

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.22.006

骨髓间充质干细胞移植对脑梗死大鼠神经功能恢复的影响

汪涛¹ 王晓虹¹ 王苏平^{1Δ} 杜云霞² 赵树芳³ 王思家⁴

(1 大连市中心医院神经内科 辽宁 大连 116033; 2 大连市医科大学附属二院康复科 辽宁 大连 116033;

3 大连市第五人民医院神经内科 辽宁 大连 116021; 4 德国慕尼黑大学 德国 慕尼黑 80331)

摘要 目的:观察骨髓间充质干细胞(BMSC)移植对脑梗死大鼠神经功能恢复的影响,并对其相关机制进行探讨。**方法:**90 只大鼠随机分为 3 组:假手术组、对照组、BMSC 移植组,每组 30 只。对照组和 BMSC 移植组建立大鼠大脑中动脉阻塞(MCAO)模型,假手术组只需要分离大鼠颈部组织,而不造 MCAO 模型。BMSC 移植组在 MCAO 模型术后 1 天经尾静脉注射 1 mL/3×10⁶ BMSC,对照组注射同剂量的生理盐水,于 MCAO 术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d、35 d、42 d、49 d 分别对各组大鼠进行神经功能评分(mNSS),术后 2 个月对 BMSC 移植组及对照组大鼠脑组织进行免疫组化染色,检测 MAP2、TUJ1、VIII 因子、GFAP 的表达情况。**结果:**在治疗后的第 7 天至第 35 天,BMSC 移植组 mNSS 均显著低于对照组(P<0.05)。术后 2 个月,BMSC 移植组 MAP2、TUJ1、VIII 因子表达量显著高于对照组,而 GFAP 表达量显著低于 BMSC 对照组(P<0.01)。**结论:**BMSC 移植可以促进脑梗死神经功能的恢复。

关键词:骨髓间充质干细胞;移植;脑梗死

中图分类号:R-33;R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)22-4227-05

Research of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Rat Cerebral Infarction Recovery of Neurological Function

WANG Tao¹, WANG Xiao-hong¹, WANG Su-ping^{1Δ}, DU Yun-xia², ZHAO Shu-fang³, WANG Si-jia⁴

(1 Department of Neurology, Dalian central hospital, Dalian, Liaoning, 116033, China;

2 The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Department of rehabilitation Dalian, Liaoning, 116033, China;

3 Department of Neurology, the Fifth People's Hospital of Dalian, Dalian, Liaoning, 116021, China;

4 University of Munich, Munich, 80331, Germany)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of BMSC transplantation on the recovery of neurological function in rats with cerebral infarction, and to explore the related mechanism. **Methods:** 90 rats were randomly divided into 3 groups: sham operation group, control group, BMSC transplantation group, 30 rats in each group. The control group and BMSC transplantation group established middle cerebral artery occlusion (MCAO) model, the sham operation group only need to separate the cervical tissue of rats, and MCAO model in the MCAO model operation. After 1 days of BMSC transplantation group by intravenous injection of 1 mL 3×10⁶ BMSC, the control group was injected with the same dose of NS in MCAO after 1 D, 3 D, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d, 35 d, 42 d, 49 D respectively, the neurological function score of rats (mNSS), after 2 months of transplantation BMSC group and control group of brain tissue for immunohistochemical staining, detection of MAP2, TUJ1, VIII factor, the expression of GFAP. **Results:** In seventh to thirty-fifth days after treatment, BMSC mNSS transplantation group were significantly lower than the control group (P<0.05). 2 months after BMSC transplantation group MAP2, TUJ1, VIII expression level was significantly higher than the control group, while the control group, the expression of GFAP was significantly higher than that of BMSC group (P<0.01). **Conclusion:** BMSC transplantation in order to promote the recovery of neurological function in cerebral infarction.

Key words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Transplantation; Cerebral infarction

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)22-4227-05

前言

脑梗死是由于脑血流突然中断导致的脑组织缺血、坏死,是一种严重危害人类健康的疾病,而且近几年其发病逐渐出现

年轻化的趋势^[1-3]。梗死后的神经功能缺陷给患者、家庭及社会带来沉重的负担和痛苦,如何重建“血管神经单元”来改善神经功能缺损已经成为现今研究及治疗脑梗死的热点。干细胞移植在目前脑梗死治疗中成为临床热点,大量的研究显示干细胞对

作者简介:汪涛(1972-),女,硕士研究生,主要研究方向:早期神经康复,E-mail: 13942611241@163.com

Δ 通讯作者:王苏平(1954-),男,硕士生导师,教授,主要研究方向:神经科急重症,E-mail: wt626zj@sina.com,电话:84412001-8617

(收稿日期:2016-12-21 接受日期:2017-01-16)

脑梗死后的神经功能缺损有修复作用^[4-7]。目前,越来越多的研究表明骨髓间充质干细胞 (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell, BMSC) 具有向病变部位迁移的特点, 并在脑缺血区域分化为神经元细胞、血管内皮细胞及星形胶质细胞, 整合入损害区域的脑组织中, 从而起到修复神经组织结构, 代替受损的神经组织的作用^[8]。但是现阶段干细胞移植治疗多应用于临床早期, 对其疗效的观察也多局限于临床早期, 其远期疗效相关研究极少。本实验设计相比较传统研究延长了实验时间, 观察 BMSC 移植对脑缺血大鼠早期神经功能恢复及远期 MAP2、TUJ1、VIII 因子、GFAP 表达的影响, 旨在明确 BMSC 移植对脑梗死远期神经功能恢复的有效性。

1 材料和方法

1.1 材料与仪器

骨髓间充质干细胞由广州赛业生物技术有限公司提供; H-DMEM 培养基购自美国 Hyclone 公司; 胎牛血清购自美国 Gibco 公司; 兔抗大鼠 GFAP 多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司; 兔抗 VIII 因子多克隆抗体购自 SANTA CRUZ 生物技术有限公司; 兔抗 TUJ1 多克隆抗体、兔抗 MAP2 多克隆抗体购自美国 abcam 公司; 免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 流式细胞检测仪购自美国 BECTON-DICKINSON 公司; 细胞培养箱购自日本 SANYO 公司, 倒置相差显微镜、数码图像采集系统购自日本 Olympus 公司。

1.2 实验动物

健康雄性 SD 大鼠 100 只, 体重约 240-270 g, 由大连医科大学实验动物中心提供。清洁级, 常温饲养, 自由摄食饮水。实验中动物处置方法符合动物伦理学要求。骨髓间充质干细胞: 广州赛业生物技术有限公司(货号: RASM-X-01101)。

1.3 实验方法

1.3.1 脑缺血模型的建立 应用线栓法建立大鼠中动脉模型, 大鼠用 10% 水合氯醛腹腔注射进行麻醉(3 mL/kg)确定麻醉成功后, 正中切开颈前皮肤, 分离颈总动脉 / 颈外动脉及颈内动脉, 动脉夹夹闭颈总动脉近端及颈外动脉, 再用血管夹夹闭颈内动脉及椎动脉。短暂性脑缺血在颈外动脉近颈总动脉分叉部约 2-3 mm 处剪一小口, 插入 8-0 尼龙纤维线段, 送至颈内动脉近端后松开血管夹并向前继续推送直到遇到阻力不能前进为止。扎紧 ICA 及椎动脉。假手术组大鼠只分离出颈总动脉 / 颈外动脉 / 颈内动脉及椎动脉, 不做栓塞处理^[9]。

1.3.2 实验动物的分组及干预 将 90 只大鼠随机分为 3 组 (n=30), ① 假手术组: 只做颈部切开处理, 分离颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉, 不做栓塞处理。② 对照组: 栓塞右侧大脑中动脉, 术后 24h 给予大鼠尾静脉注射生理盐水 1 mL, 不做细胞移植。(3) BMSC 移植组: 术后 24 小时, 给予大鼠经尾静脉移植 3×10^6 mL 的骨髓间充质干细胞 1 mL。2 个月时对大鼠脑组织进行免疫组化染色。

1.3.3 大鼠神经功能测定 移植后 1、3、7、14、21、28、35、42、49 天对各组大鼠进行神经功能检测, 采用改良神经功能缺损量表(mNSS)评分, 包括对大鼠运动、感觉和反射检查, 总分 18 分: 0 分表示神经功能正常; 1-6 分提示轻度神经功能缺损; 7-12

分提示中度神经功能缺损; 13-18 分提示重度神经功能缺损^[10]。

1.3.4 脑组织 HE 染色 移植后 2 个月, 将各组大鼠用过量的 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 灌注断头取脑, 将脑组织切成 4 μ m 厚的切片, 放入苏木精水溶液中染色 3-5 min, 1% 的盐酸酒精分化 20s, 伊红染色, 梯度酒精脱水、透明、封片, 于显微镜下观察各组组织坏死情况。

1.3.5 脑组织免疫组化染色 将各组脑组织切片加一抗, 兔抗大鼠抗 GFAP 多克隆抗体 1:50、兔抗大鼠抗 MAP2、TUJ1、VIII 因子多克隆抗体 1:100, 过夜, 加抗兔生物素化二抗, 37℃ 孵育, 1 小时, 滴加链亲和素标记 HRP, 37℃ 孵育, 30 min, DAB 显色, 常规封固后进行图像分析, 光镜下进行细胞计数。

1.3.6 主要观察指标 大鼠 mNSS 评分; 脑组织细胞排列情况及 MAP2、TUJ1、VIII 因子、GFAP 的表达水平。

1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 两样本均数进行比较时用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 student *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSC 表面标记物的流式鉴定

细胞复苏、培养, 扩增和传代后, 细胞贴壁生长 24 小时后可见细胞伸出伪足呈多边形, 48 小时左右的时候, 细胞生长呈长梭形外观。此后细胞呈克隆样生长, 与主轴方向一致, 核椭圆形。流式检测第 8 代 BMSC 表面抗原, 结果表明 BMSC 的阳性标记物 CD29 和 CD90 表达较高, 分别为 $84.7\% \pm 0.95\%$ 和 $99.7\% \pm 0.95\%$, 均大于 70%, 阴性标记物 CD45 表达较低, 只能表达 $0.4\% \pm 0.24\%$, 小于 0.5%。

2.2 BMSC 移植对脑梗死大鼠神经功能的影响

GFP-BMSC 经尾静脉移植到大鼠脑梗死区后, BMSC 移植组大鼠神经功能缺损症状有明显改善。BMSC 移植组动物在治疗后的第 7 天、第 14 天和第 21 天神经功能缺损评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且在第 21 天时, BMSC 移植组动物神经功能基本恢复至正常; 而在治疗后的第 28 天和第 35 天 BMSC 移植组仍显著优于对照组, 差异仍具有统计学意义 ($P < 0.05$)。BMSC 移植组和对照组在术后的第 6 周和第 7 周神经功能恢复至正常, 组间无统计学差异 ($P > 0.05$) (见图 1、表 1)。

2.3 BMSC 移植对脑梗死大鼠脑组织形态的影响

三组动物脑组织石蜡切片进行 HE 染色结果显示: 假手术组脑组织染色均匀, 无梗死灶; BMSC 移植组脑组织可以发现较小梗死灶; 对照组可以发现较大的梗死灶 (见图 2)。

2.4 BMSC 移植对脑梗死大鼠脑组织 MAP2、TUJ1、VIII 因子及 GFAP 表达的影响

对术后两个月后的各组动物脑组织进行免疫组化染色, 分别计数 50 个视野下 MAP2、TUJ1、VIII 因子及 GFAP 阳性细胞数量, 计数结果见表 3。并对不同组间神经、血管标记物进行统计分析, BMSC 移植组 MAP2、TUJ1 和 VIII 因子表达显著高于对照组; 而对照组星形胶质细胞标记物 GFAP 表达显著高于其余 BMSC 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) (见图 3 及表 3)。

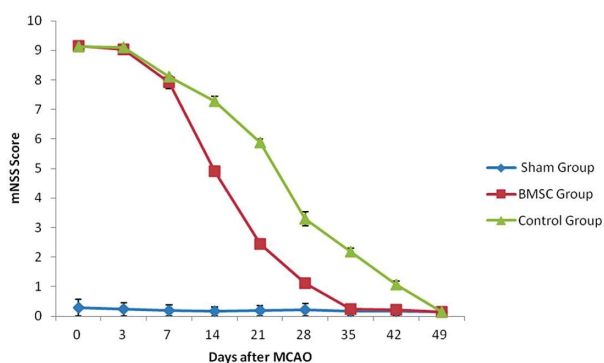


图 1 各组不同时间神经功能缺损评分

Fig. 1 neurological deficit score at different time in each group

注:BMSC 移植组、对照组均随着时间推移 mNSS 评分不断降低,在第 7-35 天 BMSC 移植组下降明显。

Note: BMSC transplantation group, the control group with time mNSS score continued to decrease, in the first 7-35 days BMSC transplantation group decreased significantly.

3 讨论

骨髓间充质干细胞(BMSC)是一种来源于骨髓的多能干细胞,在特定的诱导条件下可以分化为中胚层的组织细胞,还可以跨胚层向外胚层及内胚层来源的组织细胞分化,进入人体后,可自动到达受损部位^[11-14]。BMSC 对脑梗死大鼠具有神经保护作用,可能通过分泌一些神经保护因子如 NGF 和 BDNF 参与神经修复,对脑梗死神经功能的恢复有促进作用^[15-17]。目前,细胞治疗缺血性卒中中仍然局限于组织学的发现,移植的 BMSC 如何修复缺失的神经功能尚未清楚。国外还有报道血管新

生在脑梗死功能恢复中起着至关重要的作用,对脑梗死患者的神经细胞功能恢复有促进作用^[18,19]。Zacharek 等^[20]发现 BMSC 能够通过诱导 Angiopoietin1/Tie2 和 VEGF/Flk1 信号转导通路促进脑卒中后血管新生。Canazza 等^[21]利用放射自显影技术发现在新皮质区损伤后 BMSC 移植能够显著提高体皮层和丘脑的葡萄糖代谢率。Michiyuki 等^[22]利用 PET/CT 监测到 BMSC 移植后缺血脑组织葡萄糖代谢率治疗后较治疗前增加了 15%。这种改变认为与 BMSC 移植显著抑制梗死周围新皮质区的葡萄糖转运体的病理性上调有关。脑组织中葡萄糖转运体主要是位于内皮细胞和神经元的 GLUT1 和 GLUT3,在脑组织缺血时通过上调 GLUT1 和 GLUT3 来确保对脑组织葡萄糖的供给。而 BMSC 移植治疗脑梗死时很可能是移植的细胞代替了受损的神经元和内皮细胞、释放神经营养因子来维持葡萄糖转运体的功能,保证了脑组织能量供应,进而促进神经功能恢复。也有研究显示移植的 BMSC 能够在脊髓中降解细胞外基质并且大量促进神经突生长,减少胶质瘢痕的形成。星形胶质细胞在中枢神经系统损伤后具有抗损伤作用,并能够为神经元的支持、保护起到重要作用,为神经、血管新生提供有利的环境,但是 Loddick^[23]等认为过度活化的胶质细胞可以释放大量细胞因子损伤神经元,因此有效的控制星形胶质细胞增殖,使其最大程度上发挥发挥神经元的保护作用也是十分必要的。多项研究表明 BMSC 移植促进神经功能恢复是通过多种机制来完成的,这也是今后干细胞移植治疗脑梗死研究的重点^[24]。

本研究结果显示随着时间的推移,BMSC 移植组及对照组的大鼠神经功能都可以恢复至正常水平,但是移植组大鼠 mNSS 下降程度在术后早期即第 7 d 明显低于对照组,提示其神经功能改善优于对照组,而且在第 4 周移植组大鼠的神经功

表 1 骨髓间充质干细胞移植对脑梗死大鼠 mNss 评分的影响

Table 1 Effect of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on the mNss score of rats with cerebral infarction

Group	Prior	Post 3d	Post 7d	Post 14d	Post 21d	Post 28d	Post 35d	Post 42d	Post 49d
BMSC	9.15± 0.09	9.03± 0.10	7.91± 0.21	4.91± 0.03	2.44± 0.08	1.12± 0.09	0.25± 0.06	0.21± 0.07	0.14± 0.03
Control	9.13± 0.12	9.10± 0.08	8.11± 0.02*	7.27± 0.17*	5.87± 0.12*	3.29± 0.24*	2.19± 0.12*	1.08± 0.11	0.15± 0.05

注:与对照组比较, $P^* < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, $P^* < 0.05$.

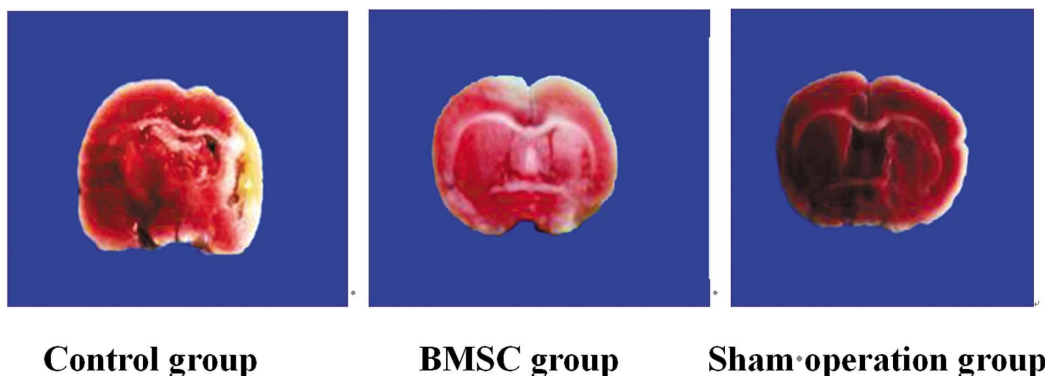


图 2 各组动物的脑组织标本

Fig. 2 Brain tissues of each group of animals.

注:肉眼观察假手术组脑组织染色均匀,无梗死灶;BMSC 移植组脑组织可以发现较小梗死灶;对照组可以发现较大的梗死灶。

Note: The brain tissue was evenly stained and there was no infarction in the sham operation group. The brain tissue of BMSC transplantation group could be found with smaller infarction foci. The control group can find a larger infarction.

表 2 TUJ-1, MAP2, VIII 因子和 GFAP 阳性细胞数量(个/50 视野)比较
Table 2 Comparison of the number of TUJ-1, MAP2, VIII factor and GFAP positive cells

Group	TUJ-1	MAP2	VIII factor	GFAP
BMSC	112.25± 27.17	109.55± 18.59	116.30± 3.92	93.00± 5.79
Control	95.55± 14.83	102.55± 12.02	102.45± 6.37	141.95± 12.37

注:与对照组比较, $P < 0.01$ 。

Note: compared with the control group, $P < 0.01$.

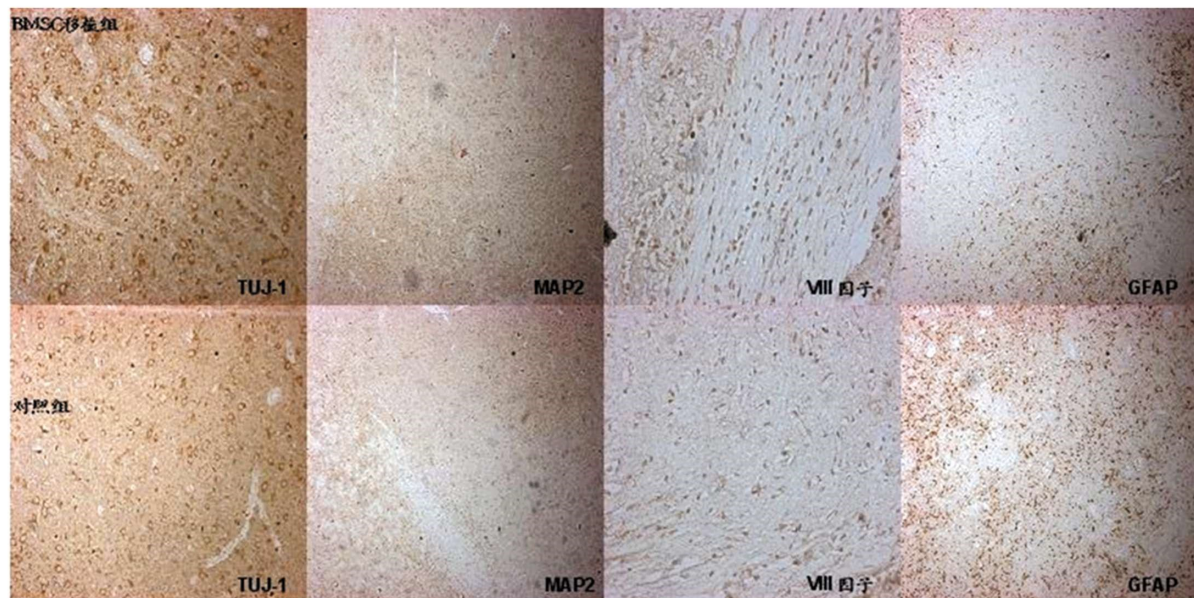


图 3 免疫组化染色观察 TUJ1、MAP2、VIII 因子、GFAP 阳性细胞表达(x200)

Fig.3 The expression of TUJ1, MAP2, VIII factor and GFAP-positive cells

注:BMSC 移植组 TUJ1、MAP2、VIII 因子阳性细胞表达高于对照组,GFAP 阳性细胞表达若于对照组

Note: BMSC transplantation group TUJ1, MAP2, VIII factor positive cells was higher than that of the control group, the expression of GFAP positive cells in the control group

能就基本恢复至正常水平,明显提前于对照组的第 6 周,这些数据均显示 BMSC 移植能够显著促进大鼠脑梗死后的神经功能缺损症状的尽快恢复。此外,以往相关实验多局限于 BMSC 移植后的早期神经修复,后期变化很少被关注,而本研究发现虽然在 6-7 周移植组及对照组的大鼠神经功能都已经恢复至正常水平,但是 BMSC 移植组在 2 个月时 MAP2、TUJ1 和 VIII 因子表达还是明显高于对照组,可以推测在术后 2 个月时移植组的神经细胞及血管内皮细胞的修复状况要好于对照组,而 BMSC 组 GFAP 表达明显低于对照组,同样可以推测干细胞移植抑制了胶原纤维的过度增生,这些指标的变化说明术后 2 个月,BMSC 移植组和对照脑梗死大鼠神经缺损症状基本恢复,无显著差别,但是免疫组化结果却显示二者神经、血管再生能力仍有差别。

既往研究设计时间均较短,未能观察到神经功能的恢复与 MAP2、TUJ1、VIII 因子及 GFAP 表达水平高低的先后顺序,本实验完善了这项内容,本课题组将继续深入探讨相关内容,以寻求干细胞移植在脑梗死患者恢复后期对神经功能的可能影响。另外通过本实验结果还得出干细胞移植治疗能够下调 GFAP,抑制胶质纤维增生,在神经损伤的早期适度的胶质增生可以促进神经修复,但是过度增生形成胶质瘢痕会阻碍神经的修复,

因此我们应该严格评估干细胞移植的最佳时间,这样才能达到最好的移植效果,这也是我们今后需要关注的重点。

参考文献(References)

- [1] Sundseth J, Sundseth A, Thommessen B, et al. Long-Term Outcome and Quality of Life After Craniectomy in Speech-Dominant Swollen Middle Cerebral Artery Infarction[J]. Neurocritical care, 2015, 22(1): 6-14
- [2] Knoop K, Schwenk N, Dolp P, et al. Stromal targeting of sodium iodide symporter using mesenchymal stem cells aiiows enhanced imaging and therapy of hepatocellular carcinoma[J]. Hum Gene Ther, 2013, 24(3): 306-316
- [3] 张维顿,顾润国.大鼠骨髓基质干细胞分离、纯化与诱导分化的研究进展[J].医学综述, 2012, 18(22): 3743-3746
Zhang Wei-jie, Gu run-guo. Gap of rat bone marrow stromal stem cell separation, purification and research progress of differentiation of [J]. medical review, 2012, 18(22): 3743-3746
- [4] Hu Y, Tan H B, Wang X M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect against retinal ganglion cell loss in aged rats with glaucoma[J]. Clinical interventions in aging, 2013, 8(1): 1467-1470
- [5] 郑成刚,衣洪杰,刘青乐,等. 高压氧动员造血干细胞治疗脑梗塞的作用及机制[C].中华医学会第二十三次全国高压氧医学学术会议

论文汇编, 2014: 50-53

Zheng Cheng-gang, Yi Hong-jie, Liu Qing-le, et al. Effect and mechanism of hyperbaric oxygen mobilization of hematopoietic stem cells in the treatment of cerebral infarction [C]. proceedings of the twenty-third National Conference on hyperbaric oxygen medicine of Chinese Medical Association, 2014: 50-53

- [6] 鹿寒冰, 董瑞国, 李晓宾, 等. 大鼠实验性脑梗死后 AQP4 表达与 MRI 变化的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(6): 348-352
Lu Han-bing, Dong Rui-guo, Li Xiao-bin, et al. The relationship between the changes of expression of MRI and of stroke and neurological disease AQP4 in rats after cerebral infarction [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2011, 18(6): 348-352
- [7] Mouhieddine TH, Kobeissy FH, et al. Stem cells in neuroinjury and neurodegenerative disorders?: challenges and future neurotherapeutic prospects[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(9): 901-906
- [8] Kumagai G, Dietrich W D. The Effects of Mesenchymal Stem Cell-Transduced Multineurotrophin to Improve Function Following Spinal Cord Injury [M]. Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord Springer Japan, 2014, 31(1): 255-268
- [9] Ishikane S, Hosoda H, Yamahara K, et al. Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increase neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats[J]. Transplantation, 2013, 96(8): 697-706
- [10] 吴睿, 罗世坚, 李振东, 等. 环孢素 A 抑制炎症改善大鼠脑缺血神经功能[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(5): 299-303
Wu Rui, Luo Shi-jian, Li Zhen-dong, et al. Cyclosporine A inhibits inflammation and improves neurological function of cerebral ischemia in rats [J]. Chinese Journal of neuropsychiatric diseases, 2015, 41(5): 299-303
- [11] Yin Y, Zhou X, Guan X, et al. In vivo tracking of human adipose-derived stem cells labeled with ferumoxytol in rats with middle cerebral artery occlusion by magnetic resonance imaging [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(6): 909-915
- [12] Wang L, Ott L, Seshareddy K, et al. Musculoskeletal tissue engineering with human umbilical cord mesenchymal stromal cells [J]. Regen Med, 2011, 6(1): 95-109
- [13] Moon HH, Joo MK, Mok H, et al. MSC-based VEGF gene therapy in rat myocardial infarction model using facial amphipathic bile acid-conjugated polyethyleneimine[J]. Biomaterials, 2014, 35(5): 1744-1754
- [14] 张洪连, 吴晓牧. 骨髓间充质干细胞移植治疗脑梗死及存在问题 [J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2010, 4(4): 300-307
- Zhang Hong-lian, Wu Xiao-mu. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of cerebral infarction and its problems [J]. Chinese Journal of cerebrovascular diseases (electronic version), 2010, 4 (4): 300-307
- [15] Shichinohe H, Ishihara T, Takahashi K, et al. Bone marrow stromal cells rescue ischemic brain by trophic effects and phenotypic change toward neural cells [J]. Neurorehabilitation and neural repair, 2014, 1545-1552
- [16] Li Y, Hua XM, Hua F, et al. Are bone marrow regenerative cells ideal seed cells for the treatment of cerebral ischemia? [J]. Neural Regen Res, 2013, 8(13): 1201-1209
- [17] Du J, Gao XQ, Deng L, et al. Transfection of the glial cell line-derived neurotrophic factor gene promotes neuronal differentiation [J]. Neural Regen Res, 2014, 9(1): 33-40
- [18] Speight J, Reaney MD, Woodcock AJ, et al. Patient-reported outcomes following islet cell or pancreas transplantation (alone or after kidney) in Type1 diabetes: a systematic review [J]. Diabet Med, 2014, 27(7): 812-822
- [19] Murgia C, Devirgiliis C, Mancini E. Diabetes-linked zinc transporter ZnT8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 19(6): 431-439
- [20] Komatsu K, Honmou O, Suzuki J, et al. Therapeutic time window of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after cerebral ischemia[J]. Brain Res, 2010, 1334: 84-92
- [21] Canazza A, Minati L, Boffano C, et al. Experimental models of brain ischemia: a review of techniques, magnetic resonance imaging, and investigational cell-based therapies[J]. Frontiers in neurology, 2014, 5 (19): 1-15
- [22] Michiyuki M, Satoshi K, Songji Z, et al. Bone Marrow Stromal Cell Transplantation Enhances Recovery of Local Glucose Metabolism After Cerebral Infarction in Rats: A Serial 18F-FDG PET Study[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2012, 54(1): 1-6
- [23] Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ, et al. Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18: 176-179
- [24] Klinker MW, Wei CH. Mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases in experimental animal models[J]. World J Stem Cells, 2015, 7(3): 556-567

(上接第 4212 页)

- [22] Jiqian Xu, Houxiang Hu, Bin Chen, et al. Lycopene Protects against hypoxia/reoxygenation injury by alleviating ER stress induced apoptosis in neonatal mouse cardiomyocytes[J]. PLoS One, 2015, 10 (8): e0136443
- [23] Man Liu, Samuel C, Dudley Jr. Role for the Unfolded protein response in heart disease and cardiac Arrhythmias [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1): 52
- [24] Qingbo Xu, Bernhard Metzler, Marjan Jahangiri, et al. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302(3): H506-H514