

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.049

干细胞治疗周围神经损伤研究进展*

王海涛 朴太奎 马志强 王彦龙 孔祥龙 李兆鹏 郑峰 刘建宇[△]

(哈尔滨医科大学第二附属医院骨一科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:周围神经损伤是临床常见的疾病。损伤后神经的修复和再生是复杂又漫长的过程。严重的神经损伤其预后效果并不令人满意,相应支配区域的功能难以恢复,这给患者及家人带来了极大的痛苦。因此如何更好的对周围神经损伤进行治疗一直是医学界的难题。在神经修复机制的研究中,科学家发现施万细胞对周围神经的修复和再生起到了非常重要的作用,但获取和扩增的困难限制了其临床的应用。随着生物医学的发展,人们把目光投向了干细胞,经实验发现干细胞不仅具有旺盛的增殖能力,而且可以分化为神经系细胞,还能分泌相关的神经营养因子促进神经的修复和再生,这为周围神经损伤后的治疗带来了新的希望。本文就近些年来应用于修复周围神经的干细胞及促进修复机制的研究做以综述。

关键词:干细胞;周围神经损伤;修复;再生

中图分类号:Q813 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-978-04

Research Progress in Stem Cell Therapy of Peripheral Nerve Injury*

WANG Hai-tao, PIAO Tai-kui, MA Zhi-qiang, WANG Yan-long, KONG Xiang-long, LI Zhao-peng, ZHENG Feng, LIU Jian-yu[△]

(Department of Orthopedics; the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Peripheral nerve injury is a common clinical disease. The process of nerve repair and regeneration is complicated and lengthy. The prognostic effect is unsatisfactory since the nerve function of related control area cannot restoration after severe nerve damage. These cause great suffering to the patients and their families. Thus how to treat peripheral nerve injury better is still a major medical problem. In the studies of nerve repair mechanism, scientists found that stem cells plays a major role in the process of nerve repair and regeneration, but it is limited for clinical application because cells harvest and amplification is difficult. With the development of biomedicine, scientists have set their sights on stem cells. It is found that stem cells have the ability of self-renewal and differentiation potential of neural lineage cells. This brings us a new hopes for therapy of peripheral nerve injury. The role of stem cells and its mechanism on repair and regeneration peripheral nerve in recent years are reviewed in this paper.

Key words: Stem cell; Peripheral nerve Injury; Repair; Regeneration

Chinese Library Classification(CLC): Q813 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-978-04

20 世纪末以前人们认为,神经系统一旦发育成熟就不能再生,神经元的分裂便宣告结束,神经系统损伤或变性后,相应支配区域的功能难以恢复。周围神经损伤是临床常见的疾病,目前临床常用的各种神经修复及吻合技术存在一定局限性,治疗效果仍不理想,给患者及其家人带来了巨大的痛苦。因此寻找一种更好的促进修复和再生周围神经损伤的方法就成为了科学家研究的重要课题。干细胞的存在是 21 世纪的一个伟大的科学发现,它不仅自我更新,而且还可以分化成为体内不同类型的细胞,这为再生医学带来了新的希望。近些年研究发现,干细胞在周围神经损伤后的修复重建和功能恢复方面显示出良好的治疗效果。

1 周围神经损伤修复机制

现研究认为,在神经损伤后,损伤平面远端神经纤维全长的轴突和髓鞘破坏,神经支配的靶器官与神经元之间的联系争

端,整个神经通路崩溃,这一系列的反应称之为华勒变性(Wallerian degeneration)。在损伤后早期,神经细胞胞体中蛋白酶的激活和释放使得神经的远端部位变性^[1,2]。随着细胞膜的溶解,细胞骨架开始崩解。神经近端因逆行性变性而开始水肿。在细胞骨架和细胞膜变性后,髓鞘崩解脱落,游离出脂滴。巨噬细胞和施万细胞等吞噬细胞开始清除髓鞘和轴突碎片。与此同时,这些细胞也产生可以提高轴突生长的细胞因子,有助于微环境的改善^[3]。层粘连蛋白靠捆绑特殊的受体作用于神经元和施万细胞,这些受体可以引导神经发芽和髓鞘形成,并且在细胞外基质和肌动蛋白细胞骨架之间提供分子连接^[4,7]。上述机体对神经损伤的反应中,诸如神经生长因子(NGF)和胶质细胞源神经营养因子(GDNF)的表达将被增高,并可促进轴突再生。随着崩解产物的清除,神经近端开始再生并向远端延伸。具有功能的神经再生需要轴突延伸达到远端靶器官。施万细胞在周围神经再生中起到了非常重要的作用。然而,在短时间内获取足够

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81272015)

作者简介:王海涛(1983-),男,硕士研究生,主要研究方向:干细胞神经修复及相关分子作用机制

电话:0451-86605151, E-mail: drwanghaitao@foxmail.com

△ 通讯作者:刘建宇, E-mail: liujianyu6@hotmail.com

(收稿日期:2013-05-14 接受日期:2013-06-11)

数量的自体施万细胞非常困难,这使得其临床应用受到了限制。

2 干细胞治疗

针对周围神经损伤与修复的特性,理想的干细胞应该具备获取容易,体外可以快速扩增,移植后存活并且与宿主神经组织有效的整合,而且可以稳定的转录和表达外源性基因^[9]。因此,根据干细胞所处的发育阶段分为胚胎干细胞(Embryonic stem cell,ESC)、成体干细胞(Somatic stem cell)和介于两者之间的脐带来源干细胞(Umbilical cord-derived stem cells)^[9]。

2.1 胚胎干细胞

胚胎干细胞是当受精卵分裂发育成囊胚时,从未分化的内层细胞团(Inner Cell Mass)获得的干细胞。ESC具有全能性,可以自我更新并具有分化为体内所有组织的能力。大量动物研究显示,胚胎来源的干细胞在神经缺损和慢性去神经支配的模型中表现出良好的再生和修复作用^[10-12]。Lin等将小鼠的ESC向神经方向诱导,数天后成纤维细胞生长因子2(FGF-2)、GDNF、脑源性神经营养因子(BDNF)的表达均明显增高,免疫荧光显示神经胶质细胞标记物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、施万细胞标记物S100、少突胶质细胞标记物O4、神经元标记物NeuN均表达阳性。进而将细胞注射到免疫抑制大鼠的坐骨神经缺损处(1 cm),术后三个月免疫荧光染色显示移植细胞存活并已经分化为髓鞘细胞。再生出的有鞘神经纤维通过缺损部位。电生理检测显示出神经功能明显恢复。然而胚胎干细胞在临床的应用仍受到诸多限制,例如伦理学的争议和细胞获取的不便等。但由于ESC拥有独特的生物学特性,因此它仍为严重神经损伤的提供了一种潜在治疗方法。

2.2 成体干细胞

2.2.1 骨髓来源干细胞 间充质干细胞是一群中胚层来源的具有自我更新和多向分化的潜能的细胞,但却失去了发育成完整个体的能力,因此又被称为多能干细胞。间充质干细胞分布广泛,科学家们已经可以从多种组织分离出来,包括骨髓、脂肪组织、周围血、脐带、羊水、肌腱和韧带、胚胎绒毛膜、滑膜、嗅粘膜、乳牙和胎儿的肝脏、肺脏和脾脏等^[14]。

骨髓是最常被应用的间充质干细胞获取部位,虽然在全部骨髓细胞群中间充质干细胞仅是一小部分,但由于其贴壁性质,使得细胞可以快速扩增和纯化。许多研究表明在体内和体外,骨髓来源的间充质干细胞都可以促进神经轴突生长和再生^[15-19]。由于间充质干细胞固有的低免疫原性和一定程度的免疫抑制作用,这些大大增加了它的临床应用范围。间充质干细胞不仅可以自体输注,而且在不需要组织配型的情况下,也可以进行异体的间充质干细胞移植。但由于骨髓获取的过程十分痛苦和繁琐,通常需要频繁的麻醉,干细胞自身存在的致癌性和免疫抑制缺乏特异性等问题还没有解决,所以在临床实际应用之前还有需要更多的实验研究。

2.2.2 脂肪来源干细胞 近些年来,科学家将目光投向了那些对机体损伤小、便于获取的干细胞来源。与骨髓来源的干细胞一样,脂肪来源干细胞(adipose-derived stem cell, ASCs)同样起源于胚胎的中胚层,他们均具备相似的细胞表型和基因表达谱^[9]。实验表明脂肪来源干细胞不仅可以向神经方向分化表达施万细胞表型,并且移植入体内能够促进神经恢复和再生。Kaewkhaw的最新研究成果显示不同部位来源的ASCs表现出

不同的施万细胞蛋白表达和旁分泌神经因子的功能。经神经方向诱导后的周围脂肪组织来源的ASCs明显表达S100 β 、GFAP、和P75(神经生长因子受体)。而提取自皮下或附睾脂肪组织的ASCs仅显示出S100 β 或者GFAP和P75的增高。将三种来源ASCs分别与NG10915神经元细胞共培养,三种来源细胞都可以刺激神经突的生长,但皮下和周围脂肪来源的ASCs可以更有有效的刺激神经突的生长和数量的增加。证实这都与BDNF、NGF和神经营养因子3(NT-3)表达密切相关^[21]。

2.2.3 神经干细胞 神经干细胞(Neural stem cells, NSCs),是一群未分化的细胞,它们具有自我更新和多向分化的潜能,可以分化为中枢神经系统中主要的神经细胞类型,包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。在发育和成熟的哺乳动物中,都已经发现了神经干细胞的存在^[22]。2000年Heath就提出NSCs可以改善细胞的再生,并且增加移植组织与周围组织的相容性。NSCs具有较低的免疫源性,所以将NSCs移植入周围神经损伤部位后,在分化为施万细胞的同时,还可以分泌有利于神经生长的因子^[23]。Lin等的最新实验证实了Heath的观点,他们将 5×10^5 NSCs的硅胶管移植入1 cm坐骨神经缺损处,另分别移植入神经生长因子和盐水作为对照。术后4周和8周观察,NSCs移植组神经纤维连接于近端和远端,运动功能恢复,再生的神经轴突的髓鞘形成都比其他两组有明显的改善^[26]。目前NSCs的来源主要在胚胎、大脑皮层、纹状体、海马、嗅球、脊髓等神经组织。取材对机体的损伤所带来的问题还需要进一步研究。

2.2.4 诱导多潜能干细胞 诱导性多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSc),是将不同的基因导入体细胞,并获得类似胚胎干细胞样的多潜能细胞。自从2006年日本科学家Shinya Yamanaka首次发现iPSc,到2012年他与英国科学家John Gurdon共同获得2012年诺贝尔生理学或医学奖。iPSc一直吸引了全世界人的目光。随着研究的逐步深入,目前科学家已经将iPSc应用在再生医学上,例如帕金森氏病、血小板缺乏、黄斑变性、脊髓损伤等^[25-29]。2012年Takuya等将小鼠的iPSc细胞应用于周围神经损伤的修复。他们先将iPSc诱导成神经球,然后将细胞种植于外径2 mm、内径1 mm、长7 mm的可吸收神经套管中,共培养14天。再用9-0尼龙线将套管缝合于小鼠5 mm的坐骨神经缺损处。12周后,坐骨神经通过缺损部位,免疫组化显示神经纤维蛋白、Tuj-1、S-100、GFAP均表达阳性。再生神经数量明显高于对照组^[30]。虽然科学家们对iPSc还有一些争议,例如在基因表达、DNA甲基化和多潜能性会有异常,可能导致体细胞突变、基因拷贝数变异和免疫原性等^[31-33]。但这些问题也会随着iPSc技术研究的深入而迎刃而解。iPSc无疑将成为最有潜力的干细胞之一。

2.3 脐带来源干细胞

脐带来源干细胞获取于胎儿与胎盘之间脐带血、脐带胶质(Wharton's Jelly)或者胎盘组织,提取过程对胎儿和母体都没有任何损害。脐带的Wharton's jelly的基质间隔中包含带有特殊间充质性质的细胞名为Wharton's jelly MSCs(WJMSCs),并具有与骨髓MSCs相似的增殖、分化和抑制能力,可以有效的抑制丝裂原诱导的T细胞增殖^[34,35]。Wu等提取人脐带来源的间充质干细胞,经诱导表达施万细胞标志抗原GFAP、S100、P75,将其与运动神经元样细胞系NG108-15共培养,明显促进神经轴突的生长。体内实验显示可以促进大鼠脊髓损伤的恢复^[36]。

这些发现意味着 WJMSCs 能够替代骨髓间充质干细胞在同种异体方面的治疗。Buzanska 等发现人脐带血来源干细胞可以表达神经系相关的抗原,分化成神经元星形胶质细胞或者少突胶质样细胞,并且可以在体外连续培养超过 60 代,保持其的生长率和稳定的染色体组型^[37]。Ryu 的研究小组比较了脂肪、骨髓、Wharton's jelly 和脐带血来源的间充质干细胞对脊髓损伤的修复作用。在细胞移植 8 周后,与对照组相比,各实验组显示出脊髓中心更小的伤口尺寸、更少的小胶质细胞和反应性的星形胶质细胞,动物运动功能有明显的恢复。虽然在动物功能恢复方面,各实验组之间没有明显的差别,但脐带血来源的间充质干细胞表现出更多的神经再生、神经保护和较少的炎症^[38]。

3 干细胞促进周围神经修复机制

从目前的研究来看,干细胞修复和再生周围神经的作用机制主要体现在两个方面:干细胞向施万细胞诱导分化和神经营养因子的分泌。

3.1 施万细胞的分化

在周围神经损伤修复中施万细胞起到了至关重要的作用,所以干细胞在体内、外分化为具有功能的施万样细胞成为了干细胞修复神经损伤的机制之一。局部环境对干细胞分化起到重要的作用。早在 2002 年,Cuevas 等在研究骨髓干细胞修复坐骨神经缺损的实验中,在体外没有经过任何诱导的情况下,移植入坐骨神经缺损部位的骨髓干细胞约有 5%表达了施万细胞表型 S100,这说明干细胞在体内可以自发分化为施万细胞^[39]。2010 年 Wei 等利用 millicell system 模拟体内环境,将脂肪干细胞与施万细胞共培养,6 天后脂肪干细胞拥有了纺锤体样的形态,并且表达了 S100、GFAP 和 P75NTR 施万细胞表型,与背根神经节神经元共培养显示神经元的神经突延长^[40]。这些都说明微环境可以诱导干细胞分化为拥有功能的施万样细胞。

目前大多数干细胞修复神经损伤的实验都是先在体外将干细胞向神经方向诱导,然后移植入体内。常用的诱导方案为化学药物和生长因子,如 β -巯基乙醇(β -Mercaptoethanol, BME)、全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, RA)、forskolin (FSK)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、神经调节蛋白- β 1(heregulin- β 1, HRG- β 1)、胶质细胞生长因子-2(glial growth factor 2, GGF-2)。向神经方向诱导过程中,BME 和 RA 在改变干细胞的形态和转录特征上充当着开关作用。RA 可以调节各种转录因子的表达,这些因子对早期神经元的鉴定,如 MASH1 和 NeuroD 是至关重要的^[40]。Cohen 和 Jessen 等人的研究发现 bFGF、PDGF 和 HRG 对胶质细胞和施万细胞的分化和扩增起着重要的作用。bFGF 和 PDGF 可以激活促分裂原活化蛋白激酶(MAP Kinases),而 bFGF 起到促细胞分裂剂的作用^[41,42]。FSK 可以增加细胞内环磷酸腺苷的水平(cAMP),cAMP 在早期可以增加有丝分裂反应,这可能与刺激生长因子受体表达有关。随着 cAMP 水平的增高,细胞对营养因子的反应也增强^[43]。

3.2 神经营养因子的分泌

神经营养因子(neurotrophic factors)是一类有神经所支配的组织(如肌肉)和星形胶质细胞产生的且为神经元生长和存活所必须的蛋白分子,主要包括神经生长因子(nerve growth

factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)、神经营养因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)等。目前研究已经证实神经营养因子在促进神经再生过程中起到重要的作用。Wang 等人实验证明骨髓间充质干细胞可以分泌神经营养因子,它们可以为神经元细胞的存活、生长、成熟、神经突形成和施万细胞的分化提供良好的微环境^[44]。Chen 等人实验结果也显示骨髓间充质干细胞可以合成各种不同的生长因子,包括 NGF、BDNF、胶质细胞源性生长因子(glial cell line-derived growth factor, GDNF)、NT-3、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子和睫状神经营养因子。干细胞修复神经损伤过程中,如何合成和分泌各种神经营养因子及相关信号通路的表达还有待进一步研究。

4 小结

周围神经损伤修复随着组织工程神经的应用,近些年来取得了蓬勃的发展。作为组织工程三要素中的种子细胞的发展尤为突出,干细胞无疑是种子细胞的最佳选择。从全能干细胞 ESC 到基因重组的 iPS,都被应用于修复周围神经损伤的研究中。虽然他们各自还有不足之处,如伦理争议、取材困难、基因表达不稳定等,同时干细胞的神经修复作用机制尚不清晰,但随着干细胞研究的深入,这些问题终将被解决。干细胞,这种神奇又神秘的细胞,已经逐渐被科学家们揭开了面纱,我们将继续探索她的奥秘,让她将为人类健康事业做出更多的贡献。

参考文献(References)

- [1] Walsh S, Midha R. Practical considerations concerning the use of stem cells for peripheral nerve repair[J]. Neurosurg Focus, 2009, (26): E2
- [2] Dubovy P. Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction[J]. Ann Anat, 2011, 193(4): 267-275
- [3] Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. Wallerian degeneration: Gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 110
- [4] Chen ZL, Yu WM, Strickland S. Peripheral regeneration[J]. Annu Rev Neurosci, 2007, 30: 209-233
- [5] Colognato H, French-Constant C, Feltri ML. Human diseases reveal novel roles for neural laminins[J]. Trends Neurosci, 2005, 28(9): 480-486
- [6] Gardiner NJ, Fernyhough P, Tomlinson DR, et al. Alpha7 integrin mediates neurite outgrowth of distinct populations of adult sensory neurons[J]. Mol Cell Neurosci, 2005, 28(2): 229-240
- [7] Nodari A, Previtali SC, Dati G, et al. Alpha6beta4 integrin and dystroglycan cooperate to stabilize the myelin sheath [J]. J Neurosci, 2008, 28(26): 6714-6719
- [8] Zhiwu Ren, Yu Wang, Jiang Peng, et al. Role of stem cells in the regeneration and repair of peripheral nerve[J]. Rev Neurosci, 2012, 23 (2): 135-143
- [9] Colin P, McGuckin, Nicolas Forraz. Umbilical cord blood stem cells-an ethical source for regenerative medicine[J]. Med Law, 2008, 27(1): 147-165
- [10] Murakami T, Fujimoto Y, Yasunaga Y, et al. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair[J]. Brain Res, 2003, 974(1-2): 17-24
- [11] Aquino JB, Hjerling-Leffler J, Koltzenburg M, et al. In vitro and in

- vivo differentiation of boundary cap neural crest stem cells into mature Schwann cells[J]. *Exp Neurol*, 2006, 198(2): 438-449
- [12] Heine W, Conant K, Griffin JW, et al. Transplanted neural stem cells promote axonal regeneration through chronically denervated peripheral nerves[J]. *Exp Neurol*, 2004, 189(2): 231-240
- [13] Cui L, Jiang J, Wei L, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves nerve repair and functional recovery after severe sciatic nerve axotomy in rats[J]. *Stem cells*, 2008, 26(5): 1356-1365
- [14] Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(3): 347-356
- [15] Iraj Ragerdi Kashani, Zolikhah Golipoor, Mohammad Akbari, et al. Schwann-like cell differentiation from rat bone marrow stem cells[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1): 45-52
- [16] Maria Brohlin, Daljeet Mahay, Lev N, et al. Characterisation of human mesenchymal stem cells following differentiation into Schwann cell-like cells[J]. *Neuroscience Research*, 2009, 64(1): 41-49
- [17] Ladak A, Olson J, Tredget EE, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model[J]. *Exp Neurol*, 2011, 228(2): 242-252
- [18] Zheng L, Cui HF. Use of chitosan conduit combined with bone marrow mesenchymal stem cells for promoting peripheral nerve regeneration[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(5): 1713-1720
- [19] Shen J, Duan XH, Cheng LN, et al. In vivo MR imaging tracking of transplanted mesenchymal stem cells in a rabbit model of acute peripheral nerve traction injury [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(5): 1076-1085
- [20] Wei Y, Gong K, Zheng Z, et al. Schwann-like cell differentiation of rat adipose-derived stem cells by indirect co-culture with Schwann cells in vitro[J]. *Cell Proliferation*, 2010, 43(6): 606-616
- [21] Kaewkhaw R, Scutt AM, Haycock JW. Anatomical site influences the differentiation of adipose-derived stem cells for Schwann-cell phenotype and function[J]. *Glia*, 2011, 59(5): 734-749
- [22] Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders-time for clinical translation [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 29-40
- [23] Heath CA. Cell for tissue engineering [J]. *Trends Biotechnol*, 2000, 18: 17-19
- [24] Xu L, Zhou S, Feng GY, et al. Neural stem cells enhance nerve regeneration after sciatic nerve injury in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(2): 265-274
- [25] Kriks S, Shim JW, Piao J, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 547-551
- [26] Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, et al. Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(13): 2817-2830
- [27] Okamoto S, Takahashi M. Induction of retinal pigment epithelial cells from monkey iPS cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 8785-8790
- [28] Nori S, Okada Y, Yasuda A, et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(40): 16825-16830
- [29] Tsuji O, Miura K, Okada Y, et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(28): 12704-12709
- [30] Takuya Uemura, Kiyohito Takamatsu, Mikinori Ikeda, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(1): 130-135
- [31] Gore A, Li Z, Fung HL, et al. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2011, 471(7336): 63-67
- [32] Hussein SM, Batada NN, Vuoristo S, et al. Copy number variation and selection during reprogramming to pluripotency [J]. *Nature*, 2011, 471(7336): 58-62
- [33] Okita K, Nagata N, Yamanaka S. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells[J]. *Circ Res*, 2011, 109(7): 720-721
- [34] Ennis J, Gherström C, Le Blanc K, et al. In vitro immunologic properties of human umbilical cord perivascular cells[J]. *Cytotherapy*, 2008, 10(2): 174-181
- [35] Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues[J]. *Cell Immunol*, 2009, 259(2): 150-156
- [36] Yan-Wu G, Yi-Quan K, Ming L, et al. Human Umbilical Cord-Derived Schwann-Like Cell Transplantation Combined with Neurotrophin-3 Administration in Dyskinesia of Rats with Spinal Cord Injury[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(5): 783-792
- [37] Domanska-Janik K, Buzanska L, Lukomska B. A novel, neural potential of non-hematopoietic human umbilical cord blood stem cells[J]. *Int J Dev Biol*, 2008, 52(2-3): 237-248
- [38] Ryu HH, Kang BJ, Park SS, et al. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs [J]. *J Vet Med Sci*, 2012, 74(12): 1617-1630
- [39] Cuevas P, Carceller F, Dujovny M, et al. peripheral nerve regeneration by bone marrow stromal cells[J]. *Neurol Res*, 2002, 24(7): 634-638
- [40] Jiang Peng, Yu Wang, Li Zhang, et al. Human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells differentiate into a Schwann-cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro[J]. *Brain Research Bulletin*, 2011, 84: 235-243
- [41] Cohen RI, McKay R, Almazan G. Cyclic AMP regulates PDGF-stimulated signal transduction and differentiation of an immortalized optic-nerve-derived cell line[J]. *J Exp Biol*, 1999, 202: 461-473
- [42] Jessen KR, Mirsky R. Developmental regulation in the Schwann cell lineage[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 468: 3-12
- [43] Kim HA, Ratner N, Roberts TM, et al. Schwann cell proliferative responses to cAMP and Nf1 are mediated by cyclin D1 [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 1110-1116
- [44] Wang J, Ding F, Gu Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo[J]. *Brain Res*, 2009, 1262: 7-15
- [45] Chen X, Li Y, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production [J]. *Neuropathology*, 2002, 22: 275-279
- [46] Chen Q, Long Y, Yuan X, et al. Protective effects of bone marrow stromal cell transplantation in injured rodent brain: Synthesis of neurotrophic factors[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 80: 611-619