



# “一喷一吸”就能治疗肺纤维化？

“外泌体雾化疗法”让患病小鼠生存率从 20%升至 80%

王晶

近日，清华大学基础医学院科研团队与解放军总医院第一医学中心科研团队联合海南医科大学第一附属医院呼吸与危重症科、重庆金凤实验室等的科研团队，研究开发了一种“外泌体雾化疗法”，为肺纤维化提供了新型治疗策略。相关研究论文刊登在《自然》子刊《信号转导和靶向治疗》上。

肺纤维化会带来哪些健康问题？外泌体治疗的原理是什么？相对于传统的疗法，其有何优点？笔者就此采访了相关专家。

## 肺纤维化被喻为“不死的癌症”

海南医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科主任医师黄华萍介绍，正常的肺像一块富有弹性的海绵，肺泡就像海绵里的小孔，是气体交换的基本单位。孔与孔之间相连的部分就是肺间质，由结缔组织、血管、淋巴管等组成，起到联结、支撑、固定、营养和代谢支持的关键作用。正是这种精密的间质结构赋予了肺组织良好的顺应性和弹性回缩力，使肺泡能在呼吸过程中有效扩张与回缩，保障高效的气体交换。

而肺组织的纤维化过程可以简单理解为受损的肺组织自我异常修复留下“瘢痕”的过程。“肺纤维化后，原本柔软、有弹性的结构被破坏，肺组织变得像丝瓜瓤或蜂窝，导致肺无法有效扩张和回缩，从而使患者出现呼吸困难。”黄华萍说。由于慢性、进行性发展且目前难以根治的特性，肺纤维化被喻为“不死的癌症”。

航天中心医院重症医学科主任薛晓艳提到，肺纤维化主要分为两大类。一类是特发性肺纤维化，其病因不明，预后较差。另一类是继发性肺纤维化，其有明确诱因，往往继发于风湿免疫性疾病、感染等，比如，目前新冠后涌现出的感染相关性肺纤维化。

肺纤维化早期症状隐匿，容易被忽视，可能仅表现为轻微的疲劳或活动耐力降低；随着肺部弹性逐渐下降，换气功能受到



资料图

影响，症状渐趋明显并进行性加重，大部分患者表现为持续性干咳、活动后呼吸困难，严重时可出现静息状态下呼吸困难。少数患者可能出现咯血、胸痛和喘鸣。肺纤维化还会导致低氧血症，长期低氧和肺部结构改变会增加心脏负担，可能诱发或加重肺动脉高压、右心衰竭等心血管问题。

肺纤维化患者通常还伴有营养不良、代谢紊乱以及心理疾病。黄华萍强调，作为一种慢性、逐渐加重的疾病，肺纤维化会给患者带来巨大的心理压力。数据显示，近40%的患者会出现焦虑、抑郁。尤其在疾病晚期，即使吸氧也常感到难以缓解的憋气和呼吸困难，这种痛苦会显著影响其情绪。

## 外泌体疗法靶向病灶、精准治疗

“目前，吡非尼酮和尼达尼布这两类是较为常见的用于治疗肺纤维化的药物。”薛晓艳说，但是药物治疗只能维持稳定，延缓肺纤维化进程，却无法逆转纤维化或提高生存率，长期服用成本昂贵，而且会产生一些副作用。肺移植是唯一可以根治肺纤维化的手段，但供体短缺和术后并发症大大限制了其应用。

因此，近年来研究人员尝试利用干细

胞疗法、外泌体疗法、基因疗法等新兴手段对肺纤维化进行治疗。近期我国研究团队研发的“外泌体雾化疗法”就是其中一个典型案例。

外泌体是一种细胞外囊泡，属于干细胞的分泌物，内含上千种蛋白质、信使RNA(mRNA)和微小RNA(miRNA)，它们在细胞间的信息传递、免疫应答、炎症调控等多个生物过程中发挥着关键作用。论文共同通讯作者、清华大学基础医学院教授常智杰介绍，“外泌体雾化疗法”选择了人脐带间充质干细胞来源的外泌体。将该外泌体经过专门医疗装置雾化成细微颗粒让患者吸入，可使外泌体直接高效抵达肺部病灶区域。外泌体表面表达的CXCR4受体可以识别并结合其配体，实现对肺纤维化病灶的靶向富集，从而增强治疗的精准性。

他解释说，传统的干细胞疗法主要是向人体静脉注射或皮下注射干细胞。如果注射操作不当，干细胞可能会在体内聚集成团，导致肺栓塞、引发免疫排斥反应。在临床应用中还面临干细胞保存运输困难，操作复杂等问题。此外，干细胞进入体内的定位也存在不确定性，医生往往无法准确追踪其在人体内的分布路径，这就造成了给药精准性不足的隐患。

常智杰说，此次研究的雾化给药途径避免了静脉注射的全身副作用，同时解决了器官靶向的问题。相较于干细胞而言，外泌体在静息状态下比较稳定，致瘤风险较低，不会引发过激免疫反应。且雾化对于大多数患者而言，操作简便，在家中就可进行。

动物实验表明，经雾化吸入人脐带间充质干细胞来源的外泌体后，雾化产生的1~5微米颗粒可直达肺泡，局部药物浓度比静脉注射高3~5倍。实验发现，采用该方法显著改善了小鼠的肺纤维化进程。与对照组相比，治疗组小鼠的生存率由20%提升至80%。

## 距离临床应用路还很长

在临床层面，团队开展的临床试验，采用随机、单盲、安慰剂对照设计，共纳入24名肺纤维化患者。结果显示，雾化吸入人脐带间充质干细胞来源外泌体治疗安全性良好，未出现严重不良事件。与仅接受常规药物治疗的对照组相比，接受联合治疗(药物治疗和外泌体雾化治疗)的患者在肺功能和呼吸健康状态方面均显著改善。针对该试验，薛晓艳表示，尤其值得关注的是其中2例肺炎引起的肺纤维化患者在治疗后影像学检查显示病灶显著好转。纤维化进程逆转，在传统治疗中几乎不可能发生。

虽然外泌体雾化疗法可能具有潜在的肺纤维化逆转能力，但从实验室到临床还有很长的一段路要走。

此外，常智杰说，要真正把外泌体作为商品药进行批准，面临一定的困难。外泌体里包含了许多蛋白质、核酸，还有一些代谢物，成分复杂，如果用传统药物监管体系来评价，落地应用会面临很大困难。

对此，薛晓艳表示，外泌体就如同中药一样，中药的成分并不单一，但是效果也很好。未来构建更开放的评价体系，将有助于外泌体疗法的推广应用，但无论如何，更好的临床效果才是外泌体疗法能够获得进一步普及的硬道理。

与大猩猩等灵长类“亲戚们”相比，人类身材更高，基础代谢率也更高。近日，复旦大学研究团队有了新发现：一种人类特有的突变基因在人们摄入大量肉类时能促进个体长得更高、基础代谢率更高。多吃肉就真的可以达到这些效果吗？

## 多吃肉就能长高吗

复旦大学生命科学学院研究员樊少华给出了详细解读。研究团队利用拥有50万人生物样本和基因组数据的英国基因

# 为何有人吃肉猛长个，有人却无效

库展开深入研究，在众多的研究对象中，注意到了一种名叫ACSF3的代谢酶。这种代谢酶可不简单，它的表达增加似乎能够对骨骼形成起到促进作用，进而助力人体长高。

为了进一步探究其中的奥秘，研究人员对其展开了更深入的实验。他们发现了一个与代谢酶ACSF3相关的人类特有突变基因rs34590044-A。携带该突变基因的人类，往往具备更高的身高和更高的基础代谢率。这意味着，只有携带这个特有突变基因的人，才更容易吸收肉类中的营养，进而

实现多吃肉就更容易长高、基础代谢率更高的效果。

“就好比一把特殊的钥匙(突变基因)，只有拥有它，才能更高效地打开肉类营养吸收的大门，从而对身高和基础代谢产生积极影响。”樊少华说。

## 这项研究有何现实意义

复旦大学生命科学学院研究员李晋表示，这项研究成果对现实生活有着重要意义。它对我们理解代谢性疾病，如2型糖尿

病、肥胖症和代谢综合征等疾病的易感性和抗性，具有不可忽视的价值。

通过深入研究这种人类特有的突变基因与代谢之间的关系，或许能为攻克这些疾病提供新的思路 and 方向。

“我们将会继续深入研究人类进化中代谢稳态的遗传基础，从而确定人类祖先在漫长的进化过程中是如何适应各种饮食的。”李晋透露，这不仅有助于我们了解人类的进化历程，还可能为未来的健康饮食和疾病预防提供更具备前瞻性的建议。

蒋捷 聂慧敏

## 正确认识男性更年期

人到中年，感觉精力大不如前，工作时难以集中注意力，生活中总提不起兴趣，总觉得疲惫——许多男性以为这只是压力大、年纪增长的正常现象。但这可能在提醒你：身体里已悄然发生了一些变化。

在医学上，男性更年期被称为“男性迟发性性腺功能减退”，其本质是男性随着年龄增长，体内睾酮水平逐渐降低，这种变化一般从40岁后开始显著。睾酮不仅关乎男性的肌肉力量和性功能，还深刻影响着情绪、认知和整体代谢健康。

与女性雌激素水平“断崖式下降”不同，男性睾酮功能是在逐渐衰退的，因此男性更年期的时间跨度更长。睾酮水平下降通常从45~50岁开始显现，早的人可能40岁就出现，晚的人则可能到60岁之后。这种下降在初期可能无明显感觉，但日积月累，各种症状会逐渐凸显，如疲劳、睡眠障碍、注意力不集中、情绪低落甚至抑郁、焦虑等，更直接的表现可能是性欲下降、勃起功能障碍等性功能问题。

若出现上述男性更年期症状，建议检测睾酮水平。即使雌激素水平正常，若出现相关症状，也可能考虑为男性更年期。临床诊断时需结合睾酮水平与症状综合判断。

“男性迟发性性腺功能减退”并不可怕，遵医嘱进行雄激素补充治疗是重要的干预方式，但其主要目的是改善症状，而非强行将激素水平调整至特定数值。

需要提醒的是，有些商家会利用男性“怕老”的心理，大肆推销雄激素补充产品，但实际上，滥用睾酮会带来严重的健康风险，比如，加速前列腺增生、增加前列腺癌风险甚至导致肝功能损害。

赵福军



资料图

# 让长护险照护安稳晚年

完善制度设计需多方协同发力，服务供给改革要进一步突破创新，长护人才培养力求温度与精度并重，才能打造出公平且让人踏实的长期护理体系

近日，来自天津、河北、山西、辽宁、黑龙江、江苏、山东等7个省份的88名考生走进河北承德护理职业学院考场，参加长期照护师(五级)职业技能等级认定考试。这是继江苏南通之后，长期照护师这一新职业在全国范围内的第二场考试。同时，广东顺利承办考试，天津、重庆两个直辖市也已准备就绪，即将开考。

长期照护师是国家为应对人口老龄化、完善长期护理保险制度设立的新兴职业。自2016年长期护理保险试点启动以来，全国已有30万人从事相关工作。强化顶层设计，完善政策运行机制，培训相关人才，这些动作的背后，折射出养老方案的创新突破——长护险制度正悄然编织着一张

守护晚年的安全网。

国家卫生健康委的数据显示，我国失能失智老人已超4500万人，平均每6位老年人中就有1位需要长期照护。在社会生活节奏加快的背景下，传统家庭养老功能持续弱化，“421”家庭结构下年轻一代赡养压力陡增，甚至出现“一人失能，全家失衡”的情况。

建立长护险制度是我国应对人口老龄化的重大决策部署，是民生领域补短板的重要制度安排。长护险为疾病、伤残、年老等原因导致失能、生活不能自理、需要长期照护的人员提供护理保障和资金补助，可有效减轻失能人员家庭照护和经济负担双重压力。按照党的二十届三中全会决策部署，国家医保局正在会同有关部门，以建立独立险种、制度覆盖全民、政策规范统一、契合我国国情为目标，加快建立长护险制度，切实减轻失能人员护理服务费用负担。

2016年国家启动长护险制度试点，2020年试点工作稳妥有序扩大至49个城市……近9年来，试点工作总体进展顺利，阶段目标基本实现。截至去年底，长护险制度覆盖近1.9亿人，累计有270余万失能参保人享受待遇，基金支出超850亿元。长期卧床的失能老人定期洗澡、不生褥疮不再是奢望。

不仅如此，长护险试点还通过集聚资金规模效应、发挥制度平台作用，拓宽就业渠道、创造就业岗位，带动养老服务业和健康产业快速发展。数据显示，长护险制度已提供就业岗位约30万个，拉动相关产业社会资本投入约600亿元。

与此同时，试点过程也显露了推广中的问题与难点，比如资金来源的可持续性不足、护理服务队伍的专业性欠佳、第三方客观评估缺乏、科技赋能水平有待提升等。试点实践积累的经验，也为未来建立全

国统一的长护险制度提供了借鉴。目前，国家医保局已印发13项政策措施，指导现有试点城市规范统一，缩小地区间制度差异，为下一步全面建制打下基础。

值得肯定的是，一些地方已经进行了更多创新探索。一些城市即便财政不宽裕，还是提前实现了长护险地域全覆盖；一些城市创造“时间银行”长护模式等，为失能人员长期护理保障开启新思路。这些探索，反映了地方对未来负责、积极应对老龄社会挑战的责任感和前瞻性。

长护险制度建设关乎千万失能人员的利益，是民生工程、民心工程，需要全局谋划，全社会参与。完善制度设计需多方协同发力，服务供给改革要进一步突破创新，长护人才培养力求温度与精度并重，才能打造出公平且让人踏实的长期护理体系。期待全国统一的长护险制度早日落地，让更多老人拥有安稳晚年。

孙秀艳