

干细胞移植治疗脑性瘫痪的研究进展

邢淑荣^{1,2} 徐红丹³ 张宁⁴

¹临汾市中心医院, 临汾 042600; ²佳木斯大学康复医学院, 佳木斯 154002; ³无锡卫生高等职业技术学校, 无锡 214028; ⁴黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150006

通信作者: 徐红丹, Email: xuhd1984@126.com

【摘要】 脑性瘫痪是导致儿童残疾的主要原因之一, 综合康复是脑性瘫痪的主要治疗措施, 但其见效缓慢, 停止康复训练后可能出现不同程度的倒退, 严重影响患者的生活质量。基于动物和临床研究证实, 干细胞移植作为治疗脑性瘫痪的有效策略, 表现出巨大的应用前景。本文旨在综述近年来干细胞移植治疗脑性瘫痪的研究进展, 以期为脑性瘫痪的临床治疗提供参考。

【关键词】 干细胞移植; 脑性瘫痪; 研究进展; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81673581、82174007)

Funding: National Natural Science Foundation of China(81673581、82174007)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.01.018

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)是一组持续存在的中枢性运动功能障碍、活动受限症候群, 这种症候群是由于发育中的胎儿或婴儿脑部非进行性脑损伤所致, 以运动功能障碍为主要临床症状, 伴随感觉、知觉、认知、交流和行为障碍, 以及癫痫和继发性肌肉、骨骼问题^[1]。CP是导致儿童残疾的主要原因之一, 近年来其发生率尽管有所下降, 但面对庞大的人口基数, 其致残率, 以及其所带来的经济负担仍然不容忽视。研究发现, 发达国家 CP 的发病率为 1.84‰^[2]。2018 年, 李晓捷等^[3]的最新研究发现, 我国脑性瘫痪的发病率为 2.48‰, 患病率为 2.46‰。

目前, 治疗 CP 的主要手段仍以康复训练为主, 包括物理因子治疗、运动治疗、语言治疗、选择性脊神经根离断术以及肌肉注射肉毒素等措施, 但上述治疗措施均存在见效慢, 且干预停止后可能出现倒退的缺陷^[4]。因此, 寻找替代性或补充性的治疗措施迫在眉睫。大量的研究表明, 干细胞移植可改善 CP 患儿的各项功能^[5], 但其作用机制、移植剂量和疗效等问题还未达成统一。本文通过对近年来干细胞移植治疗 CP 的研究进行分析和总结, 以期为 CP 的临床治疗提供参考。

干细胞移植对脑瘫的作用机制

目前, 脑瘫发病因素众多, 尚未发现确切的单一致病因素, 主要包括^[6]: 产前因素——怀孕者长期接触有害物理因素, 宫内感染, 宫内畸形; 产时因素——早产, 新生儿窒息; 产后因素——脑室内出血, 室周白质软化症、败血症和新生儿卒中。其中, 宫内感染是引起早产的重要因素之一, 可通过胎盘引起炎症级联反应, 阻止少突胶质细胞的分化成熟为髓鞘, 影响神经环路的连接, 还会引起氧化应激反应导致神经元的凋亡或坏死^[7]。影像学研究显示, 脑瘫的病变范围广泛, 包括大脑皮质、脑深部白质、基底神经节和小脑, 其中早产脑瘫儿损伤的部位多位于大脑侧脑室周白质, 而足月脑瘫儿发生的损伤部位多位于大脑皮质^[8]。干细胞移植可通过不同作用机制去治疗脑损伤, 对干细胞移植治疗脑瘫的机制阐述如下。

一、干细胞的替代作用机制

干细胞的替代作用是指具有自我更新和分化的潜力的干细胞通过移植可存活、增殖、迁移和分化成目标神经细胞, 并与宿主组织产生正常的神经网络结构连接。Nakanishi 等^[9]对新生缺血缺氧性脑病大鼠(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)腹腔注射人脐带血干细胞(umbilical cord blood cells, UC-BC)后发现, 移植细胞再生后会转移到病灶区, 并诱导形成海马神经元; Van 等^[10]对新生 HIE 大鼠进行骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSC)移植后, 使用生物素化牛葡聚糖胺(biotinylated dextran amine, BDA)追踪大脑神经元轴突密度, 结果发现, BDA 标记的投射到皮质脊髓束的神经元轴突密度增加, 总体运动功能改善。该研究结果提示, 经干细胞治疗后, HIE 鼠大脑皮质神经元突触的结构产生连接, 导致其功能的恢复。Drobyshevsky 等^[11]对新生 HIE 兔子静脉注射 UC-BC 后发现, HIE 兔姿势异常得到改善, 使用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术只在脑区发现很少的 UC-BC, 该结果提示, UC-BC 移植可能通过其他途径发挥其作用。

二、营养支持机制

研究发现, 干细胞介导 CP 患者功能恢复源于旁分泌机制影响中枢神经系统的微环境, 干细胞可诱导细胞因子如脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子、血管性内皮生长因子等的分泌影响神经元的存活、轴突髓鞘的形成以及神经环路的建立^[12]。Mukai 等^[13]对 HIE 大鼠静脉注射脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSC)3 周后发现, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)表达量增多, BDNF 对神经元的生存和功能起着关键作用, HGF 可促进少突胶质细胞分化为髓鞘; Liang 等^[14]利用人源性间充质干细胞(human limbus-derived mesenchymal stromal cells, HMSC)培育缺氧处理的神经元细胞, 观测到神经元细胞的突触发生延长, 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-2(insulin-like growth factor 2, IGF-2)和 BDNF 表

达增多。Jeon 等^[15]的体外研究发现,在 HMSC 的干预下,胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 表达增多,蛋白激酶 Akt 磷酸化,支持神经元存活。上述研究证明,干细胞移植可通过分泌神经营养因子和血管的再生发挥作用。

三、干细胞的抗炎作用

炎症反应是机体损伤免疫保护的正常病理过程,CP 患者脑损伤初期释放过量促炎因子并引发炎症级联反应和兴奋性毒性,可导致脑组织损伤。在体外研究中,脂肪间充质干细胞 (adipose mesenchymal stem cells, A-MSC) 支持人神经母细胞瘤在谷氨酸诱导的兴奋毒性环境下存活,并伴随神经轴突的自发性生长^[16]。动物实验发现,对新生兔 HIE 注射脐带血间充质干细胞 (umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCB-MSCs) 后,其侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、星形胶质细胞减少,髓鞘形成增多^[17]。Liu 等^[18]对脑出血小鼠 (haemorrhage Intracerebral, HIC) 移植 MSCs 后发现, HIC 小鼠的炎症因子 M1 型特异性蛋白离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba-1)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 均显著减少,其侧脑室的水肿明显缓解。

干细胞移植在脑性瘫痪的临床应用

一、间充质干细胞

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一组具有体外增殖、分化和释放营养物质的细胞群,可调节血管生成、抗细胞凋亡和免疫反应。1976 年, Friedenstein 等^[19]首次从骨髓中提取间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, MSCs), 后来, MSCs 被广泛应用于组织工程和再生医学的相关研究。2013 年, Wang^[20]等的单盲开放性研究初步探究了 MSCs 对 CP 的安全性及有效性,该研究纳入 46 例脑瘫患儿,包括不随意运动型 13 例、痉挛型 27 例和混合型 6 例,研究中对年龄 <5 岁的 CP 患儿进行腰椎穿刺和脑立体定位注射 MSCs,对年龄 >5 岁的 CP 患儿进行腰椎穿刺注射 MSCs, 单次剂量均为 2×10^7 /kg 体重, 结果发现, 干预后, 46 例患儿的粗大运动功能量表 (gross motor function measure-88, GMFM-88) 中的 A、B、C、D、E 区的分数较组内治疗前均显著改善, 且无不良反应。该研究表明, 干细胞移植对 CP 是安全有效的。

2017 年, Liu 等^[21]将年龄 6 个月 ~ 12 岁、粗大运动功能分级 (gross motor function classification system, GMFCS) 为 II ~ V 级的痉挛性脑瘫患儿 105 例随机分为移植组和对照组, 对照组接受 Bobath 训练, 移植组在此基础上均增加每 3 日 1 次, 单次剂量为 1×10^6 个/kg 体重的 MSCs 移植, 并采用 GMFM-88 和精细运动能力评估量表 (fine motor function measure-66, FMFM-66) 对 2 组患儿进行疗效评估。结果发现, 干预后, 移植组的 GMFM-88 量表中的 A、B、C、D 区的评分和 FMFM-66 项的 5 个能区评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且无不良反应, 该结果说明, MSCs 移植对 CP 患儿的疗效显著。

UCB-MSCs 提取于脐带血, 因提取操作简单和易保存, 而且受胎盘屏障保护, 免疫原性低, 不涉及伦理道德问题, 所以 UCB 是提取 MSC 的常用来源^[22]。Huang 等^[23]研究中, 移植组 (27 例 3 ~ 12 岁的痉挛型 CP 患儿) 进行 UCB-MSCs 输注, 单次剂量

5×10^7 /kg 体重, 每次间隔 7 d, 1 个疗程输注 3 次, 疗程间隔 3 个月, 共治疗 2 个疗程, 对照组患儿 (29 例 3 ~ 12 岁的痉挛型 CP 患儿) 仅采用常规康复训练进行干预。结果发现, 移植组患儿的 GMFM-88 评分在 24 个月内持续改善, 且干预后第 24 个月, 移植组患儿的 GMFM-88 评分为 (12.66 ± 0.66) 分, 显著优于对照组的 (4.81 ± 0.39) 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Sun 等^[24]的研究将 63 例 1 ~ 6 岁的脑瘫患儿按随机数字表法随机分为 UCB-MSCs 组 ($n = 32$) 和对照组 ($n = 31$), UCB-MSCs 组给予高剂量静脉注射 UCB-MSCs ($\geq 2 \times 10^7$ /kg 体重), 对照组则给予低剂量静脉注射 ($< 2 \times 10^7$ /kg 体重), 2 组均联合康复训练年后, UCB-MSCs 组的 Peabody 运动功能评分显著优于对照组。

随着医学技术的发展, 有研究发现, 从脐带提取的间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 有着与 UCB-MSCs 相同的作用, 且 UC-MSCs 的增殖能力更强^[25]。Okur 等^[26]的研究中, 26 例 6 岁的痉挛型四肢瘫患儿在接受 4 次静脉注射 UC-MSCs (单次剂量为 1×10^6 /kg 体重) 联合常规康复治疗 18 个月后, 其功能独立性量表评分较治疗前提高了 20 分, GMFCS 分级从 5 级恢复到 3 级, 躯干控制测量量表 (trunk control measurement scale, TCMS) 评分也较治疗前提高了 25 分。该结果表明, 细胞移植可改善痉挛型 CP 患儿的日常生活能力。Amanat 等^[27]的研究将 72 例 4 ~ 14 岁 GMFCS II ~ V 级痉挛型四肢瘫或双瘫随机分为 UC-MSC 组 36 例和对照组 36 例, 治疗组经 UC-MSC 移植 1 年后, 其皮质脊髓束 (corticospinal tract, CST) 和丘脑后部辐射 (posterior thalamic radiation, PTR) 的平均各向异性比值 (fractional anisotropy, FA) 较组内治疗前和对照组治疗后均显著增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 该结果说明, 干细胞移植可促进髓鞘形成速率和白质结构完整性。

二、神经干细胞

内源性神经干细胞 (neural stem cells, NSC) 位于大脑侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下区 (subgranular zone, SGZ), 大脑在一定条件刺激时, NSC 会发生内源性增殖。NSC 具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的能力, 并负责维持体内细胞的平衡和再生^[28]。Chen 等^[29]将 60 例 1 ~ 35 岁, GMFCS III ~ V 级的痉挛型脑瘫患者分为 NSC 组和对照组, NSC 组在康复训练的基础上增加静脉注射 NSC, 剂量为 2×10^7 /kg 体重, 对照组仅接受康复训练, 结果显示, 治疗 3 个月后和治疗 6 个月后, NSC 组的 GMFM-88 评分和 GMFCS 评分中的 CP 运动功能评分均显著优于对照组 ($P < 0.01$), 但 2 组患者的语言发育商评分组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这可能由于该研究所纳入的多数患者的年龄偏大, 均已错过了出生后 7 ~ 24 个月这一大脑语言信号连接的关键期所致。

干细胞移植方法

一、干细胞移植途径

干细胞移植的途径包括腰椎穿刺、静脉注射、脑立体定位注射等^[4]。干细胞经腰椎穿刺和脑立体定位注射可绕过血脑屏障 (blood brain screen, BBB) 直接入脑, 而立体定位注射可能导致脑组织二次损伤, 因此, 腰椎穿刺或静脉注射是目前干细胞移植的主要途径^[30]。有研究发现, 干细胞鼻腔内移植可绕过血脑屏障, 直接入脑且侵入性小, 可重复进行, 然而干细胞会残

留在鼻腔或者进入呼吸道,有产生窒息的危险,因此鼻腔内移植干细胞目前只应用于 CP 的基础研究^[31]。

二、干细胞移植作用的持续时间

已有的研究中,将移植剂量在 $4 \times 10^6 \sim 6 \times 10^8$ 个/kg 体重设为安全、有效的范围^[32]。移植次数在 2~4 次,每次间隔时间为 3~4 d 至 6 个月,移植效果以 1 个月为起点,移植次数越多,治疗效果越好,移植效果持续最长时间为 24 个月^[32]。Amanat 等^[27]的随机对照研究发现,干细胞移植后第 12 个月,患者的 GMFM-66 评分较干细胞移植后第 6 个月时显著下降,MAS 评分则显著增加。Gu^[33]等的随机对照研究将 40 例 2~12 岁的 CP 患儿随机分为 UC-MSCs 组 20 例和对照组 20 例,UC-MSCs 组接受 4 次静脉注射 UC-MSCs,每次移植间隔 7 d,单次剂量 $4.5 \sim 5.5 \times 10^7$ /kg 体重,2 组均接受每日 2 次,每周 6 d 的康复治疗,持续到 4 次 UC-MSCs 移植结束,随访 12 个月发现,UC-MSCs 组患儿的日常生活活动能力评分、GMFM-88 项评分和脑部代谢能力均持续改善,且在治疗结束 12 个月后均显著优于对照组。Okur 等^[26]的研究也发现,CP 患儿在接受 4 次 UCB-MSCs 移植后,随访 24 个月,其功能独立性量表评分、GMFCS 分级和 TCMS 评分均显著改善。上述研究表明,进行多次干细胞移植可持续改善脑瘫患者的粗大运动功能。

干细胞移植的安全性

干细胞移植后是否出现不良反应会影响其临床应用,在已有的报道中,不良反应常与移植途径相关。静脉注射产生的不良反应包括上呼吸道感染、腹泻、发热、便秘、呕吐、荨麻疹等,无需特别处理,治疗结束后经支持治疗或可自行消退^[32];经静脉注射单次注射剂量过大,经过肺循环会滞留到肺组织,严重者可导致肺栓塞,通过优化给药次数可避免不良反应^[12];腰椎穿刺产生的不良反应包括注射部位疼痛、轻度头晕头痛、恶心呕吐、癫痫、颅内压降低,最常见的不良反应是注射部位疼痛、轻度头晕头痛、恶心呕吐,而最严重的不良反应是颅内压低和癫痫,但经腰椎穿刺移植干细胞后出现的癫痫症状,均与患者的既往史有关^[34]。有两项临床试验发现,难治性癫痫或耐药性癫痫患者在干细胞干预后,其癫痫发作频率降低^[35-36]。干细胞是否对癫痫有治疗作用或加重病情仍有待商榷。

小结

目前,国内外学者多集中于干细胞移植对于痉挛型 CP 的研究,其对 CP 患者的粗大运动功能的改善功能已得到认同,但对于其他类型 CP 的研究仍较少。另外,CP 患者多伴随感觉、知觉、认知、交流等障碍,在已有的高质量研究中很少涉及到上述方面的评估,或相关评估量表不一致,因此,干细胞移植在其他方面的治疗效果不得而知,且各个研究涉及的干细胞主要是 MSCs,由于道德伦理或者技术问题,采用其它类型的干细胞治疗 CP 的研究仍有限。近年来,有基础研究发现,病毒转染技术和细胞因子有助于干细胞的分化和血管新生,不仅可以抑制细胞凋亡,还可加速受损神经功能恢复^[37-39]。本课题组认为,目前干细胞移植治疗脑性瘫痪的局限性和不足在于:①已有的临床研究随访观察期较短,其长期有效性仍有待充分评估;②不同的研究因入选人群和研究方案的异质性,干细胞的来源、移

植剂量、频率和途径尚无统一标准。因此,探索干细胞移植对 CP 患者的实际效果,以及怎样与其他技术有机结合和改进该项技术,还需开展大样本、多中心的随机对照研究,以提供高质量证据指导并提高干细胞移植对 CP 康复治疗的效果。

参考文献

- [1] 王军,周丽杰,郭倩玉,等.脑性瘫痪儿童头颅 MRI 表现与其临床特点分析[J].中华物理医学与康复杂志,2022,44(9):800-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.008.
- [2] Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(2):3. DOI: 10.1007/s11910-020-1022-z.
- [3] 李晓捷,邱洪斌,姜志梅,等.中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(5):378-383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.05.013.
- [4] Vankeshwaram V, Maheshwary A, Mohite D, et al. Is stem cell therapy the new savior for cerebral palsy patients? A review[J]. Cureus, 2020, 12(9):e10214. DOI: 10.7759/cureus.10214.
- [5] Lv ZY, Li Y, Liu J. Progress in clinical trials of stem cell therapy for cerebral palsy[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(7):1377-1382. DOI: 10.4103/1673-5374.300979.
- [6] Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, et al. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention[J]. Front Pediatr, 2017, 5:21. DOI: 10.3389/fped.2017.00021.
- [7] Back SA. Cerebral white and gray matter injury in newborns: new insights into pathophysiology and management[J]. Clin Perinatol, 2014, 41(1):1-24. DOI: 10.1016/j.clp.2013.11.001.
- [8] Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, et al. Emergent prophylactic, reparative and restorative brain interventions for infants born preterm with cerebral palsy[J]. Front Physiol, 2019, 10:15. DOI: 10.3389/fphys.2019.00015.
- [9] Nakanishi K, Sato Y, Mizutani Y, et al. Rat umbilical cord blood cells attenuate hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. Sci Rep, 2017, 7:44111. DOI: 10.1038/srep44111.
- [10] Van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, et al. Repeated mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxia-ischemia has distinct effects on formation and maturation of new neurons and oligodendrocytes leading to restoration of damage, corticospinal motor tract activity, and sensorimotor function[J]. J Neurosci, 2010, 30(28):9603-9611. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1835-10.2010.
- [11] Drobyshesky A, Cotten CM, Shi Z, et al. Human umbilical cord blood cells ameliorate motor deficits in rabbits in a cerebral palsy model[J]. Dev Neurosci, 2015, 37(4-5):349-362. DOI: 10.1159/000374107.
- [12] McDonald CA, Fahey MC, Jenkin G, et al. Umbilical cord blood cells for treatment of cerebral palsy, timing and treatment options[J]. Pediatr Res, 2018, 83(1-2):333-344. DOI: 10.1038/pr.2017.236.
- [13] Mukai T, Mori Y, Shimazu T, et al. Intravenous injection of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells attenuates reactive gliosis and hypomyelination in a neonatal intraventricular hemorrhage model[J]. Neurosci, 2017, 355:1787. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.006. Epub 2017 May 11.
- [14] Liang CM, Weng SJ, Tsai TH, et al. Neurotrophic and neuroprotective

- potential of human limbus-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Cytherapy*, 2014, 16(10): 1371-1383. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.015. Epub 2014 Jul 2.
- [15] Jeon HJ, Park J, Shin JH, et al. Insulin-like growth factor binding protein-6 released from human mesenchymal stem cells confers neuronal protection through IGF-1R-mediated signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1860-1868. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3173. Epub 2017 Oct 5.
 - [16] Karagyaur M, Dzhuari S, Basalova N, et al. MSC secretome as a promising tool for neuroprotection and neuroregeneration in a model of intracerebral hemorrhage [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2031. DOI: 0.3390/pharmaceutics13122031.
 - [17] Purohit D, Finkel DA, Malfa A, et al. Human cord blood derived unrestricted somatic stem cells restore aquaporin channel expression, reduce inflammation and inhibit the development of hydrocephalus after experimentally induced perinatal intraventricular hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 633185. DOI: 10.3389/fncel.2021.633185. eCollection 2021.
 - [18] Liu J, He J, Huang Y, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate microglial pyroptosis after intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17): 1362. DOI: 10.21037/atm-21-2590.
 - [19] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs[J]. *Exp Hematol*, 1976, 4(5): 267-274. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1976.tb00546.
 - [20] Wang X, Cheng H, Hua R, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stromal cells on gross motor function measure scores of children with cerebral palsy: a preliminary clinical study [J]. *Cytherapy*, 2013, 15(12): 1549-1562. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.06.001.
 - [21] Liu X, Fu X, Dai G, et al. Comparative analysis of curative effect of bone marrow mesenchymal stem cell and bone marrow mononuclear cell transplantation for spastic cerebral palsy[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 48. DOI: 10.1186/s12967-017-1149-0.
 - [22] Nair S, Rocha-Ferreira E, Fleiss B, et al. Neuroprotection offered by mesenchymal stem cells in perinatal brain injury: Role of mitochondria, inflammation, and reactive oxygen species [J]. *J Neurochem*, 2021, 158(1): 59-73. DOI: 10.1111/jnc.15267.
 - [23] Huang L, Zhang C, Gu J, et al. A Randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(2): 325-334. DOI: 10.1177/0963689717729379.
 - [24] Sun JM, Song AW, Case LE, et al. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(12): 2071-2078. DOI: 10.1002/sctm.17-0102.
 - [25] Dong H, Li G, Shang C, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSC) transplantations for cerebral palsy[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 901-906. DOI: 10.1155/2015/905874.
 - [26] Okur S, Erdoğan S, Demir CS, et al. The effect of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with cerebral palsy: a case report [J]. *Int J Stem Cells*, 2018, 11(1): 141-147. DOI: 10.15283/ijsc17077.
 - [27] Amanat M, Majmaa A, Zarrabi M, et al. Clinical and imaging out-
 - comes after intrathecal injection of umbilical cord tissue mesenchymal stem cells in cerebral palsy: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 439. DOI: 10.1186/s13287-021-02513-4.
 - [28] Nguyen LT, Nguyen AT, Vu CD, et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial[J]. *BMC pediatrics*, 2017, 17(1): 104. DOI: 10.1186/s12887-017-0859-z.
 - [29] Chen G, Wang Y, Xu Z, et al. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 21. DOI: 10.1186/1479-5876-11-21.
 - [30] Sherman LS, Romagano MP, Williams SF, et al. Mesenchymal stem cell therapies in brain disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 95: 111-119. DOI: 10.1016/j.semedb.2019.03.003.
 - [31] Galeano C, Qiu Z, Mishra A, et al. The route by which intranasally delivered stem cells enter the central nervous system [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27: 501 - 514. DOI: 10.1177/0963689718754561.
 - [32] Xie B, Chen M, Hu R, et al. Therapeutic evidence of human mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 5701920. DOI: 10.1155/2020/5701920.
 - [33] Gu J, Huang L, Zhang C, et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 43. DOI: 10.1186/s13287-019-1545-x.
 - [34] Zali A, Arab L, Ashrafi F, et al. Intrathecal injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells in children with cerebral palsy: feasibility and safety [J]. *Cytherapy*, 2015, 17(2): 232-241. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.10.011.
 - [35] DaCosta JC, Portuguese MW, Marinowicz DR, et al. Safety and seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with regional superselective intra-arterial injection of autologous bone marrow mononuclear cells [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): e648-e656. DOI: 10.1002/term.2334.
 - [36] Milczarek O, Jarocho D, Starowicz-Filip A, et al. Multiple autologous bone marrow-derived CD271(+) mesenchymal stem cell transplantation overcomes drug-resistant epilepsy in children [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(1): 20-33. DOI: 10.1002/sctm.17-0041.
 - [37] 吴燕丽, 毕小军, 宫晨, 等. 机械生长因子对骨髓间充质干细胞迁移作用的影响及相关机制研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(08): 569-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.08.003.
 - [38] 朱敏, 张跃, 汤健, 等. 慢病毒介导 EphrinB2 基因转染骨髓间充质干细胞对脑瘫大鼠脑损伤的保护作用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(11): 814-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.11.003.
 - [39] Deng W, Fan C, Fang Y, et al. Role of XIAP gene overexpressed bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of cerebral injury in rats with cerebral palsy [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 273. DOI: 10.1186/s12935-019-0988-6.

(修回日期: 2023-12-28)

(本文编辑: 阮仕衡)