

2677-2685.

- [13] Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, *et al.* Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0179185.
- [14] Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (1): 204.
- [15] Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, *et al.* Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial [J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41 (2): 356-364.
- [16] Demir Y, Güzelküçük Ü, Tezel K *et al.* A different approach to the management of osteoarthritis in the knee: ultrasound guided genicular nerve block [J]. *Pain Med*, 2017, 18 (1): 181-183.
- [17] Kim DH, Choi SS, Yoon SH, *et al.* Ultrasound-Guided Genicular Nerve Block for Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial of Local Anesthetic Alone or in Combination with Corticosteroid [J]. *Pain Physician*, 2018, 21 (1): 41-51.
- [18] Chen X, Spaeth RB, Freeman SG, *et al.* The modulation effect of longitudinal acupuncture on resting state functional connectivity in knee osteoarthritis patients [J]. *Mol Pain*, 2015, 11: 67.
- [19] Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, *et al.* Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21 (9): 1290-1298.
- [20] Hochberg MC, Altman RD, April KT, *et al.* American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (4): 465-474.
- [21] Zhang Y, Bao F, Wang Y, *et al.* Influence of acupuncture in treatment of knee osteoarthritis and cartilage repairing [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (9): 3995-4002.
- [22] Lin M, Li X, Liang W, *et al.* Needle-knife therapy improves the clinical symptoms of knee osteoarthritis by inhibiting the expression of inflammatory cytokines [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (4): 835-842.
- [23] Chen LX, Zhou ZR, Li YL, *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with knee osteoarthritis: evidence from randomized-controlled trials [J]. *Clin J Pain*, 2016, 32 (2): 146-154.
- [24] Su Z, Hu L, Cheng J, *et al.* Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 120 (4): 426-436.
- [25] Ding Y, Wang Y, Shi X, *et al.* Effect of ultrasound-guided acupotomy vs electro-acupuncture on knee osteoarthritis: a randomized controlled study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36 (4): 450-455.
- [26] Shen LL, Huang GF, Tian W, *et al.* Electroacupuncture inhibits chronification of the acute pain of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 131.
- [27] 刚嘉鸿, 宓轶群, 王华敏. 电针与美洛昔康治疗早中期膝关节炎临床疗效比较: 随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2016, 36 (5): 467-470.
- [28] Herrlin SV, Wange PO, Lapidus G, *et al.* Is arthroscopic surgery beneficial in treating non-traumatic, degenerative medial meniscal tears? A five year follow-up [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21 (2): 358-364.
- [29] Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21 (9): 577-579.

(收稿日期: 2018-08-05)

(本文编辑: 陈培莲)

干细胞抗皮肤衰老研究进展

黄建华, 王宏伟

复旦大学附属华东医院皮肤科, 上海 200040

随着科学技术的发展及对美容和健康皮肤的不断追求, 人们对皮肤衰老认识越来越深刻。衰老的皮肤对美观的影响主要是皮肤干燥无光泽, 粗糙、干裂、皱纹、松弛及下垂, 以及脂褐质、老年斑明显增加。衰老还损害皮肤健康, 表现为化学物质清除力下降、皮肤微循环减弱以及免疫能

力下降。传统抗皮肤衰老方法主要是应用激素、微波、激光疗法以及手术等。近年来干细胞对组织再生及修复的不断发展, 为抗衰老治疗提供了光明的前景。

1 皮肤衰老生理病理变化

皮肤老化过程可分为两大类: 内在老化也称生理性老化, 是随着时间流逝过程发生的变化。外在的老化是由外

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81572671)

通信作者: 王宏伟, 电子邮箱: hongweiwang2005@aliyun.com

部环境的伤害形成的累积效应: 随着年龄的增长, 紫外线暴露的增多, 炎症和氧化应激以及端粒磨损都可能会导致皮肤干细胞及其后代发生严重的 DNA 损伤和基因组不稳定。这些损伤可能引起控制其自我更新和再生能力的关键信号元件发生改变, 导致肤色减退、过早的脱发、皮肤弹性和胶原纤维减退、甚至发展成侵袭性黑色素瘤、基底细胞癌等多种疾病^[1,2]。

皮肤老化往往伴随着细胞和分子水平、组织学水平的结构和生物学变化, 包括细胞复制性衰老、衰老相关性 β -半乳糖苷酶 (SA- β -Gal) 活性增高、端粒长度的缩短、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (CDKI) 的表达、活性氧 (ROS) 生成以及基质金属蛋白酶 (MMPs) 表达升高^[3,4]。

2 干细胞

2.1 干细胞分类及其特性 干细胞是具有自我更新和分化特性的独特细胞群, 能产生特定的细胞系或细胞。通常可分为两类: 胚胎干细胞 (ESCs) 和成体干细胞 (ADSCs)。ESCs 具有多能性, 能衍生出属于外胚层、内胚层和中胚层的子代细胞。然而, 由于 ESCs 来源和分离不明确, 以及非免疫兼容性和可能导致肿瘤等安全性问题, 使其在研究和应用中受到限制, 而 ADSCs 在伦理和安全性问题上与 ESCs 相比具有明显优势。ADSCs 通常可从骨髓、脂肪、皮肤中分离出来, 其多效性、易分离、多谱系分化等特性使其在临床应用中广泛接受。由于容易获取, 且对供体影响小, ADSCs 被认为是一种很有前途的再生治疗选择, 在维持皮肤稳态和严重损伤后修复中发挥着关键作用。

2.2 干细胞抗衰老机制 干细胞抗衰老治疗是利用干细胞或源自干细胞的分泌因子来替换或修复损伤, 以及疾病或衰老造成组织受损的治疗方法。大量动物实验也已证实骨髓间充质干细胞、胚胎干细胞、脂肪源性干细胞均具有抗衰老的潜能^[5,6,7]。目前干细胞抗衰老主要通过以下一些机制起作用:

(1) 分化作用: 干细胞因其固有的分化成多种细胞类型的能力而成为再生医学治疗的关键因素, 从而为治疗一系列退行性疾病和创伤性损伤提供了众多潜在的细胞治疗方法^[8]。

(2) 旁分泌作用: 大量研究证实干细胞除了自身分化还可通过旁分泌作用分泌细胞因子, 如超氧化物歧化酶 (SOD)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等, 促进再生、修复组织损伤^[7,9]。

(3) DNA 损伤修复: DNA 完整性的维持对于预防衰老起到重要作用, 干细胞具有双链 DNA 损伤修复机制^[10]。其中端粒损伤是一种特殊形式的 DNA 损伤, 通常不能被修复, 而干细胞能产生端粒酶, 改善端粒缩短功能, 延缓衰老进程。

(4) 促进胶原蛋白的合成: 干细胞还参与刺激成纤维细胞胶原蛋白的合成以促进皮肤再生。一些体内研究已经确定了干细胞能改善和增加衰老小鼠皮肤的厚度和密度及胶原纤维, 减少皮肤皱纹^[11]。

(5) 抗炎作用: 研究证明促炎介质如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和 C-反应蛋白 (CRP) 等炎症标志物水平升高与慢性衰老疾病有直接关系。干细胞作为免疫调节剂的应用显示出巨大的前景, 一些动物研究表明, 静脉注射 MSCs 可以减少促炎反应^[12]。

2.3 干细胞抗皮肤衰老

2.3.1 脂肪源性干细胞 (ASCs) ASCs 是源自脂肪组织的 MSCs, 可广泛应用于临床治疗缺血性疾病, 增强伤口愈合, 在抗衰老治疗中也有显著疗效, 是当今研究的热点^[13]。ASCs 能够通过分化和分泌作用恢复受损组织, 在减少和预防真皮细胞的光老化方面具有重要的生物学和治疗作用。国内研究对裸鼠皮下注射 D-半乳糖, 经 ASCs 治疗后检测到 ASCs 抑制糖基化终末产物 (AGE), 增加 SOD, 降低丙二醛 (MDA) 等衰老相关分子标记物的活性, 同时释放 VEGF 营养皮肤, 证实了 ASCs 能促进老化过程中皮肤的再生^[7]。国外临床研究采取耳前区注射脂肪及其基质血管分数 (SVF) 和扩增的 MSCs 后, 面部老化皮肤组织学上得到改善, 真皮乳头层出现新的含氧弹性纤维, 超微结构检查可见真皮网状层改良的三维结构和更丰富的微血管床, 有皮肤再生的效果^[14]。ASCs 还可分泌多种生长因子, 如表皮生长因子、血管内皮生长因子及多种炎症因子等, 在抑制皮肤老化抗衰老方面均有较明显的效果^[9,15]。Song 等^[16]报道 ASCs 能通过旁分泌作用诱导光老化的人真皮成纤维细胞 (HDF) 和 I 型胶原增殖, MMP-1 的生成和 p16 的表达下降。同样, 半脸对比研究也证实了干细胞条件培养基治疗过的受试者一侧面部皮肤粗糙度得到改善, 皮肤厚度和皮肤胶原含量显著增加^[17]。可见 ASCs 的旁分泌作用与直接作用同样重要, 是抗皮肤衰老治疗的有效途径。

2.3.2 胚胎干细胞 (ESCs) ESCs 具有多能性, 很容易分化成不同类型的成熟细胞, 是最具再生能力的干细胞。在整形外科领域, ESCs 已成为用于组织缺损再生修复手术的重要选择。人胚胎干细胞 (hESCs) 是来自胚胎发育不同阶段的多能干细胞, 其分化的内皮前体细胞 (hESC-EPCs) 能分泌高水平的生长因子和细胞因子, 具有改善受损组织中血流灌注的功能, 在衰老相关疾病治疗上特别具有吸引力。研究显示由多种生长因子和细胞因子组成的 hESC-EPCs 的条件培养基 (CM) 显著提高真皮成纤维细胞和表皮角质细胞的增殖和迁移, 增强成纤维细胞的胶原合成。Lee 等^[8]随机对照半脸治疗研究显示 hESC-EPCs 分泌因子可改善皮肤老化, 对色素沉着和皱纹有显著疗效 ($P < 0.05$), 成为皮肤再生和抗衰老的一个潜在选择。胚胎间充质干细胞还可作为抗氧化剂, 通过移植小鼠可以显著延长寿命, 延缓小鼠皮肤衰老^[18]。

2.3.3 脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 从脐带华通胶分离出来的 UC-MSCs 比 ESCs 具有更少的多能性, 而比 ADSCs 具有更大的增殖力和自我更新能力。UC-MSCs 的无血清条件培养基 (SFM) 具有抗老化特性。以 UC-MSCs 为原料制备的 SFM 具有对长期紫外线照射后的抗老化效果, 对 HDF 增殖有促进作用, 可减少 UVA 诱导的细胞死亡。研

究发现将 UC-MSC SFM 在紫外照射前局部应用于小鼠皮肤, 阻断了 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性的抑制, 抑制了 MDA 的上调^[11]。因此, UC-MSC SFM 可以防止 UVA 和 UVB 辐射引起的光老化, 是一种很有前途的皮肤抗光老化治疗方法。

2.3.4 骨髓间充质干细胞 (BM-MSCs) 与其他干细胞相比, BMSCs 具有其独特的优势, 它可以分化为多种间质组织细胞, 这一多向分化潜能为许多疾病提供了细胞再生修复的新治疗手段。目前 BM-MSCs 对心肌梗死、放射性胸腺损伤、骨损伤等修复作用都有相关研究报道, 对皮肤损伤再生修复及抗衰老也有明显疗效。研究发现经 BM-MSCs 处理后 D-半乳糖诱导的模型组大鼠 MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$), 血清 SOD 和 GSH-Px 活性明显降低 ($P < 0.05$), 显著改善皮肤组织学异常, 对老化肌肤的再生有益^[5]。一些数据还揭示了将真皮组织和 BM-MSCs 合并对于细胞替代疗法和皮肤组织工程的有益作用。使用培养的自体 BM-MSCs 结合人工真皮复合移植可以改善混合性嵌合体 and 血管化皮肤移植成活率, 从而促进不同类型顽固性皮肤病的康复及防止移植排斥。

3 干细胞抗衰老的影响因素

3.1 缺氧微环境 干细胞在低氧环境或缺氧情况中得以维持。低氧调节 MSCs 的旁分泌活性, 上调多种分泌因子, 包括 VEGF、血管生成素 (ANG) 等重要的血管生成因子^[19]。与常氧环境相比, 低氧 (1%O₂) 增强 VEGF 分泌量高达 5 倍, 能明显促进血管内皮细胞的生长和减少内皮细胞凋亡^[19]。低氧在基因组稳定性中也起重要作用, 为干细胞提供了一个抗衰老的微环境。实验发现 1%O₂ 低氧条件能使低氧诱导因子-1 (HIF-1) 被激活导致细胞外信号调节激酶减少, 下调 DNA 损伤响应分子 ATM/ATR、Chk1、Chk2, 以及细胞衰老标志物, 包括 SA-β-Gal、H3K9me3、p53、p21 和 p16^[20]。低氧能诱导 BM-MSCs 基质细胞衍生因子-1 及其受体 CXCR4 的表达, 在 BM-MSCs 的动员和归巢中起着重要作用可维持端粒长度扩增达 15d^[21]。另有研究显示华通胶 MSCs 暴露在 5%O₂ 低氧微环境下时会减少分化, 回复到原始的表型, 同时促进并稳定 OCT4A、NANOG、SOX2、REX1 在诱导多能干细胞 (iPSCs) 中的表达^[22]。

3.2 基因组稳定性及改造 20 世纪 50 年代, Mortimer 等^[23]发现酵母的老化伴随着基因组不稳定性。成体造血干细胞和祖细胞 (HSPCs) 中, 组蛋白去乙酰化酶 Sirt1 与长寿、DNA 损伤积累和干细胞损失密切相关, 敲除 Sirt1 后, DNA 损伤增加。早衰综合征也是由于 DNA 修复系统转录耦合切除修复 (TCER) 缺陷引起。这些都表明基因组稳定性和 DNA 损伤修复与组织再生和更新密切相关。研究发现通过 ESCs 来源的 MSCs 过表达 fos 基因, 可促进细胞向早期肌腱分化^[24]。

此外, 衰老也可能是由表观遗传改变引起, 干细胞的表观遗传失调会导致衰老和衰老相关疾病的发生^[25]。有报道与 ADSCs 衰老相关的表观遗传变化在多个干细胞群体中

发生。衰老 HSCs 表现出更广泛的 H3K4me3 峰值, 并显示出与促分化基因相关的转录因子结合位点相关的 DNA 甲基化的增加, 这种表观修饰增强了 HSCs 衰老的同时能自我更新并减少分化^[26]。此外, 抑制 Cdc42 的活性可使衰老的 HSCs 恢复活力, 增加衰老 HSCs 中极化细胞的百分比, 并将组蛋白 H4 赖氨酸 16 乙酰化的水平和空间分布恢复到与年轻造血干细胞相似的状态^[27]。

3.3 限制热量摄入 限制热量摄入对干细胞抗衰老过程中外部信号起作用。研究表明长期禁食可抑制 IGF-1 信号和刺激转录因子 FOXO1, 进而降低腺苷酸环化酶、蛋白激酶 A (PKA) 及其下游效应分子环腺苷酸反应元件结合蛋白 (CREB) 的活性。PKA 活性的降低缓解 FOXO1 的抑制, 从而促进 HSCs 的自我更新和年轻白细胞的恢复^[28]。限制热量摄入还可导致小肠潘氏细胞内的环状 ADP-核糖信号上调, 并通过抑制 mTOR 信号传导, 诱导重复富亮氨酸-含有 G 蛋白耦联受体 5 阳性的肠道干细胞的增殖, 从而延缓衰老^[29]。

4 总结和展望

皮肤衰老是机体衰老最外在的表现, 是抗衰老研究的重要组成部分。干细胞疗法因其修复和再生能力, 在美容和整形手术中得到广泛应用, 它是再生医学优秀的候选, 必将是未来抗衰老细胞疗法的主流。尽管干细胞治疗在治疗疾病方面已有很大的收获, 但还有待进一步完善, 包括伦理、治疗成本和排斥反应等问题需解决, 使我们能更有效地逆转衰老, 帮助我们变得更年轻、更健康。

参考文献

- [1] Mora Huertas AC, Schmelzer CE, Hoehenwarter W, *et al.* Molecular-level insights into aging processes of skin elastin [J]. *Biochimie*, 2016, 128-129: 163-173.
- [2] Weiss SA, Han J, Darvishian F, *et al.* Impact of aging on host immune response and survival in melanoma: an analysis of 3 patient cohorts [J]. *J Transl Med*, 2016, 14 (1): 299.
- [3] Sosińska P, Mikula-Pietrasik J, Ryzek M, *et al.* Specificity of cytochemical and fluorescence methods of senescence-associated β-galactosidase detection for ageing driven by replication and time [J]. *Biogerontology*, 2014, 15 (4): 407-413.
- [4] Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, *et al.* Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12 (1): 35-43.
- [5] Liu Z, Hu GD, Luo XB, *et al.* Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats [J]. *Biomed Rep*, 2017, 6 (3): 279-284.
- [6] Lee HJ, Lee EG, Kang S, *et al.* Efficacy of microneedling plus human stem cell conditioned medium for skin rejuvenation: a randomized, controlled, blinded split-face study [J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26 (5): 584-591.
- [7] Zhang S, Dong Z, Peng Z, *et al.* Anti-aging effect of adipose-derived stem cells in a mouse model of skin aging induced by D-galactose [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e97573.
- [8] Ostrovidov S, Shi X, Sadeghian RB, *et al.* Stem cell differentiation toward the myogenic lineage for muscle tissue regeneration:

- a focus on muscular dystrophy [J]. *Stem Cell Rev*, 2015, 11 (6): 866-884.
- [9] Nowicki M, Wierzbowska A, Malachowski R, *et al*. VEGF, ANGPT1, ANGPT2, and MMP-9 expression in the autologous hematopoietic stem cell transplantation and its impact on the time to engraftment [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (12): 2103-2112.
- [10] Fu X, Cui K, Yi Q, *et al*. DNA repair mechanisms in embryonic stem cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74 (3): 487-493.
- [11] Liu Q, Luo Z, He S, *et al*. Conditioned serum-free medium from umbilical cord mesenchymal stem cells has anti-photoaging properties [J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35 (10): 1707-1714.
- [12] Gonzalez R, Woynarowski D, Geffner L. Stem cells targeting inflammation as potential anti-aging strategies and therapies [J]. *Cell & Tissue Transplantation & Therapy*, 2015, 7: 1-8.
- [13] 王申, 周炳荣, 骆丹. 脂肪干细胞在皮肤光老化中的作用 [J]. *国际皮肤性病学期刊*, 2014, 40 (1): 14-16.
- [14] Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, *et al*. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 135 (4): 999-1009.
- [15] 郭吉安, 余丕军, 王露萍, 等. 脂肪干细胞旁分泌功能在面部抗衰老领域的研究应用与进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (5): 789-794.
- [16] Song SY, Jung JE, Jeon YR, *et al*. Determination of adipose-derived stem cell application on photo-aged fibroblasts, based on paracrine function [J]. *Cytotherapy*, 2011, 13 (3): 378-384.
- [17] Seo KY, Kim DH, Lee SE, *et al*. Skin rejuvenation by micro-needle fractional radiofrequency and a human stem cell conditioned medium in Asian skin: a randomized controlled investigator blinded split-face study [J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2013, 15 (1): 25-33.
- [18] 李军, 张涸, 刘革修. 移植胎鼠间充质干细胞的抗衰老作用 [J]. *生理学报*, 2010, 62 (1): 79-85.
- [19] Rojoniersbach E, Ottlecz A, Lambrou G. Potential Role of p53 in Endothelial Cell Tubular Morphogenesis in Vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43: 2738.
- [20] Jin Y, Kato T, Furu M, *et al*. Mesenchymal stem cells cultured under hypoxia escape from senescence via down-regulation of p16 and extracellular signal regulated kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391 (3): 1471-1476.
- [21] Das R, Jahr H, van Osch GJ, *et al*. The role of hypoxia in bone marrow-derived mesenchymal stem cells: considerations for regenerative medicine approaches [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2010, 16 (2): 159-168.
- [22] Drela K, Sarnowska A, Siedlecka P, *et al*. Low oxygen atmosphere facilitates proliferation and maintains undifferentiated state of umbilical cord mesenchymal stem cells in an hypoxia inducible factor-dependent manner [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16 (7): 881-892.
- [23] Singh SK, Williams CA, Klarmann K, *et al*. Sirt1 ablation promotes stress-induced loss of epigenetic and genomic hematopoietic stem and progenitor cell maintenance [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (5): 987-1001.
- [24] 陈佳林. 人胚胎干细胞来源的间充质干细胞和 fos 基因促进肌腱分化和修复的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [25] Brunet A, Rando T A. Interaction between epigenetic and metabolism in aging stem cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 1-7.
- [26] Sun D, Luo M, Jeong M, *et al*. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce self-renewal [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14 (5): 673-688.
- [27] Florian MC, D'rr K, Niebel A, *et al*. Cdc42 activity regulates hematopoietic stem cell aging and rejuvenation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10 (5): 520-530.
- [28] Mendelsohn AR, Larrick JW. Prolonged fasting/refeeding promotes hematopoietic stem cell regeneration and rejuvenation. [J]. *Rejuvenation Res*, 2014, 17 (4): 385-389.
- [29] Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, *et al*. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake [J]. *Nature*, 2012, 486 (7404): 490-495.

(收稿日期: 2018-08-03)

(本文编辑: 陈培莲)

振动疗法治疗肩手综合征的研究进展

周研¹, 刘晓红¹, 郑洁皎²

1. 上海普陀区人民医院神经内科, 上海 200060; 2. 上海复旦大学附属华东医院康复科, 上海 200040

肩手综合征 (shoulder-hand syndrome, SHS) 是脑卒中常见并发症, 又称反射性交感神经性营养不良 (reflex sym-

pathetic dystrophy, RSD), 我国 73% 的脑卒中患者为 60 岁及以上老年人, 患病率高达 4259.1/10 万人年~6670.5/10 万人年^[1], SHS 常于脑卒中后 1~6 月发病, 发生率为 12.5%~70%^[2]。且致残率极高, 仅有 20% 的患者能完全

通信作者: 刘晓红, 电子信箱: lxhhome12@hotmail.com
郑洁皎, 电子信箱: zjcss@163.com.