·综述·

脑的内在修复机制的研究进展

李文娟　综述　　陈惠金　审校

（上海交通大学医学院附属新华医院，上海市儿科医学研究所，上海　200092）

［中图分类号］ R72　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1008－8830(2011)07－0606－06

脑损伤所致的运动、感觉及认知等神经功能受损，是危及患者生命、遗留不同程度后遗症、严重影响生存和生活质量的重要原因。传统观念认为中枢神经细胞为不可再生细胞，一旦发生变性坏死或凋亡，其细胞功能则永久性丧失。近来发现中枢神经系统同样具有再生修复功能。研究证实，在哺乳动物脑内的某些部位，始终存在着具有神经干细胞功能的神经祖细胞（progenitor），与脑的内在修复机制密切相关。这些神经祖细胞具有自我更新和多向分化潜能，在某些条件及刺激下被诱导激活、增殖，分化为神经元（neuron）、星型胶质细胞（astrocyte）和少突胶质细胞（oligodendrocyte），并分别沿其固有的路径迁移到损伤部位进行修复[1]。但研究显示，脑的内在修复作用十分有限，再生神经细胞并不能成活很长的时间[2]。因此，促进神经细胞再生的研究是神经科学领域中的难题之一，有诸多关键问题有待探讨。本文就近年来脑内神经祖细胞的增殖，分化、迁移以及相关调节机制的研究进展进行综述。

1　神经祖细胞在脑内的分布部位及其生物特性

侧脑室的室管膜下区（subventricular zone，SVZ）和海马齿状回颗粒细胞层下区（subgranular zone in the dentate gyrus，SGZ）是公认的神经祖细胞的聚集部位，被认为是产生新生神经元的主要区域[3-4]。近来证实脑室旁白质也存有大量神经祖细胞，而白质的祖细胞被认为是提供再生少突胶质细胞的主要部位。这些神经祖细胞不仅在正常情况下维持了脑的功能，还与脑损伤后的内在修复机制密切相关[1]。

1.1　SVZ 神经祖细胞及其生物特性

研究证实，啮齿类、灵长类及人类等许多新生和成年哺乳类动物的脑内均有 SVZ 的存在[5]。SVZ 为胼胝体以下环绕侧脑室外侧壁的薄层条带状结构，在侧脑室外侧壁正对纹状体处最为明显，侧脑室前角的前部也属于 SVZ。根据其位置和细胞特性，SVZ 可分为前脑室下区（anterior subventricular zone，SVZa）和后脑室下区（posteriorsubventricular zone，SVZp）。其中 SVZa 为最重要的神经祖细胞聚集处，其组织结构由内到外依次为室管膜层、缝隙区、星形细胞带以及髓磷脂层。SVZ 的神经祖细胞依据细胞免疫学特性可分为 A、B、C 三类。A 细胞靠近室管膜，为迁移成神经细胞，来源于 C 细胞，被认为是神经元祖细胞，表达多唾液酸－神经黏附分子（polysialic acid-neural cell adhesion molecule，PSA-NCAM）。B 细胞被认为是蛰伏的神经干细胞，主要构成星形细胞带，呈放射状，表达神经胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）。C 细胞接近髓鞘层和纹状体，为运输扩增细胞，通常认为来源于 B 细胞，表达巢蛋白（nestin）[2]。

1.2　SGZ 神经祖细胞及其生物特性

SGZ 是海马神经祖细胞的主要聚集处，位于致密的海马齿状回颗粒层内面，周围由成熟和新生的神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞及位于齿状回门区（hilus）的 GABA 能中间神经元所包绕。根据其形态学和标记物的不同，将 SGZ 的神经祖细胞分为Ⅰ型和Ⅱ型。其中Ⅰ型细胞表达 Nestin 和 GFAP 等标记物，其以较长的突起跨越颗粒细胞层，到达齿状回的分子内层。Ⅱ型细胞则不表达 GFAP，突起较短，不能跨越颗粒细胞层[6]。

1.3　脑室旁白质神经祖细胞及其生物特性

研究证实脑室旁白质内也存在具有神经干细胞

［收稿日期］2010－12－03；［修回日期］2011－02－16
［基金项目］国家自然科学基金（编号 81070989）。
［作者简介］李文娟，女，硕士研究生。

功能的神经祖细胞,被认为是少突胶质细胞祖细胞,代表了白质内少突胶质细胞的再生资源,可为脑白质损伤后提供新生少突胶质细胞[7]。根据主要标记物的不同,白质神经祖细胞被分为Ⅰ型和Ⅱ型,其中Ⅰ型细胞具有很强的增殖潜力,表达神经节苷脂(gangliosides, GM1)、nestin、波形蛋白和 PSA-NCAM。Ⅱ型细胞也具有一定的增殖能力,并具有可能分化为少突胶质细胞和星形胶质细胞的双向潜能,表达 A2B5、波形蛋白、GM1、GD3 和 GQ。

2 脑内神经细胞再生的调控机制

脑内神经再生非常复杂,需要经过神经祖细胞的增殖、迁移和分化、以及神经再生期间通过细胞外因素和细胞内机制两方面的调控过程。

2.1 神经祖细胞增殖的调控机制

研究表明,正常情况下,无论在 SVZ 内、SGZ 内或脑室旁白质内的神经祖细胞,均处于一种静止状态,无增殖或仅有少量增殖,但在疾病、损伤等刺激下,静止的祖细胞可呈现神经干细胞样的作用,出现大量增殖,沿其自身途径分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞,并迁移至损伤部位进行修复[2]。尤其新生脑富含神经祖细胞,缺血可诱导神经祖细胞出现大量增殖现象,约在损伤后 1 周达到高峰[8]。研究显示,神经细胞的再生过程受到神经营养因子、神经递质以及部分激素的调控。

2.1.1 神经营养因子对神经祖细胞增殖的调控

神经营养因子是一类具有神经营养活性、与神经细胞生长、存活相关的细胞因子的统称。其中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 2, FGF2)是维系神经祖细胞特性的丝裂原信号,被认为是调控神经祖细胞增殖最重要的两个因素[9]。EGF 和 FGF2 被证实通过与细胞膜上的酪氨酸激酶受体结合,转化为 TGF-α(转化生长因子-α),后者再通过 SHH(sonic hedgehog)信号途径,促进 SVZ 和 SGZ 祖细胞的增殖。缺乏 EGF 和 FGF2 作用的祖细胞,其增殖能力则明显减弱甚至消失[10]。但两种生长因子促进神经祖细胞增殖的作用时间不同,FGF2 在神经祖细胞增殖的早期发挥作用并增强神经祖细胞对 EGF 的反应性,EGF 则主要在祖细胞增殖后期起作用[10]。除此之外,一些在中枢神经系统内广泛分布的神经营养因子如胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)及神经营养素 3(neurotrophin-3, NT-3)等,也对调节脑内神经组细胞的增殖起重要作用[9],其中 GDNF、BDNF、NT-3 通过激活其特异性受体酪氨酸激酶—MAPK 信号传导途径,促进祖细胞对 EGF 和 FGF2 的反应性,从而促进增殖;VEGF 和 CNTF 则分别通过 VEGFR2 信号传导通路和 Jak-Stat 信号传导系统促进祖细胞增殖。对脑缺血再灌注大鼠应用 GDNF,可促进其 SVZ 祖细胞的增殖能力,增强对脑缺血部位的内源性修复功能[11]。VEGFR2 抑制剂可明显抑制内源性祖细胞的增殖[12]。

2.1.2 神经递质对神经祖细胞增殖的调控

研究证实,正常情况下脑内某些神经递质的信号传导对 SVZ 的神经再生有重要作用,尤其新生脑中大量神经递质可调控祖细胞的增殖。脑内源性神经递质主要通过调节 DNA 的合成来调控祖细胞的增殖。新生期脑内有大量功能性 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺受体表达,5-HT 和多巴胺通过作用于相应受体,促进 BDNF、EGF 和 CNTF 等释放,间接促进 DNA 合成,从而促进 SVZ 和 SGZ 的神经祖细胞增殖。相反,GABA 激活 A 和 B 细胞的 GABA 受体后,促使钙离子内流增加和 SVZ 祖细胞去极化,直接抑制 DNA 合成,从而明显抑制祖细胞增殖[13]。谷氨酸激活 NMDA 受体后,可迅速降低细胞合成 DNA 的数量和减少祖细胞的增殖。此外,神经祖细胞的增殖,可能也有肾上腺素能神经受体以及乙酰胆碱能神经受体参与调控,其机制可能与钙离子信号通路有关[13]。

2.1.3 激素对神经祖细胞增殖的调控

研究显示,体内部分激素在促进脑内神经祖细胞的增殖过程中可能也起一定作用。如甲状腺素通过作用于其受体,可促进 SGZ 组细胞的增殖。催乳素和 TGF-α 协同作用可促进细胞增殖,其机制可能与加强了 SVZ 组细胞对营养因子 EGF 的反应性、从而促进了祖细胞的增殖有关。长期应用肾上腺皮质激素,通过下调下游调节因子 5-HT 和 NO,亦可抑制 SGZ 的神经再生[6]。

2.2 神经祖细胞分化的调控机制

研究表明,SVZ 祖细胞可分化为神经元、星型胶质细胞和少突胶质细胞。脑室旁白质祖细胞也可分化为少突胶质细胞和星型胶质细胞,甚至在缺血等病理条件下还可分化为神经元[14]。神经祖细胞的分化是一个复杂的过程,胞外的一些细胞因子以及胞

内的基因调控机制均对祖细胞的分化起重要作用。

2.2.1 细胞因子对神经祖细胞分化的调节 有关调控神经祖细胞分化的分子机制了解尚有限。细胞因子被认为是参与祖细胞分化调控最主要的外来信号。从应用细胞因子诱导神经祖细胞分化的大量实验中可证实,细胞因子可促进神经细胞的分化。在对某些神经营养因子基因突变的动物研究中也表明,缺乏神经营养因子可导致神经细胞减少[15],Wnt3 蛋白作用于 Axin-2 受体,通过 Wnt 信号传导通路降低细胞周期素 D1 的表达,可促进祖细胞增殖、分化为神经元、星型胶质细胞和少突胶质细胞[16]。骨成形蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)细胞因子家族中的 BMP2 和 BMP4,通过 SMAD 信号通路,可上调转录因子 Hes1/5 的表达量,促进祖细胞分化为神经元,亦可通过抑制 Ngn1/2,促进 SVZ 祖细胞向星型胶质细胞分化[17]。Notch 蛋白通过激活核转录因子 CSL,启动 Notch 信号传导通路,促使转录因子 bHLH 表达量增加,后者可促进祖细胞分化为胶质细胞而抑制向神经元转化[18]。GABA 能神经元通过增加神经分化因子 NeuroD 的表达,可促进 SGZⅡ型祖细胞分化为神经元[19]。血小板源性生长因子(platalet-derived growth factor, PDGF)作用于 PDGFα 受体,通过 PDGFα 信号传导通路,可增加转录因子少突胶质细胞 ig2 的表达,促进 SVZ 祖细胞向少突胶质细胞分化[20]。cNTF、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)及胎牛血清等,则可诱导少突胶质细胞祖细胞向星形胶质细胞分化[12]。

2.2.2 自身基因对神经祖细胞分化的调节 神经祖细胞的分化也受到自身基因的调控。如转录因子 Pax6、Sp8 等可促进祖细胞分化为神经元,KAI1/CD82 促进 OL 祖细胞分化为成熟少突胶质细胞。多种同源盒基因分泌的同源域蛋白 D1x、D2x,通过抑制 Notch 信号传导通路,也可促进神经祖细胞分化为神经元。转录因子 Olig 家族则与祖细胞分化为少突胶质细胞有关[21]。ErbB 家族中的 ErbB3 和 ErbB4,均能通过抑制成年脑和新生脑祖细胞的增殖和迁移,而促进其分化为神经元、少突胶质细胞、和星型胶质细胞[22]。研究表明,缺乏甲基化的 CG 序列结合蛋白 1(methyl-CpG binding protein 1, MBD1)可破坏祖细胞基因组的稳定性,从而抑制祖细胞分化为神经元、星型胶质细胞和少突胶质细胞[6]。一些调节细胞周期的有关基因也参与祖细胞分化的调节,如 *clock* 和 *Bmal1* 基因可增加 NeuroD、Id2、Olig1 以及 Hey1 等核转录因子的表达,从而促进脑内神经祖细胞的分化过程[23],尤其新生脑中 BM88/Cend1 基因可调控成神经细胞向成熟神经元分化[24]。另外,新生脑胶质源性祖细胞所表达的选择性转录因子 neurogenin-2 (Neurog2)和 Mash1 (mammalian achaete schute homolog 1),被认为是胶质源性祖细胞向神经元转化的关键因素。

2.3 神经祖细胞迁移的调控机制

正常啮齿动物脑内神经细胞的移行有切线和放射状两种方式。当 SVZ 祖细胞与沿着局部血管延伸的基膜相互作用时,新生神经细胞主要以切线方式,沿着一条高度定向的长迁移通道 - 吻侧迁移流(rostral migratory stream, RMS),由 SVZ 前侧向嗅球部位迁移。这些新生神经元一旦到达嗅球后就离开 RMS,之后以第二种方式—放射状迁移,向嗅脑颗粒细胞层和球旁细胞层迁移。在 SVZ 祖细胞的 RMS 迁移流中,A 细胞呈梭形,首尾以细胞伸长的突起相连,周围由许多放射状突起的 B 细胞包绕,其突起前端略微膨大之处为生长锥,细胞迁移的原始动力可能与生长锥内微管蛋白的聚合和解聚有关[9]。SGZ 的新生细胞则以前进 - 退缩 - 再前进的方式,向齿状回颗粒细胞层短距离迁移。脑室旁 OL 神经祖细胞则沿着自身特异的迁移途径,迁移至胼胝体、穹窿海马伞和纹状体。新生细胞发生定向迁移的过程,是一系列黏附分子和化学趋化因子共同作用的结果。

2.3.1 黏附分子对神经祖细胞迁移的调控 研究证实,细胞黏附分子在新生神经细胞的迁移过程中有重要作用,主要增强细胞间的相互作用,防止祖细胞和新生细胞脱离迁移流。神经细胞黏附分子(NCAM)是最重要的细胞外基质蛋白黏附分子,SVZ 的 A 细胞必需特异性表达黏附分子的亚型 PSA-NCAM,由 A 细胞所产生的新生细胞以及 A 细胞本身才具备迁移功能。如果缺乏 PSA-NCAM,A 细胞与周围胶质细胞的黏附作用将减弱,致使新生细胞的链式迁移模式和迁移速度明显受到影响,大量新生细胞可堆积在 SVZ 区域和 RMS 迁移流中。SVZ 祖细胞的 PSA-NCAM 在整个生命过程中均有表达,尤其新生大脑中富含大量的 PSA-NCAM 分子[22]。神经胶质黏附分子(NgCAM)是另一类重要的细胞黏附分子,应用抗 NgCAM 药物可影响 SVZ 祖细胞的迁移动力学,但对细胞的迁移模式和方向并不产生影响[25]。

2.3.2 化学趋化因子对神经祖细胞迁移的调控

脑内祖细胞产生的新生细胞的迁移方向由多种因子决定。研究表明,嗅球产生的趋化因子 netrin 在 SVZ 细胞的定向迁移过程中起重要作用。应用

抗 netrin 受体 DCC 的抗体可干扰 SVZ 细胞的迁移方向,导致新生细胞杂乱无章多向迁移。由颗粒细胞层和嗅球内丛状层所分泌的黏蛋白 tenascin-R、和由僧帽层分泌的 reelin,与新生神经元细胞膜上的整合素受体 α3 亚单位,在引导 SVZ 细胞放射状迁移至皮层、以及病理条件下引导迁移至损伤区的过程中发挥作用[25]。另有研究证实胚胎和新生脑内的 BDNF 亦为一种趋化因子,可促进正常发育脑内新生神经细胞的放射状迁移和细胞的分层定位[26]。此外,脑内还存在一类化学排斥因子,对祖细胞的定向迁移发挥作用。Slit 蛋白、semapohorin3F 以及 SLIT1 是目前已知的化学排斥因子[24,27-28]。这些蛋白通过阻止新生细胞向 RMS 链的尾侧迁移,间接推动新生细胞向前移动。转录因子 DCx、Arx 及 Prok2 也对 RMS 中的新生细胞迁移至嗅球发挥重要作用[24-25,29]。

3 新生脑神经再生的特性及调控

新生脑的发育尚不完善,仍处在快速生长的发育期。研究发现,一些可促进神经再生的基因如 *Wnt*、*BMP*、*Sox* 以及 *Hedgehog* 等在新生期呈现高表达[30]。新生脑内的神经祖细胞主要为放射状胶质细胞(radial gial),来源于室管膜下区和脑室区,NG2 为其特异性标记物,这些神经祖细胞可分化为 SVZ 的 B 细胞。正常情况下,新生脑的祖细胞分化为成神经细胞后,以切线方式随 RMS 迁移至嗅脑外颗粒细胞层,发育为中间神经元。其中分化为早期神经元的细胞以往复(to and fro)移行方式,逐渐加快移行速度并呈同步化抵达皮层;后期神经元则在胶质细胞的引导下直接移行至皮层。胶质源性的中间神经细胞则快速迁移至新皮层、白质以及纹状体,进一步分别分化为星型胶质细胞和少突胶质细胞前体,后者在髓鞘化过程中逐渐发育成熟[31]。此外,小脑浦顷野细胞和下丘脑 GnRH 神经细胞也多在新生期完成迁移[22]。由于神经元增殖在胚胎期基本完成,正常情况下新生期的神经元源性祖细胞基本处于相对静止状态,胶质源性祖细胞则仍保持较高的增殖和分化能力,因此新生期对脑神经再生的调控以产生胶质细胞为主[32]。

4 脑损伤后神经再生的研究进展

4.1 啮齿类动物脑损伤后的神经再生

研究显示,啮齿类动物在脑缺血、损伤等病理条件下,病变组织释放各种因子,脑内神经祖细胞被诱导激活,其中 bFGF 被认为是少突胶质细胞祖细胞存活、增殖和分化的有效生长因子之一[33]。在各种促进因子的作用下,神经祖细胞可出现增殖,并迁移至损伤区域,在外来信号的诱导下部分分化为神经细胞,以替代损伤区缺失的神经细胞功能[34]。通过 BrdU 追踪,显示脑缺血后 SVZ 祖细胞呈大量增殖,并迁移至梗塞区周围分化成神经元和星形胶质细胞[35]。暂时性阻断大脑中动脉后,SVZ 所产生的新生神经细胞可长距离迁移至皮层分化为神经元。在多发性硬化等脱髓鞘病变模型中,显示增殖的 SVZ 组细胞进入损伤的白质部位,分化为星形胶质细胞和少突胶质细胞[36]。在经内皮素建立的皮层下白质梗死模型中,也证实脑室旁白质内少突胶质细胞祖细胞以及 SVZ 的 B 细胞在损伤后 3 d 出现大量增殖,并迁移至梗死区分化为少突胶质细胞,其神经再生的现象在第 7 天达到高峰[7]。

4.2 人脑损伤后的神经再生

研究表明,SVZ 也涉及人脑疾病的修复。在脑血管意外病人中发现,SVZ 来源的新生神经细胞在血管的引导下可到达缺血区边缘并表达神经元标记物[35]。以纹状体细胞丢失为特征的亨廷顿舞蹈症病人,其 SVZ 厚度明显增加,各型细胞较正常增多[37]。以黑质多巴胺能神经元进行性退化为特征的帕金森病人,其 SVZ 祖细胞则大量减少及 C 型细胞死亡[38]。阿尔茨海默病由于 α 和 β/γ 分泌酶的比例失调,导致 β 淀粉蛋白异常堆积,神经发生减少及 SVZ 组细胞死亡[39]。多发性硬化症病人的 SVZ 细胞密度和增殖则较正常 SVZ 增加了 2 ~ 3 倍,在白质损伤部位并发现有 PSA-NCAM 阳性祖细胞表达 Sox10 和 Oligo2,提示 SVZ 祖细胞可被动员至脑室周围损伤部位分化为少突胶质细胞,以用于髓鞘修复[40]。

4.3 新生脑损伤后的神经再生

与成年脑不同的是,新生脑的可塑性较强,缺血、损伤等刺激可显著诱导脑内神经的再生,以修复脑损伤[41]。研究表明,缺血缺氧可诱导放射状胶质细胞向 SVZ 的 B 细胞分化[32]。病理条件下亦可明显促进 FGF、VEGF 及促红细胞生成素等信号传导通路的增强,促使 SVZ 的 B 细胞增殖、迁移并分化为成熟少突胶质细胞和星型胶质细胞,以对损伤部位进行修复[41]。但缺血缺氧似乎并不能明显诱导神经元的再生,其原因可能与缺血缺氧所导致的不良脑微环境常引起新增殖的神经元源性祖细胞的大量凋亡,因而不利于神经元的再生有关[31]。Iwai

等[42]发现新生脑缺血缺氧后,内源性促红细胞生成素可有效促进脑内胶质细胞的再生和脑白质损伤的修复。孙金峤等[43]亦证实新生脑具有自我修复功能,缺血性损伤可诱导 SVZ B 细胞的增殖并分化为少突胶质细胞。其机制可能与 B 细胞中 FGF 受体的信号传导增强有关[44]。体外研究还证实,新生脑的神经祖细胞可表达大量 VEGF 及其相应受体,其信号传输对神经细胞的再生有重要作用[45]。对缺氧缺血新生脑应用 VEGF 受体阻断剂,可明显抑制祖细胞的增殖、分化及迁移[12]。

4.4 有限的内源性脑修复作用

虽然疾病、缺血可启动啮齿类动物或人脑的内在修复机制,但研究结果提示,不论是新生动物或是成年群体,脑的内源性神经再生的修复作用均十分有限,大部分迁移至终点的再生神经细胞多在数周内死亡[2],脑室旁白质少突胶质细胞祖细胞产生的少突胶质细胞系列细胞也会随着时间的推移而减少[36]。疾病、损伤等因素导致脑内不良的微环境,可能是决定再生细胞成活与否的关键因素[46]。如缺血、能量耗竭导致线粒体功能异常,兴奋性谷氨酸持续作用于 NMDA 受体,导致细胞内钙离子超载和兴奋毒损伤,缺血诱导大量自由基的产生,损伤后 Nogo-A 等神经再生抑制物的大量生成,以及促进神经再生的营养因子缺乏等,这些因素均可造成脑内神经祖细胞的增殖、分化障碍,以及新生神经细胞出现二次损伤[47],这也是临床上神经功能未能完全恢复的根本原因。推测阻断 NMDA 受体介导的细胞兴奋毒性、抑制自由基的生成、以及增加脑内相关神经再生因子等措施,均有可能改善损伤等导致的不良微环境,促进脑内神经的再生。研究证实,阻断细胞因子 IFN-γ 的作用可有效促进 SVZ 祖细胞增殖分化为神经元和少突胶质细胞[48]。应用大麻可激活大麻受体 CB1,抑制自由基的生成,从而促进神经再生[49]。应用竞争性 NMDA 受体拮抗剂美金胺和 CGP43487,可有效增强大鼠 SVZ B 细胞增殖、分化为神经元的能力,并促进 A 细胞表达 PSA-NCAM,改善祖细胞的增殖、分化和迁移功能[50-51]。

脑的内在修复机制十分复杂,如何促进脑的内在修复功能,提高再生神经细胞的成活率,已成为目前一项极具挑战性的艰巨任务,单一措施常难以奏效,综合治疗可能是今后促进脑内在修复功能的发展方向。

[参 考 文 献]

[1] Tramontin AD, Garcia-Verdugo JM, Lim DA, Alarvez BA. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment[J]. Cereb Cortex, 2003, 13(6): 580-587.

[2] Nait-Oumesmar B, Picard-Riéra N, Keminon C, BaronVan EA. The role of SVZ-derived neural precursors in demyelinating diseases: From animal models to multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2008, 265(1-2): 26-31.

[3] Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neurnal stem cell in the adult mammalian central nervous system[J]. Cell, 1999, 96(1): 25-34.

[4] Suhonen JO, Peterson DA, Ray J, Gage FH. Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo[J]. Nature, 1996, 383(6601): 624-627.

[5] Pencea V, Bingaman KD, Freedman LJ, Luskin MB. Neurogenesis in the subventricular zone and rostra migratory stream of the neonatal and adult primate forebrain[J]. Exp Neurol, 2001, 172(1): 1-16.

[6] 刘勇,刘建新. 脑的神经再生[J]. 西安交通大学学报,2010,31(2):132-137.

[7] Sozmen EG, Kolekar A, Havton LA, Carmichael ST. A white matter stroke model in the mouse: axonal damage, progenitor responses and MRI correlates[J]. J Neurosci Methods, 2009, 180(2): 261-272.

[8] Kadam SD, Mulholland JD, McDonald JW, Comi AM. Neurogenesis and neuronal commitment following ischemia in a new mouse model for neonatal stroke[J]. Brain Res, 2008, 1208: 35-45.

[9] Bath KG, Lee FS. Neurotrophic factor control of adult SVZ neurogenesis[J]. Development, 2010, 70(5): 339-349.

[10] Palm A, Lim DA, Dahmane N, Sanchez P, Brionne TC, Herzberg CD, et al. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain[J]. Development, 2005, 132(2):335-344.

[11] 李云涛, 晋光荣, 徐汉荣, 刘俊华, 陆澄. GDNF 对局灶性脑缺血大鼠 SVZ 和 SGZ 细胞增殖及学习记忆的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2005,108(2):111-114.

[12] Shimotake J, Derugin N, Wendland M, Vexler ZS, Ferriero DM. Vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibition promotes cell death and limits endothelial cell proliferation in a neonatal rodent model of stroke[J]. Stroke, 2010, 41(2):343-349.

[13] Platel JZ, Stamboulian S, Nguyen I, Bordey A. Neurotranmitter signaling in postnatal neurogenesis: The first leg[J]. Brain Res Rev, 2010, 63(1-2): 60-71.

[14] Sypecka J, Sarnowska A, Domanska-Janik K. Crucial role of the local micro-environment in fate decision of neonatal rat NG2 progenitors[J]. Cell Prolif, 2009, 42(5):661-671.

[15] Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. Science, 2000, 287(5457):1433-1438.

[16] Yashar SK, Samuel HC, Brander JC, Simon RB, Hannes V, Irving LW, et al. Wnt-mediated self-renewal of neural stem/progenitor cells[J]. PVAS, 2008, 105(44):16970-16975.

[17] Bonaguidi MA, McGuire T, Hu M, Kan L, Samanta J, Kessler JA. LIF and BMP signaling generate separate and discrete types of GFAP-expressing cells[J]. Development, 2005, 132(24): 5503-5514.

[18] Kyuson Y, Setch F, Jane J, Martin HB, Gerry W, John LR. Modulation of the notch signaling by Mash1 and Dlx1/2 regulates sequential specification and differentiation of progenitor cell types in the subcortical telencephalon[J]. Development, 2002, 129(21): 5029-5040.

[19] Tozuka Y, Fukuda S, Nambat T, Seki T, Hisatsune T. GABA ergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells[J]. Neuron, 2005, 47(6): 803-815.

[20] Jackson EL, Garcia-Verdugo JM, Gil-Perotin S, Roy M, Quinones-Hinojosa A, VandenBerg S, et al. PDGFR-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling[J]. Neuron, 2006, 51(2): 187-199.

[21] Puverel S, Nakatani H, Parras C, Soussi YN. Prokineticin receptor 2 expression identifies migrating neuroblasts and their subventricular zone transient-amplifying progenitors in adult mice[J]. J Comp Neurol, 2009, 512(2): 232-242.

[22] Ghashagaaei HT, Lai C, Anton ES. Neuronal migration in the adult brain: are we there yet? [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(2): 141-151.

[23] Tomomi k, Mikako S, Hiroki O, Shunsucke A, Teiji T, Keiji W. Clock gene regulate neurogenic transcription factors, includind NeuroD1, and the neuronal differentiation of adult neural stem/progenitor cells[J]. Neurochemistry, 2009, 54(5-6): 277-285.

[24] Katsimpardi L, Gaitanou M, Malnou CE, Liedo PM, Charneau P, Matsas R, et al . BM88/Cend1 expression levels are critical for proliferation and differentiation of subventricular zone-derived neural precursor cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(7): 1796-1807.

[25] Ninkovic J, Gotz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks[J]. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17(3): 338-344.

[26] Zhao CT, Li JT, Li K, Zheng W, Liang XJ, Geng AQ, et al, PKCδ regulates cortical radial migration by stabilizing the Cdk5 activator p35[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(50): 21353-21358.

[27] Ypsilanti AR, Zagar Y, Chedotal A. Moving away from the midline: new developments for Slit and Robo[J]. Development, 2010, 137(12): 1939-1952.

[28] Ito K, Kawasaki T, Takashima S, Matsuda I, Aiba A, Hirata T. Semaphorin 3F confines ventral tangential migration of lateral olfactory tract neurons onto the telencephalon surface[J]. J Neurosci, 2008, 28(17): 4414-4422.

[29] Yoshihara S, Omichi K, Yanazawa M, Kitamara k, Yashihara Y. Arx homeobox gene is essential for developmennt of mouse olfactory system[J]. Development, 2005, 132(4): 751-769.

[30] Han X, Wu X, Chung WY, Li T, Nekrutenko A, Altman NS, et al. Transcriptome of embryonic and neonatal mouse cortex by high-throughput RNA sequencing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(31): 12741-12746.

[31] Spadafora R, Gonzalez FF, Derugin N, Wendland M, Ferriero D, McQuillen P. Altered fate of subventricular zone progenitor cells and reduced neurogenesis following neonatal stroke[J]. Dev Neurosci, 2010, 32(2): 101-113.

[32] Sizonenko SV, Camm EJ, Dayer A, Kiss JZ. Glial responses to neonatal hypoxic-ischemic injury in the rat cerebral cortex[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(1): 37-45.

[33] Sun D, Bullock MR, McGinn MJ, Zhou Z, Altememl N, Hagood S, et al. Basic fibroblast growth factor enhance neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatia brain injury[J]. Exp Neurol, 2009, 216(1): 56-65.

[34] Greenberg DA. Neurogenesis and stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6(5): 321-325.

[35] 张蓬勃, 刘勇, 李捷, 康前雁, 田英芳, 陈新林,等. 局灶性脑缺血后室管膜/室下区细胞迁移到梗死区周围并分化为神经元和星形胶质细胞[J]. 第一军医大学学报, 2005,25(10): 1201-1206.

[36] Chandran S, Hunt D, Joannides A, Zhao C, Compston A, Frankin RJ, et al. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis[J]. Biol Sci, 2008, 363(1489): 171-183.

[37] Curtis MA, Penney EB, Pearson AG, van Roon-Mom WM, Butterworth NJ, Dragunow M, et al. Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(15): 9023-9027.

[38] Jin K, Galvan V, Xie L, Mao XO, Gorostiza OF, Bredesen DE, et al. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APPSw,Ind) mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(36): 13363-13367.

[39] Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease[J]. Nat Neurosci, 2004, 7(7):726-735.

[40] Nait-Oumesmar B, Picard-Riera N, Kerninon C, Decker L, Seilhean D, Höglinger GU, et al. Activation of the subventricular zone in multiple sclerosis, evidence for early glial progenitors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(11): 4694-4699.

[41] Fagel DM, Ganat Y, Silbereis J, Ebbitt T, Stewart W, Zhang H, et al. Cortical neurogenesis enhanced by chronic perinatal hypoxia[J]. Exp Neurol, 2006, 199(1):77-91.

[42] Iwai M, Stetler RA, Xing J, Hu X, Gao Y, Zhang W, et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury[J]. Stroke, 2010, 41(5): 1032-1037.

[43] 孙金峤, 沙彬, 周文浩, 杨毅. 缺血性损伤对未成熟脑脑室下区神经新生的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(5): 397-400.

[44] Fagel DM, Ganat Y, Cheng E, Silbereis J, Ohkubo Y, Ment LR, et al. Fgfr1 is required for cortical regeneration and repair after perinatal hypoxia[J]. J Neurosci, 2009, 29(4): 1202-1211.

[45] Ara J, Fekete S, Zhu A, Frank M. Characterization of neural stem/progenitor cells expressing VEGF and its receptors in the subventricular zone of newborn piglet brain[J]. Neurochem Res, 2010, 35(9): 1455-1470.

[46] Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis?[J]. Nat Rev Neurosci, 2002, 3(9):705-714.

[47] Tonchev AB, Yamashima T, Chaldakov GN. Distribution and phenotype of proliferating cells in the forebrain of adult macaque monkeys after transient global cerebral ischemia[J]. Adv Anat Embryol Cell Biol, 2007, 191(1):101-106.

[48] Li L, Walker TL, Zhang Y, Mackay EW, Bartlett PF. Endogenous interferon gamma directly regulates neural precursors in the non-inflammatory brain[J]. J Neurosci, 2010, 30(27): 9038-9050.

[49] Kim SH, Won SJ, Mao XO, Ledent C, Jim K, Greenberg DA. Role for neuronal nitric-oxide synthase in cannabinoid-induced neurogenesis[J]. Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(1): 150-154.

[50] Cameron HA, Mcewen BS, Goul DE. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus[J]. J Neurosci, 2005, 15(6):4687-4692.

[51] Maekawa M, Namba T, Suzuki E, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S. NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus[J]. Neurosci Res, 2009, 63(4): 259-266.

(本文编辑:邓芳明)