

骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展

Study progress of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for spinal cord injury

卫林东¹, 霍建忠², 季兴华³, 段宇晨³, 张兆良³

(1 山西医科大学第三医院 030032 太原市; 2 山西医科大学附属太原中心医院骨科 030009 太原市; 3 山西白求恩医院骨科 030032 太原市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.06.10

中图分类号: R744.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-06-0559-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)会导致损伤平面以下肢体感觉和运动功能障碍。其致残率较高,在给患者本人带来身心伤害的同时还会对其家庭以及社会造成巨大的经济负担,严重影响患者的日常生活及工作能力^[1]。流行病学调查显示,全球每年因外伤性 SCI 而丧失肢体感觉、运动功能的人数高达 60 多万^[2]。目前,临床上治疗 SCI 的主要方式包括药物(如大剂量类固醇激素冲击)、手术、物理及康复训练等。SCI 后神经的自我修复能力有限,依靠药物和外科手术的传统治疗方式多局限在病症的缓解,疗效难以令人满意,无法从根本上解决问题^[3]。Barinaga^[4]认为 SCI 后运动功能的丧失源于神经细胞的凋亡。目前已有早期临床试验证明了干细胞移植治疗 SCI 的可行性,使受损神经细胞、组织得到修复或替换成为可能^[5]。近年来研究发现骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)可以分化为神经元样细胞,可使轴突再生、突触重建,进而恢复受损脊髓功能^[6]。BMSCs 移植为 SCI 的治疗提供了新思路,被认为是创伤性 SCI 的有效治疗方法。BMSCs 移植治疗 SCI 具有多样性,即 BMSCs 可以通过多种不同的应用方法,以不同的机制发挥治疗 SCI 的作用。笔者就 BMSCs 移植治疗对 SCI 的研究进展予以综述,以期临床治疗 SCI 提供理论参考。

1 BMSCs

1.1 BMSCs 的生物学特征

BMSCs 是来源于骨髓非造血组织的多能干细胞,体外易于扩增,趋化性强,具有良好的可塑性,可调节机体免疫系统,跨胚层分化为神经细胞,为损伤的神经系统提供

营养支持,且自体移植无免疫原性。其不仅在机体中起着机械支持的作用,还可通过分泌多种细胞因子刺激病变组织的修复与再生。BMSCs 具有多种生物学特征:(1)自我更新能力。BMSCs 具有高强度的端粒酶活性和增殖克隆的能力,能迅速产生单细胞源克隆,3 个月内 BMSCs 可增殖 50 倍,在适宜的微环境下可形成软骨细胞、成骨细胞、肌细胞、神经细胞等细胞克隆。(2)多向分化潜能, BMSCs 在不同诱导条件下可分化为骨髓基质细胞、骨细胞、肌腱细胞和脂肪细胞等多种间充质细胞及心肌细胞等实质性细胞。Li 等^[7]发现 BMSCs 可在体外环境中被诱导跨胚层分化为神经元样细胞,且移植入体内后仍可保持其稳定分化能力。(3)低免疫原性, BMSCs 表面低表达主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex-I, MHC-I),不表达 CD40、CD80、CD86 等因子,因此不易被体内免疫系统察觉,从而产生免疫逃逸,减弱异体移植的免疫排斥反应^[8]。与其他干细胞相比, BMSCs 来源可为自体移植,从而避开社会伦理问题。

1.2 BMSCs 治疗 SCI 的作用机制

1.2.1 替代、填充作用 Lee 等^[9]的研究证实,在体外环境中可以将 BMSCs 诱导分化为不同亚型的神经胶质细胞和神经元。Zhang 等^[10]使用 MRI 跟踪脂肪酶激活的含钆纳米颗粒(Gd-DTPA-FA)标记的 BMSCs 的迁移和分布,发现 BMSCs 可准确移动到 SCI 部位,分化为神经元细胞替代受损的神经组织,填充 SCI 的囊变区,最终改善损伤局部神经元的功能。

1.2.2 神经营养作用 BMSCs 可产生多种神经营养因子、细胞黏附分子、神经营养素受体和神经胶质抗原等,这些细胞因子表达上调可促进局部微血管和神经组织的再生与重建,发挥修复作用。

1.2.3 减轻炎症反应 炎症反应是 SCI 发生发展过程中的重要环节,抑制炎症反应是治疗 SCI 的一个重要机制。BMSCs 可使体内巨噬细胞由促炎型(M1)向抑炎型(M2)转换,并降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)的表达水平,通

基金项目:山西省应用基础研究项目(201901D111409);山西省卫生健康委员会科研课题(2020011)

第一作者简介:男(1996-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱脊髓损伤与修复

电话:(0351)8379989 E-mail:1442988872@qq.com

通讯作者:霍建忠 E-mail:huojianzhong@126.com

过保护轴突和髓鞘发挥神经保护作用。有研究发现 BMSCs 可以通过抑制 Notch1 信号通路中和氧化应激损伤对神经细胞凋亡的影响^[11]。

1.2.4 促进轴突再生 BMSCs 可以分泌具有降解 I 型胶原作用的基质金属蛋白酶 1 和具有促进血管生长作用的基质金属蛋白酶 2,通过降低硫酸软骨素的浓度来促进轴突生长和抑制瘢痕形成,从而重建神经通路。

1.3 BMSCs 的移植途径

BMSCs 的移植途径主要包括损伤局部直接注射移植、静脉注射移植、蛛网膜下腔注射移植等方法。Paul 等^[12]比较了以上 3 种移植途径,结果表明,静脉注射和蛛网膜下腔注射的治疗效果均优于直接注射;其中蛛网膜下腔注射的治疗效果更为显著。经蛛网膜下腔移植可以使 BMSCs 随脑脊液到达损伤部位、缩小损伤范围并使神经功能得到恢复。范东艳等^[13]的研究证实经腰骶鞘内注射移植 BMSCs 的疗效优于损伤部位直接注射移植。以上研究说明将 BMSCs 移植到脑脊液填充的各个位置会取得更佳的治疗效果。2018 年一项 Meta 分析指出在 SCI 后 3d 内进行 BMSCs 移植,局部注射移植和静脉注射移植对改善大鼠后肢运动功能没有明显区别;SCI 后 7d 进行移植,局部注射移植效果优于静脉注射移植^[14]。因此根据 SCI 的时限来确定 BMSCs 的移植途径才能达到理想治疗效果。

1.4 BMSCs 治疗 SCI 的临床研究

大量动物实验证实 BMSCs 移植可治疗 SCI,但目前临床试验开展较少。2008 年 Saito 等^[15]报道了首例鞘内注射 BMSCs 治疗 SCI 的病例,治疗对象为 SCI 后 13d 的患者,术后 1 个月和 3 个月发现患者运动和感觉功能得到改善,术后 6 个月随访中未发现任何不良反应,提示 BMSCs 可用于治疗急性 SCI。Karamouzian 等^[16]对亚急性完全性 SCI 患者进行椎管内 BMSCs 移植,发现患者术后神经功能得到改善。步星耀等^[17]对 91 例 SCI 患者行自体 BMSCs 移植治疗,发现其中 85 例运动、感觉和神经电生理功能得到部分改善,6 例治疗无效的患者是完全性慢性 SCI,且损伤时间均超过 5 年,推测原因可能是 SCI 后期神经纤维变性坏死,胶质瘢痕增生和脊髓空洞的形成,不利于 SCI 的修复。然而,Mendonca 等^[18]对慢性创伤性胸髓或腰髓损伤(>6 个月)患者进行病灶内 BMSCs 移植,却表现出良好的神经功能改善,提示 BMSCs 可以治疗慢性完全性 SCI 患者。由此可见,BMSCs 移植的治疗效果可能与脊髓的损伤时限有关。Dai 等^[19]选取 40 例慢性完全性颈脊髓损伤患者,分为治疗组和对照组,对治疗组患者损伤部位进行 BMSCs 移植,对照组未接受任何细胞移植治疗,治疗组患者运动、轻触、针刺感觉显著恢复,尿潴留量有所减少,但是术后 6 个月发现有肿瘤形成迹象,对照组未观察到神经功能改善及肿瘤形成迹象。此研究针对的仅是颈脊髓损伤患者,治疗结局虽令人满意,但不难发现治疗范围较为局限,并且对 BMSCs 的移植剂量及次数限制较为严格。目前,免疫排斥和肿瘤形成可能是 BMSCs 移植治疗 SCI 临床研究较少的

原因,未来应持续进行动物实验进一步明确治疗剂量和合理时机。

2 基因修饰的 BMSCs 治疗 SCI

近年来,基因修饰的 BMSCs 治疗 SCI 成为众多学者关注的焦点。Shahrezaie 等^[20]发现胶质细胞源性神经营养因子(glial cellline-derived neurotrophic factor, GDNF)过表达的 BMSCs 可以显著增强神经细胞活性,首次证明细胞疗法和基因疗法结合可以治疗 SCI。Wang 等^[21]通过慢病毒转染 BMSCs 介导 miR-200a 过表达,在干细胞移植过程中抑制 Keap1 以激活 Nrf2 信号传导,结果过表达 miR-200a 的 BMSCs 移植使 SCI 后大鼠的运动功能有所恢复,表明 BMSCs 中过表达的 miR-200a 可能通过调节抗氧化信号通路促进了 SCI 修复。石勇等^[22]通过慢病毒介导将神经生长因子(nerve growth factor,NGF)过表达质粒转染 BMSCs,促进其定向分化,使其迁移至受损部位起到修复作用。刘峰等^[23]同样利用慢病毒转染 BMSCs 介导髓系细胞触发受体-2(recombinant triggering receptor,TREM-2)重组蛋白过表达,提高了其转化为神经细胞的效率。姜福贵等^[24]在利用 Bcl2 基因修饰的 BMSCs 治疗 SCI 大鼠的过程中发现,Bcl2 基因修饰的 BMSCs 通过提升损伤部位 Bcl2 的表达量来抑制脊髓细胞的凋亡,促进 SCI 大鼠神经功能恢复。基因修饰的 BMSCs 为临床上 SCI 的治疗提供了新的种子细胞,进一步延伸了其应用范围。

3 BMSCs 来源的外泌体治疗 SCI

BMSCs 来源的外泌体(bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes,BMSC-EXOs)能释放旁分泌因子,可作为治疗药物,替代 BMSCs 用于细胞移植^[25]。同时 BMSC-EXOs 具有强大的促血管生成作用,可抑制神经细胞凋亡,促进轴突再生,抑制神经胶质瘢痕形成。Liu 等^[26]研究发现,联合外泌体移植比单纯干细胞移植疗效更好。李栋等^[27]发现利用 miR-338-5p 可以负调控 Cnr1 蛋白表达,增强腺苷酸环化酶(adenylate cyclase,AC)活性,介导 PI3K/Akt 信号通路上调有活性的 Rap1 蛋白表达水平,使 BMSC-EXOs 过表达,显著提高神经细胞受 H₂O₂ 刺激后的抗氧化能力,增强细胞活性并抑制细胞凋亡,加强神经细胞的生存能力。Liu 等^[28]和 Li 等^[29]均发现含有 miR-455-5p 的 BMSC-EXOs 能直接作用于靶点神经轴突生长抑制因子(Nogo-A),通过促进自噬抑制神经元凋亡,可减弱炎症反应,具有神经保护作用。BMSCs-EXOs 不仅免疫原性极低、易穿过血-脊髓屏障,而且还能够克服细胞移植存在的致瘤等风险。以上研究提示 BMSCs 来源的外泌体可作为关键分子,为临床医师治疗 SCI 提供了新的选择。

4 BMSCs 来源的线粒体治疗 SCI

线粒体为细胞各种生命活动提供 ATP,在 SCI 修复中也起到一定作用。研究表明,干细胞来源的线粒体同样

能迁移至损伤神经元附近,修复损伤细胞^[30]。2019 年李何阳^[31]关注了 BMSCs 来源的线粒体对损伤脊髓的保护作用,其研究发现 BMSCs 释放的线粒体在 SCI 后 48h 能被损伤的神经元迅速摄取,增加 ATP 含量,减少神经细胞凋亡,降低内质网应激相关蛋白-C/EBP 同源蛋白(C/EBP homology protein,CHOP)的表达,促进神经功能恢复,表明 BMSCs 来源的线粒体可以促进受损脊髓神经细胞的修复再生。关于线粒体转移的机制主要有以下 3 点:(1)通过隧道纳米管(tunneling nanotubes,TNTs)介导线粒体在 BMSCs 和神经细胞之间转移;(2)旁分泌机制,受损神经元直接摄取线粒体用于自身修复。有报道称来自星形胶质细胞的线粒体可以被受损的脑部神经元摄取,改善缺血部位的功能;(3)缝隙连接蛋白(connexin43,Cx43)可能参与线粒体的转移。在 BMSCs 和肺泡上皮细胞共同培养过程中发现有 Cx43 的形成,并且发现线粒体释放后可以通过 Cx43 介导进入肺泡上皮细胞,用于改善肺泡细胞功能,降低炎症反应,提示 Cx43 也可以作为线粒体转移的途径用于修复 SCI 细胞。2022 年 Li 等^[32]指出 BMSCs 通过代偿性释放烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)挽救线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation,OXPHOS),改善线粒体功能障碍,促进细胞的修复和再生。线粒体为 BMSCs 修复损伤脊髓提供潜在治疗靶点。

5 BMSCs 联合其他方法治疗 SCI

5.1 联合其他细胞

施万细胞是包绕周围神经的特有胶质细胞,可分泌多种神经营养物质,诱导神经元的生长及髓鞘形成。研究表明,BMSCs 联合施万细胞共同修复受损脊髓功能效果更优^[33]。嗅鞘细胞是一种来源于嗅基板的支持细胞,功能上介于施万细胞和少突胶质细胞之间,其特点是具有永久再生能力,被认为是髓鞘化能力最强的胶质细胞。嗅鞘细胞可促进 BMSCs 向神经元样细胞分化,是促进中枢神经再生的理想候选细胞之一。Wu 等^[34]的研究指出,BMSCs 联合嗅鞘细胞移植在 SCI 大鼠后肢功能恢复等方面显著优于单纯 BMSCs 移植,而且细胞凋亡率明显降低。

5.2 联合生长因子

神经生长因子具有营养神经元和促进轴突生长的作用,与 BMSCs 联合应用可缩小损伤脊髓处的空洞面积,促进受损轴突再生。佟旭等^[35]采用 BMSCs 联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)移植治疗 SCI 大鼠后,发现其 Caspase-3、Bax 基因表达下调,Bcl-2 基因表达增加,神经细胞凋亡减少。碱性成纤维生长因子(fibroblast growth factor,FGF)联合 BMSCs 移植对大鼠 SCI 有修复作用,其机制可能与降低神经胶质纤维酸性蛋白(recombinant glial fibrillary acidic protein,GFAP)的表达及升高神经丝蛋白-200(neurofilament-200,NF-200)的表达有关。NF-200 是神经元独有的结构蛋白,SCI 后其

表达显著减少。有研究证明^[36],BMSCs 联合促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)移植可上调 SCI 区域脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)的表达,进而恢复 SCI 大鼠神经功能。EPO 可促进 BMSCs 进入 DNA 合成期,刺激其产生更多的增殖细胞,更重要的是,EPO 能促进 BMSCs 的迁移。

5.3 联合药物

5.3.1 化学药物 使用新型药物抑制 SCI 局部的炎症反应、氧化应激、缺血再灌注损伤等,然后再进行 BMSCs 移植,有助于提升 SCI 的治疗效果。孙建威等^[37]证实孟鲁司特联合 BMSCs 可通过抗炎、抑制星形胶质细胞增生和抗脂质过氧化改善神经运动功能。张振梁等^[38]发现腹腔注射丙戊酸钠辅助 BMSCs 移植对 SCI 大鼠运动神经功能的恢复效果显著,其机制可能与下调 Caspase-3 的表达有关。詹吉恒等^[39]的研究表明法舒地尔与 BMSCs 共育液可有效减轻 SCI 大鼠的氧化应激和炎症反应。Chen 等^[40]将米诺环素与 BMSCs 共同移植入大鼠 SCI 部位后,促进 VEGF、BDNF 和 NGF 等因子释放,修复损伤部位神经元。

5.3.2 中药及其中药提取物 许多中药及其提取物在治疗 SCI 上取得了显著成效。秦丰伟等^[41]发现淫羊藿与 BMSCs 联合应用可以抑制 SCI 后 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1、IL-6 等促炎因子的表达,减轻损伤区域的炎症反应。吴晓明等^[42]指出川芎嗪联合 BMSCs 移植可以阻止细胞中钙离子超负荷,减少氧化应激。聂颖等^[43]发现补阳还五汤联合 BMSCs 移植能促进 SCI 大鼠运动功能恢复,其机制可能是激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP),抑制 RhoA 蛋白表达,改善损伤局部微环境。

5.3.3 生物制剂 硫酸软骨素联合 BMSCs 移植可以溶解胶质瘢痕,促进神经纤维再生,其机制可能与下调 GFAP、人脑神经相关生长蛋白-43(Growth associated protein-43,GAP-43)表达及上调 BDNF 表达有关。此外,雌激素与 BMSCs 联合应用能更有效地抑制神经细胞凋亡,促进受损脊髓功能恢复。

5.4 联合组织工程支架移植

BMSCs 联合组织工程支架载入神经生长因子(NGF)引导轴突生长方向并且提高局部浓度来不断刺激 BMSCs 诱导分化为神经细胞,效果优于单纯移植^[44]。目前广泛使用水凝胶支架联合移植^[45]。Wang 等^[46]表明水凝胶支架可以保护神经组织,增强组织再髓鞘化。此外,BMSCs 联合 PPy/PLA 纳米纤维支架植入具有恢复导电和促进神经功能恢复的巨大潜力^[47]。

5.5 联合电针刺激

电针疗法是通过在体内产生微弱电流刺激人体脉络(腧穴)使受损肢体功能恢复的方法。Ding 等^[48]和 Liu 等^[49]的实验结果均证实联合电刺激可提高 BMSCs 的定向分化能力,增加神经营养因子水平。

5.6 联合物理治疗

BMSCs 移植联合超短波治疗可减轻神经组织水肿,

促进轴突再生^[50]。联合经颅微电流刺激疗法(Cranial electrotherapy stimulation,TMS)可以改善SCI局部微环境,有利于减少瘢痕形成,促进突触重建。

6 总结与展望

BMSCs 移植为 SCI 的治疗提供了新途径,其基因修饰、外泌体治疗、线粒体治疗和联合移植均受到广泛关注,目前已有大量实验验证其可行性,为临床治疗提供了有力理论依据,给 SCI 的患者带来了福音。BMSCs 移植作为治疗 SCI 最具前景的方式之一,在应用过程中仍面临一些问题或挑战:如 BMSCs 的分离、筛选、体外扩增及获得效率;BMSCs 移植数量及时间窗;致瘤性、增加感染性和异位迁移等;如何控制其定向分化,减弱免疫排斥反应,降低甚至消除肿瘤的发生风险等,都是目前亟待解决的难题。针对不同 SCI 患者应根据其综合情况来考虑,寻找更加有效的应用方式,让 BMSCs 发挥最佳治疗效果,使治疗方式更趋向个体化,如此才能发挥出 BMSCs 移植治疗的优势。随着医学的发展,相信未来 BMSCs 移植可以更加安全、有效地应用到 SCI 的临床治疗中去,为 SCI 患者提供更有个性化的治疗策略。

7 参考文献

- Ackery A, Tator C, Krassioukov A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(10): 1355-1370.
- Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate[J]. Spinal Cord, 2014, 52(2): 110-116.
- Grossman RG, Toups EG, Frankowski RF, et al. North American Clinical Trials Network for the treatment of spinal cord injury: goals and progress[J]. J Neurosurg Spine, 2012, 17(1 Suppl): 6-10.
- Barinaga M. New view of spinal cord injury[J]. Science, 1996, 274(5292): 1466.
- Mackay-Sim A, St John JA. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries[J]. Exp Neurol, 2011, 229(1): 174-180.
- 鲁玉宝, 杨洋, 王允昌, 等. 骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤的热点及方向[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(29): 4736-4742.
- Li SH, Guo PD, Wang WJ. Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells induced by traditional Chinese medicine [J]. Zhongguo Gu Shang, 2010, 23(3): 233-235.
- Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernetkina V, et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression[J]. J Biomed Sci, 2005, 12(1): 47-57.
- Lee J, Elkahlon AG, Messina SA, et al. Cellular and genetic characterization of human adult bone marrow-derived neural stem-like cells: a potential antiglioma cellular vector[J]. Cancer Res, 2003, 63(24): 8877-8889.
- Zhang H, Wang L, Wen S, et al. Magnetic resonance imaging tracking and assessing repair function of the bone marrow mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of spinal cord injury[J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 58985-58999.
- Niu Y, Xia X, Song P, et al. Bone mesenchymal stem cell-conditioned medium attenuates the effect of oxidative stress injury on NSCs by inhibiting the Notch1 signaling pathway [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(11): 1267-1275.
- Paul C, Samdani AF, Betz RR, et al. Grafting of human bone marrow stromal cells into spinal cord injury: a comparison of delivery methods[J]. Spine, 2009, 34(4): 328-334.
- 范东艳, 王苹, 刘然, 等. 不同途径移植骨髓间充质干细胞对脊髓损伤修复效果研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(7): 608-611.
- 高中洋, 李浩鹏, 秦杰, 等. 不同途径骨髓间充质干细胞移植后脊髓损伤大鼠运动功能比较的 Meta 分析[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(1): 4-9.
- 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.
- Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, et al. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7): 935-939.
- 步星耀, 梁庆华, 李太平, 等. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤及术后处理[J]. 河南医学研究, 2008, 17(1): 32-35.
- Mendonca MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury [J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(6): 126.
- Dai G, Liu X, Zhang Z, et al. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury [J]. Brain Res, 2013, 1533: 73-79.
- Shahrezaie M, Mansour RN, Nazari B, et al. Improved stem cell therapy of spinal cord injury using GDNF-overexpressed bone marrow stem cells in a rat model[J]. Biologicals, 2017, 50: 73-80.
- Wang X, Ye L, Zhang K, et al. Upregulation of microRNA-200a in bone marrow mesenchymal stem cells enhances the repair of spinal cord injury in rats by reducing oxidative stress and regulating Keap1/Nrf2 pathway [J]. Artif Organs, 2020, 44(7): 744-752.
- 石勇, 霞晓燕. NGF 过表达质粒修饰 BMSCs 移植促进大鼠急性脊髓损伤修复[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(8): 707-

- 711+715.
23. 刘峰, 李晓飞, 刘艳. 慢病毒介导髓细胞触发受体 2 过表达质粒转染促进人骨髓间充质干细胞向神经细胞分化[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(5): 570-574.
24. 姜福贵, 李俊, 沈成华, 等. Bcl2 基因修饰骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤大鼠实验研究 [J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(5): 320-322+325.
25. Zhou Y, Wen LL, Li YF, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect the injured spinal cord by inhibiting pericyte pyroptosis[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(1): 194-202.
26. Liu WZ, Ma ZJ, Li JR, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: therapeutic opportunities and challenges for spinal cord injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 102.
27. 李栋. miR-133b 修饰的 MSCs 来源外泌体对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复的作用及机制研究[D]. 苏州大学, 2017.
28. Liu B, Zheng W, Dai L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell derived exosomal miR -455 -5p protects against spinal cord ischemia reperfusion injury [J]. Tissue and Cell, 2022, 74: 101678.
29. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009, 21(3): 236-239.
30. Stirling DP, Yong VW. Dynamics of the inflammatory response after murine spinal cord injury revealed by flow cytometry[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(9): 1944-58.
31. 李何阳子. 骨髓间充质干细胞来源的线粒体促进脊髓损伤后受损神经元存活的研究[D]. 浙江大学, 2019.
32. Li B, Shi Y, Liu M, et al. Attenuates of NAD⁺ impair BMSC osteogenesis and fracture repair through OXPHOS [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 77.
33. 杨成伟, 贾彬莉, 甄平, 等. 骨髓间充质干细胞和嗅黏膜神经干细胞共移植治疗大鼠脊髓损伤[J]. 西部医学, 2020, 32(7): 953-959.
34. Wu S, Cui G, Shao H, et al. The cotransplantation of olfactory ensheathing cells with bone marrow mesenchymal stem cells exerts antiapoptotic effects in adult rats after spinal cord injury[J]. Stem Cells Int, 2015, 2015: 516215.
35. 佟旭, 陈颖, 张拓, 等. BMSCs 移植联合应用 G-CSF 对放射性脊髓损伤凋亡因子表达的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(22): 2773-2777.
36. 曾云. 骨髓间充质干细胞移植联合促红细胞生成素治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[D]. 华中科技大学, 2012.
37. 孙建威, 杨新明, 张瑛. 孟鲁司特联合骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤模型大鼠[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25): 3962-3969.
38. 张振梁, 杨新明, 孟宪勇, 等. 丙戊酸联合骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(8): 714-717.
39. 詹吉恒, 肖方骏, 罗丹, 等. 法舒地尔与骨髓间充质干细胞共育液对大鼠脊髓损伤后氧化应激和炎症反应的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(9): 1365-1369.
40. Chen D, Zeng W, Fu Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells combined with minocycline improve spinal cord injury in a rat model[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 11957-11969.
41. 秦丰伟, 焦锋, 张兆飞, 等. 淫羊藿苷联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤区域炎症反应的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 5-8.
42. 吴晓明, 高文山, 王静, 等. 盐酸川芎嗪联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤模型大鼠的神经保护[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1): 95-101.
43. 聂颖, 范瑜洁, 王泉冶, 等. 补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤气虚血瘀证的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 714-718.
44. Ji H, Gu J, Song X, et al. A nerve growth factor persistent delivery scaffold seeded with neurally differentiated bone marrow mesenchymal stem cells promoted the functional recovery of spinal cord injury in rats [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2127-2142.
45. Boido M, Ghibaudo M, Gentile P, et al. Chitosan-based hydrogel to support the paracrine activity of mesenchymal stem cells in spinal cord injury treatment[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6402.
46. Wang YH, Chen J, Zhou J, et al. Reduced inflammatory cell recruitment and tissue damage in spinal cord injury by acellular spinal cord scaffold seeded with mesenchymal stem cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 203-207.
47. Raynald, Shu B, Liu XB, et al. Polypyrrole/polylactic acid nanofibrous scaffold cotransplanted with bone marrow stromal cells promotes the functional recovery of spinal cord injury in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(9): 951-964.
48. Ding Y, Yan Q, Ruan JW, et al. Electroacupuncture promotes the differentiation of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing TrkC into neuron-like cells in transected spinal cord of rats [J]. Cell Transplant, 2013, 22(1): 65-86.
49. Liu H, Yang K, Xin T, et al. Implanted electro-acupuncture electric stimulation improves outcome of stem cells ' transplantation in spinal cord injury [J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 2012, 40(5): 331-337.
50. 孙师, 万峪岑, 赵利娜, 等. 骨髓间充质干细胞联合超短波对大鼠脊髓损伤后早期 GFAP 和 ED-1 的影响[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(8): 678-683.

(收稿日期:2022-06-02 修回日期:2022-10-18)

(本文编辑 姜雅浩)