

神经干细胞移植治疗神经系统疾病的研究进展

仇静茹, 林 志, 霍桂桃, 李双星, 杨艳伟, 张 頔, 耿兴超*, 屈 哲*

中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全性评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

摘要: 神经系统疾病作为最大的医学挑战之一, 目前尚无针对性的治疗方法。神经干细胞(NSCs)具有分化潜能, 可通过组织修复替代、神经营养、免疫调节、抗炎、抗凋亡等达到治疗神经系统疾病的作用, 为神经系统疾病的治疗提供了新思路。近年来针对NSCs的研究愈发深入, NSCs移植成为神经系统疾病治疗方法的研究热点, 大量临床前及临床研究数据证明NSCs移植治疗用于神经系统疾病是安全可行的。目前已有多个NSCs细胞系进入临床试验阶段, 有望用于脑卒中、脑出血、脊髓损伤、帕金森病、阿尔茨海默病等常见神经系统疾病的治疗。总结了NSCs移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展, 以期对NSCs移植治疗神经系统疾病研究提供理论支持。

关键词: 神经干细胞(NSCs); 神经干细胞移植; 神经系统损伤性疾病; 神经系统退行性疾病; 脑肿瘤

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2724-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.030

Research progress of neural stem cell transplantation for neurological diseases

QIU Jingru, LIN Zhi, HUO Guitao, LI Shuangxing, YANG Yanwei, ZHANG Di, GENG Xingchao, QU Zhe

Beijing Key Laboratory of Non-Clinical Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

Abstract: Neurological disease is one of the biggest medical challenges, but there is still no targeted treatments for this kind of diseases. Neural stem cells (NSCs) have the potential of differentiation. NSCs can be used to treat neurological diseases through tissue repair and replacement, neuronutrition, immune regulation, anti-inflammatory and anti-apoptosis. and provides a new idea for the treatment of nervous system diseases. In recent years, the research on NSCs has become increasingly in-depth, NSCs transplantation has become a research hotspot in the treatment of nervous system diseases, a large number of preclinical and clinical data have proved that NSCs transplantation is safe and effectiveness for the treatment of neurological disorder diseases. At present, a number of NSCs cell lines have entered the clinical trial and are expected to be used in the treatment of common neurological disorder, such as cerebral stroke, cerebral hemorrhage, spinal cord injury, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and so on. In the paper, the progress in the research of NSCs central nervous system disease therapy was summarized, and it provides some theoretical support for the research of NSCs transplantation for neurological disorder treatment.

Key words: neural stem cells (NSCs); neural stem cells transplantation; nervous system injury; neurodegenerative disease; neurodegenerative disease; brain tumor

全球第二大死亡原因来自神经系统疾病。传统疗法是以药物和手术治疗为主, 控制疾病进程, 改善患者生活质量, 然而针对神经系统疾病依然缺乏有效治疗方法。神经干细胞(NSCs)的概念于1992年首次提出, 在1997年 McKay^[1]正式提出NSCs的定义, 即存在于神经系统中, 具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能, 从而

能够产生大量脑细胞组织, 并能进行自我更新, 足以提供大量脑组织细胞的细胞群。以往的神经科学研究者认为哺乳动物中枢神经系统的神经发生在出生后即停止, 神经细胞不可再生; 一旦受损, 只能由胶质细胞填充。NSCs的发现打破了这一观念, 为神经系统疾病的治疗提了新思路。

近年来针对NSCs的研究取得了一定进展,

收稿日期: 2023-07-07

第一作者: 仇静茹(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: qjr0727@163.com

*共同通信作者: 屈 哲(1982—), 女, 副研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: quzhe@nifdc.org.cn

耿兴超(1978—), 男, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: gengxch@nifdc.org.cn

NSCs的获取途径愈发广泛,除原代组织直接提取外,还可以由多能干细胞诱导分化、体细胞转分化、间充质干细胞转分化得到,其中人工诱导多能干细胞(iPSCs)来源广泛、操作简单、增殖能力强且技术成熟,是获得NSCs重要途径。NSCs移植疗法逐渐成为神经系统疾病治疗的研究热点。一方面,NSCs具有分化为神经细胞的潜能,可通过组织修复和神经替代促进神经系统功能恢复;另一方面,NSCs可以产生神经营养因子,发挥神经营养作用,促进神经再生和血管生成,抑制神经炎症。大量临床前和临床研究数据表明NSCs移植用于神经系统疾病治疗是安全可行的,有望用于脑缺血损伤、脑卒中、脊髓损伤、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和脑肿瘤等疾病的治疗。NSCs移植治疗多采用脑内注射和脊髓注射,手术耐受性良好,临床疗效优于传统疗法,患者生存质量得到显著提高,现已有多个NSCs产品进入临床试验阶段,就NSCs移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展做一综述。

1 神经系统损伤性疾病

神经系统损伤性疾病包括脑出血、脑缺血损伤、脑卒中、脊髓损伤、多发性硬化症等,致残率和致死率较高,是一类严重危害人类健康的疾病。NSCs移植作为神经系统损伤性疾病的潜在治疗策略之一,主要通过直接和间接2种方式发挥治疗作用。(1)直接作用:分化为神经细胞,通过组织修复和神经替代改善神经系统功能;(2)间接作用:通过旁分泌效应发挥神经营养作用,促进神经再生和血管生成,抑制炎症反应,促进脑损伤后的功能恢复^[2-4]。

NSCs移植治疗脑卒中的疗效已经得到证实,经脑源性神经营养因子(BDNF)预处理后^[5]或胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)基因修饰后有更好效果^[6]。Qin等^[7]将脑出血患者iPSCs来源的NSCs移植到脑出血大鼠模型中,与对照组比较,移植后的大鼠神经功能得到改善,这与移植后的NSCs迁移至血肿周围、存活并分化为神经元样细胞密切相关。在多发性硬化症动物模型中,移植的NSCs可上调髓鞘形成和神经保护相关基因,下调炎症相关基因,进而促进神经保护和重新髓鞘形成发挥疗效^[8]。

Genchi等^[9]进行了鞘内移植人胎儿神经前体细胞(hfNPC)治疗多发性硬化症的首次人体试验,评估同种异体hfNPC移植用于多发性硬化症治疗的安全可行性和耐受性,经过2年的随访,未见hfNPC

相关的严重不良反应,且接受最高剂量hfNPC的患者脑萎缩发生率较低,脑脊液中抗炎和神经保护分子的水平提高。

目前,人脊髓源性NSCs(NSI-566)细胞系已进入临床试验阶段,有望用于脊髓损伤和脑卒中的治疗。研究者们通过脑内显微注射仪对3位脑卒中患者进行了NSI-566细胞移植手术,手术耐受性良好,无后续并发症,移植1年后3位受试者临床症状均有所改善,证实了NSI-566移植用于脑卒中治疗的安全可行性^[10-11]。在对脊髓损伤大鼠的临床前NSI-566细胞移植中获得疗效后进行了人体研究,4名脊髓损伤患者中进行了NSI-566移植的I期临床试验,结果显示所有受试者对手术的耐受性良好,术后无严重不良事件发生。该结果证实了人体NSI-566移植的安全性,且其中3名受试者出现一定的治疗效果^[12]。

人骨髓间充质干细胞来源的神经祖细胞MSC-NP移植治疗MS也进入临床试验阶段,20名患者参与了该试验,手术耐受性良好,术后无严重不良反应,治疗后患者的临床症状得到改善,2年随访未见长期不良反应,且其中有7位受试者的临床指征出现持续性改善^[13-14]。此外,CTX0E03作为人NSCs的永生化细胞系,也被报道可用于缺血性脑卒中的治疗,目前处于临床试验阶段^[15-16]。

2 NSCs移植治疗神经退行性疾病

在中枢神经系统中,特定的神经元亚群(如多巴胺能和胆碱能神经元、运动神经元)的退化会导致神经系统功能障碍,引起神经系统退行性疾病^[17]。以帕金森病、亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化症为代表的神经退行性疾病的发病率不断上升,成为神经系统疾病治疗的热点,NSCs移植为这些疾病的治疗提供了新思路。NSCs移植可通过多种机制发挥作用,如产生神经营养因子、减少神经炎症、增强神经元的可塑性、细胞替代和免疫调节等,其分泌体还具有调节细胞间通信、神经保护和免疫调节等作用^[4]。

2.1 帕金森病

帕金森病是脑内多巴胺能神经元变性导致多巴胺递质分泌减少而引起的疾病。周靖等^[18]观察了NSCs移植后帕金森病大鼠行为学及炎症因子的变化,发现NSCs移植可改善帕金森病大鼠的行为学症状,降低脑内促炎因子、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 水平,提高脑内抗炎因子白细胞介素-4的水平。Redmond等^[19]对帕金森病猴进行人类神经

干细胞(hNSCs)移植,发现部分hNSCs生成酪氨酸羟化酶和(或)多巴胺转运蛋白(dAT)免疫阳性细胞,帕金森病猴的体征得到改善。

2.2 亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症是一种常染色体显性神经退行性疾病,发病机制尚不明确,以不自主舞蹈动作、认知障碍和情绪障碍为特征。Lee等^[20]研究发现,静脉移植的hNSCs可以迁移到亨廷顿舞蹈症模型动物的损伤部位,保护损伤的纹状体免受进一步损伤,并分化产生神经元和胶质细胞,诱导功能恢复。Kim等^[21]将高表达BDNF的人NSCs(HB1.F3.BDNF)移植到亨廷顿舞蹈症大鼠脑内,观察到HB1.F3.BDNF细胞迁移至病变部位并分化为表达DARPP-32的 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元、中型棘突神经元(MSN),脑内炎症反应降低,与对照组大鼠相比,实验组大鼠出现显著的行为改善。CTX0E03干细胞系用于亨廷顿舞蹈症治疗的临床前试验也有报道,CTX0E03移植的亨廷顿舞蹈症大鼠纹状体中出现表达BDNF的GABA能神经元、MSN型神经元,脑内炎症反应降低、瘢痕减少,与对照组相比表现出显著的行为改善,表明该细胞系对亨廷顿舞蹈症有一定的治疗作用^[22]。

2.3 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病的特征是胆碱能神经元和突触的退化和丧失,患者的记忆和认知功能逐渐下降,患者痴呆并过早死亡。研究表明NSCs可以通过BDNF改善阿尔茨海默病引起的认知功能障碍,而纳米制剂和基因修饰可能会增强其疗效^[23-24]。Puangmalai等^[25]认为CTX0E03干细胞系能在阿尔茨海默病的病理条件下存活,可作为干细胞移植治疗阿尔茨海默病的候选细胞。

2.4 肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症是一种以上、下运动神经元变性为特征的神经退行性疾病,发病机制尚不清楚。目前没有有效的治疗方法,但多个报道显示NSCs移植可延迟临床症状的发生、发展并改善运动功能,可能是潜在的疾病治疗方法。Glass等^[26-27]在此基础上开展了I、II期临床试验,将人脊髓来源的NSCs NSI-566RSC细胞系注射到受试者脊髓颈段和腰段,结果显示手术耐受性良好,未见NSI-566RSC相关的严重不良反应,验证了该疗法的安全可行性,为NSCs移植疗法的临床应用提供依据。

2.5 脑肿瘤

NSCs移植可延长胶质瘤模型动物的存活时

间、减小肿瘤体积。移植NSCs可通过抑制丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路来降低Bcl-2的表达、促进胱天蛋白酶-3(caspase-3)的激活,从而诱导胶质瘤细胞凋亡^[28]。此外,NSCs具有肿瘤趋向性,可以进入病灶,向包括胶质瘤在内的多种肿瘤组织特异性迁移^[29-30]。这种向中枢神经系统恶性肿瘤组织的趋向性,使其具有作为药物递送系统参与肿瘤靶向治疗的潜力。2021年,研究者们检测了由NSCs递送的工程化溶瘤腺病毒NSC-CRAd-S-pk7的安全有效性,这是首次人体I期临床剂量递增试验,结果表明,NSC-CRAd-S-pk7治疗是可行且安全的^[31]。

3 结语与展望

中枢神经系统疾病发病率高、致死率高,给社会和家庭造成沉重负担,严重危害人类健康,然而针对神经系统疾病缺乏有效的治疗方法。NSCs的发现是生命科学领域里的重大事件,打破了神经系统缺乏再生能力的观念。NSCs可分化为多种神经细胞,具有组织修复和替代、神经营养、促进神经再生和血管生成、抗凋亡、免疫调节和抗炎等作用,可改善中枢神经系统疾病的临床症状,是有潜力的新疗法^[2, 3]。随着对NSCs研究的深入和细胞移植技术的飞速发展,NSCs已被证明可用于神经系统损伤性疾病、神经系统退行性疾病以及脑肿瘤等神经系统疾病的治疗。

NSCs移植疗法相较于传统的手术和药物治疗优点显著,NSCs来源广泛,进入体内后可通过多种途径促进神经系统功能恢复,治疗效果较好。自NSCs移植被提出用于疾病治疗的研究开始,各国研究者们开展了大量临床前和临床研究,证明该疗法的安全可行性。多个神经干细产品,如CTX0E03 DP、MSC-NP、HuCNS-SC、HuCNS-SC、AST-OPC1等治疗神经系统疾病临床II期研究已完成,鼻腔给药人类干细胞注射液ANGE-S003治疗帕金森病已进入III期临床试验阶段。尽管NSCs移植为神经系统疾病治疗提供了一个新的、有前景的治疗策略,这一疗法同样存在一定的安全风险,包括畸胎瘤形成、细胞异常生长、免疫排斥和炎症以及不希望看到的细胞分化表型。通过移植前对细胞进行基因编辑可以减少细胞向非预期的方向分化,提高干细胞移植的治疗效果^[32]。

可以预见NSCs应用前景广阔。一方面,干细胞可与基因编辑技术结合,诱导干细胞定向分化为所需类型细胞,以降低毒副作用,提高疗效;另一方

面,基于NSCs的肿瘤趋向性,干细胞也可以和药物运载系统结合,以达到高效定向给药、提高耐受、优化治疗;此外,NSCs在基础研究中也有广泛应用,可作为体外模型用于分析神经发育、药物安全性评价、生物学研究及化合物致畸性的评估。同时,将针对NSCs建立更严格、更完善的质量管理体系,以保证细胞产品的安全应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McKay R. Stem cells in the central nervous system [J]. Science, 1997, 276(5309): 66-71.
- [2] Gao L, Xu W, Li T, et al. Stem cell therapy: A promising therapeutic method for intracerebral hemorrhage [J]. Cell Transpl, 2018, 27(12): 1809-1824.
- [3] Huang L, Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury [J]. Progr Neurobiol, 2019, 173: 1-17.
- [4] De Gioia R, Biella F, Citterio G, et al. Neural stem cell transplantation for neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3103.
- [5] 王栋, 杨文桢, 侯博儒, 等. 脑源性神经营养因子预处理神经干细胞移植对急性缺血性脑卒中小鼠的效果 [J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(11): 1263-1272.
Wang D, Yang W Z, Hou B Y, et al. Effect of neural stem cell transplantation pretreated with brain-derived neurotrophic factor on acute ischemic stroke in mice [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2017, 23(11): 1263-1272.
- [6] 吴中华. GDNF 基因修饰的神经干细胞对脑卒中大鼠的神经保护作用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(54): 49-50.
Wu Z H. Neuroprotective effect of GDNF gene modified neural stem cells on stroke rats [J]. Electr J Clin Med Liter, 2018, 5(54): 49-50.
- [7] Qin J, Song B, Zhang H, et al. Transplantation of human neuro-epithelial-like stem cells derived from induced pluripotent stem cells improves neurological function in rats with experimental intracerebral hemorrhage [J]. Neurosci Lett, 2013, 548: 95-100.
- [8] Brown C, McKee C, Halassy S, et al. Neural stem cells derived from primitive mesenchymal stem cells reversed disease symptoms and promoted neurogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 499.
- [9] Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: An open-label, phase I study [J]. Nature Med, 2023, 29(1): 75-85.
- [10] Zhang G, Cunningham M, Zhang H, et al. First human trial of stem cell transplantation in complex arrays for stroke patients using the intracerebral microinjection instrument [J]. Oper Neuros, 2020, 18(5): 503-510.
- [11] Zhang G, Li Y, Reuss J L, et al. Stable intracerebral transplantation of neural stem cells for the treatment of paralysis due to ischemic stroke [J]. Stem Cell Transl Med, 2019, 8(10): 999-1007.
- [12] Curtis E, Martin J R, Gabel B, et al. A first-in-human, phase I study of neural stem cell transplantation for chronic spinal cord injury [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(6): 941-950.
- [13] Harris V K, Stark J W, Yang S, et al. Mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive MS: Two-year follow-up of a phase I study [J]. Neurology(R) Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(1): e928.
- [14] Harris V K, Stark J, Vyshkina T, et al. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis [J]. EBio Medicine, 2018, 29: 23-30.
- [15] Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): A phase 1, first-in-man study [J]. Lancet, 2016, 388(10046): 787-796.
- [16] Muir K W, Bulters D, Willmot M, et al. Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: Multicentre prospective single-arm study (PISCES-2) [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(4): 396-401.
- [17] Heemels M T. Neurodegenerative diseases [J]. Nature, 2016, 539(7628): 179.
- [18] 周靖, 包丽雯, 梁静. 神经干细胞移植帕金森病模型大鼠行为学及对炎症因子的调节效应 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(33): 5299-5304.
Zhou J, Bao L W, Liang J. Behavior improvement and inflammatory regulation in Parkinson's disease rats after neural stem cell transplantation [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2017, 21(33): 5299-5304..
- [19] Redmond D E, Jr., Bjurstad K B, Teng Y D, et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(29): 12175-12180.
- [20] Lee S T, Chu K, Park J E, et al. Intravenous administration of human neural stem cells induces functional recovery in Huntington's disease rat model [J]. Neurosci Res, 2005, 52(3): 243-249.
- [21] Kim H S, Jeon I, Noh J E, et al. Intracerebral transplantation of BDNF-overexpressing human neural

- stem cells (HB1. F3. BDNF) promotes migration, differentiation and functional recovery in a rodent model of Huntington's disease [J]. *Exper Neurobiol*, 2020, 29 (2): 130-137.
- [22] Yoon Y, Kim H S, Jeon I, et al. Implantation of the clinical-grade human neural stem cell line, CTX0E03, rescues the behavioral and pathological deficits in the quinolinic acid-lesioned rodent model of Huntington's disease [J]. *Stem Cell*, 2020, 38(8): 936-947.
- [23] Zhou Z, Shi B, Xu Y, et al. Neural stem/progenitor cell therapy for Alzheimer disease in preclinical rodent models: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 3.
- [24] Blurton-jones M, Kitazawa M, Martinez-coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(32): 13594-13599.
- [25] Puangmalai N, Somani A, Thangnipon W, et al. A genetically immortalized human stem cell line: A promising new tool for Alzheimer's disease therapy [J]. *Excli J*, 2015, 14: 1135-1114.
- [26] Glass J D, Boulis N M, Johe K, et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Results of a phase I trial in 12 patients [J]. *Stem Cells* 2012, 30(6): 1144-1151.
- [27] Glass J D, Hertzberg V S, Boulis N M, et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: Analysis of phase 1 and 2 trials [J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 392-400.
- [28] Li H, ChenZ, Zhou S. Apoptosis in glioma-bearing rats after neural stem cell transplantation [J]. *J Neural Regener Res*, 2013, 8(19): 1793-1802.
- [29] Fan L, Liu C, Chen X, et al. Directing induced pluripotent stem cell derived neural stem cell fate with a three-dimensional biomimetic hydrogel for spinal cord injury repair [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2018, 10(21): 17742-17755.
- [30] Heese O, Disko A, Zirkel D, et al. Neural stem cell migration toward gliomas *in vitro* [J]. *Neuro-oncology*, 2005, 7(4): 476-484.
- [31] Fares J, Ahmed A U, Ulasov I V, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: A first-in-human, phase 1, dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1103-1114.
- [32] Park H J, Han A, Kim J Y, et al. SUPT4H1-edited stem cell therapy rescues neuronal dysfunction in a mouse model for Huntington's disease [J]. *NPJ Regen Med*, 2022, 7(1): 8.

[责任编辑 李红珠]