

缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移机制及中医药的调节作用**★

苏晓慧^{1,2}, 孔祥英¹, 林娜¹

Mechanism underlying endogenous neural stem cells migration following ischemic brain damage and the regulatory effect of traditional Chinese medicine

Su Xiao-hui^{1,2}, Kong Xiang-ying¹, Lin Na¹

文章亮点:

缺血性脑损伤后促进神经干细胞迁移的因子主要包括: 趋化因子、生长因子、神经营养因子、炎症因子等。很多研究也证实中医药在调节内源性神经干细胞迁移中发挥了重要作用。

Abstract

BACKGROUND: Migration of endogenous neural stem cells (NSCs) caused by ischemic brain injury has been a spot light in neuroscience. After ischemic brain injury, neuron becomes swelling and necrotic due to ischemia and hypoxia. NSCs that migrated to the necrosis area driven by a variety of factors can repair the brain tissue and make neural function recovered partially.

OBJECTIVE: To review the mechanism underlying NSCs migration caused by ischemic brain injury and the regulatory effects of traditional Chinese medicine.

METHODS: A computer-based retrieval of PubMed Database, Chinese Journal Full-text Database, China Doctor Dissertations Full-text Database and China National Knowledge Infrastructure to search articles describing the mechanism underlying NSCs migration caused by ischemic brain injury and the regulatory effects of traditional Chinese medicine published from 2000 to 2011 using the key words "cerebral ischemia, endogenous neural stem cells, migration, traditional Chinese medicine". The repetitive studies were excluded. The retrieved literatures contained original articles, thesis and reviews.

RESULTS AND CONCLUSION: A great number of articles have proven that NSCs migrate to the lesion site after brain injury. Factors such as cytokines, growth factors, chemotactic factors and inflammatory factors are involved in the migration of NSCs. Also, many studies have also confirmed that traditional Chinese medicine plays an important role in regulating the migration of endogenous NSCs.

Su XH, Kong XY, Lin N. Mechanism underlying endogenous neural stem cells migration following ischemic brain damage and the regulatory effect of traditional Chinese medicine. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(27): 5103-5107. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 研究表明脑内的神经干细胞在多种因素的作用下迁移到损伤部位, 填补和部分修复坏死的脑组织, 可以使神经功能部分恢复。

目的: 综述目前缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移机制及中医药的调节作用。

方法: 以 "cerebral ischemia, endogenous neural stem cells, migration" 为英文关键词, 以 "脑缺血、内源性神经干细胞、神经再生、迁移" 为中文关键词, 检索 2000-01/2011-08 PubMed 数据库, 中国期刊全文数据库, 中国博士学位论文全文数据库及中国优秀硕士学位论文全文数据库, 纳入有关缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移的机制及中医药调节作用的文献。

结果与结论: 大量的研究证实脑损伤后神经干细胞向病灶处迁移。损伤后促进神经干细胞迁移的因子主要包括: 趋化因子、生长因子、神经营养因子、炎症因子等。同时, 很多研究也证实中医药在调节内源性神经干细胞迁移过程中发挥了重要作用。

关键词: 缺血性脑损伤; 神经干细胞; 迁移; 中药; 综述文献; 干细胞

苏晓慧, 孔祥英, 林娜. 缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移机制及中医药的调节作用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(27):5103-5107. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

¹Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
²Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Su Xiao-hui★, Studying for master's degree, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
sxh66159@163.com

Corresponding author: Kong Xiang-ying, M.D., Researcher assistant, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
kongu0051@163.com

Co-corresponding author: Lin Na, M.D., Researcher, Doctoral supervisor, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.27.031

Received: 2011-12-07
Accepted: 2012-02-23

¹ 中国中医科学院
中药研究所, 北京
市 100700; ² 承
德医学院, 河北省
承德市 067000

苏晓慧★, 女,
1984年生, 河北
省承德市人, 满
族, 承德医学院在
读硕士, 主要从事
中药药理研究。
sxh66159@
163.com

通讯作者: 孔祥
英, 博士, 助理研
究员, 中国中医科
学院中药研究所,
北京市 100700
kongu0051@
163.com

并列通讯作者: 林
娜, 博士, 研究员,
博士生导师, 中
国中医科学院中
药研究所, 北京
市 100700

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2012)27-05103-05

收稿日期: 2011-12-07
修回日期: 2012-02-23
(20111207021/M·C)

0 引言

研究表明脑缺血可诱导神经再生^[1], 这可能是脑组织损伤后的一种代偿性、适应性反应, 有助于脑损伤后神经功能的恢复。脑缺血后神经再生参与脑修复的病理过程: 首先是激活海马齿状回颗粒细胞层下区和室管膜下区的内源性神经干细胞, 促进其增殖; 其次是增殖的神经干细胞迁移至缺血损伤区, 如嗅球、大脑皮质、海马齿状回、纹状体等; 最后, 迁移的神经干细胞分化为区域特定的神经元表型, 整合到神经网络发挥生理功能。其中神经干细胞的迁移是神经干细胞修复脑损伤和功能重建的关键环节, 研究者们利用多种动物模型揭示了脑损伤后内源性神经干细胞迁移的变化规律, 并探讨可能的作用机制。近年来中医药研究者们也开始关注这一发现, 并逐渐探索中医药在调节内源性神经干细胞迁移过程中的作用。本文就缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移的研究进展及中医药的调节作用做一综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者于 2011-08 应用计算机检索 Pubmed 数据库, 检索关键词 cerebral ischemia, endogenous neural stem cells, migration。检索中国期刊全文数据库, 中国博士学位论文全文数据库及中国优秀硕士学位论文全文数据库, 检索关键词为: 中医药、内源性神经干细胞、迁移。检索时间范围为 2000/2011。检索文献类型包括研究原著、学位论文和综述, 共计 253 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: ① 文章所述内容与缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移的机制相关。② 中药对缺血性脑损伤后神经再生的调节作用。

排除标准: 重复性研究

1.3 质量评估 收集有关缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移及迁移机制的英文文献 81 篇, 中文文献 106 篇。保留中英文文献 36 篇做进一步分析。

2 结果

2.1 缺血性脑损伤后内源性神经干细胞的迁移 哺乳动物胚胎期神经干细胞主要位于大脑皮质、嗅球、室管膜下区、海马齿状回、纹状体及小脑等, 成年神经干细胞主要存在于嗅球、室管膜下区、海马齿状回、纹状体、皮质等。无论是胚胎期还是成年动物的神经系统中, 大部分神经干细胞都要经过一定距离的迁移才能抵达它们发挥功能的部位。因此, 脑损伤后神经干细胞向病灶处迁移, 是其参与神经再生的关键环节^[2]。

Tanaka 等^[3]通过给成年沙鼠短暂性脑缺血模型海马齿状回内注射增强型绿色荧光蛋白以标记处于分裂期的细胞, 发现脑缺血后早期新生细胞最初主要位于颗粒细胞层下区, 而颗粒细胞层几乎没有。5 d 后颗粒细胞层的新生细胞开始增加, 到 30 d 时新生细胞中只有极少数仍位于颗粒细胞层下区, 绝大多数最终移行至颗粒细胞层, 表达成熟神经元标志物, 并具有和正常颗粒细胞相同的生长过程。同时有研究将亲脂荧光染料 Dil 于成体大鼠大脑中动脉闭塞模型后 2 d 注入侧脑室^[4], 注射后 2 d 可见 Dil⁺细胞局限于后室周带区。而在缺血后 4 周, 许多 Dil⁺细胞出现在损伤海马的 CA1 区。更重要的是, 88% 的 NeuN⁺细胞也是 Dil⁺细胞。而未缺血的动物注射 Dil 4 周后, Dil⁺细胞仍局限于后室周带区。证实缺血后新生细胞迁移到了损伤的海马区。Iwai 等^[5]用多唾液酸神经细胞黏附因子标记处于迁移状态的神经干细胞, 结果表明大鼠局灶性缺血后 10 d 室管膜下区新生细胞的数量达到峰值, 之后逐渐沿着嘴侧迁流向嗅球迁移, 缺血后 60 d 大部分新生细胞迁移至嗅球, 并分化为成熟神经元。缺血后新生神经干细胞除了向损伤的海马、嗅球迁移外, 也有大量的新生细胞迁移至损伤纹状体和皮质^[6]。Zhang 等^[7]采用成年大鼠制作大脑中动脉闭塞模型, 缺血前将 Dil 注入侧脑室以标记室管膜下区细胞, 以 BrdU 标记缺血后新生细胞, 观察室管膜下区细胞的迁移。结果显示缺血 14 d 后, 纹状体或皮质梗死区

周围出现 Dil/BrdU 标记细胞, 并表达成熟神经元或星形胶质细胞表型, 提示局灶性脑缺血后, 室管膜下区的神经干细胞可迁移至纹状体或皮质梗死区。

有关神经干细胞迁移时间窗, 各家报道不一。Tanaka 等^[3]报道, 在缺血 5 d 后, 颗粒细胞层的新生细胞开始增加。而 Iwai 等^[4]证实, Brdu 阳性细胞在 10~20 d 开始从颗粒细胞层下区迁移到颗粒细胞层, 到 20, 30, 60 d 时 Brdu 和 PSA-NCAM 共同标记的细胞大部分位于颗粒细胞层, 小部分在颗粒细胞层下区, 提示增殖细胞在梗死 20 d 后才会出现迁移。另有研究发现脑缺血后纹状体区的双肾上腺皮质激素阳性细胞显著增加, 14 d 达峰值, 并至少可持续 42 d^[8]。而 Zhang 等^[7]的文献报道缺血后 14 d, 纹状体或皮质梗死区周围就出现 Dil/BrdU 标记细胞。

2.2 缺血性脑损伤后内源性神经干细胞迁移的机制

2.2.1 趋化因子 细胞基质衍生因子 1 是目前已知的 CD34⁺细胞最强大的趋化剂, 它属于趋化因子 CXC 亚家族, 系统命名为 CXCL12, 广泛且稳定地表达于脑、心脏、肝、肺、胸腺、肾等组织中。国内外学者发现, 脊髓损伤、缺血性脑损伤等病理条件下均可引起细胞基质衍生因子 1 表达上调, 并主要通过与其受体 CXCR4 结合, 调节内源性神经干细胞的迁移^[9]。研究发现细胞基质衍生因子 1 在体外可刺激神经干细胞增殖, 并促进链式迁移的形成^[10]。目前认为缺血性脑损伤等病理条件下, 细胞基质衍生因子 1 与神经干细胞的 CXCR4 受体结合, 触发一系列下游反应, 如导致三磷酸肌醇、细胞外调节蛋白激酶、蛋白激酶 B、c-Jun N-末端激酶和胞内钙浓度的增加以及环磷酸腺苷的减少等, 从而促进神经干细胞向损伤灶移动^[11]。

另外, 干细胞因子及其受体 c-kit 也参与了神经损伤后神经干细胞的定向迁移。体内和体外的研究表明^[6], 干细胞因子在脑损伤区域的神经元中高度表达, 与神经干细胞上的 c-kit 结合后通过一系列下游反应和信号转导使神经干细胞朝着损伤部位定向迁移。

2.2.2 生长因子 生长因子对缺血等神经损伤引起的神经干细胞迁移起重要作用已被证实, 并已通过病毒载体、浸剂或鼻内投药等方式将这些因子投递到中枢神经系统^[12]。给予脑损伤动物模型中注入转化生长因子, 能吸引神经干细胞向损伤部位迁移, 并在损伤部位分化为神经元, 使神经功能得以部分恢复^[13]。此外血管内皮生长因子也促进内源性神经干细胞的迁移^[14]。它能够促进神经前体细胞和神经干细胞的胞浆

内支架蛋白的表达, 使其与膜整合蛋白相互作用, 从而参与神经前体细胞和神经干细胞的迁移。

2.2.3 神经营养因子 脑源性神经生长因子和胶质源性神经营养因子能够维持神经干细胞向嗅球定向迁移。事实上, 虽然在 SVZ-RMS-OB 系统中胶质源性神经营养因子的产生仅仅局限于嗅球, 但其随后沿嘴侧迁移流分布, 这种分布方式与其受体的分布相一致。这些实验结果显示胶质源性神经营养因子趋化神经干细胞从室管膜下区向嗅球迁移, 这种作用通过神经细胞黏附分子和细胞周期调节蛋白依赖激酶 5 介导。体外研究证实脑源性神经生长因子能触发干细胞的趋化和运动, 其发挥作用需要通过 PI3K 和 MAPK 信号通路活化的 cAMP 反应结合蛋白参与^[15]。神经生长因子也可以促进脑损伤后内源性神经干细胞的迁移, 其受体 erb 表达于迁移期的放射状胶质细胞, 阻断受体 erb 后, 神经干细胞的迁移受到抑制, 完成迁移后的放射状胶质细胞分化为星形胶质细胞^[16]。

2.2.4 炎症因子 Belmadani 等^[17]发现, 将小鼠的单核细胞趋化蛋白 1 敲除后, 神经干细胞向损伤处的迁移显著减少。另外, 肿瘤坏死因子激活其受体后, 通过 NF- κ B-PKA 途径促进神经干细胞的迁移^[18]。许多炎症因子还可以作为炎症刺激物使体内原有的神经细胞产生趋化因子来参与神经干细胞的迁移。这些炎症刺激物可激活小胶质细胞和星形胶质细胞合成大量趋化因子、细胞因子, 从而参与神经干细胞的迁移。

2.2.5 其他 Slit、Reelin 蛋白等也参与调节神经干细胞迁移^[19]。分泌蛋白 slit 对神经干细胞具有排斥性作用, 它的浓度梯度指导神经干细胞迁移的方向。Courtes 等^[20]研究发现 Reelin 是调节成年脑缺血后神经干细胞迁移的重要因子, 脑缺血后其表达上调促使 SVZ-RMS-OB 迁移途径中的神经干细胞向损伤区域迁移。同时研究表明 Reelin 蛋白可促进神经干细胞在接受新的信息后向特定部位迁移并分化为有功能的成熟细胞^[21]。此外脉管系统也可作为神经干细胞迁移的轨迹, 并分泌基质金属蛋白酶以及改善细胞生存环境等, 从而易化神经干细胞迁移, 促进血管生成。还有研究发现, 给大脑中动脉闭塞大鼠注射红细胞生成素后, 促进神经再生和 DCX 阳性细胞向皮质缺血边缘迁移^[22]。

2.3 神经干细胞迁移的鉴别方法

2.3.1 免疫学鉴定法 以细胞免疫标记物为基础的检测方法广泛用于鉴定神经干细胞的迁移。例如, DCX 主要表达于迁移中的神经干细胞胞体和前导突

起上, 常用于标记迁移中神经干细胞。PSA-NCAM 能降低细胞间的嗜性黏附作用, 使细胞彼此分离, 并相向滑动, 呈链式迁移, 而被用作神经干细胞迁移中的标志性蛋白。研究常通过 BrdU/DCX、BrdU/PSA-NCAM 双标记的免疫化学法来动态观察神经干细胞运输途径。因这种方法简单易操作, 所以广泛用于标记神经干细胞的迁移。同时, 检测迁移细胞中 BrdU 阳性细胞, 还可以对迁移的神经干细胞进行定量分析, 进而计算神经干细胞中参与迁移过程的细胞比例^[23]。但鉴于被观察的组织要固定后才能进行免疫组织化学染色, 因此限制了其在活体细胞的应用。其次, BrdU 的掺入只意味着有 DNA 的合成, 不一定存在着细胞分裂。故在病理情况下, BrdU⁺ 的新生细胞有可能与处于修复或垂死的细胞相混淆^[24]。

2.3.2 分子成像技术鉴定法 目前广泛应用于临床的 MRI、正电子发射断层显像术及单光子发射计算机断层显像术可进行活体分子成像, 这些分子成像技术的无创性使神经干细胞示踪进入临床试验阶段成为可能。MRI 对细胞的示踪主要是通过 MR 对比剂对细胞的磁性标记来实现^[25]。MRI 示踪方法具有无创、无电离辐射、可实现三维整体成像等多种优势。但用于标记的顺磁性的 Fe 和 Gd 在自然状态不能有效地被细胞摄取, 必须通过载体促进细胞对它们的摄取, 会随着细胞分裂而在体内逐渐稀释, 且不能反映细胞的活力和功能。正电子发射断层显像术及单光子发射计算机断层显像术是利用放射性核元素示踪干细胞在体内的迁移情况, 利用神经干细胞特异的分子标志物与放射性核元素特异性结合作为探针, 能够显示出神经干细胞的迁移, 具有高灵敏度的特点。但这两种技术特异性不高, 且存在放射污染, 故其在干细胞示踪中的应用尚不多。

2.4 中医药对缺血性脑损伤后神经干细胞迁移的调节

2.4.1 单味中药及有效成分研究 郭国庆等^[26]发现经丹参素和丹酚酸诱导后, 室管膜下区的神经干细胞能够更多地向其脑损伤区迁移; 同时体外的研究也证明丹参素和丹酚酸对培养的神经干细胞有明显的促迁移作用。郑世曦等^[27]报道白果内酯可以诱导胶质细胞表达血管内皮生长因子, 诱导神经干细胞向损伤部位定向迁移, 类似的结果得到徐倩等^[28]的证实。另有研究表明黄芩苷可以通过上调血管内皮生长因子和单核细胞趋化蛋白 1 在缺氧星形胶质细胞中的表达, 提高其对神经干细胞的趋化迁移能力^[29]。陈懿等^[30]研究表明川芎可上调大鼠大脑中动脉闭塞模型中血管内

皮生长因子、脑源性神经生长因子、成纤维细胞生长因子的表达, 从改善受损区微环境的角度提示川芎可以促进内源性神经干细胞迁移。Dong 等^[31]研究发现白藜芦醇可以调节缺血再灌注恢复期各种促血管生成因子的表达, 促进缺血区域的血管再生和血流恢复, 为神经干细胞的迁移和分化提供基础。

2.4.2 中药复方促进中枢神经再生研究 刘柏炎等^[32]研究发现补阳还五汤含药血清可以促使低糖低氧损伤的神经干细胞迁出数量明显增多, 迁移距离显著增加。同时朱传湘等^[33]证实脑缺血后补阳还五汤能显著增强脑内神经细胞黏附因子表达, 延长其高表达的时限, 提示脑缺血后神经细胞黏附因子表达上调是机体对抗损伤的内源性途径, 也可能是补阳还五汤促内源性神经干细胞迁移的机制。刘丽等^[34]研究发现, 芪参还五胶囊可使大鼠大脑中动脉闭塞模型中内源性神经干细胞增殖、迁移、分化过程更加明显、持久。周永红^[35]研究证实大脑中动脉闭塞大鼠模型中 PSA-NCAM 表达增强, 但其时间较迟, 经复健片治疗后 PSA-NCAM 表达增强时间提前, 提示复健片对缺血性脑卒中神经发生过程中的神经干细胞迁移有促进作用。

2.4.3 其他 近年来, 大量临床及动物实验资料证实针灸对脑缺血损伤有较好的修复作用。相关的机制研究也提示针灸能促进内源性神经干细胞迁移, 应用电针治疗后神经干细胞增殖、迁移数量明显增多^[36]。

3 展望

尽管临床研究证明中药在调节脑缺血后内源性神经干细胞的迁移中发挥了重要作用, 但对其作用机制仅仅是窥豹一斑。因此, 目前的主要任务是弄清楚中药调节内源性神经干细胞迁移对各种损伤反应的具体机制, 包括分析迁移期参与的特殊分子和影响神经干细胞迁移到损伤部位后最终分化的局部因素。另一方面发挥中医药的来源方便、毒副作用小、多因素作用、整体调节等优势, 将中医理论与神经科学紧密结合, 利用先进的科学技术和方法, 深入探究其作用及作用机制, 开发疗效确切的新药, 这对中医药在缺血性脑损伤预后方面的应用具有重要意义。

4 参考文献

- [1] Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(35):13198-13202.

- [2] Ikeda T. Stem cells and neonatal brain injury. *Cell Tissue Res.* 2008;331(1):263-269.
- [3] Tanaka R, Yamashiro K, Mochizuki H, et al. Neurogenesis after transient global ischemia in the adult hippocampus visualized by improved retroviral vector. *Stroke.* 2004;35(6):1454-1459.
- [4] Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell.* 2002;110(4):429-441.
- [5] Iwai M, Sato K, Kamada H, et al. Temporal profile of stem cell division, migration, and differentiation from subventricular zone to olfactory bulb after transient forebrain ischemia in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(3):331-341.
- [6] Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review. *J Comp Neurol.* 2009;515(1):125-144.
- [7] Zhang PB, Liu Y, Li J, et al. Ependymal/subventricular zone cells migrate to the peri-infarct region and differentiate into neurons and astrocytes after focal cerebral ischemia in adult rats. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2005;25(10):1201-1206.
- [8] Zhang R, Zhang Z, Wang L, et al. Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(4):441-448.
- [9] Lanfranconi S, Locatelli F, Corti S, et al. Growth factors in ischemic stroke. *J Cell Mol Med.* 2011;15(8):1645-1687.
- [10] Carbajal KS, Schaumburg C, Strieter R, et al. Migration of engrafted neural stem cells is mediated by CXCL12 signaling through CXCR4 in a viral model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(24):11068-11073.
- [11] Robin AM, Zhang ZG, Wang L, et al. Stromal cell-derived factor 1 α mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(1):125-134.
- [12] Hagg T. From Neurotransmitters to Neurotrophic Factors to Neurogenesis. *Neuroscientist.* 2009; 15(1): 20-27.
- [13] Fallon J, Reid S, Kinyamu R, et al. In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(26):14686-14691.
- [14] Liu J, Wei Y, Chen Y, et al. Differentiation of neural stem cells influences their chemotactic responses to vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Res.* 2011;89(8):1173-1184.
- [15] Chiamello S, Dalmaso G, Bezin L, et al. BDNF/ TrkB interaction regulates migration of SVZ precursor cells via PI3-K and MAP-K signalling pathways. *Eur J Neurosci.* 2007;26(7):1780-1790.
- [16] Choi KC, Yoo DS, Cho KS, et al. Effect of Single Growth Factor and Growth Factor Combinations on Differentiation of Neural Stem Cells. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008; 44(6): 375-381.
- [17] Belmadani A, Tran PB, Ren D. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation. *J Neurosci.* 2006; 26(12): 3182-3191.
- [18] Widera D, Kaus A, Kaltschmidt C, et al. Neural stem cells, inflammation and NF- κ B: basic principle of maintenance and repair or origin of brain tumours. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(2):459-470.
- [19] Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Neurogenesis in the adult ischemic brain: generation, migration, survival, and restorative therapy. *Neuroscientist.* 2005;11(5):408-416.
- [20] Courtès S, Vernerey J, Pujadas L, et al. Reelin controls progenitor cell migration in the healthy and pathological adult mouse brain. *PLoS One.* 2011;6(5):e20430.
- [21] Kim HM, Qu T, Kriho V, et al. Reelin function in neural stem cell biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):4020-4025.
- [22] Belayev L, Khoutorova L, Zhao KL, et al. A novel neurotrophic therapeutic strategy for experimental stroke. *Brain Res.* 2009; 1280:117-123.
- [23] 周秋梦, 仲骏. 神经干细胞在治疗脑缺血性疾病中的应用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(2): 238-241.
- [24] Kuan CY, Schloemer AJ, Lu A, et al. Hypoxia-Ischemia Induces DNA Synthesis without Cell Proliferation in Dying Neurons in Adult Rodent Brain. *J Neurosci.* 2004; 24(47): 10763-10772.
- [25] 钟小梅, 沈君. 内源性神经干细胞示踪的研究现状[J]. 国际医学放射学杂志, 2008, 31(5): 334-337.
- [26] 郭国庆, 沈伟哉, 钟世镇. 丹参素和丹酚酸对胎鼠脑神经干细胞迁移的诱导[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(7): 1225-1228.
- [27] 郑世曦, 周利军, 陈仲良, 等. 白果内酯刺激大鼠星形胶质细胞 GDNF 和 VEGF 表达[J]. 中国药理学报, 2000, 21(2): 151-155.
- [28] 徐倩, 张艳军, 刘洋, 等. 银杏内酯 B 作用于星形胶质细胞对神经干细胞趋化影响的体外研究[J]. 天津中医药, 2010, 27(5): 421-422.
- [29] 石田寅夫, 徐强, 姜希娟, 等. 黄芩苷干预缺氧星形胶质细胞对神经前体细胞迁移的影响[J]. 天津医药, 2007, 24(5): 422-426.
- [30] 陈懿, 王国佐, 葛金文, 等. 川芎嗪对局灶性脑缺血大鼠血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6): 329-331.
- [31] Dong W, Li N, Gao D, et al. Resveratrol attenuates ischemic brain damage in the delayed phase after stroke and induces messenger RNA and protein express for angiogenic factors. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):709-714.
- [32] 刘柏炎, 蔡光先. 补阳还五汤对低糖低氧损伤神经干细胞移行分化的影响[J]. 中国药物与临床, 2005, 5(3): 171-173.
- [33] 朱传湘, 李武斌, 陈雪梅, 等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠脑内神经细胞黏附分子表达的影响[J]. 中国医药导报, 2009, 5(6): 33-35.
- [34] 刘丽, 李宝栋, 王志勇, 等. 芪参还五胶囊对大鼠缺血脑组织内源性神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(12): 2641-2643.
- [35] 周永红. 复健片促进缺血性卒中神经发生作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2002: 35-37.
- [36] 刘喆, 赖新生. 电针对局灶性脑缺血成年大鼠内源性神经干细胞增殖的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(1): 218-221.

基金声明: 国家自然科学基金面上项目 (30873394); 中国中医科学院自主选题(ZZ2006105)。

作者贡献: 由第一作者仔细阅读所获文献文题、摘要和全文, 两位审校者给予严格指导, 共同确定符合纳入标准的文献。

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: 没有与相关伦理道德冲突的内容。