

· 综述 ·

人脐带间充质干细胞治疗神经系统疾病的机制及研究进展

刘丽丽 王玮 张志华

【摘要】 人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)因其高增殖能力、低免疫原性及易获取性,在神经损伤修复领域展现出显著潜力。研究表明,hUC-MSCs能够通过向神经分化、旁分泌作用以及调节免疫微环境等多种途径,有效减轻神经功能损伤。本文旨在综述hUC-MSCs在神经系统疾病治疗中的最新研究进展及其潜在机制,并对其未来的临床应用前景进行展望,为神经再生医学的发展提供新的思路。

【关键词】 人脐带间充质干细胞; 神经系统疾病; 治疗机制

Mechanism and research progress of human umbilical cord mesenchymal stem cells in treating nervous system diseases Liu Lili, Wang Wei, Zhang Zhihua. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China

Corresponding author: Zhang Zhihua, Email: zhangzhihua@163.com

【Abstract】 Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) have shown significant potential in the field of neural injury repair due to their high proliferation capacity, low immunogenicity and easy accessibility. It has been demonstrated that hUC-MSCs can effectively attenuate neural functional damage through multiple pathways, such as promoting neural differentiation, exerting paracrine effects and regulating the immune microenvironment. This article aims to review the latest research progress and potential mechanisms of hUC-MSCs in the treatment of neurological diseases, and to prospect their future clinical application prospects, providing new ideas for the development of neural regenerative medicine.

【Key words】 Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Nervous system disease; Therapeutic mechanism

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),自Alexander Friedenstein在20世纪60年代末初次发现以来,一直是科学研究的主题^[1]。Spees等^[2]研究证明MSCs可能起源于中胚层,具备分化为多种间充质组织谱系的能力,如成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞,这些观察激发人们对MSCs在修复组织方面潜在应用的兴趣。MSCs不但能够进行自我增殖和多向分化,还能合成并分泌多种生长因子参与机体的免疫调节、炎症对抗等多种生理反应。MSCs起源的外泌体在疾病医治中发挥着重要的作用,外泌体比细胞分泌的其他囊泡生物学特性更清晰明确,应用优势明显。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)能够在特定条件下继续增殖和分化成多种细胞类型,较易分离培养和传代,且在多次传代和扩增后仍保持

干性^[3]。hUC-MSCs可促进多种中枢神经系统损伤和周围神经病变等的神经修复^[4]。本文将hUC-MSCs治疗神经病变的研究进展及作用机制进行综述。

1 hUC-MSCs 概述

hUC-MSCs即从新生儿脐带的华通氏胶(Wharton's Jelly)中分离得到的一种多能干细胞,拥有多向分化能力^[5]。hUC-MSCs具备伦理争议小、获取便捷及免疫原性低等优势,逐渐成为再生医学领域的重要研究对象^[6]。hUC-MSCs通常高表达CD73、CD90、CD105以及CD13等黏附相关分子,而人类白细胞抗原ABC(human leukocyte antigen-ABC, HLA-ABC)等主要组织相容性复合体I类分子呈低表达水平。该类细胞不表达CD34、CD45、CD31等造血干细胞标志,亦不表达HLA-DR、HLA-DA、HLA-DP、HLA-DQ等MHC-II类分子^[7]。研究显示,在丹参和β-巯基乙醇的诱导下,hUC-MSCs可上调神经相关标志物表达,包括巢蛋白、β-微管蛋白、神经丝蛋白以及胶质纤维酸性蛋白^[8]。生物学特性体现在多向分化潜能和旁分泌功能上,可被诱导分

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.06.007

基金项目: 2022年河北省省级科技计划(自然科学基金)(H20222406041)

作者单位: 067000 承德,河北省承德医学院附属医院血液内科

通信作者: 张志华, Email: zhangzhihua@163.com

化为成骨、软骨和脂肪细胞,甚至跨胚层分化为神经细胞或肝细胞^[9]; hUC-MSCs 可以分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等因子及外泌体,调控免疫反应,促进血管生成并抑制纤维化^[10]。

hUC-MSCs 在治疗神经系统疾病时具有一定的旁分泌调节机制^[11]。hUC-MSCs 的旁分泌作用体现在其能够生成多种生物活性因子,例如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)以及神经营养蛋白-3(neurotrophin-3, NT-3)等,这些因子对细胞增殖有促进作用,能减少受损细胞的凋亡,还能推动血管生成、轴突发芽以及突触的形成。在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)进入慢性阶段,即便已经形成神经胶质疤痕, hUC-MSCs 移植仍能在临床上带来显著的改善效果, hUC-MSCs 可以迁移到损伤部位并存活,促进功能恢复。主要机制涉及旁分泌作用,能够调节神经胶质细胞的活性,减少纤维化,增加轴突的保存,诱导内源性细胞的增殖和分化,提升存活宿主细胞的数量^[12]。

hUC-MSCs 在治疗神经系统疾病时也存在免疫调节机制, Zhao 等^[13] 研究结果显示, hUC-MSCs 抑制包括 T 细胞、B 细胞及辅助 T 细胞在内的淋巴细胞增殖,引导巨噬细胞从促进炎症的状态转变为抑制炎症的状态。在 hUC-MSCs 移植后,促使干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达水平上升,激活糖皮质激素激活酶,将非活性的可的松转化为具有活性的皮质醇,参与免疫调节过程^[14]。此外,还能促进抗炎细胞因子如 IL-10 和 IL-4 的分泌,同时抑制 IL-1、TNF- α 和 IL-8 等炎症因子的释放,减低炎症反应的发生,从而加快组织修复^[15]。

2 hUC-MSCs 与中枢神经系统疾病的关系

2.1 hUC-MSCs 和创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)

TBI 是中枢神经系统一种常见的损伤,由头部遭受暴力引发,包括脑挫裂伤、脑出血、脑水肿和弥漫性轴索损伤等不同类型,还存在创伤后癫痫、认知功能障碍等严重后遗症,已成为全球性的公共卫生挑战。hUC-MSCs 及其衍生的外泌体、线粒体通过多种机制治疗 TBI,包括经肿瘤坏死因子诱导基因 6 蛋白调控相关信号通路抑制小胶质细胞焦亡^[16],激活线粒体自噬通路抑制细胞凋亡和铁死亡,减轻星形胶质细胞增生与神经炎症,进而减少脑损伤、改善神经功能及感觉运动功能^[17]。Shi 等^[18] 报道,经 hUC-MSCs 移植治疗后, TBI 大鼠的神经功能获得改善,具体表现为损伤皮质区的 BDNF 等多种生长因子表达上调,同时细胞凋亡率下降。此外, Zhu 等^[19] 通过 hUC-MSCs 移植联合生物工程材料、基因修饰、基因沉默、药物和物理等多种手段提升综合治疗效果。Liu 等^[20] 研究表明,采用 3D 打印技术将 BDNF 刺激的

hUC-MSCs 源性的外泌体(BMEExos)与胶原蛋白/壳聚糖复合,体内实验表明,3D 打印胶原蛋白/壳聚糖/BMEExos(3D-CC-BMEExos)疗法可以改善大鼠 TBI 模型中神经运动功能和认知功能的恢复,可以促进 TBI 后病变中神经网络的重塑,例如改善神经纤维、突触连接和髓鞘再生。hUC-MSCs 与活化的星形胶质细胞在 R-B-SPH 肽支架中共培养,可促进前者增殖、神经元分化及更多 BDNF 分泌,利于外源细胞神经分化和内源性神经发生,这一双细胞移植系统是 TBI 功能性神经修复的关键,为相关细胞替代疗法提供有前景的选择。hUC-MSCs 外泌体治疗可以改善神经功能,减少脑水肿,减轻 TBI 后的脑损伤。Zhang 等^[21] 研究表明,外泌体的给药抑制 TBI 诱导的细胞死亡,包括焦亡和铁死亡等方式,外泌体激活磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的推定激酶蛋白 1/帕金森蛋白 2E3 泛素连接酶(PINK1/Parkin)通路介导的 TBI 后线粒体自噬。然而,当前关于 hUC-MSCs 治疗 TBI 的研究大多仍局限于实验动物模型,在临床应用中的安全性和有效性尚未得到充分的证据支持,仍需经过更大规模且长期的临床试验进一步评估和验证。Wang 等^[22] 研究结果证实, hUC-MSCs 移植改善 TBI 后遗症患者的神经功能, hUC-MSCs 移植可能成为 TBI 后遗症患者的治疗方法。

2.2 hUC-MSCs 和缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)

HIE 其核心病理生理过程在于缺氧或缺血导致的葡萄糖和氧气供应匮乏,进而引起细胞能量代谢的异常。发生的再灌注损伤促使大量自由基的产生,这些自由基进一步加剧脑部的代谢恶化,最终引发神经元的死亡或过度凋亡。关于 hUC-MSCs 移植治疗在脑损伤神经修复作用和重塑方面的具体机制,并未完全明确,但普遍认为是以下几种机制起作用。第一种机制通过移植的细胞直接分化并替代受损细胞实现功能恢复, Hermans 等^[23] 研究显示, hUC-MSCs 具备迁移能力,当通过鼻内给药后,它们能够受到趋化因子 CXCL10 的指引,精准地迁移到缺血性损伤的区域。这一过程中, hUC-MSCs 可能产生神经元分化,并取代那些受损的细胞,与周围的健康细胞建立起新的联系,助力神经功能的恢复。Donega 等^[24] 研究揭示 CXCL10 在 hUC-MSCs 向损伤部位迁移过程中的关键作用。另一种机制是 MSCs 的分泌作用, Jiang 等^[25] 研究表明, hUC-MSCs 具备分泌重组人干细胞因子(stem cell factor, SCF)等多种细胞因子的能力,这些细胞因子作为细胞间的信号传递介质,能够参与调控细胞增殖和决定其分化方向,并为神经细胞提供必要的营养支持。hUC-MSCs 分泌的 BDNF,在神经保护方面发挥着更为关键的作用。鉴于神经细胞凋亡是导致 HIE 新生儿神经功能障碍与行为异常的核心机制^[26],靶向抑制该过程对于改善脑功能至关重要。细胞凋亡的过程涉及多个基因的激活、表达与调控,其中半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteine aspartate-specific protease, caspase)家族成员扮演着核心角色,尤其是 caspase-3,它是凋亡过程中的关键执行者^[27]。Li 等^[28] 的研究表明, hUC-MSCs 具有抑制神经元凋亡的能力。

在实验中,当 hUC-MSCs 被移植后,发现 caspase-3 基因的表达水平下调。Cotten 等^[29]还观察到 hUC-MSCs 能够上调抗凋亡基因 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达,并抑制促凋亡基因 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 的表达。这些结果表明, hUC-MSCs 能够抑制 HIE 大鼠脑细胞的凋亡,降低梗死面积和缺血性损伤。在一项 I 期临床试验中,表明 hUC-MSCs 在 HIE 新生儿中的初步疗效,研究结果显示 hUC-MSCs 输注耐受性良好,有初步疗效^[29]。未来研究的深化将不仅优化 hUC-MSCs 本身的功能,更将拓宽其在 HIE 临床治疗中的应用,进而为再生医学领域注入新的发展动力。

2.3 hUC-MSCs 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

PD 是一种复杂的神经系统病症,其标志性病理变化是黑质多巴胺能 (dopaminergic, DA) 神经元的丧失,这导致运动系统功能的损害。hUC-MSCs 移植在医治 PD 方面展现出一定的疗效,其确切的作用机制并未完全明确,主要可能存在以下机制。首先是营养支持作用:移植后的 hUC-MSCs 可以抵达受损部位,释放多种因子,为神经系统的再生创造有利的环境。这些 NT-3、BDNF 等保护性因子,可以促成血管再生,发挥抗炎和抗凋亡作用,从而保护处于变性边缘的 DA 神经元。姜黄素预处理的人脐带间充质干细胞促进 SH-SY5Y PD 细胞增殖,这可能与该细胞中粗面内质网的增加有关,可以同时分泌许多有利于 PD 治疗的细胞因子和生长因子^[30]。hUC-MSCs 通过多重机制促进神经修复:其产生的细胞外基质蛋白为神经细胞提供关键的微环境支持,有助于神经发生与功能恢复^[31];同时,这些细胞还具有替代受损神经元的潜力,能够直接或间接分化为所需的 DA 能神经元。王娜等^[32]研究表明 hUC-MSCs 在体外可分化为 DA 样神经元,并能分泌多种具有保护作用的因子,从而发挥治疗功能。BDNF 修饰的 hUC-MSCs 衍生的 DA 样神经元通过分别调节 BDNF-酪氨酸激酶受体 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) - 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路和热休克蛋白 60- Toll 样受体 4/ 髓样分化因子 88 信号通路,通过神经保护和抗神经炎症改善 PD 大鼠阿扑吗啡诱导的对侧旋转行为。hUC-MSCs 在诱导 DA 神经元时具有谱系特异性分子密码,并强调 hUC-MSCs 在 PD 细胞替代疗法潜力的独特优势。此外还存在免疫调节作用,病理学研究在 PD 患者脑内观察到,小胶质细胞在炎症诱导下发生增殖与激活,而 hUC-MSCs 能够抑制这种增殖效应,并降低小胶质细胞对促炎因子的生成。在 PD 患者的大脑中检测到促炎细胞因子水平升高,如 TNF- α 和 IFN- γ 等。Zhang 等^[33]的一项研究中,将 hUC-MSCs 外泌体注射到 6- 羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠模型中,发现外泌体被大脑患侧的 DA 神经元和小胶质细胞吸收,修复黑质体 - 纹状体多巴胺系统损伤并抑制小胶质细胞活化。该实验通过高通量 microRNA 测序和蛋白质光谱测序进一步确定 hUC-MSCs 外泌体治疗的潜在靶点。这些研究结果表明, hUC-MSCs 的免疫调节

和抗炎作用在 PD 的医治中具备一定作用。Zhao 等^[34]的一项整合 MSCs 移植治疗 PD 的临床试验数据表明,干细胞移植是 PD 的有效疗法,并受移植的细胞类型和移植后有效性持续时间的影响,同时 hUC-MSCs 是移植治疗的有效细胞来源,现有研究已证实其移植治疗效果至少可稳定维持 12 个月。然而,由于目前针对患者的长期监测 (超过 1 年) 相关研究较为有限,其长期疗效与潜在影响仍有待进一步探索。因此长期有效性仍然未知。

3 hUC-MSCs 与周围神经疾病的关系

3.1 hUC-MSCs 和 SCI

SCI 因其高发病率和致残率,给患者个人和社会带来极大的负担,其治疗和康复问题已成为医学研究中的重大挑战^[35]。在众多干细胞疗法中, hUC-MSCs 移植被视为修复受损脊髓的一种极具前景的治疗手段。然而,虽然 hUC-MSCs 在 SCI 医治中的运用潜力巨大,但其具体的神经修复机制并未完全明白,已有研究揭示 3 个方面。首先, hUC-MSCs 可以分泌多种因子保护神经元,促成残留神经元的轴突再生和突触构成,并推进 SCI 区域的血管形成。Cai 等^[36]的研究显示 hUC-MSCs 分泌的肝细胞生长因子通过磷酸化 AKT/ 叉头框蛋白 O3a 抑制神经元细胞凋亡,从而修复 SCI。Xiao 等^[37]的体外研究还证实, hUC-MSCs 起源的外泌体通过携带 miR-29b-3p 进入 SCI 神经元并沉默磷酸酶和张力蛋白同源物激活 PI3K/AKT 通路,从而减少神经元细胞凋亡。Li 等^[38]的研究表明 IL-4 预激活的 hUC-MSCs 来源的外泌体富含 miR-21-5p,可通过调控巨噬细胞极化、缓解 SCI 后炎症反应并促进神经修复,其在调节炎症反应的同时减少细胞凋亡,为 SCI 治疗提供新思路。其次, hUC-MSCs 可以改善 SCI 的微环境,减轻炎症反应。Wang 等^[39]的研究发现,在慢性 SCI 治疗中,植入胶原支架和 hUC-MSCs 促进神经丝和 β -微管蛋白 - III 阳性的神经和髓鞘再生,在病变区域诱导 β -微管蛋白 - III 阳性神经元的产生,阻断病变区域外的星形胶质细胞生长,为神经再生提供有益的微环境。Na 等^[40]的研究则发现, hUC-MSCs 移植治疗在 SCI 大鼠模型中可以下调核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域包含蛋白 3 表达,缓解炎症反应,改善免疫微环境,并通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2 的磷酸化水平挽救 SCI。Li 等^[41]的研究还发现,用 IL-4 激活 hUC-MSCs,随后收获它们的外泌体,这种 hUC-MSCs 来源的外泌体富含 miR-21-5p,这在改变巨噬细胞极化、减轻 SCI 后的炎症反应和促进恢复方面发挥关键作用。最后, hUC-MSCs 具有多向分化的潜能,能够分化为神经元和少突胶质细胞,从而促成轴突再生、髓鞘化和重建神经环路。Yang 等^[42]的研究还发现,免疫荧光染色证实,一些给药的 hUC-MSCs 整合到脊髓实质中,分化为星形胶质细胞和少突胶质细胞,但未分化为神经元,还可以观察到星形胶质细胞增生减少、髓鞘再生增加和神经元再生。此外, hUC-MSCs 还能够释放含有生物活性效应的外泌体及囊泡,这些分子能够促进神经轴

突再生、抑制瘢痕生成和促进血管再生。这些作用共同发挥抗炎、抗凋亡作用,促进SCI的恢复。Wang等^[43]的研究则发现,将miR-199a-3p/145-5p转移到SCI大鼠神经元中的外泌体影响酪氨酸受体激酶A(tropomyosin receptor kinase A, TrkA)泛素化并促进神经生长因子/TrkA信号通路,表明hUC-MSC衍生的外泌体可能是一种有前途的SCI治疗策略。Wang等^[44]的关于MSCs移植治疗SCI临床疗效的Meta分析结果显示, MSCs移植改善SCI后的运动、感觉和日常生活, hUC-MSCs是最有效的细胞来源,鞘内注射是最佳移植方法。Akhlaghpasand等^[45]的一项随访期为12个月的I期临床试验中,同种异体hUC-MSCs来源的外泌体鞘内给药对亚急性SCI是安全的,这种疗法可能与患者的潜在临床和功能改善有关。但在这方面,需要未来具有足够功效更大规模的II/III期临床试验。

4 挑战与未来

hUC-MSCs治疗神经损伤领域取得进展,这得益于干细胞制备技术的不断革新,如无血清培养体系的优化和3D生物打印支架的应用^[46],体外诱导分化方法的持续改进,例如通过小分子化合物SB431542联合骨形态发生蛋白4可高效诱导神经方向分化^[47]。在移植技术方面,经鼻黏膜递送等新型移植途径的开发有效规避血脑屏障的限制^[48]。重要的是,联合治疗策略展现出巨大潜力,如将MSCs负载于透明质酸-明胶水凝胶中可延缓细胞凋亡并增强迁移能力,与雷帕霉素联用可通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路改善缺血性脑损伤修复^[49],而基因工程改造的过表达BDNF的hUC-MSCs则能促进突触可塑性^[50]。展望未来,该领域研究将着重推进hUC-MSCs技术的标准化建设,包括建立统一的GMP生产标准和细胞鉴定流程;深入探索hUC-MSCs外泌体中长链非编码RNA肺腺癌转移相关转录本1对少突胶质细胞分化的调控机制及Wnt/ β -连环蛋白通路在神经突触重塑中的作用^[51];同时通过开展多中心随机对照临床试验和开发纳米荧光标记等活体追踪技术,加速研究成果向临床转化,最终实现神经损伤治疗的新突破。

hUC-MSCs治疗神经病变有一定局限性。首先, hUC-MSCs在移植后面临存活率低、归巢能力不足的问题。Chen等^[52]的研究表明,移植后的hUC-MSCs在病变神经组织中的滞留率通常不足10%,且易因局部缺血、炎症或免疫微环境导致凋亡。此外,血脑屏障的存在进一步限制hUC-MSCs向中枢神经系统有效迁移,影响其对脑或脊髓病变的治疗效果^[53]。Liu等^[54]的研究观察到移植后细胞以旁分泌作用为主,而非直接替代受损神经元,这可能导致治疗效果的不稳定性。尽管hUC-MSCs具有低免疫原性,是移植治疗的优质细胞来源,但其移植仍存在一定的免疫排斥风险与异质性问题。Kang等^[55]的研究表明,异体hUC-MSCs移植可能引发宿主免疫反应,尤其在重复注射或免疫抑制微环境不足的场景下,该风险更易显现。此外, hUC-MSCs移植长期安全性与致瘤性存在争议,尽管hUC-MSCs的致癌

风险低于胚胎干细胞,但其长期安全性数据仍有限。动物实验显示,部分移植细胞可能滞留于非靶器官(如肺、肝),潜在副作用尚不明确^[56]。同时hUC-MSCs的作用机制尚未完全阐明,尤其是旁分泌效应(如外泌体、BDNF)与直接细胞替代的贡献比例^[57]。未来可能需要结合生物材料支架、基因修饰或药物协同策略以增强疗效。

参 考 文 献

- 1 谭佳梦, 吴宇, 陈建伟, 等. 间充质干细胞与内皮细胞3D仿生分布设计促进组织工程支架血管化的效果[J]. 新医学, 2025, 56(5):458-465.
- 2 Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1):125.
- 3 Xie Q, Liu R, Jiang J, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem Cell Transplant on clinical treatment?[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):519.
- 4 Hwang JW, Choi S, Oh W, et al. Intracerebroventricular transplantation of human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells attenuates symptoms of repetitive mild traumatic brain injury (RM TBI)[J]. Cytotherapy, 2017, 19(5):S201.
- 5 Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97:107823.
- 6 Ding DC, Chang YH, Shyu WC, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy[J]. Cell Transplant, 2015, 24(3):339-347.
- 7 Cozene BM, Russo E, Anzalone R, et al. Mitochondrial activity of human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Brain Circ, 2021, 7(1):33-36.
- 8 Ma L, Feng XY, Cui BL, et al. Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(23):1987-1993.
- 9 Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13:1738-1755.
- 10 Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment[J]. Life Sci, 2019, 233:116733.
- 11 Bao CS, Li XL, Liu L, et al. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells promotes functional recovery after spinal cord injury by blocking the expression of IL-7[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19):6436-6447.
- 12 Sun XC, Wang H, Ma X, et al. Application of human umbilical cord mesenchymal stem cells in rat spinal cord injury model[J]. ASAIO J, 2023, 69(6):e256-e264.
- 13 Zhao C, Zhang L, Kong W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells inhibit cadherin-11 expression by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. J Immunol Res, 2015, 2015:137695.

- 14 Wang M, Yang Y, Yang D, et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*[J]. Immunology, 2009, 126(2):220-232.
- 15 Sun X, Hao H, Han Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8:241.
- 16 Feng Z, Hua S, Li W, et al. Mesenchymal stem cells protect against TBI-induced pyroptosis *in vivo* and *in vitro* through TSG-6[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20:125.
- 17 Bamshad C, Habibi Roudkenar M, Abedinzade M, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells-harvested mitochondrial transplantation improved motor function in TBI models through rescuing neuronal cells from apoptosis and alleviating astrogliosis and microglia activation[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118:110106.
- 18 Shi W, Huang CJ, Xu XD, et al. Transplantation of RADA16-BDNF peptide scaffold with human umbilical cord mesenchymal stem cells forced with CXCR4 and activated astrocytes for repair of traumatic brain injury[J]. Acta Biomater, 2016, 45:247-261.
- 19 Zhu W, Chen L, Wu Z, et al. Bioorthogonal DOPA-NGF activated tissue engineering microunits for recovery from traumatic brain injury by microenvironment regulation[J]. Acta Biomater, 2022, 150:67-82.
- 20 Liu X, Zhang J, Cheng X, et al. Integrated printed BDNF-stimulated HUCMSCs-derived exosomes/collagen/chitosan biological scaffolds with 3D printing technology promoted the remodelling of neural networks after traumatic brain injury[J]. Regen Biomater, 2022, 10:rbac085.
- 21 Zhang L, Lin Y, Bai W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome suppresses programmed cell death in traumatic brain injury via PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(8):2236-2258.
- 22 Wang S, Cheng H, Dai G, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury[J]. Brain Res, 2013, 1532:76-84.
- 23 Hermans EC, Donega V, Heijnen CJ, et al. CXCL10 is a crucial chemoattractant for efficient intranasal delivery of mesenchymal stem cells to the neonatal hypoxic-ischemic brain[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):134.
- 24 Donega V, Nijboer CH, Braccioli L, et al. Intranasal administration of human MSC for ischemic brain injury in the mouse: *in vitro* and *in vivo* neuroregenerative functions[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e112339.
- 25 Jiang Z, Wang J, Sun G, et al. BDNF-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived dopaminergic-like neurons improve rotation behavior of Parkinson's disease rats through neuroprotection and anti-neuroinflammation[J]. Mol Cell Neurosci, 2022, 123:103784.
- 26 Cui D, Sun D, Wang X, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to neuronal death in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7):e2919.
- 27 Ji ES, Kim YM, Shin MS, et al. Treadmill exercise enhances spatial learning ability through suppressing hippocampal apoptosis in Huntington's disease rats[J]. J Exerc Rehabil, 2015, 11(3):133-139.
- 28 Li F, Zhang K, Liu H, et al. The neuroprotective effect of mesenchymal stem cells is mediated through inhibition of apoptosis in hypoxic ischemic injury[J]. World J Pediatr, 2020, 16(2):193-200.
- 29 Cotten CM, Kimberley Fisher, Malcolm W, et al. A pilot phase I trial of allogeneic umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Stem Cells Transl Med, 2023, 12(6):355-364.
- 30 Wang YL, Liu XS, Wang SS, et al. Curcumin-activated mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord and their effects on MPTP-mouse model of Parkinson's disease: a new biological therapy for Parkinson's disease[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020:4636397.
- 31 樊志刚, 乔蕾. 酪氨酸羟化酶修饰人脐血间充质干细胞移植帕金森病大鼠纹状体内的多巴胺含量[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(45):7285-7289.
- 32 王娜, 陈乃耀. 脐带间充质干细胞对小胶质细胞增殖及活化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(10):16-20.
- 33 Zhang ZX, Zhou YJ, Gu P, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate parkinson's disease and neuronal damage through inhibition of microglia[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(10):2291-2300.
- 34 Zhao J, Qu K, Jia S, et al. Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2024, 15:1329343.
- 35 Yang Y, Pang M, Chen YY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat spinal cord injury in the early chronic phase: study protocol for a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blinded clinical trial[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8):1532-1538.
- 36 Cai C, Li H, Tian Z, et al. HGF secreted by hUC-MSCs mitigates neuronal apoptosis to repair the injured spinal cord via phosphorylation of Akt/FoxO3a pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 692:149321.
- 37 Xiao X, Li W, Xu Z, et al. Extracellular vesicles from human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce lipopolysaccharide-induced spinal cord injury neuronal apoptosis by mediating miR-29b-3p/PTEN[J]. Connect Tissue Res, 2022, 63(6):634-649.
- 38 Mi Li, Zhang T, Li P, et al. IL-4-primed human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles facilitate recovery in spinal cord injury via the miR-21-5p/PDCD4-mediated shifting of macrophage M1/M2 polarization[J]. Life Sci, 2025, 364:123441.
- 39 Wang N, Xiao Z, Zhao Y, et al. Collagen scaffold combined with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote functional recovery after scar resection in rats with chronic spinal cord injury[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(2):e1154-e1163.
- 40 Na L, Wang S, Liu T, et al. Ultrashort wave combined with human

- umbilical cord mesenchymal stem cell (huc-msc) transplantation inhibits nlrp3 inflammasome and improves spinal cord injury via mk2/ttp signalling pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:3021750.
- 41 Li M, Zhang T, Li P, et al. IL-4-primed human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles facilitate recovery in spinal cord injury via the miR-21-5p/PDCD4-mediated shifting of macrophage M1/M2 polarization[J]. Life Sci, 2025, 364:123441.
- 42 Yang Y, Cao TT, Tian ZM, et al. Subarachnoid transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cell in rodent model with subacute incomplete spinal cord injury: preclinical safety and efficacy study[J]. Exp Cell Res, 2020, 395(2):112184.
- 43 Wang Y, Lai X, Wu D, et al. Umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate spinal cord functional recovery through the miR-199a-3p/145-5p-mediated NGF/TrkA signaling pathway in rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):117.
- 44 Wang Y, Ding Y, Guo C. Mesenchymal stem cells for the treatment of spinal cord injury in rat models: a systematic review and network meta-analysis[J]. Cell Transplant, 2024, 33:09636897241262992.
- 45 Akhlaghpasand M, Tavanaei R, Hosseinpour M, et al. Safety and potential effects of intrathecal injection of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in complete subacute spinal cord injury: a first-in-human, single-arm, open-label, phase I clinical trial[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):264.
- 46 Kim JY, Rhim WK, Cha SG, et al. Bolstering the secretion and bioactivities of umbilical cord MSC-derived extracellular vesicles with 3D culture and priming in chemically defined media[J]. Nano Convergence, 2022, 9(1):57.
- 47 Wang P, Hu H, Li X, et al. BMP4 is insufficient to differentiate umbilical cord mesenchymal stem cells into germ cell-like cells *in vitro*[J]. Ginekologia Polska, 2023, 94(1):64-72.
- 48 Chen L, Xi H, Huang H, et al. Multiple cell transplantation based on an intraparenchymal approach for patients with chronic phase stroke[J]. Cell Transplant, 2013, 22 Suppl 1:S83-91.
- 49 Xiang J, Jiang T, Zhang W, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells enhanced HK-2 cell autophagy through MicroRNA-145 by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2019, 378(2):198-205.
- 50 Wei P, Jia M, Kong X, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate perioperative neurocognitive disorder by inhibiting inflammatory responses and activating BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in aged mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1):263.
- 51 Li K, Liu Z, Wu P, et al. Micro electrical fields induced MSC-sEVs attenuate neuronal cell apoptosis by activating autophagy via lncRNA MALAT1/miR-22-3p/SIRT1/AMPK axis in spinal cord injury[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1):451.
- 52 Chen C, Xu B, Li W, et al. New perspectives on the treatment of diabetic nephropathy: challenges and prospects of mesenchymal stem cell therapy[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 998:177543.
- 53 Bai Y, Du Y, Yang Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction increases BBB permeability and promotes stem cell-induced regeneration of stroke by downregulating MMP8[J]. Cell Transplant, 2024, 33:9636897231223293.
- 54 Liu Y, Chen J, Liang H, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):258.
- 55 Kang H, Feng J, Peng Y, et al. Human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue showed a more robust effect than those from the umbilical cord in promoting corneal graft survival by suppressing lymphangiogenesis[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1):328.
- 56 Pei W, Fu L, Guo W, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for ovarian ageing in a mouse model[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):96.
- 57 Krishnan I, Chan AML, Law JX, et al. Proteomic analysis of umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(10):5340.

(收稿日期: 2025-02-25)

(本文编辑: 陈媛媛)

刘丽丽,王玮,张志华. 人脐带间充质干细胞治疗神经系统疾病的机制及研究进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2025, 15 (6): 368-373.