

小续命汤调节脂质代谢与防治阿尔茨海默病研究进展*

赵悦¹ 毛敬洁^{1,2#} 林如辉^{1,2} 胡海霞^{1,2} 曾建伟^{1,2}

(1 福建中医药大学中西医结合研究院 福州 350122;

2 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室 福建福州 350122)

关键词:小续命汤;脂质代谢;阿尔茨海默病;综述

中图分类号:R749.16

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.05.039

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 的发生、发展与体内的脂质含量及其代谢产物改变有关^[1]。文献报道小续命汤含有芍药苷、黄芩苷、升麻苷、防己诺林碱、5-O- 甲基维斯阿米醇苷、粉防己碱等多种抗氧化成分,能够作用于胆碱能系统和炎症相关通路等 AD 的重要治疗靶点,提高 β - 淀粉样蛋白 ($A\beta$)、谷氨酸或过氧化氢损伤的 AD 细胞模型的细胞活力,抑制 β - 分泌酶等 $A\beta$ 生成过程中的关键酶活性,达到治疗 AD 的作用^[2]。现代药理研究发现,小续命汤含有姜酚、麻黄碱、川芎嗪、苦杏仁苷、黄芩苷、甘草酸等调节脂质代谢的有效成分。我们从小续命汤纠正脂质代谢紊乱可用于防治 AD 的角度出发,归纳整理复方小续命汤及其方中单味药调节脂质代谢的文献研究,从小续命汤 - 脂质代谢 -AD 三方关系延伸小续命汤治疗 AD 的理论依据。现报道如下:

1 小续命汤防治 AD 中医理论基础及现代药理研究

小续命汤首载于唐代孙思邈的《备急千金要方》,因治疗中风效果显著,遂冠以“续命”之名,被历代医家推崇为“诸汤之最要,治风之首剂”^[3]。中医理论认为“脑为诸阳之会”,“高巅之上,唯风可到”。小续命汤作为治风剂之首,被认为是中风开通玄府之方药而广泛应用。“玄府”是指幽远深奥难见、至微至小、作用玄妙、遍布机体各处的一种微观孔隙结构,以流通气液,渗灌血气,运转神机,开阖通达畅利为主要功能特点。以院士王永炎为代表的当代中医学者认为,AD 的基本病机为玄府郁滞、气血不通、伏邪阻于脑络,神机不遂^[4]。头者,百神所聚。人脑内玄府密布,与主宰神志、运转神机等功能密切相关。小

续命汤组方中麻黄、桂枝、防风、防己、杏仁开宣腠理,疏通玄府;人参、甘草、芍药、川芎、益气活血,调畅血行;附子、生姜扶阳益正,辛温解表,鼓邪外出;黄芩清宣郁热、防辛温太过。诸药合用,共奏开通玄府、益气温阳活血、运转神机的功效^[5]。

药理学研究者采用液相色谱质谱法 (LC-MS) 对小续命汤抗 AD 有效成分进行鉴定发现,芍药苷、升麻苷、黄芩苷、5-O- 甲基维斯阿米醇苷、防己诺林碱与粉防己碱等有效成分具有抗 AD 的作用^[6]。网络药理学研究表明,小续命汤主要通过千层纸素 A、三裂鼠尾草素、汉黄芩素、芫花素、防己诺林碱等组分,作用于环氧合酶 -2、雌激素受体 α 、乙酰胆碱酯酶、 β 位淀粉样蛋白前体蛋白切割酶 1 (BACE1) 等与炎症反应、胆碱能系统和 $A\beta$ 生成密切相关的上下游蛋白,发挥治疗 AD 的功效^[7]。课题组前期实验发现小续命汤可通过减轻 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠海马区 $A\beta$ 斑块沉积和星形胶质细胞的激活,改善模型小鼠学习记忆障碍^[8]。

AD 的发病机制复杂,脂质代谢紊乱是其病机假说之一^[1]。载脂蛋白 E (ApoE) 在脑组织中,主要参与突触可塑性相关膜的重塑,促进脂质的运输和再分布。其中 ApoE4 基因型通过影响神经元低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 的作用,增加 $A\beta$ 寡聚体和 Tau 蛋白异常磷酸化,是散发性又称迟发型 AD 的主要原因,约 96% 的 AD 患者属于与 ApoE 等位基因型发病相关的散发型^[9]。虽然他汀类降脂药物的临床应用可降低 AD 发病率,但其增加糖尿病及肌病患病概率也备受争议^[10]。

二十多年前,小续命汤已被发现在纠正脂质代

* 基金项目:福建中医药大学校管课题 (NO.X2020002- 重点)

通信作者:毛敬洁, E-mail: maojingjie@fjtcu.edu.cn

谢紊乱方面有作用^[11]。伴随着对中药研究的深入,不断有文献显示复方小续命汤及方中单味药具有调节脂质紊乱的功效,笔者整理相关文献,为中药治疗 AD 深入研究提供思路。

2 小续命汤全方调节脂质代谢研究现状

慢性脑缺血 (CCD) 是血管性认知障碍和 AD 的一大诱因。Jia 等^[12]通过靶向脂质组学分析发现,双侧颈动脉持久性结扎 (2VO) 模型大鼠血浆、脑组织脂质变化明显,经小续命汤治疗后,神经鞘脂 (特别是长酰基链和总神经酰胺)、甘油磷脂和甘油酯等脂质改变显著,并且脑组织中脂质水平恢复效果优于血浆组织。

动脉粥样硬化是机体内脂质代谢紊乱的结果,基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 广泛参与脂质代谢紊乱疾病 - 动脉粥样硬化的疾病过程。AD 高危人群 ApoE4 携带者周细胞分泌大量 MMP-9,经环孢素 A 结合蛋白 (CypA) 激活后,阻碍周细胞正常功能,破坏血管内皮结构完整性,损伤血脑屏障 (BBB),影响大脑脂质代谢,阻碍 BBB 清除 A β ,诱导神经元死亡和丧失,加速早期 AD 的病理发展^[13]。2013 年 Lan 等^[14]报道,小续命汤可以通过阻断 MMP-9、MMP-2 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,减少其在脑区的分布,减轻毛细血管周围组织水肿,修复 BBB,维持毛细血管内皮细胞等超微结构完整性,显著改善模型大鼠的行为学能力与神经功能。

胆固醇代谢紊乱是高脂血症和 AD 主要病机,胆固醇转运与学习和记忆密切相关,早在 1996 年关建红等^[15]证实小续命汤可降低高脂饮食鹌鹑的总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 水平;降低高脂模型大鼠血液中 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和载脂蛋白 B100 水平,提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 A₁ (ApoA₁) 和 ApoA/B 比值^[15]。有研究者通过对大鼠肝组织检测发现小续命汤能调节大鼠肝脏的低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因表达,肝功能与胆固醇代谢紧密关联,胆固醇需在肝细胞内转化为胆汁酸或者游离胆固醇,此研究从基因层次佐证小续命汤促进胆固醇代谢的作用^[16]。

3 小续命汤中单味药调节脂质代谢的研究进展

小续命汤组方中有大量单味中药被证实含有调

节脂质的有效成分,其中有文献报道的如下:生姜,为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎。有效成分姜酚被报道,可平衡因高脂饮食改变的肠道菌群,提高双歧杆菌数量,并通过降低转录因子胆固醇调节元件结合蛋白 -1c (SREBP-1c) 及过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、脂肪酸合成酶 (FAS) 的表达,提高脂肪酸代谢率^[17]。胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7A1) 是肝脏中胆汁酸合成的关键酶,Lei 等^[18]发现,姜酚和姜精提取物 (GSE) 通过上调仓鼠肝脏 CYP7A1,促进胆固醇分解,增加胆汁酸的代谢,抑制仓鼠血浆和肝脏中胆固醇吸收,延缓动脉斑块形成。de Las Heras^[19]认为生姜有益于参与糖脂代谢的肝脏因子,对高脂饮食大鼠有降血脂和胰岛素增敏功效。麻黄,为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf、中麻黄 *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Mey. 或木贼麻黄 *Ephedra equisetina* Bge. 的干燥草质茎。麻黄碱通过 PI3K/AKT 通路保护海马神经元,减少神经细胞凋亡,显著降低白介素 -6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 水平,增强学习记忆和空间定向能力^[20]。麻黄碱能影响脂肪细胞代谢,麻黄非生物碱同样可以改善脂质代谢,在最大耐受剂量下使用比麻黄碱更加安全,在治疗高脂血症方面具有一定的潜力^[21]。麻黄甲醇提取物通过调节 DNA 修复和能量代谢相关基因和蛋白的表达,对小鼠高脂血症具有预防作用^[22]。芍药,为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。有研究证明,芍药苷可通过 GALNT2-ANGPTL3-LPL 通路下调 ANGPTL3 表达,上调 GALNT2、LPL 表达,保护神经,改善认知障碍;同时升高血浆 HDL-C 水平,下调 LDL-C、TC、TG、丙二醛 (MDA) 和 8-异前列腺素 (8-isoprostane) 水平,显著降低 ApoE 缺陷小鼠血脂,增强抗氧化及抗动脉粥样硬化的功能^[23]。高脂喂养的模型大鼠经过白芍总苷治疗后,变性的肝脏脂肪细胞数量及胞内脂滴减少,血清中 TC、TG、LDL-C 含量降低并显著增加 HDL-C 含量,抑制炎症反应、降低氧化应激损伤,在一定程度上减少动脉粥样硬化引发的炎症反应和 A β 的生成^[24]。人参,为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根或根茎。人参总皂苷既可以通过减少海马神经元细胞损伤,改善 AD

模型鼠认知障碍^[25],又可通过调整肠道菌群改变降低血脂水平^[26]。PPAR γ 是一种依赖配体激活的转录因子,参与脂肪细胞的分化并调控脂肪酸的代谢。PPAR γ 激动剂防止 A β 的产生与沉淀,预防神经炎症,保护神经元,降低 AD 的患病风险^[27]。人参皂苷 CK 通过提高关键蛋白 PPAR γ 的表达,呈剂量依赖性抑制脂肪细胞肥大,降低 TG 抑制巨噬细胞的迁移,阻止核因子 - κ B (NF- κ B) 的激活,达到减少脂质沉积,缓解肥胖症中产生的炎症反应,改善 AD 模型小鼠认知功能^[28]。黄芩,是唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,其有效成分汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷等具有保护神经,改善认知的作用^[29]。汉黄芩素可通过调控脂代谢关键酶活性,抑制脂质合成,增加脂质氧化代谢,防治高脂血症^[30]。黄芩素可降低营养性肥胖模型大鼠体质量,显著改善大鼠血脂和肝脏脂质水平^[31]。黄芩苷可以降低 ApoE-/- 小鼠血清中血脂水平和动脉粥样硬化斑块中 MMP-9 表达,具有稳定动脉粥样硬化斑块作用^[32]。川芎,为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. (或 *Ligusticum wallichii* Franch.) 的干燥根茎。在 PPAR γ 介导下,川芎有效成分欧当归内酯 A 通过活化 α -分泌酶,有效提高 β 淀粉样前体蛋白 (APP) 非淀粉样降解途径效率,竞争性排斥 β -分泌酶生成,有效对抗脑内 A β 累积,同时抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化,明显改善 APP/PS1 转基因小鼠的认知功能^[33]。川芎有效成分阿魏酸被认为通

过减少 A β 1-40,抑制小胶质细胞合成致炎因子,从而改善 AD 患者的认知水平^[34]。潘奕鸥等^[35]通过对 ob/ob 小鼠不同维度指标的分析,表明阿魏酸可通过降低 SOD 的基因表达,减少不饱和脂肪酸的合成,降低血脂。杏仁,为蔷薇科植物山杏 (苦杏) *Prunus armeniaca* L.var.*ansu* Maxim.、西伯利亚杏 (山杏) *Prunus sibirica* L.、东北杏 *Prunus mandshurica* (Maxim.)Koehne 或杏 *Prunus armeniaca* L.的干燥成熟种子。有效成分苦杏仁苷除通过抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 具有神经保护作用外^[36],还可降低 ApoE-/-、LDLR-/- 小鼠 TC 和 LDL 水平,升高 HDL 水平,调节小鼠的脂质含量,抑制致炎因子分泌,防治动脉粥样硬化^[37]。另外杏仁中杏仁肽也被报道具有辅助调节血浆脂质的功效^[38]。甘草,为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat.或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L.的干燥根。有效成分甘草酸可提高线粒体三磷酸腺苷 (ATP) 酶活性,减轻脂质过氧化反应,抑制神经细胞凋亡,降低乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性,改善认知障碍,下调肝脏 LPL 表达,升高 HDL,有效改善血脂异常,减少脂质沉积,延缓组织脂肪变性^[39]。作为 PPAR γ 的潜在激动剂,甘草酸通过降低循环应激激素,恢复糖异生酶活性,提高肌肉脂质摄取,逆转高热量饮食诱导的糖脂代谢紊乱,维持脂质和葡萄糖代谢稳态^[40]。小续命汤中单味药具有调节脂质代谢的成分及文献出处见表 1。

表 1 小续命汤调节脂质的有效成分

组成药物及拉丁名	调节脂质有效成分	作者及文献出处
生姜 <i>Rhizoma Zingiberis Recens</i>	姜酚	李娅雯 ^[17] ,食品科学,2021 Lei L ^[18] , Journal of agricultural and food chemistry, 2014
麻黄 <i>Herba Ephedrae</i>	麻黄碱,麻黄非生物碱	Fan Y ^[21] , Experimental and therapeutic medicine, 2015 孙伟 ^[26] ,中成药,2020
人参 <i>Radix Ginseng</i>	人参总皂苷,人参皂苷 CK	Wang B ^[28] , Microb Pathog, 2021
芍药 <i>Radix Paeoniae Alba</i>	芍药苷,白芍总苷	王晓纲 ^[24] ,中国循证心血管医学杂志,2017
黄芩 <i>Radix Scutellariae</i>	黄芩素,汉黄芩素	李恒华 ^[31] ,重庆中草药研究,2017
川芎 <i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>	川芎嗪,欧当归内酯 A 阿魏酸	Qu X ^[33] , NEUROTHERAPEUTICS, 2021 潘奕鸥 ^[35] ,动物营养学报,2016
杏仁 <i>Semen Armeniacae Amarum</i>	苦杏仁苷,杏仁肽,杏仁蛋白	于兰兰 ^[38] ,食品安全质量检测学报,2020
甘草 <i>Radix Glycyrrhizae</i>	甘草酸	Cheng HS ^[40] , Nutrition, 2016

4 小结

综上所述,尽管已有多方研究阐明小续命汤具

有抗 AD,保护神经的功用,但鲜见基于脂质代谢紊乱病机论证这一功效的报道。他汀类西药可以调节

血脂,改善 AD 患者的认知障碍^[4],然而其副作用不容忽视,因此深入发掘小续命汤调节脂质代谢防治 AD 的功用,意义重大。综述从小续命汤-脂质代谢-AD 的角度抛砖引玉,以期待更多基础研究的出现,拓展小续命汤在临床上的新功用。

参考文献

[1]Cho YY,Kwon OH,Chun g S.Preferred endocytosis of amyloid precursor protein from cholesterol-enriched lipid raft microdomains [J].Molecules,2020,25(23):5490.

[2]申艳佳,庞晓丛,张宝月,等.复方小续命汤防治阿尔茨海默病的物质基础研究[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):716-717.

[3]唐·孙思邈著,焦振廉等校注.备急千金要方[M].北京:中国医药科技出版社,2011.126.

[4]张子洋,常富业.浅识气液理论在阿尔茨海默病中的治疗思路[J].中华中医药学刊,2014,32(2):256-258.

[5]崔金涛,柳健雄.从“开玄府,透伏邪”探讨小续命汤治疗中风[J].四川中医,2014,32(2):44-46.

[6]王月华,杜冠华.复方小续命汤抗 AD 有效成分组研究[J].中成药,2005,27(9):993-996.

[7]Shen Y,Zhang B,Pang X,et al.Network pharmacology-based analysis of Xiao-Xu-Ming decoction on the treatment of alzheimer's disease [J].Front Pharmacol,2020,11:595254.

[8]毛敬洁,陈亚萍,林如辉,等.小续命汤对 APP/PS1 转基因鼠海马区 Aβ、GFAP 蛋白的影响及其行为学分析[J].康复学报,2016,26(4):28-33.

[9]Yamazaki Y,Zhao N,Caulfield TR,et al.Apolipoprotein E and alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies [J].Nat Rev Neurol,2019,15(9):501-518.

[10]Mach F,Ray KK,Wiklund O,et al.Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract [J].Eur Heart J,2018,39(27):2526-2539.

[11]关建红,王世民.小续命汤降脂作用初探[J].山西医药杂志,1996,40(4):51-52.

[12]Jia Z,Tie C,Wang C,et al.Perturbed lipidomic profiles in rats with chronic cerebral ischemia are regulated by Xiao-Xu-Ming decoction [J].Front Pharmacol,2019,10:264.

[13]Montagne A,Nikolakopoulou AM,Huuskonen MT,et al.APOE4 accelerates advanced-stage vascular and neurodegenerative disorder in old Alzheimer's mice via cyclophilin A independently of amyloid-β[J].Nat Aging,2021,1(6):506-520.

[14]Lan R,Xiang J,Wang G,et al.Xiao-Xu-Ming decoction protects against blood-brain barrier disruption and neurological injury iduced by cerebral ischemia and reperfusion in Rats [J].Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013:629782.

[15]关建红,王世民,杨文珍.小续命汤对大鼠高脂血症的影响[J].中药药理与临床,1996(3):13-14,17.

[16]武伟.中药调脂续命饮调脂作用及其对肝脏 LDLR 基因表达的影响[D].太原:山西医科大学,2003.

[17]李娅雯,李旭升,袁洋冰,等.姜酚减肥降脂机制研究进展[J].食品科学,2021,43(5):356-362.

[18]Lei L,Liu Y,Wang X,et al.Plasma cholesterol-lowering activity of gingerol- and shogaol-enriched extract Is mediated by increasing sterol excretion[J].J Agric Food Chem,2014,62(43):10515-10521.

[19]de Las Heras N,Valero-Munoz M,Martín-Fernández B,et al. Molecular factors involved in the hypolipidemic- and insulin-sensitizing effects of a ginger (zingiber officinale roscoe) extract in rats fed a high-fat diet[J].Appl Physiol Nutr Metab,2017,42(2):209-215.

[20]Huang L,Zhao B,Li Q,et al.Ephedrine alleviates middle cerebral

artery occlusion-ind uced neurological deficits and hippocampal neuronal damage in rats by activating PI3K/AKT signaling pathway [J].Bioengineered,2021,12(1):4136-4149.

[21]Fan Y,Li J,Yin Q,et al.Effect of extractions from ephedra sinica stapf on hyperlipidemia in mice[J].Exp Ther Med,2015,9(2):619-625.

[22]Lee SE,Lim C,Lim S,et al.Effect of ephedrae herba methanol extract on high-fat diet-induced hyperlipidaemic mice [J].Pharm Biol, 2019,57(1):676-683.

[23]Xiao HB,Liang L,Luo ZF,et al.Paeoniflorin regulates GALNT2-ANGPTL3-LPL pathway to attenuate dyslipidemia in mice [J].Eur J Pharmacol,2018,836:122-128.

[24]王晓纲,孙新鑫,王世杰,等.白芍总苷对大鼠动脉粥样硬化的保护作用及其机制研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(3):273-276.

[25]张国双,王志涛,赵琦,等.人参总皂苷对 β- 淀粉样蛋白 25~35 诱导的海马神经细胞毒性的保护作用[J].中国老年学杂志,2016,36(18):4438-4439.

[26]孙伟,许桂凤,唐小杭,等.人参总皂苷对高脂模型小鼠的降血脂作用[J].中成药,2020,42(7):1726-1731.

[27]Bonet-Costa V,Herranz-Pérez V,Blanco-Gandía M,et al.Clearing Amyloid-β through PPARγ/ApoE Activation by Genistein is a Treatment of Experimental Alzheimer's Disease[J].J Alzheimer's Dis, 2016,51(3):701-711.

[28]Wang B,Dong J,Xu J,et al.Ginsenoside CK inhibits obese insulin resistance by activating PPARγ to interfere with macrophage activation[J].Microb Pathog,2021,157:105002.

[29]刘骥飞,苏刚,高娟,等.黄芩素神经保护作用机制的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2019,35(21):2773-2776.

[30]杨波,周承志,张道亮,等.汉黄芩素对高脂血症小鼠的保护作用[J].医药导报,2014(10):1310-1313.

[31]李恒华,黄崇刚,黄文涛,等.黄芩素对实验性肥胖大鼠减肥降脂作用的初步研究[J].重庆中草药研究,2017(1):34-37.

[32]刘小军,万招飞,王新宏,等.黄芩苷对 ApoE 基因敲除小鼠早期动脉粥样斑块中 MMP-9 表达的影响[J].陕西医学杂志,2015,44(4):387-389.

[33]Qu X,Guan P,Han L,et al.Levistolide a attenuates alzheimer's pathology through activation of the PPARγ pathway [J]. Neurotherapeutics,2021,18(1):326-339.

[34]孟锐,陈逸青,陈勤.阿魏酸对痴呆小鼠脑内胶质细胞活化与炎性细胞因子表达的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(1):50-53.

[35]潘奕鸣,王薇薇,李爱科,等.阿魏酸对 ob/ob 小鼠脂肪沉积及腹脂脂肪酸组成的影响[J].动物营养学报,2016,28(7):2140-2146.

[36]Vahedi-Mazdabadi Y,Karimpour-Razkenari E,Akbarzadeh T,et al. Anti-cholinesterase and neuroprotective activities of sweet and bitter apricot kernels (prunus armeniaca L.)[J].Iran J Pharm Res,2020,19(4):216-224.

[37]Lv J,Xiong W,Lei T,et al.Amygdalin ameliorates the progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J].Mol Med Rep, 2017,16(6):8171-8179.

[38]于兰兰,陈宇涵,刘伟,等.杏仁肽对高脂血症大鼠辅助降血脂的功能研究[J].食品安全质量检测学报,2020,11(21):7849-7854.

[39]Eu CH,Lim WY,Ton SH,et al.Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression,insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats [J].Lipids Health Dis, 2010,9:81.

[40]Cheng HS,Yaw HP,Ton SH,et al.Glycyrrhizic acid prevents high calorie diet-induced metabolic aberrations despite the suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression[J].Nutrition, 2016,32(9):995-1001.

[41]van der Kant R,Langness VF,Herrera CM,et al.Cholesterol metabolism is a druggable axis that independently regulates Tau and amyloid-β in iPSC-Derived Alzheimer's disease neurons[J].Cell Stem Cell,2019,24(3):363-375.

(收稿日期: 2021-12-09)