

神经干细胞与血管内皮祖细胞共移植治疗缺血性脑卒中的研究进展

刘建民 毛伯镛

【摘要】 目的 探讨神经干细胞(neural stem cells, NSCs)与血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)共移植治疗缺血性脑卒中应用的可能。 **方法** 检索并分析医学和生物医学数据库中与脑卒中干细胞治疗相关的NSCs与EPCs基础研究文献,并进行综述。 **结果** NSCs与EPCs能向脑卒中损害区域趋化,局部微环境诱导两者启动神经新生与血管新生修复损伤,并且血管新生与神经新生能相互促进。 **结论** NSCs和EPCs共移植为有效的解决缺血性卒中后神经元缺失与血管闭塞这两个病理损害提供了一种新的途径。

【关键词】 脑卒中 神经新生 血管新生 共移植

中图分类号: Q 813 R 651.1 **文献标识码:** A

TREATMENT OF BRAIN ISCHEMIC STROKE BY CO-TRANSPLANTATION OF NEURAL STEM CELLS AND ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS/LIU Jianmin, MAO Boyong. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P. R. China. E-mail: solarjm@sina.com

Corresponding author: MAO Boyong, E-mail: Ohwhat@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the feasibility of treating the brain ischemic stroke by the co-transplantation of the neural stem cells(NSCs) and the endothelial progenitor cells(EPCs). **Methods** The original biomedical articles concerned with the treatment of the brain ischemic therapy by the use of the NSCs and the EPCs were extensively reviewed as well as retrieved and analyzed. **Results** The review revealed that the NSCs and the EPCs could migrate to the injured area due to brain ischemic stroke, the environment of the local microcirculation could induce the neurogenesis and the vasculogenesis to repair the injury, and the neurogenesis and vasculogenesis could promote each other. **Conclusion** The co-transplantation of the NSCs and the EPCs can represent a new promising strategy for more effectively solving the two difficult problems of the neural cell loss and the vascular obstruction caused by the brain ischemic stroke.

【Key words】 Brain ischemic stroke Neurogenesis Vasculogenesis Co-transplantation

脑血管疾病已成为人类致死致残的最主要的原因之一,其中以脑缺血性中风最为多见。脑缺血性中风包括两大病理损害,即神经元的损失和局部血循环结构的缺失。上世纪90年代以来,神经新生与神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的发现为干细胞移植疗法修复脑梗塞病灶提供了依据^[1-7]。随着血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)参与体内血管新生理论的建立,移植EPCs进行治疗性血管新生,促进脑缺血区域血管重建也开始受到关注。近年来的研究表明神经发生与脑血管发生具有密切关系,提示NSCs与EPCs共移植治疗脑缺血性中风具有良好前景^[8-21]。现就NSCs与EPCs共移植治疗缺血性脑卒中的意义及理论依据进行探讨。

1 NSCs移植治疗脑缺血性卒中

Reynolds等(1992)从成年小鼠纹状体分离出能够在体外不断分裂增殖,具有多向分化潜能的细胞群,提出了NSCs的概念。随后的研究表明NSCs具有向病变部位迁移的特性,并受局部细胞因子和环境因素的调节,向病变所缺失的细胞方向分化,并整合入损害区域的组织中,从而修复神经组织结构^[22-24]。正是NSCs具有以上生物学特性,使NSCs移植成为脑梗塞治疗的前沿方案。

1.1 神经新生在缺血性脑卒中的治疗

传统观念认为,成年哺乳动物中枢神经系统不可能再生,如果出现神经元丢失或缺损则难以修复,神经功能的重建被视为几乎不可能。Altman等(1969)观察到成年哺乳动物的海马与嗅泡处有神经新生现象。近年发现,各种脑损害如脑缺血、癫痫和脑创伤等,能产生各种可溶性细胞损伤信号激活神经干细胞,通过神经新生,选择性补充脑皮层神经元与神经胶质丢失^[25]。

作者单位:四川大学华西医院神经外科(成都,610041)

通讯作者:毛伯镛,教授,博士生导师,研究方向:脑血管病, E-mail:

Ohwhat@163.com

神经新生的发现和证实改变了脑损害后神经不可修复的传统观念,但缺血性脑卒中仍然是神经学科临床治疗的难题。随着脑卒中可诱导神经新生的证实,以及对NSCs的深入研究,越来越多的学者期望神经新生能成为治疗缺血性脑卒中的有效策略^[1,26]。

目前,修复和替代受损神经细胞,重建细胞环路和功能主要有两种途径:一是内源性途径,即诱导内源性NSCs增殖与分化,使损伤的中枢神经系统进行自我修复^[2];二是外源性途径,即直接替换缺损组织或植入基因工程细胞,后者能分泌促进干细胞增殖与存活的因子^[27]。

Biebl等^[3]报道在缺血状态下内源性神经祖细胞产生的神经元能够替代由于缺血所致缺失的海马锥体神经元,新生的锥体细胞可以重建突触联系,促进神经修复。但是,中枢神经系统损伤导致内源性NSCs增殖产生的几乎全是胶质细胞^[2];并且新生神经元存活率低,Aavidsson等^[4]报道,脑卒中后80%新生神经元在6周内死亡,只有0.2%坏死的神经元被新生的神经元细胞替代。故在大多数情况下,仅由内源性干细胞产生的神经组织可能不足以代替损伤后缺失的神经组织。

外源性NSCs植入治疗缺血性脑损害的研究已有很多报道。Zhang等^[5]将NSCs注入大鼠脑梗死48h后的大鼠脑池中,通过组织学和MRI示踪发现NSCs成活并迁移向缺血区域。近年来,亦有学者将NSCs转染生长因子基因用于修复脑缺血性损伤。朱巍等^[6]将转染血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因的NSCs移植入暂时性大鼠中动脉梗塞模型鼠,发现具有VEGF分泌能力的NSCs较单纯NSCs更有助于降低缺血早期的血管和神经结构损伤。

1.2 NSCs移植治疗脑卒中面临的问题

NSCs移植目前主要存在的问题包括细胞存活能力、体内定向分化、脑内功能整合和免疫排斥作用等。①缺血性脑损伤局部微环境抑制神经元细胞的新生。Toda等^[7]将NSCs植入缺血的大鼠海马纹状体CA1区,发现仅1%~3%的移植细胞长期存活,其中只有3%~9%的细胞分化为神经元。②NSCs移植的免疫排斥反应。Hori等^[28]认为NSCs是“免疫特许”的成分,植入的NSCs对宿主的免疫系统不构成刺激。Almer等^[29]将人胚胎NSCs移植到大鼠脑内进行研究发现,分化的神经元表达了人主要组织相容性复合体II抗原,需要使用免疫抑制剂才能保持移植细胞的存活。因此NSCs移植后的免疫排斥反应仍是需要研究的问题。③干细胞的分化机制理论不成熟,而目前对NSCs的分化机制尚未清楚,且诱导NSCs定向分化的

调控机制及技术亦未成熟^[7]。④NSCs移植成活后功能重建的问题。移植后的NSCs虽表达了一些正常神经元的标记物,如TujkM ap2、NeuN等,也有实验证明移植产生的神经元形成突触和轴突^[30],但目前存在的问题是新的神经元能否形成功能正常的神经网络仍存在争议。

2 EPCs治疗机体缺血性损伤

A sahara等(1997)首次从人外周血中分离EPCs,为可分化为成熟内皮细胞的特殊血细胞,具有以下特性:①归巢能力。脑中风的动物模型显示EPCs能归巢至缺血坏死组织^[31]。②分泌功能。Rehman等^[32]发现体外培养的EPCs能够分泌多种不等量的促血管生长因子,如VEGF、粒细胞克隆刺激因子、粒巨细胞克隆刺激因子等。③参与出生后血管新生。A sahara等(1997)运用小鼠模型证明了骨髓源性的循环EPCs参与了出生后血管形成。④大部分的EPCs存在于骨髓中,损伤性刺激和外源性细胞因子可以增强EPCs的动员。Rehman等^[32]发现VEGF能迅速通过VEGF受体2(VEGF-receptor 2, VEGF-R2)动员EPCs进入外周循环,并证实了VEGF/VEGF-R和Ang-1/Tie-2信号系统的活化在EPCs的动员与募集及血管生成等过程中起重要作用。EPCs的上述特性使其被用于研究治疗机体缺血性损伤,并成为治疗缺血性卒中、促进缺血性损伤区域血管重建的前沿措施。

2.1 EPCs与治疗性血管新生

血管新生是指通过原位EPCs分化,使该部位发展出新生血管的效应,过程包括EPCs聚合成细胞簇或“血岛”,随着多个此类聚合形式的生长和融合,产生毛细血管网状结构,并在局部血循环作用下,继续分化为动静脉系统^[33]。A sahara等(1997)提出了出生后的血管新生过程不仅靠简单的已存在血管的衍生,而是其中有EPCs加入,随后他们(1999)进行了EPCs的移植追踪实验,进一步证实了从骨髓来源的EPCs也参与出生后生理或病理性血管新生。EPCs与血管新生的关系及其在治疗性血管新生中具有的价值逐渐受到人们的重视。有研究者开始通过移植EPCs进行治疗性血管新生,以促进某些缺血性疾病的微血管生长。Strauer等^[34]用自体单核骨髓细胞移植治疗1例大面积急性心肌梗死患者,植入的细胞成功再造了被破坏的心肌组织和血管组织。

体内已存在的内皮前体细胞的总量仅能满足自体新生因子产生效应所需要的水平,当面对较严重的组织缺血损伤时,可能满足不了增加的细胞因子额外所需要的水平。Kalka等^[35]通过移植EPCs给下肢缺血

的裸鼠的实验, 结果发现给予EPCs裸鼠下肢血流量和毛细血管密度比对照组明显增加, 并且肢体的损伤率明显减少。所以对于机体自发的血管新生无法完全代偿的缺血性疾病, 补充外源性EPCs是完全有必要的。

2.2 治疗性血管新生在脑缺血治疗中的作用

随着EPCs参与体内血管新生理论的建立, EPCs用于治疗缺血性疾病将受到广泛关注。Shintani等^[36]将由自体骨髓基质细胞诱导成的EPCs移植入兔缺血后肢, 证实EPCs分化成内细胞并整合入缺血骨骼肌中的血管网络。Takahashi等^[37]通过支气管镜将体外培养的自体RPCs注入肺动脉高压模型的肺组织中, EPCs的移植能促进肺组织里血管新生, 组织学测定显示肺组织新生血管形成。

由于脑缺血疾病的特殊性, 目前血管新生治疗脑缺血性卒中的研究主要集中在动物实验阶段。Marti等^[38]对大脑中动脉闭塞大鼠进行观察发现, 血管闭塞后48~72 h, 梗死灶周围出现大量新生毛细血管。Hess等^[39]将绿色荧光蛋白标记的雄性小鼠骨髓细胞移植入脑梗死雌性小鼠, 跟踪绿色荧光和Y染色体, 发现标记的骨髓细胞整合入缺血部位, 并且呈现内皮细胞表型。说明在脑梗死情况下, 出生后的血管新生过程也存在于大脑中, EPCs有可能被用来加快中风后的恢复过程。

3 NSCs与EPCs共移植治疗脑缺血性卒中的理论依据与意义

3.1 细胞共培养和共移植研究现状

目前, 已有少量文献报道嗜铬细胞、嗅鞘细胞等与NSCs共培养, 能促进NSCs生长与分化。Schumm等^[8]将神经前体细胞与肾上腺髓质嗜铬细胞体外共培养发现, 嗜铬细胞可以提供一个支持NSCs生长的微环境, 促进神经前体细胞的生长及分化。唐洲平等^[9]研究嗅鞘细胞和NSCs分别及共培养的相互作用, 共培养7 d观察嗅鞘细胞能促进NSCs增殖分化, 分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞, 其中神经元比例高达78.2%。实验结果显示, 嗅鞘细胞在体外可促进NSCs增殖, 并可提供适合NSCs生长的微环境, 促使NSCs向神经元方向分化。其他的共培养报道如雪旺细胞、羊膜上皮细胞等, 均能为NSCs提供促进其分化及存活适宜的微环境^[10, 11]。

目前, 只有Schumm等^[14]进行了NSCs共移植的研究, 将孕14 d大鼠皮层神经前体细胞与牛嗜铬细胞共同移植于成年大鼠纹状体, 结果显示共移植明显改善了BrdU标记细胞的存活, 同时减少了免疫炎性细

胞的浸润。提示嗜铬细胞既可在损伤处提供神经营养因子起到保护作用, 又可促进神经前体细胞的扩增和存活。其他种类细胞共移植的报道也不多见。Koc等^[12]报道含自体骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与外周血前体细胞共移植, 能很快恢复乳腺癌化疗患者的造血功能。倪世良等^[13]将体外扩增脐血MSCs与未扩增脐血共移植, 促进亚致死量照射NOD/SCID鼠早期造血功能重建和血小板恢复。

EPCs与NSCs共培养和共移植的研究尚罕见报道。但上述细胞共培养与共移植的研究, 提示EPCs与NSCs共移植也可能成为治疗缺血性卒中更好的方案, 为其未来提供了参考与理论依据。

3.2 血管新生和神经新生是协同调控和相互联系的信号系统

事实上, 血管新生和神经新生是协同调控的和相互联系的信号系统, 二者通过相同的因子起作用, 包括碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、VEGF、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)和转化生长因子Q以及内皮细胞分泌的已知可作用于神经元的有丝分裂原和分化存活因子等, 如bFGF、IGF-1、VEGF、血小板源性生长因子和脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[15, 16], 上述因子在调控血管新生和神经新生起重要作用。

有文献报道NSCs分泌生长因子如BDNF、胶质源性生长因子和神经生长因子等^[17, 18], 但关于NSCs的分泌情况研究并不深入, 其分泌的因子及神经新生对EPCs的作用尚有待深入的研究。

3.3 EPCs血管新生对神经新生的促进作用

脑内血管再生和神经再生可能有紧密的联系。研究发现, 成人海马与脉管系统相连的稠密丛中存在正在分裂的细胞, 表明神经再生发生在血管生成的环境中^[31]。Taguchi等^[40]静脉注射从人脐静脉血分离的EPCs给予卒中后48 h的鼠, 发现其在缺血区能诱导血管新生, 并提供神经生成的适宜环境, 首次证实了在缺血性脑损害的修复中血管生成与神经生成的直接关系。

脑卒中后的血管新生对神经元再生有重要作用。EPCs能产生VEGF、成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)和IGF-1等细胞因子, 这些因子能加速内源性神经生成, 其机制可能在于提供有益于神经生成的环境^[19]。Kelly等^[20]将NSCs来源的神经球移植入大脑中动脉末端梗塞7 d后的缺血鼠皮质, 4周后发现, 距离损伤边缘的细胞生存不佳, 提示

炎性细胞因子对移植的细胞有害。血管新生加速毒性产物的清除,促进化学活性物与神经营养因子的释放,如FGF-2、PDGF、BDNF和白介素-8,这些因子能诱导新神经元形成^[40]。

新血管形成也可能有益于NSCs移植后向神经分化,Monje等^[21]的研究表明,用X线照射破坏内皮细胞与脑室下层细胞的内在联系后,丧失了神经生成环境,出现小胶质细胞的增生,甚至将干细胞从非照射的脑移植至照射的宿主脑后,干细胞主要分化成胶质细胞。

3.4 NSCs与EPCs共移植利于减轻免疫排斥反应

NSCs与EPCs共移植能提高移植效率,从而减少移植细胞数量。目前由于缺血区域微环境不适宜移植干细胞生存,并且新生神经细胞长期成活率低,难以降低移植细胞数量^[7],而共移植能提高移植效率,将减少移植细胞数量,从而减轻免疫排斥反应。Ostenfeld等^[41]研究了不同细胞数目的NSCs移植后发生免疫排斥反应的情况,分别将20万、100万和200万个人NSCs异种移植至啮齿动物脑内,发现少量移植不仅更容易促进神经元轴突的生长,而且减轻这种排斥反应。

4 前景

虽然有体内、外实验证明干细胞移植能改善脑卒中后神经功能,干细胞移植仍面临移植效果的争议,其中移植效率低是争议的重要方面^[2-27],但新出现的细胞共移植研究为细胞移植增加了一条新的途径。现有的文献提示NSCs与EPCs共移植可能促进移植效果,值得进一步研究。

5 参考文献

- 1 Taupin P. Stroke-induced neurogenesis: physiopathology and mechanisms. *Curr Neurovasc Res*, 2006, 3(1): 67-72
- 2 Cao Q, Benton RL, Whittemore SR. Stem cell repair of central nervous system injury. *J Neurosci Res*, 2002, 68(5): 501-510
- 3 Biebl M, Cooper CM, Winkler J, et al. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett*, 2000, 291(1): 17-20
- 4 Arvidsson A, Collin T, Kirik D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med*, 2002, 8(9): 963-970
- 5 Zhang ZG, Jiang Q, Zhang R, et al. Magnetic resonance imaging and neurosphere therapy of stroke in rat. *Ann Neurol*, 2003, 53(2): 259-263
- 6 朱巍,毛颖,周良辅,等.转基因神经干细胞移植在缓解脑缺血性神经血管损害中的作用. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(2): 198-199
- 7 Toda H, Takahashi J, Iwakami N, et al. Grafting neural stem cells improved the impaired spatial recognition in ischemic rats. *Neurosci Lett*, 2001, 316(1): 9-12
- 8 Schumm MA, Castellanos DA, Frydel BR, et al. Direct cell-cell contact required for neurotrophic effect of chromaffin cells on neural progenitor cells. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003, 146(1-2): 1-13
- 9 唐洲平,王萍,康慧聪,等.嗅鞘细胞对神经干细胞增殖分化的影响. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(9): 1123-1124
- 10 An YH, Wan H, Zhang ZS, et al. Effect of rat Schwann cell secretion on proliferation and differentiation of human neural stem cells. *Biomed Environ Sci*, 2003, 16(1): 90-94
- 11 孟晓婷,陈东,刘佳梅,等.羊膜上皮细胞促进共培养神经干细胞存活及分化. *吉林大学学报(医学版)*, 2004, 30(2): 184-187
- 12 Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000, 18(2): 307-316
- 13 倪世良,孙自敏,翟志敏,等.体外扩增脐血与骨髓间充质干细胞共移植对NOD/SCD鼠造血重建的研究. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(4): 305-307
- 14 Schumm MA, Castellanos DA, Frydel BR, et al. Improved neural progenitor cell survival when co-grafted with chromaffin cells in the rat striatum. *Exp Neurol*, 2004, 185(1): 133-142
- 15 Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*, 2000, 425(4): 479-494
- 16 Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11946-11950
- 17 Niles LP, Armstrong KJ, Rincon Castro LM, et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT₁ receptor with neuronal and glial markers. *BMJ Neurosci*, 2004, 5(1): 41
- 18 王岩峰,吕刚,李雷,等.神经干细胞移植对大鼠脊髓损伤后胶质细胞源性神经营养因子与生长相关蛋白43基因表达的影响. *中国修复重建外科杂志*, 2005, 19(6): 416-419
- 19 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
- 20 Kelly S, Bliss TM, Shah AK. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(32): 11839-11844
- 21 Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor cell dysfunction. *Nat Med*, 2002, 8(9): 955-962
- 22 Nishino H, Hida H, Takei N, et al. Mesencephalic neural stem (progenitor) cells develop to dopaminergic neurons more strongly in dopamine-depleted striatum than in intact striatum. *EXP Neurol*, 2000, 164(1): 209-214
- 23 Nonaka M, Yoshimura M, Nishimura F, et al. Intraventricular transplantation of embryonic stem cell-derived neural cells in intracerebral hemorrhage rats. *Neural Res*, 2004, 26(3): 265-272

- 24 何红媛,王萍,夏冬,等 干细胞调控机制及体外培养影响因素的研究 四川解剖学杂志, 2002, 10(4): 217-221
- 25 Abraham s JM, Gokhan S, Flamm ES, *et al* De novo neurogenesis and acute stroke: are exogenous stem cells really necessary? Neurosurgery, 2004, 54(1): 150-155
- 26 Jin K, Minami M, Lan JQ, *et al* Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat Proc Natl Acad Sci U SA, 2001, 98(8): 4710-4715
- 27 Linke TL, Rao M S. Neural stem cells in aging and disease J Cell Mol Med, 2002, 6(4): 475-496
- 28 Hori J, Ng TF, Shatos M, *et al* Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts Stem Cells, 2003, 21(4): 405-416
- 29 Al Nimer F, Wennersten A, Holm in S, *et al* MHC expression after human neural stem cell transplantation to brain contused rats Neuroreport, 2004, 15(12): 1871-1875
- 30 Auerbach JM, Eiden MV, McKay RD. Transplanted CNS stem cells form functional synapses *in vivo* Eur J Neurosci, 2002, 12(5): 1696-1704
- 31 Asahara T, Masuda H, Takahashi T, *et al* Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization Circ Res, 1999, 85(3): 221-228
- 32 Rehman J, Li J, Orschell CM, *et al* Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors Circulation, 2003, 107(8): 1164-1169
- 33 Kalka C, Asahara T, Krone W, *et al* Angiogenesis and vasculogenesis Therapeutic strategies for stimulation of postnatal neovascularization Herz, 2000, 25(6): 611-622
- 34 Strauer BE, Brehm M, Zeus T, *et al* Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction Dtsch Med Wochenschr, 2001, 126(34-35): 932-938
- 35 Kalka C, Masuda H, Takahashi T, *et al* Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization Proc Natl Acad Sci U SA, 2000, 97(7): 3422-3427
- 36 Shintani S, Murohara T, Ikeda H, *et al* Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation Circulation, 2001, 103(6): 897-903
- 37 Takahashi M, Nakamura T, Toba T, *et al* Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs Tissue Eng, 2004, 10(5-6): 771-779
- 38 Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, *et al* Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia Am J Pathol, 2000, 156(3): 965-976
- 39 Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A, *et al* Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells After stroke Stroke, 2002, 33(5): 1362-1368
- 40 Taguchi A, Soma T, Tanaka H, *et al* Administration of CD34⁺ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model J Clin Invest, 2004, 114(3): 330-338
- 41 Ostenfeld T, Caldwell MA, Prowse KR, *et al* Human neural precursor cells express low levels of telomerase *in vitro* and show diminishing cell proliferation with extensive axonal outgrowth following transplantation Exp Neurol, 2000, 164(1): 215-226

(收稿: 2006-09-04 修回: 2006-11-08)

(本文编辑: 王雁)

· 致读者 ·

关于投稿、修稿及退稿方式的要求

本刊接受纸质投稿及电子邮件投稿两种投稿方式。对投稿、修稿及退稿方式如下: 通过电子邮件形式投稿, 文稿以附件形式发送。文字存为Word格式, 图稿存为JPG格式并插入文内相应位置。若图稿较多、文件较大, 可用压缩格式。按稿约要求以及存档备查之需, 在电子邮件投稿时应将单位证明、一份纸质文稿和稿件处理费寄到编辑部, 并在电子邮件投稿时注明单位证明、纸质文稿及稿件处理费是否同时寄出。纸质形式投稿, 一式两份, 纸质文稿用小4号字、1.5倍行距打印, 投稿时应附相应软盘或光盘(以光盘为好), 彩色或黑白图片应提供原始图片(若为电子档可彩色打印并存储于电子文档中)。同时应注明电子邮件地址及联系电话。

修稿尽量通过电子邮件进行。作者按修稿要求对稿件修改后, 应将修改稿和原文稿尽快发回编辑部。若稿件不被采用, 将主要通过电子邮件的方式进行退稿, 并注明理由。一般不再发退稿信和退纸质稿件。投稿时请自留底稿。特殊图稿如作者有退稿要求, 务必在投稿时注明。

本刊编辑部

2006-04-18