

吕颖,白琳,秦川. 干细胞治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 142-148.
Lyu Y, Bai L, Qin C. Research progress in stem cell therapy for Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(8): 142-148.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.08.023

干细胞治疗帕金森病的研究进展

吕颖,白琳*,秦川*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021)

【摘要】 帕金森病是一种中脑黑质多巴胺能神经元渐进性变性死亡而导致黑质-纹状体通路受损的中枢神经系统退行性疾病,临床主要的治疗方式为药物和手术,但均只能短期缓解症状且后期副作用大,无法达到治愈的效果。干细胞具有自我更新能力和多向分化潜能,干细胞移植可在损伤组织内进行神经再生与修复,为帕金森病的治疗带来了曙光。本文从干细胞取材、不同类型干细胞治疗帕金森病的方法、疗效和优缺点等方面进行比较分析,总结了干细胞治疗帕金森病的几种可能的作用机制,希望对于干细胞治疗帕金森病的机制研究、细胞类型和移植方式的选择及临床试验等提供一定的帮助。

【关键词】 帕金森病;干细胞;细胞移植

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 08-0142-07

Research progress in stem cell therapy for Parkinson's disease

LYU Ying, BAI Lin*, QIN Chuan*

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Parkinson's disease is a degenerative disease of the central nervous system in which dopaminergic neurons in the substantia nigra gradually degenerate and are lost, leading to damage of the substantia nigra-striatum pathway. The main clinical treatments for this disease are drugs and surgery, but both only relieve short-term symptoms and have many side effects. Moreover, neither results in a cure. Stem cells have the capacity for self-renewal and a multi-directional differentiation potential. Stem cell transplantation can result in nerve regeneration and restoration within the damaged tissue, bringing hope for a possible treatment for Parkinson's disease. This article compares and analyzes the separation methods, modes of transplantation, efficacy, and advantages and disadvantages of different types of stem cells in the treatment of Parkinson's disease. It also summarizes possible mechanisms by which stem cells could provide a treatment for Parkinson's disease. This article should aid the selection of cell types and methods of transplantation for use in clinical trials.

【Keywords】 Parkinson's disease; stem cells; stem cell transplantation

【基金项目】北京市自然科学基金重点项目(5171001);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-2-006)。

【作者简介】吕颖(1990—)女,博士研究生,研究方向:病理学与病理生理学,干细胞治疗神经退行性疾病。E-mail: 847031112@qq.com

【通信作者】秦川(1959—)女,研究员,教授,博士生导师,研究方向:病理学与病理生理学。E-mail: qinchuan@pumc.edu.cn

白琳(1984—)女,副研究员,硕士生导师,研究方向:干细胞治疗。E-mail: bailin49@163.com * 共同通信作者

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种危害中老年健康的慢性神经退行性疾病^[1],发病率仅次于阿尔茨海默氏病。PD 的主要病理特征为脑内黑质多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DN)进行性丧失,导致纹状体多巴胺(dopamine, DA)含量的缺乏,从而引起运动障碍^[1-3]。PD 患者的运动症状主要包括静止性震颤、肌肉僵直、姿势不稳与运动迟缓^[4]。此外,一系列非运动症状可出现在运动障碍之前,包括焦虑、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、情感和记忆障碍等^[5]。PD 在老年人中发病率较高,随着社会老龄化的加重,PD 患者逐年增多,极大地影响了患者及其家人的生活质量,给社会带来沉重的负担。因此,寻找有效的治疗方法具有十分重要的意义。

目前临床治疗 PD 的主要方法为药物和手术。药物主要是通过提高脑内纹状体的 DA 水平来达到治疗的作用^[6]。早期多巴胺能药物能够很好地控制 PD 症状,但随着时间的推移,由于非生理性 DA 浓度的波动以及多巴胺能药物出现的脱靶效应,使得此类药物逐渐失去疗效,同时会产生较多副作用,包括神经精神症状和运动障碍^[7-8]。外科手术治疗较常用的方法是深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)。手术向脑内植入微细电极并连接神经刺激器,通过电刺激相关核团以改善患者运动障碍。然而 DBS 手术较局限:①手术治疗费用较高;②适用范围有限,较适用于 PD 晚期且无痴呆症的患者;③手术副作用较大,如能够导致永久性认知障碍^[9]。上述两种治疗方法仅能缓解 PD 症状,不能替代或再生脑内丢失的 DN。因此,研究者试图通过细胞移植的方法来治疗 PD。细胞移植疗法是采用特定的方式将细胞移植入病灶或特定部位,进行组织再生与修复从而治愈疾病^[10]。研究者们将不同类型的干细胞移植到 PD 动物模型内,发现细胞能够存活并分化为 DN,进而改善 PD 症状^[11]。目前,用于 PD 治疗的干细胞来源多样,不同类型的干细胞在治疗 PD 的过程中展现出了各自的优缺点,下面将具体论述几种较常见的干细胞治疗 PD 的研究情况。

1 胚胎干细胞移植治疗 PD

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)从早期胚胎中分离出来,是受精卵发育为囊胚时的内层细胞团,具有强大的增殖分化能力即全能性,能够

形成三个胚层,可分化为任何类型的细胞^[12]。随着 hESCs 系的建立,其被广泛应用于多种基础研究,包括 ESCs 移植治疗 PD。早期 ESCs 直接移植能够部分分化为 DN,但存在形成畸胎瘤的风险,所以须将 ESCs 经体外诱导后进行移植。1979 年 Perlow 等^[13]将来源于鼠胚胎的 DN 移植到尾状核损毁的鼠脑内,证明细胞移植后能够良好地生长,并且行为学旋转症状得到明显改善。在其他动物实验中,这些由 ESCs 体外诱导分化而来的 DN 被检测出具有与中脑神经元类似的电活动,能够在动物模型脑内存活长达 32 周以上,并持续发挥功能;同时,ESCs 进行体外诱导分化可以有效降低畸胎瘤形成的风险。近些年来,ESCs 移植治疗 PD 迅猛发展,周琪团队^[14]在非人灵长类模型中进行了临床级人类孤雌胚胎干细胞(hPESCs)系来源的 DN 移植治疗 PD 的安全性及有效性评价,大多数的猴子在至少 24 个月的时间里未见肿瘤形成,并且有明显的行为改善,此外纹状体 DA 的轻微增加与显著的功能改善有关,表明临床级 hPESCs 可作为 PD 治疗的可靠细胞来源,这些临床前实验数据为人体试验的开展提供了强有力的支持。

ESCs 移植治疗 PD 的临床试验尚处于临床 I 期在研阶段,郑州大学第一附属医院将使用 400 万个 ESCs 来源的神经前体细胞移植到 PD 患者脑内,这将成为中国首个使用 hESCs 的临床试验,也是全球首个使用受精胚胎的 ESCs 治疗 PD 的临床试验,此项试验是中国在 2015 年通过的第一批干细胞临床试验,旨在确保干细胞能够安全地符合伦理标准地应用于临床;同时此项试验在移植前将受试者与细胞库中的 ESCs 进行配型以期能够避免免疫排斥反应,这也是首个基于配型使用 ESCs 治疗 PD 的临床研究^[15],远期临床效果尚待试验观察。

诸多研究已经证实,ESCs 来源的 DN 移植能够改善 PD 症状^[16-17],但 ESCs 的体外诱导分化机制尚不完全清楚,需要建立稳定的诱导分化方案,移植位点与细胞数量以及细胞存活率的问题均有待探究;同时 ESCs 相对于 PD 患者来说为异体细胞,移植可能发生免疫排斥反应,并且 ESCs 的获取存在伦理争议,限制了 ESCs 的发展应用^[18],希望随着临床级 ESCs 系的建立与细胞配型等技术方法的发展,ESCs 能逐步冲破限制发展应用于临床。

2 神经干细胞移植治疗 PD

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)最初由

Reynolds 和 Weiss^[19]从鼠脑纹状体分离出来并提出概念,之后研究者在胚胎或成年哺乳动物和人的室管膜下区、纹状体、海马齿状回、脊髓等部位均分离培养出了 NSCs,并建立了可进行细胞移植的人源神经干细胞系^[20]。NSCs 种属特异性低,具有多能性、自我更新能力以及修复神经通路的作用^[21],与其他细胞相比具有免疫排斥反应小,致癌性低等优点,有利于避免异体移植出现的免疫排斥反应。NSCs 通常经过体外大量扩增后移植入 PD 模型脑内。研究发现,将 hNSCs 移植入 PD 小鼠模型脑内,动物旋转行为得到明显改善,移植细胞可在脑内存活、增殖、迁移、分化为神经元与神经胶质细胞,并同时激活内源性 NSCs,进而发挥神经修复与再生的作用^[22]。随着对 NSCs 移植研究的不断深入,研究者们发现 NSCs 移植后的分化细胞中存在酪氨酸羟化酶阳性神经元,移植细胞能够与宿主在结构和功能上建立联系,其不仅通过发挥细胞替代的作用来达到治疗效果,而且能同时分泌 BDNF、GDNF、NT-3 等多种细胞因子以改善移植部位的宿主微环境^[23],从而促进神经再生与修复。

目前,NSCs 移植治疗 PD 在中国、美国、澳大利亚多处于 I/II 期临床试验阶段,美国生物公司 International Stem Cell Corporation (ISCO)^[24]公布了人类孤雌神经干细胞系 ISC-hpNSCs 治疗 PD 的首个临床队列研究的中期结果,队列内所有患者都达到了主要终点即安全性。研究为期 12 个月,虽然样本量相对较小难以取得统计学上的显著差异,但细胞移植 6 个月后患者 PD 症状已经得到改善且安全性良好。细胞移植后 6 个月,PD 患者的失能时间(每日左旋多巴失去最佳疗效且 PD 症状复发的时间)平均下降 24%,无运动障碍的非失能时间(每日左旋多巴在无运动障碍的情况下发挥最佳疗效的持续时间)在同一时期平均增加了 19%;100%的患者情绪得到改善,Beck 抑郁量表的平均改善率为 35%;100%的患者认知能力得到改善或保持,PDQ-39 的认知障碍维度平均改善 14%,PDQ-39 的日常生活活动平均改善 22%,移动维度平均改善 15%,PDQ-39 的身体不适维度平均改善 12%;PD 统一评分标准没有提高,但 PD 冲动-强迫障碍减少 53%。此次临床试验未见严重不良反应,未见肿瘤、囊肿、炎症或感染加重,未检测到抗移植植物的人白细胞抗原抗体。此次使用的测试剂量用于确保治疗的安全性和耐受性,低于临床前研究确定的最佳治疗剂

量,预计在第二组(接受更高剂量的细胞)中会有更好的效果,其中已有两名患者接受了治疗。这些临床结果为开展细胞移植治疗 PD 的 II 期临床试验奠定了坚实的基础。另一项在中国开展的 II/III 期临床试验将于苏州大学第二附属医院进行,计划纳入 12 名中重度 PD 患者,疗程 4 周,每周 1 次,用于评估 hNSCs 的有效性与安全性,值得一提的是,研究人员将通过鼻腔给药这种新型给药模式进行 NSCs 移植。

尽管 NSCs 具有诸多优势,但广泛应用于临床尚存在较多问题:①由于伦理限制,源于病人活体的 NSCs 一般获得受限;②研究发现细胞移植后可出现存活迁移数量低^[22]、成熟缓慢等问题,存在移植的不稳定性和疗效的不确定性,NSCs 的分化和修复机制尚待进一步探究;③针对 PD 患者的个性化治疗方案的制定(如年龄、临床表现、移植时间、移植量与疗程等)及远期疗效仍需进一步研究。

3 间充质干细胞移植治疗 PD

3.1 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)最早由 Friedenstein 等^[25]在骨髓中发现,来源于中胚层并具有多向分化潜能,可分化为脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞等中胚层细胞,同时也能够向其他胚层细胞分化,包括神经细胞^[26]。研究发现,将 BM-MSCs 移植入 6-OHDA 大鼠黑质内能够存活至少 8 周,增加了酪氨酸羟化酶阳性神经元数量,部分细胞可分化为 NSCs、神经元及胶质细胞,同时在体外使用诱导剂也可将 BM-MSCs 诱导分化为神经细胞,BM-MSCs 诱导而来的神经细胞与 BM-MSCs 移植入 PD 模型脑内,均能够改善 PD 症状。同时,细胞移植能够增强模型脑内受损组织的细胞增生,这可能与 BM-MSCs 发挥抗炎作用并分泌多种生长因子促进神经再生与修复有关^[27]。此外,BM-MSCs 还可作为基因工程的载体,Jianning 和 Niu^[28]将稳定表达大脑 DA 能神经营养因子(cerebral dopamine neurotrophic factor, CDNF)的 BM-MSCs 注射入 PD 大鼠模型的纹状体中,能明显减少脑内 DN 的损伤和 DA 的丢失。BM-MSCs 治疗 PD 的临床试验在美国、中国、印度等国家均有开展,处于 I/II 期临床试验阶段,尚无临床疗效及远期效果的相关报道,有待继续招募患者并进行长期的观察随访。

BM-MSCs 已在动物模型中被证明能够改善 PD 相关症状,与其他类型干细胞相比,BM-MSCs 无免疫排斥反应与成瘤现象且能够进行自体移植,同时能够分泌较多的生长因子^[29](表 1),成为颇具优势的供体细胞之一,但 BM-MSCs 的缺点在于取材具有侵入性,衰老程度较高而产量低,增殖分化潜能有限且成体骨髓中细胞数量减少^[30-31](表 1),移植存活率较低导致治疗效果有限,此外其迁移机制仍需探讨。

3.2 脐血间充质干细胞

脐血间充质干细胞 (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 是将脐带血进行培养所得,具有自我更新能力与多向分化潜能,能够分化为外胚层和中胚层,在一定条件下经诱导可分化为神经元及其他类型的细胞。由于脐带来源丰富且 UC-MSCs 特性稳定,所以在细胞移植领域备受关注。UC-MSCs 的移植途径较多,可通过直接脑立体定位注射、经蛛网膜下腔腰椎穿刺以及经血管进行移植,移植疗效以脑内注射最为显著。研究发现,未分化的 UC-MSCs 移植后能够在脑内存活并改善 PD 模型鼠的行为学障碍,同时将 UC-MSCs 体外

分化为 DN 进行移植不仅可观察到细胞存活与行为改善,而且能够减少脑内神经元的损伤^[32],干细胞经体外诱导分化后进行移植或许对治疗疾病有更强的针对性,也使得移植的干细胞在体内发挥的作用更为稳定可控。此外,UC-MSCs 可同时发挥抗炎作用以改善损伤部位的微环境,促进组织再生与修复^[31]。UC-MSCs 治疗 PD 的临床试验目前处于 I/II 期阶段,已登记的临床试验均为招募在研状态,尚无临床有效性与安全性评估的相关报道。

UC-MSCs 相对于其他干细胞来源有诸多优势^[31-34](表 1):①易于采集与大量扩增,不涉及严重的伦理问题;②比 BM-MSCs 等其他间充质干细胞更为原始,增殖能力更强,抗炎作用较好;③免疫原性较低,大大降低了移植过程中的免疫排斥风险与免疫抑制剂的使用,便于异体移植与工业化生产。UC-MSCs 治疗 PD 的动物在体试验表明移植 UC-MSCs 能够在一定程度上改善 PD 运动症状^[35],但 UC-MSCs 的细胞分离效率较低(表 1),治疗 PD 的作用机制需要更为全面和深入的研究,其应用于临床的安全性、有效性、移植途径、注射剂量与测评标准仍需远期观察评估与规范。

表 1 不同组织来源的 MSCs 的优缺点对比
Table 1 Comparison of advantages and disadvantages of MSCs from different tissue sources

MSCs 的组织来源 Tissue source of MSCs	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	参考文献 References
骨髓间充质干细胞 BM-MSCs	比 AD-MSCs 分泌更多的生长因子 BM-MSCs secrete more growth factors than AD-MSCs	细胞分离具有侵入性;产量较低;细胞衰老程度更高;细胞潜能随年龄增长而降低;成体骨髓中 BM-MSCs 数量减少 The isolation method is invasive; low yield; cellular senescence is higher; the potential of cells decreases with age; the number of BM-MSCs in adult bone marrow is decreased	[29-31]
脐血间充质干细胞 UC-MSCs	细胞分离无创简便;比成熟组织来源的 MSCs 更为原始,细胞潜能介于 ESCs 与成体干细胞之间;增殖效率高,衰老程度低,抗炎作用较好;分化的 UC-MSCs 比 BM-MSCs 在 PD 模型中疗效更好 Isolation method is easy and non-invasive; compared with MSCs derived from mature tissues, UC-MSCs are more primitive and have intermediate properties between ESCs and adult stem cells; higher proliferation rate, lower senescence and better anti-inflammatory effects; the differentiated UC-MSCs are more effective than BM-MSCs in PD models	细胞分离效率较低 Isolation efficiency is low	[31-34]
脂肪间充质干细胞 AD-MSCs	采集方法简单;产量高,富含 MSCs;分化的 AD-MSCs 神经标记物表达较高 Easier to collect; high yield and rich in MSCs; the expression of neural markers is higher in differentiated AD-MSCs	较低的增殖效率和较高的衰老率 Lower proliferation rate and higher senescence	[31,41-42]

3.3 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞 (adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs) 来源于脂肪组织,具有自我更新与分化潜能,可分化为多种谱系细胞,是周围神经再生的理想细胞^[36]。1964 年 Rodbell^[37]首先提出从脂肪组织中分离出间充质干细胞的方法,Zuk 等^[38]则首次于脂肪中提取出了 AD-MSCs。随后有大量研究表明,体外可通过各种方式将 AD-MSCs 诱导为 DN^[39]。脂肪组织中含有较多的间充质干细胞,AD-MSCs 与诱导后的 AD-MSCs 均可进行脑内移植促进组织再生与修复。Zhou 等^[40]将病毒转染的 AD-MSCs 移植入 PD 恒河猴脑内,在为期 4 个月的监测中 AD-MSCs 存活良好并能改善 PD 症状。AD-MSCs 治疗 PD 的临床试验尚处于临床在研阶段,未有相关结果报道。

AD-MSCs 作为细胞种子优势较多^[31,41-42](表 1):一方面,AD-MSCs 采集方便来源丰富,可进行自体移植,与骨髓相比,脂肪组织中的间充质干细胞含量更为丰富;另一方面,与其他来源的 MSCs 相比,分化的 AD-MSCs 神经标记物表达较高。虽然 AD-MSCs 已经在大量动物实验中证实有效,但缺少成功的临床研究成果,AD-MSCs 的研究仍存在诸多挑战,如较低的增殖效率和较高的衰老率,其治疗机制以及安全性等问题都有待进一步的解决。

4 诱导多能干细胞治疗 PD

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是体细胞经重编程后转化成的与 ESCs 类似的多能干细胞。Takahashi 等^[43]于 2006 年使用 4 个转录因子(Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc)首次将体细胞诱导重编程为 iPSCs,随着 iPSCs 技术的不断发展与应用,转录因子逐步减少至 2 个甚至 1 个,更有研究者利用重组蛋白成功诱导出 iPSCs。iPSCs 无论是在基因蛋白表达方面还是在增殖分化能力方面均与 ESCs 极为相似,而相较于 ESCs,iPSCs 则具有体细胞来源丰富、能在一定程度上避免伦理问题与免疫排斥反应等优势。近年来,研究者们采用各种方法对 hiPSCs 进行诱导,以使其在多种疾病中发挥细胞替代作用。研究证实,将 iPSCs 来源的 DN 前体细胞移植到大鼠模型脑内能够改善动物行为障碍,随后将 iPSCs 诱导分化为 DN 前体细胞移植入 PD 食蟹猴模型脑内,细胞能够在脑内存活并分化为 DN,动物 PD 症状显著改善,未见免疫排斥反应与

肿瘤形成^[44]。此外,利用 iPSCs 技术可在体外将患者体细胞进行重编程构建出具有疾病病理特征的细胞谱系^[45],有助于研究者们从基因水平对复杂的病理表型进行深入的研究,如 PARKIN、PINK1、DJ-1、LRRK2 等基因被认为与 PD 直接相关,同时有利于深入研究疾病的发病机制与新药筛选。

hiPSC 治疗 PD 的临床试验已在日本获批,2018 年 10 月,日本京都大学医院将 240 万个 hiPSCs 来源的 DN 前体细胞移植入一名 PD 患者脑内,进行了全球首例 iPSCs 治疗 PD 的临床试验,手术一个月未发生脑出血等不良反应,此后将继续观察 6 个月,若无并发症出现将再次植入 240 万个 DN 前体细胞。此项临床试验共选入了 7 名 PD 患者,首个手术观察期为两年,安全性与有效性确定后将实施第二例临床试验。

iPSCs 在细胞替代疗法、疾病模型机制研究与药物筛选等方面具有广阔的应用前景。尽管 iPSCs 技术近年来发展迅速,但仍存在诸多问题急需解决:①体细胞重编程技术的分子机制并未完全清楚,hiPSCs 在临床应用的安全性问题尚待探究;②干细胞的自我更新与诱导分化机制仍处于研究阶段,体外定向诱导分化效率与稳定性仍需提高;③建立高效、安全、符合临床标准的 iPSCs 是其广泛应用于临床的必要条件。

5 小结与展望

干细胞是一类具有自我更新与分化能力的多潜能细胞,依据细胞分化潜能的不同分为全能干细胞、多能干细胞和专能干细胞,依据细胞发育阶段的不同分为胚胎干细胞与成体干细胞。ESCs 具有全能性,成体干细胞具有多能性或专能性,干细胞在内部机制与微环境的共同影响下进行分化发育。干细胞在疾病中进行组织再生与修复可能的作用机制包括以下几种:①替代作用,干细胞进入生物体内具有损伤组织趋化作用,能够向病灶或损伤部位迁移,在选择压力下分化为受损细胞表型替代损伤或死亡的细胞;②旁观者机制(bystander mechanism)^[23],即通过调节宿主微环境发挥作用,包括细胞的旁分泌效应、促进细胞传导和激活内源性的干细胞等,干细胞移植入特定部位后可分泌多种细胞因子调节宿主微环境从而调节免疫反应与细胞的生长、分化、效应等,同时移植细胞能激活内源性的处于休眠抑制状态的干细胞以增加干细胞

数量提高干细胞质量,移植细胞还可分化为损伤细胞以外的其他细胞类型(如 NSCs、胶质细胞等)与周围组织建立联系,创造合适的微环境最终实现损伤组织的再生与修复;③细胞融合,干细胞与组织内体细胞在特定环境下发生融合并相互影响进而修复损伤组织。

随着多种实验模型的成功建立与移植技术的迅猛发展,干细胞治疗 PD 取得了一系列的突破性成果。不同类型不同来源的干细胞在 PD 治疗中均能够发挥神经再生与修复的作用,目前在研的干细胞治疗 PD 的临床试验涵盖了 ESCs、NSCs、MSCs 与 iPSCs,为 PD 的治疗与康复带来了希望。然而,不同类型干细胞移植治疗 PD 仍各有利弊。其中,NSCs 大多通过体外扩增后直接移植的方式进行治疗,尽管目前已经建立 hNSCs 系,但尚存在伦理争议,PD 症状仅部分改善;MSCs 是成体干细胞避免了伦理争议,安全性较高,既可直接移植也可经体外诱导后移植,但增殖分化潜能与治疗效果有限;ESCs 与 iPSCs 增殖分化能力强,须经体外诱导分化后进行移植,治疗 PD 效果较好,但 ESCs 伦理争议较大,而 iPSCs 由重编程所得,其安全性问题则需要更多的实验研究。此外,干细胞体外诱导分化机制与其移植治疗 PD 的分子机制尚不十分清楚,整个过程涉及复杂的基因调控与微环境变化,有待更为大量深入的研究。具体采用何种细胞进行 PD 治疗需要根据患者的年龄、病理改变、临床表现以及移植方式等因素综合权衡判断。

干细胞治疗 PD 及至广泛地临床应用仍需要较长时间的试验与观察,本文从干细胞取材、不同类型干细胞治疗 PD 的方法、疗效和优缺点等方面进行比较分析,总结了干细胞治疗 PD 的几种可能的作用机制,以期对干细胞治疗 PD 的机制研究、细胞类型和移植方式的选择及临床试验等提供一定的帮助,希望随着科学研究与医疗技术的不断发展与进步,干细胞能真正广泛应用于临床为 PD 患者解除病痛。

参考文献:

[1] Tang Y, Meng L, Wan CM, et al. Identifying the presence of Parkinson's disease using low-frequency fluctuations in BOLD signals [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 645: 1-6.

[2] Shao YM, Ma X, Paira P, et al. Discovery of indolyl piperazinylpyrimidines with dual-target profiles at adenosine A2A and dopamine D2 receptors for Parkinson's disease treatment

[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0188212.

[3] Chung YC, Ko HW, Bok E, et al. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *BMB Rep*, 2010, 43(4): 225-232.

[4] Devos D, Moreau C, Dujardin K, et al. New pharmacological options for treating advanced Parkinson's disease [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(10): 1640-1652.

[5] Rial D, Castro AA, Machado N, et al. Behavioral phenotyping of Parkin-deficient mice: looking for early preclinical features of Parkinson's disease [J]. *PloS One*, 2014, 9(12): e114216.

[6] Lee JY, Jeon B, Koh SB, et al. Behavioural and trait changes in parkinsonian patients with impulse control disorder after switching from dopamine agonist to levodopa therapy: results of REIN-PD trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 90(1): 318942.

[7] Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M. Cell-based therapies for Parkinson disease-past insights and future potential [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(9): 492-503.

[8] Waters CH, Nausieda P, Dzyak L, et al. Long-term treatment with extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) in early and advanced Parkinson's disease: A 9-month open-label extension trial [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(4): 341-350.

[9] Lane EL, Handley OJ, Rosser AE, et al. Potential cellular and regenerative approaches for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(5): 835-845.

[10] Bjorklund A, Kordower JH. Cell therapy for Parkinson's disease: What next? [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(1): 110-115.

[11] Dhivya V, Balachandar V. Cell replacement therapy is the remedial solution for treating Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Investiq*, 2017, 4: 59.

[12] Zhang N, Lyu Y, Pan X, et al. miR-146b-5p promotes the neural conversion of pluripotent stem cells by targeting Smad4 [J]. 2017, 40(3): 814-824.

[13] Perlow MJ, Freed WJ, Hoffer BJ, et al. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system [J]. *Science*, 1979, 204(4393): 643-647.

[14] Wang YK, Zhu WW, Wu MH, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(1): 171-182.

[15] Cyranoski D. Trials of embryonic stem cells to launch in China [J]. *Nature*, 2017, 546(7656): 15-16.

[16] Steinbeck JA, Choi SJ, Mrejeru A, et al. Optogenetics enables functional analysis of human embryonic stem cell-derived grafts in a Parkinson's disease model [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(2): 204-209.

[17] Daadi MM, Grueter BA, Malenka RC, et al. Dopaminergic neurons from midbrain-specified human embryonic stem cell-derived neural stem cells engrafted in a monkey model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41120.

[18] Kwon YW, Chung YJ, Kim J, et al. Comparative study of efficacy of dopaminergic neuron differentiation between embryonic

- stem cell and protein-based induced pluripotent stem cell [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85736.
- [19] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system [J]. *Science*, 1992, 255(5052): 1707-1710.
- [20] Curtis E, Martin JR, Gabel B, et al. A first-in-human, phase I study of neural stem cell transplantation for chronic spinal cord injury [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 941-950.
- [21] Huang L, Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173: 1-17.
- [22] Zuo FX, Bao XJ, Sun XC, et al. Transplantation of human neural stem cells in a parkinsonian model exerts neuroprotection via regulation of the host microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26473-26492.
- [23] Dooley D, Vidal P, Hendrix S. Immunopharmacological intervention for successful neural stem cell therapy: New perspectives in CNS neurogenesis and repair [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(1): 21-31.
- [24] Garitaonandia I, Gonzalez R, Sherman G, et al. Novel approach to stem cell therapy in Parkinson's disease [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(14): 951-957.
- [25] Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues [J]. *Transplantation*, 1968, 6(2): 230-247.
- [26] Jiang P, Huang P, Yen SH, et al. Genetic modification of H2AX renders mesenchymal stromal cell-derived dopamine neurons more resistant to DNA damage and subsequent apoptosis [J]. *Cytherapy*, 2016, 18(12): 1483-1492.
- [27] Cova L, Armentero MT, Zennaro E, et al. Multiple neurogenic and neurorescue effects of human mesenchymal stem cell after transplantation in an experimental model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2010, 1311: 12-27.
- [28] Jiaming M, Niu C. Comparing neuroprotective effects of CDNF expressing bone marrow derived mesenchymal stem cells via differing routes of administration utilizing an in vivo model of Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(2): 281-287.
- [29] Dmitrieva RI, Minullina IR, Bilibina AA, et al. Bone marrow- and subcutaneous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: differences and similarities [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(2): 377-383.
- [30] Sousa BR, Parreira RC, Fonseca EA, et al. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications [J]. *Cytometry A*, 2014, 85(1): 43-77.
- [31] Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17986-18001.
- [32] Shetty P, Thakur AM, Viswanathan C. Dopaminergic cells, derived from a high efficiency differentiation protocol from umbilical cord derived mesenchymal stem cells, alleviate symptoms in a Parkinson's disease rodent model [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(2): 167-180.
- [33] El Omar R, Beroud J, Stoltz JF, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells; the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(5): 523-544.
- [34] Boroujeni ME, Gardaneh M. Umbilical cord: an unlimited source of cells differentiable towards dopaminergic neurons [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7): 1186-1192.
- [35] Galieva LR, Mukhamedshina YO, Arkhipova SS, et al. Human umbilical cord blood cell transplantation in neuroregenerative strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 628.
- [36] Mantovani C, Terenghi G, Magnaghi V. Senescence in adipose-derived stem cells and its implications in nerve regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(1): 10-15.
- [37] Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis [J]. *J Biol Chem*, 1964, 239: 375-380.
- [38] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(12): 4279-4295.
- [39] Boroujeni ME, Gardaneh M, Shahriari MH, et al. Synergy between choroid plexus epithelial cell-conditioned medium and knockout serum replacement converts human adipose-derived stem cells to dopamine-secreting neurons [J]. *Rejuvenation Res*, 2017, 20(4): 309-319.
- [40] Zhou Y, Sun M, Li H, et al. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy [J]. *Cytherapy*, 2013, 15(4): 467-480.
- [41] Zhang HT, Liu ZL, Yao XQ, et al. Neural differentiation ability of mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue: a comparative study [J]. *Cytherapy*, 2012, 14(10): 1203-1214.
- [42] Izadpanah R, Trygg C, Patel B, et al. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(5): 1285-1297.
- [43] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007, 131(5): 861-872.
- [44] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model [J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 592-596.
- [45] Burkhardt MF, Martinez FJ, Wright S, et al. A cellular model for sporadic ALS using patient-derived induced pluripotent stem cells [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 355-364.