

干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症：细胞来源、数量、修饰手段及给药途径

赵文¹, 毕玉琳¹, 付旭阳¹, 段红梅¹, 杨朝阳¹, 李晓光^{1, 2}<https://doi.org/10.12307/2025.054>

投稿日期：2024-01-18

采用日期：2024-02-29

修回日期：2024-04-11

在线日期：2024-04-26

中图分类号：

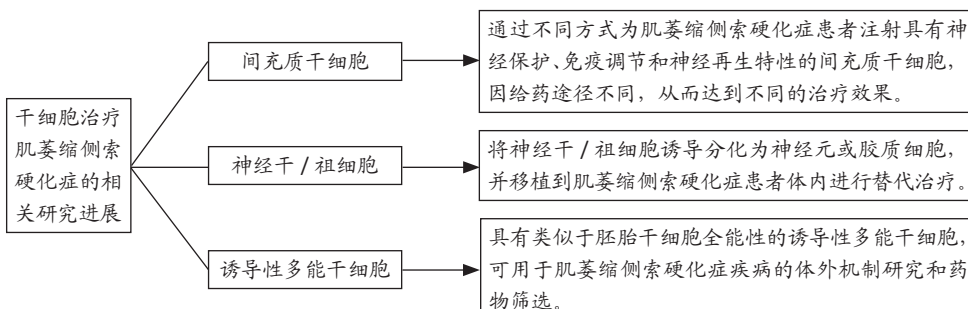
R459.9; R318; R744.8

文章编号：

2095-4344(2025)19-04083-08

文献标识码：A

文章快速阅读：干细胞在肌萎缩侧索硬化症中的应用



文题释义：

肌萎缩侧索硬化症：又称为渐冻症，是一种影响中枢神经系统的神经退行性疾病，主要损害控制肌肉运动的上下运动神经元。患者通常会出现肌肉无力、萎缩、痉挛和运动功能逐渐丧失，最终导致呼吸衰竭。肌萎缩侧索硬化症的发病机制复杂，涉及多种遗传和环境因素。在文章中，干细胞治疗被探讨为一种可能的肌萎缩侧索硬化症治疗方法，通过移植或诱导分化为新的神经元来减缓疾病进展，改善患者的生活质量。尽管干细胞治疗在肌萎缩侧索硬化症中的应用仍处于研究阶段，但其在临床前研究和早期临床试验中显示出一定的安全性和潜在疗效。

干细胞：是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞。文章中提到的干细胞包括间充质干细胞、神经干/祖细胞和诱导性多能干细胞，这些干细胞在肌萎缩侧索硬化症中的应用展示了治疗潜力，尤其是在提供神经保护、促进神经再生和改善运动功能方面。例如，间充质干细胞通过抗炎和神经营养因子分泌发挥治疗作用；神经干/祖细胞则可能通过分化为功能性神经元来替代受损细胞；而诱导性多能干细胞则提供了一种无伦理争议的细胞来源，用于疾病模型的建立和药物筛选。

摘要

背景：随着医疗技术的不断进步，干细胞疗法已经被用于包括肌萎缩侧索硬化症在内的多种疾病的治疗。

目的：综述干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症的研究进展，展望该领域的发展趋势。

方法：以“肌萎缩侧索硬化症，间充质干细胞，神经干/祖细胞，多能诱导干细胞；amyotrophic lateral sclerosis, mesenchymal stem cells, neural stem/progenitor cells, pluripotent stem cells”为关键词，在PubMed、中国知网、万方数据库进行检索，检索时限为1995–2024年。共检索到1 700余篇文献，最终纳入58篇文献用于综述。

结果与结论：肌萎缩侧索硬化症是一种影响脑干和脊髓的下部运动神经元以及运动皮质的上部运动神经元的神经退行性疾病。干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症的相关研究已成为一大研究热点。在这篇综述中，总结了不同种类干细胞在肌萎缩侧索硬化症研究领域中的应用情况，包括间充质干细胞、神经干祖细胞、多能诱导干细胞，评估了干细胞来源、细胞量、干细胞修饰手段及给药途径等临床前研究关键，为未来干细胞治疗的应用奠定了基础。

关键词：肌萎缩侧索硬化症；间充质干细胞；神经干/祖细胞；诱导多能干细胞；神经退行性疾病

Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis: cell source, number, modification, and administration route

Zhao Wen¹, Bi Yulin¹, Fu Xuyang¹, Duan Hongmei¹, Yang Zhaoyang¹, Li Xiaoguang^{1, 2}

¹Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

Zhao Wen, Master, Technician-in-charge, Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Bi Yulin, Master candidate, Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Zhao Wen and Bi Yulin contributed equally to this article.

Corresponding author: Li Xiaoguang, MD, Professor, Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

¹首都医科大学基础医学院神经生物学系，北京市 100069; ²北京航空航天大学大学生物与医学工程学院，生物材料与神经再生北京市重点实验室，北京市 100083

第一作者：赵文，女，1990年生，河北省邢台市人，汉族，硕士，主管技师，主要从事中枢神经损伤修复的基础及临床转化研究。

共同第一作者：毕玉琳，女，1998年生，山东省潍坊市人，汉族，首都医科大学在读硕士，主要从事神经元细胞体外培养的研究。

通讯作者：李晓光，博士，教授，首都医科大学基础医学院神经生物学系，北京市 100069; 北京航空航天大学大学生物与医学工程学院，生物材料与神经再生北京市重点实验室，北京市 100083

<https://orcid.org/0000-0003-4566-5914> (赵文); <https://orcid.org/0009-0002-8873-2961> (毕玉琳)

基金资助：国家自然科学基金(82271403)，项目负责人：李晓光；国家自然科学基金(82272171)，项目负责人：杨朝阳；北京市自然科学基金(7222004)，项目负责人：段红梅

引用本文：赵文，毕玉琳，付旭阳，段红梅，杨朝阳，李晓光. 干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症：细胞来源、数量、修饰手段及给药途径[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(19):4083-4090.



Abstract

BACKGROUND: With the continuous advancement of medical technology, stem cell therapy has been used to treat a variety of diseases, including amyotrophic lateral sclerosis.

OBJECTIVE: To review the research progress of stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis, and prospect the development trend of this field.

METHODS: PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and WanFang Data were searched for articles published from 1995 to 2024 using the key words "amyotrophic lateral sclerosis, mesenchymal stem cells, neural stem/progenitor cells, pluripotent stem cells." A total of more than 1 700 articles were retrieved, and 58 articles were finally included in this review.

RESULTS AND CONCLUSION: Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease that affects lower motor neurons in the brainstem and spinal cord and upper motor neurons in the motor cortex. The related research of stem cells in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis has become a research hotspot. In this review, we summarize the application of different types of stem cells in amyotrophic lateral sclerosis research, including mesenchymal stem cells, neural stem progenitor cells, and induced pluripotent stem cells, and evaluate the key points of preclinical research such as stem cell source, cell volume, stem cell modification methods, and drug delivery routes, which lays the foundation for the future application of stem cell therapy.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; mesenchymal stem cell; neural stem/progenitor cell; induced pluripotent stem cell; neurodegenerative disease

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82271403 (to LXG); National Natural Science Foundation of China, No. 82272171 (to YZY); Beijing Natural Science Foundation, No. 7222004 (to DHM)

How to cite this article: ZHAO W, BI YL, FU XY, DUAN HM, YANG ZY, LI XG. Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis: cell source, number, modification, and administration route. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(19):4083-4090.

0 引言 Introduction

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种神经退行性疾病, 会影响脑干和脊髓的下部运动神经元及运动皮质的上部运动神经元^[1-2]。全球 ALS 每年患病率为 1.59/10 万人, 发病率为 4.42/10 万人; 国内发病率为 2.2/10 万人^[3-4]。

ALS 患者的临床表现因受累位置不同而有所差异: 如上运动神经受累, 肌肉表现为僵硬和痉挛; 如下运动神经元受累, 肌肉则会发生自发的抽搐。患者临床表现通常为四肢发病, 部分延髓型发病患者的典型临床表现为咀嚼、说话或吞咽困难。无论是哪种类型的 ALS, 患者最终均会因呼吸肌受累而死亡。ALS 的临床诊断主要依赖于与肌电图结合的临床检查, 通过确认去神经的程度和实验室测试, 来排除可能类似于 ALS 的可逆疾病。

目前, ALS 的发病机制仍然未知, 主流的学术观点认为与基因突变有关。目前已经鉴定的基因多达 30 多种, 包括: ①蛋白质稳态和运输相关基因 VCP(ALS14)^[5]、UBQLN2 (ALS15)、CHMP2B(ALS17)^[6]、SQSTM1(FTD-ALS3)^[7]; ② RNA 代谢相关基因 FUS(ALS6)^[8]、43 kD 的 TAR DNA 结合蛋白 (TDP43)(ALS10)^[9]、hnRNPA1(ALS20) 和 C9orf72(FTD-ALS1)^[10]; ③线粒体功能相关基因 CHCHD10(FTD-ALS2)^[11]; ④轴突运输和细胞骨架动力学相关基因 ALS2、TUBA4A(ALS22)、KIF5A (ALS25); ⑤炎症和非细胞自主性细胞毒性相关基因 [特别是神经元和神经胶质 (星形胶质细胞、少突胶质细胞和小神经胶质细胞) 之间相互作用的破坏] OPTN (ALS12), TBK1(FTD-ALS4)^[12-13]。

由于 ALS 的发病机制不明确且病理过程复杂, 使得其在临床中仍无有效的治疗手段。目前可供临床选择的药物仅有依达拉奉和利鲁唑, 依达拉奉可通过抗氧化等作用改善患者运动功能^[14]; 利鲁唑作为线粒体保护剂具有抑制神经元兴奋性的作用, 能够延长 ALS 患者 3 个月生存期, 但两者的治疗效果甚微, 远不能满足临床的治疗需求。

干细胞治疗旨在通过干细胞或者干细胞衍生的细胞进行移植, 在神经系统疾病中应用具有改变微环境、神经元保护、再生等特性^[15-16]。文章总结了目前常见的干细胞治疗种类, 包括间充质干细胞、神经干/祖细胞、诱导性多能干细胞在 ALS 治疗中的研究进展, 评估当前干细胞

治疗在转化过程中面对的问题和转化现状, 并讨论其优劣势。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2024 年 1 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 1995 年 1 月至 2024 年 1 月。

1.1.3 检索数据库 中文数据库: 万方数据库和中国知网; 英文数据库: PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为: 肌萎缩侧索硬化症, 间充质干细胞, 神经干/祖细胞, 多能诱导干细胞; 英文检索词为: amyotrophic lateral sclerosis, mesenchymal stem cells, neural stem/progenitor cells, pluripotent stem cells。

1.1.5 检索文献类型 实验研究、技术与研究、临床试验、随机对照实验。

1.1.6 检索策略 中英文数据库检索策略见图 1。

中国知网和万方数据库	PubMed 数据库
#1 肌萎缩侧索硬化症 [篇名 / 关键词 / 摘要]	#1 amyotrophic lateral sclerosis [Title/Key words/Abstract]
#2 间充质干细胞 [篇名 / 关键词 / 摘要]	#2 mesenchymal stem cells [Title/Key words/Abstract]
#3 神经干 / 祖细胞 [篇名 / 关键词 / 摘要]	#3 neural stem/progenitor cells [Title/Key words/Abstract]
#4 多能诱导干细胞 [篇名 / 关键词 / 摘要]	#4 pluripotent stem cells [Title/Key words/Abstract]
#5 #1 AND #2	#5 #1 AND #2
#6 #1 AND #3	#6 #1 AND #3
#7 #1 AND #4	#7 #1 AND #4

图 1 | 数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 通过计算机的初级检索, 得到 1 700 余篇文献, 来自万方数据库和中国知网 259 篇文献, 来自 PubMed 数据库 1 441 篇文献。

1.2 纳入标准 ①纳入与间充质干细胞治疗 ALS 紧密相关的, 能有力说明、突出、烘托主题的文献; ②选择与神经干/祖细胞治疗 ALS 紧密相关的, 能助于表现和论证主题的文献; ③选择多能诱导干细胞治疗 ALS 中最有特征、

最有代表性, 以及核心期刊的文献。

1.3 排除标准 ①与干细胞治疗 ALS 此主题不相关以及相关性差的文献; ②研究设计不合理或者数据分析方法不恰当的文献; ③已经发表过的研究或数据, 没有提供新的信息或视角的文献。

1.4 资料整合 共检索到 1 700 余篇相关文献, 其中排除 1 642 篇, 实际纳入 58 篇, 全部为 PubMed 数据库的英文文献。文献检索流程见图 2。

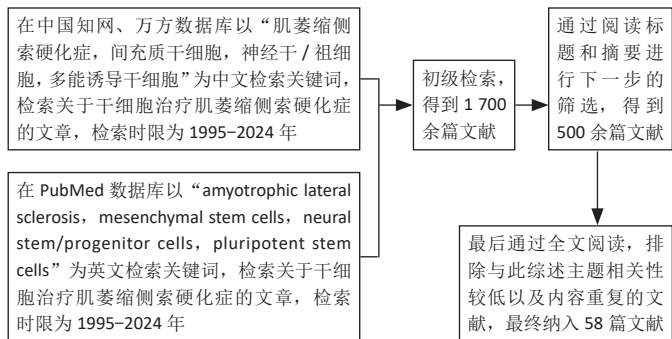


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 间充质干细胞 间充质干细胞于 1976 年由澳大利亚的 Freidenstein 等首次发现, 1992 年美国的 Arnold Caplan 教授将其命名为间充质干细胞。间充质干细胞是一种多能干细胞, 具有干细胞的所有共性, 即自我更新和多向分化能力, 可以分化为中胚层组织, 如肌肉、肌腱、韧带及脂肪组织等^[17]。由于间充质干细胞具有神经保护、免疫调节和神经再生特性, 使其在 ALS 等神经退行性疾病治疗中具有较好的潜力。见图 3。

2.1.1 间充质干细胞在 ALS 领域内的应用 间充质干细胞主要作为细胞治疗手段应用于 ALS 研究中^[18]。间充质干细胞治疗 ALS 的机制仍不完全明确, 目前发现的治疗机制主要为: ①抗炎作用。通过间充质干细胞衍生的外泌体作用于小胶质细胞和星形胶质细胞^[19], 减少其异常激活从而发挥保护作用^[20]。②神经元保护。通过间充质干细胞自主分泌碱性成纤维细胞生长因子以及促进星形胶质细胞表达胶质细胞源性神经营养因子发挥神经保护作用^[21]。

既往已有大量研究应用间充质干细胞治疗 ALS, 但治疗效果不一。一些研究认为间充质干细胞具有明显的时效性, 治疗效果与给药频次相关, 虽有研究发现单次间充质干细胞移植具有一定的收益^[22-24], 但多次细胞移植的治疗效果远优于单次移植^[25]。还有一些研究认为给药途径亦为影响治疗效果的重要因素之一, 常见的给药途径包括静脉注射、肌肉注射、侧脑室注射(鞘内注射)。间充质干细胞的治疗机制见图 4。

(1) 静脉注射: 该方法的优点是无创、感染风险小、临床应用时患者更易接受。研究发现, 单次静脉注射间充质干细胞可有效抑制血脑屏障的破坏, 并且移植的间充质干细胞通过释放神经营养因子发挥了神经保护作用^[25], 延长了小鼠的生存期^[23]。南方医科大学的研究人员通过

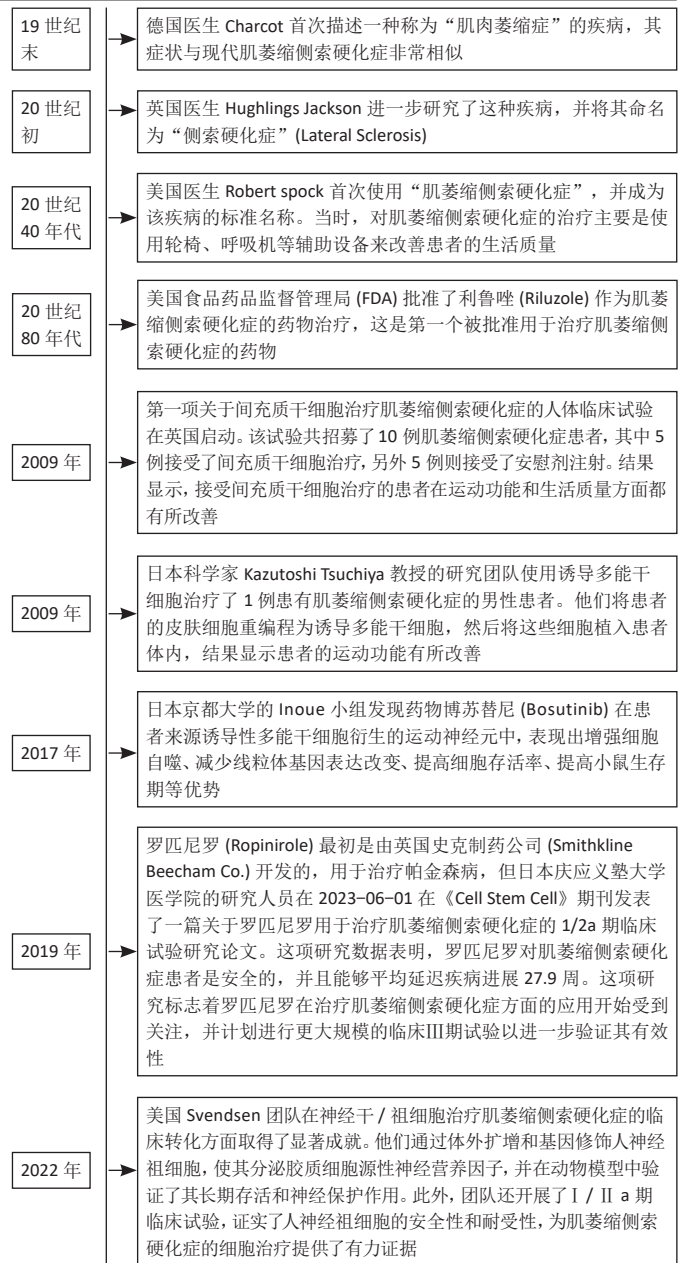


图 3 | 肌萎缩侧索硬化症研究时间脉络图

多次静脉注射源自人羊膜的间充质干细胞, 显著延缓了 SOD1^{G93A} 小鼠的疾病进展。

(2) 肌肉注射: 由于 ALS 早期的临床改变主要发生在外周, 即神经肌肉接头和神经纤维, 而间充质干细胞释放的神经营养因子为靶源性吸收, 因此肌肉内注射间充质干细胞被认为可能对延缓 ALS 疾病进展更为有效^[26]。KOOK 等^[24]通过多次肌肉注射人脐血来源间充质干细胞, 抑制了 iNOS/NO 信号通路, 改善了小鼠的运动功能。

(3) 侧脑室注射(鞘内注射): 相较于以上两种方式, 该方式更为直接。侧脑室注射(鞘内注射)间充质干细胞能够有效减少因药物无法透过血脑屏障而导致的药物浓度降低等问题^[27]。SIRONI 等^[28]研究发现, 脑室内多次注射人脐血来源间充质干细胞可通过抗炎和神经保护等作用延缓 SOD1^{G93A} 小鼠的运动神经元死亡。

综上, 不同给药途径因治疗的靶标不同, 治疗效果

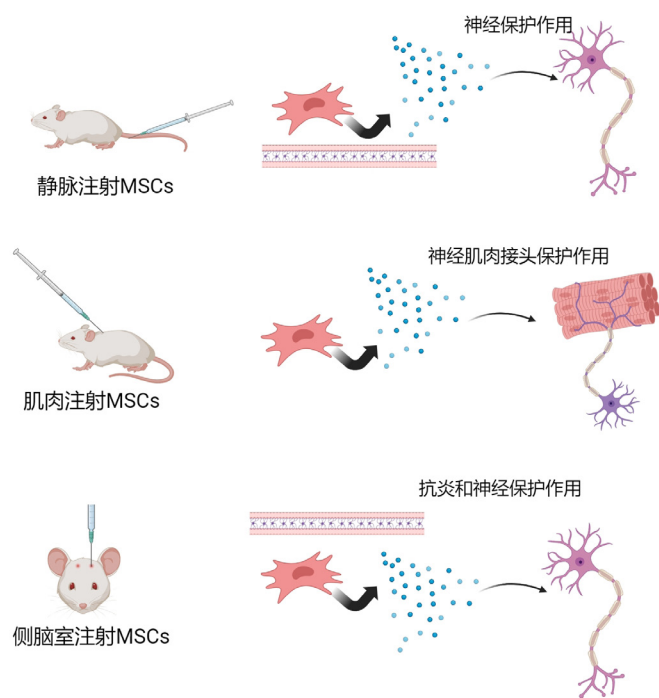


图4 | 间充质干细胞 (MSCs) 不同给药途径治疗肌萎缩侧索硬化症的机制图

不同, 见表1。静脉注射靶向为血脑屏障及神经纤维等区域, 由于ALS中存在血脑屏障破坏, 因此可能部分间充质干细胞通过破坏区域进入到脊髓中^[22], 但数量十分有限。肌肉注射间充质干细胞能够明显改善神经肌肉接头的破坏^[24], 同时提供神经营养因子逆行运输至脊髓运动神经元中, 是通过神经营养因子治疗ALS的理想给药途径。侧脑室注射(鞘内注射)是间充质干细胞移植最常见的给药途径, 可使细胞大量富集于运动神经元附近, 减少细胞损失^[29-30]。

表1 | 间充质干细胞给药方式对比图

给药 优点 方式	缺点
静脉 静脉注射是一种相对无创的、易于实施的、能够允许间充质干细胞迅速分布到全身的、通过分泌神经营养因子对受损神经元产生保护效果的给药方式	但是此种给药方式可能无法透过血脑屏障, 从而限制间充质干细胞直接进入中枢神经系统, 影响其在大脑和脊髓中的作用效果
肌肉 肌肉注射间充质干细胞可以直接作用于受影响的肌肉和神经肌肉接头, 提高间充质干细胞在受损区域的浓度, 减少对其他健康组织的潜在影响, 从而更有效地改善局部病变	肌肉注射无法充分覆盖整个中枢神经系统, 对于广泛性的肌萎缩侧索硬化症病变可能不够有效
侧脑 侧脑室注射允许间充质干细胞绕过血脑屏障, 直接进入脑室系统, 更容易到达中枢神经系统, 可能更有效地到达受损的运动神经元	侧脑室注射是一种操作复杂、侵入性的操作, 这种注射方式需要精确的定位和操作技巧, 对医疗人员的技能要求较高

此外, 部分学者结合以上不同给药途径的优势, 采用了联合给药的方式: 如重复鞘内和肌肉内组合注射间充质干细胞可以通过减少细胞凋亡和自噬来保护运动神经元和神经肌肉接头, 抑制SOD1^{G93A}大鼠脊髓坏死性凋亡的激活^[31]。相比于单一给药方式, 联合给药的治疗方式可能具有更好的转化意义。

2.1.2 间充质干细胞在ALS领域内的临床转化 大量的临床前研究证明了间充质干细胞治疗ALS的潜力及可行性, 并促成了一些临床研究。有研究发现, ALS患者自体间充质干细胞和健康来源间充质干细胞有相似的免疫调节作用^[32]; 但也有研究发现, ALS患者来源间充质干细胞在释放神经营养因子方面具有功能限制, 并表现出衰老表型^[33]; 还有类似的研究发现ALS患者来源间充质干细胞表达更多的甲基化转移酶, 与功能下降有关^[34]。虽然ALS患者自体间充质干细胞的有效性仍存在争议, 但自体间充质干细胞给药仍具备许多优势, 因此大部分研究仍采用自体间充质干细胞进行体外扩增和移植。以色列KARUSSIS团队^[35]采用鞘内注射自体间充质干细胞的方法开展了II期临床试验, 患者共接受1-4次鞘内注射间充质干细胞, 间隔3-6个月, 未发现明显不良反应, 且患者的部分行为学得到改善。韩国KIM团队^[36]进行了I期临床试验, 评估了2次重复鞘内注射自体骨髓来源间充质基质细胞的安全性, 随访6个月未观察到严重不良事件, 且ALS功能评级量表(ALSFRS-R)评分的下降没有加速, 证明该临床试验是安全的。此外, 该团队还对间充质干细胞的功能进行了研究: 根据患者的治疗效果, 将提取的间充质干细胞分为无效间充质干细胞和有效间充质干细胞, 首先检测了两组细胞的神经营养因子表达量, 发现有效间充质干细胞中血管内皮生长因子、血管生成素和转化生长因子 β 的表达水平更高; 将两组细胞分别注射到SOD1^{G93A}小鼠的侧脑室, 发现相较于无效间充质干细胞, 有效间充质干细胞能够显著提高小鼠生存期, 保护运动神经元, 见表2。以上结果提示, 自体间充质干细胞注射治疗效果可能更多依赖于这些因子的表达量, 同时临床效果和动物模型实验结果的一致性也很好证明了SOD1^{G93A}小鼠作为ALS临床前药效评估模型的可行性^[37-38]。

表2 | 间充质干细胞在肌萎缩侧索硬化症领域内的临床转化

国家/团队	治疗研究	研究发现
以色列 KARUSSIS 团队 ^[35]	在II期临床试验中, 给肌萎缩侧索硬化症患者进行多次鞘内注射间充质干细胞	部分患者的行为学表现有所改善
韩国 KIM 团队 ^[36]	在I期临床试验中, 给患者进行了2次鞘内注射间充质干细胞	对患者有效的间充质干细胞中血管内皮生长因子、血管生成素和转化生长因子 β 的表达水平更高, 将其注射到SOD1 ^{G93A} 小鼠的侧脑室, 能够显著提高小鼠生存期, 保护运动神经元

2.2 神经干/祖细胞 神经干/祖细胞存在于胚胎期脑组织中, 能够分化为神经元。由于神经干/祖细胞具有神经发生的特性, 使得很多研究人员期待将其作为细胞疗法, 移植到患者体内发挥代替治疗的作用。

2.2.1 神经干/祖细胞在ALS领域内的应用 ALS是运动神经元退行性疾病, 随着疾病进展运动神经元发生不可逆的退行性变^[39], 因此很多研究人员希望通过移植细胞替代死亡的运动神经元从而实现替代治疗。但由于运动神经元及其祖细胞的形态特殊性, 以及无特异表面蛋白等因素, 导致该类细胞不易获得。因此很多研究人员期待将神经干/祖细胞诱导分化为运动神经元, 并移植到ALS患

者体内进行替代治疗,如LEE等^[40]尝试将神经干细胞在体外高表达Oligo2基因,并经sonic hedgehog(Shh)基因处理后转变成了运动神经元并移植到SOD1^{G93A}小鼠体内,实现了ALS小鼠临床症状延迟7d,生存期显著延长20d。但不足的是,该研究并没有提供任何病毒示踪或载体电生理记录等证据证明移植的运动神经元是否与小鼠宿主体内的运动通路建立起连接,以及是否发挥了替代治疗的作用。

此外,移植的神经干/祖细胞还能够通过分化为星形胶质细胞发挥治疗意义。在ALS的发病过程中,星形胶质细胞的异常激活对运动神经元的退行性病变有促进作用^[41],如前期研究发现将健康的星形胶质细胞移植到ALS小鼠脊髓中,可明显改善小鼠运动功能障碍,延缓疾病进展,减少运动神经元丢失^[42]。一些研究人员将人脊髓源性神经祖细胞移植到SOD1^{G93A}小鼠腰髓后,可产生胶质细胞并释放神经营养因子^[43],从而改善ALS小鼠在第18周和第19周的运动功能,并明显延缓ALS小鼠疾病晚期的症状进展,平均生存期延长5d。这些结果表明,人脊髓源性神经祖细胞移植增加了几种生长因子的内源性分泌,抑制了运动神经元的死亡,但对总生存率影响很小。有研究通过血管内皮生长因子过表达实现了小鼠少数行为学改善,发病延迟,并延长了生存期^[40],成功增强了神经干细胞治疗效果。

2.2.2 神经干/祖细胞在ALS领域内的临床转化 在神经干/祖细胞的临床转化方面,Svendsen团队做了一系列优秀的工作。该团队将皮质分离的人神经祖细胞(human nucleus pulposus cells, hNPCs)在体外进行扩增并使用慢病毒进行修饰,使其分泌胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)。首先,该团队将hNPCs(GDNF)移植到SOD1^{G93A}大鼠腰髓,这些细胞在动物体内可长期存活达11周^[44]。该团队进一步将hNPCs(GDNF)在移植至SOD1^{G93A}大鼠脊髓中,这些细胞转化为了GFAP⁺的星形胶质细胞,并迁移至病变部位释放GDNF,起到了强大的神经元保护作用;但该研究并未提供神经纤维的保护作用,且干预组与未干预组的神经肌肉接头的丢失情况无差异^[45]。为探讨移植的hNPCs(GDNF)是否会导致肿瘤形成,该团队将细胞移植入健康的免疫缺陷大鼠体内,发现hNPCs(GDNF)可长期存活达7.5个月,并持续释放GDNF,且未观察到肿瘤形成^[46]。同时,该团队将hNPCs(GDNF)移植至SOD1^{G93A}大鼠及食蟹猴皮质,发现这些细胞同样能够分化为星形胶质细胞并表达GDNF,延缓了疾病进展,且未出现不良反应,证明了hNPCs(GDNF)皮质移植的安全性。在临床方面,该团队进行了一项I/IIa期临床试验,第一剂量队列($n=9$)接受了10次单侧注射,每个注射点200 000个细胞,总共2 000 000个细胞;第二个剂量队列($n=9$)每个注射点500 000个细胞,总计5 000 000个细胞。结果发现,与动物实验一致,hNPCs(GDNF)可在体内存活长达42个月,且分化为星形胶质细胞分泌GDNF;所有受试者均达到安全性的主要终点,没有出现与产品相关的严重不良事件;除1例受试者外均未出现排斥或炎症反应。该临床试验为后期ALS的临床治疗奠定了重要基础。后期可尝试多个脊髓阶段注射,

以期为患者提供更为全面的运动神经元保护及更佳的治疗效果^[44]。

2.3 诱导性多能干细胞 诱导性多能干细胞是指通过导入特定的转录因子将终末分化的体细胞重编程为多能性干细胞,具有类似于胚胎干细胞的全能性。诱导性多能干细胞无道德伦理争议,来源广泛,且避免了免疫排斥反应,为整个干细胞领域带来了革命性的改变,对ALS的机制探究及药物开发具有深远的意义。

2.3.1 诱导性多能干细胞在ALS机制研究中的应用 诱导性多能干细胞作为细胞模型在ALS机制研究中广泛应用。既往的ALS研究中使用的模型均依赖于目前已发现的与ALS相关的突变基因,但此类模型理论上仅可部分模拟家族性ALS的表现(家族性患者可能同时存在多种突变基因)。由于基于此类模型研发的药物不能转化到散发性患者中,ALS的研究进展缓慢,且很多临床转化均以失败告终。因此,研发更可靠的ALS模型对于机制研究、药物开发都十分必要。诱导性多能干细胞的发现对于退行性疾病的研究十分重要,研究人员可将患者来源的诱导性多能干细胞进行体外诱导分化为运动神经元,开展机制研究和药物筛选。如目前ALS患者最常见的病理改变是运动神经元中存在TDP43沉淀^[47],而这种广泛的病理改变与ALS患者临床表现存在何种关系一直存在疑问。研究人员将存在TDP43突变的患者来源诱导性多能干细胞进行体外诱导分化成运动神经元^[48],发现神经元中存在TDP43沉淀;而且这些神经元的TDP43功能丧失导致了轴突生长相关因子STMN2的丢失^[49]。该研究为TDP43沉淀与ALS之间提供了机制性联系,有助于帮助人们理解TDP43与ALS临床表现之间的关系。

随着诱导性多能干干细胞的研究越来越多,研究人员发现不同的突变基因来源诱导性多能干细胞表现完全不同,这也部分解释了临床前药物研发仅在某种突变基因小鼠中进行,而在转化中失败的原因。不同ALS患者由于基因突变类型不同而出现不同的临床表现,因此更多的研究认为ALS是一种综合征,应更好地区别、鉴定ALS的命名规范。

2.3.2 诱导性多能干细胞在ALS药物筛选中的应用 由于诱导性多能干细胞能够更好地模拟ALS的发病机制,使得目前采用患者来源诱导性多能干细胞诱导的运动神经元模型进行药物筛选,可能获得更好的转化效果。目前正在进行临床试验的药物罗匹尼罗和博舒替尼就是基于此方法研发的药物。

罗匹尼罗作为治疗帕金森病的药物,其作用机制为促进神经营养因子的表达^[50-51],增加谷胱甘肽、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性^[52],以及促进脑室下区神经干细胞增殖^[53]。研究人员采用携带FUS和TDP43两种突变的诱导性多能干细胞模型进行筛选,发现该药物不仅在FUS和TDP43突变的家族性ALS模型中,在大多数散发性ALS模型中也能起到保护作用^[54]。日本庆应义塾大学医学院进行了一项随机可行性、双盲、安慰剂对照试验,结果发现:在所有不良事件中,罗匹尼罗组受试者的胃肠道疾病(主要为暂时性轻度恶心和腹泻)的发生率高

达 76.9%(安慰剂组为 14.3%);在为期 6 个月的双盲期内,两组受试者的 ALSFRS-R 评分和功能、生存评分的联合评估并没有显著差异;结果表明,罗匹尼罗的治疗效果仍需更多的研究加以证明。

博苏替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂。日本京都大学的 Inoue 小组将患者来源诱导性多能干细胞诱导分化为运动神经元,并用于药物筛选,结果提示筛选得到的药物均以 Src/c-Abl 通路为靶标^[55]。作者发现无论是通过药理学抑制还是基因抑制诱导性多能干细胞衍生运动神经元中的 Src/c-Abl 通路,均可发挥良好的治疗效果,最终选择了 Src/c-Abl 激酶抑制剂博苏替尼。研究发现,该药物在诱导性多能干细胞衍生运动神经元中增强了自噬,减少了错误折叠的突变 SOD1 蛋白的数量,并减弱了线粒体基因的表达改变^[56]。作者同时采用 TDP43 突变或 C9orf72 重复扩张引起的散发 ALS 或其他形式的家族性 ALS 患者诱导性多能干细胞衍生运动神经元进行体外验证^[57-58],发现细胞存活率提高;采用 SOD1^{G93A} 小鼠进行体内验证,同样提高了小鼠的生存期。随后在日本进行了相关的临床试验,日本 4 家医院使用 3+3 设计进行开放标签、多中心、剂量升级第 I 阶段研究,以评估博苏替尼在 ALS 患者中的安全性和耐受性。在该研究中,研究者使用修订后的 ALSFRS-R 评估了包括血浆神经丝轻链在内的预测生物标志物的情况,结果发现 100-400 mg 的剂量范围内,300 mg 患者耐受良好,对治疗反应的患者可以通过较低的血浆神经丝轻链水平来区分。见表 3。

表 3 | 诱导性多能干细胞在肌萎缩侧索硬化症药物筛选中的应用

药物名称	诱导性多能干细胞在药物筛选中的应用	作用机制和临床应用
罗匹尼罗	诱导性多能干细胞技术助力罗匹尼罗在肌萎缩侧索硬化症治疗中的筛选,庆应义塾大学研究显示其在临床试验中能减缓肌萎缩侧索硬化症患者功能下降	罗匹尼罗是多巴胺受体激动剂,通过激活多巴胺受体发挥作用,它在肌萎缩侧索硬化症的临床试验中主要关注其安全性和耐受性
博苏替尼	通过将患者细胞重编程为诱导性多能干细胞并分化为运动神经元,研究人员能够在体外模拟肌萎缩侧索硬化症病理状态。博苏替尼在此模型中显示出促进肌萎缩侧索硬化症患者来源运动神经元存活的能力,并在 SOD1 小鼠模型中延长了生存期,为肌萎缩侧索硬化症治疗提供了新的研究方向	博苏替尼是酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制酪氨酸激酶活性,它在细胞模型和临床试验中展示了潜在的治疗效益

患者来源诱导性多能干细胞是很好的药物筛选模型,但 ALS 中运动神经元的退行性变是多种因素共同介导的,包括运动神经元自主因素和非神经元因素,因此如何更好地模拟患者体内的病理改变,构建多种细胞共培养模型,是理解发病机制、提高药物筛选效率的关键。

3 展望 Prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 目前已有大量的研究分析了干细胞治疗 ALS 的可能性、治疗机制、治疗途径等,充分解析了不同干细胞治疗 ALS 的特点。间充质干细胞通过多种分子途径发挥免疫调节和神经保护作用,而 ALS 涉及多种病理过程,且发病机制不明确,目前更多的学者认为多靶点治疗可能有效,间充质干细胞的多种作用机制在 ALS 的治疗中非常有意义,但间充质

干细胞具有明显的时效性,因此需要更多的研究明确如何进行移植,包括移植途径、移植频率、细胞注射体积、位置等因素,可能为后期制定更有效的间充质干细胞治疗方案至关重要。神经干/祖细胞作为神经发生和胶质发生的来源,在 ALS 治疗中更多的希望其发挥代替治疗作用,但目前没有任何研究发现神经干/祖细胞能够分化成熟神经元发挥功能,而分化为星形胶质细胞的治疗效果十分有限,但根据 Svendsen CN 团队的研究发现神经干/祖细胞也是很好的药物释放系统,具有移植后存活时间长的特性,可通过基因改造等方式使细胞在特定的位置分泌基因或蛋白,具有更好的保持活性、提高靶向性等优势。诱导性多能干细胞及其衍生的细胞移植虽然避免了伦理和自身免疫排斥问题,但在移植过程中仍面临运动神经元特殊的解剖结构问题,因此,诱导性多能干细胞目前仅被作为细胞模型进行研究。

3.2 综述的重要意义和局限性 该综述涵盖了多种干细胞治疗 ALS 的研究进展,分析了不同干细胞治疗 ALS 的优劣势,结合了临床前研究与临床试验的成果,为从实验室到临床的转化提供了桥梁。同时深入探讨了干细胞治疗的关键问题,如细胞来源、数量、修饰手段、给药途径及细胞模型的现状,为未来干细胞治疗 ALS 提供了研究方向,也为药物筛选提供了思路。此外,文章总结了目前国际上重要的转化研究现状,为后续的转化研究提供线索。

该综述也存在一定的局限性,如:干细胞治疗的效果受个体差异影响,可能无法完全反映所有患者的治疗反应;此外,临床试验的规模和设计可能存在局限性,影响结果的普适性,长期效果和安全性数据也需进一步研究。

3.3 课题专家组对未来的建议 尽管干细胞治疗 ALS 的研究还存在一些挑战和限制,但随着技术的不断进步和研究的深入,相信未来会有更多的突破和进展。同时,也需要继续关注 and 评估干细胞治疗的安全性和有效性,以确保其能够为 ALS 患者带来真正的帮助和改善。除了上述目前已经应用的治疗方案外,替代治疗仍是非常受期待的治疗策略,因为 ALS 中运动神经元的退行性变目前仍是不可逆反应,只有通过替代治疗才有望阻止疾病发展,但是目前还有很多问题,如细胞分化的不可控性、运动神经元的特殊解剖定位等。中枢神经系统的不可再生特性使得 ALS 难以治愈,因此替代治疗的方案可能是 ALS 治疗的最理想方案,期待后续更多的研究为中枢神经系统的替代治疗提供线索。

作者贡献: 赵文、毕玉琳、付旭阳负责综述构思设计和文章写作校对,赵文、毕玉琳、付旭阳、段红梅参与文献收集、分析总结,杨朝阳、李晓光负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] CAMPISI L, CHIZARI S, HO JSY, et al. Clonally expanded CD8 T cells characterize amyotrophic lateral sclerosis-4. *Nature*. 2022;606(7916): 945-952.
- [2] ZONDLER L, MÜLLER K, KHALAJI S, et al. Peripheral monocytes are functionally altered and invade the CNS in ALS patients. *Acta Neuropathol*. 2016;132(3):391-411.
- [3] LIU X, HE J, GAO FB, et al. The epidemiology and genetics of Amyotrophic lateral sclerosis in China. *Brain Res*. 2018;1693(Pt A): 121-126.
- [4] XU L, CHEN L, WANG S, et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in urban China: a national population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):520-525.
- [5] TENDULKAR S, HEGDE S, GARG L, et al. Caspar, an adapter for VAPB and TER94, modulates the progression of ALS8 by regulating IMD/NFκB-mediated glial inflammation in a Drosophila model of human disease. *Hum Mol Genet*. 2022;31(17):2857-2875.
- [6] YAMAWAKI M, AKIBA M, MATSUMOTO N, et al. Defective neuronal and oligodendroglial differentiation by FTD3- and ALS17-associated Ile29-to-Val mutation of CHMP2B. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19: 100458.
- [7] LIANG D, LIN WJ, REN M, et al. m6A reader YTHDC1 modulates autophagy by targeting SQSTM1 in diabetic skin. *Autophagy*. 2022; 18(6):1318-1337.
- [8] ASSONI AF, GUERRERO EN, WARDENAAR R, et al. IFNγ protects motor neurons from oxidative stress via enhanced global protein synthesis in FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol*. 2024;34(1):e13206.
- [9] JIN S, SUN Z, FANG X, et al. A patient carrying a heterozygous p.Asn267Ser TARDBP missense mutation diagnosed as ALS and only involving lower motor neurons. *Neurol Sci*. 2023;44(2):777-782.
- [10] MCCAULEY ME, O'ROURKE JG, YÁÑEZ A, et al. C9orf72 in myeloid cells suppresses STING-induced inflammation. *Nature*. 2020;585(7823): 96-101.
- [11] SHAMMAS MK, HUANG X, WU BP, et al. OMA1 mediates local and global stress responses against protein misfolding in CHCHD10 mitochondrial myopathy. *J Clin Invest*. 2022;132(14):e157504.
- [12] YUAN T, WANG T, ZHANG J, et al. Robust and Multifunctional Nanoparticles Assembled from Natural Polyphenols and Metformin for Efficient Spinal Cord Regeneration. *ACS Nano*. 2023;17(18): 18562-18575.
- [13] MURPHY S, SCHMITT-JOHN T, DOWLING P, et al. Proteomic profiling of the brain from the wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis reveals elevated levels of the astrogliosis marker glial fibrillary acidic protein. *Eur J Transl Myol*. 2023;33(3):11555.
- [14] ABE K, ITOYAMA Y, SOBUE G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(7-8):610-617.
- [15] YU CH, DAVIDSON S, HARAPAS CR, et al. TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS. *Cell*. 2020; 183(3):636-649.e18.
- [16] OKANO H, MORIMOTO S. iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell*. 2022;29(2):189-208.
- [17] WALD-ALTMAN S, PICHINUK E, KAKHLON O, et al. A differential autophagy-dependent response to DNA double-strand breaks in bone marrow mesenchymal stem cells from sporadic ALS patients. *Dis Model Mech*. 2017;10(5):645-654.
- [18] SUNOHARA T, MORIZANE A, MATSUURA S, et al. MicroRNA-Based Separation of Cortico-Fugal Projection Neuron-Like Cells Derived From Embryonic Stem Cells. *Front Neurosci*. 2019;13:1141.
- [19] BOILLÉE S, YAMANAKA K, LOBSIGER CS, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science*. 2006;312(5778):1389-1392.
- [20] GIUNTI D, MARINI C, PARODI B, et al. Role of miRNAs shuttled by mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles in modulating neuroinflammation. *Sci Rep*. 2021;11(1):1740.
- [21] MARCONI S, BONACONSA M, SCAMBI I, et al. Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. *Neuroscience*. 2013;248:333-343.
- [22] MAGOTA H, SASAKI M, KATAOKA-SASAKI Y, et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells delays disease progression in the SOD1G93A transgenic amyotrophic lateral sclerosis rat model. *Brain Res*. 2021; 1757:147296.
- [23] CHIAROTTO GB, CARTAROZZI LP, PEREZ M, et al. Delayed onset, immunomodulation, and lifespan improvement of SOD1G93A mice after intravenous injection of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue. *Brain Res Bull*. 2022;186:153-164.
- [24] KOOK MG, LEE S, SHIN N, et al. Repeated intramuscular transplantations of hUCB-MSCs improves motor function and survival in the SOD1 G93A mice through activation of AMPK. *Sci Rep*. 2020;10(1):1572.
- [25] MAGOTA H, SASAKI M, KATAOKA-SASAKI Y, et al. Repeated infusion of mesenchymal stem cells maintain the condition to inhibit deteriorated motor function, leading to an extended lifespan in the SOD1G93A rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain*. 2021;14(1):76.
- [26] SUZUKI M, SVENDSEN CN. Ex Vivo Gene Therapy Using Human Mesenchymal Stem Cells to Deliver Growth Factors in the Skeletal Muscle of a Familial ALS Rat Model. *Methods Mol Biol*. 2016;1382: 325-336.
- [27] GOTKINE M, CARACO Y, LERNER Y, et al. Safety and efficacy of first-in-man intrathecal injection of human astrocytes (AstroRx®) in ALS patients: phase I/IIa clinical trial results. *J Transl Med*. 2023;21(1):122.
- [28] SIRONI F, VALLAROLA A, VIOLATTO MB, et al. Multiple intracerebroventricular injections of human umbilical cord mesenchymal stem cells delay motor neurons loss but not disease progression of SOD1G93A mice. *Stem Cell Res*. 2017;25:166-178.
- [29] IZRAEL M, SLUTSKY SG, ADMONI T, et al. Safety and efficacy of human embryonic stem cell-derived astrocytes following intrathecal transplantation in SOD1G93A and NSG animal models. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):152.

- [30] TERASHIMA T, KOBASHI S, WATANABE Y, et al. Enhancing the Therapeutic Efficacy of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells with Growth Factor-Expressing Mesenchymal Stem Cells for ALS in Mice. *iScience*. 2020;23(11):101764.
- [31] BOHACIAKOVA D, HRUSKA-PLOCHAN M, TSUNEMOTO R, et al. A scalable solution for isolating human multipotent clinical-grade neural stem cells from ES precursors. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):83.
- [32] JAVORKOVA E, MATEJCKOVA N, ZAJICOVA A, et al. Immunomodulatory Properties of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Healthy Donors. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019;14(2):215-225.
- [33] YUN YC, JEONG SG, KIM SH, et al. Reduced sirtuin 1/adenosine monophosphate-activated protein kinase in amyotrophic lateral sclerosis patient-derived mesenchymal stem cells can be restored by resveratrol. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(1):110-115.
- [34] OH YS, KIM SH, CHO GW. Functional Restoration of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient-Derived Mesenchymal Stromal Cells Through Inhibition of DNA Methyltransferase. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(4):613-620.
- [35] PETROU P, KASSIS I, YAGHMOUR NE, et al. A phase II clinical trial with repeated intrathecal injections of autologous mesenchymal stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(10):693-706.
- [36] OH KW, MOON C, KIM HY, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(6):590-597.
- [37] RUEGSEGG C, MAHARJAN N, GOSWAMI A, et al. Aberrant association of misfolded SOD1 with Na(+)/K(+)ATPase- α 3 impairs its activity and contributes to motor neuron vulnerability in ALS. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):427-451.
- [38] KIM HY, KIM H, OH KW, et al. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem Cells*. 2014;32(10):2724-2731.
- [39] AN D, FUJIKI R, IANNITELLI DE, et al. Stem cell-derived cranial and spinal motor neurons reveal proteostatic differences between ALS resistant and sensitive motor neurons. *Elife*. 2019;8:e44423.
- [40] LEE HJ, KIM KS, AHN J, et al. Human motor neurons generated from neural stem cells delay clinical onset and prolong life in ALS mouse model. *PLoS One*. 2014;9(5):e97518.
- [41] GUTTENPLAN KA, WEIGEL MK, ADLER DI, et al. Knockout of reactive astrocyte activating factors slows disease progression in an ALS mouse model. *Nat Commun*. 2020;11(1):3753.
- [42] LEPORE AC, RAUCK B, DEJEA C, et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease. *Nat Neurosci*. 2008;11(11):1294-1301.
- [43] KNIPPENBERG S, RATH KJ, BÖSELT S, et al. Intraspinal administration of human spinal cord-derived neural progenitor cells in the G93A-SOD1 mouse model of ALS delays symptom progression, prolongs survival and increases expression of endogenous neurotrophic factors. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(3):751-764.
- [44] KLEIN SM, BEHRSTOCK S, MCHUGH J, et al. GDNF delivery using human neural progenitor cells in a rat model of ALS. *Hum Gene Ther*. 2005;16(4):509-521.
- [45] SUZUKI M, MCHUGH J, TORK C, et al. GDNF secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *PLoS One*. 2007;2(8):e689.
- [46] GOWING G, SHELLEY B, STAGGENBORG K, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting human neural progenitors show long-term survival, maturation into astrocytes, and no tumor formation following transplantation into the spinal cord of immunocompromised rats. *Neuroreport*. 2014;25(6):367-372.
- [47] CHENNAMPALLY P, SAYED-ZAHID A, SOUNDARARAJAN P, et al. Author Correction: A microfluidic approach to rescue ALS motor neuron degeneration using rapamycin. *Sci Rep*. 2021;11(1):19743.
- [48] MELAMED Z, LÓPEZ-ERAUSKIN J, BAUGHN MW, et al. Premature polyadenylation-mediated loss of stathmin-2 is a hallmark of TDP-43-dependent neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2019;22(2):180-190.
- [49] GUERRA SAN JUAN I, NASH LA, SMITH KS, et al. Loss of mouse *Stmn2* function causes motor neuropathy. *Neuron*. 2022;110(10):1671-1688.e6.
- [50] IIDA M, MIYAZAKI I, TANAKA K, et al. Dopamine D2 receptor-mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinirole, a dopamine agonist. *Brain Res*. 1999;838(1-2):51-59.
- [51] TANAKA K, MIYAZAKI I, FUJITA N, et al. Molecular mechanism in activation of glutathione system by ropinirole, a selective dopamine D2 agonist. *Neurochem Res*. 2001;26(1):31-36.
- [52] DU F, LI R, HUANG Y, et al. Dopamine D3 receptor-preferring agonists induce neurotrophic effects on mesencephalic dopamine neurons. *Eur J Neurosci*. 2005;22(10):2422-2430.
- [53] HÖGLINGER GU, RIZK P, MURIEL MP, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci*. 2004;7(7):726-735.
- [54] FUJIMORI K, ISHIKAWA M, OTOMO A, et al. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med*. 2018;24(10):1579-1589.
- [55] IMAMURA K, IZUMI Y, WATANABE A, et al. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*. 2017;9(391):eaaf3962.
- [56] GOTO K, IMAMURA K, KOMATSU K, et al. Simple Derivation of Spinal Motor Neurons from ESCs/iPSCs Using Sendai Virus Vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017;4:115-125.
- [57] COOK CN, WU Y, ODEH HM, et al. C9orf72 poly(GR) aggregation induces TDP-43 proteinopathy. *Sci Transl Med*. 2020;12(559):eabb3774.
- [58] ESHIMA J, O'CONNOR SA, MARSCHALL E, et al. Molecular subtypes of ALS are associated with differences in patient prognosis. *Nat Commun*. 2023;14(1):95.

(责任编辑: MZH, ZN, QY, ZM)