

王颖花,赵亚,郭文文,等. 神经干细胞应用于CCI创伤性脑损伤模型修复的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6):867-872.

Wang YH, Zhao Y, Guo WW, et al. Research progress of neural stem cells in repairing CCI traumatic brain injury model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6):867-872.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.018

神经干细胞应用于CCI创伤性脑损伤模型修复的研究进展

王颖花^{1,2},赵亚²,郭文文^{2,3},刘可^{2,3},艾庆燕^{1*},师长宏^{2*}

(1. 延安大学医学院,陕西延安 716000;2. 空军军医大学实验动物中心,西安 710032;3. 甘肃中医药大学,兰州 730030)

【摘要】 创伤性脑损伤(TBI)作为一种严重颅脑损伤,是造成青壮年死亡和残疾的主要原因之一。重症TBI患者面临严重的神经功能缺失和行为能力障碍,但目前临床上缺乏有效的治疗措施。神经干细胞(NSCs)作为中枢神经系统中的多潜能细胞,可分泌神经营养因子、分化为中枢神经及周围神经系统细胞,在TBI的治疗中发挥重要作用。动物模型研究表明,诱导内源性NSCs和移植外源性NSCs再生神经元均可改善TBI动物模型的颅脑损伤症状。本文选择TBI模型中最精确、最稳定的控制皮质冲击(CCI)模型为研究对象,分别综述了诱导内源性NSCs再生神经元和移植外源性NSCs在CCI模型中的应用进展,以期为TBI治疗提供新的思路。

【关键词】 创伤性脑损伤;神经干细胞;控制皮质冲击模型;内源性;外源性

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)06-0867-06

Research progress of neural stem cells in repairing CCI traumatic brain injury model

WANG Yinghua^{1,2}, ZHAO Ya², GUO Wenwen^{2,3}, LIU Ke^{2,3}, AI Qingyan^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Yan'an University School of Medicine, Yan'an 716000, China. 2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032. 3. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; AI Qingyan. E-mail: aqy_2001@163.com

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is a severe craniocerebral injury and a main cause of death and disability in young adults. Patients with severe TBI exhibit severe neurological deficits and behavioral disorders, but there is no effective treatment strategy. Neural stem cells (NSCs) are multipotent cells in the central nervous system, which secrete neurotrophic factors, differentiate into central and peripheral nervous system cell types, and play an important role in the treatment of TBI. Recent studies in animal models have demonstrated that the induction of endogenous NSCs and transplantation of regenerative neurons from exogenous NSCs can improve the symptoms in TBI animal models. Among the various TBI models, the cortical impact injury model has the most promising application in research of TBI treatments because of its accuracy and easy manipulation. Thus, in this review, we focus on cortical impact injury models to summarize their progress in the induction of endogenous NSCs to regenerate neurons and transplantation of exogenous NSCs to provide a new therapeutic strategy for TBI.

【Keywords】 traumatic brain injury; neural stem cells; cortical impact injury model; endogenous; exogenous

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】陕西省创新能力支撑计划(2021PT-037),军队实验动物专项课题(SYDW2018-01)。

Funded by Shaanxi Province Innovation Capacity Support Plan(2021PT-037), Special Topic of Military Experimental Animals(SYDW2018-01).

【作者简介】王颖花(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:神经干细胞和创伤性脑损伤。Email: w960985427@163.com

【通信作者】师长宏(1973—),男,博士生导师,研究方向:肿瘤模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn;

艾庆燕(1975—),女,副教授,研究方向:生殖医学。Email: aqy_2001@163.com。

* 共同通信作者

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是由外力直接或者间接作用引起的脑结构损伤或脑功能的生理变化,可造成脑部细胞死亡、胶质瘢痕形成以及炎症损伤等,进而可能导致短暂或永久性的神经功能障碍。TBI 被认为是世界范围内年轻人死亡和残疾的主要原因之一^[1-3]。根据损伤进程和病理改变可将 TBI 分为原发性损伤和继发性损伤。当头部因受到外力而引起挫伤、撕裂伤、弥漫性轴索损伤、脑肿胀以及颅内出血为主要表现的原发性损伤,随着各种促炎因子的分泌、脑内胶质细胞的激活以及外周免疫细胞的趋化,形成广泛的炎症反应^[4-5],导致血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、氧化应激损伤、谷氨酸兴奋性毒性和神经炎症,进而引起以脑出血、脑血肿和脑水肿等症状为主要表现的继发性损伤^[6-9]。

神经干细胞(neural stem cell, NSCs)已被证明是一种潜在的 TBI 治疗手段,可对提供营养支持的损伤环境做出反应,并能够分化和整合到宿主的大脑中,进而治疗 TBI。调节内源性 NSCs 功能以及移植外源性 NSCs,均可以进行损伤修复和神经细胞再生,促进神经功能恢复从而治疗 TBI^[10-11]。建立 TBI 动物模型对于探索 TBI 的病理生理学机制及开发潜在的治疗手段至关重要,对于神经干细胞如何有效的治疗 TBI,一个重要的研究基础是在于模型的建立。其中,控制性皮质冲击模型(cortical impact injury, CCI)^[12-13]通过对皮层穿透深度、停留时间以及速度的精确控制,从而产生的形态学变化和脑血管损伤,类似于人类的创伤反应,并与临床观察到的神经行为和认知障碍的程度较为相似,可更好模拟临床头部损伤中的变化。该模型的制备方法是将小鼠用异氟烷麻醉并固定于脑立体定位仪上,在两耳之间正中做一矢状切口,将头骨暴露在外,根据选择的动物不同(如大小鼠、猪等)可使用不同直径的钻头在左或右侧顶骨窗上方做颅骨切除手术,暴露硬脑膜,并在保持硬脑膜完整性的情况下,使用颅脑损伤打击器,将其移至相应的坐标点,调节并校正打击零界面^[14-16]。据文献报道在不同的哺乳动物中均可进行不同程度损伤参数的 TBI 建模,并分为轻度、中度以及重度^[17]。因此,该模型能够有效控制损伤的参数(时间、速度和打击深度),并受个体差异影响小,造模稳定,几乎可以反应临床所有类型的脑损伤特征^[18],成为 TBI 最常用的模型。因而,本文聚焦 CCI 诱导的 TBI 动物,分别阐述

内源性 NSCs 介导的细胞再生和外源性 NSCs 移植在 CCI 模型中的作用机制及其研究进展,以期为 TBI 的神经修复提供新的治疗思路。

1 内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells)

内源性 NSCs 是一种存在于神经系统,可分泌神经营养因子,具有自我更新、分化为神经元及支持性神经胶质细胞的多潜能细胞。近年来研究发现,在成年哺乳动物的室周区、海马、纹状体、嗅球、脊髓各节段室管膜下等终生存在神经元再生,其中侧脑室壁的室管膜下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)是产生内源性 NSCs 最为活跃的区域^[19]。侧脑室 SVZ 的内源性 NSCs 可经吻侧迁移流(rostral migratory stream, RMS)迁移至嗅球。在此过程中,内源性 NSCs 经过不断的增殖、分化,发育为成熟的嗅球中间神经元,参与嗅神经的再生^[20];而海马齿状回 SGZ 的内源性 NSCs 可以定向迁移至颗粒细胞层,在此分化发育为成熟神经元,并整合进入海马神经环路,参与学习和记忆^[21]。正常机体中,内源性 NSCs 一般处于静息状态,当受到外界损伤刺激时,如 TBI、脑缺血缺氧等,内源性 NSCs 可被激活为活跃的 NSCs,并在多种细胞因子、调控基因的作用下发生增殖、迁移并分化为神经元和神经胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞)。

1.1 调节内源性神经干细胞治疗 TBI

对于调节内源性 NSCs 治疗 TBI,在 CCI 制备的 TBI 小鼠模型已有大量研究。据报道,在 CCI 制备的 TBI 小鼠模型中发现大脑皮质和海马区的神经元会大量缺失,而三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)可通过自噬进行选择清除受损线粒体,从而防止神经元死亡,并促进 NSCs 向成熟神经元的分化,改善 TBI 后的行为缺陷^[22-23]。

另有研究在小鼠 TBI 发生 7 d 后,使用渗透泵向小鼠的外侧脑室注入外源性血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)进行治疗,发现小鼠 TBI 病变体积显著减小,创伤部位血管生成、脑室下区和周围皮层的细胞增殖分化可显著增加,其中增殖分化的细胞大多数为星形胶质细胞和少突胶质细胞,也有少量的神经元。表明 TBI 发生后,外源性 VEGF 可以通过诱导 NSCs 增殖分化迁移功能,增强神经发生和血管生成,发挥神经保护作用,进而促进损伤后的大脑修复及神经可

塑性^[24-26]。

进一步研究发现 Akt (protein kinase B) 信号通路在 TBI 治疗中发挥重要作用^[24-27]。有研究表明外源性 VEGF 早期是通过介导 Akt 信号通路发挥神经保护作用,而血管紧张素 II 受体 2 型 (angiotensin II receptor type 2, AT2) 激动剂 CGP42112A 可以通过诱导神经保护性 Akt 和细胞外调节激酶 1/2 (extracellular-regulated kinases1/2, ERK1/2) 的早期活化,增强神经营养因子和神经生长因子表达,并且促进 TBI 后 SVZ 及 SGZ 的 NSCs 增殖、分化及迁移^[27]。此外,另有研究发现星形胶质细胞特异性过表达胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 后,可通过激活 Akt 磷酸化、促进 GFAP 蛋白上调以及星形胶质细胞自分泌从而促进海马神经元的存活,发挥神经保护作用,改善 TBI 后的认知和运动功能^[28]。

1.2 内源性神经干细胞功能治疗 TBI 存在的主要问题

在 TBI 发生后,内源性 NSCs 在多种细胞因子、调控基因的作用下发生增殖、迁移并分化,进而促进损伤修复和神经可塑性,改善 TBI 导致的认知和运动障碍。虽然具有大量研究表明内源性 NSCs 在治疗 TBI 中发挥作用,但仍存在一些问题。

(1) 内源性 NSCs 在体内大多处于静息状态,如何使其在受到损伤刺激后快速活化为活跃的 NSCs,进而迁移分化为神经元和胶质细胞,修复 TBI 后的神经损伤,仍需进一步研究;(2) 在 CCI 损伤模型中,研究发现绝大多数祖细胞形成了星形胶质细胞,只有少部分分化为成熟的神经元^[29],仅靠这些激活的神经干细胞,神经功能不足以完全被修复,如何定向诱导使其分化为神经元,进而改善 TBI 后的神经功能障碍,也是目前限制其应用原因之一;(3) 新生细胞的数目和存活率均是有限的,如何促进外源性(细胞因子、调控基因)的干预增加新生细胞的数目,提高其存活率,有待研究;(4) 受伤的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 内的 NSCs 被限制在离散的位置,且数量很少;(5) TBI 后的微环境不支持神经元分化,从而导致自我修复能力有限,不能更好的实现治疗 TBI 的目的^[30-31]。因此,研究者们尝试移植外源性 NSCs 治疗 TBI。

2 外源性神经干细胞 (exogenous neural stem cells)

TBI 发生后,周围损伤的神经组织可能会永久

受损。内源性 NSCs 治疗有限,外源性 NSCs 一方面可以通过参与和促进脑损伤部位结构的重建、和宿主建立功能性的突触联系、在体内长期分泌神经营养因子,从而改善神经功能障碍;另一方面还可以激活宿主内源性修复机制。因此,在动物模型上,移植外源性 NSCs 已成为一种治疗脑损伤行之有效的治疗方法。外源性 NSCs 主要包括胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、多能成体祖细胞 (multipotent adult progenitor cell, MAPCs)、成体神经干细胞 (adult neural stem cells, NSCs)、诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 以及间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 等来源的神经干细胞。近些年研究已成功将外源性 NSCs 应用于 TBI 动物模型的治疗中。

2.1 移植外源性神经干细胞治疗 TBI

将人胚胎干细胞 (human embryonic stem cell, hESC) 来源的大脑类器官移植到 CCI 诱导的重度联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiencies, SCID) 小鼠模型中,发现移植的类器官在小鼠受损皮质组织中存活,并分化大量的 NSCs,且宿主脑内有成熟神经元和星形胶质细胞的浸润,从而促进神经修复和再生^[32],同时,人神经干细胞 (human neural stem cells, hNSCs) 在体外和移植体内均表达和释放神经营养因子如神经胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF),这些神经营养因子可促进 TBI 后认知功能的恢复^[33]。

在 CCI 制备的 TBI 大鼠模型中,通过静脉注射多能成体祖细胞 (MAPCs),发现在细胞治疗后的急性期内 MAPCs 可通过血脑屏障,并进一步增加海马齿状回小胶质细胞/巨噬细胞的凋亡来减弱长期神经炎症反应,从而保持正常的神经元和星形胶质细胞功能,发挥内源性神经修复的作用,为 TBI 后提供神经保护并改善空间学习能力^[34]。

在 TBI 发生两周后使用低剂量的成体 NSCs 进行脑室内移植,发现移植后的成体 NSCs 不仅通过 (sonic hedgehog, Shh) 信号通路在体内合成生长因子,并显著降低了脑外伤后胼胝体的反应性星形胶质细胞增生和小胶质细胞/巨噬细胞活化,因此,脑室内 NSC 移植可显著减轻 TBI 后的神经炎症,也可能与宿主细胞相互作用刺激 SVZ 内源性 NSCs 的再生^[35]。

在内侧额叶皮质 (medial frontal cortex, mFC) CCI 制备的大鼠模型中,于大鼠损伤 7 d 后移植经病毒感染而重编程的诱导多能干细胞 (iPSC),发现这些 iPSC 在宿主体内存活并迁移至受损部位,进一步分化为 NSCs,这些 NSCs 原位分化为神经元和神经胶质细胞,并发挥内源性 NSCs 的作用,改善 TBI 后认知和运动功能^[36]。

在 TBI 大鼠中,通过静脉输注进行骨髓间充质干细胞 (MSCs) 移植,观察到骨髓来源的 MSCs 不仅显著降低促炎细胞因子的表达,增强神经营养因子的分泌,并且可选择性地迁移至 TBI 大鼠损伤的脑组织,进一步分化为神经元和星形胶质细胞,修复 TBI 后的神经损伤^[37-39]。

综上所述,TBI 发生后,可通过脑内、血管内等途径移植外源性 NSCs,这些移植的外源性 NSCs 进一步分化为 NSCs,不仅可以在宿主中枢神经系统内生存、迁移并分化为成熟的神经细胞类型,替代 TBI 受损的细胞,促进血管生成并启动神经修复机制;还可释放抗炎因子和生长因子,提供神经营养支持,恢复神经元之间的连接,增强神经组织的再生和修复,达到重建和稳定受损大脑的作用^[40-43]。

2.2 不同来源的外源性 NSCs 治疗 TBI 的优缺点比较

目前,移植外源性 NSCs 广泛应用于治疗 TBI 的研究,不同来源的外源性 NSCs 优缺点不同。

ESC 来源 NSCs 在神经移植中具有较高的存活率和可塑性,但因存在伦理争议、移植排斥反应以及畸胎致瘤性极大的限制了其在 TBI 中的临床应用^[44];MAPCs 来源的 NSCs 取材方便、体外培养能快速大量扩增、免疫源性低、不易癌变,且能通过血脑屏障,本身具有分化为神经元和星形胶质细胞的潜能,可能是未来研究治疗 TBI 的潜在方向^[45];而成体 NSCs 因存在于特定部位,故只能发挥有限的功能,并且可塑性较 ESCs 差,它们向其他组织类型的分化也受到限制,因此,在临床上,应用成体 NSCs 治疗 TBI 是不现实的^[46];iPSCs 可以从患者自身提取,具有自体移植的潜力,避免了伦理规范和移植排斥的担忧,这些优点为治疗 TBI 等许多神经退行性疾病带来了希望,但由于 iPSC 被病毒感染而重新编程,具有一定的致瘤性,在临床使用之前,需要考虑其安全性^[47-48];目前,临床前模型已将 MSCs 用于 TBI 治疗,并且通过基因修饰的方法,提高 MSCs 移植后的存活率、增强其归巢能力以及神经生长因子

的分泌,促进 MSCs 治疗 TBI 的疗效,因此,以 MSCs 为基础促进脑损伤组织恢复治疗 TBI 是一个颇具前景的选择^[49]。

在外源性 NSCs 治疗 TBI 的动物模型中,自体移植可以有效的降低移植排斥反应,体外移植显示了更好的移植存活率和移植入损伤后的神经元分化。这些外源性 NSCs 移植进入宿主体内不仅可分化为成熟的神经细胞类型,替代 TBI 受损的细胞;而且释放抗炎因子和生长因子,提供神经营养支持,发挥神经修复和神经再生的作用。但外源性 NSCs 治疗 TBI 应用于人体,还需进一步深入研究。

3 总结与展望

干细胞移植应用于各类 TBI 治疗备受关注。然而,由于脑外伤的复杂性和异质性,干细胞应用于人类 TBI 后的神经修复和再生仍是一个遥远的目标。但大量的研究已表明,刺激内源性 NSCs 介导的细胞再生以及移植外源性 NSCs 均可改善 TBI 后脑损伤。

CCI 诱导的 TBI 动物模型中,体内的内源性 NSCs 数量有限,因此,如何调控内源性 NSCs 在体内大量增殖及分化,并制定策略引导使其向神经元方向迁移到损伤部位,使其长期存活是目前面临的主要问题。

目前,由于内源性 NSCs 治疗 TBI 的有限性,移植外源性 NSCs 治疗 TBI 已成为主要的研究方向。在应用外源性 NSCs 治疗 CCI 诱导的 TBI 动物模型中,这些外源细胞的固有特性和局部宿主环境决定了移植细胞的命运,因此,外源性 NSCs 移植成功需要一个最佳的细胞来源和受控的宿主环境。

但外源性 NSCs 的应用尚面临一些关键问题有待解决:(1)在不同的 TBI 动物模型中,移植后的细胞具有不同的存活率,是否可以对各类 TBI 动物模型进行优化来提高移植细胞的存活率;(2)移植神经干细胞在各类 TBI 动物模型中增殖和分化,尤其是诱导定向分化的机制仍不明确;(3)植入的神经干细胞在各类 TBI 动物模型中是否可以形成功能性突触或神经环路,有待进一步研究;(4)移植细胞选择的最佳途径/剂量/时机也值得进一步研究;(5)由于细胞移植的支架种类较多,在各类 TBI 动物模型中如何选用合适的支架以修复损伤的神经组织,也需探索。

因此,关于 TBI 的治疗方案仍需进一步的研究

探索,随着医学技术的进步,相信很快可通过移植外源性 NSCs 和调节内源性 NSCs 功能在体内外各类 TBI 动物模型中带来一定的进展。

参 考 文 献 (References)

- [1] Timofeev I, Santarius T, Kolia AG, et al. Decompressive craniectomy-operative technique and perioperative care [J]. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2012, 38: 115-136.
- [2] Laker SR. Epidemiology of concussion and mild traumatic brain injury [J]. *PM R*, 2011, 3(10): S354-S358.
- [3] Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective [J]. *NeuroRehabilitation*, 2007, 22(5): 341-353.
- [4] Reis C, Gospodarev V, Reis H, et al. Traumatic brain injury and stem cell: pathophysiology and update on recent treatment modalities [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 6392592.
- [5] Dinet V, Petry KG, Badaut J. Brain-immune interactions and neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1178.
- [6] Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(5): 675-684.
- [7] Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 236.
- [8] Maas A, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 728-741.
- [9] Zhang YB, Li SX, Chen XP, et al. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury [J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(3): 143-149.
- [10] 卢延华, 管博文, 刘旭, 等. 模拟衰老大鼠星形胶质细胞条件培养基对神经干细胞增殖能力的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(2): 153-160.
- Lu YH, Guan BW, Liu X, et al. Effects of rat senescent astrocytes on the proliferation of neural stem cells [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(2): 153-160.
- [11] 石昌杰, 花秋红, 张丽红, 等. 神经干细胞特异性 LSD1 基因敲除对小鼠情绪及记忆的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(1): 79-84.
- Shi CJ, Hua QH, Zhang LH, et al. Effects of neural stem cell LSD1 conditional knockout on the mood and memory in mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25(1): 79-84.
- [12] Najem D, Rennie K, Ribecco-Lutkiewicz M, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(4): 391-406.
- [13] Povlishock JT, Hayes RL, Michel ME, et al. Workshop on animal models of traumatic brain injury [J]. *Neurotrauma*, 1994, 11(6): 723-732.
- [14] Cui W, Wu X, Feng D, et al. Acrolein induces systemic coagulopathy via autophagy-dependent secretion of von willebrand factor in mice after traumatic brain injury [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(8): 1160-1175.
- [15] Luo J, Wu X, Liu H, et al. Antagonism of protease-activated receptor 4 protects against traumatic brain injury by suppressing neuroinflammation via inhibition of Tab2/NF- κ B signaling [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(2): 242-254.
- [16] Cui W, Wu X, Shi Y, et al. 20-HETE synthesis inhibition attenuates traumatic brain injury-induced mitochondrial dysfunction and neuronal apoptosis via the SIRT1/PGC-1 α pathway: A translational study [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): 129-164.
- [17] Chen B, Shi QX, Nie C, et al. Establishment and evaluation of a novel high-efficiency model of graded traumatic brain injury in mice [J]. *World Neurosurg*, 2021, 154: e7-e18.
- [18] 刘克辛. 肝疾患基础及其实验动物模型 [M]. 北京: 中国医药科技出版社; 2003.
- Liu KX. Basis of liver disease and its experimental animal model [M]. Beijing: China Medical Science Press; 2003.
- [19] Christian KM, Song H, Ming GL. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2014, 37: 243-262.
- [20] Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension [J]. *Science*, 2007, 315(5816): 1243-1249.
- [21] Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus [J]. *J Comp Neurol*, 2001, 435(4): 406-417.
- [22] Fox GB, Fan L, Levasseur RA, et al. Sustained sensory/motor and cognitive deficits with neuronal apoptosis following controlled cortical impact brain injury in the mouse [J]. *J Neurotrauma*, 1998, 15(8): 599-614.
- [23] Lin C, Li N, Chang H, et al. Dual effects of thyroid hormone on neurons and neurogenesis in traumatic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 671.
- [24] Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(5): 1008-1016.
- [25] Han L, Jiang C. Evolution of blood-brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain targeting drug delivery strategies [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2306-2325.
- [26] Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1-11.
- [27] Umschweif G, Liraz-Zaltsman S, Shabashov D, et al. Angiotensin receptor type 2 activation induces neuroprotection and neurogenesis after traumatic brain injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 665-678.
- [28] Madathil SK, Carlson SW, Brelsfoard JM, et al. Astrocyte-specific overexpression of insulin-like growth factor-1 protects hippocampal neurons and reduces behavioral deficits following

- traumatic brain injury in mice [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67204.
- [29] Salman H, Ghosh P, Kernie SG. Subventricular zone neural stem cells remodel the brain following traumatic injury in adult mice [J]. J Neurotrauma, 2004, 21(3): 283–292.
- [30] Cizkova D, Nagyova M, Slovinska L, et al. Response of ependymal progenitors to spinal cord injury or enhanced physical activity in adult rat [J]. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(6): 999–1013.
- [31] Foret A, Quertainmont R, Botman O, et al. Stem cells in the adult rat spinal cord: plasticity after injury and treadmill training exercise [J]. J Neurochem, 2010, 112(3): 762–772.
- [32] Bao Z, Fang K, Miao Z, et al. Human cerebral organoid implantation alleviated the neurological deficits of traumatic brain injury in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021; 6338722.
- [33] Gao J, Prough DS, McAdoo DJ, et al. Transplantation of primed human fetal neural stem cells improves cognitive function in rats after traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2006, 201(2): 281–292.
- [34] Bedi SS, Hetz R, Thomas C, et al. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury [J]. Stem Cells Transl Med, 2013, 2(12): 953–960.
- [35] Sullivan GM, Armstrong RC. Transplanted adult neural stem cells express sonic hedgehog *in vivo* and suppress white matter neuroinflammation after experimental traumatic brain injury [J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 9342534.
- [36] Dunkerson J, Moritz KE, Young J, et al. Combining enriched environment and induced pluripotent stem cell therapy results in improved cognitive and motor function following traumatic brain injury [J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32(5): 675–687.
- [37] Zhang R, Liu Y, Yan K, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury [J]. Neuroinflammation, 2013, 10: 106.
- [38] Chen X, Katakowski M, Li Y, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production [J]. Neurosci Res, 2002, 69(5): 687–691.
- [39] Wang S, Kan Q, Sun Y, et al. Caveolin-1 regulates neural differentiation of rat bone mesenchymal stem cells into neurons by modulating Notch signaling [J]. Int J Dev Neurosci, 2013, 31(1): 30–35.
- [40] Gincberg G, Arien-Zakay H, Lazarovici P, et al. Neural stem cells; therapeutic potential for neurodegenerative diseases [J]. Br Med Bull, 2012, 104: 7–19.
- [41] Fahnkar A, Li K, Lepore AC. Therapeutically targeting astrocytes with stem and progenitor cell transplantation following traumatic spinal cord injury [J]. Brain Res, 2015, 1619: 91–103.
- [42] Lee ST, Park JE, Lee K, et al. Noninvasive method of immortalized neural stem-like cell transplantation in an experimental model of Huntington's disease [J]. J Neurosci Methods, 2006, 152(1/2): 250–254.
- [43] Barish ME, Herrmann K, Tang Y, et al. Human neural stem cell biodistribution and predicted tumor coverage by a diffusible therapeutic in a mouse glioma model [J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(6): 1522–1532.
- [44] Sugaya K, Vaidya M. Stem cell Therapies for neurodegenerative diseases [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1056: 61–84.
- [45] Supronowicz P, Gill E, Trujillo A, et al. Multipotent adult progenitor cell-loaded demineralized bone matrix for bone tissue engineering [J]. Tissue Eng Regen Med, 2016, 10(4): 275–283.
- [46] Gengatharan A, Malvaut S, Marymonchyk A, et al. Adult neural stem cell activation in mice is regulated by the day/night cycle and intracellular calcium dynamics [J]. Cell, 2021, 184(3): 709–722.
- [47] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126(4): 663–676.
- [48] Jiang L, Li R, Tang H, et al. MRI tracking of iPS cells-induced neural stem cells in traumatic brain injury rats [J]. Cell Transplant, 2019, 28(6): 747–755.
- [49] Haus DL, López-Velázquez L, Gold EM, et al. Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2016, 281: 1–16.

[收稿日期] 2022-03-22