

- tients with coronary heart disease[J]. Mymensingh Med J, 2011, 20(1): 78-82
- 5 Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, *et al.* Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors[J]. International Heart Journal, 2011, 52(1): 17-22
- 6 Yin WH, Chen YH, Wei J, *et al.* Associations between endothelin-1 and adiponectin in chronic heart failure[J]. Cardiology, 2011, 118(4): 207-216
- 7 Hecker PA, O'Shea KM, Galvao TF, *et al.* Role of adiponectin in the development of high fat diet-induced metabolic abnormalities in mice[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(2): 100-105
- 8 Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y, *et al.* Adiponectin and hypertension[J]. Am J Hypertens, 2011, 24(3): 263-269
- 9 Guo ZX, Zheng CH, Qin ZH, *et al.* Effect of telmisartan on the expression of cardiac adiponectin and its receptor 1 in type 2 diabetic rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(1): 87-94
- 10 Eric E, Ouchi N, Wilson RM, *et al.* Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3): 984-993
- 11 Kazuhisa K, Rei S, Kazumasa U, *et al.* Impact of a single intracoronary administration of adiponectin on myocardial ischemia/reperfusion injury in a pig model[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(2): 166-173
- 12 Shibata R, Ouchi N, Ito M, *et al.* Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart[J]. Nat Med, 2004, 10(12): 1384-1389
- 13 Zhang S, He B, Goldstein S, *et al.* Changes in adiponectin expression in acute myocardial infarction rats and the significance of bisoprolol intervention[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2011, 89(2): 109-115
- 14 Shibata R, Sato K, Kumada M, *et al.* Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment[J]. Cardivasc Res, 2007, 74(3): 471-179
- 15 王慧, 程劲松, 吴文静, 等. 成年大鼠心肌缺血预处理的心肌保护作用及其对脂联素表达的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 10: 929-933
- (收稿日期: 2012-12-28)
- (修回日期: 2013-01-07)

骨髓基质细胞经颈内动脉移植对短暂脑缺血大鼠 VEGF 表达和学习记忆的影响

吴 杰 潘晶晶

摘 要 目的 观察骨髓基质细胞(BMSCs)经颈内动脉移植对短暂脑缺血大鼠的脑组织血管内皮生长因子(VEGF)表达及学习记忆的影响。方法 5只短暂脑缺血模型大鼠移植标记有¹⁸F-FDG的BMSCs,仅用于正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)观察。16只模型大鼠采用数字表法随机分为移植组($n=8$)和对照组($n=8$),另设假手术组($n=8$)。移植组由颈内动脉种植BMSCs,对照组种植PBS,假手术组无特殊处理。14天后行脑组织HE染色,VEGF免疫组化染色。另设3个组,于移植后14和90天行Morris水迷宫实验。结果 BMSCs注射后3h,细胞主要分布于双侧颅内。移植后第14天,HE染色观察,与对照组比较,移植组神经元缺失较少,微血管增生明显。移植组在海马脑组织的VEGF阳性细胞数高于另两组,移植组为 12.14 ± 1.53 个,对照组为 9.53 ± 1.31 个,假手术组为 7.23 ± 0.77 个,差异有统计学意义($P < 0.05$)。移植后第14天,移植组的定位航行潜伏期和穿越平台的次数为 46.55 ± 6.92 s和 4.50 ± 1.05 次,对照组为 44.50 ± 5.09 s和 5.50 ± 1.05 次,假手术组为 27.83 ± 5.80 s和 7.17 ± 1.17 次。移植组和对照组的定位航行潜伏期延长,穿越平台的次数减少,与假手术组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。移植后第90天,移植组的定位航行潜伏期和穿越平台的次数为 25.85 ± 2.20 s和 7.50 ± 1.05 次,对照组为 39.25 ± 4.02 s和 5.83 ± 0.75 次,假手术组为 24.62 ± 2.63 s和 7.67 ± 0.82 次。对照组的定位航行潜伏期仍延长,穿越平台的次数仍减少,与另两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 BMSCs移植可以减少短暂脑缺血大鼠神经细胞的丢失,促进脑组织VEGF的表达和血管增生,改善学习和记忆功能。

关键词 骨髓基质细胞 移植 血管内皮生长因子 正电子发射型计算机断层显像

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

Effects of Bone Marrow Stromal Cells Transplantation Through Internal Carotid Artery Injection on Learning and Memory and the Express-

作者单位: 317502 浙江省台州市肿瘤医院神经外科(吴杰); 241000 安徽省芜湖市第二人民医院神经外科(潘晶晶)

通讯作者: 吴杰, 电子信箱: wujie8812@aliyun.com

sion of VEGF in Rats with Transient Ischemia. Wu Jie, Pan Jingjing. Department of Neurosurgery, Taizhou Cancer Hospital, Zhejiang 317502, China

Abstract Objective To observe the effects of bone marrow stromal cell (BMSCs) transplantation on VEGF and learning and memory in rats with transient ischemia through internal carotid artery (ICA) injection. **Methods** Five model rats were transplanted with BMSCs labeled with ^{18}F -FDG through ICA, then traced by Positron Emission Computed Tomography (PET). Sixteen model rats were randomly divided into treated group ($n=8$) and control group ($n=8$), sham-operated group ($n=8$) were also randomly selected. Treated group were injected with BMSCs through ICA, while control group with PBS, and sham-operated group without any treatment. After transplantation for 14d, the brain tissues were stained with hematoxylin-eosin (HE) stain and immunohistochemical stain of VEGF. Established three groups and were treated as same as the above of the second method. Behavioral tests were performed. **Results** PET scanning showed that the donor cells were primarily found in brains of the recipient rats 3 hours after transplantation. After transplantation for 14d, histologic analysis clearly demonstrated that the intra-arterially injected BMSCs significantly reduced neuronal loss and promoted microvascular proliferation. The number of VEGF positive cells in the hippocampus of the treated group rats were 12.14 ± 1.53 , control group 9.53 ± 1.31 , and sham-operated group 7.23 ± 0.77 . The number of VEGF positive cells in the treated group were higher than the other two groups ($P < 0.05$). After transplantation for 14d, the escape latency and the number of passing the platform of the treated group were $46.55 \pm 6.92\text{s}$, 4.50 ± 1.05 times, control group $44.50 \pm 5.09\text{s}$, 5.50 ± 1.05 times and sham-operated group $27.83 \pm 5.80\text{s}$, 7.17 ± 1.17 times. The results clearly showed that the escape latency was longer and the number of passing the platform were less in the treated group and control group than the sham-operated group ($P < 0.05$). After transplantation for 90d, the escape latency and the number of passing the platform in the treated group were $25.85 \pm 2.20\text{s}$, 7.50 ± 1.05 times, control group $39.25 \pm 4.02\text{s}$, 5.83 ± 0.75 times and sham-operation control group $24.62 \pm 2.63\text{s}$, 7.67 ± 0.82 times. The results showed that the escape latency was longer and the number of passing the platform were less in control group than the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Intra-arterial transplantation of BMSCs can reduce neuronal loss, upregulate VEGF expression, promote vascular proliferation and improve learning and memory in rats with transient ischemia.

Key words BMSCs; Transplantation; VEGF; PET

缺血性脑血管疾病是当代人类致死、致残的重要疾病之一^[1]。骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 移植为缺血性脑血管疾病的治疗提供了新研究的方法和方向。BMSCs 种植颅内的方法以直接注射法和外周静脉注射法方便易行, 文献报道较多, 经颈内动脉注射法移植 BMSCs 相对较少。 $2-^{18}\text{F}$ -2-脱氧-D-葡萄糖 (^{18}F -FDG), 是一种正电子放射制剂, 是 PET 的显像剂。本研究通过观察 BMSCs 经颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 移植对短暂脑缺血大鼠的行为学及脑皮质组织血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的影响, 并以 ^{18}F -FDG 标记 BMSCs, 观察其植入颅内后的早期分布于体内的部位。探讨 BMSCs 经颈内动脉移植对短暂脑缺血大鼠的作用及其可能机制。

材料与方法

1. 材料: (1) 实验动物及分组: 成年清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量 230~260g, 由浙江省实验动物中心提供, 按标准条件饲养于浙江大学附属第二医院实验动物中心。实验大鼠被分为 3 种实验观察用途, 即 PET 影像学观察, 组织学观察 (HE 染色, VEGF 免疫组织化学染色) 和水迷宫行实验观察。在 PET 影像学观察部分, 实验大鼠制作全脑缺血再灌注模型, 造模成功的 5 只 SD 大鼠移植标记有 ^{18}F -FDG 的 BMSCs, 仅用

于 PET 观察。在组织学观察部分, 制作全脑缺血再灌注模型成功的 16 只 SD 大鼠随机分为移植组 ($n=8$) 和对照组 ($n=8$), 另设假手术组 ($n=8$)。移植组由颈内动脉种植 10×10^6 个 BMSCs (1ml), 对照组种植 1ml PBS, 假手术组仅做颈外动脉的游离、离断、结扎, 不做其他处理。于移植后 14 天行脑组织 HE 染色, VEGF 免疫组织化学染色。在水迷宫行实验部分, 实验大鼠经 Morris 水迷宫定位航行实验进行筛选后制作全脑缺血再灌注模型, 造模成功的 16 只 SD 大鼠随机分为移植组 ($n=8$) 和对照组 ($n=8$), 另设假手术组 ($n=8$)。分组和移植方法与组织学观察部分相同。于移植后 14 天和 90 天行 Morris 水迷宫实验观察。(2) 主要仪器及试剂: 小动物正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 和 ^{18}F -FDG (浙江大学附属第二医院), DMEM (Gibco 公司), 免疫荧光染色所用抗体: 一抗为兔抗鼠 CD29 抗体 (武汉博士德生物工程有限公司)、兔抗大鼠 CD34 抗体 (武汉博士德生物工程有限公司); 二抗为 FITC 标记的山羊抗兔 IgG (Chemicon 公司, 美国)、FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG (Chemicon 公司, 美国)、联脒二苯吡啶 (DAPI, Sigma 公司) 标记细胞核, 兔抗鼠 VEGF 多克隆抗体, SABA 免疫组化试剂盒, 黏片剂 APES、DAB 显色试剂购自武汉博士德生物工程有限公司。

2. 方法: (1) BMSCs 的培养和鉴定: 具体见参考文献 [1]。(2) BMSCs 的 ^{18}F -FDG 标记细胞: 第 4 代 BMSCs, 将培养瓶内

细胞用 DMEM 无糖培养基换液,加入 5mCi[放射剂量单位:居里(Ci)、毫居里(mCi)和微居里(μ Ci)] 18 F-FDG,至终浓度为 1mCi/ml,放入培养箱培养 1h。将培养基倒掉,换为低糖培养基,继续培养 3h。再次分离出 BMSCs,以放射量检测仪检测分离出的 BMSCs 和置换下来的低糖培养基的放射量分别为 58 和 2 μ Ci。表明 BMSCs 可以吸收 18 F-FDG,在吸收后 3h 内稳定的滞留在细胞内,不易溢出。以终浓度为 1mCi/ml 的 18 F-FDG 培养 BMSCs 1h 后用 PBS 配成 1×10^6 细胞/100 微升单细胞悬液,备用 PET 观察组。移植组待用 BMSCs 传至第 4 代后,直接用 PBS 配成 1×10^6 细胞/100 微升单细胞悬液,不做标记。(3) 种植颅内 PET 活体示踪:4% 水合氯醛(1ml/100g)腹腔注射麻醉 SD 大鼠。从右侧颈内动脉注射 10×10^6 个(1ml) 18 F-FDG 标记后的 BMSCs。移植后 0.5、3h,分别行大鼠 PET 检查。(4) 短暂脑缺血模型的建立:4% 水合氯醛(1ml/100g)腹腔注射麻醉。采用 Pulsinelli 法(四血管阻塞法)建立大鼠全脑缺血再灌注损伤模型^[2]。枕部皮肤切口,暴露第 1 颈椎及横突板上的翼小孔,双极电凝烧灼两侧推动脉。颈部正中切口,暴露两侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)。在 CCA 下放置丝线外置备用。缝合切口后将动物置笼内饲养,夜间禁食。24h 后,乙醚浅麻醉下,用 2 个血流阻断夹夹闭两侧 CCA,20min 后移除阻断夹恢复血流。实验中保持大鼠体温 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。(5) BMSCs 的种植:BMSCs 传至第 4 代后,用胰酶消化下来,用 PBS 配成 1×10^6 细胞/100 微升单细胞悬液。造模成功的 SD 大鼠,移植组做右侧颈外动脉(external carotid artery, ECA)的游离、离断、结扎。脑组织恢复血流后 30min,临时阻断 CAA,自 ECA 逆行注射移植 10×10^6 个 BMSCs(1ml)经 ICA 入颅内。对照组种植 1ml 磷酸盐缓冲液(PBS),假手术组无特殊处理。经颈内动脉移植

BMSCs 及 PBS 的方法具体见参考文献[1]。(6) 大鼠组织学观察:BMSCs 移植后 14 天,4% 水合氯醛过量麻醉大鼠,经左心室灌注生理盐水 200ml,灌注 4% 多聚甲醛 100ml,于脑模具内切取额颞顶皮质脑组织和海马区脑组织置于 4% 多聚甲醛中浸泡 24h。常规 HE 染色。兔抗鼠 VEGF 多克隆抗体二步法免疫组织化学染色。VEGF 单染组化阳性结果 DAB 染色为胞膜或胞质显棕黄色。选取皮质和海马 CA1 区脑组织进行阳性细胞计数。每个动物随机选取 5 张切片。高倍镜下随机选取 5 个视野计数阳性细胞个数,计算每个高倍视野下阳性细胞的均数,并以该均数代表该动物的阳性表达细胞数。(7) Morris 水迷宫实验:Morris 水迷宫测试程序采用定位航行试验和空间探索试验,具体见参考文献[3]。以定位航行试验平均潜伏期的 90% 区间作为筛选学习记忆功能正常大鼠的标准,若未能达到此要求的动物则弃去不用。符合要求的实验动物进行模型制作。各实验组动物于术后 14 和 90 天,再次行 Morris 水迷宫检测,比较各组动物间潜伏期的差别以及游泳轨迹的改变。

3. 统计学方法:实验数据建立 Excel 数据库,资料采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行数据处理。样本均数的比较采用成组设计多个样本均数比较的单因素方差分析。所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 种植颅内 PET 活体示踪:BMSCs 用 18 F-FDG 标记细胞后,由右侧颈内动脉种植颅内,0.5 和 3h 后行 PET 检查,结果显示 BMSCs 经右侧颈内动脉注入颅内后细胞主要分布于双侧颅内,右侧稍多于左侧(图 1)。

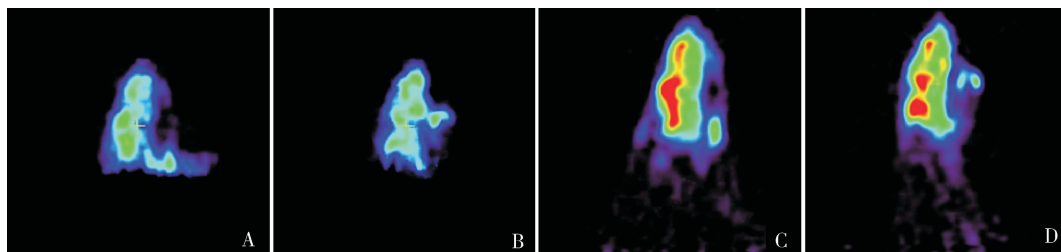


图 1 经右侧颈内动脉移植标记 18 F-FDG 的 BMSCs 的 PET 观察结果

A. 0.5h 后正位; B. 0.5h 后侧位; C. 3h 后正位; D. 3h 后侧位

2. 鼠脑切片 HE 染色:移植 14 天后,移植组和对照组海马 CA1 区均有细胞肿胀,细胞排列紊乱,核膜不清,核仁消失,细胞变性;部分区域呈现片状坏死软化,细胞消失,空泡形成。与对照组比较,移植组神经元缺失较少,微血管增生明显。假手术组海马 CA1 区结构层次清楚,神经细胞排列整齐、形态正常,核膜完整,核仁清晰,未见细胞变性、坏死(图 2)。

3. 免疫组化 VEGF 表达:移植 14 天后,免疫组化染色 VEGF 阳性表达表现为胞膜或胞质棕黄色着色,3 组大鼠海马 CA1 区脑组织都有阳性细胞表达,移植组为 12.14 ± 1.53 个,对照组为 9.53 ± 1.31 个,假手术组为 7.23 ± 0.77 个,对照组的阳性细胞数表达增强,移植组的表达更为增强。3 组间样本均数两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 3)。

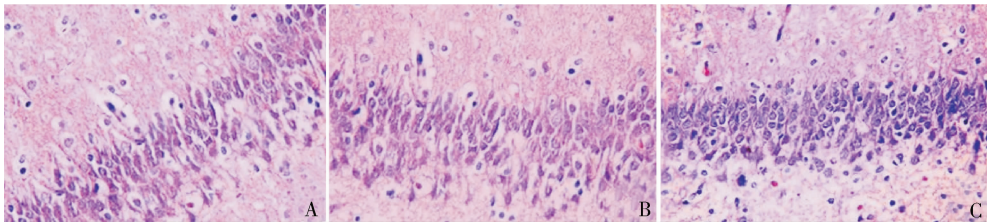


图 2 移植 14 天后海马 CA1 区 HE 染色结果(×200)
A. 移植组;B. 对照组;C. 假手术组

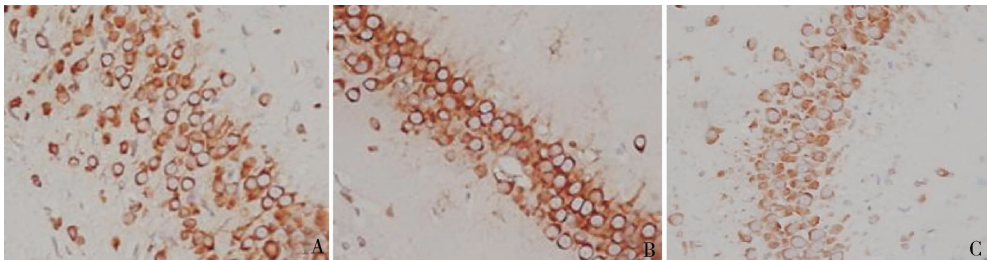


图 3 移植 14 天后海马 CA1 区脑组织免疫组化染色的结果(×200)
VEGF 阳性表达表现为胞膜或胞质棕黄色着色。A. 移植组;B. 对照组;C. 假手术组

4. 水迷宫检测:移植后 14 天,移植组和对照组的定位航行实验潜伏期延长,空间探索实验穿越原有平台的次数减少。与假手术组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。移植组和对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。移植后 90 天,对照组的定位航行实验潜伏期仍延长,空间探索实验穿越原有平台的次数仍有减少。移植组的潜伏期和穿越平台的次数较前有恢复。对照组与移植组、假手术组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。移植组和假手术组比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 移植后第 14、90 天 Morris 水迷宫
实验结果的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	定位航行实验(s)		空间探索实验(次)	
		第 14 天	第 90 天	第 14 天	第 90 天
移植组	8	46.55 ± 6.92	25.85 ± 2.20	4.50 ± 1.05	7.50 ± 1.05
对照组	8	44.50 ± 5.09	39.25 ± 4.02 *	5.50 ± 1.05	5.83 ± 0.75 *
假手术组	8	27.83 ± 5.80 *	24.62 ± 2.63	7.17 ± 1.17 *	7.67 ± 0.82

与另两组比较, * $P<0.05$

讨 论

BMSCs 是存在于骨髓中的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞,具有多向分化潜能、来源广泛、取材容易和便于自体移植等特点,是一种理想的组织工程干细胞^[4]。BMSCs 移植为缺血性脑血管疾病的治疗提供了新的方法和研究

方向^[5]。BMSCs 移植治疗缺血性脑血管病的作用机制可能有以下几种:①分化替代,重建神经环路,免疫调节,促进宿主神经细胞存活;②分泌及促进宿主神经营养因子的表达;③向脑缺血区迁移,促进缺血半暗带的血管新生;④减少细胞凋亡,激活细胞自我修复,促进内源性细胞增殖;⑤促进轴突和髓鞘的再生。

在本实验中通过组织学观察到 BMSCs 移植后在海马 CA1 区脑组织微血管增生明显,VEGF 阳性细胞数明显高于对照组。表明 BMSCs 移植促进了脑组织 VEGF 的表达,促进了血管再生。研究表明 BMSCs 能表达脑源性神经营养因子 brain - derived neurophic factor (BDNF)、神经生长因子 nerve growth factor (NGF)、VEGF、碱性成纤维生长因子 basic fibroblast growth factor (bFGF)、肝细胞生长因子 hepatocyte growth factor (HGF)等多种细胞因子、生长因子,对细胞、血管等的分化和生长起着重要的作用^[6]。Chen 等^[7]将人 BMSC 经静脉移植入脑缺血大鼠模型,发现其可促进大鼠缺血周边区域新生血管生成,同时 VEGF 的分泌和 VEGF receptor - 2 的表达增加 ,提示 BMSC 可能通过促进新生血管生成改善神经功能。陈志聪等^[8]研究证实,BMSCs 移植可使大脑中动脉闭塞大鼠缺血周边脑组织有促进血管生长作用的酪氨酸激酶受体 - 2 和促血管生成素 - 1 表达水平持续增高至移植后 2 周。但是在本实验中移植后 14 天,

在水迷宫实验中,移植组和对照组比较并无统计学差异,说明 BMSCs 移植并没有带来短期内行为学和记忆能力的改善。有报告称 BMSCs 移植在短期内改善缺血所致脑损伤的损害可能来自于降低和抑制了炎症物质的表达。如 Ma 等^[9]研究 BMSCs 经尾静脉注射移植于大脑中动脉梗死模型的大鼠,表明移植 BMSCs 能降低 IL-23/IL-17 炎性轴的表达,减少梗死体积,降低神经功能的损害,改善预后。如 Shichinohe 等^[10]将 BMSCs 经注射移植慢性脑缺血大鼠模型的右侧纹状体,在移植后第 3、5 周通过水迷宫实验检测,发现 BMSCs 能改善慢性脑缺血所引起的认知功能的损害。这可能是因为本实验模型为全脑短暂缺血再灌注模型,与上述实验模型不同而产生的差异。而本实验中观察到移植后 90 天, BMSCs 移植可以改善全脑短暂脑缺血大鼠的学习和记忆功能。这表明 BMSCs 移植所能带来的功能恢复需要一段较长的时间,与临床中所观察到的神经功能的恢复相符合。

在本实验用含有¹⁸F-FDG 培养基培养 BMSCs, 显示出 BMSCs 可以吸收¹⁸F-FDG, 并且稳定的滞留在细胞内,不易溢出,细胞形态及贴壁能力无明显改变。用 PET 显像,可以观察到 BMSCs 经右侧颈内动脉注射入颅后 3h,细胞主要分布于双侧颅内。表明 BMSCs 经颈内动脉注射入颅后, BMSCs 主要滞留在脑内毛细血管网内。Osanai 等^[11]将标记有荧光蛋白的 BMSCs 仅颈内动脉移植脑皮质冻伤大鼠模型的颅内。发现移植后 3h 即有 BMSCs 经过毛细血管床迁移至脑组织损伤区域,并且显著提高了神经功能的回复。在移植 4 周后发现移植到 BMSCs 有部分分化为神经元细胞、神经胶质细胞及血管内皮细胞。这与 Shen 等^[12]经 ICA 移植 BMSCs 1 年后的组织学检测供体细胞主要存活于脑组织中,可分化成神经元细胞,而外周器官如心、肺、肝、脾、肾中仅有少量发现的结果相一致。以¹⁸F-FDG 标记 BMSCs,用 PET 观察,可以用于细胞移植的早期活体示踪研究。而¹⁸F-FDG 半衰期仅数小时,且具有一定的放射性损害,并不适合做长期的活体研究。因为核医学显像的高敏感度,今后的细胞移植长期的活体示踪影像研究可能需要进行核医学报告基因转入技术,利用示踪细胞间接显像的核医学技术进行。

大鼠经全脑缺血再灌注后,缺氧使脑组织 VEGF 表达上调,笔者认为 BMSCs 的移植更加增强了 VEGF

的表达,促使微血管增生,改善微循环,从而促进远期神经功能的恢复。相对于颅内直接注射法和经外周静脉注射法移植 BMSCs,经颈内动脉移植为颅内提供了数量更多、分布更弥散的 BMSCs,这可能更有利于神经、血管的再生、修复和结构重建。BMSCs 经颈内动脉移植是否会减低局部脑血流,是否增加微血栓形成的风险以及最适合的单次移植细胞的数量和移植时间窗口等,还有待于进一步研究。

参考文献

- 1 杨志宏,上官守琴,杨萍,等.骨髓基质干细胞移植促进皮瓣缺血再灌注损伤修复的机制初步探讨[J].医学研究杂志,2013,42(2):78-81
- 2 徐叔云,卞如谦,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:1061
- 3 谢文友,宋晓斌,王廷华,等.颈外动脉骨髓间充质干细胞移植对脑外伤大鼠神经功能和学习记忆的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(1):6-9
- 4 Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Induction of bone marrow stromal cells to neurons: differentiation, transdifferentiation, or artifact[J]. Neurosci Res, 2004, 77(2):174-191
- 5 Miller RH, Bai L, Lennon DP, et al. The potential of mesenchymal stem cells for neural repair[J]. Discov Med, 2010, 9(46):236-242
- 6 Chen X, Katakowski M, Li Y, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production[J]. Neurosci Res, 2002, 69(5):687-691
- 7 Chen J, Zhang ZG, Li Y. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats[J]. Circ Res, 2003, 92(6):692-699
- 8 陈志聪,刘伟,张颖冬.脑缺血恢复期骨髓间充质干细胞移植对神经功能和促血管生成素-1,2 及其受体表达的影响[J].临床神经病学杂志,2010,23(4):284-287
- 9 Ma S, Zhong D, Chen H, et al. The immunomodulatory effect of bone marrow stromal cells (BMSCs) on interleukin (IL) - 23/IL - 17 - mediated ischemic stroke in mice[J]. Neuroimmunology, 2013, 257(1-2):28-35
- 10 Shichinohe H, Kuroda S, Sugiyama T, et al. Bone marrow stromal cell transplantation attenuates cognitive dysfunction due to chronic cerebral ischemia in rats[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 30(4):293-301
- 11 Osanai T, Kuroda S, Sugiyama T, et al. Therapeutic effects of intra-arterial delivery of bone marrow stromal cells in traumatic brain injury of rats - in vivo cell tracking study by near-infrared fluorescence imaging[J]. Neurosurgery, 2012, 70(2):435-444
- 12 Shen LH, Li Y, Chen J, et al. One-year follow-up after bone marrow stromal cell treatment in middle-aged female rats with stroke[J]. Stroke, 2007, 38(7):2150-2156

(收稿日期:2014-01-08)

(修回日期:2014-04-08)