

间充质干细胞治疗中枢神经系统疾病的研究进展

徐轶冰¹, 陈应城^{2*}, 岑国欣^{2**}

(1. 南京艾尔普再生医学科技有限公司, 江苏 南京 211100; 2. 香港大学李嘉诚医学院生物医学学院, 香港)

[摘要] 中枢神经系统疾病如脑卒中、创伤性脑损伤 (TBI)、脑白质疾病 (WMD) 等, 主要牵涉神经细胞凋亡导致的功能丧失, 缺乏有效治疗手段。间充质干细胞 (MSC) 是一种异质性干细胞群, 具有较强的组织修复和免疫调节潜能, 来源多并被认为是免疫原性较低。通过移植 MSC 治疗上述中枢神经系统疾病的临床前研究, 大多取得了较好的安全性和有效性结果, 且基于 MSC 移植的临床试验也接连展开, 而 MSC 的鉴别、最佳移植路径、治疗的长期疗效和安全性, 以及免疫原性等问题依然存在争论。主要从有效性和安全性两方面探讨 MSC 在治疗脑卒中、TBI、WMD 方面的研究进展。

[关键词] 间充质干细胞; 细胞移植; 中枢神经系统; 脑卒中; 创伤性脑损伤; 脑白质疾病

[中图分类号] Q813

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 06-0412-09

Advances in Research on Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Central Nervous System Diseases

TSUI Yat-ping¹, CHAN Ying-shing², SHUM Daisy Kwok-yan²

(1. Help Stem Cell Innovations Co. Ltd., Nanjing 211100, China; 2. School of Biomedical Sciences, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China)

[Abstract] Central nervous system diseases such as stroke, traumatic brain injury (TBI), and white matter disease (WMD) are mainly involved in the loss of function caused by neuronal apoptosis and lack of effective treatment. Mesenchymal stem cell (MSC) is a heterogeneous stem cell population with strong potential of tissue repair and immunomodulation. It has many sources and is considered to be less immunogenic. Most preclinical studies on central nervous system diseases by transplantation of MSC have achieved good safety and efficacy results, and clinical trials based on MSC transplantation are under way. However, issues concerning the identification of MSCs, the optimal route of transplantation, the long-term efficacy and safety of treatment as well as immunogenicity are still controversial. This article reviews the research progress of MSC in the treatment of stroke, TBI and WMD from the aspects of effectiveness and safety.

[Key words] mesenchymal stem cells; cell transplantation; central nervous system; stroke; traumatic brain injury; white matter disease

中枢神经系统疾病一旦造成神经细胞的大量凋亡, 将导致身体功能的丧失、生活质量的下降, 甚至寿命缩短。这些疾病, 包括脑卒中^[1]、创伤性脑损伤 (TBI)^[2-3]、脑白质疾病 (WMD)^[4] 等, 由于成因较复杂, 加上中枢神经系统的自我修复能力有限, 至今仍缺乏有效治疗手段。间充质干细胞 (MSC) 是一种成体干细胞, 可从骨髓、脂肪、脐带及脐血等不同来源获得, 而不同来源的 MSC 在功能上也可能存在差异^[5]。MSC 的治疗机制可划分为直接修复和间接修复 2 种: 直接修复即 MSC 分化为具有特定功

能的细胞并直接参与组织的修复再生; 间接修复的机制主要包括分泌促进组织再生的因子、细胞物质的输送及交换以及通过免疫调控减轻炎症, 从而达到组织修复的目的^[6]。MSC 的另一优势是具有一定的归巢能力, 例如通过晚期激活抗原 4 (very late antigen 4, VLA-4) / 血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 等信号通路, MSC 可较高效地迁移至受损组织并参与修复^[7]。本文将对 MSC 的鉴定标准以及不同来源的 MSC 进行介绍, 并集中探讨 MSC 治疗中枢神经系统疾病的研究进展。

接受日期: 2019-03-20

***通讯作者:** 陈应城, 教授;

研究方向: 神经生理与神经再生;

Tel: 85239179163; **E-mail:** yschan@hku.hk

****通讯作者:** 岑国欣, 教授;

研究方向: 干细胞与神经再生;

Tel: 85239179171; **E-mail:** shumdkhk@hku.hk

1 间充质干细胞的鉴定

Dominici 等^[8] 在 2006 年发表了 MSC 的基本鉴定标准, 其受到广泛使用 (见表 1)。尽管该标准得到了业界较广泛的认可, MSC 的鉴别仍有较多改善空间。首先, 不同来源的 MSC 在不同状态下,

标志物的表达存在差异, 例如原代脂肪来源 MSC 为 CD105 阴性, 但贴壁培养后为 CD105 阳性^[9], 单纯使用 Dominici 等提供的标准则可能引起误判。MSC 的分化潜能是另一问题, 例如脐带来源 MSC 可分化为平滑肌细胞^[10], 超出了 Dominici 等提到的“可在体外分化为造骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞”的标准, 而骨髓来源 MSC 含有表达神经干细胞标志物 Nestin 的亚群体, 并可分化为具有完整功能的神经胶质细胞^[11], 促进神经组织的再生^[12], 可见单纯使用该标准将对不同来源人 MSC 鉴别造成困难。未来的临床应用级别 MSC 的鉴别标准, 首先应考虑来源所带来的 MSC 性质上的不同, 然后针对各个来源的 MSC 分别设独立且更详细的标准, 将 MSC 的鉴别分类细化。其次, 应考虑 MSC 培养条件和时间对细胞造成的影响, 设原代细胞鉴别标准和培养后细胞鉴别标准。最后, 针对不同适应证应建立不同的鉴别/质量标准, 例如用于治疗神经疾病的 MSC, 其 Nestin 阳性率需达一定百分比。

表 1 间充质干细胞基本鉴定标准

Table 1 Minimal criteria for the identification of MSCs

鉴别项	指标
体外生长性状	在标准细胞培养条件贴壁生长
	CD90、CD73、CD105 阳性率不低于 95%
标志物表达	CD45、CD34、CD14 或 11b、CD19, 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen) · DR 同型 (HLA-DR) 阳性率不高于 2%
分化能力	可在体外分化为造骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞

2 间充质干细胞的来源

MSC 可从骨髓、脂肪、脐带、脐血、胎盘等组织或来源获得^[5]。骨髓是第一个被发现的 MSC 来源, 但骨髓采集所带来的人体损伤及感染风险不可忽视, 而骨髓来源 MSC 的增殖和分化潜力会随着供体年龄增大而有所减弱^[13-14]。在抽脂或其他手术过程中获得的脂肪组织也可作为 MSC 的来源, 但分离过程需使用动物来源的蛋白酶 (如猪源胰酶) 对组织进行消化, 带来猪源病毒等污染风险, 而不使用蛋白酶的机械分离法往往效率较低^[15]。除骨髓及脂肪等成体组织外, 脐带、脐血、胎盘等新生组织也可作为 MSC 的来源^[5]。使用新生组织的一大优点是避免了入侵性提取, 且新生组织来源 MSC 具有更高

的增殖及分化潜力^[5]。脐带 MSC 在分泌神经保护因子如神经营养因子 -3 (neurotrophin-3, NT-3)、中期因子 (MDK)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等^[16]、血管生长因子如 C-X-C 基序趋化因子 -5 (CXCL5)^[16]、抗炎因子如血管生成素 -1 (angiopoietin-1, Ang-1) 等^[17]的分泌能力也强于其他来源的 MSC, 在体外试验中也展现出更强的神经保护和血管生长促进能力^[16], 更适合用于治疗中枢神经系统疾病。不同来源 MSC 对比如表 2 所示。

表 2 不同间充质干细胞来源比较

Table 2 Comparison of different sources of MSCs

来源组织	优点	缺点
骨髓	1) 细胞分离难度低 ^[18] 2) 易于自体移植	1) 提取过程具入侵性 2) 增殖及分化潜力随供体年龄增大而降低 ^[13]
脂肪	1) 自组织分离所得细胞量较骨髓多 ^[19] 2) 易于自体移植	1) 提取过程具入侵性 2) 细胞分离法牵涉动物来源蛋白酶 ^[15] 3) 增殖及分化潜力随供体年龄增大而降低 ^[14]
新生组织	1) 提取过程不具入侵性 2) 高增殖 ^[20,21] 及分化潜力 ^[10] 3) 神经保护因子分泌能力较强 ^[16] 4) 血管生长因子分泌能力较强 ^[16] 5) 抗炎因子分泌能力较强 ^[17]	需确保新生组织来源

3 间充质干细胞治疗中枢神经系统疾病

中枢神经系统疾病对患者的身体功能和生活质量带来严重影响, 但此类疾病种类繁多且成因各异, 且碍于中枢神经系统的自我修复能力较弱, 长久以来缺乏有效治疗手段。

3.1 间充质干细胞给药途径

为确保治疗的有效性, 必须通过有效的给药途径使 MSC 到达患处。较常见的 MSC 给药方法包括血管给药和颅内给药两大类。血管给药可再分为静脉给药和动脉给药, 2 种给药方法均不侵入中枢神经系统^[22], 而静脉给药是现时较多临床试验所选用的给药途径^[23]。另一方面, 通过静脉进入体内的 MSC 会稀释到各个器官, 在减少实际到达患处的细胞同时, 细胞也会在肺部停留较长时间^[24]。虽未有不良反应报告, 但仍可能对整体疗效有影响^[25]。相比之下, 颈动脉注射作为一种较新的方法, 大大降低了细胞停留于肺部或稀释至其他器官的可能性。

研究也证实颈动脉注射可有效到达大脑, 是一种可行的给药途径^[26]。颅内给药通过立体定位手术将 MSC 直接注射于患处, 对比血管给药入侵性较高, 精准注射使 MSC 可直接到达受损部位, 在减少细胞稀释浪费的同时, 也可使治疗更快起效^[27]。但颅内给药可能会造成组织损伤, 使用时应详细评估风险^[28]。除上述方法外, 鼻腔给药法作为一种较新的途径, 在避免传统颅内给药造成脑组织损伤的同时^[29], 也可避免静脉给药的细胞稀释及肺部停留问题, 可在安全性及给药效率之间达至一定平衡^[30], 但研究相对较少, 仍需积累更多经验来证实其整体安全性和有效性。各种 MSC 给药途径的对比, 见表 3。

表 3 间充质干细胞给药途径对比

Table 3 Comparison of different routes of administration for MSCs

给药途径	优点	缺点
静脉给药	1) 不入侵中枢神经系统 ^[22] 2) 经充分验证具有一定有效性 ^[29] 3) 方法简单 ^[22]	1) 细胞到达患处较慢 ^[22] 2) 成功到达患处细胞较少 ^[22,26] 3) 细胞停留/被困于肺部等器官 ^[24,25] 4) 需经过血脑屏障
动脉给药	1) 不入侵中枢神经系统 ^[26] 2) 细胞不会被困于肺部等器官	需经过血脑屏障
颅内给药	1) 细胞到达患处最快 ^[27] 2) 成功到达患处细胞较多 ^[27] 3) 细胞不会进入其他组织器官 4) 无需经过血脑屏障	1) 入侵性 ^[23] 2) 损伤范围大时需多点注射, 带来一定程度神经组织损伤 ^[23] 3) 中枢神经系统感染风险
鼻腔给药	1) 细胞到达患处较快 ^[29,30] 2) 对比颅内给药入侵性较低 3) 细胞不会进入其他组织器官 4) 无需经过血脑屏障 ^[29]	中枢神经系统感染风险

3.2 间充质干细胞治疗脑卒中和创伤性脑损伤

脑卒中是人类主要致死疾病之一, 且目前脑卒中的首次发病率及相关死亡率均呈上升趋势^[31]。在中国脑卒中的情况尤为严重, 已成为首位致死原因^[32], 2013 年完成的较大规模普查发现, 脑卒中的普及性和病发率分别为 1 115/100 000 和 247/100 000, 较 1985 年的研究结果呈明显上升趋势^[33], 更在全球范围内居首位, 成为社会医疗的一大负担^[32]。超过 80% 的脑卒中为缺血性^[34], 但作为主要治疗手段的溶栓药物, 其治疗窗口仅为脑卒中后的 3~5 h^[35], 不但降低了患者及时得到治疗的机会, 也无法治疗长期脑卒中患者。

缺血造成神经细胞缺乏氧气以及养分(如葡萄糖)供应, 进而导致组织坏死并引发炎症, 而血脑

屏障的损坏令外周血内的免疫细胞大量涌入中枢神经系统使炎症恶化, 带来进一步损伤^[36]。MSC 移植在动物模型研究中疗效显著, 在组织层面, MSC 促进了卒中后神经元的存活与再生, 增加了卒中区域的神经轴突密度, 可引起轴突周边髓鞘的再生^[37]。这些组织结构上的修复, 强化了连接各个脑区的神经网络, 最终带来功能上的恢复^[37]。MSC 促进神经修复的详细机制仍需进一步研究, 但 MSC 分化成神经细胞, 对受损凋亡细胞进行直接替代的可能性较低^[38], 其治疗效果更可能是由于生长因子分泌等辅助功能。MSC 除分泌可促进组织再生的生长因子如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、EGF^[39]以外, 也分泌神经生长因子如脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、NT-3、胶质细胞源性神经生长因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)^[40-41], 这些因子在促进神经细胞生存、神经轴突再生的同时, 更促进大脑内源性神经干细胞分化为新生神经元, 对受损神经元进行替代, 修复神经网络并带来功能恢复^[42]。MSC 分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[39]、Ang-1^[17]等因子, 可激活内皮细胞, 促进卒中区域血管的修复与生长, 增强血液供应, 改善新陈代谢以辅助修复^[39]。除直接分泌因子外, MSC 更会激活大脑内源性神经生长因子如 BDNF、GDNF 的分泌, 进一步促进修复^[43-44]。MSC 同时具有减少神经细胞凋亡和减轻炎症的功效, 其机制包括降低细胞凋亡信号蛋白 Caspase-3 的活性^[45]、降低凋亡因子 Bcl-2 关联 X 蛋白(Bax)与 Bcl-2 的比值^[46], 降低卒中区域致炎因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平, 防止神经细胞凋亡^[47]。研究显示, MSC 分泌的 IL-10 可有效减轻炎症^[48], 而 MSC 更可以抑制 CD8 阳性致炎 T 细胞的活动, 同时增强抗炎 T 调节细胞(T-regulatory cell, T-Reg)的活性, 从而减轻炎症, 防止损伤的恶化^[49]。MSC 治疗脑卒中的效果及相关机制见表 4。

TBI 的致死/致残风险较高, 根据 Dewan 等^[50]

在 2019 年的统计数据, 全球每年约有超过 6 000 万人因各种原因遭受 TBI, 且发生概率持续上升。在中国, 每年新增 TBI 个案约为 300 万~400 万^[51], 且致死/致残率也呈上升趋势, 重度 TBI 患者的死亡率和致残率更分别达到 30% 和 100%^[51]。TBI 主要由交通意外、高处坠落、人为袭击等外来物理冲击造成, 而物理冲击带来的直接神经损伤视为一次损伤 (primary damage)^[52]。一次损伤后, 神经组织因缺氧及炎症^[53]、血脑屏障损坏等因素进一步受损^[54], 视为二次损伤 (secondary damage)^[55]。MSC 的治疗效果主要体现在减轻二次损伤, 并进一步促进神经组织的修复^[56]。

神经炎症以及小胶质细胞 (microglia, MG) 被激活为 M1 致炎形态 (M1-MG) 是 TBI 的典型表征^[57]。M1-MG 的激活是对一次损伤的应激反应, 在清除受损组织残骸中起重要作用^[58]。但临床数据显示, M1-MG 的激活和致炎效应可长达数年^[59], 这种过度 M1-MG 激活可造成慢性神经炎症, 带来长期组织损伤并且阻碍修复^[60]。例如, M1-MG 分泌致炎因子如 IL-1、IL-6 等, 以及其他具有神经毒性的物质如活性氧 (ROS), 从而对神经细胞造成损伤^[61], 而 M1-MG 的致炎因子更会令周边神经细胞释放过量神经传导物质谷氨酸, 造成神经毒性^[62]。MSC 的移植不但提升了损伤区域抗炎因子 (如 IL-10) 的浓度, 更将 MG 激活为抗炎并支持组织修复的 M2 形态 (M2-MG)^[63]。M2-MG 分泌促进神经修复的因子, 包括 BDNF^[64]、类胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)^[65]、PDGF^[65] 等, 对组织修复起积极作用。在不进行任何治疗的情况下, 受损脑区的 M2-MG 数量极少而且会在短时间内消失^[66], 但 M1-MG 的激活却会维持数月甚至数年之久^[59,67], 说明了通过 MSC 移植或其他疗法减轻神经炎症的必要性。MSC 对炎症的调控还包括对巨噬细胞^[68]、B 细胞^[69] 以及自然杀伤细胞 (NK) 的调控^[70]。

在组织再生层面, MSC 对 TBI 的治疗效果与其对脑卒中的治疗效果类似 (见表 4), 包括增加神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、BDNF、NT-3 等神经再生因子的分泌^[71]; 降低细胞凋亡信号蛋白 Caspase-3 的活性以减少神经细胞凋亡^[71]; 激

活内源性神经干细胞的增殖与分化, 对损失的细胞进行替代^[72], 修复血脑屏障以减少致炎细胞对中枢神经的入侵^[73]等。MSC 治疗除了在动物模型中展现了疗效^[74], 更在临床试验中改善了 TBI 患者的运动能力、触觉灵敏度和身体平衡能力^[75]。

表 4 间充质干细胞治疗缺血性脑卒中以及创伤性脑损伤汇总
Table 4 MSC-based treatments for ischemic stroke and traumatic brain injury

效果	机制
促进神经组织再生	1) 促进组织修复因子的分泌: FGF、EGF、PDGF、IGF-1 等 ^[39,65] 2) 促进神经生长因子的分泌: NGF、BDNF、NT3、GDNF ^[40,41,71] 、睫状神经营养因子 (CNTF) ^[48] 等 3) 促进血管生长因子的分泌: Ang-1、VEGF 等 ^[17]
减少神经细胞凋亡	1) 降低细胞凋亡信号蛋白 Caspase-3 的活性 ^[45,71] 2) 降低凋亡因子 Bax/Bcl-2 的比例, 减缓细胞凋亡 ^[46]
免疫调控及减轻炎症	1) 降低致炎因子的分泌: IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等 ^[47] 2) 促进抗炎因子的分泌: IL-10 等 ^[48,63] 3) 抑制致炎细胞: 抑制 CD8 阳性 T 细胞、抑制 M1-MG 等 ^[49,63] 4) 激活致炎细胞: 激活 T-Reg 细胞、激活 M2-MG ^[49,63] 5) 修复血脑屏障 ^[72]

3.3 间充质干细胞治疗脑白质疾病

脑白质主要由髓鞘构成, 而中枢神经系统的髓鞘则完全由少突胶质细胞 (oligodendrocyte, OL) 和少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor, OP) 生成。随着中枢神经系统发育, OP 首先自神经干细胞分化而来, 增殖并迁移分布于整个中枢神经系统。OP 在与神经轴突接触后进一步分化成熟为 OL, 产生髓鞘包裹轴突^[76]。髓鞘为轴突提供能量与包括 BDNF 在内的神经生长因子, 以及结构上的支撑和保护, 对神经轴突的健康、神经信号的传递以及神经元自身的生存起关键作用^[77]。由髓鞘损伤或发育不良导致的 WMD, 可对神经系统造成极大的伤害。婴幼儿一旦罹患 WMD, 其神经系统发育将受到严重影响; 另一方面, 成年人也会受多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 影响, 以下将集中讨论对神经系统伤害最为严重的婴幼儿 WMD。

婴幼儿 WMD 成因较多, 包括早产^[78]、产时缺氧^[79] 以及先天性脑白质营养不良 (leukodystrophy)^[80]。一旦受到 WMD 影响, 患儿的运动能力和思维能力将受到严重影响, 而这种功能缺损往往影响终生^[78,80]。胎儿的髓鞘发育一般从怀孕 32 周开始并一直持续至分娩后^[81], 而早产为怀孕第 37 周前分娩, 部分极度早产儿更在 28 周或以前分娩^[82]。早产的时间段,

正是胎儿髓鞘发育的重要时刻, 此时中枢神经系统的 OP 数量处于高峰, 而 OP 对外来的刺激如缺氧和炎症极为敏感^[83-84]。早产儿的呼吸系统^[85]和心血管系统^[86]均未发育完整, 造成了较大的脑部缺氧风险。OP 对缺氧抵抗力较弱^[83], 而缺氧引起的氧化自由基水平上升也会对 OP 带来较大损害^[87]。与脑卒中类似, 早产引起的中枢神经系统缺氧将导致炎症, 激活 M1-MG 并释放包括 IL-1、TNF- α 在内的致炎因子, 造成 OP 凋亡, 进而导致髓鞘发育不全以及脑白质缺损^[88]。正因为缺氧及炎症是婴幼儿髓鞘缺损的主要成因, 具有抗炎^[89]和促进修复功能^[90]的 MSC 被认为有利于治疗 WMD。MSC 除抗凋亡、抗炎和免疫调控功能外, 更可以通过线粒体输送改善其他细胞的能量代谢以减少神经细胞凋亡^[91]。除抗炎以及改善代谢外, MSC 更可通过细胞外基质如黏连蛋白 (laminin) 的分泌加快 OP 往 OL 的成熟, 促进髓鞘的生成, 从而修复脑白质^[92]。然而, 单纯的

MSC 移植始终无法解决 WMD 造成的 OP 凋亡。既往文献报道, MSC 难以分化为神经细胞^[38], 但笔者研究发现 MSC 在适当的培养条件下可分化产生施万细胞 (Schwann cell, SC)^[11]和 OP。SC 虽为外周神经系统的髓鞘生成细胞, 但其具有修复中枢神经髓鞘的能力^[12], 而 OP 的移植更可以治疗中枢神经系统髓鞘缺损, 令罹患先天性脑白质发育不良的动物的运动能力得到改善, 寿命也明显延长。因此, 可以预期 MSC 来源的 OP 在治疗其他婴幼儿 WMD 如小儿脑瘫 (cerebral palsy, CP) 也可能具有一定潜力。

3.4 间充质干细胞治疗神经系统疾病的临床研究

以 MSC 治疗神经系统疾病的基础研究经验已累积较多, 目前临床试验正在全球范围内展开。截至 2019 年 3 月 1 日, 检索发现已有超过 50 项临床试验注册信息, 其中以临床 I 期和 II 期为主, 部分试验内容见表 5。

表 5 间充质干细胞治疗神经系统疾病临床试验汇总

Table 5 MSC-based clinical trials for the treatment of neurological diseases

适应证	所用细胞	临床试验 NCT 编码	研究状态
慢性缺血性脑卒中	自体骨髓来源MSC	NCT02564328	临床 I 期
缺血性脑卒中	异体脐带来源MSC	NCT02580019	临床 II 期
缺血性脑卒中	异体骨髓来源MSC	NCT01297413	临床 I / II 期
缺血性脑卒中	异体MSC来源外泌体 (exosome)	NCT03384433	临床 I / II 期
脑卒中	脂肪来源MSC	NCT03570450	临床 I 期
急性缺血性脑卒中	自体骨髓来源MSC	NCT02178657	临床 II 期
脑损伤	MSC+胶原蛋白注射液	NCT02767817	临床 I 期
小儿脑损伤	自体脐血来源MSC	NCT03696745	临床 I 期
脑损伤	自体骨髓来源MSC	NCT00254722	临床 I 期
脑损伤	自体骨髓来源MSC	NCT01851083	临床 I / II 期
脑损伤	自体脂肪来源MSC	NCT01649700	临床 I / II 期
脑损伤	自体骨髓来源MSC	NCT01575470	临床 I / II 期
小儿脑瘫	自体骨髓来源MSC	NCT02574923	临床 II 期
小儿脑瘫	自体脐血来源MSC	NCT01988584	临床 II 期
小儿脑瘫	自体骨髓来源MSC	NCT03078621	临床 I / II 期
小儿脑瘫	异体脐血来源MSC+造血干细胞	NCT03795974	临床 II 期
小儿脑瘫	异体脐带来源MSC	NCT03473301	临床 I / II 期
小儿脑瘫	异体脐带来源MSC	NCT03414697	不适用

4 结语

经过大量基础研究, MSC 治疗中枢神经系统疾病的潜力已得到证实, 而近年来部分临床试验也在脑卒中和婴幼儿 WMD 的治疗上取得了积极的成果^[93-94]。与此同时, 基于 MSC 的细胞疗法和治疗用细胞产品, 仍有较大的改善空间。例如, 现有 MSC

鉴别方法明显不足以对不同来源的 MSC 进行表型以及功能上的区分; MSC 以何种途径给药更为有效、针对不同疾病是否应采取不同的给药途径也尚无定论。MSC 的来源筛选和安全性研究也在不断深入, 从细胞功能角度出发, 肥胖人士来源的 MSC 很有可能缺乏治疗功效^[95], 在进行来源筛选时应予以

避免;安全角度而言, MSC 是否作为一种“高度免疫豁免”细胞依然存在争论^[96], 反复的异体 MSC 回输或会在部分人群中引起免疫反应^[97]。另一方面, MSC 的抗炎和免疫抑制能力虽有相当的治疗潜力, 但也可能会使患者的免疫系统受到过度抑制, 增加感染风险^[98]。最后, MSC 对部分中枢神经系统疾病所带来的疗效, 其机制并未得到完全阐明, 需要进一步的研究。

综上所述, MSC 在治疗中枢神经系统疾病中的潜力是肯定的, 但在使用时必须仔细考虑患者的状况以及所使用细胞制品本身的潜在风险。MSC 产品在细胞来源的筛选、细胞制剂的制备等方面仍需要建立更详细的标准。针对不同的适应证, 也需要挑选最为妥当的给药途径和细胞制剂种类。在解决上述问题后, MSC 有望在神经疾病治疗领域发挥其应有的优势, 为患者带来希望。

【参考文献】

- [1] Feigin V L, Forouzanfar M H, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383 (9913):245-255.
- [2] Thurman D J. The Epidemiology of traumatic brain injury in children and youths: a review of research since 1990[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(1): 20-27.
- [3] Nguyen R, Fiest K M, McChesney J, et al. The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(6): 774-785.
- [4] Prins N D, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(3): 157-165.
- [5] Hass R, Kasper C, Bohm S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC[J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9: 12. Doi: 10.1186/1478-811X-9-12.
- [6] Spees J L, Lee R H, Gregory C A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 125. Doi: 10.1186/s13287-016-0363-7.
- [7] Becker A D, Riet I V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy[J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(3): 73-87.
- [8] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [9] Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto M, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 208(1): 64-76.
- [10] Sarugaser R, Hanoun L, Keating A, et al. Human mesenchymal stem cells self-renew and differentiate according to a deterministic hierarchy[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6498. Doi: 10.1371/journal.pone.0006498.
- [11] Tsui Y P, Mung A K L, Chan Y S, et al. Hypoxic preconditioning of marrow-derived progenitor cells as a source for the generation of mature Schwann cells[J]. *J Vis Exp*, 2017 (124). Doi: 10.3791/55794.
- [12] Cai S, Tsui Y P, Tam K W, et al. Directed differentiation of human bone marrow stromal cells to fate-committed Schwann cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(4): 1097-1108.
- [13] Zaim M, Karaman S, Cetin G, et al. Donor age and long-term culture affect differentiation and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(8): 1175-1186.
- [14] Choudery M S, Bodawski M, Muise A, et al. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 8. Doi: 10.1186/1479-5876-12-8.
- [15] Markarian C F, Frey G Z, Silveira M D, et al. Isolation of adipose-derived stem cells: a comparison among different methods[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(4): 693-702.
- [16] Hsieh J Y, Wang H W, Chang S J, et al. Mesenchymal stem cells from human umbilical cord express preferentially secreted factors related to neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72604. Doi: 10.1371/journal.pone.0072604. eCollection 2013.
- [17] Jin J H, Bae Y K, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17986-18001.
- [18] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [19] Fraser J K, Wulur I, Alfonso Z, et al. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology[J]. *Trends Biotechnol*, 2006, 24(4): 150-154.
- [20] Lu L L, Liu Y J, Yang S G, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1017-1026.
- [21] Weiss M L, Medicetty S, Bledsoe A R, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(3): 781-792.
- [22] Wu J, Sun Z, Sun H S, et al. Intravenously administered bone marrow

- cells migrate to damaged brain tissue and improve neural function in ischemic rats[J]. *Cell Transplant*, 2008, 16(10): 993-1005.
- [23] Detante O, Jaillard A, Moisan A, *et al.* Biotherapies in stroke[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170(12): 779-798.
- [24] Lee R H, Pulin A A, Seo M J, *et al.* Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(1): 54-63.
- [25] Detante O, Moisan A, Dimastromatteo J, *et al.* Intravenous administration of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled human mesenchymal stem cells after stroke: *in vivo* imaging and biodistribution[J]. *Cell Transplant*, 2009, 18(12): 1369-1379.
- [26] Jiang Y, Zhu W, Zhu J, *et al.* Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(12): 2291-2298.
- [27] Jin K, Sun Y, Xie L, *et al.* Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intrastriatal, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(2): 366-374.
- [28] Boltze J, Arnold A, Walczak P, *et al.* The dark side of the force—constraints and complications of cell therapies for stroke[J]. *Front Neurol*, 2015, 20(6): 155. Doi: 10.3389/fneur.2015.00155.
- [29] Lioutas V A, Alfaro-Martínez F, Bedoya F, *et al.* Intranasal insulin and insulin-like growth factor 1 as neuroprotectants in acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(4): 264-275.
- [30] Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A, *et al.* Intranasal delivery of cells to the brain[J]. *Eur J Cell Biol*, 2009, 88(6): 315-324.
- [31] Feigin V L, Norrving B, Mensah G A. Global burden of stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 439-448.
- [32] Liu L, Wang D, Wong K S, *et al.* Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [33] Wang W, Jiang B, Sun H, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [34] Feigin V L, Lawes C M, Bennett D A, *et al.* Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(1): 43-53.
- [35] Saver J L, Goyal M, Van der Lugt A, *et al.* Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1279-1288.
- [36] Woodruff T M, Thundiyil J, Tang S C, *et al.* Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 11. Doi: 10.1186/1750-1326-6-11.
- [37] Van Velthoven C T, van de Looij Y, Kavelaars A, *et al.* Mesenchymal stem cells restore cortical rewiring after neonatal ischemia in mice[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6): 785-796.
- [38] Hofstetter C P, Schwarz E J, Hess D, *et al.* Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(4): 2199-2204.
- [39] Tate C C, Fonck C, McGrogan M, *et al.* Human mesenchymal stromal cells and their derivative, SB623 cells, rescue neural cells via trophic support following *in vitro* ischemia[J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(8): 973-984.
- [40] Ryu H, Oh J E, Rhee K J, *et al.* Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured at high density express IFN- β and suppress the growth of MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 220-227.
- [41] Kingham P J, Kolar M K, Novikova L N, *et al.* Stimulating the neurotrophic and angiogenic properties of human adipose-derived stem cells enhances nerve repair[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(7): 741-754.
- [42] Song M, Mohamad O, Gu X, *et al.* Restoration of intracortical and thalamocortical circuits after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into the ischemic brain of mice[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(11): 2001-2015.
- [43] Ishizaka S, Horie N, Satoh K, *et al.* Intra-arterial cell transplantation provides timing-dependent cell distribution and functional recovery after stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 720-726.
- [44] Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh A M, *et al.* Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(5): 1017-1025.
- [45] Leu S, Lin Y C, Yuen C M, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells markedly attenuate brain infarct size and improve neurological function in rats[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 63. Doi:10.1186/1479-5876-8-63.
- [46] Li D, Fang Y, Wang P, *et al.* Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury through suppressing apoptosis and inducible nitric oxide synthase[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 848-854.
- [47] Li Y, Guo L, Ahn H S, *et al.* Amniotic mesenchymal stem cells display neurovascular tropism and aid in the recovery of injured peripheral nerves[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1028-1034.
- [48] Liu N, Chen R, Du H, *et al.* Expression of IL-10 and TNF- α in rats with cerebral infarction after transplantation with mesenchymal stem cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(3): 207-213.
- [49] Meisel R, Zibert A, Laryea M, *et al.* Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2, 3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation[J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4619-4621.
- [50] Dewan M C, Rattani A, Gupta S, *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(4): 1390-1408.
- [51] Liu B. Current status and development of traumatic brain injury treatment in China[J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18(3): 135-136.
- [52] Menon D K, Schwab K, Wright D W, *et al.* Position statement: definition of traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010,

- 91(11): 1637-1640.
- [53] Algattas H, Huang J H. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 15(1): 309-341.
- [54] Johnson V E, Stewart W, Smith D H. Axonal pathology in traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2013, 246: 35-43. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013.
- [55] Maas A I, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(8): 728-741.
- [56] Hasan A, Deeb G, Rahal R, et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 28. Doi: 10.3389/fneur.2017.00028.
- [57] Chiu C C, Liao Y E, Yang L Y, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Meth*, 2016, 272: 38-49. Doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018.
- [58] Faden A I, Wu J, Stoica B A, et al. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury[J]. *Brit J Pharmacol*, 2015, 173(4): 681-691.
- [59] Johnson V E, Stewart J E, Begbie F D, et al. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2013, 136(1): 28-42.
- [60] Giunta B, Obregon D, Velisetti R, et al. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention[J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 185-193. Doi: 10.1186/1742-2094-9-185.
- [61] Kreutzberg G W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS[J]. *Trends Neurosci*, 1996, 19(8): 312-318.
- [62] Takaki J, Fujimori K, Miura M, et al. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation[J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 275. Doi: 10.1186/1742-2094-9-275.
- [63] Zanier E R, Pischiutta F, Riganti L, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells drive protective m2 microglia polarization after brain trauma[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 679-695.
- [64] Gomes C, Ferreira R, Geirgo J, et al. Activation of microglial cells triggers a release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) inducing their proliferation in an adenosine A_{2A} receptor-dependent manner: A_{2A} receptor blockade prevents BDNF release and proliferation of microglia[J]. *J Neuroinflamm*, 2013, 10: 3-16. Doi: 10.1186/1742-2094-10-16.
- [65] Olah M, Amor S, Brouwer N, et al. Identification of a microglia phenotype supportive of remyelination[J]. *Glia*, 2012, 60(2): 306-321.
- [66] Hsieh C L, Kim C C, Ryba B E, et al. Traumatic brain injury induces macrophage subsets in the brain[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 2010-2022.
- [67] Frugier T, Morganti-Kossmann M C, O'Reilly D, et al. *In situ* detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury[J]. *J Neurotraum*, 2010, 27(3): 497-507.
- [68] Maggini J, Mirkin G, Bognanni I, et al. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells turn activated macrophages into a regulatory-like profile[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2). Doi: 10.1371/journal.pone.0009252.
- [69] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367-372.
- [70] Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(2): 386-398.
- [71] Kim H J, Lee J H, Kim S H, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells on traumatic brain injury in rats: secretion of neurotrophic factors and inhibition of apoptosis[J]. *J Neurotraum*, 2010, 27: 131-138. Doi: 10.1089/neu.2008-0818.
- [72] Munoz J R, Stoutenger B R, Robinson A P, et al. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18171-18176.
- [73] Menge T, Zhao Y, Zhao J, et al. Mesenchymal stem cells regulate blood-brain barrier integrity through TIMP3 release after traumatic brain injury[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161):161ra150. Doi: 10.1126/scitranslmed.3004660.
- [74] Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(4): 856-867.
- [75] Wang S, Cheng H, Dai G, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2013, 1532: 76-84. Doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.001.
- [76] Freeman M R, Rowitch D H. Evolving concepts of gliogenesis: a look way back and ahead to the next 25 years[J]. *Neuron*, 2013, 80(3): 613-623.
- [77] Saab A S, Nave K A. Myelin dynamics: protecting and shaping neuronal functions[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 47: 104-112. Doi:10.1016/j.conb.2017.09.013.
- [78] Back S A, Miller S P. Brain injury in premature neonates: a primary cerebral dysmaturation disease?[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(4): 469-486.
- [79] Douglas-Escobar M, Weiss M D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(4): 397-403.
- [80] Helman G, Van Haren K, Bonkowsky J L, et al. Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4): 527-536.
- [81] Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(11): 643-660.
- [82] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M Z, et al. National, regional,

- and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2162-2172.
- [83] Van Tilborg E, Heijnen C J, Benders M J, *et al.* Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: potential therapeutic targets[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 136: 28-49.
- [84] Bennet L, Dhillon S, Lear C A, *et al.* Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain[J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 125: 45-55. Doi: 10.1016/j.jri.2017.11.003.
- [85] Brown M K, DiBlasi R M. Mechanical ventilation of the premature neonate[J]. *Resp Care*, 2011, 56(9): 1298-1313.
- [86] Fyfe K L, Yiallourou S R, Wong F Y, *et al.* The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants[J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 18(4): 299-310.
- [87] Perrone S, Tataranno L M, Stazzoni G, *et al.* Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period[J]. *J Matern-Fetal Neo M*, 2013, 228: 2291-2295. Doi: 10.3109/14767058.2013.796170.
- [88] Singh D K, Ling E A, Kaur C, *et al.* Hypoxia and myelination deficits in the developing brain[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2018, 70: 3-11.
- [89] Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli, *et al.* Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Arch Neurol-Chicago*, 2008, 65(6): 753-761.
- [90] Liang X, Ding Y, Zhang Y, *et al.* Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives[J]. *Cell Transplant*, 2013, 23(9): 1045-1059.
- [91] Mahrouf-Yorgov M, Augeul L, Da Silva C C, *et al.* Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1224-1238.
- [92] Zhang Z, Li Z, Deng W, *et al.* Ectoderm mesenchymal stem cells promote differentiation and maturation of oligodendrocyte precursor cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(4): 727-733.
- [93] Steinberg G K, Kondziolka D, Wechsler L R, *et al.* Response by Steinberg *et al* to letter regarding Article, "Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: A Phase 1/2A study"[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1817-1824.
- [94] Ahn S Y, Chang Y S, Sung S I, *et al.* Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial[J]. *Stem Cell Transl Med*, 2018, 7(12): 847-856.
- [95] Pachón-Peña G, Serena C, Ejarque M, *et al.* Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue[J]. *Stem Cell Transl Med*, 2016, 5(6): 464-475.
- [96] Ankrum J A, Ong J F, Karp J M, *et al.* Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(3): 252-260.
- [97] Joswig A J, Mitchell A, Cummings K J, *et al.* Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 42. Doi:10.1186/s13287-017-0503-8.
- [98] Ning H, Yang F, Jiang M, *et al.* The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 593-599.



【专家介绍】陈应城: 博士, 香港大学李嘉诚医学院副院长, 生物医学学院副院长, 神经科学研究所所长。陈教授在香港大学任教多年, 获香港大学优秀研究人员奖、香港大学医学院最佳教师奖、香港大学优秀研究生导师奖、澳大利亚神经科学学会勋章等。陈教授是英国皇家生物学院院长, 曾任香港神经科学学会会长、国际脑研究组织 (IBRO) 亚太分会会长, 现任 SCI 收录期刊 *IBRO-Reports* 总编辑。陈教授研究神经系统运作机制和神经再生多年, 论文发表在 *Angewandte Chemie International Edition*、*PNAS*、*Biomaterials*、*Stem Cell Reports*、*Neuropharmacology* 等刊物上。



【专家介绍】岑国欣: 博士, 香港大学李嘉诚医学院生物医学学院教授。岑博士从香港大学获得博士学位后, 赴英国曼彻斯特大学留学, 并曾在美国纽约大学任客籍导师, 回港后在香港大学生物化学系任教。岑博士从事神经修复相关的研究多年, 2006 年起重点研究利用 MSC 修复神经系统, 并在 MSC 分化为具有完整功能的神经胶质细胞上获得了突破, 成功通过移植 MSC 来源神经胶质细胞对中枢以及外周神经系统进行了修复, 达到较明显的组织以及功能性复原。同时, 岑博士也曾和牛津大学与加州大学洛杉矶分校展开合作, 研究利用大脑内源性神经干细胞修复脑损伤。数年来, 岑博士的研究论文发表在包括 *Angewandte Chemie International Edition*、*Biomaterials*、*Stem Cell Reports* 等期刊上。自 2015 年起, 岑博士在香港大学脑与认知科学国家重点实验室担任研究员。