

神经干细胞在治疗阿尔兹海默病中的研究进展与临床应用

林珑, 夏鹰

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

摘要: 阿尔兹海默病 (AD) 影响全球超5500万患者, 亟需新疗法。神经干细胞 (NSCs) 因其再生与调控能力成为研究热点。本文综述NSCs治疗AD的机制, 如神经元替代、营养因子分泌、免疫调节等, 并探讨临床研究进展。虽可修复突触、改善代谢、抑制炎症, 但存活率低、致瘤风险等限制应用。鼻腔递送、自体移植等试验尚无显著疗效, 基因编辑、类器官工程等新技术展现潜力。未来需优化安全性与标准化, 推动NSCs疗法向功能重建发展。

关键词: 阿尔兹海默病, 神经干细胞, 神经元再生, 线粒体转移, 细胞治疗

Research progress and clinical applications of neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease

Long Lin, Ying Xia

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

Abstract: Alzheimer's disease (AD) affects over 55 million people worldwide, urgently requiring new therapies. Neural stem cells (NSCs), with their regenerative and regulatory abilities, have become a research focus. This review summarizes the mechanisms of NSC-based AD treatment, including neuronal replacement, neurotrophic factor secretion, and immune regulation, while also discussing clinical progress. Despite benefits such as synaptic repair, metabolic improvement, and inflammation suppression, challenges like low survival rates and tumorigenic risks limit application. Trials involving nasal delivery and autologous transplantation have yet to show significant efficacy, though emerging technologies like gene editing and organoid engineering hold promise. Future efforts should enhance safety and standardization to advance NSC therapy toward functional restoration.

Keywords: Alzheimer's disease (AD), neural stem cells, neuronal regeneration, mitochondrial transfer, cell therapy

1. 引言

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是全球最常见的进行性神经退行性疾病之一⁽¹⁾。据2021年全球疾病负担研究 (GBD 2021): 神经系统疾病⁽²⁾显示, 2021年全球AD患者总数已突破5500万, 预计至2050年将增至1.52亿。目前, 大多数AD的研究认为其核心病理特征包⁽³⁾括脑组织细胞外 β -淀粉样蛋白 (A β) 斑块沉积、tau蛋白过度磷酸化导致的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、海马及皮质区神经元进行性丢失, 以及伴随的慢性神经炎症反应。而到2024年为止, 针对这些病理特征所研发的药物包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂和最新获批的靶向A β 的单克隆抗体 (Lecanemab⁽⁴⁾, Donanemab⁽⁵⁾)。在临床试验中展现出控

制症状和延缓早期AD病程的潜力, 但有局限性: ①无法逆转已造成的病理损伤; ②对晚期患者疗效甚微; ③有明显的毒副作用。因此, 探索能够实现神经再生与功能重建的创新治疗策略迫在眉睫。

神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的生物学特性使其成为AD治疗领域的研究焦点。NSCs存在于成年哺乳动物的脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 的颗粒下层 (subgranular zone, SGZ), 具有自我更新能力及分化为各种类型的神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的多向潜能⁽⁶⁾。近年研究表明, 外源性NSCs移植有希望通过多种机制干预AD病理进程: ①定向分化为胆碱能或谷氨酸能神经元, 重建受损的突触网络⁽⁷⁾; ②旁分泌神经营养因子 (如brain-derived neurotrophic factor, BDNF⁽⁸⁾), 增强宿主神经元存活并促进突触可塑性; ③通过细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 改变细胞的转录组 (如活化的小胶质细胞、反应性星形胶质细胞) 从而减轻神经炎症⁽⁹⁾; ④通过隧道纳米管 (tunneling nanotubes, TNTs) 或EVs递送功能性线粒体^(10, 11)。这些特性突破了传统“单一靶点”药物的限制, 使NSCs成为兼具“替代修复”与“微环境调控”的多功能治疗平台。然而, NSCs疗法的临床转

收稿日期: 2024-12-27; 修回日期: 2025-2-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

化仍面临诸多挑战⁽¹²⁾：移植细胞存活率低、定向分化困难、致瘤风险高、线粒体转移效率低以及伦理争议等问题亟待解决。为此，研究者们正通过基因编辑、生物材料工程及无细胞策略（如EVs递送）探索优化路径。本文系统综述NSCs治疗AD的作用机制、临床前研究进展及转化医学挑战，并展望线粒体工程等新兴方向，以期为推动AD精准治疗提供理论依据与策略参考。

2. 神经干细胞的基本特性与AD治疗机制

NSCs因其独特的自我更新能力、多向分化潜能及微环境调控特性，有望成为AD再生治疗的核心策略。正如前文所述，NSCs的细胞替代作用及移植后的旁观者效应有效地针对AD的各类型病理表型，最终达到神经认知功能改善的治疗效果。尽管并不清楚确切的机制，但可以肯定的是这些功能与其固有的生物学特性密切相关。本段将着重论述细胞特性与治疗AD通路及机制之间的联系。

2.1. 神经干细胞的生物学特性

(1) 自我更新与增殖能力

由于NSCs存在异质性，即NSCs同时保持着多种活化状态或休眠程度，意味着自我更新、增殖、分化的倾向具有差异。静息态NSCs通过对称分裂或不对称分裂使干细胞池中细胞数量不受影响的同时生成瞬时扩增中间祖细胞（transient amplifying intermediate progenitors, IPCs），为后续的神经发生做准备。这一过程受Notch信号通路调控，其配体Delta-like 1（DLL1）可激活下游Hes5基因，抑制神经元分化并促进干细胞增殖⁽¹³⁾。单细胞转录组研究表明，静息态NSCs在向激活态转化时伴随着Notch信号转导的下调⁽¹⁴⁾，提示激活态其可能更具分化倾向。而AD患者脑内的成人海马神经发生率往往较健康个体明显下降⁽¹⁵⁾。

(2) 多向分化潜能的时空特异性

成人NSCs通常处于静止和未分化的状态，这与细胞周围微环境中的信号时空特异性调控有关。例如，BMP信号传导调节维持胚胎中的干细胞增殖，而又在成人脑中促进静止以预防干细胞耗竭⁽¹⁶⁾。但其多向分化的潜能仍存在且具有显著的脑区特异性，在成年哺乳动物DG的SGZ，主要分化为颗粒神经元；而在SVZ则以少突胶质细胞生成为主^(13, 17)。而在AD病理环境的影响下，特别是A β 沉积，通过抑制SIRT1加速了NSCs的细胞衰老⁽¹⁸⁾，进而导致神经发生的减少。

(3) 病理导向的定向迁移特性

NSCs具有响应损伤信号的定向迁移能力，其机制涉及CXCL12/CXCR4轴的活化⁽¹⁹⁾。缺血性脑卒中后，脑实质细胞上调趋化因子SDF1，驱动趋化因子受体CXCR4介导分泌基质酶MMP⁽²⁰⁾的成体NSCs向缺血性损伤的迁移⁽²¹⁾。但在AD小鼠模型中，A β 沉积使NSCs中的ROS水平升高，导致DNA损伤，最终使细胞周期停滞触发衰老状态。衰老细胞在SVZ中积累，无法迁移⁽²²⁾。

2.2. NSCs治疗AD的机制

2.2.1. 神经元替代与神经网络重建

AD患者海马区新生神经元减少，神经发生受损⁽¹⁵⁾。NSCs移植通过细胞替代直接补充数量减少的功能性神经元群体，以达到改善认知、记忆功能的疗效。2020年的一项研究表明，APP/PS1小鼠接受海马区NSCs移植后，损伤的基底前脑突触和胆碱能神经元数量恢复，且Morris水迷宫测试的逃避潜伏期显著缩短⁽²³⁾。这种神经元替代作用与NSCs固有的分化可塑性密切相关。此外认知功能的改善还可能与海马中突触蛋白PSD95、突触前蛋白标志物SYP均显著升高⁽²³⁾，即突触功能的恢复有关。NSCs的分泌组，如EVs，也在保护突触功能中贡献了重要的作用，使神经元突触不易与有毒A β 寡聚体（A β oligomers, A β o）结合，保护突触免受A β o诱导的海马长期增强抑制和记忆缺陷⁽²⁴⁾。

2.2.2. 神经营养因子分泌

移植后的NSCs通过旁分泌BDNF、胶质细胞源性神经营养因子（glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF）⁽²⁵⁾，激活TrkB受体下游的PI3K/Akt信号通路，增强神经元的存活能力并促进突触可塑性，保护神经认知功能⁽²⁶⁾。

2.2.3. 免疫调节与神经炎症抑制

除细胞自主修复作用外，NSCs还通过免疫调节重塑神经炎症微环境。其中小胶质细胞在AD炎症环境中重要的作用。NSCs通过调控小胶质细胞表型转化减轻AD相关神经炎症⁽²⁷⁾，抑制小胶质细胞向促炎性M1表型极化，同时促进其向神经保护性M2表型转化。这种调控作用与NSCs释放的TGF- β 和IL-10等抗炎因子密切相关，两者可通过下调NF- κ B信号通路显著减少促炎因子（如TNF- α 、IL-1 β ）的产生⁽²⁸⁾。

2.2.4. 线粒体转移

AD患者大脑中存在着广泛的线粒体异常^(29, 30)。A β 蓄积和tau蛋白寡聚体改变线粒体的形态和数量改变，造成融合与分裂不平衡⁽³¹⁾。线粒体的功能的受损在AD的发病机制中起着关键的作用⁽³²⁾。近年研究发现，NSCs可通过细胞间TNTs⁽³³⁾或EVs将功能性线粒体转移至受损神经元中以改善其能量代谢缺陷^(10, 11)。NSCs移植后线粒体数量、NSCs衍生神经元线粒体因子（PGC-1 α 、NRF-1和COXIV）、线粒体裂变因子（Drp1和Fis1）、融合因子（OPA1）的表达增强；而且线粒体融合因子（Mfn1和Mfn2）的表达下调⁽³⁴⁾。

3. NSCs治疗AD的递送策略优化

传统NSCs移植存在的移植效率低、疗效不稳定与致瘤可能⁽³⁵⁾等问题，而通过EVs等无细胞策略可以实现突破。EVs作为天然生物载体，能够跨越血脑屏障⁽³⁶⁾并精准递送功能性分子，成为AD治疗的新兴焦点。EVs能继承其母体细胞的除了直接替代受损组织细胞以外的大多数治疗

特性。NSCs来源的EVs (NSCs-EVs) 同样富含神经营养因子(如BDNF⁽³⁷⁾、GDNF)、神经保护性microRNA(如miR-138-5p⁽³⁸⁾、miR-124⁽³⁹⁾)，也通过基因表达的表观遗传调控减轻AD核心病理特征^(39, 40)。此外，EVs的独特优势还在于其强大的递送能力。除了递送生物活性分子，NSCs-EVs还可运载功能完整的细胞器，如线粒体⁽¹⁰⁾。且NSCs-EVs仅通过鼻内给药就能直接到达脑组织的各区域及各种细胞胞质中，包括小胶质细胞和神经元⁽⁴¹⁾。目前研究已经证明，NSCs-EVs可以激活SIRT1-PGC1 α 信号通路，增强线粒体功能，恢复线粒体生物发生相关因子(PGC1 α 、NRF1和COXIV)的正常分布和线粒体的生物发生，并减少星形胶质细胞活化，最终改善认知功能^(42, 43)。因此，通过NSCs移植和NSCs-EVs注射有希望直接修复AD神经元的能量代谢缺陷。

NSCs-EVs较NSCs还有易获取、性质稳定、免疫原性低等优势，为标准化生产和长期应用提供了可行性基础。尽管EVs疗法前景广阔，其临床转化仍面临挑战。外泌体研究最低实验要求2023 (MISEV2023)⁽⁴⁴⁾指出，需建立EVs分离纯化的标准化流程(如超速离心结合尺寸排阻色谱)，并明确关键质量属性(如CD63+/CD81+表面标记丰度)。值得注意的是，工程化EVs⁽⁴⁵⁾作为一个新兴概念，是一种改良EVs性质的通用方法，可大致定义为运用各种工程技术对天然EVs进行改造以实现特定目的，分为内源性负载和外源性负载。表面修饰、CRISPR基因编辑系统负载、与生物材料结合以及超声屏障打开等手段，都是为了实现类似的目标。例如，母体NSCs的代谢状态显著影响EVs的生物生成及货物分选过程，提示细胞预处理(如缺氧预适应^(46, 47)、热休克⁽⁴⁸⁾)可能优化治疗效果。EVs携带 β 位点淀粉样前体蛋白裂解酶1 (Bace1) 靶向的单向导RNA-dCas9核糖核蛋白复合物，Bace1表达的显著减少，改善了识别记忆障碍，并减少了5xFAD和3xTg-AD小鼠的淀粉样蛋白病理。或通过工程化设计增强其靶向性⁽⁴⁹⁾。

4. 临床试验现状

截至2024年，全球共开展5项有关NSCs与AD的临床试验。详细内容见表1。上海的两项试验均处于预招募阶段：单中心随机双盲试验 (ChiCTR2000028744) 旨在评估人源NSCs (ANGE004) 颅内移植的安全性和有效性；随机双盲研究 (ChiCTR2000039011) 计划招募36例中重度早发型AD患者，探索经鼻腔滴注人源NSCs治疗AD的可行性。徐州医科大学附属医院发起的自体NSCs治疗AD研究 (ChiCTR-ONC-17014171) 目前处于招募阶段，拟通过自体NSCs移植探索个性化治疗策略。值得注意的是，该试验直接利用患者自身NSCs，可能降低免疫排斥风险，但其长期安全性和疗效仍需进一步验证。此外，两项国际临床试验通过药物调控内源性NSCs活性干预AD病程。NCT04052737已完成患者入组，评估PMZ-1620 (索伐他肽) 对轻中度AD患者的作用。该药物通过激活内皮素B (ETB) 受体增强内源性NSCs活性，促进新生神经元和血管生成以修复损伤。另一项NCT05189210计划评估皮下注射GV1001的疗效，其机制为抑制A β 诱导的内源性NSCs凋亡、氧化应激及神经毒性，但目前尚未启动招募。尽管上述试验为AD治疗提供了多样化策略，但截至2024年，尚未有公开发表的临床数据支持NSCs疗法的明确疗效。

5. 展望与结论

NSCs疗法通过神经元替代、神经营养支持及线粒体功能修复等多机制协同作用，为AD的治疗干预开辟了新路径。未来，技术革新将进一步推动其临床转化：基因编辑技术；类器官与生物材料工程(如含血管网络的3D打印支架)可优化移植微环境；无细胞策略(如工程化外泌体)凭借其低免疫原性、高效跨血脑屏障能力及可携带基因编辑工具(如靶向BACE1的CRISPR系统)的优势，有

表1 与NSCs和AD相关的临床试验概述

序号	标题	试验注册号	开展机构	干预措施	状态	备注
1	人源NSCs (ANGE-S004) 治疗阿尔茨海默病的单中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究	ChiCTR2000028744	上海市东方医院	人源NSCs	尚未招募	-
2	人源NSCs治疗中重度早发型阿尔茨海默病患者的安全性和有效性的临床研究	ChiCTR2000039011	上海市精神卫生中心	人源NSCs	尚未招募	-
3	自体NSCs治疗阿尔茨海默病的临床研究	ChiCTR-ONC-17014171	徐州医科大学附属医院	自体NSCs	招募中	-
4	一项前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究，比较PMZ-1620治疗与标准支持治疗在轻中度阿尔茨海默病患者中的安全性和有效性	NCT04052737	-	PMZ-1620 (索伐他肽)	完成	激活ETB受体增强内源性NSCs的活性，通过形成新的成熟神经元和血管来修复损伤
5	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、前瞻性、为期52周的2期临床研究，旨在评估皮下注射GV1001治疗轻度至中度阿尔茨海默病的安全性和有效性。	NCT05189210	-	GV1001	尚未招募	抑制内源性NSCs中A β 诱导的神经毒性、细胞凋亡和活性氧的产生

注：NSCs，神经干细胞；AD，阿尔兹海默病。

望突破传统细胞移植的局限性。此外，标准化EVs分离流程（基于MISEV2023指南）与规模化生产技术的完善，将为无细胞疗法提供临床转化基础。然而，NSCs疗法的有效性与伦理争议仍需通过大规模临床试验与长期随访验证。综上，NSCs疗法通过多学科交叉与技术创新，正逐步从“病理缓解”迈向“功能重建”，为AD的精准治疗带来曙光。

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

1. Group GNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16:877-897.
2. Collaborators GNSD. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23:344-381.
3. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al.* Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5541-5554.
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21.
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, *et al.* Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330:512-527.
6. Gage FH, Temple S. Neural stem cells: Generating and regenerating the brain. *Neuron.* 2013;80:588-601.
7. Kim JA, Ha S, Shin KY, *et al.* Neural stem cell transplantation at critical period improves learning and memory through restoring synaptic impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1789.
8. Huang J, Zhang G, Li S, *et al.* Endothelial cell-derived exosomes boost and maintain repair-related phenotypes of Schwann cells via miR199-5p to promote nerve regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2023;21:10.
9. Madhu LN, Kodali M, Upadhy R, *et al.* Extracellular vesicles from human-induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells alleviate proinflammatory cascades within disease-associated microglia in Alzheimer's disease. *J Extracell Vesicles.* 2024;13:e12519.
10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, *et al.* Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol.* 2021;19:e3001166.
11. Capobianco DL, De Zio R, Profico DC, *et al.* Human neural stem cells derived from fetal human brain communicate with each other and rescue ischemic neuronal cells through tunneling nanotubes. *Cell Death Dis.* 2024;15:639.
12. Hayashi Y, Lin HT, Lee CC, *et al.* Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models. *J Biomed Sci.* 2020;27:29.
13. Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: Origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development.* 2019;146:dev156059.
14. Llorens-Bobadilla E, Zhao S, Baser A, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals a population of dormant neural stem cells that become activated upon brain injury. *Cell Stem Cell.* 2015;17:329-340.
15. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, *et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019;25:554-560.
16. Urbán N, Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: Same regulators, different roles. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:396.
17. Neural stem cells in development, adulthood and disease. In: *Stem cell biology and regenerative medicine* (Springer New York, New York, NY, 2015).
18. Li R, Li Y, Zuo H, *et al.* Alzheimer's amyloid- β accelerates cell senescence and suppresses SIRT1 in human neural stem cells. *Biomolecules.* 2024;14:189.
19. Chen Q, Zhang M, Li Y, *et al.* CXCR7 mediates neural progenitor cells migration to CXCL12 independent of CXCR4. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2015;33:2574-2585.
20. Barkho BZ, Munoz AE, Li X, *et al.* Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2008;26:3139-3149.
21. Dietert K, Mahesula S, Hegde S, *et al.* Loss of LRP1 in adult neural stem cells impairs migration to ischemic lesions. *Stem Cells (Dayton, Ohio).* 2023;41:570-577.
22. Esteve D, Molina-Navarro MM, Giraldo E, *et al.* Adult neural stem cell migration is impaired in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2022;59:1168-1182.
23. Zhu Q, Zhang N, Hu N, *et al.* Neural stem cell transplantation improves learning and memory by protecting cholinergic neurons and restoring synaptic impairment in an amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep.* 2020;21:1172-1180.
24. Micci M, Krishnan B, Bishop E, *et al.* Hippocampal stem cells promotes synaptic resistance to the dysfunctional impact of amyloid beta oligomers via secreted exosomes. *Mol Neurodegener.* 2019; 14:25.
25. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. *Neurochem Int.* 2017;106:94-100.
26. Turovskaya MV, Gaidin SG, Vedunova MV, *et al.* BDNF overexpression enhances the preconditioning effect of brief episodes of hypoxia, promoting survival of GABAergic neurons. *Neurosci Bull.* 2020;36:733-760.
27. McGinley LM, Kashlan ON, Bruno ES, *et al.* Human neural stem cell transplantation improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2018;8:14776.
28. de Almeida MMA, Goodkey K, Voronova A. Regulation of microglia function by neural stem cells. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1130205.
29. Chen C, Chen Y, Zhang Z-H, *et al.* Selenomethionine improves mitochondrial function by upregulating mitochondrial selenoprotein in a model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:750921.
30. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1403-1416.
31. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules.* 2020;25:5789.
32. Wang W, Zhao F, Ma X, *et al.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances. *Mol Neurodegener.* 2020;15:30.
33. Belousova E, Salikhova D, Maksimov Y, *et al.* Proposed mechanisms of cell therapy for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25:12378.

34. Zhang W, Gu G-J, Shen X, *et al.* Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic mouse model of alzheimer's disease-like pathology. *Neurobiol Aging.* 2015;36:1282-1292.
 35. Seminatore C, Polentes J, Ellman D, *et al.* The postischemic environment differentially impacts teratoma or tumor formation after transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Stroke.* 2010;41:153-159.
 36. Zhang L, Graf I, Kuang Y, *et al.* Neural progenitor cell-derived extracellular vesicles enhance blood-brain barrier integrity by NF- κ B (Nuclear Factor- κ B)-dependent regulation of ABCB1 (ATP-Binding Cassette Transporter B1) in stroke mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:1127-1145.
 37. Spinelli M, Natale F, Rinaudo M, *et al.* Neural stem cell-derived exosomes revert HFD-dependent memory impairment via CREB-BDNF signalling. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8994.
 38. Meng S, Chen H, Deng C, *et al.* Catalpol mitigates Alzheimer's disease progression by promoting the expression of neural stem cell exosomes released miR-138-5p. *Neurotox Res.* 2023;41:41-56.
 39. Apodaca LA, Baddour AAD, Garcia C Jr, *et al.* Human neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate hallmarks of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13:57.
 40. Gao G, Li C, Ma Y, *et al.* Neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2023;8:228.
 41. Attaluri S, Gonzalez J, Kirmani M, *et al.* Intranasally administered extracellular vesicles from human induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells quickly incorporate into neurons and microglia in 5xFAD mice. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1200445.
 42. Li B, Chen Y, Zhou Y, *et al.* Neural stem cell-derived exosomes promote mitochondrial biogenesis and restore abnormal protein distribution in a mouse model of alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2024;19:1593-1601.
 43. Li B, Liu J, Gu G, *et al.* Impact of neural stem cell-derived extracellular vesicles on mitochondrial dysfunction, sirtuin 1 level, and synaptic deficits in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2020;154:502-518.
 44. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13:e12404.
 45. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, *et al.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011;29:341-345.
 46. Zhang G, Chen L, Guo X, *et al.* Comparative analysis of microRNA expression profiles of exosomes derived from normal and hypoxic preconditioning human neural stem cells by next generation sequencing. *J Biomed Nanotechnol.* 2018;14:1075-1089.
 47. Gharbi T, Liu C, Khan H, *et al.* Hypoxic preconditioned neural stem cell-derived extracellular vesicles contain distinct protein cargo from their normal counterparts. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45:1982-1997.
 48. Huber CC, Callegari EA, Paez MD, *et al.* Heat shock-induced extracellular vesicles derived from neural stem cells confer marked neuroprotection against oxidative stress and amyloid- β -caused neurotoxicity. *Mol Neurobiol.* 2022;59:7404-7412.
 49. Han J, Sul JH, Lee J, *et al.* Engineered exosomes with a photoinducible protein delivery system enable CRISPR-cas-based epigenome editing in alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2024;16:eadi4830.
-
- [引用本文 / Article Citation:](#)
- 林珑, 夏鹰. 神经干细胞在治疗阿尔兹海默病中的研究进展与临床应用. *医学新视角.* 2025;2(1):12-16. doi:10.5582/npjm.2024.01086
- Long Lin, Ying Xia. Research progress and clinical applications of neural stem cells in the treatment of Alzheimer's disease. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):12-16. doi:10.5582/npjm.2024.01086