

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.012

论著·临床研究

## 人神经前体细胞移植治疗儿童广泛性发育障碍初探

刘卫鹏 王君 屈素清 杜侃 杨辉 杨印祥 汪兆艳 栾佐

(海军总医院儿科, 北京 100048)

**[摘要]** **目的** 观察人神经前体细胞(hNPCs)移植治疗儿童广泛性发育障碍的安全性及疗效。**方法** 对22例广泛性发育障碍患儿进行研究,其中孤独症9例,Rett综合征13例,经颅骨钻孔侧脑室穿刺注射hNPCs治疗。分别于手术前、术后1个月、术后6个月、术后1年采用孤独症行为评定量表(ABC)对移植患儿进行评估。**结果** 治疗及随访过程中无严重不良事件发生。移植后22例患儿中,1例失访,17例患儿临床症状出现不同程度的改善,其中孤独症患儿8例,Rett综合征患儿9例。孤独症患儿行ABC量表评估后发现,术后6个月交往因子得分,以及术后1年ABC总分、交往及语言因子得分均低于术前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 临床应用hNPCs移植治疗儿童广泛性发育障碍是安全、可行的,并具有一定疗效,有必要扩大观察病例数进一步研究。  
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 860-865]

**[关键词]** 广泛性发育障碍; Rett综合征; 孤独症; 人神经前体细胞; 安全性; 有效性; 儿童

### Transplantation of human neural precursor cells in the treatment of children with pervasive developmental disorder

LIU Wei-Peng, WANG Jun, QU Su-Qing, DU Kan, YANG Hui, YANG Yin-Xiang, WANG Zhao-Yan, LUAN Zuo.  
Department of Pediatrics, Navy General Hospital, Beijing 100048, China (Luan Z, Email: luanzuo@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To assess the efficiency and safety of human neural progenitor cells (hNPCs) transplantation in the treatment of pervasive developmental disorder (PDD) in children. **Methods** Twenty-two children with PDD were treated, including 13 children with Rett syndrome and 9 children with autism. They accepted hNPCs transplantation voluntarily. hNPCs derived from aborted fetal tissue were injected into the lateral ventricle of the patients under supersonic guidance. All patients were assessed according to the Autism Behavior Checklist before operation, at one and six months post operation, and one year later. **Results** No delayed complications resulting from this therapy were observed. The clinical symptoms of 17 patients, including 8 patients with autism and 9 patients with Rett syndrome, improved in varying degrees. The assessment results of the Autism Behavior Checklist for children with autism showed that compared with pre-operative function, social communication scores were significantly reduced at six months after transplantation, and total scores and social communication and language scores were also significantly reduced 1 year after transplantation ( $P<0.05$ ). **Conclusions** These results suggest that hNPCs transplantation is effective and safe for treatment of PPD in children. It deserves a further study.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 860-865]

**Key words:** Pervasive developmental disorder; Rett syndrome; Autism; Human neural progenitor cell; Safety; Effectiveness; Child

广泛性发育障碍(pervasive developmental disorders, PDD)是指一组起病于婴幼儿期的全面精神发育障碍。根据美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)共包括五种疾病:孤独症、Rett综合征、儿童瓦解性障碍(Heller综合征)、

Asperger综合征及其他未分类PDD(PDD-NOS)<sup>[1]</sup>。其共同的临床特征表现为人际交往和沟通模式的异常,如言语和非言语交流障碍,兴趣与活动内容局限、刻板、重复,同时伴有智力水平的低下,症状常在5岁以内出现。其中孤独症,尤其是低功能型

[收稿日期] 2013-02-03; [修回日期] 2013-05-15

[作者简介] 刘卫鹏,女,硕士研究生,主治医师。

[通信作者] 栾佐,主任医师。

孤独症, 很难融入社会; 而 Rett 综合征属于倒退性疾病, 随着时间的进展, 病情会进一步恶化, 预后较差, 目前尚未有针对上述疾病治疗的有效方法, 通过行为干预、特殊教育训练、家庭治疗计划以及辅以药物治疗, 疗效十分有限。目前孤独症的病因和发病机制尚不清楚, 有研究显示脑功能结构异常、神经系统的组织灌注不足及神经营养因子释放紊乱是导致孤独症一系列异常临床表现的主要病因<sup>[2-4]</sup>。干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞, 具有自我复制、高度增殖和多项分化的功能, 在一定条件下能分化成多种功能细胞。人神经前体细胞 (human neural precursor cells, hNPCs) 在体内能迁移至病损部位, 并向神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞分化, 替代异常神经细胞, 同时能促进内源性神经细胞增殖、迁移、分化, 并能分泌大量细胞因子, 调节脑内递质及氨基酸代谢, 从而达到改善患儿临床症状, 促进正常生理功能发育的目的。本课题组自2005年开始对多种儿童神经系统损伤疾病 (如: 脑性瘫痪、智力低下、新生儿缺氧缺血性脑病等) 进行了干细胞移植临床研究, 取得了一定的疗效, 并证明了细胞移植治疗的安全性<sup>[5-7]</sup>, 为此本研究自2006年8月至2008年12月对22例PDD患儿进行相关临床观察研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究选取2006年8月至2008年12月于我院儿科治疗的PDD患儿22例, 其中孤独症患儿9例, 男孩8例, 女孩1例, 年龄最大9.2岁, 最小3.0岁, 平均年龄 $5.9 \pm 1.9$ 岁; Rett综合征患儿13例, 全部为女性患儿, 年龄最大9.3岁, 最小1.8岁, 平均年龄 $4.7 \pm 2.4$ 岁。上述患儿均符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版 (DSM-IV) 中诊断标准<sup>[1]</sup>, 且细胞治疗前所有患儿均行相关指导干预训练半年以上无改善。

### 1.2 方法

本研究提请海军总医院伦理委员会和科学委员会讨论通过。于手术前, 均向患儿直接监护人交待细胞治疗的方法、细胞来源、分选培养的条件、安全性保障、手术风险及可能出现的不良反应等情况, 法定监护人自愿要求手术治疗, 并签署知情同意书, 然后在伦理委员会监督下完成治疗。

1.2.1 细胞培养及鉴定 取孕10~14周水囊引产人胚胎脑组织 (经医院伦理管理委员会通过,

对早期妊娠要求人工流产的孕妇, 在自愿捐献胚胎组织的前提下, 详细追溯家族史、流行病学史, 遗传性疾病、染色体疾病、感染性疾病病原学筛查无异常, 并签署知情同意书和自愿捐献胚胎书), 采用机械分散法制备成单细胞悬液, 接种于T25培养瓶, 接种活细胞量为每瓶 $5 \times 10^5/5$  mL。培养液添加20 ng/mL表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) +10 ng/mL白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) +10 ng/mL成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF), 于37 °C, 5%CO<sub>2</sub> 孵箱中静置培养, 每3.5 d换液1次, 培养10 d时获取生长旺盛的细胞球, 制成细胞悬液, 调整细胞终浓度为 $1 \times 10^6$ /mL, 移植前室温下留置5 min。术前需对培养细胞行微生物检测 (无任何微生物污染, 包括细菌、真菌、病毒、支原体等)、干细胞染色体分析 (核型正常, 无染色体畸变)、干细胞活性鉴定 (活性>95%)、内毒素检测 (低于2 EU/mL)、牛血清残余量检测 (低于2 ng/mL) 和干细胞表面标志物分析 (hNPCs: CD133 阳性率不低于40%, nestin 阳性率不低于90%)。

1.2.2 细胞移植 基础麻醉状态下, 在患儿右侧头顶部取中线旁2 cm与矢状缝前2 cm交点处为穿刺点, 先行颅骨钻孔至硬脑膜, 再用美国库克公司22G穿刺针, 向前正中线与外耳道假想连线交点方向进针, 进入右侧脑室后可见清亮脑脊液流出, 后按照 $2 \times 10^6$ /kg的量缓慢注入hNPCs, 完成后拔出穿刺针, 无菌贴膜覆盖穿刺点, 术后平卧48 h。

1.2.3 评价指标及评价标准 孤独症患儿临床症状改善: (1)目光对视增多, 注意力较术前集中; (2)主动语言出现, 自言自语减少; (3)对小朋产生兴趣; (4)刻板动作减少; (5)认知及自理能力提高; (6)睡眠时间延长。Rett综合征患儿临床症状改善: (1)开始出现短暂的目光交流, 能对不同的人表现出友善与排斥; (2)手可以进行有目的、积极有效的活动; (3)手的刻板动作减少; (4)攻击和自伤行为减少, 激惹明显改善, 情绪趋于稳定; (5)对日常用品的使用认知水平提高; (6)睡眠时间延长; (7)便秘减轻甚至消失; (8)脑电图有改善, 甚至恢复正常, 癫痫发作消失, 停用抗癫痫药物。患儿出现 $\geq 2$ 个上述临床症状改善即判断为有改善。

采用孤独症行为评定量表 (Autism Behavior Checklist, ABC), 于手术前、术后1个月、术后6个月、术后1年对患儿进行评估。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素 ANOVA 分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 安全性评价

本研究期间, 6 例患儿细胞移植术后出现一过性发热, 其中孤独症患者 1 例, Rett 综合征患儿 5 例, 体温最高 39℃, 发热持续时间 1~2 d, 最长持续 3 d, 对症处理后, 无 1 例出现反复, 余无其他不良反

应。术中无患儿出现穿刺出血现象, 手术前后生命体征均平稳, 术后无新发惊厥病例, 脑电图存在异常放电患儿手术前后无明显加重及减轻情况, 对于术前已出现症状性癫痫的 Rett 综合征患儿术后癫痫无加重情况出现, 随访 1 年无患儿出现神经系统占位性疾病。

### 2.2 临床症状变化

22 例患儿经治疗后随访 1 年, 1 例患儿失访, 17 例患儿临床症状出现不同程度的改善, 其中孤独症患者有 8 例改善, Rett 综合征患儿有 9 例改善 (表 1~2)。临床疗效出现较早的是术后 4 d, 但疗效多数出现在术后 6 个月内, 术后随访 1 年无倒退现象。

表 1 孤独症患者术后 1 年较术前出现改善的临床症状

病例	手术年龄 (岁)	目光对视	主动语言	社交行为	刻板行为	认知	睡眠
1	3.4	+	-	+	-	+	+
2	5.5	-	+	-	+	+	-
3	6.3	+	+	+	+	+	-
4	7.6	+	+	+	+	+	+
5	9.2	-	-	-	-	+	+
6	6.8	+	+	+	-	+	+
7	5.4	+	-	+	+	-	+
8	3.0	-	-	-	-	-	-
9	5.9	+	+	+	+	+	+

注: + 示临床症状有改善, - 示临床症状无好转

表 2 Rett 综合征患儿术后 1 年较术前出现改善的临床症状

病例	手术年龄 (岁)	目光对视	手功能	刻板动作	激惹现象	认知	睡眠	便秘	癫痫发作
1	9.3	+	+	+	+	+	+	+	/
2	4.4	+	-	+	/	+	/	-	+
3	4.9	-	-	+	+	+	-	-	-
4	4.8	-	-	-	-	+	/	/	+
5	5.3	-	-	-	-	-	-	-	-
6	3.3	+	-	-	-	+	/	-	-
7	8.4	+	-	+	-	+	+	-	+
8	2.4	+	-	-	-	-	-	-	+
9	1.8	-	-	-	-	+	-	-	-
10*	2.8	/	/	/	/	/	/	/	/
11	7.5	-	-	+	+	-	+	+	+
12	3.5	+	+	+	+	+	+	+	+
13	3.2	-	-	+	-	-	-	-	-

注: + 示临床症状有改善, - 示临床症状无好转, \* 为失访病例, / 表示术前无对照

### 2.3 ABC 量表评价

2.3.1 孤独症量表评价 9 例孤独症患者手术前后及随访期间均采用 ABC 量表评估。ABC 总分及感觉、交往、运动、语言、自理等五个因子得分在手术后 1 年内呈下降趋势, 但仅交往、语言因子和 ABC 总分在术前及术后不同随访时间内差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且术后 6 个月交往项评分, 以及术后 1 年交往、语言和总分项评分均低于术前,

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 考虑与样本量小有关。见表 3。

2.3.2 Rett 综合征量表评价 13 例 Rett 综合征患儿术后失访 1 例, 12 例患儿完成手术前后 ABC 量表评估。ABC 总分及感觉、交往、运动、语言、自理等五个因子得分在手术后 1 年内呈下降趋势, 但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示患儿术后 1 年内无明显加重, 病情进展得到延缓。见表 4。

表 3 孤独症患儿手术前后各时间窗 ABC 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	感觉	交往	运动	语言	自理	总分
术前	9	11 ± 7	26 ± 8	17 ± 8	19 ± 4	14 ± 5	87 ± 24
术后 1 个月	9	9 ± 8	20 ± 8	17 ± 9	17 ± 5	12 ± 6	75 ± 28
术后 6 个月	9	8 ± 7	18 ± 8 <sup>a</sup>	14 ± 8	15 ± 5	10 ± 6	66 ± 26
术后 1 年	9	8 ± 6	16 ± 7 <sup>a</sup>	13 ± 8	14 ± 6 <sup>a</sup>	10 ± 6	60 ± 22 <sup>a</sup>
F 值		0.458	4.243	0.490	3.037	1.108	3.625
P 值		0.713	0.012	0.691	0.049	0.360	0.045

a: 与手术前比较,  $P < 0.05$

表 4 Rett 综合征患儿手术前后各时间窗 ABC 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	感觉	交往	运动	语言	自理	总分
术前	12	11 ± 4	23 ± 8	12 ± 4	19 ± 4	13 ± 5	78 ± 19
术后 1 个月	12	11 ± 3	23 ± 7	12 ± 4	19 ± 4	13 ± 4	77 ± 20
术后 6 个月	12	10 ± 3	20 ± 6	11 ± 4	18 ± 5	12 ± 4	72 ± 13
术后 1 年	12	10 ± 4	19 ± 6	11 ± 4	18 ± 5	13 ± 5	70 ± 3
F 值		0.320	1.170	0.221	0.036	0.077	0.896
P 值		0.811	0.332	0.881	0.991	0.972	0.451

### 3 讨论

孤独症是发生于儿童早期的精神发育障碍性疾病。一般在 3 岁之前发病, 临床主要表现为重复刻板行为、语言和社会交往障碍, 常伴有智力低下、感知觉异常等特征。具体的病因及发病机制尚不十分清楚, 目前研究显示脑功能结构异常、神经系统组织灌注不足及神经营养因子释放紊乱是导致孤独症一系列异常临床表现的主要病因<sup>[2-4]</sup>。Bauman 等<sup>[8-9]</sup>曾对 6 名孤独症患儿脑组织行连续切片, 结果发现海马、海马旁回和杏仁体的细胞密度增大, 而细胞的体积却缩小。另有研究报道, 脑 SPECT 发现大脑皮质的额、顶叶血流灌注降低, 且以左侧半球更为明显<sup>[10]</sup>。由于组织灌注不足可能进一步导致神经细胞的损伤、丢失以及功能水平的下调, 同时也造成代谢产物的堆积、神经递质的异常蓄积和神经营养因子释放紊乱。研究表明在孤独症患儿中, 胰岛素样生长因子 (IGF-1)、EGF、内皮细胞粘附分子 (PECAM-1)、细胞间粘附分子 (ICAM-1) 等含量减少<sup>[11-12]</sup>。

Rett 综合征是一种严重影响儿童精神运动发育的退行性疾病, 只见于女孩, 起初有一段正常的发育期, 5 个月~4 岁时, 头部生长减慢, 已获得的目的性手功能逐渐丧失, 出现无目的刻板、重复动作, 2~3 岁时社会化技能、语言表达、重复语言恶化, 同时出现运动失调及运动不能、步态不稳、僵直、呼吸失功能等症状<sup>[13]</sup>。Amir 等<sup>[14]</sup>于 1999 年发现甲基 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2) 基因突变是该病的致病分子基础, MeCP2 基因位于人类染色体 Xq28, 转录翻译生成 MeCP2, 后者通

过调控脑源性神经营养因子的表达而影响突触发育和神经元可塑性, 进而引起脑发育障碍和认知运动功能落后。

20 世纪 80 年代中期国外学者开始将 hNPCs 应用于临床治疗帕金森病, 部分患者在移植后 1 年出现运动功能的改善<sup>[15]</sup>。在曾实施过 hNPCs 移植的亨廷顿病患者因其他因素死亡后, 尸检病理证实此前植入的 hNPCs 仍存活、发育并表达典型的胆碱能神经元表型, 同时移植部位未见免疫排斥细胞及肿瘤存在<sup>[16]</sup>。Seledtsov 等<sup>[17]</sup>用胎脑来源的 hNPCs 治疗 30 例脑瘫患者, 取得较好的疗效, 患者精神和运动功能都得到显著的恢复。2005 年美国 FDA 批准开展人胎脑神经干细胞脑内移植治疗小儿 Batten 综合征 (神经元蜡样脂褐质沉积症), 临床结果表明该方法具有良好的安全性, 移植细胞能植入并长期存活, 提高生存率 (www.clinicaltrials.gov)。欧美国家还注册开展了 hNPCs 移植治疗慢性儿童脑硬化症 (PMD)、脑卒中和肌萎缩性脊髓侧索硬化症的临床试验研究 (www.clinicaltrials.gov), 表明 hNPCs 移植治疗神经系统损伤是一个可行的策略。同时各种临床研究均未发现严重的移植相关不良反应及致癌性<sup>[18]</sup>, 证明了 hNPCs 移植治疗神经系统损伤的安全性以及有效性。本研究所有病例在移植过程中仅有 6 例患儿出现发热, 无 1 例发生颅内出血、局部脑梗塞、新发癫痫、移植排斥反应等相关不良反应, 且经过随访术后无颅内占位性病变发生, 证明了 hNPCs 移植治疗 PDD 具有较高安全性。

分析细胞治疗 PDD 的可能作用机制: 孤独症及 Rett 综合征患儿均具有大脑结构和功能的异常

改变,细胞移植入体内,迁移至病损部位,并向神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞分化,以达到激活和修复脑内受损的神经细胞,改善神经功能的目的;细胞植入体内后,分泌脑源性神经营养因子(BDNF)、IGF-1、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、EGF等多种细胞因子<sup>[19-22]</sup>,通过调节脑内因子及递质代谢,达到改善脑内血流的作用,同时激活静默的突触连接,最终达到改善患儿的临床症状。

本研究中接受细胞治疗的22例PDD患儿中有17例患儿术后出现临床症状的改善,疗效一般出现在术后6个月内,术后随访1年以上临床无明显倒退;而单纯的结构化训练疗效欠稳定,患儿一定程度上会出现倒退现象<sup>[23]</sup>,提示细胞治疗具有疗效持续和稳定的优势。手术前后21例患儿完成了量表评估的随访,Rett综合征患儿的各项量表评分差异均无统计学意义,由于该病为退行性疾病,病情呈恶性进展,而患儿治疗前后的临床表现呈现临床症状无进行性加重,且9例患儿还出现了部分症状的改善,随访1年无明显倒退,虽然量表评分变化不明显,但提示细胞移植治疗对Rett综合征起到了延缓病情进展的作用。

本研究中,孤独症及Rett综合征均为全脑的功能异常,难以实现病灶区域脑实质细胞移植,故采用经侧脑室穿刺脑室内移植hNPCs,安全易行。本课题组前期动物实验和其他研究发现,经侧脑室移植的hNPCs能够自由接触神经上皮细胞,离开脑室大量进入脑实质,迁移至全脑以及损伤部位<sup>[24-25]</sup>。迁移入脑的hNPCs在受者脑内能否长期存活也是细胞治疗的关键,有研究显示MHC I类和MHC II类抗原在体外培养的hNPCs中表达水平低<sup>[26-27]</sup>,植入的hNPCs并不引起同种免疫排斥反应<sup>[26,28-30]</sup>,其分化的神经元和星形胶质细胞也不引起排斥反应,其中星形胶质细胞还具有抑制免疫反应的作用<sup>[26]</sup>,加之脑组织又是免疫相对豁免区,植入的hNPCs及其分化的神经细胞能够在脑内长期存活<sup>[31-32]</sup>。有研究发现,在尸检结果中,移植入亨廷顿病患者脑内的hNPCs以及帕金森病患者脑内的胚胎中脑细胞均长期存活,移植部位亦无免疫排斥反应<sup>[16,33]</sup>。

本研究初步探索了hNPCs移植治疗PDD的安全性和可行性,提示细胞移植治疗PDD具有一定的疗效,未发现移植相关不良反应。细胞移植有望成为PDD的治疗方法之一,对提高患儿生活质量具有一定的意义。由于本研究观察例数尚少,有必要扩大观察例数进一步研究。

## [参 考 文 献]

- [1] American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 65-78.
- [2] Garber K. Autism's cause may reside in abnormalities at the synapse[J]. Science, 2007, 317(5835): 190-191.
- [3] Blundell J, Blaiss CA, Etherton MR, Esinosa F, Tabuchi K, Walz C, et al. Neuroligin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior[J]. J Neurosci, 2010, 30(6): 2115-2129.
- [4] Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CM, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice[J]. Science, 2007, 318(5847): 71-76.
- [5] 栾佐,尹国才,胡晓红,屈素清,吴南海,严凤清,等. 人神经干细胞移植治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病一例[J]. 中华儿科杂志, 2005, 49(8): 580-584.
- [6] 屈素清,栾佐,刘卫鹏,胡晓红,尹国才,金真,等. 人神经干细胞移植治疗脑瘫并重度视觉障碍患儿的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(10): 771-773.
- [7] 刘卫鹏,屈素清,栾佐,龚小军,汪兆艳. 人神经前体细胞移植治疗重度脑瘫患儿疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(10): 759-762.
- [8] Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism[J]. Pediatrics, 1991, 87(5): 791-796.
- [9] Bauman ML, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism[J]. Neurology, 1985, 35(6): 866-874.
- [10] Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT[J]. J Nucl Med, 1995, 36(7): 1156-1162.
- [11] Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder[J]. Ann NY Acad Sci, 2007, 1107: 92-103.
- [12] Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y, Tsujii M, Sekine Y, Sugihara G, et al. Decreased serum levels of platelet-endothelial adhesion molecule (PECAM-1) in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(9): 1056-1058.
- [13] Percy AK, Neul JL, Glaze DG, Motil KJ, Skinner SA, Khwaja O, et al. Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study[J]. Annals of Neurology, 2010, 68(6): 951-955.
- [14] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2[J]. Nat Genet, 1999, 23(2): 185-188.
- [15] Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, Nauert M, Gauger L, Kordower JH, et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 1999, 56(2): 179-187.
- [16] Keene CD, Sonnen JA, Swanson PD, Kopyov O, Leverenz JB, Bird TD, et al. Neural transplantation in Huntington disease long-term grafts in two patients[J]. Neurology, 2007, 68(24): 2093-2098.
- [17] Seledtsov VI, Kafanova MY, Rabinovich SS, Poveshchenko OV, Kashchenko EA, Fel'de MA, et al. Cell therapy of cerebral palsy[J]. Bull Exp Biol Med, 2005, 139(4): 499-503.
- [18] Ogawa D, Okada Y, Nakamura M, Kanemura Y, Okano HJ,

- Matsuzaki Y, et al. Evaluation of human fetal neural stem/progenitor cells as a source for cell replacement therapy for neurological disorders: properties and tumorigenicity after long-term in vitro maintenance[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(2): 307-317.
- [19] Lu S, Lu C, Han Q, Li J, Du Z, Liao L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells protect PC12 cells from glutamate excitotoxicity-induced apoptosis by upregulation of XIAP through PI3-K/Akt activation[J]. *Toxicology*, 2011, 279(1-3): 189-195.
- [20] Wei X, Zhao L, Zhong J, Gu H, Feng D, Johnstone BH, et al. Adipose stromal cells-secreted neuroprotective media against neuronal apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 462(1): 76-79.
- [21] Kemp K, Hares K, Mallam E, Heesom KJ, Scolding N, Wilkins A. Mesenchymal stem cell-secreted superoxide dismutase promotes cerebellar neuronal survival[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(6): 1569-1580.
- [22] Salgado AJ, Fraga JS, Mesquita AR, Neves NM, Reis RL, Sousa N. Role of human umbilical cord mesenchymal progenitors conditioned media in neuronal/glia cell densities, viability, and proliferation[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(7): 1067-1074.
- [23] 郗春艳, 华天懿, 赵云静, 刘晓梅. 孤独症患儿发育倒退特征的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(10): 781-783.
- [24] 屈素清, 栾佐, 尹国才, 郭万里, 胡晓红, 吴南海, 等. 新生鼠缺氧缺血性脑损伤后经脑室神经干细胞移植的实验研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 576-579.
- [25] Einstein O, Karussis D, Grigoriadis N, Mizrahi-Kol R, Reinhartz E, Abramsky O, et al. Intraventricular transplantation of neural precursor cell spheres attenuates acute experimental allergic encephalomyelitis[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24(4): 1074-1082.
- [26] Akesson E, Wolmer-Solberg N, Cederarv M, Falci S, Odeberg J. Human neural stem cells and astrocytes, but not neurons, suppress an allogeneic lymphocyte response[J]. *Stem Cell Res*, 2009, 2(1): 56-67.
- [27] Al Nimer F, Wennersten A, Holmin S, Meijer X, Wahlberg L, Mathiesen T. MHC expression after human neural stem cell transplantation to brain contused rats[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(12): 1871-1875.
- [28] Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(5): 395-406.
- [29] Kelly S, Bliss TM, Shah AK, Sun GH, Ma M, Foo WC, et al. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(32): 11839-11844.
- [30] Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis[J]. *Nature*, 2003, 422(6933): 688-694.
- [31] Zhu QF, Ma J, Yu LI, Yuan CQ. Grafted neural stem cells migrate to substantia nigra and improve behavior in Parkinsonian rats[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 462(3): 213-218.
- [32] Lepore AC, Neuhuber B, Connors TM, Han SS, Liu Y, Daniels MP, et al. Long-term fate of neural precursor cells following transplantation into developing and adult CNS[J]. *Neuroscience*, 2006, 142(1): 287-304.
- [33] Mendez I, Vinuela A, Astradsson A, Mukhida K, Hallett P, Robertson H, 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.

( 本文编辑: 万静 )