

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.18.023 [http://www.crter.org]

周玉峰, 张凡喜, 张健民. 细胞移植治疗神经变性疾病: 是否发生了细胞“转分化”? [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(18):3397-3404.

细胞移植治疗神经变性疾病: 是否发生了细胞“转分化”? *

周玉峰, 张凡喜, 张健民

解放军 324 医院神经外科, 重庆市 400020

文章亮点:

1. 帕金森病、阿尔茨海默病、和肌萎缩侧索硬化的病因各异, 但在病理上均有神经元脱失和功能异常。替代丢失的神经元, 使之功能恢复, 是治疗神经变性疾病的新思路。
2. 文章分析近年相关研究中细胞移植治疗神经变性疾病的移植细胞、修饰基因, 细胞移植治疗帕金森病、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化的方法。

关键词:

器官移植; 器官移植综述; 细胞移植; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 肌萎缩侧索硬化; 胚胎干细胞; 骨髓干细胞; 脐血干细胞; 神经干细胞; 基因

摘要

背景: 神经变性疾病为一类缓慢起病、病程呈进行性发展、预后不良的疾病, 迄今尚缺乏有效的根治方法。细胞移植为神经变性疾病的治疗提供了一个崭新的思路。

目的: 研究细胞移植治疗神经变性疾病的移植细胞、修饰基因及方法, 并探讨细胞移植后是否发生“转分化”。

方法: 收集细胞移植治疗神经变性疾病的相关文献, 分析近年相关研究中细胞移植治疗神经变性疾病的移植细胞、修饰基因, 以及细胞移植治疗帕金森病、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化的方法。

结果与结论: 目前治疗神经变性疾病研究较多的主要为骨髓干细胞、胚胎干细胞、脐血干细胞、神经干细胞、异体细胞等。细胞移植治疗神经变性疾病时的修饰基因主要有酪氨酸羟化酶、孤儿核受体、神经营养因子、Von Hippel-Lindau 基因、白细胞介素 1 及褪黑素等。细胞移植治疗帕金森病多是移植到大鼠纹状体, 细胞移植治疗阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化的移植部位分别为海马和蛛网膜下腔。细胞移植应用于治疗神经变性疾病正日趋成熟, 但移植后是否真的发生了细胞的“转分化”, 尚无明确的结论。

Cell transplantation for the treatment of neurodegenerative diseases: “Transdifferentiation” appears?

Zhou Yu-feng, Zhang Fan-xi, Zhang Jian-min

Department of Neurosurgery, 324th Hospital of PLA, Chongqing 400020, China

Abstract

BACKGROUND: Neurodegenerative disease is a kind of disease with slow onset, progressive duration and poor prognosis, so far, there is no effective treatment method. Cell transplantation provides a new idea for the treatment of neurodegenerative disease.

OBJECTIVE: To observe the trasplated cells, modifiers and methods used in cell transplantation for the treatment of neurodegenerative disease, and to explore whether “transdifferentiation” appeared after cell transplantation.

METHODS: Articles related to cell transplantation for the treatment of neurodegenerative disease were

周玉峰★, 男, 1968年生, 湖北省荆州市人, 汉族, 1993年解放军第三军医大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事颅脑外伤及脑血管病的研究。

zhouyufeng871@sina.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2013)18-03397-08

收稿日期: 2013-03-18
修回日期: 2013-03-27
(201303186/MWJ · C)

Zhou Yu-feng★, Master,
Associate chief physician,
Department of Neurosurgery,
324th Hospital of PLA,
Chongqing 400020, China
zhouyufeng871@sina.com

Received: 2013-03-18
Accepted: 2013-03-27

collected, and the transplanted cells and modifiers used in cell transplantation for the treatment of neurodegenerative disease were analyzed, as well as the method of cell transplantation for the treatment of Parkinson's disease, Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

RESULTS AND CONCLUSION : At present, the research on the treatment of neurodegenerative disease are mainly focus on bone marrow stem cells, embryonic stem cells, umbilical cord blood stem cells, neural stem cells and allogeneic cells. The modifiers used in cell transplantation for the treatment of neurodegenerative disease includes tyrosine hydroxylase, orphan nuclear receptor, neurotrophic factor, Von Hippel-Lindau gene, interleukin-1 and melatonin. Cell transplantation can treat Parkinson's disease by transplanting the cells into rat striatum, and cell transplantation can treat Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis by transplanting the cells into the hippocampus region and subarachnoid space. Cell transplantation for the treatment of neurodegenerative disease is becoming more mature, but there is no clear conclusion on whether "transdifferentiation" appears after transplantation.

Key Words: organ transplantation; organ transplantation review; cell transplantation; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; amyotrophic lateral sclerosis; embryonic stem cells; bone marrow stem cells; umbilical cord blood stem cells; neural stem cells; gene

Zhou YF, Zhang XF, Zhang JM. Cell transplantation for the treatment of neurodegenerative diseases: "Transdifferentiation" appears? *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(18):3397-3404.

0 引言

神经变性疾病为一类缓慢起病、病程呈进行性发展、预后不良的疾病,迄今尚缺乏有效的根治方法。临床常见的神经变性疾病有帕金森病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病和阿尔茨海默病等。这几种疾病病因各异,但在病理上均有中枢神经不同部位、不同程度的神经元脱失和功能异常。治疗这类疾病的新思路是替代丢失的神经元使之功能恢复。干细胞是一类未分化的多潜能细胞,可以增殖、分化。造血干细胞、间充质干细胞等在一定的体外条件下可以向成熟神经细胞分化。体内实验也证实神经干细胞或非神经组织来源的干细胞移植入受损的脑组织内可以分化为成熟的神经细胞,新生的神经细胞能替代脱失的细胞发挥功能^[1]。这种情况叫“转分化”,也即一种组织来源的细胞可以分化为其他不相关的组织细胞类型。文章分析了近年相关研究中细胞移植治疗神经变性疾病移植细胞、修饰基因,细胞移植治疗帕金森病、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化的方法,为这类神经系统难治性疾病的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源 2013年1月至2013年3月,由作者分别对CNKI、Pubmed数据库进行文献检索,检索数据时限为2002至2012年相关文献,以“细胞移植,帕金森病,阿尔茨海默病,肌萎缩侧索硬化”为中文检索词、以“transplant, Parkinson, Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis”为英文检索词的文章。

1.2 入选标准

纳入标准: 文章研究为细胞移植治疗神经变性疾病的相关内容。

排除标准: ①重复性研究。②综述性文献。③护理内容的研究。

1.3 文献质量评估 共检索到236篇文章,按入选标准筛选,并排除非细胞移植治疗神经变性疾病的研究,最终共纳入48篇文章。

1.4 数据的提取 文章所有文献由作者独立检索、筛选和提取。主要侧重细胞移植治疗

帕金森病、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化的研究。

2 结果

2.1 细胞移植治疗神经变性疾病时的细胞类型 目前治疗神经变性疾病研究较多的细胞主要为自体干细胞移植及同种异体干细胞移植。用于神经系统疾病治疗的自体干细胞主要有骨髓干细胞、外周血干细胞及神经干细胞。自体干细胞的优势在于不存在移植排斥反应, 但是因为来源于患者自身, 疾病所致的内环境的改变有可能使干细胞的增殖分化能力受限。神经干细胞是一类存在于侧脑室下区等中轴部位并可自我更新的干细胞群。神经干细胞具有分化为神经元星形胶质细胞和少突胶质细胞的能力。在微环境的作用下, 神经干细胞可定向分化为缺失的神经元, 还可以建系长期保存, 因此是细胞移植的理想材料。但目前神经干细胞面临分化效率低下的问题, 且自体取材困难使其应用受限。异体干细胞主要有胚胎干细胞、异体骨髓干细胞及脐血干细胞。胚胎干细胞为全能干细胞, 具有高度的分化能力, 可以建系传代, 增殖能力强, 理论上有着广泛的应用前景。但胚胎干细胞的使用存在着复杂的伦理道德及法律上的限制, 同时目前尚不能控制胚胎干细胞在特定部位的分化, 容易导致畸胎瘤的发生。异体骨髓干细胞和人脐血干细胞两者细胞成分相似, 包含有造血干细胞、骨髓间充质干细胞及内皮祖细胞等。

近年来的研究显示, 造血干细胞及骨髓间充质干细胞具有向神经细胞转分化的能力。有人发现体外培养的人骨髓来源的造血干细胞表达神经起源的转录因子及神经元和少突胶质细胞基因^[2], 人脐血来源的造血干细胞在体外可以“转分化”为神经元样细胞和神经胶质细胞^[3]。骨髓间充质干细胞的体外及体内实验也显示其在某些诱导因子的作用下或体内内环境改变时具备向神经细胞转分化的能力^[2, 4]。上述这些研究结果为造血干细胞和骨髓间充质干细胞在神经变性疾病中的应用提供了理论基础。近年来骨髓和脐血干细胞因其各自的优势而备受重视, 有望成为细胞移植治疗神经变性疾病的主要细胞来源。

骨髓干细胞的特点在于易采集、操作简单, 如取自自体则不存在免疫排斥反应, 较适用于临床应用。但由于是成体干细胞, 其增殖分化能力要低于胚

胎及脐血干细胞。

脐血干细胞的成分与骨髓类似, 但通过研究显示其内的造血干细胞增殖分化能力、体外集落形成能力及分泌生长因子的能力均强于骨髓; 脐血造血干细胞的端粒及端粒酶的活性持续时间均长于骨髓; 脐血T淋巴细胞较为原始且缺乏T淋巴细胞活化因子, 抗原表达弱及不充分, NK细胞活性弱且存在CD4⁺和CD45RA⁺抑制性淋巴细胞, 因此移植后引起免疫排斥反应较之骨髓概率要低, 程度要轻; 由于脐血免疫原性低, 故也适合于HLA1-3个位点不合的无关供者的移植; 脐血来源广泛, 可长期保存; 脐血受胎盘屏障的保护, 细胞被病毒、细菌污染的概率低; 脐血采集过程简单, 对新生儿及产妇均无任何痛苦及不良作用, 易被接受; 脐血干细胞的应用不涉及社会、伦理及法律方面的争议^[5]。

细胞移植治疗神经变性疾病常见的细胞还有异种细胞。目前认为猪胚胎神经组织是异种移植的最合适来源。猪脑结构上同灵长类动物脑类似, 且有体积大、来源充足、易进行基因修饰等优点。猪脑移植目前面临感染和免疫排斥两个问题。移植使患者有感染病毒的可能, 同时宿主能产生大量针对猪脑的抗体, 免疫排斥也令人关注。虽有报道使用环孢素A、脱氧精胍菌素、他克莫司等可增加移植存活, 但目前行异种细胞移植还存在不少困难^[6]。

2.2 细胞移植治疗神经变性疾病时的基因修饰 细胞移植治疗神经变性疾病时的修饰基因主要有酪氨酸羟化酶、孤儿核受体、神经营养因子、Von Hippel-Lindau(VHL)基因、白细胞介素1及褪黑素。细胞移植治疗神经变性疾病时的基因修饰相关文献分析见表1。

酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase, TH)是中脑黑质多巴胺合成的限速酶。是帕金森病基因治疗最早选择的的目的基因。可通过神经干细胞、成纤维细胞、腺病毒、单纯疱疹病毒(HSV)等载体将阳基因移植到纹状体。通过增强脑中中脑黑质多巴胺的合成及外源性补充中脑黑质多巴胺神经元, 对黑质及其周围微环境进行重建, 改善动物模型的行为学异常。

孤儿核受体(nuclearrelated regulator-1, Nurr1)

是目前尚未鉴定出配体的类固醇激素—甲状腺激素类寡核受体超家族的一员, 也是一种转录因子类基因。Nurr1基因修饰后的胚胎干细胞分化为中脑黑质多巴胺神经元的比率可从15%增至50%^[7]。

表 1 细胞移植治疗神经变性疾病时的基因修饰分析

第一作者	文题	病症	移植细胞	修饰基因	出版年
刘天蔚 ^[10]	TH-GDNF 基因修饰的胚胎干细胞治疗帕金森病模型大鼠的实验研究	帕金森病	胚胎干细胞	酪氨酸羟化酶和-胶质细胞源性神经营养因子基因	2007
冯蕾 ^[11]	GDNF 基因修饰的嗅鞘细胞对帕金森病的治疗作用及其机理	帕金森病	嗅鞘细胞	胶质细胞源性神经营养因子基因	2008
黄仕雄 ^[12]	Nurr1 基因修饰人脐血间充质干细胞源性多巴胺能神经元移植治疗帕金森病	帕金森病	脐血间充质干细胞	孤儿核受体相关因子 1 基因	2009
邓兴力 ^[13]	SPIO、EGFP 双标 GDNF 基因修饰中脑神经干细胞移植治疗帕金森病	帕金森病	中脑神经干细胞	胶质细胞源性神经营养因子基因	2010
黄月 ^[14]	TH-NTN 基因修饰的骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病模型大鼠的实验研究	帕金森病	骨髓间充质干细胞	酪氨酸羟化酶和 Neurturin 基因	2011
刘晓艳 ^[15]	基因修饰的骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病的实验研究	帕金森病	骨髓间充质干细胞	酪氨酸羟化酶和孤儿核受体相关因子 1 基因	2011
张耀芬 ^[16]	TH 基因修饰的永生神经干细胞移植对帕金森病大鼠行为和多巴胺代谢的影响	帕金森病	神经干细胞	酪氨酸羟化酶基因	2011
魏昌秀 ^[17]	脑源性神经营养因子基因修饰骨髓间充质干细胞移植痴呆大鼠大脑皮层及海马 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白及神经元超微结构的变化	阿尔茨海默病	骨髓间充质干细胞	脑源性神经营养因子基因	2010
李红平 ^[18]	Wnt β -catenin 基因修饰神经干细胞移植治疗阿尔茨海默病的探索	阿尔茨海默病	神经干细胞	Wnt β -catenin 基因	2011
杨华山 ^[19]	IGF-1 修饰的神经干细胞对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响	阿尔茨海默病	神经干细胞	胰岛素样生长因子 1 基因	2012

神经营养因子对中脑黑质多巴胺神经元具有保护作用, 而且还对中脑黑质多巴胺神经元所处的微环境有一定的重建修复功能^[8], 这是其他移植治疗所没有的。其中 (GDNF)最受关注, 胶质源性神经营养因子属于转化生长因子13(TGF- β)家族, 是目前发现针对中脑黑质多巴胺神经元的一种最有效和特异性的神经营养因子^[9]。同一家族的成员还包括Neurturin(NTN)、Persephin(PSP)、Artemin(ART)等。

Von Hippel-Lindau(VHL)基因具有调节转录、稳定细胞生长相关基因和调节细胞周期的功能。白细胞介素10及褪黑素均具有重要的免疫系统调节作用。目前, 免疫调节蛋白或神经保护因子联合神经干细胞用于细胞移植后免疫应答的调节也是帕金森病细胞移植治疗研究的热点。

2.3 细胞移植治疗帕金森病 在2003至2012年10年间, CNKI数据库收录的细胞移植治疗帕金森病方面的研究文献共有463篇。发表相关文献较多的研究机构如下: 复旦大学33篇, 华中科技大学23篇, 苏州大学21篇, 第三军医大学20篇, 山东大学16篇, 首都医科大学14篇, 昆明医学院13篇, 郑州大学11篇, 北京中日友好医院10篇, 吉林大学10篇。这463篇文献中, 有71篇由国家自然科学基金资助, 18篇由国家重点基础研究发展计划(973计划)资助。

帕金森病是一种进行性神经系统退行性疾病, 主要源于中脑黑质致密部多巴胺神经元退行性变导致的多巴胺与乙酰胆碱平衡失调。帕金森病主要的临床特征包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常等, 还可出现认知功能下降、情绪障碍等非运动症状。目前, 帕金森病的发病机制尚未完全阐明, 其治疗存在诸多困难。帕金森病的药物治疗早期一般采用以左旋多巴为主的替代治疗, 病情加重后采用多巴胺受体激动剂直接兴奋多巴胺受体, 细胞移植和基因治疗是正在探索而较有前景的新疗法。

细胞移植治疗帕金森病常见的细胞有骨髓干细胞、脐血干细胞、胚胎干细胞、神经干细胞、肾上腺髓质细胞、胎儿中脑腹侧组织细胞、异种细胞等。相关文献分析见表2。绝大多数细胞移植治疗帕金森病均采用移植到大鼠纹状体的方式。

表 2 细胞移植治疗帕金森病的移植细胞、方法及效果分析

文题	作者	移植细胞	移植方法及部位	治疗结果
TH-NTN 基因修饰的骨髓间充质干细胞对帕金森病模型大鼠脑内相关蛋白表达的影响 ^[14]	黄月, 常成, 张杰, 文, 等	骨髓间充质干细胞	neurturi 基因修饰的骨髓间充质干细胞移植到帕金森病模型大鼠纹状体	将酪氨酸羟化酶和 neurturin 结合起来进行基因治疗, 既可增加脑内多巴胺的合成, 同时又能保护多巴胺能神经元, 二者共同作用达到双重治疗效果。
脂肪来源的神经干细胞移植治疗帕金森病模型鼠 ^[20]	高华, 王玉玲, 杨新玲	神经干细胞	脂肪来源的神经干细胞注入模型鼠右侧纹状体	在纹状体移植区可见 BrdU/nestin、BrdU/NF-200、BrdU/GFAP 双标的神经细胞; 脑内酪氨酸羟化酶数量、酪氨酸羟化酶 mRNA 及多巴胺含量都有所增加。
X 盒结合蛋白 1 转染神经干细胞移植帕金森大鼠脑中相关递质及核蛋白的表达 ^[21]	张艳华, 卢蕾, 董静, 等	神经干细胞	神经干细胞组移植空白神经干细胞悬液, 转染组移植 X 盒结合蛋白 1 基因修饰神经干细胞悬液。	转染组大鼠黑质内 α -突触核蛋白表达量降低, 酪氨酸羟化酶(+)神经细胞数高于神经干细胞组和对照组, 且大鼠旋转实验中旋转行为改善。
脐血干细胞移植对帕金森大鼠旋转行为的影响 ^[22]	樊志刚, 刘芳	脐血干细胞	大鼠纹状体内植入用 Hoechst33258 标记的第 4 代脐血间充质干细胞。	移植后大鼠的旋转行为与对照组相比有明显改善; 间充质干细胞可在大鼠脑内存活, 随时间延长迁移范围扩大; 胶质纤维酸性蛋白、神经元特异性烯醇化酶、酪氨酸羟化酶都有表达, 突触素无表达。
携带绿色荧光蛋白基因的神经上皮干细胞移植治疗帕金森病 ^[23]	王家增	神经上皮干细胞	胚胎神经上皮干细胞克隆后移植到帕金森病模型大鼠的纹状体内。	移植后大鼠的旋转行为明显改善, 移植细胞在宿主脑内存活良好, 并分化出 TH 阳性细胞。大鼠脑内多巴胺的含量明显增高。
多能成体祖细胞移植治疗帕金森病及其作用机制 ^[24]	周辉, 盛汉松, 许尚虞, 等	多能成体祖细胞	将在体外纯化、增殖和已用 5-溴-2 脱氧尿苷处理过的多能成体祖细胞注入帕金森病大鼠脑内。	6-羟多巴诱导的大鼠行为学变化明显好于对照组; 移植的帕金森病大鼠 1 h 内的旋转圈数对照组高于多能成体祖细胞组。多巴胺- β -羟化酶、多巴胺转运体和神经生长因子表达水平多能成体祖细胞组明显高于对照组。
脐带间充质干细胞移植治疗帕金森病 8 例 ^[25]	邱云, 汪铮, 路红, 社, 等	脐带间充质干细胞	用脐带间充质干细胞进行颈动脉穿刺移植治疗的帕金森病患者。	与移植前相比, 患者移植后 1 个月帕金森病统一评分量表分值均明显降低, 主要集中在对震颤、强直的改善, 而运动迟缓、姿势不稳等临床症状无明显改善。患者均未出现移植物抗宿主病。
GDNF 修饰脂肪间质干细胞移植治疗帕金森病模型大鼠的实验研究 ^[26]	周井铎, 郭巍, 郭云宝, 等	脂肪间质干细胞	移植胶质源性神经营养因子修饰的脂肪间质干细胞到模型大鼠纹状体内。	胶质源性神经营养因子的分泌量随培养时间的延长而增加。单纯脂肪间质干细胞移植组旋转次数下降, 而脂肪间质干细胞-胶质源性神经营养因子组的旋转次数较低。

2.4 细胞移植治疗阿尔茨海默病 在 2003 至 2012 年 10 年间, CNKI 数据库收录的细胞移植治疗阿尔茨海默病方面的研究文献共有 135 篇。发表相关文献较多的研究机构如下: 郑州大学 18 篇, 第三军医大学 12 篇, 中国医科大学 9 篇, 南方医科大学 7 篇, 吉林大学 5 篇。这 135 篇文献中, 有 14 篇由国家自然科学基金资助, 3 篇由国家高技术研究发展计划(863 计划)资助。

阿尔茨海默病是一种进行性、退行性脑功能障碍综合征, 阿尔茨海默病患者脑内 Meynert 核的胆碱能神经元发生明显的退行性病变。海马中的胆碱能神经元选择性丧失功能, 大脑皮质中乙酰胆碱酯酶和胆碱乙酰化酶水平下降^[27-28]。中枢神经系统原发性老化也是加剧脑神经发生退行性病变的原因。额叶皮质突触密度的降低, 树突的萎缩和扩张, 以小胶质细胞和星形胶质细胞为主的胶质增生反应都促进老化过程中大脑结构的改变^[29]。目前, 对阿尔茨海默病的治疗尚无很好的方法, 主要用一些乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物和神经保护因子来缓解症状。细胞移植治疗阿尔茨海默病还处于前期阶段。相关文献分析见表 3。细胞移植治疗阿尔茨海默病的移植部位多为海马。

2.5 细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症 在 2003 至 2012 年 10 年间, CNKI 数据库收录的细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症方面的研究文献共有 61 篇。发表相关文献较多的研究机构如下: 北京市虹天济神经科学研究院 13 篇, 北京康复中心 9 篇, 北京市西山医院 8 篇, 泰山医学院 6 篇, 中山大学 5 篇。这 61 篇文献中, 有 3 篇由国家自然科学基金资助。

肌萎缩侧索硬化症又称为卢伽雷氏症, 在 1869 年首次被描述。它是一种致死性运动神经元疾病, 由于脊髓前角、脑干和额叶皮质运动神经元的进行性变性而引起相应的上运动神经元和下运动神经元损害表现。肌萎缩侧索硬化症的病因和发病机制尚未清楚, 药物治疗和保护神经功能相结合仅能延长存活期, 而无法恢复神经运动功能。近年来, 病变区域的细胞移植被认为是一种最有前景的治疗措施。用于肌萎缩侧索硬化治疗的干细胞有胚胎干细胞、神经干细胞、骨髓间充质干细胞、脐带血非造血干细胞和诱导产生多能性干细胞等。相关文献分析见表 4。细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化的移植部位多为蛛网膜下腔。

表 3 细胞移植治疗阿尔茨海默病的移植细胞、方法及效果分析

文题	作者	移植细胞	移植方法及部位	治疗结果
骨髓间充质干细胞移植对老年性痴呆大鼠学习和记忆能力的影响 ^[30]	牟心红, 张岭, 张玥, 等	骨髓间充质干细胞	选取双侧海马为移植区进行移植。干细胞组大鼠注射骨髓间充质干细胞, 分化组大鼠注射定向神经诱导的骨髓间充质干细胞。	干细胞组和分化组大鼠学习和记忆成绩均提高。分化组大鼠潜伏期较对照组明显缩短, 分化组大鼠海马区可观察到 ChAT 阳性细胞。
胚胎干细胞在阿尔茨海默病小鼠中的移植研究 ^[31]	王清华, 徐如祥, 长尾省吾	胚胎干细胞	额叶和顶叶皮质移植小鼠胚胎干细胞	移植组小鼠的工作记忆错误值明显升高。
脐血间充质干细胞移植对阿尔茨海默病大鼠行为学的影响 ^[32]	王丽娟	脐血间充质干细胞	人脐血间充质干细胞移植组大鼠注射人脐血间充质干细胞, 常氧分化移植组和低氧分化移植组大鼠注射常氧和低氧环境下向神经元样细胞诱导的脐血间充质干细胞。	移植人脐血间充质干细胞组、常氧分化移植组和低氧分化移植组大鼠学习记忆成绩均提高。
人脐带间充质干细胞对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的影响 ^[33]	马刘红, 程欣, 徐建兵, 等	脐带间充质干细胞	在海马化学损伤和物理损伤原部位移植脐带间充质干细胞。	化学损伤后进行人脐带间充质干细胞治疗, 小鼠水迷宫逃避潜伏期显著缩短, 跨越平台次数显著增加, 跳台错误次数显著减少, 潜伏期显著延长。物理损伤后进行人脐带间充质干细胞治疗, 小鼠无明显变化。
神经干细胞移植治疗 APP-PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠的 ¹ H-MR 波谱研究 ^[34]	陈双庆, 蔡庆, 沈玉英, 等	神经干细胞	移植部位选定小鼠大脑两侧海马 CA1 区, 移植神经干细胞	Nissl 染色显示阿尔茨海默病小鼠在神经干细胞移植后海马区神经元细胞数明显增多。电镜显示移植后海马 CA1 区大部分神经元细胞形态正常, 细胞器丰富。
神经干细胞与嗅鞘细胞共培养共移植对大鼠阿尔茨海默病的影响 ^[35]	王萌, 李瑞花, 吴菊平, 等	神经干细胞、嗅鞘细胞	选取双侧海马为移植点, 注射神经干细胞与嗅鞘细胞悬液	体外培养的神经干细胞移植后在阿尔茨海默病大鼠脑内能够存活, 并沿海马回向两侧迁移, 能分化形成神经胶质细胞和神经元, 能有效改善学习、记忆能力。神经干细胞与嗅鞘细胞共培养共移植, 更有利。

表 4 细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化的移植细胞、方法及效果分析

文题	作者	移植细胞	移植方法及部位	治疗结果
脐带血有核细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化的临床研究 ^[36]	赖福生, 卢少军, 王一芳, 等	脐带血有核细胞	通过腰椎穿刺, 将脐带血有核细胞混悬液移植入蛛网膜下腔。	移植后第 5 天患者单手握力较移植前平均增加 1.68 kg; 移植后第 1 个月 94.46% 患者病情好转; 第 2 个月 5.12% 持续好转, 73.04% 保持稳定; 第 3 个月 36.06% 保持稳定; 第 4 个月 18.85% 保持稳定; 第 5 个月 10.61% 保持稳定。
脐血源间充质干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的临床研究 ^[37]	杨志刚, 杨春水, 李建英, 等	脐血源间充质干细胞	将脐血间充质干细胞用腰穿的方法移植入肌萎缩侧索硬化患者的脑脊液中, 术后给予鼠神经生长因子。	采用 Norris 评分量表, 表明患者治疗前后的病情有显著改善, 差异具有显著性意义。
脐血源神经干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症 ^[38]	梁豪文, 杨佳勇, 杨万章, 等	脐血源神经干细胞	腰椎脊髓蛛网膜下腔注射结合静脉输注体外诱导分化过的脐血间质干细胞悬液。	病人治疗前后 FIM 评分和 T 淋巴细胞总数均有显著性差异。
人骨髓间质干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症模型小鼠的行为学和病理学研究 ^[39]	赵翠萍, 张成, 黄慧, 等	人骨髓间充质干细胞	将第 5 代人骨髓间充质干细胞尾静脉移植入预放 8 周的肌萎缩侧索硬化症模型小鼠	生存分析显示尾静脉移植人骨髓间充质干细胞的肌萎缩侧索硬化症模型小鼠生存期比未治疗小鼠延长 18 d, 延缓发病 14 d; 尼氏染色显示在 16 周、20 周移植小鼠脊髓前角大运动神经元计数多于未治疗小鼠; 终末期人骨髓间充质干细胞移植小鼠中, 在中枢神经系统可检测到人特异性该基因。
嗅鞘细胞移植治疗运动神经元病/肌萎缩侧索硬化的初步报告 ^[40]	黄红云, 王洪美, 顾征, 等	嗅鞘细胞	全麻下行病变节段后方入路, 切开硬膜, 显露出病变脊髓。分上下两点注入嗅鞘细胞悬液。	术后肌萎缩侧索硬化功能评分增高, 神经功能均稳定或改善, 肌电图检查发现自发电位减少或消失。收缩时肌电波幅较术前明显降低, 电位密度明显增加。
自体外周血干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化患者 9 例: 短期效果分析 ^[41]	孙大勇, 韩杰, 李雪娇, 等	自体外周血干细胞	将提取的干细胞通过蛛网膜下腔植入体内。	自体外周血干细胞移植后自我症状改善, 神经功能评分显著高于移植前, 短期内效果明显, 肌电图呈现改善趋势。

3 讨论

细胞的分化过程异常复杂, 细胞治疗神经变性疾病机制仍有待深入研究。诸多问题的进一步阐明对细胞治疗神经变性疾病成败至关重要, 例如对移植细胞的选择、移植途径和过程、移植细胞数量、营养因子的作用、患者的选择、移植后的免疫反应、移植细胞与宿主细胞间的再连接等^[42-48]。毋庸置疑的是, 对于尚缺乏有效治疗手段的神经变性疾病而言, 细胞移植是一种崭新的思路, 其日趋成熟的应用将为这类疾病的治疗展示新的前景。移植后是否真的发生了细胞的“转分化”, 目前的结果尚无明确结论。

作者贡献: 周玉峰进行文章设计, 资料收集为周玉峰、张健民, 周玉峰成文, 张凡喜审校, 周玉峰对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- Hochgräfe K, Mandelkow EM. Making the Brain Glow: In Vivo Bioluminescence Imaging to Study Neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2012.
- Goolsby J, Marty MC, Heletz D, et al. Hematopoietic progenitors express neural genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(25):14926-14931.
- Jang YK, Park JJ, Lee MC, et al. Retinoic acid-mediated induction of neurons and glial cells from human umbilical cord-derived hematopoietic stem cells. *J Neurosci Res.* 2004;75(4):573-584.
- Ende N, Chen R, Ende-Harris D. Human umbilical cord blood cells ameliorate Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Med.* 2001;32(3-4):241-247.
- Larijani B, Esfahani EN, Amini P, et al. Stem cell therapy in treatment of different diseases. *Acta Med Iran.* 2012;50(2):79-96.
- Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci.* 2002;22(8):3052-3060.
- Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature.* 2002;418(6893):50-56.
- Chen X, Liu W, Guoyuan Y, et al. Protective effects of intracerebral adenoviral-mediated GDNF gene transfer in a rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(1):1-7.
- McGrath J, Lintz E, Hoffer BJ, et al. Adeno-associated viral delivery of GDNF promotes recovery of dopaminergic phenotype following a unilateral 6-hydroxydopamine lesion. *Cell Transplant.* 2002;11(3):215-227.
- 刘天蔚. TH-GDNF基因修饰的胚胎干细胞治疗帕金森病模型大鼠的实验研究[D]. 山东: 青岛大学, 2007.
- 冯蕾. GDNF基因修饰的嗅鞘细胞对帕金森病的治疗作用及其机理[D]. 山东: 山东大学, 2008.
- 黄仕雄. Nurr1基因修饰人脐血间充质干细胞源性多巴胺能神经元移植治疗帕金森病[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(05):522-526.
- 邓兴力, 王应莉, 杨智勇, 等. SPIO、EGFP双标GDNF基因修饰中脑神经干细胞移植治疗帕金森病[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(02):109-113.
- 黄月. TH-NTN基因修饰的骨髓间充质干细胞治疗帕金森病模型大鼠的实验研究[D]. 河南: 郑州大学, 2011.
- 刘晓艳, 康慧聪, 胡琦, 等. 基因修饰的骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病的实验研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(04):396-399.
- 张耀芬, 李振洲, 郑静晨, 等. TH基因修饰的永生神经干细胞移植对帕金森病大鼠行为和多巴胺代谢的影响[J]. 武警医学, 2011, 22(01):34-37, 42.
- 魏昌秀, 代宏, 陈松林. 脑源性神经营养因子基因修饰骨髓间质干细胞移植痴呆大鼠大脑皮质及海马tau蛋白、 β -淀粉样蛋白及神经元超微结构的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(45):8421-8425.
- 李红平, 康朝胜, 余资江, 等. Wnt/ β -catenin基因修饰神经干细胞移植治疗阿尔茨海默病的探索[J]. 四川解剖学杂志, 2011, 19(04):42-45.
- 杨华山, 王金国, 蒋莉. IGF-1修饰的神经干细胞对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20):4465-4467.
- 高华, 王玉玲, 杨新玲. 脂肪来源的神经干细胞移植治疗帕金森病模型鼠[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(03):462-465.
- 张艳华, 卢蕾, 董静, 等. X盒结合蛋白1转染神经干细胞移植帕金森大鼠黑质中相关递质及核蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(45):8510-8513.
- 樊志刚, 刘芳. 脐血干细胞移植对帕金森病大鼠旋转行为的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(14):2567-2570.
- 王家增. 携带绿色荧光蛋白基因的神经上皮干细胞移植治疗帕金森病[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(06):1080-1084.
- 周辉, 盛汉松, 许尚虞, 等. 多能成体祖细胞移植治疗帕金森病及其作用机制[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(11):1935-1938.
- 邱云, 汪铮, 路红社, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗帕金森病8例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(36):6833-6836.
- 周井铎, 郭巍, 郭云宝, 等. GDNF修饰脂肪间质干细胞移植治疗帕金森病模型大鼠的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12):2269-2271.
- Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol.* 2002;68(3):209-245.
- German DC, Yazdani U, Speciale SG, et al. Cholinergic neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 2003;462(4):371-381.

- [29] Limke TL, Rao MS. Neural stem cells in aging and disease. *Cell Mol Med.* 2002;6(4):475-496.
- [30] 牟心红,张岭,张玥,等.骨髓间充质干细胞移植对老年性痴呆大鼠学习和记忆能力的影响[J].武警后勤学院学报(医学版),2012, 21(07):499-502,封2.
- [31] 王清华,徐如祥,长尾省吾.胚胎干细胞在阿尔茨海默病小鼠中的移植研究[J].中华神经医学杂志,2011,10(05):464-466.
- [32] 王丽娟.脐血间充质干细胞移植对阿尔茨海默病大鼠行为学的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(21):4687-4689.
- [33] 马刘红,程欣,徐建兵,等.人脐带间充质干细胞对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的影响[J].广东医学,2012,33(10):1366-1369.
- [34] 陈双庆,蔡庆,沈玉英,等.神经干细胞移植治疗APP-PS1转基因阿尔茨海默病小鼠的1H-MR波谱研究[J].中华放射学杂志,2012, 46(02):164-169.
- [35] 王萌,李瑞花,吴菊平,等.神经干细胞与嗅鞘细胞共培养共移植对大鼠阿尔茨海默病的影响[J].山西医药杂志(下半月版),2012, 41(01):23-26
- [36] 赖福生,卢少军,王一芳,等.脐带血有核细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化的临床研究[J].东南国防医药,2010,12(06):515-518.
- [37] 杨志刚,杨春水,李建英,等.脐血间充质干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的临床研究[J].中外医疗,2012,31(21):68-69.
- [38] 梁豪文,杨佳勇,杨万章,等.脐血源神经干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(06):493-495.
- [39] 赵翠萍,张成,黄慧,等.人骨髓间充质干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症模型小鼠的行为学和病理学研究[J].中国病理生理杂志,2010, 26(01):101-106.
- [40] 黄红云,王洪美,顾征,等.嗅鞘细胞移植治疗运动神经元病/肌萎缩侧索硬化的初步报告[J].中国临床康复,2004,8(13):2440-2441.
- [41] 孙大勇,韩杰,李雪娇,等.自体外周血干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化患者9例:短期效果分析[J].中国组织工程研究,2012,16(14):2645-2647
- [42] 金善,邵福源.干细胞移植治疗神经变性疾病[J].中华神经医学杂志,2007,6(01):89-92.
- [43] Stone JG, Siedlak SL, Tabaton M, et al. The cell cycle regulator phosphorylated retinoblastoma protein is associated with tau pathology in several tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(7):578-587.
- [44] Lenzken SC, Romeo V, Zolezzi F, et al. Mutant SOD1 and mitochondrial damage alter expression and splicing of genes controlling neurogenesis in models of neurodegeneration. *Hum Mutat.* 2011;32(2):168-182.
- [45] Dunkel P, Chai CL, Sperlagh B, et al. Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(9):1267-1308.
- [46] Kanouchi T, Ohkubo T, Yokota T. Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(7):739-745.
- [47] Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Jackson M, et al. Quantification of cystatin C in cerebrospinal fluid from various neurological disorders and correlation with G73A polymorphism in CST3. *Brain Res.* 2010;1361:140-145.
- [48] Ambegaokar SS, Roy B, Jackson GR. Neurodegenerative models in Drosophila: polyglutamine disorders, Parkinson disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2010;40(1):29-39.