

doi: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2022. 24. 020

· 专题综述 ·

间充质干细胞治疗自闭症的研究进展^①

杨淑钧 申 晨 李 萌 曹 霞 (昆明医科大学第二附属医院中心实验室, 昆明 650101)

中图分类号 R392.9 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2022)24-3048-05

[摘要] 自闭症谱系障碍(ASD)是一种异质性神经发育障碍疾病,其基本特征是兴趣范围狭窄、行为方式刻板、交流障碍(语言及非语言)、行为异常等。尽管自闭症患者人数逐年攀升,带来了经济和社会影响,但由于目前对其具体发病机制尚不明确,而无法将其治愈。自闭症包括异质和复杂的神经发育病理,具有明确的炎症反应和免疫系统功能障碍,根据这些变化,干细胞治疗被提出并运用于ASD。间充质干细胞(MSCs)具有强大的多向分化功能、旁分泌再生功能、免疫调节功能、神经保护作用等,使得MSCs成为治疗ASD的潜在方法。本文综述了近年有关使用MSCs治疗自闭症(临床试验及动物模型)的研究结果,并讨论此法的不足之处及研究展望。

[关键词] 自闭症;间充质干细胞;临床试验;动物模型

Research progress of mesenchymal stem cells in treatment of autism

YANG Shujun, SHEN Chen, LI Meng, CAO Xia. Central Laboratory of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

[Abstract] Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental disorder, its basic characteristics are narrow scope of interest, stereotyped behavior, communication disorders (verbal and nonverbal), abnormal behavior, etc. Although the number of autism patients has been increasing year by year, which has brought about economic and social impact, the specific pathogenesis of autism is still unclear, and it cannot be cured. Autism includes heterogeneous and complex neurodevelopmental pathology, with clear inflammatory conditions and immune system dysfunction. Bases on these changes, stem cell therapy is proposed and applied to ASD. Mesenchymal stem cells (MSCs) have powerful multidirectional differentiation function, paracrine regeneration function, neuroprotection, etc., which makes MSCs a potential treatment method for treatment of ASD. This article reviews recent research results on the use of MSCs to treat autism (clinical trials and animal models), and discuss shortcomings of this method and research prospects.

[Key words] Autism; Mesenchymal stem cells; Clinical trials; Animal models

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一种异质性神经发育障碍性疾病,其基本特征是社交技能和认知灵活性严重受损^[1]。男孩患自闭症的概率比女孩高 3~4 倍。根据美国相关调查发现,近 10 年来,自闭症患病率由 1/125 上升至 1/59,而我国自闭症患者数量也在逐年攀增,仅 6~12 岁儿童中 ASD 患者数量就高达 70~100 万例,ASD 被认为是增长最快的发育障碍性疾病^[2]。但由于 ASD 是多

因素导致的,其具体发病机制尚不明确,患者在症状、智力水平、严重程度和功能障碍方面差异很大,因此至今无法治愈。现有的常规干预措施疗效有限,促使研究者在细胞和分子水平上寻找针对 ASD 病变的生物学疗法^[3]。干细胞移植对于患有无法治愈的脑部疾病的患者具有良好的治疗潜力,且有研究表明细胞移植可能影响与 ASD 相关的病理生理机制,因此提出了基于干细胞的再生疗法来治疗 ASD。而间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是临床研究中最常用的细胞,具有强大的增殖能力和多向分化能力、免疫调节功能、旁分泌再生功能、神经保护作用等,可通过诱导免疫调节治疗脑部疾病、增强神经发生、提高神经营养因子水平,且其来源丰富,采集方便,免疫原性低,这些都

①本文为国家自然科学基金项目(82060306);云南省领军人才培养计划项目(L-2017014);云南省科技厅科技计划项目(202102AA100007)。作者简介:杨淑钧,女,硕士,主要从事自闭症免疫学研究,E-mail: yanghsujvn@163.com。

通信作者及指导教师:曹霞,女,博士,教授,主要从事视神经免疫及自闭症免疫学研究,E-mail: 1244815508@qq.com。

体现了其治疗 ASD 的潜力^[4-5]。本文总结了近年来通过移植 MSCs 治疗自闭症的研究结果,为采用 MSCs 治疗自闭症提供重要线索。

1 自闭症的治疗现状

由于自闭症本身发病机制的复杂性,导致患者在发病症状、严重程度差异很大,因此只能根据其核心症状和相关症状进行观察性方法和心理检测诊断。美国出版的《精神疾病诊断和统计手册》通常被用作自闭症诊断的金标准^[3]。

对于 ASD 的治疗,现有的治疗方法可分为药理、营养和行为学方法,但不存在定义的标准方法。药理学方法一般针对 ASD 相关的神经精神症状,如易怒和多动等相关症状,常用药有精神刺激药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、抗惊厥情绪稳定剂等,但目前尚无药物被批准用于治疗自闭症的核心症状。其他治疗方法包括非精神药物治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂、肉碱、维生素 C)、反复经颅磁刺激治疗、激素治疗(褪黑素、催产素和加压素)、免疫调节和抗炎治疗。行为治疗是自闭症的有效干预策略,包括早期强化认知行为疗法、言语治疗、社交技能培训、特殊教育和职业培训、音乐疗法,然而,尚无明确的行为干预治疗方法可完全改善自闭症患者的所有症状^[6-8]。如何更好地治疗 ASD 仍需进一步研究。

目前,新型治疗方法有基因治疗和干细胞治疗^[3,9]。鉴于 ASD 患者的免疫失调,干细胞疗法已被提出并应用于自闭症治疗。其中, MSCs 所具有的免疫学特性使其成为治疗 ASD 的候选细胞。

2 MSCs 治疗自闭症的机制

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞。有研究指出,干细胞的旁分泌、免疫调节作用是治疗 ASD 的潜在机制^[10]。ASD 患者是患有精神疾病的群体,其大脑中的神经发生通常缓慢而有限,且 ASD 患者表现出先天性和适应性免疫失衡,其免疫系统通常产生异常且强烈的促炎细胞因子,这些改变会导致长期免疫失调^[11];相关研究表明,ASD 患者大脑的某些神经细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞及浦肯野细胞等)形态与数量存在异常^[12]。而干细胞的免疫调节和分化能力可恢复这些免疫改变和神经发生。因此,在许多研究中,干细胞被用来治疗 ASD,并展现出很好的治疗效果。

MSCs 是干细胞家族的重要成员,是中胚层起源的祖细胞群,最早在含量丰富的骨髓中发现,之后发现其也存在于胎盘、脐带、脂肪等组织中,具有强大的增殖能力和多向分化能力,还有免疫调节功能、来源方便、易于分离培养、表面抗原不明显、异体移植排异较轻等特点。目前, MSCs 已广泛运用于血液系统疾病、心血管疾病、自身免疫疾病等研究中,在神经系统修复方面具有长远的发展前景,在医学研究中显示出良好效果^[13-14],许多研究人员将其用来治疗 ASD,无论是在动物实验还是临床研究中, ASD 的症状都因此得到明显缓解。

根据相关研究, MSCs 的以下特点使其成为治疗 ASD 的候选:①刺激宿主受损组织的可塑性反应,如炎症性肠道疾病;②合成和释放抗炎细胞因子和促进生存的生长因子(旁分泌);③移植后, MSCs 靶向迁移至损伤部位,对局部环境做出反应,如整合到现有的神经和突触网络^[10,15-16];④不存在不可控的生长和肿瘤发生,不引起道德异议^[17]。

典型的 ASD 患者表现出 T 细胞和 B 细胞介导的免疫功能改变,以及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和自然杀伤(NK)细胞失衡,在此基础上, MSCs 介导的调节作用,如抑制 CD8⁺/CD4⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞增殖,抑制浆细胞产生免疫球蛋白,抑制树突状细胞成熟等是恢复免疫平衡的最佳途径,这是通过药物干预无法获得的^[17]。其次,自闭症患者中提取的外周血单核细胞过度产生 IL-1 β ,导致长期免疫改变,而 MSCs 介导的免疫抑制活性(抑制 TNF- α 和 IFN- γ 的产生和增加 IL-10 水平)可以恢复这种免疫失衡^[15]。另有证据显示,自闭症受试者的小脑浦肯野细胞数量减少,而移植的 MSCs 能够促进突触可塑性和功能恢复,并挽救小脑浦肯野细胞^[18-19]。MSCs 针对 ASD 相关异常改变做出的潜在改善作用如表 1 所示。

表 1 MSCs 治疗 ASD 的机制

Tab. 1 Mechanism of MSCs for treatment of ASD

Abnormalities in brain of ASD patients	Potential ameliorative effects of MSCs
Associated inflammatory changes	Inhibits pro-inflammatory factors and promotes anti-inflammatory factors
Cerebellar changes	Integrating into the brain and restoring damage changes
Purkinje cell reduction	Recovery of cerebellar Purkinje cells
Immune disorders	Immunosuppressive activity
Altered dendrite morphology	Promoting dendritic plasticity

3 MSCs 治疗自闭症动物模型(BTBR 小鼠)的试验

近交小鼠品系 BTBR 表现出 ASD 所有核心症状,且有遗传稳定性和商业可得性,是评估自闭症样行为的公认动物模型^[20]。SEGAL-GAVISH 等^[21]采用皮下注射的方式将 MSCs 移植于 BTBR 小鼠的侧脑室,以假手术组为对照,检测移植后的行为学变化和病理学变化,发现 MSC 移植组的刻板印象行为水平较对照组明显降低(挖掘时间减少 46%,梳理时间减少 60%);MSC 组认知僵化强度降低,适应环境变化的灵活性提高(水迷宫试验中的空间学习和记忆能力、转轮试验中的认知僵化指标改善);社交互动试验中, MSC 组花费更多时间进行社交互动(三室试验);MSC 组的脑源性神经营养因子(BDNF)较对照组增加 36%,齿状回中神经干细胞增殖增加。2017 年 PERETS 等^[22]将 MSCs 分化为能分泌更高水平神经营养因子的细胞(NurOwn®),并将其移植到 BTBR 小鼠侧脑室,发现治疗后 NurOwn®组 BTBR 小鼠的社交行为得到明显改善,雌雄间发声次数增加,重复梳理的时间减少,认知灵活性得到明显改善。首次显示了可测量的所有行为表型的改善,且具有长达 6 个月的长期效果。而近期的另一项研究表明 MSCs 的治疗作用主要是通过分泌包含重要分子信息的囊泡(MSC-exo)介导,该实验仅对 BTBR 小鼠使用 MSC-exo(鼻内给药)就可明显改善所有 ASD 样症状^[23]。

4 MSCs 治疗自闭症的临床试验

鉴于在这种疾病中观察到的免疫和精神失调,2013 年 LV 等^[24]研究了人脐带血单核细胞(cord blood mononuclear cells, CBMNCs)与脐带来源间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)联合移植治疗自闭症儿童的安全性和有效性,37 例(3~12 岁)自闭症患者参加了这项研究(分为 CBMNC 组、联合组及对照组),受试者每周 1 次静脉和 4 次鞘内注射干细胞,未发现与治疗相关的重大不良反应,且最后由儿童自闭症评定量表(CARS)、临床总体印象量表(CGI)和异常行为检查表(ABC)显示的结果表示:联合移植 CBMNCs 和 UCMSCs 的效果优于单独移植 CBMNCs。同年,SHARMA 等^[25]研究了将含有 MSCs 的自体骨髓单个核细胞(BMNC)经鞘内移植到 32 例(3~33 岁)自闭症患者体内的疗效,经 26 个月的随访,发现 96% 的

患者在各种行为量表上的得分均有所改善,体现出患者情绪反应、交流、认知及行为模式等方面的改善,但同时观察到少数可用药物控制的不良反应(癫痫和多动)。该研究表明细胞治疗具有协同效应,还可能平衡大脑的新陈代谢。2019 年,RIORDAN 等^[26]的一份研究调查了对 ASD 患儿使用同种异体 UCMSC 的安全性和有效性,20 例(6~16 岁)自闭症患者每 12 周接受 1 次干细胞静脉移植(与治疗前进行自身对照),随访 1 年,在治疗最后 1 次后 3 个月和 12 个月进行评估,发现治疗过程中,与治疗有关的不良事件(头痛、发烧和疲劳)为轻度或中度,持续时间短,而且 8 例受试者的 CARS 和自闭症治疗评估清单(ATEC)得分下降,其中 5 例受试者血清炎症细胞因子水平降低。2020 年的一项研究评估了使用自体骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSCs)鞘内注射治疗 ASD 的安全性及有效性,通过将 32 例(5~15 岁)患者随机分为治疗组和对照组,治疗组患者在 4 周时间内鞘内注射 2 次 BMMSCs,之后并未发现与注射相关的副作用,但并未达到预期的治疗效果(仅 CGI 结果有微小的改善),该研究认为,尽管自体 BMMSCs 的使用是安全的,但考虑到昂贵、复杂的制备和注射过程及其微弱的疗效,其性价比并不理想^[27]。同时,现有的 MSCs 治疗自闭症的临床试验还较少,因此,不同 MSCs 治疗 ASD 的安全性及有效性仍需进一步研究。

5 不足与缺陷

5.1 受试者数量相对较少 现有的临床试验使用的样本量较少,以上案例多是基于少量受试者,50 例受试者以上的相关研究极少,这或许是由于参与者自身或家庭因素以及对研究内容不了解导致对最后结果的担忧,使参加研究的人数较少,临床研究样本不足会对结果的可靠性造成一定影响^[24]。

5.2 随访时间 尽管上述临床试验总体上报告了 ASD 患者进行 MSCs 移植治疗的安全性,但现有的关于该研究的随访时间大多只有治疗后的 12 个月,目前暂无长期影响的数据,但自闭症的治疗效果需要更长的时间观察^[3]。

5.3 疗效评定 ASD 的疗效评定方法应通过国际认可、标准化,需要统一的量表进行评估,目前虽有美国出版的《精神疾病诊断和统计手册》被用作自闭症诊断的金标准,但干扰因素多,无法正确且稳

定地评估。使用MSCs治疗自闭症就可以对炎症标志物进行检测,先进的成像研究也可以更好地了解MSCs对ASD患者的生物学影响。尽管如此,因自闭症的病情受生活环境和家庭因素差异的影响也较大,MSCs的后续治疗效果也许会因此混淆。

5.4 细胞来源 现有的临床研究中用于治疗ASD的MSCs类型很多,如UCMSCs、同种异体UCMSCs、BMMSCs等,研究都证实了这种治疗方法的安全性,但其疗效并未得到统一的结果,因此需要进一步研究可能有效的MSCs。现已知ASD有遗传异质性,因此ASD受试者体内会存在某些遗传修饰,所有细胞类型都保留这些改变。因此可以尝试同种异体移植,但需要考虑捐助者的细胞获得性和有可能的传染病测试^[26-27]。

5.5 给药途径及频率 上文临床研究中有静脉移植和鞘内注射,动物研究还使用过鼻内给药。静脉给药属于全身给药,无吸收过程且起效快;鞘内注射属于局部给药,较静脉注射更有针对性,可克服血-脑脊液屏障,使细胞随脑脊液循环自然到达蛛网膜下腔,从而弥散在整个脑室系统,而不会造成任何神经损伤;动物实验的鼻内给药途径可增加药物的脑内递送,且鼻黏膜对抗原具有一定敏感性,但由于低渗透性和较高的代谢降解,因此对生物大分子的递送有限制性,且有研究表明长期鼻内给药可能导致鼻黏膜完整性丧失。目前关于MSCs治疗ASD的给药途径并无统一意见,且给药频率和剂量也没有标准。这些都会影响患者配合度和治疗效果,以致研究结果存在差异。

6 展望

尽管现有的研究都肯定了MSCs治疗ASD的安全性和有效性,显示出其潜在研究价值,但要想证明MSCs治疗ASD的疗效,还须对MSCs的作用机制进行更加深入、全面、详尽的研究和大规模临床试验,以确定给药后的组织分布、长期安全有效性及最佳干预年龄,从而更好地了解MSCs对自闭症的治疗效果及其机制^[28]。

参考文献:

[1] THEOHARIDES T C, KEMPURAJ D, REDWOOD L, *et al.* Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(13): 2127-2143. DOI: 10.1517/14656560903107789.

[2] ZHOU H, XU X, YAN W, *et al.* Prevalence of autism spectrum

disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(9): 961-971. DOI: 10.1007/s12264-020-00530-6.

[3] SINISCALCO D, KANNAN S, SEMPRÚN-HERNÁNDEZ N, *et al.* Stem cell therapy in autism: recent insights [J]. *Stem Cells Cloning*, 2018, 11: 55-67. DOI: 10.2147/SCCAA.S155410.

[4] GIORDANO A, GALDERISI U, MARINO I R. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(1): 27-35. DOI: 10.1002/jcp.20959.

[5] LIANG C M, WENG S J, TSAI T H, *et al.* Neurotrophic and neuroprotective potential of human limbus-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(10): 1371-1383. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.015.

[6] THIBAUT F. New perspectives in autism spectrum disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19(4): 323. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.4/thibaut.

[7] MASUDA F, NAKAJIMA S, MIYAZAKI T, *et al.* Clinical effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review [J]. *Autism*, 2019, 23(7): 1614-1629. DOI: 10.1177/1362361318822502.

[8] SHARMA S R, GONDA X, TARAZI F I. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190: 91-104. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007.

[9] BENDER M, KINALI M, MAZARAKIS N D. Autism spectrum disorder: prospects for treatment using gene therapy [J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 39. DOI: 10.1186/s13229-018-0222-8.

[10] SINISCALCO D, BRADSTREET J J, SYCH N, *et al.* Perspectives on the use of stem cells for autism treatment [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 262438. DOI: 10.1155/2013/262438.

[11] INGA JÁCOME M C, MORALES CHACÓN L M, VERA CUESTA H, *et al.* Peripheral inflammatory markers contributing to comorbidities in autism [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2016, 6(4): 29. DOI: 10.3390/bs6040029.

[12] 朱平, 吴广霞, 王永霞. 孤独症谱系障碍的免疫学研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(4): 588-590, 599. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.04.031.

[13] CAPRND A M, KUBATKA P, GAZDIKOVA K, *et al.* Immunomodulatory effects of stem cells: therapeutic option for neurodegenerative disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 60-69. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.034.

[14] 田鑫. 人胎盘间充质干细胞的分离鉴定及诱导其向神经干细胞的分化 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.

[15] SINISCALCO D, SAPONE A, CIRILLO A, *et al.* Autism spectrum disorders: is mesenchymal stem cell personalized therapy the future? [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 480289. DOI: 10.1155/2012/480289.

[16] SOHNI A, VERFAILLIE C M. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 130763. DOI: 10.1155/2013/130763.

[17] SINISCALCO D, BRADSTREET J J, SYCH N, *et al.* Mesenchymal stem cells in treating autism: novel insights [J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6(2): 173-178. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.173.

[18] BAUMAN M L, KEMPER T L. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23(2-3): 183-187. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.

2004. 09. 006.
- [19] CHANG Y K, CHEN M H, CHIANG Y H, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation ameliorates motor function deterioration of spinocerebellar ataxia by rescuing cerebellar Purkinje cells [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 54. DOI: 10. 1186/1423-0127-18-54.
- [20] QUEEN N J, BOARDMAN A A, PATEL R S, *et al.* Environmental enrichment improves metabolic and behavioral health in the BTBR mouse model of autism [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104476. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2019. 104476.
- [21] SEGAL-GAVISH H, KARVAT G, BARAK N, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation promotes neurogenesis and ameliorates autism related behaviors in BTBR mice [J]. *Autism Res*, 2016, 9(1): 17-32. DOI: 10. 1002/aur. 1530.
- [22] PERETS N, SEGAL-GAVISH H, GOTHELF Y, *et al.* Long term beneficial effect of neurotrophic factors-secreting mesenchymal stem cells transplantation in the BTBR mouse model of autism [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 331: 254-260. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2017. 03. 047.
- [23] PERETS N, HERTZ S, LONDON M, *et al.* Intranasal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorates autistic-like behaviors of BTBR mice [J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 57. DOI: 10. 1186/s13229-018-0240-6.
- [24] LV Y T, ZHANG Y, LIU M, *et al.* Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 196. DOI: 10. 1186/1479-5876-11-196.
- [25] SHARMA A, GOKULCHANDRAN N, SANE H, *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 623875. DOI: 10. 1155/2013/623875.
- [26] RIORDAN N H, HINCAPIÉ M L, MORALES I, *et al.* Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of autism spectrum disorder in children: safety profile and effect on cytokine levels [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(10): 1008-1016. DOI: 10. 1002/sctm. 19-0010.
- [27] SHARIFZADEH N, GHASEMI A, TAVAKOL AFSHARI J, *et al.* Intrathecal autologous bone marrow stem cell therapy in children with autism: a randomized controlled trial [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2020, 13(2): e12445. DOI: 10. 1111/appy. 12445.
- [28] 常 征, 季瑞莲, 张 杰, 等. 干细胞治疗自闭症研究进展 [J]. *药学研究*, 2020, 39(10): 601-604. DOI: 10. 13506/j. cnki. jpr. 2020. 10. 012.

[收稿 2021-01-25 修回 2021-03-25]

(编辑 陈 阳)

(上接第3047页)

因此,通过在教学过程中植入和运用免疫学思维,使学生打下了扎实的免疫学理论基础,提升了学生对免疫学知识的理解和整合能力、分析问题和解决问题的能力,为执业胜任能力和终身学习奠定了良好的基础。

本教研组通过多年医学免疫学教学改革和实践,得出探索和提炼免疫学理论中的哲学内涵是提升免疫学教学质量的必由之路,也是信息时代为克服知识碎片化的弊端以及对免疫学知识和规律进行系统性归纳和概括。希望后期有更多的免疫学教育工作者对此进行探讨。

参考文献:

- [1] 王红英,张峰波,王 松,等. 基于整体观思维导图的免疫学自主学习模式的实践研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(8): 1236-1239. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2017. 08. 024.

- [2] 霍毅婷,孙宝清,黄惠敏,等. 加强形象思维教学提高免疫学教学质量探讨 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(17): 2697-2698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2015. 17. 058.
- [3] 刘 辉. 免疫学教学中的美学思维 [J]. *基础医学教育*, 2007, 9(2): 117-118. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1450. 2007. 02. 003.
- [4] 刘 颖,苏巧玲. 医学心理学 [M]. 北京: 中国华侨出版社, 1997: 27-28.
- [5] 胡 涛,刘希伟,付 强,等. 医学免疫学中的哲学思维 [J]. *医学与哲学*, 2008, 29(10): 72-74.
- [6] 石琳熙,李云涛,宝福凯,等. 医学免疫学教学中哲学思维的培养与应用 [J]. *西北医学教育*, 2011, 19(1): 98-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2769. 2011. 01. 038.
- [7] 王彦芳,张颖颖. 平衡思维在医学微生物学与免疫学教学中的运用 [J]. *教育教学论坛*, 2020, 2020(20): 163-165.

[收稿 2021-09-17 修回 2021-12-10]

(编辑 苗 磊)