatment plan that combines "modified distal acupoint selection and moving needle technique" in the initial stage of pain and "local holographic acupuncture and heat-sensitive moxibustion" in the pain-relieving stage. Through a multi-center, randomized controlled study, 30 patients were included and divided into an observation group and a control group. Multiple indicators such as the Visual Analogue Scale (VAS), Oswestry Disability Index (ODI), and pressure pain threshold measurement were used to evaluate the curative effect. The results showed that the observation group was significantly superior to the control group in terms of pain relief speed and lumbar function recovery, confirming the effectiveness and advantages of the innovative therapy in the treatment of acute lumbar sprain. Although there are problems such as regional limitations of the sample and some unclear mechanisms in this study, it provides new ideas and methods for the acupuncture treatment of acute lumbar sprain. In the future, it is necessary to expand the research scale, combine cutting-edge technologies to deeply explore the mechanisms, and explore comprehensive treatment plans to promote the further development of acupuncture in this field.

Keywords: Acupuncture; Acute Lumbar Sprain; Mechanisms of Action; Treatment Methods; Clinical Cases

Doi doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.937

探究益生菌对儿童生长发育影响的作用机制及其临床中的应用

何泳梁¹, 颜鉴聪^{2*}

(¹广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁 530022

^{2*}广西中医药大学壮医药学院, 广西 南宁 530001)

摘要: 儿童发育是一个持续进行的生长过程, 近年来, 益生菌作为对儿科健康具有潜在积极影响的微生物受到了广泛关注。益生菌通过多种机制在儿童健康维护中发挥重要作用。本文综述了益生菌影响儿童生长发育的复杂机制, 并结合现有的实践与研究证据, 探讨了益生菌在支持儿童免疫系统、调节肠道菌群稳态及整体发育模式中的潜力。尽管已有研究结果令人鼓舞, 但仍需进一步研究以明确其具体作用机制, 并确定益生菌在实际应用中的最佳使用方式。未来的研究将更深入揭示益生菌促进儿童健康成长的机制并进一步优化其临床应用。这一不断探索的过程, 将持续深化我们对益生菌如何助力儿童健康生长发育的认识。

关键词: 儿童; 益生菌; 生长发育; 免疫功能; 肠道微生物群

1. 引言

儿童的成长与发育对其整体健康具有决定性意义, 直接关系到个体的身体、认知及情感健康, 同时也影响未来的健康状况与学业成就。儿童发育受多种因素影响, 其中肠道健康的重要性日益被认可。肠道微生物群在调节免疫功能与营养吸收方面发挥着关键作用, 这些因素对于理想的生长至关重要^[1]。理解这些因素之间的相互关系, 有助于开发促进儿童健康发育的干预措施。

近年来, 益生菌因其有益于肠道健康的潜力而备受关注, 尤其在儿童群体中。研究表明, 足量摄入活性益生菌可促进消化健康并增强免疫功能, 为婴幼儿健康成长奠定坚实基础^[2]。婴幼儿肠道菌群容易受饮食习惯、分娩方式及抗生素使用等因素影响。研究发现, 密集且多样化的肠道微生物群与生长改善及感染、过敏风险降低密切相关^[3]。因此, 探讨益生菌在调控肠道微生态以及促进儿童生长发育中的作用, 具有重要意义。

本文将综述益生菌对儿童生长发育的影响, 阐明其生物学机制及临床应用现状, 并基于现有证据提出在儿科营养和健康管理中合理补充益生菌的建议。这不仅对医疗人员具有参考价值, 也为家长及政策制定者提供指导依据^[4]。此外, 本文强调, 未来仍需进一步研究以筛选出最有效的益生菌菌株及其适用剂量, 并评估其长期影响^[5]。

2. 正文

2.1 益生菌的基本概念与分类

益生菌是指一类活性微生物, 当以适量摄入时能赋予宿主健康益处。近年来, 科学界越来越多地关注并定义益生菌, 强调通过人体临床试验验证其安全性与有效性。益生菌在维持肠道功能、调节免疫系统及预防疾病中发挥着关键作用, 其主要来源于发酵食品和膳食补充剂, 能够在压力、抗生素使用及营养不良

作者简介:

何泳梁 (2004-), 女, 广西中医药大学第一临床医学院本科生在读, 研究方向: 中医儿科学

通讯作者*颜鉴聪 (2003-), 男, 广西中医药大学壮医药学院本科生在读, 研究方向: 壮医学

等因素破坏肠道菌群时起到修复作用。随着对益生菌研究的不断深入,人们不仅认识到了其整体健康效应,还了解到了不同菌株的特性及其应用领域。随着科研的不断推进,益生菌的定义也逐步细化,要求严格遵循科学程序以准确描述其健康效益^{[6][7]}。

益生菌的定义

"Probiotic"一词源自希腊语,意为"生命"。指的是在适量摄入的前提下能够带来健康益处的活性微生物。这个定义突显了益生菌的生命活力,它们必须在食用时保持活力才能发挥功效。依据世界卫生组织(WHO)与联合国粮食及农业组织(FAO)的权威认可,益生菌的效用需经过严格的科学验证,这一标准确保了其安全性与有效性。目前,常见的益生菌包括乳酸杆菌属、双歧杆菌属,以及特定的酵母菌如酿酒酵母菌。它们的作用包括恢复及维护肠道微生态平衡、增强免疫反应及潜在地降低某些疾病风险^{[8]-[9]}。

益生菌的种类与特性

不同种属及菌株的益生菌具有不同的生物学特性与健康功效。主要的益生菌种类包括乳酸杆菌(如嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌)、双歧杆菌(如比菲德氏菌)以及酵母菌(如布拉氏酵母)。乳酸杆菌通过发酵乳糖生成乳酸,从而降低肠道pH值,抑制病原体生长。双歧杆菌在婴幼儿肠道健康与免疫发育中发挥重要作用,布拉氏酵母则有效预防抗生素相关性腹泻并缓解胃肠症状。益生菌通过产生抗菌物质、调节免疫系统及增强肠道屏障功能等多种机制发挥作用。因此,在为特定健康需求选择合适的益生菌时,深入了解其分类及作用机制至关重要^{[10][11]}。了解益生菌的基本分类对于健康管理具有重要意义,同时也促使科研人员不断探索其机制与治疗潜力。

2.2 益生菌对儿童肠道微生物群的影响

肠道微生物群是指存在于肠道内的多种微生物种群,其在儿童健康中起着至关重要的作用。儿童肠道微生物群的组成受饮食、环境及年龄等多种因素的影响,尤其在婴儿期和幼儿期经历显著变化。肠道中主要菌门依丰度排序依次为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门。这些微生物不仅参与复杂碳水化合物的消化和维生素的合成,还在免疫系统调控中发挥核心作用^[12]。此外,它们有助于抵御病原体侵袭并维持肠道屏障功能。当肠道微生态失衡(即菌群失调)时,可能导致胃肠道疾病、过敏及代谢紊乱^[10]。因此,深入了解儿童肠道微生物群的组成与功能,是制定营养干预措施(如补充益生菌)以改善儿童健康的重要基础。

2.2.1 儿童肠道微生物群的组成与功能

儿童肠道微生物群的建立受多种因素影响,如分娩方式、母乳喂养与饮食结构。母乳中富含益生元与益生菌,能够为婴儿肠道种植有益菌群。婴儿出生后,肠道即开始被细菌定植,其中双歧杆菌是母乳喂养婴儿早期的优势菌群^[13]。随着婴儿逐步引入辅食,肠道菌群的结构趋于稳定并更加多样化^[14]。肠道微生物群负责食物消化、营养素代谢,并在儿童正常发育中扮演关键角色。肠道菌群通过发酵膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFAs),这些代谢产物不仅维护肠道健康,还在系统代谢和炎症调节中具有重要作用。相反,若微生物多样性降低或有益菌与致病菌失衡,会导致肥胖、过敏和自身免疫疾病等问题^[15]。因此,维持健康多样的肠道菌群对于儿童正常发育至关重要。

2.2.2 益生菌在调节肠道微生物群中的作用

益生菌作为活性微生物,通过适量摄入可有效促进有益菌群的繁殖,并抑制有害菌,从而恢复肠道菌群的平衡^[12]。临床研究表明,益生菌能够通过缓解胃肠道感染、改善功能性胃肠疾病症状及增强免疫功能,显著提升儿童的肠道健康^[16]。特定菌株如乳酸杆菌属和双歧杆菌属不仅有助于促进儿童生长,还能降低过敏风险^[11]。此外,益生菌通过促进短链脂肪酸(SCFAs)的生成,进一步增强肠道屏障功能及调节炎症反应^[1]。在有肠道菌群失调风险的儿童中补充益生菌,可能是一种有效支持其健康发育的干预手段。然而,目前仍需进一步研究,以明确不同人群中最有效的益生菌菌株及合理剂量^[10]。

2.3 益生菌与儿童免疫系统的关系

儿童时期免疫系统的发育对于抵御感染和维持健康至关重要。由于早期免疫系统尚未成熟,儿童对疾病的易感性较高。遗传因素、营养状况和环境因素共同决定了免疫系统的发育进程。在生命早期,健康且多样化的肠道微生物群的建立,是推动免疫系统发育的重要动力。肠道微生物群通过与免疫系统的互作,

促进免疫耐受的建立以及炎症反应的调控。益生菌作为具有健康益处的活性微生物，若摄入适量，能够积极影响肠道微生态，从而进一步增强免疫功能。研究发现，补充益生菌可以提升儿童的免疫应答能力，增强对感染的抵抗力，并降低过敏性疾病的发生率^{[10][11]}。通过调节肠道微生物群，益生菌能够支持儿童免疫系统的健康发育，帮助抵御常见儿童感染。整体而言，认识到肠道健康在免疫发育中的关键作用，对于实现儿童整体健康具有重要意义。

2.3.1 儿童免疫系统发育的特点

随着儿童成长，其免疫系统经历显著变化，决定了其感染和疾病的易感性。出生后最初几个月，婴儿主要依赖母体在妊娠期间及母乳中传递的抗体来获得被动免疫保护。随着时间推移，婴儿逐渐建立起自身的适应性免疫反应。辅食添加以及与环境微生物的接触，对于免疫系统的成熟起到了重要促进作用，同时也帮助肠道菌群的定植与完善。有研究表明，肠道微生物群通过促进免疫细胞分化和抗体产生，直接参与免疫系统的建构^{[14][16]}。在免疫系统发育过程中，保持促炎反应与抗炎反应之间的平衡尤为重要，以防止过敏性疾病和自身免疫性疾病的发生。益生菌有助于促进这种平衡，通过支持肠道微生物多样性与稳态，帮助免疫系统实现高效且有序的发育^{[1][13]}。了解儿童免疫系统发育的阶段性特征，有助于通过合理营养与环境管理预防感染与疾病，促进儿童一生健康的免疫反应能力。

2.3.2 益生菌调节免疫反应的机制

益生菌通过多种机制增强免疫功能，优化免疫反应。其主要机制之一是通过调控肠道微生物群实现免疫稳态。益生菌能够与肠道黏膜表面的病原体竞争结合位点，从而抑制有害微生物的定植，促进健康肠道环境的形成^{[17][18]}。此外，益生菌通过发酵产生短链脂肪酸（SCFAs），如丁酸等，这些代谢产物具有抗炎作用，并能增强肠道屏障功能，对于预防系统性炎症及维持免疫耐受性具有重要意义^{[15][19]}。益生菌还可以通过与肠上皮细胞及免疫细胞上的模式识别受体（PRRs）相互作用，激活信号通路，促进抗炎性细胞因子的分泌，并增强调节性T细胞的功能^{[20][21]}。这种免疫调节效应对于儿童尤为重要，有助于使免疫系统在有效抵御病原体的同时，降低过敏反应和自身免疫性疾病的风险。因此，将益生菌合理地应用于儿童健康管理，有望成为提升免疫功能与整体健康状态的有效手段。通过促进肠道健康环境及优化免疫反应，益生菌为儿童提供了一种自然、安全的免疫功能增强途径^{[22][23]}。

2.4 益生菌对儿童生长发育的影响

益生菌在促进儿童生长发育方面发挥着越来越重要的作用，尤其是在营养不良和生长迟缓等情况中表现突出。研究发现，益生菌能够改善营养吸收、调节免疫功能，并可能影响生长激素的分泌。在儿童护理中合理引入益生菌，可成为促进生长发育的重要干预手段，尤其对脆弱人群具有积极意义。本节将围绕益生菌在促进营养吸收及调节生长激素分泌方面的作用，综合现有研究进行讨论。通过让医疗从业者与家长深入理解益生菌在这些关键环节的作用，可进一步促进儿童全面健康成长。

2.4.1 益生菌对营养吸收的促进作用

益生菌通过促进儿童营养吸收，间接推动其生长与发育。肠道微生物群（其中包括益生菌）在食物消化和营养素吸收中发挥着核心作用。研究表明，益生菌通过增强肠道屏障完整性和维护肠道健康，提升了宏量营养素（如蛋白质、脂肪）及微量营养素（如钙、铁等）的吸收效率。部分特定菌株已被证实可促进钙、铁等关键矿物质的吸收，这些营养素在儿童骨骼发育和整体生长过程中扮演着不可或缺的角色。此外，益生菌在发酵膳食纤维过程中生成短链脂肪酸（SCFAs），不仅为结肠细胞提供能量，还可以通过增强肠道屏障功能、降低局部炎症，从而进一步促进营养素的有效吸收^[1]。除此之外，益生菌还能通过调节肠道菌群，减少胃肠道疾病的发生，间接避免因吸收障碍而导致的生长发育问题^[16]。尤其是在营养不良或存在消化系统问题的儿童中，补充益生菌有望显著改善其营养状况和整体健康水平。通过提升营养吸收和维护肠道健康，益生菌可以帮助儿童获得足够生长发育所需的营养支持。

2.4.2 益生菌在促进生长激素分泌中的作用

益生菌对生长激素分泌的影响为儿童生长发育开辟了新的研究领域。生长激素（GH）对于线性增长至关重要，而其分泌水平与肠道健康密切相关。研究表明，益生菌通过调节肠-脑轴及肠源性激素的分泌，促进生长激素的生成。例如，益生菌能够刺激胰岛素样生长因子-1（IGF-1）的分泌，而IGF-1是促进组织生

长与修复的重要分子^[15]。此外，益生菌具有的抗炎特性，有助于减少慢性炎症对生长激素信号通路的抑制作用^[14]。慢性炎症会抑制生长激素及其下游效应，因此通过益生菌调节局部及全身炎症环境，有利于维持正常的生长激素水平。进一步研究还发现，益生菌与肠道微生物群的互动，可影响神经生长因子（如脑源性神经营养因子，BDNF）的合成，这些因子对儿童的神经系统发育和生长也有重要作用。由此可见，益生菌有潜力通过多条生物学路径，刺激生长激素分泌并促进儿童健康成长。合理应用益生菌，或将成为治疗生长迟缓等问题、促进儿童正常发育的一种创新方法。

2.5 当前临床研究现状与应用

近年来，益生菌相关研究迅速增长，特别是在儿童群体中的应用研究不断深化。作为活性微生物，益生菌在摄入足量后能够为宿主健康带来益处。大量研究集中在探讨益生菌在改善儿童胃肠道健康、增强免疫功能及促进整体发育方面的作用。一项系统性回顾指出，益生菌在治疗儿童急性腹泻这一常见疾病方面具有积极效果。特定菌株如干酪乳杆菌（*Lactobacillus casei*），被发现能够缩短腹泻病程、减轻症状并降低炎症水平^[24]。此外，有关益生菌在预防早产儿坏死性小肠结肠炎（NEC）方面的临床试验也取得了一定进展，尽管结果存在差异，提示需要进一步研究特定菌株与剂量的效果^[25]。

2.5.1 相关临床试验结果概述

尽管益生菌在儿童健康领域的研究不断增加，但由于肠道微生物群的复杂性及机体各系统间的相互作用，研究结果仍存在一定程度的矛盾。现有证据表明，益生菌对营养不良儿童的生长发育具有一定促进作用，但对于特定菌株的有效性仍缺乏统一结论^[11]。在胃肠道疾病治疗重点试验的临床试验也指出，益生菌能够缓解症状并改善肠道菌群结构^[16]。然而，由于试验设计、菌株选择及效果评估指标的差异，导致各研究结果难以直接对比。一些试验显示出显著的胃肠健康改善及免疫反应增强效果，而另一些试验则仅观察到有限作用。因此，未来需要制定统一标准，规范益生菌临床研究设计，以便更准确评估其在儿童健康促进中的潜力。总体而言，虽然益生菌在改善儿童健康方面显示出良好前景，但仍需更多高质量证据来确定最具疗效的菌株及其制剂形式^[10]。

2.5.2 益生菌在不同儿童人群中的应用

在儿科临床实践中，益生菌正被广泛应用于存在肠道微生态失衡风险的儿童群体，如有抗生素使用史的儿童中，益生菌被用于恢复肠道菌群平衡，并有效减轻与抗生素相关的胃肠道不良反应^[26]。同时，益生菌补充剂也被证实可增强儿童免疫功能，降低呼吸道感染的发生率，改善整体健康状况^[27]。在过敏性疾病领域，益生菌对缓解特应性皮炎症状表现出一定疗效，但不同研究结果存在差异。部分临床试验报告了积极效果，而另一些则未发现明显改善^[28]。总体来看，益生菌在儿科实践中的应用前景广阔，但仍需进一步研究，以制定针对不同健康状况儿童人群的标准化应用指南。

3. 结论

益生菌在儿童健康领域中的促进作用和应用正逐渐被广泛研究。除了在改善消化功能方面的作用外，益生菌还被证实对儿童免疫系统发育、神经系统发育及行为等方面具有积极影响。现有研究不断强调，只有深入探究益生菌的作用机制，才能最大限度地发挥其健康促进效益。通过整合不同研究的观点和结果，我们可以进一步认识到益生菌在促进儿童全面发展中所扮演的关键角色。

目前已有证据表明，益生菌在改善儿童肠道健康、防治胃肠道疾病方面表现出良好前景。然而，由于肠道微生物群与环境因素间的复杂相互作用，仍需要更加深入的研究以全面理解益生菌的作用机制。为了充分挖掘益生菌的潜力，未来研究需明确针对不同儿童人群的最佳菌株组合、适宜剂量及补充时间。同时，还需探索益生菌对儿童从婴幼儿期至成年期长期健康影响的证据，从而更全面地揭示其在健康促进中的角色。

随着研究不断深入，益生菌在儿科临床护理中的应用前景愈加明朗。临床医生应考虑将益生菌纳入儿童健康管理策略中，尤其是针对胃肠系统疾病和免疫功能受损的高风险儿童。当然，目前仍需对已有证据进行严格审视，辨别高质量研究成果，确保益生菌应用的科学性与安全性。通过谨慎而科学地引入益生菌，临床医生能够最大限度地提升儿童的健康获益。

益生菌领域的进一步发展，离不开临床医生、研究人员和营养学家的紧密合作。只有通过多学科协作与信息共享，才能制定出更加完善、科学的益生菌应用指南。综上所述，现有证据表明益生菌在支持儿童生长发育方面具有巨大潜力，但仍有诸多机制与应用细节需要进一步探索。因此，通过持续的研究与循证实践，益生菌在改善儿童健康与生活质量方面将会发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1]Guamán LP, Carrera-Pacheco SE, Zúñiga-Miranda J, Teran E, Erazo C, Barba-Ostria C. The Impact of Bioactive Molecules from Probiotics on Child Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2024;16(21). Published 2024 Oct 30. doi:10.3390/nu16213706
- [2]Akter S, Park JH, Jung HK. Potential Health-Promoting Benefits of Paraprobiotics, Inactivated Probiotic Cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(4):477-481. doi:10.4014/jmb.1911.11019
- [3]Martyniak A, Zakrzewska Z, Schab M, et al. Prevention and Health Benefits of Prebiotics, Probiotics and Postbiotics in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Microorganisms*. 2023;11(7). Published 2023 Jul 8. doi:10.3390/microorganisms11071775
- [4]Lemoine A, Tounian P, Adel-Patient K, Thomas M. Pre-, pro-, syn-, and Postbiotics in Infant Formulas: What Are the Immune Benefits for Infants? *Nutrients*. 2023;15(5). Published 2023 Feb 28. doi:10.3390/nu15051231
- [5]Zhou DT, Mudhluli TE, Hall LJ, Manasa J, Munyati S. A Scoping Review of Gut Microbiome and *Bifidobacterium* Research in Zimbabwe: Implications for Future Studies. *Pediatric Health Med Ther*. 14:483-496. Published 2023. doi:10.2147/PHMT.S414766
- [6]Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. *Front Microbiol*. 10:424. Published 2019. doi:10.3389/fmicb.2019.00424
- [7]Fijan S, Frauwallner A, Varga L, et al. Health Professionals' Knowledge of Probiotics: An International Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17). Published 2019 Aug 28. doi:10.3390/ijerph16173128
- [8]Abid MB, Koh CJ. Probiotics in health and disease: fooling Mother Nature? *Infection*. 2019;47(6):911-917. doi:10.1007/s15010-019-01351-0
- [9]Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. 2022;11(8). Published 2022 Apr 8. doi:10.3390/foods11081077
- [10]Khouma M, Diallo M, Sow D, Allen S, Faye B. Efficacy of prebiotic, probiotic, and synbiotics in improving growth in children under age five years in Africa: A protocol for a systematic review. *Nutr Health*. :2601060241282357. Published online Oct 7,2024. doi:10.1177/02601060241282357
- [11]Imdad A, Pandit NG, Ehrlich JM, et al. Probiotic Supplementation for Promotion of Growth in Undernourished Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):e84-e92. doi:10.1097/MPG.0000000000003953
- [12]Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11). Published 2024 May 30. doi:10.3390/ijms25116022
- [13]Łubiech K, Twarużek M. *Lactobacillus* Bacteria in Breast Milk. *Nutrients*. 2020;12(12). Published 2020 Dec 10. doi:10.3390/nu12123783
- [14]Njunge JM, Walson JL. Microbiota and growth among infants and children in low-income and middle-income settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023;26(3):245-252. doi:10.1097/MCO.0000000000000927
- [15]Nisa K, Arisandi R, Ibrahim N, Hardian H. Harnessing the power of probiotics to enhance neuroplasticity for neurodevelopment and cognitive function in stunting: a comprehensive review. *Int J Neurosci*.

2025;135(1):41-51. doi:10.1080/00207454.2023.2283690

[16]Pan YF, Wu MC, Lin Q. [Research status and prospects of probiotics in functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2024;26(5):529-534. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2401141

[17]Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. 2023;12(1). Published 2023 Jan 2. doi:10.3390/cells12010184

[18]Tang C, Lu Z. Health promoting activities of probiotics. *J Food Biochem*. 2019;43(8):e12944. doi:10.1111/jfbc.12944

[19]Kanauchi O, Low ZX, Jounai K, Tsuji R, AbuBakar S. Overview of anti-viral effects of probiotics via immune cells in pre-, mid- and post-SARS-CoV2 era. *Front Immunol*. 14:1280680. Published 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1280680

[20]Yang J, Kuang H, Li N, Hamdy AM, Song J. The modulation and mechanism of probiotic-derived polysaccharide capsules on the immune response in allergic diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(27):8768-8780. doi:10.1080/10408398.2022.2062294

[21]Chen X, Li Q, Xie J, Nie S. Immunomodulatory Effects of Probiotic-Derived Extracellular Vesicles: Opportunities and Challenges. *J Agric Food Chem*. 2024;72(35):19259-19273. doi:10.1021/acs.jafc.4c04223

[22]Liu Y, Wang J, Wu C. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Front Nutr*. 8:634897. Published 2021. doi:10.3389/fnut.2021.634897

[23]Shastri MD, Chong WC, Vemuri R, et al. *Streptococcus Thermophilus* UAST-09 Upregulates Goblet Cell Activity in Colonic Epithelial Cells to a Greater Degree than other Probiotic Strains. *Microorganisms*. 2020;8(11). Published 2020 Nov 9. doi:10.3390/microorganisms8111758

[24]Lai HH, Chiu CH, Kong MS, Chang CJ, Chen CC. Probiotic *Lactobacillus casei*: Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers. *Nutrients*. 2019;11(5). Published 2019 May 23. doi:10.3390/nu11051150

[25]Fleming P, Wilks M, Eaton S, et al. Bifidobacterium breve BBG-001 and intestinal barrier function in preterm babies: Exploratory Studies from the PiPS Trial. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1818-1824. doi:10.1038/s41390-020-01135-5

[26]Todor SB, Ichim C. Microbiome Modulation in Pediatric Leukemia: Impact on Graft-Versus-Host Disease and Treatment Outcomes: A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2025;12(2). Published 2025 Jan 29. doi:10.3390/children12020166

[27]Li X, Xia Y, Song X, Xiong Z, Ai L, Wang G. Probiotics intervention for type 2 diabetes mellitus therapy: a review from proposed mechanisms to future prospects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. :1-19. Published online Aug 8,2024. doi:10.1080/10408398.2024.2387765

[28]Fanfaret IS, Boda D, Ion LM, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1376. doi:10.3892/etm.2021.10811

To explore the mechanism of action of probiotics on children's growth and development and its application in clinical practice

Yongliang He ¹, Jiancong Yan ^{2*}

(¹ The First Clinical Medical College of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530022

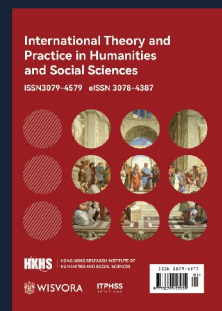
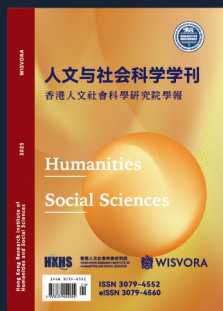
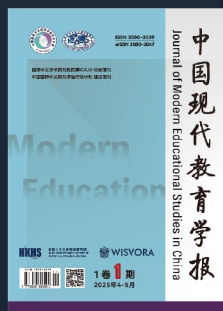
*² *Guangxi University of Chinese Medicine, College of Zhuang Medicine, Nanning, Guangxi 530001)*

Abstract Child development is a continuous growth process. In recent years, probiotics have received widespread attention as microorganisms with potential positive impacts on pediatric health. Probiotics play a significant role in maintaining children's health through various mechanisms. This article reviews the complex mechanisms by which probiotics influence child growth and development, and combines existing practices and research evidence to explore the potential of probiotics in supporting the immune system, regulating gut microbiota homeostasis, and overall developmental patterns. Although the results of existing studies are encouraging, further research is needed to clarify their specific mechanisms and determine the optimal use of probiotics in practical applications. Future research will further reveal the mechanism of probiotics promoting children's healthy growth and further optimize their clinical application. This continuous exploration process will continue to deepen our understanding of how probiotics contribute to children's healthy growth and development.

Keyword Children; probiotics; growth and development; immune function; gut microbiota

WISVORA 出版社：专注于学术出版管理，WISVORA 出版社提供期刊编辑、论文出版和国际索引、期刊创办、期刊托管等服务，增强学术研究的全球传播和影响力。

www.wisvora.com



中国医学科学研究

China Journal of Medical Science Research

《中国医学科学研究》是一份聚焦医学科学领域的综合性学术期刊，致力于推动医学基础研究、临床医学、公共卫生、医学技术及相关学科的创新与发展。期刊面向国内外医学科研人员、临床医生及医药行业从业者。

印刷出版 ISSN 3079-823X
电子出版 eISSN 3079-8248



学术赠阅

权责声明

期刊所刊载的评论、意见、观点等均出自文章作者个人立场，不代表本出版社的观点或看法。对于文章任何部分及文内引用材料给任何个人、机构、及其财产所带来的任何损失及伤害，本出版社均不承担任何责任。我们郑重声明，本出版社的出版业务，不构成对任何产品商业性能的保证，也不表示本社已承认本社出版物中所述内容适用于某特定用途。如有疑问，请寻找专业人士协助。