

干细胞治疗阿尔茨海默病的研究热点与前沿

谢刘刚^{1, 2}, 崔书克³, 郭楠楠⁴, 李遨宇^{1, 2}, 张菁瑞^{1, 2}<https://doi.org/10.12307/2025.026>

投稿日期: 2023-11-16

采用日期: 2023-12-28

修回日期: 2024-02-03

在线日期: 2024-02-22

中图分类号:

R459.9; R319; R-1

文章编号:

2095-4344(2025)07-01475-11

文献标识码: A

文章快速阅读: 干细胞治疗阿尔茨海默病的关键问题

研究起点

- ◆ Web of Science 核心合集数据库
- ◆ 干细胞治疗
- ◆ 阿尔茨海默病
- ◆ CiteSpace 软件
- ◆ VOSviewer 软件
- ◆ 文献计量学
- ◆ 可视化分析

阿尔茨海默病

干细胞

中心问题

可视化

文献计量

知识图谱

研究分支

- ◆ 发文量趋势
- ◆ 国家/地区分析
- ◆ 研究机构分析
- ◆ 研究作者分析
- ◆ 期刊分析
- ◆ 关键词分析
- ◆ 研究热点前沿
- ◆ 临床应用

文题释义:

阿尔茨海默病: 是一种进行性神经退行性疾病, 临床表现一般包括记忆力减退、认知功能下降和行为改变等, 确切病因尚不完全清楚, 认可度较高的主要有遗传因素、蛋白代谢异常、神经元损伤及环境因素。目前尚无完全治愈该病的方法, 其治疗和护理一般需要综合性干预, 包括药物疗法、认知训练及行为疗法。

文献计量学: 指应用数学及统计学方法来分析文献数量、质量和影响力的学科, 主要涉及对文献的引用、作者、期刊和研究主题等方面进行定量分析, 帮助研究人员评估学术研究的影响力、趋势和发展方向。

摘要

背景: 干细胞具有促进神经再生、修复受损神经、抑制炎症反应和神经细胞凋亡的作用, 为阿尔茨海默病治疗提供了一种全新的途径。

目的: 对2004–2023年国际发表的干细胞治疗阿尔茨海默病的文献进行文献计量学分析, 揭示干细胞治疗阿尔茨海默病的研究热点和趋势。

方法: 以Web of Science核心合集数据库为来源, 利用Excel、VOSviewer、Citespace软件对2004–01–01/2023–10–31发表的与干细胞和阿尔茨海默病相关的文献进行年发文量、国家、机构、期刊/共被引期刊、作者和关键词等的可视化分析。

结果与结论: 共纳入核心文献3 521篇, 年发文量逐年攀升; 美国是发文最多的国家, 哈佛医学院是最高产的机构, Maiese kenneth是发文量最多的作者, 《International Journal of Molecular Sciences》在该领域发文量最多, 《PLOS One》发表的文献被引次数最多; 目前干细胞治疗阿尔茨海默病领域以病理生理机制和动物实验研究为侧重点, “神经发生”“氧化应激”“细胞外囊泡”“间充质干细胞”是该领域研究的趋势热点。干细胞治疗阿尔茨海默病具有广阔的前景, 未来应加强机构和作者间的交流合作, 深入探索干细胞治疗阿尔茨海默病的主要机制, 解决临床可能遇到的免疫排斥、有效性及安全性等问题, 进一步挖掘干细胞在阿尔茨海默病治疗中的潜力。

关键词: 干细胞; 阿尔茨海默病; 文献计量学; 可视化分析; 研究热点与前沿

Research hotspots and frontiers of stem cells for Alzheimer's disease

Xie Liugang^{1, 2}, Cui Shuke³, Guo Nannan⁴, Li Aoyu^{1, 2}, Zhang Jingrui^{1, 2}

¹First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; ²Fourth Ward, Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ³Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; ⁴School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Xie Liugang, Master candidate, First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Cui Shuke, MD, Professor, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Stem cells can promote nerve regeneration, repair damaged nerves, inhibit inflammation and apoptosis of nerve cells, and provide a new way for the treatment of Alzheimer's disease.

OBJECTIVE: To make a bibliometrical analysis of the articles on stem cell therapy for Alzheimer's disease published internationally from 2004 to 2023, in order to reveal the research hotspot and trend of stem cell therapy for Alzheimer's disease.

¹ 河南中医药大学第一临床医学院, 河南省郑州市 450046; ² 河南中医药大学第一附属医院脑病科四病区, 河南省郑州市 450000; ³ 河南中医药大学, 河南省郑州市 450046; ⁴ 河南中医药大学儿科医学院, 河南省郑州市 450000

第一作者: 谢刘刚, 男, 1994年生, 河南省周口市人, 汉族, 硕士在读, 主要从事中医药防治脑血管疾病的研究。

通讯作者: 崔书克, 博士, 教授, 河南中医药大学, 河南省郑州市 450046

<https://orcid.org/0009-0006-0745-2044> (谢刘刚)

基金资助: 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目 (STG-ZYX03-202130), 项目负责人: 崔书克; 2021年河南省高等教育教学改革研究与实践项目立项项目 (2021SJGLX175), 项目名称: 构建模拟医院一体化实践教学体系在中医类院校的应用与研究, 项目负责人: 崔书克

引用本文: 谢刘刚, 崔书克, 郭楠楠, 李遨宇, 张菁瑞. 干细胞治疗阿尔茨海默病的研究热点与前沿 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(7):1475-1485.



METHODS: From the Web of Science Core Collection database, by using Excel, VOSviewer, and Citespace software, the annual number of publications, countries, institutions, journals/co-cited journals, authors, and keywords of articles related to stem cells and Alzheimer's disease published from January 1, 2004 to October 31, 2023 were visually analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 3 521 core papers were included, and the number of published papers increased year by year. The United States is the country with the most papers. Harvard Medical School is the most prolific institution. Maiese kenneth is the author with the most papers. *International Journal of Molecular Sciences* has the most papers in this field. The journal *PLoS One* published the most citations. At present, the field of stem cell therapy for Alzheimer's disease focuses on pathophysiological mechanism and animal experimental research, and "neurogenesis", "oxidative stress", "extracellular vesicles", and "mesenchymal stem cells" are the research trends in this field. Stem cell therapy for Alzheimer's disease has broad prospects. In the future, exchanges and cooperation between institutions and authors should be strengthened to further explore the main mechanism of stem cell therapy for Alzheimer's disease, solve possible clinical problems such as immune rejection, effectiveness, and safety, and further tap the potential of stem cells in the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: stem cell; Alzheimer's disease; bibliometrics; visual analysis; research hotspots and frontiers

Funding: Chinese Medicine Discipline Construction Project of Characteristic Backbone Discipline in Henan Province, No. STG-ZYX03-202130 (to CSK); Application and Research of Constructing Integrated Practice Teaching System of Simulated Hospital in TCM colleges and Universities in 2021, No. 2021SJGLX175 (to CSK)

How to cite this article: XIE LG, CUI SK, GUO NN, LI AY, ZHANG JR. Research hotspots and frontiers of stem cells for Alzheimer's disease. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(7):1475-1485.

0 引言 Introduction

阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经退行性疾病^[1-2],起病隐匿、进展缓慢,临床表现主要为认知功能减退、记忆力下降、失语失用、性格和行为改变等^[3],病理特征主要包括β-淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结、神经炎症、神经元丢失和死亡等^[4-5]。研究显示,预计2050年阿尔茨海默病的发病率将提高3倍^[6]。基于这一现状,阿尔茨海默病的治疗必然是未来的研究焦点之一,而目前的主流药物疗法有效性很低,只能改善阿尔茨海默病的部分症状、延缓病程进展速度,因此,亟需新的治疗方法来有效延缓、阻止甚至逆转阿尔茨海默病的病理进程^[7-8]。

传统观念认为人体的神经细胞不可再生,一旦遭到损伤或破坏只能由胶质细胞弥补填充,干细胞的出现打破了这一常规观念,为阿尔茨海默病的治疗提供了一种崭新的思路视野。研究表明,干细胞可以通过促进神经发生、替代丢失神经元、减少氧化应激和促进受损神经修复来改善阿尔茨海默病患者的认知功能^[9-11]。干细胞治疗阿尔茨海默病引起了国内外研究人员的广泛关注。

近年来有关干细胞治疗阿尔茨海默病的动物实验及临床研究文献日益增多,但缺乏这一领域研究成果的系统总结和可视化分析方面的研究。文献计量学分析是一种通过视觉表现法预测某一学科知识结构和热点的统计方法^[12]。读者阅读这类文献可以对某一学科领域的定量信息有一定认识^[13],为医学科研研究提供一种新的

研究思路和方法。该文运用文献计量学从不同角度对2004–2023年干细胞治疗阿尔茨海默病这一领域的研究文献进行梳理和可视化分析,总结其研究现状及进展,预测未来的研究热点,以期今后干细胞治疗阿尔茨海默病领域的基础科研和临床新药研究提供参考与借鉴。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 数据来源和检索策略 为使文献检索更为全面,避免文献检索带来的偏差,2名作者在2023-11-05首先使用PubMed MeSH Database确定检索的主题词及其同义词,其次基于Web of Science核心合集数据库(Web of Science Core Collection, WOSCC)检索与干细胞治疗阿尔茨海默病相关的文献,根据研究需要确定检索策略为TS=(Alzheimer OR "Alzheimer's disease")AND TS=("Stem Cells" OR "Cell, Stem" OR "Cells, Stem" OR "Stem Cell" OR "Progenitor Cells" OR "Cell, Progenitor" OR "Cells, Progenitor" OR "Progenitor Cell" OR "Mother Cells" OR "Cell, Mother" OR "Cells, Mother" OR "Mother Cell" OR "Colony-Forming Unit" OR "Colony Forming Unit" OR "Colony Forming Units" OR "Colony Forming Units"),时间跨度为2004-01-01/2023-10-31,文献类型为Articles和Review Articles,语种为English。2名作者交叉检索后筛选排除信件、报纸、会议论文、新闻等不合格的文献,剔除重复文献,最终得到研究论文2 248篇和综述论文1 273篇,共3 521篇。为避免Web of Science核心合集数据

库每日更新数据带来的检索结果数据偏差,故以上工作均在2023-11-05完成。文献检索及筛选流程见图1。

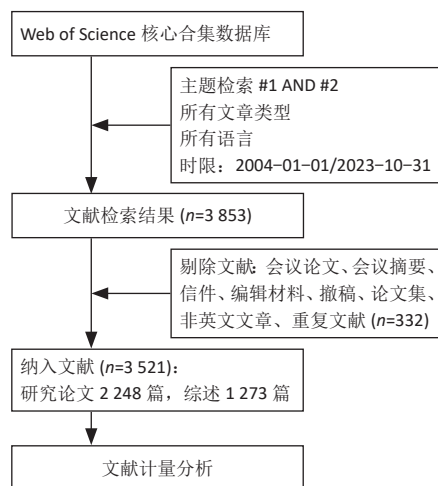


图1 | 文献检索及筛选流程图

1.2 研究方法

1.2.1 软件选择 该文数据分析使用的软件包括Excel、CiteSpace 6.1.R6(advanced)、VOSviewer 1.6.20。CiteSpace是由美国Drexel大学陈超美教授及其团队研究开发的文献可视化分析软件,其基于动态网络分析技术,通过对某研究领域文献的分析呈现出各领域的知识图谱,对各领域的关键研究和热点趋势进行分析及预测^[14]。VOSviewer是莱顿大学科学技术研究中心基于相似性可视化技术研发的可以用来创建和可视化文献计量的软件,功能强大,具有便捷、直观的特点^[15]。

1.2.2 数据导入 将检索筛选剔除后的文献分别以纯文本格式和制表符格式导出,记录内容选择全纪录与引用的参考文献,然后



在 JAVA 环境下将文献分别导入到 CiteSpace 6.1.R6(advanced) 软件和 VOSviewer 1.6.20 软件分析相关指标。

1.2.3 参数设置 将 CiteSpace 6.1.R6(advanced) 软件“Time slicing”设置为 2004-01-01/2023-10-31, “Years Per slicing”选择 1 年; “Selection Criteria”选择 TOP N, 阈值为 50; 由于文献量较大, 为凸显重点, 选择 Pruning 网络裁剪, 参数设置为 Pathfinder、Pruning sliced networks、Pruning the merged network。VOSviewer 1.6.20 软件依据文献来源数据库设置“Choose type of data”为“Create a map based on a bibliographic data”, 参数选择“Read data from bibliographic database files”。

1.3 研究指标 使用 Excel 软件制作发文量趋势等相应图表, 统计分析干细胞治疗阿尔茨海默病领域文献发文量。利用 CiteSpace 6.1.R6(advanced)、VOSviewer 1.6.20 软件分别从国家/地区、发文机构、作者、期刊/共被引期刊、关键词几个方面对纳入文献进行共现、聚类分析, 生成相应图谱, 揭示该领域的研究现状及不同时期的研究热点, 预测未来的研究趋势。

2 结果 Results

2.1 发文量趋势 在 CiteSpace 软件分析的数据基础上, 使用 Excel 制作年发文量趋势图(图 2)。近 20 年干细胞治疗阿尔茨海默病领域共发表文献 3 521 篇, 整体来看年发文量呈稳定上升趋势, 只有在 2006-2007 年、2014-2015 年出现少量下降, 而在 2015-2022 年增长趋势显著, 这表明干细胞治疗阿尔茨海默病的研究已经引起了研究人员的极大兴趣。2020 年发文数量急剧增加, 是近年来发文量增长率最高的一年, 达到了 26.1%。2021 年、2022 年发文量仍分别以 10.2%、5.5% 的增长率上涨, 2022 年发文量达到顶峰。由于 2023 年的文献只统计至 10 月, 所以会出现断崖式下跌的情况, 但根据目前的趋势来看 2023 年的发文量将会继续增加。

2.2 国家/地区合作分析 3 521 篇文献分别来自 94 个国家/地区。表 1 罗列了近 20 年发文量最多的前 10 个国

家。其中, 美国的发文量(1 211 篇, 占比 34.39%)、文献被引用次数(74 720 次)、平均引用量(61.70)和总连接强度(474)均位居第一, 这表明美国在该领域的影响力最大。加拿大的发文量位居第 10 位, 但其平均引用量高居第 2, 这意味着虽然加拿大在该领域的发文量较少但文章质量高, 易被其他学者所接受。例如不列颠哥伦比亚大学学者在 2009 年发表的 1 篇关于干细胞在神经系统疾病中发挥作用的综述^[16], 这篇文献被国内外学者大量引用。对该领域发表文献数量 5 篇以上的国家/地区进行合作网络分析(图 3), 反映了该领域内国家/地区的合作关系, 图谱共纳入 54 个国家/地区, 合作关系连线 495 条, 总链接强度 1 939, 这表明国家/地区间存在一定强度的合作关系。链接强度前 5 名的国家分别为美国、中国、英国、德国、意大利。

2.3 机构分布和合作分析 通过 VOSviewer 软件对发文量在 20 篇以上的机构(59 家)进行分析, 制作发文量前 10 的机构排名表(表 2)。从表 2 可以看出, 前 10 位机构的发文量均在 40 篇以上, 被引次数均高于 1 100 次, 平均每篇文献被引次数均在 27 以上。发文量前 3 的机构分别是哈佛医学院(72 篇, 占比 2.04%)、伦敦大

学学院(53 篇, 占比 1.50%)、中国科学院(52 篇, 占比 1.477%)和加州大学圣地亚哥分校(52 篇, 占比 1.477%), 分别位于美国、英国和中国。哈佛医学院发表的文献最多, 同时其被引次数也位居前列, 这表明哈佛医学院在该领域的研究能被大多数研究者所接受, 其主要研究方向之一为神经退行性疾病的基础实验和临床诊断、治疗的研究^[17-19]。图 4 为主要机构的合作网络图, 图中圆形节点越大代表发文量越多, 节点之间连线越粗代表机构之间联系更为密切, 该图表明不同国家的机构间已经形成了一定规模的合作关系, 但主要的合作关系还是在国内。

2.4 作者合作分析 根据普赖斯定律计算核心作者最低发文量^[20], 计算公式为: $M \approx 0.749 \times \sqrt{n_{max}}$, 其中, M 为核心作者的最低发文量, n_{max} 为发文量最多作者的文献数量。利用 VOSviewer 分析得出 $n_{max}=24$, 计算 $M \approx 3.67$, 故发文量 ≥ 4 篇的作者为核心作者, 共 463 位, 发文量 2 701 篇, 占比 76.71%, 大于普莱斯定律的半数标准, 因此可以认为干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究者有各自的研究团体。表 3 为发文量前 10 的作者排名, 其中美国纽约分子与信号研究中心的 Maiese, kenneth 教授发文量最多,

表 1 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病文献发文量前 10 的国家

序号	国家	发文量	被引次数	平均引用量	链接强度
1	USA(美国)	1 211	74 720	61.70	474
2	China(中国)	677	15 332	22.65	168
3	England(英国)	249	14 063	56.48	172
4	Germany(德国)	229	13 079	57.11	152
5	Italy(意大利)	217	8 790	40.51	102
6	Japan(日本)	208	8 942	42.99	88
7	South Korea(韩国)	207	8 759	42.31	70
8	India(印度)	141	3 650	25.89	62
9	Spain(西班牙)	134	4 742	35.39	74
10	Canada(加拿大)	132	7 553	57.22	78

表 2 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病文献发文量前 10 的机构

序号	机构	发文量	被引次数	平均引用量
1	Harvard med sch(哈佛医学院)	72	3 246	45.08
2	Ucl(伦敦大学学院)	53	3 267	61.64
3	Chinese acad sci(中国科学院)	52	2 011	38.67
4	Univ calif san diego(加州大学圣地亚哥分校)	52	7 067	135.90
5	Shanghai jiao tong univ(上海交通大学)	45	1 297	28.82
6	Tongji univ(同济大学)	44	1 192	27.09
7	Univ calif irvine(加州大学欧文分校)	42	3 618	86.14
8	Columbia univ(哥伦比亚大学)	41	3 318	80.93
9	Fudan univ(复旦大学)	40	1 342	33.55
10	Seoul natl univ(首尔大学)	40	1 309	32.73

表 3 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病文献发文量前 10 的作者

序 号	作者	发文量	被引次数	平均引用量
1	Maiese, kenneth	24	1 511	62.96
2	Blurton-jones, Mathew	19	2 200	115.79
3	Okano, Hideyuki	19	1 249	65.74
4	Na, Duk l.	18	258	14.33
5	Chang, Jong wook	17	535	31.47
6	Zetterberg, Henrik	17	439	25.82
7	Koistinaho, Jari	17	518	30.47
8	Tsai, Li-huei	17	2 131	125.35
9	Tanzi, Rudolph e.	16	1 868	116.75
10	Li, Yan	16	479	29.94

其在神经退行性疾病和神经再生方面做了大量基础研究^[21-22]；被引次数最高(2 200 次)的是加州大学欧文分校的 Blurton-jones, Mathew 教授，其均篇引用量高达 115.79。

通过 VOSviewer 软件可视化分析生成该领域核心专家学者及其研究团队的合作关系图谱(图 5)，图中颜色深浅代表该领域核心专家学者的研究产力热度，颜色越深代表热度越高；核心专家团队之间的合作程度由其分布密度代表，距离越近代表合作程度越高。可以看到该领域核心带头人显著，并且大部分学者均有自己的研究团队，团队内部合作紧密，不足之处在于不同研究团队之间的合作关系较少。

2.5 发文期刊和共被引期刊分析

通过 VOSviewer 软件分析发现，从 2004-01-01/2023-10-31 共有 812 家期刊在干细胞治疗阿尔茨海默病领域发表了 3 521 篇文章。从表 4 可以看出，发文量前 10 的期刊发文量均在 50 篇以上。其中《International Journal of Molecular Sciences》期刊累计发文量最多(共 127 篇，占比 3.61%)，其被引次数 2 959 次，位居第二，这说明该期刊对干细胞治疗阿尔茨海默病领域比较重视，同时在该领域也具有一定的影响力。被引次数最多的期刊是

《Plos One》，共发表了 68 篇文献，被引次数高达 3 235 次，平均每篇被引次数约为 48 次，这表明该期刊在此领域具有较高的学术影响力，发表的研究成果具有一定突破性，更容易被国内外专家所接受，该期刊在此领域的发文方向之一是基于诱导多能干细胞创建阿尔茨海默病三维模型^[23-24]，如 WASEEM K RAJA 从诱导多能干细胞中建立了一套有效性更高的阿尔茨海

默病病理模型系统，以帮助研究阿尔茨海默病的发病机制。

共被引期刊是指发表于 2 个不同期刊的文章同时被一篇文章所引用的情况。共被引最多的前 10 种期刊的被引次数决定了它们的影响力^[25]。

如表 4 所示，共被引次数最多的期刊是《Journal of Neuroscience》(10 146 次)，其次是《Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America》(9 743 次)和《Nature》(8 984 次)。图 6、7 是通过 VOSviewer 制作的发文期刊和共被引期刊网络图，其节点不同的颜色代表期刊聚类的研究方向不同，节点的大小代表该领域内期刊文献的被引次数，节点之间的连线代表不同的被引/共被引关联程度，连线的粗细与被引/共被引期刊的关联程度相关，其中《PLoS One》《Cells》《Journal of Alzheimers Disease》三家期刊的发文量和共被引次数均较高，领域内影响力较大。

2.6 关键词分析

2.6.1 共现分析 该文利用 VOSviewer 和 Citespace 对关键词进行处理分析，得到如下研究频次表、共现网络图、密度图、聚类图谱、时间线图谱以及突现图谱。表 5 主要展示了研究频次

前 10 的关键词，其中 Alzheimer(阿尔茨海默病)(1 873 次)、stem cells(干细胞)(737 次)、mouse model(小鼠模型)(668 次)位居前 3，说明在干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究文献大多与动物实验有关。

关键词作为一篇文章的要点，通过其密度分布图可以了解到该领域内此关键词的探究热度。如图 8 所示，利用 VOSviewer 制作关键词密度分布图，颜色越深代表其研究热度越高，关键词的关联程度由关键词之间的距离表示，距离越近关联程度越高。

2.6.2 聚类分析 利用聚类分析对纳入的关键词进行聚类并总结研究主题，有助于研究人员识别热门话题，协助学者们更好地理解当前的科学关注点^[25]。利用 Citespace 对关键词进行知识图谱的聚类分析(图 9)，聚类显示设置为 0-15，进一步预测当前的研究热点方向。根据聚类模块值 Q 值、S 值确定聚类结果的合理性和有效性：Q 值 > 0.3 则表示聚类结构显著，S > 0.5 则聚类结果合理，S > 0.7 则聚类结果可信度高^[26]。结果显示：Q 值 = 0.917 3 > 0.3，S 值 = 0.938 8 > 0.7，说明该文关键词聚类结果具有高度的显著性和合理性。聚类号越小代表该聚类的研究热度越高，对各聚类进一步

表 4 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病文献发文量和共被引文献前 10 的期刊

序号	期刊	发文量	被引次数	共被引期刊	被引次数
1	International Journal of Molecular Sciences	127	2 959	J Neurosci	10 146
2	Journal of Alzheimers Disease	100	2 565	P Natl Acad Sci USA	9 743
3	Molecular Neurobiology	68	1 728	Nature	8 984
4	Plos One	68	3 235	J Biol Chem	6 637
5	Stem Cell Research	62	459	Science	6 365
6	Cells	61	950	PLoS One	5 736
7	Neural Regeneration Research	56	1 096	Neuron	5 502
8	Scientific Reports	55	1 865	Cells	5 394
9	Frontiers in Cellular Neuroscience	54	2 085	J Neurochem	4 028
10	Frontiers in Aging Neuroscience	50	2 051	J Alzheimers Dis	3 844

表 5 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域研究频次前 10 的关键词

序号	关键词	研究频次
1	Alzheimer(阿尔茨海默病)	1 873
2	stem cells(干细胞)	737
3	mouse model(小鼠模型)	668
4	neural stem cells(神经干细胞)	528
5	amyloid beta(β-淀粉样蛋白)	458
6	Neurogenesis(神经发生)	431
7	Brain(脑)	422
8	Expression(表达)	389
9	oxidative stress(氧化应激)	356
10	parkinson's disease(帕金森病)	354



图 2 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域文献发量

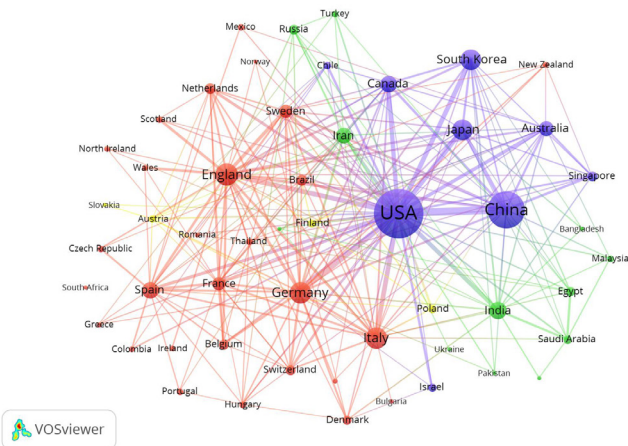


图 3 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域国家 / 地区合作网络图

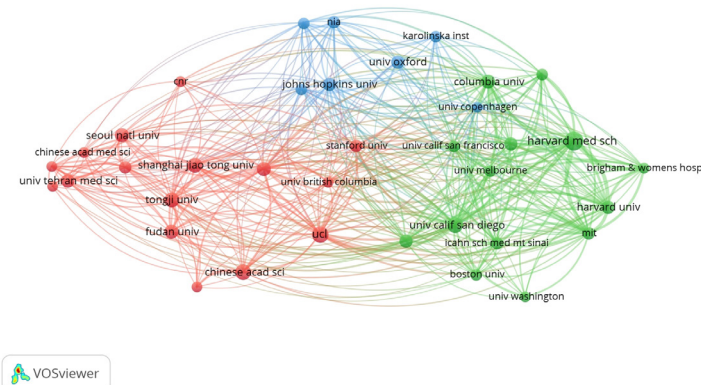


图 4 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域研究机构合作网络图

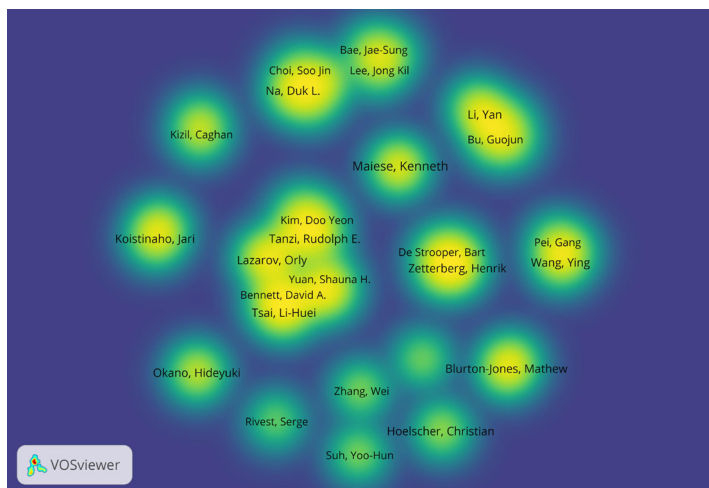


图 5 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域作者合作密度图

总结：聚类 #3、聚类 #4、聚类 #5、聚类 #7、聚类 #15 为干细胞具体分类；聚类 #2、聚类 #6、聚类 #9 为不同疾病名称；聚类 #1、聚类 #8、聚类 #10、聚类 #11、聚类 #13、聚类 #14 侧重于阿尔茨海默病的病理生理；聚类 #0、聚类 #12 为阿尔茨海默病的治疗。

2.6.3 时间线分析 基于 Citespace 关键词聚类图谱，进一步利用 Citespace 软件，设置时间切片为 1，生成关键词时间线图谱 (图 10)，在此基础上了解该领域热点主题词时间分布情况，预测未来发展趋势。图中直线线条代表 0-15 不同的聚类，线段上的圆形节点对应此聚类下的关键词，节点越大则关键词出现的频次越高。聚类 #0、聚类 #3、聚类 #4、聚类 #14 出现的时间跨度均较长，一直是研究的热点方向。大多数关键词在近 20 年的时间内均以较高的频次被引用，如小鼠模型 (mouse model)、神经发生 (neurogenesis) 等，但也有部分关键词仅仅短暂出现过几年，如创伤性脑损伤 (traumatic brain injury)、记忆缺失 (memory deficit)、认知功能 (cognitive function) 等。如图 10 所示，近 20 年来该领域的研究热点一直是成人神经发生 (adult neurogenesis)^[27-28]、间充质干细胞 (mesenchymal stem cells)^[29-30]、氧化应激 (oxidative stress) 等方向^[31-32]。

2.6.4 突现分析 关键词突现是指某一时间段内关键词高频出现的现象，反映了不同时期内某一领域的研究热点，并且可进一步预测该领域未来的研究趋势^[33]。故为了更加深入了解干细胞治疗阿尔茨海默病领域突现的研究热点，该文进一步利用 Citespace 软件的“Bursts”功能对关键词进行分析总结，并按时间排列呈现排名前 20 的关键词，结果如图 11 所示。从图可以看出，大部分关键词的突现发生在 2017-2023 年，与此同时，干细胞治疗阿尔茨海默病领域也进入了发文高峰期。

通过对图 11 的分析总结，可以将干细胞治疗阿尔茨海默病领域关键词突现历程分为 2 个阶段：第一阶段是 2005-2016 年，在此期间的主要关键词主要是神经祖细胞 (neural

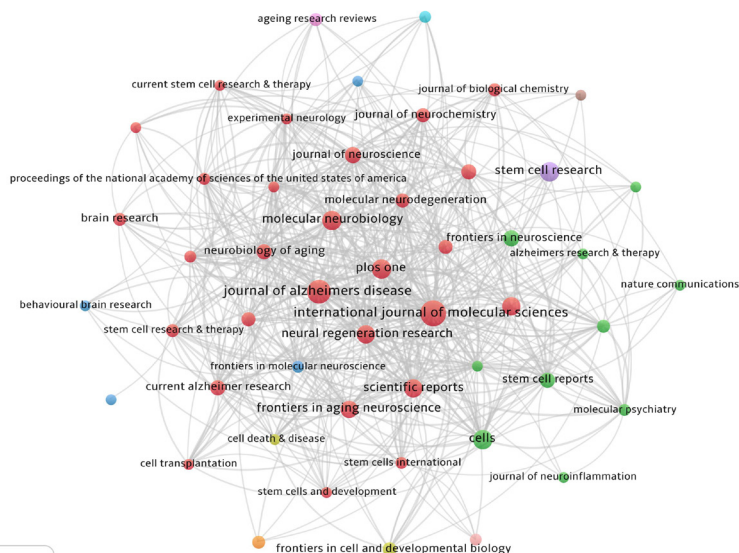


图 6 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域发文期刊合作网络图

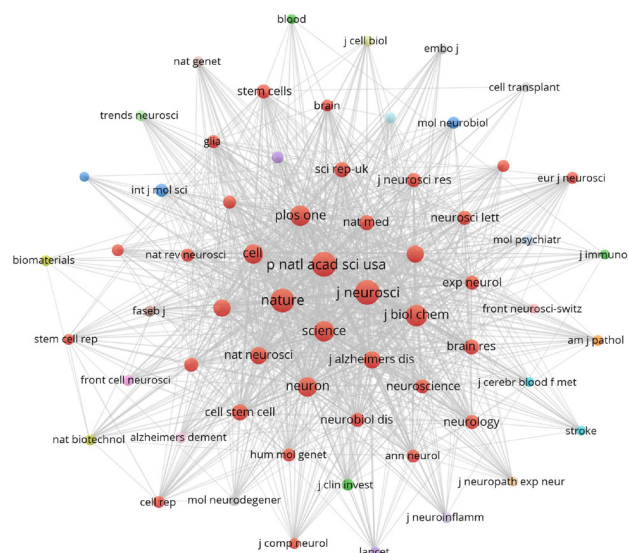


图 7 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域共被引期刊合作网络图

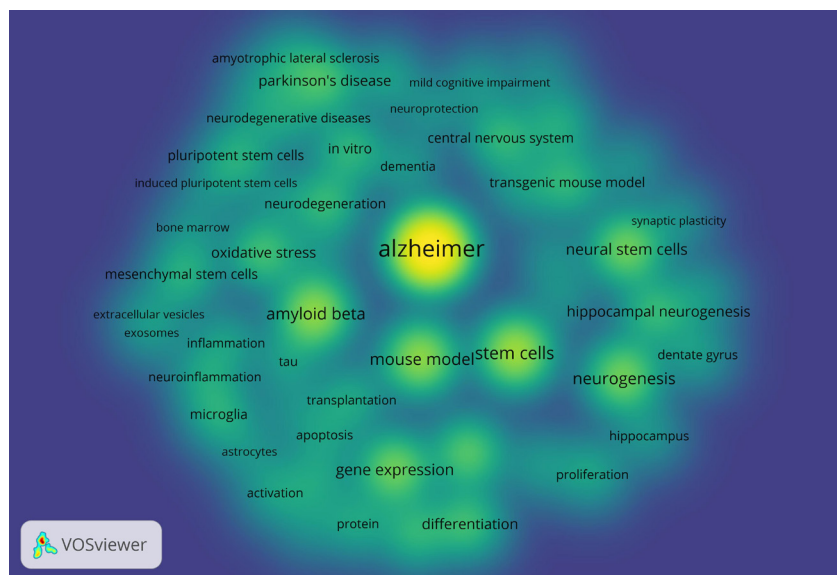


图 8 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域关键词密度图

progenitor cell)、胚胎干细胞 (embryonic stem cell)、齿状回 (dentate gyrus)、亚脑室区 (subventricular zone)、转基因鼠 (transgenic mice), 其中亚脑室区的突现强度最大, 表明在这个阶段该领域的研究重点主要是围绕机制和动物实验研究; 第二阶段是 2017-2023 年, 此阶段的关键词主要是细胞外囊泡 (extracellular vesicle)、 α 核蛋白 (alpha synuclein)、tau 蛋白、线粒体功能障碍 (mitochondrial dysfunction), 其中突现强度最大的关键词是细胞外囊泡, 这也是近期新兴的一个研究热潮。文献证实神经炎症是阿尔茨海默病发病的重要机制之一, Morris Losurdo、Allaura S Cone 等发现分泌于间充质干细胞的细胞外囊泡可以减轻阿尔茨海默病发病的炎症反应和氧化应激反应, 重塑受损神经通路, 改善阿尔茨海默病患者的学习和认知功能^[34-35]。

3 总结与展望 Summary and prospects

阿尔茨海默病是发病率最高的神经退行性疾病,并且发病率随着年龄增长而增加,以 65 岁以上的老年人为著^[36]。基于目前人口老龄化日益加剧的现状,加以现在的治疗手段尚不能有效阻止阿尔茨海默病的进展,而干细胞疗法的出现为阿尔茨海默病治疗提供了新思路,因此干细胞疗法已经成为研究阿尔茨海默病治疗手段的热点及希望之一。该文基于文献计量学及可视化分析,利用 CiteSpace 6.1.R6(Advanced)、VOSviewer 1.6.20 软件对 WOSCC 数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域的 3 521 篇文献进行分析总结,并绘制相应图谱,展现近 20 年干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究概况及热点趋势。

3.1 研究现状

该文共纳入 3 521 篇文献, 涵盖了 2004-2023 年干细胞治疗阿尔茨海默病的研究。该领域的发文章量逐年攀升, 受到国际研究学者的关注度越来越高, 整体处于增长、发展的态势。发文章量最多的国家是美国, 其次是中国、英国、德国和意大利, 发表文献量共占比 73.36%, 表明该领域的研究成果主要位于欧美发达国家。发文章量最多的 3 家机

CiteSpace, v. 6.1.R6 (64-bit) Advanced
December 24, 2023 at 5:40:38 PM CST
WoS: C:\Users\lenovo\Desktop\wos\data
Timespan: 2004-2023 (Slice Length=1)
Selection Criteria: Top 50 per slice, LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
Network: N=542, E=1728 (Density=0.0118)
Largest CC: 483 (89%)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: Pathfinder
Modularity Q=0.9173
Weighted Mean Silhouette S=0.9613
Harmonic Mean(Q, S)=0.9388

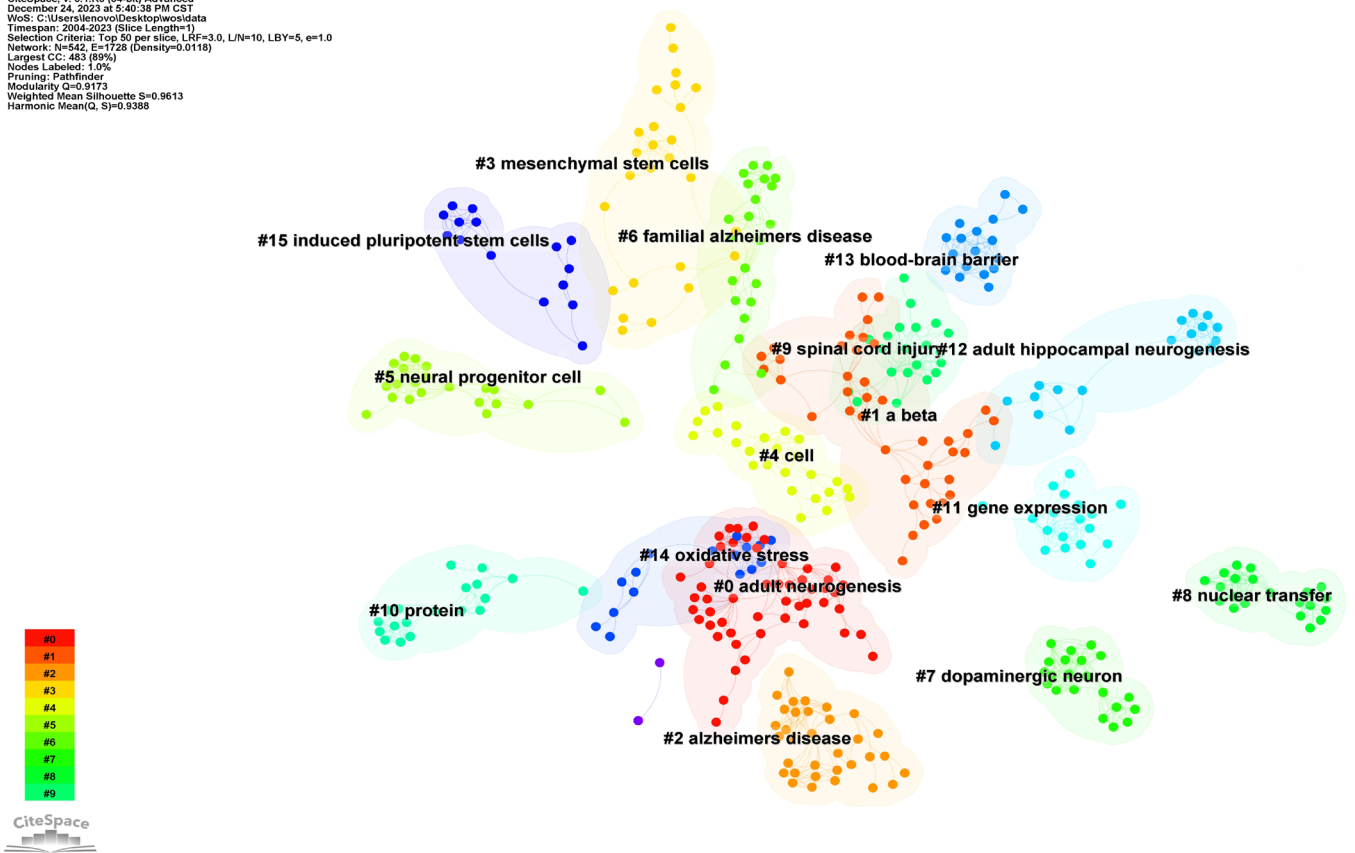


图 9 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域关键词聚类图谱

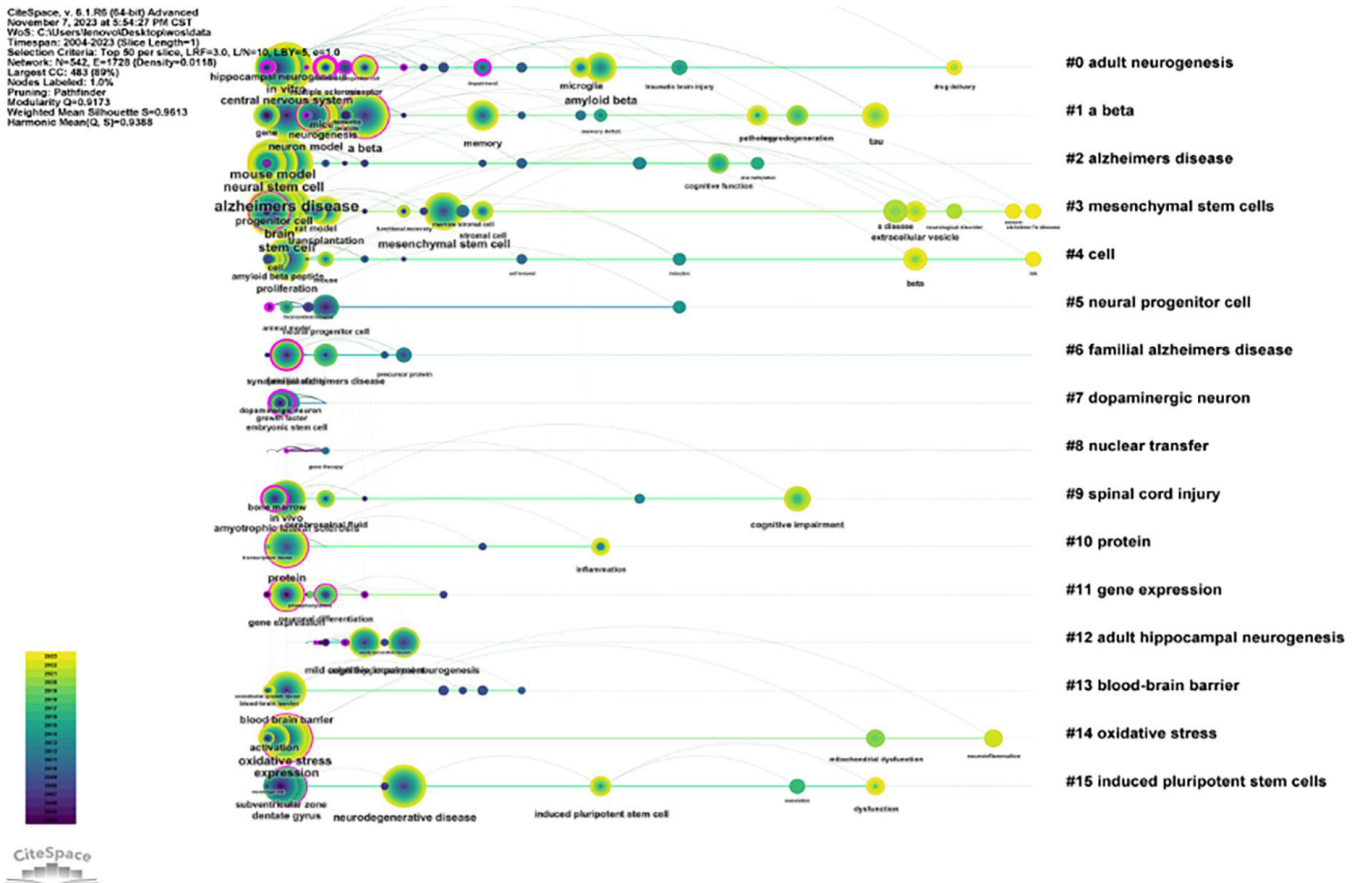


图 10 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域关键词时间线图

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

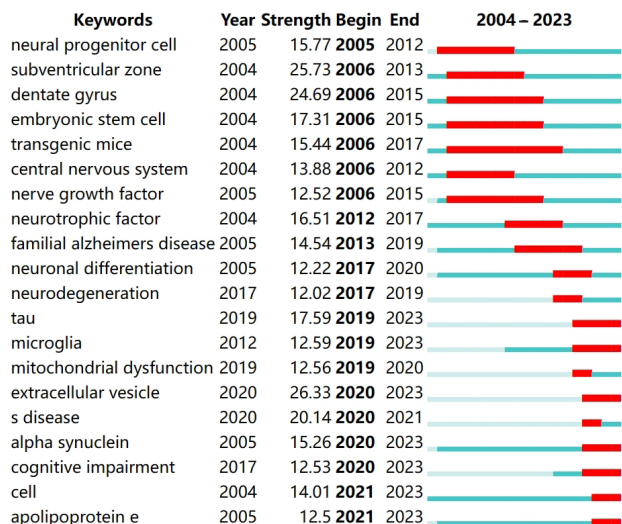


图 11 | Web of Science 核心合集数据库中干细胞治疗阿尔茨海默病领域关键词突现图谱

构分别是哈佛医学院、伦敦大学学院和中国科学院，这与国家发文量相对应，值得一提的是中国科学院发表的文献引用量不高，这可能与中国仍处于发展中国家，投入研究资金不足导致文献质量不高有关，但是高产机构之间的跨国合作联系不足，日后应加强机构国际间的学术交流与合作，促进该领域的发展。该领域具有稳定的核心作者团队，发文量最高的两位核心作者均为美国学者。该领域最为活跃的作者团队为 Maiese, kenneth, Blurton-jones, Mathew, Okano, Hideyuki 等，但团队之间比较分散，合作甚少，联系度不高，因此，在今后的研究中应加强作者团队之间的国际交流，进一步促进该领域的发展。该领域发文量最高和被引量最高的几个期刊均位于欧美国家，表示在该领域欧美国家及其作者、期刊具有更高的影响力和说服力，领域内其他研究者应多关注《International Journal of Molecular Sciences》《PLoS One》等被引量高的期刊，以便及时获取最新的研究动态。目前干细胞治疗阿尔茨海默病领域以病理生理机制和动物实验研究为侧重点，“神经发生”“氧化应激”“细胞外囊泡”“间充质干细胞”是该领域研究的趋势热点。

3.2 研究热点趋势

3.2.1 干细胞与神经发生 神经发生一直是干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究热点。神经发生是指神经干细

胞或神经祖细胞经增殖、分化、成熟产生新的神经元，并经迁移、整合与既有神经网络建立突触联系而产生神经功能作用^[37]。成人脑内的前脑室下区和海马齿状回是具有神经发生功能的两大部位^[38]。研究发现，海马神经发生对学习记忆和认知功能有着重要影响，可显著改善许多神经退行性疾病的认知障碍^[39]。一项研究表明，阿尔茨海默病患者的神经发生较正常人明显减少^[40]，并且在早期就可以观察到海马神经发生受到明显损害^[41]。干细胞具有在特定条件下能实现自我增殖、分化出研究和机体所需细胞类型的作用^[42]，其治疗阿尔茨海默病主要有体内激活和体外移植两种模式^[1]，体内激活是指在特定条件下诱导机体自身干细胞分化，以修复受损的神经细胞。研究认为刺激海马神经发生是干细胞体内激活分化的主要目标^[43]，脊髓间充质干细胞可以通过减少海马区相关蛋白表达来刺激体内神经发生，修复受损神经元^[44]。干细胞体外移植可以通过神经再生、免疫调节等途径改善阿尔茨海默病患者的认知功能，但目前尚不清楚干细胞移植入体后分化的具体细胞类型。多项动物体外移植实验证实，移植外源性干细胞可以通过刺激神经发生、抑制神经炎症和降低 tau 蛋白磷酸化等途径改善阿尔茨海默病患者的学习和记忆能力^[45-47]。DOSHMANZIARI 等^[48]发现静脉注射间充质干细胞可以改善阿尔茨

海默病大鼠模型的突触功能和神经发生，从而改善大鼠的学习和记忆。未来的研究可以重点开发与干细胞相关的神经发生疗法，促进受损神经系统的恢复，改善阿尔茨海默病患者的认知功能及记忆力。

3.2.2 干细胞与氧化应激 氧化应激是该文的 16 个聚类之一，并且在干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究热度经久不衰。氧化应激是指体内活性氧自由基、活性氮自由基的产生和清除之间的不平衡，导致氧化损伤，引起的一种细胞和组织的病理反应^[49]。研究发现，氧化应激是阿尔茨海默病的主要发生和发展机制，其通过影响 β -淀粉样蛋白、线粒体功能、tau 蛋白磷酸化导致神经元死亡、丢失，诱导阿尔茨海默病发生和发展^[50-51]。北京联合大学的王准等^[52]认为阿尔茨海默病相关模型和患者脑内的线粒体损伤和金属稳态失衡是 β -淀粉样蛋白引发氧化应激的两大途径。研究发现，不同来源的间充质干细胞通过抑制氧化应激和炎症反应缓解线粒体障碍、减少 β -淀粉样蛋白累积，改善阿尔茨海默病认知能力，延缓阿尔茨海默病的病程进展^[53-55]。DE GODOY 等^[56]发现骨髓间充质干细胞及其胞外囊泡可通过阻断 β -淀粉样蛋白诱导的氧化应激和突触损伤，发挥清除细胞外 β -淀粉样蛋白、选择性分泌细胞因子和释放活性过氧化氢酶的功能，保护受损神经元。南京中医药大学的周文霞团队发现诱导多能干细胞分化小胶质细胞可以促进 β -淀粉样蛋白降解，抑制 β -淀粉样蛋白的积聚和沉积以及其诱发的氧化应激反应，发挥保护神经元的作用^[57]。郑州大学生命科学学院的 CUI 等^[58]通过实验发现，人脐带间充质干细胞能够通过降低氧化应激和促进海马神经发生调节神经元突触可塑性，提高阿尔茨海默病小鼠的认知能力；此外，人脐带间充质干细胞产生的多余神经保护因子为阿尔茨海默病治疗提供了一种可行的方法。综上所述，氧化应激和 β -淀粉样蛋白沉积均是阿尔茨海默病的主要发生发展机制，干细胞可以抑制氧化应激和 β -淀粉样蛋白积聚，对抗氧化损伤，减轻炎症反应，延缓阿尔茨海默病的病情进展，干细

胞已经成为阿尔茨海默病的潜在疗法;然而其作用机制涉及许多复杂的病理反应,因此,相关的分子和动物实验研究是未来的热点和难点。

3.2.3 干细胞与细胞外囊泡 细胞外囊泡是2020-2023年干细胞治疗阿尔茨海默病领域最热门的爆发关键词之一,也是爆发强度最高的关键词。细胞外囊泡是一种脱细胞产物。研究证实,间充质干细胞来源细胞外囊泡具有与间充质干细胞相似的功能^[59],并且其毒副作用更小^[60]。间充质干细胞可通过抑制神经炎症反应和细胞凋亡、促进神经发生改善阿尔茨海默病患者的神经元缺陷,恢复其神经网络重建和神经元功能^[61]。研究发现,间充质干细胞来源细胞外囊泡可以通过抑制 β -淀粉样蛋白诱导的一氧化氮合酶表达来改善阿尔茨海默病小鼠模型的认知功能^[62]。李震等^[63]研究发现,神经元来源细胞外囊泡可以通过促进神经干细胞分化来修复受损神经,保护神经元。图10聚类#14印证了间充质干细胞是该领域研究内的热点干细胞。除此之外,其他干细胞来源的细胞外囊泡同样具有治疗阿尔茨海默病的作用,例如:APODACA等^[64]从人神经干细胞中分离纯化出细胞外囊泡,将其注入阿尔茨海默病转基因小鼠模型中,发现实验组小鼠的认知和行为均有不同程度改善,这与抑制 β -淀粉样蛋白沉积和炎症反应、提高突触素水平等有关。源自专能和多能干细胞的细胞外囊泡对阿尔茨海默病的发生发展也具有重要作用^[65],其分泌和功能会在阿尔茨海默病的进展中发生改变^[66]。细胞外囊泡分为外泌体、微泡、凋亡小体和癌小体4个亚群,而外泌体因其功能和应用价值得到了深入研究和广泛应用,比如与传统的基因治疗候选载体如病毒、聚乙胺纳米颗粒和脂质体相比,外泌体在治疗效果、靶向能力、低免疫应答和安全性方面表现出了更大优势^[67-68]。研究发现,脑脊液中的外泌体可以作为阿尔茨海默病早期诊断的生物标记物^[69],并且外泌体能够通过减少神经元氧化应激反应、促进 β -淀粉样蛋白降解和神经再生、抑制神经元凋亡治疗阿尔茨海默病^[69-71]。

3.2.4 临床应用前景 基础实验和动物模型研究为临床使用干细胞治疗阿尔茨海默病奠定了基础,目前该领域的研究热点逐渐放在了临床研究上,并且取得了令人满意的临床效果^[72]。一项双盲对照试验发现,接受脂肪源性干细胞治疗后的患者MMSE量表和ADS-COG量表评分较安慰组有显著变化^[73]。DUMA等^[74]采用脂肪源性干细胞和造血干细胞开展了一项临床试验,结果显示11例患者出现了轻微不良反应,如头痛、切口疼痛,其中8例患者症状稳定或改善;3例患者脑脊液中阿尔茨海默病生物标记物减少,证实了不同来源干细胞治疗阿尔茨海默病的有效性及其安全性。上海交通大学医学院附属瑞金医院王刚教授团队采用不同剂量的间充质干细胞来源外泌体鼻喷治疗阿尔茨海默病,研究发现所有受试者无不良反应发生,并且受试者的认知功能有不同程度改善^[75]。KIM等^[76]在临床试验中证实了间充质干细胞治疗阿尔茨海默病无不良事件和限制剂量的毒性反应,但是该方法对阿尔茨海默病发病机制的临床作用还有待进一步证实。

目前在临床上有一些干细胞药物已经投入使用,例如2018年日本福冈三一诊所获得了干细胞药物AstroStem的使用权。AstroStem是一种静脉注射自体脂肪组织来源间充质干细胞治疗阿尔茨海默病的新方法。该疗法在2016年11月美国进行的I期和II期研究获得了食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准,AstroStem其静脉注射的安全性和有效性已被临床证实;此外,中国首个治疗阿尔茨海默病的临床药物——人脐带间充质干细胞注射液目前正在国家药品监督管理局审批。这些进展表明干细胞治疗在阿尔茨海默病领域的应用前景令人期待,各国研究者应通力合作,重视干细胞药物的研发。

尽管目前大量的动物模型实验已经证实了干细胞治疗阿尔茨海默病的作用,但干细胞完全应用于临床仍存在不小的限制和挑战,比如:体外干细胞移植效率低^[77]、神经干细胞迁移能力受注射部位限制^[78]、免疫排斥^[79]、致瘤性和伦理等问题^[80-81]。当前评价

干细胞治疗阿尔茨海默病效果的临床试验十分有限,并且大多临床研究处于I/II期阶段没有结果,其主要原因是受到移植时间、干细胞剂量、移植程序和干细胞不同来源等因素的限制^[73]。因此,未来该领域在临床方面的研究重点是提高干细胞治疗阿尔茨海默病的有效性及其安全性,解决成本高昂的问题,使干细胞疗法能更快更广泛地惠及阿尔茨海默病患者^[82]。

3.3 小结与展望 该文采用文献计量学和可视化分析梳理研究干细胞治疗阿尔茨海默病领域的研究现状和热点趋势,从年发文量可以看出该领域的研究热度呈稳定上升趋势,但作者团队之间和国际研究机构之间仍需加强学术交流与合作,促进该领域的发展;从关键词分析来看,神经发生、氧化应激和细胞外囊泡将是未来的研究热点,但涉及的具体机制仍未阐明,日后应加大这方面的研究,推动科研成果向临床转化,解决临床应用干细胞面临的免疫排斥和致瘤性等问题,减轻阿尔茨海默病患者和社会的负担。

该研究存在一定的局限性:其一,虽然检索使用了大多数研究者都认可的Web of Science核心合集数据库,但忽略了PubMed、中国知网等数据库,并且非英文文献代表性不足,可能会存在一定的局限性和偏差;其次,研究检索筛选文献时已加入人工筛选步骤,但难免出现主观偏倚。

作者贡献: 作者谢刘刚负责文章设计及撰写,作者郭楠楠负责资料收集,作者李遼宇、张菁瑞协助数据整理和分析,通讯作者崔书克教授负责指导和审核论文。

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: 该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] DUNCAN T, VALENZUELA M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):111.
- [2] HAQUE RU, LEVEY AI. Alzheimer's disease: A clinical perspective and future nonhuman primate research opportunities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(52):26224-26229.
- [3] OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*. 2019;72: 87-89.
- [4] HARDY J, SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-356.
- [5] KNOPMAN DS, AMIEVA H, PETERSEN RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33.
- [6] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPILTO M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590.
- [7] WANG ZB, WANG ZT, SUN Y, et al. The future of stem cell therapies of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101655.
- [8] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248): 413-446.
- [9] WANG SM, LEE CU, LIM HK. Stem cell therapies for Alzheimer's disease: is it time? *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(2):105-116.
- [10] BOESE AC, HAMBLIN MH, LEE JP. Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2020;324: 113112.
- [11] LI M, GUO K, IKEHARA S. Stem cell treatment for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):19226-19238.
- [12] NINKOV A, FRANK JR, MAGGIO LA. Bibliometrics: Methods for studying academic publishing. *Perspect Med Educ*. 2022;11(3):173-176.
- [13] MOSHARI A, ASLANI A, ZOLFAGHARI Z, et al. Forecasting and gap analysis of renewable energy integration in zero energy-carbon buildings: a comprehensive bibliometric and machine learning approach. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(40):91729-91745.
- [14] CHEN Y, LIN M, ZHUANG D. Wastewater treatment and emerging contaminants: Bibliometric analysis. *Chemosphere*. 2022; 297:133932.
- [15] WEI N, XU Y, LI Y, et al. A bibliometric analysis of T cell and atherosclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:948314.
- [16] KIM SU, DE VELLIS J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res*. 2009;87(10):2183-2200.
- [17] LEOW JJ, COLE AP, SUN M, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Alzheimer's Disease: Unmeasured Confounders. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2801-2803.
- [18] ARON L, YANKNER BA. Neurodegenerative disorders: Neural synchronization in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 540(7632):207-208.
- [19] RENTZ DM, PAPP KV. Commentary on Composite cognitive and functional measures for early stage Alzheimer's disease trials. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12012.
- [20] 姚雪, 徐川平, 李杰, 等. 基于普赖斯定律和二八定律及在线投稿系统构建某科技期刊核心作者用户库 [J]. 编辑学报, 2017,29(1):64-66.
- [21] MAIESE K. The Metabolic Basis for Nervous System Dysfunction in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease. *Curr Neurovasc Res*. 2023;20(3):314-333.
- [22] MAIESE K. A Common Link in Neurovascular Regenerative Pathways: Protein Kinase B (Akt). *Curr Neurovasc Res*. 2022;19(1):1-4.
- [23] RAJA WK, MUNGUNAST AE, LIN YT, et al. Self-Organizing 3D Human Neural Tissue Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate Alzheimer's Disease Phenotypes. *PLoS One*. 2016;11(9):e161969.
- [24] LEE HK, VELAZQUEZ SC, CHEN M, et al. Three Dimensional Human Neuro-Spheroid Model of Alzheimer's Disease Based on Differentiated Induced Pluripotent Stem Cells. *PLoS One*. 2016;11(9):e163072.
- [25] ZHANG Q, ZENG Y, ZHENG S, et al. Research hotspots and frontiers of stem cells in stroke: A bibliometric analysis from 2004 to 2022. *Front Pharmacol*. 2023;14:1111815.
- [26] 王越晗, 黄雨露, 夏煜, 等. 基于文献计量和可视化分析的中国水生态环境治理研究热点与趋势 [J]. 长江科学院院报, 2022,39(9):137-143.
- [27] TAUPIN P. Adult neurogenesis, neural stem cells and Alzheimer's disease: developments, limitations, problems and promises. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(6):461-470.
- [28] NOUREDDINI M, BAGHERI-MOHAMMADI S. Adult Hippocampal Neurogenesis and Alzheimer's Disease: Novel Application of Mesenchymal Stem Cells and their Role in Hippocampal Neurogenesis. *Int J Mol Cell Med*. 2021;10(1):1-10.
- [29] KIM HJ, CHO KR, JANG H, et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase I clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):154.
- [30] ANDRZEJEWSKA A, DABROWSKA S, LUKOMSKA B, et al. Mesenchymal Stem Cells for Neurological Disorders. *adv Sci (Weinh)*. 2021;8(7):2002944.
- [31] KAHROBA H, RAMEZANI B, MAADI H, et al. The role of Nrf2 in neural stem/progenitors cells: From maintaining stemness and self-renewal to promoting differentiation capability and facilitating therapeutic application in neurodegenerative disease. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101211.
- [32] TANDON A, SINGH SJ, CHATURVEDI RK. Stem Cells as Potential Targets of Polyphenols in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1483791.
- [33] 孙宇康, 宋丽娟, 温春丽, 等. 基于 Web of Science 近十年干细胞治疗心肌梗死的可视化分析 [J]. 中国组织工程研究, 2024,28(7): 1143-1148.
- [34] LOSURDO M, PEDRAZZOLI M, D'AGOSTINO C, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3xTg model of Alzheimer's disease. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(9):1068-1084.
- [35] CONE AS, YUAN X, SUN L, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. *Theranostics*. 2021;11(17): 8129-8142.
- [36] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509.
- [37] DE MIRANDA AS, ZHANG CJ, KATSUMOTO A, et al. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter? *J Neurol Sci*. 2017;372:482-495.
- [38] MING GL, SONG H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011; 70(4):687-702.
- [39] DENG W, SAXE MD, GALLINA IS, et al. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J Neurosci*. 2009; 29(43):13532-13542.
- [40] KOZAREVA DA, CRYAN JF, NOLAN YM. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging Cell*. 2019;18(5):e13007.
- [41] MORENO-JIMENEZ EP, FLOR-GARCIA M, TERREROS-RONCAL J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019;25(4):554-560.
- [42] 孙世标, 潘小龙, 魏智慧, 等. 补肾抗衰老中药联合干细胞疗法治疗阿尔茨海默病的机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(15):199-211.
- [43] VASIC V, BARTH K, SCHMIDT M. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration-Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4272.
- [44] JIA Y, CAO N, ZHAI J, et al. HGF Mediates Clinical-Grade Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Improved Functional Recovery in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Adv Sci (Weinh)*. 2020;7(17): 1903809.
- [45] WEI Y, XIE Z, BI J, et al. Anti-inflammatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells on mice with Alzheimer's disease. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5015-5020.

- [46] 谷青芳, 郭敏芳, 刘晓琴, 等. 骨髓间充质干细胞改善 APP/PS1 模型小鼠认知功能的机制 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(19):2964-2969.
- [47] QIN C, LU Y, WANG K, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells improves cognitive deficits and alleviates neuropathology in animal models of Alzheimer's disease: a meta-analytic review on potential mechanisms. *Transl Neurodegener.* 2020; 9(1):20.
- [48] DOSHMANZIARI M, SHIRIAN S, KOUCHAKIAN MR, et al. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease. *Heliyon.* 2021;7(9):e7996.
- [49] DUBEY S, SINGH E. Antioxidants: an approach for restricting oxidative stress induced neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2023; 31(2):717-730.
- [50] BUTTERFIELD DA, BOYD-KIMBALL D. Oxidative Stress, Amyloid-beta Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1345-1367.
- [51] ISLAM MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82.
- [52] 王淮, 孙瑜莹, 黄汉昌. 氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预措施 [J]. 生命科学, 2023,35(4):519-528.
- [53] CUI GH, WU J, MOU FF, et al. Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. *FASEB J.* 2018; 32(2):654-668.
- [54] CHEN YA, LU CH, KE CC, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Alzheimer's Disease Pathology and Improve Cognitive Deficits. *Biomedicines.* 2021;9(6):594.
- [55] LI B, LIU J, GU G, et al. Impact of neural stem cell-derived extracellular vesicles on mitochondrial dysfunction, sirtuin 1 level, and synaptic deficits in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2020;154(5):502-518.
- [56] DE GODOY MA, SARAIVA LM, DE CARVALHO L, et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid-beta oligomers. *J Biol Chem.* 2018;293(6):1957-1975.
- [57] 任巧, 张林, 刘小慧, 等. β 淀粉样蛋白 1-42 寡聚体对人诱导性多能干细胞源性小胶质细胞炎症和氧化应激反应的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020,34(11):817-824.
- [58] CUI Y, MA S, ZHANG C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by decreasing oxidative stress and promoting hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res.* 2017;320:291-301.
- [59] HARRELL CR, JANKOVIC MG, FELLABAUM C, et al. Molecular Mechanisms Responsible for Anti-inflammatory and Immunosuppressive Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Factors. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1084:187-206.
- [60] ZHU X, BADAWI M, POMEROY S, et al. Comprehensive toxicity and immunogenicity studies reveal minimal effects in mice following sustained dosing of extracellular vesicles derived from HEK293T cells. *J Extracell Vesicles.* 2017;6(1):1324730.
- [61] ZHU H, WANG Z, YU J, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2019;178:101610.
- [62] WANG SS, JIA J, WANG Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppresses iNOS Expression and Ameliorates Neural Impairment in Alzheimer's Disease Mice. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1005-1013.
- [63] 李震, 孙晓, 谢永鹏, 等. 神经元来源细胞外囊泡促进神经干细胞的神经生成 [J]. 中国组织工程研究, 2024,28(25):3994-3999.
- [64] APODACA LA, BADDOUR A, GARCIA CJ, et al. Human neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate hallmarks of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):57.
- [65] GALLART-PALAU X, GUO X, SERRA A, et al. Alzheimer's disease progression characterized by alterations in the molecular profiles and biogenesis of brain extracellular vesicles. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):54.
- [66] SU H, RUSTAM YH, MASTERS CL, et al. Characterization of brain-derived extracellular vesicle lipids in Alzheimer's disease. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(7):e12089.
- [67] LIU R, LIU J, JI X, et al. Synthetic nucleic acids delivered by exosomes: a potential therapeutic for generelated metabolic brain diseases. *Metab Brain Dis.* 2013;28(4):551-562.
- [68] HUBER CC, WANG H. Pathogenic and therapeutic role of exosomes in neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res.* 2024;19(1):75-79.
- [69] JIANG L, DONG H, CAO H, et al. Exosomes in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. *Med Sci Monit.* 2019;25:3329-3335.
- [70] WANG S, CESCA F, LOERS G, et al. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes. *J Neurosci.* 2011;31(20):7275-7290.
- [71] HAO P, LIANG Z, PIAO H, et al. Conditioned medium of human adipose-derived mesenchymal stem cells mediates protection in neurons following glutamate excitotoxicity by regulating energy metabolism and GAP-43 expression. *Metab Brain Dis.* 2014;29(1):193-205.
- [72] SALWA, KUMAR L. Engrafted stem cell therapy for Alzheimer's disease: A promising treatment strategy with clinical outcome. *J Control Release.* 2021;338:837-857.
- [73] KARVELAS N, BENNETT S, POLITIS G, et al. advances in stem cell therapy in Alzheimer's disease: a comprehensive clinical trial review. *Stem Cell Investig.* 2022;9:2.
- [74] DUMA C, KOPYOV O, KOPYOV A, et al. Human intracerebroventricular (ICV) injection of autologous, non-engineered, adipose-derived stromal vascular fraction (ADSVF) for neurodegenerative disorders: results of a 3-year phase 1 study of 113 injections in 31 patients. *Mol Biol Rep.* 2019;46(5):5257-5272.
- [75] XIE X, SONG Q, DAI C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial. *Gen Psychiatr.* 2023;36(5):e101143.
- [76] KIM HJ, SEO SW, CHANG JW, et al. Stereotactic brain injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase 1 clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y).* 2015;1(2):95-102.
- [77] ZHANG GL, ZHU ZH, WANG YZ. Neural stem cell transplantation therapy for brain ischemic stroke: Review and perspectives. *World J Stem Cells.* 2019;11(10):817-830.
- [78] LADEWIG J, KOCH P, BRUSTLE O. Auto-attraction of neural precursors and their neuronal progeny impairs neuronal migration. *Nat Neurosci.* 2014;17(1):24-26.
- [79] DATE I, KAWAMURA K, NAKASHIMA H. Histological signs of immune reactions against allogeneic solid fetal neural grafts in the mouse cerebellum depend on the MHC locus. *Exp Brain Res.* 1988;73(1):15-22.
- [80] WANG Q, MATSUMOTO Y, SHINDO T, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Med Invest.* 2006;53(1-2):61-69.
- [81] JUENGST E, FOSSEL M. The ethics of embryonic stem cells--now and forever, cells without end. *JAMA.* 2000;284(24):3180-3184.
- [82] CHAN HJ, YANSHREE, ROY J, et al. Therapeutic Potential of Human Stem Cell Implantation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10151.

(责任编辑: GW, ZN, QY, ZM)