

干细胞修复脊髓损伤的研究现状及应用前景

王璐 王吉兴 鲁凯伍

【摘要】 目的 综述有关干细胞移植治疗脊髓损伤(spinal cord injury, SCI) 的现状及前景。方法 广泛查阅近年国内外相关文献, 对干细胞生物学特性、移植治疗 SCI 的实验研究、治疗机制和存在的问题进行讨论和分析。结果 基础实验和临床研究表明, 干细胞治疗 SCI 研究已有很大进展, 它可以在脊髓内迁移、分化为神经元以及分泌神经营养物质, 具有促进 SCI 后神经功能恢复的作用, 但也存在很多问题。结论 干细胞治疗 SCI 是一种有前景的治疗方法, 但尚有很多问题亟待解决。

【关键词】 脊髓损伤 干细胞 细胞移植 修复

中图分类号: R651.2 Q813 文献标志码: A

STATUS AND APPLICATION PROSPECT IN REPAIR OF SPINAL CORD INJURY BY STEM CELLS/WANG Lu, WANG Jixing, LU Kaiwu. Department of Orthopedic and Spinal Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong, 510515, P.R.China. Corresponding author: LU Kaiwu, E-mail: lukaiwu@126.com

【Abstract】 Objective To review the status and application prospect in repair of spinal cord injury by stem cells. Methods The related articles in recent years were extensively reviewed, the biological characteristics of stem cells, the experimental and clinical studies on repair of spinal cord injury by stem cells, the mechanism of the therapy and the problem were discussed and analyzed. Results The foundational and clinical study indicated that the great advance was made in repair of spinal cord injury, the stem cells could immigrate in the spinal cord, and differentiate into neuron and secrete neurotrophic factors. So it could promote the repair effects. Conclusion Repair of spinal cord injury by stem cells is an effective therapy strategy, but many problems remain to be resolved.

【Key words】 Spinal cord injury Stem cells Cell transplantation Repair

Foundtion item: National Natural Science Foundation of China (30471761)

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI) 后的神经传导重建及运动功能恢复是一个棘手的问题。现阶段, 临幊上对 SCI 的治疗主要包括大剂量糖皮质激素、清除致压物、固定脊柱、防治损伤后并发症发生等方法。但传统治疗手段只能使 SCI 患者得到部分临幊改善, 大多数患者还将面临严重的神经功能障碍。近年来, 随着对 SCI 研究的不断深入, 干细胞移植在其修复方面展示了良好前景, 为 SCI 的修复带来了新的希望。

干细胞分为胚胎性及体细胞性两大部分, 而体细胞性干细胞包括可以修复和替代自身组织的内源性前体细胞, 其中也包括细胞及其衍生相关的胚胎组织、新生组织及成熟组织。不同种类的干细胞在治疗 SCI 的各个方面也分别有自身不同的特点, 可通过以下几种途径修复损伤脊髓: 替换受损伤的细胞; 促进损伤节段的上方及下方神经元再生; 提供神经保护因子及生长因子改善神经再生环境; 发挥其他作用, 如促进新生血管生成及内皮细胞基层再生。

1 胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)

Kleinsmith 等^[1]于 1964 年发现了 ESCs, 他们推断胚胎癌性细胞拥有自我更新的能力, 因为它们可产生不同种类的成熟细胞。Evans 等^[2]对于衍生于胚胎胚泡期内细胞群的研究表明了 ESCs 具有一定的可塑性。ESCs 在应用过程中不仅可在体外培养、鉴定及稳定储存, 在适当的培养条件下还可始终保持端粒末端转移酶的高度活性及正常的信号循环机制, 保持正常的核型和分化能力。另外, ESCs 的多向分化能力以及较低的免疫性使其在基因靶向研究、细胞发育等方面得到广泛应用。

杨建华等^[3]将 ESCs 行 3~4 次传代后利用全反式维甲酸(retinoic acid, RA) 进行诱导并培养, 采用 RT-PCR 法对诱导后的 ESCs 衍生细胞行巢蛋白(Nestin)、微管相关蛋白 2 等神经干细胞(neural stem cells, NSCs) 及神经细胞特异标志物检测, 发现上述均有表达; 将细胞植入小鼠 SCI 处后观察发现, 小鼠后肢功能得到明显改善, X-Gal 染色示阳性细胞向 SCI 远端迁移 5 mm 以上, 而且 X-Gal 染色阳性细胞表达神经元特异标志神经营养因子(neurotrophic factor, NF)。基因

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30471761)

作者单位: 南方医科大学南方医院脊柱骨病外科(广州, 510515)

通讯作者: 鲁凯伍, 副教授, 研究方向: 脊髓损伤, E-mail: lukaiwu@126.com

工程的应用使干细胞应用前景更加广阔。但 Howard 等^[4]将鼠来源的 ESCs 进行基因修饰,使其表达抗凋亡蛋白 Bcl-2,再分别给 SCI 大鼠行经过基因修饰的 ESCs 移植。6 周后发现,治疗组与对照组后肢运动功能 BBB 评分均无明显改善,在行基因修饰细胞移植的大鼠 SCI 部位还发现了未分化的细胞团块,这也表明了经基因修饰的 ESCs 有致瘤性这一不稳定因素。越来越多的研究表明^[5-6],人类 ESCs 可以定向向中枢神经系统方向分化为高纯度及高浓度的神经细胞及其他种类细胞。但目前也有观点认为,未经鉴定以及调控的 ESCs 移植致瘤性很高,不适于移植,随之带来的免疫反应及神经性疼痛也备受关注^[7]。

2 NSCs

NSCs 是一种拥有自我更新能力的多能干细胞,存在于高级哺乳动物的中枢神经系统中,现有技术可从发育期和成熟期的脑组织、脊髓、视神经等特殊位置分离并扩增得到 NSCs,在体外培养过程中利用 EGF、FGF-2 神经生长因子诱导,可使其不断增殖并分泌 NF。NSCs 被认为是中枢神经系统损伤修复的一种理想细胞源。已有研究表明^[8-10],对于脱髓鞘疾病动物模型通过不同途径移植的 NSCs 可到达受损的组织区域,并分化为有髓鞘的少突胶质细胞(oligodendroglial cells, OLs),从而改善临床症状^[11]。Guo 等^[12]将 NSCs 与经过 NT-3 修饰的 SCs 联合移植修复大鼠 SCI,发现治疗组 NSCs 可更好地分化为神经元,同时免疫组织化学染色显示,损伤脊髓段感觉运动皮质的红核及锥体细胞层 5-羟色胺、降钙素基因相关肽等阳性神经纤维及荧光金标记的细胞迁移均明显高于对照组,大鼠的运动功能得到明显改善。NSCs 的多向分化潜能及可塑性和联合多因素干预的可行性给 SCI 的修复带来希望,现已有学者将 NSCs 移植应用于脑部的神经功能修复,并观察到了移植后功能的改善^[13-14]。

但是不同种系的细胞之间,往往有很强的免疫排斥反应。所以,如应用 NSCs 治疗人类 SCI,最终还是应采用人类同种属的 NSCs。然而,现在临床前实验应用的 NSCs 均来源于孕 14~17 d 的孕鼠,临床上的干细胞通常来自患者本身、流产胚胎或尸体,并有严格限制。另外,成人来源的 NSCs 的分裂增殖频率较 ESCs 低,加之重复实验限制和随时间延长而逐渐减弱的分化能力,均影响了 NSCs 在临床上的应用,如何扩增得到大量满足临床应用的 hNSCs 成为了难题。传统的单一生长因子辅助的 hNSCs 体外培养和扩增方法会产生异质细胞群,其中包含的未分化干细胞有致瘤可能。Daadi 等^[15]利用 EGF、bFGF 及白血病抑制生长因子

同时诱导 hNSCs 扩增,并命名为 SD56 hNSCs,他们发现这种 hNSCs 可以表达干细胞特异标志物 Nestin、波形蛋白及神经胶质细胞标志物,不表达多潜能性特异性标志物 Oct 4 及 Nanog 和中胚层及内胚层源细胞的标志物;经过多次传代,SD56 hNSCs 也可分化为神经元、星形胶质细胞及 OLs;将 SD56 hNSCs 移植入脑缺血裸鼠的大脑腹侧,8 周后发现这种细胞可明显向损伤区迁移,并未发现染色体的异常及致瘤表现,这给 NSCs 定向诱导分化开拓了新的领域。

3 内源性干细胞及前体细胞

内源性干细胞主要存在于齿状回与室管膜下区(subventricular zone, SVZ)。中枢神经系统损伤后参与修复的内源性干细胞主要来源为静息状态的干细胞被激活及成熟神经细胞逆向分化,但其实际替代作用及神经元再生非常有限,这可能与一些因素限制了内源性干细胞、前体细胞及成熟神经元的再生功能有关,其中包括胶质瘢痕形成、缺乏 NF、硫酸蛋白聚糖的抑制作用及环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平下降等。

如何激活内源性干细胞系,使其增殖、分化,再进入细胞循环更好地发挥修复作用,是备受关注的问题。Cooper 等^[16]向帕金森病模型大鼠纹状体内注射 TGF-α,发现可明显促进内源性干细胞的增殖,并且发现从 SVZ 向外迁移出大量的 Nestin 阳性前体细胞,但是这些细胞保持着未分化状态,无任何神经元分化表现。Espinosa-jeffrey 等^[17]将 TS1(人 IGF-1 与转铁蛋白 Tf 重组而成)注射入野生型髓鞘发育缺陷的大鼠模型胼胝体内,注射后发现其脑内表达 NSCs 标志物 Nestin、NF 以及胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),在 SVZ 也发现了新生的 OLs,并且细胞量与 Tf 表达成正相关。此外,近年有研究指出促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)及其受体 EPO-R、微染色体维持蛋白、调控 Notch 信号途径^[18]均可促进内源性干细胞增殖分化,增加神经表型细胞生成。

SCI 会导致髓鞘损伤,反复的脱髓鞘损伤后其再生作用会更加微弱,同时也造成了神经纤维髓鞘前体细胞的耗尽而致髓鞘再生失败。1997 年 Keirstead 等^[19]研究发现,OLs 前体细胞可在多种损伤情况下出现不同程度的增殖和分化,成熟的 OLs 不能使神经纤维再髓鞘化。目前也有研究表明^[19],分化的 OLs 在损伤时可回到前体状态,形成生理屏障以阻止神经纤维髓鞘再生,星形胶质细胞也会表达抑制信号来阻止 OLs 的分化和生长。Nunes 等^[20]利用荧光激活细胞分选术

从人类大脑的皮质下白质分离出神经胶质前体细胞(white matter progenitor cells, WMPCs),并将其移植入胎鼠脑中,发现WMPCs不需要体外扩增及基因修饰即可转化为神经元,表明这种神经源性前体细胞具有良好的有丝分裂能力。相对于成人中枢神经系统损伤后神经元的再生功能,胶质细胞在伤后也有增殖的情况。Nistor等^[21]发现hESCs在体外培养过程中可人为干预使其分化为高纯度的OLs前体细胞,将其移植入脊髓撞击伤大鼠模型后,可以分化为成熟的OLs,改善再髓鞘化程度及运动功能。轴突再生失败不是因为轴突本身无再生能力,而是由于其生长的微环境受到抑制。所以,针对前体细胞可以修复脱髓鞘损伤的新策略,如何控制SCI后微环境的变化,加速修复细胞定向分化,成为临床应用中新的研究方向。

4 MSCs

MSCs在骨髓组织中的含量最为丰富,同时还存在于脐静脉内皮下层、外周血、肌肉及肝脏等多种组织中,具有高度增殖、自我更新和多向分化的潜能,有一定表面可塑性;且MSCs具有获取方便、自体移植可实施性高等特点。

有研究报告^[22-23],移植MSCs可使SCI动物模型运动功能得到改善,且观测到有细胞迁移及OLs和神经元的分化,甚至发现有Nestin阳性细胞存在。但随着研究的不断深入,人们发现MSCs虽然可分化为神经元,但体内分化率明显低于体外培养分化率。如Koda等^[24]比较造血干细胞及BMSCs对于小鼠SCI的修复效果,首先从绿色荧光蛋白转基因小鼠取材进行造血干细胞及BMSCs的体外培养,然后观察其分化情况,虽然受伤小鼠最后后肢运动功能明显恢复,但免疫组织化学检查却未发现移植细胞的神经元分化表现。所以如何通过体内微环境的调控使MSCs更好地发挥作用,提高修复效果是研究热点之一。人们从单一的诱导因素开始研究,Lim等^[25]利用犬的脐血MSCs联合粒细胞集落刺激因子对SCI的犬模型进行修复,发现可明显提高躯体神经电位传导及运动功能改善,促进神经元再生及迁移。随着研究的不断深入,研究方向逐步过渡至多因素联合干预、基因工程及信号转导通路的控制方面。Kögler等^[26]利用NGF、bFGF、RA、双丁酰基环苷酸、异丁基甲基黄嘌呤联合诱导脐血MSCs,NF阳性细胞比例增高,出现突触体,并且高表达神经细胞表面标记物γ氨基丁酸、酪氨酸羟化酶等。Wang等^[27]发现激活PKA信号转导途径后,CAMP增量调节导致MSCs神经突触样结构和神经标志基因表达增加。由于MSCs免疫原性较弱,很

大程度上能耐受组织相容性抗原配型不符,所以与组织工程技术联合修复中枢神经系统损伤成为新的研究方向。Rooney等^[28]利用腺病毒载体技术使得自基因工程大鼠取材培养的MSCs表现型限制在CD71和CD172,不表达造血干细胞标志CD45,在联合PLGA组织工程支架的情况下,可明显提高NGF分泌。

MSCs使人们看到了中枢神经系统修复的希望,已有学者将MSCs局部移植应用于神经修复的临床领域中^[29],并观察到一定的效果。但目前MSCs研究领域尚待解决的问题主要有:寻找MSCs简便高效的分离培养方法来解决培养周期长、收获率低、难以建立细胞系的问题;提高神经元定向分化率;对于MSCs修复中枢神经损伤的具体机制、机体耐受性及移植安全性的问题。

5 脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)

ADSCs来源于躯体脂肪组织具有干细胞特性的细胞群,在一定培养条件下可分化为软骨细胞、成骨细胞、内皮细胞、肌细胞和神经前体细胞。ADSCs分化类型与MSCs非常相似。既往ADSCs主要应用于整形外科组织修复方面,对于其在中枢神经系统损伤方面的研究较少。

近年已有研究表明,ADSCs可在一定条件下分化为神经元样细胞及神经胶质样细胞。Kingham等^[30]从大鼠内脏脂肪取材,经胰蛋白酶消化,可以获得大量成纤维细胞样细胞,其中很大一部分细胞均是MSCs标志物Stro-1阳性细胞以及NSCs标志物Nestin阳性细胞,分离出的细胞经神经胶质生长因子混合培养液(神经胶质生长因子2、bFGF、PDGF、Forskolin)诱导后,可分化为雪旺细胞样细胞,并表达神经胶质细胞标志物GFAP、S100及P75;当与NG108-15运动神经元细胞共培养时,可明显增加神经元细胞轴突数量及促进其延长。ADSCs具有可大量从自身获取、多向分化、组织相容性好的特点,也给组织工程修复技术注入新的活力。现阶段ADSCs的应用重点是作为种子细胞结合组织工程支架修复缺损组织。Wang等^[31]利用胶原支架将嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)与ADSCs共培养,发现ADSCs可分化为P75抗原阳性OECs样神经胶质细胞。尽管ADSCs具有作为新型替代修复细胞潜力,但目前对于其应用于中枢神经修复的实验大部分集中在细胞培养及诱导分化、体外观察阶段。因此,将ADSCs应用于SCI的修复以及临床试验仍需解决很多问题。首先我们需进一步了解ADSCs分化机制,从而避免其无控制的多分化状态,因为中枢神经修复与骨组织、肌肉组织修复的要求不同;其次,

ADSCs 所依托的组织工程支架的血管化能使移植物得到更好的血供,发挥更佳的修复作用,但目前支架的血管化仍为细胞移植的一大限制,所以在材料科学、分子生物化学、临床医学方面还需要更多的协作与突破。

6 临床应用及研究前景

综上述,目前对于实验性 SCI 的干细胞移植修复研究进展较快,其内部机制也得到了进一步认识,对于干细胞移植,除 SCI 领域以外,在脑血管疾病如帕金森病^[32]、阿尔茨海默病等,在心血管疾病方面如心肌梗死^[33],以及运动神经元类疾病如肌萎缩侧索硬化症^[34]等方面均有广泛的基础研究及少数的临床应用;但将干细胞移植真正过渡至临床试验阶段甚至人体试验,均必须面对一个问题,即“过程控制”:干细胞及其他所有相关准备材料必须有可以追踪及鉴定的技术支持及安全的材料来源;所有的实验试剂必须有质量控制及保证;干细胞要保证避免逆转录病毒及感染病原的干扰;染色体核型分析技术要保证干细胞无其他遗传变异。在细胞移植治疗方案实施于人体之前,一定要提前评估可能会带来的反面效应,其中应包括致瘤、免疫反应、疼痛及因移植细胞与宿主表型不同而带来的一系列变化。

在今后干细胞治疗方法的发展过程中,需面临以下几个问题:如何确定最好的干细胞来源;在移植前如何将干细胞进行最优化处理或者选择最佳的移植时机;干细胞的定向分化及其机制的探讨;如何降低干细胞治疗的风险;如何发展大规模的人工技术满足临床需要并得到政府的统一调控及支持。

7 参考文献

- 1 Kleinsmith LJ, Pierce GB Jr. MULTIPOTENTIALITY OF SINGLE EMBRYONAL CARCINOMA CELLS. *Cancer Res*, 1964, 24: 1544-1551.
- 2 Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 1981, 292(5819): 154-156.
- 3 杨建华,李长德,翟饶生,等.脐血干细胞移植修复脊髓损伤的实验研究.中国修复重建外科杂志,2007,21(5): 487-491.
- 4 Howard MJ, Liu S, Schottler F, et al. Transplantation of apoptosis-resistant embryonic stem cells into the injured rat spinal cord. *Somatotons Mot Res*, 2005, 22(1-2): 37-44.
- 5 Carpentino JE, Hartman NW, Grabel LB, et al. Region-specific differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor transplants into the adult mouse hippocampus following seizures. *J Neurosci Res*, 2008, 86(3): 512-524.
- 6 Riess P, Molcanyi M, Bentz K, et al. Embryonic stem cell transplantation after experimental traumatic brain injury dramatically improves neurological outcome, but may cause tumors. *J Neurotrauma*, 2007, 24(1): 216-225.
- 7 Jung J, Hackett NR, Pergolizzi RG, et al. Ablation of tumor-derived stem cells transplanted to the central nervous system by genetic modification of embryonic stem cells with a suicide gene. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(12): 1182-1192.
- 8 Copray S, Balasubramanyan V, Levenga J, et al. Olig2 overexpression induces the *in vitro* differentiation of neural stem cells into mature oligodendrocytes. *Stem Cells*, 2006, 24(4): 1001-1010.
- 9 Cayre M, Bancila M, Virard I, et al. Migrating and myelinating potential of subventricular zone neural progenitor cells in white matter tracts of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(4): 748-758.
- 10 Walczak P, Kedziorek DA, Gilad AA, et al. Applicability and limitations of MR tracking of neural stem cells with asymmetric cell division and rapid turnover: the case of the shiverer dysmyelinated mouse brain. *Magn Reson Med*, 2007, 58(2): 261-269.
- 11 Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 14069-14074.
- 12 Guo JS, Zeng YS, Li HB, et al. Cotransplant of neural stem cells and NT-3 gene modified Schwann cells promote the recovery of transected spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2007, 45(1): 15-24.
- 13 杨清成,梁长春,李敏霞,等.神经干细胞移植治疗脑卒中后遗症59例.中国组织工程研究与临床康复,2007,20(11): 4033-4035.
- 14 吴光月,刘敬敏.立体定向神经干细胞移植治疗脑功能疾病20例分析.山东医药,2007,47(29): 88-89.
- 15 Daadi MM, Maag AL, Steinberg GK. Adherent self-renewable human embryonic stem cell-derived neural stem cell line: functional engraftment in experimental stroke model. *PLoS ONE*, 2008, 3(2): e1644.
- 16 Cooper O, Isacson O. Intrastriatal transforming growth factor alpha delivery to a model of Parkinson's disease induces proliferation and migration of endogenous adult neural progenitor cells without differentiation into dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 2004, 24(41): 8924-8931.
- 17 Espinosa-jeffrey A, Zhao P, Awosika W, et al. Activation, proliferation and commitment of endogenous stem/progenitor cells to the oligodendrocyte lineage by TS1 in a rat model of dysmyelination. *Dev Neurosci*, 2006, 28(6): 488-498.
- 18 Fan X, Matsui W, Khaki L, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7445-7452.
- 19 Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2005, 25(19): 4694-4705.
- 20 Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM, et al. Identification and isolation of multi potential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nat Med*, 2003, 9(4): 439-447.
- 21 Nistor GI, Totoiu MO, Haque N, et al. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia*, 2005, 49(3): 385-396.
- 22 Satake K, Lou J, Lenke LG. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue. *Spine*, 2004, 29(18): 1971-1979.
- 23 Deng YB, Yuan QT, Liu XG, et al. Functional recovery after rhesus monkey spinal cord injury by transplantation of bone marrow mesen-

- chymal-stem cell-derived neurons. Chin Med J (Engl), 2005, 118(18): 1533-1541.
- 24 Koda M, Okada S, Nakayama T, et al. Hematopoietic stem cell and marrow stromal cell for spinal cord injury in mice. Neuroreport, 2005, 16(16): 1763-1767.
- 25 Lim JH, Byeon YE, Ryu HH, et al. Transplantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in experimentally induced spinal cord injured dogs. J Vet Sci, 2007, 8(3): 275-282.
- 26 Kögl G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. J Exp Med, 2004, 200(2): 123-135.
- 27 Wang TT, Tio M, Lee W, et al. Neural differentiation of mesenchymal-like stem cells from cord blood is mediated by PKA. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(4): 1021-1027.
- 28 Rooney GE, Moran C, McMahon SS, et al. Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Express Functionally Active Nerve Growth Factor on an Engineered Poly Lactic Glycolic Acid (PLGA) Substrate. Tissue Eng Part A, 2008, 14(5): 681-690.
- 29 杨波, 万鼎铭, 曹勇, 等. 脐血间充质干细胞移植对肌萎缩侧索硬化患者神经系统功能的影响. 郑州大学学报, 2006, 41(2): 293-341.
- 30 Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mahay D, et al. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth *in vitro*. Exp Neurol, 2007, 207(2): 267-274.
- 31 Wang B, Han J, Gao Y, et al. The differentiation of rat adipose-derived stem cells into OEC-like cells on collagen scaffolds by co-culturing with OECs. Neurosci Lett, 2007, 421(3): 191-196.
- 32 田增民, 刘爽, 李士月, 等. 人神经干细胞临床移植治疗帕金森病. 第二军医大学学报, 2003, 24(9): 957-959.
- 33 廖德祥, 黄河, 刘平, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死27例近期疗效. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 37(11): 7517-7520.
- 34 黄慧, 张成, 赵翠萍, 等. 骨髓干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症转基因鼠的疗效. 中国医学科学院学报, 2006, 28(4): 562-566.

(收稿: 2008-09-16 修回: 2008-11-13)

(本文编辑: 王雁)

·读者·作者·编者·

本刊可直接缩写的一些常用词汇

2009年本刊对一些大家都比较熟悉的常用词汇允许直接用英文缩写, 即在文内第一次出现时可以不标注中文及英文全称。它们是:

血压(BP)	多孔羟基磷灰石(HAP)	骨形成蛋白(BMP)
呼吸(R)	磷酸三钙(TCP)	血小板源性生长因子(PDGF)
脉搏(P)	磷酸钙水泥(CPC)	碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)
心电图(ECG)	血小板(PLT)	表皮细胞生长因子(EGF)
扫描电镜(SEM)	红细胞(RBC)	血管内皮细胞生长因子(VEGF)
透射电镜(TEM)	白细胞(WBC)	胰岛素样生长因子(IGF)
核磁共振成像(MRI)	血红蛋白(Hb)	转化生长因子(TGF)
数字减影血管造影(DSA)	富血小板血浆(PRP)	神经生长因子(NGF)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	自然杀伤细胞(NK 细胞)	肿瘤坏死因子(TNF)
聚合酶链反应(PCR)	雪旺细胞(SC)	干扰素(IFN)
逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)	二甲基亚砜(DMSO)	核因子κB(NF-κB)
动脉血氧分压(PaO ₂)	四甲基偶氮噻唑蓝(MTT)	碱性磷酸酶(ALP)
动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	乙二胺四乙酸(EDTA)	白细胞介素(IL)
聚L-乳酸(PLLA)	甘油三磷酸脱氢酶(GAPDH)	小肠黏膜下层(SIS)
聚D-乳酸(PDLA)	5-溴-2-脱氧尿苷(5-BrdU)	间充质干细胞(MSCs)
聚D,L-乳酸(PDLLA)	4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)	膝关节学会评分系统(KSS 评分)
聚乳酸(PLA)	胎牛血清(FBS)	日本骨科协会评分(JOA 评分)
聚羟基乙酸(PGA)	磷酸盐缓冲液(PBS)	损伤严重度评分(ISS 评分)
聚乳酸/聚羟基乙酸共聚物(PLGA)	国际内固定研究协会(AO/ASIF)	持续被动活动(CPM)
透明质酸(HA)	美国特种外科医院评分(HSS 评分)	食品药品管理局(FDA)
细胞外基质(ECM)	美国骨科协会(AAOS)	I型胶原(Col I)
末端脱氧核苷酸转移酶介导的d-UTP缺口末端标记技术(TUNEL)		基质金属蛋白酶(MMP)