

极小胚胎样干细胞与神经再生

徐 丹 付 锦[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:再生医学的目的是为了减轻组织损伤所致的不可逆性功能损害,多种类型的干细胞可促进神经再生,发挥治疗作用。近来,在骨髓和其他组织中发现了一种数量极少的极小胚胎样干细胞(VSELs),其分子标志为 Oct-4⁺CXCR4⁺SSEA-1⁺Sca-1⁺lin⁻CD45⁻,它们可动员到外周血中。在给予动员剂或组织损伤等应激情况下可向损伤区迁移,现在认为它是高度迁移的外胚层/生殖系源性的干细胞群,具有多能干细胞特征,能分化为三个胚层细胞。综上所述,极小胚胎样干细胞可能通过促进神经再生修复中枢神经系统损伤。

关键词:极小胚胎样干细胞;神经再生;多能干细胞;卒中

中图分类号: Q132.7 Q189 Q593.2 R741.05 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)19-3753-03

Very Small Embryonic-Like Stem Cells and Neural Regeneration

XU Dan, FU Jin[△]

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin of Heilongjiang Province, 150086, China)

ABSTRACT: The goal of regenerative medicine is to alleviate irreversible dysfunction caused by tissue damage. Multiple types of stem cells could promote neural regeneration and play a therapeutic role. Recently, we found a population of Oct-4⁺CXCR4⁺SSEA-1⁺Sca-1⁺lin⁻CD45⁻ very small embryonic like stem cells (VSELs) that can mobilize into peripheral blood. These cells mobilize to the damaged areas in emergency situations of tissue damage or administration of mobilization agents. Now that it is a high degree of migration of epiblast/germ line-derived stem cell populations. It has a pluripotent stem cell characteristics that could give rise to all three germ layers of cells. In conclusion, very small embryonic-like stem cells may promote neural regeneration and repair injury of central nervous system.

Key words: Very small embryonic-like stem cells; Neurogenesis; Pluripotent stem cells; Stroke

Chinese Library Classification (CLC): Q132.7, Q189, Q593.2, R741.05 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3753-03

前言

近年来干细胞促进中枢神经系统功能修复已成为研究热点,其研究的相关疾病包括卒中、外伤性脑损伤、脊髓损伤和神经变性疾病(帕金森病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病和肌萎缩侧索硬化症等)^[1]。干细胞可通过促进损伤区的神经发生减弱不可逆的神经损伤。已知中枢神经系统的神经发生主要位于侧脑室下区、嗅球和海马齿状回颗粒下层。低氧和神经元凋亡可促进这些地方的神经元前体细胞增值。但这并不足以有效地修复损伤神经组织的形态和功能。因此为了促进这一修复过程,需要动员局部或循环中的干细胞,或通过动静脉或脑室内注射外源性干细胞。近来在骨髓和多种器官中分离得到一种细胞--极小胚胎样干细胞(very small embryonic-like cells, VSELs),它具有多能干细胞的特征^[2]。在这篇综述里,我们主要从极小胚胎样干细胞的相关特征及其是否具有促进神经再生的潜力展开探讨。

1 VSELs 的发现及生存环境

作者简介: 徐丹(1985-),女,硕士研究生,研究方向:神经病学, E-mail: xudan_412@163.com

△通讯作者: 付锦,女,教授, E-mail: fujin6677@126.com

(收稿日期: 2012-03-11 接受日期: 2012-04-09)

骨髓中包含多种非造血干细胞,如:间充质干细胞(MSC)、多能成体祖细胞(MAPC)、多能成体干细胞(MASC)、骨髓分离的成体多向可诱导细胞(MIAMIC)。近来应用多参数荧光激活细胞分选技术从小鼠骨髓中分离出一类稀少的 Scd1⁺/Lin⁻/CD45⁻ 原始细胞种群^[3],并采用流式细胞技术和基因表达分析证实这些细胞表达许多胚胎干细胞的表面标志,具有胚胎干细胞特性,但其细胞非常小,因此被称为极小胚胎样细胞^[4]。后来又从脐带血、胎肝及多种成体组织如脾脏、胸腺、脑、肝、肾、心肌、卵巢等分离纯化得到这种细胞^[5-7]。骨髓中这些多能干细胞(PSCs)的出现可能是个体发育过程中干细胞迁移的结果,骨髓组织成为这些细胞发育的原始微环境。

2 VSELs 的结构、分子和功能特性

鼠骨髓源性的 VSELs 具有如下特征^[1]:数量极少,仅占骨髓单个核细胞的 0.01%;细胞小,直径小于单个核细胞和粒细胞,大于血小板,大约在 3-5 μm,不同组织来源的大小略有差异;与造血干细胞比较,具有较高的核/浆比,细胞核大而胞浆少;染色体呈开放型;表达许多 PSCs 的表面标志,如 Oct-4, Nanog, Rex-1, Rif-1 和 SSEA-1^[8-9],还表达 CXCR4,并可按其配体 SDF-1 的浓度梯度迁移。但一些研究者对基因检测的真实性提出质疑,为此 Shin 等通过验证 Oct-4 和 Nanog 的启动子染色体结构的转录活性证实了骨髓源性的 VSELs 真实表达

Oct-4 和 Nanog^[8]。新分离并扩增得到的 VSELs 不形成造血克隆,且它具有非造血干细胞的免疫表型 Lin⁻CD45⁻。

新分离的 VSELs 与 C2C12 成肌细胞滋养层共培养,扩增 7-10 天后形成球样体,形态类似于胚胎小体,表达胎盘样碱性磷酸酶,且在体外扩增后能向三个胚层细胞分化如:神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞(外胚层),心肌细胞(中胚层)和胰岛细胞(内胚层),这些表明 VSELs 具有多能性,VSELs 表现 PSCs 的形态学和分子特征。它的个别分子标志与 PSCs 表型一致,如 Oct-4 和 Nanog,一些重要转录因子(Sox21,Nkx2.2,Dlx1,Lbx14,Hlx9)的启动子出现二价染色体域,在雌性 PSCs 的 X 染色体部分激活后灭活^[10]。但是这些在鼠细胞中观察到的多能性特征并不表现于人的 VSELs。实际上,它并不符合胚胎互补标准,也不能在免疫缺陷小鼠中形成畸胎瘤,对此一种可能的解释是一些重要印记基因的表观调节所致的 VSELs 沉寂如 Igf2,RasGRF1^[8,11]。

研究者也从人的脐带血、动员的外周血和成体骨髓中也鉴定得到一类胚胎样形态的小细胞群,表面标志为:CD34⁺CD133⁺CXCR4⁺Lin⁻CD45⁻^[12]。人的 VSELs 与鼠的相似,细胞核大、染色体未闭合,相对少的细胞质内含有许多线粒体。细胞核中也表达 Oct-4 和 Nanog,并含有 SSEA-4 抗原。并且也认为这些细胞组成了原始或多能干细胞池,可在一些生理或病理刺激下动员到外周血中^[13-15]。

3 VSELs 与造血干细胞、外胚层 / 生殖细胞系的关系

近来认为 VSELs 与原始生殖细胞(PGCs)、造血干细胞(HSCs)是高度迁移的细胞群,他们的发育过程可能是密切相关的^[16]。首先,Ratajczak 和 Shin 等人证实鼠的胎肝和成体骨髓源性的 VSELs 能向造血干细胞分化^[17-18]。将从鼠的骨髓中纯化得到的 VSELs 与 OP9 间质细胞共培养(与诱导 ESCs 或 iPSCs 成为造血细胞系相似的方式),随即在体内外检测发现它们具有造血潜能,同时,来源于 VSELs 的细胞表达的造血基因和表面标志增加。而单纯分离得到的 VSELs 在体内外不显示造血潜能,而它们与 OP9 间质细胞共培养后能向造血细胞系分化^[17]。VSELs 与 OP9 共培养后产生的细胞获得了许多造血 / 淋巴特性的基因和标志的表达,在体外引起造血细胞克隆。基于这些,我们推断 VSELs 是存在于鼠骨髓中的最原始干细胞群,具有向造血细胞系转化的潜能。其次,VSELs 与外胚层源性的多能干细胞(EpiSC)或 PGCs 具有相同的表面标志^[18]。例如:VSELs 高度表达与外胚层特定生殖过程相关的所有基因如:Stella,Prdm14,Fragilis,Blimp1,Nanos3,和 Dnd1,其中 Stella 的启动子具有组蛋白修饰(组蛋白 3 乙酰化和 H3K4me3)转录活性,VSELs 也高度表达 PGCs 迁移后期中的某些特征标志:Dppa2,Dppa4,和 Mvh^[8]。

4 VSELs 的动员和归巢

骨髓中的干细胞必须经过快速动员才能参与组织的修复,这一过程受很多化学信号的调节。VSELs 表达 CXCR4 和 c-met(前者是一种 α 受体偶联的 7 层跨膜受体,后者是一种酪氨酸激酶受体),它们的同源配体分别是间质源因子 1(SDF-1)和肝细胞生长因子(HGF)。由于骨髓微环境可分泌后两种因

子,因此,SDF-1-CXCR4 和 HGF-c-met 这两对细胞因子和其受体间的相互作用对 VSELs 在骨髓组织的生存具有至关重要的作用。另外,给予某些动员剂如粒细胞集落刺激因子或在组织器官损伤等应激情况下,发现 VSELs 可动员到外周血中^[5-7],说明骨髓中的 VSELs 可释放并迁移到外周血中。VSELs 是存在于早期胚胎发生中的外胚层源性的 PSCs,是产生组织特定类型干细胞的潜力储藏库。因此,可能在组织的修复和再生中起重要作用。而这种潜在的修复作用正可以解释为什么它们能在各种应激情况下动员到外周血中,如心肌梗死、卒中或急性肠炎^[19-22]等。生理情况下,VSELs 在组织修复过程中具有重要的监管作用。然而,尽管外周血中循环的 VSELs 在修复一些小的组织损伤时有效,但是大的组织损伤如心梗或卒中则明显超出了它们的修复能力。同样地,在脐带血中观察到 VSELs 的数量增加,表明缺氧和氧气运输压力所致的多数小的组织损伤可动员这些细胞^[15,23]。因此 VSELs 动员到脐带血可以被看成是生理性干细胞治疗的先天保护机制。

在脑卒中患者的外周血中 VSELs 的数量增加,这些细胞中多能干细胞标志(Oct-4 和 Nanog)和神经干细胞标志(GAP43,Nestin, β -tubulin,Olig1,Olig2,Sox2 和 Musashi-1)的 mRNA 增加^[13]。Oct-4 和 Nanog 的 mRNA 水平的增加与脑卒中模型鼠实验中观察到的结果相一致。但人神经干细胞标记的增加却较鼠的延迟了两天。在心梗的动物模型或患者中也发现同样的 mRNA 的表达^[14]。另外,在不同部位梗塞的患者中 VSELs 的动员也存在差异,有意义的是,部分前循环脑梗塞的患者与其早期较高的卒中再发风险相关,但与卒中的死亡率和致残率无关。总之,卒中患者可动员 VSELs 在外周血中表达早期神经标志,也许同动物实验研究一样,当给予促动员剂如 G-CSF 时这些细胞的数量也会增加。

5 VSELs 治疗脑损伤的潜力

VSELs 表达多种多能造血干细胞的标志。它不仅存在于骨髓中,在多种成体组织器官中包括脑组织也有 VSEL。VSELs 表达许多外胚层 / 生殖细胞系的特征性标志^[18,24]。体外实验模型中,VSELs 具有分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞的潜力,可以促进中枢神经系统损伤的组织再生。应用于临床时,这些细胞可从患者的骨髓、患者储藏的脐带血或患者动员的外周血中获得,也可能从与主要组织相容性相关或不相关的移植供体中分离获得^[25-26]。然而,在其可应用于临床前,需要先经过体外研究获得从 VSELs 扩增神经干细胞的有效方法。动物研究发现随着年龄的增长,VSELs 数量下降。因此,年轻个体具有更好的再生潜力可能与这些细胞在成体组织胚胎发育过程中数量较高有关^[27-29]。近来,有研究认为 VSELs 才是成体组织中真正的干细胞,而 HSCs 和 MSCs 则是 VSELs 不对称分裂产生的前体干细胞,并且认为这或许可解释为什么自体干细胞移植时的疗效较低,因为移植的前体干细胞无法替代多能干细胞发挥最大的再生潜力^[30]。

6 VSELs 应用于再生医学存在的问题及可能的解决办法

第一,如何从骨髓、脐带血或外周血中分离获取充足的

VSELs。这些细胞在骨髓中的含量非常低。另外,研究表明年轻动物的骨髓中富含这种细胞,然而它们的数量却随着年龄的增长而下降。尽管它们可以归巢到受损的组织或器官,但心肌梗死或卒中等疾病所致的严重组织损伤,已超出了这些稀少细胞的修复能力。第二,这些细胞向损伤区的迁移有赖于归巢信号,但组织损伤时诱导炎症细胞释放的蛋白水解酶,干扰了这些细胞的趋化和归巢作用。第三,有必要创造有效地体外培养环境,使在不具有支持作用的滋养层细胞存在的条件下可有效的扩增 VSELs。最后,实验证实脑卒中后 4 小时血脑屏障就以破坏,使这些细胞进入损伤区成为可能,但是血脑屏障开放程度和部位都可能影响细胞向损伤区的迁移。

因此,可能的解决办法有:通过动静脉或脑室内注入 VSELs 增加循环血中的细胞数量;给予动员剂 G-CSF 和 / 或 CXCR4 拮抗剂增加外周血中循环干细胞的数量;局部给予金属蛋白酶抑制剂,阻止损伤区蛋白水解环境的出现,以防其影响干细胞的归巢^[31]增加血脑屏障的通透性等。这些方法可能有利于 VSELs 对中枢神经系统的损伤修复^[32-33]。

7 展望

目前的研究表明相对于胚胎干细胞而言,VSELs 的提取不受伦理道德限制,可能是一种新的治疗选择^[34],因此,它的研究时机已经成熟。另外,研究结果显示它似乎能有效地应用于神经再生领域,为中枢神经系统损伤的治疗带来了新的希望。但这些细胞要想发挥确切的治疗作用,还有很多问题需要解决。未来研究者们需要弄清 VSELs 是否能够有效地应用于临床相关疾病的治疗,还是它只不过是发育中残留在骨髓或其他组织中的细胞,而并不具备有效的促进神经再生的能力。

参考文献(References)

- [1] Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, et al. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: Therapeutic implications for stroke and other neurological disorders[J]. Progress in Neurobiology,2011,95:213-228
- [2] De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Alcaina Y, et al. Pluripotent stem cells: origin, maintenance and induction[J]. Stem Cell Rev,2010,6(4): 633-649
- [3] Kucia M, Wysoczynski M, Ratajczak J, et al. Identification of very small embryonic like (VSEL) stem cells in bone marrow[J]. Cell and Tissue Research,2008,331:125-134
- [4] Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Wysoczynski M, et al. Very small embryonic-like stem cells: Characterization, developmental origin, and biological significance[J]. Experimental Hematology,2008,36:74 2-751
- [5] Kucia MJ, Wysoczynski M, Wu W, et al. Evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood [J]. Stem Cells, 2008,26:2083-2092
- [6] Seema P, Deepa B, Jyoti T, et al. Detection, Characterization, and Spontaneous Differentiation In Vitro of Very Small Embryonic-Like Putative Stem Cells in Adult Mammalian Ovary [J]. Stem Cells and Development,2011,20:1451-1464
- [7] Zuba-Surma EK, Klich I, Greco N, et al. Optimization of isolation and further characterization of umbilical cord blood-derived very small embryonic/epiblast-like stem cells (VSELs)[J]. European Journal of Haematology,2009,84:34-46
- [8] Shin DM, Zuba-Surma EK, Wu W, et al. Novel epigenetic mechanisms that control pluripotency and quiescence of adult bone marrow-derived Oct4+ very small embryonic-like stem cells [J]. Leukemia,2009,23:2042-2051
- [9] Tsai SY, Clavel C, Kim S, et al. Oct4 and klf4 reprogram dermal papilla cells into induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cells,2010,28(2):221-228
- [10] Shin DM, Liu R, Wu W, et al. Global Gene Expression Analysis of Very Small Embryonic-Like Stem Cells Reveals that the Ezh2- Dependent Bivalent Domain Mechanism Contributes to Their Pluripotent State[J]. Stem Cells Dev,2012:1-14
- [11] Ratajczak MZ, Kucia M, Liu R, et al. RasGrf1: genomic imprinting, VSELs, and aging[J]. Aging,2011,3(7):692-697
- [12] Hanna S, Maurice S, Antoinette E, et al. Identification and isolation from either adult human bone marrow or G-CSF-mobilized peripheral blood of CD34+/CD133+/CXCR4+/LinCD45 cells, featuring morphological, molecular, and phenotypic characteristics of very small embryonic-like (VSEL) stem cells[J]. Experimental Hematology,2011,39:495-505
- [13] Paczkowska E, Kucia M, Koziarska D, et al. Clinical evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood in patients after stroke[J]. Stroke,2009,40:1237-1244
- [14] Wojakowski W, Tendera M, Kucia M, et al. Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction [J]. Journal of the American College of Cardiology,2009,53:1-9
- [15] Sina AG, Abdelnaby K, Magdalena JK, et al. Transcriptional landscape of bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells during hypoxia[J]. Respiratory Research,2011,12(63):1-11
- [16] Jinno H, Morozova O, Jones KL, et al. Convergent genesis of an adult neural crest-like dermal stem cell from distinct developmental origins. [J]. Stem Cells,2010,28(11):2027-2040
- [17] Ratajczak J, Wysoczynski M, Zuba-Surma E, et al. Adult murine bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells (vsels) differentiate into the hematopoietic lineage after co-culture over OP9 stromal cells[J]. Experimental Hematology,2011,39(2):225-237
- [18] Shin DM, Liu R, Klich I, et al. Molecular signature of adult bone marrow-purified very small embryonic-like stem cells supports their developmental epiblast/germ line origin[J]. Leukemia,2010,24:1450-1461
- [19] Wojakowski W, Ratajczak MZ, Tendera M. Mobilization of very small embryonic-like stem cells in acute coronary syndromes and stroke[J]. Herz,2010,35:467-473
- [20] Zhang Q, Yang YJ, Qian HY, et al. Very small embryonic-like stem cells (VSELs)-A new promising candidate for use in cardiac regeneration[J]. Ageing Research Reviews,2011,10:173-177
- [21] Zuba-Surma EK, Wojakowski W, Ratajczak MZ, et al. Very Small Embryonic-Like Stem Cells: Biology and Therapeutic Potential for Heart Repair[J]. Antioxid Redox Signal,2011,15(7):1821-1834
- [22] Marlicz W, Zuba-Surma E, Kucia M, et al. Various types of stem cells, including a population of very small embryonic-like stem cells, are mobilized into peripheral blood in patients with Crohn's disease. [J]. Inflamm Bowel Dis,2012:1-14

(下转第 3769 页)

Cryobiology,1977,14: 466-470

- [26] Horvath G, Seidel GE Jr. Vitrification of bovine oocytes after treatment with cholesterol-loaded methyl-beta-cyclodextrin[J]. Theriogenology,2006,66:1026-1033
- [27] Dobrinsky JR, Pursel VG, Long CR. Birth of piglets after transfer of embryos cryopreserved by cytoskeletal stabilization and vitrification[J]. Biology of Reproduction,2000,62:564-570
- [28] Tharasanit T, Colenbrander B, Stout TAE. 2005 Effect of cryopreservation on the cellular integrity of equine embryos[J]. Reproduction,2005,129:789-798
- [29] Sturmey RG, Reis A, Leese HJ, et al. Role of fatty acids in energy provision during oocyte maturation and early embryo development[J]. Reproduction in Domestic Animals,2009,44:50-58
- [30] Yoneda A, Suzuki K, Mori T, et al. 2004 Effects of delipidation and oxygen concentration on in vitro development of porcine embryos[J]. Journal of Reproduction and Development,2004,50:287-295
- [31] Claire Terry, Anil Dhawan, Ragai R. Mitry, et al. Optimization of the Cryopreservation and Thawing Protocol for Human Hepatocytes for Use in Cell Transplantation [J]. Liver Transplantation,2010,16:229-237
- [32] Mona Sheikhi, KjellHultenby, BoelNiklasson, et al. Clinical grade vitrification of human ovarian tissue: an ultrastructural analysis of follicles and stroma in vitrified tissue [J]. Human Reproduction,2011,26(3):594-603
- [33] 朱肖奇, 杨志明, 解慧琪, 等. 组织工程化肌腱种子细胞深低温保存的实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(1):159-165
Zhu Xiao-qi, Yang Zhi-ming, Xie Hui-qi, et al. Experimental Study on Cryopreservation of Seeding Cells of Tissue Engineered Tendons [J]. Journal of Biomedical Engineering,2006,23(1):159-165
- [34] Kofron MD, Opsitnick NC, Attawia MA, et al. Cryopreservation of tissue engineered constructs for bone[J]. Orthop Res,2003,21(6):1005-1010
- [35] Mazur P, Leibo SP, Chu EH. A two-factor hypothesis of freezing injury. Evidence from Chinese hamster tissue-culture cells [J]. Experimental Cell Research,1972,71:345-355
- [36] Quinn PJ. A lipid-phase separation model of low-temperature damage to biological membranes[J]. Cryobiology,1985,22:128-146
- [37] Saragusty J, Gacitua H, Rozenboim I, et al. Do physical forces contribute to cryodamage ? [J]. Biotechnology and Bioengineering, 2009,104:719-728

(上接第 3755 页)

- [23] Gharib SA, Dayyat EA, Khalyfa A, et al. Intermittent hypoxia mobilizes bone marrow- derived very small embryonic-like stem cells and activates developmental transcriptional programs in mice[J]. Sleep, 2010,33(11):1439-1446
- [24] Shin DM, Liu R, Klich I, et al. Molecular characterization of isolated from murine adult tissues very small embryonic/epiblast like stem cells (VSELs)[J]. Mol Cells,2010,29:533-538
- [25] Ratajczak MZ, Shin DM, Liu R, et al. Epiblast/germ line hypothesis of cancer development revisited: lesson from the presence of Oct-4+ cells in adult tissues[J]. Stem Cell Rev,2010,6:307-316
- [26] Ratajczak J, Zuba-Surma E, Klich I, et al. Hematopoietic differentiation of umbilical cord blood-derived very small embryonic/epiblast-like stem cells[J]. Leukemia,2011,25(8):1278-1285
- [27] Ratajczak MZ, Shin DM, Ratajczak J, et al. A novel insight into aging: are there pluripotent very small embryonic-like stem cells (VSELs) in adult tissues overtime depleted in an Igf-1-dependent manner?[J]. Aging,2010,2:875-883
- [28] Zuba-Surma EK, Wu W, Ratajczak J, et al. Very small embryonic-like stem cells in adult tissues-Potential implications for aging. [J]. Mechanisms of Ageing and Development,2009,130:58-66
- [29] Shin DM, Kucia M, Ratajczak MZ. Nuclear and chromatin reorganization during cell senescence and aging a mini-review. [J]. Gerontology, 2011, 57(1): 76-84
- [30] Bhartiya A, Shaikh P, Nagvenkar, et al. Very Small Embryonic-Like Stem Cells with Maximum Regenerative Potential Get Discarded During Cord Blood Banking and Bone Marrow Processing for Autologous Stem Cell Therapy [J]. Stem Cells Development,2012,21(1):1-6
- [31] Moranco A, Rosell A, Barcia-Bonilla L, et al. Metalloproteinase and stroke size; role for anti-inflammatory treatment [J]. Ann NY Acad Sci,2010,1207:123-133
- [32] Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review[J]. Comp Neurol,2009,515:125-144
- [33] Farin A, Liu CY, Langmoen IA, et al. Biological restoration of central nervous system architecture and function: part 3-stem cell- and cell-based applications and realities in the biological management of central nervous system disorders: traumatic, vascular, and epilepsy disorders[J]. Neurosurgery,2009,65:831-859
- [34] Paczkowska E, Kawa M, Klos P, et al. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) -a promising new candidate for use in preclinical and clinical selection of pluripotent very small embryonic-like stem cells (VSEL SCs) of high long-term repopulating hematopoietic potential [J]. Ann Transplant,2011,16(3):59-71