

创伤性颅脑损伤后的成年神经细胞再生*★◆

赵旺淼, 郇林春, 杨新宇

Adult neural cell regeneration after traumatic brain injury

Zhao Wang-miao, Huan Lin-chun, Yang Xin-yu

Abstract

BACKGROUND: Traumatic brain injury can lead to serious neurological dysfunction. Basal research reveals that persistent endogenous neurogenesis exists in adult mammal brain, which may benefit for recovery of brain trauma.

OBJECTIVE: This article reviews some progresses of neurogenesis in the adult hippocampus, subventricular zone and cerebral cortex after traumatic brain injury to find effective measures to improve neurogenesis and restoration of neurological function.

METHODS: We searched the related articles with respect to adult neurogenesis after traumatic brain injury in Pubmed database, published from January 1998 to March 2010. The key words were "traumatic brain injury, neurogenesis, hippocampus, subventricular zone, cerebral cortex" in title/abstract field. The content of articles was related to trauma and adult neurogenesis, and the study area involves neurogenic region (hippocampus and subventricular zone) and nonneurogenic region cerebral cortex. The articles which are newly issued or published in authoritative magazines were selected. In total 213 articles were included in initial search and 33 articles were selected to review according to inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Neurogenesis existed in the adult nervous system. Moderate brain trauma could stimulate neurogenesis of hippocampus and subventricular zone, and neurogenesis contributed to restoration of hippocampal function. Some exogenous factors which can promote neurogenesis can also improve neurological function. Resting neural progenitor cells exist in the cerebral cortex. The latent cells will re-entry the cell cycle and induce neurogenesis under certain conditions and they may benefit for the recovery of brain trauma.

Zhao WM, Huan LC, Yang XY. Adult neural cell regeneration after traumatic brain injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(23):4347-4350. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 创伤性颅脑损伤能够导致严重的神经功能障碍。相关研究表明, 成年哺乳动物脑内存在持续的内源性神经细胞再生, 这可能有助于脑损伤的修复。

目的: 综述脑损伤后成年海马、脑室下区 and 大脑皮质神经细胞再生研究的一些新进展, 以便寻找有效手段促进神经细胞再生, 修复神经功能。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库中 1998-01/2010-03 关于脑损伤后成年神经细胞再生的文章, 在标题和摘要中以 "Traumatic brain injury; Neurogenesis; Hippocampus; Subventricular zone; Cerebral cortex" 为检索词进行检索。选择的神经解剖部位为神经发生区域海马和脑室下区以及非神经发生区域大脑皮质, 文章内容与创伤和成年神经细胞再生相关, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志文章。初检得到 213 篇文献, 根据纳入标准选择 31 篇文章进行综述。

结果与结论: 成年个体神经系统存在神经细胞再生, 适度的创伤能够刺激海马和脑室下区的神经细胞再生, 神经细胞再生有助于海马神经功能的修复, 一些促进神经细胞再生的外界因素能够改善神经功能。大脑皮质中可能存在处于静息状态的神经前体细胞, 在一定条件下, 它们可能会再次进入细胞周期从而诱发神经细胞再生, 可能对于脑损伤修复有潜在意义。

关键词: 创伤性颅脑损伤; 神经细胞再生; 海马; 脑室下区; 大脑皮质

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.23.037

赵旺淼, 郇林春, 杨新宇. 创伤性颅脑损伤后的成年神经细胞再生[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(23):4347-4350. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

每年, 创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)导致大量患者神经功能障碍, 表现为运动、感觉、认知等方面的缺陷。基础研究表明, 成年哺乳动物脑组织中至少两个部位存在持续的神经细胞再生, 即海马齿状回颗粒细胞下层(subgranular zone, SGZ)和脑室下区(subventricular zone, SVZ)。现已通过尸检和活体核磁共振扫描证实持续的神经细胞再生同样存在于成年人类的脑组织中^[1-2]。这

些研究让人们看到了内源性神经细胞再生对于脑损伤修复的希望。文章回顾了关于脑损伤后成年神经细胞再生的相关研究, 分别讨论脑损伤后海马、脑室下区 and 大脑皮质的神经细胞再生情况以及一些外来因素对于脑损伤修复的意义。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者在 2010-03 进行检索。检索数据库: PubMed 数据库, 网址 <http://www.ncbi.nlm.gov/PubMed>。英文资料的

Department of Neurosurgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Nerve Injury Variation and Regeneration, Tianjin Neurology Institute, Tianjin 300052, China

Zhao Wang-miao★, Studying for master's degree, Department of Neurosurgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Nerve Injury Variation and Regeneration, Tianjin Neurology Institute, Tianjin 300052, China
miaomiao_218@163.com

Correspondence to: Yang Xin-yu, Doctor, Professor, Master's supervisor, Department of Neurosurgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Nerve Injury Variation and Regeneration, Tianjin Neurology Institute, Tianjin 300052, China
paperxyyang@gmail.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30973090; the Natural Science Foundation of Tianjin City, No. 09JCZDJC17200*

Received:2010-04-03
Accepted:2010-04-30

天津医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所天津市神经损伤变异与再生重点实验室, 天津市 300052

赵旺淼★, 男, 1981年生, 河北省衡水市人, 汉族, 天津医科大学在读硕士, 主要从事脑损伤和脑血管病外科治疗方面的研究。
miaomiao_218@163.com

通讯作者: 杨新宇, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 天津医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所, 天津市神经损伤变异与再生重点实验室, 天津市 300052
paperxyyang@gmail.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225(2010)23-04347-04

收稿日期: 2010-04-03
修回日期: 2010-04-30
(20100403005/D-Q)

检索时间范围为 1998/2010。英文检索词为“Traumatic brain injury, Neurogenesis, Hippocampus, Subventricular zone, Cerebral cortex”。

1.2 入选标准

纳入标准: ①成年神经细胞再生研究的最新进展。②创伤性颅脑损伤后神经细胞再生的相关研究。③动物实验及临床应用。

排除标准: ①与此文目的无关。②较陈旧的文献。③重复同类研究。

1.3 质量评估 基础研究和动物实验研究原著 160 篇, 综述 42 篇, 临床研究 11 篇。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 初检得到 213 篇英文文献。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关 146 篇, 内容重复性的研究 34 篇, 共保存 33 篇英文文献做进一步分析。文献[1-2]介绍了成年神经细胞再生研究的新进展, 文献[3-16]讨论了脑损伤后海马神经细胞再生的状况和外界因素对神经细胞再生及神经功能修复的影响。文献[17-24]研究了脑损伤后脑室下区神经细胞再生的状况。文献[25-30]论述了近年来对大脑皮质神经细胞再生研究的认识。文献[31-33]介绍了神经细胞再生研究的意义以及有待解决的问题。

2.2 结果描述

2.2.1 TBI 后海马组织的神经细胞再生 脑损伤后, 海马组织的神经细胞较其他部位的神经细胞更易受到损伤而发生变性、坏死。在弥漫性脑损伤的病例中, 海马神经细胞极易受到损伤, 在局灶性脑损伤的急性期, 海马神经细胞最早表现出变性及凋亡的特征。然而, 海马也是诸多结构中比较特殊的一个, 成年之后的海马仍然具备神经细胞再生能力, 它能够通过新生神经细胞对损伤进行修复, 表现为神经功能的改善^[3-4]。

通过对啮齿类动物的研究发现, 在 SGZ 存在着持续的成年神经细胞再生, 新生神经细胞在逐渐成熟的过程中, 由 SGZ 向颗粒细胞层移行一段距离, 向分子层发出树突的同时向海马 CA3 区发出轴突, 实现了与海马结构的功能整合并逐渐表现出成熟神经细胞的电生理特性。TBI 后, 与正常情况相似, 新生神经细胞同样能够与周围组织建立解剖和功能联系^[5]。

创伤能够引起海马结构微环境的改变, 从

而使该神经起源区域的成年神经细胞再生状态发生变化。通过创伤动物模型, Sun 等^[6]发现, 成年大鼠脑损伤后 2 d, 齿状回 SGZ 新生细胞数量是对照组的 3 倍。Gao 等^[7]通过 Nestin-GFP [Nestin 为神经前体细胞的标记物之一; 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP)] 标记的转基因小鼠发现, 适度的创伤能够促进海马结构中处于静止期的神经前体细胞进入细胞周期并增殖分化为神经细胞。以上研究提示创伤对于海马神经细胞增殖是一个促进信号, 产生更多的细胞以修复创伤造成的损害。

创伤能够促进海马神经细胞增殖, 这些增殖的细胞能够在一定程度上修复海马相关的空间学习和记忆功能。Sun 等^[8]给予成年大鼠适度的液压打击脑损伤, 在随后的 60 d 内通过 Morris 水迷宫检测海马功能, 他们发现随着时间的推移海马功能逐渐恢复, 在 56~60 d 检测时间点, 创伤组与对照组水迷宫成绩未表现出统计学差异; 相反, 通过电离辐射或给予抗有丝分裂药物抑制神经细胞再生将伴随着海马相关的空间学习和记忆功能的下降^[9-10], 说明了内源性神经细胞再生对于海马功能的重要作用。内源性神经细胞再生有助于海马结构和功能的恢复, 促进其再生能力可能是一种治疗脑损伤的潜在方法。Sun 等^[11]向创伤大鼠脑室内注射碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblastic growth factor, bFGF) 以增强神经发生部位的神经细胞再生, 治疗组较对照组表现出明显好转的海马功能状况。Xiong 等^[12]将重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 通过腹腔注射到控制皮质打击 (controlled cortical impact, CCI) 脑损伤小鼠体内, rhEPO 能够明显降低海马齿状回细胞凋亡, 促进神经细胞再生, 改善学习和记忆能力。他汀类药物能够上调创伤后 DG 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平, 抑制炎症反应, 改善脑血流动力学, 间接地促进新生神经细胞的增殖和分化, 提高神经功能的修复状况^[13-14]。另外, 良好的生存环境 (enriched environment) 和主动的功能锻炼能够从不同方面促进神经细胞再生从而改善神经功能的修复状况, 前者能够提高新生细胞的存活率, 后者能够促进神经细胞的增殖, 有更多的新生细胞能够转化为神经细胞^[15]。

以上的研究对于临床治疗有一定的借鉴意义, 如果各种神经营养因子能够有效的到达损伤部位, 同时为患者创造良好的康复环境以及早期主动进行功能锻炼对于患者的康复可能具有积极意义。但是, 以上外界因素对于脑组织具有独立于促神经细胞再生之外多种生理作用, 其作用机制尚未完全明确。因此, 不能把这些因素的神经功能修复作用单纯归纳为其促进神经细胞再生的结果, 详细的机制还有待进一步阐明。

2.2.2 TBI后SVZ的神经细胞再生 SVZ位于侧脑室侧壁下方, 是成年哺乳动物脑内最大的神经发生区域。小鼠双侧SVZ每天约产生30 000个细胞, 正常生理状态下, 啮齿类动物SVZ产生的神经前体细胞经由RMS(Rostral Migratory Stream)迁移链向嗅球迁移, 这些细胞在到达嗅球后离开细胞迁移链并逐渐分化为颗粒细胞和球旁细胞^[16]。Sanai等^[17]描述了位于成年人脑SVZ的一条星形细胞条带, 该条带的细胞能够在脑内增殖并在体外表现出多能干细胞特性。Curtis等^[18]报道在人类脑侧脑室的扩展区域发现了类似啮齿类动物的细胞迁移链, 然而人们对于研究结果依然存在争议。

与海马类似, 适度的创伤也能够促进SVZ神经前体细胞的增殖。Ramaswamy等^[19]利用CCI模型对小鼠进行研究, 发现, 伤后3d创伤组SVZ新生细胞数量是对照组的2倍。Sun等^[11]对大鼠进行研究, 发现, 伤后7d创伤组SVZ新生细胞较对照组显著增多, 表现出明显的统计学差异。同样, 一些促有丝分裂因子和神经营养因子也可以促进创伤后SVZ的神经细胞再生, 通过向创伤大鼠脑室内注射bFGF发现, 伤后1周治疗组的SVZ较对照组表现出明显增强的神经细胞再生。主动的功能锻炼同样能够促进SVZ的神经细胞再生^[20]。然而由于缺乏对嗅球功能评价的理想指标, 神经细胞再生对于嗅球功能的影响尚处于探索阶段。有证据表明, 嗅球部位持续的神经细胞再生与嗅觉记忆和气味的辨别有关^[21], 然而Imayoshi等^[22]通过他莫昔芬(Tamoxifen)诱导去除转基因小鼠成年新生的神经细胞, 发现SVZ神经细胞再生对于嗅球结构维持和组织更新起到必要作用, 切断SVZ的神经细胞再生会造成嗅球萎缩, 小鼠却并未表现出嗅球相关学习和行为能力的下降, 对该方面的研究仍有待于进一步深入。

值得注意的是, 脑损伤后SVZ神经前体细胞的迁移方向会发生改变。Ramaswamy等^[19]通过惰性乳胶微粒联合BrdU(Bromodeoxyuridine, 5-溴脱氧尿核苷, 胸腺嘧啶类似物)的方法标记小鼠SVZ的新生细胞, 并利用Doublecortin(一种未成熟神经细胞标记物)来定性新生细胞中的神经细胞。脑损伤后3d, 在创伤皮质周围、胼胝体和创伤灶解剖相关的皮质下区发现了新生的SVZ神经细胞。以上研究提示, SVZ的神经细胞再生可能对非神经发生区域的脑损伤修复起到重要作用。目

前, 对于脑损伤后SVZ迁移细胞的定性尚存在争议, 这些迁移细胞能否长期存活并与周围脑组织建立突触联系进而在解剖和功能上修复脑损伤依然需要进一步研究。

2.2.3 TBI后大脑皮质的神经细胞再生 1999年, Gould等^[23]报道, 正常生理状态下灵长类动物短尾猿的大脑皮质存在神经细胞再生。然而, Kornack等^[26]通过更精确的实验从不同角度否认了这个观点。迄今为止, 尚未发现正常生理状态下灵长类动物大脑皮质存在神经细胞再生。

虽然有研究在哺乳动物创伤后的大脑皮质发现了神经前体细胞, 但是由于脑损伤引起的病理变化使SVZ的神经前体细胞迁移发生改变, 所以这些新生细胞很可能来自SVZ。然而也有人认为, 大脑皮质中可能存在处于静息状态的神经前体细胞, 在一定条件下, 它们可能会再次进入细胞周期从而诱发神经细胞再生。Itoh等^[25]将大鼠创伤的大脑皮质组织分离并进行培养, 发现该组织中存在能够向神经细胞和胶质细胞分化的前体细胞。Nakagomi等^[26]亦通过小鼠脑缺血模型发现, nestin(一种神经前体细胞标记物)阳性细胞仅出现在缺血皮质内, 该细胞经体外培养能够自我更新并向包括神经细胞在内的多个方向分化, 他们并没有发现SVZ神经前体细胞向大脑皮质迁移的明确证据。以上研究提示, 脑损伤可能激活了大脑皮质内静息状态的神经前体细胞, 从而诱发了皮质神经细胞再生。

目前, 对于人类大脑皮质创伤后神经细胞再生的研究主要限于手术切除组织的体外培养。Richardson等^[27]收集了成年外伤患者手术切除的大脑皮质组织, 分离出神经前体细胞并在体外培养扩增出具备神经细胞表型的细胞集落。Jiao等^[28]认为神经细胞发生区域的胶质细胞能够为神经前体细胞增殖提供理想的微环境, 他们将该区域的胶质细胞植入小鼠脑内并诱导出非神经发生区域的神经细胞再生。以上研究提示成年哺乳动物包括人类大脑皮质中可能存在处于静息状态的神经前体细胞, 在脑损伤等条件下, 这些细胞会再次进入细胞周期而诱发神经细胞再生。然而, 具体的分子机制仍不明确, 如何诱导这些细胞进入细胞周期从而修复脑损伤依然需要进一步探索。

3 神经细胞再生对于脑损伤修复的展望

随着对神经系统认识的不断加深, 人们早已打破了成年神经细胞不可再生的教条, 除了SGZ和SVZ这两个经典的神经发生区域, 哺乳动物的大脑皮质中可能存在静息的神经前体细胞, Dromard等^[29]从成人脊髓内成功分离出神经前体细胞并在体外培养条件下增殖、分化为神经细胞和胶质细胞, Pardal等^[30]报道了在成年哺乳

动物颈动脉体存在神经细胞再生, 从而在周围神经系统也找到了神经细胞再生的证据。这些研究给临床工作者带来了神经细胞再生对于神经系统损伤修复的希望。然而, 大量的研究依然建立在动物实验和细胞体外培养的基础上, 对于脑损伤的神经营养治疗还不能被认为是具有明确意义的治疗方法。在乐观的看待神经细胞再生对于脑损伤修复作用的同时, 必须看到它的不良反应。外伤后癫痫是 TBI 后的常见并发症之一, 有研究认为异常的神细胞再生诱发了癫痫灶的形成^[31]。一些促有丝分裂药物能够促进神经细胞再生, 然而促有丝分裂作用是否会诱发肿瘤的形成有待进一步研究。关于成年神经再生的研究刚刚起步, 还有大量的工作等待完成。

4 参考文献

- [1] Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-1317.
- [2] Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*. 2007;318(5852):980-985.
- [3] Taupin P. Adult neurogenesis and neuroplasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2006; 24(1):9-15.
- [4] Gao X, Deng-Bryant Y, Cho W, et al. Selective death of newborn neurons in hippocampal dentate gyrus following moderate experimental traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2008; 86(10): 2258-2270.
- [5] Emery DL, Fulp CT, Saatman KE, et al. Newly born granule cells in the dentate gyrus rapidly extend axons into the hippocampal CA3 region following experimental brain injury. *J Neurotrauma*. 2005;22(9):978-988.
- [6] Sun D, Colello RJ, Daugherty WP, et al. Cell proliferation and neuronal differentiation in the dentate gyrus in juvenile and adult rats following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2005; 22(1): 95-105.
- [7] Gao X, Enikolopov G, Chen J. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus. *Exp Neurol*. 2009;219(2):516-523.
- [8] Sun D, McGinn MJ, Zhou Z, et al. Anatomical integration of newly generated dentate granule neurons following traumatic brain injury in adult rats and its association to cognitive recovery. *Exp Neurol*. 2007;04(1):264-272.
- [9] Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res*. 2003;63(14):4021-4027.
- [10] Kempermann G, Gage FH, et al. Genetic determinants of adult hippocampal neurogenesis correlate with acquisition, but not probe trial performance, in the water maze task. *Eur. J. Neurosci*. 2002;16(1):129-136.
- [11] Sun D, Bullock MR, McGinn MJ, et al. Basic fibroblast growth factor-enhanced neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2009;216(1): 56-65.
- [12] Xiong Y, Lu D, Qu C, et al. Effects of erythropoietin on reducing brain damage and improving functional outcome after traumatic brain injury in mice. *J Neurosurg*. 2008;109(3):510-521.
- [13] Wu H, Lu D, Jiang H, et al. Simvastatin-mediated upregulation of VEGF and BDNF, activation of the PI3K/Akt pathway, and increase of neurogenesis are associated with therapeutic improvement after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(2):130-139.
- [14] Wang H, Lynch JR, Song P, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007;206(1):59-69.
- [15] Olson AK, Eadie BD, Ernst C, et al. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*. 2006;16(3):250-260.
- [16] Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev*. 2005;85(2): 523-569.
- [17] Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*. 2004;427(6976):740-744.
- [18] Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*. 2007;315(5816):1243-1249.
- [19] Ramaswamy S, Goings GE, Soderstrom KE, et al. Cellular proliferation and migration following a controlled cortical impact in the mouse. *Brain Res*. 2005;1053(1-2):38-53.
- [20] Jin J, Kang HM, Park C. Voluntary exercise enhances survival and migration of neural progenitor cells after intracerebral haemorrhage in mice. *Brain Inj*. 2010; 24(3):533-540.
- [21] Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, et al. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci*. 2002;22(7): 2679-2689.
- [22] Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci*. 2008; 11(10):1153-1161.
- [23] Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999;15286(5439):548-452.
- [24] Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science*. 2001;294(5549):2127-2130.
- [25] Itoh T, Satou T, Hashimoto S, et al. Isolation of neural stem cells from damaged rat cerebral cortex after traumatic brain injury. *Neuroreport*. 2005;16(15):1687-1691.
- [26] Nakagomi T, Taguchi A, Fujimori Y, et al. Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke cerebral cortex in mice. *Eur J Neurosci*. 2009; 29(9):1842-1852.
- [27] Richardson RM, Holloway KL, Bullock MR, et al. Isolation of neuronal progenitor cells from the adult human neocortex. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(7):773-777.
- [28] Jiao J, Chen DF. Induction of neurogenesis in nonconventional neurogenic regions of the adult central nervous system by niche astrocyte-produced signals. *Stem Cells*. 2008;26(5):1221-1230.
- [29] Dromard C, Guillon H, Rigau V, et al. Adult human spinal cord harbors neural precursor cells that generate neurons and glial cells in vitro. *J Neurosci Res*. 2008;86(9):1916-1926.
- [30] Pardal R, Ortega-Saenz P, Durañ R, et al. Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the adult mammalian carotid body. *Cell*. 2007;131(2):364-377.
- [31] Parent JM, Murphy GG. Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis. *Epilepsia*. 2008;49(5):19-25.

致谢: 作者对天津医科大学总医院神经损伤变异与修复重点实验室提供帮助的工作人员表示诚挚的谢意。

关于作者: 第一、二作者从事资料收集和成文工作, 第三作者负责审核并对文章负责。

基金资助: 国家自然科学基金资助项目(30973090): Hes1 蛋白在修复小鼠创伤性海马损伤中所起作用的研究。天津市自然科学基金资助项目(09JCZDJC17200): Hes1 蛋白促进成年神经细胞生成修复脑损伤的研究。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 不涉及伦理问题。

此问题的已知信息: 成年神经细胞再生已被认可, 主要来自经典的神经发生区域: 海马齿状回和脑室下区。脑损伤能够刺激海马和脑室下区的神经细胞再生状态发生改变。

本综述增加的新信息: 本综述叙述了成年神经细胞再生的研究进展。成年人类活体的海马内检测到神经细胞再生, 脑室下区有可能存在类似于啮齿类动物的神经前体细胞迁移链, 大脑皮质可能存在潜在的神经前体细胞。适度的脑损伤能够促进海马和脑室下区的神经细胞再生并且诱导脑室细胞细胞迁移发生转变, 神经细胞再生有助于神经功能的修复。大脑皮质可能存在神经前体细胞, 在一定条件下可能会被激活而发生神经细胞再生。

临床应用的意义: 基础研究表明, 一些神经营养因子能够促进神经细胞再生从而改善神经功能, 在良好的环境下康复以及主动的功能锻炼亦有助于神经功能的恢复。这些研究成果可能对于脑损伤后的临床康复有指导意义。