

神经干/祖细胞应用于阿尔兹海默症治疗的现状与挑战*

鲍莉¹ 潘辉¹ 纪猛² 吴月红¹ 吕正兵^{1**}

(1 浙江理工大学生命科学与医药学院 杭州 310018 2 浙江泉生生物工程有限公司 杭州 310018)

摘要 阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 主要导致认知和记忆能力进行性损害, 影响着全球 5 000 多万人, 给社会带来的负担正在日益增加。AD 的病理学特征复杂多样, 包括淀粉样 β 肽沉积、过度磷酸化 Tau 蛋白以及突触连接丧失。神经干/祖细胞 (neural stem/progenitor cells, NSPCs) 是一种特殊类型的细胞, 具有自我更新和多能分化的能力, 可以分化为多种类型的神经元和神经胶质细胞。NSPC 移植疗法因其促进突触连接和功能恢复以改善 AD 症状而备受关注。概述 AD 动物模型中 NSPC 移植治疗的研究现状, 总结 NSPC 治疗 AD 的最新临床试验进展, 讨论 NSPC 移植面临的问题和挑战, 为 NSPC 治疗 AD 的临床研究提供参考。

关键词 神经干/祖细胞 多能干细胞 阿尔兹海默症 细胞移植治疗

中图分类号 Q819

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 最早由德国神经病学家阿尔兹海默于 1906 年首次报道^[1]。该疾病的临床特征是认知和记忆出现进行性缺陷, 其病理学特征包括淀粉样 β 肽 (β -amyloid, A β) 的细胞外斑块沉积、过度磷酸化 Tau 蛋白 (phosphorylated Tau, p-Tau) 的细胞内神经纤维缠结 (neuronal fibrillary tangles, NFT) 以及特定脑区选择性神经元和突触丢失^[2]。

AD 是一种在全球范围内影响着 5 000 多万人的疾病, 占全球痴呆症病例的 60% ~ 80%。预计到 21 世纪中叶, 全球 AD 患者数量将达到 1.52 亿, 中低收入国家患者数量增幅最大^[3]。AD 给患者和家庭带来了巨大的经济和心理负担, 其治疗和护理成本也非常高昂。据估计, 全球每年因 AD 产生的经济负担约 1 万亿美元。我国 AD 的发病率约为 3.9%, 60 岁及以上人群中约 983 万人患有 AD^[4-5]。神经干细胞具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力, 可以用来替代或修复受

损的脑细胞。近年来的动物实验和临床前研究表明^[6-8], 神经干/祖细胞 (neural stem/progenitor cells, NSPCs) 可以用于增加神经元的数量, 恢复病变区域的功能, 改善阿尔兹海默症患者的认知和记忆能力, 对于治疗阿尔兹海默症具有一定的应用前景^[9-10]。综述 NSPC 移植治疗 AD 动物模型的研究现状以及干细胞治疗 AD 的临床试验最新进展, 分析 NSPC 移植面临的问题与挑战, 以期开发创新的治疗方法和改善 AD 患者生活质量的临床实践提供启示。

1 AD 的发病机制与治疗方法

AD 的发病机制是目前神经科学研究的热点问题之一^[11], 然而, 确切的致病因素至今尚不明确。关于 AD 的发病机制, A β 、p-Tau 的形成和积累被认为是 AD 的主要致病因素, 此外还有胆碱能假说、早老蛋白基因突变等因素可能参与 AD 的发病过程^[12-13] (图 1)。AD 的发病机制可能是由于早老蛋白基因异常产生功能异常的早老蛋白 (presenilin, PS), 进而引发大量钙离子从内质网渗漏, 导致钙信号传递紊乱。在这个过程中, 钙相关蛋白激酶异常起到重要作用, 特别是 Tau 蛋白激

收稿日期: 2023-12-11 修回日期: 2024-03-21

* 浙江省公益基金资助技术应用研究 (LGN21C010001) 资助项目

** 通讯作者, 电子信箱: zhengbingl@126.com

酶异常会导致异常的 p-Tau、微管解离以及 p-Tau 单体逐渐聚集成 NFT,最终导致神经元死亡^[12-14]。同时, β -secretase 和 γ -secretase 也会异常切割淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP),产生 A β 单体^[15-17]。这些单体逐渐聚集成 A β 斑块并引发神经元死亡。此外,A β 斑块与小胶质细胞表面上的白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36)、Toll 样受体 4 (toll-

like receptor 4, TLR4) 和 Toll 样受体 6 (toll-like receptor 6, TLR6) 结合形成反应性小胶质细胞^[18]。这些反应性小胶质细胞会分泌趋化因子和促炎因子,进一步加剧神经元死亡^[19-20]。此外,载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, APOE4) 无法识别 A β 单体,无法与 TLR 结合,破坏了 A β 的清除机制,加速 A β 积累^[21-23]。

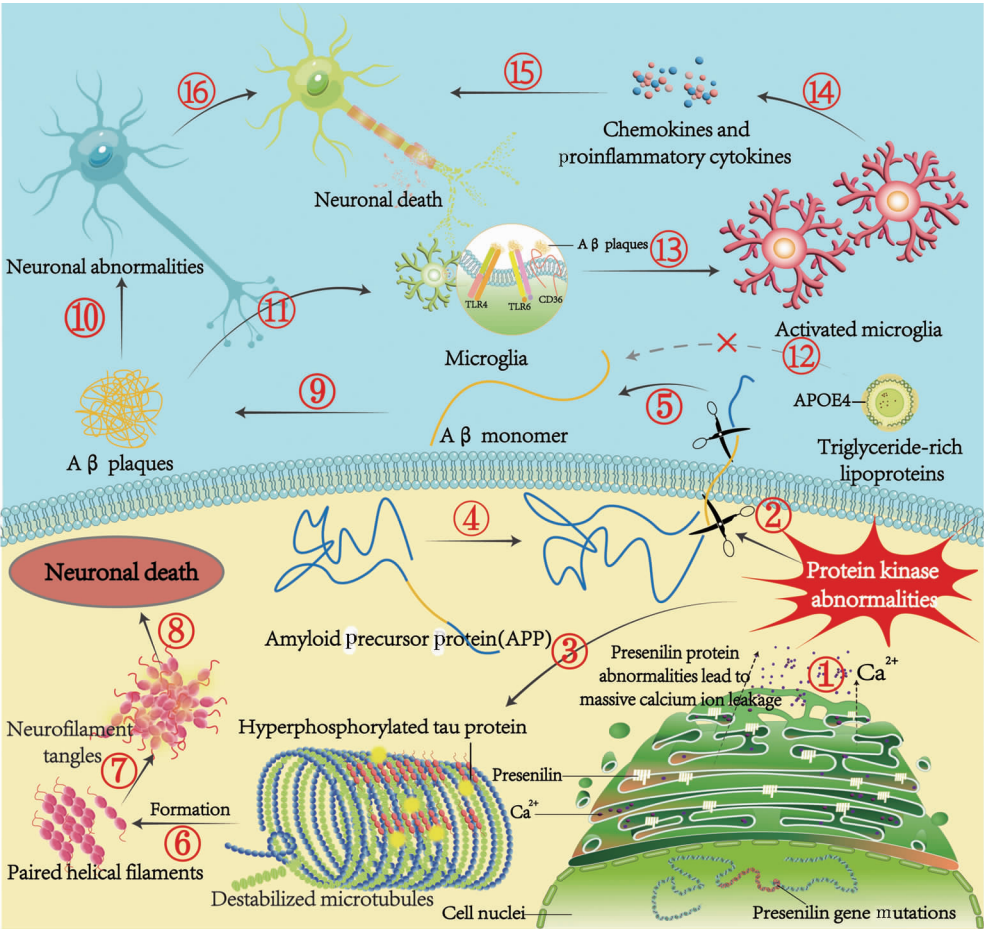


图1 阿尔兹海默症的发病机制

Fig.1 Pathogenesis of Alzheimer's disease

①:PS 基因异常产生功能异常的 PS,进而引发大量钙离子从内质网渗漏,导致钙信号传递紊乱。③⑥⑦⑧⑩:钙相关蛋白激酶异常,特别是 Tau 蛋白激酶异常导致 Tau 过度磷酸化、微管解离以及 p-Tau 单体逐渐聚集成 NFT,最终导致神经元死亡。②④⑤⑨⑩: β -Secretase 和 γ -secretase 异常切割 APP,产生 A β 单体,这些单体逐渐聚集成 A β 斑块并引发神经元死亡。⑪⑬:A β 斑块与小胶质细胞表面上的 CD36、TLR4 和 TLR6 结合形成反应性小胶质细胞。⑭⑮:反应性小胶质细胞分泌趋化因子和促炎因子,进一步加剧神经元死亡。⑫:APOE4 无法识别 A β 单体,无法与 TLR 结合,破坏了 A β 的清除机制,加速 A β 积累。

①: Abnormal PS gene produces abnormal PS, which causes a large amount of calcium ions to leak from the endoplasmic reticulum, resulting in calcium signal transmission disorder. ③⑥⑦⑧⑩: Abnormal calcium-associated protein kinases, especially Tau protein kinases, lead to Tau hyperphosphorylation, microtubule dissociation, and progressive aggregation of p-Tau monomers to form NFT, ultimately leading to neuronal death. ②④⑤⑨⑩: β -secretase and γ -secretase abnormally cut APP, producing A β monomer. These monomers gradually accumulate into A β plaques and trigger neuronal death. ⑪⑬: A β plaques bind to CD36, TLR4 and TLR6 on the surface of microglia to form reactive microglia. ⑭⑮: Reactive microglia secrete chemokines and pro-inflammatory factors, further exacerbating neuronal death. ⑫: APOE4 cannot recognize A β monomer and cannot bind to TLR, destroying A β clearance mechanism and accelerating A β accumulation

目前,治疗 AD 的方法包括药物治疗、生物治疗、物理治疗、基因治疗、康复训练、干细胞治疗等(表 1)。药物治疗仅能暂时缓解症状,无法有效控制病情的进展^[24-26]。生物治疗如对肠道菌群的调节会影响 A β 沉积和神经炎症的发生^[27-29]。物理治疗如近红外光照射能够改善脑部的血液循环和代谢、降低 A β 沉积、提高患者认知功能等^[30]。基因治疗如通过基因手段促进神经营养因子(neurotrophic factor,NF)表达调节免疫反应

和炎症反应等^[31-32]。康复训练可以通过帮助患者维持或提高其功能水平来缓解症状和提高生活质量^[33-34]。上述这些方法的疗效十分有限。近年来,干细胞治疗作为 AD 治疗的一种前沿技术已经引起广泛关注。与其他类型的干细胞相比,NSPC 具有更高的神经分化效率和特异性,能够分泌多种 NF 和生长因子,促进周围神经元生长、突触形成和功能恢复^[35]。

表 1 AD 的治疗方法
Table 1 The treatment strategies of AD

治疗策略	治疗方法	效果	参考文献
药物治疗	乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂、A β 靶向药物以及其他药物	延缓 AD 症状恶化	[36]
干细胞治疗	神经干细胞和间充质干细胞移植等	可通过原位移植或再生丢失的神经元帮助大脑重建受损区域的结构和功能,具有稳定性、高效性和特异性	[37]
物理治疗	体育锻炼、物理治疗、行为干预、言语治疗、神经反馈治疗、光刺激治疗	提高身体自我修复能力,增强血液循环和组织代谢,缓解疼痛和炎症,促进肌肉和骨骼功能恢复	[38-43]
生物治疗	肠道微生物菌群的调节	激活外周免疫细胞,诱导调节性 T 细胞,抑制自身免疫反应,保护神经元,产生或转化某些神经活性物质,影响神经元的活动和突触功能	[44-45]
基因治疗	腺相关病毒载体被用于将基因(如脑源性神经营养因子或神经生长因子)转染到大脑区域,如皮层或海马	在动物模型中提高认知能力和突触可塑性	[31]
康复训练	认知、日常生活、社交互动和体育锻炼训练	缓解 AD 患者的症状,提高生活质量	[33-34]

2 神经干/祖细胞治疗 AD 的研究现状

虽然大脑可以通过内源性 NSPCs 进行有限的神经发生和胶质细胞发生进行修复,但这些过程会随着年龄的增长而衰退,不足以再生脑细胞和抵消 AD 的神经退行性变。因此,使用外源性 NSPCs 来支持内源性 NSPCs 可能是修复 AD 引起的中枢神经系统损伤的有效策略。研究发现,NSPC 移植后能够以多种方式发挥作用(图 2),它们通过分泌多种 NF 包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等发挥重要功能^[46-47]。首先,这些 NF 能够抑制 A β 斑块的发展,降低 Tau 蛋白的磷酸化水平,促进神经再生以及抑制 NFT 的形成^[9, 48]。其次,NF 还能够抑制炎症反应的产生,减少血管生成,从而有助于维持血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的完整性^[9, 49]。此外,NF 还能够减少氧化应激的损伤,对脑组织起到保护作用^[50, 51]。除了分泌 NF,NSPC 还具有多能性,并且可以分化为神经元和少突胶质前体细胞

(oligodendrocyte precursor cells, OPC)^[52]。其中,NSPC 分化的神经元可以替代受损神经元并参与到损伤区域的神经回路整合中,而 NSPC 分化的 OPC 则会进一步分化为少突胶质细胞并形成髓鞘,同时也能够分泌出各种重要的 NF^[53]。鉴于 NSPC 的治疗潜力,将其应用于 AD 的治疗具有重要意义。目前,NSPC 治疗 AD 的研究已经取得了一些令人鼓舞的成果。

2.1 神经干/祖细胞移植对 AD 动物模型的影响

NSPC 对于治疗 AD 具有较好的应用前景。目前主要通过动物模型模拟人类 AD 的病理生理机制,从而评估 NSPC 治疗 AD 的疗效。AD 动物模型包括转基因模型和非转基因模型,前者包括由动物体内单个或多个过表达 APP、PS 和/或 Tau 突变的模型,后者包括脑内直接注射毒素如 A β 、Tau 或药物获得的模型以及衰老模型^[54]。转基因模型以及脑内注射毒素获得的模型已被用于研究 NSPC 对 AD 的影响(表 2)。转基因模型侧重于模拟 AD 的慢性发病进程,而通过注射毒素获得的模型侧重于 AD 病理因素对大脑的急性影响^[54]。由于转基因模型更符合人类 AD 的慢性发病特征,因此大多数探究 NSPC 对 AD 影响的实验都是基于转基因 AD

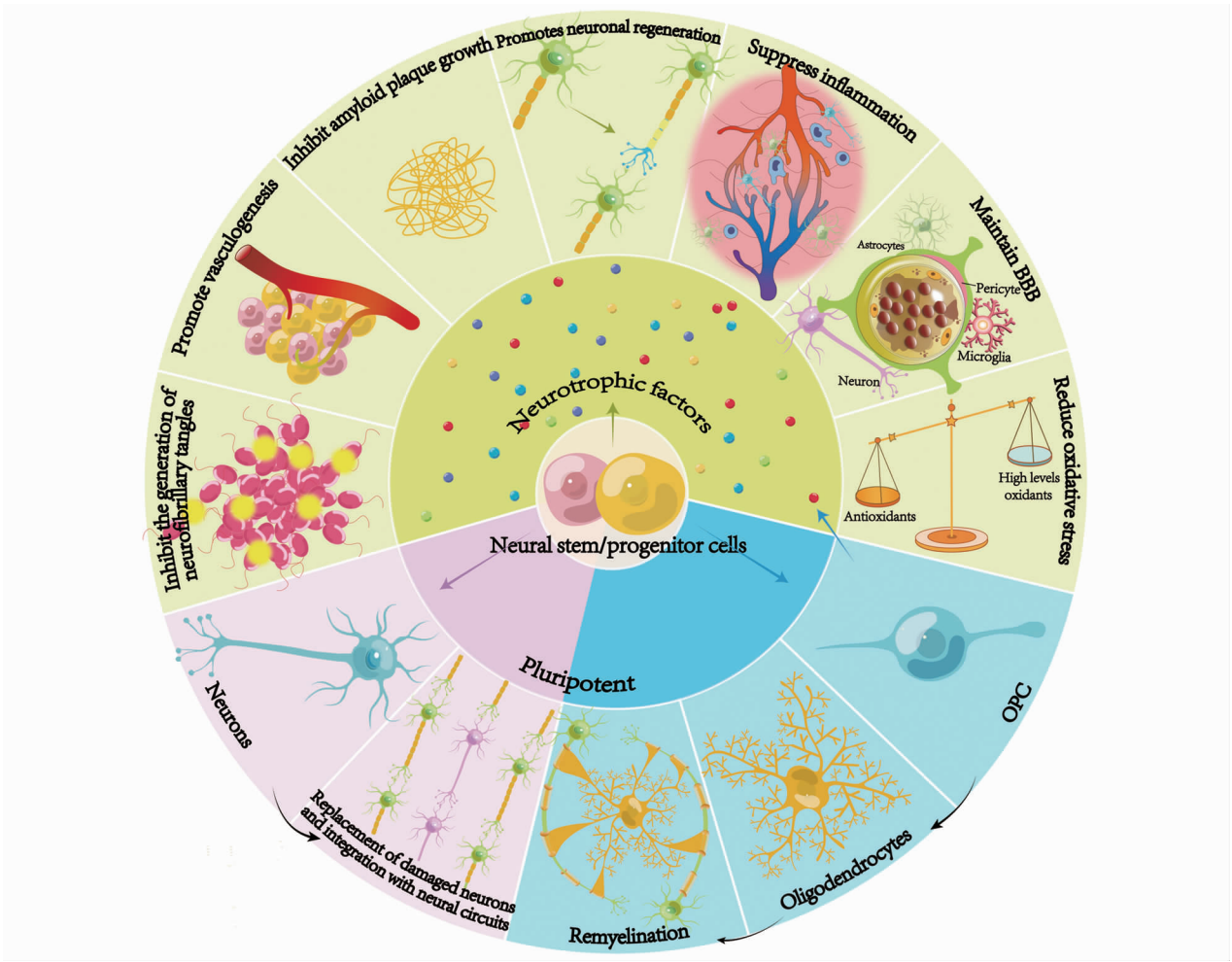


图 2 NSPC 移植治疗 AD 的作用机制

Fig.2 Mechanism of NSPC transplantation in the treatment of AD

小鼠进行的。Morris 水迷宫测试 (morris water maze, MWM) 和新物体识别测试 (novel object recognition, NOR) 可用于评估 AD 动物模型的功能改善情况, 而最常见的移植区域为海马体区域。无论哪一种模型, NSPC 移植后均表现出了记忆和学习能力改善等结果 (表 2)。例如, Blurton-Jones 等^[55] 发现在 APP/PS1/Tau3 × Tg 小鼠模型中移植的 NSPCs 可以减少神经元丢失, 增加海马突触密度, 提高脑内 BDNF 水平。Xuan 等^[56] 将从新生大鼠海马中分离的 NSPCs 移植到药物诱导的 AD 大鼠大脑中, 观察到这些大鼠能够产生新的胆碱能神经元, 改善空间学习和记忆能力。需要注意的是, 也有一些研究表明, 在最重要的病理因素 A β 或 Tau 蛋白没有改变的情况下, 认知或行为也能得到改善^[46, 51, 55, 57-67]。对于该现象可能的解释是移植的 NSPCs 产生的神经营养因子和降解酶, 如脑啡肽酶

(neprilysin, NEP)、基质金属蛋白酶和胰岛素降解酶, 可能有助于清除 A β 或 Tau^[52, 68-70]。然而, 由于基本环境仍然有利于 A β 或 Tau 的产生和聚集, 因此这些病理蛋白最终没有显著变化^[62, 71]。但是, 移植的 NSPCs 可通过多种途径如调节炎症反应、减少氧化应激、分化为神经元参与整合受损神经网络等 (图 2) 发挥作用, 而不仅仅是清除 A β 或 Tau。由于病理蛋白没有改变, 因此认知的最终改善也是有限的。此外, A β 或 Tau 水平的改变情况在不同实验中呈现出不同的结果, 这可能与细胞内在特性、AD 模型特征有关。Ager 等^[57] 研究发现, 细胞移植后在相对较短的时间内就出现对突触生长及认知能力的影响, 而此时的 NSPC 仍然未分化成熟, 因此推测不同类型或来源的 NSPC 可能具有不同的内在特性, 从而导致不同的结果。不同 AD 模型疾病病理严重程度、疾病表型以及出现时间、疾病微环境等因素

不同,也可能导致结果出现差异^[54]。

近年来的大部分研究只关注了 NSPC 移植的短期效果(表 2),然而 AD 是一种长期的疾病,患者通常在最初诊断后存活 8 ~ 12 年^[72],因此评估 NSPC 移植的长期安全性和有效性至关重要。值得注意的是,Marsh 等^[62]研究了临床级人 NSPCs 移植入 5xFAD 小鼠后的长期效果,结果令人失望,NSPC 在脑中未能进行终末分化,认知能力、BDNF 水平或突触密度也没有显著提高。对此,研究人员推测不同类型细胞系的 NSPC 可能影响 AD 的治疗效果,以往研究已经证实源自不同供体或不同研究环境中产生的细胞系存在显著的固有差异^[73]。随后,Zhang 等^[70]的研究结果支持了这个猜测,研究人员使用相同的 5xFAD 小鼠模型研究人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)来源的 NSPC 治疗 AD 的潜力以及长期效果与安全性,发现 PBMC-NSPCs 成功分化为长期存活神经元并与宿主产生突触连接,最终加强和恢复宿主海马神经网络,认知能力增强,并且未观察到移植过度生长或大脑其他区域的异位细胞簇,由此证明了 PBMC-NSPCs 长期的安全性。对于 Marsh 等的负面研究结果,研究人员还观察到 1/4 的小鼠出现细胞异位簇结构,相较于之前使用相同细胞系短期(1 个月)移植治疗 3xTg-AD

模型的研究^[57],此次研究时间线较长,导致了此类结构的出现。这些研究强调了 NSPC 的不同类型以及移植治疗 AD 的长期观察对于其安全性与有效性的重要性。此外,为了增强 NSPC 的疗效,Huang 等^[74]对其进行基因编辑以稳定表达 NEP,同时合成了一种具有高基因/药物递送性的纳米制剂以克服 AD 微环境相关的不良反应,促进 NSPC 神经元分化。结果表明,通过该方式组合治疗 APP^{swe}/PS1^{dE9} 转基因 AD 小鼠,可长期(6 个月)有效改善记忆能力和学习缺陷。这些结果均证明了人 NSPC 能够长期有效改善 AD 症状的可行性。此外,在最佳时间给予治疗对于获得最佳治疗效果至关重要。例如,Kim 等^[68]将 NSPCs 分别移植到 12 个月和 15 个月的 Tg2576 小鼠中,结果发现,12 个月注射组在认知功能和神经病理特征方面都取得了显著改善,15 个月注射组在认知功能障碍和 Aβ 水平方面没有明显改善。这一结果表明,在记忆丧失症状显著出现后再进行干预治疗,可能会大大减弱治疗效果。这一发现强调了对于神经退行性疾病治疗时机选择的重要性。综上所述,NSPC 移植治疗 AD 动物模型的实验结果从总体上展现了巨大的治疗潜力,该方法的治疗效果可能与 NSPC 类型、移植时长与时机等因素有关,临床应用研究必须考虑这些因素对疗效的影响。

表 2 NSPC 移植治疗 AD 的动物实验

Table 2 Animal experiments of NSPC transplantation therapy for AD

动物模型	细胞类型	移植细胞总剂量	移植区域	功能改善检测方式	效果	病理变化 (Aβ or Tau)	参考文献
Tg2576 小鼠	hNSPCs	2.5 × 10 ⁴	海马体双侧	移植 5 周后进行 MWM	增强内源性神经发生,防止小鼠认知进一步恶化;空间记忆能力有所改善	Yes	[75]
	mNSPCs	1 × 10 ⁵	海马体	移植 8 周后进行 MWM	改善细胞存活率,提高移植治疗潜力,恢复认知和记忆缺陷	Yes	[76]
APP/PS1/Tau 3 × Tg 小鼠	hCNS-SCs	2 × 10 ⁵	海马体双侧	移植 4 周后进行 MWM 和 NOR	促进突触生长,改善空间学习能力和记忆障碍;增强内源性突触发生来改善认知	No	[57]
	mNSPCs	1 × 10 ⁵	海马体	移植 4 周后进行 MWM	BDNF 介导的海马突触密度增强,提高空间学习和行为缺陷,改善认知能力	No	[55]
	miPS-NSPCs	5 × 10 ⁵	海马体	移植 2 个月后进行 BMA	记忆力改善,促进突触可塑性和减少 AD 大脑病理学,包括淀粉样蛋白沉积物的减少	Yes	[77]
	mNSPCs	2 × 10 ⁶	海马体	移植 8 周后进行 MWM	小鼠海马的神经元数量增加并产生新的神经元,神经元再生可以改善空间学习和记忆能力	No	[58]
APP ^{swe} /PS1 ^{dE9} 小鼠	mNSPCs	2 × 10 ⁵	海马体双侧	移植 5 d 后进行 MWM	提高认知障碍,改善大脑微环境,提高移植 NSPC 的存活率和治疗效果	Yes	[8]

(续表 2)

动物模型	细胞类型	移植细胞总剂量	移植区域	功能改善检测方式	效果	病理变化 (Aβ or Tau)	参考文献
	hNSPCs	1 × 10 ⁶	海马体	移植 3 个月和 4 个月 后分别进行 MWM 和 NOR	减轻 Aβ 的积累,抑制神经炎症;增强内源性神经发生;改善血管周细胞和突触丢失;改善认知能力	Yes	[6]
	mNSPCs	1 × 10 ⁵	海马体	移植 1 个月和 6 个月 后进行 MWM	同时改善 Aβ 清除、细胞存活和神经再生,改善记忆力和注意力等	Yes	[74]
	hNSPCs	1.8 × 10 ⁵	穹窿海马伞	移植 4 周和 16 周后 分别进行 MWM 和 NOR	改善认知和空间记忆功能,减轻 Aβ 积累;具有免疫调节能力	Yes	[69]
	mNSPCs	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	海马体	移植 10 周后进行 MWM	恢复小鼠记忆和认知缺陷,促进内源性神经发生和突触重塑	No	[59]
	mNSPCs	2.5 × 10 ⁶ ~ 5 × 10 ⁶	海马体	移植 5 周和 10 周后 进行 MWM	增强线粒体发生,进一步改善小鼠认知缺陷	No	[51]
	mNSPCs	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	海马体	移植 10 周后进行 MWM	显著改善小鼠认知缺陷,减少 Aβ 沉积,减轻炎症损伤	Yes	[78]
	mNSPCs	1 × 10 ⁶	海马体	移植 8 周后进行 MWM	增强突触蛋白表达,显著改善小鼠的空间学习和记忆功能	No	[60]
	mNSPCs	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	海马体	移植 8 周后进行 MWM	改善空间学习和记忆功能,Aβ 水平未改变,改善认知缺陷	No	[46]
	mNSPCs	4 000 球体	海马体	移植 4 周后进行 MWM	改善空间记忆和神经发生的缺陷,显著增加 BDNF 的内源性细胞数量	Yes	[79]
	mNSPCs	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	海马体	移植 3 周后进行 MWM	改善认知功能障碍;减少炎症反应,改善脑血管功能	No	[61]
	hNSPCs	1 × 10 ⁶	侧脑室	移植 4 周后进行 MWM	减轻 Aβ 的积累,抑制神经炎症;增强内源性神经发生;改善血管周细胞和突触丢失;改善学习记忆功能	Yes	[7]
NSE/APP ^{sw} Tg 小鼠	hNSPCs	5 × 10 ⁶	侧脑室	移植 6 周和 12 周后 进行 MWM	抑制 Tau 蛋白的磷酸化、Aβ 的产生和细胞死亡,增加突触密度,改善空间记忆功能	Yes	[48]
5XFAD 小鼠	hCNS-SCs	1 × 10 ⁵	海马体双侧	移植 4 个月后进行 MWM 和 NAYM	未能改善认知能力,对 Aβ 和 BDNF 水平没有变化,海马突触密度也没有增加	No	[62]
	PBMNC- NSPCs	1 × 10 ⁵	双侧海马齿 状回	移植 5 ~ 6 个月后进行 NAYM 和 BMA	增强突触密度,神经再生能力增强,BDNF 水平提高,改善认知能力	Yes	[70]
ICR 小鼠	hNSPCs	2 × 10 ⁵	大脑皮层	移植 4 周后进行 MWM	完全改善学习、记忆功能,改善学习缺陷型小鼠的认知功能,神经元存活率提高	No	[63]
SAMP8 小鼠	mNSPCs	5 × 10 ⁵	海马体	移植 15 d 后进行 MWM	调节海马微环境中与 NSPC 的生存、增殖和分化相关的细胞因子水平,促进受损细胞修复,从而改善小鼠的认知能力	No	[64]
	mNSPCs	1 × 10 ⁶	海马体	移植 15 d 后进行 MWM	学习能力显著提高,突触素 mRNA 和蛋白质水平大大提高,有效改善认知能力	No	[65]
Tg-Tau 小鼠	mNSPCs	2 × 10 ⁵	海马体	移植 4 周后进行 MWM	减少 Tau 的异常聚集,小鼠短期记忆得到显著改善,缓解功能认知缺陷	Yes	[80]
AF64A cholinotoxin 诱导的认知 缺陷大鼠	hNSPCs	1 × 10 ⁶	NA	4 ~ 5 周和 8 ~ 9 周后 进行 MWM	改善 AD 大鼠模型中的复杂学习和记忆缺陷,恢复认知功能	No	[66]

(续表 2)

动物模型	细胞类型	移植细胞总剂量	移植区域	功能改善检测方式	效果	病理变化 (Aβ or Tau)	参考文献
Ibotenic acid 诱导的 nbM 损伤大鼠	mESC-NSPCs	2 × 10 ⁵	梅尼氏基底核右侧	移植 4 周后进行 MWM 和空间探测实验	记忆缺陷行为显著改善, 移植具有安全性	No	[67]
Aβ 诱导的损伤大鼠	mESC-NSPCs	1 × 10 ⁶	海马体	移植 4 周和 16 周后进行 MWM	改善认知功能和记忆功能障碍	NA	[81]
	rNSPCs	1 × 10 ⁵	海马体双侧	4 周后进行 MWM	促进 NSPC 的增殖和分化, 改善学习和记忆能力	NA	[82]
	rNSPCs	5 × 10 ⁵	海马体	4 周后进行 MWM	显著改善学习及记忆功能, 突触功能得到恢复	Yes	[83]
Okadaic acid 诱导的损伤大鼠	rNSPCs	2 × 10 ⁵	海马及皮层神经元	移植 30 d 后进行 MWM	移植后增强认知能力, 学习和记忆能力有所改善	NA	[84]
192 IgG-saporin 诱导的损伤大鼠	rNSPCs	2.5 × 10 ³	海马体和基底前脑	4 周后进行 MWM	显著改善 AD 大鼠的学习和记忆功能; 补充基底前脑胆碱能神经元, 促进海马突触	NA	[85]

BMA:巴恩斯迷宫评估;NAYM:新臂 Y 迷宫检测;NA:未提及;nbM:梅尼氏基底核;rNSPCs:大鼠神经干/祖细胞;mNSPCs:小鼠神经干/祖细胞;hNSPCs:人神经干/祖细胞;hCNS-SCs:人中枢神经系统干细胞;miPS-NSPCs:小鼠诱导多能干细胞来源的神经干/祖细胞;PBMNC-NSPCs:人外周血单核细胞-神经干/祖细胞;mESC-NPC:小鼠胚胎干细胞衍生的神经干/祖细胞

BMA: Barnes maze assessment; NAYM: Novel arm Y-Maze; NA: Not available; nbM: Nucleus basalis of Meynert; rNSPCs: Rat neural stem/progenitor cell; mNSPCs: Mouse neural stem/progenitor cells; hNSPCs: Human neural stem/progenitor cells; hCNS-SCs: Human central nervous system stem cells; miPS-NSPCs: Mouse induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cells; PBMNC-NSPCs: Peripheral blood mononuclear cells-neural stem/progenitor cells; mESC-NSPCs: Mouse embryonic stem cell-derived neural stem/progenitor cells

2.2 神经干/祖细胞移植治疗 AD 的临床研究进展

目前 NSPC 临床治疗 AD 的一般流程,首先从人体神经组织如流产胎儿大脑中获取 NSPC,经过建立细胞系后扩增培养,进行脑内移植的小鼠试验后,再对 AD 患者进行脑内移植临床试验(图 3)。治疗 AD 的临床试验仅在中国临床试验注册中心有记录(表 3)。上海安集协康生物技术股份有限公司预注册了两项相关临床试验:单中心随机双盲试验(ChiCTR2000028744)和随机双盲研究(ChiCTR2000039011)。单中心随机双盲试验(ChiCTR2000028744)将评估人神经干细胞(ANGE004)的安全性和有效性。该试验分为三组,每组由 10 名患者组成,将接受低、中或高剂量鼻腔滴入 hNSPCs 给药,而另一组将接受安慰剂药物。主要和次要结果将包括不良事件和神经心理学测量。随机双盲研究(ChiCTR2000039011)将招募 36 名患者,评估鼻腔滴入 hNSPCs 给药的安全性和有效性。截至目前,这两项临床试验仍处于预注册状态。值得注意的是,鼻腔滴入是近年来兴起的一种给药方法,能够克服侵入性

输送方法所带来的感染和手术相关的其他风险^[86]。已有研究表明,经鼻腔滴入 NSPCs 后,这些细胞能够迁徙进入小鼠脑内的多个区域,能够在脑内分化为神经元和神经胶质细胞。这种治疗方式没有干扰或影响 AD 小鼠的生理指标和生活状态,显示出良好的实验安全性,可显著改善 AD 小鼠的认知功能^[6]。若临床试验能够证明该方法的有效性与安全性,则该方法有望成为临床上治疗脑部疾病的一种安全有效的细胞递送方法。此外,徐州医科大学附属医院的临床研究(ChiCTR-ONC-17014171)旨在审查自体 NSPCs 给药的可行性,但尚未获得伦理委员会的批准。因此,关于 NSPC 治疗 AD 的临床试验,迄今为止还未有任何数据公开发布。

3 挑战与展望

NSPC 治疗 AD 目前仍然面临着诸多问题与挑战。首先是安全性和免疫排斥以及 NSPC 的定量标志物、可及性和操作性等方面的挑战。与其他药物相似,NSPC

表 3 AD 干细胞疗法的临床试验
Table 3 Clinical trials of cell therapies for AD

标题	试验注册号	开展机构	细胞类型	状态
人源神经干细胞治疗中重度早发型阿尔茨海默病患者的安全性和有效性的临床研究	ChiCTR2000039011	上海安集协康生物技术股份有限公司	人源神经干细胞	尚未招募
人源神经干细胞 (ANGE-S004) 治疗阿尔茨海默病的单中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究	ChiCTR2000028744	上海安集协康生物技术股份有限公司	人源神经干细胞	尚未招募
自体神经干细胞治疗阿尔茨海默病的临床研究	ChiCTR-ONC-17014171	徐州医科大学附属医院	自体神经干细胞	未经伦理委员会批准

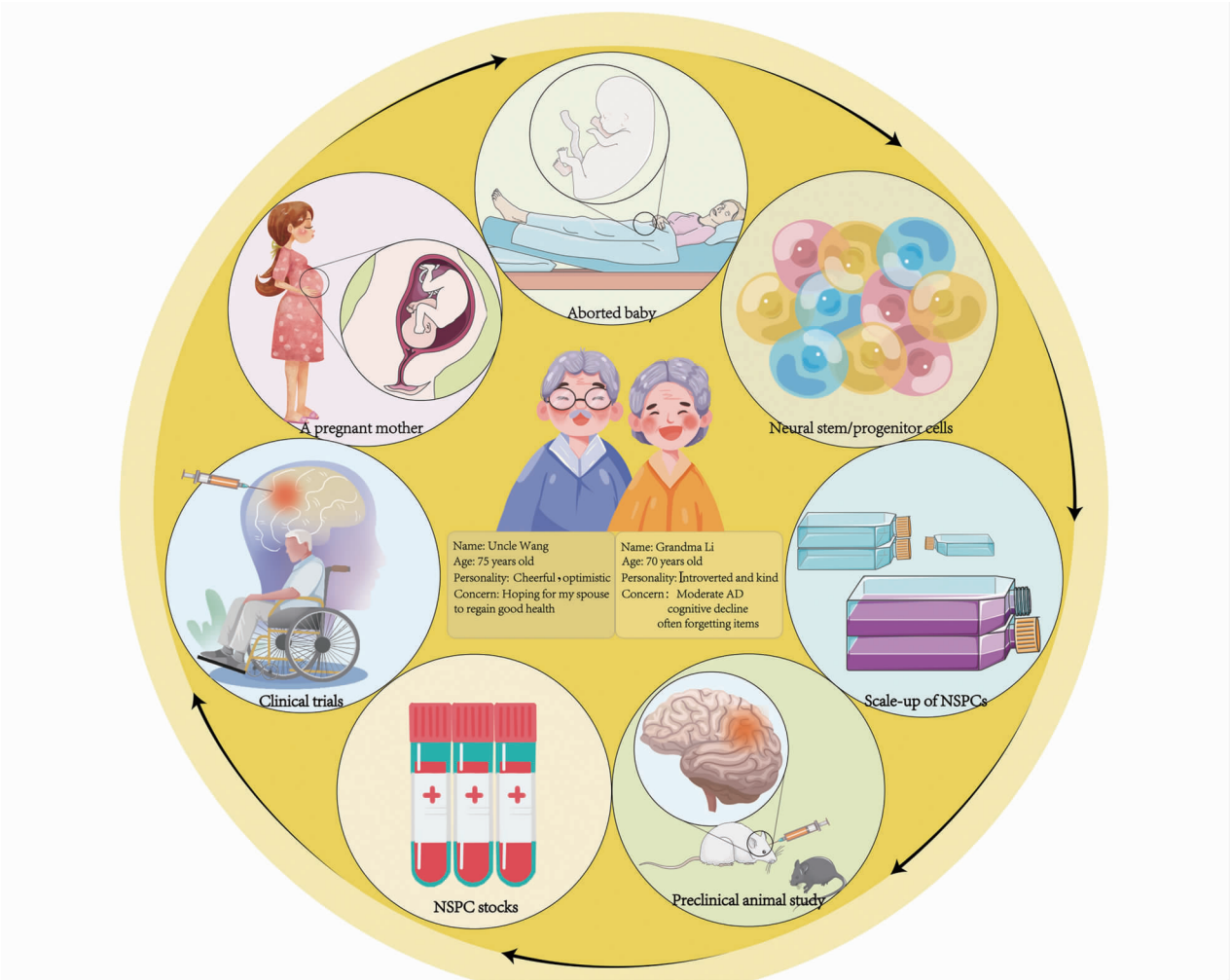


图 3 hNSPC 治疗 AD 的研究策略
Fig. 3 Research strategy of hNSPC in the treatment of AD

治疗并非通过调节病理性蛋白水平发挥作用,而是通过增加突触密度、恢复局部神经元群体和增加 NF 水平等方式实现治疗效果^[87]。然而,移植后细胞的定位和移植细胞的可行性,以及与宿主环境细胞的相互作用不明确是 NSPC 治疗面临的挑战之一。因此,在移植前

需要进行全面评估以避免无法追踪 NSPC 的问题。此外,移植时间的选择也非常重要,最佳的移植时间对于实现最佳的治疗效果至关重要。例如,将 NSPC 移植到 AD 早期的小鼠体内可改善认知功能和记忆,而晚期则未见良好效果^[68]。在 NSPC 的移植治疗中,需要获得

大量的细胞。目前已明确有三种方式可以获得 NSPC (图4),包括直接从原代组织如胚胎、胎儿或成人的中枢神经系统等组织中通过如多色流式细胞术等方法提取;使用多能干细胞通过改变信号通路如抑制 TGF- β /Activin/Nodal 通路和 BMP 通路诱导而来;通过将体细胞外源表达谱系特异性转录分子直接转分化而来。不同来源的 NSPC 可能具有不同的特性、安全性和效力,需要进行充分的比较和评估^[88]。此外,NSPC 的体外扩增、保存、运输和质量控制也是影响临床应用的重要因素,NSPC 移植后是否能有效分化为功能性的神经元并与宿主脑组织形成稳定和成熟的突触连接,是决定治疗效果的关键。然而,NSPC 移植后也可能分化为其他类型的细胞,如星形胶质细胞,甚至可能形成肿瘤,出现治疗无效甚至恶化等后果^[89]。因此,提高 NSPC 分化为神经元的特异性和选择性,以及促进 NSPC 与宿主脑组织的整合是亟待解决的问题^[90]。另外,从严控制移植前 NSPC 的质量,转化为可靠、安全、可行的治疗方法,寻找更安全、更有效的 NSPC 来源等也是技术难题。

NSPC 治疗 AD 具有较好的应用前景,将其应用于临床治疗需要克服许多技术、安全性、有效性、监管和伦理等方面的挑战。首先,需要严格控制移植后 NSPC

的分化方向,同时还需要对移植效率 and 安全性进行评估。此外,追踪和监测移植后 NSPC 的行为也是一个关键问题。虽然 NSPC 在动物模型中被证明是有效的,但对 AD 动物模型进行的试验却有不同结果。因此,需要研究和开发统一的及贴近 AD 疾病特征动物或细胞模型。为解决免疫排斥或成瘤风险等问题,未来应构建低免疫原性的 NSPC,并且提高其纯度。此外,由于需要从胚胎中获取胚胎干细胞,使用其诱导的 NSPC 存在伦理和法律上的限制,而使用成体细胞诱导的 iPS 分化的 NSPC 或成体 NSPC 则面临的伦理问题较少。尽管如此,捐赠者仍然需要完全自由,知情同意并且通过无私的行为提供组织和细胞进行移植。对于捐赠者的生命和健康来说,不能涉及特殊的风险,没有利益冲突或对科学立场的服从。对于受益者,应具有相同的权利,知情同意并且在选择和分配标准方面经过道德验证,对于手术的预期也有清晰的认知,没有任何次要补偿的利益冲突。捐赠者根据确定的风险和利益权衡来进行决策,考虑到技术可行性也必须在伦理上可接受^[91]。通过深入研究细胞特征、细胞来源、细胞作用机制和移植时机等因素,可以更好地了解 NSPC 治疗 AD 的机制和效果,从而为更好地应用于临床奠定基础。

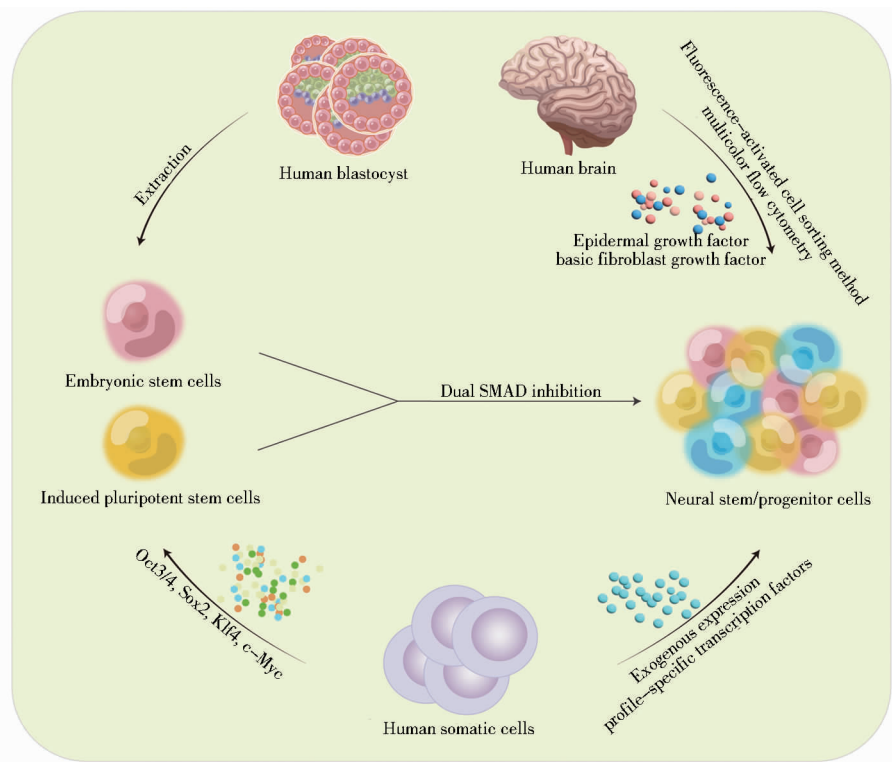


图4 NSPC 的来源

Fig. 4 The source of the NSPC

参考文献

- [1] Gaugler J, James B, Johnson T, et al. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(4): 700-789.
- [2] Uddin M S, Kabir M T, Niaz K, et al. Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease. *Molecules*, 2020, 25(6): 1267.
- [3] Zhang X X, Tian Y, Wang Z T, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2021, 8(3): 313-321.
- [4] Wimo A, Guerchet M, Ali G C, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13(1): 1-7.
- [5] Jia L F, Du Y F, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [6] Lu M H, Ji W L, Chen H, et al. Intranasal transplantation of human neural stem cells ameliorates Alzheimer's disease-like pathology in a mouse model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 650103.
- [7] Park D, Choi E K, Cho T H, et al. Human neural stem cells encoding ChAT gene restore cognitive function via acetylcholine synthesis, A β elimination, and neuroregeneration in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 3958.
- [8] Cheng Q, Ma X L, Liu J J, et al. Pharmacological inhibition of the asparaginyl endopeptidase (AEP) in an Alzheimer's disease model improves the survival and efficacy of transplanted neural stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(9): 7739.
- [9] Boese A C, Hamblin M H, Lee J P. Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 2020, 324: 113112.
- [10] Chan H J, Yanshree, Roy J, et al. Therapeutic potential of human stem cell implantation in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 10151.
- [11] Rostagno A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 107.
- [12] Borreca A, Latina V, Corsetti V, et al. AD-related N-terminal truncated tau is sufficient to recapitulate *in vivo* the early perturbations of human neuropathology: implications for immunotherapy. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(10): 8124-8153.
- [13] Latina V, De Intron M, Caligiuri C, et al. Immunotherapy with cleavage-specific 12A12mAb reduces the tau cleavage in visual cortex and improves visuo-spatial recognition memory in Tg2576 AD mouse model. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 509.
- [14] Chen X Y, Holtzman D M. Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Immunity*, 2022, 55(12): 2236-2254.
- [15] Hu N W, Corbett G T, Moore S, et al. Extracellular forms of A β and Tau from iPSC models of Alzheimer's disease disrupt synaptic plasticity. *Cell Reports*, 2018, 23(7): 1932-1938.
- [16] Suresh J, Khor I W, Kaur P, et al. Shared signaling pathways in Alzheimer's and metabolic disease may point to new treatment approaches. *The FEBS Journal*, 2021, 288(12): 3855-3873.
- [17] Angulo S L, Henzi T, Neymotin S A, et al. Amyloid pathology-produced unexpected modifications of calcium homeostasis in hippocampal subicular dendrites. *Alzheimer's & Dementia*, 2020, 16(2): 251-261.
- [18] Stewart C R, Stuart L M, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nature Immunology*, 2010, 11(2): 155-161.
- [19] Kumar S, Budhathoki S, Oliveira C B, et al. Role of the caspase-8/RIPK3 axis in Alzheimer's disease pathogenesis and A β -induced NLRP3 inflammasome activation. *JCI Insight*, 2023, 8(3): e157433.
- [20] Jack C R, Bennett D A, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 2016, 87(5): 539-547.
- [21] D'Alonzo Z J, Lam V, Takechi R, et al. Peripheral metabolism of lipoprotein-amyloid beta as a risk factor for Alzheimer's disease: potential interactive effects of APOE genotype with dietary fats. *Genes & Nutrition*, 2023, 18(1): 2.
- [22] Wang F, Shen X Y, Li S P, et al. Splenocytes derived from young WT mice prevent AD progression in APP^{swe}/PSEN1^{dE9} transgenic mice. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20851-20862.
- [23] Bailey G, Jerome W, McKernan S, et al. The effects of spaceflight on mitochondria in human lymphocytes (Jurkat). *Microscopy and Microanalysis*, 1999, 5(S2): 1118-1119.
- [24] Liu J Y, Guo H Y, Quan Z S, et al. Research progress of natural products and their derivatives against Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2023, 38(1): 2171026.
- [25] Jadhav R, Kulkarni Y A. The combination of baicalein and memantine reduces oxidative stress and protects against β -amyloid-induced Alzheimer's disease in rat model. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 707.

- [26] Shivananjegowda M G, Hani U, Ali M Osmani R, et al. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles for the clearance of A β in Alzheimer's disease. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 221.
- [27] Zhu G S, Zhao J X, Wang G, et al. *Bifidobacterium breve* HNX26M4 attenuates cognitive deficits and neuroinflammation by regulating the gut-brain axis in APP/PS1 mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(11): 4646-4655.
- [28] Wang J Y, Fasina O B, Manzoor M, et al. A new gentiopicroside derivative improves cognitive deficits of AD mice via activation of Wnt signaling pathway and regulation of gut microbiota homeostasis. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154730.
- [29] Lin C X, Zhao S, Zhu Y L, et al. Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2019, 17: 1309-1317.
- [30] Tian Z X, Wang P P, Huang K, et al. Photobiomodulation for Alzheimer's disease: photoelectric coupling effect on attenuating A β neurotoxicity. *Lasers in Medical Science*, 2023, 38(1): 39.
- [31] Raikwar S P, Thangavel R, Dubova I, et al. Neuro-immuno-gene- and genome-editing-therapy for Alzheimer's disease: are we there yet. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 65(2): 321-344.
- [32] Katsouri L, Lim Y M, Blondrath K, et al. PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(43): 12292-12297.
- [33] Ballard C, Khan Z, Clack H, et al. Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2011, 56(10): 589-595.
- [34] Park M K. Memory rehabilitation in dementia: a theoretical review from a neurocognitive perspective. *The Korean Journal of Rehabilitation Psychology*, 2009, 16(3): 163-188.
- [35] Fang Y H, Wang S P H, Gao Z H, et al. Efficient cardiac differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into induced pluripotent stem cells and their potential immune privilege. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(7): 2359.
- [36] Czarnecka K, Girek M, Kręćisz P, et al. New cyclopentaquinoline and 3, 5-dichlorobenzoic acid hybrids with neuroprotection against oxidative stress for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2023, 38(1): 2158822.
- [37] Srivastava S, Ahmad R, Khare S K. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 216: 113320.
- [38] Forbes D, Forbes S C, Blake C M, et al. Exercise programs for people with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 2015(4): CD006489.
- [39] Laver K, Dyer S, Whitehead C, et al. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*, 2016, 6(4): e010767.
- [40] Gitlin L N, Winter L, Dennis M P, et al. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. *JAMA*, 2010, 304(9): 983-991.
- [41] Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 2003, 183: 248-254.
- [42] van der Steen J T, Smaling H J, van der Wouden J C, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 7(7): CD003477.
- [43] Ancoli-Israel S, Martin J L, Gehrman P, et al. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2003, 11(2): 194-203.
- [44] Kincaid H J, Nagpal R, Yadav H. Diet-microbiota-brain axis in Alzheimer's disease. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2021, 77(Suppl 2): 21-27.
- [45] Dai C L, Liu F, Iqbal K, et al. Gut microbiota and immunotherapy for Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(23): 15230.
- [46] Zhang W, Wang P J, Sha H Y, et al. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 2014, 50(2): 423-437.
- [47] Young A, Assey K S, Sturkie C D, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor enhances *in vitro* differentiation of mid-/hindbrain neural progenitor cells to dopaminergic-like neurons. *Journal of Neuroscience Research*, 2010, 88(15): 3222-3232.
- [48] Lee I S, Jung K, Kim I S, et al. Human neural stem cells alleviate Alzheimer-like pathology in a mouse model. *Molecular Neurodegeneration*, 2015, 10: 38.
- [49] Goggins E, Mironchik Y, Kakkad S, et al. Reprogramming of VEGF-mediated extracellular matrix changes through autocrine signaling. *Cancer Biology & Therapy*, 2023, 24(1): 2184145.
- [50] Chen S D, Wu C L, Hwang W C, et al. More insight into BDNF against neurodegeneration: anti-apoptosis, anti-oxidation, and suppression of autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(3): 545.
- [51] Zhang W, Gu G J, Shen X, et al. Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic

- mouse model of Alzheimer's disease-like pathology. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36(3): 1282-1292.
- [52] Blurton-Jones M, Spencer B, Michael S, et al. Neural stem cells genetically-modified to express neprilysin reduce pathology in Alzheimer transgenic models. *Stem Cell Research & Therapy*, 2014, 5(2): 46.
- [53] Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X J, Matsuda Y, et al. Essential roles of plexin-B3 + oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Communications Biology*, 2021, 4(1): 870.
- [54] Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, et al. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2015, 10(7): 703-711.
- [55] Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(32): 13594-13599.
- [56] Xuan A G, Luo M, Ji W D, et al. Effects of engrafted neural stem cells in Alzheimer's disease rats. *Neuroscience Letters*, 2009, 450(2): 167-171.
- [57] Ager R R, Davis J L, Agazaryan A, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. *Hippocampus*, 2015, 25(7): 813-826.
- [58] Chen S Q, Cai Q, Shen Y Y, et al. Neural stem cell transplantation improves spatial learning and memory via neuronal regeneration in amyloid- β precursor protein/presenilin 1/tau triple transgenic mice. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 2014, 29(2): 142-149.
- [59] Zhang W, Gu G J, Zhang Q, et al. NSCs promote hippocampal neurogenesis, metabolic changes and synaptogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Hippocampus*, 2017, 27(12): 1250-1263.
- [60] Zhang W, Wang G M, Wang P J, et al. Effects of neural stem cells on synaptic proteins and memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 2014, 92(2): 185-194.
- [61] Li B, Gao Y, Zhang W, et al. Regulation and effects of neurotrophic factors after neural stem cell transplantation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Neuroscience Research*, 2018, 96(5): 828-840.
- [62] Marsh S E, Yeung S T, Torres M, et al. HuCNS-SC human NSCs fail to differentiate, form ectopic clusters, and provide no cognitive benefits in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(2): 235-248.
- [63] Lee H J, Lim I J, Park S W, et al. Human neural stem cells genetically modified to express human nerve growth factor (NGF) gene restore cognition in the mouse with ibotenic acid-induced cognitive dysfunction. *Cell Transplantation*, 2012, 21(11): 2487-2496.
- [64] Zhao L, Zhou C L, Li L, et al. Acupuncture improves cerebral microenvironment in mice with Alzheimer's disease treated with hippocampal neural stem cells. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(7): 5120-5130.
- [65] Zhou C L, Zhao L, Shi H Y, et al. Combined acupuncture and HuangDiSan treatment affects behavior and synaptophysin levels in the hippocampus of senescence-accelerated mouse prone 8 after neural stem cell transplantation. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13(3): 541-548.
- [66] Park D, Lee H J, Joo S S, et al. Human neural stem cells over-expressing choline acetyltransferase restore cognition in rat model of cognitive dysfunction. *Experimental Neurology*, 2012, 234(2): 521-526.
- [67] Moghadam F H, Alaie H, Karbalaie K, et al. Transplantation of primed or unprimed mouse embryonic stem cell-derived neural precursor cells improves cognitive function in Alzheimerian rats. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, 2009, 78(2-3): 59-68.
- [68] Kim J A, Ha S, Shin K Y, et al. Neural stem cell transplantation at critical period improves learning and memory through restoring synaptic impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Cell Death & Disease*, 2015, 6(6): e1789.
- [69] McGinley L M, Kashlan O N, Bruno E S, et al. Human neural stem cell transplantation improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 14776.
- [70] Zhang T, Ke W, Zhou X, et al. Human neural stem cells reinforce hippocampal synaptic network and rescue cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*, 2019, 13(6): 1022-1037.
- [71] Hayashi Y, Lin H T, Lee C C, et al. Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models. *Journal of Biomedical Science*, 2020, 27(1): 29.
- [72] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(4): 459-509.
- [73] Anderson A J, Piltti K M, Hooshmand M J, et al. Preclinical efficacy failure of human CNS-derived stem cells for use in the pathway study of cervical spinal cord injury. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(2): 249-263.
- [74] Huang D H, Cao Y H, Yang X, et al. A nanoformulation-mediated multifunctional stem cell therapy with improved beta-amyloid clearance and neural regeneration for Alzheimer's disease. *Advanced Materials*, 2021, 33(13): e2006357.
- [75] Lilja A M, Malmsten L, Rödner J, et al. Neural stem cell transplant-induced effect on neurogenesis and cognition in

- Alzheimer Tg2576 mice is inhibited by concomitant treatment with amyloid-lowering or cholinergic $\alpha 7$ nicotinic receptor drugs. *Neural Plasticity*, 2015, 2015: 370432.
- [76] Wu C C, Lien C C, Hou W H, et al. Gain of BDNF function in engrafted neural stem cells promotes the therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 2016, 6: 27358.
- [77] Armijo E, Edwards G, Flores A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived neural precursors improve memory, synaptic and pathological abnormalities in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cells*, 2021, 10(7): 1802.
- [78] Zhang Q, Wu H H, Wang Y, et al. Neural stem cell transplantation decreases neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 136(4): 815-825.
- [79] Ben-Menachem-Zidon O, Ben-Menahem Y, Ben-Hur T, et al. Intra-hippocampal transplantation of neural precursor cells with transgenic over-expression of IL-1 receptor antagonist rescues memory and neurogenesis impairments in an Alzheimer's disease model. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(2): 401-414.
- [80] Zhang H A, Yuan C X, Liu K F, et al. Neural stem cell transplantation alleviates functional cognitive deficits in a mouse model of tauopathy. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(1): 152-162.
- [81] Tang J, Xu H W, Fan X T, et al. Embryonic stem cell-derived neural precursor cells improve memory dysfunction in Abeta(1-40) injured rats. *Neuroscience Research*, 2008, 62(2): 86-96.
- [82] Hu H Y, Yang R S, Jin G Q, et al. Effect of astragaloside IV on neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease rat models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2016: 3106980.
- [83] Cui G H, Shao S J, Yang J J, et al. Designer self-assemble peptides maximize the therapeutic benefits of neural stem cell transplantation for Alzheimer's disease via enhancing neuron differentiation and paracrine action. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(2): 1108-1123.
- [84] Wu S L, Sasaki A, Yoshimoto R, et al. Neural stem cells improve learning and memory in rats with Alzheimer's disease. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, 2008, 75(3): 186-194.
- [85] Chen Y, Pan C H, Xuan A G, et al. Treatment efficacy of NGF nanoparticles combining neural stem cell transplantation on Alzheimer's disease model rats. *Medical Science Monitor*, 2015, 21: 3608-3615.
- [86] Jiang Y J, Zhu J H, Xu G L, et al. Intranasal delivery of stem cells to the brain. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8(5): 623-632.
- [87] Ma D L, Zhao L H, Zhang L, et al. Icaritin promotes survival, proliferation, and differentiation of neural stem cells *in vitro* and in a rat model of Alzheimer's disease. *Stem Cells International*, 2021, 2021: 9974625.
- [88] Chen X K, Jiang S Z, Wang R Z, et al. Neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease: current status, challenges, and future prospects. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023, 94(s1): S173-S186.
- [89] Dubey N K, Peng B Y, Lin C M, et al. NSC 95397 suppresses proliferation and induces apoptosis in colon cancer cells through MKP-1 and the ERK1/2 pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(6): 1625.
- [90] Cho T, Ryu J K, Taghibiglou C, et al. Long-term potentiation promotes proliferation/survival and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76860.
- [91] Ramos-Zúñiga R, González-Pérez O, Macías-Ornelas A, et al. Ethical implications in the use of embryonic and adult neural stem cells. *Stem Cells International*, 2012, 2012: 470949.

Pluripotent Stem Cells for the Treatment of Retinal Degenerative Diseases: Current Situation and Challenges from Bench to Bedside

BAO Li¹ PAN Hui¹ JI Meng² WU Yuehong¹ LV Zhengbing¹

(1 College of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-tech University, Hangzhou 310018, China)

(2 Asia Stem Cell Therapeutics Co., Ltd., Hangzhou 310018, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that causes progressive impairment of cognition and memory, affecting more than 50 million people worldwide and placing an increasing burden on society. The pathology of AD is characterized by a complex set of features, including deposition of β -amyloid and

hyperphosphorylation of Tau proteins, as well as loss of synaptic connectivity. Neural stem/progenitor cells (NSPC) are a specialized type of cells with the ability to self-renew and differentiate pluripotently into various types of neurons and glial cells, and NSPC transplantation therapy has attracted much attention for its ability to promote the restoration of synaptic connectivity and function to ameliorate the symptoms of AD. The article highlights the current state of research on NSPC transplantation in animal models of AD, as well as recent advances in clinical trials of stem cell therapy for AD. In addition, the review highlights the issues and challenges facing NSPC transplantation. It will provide important guidance and insights for the development of innovative therapeutic approaches and clinical practices to improve the quality of life of AD patients.

Key words Neural stem/progenitor cells Pluripotent stem cells Alzheimer's disease (AD) Cell transplantation therapy