

内源性神经干细胞与脊髓损伤修复

张戈, 冯大雄, 雷飞, 周际, 屈一鸣

(泸州市中医医院骨一科 646000 泸州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.11.17

中图分类号: R681.5, R322.81 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-11-0957-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)由创伤引起,常导致损伤平面以下运动、感觉、植物神经功能障碍等,该病发病率高、致残率高,给患者及其家属和社会带来沉重的精神、经济负担。细胞移植治疗理论上可补充丢失的神经细胞,连接中断了的轴突通路,移植的细胞还可分泌神经营养因子,促进轴突再生,已成为脊髓损伤研究的热点。目前研究多集中于异体雪旺细胞、嗅鞘细胞、胚胎干细胞(Embryonic stem cell, ESC)、神经干细胞(neural stem cell, NSCs)等的移植应用,这些细胞存在取材不便、明显的免疫排斥反应、有附加损伤的危险等问题^[1-3]。诱导受损脊髓内源性神经干细胞增殖分化修复脊髓功能,理论上更适合临床应用,具有广阔的研究和应用前景^[4]。笔者就内源性神经干细胞与脊髓损伤修复研究取得的进展综述如下。

1 内源性神经干细胞的分布, 鉴定

1.1 内源性神经干细胞在体内的分布

大量研究^[5,6]已证实,成人脑中,内源性神经干细胞分布于室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回颗粒下区(subgranular zone, SGZ)、脊髓白质室管膜旁^[7](white matter parenchyma)、靠近中央管的室管膜^[8]及室管膜下^[9]。Yamamoto 等^[10]从 6~7 周雌鼠脊髓室管膜层分离出一种细胞,将该细胞在体外培养 14d 后,半数以上细胞 nestin 染色阳性,但 MAP2、GFAP、NG2 等染色阴性;在培养基中加

入表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维生长因子 2(fibroblast growth factor-2, FGF2)后, nestin 染色阳性细胞数在 2~4d 内可减少 5%~7%,同时可以检测出 TuJ1、GFAP 和 O4 染色阳性细胞。

1.2 内源性神经干细胞鉴定的相关因子

1.2.1 巢蛋白(nestin) Lendahl 等^[11]鉴定出一种神经元中间丝蛋白,称巢蛋白,分布在细胞质。它参与了神经突和生长锥的形成、生长及神经元与靶细胞建立联系的过程,其表达有特定的时序性^[12],当神经干细胞分化为神经元和胶质细胞后,巢蛋白的表达水平下调,并被其他特殊类型的细胞中间丝所代替^[13]。目前为神经干细胞的重要标记物。

1.2.2 Musashi-1 是一种 RNA 结合蛋白^[14],在胎儿和成体神经干细胞中表达^[15],通过靶标 mRNA 和 m-Numb 增强穿膜受体信号,从而维持神经干细胞的自我增殖能力。此外, Musashi-1 也在神经元前体细胞和星形胶质前体细胞上表达,并且在哺乳动物的肠、胃及乳腺的表皮干(祖)细胞中表达^[16]。

1.2.3 转录因子 SOX 家族的 HMG-box 转录因子在维持神经干细胞多向分化潜能方面扮演着重要角色^[17], SOX-1 可能是胚胎干细胞中表达最早的神经标志物,它只在神经系统中表达,并可以标识神经管内增殖的神经干细胞池,故而在鉴定神经干细胞方面较巢蛋白更具特异性。

1.2.4 细胞粘附因子 一些特殊的细胞粘附因子作为细胞表面的抗原,可用于神经干细胞的免疫筛选。Corti 等^[18]由成体和胚胎小鼠的脑部分离出神经干细胞,并培养成神经球,通过荧光激活细胞分选术(fluorescence-activated cell sorting, FACS)检测到这些神经球可以同时表达 Lewis

第一作者简介:男(1981-),硕士,主治医师,研究方向:脊髓损伤与修复

电话:(0830)3191008 E-mail:flywithu@yeah.net

- junction fractures[J]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2009, 76(3):232-238.
43. 刘晓岚, 李云华, 刘社庭, 等. 前路传统手术与腔镜辅助下小切口手术治疗胸腰段脊椎爆裂骨折 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(1):24-28.
44. Payer M, Sottas C. Mini-open anterior approach for corpectomy in the thoracolumbar spine [J]. Surg Neurol, 2008, 69(1):25-32.
45. Wood K, Buttermann G, Mehbod A, et al. Operative compared

- with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit: a prospective, randomized study [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(5):773-781.
46. James KS, Wenger KH, Schlegel JD, et al. Biomechanical evaluation of the stability of thoracolumbar burst fracture [J]. Spine, 1994, 19(5):1731-1740.

(收稿日期:2010-05-13 修回日期:2010-08-16)

(本文编辑 彭向峰)

X(LeX) 和 CXCR4 抗原,因此,如果在同一细胞表面同时检测到这两种表面蛋白,则可以初步鉴定该细胞为神经干细胞。

此外,目前的研究发现,神经干细胞选择性的表达 CD133⁺/CD34/CD45 以及前脑表面胚胎抗原 1、A2B5、SSEA-1 (CD15)、CD29、CD146、p75 (CD271)、CD9、CD81、CD95 等表面标志^[19-21],它们也被看作是神经干细胞免疫筛选的标记物。

2 内源性神经干细胞增殖分化机制

2.1 相关基因及信号通路

神经干细胞向神经细胞的定向分化存在自身基因调控和外来信号调控两种机制。脊椎动物体内编码产生 bHLH 转录子的基因,称为 bHLH 基因,是决定神经细胞分化命运的功能基因。bHLH 基因家族在神经发生、神经发育和神经分化中发挥重要的调控作用。该基因家族分为正调控型(如 Mash1、Ngn1、Ngn2)和负调控型(如 Hes1、Hes3、Hes5)两类^[22]。正调控型基因通过与 bHLH 因子 E47 形成异源二聚体,并结合到 E 盒子(CANNTG)上激活基因表达^[23]。正调控型基因促进不同类型神经元的形成,例如,在前脑腹侧区,Mash1 可促进 γ -氨基丁酸能神经元的生成;在背侧区,Ngn2 可促进谷氨酸能神经元的生成^[24,25]。在神经嵴中,Ngn1、Ngn2 可促进感觉神经元的生成,而 Mash1 促进运动神经元的生成^[26]。正调控型 bHLH 基因也可抑制特定胶质基因的表达,其机制为:胶质纤维酸性蛋白为特定的星形胶质基因,Stat1/3 和 Smad1 通过共活化物 p300 桥接,增量调节胶质纤维酸性蛋白的表达,而 Ngn1 通过离解 p300/Smad 复合物与胶质启动因子,使特定胶质基因的表达受到抑制^[27]。因此,正调控型 bHLH 基因通过抑制胶质细胞的分化从而使神经干细胞向神经元方向分化。

负调控型 bHLH 基因,Hes 基因家族中,Hes1、Hes3 和 Hes5 在神经干细胞中高度表达。Hes 基因的靶基因包括了正调控型基因比如 Mash1,Hes1 通过与 E47 形成无功能的异源二聚体,抑制 Mash1-E47 异源二聚体形成,从而抑制神经干细胞的分化^[28]。

另一控制神经干细胞分化命运的通路为 Notch 信号

途径。它由 Notch、Notch 配体(DSL 蛋白)和 CSL(一类 DNA 结合蛋白)等组成。Notch 及其配体均为单次跨膜蛋白,当配体(如 Delta)和相邻细胞的 Notch 结合后,Notch 被蛋白酶切割,释放出具有核定位信号的 Notch 膜内结构域(intracellular domain of Notch),进入细胞核与 CSL 结合,调节基因表达。该途径的信号传递主要是通过蛋白质相互作用,引起转录调节因子的改变或将转录调节因子结合到靶基因上,实现对特定基因转录的调控。Notch 能阻止神经干细胞向神经元分化,并维持神经干细胞自我更新,当 Notch 被激活时,通过增调 Hes1 和 Hes5 基因的表达,促进神经干细胞增殖;当 Notch 活性被抑制时,干细胞进入分化程序^[29](图 1)。

Notch 信号途径通过增调 Hes1 和 Hes5 基因的表达作用于神经干细胞,其活性被抑制后,Hes1 和 Hes5 基因表达下降,进而对 Mash1 的竞争性抑制作用减弱,促进神经干细胞进入分化进程。Hes1 和 Hes5 基因表达下降,其促进神经干细胞增殖更新的作用减弱,这是否会造成脊髓神经干细胞的枯竭尚需进一步研究。

2.2 生长因子对内源性神经干细胞增殖、分化的影响

碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)在神经干细胞增殖的早期阶段发挥促有丝分裂的作用,增加神经干细胞对表皮生长因子(EGF)的反应性,而表皮生长因子在神经干细胞增殖后期发挥作用^[30]。Santa 等^[31]通过断头处死交配 13.5d 后的母鼠,取出胚胎中包含黑质的中脑组织进行培养,在原代培养基中同时加入 bFGF、EGF,可见细胞聚集物大量形成,单加入 EGF 则形成少量的细胞聚集物,而单加入 bFGF 却没有细胞聚集物形成。免疫组化分析证实这些细胞聚集物表达神经元和胶质细胞抗体,因此可以确定这些细胞聚集物是由神经干细胞分化而来,并且,其二代细胞同样表达这些抗体。此外,加入 bFGF+EGF 培养得到的细胞聚集物中检测到更多的神经元抗体的表达。他们将二代细胞采用上述方法再次培养后发现,单加入 bFGF 却没有细胞聚集物形成,而加入 EGF 和 bFGF+EGF 形成的细胞聚集物数目之间没有统计学差异,故而他们认为神经干细胞增殖的后期不需要 bFGF。

胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)通过增量调节骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)对抗物 Smad 6、Smad 7 和 Noggin 达到抑制 BMP 的作用,从而实现刺激海马干细胞分化为少突胶质细胞^[32]。Åberg 等^[33]在垂体切除的大鼠以微泵持续输注 IGF-1 治疗,并且在治疗的前 5d,每天腹腔注射一次 5-溴脱氧尿核苷(5-bromodeoxyuridine, BrdU)。治疗结束后通过免疫组化检测,证实海马齿状回中 BrdU 标记的细胞数明显多于对照组。有学者报道在培养基中加入 BMP2 后,神经干细胞分化的细胞中 GFAP 阳性细胞数明显增加^[34],以 Noggin 抑制 BMP 信号后,在脊髓损伤小鼠体内移植的神经前体细胞分化为神经元和少突胶质细胞,并伴随下肢

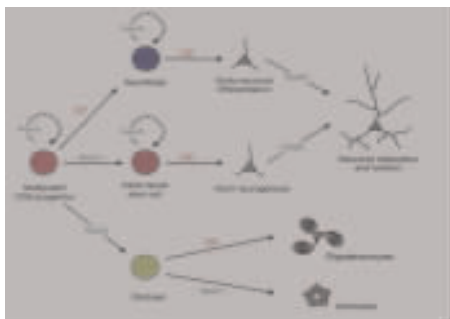


图 1 绿色(notch)代表 notch 被激活,红色(off)代表 notch 被抑制 [摘自: Nat Neurosci, 2005, 8(6): 709-715]

功能的恢复^[35]。

3 内源性神经干细胞与脊髓损伤

3.1 脊髓损伤后内源性神经干细胞的增殖

Pineau 等^[36]研究发现脊髓损伤后促炎症因子-肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 明显增加, 并立即出现在损伤区域, TNF- α 的激活不仅在病理发展和炎症诱导中发挥重要作用, 同时它也起着调整神经干细胞增殖的作用。TNF- α 激活后可以增加 bFGF 的表达, 而 bFGF 则可促进神经干细胞的有丝分裂; 同时 TNF- α 能刺激残存少突胶质细胞和神经元前体的增殖, 这和基因敲除的小鼠体内应用 TNF-RI 和 RII 所得到的结果一致^[37]。

Nicoleau 等^[38]在实验中观察到, 脑室内注射内源性肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF) 后, 室下区 nestin 阳性细胞数增加, 而在培养基中加入 HGF 后, 则能促进神经球的形成, HGF 的促有丝分裂作用可能是通过 ERK1/2MAPK 途径实现的。

Mikami 等^[39]研究发现, 将树突状细胞 (dendritic cells) 在体外与 NSC 共培养能够明显刺激 NSC 增殖, 将其移植入 T8 损伤的成年小鼠脊髓内, 脊髓内分泌 NT-3 较多, 脊髓内源性神经干细胞增殖, 神经生生活跃。移植后 14d, BBB 评分提示实验组脊髓功能明显恢复, 脊髓内源性神经干细胞中有 (16.4 $\pm$ 4.3)% 分化成为未成熟的神经元, (1.3 $\pm$ 1.0)% 分化成为成熟的神经元。

Shh 作为分泌信号蛋白 Hh 家族中的一员, 在神经系统, 它通过沿着背腹侧轴建立不同的同源转录因子区域来组织神经管的发育, 不同区域发育成特定的细胞^[40]。侯天勇等^[41]研究发现, 神经干细胞在体外的 Shh 培养液中看大量增殖, 并表现出一定的剂量依赖性。

3.2 脊髓损伤后内源性神经干细胞的迁徙

Azari 等^[42]的研究证实, 脊髓损伤后 1 周损伤节段横切标本中 nestin 阳性细胞计数明显多于对照组, 这说明脊髓损伤作为刺激因素, 可以导致脊髓内源性神经干细胞大量增殖, 并向损伤区域迁徙。在 Belmadani 等^[43]的实验中, 在海马齿状回注射 TNF- α 等炎症因子后, 绿色荧光蛋白标记的神经干细胞向注射部位移行, 而在注射生理盐水的对照组中, 神经干细胞则没有表现出移行趋势。因此损伤部位的一些炎性刺激物可激活小胶质细胞和星形胶质细胞合成大量的化学因子, 而神经干细胞上存在这些化学因子的受体, 这可能是促使内源性神经细胞向损伤部位迁移的原因。

3.3 脊髓损伤后内源性神经干细胞的分化

Okano 等^[44]的实验表明, 在培养基中加入 IL-6 后, 神经祖/干细胞优先分化为星形胶质细胞, 而加入 MRI6-1 以封闭 IL-6 受体后, 神经祖/干细胞向星形胶质细胞的分化进程则被抑制。同一研究的体内试验通过应用 IL-6 受体拮抗剂 MRI6-1 抑制 IL-6 的信号传导, 脊髓挫伤的小鼠损伤节段胶质瘢痕面积少于对照组, BBB 评分高于对照

组。此外, 他还发现小鼠脊髓打击伤后立即腹腔注射 MRI6-1 (100 μ g/g) 封闭 IL-6 受体, 2w 后损伤节段中 BrdU 和 GFAP 双重标记的细胞的数量与对照组相比明显减少。

Vela 等^[45]在体外实验中发现 IL-1 β 能抑制少突胶质细胞前体细胞的增殖, 促进它们分化为少突胶质细胞, 这一作用可能是通过调节 p38 及 p42/p44 促分裂原活化蛋白激酶信号途径和血小板源性生长因子 α 受体 (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGF-R α) 的表达实现的; 同时它还能促进分化的少突胶质细胞成熟及存活。Shihabuddin 等^[46]的研究证实, 脊髓内源性神经干细胞在体外培养能够增殖形成神经球, 并且在海马齿状回颗粒层能够分化为神经元。

Vavrek 等^[47]指出, SCI 后残留的神经元及胶质细胞均可分泌 BDNF, 后者通过靶源性、自分泌和旁分泌方式于相应的受体结合, 激发多种信号通路促进中枢神经的分化、生长与存活。Namiki 等^[48]在 T3 平面脊髓损伤的成体大鼠中鞘内分别注射脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和神经营养因子 3 (neurotrophin-3, NT-3), 与对照组相比, 注射脑源性神经营养因子实验组大鼠红核和感觉运动皮层荧光标志的细胞数明显更多, 脊髓功能恢复明显, 脊髓空洞形成明显减少。Kojima 等^[49]在同类实验中证实, 实验组大鼠 Nestin 表达及 BBB 评分明显高于对照组。

Bambakidis 等^[50]研究发现, 鞘内注入 Shh 蛋白而激活 Shh 信号通路, 有效对抗了微环境中的负性信号, 内源性 NSC 大量增殖并分化成为神经元, 术后 28d, BBB 评分提示实验组脊髓功能有一定程度的恢复。此外, 黄贻泽等^[51]在体外培养中发现, 低浓度的 GSK-3 β 抑制剂 TDZD-8, 能明显促进脊髓损伤大鼠背根节神经元轴突生长, 而 TDZD-8 作为 GSK-3 β 的非 ATP 竞争性抑制剂可抑制 GSK-3 β 对轴突再生的抑制作用。

这些研究成果为诱导内源性神经干细胞在体内分化为神经元治疗脊髓损伤提供了理论依据, 因此通过诱导内源性神经干细胞分化为神经元并恢复传导通路促进脊髓损伤修复是可行的。

4 问题与展望

内源性神经干细胞具有独特的优势, 它避免了免疫排斥及伦理道德等方面的问题。当前, 对于内源性神经干细胞的研究也取得了较大的进展, 但是, 如何调控内源性神经干细胞在体内的增殖及分化方向? 脊髓损伤后的微环境中存在众多抑制内源性神经干细胞增殖及向成熟神经细胞分化的抑制因素, 对一个或者几个抑制因素的调控是否能取得期望的效果? 在体外培养环境中可以促进轴突再生, 在体内存在众多抑制因素的情况下是否同样可以通过人为调控促进轴突的再生, 再生的轴突是否可以形成新的突触连接? 目前所取得的成果均是通过动物实验得来, 而

啮齿类动物脊髓损伤后的自我修复能力较强,在人体是否能取得同样的结果呢等等问题尚需进一步研究。

虽然面临着诸多问题,但将内源性神经干细胞用于治疗脊髓损伤也是一种新思路。

5 参考文献

1. Lu P, Yang H, Culbertson M, et al. Olfactory ensheathing cells do not exhibit unique migratory or axonal growth-promoting properties after spinal cord injury [J]. *Neurosci*, 2006, 26 (43): 11120-11130.
2. Rasouli A, Bhatia N, Suryadevara S, et al. Transplantation of preconditioned schwann cells in peripheral nerve grafts after contusion in the adult spinal cord. improvement of recovery in a rat model [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (11): 2400-2410.
3. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999, 284(4): 143-147.
4. Obermair FJ, Schroter A, Thallmair M. Endogenous neural progenitor cells as therapeutic target after spinal cord injury [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23(5): 296-304.
5. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone [J]. *Neurosci*, 2002, 22(3): 629-634.
6. Gage FH. Mammalian neural stem cells [J]. *Science*, 2000, 287 (5457): 1433-1438.
7. Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M, et al. Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord [J]. *Neurosci*, 2006, 26(46): 11948-11960.
8. Meletis K, Barnabe-Heider F, Carlen M, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(7): e182.
9. Martens DJ, Seaberg RM, van der Kooy D. In vivo infusions of exogenous growth factors into the fourth ventricle of the adult mouse brain increase the proliferation of neural progenitors around the fourth ventricle and the central canal of the spinal cord [J]. *Eur Neurosci*, 2002, 16(6): 1045-1057.
10. Yamamoto S, Yamamoto N, Kitamura T, et al. Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord [J]. *Exp Neurol*, 2001, 172(1): 115-127.
11. Lendahl IU, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein [J]. *Cell*, 1999, 60(4): 585-595.
12. Michalczyk K, Ziman M. Nestin structure and predicted function in cellular cytoskeletal organisation [J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(2): 665-671.
13. Zhang Q, Qin H, Lang B, et al. Different regions of the mouse nestin enhancer may function differentially in nestin expression in an NSC-like cell line and astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 379(2): 90-95.
14. Siddall NA, McLaughlin EA, Marriner NL, et al. The RNA-binding protein Musashi is required intrinsically to maintain stem cell identity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (22): 8402-8407.
15. Okano H, Kawahara H, Toriya M, et al. Function of RNA-binding protein Musashi-1 in stem cells [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 306(2): 349-356.
16. Sugiyama-Nakagiri Y, Akiyama M, Shibata S, et al. Expression of RNA-binding protein Musashi in hair follicle development and hair cycle progression [J]. *Am Pathol*, 2006, 168(1): 80-92.
17. Pevny LH, Lovell-Badge R. Sox genes find their feet [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1997, 7(3): 338-344.
18. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, et al. Multipotentiality, homing properties, and pyramidal neurogenesis of CNS-derived LeX (ssea-1)+/CXCR4+ stem cells [J]. *FASEB*, 2005, 19 (13): 1860-1862.
19. Uchida N, Buck DW, He D, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(26): 14720-14725.
20. Pruszak J, Sonntag KC, Aung MH, et al. Markers and methods for cell sorting of human embryonic stem cell-derived neural cell populations [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(9): 2257-2268.
21. Klassen H, Schwartz MR, Bailey AH, et al. Surface markers expressed by multipotent human and mouse neural progenitor cells include tetraspanins and non-protein epitopes [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 312(3): 180-182.
22. Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, et al. Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 306(2): 342-348.
23. Ryoichiro K, Toshiyuki O, Jun H, et al. Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation [J]. *Experimental Cell Research*, 2005, 306(2): 343-348.
24. Fode C, Ma Q, Casarosa S, et al. A role for neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(1): 67-80.
25. Parras CM, Schuurmans C, Scardigli R, et al. Divergent functions of the proneural genes Mash1 and Ngn2 in the specification of neuronal subtype identity [J]. *Genes Dev*, 2000, 16 (3): 324-338.
26. Lo L, Dormand E, Greenwood A, et al. Comparison of the generic neuronal differentiation and neuron subtype specification functions of mammalian achaete-scute and atonal homologs in cultured neural progenitor cells [J]. *Development*, 2002, 129(7): 1553-1567.
27. Sun Y, Nadal-Vicens M, Misono S, et al. Neurogenin promotes neurogenesis and inhibits glial differentiation by independent mechanisms [J]. *Cell*, 2001, 104(3): 365-376.
28. Sasai Y, Kageyama R, Tagawa Y, et al. Two mammalian helix-loop-helix factors structurally related to Drosophila hairy and Enhancer of split [J]. *Genes Dev*, 1992, 6(12B): 2620-2634.
29. Hennicke D, Hirsinger E, Adam J, et al. Maintenance of neuroepithelial progenitor cells by Delta-Notch signalling in the

- embryonic chick retina[J].*Curr Biol*, 1997, 7(9):661-670.
30. Tarasenko YI, Yu Y, Jordan PM, et al. Effect of growth factors on proliferation and phenotypic differentiation of human fetal neural stem cells[J].*Neurosci Res*, 2004, 78(5):625-636.
31. Santa-Olalla J, Covarrubias L. Basic fibroblast growth factor promotes epidermal growth factor responsiveness and survival of mesencephalic neural precursor cells[J].*Neurobiol*, 1999, 40(1):14-27.
32. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK, et al. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes[J].*Cell Biol*, 2004, 164(1):111-122.
33. Åberg MAI, Åberg ND, Hedbacker H, et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus[J].*Neurosci*, 2000, 20(8):2896-2903.
34. Gomes WA, Mehler MF, Kessler JA. Transgenic overexpression of BMP4 increases astroglial and decreases oligodendroglial lineage commitment[J].*Dev Biol*, 2003, 255(1):164-177.
35. Setoguchi T, Nakashima K, Takizawa T, et al. Treatment of spinal cord injury by transplantation of fetal neural precursor cells engineered to express BMP inhibitor [J].*Exp Neurol*, 2004, 189(1):33-44.
36. Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved [J].*Comp Neurol*, 2007, 500(2):267-285.
37. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, et al. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis[J].*Neurosci*, 2006, 26(38):9703-9712.
38. Nicoleau C, Beazakour O, Agasse F, et al. Endogenous hepatocyte growth factor is a niche signal for subventricular zone neural stem cell amplification and self-renewal[J].*Stem Cells*, 2009, 27(2):408-419.
39. Mikami Y, Okano H, Sakaguchi M, et al. Implantation of dendritic cells in injured adult spinal cord results in activation of endogenous neural stem/progenitor cells leading to de novo neurogenesis and functional recovery [J].*Neurosci Res*, 2004, 76(4):453-465.
40. Jarov A, Williams KP, Ling LE, et al. A dual role for Sonic hedgehog in regulating adhesion and differentiation of neuroepithelial cells[J].*Dev Biol*, 2003, 261(2):520-36.
41. 侯天勇, 刘缘, 龙在云, 等. 转录调控因子 Shh 促进胎鼠脊髓神经干细胞体外增殖的效应 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(32):7162-7163.
42. Azari MF, Profyris C, Zang DW, et al. Induction of endogenous neural precursors in mouse models of spinal cord injury and disease[J].*Eur Neurol*, 2005, 12(8):638-648.
43. Belmadani A, Tran PB, Ren D. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation[J].*Neurosci*, 2006, 26(12):3182-3191.
44. Okada S, Nakamura M, Mikami Y, et al. Blockade of interleukin-6 receptor suppresses reactive astrogliosis and ameliorates functional recovery in experimental spinal cord injury [J].*Neurosci Res*, 2004, 76(2):265-276.
45. Vela JM, Molina-Holgado E, Arevalo-Martin A, et al. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells[J].*Mol Cell Neurosci*, 2002, 20(3):489-502.
46. Shihabuddin LS, Homer PJ, Ray J, et al. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus[J].*Neurosci*, 2000, 20(23):8727-8735.
47. Vavrek R, Girgis J, Tetzlaff W, et al. BDNF promotes connections of corticospinal neurons onto spared descending interneurons in spinal cord injured rats [J].*Brain*, 2006, 129(6):1534-1545.
48. Namiki J, Kojima A, Tator CH. Effect of brain-derived neurotrophic factor: nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats[J].*Neuro-trauma*, 2000, 17(12):1219-1231.
49. Kojima A, Tator CH. Intrathecal administration of epidermal growth factor and fibroblast growth factor 2 promotes ependymal proliferation and functional recovery after spinal cord injury in adult rats [J].*Neurotrauma*, 2002, 19(2):223-238.
50. Bambakidis NC, Miller RH. Transplantation of oligodendrocyte precursors and sonic hedgehog results in improved function and white matter sparing in the spinal cords of adult rats after contusion[J].*Spine J*, 2004, 4(1):16-26.
51. 黄贻泽, 冯大雄, 李骏, 等. TDZD-8 对新生大鼠背根节神经元轴突再生影响的体外实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2010, 20(2):146-151.

(收稿日期: 2010-05-10 修回日期: 2010-08-12)

(本文编辑 刘彦)