

干细胞治疗帕金森疾病的研究进展

黄浦微*, 王 桔, 翁稚颖#

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月7日

摘 要

目前, 帕金森疾病已经成为世界第二大常见的神经退行性疾病, 其特点是震颤、强直和运动迟缓, 主要是由于黑质纹状体通路的耗竭引起的。常规药物如左旋多巴在帕金森早期非常有效; 然而, 这些药物无法预防潜在的神经变性。帕金森疾病受损细胞种类单一, 并且分布于特定的局限空间, 药物与手术治疗难以根治, 细胞治疗作为一种新兴疗法具有重要意义, 其细胞来源涵盖胚胎干细胞、神经干细胞、多种组织的间充质干细胞以及诱导多能干细胞。通过神经移植, 这些细胞能够替代或修复帕金森病中受损的多巴胺神经元, 从而改善甚至逆转疾病的进展, 为帕金森的治疗带来新的希望。为了充分发挥干细胞的治疗潜力, 我们需要认识到这些细胞来源的优点和局限性。本文主要介绍帕金森干细胞治疗的背景以及不同细胞来源的治疗进展, 旨在为研究帕金森的干细胞治疗提供参考。

关键词

帕金森疾病, 细胞治疗, 干细胞

Research Advances in Stem Cell Therapy for Parkinson's Disease

Puwei Huang*, Ju Wang, Zhiying Weng#

School of Pharmacy, Yunnan Key Laboratory of Natural Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 7th, 2025

Abstract

Currently, Parkinson's disease has become the second most common neurodegenerative disorder

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄浦微, 王桔, 翁稚颖. 干细胞治疗帕金森疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 454-459.
DOI: 10.12677/acm.2025.153636

worldwide, characterized by tremors, rigidity, and bradykinesia, primarily due to the depletion of the nigrostriatal pathway. Conventional medications like Levodopa are highly effective in the early stages of Parkinson's; however, these drugs cannot prevent underlying neurodegeneration. The damaged cells in Parkinson's disease are of a single type and are located in specific, confined areas, making it difficult to cure with medication or surgery. Cell therapy, as an emerging treatment, holds significant importance, with cell sources including embryonic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells from various tissues, and induced pluripotent stem cells. Through neural transplantation, these cells can replace or repair the damaged dopamine neurons in Parkinson's disease, thereby improving or even reversing the progression of the disease, offering new hope for its treatment. To fully harness the therapeutic potential of stem cells, it is essential to recognize the advantages and limitations of these cell sources. This article primarily introduces the background of stem cell therapy for Parkinson's and the progress in treatment using different cell sources, aiming to provide a reference for research on stem cell therapy for Parkinson's disease.

Keywords

Parkinson's Disease, Cell Therapy, Stem Cells

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)为常见神经退行性疾病,主要影响老年人群,对患者的身心健康造成严重损害。其典型症状包括肌肉僵硬、运动迟缓、平衡障碍和震颤。其病理特征表现为黑质区多巴胺能神经元的大量丧失以及 α -突触核蛋白异常聚集形成的路易小体[1]。目前,PD 的治疗方法主要是药物(如左旋多巴、多巴胺受体激动剂)和手术(如脑深部电刺激术),这些方法存在明显的副作用,同时无法根治疾病,使得 PD 的治疗面临重大挑战[2]。近年来,干细胞移植技术作为一种创新疗法,可以通过将干细胞分化为多巴胺能神经元,为 PD 患者提供新的细胞来源。这一技术适用于对传统药物反应不佳或副作用严重的患者,以及希望通过治疗缓解症状提高生活质量的 PD 患者,为疾病治疗带来了新的希望[3]。

细胞治疗的起源可以追溯到数百年前,最早由菲律宾学者在 15 世纪末至 16 世纪初提出。20 世纪 70 年代,瑞典科学家开启了 PD 细胞治疗的研究,他们发现了胎儿腹侧中脑中多巴胺神经元的最佳发育阶段,并通过应用组织移植和生长因子提升其生长能力[4]。此后,研究人员在帕金森病小鼠模型中进行了肾上腺髓质和 fVM 移植的初步实验,获得了令人鼓舞的结果。随着人类胚胎干细胞(ESCs)的培养技术的突破,帕金森病的细胞治疗迎来了新的发展机遇。同时,多能干细胞(iPSCs)的成功诱导也为多种疾病的治疗提供了新的可能性[5]。干细胞治疗在修复造血、神经和免疫系统等方面表现出显著效果[6],尤其是在神经系统疾病的治疗中展现了巨大潜力。

2. 干细胞治疗 PD

干细胞具有自我更新和定向分化的潜能,因此干细胞治疗是利用干细胞来修复或再生受损的细胞或组织,用于干细胞治疗的细胞主要分为两类:多能干细胞与成体干细胞。

干细胞治疗 PD 的机制

干细胞疗法在帕金森病治疗中的核心目标是修复黑质神经元退化导致的纹状体多巴胺能神经通路损

伤。其作用机制主要基于两种理论：一种观点认为，干细胞通过移植进入受损组织，替代退化的神经元并分化为多巴胺能神经元，从而重建神经环路并恢复功能；另一种则强调，移植的干细胞不仅替代受损细胞，还通过提供神经保护、改善代谢和促进组织修复发挥“细胞伴侣”的作用[7]。

研究揭示，干细胞移植具备保护神经元免受毒性损伤的能力[8]，能够释放神经营养因子，缓解由氧化应激引起的线粒体功能障碍，实现正常线粒体向受损细胞的转移，维持细胞代谢平衡，抑制氧化应激和细胞凋亡[9]，进而用于疾病治疗。此外，干细胞移植亦能增强黑质区域的神经发生以及多巴胺能神经元的生成[10]，推动病变组织的自我修复。

3. 治疗 PD 的主要干细胞

3.1. ESCs 治疗 PD

胚胎干细胞(Embryonic Stem Cells, ESCs)来源于早期胚胎，具备显著的自我更新和多向分化潜能，能够发育为内胚层、中胚层和外胚层的所有细胞类型。近年来，ESCs 在 PD 治疗领域取得重要突破。研究表明，利用临床级人类孤雌胚胎干细胞系分化的多巴胺能神经元在非人灵长类动物模型中移植后，24 个月观察期内未发现肿瘤形成，动物行为功能显著改善，纹状体多巴胺水平的提升与功能恢复呈正相关，为临床试验奠定了基础。目前，基于人胚胎干细胞的神经前体细胞治疗 PD 的临床研究(NCT03119636)已启动。在研究中，使用了源自 400 万个胚胎干细胞的神经前体细胞，这些细胞被移植到帕金森病患者的脑内。为了防止免疫排斥反应，在移植前对受试者和细胞库中的胚胎干细胞进行了配型，这是全球首个基于配型使用人胚胎干细胞分化细胞进行帕金森病治疗的临床试验[11]。研究团队成功完成了两例干细胞脑内移植手术，术后患者的临床症状得到显著改善。这一成果标志着基于多巴胺能神经元移植的 PD 细胞替代疗法正式迈入临床试验阶段，同时开发了一种名为 STEM-PD 的创新疗法，该疗法采用符合药品生产质量管理规范(GMP)的临床级人类孤雌胚胎干细胞系来源的冷冻多巴胺祖细胞产品。在长达 9 个月的动物实验中，STEM-PD 表现出优异的安全性，未发现任何不良反应。此外，移植后的 STEM-PD 细胞能够精确整合到目标脑区，并在 PD 模型大鼠中显著改善运动功能。这些结果为 PD 的细胞治疗奠定了坚实的临床前基础。同时，瑞典批准并启动了首次针对 8 名患者的 ATMP 人体试验[12]。诸多研究证实，ESCs 来源的多巴胺能神经元移植能够改善 PD 症状。

3.2. iPSCs 治疗 PD

通过细胞重编程技术，体细胞能够被转化为诱导多能干细胞(induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs)，这类细胞在特性上与 ESCs 具有高度相似性。随着技术的不断进步，重编程过程中所需的转录因子数量已显著减少，甚至有研究通过使用重组蛋白成功实现了 iPSCs 的诱导。iPSCs 在基因表达、蛋白质表达、增殖能力以及分化潜能方面与 ESCs 相近，同时由于其来源广泛，避免了伦理争议和免疫排斥问题，因此在再生医学和疾病治疗领域具有广阔的应用前景。研究显示，将人类自体 iPSCs 衍生的多巴胺祖细胞移植到 PD 啮齿动物模型中，能够恢复运动功能并重新支配宿主大脑，同时未观察到肿瘤形成或植入细胞的重新分布[13]。中脑多巴胺神经元的损失导致 PD 运动功能障碍，而外科手术会引发急性神经炎症和免疫细胞浸润，导致脑细胞死亡。最新研究表明，将人诱导多能干细胞(hiPSCs)的中脑多巴胺细胞移植到啮齿动物纹状体中，两周后不到 10% 的细胞存活。自体调节性 T 细胞(Regulatory Cells, Treg)的移植可以显著抑制急性神经炎症和免疫细胞浸润，保护移植的 mDAN 免于手术诱导的死亡，并改善 PD 啮齿动物模型的治疗效果[14]。这为 PD 的细胞治疗提供了新的潜在策略。

3.3. NSCs 治疗 PD

神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)是一类多能成体干细胞，能够分泌神经营养因子，并分化为中

枢和周围神经系统的多种细胞类型。研究人员成功开发了可用于移植的人类神经干细胞(hNSCs),这一成果在神经科学领域具有重要意义。NSCs 具有低种属特异性、多能性、自我更新能力和可塑性,能够在分裂后生成新的 NSCs,并受到局部微环境的调控。NSCs 不仅具备修复受损神经通路的能力,而且引发的免疫排斥反应较小,致瘤风险也相对较低,因此成为异体移植的理想候选者。通常情况下,NSCs 会在体外进行大规模扩增,随后移植到 PD 模型的脑部。在 MPTP 诱导的慢性帕金森病小鼠模型中,研究者通过鼻腔注射 hNSCs,发现该方法能有效缓解运动功能障碍并减少多巴胺能神经元的损失[15]。由于 NSCs 向病变部位迁移并分化为多巴胺能神经元的过程较为复杂,而 CCL5 和 CCR5 在细胞迁移中起关键作用,因此有研究采用 NSCs 移植联合硬脂酸乙酯,成功促进 CCL5/CCR5 从纹状体向黑质迁移,并诱导 NSCs 分化为多巴胺能神经元,从而改善 PD 大鼠的运动功能[16]。这些成果为神经修复、再生及疾病预防开辟了新的研究方向。

3.4. MSCs 治疗 PD

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)属于多功能成体干细胞,可以分化成中胚层谱系的各种细胞,包括 BM-MSCs、UC-MSCs、AD-MSCs 等;通过释放营养因子和免疫调节信号来改变局部环境,使其成为细胞治疗和组织修复的良好来源。

3.4.1. BM-MSCs

骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BM-MSCs)来源于中胚层,具有多向分化潜能,具有分化为脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞等多种细胞类型的潜能。研究发现,向 6-OHDA 大鼠注射 BM-MSCs 的分泌物后,能够显著提升酪氨酸羟化酶阳性神经元的数量,并促使细胞向神经干细胞、神经元及胶质细胞方向分化[17]。为评估 BM-MSCs 分泌物在不同疾病模型中的治疗潜力,有研究采用优化的人类中脑特异性类器官系统,通过 6-OHDA 诱导的神经毒素模型在体外模拟 PD,并在体内测试 BM-MSCs 分泌物的效果。结果显示, BM-MSCs 分泌物能够有效阻止多巴胺能神经元的丢失[18],为 PD 治疗提供了新的思路。

3.4.2. UC-MSCs

脐带血间充质干细胞(Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells, UC-MSCs)是一类通过体外培养获得的细胞,具有自我更新和多向分化的潜能,能够分化为外胚层和中胚层的多种细胞类型。在特定诱导条件下,UC-MSCs 还可以分化为神经元等特定细胞。由于其来源广泛且细胞特性稳定,UC-MSCs 在细胞移植领域受到广泛关注。研究表明,UC-MSCs 对 PD 小鼠模型具有神经保护作用,能够抑制 MPTP 诱导的神经炎症和胶质增生,并促进运动功能恢复[19]。此外,有研究通过外周静脉滴注体外培养的人脐带血间充质干细胞(hUC-MSCs)进行移植治疗,并在移植前、移植后 1 个月和 3 个月分别使用 11 种量表评估 PD 症状的严重程度。研究表明,UC-MSCs 静脉移植对 PD 患者具有安全性和疗效,能够显著改善运动症状及多数非运动症状,但对自主神经功能症状的改善效果较弱。移植后的疗效在 1 个月和 3 个月时均有所显现,且在 1 个月至 3 个月期间保持相对稳定[20]。

3.4.3. AD-MSCs

脂肪间充质干细胞(Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, AD-MSCs)源自脂肪组织,具备自我更新和分化的能力,能够分化成多种类型的细胞。研究指出,AD-MSCs 可以通过多种方法被诱导分化为神经元。此外,脂肪组织是间充质干细胞的丰富来源,AD-MSCs 及其诱导后的衍生物均适用于脑内移植,有助于促进组织再生与修复。为了探究 AD-MSCs 对 PD 大鼠记忆障碍的作用,实验将雄性 Wistar 大鼠分为四组:假手术组、细胞治疗组、对照组和病变组。细胞治疗组在 PD 诱导后 12 天接受 AD-MSCs 静

脉注射,四周后用莫里斯水迷宫测试空间记忆。通过免疫染色评估大脑组织,发现 AD-MSC 移植组 TH 阳性细胞密度增加,星形胶质细胞密度降低。研究结论表明,AD-MSCs 可以降低星形胶质细胞的密度并促进 TH 阳性神经元的密度从而治疗 PD,并且 AD-MSCs 可以改善 PD 的空间记忆障碍[21]。临床试验指出,炎症衰老与衰老速度相关,与 PD、AD 等疾病显著相关,研究证实 AD-MSCs 移植对炎症细胞因子的有效性,AD-MSCs 是预防患者年龄相关炎症的潜在干预措施,可以帮助控制与身体衰老过程相关的疾病[22]。

4. 总结与展望

干细胞疗法是再生医学的前沿,为多种疾病治疗带来希望。不同类型的干细胞疗法有其优缺点:胚胎干细胞具有全能性,但涉及伦理争议和免疫排斥、致瘤性风险;诱导多功能干细胞避免了伦理和免疫问题,但重编程效率低,存在基因突变和致瘤风险;成体干细胞易于获取,伦理和免疫排斥风险小,但多能性和增殖能力有限,仅能分化为特定细胞类型,体外扩增困难。干细胞移植临床应用面临挑战,包括免疫排斥和致瘤性风险,特别是胚胎干细胞和诱导多功能干细胞的安全性和有效性需要进一步验证。技术难题在于确保移植细胞在大脑中正确分化和整合,以及细胞来源、剂量和时机的标准化尚未解决。此外,胚胎干细胞使用存在伦理争议,而诱导多功能干细胞生产成本高且技术复杂。

随着技术的进步和研究的深入,基因编辑技术可能提高干细胞的分化效率与安全性;新型递送技术有望提高移植细胞的存活率与整合能力,探索降低成本和提高可及性的方法,从而推动干细胞疗法的健康发展,造福人类健康。

基金项目

云南省“滇美分子药物国际联合研究中心”(2015IC001)。

参考文献

- [1] 海俊杰,江名芳,朱海波. 唑尼沙胺治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(2): 261-264.
- [2] 吕颖,白琳,秦川. 干细胞治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 142-148.
- [3] 曹津津,宋琼,邹春林. 细胞治疗帕金森病的研究进展[J]. 天津医药, 2022, 50(4): 428-433.
- [4] 刘馨遥,董婕,乐卫东. 细胞治疗帕金森病的研究进展[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 334-337.
- [5] 王佃亮. 干细胞治疗现状、策略与前景展望[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 329-333.
- [6] Wang, Y., Zhu, W., Wu, M., Wu, Y., Liu, Z., Liang, L., *et al.* (2018) Human Clinical-Grade Parthenogenetic ESC-Derived Dopaminergic Neurons Recover Locomotive Defects of Nonhuman Primate Models of Parkinson's Disease. *Stem Cell Reports*, **11**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.05.010>
- [7] 李文水,卢明. 间充质干细胞治疗帕金森病作用机制的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(1): 39-42.
- [8] 姚小英,管阳太. 干细胞治疗神经系统疾病的临床研究进展[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2021, 17(1): 6-12.
- [9] Liu, K., Guo, L., Zhou, Z., Pan, M. and Yan, C. (2019) Mesenchymal Stem Cells Transfer Mitochondria into Cerebral Microvasculature and Promote Recovery from Ischemic Stroke. *Microvascular Research*, **123**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.01.001>
- [10] Gu, Q., Wang, J., Wang, L., Liu, Z., Zhu, W., Tan, Y., *et al.* (2017) Accreditation of Biosafe Clinical-Grade Human Embryonic Stem Cells According to Chinese Regulations. *Stem Cell Reports*, **9**, 366-380. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.04.017>
- [11] 王昱凯,周琪,胡宝洋. 人胚胎干细胞来源多巴胺前体细胞治疗帕金森病猴[J]. 生命科学, 2016, 28(8): 902-906.
- [12] Kirkeby, A., Nelander, J., Hoban, D.B., Rogelius, N., Bjartmarz, H., Storm, P., *et al.* (2023) Preclinical Quality, Safety, and Efficacy of a Human Embryonic Stem Cell-Derived Product for the Treatment of Parkinson's Disease, STEM-PD. *Cell Stem Cell*, **30**, 1299-1314.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.014>
- [13] Song, B., Cha, Y., Ko, S., Jeon, J., Lee, N., Seo, H., *et al.* (2020) Human Autologous iPSC-Derived Dopaminergic

- Progenitors Restore Motor Function in Parkinson's Disease Models. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 904-920. <https://doi.org/10.1172/jci130767>
- [14] Lee, E.J., Choi, Y., Lee, H.J., Hwang, D.W. and Lee, D.S. (2022) Human Neural Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Protect against Parkinson's Disease Pathologies. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01356-2>
- [15] 张雨婷. 经鼻注入神经干细胞对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠的治疗及分布研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [16] Huang, J., Yi, L., Yang, X., Zheng, Q., Zhong, J., Ye, S., *et al.* (2023) Neural Stem Cells Transplantation Combined with Ethyl Stearate Improve PD Rats Motor Behavior by Promoting NSCs Migration and Differentiation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 1571-1584. <https://doi.org/10.1111/cns.14119>
- [17] Mendes-Pinheiro, B., Anjo, S.I., Manadas, B., Da Silva, J.D., Marote, A., Behie, L.A., *et al.* (2019) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells' Secretome Exerts Neuroprotective Effects in a Parkinson's Disease Rat Model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**, Article 294. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00294>
- [18] Mendes-Pinheiro, B., Campos, J., Marote, A., Soares-Cunha, C., Nickels, S.L., Monzel, A.S., *et al.* (2023) Treating Parkinson's Disease with Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Secretome: A Translational Investigation Using Human Brain Organoids and Different Routes of *in Vivo* Administration. *Cells*, **12**, Article 2565. <https://doi.org/10.3390/cells12212565>
- [19] Sun, Z., Gu, P., Xu, H., Zhao, W., Zhou, Y., Zhou, L., *et al.* (2022) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improve Locomotor Function in Parkinson's Disease Mouse Model through Regulating Intestinal Microorganisms. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 808905. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.808905>
- [20] 叶宏远. 脐带间充质干细胞移植治疗帕金森病的临床疗效及其影响因素研究[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2018.
- [21] Hamed, H., Ghorbanian, S.H., Mirzaei, L., *et al.* (2023) Intravenous Transplantation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promoted the Production of Dopaminergic Neurons and Improved Spatial Memory in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Journal*, **25**, 317-326.
- [22] Nguyen, N.T., Phan, H.T., Le, P.M., Nguyen, L.T., Do, T.T., Phan, T.T., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cell Transplantation in Aging-Related Low-Grade Inflammation Patients: A Single-Group, Open-Label, Phase I Clinical Trial. *Trials*, **25**, Article No. 309. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08128-3>