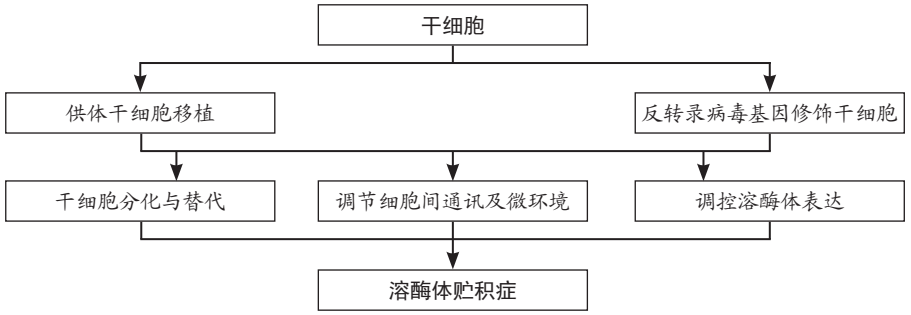
干细胞调控溶酶体功能治疗溶酶体贮积症

李怡文[1]，刘飞祥[2]，张运克[1, 2]

https://doi.org/10.12307/2026.508
采用日期：2024-12-31
修回日期：2025-03-05
在线日期：2025-03-19
中图分类号：
R459.9；R318；R589.3
文章编号：
2095-4344(2026)01-00145-08
文献标识码：A

文章快速阅读： 干细胞调控溶酶体功能治疗溶酶体贮积症



文题释义：

溶酶体：是细胞内的一种重要细胞器，内部含有多种酸性水解酶，能够在酸性环境下高效地分解蛋白质、核酸、多糖等生物大分子。溶酶体的主要功能包括消化和降解细胞内外的物质，清除细胞内的废弃物和有害物质，以及在免疫系统中摄取和降解病原体，此外还能调节细胞内的pH值和离子平衡，维持细胞内部的稳定环境。这些功能使得溶酶体在细胞代谢过程中发挥着关键作用。

溶酶体贮积症：是一组罕见的遗传性代谢疾病，由于基因突变导致溶酶体中有关酸性水解酶缺陷，使得机体内相应的生物大分子(如核酸、蛋白质、脂质等)不能正常降解而在溶酶体中贮积。这些贮积物会引起细胞、组织及器官的功能障碍，进而引发多种系统的病变，临床表现多样且复杂，可涉及肾脏、神经、血液、心血管、皮肤等多个系统，从婴幼儿到成年人均可能发病。

摘要

背景：溶酶体贮积症是一组罕见的遗传代谢疾病，发病机制复杂，常导致细胞、组织及器官功能障碍，目前的治疗方法具有一定局限性。干细胞移植作为一种新兴的治疗方法，为溶酶体贮积症患者提供了新的选择。

目的：综述干细胞调控溶酶体治疗溶酶体贮积症的作用机制，探讨中医药治疗此类疾病的可行性，为干细胞及中医药治疗溶酶体贮积症提供新的思路。

方法：以“stem cells，lysosomal storage disease，lysosome” 为英文检索词，以“干细胞，溶酶体贮积症，溶酶体”为中文检索词，检索中国知网、PubMed数据库2010−2024年的相关文献，最终纳入78篇文献进行综述分析。

结果与结论：①干细胞调控溶酶体治疗溶酶体贮积症，主要是通过调控干细胞分化与替代、改善细胞间通讯与微环境、基因编辑增强溶酶体酶表达3个方面发挥作用；②干细胞在部分溶酶体贮积症如尼曼匹克病、黏多糖贮积症、戈谢病及异染性脑白质营养不良的治疗中取得了明显效果；③干细胞移植的程序需要进一步优化，移植后的不良反应亟待解决，基因修饰干细胞的效率和安全性也需要进一步提高，未来还需要更多中医药治疗溶酶体贮积症的相关研究，揭示中医药治疗溶酶体贮积症的相关机制。

关键词：溶酶体贮积症；溶酶体；干细胞；造血干细胞移植；中医药；中药；复方；研究进展

Regulation of lysosome function by stem cells in treatment of lysosomal storage diseases

Li Yiwen[1], Liu Feixiang[2], Zhang Yunke[1, 2]

[1]First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; [2]Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Li Yiwen, Master candidate, First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Corresponding author: Zhang Yunke, MD, Chief physician, Professor, Docotoral supervisor, Post-doctoral cooperative supervisor, First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Lysosomal storage diseases, as a group of rare genetic metabolic disorders, exhibit complex pathogenesis often leading to dysfunction of cells, tissues, and organs. Current therapeutic approaches have certain limitations. Stem cell transplantation, as an emerging treatment method, offers new options

[1] 河南中医药大学第一临床医学院，河南省郑州市 450046；[2] 河南中医药大学第一附属医院脑病科，河南省郑州市 450003

第一作者：李怡文，女，2001年生，河南省驻马店市人，汉族，在读硕士，主要从事中医药防治脑血管疾病研究。

通讯作者：张运克，博士，主任医师，教授，博士研究生导师、博士后合作导师，河南中医药大学第一临床医学院，河南省郑州市 450046；河南中医药大学第一附属医院脑病科，河南省郑州市 450003

https://orcid.org/0000-0003-1500-1535(张运克)

基金资助：国家自然科学基金项目 (81974564)，项目负责人：张运克；国家自然科学基金项目 (82104730)，项目负责人：刘飞祥；中原英才计划——科技创新领军人才项目——河南省科技厅 (224200510027)，项目负责人：张运克；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项 (HSRP-DFCTCM-2023-1-04)，项目负责人：张运克；河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZY1030)，项目负责人：张运克

引用本文：李怡文，刘飞祥，张运克 . 干细胞调控溶酶体功能治疗溶酶体贮积症 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1): 145-152.

for patients with lysosomal storage diseases.
OBJECTIVE: To review the mechanisms of action of stem cells in regulating lysosomes for the treatment of lysosomal storage diseases and explore the feasibility of traditional Chinese medicine in treating such diseases, providing new insights for the treatment of lysosomal storage diseases with stem cells.
METHODS: Relevant literature from 2010 to 2024 was searched in CNKI and PubMed databases using keywords "stem cells, lysosomal storage disease, lysosome" in English and Chinese. Ultimately, 78 articles were included for review and analysis.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) Stem cells treat lysosomal storage diseases by regulating lysosomes primarily through three aspects: regulating stem cell differentiation and replacement, improving intercellular communication and the microenvironment, and enhancing lysosomal enzyme expression through gene editing. (2) Stem cells have achieved significant effects in the treatment of some lysosomal storage diseases, such as Niemann-Pick disease, mucopolysaccharidoses, Gaucher disease, and metachromatic leukodystrophy. (3) The procedure for stem cell transplantation needs further optimization. Adverse reactions post-transplantation urgently need to be addressed, and the efficiency and safety of gene-modified stem cells also need to be further improved. In the future, more research on the treatment of lysosomal storage diseases with traditional Chinese medicine is required to reveal the relevant mechanisms for the treatment of lysosomal storage diseases with traditional Chinese medicine.
Key words: lysosomal storage diseases; lysosome; stem cells; hematopoietic stem cell transplantation; traditional Chinese medicine; Chinese herbal medicine; compound prescription; research progress

Funding: *National Natural Science Foundation of China, No. 81974564 (to ZYK); National Natural Science Foundation of China, No. 82104730 (to LFX); Central Plains Talent Program - Science and Technology Innovation Leading Talent Project - Henan Provincial Department of Science and Technology, No. 224200510027 (to ZYK); Henan Provincial "Double First-Class" Creation Discipline Traditional Chinese Medicine Scientific Research Special Project, No. HSRP-DFCTCM-2023-1-04 (to ZYK); Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Scientific Research Special Project, No. 2023ZY1030 (to ZYK)*
How to cite this article: *LI YW, LIU FX, ZHANG YK. Regulation of lysosome function by stem cells in treatment of lysosomal storage diseases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):145-152.*

0 引言 Introduction

溶酶体贮积症(lysosomal storage disease，LSDs)是一类由常染色体隐性和单基因突变，导致溶酶体水解酶和转运蛋白失活，各种物质在溶酶体和细胞质中积累底物堆积所引起的罕见遗传性代谢疾病，整体总发病率可高达1/8 000–1/5 000[1-2]。基于贮积底物的生化特性与致病基因的差异，LSDs可细化为黏多糖贮积症、糖蛋白代谢障碍症、神经鞘脂沉积症，以及涉及溶酶体膜蛋白转运异常的病症和与溶酶体相关细胞器功能障碍的疾病类型[3-4]。LSDs致病常与神经元内物质异常堆积及神经元死亡有关，临床表现多种多样，可能包括智力障碍、运动功能障碍、视力丧失、癫痫等症状，随着病情的进展，患者的神经系统功能会逐渐受损，严重影响生活质量[5]。

溶酶体作为细胞内具有单层膜囊状结构的细胞器，内含多种磷酸酶、脂酶、蛋白酶等水解酶，能够在酸性环境中非特异性降解胞内大分子物质，是细胞内消化、降解和回收的重要场所[6-7]。在LSDs中，由于溶酶体水解酶的缺乏或功能异常，导致溶酶体无法有效降解底物，进而引发一系列病理过程。因此，恢复或替代溶酶体中的关键酶成为治疗LSDs的重要策略之一。

目前，LSDs治疗策略涵盖酶替代疗法、底物减少疗法、药理伴侣及对症治疗，旨在改善患者状况[8-11]。上述疗法仅对部分疾病有效且价格高昂，长期应用易产生抗体而影响疗效。近年来，干细胞疗法在LSDs的治疗中展现出巨大潜力。干细胞具有自我更新和多向分化的能力，能够分化为多种细胞类型，包括能够替代受损溶酶体酶功能的细胞[12]。通过干细胞调控溶酶体功能，不仅可以恢复溶酶体内正常的水解酶活性，还可以改善细胞代谢和内环境稳态，为这些难治性疾病的治疗提供了新的思路。应用干细胞治疗LSDs的技术不断更新与突破，该综述以溶酶体调控作为立足点，分别论述并归纳现有研究中干细胞治疗LSDs的进展，旨在为临床治疗提供思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索时间 第一作者在2024年5月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至2024年5月。

1.1.3 检索数据库 中国知网和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 以"溶酶体贮积症，溶酶体，干细胞"检索中国知网，以"stem cells，lysosomal storage disease，lysosome"检索PubMed数据库，以"肝脾肿大，生长发育迟缓，智力低下，中医药"手工检索相关内容。

1.1.5 检索文献类型 综述研究、荟萃分析、基础研究及临床研究。

1.1.6 检索策略 中国知网和PubMed数据库检索策略，见**图1**。

1.1.7 检索文献量 共检索得到2 834篇文献，其中英文文献2 391篇、中文文献443篇。

中国知网
#1 干细胞 [篇名 / 关键词 / 摘要]
#2 溶酶体 [篇名 / 关键词 / 摘要]
#3 溶酶体贮积症 [篇名 / 关键词 / 摘要]
#4 #2 OR #3
#5 #1 AND #4

PubMed 数据库
#1 stem cells [Title/Abstract]
#2 lysosome[Title/Abstract]
#3 lysosomal storage diseases[Title/Abstract]
#4 #2 OR #3
#5 #1 AND #4

图1 | 中国知网和PubMed数据库检索策略

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①纳入干细胞通过调控溶酶体治疗LSDs相关的文献；②中医药治疗LSDs的文献；③重点纳入阐述清晰、内容丰富、具有创新性的文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究主题内容不相关的文献；②内容重复的文献；③与主题内容研究相差久远的文献。

1.3 **文献质量评估及数据提取** 经资料收集者互相评估纳入文献的有效性和适用性，通过阅读文题和摘要进行初步筛选；排除中英文文献重复性研究以及内容不相关的文献，最后纳入中文文献20篇、英文文献58篇，共78篇进行综述。文献检索流程图见**图2**。

2 结果 Results

2.1 **LSDs研究的时间脉络** 见**图3**。

2.2 **溶酶体导致LSDs的机制** 溶酶体作为细胞的"消化器官"，内含丰富的酸性水

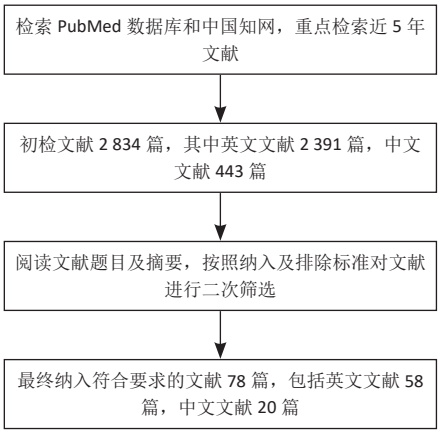


图 2 | 文献筛选流程图

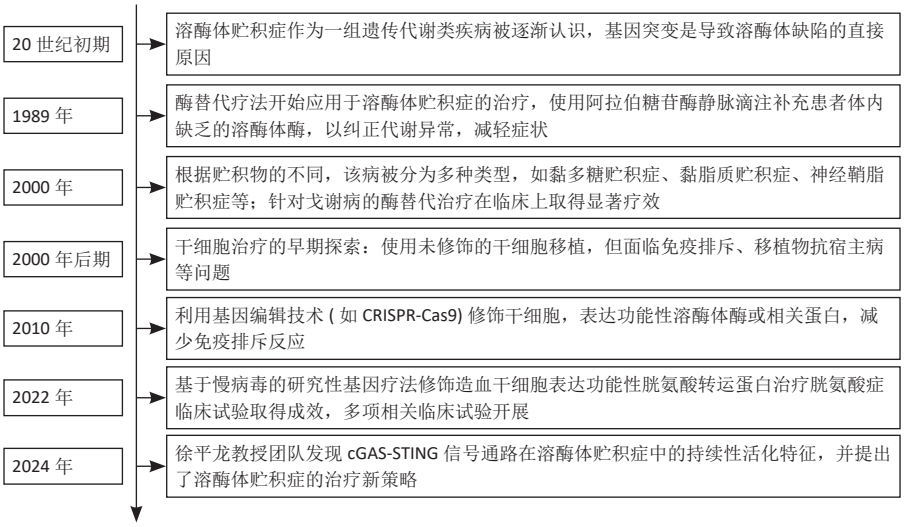


图 3 | 溶酶体贮积症研究时间脉络图

解酶，能有效分解蛋白质、脂质、核酸及多糖等生物大分子，在降解和回收细胞废物、维持氨基酸和离子稳态、钙信号传导和能量代谢过程中发挥作用 [13-14]。细胞内外部环境改变、刺激 (溶酶体内容物积累、pH 值改变、膜电位的损失以及生物、机械或化学应激源) 等因素可通过触发生物发生、修复及清除过程来不断调整溶酶体的数量、大小和组成。溶酶体损伤的及时代偿和修复对于许多细胞都很重要，尤其是神经元细胞 [15]。溶酶体功能对维持细胞 – 细胞和细胞 – 细胞外基质通讯、控制炎症反应和维持细胞稳态有重要意义 [16]；当基因突变涉及溶酶体酶、结构组分或生物发生因子的编码时，溶酶体的正常功能会受到干扰，进而影响微环境的生化特性与功能运作，包括细胞废弃物的累积、炎症反应加剧、细胞凋亡异常以及信号传导机制的失调。这些突变还可能导致溶酶体内酸性水解酶及其他关键蛋白 (如激活蛋白、转运蛋白及溶酶体蛋白加工校正酶) 的功能缺陷，进一步加剧病理过程 [17-18]。机体中相应的生物大分子 (如核酸、蛋白质、脂质、黏多糖及糖原等) 降解过程受阻而在溶酶体内异常积累，进而引发细胞、组织乃至整个器官的功能障碍，这些疾病被称为 LSDs，其特征是细胞分解代谢程序受损和器官功能紊乱 [19-20]。溶酶体功能障碍导致神经元内部形成不溶性聚集体，这些聚集体对神经元功能产生严重影响。已观察到包括 α– 突触核蛋白、朊病毒蛋白、Tau 蛋白和淀粉样 β 蛋白在内的多种淀粉样蛋白在脑部沉积，这一现象出现在各种 LSDs 模型中，并与多种疾病的神经病理学特征相关，可累及多个系统和器官，如神经系统、皮肤、肾脏和心脏等。因此，患者可能出现智力障碍、骨骼及神经系统发育迟缓、器官肿大、结缔组织病变以及视觉问题等多种症状 [16]。溶酶体功能障碍导致部分 LSDs 的机制及症状见**表 1**[21-30]。

2.3 干细胞调控溶酶体功能的机制

2.3.1 干细胞分化与替代 干细胞疗法作为一种新兴的治疗方法，因独特的生物学特性而备受关注。干细胞具有自我更新和多向分化的潜能，能够分化为多种细胞类型以替代受损细胞及组织，在遗传代谢类疾病治疗中展现出巨大潜力 [31]。LSD 患者体内缺乏特定的溶酶体酶，导致底物在溶酶体内积累，进而引发细胞功能障碍和组织损伤。在 LSDs 的治疗中，干细胞可以被诱导分化为具有正常溶酶体功能的细胞，以替代病变细胞并恢复溶酶体的正常功能。已有研究表明，异体造血干细胞移植通过包括酶替代在内的多重机制为 LSDs 患者治疗提供了契机。作为 Hurler 综合征的标准治疗方案，异体造血干细胞与移植前或围移植期酶替代疗法相结合，显著提升了早期患者的总体生存率 [32]。异体造血干细胞移植最早于 1981 年应用于治疗 Hurler 综合征并取得良好效果。将具有正常酶水平的骨髓来源细胞输注患者体内，机体以内吞途径将酶传递到溶酶体，降解细胞内贮积底物从而达到治疗疾病的目的 [33]。健康的造血干细胞不仅具备在体内自我再生并分化成各类血细胞的能力，还能够在细胞外基质及血液循环内释放功能性溶酶体水解酶，这些酶随后被受体细胞摄取，从而纠正酶缺陷细胞的功能 [34]。有研究显示，在 7 例预先接受阿仑单抗、氟达拉滨和美法仑组成的低强度、高度免疫抑制方案的 Hurler 综合征患者中，有 6 例患儿造血功能恢复，酶水平恢复正常，存活率显著提高 [35]。

2.3.2 细胞间通讯与微环境调节 干细胞能够以细胞外囊泡的方式将特定的 mRNA、miRNA 及蛋白质等分子，通过水平转移的方式调节受体细胞的基因表达及蛋白质合成，从而改善溶酶体的功能状态，通过细胞间通讯调节受损细胞的微环境，有效减轻炎症反应，并积极促进受损组织的修复与再生过程 [36]。造血干细胞移植成功后，移植的供体造血干细胞将作为缺失酶的内源性来源，用于交叉校正有缺陷的代谢。研究表明，供体来源的巨噬细胞在穿过血脑屏障后分化为小胶质细胞，分泌缺陷酶供周围神经元重新使用 [37]；此外，供体细胞也可通过旁分泌信号传导发挥抗炎和促神经原性作用 [38]。国外一项动物实验表明，小鼠侧脑室室下区的活性神经干细胞表现出溶酶体和蛋白酶体相关基因的高表达 [39]。

2.3.3 调控溶酶体酶表达 基因编辑技术通过将正常基因序列导入干细胞并利用基因编辑技术纠正缺陷基因，可以获得具有正常溶酶体酶活性的干细胞，通过调控酶的产生为 LSDs 的基因治疗提供了新的手段。这些干细胞在分化为特定类型的细胞后，能够产生并分泌正常的溶酶体

表 1 | 溶酶体功能障碍导致部分溶酶体贮积症 (LSDs) 的机制及症状

疾病名称	好发人群	溶酶体功能障碍	主要症状
法布里病 (CLA)	青少年男性或成年女性或成年男性	α- 半乳糖苷酶 A 基因突变引起的 α- 半乳糖苷酶 A 缺乏 [21-22]	伴有进行性 (透析依赖性) 肾功能不全、心肌病，伴有时危及生命的心律失常、复发性脑卒中、胃肠道疼痛和四肢神经性疼痛
尼曼 – 匹克病	2 岁以内的婴幼儿和有家族史者	基因突变导致溶酶体内特定的酸性水解酶 (如 NPC1 和 NPC2) 缺乏，大量脂质无法降解而在溶酶体和晚期内涵体中沉积	脂质沉积损伤神经元导致神经系统症状，如小脑共济失调、构音困难、吞咽困难、肌张力障碍等；在内脏沉积则导致器官肿大 [23]
桑德霍夫病	婴儿和儿童	β 亚基基因 HEXB 突变引起，导致 Hex A 和 Hex B 酶活性均缺乏，大量的 GM2 神经节苷脂沉积在神经细胞的溶酶体中，同时含有 N- 乙酰己糖胺的寡糖沉积在全身组织细胞中 [24]	进行性神经系统损伤是桑德霍夫病的主要特征，表现为智力发育倒退、肌张力增高、神经运动衰退等神经系统损伤，伴有肝脾大、骨骼损伤表现 [25]
戈谢病	在不同年龄段均可发病，但婴儿期和幼儿期为高峰期	葡萄糖脑苷脂酶基因突变，葡萄糖神经酰胺和葡萄糖鞘氨醇在大脑中的积累导致神经病变性 [26]	生长发育落后及肝脾肿大，可能出现脾功能亢进症状如出血、疲劳以及门脉高压等；其他症状如皮肤干燥、鱼鳞样变；神经系统常受到侵犯，意识受累则出现语言障碍、行走困难、惊厥等症状；晚期可出现骨骼病变
庞贝病	有家族遗传史的人群、父母双方均为携带者的子女；婴儿期和成年期均可发病	编码溶酶体 α- 葡萄糖苷酶的基因突变，导致 α- 葡萄糖苷酶失活，糖原在细胞内大量累积，损伤心肌、骨骼肌和中枢神经系统	特征是肥厚型心肌病和严重的肌肉无力；婴儿可能出现严重的肌肉无力、心脏肥大、肝脏肥大等症状；而晚发型患者则可能主要表现为逐渐加重的肌肉无力、呼吸短促、脊椎侧弯等症状 [27]
神经元蜡样脂褐质沉积症	在儿童期发病者居多，但偶尔也出现在成年人中	编码颗粒蛋白前体蛋白的 GRN 基因突变，溶酶体功能异常导致脂褐质沉积 [28]	智力衰退和认知功能障碍；部分患者会出现难治性癫痫，视网膜神经细胞受累导致视力丧失
胱氨酸病	有家族遗传史者及婴幼儿、青少年期	CTNS 基因突变导致溶酶体膜上的 L- 胱氨酸转运蛋白功能异常，使得胱氨酸在近端肾小管细胞溶酶体内逐渐积累无法被正常转运出溶酶体，从而在细胞内蓄积	早期表现为多尿、多饮、脱水、Fanconi 综合征以及持续进行性肾功能下降；晚期可出现氮质血症、电解质紊乱、代谢性酸中毒、生长停滞等症状，严重时可导致终末期肾病。其他可有畏光、角膜胱氨酸结晶沉积、视网膜病变等眼部表现 [29]
黏多糖贮积症	多发年龄段主要集中在婴幼儿期至儿童期，大多数患儿在 1–10 岁之间发病	IDUA 基因突变引起 IDUA 基因编码的 α–L- 艾杜糖醛酸酶缺失，导致糖胺聚糖在整个外周器官和中枢神经系统中积累	特殊面容、多发性骨骼生长异常、肝脾体积增大、听力功能减退、视觉障碍、上呼吸道阻塞、心脏瓣膜病变、肺限制性病变、脑部萎缩以及脊髓受压等症状，多数患者伴随有认知能力的逐渐衰退 [30]

酶以补充或替代患者体内缺失的酶类。此外，干细胞还可以作为基因治疗的载体细胞，将治疗性基因递送至病变组织以实现局部治疗。例如，利用基因编辑技术改造的造血干细胞可以在体内长期存活并分化为多种血细胞类型，持续产生并分泌溶酶体酶以治疗全身性的 LSDs。国外一项研究显示，干细胞治疗可通过修复基因等方式在黏多糖贮积症Ⅰ型，Hurler 变体 (mucopolysaccharidosis type I，Hurler variant，MPSIH) 患者中广泛纠正外周及中枢神经系统的代谢异常。对 8 例 Hurler 综合征患儿实施了清髓性预处理方案后进行含 α–L- 艾杜糖醛酸酶 (α-L-Iduronidase，IDUA) 编码的慢病毒载体转导的自体造血干细胞治疗，结果均检测到基因校正细胞快速持续植入，且 1 个月内血液 IDUA 活性超生理水平，尿糖胺聚糖显著减少，4/5 患儿 12 个月后糖胺聚糖恢复正常；脑脊液 IDUA 活性从无到有，这可能与糖胺聚糖局部清除有关；患儿认知、运动功能稳定，脑脊液 MRI 改善，关节僵硬减轻，生长正常 [30]。同样有研究探索利用反转录病毒作为编码 IDUA 的载体，成功地将此载体转导至骨髓间充质干细胞内，基因修饰后的骨髓间充质干细胞表达高水平的 IDUA，从而使 MPS-IH 成纤维细胞中糖胺聚糖储存正常化；此外，基因修饰的骨髓间充质干细胞能够通过蛋白质转移交叉校正 MPS-IH 成纤维细胞中的酶缺陷以纠正 IDUA 及糖胺聚糖水平 [40]。

2.4 干细胞在 LSDs 中应用 随着科研领域的不断深入，干细胞疗法在 LSDs 的治疗领域已取得了显著进展，其中，间充质干细胞与造血干细胞在尼曼 – 匹克病、戈谢病、黏多糖贮积症等 LSDs 的治疗中展现出了尤为突出的潜力和前景。

2.4.1 干细胞治疗尼曼 – 匹克病 鞘磷脂在溶酶体内异常积聚导致尼曼 – 匹克病，临床常表现为淋巴细胞浸润和内脏肿大 [41]。尼曼 – 匹克病以对症支持治疗为主，尚无特效药物治疗。国外有研究发现，干细胞通过自我更新能力可恢复或替换被疾病破坏的细胞。基于“交叉纠正”理论 [42]，将健康供者的造血干细胞移植至酶缺陷患者体内可改善临床症状。国内一项研究展示了将非同源的造血干细胞移植到尼曼 – 匹克病患儿体内，并观察到了积极的治疗效果。该流程首先通过白消安方案的强化清髓预处理，结合全身放疗以实现免疫系统的深度清除，随后植入供者的造血干细胞，移植后第 14 天，FISH-XY 染色体检查示供者细胞完全植活；术后半年复查鞘磷脂酶活性恢复至正常水平 [43]。国外有研究者为肺部受累的尼曼 – 匹克病 B 型患者进行造血干细胞移植，移植后 2 个月患儿肝脾逐步恢复至正常大小，同时血清中的三酰甘油浓度与低密度脂蛋白胆固醇含量均呈现出显著下降趋势，这一变化标志着患者体内脂质代谢状况得到了有效缓解，同时间质性肺病显著改善，这与纠正酸性神经鞘磷脂酶缺陷密切相关 [44]。造血干细胞移植能够显著改善多种严重脏器受累的症状，包括肝脏与脾脏的显著肿大、肝功能指标异常以及弥漫性的肺间质病变等病理状态。部分学者提出，在严重肝病及肺部疾病尚未全面显现之前实施造血干细胞移植治疗，或能为患者带来更为显著的益处，提前干预以阻止病情进一步恶化。国内有报道称尼曼匹克病 B 型患儿在接受外周血干细胞治疗 1 个月后，骨髓尼曼匹克细胞及海蓝细胞消失，移植后 3 个月酸性神经鞘磷脂酶活性恢复至正常水平，肝脾大小逐渐恢复正常，无肺部及神经系统受累，肝脾肋下未触及 [45]。

2.4.2 干细胞治疗黏多糖贮积症 黏多糖贮积症是溶酶体病最常见的一种类型，由 IDUA 活性不足引起，导致糖胺聚糖积累和进行性多系统恶化，严重影响神经和肌肉骨骼系统。同种异体造血干细胞移植被认为是治疗 Hurler 综合征 (黏多糖贮积症Ⅰ型，Hurler 变异型) 的金标准，可以缓解多种疾病症状并延长患者的寿命。经过长期的临床实践与验证，同种异基因造血干细胞移植可作为稳定的供应源，将酶

及组织巨噬细胞递送至受影响的器官 (包括大脑), 从而产生比酶替代疗法更好的结果 [46]。后续相关实验表明，增加循环 IDUA 水平可以有效增强造血干细胞移植的治疗作用。国外研究者发现移植病毒转导的小鼠造血干细胞和祖细胞在小鼠模型体内表达出超正常酶水平，使黏多糖贮积症模型小鼠运动功能得到改善，外周炎性细胞因子减少，并得出造血干细胞基因疗法单独使用或与抗炎药联合使用可能显著改善患者神经功能的结论 [47]。Ⅶ型黏多糖贮积症是特发性水肿胎儿中最常见的遗传缺陷，其中大多数胎儿无法存活到出生。国外一项试验表明，在胎儿期开始造血干细胞移植可能改善LSDs患者的临床结局。与对照组相比，接受同源 CX3C 趋化因子受体 1− 绿色荧光蛋白 (CX3CR1-GFP) 小鼠来源造血干细胞移植的实验组小鼠存活率显著增加，这可能与移植细胞可以交叉校正其他可以摄取酶的细胞有关；进一步研究发现，供体细胞植入的程度与宿主细胞炎症标志物呈负相关，这表明造血干细胞移植可有效改善黏多糖贮积症导致的神经炎症 [48]。国内同样有相关研究，5 例黏多糖贮积症Ⅲ型患儿进行造血干细胞移植治疗，移植后 1 个月外周血白细胞酶活性均处于正常水平，移植后随访 2 年内智力发育稳定，较移植前未见减退，关节僵硬、骨骼畸形症状得到明显改善，因此得出造血干细胞移植治疗可以改善黏多糖贮积症Ⅲ型患儿临床症状的结论 [49]。

2.4.3 干细胞治疗戈谢病 戈谢病是由于 β− 葡萄糖脑苷脂酶 1(GBA1) 基因突变引起酶缺乏，导致底物葡萄糖神经酰胺在巨噬细胞中积累，其特征是戈谢细胞 (含有未裂解的葡萄糖脑苷脂的增大巨噬细胞) 浸润 [50]。由于治疗酶无法穿过血脑屏障，酶替代疗法难以纠正神经系统症状 [51]；一系列相关成果揭示了造血干细胞移植治疗在一次性纠正酶缺陷上的显著效果，不仅弥补酶替代治疗的不足，还成功实现了对进展期Ⅱ和Ⅲ型神经病变的完全稳定作用。此外，该治疗方法还显著提升了葡萄糖脑苷脂的清除效率，并完全修正了内脏与骨骼所存在的缺陷。众多病例报告均显示，造血干细胞移植能够带来显著的临床改善，包括生长发育加速、器官肿大得到缓解，甚至骨骼的病变也可能逐渐消退，控制 3 型戈谢病患者神经系统症状进展 [52]。另有研究表明，造血干细胞移植后患者呼吸道症状在 1 个月内明显好转；3 个月内报告胸部影像学改善、肺功能检查改善和 β− 葡萄糖脑苷脂酶活性恢复正常 [53]。神经性戈谢病是由 β− 葡萄糖神经酰胺酶遗传性缺陷引起的中枢神经系统受累，为观察造血干细胞移植是否可以逆转神经系统损伤，国外研究者通过实验观察到移植后的造血干细胞能够在骨髓及其他部位提供功能正常的巨噬细胞来源，并减轻戈谢病引起的炎症，结果表明造血干细胞移植可明显延缓神经病变进展，并改善骨骼病变 [54]。近年来，国内的多项研究同样揭示了非亲属脐血造血干细胞移植的显著疗效。在脐血造血干细胞移植后，大部分患儿随着葡糖脑苷脂酶恢复正常，肝肿大和骨痛有所缓解，身高生长延迟有部分改善，并得出脐血造血干细胞移植是目前适合中国国情的治疗戈谢病的有效措施的结论 [55]。

2.4.4 干细胞治疗异染性脑白质营养不良 异染性脑白质营养不良病理基础在于芳基硫酸酯酶 A 的功能障碍，这一缺陷促使溶酶体内脑硫脂异常积聚于中枢神经系统的白质区域及周围神经系统乃至内脏组织，进一步触发神经系统的脱髓鞘改变，最终表现为神经系统功能的持续性、进行性衰退 [56]。异染性脑白质营养不良的临床表现存在个体差异，但绝大多数患者终将面临运动与认知功能的全面衰退 [57]。鉴于酶类药物在穿越血脑屏障方面的局限性，酶替代疗法对于修复或缓解神经系统受损症状的效果有限。相比之下，干细胞疗法因其独特的穿越血脑屏障能力，成为当前改善异染性脑白质营养不良中枢神经系统症状的新策略。一项研究表明，间充质干细胞能够分泌芳基硫酸酯酶 A，并在异染性脑白质营养不良患者中显示出有益的作用。10 例儿童异染性脑白质营养不良患者接受造血干细胞移植并在移植成功后第 1 年内评估安全性、移植物抗宿主病的发生率、血芳基硫酸酯酶 A 水平、嵌合体、细胞再生和植入、MRI 改变以及大体运动功能，结果表明儿童异染性脑白质营养不良患者应用间充质干细胞治疗是安全的且耐受性良好，患者的芳基硫酸酯酶 A、白细胞及血小板水平显著升高，造血功能得到改善 [58]。另有研究者使用慢病毒载体转导的自体造血干细胞和祖细胞疗法，结果发现在 26 例早发性异染性脑白质营养不良患儿中，大多数接受治疗的患儿运动功能明显改善，认知能力显著提高，中枢和外周脱髓鞘及脑萎缩进展大幅延缓；在症状出现前接受治疗的患者中，治疗益处尤为明显 [59]。同样有实验证实，用慢病毒载体转导的自体造血干细胞可以规避传统移植的风险，近期的临床研究证明了其安全有效性，明显延缓病情进展 [60]。

2.5 中医药治疗 LSDs 的研究进展 LSDs 是由于溶酶体内水解酶、转运蛋白或相关酶的缺乏，导致代谢物无法有效消化而在细胞内贮积，常表现为神经系统及肝脏、脾脏等器官受累，临床常出现智力低下，运动功能减退、肌张力异常、共济失调等运动功能障碍，病变累及骨骼可出现骨骼发育不全、骨骼畸形、关节僵硬等，代谢物在肝脏和脾脏中的贮积，患者还可出现肝脾肿大等症状 [61-63]。LSDs 在中医上并没有直接对应的病名范畴，根据阴阳五行、脏腑经络、气血津液等理论体系，可将其归为“五迟五软”“积聚”“虚劳”等范畴，虽未有中医药治疗直接纠正溶酶体酶缺陷的报道，但可以从整体观念出发，通过中药调理、针灸等方法来改善患者的一些症状，提高身体的功能和抵抗力以达到对抗疾病的效果。周德安教授选取百会、神庭、本神、四神聪穴进行针刺，注重补先天调后天，以达到健脑益智、填精益髓的功效；针刺治疗 4 次后患儿运动能力加强，认知功能明显提高，治疗 7 次后患儿理解力明显提高 [64]。针对语言发育落后，凡伟等 [65] 使用焦式头针和智九针联合应用语言训练，使发育迟缓儿童获得了显著的治疗效果；蒙睿等 [66] 采用通督开窍针法结合语言训练来治疗语言发育迟缓患儿，治疗后患儿的 DQ 评分均较治疗前有所提高。LSDs 病变累及神经系统时常有智力低下、精神发育迟滞、生活难以自理等表现，病属“五迟”“呆病”，心脾两虚型临床较为多见，临床应用调元散治疗此类病症取得良好效果，一组随机对照试验结果显示，调元散方剂治疗组总体

有效率高达 90.9%，这一成效显著超越了对照组的 72.7%，差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，可见在针对心脾两虚型智力低下患者，调元散加减方相较于复方吡拉西坦脑蛋白水解物片展现出了更为优越的治疗效果[67]。在一项有关小儿脑瘫治疗的临床研究中，周旷等[68]创新性地结合了循经穴位按摩、针刺疗法与常规康复训练，结果显示，相较于仅接受常规康复训练的对照组，接受联合治疗方案的患儿粗大运动功能评估量表与日常生活活动能力量表评分均显著改善。这一发现有力支持了在常规康复训练的基础上融入循经穴位按摩与针刺疗法的综合治疗方案，能够更有效地提升脑瘫患儿的运动功能水平及日常生活自理能力。多种 LSDs 均可引起肝脾肿大、脾功能亢进等，可能与贮积物沉积于肝脾，影响正常生理功能有关，多种方剂如鳖甲煎丸、逍遥丸和膈下逐瘀汤等在治疗肝脾肿大方面取得明显效果。在 1 例婴儿肝炎综合征的临床治疗中，经验方“芽根木贼汤”合“茵陈四苓汤”取得了良好效果，三诊过后患儿肝功能恢复正常，皮肤黄染消退，肝体积缩小至正常大小，病告痊愈[69]。现代医学研究表明，中医在胆汁淤积性肝病中有多靶点的治疗优势，发挥恢复胆汁酸代谢、改善氧化应激、减轻炎症反应和抗纤维化的作用[70]。中药复方治疗 LSDs 相关症状详见**表 2**[71-78]。

表 2 | 中药复方治疗溶酶体贮积症 (LSDs) 相关症状

中药复方	功效	相关作用
益脑片 (洋金花 30 g，半夏 80 g，明矾 80 g，炒牵牛子 64 g)	祛风除湿，化痰开窍	对大脑具有兴奋和抑制双向性调节作用[71]
益黄白术颗粒 (山药、麸炒白术、茯苓、藿香、陈皮、青皮、木香、丁香、甘草)	补脾益胃	对矮小儿童身高、体质量、血清胰岛素样生长因子 1 具有明显效果[72]
运脾益肾方 (黄芪、大枣党参、熟地黄、茯苓、鸡血藤、何首乌、甘草)	健脾益肾活血	提高血清胰岛素样生长因子 1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和碱性磷酸酶水平，减少不良反应的发生；患儿身高、骨龄明显增长[73-74]
滋肾活血方 (何首乌、枸杞、桑椹子、益智仁、丹参、五味子、葛根，石菖蒲、郁金、山楂)	活血通络，滋阴补肾	上调 PINK1/Parkin 信号通路，上调 miR-124-3p 的表达，抑制神经细胞焦亡，显著减轻血管性痴呆模型大鼠海马 CA1 区的神经元自噬，起到神经保护作用[75-76]
通窍活血汤 (赤芍、川芎、桃仁、红枣、红花、老葱、鲜姜、麝香)	活血化瘀、通窍活络	通过调节炎症、自噬、凋亡、氧化应激等机制改善认知障碍和痴呆[77]
消积散结止痛膏 (乳香、没药、穿山甲、鳖甲、地龙、地鳖虫、熊胆、丹参、桃仁、红花、三棱、莪术、延胡索、川楝子、香附、贝母、白芷等)	软坚散结，消积止痛，活血化瘀，疏肝理气，化痰通络	通过腧穴经络和皮肤渗透的相互作用，外敷肝脾区对于缓解肝区疼痛、减轻肝脾肿大、消除脘腹胀满有良好的临床效果[78]

3 总结与展望

Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 随着对 LSDs 病理生理机制的深入研究，干细胞调控溶酶体功能治疗 LSDs 逐渐展现出广阔的前景。通过引入健康的干细胞来替代或修复受损细胞，从而恢复溶酶体功能，干细胞移植已被广泛应用于部分 LSDs 的治疗，如 Hurler 综合征和尼曼－匹克病等。移植的干细胞通过在特定组织中重新生长替代受损细胞，或通过释放功能性溶酶体水解酶及改善细胞间通讯及微环境等方式发挥治疗疾病的作用，展现出独特的治疗优势。

当前研究仍存在以下问题：①干细胞移植的局限性在于高成本和潜在的免疫排斥反应，患者在移植前常需进行清髓治疗，可能造成潜在风险；②安全性和有效性仍需进一步验证，临床试验的长期随访数据对于评估治疗效果和潜在风险至关重要；③干细胞移植和基因编辑技术仍存在诸多技术瓶颈，如细胞分化效率、基因编辑的特异性和效率等；如何确保干细胞在体内的长期存活和功能稳定也是亟待解决的问题；④中医药治疗 LSDs 的相关报道较少，且相关机制研究及临床疗效不明确。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 干细胞在 LSDs 中的应用已被广泛报道，多数研究探讨干细胞经细胞替代、旁分泌作用、基因编辑等治疗 LSDs 的作用机制和临床试验，但尚有较少研究干细胞通过调控溶酶体途径治疗 LSDs。该文章以溶酶体为切入点，探究干细胞对 LSDs 的治疗机制，并从其他疾病相似症状方面入手，提出中医药治疗 LSDs 改善临床表现的可行性。

3.3 综述的局限性 LSDs 作为一组罕见遗传代谢类疾病，发病机制复杂。干细胞治疗 LSDs 的具体机制难以阐明，且部分基础研究依赖于动物模型，在生理、病理及药物反应等方面与人类存在显著差异，种属差异可能导致研究结果在人体中的适用性受限；纳入研究的干细胞使用剂量、获取方式和移植时间等也存在差异，而且无法保证研究中术者手术技术等因素的一致性，因此实验结果的临床意义并不明确；实验室间的差异，包括实验环境、操作流程、材料以及实验动物品种的选择等，均有可能对研究成果产生影响，进而降低研究结论的精确度和可重复性；该综述主要以主题词联合自由词进行检索，检索内容时限跨度较大，无法搜集所有文献，但尽可能对该领域最新研究成果及热点进行综述。

3.4 综述的重要意义 LSDs 作为一类罕见且复杂的遗传性疾病，其治疗一直是医学界面临的难题。干细胞因独特的自我更新和多向分化能力，在 LSDs 治疗中展现出巨大潜力。通过综述干细胞在调控溶酶体功能方面的最新研究成果，填补了该领域在特定研究方向上的空白; LSDs种类繁多，症状复杂，不同疾病类型的治疗方法和研究进展各不相同。通过汇总和分析这些研究成果，能帮助读者更好地理解 LSDs 的病理机制、治疗现状和未来发展趋势；提出中医药治疗 LSDs 的可行性，为 LSDs 治疗开辟了新的研究方向和思路，并为临床医生和科研人员提供参考。

近年来，干细胞调控溶酶体功能作为 LSDs 治疗领域的一项新兴策略，已经取得了显著的研究进展。通过干细胞移植，可以直接补充或替代患者体内功能受损的细胞，从而恢复溶酶体的正常功能。此外，基因修饰干细胞技术的发展，使得通过基因编辑手段纠正溶酶体酶缺陷成为可能，为个性化治疗开辟了新途径；同时，中医的整体观念和辨证施治原则也为此类疾病提供了新的选择。但在治疗 LSDs 方面但存在不足之处：首先，干细胞的来源、分离、纯化和扩增技术需要进一步优化；其次，干细胞移植后的免疫排斥反应和安全性问题亟待解决，基因修饰干细胞的效率和安全性也需要进一步提高；最后，关

于中医治疗 LSDs 方面的相关研究较少，未来可从干细胞调控溶酶体功能与中医理论结合方面入手，通过跨学科的合作研究，不断优化治疗策略和技术手段，为 LSDs 的治疗带来更加全面、有效的解决方案。

作者贡献：张运克负责文章构思设计，李怡文负责文献收集、文章写作总结、文章校对，张运克和刘飞祥负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

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。

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。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。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。

4 参考文献 References

[1] PLATT FM, D'AZZO A, DAVIDSON BL, et al. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):27.
[2] BOUSTANY RM. Lysosomal storage diseases--the horizon expands. Nat Rev Neurol. 2013; 9(10):583-598.
[3] VAN DER PLOEG AT, REUSER AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008;372(9646):1342-1353.
[4] MEENA NK, RABEN N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. Biomolecules. 2020;10(9):1339.
[5] PRADA CE, GRABOWSKI GA. Neuronopathic lysosomal storage diseases: clinical and pathologic findings. Dev Disabil Res Rev. 2013; 17(3):226-246.
[6] EBNER M, PUCHKOV D, LÓPEZ-ORTEGA O, et al. Nutrient-regulated control of lysosome function by signaling lipid conversion. Cell. 2023;186(24):5328-5346.e26.
[7] BARRAL DC, STAIANO L, GUIMAS ALMEIDA C, et al. Current methods to analyze lysosome morphology, positioning, motility and function. Traffic. 2022;23(5):238-269.
[8] HANNAH WB, DERKS TGJ, DRUMM ML, et al. Glycogen storage diseases. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):46.
[9] LABELLA B, COTTI PICCINELLI S, RISI B, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. Biomolecules. 2023;13(9):1279.
[10] KANG L, JIN S, WANG J, et al. AAV vectors applied to the treatment of CNS disorders: Clinical status and challenges. J Control Release. 2023;355:458-473.
[11] COSTI S, CAPORALI RF, MARINO A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. Diagnostics (Basel). 2022;13(1):75.
[12] TIAN Z, YU T, LIU J, et al. Introduction to stem cells. Prog Mol Biol Transl Sci. 2023;199:3-32.
[13] BALLABIO A, BONIFACINO JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(2): 101-118.
[14] YANG C, WANG X. Lysosome biogenesis: Regulation and functions. J Cell Biol. 2021; 220(6):e202102001.
[15] ZHEN Y, RADULOVIC M, VIETRI M, et al. Sealing holes in cellular membranes. EMBO J. 2021;40(7):e106922.
[16] SETTEMBRE C, PERERA RM. Lysosomes as coordinators of cellular catabolism, metabolic signalling and organ physiology. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(3):223-245.
[17] PERERA RM, ZONCU R. The Lysosome as a Regulatory Hub. Annu Rev Cell Dev Biol. 2016;32:223-253.
[18] SAFTIG P, KLUMPERMAN J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009;10(9):623-635.
[19] BONAM SR, WANG F, MULLER S. Lysosomes as a therapeutic target. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(12):923-948.
[20] MEDINA DL. Lysosomal calcium and autophagy. Int Rev Cell Mol Biol. 2021;362:141-170.
[21] GERMAIN DP, ALTARESCU G, BARRIALES-VILLA R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. Mol Genet Metab. 2022;137(1-2):49-61.
[22] LENDERS M, BRAND E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. Drugs. 2021; 81(6):635-645.
[23] WANG A, CHEN C, MEI C, et al. Innate immune sensing of lysosomal dysfunction drives multiple lysosomal storage disorders. Nat Cell Biol. 2024;26(2):219-234.
[24] GARCÍA MORALES L, MUSTELIER BÉCQUER RG, PÉREZ JOGLAR L, et al. Sandhoff disease in the elderly: a case study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2022;23(1-2): 137-138.
[25] KAYA E, SMITH DA, SMITH C, et al. Beneficial Effects of Acetyl-DL-Leucine (ADLL) in a Mouse Model of Sandhoff Disease. J Clin Med. 2020; 9(4):1050.
[26] VITNER EB, SALOMON R, FARFEL-BECKER T, et al. RIPK3 as a potential therapeutic target for Gaucher's disease. Nat Med. 2014;20(2): 204-208.
[27] LIM JA, LI L, RABEN N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.
[28] SIMON MJ, LOGAN T, DEVOS SL, et al. Lysosomal functions of progranulin and implications for treatment of frontotemporal dementia. Trends Cell Biol. 2023;33(4): 324-339.
[29] FESTA BP, BERQUEZ M, NIERI D, et al. Endolysosomal Disorders Affecting the Proximal Tubule of the Kidney: New Mechanistic Insights and Therapeutics. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2023;185:233-257.
[30] GENTNER B, TUCCI F, GALIMBERTI S, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. N Engl J Med. 2021;385(21):1929-1940.
[31] KARAGIANNIS P, TAKAHASHI K, SAITO M, et al. Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development. Physiol Rev. 2019;99(1):79-114.
[32] PARINI R, DEODATO F, DI ROCCO M, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1):112.
[33] HOBBS JR, HUGH-JONES K, BARRETT AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet. 1981; 2(8249):709-712.
[34] TAN EY, BOELENS JJ, JONES SA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. Front Pediatr. 2019;7:433.
[35] HANSEN MD, FILIPOVICH AH, DAVIES SM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. Bone Marrow Transplant. 2008;41(4):349-353.
[36] HARRELL CR, FELLABAUM C, JOVICIC N, et al. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. Cells. 2019; 8(5):467.
[37] ALDENHOVEN M, KURTZBERG J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. Cytotherapy. 2015;17(6):765-774.

[38] KRIVIT W, SUNG JH, SHAPIRO EG, et al. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. Cell Transplant. 1995;4(4):385-392.
[39] LEEMAN DS, HEBESTREIT K, RUETZ T, et al. Lysosome activation clears aggregates and enhances quiescent neural stem cell activation during aging. Science. 2018;359(6381): 1277-1283.
[40] BAXTER MA, WYNN RF, DEAKIN JA, et al. Retrovirally mediated correction of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with mucopolysaccharidosis type I. Blood. 2002;99(5):1857-1859.
[41] KOLODNY EH. Niemann-Pick disease. Curr Opin Hematol. 2000;7(1):48-52.
[42] STEINBERG SJ, MONDAL D, FENSOM AH. Co-cultivation of Niemann-Pick disease type C fibroblasts belonging to complementation groups alpha and beta stimulates LDL-derived cholesterol esterification. J Inherit Metab Dis. 1996;19(6):769-774.
[43] 潘静 , 耿哲 , 江华 , 等 . 异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病 1 例报告 [J]. 中国当代儿科杂志 ,2013,15(9):782-784.
[44] QUARELLO P, SPADA M, PORTA F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(2):e26811.
[45] 陈姣 , 刘小梅 , 肖娟 , 等 . 异基因造血干细胞移植治疗尼曼匹克病 B 型 1 例 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志 ,2021,26(1):48-50.
[46] WYNN RF, WRAITH JE, MERCER J, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. J Pediatr. 2009;154(4):609-611.
[47] HOLLEY RJ, ELLISON SM, FIL D, et al. Macrophage enzyme and reduced inflammation drive brain correction of mucopolysaccharidosis IIIB by stem cell gene therapy. Brain. 2018;141(1):99-116.
[48] NGUYEN QH, WITT RG, WANG B, et al. Tolerance induction and microglial engraftment after fetal therapy without conditioning in mice with Mucopolysaccharidosis type VII. Sci Transl Med. 2020;12(532):eaay8980.
[49] 刘军 , 刘芳 , 乔广明 . 黏多糖贮积症Ⅲ型基因突变谱及造血干细胞移植效果分析 [J]. 现代中西医结合杂志 ,2023,32(19):2712-2716.
[50] STIRNEMANN J, BELMATOUG N, CAMOU F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.
[51] SCHIFFMANN R, SEVIGNY J, ROLFS A, et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43(5):1056-1059.
[52] SOMARAJU UR, TADEPALLI K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10(10):CD006974.
[53] LEE FS, YEN HJ, NIU DM, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating severe lung involvement in Gaucher disease. Mol Genet Metab Rep. 2020;25: 100652.
[54] DONALD A, BJÖRKVALL CK, VELLODI A, et al. Thirty-year clinical outcomes after haematopoietic stem cell transplantation in neuronopathic Gaucher disease. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):234.
[55] 唐湘凤 , 卢伟 , 井远方 , 等 . 非血缘脐血或单倍体来源的造血干细胞移植治疗戈谢病的临床研究 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志 , 2020,25(4):195-199.
[56] GREENFIELD JG. A Form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. J Neurol Psychopathol. 1933;13(52):289-302.
[57] 陈丽 , 王静敏 . 异染性脑白质营养不良的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展 ,2022, 49(11): 2107-2114.
[58] CABANILLAS STANCHI KM, BÖHRINGER J, STRÖLIN M, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Mesenchymal Stromal Cells in Children with Metachromatic Leukodystrophy. Stem Cells Dev. 2022;31(7-8):163-175.
[59] FUMAGALLI F, CALBI V, NATALI SORA MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet. 2022;399(10322):372-383.
[60] BRADBURY AM, REAM MA. Recent Advancements in the Diagnosis and Treatment of Leukodystrophies. Semin Pediatr Neurol. 2021;37:100876.
[61] 张尧 , 熊晖 . 溶酶体贮积症的骨改变 [J]. 中国实用儿科杂志 ,2022,37(8):613-618.
[62] 郝美美 , 邓艳春 , 张彦 . 溶酶体贮积症导致的神经系统损害 [C]//CAAE 第五届国际癫痫论坛组委会 . 第五届 CAAE 国际癫痫论坛论文集 . 重庆 : 第四军医大学西京医院神经内科 ,2013.
[63] 刘誉 , 吴彬彬 , 伍小华 , 等 . 溶酶体贮积症的分子生物学机制 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版),2013,34(4):359-366.
[64] 徐俊峰 , 杨远滨 , 许世闻 , 等 . 周德安针灸治神理论在小儿发育迟缓中的应用 [J]. 北京中医药 ,2018,37(3):230-231.
[65] 凡伟 , 王容 , 邓磊 , 等 . 焦氏头针配合智九针早期治疗精神发育迟滞患儿的临床疗效研究 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2017,25(7):740-742.
[66] 蒙睿 , 李芋均 , 罗茜 , 等 . 儿童语言发育迟缓的中医治疗研究进展 [J]. 医学信息 ,2022, 35(19): 152-154.
[67] 刘玉堂 , 贾建真 , 陈冬梅 , 等 . 调元散加减治疗心脾两虚型智力低下疗效观察 [J]. 西部中医药 ,2018,31(11):75-77.
[68] 周旷 , 黎治荣 . 循经穴位按摩 + 针刺联合康复训练治疗小儿脑瘫随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志 ,2017,31(11):63-65.
[69] 任军芳 . 中医药治疗婴儿肝炎综合征的体会 [J]. 陕西中医学院学报 ,2001,24(2):21.
[70] WEI C, QIU J, WU Y, et al. Promising traditional Chinese medicine for the treatment of cholestatic liver disease process (cholestasis, hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis). J Ethnopharmacol. 2022;297:115550.
[71] 王粟实 , 赵安业 , 王红伟 , 等 . 马若飞中医药治疗小儿脑瘫临床经验 [J]. 中华中医药杂志 ,2024,39(7):3492-3500.
[72] 闵晓雪 , 莫愁 , 龙宏 . 益黄白术颗粒治疗儿童偏矮小临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育 ,2024,22(5):108-110.
[73] 刘应科 , 崔红 , 杨健 , 等 . 中医药治疗儿科领域临床优势病种的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志 ,2024,30(15):224-231.
[74] 刘锋 , 杨雯轩 , 刘乾生 , 等 . 矮身材儿童中医治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合儿科学 ,2020,12(2):128-131.
[75] ZHAO Z, XIE L, SHI J, et al. Neuroprotective Effect of Zishen Huoxue Decoction treatment on Vascular Dementia by activating PINK1/Parkin mediated Mitophagy in the Hippocampal CA1 Region. J Ethnopharmacol. 2024;319(Pt 1):117172.
[76] YAO T, XIE L, XIE Y, et al. Protective effects of Zishen Huoxue recipe against neuronal injury in the neurovascular unit of rats with vascular dementia by interfering with inflammatory cascade-induced pyroptosis. Neuropeptides. 2023;102:102358.
[77] 李东东 , 陈晶 . 通窍活血汤治疗血管性认知障碍和痴呆的研究进展 [J]. 中华中医药学刊 , 2024,42(10):103-108.
[78] 朱岩洁 . 消积散结止痛膏治疗肝硬化肝脾肿大的临床疗效观察 [D]. 郑州 : 河南中医药大学 ,2017.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)