

骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤的研究进展

王邴¹, 王倩², 张晓明²

(1. 浙江医学高等专科学校, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310058)

【摘要】 骨髓间充质干细胞以其良好的增殖和多向分化能力, 取材方便, 易于分离培养和自体移植无免疫源性等特征而成为细胞移植治疗脊髓损伤研究的重点之一。目前已证实蛛网膜下腔注射是最理想的骨髓间充质干细胞治疗途径。早期临床应用骨髓间充质干细胞移植是安全的, 对脊髓损伤的修复作用是肯定的, 其作用机制可能与骨髓间充质干细胞的替代作用、神经营养作用、抑制免疫反应及促进轴突再生等有关。

【关键词】 骨髓间充质干细胞; 脊髓损伤; 干细胞移植

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2014.05.021

Progress on bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for spinal cord injury WANG Li, WANG Qian, and ZHANG Xiao-ming*. *Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT Bone marrow mesenchymal cells (BMSCs) are regarded as donor cells in cell transplantation therapies for spinal cord injury (SCI) for they have the ability of favourable proliferation and multi-directional differentiation, and are easily isolated and cultured and have less immunological reaction. It has been confirmed that subarachnoid space injection is the most ideal delivery technique of BMSCs. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation is safe and its reconditioning role is certain for SCI in early clinical application. The mechanism of BMSCs promoting functional recovery after SCI is probably concerned with vicarious function, nerve trophism, immunosuppression and promoting axonal regeneration by BMSCs.

KEYWORDS Bone marrow mesenchymal stem cells; Spinal cord injuries; Stem cell transplantation

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(5):437-440 www.zggszz.com

随着现代交通、建筑业的发展, 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的发病率逐年增加。由于其高致残率, 给家庭和社会造成沉重的负担, 传统的治疗主要依靠药物和外科手术, 虽然可在一定程度上缓解, 但疗效有限, 多局限在病症的缓解, 无法从根本上解决病患的问题, 因此其治疗至今仍然是一个世界性难题^[1]。近年来随着组织工程技术的飞速发展, 为脊髓损伤的再生与修复提供了新的思路和方法。干细胞移植治疗脊髓损伤, 使损伤轴突再生、突触重建和恢复脊髓部分功能成为可能, 而间充质干细胞, 特别是骨髓来源的间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)除了具有干细胞的一般特性外, 相比其他类型的干细胞, 还具有取材方便、不涉及伦理问题、易于外源基因转染及稳定表达、免疫原性弱、可进行自体移植、尚未发现致瘤性等诸多优点, 在医学上被认为是一种细胞替代治疗及基因治疗的理想靶细胞, 尤其是在神经系统损伤修复领域, 有着良好的应用前景^[2]。

1 骨髓间充质干细胞的生物学特性

骨髓间充质干细胞是由 Feriedenstein 等^[3]于 20 世纪 70 年代初首先报道发现的一类非造血干细胞。因该类细胞呈纺锤形, 集落方式类似成纤维细胞, 故在研究之初被称为成纤维细

胞集落形成单位或骨髓基质成纤维细胞。后来, Caplan^[4]于 1991 年把这类来源于骨髓, 具有高度的自我更新和分化潜能, 并且最终可分化为间充质细胞的细胞群, 统一命名为骨髓间充质干细胞。在不同条件下, 该类细胞不仅可被诱导成为骨细胞、肌腱细胞、骨髓基质细胞、脂肪细胞等间充质细胞, 还有可能分化成为心肌细胞、神经细胞等实质性细胞^[5]。直到今天 BMSCs 尚未发现特定的表面标志。Hassan 等^[6]研究表明成人骨髓间充质干细胞可以分化为许多谱系。它们可以表达干细胞因子、IL-1, 3, 4, 6, 7、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- α 、神经生长因子、血小板衍生生长因子等众多细胞因子受体, 并产生相应的细胞因子^[7]。

研究^[8]发现 BMSCs 体外培养或是体内移植均具有分化为神经细胞的潜能。Lee 等^[9]成功在体外培养的骨髓间充质干细胞中发现分化的不同亚型神经元和胶质细胞。Satake 等^[10]在 SCI 大鼠的腰椎处注射入带有绿色荧光标记的 BMSCs, 培养数日后, 发现大鼠的运动和神经功能得到一定程度的改善, 镜下观察到部分移植细胞转化为神经样细胞。Zurita 等^[11]的实验研究发现 BMSCs 注射到 SCI 大鼠 12 个月后, 有大量的神经组织再生, 包括神经元、星形胶质细胞等。

2 骨髓间充质干细胞在治疗 SCI 上的应用

2.1 骨髓间充质干细胞的治疗途径 目前 BMSCs 治疗 SCI 的途径较多, 主要包括损伤段直接注射移植、经静脉途径注射移植、经蛛网膜下腔途径移植等方法。损伤段直接注射移植是指将体外分离培养后的 BMSCs 连同培养液多靶点直接注射到脊髓损伤区域的周围, 证实对损伤部位有营养作用^[12]。经静

基金项目: 国家自然科学基金项目: (No. 81272158)

Fund program: Supported by National Nature Science Foundation of China (No. 81272158)

通讯作者: 张晓明 E-mail: zxm@zju.edu.cn

Corresponding author: ZHANG Xiao-ming E-mail: zxm@zju.edu.cn

脉途径将体外分离培养后的 BMSCs 注射入体内的移植方法已经在动物模型上获得成功, 实验证实经过标记的干细胞能随着血液循环通过血-脊髓屏障持续到达损伤部位^[13]。经蛛网膜下腔注入移植法也被证实是 BMSCs 移植的有效方法之一。注入蛛网膜下腔的干细胞随脑脊液可以到达损伤部位、缩小损伤范围并使神经功能得到恢复^[14]。Paul 等^[15]针对以上 3 种 BMSCs 治疗途径的有效性进行了研究, 结果表明, 静脉注射途径和经蛛网膜下腔注射途径均优于直接注射; 其中经蛛网膜下腔注射的治疗效果更优。在经蛛网膜下腔注射治疗组中, 细胞移植率达到了 4.1%, 同时受体的免疫排斥反应较小、胶质瘢痕形成较少、组织损伤的范围有明显缩小。经蛛网膜下腔注射途径是目前最理想的 BMSCs 治疗途径。此外, 学者们也在继续寻找 BMSCs 的有效治疗手段, 腺病毒载体及转基因细胞移植等新兴方法也取得了一定的进展^[16]。

2.2 骨髓间充质干细胞治疗的时期 目前大多数动物实验都着重于研究 BMSCs 在脊髓损伤急性期的疗效^[17-18]。陈少强等^[19]观察了不同时间窗通过静脉途径移植 BMSCs 在脊髓损伤大鼠内存活和迁移的影响, 发现 3 d 是最佳治疗时间。Hofstetter 等^[20]的实验研究表明 7~9 d 的疗效更好, 因为该时间段内移植, 既可避免急性期炎症因子的损伤, 又能避免胶质瘢痕对传导通路重建的阻碍。Okano 等^[21]提出的最佳时间在损伤后的 1~2 周。也有研究^[22-23]发现在脊髓损伤动物模型的慢性期, 通常是脊髓损伤发生后 6~12 周, 应用骨髓间充质干细胞治疗也取得明显的疗效。这些动物实验说明无论是脊髓损伤的急性期、亚急性期还是慢性期, 都可以应用骨髓间充质干细胞治疗。当然在脊髓损伤的急性期, 骨髓间充质干细胞起到保护和修复的机制与亚急性、慢性脊髓损伤中有很大的不同。比如在急性期, 骨髓间充质干细胞的作用以抗免疫反应、抗氧化为主; 而在亚急性期及慢性期, 骨髓间充质干细胞可以起到刺激神经元再生、胶质细胞填充、神经通路重建等作用^[24]。但在临床实验中, 有学者发现骨髓间充质干细胞移植对急性期与亚急性期的脊髓损伤治疗效果较明显, 而对慢性脊髓损伤却几乎没有治疗作用^[25-26]。以上研究表明应用骨髓间充质干细胞治疗的最佳时期是在脊髓损伤发生的早期。

2.3 骨髓间充质干细胞治疗 SCI 的临床试验观察 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤在大量动物模型实验中被证实有效^[27]。学者也在对其的临床应用进行研究, 国际上关于骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的临床 I / II 期试验已有所开展, 然而接受细胞移植治疗的脊髓损伤患者及对照组少, 随访时间短等原因而造成其报道不多。2008 年 Saito 等^[28]报道了第 1 例在脊髓损伤后 13 d 通过鞘内注射利用自体骨髓间充质干细胞治疗的病例, 该患者在术后 1 个月和 3 个月的随访中, 运动和感觉功能的评分均较术前有明显提高, 在术后 6 个月的随访中均未发现明显的不良反应。虽然在此报道中没有可供对比的参考对象, 但是骨髓间充质干细胞对急性期脊髓损伤的治疗作用已经初步显现。Karamouzian 等^[29]通过鞘内注射方法对 11 例亚急性完全脊髓损伤患者进行了自体骨髓间充质干细胞移植, 另设 20 例常规治疗组作为对照, 共随访 12~33 个月。结果显示, 两组患者术后均未出现明显的神经毒副作用, 有 45.5% 的移植患者在术后神经功能得到改善, 而仅有 15% 的对照组患者在治疗后神经功能有所改善。此项对比研究进一步证实, 自体骨髓间充质干细胞移植是一种安

全而有效治疗亚急性脊髓损伤的方法。在目前的临床研究中发现骨髓间充质干细胞移植对急性及亚急性期的脊髓损伤治疗效果较明显, 而对慢性脊髓损伤却几乎没有修复作用。Pal 等^[30]选取了 30 例脊髓损伤患者(最终随访 25 例), 并根据发病时间分为损伤 6 个月内和 6 个月以上两组, 均通过鞘内注射自体骨髓间充质干细胞, 结果表明损伤 6 个月以内治疗组生活评分有明显提高, 而损伤 6 个月以上治疗组并未获得良好的治疗效果。步星耀等^[31]选取了 91 例脊髓损伤患者, 将自体骨髓间充质干细胞经椎管内置入。随访发现 41 例患者感肢体运动功能、神经电生理皆有恢复, 32 例患者在运动、感觉和神经电生理 3 个方面出现不同程度的好转, 12 例患者的神经电生理功能得到改善, 但另 6 例患者治疗无效, 皆为完全性慢性脊髓损伤, 且损伤 5 年以上, 推测可能是后期神经纤维变性坏死, 不利于脊髓损伤的修复。这两项试验表明, 骨髓间充质干细胞移植对慢性脊髓损伤治疗无明显效果。临床应用骨髓间充质干细胞治疗的最佳时期是在脊髓损伤发生的早期, 但这也为进一步研究骨髓间充质干细胞治疗慢性脊髓损伤提供了改进的思路, 比如调整干细胞的治疗剂量、改变治疗途径等。

3 骨髓间充质干细胞治疗 SCI 的机制

虽然骨髓间充质干细胞治疗的临床应用还未普及, 但一些动物实验和临床研究分析已肯定了其在脊髓损伤治疗上的广阔前景。骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤获得功能改善的作用机制是多方面的, 其具体的机制还不十分清楚, 目前, 最被认可的机制主要是以下几点。

3.1 替代、填充作用 大量实验^[32]表明骨髓间充质细胞在移植进入损伤模型后, 可以迁移至病变坏死区域, 并在局部微环境的作用下定向分化为神经元和胶质细胞, 替代受损组织。移植的骨髓间充质干细胞可以填充囊性区, 减少脊髓空洞面积, 阻止胶质瘢痕的进一步扩大, 促进神经元轴突再生^[33]。

3.2 神经营养作用 研究表明^[34], 骨髓间充质干细胞可以直接影响调节脊髓损伤部位的微环境, 迁移至损伤处的骨髓间充质细胞可以分泌和(或)旁分泌脑源性神经营养因子、神经生长因子、血管内皮生长因子^[35-36]等多种神经保护性营养因子, 这些因子表达上调, 可以促进局部微血管再生、神经再生和重构, 从而使损伤细胞得以修复。

3.3 减轻炎症反应、抑制氧化应激 骨髓间充质干细胞能减轻损伤部位的炎症反应^[37], 有研究^[38]认为 BMSCs 可以分泌多种细胞因子, 这些因子可能有抗氧化作用, 干细胞通过自身分化或促进其他干细胞分化为内皮细胞和血管平滑肌细胞, 促进损伤部位新生血管生成, 从根本上改善损伤局部缺血缺氧状态, 使细胞线粒体功能得以恢复, 从而减轻氧化应激。

3.4 轴突再生及神经通路的重建 研究证实^[39]移植的骨髓间充质细胞在损伤局部可在一定条件下分化为神经元、少突胶质细胞以及星形胶质细胞, 使得受损的神经通路得以重建。骨髓间充质干细胞还在损伤部位表达多种与细胞粘附相关的因子, 如 Ninjurin 1 和 2、Netrin 4、Robo 1 和 Robo 4 等^[40-41]。这些因子是公认的神经修复因子, 能有效促进轴突的生长和细胞的迁移。还有研究发现骨髓间充质干细胞能降解一部分损伤微环境中抑制神经再生的因子。骨髓间充质干细胞可以分泌膜型基质金属蛋白酶-1 和 MMP-2, 这两种因子可以降低硫酸软骨素的浓度, 而硫酸软骨素是由胶质瘢痕分泌的一种

重要轴突生长抑制因子^[42]。

4 问题与展望

相比其他干细胞移植治疗 SCI, 骨髓间充质细胞由于其众多的优点而受到学术界的广泛青睐, 成为脊髓损伤治疗最具前景的干细胞来源之一。虽然其动物模型研究已相对成熟, 但在临床应用上尚处于起步阶段。目前, BMSCs 移植治疗脊髓损伤的研究还存在一些问题亟待解决: ①骨髓间充质干细胞修复脊髓损伤的机制尚未完全研究清楚。对于其如何迁移到损伤局部及促进内源性修复需要更多的解释。②骨髓间充质干细胞移植后存活率不高, 且分化为神经元的比例较低, 导致修复效果不理想, 是否有联合治疗提高疗效的选择。有研究发现 G-CSF、雪旺细胞、神经生长因子、嗅鞘细胞等能在一定程度上增强疗效^[43-44]。但是由于各种细胞的治疗机制尚不明确, 因此孰优孰劣尚待进一步证明。随着研究的不断深入, 骨髓间充质干细胞移植修复脊髓损伤将有重大的突破。

参考文献

- 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.
- Ritfeld GJ, Nannoe Tewarie RD, Vajn K, et al. Bone marrow stromal cell-mediated tissue sparing enhances functional repair after spinal cord contusion in adult rats[J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(7): 1561-1575.
- Feriedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs[J]. *Exp Hematol*, 1976, 4(5): 267-274.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641-650.
- Vawda R, Fehlings MG. Mesenchymal cells in the treatment of spinal cord injury: current & future perspectives[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2013, 8(1): 25-38.
- Hassan HT, El-Sheemy M. Adult bone marrow stem cells and their potential in medicine[J]. *J R Soc Med*, 2004, 97(10): 465-471.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- 李盛华, 郭平德, 王文晶. 中药诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(3): 233-234.
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/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(3): 233-234. Chinese with abstract in English.
- Lee J, Elkahloun 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.
- Satake K, Lou J, Lenke LG. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(18): 1971-1979.
- Zurita M, Vaquero J. Bone marrow stromal cells can achieve cure of chronic paraplegic rats: functional and morphological outcome one year after transplantation[J]. *Neuroscience Letters*, 2006, 402(1-2): 51-56.
- Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, et al. Inflammation and tumour microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells[J]. *Gene Ther*, 2008, 15(10): 730-738.
- Corti S, Locatelli F, Donadoni C, et al. Neuroectodermal and microglial differentiation of bone marrow cells in the mouse spinal cord and sensory ganglia[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(6): 721-733.
- 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.
- 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 (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(4): 328-334.
- Zhang W, Yan Q, Zeng YS, et al. Implantation of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells transfected with the neurotrophin-3 gene and pretreated with retinoic acid in completely transected spinal cord[J]. *Brain Res*, 2010, 1359: 256-271.
- Roh DH, Seo MS, Choi HS, et al. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(9): 1577-1590.
- Himes BT, Neuhuber B, Coleman C, et al. Recovery of function following grafting of human bone marrow-derived stromal cells into the injured spinal cord[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2006, 20(2): 278-296.
- 陈少强, 林建华. 不同移植时间窗对静脉移植骨髓间充质干细胞在大鼠损伤脊髓内存活和迁移的影响[J]. *解剖学杂志*, 2009, 32(2): 190-194.
Chen SQ, Lin JH. Influence of different transplantation time on the survival and migration of marrow mesenchymal stem cells in the injured spinal cord treated with intravenous administration[J]. *Jie Pou Xue Za Zhi*, 2009, 32(2): 190-194. Chinese.
- Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2199-2204.
- Okano H, Ogawa Y, Nakamura M, et al. Transplantation of neural stem cells into the spinal cord after injury[J]. *Stem Cells Dev Bio*, 2003, 14(3): 191-198.
- Vaquero J, Zurita M, Oya S, et al. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: systemic or local administration[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 398: 129-134.
- Kim JW, Ha KY, Molon JN, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for chronic spinal cord injury in rats: comparative study between intrathecal and intravenous transplantation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(17): E1065-1074.
- Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1611-1682.
- VD, SM, PM, et al. Autologous bone marrow stem cells in spinal cord injury: our experience in clinical studies, animal studies, obstacles faced and steps for future[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2010, 6(3): 177-179.
- 高德萱, 贾全章, 李东君, 等. 骨髓间充质干细胞修复损伤脊髓

- 的实验及临床应用短期随访[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(27): 5016-5020.
- Gao DX, Jia QZ, Li DJ, et al. Experimental study and short-term clinical follow-up of bone mesenchymal stem cells transplantation for repair of spinal cord injury[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2011, 15(27): 5016-5020. Chinese.
- [27] Novikova LN, Brohlin M, Kingham PJ, et al. Neuroprotective and growth-promoting effects of bone marrow stromal cells after cervical spinal cord injury in adult rats[J]. Cytotherapy, 2011, 13(7): 873-887.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Pal R, Venkataramana NK, Bansal A, et al. Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia; a pilot clinical study[J]. Cytotherapy, 2009, 11(7): 897-911.
- [31] 步星耀, 梁庆华, 李太平, 等. 自体骨髓间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): 362-364. Bu XY, Liang QH, Li TP, et al. Treatment on injured spinal cord by mesenchymal stem cells autologous transplantation and postoperative management[J]. He Nan Yi Xue Yan Jiu, 2008, 17(1): 362-364. Chinese.
- [32] Wu S, Suzuki Y, Noda T, et al. Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord[J]. J Neurosci Res, 2003, 72(3): 343.
- [33] 顾卫东, 于布为, 张富军, 等. 骨髓间充质干细胞移植促进脊髓损伤修复的机制[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(6): 550-555. Gu WD, Yu BW, Zhang FJ, et al. Mechanism of bone mesenchymal stem cells transplantation promoting recovery of injured spinal cord[J]. Zhonghua Chuang Shang Za Zhi, 2012, 28(6): 550-555. Chinese.
- [34] 吴永超, 郑启新, 谢宗平, 等. 骨髓间充质干细胞表达神经营养因子及治疗脊髓损伤的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(2): 139-141. Wu YC, Zheng QX, Xie ZP, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in bone marrow mesenchymal stem cells and therapeutic effect in spinal cord injury[J]. Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi, 2005, 22(2): 139-141. Chinese.
- [35] Chen X, Li Y, Wang L, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production[J]. Neuropathology, 2002, 22(4): 275-279.
- [36] 于德水, 吕刚, 王岩峰, 等. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤后血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(21): 4115-4118. Yu DS, Lü G, Wang YF, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on vascular endothelial growth factor expression in rats after spinal cord injury[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2008, 12(21): 4115-4118. Chinese.
- [37] Abrams MB, Dominguez C, Pernold K, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells attenuate chronic inflammation and injury-induced sensitivity to mechanical stimuli in experimental spinal cord injury[J]. Restor Neurol Neurosci, 2009, 27(4): 307-321.
- [38] 李洪秋, 王哲, 阿良, 等. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤后氧化应激的影响[J]. 脊柱外科杂志, 2010, 8(3): 157-161. Li HQ, Wang Z, A L, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on oxidative stress after spinal cord injury in rats[J]. Ji Zhu Wai Ke Za Zhi, 2010, 8(3): 157-161. Chinese.
- [39] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(4): 2199-2204.
- [40] Crigler L, Robey RC, Asawachaicharn A, et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis[J]. Exp Neurol, 2006, 198(1): 54-64.
- [41] Phinney DG, Baddoo M, Dutreil M, et al. Murine mesenchymal stem cells transplanted to the central nervous system of neonatal versus adult mice exhibit distinct engraftment kinetics and express receptors that guide neuronal cell migration[J]. Stem Cells Dev, 2006, 15(3): 437-447.
- [42] Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases[J]. Stem Cells, 2006, 24(5): 1254-1264.
- [43] Koda M, Kamada T, Hashimoto M, et al. Adenovirus vector-mediated ex vivo gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to bone marrow stromal cells promotes axonal regeneration after transplantation in completely transected adult rat spinal cord[J]. Eur Spine J, 2007, 16(12): 2206-2214.
- [44] 智晓东, 吕刚. 大鼠骨髓间充质干细胞和许旺细胞联合移植治疗脊髓损伤[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(16): 3015-3018. Zhi XD, Lü G. Cotransplantation of rat bone marrow mesenchymal stem cells and Schwann's cells for treating spinal cord injury[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2008, 12(16): 3015-3018. Chinese.

(收稿日期: 2013-07-22 本文编辑: 李宜)