

帕金森病的细胞治疗研究进展

谢思伦¹ 洪国岱² 李依恒¹ 伍震懿¹ 肖扬^{3*}

(¹依美时代(深圳)生物科技有限公司, 深圳 518081; ²罗湖人民医院, 肿瘤内科, 深圳 518002;

³广州明州康复医院, 康复三科, 广州 510030)

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失为特征的神经退行性疾病, 在老龄化人群中患病率较高。当前治疗手段多数仅能缓解运动症状, 但无法阻断神经元持续丢失或实现疾病治愈。该文深入分析了PD的病理机制与传统治疗的局限性, 系统评估了神经干细胞、胚胎干细胞、诱导多能干细胞、间充质干细胞等多种细胞类型通过替代多巴胺能神经元、分泌神经营养因子等机制在修复神经功能与PD中的治疗潜力, 并探讨了联合治疗策略的协同价值与临床应用前景。

关键词 帕金森病; 细胞治疗; 临床研究; 联合治疗

Advances and Prospects of Cell Therapy for Parkinson's Disease

XIE Silun¹, HONG Guodai², LI Yiheng¹, WU Zhenyi¹, XIAO Yang^{3*}

(¹Yimei Era (Shenzhen) Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen 518081, China;

²Department of Medical Oncology, Luohu People's Hospital, Shenzhen 518002, China;

³Department of Rehabilitation Medicine III, Mingzhou Rehabilitation Hospital, Guangzhou 510030, China)

Abstract PD (Parkinson's disease) is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the midbrain, with a notably higher prevalence in aging populations. Current therapeutic interventions predominantly alleviate motor symptoms but fail to halt the ongoing neuronal degeneration or provide a disease-modifying cure. This review provides an in-depth analysis of PD pathophysiology and the limitations of conventional treatments. It systematically evaluates the therapeutic potential of diverse cell types—including neural stem cells, embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and mesenchymal stem cells—in restoring neurological function via mechanisms such as dopaminergic neuron replacement and neurotrophic factor secretion. Furthermore, it explores the synergistic value and clinical prospects of combinatorial therapeutic strategies for PD management.

Keywords Parkinson's disease; cell therapy; clinical study; combination therapy

1 帕金森病概述

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是老龄化人群中第二常见的神经退行性疾病, 其主要临床表现为运动功能的持续性恶化, 如运动迟缓、肌强直、静止性震颤等; 此外, 患者可能会出现非运动症状, 如认知缺陷、睡眠障碍、抑郁、焦虑等。家族性PD以常染色体显性或隐性方式遗传, 而特发性PD被认为

是由于遗传和环境之间的相互作用而产生的^[1]。

根据流行病学调查, 中国60岁以上人群PD患病率为1.37%^[2]。按照2023年人口普查数据60岁以上人群总数为2.97亿人, 可以推算出60岁以上PD患者至少有400万例。有学者预测, 2030年中国PD患者人数将达到500万, 可能占全球PD患者人数的一半^[3-4]。可以预见, 数量如此庞大的PD患者将会给社会带来巨大医疗与经济负担。

PD的核心病理特征包括中脑黑质部(黑质致密部)中多巴胺能神经元的进行性变性死亡, 以及神经元内 α -

收稿日期: 2026-03-09

接受日期: 2026-07-20

*通信作者: Tel: 13902213175, E-mail: jdxiao111@163.com

Received: March 9, 2026

Accepted: July 20, 2026

*Corresponding author. Tel: +86-13902213175, E-mail: jdxiao111@163.com

突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)磷酸化和纤维化, 导致其异常聚集形成路易体, 并诱导神经元死亡^[5]。这些病理改变导致脑内多巴胺水平显著降低, 进而引发运动障碍和非运动症状。也有研究指出, 非运动症状同样是疾病的关键组成部分, 并通常先于运动症状发生。其病理涉及中枢和外周非多巴胺能神经元, α -syn聚集是疾病发病机制的关键因素, 但其与路易体的形成及密度的相关性较弱^[6]。

2 PD治疗现状

当前对于PD的治疗方式, 即以药物治疗为主, 手术、心理、护理等治疗手段为辅的综合治疗方式。其中就治疗目的而言, 可将其划分为保护性治疗与症状性治疗, 在药物使用上常选用多巴胺替代药物, 如左旋多巴等药物进行对症治疗。不过, 因左旋多巴等药物易引发运动障碍等副作用, 且不能恢复神经元和避免PD的症状恶化, 寻找其他治疗方案成为PD研究的重点^[7]。目前的观点是, 可以通过联合治疗在一定程度上克服左旋多巴单次给药的局限性, 特别是通过将左旋多巴与其他PD药物治疗相结合, 如通过使用多巴胺受体激动剂(如罗匹尼罗、普拉克索、吡贝地尔等)以增强和延长左旋多巴疗效^[8]。除左旋多巴外, 研究者同样在探索其他的多巴胺兴奋剂药物, 例如透皮给药的罗替戈汀和皮下给药的阿扑吗啡。此外, 研究者还发现N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(例如金刚烷胺)可以通过减轻运动障碍和其他PD相关并发症来改善PD运动症状^[9]。

对于病症早期, 药物治疗效果较为显著, 但随着病症发展, 药物疗效下降, 此时可考虑加以手术治疗辅助, 如神经核毁损术、深部脑刺激等^[7]。除了这些药物和手术治疗外, 在过去几年中, 还开发了大量新方法验证分子制剂(例如腺苷受体拮抗剂、抗凋亡剂和抗氧化剂)和非药物治疗(例如病毒载体基因疗法、microRNA、转谷氨酰胺酶和RTP801)在PD治疗中的作用^[10]。然而, 这些传统治疗方法虽在症状缓解方面显示出一定效果, 但在阻止多巴胺能神经元进行性丢失、实现疾病修饰方面存在显著局限。

有研究表明, 神经元在死亡之前就失去了其原本的结构和功能, 这意味着, 仅仅阻止这些神经元死亡不太可能真正成功地突破PD的治疗瓶颈^[11]。因此, 迫切需要建立充分靶向PD的疗法, 特别是对存活多

巴胺能神经元的保护, 以及推进刺激新多巴胺能神经元的分化, 以便重新建立多巴胺平衡。

3 细胞治疗PD的可能机制与临床研究

与传统药物治疗相比, 细胞治疗可通过分泌神经营养因子发挥神经保护作用, 同时重建脑内缺失的多巴胺能神经元及其纹状体投射, 具有调节局部微环境、促进内源性神经修复的潜力, 为PD治疗提供了全新的策略方向。随着临床研究的发展, 细胞治疗法在辅助减缓神经变性进程方面显示出其潜力。

研究者们最开始的关注点集中在组织移植, 如对胚胎中脑组织、肾上腺髓质组织、颈动脉体组织和交感神经节组织等的移植上。然而, 组织移植尚存在诸多不足, 主要表现为移植物所致的运动障碍、成分异质性、质量一致性欠佳、免疫原性问题及相关伦理挑战^[12]。一项对人胎儿腹侧中脑组织移植的长期研究显示, 组织移植有临床效益, 但也有副作用。人胎儿腹侧中脑组织移植不是临床治疗PD的可行策略, 原因包括组织供应不足, 无法提供完全标准化的组织制备, 以及会产生一定程度的伦理问题等^[12]。

随着细胞制备技术的发展, 研究人员逐渐转向对各种细胞, 如神经干细胞(neural stem cell, NSC)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)、胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等的研究^[13]。由于iPSC可以通过无限复制实现自我更新, 因此可以获得无限数量的可用于神经移植的细胞。自分化和移植中脑多巴胺能(midbrain dopamine, mDA)神经元的概念出现后, 目前集中于对两种主要方法的研究: 移植衍生自ESC或iPSC的mDA神经元祖细胞, 以及直接移植NSC、MSC等。目前已经能够做到使干细胞定向分化, 移植后产生的多巴胺神经元在体内有效存活, 并且可以在PD动物模型中功能性地恢复运动功能^[14]。

3.1 治疗PD的细胞种类

3.1.1 NSC NSC主要分布在发育中和成年神经系统的特定区域, 包括脑室周围区域、髓性区域和部分神经节。NSC是能够分化成各种神经细胞类型(包括mDA神经元)的多能细胞。NSC向mDA神经元的分化过程受到多种关键调控因子的精密调节, 其中

音猬因子(sonic Hedgehog, SHH)和成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)信号通路发挥核心作用。在胚胎发育中, SHH信号在中枢神经系统分化过程中扮演重要角色, 如调控背腹极性和小脑发育^[15]。FGF8在诸如大脑的区域化、细胞的增殖、迁移以及神经的分化等多个过程中都起到了至关重要的作用, 如果其信号转导路径出现异常, 可能会引发各种神经和皮层的发育问题^[16]。另外, NSC的分化效率受移植微环境等多种因素影响, 包括局部pH值、炎症水平、氧浓度等, 这些因素的优化对于提高治疗效果至关重要^[17]。

在临床前研究中, NSC在移植至PD模型动物的受影响脑区域后显示出积极疗效。在临床研究中, 患者接受移植后同样观察到症状改善。对于移植NSC的来源, 目前已明确有三种途径可以获得, 包括直接从中枢神经系统组织中提取, 从ESC、iPSC分化以及通过体细胞直接重编程的方式获得^[18]。

Madrazo等^[19]将NSC移植到8名中度PD患者脑中, 并在术前、术后1年、术后2年和术后4年进行神经学、神经心理学和脑成像评价。8例患者中有7例完成了4年随访。该手术被证明是安全的, 患者对移植没有免疫反应, 也没有不良反应。细胞移植1年后, 除1例患者外, 6名患者都表现出不同程度的运动改善, 其中5名患者受药物治疗的疗效提升。4年评价时, 除1例患者外, 其余7例患者运动功能改善程度虽然出现一定回落, 但受限于样本量(该临床试验只有8例受试者)和研究设计, 该临床试验结果仍需谨慎对待^[19]。

Jiang等^[20]对人源NSC经鼻黏膜途径移植治疗PD的安全性和初步有效性进行了讨论。18例PD受试者被依次分配到3个剂量组, 每周接受1次NSC经鼻黏膜途径移植, 并在治疗结束后完成为期12个月的随访评估。随访期间未发生与治疗相关的严重不良事件。影像检查发现PD患者脑内多巴胺能神经元功能在NSC移植后6个月有微弱提升。通过磁共振分析, 发现NSC移植可以改变纹状体不同亚区与全脑不同区域之间的功能连接强度, 恢复PD患者的运动功能及相关认知功能^[20]。该临床试验结果初步安全性良好, 但疗效仍需长期随访验证。

3.1.2 ESC ESC由于具有分化成适合移植的mDA神经元的能力而在PD治疗中显示出显著的潜力。多项研究已成功将ESC分化为mDA神经元, 为移植

提供了可再生的细胞来源。Kriks等^[21]从ESC产生分化为mDA神经元, 证明了其与天然mDA神经元具有相似的功能特性。

有研究表明, 中脑尾侧腹侧的标记物与ESC的多巴胺能神经元分化有关。ESC衍生的多巴胺能神经元, 具有中脑多巴胺能神经元的细胞表面标记物、富含亮氨酸的重复序列和跨膜结构域, 可作为PD患者细胞治疗的有效工具。这些结果可能会改善ESC能转化神经元的方法, 以及移植本身的后续结果^[22]。

Ma等^[23]针对PD的双盲、安慰剂对照临床试验报道了33例患者接受ESC分化的脑多巴胺能神经元移植后随访2年的结果。对于年轻男性移植受者, 术后1年内临床改善较为显著, 但长期随访中差异并不明显。在所有移植后时间点, 壳核18F-FDOPA摄取显著增加, 且不受年龄或性别的影响。在研究过程中, 移植后壳核正电子发射断层成像信号的变化与临床结果显著相关。临床效益和移植物的活力持续到移植后4年^[23]。

Lige等^[24]报道了一项针对PD患者的干细胞移植的I期研究。21例PD患者将来源于ESC的干细胞移植到双侧纹状体内, 患者的运动功能明显改善, 无明显副作用^[24]。

Wang等^[25]在灵长类动物PD模型中比较了临床级ESC衍生的mDA神经元的功能。移植物没有形成肿瘤, 并且在猴子中产生了行为改善。此外, 纹状体中多巴胺的轻微增加与显著的功能改善有相关性。这些结果表明, 临床级ESC可以作为PD治疗的可靠细胞来源, 并为中国首个I/II期基于ESC的PD临床研究(NCT03119636)提供了临床前数据^[25]。

Tabar等^[26]在一项开放标签I期临床试验(注册号NCT04802733)中使用ESC衍生的多巴胺能神经细胞治疗PD患者。12名患者被依次纳入两个低剂量和高剂量队列, 进行双侧细胞移植, 并接受1年的免疫抑制治疗。该试验在移植1年后实现了安全性和耐受性的主要目标, 没有发生与细胞产品相关的不良事件。移植后18个月, 移植存活。次要和探索性临床结局显示改善或稳定, 无移植物诱导的运动障碍, 证明了其安全性, 这为进一步开展确定性临床研究提供了依据^[26]。

3.1.3 iPSC iPSC衍生的mDA神经元可以在移植到动物体内后存活, 生长出神经支配大脑的轴突, 并支持从神经毒素诱导的运动缺陷中恢复功能。使用

患者 iPSC 衍生的神经移植产品可避免 ESC 衍生的或胎儿同种异体移植物存活所必需的免疫抑制^[27]。

Schweitzer 等^[28]报道 PD 患者植入了在体外分化自体 iPSC 的多巴胺能神经元的结果。因在人源化小鼠模型中进行的测试表明这些细胞不存在免疫原性, 所以这些细胞被植入 PD 患者的壳核时, 不使用免疫抑制剂。研究采用氟-18-L-二羟基苯丙氨酸正电子发射断层扫描技术, 证实移植物存活。术后 PD 症状的临床测量在植入后 18 至 24 个月稳定或改善^[28]。

然而, 自体移植的一个主要缺点是, 移植的细胞仍然会保留最初导致 PD 的基因突变或风险因素。此外, 从每个患者身上获取 iPSC 并将其分化为适合移植的细胞, 无论是在资源还是时间方面, 都是一项极其昂贵的工作。鉴于来源于不同个体的 iPSC 之间存在巨大的变异性, 对来源于不同患者的每批细胞进行质量控制检查也存在一定困难。因此, 虽然自体干细胞移植似乎是一个很好的解决方案, 但许多实际和实施问题使其无法成为移植干细胞的最理想来源, 使用匹配的 iPSC 的同种异体移植似乎可以成为一种解决方案^[29]。

在京都大学医院的 I/II 期试验中, 7 名患者 (年龄 50~69 岁) 接受了来自同种异体 iPSC 转化的多巴胺能祖细胞的双侧壳核移植。无严重不良事件, 有 73 起轻度至中度事件。磁共振成像显示无移植物过度生长。该临床试验 (注册号 JRCT-2090220384) 证明, 同种异体 iPSC 衍生的多巴胺能祖细胞能够在宿体中存活, 产生多巴胺, 并且不形成肿瘤, 因此表明了 iPSC 治疗 PD 的安全性和潜在临床获益^[30]。

3.1.4 人类孤雌生殖干细胞 孤雌生殖是指单个卵子在没有精子的作用下发育成胚胎的过程, 这种生殖方式一般存在于鱼、鸟等类别的动物中。利用孤雌激活的卵母细胞发育至囊胚阶段的内细胞团建立起来的干细胞被称为人孤雌干细胞 (human parthenogenetic stem cell, hPSC), 它同样具有自我更新和分化为体内任何细胞类型的能力。

2016 年, 全球首个获得批准使用 hPSC 治疗 PD 的公司进行了开放标签 I 期临床研究 (注册号 NCT02452723)。为了降低 hPSC 的残留风险, 研究者使用了流式细胞术和实时定量聚合酶链式反应技术评估其急性毒性、肿瘤原性和生物分布情况, 检测结果表明不存在残留未分化的 hPSC^[31]。研究招募了 12 名参与者, 将 hPSC 脑内注射到 PD 患者的纹

状体和黑质, 随访评估患者 6 年的安全性和有效性数据。2018 年 10 月 8 日公布了实验的最新进展, 注射的 hPSC 与任何增殖风险或其他严重不良事件无关^[32]。

3.1.5 MSC MSC 相较于其他类型干细胞具备独特性, 包括自我更新能力、分化潜能、免疫特权、分泌神经营养因子、改善受损组织功能、调节免疫系统以及不存在伦理争议等, 有助于恢复 PD 患者萎缩的神经元功能^[33]。与此同时, 得益于 MSC 较低的免疫原性、较低的致癌风险、广泛的取材来源以及较少的伦理争议, 其在临床应用中展现出显著优势, 陆续引起了对 PD 感兴趣的研究人员的极大关注^[34]。

研究表明, PD 患者大脑中异常积累折叠的 α -syn 可作为自身抗原, 被识别并激活免疫应答。而对于 PD 病因学的炎症研究表明, 患者体内多种炎症细胞因子呈上调趋势^[35]。MSC 在响应于特定的趋化性募集而浸润到损伤部位后表现出免疫调节作用, 产生和释放白介素-10 和转化生长因子- β 等抗炎细胞因子, 以及抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ 等促炎细胞因子, 减轻炎症并改善组织愈合, 从而以这种方式帮助修复 PD 患者的大脑^[9]。此外, MSC 可以通过被抗原呈递细胞吞噬来调节免疫系统。根据最近的一项研究, 抗原呈递细胞在呈递后展示出间充质干细胞抗原, 并引领一系列抗炎作用, 最终取得了更好的治疗效果^[30]。

MSC 被动员到受损部位时, 能够通过激活各种机制来参与组织修复和再生。移植的 MSC 已被证明可以通过释放旁分泌因子影响内源性 NSC、神经胶质细胞和血管, 对多巴胺能神经元具有神经营养和神经保护作用, 有助于神经元组织修复和功能恢复^[36]。因此, 移植的 MSC 和激活的宿主细胞释放的生长因子可能与 MSC 在许多动物 PD 模型中的治疗作用有关。此外, 通过旁分泌信号转导和多能性, 间充质干细胞还可以调节造血作用并促进组织再生^[37]。

此外, 有研究表明, 受损线粒体在多巴胺能神经元变性中起着关键作用, 而 MSC 可将功能性线粒体转移至受损部位, 这为帕金森病治疗提供了又一潜在机制^[38]。MSC 通过外泌体和隧道纳米管等载体实现线粒体的精准转运, 这些载体能够识别并靶向受损的多巴胺能神经元, 将健康的线粒体直接递送至细胞内, 从而恢复细胞的能量代谢功能^[39]。而在另一篇讨论自噬与 MSC 外分泌因子的文章中, 研究

者认为,由于自噬溶酶体生成不足而导致的自噬功能障碍,可能与神经毒素治疗的PD模型中的多巴胺神经元细胞死亡有关。MSC治疗促进了自噬溶酶体的产生并且抑制了 α -syn的表达,可能提高了多巴胺神经元对环境神经毒素的存活率^[40]。

一些临床研究的结果显示了MSC治疗的潜力。Venkataramana等^[41]进行了一项前瞻性初步研究,研究者们将自体骨髓MSC培养并移植到7例重度PD患者单侧的脑室下区,结果显示患者的症状得到改善,主观认可面部表情、步态和冻结期等症状有所恢复,此外还有两例病人药物使用剂量显著降低。在监测期结束前,没有患者出现临床恶化,脑磁共振成像上没有异常的实质改变^[41]。然而,该研究的样本量较小且缺乏对照组,限制了结论的可靠性;在另一项研究中,Venkataramana等^[42]为8名PD患者和4名PD叠加综合征患者在脑室下区双侧移植自体骨髓MSC,并随访1年。患者报告语言清晰,肌强直与震颤症状等发作减少。结果与疾病持续时间相关。接受移植的患者中,属于疾病早期阶段(小于5年)的患者比后期阶段(11~15年)表现出更多症状改善。患者均没有疾病恶化^[42]。

后续的多项研究进一步验证了MSC的治疗潜能。Canesi等^[43]探索了使用MSC疗法治疗进行性核上性麻痹的效果。5例患者接受骨髓来源MSC移植,由脑动脉注入。除1例患者跌倒死亡外,所有患者或者保持稳定,或者运动功能得到改善^[43];Boika等^[44]使用自体骨髓MSC治疗12名PD患者,1个月和3个月后均观察到运动和运动症状的显著改善;Schiess等^[45]在20名PD参与者中评估了同种异体骨髓来源MSC的安全性和疗效,证实了同种异体MSC的益处。Shigematsu等^[46]在3名PD患者中重复静脉输注自体脂肪MSC五到六次。在6个月的观察期内,没有报道不良副作用,所有参与者的运动能力都有所改善^[46];Vij等^[47]对一位超过17年PD病程的77岁女性进行治疗,患者在治疗后症状获得显著减轻;Zhuo等^[36]为5名患者进行了MSC脊柱内移植。随访调查结果显示其促进了PD患者神经功能的恢复,调节了神经炎症反应,且无不良反应;Vij等^[48]为10位患者静脉注射脂肪MSC,在第26周结束研究。大多数不良事件的严重程度为轻度,报道了5起严重不良事件,其均与药物无关。尽管临床结果未达到统计学显著性,但在多个次要终点中观察到适度的临床改善^[48]。

综合分析现有证据, MSC在PD治疗中表现出多重优势:来源广泛且易于获取,体外扩增能力强,免疫原性低,伦理争议相对较少。然而,也存在明显局限:无法长期持续提供神经营养作用,静脉注射高浓度MSC存在肺栓塞风险,不同来源MSC的功能异质性较大。与其他细胞类型相比, MSC虽不能直接替代丢失的多巴胺能神经元,但其强大的旁分泌功能和免疫调节能力使其在联合治疗中具有独特价值。

3.1.6 NK细胞 NK细胞在PD中的作用呈现复杂的双重性质,既可能参与疾病的病理进程,也具有潜在的治疗价值。研究表明, NK细胞在PD患者中的数量和功能发生显著变化,例如NK细胞数量减少、功能受损,以及NK细胞亚群(如CD56^{dim})的表达特征改变^[49]。这些变化可能与PD相关的免疫炎症反应和神经退行性过程密切相关^[50]。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是检测多巴胺能分化的有用生物标志物,其表达与活性常作为多巴胺能神经元完整性的关键指标,而TH免疫反应性的降低被广泛解释为神经元功能障碍或损失的标志物。研究人员发现, NK细胞存在于PD患者的大脑中,并且与酪氨酸羟化酶的表达呈负相关,提示NK细胞可能参与多巴胺神经元的损伤过程^[51]。

然而,进一步研究揭示了NK细胞在PD中的保护性作用机制。NK细胞在PD治疗中的机制研究主要集中在NK细胞对 α -syn的清除作用及其在神经保护中的潜在功能。而进一步的研究表明, NK细胞具有清除 α -syn的能力,而NK细胞的耗竭会加剧 α -syn的病理积累,从而加重病情^[52]。因此, NK细胞可能在PD的免疫调节和神经保护中发挥重要作用。Earls等^[53]的研究提出, NK细胞能够有效内化并降解细胞外的 α -syn,从而减轻PD模型中的病理损伤。此外,该研究还发现, NK细胞的缺失会加剧 α -syn的病理积累,进一步支持了NK细胞在PD中的保护性作用^[53]。

目前NK细胞治疗PD的临床研究仍处于早期阶段,相关证据主要来自基础研究和少数临床观察。Jang等^[54]通过系统性回顾分析了NK细胞在PD中的病理作用。该研究从多个数据库中筛选出408篇文献,最终纳入12篇,探讨了NK细胞在PD中的潜在机制,包括其对神经炎症和神经元损伤的影响。Weber等^[49]研究了31名PD患者和27名健康对照组的外周血样本,发现PD患者外周血中NK细胞的亚群特征

和NKG2D表达水平存在显著差异。这表明NK细胞在PD的免疫调节中可能具有重要作用。2024年7月, 美国细胞治疗公司NKGen Biotech对外宣布, 公司NK细胞疗法SNK01获得美国食物及药物管理局试验性新药临床I期批准, 被用于治疗PD。I期临床试验共纳入11名受试者(最后10人纳入统计范围), 结果表明所有纳入受试者中50%至70%的临床痴呆评定量表总和、阿尔茨海默病认知评估量表和/或简易智力状态检查量表评分均保持稳定或有所改善, 且90%的受试者在最后1次给药后1周内阿尔茨海默病综合评分也保持稳定或改善。SNK01似乎还对脑脊液中的蛋白质聚集水平及神经炎症生物标志物产生了有益影响^[55]。

3.2 联合治疗策略

联合治疗策略代表了PD细胞治疗的重要发展方向, 通过整合不同细胞类型的独特优势, 有望突破单一疗法的局限性。这种策略的理论基础在于: 不同细胞类型具有互补的治疗机制, 如神经元替代功能与干细胞的免疫调节和营养支持作用相结合, 可能产生协同效应, 提高整体治疗效果。

联合治疗的主要策略包括以下几种。(1) 细胞类型联合, 如NSC与MSC共移植, 利用MSC的免疫调节作用提高NSCs的存活率和分化效率。Jamali等^[56]在一项双组、单盲、I-II期干预性研究中讨论了NSC与MSC联合治疗的疗效。参与者被分为两组: 一组仅接受同种异体MSC, 另一组接受NSC和MSC, 在6个月内接受随访和评估。在疗效评估方面, 除常见量表外, 同样监控免疫调节细胞因子与神经元损伤与再生标志物, 如 α -syn等^[56]。研究探讨了NSC和MSC在PD治疗中的作用机制, 包括神经保护、免疫调节、神经元替代和神经血管发生等^[56]。在PD模型中, 研究者发现NSC与MSC联合移植可促进神经元存活和功能恢复^[57]。(2) 细胞与免疫调节因子联合, 如iPSC衍生神经元与自体调节性T细胞共移植, 减少移植排斥反应。Park等^[58]讨论了将自体调节性T细胞细胞与iPSC衍生的mDA神经元移植物的共移植效用。结论显示, 共移植有效地减少了针刺创伤诱导的mDA神经元死亡^[58]。在PD动物模型中, iPSC衍生的多巴胺神经元与调节性T细胞联合移植可显著抑制宿主免疫反应, 提高移植细胞的存活率^[58]。(3) 干细胞与NK细胞联合, 先使用MSC改善微环境, 再移植神经祖细胞实现功能重建。有研究表明, MSC与NK

细胞共培养可以抑制静息状态NK细胞的增殖, 从而促进白介素-2(interleukin-2, IL-2)激活的NK细胞增殖增加^[59]。此外, 使用MSC预处理NK细胞, 可以增强其抑制肿瘤细胞增殖的能力, 这也从侧面证明了联合治疗蕴藏的治疗潜力^[59]。

综上, 细胞联合治疗PD的理论基础主要为细胞替代、神经保护和协同作用, 而协同机制则通过多种细胞类型或联合治疗策略实现。

3.3 PD的细胞药物研发进展

在PD的细胞治疗临床研究基础上, 各国针对PD的细胞药物研发的临床试验也在不断推进, 表1汇聚了近年全球针对PD的细胞临床试验进展。

4 讨论

细胞治疗在PD临床应用中还面临诸多其他挑战, 如移植细胞在体内的功能持续、免疫抑制剂的风险与获益、临床终点的选择, 细胞类型的比较以及安全性等问题, 都亟待解决。下面我们将逐一分析上述问题, 并梳理可能采取的主要应对策略。

4.1 PD脑内的微环境核心要素

4.1.1 神经炎症 神经炎症指中枢神经系统中免疫细胞的浸润及以小胶质细胞和星形胶质细胞为主的局部激活状态^[60-61]。在许多神经系统疾病(包括PD)中都存在这一炎症过程, 它兼具神经保护与神经损伤双重潜能, 其持续活化往往推动病程恶化^[62]。研究表明, 过度激活的小胶质细胞和星形胶质细胞会释放TNF- α 、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子, 诱使神经细胞凋亡^[63]。与此同时, 核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路被激活, 从而导致释放多种促炎细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS), 进而引发多巴胺能神经元的死亡^[62]。可见, 神经炎症不仅加快了PD的疾病进展, 也是PD相关病理特征之一。

4.1.2 病理性 α -syn 病理性 α -syn以寡聚体形式存在, 并且可通过各种机制损伤神经元。 α -syn激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 诱导其释放促炎因子, 形成慢性神经炎症微环境, 加剧神经元损伤^[64]。一方面, α -syn寡聚体还可以通过细胞间传递机制影响邻近胶质细胞, 诱导胶质细胞发生炎症反应^[65]。另一方面, α -syn寡聚体的存在会通过自噬和泛素-蛋白

表1 PD的细胞药物研发一览表

Table 1 Overview of cell-based drug development for PD

细胞来源 Cell source	试验阶段 Clinical trial phase	药品名/项目名 Drug name/project name	申报机构 Sponsor	批准机构及时间 Approving agency & date	给药途径 Route of administration	试验结果 Outcomes
iPSC-derived dopaminergic progenitors	Phase I (recruiting)	NCR201 (CTR20252147)	Anhui Zhongsheng Suyuan Biotechnology Co., Ltd	CDE (Center for Drug Evaluation) 2025.4	Bilateral putaminal injection	In the index patient, motor symptom improvement was observed as early as one month post-transplantation, accompanied by regained independence in nocturnal turning. At the three-month follow-up, these symptomatic improvements were further consolidated, characterized by significant motor recovery and concurrent amelioration of non-motor symptoms and quality of life. Subsequently, the phase II clinical study has been initiated
iPSC-derived dopaminergic neural progenitor cells	Phase I (enrolling)	XS411 (CTR20252447, CTR20252959)	Shize Biopharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd	CDE 2025.4.10	Bilateral putaminal injection	Phase I clinical trial initiated; first patient has been dosed
Human dopaminergic progenitor cells generated by iPSC technology	China: phase II (in progress) America: activated	NouvNeu001 (CTR20233825, CTR20242483, NCT06608355)	Wuhan Ruijian Pharmaceutical Technology Co., Ltd	CDE 2023.8; FDA (Food and Drug Administration) 2024.6	Bilateral putaminal injection	Well-tolerated safety profile and significant UPDRS (unified Parkinson's disease rating scale) score improvement in the phase I. All enrolled subjects have been dosed in the China phase II study
Autologous iPSC-differentiated dopaminergic neural progenitor cells	Phase I (in progress)	UX-DA001 (CTR20244974)	Shanghai Yuesai Biotechnology Co., Ltd	CDE 2024.12; FDA 2025.2	Bilateral putaminal injection	Phase I study update-twelve patients have been enrolled to date. With the index case reaching 15 months post-surgery, interim analyses reveal significant motor improvements and substantial tremor reduction (including complete resolution in some cases) in multiple subjects. Concomitant reductions in daytime off time and enhancements in health-related quality of life (HRQoL) were also observed
Allo iPS cell-derived dopamine neural progenitors	Phase II (in progress)	Allo iPS cell-derived dopamine neural progenitors (Kyoto University) (JPRN-JMA-IIA00384, JPRN-UMIN000033564, JPRN-jRCT2090220384)	Aspen Neuroscience, Inc	Japanese government, the institutional review board of Kyoto University 2018	Bilateral putaminal injection	Phase I data showed a favorable safety profile with no reported SAEs. The phase II study is currently active
Autologous iPSC-derived dopaminergic neuronal progenitor cells	Phase I/II	ANPD001 (NCT06344026)	Aspen Neuroscience	FDA 2023	MRI-guided transplantation into specific brain regions using a proprietary device	Successful transplantation of ANPD001 in the index patient on April 2024. Early data indicate favorable safety and tolerability without concomitant immunosuppression, coupled with observable clinical benefits

续表1

细胞来源 Cell source	试验阶段 Clinical trial phase	药品名/项目名 Drug name/project name	申报机构 Sponsor	批准机构及时间 Approving agency & date	给药途径 Route of administration	试验结果 Outcomes
Autologous iPSC-derived dopamine neural progenitor cells	Phase I (in progress)	ICA07 therapy (NCT06821529)	Aikai Liyuan Biotechnology Co., Ltd	None	Bilateral putaminal injection	Phase I clinical trial initiated on may 2025
ESC-derived midbrain dopamine neural progenitor cells	Phase I (in progress)	MSK-DA01 (NCT04802733)	BlueRock Therapeutics	FDA Fast Track 2021	Bilateral putaminal injection	Phase I clinical results demonstrated that at 24 months post-transplantation, both the high-dose and low-dose cohortsexhibited favorable tolerability to the product. Motor scores showed clinically meaningful improvements, while other metrics encompassing motor, non-motor, and quality-of-life domains displayed stable or improving trajectories
Allogeneic iPSC-derived dopaminergic neural progenitor cells	Phase III (in progress)	Bemdaneprocel (BRT-DA01) (NCT05897957, NCT06944522)	BlueRock Therapeutics	FDA 2023	Bilateral putaminal injection	Phase I multicenter trial results demonstrated overall clinical improvement, with participants in the high-dose cohort exhibiting more pronounced benefits. In september 2025, the first patient was dosed in the pivotal phase II clinical trial, with topline results anticipated in 2027

酶体途径阻碍蛋白质降解。 α -syn寡聚体可以阻止自噬通路中的溶酶体融合, 导致损伤的细胞器和有害的蛋白质累积^[66]。热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)和泛素 E3 连接酶活性在炎性微环境中被调节, 促进 α -syn寡聚体形成, 破坏蛋白稳态^[67]。

4.1.3 氧化应激与线粒体功能障碍 氧化应激是指 ROS 的产生超过机体抗氧化防御能力时发生的细胞损伤过程。正常情况下, 蛋白质氧化在生理性 ROS 水平可逆转, 促进信号转导^[68]。而在病理情况下, 超生理性 ROS 水平会导致广泛生物分子损伤, 细胞功能障碍甚至死亡^[69]。研究发现, PD 患者的脑部组织细胞长期处于氧化应激环境, ROS 累积使得多巴胺能神经元无法得到能量维持正常功能, 甚至令神经元死亡^[70]。尸检结果进一步显示, PD 患者脑部黑质区域出现了明显的氧化应激反应, 大量的蛋白质出现损伤, 游离铁离子增加^[71]。

线粒体作为细胞的能量工厂, 是 ROS 的生成位置, 也是氧化应激的主要靶点。细胞活动所需的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)在线粒体内合成的过程中容易累积 ROS, 破坏细胞内抗氧化防

御系统, 加速机体的衰老和疾病的发生^[72]。ROS 在线粒体中的累积还会引起线粒体膜脂质过度氧化改变其通透性, 影响线粒体内的稳定环境, 造成线粒体功能障碍^[72]。此外, 过高的 ROS 水平会激活线粒体自噬相关信号通路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK)抑制线粒体正常的自噬过程, 导致受损线粒体积累和细胞功能障碍^[73]。

4.2 移植细胞的长期存活与功能持续

4.2.1 移植细胞的长期存活 研究结果表明, 神经炎症环境对移植细胞具有明显的毒性作用。Wenker 等^[74]发现, 来自活化小胶质细胞的条件培养基能显著促进多巴胺能前体细胞的死亡, 并减少 TH 阳性细胞的数量, 即使在分化的第 19 天和第 28 天也能观察到这种负面影响。即使在使用免疫抑制剂的情况下, 将人多能干细胞来源的多巴胺能前体细胞移植到免疫抑制大鼠的纹状体, 仍会引发早期且持续的小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 这种反应可持续至移植后 15 d 以上^[74]。Park 等^[58]也证实, 在炎症条件下,

移植细胞的TH阳性神经元数量和细胞核总数均大幅减少,同时伴随大量Iba-1阳性小胶质细胞、主要组织相容性复合体-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)阳性抗原呈递细胞及干扰素- γ 阳性免疫细胞的浸润。更严重的是,TUNEL染色显示炎症组细胞凋亡水平显著升高^[58]。上述研究表明,移植触发的、由小胶质细胞主导的、以TNF- α 等促炎因子为核心的炎症反应,通过直接毒性和诱导凋亡等途径,严重威胁着移植细胞的生存,并阻碍其向功能性多巴胺能神经元的分化。

4.2.2 移植细胞的功能持续 α -syn病理聚集的跨细胞传播对移植细胞的长期“污染”与功能损害。除了急性的炎症攻击外,移植细胞还面临着一个更为隐匿且长期的威胁:宿主脑中错误折叠的 α -syn的病理传播。临床观察和实验研究均证实, α -syn具有类似朊蛋白的“播种”特性,能够从病理细胞传播至健康细胞,诱导后者发生相似的蛋白聚集。Olanow等^[75]对接受胎儿中脑组织移植的PD患者进行了长期随访,发现了 α -syn病理在移植神经元中的形成是一个缓慢但持续的过程。在移植后18个月时,未检测到任何病理沉积。至第4年,出现可溶性 α -syn的积累;而在移植后14至16年,约5%至30%的移植神经元中出现了明显的、与患者自身路易体相似的 α -syn聚集。Angot等^[76]通过跨物种移植模型直观地展示了这种“种子-扩增”的传播过程。免疫荧光图像显示,人源 α -syn在细胞内形成核心,并被宿主大鼠的 α -syn包裹,形成典型的“核心-壳层”结构,有力支持了病理蛋白的跨细胞诱导聚集机制^[76]。当移植的健康多巴胺能神经元被宿主的病理蛋白“污染”后,它们不仅无法长期维持功能,反而可能重蹈宿主神经元退变的覆辙,这从根本上解释了为何部分细胞移植的长期疗效会随时间推移而衰减。

4.3 针对炎症微环境的移植策略

认识到炎症微环境的危害后,研究者们发展出多种策略以重塑移植部位的免疫状态,核心思路是从强效的全身免疫抑制转向精准的局部免疫调节。一种策略是联合移植具有免疫调节功能的辅助细胞。数据显示,调节性T细胞的输注可部分抑制移植后MHC-II类分子的异常上调,并降低移植细胞的凋亡水平,提示其能通过抑制过度的获得性免疫反应来改善移植细胞的生存微环境^[58]。另一种策略是改造移植细胞本身,使其具备抗炎或免疫调节能力。

基因编辑技术为此提供了强大工具。例如,该策略通过基因转染使间充质干细胞过表达抗炎细胞因子(如白细胞介素-10或转化生长因子- β 1),可显著增强其免疫抑制功能,从而在多种移植模型中延长移植植物存活时间^[77]。类似地,利用转录激活因子样效应物核酸酶或CRISPR/Cas9技术对T细胞进行多重基因编辑,敲除其T细胞受体和CD52等分子,可以制造出通用型,且能抵抗特定化疗药物(如阿仑单抗)清除的免疫细胞产品,为联合治疗提供可能^[78]。此外,利用细胞分泌组(如MSC来源的外泌体)而非整个细胞进行干预,也成为一种有前景的低免疫原性替代方案,这些囊泡富含多种神经营养因子和免疫调节分子,能够模拟干细胞的旁观者效应,改善局部微环境^[79]。另有研究表明,共移植星形胶质细胞能够有效调节宿主脑的炎症状态,显著降低诱导型一氧化氮合酶、CD11b等促炎标志物的表达水平,同时上调精氨酸酶1、CD206等抗炎/修复型标志物水平,从而将微环境从促炎状态转变为神经保护状态^[80]。这些策略的共同目标是将移植部位从“战场”转变为“庇护所”,为移植细胞的定植和功能发挥创造有利条件。

面对炎症和病理蛋白的双重夹击,任何单一策略都可能显得力不从心。未来的发展方向必然是发展多模态、时序精准的整合性治疗策略。例如,在移植前或移植同时,使用纳米载体递送 α -syn聚集抑制剂或自噬激活^[81];移植的细胞本身经过基因工程改造,使其过表达神经营养因子(如胶质细胞源性神经营养因子)以促进自身存活,同时表达抗炎细胞因子(如IL-10)以调节局部免疫^[82];术后再辅以短程、低剂量的免疫调节剂或调节性T细胞输注,以维持局部的免疫耐受状态^[58]。这种“鸡尾酒”式的疗法旨在从多个环节协同保护移植细胞。

4.4 免疫抑制剂的风险与获益

在PD的细胞治疗领域,将实验室的突破转化为安全有效的临床实践,始终面临着一个核心的权衡:如何克服免疫排斥这一天然屏障。自体iPSC疗法理论上提供了完美的免疫兼容性,但其高昂的成本和漫长的制备周期限制了广泛应用。相比之下,使用现成的异体干细胞产品虽能大幅降低成本并实现即时治疗,却不可避免地引发了宿主免疫系统的识别与攻击。因此,在临床实践中,长期使用免疫抑制剂以保护移植植物,与药物本身带来的累积性健康风险

之间, 构成了一个需要精细考量的平衡。

在临床决策中, 平衡异体细胞移植的效益与免疫抑制剂的长期风险, 首先需要深刻理解免疫排斥的分子机制及其严重后果。异体移植的免疫反应主要针对供体与受体之间的人类白细胞抗原差异。Tang等^[83]系统阐述了非匹配人多能干细胞移植后引发同种异体免疫反应的路径, 人多能干细胞及其早期分化产物MHC-I类分子表达水平较低, 随着分化成熟, 其表达水平会逐渐增加, 从而能被宿主的CD8⁺T细胞直接识别并攻击。此外, CD4⁺T细胞通过间接途径激活CD8⁺T细胞, 进一步加剧排斥反应。更复杂的是, NK细胞会通过“缺失自我”机制, 攻击那些MHC-I类分子表达过低的移植细胞^[83]。Fairchild等^[84]进一步将干细胞移植的免疫挑战与传统器官移植进行类比, 指出尽管干细胞组织可能缺乏自身树突状细胞直接引发急性排斥, 但宿主免疫细胞通过“间接途径”或“半直接途径”识别供体抗原, 仍然可能导致慢性排斥和移植物功能丧失。为了控制这些免疫反应, 临床不得不依赖免疫抑制剂。然而, 患者长期使用免疫抑制带来的副作用是严峻的。一项针对实体器官移植受者的随机对照试验报道了长期使用强效免疫抑制剂的相关不良事件, 数据显示高血压发生率高达77%, 高脂血症为66%, 肾毒性为50%, 肥胖为40%, 癌症为26%, 糖尿病为22%^[85]。这些数据清晰地揭示了, 在PD这种慢性神经退行性疾病的治疗中, 患者长期承受如此高的代谢性疾病和恶性肿瘤风险, 无疑会严重抵消细胞移植带来的运动功能改善效益。因此, 临床策略必须极为审慎, 倾向于使用最低有效剂量的免疫抑制方案, 或探索短期、靶向性的免疫调节, 而非终身广谱抑制。

面对免疫抑制剂的系统性风险, 构建一个基于人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)配型的“现货型”干细胞库, 被视为是实现异体细胞治疗规模化、可及化的一个极具吸引力的战略方向。这一设想的核心在于, 通过预先储备覆盖人群主要HLA单倍型的干细胞系, 为每位患者寻找到免疫学上尽可能匹配的“通用供体”, 从而最大程度降低免疫原性, 减少甚至避免免疫抑制剂的使用。近年来, HLA分型技术的飞速发展为此一构想奠定了坚实基础。在回顾了HLA分型技术从血清学方法到下一代测序的演进历程后发现, 下一代脱氧核糖核酸测序(next-generation sequencing, NGS)技术实现了高

分辨率、高通量和自动化的HLA分型, 能够准确识别高度多态性的HLA等位基因, 显著提高了供受体匹配的精确度, 并减少了模糊结果, 从而直接改善了移植预后^[86]。高通量测序技术已成为HLA分型的主流方法, 其应用显著提高了造血干细胞移植中供体匹配的效率 and 成功率, 为建立干细胞库提供了关键的技术工具^[87]。在实践层面, Osborn等^[88]在综述中提到, Takahashi团队实施的2018年iPSC异体移植治疗PD临床试验, 使用了Yamanaka团队建立的HLA分型iPSC细胞库。理论计算表明, 筛选有限数量的特定HLA纯合子供体细胞系, 即可覆盖相当大比例的人群。然而, 有研究者指出了建设此类公共干细胞库所面临的深刻伦理与公平性挑战。他们认为, 全球不同人群的HLA频率存在显著差异, 例如撒哈拉以南非洲人群具有极高的遗传多样性, 若干细胞库仅基于少数人群的遗传背景建立, 将导致医疗资源分配的不公, 使得遗传多样性高的群体更难找到匹配的细胞产品^[89]。此外, 细胞系的来源、捐赠的补偿以及对早期胚胎使用的伦理争议, 都是建设公共干细胞库必须妥善解决的复杂社会议题^[90]。

鉴于完全免疫匹配的干细胞库在技术和伦理上的挑战, 以及自体iPSC成本高昂的瓶颈, 利用基因编辑技术直接改造干细胞的免疫特性, 创造“通用型”或“低免疫原性”的细胞产品, 成为了另一条富有前景的突围之路。这类研究的目标是使干细胞及其分化产物能够“隐身”于宿主免疫系统之外。早期的策略相对直接, 例如敲除 β 2微球蛋白以抑制所有MHC-I类分子的表面表达, 从而逃避T细胞识别。但有研究揭示了这一策略的缺陷, 他们发现敲除 β 2微球蛋白的细胞虽然避免了遭受T细胞攻击, 却会因为“自我缺失”而更容易被NK细胞裂解^[91]。为解决此问题, 他们采用腺相关病毒介导的基因编辑, 在 β 2微球蛋白位点敲入了低多态性的HLA-E基因, 使细胞表达HLA-E单链二聚体。结果表明, 这种工程化细胞不仅不会被CD8⁺T细胞识别, 还能有效抵抗NK细胞的杀伤, 为创建通用供体提供了新思路^[91]。Han等^[92]采取了多重基因编辑综合策略, 他们在人多能干细胞中同时敲除了高多态性的HLA-A/B/C和HLA-II类分子, 并在基因组安全位点AAVS7表达了三种免疫调节因子。研究发现, 改造后的细胞在体外和体内实验中均表现出显著降低的T细胞和NK细胞反应, 以及被抑制的巨噬细胞吞噬活性。Flahou等^[93]系统

性地总结了多种iPSC工程化策略,包括“假同型单倍型”策略、*B2M*-KO策略、*CIITA*-KO策略以及过表达CD47、PD-L1等耐受信号的策略,这些方法从不同角度干扰免疫识别通路,旨在协同实现免疫逃逸。Meissner等^[94]将这些技术归纳为“免疫编辑”,通过CRISPR/Cas9等工具敲除主要和次要组织相容性抗原,并过表达如PD-L1、CD47、HLA-G/E等免疫抑制分子,有望开发出“即用型”通用干细胞,这代表了未来细胞治疗产品的一个重要发展方向。

综上所述,PD细胞治疗的临床转化正站在一个关键十字路口。自体iPSC疗法虽无免疫排斥之虞,但其成本与时间门槛决定了它可能更适用于特定情况。而异体移植路径的未来走向,将在很大程度上取决于我们能否在免疫管理上取得突破。短期来看,在异体移植中辅以短期或低剂量的靶向免疫抑制剂,仍是一种务实的临床策略,但其长期风险不容忽视。从中长期视角看,建立区域性、覆盖关键HLA单倍型的干细胞库与利用基因编辑创建通用型细胞产品,是两条并行不悖且可能互补的技术路线。前者依赖于群体遗传学、生物信息学和大规模细胞制备技术的协同进步,并需解决资源公平分配的伦理问题;后者则立足于基因编辑技术的安全性与精准性的持续提升。无论选择哪条路径,发展强大的免疫监测技术都是实现精准医疗、优化治疗效益风险比的前提。未来PD的细胞治疗,很可能不再是“移植”与“抑制”的简单二元选择,而是一个融合了细胞工程、免疫调节、个体化监测的综合性治疗范式。最终目标是为患者提供既高效又安全,且在经济上可承受的再生医学治疗选择。

4.5 临床终点的选择

在PD细胞治疗领域,未来的临床试验设计正面临一个关键的演进节点,即从单一关注运动症状的改善,转向对疾病整体影响的全面评估。传统上,以统一PD评定量表运动部分为核心的评估框架,虽能有效捕捉多巴胺能功能恢复的直接效益,但可能忽略了疾病进程中同样损害生活质量的非运动症状维度,以及未能充分利用客观生物学指标来预测长期结局。因此,探讨在细胞移植后除运动功能外,还应系统监测哪些非运动症状的改善,并审慎评估影像学与体液生物标志物作为潜在替代终点的科学性与可行性,对于推动该领域向更精准、更高效的临床研究范式转型至关重要。这就需要我们整合近年来

在PD病理生理学、生物标志物发现及临床试验方法学上的深刻见解,构建一个多维度的疗效评估体系。

首先,未来的细胞治疗临床试验必须将一系列非运动症状的改善纳入核心观察指标,因为这些症状不仅深刻影响患者的生活质量,其病理基础也常超出传统多巴胺能系统的范畴,更能检验细胞治疗对神经环路的多重修复潜力。在认知功能方面,PD轻度认知障碍乃至痴呆是疾病进展的常见后果,与皮层及边缘系统等多巴胺外病理密切相关。早期系统综述与荟萃分析指出,在既往的同种细胞治疗临床试验中,仅有四项研究关注了认知功能的变化,这凸显了该领域评估的不足。尽管有单臂研究报道了细胞治疗后认知量表评分的改善,但在荟萃分析层面未能得到一致性证实,提示需要更大型、设计更严谨的试验来探索细胞移植对认知轨迹的潜在修饰作用^[13]。嗅觉障碍作为PD极具特征性的早期非运动症状,其病理与嗅球及前脑的 α -syn沉积紧密关联。Bohnen等^[95]的研究揭示了嗅觉功能障碍、中枢胆碱能系统完整性与认知损害之间的内在联系,表明嗅觉评估不仅能反映嗅觉通路本身的完整性,也可能间接提示更广泛的神经退行性进程。后续研究均确立了嗅觉丧失作为PD前驱期标志物的地位,因此,监测细胞治疗后嗅觉功能的变化,可能为评估治疗是否干预了早期病理播散或促进了相关神经修复提供独特窗口^[96]。

睡眠障碍,特别是快速眼动睡眠行为障碍,同样是PD的前驱标志和核心非运动症状之一。临床试验证明,针对多巴胺能系统的药物干预能显著改善PD患者的夜间睡眠质量和清晨运动症状,这提示多巴胺能功能的恢复可能对睡眠结构产生积极影响^[97]。然而,Wang等^[13]的综述发现,仅有两项细胞治疗研究评估了睡眠障碍,且荟萃分析未能确认其显著改善,强调了未来研究需要采用更客观的评估手段(如多导睡眠图)来量化细胞治疗对睡眠结构的具体影响。此外,抑郁、焦虑、自主神经功能障碍(如便秘)以及视觉症状等,也应被纳入综合评估体系。Chen等^[98]比较了进行性核上性麻痹与PD的非运动症状谱,尽管针对不同疾病,但其研究强调了全面评估非运动症状负担对于理解疾病整体影响的重要性。因此,系统性地追踪这些非运动维度的变化,将使我们能够更全面地评价细胞治疗是否带来了超越运动症

状的、真正意义上的疾病治疗效果。

其次, 将客观的影像学与体液生物标志物确立为临床试验的替代终点, 可加速细胞治疗研发, 并为治疗活性提供直接的生物学证据, 但其应用须以严格的验证为前提。多巴胺转运体正电子发射断层扫描(dopamine transporter PET, DAT-PET)成像作为一种成熟的神经影像学生物标志物, 能够直接、定量地评估纹状体多巴胺能神经末梢的完整性。Nandhagopal等^[99]通过一项长达八年的纵向多示踪剂PET研究, 详细描绘了散发性PD患者纹状体不同亚区多巴胺能功能衰退的非线性轨迹, 发现尽管不同区域起始损伤程度不同, 但其相对衰退速率相似, 这为利用DAT-PET监测疾病进展速率提供了重要基线数据。在细胞治疗背景下, DAT-PET可用于直观证实移植的多巴胺能前体细胞在宿主脑内存活、分化并重建突触连接的能力。Honhar等^[100]采用新型示踪剂[18F]FE-PE2I进行DAT-PET成像, 在PD患者中验证了其参数与临床评分之间的相关性, 并成功对少数个体进行了两年随访扫描, 展示了其在纵向研究中监测多巴胺能系统变化的可行性。然而, 将其确立为替代终点面临挑战。早期的药物试验曾使用放射性碘-123标记的 β -CIT作为多巴胺神经元退变的生物标志物, 并观察到不同治疗组间的差异, 但这并未能完全预测长期的临床差异, 警示我们影像学改变与临床获益之间可能存在复杂关系^[101]。Joza等^[102]在前驱期PD的研究中指出, 基于DAT-PET变化设计疾病修饰试验所需的样本量, 并强调将临床转化作为终点需要更大的队列, 这凸显了在替代终点选择上需权衡灵敏度与临床相关性。因此, DAT-PET更可能首先作为一项关键的次要终点或药效学生物标志物, 用于证实移植物的生物学活性, 而非直接替代患者报告或医生评估的临床终点。

与此同时, 体液生物标志物, 特别是脑脊液中的 α -syn和DJ-1蛋白, 为评估PD病理过程提供了另一扇窗口。Hong等^[103]开展了一项大规模研究, 采用高灵敏度的Luminex技术检测了299个个体的脑脊液样本, 发现在控制血液污染和年龄因素后, PD患者脑脊液中的总DJ-1蛋白和总 α -syn水平相较于健康对照或阿尔茨海默病患者显著降低, 在老年亚组中显示出较高的诊断敏感性(DJ-1为90%, α -syn为92%)和特异性(DJ-1为70%, α -syn为58%)。这项研究为这两种蛋白作为PD的诊断性生物标志物提供了有力

证据。Waragai等^[104]在其综述中也探讨了二者作为生物流体标志物的潜力, 并指出其单独应用的可能。然而, 将这些发现转化为细胞治疗的有效替代终点, 仍需克服诸多障碍。Shi等^[105]指出, α -syn和DJ-1蛋白作为疗效评估标准存在局限, 但与其他标志物或影像学技术联合评估可能提供更可靠的诊断信息研究警示, 外周血(血浆)中的DJ-1蛋白和 α -syn水平极易受红细胞来源的污染干扰, 难以有效区分患者与对照, 因此血浆样本可能不适于作为可靠的监测指标。这强调了样本来源和质量控制的重要性。Mollenhauer^[106]进一步将生物标志物分为状态标志物、速率标志物和特质标志物; 其中, 脑脊液 α -syn的种子扩增检测作为状态标志物已展现出极高的诊断敏感性和特异性, 而神经丝轻链则被识别为有潜力的疾病进展速率标志物。

对于细胞治疗临床试验, 我们不仅需要关注这些标志物的基线诊断价值, 更需探究治疗是否能够改变其纵向变化轨迹。例如, 移植的细胞是否能够减缓或逆转脑脊液中病理型 α -syn种类的增加, 或降低神经退行性指标如神经丝轻链的水平, 这些变化有可能比临床评分更早、更客观地反映治疗的神经保护或疾病修饰效应。然而, 正如Biglan等^[107]学者所强调, 任何生物标志物要成为被监管机构认可的替代终点, 必须经历从自然史关联、生物活性相关到最终预测临床获益的严格验证过程。目前, 尚无任何PD体液或影像学生物标志物被确立为公认的替代终点。因此, 在现阶段的前瞻性细胞治疗临床试验中, 它们最适合的角色是作为探索性终点, 与临床终点并行测量, 积累其与长期功能预后关联性的证据, 为未来的验证奠定基础。

综上所述, PD细胞治疗的未来临床试验设计, 迫切需要更为宏大和整合的评估框架。这个框架要求我们将视野从黑质-纹状体多巴胺能通路的运动功能恢复, 扩展到对皮层、边缘系统、脑干乃至外周神经系统受累所表现出的认知、嗅觉、睡眠、情绪及自主神经等非运动症状的综合关怀。同时, 我们必须积极并审慎地纳入DAT-PET等神经影像学技术和脑脊液 α -syn、DJ-1蛋白、神经丝轻链等体液生物标志物作为核心评估工具。尽管将这些客观指标确立为完全验证的替代终点尚需时日, 但它们无疑能为理解移植物的存活、整合与功能, 以及治疗对底层神经病理进程的影响, 提供不可或缺的生物

学洞见。最终,通过精心设计的长周期、多维度随访研究,将临床终点、患者报告结局与多层次生物标志物动态变化进行关联分析,我们才能逐步厘清细胞治疗的作用全貌,以科学证据回答该治疗是否真正改善病情这一根本问题。

4.6 细胞类型的选择

在PD的细胞治疗探索中,选择合适的细胞来源是决定疗法安全性与有效性的基石。NSC作为最早被用于PD模型研究的细胞类型之一,其研究脉络为我们理解细胞治疗的机制提供了重要启示。有研究人员指出,NSC在PD中的应用可能并非直接替换退化的神经元,而是通过其多效性发挥保护和修复作用^[108]。El-Sadik^[109]认为与ESC相比,成人NSC在免疫相容性上表现更佳,能够实现自体移植以避免免疫排斥反应,并且其在动物模型中展现出显著的治疗效果,同时肿瘤形成风险较低。Roybon等^[110]探讨了调控NSC分化为多巴胺神经元的分子机制,发现通过转染Lmx1a、Msx1、Ngn2和Pitx3等转录因子,可以显著影响胚胎腹侧中脑前体细胞的分化命运,为通过工程化手段提升神经干细胞的功能提供了理论基础。然而,NSC的应用也面临固有局限。Shen等^[111]综合比较后指出,尽管NSC分化能力更为专一,致瘤和免疫排斥风险低于ESC,但其功能恢复效果有限,且组织来源受限,尤其是在获取成体NSC时面临分离和扩增的技术难题,多巴胺产量较低。综合来看,NSC作为治疗PD的候选细胞,其优势在于相对较低的致瘤风险和多重的神经保护机制,但其在规模化生产和功能性神经元的替代效率上存在明显短板,这限制了其作为主流细胞产品的临床转化潜力。

随着干细胞生物学的发展,ESC因其强大的多能性成为了研究焦点,但其应用始终伴随着伦理与安全性的争议。Kriks等^[121]展示了通过优化分化方案,人类ESC能够高效地产生可移植的中脑多巴胺神经元。他们开发的基于底板的分化策略,通过添加SHH和经典Wnt信号通路的小分子激活剂,能够在11 d内获得中脑底板前体细胞,并在25 d内得到可以长期培养的多巴胺神经元。这项研究在多个PD动物模型中证明了这些细胞能够在体内存活、整合并完全逆转由6-羟基多巴胺诱导的旋转行为,且未观察到神经过度生长^[21]。由Piao等^[112]开发的基于ESC的多巴胺神经前体细胞产品MSK-DA01,通过严格的临床前

测试后,已获得美国食品药品监督管理局的临床试验许可,这标志着ESC疗法向临床迈出了关键一步。更为具体的临床转化前沿是2023年由Agnete Kirkeby及其团队^[113]报道的STEM-PD产品,这是第一个在GMP条件下生产的人类ESC衍生细胞产品。其临床前研究数据显示,STEM-PD在大鼠模型中不仅没有引起不良反应或肿瘤形成,而且能够在移植后正确投射神经元并逆转运动障碍,不同批次间效果一致,展现出良好的可规模化生产潜力^[113]。基于这些令人信服的结果,该产品已获批准在瑞典启动首次人体临床试验,旨在评估其在中度PD患者中的安全性和耐受性。然而,未充分分化的ESC在移植后有形成畸胎瘤的风险,这是临床转化中的主要安全障碍之一^[21]。另外,ESC作为异种移植可能引发免疫反应,需考虑免疫抑制治疗^[114]。综上所述,尽管ESC在分化效率和功能恢复上表现出色,但其固有的致瘤性风险、伦理争议以及潜在的免疫排斥问题,仍然是其临床广泛应用中不可回避的挑战。

为了规避伦理争议和免疫排斥问题,iPSC技术的出现为PD的细胞治疗开辟了全新的路径,但其自身的复杂性和风险也带来了新的挑战。Zeng和Couture^[115]高度评价了iPSC的潜力,认为它既拥有与ESC相似的分化多能性,又避免了伦理问题,尤其是通过体细胞重编程获得的患者特异性细胞,理论上可实现免疫兼容,避免异体移植的排斥反应。Kang等^[116]总结了利用患者特异性iPSC建立PD细胞模型的成就,这些模型成功模拟了 α -syn聚集和线粒体功能障碍等关键病理特征,为疾病机制研究和药物筛选提供了前所未有的工具。然而,Skidmore和Baker^[114]在综述中详细剖析了诱导多能干细胞在临床转化中面临的严峻挑战。他们指出,尽管自体iPSC移植在一项针对69岁PD患者的临床试验中显示了初步成效,移植细胞在未使用免疫抑制剂的情况下存活了2年,并显著提高了患者生活质量,但其高昂的成本是主要障碍,每例患者的治疗费用估计高达1~2百万英镑^[114]。此外,重编程过程中使用的病毒载体可能导致基因组整合和突变风险,而即使是自体细胞也可能因患者自身的病理环境而获得病理性特征。更为关键的是,不同患者基因差异巨大,需要定制化的培养方案,这极大地增加了生产复杂性和监管难度,使得大规模生产的一致性难以保证^[114]。因此,iPSC在个体化和疾病模型研究方面前景广阔,但

其高昂的成本、复杂的制造工艺以及潜在的遗传安全性问题,使得其在短期内成为广泛可及的临床治疗方案的可能性较低。

与前几种旨在直接替代神经元的策略不同, MSC因其独特的安全性和免疫调节特性,在PD治疗中占据了一个特殊且颇具潜力的位置。El-Sadik^[109]在综述中就强调了MSC的优势,指出了它们可以从骨髓、脂肪、脐带等易于获取的组织中被分离,在伦理和免疫方面不存在争议。该综述引用的研究证实,间充质干细胞能够产生神经生长因子和胶质细胞源性神经营养因子等多种神经营养因子,这些因子能够促进神经元存活、内源性细胞增殖和神经纤维再生。同时,它们还具有免疫调节功能,可能通过抗炎作用发挥神经保护作用,而临床观察到的改善也主要归因于这些支持作用而非直接的细胞替代^[109]。de Munter等^[117]汇总了多项动物和临床研究证据发现,未分化的MSC移植可保护大鼠免受6-羟基多巴胺的神经毒性影响,即减轻6-羟基多巴胺诱导的多巴胺能神经元丢失与运动功能障碍,该作用主要由MSC的旁分泌(神经营养因子等)及免疫调节功能介导。初步的临床研究显示,双侧自体骨髓来源的MSC移植至PD患者的侧脑室区,具有一定的安全性和临床改善效果^[117]。Rodriguez-Pallares等^[118]在综述中对MSC在PD治疗中的机制和策略进行了系统总结,认为其可通过旁分泌信号分泌神经保护因子,并能与神经前体细胞联合移植以提高移植神经元的存活率。同时,该综述也客观地指出了间充质干细胞的局限性,例如移植后存活时间较短、分化为功能性多巴胺能神经元的效率较低,其在人类体内的功能恢复依然有限^[118]。进一步研究确认, MSC不表达HLA-II类抗原,具有免疫抑制功能,在PD模型(如1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶诱导的大鼠)中通过脑内注射可缓解运动功能障碍^[119]。Tashima^[120]的研究揭示了MSC作为药物递送载体穿越血脑屏障的潜力,为未来的联合治疗策略提供了新思路。综上所述, MSC所具备的低免疫原性、低致瘤性、可及性优势及其多效免疫调节功能,确立了其作为帕金森病细胞治疗体系中不可或缺的协同与支持性干预手段的地位。MSC作用主要在于保护残存神经元、缓解神经炎症,而不是大规模替代丢失的细胞。虽然在直接的神经元替代功能上不及ESC和iPSC,但考虑到其经过长期临床验证的安全性优势, MSC可能在早期或轻度PD患者

的治疗中率先得到更广泛的应用。

综合比较这四种细胞类型,在致瘤性风险、免疫原性以及大规模生产的一致性这三个决定临床转化速度的关键维度上,各自的优劣势更为凸显。在致瘤性风险方面, ESC和iPSC因其多能性,如果分化不完全,残存的未分化细胞极易形成畸胎瘤,这一风险被Goodarzi等^[121]和Pires等^[122]在各自研究中反复强调为“主要风险”或“高风险”,而iPSC在重编程过程中引入的遗传和表观遗传改变进一步增加了这种不确定性。与之相对, NSC的致瘤风险被认为低于ESC,而MSC则几乎被所有文献一致评为“低致瘤性”或“无肿瘤形成风险”,这是其最突出的安全特征^[123]。在免疫原性方面, ESC作为异体细胞,移植后必然会引发免疫排斥,需要长期使用免疫抑制剂,这是一个重大的临床障碍^[111]。iPSC虽然在自体移植理论上能完美解决免疫排斥问题,但因其制造过程复杂、成本高昂,异体移植策略(通过建立HLA配型库)也正在探索中,且仍可能面临免疫反应^[114]。MSC因其低免疫原性和免疫调节功能,被誉为具有“免疫赦免”特性,自体或异体移植后均能获得较好的免疫耐受^[119]。NSC尤其是来源于成体的NSC,免疫原性也较低,但逊于MSC。在大规模生产的一致性方面, ESC因其相对稳定的基因组成熟的分化方案,被证明具有较好的可扩展性, Kirkeby等^[113]在STEM-PD研究中展示了ESC在不同批次间一致的生产能力,符合GMP标准。iPSC面临的最大挑战在其来源于不同患者,存在显著的表观遗传记忆和基因差异,导致不同细胞系的分化效率和特性不一,要实现标准化、规模化的生产难度极大,成本也极其高昂^[114]。NSC由于来源有限、扩增能力相对较弱,同样难以实现大规模、标准化的工业生产。MSC虽然易于分离和扩增,国际细胞治疗学会也提出了最小化鉴定标准(如表达CD105、CD73和CD90,不表达CD34、CD45和HLA-DR),但不同来源(骨髓、脂肪、脐带)的间充质干细胞在功能上存在异质性,在规模化生产中如何保证批次间功能的一致性仍是一个待解决的挑战^[124]。表2总结了ESC、iPSC、NSC以及MSC各自的优缺点。

综上所述,若充分考虑致瘤性风险、免疫原性以及大规模生产的一致性, ESC来源的细胞产品最有可能率先实现临床转化。尽管其存在免疫排斥和伦理争议,但也正因为这些挑战,针对ESC的研究投入最为集中,监管路径也相对明确。STEM-PD产品

表2 四种不同类型细胞的优点与缺点

Table 2 Strengths and weaknesses of four types of cells

细胞类型 Cell type	致瘤性风险 Tumorigenicity risk	免疫原性 Immunogenicity	大规模生产的一致性 Consistency of large-scale manufacturing
ESC	High risk	Chronic is required	Robust manufacturing consistency
iPSC	High risk	Immunorejection possible	Suboptimal batch-to-batch reproducibility
NSC	Low risk	Low immunogenicity	Suboptimal batch-to-batch reproducibility
MSC	Low risk	Minimal immunogenicity	Manufacturing consistency requires resolution

在 2023 年获批进入人体临床试验并取得积极的早期数据, 以及 MSK-DA01 获得 FDA 许可, 都强有力地证明了这一点^[112-113]。其生产过程的标准化程度和可重复性是目前其他细胞类型难以比拟的。然而, 这并不意味着 ESC 是唯一的答案。MSC 以其卓越的安全性, 在直接替代风险极高的 PD 早期治疗或作为移植手术的辅助治疗中, 其临床转化将更为迅速和广泛, 其“低风险”的特性使其被视为一种现实的治疗选择^[123]。iPSC 则代表了未来个性化精准医疗的方向, 但其高昂的成本和个体差异导致的生产复杂性, 决定了它在短期内无法像 ESC 或 MSC 那样实现大规模、标准化的临床推广^[114]。未来的发展路径很可能是多元化的: ESC 可能将率先填补细胞替代疗法的空白, MSC 将以“即用型”细胞药物的形式广泛应用于神经保护治疗, 而 iPSC 则将在攻克遗传性 PD 或需要进行基因矫正的特定患者群体中, 逐步展现其不可替代的价值。

4.7 致瘤性与安全性控制

PD 的细胞治疗历经数十年的探索, 从最初基于胎儿中脑组织的移植尝试逐步发展到今天以人多能干细胞为平台的精准再生医学策略, 这一历程充满了希望与挑战。尽管 iPSC 和 ESC 来源的多巴胺能神经元在动物模型乃至早期临床试验中展现出了令人鼓舞的治疗潜力, 但贯穿整个领域的核心安全忧虑, 即移植细胞在宿主体内形成畸胎瘤或发生不受控制的过度增殖, 始终是制约该疗法临床转化的关键瓶颈。在历史上, 由细胞悬液移植物生长导致一例患者极可能因第四脑室梗阻并继发脑干压迫死亡, 这一惨痛教训无疑为整个领域敲响了警钟^[125]。Rodrigues 等^[126]进一步强调了问题的普遍性, 他们认为虽然来源于胎儿的神经组织或成体干细胞在致瘤性方面似乎风险较小, 但其增殖和分化的灵活性不足。相反, ESC 等未分化细胞虽然具有更大的可塑性和对宿主免疫系统的相对耐受性, 但其不受控制的增

殖和肿瘤形成风险强烈限制了它们的应用^[126]。因此, 如何构建一套多层级、高效且可控的安全保障体系, 已成为当前和未来 PD 细胞治疗研究的重中之重。这就要求不仅要优化分化方案, 从源头上减少残留的多能细胞, 还必须植入主动的、可诱导的“安全开关”, 以在察觉异常时能够及时、彻底地清除风险细胞。同时, 借助基因编辑、免疫调控、智能纳米材料以及人工智能预测等前沿技术, 有望构建起从细胞源头到移植后监测的全链条安全防线。下面将系统梳理从早期临床警示到如今多学科融合的最新进展, 详述在控制畸胎瘤与过度增殖风险方面的各项前沿策略, 试图在总结现有成就的同时, 为未来的研究方向指明可能的路径。

从最基础的源头控制入手, 优化体外分化方案以最大程度地消除供体细胞群体中残留的具有多能性的未分化细胞, 被认为是降低畸胎瘤风险的首要防线。Gerlach 等^[125]提议为了降低畸胎瘤或肿瘤样团块的风险, 应当推荐在体外进行细胞分化后再进行脑内移植, 而不是直接移植未分化的细胞。这一认识在过去二十年里持续深化, 研究者们开发了各种复杂的方案来提升定向分化的效率。Ghorbani-Dalini 及其同事^[127]发表了一项针对人 iPSC 向定型内胚层分化的优化研究, 他们通过逐步优化激活素 A (activin A) 的浓度发现, 当使用 30 ng/mL 的 activin A 时, 最有利于促进定型内胚层分化, 且可以显著地下调多能性基因 *NANOG* 和 *OCT4* 的表达, 同时上调内胚层特异性基因 *SOX17* 和 *FOXA2* 的表达。该团队还尝试通过使用成分确定、无血清的添加剂来替换传统的胎牛血清, 并发现最佳策略是在诱导分化的第一天使用 0% 的无血清替代物, 第二天为 0.2%, 后续三天维持在 2% 的浓度, 这一调整显著提高了分化的效率^[127]。Ardila Riveros 等^[128]更进一步开发了一种在微流控芯片上自动化优化内胚层分化的系统, 通过在精确的时间点施加不同浓度的小分子化合物,

在 72 h 内成功将人多能干细胞从高表达 *OCT4* 的多能状态, 诱导为高表达 *FOXA2* 和 *SOX17* 的定型内胚层细胞, 展现了精密的时空调控在提升分化纯度方面的巨大潜力。这些研究表明, 系统性地优化分化条件, 包括生长因子浓度、培养基成分和培养微环境, 可以显著提高目的细胞的比例, 减少未分化细胞的残留, 从而在移植前就有效降低肿瘤形成的可能性。但需要正视的是, 即使最先进的分化方案也难以保证达到 100% 的纯度, 因此, 仅仅依靠改善分化是不够的, 必须在移植细胞中内置主动的“安全开关”机制。

在主动清除异常细胞的策略中, 自杀基因系统, 尤其是单纯疱疹病毒胸苷激酶 (herpes simplex virus thymidine kinase, HSVTK) 系统和诱导性 Caspase9 系统, 已经在临床前研究中得到了最为广泛的探索, 并逐步向临床转化迈出了坚实步伐。HSVTK 系统通过在移植细胞中表达病毒来源的酶, 该酶可以将前药更昔洛韦转化为毒性核苷类似物, 从而在 DNA 合成过程中阻止细胞分裂, 诱导细胞死亡。其优势在于效应机制明晰, 且已在血液系统恶性肿瘤的细胞治疗中积累了多年临床经验^[129]。Bonini 等^[130]将转导了 HSVTK 基因的供体淋巴细胞注入到 8 名接受过 T 细胞清除骨髓移植后复发或发生人类疱疹病毒诱导淋巴瘤的患者体内, 结果发现, 当其中 3 名患者出现移植物抗宿主病时, 给予更昔洛韦, 能够有效清除转导细胞并控制病情。然而, HSVTK 系统在 iPSC 领域的应用并非没有局限。Iwasawa 等^[131]尝试通过慢病毒载体和 CRISPR/Cas9 介导的定点整合, 在人多能干细胞中稳定表达 HSVTK 基因。他们发现, 高表达 HSVTK 对 iPSC 本身具有明显的毒性, 且在筛选和培养过程中, 转导细胞容易出现基因沉默, 导致其对更昔洛韦的敏感性降低^[131]。此外, Tey^[132]指出, HSVTK 是来源于病毒的蛋白, 本身具有免疫原性, 可能触发宿主 CD4 阳性和 CD8 阳性 T 细胞介导的免疫清除, 且其作用依赖于细胞分裂, 对于慢速分裂的肿瘤干细胞可能效果不佳。这些局限性促使研究者将目光投向了另一种更具优势的安全开关——诱导性 Caspase9 系统。

与 HSVTK 不同, 诱导性 Caspase9 系统的核心是利用了人体自身的凋亡机制, 具有更低的免疫原性和更快速的细胞清除能力。Straathof 等^[133]将人 Caspase9 基因与一个经过修饰的人 FKBP 蛋白融合,

构建成一个可由小分子二聚化药物诱导激活的融合蛋白。他们证明, 在体外和体内, 仅仅 10 nmol/L 的二聚化药物就能诱导超过 99% 的高表达该基因的 T 细胞发生凋亡, 且这一过程不依赖于细胞分裂^[133]。Di Stasi 等^[134]将这一系统推向了临床试验, 他们给予 5 名接受半相合造血干细胞移植后发生移植物抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD) 的患者 (年龄范围 3 到 17 岁) 输注转导诱导性 Caspase9 基因的供体 T 细胞, 并在出现 GVHD 后给予单次剂量的二聚化药物 AP1903。结果发现, 该药物可以在 30 min 内清除超过 90% 的修饰 T 细胞, 并有效终止了 GVHD, 且无复发^[134]。这一结果在整个细胞治疗领域引起了巨大轰动, 因为它提供了一种快速、高效且相对安全的体内清除策略。在 iPSC 领域, Wunderlich 等^[135]通过靶向双等位基因整合的方式, 将诱导性 Caspase9 自杀基因精确地插入到人 iPSC 的 AAVS1 安全港位点。他们的研究结果显示, 经过基因修饰的 iPSC 在体外能够正常分化, 而在给予诱导药物 AP1903 后, 不仅未分化的 iPSC 会被高效清除, 分化后的细胞同样也能被清除, 这为 iPSC 来源的细胞治疗提供了强大的安全保障^[135]。关于诱导性 Caspase9 的安全性和有效性, Jones 等^[129]认为诱导性 Caspase9 的快速起效特性使其非常适合用于控制突发的严重毒性事件, 如 GVHD 或细胞因子风暴, 而 HSVTK 由于起效较慢, 或许在某些需要保留部分移植细胞抗肿瘤效应的场景下仍有其价值。综上所述, 诱导性 Caspase9 系统因其快速、高效、非免疫原强的特点, 有潜力成为 PD 细胞治疗领域中配套 iPSC 或 ESC 来源移植细胞的首选安全开关。

除了基于代谢和凋亡途径的安全开关外, 利用光学或遗传等手段实现对细胞命运的精准控制, 也为控制移植细胞增殖提供了新颖的视角。光遗传学工具, 特别是能够响应特定波长光线而发生构象变化或蛋白结合/解离的模块, 被开发用于远程、无创地调控细胞行为。Wang 等^[136]报道了 LOVTRAP 系统, 这是一种基于植物光受体 LOV2 结构域的光诱导蛋白解离技术, 他们将目标蛋白的 A 片段与 LOV 域融合, 所得融合蛋白在暗态下表现出高亲和结合 (解离常数变化超过 150 倍), 而在蓝光照射下则迅速解离, 并成功应用该系统可逆地锚定蛋白于线粒体, 从而精密地调控细胞边缘的波动。尽管 LOVTRAP 系统本身主要用于基础研究领域中对蛋白定位和功能

的时空调控,但这一概念为设计光控的细胞增殖开关打开了大门。Mansouri等^[137]在综述中描述了利用AsLOV2域构建光控转位系统的方法,在黑暗条件下,AsLOV2蛋白与融合的转录因子通过核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)形成复合体滞留于细胞质,一旦施加蓝光照射,AsLOV2构象发生改变并释放转录因子,使其转入细胞核启动靶基因表达。将这种机制与诱导细胞凋亡或抑制增殖的基因相联系,理论上可以实现用一束光精准地“消灭”移植后异常增殖的细胞^[137]。此外,Zhu等^[138]设计了一种基于LOV2与CRY2蛋白的光控核定位系统,在蓝光下LOV2核心与CRY2VPR结合,将携带NLS的复合物转运入核,激活报告基因表达。这种可逆、灵敏的光开关系统,为未来在移植区域施加特定波长光线来实现对移植体命运的实时、可逆调控提供了强有力的概念验证。当然,光在脑组织中的穿透深度有限,如何有效将光传递到深部脑区是实际应用中的主要挑战,但这并不能掩盖这一策略在精细控制单个细胞或局部区域移植体增殖方面的巨大潜力。这些光遗传学工具与成熟的自杀基因系统互为补充,一个提供了生物化学层面的触发性清除,另一个则提供了物理光学层面的可逆性调控,共同构成了越来越丰富的细胞命运控制工具箱。

在探索消除异常增殖细胞的策略中,铁死亡的发现和诱导机制为临床前研究开辟了一条全新的路径。铁死亡是一种铁依赖性的、有别于经典凋亡的非凋亡性细胞死亡形式,其核心特征在于细胞内谷胱甘肽耗竭所导致的谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活,进而引发致命的脂质过氧化和膜损伤。Yu等^[139]指出铁死亡诱导剂如Erastin通过抑制细胞膜上的Xc系统,减少半胱氨酸摄取,导致谷胱甘肽合成受抑,最终使GPX4因底物不足而失活。鉴于许多肿瘤细胞,包括可能由未分化干细胞衍生的细胞,对铁死亡具有特定的敏感性,利用铁死亡诱导剂清除残留的多能细胞或恶性转化细胞成为一个极具吸引力的策略。Chen等^[140]强调铁死亡在肿瘤发生中具有双重作用,但其作为一种治疗手段,可以通过调控铁代谢、自由基产生和脂质过氧化来影响放化疗和免疫治疗的效果,并且已有大量研究在探索使用Sulfasalazine、Erastin、Artesunate等药物靶向铁死亡来治疗多种癌症。Zhao等^[141]指出在肝细胞癌中,索拉非尼可以通过抑制金属硫蛋白1G

来增强铁死亡,而Rb蛋白的功能缺失则会增加癌细胞对铁死亡的敏感性。Cheng等^[142]进一步总结了多种靶向不同节点的铁死亡诱导剂,包括靶向GPX4的RSL3和ML162,靶向DHODH的Brequinar,以及通过调节AMKP/mTOR/p70S6k通路促进铁蛋白降解来增加活性氧水平的二氢吡啶类衍生物DH。这些研究显示,系统性地使用铁死亡诱导剂,可以特异性地触发细胞内脂质过氧化链式反应,导致不可逆的膜损伤和细胞死亡,从而在理论上提供一种不同于传统凋亡途径的强力后备清除机制。在PD的细胞治疗背景下,如果在移植前或移植后检测到残留的多能细胞或异常增殖的迹象,使用已批准或处于临床试验的铁死亡诱导剂进行短期干预,或许能有效遏制肿瘤形成,同时尽量维持多巴胺能神经元的存活。然而,这一策略的核心挑战在于如何确保对异常细胞的选择性,因为正常的分化后神经细胞也可能具有一定的铁死亡敏感性。因此,未来的研究需要精准识别出多能细胞与分化后神经元在铁死亡信号通路中的差异,从而设计出更具选择性的干预方案,或者在移植细胞中同时引入铁死亡抵抗性的工程化改造,构建双层安全体系。

除了在细胞本身或基因层面构建安全机制外,通过微环境响应性的材料设计,从物理上隔离移植细胞并赋予其可控的清除特性,正成为细胞治疗安全策略中日益重要的组成部分。其中,基于海藻酸盐的微囊化技术是研究历史最长、应用最广的经典方案之一。Ma等^[143]提出了将细胞包裹在海藻酸钠-多聚赖氨酸的生物微囊中,可以简单、安全地实现移植后细胞免受宿主免疫排斥的目的,并强调了一个理想的微囊必须具备生物相容性、足够强度以及适当的通透性三大需求。然而,传统的海藻酸微囊在实际应用中面临着巨大的挑战。Noverraz等^[144]明确指出尽管海藻酸水凝胶对细胞具有极高的相容性,但其临床转化受限于体内机械耐久性不足、半透选择性缺陷以及低宿主生物相容性,这些缺陷往往引发囊周纤维化、细胞坏死和移植体功能丧失。为了应对这一局限,他们开发了携带有酮洛芬的海藻酸微囊,研究发现这种经抗炎药物修饰过的微囊可以显著减少移植后的纤维化反应,从而延长移植体存活时间并维持其功能^[144]。与此同时,微环境的响应性也在海藻酸微囊设计中得到考量。Morch等^[145]深入研究了不同二价离子(钙离子、钡离子、锶离子)对海藻酸微囊的关键性质的影响

后发现, 将传统的钙离子替换为钡离子, 可以提高G型海藻酸凝胶的尺寸稳定性和凝胶强度, 同时缩小微囊的尺寸并减弱对免疫球蛋白G的通透性。这种对微囊物理化学性质的精细调节, 为设计能够有效隔离宿主免疫细胞和抗体, 同时允许营养和氧气自由渗透的微囊提供了重要的理化依据^[145]。更进一步, 随着纳米技术和材料科学的发展, 肿瘤微环境响应性纳米载体为更精准地在体内释放“安全开关”提供了新的可能。Zhou等^[146]的综述系统探讨了如何利用肿瘤微环境独特的酸性、高谷胱甘肽浓度、缺氧和过量活性氧等特征, 来构建刺激响应性纳米粒子, 实现药物在肿瘤组织中的特异性释放。通过将这些纳米载体负载上文提到的诱导性Caspase9系统诱导药物、铁死亡诱导剂等有效成分, 再结合针对移植细胞可能具有的某些表面标志物设计的靶向分子, 就能够构建出一种可循环的、智能的“哨兵”系统^[146]。当移植物中出现极少数恶性转化细胞, 导致局部微环境改变时, 这些纳米载体就能响应性释放药物, 实现对异常细胞的原位、及时清除, 而对正常的大脑组织则影响甚微^[147]。

在增强安全性的另一个前沿方向中, 结合免疫编辑技术来构建具有免疫逃逸能力的“通用型”干细胞, 不仅可以抑制移植后的免疫排斥, 还有可能通过减少免疫压力来抑制细胞的异常增殖。而利用人工智能辅助的细胞行为预测模型, 则有望在移植前就对可能发生的风险进行预判和规避, 实现从被动防御向主动预判的范式转变。从免疫编辑来看, Shi等^[148]讨论了人多能干细胞免疫原性的复杂性。他指出, 虽然未分化的ESC因低表达MHC-I类、MHC-II类以及共刺激分子而被认为具有免疫特权, 但其分化后的衍生物却能触发宿主细胞和体液的免疫反应, 而自体iPSC理论上可以避免终身免疫抑制的副作用。然而, 在实际制备个体化iPSC过程中, 成本和质量难以统一, 因此构建通用的“低免疫原性”iPSC库成为了热点。Fredriksen等^[149]利用CRISPR/Cas9技术敲除主要组织相容性复合体, 构建了具有免疫逃逸能力的人ESC, 并将其移植至免疫功能正常的小鼠体内。尽管这些细胞在体外和体内初期的存活得以改善, 但最终在免疫健全的小鼠体内还是遭到了排斥^[149]。这一研究结果揭示仅仅敲除MHC可能不足以产生持久的免疫逃逸或控制细胞增殖, 免疫系统还有其他途径可以识别并清除这些异常细胞。关于人工智

能的应用, 进展则更为令人振奋。Ibrahim^[150]明确指出, 在过去的五年里, 人工智能模型已经能够以前所未有的精度预测细胞行为, 并实现实时干预, 机器学习还发现了大量此前未知的调控相互作用, 并加速了治疗策略的临床试验转化。Kim等^[151]建立了基于深度学习的模型, 用于根据成年干细胞的多项标记物表达模式来预测其多能性状态, 令人惊奇的是, 他们发现体外分化后的细胞表达趋势与深度学习模型的预测结果高度吻合。这提示, 通过结合高通量的单细胞多组学数据和强大的人工智能模型, 我们可推测在移植前就对每一批次的iPSC衍生的多巴胺能细胞进行“安检”, 识别出其中极少数与恶性转化相关的特定转录谱或代谢特征, 从而实现对移植物质量的精准把控。将免疫编辑后的“通用型”细胞与AI辅助的质控模型相结合, 有望从生产源头上筛选出最安全的细胞产品, 并通过对免疫微环境的交互调控, 构建一个对异常细胞生长不利的生态位, 从而将畸胎瘤风险的“事后清除”逐步转变为“源头预防”和“环境遏制”。

展望未来, PD的细胞治疗安全策略必然呈现出多层次、多模态、高度整合的发展趋势。从目前的研究脉络可以清晰地看到, 没有任何单一的“安全开关”或控制策略能够完美应对所有可能的致癌风险。基于诱导性Caspase9的自杀基因系统, 凭借其在临床试验中验证过的快速、高效清除能力, 以及相较于HSVTK更低的免疫原性, 很可能成为未来iPSC/ESC来源细胞治疗产品的标配“刹车”。然而, 其依赖于小分子诱导剂的使用, 而小分子药物可能无法在脑内达到有效浓度, 或者可能对患者全身产生未知影响, 这提示我们需要开发更局部、更细微的调控手段, 例如光遗传学。尽管光穿透深度受限, 但结合新兴的可植入式微型发光二极管或光纤技术, 实现深部脑区局部的光控基因表达已非天方夜谭。与此并行的是, 基于铁死亡诱导剂的化学清除策略, 为我们提供了另一条不依赖于经典凋亡通路的后备路线, 特别适用于那些对凋亡有抗性的肿瘤干细胞。这些化学策略与纳米递送系统相结合, 则能进一步升级其靶向性和响应性。鉴于PD细胞治疗的目标群体通常是中老年人, 他们可能对某些药物和免疫调控的耐受性较差, 因此开发一种整合了“无光-无毒”稳态、“毒性-响应”释放的智能系统显得尤为重要。在追求“隐形”细胞的同时, 也必须意识到被削弱的

免疫监视也可能导致恶性细胞的逃逸。因此,未来的理想策略或许是在移植细胞中保留一个“受控”的免疫原性窗口,使得在异常增殖早期,宿主的免疫系统就能部分参与清理,同时又不至于导致整个移植物被排斥。这需要对细胞进行精密的基因线路设计,例如将自杀基因的表达与细胞周期或特定转录因子的激活耦联。而人工智能的介入,特别是其强大的模式识别和预测能力,将为这种复杂的基因线路设计提供理论指导,帮助我们在浩瀚的基因组合空间中,快速筛选出最优的安全组合。可以预见,未来的临床试验将不再依赖单一的安全机制,而是采用一种由改良分化、基因编辑、嵌入式安全开关、免疫调控、响应性纳米递送以及智能监测共同构成的“防护盾”式动态安全体系,从而在最大化治疗效益的同时,将畸胎瘤和过度增殖的风险降至接近于零的水平。

5 展望

PD作为严重影响老年人生活质量的神经退行性疾病,其治疗研究一直是医学领域的重点。当前常规治疗方法虽能在一定程度上缓解症状,但无法从根本上阻止疾病进展。细胞治疗为PD的治疗带来了新的希望与方向,多种细胞类型在临床前及临床研究中展现出不同程度的治疗潜力,在补充多巴胺能神经元、调节免疫、促进神经保护与修复等方面,都取得了令人瞩目的成果。

在干细胞治疗PD领域,随着iPSC技术的成熟与细胞产品的开发,细胞移植的安全性与疗效已在小规模临床试验中得到初步验证。然而,当前临床试验的成果尚不显著,研究进展多集中于I、II期探索性实验,患者数据量较少,大规模临床治疗方案仍需研究者们进一步开发完善。同时,疗效的持久性仍需长期随访数据验证,标准化的细胞分化质控体系也亟待建立,这是确保细胞治疗稳定性与可靠性的关键所在。

参考文献 (References)

- [1] Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 139(S1): 318-324.
- [2] Qi S G, Yin P, Wang L H, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community-based study in china [J]. *Movement Disorders*, 2021, 36(12): 2940-2944.
- [3] Dorsey E R, Constantinescu R, Thompson J P, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 384-386.
- [4] Li G, Ma J F, Cui S S, et al. Parkinson's disease in china: a forty-year growing track of bedside work [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2019, 8: 22.
- [5] Raza C, Anjum R, Shakeel N U A. Parkinson's disease: mechanisms, translational models and management strategies [J]. *Life Sciences*, 2019, 226: 77-90.
- [6] Kalia L V, Lang A E. Parkinson disease in 2015: evolving basic, pathological and clinical concepts in PD [J]. *Nature Reviews*, 2016, 12(2): 65-66.
- [7] Heris R M, Shirvaliloo M, Abbaspour-Aghdam S, et al. The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson's disease treatment [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2022, 13(1): 371.
- [8] Im J H, Ha J H, Cho I S, et al. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study [J]. *Journal of Neurology*, 2003, 250(1): 90-96.
- [9] Vilaca-Faria H, Salgado A J, Teixeira F G. Mesenchymal stem cells-derived exosomes: a new possible therapeutic strategy for Parkinson's disease? [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 118.
- [10] Tarazi F I, Sahli Z T, Wolny M, et al. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 144(2): 123-133.
- [11] Unnisa A, Dua K, Kamal M A. Mechanism of mesenchymal stem cells as a multitarget disease-modifying therapy for Parkinson's disease [J]. *Current Neuropharmacology*, 2023, 21(4): 988-1000.
- [12] Barker R A, Lao-Kaim N P, Guzman N V, et al. The transeuro open-label trial of human fetal ventral mesencephalic transplantation in patients with moderate Parkinson's disease [J]. *Nature Biotechnology*, 2026, 44(1): 70-78.
- [13] Wang F, Sun Z W, Peng D Y, et al. Cell-therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 601.
- [14] Calvo B, Schembri-Wismayer P, Duran-Alonso M B. Age-related neurodegenerative diseases: a stem cell's perspective [J]. *Cells*, 2025, 14(5): 347.
- [15] Nguyen N M, Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1733.
- [16] Bertacchi M, Maharaux G, Loubat A, et al. Fgf8-mediated gene regulation affects regional identity in human cerebral organoids [J]. *eLife*, 2024, DOI: 10.7554/eLife.98096.
- [17] Sakowski S A, Chen K S. Stem cell therapy for central nervous system disorders: metabolic interactions between transplanted cells and local microenvironments [J]. *Neurobiology of Disease*, 2022, 173: 105842.
- [18] Oz T, Kaushik A, Kujawska M. Neural stem cells for Parkinson's disease management: challenges, nanobased support, and prospects [J]. *World Journal of Stem Cells*, 2023, 15(7): 687-700.
- [19] Madrazo I, Kopyov O, Avila-Rodriguez M A, et al. Transplantation of human neural progenitor cells (NPC) into putamina of parkinsonian patients: a case series study, safety and efficacy four years after surgery [J]. *Cell Transplantation*, 2019, 28(3): 269-285.
- [20] Jiang S Z, Wang H, Yang C X, et al. Phase 1 study of safety and preliminary efficacy of intranasal transplantation of human neural stem cells (ange-s003) in Parkinson's disease [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2024, 95(12): 1102-1111.

- [21] Kriks S, Shim J W, Piao J, et al. Dopamine neurons derived from human es cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 547-551.
- [22] Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, et al. Cell therapy for Parkinson's disease [J]. *Cell Transplantation*, 2017, 26(9): 1551-1559.
- [23] Ma Y, Tang C, Chaly T, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and (18)f-fdopa pet outcomes [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51(1): 7-15.
- [24] Lige L, Zengmin T. Transplantation of neural precursor cells in the treatment of Parkinson disease: an efficacy and safety analysis [J]. *Turkish Neurosurgery*, 2016, 26(3): 378-383.
- [25] Wang Y K, Zhu W W, Wu M H, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(1): 171-182.
- [26] Tabar V, Sarva H, Lozano A M, et al. Phase I trial of hes cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 978-983.
- [27] Liu Z, Cheung H H. Stem cell-based therapies for Parkinson disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(21): 8060.
- [28] Schweitzer J S, Song B, Herrington T M, et al. Personalized ipsc-derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): 1926-1932.
- [29] Fan Y, Winanto, Ng S Y. Replacing what's lost: a new era of stem cell therapy for Parkinson's disease [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2020, 9: 2.
- [30] Sawamoto N, Doi D, Nakanishi E, et al. Phase I/II trial of ips-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 971-977.
- [31] Garitaonandia I, Gonzalez R, Christiansen-Weber T, et al. Neural stem cell tumorigenicity and biodistribution assessment for phase I clinical trial in Parkinson's disease [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 34478.
- [32] Garitaonandia I, Gonzalez R, Sherman G, et al. Novel approach to stem cell therapy in Parkinson's disease [J]. *Stem Cells and Development*, 2018, 27(14): 951-957.
- [33] Chen Y, Shen J B, Ke K F, et al. Clinical potential and current progress of mesenchymal stem cells for Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Neurological Sciences*, 2020, 41(5): 1051-1061.
- [34] Ekrani S T, Mahmoudi M, Haghmorad D, et al. Manipulated mesenchymal stem cell therapy in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2024, 15(1): 476.
- [35] Volarevic A, Harrell C R, Arsenijevic A, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2025, 14(8): 600.
- [36] Zhuo Y, Li W S, Lu W, et al. TGF- β 1 mediates hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells improved neural functional recovery in Parkinson's disease models and patients [J]. *Military Medical Research*, 2024, 11(1): 48.
- [37] Lin Y Y, Chuang D M, Chi C Y, et al. Intranasal administration of mesenchymal stem cells overexpressing fgf21 demonstrates therapeutic potential in experimental Parkinson's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(2): e00501.
- [38] Trinh Q D, Mai H N, Pham D T. Application of mesenchymal stem cells for neurodegenerative diseases therapy discovery [J]. *Regenerative Therapy*, 2024, 26: 981-989.
- [39] Almutairi A, Alshehri N A, Al Subayyil A, et al. Human decidua basalis mesenchymal stem/stromal cells enhance anticancer properties of human natural killer cells, *in vitro* [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, 12: 1435484.
- [40] Lafuente J V, Sharma A, Feng L, et al. Nanowired delivery of mesenchymal stem cells with antioxidant compound h-290/51 reduces exacerbation of methamphetamine neurotoxicity in hot environment [J]. *Advances in Neurobiology*, 2023, 32: 317-352.
- [41] Venkataramana N K, Kumar S K, Balaraju S, et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease [J]. *Translational Research*, 2010, 155(2): 62-70.
- [42] Venkataramana N K, Pal R, Rao S A, et al. Bilateral transplantation of allogenic adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the subventricular zone of Parkinson's disease: a pilot clinical study [J]. *Stem Cells International*, 2012, 2012: 931902.
- [43] Canesi M, Giordano R, Lazzari L, et al. Finding a new therapeutic approach for no-option parkinsonisms: mesenchymal stromal cells for progressive supranuclear palsy [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2016, 14(1): 127.
- [44] Boika A, Aleinikava N, Chyzhyk V, et al. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period [J]. *Surgical Neurology International*, 2020, 11: 380.
- [45] Schiess M, Suescun J, Doursout M F, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell safety in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2021, 36(8): 1825-1834.
- [46] Shigematsu K, Komori N, Tahara K, et al. Repeated infusion of autologous adipose tissue-derived stem cells for Parkinson's disease [J]. *Acta neurologica Scandinavica*, 2022, 145(1): 119-122.
- [47] Vij R, Prossin A, Tripathy M, et al. Long-term, repeated doses of intravenous autologous mesenchymal stem cells for a patient with Parkinson's disease: a case report [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1257080.
- [48] Vij R, Kim H, Park H, et al. Safety and efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in elderly Parkinson's disease patients: an intermediate-size expanded access program [J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(2): 181-187.
- [49] Weber S, Menees K B, Park J, et al. Distinctive CD56^{dim} NK subset profiles and increased NKG2D expression in blood NK cells of Parkinson's disease patients [J]. *NPJ Parkinson's Disease*, 2024, 10(1): 36.
- [50] Zhang L, Zhang Y, Fan D. Pathological role of natural killer cells in Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 890816.
- [51] Xiong L L, Du R L, Niu R Z, et al. Single-cell rna sequencing reveals peripheral immunological features in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinson's Disease*, 2024, 10(1): 185.
- [52] Dong X, Li Y, Li Q, et al. Identification of immune signatures in Parkinson's disease based on co-expression networks [J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1090382.
- [53] Earls R H, Menees K B, Chung J, et al. Nk cells clear α -synuclein and the depletion of nk cells exacerbates synuclein pathology in a mouse model of α -synucleinopathy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(3): 1762-1771.

- [54] Jang S E, Qiu L, Chan L L, et al. Current status of stem cell-derived therapies for Parkinson's disease: from cell assessment and imaging modalities to clinical trials [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 558532.
- [55] Zuniga C H, Acosta B I, Menchaca R, et al. Treatment of Alzheimer's disease subjects with expanded non-genetically modified autologous natural killer cells (snk01): a phase I study [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2025, 17(1): 40.
- [56] Jamali F, Aldughmi M, Khasawneh M W, et al. A new tool for safety evaluation and a combination of measures for efficacy assessment of cotransplanting human allogenic neuronal stem cells and mesenchymal stem cells for the treatment of Parkinson disease: protocol for an interventional study [J]. *JMIR Research Protocols*, 2021, 10(10): e29695.
- [57] Chen H X, Liang F C, Gu P, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(4): 288.
- [58] Park T Y, Jeon J, Lee N, et al. Co-transplantation of autologous t(reg) cells in a cell therapy for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2023, 619(7970): 606-615.
- [59] Ma L, Yang X X, Huang X Y, et al. Dynamic three-dimensional culture enhances tunneling nanotubes-mediated mitochondrial transfer in mesenchymal stromal cells to accelerate wound healing [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 559.
- [60] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in alzheimer disease: where do we go from here? [J]. *Nature Reviews*, 2021, 17(3): 157-172.
- [61] Lee H G, Lee J H, Flausino L E, et al. Neuroinflammation: an astrocyte perspective [J]. *Science Translational Medicine*, 2023, 15(721): eadi7828.
- [62] Chou T W, Chang N P, Krishnagiri M, et al. Fibrillar α -synuclein induces neurotoxic astrocyte activation via rip kinase signaling and NF- κ B [J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(8): 756.
- [63] Goshi N, Morgan R K, Lein P J, et al. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 155.
- [64] Smajic S, Prada-Medina C A, Landoulsi Z, et al. Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a parkinson-specific neuronal state [J]. *Brain*, 2022, 145(3): 964-978.
- [65] Heiden D L, Monogue B, Ali M D H, et al. A functional role for α -synuclein in neuroimmune responses [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2023, 376: 578047.
- [66] Zhang C, Huang Z P, Huang X Y, et al. Plk2 disrupts autophagic flux to promote snca/ α -synuclein pathology [J]. *Autophagy*, 2025, 21(8): 1623-1643.
- [67] Friesen E L, Zhang Y T, Earnshaw R, et al. Bag5 promotes α -synuclein oligomer formation and functionally interacts with the autophagy adaptor protein p62 [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 716.
- [68] Xiao B, Zhou Z D, Chao Y X, et al. Pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Neurologic Clinics*, 2025, 43(2): 185-207.
- [69] Teleanu D M, Niculescu A G, Lungu I I, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 5938.
- [70] Dias V, Junn E, Mouradian M M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease [J]. *Journal of Parkinson's Disease*, 2013, 3(4): 461-491.
- [71] Youdim M B, Riederer P. The role of iron in senescence of dopaminergic neurons in Parkinson's disease [J]. *Journal of Neural Transmission*, 1993, 40: 57-67.
- [72] Henrich M T, Oertel W H, Surmeier D J, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: a key disease hallmark with therapeutic potential [J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2023, 18(1): 83.
- [73] Jin H, Kanthasamy A, Ghosh A, et al. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842(8): 1282-1294.
- [74] Wenker S D, Farias M I, Gradashi V, et al. Microglia-secreted tnf- α affects differentiation efficiency and viability of pluripotent stem cell-derived human dopaminergic precursors [J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0263021.
- [75] Olanow C W, Savolainen M, Chu Y, et al. Temporal evolution of microglia and α -synuclein accumulation following foetal grafting in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1690-1700.
- [76] Angot E, Steiner J A, Lema Tome C M, et al. A-synuclein cell-to-cell transfer and seeding in grafted dopaminergic neurons *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39465.
- [77] Cheng H Y, Anggelia M R, Lin C H, et al. Preconditioned mesenchymal stromal cells to improve allotransplantation outcome [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2325.
- [78] Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannoui C, et al. Multiplex genome-edited t-cell manufacturing platform for "off-the-shelf" adoptive T-cell immunotherapies [J]. *Cancer Research*, 2015, 75(18): 3853-3864.
- [79] Zeng X, Qin H. Stem cell transplantation for Parkinson's disease: current challenges and perspectives [J]. *Aging and Disease*, 2022, 13(6): 1652-1663.
- [80] Song J J, Oh S M, Kwon O C, et al. Cograftering astrocytes improves cell therapeutic outcomes in a Parkinson's disease model [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(1): 463-482.
- [81] Liu J Y, Liu C, Zhang J F, et al. A self-assembled α -synuclein nanoscavenger for Parkinson's disease [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 1533-1549.
- [82] Wang X J, Liu W G, Zhang Y H, et al. Effect of transplantation of c17.2 cells transfected with interleukin-10 gene on intracerebral immune response in rat model of Parkinson's disease [J]. *Neuroscience Letters*, 2007, 423(2): 95-99.
- [83] Tang C, Weissman I L, Drukker M. Immunogenicity of *in vitro* maintained and matured populations: potential barriers to engraftment of human pluripotent stem cell derivatives [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2013, 1029: 17-31.
- [84] Fairchild P J, Horton C, Lahiri P, et al. Beneath the sword of damocles: regenerative medicine and the shadow of immunogenicity [J]. *Regenerative Medicine*, 2016, 11(8): 817-829.
- [85] Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, et al. Immunosuppression modifications based on an immune response assay: results of a randomized, controlled trial [J]. *Transplantation*, 2015, 99(8): 1625-1632.
- [86] Choi H, Choi E J, Kim H J, et al. A walk through the development of human leukocyte antigen typing: from serologic techniques to next-generation sequencing [J]. *Clinical Transplantation and Research*, 2024, 38(4): 294-308.

- [87] Geo J A, Ameen R, Al Shemmari S, et al. Advancements in hla typing techniques and their impact on transplantation medicine [J]. *Medical Principles and Practice*, 2024, 33(3): 215-231.
- [88] Osborn T M, Hallett P J, Schumacher J M, et al. Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinson's disease patients [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 58.
- [89] Faden R R, Dawson L, Bateman-House A S, et al. Public stem cell banks: considerations of justice in stem cell research and therapy [J]. *The Hastings Center Report*, 2003, 33(6): 13-27.
- [90] Colman A, Burley J C. A legal and ethical tightrope. Science, ethics and legislation of stem cell research [J]. *EMBO Reports*, 2001, 2(1): 2-5.
- [91] Gornalusse G G, Hirata R K, Funk S E, et al. Hla-e-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by nk cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(8): 765-772.
- [92] Han X, Wang M, Duan S, et al. Generation of hypoimmunogenic human pluripotent stem cells [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(21): 10441-10446.
- [93] Flahou C, Morishima T, Takizawa H, et al. Fit-for-all ipsc-derived cell therapies and their evaluation in humanized mice with nk cell immunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 662360.
- [94] Meissner T B, Schulze H S, Dale S M. Immune editing: overcoming immune barriers in stem cell transplantation [J]. *Current Stem Cell Reports*, 2022, 8(4): 206-218.
- [95] Bohnen N I, Muller M L, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1747-1754.
- [96] Cattaneo C, Fabbrini A, Belvisi D, et al. Non-motor symptoms: the hidden face of Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2025, 15(1): 42.
- [97] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (recover) [J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(1): 90-99.
- [98] Chen Y, Li Y M, Huang J M, et al. Comparative study of nonmotor symptoms in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease [J]. *BMC Neurology*, 2025, 25(1): 213.
- [99] Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 2970-2979.
- [100] Honhar P, Ebrahimian Sadabad F, Tinaz S, et al. Clinical correlates of dopamine transporter availability in cross-sectional and longitudinal studies with [(18)f]fe-pe2i pet: independent validation with new insights [J]. *Brain Communications*, 2024, 6(5): fcae345.
- [101] Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression [J]. *JAMA*, 2002, 287(13): 1653-1661.
- [102] Joza S, Hu M T, Jung K Y, et al. Progression of clinical markers in prodromal Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: a multicentre study [J]. *Brain*, 2023, 146(8): 3258-3272.
- [103] Hong Z, Shi M, Chung K A, et al. Dj-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 3): 713-726.
- [104] Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. A-synuclein and dj-1 as potential biological fluid biomarkers for Parkinson's disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11(11): 4257-4266.
- [105] Shi M, Zabetian C P, Hancock A M, et al. Significance and confounders of peripheral dj-1 and α -synuclein in Parkinson's disease [J]. *Neuroscience Letters*, 2010, 480(1): 78-82.
- [106] Mollenhauer B. Status of current biofluid biomarkers in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2023, 10(S2): S18-S20.
- [107] Biglan K M, Holloway R G. Surrogate endpoints in Parkinson's disease research [J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2003, 3(4): 314-320.
- [108] Sanberg P R. Neural stem cells for Parkinson's disease: to protect and repair [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(29): 11869-11870.
- [109] El-Sadik A O. Potential sources of stem cells as a regenerative therapy for Parkinson's disease [J]. *Stem Cells and Cloning*, 2010, 3: 183-191.
- [110] Roybon L, Hjalt T, Christophersen N S, et al. Effects on differentiation of embryonic ventral midbrain progenitors by *lmx1a*, *msx1*, *ngn2*, and *pitx3* [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(14): 3644-3656.
- [111] Shen Y, Huang J S, Liu L, et al. A compendium of preparation and application of stem cells in Parkinson's disease: current status and future prospects [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8: 117.
- [112] Piao J, Zabierowski S, Dubose B N, et al. Preclinical efficacy and safety of a human embryonic stem cell-derived midbrain dopamine progenitor product, MSK-DA01 [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 217-229.e7.
- [113] Kirkeby A, Nelander J, Hoban D B, et al. Preclinical quality, safety, and efficacy of a human embryonic stem cell-derived product for the treatment of Parkinson's disease, stem-PD [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1299-1314.e9.
- [114] Skidmore S, Barker R A. Challenges in the clinical advancement of cell therapies for Parkinson's disease [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7(4): 370-386.
- [115] Zeng X, Couture L A. Pluripotent stem cells for Parkinson's disease: progress and challenges [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2013, 4(2): 25.
- [116] Kang J F, Tang B S, Guo J F. The progress of induced pluripotent stem cells as models of Parkinson's disease [J]. *Stem Cells International*, 2016, 2016: 4126214.
- [117] de Munter J P, Lee C, Wolters E. Cell based therapy in parkinsonism [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2013, 2(1): 13.
- [118] Rodriguez-Pallares J, Garcia-Garrote M, Parga J A, et al. Combined cell-based therapy strategies for the treatment of Parkinson's disease: focus on mesenchymal stromal cells [J]. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18(3): 478-484.
- [119] Ahrabi B, Tabatabaei Mirakabad F S, Niknazar S, et al. Photobiomodulation therapy and cell therapy improved Parkinson's diseases by neuro-regeneration and tremor inhibition [J]. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2022, 13: e28.
- [120] Tashima T. Mesenchymal stem cell (msc)-based drug delivery into the brain across the blood-brain barrier [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(2): 289.
- [121] Goodarzi P, Aghayan H R, Larijani B, et al. Stem cell-based approach for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Medical Jour-*

- nal of the Islamic Republic of Iran, 2015, 29: 168.
- [122] Pires A O, Teixeira F G, Mendes-Pinheiro B, et al. Old and new challenges in Parkinson's disease therapeutics [J]. *Progress in Neurobiology*, 2017, 156: 69-89.
- [123] Wang J, Tian Y, Shi X, et al. Safety and efficacy of cell transplantation on improving motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2022, 16: 849069.
- [124] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [125] Gerlach M, Braak H, Hartmann A, et al. Current state of stem cell research for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Journal of Neurology*, 2002, DOI: 10.1007/s00415-002-1307-y.
- [126] Rodrigues M C, Voltarelli J, Sanberg P R, et al. Recent progress in cell therapy for basal ganglia disorders with emphasis on menstrual blood transplantation in stroke [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2012, 36(1): 177-190.
- [127] Ghorbani-Dalini S, Azarpira N, Sangtarash M H, et al. Optimization of activin-a: a breakthrough in differentiation of human induced pluripotent stem cell into definitive endoderm [J]. *3 Biotech*, 2020, 10(5): 215.
- [128] Ardila Riveros J C, Blochinger A K, Atwell S, et al. Automated optimization of endoderm differentiation on chip [J]. *Lab on a Chip*, 2021, 21(23): 4685-4695.
- [129] Jones B S, Lamb L S, Goldman F, et al. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, 5: 254.
- [130] Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, et al. Hsv-tk gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia [J]. *Science*, 1997, 276(5319): 1719-1724.
- [131] Iwasawa C, Tamura R, Sugiura Y, et al. Increased cytotoxicity of herpes simplex virus thymidine kinase expression in human induced pluripotent stem cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4): 810.
- [132] Tey S K. Adoptive t-cell therapy: adverse events and safety switches [J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2014, 3(6): e17.
- [133] Straathof K C, Pule M A, Yotnda P, et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy [J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4247-4254.
- [134] Di Stasi A, Tey S K, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 365(18): 1673-1683.
- [135] Wunderlich S, Haase A, Merkert S, et al. Targeted biallelic integration of an inducible caspase 9 suicide gene in ipscs for safer therapies [J]. *Molecular Therapy*, 2022, 26: 84-94.
- [136] Wang H, Vilela M, Winkler A, et al. Lovtrap: an optogenetic system for photoinduced protein dissociation [J]. *Nature Methods*, 2016, 13(9): 755-758.
- [137] Mansouri M, Strittmatter T, Fussenegger M. Light-controlled mammalian cells and their therapeutic applications in synthetic biology [J]. *Advanced Science*, 2019, 6(1): 1800952.
- [138] Zhu C J, Wu Q, Sheng T, et al. Rationally designed approaches to augment CAR-T therapy for solid tumor treatment [J]. *Bioactive Materials*, 2024, 33: 377-395.
- [139] Yu H T, Guo P Y, Xie X Z, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(4): 648-657.
- [140] Chen X, Kang R, Kroemer G D, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer [J]. *Nature Reviews*, 2021, 18(5): 280-296.
- [141] Zhao L, Zhou X X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Communications*, 2022, 42(2): 88-116.
- [142] Cheng X X, Zhang J L, Xiao Y C, et al. Mitochondrial regulation of ferroptosis in cancer therapy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(12): 10037.
- [143] Ma X, He Y, Xiong Y. Biomicrocapsule membrane for cell and tissue transplantation [J]. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, 2000, 16(5): 267-269.
- [144] Noverraz F, Montanari E, Pimenta J, et al. Antifibrotic effect of ketoprofen-grafted alginate microcapsules in the transplantation of insulin producing cells [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2018, 29(6): 1932-1941.
- [145] Morch Y A, Donati I, Strand B L, et al. Effect of Ca^{2+} , Ba^{2+} , and Sr^{2+} on alginate microbeads [J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(5): 1471-1480.
- [146] Zhou W X, Jia Y J, Liu Y N, et al. Tumor microenvironment-based stimuli-responsive nanoparticles for controlled release of drugs in cancer therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2346.
- [147] He Q Y, Chen J, Yan J H, et al. Tumor microenvironment responsive drug delivery systems [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 15(4): 416-448.
- [148] Shi Y, Inoue H, Wu J C, et al. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress [J]. *Nature Reviews*, 2017, 16(2): 115-130.
- [149] Frederiksen H R, Glantz A, Vols K K, et al. Crispr-cas9 immune-evasive hescs are rejected following transplantation into immunocompetent mice [J]. *Frontiers in Genome Editing*, 2024, 6: 1403395.
- [150] Ibrahim B. Artificial intelligence in mitotic checkpoint modeling: Transforming our understanding of cellular division through machine learning and predictive biology [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2026, 27(1): bbaf729.
- [151] Kim H, Park K, Yon J M, et al. Predicting multipotency of human adult stem cells derived from various donors through deep learning [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 21614.