

小分子物质促进间充质干细胞神经向分化的研究进展

张聚鑫¹, 方正¹, 田峰¹, 张富贵^{2*}

¹重庆医科大学口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆

²重庆医科大学附属口腔医院口腔颌面外科, 重庆

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年3月4日

摘要

间充质干细胞(MSCs)是一种具有自我更新能力的细胞, 这些细胞具有多项分化能力, 且这些细胞表现出多种特征, 如它们的分泌作用、向病变区域的迁移和免疫调节潜力, 使它们成为神经退行性疾病细胞治疗的候选者。大量研究表明间充质干细胞可以经过刺激后分化为神经元。然而, 尽管直接将原始且未分化的间充质干细胞移植到神经退行性疾病动物模型的多项试验取得了积极的结果, 但一些研究表明, 若在间充质干细胞移植治疗之前, 应用组织工程学技术刺激间充质干细胞向神经元谱系分化, 可以增强其获得的治疗效果。诱导间充质干细胞神经向分化的方法有多种, 包括化学物质、生长因子、与神经谱系细胞共培养、基因转染、miRNA等, 其中化学物质中小分子物质的效果尤为突出, 采用一种或某几种小分子物质的组合可高效快捷地诱导间充质干细胞向神经向分化。因此, 文章将论述回顾以往小分子物质促进间充质干细胞向神经系统细胞分化的研究进展, 以为其应用于临床神经退行性疾病间充质干细胞治疗的研究提供基础。

关键词

小分子物质, 间充质干细胞, 神经分化, 神经退行性疾病

Advances in Small Molecules Promoting Neural Differentiation of Mesenchymal Stem Cells

Juxin Zhang¹, Zheng Fang¹, Feng Tian¹, Fugui Zhan^{2*}

¹Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 张聚鑫, 方正, 田峰, 张富贵. 小分子物质促进间充质干细胞神经向分化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 42-47. DOI: 10.12677/acm.2025.153584

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Mar. 4th, 2025

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) possess self-renewal capacity, exhibit multiple differentiation potentials, and demonstrate key characteristics such as a secretory role, lesion-site migration, and immunomodulatory potential, rendering them strong candidates for neurodegenerative disease therapy. Numerous studies have demonstrated that MSCs can be effectively stimulated to differentiate into neurons. While positive results have been observed in studies directly transplanting primitive, undifferentiated MSCs into animal models of neurodegenerative disease, evidence suggests that preconditioning MSCs through tissue engineering techniques to induce neuronal differentiation can significantly enhance their therapeutic effects. Various strategies, such as chemical substances, growth factors, co-culture with neural cells, gene transfection, and miRNA, can induce the neural differentiation of MSCs. Among these, small molecules derived from chemical substances are particularly effective, as they efficiently and rapidly induce the neural differentiation of MSCs, either alone or in combination. This review aims to analyze advancements in the use of small molecules to promote MSC differentiation into neural cells, providing insights into their potential applications in MSC-based therapies for clinical neurodegenerative diseases.

Keywords

Small Molecule, Mesenchymal Stem Cell, Neuronal Differentiation, Neurodegenerative Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经退行性疾病是由衰老为主要因素所导致的疾病[1]，其病理生理过程主要为神经细胞的凋亡及结构改变[2]。从神经退行性病变的病理生理变化过程不难看出补充神经系统细胞以替代衰老的神经系统细胞是一种具有前景的治疗手段[3]。在此背景之下，将组织工程学应用于神经系统疾病取得了不错的进展[4]，组织工程的构建由三方面构成，即支架材料、种子细胞和生物分子，其主要目的是制造出人造细胞或组织以用于临床移植、治疗或者恢复各种器官或组织的生理功能[5]。组织工程中的种子细胞多由干细胞构成，间充质干细胞(MSC)是目前用于组织工程最广泛的细胞来源[6]，其具有自我更新、高度增殖及多向分化的生物学特性[7]。研究表明，间充质干细胞可在一定的刺激下向神经系统细胞分化，并具有一定神经细胞的功能[8]。诱导间充质干细胞神经向分化的方法有多种，包括化学物质、生长因子、与神经谱系细胞共培养、基因转染、miRNA等，其中化学物质中小分子物质的效果尤为突出，采用一种或某几种小分子物质的组合可高效快捷地诱导干细胞向神经向分化[9]。尽管小分子药物在诱导间充质干细胞神经向分化得到了广泛研究，但关于其研究的热点和其对于治疗神经退行性疾病的未来发展趋势仍不清楚。

为了更好地了解其发展趋势及研究热点，本文将从神经退行性疾病、间充质干细胞以及小分子物质的特点入手，总结回顾以往小分子物质促进间充质干细胞向神经系统细胞分化的研究进展，以为其应用于临床神经退行性疾病间充质干细胞治疗的研究提供基础。

2. 神经退行性疾病与间充质干细胞

神经退行性疾病是由神经系统细胞衰老所导致的一系列疾病的统称[10], 神经退行性疾病的特点是神经元选择性地逐渐丧失, 神经退行性疾病可根据主要临床特征、神经变性的解剖分布或主要分子异常进行分类[11], 主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)、亨廷顿病(Huntington's Disease, HD)等[12], 其发生发展主要与神经系统细胞凋亡及其结构的改变有关, 是一种复杂病理生理过程, 这些过程不仅导致正常衰老, 而且会导致不同形式的神经退行性疾病之间的连续病理变化[13]。神经退行性病变是随着时间的推移逐渐发生的, 最终则会导致患者死亡。大多数神经退行性疾病是由多因素引起, 年龄是最重要的风险因素, 还与神经解剖通路退化导致致病蛋白的形成有关[14]。神经退行性疾病影响着全球数百万人, 其全球患病人数逐年上升, 目前还没有能有效减缓神经退行性疾病进展的临床治疗方案[15], 但基于组织工程的神经退行性动物疾病模型可为发现该疾病的治疗方法开辟道路。

间充质干细胞(MSC)具有多项分化能力, 由于其自我更新、多向分化和免疫调节能力, 它们成为神经再生干细胞的良好来源[16]。间充质干细胞来源丰富, 可从各个组织中提取, 如骨髓、脐带、牙髓、羊水、羊膜和胎盘等, 其中在骨髓中最为丰富[17]。根据来源的不同, 间充质干细胞的增殖能力存在一定的差异, 骨髓和脂肪组织间充质干细胞比脐带间充质干细胞具有更大的增殖效率[18]。间充质干细胞具有优秀的多向分化能力, 可以在适当的刺激下分化成不同的谱系, 分化后的这些细胞可以作为天然组织修复体, 移植可用于恢复各种细胞群[19]。而且, 在具有强大分化潜力的基础上, 间充质干细胞还可分泌衍生的胞外囊泡(MSC-EVs), 以及分泌多种生物活性因子, 具有免疫调节、抗炎、抗细胞凋亡和促进血管生成的特性。因此, 它们可以调节局部环境, 具有促进周围组织再生的特性[20]。间充质干细胞所具有的这些特征, 已经使它成为应用于细胞治疗方案的优秀候选者, 其在各种神经退行性疾病和神经系统损伤模型的功能恢复中均表现出强大的恢复能力[21]。但间充质干细胞治疗退行性神经元疾病必须满足以下的标准: 供体细胞易于获取、具有高度增殖能力、无免疫原性、必须长时间存活并融入宿主大脑、能够维持外源基因的稳定转染和长期表达[22]。

3. 小分子物质促进间充质干细胞神经向分化

小分子物质主要为分子量小于 1000 的化学合成药物, 其具有良好的空间分散性[23]。小分子物质的化学性质稳定, 有良好的成药性能和药物代谢动力学性质, 因此小分子靶向药物的研究发展迅速[24]。小分子物质可在间充质干细胞神经向分化调控中起重要作用, 在神经元形成过程中涉及多种神经向分化因子的参与, 利用小分子物质调控相关的转录因子及细胞通路, 可促进间充质干细胞的神经向分化[25]。

Alexanian 等人使用小分子 SB431542 (SB)以及 Dorsomorphin (DM)对间充质干细胞进行神经向诱导, 这两种 SMAD 家族相关蛋白抑制剂可通过抑制激活素/nodal/TGF- β 信号通路以诱导间充质干细胞的神经向分化[26]。在诱导培养三周之后, 相比未处理的间充质干细胞, 实验组间充质干细胞中各种神经元相关基因表达增加。在镜下观察, 约 95%的细胞具有神经元形态, 其余的细胞虽未有神经元形态, 但仍有特异性神经标志物的表达。

由小分子物质介导的激活素/nodal/TGF- β 和 BMP 信号传导途径的双重抑制作用, 可诱导间充质干细胞中神经突的生长。它促进 Pax 6 转录因子和 Sox1 的表达增加以及 NF 200 和 β -微管蛋白 III 的表达。该过程与 p38、Erk1/2、PI3K 和 Akt 信号传导的激活相关, 因为在经历双重抑制的细胞中发现 Erk、PIK 和 Akt 的磷酸化增强。Madhu 等人在不添加任何其他生长因子的情况下使用 SB431542 以及 Dorsomorphin 这两种小分子作为诱导剂诱导源自脂肪组织的间充质干细胞的神经向分化[27]。在第 14 天时, 神经元标志物巢蛋白(Nestin)的存在进一步证实了用抑制剂处理的细胞中诱导出了神经元表型, 其中超过 85%用小

分子物质处理的间充质干细胞对该神经元标志物染色呈阳性。

Park 等人用 BMP 信号通路的三种抑制剂 SB431542、noggin 和 LDN193289 处理神经营养因子 bFGF 预诱导的间充质干细胞[28]，培养 8 天后用补充有 EGF 和 bFGF 的培养基替换原培养基再培养 7 天。RT-qPCR 分析显示，与不添加小分子的间充质干细胞相比，在小分子存在下培养的间充质干细胞中神经标记物表达水平显著增加。流式细胞仪分析表明 NCAM、Nestin 和 Ki67 的阳性细胞比例分别为 85.4%、92.9% 和 76.8%。细胞的电生理测试表明，神经元样细胞成功地引发了动作电位。一些细胞显示出超极化电流注入产生的膜电压的去极化下降。此外，在记录的细胞中检测到自发突触后电流，表明这些细胞通过突触连接并形成神经网络。

Hu 等人使用 ROCK 激酶抑制剂法舒地尔(Fasudil)从 bFGF 预处理的骨髓中分离出小鼠的骨髓间充质干细胞，小分子诱导间充质干细胞并观察其形态学变化[29]。间充质干细胞从其梭形收缩为圆形突起细长，并形成网络并与其他细胞接触。与对照组相比，这些神经元样细胞在神经元标记物 Nestin 和 NF-M 的信使和蛋白水平上增加。免疫荧光定量分析显示，NF-M、NSE 和 Nestin 的平均阳性率分别为 69.35%、76.52% 和 78.95%。Wnt/ β -catenin 通路抑制剂(XAV 939)可部分抑制法舒地尔的分化作用，提示法舒地尔促进分化可能是由于激活了该通路。

Heng 等采用小分子物质组合(丙戊酸、CHIR99021、Repsox、Forskolin、SP600125、GO6983、Y-27632 和 Dorsomorphin)来促进牙髓干细胞(DPSCs)、根尖乳头干细胞(SCAPs)和牙龈间充质干细胞(GMSCs)的神经向分化[30]。采用两步培养方案进行神经诱导，总持续时间为 14 天。与未处理的对照组相比，用小分子处理的所有三种细胞类型都观察到了更明显的神经谱系形态学变化。与未处理的对照组相比，小分子处理的所有三种细胞类型中几种早期和成熟神经标志物的表达上调。最后，Fluo-4 AM 钙通量测定显示，小分子处理组的钙瞬态(F/Fo)峰值始终高于未处理对照组，表明小分子可以增强 DPSCs、SCAPs 和 GMSCs 的神经源性分化，具有很大的治疗应用潜力。

本文总结了常见诱导间充质干细胞神经向分化的小分子物质，见表 1。

Table 1. Common small molecules for neural induce of mesenchymal stem cells

表 1. 常见诱导间充质干细胞神经向分化的小分子物质

小分子物质	小分子剂量	对照组	诱导细胞	结论
SB431542 及 Dorsomorphin	均为 2 μ M	神经分化培养基 (含 N2 及 bFGF)	人骨髓间充质细胞	95%的细胞表现出神经元形态 (树突和轴突样结构)，神经元标志物表达水平增加，两种小分子有效促进 MSC 的神经向分化
SB431542 及 Dorsomorphin	SB431542 (20 μ M)、Dorsomorphin (2 μ M)	空白对照	人脂肪间充质细胞	SB431542 及 Dorsomorphin 小分子物质的协同激活素/nodal/TGF-和 BMP 途径的双重抑制作用增强了 hADSC 的神经元分化
SB431542、noggin、LDN 193289	SB431542 (10 μ M)、noggin (100 ng/ml)、LDN 193289 (0.5 μ M)	神经分化培养基 (含 EGF 及 bFGF)	人脂肪间充质细胞	小分子可诱导 hADSC 分化为可扩增的 iNSC
一阶段: VCRFSGY 二阶段: CHIR99021、Forskolin、Dorsomorphin	CHIR99021 (3 μ M)、Forskolin (10 μ M)、Dorsomorphin (1 μ M)	空白对照	DPSC、SCAP 和 GMSC	小分子混合物可增强 DPSC、SCAP 和 GMSC 向神经谱系的定型和分化
Fasudil	200 μ mol/L	空白对照	骨髓间充质干细胞	法舒地尔诱导 MSC 分化为神经元样细胞

4. 总结

小分子物质获取方便, 其具有成本低、存储方便、稳定性好、生物安全性高等优点。某些小分子物质可促进不同来源的间充质干细胞神经向分化, 上述研究中应用最多的小分子物质为 SB431542 及 Dorsomorphin, 这两种小分子物质均为 SMAD 家族相关蛋白抑制剂, 能够抑制 SMAD 蛋白的磷酸化, 从而抑制 TGF- β 诱导的基因转录, 最终促进间充质干细胞神经源性分化。但对于不同来源的间充质干细胞, 这两种小分子不仅作用浓度不尽相同, 而且对于干细胞的诱导阶段也有较大差异。但其为今后挑选小分子物进行干细胞疗法提供了新的方向, 可以通过进一步的实验寻找抑制 SMAD 家族相关蛋白表达的小分子物质, 验证其是否可以促进间充质干细胞的神经向分化。

目前在关于间充质干细胞神经向分化的研究中, 不同研究采用了不同的诱导方案, 有的为仅采用小分子物质进行诱导, 或者采用小分子物质与神经诱导因子的混合诱导方案, 还有的应用了分步诱导法, 对于不同方案的诱导效率比较仍需进一步探究。

神经细胞可分为神经干细胞、树突状细胞、施旺细胞等不同成熟阶段, 对于小分子物质诱导间充质干细胞神经向分化所处阶段的研究还不够深入。

对于神经退行性病变的临床治疗目前多为延缓神经细胞的衰老, 其虽可以在一定程度上暂缓疾病的发生发展, 但难以恢复其原有的神经系统功能。而间充质干细胞这一种子细胞, 其来源丰富且具有神经向分化潜能, 小分子药物可通过调控相关的细胞通路及转录因子促进间充质干细胞的神经向分化。上述小分子促进间充质干细胞神经向分化的研究虽诱导方案不尽相同, 间充质干细胞在经小分子物质处理后均出现了明显的神经元样细胞形态变化, 并且蛋白组学均提示神经相关标志物增多, 表明小分子可有效促进间充质干细胞的神经向分化。由此看出, 利用小分子药物促进间充质干细胞神经向分化并进行干细胞移植是一种治疗神经退行性病变的可行性方法, 但目前鲜有关于这方面的临床研究, 需要更多的基础研究及动物模型研究为其临床应用提供基础。通过一系列的探索, 未来有望制定出更加高效和安全的神经退行性疾病治疗方案, 从而在一定程度上改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Kritsilis, M., Rizou, S.V., Koutsoudaki, P.N., Evangelou, K., Gorgoulis, V.G. and Papadopoulos, D. (2018) Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms19102937>
- [2] Perry, V.H., Nicoll, J.A.R. and Holmes, C. (2010) Microglia in Neurodegenerative Disease. *Nature Reviews Neurology*, **6**, 193-201. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.17>
- [3] Temple, S. (2023) Advancing Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Cell Stem Cell*, **30**, 512-529. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.03.017>
- [4] 赵晓璇, 刘帅祎, 邢政, 李庆雯, 褚晓蕾, 李奇. 周围神经损伤领域组织工程技术应用的研究热点与趋势变化[J]. 中国组织工程研究, 1-10. <https://link.cnki.net/urlid/21.1581.R.20250115.1402.014>, 2025-01-20.
- [5] 陈中, 郑阳, 张信成, 等. 退变髓核细胞修复及组织工程应用研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(7): 1267-1271.
- [6] Ahmed, T.A. and Hincke, M.T. (2014) Mesenchymal Stem Cell-Based Tissue Engineering Strategies for Repair of Articular Cartilage. *Histology and Histopathology*, **29**, 669-689. <https://doi.org/10.14670/hh-29.669>
- [7] Tsiapalis, D. and O'Driscoll, L. (2020) Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Cells*, **9**, Article 991. <https://doi.org/10.3390/cells9040991>
- [8] Quintiliano, K., Crestani, T., Silveira, D., Helfer, V.E., Rosa, A., Balbueno, E., et al. (2016) Neural Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on Scaffolds for Nerve Tissue Engineering Applications. *Cellular Reprogramming*, **18**, 369-381. <https://doi.org/10.1089/cell.2016.0024>
- [9] Reinhardt, P., Glatza, M., Hemmer, K., Tsytsyura, Y., Thiel, C.S., Höing, S., et al. (2013) Derivation and Expansion Using Only Small Molecules of Human Neural Progenitors for Neurodegenerative Disease Modeling. *PLOS ONE*, **8**, e59252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059252>

- [10] Gitler, A.D., Dhillon, P. and Shorter, J. (2017) Neurodegenerative Disease: Models, Mechanisms, and a New Hope. *Disease Models & Mechanisms*, **10**, 499-502. <https://doi.org/10.1242/dmm.030205>
- [11] Dugger, B.N. and Dickson, D.W. (2017) Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
- [12] 吴卉, 靳翠红. 神经退行性疾病发病机制的研究进展[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(6): 484-488. <https://doi.org/10.16421/j.cnki.1002-3127.2018.06.013>
- [13] Ricci, C. (2024) Neurodegenerative Disease: From Molecular Basis to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 967. <https://doi.org/10.3390/ijms25020967>
- [14] Zhou, Z.D. and Kihara, A.H. (2024) Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapies 2nd Edition. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 11334. <https://doi.org/10.3390/ijms252111334>
- [15] Marcos-Rabal, P., González-Fuentes, J., Castro-Vázquez, L., Lozano, M.V., Rodríguez-Robledo, V., Santander-Ortega, M.J., et al. (2021) Neurodegenerative Diseases: A Multidisciplinary Approach. *Current Pharmaceutical Design*, **27**, 3305-3336. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210608152745>
- [16] Xu, Q., Hou, W., Zhao, B., Fan, P., Wang, S., Wang, L., et al. (2024) Mesenchymal Stem Cells Lineage and Their Role in Disease Development. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00967-9>
- [17] Liu, J., Gao, J., Liang, Z., Gao, C., Niu, Q., Wu, F., et al. (2022) Mesenchymal Stem Cells and Their Microenvironment. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 429. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02985-y>
- [18] Kern, S., Eichler, H., Stoeve, J., Klüter, H. and Bieback, K. (2006) Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue. *Stem Cells*, **24**, 1294-1301. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>
- [19] Vasanathan, J., Gurusamy, N., Rajasingh, S., Sigamani, V., Kirankumar, S., Thomas, E.L., et al. (2020) Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells*, **10**, Article 54. <https://doi.org/10.3390/cells10010054>
- [20] Klimczak, A. (2024) Mesenchymal Stem/Progenitor Cells and Their Derivates in Tissue Regeneration—Part II. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 4937. <https://doi.org/10.3390/ijms25094937>
- [21] 周红, 阮英, 吴喆, 等. 干细胞治疗中枢神经退行性疾病的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(2): 177-180. <https://doi.org/10.16751/j.cnki.2095-4646.2023.02.0177>
- [22] Azizi, S.A., Stokes, D., Augelli, B.J., DiGirolamo, C. and Prockop, D.J. (1998) Engraftment and Migration of Human Bone Marrow Stromal Cells Implanted in the Brains of Albino Rats—Similarities to Astrocyte Grafts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 3908-3913. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3908>
- [23] 张煜超, 王芳芳, 李周敏, 等. 小分子药物人工抗原的合成与鉴定研究进展[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(6): 947-951.
- [24] 林桃燕, 郑萍. 小分子靶向药物临床应用药理学指引[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(11): 1281-1296, 1302. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.001>
- [25] Rajabi, H., Hosseini, V., Rahimzadeh, S., Seyfizadeh, N., Aslani, S. and Abhari, A. (2019) Current Status of Used Protocols for Mesenchymal Stem Cell Differentiation: A Focus on Insulin Producing, Osteoblast-Like and Neural Cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **14**, 570-578. <https://doi.org/10.2174/1574888x14666190318111614>
- [26] Alexanian, A.R., Liu, Q. and Zhang, Z. (2013) Enhancing the Efficiency of Direct Reprogramming of Human Mesenchymal Stem Cells into Mature Neuronal-Like Cells with the Combination of Small Molecule Modulators of Chromatin Modifying Enzymes, SMAD Signaling and Cyclic Adenosine Monophosphate Levels. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 1633-1638. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.022>
- [27] Madhu, V., Dighe, A.S., Cui, Q. and Deal, D.N. (2015) Dual Inhibition of Activin/Nodal/TGF- β and BMP Signaling Pathways by SB431542 and Dorsomorphin Induces Neuronal Differentiation of Human Adipose Derived Stem Cells. *Stem Cells International*, **2016**, Article ID: 1035374. <https://doi.org/10.1155/2016/1035374>
- [28] Park, J., Lee, N., Lee, J., Choe, E.K., Kim, M.K., Lee, J., et al. (2017) Small Molecule-Based Lineage Switch of Human Adipose-Derived Stem Cells into Neural Stem Cells and Functional Gabaergic Neurons. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10166. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10394-y>
- [29] Hu, Y., Li, X., Huang, G., Wang, J. and Lu, W. (2019) Fasudil May Induce the Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Neuronal-Like Cells via the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 3095-3104. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9978>
- [30] Heng, B.C., Jiang, S., Yi, B., Gong, T., Lim, L.W. and Zhang, C. (2019) Small Molecules Enhance Neurogenic Differentiation of Dental-Derived Adult Stem Cells. *Archives of Oral Biology*, **102**, 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.024>