

干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的现状和前景展望

胡晶琼 黎钢

【中图分类号】 R744.8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0096-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.020

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是运动神经元病(Motor neuron disease)最常见的类型,是一种病因未明、选择性侵犯脑与脊髓上、下运动神经元的神经系统变性疾病(Neurodegenerative disease)。ALS最早由法国医生 Jean-Martin Charcot 报道,因此在法国被称为 Charcot 病^[1]。在美国则被称为 Lou Gehrig's disease^[2]。患者从最初发现症状开始平均仅能存活 3~5 年,预后极差。目前尚无实质性减缓疾病进展的治疗手段^[3]。干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞。ALS 的核心病理特征是脑和脊髓运动神经元的选择性死亡与缺失^[5],而干细胞治疗能促进神经系统再生以及修复,因此,其是 ALS 极具潜力的治疗方法。本研究综合相关文献对干细胞治疗 ALS 的现状、进展、机理以及应用前景作一综述,供临床参考。

1 肌萎缩侧索硬化的治疗现状

国际上目前治疗 ALS 的主要有两款药物。经典药物为利鲁唑 Riluzole,早在 1996 年就由美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)批准治疗 ALS。其口腔黏膜剂 Exservan 于 2019 年底获批用于吞咽困难型 ALS 患者的治疗。利鲁唑是一种谷氨酸受体拮抗剂,其作用可能与抑制谷氨酸释放、抑制电压依赖性钠通道、干扰神经递质与兴奋性氨基酸受体结合后细胞内事件有关^[6]。利鲁唑的价格昂贵,但仅能延缓病程 3 个月^[7]。2017 年 8 月美国 FDA 批准依达拉奉(Edaravone)治疗 ALS,在日本进行临床应用。依达拉奉是一种自由基清除剂,通过抑制脂质过氧化,从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤^[8],但是依达拉奉治疗 ALS 需要静脉注射,导致该药物的低依从性。

有研究探索利用已有的药物来治疗 ALS(药物再利用)。目前发现有两种药物可能可以用来治疗 ALS,一种是一类抗哮喘的药物叫异丁斯特 Ibudilast(又称 MN-166)^[9];另一种是酪氨酸激酶拮抗剂马替尼(Masitinib)^[10]。这两种药物都是通过抑制胶质细胞活化、改善神经炎症反应而起作用。目前异丁斯特临床 Ib 期试验未达到预期,但马替尼临床三期试验证明有一定的效果。

反义核苷酸(Antisense oligonucleotides, ASO)治疗是最近对于难治性神经变性疾病的一种较有前景的治疗方法^[11]。ALS 分为遗传性和散发性,其中遗传性 ALS 的主要

相关基因为超氧化物歧化酶 1(Superoxide dismutase type 1, SOD1)^[12]。Tofersen(即 IONIS-SOD1Rx)是一种针对 SOD1 的反义核苷酸^[13],由 Biogen 开发,Tofersen 可以与 SOD1 的信使 RNA 结合,减少 SOD1 蛋白的产生,从而降低突变 SOD1 的毒性,改善患者生存和功能,能够减缓 SOD1 基因突变引起的家族性 ALS 的进展;该治疗的缺点是只能通过鞘注给药(不能通过血脑屏障),而且只是针对少数有明显遗传背景并且有相应基因异常的患者。ALS 患者中遗传性的只占 5%~10%,绝大多数患者并没有遗传背景,而且对于 ASO 治疗来说每个基因就得设计一种 ASO,不同的靶基因需要设计不同的 ASO,不能通用,代价比较昂贵。

目前其他临床应用的药物有辅酶 Q10、维生素 E、甲钴胺,临床试验已经证实无效,而丁苯酞未能有循证医学支持其应用于 ALS 的治疗。

2 干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的原理

ALS 的发病机制不明,5%~10%的 ALS 为遗传性,与 SOD1, TAR DNA-Binding protein (TARD BP), Fused in sarcoma (FUS) 或 Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72)等基因突变有关,绝大多数为散发病例,病因不明,目前认为可能与氧化应激损伤、蛋白质异常折叠(Mis-folding)以及稳态失衡、神经炎症(Neuroinflammation)、线粒体功能障碍、自噬功能障碍等多种因素的共同作用有关^[14-15]。最新研究表明肠道菌群失调也有可能参与了 ALS 的发生和进展^[16]。这些因素的最终结局是脑和脊髓的运动神经元的选择性死亡,而干细胞具有强大的自我更新和多向分化的潜能,在 ALS 的治疗中正逐渐获得青睐。目前在神经退行性疾病的治疗上研究较多的干细胞种类包括胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ESCs)、神经干细胞(Neural stem cells, NSCs)、间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)和诱导产生的多能性干细胞(Induced pluripotent stem cells, iPSC)等,其中间充质干细胞是目前临床应用最广泛的干细胞。以下总结了目前认为干细胞治疗 ALS 的机理,以间充质干细胞为主,也涵盖了其他种类干细胞的作用机理。

2.1 细胞替代(Cell replacement)

以前认为干细胞起作用的主要方式是细胞替代,但是目前大多数研究者认为间充质干细胞在体内不能分化为神经元^[17],而且间充质干细胞回输后在体内存活时间很短^[18,25],因此对此机制持怀疑态度。但是其实我们需要对细胞替代学说有新的认识。人神经干细胞(或者 ALS 患者来源的 iPS

细胞)移植入 SOD 大鼠模型后往往优先分化为神经胶质细胞。Thomsen 等报道将表达 GDNF 的人皮层神经前体细胞(Human cortical derived neural progenitor cells)通过脑内多点注射的方法植入 SOD1^{G93A} 大鼠皮层,发现移植的干细胞能够在体分化为神经胶质细胞,在脑内迁移,表达 GDNF,改善 SOD1 大鼠运动功能,延缓其病情进展,保护运动神经元;同时在大动物模型上可以复制同样效果^[19]。这说明即使植入的神经干细胞在体只能分化为神经胶质细胞,其对 ALS 疾病仍有一定的治疗效果,而且相对于在体直接分化为运动神经元,分化为神经胶质细胞是较容易达到的目标,更有希望实现临床转化。

2.2 旁分泌作用(Paracrine effects)

旁分泌作用是目前认为间充质干细胞在体内的主要作用机制。间充质干细胞通过旁分泌作用分泌大量神经营养因子,尤其是胶质细胞源性神经生长因子(Glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、脑源性神经生长因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子(Insulin growth factor, IGF)^[20-25]等,通过改善病变区域残存的运动神经元微环境,促进神经元再生与修复^[20]。值得一提的是,间充质干细胞来源外泌体能够富集多种神经营养因子、信使 RNA(mRNA)以及微小 RNA(microRNA)^[21],由于有脂质双层膜包裹,可以透过血脑屏障,实现远程投递。Bonafede 等报道利用脂肪间充质干细胞来源外泌体,比较了静脉输注以及经鼻腔黏膜给药的方式,发现两种方式回输的干细胞都能改善 ALS 转基因 SOD1^{G93A} 小鼠的运动功能,保护腰段脊髓运动神经元存活,保护神经肌肉接头,减少胶质细胞的激活。采用超小型超顺磁性氧化铁纳米颗粒(Ultras-mall superparamagnetic iron oxide, USPIO)对鼻腔黏膜给药的外泌体进行标记,显示其能够到达脑干运动神经核^[24]。

2.3 促进内源性神经发生(Adult neurogenesis)

目前认为成体哺乳动物脑组织存在神经干细胞,主要位于两个特定脑区,即侧脑室下区(Subventricular zone, SVZ)以及海马齿状回的颗粒细胞下区(Subgranular zone, SGZ),而在脊髓中央管周围可能也存在神经干细胞和内源性神经发生(Neurogenesis in the spinal cord),一部分覆盖脊髓中央管衬里(Lining)的室管膜细胞被证明具有多向分化能力,在脊髓损伤的情况下能够被激活,表达神经干细胞特异性标志物,而且能够分化为新生的胶质细胞^[26]。Xu 等报道在小鼠 ALS 动物模型中腰骶节段外源性神经干细胞输注后能够向脊髓中央管周围迁移,并且分化为神经元,提示外源性干细胞输注后可能通过激活内源性神经干细胞来促进神经发生而起到治疗作用^[27]。

2.4 免疫调节作用

神经炎症反应(Neuroinflammation)在 ALS 发病机制中越来越受到关注^[28-30]。一般认为小胶质细胞、星形胶质细胞以及活化的 T 细胞可以加重运动神经元损伤。间充质干细胞可以通过调节小胶质细胞以及星形胶质细胞由促炎表型 M1 以及 A1 向抗炎表型 M2 以及 A2 的转换,发挥免疫调节作用,改善神经炎症反应。Vercelli 等报道人骨髓来源间充

质干细胞(Bone-marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)直接移植到 SOD1^{G93A} 小鼠腰段脊髓部位可以显著减少小胶质细胞以及星形胶质细胞的活化,改善 SOD1^{G93A} 小鼠的运动功能,延缓病情进展^[31]。Zhou 等报道鞘注移植人骨髓来源间充质干细胞到 SOD1^{G93A} 小鼠可以显著改善其运动功能,延缓病情进展,伴随神经炎症反应明显减弱,认为干细胞促进小胶质细胞分泌抗炎细胞因子可能是主要的作用机制^[32]。

2.5 改善运动神经元生存微环境

有研究发现在 ALS 中运动神经元临近的星形胶质细胞释放毒性物质,加速其死亡^[36]。Berger 等报道 ALS 患者来源的 iPSC 分化的胶质细胞不仅存在氧化应激障碍,而且对神经元有很强的毒性作用^[33]。干细胞移植后移植细胞可以将微环境中的病理性星形胶质细胞替换为正常的星形胶质细胞,可能通过吸收兴奋性谷氨酸、减少氧化应激、促进神经营养物质分泌等多方面作用来减缓运动神经元死亡;同时移植干细胞本身分泌的多种神经营养因子也可以改善机体内运动神经元生存的微环境^[34]。

2.6 其他

线粒体转移作为干细胞治疗的一种新机制被人们广泛关注,已被认为是组织损伤的潜在疗法。有研究认为,间充质干细胞可能通过把自己健康的线粒体转移至濒临死亡的神经元,促其恢复能量代谢,从而拯救神经元^[35]。另有研究报道间充质干细胞可以加速 ALS 中病理性蛋白的清除,改善 ALS 大鼠的症状,延缓病情进展^[36]。最新研究表明,ALS 患者除了脑部中枢神经系统的微血管病变外,在外周微血管床尤其是肺部微血管床发生病变,可能直接加速患者的呼吸功能障碍,而干细胞尤其是静脉回输的干细胞首先被肺部微血管床截留,正好起到改善肺部微血管病变,促进患者呼吸功能恢复的作用^[37]。

3 干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的临床研究现状

截至 2022 年 3 月 6 日在美国 clinicaltrial.gov 网站上登记的 ALS 试验研究有 846 项,其中干细胞治疗 ALS 相关的临床研究有 61 项,目前进入临床三期的有两项。现将主要的几个临床试验情况介绍如下^[38-43]:

3.1 以色列头脑风暴公司 Brain storm cell therapeutics 的 NurOwn 临床试验

这是目前仅有的 2 个已经进入临床 3 期(2017 年 8 月开始)的干细胞治疗 ALS 临床试验之一,而且已经按期完成(NCT03280056)。采用的是患者自体骨髓来源间充质干细胞 BM-MSCs,在体外诱导后分泌高水平的神经营养因子(Neurotrophic factors, NTFs),简称为 NurOwn MSC-NTFs。这是一项多中心研究,分别在美国和以色列包括麻省总医院,梅奥诊所等顶尖医院的 6 家主要医院进行^[19-20];试验招募了 263 例患者,采用双盲设计,患者接受总共 3 次不同剂量的 MSC-NTF 鞘内注射,每 2 个月 1 次,观察 20 周;这是在成功的临床 2 期试验基础上的延续性研究;2014 年 NurOwn 的 II 期研究发现 MSC-NTFs 细胞输注能明显改善受试者 ALS 功能评定量表修订版(ALS functional rating scale-

revised, ALSFRS-R)斜率(≥ 1.5 分/月),尤其在预先指定的快速进展组,并且安全性良好^[38-39];尽管最新的结果显示该临床三期研究未能达到主要终点(Primary endpoint)^[44],但是该研究显示了鞘注干细胞治疗 ALS 较佳的安全性,而且治疗组的实验室神经炎性指标如单核细胞趋化蛋白 1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、ALS 相关标志物(Biomarker)等如神经纤维丝轻链(Neurofilament light chain, NFI)水平较对照组明显改善。

3.2 韩国核心干细胞(Corestem)公司 Neuronata-R 临床试验

最新的临床三期(NCT04745299)已于 2021 年 3 月开始,预计完成时间为 2026 年 5 月,预计招募 115 例受试者,采用的仍是患者自体骨髓来源的间充质干细胞,试验分为单次循环给药组(Single cycle administration)以及多次给药组,单次给药组患者接受 2 次干细胞腰穿回输,间隔 26 d;多次给药组:在单次给药组的基础上每 3 个月注射 3 次,每次间隔 26 d;这也是在成功的临床 2 期试验基础上的延续性研究;临床 1 期(7 例)和 2 期(64 例)试验均已完成,证明该疗法安全有效,在 6 个月内可以明显降低 ALSFRS 功能评分的下降速度(NCT01363401);Neuronata-R ©早在 2014 年已在韩国批准上市治疗 ALS(South Korea MFDS, 2014),是全世界范围内第一款治疗 ALS 的细胞治疗药物。

3.3 以色列卡迪玛公司的 AstroRX 临床试验

利用胚胎来源干细胞分化为星形胶质细胞后鞘内注射至患者脑部;该试验始于 2018 年 4 月,预计招募 14 例 ALSFRS 评分在 30 分以上的早期 ALS 患者进行剂量爬坡试验(AstroRX 低、中、高剂量 1 次性鞘内注射),每组 4 例,随访时间为 11 个月;该试验仅为 1 期,主要评估其安全性。AstroRX 目前在美国已经获得孤儿药资格。

3.4 美国神经干细胞公司的 Human spinal stem cells (HSSC)临床试验

采用的是来源于妊娠 8 周流产胎儿颈胸段脊髓组织培养的神经干细胞系;入组 18 例患者,主要考察神经干细胞脊髓旁直接注射回输的方法在 ALS 治疗中的安全性;试验设计为阶梯化设计,第 1 组 6 例患者,后续的 4 组每组 3 例患者;由于其是异体来源干细胞,患者按器官移植处理,术后 1 个月用激素。另外,需要终生服用免疫抑制剂;结果发现该治疗是安全的(术后的各种不良反应均来自手术本身而非干细胞相关),但是远期看来并不能改变 ALS 病程^[43]。

4 干细胞治疗 ALS 临床试验的问题和局限性

目前干细胞治疗 ALS 总的看来,安全性基本可以得到证明,但是有效性尤其是远期有效性,并未得到证明。以下一些原因可能导致 ALS 临床试验疗效欠佳:1)ALS 患者等到确诊时运动神经元的丢失量常常已经超过 50%,而植入的干细胞基本解决不了细胞替代问题,只能起营养支持作用,因此无法逆转疾病进程;2)很大一部分干细胞治疗应用的细胞为患者自体来源间充质干细胞,自体来源的干细胞有可能携带致病基因相关印迹(Imprinting),而且患者自体来源的干细胞随着患者年龄的增长也会出现衰老(Senes-

cence)^[45],直接影响回输后的再生和修复能力;3)疗程方面的问题。干细胞治疗可能需要多次定期治疗,而现有的临床试验一般仅 1 次回输,或者最多 3~4 次。干细胞治疗可能需要每隔 1 个月左右就进行 1 次才能达到最佳效果。同时我们还需要认识到对于 ALS,遗传性的比例仅占到 5%~10%,绝大多数病例为散发病例,因此目前直接将转基因 SOD1 小鼠或大鼠模型上的结果类推至临床有其固有的局限性;同时在动物模型中一般在无症状期即进行干细胞移植,以发病时间的推迟天数为疗效指标,这点在临床试验中尚难以复制。

ALS 的核心病理特点是脑和脊髓前角运动神经元的选择性丢失,那么从根本上解决运动神经元的选择性丢失问题,该病才可以得到治愈。从这点来说,采用神经干细胞回输治疗 ALS 应该是最好的选择。但是神经干细胞的使用:1)存在伦理方面的问题;2)来源比较困难;3)有成瘤的可能性;4)患者需要终生服用免疫抑制药物,而服用免疫抑制药物后非常容易发生感染;5)同时如果慢性神经炎症环境不能得到纠正的话,外源性神经干细胞即使在体内能生成运动神经元,也会逐渐死亡。因此,未来如果能将神经干细胞和间充质干细胞两者的优势结合起来,即将神经干细胞能直接分化为神经元的优势以及间充质干细胞改善炎症微环境的优势结合起来将有望极大程度增强干细胞治疗 ALS 的效果。

5 总结与展望

总的来说,目前对于 ALS 缺乏可以逆转病程的临床药物,干细胞治疗以其独特的促进神经再生修复特性成为 ALS 极具前景的新的治疗方法。今后 ALS 特异性生物标记物的开发^[46]有可能筛选出 ALS 早期患者、干细胞治疗技术以及相关产品的开发与改进,比如基因编辑的间充质干细胞技术^[47]、干细胞生物支架以及纳米新材料的开发、纳米化微囊泡以及其修饰技术^[48],这些必将进一步推动干细胞治疗在 ALS 领域的发展。

参 考 文 献

- [1] Abati E, Bresolin N, Comi G, et al. Advances, challenges, and perspectives in translational stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(10): 6703-6715.
- [2] Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2018, 93(11): 1617-1628.
- [3] Mazzini L, Vescovi A, Cantello R, et al. Stem cells therapy for ALS[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(2): 187-199.
- [4] Csobonyeiova M, Polak S, Nicodemou A, et al. Induced pluripotent stem cells in modeling and cell-based therapy of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Physiol Pharmacol, 2017, 68(5): 649-657.
- [5] Goutman SA, Savelieff MG, Sakowski SA, et al. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(6): 525-543.
- [6] Schultz J. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Am J Manag Care, 2018, 24(15 Suppl): S327-

- S335.
- [7] Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(2): 733-748.
 - [8] Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(3): 185-193.
 - [9] Babu S, Hightower BG, Chan J, et al. Ibudilast (MN-166) in amyotrophic lateral sclerosis- an open label, safety and pharmacodynamic trial[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102672.
 - [10] Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 177.
 - [11] Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 385-406.
 - [12] Abati E, Bresolin N, Comi G, et al. Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(4): 295-310.
 - [13] Klim JR, Vance C, Scotter EL. Antisense oligonucleotide therapies for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Existing and emerging targets[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 110: 149-153.
 - [14] Silani V, Calzarossa C, Cova L, et al. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: motor neuron protection or replacement? [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9(3): 314-324.
 - [15] Tang BL. The use of mesenchymal stem cells (MSCs) for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy-a perspective on cell biological mechanisms[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(7): 725-738.
 - [16] 陈璐,樊东升. 肌萎缩侧索硬化与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021(7): 729-733.
 - [17] Lo Furno D, Mannino G, Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 3982-3999.
 - [18] Bonafede R, Mariotti R. ALS pathogenesis and therapeutic approaches: the role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 80.
 - [19] Thomsen GM, Avalos P, Ma AA, et al. Transplantation of neural progenitor cells expressing glial cell Line-Derived neurotrophic factor into the motor cortex as a strategy to treat amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7): 1122-1131.
 - [20] Forostyak S, Sykova E. Neuroprotective potential of Cell-Based therapies in ALS: from bench to bedside[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 591.
 - [21] Abdul WS, Law ZK, Ismail N, et al. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11): CD011742.
 - [22] Hajivalili M, Pourgholi F, Kafil HS, et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(1): 41-50.
 - [23] Ahmed LA, Al-Massri KF. Directions for enhancement of the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in different neurodegenerative and cardiovascular diseases: current status and future perspectives[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(7): 858-876.
 - [24] Bonafede R, Turano E, Scambi I, et al. ASC-Exosomes ameliorate the disease progression in SOD1(G93A) murine model underlining their potential therapeutic use in human ALS[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3651.
 - [25] Kook MG, Lee S, Shin N, et al. Repeated intramuscular transplantations of hUCB-MSCs improves motor function and survival in the SOD1 G(93)A mice through activation of AMPK[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1572.
 - [26] Barnabe-Heider B, F. Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(4): 470-482.
 - [27] Xu LM, Koliatsos VE. Host induction by transplanted neural stem cells in the spinal cord; further evidence for an adult spinal cord neurogenic niche[J]. *Regen Med*, 2012, 7(6): 785-797.
 - [28] Tang Y, Le WD. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194.
 - [29] Liu J, Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1005.
 - [30] Noh MY, Lim SM, Oh KW, et al. Mesenchymal stem cells modulate the functional properties of microglia via TGF- β secretion[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(11): 1538-1549.
 - [31] Vercelli A, Mereuta OM, Garbossa D, et al. Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(3): 395-405.
 - [32] Zhou, C. Human marrow stromal cells reduce microglial activation to protect motor neurons in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[Z], 2013: 52.
 - [33] Birger A, Ben-Dor I, Ottolenghi M, et al. Human iPSC-derived astrocytes from ALS patients with mutated C9ORF72 show increased oxidative stress and neurotoxicity[J]. *EBio-Medicine*, 2019, 50: 274-289.
 - [34] Barbeito L. Astrocyte-based cell therapy: new hope for amyotrophic lateral sclerosis patients? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 241.
 - [35] Tseng N, Lambie SC, Huynh CQ, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells improves neuronal metabolism after oxidant injury in vitro: The role of Miro1[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(4): 761-770.
 - [36] Qian K, Huang H, Peterson A, et al. Sporadic ALS astrocytes induce neuronal degeneration in vivo[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(4): 843-855.
 - [37] Garbuzova-Davis S, Shell R, Mustafa H, et al. Advancing stem cell therapy for repair of damaged lung microvasculature in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720913494.
 - [38] Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AJ, et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: Safety, clinical, and biomarker results[J]. *Neurology*, 2019, 93(24): e2294-e2305.
 - [39] Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(3): 337-344.

1805-1813.

- [35] Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction; analysis of 54 necropsy patients[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(1): 137-146.
- [36] Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events[J]. *Scand J Rheumatol* 2005, 34(4): 315-319.
- [37] Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2420-2426.
- [38] Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality[J]. *Amyloid*, 2019, 26(3): 128-138.
- [39] Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1): 11-20.
- [40] Sucker C HG, bleeding: pathophysiology. Diagnosis, and therapy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(6): 947-955.

- [41] Zhang XD, Liu YX, Yan XW, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis; A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6077-6083.
- [42] Shinoda N, Hirashiki A, Ohshima S, et al. Cerebral embolism due to atrial myopathy in a cardiac amyloidosis patient diagnosed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Cardiol Cases*, 2013, 7(3): e78-e81.
- [43] 刘扬, 黄湘华, 段文冰, 等. 达雷妥尤单抗治疗原发性轻链型淀粉样变: 多中心回顾性分析[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11): 987-992.
- [44] Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA[J]. *Blood*, 2020, 136(1): 71-80.
- [45] 任贵生, 郭锦洲, 赵亮, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性系统性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(3): 205-210.

(2022-06-22 收稿)

(上接第 95 页)

- [25] Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, et al. Domains of awareness in Alzheimer's disease: The influence of executive function[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(6): 926-934.
- [26] Loftus AM, Gasson N, Lopez N, et al. Cognitive reserve, executive function, and memory in parkinson's disease[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 992.
- [27] Pelicioni Phs MJ, Marked ED, Falls in People With Parkinson's Disease. *Braz J Phys Ther*[J]. doi: 10.1016/j.bjpt. 2020, 25(4): 437-443.
- [28] Patel A, Chong DJ. Obstructive sleep apnea: cognitive outcomes[J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(3): 457-467.
- [29] Leng Y, Mcevoy CT, Allen IE, et al. Association of Sleep-Disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1237-1245.
- [30] Chen MH, Liu YL, Kuo HW, et al. Neurofilament light chain is a novel biomarker for major depression and related executive dysfunction[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(2): 99-105.
- [31] Ramos-Henderson M, Ledezma-Dámes A, López N, et al. Executive functions and functional impairment in Latin seniors

suffering from depression[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2021, 28(4): 543-558.

- [32] Naef N, Schlosser L, Brugger P, et al. Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(5): 2308-2316.
- [33] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[Z]. 5th ed, 2013.
- [34] Gj S, Tseng WL, Chiu YN, et al. Executive functions in youths with autism spectrum disorder and their unaffected siblings[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(15): 2571-2580.
- [35] Yuan W, Ran M, Song HQ, et al. Remote ischemic conditioning May improve outcomes of patients with cerebral Small-Vessel disease[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3064-3072.
- [36] Xu R, He Q, Wang Y, et al. Therapeutic potential of remote ischemic conditioning in vascular cognitive impairment [Z], 2021; 34413726.
- [37] Goodwill AM, Campbell S, Simpson SJ, et al. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project[J]. *Maturitas*, 2018, 107: 56-62.

(2022-05-11 收稿)

(上接第 99 页)

- [40] Oh KW, Moon C, Kim HY, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(6): 590-597.
- [41] 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.
- [42] Syková E, Rychmach P, Drahorádová I, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase I/IIa clinical trial[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(4): 647-658.
- [43] Mazzini L, Gelati M, Profico DC, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 17.

- [44] Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65: 291-302.
- [45] Navarro NP, Yeo RW, Brunet A. Aging and rejuvenation of neural stem cells and their niches[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(2): 202-223.
- [46] Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases[J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 15: 491-528.
- [47] Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, et al. Gene therapy for ALS-A perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4388.
- [48] Lee JK, Choi IS, Oh TI, et al. Cell-Surface engineering for advanced cell therapy[J]. *Chemistry*, 2018, 24(59): 15725-15743.

(2022-03-10 收稿)