doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.054

干细胞在非血液系统疾病中的应用

杨华强[1,2] 李 红[1△] 胡明军[1] 李玉玲[1] 覃 骏[1] 鲍红霞[1△] 吕晓娟[1]

（1 湖北医药学院附属十堰市人民医院血液科 湖北 十堰 442000；
2 湖北医药学院附属太和医院细胞治疗中心 湖北 十堰 442000）

摘要：胚胎干细胞作为全能干细胞能分化成机体内的任何组织器官，理论上可作为最佳的种子细胞应用于再生医学，但胚胎干细胞的临床应用受道德伦理的争议以及法律的约束，且来源受限。目前临床应用的主要是成体干细胞，这类细胞包括造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞及肝干细胞等。体内和体外实验表明干细胞在一定的条件下可诱导分化成造血细胞、上皮细胞、内皮细胞及神经细胞等，因此成体干细胞可应用于多种临床疾病。本文主要综述成体干细胞在脊髓损伤、脑瘫、外伤性脑损伤、脑卒中、自体免疫性疾病和慢性肝病中的最新研究进展。

关键词：干细胞；治疗；非血液系统疾病

中图分类号：R657.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2014)23-4596-05

The Aplication of Sem Cell in Non-hematological System Diseases

YANG Hua-qiang[1,2], LI Hong[1△], HU Ming-jun[1], LI Yu-ling[1], QIN Jun[1], BAO Hong-xia[1△], LV Xiao-juan[1]

(1 Dpartment of Hemotology, Shiyan Renming Hospital, Hu Bei Medical College, Shiyan, Hubei, 442000, China;
2 Center of Cell Therapy, Taihe Hospital, Hu Bei Medical College, Shiyan, Hubei, 442000, China)

ABSTRACT: Embryonic stem (ES) cell therapies are often promoted as the optimal stem cell source for regenerative medicine applications because of their ability to develop into any tissue in the body. Unfortunately, ES cell applications are currently limited by ethical, political, biological and source. However, multipotent non-ES cells , which are also known somatic stem cell, are available in large numbers in hematopoietic stem cell, mesenchymal stem cell , neural stem cell , liver stem cell and so on. These somatic stem cell are capable of giving rise to hematopoietic, epithelial, endothelial and neural tissues both in vitro and in vivo. Thus, somatic stem cell are amenable to treat a wide variety of diseases including neurological, autoimmune, liver and endocrine diseases. In addition, the recent use of somatic stem cell in several regenerative medicine clinical studies has demonstrated its pluripotent nature. Here we review the latest developments in the use of somatic stem cell in regenerative medicine. Examples of these usages include spinal cord injury, cerebral palsy, traumatic brain injuries, cerebral apoplexy, autoimmune disorder, cirrhosis of liver and so on.

Key words: Stem cell; Treatment; Non-hematological system diseases

Chinese Library Classification(CLC): R657.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4596-05

干细胞是一类具有自我复制和多向分化潜能的原始细胞，在特定条件下，它可以分化成不同类型、具有特征形态、特异分子标志和特殊功能的成熟细胞。干细胞按来源可分为胚胎干细胞和成体干细胞，胚胎干细胞主要来源于胚泡的内细胞团，成体干细胞则来源于出生后器官或成年个体组织。上述两类干细胞均有各自的优势，但胚胎干细胞的临床应用受道德伦理的争议以及法律的约束，且来源受限，体外纯化和扩增的技术尚不成熟，异体移植后存在免疫排斥和有形成畸胎瘤等风险[1]。目前临床应用的主要是成体干细胞，这类细胞包括造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞及肝干细胞等。间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)主要存在于骨髓、脐带血、脐带、外周血、脂肪和肝脏等器官的组织间质和结缔组织中，因其来源丰富，不涉及伦理问题，且体外易于扩增，安全性高，副反应少而被广泛应用于临床研究[2-4]。

1 干细胞在非血液系统疾病中的应用

1.1 干细胞在神经系统疾病中的应用

长期以来中枢神经系统的损伤与再生一直是困扰人类健康的难题，也是科学家们致力于研究的焦点。近些年的研究证实中枢神经组织有再生能力，但损伤后修复功能较差，很多实验结果不能令人满意。既往的脑移植或脑组织移植最大的生物学障碍是移植物难以在宿主体内生存或发育，移植效果的稳定性及其功能的恢复不肯定。近年来随着再生医学的发展以及干细胞的定向分化技术的研究进展使研究者的移植策略转向了干细胞的再生治疗[2,5]。

1.2 干细胞与脊髓损伤

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是中枢神经系统的严重创伤，因高致残率和高病死率一直成为医学研究的热门课题，近年来随着再生医学的发展以干细胞为基础的综合治疗方法成为治疗 SCI 的新手段[6]。Liu 等[7]为了观察脐带间充质干细胞(UC-MSC)治疗 SCI 的疗效和安全性，采用经腰椎穿刺鞘注干

作者简介：杨华强(1973-)，男，硕士，副主任医师，副教授，主要从事干细胞基础和临床应用研究

△通讯作者：李红，鲍红霞，电话:13986871847

E-mail:yanghuaqiang2004@126.com,

(收稿日期：2013-11-06 接受日期：2013-12-01)

细胞的方法治疗 22 例 SCI 患者，使用美国脊髓损伤协会的评分系统和神经康复学国际协会的脊髓损伤功能评定量表对神经功能的恢复情况及日常生活活动的完成能力进行评估，结果表明：UC-MSC 治疗后 22 例 SCI 患者当中 13 例患者有效，不完全性 SCI 有效率为 81.25%，而 6 例完全性 SCI 患者对 UC-MSC 治疗无反应。该研究还表明对治疗有反应的 5 例患者接受了 2 个或 3 个疗程的 UC-MSC 治疗，疗效在这些患者得到持续改善。在大多数治疗有效的患者当中，感觉功能、运动功能以及排便和排尿的控制能力得到改善，治疗后随访 3 月至 3 年没有发生与治疗相关的副作用。Choi 等[8]用人 MSC 和多聚体联合治疗脊髓半横切损伤小鼠模型，观察 SCI 小鼠神经功能恢复恢复情况和治疗效果，小鼠被随机分为 3 组，2 组小鼠在脊髓半横切损伤后单独给予多聚体或多聚体联合 MSC 治疗，另外一组在脊髓半横切损伤后不给于治疗作为对照组，结果表明：移植后 5 周与对照组相比，多聚体联合 MSC 治疗组神经功能得到明显恢复，电生理研究表明体感诱发电位的潜伏期较对照组明显缩短，免疫组化研究表明 MSC 治疗后在损伤部位和周围可以观察到 β-gal 阳性细胞，生存的 MSC 可以分化成神经元、星形胶质细胞和少突细胞，这些结果表明 MSC 和多聚体联合治疗在 SCI 的神经功能恢复和轴突再生中具有重要作用。Cheng 等[9]使用胎儿神经干细胞经硬膜下注射于 SCI 小鼠病变的局部以及经鞘内注射于病变的远侧，观察两种方法对 SCI 小鼠神经功能的恢复是否有差异，结果表明：两者均能改善小鼠神经功能，把神经干细胞注射于病变的局部和病变的远端疗效上没有差异。Boido 等[10]把 MSC 移植到经挤压导致的挤压性 SCI 小鼠模型的病变内，移植后 26 天后观察 MSC 的存活、治疗对神经胶质胞囊形成的影响以及评估损伤相关的炎症反应，结果表明移植的 MSC 持续保持未分化状态，尽管移植后星型胶质细胞和小胶质细胞的活性未改变，但病变的范围较对照组减少 31.6%，感觉和运动相关检测表明 MSC 移植治疗后模型小鼠的运动功能较对照组有明显改善。Zhilai 等[11]使用紫杉醇和人 UC-MSC 联合治疗 SCI 小鼠模型，研究两者联合治疗是否对 SCI 小鼠神经功能的恢复具有协同作用，并探讨该作用的机制，结果表明紫杉醇和人 UC-MSC 联合治疗可通过增强抗炎、抗星形胶质细胞增生、抗凋亡和轴突保护效应等在 SCI 小鼠神经功能恢复方面发挥协同作用机制。

1.3 干细胞与脑瘫

脑性瘫痪（简称脑瘫）是指婴儿出生前到出生后一个月内，由于各种原因导致的非进行性脑损害综合症，全世界发病率在 2～3/1000 活婴，长期以来脑瘫被认为是一种不能被治愈和修复的疾病，而干细胞治疗在脑瘫中的应用为该疾病患者带来了希望。Chen 等[12]使用来源于自体骨髓 MSC 的神经干细胞样 (NSC-like)的细胞治疗 60 例脑瘫患者并且随访 6 月，观察其疗效和副作用，结果在 NSC-like 细胞移植治疗 3 个月和 6 个月后患者粗大运动功能测量积分与对照组相比明显升高，但是两组患者的语言功能在在 NSC-like 细胞治疗后 1、3 和 6 个月与对照组相比没有明显变化，治疗后随访 6 个月所有患者都存活，没有观察到与治疗相关的副作用，这一结果表明来源于自体骨髓 MSC 的 NSC-like 细胞是治疗脑瘫相关的运动功能缺陷的安全并且有效的治疗方法之一。Min 等[13]使用脐带血和重组人红细胞生成素联合治疗脑瘫患者，观察其治疗的安全性和疗效，结果在治疗后粗大运动功能测量积分和婴儿发育 -II 智力和运动积分较对照组明显升高，表明脐带血可以改善脑瘫患儿的运动和认知功能。Purandare 等[14]使用自体骨髓单个核细胞治疗脑瘫患者，观察期疗效和安全性，结果表明治疗后脑瘫患者运动、感觉、认知和语言功能较前明显改善，大小便的控制能力也较前改善，没有观察到与治疗相关的副作用。治疗后患者粗大运动功能分类系统积分有 III 级变为 I 级，表明自体骨髓单个核细胞治疗脑瘫能促进其功能的恢复，该疗法是安全可行的。Li 等[15]应用自体骨髓 MSC 治疗一例合并视力受损的 11 岁脑瘫患儿，移植前和移植后 1、6 和 12 个月行视觉诱发电位、心电图、血常规、肝肾功能检测，结果表明术中及术后随访未发现明显副作用，在不帮助的情况下该患者行走较前更稳定，移植后 6 个月视力电生理检查显示该患者的视力较前有明显改善。Sharma 等[16]使用自体骨髓单个核细胞治疗 71 例神经系统疾病患者，结果表明在治疗的脑瘫患者中，85%的脑瘫患者神经功能缺陷得到改善，其中 75%的患者肌力改善，50%的患者语言功能得到改善。吴景文[17]用 UC-MSC 治疗 40 例脑瘫患儿也取得了明显的疗效，干细胞移植后，不仅在短期内(4 w)脑瘫患儿的部分运动功能(如仰、俯卧、坐位、爬与跪、行走及跑跳等) 有明显改善，并切肌张力也得到明显改善，患儿出院后 6 个月至 1 年期间内，仍能维持长期的疗效。为了探讨神经祖细胞治疗脑瘫的疗效和安全性，Luan 等[18]使用来源于流产胎儿组织的神经祖细胞经侧脑室途径治疗 45 例严重脑瘫患者，在治疗后 1 月运动发育较前有明显改善，但改善的水平逐渐恢复到治疗前，然而在治疗后 1 年患者粗大运动功能量表的每个功能区（粗大运动、精细运动和认知功能）的发育水平较对照组有明显增高，没有发现与治疗有关的副作用。本文作者[19]报道 25 例脑瘫患者经常规治疗临床症状无明显改善而采用 UC-MSC 移植治疗，治疗后 22 例患者的运动功能主观上明显改善，粗大运动平衡量表和 BERG 平衡量表也较治疗前有明显好转，并且随访半年余症状持续缓解无复发，说明该治疗方法近期有效。

1.4 干细胞与创伤性脑损伤

创伤性脑损伤以致残率和死亡率位居全身创伤之首，该类创伤不仅造成大脑的神经元、神经胶质细胞、神经纤维和脑血管等结构的直接损伤，还会导致中枢神经系统功能的紊乱，进而引起继发性损伤，因此如何修复病变的脑组织及促进内源性神经干细胞的增殖成为研究的热点。Ma 等[20]把神经干细胞直接移植到外伤性脑损伤的模型小鼠脑组织中，结果表明与对照组相比神经干细胞可以显著改善小鼠神经运动功能，RT-PCR 和 Westernblot 分析表明与对照组相比治疗组突触素（SYP）和再生相关蛋白（GAP43）在受损脑组织中显著增加，这些结果表明移植神经干细胞可以在受损脑组织存活、分化成神经元，并且促进损伤小鼠脑组织神经功能的恢复。Ma 等[21]利用遗传学上进行修饰并且编码脑源性神经营养因子（BDNF）基因的神经干细胞（BDNF/NSCs）和单纯神经干细胞分别治疗外伤性脑损伤小鼠模型，结果发现 BDNF/NSCs 可以显著改善模型小鼠神经运动功能，并且移植 BDNF/NSCs 使外伤性模型小鼠脑组织 BDNF 因子过表达。移植细胞的生存数量和具有神经元表型的移植细胞比例在 BDNF/NSCs 治疗组比单纯神经干细胞治疗组明显增加，BDNF/NSCs 治疗组突触前和突触后蛋白以及一种再生相关基因的表达比单纯神经干细胞治疗组也显著增加，

特别是在移植后早期阶段,这些数据表明 BDNF/NSCs 移植小鼠轴突生长和轴突蛋白的过表达与 BDNF 的过表达有关,提示我们这可能是细胞移植治疗后小鼠神经功能恢复的潜在机制之一。Zhang 等[22]应用重组腺病毒载体转染 BDNF 到人来源的 UC-MSC,然后把 BDNF-UCMSC 移植到脑损伤模型小鼠的损伤部位,应用酶联免疫吸附试验判断 BDNF 的分泌相,通过神经功能的积分、转染或非转染 BDNF 的表达水平、神经非特异性脂酶(NSE)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的比例、凋亡细胞的数量等指标判断其治疗效果,结果表明 BDNF 的表达在基因转然后 72 小时达到最高水平，治疗后模型小鼠神经功能评分较高,NSE 阳性细胞的比例显著增加，但是 GFAP 阳性细胞的比例治疗组较其他两组显著降低,在 BDNF 高表达的部位,凋亡细胞的数量也显著降低。这些结果提示我们 BDNF 基因能促进干细胞分化成神经细胞而不是胶质细胞,并且促进模型小鼠神经运动功能的恢复。

1.5 干细胞与脑卒中

脑卒中是一组以脑部缺血及出血性损伤症状为主要临床表现的疾病,具有极高的病死率和致残率。Zhu 等[23]使用 BDNF 修饰的神经干细胞移植治疗大脑缺血损害的模型小鼠,观察其神经功能恢复情况，蛋白印迹法和酶联免疫吸附法检测表明 BDNF 转染的神经干细胞(BDNF-NSCs)使小鼠 BDNF 蛋白表达上调，此研究还表明与背根神经节神经元共培养后 BDNF-NSC 刺激其轴突生长,表明 BDNF 在体外可以刺激神经合成。体内试验表明 BDNF 可以促进闭塞血管的恢复,BDNF-NSC 移植治疗组与对照组相比,其神经功能严重性评分显著降低,这些结果表明转基因的神经干细胞是治疗脑缺血的一个有前途的治疗方法。Ahn 等[24]把来源于脐血的 MSC 注射到脑室内出血模型小鼠的脑室内，结果发现脑室内移植的 MSC 可以预防出血后脑积水的发展,使脑损伤减轻,其神经保护作用可能是由干细胞的抗炎效应所介导的。Yamagata 等[25]把来源于人牙髓组织的干细胞(SHED)注射到缺血缺氧性小鼠的脑组织内,观察小鼠神经功能和病理生理学恢复情况,结果表明移植的 SHED 可以改善缺血缺氧小鼠的生存,明显降低缺血缺氧诱导的脑组织损伤并且改善其神经功能。

2 干细胞与自身免疫性疾病

MSC 除具有再生修复作用外，另一个重要作用便是免疫调节,最初受到关注的是因为 MSC 能在体内和体外抑制 T 细胞与 B 细胞的增殖。随后的深入研究发现,MSC 能调节多种先天性或获得性免疫功能，进而可调控机体的免疫反应[26,27]。Wang 等[28]使用异基因 MSC 治疗 87 例难治性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)患者,治疗后随访 4 年,结果表明 MSC 治疗的总生存率 94%,完全缓解率在 1 年、2 年、3 年和 4 年分别为 28%、31%、42%和 50%;复发率在 1 年、2 年、3 年和 4 年分别为 12%、18%、17%和 17%;总复发率 23%。MSC 治疗后 SLE 的活动指数明显减低(SLEDAI 积分、血清自身抗体的水平、白蛋白和补体显著改变),随访 4 年未观察到与治疗有关的副作用。

Sun 等[29]应用 UC-MSC 治疗 16 例难治性或存在威胁生命的内脏侵犯的 SLE 患者,结果表明 UC-MSC 治疗后 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)、血清 ANA 和 ds-DNA 的水平、C3、C4 补体含量、白蛋白含量及其肾功能都得到明显改善,临床缓解的患者同时伴有外周血调节性 T 细胞的增加和 Th1 和 Th2 相关细胞因子的重建平衡,所有患者疾病活动性显著减低,平均随访 8.25 个月后未发现与治疗有关的死亡。Shi 等[30]使用 UC-MSC 治疗 4 例合并弥漫性肺泡出血的 SLE 患者，结果表明治疗后 4 例患者临床表现明显改善,并且治疗后血红蛋白水平增高,随访 6 月血红蛋白持续维持在正常水平,血小板的数量在 2 例治疗前血小板减少的患者中上升,氧饱和度在治疗后 1 月恢复正常,血清白蛋白的含量在治疗后 6 个月恢复到 35g/l 水平，这些结果表明 UC-MSC 治疗可以导致氧饱和度的改善和血液学及血清学的改变，提示我们 UC-MSC 可能作为合并弥漫性肺泡出血的一个挽救治疗方法。Liang 等[31]研究异基因 MSC 移植治疗难治性类风湿性关节炎的疗效和安全性，结果表明 4 例患者中有 3 例患者在移植后 1 个月和 6 月血沉、28 个关节疾病活动性评分（DAS-28）、直观类比标度(VAS100mm)疼痛评分减低,3 例患者中有 2 例患者在 6 个月时获得了欧洲风湿病防治联合会(EULAR)的中度疗效反应,但是这 2 例患者分别在 7 个月和 23 个月时复发，在随访期内没有严重的并发症发生。

3 干细胞与肝脏疾病

中国是肝病大国,虽然原位肝移植是终末期肝病最理想的治疗选择,但由于供体肝脏的紧缺,术后不良反应较多,需终生服用免疫抑制剂及高额的医疗费用等缺点而限制了其临床应用，但干细胞移植为终末期肝病治疗带来了新的希望。Zhang 等[32]应用 UC-MSC 输注治疗 30 例失代偿期肝硬化患者观察其疗效及安全性,随访 1 年未观察到与治疗相关副作用,与对照组相比腹水在 UC-MSC 治疗组明显减少，同时 UC-MSC 治疗也显著改善肝功能,增加血清白蛋白水平、降低血清总胆红素水平和降低终末期肝硬化钠模型评分。Jung 等[33]为了探讨脐带血来源的 MSC 是否对负责葡萄糖代谢和肝葡萄糖异生的分子表达有重要影响，使用 UC-MSC 治疗 CCl4 诱导的小鼠模型，结果表明 UC-MSC 的输注治疗可以改善胰岛素的抵抗，促进葡萄糖的代谢平衡。Shi 等[34]使用 UC-MSC 治疗 24 例与乙肝病毒相关的慢加急性肝功能衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF),治疗后随访 48 周或 72 周,观察其肝功能改善情况、是否发生不良事件以及生存率情况,结果表明在治疗中未观察到与治疗有关的副作用，并且该研究还表明 UC-MSC 输注治疗可以显著增加 ACLF 患者的生存率、降低终末期肝病模型的分级评分、增加血清白蛋白,胆碱酯酶的水平以及凝血酶原的活性、增加血小板的数量,血清总胆红素水平和丙氨酸氨基转移酶的水平显著降低。Jung 等[35]应用人脐带血来源的 MSC 输注治疗 CCl4 诱导的肝硬化小鼠模型，观察其疗效，结果表明 MSC 可以改善型小鼠肝纤维化的程度。Tsai 等[36]同样应用 UC-MSC 治疗 CCl4 诱导的肝纤维化小鼠模型，结果表明 UC-MSC 可以减轻肝纤维化的程度，除此之外,UC-MSC 还可以显著降低血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、α- 平滑肌肌动蛋白和转移生长因子 β1 的水平，而间质上皮细胞转换因子 - 磷酸化型(Met-P)和肝生长因子的表达上调。该研究值得注意的是，移植的 UC-MSC 分散位于肝脏的结缔组织，并不分化成表达白蛋白或甲胎蛋白的肝细胞，但是这些移植的未分化的

UC-MSC 分泌许多具有生物活性的细胞因子,这些细胞因子可以促进肝功能的恢复和再生。这些研究表明 UC-MSC 是治疗肝纤维化的一个新方法,在未来有可能是肝硬化一个有前途的治疗干预方式。

4 干细胞在临床治疗中的前景以及存在的问题

我国一直重视干细胞研究和再生医学的发展,目前由相关部门起草的《干细胞临床研究指导原则(讨论稿)》、《干细胞临床研究基地管理办法(讨论稿)》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(讨论稿)》已于 2012 年 9 月底上报国家卫生部干细胞临床研究领导小组,之后将择机公布。而业内人士认为,上述部门法规的出台有助于中国规范干细胞行业发展,尤其是临床治疗领域;最终促进干细胞治疗产业化发展。所以,就中国而言,当前干细胞临床研究应当重视加强卫生行政部门的领导和监管,加强政府的政策支持;严格遵循伦理、安全和有效的规则进行研究,确保干细胞临床研究有安全有效的科学依据。同时,要促进该行业发展还需要企业家和资本的介入。但有关干细胞研究还有许多问题尚待解决,诸如: 干细胞在再生医学中的作用机制? 干细胞治疗是否会增加肿瘤发生率? 如何掌握各种疾病应用的适应症和禁忌症? 干细胞产品能否标准化? 以及移植干细胞的移植频率、移植细胞数量、移植时机、移植途径等多种问题都需要进行深入研究。现今,虽然干细胞技术在一些临床试验已初见成效,成为许多患者获得新生的希望,但是它离大规模临床应用还有很长的路要走,需要科学家们更加艰苦地作出努力。

参 考 文 献(References)

[1] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal Stem Cells [J]. Transplantation, 2011, 20 (13): 5-14

[2] Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(10): 2183-2200

[3] Harris DT. Non-haematological uses of cord blood stem cells [J]. Br J Haematol, 2009, 147(2): 177-184

[4] Leu S, Lin YC, Yuen CM, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells markedly attenuate brain infarct size and improve neurological function in rats[J]. J Transl Med, 2010, 8(1): 63-67

[5] Titomanlio L, Kavelaars A, Dalous J, et al. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges [J]. Ann Neurol, 2011, 70(5): 698-712

[6] Harrop JS, Hashimoto R, Norvell D, et al. Evaluation of clinical experience using cell-based therapies in patients with spinal cord injury: a systematic review[J]. J Neurosurg Spine, 2012, 17(1 Suppl): 230-246

[7] Liu J, Han D, Wang Z, et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. Cytotherapy, 2013, 15(2): 185-191

[8] Choi JS, Leem JW, Lee KH, et al. Effects of human mesenchymal stem cell transplantation combined with polymer on functional recovery following spinal cord hemisection in rats [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2012, 16(6): 405-411

[9] Cheng I, Mayle RE, Cox CA, et al. Functional assessment of the acute local and distal transplantation of human neural stem cells after spinal cord injury[J]. Spine J, 2012, 12(11): 1040-1044

[10] Boido M, Garbossa D, Fontanella M, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation Reduces Glial Cyst and Improves Functional Outcome After Spinal Cord Compression[J]. World Neurosurg, 2014, 81(1): 183-190

[11] Zhilai Z, Hui Z, Anmin J, et al. A combination of taxol infusion and human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for the treatment of rat spinal cord injury[J]. Brain Res, 2012, 10(24):79-89

[12] Chen G, Wang Y, Xu Z, et al. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy[J]. J Transl Med, 2013, 11(1): 21

[13] Min K, Song J, Kang JY, et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Stem Cells, 2012 , 12(24): 254-257

[14] Purandare C, Shitole DG, Belle V, et al. Therapeutic potential of autologous stem cell transplantation for cerebral palsy [J]. Case Rep Transplant, 2012, 10(4): 201-203

[15] Li M, Yu A, Zhang F, et al. Treatment of one case of cerebral palsy combined with posterior visual pathway injury using autologous bone marrow mesenchymal stem cells[J]. J Transl Med, 2012, 5(18): 100-105

[16] Sharma A, Gokulchandran N, Chopra G, et al. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life[J]. Cell Transplant, 2012, 21 (Suppl 1): S79-90

[17] 吴景文,贾丹兵,曲超法,等.干细胞移植治疗小儿脑瘫的临床疗效: 40 例报告[J].中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10 (5): 424-427
Wu Jing-wen, Jia Dan-bing, Qu Chao-fa, et al. Stem cells transplantation in therapy of children cerebral palsy: report of 40 cases. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2011, 10 (5): 424-427

[18] Luan Z, Liu W, Qu S, et al. Effects of neural progenitor cell transplantation in children with severe cerebral palsy [J]. Cell Transplant, 2012, 21(Suppl 1): S91-98

[19] 杨华强,张荣环,杜玲,等.脐带间充质干细胞移植对脑瘫患儿运动功能的影响[J].现代生物医学进展, 2012, 2(12): 250-252
Yang Hua-qiang, Zhang Rong-huan, Du Ling, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation therapy for cerebral palsy on motor function[J]. Progress in modern biomedicine, 2012, 2(12): 250-252

[20] Ma H, Yu B, Kong L, et al. Transplantation of neural stem cells enhances expression of synaptic protein and promotes functional recovery in a rat model of traumatic brain injury[J]. Mol Med Report, 2011, 4(5): 849-586

[21] Ma H, Yu B, Kong L, et al. Neural stem cells over-expressing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stimulate synaptic protein expression and promote functional recovery following transplantation in rat model of traumatic brain injury [J]. Neurochem Res, 2012, 37 (1): 69-83

[22] Zhang S, Liu XZ, Liu ZL, et al. Stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor to promote stem cells differentiation into neurons and enhance neuromotor function after brain injury [J]. Chin J Traumatol, 2009, 12(4): 195-199

[23] Zhu JM, Zhao YY, Chen SD, et al. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischaemia [J]. J Int Med Res, 2011, 39(2): 488-498

[24] Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage [J]. Stroke, 2013, 44(2): 497-504

[25] Yamagata M, Yamamoto A, Kako E, et al. Human dental pulp-derived stem cells protect against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice[J]. Stroke, 2013, 44(2): 551-554

[26] De Miguel MP, Fuentes-Juliá n S, Blá zquez-Martí nez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(5): 574-591

[27] Daikeler T, Tyndall A.Stem cell treatment of autoimmune disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2011, 136(33): 1684-1686

[28] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years experience[J]. Cell Transplant, 2012, 10(31): 251-256

[29] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8): 2467-2475

[30] Shi D, Wang D, Li X, et al. Allogeneic transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(5):841-846

[31] Liang J, Li X, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA [J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(1): 157-161

[32] Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(Suppl 2):112-120

[33] Jung KH, Uhm YK, Lim YJ, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis[J]. Int J Oncol, 2011, 39(1): 137-143

[34] Shi M, Zhang Z, Xu R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(10): 725-731

[35] Jung KH, Shin HP, Lee S, et al. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat mode [J]. l. Liver Int, 2009, 29(6): 898-909

[36] Tsai PC, Fu TW, Chen YM, et al. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis[J]. Liver Transpl, 2009, 15(5): 484-495

（上接第 4591 页）

[13] Simard P F, Tosun C, Melnichenko L, et al. Inflammation of the Choroid Plexus and Ependymal Layer of the Ventricle Following Intraventricular Hemorrhage[J]. Transl Stroke Res,2011,2(2):227-231

[14] 曹木青,潘俊敏. 纤毛及纤毛相关疾病研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(9): 849-856
Cao Mu-qing, Pan Jun-min. Cilia and Ciliopathies[J]. Chinese Journal of CellBiology, 2012, 34(9): 849-856

[15] Fliegauf M, Benzing T, Omran H. Mechanisms of disease - When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2007, 8(11): 880-893

[16] Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2008, 9(1): 880-893

[17] Satir P. Cilia biology: Stop overeating now! [J]. Current Biology, 2007, 17(22): R963-R965

[18] Garg A, Kumaresan A, Ansari MR. Effects of Hydrogen Peroxide [H_2O_2] on Fresh and Cryopreserved Buffalo Sperm Functions During Incubation at 37 degrees C In Vitro [J]. Reprod Domest Anim, 2009, 44(6): 907-912

[19] Rudnick SN, McDevitt JJ, First MW, et al. Inactivating influenza viruses on surfaces using hydrogen peroxide or triethylene glycol at low vapor concentrations[J]. Am J Infect Control, 2009, 37(10): 813-819

[20] Banizs B, Pike M M, Millican C L, et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus[J]. Development, 2005, 132(23): 5329-5339

[21] Hirst RA, Rutman A, O'Callaghan C. Hydrogen peroxide at a concentration used during neurosurgery disrupts ciliary function and causes extensive damage to the ciliated ependyma of the brain [J]. Child Nerv Syst, 2009, 25(5): 559-561

[22] Sutton H C. Efficiency of chelated iron compounds as catalysts for the Haber-Weiss reaction[J]. J Free Radic Biol Med, 1985, 1(3): 195-202

[23] Varma S D, Mooney J M. Photodamage to the lens in vitro: implications of the Haber-Weiss reaction [J]. J Free Radic Biol Med, 1986, 2(1): 57-62

[24] Shimada Y, Tsunoda H, Zang L, et al. Synergistic induction of heme oxygenase-1 by nicaraven after subarachnoid hemorrhage to prevent delayed cerebral vasospasm[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 620: 16-20

[25] Zia MT, Csiszar A, Labinskyy N, et al. Oxidative-nitrosative stress in a rabbit pup model of germinal matrix hemorrhage: role of NAD(P)H oxidase[J]. Stroke, 2009, 40: 2191-2198

[26] Socci D, Bjugstad K, Jones H, et al. Evidence that oxidative stress is associated with the pathophysiology of inherited hydrocephalus in the H-Tx rat model[J]. Experimental Neurology, 1999, 155: 109-117

[27] 宫国旗,孟辉,夏永智,等.大鼠实验性脑室出血后慢性脑积水动物模型的建立及病理学观察[J].第三军医大学学报, 2008, 30(10): 969-972
Gong Guo-qi, Meng Hui, Xia Yong-zhi, et al. Experimental chronic hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in rats: establishment of animal model and pathological observation [J]. J Third Mil Med Univ, 2008, 30(10): 969-972

[28] Chen Z, Gao C, Hua Y, et al. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage[J]. Stroke, 2011, 42(2): 465-470

[29] Wan S, Hua Y, Keep R F, et al. Deferoxamine reduces CSF free iron levels following intracerebral hemorrhage [J]. Acta Neurochir Suppl, 2006, 96: 199-202