

Neural Stem Cells and Cerebral Ischemia Injury

Zhaohua Tian¹, Boyan Liu²

¹Emergency Department, The Longgang District Hospital of Chinese Medicine of Shenzhen, Shenzhen

²Internal Medicine Lab of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha

Email: tianzhaohua@sina.com

Received: Jan. 3rd, 2014; revised: Jan. 26th, 2014; accepted: Feb. 6th, 2014

Copyright © 2014 Zhaohua Tian, Boyan Liu. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Zhaohua Tian, Boyan Liu. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: Objective: To explore the definition, transplantation, differentiation, regulator factors and the relation of neural stem cells (NSCs) and cerebral ischemia injury. **Methods:** To expound the definition and biological characteristics of NSCs, unite NSCs transplantation, micro environment control and to contact NSCs and cerebral ischemia injury mechanism. **Results:** Neural stem cells may repair cerebral ischemia injury, but overcome the problem of directional differentiation, inflammation and reject reaction. **Conclusion:** The transplantation of neural stem cells can be used in the neural restoration of the cerebral ischemia injury.

Keywords: Neural Stem Cells; Cerebral Ischemia Injury

神经干细胞与脑缺血损伤

田兆华¹, 刘柏炎²

¹深圳市龙岗区中医院急诊科, 深圳

²湖南中医药大学中医内科实验室, 长沙

Email: tianzhaohua@sina.com

收稿日期: 2014年1月3日; 修回日期: 2014年1月26日; 录用日期: 2014年2月6日

摘要: 目的: 探讨神经干细胞的定义、移植分化及调控因素, 以及与脑缺血之间的关系。 **方法:** 通过阐述神经干细胞的定义及生物学特性, 结合神经干细胞移植及微环境调控, 进一步将神经干细胞与脑缺血损伤修复机制加以联系。 **结果:** 神经干细胞能够修复脑缺血损伤, 但要克服定向分化、炎症及排斥反应等问题。 **结论:** 神经干细胞移植可用于脑缺血损伤神经修复。

关键词: 神经干细胞; 脑缺血损伤

1. 引言

脑缺血后由于缺血、缺氧引起神经元变性、坏死, 而导致神经功能缺损, 因此, 尽快恢复缺血区的血液供应对缺血后神经功能的恢复至关重要。神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的发现及脑内移植给脑缺血损伤的治疗带来了新的光明, 也是近年来中风研究的

热点之一, 现综述如下。

2. 神经干细胞

神经干细胞是指具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的能力, 能自我更新并能提供大量脑组织细胞的细胞群^[1]。特异性表达为巢蛋白(nestin)

阳性, 成年和胚胎哺乳动物脑中均有分布, 最初于 1992 年 Reynolds 从成长小鼠纹状体分离出来^[2]。Gage 将神经干细胞的特性概括为: 1) 可生成神经组织; 2) 具有自我更新能力; 3) 可通过不对称细胞分裂产生新的细胞。

神经干细胞的来源主要有两方面, 一是从胚胎期神经系统的多个部位中分离^[3], 目前已先后从皮层、海马、纹状体, 侧脑室等部位中分离获得, 另一来源是从成长哺乳动物中枢神经系统获得, 现已证实侧脑室室旁下区和海马齿状回是 NSCs 的聚集区^[4]。其在生理情况下以静止, 不增殖状态存在, 并受邻居细胞、生长因子, 激素等微环境调控^[5]。许多研究表明中枢神经系统缺血时, 增殖并移行缺血周围区的 NSCs 表现为成熟神经元表型(即内源性神经再生), 一些新生神经元与周围神经元形成胞体树突连接, 但大量以细胞凋亡的方式死去, 只有少数新生神经元在缺血后存活 6 周^[6]。可见机体自身的神经再生能力是十分有限的, 不足以对抗损伤。神经干细胞的发现为脑损伤和神经退行性疾病的治疗提供了新的希望。

3. 神经干细胞移植与调控

不同研究采用不同移植方法, 大概有如下几种: 1) 脑实质移植, 可通过单个位点或多个位点直接将细胞移入病灶内或其周围以修复损伤组织, 或将细胞注射病灶对侧半球, 通过细胞移行来修复^[7]; 2) 脑室移植, 将细胞注入同侧或异侧侧脑室^[8]; 3) 血管系统, 通过尾静脉注射或经颈动脉注射^[9], 经血流达到大脑损伤部位, 避免了侵袭性立体定向手术造成的损伤。以上各方法效果均较理想。

神经干细胞同时受微环境的影响与调控, 它不仅为其提供营养支持, 并最终引导神经干细胞整合至损伤组织, 还影响它们定位和存活。就成体 NSC 而言, 微环境包括细胞间相互作用、体细胞信号、血管系统、细胞外基质和基底膜^[10]。Bernal 等证实内皮细胞能释放促进胚胎和成体神经干细胞自我更新、抑制其分化和促进神经元产生的因子, 为内源性脑细胞原位再生提供了条件^[11]。Hamerlik 等也证实抑制血管内皮生长因子受体 R_2 能抑制血管生成和神经再生, 认为血管信号网络影响神经前体细胞的移行和命运^[12]。另一方面, 神经干细胞的存活有赖于血流的供应, 有效的血运建立是新生细胞成活的关键。

4. 神经干细胞与脑缺血损伤

4.1. 脑内成体神经干细胞自身修复

神经干细胞在不同时间数目不一, 胚胎早期神经板出现, 神经干细胞占优势, 随着时间进行, 其比率迅速下降, 如胚胎第 8 天大鼠脊髓神经管中神经干细胞超过 50%, 第 12 天下降至 10%, 出生时降至 1%^[13]。由成年脑内神经干细胞引发的神经再生是大脑的生理现象, 每天齿状回约产生 9000 个新生神经元, 这些新生神经元可与周围细胞整合形成通路并存在, 在啮齿类动物至少成活 8 个月, 人类存活二年, 但其自我修复能力十分有限^[14]。研究表明, 脑缺血时, NSCs 自身可以增殖、移行至损伤部位并分化进行修复^[15]。

4.2. 移植排斥反应与炎症

中枢神经系统由于存在血脑屏障以及缺乏抗原递呈细胞, 长期以来被认为是“免疫豁免区”^[16]。脑缺血时, 血脑屏障通透性增加, 一些免疫活性细胞进入大脑传递信息, 如小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 可表达主要组织相容性复合体。神经干细胞具有一定的免疫原性, 可能引起免疫反应和移植排斥反应。

另外, 进行细胞移植时, 手术操作损伤血脑屏障, 会产生大量的炎症细胞因子, 加之缺血引起的炎症级联反应, 会促使组织相容性抗原复合体表达。其中 $TNF-\alpha$ 起了重要作用。中枢神经系统 $TNF-\alpha$ 主要由活化的小胶质细胞和淋巴细胞产生, 并选择性活化小胶质细胞, 刺激星形胶质细胞增生。研究发现脑缺血后随时间延长 $TNF-\alpha$, $ICAM-1$ 逐渐下降, 移植神经干细胞后 $TNF-\alpha$, $ICAM-1$ 基因转录明显提高, 蛋白合成增多, 说明同种异体神经干细胞移植存在急性排斥反应^[17]。

5. 展望

作为机体损伤修复的重要方面, 近年来有关神经干细胞移植治疗脑缺血损伤的研究取得了很大的进展, 但主要集中在实验研究方面, 且存在一定局限, 如排斥反应的存在、微环境对神经干细胞的影响、定向分化及细胞示踪技术需进一步改进等。药物治疗通过影响细胞微环境而调节神经干细胞分化, 进而减轻脑缺血损伤, 具有创伤小、经济有效、依从性好等优点, 显示了较好的前景, 但尚缺乏严格的大样本临床

实验。因此，均距临床应用还有一段距离。随着神经干细胞移植、分化机制的进一步阐明，神经干细胞移植将对缺血性脑血管病的治疗具有巨大的应用价值和广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] Hugnot, J.P. (2013) Isolate and culture neural stem cells from the mouse adult spinal cord. *Methods in Molecular Biology*, **1059**, 53-63.
- [2] Reynolds, B.A. and Weiss, S. (1992) Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, **255**, 1707.
- [3] Waldron, J., McCourty, A., Lecanu, L. (2010) Neural stem cell sex dimorphism in aromatase (CYP19) expression: A basis for differential neural fate. *Cell Death & Disease*, **22**, 175-182.
- [4] Germano, I., Swiss, V. and Casaccia, P. (2010) Primary brain tumors, neural stem cell, and brain tumor cancer cells: where is the link? *Neuropharmacology*, **58**, 903-910.
- [5] De Filippis, L. and Binda, E. (2012) Concise review: Self-renewal in the central nervous system. Neural stem cells from embryo to adult. *Stem Cells Translational Medicine*, **1**, 298-308.
- [6] Culley, D.J., Boyd, J.D., Palanisamy, A., et al. (2011) Isoflurane decreases self-renewal capacity of rat cultured neural stem cells. *Anesthesiology*, **115**, 754-763.
- [7] Itou, Y., Nochi, R., Kuribayashi, H., et al. (2011) Cholinergic activation of hippocampal neural stem cells in aged dentate gyrus. *Hippocampus*, **21**, 446-459.
- [8] Pathipati, P., Gorba, T., Scheepens, A., et al. (2011) Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience*, **8**, 409-427.
- [9] Kim, H.J., Oh, J.S., An, S.S., et al. (2012) Hypoxia-specific GM-CSF-overexpressing neural stem cells improve graft survival and functional recovery in spinal cord injury. *Gene Therapy*, **19**, 513-521.
- [10] Nam, H.-S. and Benezra, R. (2009) High Levels of Id1 expression define B1 type adult neural stem cells. *Cell Stem Cell*, **5**, 515-526.
- [11] Giovanna, M.B. and Daniel, A. (2011) Peterson. Phenotypic and gene expression modification with normal brain aging in gfap-positive astrocytes and neural stem cells. *Aging Cell*, **10**, 466-482.
- [12] Petra, H., Justin, D.L., Rikke, R., et al. (2012) Autocrine VEGF-VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth. *The Journal of Experimental Medicine*, **209**, 507-520.
- [13] Vangipuram, S.D., Lyman, W.D., et al. (2012) Ethanol affects differentiation-related pathways and suppresses Wnt signaling protein expression in human neural stem cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **36**, 788-797.
- [14] Hayon, Y., Dashevsky, O., Shai, E., et al. (2012) Platelet micro-particles promote neural stem cell proliferation, survival and differentiation. *Progress in Brain Research*, **47**, 659-669.
- [15] 朱立华, 蔡光先 (2013) 补阳还五汤促脑缺血后中晚期内源性神经再生的蛋白质组研究. *湖南中医杂志*, **8**, 121-124.
- [16] Gutova, M., Shackleford, G.M., Khankaldyyan, V., et al. (2013) Neural stem cell-mediated CE/CPT-11 enzyme/prodrug therapy in transgenic mouse model of intracerebellar medulloblastoma. *Gene Therapy*, **20**, 143-150.
- [17] 卢健棋, 温志浩, 潘朝铎等 (2013) 补阳还五汤对经皮冠状动脉支架植入术后血管内皮功能的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, **11**, 3-5.