

综述

经蛛网膜下腔细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展

A review of cell transplantation in subarachnoid for spinal cord injury

刘彦, 侯树勋

(中国人民解放军总医院第一附属医院骨科研究所 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.06.19

中图分类号: R683.2, Q813.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-06-0572-05

促进脊髓损伤(SCI)后神经再生及脊髓神经功能修复的研究已有大量文献报道,而这些研究多是以细胞移植为背景,其中多种细胞在促进轴突再生、长距离延伸、再髓鞘化方面的优势被学者关注^[1-3]。随着大量研究的开展,细胞种类选择、细胞移植途径、移植时间窗等问题亦越来越突出。开放手术经脊髓实质内细胞移植损伤大,颅内感染、出血等并发症发生率较高;而蛛网膜下腔细胞移植损伤小、可重复移植、临床操作简单且部分已经用于临床,故研究^[4-6]较多。经蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 主要有两种方法:通过脑室移植^[7-13]和腰椎穿刺移植^[14-16],综述如下。

1 经脑室细胞移植治疗 SCI

经脑室细胞移植多用于动物研究,高英茂等^[8]用孕

12d 胚胎大鼠神经上皮细胞,植入其父体侧脑室中,发现胚胎神经上皮细胞能够贴附脑室壁存活,并能分化为神经元和神经胶质细胞。柏宏亮等^[11]研究发现经大鼠第 4 脑室移植的神经干细胞团块多聚集于脊髓损伤区血管周围,且脊髓损伤区蛛网膜与周围组织的粘连可阻挡神经干细胞在蛛网膜下腔的播散。王力平等^[12]则发现大鼠侧脑室内可见到大量移植细胞,部分移植细胞向脑实质迁移,观察 10 周末发现移植的神经干细胞有成瘤现象。而孕 16d 胚胎大鼠海马细胞可以通过脑脊液在蛛网膜下腔内运输,向损伤区迁移,并能整合入损伤的脊髓组织内,且多分化为星形胶质细胞,较少分化成为少突胶质细胞^[7]。虽有报道微环境对移植细胞分化有影响^[17],但究竟何种因素参与这种影响目前尚难以确定。虽然王力平等^[12]发现有移植细胞向脑实质内迁移,但多数研究均未能提供定性证据说明神经干细胞可通过软脑膜、脊膜和室管膜侵入完整无损的神经组织中,提示这些被膜具有天然屏障作用。但神经干细胞移植后中、长期是否仍能存活,是否对非损伤区神经组织产

第一作者简介:女(1971-),主治医师,博士在读,研究方向:脊髓损伤

电话:(010)66848863 E-mail:liuyan17915230@yahoo.com.cn

8526: 224-225.

21. Noehomovitz ML, Dimarco AF, Mmtimer JT, et al. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs [J]. Am Rev Respir Dis, 1983, 127(3): 325-329.
22. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, et al. Complete world-wide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Surg Endosc, 2009, 23(7): 1433-1440.
23. Anthony F, DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 169(2): 200-209.
24. 谢秉熙, 陈家良, 李志平, 等. 体外膈肌起搏对慢阻肺膈肌功能康复的研究(I): 对慢阻肺潮气量的影响 [J]. 中山大学学报, 1987, 8(3): 32-36.
25. 谢秉熙, 陈家良, 陈境弟, 等. 体外膈肌起搏在 X 线荧光屏下对慢阻肺患者膈肌运动影响的观察 [J]. 中山大学学报, 1988, 9(2): 74-76.
26. 陈仁栋, 吴爱荣. 体外膈肌起搏治疗顽固性呃逆 50 例 [J]. 临床内科杂志, 1992, 9(2): 41.

27. 张爱兰. 膈肌起搏排痰在肺部感染时的应用 [J]. 医学论坛杂志, 2004, 25(2): 13-14.
28. 李永勤, 王胜军, 蔡瑞军, 等. 自主式植入膈肌起搏器的实验研究 [J]. 中国医疗器械杂志, 2004, 28(1): 16-18.
29. Krieger AJ, Danetz I, Wu SZ, et al. Electrophrenic respiration following anastomosis of phrenic with branchial nerve in the cat [J]. J Neurosurg, 1983, 59(2): 262-267.
30. Krieger LM, Krieger AJ. The intercostals to phrenic nerve transfer: an effective means of reanimating the diaphragm in patients with high cervical spine injury [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105(4): 1255-1266.
31. Walter JS, Wurster RD, Zhu Q, et al. Respiratory muscle pacing with chronically implanted intramuscular permaloc electrodes: a feasibility study [J]. J Rehabil Res Dev, 2011, 48(2): 103-104.
32. Dibidino R, Morrison A. Laparoscopic Diaphragm Pacing for Tetraplegia [M]. Ottawa: CADTH, 2009. 115.

(收稿日期: 2011-10-14 修回日期: 2011-12-27)

(本文编辑 卢庆霞)

生影响等尚需后续研究验证。也只有增加移植细胞在损伤区表面的积聚量,才有可能增加移植细胞进入损伤区脊髓实质内,并最终取得良好的治疗效果。除了与脊髓损伤区释放的炎性因子的趋化作用^[18]相关外,是否有其他因素的影响尚不得而知。但向损伤区聚集的现象有利于在脊髓局部形成高密度的移植细胞区,为进一步分化和参与损伤组织的修复、再生创造了条件。

由于经脑室细胞移植需要开颅,穿刺针需经过脑实质且操作复杂不宜临床推广,故逐渐被腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植研究所取代。

2 腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI

2.1 腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 后神经性病理痛

腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 最早是用于治疗 SCI 后神经性病理痛,如鞘膜内移植分泌 5-羟色胺(5-HT)的神经细胞^[19,20]可以缓解慢性缩窄性 SCI 引起的慢性中枢神经痛;移植肾上腺嗜铬细胞^[21]能够降低 SCI 后引起的神经异常痛和痛觉过敏症;移植 5-HT 细胞和能分泌脑源性神经营养因子(BDNF)的 5-HT 前体细胞^[22,23],能够提高大鼠后肢运动功能并缓解 T13 外侧半切损伤造成的慢性中枢痛。移植人神经 NT2 细胞系,可以使触觉和温度觉的痛敏反应明显降低,移植细胞可以存活 8 周,并具有持续分泌 γ -氨基丁酸(GABA)的作用^[24,25]。蛛网膜下腔移植永生化促生长激素神经肽过表达的星形胶质细胞可以减轻慢性神经痛^[26],而蛛网膜下腔移植微囊包裹的 PC12 细胞也是治疗 SCI 后慢性神经痛的一种有效方法^[27]。上述研究提示蛛网膜下腔移植细胞可能通过提高移植部位附近脑脊液(CSF)和组织细胞外环境中部分分泌物水平,进而改变了脊髓神经环路功能而发挥作用的。

2.2 腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植对 SCI 后神经再生及神经功能康复的作用

2.2.1 蛛网膜下腔移植骨髓间充质干细胞治疗 SCI 大量研究发现将异体骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植至 SCI 大鼠蛛网膜下腔,后肢运动功能恢复明显^[28,29],且在一定时间内不引起机体排斥反应^[30],损伤区脊髓空洞中可见新生轴突,且移植的 BMSCs 表达神经元或胶质源标记物,体感诱发电位亦有改善^[31]。移植的 BMSCs 细胞可以迁移至损伤的胸髓区,BMSCs 可以通过血管间隙向脊髓实质内浸润,部分 BMSCs 可分化为 Nestin 阳性、不成熟的神经元或胶质细胞^[18]。采用 SPIO 纳米颗粒可有效标记 BMSCs,利用 MRI 行活体示踪研究发现蛛网膜下腔移植的 BMSCs 可迁移到脊髓损伤区域^[32]。Satake 等^[18]发现标记的 BMSCs 多聚集在损伤中心区,占整个损伤节段的 60%以上。而 Nishida 等^[33]采用磁性标记系统示踪发现,由于外磁场的磁力作用,大量 BMSCs 聚集于脊髓表面。有研究比较了腰椎穿刺蛛网膜下腔途径和静脉途径移植细胞的不同,发现前者有更多的细胞迁移到损伤区^[34,35]。关于细胞移植次数问题,

Li 等^[36]研究发现:多次移植可以促进脊髓神经功能恢复,且以 3 次为宜。Yoshihara 等^[37]发现骨髓源性的单核细胞(BM-MNC)可用于自体移植,来源便捷且不需要培养,损伤后 1h 将 BM-MNC 移植入脑脊液中,急性期有神经保护及抗凋亡作用,移植 1 周后肢功能恢复较对照组高,后期可减少脊髓空洞形成。临床试验也证明 BMSCs 蛛网膜下腔注射移植是安全的^[38]。

2.2.2 腰椎穿刺蛛网膜下腔移植神经干/神经祖(前体)细胞(NSPC)治疗 SCI 经蛛网膜下腔移植人 hNT 细胞,其神经元有在结构上连接损伤区近端跟远端的作用^[39],而移植原代神经前体细胞可以存活至少 5 周,沿着完整的白质纤维迁移并分化成 3 种成熟的神经细胞:神经元、星形胶质细胞及少突胶质细胞^[40]。蛛网膜下腔移植与脊髓实质内移植神经前体细胞比较研究发现,两种途径均有神经保护作用,可减少损伤范围,促进膀胱及运动功能恢复,但实质内细胞移植损伤区局部的移植细胞多;虽然蛛网膜下腔移植神经前体细胞的修复作用小于组织内移植,但可以通过调节细胞数量及细胞移植方案来提高细胞在损伤区局部的聚集,从而提高疗效^[41]。Takahashi 等^[42]比较研究了 3 种移植途径发现,移植后 6 周脊髓实质内(IL)移植组移植细胞的标记荧光衰减到 10%,主要集中于损伤区;而蛛网膜下腔(IT)移植组移植后细胞迅速扩散至整个蛛网膜下腔,1 周时损伤区可观察到移植细胞,6 周时衰减到 0.3%;而血管(IV)移植组损伤区脊髓实质内未见到移植细胞,但细胞充满小鼠双侧胸部,1/3 的小鼠细胞移植后即刻死于肺栓塞,故认为脊髓实质内细胞移植是 SCI 后损伤区获得最多移植细胞的有效方法。NSPC 及 BMSC 在完整脊髓及损伤脊髓区空间分布及表型的比较研究发现,在 SCI 后 1 周进行细胞移植,4 周时损伤区 NSPC 比 BMSC 多,但两者均不能进入损伤区脊髓实质;活体外 NSPC 可表达巢蛋白(Nestin 阳性),移植后细胞可表达少突胶质细胞标记物,而 BMSC 不表达任何神经性标记物^[43]。营养因子方面的研究发现 NSPC 蛛网膜下腔移植后可提高胶质源神经营养因子(GDNF)、白血病抑制因子(LIF)及碱性成纤维生长因子(bFGF)表达;BMSC 移植后可以上调神经生长因子(NGF)、LIF 及胰岛素样生长因子 1(IGF-1)^[44]。

虽然大量研究发现 IT 移植的 NSPCs 可在损伤的脊髓内存活^[7,9,14],但存活率较低^[42],说明 IT 移植后细胞靶向聚集到损伤区仍旧是该技术亟须解决的问题。此外少量细胞在未损伤脊髓及马尾表面存活,尽管还没有成瘤证据,但有研究表明生存于无损伤脊髓表面的 NSPCs 移植后几周内可以扩增成较大细胞团^[9],临床有研究发现人 NSPCs 蛛网膜下腔移植后导致宿主(共济失调性毛细血管扩张症)获得性脑肿瘤^[45]。因此也应关注 IT 移植细胞的成瘤风险。

2.2.3 腰椎穿刺蛛网膜下腔移植其他细胞治疗 SCI 为了增加损伤区附近移植细胞密度,Fujioka 等^[46]经蛛网膜下腔移植外周血来源磁珠复合的 CD133+细胞治疗 SCI,损

伤区局部外加磁场作用 30min 后, 脊髓神经功能修复显著。嗅鞘细胞移植入半切 SCI 模型大鼠脊髓创口处可改善大鼠后肢步态及攀爬能力, 运动诱发电位 (MEP) 恢复^[47]。Huang 等^[48]硫酸软骨素酶 ABC 及嗅粘膜祖细胞经蛛网膜下腔移植治疗 SCI 后可促进轴突再生穿过损伤区, 移植细胞可以进入损伤的脊髓实质内并具有修复步态的功能。经蛛网膜下腔移植雪旺细胞也是一种有效途径^[49]。

2.3 腰椎穿刺蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 的临床应用

经静脉途径和/或蛛网膜下腔一次性或分次注射 BMSCs 治疗慢性 SCI 近期有一定疗效而且安全, 但远期疗效有待于进一步观察; BMSCs 移植常见的不良反应包括低热 (7/11 例)、头痛 (2/11 例)、腹胀 (1/11 例) 等^[50]。Saito 等^[6]亚急性期移植 BMSCs 观察 6 个月发现运动及感觉功能没有变化。程洪斌等^[51]对 20 例外伤性颅内血肿后遗症患者行腰椎穿刺蛛网膜下腔注入神经干细胞, 并于第 1 次术前和第 4 次术后半年进行功能独立性评定 (FIM), 患者自我料理、括约肌控制、活动和转移、运动、交流、社会认知都有明显改善。但临床效果尚存在争议, Kishk 等^[52]的研究发现, 64 例 SCI 患者, 病程平均 3.6 年, 44 例接受每月一次蛛网膜下腔移植自体 MSCs, 持续 6 个月, 20 例不同意治疗患者作为对照组, 两组均进行每周 3 次康复治疗, 利用 ASIA 残损评分量表、ASIA 分级、Ashworth 痉挛评分及功能步态分类量表及膀胱和肠道控制问卷进行评估, 尽管实验组有较高比例的患者 ASIA 运动评分有 1~2 分提高, 分级从 A 级恢复至 B 级, 但两组间差别无统计意义; 其副作用包括痉挛, 有随访资料的 43 例中有 24 例患者出现神经性病理痛; 1 例有脊髓炎史者在第 3 次注射后出现脑脊髓炎; 故自体 MSCs 蛛网膜下腔移植治疗晚期 SCI 的疗效尚需进一步临床前期及大样本随机对照研究。不管争议如何, 近十年干细胞给“无药可救的神经系统疾患”领域带来了一线希望, Mehta 等^[53]2005~2007 年对 180 例进行了蛛网膜下腔行神经干细胞移植的患者进行评估, 观察蛛网膜下腔定位、穿刺次数及穿刺后并发症情况, 发现 52 例 (29%) 出现麻醉及定位问题, 102 例 (56.6%) 出现副反应, 副反应包括头痛、低热及假性脑膜炎症状, 24h 内可以经治疗缓解; 有长期随访结果的 57 例 (31.67%) 患者, 其中 54 例是外伤造成截瘫, 2 例是脑瘫患者, 1 例是病毒性脑炎患者, 其随访结果显示该途径行干细胞移植安全且没有远期不良反应。

综上, 脊髓神经功能的修复不仅仅依靠营养支持, 还要有神经环路重建, 轴突诱导及再髓鞘化^[54-56]。移植细胞进入宿主脊髓后可起到维持功能改善的作用, 如果选择性消除移植到宿主脊髓内的细胞可以导致运动功能恶化^[57], 该研究说明移植细胞在宿主损伤的脊髓内长期存活对于脊髓神经功能修复至关重要。移植时间也是细胞存活的关键, 因为损伤后脊髓微环境会发生变化, 如神经营养因子、炎性细胞因子、化学增殖剂及自由基等含量在急性期、亚急性期及慢性期各不相同^[55, 58-60], 而亚急性期及慢性期时

血脑屏障重建及胶质瘢痕形成会阻止移植细胞迁入损伤区脊髓^[61, 62]。

通过蛛网膜下腔移植细胞有其优势: ①移植细胞通过脑脊液可广泛分布于脊髓表面, 可在宿主蛛网膜下腔中保持贴附、增殖和分化的能力, 并有少量细胞迁移入损伤区脊髓实质, 表现出一定增殖能力。②具有临床可行性, 是一种简便、易行、损伤轻微的细胞移植方法。③具有一定安全性, 至少在早期不会对非损伤的脑、脊髓组织产生影响。然而经蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 也存在较多的不确定性: 比如何种细胞更适宜经该途径移植, 可以迁移到损伤的脊髓实质中发挥作用; SCI 后进行该途径移植治疗时间窗如何; 如何诱导移植细胞在损伤区靶向聚集、长期存活并分化为目的细胞; 蛛网膜下腔内细胞移植次数及免疫排斥问题等均需要大量实验数据支持。

3 参考文献

1. Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Glial cells from adult rat olfactory bulb: immunocytochemical properties of pure cultures of ensheathing cells[J]. Neuroscience, 1992, 47(1): 213-220.
2. Campos L, Meng Z, Hu G, et al. Engineering novel spinal circuits to promote recovery after spinal injury[J]. J Neurosci, 2004, 24(9): 2090-2101.
3. López-Vales R, Forés J, Navarro X, et al. Related articles, chronic transplantation of olfactory ensheathing cells promotes partial recovery after complete spinal cord transection in the rat[J]. Glia, 2007, 55(3): 303-311.
4. Liu Y, Huang HY. Treatment of spinal cord injury by transplantation of cells via cerebrospinal fluid [J]. Neurosci Bull, 2008, 24(5): 323-328.
5. Tator, CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations [J]. Neurosurgery, 2006, 59(5): 957-987.
6. Saito F, Nakatani T, Iwase M, et al. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report[J]. J Trauma, 2008, 64(1): 53-59.
7. Wu S, Suzuki Y, Noda T, et al. Immunohistochemical and electron microscopic study of invasion and differentiation in spinal cord lesion of neural stem cells grafted through cerebrospinal fluid in rat[J]. J Neurosci Res, 2002, 69(6): 940-945.
8. 高英茂, 孙晋浩, 杨琳. 大鼠胚胎神经上皮细胞侧脑室移植后存活及分化的实验研究[J]. 解剖学报, 2002, 133(15): 475-478.
9. Bai H, Suzuki Y, Noda T, et al. Dissemination and proliferation of neural stem cells on the spinal cord by injection into the fourth ventricle of the rat: a method for cell transplantation[J]. J Neurosci Methods, 2003, 124(2): 181-187.
10. Ohta M, Suzuki Y, Noda T, et al. Bone marrow stromal

- cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with re-reduced cavity formation[J]. *Exp Neurol*, 2004, 187(2): 266–278.
11. 柏宏亮, 吴溯帆, 铃木义久. 神经干细胞经脑室移植后在损伤脊髓的早期动态分布 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2005, 26(5): 424–427.
12. 王力平, 樊东升, 王荫华, 等. 神经干细胞脑脊液移植后存活及迁移规律研究[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(5): 337–338.
13. Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, et al. Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(6): 1026–1036.
14. Lepore AC, Bakshi A, Swanger SA, et al. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intrathecal injection at the lumbar cord [J]. *Brain Res*, 2005, 1045(1–2): 206–216.
15. Bakshi A, Barshinger AL, Swanger SA, et al. Lumbar puncture delivery of bone marrow stromal cells in spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(1): 55–65.
16. Eaton MJ, Wolfe SQ, Martinez M, et al. Sub-arachnoid transplant of a human neuronal cell line attenuates chronic allodynia and hyperalgesia after excitotoxic spinal cord injury in the rat[J]. *J Pain*, 2007, 8(1): 33–50.
17. Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, et al. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23): 8727–8735.
18. Kotaro S, Juergen L, Lawrence GL. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue[J]. *Spine*, 2004, 29(18): 1971–1979.
19. Eaton MJ, Santiago DL, Dancausse HA, et al. Lumbar transplants of immortalized serotonergic neurons alleviate chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 1997, 72(1–2): 59–69.
20. Eaton MJ, Plunkett JA, Karmally S, et al. Changes in GAD- and GABA- immunoreactivity in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury and promotion of recovery by lumbar transplant of immortalized serotonergic precursors[J]. *J Chem Neuroanat*, 1998, 16(1): 57–72.
21. Hains BC, Chastain KM, Everhart AW, et al. Transplants of adrenal medullary chromaffin cells reduce forelimb and hindlimb allodynia in a rodent model of chronic central pain after spinal cord hemisection injury [J]. *Exp Neurol*, 2000, 164(2): 426–437.
22. Hains BC, Fullwood SD, Eaton MJ, et al. Subdural engraftment of serotonergic neurons following spinal hemisection restores spinal serotonin, downregulates serotonin transporter, and increases BDNF tissue content in rat [J]. *Brain Res*, 2001, 913(1): 35–46.
23. Hains BC, Johnson KM, McAdoo DJ, et al. Engraftment of serotonergic precursors enhances locomotor function and attenuates chronic central pain behavior following spinal hemisection injury in the rat[J]. *Exp Neurol*, 2001, 171(2): 361–378.
24. Eaton MJ, Wolfe SQ, Martinez M, et al. Subarachnoid transplant of a human neuronal cell line attenuates chronic allodynia and hyperalgesia after excitotoxic spinal cord injury in the rat[J]. *J Pain*, 2007, 8(1): 33–50.
25. Vaysse L, Sol JC, Lazorthes Y, et al. GABAergic pathway in a rat model of chronic neuropathic pain: modulation after intrathecal transplantation of a human neuronal cell line [J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(2): 111–120.
26. An K, Xu Y, Yang H, et al. Subarachnoid transplantation of immortalized galanin-overexpressing astrocytes attenuates chronic neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(6): 595–601.
27. Wu S, Ma C, Li G, et al. Intrathecal implantation of microencapsulated PC12 cells reduces cold allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Artif Organs*, 2011, 35(3): 294–300.
28. Shi E, Kazui T, Jiang X, et al. Intrathecal injection of bone marrow stromal cells attenuates neurologic injury after spinal cord ischemia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 2227–2234.
29. Ide C, Nakai Y, Nakano N, et al. Bone marrow stromal cell transplantation for treatment of sub-acute spinal cord injury in the rat[J]. *Brain Res*, 2010, 1332: 32–47.
30. 吴佳奇, 冯大雄, 杨天府, 等. 骨髓间充质干细胞经蛛网膜下腔移植治疗大鼠脊髓损伤及其对 T 细胞亚群影响的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(5): 492–496.
31. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, et al. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells[J]. *Transplantation*, 2008, 86(6): 845–853.
32. 刘宇, 邓宇斌, 张德胜, 等. 蛛网膜下腔移植 SPIO 标记的 MSCs 在大鼠脊髓损伤模型的 MR 活体示踪研究[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(11): 1933–1936.
33. Nishida K, Tanaka N, Nakanishi K, et al. Magnetic targeting of bone marrow stromal cells into spinal cord: through cerebrospinal fluid[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(12): 1269–1272.
34. Bakshi A, Hunter C, Swanger S, et al. Minimally invasive delivery of stem cells for spinal cord injury: advantages of the lumbar puncture technique[J]. *J Neurosurg Spine*, 2004, 1(3): 330–337.
35. Fan L, DU F, Cheng BC, et al. Migration and distribution of bone marrow stromal cells in injured spinal cord with different transplantation techniques [J]. *Chin J Traumatol*, 2008, 11(2): 94–97.
36. Li H, Wen Y, Luo Y, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into spinal cord injury: a comparison of delivery different times [J]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2010, 24(2): 180–184.
37. Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, et al. Neuroprotective ef-

- fect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(6): 1026-1036.
38. Callera F, do Nascimento RX. Delivery of autologous bone marrow precursor cells into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with spinal cord injury: a preliminary afeter study [J]. *Exp Hematol*, 2006, 34 (2): 130-131
 39. Christie SD, Sadi D, Mendez I. Intraspinal transplantation of hNT neurons in the lesioned adult rat spinal cord[J]. *Can J Neurol Sci*, 2004, 31(1): 87-96
 40. Angelo CL, Bakshia A, Sharon AS, et al. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intrathecal injection at the lumbar cord [J]. *Brain Research*, 2005, 1045(1-2): 206-216.
 41. Neuhuber B, Barshinger AL, Paul C, et al. Stem cell delivery by lumbar puncture as a therapeutic alternative to direct injection into injured spinal cord [J]. *J Neurosurg Spine*, 2008, 9(4): 390-399.
 42. Takahashi Y, Tsuji O, Kumagai G, et al. Comparative study of methods for administering neural stem/progenitor cells to treat spinal cord injury in mice[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20 (5): 727-739.
 43. Mothe AJ, Bozkurt G, Catapano J, et al. Intrathecal transplantation of stem cells by lumbar puncture for thoracic spinal cord injury in the rat[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(9): 967-973
 44. Hawryluk GW, Mothe A, Wang J, et al. An in vivo characterization of trophic factor production following neural precursor cell or bone marrow stromal cell transplantation for spinal cord injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, [Epub ahead of print].
 45. Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(2): e1000029.
 46. Fujioka Y, Tanaka N, Nakanishi K, et al. Magnetic field-based delivery of human CD133 positive cells promotes functional recovery following rat spinal cord injury[J]. *Spine*, 2012, [Epub ahead of print].
 47. Ziegler MD, Hsu D, Takeoka A, et al. Further evidence of olfactory ensheathing glia facilitating axonal regeneration after a complete spinal cord transection[J]. *Exp Neurol*, 2011, 229 (1): 109-119.
 48. Huang WC, Kuo WC, Hsu SH, et al. Gait analysis of spinal cord injured rats after delivery of chondroitinase ABC and adult olfactory mucosa progenitor cell transplantation [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 472(2): 79-84.
 49. Firouzi M, Moshayedi P, Saberi H, et al. Transplantation of Schwann cells to subarachnoid space induces repair in contused rat spinal cord[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 402(1-2): 66-70.
 50. 谢遵伟, 崔贵祥, 李义召, 等. 自体骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤疗效观察[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(7): 1277-1279.
 51. 程洪斌, 胡韶山, 郑永日, 等. 神经干细胞移植治疗外伤性颅内血肿后遗症 20 例临床疗效分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2007, 13(5): 454-455
 52. Kishk NA, Gabr H, Hamdy S, et al. Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(8): 702-708.
 53. Mehta T, Feroz A, Thakkar U, et al. Subarachnoid placement of stem cells in neurological disorders [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(4): 1145-1147.
 54. Barnabe-Heider F, Frisen J. Stem cells for spinal cord repair[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(1): 16-24.
 55. Okano H, Sakaguchi M, Ohki K, et al. Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(5): 1459-1465.
 56. Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(8): 628-643.
 57. Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(39): 14069-14074.
 58. Nakamura M, Bregman BS. Differences in neurotrophic factor gene expression profiles between neonate and adult rat spinal cord after injury[J]. *Exp Neurol*, 2001, 169(2): 407-415.
 59. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, et al. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: Promise on the horizon [J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(5): E2.
 60. Gal P, Kravcukova P, Mokry M, et al. Chemokines as possible targets in modulation of the secondary damage after acute spinal cord injury: a review [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(6-7): 1025-1035.
 61. Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 235-241.
 62. Whetstone WD, Hsu JY, Eisenberg M, et al. Blood-spinal cord barrier after spinal cord injury: relation to revascularization and wound healing [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(2): 227-239.

(收稿日期: 2012-03-26 修回日期: 2012-04-17)

(本文编辑 彭向峰)