

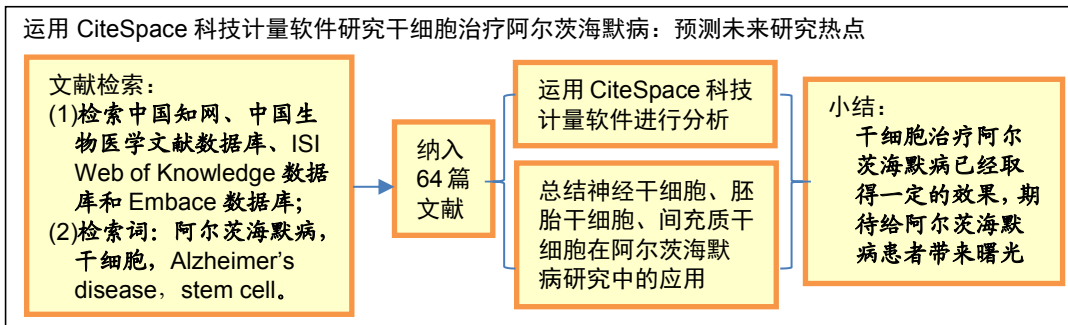
干细胞治疗阿尔茨海默病的研究现状及发展趋势

许革新, 张云霞, 张海英(海南医学院科学实验中心, 海南省海口市 571101)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1817

ORCID: 0000-0002-8873-8055(许革新); 0000-0002-7098-8400(张海英)

文章快速阅读:



许革新, 男, 1997 年生, 甘肃省民勤县人, 汉族, 海南医学院本科在读, 主要从事神经退行性变研究。

通讯作者: 张海英, 博士, 教授, 硕士生导师, 海南医学院科学实验中心, 海南省海口市 571101

文献标识码:A

稿件接受: 2019-05-16



文题释义:

阿尔茨海默病: 一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、执行功能障碍等全面性痴呆表现为特征, 病因迄今未明。

CiteSpace: 是美籍华裔学者陈超美教授开发的一款科学文献数据挖掘和可视化分析软件。该软件可通过对关键词、主题、作者、机构、被引文献、被引作者、被引期刊等学科信息的抽取和分析, 挖掘其隐含信息并借助可视化知识图谱直观显示出一个科学或知识领域在一定时期的发展趋势与动向, 预测未来研究热点。

摘要

背景: 阿尔茨海默病是一种脑退行性疾病, 目前药物对其治疗无明显效果, 干细胞移植为其提供了一个新的治疗手段。

目的: 揭示干细胞治疗阿尔茨海默病的主题、演进路径和研究进展, 以期对阿尔茨海默病的研究和临床治疗提供参考。

方法: 检索中国知网、中国生物医学文献数据库、ISI Web of Knowledge 数据库和 Embase 数据库, 以“Alzheimer's disease”“stem cell”“阿尔茨海默病”“干细胞”+“阿尔茨海默病”为关键词检索相关文献, 运用 CiteSpace 软件对干细胞治疗阿尔茨海默病进行可视化知识图谱分析和文献梳理。

结果与结论: 干细胞治疗阿尔茨海默病研究的演进路径与干细胞移植研究密切相关。该研究主线单一且突出, 围绕“阿尔茨海默病——干细胞、神经干细胞——移植——骨髓间充质干细胞、间充质干细胞、人脐带间充质干细胞、 β -淀粉样蛋白——组织工程”等关键词和由其构成的核心领域而展开和实施的。人类干细胞临床试验也已处于初期阶段, 应重视使用干细胞的安全性、有效性及伦理问题, 将干细胞分化调控作为研究重点, 尽早实现个体化的干细胞治疗, 为阿尔茨海默病患者带来曙光。

关键词:

阿尔茨海默病; 神经干细胞; 骨髓间充质干细胞; 脐带间充质干细胞; CiteSpace; 国家自然科学基金

中图分类号: R459.9; R394.2; R741

基金资助:

海南省科技财政计划资助[海南省自然科学基金面上项目(818MS063)], 项目参与人: 许革新; 国家自然科学基金项目(81660224), 项目负责人: 张海英; 国家自然科学基金项目(31760310), 项目负责人: 张云霞; 大学生创新创业训练计划项目(HYCX2018032, 201811810032), 项目参与人: 许革新

Stem cell therapy for Alzheimer's disease: research status and developmental trend

Xu Gexin, Zhang Yunxia, Zhang Haiying (Science Research Center of Hainan Medical University, Haikou 571101, Hainan Province, China)

Xu Gexin, Science Research Center of Hainan Medical University, Haikou 571101, Hainan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Alzheimer's disease is a degenerative brain disease, and there are no known drugs for curing Alzheimer's disease. Stem cell transplantation provides a new therapeutic method for Alzheimer's disease.

OBJECTIVE: To reveal the theme, evolutionary path and research progress of stem cell therapy for Alzheimer's disease, in a bid to provide reference for the research and clinical treatment of Alzheimer's disease.

METHODS: A computer search of CNKI, CBM, ISI Web of knowledge, and Embase was performed with the keywords of "Alzheimer's disease" and "stem cells" + "Alzheimer's disease," in Chinese and English, respectively. We conducted a visualized knowledge mapping and literature review of stem cell therapy for Alzheimer's disease using CiteSpace software.

Corresponding author: Zhang Haiying, MD, Professor, Master's supervisor, Science Research Center of Hainan Medical University, Haikou 571101, Hainan Province, China

RESULTS AND CONCLUSION: The evolutionary path of research on stem cell therapy for Alzheimer's disease is closely related to stem cell transplantation research. The main line of this research is single and prominent, which is developed and implemented based on the keywords of "Alzheimer's disease - stem cells, neural stem cells - transplantation - bone marrow mesenchymal stem cells, mesenchymal stem cells, human umbilical cord mesenchymal stem cells, beta-amyloid - tissue engineering," and the core domains composed by these keywords. Human stem cell clinical trials are ongoing in the early stage. The safety, efficacy and ethical issues of stem cells should be emphasized. The regulation of stem cell differentiation should become an issue of concern, and individualized stem cell treatment should be implemented as soon as possible.

Key words: Alzheimer's disease; neural stem cells; bone marrow mesenchymal stem cells; umbilical cord mesenchymal stem cells; CiteSpace; National Natural Science Foundation of China

Funding: the Natural Science Foundation of Hainan Province (General Program), No. 818MS063 (to XGX [project participator]); the National Natural Science Foundation of China, No. 81660224 (to ZHY) and 31760310 (to ZYX); College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program, No. HXCX2018032 and 201811810032 (both to XGX [project participator])

0 引言 Introduction

阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病^[1-4],记忆减退和认知功能障碍是阿尔茨海默病的主要临床症状。目前,阿尔茨海默病无有效治疗手段。近年来,随着人们对干细胞研究的深入,研究人员提出的神经再生理论以及干细胞在组织工程中的广泛应用,为阿尔茨海默病的治疗提供了一个全新的视野。

现有关于阿尔茨海默病的研究主要集中在神经病学和精神病学以及基础医学。在CNKI数据库和中国生物医学文献数据库(SinoMed)精确检索“阿尔茨海默病”,分别检索到11 459条和27 646条;在ISI Web of Knowledge数据库和Embase数据库检索“Alzheimer's disease”,在ISI Web of Knowledge数据库中检索到60 785条文献,在Embase数据库中检索到66 055篇文献,各文献数据库中前几类学科与主要领域见表1。

表1说明阿尔茨海默病是国内、外科研机构的研究热点,CNKI数据库(总11 459条)中对阿尔茨海默病的研究文献主要集中在临床医学、药学与方剂方面。SinoMed数据库(总27 646条)收录的阿尔茨海默病相关研究主要集中于神经病与精神病学、基础医学及药理学。ISI Web of Knowledge(总60 785条)数据库中收录的文献则主要集中于科学技术与社会科学领域。这说明对阿尔茨海默病的研究主要在神经病学与精神病学、临床医学、药理学与方剂等学科领域;Embase数据库中检索到66 055篇文献。进一步检索“干细胞+阿尔茨海默病”在CNKI数据库检索到中文文献95篇,其中临床医学80篇,占总文献量的84.2%(80/95),基础医学8篇,占总文献量的8.42%(8/95),中医与中西医结合3篇,占总文献量的

0.03%(3/95)。说明干细胞与阿尔茨海默病方面的研究主要集中在临床医学领域,而其他领域的学者关注较少。

文章对阿尔茨海默病相关文献进行文献计量研究,期望发现阿尔茨海默病研究的现状和趋势,该研究亦将对阿尔茨海默病的研究和临床治疗具有借鉴意义。

1 资料和方法 Data and methods

CiteSpace科技计量是将学术文献进行可视化分析软件,可以实现通过聚类分析一个学科或一个主题研究文献进行引用关联和主题识别^[5-6]。得到某一学科领域的主题、作者、机构、学科等研究现状和一段时期的发展趋势,进而发现研究的前沿领域和未来演进启示^[7]。

Citespace知识图谱可视化聚类分析是通过聚类分析、计量关系强度、统计网络密度、主题词中心性和词频统计等进行的。其中关系强度连线(Links)提供了3种算法,作者在研究过程中采用Cosine算法:

$$\text{Cosine}(S_{ik}, M_i, M_k) = \frac{S_{ik}}{\sqrt{M_i M_k}}$$

其中, S_{ik} 代表着 M_i 和 M_k 文献主题词聚类后共现的次数, M_i 代表 i 关键词的词频次数, M_k 代表 k 关键词的词频次数。

文章的中心性(Centrality)算法采用(Freeman, 1977)的中介中心性法:

$$BG = \sum_{k \neq i \neq t} \frac{T_{kt}^i}{L_{kt}}$$

其中, L_{kt} 代表从 k 主题题节点到 t 主题题节点的最短路径数量, T_{kt}^i 是从 k 主题节点到 t 主题节点的 L_{kt} 条最短连线中经过第 i 节点的最短连线的数量。

表1 阿尔茨海默病研究文献主要学科与领域统计

CNKI 数据库(总 11 459 条)		SinoMed 数据库(总 27 646 条)		ISI Web of Knowledge 数据库(总 60 785 条)		Embase 数据库(总 66 055 条)		
学科类别	文献	学科类别	文献	主要领域	文献	类别	子类别	文献
临床医学	9 666	神经病学与精神病学	19 877	SCIENCETECHNOLOGY	60 401	Drugs	amyloid beta protein	15 432
药理学与方剂	1 417	基础医学	17 233	SOCIAL SCIENCES	15 273		unclassified drug	6 730
中医与中西医结合	933	药理学	10 931	ARTS HUMANITIES	342		Tau protein	6 427
基础医学	702	总论	7 714				amyloid precursor protein	4 925
药理学	442	中国医学	4 798			Diseases	Alzheimer's diseases	64 866
护理	398	预防医学、卫生学	4 026				cognitive defect	13 475
生物学	85	临床医学	3 932				dementia	8 153

2 结果 Results

2.1 阿尔茨海默病的文献研究现状 现有关于阿尔茨海默病的研究呈现出逐年上升的趋势, 见图1, 从1981年的1篇骤升到2015年的2 153篇(由于数据库收录文献的滞后性, 2018年的数据不全, 故2018年的数据暂不纳入趋势分析)。从学科来看主要集中在神经病学和精神病学以及基础医学。而外文数据库ISI Web of Knowledge 系列数据库(包括Web of Science 中的SCIE、SSCI、ISTP, JCR期刊影响因子, ESI, BP生物学文摘, MEDLINE等系列数据库)中统计也表明: 关于阿尔茨海默病的研究同样呈现直线上升趋势, 见图2。以“阿尔茨海默病”在CNKI数据库检索发现, 对阿尔茨海默病的研究主要由“神经干细胞、NSCs、小家鼠、神经干细胞移植、边缘系统、神经细胞、干细胞、骨髓间充质干细胞、干细胞移植”等关键词构成, 见图3。

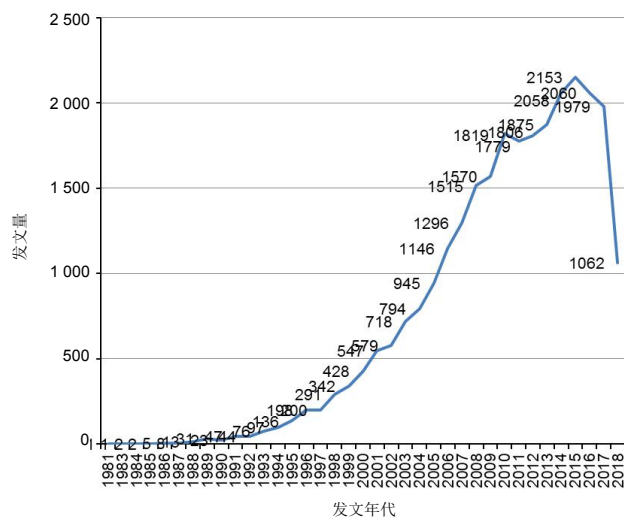


图1 阿尔茨海默病研究发文量趋势图(依据 CNKI 中文数据库统计)

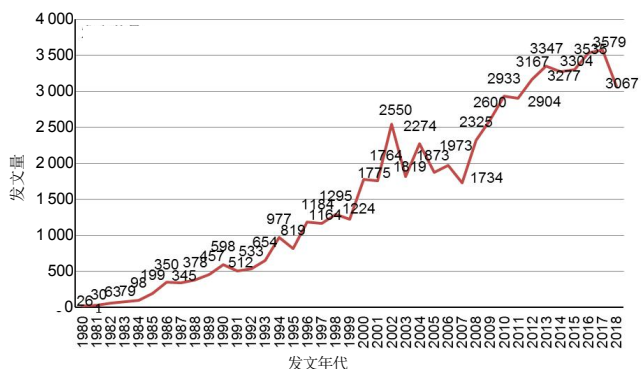


图2 阿尔茨海默病研究发文量趋势图(依据 ISI Web of Knowledge 系列数据库, 包括 Web of Science 中的 SCIE、SSCI、ISTP, JCR 期刊影响因子, ESI, BP 生物学文摘, MEDLINE 等系列数据库)

2.2 主题词聚类图谱分析 主题词聚类分析可以计量文献的研究主题和学术关注中心^[5]。应用 Citespace 的 Keyword 功能, 将时间设定为 2003 至 2018 年(因从 1980 年开始经过聚类发现: 首次形成聚类的时间是 2003 年,

故将时间跨度设置为从 2003 至 2018 年), 时间切片为 1, 每个切片为 Top50, N10%, 连线强度设定为 Cosine, 无网络裁剪, 共获得 66 个节点 (Nodes), 189 条连线 (Links) 构成阿尔茨海默病研究前沿关键词聚类知识图谱, 见图 4, 图中为优化视图效果, 隐去了出现次数最多的“阿尔茨海默病(AD)” (180, 1.26)(表示出现频次为 180 次, 中心性为 1.26)(下同)及“神经干细胞” (69, 0.83) 2 个关键词。

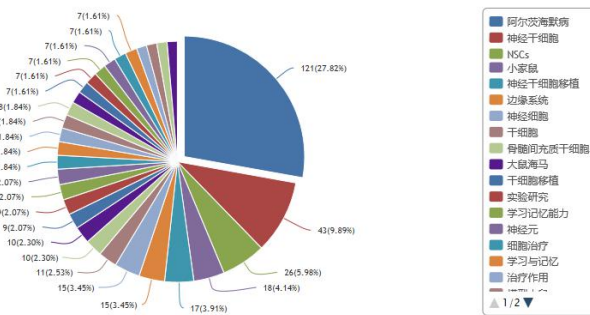


图3 阿尔茨海默病研究主题分布图

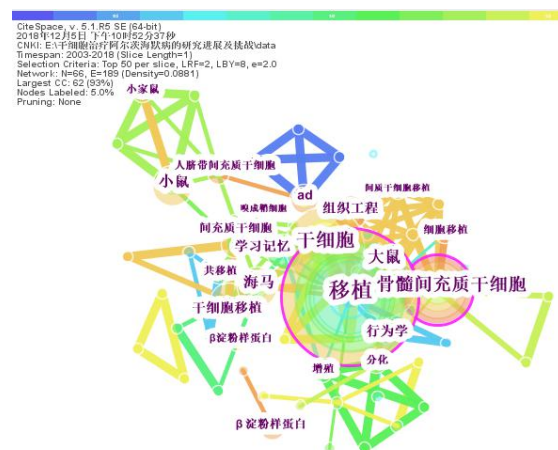


图4 阿尔茨海默病研究前沿关键词知识图谱

图 4 及表 2 说明干细胞治疗阿尔茨海默病研究的重要中心节点是“阿尔茨海默病(AD)、干细胞(Stem Cells)、神经干细胞(NSCs)、组织工程、间充质干细胞移植、骨髓”等, 主要研究主题词是“阿尔茨海默病、神经干细胞、移植(transplantation)、干细胞、骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)、大鼠、 β -淀粉样蛋白”等。

阿尔茨海默病的发病学说众多, 进而出现了多种治疗策略^[8-12]。研究发现当前阿尔茨海默病的研究主题可归纳为以下方面: 干细胞移植治疗阿尔茨海默病(神经干细胞和胚胎干细胞诱导的神经球移植治疗阿尔茨海默病; 骨髓间充质干细胞移植治疗阿尔茨海默病); 干细胞治疗阿尔茨海默病的可能机制^[13-14]; 促进内源性干细胞分化治疗阿尔茨海默病^[15]; 外源性干细胞移植治疗阿尔茨海默病(单纯神经干细胞移植和基因工程加工后的神经干细胞移植)^[16-17]。Qu 等^[18]将人神经干细胞移植到大

表2 阿尔茨海默病研究热点关键词频次表(n≥3, 1980至2018年)

序号	频次	中心度	年份	关键词
1	180	1.26	2003	阿尔茨海默病
2	69	0.83	2005	神经干细胞
3	28	0.17	2006	移植
4	16	1	2007	干细胞
5	14	0.22	2009	骨髓间充质干细胞
6	12	0.22	2008	大鼠
7	9	0.06	2011	β-淀粉样蛋白
8	8	0.17	2012	小鼠
9	8	0.11	2010	海马
10	7	0.77	2016	组织工程
11	7	0.17	2013	干细胞移植
12	7	0.18	2006	行为学
13	7	0	2007	学习记忆
14	5	0.06	2014	间充质干细胞
15	4	0.22	2013	人脐带间充质干细胞
16	4	0.06	2006	共移植
17	4	0.01	2011	分化
18	4	0	2007	增殖
19	4	0	2013	小家鼠
20	4	0	2008	细胞移植
21	3	0.57	2016	间质干细胞移植
22	3	0.11	2012	嗅成鞘细胞
23	3	0	2016	骨髓基质干细胞
24	3	0.56	2016	骨髓

鼠海马, 结果表明神经干细胞移植能显著改善衰老大鼠的认知功能。张宇等^[19]对间充质干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展进行了综述; 袁佳欣等^[20]认为人类间充质干细胞向神经细胞方向分化受多种因子调控, 干细胞的分化调控是把实验的成果应用于临床治疗的关键环节之一。

将图4、表2与阿尔茨海默病研究综述的主题比较发现, 当前关于阿尔茨海默病的研究主要由阿尔茨海默病、神经干细胞、移植等关键词构成, 主要集中在神经病学与精神病学、临床医学、基础医学等相关领域, 但是移植细胞的迁移、移植后如何在损伤部位定向诱导分化、阿尔茨海默病脑内的病理改变如β-样淀粉样沉积、tau蛋白过度磷酸化等是否会抑制外源性神经干细胞的增殖分化, 移植方式和时间、移植细胞剂量、位点、是否有安全隐患及疗效等问题均未得到解决。由此可见, 对于干细胞治疗阿尔茨海默病的研究尚需进一步加强和深入。

2.3 研究主题的时区图谱分析 主题词时区图谱分析可以反映研究主题随时间变化的规律, 即研究的演进与脉络^[21-23]。应用Citespace的TimeZone View功能, 将时间设定为2003至2018年, 时间切片为1, 每个切片为Top50, N10%, 不使用任何网络裁剪, 得到干细胞治疗阿尔茨海默病相关主题词后的结果, 见图5。

图5说明干细胞治疗阿尔茨海默病研究的演进路径与干细胞移植研究密切相关, 将干细胞治疗阿尔茨海默病的研究大体可以分成3段进行分析: 2003至2008年主



图5 干细胞治疗阿尔茨海默病主题演进时区图谱

要对阿尔茨海默病、神经干细胞、干细胞、移植、大鼠、海马等为主题进行研究; 说明这个阶段主要是以神经干细胞治疗阿尔茨海默病的理论和实验研究为重点。Zhang等^[24]将人胚胎干细胞培养成具有3种分化潜能的神神经干细胞, 并在新生鼠大脑成功进行了移植和整合、分化实验, 发现这些细胞可以分化为3种全部具有神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞分化潜能的细胞。外源性MH P36细胞能在损伤部位替代受损的胆碱能神经元, 神经干细胞具有向β-淀粉样蛋白损伤区迁移的趋向性, 具有治疗阿尔茨海默病等脑神经退行性病变的功效^[25-26]。Kim等^[27-29]发现当神经干细胞的迁移性被抑制时, 其分化能力同样也被抑制。据此, 他认为神经干细胞必须迁移至靶区才能发挥对神经可塑性的影响。Wu等^[30]实验进一步说明靶区微环境对神经干细胞的诱导及定向分化具有重要意义。因此, 研究如何诱导神经干细胞定向分化为受损区域的功能细胞极为重要。2009至2015年主要围绕骨髓间充质干细胞、干细胞、人脐带间充质干细胞、β-淀粉样蛋白、神经元等关键词构成。2016至2018年主要由组织工程、细胞凋亡、细胞移植等核心关键词构成, 但该阶段的突破性进展和创新性应用尚有待加强。为进一步使从关键词聚类 and 时区图做出的对阿尔茨海默病的研究更加科学和严谨, 下面结合文献来对阿尔茨海默病的研究进行理论脉络归纳。

3 讨论 Discussion

上文对阿尔茨海默病研究文献进行计量, 宏观层面对细分领域分布、研究主题、研究演进得到了归纳。基于此, 对计量提取的重点文献的研究内容进行研究, 以期发现其研究的理论脉络。

3.1 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病主要的病理改变是患者大脑皮质的萎缩、神经元变性丢失、细胞外淀粉样蛋白斑块沉积^[31-32]、细胞内神经原纤维缠结^[33-34]。阿尔茨海默病病因复杂多样, 遗传、环境、老龄、代谢等因素都是其发生发展的重要原因。阿尔茨海默病的发病机制假说主要有Aβ级联假说、胆碱能损伤假说、兴奋性氨基酸毒性假说、能量代谢学说和自由基假说等。

3.2 阿尔茨海默病的传统治疗 药物是目前临床上治疗阿尔茨海默病的主要方法^[35-38]。药物治疗是阿尔茨海默病在临床上运用的最主要的医治手段, 作用机制主要是针对已经退化的神经元功能进行维持, 无修复功能, 对于早期阿尔茨海默病患者有一定的疗效。但是对于中、晚期的阿尔茨海默病患者治疗效果收效甚微。相比较于药物治疗, 免疫治疗也是干预阿尔茨海默病的方法之一, 由于自身免疫反应, 针对A β 的主动免疫疗法的临床试验迄今为止失败。轻度至中度阿尔茨海默病患者的第一次主动免疫临床研究在第二阶段停止, 因为一小部分队列用针对全长A β 1-42肽的AN-1792疫苗(NCT00021723)发展为严重的脑膜脑炎。故而限制了免疫治疗在阿尔茨海默病的临床应用^[39-40]。随后开发的疫苗适合于靶向特异性A β 表位, 例如靶向N末端A β 1-7肽片段的ACC-001^[41]。当前, 2代主动免疫治疗疫苗进展为临床试验(CAD106仍处于II/III期研究)^[42]。

3.3 干细胞在阿尔茨海默病研究中的应用 自从人胚胎干细胞被发现^[43], 干细胞的自我更新和高分化潜能为治疗阿尔茨海默病开启了新的思路和途径^[44]。干细胞分泌多种神经营养因子调节神经可塑性和神经发生, 可能会增加脑乙酰胆碱水平, 进而导致动物模型中记忆和认知功能的改善^[45]。干细胞治疗的主要作用模式可以根据作用机制分为内源性和外源性^[15]。传统上, 基于干细胞的替代疗法通过转导分化或输注、移植干细胞直接参与组织再生增殖, 替换受损组织。然而, 目前的研究表明, 移植的干细胞不是新生成神经元的主要来源^[46]。此外, 与帕金森病不同, 阿尔茨海默病的特征在于各种不同神经细胞类型的死亡。这种多样性排除了特定成熟细胞类型移植的可行性。因此, 研究人员更加关注干细胞旁分泌效应刺激内源性修复。移植干细胞提供的营养支持改善了微环境, 促进了受影响/剩余神经细胞的存活^[47]。在阿尔茨海默病治疗中, 移植干细胞以刺激海马神经发生为主要目标(以补偿神经变性), 海马神经发生被认为在记忆和学习中起关键作用。神经营养因子、神经生长因子、胰岛素生长因子1和血管内皮生长因子, 这些来自移植干细胞的旁分泌介质对阿尔茨海默病脑内受损区域的神经损伤修复具有重要意义^[48]。目前, 用于阿尔茨海默病研究的干细胞来源主要有组织特异性干细胞, 如神经干细胞和骨髓间充质干细胞, 还有胚胎干细胞和诱导性多功能干细胞等。

3.3.1 神经干细胞在阿尔茨海默病研究中的应用 目前, 神经干细胞干预阿尔茨海默病的研究方式, 主要有内源性和外源性干预2种途径。内源性途径是指诱导机体内的干细胞分化, 使神经中枢系统损伤的神经细胞得以恢复。外源性途径则是指将神经干细胞植入机体内, 使它们代替或者促进机体内神经细胞的修复, 这种方法对阿尔茨海默病的动物实验具有一定的作用。在成人大脑

中, 内源性的神经干细胞位于颗粒下区和脑室下区。它们可以分化为多种细胞类型, 包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。外源性的神经干细胞可以来自胎儿和死后的新生儿脑组织。在阿尔茨海默病动物模型中, 移植的神经干细胞可分化成为成熟的脑细胞^[49]。移植干细胞可迁移分布在整个受损脑组织中(保持其原始特征), 然后整合到宿主大脑的神经网络中。然而, 目前尚不清楚神经干细胞在脑内可以分化的神经细胞类型。与移植其他干细胞的情况一样, 神经干细胞移植后的旁分泌效应比细胞替换效果更明显^[50]。从神经干细胞分泌的脑源性神经营养因子对于改善阿尔茨海默病的认知功能至关重要。此外, 神经干细胞移植具有神经保护、神经再生和免疫调节作用。体外培养神经干细胞拥有控制细胞分裂频率、确保细胞密度、向特定细胞类型分化的优点; 神经干细胞移植后具有与宿主机体排斥反应较小, 与宿主细胞相融合效果较好的特点, 有利于疾病的治疗^[2]。研究发现神经干细胞可来源于其他干细胞的诱导, 例如从成纤维细胞和星形胶质细胞诱导的神经干细胞^[51-52]。然而, 移植后的神经干细胞在体内的活力仍然是不可预测的。因此, 鉴于神经干细胞的这一特性, 神经干细胞或许可以用作携带治疗剂如Nepriylsin的递送载体^[53]。由此可见, 使用神经干细胞作为药物载体, 而不是单纯的神经细胞替代, 这一策略或许在阿尔茨海默病的临床治疗中具有潜在的应用价值。

3.3.2 胚胎干细胞在阿尔茨海默病研究中的应用 胚胎干细胞主要来自早期胚胎或由原始性腺分离得到, 具有多能性、自我更新和无限增殖的能力, 可以通过细胞分化成多种组织^[54]。如果可以准确控制胚胎干细胞的多能性, 诱导分化为需要的神经表型, 那么胚胎干细胞将是细胞替代疗法中最好的细胞来源。无论是在体外或是体内环境中, 胚胎干细胞都可以被诱导分化为机体中的大多数细胞, 常用于治疗神经退行性疾病^[2, 55-56]。Wang等^[57]将来源于小鼠胚胎干细胞的神经球移植到阿尔茨海默病模型小鼠的额叶和顶叶皮质, 空白对照组移植胚胎干细胞, 从而发现移植胚胎干细胞神经球的阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力加强, 且神经球移植部位的乙酰胆碱能神经元增加, 空白组小鼠学习记忆能力反而下降。说明移植胚胎干细胞来源的神经球至小鼠前额叶和顶叶皮质能够明显改善阿尔茨海默病小鼠的胆碱能神经元缺失及记忆功能障碍, 而胚胎干细胞则无此效果。尽管, 目前仍然进行胚胎干细胞的临床前研究, 但是当前技术仍存在的问题, 例如胚胎干细胞的成瘤性、表型不稳定和低移植细胞存活率等。此外, 尚存在伦理和免疫原性限制。事实上, 考虑到道德、政策及法规, 目前很少有临床试验涉及胚胎干细胞研究。

3.3.3 间充质干细胞在阿尔茨海默病研究中的应用 间充质干细胞作为种子细胞的最大优势就是间充质干

细胞可以静脉注射,具有血脑屏障渗透性、致瘤性低,并且较少引起免疫反应(与其他干细胞移植相比较)的特点^[58]。Shihabuddin等^[59]认为神经退行性疾病中干细胞移植最主要的细胞来源包括多能干细胞、胚胎生殖细胞以及神经干细胞。间充质干细胞是一种多能干细胞,它具有自我更新和多向分化能力^[60]。间充质干细胞来源丰富、采集方便且具有强大的增殖能力、多向分化潜能^[61]、免疫重建功能^[3],为神经细胞的来源增加了新途径^[19-62],成为治疗阿尔茨海默病的重要干细胞来源。袁佳欣等^[20]认为人类间充质干细胞向神经细胞方向分化受到多种因子调控,已有研究将基因Nanog作为提高人间充质干细胞等成体干细胞定向分化的重要调控因子之一。另外,从细胞技术工程操作层面来讲,Nanog基因的调控是较为简单的,故具有一定的临床应用前景。Ying等^[63]认为凋亡细胞和淀粉样肽前体蛋白表达之间具有重要的相关性,凋亡细胞中的淀粉样肽前体蛋白表达升高,并影响相邻干细胞的分化。干细胞的分化调控是科研成果临床转化的关键环节之一。分泌型淀粉样肽前体蛋白可以使培养的神经元产生蛋白激酶C和突触发生^[64],除了显著促进细胞增殖,分泌型淀粉样肽前体蛋白还有可能优先诱导干细胞向神经胶质细胞分化,促进其他神经干细胞向脑部病变区域迁移,重建神经网络,这可能是骨髓间充质干细胞移植治疗阿尔茨海默病时,在患者体内进行调控的重要靶点^[20]。

4 总结与展望 Conclusions and prospects

随着社会老龄化人口的增多,阿尔茨海默病患者发病率逐年上升,目前尚无有效治疗手段,干细胞有可能成为一种有效的阿尔茨海默病治疗方法。该研究运用了质性研究与知识图谱可视化以及聚类分析等量化研究方法,尤其是运用CiteSpace科技计量方法、主题词聚类分析等方法,以计量与阿尔茨海默病相关文献的研究主题和学术关注中心,将学术文献进行可视化分析,实现通过聚类分析阿尔茨海默病这一主题研究文献的引用关联和主题识别,得到关于阿尔茨海默病这个领域的主题、研究前沿、演进路径、研究现状和一段时期的发展趋势,进而发现研究前沿领域的演进理论脉络及未来发展启示。干细胞治疗阿尔茨海默病研究的演进路径与干细胞移植研究密切相关,该研究主线单一且突出,围绕“阿尔茨海默病——干细胞、神经干细胞——移植——骨髓间充质干细胞、间充质干细胞、人脐带间充质干细胞、 β -淀粉样蛋白——组织工程”等关键词和由其构成的核心领域而展开和实施的。

尽管人们已经看到了干细胞替代疗法在阿尔茨海默病治疗中的应用前景,但是干细胞的作用机制仍不能完全阐明。当前,人类临床试验仍处于初期阶段。为了这项技术的进一步发展,建立完善的动物研究和临床试

验标准尤为重要,重视干细胞的安全性、有效性、伦理问题,将干细胞分化调控作为研究重点,尽早实现个体化的干细胞治疗,为阿尔茨海默病患者带来曙光。

致谢: 感谢邱婧婷的帮助。

作者贡献: 张海英负责综述构思设计,许革新负责文章写作校对,许革新参与文献收集、分析总结,张海英、张云霞负责项目指导。

经费支持: 该文章接受了“海南省科技财政计划资助(海南省自然科学基金面上项目(818MS063)”“国家自然科学基金项目(81660224, 31760310)”“大学生创新创业训练计划项目(HYCX2018032, 2018111810032)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

5 参考文献 References

- [1] Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173-189.
- [2] 李坤埔,王勇.干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].四川解剖学杂志, 2016,24(4):43-47.
- [3] 刘晓峰,吴迪,吴岩.干细胞治疗阿尔茨海默病的现状及未来[J].中国组织工程研究,2013,17(40):7132-7137.
- [4] Aisen PS, Cummings J, Jack CR Jr, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):60.
- [5] 侯剑华,胡志刚.CiteSpace软件应用研究的回顾与展望[J].现代情报, 2013,33(4):99-103.
- [6] Xiao F, Li C, Sun J, et al. Knowledge Domain and Emerging Trends in Organic Photovoltaic Technology: A Scientometric Review Based on CiteSpace Analysis. *Front Chem*. 2017;5:67.
- [7] Liang C, Luo A, Zhong Z. Knowledge mapping of medication literacy study: A visualized analysis using CiteSpace. *SAGE Open Med*. 2018; 6:2050312118800199.
- [8] 张新宇,付学锋.神经干细胞移植治疗阿尔茨海默病研究现状[J].医学综述,2011,17(20):3067-3070.
- [9] 于程程,张斌,陈虎.干细胞移植治疗阿尔茨海默病的研究现状及展望[J].中国组织工程研究,2012,16(23):4301-4305.
- [10] 孔迪,殷香宇,申龙健,等.阿尔茨海默病的细胞及基因疗法研究现状[J].医学综述,2015,21(18):3299-3301.
- [11] 朱琼,徐亚丽,刘政.神经干细胞移植治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].重庆医学,2016,45(30):4286-4288.
- [12] Kwak KA, Lee SP, Yang JY, et al. Current Perspectives regarding Stem Cell-Based Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells Int*. 2018; 2018:6392986.
- [13] 程欣,罗焕敏.干细胞移植治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].基础医学与临床,2011,2(31):218-211.
- [14] Bali P, Lahiri DK, Banik A, et al. Potential for Stem Cells Therapy in Alzheimer's Disease: Do Neurotrophic Factors Play Critical Role. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(2):208-220.
- [15] Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):111.

- [16] 曹云鹏. 干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国内科实用杂志, 2007, 27(10):748-750.
- [17] Tincer G, Mashkaryan V, Bhattarai P, et al. Neural stem/progenitor cells in Alzheimer's disease. *Yale J Biol Med.* 2016;89(1):23-35.
- [18] Qu T, Brannen CL, Kim HM, et al. Human neural stem cells improve cognitive function of aged brain. *Neuroreport.* 2001;12(6):1127-1132.
- [19] 张宇, 杨萌萌, 康红军. 间充质干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6):565-567, 574.
- [20] 袁佳欣, 管丽娜, 王梅慧, 等. 人类间充质干细胞治疗阿尔茨海默病相关调控的研究进展[J]. 中国实用神经病学杂志, 2018, 21(13):1494-1498.
- [21] Chen CM. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature. *Journal of the American Society for Information Science and Technology.* 2006;57(3):359-377.
- [22] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace知识图谱的方法论功能[J]. 科学研究, 2015, 33(2):242-253.
- [23] Chen J, Su Y, Si H, et al. Managerial Areas of Construction and Demolition Waste: A Scientometric Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11): E2350.
- [24] Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, et al. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2001;19(12):1129-1133.
- [25] Gray JA, Grigoryan G, Virley D, et al. Conditionally immortalized, multipotential and multifunctional neural stem cell lines as an approach to clinical transplantation. *Cell Transplant.* 2000;9(2):153-168.
- [26] Tate BA, Werzanski D, Marciniak A, et al. Migration of neural stem cells to Alzheimer-like lesions in an animal model of AD. *Soc Neurosci Abstr.* 2000; 26(2):496-497.
- [27] Kim HM, Qu T, Kriho V, et al. Reelin function in neural stem cell biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):4020-4025.
- [28] Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases. *Neuropathology.* 2013;33(5):491-504.
- [29] 徐海伟, 黎海蒂. 神经前体细胞的迁移机制及其应用研究进展[J]. 生理科学进展, 2004, 35(1):42-45.
- [30] Wu P, Tarasenko YI, Gu Y, et al. Region-specific generation of cholinergic neurons from fetal human neural stem cells grafted in adult rat. *Nat Neurosci.* 2002;5(12):1271-1278.
- [31] Broersen K, Jonckheere W, Rozenski J, et al. A standardized and biocompatible preparation of aggregate-free amyloid beta peptide for biophysical and biological studies of Alzheimer's disease. *Protein Eng Des Sel.* 2011;24(9):743-750.
- [32] Risacher SL, Anderson WH, Charil A, et al. Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology.* 2017;89(21):2176-2186.
- [33] Hampel H, Wilcock G, Andrieu S, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials. *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):579-593.
- [34] Van Dam D, Vermeiren Y, Dekker AD, et al. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(10):1145-1164.
- [35] 任汝静, 陈生弟. 阿尔茨海默病的治疗现状和展望[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5(3):147-151.
- [36] 林盛. 阿尔茨海默病68例药物治疗效果及发病机制探讨[J]. 当代医学, 2012, 18(33):10-11.
- [37] 单媛莉, 常富业. 阿尔茨海默病药物治疗的概述与展望[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(6):670-673.
- [38] Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:39.
- [39] Bachurin SO, Bovina EV, Ustyugov AA. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Med Res Rev.* 2017;37(5): 1186-1225.
- [40] Lemere CA. Developing novel immunogens for a safe and effective Alzheimer's disease vaccine. *Prog Brain Res.* 2009;175:83-93.
- [41] Pasquier F, Sadowsky C, Holstein A, et al. Two Phase 2 Multiple Ascending-Dose Studies of Vanutide Cridifcar (ACC-001) and QS-21 Adjuvant in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):1131-1143.
- [42] Davtyan H, Bacon A, Petrushina I, et al. Immunogenicity of DNA- and recombinant protein-based Alzheimer disease epitope vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1248-1255.
- [43] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391): 1145-1147.
- [44] 张喻, 肇玉明, 王晓良, 等. 干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展及挑战[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7):889-894.
- [45] Park D, Yang YH, Bae DK, et al. Improvement of cognitive function and physical activity of aging mice by human neural stem cells over-expressing choline acetyltransferase. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(11):2639-2646.
- [46] Sullivan R, Duncan K, Dailey T, et al. A possible new focus for stroke treatment - migrating stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(7): 949-958.
- [47] Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation. *J Clin Invest.* 2010;120(1):29-40.
- [48] McGinley LM, Sims E, Lunn JS, et al. Human Cortical Neural Stem Cells Expressing Insulin-Like Growth Factor-I: A Novel Cellular Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(3): 379-391.
- [49] Tong LM, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. *Exp Mol Med.* 2015;47:e151.
- [50] Ager RR, Davis JL, Agazaryan A, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. *Hippocampus.* 2015;25(7):813-826.
- [51] Thier M, Wörsdörfer P, Lakes YB, et al. Direct conversion of fibroblasts into stably expandable neural stem cells. *Cell Stem Cell.* 2012;10(4): 473-479.
- [52] Corti S, Nizzardo M, Simone C, et al. Direct reprogramming of human astrocytes into neural stem cells and neurons. *Exp Cell Res.* 2012; 318(13):1528-1541.
- [53] Choi SS, Lee SR, Kim SU, et al. Alzheimer's disease and stem cell therapy. *Exp Neurobiol.* 2014;23(1):45-52.
- [54] 宋涛. 神经干细胞的蛋白表达及神经胶质瘤分级与蛋白表达相关性分析 [D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [55] 徐海伟, 范晓棠, 吴旋, 等. 小鼠胚胎干细胞诱导的神经前体细胞大脑皮层移植对AD大鼠的治疗作用[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(3):449-454.
- [56] 顾军. 胚胎干细胞在细胞治疗中的发展前景[J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(8):132-133.
- [57] Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Med Invest.* 2006;53(1-2):61-69.
- [58] Oh SH, Kim HN, Park HJ, et al. Mesenchymal Stem Cells Increase Hippocampal Neurogenesis and Neuronal Differentiation by Enhancing the Wnt Signaling Pathway in an Alzheimer's Disease Model. *Cell Transplant.* 2015;24(6):1097-1109.
- [59] Shihabuddin LS, Aubert I. Stem cell transplantation for neurometabolic and neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology.* 2010;58(6): 845-854.
- [60] 李海峰, 赵振林. 骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医药实践, 2013, 22(6):449-453.
- [61] Ge W, Ren C, Duan X, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells into neural stem cells using cerebrospinal fluid. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(1):449-455.
- [62] Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics--recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(3):252-264.
- [63] Ying QL, Nichols J, Chambers I, et al. BMP induction of Id proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3. *Cell.* 2003;115(3):281-292.
- [64] Ando K, Oishi M, Takeda S, et al. Role of phosphorylation of Alzheimer's amyloid precursor protein during neuronal differentiation. *J Neurosci.* 1999;19(11):4421-4427.