

干细胞治疗难治性癫痫：从基础研究到临床转化的现状与挑战

汪子杰, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

摘要: 难治性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 约占癫痫患者的30%, 发作无法通过两种及以上抗癫痫药物控制, 发病率为每千人5至10例。传统治疗如手术切除和神经调节技术在部分患者中有效, 但适用范围有限且疗效不稳定。近年来, 干细胞治疗因其修复神经网络、分泌神经营养因子及调节炎症的潜力, 成为研究热点。动物模型研究显示, 诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 和间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植可使发作频率减少50-80%, 并改善认知功能。然而, 干细胞治疗仍面临来源选择、移植后存活与功能整合、长期安全性等挑战。随着技术进步和多学科协作, 干细胞治疗有望成为DRE的重要治疗策略, 为患者带来新的希望。

关键词: 难治性癫痫, 干细胞治疗, 神经网络重塑, 神经营养因子, 临床转化, 免疫调节

Stem cell therapy for drug-resistant epilepsy: From basic research to clinical translation

Zijie Wang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

Abstract: Drug-resistant epilepsy (DRE) accounts for approximately 30% of epilepsy cases and is characterized by seizures that cannot be controlled with two or more antiepileptic drugs. The prevalence is estimated to be 5 to 10 cases per 1,000 people. Traditional treatments, such as surgical resection and neuromodulation techniques, are effective in some patients but have limited applicability and inconsistent outcomes. In recent years, stem cell therapy has emerged as a research focus due to its potential to repair neural networks, secrete neurotrophic factors, and regulate inflammation. Animal model studies have shown that transplantation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) can reduce seizure frequency by 50-80% and improve cognitive function. However, stem cell therapy still faces challenges, including the selection of cell sources, post-transplantation survival and functional integration, and long-term safety. With advancements in technology and interdisciplinary collaboration, stem cell therapy holds promise as a significant therapeutic option for DRE, offering new hope for patients.

Keywords: Drug-resistant epilepsy, stem cell therapy, neural network remodeling, neurotrophic factors, clinical translation, immune modulation

1. 引言

癫痫是一种由大脑神经元过度同步放电引起的慢性神经系统疾病, 其主要表现为反复发作的短暂性运动、感觉、意识或行为异常。全球范围内, 癫痫影响着全影响了超过7000万人, 是一种严重的公共健康问题⁽¹⁾。尽管现有抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 能够有效控制约70%的患者发作, 但仍有约30%的患者被诊断为难治性癫痫

(drug-resistant epilepsy, DRE), 其发作无法通过至少两种适当选择、剂量合理的抗癫痫药物控制⁽²⁾。这些患者不仅面临频繁发作带来的生命危险 (如癫痫持续状态和猝死), 还因长期的认知障碍、情绪问题及社会歧视而承受巨大的生活负担。

难治性癫痫的病因和发病机制复杂多样。已知病因包括遗传因素、颅脑损伤、中枢神经系统感染、脑肿瘤及代谢紊乱等⁽³⁾。其病理特征主要表现为神经元兴奋性与抑制性信号的不平衡、抑制性中间神经元的功能丧失、异常神经网络重塑及持续性神经炎症^(4, 5)。传统治疗方式如手术切除癫痫灶对特定患者具有一定疗效, 但手术的适用范围受限, 且并发症风险较高⁽⁶⁾。其他治疗方式如迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation therapy, VNS)、深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 及生酮饮食等虽在一定程度上缓解了部分患者的症状, 但总体疗效仍然有限⁽⁷⁻¹⁰⁾。

收稿日期: 2024-11-23; 修回日期: 2024-12-18

基金项目: 海南省临床医学研究中心项目 (LCYX202206); 国家自然科学基金项目 (82460268)

通讯作者/Corresponding author: 马亚楠/Ya-nan Ma, E-mail: Hnmayn0987@163.com

近年来,干细胞治疗以其独特的再生医学特性,为难治性癫痫的治疗提供了新的希望。干细胞具有自我更新和多向分化能力,可通过修复受损的神经网络、分泌神经营养因子及调节免疫炎症发挥多重作用⁽¹¹⁾。不同类型的干细胞,包括神经干细胞、胚胎干细胞、胎儿祖细胞和间充质干细胞,已经在癫痫动物模型中使用并取得一定程度的成功⁽¹²⁻¹⁶⁾。间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)因其来源广泛、伦理争议较小,已被广泛用于多种神经系统疾病的研究⁽¹⁷⁾。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)则因其具有与胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)类似的多能性,且能够避免免疫排斥,被视为个性化治疗的潜在工具⁽¹⁸⁾。临床前研究表明,静脉注射胎儿神经干细胞可显著抑制癫痫发作率和严重程度⁽¹⁹⁾。MSCs通过释放多种神经营养因子和免疫调节⁽²⁰⁾,表现出神经保护特性,从而可以抑制癫痫发作活动⁽²¹⁾。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植减少了癫痫大鼠模型的化学和组织学改变,恢复了神经递质的正常水平,并降低了细胞凋亡和炎症标志物水平⁽²²⁾。另一项研究表明,脂肪提取的间充质干细胞移植增强了癫痫大鼠模型中神经营养标志物的释放,并减少了癫痫发作活动⁽²³⁾。

尽管前期动物模型及临床研究显示干细胞治疗在降低癫痫发作频率、改善神经网络功能方面具有显著潜力,但其在临床应用中仍面临诸多挑战,包括移植后细胞存活率低、长期安全性尚未明确以及治疗效果的个体差异性。因此,如何深入研究干细胞治疗的具体机制,优化其移植效果并解决潜在的伦理和技术问题,成为推动其临床转化的关键课题。本文旨在从干细胞治疗难治性癫痫的核心机制入手,分析当前研究的技术瓶颈及安全性问题,并探讨未来研究方向,以期为该领域的发展提供参考。

2. 干细胞治疗难治性癫痫的核心机制

干细胞治疗通过多种生物学机制作用于难治性癫痫,其核心在于修复神经网络、改善局部病理环境、调节神经炎症和增强受损区域的自我修复能力。

2.1. 恢复兴奋-抑制平衡

难治性癫痫的一个关键病理机制是抑制性神经元功能的丧失,尤其是 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)能中间神经元的减少⁽²⁴⁾。这些神经元通过释放 γ -氨基丁酸对兴奋性信号进行抑制,其丧失会导致神经网络中异常的兴奋性回路,从而引发癫痫发作⁽²⁵⁾。干细胞,特别是ESCs或iPSCs的中间神经元,能够在宿主脑内形成功能性突触,并释放GABA来抑制异常的神经活动⁽²⁶⁾。移植胚胎干细胞可以替代受损的神经元,并产生GABA,从而降低癫痫中的神经元兴奋性⁽²⁷⁾,移植到癫痫持续状态小鼠模型的海马中的胚胎干细胞分化为成熟的神经元⁽²⁸⁾。NRTX-1001是一种基于人类iPSCs衍生中间神经元的细胞疗法,临床前研究显示其能够显著降低癫痫模型小鼠的发作频率,并改善脑电图的异常活动⁽²⁹⁾。此外,近期的研究发现,移植这些细胞后,它们能够在宿主脑内广泛迁移,整合到局灶性神经回路中。长达9个月的观察表明,这些移植细胞在癫痫发作控制中具有持久效应⁽³⁰⁾。这为干细胞

替代丢失或受损的神经元、重建正常神经网络提供了直接证据。

2.2. 促进神经再生与可塑性

干细胞通过旁分泌作用分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经胶质源性神经营养因子(glia cell derived neurotrophic factor, GDNF)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)^(31,32)。在红藻氨酸(kainic acid, KA)诱导的癫痫大鼠模型中,移植的脂肪来源干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)能够显著提高海马体内BDNF水平,同时减少细胞凋亡,表现出明显的神经保护作用⁽³³⁾。BDNF增加突触的形成与重塑⁽³⁴⁾。IGF-1通过刺激内源性神经干细胞的激活,促进新的神经元生成⁽³⁵⁾。另有研究表明,移植神经干细胞(neural stem cells, NSCs)后,分泌的GDNF显著促进神经元修复,同时改善认知功能⁽³⁶⁾。

2.3. 缓解慢性炎症对神经系统的损害

慢性神经炎症是难治性癫痫的重要病理特征之一。发作过程中,星形胶质细胞增生、小胶质细胞激活以及促炎因子的释放加重了脑部炎症环境,进一步损害神经元功能⁽³⁷⁾。MSCs以其卓越的免疫调节能力在抗炎机制中表现突出。研究表明, MSCs能够分泌抗炎因子IL-10,降低促炎因子IL-1 β 和TNF- α 的水平,同时募集调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)来缓解炎症反应⁽³⁸⁾。此外, MSCs分泌的细胞外囊泡(MSC-extracellular vesicles, MSC-EVs)也在炎症调节中发挥关键作用。MSC-EVs能够通过Nrf2/NF- κ B信号通路调节星形胶质细胞活化,抑制炎症反应并促进损伤修复⁽³⁹⁾。在癫痫持续状态(status epilepticus, SE)小鼠模型中, MSC-EVs显著降低脑内促炎因子的浓度,同时减少小胶质细胞的激活,改善了神经网络的微环境⁽⁴⁰⁾。

2.4. 减少异常兴奋性回路的形成

异常神经生发是癫痫发作的重要触发因素,尤其是齿状回颗粒细胞的苔藓纤维萌发会形成异常兴奋性回路,进一步加重发作风险⁽⁴¹⁾。研究表明,干细胞移植能够抑制异常神经生发,并促进正常神经元的存活。在一项针对癫痫动物模型的研究中,早期移植NSCs显著减少了苔藓纤维的异常萌发,同时改善了齿状回颗粒细胞的功能⁽³²⁾。此外,移植NSCs还能够减少慢性癫痫模型中的神经元丢失,保护现存神经回路⁽⁴⁵⁾。

2.5. 改善氧化应激与线粒体功能障碍

癫痫的病理过程中伴随显著的氧化应激水平升高和线粒体功能障碍。这些病理变化进一步加重了神经元的损伤和死亡。间充质干细胞通过释放抗氧化因子,显著降低了神经元内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。此外, MSC-EVs还被证明能够保护线粒体功能,减少氧化应激引起的蛋白质和DNA损伤⁽⁴²⁾。在SE小鼠模型中,单次尾静脉注射MSC-EVs能够显著改善海马神经元

表1. 干细胞治疗癫痫的临床试验研究

研究阶段	治疗	疾病状态	病例数 (n)	NCT序号
Early-phase1	iPSC-Exos	难治性局灶性癫痫	34	05886205
Early-phase1	ADSCs	癫痫	5	06280092
phase1	U C M S C secretome	C药物难治性癫痫	54	06638970
phase1	ADRC	自身免疫性难治性癫痫	6	03676569
phase1	BMSC	颞叶癫痫	20	00916266
phase1/2	MSC	癫痫	67	02497443
phase1/2	NRTX-1001	药物难治性单侧内侧颞叶癫痫	40	05135091

的形态，并恢复其功能⁽³⁹⁾。

3. 干细胞治疗临床转化及面临的主要挑战

干细胞治疗在DRE领域的研究逐步深入，多个临床试验探索其安全性和有效性（见表1）。通过不同类型的干细胞移植，如MSCs和自体骨髓单核细胞（bone marrow mononuclear cells, BMMCs），研究人员试图降低癫痫发作频率并改善患者的生活质量。

2016年报道的一项区域超选择性动脉内注射自体骨髓单个核细胞治疗内侧颞叶癫痫患者的安全性和癫痫发作控制，研究采用BMMCs动脉内输注，20名受试者的手术安全性、癫痫发作频率、神经心理学评估、脑电图（electroencephalography, EEG）变量、常规脑磁共振成像和海马体积测定被视为结果测量指标。研究结果显示，6个月后，40%患者（8名）不再癫痫发作⁽⁴³⁾。

一项开放标签研究使用自体间充质干细胞治疗难治性癫痫患者可降低癫痫发作频率（NCT02497443）。患者接受标准AED治疗（对照组）或AED联合单次静脉注射未分化自体MSC（目标剂量为 1×10^6 细胞/kg），随后单次鞘内注射神经诱导自体MSC（目标剂量为 0.1×10^6 细胞/kg）。研究结果显示，MSC注射耐受性良好，未引起任何严重的不良反应。MSC治疗组10名患者中有3名达到缓解（一年以上无癫痫发作），另有5名患者对AED有反应，而对照组12名患者中只有2名有反应（ $P=0.0135$ ）⁽⁴⁴⁾。

一项针对耐药性单侧内侧颞叶癫痫（mesial temporal lobe epilepsy, MTLE）成人患者开展的开放标签1/2期临床试验（NCT05135091），在首批接受较低剂量NRTX-1001的5名受试者中，数据显示，治疗后6个月内，癫痫发作的中位数较基线减少了75%，其中4名受试者报告癫痫发作较基线减少了50%以上。2名受试者在服用NRTX-1001后接受了16个月和21个月的随访，癫痫发作较基线持续减少了95%以上，生活质量测试分数也有所提高。迄今为止，所有接受治疗的受试者对NRTX-1001的耐受性良好，神经心理学测试表明没有可检测到的神经认知障碍⁽⁴⁵⁾。

尽管干细胞治疗难治性癫痫的研究取得了令人鼓舞的进展，但其在临床转化的过程中依然面临诸多难题。这些挑战不仅包括技术层面的瓶颈，还涵盖了伦理、监管和患者个体差异等多方面问题。只有解决这些挑战，才能将干细胞治疗的潜力转化为临床可行的方案。

首先，干细胞来源和制备的问题是实现治疗的首要

挑战。当前广泛研究的干细胞主要包括ESCs、iPSCs和MSCs。其中，ESCs以其强大的分化能力和再生潜能备受关注，但其伦理争议以及可能引发的肿瘤形成风险，限制了其临床应用的范围。相比之下，iPSCs因其能够从患者自体组织中获得而避免了免疫排斥问题，同时规避了胚胎伦理的困境⁽¹⁸⁾。然而，iPSCs的制备过程复杂、成本较高，且其基因重编程的遗传稳定性仍存不确定性⁽⁴⁶⁾。而MSCs因其来源广泛、获取相对便捷且免疫原性低，成为临床研究的热门选择，但其分化潜能有限，主要通过旁分泌作用发挥治疗效果，这在复杂的神经系统疾病中可能略显不足⁽¹¹⁾。如何优化不同类型干细胞的应用场景，甚至结合多种细胞类型的优点以形成协同效应，将是未来研究的重要方向。

移植后的细胞存活和功能整合是干细胞治疗的另一个关键问题。癫痫病灶区域常伴随慢性炎症、缺血和神经元过度兴奋等不利环境，这些因素不仅降低了移植细胞的存活率，还可能干扰其与宿主神经网络的整合。这种微环境的不稳定性显著影响了干细胞的治疗效果。炎症激活的星形胶质细胞和小胶质细胞会释放多种促炎因子，进一步加剧病灶区域的病理损害⁽⁴⁷⁾。此外，如何促使移植细胞在宿主脑内形成功能性突触连接仍是一个未解难题。尽管动物模型中移植的中间神经元能够有效整合到局部神经网络，但在更加复杂的人类大脑中，移植细胞的整合机制可能面临更多挑战，尤其是如何确保其长期发挥稳定的治疗作用。

安全性问题是干细胞治疗必须优先解决的领域之一，特别是在长期安全性方面。干细胞移植可能诱发的肿瘤形成、异位分化和免疫排斥等问题，仍是其广泛临床应用的主要障碍。ESCs和iPSCs虽然具备多能性，但未分化细胞的残留可能导致移植后形成致命性的肿瘤。这种潜在风险促使研究者不断开发基因编辑技术以去除这些残留细胞，同时通过筛选严格控制细胞制备的质量标准。另一方面，虽然MSCs因其低免疫原性被认为较为安全，但异体移植仍存在潜在的免疫排斥风险。此外，移植细胞可能在目标区域以外发生不受控制的分化，这可能导致不可预测的并发症。

在治疗效果的个体化问题上，癫痫患者之间的异质性增加了干细胞治疗的复杂性⁽⁴⁸⁾。癫痫的病因和发作类型千差万别，从遗传突变到外伤性脑损伤，从局灶性癫痫到全面性癫痫，每一位患者的病理特征和治疗需求都可能不同。这种异质性决定了“一种方法通用”的治疗策略难以满足实际需求。未来需要通过生物标志物和精准医学技术更好地筛选患者，并根据其遗传背景和神经网络特征定制个性化的治疗方案。

在标准化与流程监管方面，干细胞治疗仍缺乏一致的行业规范。从细胞制备到递送，再到疗效评估，目前的研究标准各异，导致结果的可比性较低。这种不一致性限制了不同研究之间的数据整合能力，也增加了临床试验的重复性风险。如何统一干细胞的质量控制标准，确保细胞的纯度、遗传稳定性和分化能力，是未来需要解决的关键问题之一。同时，不同递送途径，如静脉注射、脑内注射或鼻腔给药的疗效和安全性可能存在显著差异，但目前缺乏系统的比较研究。

伦理和监管问题贯穿于干细胞治疗的整个研发和应用过程。虽然诱导多能干细胞的出现一定程度上缓解了传统

胚胎干细胞的伦理争议，但在知情同意、患者安全保障及潜在风险告知方面仍有许多待完善之处。与此同时，各国的监管框架尚未完全成熟，缺乏全球统一的技术标准和伦理指南。未来的研究和政策应注重在科学合理性和伦理透明性之间寻找平衡，确保干细胞治疗在发展过程中遵循规范，避免潜在的负面影响。

4. 结论

干细胞治疗为难治性癫痫提供了一种全新的治疗理念和手段，其在基础研究和临床试验中展现出的多重潜在机制：修复神经网络、分泌神经营养因子、调节神经炎症及改善氧化应激等，为治疗癫痫的复杂病理提供了有效工具。这些作用机制显示出干细胞治疗能够不仅针对发作频率的降低，还可能对癫痫相关的认知障碍和神经网络异常进行全面干预，为传统药物治疗无法覆盖的难题提供了新的解决思路。干细胞治疗难治性癫痫是再生医学领域中的一个重要方向，其发展不仅有望解决癫痫治疗中的诸多未解难题，也为其他复杂神经系统疾病的治疗提供了新的思路。尽管临床转化的道路仍充满挑战，但随着技术的进步和研究的不断深入，这一领域的突破将为全球数百万癫痫患者带来新的希望。干细胞治疗可能不再仅仅是一种实验性手段，而是有望成为未来癫痫治疗的重要组成部分，为患者的健康和生活质量带来深远的影响。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

- Sadr SS, Javanbakht J, Javidan AN, *et al.* Descriptive epidemiology: Prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: An update and systematic review. *Arch Med Sci.* 2018;14:717-724.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314-319.
- Kwon CS, Wagner RG, Carpio A, *et al.* The worldwide epilepsy treatment gap: A systematic review and recommendations for revised definitions - A report from the ILAE Epidemiology Commission. *Epilepsia.* 2022;63:551-564.
- Haneef Z, Skrehot HC. Neurostimulation in generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2023;64:811-820.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393:689-701.
- Jehi L, Yardi R, Chagin K, *et al.* Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: A retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:283-290.
- deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22:264-268.
- Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018; 59:273-290.
- Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7:CD002896.

- Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, *et al.* Neuromodulation in epilepsy: State-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol.* 2021;20:1038-1047.
- Ma YN, Hu X, Karako K, *et al.* Exploring the multiple therapeutic mechanisms and challenges of mesenchymal stem cell-derived exosomes in Alzheimer's disease. *Biosci Trends.* 2024;18:413-430.
- Roper SN, Steindler DA. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Exp Neurol.* 2013;244:59-66.
- Shetty AK, Hattiangady B. Concise review: Prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. *Stem Cells.* 2007;25:2396-2407.
- Long Q, Qiu B, Wang K, *et al.* Genetically engineered bone marrow mesenchymal stem cells improve functional outcome in a rat model of epilepsy. *Brain Res.* 2013;1532:1-13.
- Huang PY, Shih YH, Tseng YJ, *et al.* Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2016;54:45-58.
- Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol.* 2008;84:363-404.
- Fu Z, Wang H, Wu Y, *et al.* Transplantation of neural stem cells encapsulated in hydrogels improve functional recovery in a cauda equina lesion model. *Biosci Trends.* 2020;14:360-367.
- Tang W. Challenges and advances in stem cell therapy. *Biosci Trends.* 2019;13:286.
- Chu K, Kim M, Jung KH, *et al.* Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res.* 2004;1023:213-221.
- Costa-Ferro ZS, Vitola AS, Pedroso MF, *et al.* Prevention of seizures and reorganization of hippocampal functions by transplantation of bone marrow cells in the acute phase of experimental epilepsy. *Seizure.* 2010;19:84-92.
- Jeon D, Chu K, Lee ST, *et al.* A cell-free extract from human adipose stem cells protects mice against epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1617-1626.
- Salem NA, El-Shamarka M, Khadrawy Y, *et al.* New prospects of mesenchymal stem cells for ameliorating temporal lobe epilepsy. *Inflammopharmacology.* 2018;26:963-972.
- Wang L, Zhao Y, Pan X, *et al.* Adipose-derived stem cell transplantation improves learning and memory via releasing neurotrophins in rat model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 2021;1750:147121.
- de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, *et al.* Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1989;495:387-395.
- Miri ML, Vinck M, Pant R, *et al.* Altered hippocampal interneuron activity precedes ictal onset. *Elife.* 2018;7:e40750.
- Cunningham M, Cho JH, Leung A, *et al.* hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice. *Cell Stem Cell.* 2014;15:559-573.
- Ruschenschmidt C, Koch PG, Brustle O, *et al.* Functional properties of ES cell-derived neurons engrafted into the hippocampus of adult normal and chronically epileptic rats. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 5:174-183.
- Carpentino JE, Hartman NW, Grabel LB, *et al.* Region-specific differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor transplants into the adult mouse hippocampus following seizures. *J Neurosci Res.* 2008;86:512-524.
- Parekh M, Hampel P, Radoul M, *et al.* Preclinical development of NRTX-1001, an inhibitory interneuron cellular therapeutic for the treatment of chronic focal epilepsy (S13.007). *Neurology.* 2022;98:1039.

30. Zhu Q, Mishra A, Park JS, *et al.* Human cortical interneurons optimized for grafting specifically integrate, abort seizures, and display prolonged efficacy without over-inhibition. *Neuron*. 2023;111:807-823 e807.
 31. Hattiangady B, Shetty AK. Neural stem cell grafting counteracts hippocampal injury-mediated impairments in mood, memory, and neurogenesis. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1:696-708.
 32. Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, *et al.* Hippocampal neural stem cell grafting after status epilepticus alleviates chronic epilepsy and abnormal plasticity, and maintains better memory and mood function. *Aging Dis*. 2020;11:1374-1394.
 33. Hetman M, Xia Z. Signaling pathways mediating anti-apoptotic action of neurotrophins. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2000;60:531-545.
 34. Andreska T, Rauskolb S, Schukraft N, *et al.* Induction of BDNF expression in layer II/III and layer V neurons of the motor cortex is essential for motor learning. *J Neurosci*. 2020;40:6289-6308.
 35. Nokes LD, Green M, Knight B. The use of scanning electron microscopy in the dating of human skeletal remains. *J Forensic Sci Soc*. 1987;27:413-416.
 36. Waldau B, Hattiangady B, Kuruba R, *et al.* Medial ganglionic eminence-derived neural stem cell grafts ease spontaneous seizures and restore GDNF expression in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy. *Stem Cells*. 2010;28:1153-1164.
 37. Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, *et al.* Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E5665-E5674.
 38. Liu ZZ, Huang Y, Hong CG, *et al.* Autologous olfactory mucosa mesenchymal stem cells treatment improves the neural network in chronic refractory epilepsy. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:237.
 39. Xian P, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice. *Theranostics*. 2019;9:5956-5975.
 40. Long Q, Upadhy D, Hattiangady B, *et al.* Intranasal MSC-derived A1-exosomes ease inflammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:E3536-E3545.
 41. Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis*. 2004;17:473-490.
 42. Luo Q, Xian P, Wang T, *et al.* Antioxidant activity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles restores hippocampal neurons following seizure damage. *Theranostics*. 2021;11:5986-6005.
 43. DaCosta JC, Portuguez MW, Marinowic DR, *et al.* Safety and seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with regional superselective intra-arterial injection of autologous bone marrow mononuclear cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12:e648-e656.
 44. Hlebokazov F, Dakukina T, Ihnatsenko S, *et al.* Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: An open label study. *Adv Med Sci*. 2017;62:273-279.
 45. Babu H, Beach R, Ben-Haim S, *et al.* First-in-human trial of NRTX-1001 GABAergic interneuron cell therapy for treatment of focal epilepsy - Emerging clinical trial results (S19.002). *Neurology*. 2024;102:5721.
 46. Li L, Zhang T, Hua Z, *et al.* Reprogramming the future: Capitalizing on in vitro embryo culture by advancing stem cell technologies in the fight against rare genetic disorders. *Intractable Rare Dis Res*. 2024;13:117-120.
 47. Airapetov M, Eresko S, Ignatova P, *et al.* A brief summary regarding the roles of interleukin-11 in neurological diseases. *Biosci Trends*. 2022;16:367-370.
 48. Zhang S, Wang Y, Liu M, *et al.* Identification of novel and de novo GABRB1 mutation in Chinese patient with developmental and epileptic encephalopathy 45. *Intractable Rare Dis Res*. 2023;12:234-240.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 汪子杰, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠. 干细胞治疗难治性癫痫: 从基础研究到临床转化的现状与挑战. *医学新视角*. 2024;1(6):282-286. doi:10.5582/npjm.2024.01052
- Zijie Wang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma. Stem cell therapy for drug-resistant epilepsy: From basic research to clinical translation. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(6):282-286. doi:10.5582/npjm.2024.01052