

# 间充质干细胞调控星形胶质细胞干预帕金森病研究进展

梁钰昌<sup>1</sup>, 胡昔奇<sup>2</sup>, 夏鹰<sup>1,2</sup>, 马亚楠<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院海口研究院, 海南省海口市, 570208; <sup>2</sup>海南省老年病医院脑病中心神经外科, 海南省海口市, 571100; <sup>3</sup>海南省老年医学中心, 海南省老年病医院, 海南省海口市, 571100

**摘要:** 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 以黑质多巴胺能神经元进行性丧失和 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 异常聚集为主要病理特征。星形胶质细胞参与代谢支持、突触稳态、血脑屏障维护和异常蛋白清除, 并在PD神经炎症、细胞衰老及 $\alpha$ -syn传播中发挥重要作用。间充质干细胞及其细胞外囊泡具有抗炎、抗氧化、免疫调节和旁分泌效应, 可能通过调控反应性星形胶质细胞、延缓其衰老、恢复血脑屏障功能及促进 $\alpha$ -syn清除, 间接保护多巴胺能神经元。本文围绕间充质干细胞调控星形胶质细胞并影响多巴胺能神经元病理微环境这一主线, 综述其潜在机制、证据边界和临床转化问题。

**关键词:** 干细胞, 星形胶质细胞, 细胞外囊泡,  $\alpha$ -突触核蛋白, 神经炎症, 细胞衰老

## Mesenchymal stem cell-mediated regulation of astrocytes in Parkinson's disease: research progress

Yuchang Liang<sup>1</sup>, Xiqi Hu<sup>2</sup>, Ying Xia<sup>1,2</sup>, Ya-nan Ma<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Haikou Research Institute, Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Brain Disease Center, Hainan Geriatric Hospital, Haikou 571100, China; <sup>3</sup>Hainan Geriatric Medical Center, Hainan Geriatric Hospital, Haikou 571100, China

**Abstract:** Parkinson's disease (PD) is pathologically characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn). Astrocytes participate in metabolic support, synaptic homeostasis, maintenance of the blood-brain barrier, and clearance of abnormal proteins, and they play important roles in neuroinflammation, cellular senescence, and  $\alpha$ -syn propagation in PD. Mesenchymal stem cells (MSCs) and their extracellular vesicles (EVs) exert anti-inflammatory, antioxidative, immunomodulatory, and paracrine effects. They may indirectly protect dopaminergic neurons by modulating reactive astrocytes, delaying astrocyte senescence, restoring blood-brain barrier function, and promoting  $\alpha$ -syn clearance. This review follows the central theme that MSCs regulate astrocytes and thereby influence the pathological microenvironment of dopaminergic neurons, and summarizes the potential mechanisms, boundaries of evidence, and issues related to clinical translation.

**Keywords:** Mesenchymal stem cells, astrocytes, extracellular vesicles, alpha-synuclein, neuroinflammation, cellular senescence

## 1. 引言

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的年龄相关性神经退行性疾病, 核心病理包括黑质致密部多巴胺能神经元丧失、纹状体多巴胺不足、 $\alpha$ -syn聚集形成路易小体以及胶质细胞介导的慢性神经炎症<sup>(1-5)</sup>。左旋多巴

仍是改善运动症状的主要药物, 但不能阻止神经退变进程, 长期应用还可能出现运动波动和异动症<sup>(6,7)</sup>。因此, 开发具有疾病修饰潜力的治疗策略仍是PD研究的重要方向。

细胞治疗曾因胎儿腹侧中脑组织移植的长期获益而受到关注, 但组织来源、伦理和标准化问题限制了其应用<sup>(8-10)</sup>。MSCs来源广泛、体外扩增相对容易、免疫原性较低, 并可通过分泌可溶性因子和EVs调控炎症及组织微环境<sup>(11-14)</sup>。需要强调的是, MSCs治疗PD的主要依据并非其稳定替代死亡的多巴胺能神经元, 而是旁分泌、免疫调节和微环境重塑作用。既往综述多聚焦MSCs对神经元或小胶质细胞的影响, 而星形胶质细胞作为PD病理和MSCs效应之间的关键中介, 尚缺乏系统梳理。本文拟从星形胶质细胞功能重塑出发, 分析MSCs经星形胶质细胞途径

收稿日期: 2026-4-15; 修回日期: 2026-5-29

基金项目: 海南省自然科学基金 (326MS0422, 826QN0894); 海南省卫生健康科技创新联合项目 (WSJK2026ZD293)

\*通讯作者/Corresponding author: 马亚楠/Ya-nan Ma, E-mail: hmayn0987@163.com

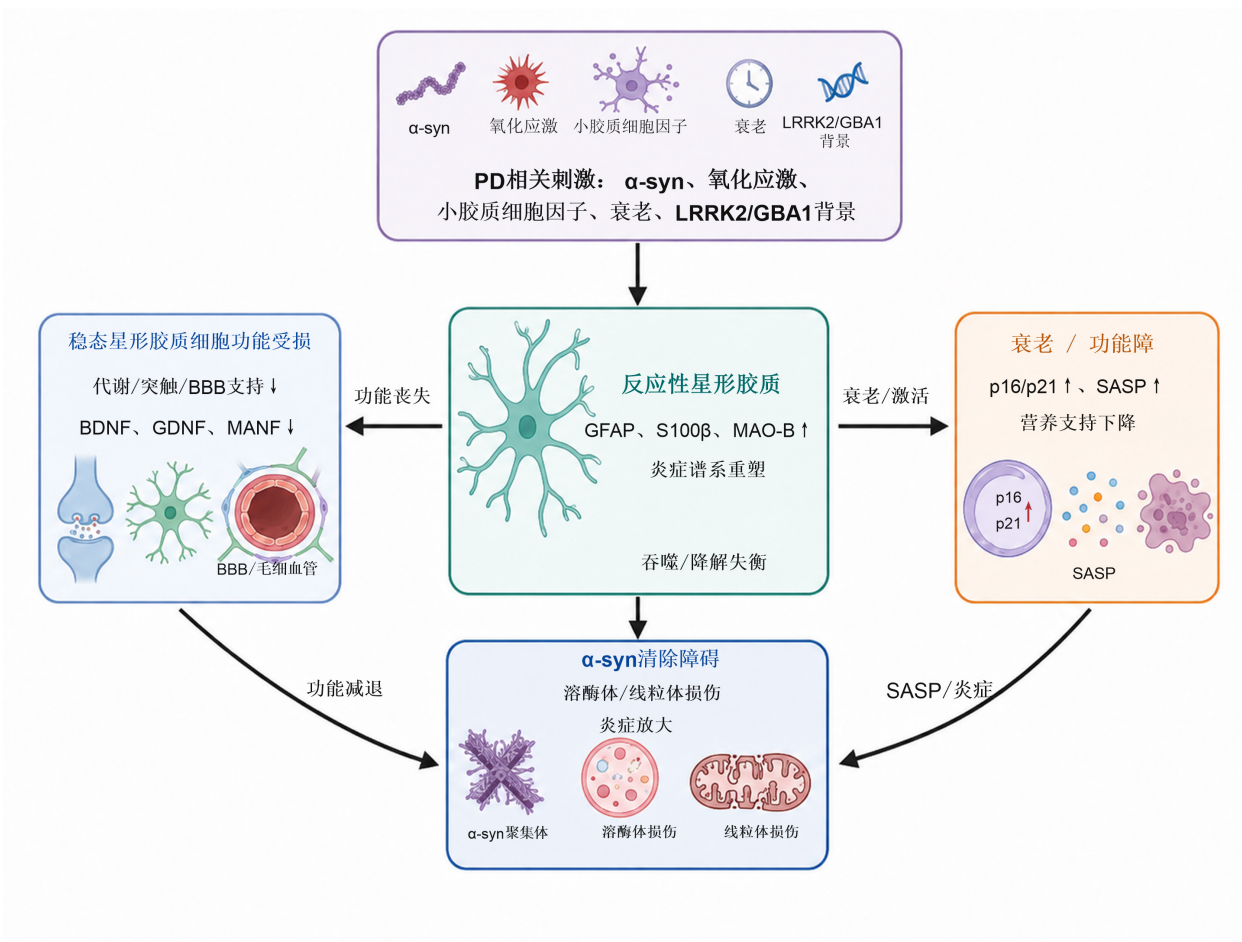


图1. PD中星形胶质细胞从稳态到反应性和衰老状态的功能重塑。

治疗PD的可能机制及其证据边界。

屏障和清除功能是否恢复。

## 2. PD中星形胶质细胞的病理重塑

### 2.2. 反应性星形胶质细胞与胶质细胞串扰

### 2.1. 稳态星形胶质细胞的保护功能

星形胶质细胞是中枢神经系统稳态维护的核心细胞。其通过星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭为神经元供能，通过谷氨酸转运体摄取突触间隙谷氨酸，缓冲 $K^+$ 和 $Ca^{2+}$ 等离子变化，并参与抗氧化防御、突触形成、突触修剪和神经递质循环<sup>(15-17)</sup>。在黑质-纹状体系统中，多巴胺能神经元具有轴突投射长、能量需求高、钙稳态负担重和氧化应激易感等特点，因此更依赖邻近胶质细胞提供代谢和抗氧化支持。星形胶质细胞分泌BDNF、GDNF、MANF和载脂蛋白D等神经营养或保护性分子，对多巴胺能神经元存活和回路稳定具有重要意义<sup>(18,19)</sup>。

此外，星形胶质细胞终足包绕脑毛细血管，参与血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）形成、紧密连接蛋白维持和水通道蛋白4（AQP4）极性分布。其与内皮细胞、周细胞和基底膜共同构成神经血管单元。上述功能一旦受损，可能导致能量代谢障碍、兴奋性毒性、氧化应激增强、BBB通透性升高和外周免疫成分进入脑实质，从而放大PD病理。因而，评价MSCs疗效时不能只观察多巴胺能神经元数量，也应关注星形胶质细胞代谢、营养、

在 $\alpha$ -syn聚集、氧化应激、炎症因子和神经元损伤信号刺激下，稳态星形胶质细胞可进入反应性状态，表现为GFAP、Vimentin、S100 $\beta$ 、MAO-B等分子上调，以及形态、转录谱和功能的重塑<sup>(20,21)</sup>。早期研究曾用A1/A2框架描述神经毒性和神经保护相关表型，但反应性星形胶质细胞实质上是连续、动态且高度情境依赖的谱系。文中沿用“A1样”、“A2样”便于表述，但应避免将其理解为固定细胞类型。

小胶质细胞-星形胶质细胞串扰是PD神经炎症的重要环节。活化小胶质细胞释放IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 和C1q等因子，可诱导星形胶质细胞形成神经毒性反应谱，导致神经营养、突触调节和吞噬清除能力下降<sup>(22,23)</sup>。这种串扰具有时间依赖性：急性反应可能有助于隔离损伤和清除碎片，而慢性持续激活则会造成炎症因子和补体成分累积，使星形胶质细胞由支持细胞转变为神经元损伤放大器。 $\alpha$ -syn预制原纤维还可通过RIP激酶和NF- $\kappa$ B信号促进星形胶质细胞炎症激活，并诱导抗原呈递相关分子上调<sup>(24,25)</sup>。因此，阻断小胶质细胞促炎激活及其对星形胶质细胞的病理诱导，是MSCs可能发挥间接神经保护作用的重要入口。

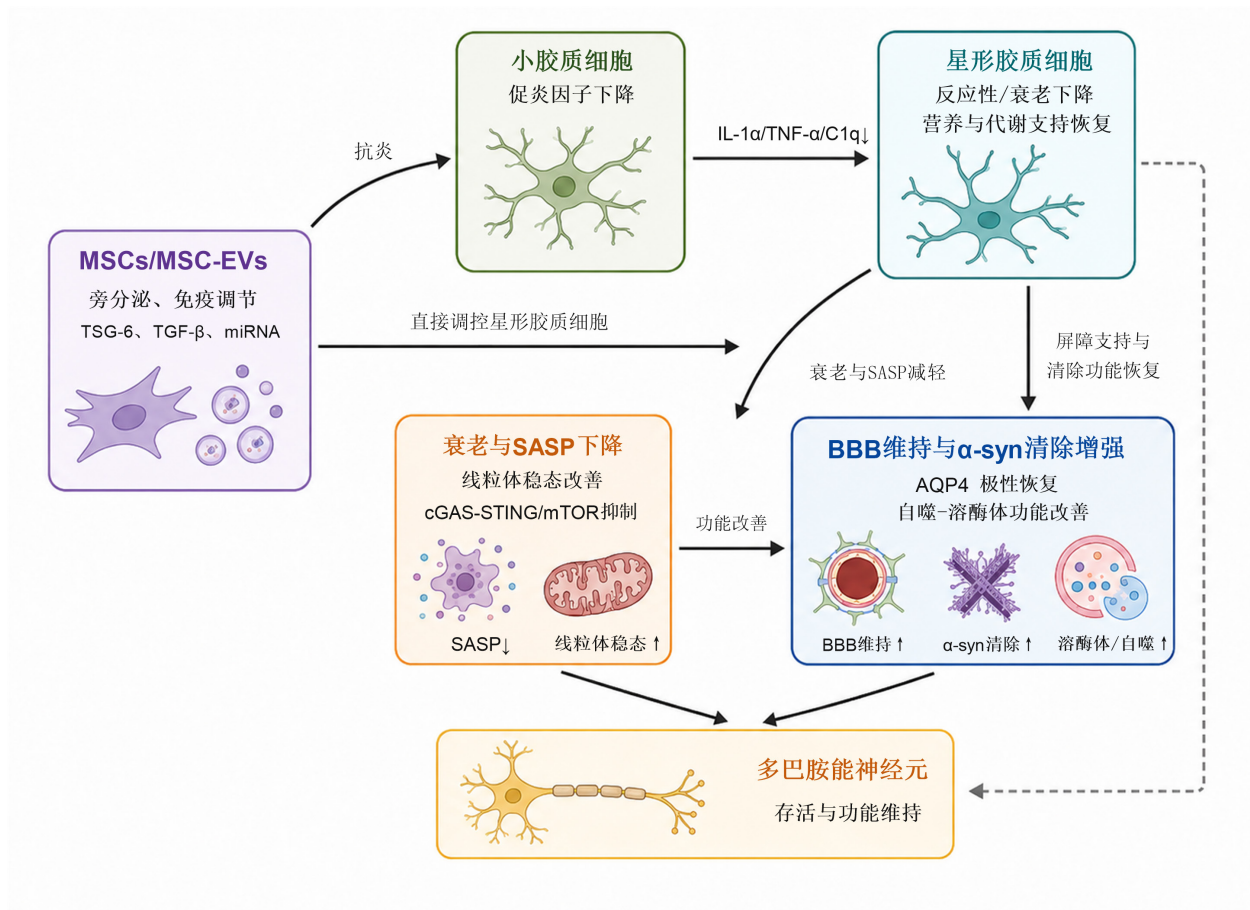


图2. MSCs经星形胶质细胞途径保护多巴胺能神经元的潜在机制。

### 2.3. 星形胶质细胞衰老与 $\alpha$ -syn清除障碍

细胞衰老是PD和脑衰老交叉的重要机制。衰老星形胶质细胞常表现为p16INK4a、p21、SA- $\beta$ -gal和DNA损伤标志物增加，同时分泌IL-6、MMPs、CCL2等衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）因子<sup>(26,27)</sup>。与一般反应性激活不同，衰老更强调稳定的细胞周期停滞、线粒体和溶酶体功能下降以及慢性SASP释放。cGAS-STING-YY1-LCN2轴、线粒体DNA外泄、mTOR和DNA损伤反应等均参与星形胶质细胞衰老，并加剧多巴胺能神经元退变<sup>(28,29)</sup>。

星形胶质细胞对 $\alpha$ -syn具有双重作用：一方面可摄取细胞外 $\alpha$ -syn并经自噬-溶酶体途径降解；另一方面，当 $\alpha$ -syn负荷超过清除能力时，未降解蛋白可在细胞内沉积，引起溶酶体和线粒体损伤，进一步诱发炎症激活和衰老<sup>(30,31)</sup>。LRRK2、GBA1等PD相关基因异常也可影响星形胶质细胞溶酶体功能、EV通信和神经营养支持<sup>(32-34)</sup>。这些证据提示，星形胶质细胞不是PD病理的被动旁观者，而是连接蛋白聚集、免疫炎症、BBB破坏和神经元死亡的主动调控者。主要过程见图1。

## 3. MSCs/MSCs-EVs治疗PD的作用基础

### 3.1. MSCs的生物学特征与治疗方式

按照国际细胞治疗学会标准，MSCs应具备塑料贴壁生长、表达CD105/CD73/CD90、不表达CD45/CD34/CD14或CD11b/CD79 $\alpha$ 或CD19/HLA-DR，并在体外具有成骨、成脂和成软骨分化能力<sup>(35)</sup>。MSCs可来源于骨髓、脂肪、脐带、牙髓、嗅黏膜等组织，但不同来源、供者年龄、培养代次、炎症预处理和冻存复苏均会影响其分泌组和免疫调节能力。因此，讨论MSCs疗效时应尽量明确细胞来源、鉴定标准、给药途径、剂量和质量控制方法。

近年来，MSC-EVs受到重视。EVs可携带蛋白质、脂质、mRNA和miRNA，具有较低免疫原性和较好的可工程化潜力，但其分离、命名、表征和效力检测必须符合EV研究规范<sup>(36-38)</sup>。除粒径、形态和CD9/CD63/CD81等标志物外，还应报告阴性标志物、蛋白或miRNA载量、内毒素水平、批间一致性以及功能性效力检测。对PD而言，MSC-EVs能否跨越或利用受损BBB到达靶区、是否被星形胶质细胞摄取、能否在体内维持有效浓度，均是临床转化前必须回答的问题。

### 3.2. MSCs治疗PD的主要机制与证据边界

临床前研究显示，MSCs及其分泌组可通过多途径干预PD病理：分泌BDNF、GDNF、NGF等神经营养因子；抑制小胶质细胞促炎激活并促进免疫平衡；减轻NOX4/

表1. MSCs经星形胶质细胞途径治疗PD的主要机制及证据

潜在机制	主要依据	证据边界	建议验证指标
抑制神经毒性反应性表型	MSCs降低促炎小胶质细胞因子; TSG-6、miR-21、TGF-β等可调控星形胶质细胞炎症信号	PD直接证据有限, 部分来自脑出血、脊髓损伤等模型外推	GFAP、C3、LCN2、S100β、MAO-B、单细胞转录组
延缓星形胶质细胞衰老	MSCs具有抗氧化、线粒体保护和抗凋亡作用, 可能影响cGAS-STING和mTOR/SASP轴	目前多为机制假说, 需PD星形胶质细胞特异性验证	p16INK4a、p21、SA-β-gal、SASP因子、mtDNA外泄
恢复营养和代谢支持	MSCs可分泌BDNF、GDNF等; 星形胶质细胞是脑内营养支持重要来源	需区分MSCs直接分泌与诱导星形胶质细胞恢复分泌两种机制	GDNF、BDNF、MANF、ApoD、乳酸代谢和谷氨酸转运
维护BBB完整性	MSCs可恢复紧密连接蛋白并减轻炎症屏障损伤	星形胶质细胞终足/AQP4参与程度需进一步证明	claudin-5、occludin、ZO-1、AQP4极性、血管渗漏
促进α-syn清除	MSCs分泌MMP-2并调节自噬; 星形胶质细胞参与α-syn摄取和降解	缺少星形胶质细胞阻断后MSCs效应减弱的因果证据	LAMP1、cathepsin D、LC3、p62、α-syn摄取/降解实验

ROS相关氧化应激; 调节自噬和内质网自噬以促进α-syn清除; 分泌MMP-2裂解细胞外α-syn聚集体; 恢复紧密连接蛋白表达并减轻BBB损伤<sup>(39-47)</sup>。这些作用构成MSCs治疗PD的理论基础。

但应明确, 目前证据主要来自MPTP、6-OHDA、MPP+、α-syn过表达或预制原纤维等模型, 临床研究仍以安全性和可行性探索为主。MSCs能否通过星形胶质细胞特异性机制产生疾病修饰效应, 尚缺乏充分因果证据。根据证据强度, 可将相关机制分为三类: 第一, PD模型中已有较多支持的作用, 如抗炎、抗氧化、BBB保护和α-syn清除; 第二, PD中具有明确病理基础但MSCs直接证据不足的作用, 如逆转星形胶质细胞衰老和恢复其神经营养分泌; 第三, 主要来自其他中枢损伤模型的外推机制, 如TSG-6/NF-κB、miR-21/JAK2/STAT3和TGF-β/PI3K/Akt介导的星形胶质细胞表型调控。

#### 4. MSCs经星形胶质细胞途径发挥作用的潜在机制

##### 4.1. 抑制神经毒性反应性星形胶质细胞

MSCs可通过调节小胶质细胞和直接作用于星形胶质细胞两条路径影响反应性状态(图2)。体外和动物研究显示, MSCs能够降低TNF-α、IL-6、MCP-1等促炎因子, 上调IL-10等抗炎因子, 从而减少小胶质细胞对星形胶质细胞的病理诱导<sup>(22,39,40)</sup>。在非PD中枢损伤模型中, MSCs来源TSG-6可抑制星形胶质细胞NF-κB信号, MSC-EVs可下调NF-κB p65磷酸化, 低氧预处理MSC-EVs可经miR-21/JAK2/STAT3通路促进星形胶质细胞向修复相关表型转变, 外周血来源MSCs还可通过TGF-β/PI3K/Akt信号促进A2样极化<sup>(48-51)</sup>。

上述结果提示, MSCs可能减少PD中神经毒性反应性星形胶质细胞形成, 恢复其营养支持和吞噬功能。其潜在分子基础包括抑制NF-κB炎症转录、降低补体和LCN2等神经毒性相关分子、促进STAT3和PI3K/Akt相关修复反应, 以及通过miRNA调控胶质细胞代谢和免疫状态。然而, 这些直接证据多来自脑出血、脊髓损伤或其他损伤模型, PD特异性模型中仍需进一步验证。理想研究应结

合GFAP、C3、LCN2、S100β、MAO-B及单细胞转录组指标, 并通过星形胶质细胞特异性阻断实验确认其因果关系。

##### 4.2. 延缓星形胶质细胞衰老并恢复营养支持

衰老星形胶质细胞可通过SASP放大神经炎症, 并因代谢和神经营养支持下降而削弱多巴胺能神经元抵抗力(图2)。MSCs具有抗氧化、抗凋亡和调节线粒体稳态的作用, 其分泌因子可在缺血等模型中通过p38 MAPK/JNK、p53、STAT1或IL-6/STAT3等通路改善星形胶质细胞存活<sup>(52,53)</sup>。在PD背景下, MSCs/ MSC-EVs可能通过降低ROS、减少线粒体DNA外泄、抑制cGAS-STING和mTOR/SASP轴来延缓星形胶质细胞衰老, 但这一机制仍主要停留在推断层面。

另一个关键问题是MSCs能否恢复星形胶质细胞的神经营养功能。MSCs本身可分泌BDNF、GDNF、NGF等因子, 但这不同于证明其可恢复PD状态下星形胶质细胞分泌GDNF、BDNF、MANF或载脂蛋白D的能力<sup>(18,19,41)</sup>。后续研究应采用MSC条件培养基或MSC-EVs处理PD模型星形胶质细胞, 再以星形胶质细胞条件培养基干预多巴胺能神经元, 并通过敲低GDNF、MANF或相关miRNA验证间接神经营养作用。若能够证明星形胶质细胞营养因子恢复是MSCs保护多巴胺能神经元的必要环节, 将显著增强该治疗策略的机制说服力。

##### 4.3. 维护BBB完整性并促进α-syn清除

BBB破坏可促进外周免疫分子进入脑实质, 进一步激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 形成炎症放大环。星形胶质细胞终足、AQP4极性和紧密连接蛋白维持是BBB稳定的重要基础。MPTP模型研究显示, MSCs可恢复claudin、occludin等紧密连接蛋白表达, 减轻BBB损伤和神经炎症<sup>(45)</sup>。结合非PD模型中TSG-6/NF-κB通路对星形胶质细胞和BBB的保护作用, MSCs可能通过抑制炎症性星形胶质细胞-内皮细胞串扰、改善终足支持和维持紧密连接蛋白表达来保护BBB。

在 $\alpha$ -syn清除方面, MSCs可分泌MMP-2裂解细胞外 $\alpha$ -syn聚集体, 并可通过调节自噬促进异常蛋白降解<sup>(42,44,46)</sup>。考虑到星形胶质细胞本身参与 $\alpha$ -syn摄取和溶酶体降解, MSCs/ MSC-EVs可能通过改善LAMP1、cathepsin D、LC3和p62等自噬-溶酶体指标, 增强星形胶质细胞清除 $\alpha$ -syn的能力。该假说具有较强生物学合理性, 但目前仍缺少“星形胶质细胞功能被阻断后MSCs效应减弱”的关键证据。未来可结合荧光标记 $\alpha$ -syn摄取实验、溶酶体酸化检测、星形胶质细胞特异性自噬基因敲除和空间转录组分析, 明确MSCs是否真正重塑了星形胶质细胞的蛋白清除功能。为进一步明确不同机制的证据强度、局限性和后续验证方向, 本文对MSCs经星形胶质细胞途径干预PD的主要机制及建议验证指标进行了归纳, 见表1。

## 5. 临床转化与治疗优化

目前MSCs治疗PD的临床研究多为小样本、开放标签或早期探索性试验, 给药方式包括静脉、鞘内、鼻内和立体定向脑内给药等, 细胞来源包括骨髓、脂肪和脐带等。现有结果主要支持短期安全性和可行性, 但疗效判断受样本量小、缺乏安慰剂对照、终点异质性和随访时间有限影响, 尚不足以证明明确的疾病修饰效应。未来临床试验除采用MDS-UPDRS、Hoehn-Yahr分期、左旋多巴等效剂量和影像学指标外, 还应纳入GFAP、S100 $\beta$ 、YKL-40、LCN2、NfL以及MAO-B PET等机制性标志物, 以评估星形胶质细胞反应性、衰老和神经损伤变化。若条件允许, 还可采集脑脊液或血浆EV, 分析其胶质细胞来源标志物和miRNA负载, 以建立治疗反应的伴随诊断指标。

治疗优化方面, 可从低氧或炎症因子预处理、基因工程修饰、MSC-EVs载药和联合治疗等方向推进。低氧预处理可能增强MSC-EVs的抗炎和促修复效应; 工程化MSCs或EVs可富集TSG-6、TGF- $\beta$ 、GDNF、MANF、miR-21、miR-124或miR-146a等候选效应分子; 水凝胶等生物材料可延长分泌组在局部组织的滞留时间。与此同时, 任何优化策略均需建立临床级生产标准, 包括细胞来源、代次、释放标准、无菌和内毒素检测、EV粒径和标志物、效力检测、体内分布及长期安全性评价。尤其对于靶向星形胶质细胞的工程化EVs, 应证明其能够被星形胶质细胞摄取并产生可重复的功能效应。临床设计上, 应优先开展随机、双盲、安慰剂对照研究, 并预设疾病阶段、伴随用药、给药途径和剂量递增方案, 以降低安慰剂效应和选择偏倚。

## 6. 结论与展望

星形胶质细胞在PD中兼具保护和损伤双重属性, 是连接 $\alpha$ -syn聚集、神经炎症、细胞衰老、BBB破坏和多巴胺能神经元退变的关键节点。MSCs及其EVs可能通过调控星形胶质细胞反应性状态、减轻衰老、恢复神经营养和代谢支持、维护BBB完整性及促进 $\alpha$ -syn清除而发挥间接神经保护作用。与传统“MSCs直接保护神经元”的叙述相比, “MSCs—星形胶质细胞—多巴胺能神经元”轴为理解PD细胞治疗提供了更具整合性的框架。

不过, 当前最突出的不足是直接证据有限。未来研究

应在PD动物模型、人源诱导多能干细胞来源星形胶质细胞和中脑类器官中, 系统评估MSCs/ MSC-EVs对星形胶质细胞反应性谱系、衰老标志、溶酶体功能、BBB支持和 $\alpha$ -syn负荷的影响, 并通过细胞特异性敲除、阻断或谱系追踪明确因果关系。临床转化方面, 应在规范化MSC制备和EV质量控制基础上, 引入星形胶质细胞相关生物标志物和长期随访终点。只有在机制、效力和安全性均得到充分验证后, MSCs靶向星形胶质细胞的治疗策略才可能真正推动PD从症状控制走向疾病修饰。

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. Abdullah R, Basak I, Patil KS, *et al.* Parkinson's disease and age: the obvious but largely unexplored link. *Exp Gerontol.* 2015; 68:33-38.
2. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, *et al.* The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8:S3-S8.
3. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability, disability-adjusted life-years, and healthy life expectancy for 371 diseases and injuries, 1990-2021. *Lancet.* 2024; 403:2133-2161.
4. Harackiewicz O, Grembecka B. The role of microglia and astrocytes in the pathomechanism of neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Integr Neurosci.* 2024; 23:203.
5. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, *et al.* The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet.* 2024; 403:293-304.
6. Kulisevsky J. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms. *Rev Neurol.* 2022; 75:S1-S10.
7. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord.* 2015; 30:64-72.
8. Mendez I, Vinueza A, Astradsson A, *et al.* Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med.* 2008; 14:507-509.
9. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, *et al.* Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998; 13:383-393.
10. Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, *et al.* Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71:83-87.
11. Tanna T, Sachan V. Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2014; 9:513-521.
12. Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, *et al.* Impact of the secretome of human mesenchymal stem cells on brain structure and animal behavior in a rat model of Parkinson's disease. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6:634-646.
13. Hodgson-Garms M, Moore MJ, Martino MM, *et al.* Proteomic profiling of iPSC and tissue-derived MSC secretomes reveal a global signature of inflammatory licensing. *NPJ Regen Med.* 2025; 10:7.
14. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014; 32:252-260.
15. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119:7-35.

16. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19:235-249.
17. Theparambil SM, Weber B, Teschemacher AG, *et al.* Adenosine signalling to astrocytes coordinates brain metabolism and function. *Nature.* 2024; 632:139-146.
18. Zhang JX, Lu JH, He Y, *et al.* Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor prevents neuroinflammation-induced dopaminergic neurodegeneration. *Exp Gerontol.* 2023; 171:112037.
19. Dai Y, Bi M, Jiao Q, *et al.* Astrocyte-derived apolipoprotein D is required for neuronal survival in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024; 10:143.
20. Escartin C, Galea E, Lakatos A, *et al.* Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci.* 2021; 24:312-325.
21. Patani R, Hardingham GE, Liddelow SA. Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Rev Neurol.* 2023; 19:395-409.
22. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017; 541:481-487.
23. Yun SP, Kam TI, Panicker N, *et al.* Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nat Med.* 2018; 24:931-938.
24. Chou TW, Chang NP, Krishnagiri M, *et al.* Fibrillar alpha-synuclein induces neurotoxic astrocyte activation via RIP kinase signaling and NF-kappaB. *Cell Death Dis.* 2021; 12:756.
25. Russ K, Teku G, Bousset L, *et al.* TNF-alpha and alpha-synuclein fibrils differently regulate human astrocyte immune reactivity and impair mitochondrial respiration. *Cell Rep.* 2021; 34:108895.
26. Cohen J, Torres C. Astrocyte senescence: evidence and significance. *Aging Cell.* 2019; 18:e12937.
27. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 2020; 34:1565-1576.
28. Jiang SY, Zhao J, Wang M, *et al.* The cGAS-STING-YY1 axis accelerates progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease via LCN2-dependent astrocyte senescence. *Cell Death Differ.* 2023; 30:2280-2292.
29. Wang M, Li A, Zhao J, *et al.* Metformin normalizes mitochondrial function to delay astrocyte senescence in a mouse model of Parkinson's disease through Mfn2-cGAS signaling. *J Neuroinflammation.* 2024; 21:81.
30. Lindstrom V, Gustafsson G, Sanders LH, *et al.* Extensive uptake of alpha-synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol Cell Neurosci.* 2017; 82:143-156.
31. Muwanigwa MN, Modamio-Chamarro J, Antony PMA, *et al.* Alpha-synuclein pathology is associated with astrocyte senescence in a midbrain organoid model of familial Parkinson's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2024; 128:103919.
32. Booth HDE, Wessely F, Connor-Robson N, *et al.* RNA sequencing reveals MMP2 and TGFB1 downregulation in LRRK2 G2019S Parkinson's iPSC-derived astrocytes. *Neurobiol Dis.* 2019; 129:56-66.
33. de Rus Jacquet A, Tancredi JL, Lemire AL, *et al.* The LRRK2 G2019S mutation alters astrocyte-to-neuron communication via extracellular vesicles and induces neuron atrophy in a human iPSC-derived model of Parkinson's disease. *eLife.* 2021; 10:e73062.
34. Sanyal A, Novis HS, Gasser E, *et al.* Lysosome and inflammatory defects in GBA1-mutant astrocytes are normalized by LRRK2 inhibition. *Mov Disord.* 2020; 35:760-773.
35. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 2006; 8:315-317.
36. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles MISEV2023. *J Extracell Vesicles.* 2024; 13:e12404.
37. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014; 30:255-289.
38. Volarevic A, Harrell CR, Arsenijevic A, *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in the treatment of Parkinson's disease. *Cells.* 2025; 14:600.
39. Kim YJ, Park HJ, Lee G, *et al.* Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia.* 2009; 57:13-23.
40. Garcia-Contreras M, Thakor AS. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles modulate lipopolysaccharide activated human microglia. *Cell Death Discov.* 2021; 7:98.
41. Wilkins A, Kemp K, Ginty M, *et al.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro. *Stem Cell Res.* 2009; 3:63-70.
42. Oh SH, Kim HN, Park HJ, *et al.* The cleavage effect of mesenchymal stem cell and its derived matrix metalloproteinase-2 on extracellular alpha-synuclein aggregates in Parkinsonian models. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6:949-961.
43. Marques CR, Marote A, Mendes-Pinheiro B, *et al.* Mesenchymal stem cell secretome protects against alpha-synuclein-induced neurodegeneration in a Caenorhabditis elegans model of Parkinson's disease. *Cytotherapy.* 2021; 23:894-901.
44. Park HJ, Shin JY, Kim HN, *et al.* Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells through autophagy modulation in a parkinsonian model. *Neurobiol Aging.* 2014; 35:1920-1928.
45. Chao YX, He BP, Tay SSW. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates blood brain barrier damage and neuroinflammation and protects dopaminergic neurons against MPTP toxicity. *J Neuroimmunol.* 2009; 216:39-50.
46. Lee JE, Oh KW, Shin JY, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance selective ER-phagy to promote alpha-synuclein clearance in Parkinson's disease. *Stem Cells Transl Med.* 2025; 14:szaf019.
47. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate Parkinson's disease and neuronal damage through inhibition of microglia. *Neural Regen Res.* 2023; 18:2291-2300.
48. Tang B, Li Q, Zhao X, *et al.* Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 secreted by BMSCs regulates activated astrocytes by inhibiting NF-kappaB signaling pathway to ameliorate blood brain barrier damage after intracerebral hemorrhage. *Neurochem Res.* 2021; 46:2387-2402.
49. Wang L, Pei S, Han L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce A1 astrocytes via downregulation of phosphorylated NF-kappaB p65 subunit in spinal cord injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 50:1535-1559.
50. Yang Z, Wang Y, Li X, *et al.* Hypoxic-preconditioned mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote recovery of spinal cord injury by affecting astrocyte phenotype through the miR-21/JAK2/STAT3 pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2024; 30:e14428.
51. Yang RL, Zhao DZ, Wei HX, *et al.* Peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promote A2 phenotype polarization in astrocytes via TGF-beta-mediated PI3K/Akt pathway activation. *Eur J Med Res.* 2025; 30:561.
52. Huang W, Lv B, Zeng H, *et al.* Paracrine factors secreted by MSCs promote astrocyte survival associated with GFAP downregulation after ischemic stroke via p38 MAPK and JNK. *J*

- Cell Physiol. 2015; 230:2461-2475.
53. Gu Y, He M, Zhou X, *et al.* Endogenous IL-6 of mesenchymal stem cell improves behavioral outcome of hypoxic-ischemic brain damage neonatal rats by suppressing apoptosis in astrocyte. *Sci Rep.* 2016; 6:18587.

----

引用本文 / Article Citation:

梁钰昌, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠. 间充质干细胞调控星形胶质细胞干预帕金森病研究进展 医学新视角. 2026;3:27-33. doi:10.15262/npjm.2026.01101

Yuchang Liang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma. Mesenchymal stem cell-mediated regulation of astrocytes in Parkinson's disease: research progress. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2026;3:27-33. doi:10.15262/npjm.2026.01101