

神经干细胞在精神分裂症患者治疗中的研究进展

王天仁¹ 张巧霞¹ 石瑶¹ 汤雯珺¹ 马捷^{1,2}

【摘要】 精神分裂症作为一种慢性、致残率高的精神疾病,存在多巴胺假说、失连接假说、神经发育障碍假说、氧化应激假说等多种假说解释其发病机制。神经干细胞具有分裂分化的潜能和修复中枢损伤的作用,在中枢神经系统多个脑区广泛分布。相关研究表明,精神分裂症与胚胎神经干细胞异常和神经发生有关。目前药物治疗是精神疾病的主要临床治疗手段,但不可避免地存在多种弊端。根据多巴胺假说,腹侧海马在精神分裂症的治疗中处在关键地位,是各个假说的“共同通路”。借助诱导性多能干细胞建立精神分裂症疾病模型,对疾病发病机制的研究陆续取得进展。神经干细胞在胚胎发育和神经系统发生损伤时的修复过程中发挥着重要作用,将其用于精神分裂症的治疗具有显著优势,这为精神分裂症的治疗提供了新的思路。

【关键词】 精神分裂症; 神经干细胞; 抗精神病药物; 干细胞治疗; 多巴胺

Advances in neural stem cells in the treatment of patients with schizophrenia Wang Tianren¹, Zhang Qiaoxia¹, Shi Yao¹, Tang Wenjun¹, Ma Jie^{1,2}. ¹Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases (Xi'an Jiaotong University), Ministry of Education, Xi'an 710061, China; ²Medical Research Center, Xi'an No.3 Hospital, Xi'an 710018, China

Corresponding author: Ma Jie, Email: majie@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Schizophrenia is a chronic mental disease with a high disability rate. Several hypotheses, including dopamine hypothesis, disconnection hypothesis, neurodevelopmental disorder hypothesis, and oxidative stress hypothesis, have been proposed to explain its pathogenesis. Neural stem cells have the potential of differentiation and repair of central damage and are widely distributed in multiple brain regions of the central nervous system. Related studies have shown that schizophrenia is related to the abnormality of embryonic neural stem cells and neurogenesis. The early development of the brain is susceptible to interference from multiple genes and environments, and most people with schizophrenia have more psychotic symptoms than those that they had in late adolescence or early adulthood. Antipsychotic medications are the main clinical treatment for mental illness, but they inevitably have some drawbacks. According to the dopamine hypothesis, the ventral hippocampus plays a key role in the treatment of schizophrenia, acting as a "common pathway" for each hypothesis. With the help of induced pluripotent stem cells, the schizophrenia disease model has been established, and the research on its pathogenesis has made progress. Neural stem cells play an important role in embryonic development and repair of the damaged nervous system, and they have a significant advantage over traditional treatment methods in the treatment of schizophrenia, which provides a new idea for the treatment of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Neural stem cell; Antipsychotics; Stem cell therapy; Dopamine

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2020.12.010

基金项目: 国家自然科学基金项目(31371298); 大学生创新性实验项目(GJ201910698157); 中华医学会医学教育分会和中国高等教育学会医学教育专业委员会2018年医学教育研究立项课题(2018B-N02199)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学环境与疾病相关基因教育部重点实验室¹; 710018 西安, 西安市第三医院医学研究中心²

通信作者: 马捷, Email: majie@xjtu.edu.cn

精神分裂症 (schizophrenia, SCH) 是一组病因尚未明确的慢性精神疾病,多在青壮年缓慢起病,临床表现症状各异,可引起认知、思维、情感等多方面神经精神障碍和精神运动不协调。目前针对其致病机制有以下 5 种主要研究假说:多巴胺 (dopamine, DA) 假说、失连接假说、神经发育障碍假说、氧化应激假说和脑形态学改变假说。根据 DA 假说,腹侧海马在 SCH 的治疗中处于关键地位。多项研究表明 SCH 与胚胎神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 异常和神经发生有关,NSCs 具有多向分化潜能和自我更新能力,经体外适宜条件下培养可充分发挥其重要的修复作用,用于移植治疗,为 SCH 的治疗提供了新思路。抗精神病药物治疗是 SCH 目前的主要治疗措施。此外,借助体外定向诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 建立 SCH 疾病模型,对疾病发病机制和疾病治疗的研究陆续取得进展。

一、SCH

SCH 是一种常见的涉及多方面精神障碍和精神运动不协调的综合征,具有较高的复发率和致残率,且发病年轻化,多集中在青壮年,严重危害患者的感官功能,可引起认知、思维障碍等神经精神病变。据统计报告,世界 SCH 患者人数呈现只增不减的趋势,截至 2016 年全球患病率已达 2090 万,其中大多数 (70.8%) 的患者发病年龄在 25~54 岁之间^[1]。SCH 给全世界受影响的患者及其家属造成了巨大的医疗负担,据统计,世界范围内 SCH 占 13.4 (95%CI: 9.9~16.7) 百万残疾人口的疾病负担,与心血管疾病、癌症位列前 3 位^[1]。

《美国精神障碍诊断和统计》手册中关于 SCH 维度的描述可以总结归纳为 5 个精神病综合征:阴性症状、瓦解症状、现实歪曲症状、紧张症状、躁狂症和抑郁症。临床上对 SCH 进行多维度症状描述,用以评估疾病的严重程度,但关于其发病机制尚未明晰。常见的 SCH 致病机制假说有如下 5 种:

(一) DA 假说

DA 假说自提出至今仍不断发展,早期研究者认为 SCH 患者的 DA 功能亢进,随着研究的深入,认为 SCH 症状与 DA 系统功能紊乱有关,具

体体现为:皮质下功能亢进和前额叶皮质功能低下相关。“最终共同通路”假说是研究普遍认可的^[2],该假说指出 SCH 是综合征,其与各种遗传、环境因素相关联,二者的共同作用导致纹状体 DA 功能亢进。DA 受体是一种 G 蛋白偶联受体,通常在脑组织中表达,其中位于边缘区域且与情绪调控和认知功能密切相关的 D2 受体,被认为是 SCH 的靶点受体,典型抗精神病药物能特异性阻断 D2 受体,而非典型抗精神病药对 DA 受体具有亲和力的同时,还广泛作用于多种受体 (如 5-HT₂)。药物的治疗效果与多巴胺受体编码基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs5326 和 rs265981 相关。

(二) 失连接假说

大量在体实验结果表明大脑功能整合异常可导致 SCH 的发生,整合功能异常具体体现在神经递质 (DA、5-HT、Ach) 对 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 的异常调节,该假说成功解释了精神分裂症中介导突触可塑性的 NMDAR 异常这一病理变化^[3]。

(三) 神经发育障碍假说

神经发育障碍假说解释了精神分裂症发生时神经系统各发育过程中相关基因调控异常、多个脑区影像学改变、孕期病毒或细菌感染等^[4]现象。该假说的主要观点为:青春期及成年后,受遗传和环境的交互作用,大脑在调控干细胞分化和修饰突触的过程中可能发生某些缺陷,因此产生 SCH 的精神症状^[5]。多证据证实, SCH 是多基因遗传病,且其遗传贡献率为 80%。SCH 属于常见病,有显著的家族聚集倾向,患者的后代患病率明显高于人群平均患病率,可达到 4%~14%;若夫妻双方均为患者,则后代的患病率水平可达到 40%;家族中个体的患病率与亲缘系数呈正相关,这些都指示了 SCH 是一种多基因遗传病。

(四) 氧化应激假说

Shin 等^[6]提出氧化应激假说,认为机体代谢产生的氧自由基会损伤细胞膜,增加膜的通透性,常伴随抗氧化系统对活性氧清除能力的下降,这与 SCH 的发病有一定关联^[7]。例如:谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是体内重要的抗氧

化系统, 质谱分析结果显示 SCH 患者大脑内侧前额叶皮质 GSH 水平降低与额叶膜磷脂代谢相关。

(五) 脑形态学改变

Ohtani 等^[8]从脑形态改变的角度寻找 SCH 的病因, 发现患者和正常人脑组织中前额叶皮质体积存在统计学上的显著差异, 即 SCH 患者前额叶皮质发生较为明显的萎缩, 这一直观差异或许可以解释 SCH 患者的认知功能损害。

二、NSCs

(一) 概况

NSCs 是一种分布在中枢神经系统, 具备多向分化潜能和自我更新能力的母细胞。当中枢神经系统发生退行性病变等损伤时, NSCs 发生分裂分化补充和修复神经系统减少的神经细胞, 内源性 NSCs 在组织微环境的限制下很难有效地修复神经元和神经胶质细胞, 而将干细胞在体外合适条件下培养再用于移植治疗能够充分发挥干细胞的修复作用, 为治疗 SCH 提供了新思路。

受限于科研伦理, NSCs 直接取自神经组织再分离培养的做法是不现实的。通常获得 NSCs 有以下两个途径: (1) 胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESCs): 将脐带血中的 ESCs 体外培养分化获得 NSC, 但其来源有限且可能存在异体间免疫排斥反应; (2) iPSCs: 此类多能干细胞来源相对广泛, 可将 iPSCs 定向分化为 NSCs, 此高效稳定地促进 iPSC 定向分化的方法具有广阔应用前景。目前, 研究建立了两种诱导 iPSCs 向 NSCs 分化的技术, 即拟胚体 (embryoid body, EB) 诱导法和单层诱导法, 后者使用转化生长因子 6 (transforming growth factor-6, TGF-6) 和 BMP 通路抑制剂贴壁诱导以转分化^[9]。通过 iPSCs 定向诱导分化为 NSCs 的这种方法有效降低了未分化细胞的成瘤风险, 能够避免异体免疫排斥。

(二) 脑内分布

NSCs 主要分布在大脑的室管膜、室管膜下区、毗邻侧脑室纹状体壁、海马齿状回的亚颗粒区、胼胝体和海马背侧之间的胼胝体下区等, 在成年个体中也可发生细胞的持续增殖。同时, 在新皮质、梨状皮层、杏仁核、黑质、纹状体、迷走神经背核及下丘脑同样存在 NSCs 的活动。此外, 神经发生还存在于外周神经系统的一些区域, 包括嗅觉黏膜、

肠神经系统和颈动脉体^[10]。下文将分别介绍 NSCs 的几个主要分布区域。

1. 室管膜/室管膜上区 (脑室/脑室上区): 室管膜/室管膜上区是由剩余的前生殖器和外侧神经节隆起发育而来的, 是啮齿动物、灵长类动物和人类成年个体大脑中数量最多的一类 NSCs。该区域主要分布的有 A、B、C 和 E 型 4 类细胞。

迁移的 A 型神经母细胞占分裂细胞总数的 26%, 表现出与 C 型细胞相似的细胞周期。它们通过吻侧迁移流切向迁移 (啮齿动物可达 5 mm, 猴子可达 20 mm) 到达嗅球, 从主细胞流中分散, 放射状迁移, 并合并到嗅球的颗粒层和近球形层。成年啮齿动物的嗅球每天约有 10 000 个神经元产生。大多数细胞难以长期存活, 遗留下来细胞分化成 GABA 能颗粒细胞 (75%~99%), 形成树突-树突突触, 伴二尖瓣和簇细胞, 以及 GABA 能和/或酪氨酸羟化酶球蛋白周围细胞 (1%~25%), 小部分分化为谷氨酰胺能或多巴胺能球旁神经元。

缓慢增殖的 B 型细胞可分为两种不同的亚型: B1 细胞即为典型的 NSCs, 含有一个延伸至脑室脑脊液的非运动原纤毛, 以调节增殖和分化过程。B2 细胞能为发育中的其他细胞提供营养, 且通过聚集形成神经胶质管网或“链”, 以介导神经母细胞的组织迁移。它们占有循环细胞的 10%, 与静止细胞的比例相似。

转运扩增的 C 型细胞是源于 B1 细胞的转运扩增祖细胞。C 型细胞以成簇排列方式分布于室管膜下区。据统计, C 型细胞占有室管膜下区增殖细胞的 60% 以上, 其中近 90% 随时循环。C 型细胞可转变为 A 型细胞, 其在产生 A 型细胞前会发生 2~3 次细胞周期不等的对称分裂。

室管膜 E 型纤毛细胞沿侧脑室腔排列, 具有数个活动纤毛, 其功能是循环脑脊液。

2. 海马区: 近 40 年前在啮齿类动物中发现, 海马的增殖活动发生在齿状回的亚颗粒区, NSC 在此迁移并分化为成熟的神经元。成年大鼠每天约有 9000 个新细胞产生。此类增殖特性在猴子和人类神经系统发育过程中也会出现。动物研究证实, 细胞最大增殖活性出现在新生的第 1 周。这些新形成的细胞只有部分发生分化, 其中近 60% 分化不彻底并在 1 周之内死亡。相反, 存活下来的细

胞在生成后 4~10 d 就开始整合到颗粒细胞层中,此时距离其完全成熟还需要较长时间,形成树突并接受突触接触刺激,同时将轴突延伸到 CA3 区域。在存活下来的细胞中,绝大部分细胞分化为神经元,占 70%~75%,分化为星形胶质细胞表型的细胞较少,分化为少突胶质细胞或小胶质细胞或则更少。典型的星形胶质细胞或 I 型细胞与脑室上区中的 B 型细胞相对应,是典型的 NSCs。特殊类型的星形胶质细胞(即放射状星形胶质细胞)存在于齿状回亚颗粒区,以不对称分裂方式形成 2 型细胞或 D 型细胞。2 型细胞可按照其超微结构分为 2a、2b 和 3 型细胞。3 型细胞具有未成熟的有丝分裂后颗粒神经元的形态,局部成熟为齿状回的颗粒神经元,将轴突投射到 CA3 区,并将树突状的胞核投射到分子层。

3. 胼胝体区:胼胝体区由位于胼胝体和海马之间的几个充满脑脊液循环的腔体组成。在胚胎发育过程中,脑室壁塌陷形成胼胝体区。然而,在成人大脑中它不再与脑室系统相关。在细胞结构上,胼胝体区有一层室管膜细胞或 E 型细胞以及星形胶质细胞(B 型细胞的亚群)、C 型细胞,前者排列在不同的腔内,被有髓鞘和无髓鞘的轴突经常包围;而后两者分布较少,在 E 型细胞附近聚集。此外,迁移神经母细胞,即 A 型细胞在邻近胼胝体中可分化为少突胶质细胞。体外暴露于表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的胼胝体区 B 型细胞已被证明可以生成具有多分化潜能的神球,但是这一区域的细胞是否能够发育成熟仍存在争议。

三、SCH 常用治疗药物

目前 SCH 以药物治疗为主。临床常用的抗精神病药依据其药理作用可分为 2 类:①典型抗精神病药,该类代表药有氯丙嗪、氟哌啶醇等,通过阻断中脑-边缘、中脑-皮质多巴胺 D2 受体发挥作用,但由于该类药物不良反应较多,通常不作为一线用药。②非典型抗精神病药,该类代表药有氯氮平、奥氮平、利培酮等,通过多受体系统协同达到改善精神失常症状的治疗效果,其中奥氮平、利培酮等多作为临床一线用药,而氯氮平作为二线药物使用。

(一) 典型抗精神病药

氯丙嗪属吩噻嗪类药物,是中枢多巴胺受体的

拮抗剂,其主要通过拮抗与思维、情绪等有关的边缘系统的多巴胺受体发挥抗精神病作用,主要不良反应有过敏反应、肝功能损害、引起过度镇静及抑郁状态等。

氟哌啶醇属丁酰苯类药物,亦通过拮抗多巴胺受体发挥作用,但拮抗作用比氯丙嗪强效,长期大剂量使用可引起心功能不全、肌张力障碍等。

(二) 非典型抗精神病药

氯氮平对 DRD1 有更高的亲和力,并具有对 DRD1 受体具有激动特性,从而改善前额叶皮质的功能紊乱^[11]。DRD1 通常分布在前额皮质,尤其在纹状体、嗅结节和伏隔核等区域分布丰富,可能影响 SCH 患者幻觉等思维混乱症状^[12]。盛飞凤等^[13]通过分析 DRD1 基因的 3 个 SNP(rs5326、rs4532 和 rs265981)与氯氮平片治疗 SCH 效果之间的关联性,发现 rs5326 和 rs265981 可能是 SCH 的风险因子,可影响氯氮平对 DA 能神经元功能亢进的抑制能力;而 rs4532 位于 DRD1 基因的 5'端非翻译区,是转录因子及顺式调控元件的作用区域,可影响 DRD1 基因的表达水平,导致前额叶皮质多巴胺神经递质紊乱,造成前额叶功能减退,进而影响氯氮平对 SCH 患者阴性症状的疗效。但氯氮平导致粒细胞减少症,故不作为一线用药。

奥氮平的药理作用与氯氮平相似,不同的是,奥氮平对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的 2A、DA 的 D2、 α -肾上腺素、组胺 H 等多种受体有亲和力,为多受体抗精神药物,用于治疗 SCH 患者阳性及阴性症状。

利培酮属苯并异噁唑衍生物类药物,是具有选择性的单胺能拮抗剂,对 5-HT 的 2A 受体及 DA 的 D2 受体均有较强的亲和力。多项研究证实, SCH 患者表现出的阳性症状是由于中脑边缘系统 DA 功能亢进,而阴性症状与投射到额叶及前额叶皮质的中皮层束 DA 功能降低有关。研究还发现, 5-HT 系统与 SCH 的阴性症状及抗精神病药所致的锥体外系副反应有着密切的联系^[14]。与前述药物相比,其引起的副作用少而轻。

阿米娜·热合木吐拉等^[15]对抗精神病药临床不良反应的调查研究显示,对 SCH 患者单一用药时不良反应的发生率较低,其中氯氮平、氟哌啶醇、氯丙嗪、氨磺必利不良反应发生率相对较高,

至于联合用药反而明显提高不良反应的发生率。抗精神病药的临床不良反应主要表现在神经系统和消化系统,因此治疗中应采取单一用药的原则,同时严格检测不良反应及神经系统、消化系统的功能。由此可见,药物治疗SCH的作用有限,并且不良反应不可避免,因而将NSCs用于SCH的治疗,不失为一种值得期待的有效方法。

四、潜在的SCH治疗方法

研究成果指出,当发生中枢神经系统损伤或退化性变时,内源性NSCs可能发挥神经细胞修复的作用。但由于数量不足和微环境的限制,其本身的作用非常有限,也正是因此,充分发挥干细胞的修复作用为SCH的治疗提供了全新的思路,干细胞体外诱导、培养和移植成为一种值得深入研究的新尝试。

(一) 腹侧海马的重要地位

正如前文所述,SCH的发生机制可能归结于DA神经元功能亢进,但在患者的DA系统中几乎没有发现原发性病变,于是有假说认为:相关的病理变化可能位于大脑中调节DA系统的上游区域,如腹侧海马^[16]。腹侧海马既参与调节DA系统的活动,还直接投射到前额叶皮层,是联系两部分的关键,其中DA系统活动的异常增加与SCH阳性症状相关,而前额叶皮质的体积减小和功能异常则可能导致SCH的阴性症状和认知功能障碍等^[17]。多项证据表明腹侧海马是治疗SCH的重要靶向区域。同时患者海马的病理变化是可观察的:休息时腹侧海马的活动增加,这种过度活跃归因于抑制性中间神经元功能的缺陷^[18]。因此,恢复抑制性中间神经元的功能可以使海马和DA系统活动正常化,以改善SCH阳性、阴性症状及认知障碍。

Donegan等^[19]认为,干细胞衍生的中间神经元移植是一种有效的治疗SCH的策略,通过使用ESCs产生丰富的小白蛋白或生长抑素阳性的中间神经元群,并将其移植到甲基氧化偶氮甲醇啮齿动物SCH模型的海马腹侧,可以减少海马的过度活跃。此外,中间神经元移植减轻了社交障碍和认知缺乏灵活性的症状。由于中间神经元亚类不同的轴突靶向性和激活性可能会对移植后的局部活动产生不同的影响,且因中间神经元亚类的不同,其神经生理学特征也会有差异。因此,目前使用ESCs分

化成不同的神经元亚群的富集群体进行实验^[20]。

(二) iPSCs

1998年,研究人员首次借助临床捐献的胚胎建立了人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESCs)分离技术^[21]。hESCs取自胚胎,始终保持未分化状态,可以多向分化并自我更新,在一定诱导条件下可以转分化成任何组织细胞。因此,hESCs开创了研究早期人类发展和探究驱动细胞分化的分子机制的先河。hESCs具有广泛应用前景,但获取hESCs途径存在伦理争议。

2006年,Takahashi和Yamanaka^[22]注意到给已经分化的人体细胞导入某些特定的转录因子,使体细胞再次编程成为兼具ESCs样多向分化和自我更新特性的多能干细胞,即iPSCs。iPSCs可分化转变成成为各类神经细胞,为研究神经发育过程奠定了基础。现阶段,许多推测与SCH相关的危险基因在产前或早期就已经表达,iPSC技术可使产生疾病相关的发育组织成为可能,这使得研究与SCH患者具有完全相同遗传背景的脑组织发育异常成为可能^[23]。因此iPSCs在建立SCH模型中发挥了重要作用,在研究SCH的发病机制、诊断和治疗中以及在抗SCH药物研发中具有广阔的发展空间。2011年,科研人员首次利用iPSCs技术建立了SCH细胞模型^[24],SCH成为第一批以患者iPSCs衍生神经元建立模型的神经精神疾病之一。

此后,研究人员应用该技术为SCH建立细胞模型,对疾病发病机制的研究陆续取得进展。患者iPSCs来源的细胞水平病变包括:神经元连接减少、神经突触数量减少、神经突触蛋白表达水平下调;神经元谷氨酸受体通路、Wnt信号通路和cAMP信号通路的表达发生变化;神经祖细胞细胞骨架和氧化应激性异常等^[25]。Wen等^[26]从携带突变DISC1的家族成员中产生了iPSCs系,并在这些iPSCs衍生的神经元中发现了突触缺陷,同时结合CRISPR/Cas9技术,建立了DISC1突变和突触缺陷之间的关联。Robicsek等^[27]根据前人建立的DA能神经元分化方法,从SCH患者的iPSCs分化出DA能神经元,使得神经元数量减少,DA释放减少,成熟延迟。

iPSCs可分化为与SCH病理生理学相关的多种

主要神经元类型,如DA能神经元、GABA能神经元和谷氨酰胺能神经元^[28]。目前从间充质干细胞分化DA能神经元是应用较广泛的技术。鉴于额叶皮质发育功能障碍和SCH谷氨酸能神经传递异常的新研究成果,iPSCs衍生的皮质兴奋性神经元可能是研究SCH的一个非常重要的实验模型。任佩佩等^[29]利用iPSCs诱导相关的慢病毒载体,将SCH患者的皮肤成纤维细胞成功诱导为iPSCs,并成功建立了iPSCs诱导的SCH模型,这为以后获得患者特异型细胞以建立更多iPSCs诱导模型以及研究其发病机制提供了新途径。

五、总结

目前对SCH的分子和细胞病因机制认识仍然十分有限,研究者对它的探索仍在继续,已经提出的多种假说也在不断发展完善之中。对SCH发病机制的深入研究对抗精神病药物的研发具有重要指导意义,相较于传统采用典型或非典型抗精神病药物的治疗方法而言,采用体外定向诱导分化iPSCs治疗SCH具有众多优势,发展前景非常光明。根据已经报道的临床应用案例,该技术的成熟和普及必将成为精神疾病患者的福音。

参 考 文 献

- 1 Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195-1203.
- 2 Akter M, Kaneko N, Sawamoto K. Neurogenesis and neuronal migration in the postnatal ventricular-subventricular zone: similarities and dissimilarities between rodents and primates [J]. *Neurosci Res*, 2020, 6(3): 549-562.
- 3 Kim CW, Lee SM, Ko EB, et al. Inhibitory effects of cigarette smoke extracts on neural differentiation of mouse embryonic stem cells [J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 10(1): 75-85.
- 4 Henzi R, Vio K, Jara C, et al. Neural stem cell therapy of foetal onset hydrocephalus using the HTx rat as experimental model [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381(10): 141-161.
- 5 张勇辉,王永军,邹琳,等.精神分裂症神经发育障碍假说的研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(4): 2-5.
- 6 Shin JE, Lee H, Jung K, et al. Cellular response of ventricular-subventricular neural progenitor/stem cells to neonatal hypoxic-ischemic brain injury and their enhanced neurogenesis [J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(6): 492-505.
- 7 Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 2011-2035.
- 8 Ohtani T, Levitt JJ, Nestor PG, et al. Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: a new look using 3T MRI with manual parcellation [J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 184-190.
- 9 杨坦,刘华,汪运山.2种诱导iPSC向神经干细胞分化方法的比较[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(1): 188-192.
- 10 Iannitelli A, Quartini A, Tirassa P, et al. Schizophrenia and neurogenesis: a stem cell approach [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 80: 414-442.
- 11 Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study [J]. *Am J Psychiat*, 2015, 172(1): 52-58.
- 12 徐德毅,李琴繁,易军,等.精神分裂症患者DRD1-48A/G基因多态性与工作记忆能力的关系分析[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(12): 1271-1274.
- 13 盛飞凤,廖灿泉,王康梅,等.多巴胺D1受体基因多态性对氯氮平片治疗精神分裂症疗效的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(11): 1128-1131.
- 14 刘洋,李敏,侯悦,等.精神分裂症的药物治疗选择:第一代与第二代抗精神病药比较[J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(12): 3374-3376.
- 15 阿米娜·热合木吐拉,热沙来提·阿不都拉.典型和非典型抗精神病药物联合治疗精神分裂症患者的不良反应的分析[J]. *心理月刊*, 2019, 14(14): 163.
- 16 Lodge DJ, Grace AA. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(9): 507-513.
- 17 Birrell JM, Brown VJ. Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(11): 4320-4324.
- 18 Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction [J]. *Nature*, 2011, 477(7363): 171-178.
- 19 Donegan JJ, Tyson JA, Branch SY, et al. Stem cell-derived interneuron transplants as a treatment for schizophrenia: preclinical validation in a rodent model [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1492-1501.
- 20 Tyson JA, Goldberg EM, Maroof AM, et al. Duration of culture and sonic hedgehog signaling differentially specify PV versus SST cortical interneuron fates from embryonic stem cells [J]. *Development*, 2015, 142(7): 1267-1278.
- 21 Nichols K, Koppes R, Koppes A. Recent advancements in microphysiological systems for neural development and disease [J]. *Curr Opin Biomed Eng*, 2020, 5(3): 145-147.
- 22 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- 23 Noh H, Shao ZC, Coyle JT, et al. Modeling schizophrenia pathogenesis using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs) [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(9): 2382-2387.
- 24 Watmuff B, Berkovitch SS, Huang, JH, et al. Disease signatures for schizophrenia and bipolar disorder using patient-derived induced pluripotent stem cells [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 73: 96-103.
- 25 Kim S, Kim MK, Oh D, et al. Induced pluripotent stem cells as a novel tool in psychiatric research [J]. *Psychiatry Investig*, 2016, 13(1): 8-17.

- 26 Wen ZX, Nguyen HN, Guo ZY, et al. Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders [J]. *Nature*, 2014, 515 (7527): 414-418.
- 27 Robicsek O, Karry R, Petit I, et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(10): 1067-1076.
- 28 Wright R, Rethelyi JM, Gage FH. Enhancing induced pluripotent stem cell models of schizophrenia [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(3): 334-335.
- 29 任佩佩, 樊晋宇, 郭鑫鑫, 等. 用精神分裂症患者皮肤成纤维细胞构建诱导性多潜能干细胞模型 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(7): 572-576.
- (收稿日期: 2020-06-29)
(本文编辑: 程铭)

王天仁, 张巧霞, 石瑶, 等. 神经干细胞在精神分裂症患者治疗中的研究进展[J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14 (12): 1002-1008.

