

特约综述



成体中枢神经系统内源性神经细胞发生和干细胞移植是神经系统疾病治疗的新研究领域。我们课题组主要围绕神经元型一氧化氮合成酶(nNOS)介导的蛋白-蛋白相互作用,研究脑损伤及情感障碍疾病情况下神经细胞发生的分子调控机制,并利用这种蛋白-蛋白相互作用作为靶标,解决神经干细胞移植研究中存在的瓶颈问题,比如如何促进新生神经细胞存活和向神经元分化等,以及研究治疗脑卒中、神经退行性疾病、抑郁症等重要神经精神疾病的创新药物。

http://202.195.176.77/yxy/news_detail.asp?ID=864&sid=教授

神经干细胞移植研究进展

钱晓丹 罗春霞 朱东亚*

(南京医科大学药学院脑血管病研究室, 南京 210029)

摘要 神经干细胞是指一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞,能分化成为神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞等众多神经细胞。成年哺乳动物内源性神经再生能力有限,无法弥补因神经疾病而导致的神经细胞缺失,因而,人们开始寻求外源性神经干细胞移植治疗中枢神经系统疾病的可能,在动物模型上开展了大量研究,并建立了多种移植方法。该文就神经干细胞的特性、来源、移植方式、在中枢神经系统疾病中的实验研究进展等作一综述。

关键词 神经干细胞; 移植; 中枢神经系统疾病

1965年, Altman等^[1]在新生大鼠的海马齿状回观察到新生的颗粒细胞,首次为神经细胞发生(neurogenesis)提供了解剖学证据。在此之前的几十年间,传统观点一直认为,在哺乳动物的中枢神经系统,神经细胞发生只存在于胚胎期及围生期。直到1992年, Reynolds等^[2]首先利用神经球特殊培养条件,先后从胎鼠和成鼠纹状体分离得到神经干细胞(neural stem cells, NSCs),才真正将人们带出“成年中枢神经系统不再具有神经细胞新生能力”的误区。之后,众多研究证明多种成年哺乳动物脑内都存在神经干细胞,其具有长期自我更新能力,包括人类在内的多种成年动物脑组织终生都有新神经元生成^[3-6]。近年来,神经干细胞研究迅速发展。基于神经干细胞的自我更新以及多向分化潜能的特性,神经干细胞移植为脑损伤修复以及神经性疾病的治疗带来了希望。随着人们对影响神经干细胞增殖、分化机制的深入研究,很多基因修饰的神经干细胞表现出了更优越的性质,为神经干细胞移植的实际应用提供了新思路。

本文介绍近年来神经干细胞移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展。

1 NSCs

1.1 NSCs的生物学特性

NSCs是指一类特定的干细胞,其能够生成神经组织,具有自我更新能力,通过非对称分裂方式产生其他细胞^[4]。NSCs通过对称分裂和非对称分裂两种方式增殖(图1)。对称性分裂是指由一个NSC经过一次分裂产生两个完全相同的子代NSC,主要发生于胚胎神经管形成期NSC数量急剧增加时;非对称性分裂是指一个NSC经过一次分裂产生两个不同的子代细胞,一个NSC和一个神经前体细胞(neural progenitor cell, NPC, 一种分化谱系受限的细胞),后者在外界刺激因子的作用下最终向多个细胞系的终

国家自然科学基金(No.30971021, No.81030023, No.30901550)资助项目

*通讯作者。Tel: 025-8686281, E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn

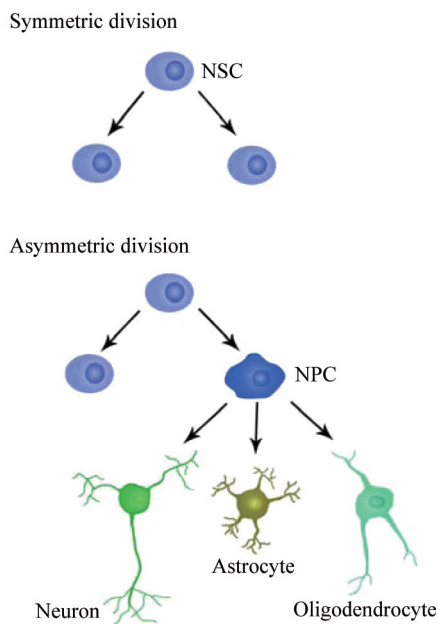


图1 神经干细胞分裂方式

Fig.1 The division pattern of neural stem cells

末期分化, 包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞等。

1.2 NSCs来源

1.2.1 来源于神经组织 从哺乳动物胚胎期的大部分脑区, 如大脑皮质^[7]、脑室区^[8]、海马^[7,9]、纹状体^[10]、端脑^[11-12]、端脑脑室区^[12]等, 以及哺乳动物成年期的脑室下区^[13]、海马、脊髓等部位均能成功分离、培养出神经干细胞。

1.2.2 来源于永生化细胞系 多种永生化细胞系, 如C17.2细胞系^[12,14]、MHP36细胞系、NT2细胞系、N2a细胞系^[15]等, 在体外能维持未分化状态, 并且具有多向分化潜能和自我更新能力, 能有效代替与模仿内源性NSC, 在干细胞移植研究中具有重要价值。

1.2.3 来源于胚胎干细胞 胚胎干细胞通过定向诱导分化成为神经干细胞^[16]。但因伦理道德、潜在的致癌性、组织相容性等问题使其应用受到一定限制。

1.2.4 来源于诱导的多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs) 将人类体细胞(如真皮成纤维细胞)转染表达四种重组因子Oct3/4、Sox2、Klf4和c-Myc的逆转录病毒, 获得人类诱导的多能干细胞, 再经过类胚体(embryoid body, EB)培养、神经上皮样结构形成和酶消化单层培养三个阶段, 最终诱导形成神经干细胞^[17]。已有学者将此类干细胞应用于移植研究^[18]。此来源的神经干细胞解决了伦理道德限制以及组织

相容性问题, 但也仍旧存在疑问, 比如重组体细胞是否会触发致癌基因或原癌基因。

1.2.5 来源于血液系统的骨髓间质干细胞 最原始的骨髓间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)来源于脐带胶样组织(Wharton's jelly)或脐带血, 另外, 成长过程中的下颌第三磨牙牙芽、脂肪组织也是MSC的获取渠道。MSC能分化成多种类型的细胞, 包括神经元, 不过此类神经元的功能性有待进一步探索^[19]。除此之外, MSC具有如下优点: 来源广泛, 易于分离培养, 具有较强的分化潜能, 并且可自体移植。

1.2.6 来源于人类鼻腔黏膜固有层 人类鼻嗅黏膜是一种终生具有自我更新能力的神经组织, 在该组织中存在着许多具有干细胞样性质的细胞, 比如嗅球外间质干细胞(olfactory ecto-mesenchymal stem cell, OE-MS), 其易获得性以及组织相容性的优点, 使OE-MS成为神经干细胞来源中颇具前景的一类细胞^[20]。

2 神经干细胞移植

2.1 动物实验的移植方式

2.1.1 脑内立体定位移植 脑内立体定位注射移植是目前动物实验研究采用最多的干细胞移植方法。该方法经颅骨钻孔, 插入微量注射器, 泵入神经干细胞悬液到特定脑区(包括脑实质和脑室)。其优点是定位准确, 如定位到实质, 则能将干细胞全部集中到病灶及其周边发挥治疗作用; 如定位到脑室, 神经干细胞可经脑脊液循环至整个神经系统。适合于多种疾病模型的研究。但缺点是: (1)会对脑部造成机械性损伤; (2)定位到脑实质尚有容积占位效应, 致使NSCs移植量有限; 还可导致局部NSCs过度聚集, 不利于NSCs的分化。

2.1.2 腰椎穿刺注射移植 该方法主要用于脊髓损伤模型动物研究。

2.1.3 血液循环途径移植(静脉或动脉注射) 在动物实验中, 主要通过静脉注射, 干细胞经由血液循环, 透过血脑屏障到达脑组织发挥作用。如Bacigaluppi等^[13]在C57BL/6小鼠MCAO再灌注72 h后尾静脉注射成年神经干细胞, 并于注射后3, 10, 30 d检测大脑和外周组织中NSC的分布与含量, 发现NSC在大脑中的数量逐渐增加, 并且随着时间推移, 大部分NSC都迁移到缺血侧脑组织。该移植方法的优点是创伤小, 避免损伤正常脑组织, 且可以通过反复多次

移植来弥补到达病灶区NSCs少之不足。不利因素在于,从外周静脉进入脑内需经长程迁移,大量细胞在血液系统中被消耗,最后进入脑内的细胞数量十分有限,多次移植也会使治疗成本升高。

2.2 NSC移植治疗中枢神经系统疾病

2.2.1 NSCs移植治疗神经退行性疾病 神经退行性病变是指一类神经元结构和功能进行性损失的疾病,包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等。这类疾病患者或者动物模型脑内大量神经元持续丢失或破坏,然并无大量神经元再生替代之。有学者认为神经元再生障碍可能是这类疾病的发病机理^[21]。因此,神经干细胞移植对这类疾病的治疗具有很大的应用价值。

Ryu等^[11]注射A β_{1-42} 多肽于大鼠海马模拟AD疾病,发现和对照组相比,模型大鼠脑内小胶质细胞增加4.3倍,星形胶质细胞增加4.6倍,促炎因子TNF- α 上调6.7倍,神经元损失45%;而在移植胚胎鼠端脑组织来源的NSC后,能显著改善脑组织胶质细胞化,下调TNF- α 水平(40%),并且降低神经元损失比例。Wu等^[7]采用了另一种AD诱导模型(脑室内注射冈田酸OA),发现OA组大鼠表现出明显的学习记忆功能下降,并在脑内观察到老年斑和神经纤维缠结。该研究组对神经干细胞进行了基因修饰,将NSC转染表达人类神经生长因子(human nerve growth factor, hNGF)的病毒,之后将其移植入AD大鼠脑室内,结果表明,hNGF修饰的NSC比普通NSC更具有优越性,其能够存活并整合到宿主脑内,长期分泌神经营养因子,显著改善了AD大鼠的认知功能。

在PD疾病的研究中, Lee等^[22]也对NSC进行了基因修饰,体外转入*Foxa2*和*Nurr1*基因,结果显示二者能协同促进NSC向A9黑质多巴胺神经元分化和存活,并增强了其功能,而这正是NSC移植治疗PD的关键所在。

胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)是目前公认的能促进多巴胺神经元存活和分化的蛋白,在帕金森疾病的研究中具有重要价值。对NSC转基因修饰GDNF^[23],或者直接应用GDNF对NSC进行预培养^[10],都对6-OHDA所致的PD模型大鼠具有治疗作用。因GDNF在纹状体中的高表达,也激起了人们用GDNF治疗HD疾病的兴趣。Pineda等^[14]在HD小鼠模型中,移植了表达

GDNF基因和萤火虫荧光素酶基因的NSC,采用了先进的神经影像学技术对移植进入动物脑内的NSC进行实时监控,发现相比于对照侧,损伤侧纹状体中NSC大量扩增,并且证实GDNF化的NSC能减少神经元损失,改善行为功能(减少苯丙胺诱导的旋转次数)。

2.2.2 NSCs移植治疗缺血性脑损伤疾病 虽然众多研究已证实,缺血性脑损伤后能够刺激机体内源性神经干细胞的增殖、分化,但由于再生数量有限,外源性给予神经干细胞仍旧是脑缺血治疗的研究热点。在干细胞移植来源的选择、干细胞的基因修饰、移植后促进损伤修复的机制等方面有了新的研究进展。

在来源选择上,人嗅球外间质干细胞OE-MSc作为一种新型的干细胞来源,在神经元兴奋性毒性损伤模拟脑缺血模型的干细胞移植研究中,表现出了较好的特性。移植OE-MSc后,其向损伤部位迁移并能分化成神经元,能促进内源性神经再生,修复突触传递功能,增强长时程电位,改善动物在Olfactory tubing迷宫和Morris水迷宫中的学习记忆功能^[11]。另外,诱导的人多能干细胞因其解决了伦理道德限制和免疫排斥问题,也是一类充满前景的候选细胞。Matthew等^[18]开创了hiPSCs来源的NSC移植先例,为后续研究做了铺垫。体外诱导hiPSCs至NSC表型阶段后,将其移植入MCAO大鼠脑内。30天后,有8/10的大鼠脑内发现了移植细胞,新生神经细胞数量比移植前增加一倍,这些细胞能分化成神经元、星形胶质细胞,与其他来源的NSC并没有表现出太大差异。

众多携带有治疗基因的神经干细胞移植正成为一种新的治疗策略,包括治疗缺血性脑损伤疾病。将携带缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-induced factor-1 α , HIF-1 α)基因的NSC移植入MCAO模型大鼠侧脑室后,缺血大鼠神经功能缺陷均得到明显改善,HIF-1 α -NSC还能够增加缺血损伤区VIII因子阳性细胞数目,提示HIF-1 α 表达能促进血管再生^[9]。

在机制研究方面, Bacigaluppi等^[24]发现移植组小鼠脑内炎症调节因子IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和leptin受体等水平下调,调节胶质增殖与活性的蛋白FGF-II下降,表明改善炎症反应、抑制胶质疤痕形成可能是NSC移植促进大脑功能恢复的机制之一^[13]。Bcl-2基因(即B细胞淋巴瘤/白血病-2基因)是一种原癌基因,它具有抑制凋亡的作用。而Bax是一种Bcl-2家族的前凋亡蛋白,能破坏在正常状态下Bcl-2

蛋白的抗凋亡功能。Bcl-2/Bax比值是对刺激触发的细胞死亡抵抗程度的决定因素。在人胚胎大脑来源的NSC移植7天后, Zhang等^[25]观察到鼠脑缺血侧半影区Bcl-2阳性细胞数显著高于对照组, 而Bax阳性细胞数低于对照组, 另外TUNEL检测也显示移植干细胞组缺血半影区细胞凋亡数降低, 提示减少细胞凋亡可能是移植NSC促功能恢复的另一机制。

2.2.3 NSCs移植治疗脑创伤 脑创伤是由于外界的机械因素(如暴力)作用于脑部而导致的一种严重脑损伤, 如头皮颅骨开裂, 脑脊液和(或)脑组织受损等。脊髓损伤也属于此类疾病的延伸。该类疾病的治疗受限, 对并发症的处理或给予相应的神经保护药物虽然能从一定程度上缓解病情, 但无法从根本上恢复受损的脑组织。神经干细胞移植疗法因其能补充受损的脑组织, 而成为今后治疗脑创伤的研究重点。

Makri等^[8]用微量注射器反复戳伤小鼠大脑皮质模拟机械性脑损伤疾病后, 在原位移植入BM88/Cend1过表达的NSC。BM88/Cend1是神经元谱系的特异性调节因子, 能调控细胞周期退出以及神经元祖细胞的分化。实验结果显示, 与对照组相比, BM88/Cend1过表达的NSC分化成神经元的比例提高了2.3倍, 分化成胶质细胞的比例降低了40%, 减少胶质疤痕的形成, 对脑组织再生起到正面效应。

Ma等^[26]经RT-PCR和Western blot分析证实, 移植了NSCs的鼠脑内突触素和生长相关蛋白(growth-associated protein, GAP43)表达量显著高于对照组, 其可能是NSCs移植改善运动行为、促进功能恢复的机制之一。

在脊髓损伤NSC移植研究中, Abematsu等^[27]采用巧妙的方法和先进的检测设备, 揭示了皮质脊髓束损伤修复的精确机制。其巧妙与创新之处在于:(1)NSC移植联合应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸(valproate, VPA), 能显著增加NSC分化为神经元的比例;(2)应用麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)追踪神经元之间的突触联系, 发现NSC来源的神经元能与内源性神经元进行突触联系;(3)应用了同时表达GFP、LUC、TR6的NSC, 其中GFP和LUC(荧光素)用于可视追踪, TR6是白喉毒素受体, 当外源性给予白喉毒素时, 表达TR6的NSC就会被特异性消除, 可用于消除-效应实验。

基因修饰的NSC用于移植虽然体现出了很多

有益效应, 但也仍然存在问题, 比如在非损伤组织中某种基因过分表达可能带来副作用, 或者肿瘤的形成。Lianjin等^[15]在对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因修饰的NSC移植中考虑到了此类问题。他们运用了红细胞生成素(erythropoietin, EPO)增强子-猿病毒40(simian virus 40, SV-40)启动子和缺氧诱导因子启动子RTP801这两种基因表达体系, 它们能够在低氧的情况下高表达VEGF, 而在生理条件下VEGF表达量很低, 其中EPO增强子SV-40启动子体系效果更佳。这两种表达体系使得VEGF-NSC能特异性地在脊髓损伤区起到更大的作用。

2.2.4 NSCs移植治疗遗传代谢性疾病 遗传代谢性疾病是由于维持机体正常代谢的某种酶、载体蛋白或受体等的编码基因发生突变, 导致其编码的产物功能发生改变, 而出现相应病理症状的一类疾病。因此, 用移植神经干细胞的方法增加正常编码的产物有可能成为该类疾病新的治疗方法。Tamaki等^[28]用棕榈酰蛋白硫酯酶-1(palmitoyl protein thioesterase-1, PPT1)基因敲除小鼠(*PPT1*^{-/-})模拟婴儿神经元蜡样质脂褐斑症(Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, INCL), 采用人类中枢神经系统来源的NSC移植后, 发现NSC能分泌出有效水平的PPT1, 降低宿主脂褐素沉积, 改善宿主的神经病理症状。同样, 用β-氨基己糖胺酶基因敲除小鼠(*Hexb*^{-/-})模拟神经节苷脂贮积病模型, NSC移植能增加小鼠脑内β-氨基己糖苷酶水平, 减少神经节苷脂储积, 缓解其运动缺陷^[12]。这些结果都证实了NSC在治疗遗传代谢性疾病中的重要作用。

3 总结与展望

神经干细胞因其自我更新、多向分化潜能的性质, 让其成为备受瞩目的“万能细胞”, 似乎在中枢神经系统的多种疾病中都有潜在治疗价值。大量的动物实验也证实了神经干细胞移植的裨益之处, 但迄今在诸多问题上依旧未臻完善。比如:(1)移植后神经干细胞的增殖、分化、迁移机制还没有得到明确的阐释, 对于神经干细胞精确的调控还是一条漫漫长路;(2)干细胞移植在体内的成瘤性问题总让人们忧心忡忡;(3)在神经干细胞移植的来源选择上还未经过系统的比较研究确定最佳来源;(4)神经干细胞作为转基因载体治疗神经系统疾病的疗效和安全性等问题仍需

探讨;(5)目前,大多数移植只是处于动物实验阶段,将神经干细胞移植应用于临床还有较大的风险,可能首先需解决前4个问题。不过纵观目前的研究形势,前景仍旧光明,各种潜在的问题已被研究者们逐渐认识并尝试解决,相信神经干细胞最终一定能在中枢神经系统疾病的治疗中发挥巨大作用。

参考文献 (References)

- 1 Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Comp Neurol* 1965; 124(3): 319-35.
- 2 Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian nervous system. *Science* 1992; 255(5052): 1707-10.
- 3 Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286(5439): 548-52.
- 4 Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433-8.
- 5 Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001; 294(5549): 2127-30.
- 6 van PH, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415(6875): 1030-4.
- 7 Wu S, Sasaki A, Yoshimoto R, Kawahara Y, Manabe T, Kataoka K, *et al.* Neural stem cells improve learning and memory in rats with Alzheimer's disease. *Pathobiology* 2008; 75(3): 186-94.
- 8 Makri G, Lavdas AA, Katsimpari L, Charneau P, Thomaidou D, Matsas R. Transplantation of embryonic neural stem/precursor cells overexpressing BM88/Cend1 enhances the generation of neuronal cells in the injured mouse cortex. *Stem Cells* 2010; 28(1): 127-39.
- 9 Wu W, Chen X, Hu C, Li J, Yu Z, Cai W. Transplantation of neural stem cells expressing hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) improves behavioral recovery in a rat stroke model. *J Clin Neurosci* 2010; 17(1): 92-5.
- 10 Wang F, Kameda M, Yasuhara T, Tajiri N, Kikuchi Y, Liang HB, *et al.* GDNF-pretreatment enhances the survival of neural stem cells following transplantation in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 2011; 71(1): 92-8.
- 11 Ryu JK, Cho T, Wang YT, McLarnon JG. Neural progenitor cells attenuate inflammatory reactivity and neuronal loss in an animal model of inflamed AD brain. *J Neuroinflammation* 2009; 6: 39.
- 12 Lee JP, Jeyakumar M, Gonzalez R, Takahashi H, Lee PJ, Baek RC, *et al.* Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. *Nat Med* 2007; 13(4): 439-47.
- 13 Bacigaluppi M, Pluchino S, Peruzzotti-Jametti L, Kilic E, Kilic U, Salani G, *et al.* Delayed post-ischemic neuroprotection following systemic neural stem cell transplantation involves multiple mechanisms. *Brain* 2009; 132(Pt8): 2239-51.
- 14 Pineda JR, Rubio N, Akerud P, Urbán N, Badimon L, Arenas E, *et al.* Neuroprotection by GDNF-secreting stem cells in a Huntington's disease model: Optical neuroimage tracking of brain-grafted cells. *Gene Ther* 2007; 14(2): 118-28.
- 15 Lian JH, Pennant WA, Hyung LM, Su S, Ah KH, Lu LM, *et al.* Neural stem cells modified by a hypoxia-inducible VEGF gene expression system improve cell viability under hypoxic conditions and spinal cord injury. *Spine* 2011; 36(11): 857-64.
- 16 Joannides AJ, Fiore-Hériché C, Battersby AA, Athauda-Arachchi P, Bouhon IA, Williams L, *et al.* A scaleable and defined system for generating neural stem cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25(3): 731-7.
- 17 Kim JE, O'Sullivan ML, Sanchez CA, Hwang M, Israel MA, Brennand K, *et al.* Investigating synapse formation and function using human pluripotent stem cell-derived neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7): 3005-10.
- 18 Jensen MB, Yan H, Krishnaney-Davison R, Al Sawaf A, Zhang SC. Survival and differentiation of transplanted neural stem cells derived from human induced pluripotent stem cells in a rat stroke model. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.008.
- 19 Franco Lambert AP, Fraga Zandonai A, Bonatto D, Cantarelli Machado D, Pêgas Henriques JA. Differentiation of human adipose-derived adult stem cells into neuronal tissue: Does it work? *Differentiation* 2009; 77(3): 221-18.
- 20 Nivet E, Vignes M, Girard SD, Pierrisnard C, Baril N, Devèze A, *et al.* Engraftment of human nasal olfactory stem cells restores neuroplasticity in mice with hippocampal lesions. *J Clin Invest* 2011; 121(7): 2808-20.
- 21 Haughey NJ, Liu D, Nath A, Borchard AC, Mattson MP. Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid beta-peptide: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2002; 1(2): 125-35.
- 22 Lee HS, Bae EJ, Yi SH, Shim JW, Jo AY, Kang JS, *et al.* Foxa2 and Nurr1 synergistically yield A9 nigral dopamine neurons exhibiting improved differentiation, function, and cell survival. *Stem Cells* 2010; 28(3): 501-12.
- 23 Akerud P, Canals JM, Snyder EY, Arenas E. Neuroprotection through delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor by neural stem cells in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001; 21(20): 8108-18.
- 24 Sulejczak D, Czarkowska-Bauch J, Macias M, Skup M. Bcl-2 and Bax proteins are increased in neocortical but not in thalamic apoptosis following devascularizing lesion of the cerebral cortex in the rat: An immunohistochemical study. *Brain Res* 2004; 1006(2): 133-49.
- 25 Zhang P, Li J, Liu Y, Chen X, Kang Q, Zhao J, *et al.* Human neural stem cell transplantation attenuates apoptosis and improves

- neurological functions after cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(9): 1184-91.
- 26 Ma H, Yu B, Kong L, Zhang Y, Shi Y. Transplantation of neural stem cells enhances expression of synaptic protein and promotes functional recovery in a rat model of traumatic brain injury. *Mol Med Report* 2011; 4(5): 849-56.
- 27 Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, *et al.* Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest* 2010; 120(9): 3255-66.
- 28 Tamaki SJ, Jacobs Y, Dohse M, Capela A, Cooper JD, Reitsma M, *et al.* Neuroprotection of host cells by human central nervous system stem cells in a mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Cell Stem Cell* 2009; 5(3): 310-9.

The Research Progress of Neural Stem Cell Transplantation

Qian Xiaodan, Luo Chunxia, Zhu Dongya*

(*Lab of Cerebrovascular Diseases, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*)

Abstract Neural stem cells (NSCs) are the self-renewing, multi-potent cells that generate the main phenotypes of the nervous system, including neurons, astrocytes, oligodendrocytes and so on. The intrinsic neurogenesis of adult mammals is limited and can not compensate for the neuronal loss caused by nervous diseases. So, the researchers are exploring the novel treatments for central nervous diseases by exogenous neural stem cells transplantation. Up to now, many animal studies have been performed in this field, and several transplantation techniques are developed. The review focuses on the properties and original sources of NSCs, the means of engraftment, and the recent progress of research in NSCs transplantation.

Key words neural stem cells; transplantation; central nervous system disease

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30971021, No.81030023, No.30901550)

*Corresponding author. Tel: 86-25-8686281, E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn