doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.005

脑卒中大鼠后室下区祖细胞和神经发生减少的神经影像研究*

张卓尔 1 饶梓彬 2 余 娟 3 王玉理 3 杨 忠 24

(1南方医科大学临床医学系 广东 广州 510515;2 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)放射科 广东 深圳 518000; 3 深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)放射科 广东 深圳 518000)

摘要目的:通过神经影像学研究脑卒中大鼠后室下区祖细胞和神经发生减少的变化情况。方法:2个月龄的 Wistar 雄性大鼠 70 只随机分为2组:脑卒中大鼠模型组(n=35)和正常组(n=35)。构建脑卒中大鼠模型后通过磁共振成像系统观察大鼠祖细胞归巢 情况、脑梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比和脑白质纤维束重塑情况;采取免疫化组织方法分析大鼠血管新生和神经发生情 况;利用 Western Blot 法分析脑组织内细胞因子及炎症因子的表达;再根据 RT-PCR 方法计算 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达。结 果:MRI 扫描于 T₁WI 及 T₂WI 序列下,通过所得图像及信号可知,模型组大鼠祖细胞归巢信号变化、脑梗塞面积与对侧脑组织体 积的百分比和脑白质纤维束重塑情况比较间有显著差异(P<0.05),具有统计学意义。脑卒中大鼠血管新生和神经发生、细胞因子 EVGF 和 BDNF 水平、Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达均较正常大鼠低 (P<0.05),而炎症因子 IL-1β 和 TNF-α 水平则相对较高 (P<0.05)。结论:神经影像可用于脑卒中大鼠后室下区祖细胞和神经发生下降的研究,结合组织学分析,进一步验证了结果的可行 性与有效性。

关键词:脑卒中大鼠;祖细胞;神经发生减少;神经影像 中图分类号:R-33;R743;R445 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)01-27-05

Neuroimaging Study of Progenitor Cells and Neurogenesis Reduction in the Posterior Inferior Compartment of Stroke Rats*

ZHANG Zhuo-er¹, RAO Zi-bin², YU Juan³, WANG Yu-li², YANG Zhong²

(1 Department of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China;

2 Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital (Second Clinical Medical College of Jinan University), Shenzhen, Guangdong,

518000, China; 3 Department of Radiology, Shenzhen Second People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Shenzhen University),

Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of progenitor cells and neurogenesis in the posterior subventricular zone of stroke rats through neuroimaging. **Methods:** Seventy 2-month-old male Wistar rats were randomly divided into two groups: model group (n=35) and normal group (n=35). The homing of progenitor cells, the percentage of infarct size and contralateral brain tissue volume, and the remodeling of white matter fiber tracts were observed by MRI system; The angiogenesis and neurogenesis were analyzed by immunohistochemistry; Western blot was used to analyze the expression of cytokines and inflammatory factors in brain tissue; The expression of neu N protein and GFAP protein were calculated by RT-PCR. **Results:** MRI scanning on T_1 WI and T_2 WI showed that the changes of homing signal, percentage of cerebral infarct area and contralateral brain tissue volume, and the remodeling of white matter fiber tracts in the model group were significantly different (*P*<0.05), with statistical significance. The levels of angiogenesis and neurogenesis, cytokines EVGF and BDNF, Neu N protein and GFAP protein in stroke rats were lower than those in normal rats (*P*<0.05), while the levels of inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α were higher (*P*<0.05). **Conclusion:** Neuroimaging can be used to study progenitor cells and neurogenesis decline in the hypoventricular posterior region of stroke rats, and combined with histological analysis, the feasibility and effectiveness of the results are further verified.

Key words: Cerebral apoplexy rats; Progenitor cells; Decreased neurogenesis; Neuroimaging

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743; R445 Document code: A Article ID:1673-6273(2022)01-27-05

前言

脑卒中作为一种严重危害人类健康和正常生活的常见疾

病,其主要是由于患者脑部缺血或出血而引起的脑局部或者持

久性脑损伤而引发的,是脑血管疾病的重要表现形式[13],脑卒

中的发生会进一步导致神经发生障碍。内皮祖细胞是由骨髓产

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(81971915)

作者简介:张卓尔(2000-),女,本科,研究方向:影像学,电话:0755-83312030,E-mail:zze2479370601@163.com

[△] 通讯作者:杨忠(1973-),男,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤影像学诊断,电话:0755-83312030,E-mail:yz80250306@163.com (收稿日期:2021-08-02 接受日期:2021-08-26)

生的成体干细胞,该细胞作为内皮细胞的前体细胞,在内皮损 伤或功能不全后的修复及新生血管的形成中发挥重要作用^[46]。 如何观察脑卒中后室下区祖细胞和神经发生的变化情况,传统 方法需在离体状态下进行组织切片分析和鉴定,而影像学方法 可在活体内即时动态评价细胞的生长情况^[74]。本研究选择了 70 只大鼠做脑卒中模型,从而通过神经影像学研究脑卒中大 鼠后室下区祖细胞和神经发生减少的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

试验选用无感染的 2 个月龄的 Wistar 雄性大鼠 70 只(购自北京华阜康生物科技有限公司),体重(200±20)g;饲养环境为室温,相对湿度控制于 50%左右,每天正常自由饮水进食,所有大鼠正常活动。

1.2 方法

1.2.1 脑卒中大鼠模型的建立 采用浓度为 1.0%的戊巴比妥 钠对大鼠进行麻醉处理,采取左侧位,将麻醉后的大鼠固定于 手术板上面,于耳朵和眼睛之间取纵向的切口,分离出颞肌,暴 露颅骨,此时透过颅骨即可观察到右侧大脑的中动脉^[6]。通过 小鼠的尾静脉注射浓度为 25 mg/kg 的玫瑰红染料,将波长为 532 nm 的激光器的光纤维聚焦在大鼠右侧大脑中动脉的远端 处,照射 2 min 后将皮肤缝合,待大鼠清醒后将其放回鼠笼中 即可。

1.2.2 **实验分组** 将上述 70 只大鼠随机分为 2 组:脑卒中大 鼠模型组(n=35)和正常组(n=35)。

1.3 观察指标

1.3.1 大鼠祖细胞归巢情况 采用西门子 3.0 T 磁共振成像系 统(Siemens Skra3.0 T)和 16 通道鼠线圈,通过信噪比分析大鼠 祖细胞归巢情况,各大鼠均通过吸入 5%的异氟烷和氧气进行 麻醉。大鼠俯卧于头部表面线圈内,使其头部处于线圈的中心,同时连接呼吸门控监测呼吸节律以及幅度,通过调节麻药剂量 使大鼠的呼吸频率保持在 25-35 次 / 分。此时,通过 T1 加权成 像(T₁WI)压脂成像和 T₂ 加权成像(T₂WI)压脂成像进行扫描,最后通过仪器自带软件对图像进行分析。其中 T₁WI 的扫描参数为:TR=750 ms,TE=8.1 ms,层厚 2 mm,层间隔 0.2 mm,矩阵 320×256,层数 15,信号采集次数 3 次;T₂WI 的扫描参数为: TR=4000 ms,TE=83 ms,层厚 2 mm,层间隔 0.2 mm,矩阵 320×256,层数 15,信号采集次数 3 次。

根据所得扫描图像,利用 Image J 软件分别对 ADC 和 DEC 图进行 ROI 勾画对比研究,通过 MATLAB 软件对 ADC 和 DEC 图中、区域进行相关特征提取。 1.3.2 大鼠神经损伤严重程度评分及脑梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比 利用 Image J 软件在 T₂WI 上勾画并计算高 信号脑梗塞区域与对侧脑组织的体积,计算梗塞灶体积与对侧 脑组织体积的百分比。

1.3.3 大鼠脑白质纤维束重塑情况 通过 Functool ll DTI 对 所得磁共振图像进行后处理,重建 FA 图和三维彩色编码张量 图。在 FA 图重建后分别在右侧丘脑后辐射、右侧矢状层和右 侧上纵束测量相关 FA 值;同时测量右侧矢状层、右侧扣带束、 左侧扣带束、右侧下额枕束和左侧下额枕束的 MD 值,测量时 所取 ROI 面积同一大小约 25 个像素^[10]。

1.3.4 大鼠血管新生和神经发生 采用免疫化组织方法分析 两组大鼠血管新生和神经发生情况。取大鼠脑组织通过不同梯 度乙醇脱水后于二甲苯中透明;将透明后的组织置于软蜡中做 包埋,时间约为 30 min;将蜡块上多余的蜡切除掉修出切面;二 甲苯脱蜡后进行孵育处理,分别加入一抗和二抗,DAB 染色后 苏木精复燃,脱水,干燥,透明,封片后于显微镜下进行观察。

1.3.5 大鼠脑组织内细胞因子及炎症因子的表达 采用 Western Blot 方法分析两组大鼠脑组织内细胞因子及炎症因子的表达。分别配置 10%的分离胶合 4%的浓缩胶进行电泳,结束后预染蛋白 Marker,内参为 β-actin,显色后拍照保存图像,通过 Image J 软件分析光密度值。

1.3.6 大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达 采用 RT-PCR 方 法分析两组大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达。取各组大鼠 脑组织湿重,加入 20 倍体积的 Trizol 对脑组织做匀浆处理。 Trizol 提取法提取总 RNA,进行逆转录反应,对 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达做统计分析。

1.4 统计学方法

本研究中数据全部采用 SPSS20.0 统计分析软件 (美国 IBM 公司)进行处理;计量资料采用 "均数±标准差 "(x±s)表 示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用百分率(%)表 示,组间比较采用 χ²分析; P<0.05 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 祖细胞归巢情况比较

第1d到5d,模型组大鼠祖细胞归巢信号变化由(1.54±0.35)上升至(5.62±1.27),当时间延长至第14d时,则又降低至(1.49±0.66);正常组大鼠的祖细胞归巢信号也存在先增大后降低的趋势。除第1d外,两组大鼠的祖细胞归巢情况比较,正常组优于模型组,差异有统计学意义(P<0.05)。(表1)。

2.2 神经损伤严重程度、脑梗塞面积及对侧脑组织体积比较 模型组大鼠随着时间的延长神经损伤程度越来越大,第1d

Groups 1st day 3st day 5st day 7st day 9st day 14st c							
Model group	1.54±0.35	2.03±0.72	5.62±1.27	4.57±1.12	3.02±0.98	1.49±0.66	
Normal group	1.23±0.23	1.33±0.18	1.27 ± 0.28	1.37 ± 0.33	1.30 ± 0.41	1.28 ± 0.29	
t	0.724	2.343	7.545	9.034	8.535	1.456	
Р	0.634	0.018	0.001	0.001	0.003	0.032	

表1两组大鼠祖细胞归巢情况比较

到 14 d,模型组大鼠神经损伤评分变化由(2.45±0.34)升高至 (11.24±3.44),脑梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比也由 (35.63±9.23)升高至(63.39±9.03),而正常组大鼠的神经未遭受

损伤且未出现脑梗塞现象。两组大鼠的神经损伤严重程度评分 及脑梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比比较,正常组优于模 型组,差异有统计学意义(P<0.05)。(表 2)。

表 2 两组大鼠神经损伤严重程度评分及脑梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比比较

Table 2 Comparison of nerve injury severity score, c	cerebral infarction area and contralateral brain tissue volume between the two groups
--	---

Observation index	Groups	1st day	3st day	5st day	7st day	9st day	14st day
Nerve injury score	Model group	2.45±0.34	6.38±1.29	7.99±2.31	8.93±2.44	9.52±3.90	11.24±3.44
	Normal group	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	t	6.723	8.901	10.734	8.534	9.003	7.934
	Р	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001
Percentage of infarct size to contralateral brain volume	Model group	35.63±9.23	38.92±8.02	42.31±8.93	48.88±9.03	56.73±8.33	63.39±9.03
	Normal group	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	t	7.012	6.441	7.325	7.441	6.536	9.078
	Р	0.003	0.006	0.001	0.002	0.001	0.006

2.3 两组大鼠脑白质纤维束重塑情况比较

两组大鼠脑白质区右侧丘脑后辐射、右侧矢状层和右侧上 纵束的 FA 值以及右侧矢状层、右侧扣带束、左侧扣带束、右侧 下额枕束和左侧下额枕束的 MD 值对比,治疗组优于假刺激组 (P<0.05),差异有统计学意义。其中正常组右侧丘脑后辐射、右侧矢状层和右侧上纵束的 FA 值均较模型组低,右侧矢状层、右侧扣带束、左侧扣带束、右侧下额枕束和左侧下额枕束的 MD 值则较模型组高。(表 3)。

表 3 两组大鼠脑白质纤维束重塑情况比较

Table 3 Comparison of white matter fiber bundle remodeling between the two groups

	FA value				MD value(×10 ⁻³ mm ² /s)			
Groups	Right posterior		Right superior				Right inferior	Left inferior
	thalamic	layer	longitudinal	layer	Right buckle	Left buckle	fronto occipital	fronto occipital
	radiation		fasciculus				fasciculus	fasciculus
Normal group	0.52 ± 0.01	0.51 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.82 ± 0.01	0.73 ± 0.01	0.70 ± 0.03	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.02
Model group	0.59 ± 0.05	0.57 ± 0.04	0.60 ± 0.06	0.74±0.03	0.63 ± 0.02	0.63±0.01	0.72 ± 0.02	0.70 ± 0.04
t	6.596	6.112	6.587	6.564	6.339	6.546	6.269	6.361
Р	0.006	0.001	0.001	0.001	0.002	0.003	0.001	0.001

2.4 两组大鼠血管新生和神经发生比较

造模后 1~14 d,模型组大鼠随着时间的延长血管新生数和 神经发生均显著减少,而正常组大鼠则显著增加(P<0.05)。两

组大鼠血管新生和神经发生比较,正常组优于模型组,差异有 统计学意义(P<0.05)。(表4)。

表 4	两组大鼠血管新生和神经发生比较	

	Table 4 Comparison of angiogenesis and neurogenesis between the two groups							
Observation	Groups	1st day	3st day	5st dav	7st dav	9st dav	14st dav	
index	r-		<i>c</i> = : = :	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	,	,j	j	
Angiogenesis	M 11	79.24 7.75	76 22 5 24	(7.01 5.02	(0.42, 7.02	55.02.5.22	50.82 4.82	
(mm ²)	Model group	/8.34 <u>±</u> /./5	/6.23 <u>±</u> 5.34	67.91±5.93	60.42 ± 1.92	55.93 <u>+</u> 5.32	50.83 <u>+</u> 4.82	
	Normal group	79.23±6.23	88.93±7.92	137.32±7.83	198.34±19.24	256.77±24.34	312.45±36.72	
	t	6.553	6.002	7.231	7.112	6.435	3.345	
	Р	0.003	0.006	0.001	0.002	0.001	0.001	
Neurogenesis	Model group	0.78±0.12	0.63 ± 0.23	0.50 ± 0.12	0.44±0.13	0.40 ± 0.23	0.33 ± 0.02	
	Normal group	0.74 ± 0.14	0.98 ± 0.45	1.37±0.55	1.89 ± 0.98	2.33 ± 0.72	2.53 ± 0.98	
	t	6.256	6.336	6.546	7.112	7.478	7.443	
	Р	0.002	0.002	0.001	0.002	0.001	0.004	

2.5 两组大鼠脑组织内细胞因子及炎症因子的表达比较

组水平均显著优于模型组,差异有统计学意义(P<0.05)。(表5)。

两组大鼠脑组织内细胞因子及炎症因子的表达比较,正常

表 5 两组大鼠脑组织内细胞因子及炎症因子的表达比较 Comparison of the expression of exterines and inflommatory feature in brain tique between the two

	Cell fact	tor(ng/L)	Inflammator	y factor(ng/L)				
Groups	EVGF	BDNF	IL-1β	TNF-α				
Model group	0.19±0.05	0.21±0.09	6.78±3.12	18.79±4.62				
Normal group	0.64 ± 0.28	0.59±0.31	2.01±0.25	6.12±2.76				
t	8.342	9.331	6.943	8.034				
Р	0.004	0.003	0.009	0.002				

2.6 两组大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达比较

增加(P<0.05), 两组大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达比较

造模后 1~14 d,模型组大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达
均随时间显著减少;而正常组该两个蛋白表达量则随时间显著

· H / H / I	0.00 / 0	1.1-11/2000		ITH OITH	A D W	
模型组出	匀显著低	于正常组	,差异有统计	学意义(1	≪0.05)₀	(表6)。

	表 6 两组大鼠 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白表达比较							
	Table 6	Comparison of new	u N protein and GF.	AP protein expressi	on between the two	groups		
Observation index	Groups	1st day	3st day	5st day	7st day	9st day	14st day	
Neu N protein	Model group	0.433 ± 0.423	0.423 ± 0.114	0.389 ± 0.233	0.365 ± 0.119	0.326±0.211	0.301±0.152	
	Normal group	0.423 ± 0.122	0.447 ± 0.132	0.456 ± 0.221	0.469 ± 0.198	0.493 ± 0.232	0.505±0.152	
	t	0.443	1.234	1.823	2.323	3.923	4.234	
	Р	0.561	0.032	0.019	0.009	0.005	0.002	
GFAP protein	Model group	0.025 ± 0.001	0.020 ± 0.003	0.018 ± 0.004	0.015 ± 0.003	0.011 ± 0.001	0.012±0.004	
	Normal group	0.023 ± 0.002	0.025 ± 0.002	0.032 ± 0.009	0.037 ± 0.003	0.048 ± 0.001	0.049 ± 0.004	
	t	0.352	1.233	1.002	2.313	5.233	6.932	
	Р	0.734	0.034	0.021	0.010	0.004	0.001	

3 讨论

脑卒中是临床上一种常见的急性脑血液循环障碍性疾病, 可导致患者出现严重的认知、情感和感觉运动障碍。其发病率、 复发率、致残率和死亡率均较高,给患者的家庭经济和社会医 疗带来了巨大的负担。脑卒中后,脑组织出现不同程度的损伤, 神经网络系统遭到破坏,从而导致神经功能的缺失。

已有研究证实,神经祖细胞/干细胞(NSCs)存在于成年哺 乳动物的大脑中,并在整个生命过程中促进大脑的可塑性[11-13]。 成体干细胞通常在维持组织结构方面起着稳态作用,其功能是 为新的神经元提供再生来源,并且可能参与脑损伤后的功能性 修复[14]。相关研究显示:内源性成人神经干细胞的主要功能是 通过直接和间接机制赋予大脑额外的可塑性[15]。成年神经干细 胞主要产生新的神经元,与成熟神经元相比,这些神经元具有 高度兴奋性,在关键时期表现出较低的长时程增强诱导阈 值^[16,17]。本研究结果显示:造模后 1~14 d,模型组大鼠随着时间 的延长,血管新生数、神经发生以及 Neu N 蛋白和 GFAP 蛋白 表达均显著减少,而正常组大鼠则随时间显著增加,且正常组 以上指标显著优于模型组(P<0.05),表明脑卒中的发生伴伴随 着血管新生数和神经发生的减少,结合相关研究[18,19]分析其原 因在于:神经发生对某些类型的海马或嗅球依赖性学习和记忆 很重要,虽然成年神经干细胞主要产生新的神经元,但其亦产 生一小部分胶质细胞,而脑卒中的发生则可通过抑制神经发生 及减少神经元数量从而对大鼠学习、记忆功能造成不利影响。

SGZ-NSCs 产生星形胶质细胞,但新生胶质细胞的功能仍 不清楚。星形胶质细胞通过缝隙连接形成网络,可以通过多种 途径调节周围的神经回路。例如,星形胶质细胞释放因子,如谷 氨酸、三磷酸腺苷(ATP)和 D- 丝氨酸,统称为胶质传递素,以 调节神经元兴奋性、突触活性和可塑性。胶质生成也发生在以 少突胶质细胞为主的 SVZ 中。少突胶质细胞前体迁移到胼胝 体形成髓鞘轴突。在脱髓鞘损伤后,有更多的少突胶质细胞参 与胼胝体的再髓鞘化,提示这些前体细胞可能是促进髓鞘修复 的靶点。因此,成年神经干细胞和神经发生赋予成熟哺乳动物 大脑一种独特的可塑性模式。故利用成人神经干细胞作为神经 修复的再生来源具较好前景,但必须解决的一个主要问题是新 神经元生成的功能后果,特别是通过重编程在传统神经原之外 产生的功能后果四。祖细胞作为成年干细胞的一种,能够促进 缺血半暗带区微血管再生,从而达到促进神经功能恢复的效 果四。正是由于祖细胞在血管新生和血管生成等过程中所发挥 的重要作用,越来越多的研究者关注祖细胞。如何能够快速准 确的判断脑卒中后室下区祖细胞和神经发生的情况成为目前 医学急需解决的问题四。神经影像学研究作为脑卒中检查的有 效有段之一,已在临床检查中得到了广泛应用,随着该技术的 不断发展,其体现出了较强的优势,其能够清晰的观察到血管 的形态,结合分析软件能够进一步总结出患者的病态发展程 度^[225]。本研究结果表明,MRI 扫描于 T₁WI 及 T₂WI 序列下,通 过所得图像及信号可知,模型组大鼠祖细胞归巢信号变化、脑 梗塞面积与对侧脑组织体积的百分比和脑白质纤维束重塑情 况比较间有显著差异(*P*<0.05),同时,本实验还结合组织学分 析,进一步验证了结果的有效性,与上述相关研究结果一致。

实验研究发现^[26],祖细胞能够促进缺血以及肿瘤等多种受 到损伤的组织表现出自身的定向"归巢"能力,该细胞分泌出 的血管内皮细胞生长因子等具有促进内皮损伤修复和血管新 生的作用;分泌成纤维细胞生长因子2和胰岛素样生长因21 等细胞因子加速内源性神经生成,促进神经功能恢复^[27]。对于 检测脑卒中后室下区祖细胞和神经发生的情况,目前也有多种 影像方法可以用作祖细胞的活体示踪,例如 MRI、光学成像正 电子发射化层扫描以及单光子发射型计算机断层扫描所使 用的核素不仅具有较强的放射性,并且价格昂贵,且上述两种 成像方法的空间分辨率也明显低于 MRI^[2830]。

综上所述,结合 T1 加权成像(T₁WI)和 T2 加权成像 (T₂WI),是为研究脑卒中大鼠后室下区祖细胞和神经发生更准 确更可行的影像学手段。

参考文献(References)

- Duncan PW, Bushnell C, Sissine M, et al. Comprehensive Stroke Care and Outcomes: Time for a Paradigm Shift[J]. Stroke, 2021, 52(1): 385-393
- [2] Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4): 165260
- [3] Siket MS, Cadena R. Novel Treatments for Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke [J]. Emerg Med Clin North Am, 2021, 39 (1): 227-242
- [4] Potter CA, Vagal AS, Goyal M, et al. CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer [J]. Radiographics, 2019, 39(6): 1717-1738
- [5] Vagal A, Wintermark M, Nael K, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use[J]. Neurology, 2019, 93(20): 888-898
- [6] Graber M, Baptiste L, Mohr S, et al. A review of psychosocial factors and stroke: A new public health problem [J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(10): 686-692
- [7] Greenberg K, Bykowski J. Modern Neuroimaging Techniques in Diagnosing Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke[J]. Emerg Med Clin North Am, 2021, 39(1): 29-46
- [8] Lin MH, Yeh CH, Mou CH, et al. Stroke risks in women with dysmenorrhea by age and stroke subtype[J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0225221
- [9] Jung S, Choe S, Woo H, et al. Autophagic death of neural stem cells mediates chronic stress-induced declin e of adult hippocampal neurogenesis and cognitive deficits[J]. Autophagy, 2020, 16(3): 512-530
- [10] Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Vilhena KFB, et al. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis[J]. Vasc Health Risk Manag, 2019, 15(6): 519-532
- [11] Wang Q, Lv H, Lu L, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on

pathophysiologic phases of the injury [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(21): 3685-3692

- [12] Belenguer G, Duart-Abadia P, Jordán-Pla A, et al. Adult Neural Stem Cells Are Alerted by Systemic Inflammation through TNF-α Receptor Signaling[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(2): 285-299. e9
- [13] Magnusson JP, Zamboni M, Santopolo G, et al. Activation of a neural stem cell transcriptional program in parenchymal astrocytes [J]. Elife, 2020, 9(3): e59733
- [14] Lepko T, Pusch M, Müller T, et al. Choroid plexus-derived miR-204 regulates the number of quiescent neural stem cells in the adult brain [J]. EMBO J, 2019, 38(17): e100481
- [15] Jin K, Xiang M. Transcription factor Ptf1a in development, diseases and reprogramming[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(5): 921-940
- [16] Arrázola MS, Andraini T, Szelechowski M, et al. Mitochondria in Developmental and Adult Neurogenesis [J]. Neurotox Res, 2019, 36 (2): 257-267
- [17] Mohlin S, Kunttas E, Persson CU, et al. Maintaining multipotent trunk neural crest stem cells as self-renewing crestospheres [J]. Dev Biol, 2019, 447(2): 137-146
- [18] Morrow CS, Porter TJ, Xu N, et al. Vimentin Coordinates Protein Turnover at the Aggresome during Neural Stem Cell Quiescence Exit [J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(4): 558-568, e9
- [19] Bueno C, Martí nez S. Neurogenesis similarities in different human adult stem cells[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(1): 123-124
- [20] Carr MJ, Toma JS, Johnston APW, et al. Mesenchymal Precursor Cells in Adult Nerves Contribute to Mammalian Tissue Repair and Regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(2): 240-256. e9
- [21] 毛凤霞, 雷梦园, 程欣茹, 等. 钙敏感受体过表达可促进缺血后未 成熟脑白质祖细胞的增殖及分化[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20 (04): 325-330
- [22] 芮刚,张克英,郭玲,等. 经颅直流电刺激促进缺血性脑卒中大鼠 海马区神经发生[J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(6): 672-678
- [23] Walker MR, Amante JJ, Li J, et al. Alveolar progenitor cells in the mammary gland are dependent on the β4 integrin[J]. Dev Biol, 2020, 457(1): 13-19
- [24] Middlebrooks EH, Domingo RA, Vivas-Buitrago T, et al. Neuroimaging Advances in Deep Brain Stimulation: Review of Indications, Anatomy, and Brain Connectomics [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(9): 1558-1568
- [25] Yvernogeau L, Gautier R, Petit L, et al. In vivo generation of haematopoietic stem/progenitor cells from bone marrow-derived haemogenic endothelium[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(11): 1334-1345
- [26] 李航. 靶向抑制 PAI-1 促进内皮祖细胞抗静脉血栓的作用及机制研究[D]. 吉林大学, 2020
- [27] Figueres-Oñate M, Sánchez-Villalón M, Sánchez-González R, et al. Lineage Tracing and Cell Potential of Postnatal Single Progenitor Cells In Vivo[J]. Stem Cell Reports, 2019, 13(4): 700-712
- [28] 赵桂梅, 吴家幂. 成年中枢神经发生与脑缺血再灌注损伤[J]. 神经 疾病与精神卫生, 2007(05): 393-395
- [29] 范希,刘伟静,朱梦云,等. 动态单光子发射计算机断层成像术在心 血管疾病中的应用 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(7): 396-399
- [30] Feng C, Chan WCW, Lam Y, et al. Lgr5 and Col22a1 Mark Progenitor Cells in the Lineage toward Juvenile Articular Chondrocytes[J]. Stem Cell Reports, 2019, 13(4): 713-729