

人骨髓间充质干细胞移植老年性痴呆大鼠认知能力和海马超微结构的变化*★

何 炜¹, 薄 海², 牟心红², 张 岭³, 李海生²

Effects of human bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on cognitive ability and hippocampus ultrastructure in Alzheimer's disease rats

He Wei¹, Bo Hai², Mu Xin-hong², Zhang Ling³, Li Hai-sheng²

Abstract

BACKGROUND: There is no effective method to treat Alzheimer's disease, due to unclear onset mechanism. In clinic, drug therapy is commonly used, but replacement therapy of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) remains in basic research stage. There is no report concerning effects of BMSC transplantation in the hippocampus on cognitive ability of Alzheimer's disease.

OBJECTIVE: To investigate the effects of BMSC transplantation on cognitive ability and hippocampus ultrastructure in Alzheimer's disease rats.

METHODS: A total of 30 senile male Wistar rats with Alzheimer's disease were chosen to prepare models of natural senescence Alzheimer's disease. Following model establishment, the rats were assigned to three groups. Bilateral hippocampi were selected as transplantation region. In the differentiation and transplantation group, rats received injection of neuronal induced BMSCs 4 μ L (2×10^5 cells). In the BMSC transplantation group, rats received an equal volume of human BMSCs. In the model group, rats were injected bilaterally with physiological saline into the hippocampus. The learning and memory ability of the rats were detected by Y type maze test. The hippocampus ultrastructure was observed with transmission electron microscopy.

RESULTS AND CONCLUSION: The learning and memory scores significantly decreased in model group ($P < 0.01$), increased in BMSC transplantation group ($P > 0.05$), and significantly increased in the differentiation and transplantation group ($P < 0.01$). On week 12, compared with model group, the learning and memory scores were significantly higher in BMSC transplantation group and differentiation and transplantation group ($P < 0.01$). With the electron microscopy, hippocampus neurons were obviously injured in model group, but the majority of neurons were injured mildly in BMSC transplantation group, which the majority of them were almost normal in differentiation and transplantation group. These indicated that BMSC transplantation may improve the cognitive ability of Alzheimer's disease rats, and neuronal induced BMSC transplantation is superior to undifferentiated BMSCs. Lowering hippocampus neuronal necrosis may be one of mechanisms that BMSCs improve cognitive dysfunction in Alzheimer's disease rats.

¹Affiliated Hospital,
²Basic Department,
³Department of
Preventive Medicine,
Medical College of
Chinese People's
Armed Police Force,
Tianjin 300162,
China

He Wei★, Master,
Lecturer, Affiliated
Hospital, Medical
College of Chinese
People's Armed
Police Force, Tianjin
300162, China
shinehwbx@163.com

Correspondence to:
Li Hai-sheng, Doctor,
Associate professor,
Basic Department,
Medical College of
Chinese People's
Armed Police Force,
Tianjin 300162,
China
lihaisheng65@yahoo.
com.cn

Supported by: the
Application and Basic
Research Project of
Tianjin City, No.
07JCYBJC08200*

Received: 2010-06-01
Accepted: 2010-07-26

武警医学院, 1附
属医院, 2基础部,
3预防医学系, 天
津市 300162

何炜★, 男, 1977
年生, 河北省保定
市人, 汉族, 2007
年天津医科大学
毕业, 硕士, 讲师,
主要从事急诊临
床方面的研究。
shinehwbx@163.
com

通讯作者: 李海
生, 博士, 副教授,
武警医学院基础
部, 天津市
300162
lihaisheng65@
yahoo.com.cn

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)40-07453-05

收稿日期: 2010-06-01
修回日期: 2010-07-26
(20100420015/ZS-Q)

He W, Bo H, Mu XH, Zhang L, Li HS. Effects of human bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on cognitive ability and hippocampus ultrastructure in Alzheimer's disease rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(40): 7453-7457. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 因发病机制不明, 目前尚无治愈老年性痴呆的有效方法。现临床上主要是采用药物治疗, 而骨髓间充质干细胞的替代治疗尚处于基础研究阶段, 其海马移植后对老年性痴呆认知能力的影响未见报道。

目的: 探讨人骨髓间充质干细胞移植对老年性痴呆大鼠认知能力和海马超微结构的影响。

方法: 老年雄性 Wistar 大鼠 30 只, 制备自然衰老痴呆模型, 造模后随机分为 3 组, 选取双侧海马为移植区, 分化细胞移植组注射定向神经细胞诱导分化的人骨髓间充质干细胞悬液 4 μ L (2×10^5 个细胞), 干细胞移植组注射等量常规培养的人骨髓间充质干细胞, 模型组注射等量生理盐水。通过 Y 迷宫试验测定大鼠的学习、记忆能力, 透射电镜观察海马区超微结构。

结果与结论: 与移植前大鼠学习、记忆分数比较, 移植后 12 周模型组均显著下降 ($P < 0.01$), 干细胞移植组均有所提高 ($P > 0.05$), 分化细胞移植组均显著提高 ($P < 0.01$)。移植后 12 周与模型组比较, 干细胞移植组、分化细胞移植组大鼠学习、记忆分数均显著提高 ($P < 0.01$)。电镜观察模型组大鼠海马区神经细胞可见明显损伤, 干细胞移植组损伤减轻, 分化细胞移植组多数神经细胞结构正常。证实骨髓间充质干细胞移植可以提高老年性痴呆大鼠的认知能力, 且定向神经诱导分化的骨髓间充质干细胞移植治疗效果优于未分化的骨髓间充质干细胞, 提示骨髓间充质干细胞减少海马组织神经细胞变性坏死可能是其改善老年性痴呆大鼠认知功能障碍的作用机制之一。

关键词: 老年性痴呆; 认知能力; 海马; 细胞移植; 骨髓间充质干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.40.010

何炜, 薄海, 牟心红, 张岭, 李海生. 人骨髓间充质干细胞移植老年性痴呆大鼠认知能力和海马超微结构的变化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(40):7453-7457. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

老年性痴呆是一种最为常见的进行性退行性中枢神经变性病^[1-3], 具有高发病率、高患病率等特点。因老年性痴呆病程较长、中晚期患

者多、治疗效果差和费用昂贵, 给家庭和社会带来沉重的经济负担, 因而老年性痴呆的防治是老年医学研究的重大课题。

由于老年性痴呆的发病机制不明确, 国内外尚无特别有效的治疗方法, 老年性痴呆患者认知功能障碍与脑内神经细胞变性坏死有密切

关系。研究证实, 海马与学习记忆(认知功能)密切相关^[4-5]。

实验利用自然衰老痴呆大鼠模型, 将定向神经诱导前后的人骨髓间充质干细胞植入海马脑区, 观察细胞移植对老年性痴呆大鼠学习记忆能力、海马超微结构的影响, 初步探讨其改善认知功能障碍的作用机制。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2009-02/2010-03在武警医学院生理学与病理生理学教研室完成。

材料:

实验动物: 老年雄性Wistar大鼠30只, 鼠龄24个月, 体质量(450±12) g, 动物饲养室12 h光-暗循环(8:00~20:00), 温度20~25 °C, 湿度30%~60%, 食物和水自由摄取, 适应喂养7 d后开始实验。

动物和营养饲料购自解放军军事医学科学院实验动物中心, 实验过程中对动物的处置符合2006年中国科学技术部《关于善待实验动物的指导性意见》的规定^[6]。

细胞、试剂及仪器:

细胞、试剂与仪器	来源
人骨髓间充质干细胞	解放军军事医学科学院组织工程中心
DMEM 培养基、特级胎牛血清、L-谷氨酰胺、青链霉素	美国 HYCLONE 公司
纤维结合素、BDNF、bFGF、RA	美国 SIGMA 公司
多聚甲醛	上海化学试剂公司
MG-2 型迷宫	张家港市生物仪器厂
脑立体定位仪	日本光电公司
CO ₂ 培养箱	美国 FORMA SCIENTIFIC 公司
台式离心机	日本 KUBOTA 公司
培养瓶	美国 CORNING 公司
倒置相差显微镜	日本 NIKON 公司
修块机、超薄切片机	瑞典 LKB 公司
透射电子显微镜	日本日立公司

实验方法:

人骨髓间充质干细胞的培养及向神经细胞定向诱导分化: 将人骨髓间充质干细胞复苏培养, 待细胞汇合约达80%时, 用2.5 g/L胰蛋白酶消化, 按 5×10^5 个/瓶密度接种于涂有纤维结合素的75 cm²培养瓶中, 设立20瓶, 10瓶进行常规培养, 另10瓶于接种24 h后弃去培养液, 用解剖液洗2次, 加入神经细胞诱导分化液(10 μg/L BDNF、20 μg/L bFGF、1 μmol/L RA), 隔日换液, 诱导6 d。倒置显微镜下观察诱导前后细胞形态变化。细胞用胰蛋白酶-EDTA消化, 并用含胎牛血清的培养液终止消化, 制

成单细胞悬液, 采用血球计数板计数法在显微镜下(×100)进行计数, 调整活细胞浓度为 5×10^{11} L⁻¹移植备用。

老年性痴呆动物模型的制作: 30只大鼠均建立老年性痴呆模型, 学习记忆测定在三等分“Y”型迷宫中进行, 让大鼠在迷路箱内适应3 min, 顺时针给予灯光刺激(灯光区为安全区, 其余为刺激区), 待其逃避至安全区, 灯光继续作用15 s, 然后停灯休息1 min, 再给予第2次刺激, 依次重复40次, 记录正确与错误的次数。满分为100分, 每出错1次扣2.5分。学习48 h后进行记忆测试, 方法同上。学习、记忆成绩均在50分以下者为成功自然衰老痴呆模型大鼠。

实验分组: 30只大鼠均成功造模, 随机分为模型组、干细胞移植组、分化细胞移植组, 每组10只。

细胞移植: 各组大鼠经3%戊巴比妥钠30 mg/kg腹腔麻醉后, 固定于脑立体定位仪上, 头部备皮, 75%乙醇消毒手术区皮肤, 无菌操作, 切开皮肤, 钝性分离, 参照《大鼠脑立体定位图谱》, 选取双侧海马为移植区。分化细胞移植组注射定向神经细胞诱导分化的人骨髓间充质干细胞悬液4 μL(2×10^5 个细胞), 注射速度为1 μL/min, 留针5 min; 干细胞移植组注射等量常规培养的人骨髓间充质干细胞; 模型组注射等量生理盐水, 局部消毒, 缝合皮肤。

取材和电镜观察海马超微结构:

取材: 于移植后12周, 对各组大鼠给予戊巴比妥钠50 mg/kg过量麻醉后, 打开胸腔, 将圆头针从大鼠心尖插入, 经二尖瓣至主动脉, 同时从右心耳剪开放血。先向心脏内快速灌注生理盐水200 mL(4 °C预冷), 观察到从右心流出的液体变清亮, 然后用40 g/L多聚甲醛300 mL(4 °C预冷)先快后慢灌注20 min。以动物肢体展开变硬为标准, 灌注完毕后立即断头, 在冰盘上迅速取出脑组织, 剥离出双侧海马组织, 置入2.5%戊二醛中4 °C冷藏。

电镜观察海马超微结构: 之后将海马组织块送中国医学科学院血液学研究所超微病理研究室, 由后者完成海马电镜标本制作, 以及电镜下观察并摄片。

设计、实施、评估者: 第一作者参与实验设计和实施工作, 由第二、三、四作者进行实验实施, 第五作者参与实验设计和评估工作, 均经过系统培训, 未使用盲法评估。

统计学分析: 由第三作者采用SPSS 13.0统计软件包进行统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 各组大鼠均进入结果分析,

中途无脱落。

2.2 动物一般情况 模型组大鼠较术前饮食减少, 背毛色暗、光泽差, 呆卧少动且行动迟缓; 干细胞移植组、分化细胞移植组大鼠的一般情况均有所好转。

2.3 人骨髓间充质干细胞向神经细胞样细胞的诱导分化 倒置相差显微镜下, 骨髓间充质干细胞形态无明显改变, 呈梭形, 增殖至细胞汇合时呈旋涡状排列; 定向诱导后骨髓间充质干细胞分化成神经细胞样细胞, 具有较长单极或多极的突起, 胞体呈锥形或圆形, 折光性较强, 细胞突起相互连接成网状。

2.4 细胞移植后大鼠学习记忆能力的改变 迷宫试验检测结果显示, 与移植前比较, 移植后12周模型组大鼠的学习、记忆分数均显著下降, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$); 干细胞移植组大鼠的学习、记忆分数均有所提高, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 分化细胞移植组大鼠的学习、记忆分数均显著提高, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。移植后12周与模型组比较, 干细胞移植组、分化细胞移植组大鼠的学习、记忆分数均显著提高, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$), 见表1。

表1 各组大鼠学习记忆分数的比较

Table 1 Comparison of learning and memory scores in rats from each group ($\bar{x} \pm s$, $n=10$, point)

Group	1 d pretransplantation		12 wk posttransplantation	
	Learning	Memory	Learning	Memory
Model	40.25±5.06	43.25±3.92	35.75±4.09 ^a	36.75±4.72 ^a
BMSC transplantation	39.75±4.48	40.00±4.56	44.75±6.92 ^b	47.25±9.92 ^b
Differentiation and transplantation	39.00±4.59	41.25±4.45	49.25±6.67 ^{ab}	49.50±6.32 ^{ab}

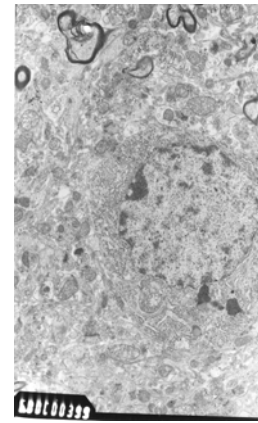
^a $P < 0.01$, vs. pretransplantation; ^b $P < 0.01$, vs. model group; BMSC: bone marrow mesenchymal stem cell

2.5 细胞移植对老年性痴呆大鼠海马区神经细胞超微形态结构的影响

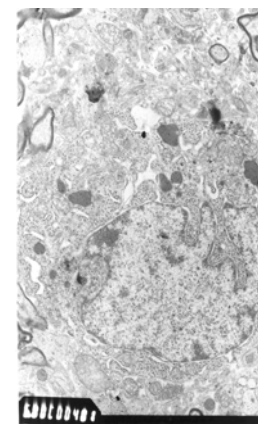
模型组: 模型组海马区神经细胞数量明显减少, 多数细胞发生明显退变, 丧失完整结构, 表现为部分胞膜溶解, 核固缩, 核膜边界不清或内陷, 核质不均匀, 异染色质增多、聚集成块、边集, 胞质中细胞器明显减少, 线粒体膜不完整、肿胀并有空泡变性、嵴模糊或断裂, 粗面内质网肿胀减少、核糖体脱落, 甚至见胞浆空化, 大多髓鞘崩解, 见图1a。

干细胞移植组: 与模型组比较, 干细胞移植组细胞改变较轻微, 可见少量神经细胞扭曲变形, 核膜内陷, 少数细胞胞质浓缩, 粗面内质网排列紊乱, 部分髓鞘崩解, 见图1b。

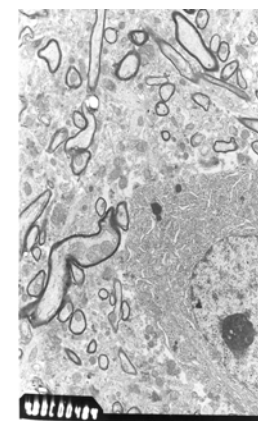
分化细胞移植组: 分化细胞移植组多数神经细胞结构正常, 少数粗面内质网有轻度脱颗粒, 见图1c。



a: Model group



b: Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation group



c: Differentiation and transplantation group

Figure 1 Hippocampus neural cells ultrastructure following transplantation (Transmission electron microscope, $\times 10\ 000$)

图1 细胞移植后海马区神经细胞超微形态结构(透射电子显微镜, $\times 10\ 000$)

3 讨论

老年性痴呆是一种进行性中枢神经变性病, 其临床症状的特点是记忆和其他认知功能的显著减退, 导致患

者无法正常思考与判断, 必须由他人照料生活。由于老年性痴呆的发病机制复杂不清, 目前尚无治愈该病的有效方法。几十年研究已充分证实, 老年性痴呆患者认知功能障碍主要是由于脑内胆碱能系统功能失调所致^[7], 其中前脑基底核胆碱能系统与学习记忆功能关系最为密切, 这些核团聚集脑内90%以上的胆碱能神经细胞, 由这些细胞向皮质的投射尤其集中于杏仁核及海马区, 它们是对学习记忆以及痴呆性疾病其他功能起皮质作用的脑区, 也总是老年性痴呆早期最严重受损的脑区。海马又是老年性痴呆患者脑内发生病变最主要的部位, 老年性痴呆患者海马区胆碱乙酰化酶活性缺失。若将能合成乙酰胆碱的细胞植入海马, 理论上讲是可以起到明显的治疗作用。中枢神经系统变性的组织不能自然恢复, 而成体内存在的内源性神经干细胞虽能启动自发修复反应, 但数量极有限, 因此体外诱导多能干细胞分化为目的细胞, 进行细胞移植以修复受损的神经组织, 一直是干细胞研究的热点。

目前用于移植的细胞主要有胚胎干细胞、神经干细胞和间充质干细胞^[8], 而前两者无法在临床上推广应用, 由于存在难以克服的困难, 主要限制因素是存在伦理道德问题和取材非常困难。进一步的研究表明骨髓间充质干细胞体外诱导可分化形成具有胆碱能神经表型的细胞^[9], 从而解决了从脑组织分离神经干细胞所遇到的临床操作问题, 更能避免免疫排斥反应, 使得自体移植治疗老年性痴呆成为可能。因此, 骨髓间充质干细胞作为老年性痴呆细胞治疗的理想细胞^[10-12], 具有十分广阔的临床应用前景。

一个理想动物模型的选择对科学研究的意义至关重要, 由于老年性痴呆的病因不详、发病机制不明确, 导致老年性痴呆动物模型多是根据疾病的临床表现、病理变化或神经生化改变来制备的^[13-15], 一种模型一般只模拟了该病的某些方面和特征, 目前尚无建立起能全面再现模拟老年性痴呆病理、生化、行为学等全面特征的老年性痴呆动物模型。老年性痴呆是一种与年龄密切相关的疾病, 多见于60岁以上的老年人, 衰老因素在其发病过程中占有重要地位^[16-17], 衰老所特有的病理生理改变, 是用年轻动物制作的动物模型所不能替代的, 自然衰老痴呆模型是基于不同的个体对衰老的易感性不同, 通过行为筛选的方式将衰老并具有明显认知功能障碍的个体选出, 特点是自然衰老, 具有类似老年性痴呆全身多系统衰老的表现, 且其神经系统的损害属于自然发生, 适合于治疗方法的筛选和疗效评价^[18]。所以实验制作自然衰老痴呆大鼠模型作为研究老年性痴呆认知功能障碍的理想模型, 可为临床应用骨髓间充质干细胞治疗老年性痴呆提供实验资料, 具有一定的理论性和应用性。

透射电镜显示老年性痴呆大鼠的海马神经细胞超微结构发生了明显的损伤^[19-20], 甚至出现细胞的变性坏

死。以往研究证实, 海马与记忆功能密切相关, 海马神经细胞坏死后形成苔藓纤维出芽, 苔藓纤维沿海马隔颞轴横向及纵向延伸, 并在局部形成结构重组, 这些均能显著影响海马的信息加工功能, 从而导致记忆功能障碍。实验结果显示, 模型组大鼠学习记忆成绩均下降, 与术前相比差异有显著性意义($P < 0.01$), 是大鼠自然衰老海马神经细胞变性坏死所致。Mahmood等^[21]通过静脉注射骨髓间充质干细胞治疗大鼠脑损伤模型, 认为进入脑内骨髓间充质干细胞所分泌的神经营养因子, 对模型动物的神经功能恢复至关重要, 而脑内骨髓间充质干细胞分化为神经细胞样细胞因为数量很少, 所起的作用有限。大量实验研究证实骨髓间充质干细胞能分泌神经生长因子、脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子1、转化生长因子 $\beta 1$ 等因子^[22], 生长因子作为胞外的分子信号进一步发挥作用来调节骨髓间充质干细胞的分化, 并且能联合分化后的细胞共同发挥作用。实验结果发现, 干细胞移植组大鼠学习记忆成绩均提高, 与移植前相比差异无显著性意义($P > 0.05$), 说明骨髓间充质干细胞在海马内的单独作用有限。由于老年性痴呆的认知功能障碍与海马内ChAT活性降低有关, 人们试图通过增加海马内ACh含量来改善患者的临床症状, 故实验将定向神经诱导的骨髓间充质干细胞植入海马区, 以期达到治疗目的。作者发现分化移植组大鼠学习记忆成绩均提高, 两者与移植前相比, 差异均有显著性意义($P < 0.01$), 可能是因分化移植组细胞中含能合成与释放ACh的胆碱能神经细胞所致, 推测其治疗作用可能是通过其分泌的多种神经营养因子以及定向分化为丢失的神经细胞双重机制, 从而起到神经保护和功能修复作用。

总之, 海马区神经细胞变性程度, 与动物学习记忆能力损害程度呈正相关, 未分化的骨髓间充质干细胞植入海马可使老年性痴呆大鼠的认知能力得到一定程度的恢复, 定向神经诱导分化的骨髓间充质干细胞移植治疗能明显提高老年性痴呆大鼠的认知能力, 提示骨髓间充质干细胞移植对痴呆大鼠的认知功能障碍有一定的治疗作用, 通过减少海马组织内神经细胞变性坏死可能是其改善老年性痴呆大鼠认知功能障碍的作用机制之一。

4 参考文献

- [1] Matsuo Y, Jouroukhin Y, Gray AJ, et al. A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(1):146-153.
- [2] Wolfe MS. Inhibition and modulation of gamma-secretase for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5(3):391-398.
- [3] Chen X, Walker DG, Schmidt AM, et al. RAGE: a potential target for Abeta-mediated cellular perturbation in Alzheimer's disease. *Curr Mol Med.* 2007;7(8):735-742.
- [4] Muthuraju S, Maiti P, Solanki P, et al. Cholinesterase inhibitors ameliorate spatial learning deficits in rats following hypobaric hypoxia. *Exp Brain Res.* 2010;203(3):583-592.
- [5] Reitz C, Brickman AM, Brown TR, et al. Linking hippocampal structure and function to memory performance in an aging population. *Arch Neurol.* 2009;66(11):1385-1392.

[6] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部.关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.

[7] Baskin DS, Browning JL, Pirozzolo FJ, et al. Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999;56(9):1121-1123.

[8] Zhan Y, Ma DH, Zhang Y, et al. Protective effects of transplanted neural stem cells on the brain of Alzheimer's disease rats. Neural Regen Res.2010;5(11):825-832.

[9] Jori FP, Melone MA, Napolitano MA, et al. RB and RB2/p130 genes demonstrate both specific and overlapping functions during the early steps of in vitro neural differentiation of marrow stromal stem cells. Cell Death Differ. 2005;12(1):65-77.

[10] Slavin S, Kurkalli BG, Karussis D. The potential use of adult stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurodegenerative disorders. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(9):943-946.

[11] Lee JK, Jin HK, Bae JS. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce brain amyloid-beta deposition and accelerate the activation of microglia in an acutely induced Alzheimer's disease mouse model. Neurosci Lett. 2009;450(2):136-141.

[12] Lee JK, Jin HK, Endo S, et al. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses. Stem Cells. 2010;28(2):329-343.

[13] Srivareerat M, Tran TT, Alzoubi KH, et al. Chronic psychosocial stress exacerbates impairment of cognition and long-term potentiation in beta-amyloid rat model of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2009;65(11):918-926.

[14] Ryu JK, McLarnon JG. Block of purinergic P2X(7) receptor is neuroprotective in an animal model of Alzheimer's disease. Neuroreport. 2008;19(17):1715-1719.

[15] Shen L, Ji HF. Rat's trick to escape Alzheimer's disease. J Biomol Struct Dyn. 2007;25(3):271-274.

[16] Reitz C, Brickman AM, Brown TR, et al. Linking hippocampal structure and function to memory performance in an aging population. Arch Neurol. 2009;66(11):1385-1392.

[17] Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. Behav Neurol. 2009;21(1):117-128.

[18] Luo HM, Weng W. Zhonghua Laonian Duoqi Guan Jibing Zazhi. 2007; 6(1):12-16.
罗焕敏,翁文.老年性痴呆动物模型的制作与选择[J].中华老年多器官疾病杂志, 2007,6(1):12-16.

[19] Calabrese B, Shaked GM, Tabarean IV, et al. Rapid, concurrent alterations in pre- and postsynaptic structure induced by naturally-secreted amyloid-beta protein. Mol Cell Neurosci. 2007;35(2):183-193.

[20] Priller C, Dewachter I, Vassallo N, et al. Mutant presenilin 1 alters synaptic transmission in cultured hippocampal neurons. J Biol Chem. 2007;282(2):1119-1127.

[21] Mahmood A, Lu D, Lu M, et al. Treatment of traumatic brain injury in adult rats with intravenous administration of human bone marrow stromal cells. Neurosurgery. 2003;53(3):697-702.

[22] Hokari M, Kuroda S, Shichinohe H, et al. Bone marrow stromal cells protect and repair damaged neurons through multiple mechanisms. J Neurosci Res. 2008;86(5):1024-1035.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 天津市应用基础研究计划项目 (07JCYBJC08200), 课题名称“骨髓间充质干细胞分化及移植治疗 AD 大鼠的应用基础研究”。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的意义: 分别将人骨髓间充质干细胞和定向神经诱导的骨髓间充质干细胞移植到老年性痴呆模型大鼠的海马脑区, 创立了人骨髓间充质干细胞治疗老年性痴呆认知功能障碍的新方法, 其成果可以推广至其他神经系统疾病干细胞治疗的基础研究, 具有潜在和巨大的应用价值。

课题评估的“金标准”: 实验对大鼠学习记忆能力测定采用经典方法, 即使用三等分“Y”型迷宫试验。

课题的偏倚与不足: 课题设计上应追加青年组和正常老年组大鼠, 这样比较细胞移植对大鼠认知能力的影响更有说服力; 另外, 需增加时间点, 动态观察细胞移植后多个时间点大鼠学习记忆能力和海马超微结构的改变会更为合理。

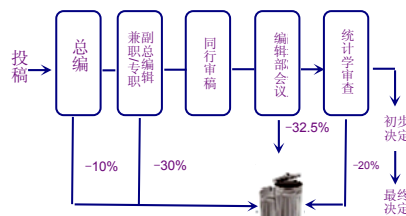
提供临床借鉴的价值: 骨髓间充质干细胞移植可减少海马组织神经细胞变性坏死, 对老年性痴呆大鼠的认知功能障碍有一定的改善作用, 具有较强的理论意义和较好的临床应用前景。

如何向 SCI 收录的优秀期刊投稿:《新英格兰医学杂志》副总编哈梅尔讲述如何在《新英格兰医学杂志》发表文章(本刊发展部)

2010年7月24~25日,《新英格兰医学杂志》杂志总编哈梅尔向中国医学临床及科研工作者传授在顶级期刊发表文章的注意事项及相关经验。

玛丽·贝丝·哈梅尔(Mary Beth Hamel)博士, 哈佛大学医学院副教授。担任《美国医学杂志》(JAMA)、《内科学年鉴》(Ann Intern Med)、《普通内科学杂志》(J Gen Intern Med)等审稿人, 2002年起担任《新英格兰医学杂志》(N Engl J Med)副总编辑。

2009年,《新英格兰医学杂志》收到论著、通讯文章、医学影像等各种形式投稿共计 14725篇, 最终发表1690篇(11.5%), 其中论著仅231篇(4.8%), 稿件评审流程见下图。



《新英格兰医学杂志》稿件评审流程

玛丽·贝丝·哈梅尔博士认为一份稿件能否被刊登, 取决于以下4方面情况。

1. 重要性: 研究结果将改变或影响医疗实践; 研究可以加深我们对疾病生物学原理的理解。
2. 提供丰富的信息: 研究丰富了现有资料; 研究结论提供了明确的方向, 且结论是根据研

究数据而得出, 无商业性或其他原因所致偏倚。

3. 创新性: 研究开创了新领域或有新突破; 提出了新的治疗手段; 解决了有争议的重大问题。

4. 符合伦理学标准: 研究方案获得了机构审查委员会 (IRB) 或伦理委员会批准, 且尽量使受试者的风险达到最低; 在随机对照研究中, 应获取患者的书面知情同意, 并且对照组的选择亦应符合伦理学原则。

另外, 稿件被退回的原因主要有以下3种。首先, 论文质量不高, 科学性存在瑕疵; 其次, 创新性不够, 研究证实了既往研究结果但并未推动相关领域的学术进展; 最后, 研究内容集中于某一专科, 不具备普遍影响力, 更适宜在专科期刊上发表。

由于《新英格兰医学杂志》容量的限制, 每年只能刊登200~250篇论著, 因此, 将由该刊编辑择优决定最终可以刊登的稿件。

文章来源: 中国医学论坛报。