

干细胞疗法在脑血管疾病中的应用研究进展

米科蔚, 彭俊, 陈梓桂, 马亚楠, 胡昔奇

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

摘要: 脑血管疾病是全球高致残率疾病, 其复杂病理机制和有限的修复能力使治疗面临挑战。干细胞疗法以其在组织修复、免疫调节和神经保护中的潜力, 为脑血管疾病治疗提供了全新思路。然而, 伦理争议、免疫排斥及肿瘤生成等问题限制了其临床转化应用, 且给药途径和剂量优化尚需深入研究。未来, 应聚焦干细胞作用机制与治疗策略优化, 推动其在脑血管疾病中的实际应用。

关键词: 干细胞治疗, 脑血管疾病, 临床试验, 给药途径

Frontiers in stem cell research and global regulatory policies

Kewei Mi, Jun Peng, Zigui Chen, Yanan Ma, Xiqi Hu

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

Abstract: Cerebrovascular diseases represent a major cause of disability worldwide, and their complex pathological mechanisms coupled with limited repair capacity pose significant challenges to treatment. Stem cell therapy, with its potential in tissue repair, immune modulation, and neuroprotection, offers a novel approach to the treatment of cerebrovascular diseases. However, ethical controversies, immune rejection, and tumorigenesis have limited its clinical translation, and further research is needed to optimize administration routes and dosing. In the future, efforts should focus on elucidating the mechanisms of action of stem cells and refining therapeutic strategies to advance their practical application in cerebrovascular diseases.

Keywords: stem cell therapy, cerebrovascular diseases, clinical trials, drug administration routes

1. 引言

作为拥有全球五分之一人口的大国, 中国是全球卒中负担最重的国家, 并在过去几十年中经历了显著的流行病学变化⁽¹⁾。尽管从1990年至2019年, 中国总卒中的年龄标化发病率和死亡率有所下降, 但同期粗发病率却显著上升, 致使卒中患病率急剧增加。这种趋势对患者的生活质量造成了严重影响, 同时也对医疗系统带来了巨大负担⁽²⁾。随着生活方式的改变以及人口老龄化带来的挑战, 若缺乏有效的预防策略, 中国的总体卒中负担预计将进一步加重⁽²⁾。药物和手术干预可以在一定程度上改善脑血管疾病的病理状态, 但这些治疗手段未能促进受累组织的再生和功能恢复, 因此急需探索和验证新的治疗靶点⁽³⁾。

干细胞具有修复受损组织和调节炎症反应的显著能力, 有望成为治疗脑血管疾病的变革性工具。过去三年中, 我们在利用干细胞的再生和免疫调节特性, 在治疗这些常见且危及生命的疾病方面取得了突破性进展。本综述全面阐述了脑血管疾病干细胞疗法的最新进展, 重点聚焦于其临床试验、给药途径以及转化应用的前沿研究, 同时梳理了当前阻碍其临床实施的一些关键挑战与知识空白。

2. 不同类型干细胞及其在脑血管疾病中的应用

干细胞的特点是具有增殖、自我更新以及分化为多种成熟细胞谱系的能力。根据潜在分化的细胞类型范围和来源方法, 干细胞可以分为不同的类别, 包括胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞 (iPSCs)、间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 和神经干细胞 (neural stem cells, NSCs)。选择使用某种类型干细胞的依据取决于预期的应用目标和研究成果, 因为每种干细胞都具有独特的特性和优势 (详见表1)⁽⁴⁾。在以下段落中, 我们总结了用于临床应用、试验的各种干细胞类型及其一般特性。

收稿日期: 2025-4-25; 修回日期: 2025-5-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 彭俊/Jun Peng, E-mail: xypengjun@126.com

表1. 不同种类干细胞在脑血管疾病治疗中的特性对比

干细胞的分类	来源	分化能力	作用机制	优势	局限性
胚胎干细胞	受精卵（囊胚阶段）	全能性，可分化为所有体细胞	神经元生成、组织再生	高增殖能力、分化潜能最强	伦理争议，易致肿瘤
诱导多能干细胞	体细胞重编程获得	多能性，可分化为多种细胞	个性化细胞治疗、疾病建模	无伦理争议、患者自身来源，免疫排斥少	诱导效率低，肿瘤风险
间充质干细胞	骨髓、脂肪、脐带、胎盘等	多能性，主要分化为间充质组织	旁分泌作用、抗炎、促进血管生成	免疫调节强，易获取，安全性高	靶向性弱，部分细胞被其他器官吸收
神经干细胞	胚胎或成体脑组织	神经谱系分化（神经元、胶质细胞）	归巢到损伤部位，促进神经修复	直接作用于脑部，神经修复能力强	难以大规模扩增与存储

2.1. ESCs

ESCs以其非凡的多能性或全能性，为神经和发育疾病研究提供了宝贵的模型，并在理论上有能力分化为代表所有三个胚层的细胞类型。由于能够在未分化状态下培养，ESCs在适当的形态信号诱导下，能够进一步发展为各种终末分化的细胞或组织类型，这一特点使其在再生医学和移植治疗中充满潜力。不仅如此，其低水平表达主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex, MHC）蛋白使其在移植中发生免疫排斥的风险亦相对较低^(5,6)。

但ESCs的临床应用仍面临重大障碍。ESCs的获取需要破坏人类胚胎，引发了伦理争议，限制了基于ESCs治疗的进展⁽⁷⁾。而且ESCs处于未成熟、未分化状态，可能导致植入后出现细胞增殖失控的情况，如引发肿瘤或畸胎瘤的形成^(8,9)。此外有研究表明，尽管ESCs的MHC表达水平较低，但同种异体ESCs仍有一定的可能引发宿主的免疫反应，导致发生移植排斥⁽¹⁰⁾。

幸运的是，在神经组织完全终末分化之前存在着几种中间细胞类型，它们既保留了干细胞疗法的优势，又有效规避了与ESCs相关的伦理争议和生物学风险⁽¹¹⁾。这些中间细胞类型为干细胞疗法提供了新的希望，这些内容将在下文中进行详细介绍。

2.2. iPSCs

iPSCs是通过将体细胞重编程为多能状态，从而赋予它们像ESCs一样可分化为各种细胞类型的能力⁽¹²⁾。与ESCs不同，iPSCs是在实验室中产生的，理论上身体的任何细胞都可以被转化为多能细胞，从而避免了与ESCs相关的伦理和生物学局限性。而在脑血管疾病方面，iPSCs能够生成患者特异性多能细胞，有助于制定精准的个体化治疗策略。

2.2.1. 在脑血管疾病中的作用机制

iPSCs能够分化为与供体遗传背景一致的内皮细胞和血管平滑肌细胞，为研究脑血管疾病的分子机制和开发个性化治疗方案提供了全新途径。这种患者特异性的细胞来源方法有效避免了免疫排斥的风险，提升了基于自体细胞移植治疗的可行性。有研究表明，iPSCs分化的血管内皮细胞在血管生成及功能恢复方面展现了重要潜力，为未来脑血管修复治疗带来了新希望⁽¹³⁾。

2.2.2. 在脑血管疾病中的临床应用

诱导多能干细胞的应用目前主要集中于构建人类疾病医学模型，用于探索疾病的发病机制并为治疗方法的研究提供了合适的平台。

2.2.3. 疾病建模

hiPSCs正逐渐成为研究人类大脑发育和脑血管疾病的强大工具⁽¹⁴⁾。Wimmer等报道了通过PSCs诱导生成自组织型人血管类器官，并展示了其在糖尿病血管病变研究中的应用。但由于内皮细胞和神经细胞的来源不同（分别为中胚层和外胚层），血管化类器官的生成受到胚层诱导因子相互抑制的挑战⁽¹⁵⁾。血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）是研究脑血管疾病的重要模型，其由脑微血管内皮细胞（brain microvascular endothelial cells, BMECs）与星形胶质细胞、神经元和周细胞协同组成。研究者发现，可以用iPSCs来生成神经元和星形胶质细胞，并通过共培养诱导BMECs的BBB表型，从而显著提高BMECs的跨内皮电阻，降低被动通透性，并改善紧密连接的连续性。通过结合iPSCs来源的BMECs、星形胶质细胞和神经元，研究者成功解决了之前的问题，建立了同基因的多细胞BBB模型，为进一步了解神经血管单元的细胞相互作用提供了稳定的平台⁽¹⁶⁾。

hiPSCs还可用来构建细胞和分子水平的脑血管疾病研究模型。组蛋白去乙酰化酶9（HDAC9）是大血管卒中的重要遗传风险因子⁽¹⁷⁾。有研究者利用携带HDAC9风险变异型的hiPSCs生成的血管平滑肌细胞，成功评估了HDAC9在细胞功能障碍中的作用，包括细胞增殖、迁移和炎症反应等表型变化。这些表型可通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂（如丙戊酸钠）有效逆转，验证了该模型的筛选平台价值。这种平台不仅适用于卒中相关基因变异的研究，还可推广至其他脑血管疾病^(17,18)。

2.2.4. 药物筛选与开发

中枢神经系统（central nervous system, CNS）药物的开发面临着极大的挑战，尤其是在药物穿越BBB的这一环节上⁽¹⁹⁾。血脑屏障不仅是一个物理屏障，还具有精密的功能调控能力，对局部环境的生化信号高度敏感，控制着多种物质的流入和流出，以确保最佳脑功能⁽²⁰⁾。靶向CNS的神经活性药物从首次人体试验到注册的成功率显著低于其他适应证，如心血管疾病或代谢性疾病⁽²¹⁻²²⁾。

这一过程既昂贵又高风险，主要是由于缺乏早期预测工具，导致许多药物在后期临床开发中失败。

近年来，研究者开发了基于iPSCs的体外人血脑屏障（iPSC-derived human blood-brain barrier, iPSC-hBBB）模型，为解决这一问题提供了创新路径。相比传统的动物模型，这种模型能够更准确地反映人类药物反应，从而增强药物筛选的预测性⁽²³⁾。研究显示，iPSC-hBBB模型不仅具有与体内BBB类似的完整性和选择性，例如紧密连接蛋白的表达及对标记物（如葡萄糖转运体）的反应，还能够用来研究药物与转运蛋白（如P-gp）的相互作用及其跨物种差异。

在这项研究中，研究者利用iPSC-hBBB模型对8种化合物的通透性进行了比较，并通过脑PET成像获取了临床数据。结果表明，体外与体内脑通透性之间相关性显著 $(R^2=0.83, P=0.008)$ ，展示了该模型的高预测能力。此外，与小鼠原代细胞建立的BBB模型相比，尽管在药物与转运蛋白相互作用方面存在一定的物种差异，iPSC-hBBB模型在药物通透性预测中也表现出强相关性 $(R^2=0.85, P<0.0001)$ 。

有趣的是，研究还发现药物的理化性质（如分子量、脂溶性）与iPSC-hBBB模型测得的通透性之间无明显相关性，表明该模型的预测力不依赖于这些物性参数，而更多地反映了BBB的真实生物特性。这项研究使得iPSC-hBBB模型能够被整合到药物开发流程中，尤其是用于高通量筛选和早期淘汰无效药物，从而在临床前阶段筛选出缺乏脑通透性的候选药物，降低后期开发失败的风险。

以上研究表明，iPSCs技术为脑血管疾病的发病机制研究和治疗方法开发提供了重要工具。在疾病建模方面，iPSCs构建的类脑器官、血管类器官和血脑屏障模型，为研究神经血管单元的细胞相互作用和遗传风险因子作用机制提供了强大平台。在药物开发方面，iPSC-hBBB模型不仅提高了药物筛选的预测能力，还为高通量筛选和早期淘汰提供了创新路径。未来，随着iPSCs技术的进一步发展，其在脑血管疾病中的应用潜力将更加广阔。

2.3. MSCs

MSCs是一种具有多能性的基质细胞，存在于骨髓和脂肪组织等多种组织中，具有自我更新和多向分化的能力。除了分化潜能外，MSCs还具有免疫调节和旁分泌作用，分泌多种生物活性分子影响组织微环境。间充质干细胞因其在脑血管疾病中具有多方面的治疗特性而受到广泛关注。

2.3.1. 在脑血管疾病中的作用机制

MSCs不但能通过调节免疫反应、分泌神经营养因子、促进血管生成及线粒体转移，实现神经保护与功能修复；还能通过诱导神经发生与分泌细胞外囊泡传递生物活性物质，重建损伤的神经环路。这些复杂而多样的作用机制为脑血管疾病的治疗提供了许多新的思路⁽²⁴⁾。

2.3.2. 在脑血管疾病中的临床应用

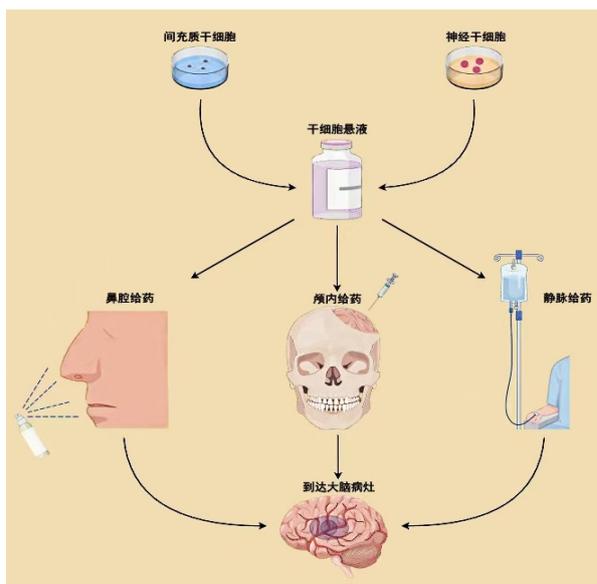


图1.干细胞治疗给药方式示意图。

MSCs在脑血管疾病中的临床应用已取得一定进展（详见表2），多项研究正在探索其安全性、有效性及潜在的治疗机制。下面按MSCs及其衍生物的给药方式（见图1）对近期的一些临床试验进行综述。

2.3.2.1. 静脉输注

静脉输注MSCs的安全性和耐受性已在多个研究中得到验证。一项二期临床试验招募了17名亚急性大脑中动脉梗死患者，发现MSCs输注治疗安全且耐受性良好，尽管在12个月随访中神经功能恢复无显著改善，但治疗组 $(n=9)$ 的中位梗死体积减少显示出潜在疗效。然而，由于研究未对干细胞进行标记，其在大脑和病灶区域的具体分布尚无法确定⁽²⁵⁾。另一项随机对照试验（STARTING-2试验）纳入了60名严重中风患者，比较了静脉输注自体骨髓MSCs治疗 $(n=45)$ 与常规治疗 $(n=15)$ 的效果。结果表明，MSC治疗显著改善了下肢运动功能，尤其是较年轻及发病时间较短的患者获益更大。尽管如此，基线功能严重性和样本量较小限制了结果的广泛适用性⁽²⁶⁾。此外，一项对中风后90天内患者的研究显示，MSCs组在下肢运动功能改善方面具有明显优势，尤其对恢复潜力较低的患者更为显著。研究中未出现严重治疗相关不良事件，但非双盲设计和患者的异质性可能导致结果的解读受到限制⁽²⁷⁾。2021年的一项神经影像学评估了MSCs治疗对大脑皮质脊髓束和神经网络重组的影响。该研究显示，与对照组 $(n=13)$ 相比，MSCs组 $(n=31)$ 的皮质脊髓束及内囊后肢各向异性分数保持稳定，且大脑网络的连接性显著增强，尤其在半球间连接方面的变化存在显著差异。这提示MSCs可能通过保护神经束结构和促进网络重组，发挥改善运动功能的作用。然而，对照组样本量较小可能限制了统计显著性⁽²⁸⁾。

2.3.2.2. 病灶区注射

MSCs衍生的外泌体（mesenchymal stem cell-derived

表2. 脑血管疾病干细胞疗法临床试验情况

试验编号	状态	样本量 (估计)	样本量 (目前)	分配方式	干细胞相关药物种类	给药方式	主要结局指标	时间范围
NCT01461720 ⁽²⁵⁾	未知	50	17	非随机	自体骨髓间充质干细胞	静脉	NIHSS变化; Barthel指数变化; 改良Rankin (mRS) 量表变化; 脑MRI卒中序列的梗死大小变化	1年
NCT01716481 ⁽²⁶⁻²⁸⁾	未知	60	60	随机	自体血清扩增的骨髓间充质干细胞	静脉	细胞治疗后90天mRS的分类变化	90天
NCT03384433 ⁽²⁹⁾	未知	5	5	单臂临床试验 (单组分配)	miR-124富集的异体间充质干细胞来源的外泌体	颅内	治疗中出现的不良事件 (恶化性卒中、卒中复发、脑水肿、癫痫发作、出血性转化) 发生率	1年
ChiCTR1900022741 ⁽³⁴⁾	招募中	60	60	随机	人源性神经干细胞	鼻腔	NIHSS评分的变化	27周
JapticTI-184103 ⁽³⁵⁾	未知	43	37	随机	内源性多能干细胞 (多谱系分化应激耐受细胞) Muse	静脉	评估给药后12周的安全性, 包括不良事件和不良反应的类型、发生率和严重程度	12周
NCT01151124 ⁽³⁶⁾	完成	12	11	单臂临床试验 (单组分配)	CTX0E03神经干细胞	颅内	不良事件, 包括生命体征、C反应蛋白和全血细胞计数、结构MRI寻找出血、新发梗死、炎症或肿瘤的证据、NIHSS评分 (变化>4分) 提示有临床意义的神经功能恶化、神经系统检查、CTX0E03抗体筛查、合并用药的变化发生率	1年
NCT03629275 ⁽³⁷⁾	终止	110	15	随机	CTX0E03神经干细胞	颅内	mRS相对于基线改善≥1分的受试者比例	6月
NCT03296618 ⁽³⁸⁾	未知	18	18	单臂临床试验 (单组分配)	人神经干细胞NSI-566	颅内	不良事件	2年
NCT06299033 ⁽³⁹⁾	招募中	21	21	单臂临床试验 (单组分配)	人前脑神经前体细胞产物hNPC01	颅内	通过脑内注射(hNPC01)后6个月内生理参数评估的治疗相关不良事件发生率	6月
NCT06612710 ⁽⁴⁰⁾	尚未招募	69	69	随机	人诱导神经干细胞来源的细胞外囊泡	静脉	所有不良事件和严重不良事件的发生率和严重程度	6月
NCT04047563 ⁽⁴¹⁾	完成	110	158	随机	高选择性ETB受体激动剂sovateltide	静脉	NIHSS评分变化, mRS评分评估神经功能预后变化, Barthel指数变化	90天
NCT05955326 ⁽⁴²⁾	招募中	160	160	随机	高选择性ETB受体激动剂sovateltide	静脉	发生不良事件和严重不良事件的患者比例	90天

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; Barthel index (BI) 是一个10个项目的量表, 评分范围为0-100分, 其中100分是最好的结局, 0分是最差的结局; 改良Rankin量表 (Modified Rankin Scale, mRS) 用于评估神经功能预后, mRS评分为7级, 0-6分, 0分为最好, 6分为最差。

exosomes, MSC-EXO)也在中风治疗中显示出潜力。外泌体作为30至100纳米的小囊泡,含有脂质和遗传物质,能够在细胞间传递信号。一项研究对5名缺血性中风患者行开颅后,在梗死部位直接注射胎盘来源的MSC-EXO,结果表明治疗安全且无明显不良反应。研究者建议,外泌体可作为支持性和恢复性治疗的新途径,但样本量较小和随访期较短限制了结果的普适性⁽²⁹⁾。

以上研究表明,静脉输注是目前临床应用中研究最广泛的MSC给药方式,尤其在运动功能改善和神经网络重组方面显示了潜在的治疗作用。而直接向病灶区局部注射MSC衍生外泌体则初步展现出安全性和局部神经修复的可能性。未来研究需根据具体疾病状态优化给药方式,并结合大样本、多中心研究以验证其长期疗效及机制。

2.4. NSCs

NSCs是一类多能细胞,其定义基于其强大的自我更新能力及分化为CNS中各种神经元和神经胶质细胞类型(包括星形胶质细胞和少突胶质细胞)的能力⁽³⁰⁾。研究表明,NSCs不仅仅是CNS的结构性细胞,它们在大脑稳态的维持中发挥了重要作用,并且在神经血管损伤后能够产生显著的治疗效果⁽³¹⁾。在缺血性脑损伤过程中,内源性NSCs能够感知损伤信号,进而增殖、迁移,并分化为海马和大脑皮层中的神经元及星形胶质细胞,从而增强血管生成并修复受损的神经组织⁽³²⁾。

2.4.1. 在脑血管疾病中的作用机制

在脑血管疾病中,NSCs可以通过增殖、迁移及分化修复受损区域,减少缺血损伤、缓解炎症反应并促进功能恢复,同时通过旁分泌作用分泌多种生物活性分子(如神经营养因子、血管生成因子等)增强血管生成、改善血脑屏障损伤并调节免疫微环境⁽³³⁾。

2.4.2. 在脑血管疾病中的临床应用

NSCs因其潜在的神经修复和再生能力,在脑血管疾病治疗中展现出重要价值。以下是几项有代表性的临床试验(详见表2),本部分将按照不同的给药途径(见图1)进行综述。

2.4.3. NSCs鼻腔给药

一项随机对照试验首次尝试通过鼻腔给药方式递送人源性神经干细胞(hNSCs)。该研究招募了60名缺血性中风患者,结果表明,与安慰剂相比,hNSCs治疗可能改善神经功能恢复。这一非侵入性递送方式避免了颅内注射相关的手术风险(如出血和感染),为NSCs的安全性应用提供了新选择。然而,样本量较小、单中心设计及未限制康复训练可能影响结果普适性和疗效评估的准确性⁽³⁴⁾。

2.4.4. 静脉注射Muse细胞

Muse细胞作为内源性多能干细胞,通过归巢至损伤

部位并重建神经回路提供一种直接再生疗法。在一项临床试验中,亚急性缺血性中风患者接受静脉注射Muse细胞衍生产品CL2020,证明了治疗的安全性和潜在疗效。Muse细胞的独特机制与传统的旁观者效应疗法(如MSCs)显著不同,为亚急性中风阶段提供了新的治疗策略。然而,受限于样本量和单中心设计,结果仍需进一步验证⁽³⁵⁾。

2.4.5. 颅内注射NSCs

CTX0E03神经干细胞是一种永生化的神经干细胞系,主要通过基因工程技术改造而成,具有重要的临床治疗潜力。在NCT01151124试验中,研究者将CTX0E03细胞通过立体定位程序注射到壳核区域,对12名患者进行了四次剂量递增测试,初步证明了安全性,并评估了影像学 and 疗效指标的可行性⁽³⁶⁾。在NCT03629275试验中,患者被随机分配接受CTX0E03细胞注射或假手术,治疗后进行长达12个月的随访评估其有效性⁽³⁷⁾。在NCT03296618试验中,研究者通过剂量递增法评估慢性中风患者脑内注射hNSCs的安全性和耐受性,为后续试验的疗效评估提供参考⁽³⁸⁾。在NCT06299033试验中,研究者探索了iPSCs来源的前脑神经祖细胞(hNPC01)对慢性中风患者的疗效和安全性,结果显示其在改善运动功能方面具有初步潜力⁽³⁹⁾。

2.4.6. NSCs衍生产品与神经保护疗法

神经干细胞衍生产品,如细胞外囊泡(NouvSoma001)和新型药物Sovateltide(IRL-1620),在脑血管疾病治疗中展现出独特优势,在NCT06612710试验中,研究者通过静脉注射给予NouvSoma001,显示出良好的安全性,并初步证实其对中风症状改善的潜力⁽⁴⁰⁾。Sovateltide通过激活神经祖细胞和促进血管新生,在急性缺血性中风治疗中展现出显著疗效。在NCT04047563和NCT05955326试验中,研究者通过多中心、双盲对照设计,验证了其在减轻神经功能缺损和促进脑组织修复方面的效果^(41,42)。

综上所述,神经干细胞及其衍生产品在脑血管疾病治疗中展现出多样化的应用潜力。从非侵入性递送到精准归巢再生,从剂量递增安全性评估到衍生产品开发,NSCs为脑血管疾病患者提供了多种创新治疗选择。未来研究需进一步优化试验设计,扩大样本量,并整合多中心数据验证疗效,为脑血管疾病的干细胞治疗开辟新前景。

3. 结论

胚胎干细胞、诱导多能干细胞、间充质干细胞和神经干细胞均在机制研究与临床试验中取得了重要进展,但仍需解决免疫排斥、伦理争议、肿瘤风险及给药方式优化等问题。未来通过整合高通量筛选技术与精准医学策略,结合多中心、长期随访的临床试验,干细胞疗法有望进一步深化在脑血管疾病中的转化应用,为患者带来个体化、系统化的治疗方案。

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. Tian W, Zhu G, Xiao W, *et al.* Stroke burden and attributable risk factors in China, 1990-2019. *Front Neurol.* 2023;14:1193056.
2. Ma Q, Li R, Wang L, *et al.* Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health.* 2021;6:e897-906.
3. Pan Y, Wu W, Jiang X, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cardiovascular and cerebrovascular diseases: From mechanisms to therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023 Jul;163:114817.
4. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for neurodegenerative diseases: An overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2153.
5. Menendez P, Bueno C, Wang L, *et al.* Human embryonic stem cells. *Stem Cell Rev.* 2005;1:151-158.
6. Drukker M, Katz G, Urbach A, *et al.* Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:9864-9869.
7. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, *et al.* Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 2018;15:36-45.
8. Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:268-277.
9. Keene CD, Chang RC, Leverenz JB, *et al.* A patient with Huntington's disease and long-surviving fetal neural transplants that developed mass lesions. *Acta Neuropathol.* 2009;117:329-338.
10. Petrus-Reurer S, Romano M, Howlett S, *et al.* Immunological considerations and challenges for regenerative cellular therapies. *Commun Biol.* 2021;4:1-16.
11. Chen KS, Koubek EJ, Sakowski SA, *et al.* Stem cell therapeutics and gene therapy for neurologic disorders. *Neurotherapeutics.* 2024 Jul;21(4):e00427.
12. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131:861-872.
13. Xue Y, Zhang Q, Wang LJ, *et al.* Application of induced pluripotent stem cells in Moyamoya disease: Progress and promises. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023;18:733-739.
14. Mariani J, Simonini MV, Palejev D, *et al.* Modeling human cortical development in vitro using induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:12770-12775.
15. Sun XY, Ju XC, Li Y, *et al.* Generation of vascularized brain organoids to study neurovascular interactions. *eLife.* 2022;11:e76707.
16. Canfield SG, Stebbins MJ, Morales BS, *et al.* An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *J Neurochem.* 2017;140:874-888.
17. Granata A, Kasioulis I, Serrano F, *et al.* The histone deacetylase 9 stroke-risk variant promotes apoptosis and inflammation in a human iPSC-derived smooth muscle cells model. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849664.
18. Granata A, Harshfield EL, Moxon JV. Cerebrovascular disorders. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23:212.
19. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, *et al.* Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37:13-25.
20. Omid Y, Barar J. Impacts of blood-brain barrier in drug delivery and targeting of brain tumors. *Bioimpacts.* 2012;2:5-22.
21. Hurko O, Ryan JL. Translational research in central nervous system drug discovery. *NeuroRx.* 2005;2:671-682.
22. Dong X. Current strategies for brain drug delivery. *Theranostics.* 2018;8:1481-1493.
23. Roux GL, Jarray R, Guyot AC, *et al.* Proof-of-concept study of drug brain permeability between in vivo human brain and an in vitro iPSCs-human blood-brain barrier model. *Sci Rep.* 2019;9:16310.
24. Guo Y, Peng Y, Zeng H, *et al.* Progress in mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke. *Stem Cells Int.* 2021;2021:9923566.
25. Law ZK, Tan HJ, Chin SP, *et al.* The effects of intravenous infusion of autologous mesenchymal stromal cells in patients with subacute middle cerebral artery infarct: A phase 2 randomized controlled trial on safety, tolerability and efficacy. *Cytotherapy.* 2021;23:833-840.
26. Chang WH, Lee J, Chung JW, *et al.* Probable factors associated with response to mesenchymal stem cell therapy in stroke patients: A post hoc analysis of the STARTING-2 trial. *J Pers Med.* 2021;11:1137.
27. Chung JW, Chang WH, Bang OY, *et al.* Efficacy and safety of intravenous mesenchymal stem cells for ischemic stroke. *Neurology.* 2021;96:e1012-e1023.
28. Lee J, Chang WH, Chung JW, *et al.* Efficacy of intravenous mesenchymal stem cells for motor recovery after ischemic stroke: A neuroimaging study. *Stroke.* 2022;53:20-28.
29. Dehghani L, Khojasteh A, Soleimani M, *et al.* Safety of intraparenchymal injection of allogenic placenta mesenchymal stem cells derived exosome in patients undergoing decompressive craniectomy following malignant middle cerebral artery infarct, a pilot randomized clinical trial. *Int J Prev Med.* 2022;13:7.
30. Nie L, Yao D, Chen S, *et al.* Directional induction of neural stem cells, a new therapy for neurodegenerative diseases and ischemic stroke. *Cell Death Discov.* 2023;9:215.
31. Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. *Cell.* 2016;167:897-914.
32. Tuazon JP, Castelli V, Lee JY, *et al.* Neural stem cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1201:79-91.
33. Zhao T, Zhu T, Xie L, *et al.* Neural stem cells therapy for ischemic stroke: Progress and challenges. *Transl Stroke Res.* 2022;13:665-675.
34. Xie C, Wang K, Peng J, *et al.* Efficacy and safety of human-derived neural stem cell in patients with ischaemic stroke: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12:e055108.
35. Niizuma K, Osawa SI, Endo H, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of CL2020, an allogenic muse cell-based product, in subacute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43:2029-2039.
36. ReNeuron Limited. A phase I safety trial of CTX0E03 drug product delivered intracranially in the treatment of patients with stable ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01151124> (Accessed January 2, 2025)
37. ReNeuron Limited. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of intracerebral stem cells (CTX0E03) in subjects with disability following an ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03629275> (Accessed January 2, 2025)
38. Suzhou Neuralstem Biopharmaceuticals. Phase I clinical study of intracerebral transplantation of neural stem cells for the treatment of ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03296618> (Accessed January 2, 2025)

39. Hopstem Biotechnology Inc. A phase 1 dose-escalation, single-center, open-labeled study to evaluate the safety and tolerability of human induced pluripotent stem cell-derived human forebrain neural progenitor cell injection (hNPC01) in chronic ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299033> (Accessed January 2, 2025)
40. Wang W. An open-label exploratory clinical trial to assess the safety and efficacy of NouvSoma001 in the treatment of ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06612710> (Accessed January 2, 2025)
41. Pharmazz, Inc. A prospective, multicentric, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical study to assess efficacy of PMZ-1620 along with standard treatment in patients of acute ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047563> (Accessed January 2, 2025)
42. Pharmazz, Inc. A prospective, multicentric, randomized, double-

blind, parallel, phase IV study to assess the safety and efficacy of sovateltide in patients with acute cerebral ischemic stroke. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955326> (Accessed January 2, 2025)

引用本文 / Article Citation:

米科蔚, 彭俊, 陈梓桂, 马亚楠, 胡昔奇. 干细胞疗法在脑血管疾病中的应用研究进展. 医学新视角. 2025;2(2):46-52. doi:10.5582/npjm.2025.02010

Kewei Mi, Jun Peng, Zigui Chen, Yanan Ma, Xiqi Hu. Research progress on the application of stem cell therapy in cerebrovascular diseases. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(2):46-52. doi:10.5582/npjm.2025.02010