

# 脑脊液途径移植神经干细胞治疗中枢神经系统疾病的研究现状

张宝华<sup>1,2</sup>, 仇福成<sup>1,2</sup>, 董慈<sup>1</sup>, 韩瑞<sup>1,3</sup>, 张永志<sup>1,2</sup>, 刘惠苗<sup>1,3</sup>, 解冰川<sup>1,3</sup>, 张丽娜<sup>1,2</sup>, 王文婷<sup>1,2</sup>, 王彦永<sup>2,3</sup>, 张振清<sup>1,3</sup>, 顾平<sup>1,2,3</sup>, 闫宝勇<sup>2</sup> (河北医科大学第一医院, <sup>1</sup>老年病科, <sup>2</sup>河北省脑老化与认知神经科学重点实验室, <sup>3</sup>神经内科, 河北省石家庄市 050031)

## 文章亮点:

- 1 此问题已知信息: 神经干细胞移植治疗中枢神经系统疾病是一项很有前景的治疗方案。
- 2 文章增加的新信息: 经脑脊液途径移植神经干细胞治疗中枢神经系统疾病是一种有望应用于临床的移植方法。
- 3 提供临床应用的价值: 寻求一种疗效好, 不良反应少, 易被患者接受的移植途径是迫切需要解决的问题, 经脑脊液循环移植细胞, 尤其是蛛网膜下腔注射的方式便于临床应用, 尚需更多基础和实验研究验证。

## 关键词:

干细胞; 神经干细胞; 细胞移植; 脑室; 脑脊液; 移植途径; 中枢神经系统

## 主题词:

中枢神经系统疾病; 干细胞; 神经干细胞; 干细胞移植; 投药途径

## 基金资助:

河北省重大攻关课题(12276102D)

## 摘要

**背景:** 目前报道的用于神经干细胞移植的途径主要有经局部病变部位途径、经血液循环途径及经脑脊液循环途径 3 种。

**目的:** 综述经脑脊液途径移植神经干细胞或神经前体细胞的方式及其在治疗中枢神经系统疾病中的应用。

**方法:** 检索 Pubmed 数据库和 CHKD 全文数据库 2000 至 2009 年相关文献, 叙述脑脊液途径移植神经干细胞的方法、在动物实验和临床方面治疗中枢神经系统疾病的应用及治疗机制。

**结果与结论:** 脑脊液适宜神经干细胞的存活、增殖、分化, 经脑脊液途径移植神经干细胞治疗中枢神经系统疾病是一种有效可行的方法。但因神经干细胞的来源问题及治疗的机制、最佳时间窗和数量、安全性等诸多问题, 仍需更深更广的研究, 从而为蛛网膜下腔注射神经干细胞治疗中枢神经系统疾病奠定坚实的基础。

张宝华, 仇福成, 董慈, 韩瑞, 张永志, 刘惠苗, 解冰川, 张丽娜, 王文婷, 王彦永, 张振清, 顾平, 闫宝勇. 脑脊液途径移植神经干细胞治疗中枢神经系统疾病的研究现状[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(6): 974-978.

## Neural stem cell transplantation for central nervous system diseases via the cerebrospinal fluid

Zhang Bao-hua<sup>1,2</sup>, Qiu Fu-cheng<sup>1,2</sup>, Dong Ci<sup>1</sup>, Han Rui<sup>1,3</sup>, Zhang Yong-zhi<sup>1,2</sup>, Liu Hui-miao<sup>1,3</sup>, Xie Bing-chuan<sup>1,3</sup>, Zhang Li-na<sup>1,2</sup>, Wang Wen-ting<sup>1,2</sup>, Wang Yan-yong<sup>2,3</sup>, Zhang Zhen-qing<sup>1,3</sup>, Gu Ping<sup>1,2,3</sup>, Yan Bao-yong<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Department of Gerontology, <sup>2</sup>Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory of Hebei Province, <sup>3</sup>Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Currently, neural stem cell transplantation can be performed through three main approaches: local lesions, blood circulation, and cerebrospinal fluid.

**OBJECTIVE:** To review the transplantation of neural stem cells or neural precursor cells via the cerebrospinal fluid in the treatment of central nervous system diseases.

**METHODS:** A computer-based search of PubMed and CHKD databases was performed to retrieve articles concerning transplantation of neural stem cells via the cerebrospinal fluid, and its application and therapeutic mechanism in the treatment of central nervous system diseases in both animal experiment and clinic study published from 2000 to 2009.

**RESULTS AND CONCLUSION:** It is suitable for neural stem cell survival, proliferation, and differentiation in the cerebrospinal fluid. Transplantation of neural stem cells via the cerebrospinal fluid is effective and feasible to treat central nervous system diseases. However, some problems have not been solved, such as the source of neural stem cells, the optimal time window and cell dose, the safety and the long-term effect. Further studies are needed to pave the way for the intrathecal injection of neural stem cells in the treatment of central nervous system diseases.

张宝华, 主要从事神经干细胞分化研究。

通讯作者: 顾平, 硕士生导师, 河北医科大学第一医院, 老年病科, 神经内科, 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室, 河北省石家庄市 050031

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.06.025

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)06-00974-05

修回日期: 2013-12-08

Zhang Bao-hua, Department of Gerontology, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China; Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory of Hebei Province, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Gu Ping, Master's supervisor, Department of Gerontology, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China; Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory of Hebei Province, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China; Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Accepted: 2013-12-08

**Subject headings:** central nervous system diseases; stem cells; neural stem cells; stem cell transplantation; drug administration routes

**Funding:** the Major Research Topics of Hebei Province, No. 12276102D

Zhang BH, Qiu FC, Dong C, Han R, Zhang YZ, Liu HM, Xie BC, Zhang LN, Wang WT, Wang YY, Zhang ZQ, Gu P, Yan BY. Neural stem cell transplantation for central nervous system diseases via the cerebrospinal fluid. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(6):974-978.

## 0 引言 Introduction

目前的研究表明神经干细胞(neural stem cells, NSCs)移植治疗神经系统变性和损伤性疾病是一项很有前景的治疗方案。已报道的用于神经干细胞移植的途径主要有3种: ①经局部病变部位注射途径<sup>[1-3]</sup>。②经血液循环的动、静脉注射途径<sup>[4-6]</sup>。③经脑脊液循环的途径: 即脑室系统以及腰椎穿刺蛛网膜下腔注射的方式<sup>[7-26]</sup>。但哪种移植途径最佳, 目前还没有系统的研究和比较。

经脑脊液循环移植细胞是一种简便、易行、损伤轻微、费用少的治疗方式, 尤其是蛛网膜下腔注射的方式便于临床推广应用, 所以文章就经脑脊液途径移植神经干细胞或神经前体细胞(NPCs)的方式及其在治疗中枢神经系统疾病的应用方面做一综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 文献检索** 由第一作者检索Pubmed数据库和CHKD全文数据库2000至2009年相关文献, 英文检索词为“NSC或NPC, cerebral ventricle, transplantation”, 中文检索词为“神经干细胞, 脑室, 移植”。共检索到71篇文献。

### 1.2 检索方法

**纳入标准:** ①文章所述内容与神经干细胞经脑脊液途径移植治疗中枢神经系统疾病密切相关。②具有原创性, 论点论据可靠的文章。③观点明确, 分析全面的文章。

**排除标准:** ①文献时限为2000年之前。②重复性研究。

**文献评价:** 初检得到71篇文献, 纳入30篇符合标准的文献, 其中29篇为脑脊液或其他途径移植神经干细胞治疗中枢神经疾病的, 1篇为关于脑脊液成分的。

## 2 结果 Results

**2.1 移植细胞的方法** 目前报道的脑脊液途径移植细胞的方法有侧脑室注射、第四脑室注射、脑池注射和蛛网膜下腔注射4种方式, 相比之下蛛网膜下腔注射的方式由于损伤小、操作简单, 可以进行多次注射而且费用少, 而易于临床应用。

动物实验中应用较多用侧脑室和四脑室注射的方式。研究者利用脑立体定位仪, 选大鼠的前囟为侧脑室的注射参考点, 注射靶点为前囟后(1.0±0.3) mm, 垂直纵正中线上旁开(1.5±0.5) mm处, 垂直进针深度(4.2±0.9) mm。四脑

室的注射靶点为鼠的纵正中线上, SD大鼠在人字缝尾侧3.5 mm<sup>[27]</sup>, 垂直进针深度约3.75 mm。通过四脑室注射神经干细胞主要治疗脊髓病变, 而经侧脑室移植细胞治疗的神经系统病种较多, 如脑血管病、脑干损伤和神经系统变性疾病和遗传性疾病等, 仅有1篇文献报道经小脑延髓池注射神经干细胞治疗脑缺血<sup>[16]</sup>。

### 2.2 经脑脊液途径移植神经干细胞或神经前体细胞在动物实验中的应用

**治疗脑损伤:** 戴宜武等<sup>[7-8]</sup>给中脑切割伤后3 h狗的侧脑室内注射5-溴脱氧尿嘧啶(BrdU)标记的神经干细胞, 发现经侧脑室注射骨髓基质细胞来源的神经干细胞可向损伤脑区迁移而发挥治疗作用。从而于2002年最早提出经脑室移植干细胞是治疗脑损伤的有效方法之一。

**治疗脑血管病:** 2004年吴洪亮等<sup>[9]</sup>利用出血侧侧脑室注射神经干细胞治疗尾状核注射VII胶原酶制成的脑出血模型大鼠, 并与对侧尾状核移植神经干细胞进行了细胞的存活、迁移及分化情况的比较。发现移植后4 d, 侧脑室移植组BrdU<sup>+</sup>细胞主要在侧脑室周边, 大量细胞穿过室管膜迁移至出血灶周围, 尾状核移植组BrdU<sup>+</sup>细胞位于尾状核附近, 但已有大量细胞显示出向对侧脑出血灶迁移的趋势。而两组植入的神经干细胞多分化成神经元, 而较少分化为星形胶质细胞和少突胶质细胞, 其分化比率无明显差异。尽管未进行神经功能恢复方面的比较, 但首次证实侧脑室移植神经干细胞也是治疗脑出血的可行方法之一。

目前用于侧脑室移植治疗缺血性脑血管病的动物模型多采用大脑中动脉阻断(MCAO)后的大鼠、小鼠模型<sup>[10-15]</sup>, 也有人采用大脑中动脉血栓性脑梗死大鼠模型和微创开颅法制作大鼠脑梗死模型<sup>[16-17]</sup>。2004年彭岚等<sup>[10]</sup>首次证明经侧脑室移植神经干细胞不但可以存活并向缺血区迁移和分化, 而且可有效改善脑梗死后大鼠的运动功能。蔡光先等<sup>[11]</sup>将神经干细胞移植入脑缺血3 d的大鼠侧脑室, 进一步观察到在移植后2, 4周时大鼠综合神经功能(包括运动、感觉和平衡功能)明显改善, 移植的神经干细胞随着移植时间的延长从室旁区向缺血周围区移行。进一步证实了侧脑室神经干细胞移植后能有效穿透室管膜进入脑组织, 迁移至脑缺血病灶, 并能有效改善脑缺血动物的综合的神经功能。2005年Jin等<sup>[12]</sup>将绿色荧光蛋白(GFP)标记的神经前体细胞植入脑缺血60 min再灌后24 h的小鼠侧脑室内, 移植后6 d与假手术

组比较, 脑缺血组GFP阳性的神经前体细胞迁移广泛, 大多穿越脑室侧壁迁移至室管膜下区及纹状体; 微管相关蛋白Doublecortin阳性的细胞多而胶质纤维酸性蛋白(GFAP)阳性的细胞少。说明脑缺血本身有助于神经前体细胞穿越脑室侧壁迁移, 并向神经元方向分化。随后2006年杨东波等<sup>[13]</sup>将BrdU标记的神经干细胞分别于缺血后24 h和4周移植至侧脑室内和梗死中心观察8周, 发现移植细胞的存活、迁移趋化能力与缺血后移植时间和部位有关, 且与缺血后移植时间关系更为紧密。

目前研究发现神经干细胞联合神经营养因子(NTFs)移植较单纯神经干细胞移植疗效好, 神经营养因子可以促进神经干细胞分化并诱导其定向分化为神经元。所以金玉玲等<sup>[14]</sup>将神经干细胞联合碱性成纤维细胞生长因子和血小板来源的生长因子移植入脑缺血1.5 h再灌注3 d大鼠侧脑室, 移植2周后联合组运动功能较神经干细胞组明显改善; 两组在缺血区均可见BrdU和微管相关蛋白2双标阳性细胞, 联合组分化神经元比率(12.3%)高于神经干细胞组(5.1%)。

由于神经干细胞是根据所处的外在环境定向分化, 而某些神经因子属于大分子物质, 不能透过血脑屏障, 难以解决长期给药途径问题, 借助转基因修饰的神经干细胞, 既可改变移植局部的微环境, 促进神经干细胞的增殖分化, 又可解决长期给药途径问题, 减少不良反应及长期反复脑室灌注所引起的感染机会。于是2009年Chen等<sup>[15]</sup>于脑缺血2 h再灌注3 d时, 经侧脑室将GFP标记的胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)修饰的神经干细胞或BrdU标记的神经干细胞移植入大鼠脑内, 再灌注1, 2, 3, 5, 7周观察神经功能缺损和神经可塑性的变化。胶质细胞源性神经营养因子修饰的神经干细胞组在两三周时改良的神经功能缺损评分改善明显, 突触素表达增加; 苏木精-伊红染色总的梗死体积和神经营养蛋白3(NT-3)的表达仅在1周时有差异。在各时间点胶质细胞源性神经营养因子修饰的神经干细胞组与神经干细胞组比较, 在缺血的皮质、海马和纹状体部位, 突触后突触蛋白表达增多、凋亡细胞明显减少。这些研究提示经侧脑室移植的神经营养因子修饰的干细胞或联合神经营养因子可能是治疗脑缺血的更有效方法, 而且有助于神经重塑。

除了利用免疫组化染色和神经功能缺损评分的方法外, 用MRI可有效观察梗死范围, 在活体内连续无创的示踪观察移植细胞的迁移及分布情况, 以及脑血管的变化。T2-GRE序列可清晰显示移植细胞, 而T2WI显示脑梗死病灶; 脑血流量, 脑血容量, T1sat, T1, T2和磁化转换率(kinv)在判定缺血区有无血管形成时作为补充的参数信息。血-脑转化常数(ki)是鉴别和预告血管形成的位置和面积的最有用的MRI参数。Jang等<sup>[16]</sup>通过MRI观察大鼠脑梗死后48 h经小脑延髓池移植神经前体

细胞后脑内血管形成的动态变化。MRI显示植入的神经前体细胞选择性迁移至缺血边缘区, 在移植后6周缺血边缘区血管密度增加, 脑血流量和脑血容量增加; 移植后在血管发生区血-脑转化常数呈短暂性时间依赖性的升高, 两三周时达高峰, 6周时恢复正常; T1, T1sat, T2和磁化转换率在有血管形成的缺血边缘区稍有降低。薛静等<sup>[17]</sup>探讨MRI示踪观察脑梗死大鼠侧脑室内移植的超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIO)标记的神经干细胞分布和迁移的可行性。脑梗死病灶于T2WI呈高信号, 大鼠移植标记细胞后即刻MRI显示侧脑室内可见弥漫低信号影, 侧脑室可见铸形; 3 d后侧脑室内残留少部分低信号影, 7 d后侧脑室内低信号影显示不清而脑梗死皮质下可见低信号影, 并且经免疫组化证实是铁染色阳性的细胞, 并与MRI的结果有很好的时间一致性。用MRI动态观察证实经脑室系统移植的干细胞不但可以向梗死区迁移还能促进血管再生。

**治疗中枢神经系统变性和遗传性疾病:** 近年来有研究者利用神经营养因子基因修饰的神经干细胞脑室移植治疗中枢神经系统变性和遗传性疾病, 如老年性痴呆(AD), 亨廷顿病。阮奕文等<sup>[18-19]</sup>将神经生长因子(NGF)和GDNF基因修饰的神经干细胞单独或联合移植入穹隆海马伞切断的大鼠侧脑室, 移植后3周伤侧内侧隔核和斜角带垂直支的胆碱乙酰转移酶(ChAT)阳性神经元数神经生长因子组最多, 其次是联合组, 神经干细胞组最少。移植后2周时Morris水迷宫第6-8次的训练结果显示, 神经生长因子组、GDNF组和联合组的平均逃避潜伏期接近正常组, 游泳线路接近正常组, 主要集中在平台象限, 且在平台象限的游泳距离百分比均比损伤组和神经干细胞组显著增加, 神经生长因子组与损伤组相比亦有显著差异。赵志英等<sup>[20]</sup>将神经干细胞或人脑源性神经营养因子(hBDNF)基因修饰的神经干细胞经侧脑室移植入穹窿海马伞完全横断的老年性痴呆模型大鼠脑内, 发现移植后2周两组大鼠的空间学习记忆能力均有不同程度的改善, 其中人脑源性神经营养因子基因修饰的神经干细胞移植组最明显, 大鼠的平均逃避潜伏期、平台象限游泳距离百分比以及采取的搜索策略接近正常组, 其采取直线式和趋向式的搜索模式显著多于单纯神经干细胞移植组。这些研究说明经侧脑室移植神经干细胞或神经营养因子修饰的神经干细胞均能改善痴呆模型鼠的空间学习记忆能力, 且神经营养因子修饰的神经干细胞疗效更明显。

2006年Lee等<sup>[21]</sup>经对侧脑室注射转染了半乳糖苷酶(lacZ)的神经干细胞入纹状体注射喹林酸导致的亨廷顿病模型鼠体内, 移植后2 X-gal免疫组化检测植入的神经干细胞的迁移。X-gal阳性细胞分布在损伤的纹状体部位, 脑室周围及血管周围, 表形呈外膜细胞样或细胞群形式, 一些细胞呈线形排列于血管周围。但其神经功能

的恢复情况有待于评价。

**治疗脊髓损伤:** 2003年Bai等<sup>[27]</sup>首次将GFP基因转录的神经干细胞注入脊髓损伤鼠第四脑室,发现移植细胞在脊髓表面形成的细胞团由术后第1天针尖大小逐渐增大,分布也由颈、胸段扩展到损伤区头侧;细胞团面积背侧小于腹侧,数目背侧多于腹侧。损伤处头侧有大量GFP阳性的细胞团附着在脊髓表面,而损伤处尾侧却极少见到移植细胞。1周时一些移植细胞侵入并融合于脊髓损伤区,多数细胞表达为胶质纤维酸性蛋白阳性,少数为巢蛋白(Nestin)阳性。两三周时移植细胞与宿主细胞良好融合,多数移植细胞聚集于脊髓表面的血管周围,沿血管长轴伸出突起,沿血管排列的细胞团明显大于远离血管者。但免疫电镜显示移植细胞贴于软脊膜、软脑膜和室管膜外表面,未进入脊髓的实质。2005年Lepore等<sup>[22]</sup>在脊髓损伤后24 h,损伤后7, 14, 21 d蛛网膜下腔多次注射转染了人胎盘碱性磷酸酶(AP)的神经前体细胞治疗创伤性C<sub>4</sub>脊髓侧索损伤大鼠,移植后4 d、2周、5周植入的AP阳性细胞存在于脊髓损伤部位,但主要集中在脑脊液与损伤脊髓的界面上;在损伤部位AP阳性细胞分化为成熟的神经膜阳性的神经元,胶质纤维酸性蛋白阳性的星形胶质细胞,核糖体抑制蛋白阳性的少突胶质细胞,以及突触囊泡蛋白阳性的突触。神经干细胞和神经前体细胞经脑脊液能广泛分布于脊髓表面,不断增殖,并能迁移、融合到损伤组织中,分化为神经元和神经胶质细胞。因此,通过脑脊液注射神经干细胞或神经前体细胞治疗脊髓损伤是一种实用的方法,但对脊髓损伤后神经功能的恢复有待评价。

**治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE):** 2003年Einstein等<sup>[23]</sup>将神经前体细胞注入EAE大鼠的侧脑室内,移植后19 d发现移植的神经前体细胞迁移至炎症反应的白质并分化成胶质细胞,大鼠的瘫痪症状和脑内的炎症反应明显减轻,而这种效果可能是通过减少外周血管的炎性细胞浸润、降低细胞黏附分子和诱白细胞因子活性、抑制淋巴细胞产生的Concavalin-A和髓鞘少突胶质黏蛋白的增殖活性实现的。2006年Einstein等<sup>[24]</sup>研究神经前体细胞治疗EAE的机制,发现神经前体细胞可能通过减轻炎症反应,减少脱髓鞘和轴突变性的机制来治疗EAE。同年丁海霞等<sup>[25]</sup>研究说明侧脑室注射的人神经干细胞具有多向分化潜能,受炎症部位微环境信号的影响能分化成神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞,证实了人神经干细胞移植能有效改善 EAE动物的神经功能评分,减少病灶数目。

**2.3 脑脊液途径移植神经干细胞在临床上的应用** 2005年杨清成等<sup>[26]</sup>鞘内神经干细胞注射治疗脑卒中(脑出血 11例,脑缺血 15例),其中3例急性脑出血患者行微创血肿穿刺术,通过引流管将细胞悬液注射到脑损伤处,其余病例均采用将细胞悬液注入蛛网膜下腔的方法。移植

前及移植后6个月采用欧洲卒中量表(ESS)评分和生活能力量表(BI)评分评价疗效。23例患者中19例有效,4例无效,移植后ESS及BI评分显著增高,3例行微创血肿穿刺术急性脑出血患者均恢复良好,生活可基本自理。细胞移植的不良反应轻微,其中4例患者移植后24 h内有一过性发热,2例有轻微头痛。说明蛛网膜下腔移植神经干细胞可以改善脑卒中患者的临床症状,提高其生活质量。2008年本课题组利用自体骨髓基质细胞蛛网膜下腔移植治疗帕金森叠加综合征患者,随访1年,7例患者的共济运动、言语及吞咽功能、日常生活能力得到改善<sup>[28]</sup>。

**2.4 脑脊液途径移植神经干细胞的治疗机制** 脑脊液途径移植神经干细胞治疗中枢神经系统疾病的可能机制有以下3点:①脑脊液适宜神经干细胞的存活。研究表明脑脊液含有多种电解质、蛋白质、糖及多种生长因子<sup>[29-30]</sup>,而脑脊液中这些成分对移植的细胞起营养作用,在一定程度上能促进其生长、增殖、分化。②植入的神经干细胞通过脑脊液循环可广泛分布于脑脊髓表面,在宿主蛛网膜下腔中保持贴附、增殖和分化为成熟的神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞及突触素的能力,并可迁移至病变区,与宿主细胞在功能上建立联系,促进神经可塑性。③植入的神经干细胞可以减轻炎症反应,减少细胞凋亡,促进轴突和髓鞘再生。

### 3 展望及局限性 Prospects and limitations

尽管临床上通过腰椎穿刺使移植神经干细胞进入脑脊液治疗中枢神经系统病变是一种简便、易行、损伤轻、费用少,便于推广的新的方法,但是由于神经干细胞和神经前体细胞大多来源于异体,来源少且存在伦理问题,因此临床应用受到限制。目前经脑室移植神经干细胞后,神经系统的功能恢复方面的研究还不多;神经干细胞植入脑室系统后如何参与损伤神经系统的重塑和功能恢复、治疗的最佳时机和细胞数量、治疗的安全性和长期效应等一系列问题仍需进一步深入研究。

**作者贡献:** 顾平为通讯作者构思并设计综述,张宝华负责收集资料并起草和书写,仇福成进行完善和修改,董慈,韩瑞,张永志,刘惠苗,解冰川,张丽娜,王文婷,王彦永,张振清参与解析相关数据并审校,通讯作者顾平对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 未涉及伦理学内容。

**学术术语:** GRE 序列-即梯度回波序列,是利用梯度回波的MRI成像。其特点为:小角度激发,加快成像速度;T2\*弛豫,不能剔除主磁场不均匀因素;图像信噪比较低;对磁场不均匀性敏感;血流常呈高信号。应用T2-GRE序列可以清晰显示移植细胞。

**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] Parati EA, Bez A, Ponti D, et al. Neural stem cells. Biological features and therapeutic potential in Parkinson's disease. *J Neurosurg Sci.* 2003;47(1):8-17.
- [2] Kim SU. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. *Neuropathology.* 2004; 24(3):159-171.
- [3] Zhu W, Mao Y, Zhao Y, et al. Transplantation of vascular endothelial growth factor-transfected neural stem cells into the rat brain provides neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. *Neurosurgery.* 2005;57(2):325-333.
- [4] Jeong SW, Chu K, Jung KH, et al. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(9): 2258-2263.
- [5] Moviglia GA, Fernandez Viña R, Brizuela JA, et al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytherapy.* 2006;8(3):202-209.
- [6] Guzman R, De Los Angeles A, Cheshier S, et al. Intracarotid injection of fluorescence activated cell-sorted CD49d-positive neural stem cells improves targeted cell delivery and behavior after stroke in a mouse stroke model. *Stroke.* 2008;39(4): 1300-1306.
- [7] 戴宜武, 徐如祥, 赵春平, 等. 骨髓基质细胞源神经干细胞自体移植治疗脑干损伤初步观察[J]. *中华神经医学杂志*, 2003, 2(1):57-60.
- [8] 戴宜武, 徐如祥, 赵春平. 自体骨髓基质源干细胞在损伤脑区及其他脑区的分布[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(45):182-184.
- [9] 吴洪亮, 褚倩, 王芙蓉, 等. 脑出血大鼠脑内神经干细胞移植的研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2004, 11(5):283-285.
- [10] 彭岚, 张苏明, 唐洲平, 等. 大鼠神经干细胞移植治疗大鼠脑梗死的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(4):82-84.
- [11] 蔡光先, 刘柏炎, 赖鼎元, 等. 神经干细胞移植对局灶性脑缺血大鼠神经功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(24):2971-2973.
- [12] Jin K, Sun Y, Xie L, et al. Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intrastriatal, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):366-374.
- [13] 杨东波, 叶伟, 李永利, 等. 立体定向移植神经干细胞治疗局灶性大鼠脑缺血损伤的研究[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2006, 19(5):282-285.
- [14] 金玉玲, 张晓梅, 朱晓峰. 移植神经干细胞在脑缺血大鼠损伤脑区的定向分化及其对运动功能的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2005, 28(1):1-3.
- [15] Chen B, Gao XQ, Yang CX, et al. Neuroprotective effect of grafting GDNF gene-modified neural stem cells on cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2009;1284:1-11.
- [16] Jiang Q, Zhang ZG, Ding GL, et al. Investigation of neural progenitor cell induced angiogenesis after embolic stroke in rat using MRI. *Neuroimage.* 2005 Nov 15;28(3):698-707.
- [17] 薛静, 高培毅, 李晋, 等. 磁共振成像示踪观察脑缺血大鼠脑室内移植神经干细胞的实验研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(3):218-222.
- [18] 阮奕文, 袁群芳, 王传恩, 等. NGF/GDNF基因修饰神经干细胞移植对AD模型鼠前脑胆碱能神经元的保护作用[J]. *解剖学报*, 2002, 33(2):126-129.
- [19] 阮奕文, 王传恩, 童建尔, 等. NGF/GDNF基因修饰神经干细胞移植对AD模型鼠行为学的疗效[J]. *解剖学报*, 2002, 33(2): 122-125.
- [20] 赵志英, 胡海涛, 冯改丰, 等. 人脑源性神经营养因子基因修饰神经干细胞移植对痴呆大鼠学习记忆的改善[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2005, 19(5):133-433.
- [21] Lee ST, Park JE, Lee K, et al. Noninvasive method of immortalized neural stem-like cell transplantation in an experimental model of Huntington's disease. *J Neurosci Methods.* 2006;152(1-2):250-254.
- [22] Lepore AC, Bakshi A, Swanger SA, et al. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intrathecal injection at the lumbar cord. *Brain Res.* 2005;1045 (1-2):206-216.
- [23] Einstein O, Grigoriadis N, Mizrachi-Kol R, et al. Transplanted neural precursor cells reduce brain inflammation to attenuate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol.* 2006;198(2):275-284.
- [24] Einstein O, Karussis D, Grigoriadis N, et al. Intraventricular transplantation of neural precursor cell spheres attenuates acute experimental allergic encephalomyelitis. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24(4):1074-1082.
- [25] 丁海霞, 潘风华, 丁新生, 等. 人胚神经干细胞移植治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的实验研究[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2006, 26(3):161-164.
- [26] 杨清成, 张向东, 梁长春, 等. 脑卒中患者鞘内神经干细胞注射半年后功能状态评估[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(9):208-209.
- [27] Bai H, Suzuki Y, Noda T, et al. Dissemination and proliferation of neural stem cells on the spinal cord by injection into the fourth ventricle of the rat: a method for cell transplantation. *J Neurosci Methods.* 2003;124(2):181-187.
- [28] 王铭维, 顾平, 李艳敏, 等. 自体骨髓基质细胞蛛网膜下腔移植治疗帕金森叠加综合征[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(10):1819-1822.
- [29] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989;20(1):84-91.
- [30] Huang CC, Liu CC, Wang ST, et al. Basic fibroblast growth factor in experimental and clinical bacterial meningitis. *Pediatr Res.* 1999;45(1):120-127.