·综述·

间充质干细胞改善术后认知功能障碍的作用机制与研究进展

黄立政[1] 王玉倩[2] 姜金兰[2] 韩方雷[1]

【摘要】 术后认知功能障碍（POCD）是老年患者手术后常见的中枢神经系统并发症，主要表现为记忆力减退、注意力不集中和执行功能下降等认知功能损害，目前临床缺乏有效的防治手段。间充质干细胞（MSCs）因其具备多谱系分化能力及旁分泌效应，在神经退行性与损伤性疾病干预中受到广泛关注，为 POCD 防治提供新方向。本综述系统阐述 MSCs 防治 POCD 的核心机制，重点归纳其通过免疫调节、神经营养支持、缓解氧化应激及修复血脑屏障等多途径发挥的治疗潜力，分析其来源选择、给药策略及临床前研究证据，并展望通过细胞工程技术优化等方向，推动其成为 POCD 防治的新型有效疗法。

【关键词】 间充质干细胞； 术后认知功能障碍； 治疗； 临床研究

Mechanisms and research progress of mesenchymal stem cells in improving postoperative cognitive dysfunction

Huang Lizheng[1], Wang Yuqian[2], Jiang Jinlan[2], Han Fanglei[1]. [1]Department of Anesthesiology, [2]Scientific Research Center, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Chang Chun 130033, China

Corresponding author: Han Fanglei, Email: vku@jlu.edu.cn

【**Abstract**】 Postoperative cognitive dysfunction（POCD）is a common central nervous system complication in elderly patients following surgery, primarily characterized by cognitive impairments such as memory decline, inattention, and reduced executive function. Currently, there is a lack of effective clinical strategies for its prevention and treatment. Mesenchymal stem cells（MSCs）have garnered widespread attention in the intervention of neurodegenerative and injury-related neurological diseases due to their multi-lineage differentiation potential and significant paracrine effects. This review systematically elucidates the core mechanisms by which MSCs prevent and treat POCD, with a focus on summarizing their therapeutic potential through multiple pathways including immunomodulation, neurotrophic support, alleviation of oxidative stress, and repair of the blood-brain barrier. It also analyzes the selection of MSCs sources, administration strategies, and preclinical research evidence. Furthermore, the review outlines future directions, such as optimization through cellular engineering techniques, to advance MSCs as a novel and effective therapeutic approach for POCD prevention and treatment.

【**Key words**】 Mesenchymal stem cells; Postoperative cognitive dysfunction; Therapy; Clinical research

术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）是麻醉与手术后出现的持续性认知功能减退，临床表现主要为记忆力、注意力、信息处理速度及执行功能受损。POCD 是老年患者常见的术后并发症，尤其影响 65 岁以上老年人群，在非心脏手术中的发病率为 25.8 % ~ 41.4 %，在心脏外科手术中的发病率超过 50 % [1-3]。上述发病率数据受纳入研究的异质性影响，不同研究中手术类型、认知功能评估工具(如简易精神状态检查和认知评估等）的差异可能导致结果存在波动。POCD 不仅延长患者住院时间、增加医疗开支，更会导致患者日常生活能力下降，并提升患者长期认知能力的损害以及发生痴呆的风险，对患者、家庭及社会均造成沉重负担。目前，临床上针对 POCD 的防治手段十分有限，常规抗炎药物疗效欠佳且多存在不良反应，而胆碱酯酶抑制剂等认知改善药物在 POCD 中证据不足 [4]。尽管麻醉与围手术期管理优化可一定程度降低其发生率，仍无法实现有效预防，因此亟需开发能够针对其复杂病理机制的新型干预策略。

POCD 的发病机制涉及多因素、多通路的复杂网络。手

DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2026.01.006

作者单位：130033 长春，吉林大学中日联谊医院麻醉科 [1]，科学研究中心 [2]

通信作者：韩方雷，Email：vku@jlu.edu.cn

术创伤与麻醉药物可激活外周免疫，触发全身炎症反应，促使炎性因子透过血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）或激活脑内小胶质细胞，引起神经炎症级联反应，进而与氧化应激、线粒体功能障碍、神经元凋亡、突触可塑性受损、神经发生减少及 BBB 破坏等过程相互交织，共同导致认知功能损害 [5-6]。鉴于上述病理机制的复杂性，单一靶点的治疗策略往往难以奏效。因此，具备多靶点调节潜能的间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）因其具备免疫调节功能、神经营养支持作用以及多向分化潜能而受到关注。其在多种神经系统疾病模型中已展现出的治疗潜力提示，MSCs 及其衍生物可能通过多靶点、多途径的作用方式干预 POCD 的发生与发展过程，为该疾病的防治提供全新的思路与方向。

1　POCD 的病理生理机制

1.1　中枢神经炎症过度激活

手术创伤和麻醉可激活小胶质细胞，使其从静息状态转变为活化状态，释放大量促炎因子如白细胞介素 -1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-6 等，引发神经炎症级联反应 [7]。这些炎症因子不仅直接损害神经元，还通过激活星形胶质细胞进一步放大炎症反应，破坏神经元微环境，最终导致突触功能障碍和认知损害 [8-9]。

1.2　神经元损伤与突触可塑性障碍

神经炎症反应可诱导神经元凋亡和坏死，特别是在海马和前额叶皮层等与学习记忆密切相关的脑区 [10]。同时，炎症因子干扰突触形成和功能，影响长时程增强等突触可塑性过程，导致记忆编码和存储障碍 [11]。树突棘密度减少和突触蛋白表达下调是 POCD 的典型病理特征 [12-13]。

1.3　氧化应激与线粒体功能障碍

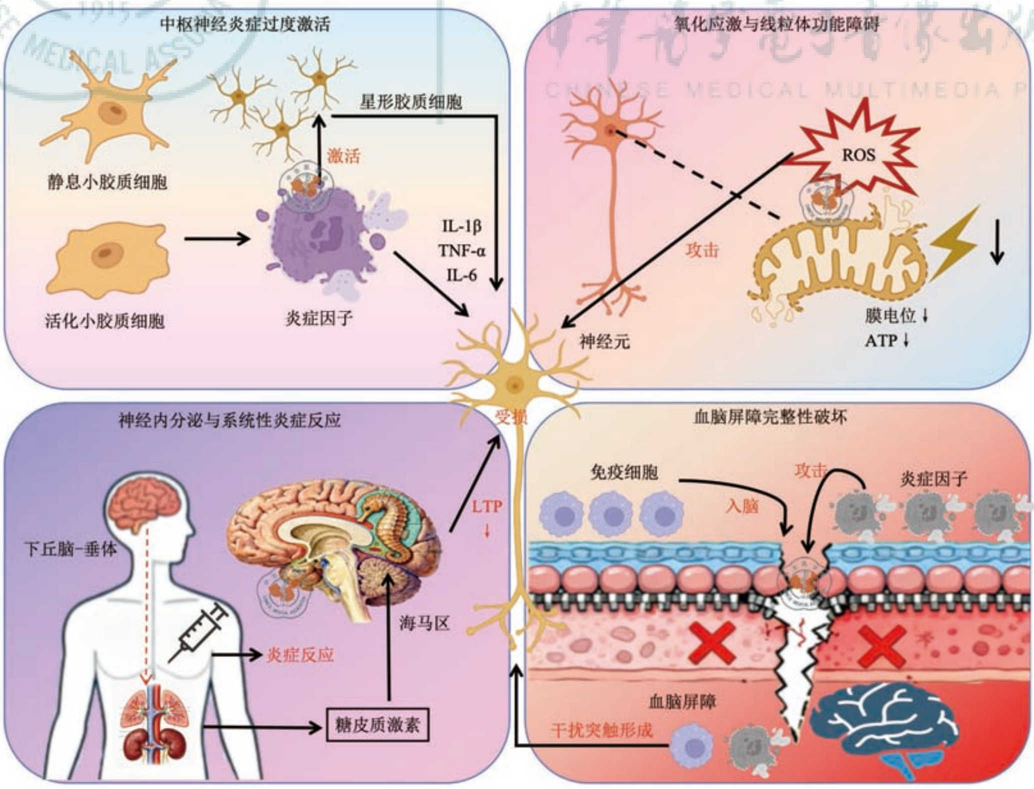
手术应激会引起线粒体功能紊乱，导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）过度产生，超出细胞抗氧化能力，进而引发氧化应激 [14-15]。氧化应激不仅直接损伤神经元脂质、蛋白质和 DNA，进一步加剧神经炎症反应，形成恶性循环 [16]。线粒体膜电位下降和三磷酸腺苷合成减少还直接影响神经元能量代谢和存活 [17]。

1.4　BBB 完整性破坏

BBB 是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障，而全身炎症反应中产生的炎症因子能够破坏 BBB 内皮细胞间的紧密连接，增加 BBB 的通透性，使得外周炎症细胞和炎症因子更容易进入脑实质，加剧神经炎症 [18-19]。同时，BBB 功能障碍还影响脑内代谢稳态，进一步损害神经元的功能 [20]。

1.5　神经内分泌与系统性炎症反应

手术应激能够激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，导致糖皮质激素水平升高 [21]，而长期高水平糖皮质激素会损害海马神经元，影响认知功能 [22]。同时，手术引起的组织损伤会激活全身免疫系统，产生系统性炎症反应，通过神经 - 免疫相互作用影响中枢神经系统功能 [23]。（图 1）



注：IL-1β 为白细胞介素 -1β；TNF-α 为肿瘤坏死因子 -α；IL-6 为白细胞介素 -6；LTP 为长时程增强；ROS 为活性氧

图 1　术后认知功能障碍的病理生理机制（Biorender 绘图网站绘制）

2 MSCs 防治 POCD 的作用机制

2.1 免疫调节与抗炎作用

MSCs 通过分泌 IL-10、TNF-α 等抗炎因子，抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化，促进促炎性 M1 型小胶质细胞向抗炎性 M2 型转化 [24-25]。MSCs 还可调节 T 细胞亚群平衡，促进调节性 T 细胞（Treg）增殖，抑制 Th17 细胞分化，从而减轻神经炎症反应 [26-29]。有研究表明，MSCs 来源的外泌体可携带抗炎 miRNA，如 miR-146a、miR-21 等，调节受体细胞中炎症介质和信号通路的表达，进一步抑制炎症信号通路激活 [30-32]。

近年来研究发现，MSCs 来源的外泌体还可递送多种非编码 RNA，如长链非编码 RNA（long noncoding RNAs，lncRNA）和环状 RNA（circular RNA，circRNA），参与炎症通路的精细调控。外泌体携带的 lncRNA H19 可通过 NOD 样受体（NOD-like receptor，NLR）信号通路、TNF 信号通路和核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路进行免疫调节减轻炎症反应 [33]；而 circRNA 的 PWWP2A（circPWWP2A）则通过 NLRP3 信号通路表现抗炎和抗纤维化的作用 [34]。这些研究揭示 MSCs 通过外泌体非编码 RNA 调控炎症信号网络的新机制，为其在神经炎症性疾病治疗中应用提供新的理论依据。

2.2 神经营养与神经保护作用

多种神经营养因子，包括脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、神经生长因子（nerve growth factor，NGF）、胶质细胞源性神经营养因子（glial cell line-derived neurotrophic factor，GDNF）以及碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF），已被证实可由 MSCs 释放，并有助于神经功能恢复 [35-38]。这些因子通过激活 TrkB、p75NTR 等受体及其下游信号通路，促进神经元存活、分化和成熟，抑制凋亡过程 [39]。在小鼠模型中 [40]，MSCs 治疗可减少海马 CA1 区神经元丢失，并改善认知功能和运动协调。

2.3 促进突触再生与功能恢复

MSCs 通过旁分泌机制分泌突触相关蛋白如突触素、PSD-95 等，促进突触形成和重塑 [41]。同时，由 MSCs 释放的 BDNF 可以通过与 TrkB 受体的相互作用调节学习和记忆过程，促进突触可塑性和长时程增强，从而提高学习和记忆能力 [42]。行为学测试显示，在骨髓间充质干细胞（bone marrow-mesenchymal stem cells，BM-MSCs）移植后，POCD 动物模型的学习能力与空间记忆表现均得到改善 [43-45]。

2.4 抗氧化应激与改善线粒体功能

MSCs 通过线粒体转移或分泌抗氧化酶，如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等，清除过量 ROS，减轻氧化应激损伤 [46]。此外，MSCs 可改善神经元线粒体功能，恢复膜电位，提高三磷酸腺苷合成效率，从而维持神经元能量代谢稳态 [47]。在 POCD 小鼠模型中 [48]，MSCs 条件培养基（mesenchymal stem cells conditioned medium，MSCs-CM）的治疗效果与脑组织中炎症反应的减轻、氧化应激的缓解以及 BDNF 表达上调密切相关。

2.5 修复 BBB

MSCs 通过分泌血管内皮生长因子、血管生成素 -1 等因子，促进 BBB 内皮细胞增殖和紧密连接蛋白（如 occludin、claudin-5）表达，修复 BBB 结构和功能完整性 [49-50]。其机制涉及对 Wnt/β-catenin 等关键信号通路的调控，通过激活该通路以稳定 β-catenin 核转位，进而特异性上调 claudin-3、claudin-5 等紧密连接蛋白以及黏附连接蛋白血管内皮钙黏蛋白的转录与表达，从而增强 BBB 的紧密连接 [51]。同时，MSCs 可通过抑制基质金属蛋白酶活性，减少细胞外基质降解，进一步保护 BBB 完整性 [52-53]。

3 MSCs 的临床应用考量与研究进展

3.1 MSCs 的来源

不同组织来源的 MSCs 在治疗 POCD 中各有特点。骨髓来源 MSCs 研究最为广泛，安全性较高；脐带来源 MSCs 增殖能力强，免疫原性低 [54]；脂肪来源 MSCs 获取方便，产量较高 [55-56]；牙髓来源 MSCs 具有神经嵴来源特性，可能更适合神经系统疾病治疗 [57]。选择时需综合考虑细胞特性、获取难度和治疗需求。

3.2 给药策略

目前，静脉输注是最为常见的给药方式，但其存在肺首过效应的影响 [58]；鼻腔给药能够借助嗅通路直接入脑，靶向性更佳 [59-60]；骨髓内注射可以迅速归巢于受损的骨组织，但细胞凋亡率较高 [61]；而鞘内注射虽可实现细胞直接递送至中枢神经系统，却因操作技术要求高而伴随较大风险 [62]。在给药时机方面，术前预防性用药有助于提前调节免疫状态，减轻手术引发的炎症反应 [63]；术后治疗性给药则能针对已形成的损伤进行修复，一般认为术后 24 h 内是最佳干预时间窗 [48, 64]。关于最佳剂量，临床前研究数据显示，有效剂量范围通常为每只动物（1～5）$\times 10^6$ 个细胞，换算至人体等效剂量时需依据体表面积进行精确计算 [65]。

3.3 临床前研究证据总结

在临床前研究中，MSCs 疗法展现出逆转或改善老年动物 POCD 的巨大潜力。其作用是多靶点和综合性，主要以抑制神经炎症和促进神经修复为核心（表 1）。这些动物实验证据为后续的临床转化研究奠定坚实的基础。

4 临床研究进展

目前，针对 POCD 的 MSCs 治疗尚未进入大规模临床试验阶段，但早期的临床探索和临床前研究已展现出积极前景。一项Ⅱb 期临床研究显示，围手术期注射脂肪组织来源的 MSCs 在老年患者中安全性良好，初步有效性分析提示可能降低 POCD 发生率 [72-73]。多个注册临床试验（clinicaltrials.gov）正在探索 MSCs 在神经系统疾病中的疗效，这些研究结果将为 MSCs 治疗 POCD 提供重要参考（表 2）。

根据表 2 结果可知，当前基于 MSCs 的神经系统疾病治

表 1　MSCs 治疗 POCD 的临床前研究总结

模型	MSCs 类型	给药途径	主要效果	参考文献
体外循环的大鼠	AMSCs	尾静脉	通过 TLR2/4 信号激动剂干预，外泌体组大鼠的游泳距离和停留时间有所改善（$P < 0.05$）。且在 CPB 组大鼠中 TLR2、TLR4、MyD88 和 NF-κB 的 mRNA 和蛋白质表达增加（$P < 0.05$），AMSCs 的外泌体补充剂则抑制这一增长，来改善 CPB 大鼠的认知功能	Yang 等 [66]
肝左叶切除术的小鼠	MSCs-CM	尾静脉	MSCs-CM 治疗可以逆转对照组中脑 IL-1β、IL-6、TNF-α、丙二醛水平升高和 BDNF 表达减少等变化（$P < 0.05$），进而改善小鼠认知功能	Jiang 等 [48]
AD 大鼠	BUMSC-CM	腹腔注射	BUMSC-CM 具有神经保护潜力，通过上调 BDNF 和 NGF，同时下调 IL-1β 和 TNF-α，使 AD 大鼠接受治疗后的海马区神经元数量增加，进而降低神经退行性疾病的发病风险	Wihadmadyatami 等 [67]
AD 小鼠	BMSC	尾静脉	MSCs 可以提高内皮型一氧化氮合酶（eNOS）水平，且 eNOS 及炎症标志物酶联免疫吸附测定（ELISA）结果显示，治疗组与未治疗组之间差异有统计学意义（$P < 0.01$），证实 MSCs 减轻血管性痴呆的积极作用	Lee 等 [68]
AD 小鼠	iPSC-MSC-sEVs	小脑延髓池注射	小鼠大脑皮层及海马区神经元数量较假手术组明显减少，而 iPSC-MSC-sEVs 可通过抑制链脲佐菌素诱导的散发性小鼠模型（sAD）中 NLRP3/GSDMD 相关的神经炎症，减少淀粉样蛋白沉积与神经元细胞凋亡（$P < 0.05$）从而减轻认知损伤	Lin 等 [69]
肝损伤的大鼠	AdMSC	静脉注射	MSC-EVs 治疗大鼠通过小胶质细胞激活以及提升 TNF-α 和 IL-1β 水平，增强了物体位置记忆，在径向迷宫中提升了工作记忆和学习指数，与对照组差异有统计学意义（$P < 0.05$）。同时也可以使轻度肝损伤大鼠的 NR2B 膜表达正常化，改善工作记忆障碍	Mincheva 等 [70]
SAE 小鼠	MSCs-exo	尾静脉	MSCs-exo 可以提高脂多糖诱导的细胞中的谷胱甘肽水平，同时其介导的 miR-140-3p 递送可通过调控 HMGB1 及 S- 乳酰谷胱甘肽代谢途径（$P < 0.05$），改善 SAE 小鼠的认知功能障碍	Ma 等 [71]

注：MSCs 为间充质干细胞；POCD 为术后认知功能障碍；AD 为阿尔茨海默病；SAE 为脓毒症相关脑病；AMSCs 为鹿茸间充质干细胞；MSCs-CM 为间充质干细胞条件培养基；BUMSC-CM 为牛脐带间充质干细胞条件培养基；BMSC 为骨髓来源间充质干细胞；iPSC-MSC-sEVs 为诱导多能干细胞衍生的 MSC 小细胞外囊泡；AdMSC 为脂肪源性间充质干细胞；MSCs-exo 为间充质干细胞来源的外泌体；MSC-EVs 为间充质干细胞源胞外囊泡；CPB 为体外循环；BDNF 为脑源性神经营养因子；NGF 为神经生长因子

表 2　临床试验中 MSCs 对神经系统疾病疗效的总结

NCT 号码	日期	疾病	机制	干预 / 治疗	来源	主要指标	地点
NCT01309061	2008.03	进行性半侧萎缩症	利用 AdMSC 的“归巢”特性，通过肌肉注射进行细胞治疗	自体 AdMSC 移植	脂肪	脂肪层的体积变化、脂肪吸收率	韩国，首尔
NCT02497443	2011.04	癫痫	注射自体 MSCs，利用其免疫调节和神经保护等作用来干预和改善难治性癫痫的疾病进程	自体 MSCs 注射	骨髓	临床观察和脑电图测量	白俄罗斯
NCT02987413	2015.04	肌萎缩侧索硬化症	鞘内注射递增剂量的自体 MSCs，利用 MSCs 的治疗可塑性，来治疗肌萎缩侧索硬化症	自体 MSCs 鞘内输注	自体	ALS 功能评定量表	巴西，圣保罗
NCT02611167	2017.11	特发性帕金森病	静脉输注不同剂量的同种异体 BMSC，利用其神经保护、抗炎和免疫调节功能评估其对延缓特发性帕金森病患者疾病进展的安全性和初步有效性	不同剂量的同种异体 BMSC 静脉输注	骨髓	帕金森病评定量表总分评估	美国，休斯敦
NCT04388982	2020.07	阿尔茨海默病	利用同种异体脂肪间充质干细胞源外泌体，通过其内含的生物活性物质，调节阿尔茨海默病的病理过程	不同剂量的脂肪间充质干细胞源外泌体用于鼻滴漏	脂肪	阿尔茨海默病评估量表、磁共振成像神经影像学评估	中国，上海
NCT05284604	2023.01	年龄相关的衰弱	补充因衰老而耗竭的干细胞，利用 MSCs 的归巢和旁分泌功能来修复组织损伤和调节炎症，从而改善与年龄相关的虚弱状态	自体 MSCs 静脉输注	骨髓	改良体能测试，6 min 步行测试	美国，休斯敦
NCT07084012	2025.08	急性缺血性中风	利用 hUC-MSCs 的免疫调节和组织修复功能，治疗急性缺血性中风的继发性损伤，并促进神经功能恢复	不同剂量的 hUC-MSCs 输注	脐带	Rankin 量表评分、美国国立卫生研究院卒中量表评分	中国，北京

注：MSCs 为间充质干细胞；AdMSC 为脂肪源性间充质干细胞；BMSC 为骨髓来源间充质干细胞；hUC-MSCs 为人脐带间充质干细胞

疗研究正呈现多元化发展态势。从临床试验数据来看,治疗策略已从单一的细胞移植拓展到针对不同病理机制的精准干预,包括利用干细胞的归巢特性、免疫调节功能及神经保护作用等多种治疗途径。在阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病,以及中风、癫痫等急性神经系统损伤的治疗中,这些方法都展现出一定的临床应用潜力。

这一研究趋势为 POCD 防治提供新的思路。手术创伤引发的神经炎症反应和神经元损伤是 POCD 发生的重要病理基础,而 MSCs 恰好在这两个关键环节具有调节作用。其通过调控炎症因子释放、促进神经修复等机制,可能有效阻断 POCD 的发生发展进程。现有研究中所采用的神经功能评估方法和影像学监测手段,也为构建 POCD 的疗效评价体系提供重要参考。随着给药途径的优化和治疗方案的完善,基于 MSCs 的治疗策略有望成为预防和治疗术后认知功能障碍的新途径。

5 结论与展望

MSCs 凭借其多途径、多靶点的协同作用,在防治 POCD 方面展现出巨大潜力。其核心机制在于通过免疫调节、神经营养支持、抗氧化应激以及修复 BBB 等多种方式,有效干预 POCD 的多个关键病理环节,从而改善认知功能。大量临床前研究已为其有效性提供有力证据,初步的临床研究也显示良好的安全性基础。然而,MSCs 自身存在异质性,供体年龄差异、体外培养代数等因素均会直接影响治疗疗效的稳定性与重复性,这一问题尚未得到充分关注;同时,该领域迈向广泛临床应用仍面临几大挑战:细胞治疗产品在生产、储存和运输等环节的标准化与质量控制体系尚不完善,目前国际公认的 ISCT(国际细胞治疗学会)指南[74]对 MSCs 的表型鉴定、增殖能力和纯度控制等核心指标提出明确要求,但临床转化中仍存在部分机构未严格遵循指南进行标准化制备的情况,进一步加剧疗效差异与安全风险;其长期安全性,如免疫排斥和致瘤性等风险需进一步评估;MSCs 及其外泌体的具体作用机制与疗效差异有待深入阐明;此外,个体化治疗策略也缺乏足够的循证医学支持。

展望未来,研究将聚焦于突破现有瓶颈,推动治疗策略的升级与转化。一方面,开发 MSCs 来源的外泌体、条件培养基等无细胞治疗策略因其更佳的安全性和稳定性成为重要方向。但外泌体的规模化生产仍面临关键瓶颈:天然 MSCs 分泌的外泌体产量极低,难以满足临床治疗的剂量需求,且传统载药方式存在载药效率不足、药物易渗漏和靶向性差等问题,限制其临床应用转化。另一方面,通过对 MSCs 进行基因工程改造以增强其靶向性与效能,以及结合智能水凝胶等生物材料提高细胞在病灶部位的滞留与存活,将提升治疗效果。此外,类器官与 MSCs 共培养模型正逐渐成为研究细胞互作与神经修复机制的新型平台,而单细胞转录组测序技术的应用则有助于深入解析 MSCs 的功能异质性,为细胞亚群筛选提供依据。在此基础上,通过整合多组学数据识别应答人群、建立疗效预测模型,实现基于生物标志物的分层干预,重点推进"个体化 MSCs 治疗"与"生物标志物指导的精准干预",以此作为未来突破的关键方向。随着细胞工程技术、生物材料学和精准医疗理念的融合发展,基于 MSCs 及其衍生物的疗法有望成为防治 POCD 的新突破,最终为面临手术风险的广大老年患者带来新的希望。

参 考 文 献

1 Shen Y, Li X, Yao J. Develop a clinical prediction model for postoperative cognitive dysfunction after major noncardiac surgery in elderly patients: a protocol for a prospective observational study[J]. Gerontology, 2022, 68(5):538-545.

2 Liang Y, Xin X, Wang H, et al. A novel predictive strategy for the incidence of postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:985406.

3 任世广 , 王丹丹 , 胡睿 , 等 . 老年胃肠肿瘤患者术后认知功能障碍危险因素的研究进展 [J]. 中国医学创新 , 2025, 22(29):179-184.

4 Ávila-Gómez P, Shingai Y, Dash S, et al. Molecular and functional alterations in the cerebral microvasculature in an optimized mouse model of sepsis-associated cognitive dysfunction[J]. eNeuro 2024, 11(9).

5 He K, Zhang J, Zhang W, et al. Hippocampus-based mitochondrial respiratory function decline is responsible for perioperative neurocognitive disorders[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:772066.

6 van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(5):289-303.

7 Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):258.

8 Dong J, Tong W, Liu M, et al. Endosomal traffic disorders: a driving force behind neurodegenerative diseases[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1):66.

9 Lu T, Ma L, Xu Q, et al. Blood Th17 cells and IL-17A as candidate biomarkers estimating the progression of cognitive impairment in stroke patients[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(8):e24581.

10 Martins de Carvalho L, Chen WY, and Lasek AW. Epigenetic mechanisms underlying stress-induced depression[J]. Int Rev Neurobiol, 2021, 156:87-126.

11 Garro-Martínez E, Fullana MN, Florensa-Zanuy E, et al. mTOR knockdown in the infralimbic cortex evokes a depressive-like state in mouse[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16):8671.

12 Latina V, De Introna 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[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2):509.

13 Ding Z, Liu Q, and Zhang J. SFRS8 regulates memory by modulating RNA splicing of synaptic genes[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(10): 12523-12538.

14 Chen Q, Zheng A, Xu X, et al. Nrf3-mediated mitochondrial superoxide promotes cardiomyocyte apoptosis and impairs cardiac functions by suppressing Pitx2[J]. Circulation, 2025, 151(14):1024-1046.

15 Han J, Kim YH, Han S. Increased oxidative phosphorylation through pyruvate dehydrogenase kinase 2 deficiency ameliorates cartilage degradation in mice with surgically induced osteoarthritis[J]. Exp Mol Med, 2025, 57(2):390-401.

16 Wu AG, Yong YY, Pan YR, et al. Targeting Nrf2-mediated oxidative

stress response in traumatic brain injury: therapeutic perspectives of phytochemicals[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:1015791.
17 Afzal M, Sidra T, and Li Y. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13:617588.
18 Wei C, Jiang W, Wang R, et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown[J]. Nature, 2024, 629(8013): 893-900.
19 Yousef H, Czupalla CJ, Lee D, et al. Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1[J]. Nat Med, 2019, 25(6):988-1000.
20 Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, et al. Aging impairs mitochondrial function and mitophagy and elevates interleukin 6 within the cerebral vasculature[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(23):e017820.
21 Yuki K, Hou L, Shibamura-Fujiogi M, et al. Mechanistic consideration of the effect of perioperative volatile anesthetics on phagocytes[J]. Clin Immunol, 2021, 222:108635.
22 Goel F, Kumar D, Sharma A. Impact of corticoid receptors on Alzheimer's disease: a neuroendocrine perspective[J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(5):2641-2656.
23 Samant RR, Standaert DG, Harms AS. The emerging role of disease-associated microglia in Parkinson's disease[J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18:1476461.
24 Wang L, Zhao J, Zhu B, et al. Microglia polarization in heat-induced early neural injury[J]. Arch Med Sci, 2024, 20(4):1307-1313.
25 游丽娟 , 朱紫文 , 徐桂灵 , 等 . 胎盘间充质干细胞的免疫调节作用及机制 [J]. 现代免疫学 , 2025, 45(03):344-349.
26 Li Y, Wang F, Guo R, et al. Exosomal sphingosine 1-phosphate secreted by mesenchymal stem cells regulated Treg/Th17 balance in aplastic anemia[J]. IUBMB Life, 2019, 71(9):1284-1292.
27 Laing AG, Fanelli G, Ramirez-Valdez A, et al. Mesenchymal stem cells inhibit T-cell function through conserved induction of cellular stress[J]. PLoS One, 2019, 14(3):e0213170.
28 Hu H, Li H, Li R, et al. Re-establishing immune tolerance in multiple sclerosis: focusing on novel mechanisms of mesenchymal stem cell regulation of Th17/Treg balance[J]. J Transl Med, 2024, 22(1):663.
29 李明芬 . 骨髓间充质干细胞对 $CD8^+$ T 淋巴细胞的免疫调节功能及其机制研究 [D]. 广西医科大学 , 2014.
30 Sun LH, Tian D, Yang ZC, et al. Exosomal miR-21 promotes proliferation, invasion and therapy resistance of colon adenocarcinoma cells through its target PDCD4[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):8271.
31 Gu J, Wu J, Wang C, et al. BMSCs-derived exosomes inhibit macrophage/microglia pyroptosis by increasing autophagy through the miR-21a-5p/PELI1 axis in spinal cord injury[J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(6):5184-5206.
32 Qiao L, Hu S, Liu S, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. J Clin Invest, 2019, 129(6):2237-2250.
33 Li YX, Liu T, Liang YW, et al. Integrative analysis of long non-coding RNA and messenger RNA expression in toll-like receptor 4-primed mesenchymal stem cells of ankylosing spondylitis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(20):1563.
34 Sun XH, Wang X, Zhang Y, et al. Exosomes of bone-marrow stromal cells inhibit cardiomyocyte apoptosis under ischemic and hypoxic conditions via miR-486-5p targeting the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Thromb Res, 2019, 177:23-32.
35 Jiang L, Jones S, and Jia X. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: current options and opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1):94.
36 Abdel Halim NY, Mohamed GH, Elhusseiny A, et al. IGF 1, BDNF, and NGF mediate the neuro-modulatory role of stem cells in acrylamide-induced hippocampal toxic changes in rats[J]. Folia Morphol (Warsz), 2024, 84(2):328-341.
37 Huang L, Sun X, Wang L, et al. Enhanced effect of combining bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCs) and pulsed electromagnetic fields (PEMF) to promote recovery after spinal cord injury in mice[J]. MedComm (2020), 2022, 3(3):e160.
38 Lech W, Kot M, Welniak-Kaminska M, et al. Dynamic changes in BDNF, VEGF, and GDNF after transplanting human protein-based scaffolds with Wharton's Jelly MSCs in a rat brain injury model[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):22625.
39 Hempstead BL. Deciphering proneurotrophin actions[J]. Handb Exp Pharmacol, 2014, 220:17-32.
40 Hei Y, Chen R, Mao X, et al. Neuregulin1 attenuates cognitive deficits and hippocampal CA1 neuronal apoptosis partly via ErbB4 receptor in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. Behav Brain Res, 2019, 365:141-149.
41 Wu L, Cao J, Li N, et al. Novel neuroprotective tetramethylpyrazine analog T-006 promotes neurogenesis and neurological restoration in a rat model of stroke[J]. Neuroreport, 2019, 30(9):658-663.
42 Tan CH, Low KA, Chiarelli AM, et al. Optical measures of cerebral arterial stiffness are associated with white matter signal abnormalities and cognitive performance in normal aging[J]. Neurobiol Aging, 2019, 84:200-207.
43 Ohsawa I, Nishimaki K, Murakami Y, et al. Age-dependent neurodegeneration accompanying memory loss in transgenic mice defective in mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity[J]. J Neurosci, 2008, 28(24):6239-6249.
44 Safar MM, Arab HH, Rizk SM, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells protect against scopolamine-induced alzheimer-like pathological aberrations[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3):1403-1418.
45 Kanamaru T, Kamimura N, Yokota T, et al. Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2015, 1605:49-58.
46 Kunst C, Schmid S, Michalski M, et al. The influence of gut microbiota on oxidative stress and the immune system[J]. Biomedicines, 2023, 11(5):1388.
47 Solesio ME, Prime TA, Logan A, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ reduces aspects of mitochondrial fission in the 6-OHDA cell model of Parkinson's disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1):174-182.
48 Jiang Y, Gao H, Yuan H, et al. Amelioration of postoperative cognitive dysfunction in mice by mesenchymal stem cell-conditioned medium treatments is associated with reduced inflammation, oxidative stress and increased BDNF expression in brain tissues[J]. Neurosci Lett, 2019, 709:134372.
49 Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, et al. Stem cell-based therapy for human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):272.
50 Deng S, Liu H, Qiu K, et al. Role of the golgi apparatus in the blood-brain barrier: golgi protection may be a targeted therapy for neurological diseases[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6):4788-4801.
51 Zuo S, Ge H, Li Q, et al. Artesunate protected blood-brain barrier via sphingosine 1 phosphate receptor 1/phosphatidylinositol 3 kinase pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(2):1213-1228.

52 Ong CW, Pabisiak PJ, Brilha S, et al. Complex regulation of neutrophil-derived MMP-9 secretion in central nervous system tuberculosis[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):31.

53 Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 are associated with collateral status in acute ischemic stroke with large vessel occlusion[J]. Stroke, 2020, 51(7):2232-2235.

54 Barlow S, Brooke G, Chatterjee K, et al. Comparison of human placenta-and bone marrow-derived multipotent mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2008, 17(6):1095-1107.

55 Al-Sammarraie SHA, Ayaz-Güner Ş, Acar MB, et al. Mesenchymal stem cells from adipose tissue prone to lose their stemness associated markers in obesity related stress conditions[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):19702.

56 Asch A, Kalbermatten DF, Madduri S. Clinical safety and efficacy of allogeneic adipose stem cells: a systematic review of the clinical trials[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13):6376.

57 李嘉鹏，祖蕾娜·阿布拉，贾谦谦，等. 细胞来源外泌体应用于口腔组织再生的优势与潜力 [J]. 中国组织工程研究，2025:1-12.

58 Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect[J]. Stem Cells Dev, 2009, 18(5):683-692.

59 Su Y, Sun B, Gao X, et al. Intranasal delivery of targeted nanoparticles loaded with miR-132 to brain for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1165.

60 韩立，惠利健，潘国宇. 细胞的命运：间充质干细胞的药代动力学 [J]. 中国细胞生物学学报，2018, 40(6):857-866.

61 Huang S, Xu L, Sun Y, et al. The fate of systemically administrated allogeneic mesenchymal stem cells in mouse femoral fracture healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6:206.

62 Stavrou M, Georgiou E, Kleopa KA. Lumbar intrathecal injection in adult and neonatal mice[J]. Curr Protoc, 2024, 4(6):e1091.

63 Shahir M, Mahmoud Hashemi S, Asadirad A, et al. Effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on the induction of mouse tolerogenic dendritic cells[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10):7043-7055.

64 Lang HL, Zhao YZ, Xiao RJ, et al. Small extracellular vesicles secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells improve postoperative cognitive dysfunction in mice with diabetes[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(3):609-617.

65 Zhang J, Huang X, Wang H, et al. The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6:234.

66 Yang C, Sun S, Zhang Q, et al. Exosomes of antler mesenchymal stem cells improve postoperative cognitive dysfunction in cardiopulmonary bypass rats through inhibiting the TLR2/TLR4 signaling pathway[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020:2134565.

67 Wihadmadyatami H, Zulfikar MA, Herawati H, et al. Neuroprotection effect of bovine umbilical mesenchymal stem cell-conditioned medium on the rat model of Alzheimer's disease mediated by upregulation of BDNF and NGF and downregulation of TNF-α and IL-1β[J]. Open Vet J, 2025, 15(1):151-161.

68 Lee WJ, Cho KJ, and Kim GW. Mitigation of atherosclerotic vascular damage and cognitive improvement through mesenchymal stem cells in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23):13210.

69 Lin L, Huang L, Huang S, et al. MSC-Derived extracellular vesicles alleviate NLRP3/GSDMD-Mediated neuroinflammation in mouse model of sporadic Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(8):5494-5509.

70 Mincheva G, Moreno-Manzano V, Felipo V, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells improve neuroinflammation and neurotransmission in hippocampus and cognitive impairment in rats with mild liver damage and minimal hepatic encephalopathy[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):472.

71 Ma Y, She X, Liu Y, et al. MSC-derived exosomal miR-140-3p improves cognitive dysfunction in sepsis-associated encephalopathy by HMGB1 and S-lactoylglutathione metabolism[J]. Commun Biol, 2024, 7(1):562.

72 Lee WS, Kim HJ, Kim KI, et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(6):504-511.

73 Zhu Y, Huang C, Zheng L, et al. Safety and efficacy of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of patients with aging frailty: a phase Ⅰ/Ⅱ randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):122.

74 Renesme L, Cobey KD, Lalu MM, et al. Delphi-driven consensus definition for mesenchymal stromal cells and clinical reporting guidelines for mesenchymal stromal cell-based therapeutics[J]. Cytotherapy, 2025, 27(2):146-168.

（收稿日期：2025-11-13）

（本文编辑：蔡晓珍）

黄立政，王玉倩，姜金兰，等. 间充质干细胞改善术后认知功能障碍的作用机制与研究进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版)，2026，16（1）：45-51.