

骨髓间充质干细胞与外伤后脊髓损伤的修复：哪些作用可促进轴突再生？

李慧丽¹, 杜成芬², 郑红梅¹, 侯平志¹, 王云¹, 向姊君¹, 吕桂丽¹, 李猛¹, 余海琴¹, 陈珊珊¹(湖北医药学院附属太和医院, ¹普外五病区肝胆外科, ²急诊科, 湖北省十堰市 442000)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 相比其他干细胞移植治疗脊髓损伤, 骨髓间充质细胞由于其众多的优点而受到学术界的广泛青睐, 成为治疗脊髓损伤最具前景的干细胞来源之一。虽然其动物模型研究已相对成熟, 但在临床应用上尚处于起步阶段。

2 文章增加的新信息: 目前, 骨髓间充质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。②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, 是否有联合治疗提高疗效的选择。有研究发现粒细胞集落刺激因子、许旺细胞、神经生长因子、嗅鞘细胞等能在一定程度上增强疗效, 但是由于各种细胞的治疗机制尚不明确, 因此孰优孰劣尚待进一步证明。

3 临床应用的意义: 骨髓间充质干细胞移植到受损脊髓后可分化成不同功能类型的神经细胞, 能释放促进宿主神经元再生的营养因子, 重建轴突的连续性, 这为脊髓损伤提供了新的治疗方法。

关键词:

干细胞; 骨髓干细胞; 骨髓间充质干细胞; 脊髓损伤; 神经干细胞

主题词:

脊髓损伤; 胚胎干细胞; 神经干细胞; 间质干细胞

摘要

背景: 干细胞被证明不但具有替代损伤细胞的作用, 而且还可以分泌营养因子, 为临床脊髓损伤的治疗带来了光明的前景。

目的: 综述骨髓间充质干细胞在动物实验及临床研究中的最新进展。

方法: 以“stem cells, spinal cord injuries, embryonic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells”为英文检索词, “干细胞, 脊髓损伤, 胚胎干细胞, 神经干细胞”为中文检索词, 应用计算机检索 KJmed 数据库和万方医学数据库中 2004 年 4 月至 2014 年 4 月发表的相关文章。

结果与结论: 共检索到 2 745 篇, 排除无关重复的文献, 保留 50 篇进行综述。骨髓间充质细胞由于其具有众多的优点而受到学术界的广泛青睐, 成为脊髓损伤治疗最具前景的干细胞来源之一, 虽然脊髓损伤在临床应用上尚处于起步阶段, 但是对脊髓损伤的修复作用是肯定的, 其作用机制可能与骨髓间充质干细胞的替代作用、神经营养作用、抑制免疫反应及促进轴突再生等有关。

李慧丽, 杜成芬, 郑红梅, 侯平志, 王云, 向姊君, 吕桂丽, 李猛, 余海琴, 陈珊珊. 骨髓间充质干细胞与外伤后脊髓损伤的修复: 哪些作用可促进轴突再生?[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(41):6703-6707.

Bone marrow mesenchymal stem cells for repair of spinal cord injury: how to promote axonal regeneration?

Li Hui-li¹, Du Cheng-fen², Zheng Hong-mei¹, Hou Ping-zhi¹, Wang Yun¹, Xiang Zi-jun¹, Lv Gui-li¹, Li Meng¹, Yu Hai-qin¹, Chen Shan-shan¹ (¹Department of Hepatobiliary Surgery, ²Department of Emergency, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Stem cells have been shown to not only replace damaged cells, but also secrete trophic factors, bringing a bright future for the treatment of clinical spinal cord injury.

OBJECTIVE: To review the latest advances of bone marrow mesenchymal stem cells in animal and clinical research.

METHODS: A computer-based search of KJmed and Wanfang databases was done for relevant articles published from April 2004 to April 2014 using the keywords of “stem cells, spinal cord injuries, embryonic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells” in English and Chinese, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 2 745 articles were initially retrieved, and only 50 articles were included in result analysis. Bone marrow mesenchymal stem cells have become one of the most promising sources of stem cells in the treatment of spinal cord injury. Although the bone marrow mesenchymal stem cell in the treatment of spinal cord injury is still in its infancy, it has certain effects on the repair of spinal cord injury. The mechanism of action of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury is possibly related to the substitution effect, neurotrophic effects, suppression of the immune response and promoting axonal regeneration.

李慧丽, 女, 湖北省十堰市人, 汉族, 2005年湖北医药学院毕业, 主管护师, 主要从事干细胞临床应用的研究。

通讯作者: 杜成芬, 副主任护师, 湖北医药学院附属太和医院急诊科, 湖北省十堰市 442000

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.41.025
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2014)41-06703-05
稿件接受: 2014-09-13

Li Hui-li, Nurse in charge, Department of Hepatobiliary Surgery, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: Du Cheng-fen, Associate chief nurse, Department of Emergency, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Accepted: 2014-09-13

Subject headings: spinal cord injuries; embryonic stem cells; neural stem cells; mesenchymal stem cells

Li HL, Du CF, Zheng HM, Hou PZ, Wang Y, Xiang ZJ, Lv GL, Li M, Yu HQ, Chen SS. Bone marrow mesenchymal stem cells for repair of spinal cord injury: how to promote axonal regeneration? *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(41):6703-6707.

0 引言 Introduction

脊髓损伤主要发生在30岁以下的人群, 治疗方法主要有手术吻合、手术减压、神经移植、大网膜移植、药物治疗、局部冷冻、物理康复以及应用酶制剂来抑制和消除结缔组织瘢痕等, 虽然这些方法在不同程度上缓解了脊髓损伤的病理改变, 但其后果仍不可避免地造成截瘫。一直以来, 人们认为成年中枢神经系统损伤后其自身的修复能力是有限的, 死亡的神经元不能由中枢神经系统自身产生新的神经元或邻近的神经元来替换, 然而近20年来, 随着神经生物学的飞速发展, 尤其是在细胞和分子水平上对脊髓损伤后继发性损伤的病理机制和神经干细胞的研究不断深入, 使得人们对攻克脊髓损伤越来越充满信心。

干细胞是一种可以不断自我更新, 并在整个生命过程中保持一定数量, 在体内最终程序性分化为多种神经元和胶质细胞的一类细胞。近年来研究表明不仅全能性的胚胎干细胞和源于神经系统的神经干细胞、嗅鞘细胞、许旺细胞等可促进中枢神经系统疾患的功能恢复^[1], 成体干细胞也成为研究的新热点^[2]。本文通过对近几年临床上干细胞治疗脊髓损伤疗效进行综述, 为临床上应用干细胞治疗提供基础和依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 2004年4月至2014年4月。

检索词: 英文检索词为“stem cells, spinal cord injuries, embryonic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells”。中文检索词为“干细胞, 脊髓损伤, 胚胎干细胞, 神经干细胞, 间充质干细胞”。

检索数据库: kjmed数据库(<http://www.kjmed.com.cn/>), 万方医学网(<http://med.wanfangdata.com.cn/>)。

1.2 入选标准

纳入标准: ①干细胞移植治疗脊髓损伤的机制研究。

②骨髓间充质干细胞应用于脊髓损伤的临床研究。

排除标准: 内容陈旧、重复性文章。

1.3 文献质量评估 共检索到2 745篇文章, 阅读标题与摘要进行筛选, 排除与此文无关的文献, 最后共纳入50篇文章。文献类型包括实验研究, 临床研究及综述文献。

2 结果 Results

2.1 胚胎干细胞的机制 人类胚胎干细胞可以从早期囊

胚细胞团中获取, 具有多分化潜能, 其分化潜能介于胚胎干细胞与成体干细胞之间, 但通常只向特定的细胞系分化, 这种细胞可以在体外增殖并具有多种细胞分化潜能, 少突胶质细胞在胚胎干细胞分化中尤为重要, 少突胶质细胞在脊髓轴突周围形成髓鞘, 促进神经冲动及神经再生^[3]。脊髓损伤后植入少突胶质祖细胞可促进髓鞘再生, 进而促进脊髓运动神经元细胞再生, 胚胎干细胞可利用其多种细胞分化潜能诱导其分化为少突胶质细胞, 促进运动神经元生长。少突胶质祖细胞还被认为在微环境中分泌营养物质, 调节局部免疫功能, 加强神经保护, 促进神经再生。有文献指出少突胶质祖细胞受脊髓损伤局部微环境残存神经元细胞的调节, 发挥不同的功能, 如果脊髓损伤为完全性脊髓横断伤则需要少突胶质细胞伴随神经元细胞一同生长^[4]。

2.2 新生干细胞的机制 新生干细胞同胚胎干细胞一样来源于特定的器官, 脐血干细胞是唯一临床可应用的新生干细胞, 人类脐血干细胞获得容易且对供者几乎无任何危害, 其可在体外培养并且在低温冻存下可以长期存活, 脐血干细胞的应用不存在伦理问题, 但因获得数量有限, 而且由于其表现出未成熟细胞的免疫原性, 在移植注射时可能会有一定风险, 目前, 对于脐血干细胞治疗脊髓损伤的临床应用仍在讨论之中。

2.3 成体干细胞的机制

2.3.1 神经干细胞移植的机制 脊髓损伤基本病理过程是目标轴突变性、神经损失及髓鞘脱失^[5], 导致持久的功能残疾和瘫痪重大并发症。目前对于其治疗方式及其有限, 在恢复神经功能方面大部分是无效的。干细胞移植是一种很有前途的技术, 干细胞移植的原理是以取代失去的神经元连接中断的轴突连接, 并提供神经因素促进脊髓损伤后的功能恢复^[6]。

神经干细胞是一种祖干细胞, 来源于大脑、脊髓、视神经组织。多个研究证实神经干细胞移植的疗效^[7], 其神经功能的显著改善与新形成的细胞迁移有关。对神经干细胞诱导预分化, 使其成为少突神经胶质前体细胞, 可以更多地获得胚胎源性以及成体源性神经干细胞来源的少突神经胶质细胞, 无论是成体来源还是胚胎来源的少突神经胶质前体细胞, 都能增强髓鞘再生。相比之下, 成体来源的少突神经胶质前体细胞再生髓鞘更为迅速, 发育出更多的少突神经胶质细胞, 且每个少突神经胶质细胞包裹更多的宿主轴突, 而胚胎阶段来源的少突神经胶质前体细胞则在移植区域迁移更为广阔^[8]。

2.3.2 骨髓间充质干细胞移植的机制 20世纪70年代

Friedenstein等发现一小部分骨髓中贴壁最牢固的细胞经数次传代后仍形成独特的纺锤形外观, 并且具有形成软骨细胞的能力, 因这些细胞呈现出成纤维细胞样的外观而被称为集落形成单位成纤维细胞, 后来, 卡普兰等人称这些细胞为骨髓间充质干细胞^[9]。骨髓间充质干细胞具有贴壁作用, 能够分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞、神经细胞、肌腱细胞等^[10], 其原因可能是由于组织的起源或培养条件不同所导致细胞表面及基因表达模式不同。人类骨髓间充质干细胞HLA-DR表面表达CD105, CD90, CD73, 不表达CD79a、CD45、CD34、CD19、CD14、CD11^[11]。大多数骨髓间充质干细胞或骨髓间充质成年祖细胞均形成中胚层衍生物如脂肪、骨、软骨。有研究表明, 骨髓间充质干细胞可以分化为神经元及内胚层, 诱导免疫调节和免疫耐受特性^[12-13]。在同种异体的移植抗宿主病中^[14], 骨髓间充质干细胞直接通过可溶性细胞间相互作用或介导因素有效地抑制免疫反应调节T细胞的激活和增殖^[15], 防止器官移植中的免疫排斥^[16]。此外, 骨髓间充质干细胞的细胞免疫调节特性用于自身免疫性疾病的治疗, 如克罗恩氏病等^[17]。骨髓间充质干细胞也产生大量的生长因子和细胞因子, 使它们适合诱导内源性修复, 例如: 细胞表达成骨蛋白有效地增强软骨、骨骼、肌腱修复^[18]。同样, 间充质干细胞产生增强血管形成的因子, 因此可用于治疗缺血性疾病如脑卒中、心肌梗死或外周动脉疾病。骨髓间充质干细胞可以直接影响调节脊髓损伤部位的微环境, 迁移至损伤处的骨髓间充质细胞可以分泌和(或)旁分泌脑源性神经营养因子、神经生长因子、血管内皮生长因子等多种神经保护性营养因子^[19], 这些因子表达上调, 可以促进局部微血管再生、神经再生和重构, 从而使损伤细胞得以修复。有研究表明骨髓间充质细胞移植进入损伤模型后^[20], 迁移至病变坏死区域并在局部微环境的作用下定向分化为神经元和胶质细胞替代受损组织, 移植的骨髓间充质干细胞可以填充囊性区, 减少脊髓空洞面积, 阻止胶质瘢痕的进一步扩大, 促进神经元轴突再生。

骨髓间充质干细胞移植方式包括损伤段直接注射移植、经静脉途径注射移植、经动脉途径移植、椎管内移植、经蛛网膜下腔途径移植等方法。损伤段直接注射移植是指将体外分离培养后的骨髓间充质干细胞连同培养液多靶点直接注射到脊髓损伤区域的周围, 证实对损伤部位有营养作用^[21]。经蛛网膜下腔注入移植法也被证实是骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的有效方法之一。注入蛛网膜下腔的干细胞随脑脊液可以到达损伤部位、缩小损伤范围并使神经功能得到恢复。肖以磊等^[22]证实蛛网膜下腔注射和静脉注射两种途径进行自体骨髓间充质干细胞移植治疗早期脊髓损伤均安全, 近期疗效确切, 但蛛网膜下腔注射途径优于静脉注射途

径, 但远期疗效及安全性尚待进一步观察。李兵奎等^[23]于脊髓损伤后1周, 自大鼠尾静脉注射移植骨髓间充质干细胞悬液, 对照组自大鼠尾静脉注射无血清的DMEM/F12培养液, 脊髓损伤后2, 4, 8周移植组运动功能、神经电生理、病理学检查结果均优于对照组, 说明骨髓间充质干细胞静脉移植对大鼠脊髓损伤后神经功能的恢复有明显的促进作用。王晶等^[24]比较椎管内移植、静脉移植、动脉移植3种途径移植骨髓间充质干细胞联合硫酸软骨素酶修复家兔脊髓损伤的疗效差异, 通过动物行为学评估、神经电生理检测、荧光示踪技术及免疫组化等方法检测结果认为3种途径移植治疗对于脊髓损伤均有明显疗效, 其中肋间动脉移植途径及椎管内移植疗效更为明显。

此外, 细胞可能通过释放神经营养因子如神经生长因子, 激活神经营养受体对脊髓内神经进行修复同时可以改变其周围环境。杜刚等^[25]建立大鼠脊髓损伤模型, 术后在损伤段脊髓分别注入富血小板血浆、骨髓间充质干细胞、骨髓间充质干细胞+富血小板血浆复合物, 对照组不注入任何物质。术后8周各治疗组大鼠后肢功能恢复具有明显提高, 骨髓间充质干细胞+富血小板血浆组大鼠后肢功能恢复最好。各治疗组脊髓的神经生长因子、脑源性神经营养因子的蛋白表达水平均有所提高。骨髓间充质干细胞还在损伤部位表达多种与细胞黏附相关的因子, 如Ninjurin 1和2、Netrin 4、Robo 1和Robo 4等^[26-28]。这些因子是公认的神经修复因子, 能有效促进轴突的生长和细胞的迁移。骨髓间充质干细胞可以分泌膜型基质金属蛋白酶1和基质金属蛋白酶2, 这两种因子可以降低硫酸软骨素的浓度, 而硫酸软骨素是由胶质瘢痕分泌的一种重要轴突生长抑制因子^[29]。

研究发现骨髓间充质干细胞体外培养或是体内移植均具有分化为神经细胞的潜能^[30]。Lee等^[31]成功在体外培养的骨髓间充质干细胞中发现分化的不同亚型神经元和胶质细胞。Wu等^[32]在脊髓损伤大鼠的腰椎处注射入带有绿色荧光标记的骨髓间充质干细胞, 培养数日后, 发现大鼠的运动和神经功能得到一定程度的改善, 镜下观察到部分移植细胞转化为神经样细胞。顾卫东等^[33]在脊髓损伤后7 d, 于损伤中心周围移植骨髓间充质干细胞或注射PBS, 结果骨髓间充质干细胞组BBB评分显著高于PBS组, 而其脊髓空洞体积明显小于PBS组。电镜下可见, 在脊髓损伤中心骨髓间充质干细胞组的轴突数量明显多于PBS组, 细胞移植后4周, 在脊髓损伤中心周围可见大量绿色荧光蛋白标记的骨髓间充质干细胞, 免疫荧光染色结果表明, 脊髓移植的骨髓间充质干细胞并不表达神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的表面标志性蛋白。脊髓埋管实验发现, 在种有骨髓间充质干细胞的导管内可见有NF阳性的神经纤维的长入, 以上结果提示脊髓损伤后进行骨髓间充质干细胞

移植可促进损伤脊髓功能的恢复, 其机制与骨髓间充质干细胞移植促进神经元轴突再生的作用有关。大多数研究一直致力于开发新技术, 可以调节炎症反应, 取代丢失的神经元和少突胶质细胞, 目前细胞治疗致力于受损的脊髓神经束使其功能恢复^[34]。

骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤在大量动物模型实验中被证实有效^[35]。学者也在对其的临床应用进行研究, 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其报道不多^[36]。肖以磊等^[37]评估自体骨髓间充质干细胞移植治疗早期脊髓损伤的近期疗效和安全性, 其中干细胞移植组 35 例患者通过蛛网膜下隙注射方式行自体骨髓间充质干细胞移植, 同期入院但未行干细胞移植患者 29 例作为对照组, 移植后 6 个月, 对照组患者运动、感觉功能评分均未出现明显提高; 蛛网膜下隙移植组患者仍有明显恢复, 与对照组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 结果表明蛛网膜下隙注射途径进行自体骨髓间充质干细胞移植治疗早期脊髓损伤安全, 近期疗效确切, 但远期疗效及安全性尚待进一步观察。

3 结论 Conclusion

干细胞移植治疗脊髓损伤已经在大量的动物实验和临床试验中得到证实。胚胎干细胞最早用于治疗脊髓损伤, 但潜在的致癌性等成为其临床应用的障碍; 神经干细胞理论上是治疗脊髓损伤的首选干细胞, 由于分离纯化技术要求严格, 费用昂贵等使其在研究中进展缓慢。相比其他干细胞移植治疗脊髓损伤, 骨髓间充质细胞由于其众多的优点而受到学术界的广泛青睐, 成为脊髓损伤治疗最具前景的干细胞来源之一。虽然其动物模型研究已相对成熟, 但在临床应用上尚处于起步阶段。目前, 骨髓间充质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^[38-40]。②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, 是否有联合治疗提高疗效的选择。有研究发现粒细胞集落刺激因子、许旺细胞、神经生长因子、嗅鞘细胞等能在一定程度上增强疗效^[40-50]。但是由于各种细胞的治疗机制尚不明确, 因此孰优孰劣尚待进一步证明。

作者贡献: 构思并设计本综述为李慧丽, 资料收集为杜成芬, 分析并解析数据为郑红梅。李慧丽成文, 李猛审校, 李慧丽对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 未涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 移植物抗宿主病-是骨髓移植后出现的多系统损害(皮肤、食管、胃肠、肝脏等)的全身性疾病, 是造成死亡的重要原因之一。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Ronsyn MW, Berneman ZN, Van Tendeloo VF, et al. Can cell therapy heal a spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46(8): 532-539.
- [2] 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.
- [3] McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med*. 1999;5(12):1410-1412.
- [4] Stokes BT, Reier PJ. Fetal grafts alter chronic behavioral outcome after contusion damage to the adult rat spinal cord. *Exp Neurol*. 1992;116(1):1-12.
- [5] Vroemen M, Aigner L, Winkler J, et al. Adult neural progenitor cell grafts survive after acute spinal cord injury and integrate along axonal pathways. *Eur J Neurosci*. 2003;18(4):743-751.
- [6] Teng YD, Lavik EB, Qu X, et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(5):3024-3029.
- [7] Parr AM, Kulbatski I, Tator CH. Transplantation of adult rat spinal cord stem/progenitor cells for spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(5):835-845.
- [8] Pallini R, Vitiani LR, Bez A, et al. Homologous transplantation of neural stem cells to the injured spinal cord of mice. *Neurosurgery*. 2005;57(5):1014-1025.
- [9] 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.
- [10] Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000;61(4):364-370.
- [11] Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000;164(2):247-256.
- [12] Deng W, Obrocka M, Fischer I, et al. In vitro differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282(1):148-152.
- [13] Zeng R, Wang LW, Hu ZB, et al. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into neuron-like cells in vitro. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(13):997-1005.
- [14] Pisati F, Bossolasco P, Meregalli M, et al. Induction of neurotrophin expression via human adult mesenchymal stem cells: implication for cell therapy in neurodegenerative diseases. *Cell Transplant*. 2007;16(1):41-55.
- [15] Park WB, Kim SY, Lee SH, et al. The effect of mesenchymal stem cell transplantation on the recovery of bladder and hindlimb function after spinal cord contusion in rats. *BMC Neurosci*. 2010;11:119.

- [16] Pavlichenko N, Sokolova I, Vijde S, et al. Mesenchymal stem cells transplantation could be beneficial for treatment of experimental ischemic stroke in rats. *Brain Res.* 2008;1233:203-213.
- [17] 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.
- [18] Osaka M, Honmou O, Murakami T, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome. *Brain Res.* 2010;1343:226-235.
- [19] Popovich PG, Horner PJ, Mullin BB, et al. A quantitative spatial analysis of the blood-spinal cord barrier. I. Permeability changes after experimental spinal contusion injury. *Exp Neurol.* 1996;142(2):258-275.
- [20] Poltavtseva RA, Marey MV, Aleksandrova MA, et al. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002;134(1-2):149-154.
- [21] Silva-Vargas V, Doetsch F. A New Twist for Neurotrophins: Endothelial-Derived NT-3 Mediates Adult Neural Stem Cell Quiescence. *Neuron.* 2014;83(3):507-509.
- [22] 肖以磊, 朱建新, 李忠民, 等. 两种不同途径移植自体骨髓间充质干细胞治疗早期脊髓损伤疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(14):24-28.
- [23] 李兵奎, 常巍, 王达义, 等. BMSCs 静脉移植对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(24): 2292-2297.
- [24] 王晶, 蔡颖谦, 周晓忠, 等. 不同途径联合移植骨髓间充质干细胞-硫酸软骨素酶治疗家兔脊髓损伤的疗效比较[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(3):217-223.
- [25] 杜刚, 李林, 张波, 等. 富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对大鼠脊髓损伤后 NGF、BDNF 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1):29-32.
- [26] D'Souza P, Walker G. Spotlight on chronic lymphocytic leukemia: a Pharma Matters report. *Drugs Today (Barc).* 2014;50(7):485-501.
- [27] Brown SA. Circadian clock-mediated control of stem cell division and differentiation: beyond night and day. *Development.* 2014;141(16):3105-3111.
- [28] Dimmeler S, Ding S, Rando TA, et al. Translational strategies and challenges in regenerative medicine. *Nat Med.* 2014;20(8):814-821.
- [29] Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, et al. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):935-939.
- [30] 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.
- [31] Lee J, Elkhoulou AG, Messina SA, et al. Cellular and genetic characterization of human adult bone marrow-derived neural stem-like cells: a potential anti-glioma cellular vector. *Cancer Res.* 2003;63(24):8877-8889.
- [32] Wu S, Suzuki Y, Ejiri Y, et al. Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord. *J Neurosci Res.* 2003;72(3):343-351.
- [33] 顾卫东, 于布为, 张富军, 等. 骨髓间充质干细胞移植促进脊髓损伤修复的机制[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(6):550-555.
- [34] 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.
- [35] Chen X, Li Y, Wang L, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production. *Neuropathology.* 2002;22(4):275-279.
- [36] 于德水, 吕刚, 王岩峰, 等. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤后血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(21):4115-4118.
- [37] 肖以磊, 李忠民, 朱建新, 等. 自体骨髓间充质干细胞治疗早期脊髓损伤疗效观察[J]. 中华生物医学工程杂志, 2014, 20(1):7-11.
- [38] 李洪秋, 王哲, 阿良. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤后氧化应激的影响[J]. 脊柱外科杂志, 2010, 8(3):157-161.
- [39] 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.
- [40] Crigler L, Robey RC, Asawachaicharn A, et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurite outgrowth. *Exp Neurol.* 2006;198(1):54-64.
- [41] Phinney DG, Baddock M, Duteil M, et al. Murine mesenchymal stem cells transplanted to the central nervous system of neonatal versus adult mice exhibit distinct engraftment kinetics and express receptors that guide neuronal cell migration. *Stem Cells Dev.* 2006;15(3):437-447.
- [42] Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. *Stem Cells.* 2006;24(5):1254-1264.
- [43] 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.
- [44] Grossman RG, Toups EG, Frankowski RF, et al. North American Clinical Trials Network for the Treatment of Spinal Cord Injury: goals and progress. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(1 Suppl):6-10.
- [45] Ritfeld GJ, Nandoe Tewarie RD, Vajn K, et al. Bone marrow stromal cell-mediated tissue sparing enhances functional repair after spinal cord contusion in adult rats. *Cell Transplant.* 2012;21(7):1561-1575.
- [46] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol.* 1976;4(5):267-274.
- [47] Caplan AL. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
- [48] Li SH, Guo PD, Wang WJ. Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells induced by traditional Chinese medicine. *Zhongguo Gu Shang.* 2010;23(3):233-235.
- [49] Hassan HT, El-Sheemy M. Adult bone-marrow stem cells and their potential in medicine. *J R Soc Med.* 2004;97(10):465-471.
- [50] Vawda R, Fehlings MG. Mesenchymal cells in the treatment of spinal cord injury: current & future perspectives. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013;8(1):25-38.