

## • 临床研究 •

## 自体骨髓间充质干细胞治疗神经系统疾病初步研究

崔贵祥<sup>1</sup>, 李义召<sup>1</sup>, 高华<sup>1</sup>, 朱士文<sup>1</sup>, 宋成忠<sup>1</sup>, 谢遵伟<sup>1</sup>, 张效霞<sup>1</sup>, 时庆<sup>2</sup>, 侯怀水<sup>2</sup>, 沈伯钧<sup>2</sup>

[摘要] 目的 观察骨髓间充质干细胞(MSCs)移植治疗脊髓损伤(SCI)、脑外伤(TBI)、Parkinson's病(PD)和多发性硬化(MS)的临床疗效和不良反应。方法 脊髓伤病6例,TBI3例,MS1例,PD1例,经骨髓穿刺采集自体骨髓222~350 ml,分离提取MSCs后经静脉途径和/或蛛网膜下腔内一次性或分次注射。干细胞治疗前后对患者神经功能变化及不良反应分别进行评价。结果 自体MSCs治疗脊髓伤病6例,5例有不同程度的感觉、运动和自主神经功能改善。治疗TBI3例,2例运动功能明显改善,1例持续植物状态患者PVS评分由5分提高到8分。治疗PD和MS各1例,PD患者震颤减轻,肌张力明显降低;MS患者运动功能明显改善。症状和体征改善最早出现在治疗后2 d,多数患者在治疗后2周有明显改善。MSCs移植常见的不良反应包括发热(7/11例)、头痛(2/11例)、腹胀(1/11例);1例于蛛网膜下腔内注射时出现双下肢麻木、脑膜刺激征。结论 MSCs移植治疗脊髓损伤、TBI、PD和MS等近期疗效明显,不良反应较少,但其远期疗效还需要进一步随访和观察。

[关键词] 骨髓间充质干细胞;移植;脊髓损伤;脑外伤;多发性硬化;Parkinson's病

Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Diseases of Nervous System CUI Gui-xiang, LI Yi-zhao, GAO Hua, et al. Stem Cell Center of Jinan Great Wall Hospital, Jinan 250100, Shandong, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical effects and side-effect of mesenchymal stem cell (MSCs) transplantation on spinal cord injury (SCI), traumatic brain injury (TBI), multiple sclerosis (MS) or Parkinson's disease (PD). Methods The bone marrow (222 ~ 350 ml) of 11 patients with SCI (n=6), TBI (n=3), MS (n=1) or PD (n=1) were harvested from the patients' ilia and then MNCs were isolated. The MNCs were injected intravenously or into subarachnoid space by lumbar puncture. The neural function and side-effect were observed before and after MSCs transplantation and the patients were followed up. Results The data demonstrated the improvement of sense and motor function in 5 patients with SCI, one had no improvement by 2 months following-up. These patients' sense and motor levels improved obviously. Their muscle strength of lower extremity increased, the muscular tone decreased and urinary bladder function improved. Changes in neurological deficits and improvements in function may appear within 2 days after transplantation, most of them within 2 weeks. There were significantly amelioration in 3 patients with TBI treated with MSCs transplantation, one of them could walk with cane independently after 3 months. One's PVS score elevated from 5 to 8 scales after transplantation. The tremor was alleviated after 1 week, and the muscular tone decreased, which lead to reduce the dose of Madopar after 3 months, in patient with PD. The patient with MS showed no improvement in short time. The side-effect included fever(7/11), headache(2/11) and abdominal dissension(1/11). 1 patient feel numb in his legs while injection into subarachnoid, and appeared meningeal stimulation after injection. Conclusion There were significantly clinical effects in treatment of SCI, TBI, MS, and PD with MSCs transplantation in short time, and with few side-effect. The long-term clinical effects need more observation with larger samples.

[Key words] mesenchymal stem cells;transplantation;spinal cord injury;traumatic brain injury;multiple sclerosis;Parkinson's disease

中图分类号:R741.05 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)03-0242-04

[本文著录格式] 崔贵祥,李义召,高华,等.自体骨髓间充质干细胞治疗神经系统疾病初步研究[J].中国康复理论与实践,2006,12(3):242-245.

大量基础研究提示,骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)作为一种多潜能干细胞对中枢神经系统缺血损伤或外伤等造成的功能缺失治疗作用显著,与其他细胞来源相比具有明显的优点:①获取方便,可从患者本人骨髓取材;②可在体外快速培养扩增,并定向诱导分化;③在宿主脑组织中可长期生存并进行整合;④避开了免疫排斥的难题等。因此,成人MSCs是一种理想的细胞来源,为神经系统疾病的

细胞和基因治疗提供了新的思路和广阔前景<sup>[1-2]</sup>。从今年4月开始,我院与齐鲁医院脐血库联合开展自体骨髓干细胞治疗术,现就采用此种方法治疗神经系统疾病的有效性、可行性及不良反应等相关问题报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 我院住院患者共11例,其中脊髓伤病6例,脑外伤3例,多发性硬化1例, Parkinson's病1例,详细资料见表1。

## 1.2 方法

1.2.1 骨髓采集方法 11例患者或其家属同意,并签署手术协议书和干细胞治疗知情同意书。在手术室严格无菌条件下行骨髓穿刺术。在局部麻醉下,取双侧

作者单位:1.济南长城医院干细胞中心,山东济南市250100;2.山东大学齐鲁医院脐血库,山东济南市250012。作者简介:崔贵祥(1963-),男,山东郓城县人,副主任医师,主要研究方向:神经疾病的临床与康复。

髓骨上缘为穿刺点,每侧 4~6 个点,每点抽取骨髓 20~30 ml,共采集骨髓 222~350 ml。术中监测患者血压等生命体征变化,术后在监护病房观察 24 h。

1.2.2 细胞的分离、提取和保存 采集的骨髓用肝素抗凝,采集后立即送实验室,用淋巴细胞分离液分离单核细胞(MNCs),白细胞计数方法进行细胞计数,流式细胞仪检测 CD<sub>34</sub><sup>+</sup> 细胞,用程控降温仪进行降温处理后,-196℃液氮保存。所有标本在注射前均经过培养和细胞学鉴定,除外感染、恶性病变等情况。

1.2.3 治疗方法和评价 提取的 MNCs 悬液约 4~10 ml(细胞数量见表 2)于次日复温后,经静脉途径和/或蛛网膜下腔内一次性注射,或对部分 MNCs 进行保存,分别间隔 1 个月进行第 2、3 次注射。分离后剩余的血液[含有核细胞(NC),细胞数量见表 2]立即经静脉回输给患者。同时给予丹参注射液 20 ml 静脉滴

注,治疗 10 d。干细胞治疗前和治疗后 1 d、2 d、3 d、4 d、5 d、7 d、14 d、1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月对患者神经功能及不良反应分别进行评价。脊髓损伤患者评价感觉、运动功能和 ADL 评分,脑外伤患者进行 Fugl-Meyer 评分和 ADL 评分。

2 结果

11 例患者行 MSCs 治疗的临床效果及不良反应见表 2。神经功能评定结果:脊髓伤病 6 例,治疗前和治疗后 3 个月时平均感觉评分分别为(97.17±21.78)和(106.0±24.56)(*P*>0.05),运动评分为(38.83±10.21)和(39.83±12.87)(*P*>0.05),ADL 评分为(54.4±8.65)和(78.0±9.22)(*P*<0.05)。脑外伤 3 例,治疗前和治疗后 3 个月时平均 ADL 评分为 12.9 和 65.8,Fugl-Meyer 评分为 34.6 和 67.7。

表 1 进行 MSCs 治疗患者的临床资料及治疗方法

编号	性别	年龄	病情简介	骨髓量 (ml)	注射细胞数量及注射途径
1	男	41	脊髓损伤 2 个月,C <sub>5-7</sub> 椎体骨折,ASIA 分级 A 级,感觉平面 C <sub>7</sub> ,运动平面 C <sub>8</sub> 。	300	MNC 8.2×10 <sup>7</sup> 静脉推注,NC 33.44×10 <sup>8</sup> 静脉滴注。
2	男	38	脊髓损伤 5 年,ASIA 分级 A 级,感觉平面 L <sub>1</sub> ,运动平面 T <sub>1</sub> 。	295	MNC:第 1 次 4.0×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;第 2 次 1.8×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;第 3 次 1.63×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC:19.5×10 <sup>8</sup> 于第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
3	女	50	脊髓损伤 1 月,ASIA 分级 A 级,感觉平面 T <sub>10</sub> ,运动平面 T <sub>1</sub> 。	315	MNC 5.0×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC 18.76×10 <sup>8</sup> 蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
4	女	23	脊髓栓系综合征,骶椎隐裂,皮下和终丝脂肪瘤术后。	320	MNC:第 1 次 8.8×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 1.4×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 3 次 1.18×10 <sup>7</sup> 静脉推注;NC 22.2×10 <sup>8</sup> (CD <sub>34</sub> <sup>+</sup> 细胞占 8.53%) 于第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
5	男	42	脊髓损伤 3 年,C <sub>5-6</sub> 椎体骨折,ASIA 分级 A 级,感觉平面 C <sub>6</sub> ,运动平面 C <sub>7</sub> 。	306	MNC:第 1 次 6.5×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 3.2×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 3 次 3.17×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC 44.72×10 <sup>8</sup> 第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
6	男	18	脊髓损伤 2 月,ASIA 分级 A 级,感觉平面 T <sub>8</sub> ,运动平面 T <sub>1</sub> 。	350	MNC:第 1 次 12.9×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 5.8×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 3 次 4.5×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC 70.4×10 <sup>8</sup> 第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
7	男	53	脑挫裂伤,颅内血肿 7 个月。	280	MNC:第 1 次 5.5×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 3.2×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 3 次 2.35×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC:19.5×10 <sup>8</sup> 第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
8	男	35	脑挫裂伤,硬膜外血肿四肢瘫 13 个月。	222	MNC:第 1 次 1.6×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 6.4×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,NC:20.7×10 <sup>8</sup> 第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。
9	女	29	脑挫裂伤 8 个月,持续植物状态(PVS=5 分)。	320	MNC 8.3×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,1.2×10 <sup>7</sup> 右颈动脉注射,余 0.85×10 <sup>7</sup> 经静脉推注;NC 37.8×10 <sup>8</sup> 静脉滴注。
10	男	48	Parkinsons 病 2 年。	250	MNC 2.0×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,NC 16.5×10 <sup>8</sup> 同时静脉滴注。
11	女	61	多发性硬化 8 个月。	300	MNC:第 1 次 2.6×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 2 次 2.27×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射,第 3 次 1.50×10 <sup>7</sup> 蛛网膜下腔内注射;NC 11.0×10 <sup>8</sup> 第 1 次蛛网膜下腔内注射时静脉滴注。

注:两次注射间隔时间为 1 个月。

表 2 患者行 MSCs 治疗的临床效果及不良反应

编号	临床治疗效果	不良反应
1	注射后 2 周双下肢肌张力减低,疼痛减轻;1 个月运动平面由 C <sub>8</sub> 下降至 L <sub>2</sub> 。	无不良反应。
2	注射后第 2 天,感觉平面下降 1 个节段,第 4 天又下降 1 个节段。治疗后排尿功能改善。	无不良反应。
3	观察 1 周出院,病情无变化;5 个月后随访,感觉平面已降至 T <sub>12</sub> ,形成自主膀胱。运动功能无改善。	有发热(37.5℃),第 2 天消失。
4	观察 3 个月,病情无变化。	无不良反应。
5	注射后 2 周时运动功能改善;观察 3 个月运动功能持续改善。	椎管注射后 6 h 出现发热(38.3℃)、头痛,第 2 天消失。
6	第 2 次注射后第 3 天双下肢麻木减轻,第 4 天感觉平面降至 T <sub>11-12</sub> ;第 3 次注射后 2 周,双下肢肌力由 0 级提高为 1 级,形成反射性膀胱。	第 1 次注射后发热(37.3℃),第 2、3 次注射后无不良反应。
7	第 1 次注射后 2 周腰背肌肌力由 3 级增至 4 级,第 20 天在 2 人扶持下行走;第 2 次注射后 8 d 可扶拐行走。	无不良反应。
8	第 1 次注射后 1 周运动功能有改善,但认知功能无改善,第 2 次注射后 1 d 出院,2 个月后随访,运动和认知功能均有改善。	第 1 次注射后发热(37.6℃),第 2 次注射后无不良反应。
9	注射后第 3 天右眼视力好转,瞬目反射出现,痛觉刺激较前敏感,对刺激性气味有躲避;1 周后 PVS 评分由 5 分提高到 8 分;随访 4 个月,病情稳定,PVS 评分 8 分。	第 2 天发热(38.8℃),无恶心、呕吐,第 5 天出现抽搐发作 1 次。
10	1 周后震颤减轻;3 个月后肌张力明显降低,美多巴 1/4 片,3 次/d 维持。	注射时感双下肢麻木;注射后发热(37.7℃)、头痛、Kernig 征(+),2 d 后消失。
11	第 1 次注射后第 6 天胸部束带感明显减轻,第 10 天消失,第 14 天双下肢肌力由 2 级升高为 3 级;第 2、3 次注射后病情无变化。	第 1 次注射后无不良反应,第 2、3 次注射后发热(37.3℃~38.3℃),伴头痛、腹胀,第 2 天消失。

3 讨论

MSCs 是目前备受关注的一类具有多向分化潜能的组织干细胞,来源于中胚层,在一定诱导条件下可以向成骨细胞、成软骨细胞、成肌细胞、肌腱细胞、脂肪细胞以及基质细胞等中胚层细胞分化;MSCs 还可以向外胚层的神经细胞分化。大量动物实验已证实, MSCs 经各种途径移植后均可到达病损部位,并分化成神经干细胞、成熟神经元和胶质细胞,能安全 and 有效地改善中枢神经损伤后的功能恢复<sup>[1-4]</sup>。神经系统干细胞移植的途径包括脑实质内移植、血液内移植和脑脊液内移植。本组资料采用蛛网膜下腔内移植或静脉内移植方法对脊髓损伤、脑外伤、Parkinson's 病和多发性硬化等疾病的临床疗效和不良反应进行了初步观察,取得了一定的临床效果。

本组脊髓伤病患者 6 例,除 1 例脊髓栓系综合征合并脂肪瘤术后随访 2 月无效外,其余 5 例均有不同程度的感觉和运动功能改善:感觉和运动平面下降,下肢肌力升高、肌张力降低,感觉和运动功能评分均有提高,但统计学分析无显著性差异;患者 ADL 评分、排尿功能均有改善。症状和体征改善最早出现在治疗后 2 d,多数患者在治疗后 2 周有明显改善。脑挫裂伤患者 3 例,1 例于 3 个月后能扶杖行走,1 例持续植物状态患者在治疗后 PVS 评分由 5 分提高到 8 分。这些资料均提示, MSCs 治疗脊髓损伤和脑挫裂伤具有一定的临床效果。但由于观察和随访时间较短,其远期疗效还有待于进一步观察。

我们还采用 MSCs 移植治疗 Parkinson's 病和多发性硬化各 1 例, Parkinson's 病患者治疗后 1 周震颤减轻,3 个月后肌张力明显降低,美多巴剂量减少;治疗多发性硬化 1 例,运动功能明显改善;提示该疗法治疗 PD 和 MS 可望取得较好疗效,但还需要大样本前瞻性

对照研究进一步证实。

由于早期 MSCs 移植后并不能分化为神经细胞,轴突亦不能在短时间内生长,因此患者早期症状的改善可能不是缺损神经组织的替代。大量基础研究显示,脑损伤后给予 MSCs 移植治疗, MSCs 可分泌多种神经生长因子,并可促进中枢神经系统神经生长因子的分泌,这些神经生长因子包括脑源性神经生长因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)以及胰岛素样生长因子(IGF-1)等,并且表达 VEGF 受体(VEGFR)和 IGF-1 受体(IGF-1R)等<sup>[1-4]</sup>。MSCs 局部移植后在脑内的迁移及经静脉灌注后优先聚集在受损脑区是发挥治疗作用的必要条件。有研究发现,单核细胞趋化因子(MCP-1)水平在大脑中动脉线栓后的缺血脑组织中升高,提示 MCP-1 有助于 MSC 向缺血脑组织迁移。用 MSCs 治疗卒中后大鼠神经功能改善的作用机制可能是多方面的。首先, MSCs 移植后向病变部位的组织渗透融合,一些移植的 MSC 在新的环境下表达神经细胞表型,替代损伤细胞,重建神经环路,从而达到恢复神经功能的目的;其次, MSCs 可产生一些细胞因子,它们对神经功能的恢复可能发挥积极作用;再次, MSCs 也含有儿茶酚胺并可释放特异性神经递质及神经营养因子,如 NGF、BDNF 等神经营养因子和神经递质的释放可促进神经损伤的修复;最后,脑梗死后在缺血区内有新生血管生成,并且血管生成与提高神经恢复有关。实验证明,具有多分化潜能的 MSCs 可增殖并增补内皮祖细胞(EPC),而 EPC 可直接参与神经血管的形成及损伤修复过程。Hess 等的研究也显示了 MSCs 可促进卒中后宿主神经组织血管生成,并证明是通过增加内源性 VEGF 和 VEGFR2 水平而发挥作用的。Neuhuber 等认为,人类 MSCs 所产

生的因子对于介导轴索生长以及脊髓损伤后的功能恢复至关重要<sup>[5]</sup>。在治疗的不同阶段,移植的细胞也同样发挥着不同的作用。在早期阶段,功能改善可能主要与细胞产生的营养因子有关;而在晚期阶段,则可能主要是由于移植的细胞替代变性的宿主细胞<sup>[6]</sup>。

Ankeny 等利用脊髓损伤的大鼠动物模型进行 MSCs 移植研究,结果发现,移植 MSCs 后大鼠后腿空中蹬腿动作以及步态循环控制能力恢复,但在地面上的活动能力未恢复;形态学检查发现, MSCs 移植物充满病变的腔隙,并伴随有宿主组织和白质(髓鞘)的保留,证明具有神经保护作用;由 MSCs 移植物形成的组织与没有进行 MSC 移植者相比,能更有效地促进轴索生长;另外, MSCs 中的大部分神经纤维生长方向与脊髓的长轴索平行,提示其可直接纵向生长<sup>[7]</sup>。

还有作者利用成年 Lewis 鼠脊髓损伤动物模型进行 MSCs 移植研究。MSCs 取自这些鼠的股骨,利用含绿色荧光蛋白基因的 ANOVA 病毒(Adv-GFP)标记 MSCs, T<sub>9-10</sub> 脊髓损伤后第 3、5、7 d 通过尾部腰椎穿刺将 MSCs 注入其蛛网膜下腔,注射后 7、14、28 d 处死动物,取脊髓进行冰冻切片、染色和免疫吸附。结果发现,在细胞核和细胞体中 Adv-GFP 标记的 MSCs 均可显示强的绿色荧光,在接受注射的脊髓表面可观察到绿色荧光细胞,证明其为真正的 GFP 阳性细胞。聚集在病灶周围 10 mm 范围内的 GFP 阳性细胞数目明显多于对照组;在血管周围腔隙的深部也可观察到 GFP 阳性细胞,而且这些细胞部分已整合到脊髓壁中;抗 Nestin 免疫染色证明,部分 GFP 阳性细胞分化成为神经干细胞和成熟神经元或胶质细胞。作者认为,通过蛛网膜下腔内注射进行蛛网膜下腔移植的 MSCs 可到达受损伤的胸部脊髓组织。损伤部位 MSCs 的聚集率明显高于脊髓的其他部位,并且可通过血管周围腔隙进入脊髓深部,部分 MSCs 可分化为 Nestin 阳性细胞、不成熟神经元或胶质细胞<sup>[4]</sup>。

Mahmood 等给脑外伤后的 Wistar 大鼠尾静脉注射 MSCs。采用 ELISA 方法测定神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)和碱性成纤维生长因子(bFGF)。注射后 Rotarod 运动试验(Rotarod motor test)和改良的神经功能缺损评分(modified neurological severity scores)明显改善,定量分析显示 NGF、BDNF 表达较对照组显著升高。运动功能改善与生长因子表达增加有关<sup>[8]</sup>。

动物实验表明, MSCs 移植治疗 Parkinson's 病在理论上是可行的。侯玲玲等将体外扩增并转染增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的人 MSCs 注入 PD 大鼠脑内纹状体,结果,人

MSCs 在大鼠脑内可存活较长时间(10 周以上);随着时间的延长, MSCs 迁移范围扩大,分布于纹状体、胼胝体、皮质以及脑内血管壁;免疫组化法检测证实, MSCs 在大鼠脑内表达人神经丝蛋白(neurofilament, NF)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)以及胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acid protein, GFAP);PD 大鼠的异常行为有所缓解<sup>[9]</sup>。尽管我们仅有 1 例 Parkinson's 病患者进行了 MSCs 移植治疗,但效果明显。

MSCs 移植常见的不良反应包括发热(7/11 例),多数为低热,伴有头痛(2 例)、腹胀(1 例);1 例于蛛网膜下腔内注射时出现双下肢麻木,注射后出现脑膜刺激征(颈部抵抗、Kernig 征阳性)。这些不良反应多在 2 d 内自行消失,严重者需给予相应处理。不良反应的发生可能与单核细胞、粒细胞等释放内源性致热源有关,蛛网膜下腔内注射引起脑膜反应则可能是头痛和脑膜刺激征的原因。

综上所述, MSCs 移植治疗神经系统疾病在临床上的应用仍处于起步阶段,其作用机制并不十分明确,移植的途径以及取得显著的治疗效果所需的剂量还需要大样本的研究进一步确认,其远期疗效和安全性需进一步观察和随访。本组资料虽然显示近期有效,安全性较好,但是由于样本较小,观察和随访时间较短,其远期疗效和安全性还需进一步观察。

#### [参考文献]

- [1] Dezaawa M, Kanno H, Hoshino M, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation[J]. J Clin Invest, 2004, 113(12): 1701 - 1710.
- [2] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. J Neurol Sci, 2001, 189(1-2): 49 - 57.
- [3] Zhang J, Li Y, Chopp M. Expression of insulin-like growth factor 1 and receptor in ischemic rats treated with human marrow stromal cells[J]. Brain Res, 2004, 1030(1): 19 - 27.
- [4] Satake K, Lou J, Lenke LG. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue[J]. Spine, 2004, 29(18): 1971 - 1979.
- [5] Neuhuber B, Timothy Himes B, Jakeman LB, et al. Axon growth and recovery of function supported by human bone marrow stromal cells in the injured spinal cord exhibit donor variations[J]. Brain Res, 2005, 1035(1): 73 - 85.
- [6] Borlongan CV, Tajima Y, Teojanowski JQ, et al. Transplantation of cryopreserved human embryonal carcinoma-derived neurons (NT2N cells) promotes functional recovery in ischemic rats[J]. Exp Neurol, 1998, 149(2): 310 - 321.
- [7] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats[J]. Exp Neurol, 2004, 190(1): 17 - 31.
- [8] Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(1): 33 - 39.
- [9] 侯玲玲, 郑敏, 王冬梅, 等. 人骨髓间充质干细胞在成年大鼠脑内的迁移及分化[J]. 生理学报, 2003, 55(2): 153 - 159.

(收稿日期: 2005-11-04 修回日期: 2006-2-13)