

- 1996,109(5):1169—1175.
- [16] Revell SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1999, 54(3):213—222.
- [17] Michaela B, Carter T, Duke K, et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Medicine, 2000, 94(12):1184—1191.
- [18] Rick C, David BH, James S, et al. Predicting oxygen uptake for men and women with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(8): 1158—1164.
- [19] Magali P, Fabienne D, Bernard P, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD [J]. Chest, 2003, 123(5):1401—1407.
- [20] Green RH, Singh SJ, Williams J, et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2001, 56(2):143—145.
- [21] Clini E, Foglio K, Bianchi L, et al. In-hospital short-term training program for patients with chronic airway obstruction [J]. Chest, 2001, 120(5):1500—1505.
- [22] Guell R, Casan P, Belda J, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial [J]. Chest, 2000, 117(4):976—983.
- [23] American Thoracic Society. Statement on 6-minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1):111—117.
- [24] American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel [J]. Chest, 1997, 112(5):1363—1396.
- [25] Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(2 Pt 1):442—447.
- [26] Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(5):1541—1551.
- [27] Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(6): 1726—1734.
- [28] Miyahara N, Eda R, Takeyama H, et al. Cardiorespiratory responses during cycle ergometer exercise with different ramp slope increments in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Intern Med, 2000, 39(1):15—19.
- [29] Juan PT, Victor PP, Edward L, et al. Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD [J]. Chest, 2002, 121(4):1092—1098.

· 综述 ·

脑缺血后神经发生与血管生成的联系与作用*

马璟曦¹ 罗勇^{1,2}

近年来,以神经干细胞(neural stem cells, NSC)为方向的研究以促进神经再生为治疗靶点,逐渐成为神经科学研究的热点之一。成年中枢神经系统中存在 NSC 的主要脑区是侧脑室外侧壁的室下带(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)。NSC 在一定条件下可增殖分化成神经元和胶质细胞,参与神经功能的修复过程,称为神经发生(neurogenesis)。

脑缺血后,机体神经功能恢复还存在着另一个修复再生过程—血管生成。脑的血管生成分为血管发生(vasculogenesis)、血管新生(angiogenesis)、动脉形成(arteriogenesis)三个相互联系的过程^[1]。血管发生指原始血管网的形成,通过血管母细胞分化为内皮细胞(endothelial cell, EC)形成迷宫样的血管网络。血管新生指新生的毛细血管从已存在的血管侧支的出芽与再塑,包括三个连续的环节:①血管舒张,内皮通透性增加,基底膜溶解;②EC 增生、迁移;③管腔形成,再塑,EC 分化成熟。动脉形成包括血管平滑肌的增生、迁移、分化及再塑,即血管平滑肌细胞与 EC 的相互作用。尽快恢复缺血区的血供,挽救濒临死亡的神经元、胶质细胞、EC,是治疗缺血性脑血管病的关键。

既往缺血性脑血管病的研究较注重 NSC,而对 EC 的关注不够。神经网络和血管网络复杂而有序分布以适应中枢

神经系统的功能,作为脑缺血后同一修复再生过程的不同方面的神经发生和血管生成,在缺血后同时被启动,并被精密、协调、统一地调控。但是这种神经血管再生的相互联系的机制十分复杂,涉及基因、分子、细胞、组织等许多方面,至今并不完全清楚。我们对脑缺血后“神经发生—NSC—EC—血管生成”之间可能存在的相互联系及其作用机制进行初步阐述,为协调神经血管网络的相互联系和充分发挥神经发生和血管生成的作用、有效治疗缺血性脑血管病提供新思路和新手段。

1 神经发生与血管生成联系与作用的相关概念

现在卒中治疗的研究热点正在转向脑缺血后神经和血管是怎样相互联系和它们的动态变化过程,并且出现了一些

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(30470606),重庆市科委攻关项目(渝科发计字[2003]43 号文,2003—7)、重庆市卫生局中医药科研项目(渝中医[2005]27 号文,2005—B—24)

1 重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆,400016

2 通讯作者:罗勇(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆,400016)

作者简介:马璟曦,男,在读硕士

收稿日期:2005-07-12

相关概念:神经血管单元、小生境、微生态等。这些概念的提出为治疗缺血性脑血管病开拓了新的视野。它们反应神经血管相互作用的模式大致相同,但从不同的侧重点出发,深化对“神经血管再生相互作用”的理解和认识。

1.1 神经血管单元^[2](neurovascular unit)

“神经血管单元”由神经细胞、EC、星形胶质细胞三类主要细胞及其位于它们周围的维持大脑组织完整性的细胞外基质组成,在脑缺血后作为一个整体来综合考虑。这个概念强调细胞与细胞之间、细胞与基质之间的相互作用和动态平衡,以动态的观点全面反应脑缺血后的病理生理过程。脑缺血后,“神经血管单元”内的各种成分之间的相对平衡被打破,引起一系列的“串联”损伤反应。上游信号如氧化应激,协同炎症细胞的相互作用,激活EC,上调基质金属蛋白酶和纤维蛋白溶酶原激活剂,降解细胞外基质,破坏血脑屏障(blood-brain barrier,BBB),加重缺血性损伤反应。

1.2 小生境^[3](niche)

NSC的自我更新和分化通过其所在的特殊微环境来调控,这个特殊的微环境称作小生境。由以下成分组成:①星形胶质细胞,既可作为NSC的来源,也可以作为小生境细胞调控NSC;②基底膜,向室管膜下区延伸,与血管EC相毗邻,伴随的血管发生组成小生境的最重要的成分;③“胚胎性”分子形成素和局部信号,持续存在小生境,在神经发生中起重要作用。这些细胞和信号的存在使SVZ和SGZ维持长期的“胚胎”特性促进NSC增生。

成人的两个主要的神经发生中心SVZ和SGZ神经发生和血管发生密切相关。SVZ的血管与基底膜紧密相连,基底膜广泛地与SVZ的星形胶质细胞通过突起相联系。这种广泛的联系对星形胶质细胞维持干细胞特性有重要作用,星形胶质细胞既可作为干细胞,也可作为小生境细胞存在。Arturo等猜测这种神经性小生境(neurogenic niche)被看作一种“移位”的神经上皮,神经发生过程中早期神经上皮的NSC从侧脑室向软膜表面的基底膜延伸,而大脑的血管网络伴随着血管周围的基底膜从软膜表面向实质细胞侵入。SGZ的EC分裂在时间与空间上也与神经发生密切相关。

1.3 微生态^[4](microbiology)

EC构建血管网络,并和神经元相互作用调节其可塑性,同样神经元与EC相互作用调节神经环路。血管系统和神经系统相互作用称为“微生态”。

2 神经发生与血管生成联系与作用的分子学机制:神经血管因子

神经或血管产生的神经血管因子^[4](neuroangiogenic factors)在神经血管再生的过程中相互作用,在脑缺血后协调地表达。一些经典地血管生成生长因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、血管生成素(angiopoietin,Ang)等,也具有刺激神经发生或神经保护的作用。而一些传统的神经营养因子,如神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)等,也具有增加血管新生或引导血管出芽等作用。这些生长因子统称为神经血管因子。神经血管因子为神经发生与血管生成联系与

作用提供了可能的分子学机制。

2.1 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF是主要的血管生成生长因子,既往认为VEGF是EC特异性的促有丝分裂原和趋化因子。体外可促进EC增生,体内可诱导血管生成。VEGF/VEGFR系统可能在血管新生的早期发挥关键性作用,是整个脑缺血后血管新生调控的中心环节。VEGF除了通过刺激血管新生来保护残存的神经细胞外,对皮质、海马、小脑的各种神经细胞,甚至包括NSC,还发挥直接的神经营养性效应和神经再生作用^[5]。Zhang等^[6]研究发现VEGF可以引导未分化的神经前体细胞定向迁移,这种细胞表面表达VEGFR1和VEGFR2,但VEGFR2在介导VEGF的这种化学趋化作用中具有特异性,研究还发现这种化学趋化作用需要bFGF的存在。

Sun等^[7]分析指出VEGF刺激神经发生的可能机制是:①VEGF通过促进血管小生境的建立刺激神经前体细胞的增生和分化;②VEGF通过刺激内皮细胞释放促进神经发生的特异性信号,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF);③VEGF作为一个直接的促有丝分裂原引起神经前体细胞增生。

Kunlin等^[8]实验证明VEGF可在体外和体内诱导神经发生。VEGF可以刺激大鼠的培养神经细胞表达增生复制细胞的标记BrdU,且这种作用可以被VEGFR2受体酪氨酸激酶抑制剂抑制。大鼠脑室内直接注入VEGF可增加SVZ和SGZ区域的BrdU阳性细胞数目。

VEGF可能通过以下途径发挥神经保护作用^[9]:①调控PI3K/Akt/NF- κ B信号通路,抑制caspase-3活性,减少缺血性神经元死亡;②抑制延迟性钾离子通道外流;③增加NSC的增生、分化、迁移、成熟。

2.2 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)

bFGF可以促进EC增生、迁移和分化,同时也具有强大的促进神经细胞有丝分裂的作用。SVZ的细胞表达bFGF和bFGF受体蛋白,bFGF可以调控嗅球的细胞的数量,并通过维持SVZ区的慢分裂干细胞池来刺激神经发生^[10]。bFGF还可以通过增加血管新生来发挥神经保护作用^[11]。

2.3 促红细胞生长素(EPO)

EPO作为一个新发现的细胞保护因子可作用于神经和血管系统^[12]。EPO参与调控一系列的细胞过程,包括神经前体细胞增生、血管新生和维持细胞的完整性。EPO还可以抑制细胞损伤后的凋亡机制。

2.4 神经生长因子(NGF)

NGF作为强大的神经营养因子,可以维持神经细胞存活和促进神经细胞分化。NGF和EC的相互作用可以刺激体内和体外的血管新生^[13],NGF在神经系统的血管形成中具有重要的作用。而且NGF中和抗体可以阻断体内自发的毛细血管生成作用。NGF还可以刺激其他的促有丝分裂原(VEGF、P物质等)的释放来间接刺激内皮增生。Costanza等^[14]分析,NGF可能是通过VEGF-Akt-NO介导的机制来刺激血管新生的。

2.5 脑源性神经营养因子(BDNF)

BDNF^[15]可以在脑血管EC上表达,并通过旁分泌和自分泌作用于中枢神经系统的血管。通过外源性给予BDNF可引

起强大的血管新生作用,并维持培养的脑血管 EC 的存活。若去除内源性的 BDNF 的作用,则引起明显的 EC 凋亡,这种抗凋亡作用可能与直接激活 caspase-3 有关。同样,NGF 也通过 EC 上的 p75NTR 受体作用于脑血管 EC。内皮一氧化氮合酶 (eNOS)^[16]可调控脑缺血后 BDNF 的表达,并进一步影响血管和神经前体细胞增生、迁移、轴突生长。

3 神经发生与血管生成联系与作用的细胞学机制

3.1 神经发生和血管发生的信号传导

Miller 等^[17]的研究发现,神经发生和血管发生过程中,血管和周围神经紧密缠绕,神经指导动脉像树一样生长,动脉供应神经氧合血液,神经调控血管的舒张和收缩并有助于免疫反应。

神经和血管的前体细胞有相同的信号传导途径和基因信息通路^[18]: 切迹信号 (Notch)、成骨蛋白、碱性螺旋-环-螺旋蛋白及其抑制剂等。这些信号分子共同影响神经和血管的前体细胞分化成特异性的细胞亚型和时空分布规律。

神经信号引导血管出芽,指导“血管树”的生长,以及决定哪些血管母细胞分化成静脉或动脉的 EC。另一方面,EC 也作用于神经发生。胚胎发育过程中 EC 释放许多促进器官发生的信号加速神经发生。在成人的神经发生中心 SVZ 和 SGZ 区域 NSC 和 EC 紧密相连,并围绕正在分裂的毛细血管网成簇样生长。EC 可以分泌白血病抑制因子、成骨蛋白-2、BDNF 等诱导星形胶质前体细胞和 NSC 的分化。

Louissaint 等^[19]研究表明,在成年禽类新纹状体中睾酮可诱导 EC 表达 VEGF 及其受体,刺激 EC 分泌 BDNF,而应用 VEGF 受体抑制剂则明显抑制血管新生和神经发生过程。这也为血管生成和神经发生的相互作用提供了新的证据。

3.2 神经发生和血管新生的相互促进

血管发生在主要存在于胚胎时期,成年后血管发生逐渐减少。血管新生是成人脑缺血后血管生成三种方式中最主要的一种,也是现在主要的研究方向。研究表明,血管密度高的中风患者预后明显好于血管密度低的患者^[20]。新形成的侧支血管可改善缺血区周围的组织灌流。血流灌注的恢复有利于为神经细胞的再生和修复提供必要的氧份、葡萄糖、激素等,及时清除变性和坏死组织碎屑,引导神经适应局部的微环境。反过来,新形成的神经网络可以调控血管的形态和分布以适应局部需求^[4]。

在大脑的早期发育过程中,神经前体细胞增生形成一个“无血管”区域,可诱导毛细血管从已存在的血管出芽(血管新生)。神经前体细胞再通过与新生血管的相互作用和联系而逐渐成熟^[4]。

3.3 神经干细胞(NSC)和内皮细胞(EC)

在培养物上添加 10% 的胎牛血清可诱导 NSC 分化产生 EC,形成鹅卵石样结构,与体内的血管新生大致相同。NSC 上表达 EC 特异性标记血小板内皮细胞黏附分子-1、VE-钙粘蛋白、VEGFR2。这些结果表明 NSC 在体外可产生 EC 和周细胞,形成血管样结构^[21]。

SGZ 的神经前体细胞可诱导 EC 增生,而 EC 同样可以通过神经血管因子来支持神经细胞和 EC 的增生、分化和迁移。

Akihiko 等^[22]将从人脐带血纯化的 CD34⁺细胞在卒中后 48h 静脉注射给经免疫处理的小鼠,引起缺血区的新血管形成和 VEGF、bFGF 的表达。为随后的 NSC 增生提供良好的血管环境,挽救濒临死亡的神经细胞,刺激内源性的神经发生,引起神经前体细胞向缺血区迁移和成熟,但这种作用可被抗血管生成因子抑制。这种新形成的血管网络与对侧半球并不完全相同,提示通过 CD34⁺细胞移植形成的血管系统并非单纯原有血管网络的重建,而是形成一种“全新”的血管模式,这种模式可以支持神经发生。

Mokry 等^[23]发现新生血管的未分化成熟的 EC 上有 NSC 的标志 nestin 表达。Nestin 现在则被看作是一个新的而且可靠的血管形成的标志。Nestin 可能参与新形成的 EC 的细胞骨架的构建。

Yamashima 等^[24]发现血管外膜可以作为灵长类 SGZ 区域神经前体细胞的重要来源,脑缺血后 SGZ 区域的血管外膜表达大量的 BDNF,且 Brdu 阳性细胞主要集中在增生的血管周围。超微结构分析表明大多数的神经前体细胞和小胶质细胞来源于毛细血管的周细胞和动脉外膜细胞。

3.4 BBB 与细胞外基质

“神经血管单元”在调控 BBB 的完整性中起着重要的作用^[25],BBB 参与了脑缺血后的许多病理生理进程,包括炎症、凋亡、神经发生、血管新生等。BBB 的效力取决于 EC-星形胶质细胞-细胞外基质之间的相互作用^[2]。脑缺血后的血管新生与 VEGF 引起 BBB 通透性增高密切相关,而 BBB 的完整性又对于神经保护作用至关重要^[26]。BBB 的通透性和完整性的平衡关系的协调在脑缺血后神经和血管再生的相互作用中起着重要作用。脑缺血早期(<24h)BBB 通透性增高,经过血管新生的高峰(3—7d)后逐渐下降,到神经发生(7—14d)时恢复 BBB 的完整性。

细胞外基质是“神经血管单元”的重要组成成分^[2]。细胞外基质与 BBB 的作用也联系紧密。破坏细胞外基质的成分(如胶原蛋白 IV),就破坏了维持“神经血管单元”内环境稳定的细胞与细胞之间、细胞与基质之间信号传递,引起神经细胞和 EC 死亡。

3.5 神经保护和血管新生的矛盾

神经保护和脑血流供应密切相关,且许多神经血管因子具有神经保护作用^[9]。Manoonkitiwongsa 等^[27]证明 VEGF₁₆₅ 的神经保护作用与血管新生相关,但取决于合适的剂量。在大鼠 MACO 模型通过颈内动脉泵入 VEGF₁₆₅ 7d 后发现低、中剂量的 VEGF₁₆₅ 并不诱导血管新生,但对缺血脑组织发挥强大的神经保护作用而不引起正常脑组织的神经元损伤。而高剂量的 VEGF₁₆₅ 作用相反,诱导血管新生而没有神经保护作用。高剂量的 VEGF₁₆₅ 引起存活神经元密度下降可能与新生血管不成熟,通透性增高,BBB 破坏,血浆外渗有关。而这些步骤又是血管新生重要而且必要的第一步,但新形成的成熟血管可增加缺血区血流以利于神经发生。这给我们暗示:神经保护作用 and 血管新生在一定的条件下并非必要的和同时的,如何在临床治疗中充分协调血管和神经的相互作用是非常重要的。

3.6 其他细胞机制

3.6.1 星形胶质细胞:星形胶质细胞在脑缺血后的神经和血管的相互作用之间起着微妙的作用:①同时作为 NSC 的来源和调控 NSC 的小生境细胞^[3];②星形胶质细胞对加强 EC 紧密连接,形成 BBB 起重要作用;③神经细胞的兴奋信号的传递也是通过星形胶质细胞来调节血管紧张度^[4];④SVZ 和 SGZ 的星形胶质细胞通过足突分别与神经和血管形成突触,在神经和血管的信号传递中起中间体作用。

3.6.2 巨噬细胞和成纤维细胞网络:血管周围的基底膜沿血管膜下层呈不规则带状分布,形成许多皱褶将大量胶质细胞、NSC 卷入基底膜。而局部血管皱褶聚集大量巨噬细胞和成纤维细胞,这些细胞产生细胞因子和生长因子在基底膜侧聚集。这表明巨噬细胞和成纤维细胞网络在神经发生、胶质发生和血管新生中也发挥一定的作用^[28]。

4 展望

近年来针对神经干细胞的研究已成为神经科学的热点之一,但激活内源性神经再生的效果并不满意,如果从血管的角度去促进神经发生,可能会取得更好的临床疗效。目前针对血管生成的研究也渐成热点,但如果不考虑神经发生和神经保护作用在内,可能效果并不够理想。对神经血管再生的相互联系可能机制的进一步研究有助于深化对脑缺血后修复再生过程的统一认识。在缺血性脑血管病的临床治疗中将神经干细胞和内皮细胞、神经发生和血管生成结合起来,维持神经性小生境的稳定,促进“神经血管单元”的协调和优化是今后努力的方向。

参考文献

- [1] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis[J]. Nature Medicine, 2000, 6(3):389—395.
- [2] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2003, 4(5):399—415.
- [3] Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain[J]. Neuron, 2004, 41(5):683—686.
- [4] Park JA, Choi KS, Kim SY, et al. Coordinated interaction of the vascular and nervous systems: from molecule— to cell—based approaches[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 311(2):247—253.
- [5] Storkebaum E, Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration[J]. J Clin Invest, 2004, 113(1):14—18.
- [6] Zhang H, Vutskits L, Pepper MS, et al. VEGF is a chemoattractant for FGF—2—stimulated neural progenitors [J]. J Cell Biol, 2003, 163(6):1375—1384.
- [7] Sun YJ, Jin KL, Xie L, et al. VEGF—induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. J Clin Invest, 2003, 111(12):1843—1851.
- [8] Jin KL, Zhu YH, Sun YJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo [J]. Neurobiology, 2002, 99(18):11946—11950.
- [9] Sun FY, Guo X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor [J]. J Neurosci Res, 2005, 79(1—2):180—184.
- [10] Zheng W, Nowakowski RS, Vaccarino FM. Fibroblast growth factor 2 is required for maintaining the neural stem cell pool in the mouse brain subventricular zone [J]. Dev Neurosci, 2004, 26(2—4):181—196.
- [11] Watanabe T, Okuda Y, Nonoguchi N, et al. Postischemic intraventricular administration of FGF—2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(11):1205—1213.
- [12] Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin[J]. JAMA, 2005, 293(1):90—95.
- [13] Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, et al. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells [J]. Arch Dermatol Res, 2001, 293(6):291—295.
- [14] Costanza E, Maria BS, Alessandra P, et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs [J]. Circulation, 2002, 106(17):2257—2262.
- [15] Kim H, Li Q, Hempstead BL, et al. Paracrine and autocrine functions of brain—derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain—derived endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2004, 279(32):33538—33546.
- [16] Chen J, Zacharek A, Zhang C, et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain—derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice [J]. J Neurosci, 2005, 25(9):2366—2375.
- [17] Miller G. Nerves tell arteries to make like a tree [J]. Science, 2002, 296(5576):2121—2123.
- [18] Carmeliet P. Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases[J]. Nat Rev Genet, 2003, 4(9):710—720.
- [19] Louissaint AJ, Rao S, Leventhal C, et al. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain [J]. Neuron, 2002, 34(6):945—960.
- [20] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood—brain barrier leakage in the ischemic brain[J]. J Clin Invest, 2000, 106(7):829—838.
- [21] Oishi K, Kobayashi A, Fujii K, et al. Angiogenesis in vitro: vascular tube formation from the differentiation of neural stem cells[J]. J Pharmacol Sci, 2004, 96(2):208—218.
- [22] Akihiko T, Toshihiro S, Hidekazu T, et al. Administration of CD34⁺ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model[J]. J Clin Invest, 2004, 114(3):330—338.
- [23] Mokry J, Cizkova D, Filip S, et al. Nestin expression by newly formed human blood vessels [J]. Stem Cells Dev, 2004, 13(6):658—664.
- [24] Yamashima T, Tonchev AB, Vachkov IH, et al. Vascular adventitia generates neuronal progenitors in the monkey hippocampus after ischemia[J]. Hippocampus, 2004, 14(7):861—875.
- [25] Neuwelt EA. Mechanisms of Disease: The Blood—Brain Barrier[J]. Neurosurgery, 2004, 54(1): 131—142.
- [26] Takahashi M, Macdonald RL. Vascular aspects of neuroprotection[J]. Neurol Res, 2004, 26(8):862—869.
- [27] Manoonkitiwongsa PS, Schultz RL, McCreery DB, et al. Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(6):693—702.
- [28] Mercier F, Kitasako JT, Hatton GI, et al. Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network[J]. J Comp Neurol, 2002, 451(2):170—188.