

脑梗死与内源性神经干细胞

郑修元¹ 李胜活¹ 燕铁斌^{1,2}

目前研究表明脑梗死后,内源性神经干细胞大量增殖、迁移和分化,参与神经再生和脑组织功能的恢复^[1-3],这改变了长期以来人们认为人脑神经元缺乏再生能力的错误观念。近年来,有研究者试用体外培养神经干细胞(neural stem cell, NSC)移植至缺血区治疗脑梗死,该方法存在着外源性NSC移植成活率较低,分化具有不可控性、致瘤性、缺血灶神经损伤功能修复不理想等问题,因此对内源性NSC的研究仍是近年来的热点^[4-5]。研究脑梗死后内源性NSC的发生及其影响因素,对如何积极有效地促进缺血性脑卒中患者神经功能的恢复有积极的作用。

1 内源性NSC的来源、分布及基本特性

1.1 来源和分布

1.1.1 静息态NSC被激活。NSC广泛存在于哺乳动物中,包括皮质、嗅球、纹状体、脑室区、脑室下区、海马、脊髓、中脑、视网膜、脊髓和后脑等区域^[6]。神经发生过程中,NSC在神经管壁增殖,新生细胞沿放射状纤维迁移至脑特定部位,神经管腔形成成年脑室系统,产生NSC的部位主要位于侧脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回(dentate gyrus, DG)的颗粒下区(subgranular zone, SGZ)^[7]。成年脑内的NSC处于静息状态,当病变发生后(如脑梗死)或在某些因素的刺激下(如生长因子),静息状态下的NSC被激活(或抑制因子失活),在损伤原位或异位增殖后,借助其他趋化因子的作用向损伤部位迁移并分化^[6,8-9]。

1.1.2 成熟神经细胞逆向分化。Kondo等认为少突胶质细胞的前体细胞在某些神经系统的病理状态下,可发生细胞骨架的胚胎回复,出现胚胎神经上皮细胞特性的再表达^[10]。Moon等则认为此类细胞属于星形胶质细胞^[11]。

1.2 基本特性^[12-13]

1.2.1 自我维持和更新。NSC具有高度增殖和自我更新以维持自身数目恒定的能力。通过对称分裂和不对称分裂两种方式实现。对称分裂是指干细胞分裂产生的两个子细胞都是干细胞;不对称分裂干细胞分裂产生一个干细胞和一个祖细胞,祖细胞存在时间短,增殖后不断向外迁移分化或死

亡。

1.2.2 多向分化潜能。NSC分化后可形成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。

1.2.3 对损伤和疾病具有反应能力。损伤或疾病如脑梗死能刺激NSC的增殖分化,促发神经发生。

1.2.4 迁移功能。哺乳动物神经系统发育过程中,NSC沿着发育索方向迁移,受病源性信号的影响,具有向病变部位迁移的趋化性,并分化成特异性细胞,与迁移部位结构和功能上形成良好的整合。

2 内源性NSC的标记

巢蛋白(nestin)属于第Ⅳ类中间丝蛋白,仅在胚胎早期神经上皮表达,出生后停止表达,可作为NSC存在的标志;5-溴脱氧尿核苷(BrdU)可选择性且永久地整合到所有进入S期的细胞核基因组从而标记分裂细胞,可作为NSC增殖的标记;多聚唾液酸-神经黏附分子(PSA-NCAM)对NSC迁移、轴突生长和成束有重要意义,常被用来标识NSC的迁移情况;CD133是鉴定NSC的细胞表面蛋白,但在NSC和造血干细胞中均有表达,因此CD133可作为NSC鉴定时的参考指标;双皮质素(doublecortin, DCX)作为神经元前体细胞的标志物可以用来研究神经元前体细胞的增殖和迁移;Musashi 1为一种RNA结合蛋白,选择性地在各种哺乳类动物的神经干细胞/祖细胞表达,并在维持干细胞状态和分化中发挥重要的作用;波形蛋白(vimentin)属于第Ⅲ类中间丝蛋白,被一些人作为神经祖细胞的标记^[14]。但是以上干细胞标记物的使用存在特异性低,实验操作可控性差等一些局限性,仍需要有更精确的工具来满足研究的需要。

3 脑梗死与内源性NSC的增殖、迁移和分化

目前已有大量事实证明,脑缺血改变可以促进内源性NSC的增殖、迁移和分化。但对其反应性神经发生的机制及功能的研究有待进一步深入。

3.1 脑梗死与内源性NSC的增殖

有研究发现,大鼠海马BrdU⁺细胞数在脑梗死后第1天

开始增加,第7天达到高峰,第28天接近正常水平,证实了大鼠脑梗死可以激活自体NSC原位增殖,而且大多数增殖的NSC分化成神经元并且具有可塑性^[15]。Zhang等^[1]在实验中发现,大鼠SVZ神经干细胞在脑卒中后的增殖开始于第2天(24%),到达高峰为第7天(31%),第14天时分裂细胞比例恢复至第2天水平;SVZ区NSC细胞分裂周期在第2—14天存在动态的改变,在第2天时最短为11h,远远小于未卒中组的19h,并且证实,细胞周期的缩短是由于G(1)期的缩短,G(2),M,S期时长保持不表。脑缺血后前7天内连续向大鼠侧脑室内注入阿糖胞苷(Ara-C)^[16],结果显示海马CA1与CA3区神经元数目明显减少,脑梗死体积扩大,神经运动功能受损程度更为严重,提示Ara-C可阻断NSC的增殖。

3.2 脑梗死与内源性NSC的迁移

生理状态下,SVZ的神经前体细胞经吻侧迁移流迁移到嗅束;脑缺血后,SVZ的神经前体细胞呈链状向纹状体缺血灶周边区域迁移^[17]。

Zhao等^[2]发现RMS包括迁移和非迁移神经前体细胞(neural precursor cell, NPC)。非迁移细胞可以促进迁移细胞的运动和产生新细胞,证实了细胞间相互关联作用是影响迁移最重要的因素。Zhang等^[18]在实验中得出BrdU⁺/PSA-NCAM⁺的数量在脑梗死第7天后开始明显增加,第14天到达高峰,第28天后仍高于对照组,BrdU⁺/PSA-NCAM⁺的数目约占BrdU⁺细胞数的60%,由此说明了NSC的迁移情况及数量。

3.3 脑梗死与内源性NSC的分化

Shen等用雄性Wistar大鼠制作脑缺血损伤(MCAO)模型,发现在术后第7天病灶侧nestin与GFAP同时表达,特别在脑损伤的中心区域;术后第28天病灶侧vimentin与nestin同时标记的细胞已经不存在,但反应性的星形胶质细胞数目仍在增长^[9]。证实了大量的反应性星形胶质细胞可能是NSC被诱导分化生成。Tanaka等^[19]在缺血前48h将逆转录病毒携带的绿色荧光蛋白注射到成年沙土鼠的齿状回,随时间增加,荧光阳性细胞从SGZ迁移到颗粒细胞层,从表达未成熟细胞标记物转为表达成熟神经元标记物,树突的长度增加,表明在缺血后的一段时间内,新生颗粒细胞的成熟类似于正常脑内颗粒细胞的成熟。

4 脑梗死后激活内源性NSC的机制

4.1 遗传

不同基因型小鼠DG新生细胞的繁殖存活和分化能力有明显的差异。Schauwecker等发现相同条件下,C57BL/6J型小鼠DG新生细胞数目多于FVB/NJ型小鼠,说明了不同的遗传背景是影响神经细胞增殖数目不同的首要因素^[20]。脑梗死后不同遗传背景的成年哺乳动物的神经发生情况不同。

4.2 年龄

脑缺血后的神经再生具有一定的绝对或相对年龄的依赖性。Aizawa等^[21]证实,海马齿状回的神经干细胞具有终生增殖、分化的能力,但随着年龄的增加,神经发生逐渐降低,其原因是脑缺血刺激了NSC增殖,神经再生的年龄依赖性,不是由于NSC群的减少,而是新生细胞存活能力的降低。Chen等^[22]证实脑缺血后纹状体的神经发生与年龄密切相关,年龄增加的同时,神经前体细胞生成减少。

4.3 细胞因子与生长因子

脑缺血后神经发生的研究结果表明,许多因子影响NSC细胞的增殖、迁移和分化,促进增殖的因子有表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、转化生长因子(transforming GF, TGF)、胰岛素源生长因子-1(insulinlike GF, IGF-1)、血小板源生长因子(platelet-derived GF, PDGF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经白细胞素等;抑制增殖的因子有勿动蛋白(NOG0)等;诱向因子有BDNF、NT4/5、Slits、崩溃蛋白(collapsin)等^[23]。

Leker等认为,EGF和bFGF等丝裂原信号在NSC的增殖和分化中起重要作用^[24]。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)促使干细胞向着生成神经元的方向分化,其刺激作用出现早,可维持较长时间。FGF-2在NSC发生的早期阶段具有促进有丝分裂的作用,使NSC获得对另一作用更强的促有丝分裂因子EGF的反应性^[24-25]。Mudò等证实FGF-2可以有效地调节神经前体细胞的增殖并增加从SVZ区迁移至嗅球(OB)区的神经元数量;而在NSC发生后,EGF对NSC的增殖刺激作用明显增强^[25]。比较bFGF、EGF和外源性白血病抑制因子联合及单独应用对培养的人胚NSC的影响,Tarasenko等发现,上述3种生长因子联合应用对人胚NSC的扩增最有效,人胚NSC在有碱性成纤维生长因子、肝素及层粘连蛋白的联合作用下向着胆碱能神经元方向分化;另外,参与NSC诱导分化的细胞因子有细胞因子白细胞介素类。如白细胞介素1、白细胞介素7、白细胞介素9及白细胞介素11等,白介素1d具有诱导人NSC向多巴胺神经元分化的作用,联合应用白介素1d、白介素11、白血病抑制因子和胶质细胞源性神经营养因子对人神经干细胞向成熟的多巴胺神经元分化具有协同作用^[26]。

4.4 微环境

干细胞的自我更新、增殖和分化依赖于周围特殊的微环境,即生态位(niche),包括附近的神经细胞、胶质细胞和细胞外基质等^[27]。Barami等^[28]认为成人神经发生是在血管源性的生态位中进行的,基底膜在干细胞生态位中起固定各种因

子、细胞和提供各种空间信号的作用;细胞外基质由各种糖蛋白、黏蛋白组成,通过调节黏着和迁移能力,以及与细胞外基质中各种生长因子和细胞因子的结合,来影响NSC的增殖和分化。

4.5 神经递质

脑梗死后,神经系统自我调节而释放神经递质。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)可以激活突触与突触外GABA受体,引起神经细胞的去极化。Ge等^[29]发现GABA在神经发生的增殖、迁移、分化及新生神经元的突触整合的过程都起了重要的作用。Gu等^[30]制作Wistar大鼠脑缺血再灌注模型,利用胆碱能神经元特异性标记物ChAT与GABA能神经元特异性标记物GAD分别与BrdU双标,发现大脑皮质中ChAT、GAD与BrdU同时阳性神经细胞存在,并且存在ChAT或GAD与BrdU、NeuN三标阳性的神经细胞,说明神经递质乙酰胆碱、GABA参与脑梗死后的神经细胞的增殖与分化。除此之外,去甲肾上腺素、5-羟色胺及氮氧化物等对神经发生,脑皮质突触功能的动态调节也起作用^[31]。

4.6 基因、信号调控系统

脑缺血后的NSC发生受基因调控,基因的表达方式受其固有分子程序和周围环境的影响^[32]。主要调控基因决定NSC向所需功能神经细胞定向分化,几年来此方面的研究主要集中在Notch、Wnt信号通路及bHLH转录因子家族方面。

4.6.1 Notch信号通路。普遍认为,Notch信号系统的作用是通过“旁路抑制”实现的,该作用始于细胞上的Notch受体与其邻近细胞上的配体DSL(delta-serrate-Lag-2)家族蛋白结合,经过一系列的信号传递而成,通过抑制神经干细胞分化为神经元和胶质细胞,从而间接维持干细胞的多能性和自新能力^[33]。当Notch受体与配体结合时,Notch信号途径被激活,抑制神经元的分化,干细胞表现为增殖;反之,当Notch信号系统被抑制时,促进神经元分化,发育为功能细胞^[34]。

4.6.2 Wnt信号通路。Wnt蛋白是一个富含半胱氨酸残基的分泌信号糖蛋白大家族。当Wnt信号途径激活时,Wnt蛋白通过自分泌或旁分泌作用与位于细胞膜上的受体相结合,激活细胞内信号通路,调节靶基因的表达^[35]。Wnt信号转导途径主要有3条: β -catenin途径、通过 Ca^{2+} 转导的Wnt/ Ca^{2+} 途径以及通过JNK转导的平面细胞极性途径^[36]。Wnt/ β -catenin途径目前被广泛研究, β -catenin是一类细胞黏附分子,在Wnt信号途径中处于中心位置,其在细胞内的数量和状态对该途径有决定性影响;Wnt配体通过与Frizzled受体、LRP5和LRP6结合以及Dsh蛋白的磷酸化而启动该信号通路; β -catenin也可通过转导重复相容蛋白连接泛素,进而由蛋白酶体降解;淋巴样增强因子(lymphoid enhancement factor, LEF)/T细胞因子(T cell factor, TCF)为转录因子,是Wnt/ β -catenin的下游分子, β -catenin进入细胞核后通过与

TCF上的高迁移率组合和LEF转录因子结合,并与细胞内的其他因子共同作用解除LEF/TCF的被抑制状态,特异地启动、激活下游靶基因的转录。该途径可诱导Noggin蛋白,该蛋白结合BMP,抑制BMP与其受体的结合,以此来拮抗BMP信号^[37]。还可在多个水平上对抗Notch信号,从而影响NSC的增殖和分化^[38]。

4.6.3 bHLH转录因子家族的转录因子包括:Mash-1、Neurogenin1(Ngn1)、Ngn2、Neuro-D和Hes。它们参与对NSC的正负调控^[39]。bHLH基因主要调节神经元及胶质细胞命运的选择,转录因子可以产生Notch受体,受Notch信号系统的调节^[35]。

4.7 炎症与凋亡

炎症与凋亡机制参与脑缺血后的神经再生。Liu等在对成年啮齿类动物实验中发现,局灶性脑缺血可以引起慢性炎症而抑制神经再生,脑缺血后使用美满霉素抗炎,齿状回被激活的小胶质细胞数目大大减少,而BrdU⁺/NeuN⁺明显增加,同时肢体运动协调功能有显著恢复^[40]。Chen等在实验中证实了脑缺血后老龄大鼠脑内神经发生较青年大鼠明显减少,采用凋亡蛋白caspase-3分别与nestin、DCX、Tuj-1、CRMP分别双标的方法发现老龄大鼠纹状体神经发生数目减少与新生神经元的凋亡有关^[22]。

4.8 激素水平

糖皮质激素、生长激素和性激素等对神经再生均有一定的影响。Suzuki等与Miyashita等分别在实验中发现雌二醇和肾上腺皮质激素可以增加脑缺血后的神经再生,促进大脑功能的修复与重塑^[41-42]。该效应与激素受体密切相关,若受体被阻断,则激素不会促进再生。Brännvall等^[43]证实19-去甲睾酮则对大鼠NSC的增殖有抑制作用。

4.9 环境因素

丰富的环境可刺激脑梗死后大鼠的神经发生^[44]。实验证实,丰富的环境与学习可以增加缺血半影区NeuN标记的细胞密度,但不增加其细胞数量。环境刺激是成年大鼠神经发生的明显调节因素,与糖皮质激素的分泌及谷氨酸能作用有关^[45]。

5 小结

成年哺乳动物脑梗死后内源性神经干细胞的研究为治疗脑梗死造成的神经功能缺损提供了一种可能,但内源性NSC的修复是一个相当复杂的过程。积极寻找并扩增内源性干细胞池、促进迁移、分化及子代存活的有效方法,使NSC增殖、向受损脑区迁移、定向分化、补充和替代缺失的神经元,发挥内源性修复作用,是今后利用内源性NSC治疗脑梗死的主要方向。尽管更多研究显示丰富环境^[46]、功能训练^[47]、电刺激^[47]等康复手段对神经功能重塑的影响,但对内

源性NSC影响的具体机制研究还需要进一步深化。

参考文献

- [1] Zhang RL, Zhang ZG, Roberts C, et al. Lengthening the G(1) phase of neural progenitor cells is concurrent with an increase of symmetric neuron generating division after stroke[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28:602—611.
- [2] Zhao LR, Nam SC. Multiphoton microscope imaging: the behavior of neural progenitor cells in the rostral migratory stream [J]. Neuroscience Letters, 2007, 425:83—88.
- [3] Shen CC, Yang YC, Chiao MT, et al. Characterization of endogenous neural progenitor cells after experimental ischemic stroke[J]. Curr Neurovasc Res, 2010, 7:6—14.
- [4] Chu K, Jung KH, Kim SJ, et al. Transplantation of human neural stem cells protect against ischemia in a preventive mode via hypoxia-inducible factor-1 α stabilization in the host brain[J]. Brain Res Brain Res, 2008, 1:182—192.
- [5] Wong AM, Hodges H, Horsburgh K. Neural stem cell grafts reduce the extent of neuronal damage in a mouse model of global ischaemia[J]. Brain Res, 2005, 1063(2):140—150.
- [6] Emsley JG, Mitchell BD, Kempermann G, et al. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells[J]. Prog Neurobiol, 2005, 75:321—341.
- [7] Whitman MC, Greer CA. Adult neurogenesis and the olfactory system[J]. Prog Neurobiol, 2009, 89:162—175.
- [8] Chu K, Kim M, Chae SH, et al. Distribution and in situ proliferation patterns of intravenously injected immortalized human neural stem-like cells in rats with focal cerebral ischemia[J]. Neuroscience Res, 2004, 50:459—465.
- [9] Christophidis LJ, Gorba T, Gustavsson M, et al. Growth hormone receptor immunoreactivity is increased in the subventricular zone of juvenile rat brain after focal ischemia: a potential role for growth hormone in injury-induced neurogenesis[J]. Growth Horm IGF Res, 2009, 19(6):497—506.
- [10] Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells[J]. Science, 2008, 289:1754—1757.
- [11] Moon JH, Yoon BS, Kim B, et al. Induction of neural stem cell-like cells (NSCLCs) from mouse astrocytes by Bmi1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 371:267—272.
- [12] Ito Y, Tanaka H, Okamoto H, et al. Characterization of neural stem cells and their progeny in the adult zebrafish optic tectum[J]. Dev Biol, 2010, 342:26—38.
- [13] Okuno K, Ohta S, Kato H, et al. Expression of neural stem cell markers in malignant rhabdoid tumor cell lines[J]. Oncol Rep, 2010, 23:485—492.
- [14] Kuegler PB, Zimmer B, Waldmann T, et al. Markers of murine embryonic and neural stem cells, neurons and astrocytes: reference points for developmental neurotoxicity testing [J]. ALTEX, 2010, 27:17—42.
- [15] 张波,王任直,刘建勇,等.鼠脑梗死后自体神经干细胞的原位增殖、分化及其可塑性[J].中华神经外科杂志,2004,20:400—404.
- [16] Li B, Piao CS, Liu XY, et al. Brain self protection the role of endogenous neural progenitor cells in adult brain after cerebral cortical ischemia[J]. Brain Res, 2010, 1327:91—102.
- [17] Gheusi G, Ortega-Perez I, Murray K, et al. A niche for adult neurogenesis in social behavior[J]. Behav Brain Res, 2009, 200:315—322.
- [18] Zhang B, Wang RZ, Lian ZG, et al. Neurogenesis by activation of inherent neural stem cells in the rat hippocampus after cerebral infarction[J]. Clin Med Sci, 2009, 24:41—45.
- [19] Tanaka R, Yamashiro K, Mochizuki H, et al. Neurogenesis after transient global ischemia in the adult hippocampus visualized by improved retroviral vector[J]. Stroke, 2004, 35: 1454—1459.
- [20] Schauwecker P E. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of two strains of adult mice[J]. Brain Res, 2006, 1120:83—92.
- [21] Aizawa K, Ageyama N, Terao K, et al. Primate-specific alterations in neural stem/progenitor cells in the aged hippocampus[J]. Neurobiol Aging, 2009, [Epub ahead of print].
- [22] Chen Y, Sun FY. Age-related decrease of striatal neurogenesis is associated with apoptosis of neural precursors and newborn neurons in rat brain after ischemia[J]. Brain Res, 2007, 29:1166—1169.
- [23] Ferguson KL, Slack RS. Growth factors: can they promote neurogenesis[J]? Trends Neurosci, 2003, 26(6):483—485.
- [24] Leker RR, Soldner F, Velasco I, et al. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex[J]. Stroke, 2007, 38:153—161.
- [25] Mudò G, Bonomo A, Di Liberto V, et al. The FGF-2/FGFRs neurotrophic system promotes neurogenesis in the adult brain[J]. Neural Transm, 2009, 116:995—1005.
- [26] Tarasenko YI, Yu Y, Jordan PM. Effect of growth factors on proliferation and phenotypic differentiation of human fetal neural stem cells[J]. Neurosci Res, 2004, 78:625—636.
- [27] Jovica Ninkovic, Magdalena Götz. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2007, 17:338—344.
- [28] Barami K. Relationship of neural stem cells with their vascular niche: implications in the malignant progression of gliomas [J]. Clin Neurosci, 2008, 15:1193—1197.
- [29] Ge S, Pradhan DA, Ming GL, et al. GABA sets the tempo

- for activity-dependent adult neurogenesis[J]. Trends Neurosci, 2007, 30:1—8.
- [30] Gu W, Gu C, Jiang W, et al. Neurotransmitter synthesis in poststroke cortical neurogenesis in adult rats[J]. Stem Cell Res, 2010, 4:148—154.
- [31] Wiltout C, Lang B, Yan Y, et al. Repairing brain after stroke: a review on post-ischemic neurogenesis[J]. Neurochem Int, 2007, 50:1028—1041.
- [32] Pathania M, Yan LD, Bordey A, et al. A symphony of signals conducts early and late stages of adult neurogenesis[J]. Neuropharmacology, 2010, 58:865—876.
- [33] Konstantina T, Jens S, Carolin S, et al. Progenitor cell maintenance and neurogenesis in sympathetic ganglia involves Notch signaling[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 37:20—31.
- [34] Oya S, Yoshikawa G, Takai K, et al. Attenuation of Notch signaling promotes the differentiation of neural progenitors into neurons in the hippocampal CA1 region after ischemic injury[J]. Neuroscience, 2009, 158:683—692.
- [35] Guo YJ, Zhang ZJ, Wang SH, et al. Notch1 signaling, hippocampal neurogenesis and behavioral responses to chronic unpredictable mild stress in adult ischemic rats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(4):688—694.
- [36] Toledo EM, Colombres M, Inestrosa NC, et al. Wnt signaling in neuroprotection and stem cell differentiation[J]. Prog Neurobiol, 2008, 86:281—296.
- [37] Im J, Kim H, Kim S, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates expression of PRDC, an antagonist of the BMP-4 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354(1):296—301.
- [38] Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, et al. Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation[J]. Exp Cell Res, 2005, 306:343—348.
- [39] Kageyama R, Ohtsuka T, Ohsawa R, et al. Helix-Loop-Helix (bHLH) Proteins: Hes Family. Encyclopedia of Neuroscience. 2009,1057—1065.
- [40] Liu Z, Fan Y, Won SJ. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia[J]. stroke, 2007, 38:146—152.
- [41] Suzuki S, Gerhold LM, B?ttner M, et al. Estradiol enhances neurogenesis following ischemic stroke through estrogen receptors alpha and beta[J]. Comp Neurol, 2007, 500:1064—1075.
- [42] Miyashita K, Itoh H, Arai H, et al. The neuroprotective and vasculo-neuro-regenerative roles of adrenomedullin in ischemic brain and its therapeutic potential[J]. Endocrinology, 2006, 147:1642—1653.
- [43] Brännvall K, Bogdanovic N, Korhonen L, et al. 19-Nortestosterone influences neural stem cell proliferation and neurogenesis in the rat brain[J]. Eur Neurosci, 2005, 21:871—878.
- [44] Matsumori Y, Hong SM, Fan Y, et al. Enriched environment and spatial learning enhance hippocampal neurogenesis and salvages ischemic penumbra after focal cerebral ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2006, 22:187—198.
- [45] Terada M, Kuzumaki N, Hareyama N, et al. Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain[J]. Neurosci Lett, 2008, 440:314—318.
- [46] Hu X, Zheng H, Yan T, et al. Physical exercise induces expression of CD31 and facilitates neural function recovery in rats with focal cerebral infarction[J]. Neurol Res, 2010, 32:397—402.
- [47] 向云,燕铁斌,庄志强,等.功能性电刺激促进急性脑梗死大鼠脑内源性神经干细胞增殖的研究[J].中华神经医学杂志,2009,8(12):1197—1203.