

# 人多潜能干细胞治疗缺血性脑卒中的实验研究进展

陈潞婷<sup>1,2</sup> 韩肖华<sup>2</sup> 李娟<sup>2</sup> 黄晓琳<sup>2</sup> 魏巍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>长江航运总医院康复医学科,武汉 430010; <sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉 430030

通信作者:魏巍,Email:48051807@qq.com

**【摘要】** 人多潜能干细胞移植成为最有前景的治疗神经系统疾病的手段之一,多项研究表明,人多潜能干细胞移植可改善缺血性脑卒中患者的各项功能,但其作用机制和安全性仍不明确。本文通过对近年来人多潜能干细胞移植治疗缺血性脑卒中的研究进行分析和总结,旨在为进一步的实验研究和临床转化提供参考依据。

**【关键词】** 人多潜能干细胞; 缺血性脑卒中; 运动功能  
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.05.021

近年来,人多潜能干细胞移植成为最有前景的治疗神经系统疾病的手段之一,包括神经退行性疾病如阿尔茨海默病<sup>[1]</sup>、帕金森症<sup>[2]</sup>、肌萎缩侧索硬化症<sup>[3]</sup>等,神经损伤性疾病如脑卒中<sup>[4]</sup>、脊髓损伤<sup>[5]</sup>、脑外伤<sup>[6]</sup>等均有多潜能干细胞移植相关的研究报道。有多项研究表明,人多潜能干细胞移植可改善缺血性脑卒中患者的各项功能<sup>[7-10]</sup>,但其作用机制和安全性仍不明确。本文通过对近年来人多潜能干细胞移植治疗缺血性脑卒中研究进行分析和总结,为进一步的实验研究和临床转化提供参考依据。

## 缺血性脑卒中的干预方法

脑卒中在世界范围内已经成为主要致死性疾病之一,尽管其死亡率在过去二十年有所下降,但其发生率、致残率及其带来的经济负担仍然在逐年上升。根据 2017 年 Hankey 等<sup>[11]</sup>的研究显示,全球脑卒中在 1990 年至 2010 年其发生率增加了 68%,致残率增加了 12%,其中缺血性脑卒中的发生率增加了 37%,致残率增加了 18%,且发展中国家的发生率要高于发达国家。在我国,截至 2013 年,缺血性脑卒中流行病学发病率为平均每年 247/100000<sup>[12]</sup>,这与近年来糖尿病、冠心病、高血脂和高血压等的发生率增高有关,也由于其一级预防和对危险因素的管理相对薄弱,使得我国缺血性脑卒中发生率较其他发达国家高。

缺血性脑卒中的治疗手段主要以早期的溶栓为主<sup>[13]</sup>,有药物溶栓、超声溶栓和机械取栓等,然而溶栓治疗有严格的治疗时间窗和治疗禁忌证。其他治疗缺血性脑卒中的方法还包括抗凝治疗、抗血小板治疗、颈动脉狭窄血管成形术和神经保护治疗等,这些治疗方法作为辅助治疗均有其局限性<sup>[14]</sup>。随着细胞治疗的不断发展,为缺血性脑卒中治疗带来了新的希望,用外源性的细胞去替代原有损伤的神经细胞,是目前再生医学领域的研究热点。近年来,人多潜能干细胞(human pluripotent stem cell, hPSC) [包括人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC) 和人诱导多潜能干细胞(human induced pluripotent stem cell, hiPSC)] 技术的成熟,将细胞移植治疗缺血性脑卒中更进一步向前推进。

## hESC 在缺血性脑卒中的应用

hESC 最早是 1998 年 Thomson 等<sup>[15]</sup>从人的囊胚中获取,而后 hESC 相关研究迅速开展。hESC 作为高度未分化性的细胞,通常不能直接用于移植,目前的研究多将其分化后再用于移植治疗,如 Daadi 等<sup>[16]</sup>通过将 hESC 分化成神经干细胞,移植 2 个月后发现,hESC 可改善脑缺血大鼠的运动功能。Kim 等<sup>[4]</sup>的研究发现,移植人胚胎干细胞的神经前体细胞后可在宿主大脑中存活分化,并且移植后的细胞可以抑制宿主脑组织活化的胶质细胞,促进血管的再生,从而改善运动功能。Somaa 等<sup>[17]</sup>将 hESC 分化的皮质神经前体细胞移植到缺血性脑卒中大鼠的脑损伤中心,移植 9 个月后,电生理检测观察到缺血性脑卒中大鼠移植部位出现自发性的动作电位、兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位,该结果说明,移植后的细胞与宿主间发生了突触联系,且该研究还发现,大鼠的运动感觉功能有所改善且没有肿瘤的形成。虽然目前人胚胎干细胞治疗缺血性脑卒中在动物实验中带来令人兴奋的成果,但其伦理问题仍然存在巨大的争议,导致 hESC 转向临床研究面临很大的阻碍。

## hiPSC 在缺血性脑卒中的应用

hiPSC 是将人的体细胞如成纤维细胞通过逆转录导入几种不同转录因子重新获得全能性的一类干细胞<sup>[18]</sup>。与 hESC 相似,hiPSC 也可以分化成神经细胞,通过将 hiPSC 来源的神经干细胞进行移植可以改善脑缺血后的运动功能障碍<sup>[8]</sup>。最新有研究将 hiPSC 源的神经前体细胞移植到缺血的猪脑组织中,结果发现,移植 hiPSC 来源的神经干细胞可以促进脑缺血后运动功能的恢复<sup>[19]</sup>,此外还有研究发现,移植 hiPSC 来源的神经干细胞可以改善脑缺血动物的感觉功能<sup>[20]</sup>。hiPSC 被认为可替代 hESC 作为未来临床治疗的细胞源,因为其由自体来源,可避免胚胎组织带来的伦理问题而被普遍看好<sup>[18]</sup>。但 hiPSC 是一类基因重编辑细胞,有研究者认为,在这个过程中不能排除基因缺陷的问题,Marión 等的研究发现<sup>[21]</sup>,p53 基因可以通过抑制基因的重编辑来保护 DNA,但沉默 p53 在使基因有效重新编

辑的过程中可能面临 DNA 的损伤和染色体的异常。因此, hiPSC 虽然作为细胞治疗有其独特的优势, 但其是否存在长远的治疗隐患还需要更深入的研究。

## hPSC 治疗缺血性脑卒中的可能机制

### 一、hPSC 的神经保护机制

炎症反应是脑卒中疾病中一个重要的病理生理过程, 脑缺血后会释放许多促炎症因子和激活炎症细胞, 加重氧化应激和破坏血脑屏障, 而炎症级联反应也会促进小胶质细胞和星型胶质细胞的活化, 进而加剧脑缺血的损伤<sup>[22]</sup>。Huang 等<sup>[23]</sup>研究发现, 在缺血后早期移植 hPSC, 可以促进细胞炎症因子[如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )] 的下调, 和细胞黏附分子[如细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)] 表达的减少。Chang 等<sup>[24]</sup>的研究发现, hPSC 移植后, 离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba-1) 和小胶质细胞胞质抗原 (ED1) 的表达显著下调(即小胶质细胞的活化减少), 该研究还发现, 在缺血半暗带区域, 移植组的神经胶质酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性细胞显著少于未移植组, 说明细胞移植可以降低星型胶质细胞的活化。Eckert 等<sup>[25]</sup>的研究也发现, hPSC 移植可使促炎因子下调, 还可降低脑实质中血源免疫球蛋白 (immunoglobulin, IgG) 的蛋白水平, 表明血脑屏障得到一定程度的恢复。以上研究说明, 移植的 hPSC 细胞后可以通过调节炎症的反应起到神经保护作用。

### 二、hPSC 促进神经和血管再生的机制

在大脑组织中的一些部位如侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回颗粒下区 (subgranular zone, SGZ) 有内源性干细胞的存在, 当大脑受到一定的外界刺激时, SVZ 和 SGZ 的干细胞会发生再生增值。Zhang 等<sup>[26]</sup>用 Brdu 标记了缺血脑损伤侧 SVZ 区干细胞, 结果发现, 在 hPSC 来源的细胞移植后, SVZ 区细胞发生增殖迁移, 而且损伤区域出现了血管的再生, 该研究认为, 细胞移植可以促进血管的再生, 而再生的血管亦可促进内源性干细胞的再生。Jin 等<sup>[27]</sup>的研究发现, hPSC 移植到成年大鼠和老年大鼠脑组织后, 均有移植同侧 SVG 区内源性干细胞的增生, 对侧 SVZ 和 SGZ 区均没有发现增生。此外, 还有研究报道, 将 hESC 移植到纹状体后, 海马 CA1 区的锥体神经细胞增多, 但存活的移植神经细胞量远没有增加的神经细胞数量多, 该研究分析认为, 这可能与内源性神经干细胞的增生和分化有关<sup>[28]</sup>。所以, 本课题组认为, hPSC 移植的作用机制可能是其可影响内源性干细胞的再生和血管的再生。

### 三、hPSC 的神经替代机制

神经替代表示移植的细胞可以通过存活、增值、迁移和分化成神经元并与宿主组织发生结构联系。Gomi 等<sup>[29]</sup>的研究发现, 在移植 hPSC 6 周后, 移植细胞延长的突触可以伸入宿主的脑黑质中。有研究用生物素化葡聚糖胺 (biotinylated dextran amine, BDA) 标记上行投射到感觉皮质的纤维, 结果发现, BDA 标记的纤维总数增加, 提示移植的 hPSC 细胞发出了轴突投射<sup>[16]</sup>。此外, 有研究用人的抗体来标记轴突纤维, 发现在移植一个月后, 有髓鞘的纤维束投射到纹状体和苍白球<sup>[30]</sup>。使用电

生理技术可以检测移植的细胞与宿主间发生的功能联系, Tornero 等<sup>[31]</sup>的研究发现, 在移植 5 个月后, 出现突触后电流和单突触的诱发电流, 说明移植的 hPSC 细胞与宿主之间有功能性突触联系, 随后该研究者用电镜和二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 染色观察到 hPSC 细胞接受从宿主发出的传入纤维, 并用感觉刺激和电生理证实了传入纤维具有传导功能, 表明 hPSC 细胞可以改善脑缺血后的感觉功能<sup>[20]</sup>。以上研究说明, 移植 hPSC 来源的神经前体细胞后不仅能够形成突触联系, 还可以发挥功能作用。

## hPSC 治疗脑卒中的移植方法

### 一、hPSC 的移植时间

脑缺血后大脑的环境在不断变化, 在急性期兴奋性氨基酸释放、活性氧的释放、蛋白水解及炎症反应和细胞死亡在缺血半暗带区会持续几周, 大脑的修复和重塑也伴随着急性期的病变逐渐开始<sup>[32]</sup>, 所以选择何时进行 hPSC 移植对于移植的效果很重要。目前, 对于合适的移植时间没有确切的定论, 有研究者认为, 何时移植根据需研究不同的研究机制而异。如在脑卒中中发生的急性期进行 hPSC 移植可以起到神经保护作用, 研究发现, 在脑卒中后 24h 内移植 hPSC, 可缓解炎症反应和改善血脑屏障损伤<sup>[25]</sup>。而 Chau 等<sup>[33]</sup>的研究发现, 在亚急性期移植 hPSC 可以促进神经再生和细胞存活分化。但也有临床实验发现, 在慢性期如脑卒中 22 个月后移植 hPSC, 也可以起到神经保护和神经再生作用<sup>[34]</sup>。目前的动物实验研究倾向在脑缺血 1 周后进行 hPSC 移植<sup>[35]</sup>, 这可能是因为此阶段脑内环境微已经趋于平稳, 兴奋性毒性的谷氨酸水平明显下降, 脑水肿也慢慢消退, 炎症反应比早期明显减小, 有利于细胞的存活。

### 二、hPSC 的移植途径

hPSC 被用于移植时可以通过不同的移植途径来发挥作用, 目前移植途径可以分为两类, 一类是颅内移植, 另一类是颅外移植<sup>[36]</sup>。早期的研究多采用颅外移植, 包括静脉内移植和动脉内移植。颅外移植相比于颅内移植其优势在于创伤小, 可操作性强, 临床患者更容易被接受。但研究表明, 经静脉移植大部分的 hPSC 没有到达脑组织, 更多的遗留在内脏器官中<sup>[37]</sup>。采用动脉内移植的研究较少, 有研究在造模后第 3 天重新打开颈总动脉进行移植<sup>[7]</sup>, 虽然颈总动脉移植比静脉移植可容易到达脑组织, 但细胞也很难穿过血脑屏障, 大部分 hPSC 仍停留在血管内, 容易造成栓塞。缺血性脑卒中颅内移植 hPSC 可以直接将细胞送至目的区域, 由于其避免了血脑屏障的阻碍, 也可保证大部分细胞可以到达损伤位点, 然而这种途径侵入性比较强, 可能有加重脑组织损伤的风险, 但最近的一项临床研究表明, 颅内移植 hPSC 治疗脑卒中并没有产生副反应和加重功能的损伤, 说明颅内移植可适用于未来临床实验<sup>[38]</sup>。

### 三、hPSC 的移植剂量和移植细胞成熟性

影响 hPSC 移植效果的重要因素还有移植细胞的数量, 而移植细胞数量的多少与移植途径有关<sup>[39]</sup>。通过静脉移植的 hPSC 数量通常相对较大, 而通过颅内移植的 hPSC 量不宜过大, 否则容易引起对脑组织的压迫而加重损伤, 但多数情况下移植后的细胞存活率较低, 移植量太少也达不到治疗的效果。有研究发现, 大剂量的 hPSC 移植并没有导致存活的细胞或移植分化的细胞增多<sup>[40]</sup>。移植细胞的成熟性也是影响移植效果

的方面, hPSC 是全能性的细胞, 可以向三个胚层进行分化, 如果不加以诱导控制, hPSC 的结局和移植后的结局难以预料。现在研究者们更加倾向是将人多潜能干细胞分化成结局为某一类型的神经元或胶质细胞的神经前体细胞进行移植<sup>[5,41]</sup>, 在体内移植细胞可以朝预定的方向成熟分化, 既避免不良的结局, 也能明确发挥作用的细胞类型。

### hPSC 的安全性

对于 hPSC 移植治疗目前最担忧的问题就是其安全性。多数研究没有发现在观察期内有肿瘤的形成, 但因大部分研究的观察期不长, 缺乏足够证据说明 hPSC 移植后的远期效果。此外, hPSC 移植后的成瘤性一方面可能是由于 hESC 和 hiPSC 的高度未分化性, 还可能与 hiPSC 基因的重编辑相关, 其中一个转录因子 c-Myc 被 Okita 等<sup>[42]</sup>认为, 其是可能的致癌因子, c-Myc 通过逆转录的活化其子代细胞有 20% 的可能形成肿瘤。另外, 还有异种移植也是肿瘤形成的可能因素之一, 不过在临床治疗采用个体化的自体来源自体移植, 可大大降低此风险。虽然现在的研究还不能完全保证人多潜能干细胞的安全性, 但已经有越来越多的研究开始关注延长移植后的观察期来寻求更多的证据。

### 总结与展望

hPSC 治疗缺血性脑卒中中具有巨大的潜力, 目前也开展了很多的研究。hPSC 移植治疗脑卒中的安全性和有效性等尚需要更多的研究证据来支持, 目前仍存在很多困难, 如细胞移植后存活的细胞量非常少, 大部分细胞在移植后不久就死亡了, 仅存的细胞量往往不够发挥其效果, 这可能与脑卒中后复杂的环境变化有关, 也提示在之后的研究可通过改变脑卒中后微环境或增强移植细胞抵抗环境变化的能力来促进细胞发挥功能。物理因子治疗如磁刺激、电针和电刺激等方法在实验研究中证实, 其有改善脑损伤后的大脑微环境的作用, 在未来的研究中可以加以利用。hPSC 治疗缺血性脑卒中的临床转化可能还要面临更加复杂的问题, 应寻求多学科多方面的联合应用以达到最佳的治疗效果, 与此同时, 也需要基础研究和临床研究的共同努力。

### 参 考 文 献

- [1] Yue W, Li Y, Zhang T, et al. ESC-derived basal forebrain cholinergic neurons ameliorate the cognitive symptoms associated with Alzheimer's disease in mouse models[J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 5(5): 776-790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.09.010>.
- [2] Chen Y, Xiong M, Dong Y, et al. Chemical control of grafted human PSC-derived neurons in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(6): 817-826. DOI: 10.1016/j.stem.2016.03.014.
- [3] Jaiswal M K. Therapeutic opportunities and challenges of induced pluripotent stem cells-derived motor neurons for treatment of amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron disease[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(5): 723-736. DOI: 10.4103/1673-5374.206635.
- [4] Kim H, Choi S, Yang W, et al. PSA-NCAM+ neural precursor cells from human embryonic stem cells promote neural tissue integrity and

- behavioral performance in a rat stroke model[J]. *Stem Cell Rep*, 2014, 10(6): 761-771. DOI: 10.1007/s12015-014-9535-y.
- [5] Fandel TM, Trivedi A, Nicholas CR, et al. Transplanted human stem cell-derived interneuron precursors mitigate mouse bladder dysfunction and central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(4): 544-557. DOI: 10.1016/j.stem.2016.08.020.
- [6] Beretta S, Cunningham KM, Haus DL, et al. Effects of human ES-derived neural stem cell transplantation and kindling in a rat model of traumatic brain injury[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1247-1261. DOI: 10.1177/0963689717714107.
- [7] Rosenblum S, Smith TN, Wang N, et al. BDNF pretreatment of human embryonic-derived neural stem cells improves cell survival and functional recovery after transplantation in hypoxic-ischemic stroke[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(12): 2449-2461. DOI: 10.3727/096368914X679354.
- [8] Hermanto Y, Sunohara T, Faried A, et al. Transplantation of feeder-free human induced pluripotent stem cell-derived cortical neuron progenitors in adult male Wistar rats with focal brain ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(5): 863-874. DOI: 10.1002/jnr.24197.
- [9] Ould-Brahim F, Sarma SN, Syal C, et al. Metformin preconditioning of human induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells promotes their engraftment and improves post-stroke regeneration and recovery[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(16): 1085-1096. DOI: 10.1089/scd.2018.0055.
- [10] Baker EW, Platt SR, Lau VW, et al. Induced pluripotent stem cell-derived neural stem cell therapy enhances recovery in an ischemic stroke pig model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1). DOI: 10.1038/s41598-017-10406-x.
- [11] Hankey GJ. Stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 641-654. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
- [12] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [13] Meschia JF, Brodt T. Ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 35-40. DOI: 10.1111/ene.13409.
- [14] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3). DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
- [15] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. *Science*, 1998, 282(5391): 1145-1147. DOI: 10.1126/science.282.5391.1145.
- [16] Daadi MM, Davis AS, Arac A, et al. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 516-523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573691.
- [17] Somaa FA, Wang T, Niclis JC, et al. Peptide-based scaffolds support human cortical progenitor graft integration to reduce atrophy and promote functional repair in a model of stroke[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(8): 1964-1977. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.069.
- [18] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- [19] Lau VW, Platt SR, Grace HE, et al. Human iNPC therapy leads to

- improvement in functional neurologic outcomes in a pig ischemic stroke model[J]. *Brain Behav*, 2018,8(5):e972.DOI:10.1002/brb3.972.
- [20] Tornero D, Tsupykov O, Granmo M, et al. Synaptic inputs from stroke-injured brain to grafted human stem cell-derived neurons activated by sensory stimuli[J]. *Brain*, 2017, 140(3):692-706. DOI: 10.1093/brain/aww347.
- [21] Marión RM, Strati K, Li H, et al. A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPSC cell genomic integrity[J]. *Nature*, 2009, 460(7259):1149-1153. DOI:10.1038/nature08287.
- [22] Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8):869-881. DOI:10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
- [23] Huang L, Wong S, Snyder E Y, et al. Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(6):129. DOI: 10.1186/sert519.
- [24] Chang D, Lee N, Park I, et al. Therapeutic potential of human induced pluripotent stem cells in experimental stroke[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(8):1427-1440. DOI:10.3727/096368912X657314.
- [25] Eckert A, Huang L, Gonzalez R, et al. Bystander effect fuels human induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells to quickly attenuate early stage neurological deficits after stroke[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(7):841-851. DOI:10.5966/sctm.2014-0184.
- [26] Zhang P, Li J, Liu Y, et al. Human embryonic neural stem cell transplantation increases subventricular zone cell proliferation and promotes peri-infarct angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. *Neuropathology*, 2011, 31(4):384-391. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01182.x.
- [27] Jin K, Xie L, Mao X, et al. Effect of human neural precursor cell transplantation on endogenous neurogenesis after focal cerebral ischemia in the rat[J]. *Brain Res*, 2011, 1374:56-62. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.037.
- [28] Yang T, Liu L, Ma Y, et al. Notch signaling-mediated neural lineage selection facilitates intrastriatal transplantation therapy for ischemic stroke by promoting endogenous regeneration in the hippocampus[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(2):221-238. DOI: 10.3727/096368912X661355.
- [29] Gomi M, Takagi Y, Morizane A, et al. Functional recovery of the murine brain ischemia model using human induced pluripotent stem cell-derived telencephalic progenitors[J]. *Brain Res*, 2012, 1459:52-60. DOI:10.1016/j.brainres.2012.03.049.
- [30] Polentes J, Jendelova P, Caillere M, et al. Human induced pluripotent stem cells improve stroke outcome and reduce secondary degeneration in the recipient brain[J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(12):2587-2602. DOI:10.3727/096368912X653228.
- [31] Tornero D, Wattananit S, Grønning Madsen M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons integrate in stroke-injured cortex and improve functional recovery[J]. *Brain*, 2013, 136(12):3561-3577. DOI:10.1093/brain/awt278.
- [32] Nagy Z, Nardai S. Cerebral ischemia/reperfusion injury: From bench space to bedside[J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 134:30-37. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.06.011.
- [33] Chau MJ, Deveau TC, Song M, et al. iPSC Transplantation increases regeneration and functional recovery after ischemic stroke in neonatal rats[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(12):3075-3087. DOI:10.1002/stem.1802.
- [34] Steinberg G K, Kondziolka D, Wechsler L R, et al. Clinical outcomes of transplanted modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells in stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(7):1817-1824. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012995.
- [35] Zents K, Copray S. The therapeutic potential of induced pluripotent stem cells after stroke: evidence from rodent models[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(2):166. DOI: 10.2174/1574888X10666150728121324.
- [36] Wei L, Wei ZZ, Jiang MQ, et al. Stem cell transplantation therapy for multifaceted therapeutic benefits after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157:49-78. DOI:10.1016/j.pneurobio.2017.03.003.
- [37] Lappalainen RS, Narkilahti S, Huhtala T, et al. The SPECT imaging shows the accumulation of neural progenitor cells into internal organs after systemic administration in middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 440(3):246-250. DOI:10.1016/j.neulet.2008.05.090.
- [38] Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10046):787-796. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30513-X.
- [39] Baker EW, Kinder HA, West FD. Neural stem cell therapy for stroke: a multimechanistic approach to restoring neurological function[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(3):e01214. DOI:10.1002/brb3.1214.
- [40] Darsalia V, Allison SJ, Cusulin C, et al. Cell number and timing of transplantation determine survival of human neural stem cell grafts in stroke-damaged rat brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(1):235-242. DOI:10.1038/jcbfm.2010.81.
- [41] Abud EM, Ramirez RN, Martinez ES, et al. iPSC-Derived human microglia-like cells to study neurological diseases[J]. *Neuron*, 2017, 94(2):278-293. DOI:10.1016/j.neuron.2017.03.042.
- [42] Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2007, 448(7151):313-317. DOI:10.1038/nature05934.

(修回日期:2021-03-22)  
(本文编辑:阮仕衡)