

• 综述 •

神经干细胞与缺血性脑卒中的治疗

初君盛 综述 万虹 王忠诚 审校

[关键词] 神经干细胞;脑卒中;缺血;综述

中图分类号:R743.05 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)08-0479-04

[本文著录格式] 初君盛,万虹,王忠诚.神经干细胞与缺血性脑卒中的治疗[J].中国康复理论与实践,2004,10(8):479-482.

脑卒中已经成为人类致死、致残最主要的原因之一,其发病率有逐年上升的趋势,其中以缺血性卒中最为多见。由于脑卒中的病因、发病机制和干预因素复杂,目前尚无成功的治疗方案。

缺血性神经细胞损伤以神经元死亡最为突出,有坏死和凋亡两种方式^[1]。脑缺血急性期神经元的死亡以坏死为主,主要发生在缺血中心区;神经元的迟发性死亡以凋亡为主,多发生在缺血半暗区。传统观点认为,成年哺乳动物中枢神经系统中的神经元已经是终末分化的神经元,一旦死亡就不能再生。20 世纪 90 年代以来,人们不断从胚胎、成年动物甚至人脑中分离出具有自我更新和多向分化潜能的神经干细胞^[2],使神经元变性疾病和损伤性疾病,如帕金森病、脑外伤、脑卒中等的传统治疗观念受到冲击。目前,对此类疾病已不单纯着眼于阻止神经变性的恶化和减少神经元的死亡,内源性神经干细胞的诱导、增殖、分化、修复和外源性神经干细胞的移植也成为研究重点。

1 神经干细胞治疗脑缺血的理论基础

1.1 神经干细胞的概念和分布 神经干细胞通常具有以下特征^[3]:①来源于神经系统,能产生神经组织;②有自我更新能力;③能通过不对称细胞分裂产生除自我子代(仍然是干细胞)以外的其他类型的细胞(前体细胞)。自我更新和多向分化潜能是神经干细胞的两个基本特征。

神经干细胞处于未分化状态,缺乏分化标记。较干细胞的分化能力更有限的细胞为祖细胞,具有单潜能分化和双潜能分化能力,或其干细胞样特征只能维持较短的时间。

自从 Reynolds 和 Weiss 1992 年从成年小鼠的纹状体分离培养出能够分化为神经元、神经胶质细胞和少突胶质细胞的神经干细胞以来,在中枢神经系统内的多个部位发现了神经干细胞。在成年哺乳动物的某些特定区域终生存在神经元再生,包括室周区、海马、隔区、纹状体、嗅球、脊髓各节段室管膜下等处。其中脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马颗粒下层(subgranular layer, SGL)已被证实是神经干细胞产生最为活跃的区域。

1.2 神经干细胞的生物学特点

1.2.1 自我更新能力 在成年哺乳动物的脑内终生存在的神经干细胞不断进行有丝分裂,完成自我更新,在某些特定的条

件,如缺血、损伤等情况下大量增殖,参与受损神经组织的修复。体外培养的克隆化神经干细胞系,在无血清条件培养下(加入表皮生长因子和/或碱性成纤维细胞生长因子)或经癌基因转染后可在体外连续传代 3 年以上,分裂后的子代干细胞具有和父代干细胞完全相同的生物学特征^[4]。神经干细胞具有体外自我增殖能力,使其在研究和应用过程中避免了伦理问题,能提供足够的细胞来源。

1.2.2 多向分化潜能 神经干细胞具有分化成神经元、神经胶质细胞、少突胶质细胞的能力,这是神经干细胞最基本的特性之一。神经干细胞在体内受局部调节因子或其他环境因素的调节,向被病变破坏的细胞类型分化,从而修复受损的神经组织。体外培养发现,神经干细胞培养环境中各种细胞因子、生长因子的变化,对其的分化方向起调节作用。目前关于神经干细胞向某一细胞系分化的研究正成为热点。神经干细胞甚至在某些条件下可以跨胚层分化形成非神经细胞^[5]。

1.2.3 迁移能力 在人类和哺乳动物的神经系统发育过程中,神经干细胞呈放射状沿发育索(development cue)方向迁移。在成年哺乳动物的脑内,新生细胞的迁移一直没有停止过。SVZ 是成体哺乳动物神经干细胞增生迁移最活跃的部位,神经元和前体细胞、胶质细胞互为介质形成长细胞链即嘴侧迁移流(RMS),向嗅球迁移。这种切线迁移方式是成体哺乳动物脑内主要的干细胞迁移方式^[6-9]。脑缺血时,SVZ 和 SGL 神经干细胞大量增生,多唾液酸黏附分子(PSA-NCAM)高表达,表明这两个区域的神经干细胞受到缺血信号的刺激,向缺血区域迁移,进一步分化参与修复受损的神经网络^[10,11]。移植的神经干细胞同样具有迁移能力,并可受到病变部位各种细胞信号的影响,向缺血部位迁移。在神经干细胞移植治疗脑缺血的过程中,可以将神经干细胞移植到缺血的边缘区域,既避免移植入缺血中心造成移植体本身的缺血死亡,也使神经干细胞逐渐向缺血中心区迁移,参与受损神经结构和功能的修复。

1.2.4 低免疫原性 神经干细胞是原始细胞,不表达成熟细胞抗原,如主要组织相容性抗原 MHC 1 或 MHC 2,具有低免疫源性。因此,外源性神经干细胞在移植后较少发生异体排斥反应,有助于长期的存活,因而成为基因治疗的理想载体。转染了治疗基因的神经干细胞移植后能稳定、长期表达基因产物,从而达到治疗目的。如将转染了神经生长因子(NGF)基因的神经干细胞移植入大鼠缺血模型脑内,NGF 被稳定表达,可以阻止缺血引起的细胞死亡。

1.2.5 良好的组织融合性 研究发现,脑室内移植的外源神经干细胞可以通过血脑屏障迁移至脑实质内,进一步分化成与宿主细胞在形态和功能上完全相同的细胞,良好地整合到局部神

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30370543)。

作者单位:100050 北京市,北京市神经外科研究所。作者简介:初君盛(1974-),男,山东烟台市人,博士,主治医师,主要研究方向:中枢神经系统损伤的内源性神经干细胞治疗。

神经网络中,达到结构和功能的完全修复。如神经干细胞分化形成的神经元,可接受宿主神经元的轴突;其分化形成的胶质细胞在血管周围形成突起包裹,帮助形成完整的血脑屏障^[12]。少突星形细胞分泌的骨形成蛋白(BMP)参与形成宿主神经元的髓鞘^[5]。将神经干细胞移植入大鼠的视上核,可以上调因光刺激激活的局部 $c-fos$ 蛋白表达;移植入海马齿状回的神经干细胞可以上调因局灶性癫痫激活的 $c-fos$ 蛋白表达^[13],这说明移植与宿主神经细胞参与了宿主神经网络的形成。神经干细胞与宿主神经组织良好的融合性,确保了神经干细胞的长期存活,并真正达到功能修复的作用。

1.2.6 对刺激的反应性 在成年哺乳动物和人类大脑的海马、室下区等处终生存在着少量的神经干细胞,正常情况下处于静息状态。当大脑受到损伤或出现某些病理性变化,如脑缺血、帕金森病等时,这些静息的神经干细胞会被激活,大量增殖,并向病变部位迁移,发生分化。生理情况下,外界加入的某些细胞因子,如表皮生长因子(EGF)、神经营养因子(NTF)等,同样可以刺激内源性神经干细胞的增殖。不同部位的神经干细胞对不同的病变或损伤,激活情况不同。

1.3 脑缺血后不同区域神经干细胞的增殖反应 在发生缺血性脑卒中时,脑内不同区域的神经干细胞会出现不同的反应,这些区域包括海马齿状回颗粒下层、室周区、纹状体以及脑实质的其他区域等。在大多数的研究中应用了 5-溴脱氧尿嘧啶(BrdU),这是一种脱氧核苷酸类似物,能在细胞增殖的 S 期掺入 DNA 中,用于标记新生细胞。

1.3.1 海马 SGL 中的神经干细胞在脑缺血时出现增生,新生细胞向颗粒层迁移,分化为成熟的神经细胞^[14-16]。这种增生并不依赖于缺血的区域是否包括海马^[13]。阻断大鼠大脑中动脉(MCA)90 min,双侧半球 SGL 增生细胞增加,以缺血侧更显著。小鼠前脑短暂性缺血 15 min 后,可见齿状回的神经干细胞增生加速,再灌注 3、7、10 天后,颗粒区 BrdU⁺ 细胞数增加^[17]。Liu 等发现,沙鼠全脑缺血 10 min 后 1—2 周,可见 SGL BrdU⁺ 细胞增加 12 倍^[18]。以上研究表明,对缺血性损伤,SGL 神经干细胞作出增殖反应,神经元和神经胶质细胞起源于颗粒细胞层和齿状回门部的干细胞。颗粒细胞层苔藓纤维中的 PSA-NCAM 的高表达对干细胞的迁移可能起重要作用^[10,11]。

1.3.2 SVZ 和纹状体 SVZ 的神经干细胞也出现增生,并有向受缺血损伤的纹状体迁移的现象。在大鼠 MCAO 模型中,干细胞增生主要发生在缺血同侧的 SVZ,缺血后当天开始,7 到 14 d 保持持续的高峰^[19-21];有作者发现,干细胞增生的高峰在脑缺血后 14 d^[22]。相对于同侧海马区,SVZ 新生细胞的标记峰值更高。缺血对侧 SVZ 干细胞增生情况变化不大,可以作为正常对照组。对缺血后 2 周内 SVZ 新增细胞进行计数,结果显示,与对侧非缺血区相比,缺血区神经干细胞数增加了 37%^[19]。新生的细胞有向缺血损伤的纹状体区迁移的现象^[23,24]。缺血后 2 周,大量的迁移细胞从 SVZ 到同侧缺血纹状体呈梯度排列,深入纹状体约 2 mm。这些迁移细胞大多数由脑缺血激活的神经干细胞组成。当然,脑缺血前 SVZ 区的神经干细胞也参与修复缺血损伤^[23]。另外,部分新生细胞也可能来源于纹状体实质中的神经前体细胞。

缺血后 2 周,新生细胞开始表达 Meis2 和 Pbx 蛋白,这两种

蛋白通常在发育中的中等大小纹状体棘状神经细胞中表达^[25]。动物长时间的存活可以使增生的神经干细胞分化成成熟的神经元。脑缺血后 5—6 周,新生细胞主要存在于缺血损伤区,在纹状体的非缺血区也可发现。许多新生的神经元表达多巴胺和 3,5 酸腺苷调节蛋白(DARPP)或钙结合蛋白^[23,24],这是纹状体中等大小的棘状神经细胞的两种标记。因此,可以认为,脑缺血激活的新生神经干细胞最终分化成损伤死亡细胞的主要表型。

1.3.3 其他位置 成年哺乳动物大脑皮层损伤时可以诱导皮层出现神经再生。Magavi 等用皮层锥体细胞靶点式凋亡的方法发现,皮层出现少量新生细胞并有突起深入丘脑中原靶点^[26]。对于广泛脑缺血皮层损伤是否有皮层神经再生的现象存在争论。Gu 等应用光电探测损伤区新生细胞的组成^[27],经免疫组化染色发现,在缺血损伤皮层出现 BrdU 和神经元标记双染细胞^[28]。但是,其他 3 组研究在 MCAO 造成的缺血损伤皮层中并没有发现双染细胞^[22-24]。

1.4 脑缺血后神经干细胞的增殖调控机制 对于脑缺血损伤神经细胞修复的分子调控机制目前尚不清楚。理论上推测,脑缺血后的神经再生与胚胎发育过程中神经管的发育相同,其中包括转录因子、信号分子和生长因子的共同作用。脑缺血所激活的纹状体细胞和室周细胞初始都表达数种发育转录因子。

Jin 等报道,皮层缺氧可以激活神经干细胞增生机制,这种机制是由 FGF-2 和干细胞因子(stem cell factor,SCF)升高所介导^[29]。这些发现提示,脑缺血损伤通过释放 SCF 和/或 FGF-2 激活 SVZ 和 SGZ 的内源性神经干细胞增生。将小鼠 FGF-2 基因纯合子敲除后,MCAO 模型内源性神经干细胞激活减弱的现象,也支持这一假设^[30]。Jin 等还发现,MCAO 模型脑内 SVZ 和 SGZ 中 SCF 受体 $c-kit$ 的表达上调,在脑室内注射 SCF 可以使 SVZ 和 SGZ 中的神经干细胞增生^[29]。

脑室内注射脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)^[31,32]或脑室区 BDNF 基因的过度表达^[33]可以使成年大鼠脑中 RMS 和嗅球、纹状体、隔区、丘脑、下丘脑中的新生细胞数目增加。这些发现使 BDNF 在脑缺血后促进神经再生的可能性大大增加。但最近有相反的观点。Larsson 等发现,全脑缺血后海马内长期注射 BDNF 可促进神经细胞的分化,但未增加新生细胞的数目和延长新生细胞的生存时间^[34]。

促红素(EPO)可能是调节缺血后神经细胞再生的另一个重要因子。EPO 产生是缺血-缺氧反应的一部分,同时,SVZ 可表达 EPO 受体。脑室内注射 EPO 和 EPO 抗体可使从 SVZ 向嗅球迁移的神经元增加或减少^[35]。

谷氨酸机制参与全脑^[36]和局部^[17]缺血后 SGZ 的神经再生。全脑缺血同时阻断 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑吡啶酸(AMPA)受体可阻止神经元再生。但是,未造成海马损伤的 MCAO 出现的新生细胞可以被 NMDA 受体抑制剂阻断,而 AMPA 抑制剂则不能^[17]。上述结果表明,局部脑缺血和全脑缺血的调节机制有所不同;谷氨酸机制也是通过提高某些生长因子,如 FGF-2 或 BDNF 的水平实现调节。

诱导型一氧化氮合酶(inducible form of nitric oxide synthase,iNOS)与脑缺血后的细胞再生有关^[37]。成年大鼠 MCAO 可诱导同侧齿状回区 iNOS 的高表达。iNOS 抑制剂可以减少

BrdU 的掺入量。但是,在 iNOS 基因敲除小鼠,脑梗死面积较对照组显著减小。

1.5 脑缺血后神经干细胞迁移的调控机制 了解引导新生细胞向损伤区域迁移的信号分子机制非常重要,这是内源性神经干细胞治疗中枢神经系统损伤的基础。这些分子的确定可能会解释为什么移植的或内源性神经干细胞向肿瘤^[38]或缺血损伤区^[39]迁移,也能解释为什么移植于 MCAO 缺血区周边的神经干细胞能向损伤区迁移。在纹状体区,新生细胞有时聚集贴近星形胶质细胞向损伤区迁移,形成类似 RMS 中的“迁移链”^[21,22]。星形胶质细胞在 SVZ 神经干细胞迁移中所起的作用提示,在脑缺血损伤修复过程中,星形胶质细胞在引导神经干细胞迁移中起着类似的作用^[40]。有些引导信号在纹状体原基发育过程中参与引导 SVZ 神经细胞向外迁移^[41],在成年脑纹状体中它们是否起相同的作用目前还不清楚。

2 神经干细胞治疗脑缺血的策略

目前,有关神经干细胞治疗脑缺血的研究主要集中在两个方面:①应用外源性神经干细胞系进行移植治疗;②根据缺血后内源性神经干细胞被激活的特点给予外源性诱导,从而达到修复损伤、恢复功能的目的。

2.1 内源性神经干细胞自身激活修复 在弄清脑缺血后神经干细胞激活、迁移、分化机制后,有可能人为诱导和加强内源性神经干细胞的激活,使其完全修复受损的神经网络,恢复其功能。内源性神经干细胞的增殖、迁移、分化完全模拟胚胎时期神经系统的发育过程,能达到完全“无缝”修复;而且,内源性神经干细胞不存在免疫组织相容性的问题,与原组织有相同的细胞寿命。虽然这方面的研究尚无成功报道,但我们认为,激活内源性神经干细胞自主修复中枢神经系统损伤是利用神经干细胞进行治疗的方向,本实验室正致力于此方面的研究。

2.2 外源性神经干细胞脑内移植 利用外源性异体神经干细胞移植治疗脑缺血的研究较多,也取得了一些成功的经验。如从胚胎或成年动物脑内某些部位分离并克隆出神经干细胞,或经胚胎干细胞定向诱导分化形成神经干细胞,在体外条件下增殖形成神经干细胞系,并将这些神经干细胞移植入缺血半暗区,利用神经干细胞的生物学特征来修复因缺血细胞死亡造成的功能缺损。Veizovic 等利用大鼠 MCAO 模型,在脑缺血后 2 周向缺血侧纹状体区及皮层植入浓度为 25 000 个/ μl 的神经干细胞(MHP 36)24 μl ,18 周后,治疗组感觉和运动障碍基本恢复到缺血前的水平^[42]。Toda 等将神经干细胞植入缺血的大鼠海马纹状体 CA1 区,发现 1% - 3% 的移植细胞长期存活,其中 3% - 9% 的细胞分化为神经元,这些存活神经元改善了大鼠的空间认知功能^[43]。Sinden 用类似的试验证实,移植入脑内的神经干细胞向神经元和神经胶质细胞方向分化^[44]。Hodges 等在缺血绒猴脑内也发现类似的结果^[45]。

但是,神经干细胞在脑内的迁移和分化需要一定的时间,而且,目前尚未发现明确的由神经干细胞分泌的促进神经再生的细胞因子,单纯依靠神经干细胞移植治疗脑缺血难以产生良好的效果。Andsberg 等发现,神经干细胞(HiB 5)在移植 9 d 后只迁移了 1 - 1.5 mm,而且宿主缺血区神经细胞较未移植组无显著性差异,说明移植的神经干细胞在缺血的早期无神经保护作用;而将转染了 NGF 的神经干细胞移植入脑内后相同时间,

其梗死面积及梗死的神经元数量均明显减少(达 45%)^[46]。

对缺血性脑损伤后神经干细胞移植的时机选择尚存在分歧。Park 认为,缺氧、缺血损伤期间或损伤后尽早进行干细胞移植有效^[47];而对 MCAO 后神经干细胞移植的研究却发现,移植与损伤间隔 7 天左右时,移植细胞存活率最高,可能与此时的神经毒性物质减少、神经营养因子释放和血管发生有关^[47]。

综上所述,可行的策略可能是将转染了神经元保护基因的神经干细胞植入缺血边缘区,早期利用其分泌的基因产物阻止宿主神经元的坏死和凋亡;晚期利用其迁移、分化的生物学特性达到结构和功能修复的目的。

尽管神经干细胞在脑缺血治疗中显示出巨大的潜力,但有很多问题尚待解决,如细胞系建立、免疫排斥、伦理问题等等。随着研究的深入和科技手段的进步,神经干细胞有望成为治疗人类脑卒中的重要手段。

[参考文献]

- [1] Walz W. Role of astrocytes in the spreading depression signal between ischemic core and penumbra[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21(2): 135 - 142.
- [2] Macky R. Stem cell in the central nervous system[J]. *Science*, 1997, 276(5309): 66.
- [3] Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1433.
- [4] Vescovi AL, Snyder EY. Establishment and properties of neural stem cell clones: plasticity in vitro and in vivo[J]. *Brain pathology*, 1999, 9(3): 569 - 598.
- [5] Sender EY, Yandava BD, Pan ZH, et al. Immortalized postnatally-driven cerebella progenitors can engraft and participate in development of multiple structures at multiple stages along mouse neuraxis[J]. *Surosci Neuroc Abstr*, 1993, 19: 613.
- [6] Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors[J]. *Science*, 1996, 271: 978 - 981.
- [7] Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb[J]. *J Comparative Neurol*, 1969, 137: 36 - 47.
- [8] Smart I. The subependymal layer of the mouse brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine-³H injection[J]. *J Comparative Neurol*, 1961, 116: 325 - 348.
- [9] Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone[J]. *Neuron*, 1993, 11: 173 - 189.
- [10] Johansson CB, Momma S, Clark DL, et al. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system[J]. *Cell*, 1999, 96: 25 - 34.
- [11] Doetsch F, Caille I, Lim DA, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain[J]. *Cell*, 1999, 97: 703 - 716.
- [12] Snyder EY. Neural stem-like cells: developmental lessons with therapeutic potential[J]. *Neuroscientist*, 1998, 4(6): 408 - 425.
- [13] Liu J, Solway K, Messing RO, et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils[J]. *J Neurosci*, 1998, 18: 7768 - 7778.
- [14] Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14: 10 - 18.
- [15] Komitova M, Perfilieva E, Mattsson B, et al. Effects of cortical ischemia and postischemic environmental enrichment on hippocampal cell genesis and differentiation in the adult rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 852 - 860.

- [16] Takasawa K, Kitagawa K, Yagita Y, et al. Increased proliferation of neural progenitor cells but reduced survival of newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22: 299—307.
- [17] Takagi Y, Nozaki K, Takahashi J, et al. Proliferation of neuronal precursor cells in the dentate gyrus is accelerated after transient forebrain ischemia in mice[J]. Brain Res, 1999, 831: 283—287.
- [18] Liu J, Sharp FR. Ischemia induced neurogenesis in dentate gyrus: an injury-dependent neuroplasticity[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(Suppl 1): 614.
- [19] Zhang RL, Zhang ZG, Zhang L, et al. Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia[J]. Neurosci, 2001, 105: 33.
- [20] Li Y, Chen J, Chopp M. Cell proliferation and differentiation from ependymal, subependymal and choroid plexus cells in response to stroke in rats[J]. J Neurol Sci, 2002, 193: 137—146.
- [21] Takasawa K, Kitagawa K, Yagita Y, et al. Increased proliferation of neural progenitor cells but reduced survival of newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22: 299—307.
- [22] Jin K, Minami M, Lan JQ, et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 4710—4715.
- [23] Arvidsson A, Collin T, Kirik D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke[J]. Nat Med, 2002, 8: 963—970.
- [24] Parent JM, Vexler ZS, Gong C, et al. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke[J]. Ann Neurol, 2002, 52: 802—813.
- [25] Toresson H, Parmar M, Campbell K. Expression of Meis and Pbx genes and their protein products in the developing telencephalon: implications for regional differentiation[J]. Mech Dev, 2000, 94: 183—187.
- [26] Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice[J]. Nature, 2000, 405: 951—955.
- [27] Gu W, Brannstrom T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20: 1166—1173.
- [28] Jiang W, Gu W, Brannstrom T, et al. Cortical neurogenesis in adult rats after transient middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke, 2001, 32: 1201—1207.
- [29] Jin K, Mao XO, Sun Y, et al. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo[J]. J Clin Invest, 2002, 110: 311—319.
- [30] Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 5874—5879.
- [31] Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, et al. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb[J]. Mol Cell Neurosci, 1998, 11: 234—245.
- [32] Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, et al. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus[J]. J Neurosci, 2001, 21: 6706—6717.
- [33] Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain[J]. J Neurosci, 2001, 21: 6718—6731.
- [34] Larsson E, Mandel RJ, Klein RL, et al. Suppression of insult-induced neurogenesis in adult rat brain by brain-derived neurotrophic factor[J]. Exp Neurol, 2002, 177: 1—8.
- [35] Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, et al. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells[J]. J Neurosci, 2001, 21: 9733—9743.
- [36] Bernabeu R, Sharp FR. NMDA and AMPA/kainate glutamate receptors modulate dentate neurogenesis and CA3 synapsin I in normal and ischemic hippocampus[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20: 1669—1680.
- [37] Zhu DY, Liu SH, Sun HS, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus[J]. J Neurosci, 2003, 23: 223—229.
- [38] Aboody KS, Brown A, Rainov NG, et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 12846.
- [39] Veizovic T, Beech JS, Stroemer RP, et al. Resolution of stroke deficits following contralateral grafts of conditionally immortal neuroepithelial stem cells[J]. Stroke, 2001, 32: 1012—1019.
- [40] Stoll G, Jander S, Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions[J]. Prog Neurobiol, 1998, 56: 149—171.
- [41] Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, et al. A role of netrin-1 in the formation of the subcortical structure striatum: repulsive action on the migration of late-born striatal neurons[J]. J Neurosci, 2001, 21: 4272—4280.
- [42] Veizovic T, Stroemer P, Beech J, et al. Stem cell grafts resolve sensory dysfunction following MCAO in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(suppl 1): 616.
- [43] Toda H, Takahashi J, Iwakami N, et al. Grafting neural stem cells improved the impaired spatial recognition in ischemic rats[J]. Neurosci Lett, 2001, 316(1): 9—12.
- [44] Sindwen JD, Rashid-Doubell F, Kershaw TR, et al. Recovery of striatal learning by grafts of a conditionally immortalized hippocampus neuroepithelial cell line into the ischemia-lesioned hippocampus[J]. Neurosci, 1999, 81(3): 599—608.
- [45] Hodges H, Virley D, Ridley RM, et al. Conditionally immortal MHP36 cells restore cognitive function in marmosets after excitotoxic hippocampal CA1[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(suppl 1): 617.
- [46] Andersberg G, Kokaia Z, Bjorklund A, et al. Amelioration of ischemia-induced neuronal death in the rat striatum by NGF-secreting neural stem cells[J]. Eur J Neurosci, 1998, 10(6): 2026—2036.
- [47] Mampslam TJ, Gonzalez MF, Weinstein P, et al. Neuronal changes in fetal cortex transplanted to ischemic adult rat cortex[J]. J Neurosurg, 1998, 69: 904—912.