

本文引文格式:叶文豪,刘淳博,仲光尚,等.帕金森病的发病机制与治疗现状[J].  
右江民族医学院学报,2024,46(1):124-126,136.

【医学综述】

## 帕金森病的发病机制与治疗现状

叶文豪,刘淳博,仲光尚,毕俊磊,马彩云,刘高峰,王春景,刘长青,郭侯,文河保  
(蚌埠医科大学,安徽 蚌埠 233000)

**摘要:** 帕金森(Parkinson's disease, PD)是一种中枢神经系统退行性疾病,发病对象主要是老年人。在患者的黑质-纹状体通路中,脑中黑质多巴胺(dopamine, DA)神经元变性死亡导致脑内多巴胺合成减少,从而引起神经系统发生一系列功能障碍。其致病原因尚不明确且发病机制复杂,氧化应激、线粒体障碍等机制的学说广泛被大众接受。由于 PD 发病机制不清楚,所以目前可以从根本上治疗 PD 的方法并未出现。药物与手术治疗仅仅能缓解患者的症状,难以彻底地治疗 PD。一种名为细胞治疗的方法通过向患者脑内移植细胞修复受损 DA 神经元为 PD 的治疗提供了新的方向。本文通过对 PD 的发病机制和治疗方法进行综述,旨在在 PD 的治疗提供新的思路。

**关键词:** 帕金森病;发病机制;细胞治疗;干细胞;星形胶质细胞

**中图分类号:** R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2024)01-0124-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.021

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是第二大神经退行性疾病,在过去的 30 年中,其患病率明显增加,预计在未来的 30 年中会持续增长<sup>[1]</sup>。PD 患者的临床表现主要为运动迟缓、静止性震颤、姿势步态异常及睡眠障碍等。随着时间的推移,神经递质水平降低,氧化应激、线粒体功能障碍和蛋白质稳态紊乱使 PD 患者的症状逐步加深<sup>[2]</sup>。其主要的发病部位在黑质和纹状体,主要的病理变化为脑中黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡和形成了路易小体(Lewy body, LBs),由此而引起纹状体 DA 含量急剧下降而导致患者出现一系列神经性疾病。目前没有 PD 确切的致病原因与发病机制,大量文献表明该疾病与遗传和环境等因素联系密切。氧化应激、蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍和神经炎症等多种机制的学说受到大众认可<sup>[3]</sup>。据流行病学调查发现,年龄 >65 岁的 PD 患者中急剧上升到 80% 以上,年龄在 55~79 岁之间的发病率近似呈现指数型增长<sup>[4]</sup>。PD 的患病率正在持续增长,且随年龄的增加患病率不断上升<sup>[5]</sup>。治疗 PD 的方法多种多样,包括手术治疗、药物治疗、物理治疗和细胞治疗等,但目前尚无根治 PD 的方法。为了给 PD 患者提供更合理的治疗方案,深入了解 PD 的发病机制就显得至关重要,本文从分析 PD 的发病机制入手,对 PD 的治疗方法进行综述,现报道如下。

### 1 PD 机制

1.1 氧化应激 氧化应激是由于机体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放与抗氧化作用清除 ROS 之间失衡所造成。ROS 是分子中含氧且生物活性很高的物质,具有强氧化性,可引起细胞膜、脂质、蛋白质、mtDNA 等氧化损伤,其中 DA 神经元主要成分是不饱和脂肪酸,因此更容易受到 ROS 的氧化损伤作用<sup>[6]</sup>。一般情况下,抗氧化系统能清除单胺氧化酶(MAO)催化 DA 进行氧化脱氨代谢所产生的过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。但是在氧化应激时,DA 可通过很多途径进行氧化代谢,产生大量 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>),且黑质部 Fe<sup>2+</sup> 可将其产物催化生成羟基自由基(·OH),其毒性作用更强,能降低黑质线粒体呼吸链的复合物 I (complex I) 活性,使抗氧化物(特别是谷胱甘肽)消失,从而导致自由基无法被清除。自由基对 DA 神经元具有很强的毒性作用,能直接氧化破坏神经膜类脂或 DA 神经元等,最终导致 DA 神经元变性死亡<sup>[7]</sup>。虽然目前 PD 的发病机制尚未完全阐述清楚,但氧化应激参与 PD 的形成已经被越来越多的人接受,抗氧化疗法治疗 PD 也成为科研工作者的研究方向之一<sup>[8]</sup>。

1.2 线粒体功能障碍 线粒体功能障碍引起神经功能障碍主要是因为其产生的 ROS 有氧化损伤作用。由于脑组织主要是不饱和脂肪酸参与形成,且饱和脂肪酸非常容易受到 ROS 的损伤,但 DA 神经元增殖能力很差,当 DA 神经元发生神经退行性变化而变性死亡后很难得到补充,使得氧化应激反应的损伤作用进一步加重<sup>[9-10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,存在大量基因与 PD

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82371382);安徽省高校自然科学研究重点项目(2022AH051434);蚌埠医科大学国家自然科学基金孵育青年项目(2023byfy007)

**第一作者:** 叶文豪,大学生,研究方向:动物细胞与分子生物学, E-mail: 341158395@qq.com

**通讯作者:** 文河保,讲师,研究方向:干细胞诱导分化与移植治疗, E-mail: hebao\_wen@126.com

患者中线粒体的功能相关,其具体涉及线粒体自噬、凋亡、钙离子平衡等。

1.3 蛋白质异常聚集 PD的典型的病理变化是LBs的形成,而 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -Syn)是LBs的主要组成成分<sup>[12]</sup>。研究表明<sup>[13]</sup>, $\alpha$ -Syn在PD发病过程中发挥着不可忽视的作用,主要涉及聚集形成LBs,造成线粒体功能障碍,毒性作用,炎症反应等。目前对 $\alpha$ -Syn的机制尚不明确,深入对 $\alpha$ -Syn的研究有助于为PD的发病机制和治疗提供理论依据。

1.4 神经炎症 PD的发病过程中,小胶质细胞和星形胶质细胞(astrocytes, AS)会被激活,大量细胞因子和ROS释放,导致神经系统发生神经炎症,造成血脑屏障障碍,从而加重了DA神经元的死亡<sup>[14]</sup>。研究表明某些炎症转录因子也会引起PD患者发生神经炎症,如核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)会诱导促炎性细胞活化,产生并释放大促炎性因子,从而加重神经元的损伤<sup>[15]</sup>。除此之外某些相关基因也能与神经炎症密切相关,如PARKIN和PINK1是导致PD的两个隐形基因,此通道调控线粒体功能失调和线粒体自噬导致PD<sup>[16]</sup>。

PD的发病机制涉及氧化应激、蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍和神经炎症等多种机制。PD的典型症状是DA神经元变性死亡,DA神经元等脑组织主要是由不饱和脂肪酸参与形成,非常容易被ROS氧化损伤。因此,氧化应激学说越来越被大众认可,越来越多的科研工作者也开始将重心放在抗氧化治疗上。在PD发病的同时,也会伴随LB的形成、线粒体障碍等,但其具体机制并不明确,因此,深入了解其具体机制有利于对人们逐步揭开PD的发病机制,并为PD的治疗的合理的方案。

## 2 PD的治疗现状

2.1 药物治疗 目前PD的常用治疗手段是为患者补充多巴胺或辅以多巴胺受体激动剂,试图将患者脑中多巴胺恢复到正常水平,目前标准的治疗方法是内服左旋多巴(levodopa)。作为多巴胺的前驱物质,左旋多巴能够通过血脑屏障,进入到脑内残存的多巴胺神经中被多巴胺脱羧酶催化合成多巴胺,再从神经细胞中释放出来。因为PD患者脑内残存多巴胺神经元,左旋多巴才有效果,但是随着疾病的恶化,残存的多巴胺神经元的数量减少,药物的效果便会逐渐减弱。如果增加药物的使用剂量,会产生明显的副作用。因此,左旋多巴仅仅只是改善患者的症状和减轻患者痛苦,并没有保护和补充脑内受损的DA神经元,且长期服用还会给患者带来诸多严重的副作用,所以药物与神经因子注射虽能缓解症状,但不能阻止疾病的发展,无法使受损的神经元再生,也就无法从根本上治疗PD<sup>[17-18]</sup>。

2.2 手术治疗 近些年,一种具有操作简单、安全无创、无不良反应等优势深部电刺激(DBS)的新兴疗

法可以明显地缓解PD患者的疼痛。它通过向丘脑底核植入电极,给予电信号刺激来改善PD的症状。目前,接受了DBS治疗的PD患者,症状均有明显减轻,药物用量也减少。DBS虽然能减轻患者症状,但是不能治疗受损的细胞,且长期使用会出现耐受、诱发副作用等问题,医疗成本也较高<sup>[19-20]</sup>。

2.3 细胞治疗 由于传统的治疗方法只能缓解PD患者的症状,无法从根本上治疗PD。因此,补充DA神经元的细胞替代治疗,以恢复神经环路中的DA递质水平,重建中脑黑质与基底节神经环路作用机制至关重要。1979年Perlow MJ将多巴胺能神经元移植到PD大鼠的尾状核附近,PD大鼠的存活率明显提高,且轴突生长良好<sup>[21]</sup>。自此,一种名为细胞治疗的方法逐渐进入科研人员的视野,PubMed上关于PD细胞治疗的文献约8700篇,细胞疗法已被公认为是治疗PD的有效方法之一<sup>[22]</sup>。近年来,腹侧中脑组织(fVM)、诱导多能干细胞(iPSCs)、胚胎干细胞(ESCs)、神经干细胞(NSCs)、间充质干细胞(MSCs)、诱导神经元(iNs)等广泛用于细胞移植治疗。

2.3.1 fVM移植治疗PD fVM是将胎儿中脑DA神经元移植到PD患者的中脑内,从而改善PD患者的症状。LINDVALL O等<sup>[23]</sup>将fVM移植到2例PD晚期患者的特定部位,使DA神经元在脑内传递得到改善。但是移植的细胞存在存活率低、免疫排斥、伦理问题、术后并发症等问题<sup>[24]</sup>。

2.3.2 干细胞移植治疗PD 干细胞是一类具有定向分化和自我更新能力的细胞,越来越多的科研团队将其用于细胞治疗研究。由于神经元再生能力很差,而干细胞具有较强的再生能力,故通过移植干细胞来代替损失的神经元以恢复神经传递,在补充脑内DA的含量的同时,保护了残留的DA神经元,增加了DA神经元的数量,干细胞已经成为治疗PD这类细胞病变疾病的重要途径之一<sup>[25-26]</sup>。很多研究表明干细胞移植到PD模型中,能够存活且分化为DA神经元,并改善PD模型的临床症状。当前iPSCs、ESCs、MSCs、NSCs等细胞广受科研人员的欢迎。但是干细胞也存在一些不足之处:①分化形成DA神经元的效率较低,且分泌的DA递质难以满足机体的需要,存在剂量小的问题。②分化形成的DA神经元难以与宿主细胞进行正确的突触连接,且发挥作用的时间较短。③材料获取困难、伦理,移植易形成畸形瘤等问题<sup>[27]</sup>。

PD的典型病理特征是DA神经元变性损失与死亡,传统的方法只能改善患者的症状,不能治疗受损的细胞,因此不能根治PD。由于移植细胞能明显的改善患者的症状,但目前使用较广泛的干细胞存在诸多不足之处,科研工作者们尝试找出一种具有细胞获取简便、分化的DA神经元存活率高、免疫排斥小等诸多优点的细胞作为实验材料。

2.3.3 AS重编程为DA神经元治疗PD 星形胶质

细胞(astrocytes, AS)是大脑中数量最多且分布最广泛的胶质细胞,当大脑受到损伤时,AS 能够活化增殖,并且逐步分化为 DA 神经元,修复受损的脑组织,这使得神经再生医学逐渐将 AS 作为研究热点<sup>[28]</sup>。在 AS 表面存在着很多离子通道、营养因子和神经递质受体等物质,其分泌物可以影响许多神经组织的正常生理功能,同时与神经元信号的传递、神经元轴突的生长和免疫调节以及神经元内外环境的相对稳定联系密切<sup>[29]</sup>。同时 AS 可以提高神经元的存活率,向成年鼠神经干细胞中加入新生鼠 AS 共培养,发现成年鼠神经元存活率明显提高。同时,向培养基中添加神经生长因子和营养因子,神经元的再生率也会提高,这表明 AS 与神经生长因子和营养因子的生成联系密切<sup>[30]</sup>。另外,AS 与神经元同属于外胚层,具有十分接近亲缘关系,两者的转录组及表观遗传修饰在某些方面也十分接近。因此,可以在脑内直接重编程 AS 使其分化为神经元样细胞,并进一步转化为 DA 神经元,从而使丢失或变性死亡的 DA 神经元得到补充。

### 3 总结与展望

PD 作为发病率仅次于阿尔兹海默症的第二大神经退行性疾病,其研究进展备受大众的关注。PD 的发病机制尤为复杂,目前公认的几种学说有氧化应激、蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍和神经炎症等。线粒体产生的 ROS 是造成神经元氧化损伤的主要原因,越来越多的科研人员认为氧化应激与 PD 的发生联系密切。PD 在发病过程中,大量的胶质细胞会被激活并释放细胞因子和活性氧等物质引起神经炎症,其典型病理变化为形成 LBs。因此,深入了解神经炎症和 LBs 的形成也有助于为 PD 的机制提供依据。常规的药物仅能减轻 PD 患者的症状,不能达到根治 PD 的目的;DBS 虽然可以减轻患者的疼痛,但是存在许多不良反应,且长期治疗会医疗成本过高。向受损区域移植细胞修复受损的神经元来治疗 PD 无疑是最有前景的方法之一,fVM 移植治疗临床实验中证实了通过移植 DA 神经元是治疗 PD 的有效途径。干细胞在给细胞治疗带来了新的希望,但是伦理、排斥等仍是急需解决的问题。星形胶质细胞与神经元均来源于外胚层,亲缘关系较近,为细胞治疗提供了新的材料来源。相信随着生物医学和科学技术的不断发展,科研人员将逐步揭示 PD 的发病机制,制定出最适合的治疗方案,提高 PD 患者的生活水平。

#### 参考文献:

[1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.

[2] RAZA C, ANJUM R, SHAKEEL N U A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies[J]. *Life Sci*, 2019, 226: 77-90.

[3] 吴彩葵. 帕金森病发病机制及诊断、治疗和预防研究的进

展分析[J]. *中外医疗*, 2021, 40(6): 192-194.

- [4] ZHU B, YIN D, ZHAO H, et al. The immunology of Parkinson's disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 659-672.
- [5] 张硕, 高健, 姜立刚. 帕金森病患病率及相关因素的流行病学研究现状[J]. *吉林医药学院学报*, 2021, 42(6): 437-439.
- [6] IMBRIANI P, MARTELLA G, BONSI P, et al. Oxidative stress and synaptic dysfunction in rodent models of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 173: 105851.
- [7] ZHANG S, WANG R, WANG G. Impact of Dopamine Oxidation on Dopaminergic Neurodegeneration[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 945-953.
- [8] 黄婷芸, 黄南渠, 保玉心. Keap1/Nrf2/ARE 信号通路及激活剂在帕金森病研究中的进展[J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(5): 520-528, 536.
- [9] DONG J, ZHANG X, WANG S, et al. Thymoquinone prevents dopaminergic neurodegeneration by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 615598.
- [10] FÃO L, MOTA S I, REGO A C. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 54: 100942.
- [11] 刘倚体, 陈永平, 郭晓燕. 线粒体相关基因在帕金森病中的作用及靶向治疗的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2023, 23(6): 445-450.
- [12] CHOONG C J, MOCHIZUKI H. Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease[J]. *Neuropathology*, 2022, 42(2): 93-103.
- [13] 孙胜男, 肖琪, 范丽珊, 等.  $\alpha$ -突触核蛋白与帕金森病的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(8): 1201-1205.
- [14] 郝梦蝶, 郑伊桐, 张利杰, 等. 血脑屏障与帕金森病的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2023, 30(3): 325-328.
- [15] PAJARES M, I ROJO A, MANDA G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1687.
- [16] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1): 1-12.
- [17] BLESA J, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 155.
- [18] SCHNEIDER R B, IOURINETS J, RICHARD I H. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2017, 7(6): 365-376.
- [19] COMBS H L, FOLLEY B S, BERRY D T R, et al. Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in parkinson's disease: a Meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25(4): 439-454.
- [20] ROSSI M, BRUNO V, ARENA J, et al. Challenges in PD patient management after DBS: a pragmatic review[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(3): 246-254.

(下转第 136 页)

- vical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: individual application of SHAP[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(26): 897596.
- [22] JIN P L, CHEN J F, DONG Y P, et al. Ultrasound-based radiomics nomogram combined with clinical features for the prediction of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13(19): 993564.
- [23] ZHOU S C, LIU T T, ZHOU J, et al. An ultrasound radiomics nomogram for preoperative prediction of central neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(4): 1591.
- [24] MEDAS F, CANU G L, CAPPELLACCI F, et al. Prophylactic central lymph node dissection improves disease-free survival in patients with intermediate and high risk differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis on 399 patients[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1658.
- [25] PARK V Y, HAN K, KIM H J, et al. Radiomics signature for prediction of lateral lymph node metastasis in conventional papillary thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227315.
- [26] TONG Y Y, ZHANG J W, WEI Y, et al. Ultrasound-based radiomics analysis for preoperative prediction of central and lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a multi-institutional study[J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1): 82.
- [27] TONG Y Y, LI J, HUANG Y X, et al. Ultrasound-based radiomic nomogram for predicting lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(12): 1675-1684.
- [28] CAO J J, ZHU X L, SUN Y R, et al. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations predicts the poor curative effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3470-3481.
- [29] EHLERS M, SCHMIDT M, MATTES-GYORGY K, et al. BRAFV600E and BRAF-WT specific antitumor immunity in papillary thyroid cancer[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(12): 852-858.
- [30] YOON J H, HAN K, LEE E, et al. Radiomics in predicting mutation status for thyroid cancer: a preliminary study using radiomics features for predicting BRAF<sup>V600E</sup> mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e228968.
- [31] WANG Y G, XU F J, AGYEKUM E A, et al. Radiomic model for determining the value of elasticity and grayscale ultrasound diagnoses for predicting BRAF<sup>V600E</sup> mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13(22): 872153.
- [32] TANG J J, JIANG S J, MA J J, et al. Nomogram based on radiomics analysis of ultrasound images can improve preoperative BRAF mutation diagnosis for papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13(19): 915135.
- [33] PARK V Y, HAN K, LEE E, et al. Association between radiomics signature and disease-free survival in conventional papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4501.
- [34] ZHANG L Y, WANG Y M, PENG Z Y, et al. The progress of multimodal imaging combination and subregion based radiomics research of cancers[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3458-3469.
- [35] PAN Y, LEI X J, ZHANG Y C. Association predictions of genomics, proteomics, transcriptomics, microbiome, metabolomics, pathomics, radiomics, drug, symptoms, environment factor, and disease networks: a comprehensive approach[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 441-461.

收稿日期: 2023-11-03; 修回日期: 2023-12-29

(上接第 126 页)

- [21] FAN Y, WINANTO, NG S Y. Replacing what's lost: a new era of stem cell therapy for Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 2.
- [22] CHA Y, PARK T Y, LEBLANC P, et al. Current status and future perspectives on stem cell-based therapies for Parkinson's disease[J]. *J Mov Disord*, 2023, 16(1): 22-41.
- [23] LINDVALL O, BRUNDIN P, WIDNER H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease[J]. *Science*, 1990, 247(4942): 574-577.
- [24] GUO X, TANG L, TANG X. Current Developments in Cell Replacement Therapy for Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2021, 463: 370-382.
- [25] TRIST B G, HARE D J, DOUBLE K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031.
- [26] IKEHARA S, LI M. Stem cell transplantation improves aging-related diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2014, 2: 16.
- [27] SONNTAG K C, SONG B, LEE N, et al. Pluripotent stem cell-based therapy for Parkinson's disease: current status and future prospects[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 168: 1-20.
- [28] SIMS N R, YEW W P. Reactive astrogliosis in stroke: Contributions of astrocytes to recovery of neurological function[J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 88-103.
- [29] GILBERT E A B, LAKSHMAN N, LAU K S K, et al. Regulating endogenous neural stem cell activation to promote spinal cord injury repair[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 846.
- [30] WANG H, KEEPERS B, QIAN Y, et al. Cross-lineage potential of Ascl1 uncovered by comparing diverse reprogramming regulatomes[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(10): 1491-1504. e9.

收稿日期: 2023-10-11; 修回日期: 2023-11-13