·综述·

人脐带间充质干细胞干预神经退行性变性疾病的研究进展Δ

徐红彩[1,2*],许玉珉[1,2,3#],刘诗雨[1,2],闫化雨[1,2],刘　源[1,2],杨　鑫[1,2],吴亚博[1,2](1.河南中医药大学第一附属医院脑病科,郑州　451200;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州　450046;3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心,郑州　451200)

中图分类号　R971;R741　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)03-0395-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.21

摘　要　人脐带间充质干细胞(hUC-MSC)作为一种细胞药物治疗策略,因其自我更新、多向分化及低免疫原性等优势,在神经退行性变性疾病(NDD)领域展现出显著的应用潜力。hUC-MSC主要通过归巢与分化、介导旁分泌与释放外泌体、免疫调节与抗炎等多重机制,有效干预阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化症等多种疾病模型的病理特征与神经功能。已开展的几项临床研究也初步验证了hUC-MSC的安全性与有效性。当前其研究仍面临免疫排斥反应尚需进一步观察、长期安全性有待评估、作用机制未完全阐明、临床试验推进缓慢等挑战。未来研究需构建hUC-MSC的药品化标准,深化其药理机制与临床试验,最终为NDD患者提供新的有效药物治疗选择。

关键词　人脐带间充质干细胞;神经退行性变性疾病;阿尔茨海默病;帕金森病;肌萎缩侧索硬化症;多发性硬化;归巢;外泌体

Research progress on the intervention of human umbilical cord mesenchymal stem cell in neurodegenerative disease

XU Hongcai[1,2], XU Yumin[1,2,3], LIU Shiyu[1,2], YAN Huayu[1,2], LIU Yuan[1,2], YANG Xin[1,2], WU Yabo[1,2] (1. Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 451200, China; 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Major Diseases in Henan Province, Zhengzhou 451200, China)

ABSTRACT　Human umbilical cord mesenchymal stem cell (hUC-MSC) as a cell-based therapeutic strategy have demonstrated significant application potential in the field of intervention for neurodegenerative disease (NDD) due to their advantages such as self-renewal, multi-directional differentiation, and low immunogenicity. hUC-MSC effectively intervenes in the pathological features and neurological functions of various disease models such as Alzheimer disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis primarily through multiple mechanisms such as homing and differentiation, mediating paracrine actions and releasing exosomes, as well as immune regulation and anti-inflammation. Some clinical studies have also preliminarily verified their safety and effectiveness. Currently, its research still faces challenges such as immune rejection reactions requiring further observation, long-term safety needing evaluation, mechanisms of action not being fully elucidated, and slow progress in clinical trials. Future research needs to establish pharmaceutical standards for hUC-MSC, deepen their pharmacological mechanisms and clinical trials, ultimately providing new and effective drug treatment options for patients with NDD.

KEYWORDS　human umbilical cord mesenchymal stem cell; neurodegenerative disease; Alzheimer disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis; multiple sclerosis; homing; exosome

神经退行性变性疾病(neurodegenerative disease,NDD)是指中枢或周围神经元结构和功能渐进性丧失、神经元凋亡的一类神经系统疾病。其临床表现具有较大的异质性,主要影响患者的认知、语言、运动、感觉等功能。常见的NDD包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)、帕金森病(Parkinson's disease,PD)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、多发性硬化症(multiple sclerosis,MS)等。根据世界卫生组织预测,2040年NDD将取代癌症成为人类第二大致死疾

Δ**基金项目**　国家科技重大专项课题(No.2024ZD0522202);河南省博士后基金项目(No.HN2022083);河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(No.SBGJ202302101);河南省科技发展计划项目(No.242102311255);河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项(No.2023ZXZX1004)

***第一作者**　硕士。研究方向:中西医防治脑病。E-mail:17837169557@163.com

\#**通信作者**　副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:中西医防治脑病。E-mail:xuyumin6688@163.com

病[1]。衰老是导致NDD发生发展的重要危险因素，神经系统中的衰老细胞随着患者年龄增长而逐渐累积，表现为增殖或再生能力丧失、代谢功能改变、抗凋亡能力下降以及分泌一系列致病活性分子，从而增加了NDD的发病风险[2]。由于神经元具有终末分化的本质特性，故其在受损后不能有效地自我更新，进而导致不可逆的神经功能受损。现有的干预手段多为缓解症状、提高患者日常生活能力等对症支持，尚缺乏积极有效的干预措施来延缓疾病进展。

人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cell，hUC-MSC）因具有高增殖、高分化和自我更新的潜能，近年来其移植已成为治疗NDD的有效策略之一。hUC-MSC通过减少β-淀粉样蛋白（β-amyloid，Aβ）斑块沉积和Tau蛋白聚集、调节炎症水平和氧化应激、促进神经元再生及调节免疫微环境，在NDD中展现出改善认知、运动功能及修复神经的潜力，且临床试验初步验证了其安全性和有效性。本文对hUC-MSC的作用机制及干预AD、PD、ALS、MS等NDD的研究进展进行综述，以期为临床治疗提供新的思路和方法。

1 hUC-MSC概述

间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）是一种多潜能基质细胞，因具有分化为神经细胞的潜力，其作为神经系统及NDD的干预策略得到了广泛的关注与研究；同时，MSC还能分泌多种生物活性分子[如生长因子、细胞因子和外泌体（exosome，Exo）]，释放抗炎细胞因子及调节免疫反应，促进细胞增殖、迁移和分化，从而实现对受损组织的修复[3]。hUC-MSC源自新生儿脐带，与成人MSC相比，其不但具备更强的细胞增殖、分化及免疫调节能力，而且安全性更高，并易于收集，为干细胞治疗领域的发展提供了新的可能性[4]。Qin等[5]研究发现，hUC-MSC分泌的Exo（即hUC-MSC-Exo）中过表达的微RNA（microRNA，miRNA，miR）-23a-3p可以调节磷酸肌醇3-激酶（phosphatidylinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，又称Akt）和T-box脑转录因子1/无翅型MMTV整合位点家族（wingless-type MMTV integration site family，Wnt）信号通路，促进少突胶质前体细胞分化为成熟的髓鞘形成细胞，增强髓鞘相关蛋白表达。这表明hUC-MSC-Exo具有促进中枢神经系统髓鞘再生的能力，展示了其治疗脱髓鞘疾病和NDD的优势。研究显示，在AD、PD和ALS等NDD的动物模型实验及临床试验中，hUC-MSC移植均被证实具有安全性和有效性[4]，这为干细胞的研究和应用提供了有力支持。

2 hUC-MSC干预NDD的潜在机制

2.1 归巢与分化

当机体发生缺血、缺氧、损伤等应激反应时，外源性的hUC-MSC会定向迁移至受损或炎症部位，并在局部发挥效应，这一过程被称为归巢[6]。hUC-MSC的归巢过程在细胞因子反应性和跨内皮迁移能力方面与白细胞相似。同时，hUC-MSC具有多向分化潜能，能在特定诱导条件下分化为功能性神经元或星形胶质细胞、少突胶质细胞等，这些细胞参与了免疫调节与氧化应激，进而推动了基于hUC-MSC的干预方式在基础研究及临床实践中的应用[4]。

2.2 介导旁分泌与释放Exo

hUC-MSC通过介导旁分泌功能，其分泌一系列生长因子、细胞因子、趋化因子、细胞外囊泡和各种酶，在细胞迁移和免疫调节中发挥了重要作用。其中Exo是由细胞分泌产生的脂质囊泡，由早期内体形成内囊泡，与细胞膜融合后释放到细胞外，被微环境中的靶细胞摄取或通过体液运送到身体各个部位。Exo含有丰富的脂质、蛋白质、核酸，不仅在细胞间物质信息的传递中发挥关键效能，还可在病理条件下作为诊断性生物标志物和治疗载体[7]。hUC-MSC-Exo可通过抑制神经细胞凋亡、促进轴突再生、维持神经元数量、重塑神经组织、减轻组织损伤和功能丧失，进而发挥神经保护作用[8]。血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）是一种位于血液和大脑之间的高度选择性半透膜，其根据大脑的生理需要选择性调控微分子和大分子进入脑组织；而Exo是一种直径为40～160 nm的细胞外囊泡，可通过受体介导的胞吞转运作用穿过BBB，将其携带的功能性蛋白、核酸等活性成分递送至中枢神经系统靶细胞，从而为NDD的治疗提供了能够穿越BBB、靶向中枢神经系统的治疗策略[9]。

2.3 免疫调节与抗炎

hUC-MSC可通过细胞间直接接触或旁分泌作用调节免疫细胞活性，维持局部微环境稳态。hUC-MSC能抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞、Tfh细胞等免疫细胞的增殖，诱导巨噬细胞从促炎表型分化为抗炎表型，并通过分泌抗炎性细胞因子如白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、IL-10，抑制促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β、IL-8等的表达，减轻炎症和氧化应激，抑制细胞凋亡，并促进受损神经细胞的修复与再生[10-11]。Zhou等[12]研究发现，通过向PD模型小鼠移植hUC-MSC，能抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体，减少TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17等促炎性细胞因子的表达，其潜在机制可能是通过抑制小胶质细胞活化和炎症反应，改善PD小鼠黑质多巴胺能神经元损伤。

3 hUC-MSC干预NDD的作用研究

3.1 hUC-MSC干预AD的作用研究

AD是一种最常见、发病率最高的NDD，表现为渐进性认知功能受损和精神行为异常。Aβ聚集、Tau蛋白异常磷酸化引发的神经纤维缠结以及神经元的广泛丢失是AD的典型病理特征。我国AD的发病率和死亡率逐年上升，现已成为居民第五大死因；晚期AD给患者带来了巨大的生活痛苦与经济负担，已成为重大公共卫生挑战[13]。研究证实，Aβ沉积及神经胶质细胞释放的促炎性细胞因子可致突触可塑性受损[14]，而hUC-MSC移植

可减轻突触受损并改善认知功能，为延缓AD进展提供了新思路。Doshmanziari等[14]等发现，对AD大鼠脑内移植hUC-MSC后，可改善其学习记忆能力；进一步的研究显示，hUC-MSC能够穿过BBB作用于海马，减少Aβ沉积及海马神经元凋亡，同时上调与突触发生和神经再生相关的关键蛋白——突触素和生长相关蛋白43的表达，从而改善突触功能并增强神经元活性。

Ma等[15]在上述研究基础上发现，膜糖蛋白53联合初代hUC-MSC移植可减少AD小鼠Aβ沉积和Tau过度磷酸化，促进神经发生，并通过激活核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号转导来抑制神经胶质细胞活化和氧化应激。与单独hUC-MSC移植相比，hUC-MSC与膜糖蛋白53联合后移植在AD小鼠脑内表现出更高的存活率，在改善小鼠认知、减轻神经元损失和促进神经发生方面表现出更大潜力。Jeong等[16]通过静脉注射脑啡肽酶（enkephalinase，*NEP*）基因修饰的hUC-MSC至$A\beta_{1-42}$诱导的AD模型小鼠，发现*NEP*修饰组在降低小鼠海马*β*-淀粉样前体蛋白切割酶、胶质纤维酸性蛋白和离子化钙结合适配分子1水平以及增加脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、神经元核抗原抗体和NEP蛋白表达方面，比单独应用hUC-MSC组的效果更佳，但二者对认知功能的改善差异无统计学意义。此外，该研究还发现，静脉注射hUC-MSC难以迁移至大脑，但hUC-MSC-Exo能透过BBB到达中枢神经系统发挥作用。Chen等[17]发现，hUC-MSC-Exo能有效保护SH-SY5Y细胞免受$A\beta_{1-42}$的损害，并降低细胞凋亡水平；同时，抑制miR-211-5p可增强Exo对AD模型细胞的保护作用，减少Aβ肽降解酶NEP的损伤。Lim等[18]研究发现，hUC-MSC能够减少Tau蛋白的过度磷酸化，改善AD模型小鼠的认知功能；进一步实验证实，hUC-MSC-Exo中的关键因子半乳糖凝集素3（galactin-3，GAL-3）能通过降低糖原合酶激酶3β活性来减少Tau蛋白磷酸化，并直接与Tau蛋白结合，抑制其异常聚集。该研究提示hUC-MSC及其Exo中的GAL-3和miR-211-5p可作为抗AD的潜在干预靶点及干预方法。

hUC-MSC与其他干细胞相比，具有取材方便、获得率高、易培养、低免疫原性等优势，但其靶向性和归巢性仍有待改进。有学者将预组装的Fe_3O_4纳米粒子包被聚多巴胺（polydopamine，PDA）外壳制成一种生物纳米材料——Fe_3O_4@PDA纳米颗粒（Fe_3O_4@PDA NP），并将其与hUC-MSC混合，经尾静脉注射入AD模型小鼠体内，发现该复合材料凭借良好的生物相容性以及在磁场作用下的强靶向性可弥补hUC-MSC的劣势。该研究结果显示，Fe_3O_4@PDA NP标记的hUC-MSC组小鼠较其他组小鼠的平均逃避潜伏时间更短、记忆能力恢复得更为显著；其作用机制可能是上调海马淀粉样前体蛋白、BDNF前体及突触素的表达，减少Aβ沉积及Tau蛋白磷酸化，促进神经发生和突触可塑性重塑，最终改善AD小鼠的记忆能力。这提示Fe_3O_4@PDA NP能增强干细胞靶向受损部位的能力，进而改善AD认知障碍[19]。

一项临床研究通过侧脑室内注射hUC-MSC干预9名轻至中度AD患者，旨在评估该干预方案的安全性和耐受性。结果显示，注射hUC-MSC后患者会出现短暂的发热、恶心、呕吐等不良反应，但这些不良反应在36 h内可自行消退，表明该干预方案具有较好的可行性、安全性及耐受性[20]。进一步分析该9名患者的脑脊液样本发现，与注射生理盐水的对照组患者相比，其脑脊液中TNF-α、IL-1β、IL-6和C反应蛋白的水平有所上升，这可能是导致其短暂发热反应的原因。因此，需开展进一步研究以减少hUC-MSC注射后的不良反应，从而提高其抗AD的安全性和疗效[21]。

3.2 hUC-MSC干预PD的作用研究

PD的关键病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失和神经元内*α*-突触核蛋白（*α*-synuclein，*α*-syn）的错误折叠和聚集。PD患者主要表现为行动迟缓、肢体僵硬、静止性震颤和姿势不稳等运动症状和认知障碍、感觉异常、焦虑、抑郁等非运动症状。现有临床治疗以左旋多巴制剂及手术为主要手段，虽然可部分改善患者的震颤和强直症状，但并不能有效阻止病情进展，且手术风险相对较高。为延缓多巴胺能神经元丢失，研究者提出以干细胞疗法干预PD，并开展了多项基础与临床研究。Sun等[22]采用hUC-MSC鼻饲PD模型小鼠，通过干预肠道菌群相关的脑-肠轴，可减少变形菌门、肠杆菌科和埃希氏菌属等炎症菌群，降低小鼠血清和结肠中TNF-α、IL-6、脂多糖等促炎性细胞因子水平，抑制核因子κB的表达，修复肠道屏障功能，保护多巴胺能神经元，进而改善PD运动障碍。He等[23]通过细胞及动物实验发现，hUC-MSC来源的细胞外囊泡能减轻6-羟基多巴胺诱导的多巴胺能神经元损伤，激活Wnt/*β*-连环蛋白信号通路，上调特殊富含AT序列结合蛋白1的表达，调节细胞自噬，从而在PD小鼠中发挥神经保护作用。

Exo中含有多种生物活性分子，包括蛋白质、脂质和RNA等，在体内通过BBB到达黑质，从而改善多巴胺能神经元损伤。Chen等[24]采用6-羟基多巴胺诱导的SH-SY5Y细胞作为PD模型，发现hUC-MSC-Exo可增加自噬标志物微管相关蛋白1轻链3B-Ⅱ/Ⅰ和Beclin-1蛋白的表达，减少细胞凋亡，从而改善PD模型大鼠的病理损伤。Zhang等[25]研究指出，对PD大鼠静脉注射和侧脑室注射hUC-MSC-Exo可增加大鼠纹状体中多巴胺及其代谢物的浓度，抑制小胶质细胞介导的炎症反应，减轻神经元损伤。Huang等[26]对PD小鼠进行hUC-MSC-Exo鼻腔给药，发现hUC-MSC-Exo可穿过BBB被细胞内吞，从而减少嗅球神经元损伤和黑质多巴胺能神经元丢失，抑制小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活，降低脑内神经炎症水平，进而改善PD小鼠的运动和非运动功能。Geng等[27]研究发现，N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine，m6A）去甲基化酶肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-

associated protein，FTO）的上调会通过m6A依赖的方式加剧多巴胺能神经元死亡；hUC-MSC-Exo可将靶向FTO的干扰小RNA递送至PD小鼠的纹状体中，显著抑制α-syn表达和多巴胺能神经元损伤，并增加小鼠大脑中多巴胺合成的关键酶——酪氨酸羟化酶的表达，干预PD进展。

hUC-MSC不仅具有迁移、分化和神经营养的特性，还可以作为BDNF的递送载体有效地穿透BBB，将其输送到脑组织中发挥作用。有研究发现，移植经过BDNF修饰的hUC-MSC分化而来的多巴胺能神经元，可有效改善PD大鼠的阿扑吗啡诱导旋转行为，其机制可能是通过调节BDNF/原肌球蛋白激酶受体B和PI3K/Akt信号通路发挥了抗炎、神经保护的作用[28]。这为神经营养因子通过干细胞穿透BBB治疗神经系统疾病提供了新的可行方向。

3.3 hUC-MSC干预ALS的作用研究

ALS的主要症状包括进行性肌无力、肌束颤动、肌萎缩、延髓麻痹和认知能力下降等。尽管其发病机制尚不明确，但错误折叠蛋白聚集、氧化应激损伤、线粒体功能障碍及神经炎症已被证明是其主要病理特征[29]。目前，临床仅能通过利鲁唑和依达拉奉等药物延缓ALS进展，但疗效有限。越来越多的证据表明，异常活化的小胶质细胞和星形胶质细胞是ALS进展的关键因素[30]，而hUC-MSC可通过旁分泌信号抑制胶质细胞的异常活化，从而减少运动神经元损伤，这一机制已在多项ALS临床前模型中得到验证。Wang等[31]通过基因转染技术将*BDNF*过表达于hUC-MSC来源的运动神经元，并将其移植至ALS小鼠模型中，发现其能提高小鼠脑内胆碱乙酰转移酶和运动神经元及胰腺同源盒蛋白1的表达水平，促进组织相容性复合体和微管相关蛋白的共表达，改善ALS小鼠的运动功能，并延长其生存时间。Kook等[32]对*SOD1 G^{93}A*转基因小鼠（一种常用于研究ALS的小鼠模型）腓肠肌重复肌内注射hUC-MSC，发现hUC-MSC能通过降低C2C12成肌细胞中的活性氧水平，激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶，抑制一氧化氮合酶/一氧化氮信号通路，增强p70核糖体S6激酶磷酸化，从而促进蛋白质合成，改善小鼠的骨骼肌肉萎缩和运动功能，延长其生存期。综上所述，hUC-MSC能通过调控神经免疫炎症、氧化应激、胆碱能系统，对ALS模型动物发挥神经保护作用。

近年研究表明，MSC的许多治疗作用并非源自细胞直接分化或替代，而是由其分泌的旁分泌因子介导的。这些旁分泌因子称为MSC条件培养基（conditioned medium，CM），能够通过旁分泌机制刺激内源性修复、促进血管与动脉生成，并减少细胞凋亡[33]。与直接MSC移植相比，MSC-CM中没有细胞成分，能够降低输注毒性、免疫原性、致瘤性等潜在风险，同时在给药剂量和给药方式上更为灵活，为脑部疾病提供了一种很有前途的无细胞干预方法[33]。Tang等[34]发现，对*SOD1 G^{93}A*转基因小鼠静脉注射hUC-MSC-CM能够有效延长其发病后生存期，降低小鼠脊髓中促炎性细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β的水平，抑制离子化钙结合适配分子1、胶质纤维酸性蛋白表达，减少炎症反应并抑制星形胶质细胞增生，为hUC-MSC-CM在ALS中的应用提供了实验依据。

TDP-43蛋白的错误定位和聚集与ALS相关，为探究其干预策略，Lan等[35]用hUC-MSC-CM处理TDP-43 M337V突变细胞24 h，发现hUC-MSC-CM能显著提升细胞活力并减少活性氧、丙二醛、4-羟基壬烯醛等氧化应激损伤标志物；其保护机制与激活Nrf-2/血红素加氧酶1信号通路、增强抗氧化作用密切相关。这表明hUC-MSC-CM可能成为干细胞干预ALS的一种潜在替代方案。

来自波兰的一项临床研究进一步验证了hUC-MSC疗法的有效性和安全性——接受hUC-MSC鞘内注射与利鲁唑联合治疗的患者，其总生存期相较于仅接受利鲁唑治疗的对照组患者几乎翻倍，且在6个月后的ALS功能评定量表评分中也表现出显著的改善效果[36]。

上述这些积极的结果均显示了MSC在干预ALS方面的潜力。然而，目前对hUC-MSC在体内的作用机制尚不完全清楚，未来的研究应进一步深入探索，并挖掘其与临床常用药物（如利鲁唑、依达拉奉）联合使用的效果，以期为ALS提供更有效的治疗方案。

3.4 hUC-MSC干预MS的作用研究

MS是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘为主要特点的自身免疫性疾病，目前的主要治疗手段包括急性期的类固醇皮质激素冲击治疗和缓解期的疾病修饰治疗，但这些治疗手段对神经修复和进展型MS的疗效有限。MSC可分泌多种细胞因子，促进少突胶质细胞和神经元发育，在髓鞘再生中能发挥至关重要的作用[37]。血管细胞黏附分子1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）主要表达于内皮细胞及部分MSC表面，通过促进免疫细胞黏附、穿过血管壁进入炎症部位，参与免疫反应的调节；而采用VCAM-1阳性表达的hUC-MSC干预实验性变态反应性脑脊髓炎（experimental allergic encephalomyelitis，EAE）小鼠（最广泛使用的MS动物模型），能有效缓解小鼠瘫痪症状，在降低核因子κB和IL-17等炎症因子水平、抑制胶质细胞活化方面优于VCAM-1阴性对照组[38]。调节性T细胞（regulatory T cells，Tregs）在维持免疫耐受中发挥着关键作用，其功能异常与MS有关。研究发现，经干扰素-γ预处理的hUC-MSC能够通过调控叉头框蛋白P3/维甲酸相关孤儿受体γt/信号转导与转录激活因子3信号通路，调节辅助性T细胞17/Tregs平衡，提高IL-10水平并降低IL-17水平，从而减轻EAE小鼠的炎症反应[38]。在此基础上，Mohammadzadeh等[39]对EAE小鼠尾静脉注射hUC-MSC-Exo后发现，hUC-MSC-Exo可显著提升Foxp3^{+}CD4^{+}Tregs表面淋巴细胞激活基因3的表达，抑制免疫细胞增殖，降低IL-17、干扰素-γ、核因子κB（p65）水平，通过

抗炎和免疫调节减轻MS模型小鼠的脑组织受损程度。有学者开展临床研究，向35名MS患者静脉和鞘内注射hUC-MSC后发现，治疗12个月后患者的运动功能、影像学指标、心理和认知功能以及睡眠质量均较治疗前明显改善；hUC-MSC是通过上调Tregs水平，下调TNF-α、抗原加工相关转运蛋白1和miR-142的表达来调节免疫功能，且注射2次的疗效更佳[40]。上述研究结果表明，hUC-MSC及其Exo能通过免疫调节、抗炎及促进神经修复等多重机制，在MS的基础研究和临床治疗中展现出良好的安全性及有效性，但其最佳干预剂量有待进一步研究和探索。

4 总结与展望

本文总结了hUC-MSC干预NDD的研究进展，涵盖基础研究与初步临床探索，发现hUC-MSC可通过归巢、细胞分化、分泌Exo、调节信号通路、减轻神经炎症和氧化应激来保护神经元，发挥多靶点干预NDD的作用。目前，hUC-MSC在NDD的干预方面正逐渐从基础研究向临床研究转化，面临着一些挑战和亟须解决的问题：(1)免疫排斥反应——尽管hUC-MSC的免疫原性低，但其移植后的长期免疫排斥反应仍需进一步观察；(2)长期安全性——除免疫排斥反应外，高剂量输注hUC-MSC可能诱发弥散性血管内凝血，且存在异常分化或肿瘤形成的潜在风险，仍需通过后续研究持续评估；(3)作用机制未完全阐明——目前对hUC-MSC作用机制的研究仍不完善，制约了标准化药物的评价与开发；(4)临床试验推进缓慢——目前开展的临床试验规模有限，且多为初步研究，面临生物个体的复杂性、伦理、安全性等诸多挑战，尚需开展大规模、多中心的临床研究，并进行系统的循证评价，以验证hUC-MSC干预NDD的安全性和有效性，从而确立最佳给药方案。未来研究应致力于构建hUC-MSC的药品化标准，包括建立规范的生产工艺、严格的质量控制体系以及明确的给药途径与治疗方案，并通过深入的药理机制研究与严谨的临床试验设计，推动其从实验性干预向临床治疗的进一步转化，最终为NDD患者提供新的有效药物治疗选择。

参考文献

[1] MURRAY C J L. Findings from the global burden of disease study 2021[J]. Lancet，2024，403(10440)：2259-2262.

[2] LIU R M. Aging，cellular senescence，and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci，2022，23(4)：1989.

[3] YAO P P，ZHOU L P，ZHU L J，et al. Mesenchymal stem cells：a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases[J]. Eur Neurol，2020，83(3)：235-241.

[4] UM S，HA J，CHOI S J，et al. Prospects for the therapeutic development of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells[J]. World J Stem Cells，2020，12(12)：1511-1528.

[5] QIN D Q，WANG C J，LI D，et al. Exosomal miR-23a-3p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promotes remyelination in central nervous system demyelinating diseases by targeting TBR1/Wnt pathway[J]. J Biol Chem，2024，300(1)：105487.

[6] WANG B Y，ZHANG X，LI T T，et al. Ultrasound-assisted homing of human umbilical cord mesenchymal stem cells promotes recovery from acute respiratory distress syndrome[J]. Stem Cell Res Ther，2025，16(1)：407.

[7] GIOVANNELLI L，BARI E，JOMMI C，et al. Mesenchymal stem cell secretome and extracellular vesicles for neurodegenerative diseases：risk-benefit profile and next steps for the market access[J]. Bioact Mater，2023，29：16-35.

[8] FAYAZI N，SHEYKHHASAN M，SOLEIMANI ASL S，et al. Stem cell-derived exosomes：a new strategy of neurodegenerative disease treatment[J]. Mol Neurobiol，2021，58(7)：3494-3514.

[9] ABDELSALAM M，AHMED M，OSAID Z，et al. Insights into exosome transport through the blood-brain barrier and the potential therapeutical applications in brain diseases[J]. Pharmaceuticals，2023，16(4)：571.

[10] WANG Y，FANG J K，LIU B M，et al. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses[J]. Cell Stem Cell，2022，29(11)：1515-1530.

[11] MONTEMURRO T，VIGANÒ M，RAGNI E，et al. Angiogenic and anti-inflammatory properties of mesenchymal stem cells from cord blood：soluble factors and extracellular vesicles for cell regeneration[J]. Eur J Cell Biol，2016，95(6/7)：228-238.

[12] ZHOU L P，WANG X Z，WANG X Y，et al. Neuroprotective effects of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in PD mice via centrally and peripherally suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory responses[J]. Biomed Pharmacother，2022，153：113535.

[13] 王刚，齐金蕾，刘馨雅，等. 中国阿尔茨海默病报告2024[J]. 诊断学理论与实践，2024，23(3)：219-256.

[14] DOSHMANZIARI M，SHIRIAN S，KOUCHAKIAN M R，et al. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Heliyon，2021，7(9)：e07996.

[15] MA S S，ZHOU X K，WANG Y P，et al. MG53 protein rejuvenates HUC-MSCs and facilitates their therapeutic effects in AD mice by activating Nrf2 signaling pathway[J]. Redox Biol，2022，53：102325.

[16] JEONG H，KIM O J，OH S H，et al. Extracellular vesicles released from neprilysin gene-modified human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell enhance therapeutic effects in an Alzheimer's disease animal model[J]. Stem Cells Int，2021，2021：5548630.

[17] CHEN H J，HUANG Z Q，LEI A D，et al. miRNA-211-5p inhibition enhances the protective effect of hucMSC-derived exosome in $A\beta_{(1-40)}$-induced SH-SY5Y cells by increasing NEP expression[J]. J Biochem Mol Toxicol，2024，38(1)：e23624.

[18] LIM H，LEE D，CHOI W K，et al. Galectin-3 secreted by

human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells reduces aberrant tau phosphorylation in an Alzheimer's disease model[J]. Stem Cells Int,2020,2020:8878412.

[19] WANG Y X,JIANG J L,FU X Q,et al. Fe_3O_4@polydopamine nanoparticle-loaded human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the cognitive function in Alzheimer's disease mice by promoting hippocampal neurogenesis[J]. Nanomedicine,2022,40:102507.

[20] KIM H J,CHO K R,JANG H,et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase Ⅰ clinical trial[J]. Alzheimers Res Ther,2021,13(1):154.

[21] MYEONG S H,KIM H,LEE N K,et al. Intracerebroventricular administration of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells induces transient inflammation in a transgenic mouse model and patients with Alzheimer's disease[J]. Biomedicines,2022,10(3):563.

[22] SUN Z Q,GU P,XU H J,et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve locomotor function in Parkinson's disease mouse model through regulating intestinal microorganisms[J]. Front Cell Dev Biol,2022,9:808905.

[23] HE Y,LI R C,YU Y X,et al. HucMSC extracellular vesicles increase SATB 1 to activate the Wnt/β-catenin pathway in 6-OHDA-induced Parkinson's disease model[J]. IUBMB Life,2024,76(12):1154-1174.

[24] 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 Dis,2020,11(4):288.

[25] ZHANG Z X,ZHOU Y J,GU P,et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate Parkinson's disease and neuronal damage through inhibition of microglia[J]. Neural Regen Res,2023,18(10):2291-2300.

[26] HUANG W X,ZHANG T,LI X D,et al. Intranasal administration of umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes alleviates Parkinson's disease[J]. Neuroscience,2024,549:1-12.

[27] GENG Y,LONG X Y,ZHANG Y T,et al. FTO-targeted siRNA delivery by MSC-derived exosomes synergistically alleviates dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease via m6A-dependent regulation of ATM mRNA[J]. J Transl Med,2023,21(1):652.

[28] WANG C C,HU X M,LONG Y F,et al. Treatment of Parkinson's disease model with human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with BDNF[J]. Life Sci,2024,356:123014.

[29] GOUTMAN S A,HARDIMAN O,AL-CHALABI A,et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet Neurol,2022,21(5):480-493.

[30] XIE M L,PALLEGAR P N,PARUSEL S,et al. Regulation of cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis: focusing on glial mechanisms[J]. Mol Neurodegener,2023,18(1):75.

[31] WANG J,HU W W,FENG Z H,et al. BDNF-overexpressing human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived motor neurons improve motor function and prolong survival in amyotrophic lateral sclerosis mice[J]. Neurol Res,2021,43(3):199-209.

[32] KOOK M G,LEE S,SHIN N,et al. Repeated intramuscular transplantations of hUCB-MSCs improve motor function and survival in the SOD1 $G^{93}A$ mice through activation of AMPK[J]. Sci Rep,2020,10(1):1572.

[33] ALIDOUST L,AKHOONDIAN M,ATEFI A H,et al. Stem cell-conditioned medium is a promising treatment for Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res,2023,452:114543.

[34] TANG J S,KANG Y Y,ZHOU Y J,et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-conditioned medium inhibits microglial activation to ameliorate neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis mice and cell models[J]. Brain Res Bull,2023,202:110760.

[35] LAN J Q,ZHOU Y J,WANG H Y,et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived conditioned medium in a mutant TDP-43 induced motoneuron-like cellular model of ALS[J]. Brain Res Bull,2023,193:106-116.

[36] BARCZEWSKA M,MAKSYMOWICZ S,ZDOLIŃSKA-MALINOWSKA I,et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: an original study[J]. Stem Cell Rev Rep,2020,16(5):922-932.

[37] LING X,WANG T,HAN C,et al. IFN-γ-primed hUC-MSCs significantly reduced inflammation via the Foxp3/ROR-γt/STAT3 signaling pathway in an animal model of multiple sclerosis[J]. Front Immunol,2022,13:835345.

[38] LIU H X,CUI D Q,HUANGFU S S,et al. VCAM-1^+ mesenchymal stem/stromal cells reveal preferable efficacy upon an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis over the VCAM-1 counterpart[J]. Neurochem Res,2024,50(1):40.

[39] MOHAMMADZADEH A,LAHOUTY M,CHARKHIAN H,et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis and enhance lag-3 expression on $foxp3^+CD4^+$ T cells[J]. Mol Biol Rep,2024,51(1):522.

[40] JAMALI F,ALDUGHMI M,ATIANI S,et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis patients: phase Ⅰ/Ⅱ dose-finding clinical study[J]. Cell Transplant,2024,33:09636897241233045.

（收稿日期:2025-07-25　修回日期:2025-11-22）
（编辑:胡晓霖）