

骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的应用技术*

王 格¹, 武栋成²

Application of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for the treatment of spinal cord injury

Wang Ge¹, Wu Dong-cheng²

¹Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China; ²Department of Biochemistry, Wuhan University, Wuhan Hongqiao Brain Hospital, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Wang Ge, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China
 gege3192@126.com

Corresponding author: Wu Dong-cheng, Doctoral supervisor, Department of Biochemistry, Wuhan University, Wuhan Hongqiao Brain Hospital, Wuhan 430071, Hubei Province, China
 bdcwu@hotmail.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No.30670813*

Received: 2011-11-08
 Accepted: 2011-11-28

¹ 武汉大学, 湖北省武汉市430071; ² 武汉大学生物化学系, 武汉红桥脑科医院, 湖北省武汉市430071

王格, 女, 1989年生, 湖南省衡阳县人, 汉族, 武汉大学在读, 主要从事干细胞研究。
 gege3192@126.com

通讯作者: 武栋成, 博士生导师, 武汉大学生物化学教研室, 武汉红桥脑科医院, 湖北省武汉市430071
 bdcwu@hotmail.com

中图分类号: R318
 文献标识码: B
 文章编号: 1673-8225(2012)23-04354-05

收稿日期: 2011-11-08
 修回日期: 2011-11-28
 (20110908019/M·C)

Abstract

BACKGROUND: At present, there lacks effective repair approach for atrophy and necrosis of spinal nerve of spinal cord injury patients in the clinic. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for the treatment of spinal cord injury has wide application prospects.

OBJECTIVE: To summarize the progress of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for the treatment of spinal cord injury.

METHODS: The first author searched PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) and Wanfang database (<http://g.wanfangdata.com.cn/>) for literatures concerning bone marrow mesenchymal stem cells, spinal cord injury and cell transplantation from 2001 to 2011. Key words were "bone marrow mesenchymal cells, spinal cord injury, cell transplantation" in English. Duplicate articles were excluded. Finally, 32 articles were selected to summarize.

RESULTS AND CONCLUSION: The research of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for treatment of spinal cord injury has made achievements in the spinal cord injury model establishment, transplantation time and approach, concentration and combined transplantation. Although clinical trials have been carried out at home and abroad, the mechanism was not very clear yet. The safety and efficacy of clinical treatment need further investigation.

Wang G, Wu DC. Application of bone marrow mesenchymal cells transplantation for the treatment of spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(23): 4354-4358. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

摘要

背景: 目前临床上对脊髓损伤患者脊神经的萎缩与坏死缺乏有效的修复方法。研究发现干细胞移植治疗脊髓损伤具有广阔的应用前景。

目的: 综述骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展。

方法: 由第一作者检索 2001/2011 PubMed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)及万方数据库(<http://g.wanfangdata.com.cn/>)有关骨髓间充质干细胞、脊髓损伤、细胞移植等方面的文章,英文检索词为“bone marrow mesenchymal stem cells, spinal cord injury, cell transplantation”,排除重复性研究,共保留其中的32篇文献进行归纳总结。

结果与结论: 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究在脊髓损伤模型制作、移植时间、移植方式、移植浓度、联合移植等多方面取得了成就,临床实验在国内外也已有所开展。但移植机制仍不十分明确,临床移植治疗的安全性和疗效需进一步研究。

关键词: 脊髓损伤; 骨髓间充质干细胞; 细胞移植; 研究; 治疗; 干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.23.033

王格, 武栋成. 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的应用技术[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(23):4354-4358. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

0 引言

脊髓损伤是一种以损伤平面以下感觉、运

动功能完全丧失和尿便失禁为主要临床表现的中枢神经系统严重创伤^[1]。多系车祸、坠落伤等造成脊柱脱位、骨折所致。脊髓损伤致残率高,据不完全统计,发达国家的脊髓损伤发

病率为(28.3~45.0)/(100万·年), 仅美国每年就有超过1万例新发病例^[2]。因此, 脊髓损伤的研究已成为全世界共同关注的重大课题。

目前临床上对脊髓损伤患者脊神经的萎缩与坏死缺乏有效的修复方法。随着干细胞科学的飞速发展, 研究发现干细胞移植治疗脊髓损伤具有广阔的应用前景^[3]。目前可供选择的移植细胞类型有胚胎干细胞、神经干细胞、脐血干细胞、嗅鞘细胞、许旺细胞、骨髓间充质干细胞和脐带间充质干细胞等^[4]。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。本文现就骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展进行综述。

1 资料和方法

1.1 检索方法 由第一作者检索 2001/2011 PubMed 数据库及万方数据库, 中文检索词为“骨髓间充质干细胞、脊髓损伤、细胞移植”, 英文检索词为“bone marrow stromal cells, spinal cord injury, cell transplantation”。

1.2 入选标准

纳入标准: ①文章所述内容需与脊髓损伤模型制作、移植时间、移植方式、移植浓度、联合移植等研究进展及应用前景等方面研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

1.3 质量评估 计算机初检得到 98 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除研究目的与本文无关及内容重复的研究 66 篇, 共保留 32 篇归纳总结。

2 结果

2.1 脊髓损伤的病理变化过程 脊髓损伤按病情发展可以分为 3 期, 急性期(损伤后几个小时到 2 d 左右), 亚急性期(损伤后数天至数周), 慢性期(损伤后数月数年), 各期之间没有明显的界限^[5]。脊髓损伤后的主要病理变化包括大量的神经细胞死亡, 轴突退变, 弥漫性脱髓鞘, 脊髓空洞及胶质瘢痕形成^[6], 这些不可逆的病理过程使神经系统接受刺激, 整合和传递信息的能力减弱, 动作电位的传导受到阻滞, 成为临床治疗脊髓损伤最棘手的问题。

2.2 骨髓间充质干细胞的生物学特性 骨髓间充质干细胞是属于中胚层的一类多能成体干细胞, 具有强大

的增殖能力、良好的可塑性和多向分化潜能, 多次传代扩增后仍具有干细胞特性, 在适宜的体内或体外环境下不仅可分化为造血细胞, 还具有分化为肌细胞、肝细胞、成骨细胞、软骨细胞、基质细胞等多种细胞的能力, 研究表明它也可以在体外、体内分化为外胚层细胞^[7]。骨髓间充质干细胞表达多种表面抗原如黏附分子类(CD166、CD102、CD54 和 CD50); 整合素家族成员(CD49a、CD49b、CD49c、CD29 和 CD104); 生长因子和细胞因子受体家族(IL-21R、IL-23R、IL-24R、干扰素受体 7 和 TNF II); 其他(CD105、CD90 等)。然而骨髓间充质干细胞不表达 CD14、CD34、CD45、CD3、CD4、CD8 和 HLA-DR 等表面抗原^[8], 常用于骨髓间充质干细胞流式细胞仪鉴定的表面标志物为 CD90(+)、CD29(+)、CD34(-)、CD45(-)。至今尚未找到骨髓间充质干细胞特异表达的表面标志, 所以目前识别与鉴定骨髓间充质干细胞主要依赖于形态学与多种表面标志物。

2.3 骨髓间充质干细胞的分离培养 骨髓间充质干细胞在骨髓中含量极低, 每 $10^5 \sim 10^6$ 个从骨髓分离得到的单核细胞中才含有 1 个骨髓间充质干细胞^[9], 所以体外分离、培养及扩增显得尤为重要。现较为常用的骨髓间充质干细胞分离培养方法有密度梯度离心法、贴壁细胞筛选法、流式细胞仪或免疫磁珠分选法。①密度梯度离心法: 根据骨髓中红细胞、单核细胞、粒细胞等密度大小不同的原理, 采用密度梯度分离液使这些细胞分层, 收集富集骨髓间充质干细胞的单核细胞层以获得骨髓间充质干细胞。②贴壁细胞筛选法: 骨髓间充质干细胞具有易贴附在塑料培养物上生长的特性, 而红细胞及其他造血系细胞不易贴壁, 可直接培养从骨髓中采集的混合细胞, 并通过多次传代达到分离纯化的目的。③流式细胞仪法: 骨髓间充质干细胞体积小、相对缺少颗粒, 故可用流式细胞仪进行分选。④免疫磁珠分选法: 根据骨髓间充质干细胞表面表达或不表达的抗原成分进行正选或负选, 经合适的抗体包被磁珠, 抗原阳性的细胞会被选择, 而抗原阴性的细胞将会被淘汰。后两种方法得到的骨髓间充质干细胞纯化程度高, 但容易污染, 常规实验室研究一般采用前两种方法分离骨髓间充质干细胞。实验室的研究表明前两种方法获得的骨髓间充质干细胞纯度高, 活性好, 是培养骨髓间充质干细胞简单、经济、易行的方法^[10]。

骨髓间充质干细胞的培养比较简单, 常用的培养基为含体积分数为 10%胎牛血清 DMEM 培养基, 为

了以防污染,常加入 100 U/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素^[11]。一般 10~24 h 可见细胞贴壁,48 h 后贴壁明显增多,贴壁的骨髓间充质干细胞呈长梭形、扁平突起等成纤维细胞形态。培养 5~7 d 后骨髓间充质干细胞排列成放射状或旋涡状。细胞长到培养瓶的 80% 左右可进行传代。

2.4 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的动物实验研究 骨髓间充质干细胞因其良好的增殖和分化能力,来源方便,易于获得和培养、低免疫原性等特征被广泛用于脊髓损伤的治疗研究。研究者们已在脊髓损伤模型制作、移植时间、移植方式、移植浓度、联合移植等多方面进行了探索,并取得了较大的成就。

2.4.1 脊髓损伤模型的选择 骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤所用的动物模型主要为 SD 或 Wistar 大鼠。主要有挫伤型脊髓损伤模型、牵张损伤脊髓损伤模型、压迫损伤脊髓损伤模型、横断或半横断脊髓损伤模型^[12]。挫伤型脊髓损伤模型主要是利用 NYU 仪的不锈钢冲击头直接撞击脊髓,此方法简单精准,制作的损伤模型较为一致,可控性、可重复性好,适应于骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤的各种研究。但由于此法中 NYU 仪器购买及维修费用较高,尚未被实验室广泛利用。目前实验室大多采用的是横断或半横断脊髓损伤模型,此模型制作是指无菌状态下在 T₉~T₁₁ 平面暴露椎管与脊髓,使用外科手术尖形刀片横断或半横断脊髓,造成脊髓的完全损伤或不完全损伤。此方法简单经济,操作方便,模型制作效果较好。但由于操作者每次手术时间,横断部位的差异,可能导致各大鼠的脊髓损伤模型不一致。

2.4.2 移植时间的选择 关于骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤的移植时间窗,现较为公认的是在损伤后 7~9 d 进行移植^[13]。因为脊髓损伤后数分钟脊髓灰质内出现血流动力学异常,局部组织缺氧、缺血、坏死;另一方面血-脊髓屏障破坏,损伤区有严重的免疫炎性反应。多种炎性因子具有神经毒性及胶质细胞的诱发作用。使局部微环境不适合骨髓间充质干细胞的存活和分化。而脊髓损伤慢性期出现大量的神经细胞变性坏死,加之胶质瘢痕的形成,不利于脊髓损伤的修复,骨髓间充质干细胞疗效不佳。因此选择在 7~9 d 进行细胞移植既避免了急性期的炎性因子对细胞的损伤,又避免了胶质瘢痕对传导通路重建的阻碍。

2.4.3 移植方式的选择 据文献报道,骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的移植方式主要包括局部靶点注射移植法^[13-14]、静脉注射移植法^[15]、腰穿

注射移植法^[16]。局部靶点注射指再次手术暴露脊髓损伤处,向损伤中心或距损伤中心头侧和尾侧各 1 mm 注射培养的骨髓间充质干细胞,通常移植细胞量为 10¹⁰~10¹² L⁻¹。此方法移植获得的局部细胞数量多,但是由于进行了二次手术,可能带来动物感染、二次手术创伤、动物的疗效不一致等问题。静脉注射可使细胞经血液循环到达病变部位进行治疗,但是由于血液循环的存在丧失了一部分细胞,因此静脉注射较局部靶点注射需要更多的细胞数目,腰穿注射是将骨髓间充质干细胞注入蛛网膜下腔,随脑脊液循环到达损伤处而发挥作用。脑脊液与脊髓直接接触,循环的距离短,到达靶点的细胞数量多,又避免了二次手术,所以是近年来较为常用的移植方法。

2.4.4 联合移植 单一骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤虽可取得一定的疗效^[13-16],但仍不能满足脊髓损伤的治疗要求。有研究发现联合移植能提高单一细胞移植的疗效。康德智等^[17]和 Koda 等^[18]研究表明脑源性营养因子能够诱导骨髓间充质干细胞分化成神经元样细胞,且分化后细胞存活的时间更长,联合移植能使脊髓损伤动物运动改善和组织恢复作用更明显。其他细胞分子如神经生长因子、粒细胞集落刺激因子也同样被证实能提高骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的疗效^[19-20]。这些小分子在促进神经元轴突再生,保护骨髓间充质干细胞不受损害及提高存活率,引导骨髓间充质干细胞向损伤部位迁移、分化等方面发挥了巨大作用。Parr 等^[21]将神经干细胞移植到已移植骨髓间充质干细胞的受损脊髓中,发现后者在有前者的帮助下较之单独移植使空腔面积缩小程度更大。Deng 等^[22]发现将骨髓间充质干细胞与嗅鞘细胞共移植入损伤脊髓后,骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化明显增加,而且长期保持神经元的特性,有利于脊髓损伤运动功能重建。这些结果表明,骨髓间充质干细胞联合细胞因子或其他细胞移植治疗脊髓损伤,可取得更好的疗效,为细胞移植治疗脊髓损伤开辟了一条新的途径。

2.5 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的临床研究 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这方面的报道不多。Park 等^[23]将 5 例急性脊髓完全损伤患者的自体骨髓间充质干细胞直接注射到损伤局部靶点,并在每个月的前 5 d 每天注射一定量的粒巨噬细胞集落刺激因子,通过 6~18 个月的随访

观察发现, 5 例患者的感觉和(或)运动功能均有所改善, 核磁共振成像显示注射靶点区损伤的脊髓体积轻微增大, 毗邻的断裂脊髓开始形成连接, 预示着解剖学上脊髓完整性和功能上神经通路的恢复。Yoon 等^[24]采取同样的移植策略(骨髓间充质干细胞联合粒巨噬细胞集落刺激因子)对 39 例脊髓损伤患者进行治疗, 并另设 14 例对照, 结果治疗组神经系统修复比例为急性期 29.5%, 亚急性期 33.3%, 慢性期 0%, 实验证明粒巨噬细胞集落刺激因子能促进白细胞增生和骨髓定向造血干细胞的迁移, 从而有利于神经系统功能的恢复。

由于患者自身来源的骨髓间充质干细胞数量少, 而细胞移植治疗脊髓损伤的效果依赖于多次注射, 骨髓间充质干细胞的体外扩增显得尤为重要。Pal 等^[25]通过分离、纯化并扩增患者自体骨髓间充质干细胞, 每隔 1 周对患者进行一次骨髓间充质干细胞移植注射, 定期进行美国脊髓损伤协会损伤分级(ASIA)、BI 指数(评估生活质量)等评估, 发现神经系统的恢复没有出现显著差异, 但是损伤小于 6 个月的患者相对损伤大于 6 个月的患者生活质量明显提高, 基本能生活自理。

国内李志营等^[26]对 78 例脊髓完全损伤患者进行自体骨髓间充质干细胞联合周围神经移植, 除 1 例严重复合伤出现并发症死亡外, 其他患者未出现明显不良毒副作用。患者术后 ASIA 评分较术前提高。37 例出现运动、感觉、影像学、神经电生理方面的不同改善, 25 例出现不同程度的运动, 感觉、神经电生理方面的改善, 9 例出现神经电生理方面的改善, 6 例无变化。6 例无效患者全部为慢性的完全性脊髓损伤, 慢性脊髓损伤胶质瘢痕增生、软化灶和脊髓空洞的形成, 不利于脊髓损伤的修复, 这一结果与 Yoon 研究中慢性期患者脊髓恢复为 0% 结果相吻合, 说明急性期脊髓损伤治疗比慢性期效果要好。

2.6 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的可能机制

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可能是多方面的, 关于其治疗机制还不十分明确, 目前比较认可的机制有以下几点: ①替代、填充作用。大量研究证实骨髓间充质干细胞移植到脊髓损伤模型中可以迁移到病变部位的组织, 并在局部微环境的作用下分化为神经元和神经胶质细胞, 替代损伤的细胞^[10,13,16]。重建神经环路, 从而促使脊髓损伤后运动功能的修复。移植的骨髓间充质干细胞可填充囊性区, 使脊髓空洞面积减少, 阻止胶质瘢痕的扩大, 有利于神经元轴突的伸展^[27]。②神经保护、营养、支

持作用。骨髓间充质干细胞及分化的神经胶质细胞可以分泌大量可扩散的神经保护因子, 包括脑源性营养因子、神经生长因子、血管内皮生长因子等神经营养因子^[13-14,28-29], 这些因子可以改善局部损伤微环境, 防止脊髓神经元变性萎缩, 促进神经元和轴突的再生。③轴突再生及髓鞘重新形成。骨髓间充质干细胞分化的少突胶质细胞可使脱髓鞘轴突重新髓鞘化^[30]。骨髓间充质干细胞分泌的细胞外基质如胶原纤维等及神经营养因子也有助于轴突和髓鞘的再生^[31]。④促进内源性修复。骨髓间充质干细胞可以减少损伤部位的炎症反应, 从而阻止残存神经元的凋亡^[32], 骨髓间充质干细胞通过分泌神经营养因子, 能够促进内皮祖细胞的增殖及分化, 而内皮祖细胞可直接参与神经血管的形成及损伤修复过程^[29]。

3 讨论

骨髓间充质干细胞移植具有诸多优势, 特别是自体骨髓间充质干细胞移植不存在免疫排斥反应, 而且无来源限制和伦理问题, 在脊髓损伤治疗方面具有广阔的应用前景。但是骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究还存在一些问题亟待解决: ①骨髓间充质干细胞缺乏特异的表面标志, 给培养的骨髓间充质干细胞鉴定带来一定困难。②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。③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。④骨髓间充质干细胞最佳移植途径的选择。相信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实现更多重大突破。

4 参考文献

- [1] Kwon BK, Fisher CG, Dvorak MF, et al. Strategies to promote neural repair and regeneration after spinal cord injury. *Spine*. 2005;30(17 Suppl):3-13.
- [2] National Spinal Cord Injury Statistical Center. Factsheet #2: Spinal Cord Injury Statistics, 2006.
- [3] Coutts M, Keirstead HS. Stem cells for the treatment of spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2008;209(2):368-377.
- [4] Goldman S. Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nat Biotechnol*. 2005;23(7):862-871.
- [5] Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *J Neurotrauma*. 2004; 21(4):429-440.

- [6] Barnabé-Heider F, Frisén J. Stem Cells for Spinal Cord Repair. *Cell Stem Cell*. 2008;3:16-24.
- [7] Nakano K, Migita M, Mochizuki H, et al. Differentiation of transplanted bone marrow cells in the adult mouse brain. *Transplantation*. 2001;71(12):1735-1740.
- [8] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007;25(11):2739-2749.
- [9] 步星耀, 黄志起, 张永福. 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究现状[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2006, 10(21): 183-185.
- [10] 陈永刚, 王栓科, 王旭. 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤研究[J]. *国际骨科学杂志*, 2010, 31(3): 190-195.
- [11] Wright KT, El Masri W, Osman A, et al. The cell culture expansion of bone marrow stromal cells from humans with spinal cord injury: implications for future cell transplantation therapy. *Cell culture expansion of bone MSCs from humans with SCI*. *Spinal Cord*. 2008;46:811-817.
- [12] 李东君, 贾全章. 常用脊髓损伤模型与骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(45): 8979-8982.
- [13] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(4): 2199-2204.
- [14] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol*. 2004;190(1):17-31.
- [15] Inoue M, Honmou O, Oka S, et al. Comparative analysis of remyelinating potential of focal and intravenous administration of autologous bone marrow cells into the rat demyelinated spinal cord. *Glia*. 2003;44(2):111-118.
- [16] Satake K, Lou J, Lenke LG. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(18):1971-1979.
- [17] 康德智, 王灯亮, 林建华, 等. 骨髓间充质干细胞和脑源性神经营养因子联合应用促进兔脊髓外伤性截瘫的修复[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2007, 25(1): 60-67.
- [18] 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. *Eur Spine J*. 2007;16(12): 2206-2214.
- [19] 王俊芳, 方煌, 罗永湘, 等. 骨髓基质干细胞和神经营养因子悬液移植对脊髓损伤修复的影响[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8(8): 764-768.
- [20] Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res*. 2007;1149:223-231.
- [21] Parr AM, Kulbatski I, Zahir T, et al. Transplanted adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells promote early functional recovery after rat spinal cord injury. *Neuroscience*. 2008;155(3):760-770.
- [22] Deng YB, Liu Y, Zhu WB, et al. The co-transplantation of human bone marrow stromal cells and embryo olfactory ensheathing cells as a new approach to treat spinal cord injury in a rat model. *Cytotherapy*. 2008;10(6):551-564.
- [23] Park HC, Shim YS, Ha Y, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng*. 2005; 11(5-6):913-922.
- [24] Yoon SH, Shim YS, Park YH, et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells*. 2007;25(8):2066-2073.
- [25] 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. *Cytotherapy*. 2009;11(7):897-911.
- [26] 李志营, 步星耀, 张圣旭, 等. 自体骨髓间充质干细胞联合周围神经移植治疗脊髓损伤[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(16): 3041-3046.
- [27] Cizková D, Rosocha J, Vanický I, et al. Transplants of human mesenchymal stem cells improve functional recovery after spinal cord injury in the rat. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(7-8): 1167-1180.
- [28] 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. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(2):278-296.
- [29] 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.
- [30] Akiyama Y, Radtke C, Honmou O, et al. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia*. 2002;39(3):229-236.
- [31] Isele NB, Lee HS, Landshamer S, et al. Bone marrow stromal cells mediate protection through stimulation of PI3-K/Akt and MAPK signaling in neurons. *Neurochem Int*. 2007;50(1): 243-250.
- [32] Lou S, Gu P, Chen F, et al. The effect of bone marrow stromal cells on neuronal differentiation of mesencephalic neural stem cells in Sprague-Dawley rats. *Brain Res*. 2003;968(1):114-121.

基金声明: 国家自然科学基金项目(面上项目, 30670813)。

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审校, 第一作者对本文负责。

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。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

临床应用的意义: 骨髓间充质干细胞作为一种种子细胞, 能分化为特定的细胞, 修复受损的脊髓, 促进患者运动和感觉功能的恢复, 为临床治疗提供新的安全而有效的途径。