

sc/snRNA-seq 在脂肪组织中的研究现状及其在中药治疗肥胖中的应用前景

杨舒然^{1,2,3}, 王 苹⁴, 张冠宇², 杨熹予^{1,3}, 武 帅², 张 莉², 张永强², 杨丹凤², 李 曦^{2*}, 赵振宇^{1,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 军事科学院军事医学研究院, 天津 300050

3. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

4. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300000

摘 要: 肥胖由脂肪过度积累引发, 其病理变化复杂, 涉及脂肪细胞、基质血管细胞等细胞及一系列分子机制的改变。研究表明, 中药活性成分、单味药及复方制剂通过多组分、多靶点、多途径机制改善肥胖。然而, 传统研究方法存在明显局限性, 既无法揭示靶细胞对中药作用的动态响应过程, 也难以体现组织内不同细胞对中药反应的异质性。单细胞/单细胞核转录组测序 (single-cell/single-nucleus RNA sequencing, sc/snRNA-seq) 技术能够在单个细胞层面精准获取 RNA 表达情况, 准确反映中药干预后脂肪组织异质性和细胞功能状态。通过介绍以 sc/snRNA-seq 为代表的单细胞组学技术在肥胖相关脂肪组织中的研究进展, 并探讨中药干预预防肥胖的研究现状及 sc/snRNA-seq 在中药治疗肥胖研究中的应用前景, 简析该技术面临的挑战与未来发展趋势, 旨在为肥胖治疗及相关中药研究提供新思路与参考。

关键词: 单细胞转录组测序; 单细胞核转录组测序; 中药; 肥胖; 脂肪组织

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)14-5267-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.029

Current research status of sc/snRNA-seq in adipose tissue and its application prospects in traditional Chinese medicine for obesity treatment

YANG Shuran^{1, 2, 3}, WANG Ping⁴, ZHANG Guanyu², YANG Xiyu^{1, 3}, WU Shuai², ZHANG Li², ZHANG Yongqiang², YANG Danfeng², LI Xi², ZHAO Zhenyu^{1, 3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Tianjin 300050, China

3. NHC Key Lab of Hormones and Development and Tianjin Key Lab of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China

4. Tianjin Modern Innovation TCM Technology Co., Ltd., Tianjin 300000, China

Abstract: Obesity, resulting from excessive fat accumulation, is characterized by complex pathological alterations involving multiple cell types (e.g., adipocytes and stromal vascular cells) and diverse molecular mechanisms. Current evidence demonstrates that the active pharmaceutical components of traditional Chinese medicine (TCM), single herbs, and compound formulations, ameliorate obesity through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms. However, conventional research methods have obvious limitations. They can neither reveal the dynamic response process of target cells to the action of TCM nor reflect the heterogeneity of the responses of different cells within the tissue to TCM. Single-cell/single-nucleus RNA sequencing (sc/snRNA-seq) technologies can precisely obtain the RNA expression profiles at the single-cell level, accurately reflecting the heterogeneity of adipose tissue and the functional status of cells after the administration of TCM. By reviewing research advances in single-cell omics technologies (particularly sc/snRNA-seq) for studying obesity-associated adipose tissue, discussing the current research status of TCM

收稿日期: 2025-01-28

项目基金: 现代中药制造业创新中心项目 (TC230A075)

作者简介: 杨舒然, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: yangshuran2022@163.com

*通信作者: 赵振宇, 博士, 主任药师, 从事代谢性疾病的中药研究。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

李 曦, 副研究员, 研究生导师, 从事极端环境习服适应能力提升技术研究。E-mail: wishiliulangdeyu@163.com

intervention for obesity prevention, as well as the application prospects of sc/snRNA-seq in the study of TCM for obesity treatment, this article briefly analyzes the challenges faced by this technology and its future development trends, aiming to provide novel perspectives and references for obesity treatment and related TCM investigations.

Key words: single-cell RNA sequencing; single-nucleus RNA sequencing; traditional Chinese medicine; obesity; adipose tissue

截至 2022 年,全球超 10 亿人患肥胖症^[1]。脂肪组织与肥胖密切相关,肥胖时脂肪细胞出现肥大和增生,进而使代谢稳态失衡,诱发多种代谢相关疾病,如动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 甚至癌症^[2-4]。随着这些疾病患病率的逐年攀升,其对公众健康和日常生活构成严重威胁。因此,深入阐明脂肪组织与肥胖的内在机制、采取适当的干预措施改善肥胖状况,预防相关疾病的发生显得尤为重要。

单细胞/单细胞核转录组测序 (single-cell/single-nucleus RNA sequencing, sc/snRNA-seq) 技术能够在单细胞层面剖析转录谱,在识别独特的细胞亚型和状态,挖掘疾病进程中分子调控关系,及解析细胞异质性和免疫微环境等方面具有显著优势^[5]。目前,sc/snRNA-seq 技术已广泛用于脂肪组织的研究,用以探究不同干预条件下脂肪组织内各细胞亚群在适应性产热、肥胖等过程中的异质性^[6-7]。基于该技术,研究者能够梳理肥胖期间脂肪组织内各细胞谱系的关系,明确各细胞基因表达情况及其在肥胖中的调控机制。不仅有助于全面深入理解脂肪组织在肥胖期间的细胞分子作用机制,而且为发现新型治疗靶点提供坚实依据^[8]。

中药凭借其多组分、多靶点协同调控的特点,在肥胖治疗领域发挥着独特优势。基于中医辨证论治理论,中药能够针对不同证型的肥胖患者进行干预,实现个性化治疗^[9-10]。然而,中药成分药效机制复杂,其对靶器官中各类细胞作用的差异尚不明确。sc/snRNA-seq 技术恰可弥补此空白,通过解析中药干预前后脂肪组织细胞转录水平差异和微环境的变化,识别不同细胞对中药干预的响应差异,发现敏感的细胞类群,揭示各细胞亚群基因的表达差异,进而探索中药的作用靶点或关键机制。同时,sc/snRNA-seq 结合人工智能、网络药理和分子对接等技术,有助于进一步发现单味药及复方中发挥治疗作用的活性成分,提高用药精准性,促进中药的科学化、数字化、智能化开发,从而为肥胖和相关代谢性疾病的个性化治疗提供新视角和策略。

1 脂肪组织内肥胖相关细胞亚群异质性及其代谢影响与干预潜力

肥胖作为代谢综合征的核心病理表征,在中医理论中归为“膏脂积聚”,其病机与《黄帝内经》记载的“肥贵人”一脉相承,主要表现为“形盛气虚”等特征。现代医学研究表明,这种病理状态与脂肪组织的功能紊乱密切相关,包括代谢重塑、血管生成障碍、组织缺氧、纤维化及炎症反应等病理改变^[11]。不仅影响体态美观,更是诱发 T2DM、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病的关键因素。

脂肪组织主要由白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 构成,其中 WAT 分为皮下白色脂肪组织 (subcutaneous white adipose tissue, sWAT)、内脏白色脂肪组织 (visceral white adipose tissue, vWAT)。肥胖发生过程中脂肪组织之间呈现出差异化的病理改变,WAT 主要以炎症、脂代谢异常和纤维化为特征,引发胰岛素抵抗和脂毒性激活^[12]。BAT 则主要表现为产热能力下降、氧化应激增加及 BAT 白色化^[13]。

值得注意的是,脂肪组织的病理改变与其内在的细胞异质性密切相关。研究发现,脂肪组织是复杂且异质的器官,通过谱系示踪等方法进一步证实,脂肪组织内可能存在不同来源的脂肪祖细胞,这些祖细胞分化产生的脂肪细胞功能各异,在维持机体稳态中发挥不同作用^[14-15]。随着 sc/snRNA-seq 技术的应用,研究者在单细胞水平系统解析脂肪组织中脂肪细胞及脂肪干细胞、祖细胞 (adipose stem and progenitor cells, ASPC) 的异质性特征^[16-18]。目前研究依据细胞特性、分化阶段及成脂能力,将脂肪干细胞、祖细胞主要分为脂肪干细胞、脂肪祖细胞和前脂肪细胞。

在肥胖状态下,sc/snRNA-seq 揭示了脂肪组织细胞异质性改变,多个脂肪组织部位均出现特异性病理特征的亚群扩张。如表 1 所示,成熟脂肪细胞亚群 (SLSA、mAd4-6、JunB⁺、Ad6) 及祖细胞亚群 (FAP2、CD9CD55⁺lowAPCs) 等,这些亚群在肥胖模型的各项脂肪组织中细胞数量显著增加,并通过抑制产热基因

表 1 小鼠和人类脂肪组织中与肥胖相关的脂肪干细胞和祖细胞及脂肪细胞亚群

Table 1 Obesity-related adipose stem and progenitor cells and adipocyte subpopulations in mouse and human adipose tissue

物种	分类	性别	样本来源	亚群	功能	文献
人类	脂肪祖细胞	男性+女性	vWAT	CD9CD55 ⁺ lowAPCs	参与成脂分化调控, 成脂能力下降, 加剧脂肪纤维化和胰岛素抵抗	19
	脂肪细胞	男性+女性	sWAT+vWAT	hAd7	参与代谢调控与 T2DM 发生显著相关	7
小鼠	脂肪祖细胞	雄性	vWAT	FAP2	抑制脂肪生成, 促进脂肪纤维化进程	20
	脂肪细胞	雄性	vWAT	SLSA	参与免疫应答和细胞外基质重塑, 与脂肪组织炎症相关	20
		雄性	vWAT+sWAT	mAd4-6	参与缺氧响应、细胞骨架重塑和炎症反应, 与脂肪代谢紊乱相关	7
		雄性+雌性	vWAT+sWAT	Ad4	参与钙运输和骨化过程, 与脂肪组织钙沉积现象相关	21
		雄性+雌性	vWAT+sWAT	Ad6	主要存在于 vWAT, 参与免疫应答和细胞外基质重塑(与 SLSA 亚群功能相似)	21
		雄性	BAT	JunB ⁺	参与炎症反应, 与脂肪组织功能异常相关	22

表达, 促进炎症反应或细胞外基质重塑等机制, 导致脂肪组织产热能力下降、代谢功能障碍^[7,19-22]。

尽管肥胖发生后脂肪组织出现功能障碍, 但其仍保留着显著的可塑性特征。通过抑制脂质合成、促进脂肪分解、激活 BAT 中解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 介导的产热作用, 或诱导 WAT 发生棕色化促进米色脂肪细胞生成等干预方法, 可部分逆转肥胖导致的胰岛素抵抗、血脂异常等代谢紊乱^[23-24]。

2 中药改善肥胖研究现状

近年来, 基于脂肪组织可塑性理论的中药抗肥胖机制研究取得了突破性进展。研究表明, 中药可通过多组分、多靶点、多途径整合的作用模式, 有效干预脂肪细胞分化过程, 调节脂质代谢稳态及能量平衡, 为肥胖的防治提供了较为全面的治疗策略。本部分从中药活性成分、单味药及复方 3 个方面系统阐述其作用机制。

2.1 中药活性成分

中药活性成分主要包括多酚类、生物碱类、萜类及多糖类等。这些成分通过激活 BAT、诱导 WAT 棕色化, 调节能量代谢及改善胰岛素敏感性等多重机制协同作用改善肥胖^[25-26]。

2.1.1 多酚类 二氢杨梅素是藤茶中提取的多酚黄酮类化合物, 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) /沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 信号通路激活 BAT, 刺激线粒体的产生与激活, 增加能量消耗并减少脂

肪堆积^[27]。并激活干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) /PGC-1 α 轴诱导 sWAT 棕色化^[28-29]。

白藜芦醇是虎杖的主要成分之一, 具有抗炎、抗氧化及减重作用。其通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路上调 UCP1 和 PR 结构域蛋白 16 (PR domain containing, PRDM16) 表达, 促进白色脂肪棕色化, 并通过纤连蛋白 III 型结构域 5 (fibronectin type III domain-containing 5, FNDC5) /鸢尾素通路增强骨骼肌与脂肪组织的能量代谢协同作用^[30]。进一步研究发现白藜芦醇通过 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 级联调控, 通过组蛋白去乙酰化等表观遗传机制, 持续改善下丘脑-外周代谢器官的网络调控, 进而达到改善肥胖作用^[31]。

其他多酚类成分如姜黄素^[32]、原花青素^[33]、芦丁^[34]、丹酚酸 B^[35]、橙皮素^[36]等也能通过调节脂肪组织内脂代谢等相关功能发挥抗肥胖作用。

2.1.2 生物碱类 辣椒素可与瞬时受体电位香草酸毒素 1 通道 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 结合诱导细胞外 Ca^{2+} 内流, 引起 sWAT 棕色化^[37]。在诱导前脂肪细胞 3T3-L1 成脂分化过程中, 辣椒素能激活过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) / β 3-肾上腺素能受体协同作用信号通路, 促进脂肪细胞棕色化^[38-39]。并且通过空间代谢组学揭示了其对脂肪组织脂质代谢谱的作用^[40]。

小檗碱是黄连的主要活性成分之一, 可通过 AMPK 通路激活 SIRT1 和 PPAR γ , 促进 WAT 棕色化, 改善胰岛素抵抗^[41]。同时, 其还能抑制转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /

Smad3 蛋白信号传导^[42], 缓解高脂饮食诱导的脂肪组织纤维化。

苦参碱作为苦参中的喹啉生物碱, 可呈剂量相关性抑制 3T3-L1 前脂肪细胞成脂分化, 下调 PPAR γ 和 CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 表达, 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路^[43]。体内研究表明, 苦参碱还可通过激活热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF1) /PGC-1 α 信号轴, 诱导小鼠脂肪组织产热, 增加能量消耗, 减轻高脂饮食诱导的肥胖和代谢紊乱^[44]。

此外, 荷叶碱^[26]、吴茱萸碱^[45]、桑枝生物碱^[46]、药根碱^[47]等生物碱类活性成分同样具有改善肥胖的作用。

2.1.3 萜类 白术内酯 III 能提高 UCP1、SIRT1、PGC-1 α 和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 蛋白的表达, 激活 SIRT1/PGC-1 α 通路, 以此激活 BAT 促进 sWAT 棕色化, 显著提高小鼠的总抗氧化能力和糖脂代谢能力, 降低 BAT 和棕色脂肪细胞中三磷酸腺苷的含量^[48]。

丹参酮 II_A 和隐丹参酮均为丹参中的脂溶性萜类化合物, 丹参酮 II_A、丹参酮 II_A-C3 位咪唑衍生物及隐丹参酮在小鼠脂肪组织中均能通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路上调脂肪细胞中 UCP1 增强棕色脂肪细胞的线粒体功能及能量消耗, 同时诱导 WAT 棕色化, 从而抑制高脂饮食诱导的肥胖^[49-50]。对辛普森-戈尔比-贝梅尔综合征来源的脂肪细胞干预研究显示, 丹参酮 II_A 可上调抗炎 miR-126-3p/miR-223-3p, 抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路发挥抗炎作用, 隐丹参酮通过下调促炎 miR-155-5p, 抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路。以上研究表明丹参酮和隐丹参酮能通过调节脂代谢及肥胖引起的炎症反应等改善肥胖^[51]。同时, 青蒿素及其衍生物^[52-53]、穿心莲内酯^[54-55]、黄芪皂苷 IV^[56] 及人参皂苷 (Rh₂、Rb₁、Rb₂)^[57-59] 等萜类活性成分同样能够改善肥胖。

2.1.4 多糖类 枸杞多糖主要存在于枸杞果实的果肉中, 具有抗氧化、调节免疫、抗疲劳、改善糖脂代谢及保护肝脏等作用。它可通过抑制脂肪组织中固醇调节元件结合蛋白-1c 的核转位, 激活 AMPK 信号通路, 下调乙酰辅酶 A 羧化酶 1、脂肪酸合成

酶和 cyclin D1 的表达诱导脂肪细胞死亡, 加速 β -氧化和糖酵解来抑制脂质积累^[60]。并通过调节 SIRT1/激活转录因子 6 通路减少脂滴积累, 改善胰岛素抵抗^[61], 并通过促进小鼠 sWAT 中胰高血糖素样肽-1 的释放激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/PGC-1 α 信号通路, 从而促进能量消耗^[62]。

黄芪多糖是黄芪的主要活性成分, 在诱导 C3H10T1/2 成脂分化过程中黄芪多糖通过上调 PRDM16、C/EBP β 、PPAR γ 和 UCP1 的表达, 抑制前脂肪细胞的增殖, 并且可能通过提高剪切样同源盒蛋白 1 表达促进棕色脂肪细胞生成^[63]。在 3T3-L1 前脂肪细胞中, 其能激活 AMPK 通路促进 GLUT4 易位和葡萄糖转运活性, 改善胰岛素敏感性^[64]。

除以上几种活性成分外, 香豆素^[65]、大蒜素^[66] 及贯叶金丝桃素^[67] 等活性成分通过 AMPK、PPAR γ /PGC-1 α 、HSF1/PGC-1 α 和二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶/TRPV3 等通路促进 WAT 棕色化、棕色脂肪祖细胞的从头分化, 改善肥胖。

2.2 单味药及其提取物

在肥胖的治疗研究中, 多种单味药及其提取物能通过调节脂肪组织代谢、改善能量平衡等途径发挥抗肥胖作用。

鸡血藤为豆科植物密花豆的干燥藤茎, 具有抗炎镇痛、抗氧化、活血化瘀、抗病毒、抗肿瘤等药理作用^[68]。Zhang 等^[69] 采用水提法提取鸡血藤提取物对高脂饮食诱导的肥胖小鼠进行干预, 发现鸡血藤提取物可显著降低小鼠的体质量, 并通过 AMPK 通路提高 PGC-1 α 表达, 增强 BAT 产热, 促进脂肪酸氧化。荷叶具有悠久的历史, 具有抗氧化、抗菌、抗肥胖和抗心血管疾病等药理作用^[70]。李毛毛等^[71] 研究发现荷叶水提物可显著减少肥胖大鼠的体质量, 下调 PPAR γ 和瘦素的表达, 促进脂肪的动员和分解。桑叶^[72]、三七^[73]、灵芝^[74]、山楂^[75] 及泽泻^[76] 等单味药及其提取物在通过脂肪组织治疗肥胖的方面具有显著作用。

2.3 中药复方

基于中医“审证求因”理论, 肥胖可分为脾虚湿阻、胃肠实热、肝郁气滞、脾肾阳虚等证型^[77], 各型对应不同病理机制与治疗策略。中药复方主要通过健脾利湿、理气化痰、清胃泄火、泄浊逐瘀等途径发挥治疗作用。

在健脾利湿方剂中, 防己黄芪汤主要由防己、黄芪、白术、甘草、生姜、大枣组成。它能调控 PPAR γ 、

脂联素、单核细胞趋化蛋白-1 和肿瘤坏死因子- α 的基因表达,抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化,改善脂肪细胞炎症状态^[78]。临床研究将 102 例患者分为对照组和观察组。对照组采用循经推腹法治疗,观察组加服防己黄芪汤,治疗 12 周后防己黄芪汤联合循经推腹法能够有效改善患者的肥胖指标和血脂水平,表明该方剂具有显著疗效^[79]。此外,二陈汤^[80]、温胆汤^[81]、参苓白术散^[82]等方剂也具有健脾利湿的功效。

其他证型对应的复方包括:理气化痰类的黄连温胆汤合抵当汤、三仁汤合桃红四物汤、半夏白术天麻汤合抵当汤、济生肾气丸合桂枝茯苓丸、补中益气汤合桃红四物汤等^[83];清胃泻火类的三黄泻心汤^[84]、黄连解毒汤^[85]、大黄黄连泻心汤^[86];泄浊逐瘀类的血府逐瘀汤^[87]、祛痰化瘀汤^[88]均具有改善肥胖的功效。

3 sc/snRNA-seq 技术在中药治疗肥胖中的应用前景

当前大部分研究主要基于组织水平探讨中药作用机制,忽略了脂肪组织中脂肪祖细胞、干细胞和脂肪细胞的异质性特征,而 sc/snRNA-seq 技术的出现打破了这一局限性。通过整合肥胖和正常小鼠 sWAT scRNA-seq 数据,在脂肪祖细胞、干细胞中筛选出 6 个肥胖相关差异基因,包括 3 个上调基因 [天冬氨酸蛋白酶 (asporin, *Aspn*)、核糖体结合蛋白 1 (ribosome-binding protein 1, *Rrbp1*)、纤连蛋白-2 (fibronectin 2, *Fbn2*)] 及 3 个下调基因 [高温需求丝氨酸肽酶 1 (*HtrA* serine peptidase 1, *Htra1*)、磷脂磷酸酶 3 (phospholipid phosphatase 3, *Plpp3*)、含 EGF 的纤连蛋白胞外基质蛋白 1 (epidermal growth factor-containing fibulin extracellular matrix protein 1, *Efemp1*)] ,并且在 3T3-L1 前脂肪细胞模型中证实木犀草素通过调节 *Aspn*、*Htra1* 和 *Efemp1* 基因抑制脂肪细胞的分化^[89]。Liu 等^[90]对肥胖和正常多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者及接受体外受精胚胎移植的健康女性的外周血单核细胞进行 scRNA-seq 分析显示,PCOS 患者 CD4⁺ T 细胞活化相关的基因和通路明显改变,表明 PCOS 患者的外周血免疫微环境发生变化。结合网络药理学发现,苍附导痰汤中主要活性成分可能为槲皮素、香芹素、 β -谷甾醇、胆固醇和川陈皮素,这些活性成分可能通过肿瘤蛋白 53、STAT3 等与免疫相关的靶点及 T 细胞受体复合

物等通路改善肥胖 PCOS 患者的免疫微环境。以上研究表明 scRNA-seq 能够揭示药物干预后特定细胞类型的潜在作用靶点。

此外,sc/snRNA-seq 技术还能揭示中药干预后组织细胞亚群的动态变化,并通过解析细胞间通讯阐释肥胖改善机制。同时,作为精准医学的重要技术手段,该技术能通过解析个体基因表达图谱,为个性化治疗提供了全新视角。现代医学将肥胖分为代谢健康型肥胖 (metabolically healthy obesity, MHO) 及代谢非健康型肥胖 (metabolically unhealthy obesity, MUO),发现 MHO 与 MUO 患者的内脏脂肪组织存在显著细胞异质性:MHO 以成熟脂肪细胞为主,而 MUO 富含促炎巨噬细胞和间充质祖细胞^[91]。表明该技术能够精准识别不同证型患者的特征性细胞亚群,与中医“同病异治”理论高度契合,有望成为证候分型的生物学工具。通过与人工智能、网络药理学和分子对接^[92-94]等技术相结合能够模拟药物分子与疾病靶点结合过程,预测其结合亲和力和,从而为药物筛选提供更为精准的靶点和机制依据,针对不同程度和证型肥胖患者制定高效、差异化用药方案。

4 结语与展望

肥胖已成为全球性健康挑战,其病理机制涉及脂肪组织的代谢紊乱、炎症反应及细胞异质性改变。而 sc/snRNA-seq 技术的应用,为解析脂肪组织在肥胖中的细胞分子机制提供了新的工具。不仅揭示了不同证型肥胖患者的特征性细胞图谱,还明确了脂肪干细胞、祖细胞及成熟脂肪细胞亚群在肥胖进程中的动态变化及其调控网络。中药凭借多组分、多靶点协同作用的优势,在肥胖治疗中展现出独特潜力。诸多研究表明,中药活性成分、单味药提取物及复方制剂可通过不同途径改善肥胖,如 AMPK、MAPK、SIRT1/PGC-1 α 、IRF4/PGC-1 α 、HSF1/PGC-1 α 、TGF- β 1/Smad3、JAK2/STAT3 等通路,通过抑制脂肪细胞分化、脂肪细胞纤维化、炎症,提高能量消耗从而有效缓解肥胖及相关代谢异常。然而,中药复杂成分对特定细胞亚群的精准调控机制仍需深入探索。通过与 sc/snRNA-seq 技术相结合能更精准地揭示响应中药调控的细胞类型及亚群、组织内各细胞类型间的相互作用,为个性化治疗提供科学依据。

sc/snRNA-seq 技术虽打破传统分析的细胞异质性信息丢失等局限,从单细胞层面揭示药物干预的

机制,但存在操作复杂、成本高、测序深度不足及批次数据可比性差等问题。且中药多靶向蛋白质,而 RNA 与蛋白质表达可能存在差异,仅依赖 sc/snRNA-seq 难以全面反映细胞功能。当前研究正转向转录组、蛋白质组、代谢组等多组学整合,及与空间组学技术互补,以深入解析药物机制、发现新靶点,推动肥胖治疗从经验用药向精准靶向治疗转变。

总之,sc/snRNA-seq 技术凭借其技术优势在治疗肥胖中药研究中具有广阔的应用前景,且通过与其他技术联用,开展更深入的药理学研究,不仅能够切实提高中药在改善肥胖领域研究水平,指导中药临床应用,还将为中医药现代化与国际化进程注入强大动力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2022 [EB/OL]. (2022-03-04) [2025-01-08]. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=15>.
- [2] Sun K, Park J, Gupta O T, *et al.* Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3485.
- [3] Ko K, Bandara S R, Zhou W N, *et al.* Diet-induced obesity modulates close-packing of triacylglycerols in lipid droplets of adipose tissue [J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(50): 34796-34810.
- [4] Natesan V, Kim S J. Lipid metabolism, disorders and therapeutic drugs - review [J]. *Biomol Ther*, 2021, 29(6): 596-604.
- [5] Duhan L, Kumari D, Naime M, *et al.* Single-cell transcriptomics: Background, technologies, applications, and challenges [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 600.
- [6] Deutsch A, Feng D R, Pessin J E, *et al.* The impact of single-cell genomics on adipose tissue research [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4773.
- [7] Emont M P, Jacobs C, Essene A L, *et al.* A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue [J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 926-933.
- [8] Fan Q J, Xu F R, Liang B, *et al.* The anti-obesity effect of traditional Chinese medicine on lipid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 696603.
- [9] 杨蕾, 呼永华, 魏清琳, 等. 肥胖的中医辨识分型 [J]. 中国民间疗法, 2024, 32(5): 4-7.
- [10] 李雅楠, 李玲璐, 李英帅. 肥胖分型的理论与科学实证 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5346-5348.
- [11] Crewe C, An Y A, Scherer P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 74-82.
- [12] Iacobini C, Vitale M, Haxhi J, *et al.* Impaired remodeling of white adipose tissue in obesity and aging: From defective adipogenesis to adipose organ dysfunction [J]. *Cells*, 2024, 13(9): 763.
- [13] Alcalá M, Calderon-Dominguez M, Serra D, *et al.* Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 94.
- [14] Sanchez-Gurmaches J, Guertin D A. Adipocyte lineages: Tracing back the origins of fat [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 340-351.
- [15] Kuwano T, Izumi H, Aslam M R, *et al.* Generation and characterization of a Meflin-CreERT2 transgenic line for lineage tracing in white adipose tissue [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248267.
- [16] Park J, Shin S, Liu L F, *et al.* Progenitor-like characteristics in a subgroup of UCP1+ cells within white adipose tissue [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 985-999.
- [17] Massier L, Jalkanen J, Elmastas M, *et al.* An integrated single cell and spatial transcriptomic map of human white adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1438.
- [18] Ghaben A L, Scherer P E. Adipogenesis and metabolic health [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 242-258.
- [19] Wang H D, Du Y H, Huang S S, *et al.* Single-cell analysis reveals a subpopulation of adipose progenitor cells that impairs glucose homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4827.
- [20] Sárvari A K, Van Hauwaert E L, Markussen L K, *et al.* Plasticity of epididymal adipose tissue in response to diet-induced obesity at single-nucleus resolution [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 437-453.
- [21] So J, Strobel O, Wann J, *et al.* Robust single-nucleus RNA sequencing reveals depot-specific cell population dynamics in adipose tissue remodeling during obesity [J]. *eLife*, 2025, 13: RP97981.
- [22] Zhang X, Ding X F, Wang C Q, *et al.* Depletion of JunB increases adipocyte thermogenic capacity and ameliorates diet-induced insulin resistance [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(1): 78-93.
- [23] Zwick R K, Guerrero-Juarez C F, Horsley V, *et al.* Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 68-83.
- [24] Rosen E D, Spiegelman B M. What we talk about when we talk about fat [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 20-44.
- [25] 祁雅煊, 黄文雅. 中药治疗单纯性肥胖研究进展 [J]. 中西医结合研究, 2023, 15(3): 191-194.
- [26] Yan C L, Zhan Y, Yuan S L, *et al.* Nuciferine prevents obesity by activating brown adipose tissue [J]. *Food Funct*,

- 2024, 15(2): 967-976.
- [27] 吕慧婕, 罗金定, 伍迪, 等. 二氢杨梅素经激活 AMPK-PGC1 α -Sirt1 信号通路促进高脂饮食诱导的肥胖小鼠肩胛下脂肪组织棕色化 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(12): 1687-1692.
- [28] Leng Q Y, Zhou J H, Li C, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates diet-induced obesity and promotes browning of white adipose tissue by upregulating IRF4/PGC-1 α [J]. *Nutr Metab*, 2022, 19(1): 38.
- [29] Pan D J, Tang Z Z, Zhang Z B, *et al.* Action mechanisms and pharmacokinetics of dihydromyricetin against obesity [J]. *ACS Food Sci Technol*, 2023, 3(4): 539-545.
- [30] Andrade J M O, Barcala-Jorge A S, Batista-Jorge G C, *et al.* Effect of resveratrol on expression of genes involved thermogenesis in mice and humans [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108634.
- [31] Ibars-Serra M, Pascual-Serrano A, Ardid-Ruiz A, *et al.* Resveratrol prevents weight gain, counteracts visceral adipose tissue dysfunction, and improves hypothalamic leptin sensitivity in diet-induced obese rats [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2025: e70075.
- [32] Santos A C C, Amaro L B R, Batista Jorge A H, *et al.* Curcumin improves metabolic response and increases expression of thermogenesis-associated markers in adipose tissue of male offspring from obese dams [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 563: 111840.
- [33] Colom-Pellicer M, Rodríguez R M, Navarro-Masip È, *et al.* Time-of-day dependent effect of proanthocyanidins on adipose tissue metabolism in rats with diet-induced obesity [J]. *Int J Obes*, 2022, 46(7): 1394-1402.
- [34] Cheng L, Shi L, He C H, *et al.* Rutin-activated adipose tissue thermogenesis is correlated with increased intestinal short-chain fatty acid levels [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2495-2510.
- [35] Zhao D D, Zuo J C, Yu N, *et al.* Salvianolic acid B improves glucolipid metabolism by regulating adipogenic transcription factors in mice with diet-induced obesity [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2017, 4(3): 280-289.
- [36] Chen Q, Chen W J, Zhang B N, *et al.* Hesperetin mitigates adipose tissue inflammation to improve obesity-associated metabolic health [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149: 114211.
- [37] Baskaran P, Krishnan V, Ren J, *et al.* Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(15): 2369-2389.
- [38] Panchal S K, Bliss E, Brown L. Capsaicin in metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 630.
- [39] Fan L, Xu H Y, Yang R G, *et al.* Combination of capsaicin and capsiate induces browning in 3T3-L1 white adipocytes via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ / β 3-adrenergic receptor signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(22): 6232-6240.
- [40] Yang H Q, Zheng P Y, Hu J M, *et al.* Spatial metabolomics reveals the effects of dietary capsaicin intervention on interscapular adipose tissue metabolome in mice [J]. *Foods*, 2024, 13(23): 3943.
- [41] Shan Y, Zhang S C, Gao B, *et al.* Adipose tissue SIRT1 regulates insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of berberine [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 591227.
- [42] Wang L J, Ye X, Hua Y Y, *et al.* Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 121-129.
- [43] Xing Y F, Yan F F, Liu Y, *et al.* Matrine inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation associated with suppression of ERK1/2 phosphorylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(3): 691-695.
- [44] Li C, Xu Y H, Hu Y T, *et al.* Matrine counteracts obesity in mice via inducing adipose thermogenesis by activating HSF1/PGC-1 α axis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106136.
- [45] Zhang H Y, Xiong P Y, Zheng T Y, *et al.* Combination of berberine and evodiamine alleviates obesity by promoting browning in 3T3-L1 cells and high-fat diet-induced mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4170.
- [46] Sun Q W, Lian C F, Chen Y M, *et al.* *Ramulus Mori* (Sangzhi) alkaloids ameliorate obesity-linked adipose tissue metabolism and inflammation in mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5050.
- [47] He H, Deng J L, Yang M C, *et al.* Jatrorrhizine from *Rhizoma Coptidis* exerts an anti-obesity effect in db/db mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115529.
- [48] Liu X, Huang Y, Liang X, *et al.* Atractylenolide III from *Atractylodes macrocephala* Koidz promotes the activation of brown and white adipose tissue through SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154289.
- [49] Ma L, Zhao Z W, Guo X M, *et al.* Tanshinone II $_A$ and its derivative activate thermogenesis in adipocytes and induce “beiging” of white adipose tissue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 544: 111557.
- [50] Ni J, Ye A L, Gong L Y, *et al.* Cryptotanshinone promotes brown fat activity by AMPK activation to inhibit obesity [J]. *Nutr Res Pract*, 2024, 18(4): 479-497.
- [51] Carpi S, Quarta S, Doccini S, *et al.* Tanshinone II $_A$ and cryptotanshinone counteract inflammation by regulating

- gene and miRNA expression in human SGBS adipocytes [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1029.
- [52] Zhang G Y, Li N, Tong Y J, *et al.* Artemisinin derivatives inhibit adipogenic differentiation of 3T3-L1 preadipocytes through upregulation of CHOP [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 309-315.
- [53] Lu P, Zhang F C, Qian S W, *et al.* Artemisinin derivatives prevent obesity by inducing browning of WAT and enhancing BAT function [J]. *Cell Res*, 2016, 26(10): 1169-1172.
- [54] Kalamkar S D, Bose G S, Ghaskadbi S, *et al.* Andrographolide and pterostilbene inhibit adipocyte differentiation by downregulating PPAR γ through different regulators [J]. *Nat Prod Res*, 2023, 37(18): 3145-3151.
- [55] Chen C C, Chuang W T, Lin A H, *et al.* Andrographolide inhibits adipogenesis of 3T3-L1 cells by suppressing C/EBP β expression and activation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 307: 115-122.
- [56] Du Q, Zhang S H, Li A Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits adipose lipolysis and reduces hepatic glucose production via Akt dependent PDE3B expression in HFD-fed mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 15.
- [57] Zhang L Y, Virgous C, Si H W. How does ginsenoside Rh₂ mitigate adipogenesis in cultured cells and obese mice? [J]. *Molecules*, 2020, 25(10): 2412.
- [58] Li H S, Kuang J Y, Liu G J, *et al.* Myostatin is involved in ginsenoside Rb₁-mediated anti-obesity [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1106-1115.
- [59] Dai S S, Hong Y L, Xu J, *et al.* Ginsenoside Rb₂ promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via Akt-dependent mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 93-100.
- [60] Chung C J, Chuang Y C, Lin C S, *et al.* *Lycium chinense* polysaccharide suppressed hypertrophy and hyperplasia in adipocytes through regulating lipid and glucose metabolism [J]. *ACS Food Sci Technol*, 2021, 1(6): 1014-1022.
- [61] Zhou R, Liu Y J, Hu W Q, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide ameliorates the accumulation of lipid droplets in adipose tissue via an ATF6/SIRT1-dependent mechanism [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56(6): 844-856.
- [62] Sun C X, Su J, Wang J R, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide increases thermogenesis and energy metabolism through modulation of the gut microbiota to confer resistance to cold temperatures [J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70010.
- [63] Cao Y X, Deng B H, Zhang S H, *et al.* *Astragalus* polysaccharide regulates brown adipogenic differentiation through miR-1258-5p-modulated cut-like homeobox 1 expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(12): 1713-1722.
- [64] Zhang R X, Qin X Z, Zhang T, *et al.* *Astragalus* polysaccharide improves insulin sensitivity via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2711.
- [65] Kim S N, Ahn S Y, Song H D, *et al.* Antiobesity effects of coumestrol through expansion and activation of brown adipose tissue metabolism [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 76: 108300.
- [66] Wang T, Yu Y F, Gao R X, *et al.* Aptamer-functionalized-nanoflower loading allicin ameliorates obesity through regulating adipose tissue energy expenditure [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 92: 105367.
- [67] Lu S J, Jiang Q X, Zhou P H, *et al.* Targeting Dlat-Trpv3 pathway by hyperforin elicits non-canonical promotion of adipose thermogenesis as an effective anti-obesity strategy [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00555-1.
- [68] 廖佳伟, 金晨, 陈志, 等. 鸡血藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6866-6877.
- [69] Zhang C H, Liu J Y, He X Y, *et al.* *Caulis spatholobi* ameliorates obesity through activating brown adipose tissue and modulating the composition of gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5150.
- [70] Bishayee A, Patel P A, Sharma P, *et al.* *Lotus (Nelumbo nucifera gaertn.)* and its bioactive phytochemicals: A tribute to cancer prevention and intervention [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 529.
- [71] 李毛毛, 黄鑫源, 梁乾坤, 等. 荷叶水提物对实验性肥胖大鼠脂代谢的影响及机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(5): 476-480.
- [72] Zhao T T, Chen Q R, Chen Z, *et al.* Anti-obesity effects of mulberry leaf extracts on female high-fat diet-induced obesity: Modulation of white adipose tissue, gut microbiota, and metabolic markers [J]. *Food Res Int*, 2024, 177: 113875.
- [73] Tan Y, Zhang X T, Zhou Y, *et al.* *Panax notoginseng* extract and total saponin suppress diet-induced obesity and endoplasmic reticulum stress in epididymal white adipose tissue in mice [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 75.
- [74] Ren F, Meng C, Chen W J, *et al.* *Ganoderma amboinense* polysaccharide prevents obesity by regulating gut microbiota in high-fat-diet mice [J]. *Food Biosci*, 2021, 42: 101107.

- [75] Wahabi S, Rtibi K, Atouani A, *et al.* Anti-obesity actions of two separated aqueous extracts from *Arbutus (Arbutus unedo)* and *hawthorn (Crataegus monogyna)* fruits against high-fat diet in rats via potent antioxidant target [J]. *Dose Response*, 2023, 21(2): 15593258231179904.
- [76] 段志豪. 泽泻三萜类物质提取及降脂活性研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2024.
- [77] 张夏丽, 王卓, 米丽. 中药复方治疗单纯性肥胖的配伍规律与核心方筛选 [J]. 解放军药理学学报, 2025, 41(1): 31-37.
- [78] 颜青. 防己黄芪汤对小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞分化及炎症因子基因表达的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017.
- [79] 李亚娟, 沈小璇, 袁婕. 防己黄芪汤联合循经推腹法治脾虚湿阻型单纯性肥胖疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(26): 2924-2927.
- [80] 程亚. 基于棕色脂肪 AMPK/ATGL 通路探讨二陈汤抗肥胖机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [81] 任美玲. 温胆汤对肥胖痰湿证模型大鼠棕色脂肪脂质代谢相关基因 UCP1 启动子甲基化及其表达的影响 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [82] 牛昶淼, 梁莉婷, 殷永凯, 等. 基于网络药理学探讨参苓白术散改善儿童肥胖脂肪组织炎症的分子机制及动物实验验证 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(12): 27-34.
- [83] 钟淑贞, 李惠林, 熊倪, 等. 李惠林从痰瘀论治肥胖症经验 [J]. 中医药导报, 2022, 28(9): 154-157.
- [84] Huang Z Q, Zhao Z Y, Shi H N, *et al.* Sanhuang Xiexin Decoction ameliorates lipid disorders in obese mice via inducing browning of white adipose tissue and activating brown adipose tissue [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 60.
- [85] Xu P Y, Zhu Z W, Zhou R N, *et al.* Huanglian-Jiedu Decoction promotes adipose thermogenesis in obese mice by suppressing the expression of HDAC3 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118760.
- [86] Hao L, Li M X, Gu H, *et al.* Dahuang Huanglian Xiexin Decoction ameliorates obesity via modulating adipocyte differentiation and lipid degradation through inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2024, 174: 106874.
- [87] Yeh C W, Liu H K, Lin L C, *et al.* Xuefu Zhuyu Decoction ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation, amyloid deposition and cognition impairment in metabolically stressed APP^{swe}/PS1^{dE9} mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 50-61.
- [88] 陈景林. 祛痰化痰汤治疗肥胖型脂肪肝 103 例疗效观察 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2010, 12(2): 44-45.
- [89] Tao T, Xu Y T, Zhang C H, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis and luteolin treatment reveal three adipogenic genes, including *Aspn*, *Htral* and *Efemp1* [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2025, 1870(2): 159585.
- [90] Liu D Q, Wei C F, Guan L, *et al.* Combining single-cell RNA sequencing and network pharmacology to explore the target of Cangfu Daotan Decoction in the treatment of obese polycystic ovary syndrome from an immune perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1451300.
- [91] Reinisch I, Ghosh A, Noé F, *et al.* Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(3): 640-655.
- [92] Noor F, Junaid M, Almalki A H, *et al.* Deep learning pipeline for accelerating virtual screening in drug discovery [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28321.
- [93] Gao Y R, Kim S, Lee Y I, *et al.* Cellular stress-modulating drugs can potentially be identified by *in silico* screening with connectivity map (CMap) [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5601.
- [94] Sun D, Luo F, Fang C B, *et al.* Molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of Linggui Zhugan Decoction in stroke: Insights from network pharmacology and single-cell transcriptomics analysis [J]. *Medicine*, 2024, 103(13): e37482.

[责任编辑 赵慧亮]