

# 自体肋间神经联合酸性成纤维细胞生长因子移植治疗高位脊髓损伤★

郭冕, 郑永日, 李青松, 王建交, 孙家行, 葛云龙, 赵岩

## Autologous intercostal nerve plus acidic fibroblast growth factor transplantation for the treatment of high-level spinal cord injury

Guo Mian, Zheng Yong-ri, Li Qing-song, Wang Jian-jiao, Sun Jia-xing, Ge Yun-long, Zhao Yan

### Abstract

**BACKGROUND:** Acidic fibroblast growth factor can regulate cell proliferation, migration, differentiation and survival, also can down-regulate the known inhibitor of axon regeneration, such as proteoglycan, help axons overcome these inhibitory factors, and have significant role on the regeneration of nerve fibers.

**OBJECTIVE:** To study the feasibility and effect of the acidic fibroblast growth factor combined with peripheral nerve transplantation in the treatment of high-level spinal cord injury in rats.

**METHODS:** A total of adult 108 female SD rats were randomly divided into autologous nerve group, autologous nerve combined with acidic fibroblast growth factor group, and high-level spinal cord injury group. The rat T<sub>8-10</sub> spinous process and lamina were bite, revealing dural sac, high-level spinal cord was resected at a horizon level, cutting 3 mm, no nerve fibers were confirmed to be attached under the microscope. In the autogenous nerve group and autologous nerve combined with acidic fibroblast growth factor group, bilateral the 8<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> pairs of intercostal nerves were harvested 2 cm, then cross-transplanted into high-level spinal cord defect (proximal white matter and distal gray matter, distal white matter and proximal gray matter), fibrin gel and fibrin gel containing acidic fibroblast growth factor were used respectively to fix the implanted intercostal nerve, followed by dural suture. High-level spinal cord transection group was subjected to exclusion between stumps. At 90 days postoperation, somatosensory evoked potential and motor evoked potential were used to test nerve electrophysiological recovery. At 76 days postoperation, biotinylated dextran amine anterograde tracing was applied to observe the motor conduction bundle recovery. At 60 days postoperation, hindlimb motor function recovery was assessed by BBB score.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The somatosensory and motor evoked potential waveforms were not elicited in rats of high-level spinal cord transection group, but did elicit in autogenous nerve group and autologous nerve combined acidic fibroblast growth factor group. The average latency and amplitude of somatosensory and motor evoked potentials, as well as BBB scores in autologous nerve combined acidic fibroblast growth factor group were significantly superior to autologous nerve group ( $P < 0.01$ ). In the autogenous nerve group and autologous nerve combined acidic fibroblast growth factor group, many more biotinylated dextran amine-positive nerve fibers passed in the damage zone, compared with high-level spinal cord transection group ( $P < 0.01$ ), the autologous nerve combined acidic fibroblast growth factor group was more than autogenous nerve group ( $P < 0.01$ ). It is indicated that autologous peripheral nerve graft acidic fibroblast growth factor can better restore the limb motor functions of rats after high-level spinal cord injury.

Guo M, Zheng YR, Li QS, Wang JJ, Sun JX, Ge YL, Zhao Y. Autologous intercostal nerve plus acidic fibroblast growth factor transplantation for the treatment of high-level spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(7): 1183-1186. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 酸性成纤维细胞生长因子具有调节细胞增殖、移行、分化和生存的作用, 也可以下调已知轴突再生的抑制因子如蛋白聚糖等, 帮助轴突克服这些抑制因子, 对神经纤维再生有重要作用。

**目的:** 观察酸性成纤维细胞生长因子联合周围神经移植治疗大鼠高位脊髓损伤的可行性及效果。

**方法:** 健康成年雌性 SD 大鼠 108 只随机抽签法分为自体神经组、自体神经联合生长因子组、高位脊髓横断组。咬除大鼠 T<sub>8-10</sub> 棘突、椎板, 显露硬膜囊, 水平切断高位脊髓并切除 3 mm, 显微镜下确认无神经纤维相连。自体神经组、自体神经联合生长因子组取双侧第 8~10 对肋间神经各 2 cm, 将肋间神经交叉移植入高位脊髓缺损处(近端白质与远端灰质、远端白质与近端灰质), 分别以纤维蛋白凝胶、含有酸性成纤维细胞生长因子的纤维蛋白凝胶固定植入的肋间神经, 缝合硬膜。高位脊髓横断组断端旷置。术后 90 d, 行体感诱发电位及运动诱发电位检测观察神经电生理恢复情况。术后 76 d, 生物素葡聚糖顺行神经示踪观察运动传导束恢复情况。术后 60 d, 后肢 BBB 运动功能评分观察肢体运动恢复情况。

**结果与结论:** 高位脊髓横断组大鼠均未引出体感及运动诱发电位波形。自体神经组、自体神经联合生长因子组均可引出体感及运动诱发电位, 自体神经联合生长因子组体感诱发电位及运动诱发电位的平均潜伏期和波幅、BBB 评分均明显优于自体神经组( $P < 0.01$ )。自体神经组和自体神经联合生长因子组在损伤区有较多生物素葡聚糖标记阳性神经纤维通过, 明显多于高位脊髓横断组( $P < 0.01$ ), 自体神经联合生长因子组多于自体神经组( $P < 0.01$ )。提示自体周围神经移植酸性成纤维细胞生长因子能更好地恢复高位脊髓损伤后大鼠肢体运动功能。

**关键词:** 高位脊髓损伤; 周围神经; 移植; 酸性成纤维细胞生长因子; 神经组织工程; 组织构建

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.07.010

郭冕, 郑永日, 李青松, 王建交, 孙家行, 葛云龙, 赵岩. 自体肋间神经联合酸性成纤维细胞生长因子移植治疗高位脊髓损伤[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(7):1183-1186. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Guo Mian★, Master, Attending physician, Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
xinxin9129@126.com

Correspondence to: Zheng Yong-ri, Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Received: 2009-08-12  
Accepted: 2009-09-31

哈尔滨医科大学  
附属第二医院神  
经外科, 黑龙江省  
哈尔滨市  
150086

郭冕★, 男, 1976年生, 内蒙古自治区牙克石市人, 汉族, 2007年哈尔滨医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事脑、高位脊髓损伤研究。  
xinxin9129@126.com

通讯作者: 郑永日, 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科, 黑龙江省哈尔滨市  
150086

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225  
(2010)07-01183-04

收稿日期: 2009-08-12  
修回日期: 2009-09-31  
(20090708011/GW·Y)

## 0 引言

高位脊髓损伤可因各类事故、运动、暴力等造成, 患者常有截瘫等后遗症, 生活不能自理<sup>[1-3]</sup>。目前高位脊髓损伤呈高发生率[美国为(3.0~3.5)/10万]、高致残率(全瘫占67%)、高耗费(美国每患者每年为5~7万美元)、低死亡率(5%)的新特点, 加强其研究具有重要的理论价值和现实意义<sup>[4]</sup>。如何促进高位脊髓损伤后的神经再生和功能恢复, 一直是医学界一大难题。到目前为止, 虽然修复人类损伤高位脊髓仍然是一个非常棘手的难题, 但在动物实验中已取得的一些令人鼓舞的进展, 为损伤高位脊髓的修复带来了希望。近年来, 在高位脊髓损伤的实验研究中, 周围神经移植、许旺细胞移植、嗅鞘细胞移植、胚胎组织细胞移植、神经干细胞移植以及与基因治疗相结合的联合移植等已成为研究的热点。周围神经移植主要对损伤高位脊髓的轴突再生起引导和桥梁作用, 周围神经的许旺细胞可髓鞘化再生轴突, 并能合成、分泌多种高浓度神经营养因子、细胞外基质和细胞间黏附分子, 有利于神经元存活并促进轴突再生<sup>[5-6]</sup>。周围神经易于获得和培养, 使其成为治疗脊髓损伤及促进高位脊髓再生研究的主要候选物。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验, 神经电生理及病理学检测。

**时间及地点:** 于2007-06/2008-06在哈尔滨医科大学动物实验中心完成。

**材料:**

实验过程中应用的主要试剂、药品及仪器:

试剂、药品及仪器	来源
含酸性成纤维细胞生长因子的纤维蛋白凝胶	武汉博士德公司
体积分数 10%中性甲醛	自行配制
戊巴比妥钠	上海化学试剂厂
戊二醛溶液	哈尔滨医科大学电镜中心
体积分数 75%医用乙醇	自行配制
SSW-3X 显微外科手术器械	上海医疗器械有限公司
双人双目手术显微镜	苏州医用光学仪器
光学显微 OLYMPUS-CHK9	日本
JEM-1220 型透射电镜	日本电子公司

**实验动物:** 健康成年雌性SD大鼠108只, 由哈尔滨医科大学动物实验中心提供, 体质量(265±32) g, 随机抽签法分为3组: 自体神经组、自体神经联合生长因子组、高位脊髓横断组, 每组36只。每组分为3个亚组, 第1亚组12只, 用于体感诱发电位及运动诱发电位检测, 观

察神经电生理恢复情况; 第2亚组12只, 用于生物素葡聚糖胺标记逆行神经示踪, 主要观察运动传导束恢复情况; 第3亚组12只, 作为实验补充组。实验过程中对动物处置符合科学技术部2006年《关于善待实验动物的指导性意见》的要求<sup>[7]</sup>。

**实验方法:**

**脊髓损伤模型制备及分组处理:** 手术均无菌及显微镜下完成。以30 g/L的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(40 mg/kg)大鼠, 麻醉后取俯卧位固定于手术操作台上, 术区备皮, 常规碘伏消毒, 铺无菌纱布, 以T<sub>9</sub>为中心纵行切开皮肤, 分离椎旁肌, 咬除T<sub>8-10</sub>的棘突, 椎板, 显露硬膜囊, 用虹膜剪水平切断高位脊髓并切除3 mm, 显微镜下确认无神经纤维相连。同时剥开自体神经组、自体神经联合生长因子组大鼠椎旁肌, 取双侧第8~10对肋间神经各2 cm, 将肋间神经修剪成合适长度后参考文献后文献<sup>[1]</sup>方法交叉移植入高位脊髓缺损处(近端白质与远端灰质、远端白质与近端灰质), 自体神经组用纤维蛋白凝胶固定植入的肋间神经, 自体神经联合生长因子组用含有酸性成纤维细胞生长因子的纤维蛋白凝胶(质量浓度为2.1 mg/L)固定植入的肋间神经, 缝合硬膜。高位脊髓横断组断端间旷置。各组动物围手术期均肌肉注射庆大霉素(0.03 mg/kg)3 d, 分笼饲养, 人工膀胱排尿3次/d。

**体感诱发电位及运动诱发电位检测:** 术后第90天, 各组第1亚组大鼠参考文献<sup>[8]</sup>方法进行体感诱发电位及运动诱发电位检测并记录潜伏期和波幅, 观察神经电生理恢复情况。

**体感诱发电位检测:** 用美国Medtronic公司生产的KEYPOINT 4诱发电位仪进行。常规麻醉, 麻醉后将环状刺激电极置于胫后神经处(踝关节上方), 环状参考电极置于远侧1 cm处, 刺激强度2.0 mA, 刺激波宽0.2 ms, 刺激频率1 Hz, 叠加次数300~500次, 扫描速度5 ms/d, 灵敏度1 μV/d, 阶平范围5~10 U, 电阻抗<2.0 Ω。观察记录感觉诱发电位潜伏期及波幅的变化。

**运动诱发电位检测:** 麻醉后将针状刺激电极置于顶冠状缝前2 mm, 矢状缝旁2 mm处头皮下(即大脑皮质运动区), 刺激强度40 mA, 刺激波宽0.1 ms, 刺激频率1 Hz, 叠加次数300~500次, 扫描速度5 m/ms, 灵敏度μV/d。观察记录运动诱发电位潜伏期及波幅的变化。

**生物素标记葡聚糖(biotin dextran amine, BDA)逆行神经示踪:** 术后第76天, 常规麻醉<sup>[9-10]</sup>, 麻醉后将其头部固定在动物实验用立体定向仪上, 切开额顶头皮, 应用牙钻在支配后肢运动的初级运动皮质表面的颅骨钻6个脑功能区定位孔(直径0.9 mm), 位点为冠状缝后1.0~2.0 mm, 矢状缝左右1.0~2.0 mm。用一10 μL微量注射器将10% BDA缓慢(2.0~3.0 min)注入大脑初级运动皮质内, 每个注射点分别在距皮质表面0.5, 1.0和2.0 mm处各注药1次, 每次剂量70 nL。每次注射后针头滞留

1.0~2.0 min, 缓慢进退针。BDA注射总量为 1.26  $\mu$ L。注射完毕后用明胶海绵封闭钻孔, 缝合头皮。术后第90天, 打开胸腔, 经心脏左心室升主动脉插管, 剪开右心耳, 快速灌注200 mL 4  $^{\circ}$ C生理盐水冲出血液, 继续用40 g/L多聚甲醛溶液(溶于0.1 mol/L磷酸盐缓冲液, pH 7.4, 4  $^{\circ}$ C)500 mL先快后慢灌注固定2 h。迅速取出大脑和高位脊髓组织, 置于40 g/L多聚甲醛溶液(溶于0.1 mol/L磷酸盐缓冲液, pH 7.4, 4  $^{\circ}$ C)后固定4~6 h, 置入300 g/L蔗糖磷酸盐缓冲液(pH 7.4, 4  $^{\circ}$ C)3~5 d至沉底。取损伤区及损伤区下5 mm高位脊髓组织行冰冻切片, 厚20  $\mu$ m, 每隔3片取1片, 每只大鼠取20片, 将组织切片先后在以下溶液中漂洗:光学显微镜下定量观察通过损伤区的纤维数量。

**BBB后肢运动功能评分:** 各组大鼠在观察期内采用摄像机记录, 观察后肢功能恢复情况。术后第60天, 参考文后文献[9]的方法进行盲法BBB后肢运动功能评分。评分前所有动物应检查膀胱是否充盈, 以免因膀胱充盈而影响活动。取各组第1, 2, 3亚组共36只大鼠的BBB评分观察值用于统计分析。

**主要观察指标:** 各组大鼠体感诱发电位及运动诱发电位检测, BDA顺行神经示踪及BBB后肢运动功能评分。

**设计、实施、评估者:** 设计由第一作者完成, 实施由第一、三、四、五、六、七作者完成, 评估由第二作者完成。

**统计学分析:** 所有数据均采用SPSS13.0软件包分析处理。采用完全随机设计的单因素方差分析(one-way ANOVA)推断各组间是否存在差异, 进一步采用SNK-q检验推断各组两两之间是否存在差异。统计学处理由第四作者完成。

## 2 结果

**2.1 实验动物数量分析** 实验动物手术后观察3个月共存活100只, 8只因感染死亡, 分别为自体神经组2只, 自体神经联合生长因子组2只, 高位脊髓横断组4只。

### 2.2 体感诱发电位和运动诱发电位检测结果

#### 高位脊髓横断组:

大鼠未引出体感及运动诱发电位波形。

**自体神经组:** 大鼠5只引出双侧体感诱发电位, 4只引出单侧体感诱发电位。4只引出双侧运动诱发电位, 3只引出单侧运动诱发电位。

**自体神经联合生长因子组:** 大鼠6只引出双侧体感诱发电位, 3只引出单侧体感诱发电位。5只引出双侧运动诱发电位, 2只引出单侧运动诱发电位。

自体神经组、自体神经联合生长因子组再次切断高位脊髓后体感及运动诱发电位均消失。见表1。

表1 各组大鼠体感及运动诱发电位检测结果  
Table 1 SEP and MEP in rats of each group

( $\bar{x} \pm s$ )

Group	SEP latency (ms)	SEP amplitude ( $\mu$ V)	MEP latency (ms)	MEP amplitude (mV)
A	63.10 $\pm$ 2.22 <sup>ab</sup>	1.67 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	11.80 $\pm$ 0.50 <sup>ab</sup>	1.00 $\pm$ 0.18 <sup>ab</sup>
B	41.50 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup>	2.32 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	9.20 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	1.30 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
C	0	0	0	0

SEP: somatosensory evoked potential; MEP: motor evoked potential; A: intercostal autologous nerve graft group; B: autologous intercostal nerve combined acidic fibroblast growth factor transplantation group; C: spinal cord transection group; <sup>a</sup> $P < 0.01$ , vs. C group; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. B group

**2.3 各组BBB后肢运动功能评分结果** 高位脊髓横断组大鼠在3个月的生存期内后肢持续伸展、旋转, 术后70 d时33只大鼠可见1或2个后肢关节轻度活动, 其余不能观察到后肢运动, BBB评分是0.40 $\pm$ 0.32。自体神经组和自体神经联合生长因子组大鼠后肢功能术后3周开始明显恢复, 并在整个观察期内逐渐恢复, 术后70 d时自体神经组大鼠后肢能支持体质量, 负重步行, BBB评分是10.10 $\pm$ 1.21。自体神经联合生长因子组大鼠后肢能支持体质量, 可见协调足底负重步行, BBB评分是13.10 $\pm$ 1.31。

**2.4 各组BDA标记阳性的神经纤维检测结果** 见图1。



a: Spinal cord transection group



b: Intercostal autologous nerve graft group



c: Autologous intercostal nerve combined acidic fibroblast growth factor transplantation group

Figure 1 Biotinylated dextran amine-positive nerve fibers in each group ( $\times 400$ )

图1 各组BDA标记阳性的神经纤维的检测( $\times 400$ )

高位脊髓横断组大鼠高位脊髓损伤区及以下未见呈棕黄色的BDA标记阳性的神经纤维; 自体神经组、自体神经联合生长因子组大鼠高位脊髓损伤区及以下可见呈棕黄色的BDA标记阳性的神经纤维, 但自体神经联合生长因子组标记阳性的神经纤维数量较自体神经组少, 自体神经组明显。



### 3 讨论

高位脊髓损伤传统治疗仅限于脱位的复位固定、解除高位脊髓压迫、对症及康复治疗, 疗效较差<sup>[11]</sup>。十余年来由于对高位脊髓损伤的机制、病理生理研究的不断深入及手术器械、方法的不断改进, 解除高位脊髓压迫的方法和时机、药物治疗、康复治疗等治疗方案也随之取得了很大进步, 但如何促进高位脊髓损伤后的神经再生和功能恢复, 治愈截瘫, 一直是医学界一大难题<sup>[12-14]</sup>。与周围神经系统相比, 中枢神经系统不能再生的原因主要在于: ①中枢神经系统髓磷脂的几个糖蛋白成分对再生是抑制的。②中枢神经系统对损伤的生理反应与周围神经系统不同, 中枢神经系统损伤后, 损伤部位的巨噬细胞浸润较慢, 使抑制性的髓磷脂清除延迟, 这主要是由于血-高位脊髓屏障的存在。③损伤高位脊髓的远端不能象周围神经系统一样在损伤后上调表达细胞黏附分子。④中枢神经系统内星形胶质细胞扩增, 变成反应性星形胶质细胞, 产生抑制再生的胶质瘢痕。归纳起来即主要是两方面的作用: 一是中枢神经系统神经元本身缺乏发生轴突再生的能力, 二是它们的再生被抑制性的中枢神经系统微环境所抑制。针对这些因素设计针对性的治疗手段有望促进高位脊髓损伤后的轴突生长和再生修复。近年来, 在对高位脊髓损伤的病理生理机制深入研究的基础上, 科研工作者经过大量的实验<sup>[15-17]</sup>, 发现了许多对损伤高位脊髓神经功能恢复有希望的治疗手段, 周围神经移植是其中的主要部分。周围神经移植主要对损伤高位脊髓的轴突再生起引导和桥梁作用, 周围神经的许旺细胞可髓鞘化再生轴突, 并能合成、分泌多种高浓度神经营养因子、细胞外基质和细胞间黏附分子, 有利于神经元存活并促进轴突再生<sup>[16]</sup>。周围神经易于获得和培养, 使其成为治疗脊髓损伤及促进高位脊髓再生研究的主要候选物。既往的实验表明<sup>[18]</sup>, 将周围神经植入成年哺乳动物损伤的高位脊髓内, 不仅可诱导和促进高位脊髓再生, 并且再生的轴突可沿着周围神经桥延伸较远的距离, 动物高位脊髓功能可见明显的恢复。本实验也证明自体肋间神经移植后高位脊髓断端可见大量再生轴突通过移植神经向远端生长, 诱发电位和BBB评分表明动物后肢功能明显改善。

酸性成纤维细胞生长因子是纤维原细胞生长因子家族的一员, 有许多功能, 包括调节细胞增殖、移行、分化和生存<sup>[19-20]</sup>, 也可以向下调节已知的轴突再生抑制因子如蛋白聚糖等, 帮助轴突克服这些抑制因子, 对神经纤维的再生有重要作用。本实验自体肋间神经联合酸性成纤维细胞生长因子移植组与单纯自体肋间神经移植组比较, 体感诱发电位及运动诱发电位的平均潜伏期和波幅、BBB评分均明显优于后者, 差异有显著性意义( $P <$

0.01), 表明脊髓损伤后单一的介入策略不足以确保损伤传导束的再生和功能恢复, 应用联合移植增加了恢复程度。已有的研究也以表明联合应用一些治疗手段能更好地促进轴突的再生生长<sup>[21]</sup>。因此, 鉴于高位脊髓再生的复杂性和困难性, 任何单独的治疗手段可能都不足以修复损伤的高位脊髓, 为了能最大程度修复损伤的高位脊髓, 在适当的时间联合使用治疗性手段是必要的。如何设计合理、科学的联合治疗措施将是下一步研究的重点。

### 4 参考文献

- [1] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992;255(5052):1707-1710.
- [2] Gage FH. Mammalian neural stem cell. *Science*. 2000;287(5457):1433-1438.
- [3] Evans ML, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292(5918):154-156.
- [4] Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci*. 2006;29(3):175-182.
- [5] Pallini R, Vitianni LR, Bez A, et al. Homologous transplantation of neural stem cells to the injured spinal cord of mice. *Neurosurgery*. 2005; 57(5):1014-1025.
- [6] Levi AD, Dancausse H, Li X, et al. Peripheral nerve grafts promoting central nervous system regeneration after spinal cord injury in the primate. *J Neurosurg Spine*. 2002;96(2 Suppl):197-205.
- [7] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance suggestion of caring 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.
- [8] Fu Q, Hou TS, Lu KW, et al. Zhongguo Jizhu Gaowei Jisui Zazhi. 2001; 11(5):278-281. 傅强, 侯铁胜, 鲁凯伍, 等. 大鼠胸段高位脊髓损伤后后肢运动功能不同评价标准的比较研究[J]. 中国脊柱高位脊髓杂志, 2001, 11(5):278-281.
- [9] Xu ST, Chen YC, Li JS, et al. Zhonghua Waike Zazhi. 1999;33(4):238-242. 胥少汀, 陈迎朝, 李京生, 等. 皮层诱发电位在高位脊髓损伤诊断中的价值[J]. 中华外科杂志, 1999, 33(4):238-242.
- [10] Liu S, Aghakhani N, Boisset N, et al. Innervation of the caudal denervated ventral roots and their target muscles by the rostral spinal motoneurons after implanting a nerve autograft in spinal cord-injured adult marmosets. *J Neurosurg*. 2001;94(1 Suppl):82-90.
- [11] Wilgis EFS. Nerve repair and grafting. In: Gree DP (eds) *Operative Hand Surgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1982:915-938.
- [12] Brosamle C, Huber AB, Fiedler M, et al. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat induced by a recombinant, humanized IN-1 antibody fragment. *J Neurosci*. 2000;20(21):8061-8068.
- [13] Spreyer P, Schall H, Kuhn G, et al. Regeneration associated high level expression of apolipoprotein D mRNA in endoneurial fibroblasts of peripheral nerve. *J EMBO*. 1990;9(8):2479.
- [14] Asada H, Sasajima T, Inaba M, et al. Venous blood flow through vein grafts before harvesting minimizes endothelial cell desquamation immediately after implantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004;45(4): 139-142.
- [15] Battaglia M, Stabellini A, Draghici E, et al. Rapamycin and interleukin-10 treatment induces T regulatory type 1 cells that mediate antigen-specific transplantation tolerance. *Diabetes*. 2006;55(1):40-49.
- [16] Waldmann H, Graca L, Cobbold S, et al. Regulatory T cells and organ transplantation. *Semin Immunol*. 2004;16(2):119-126.
- [17] Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow derived endothelial cells. *Blood*. 1998;92(2):362-367.
- [18] Merkler D, Metz GA, Raineteau O, et al. Locomotor recovery in spinal cord injured rats treated with an antibody neutralizing the myelin-associated neurite growth inhibitor nogo-A. *J Neurosci*. 2001;21(10):3665-3673.
- [19] GrandPre T, Li S, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. *Nature*. 2002;417(6888):547-551.
- [20] Sequeira H, Poulain P, Ba-M'Hamed S, et al. Immunocytochemical detection of fos protein combined with anterograde tract-tracing using biotinylated dextran. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2000;5(1):49-56.
- [21] Liu Y, Kim D, Himes BT, et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote regeneration of adult rat rubrospinal axons and recovery of forelimb function. *J Neurosci*. 1999;19(11):4370-4387.