

内源性干细胞在中枢神经系统退行性疾病中的研究进展



艾潇琳, 方芳

四川大学华西医院神经外科(成都 610041)

【摘要】 年龄是导致中枢神经退行性变的主要原因, 并且随着病情的迁移相关神经元的丢失也越重。目前的治疗也主要是用于缓解症状, 而中枢神经系统功能是非常难以恢复的。内源性干细胞的出现为中枢神经系统疾病的治疗带来了新的希望。然而这种神经再生只是在一些特定的区域, 并且神经功能的恢复依然是个未知数。越来越多的神经科学领域专家学者开展了各种体内外实验, 以期通过研究其作用机制来增加神经再生和神经功能的恢复, 以最终应用于中枢神经系统疾病的治疗。该文主要就目前神经科学领域有关调控内源性神经干细胞在中枢神经系统退行性疾病中的研究进展进行了综述。

【关键词】 内源性干细胞; 中枢神经系统; 神经再生; 帕金森; 阿尔茨海默病

早在 19 世纪, 人们广泛地认为成年哺乳动物的中枢神经系统几乎没有再生能力^[1]。然而在 40 多年前, 一些零星的研究表明在整个成年期间神经细胞会持续地产生^[2]。至此大量的研究聚焦于神经系统的再生, 并且证实了成年哺乳动物的神经系统在脑部的特定区域里确实存在新的神经细胞生成(包括神经元和神经胶质细胞)^[3-5]。随着人类寿命的延长, 中枢神经系统退行性疾病的发病率显著升高, 与此同时也就带来了巨大的经济和社会负担。虽然当前的治疗手段可以减轻一些临床症状, 但是对于大多数的神经系统退行性疾病来说, 这些治疗手段是无法阻止疾病进展的。这主要是因为我们缺乏对疾病病理过程的理解, 不能将中枢神经系统功能的变化与遗传和环境的变化相结合, 以及组织样本和动物模型实验的局限性。内源性干细胞的研究结果为一些目前无法治愈的中枢神经系统疾病提供了新的治疗思路^[6]。本文将探讨内源性神经干细胞在生理和病理状态下的再生机制, 并总结近年来内源性干细胞用于治疗神经退行性疾病的研究进展。

1 内源性神经干细胞

1.1 来源和分布

在整个生命过程中, 哺乳动物在前额和海马部

位会生成新的神经细胞^[7-8]。许多研究表明, 这些新生成的神经细胞源于神经干细胞, 而这些神经干细胞主要分布于 2 个区域, 分别是前额的脑室下区和海马齿状回的颗粒下区^[9]。在前额的脑室下区, 这些神经干细胞群是星型胶质细胞的一个亚群^[10-11]。这些产生神经细胞的星型胶质细胞也叫做 B 细胞^[10], 聚集于侧脑室的外侧壁, 可以通过胶质原纤维酸性蛋白的免疫荧光染色看见^[12-13]。这些脑室下区的神经干细胞增殖形成快速分裂的神经祖细胞(C 细胞), 然后再增殖分化成神经母细胞(A 细胞)。这些细胞通过嘴侧迁移流到达嗅球, 并分化形成新的中间神经元^[14]。虽然成人大脑中神经细胞迁移流似乎比幼儿和啮齿类动物的活性弱^[15-16], 但是我们仍能在年长人类的大脑中观察到神经干细胞的生成^[17]。近年来, 在婴儿的大脑中还发现了第 2 条神经母细胞迁移流^[18]。在海马齿状回的颗粒下区, 神经干细胞临近于齿状回。这些 B 细胞先暂时形成前体细胞, 再形成齿状回颗粒神经元^[19]。中枢神经系统的其他部位也存在祖细胞的潜在来源, 它们是一种具有反应性的星型胶质细胞^[20-21], 广泛分布于新皮质、小脑、纹状体、杏仁核、黑质、下丘脑甚至脊髓。在中枢神经系统损伤后, 这些星型胶质细胞展现出干细胞的特征^[22]。然而最近的研究显示, 在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)大鼠模型中, 这些反应性的星型胶质细胞不显示出干细胞特性^[23]。这表明并不是所有的反应性星型胶质细胞都有神经干细胞的特性。更有趣的是, 一个研究团队已经从帕金森患者死后的脑皮质和黑质成功分离了祖

细胞^[24]。

神经干细胞是可以自我更新的多能细胞,它可以通过对称和非对称的细胞分裂分化出各种类型神经细胞,并且迁移到需要修复的部位。神经干细胞先生成中间状态的祖细胞,然后再在许多精细的信号通路调控下,分化出神经组织,包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等^[25]。为了分化出确切数目的类型的神经组织,在中枢神经系统的胚胎时期,神经干细胞的增殖和分化平衡需要精准的调控。这些细胞调控需要多种信号通路,包括刺激信号和抑制信号^[26]。而这些信号通路是通过各种细胞因子驱使。

1.2 病理情况下

内源性神经干细胞在病理情况下可以参与到组织修复中^[27]。神经退行性疾病的主要特征是在中枢或外周神经系统中丢失神经细胞。年龄是慢性神经退行性疾病的主要原因,包括丢失一些特殊的神经元亚型。因此,内源性干细胞可以通过迁移、分化和增殖来修复受损的神经组织。这些神经干细胞来源于前额的脑室下区和海马齿状回的颗粒下区,受到一些刺激和抑制因子的调控,迁移到受损部位,并在此分化或增殖。许多调控机制参与其中,包括神经保护、神经营养和刺激血管生成^[28-31]。

研究表明成人大脑里有一个特定的神经微环境,即神经源性利基^[32],它能持续地促进多能神经干细胞自我更新、迁移,并且分化出神经元和胶质细胞^[33-34]。神经源性利基由星型胶质细胞、室管膜细胞、血管内皮细胞、分化的神经干细胞和成熟的神经元组成^[35]。充足的体内及体外试验表明,这些细胞基本上参与了所有成人神经再生的调控过程,并且起到关键的作用^[36, 37, 39]。成人神经干细胞主要的分子利基信号^[40]包括 Sonic Hedgehog 分子^[41]、转化生长因子^[42]、细胞因子^[43]、骨形态发生蛋白拮抗剂^[44]、白细胞抑制因子^[45]、催产素^[46-47]。这些信号因子在前额的脑室下区和海马齿状回的颗粒下区内通过神经源性利基对神经干细胞进行调控^[48-49]。这些结果为通过内源性神经干细胞治疗神经退行性疾病提供了新思路。

2 中枢神经系统疾病

2.1 AD

世界卫生组织预计到 2020 年全世界将会有 2 900 万人患痴呆^[50],其中 AD 是世界范围内造成痴呆的最重要原因。AD 是一种与年龄相关的神经退行性疾病^[51],疾病早期的主要特征是进行性的记忆

功能和定向力的丧失和,而后由于海马区的损伤,认知功能进行性损伤和功能减退。其病理特征主要表现为淀粉样 β 蛋白片段的形成和过度磷酸化的 tau 蛋白纤维缠结^[52]。这些淀粉样 β 蛋白和 tau 蛋白的聚集具有神经毒性,会对认知造成损伤。AD 的病理过程包括早期的神经元被金属离子修饰^[53]、氧化应激^[54]和最终神经小节的死亡^[55]。

目前,临床上有 4 种药物用于治疗 AD,包括 5 种乙酰胆碱酶抑制剂,即多奈哌齐、利凡斯的明和兰加他敏用于治疗轻到中度的 AD,和 N 甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚)用于治疗重度 AD^[56]。这些治疗可以缓解疾病 12 个月的症状,但同样无法阻止神经退行性疾病的进展。这些治疗药物着眼于对抗淀粉样 β 蛋白。在成人脑中通过直接与淀粉样 β 蛋白的小分子片段作用,以达到减少淀粉样 β 蛋白的聚积和沉积。如此以来,AD 的患者通过使用分泌酶抑制剂,降低淀粉样 β 蛋白介导的突触功能障碍和神经细胞死亡,来提高临床患者的认知功能和临床期别。减少淀粉样 β 蛋白的生成是另一种减少其在大脑内的水平^[57]。例如 γ 分泌酶是一种膜转移酶,在许多组织中参与生成淀粉样 β 蛋白。另一种可选择的治疗方式还有调节异常神经纤维 tau 蛋白聚集^[58]。

然而这些药物的治疗并不能阻止脑部损伤的进展,而只能充当支持治疗。因此神经干细胞的出现为 AD 带来的新的治疗途径。由于 AD 的患者脑部多个区域的神经系统受损,用神经干细胞治疗该疾病依然是一个挑战。研究表明,AD 痴呆症状的进展与神经突触丧失相关^[59]。还有一些实验表明,神经干细胞通过旁分泌释放神经营养因子有助于保留神经突触的连接和限制 AD 的进展。研究表明,一些干细胞刺激因子,例如四氢孕酮、姜黄素、粒细胞集落刺激因子和氟西汀可以用于内源性神经干细胞激活和神经保护。Irwin 等^[60]发现四氢孕酮是一种神经甾体类物质,可以促进大脑内神经细胞再生,它可以诱发神经再生、白质的生成和胆固醇的平衡,与此同时减少淀粉样 β 蛋白和神经炎的负担。许多研究者对其他刺激因子也进行了相关研究。粒细胞集落刺激因子和氟西汀通过内源性神经干细胞分化和神经保护作用,来减少淀粉样 β 蛋白介导的细胞死亡^[61]。Chen 等^[62]刺激表达 tau 蛋白的转基因大鼠体内内源性干细胞的生成,发现内源性干细胞的增殖可以通过增加体内脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的水平从而改善大鼠学习和记忆的缺损,并且通过

短发夹 RNA 介导的 BDNF 沉默会废除这种保护机制。同样, Hampton 等^[63]构建了一个神经原纤维缠结形成的一个模型, 让该模型表达人类突变 tau 蛋白从而导致与年龄相关的皮质神经元丧失。通过刺激皮质内源性神经元的表达, 可以增加胶质源性神经营养因子的水平和保护皮质神经元。除了这些神经营养因子的神经保护作用, 内源性干细胞分化成各种神经细胞后具有抗炎作用, 同样可以调节小胶质细胞的固有免疫过程来影响 AD 的病理过程。

2.2 帕金森病

帕金森病是一个逐渐进展运动紊乱的神经退行性疾病, 以运动异常为特征, 例如震颤、肌肉强直、行动迟缓和自主运动的问题。其主要是由于黑质致密部中的多巴胺神经元的进行性丢失, 而导致随后纹状体内多巴胺神经递质的降低^[64]。大多数帕金森病患者在亚临床期出现的嗅觉障碍, 有研究表明帕金森病患者嗅觉功能减退与黑质和纹状体多巴胺功能降低相关^[65]。随着年龄的增长, 大脑的内源性神经细胞再生减少和海马的神经细胞损伤都与认知功能降低相关。

目前对帕金森病患者的治疗方式主要在于减轻运动症状^[66]。早期多巴胺替代治疗可以有效缓解症状, 但是随着治疗疗程的延长, 会导致很严重的副作用。脑深部刺激治疗可以成功的抑制运动障碍, 但是这种治疗方法同样不能阻止疾病的进展^[67]。基因治疗的途径可以阻止疾病的进展, 但此疗法仍然在试验中^[68]。干细胞或多巴胺细胞移植对于帕金森病患者似乎是一种有效的治疗方式, 但是这种治疗方式仍然不是十分有效, 同时还有技术上和伦理学上的障碍^[69]。鉴于异源性干细胞的移植还存在着诸多限制, 刺激内源性干细胞的产生也许是一个很有效的治疗方法^[70]。

神经干细胞存在于脑室下区, 与纹状体的位置紧邻。而帕金森病又与纹状体中神经元产生的多巴胺减少相关。因此, 提升帕金森病患者纹状体内多巴胺的水平, 可以通过刺激脑室下区的神经干细胞迁移到纹状体, 并分化成多巴胺神经元^[71]。Hsieh 等^[72]研究了人参皂苷 Rb1, 发现它可以显著上调神经营养因子的表达和促进中脑多巴胺神经元的分化。Liu 等^[73]研究发现白血病抑制因子可以作为治疗帕金森病的有效治疗手段, 该因子可以通过上调和重新表达神经干细胞作为神经保护机制。Su 等^[74]发现在帕金森病大鼠模型中, 鸟苷可以通过环腺苷酸应答元件结合途径, 促进脑室下区的神经干细胞

的迁移和分化。近年来的研究表明, 激活的星形胶质细胞有助于中脑成人神经干细胞分化成多巴胺神经细胞, 这些表明促进内源性神经细胞再生是一种潜在的有效方法^[75-76]。

总的来说, 虽然从人类的黑质中能分离和培养出祖细胞, 但目前并没有足够令人信服的证据表明, 在帕金森病患者或帕金森病模型的黑质区域有内源性多巴胺神经元生成。同样在纹状体内, 多巴胺神经元的生长也可能是由于已存在神经细胞表型的转变。近来的研究表明, 许多生长因子和 Eph 受体激动剂可以刺激脑室下区的神经干细胞增殖和增加黑质区细胞的增殖^[77]。虽然还没有完全确信的证据表明异源性因子可以刺激多巴胺神经元增殖, 但是有一些研究已经证明, 对于纹状体一些脑室下区的神经干细胞可以分化成新的多巴胺神经元^[78], 这将对帕金森患者治疗很有益处。

3 展望

近 40 年的研究表明, 中枢神经系统中存在内源性神经干细胞并且可以通过神经干细胞进行神经再生。许多研究表明, 内源性神经干细胞可以迁移至受损区域, 且增殖分化出各种类型的神经细胞, 然而 1 个月后只能检测到为数不多的新产生的神经细胞, 表明新生成的神经细胞通常都难以存活及发挥其功能^[79]。许多研究者用各种各样的刺激因子来保持新产生神经细胞的活性, 以此来促进神经细胞再生。然而这些细胞因子的功能十分有限, 并且需要更加精细的调控。因此如何将这些刺激因子运载通过血脑屏障, 是内源性干细胞再生的关键。干细胞目前已经广泛的用于临床治疗中, 然而它仍然有许多限制, 包括如何让细胞迁移到合适部位, 并且正确分化成特定所需要的神经细胞的类型。更重要的是, 如果没有很好的控制, 神经干细胞可能形成肿瘤细胞, 这将对患者造成更严重的影响。新型材料的出现为干细胞的治疗提供了更多新的可能。目前很多研究表明纳米材料具有独特的优势。例如, 通常纳米材料的直径在 1 ~ 100 nm, 有助于搭载小分子药物透过血脑屏障^[80]。与此同时, 纳米材料还有靶向特定的细胞, 开启相关的信号通路, 来促进内源性神经干细胞迁移、增殖和分化, 或者作为基质来促进轴突的延长。目前, 纳米材料结合内源性干细胞的治疗方式也为神经再生提供了一个新的研究方向。在未来, 随着研究的不断进展, 内源性神经干细胞为神经退行性疾病提供了一种新的临床治疗途径。

参考文献

- 1 Ramon Y, Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system. May RM, Trans. New York: Oxford University Press, 1928.
- 2 Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 1965, 124(3): 319-335.
- 3 Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*, 2002, 22(3): 629-634.
- 4 Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*, 2000, 287(5457): 1433-1438.
- 5 Kempermann G, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Novartis Found Symp*, 2000, 231: 220-235.
- 6 Williams A. Central nervous system regeneration--where are we?. *QJM*, 2014, 107(5): 335-339.
- 7 Curtis MA, Kam M, Nannmark U, *et al.* Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, 2007, 315(5816): 1243-1249.
- 8 Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science*, 2001, 294(5549): 2127-2130.
- 9 Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial Nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 149-184.
- 10 Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci*, 1997, 17(13): 5046-5061.
- 11 Sanai N, Tramontin AD, Quiñones-Hinojosa A, *et al.* Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, 2004, 427(6976): 740-744.
- 12 Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Soriano-Navarro M, *et al.* Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J Comp Neurol*, 2006, 494(3): 415-434.
- 13 Roelofs RF, Fischer DF, Houtman SH, *et al.* Adult human subventricular, subgranular, and subpial zones contain astrocytes with a specialized intermediate filament cytoskeleton. *Glia*, 2005, 52(4): 289-300.
- 14 Kam M, Curtis MA, Mcglashan SR, *et al.* The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J Chem Neuroanat*, 2009, 37(3): 196-205.
- 15 Wang C, Liu F, Liu YY, *et al.* Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, 2011, 21(11): 1534-1550.
- 16 van Strien ME, vandenberge SA, Hol EM, *et al.* Migrating neuroblasts in the adult human brain: a stream reduced to a trickle. *Cell Res*, 2011, 21(11): 1523-1525.
- 17 van den Berge SA, van Strien ME, Korecka JA, *et al.* The proliferative capacity of the subventricular zone is maintained in the parkinsonian brain. *Brain*, 2011, 134(Pt 11): 3249-3263.
- 18 Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, *et al.* Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 2011, 478(7369): 382-386.
- 19 Persson A, Lindwall C, Curtis MA, *et al.* Expression of ezrin radixin moesin proteins in the adult subventricular zone and the rostral migratory stream. *Neuroscience*, 2010, 167(2): 312-322.
- 20 Costa MR, Götz M, Berninger B. What determines neurogenic competence in glia?. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1/2): 47-59.
- 21 Robel S, Berninger B, Götz M. The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(2): 88-104.
- 22 Buffo A, Rite I, Tripathi P, *et al.* Origin and progeny of reactive gliosis: a source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3581-3586.
- 23 Kamphuis W, Orre M, Kooijman L, *et al.* Differential cell proliferation in the cortex of the APPswePS1dE9 Alzheimer's disease mouse model. *Glia*, 2012, 60(4): 615-629.
- 24 Wang S, Okun MS, Suslov O, *et al.* Neurogenic potential of progenitor cells isolated from postmortem human Parkinsonian brains. *Brain Res*, 2012, 1464: 61-72.
- 25 Pérez-Martín M, Cifuentes M, Grondona JM, *et al.* IGF-I stimulates neurogenesis in the hypothalamus of adult rats. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(9): 1533-1548.
- 26 Zhang J, Lv XJ, Jia X, *et al.* Labeling primary nerve stem cells with quantum dots. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(11): 9536-9542.
- 27 李峰, 蔡光先. 脑缺血后神经再生及其治疗的研究进展. *中华中医药杂志*, 2016, 2(31): 578-581.
- 28 Pluchino S, Zannotti L, Rossi B, *et al.* Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*, 2005, 436(748): 266-271.
- 29 Bond AM, Ming GL, Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(4): 385-395.
- 30 Lee HJ, Kim MK, Kim HJ, *et al.* Human neural stem cells genetically modified to overexpress Akt1 provide neuroprotection and functional improvement in mouse stroke model. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5586.
- 31 Liu YP, Seçkin H, Izci Y, *et al.* Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells in transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4): 780-791.
- 32 Bellenchi GC, Volpicelli F, Piscopo V, *et al.* Adult neural stem cells: an endogenous tool to repair brain injury. *J Neurochem*, 2013, 124(2): 159-167.
- 33 Ninkovic J, Götz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17(3): 338-344.
- 34 Bao H, Asrican B, Li W, *et al.* Long-range GABAergic inputs regulate neural stem cell quiescence and control adult hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(5): 604-617.
- 35 Castañeda MM, Cubilla MA, Bachor T, *et al.* Endothelinergic signaling during recovery of brain cortical lesions. *Neuro Res*, 2011, 33(2): 137-144.
- 36 Ma DK, Ming GL, Song H. Glial influences on neural stem cell development: cellular niches for adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15(5): 514-520.
- 37 高俊玮, 马海宁, 侯博儒, 等. 炎性细胞因子对神经干细胞增殖与分化的调节. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 2(14): 190-192.
- 38 Jiao J, Chen DF. Induction of neurogenesis in nonconventional neurogenic regions of the adult central nervous system by niche astrocyte-produced signals. *Stem Cells*, 2008, 26(5): 1221-1230.
- 39 Duan X, Kang E, Liu CY, *et al.* Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18(1): 108-115.
- 40 Ahn S, Joyner AL. In vivo analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature*, 2005, 437(760): 894-897.

- 41 Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *J Neurosci*, 2006, 26(46): 12089-12099.
- 42 肖霁函, 王珊珊, 周琳. 一些细胞因子对哺乳动物神经干细胞增殖分化的影响. *中国细胞生物学学报*, 2016, 7(38): 886-896.
- 43 Qin W, Li Z, Luo S, *et al.* Exogenous fractalkine enhances proliferation of endothelial cells, promotes migration of endothelial progenitor cells and improves neurological deficits in a rat model of ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 2014, 569: 80-84.
- 44 Jafarzadeh N, Javeri A, Khaleghi M, *et al.* Oxytocin improves proliferation and neural differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Neurosci Lett*, 2014, 564: 105-110.
- 45 Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, *et al.* Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 2005, 437(763): 1370-1375.
- 46 Androutsellis-Theotokis A, Leker RR, Soldner F, *et al.* Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. *Nature*, 2006, 442(714): 823-826.
- 47 Oliveira SL, Pillat MM, Cheffer A, *et al.* Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry A*, 2013, 83(1): 76-89.
- 48 Addington CP, Pauken CM, Caplan MR, *et al.* The role of SDF-1 α -ECM crosstalk in determining neural stem cell fate. *Biomaterials*, 2014, 35(10): 3263-3272.
- 49 Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 2007, 20(4): 380-385.
- 50 梁汉周, 梁雁, 黄波. 老年痴呆病的发病机制及临床药物治疗分. *当代医学*, 2013, 19(22): 150-151.
- 51 Goldstein LS. Axonal transport and neurodegenerative disease: can we see the elephant?. *Prog Neurobiol*, 2012, 99(3): 186-190.
- 52 米亚静, 刘洁, 王世伟, 等. DNA 双加氧酶 TET2 在老年痴呆动物模型脑组织中的表达及其对氧化应激中神经元的保护作用. *吉林大学学报: 医学版*, 2015, 41(4): 727-731.
- 53 Speziali M, Di Casa M, Orvini E. Determination of Aluminum by neutron activation analysis in human lung tissue and in chemicals for dialysis of uremic patients. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 17(4): 271-284.
- 54 Plowey ED, Ziskin JL. Hippocampal phospho-tau/MAPT neuropathology in the fornix in Alzheimer disease: an immunohistochemical autopsy study. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 114.
- 55 Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, *et al.* Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*, 2011, 71(15): 2031-2065.
- 56 St George-Hyslop PH. Genetic factors in the Genesis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 924: 1-7.
- 57 Brunholz S, Sisodia S, Lorenzo A, *et al.* Axonal transport of APP and the spatial regulation of APP cleavage and function in neuronal cells. *Exp Brain Res*, 2012, 217(3/4): 353-364.
- 58 Cappel J, Herrmann N, Cornish S, *et al.* The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 2010, 24(11): 909-927.
- 59 Irwin RW, Brinton RD. Allopregnanolone as regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: translational development and clinical promise. *Prog Neurobiol*, 2014, 113(4): 40-55.
- 60 Chang KA, Kim JA, Kim S, *et al.* Therapeutic potentials of neural stem cells treated with fluoxetine in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2012, 61(6): 885-891.
- 61 Chen WW, Blurton-Jones M. Concise review: can stem cells be used to treat or model Alzheimer's disease?. *Stem Cells*, 2012, 30(12): 2612-2618.
- 62 Hampton DW, Webber DJ, Bilican B, *et al.* Cell-mediated neuroprotection in a mouse model of human tauopathy. *J Neurosci*, 2010, 30(30): 9973-9983.
- 63 Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1744-1754.
- 64 丁晖, 吴晓莉, 张开元, 等. 帕金森病患者嗅觉障碍与嗅觉相关脑区结构变化关系的研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11(1): 54-59.
- 65 Korecka JA, Verhaagen J, Hol EM. Cell-replacement and gene-therapy strategies for Parkinson's and Alzheimer's disease. *Regen Med*, 2007, 2(4): 425-446.
- 66 Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis JA. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 67-81.
- 67 Bjorklund T, Kordower JH. Gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25(Suppl 1): S161-S173.
- 68 Barker RA, Barrett J, Mason SL, *et al.* Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2013, 12(1): 84-91.
- 69 Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation?. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 29-40.
- 70 van den Berge SA. Resident adult neural stem cells in Parkinson's disease--the brain's own repair system. *Eur J Pharmacol*, 2013, 19(13): 117-127.
- 71 Hsieh WT, Chiang BH. A well-refined in vitro model derived from human embryonic stem cell for screening phytochemicals with midbrain dopaminergic differentiation-boosting potential for improving Parkinson's disease. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(27): 6326-6336.
- 72 Liu J, Zang D. Response of neural precursor cells in the brain of Parkinson's disease mouse model after LIF administration. *Neurol Res*, 2009, 31(7): 681-686.
- 73 Su C, Wang P, Jiang C, *et al.* Guanosine promotes proliferation of neural stem cells through cAMP-CREB pathway. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(3): 673-680.
- 74 Episcopo FL, Tirolo C, Testa N, *et al.* Reactive astrocytes are key players in nigrostriatal dopaminergic neurorepair in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: focus on endogenous neurorestoration. *Curr Aging Sci*, 2013, 6(1): 45-55.
- 75 Tan X, Zhang L, Zhu H, *et al.* Brn4 and TH synergistically promote the differentiation of neural stem cells into dopaminergic neurons. *Neurosci Lett*, 2014, 571: 23-28.
- 76 曾维军, 周文胜, 王佳. 神经营养因子和生长因子在神经干细胞中的研究进展. *临床与病理杂志*, 2015, 3(35): 484-489.
- 77 李智高, 徐蛟天, 陈孝祥, 等. 神经干细胞和多巴胺神经元联合移植对帕金森病大鼠运动障碍的影响. *山东医药*, 2017, 20(57): 24-27.
- 78 Turnley AM, Basrai HS, Christie KJ. Is integration and survival of newborn neurons the bottleneck for effective neural repair by endogenous neural precursor cells?. *Front Neurosci*, 2014, 8: 29.
- 79 刘明兴, 王永楠, 夏磊, 等. 纳米药物载体靶向治疗脑胶质瘤的现

状及前景展望. 现代生物医学进展, 2015, 33(15): 6575-6579.

收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2017-12-10
本文编辑: 孙艳梅