

# 神经细胞异种移植的研究进展

张青 周翠冰 戴一凡 蔡志明 牟丽莎

**【摘要】** 神经细胞移植为神经退行性紊乱疾病的有效治疗手段之一。然而,目前用于帕金森病和亨廷顿舞蹈症的人体胚胎源神经细胞治疗策略因疗效、胚胎组织来源及伦理问题等难以广泛应用于临床。猪源细胞移植应运而生,然而受异种移植细胞来源、免疫排斥反应和临床治疗策略等的限制,目前仍处于研究阶段。本文就猪源神经细胞和灵长类神经细胞的异种移植研究进展作一综述。

**【关键词】** 神经退行性疾病; 神经元异种移植; 灵长类动物; 神经前体细胞; 神经退行性疾病

**【中图分类号】** R322.81 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2017) 04-0017-05

神经退行性疾病如帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, HD) 和阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是不同形式的慢性退行性疾病,影响全球很大一部分人的生活,其发病率不断升高,造成的社会负担在不断加剧。细胞替代疗法可能是可行的治疗手段,目前自体、同种异体或异种细胞移植已得以尝试,其中使用不同来源的同种异体细胞移植治疗 PD 和 HD 已取得一些疗效,患者病情的临床改善可在多年内得以改进<sup>[1-2]</sup>,如移植物最长存活时间可达 14 年<sup>[3]</sup>。然而,移植并发症(如运动障碍)、伦理问题和有限的人体胚胎组织来源使其难以广泛应用于临床<sup>[4]</sup>。因此,人体胚胎细胞替代物(如人体干细胞和用于人类移植的动物组织)的研究逐渐开展起来。

## 1 神经细胞异种移植在神经退行性疾病中的研究现状

细胞替代疗法仅影响某类特定神经细胞群,其可能成为治疗 PD、HD 或神经胶质疾病的理想疗法,却不适用于弥漫性和大脑区域大范围受损伤的复杂疾病(如 AD)。同(异)种间充质细胞或者神经干细胞可能通过旁路机制(减少炎症或者释放生长因子)来支持濒死神经元,该可能性暗示细胞替代疗法可能具有治疗神经退行性疾病的潜力。目前猪源神经细胞的异种移植已被应用于 PD 和 HD 的临床前及临床研究中,人到非人灵长类动物干细胞异种移植也

已取得一定研究结果,上述研究成果提示神经异种移植具有靶向多种人类神经紊乱性疾病的临床转化潜力。

## 2 神经细胞异种移植的研究进展

### 2.1 猪神经异种移植现状

几项体内研究表明,胚胎猪的脑细胞具有以下能力:分化发展成远距离轴突投射并在合适的靶点形成突触<sup>[5-6]</sup>,可保证其在受损的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中发挥有效功能。目前研究人员已利用猪源神经细胞在 PD、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 等疾病模型中进行移植研究,研究现状如表 1<sup>[7-15]</sup>。

### 2.2 猪神经异种移植研究的制约因素

尽管神经异种移植研究领域已有令人鼓舞的研究成果,有些问题仍急需解决。

首先,理想的细胞和组织来源尚未确定。猪神经前体细胞和原代组织碎片或胰蛋白酶消化的猪腹侧中脑细胞悬浮液已被应用于 PD 的体内外研究中<sup>[5,16]</sup>,并在神经性功能恢复和存活率方面取得较大改善。与细胞悬浮液相比,固体组织碎片制备方法在移植物再支配和功能恢复方面尚无区别,其神经胶质反应却有明显增强<sup>[17]</sup>。然而,表达于移植物微血管的异种供体主要组织相容性复合体 (MHC) 会显著增强移植受体的免疫排斥反应。

第二,神经组织异种移植的免疫反应程度及移植物存活率仍需要彻底解决。异种神经移植到啮齿动物或灵长

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.017

基金项目: 深圳市三名工程 (2014); 深圳市科创委学科布局项目 (JCYJ20160229204849975); 深圳市高水平医学学科建设专项基金 (2016031638); 深圳市科技研发资金基础研究—自由探索 (JCYJ20160425104534335); 深圳市科创委企业工程中心项目 (GCZX2015043017281705); 深圳市科创委基础研究自由探索项目 (201703063000044); 中国博士后科学基金 (2017M612790)

作者单位: 510275 广州,中山大学(张青、牟丽莎); 深圳市第二人民医院暨深圳大学第一附属医院(张青、周翠冰、蔡志明、牟丽莎); 南京医科大学(戴一凡)

通讯作者: 牟丽莎, Email: molly\_molly@163.com

表1 猪来源神经异种移植的研究现状

Table 1 Current status of xenotransplantation of swine derived nerve

研究模型	移植受体	移植物	移植后功能评估	小结
PD <sup>[7-8]</sup>	大鼠	猪腹侧中脑细胞	存活; 6周内分化 <sup>[9]</sup> ; 8周后恢复功能 <sup>[10]</sup>	移植后神经功能有一定恢复, 移植细胞可能通过神经保护和神经修复因子的分泌来介导神经功能的改善 <sup>[11]</sup>
PD <sup>[7-8]</sup>	大鼠	猪源干细胞体外分化的神经	3个月内移植物存活	
SCI <sup>[7-8]</sup>	大鼠	猪源干细胞及其分化神经前体	6个月内移植物分化和功能改善	
PD	灵长类动物	猪神经	12周检测到猪神经异种移植物 <sup>[12]</sup> ; 神经功能恢复情况未知	神经功能评估得以改善, 移植物死后猪大脑存在大量多巴胺能、血清素能和GABA能分化的神经元和神经胶质细胞
PD	灵长类尾状核	封装的猪脉络丛细胞	4周出现旋转行为; 神经功能的稳定恢复可达6个月; 植入纹状体内检测到自体TH <sup>+</sup> 纤维	
PD	灵长类动物	WT和hCTLA4-IgG猪腹侧中脑 <sup>[13]</sup>	重要自主运动恢复(1~30个月)	
PD	12例患者	猪腹侧中脑细胞	3例患者重要临床改善(>基线分30%), 保持稳定状态12个月 <sup>[5]</sup> ; 移植后7.5个月患者体内猪多巴胺能神经元存活 <sup>[14]</sup>	观察到的行为学改善与氟-PET信号的恢复无直接相关; 猪胚胎神经移植在HD患者体内无明显改善作用
HD	12例患者	猪胚胎神经组织	临床表现无显著改善 <sup>[15]</sup>	

WT为野生型; hCTLA4-IgG为人细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4免疫蛋白; GABA为 $\gamma$ -氨基丁酸; TH为酪氨酸羟化酶; PET为正电子发射型计算机断层显像

类动物大脑后, 移植受体对免疫抑制治疗的需求与其免疫反应程度直接相关<sup>[18]</sup>。血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、中枢神经系统实质细胞MHC抗原表达的缺乏和中枢神经系统的抗炎特性, 一直被认为是关键的免疫抑制靶点。研究发现大多数啮齿类动物、人类和非人灵长类动物进行异种神经移植后多种免疫细胞及免疫调节机制<sup>[9-10, 12, 14, 19]</sup>, 包括活化的小胶质细胞和T细胞<sup>[5]</sup>、辅助性T细胞<sup>[20]</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[6]</sup>、B细胞和免疫球蛋白<sup>[21-22]</sup>、补体(沉积)和抗猪免疫球蛋白<sup>[21]</sup>、体液免疫反应<sup>[12]</sup>、抗体反应和补体反应的系统性活化<sup>[15]</sup>, 参与移植受体的免疫反应。实际上机体所有组织都具有保护自己免受外来抗原干扰的免疫机制, 这就增加了移植受体进行免疫抑制治疗的难度。

### 2.3 针对猪神经异种移植存活时间的治疗干预措施

首先, 针对细胞介导免疫反应的免疫抑制策略。目前为延长神经异种移植存活的免疫抑制疗法, 如针对脑内抗原适应性免疫反应的系统性免疫抑制疗法<sup>[23-24]</sup>, 环孢素单疗法<sup>[9, 19]</sup>, 环孢素、硫唑嘌呤和泼尼松三联免疫抑制疗法<sup>[25]</sup>, 环孢素、吗替麦考酚酯和肾上腺皮质激素联合免疫抑制剂<sup>[13]</sup>, 特定抗体消耗异源MHC I类分子等<sup>[26]</sup>, 取得了一定疗效。目前报道, 在长期免疫抑制剂的作用下, 移植物存活及功能恢复最长可达24个月, 停止免疫抑制治疗后细胞介导的移植物排斥反应则会增强<sup>[13]</sup>。免疫抑制剂延长移植物存活及功能恢复的免疫抑制机制尚处于研究中。有报道称, 免疫抑制剂可减轻移植细胞的缺血性损伤, 有利于抗炎环境促进移植细胞生长及多巴胺能细胞的分化<sup>[27]</sup>。另有研究表明,

环孢素可能具有促多巴胺能活性, 而吗替麦考酚酯可以减少神经胶质细胞和星形胶质细胞的增殖<sup>[28-29]</sup>。

其次, 具有更好免疫特性的基因工程猪作为异种神经细胞的来源。研究报道, 表达人补体调节分子CD59或T细胞共刺激抑制剂hCTLA4-Ig的转基因猪腹侧中脑细胞<sup>[12, 30]</sup>, 已被用于猪到灵长类动物的移植研究中。然而, 移植受体仍需要进行局部免疫抑制, 具有靶向系统性免疫抑制类基因的基因工程猪的额外价值也需进一步的研究探索。

第三, 同源骨髓间充质干细胞应用于猪神经异种移植来提供局部免疫抑制环境。该策略目前已应用于啮齿类PD动物模型中<sup>[31]</sup>, 系统性免疫抑制缺失的移植受体体内运动功能恢复及移植受体存活时间可长达120d, 可能与小胶质细胞、星形胶质细胞和T细胞活化的联合抑制有关。

## 3 针对神经细胞异种移植现状的最新研究进展

### 3.1 评估神经退行性紊乱细胞疗法工具: 灵长类动物模型

临床前体内动物模型是研究神经退行性紊乱的必需工具, 该模型需具备研究发病机制并尽可能预测临床疗效的条件。而植入细胞生存、分化和整合入受体神经系统的能力研究, 只有在活的系统(具备再生人类神经回路解剖和功能复杂性)中才能可靠地进行。

目前已有许多不同的小鼠模型用于评估各种神经退行性疾病的细胞移植疗法<sup>[32-34]</sup>。然而, 啮齿类动物模型用于

人体研究具有很多局限性,相比之下非人灵长类动物模型更适合进行神经退行性紊乱的体内研究(表 2)<sup>[35-37]</sup>。非人灵长类动物在解剖结构和行为认知方面与人类的相似性决定了其在神经相关疾病研究中的无价潜力,尤其在猪源细胞或人类神经干细胞的新型细胞替代疗法。基于此,本文重点关注灵长类动物神经异种移植模型的研究现状。

### 3.2 人类神经前体细胞来源的神经异种移植

除猪到灵长类动物的异种移植研究,人类到非人灵长类动物异种移植也已被用于人类神经前体细胞功效的评估:移植细胞分化并整合到宿主循环系统,神经/神经保护策略支持神经元和纤维的生长,具有潜在免疫调节特性的细胞制备以及人类神经干细胞的安全性。目前已有多项人类神经干细胞移植到灵长类动物体内的报道(表 3)<sup>[18, 25, 27, 38-42]</sup>。

综合目前研究现状,人体神经干细胞移植到非人灵长类动物模型中后,可在移植受体内存活、功能恢复、表达相关神经细胞因子,具有治疗神经损伤的应用潜力,如脑卒中后替代疗法、中枢神经系统慢性炎症治疗等。与啮齿类动物研究相反,非人灵长类动物研究的初步结果仍具有

争议,人类细胞注射到非人灵长类动物的研究体系中后可引起异常增殖或肿瘤,这种现象在任何情况下都有可能发生。总之,人类神经前体细胞参与的异种移植需要进一步发展。

## 4 小 结

尽管目前猪神经异种移植尚未达到 20 世纪 90 年代预期的临床成果,神经异种移植仍然是人类细胞疗法研究进程中的基础研究工具。非人灵长类动物模型与人体中枢神经系统在解剖和生理上的复杂程度极为相似,尤其是在研究人神经退行性紊乱疾病的病因、症状及治疗策略等方面,可作为理想的研究模型。因此,非人灵长类动物是神经退行性疾病动物模型体内研究的重要辅助工具,在转化医学领域具有可预测的更高价值。

### 参考文献:

- [1] Bachoud-Lévi AC, Perrier AL. Regenerative medicine in Huntington's disease: current status on fetal grafts and prospects for the use of pluripotent stem cell[J]. Rev Neurol (Paris), 2014, 170(12): 749-762. DOI:

表 2 非人灵长类动物用于神经退行性疾病体内研究的优势分析

Table 2 Advantages analysis of nonhuman primates in the study of neurodegenerative diseases *in vivo*

优 势	可行性分析
大脑体积大	复杂的细胞整合和更长轴突的评估研究;神经传递过程
大脑解剖结构	1. 与人类相似:复杂的回路和连接;皮层抑制神经递质基因下调前额皮质,与推理、抑制、计划能力相关的大脑功能性区域 <sup>[35]</sup> ;认知测试及进步的评估 2. 与鼠类不同:基底神经节和黑质中多巴胺神经元 <sup>[36]</sup> ;衰老老鼠无皮层抑制神经递质基因 <sup>[37]</sup>
免疫调控策略	啮齿类动物中成功的策略不一定适用于灵长类动物
长寿	动物模型的长寿决定了对其较长的跟踪期,可实现对神经细胞分化和退化过程的长期监控
视觉刺激控制行为	与人类相似

表 3 人类神经干细胞异种移植研究现状

Table 3 Current status of xenotransplantation of human neural stem cells

移植体	移植受体	移植效果
人神经干细胞	灵长类动物的脑实质	神经分化和长期生存可长达 24 个月 <sup>[18]</sup>
人体心室生发区来源的未分化人体胚胎细胞	灵长类动物	有帕金森症状者功能恢复,存活并迁移,可长达 7 个月 <sup>[38]</sup> ;分化为多巴胺能神经纤维,表达 GDNF <sup>[25]</sup>
体外胚胎干细胞	尾状核和黑质	中脑多巴胺能分化神经元长达 2 个月,具有移植轴突延长生长能力 <sup>[27]</sup> 。
基因转染 GDNF 载体的神经皮质祖细胞	年老非人灵长类	GDNF 的传递有所尝试 <sup>[39]</sup>
人神经干细胞	灵长类动物(EAE)	体内存留 3 个月,疾病症状减轻 <sup>[40]</sup>
人神经干细胞	大鼠急性腰椎脊髓损伤模型	减轻马达感知紊乱和强直状态 <sup>[41]</sup>
人胚胎神经干细胞	后脑辐照的大鼠	认知功能提高 <sup>[42]</sup>

EAE 为自身免疫性脑脊髓炎;GDNF 为胶质细胞源性神经营养因子

- 10.1016/j.neuro.2014.10.007.
- [2] Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(1): 83-87. DOI: 10.1001/jamaneuro.2013.4749.
- [3] Mendez I, Viñuela A, Astradsson A, et al. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 507-509. DOI: 10.1038/nm1752.
- [4] Towns CR. The science and ethics of cell-based therapies for Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 34: 1-6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.10.012.
- [5] Lévêque X, Nerrière-Daguin V, Neveu I, et al. Pig neural cells derived from foetal mesencephalon as cell source for intracerebral xenotransplantation[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 885: 233-243. DOI: 10.1007/978-1-61779-845-0\_14.
- [6] Hoornaert CJ, Le Blon D, Quarta A, et al. Concise reviews: innate and adaptive immune recognition of allogeneic and xenogeneic cell transplants in the central nervous system[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 1434-1441. DOI: 10.1002/sctm.16-0434.
- [7] Secher JO, Liu Y, Petkov S, et al. Evaluation of porcine stem cell competence for somatic cell nuclear transfer and production of cloned animals[J]. *Anim Reprod Sci*, 2017, 178: 40-49. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2017.01.007.
- [8] Yang JR, Liao CH, Pang CY, et al. Transplantation of porcine embryonic stem cells and their derived neuronal progenitors in a spinal cord injury rat model[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(2): 201-208. DOI: 10.1016/j.jcyt.2012.09.001.
- [9] Chiu CH, Li IH, Weng SJ, et al. PET imaging of serotonin transporters with 4-[(18)F]-ADAM in a Parkinsonian rat model with porcine neural xenografts[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(2): 301-311. DOI: 10.3727/096368915X688236.
- [10] Shamekh R, Mallery J, Newcomb J, et al. Enhancing tyrosine hydroxylase expression and survival of fetal ventral mesencephalon neurons with rat or porcine Sertoli cells in vitro[J]. *Brain Res*, 2006, 1096(1): 1-10.
- [11] Luo XM, Lin H, Wang W, et al. Recovery of neurological functions in non-human primate model of Parkinson's disease by transplantation of encapsulated neonatal porcine choroid plexus cells[J]. *J Parkinsons Dis*, 2013, 3(3): 275-291. DOI: 10.3233/JPD-130214.
- [12] Lige L, Zengmin T. Transplantation of neural precursor cells in the treatment of Parkinson disease: an efficacy and safety analysis[J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(3): 378-383. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.10747-14.4.
- [13] Aron Badin R, Vadori M, Vanhove B, et al. Cell therapy for Parkinson's disease: a translational approach to assess the role of local and systemic immunosuppression[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(7): 2016-2029. DOI: 10.1111/ajt.13704.
- [14] Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 1997, 3(3): 350-353.
- [15] Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results[J]. *Cell Transplant*, 2000, 9(2): 273-278.
- [16] Michel-Monigadon D, Bonnamain V, Nerrière-Daguin V, et al. Trophic and immunoregulatory properties of neural precursor cells: benefit for intracerebral transplantation[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(1): 35-47. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.04.021.
- [17] Redmond DE Jr, Viñuela A, Kordower JH, et al. Influence of cell preparation and target location on the behavioral recovery after striatal transplantation of fetal dopaminergic neurons in a primate model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 103-116.
- [18] Lee SR, Lee HJ, Cha SH, et al. Long-term survival and differentiation of human neural stem cells in nonhuman primate brain with no immunosuppression[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(2): 191-201. DOI: 10.3727/096368914X678526.
- [19] Emborg ME, Zhang Z, Joers V, et al. Intracerebral transplantation of differentiated human embryonic stem cells to hemiparkinsonian monkeys[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(5): 831-838. DOI: 10.3727/096368912X647144.
- [20] Michel-Monigadon D, Brachet P, Neveu I, et al. Immunoregulatory properties of neural stem cells[J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(4 Suppl): 39-41. DOI: 10.2217/imt.11.49.
- [21] Mathieux E, Nerrière-Daguin V, Lévêque X, et al. IgG response to intracerebral xenotransplantation: specificity and role in the rejection of porcine neurons[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(5): 1109-1119. DOI: 10.1111/ajt.12656.
- [22] Barker RA, Ratcliffe E, McLaughlin M, et al. A role for complement in the rejection of porcine ventral mesencephalic xenografts in a rat model of Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(9): 3415-3424.
- [23] Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(9): 623-635. DOI: 10.1038/nri3265.
- [24] Romo-González T, Chavarria A, Pérez-H J. Central nervous system: a modified immune surveillance circuit?[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 823-829. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.01.016.
- [25] Redmond DE Jr, Bjugstad KB, Teng YD, et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12175-12180.
- [26] Islamov RR, Rizvanov AA, Mukhamedyarov MA, et al. Symptomatic improvement, increased life-span and sustained cell homing in amyotrophic lateral sclerosis after transplantation of human umbilical cord blood cells genetically modified with adeno-viral vectors expressing a neuro-protective factor and a neural cell adhesion molecule[J]. *Curr Gene Ther*, 2015, 15(3): 266-276.
- [27] Daadi MM, Grueter BA, Malenka RC, et al. Dopaminergic neurons from midbrain-specified human embryonic stem cell-derived neural stem cells engrafted in a monkey model of Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41120. DOI: 10.1371/journal.pone.0041120.
- [28] Tafazoli A. Cyclosporine use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacokinetic approach[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(7): 811-836. DOI: 10.2217/imt.15.47.
- [29] Ebrahimi F, Koch M, Pieroh P, et al. Time dependent neuroprotection of mycophenolate mofetil: effects on temporal dynamics in glial proliferation, apoptosis, and scar formation[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:89. DOI: 10.1186/1742-2094-9-89.
- [30] Martin C, Plat M, Nerrière-Daguin V, et al. Transgenic expression of CTLA4-Ig by fetal pig neurons for xenotransplantation[J]. *Transgenic Res*, 2005, 14(4): 373-384.
- [31] Lévêque X, Mathieux E, Nerrière-Daguin V, et al. Local control of the host immune response performed with mesenchymal stem cells: perspectives for functional intracerebral xenotransplantation[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 124-134. DOI: 10.1111/jcmm.12414.
- [32] Haidet-Phillips AM, Doreswamy A, Gross SK, et al. Human glial

- progenitor engraftment and gene expression is independent of the ALS environment[J]. *Exp Neurol*, 2015, 264: 188-199. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.12.011.
- [33] Chen H, Qian K, Chen W, et al. Human-derived neural progenitors functionally replace astrocytes in adult mice[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1033-1042. DOI: 10.1172/JCI69097.
- [34] Grealish S, Diguët E, Kirkeby A, et al. Human ESC-derived dopamine neurons show similar preclinical efficacy and potency to fetal neurons when grafted in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(5): 653-665. DOI: 10.1016/j.stem.2014.09.017.
- [35] Verdier JM, Acquattella I, Lautier C, et al. Lessons from the analysis of nonhuman primates for understanding human aging and neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 64. DOI: 10.3389/fnins.2015.00064.
- [36] Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, et al. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei[J]. *J Comp Neurol*, 2002, 445(3): 238-255.
- [37] Glaab E, Schneider R. Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.11.002.
- [38] Madhavan L, Daley BF, Davidson BL, et al. Sonic hedgehog controls the phenotypic fate and therapeutic efficacy of grafted neural precursor cells in a model of nigrostriatal neurodegeneration[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137136. DOI: 10.1371/journal.pone.0137136.
- [39] Gowing G, Shelley B, Staggenborg K, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting human neural progenitors show long-term survival, maturation into astrocytes, and no tumor formation following transplantation into the spinal cord of immunocompromised rats[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(6): 367-372. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000092.
- [40] Al Jumah MA, Abumaree MH. The immunomodulatory and neuroprotective effects of mesenchymal stem cells (MSCs) in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): a model of multiple sclerosis (MS)[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 9298-9331. DOI: 10.3390/ijms13079298.
- [41] van Gorp S, Leerink M, Kakinohana O, et al. Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3): 57. DOI: 10.1186/s12929-013-0007-0.
- [42] Acharya MM, Christie LA, Hazel TG, et al. Transplantation of human fetal-derived neural stem cells improves cognitive function following cranial irradiation[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(10): 1255-1266. DOI: 10.3727/096368913X670200.

( 收稿日期: 2017-05-01 )

( 本文编辑: 邬加佳 吴秋玲 )

( 上接第 313 页 from page 313 )

- [18] 贾练, 梁宗安, 刘丹, 等. 18 例肺毛霉菌病的临床特征与诊治分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(3): 90-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.03.031.
- Jia L, Liang ZA, Liu D, et al. Clinical characteristics, diagnosis and treatment of 18 cases with pulmonary mucormycosis[J]. *Pract J Clin Med*, 2016, 13(3): 90-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.03.031.
- [19] Orlando G, Di Cocco P, Gravante G, et al. Fatal hemorrhage in two renal graft recipients with multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(5): 442-447. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00412.x.
- [20] Cho JH, Lim JH, Park GY, et al. Successful withdrawal of antiviral treatment in kidney transplant recipients with chronic hepatitis B viral infection[J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(2): 295-303. DOI: 10.1111/tid.12202.
- [21] 周结学, 刘东, 吴家清, 等. 肾移植术后中远期出血处理对策 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(23): 3900-3902. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.23.041.
- Zhou JX, Liu D, Wu JQ, et al. Treatment countermeasures on long-term bleeding after renal transplantation[J]. *J Pract Med*, 2013, 29(23): 3900-3902. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.23.041.
- [22] 汪帮琦, 朱云松. 肾移植术后感染性移植肾动脉破裂的诊断与治疗 [J]. *山东医药*, 2015, 55(39): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.39.022.
- Wang BQ, Zhu YS. The diagnosis and treatment of infective transplant renal artery rupture after renal transplantation [J]. *Shandong Med J*, 2015, 55(39): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.39.022.

( 收稿日期: 2017-03-20 )

( 本文编辑: 邬加佳 吴秋玲 )