

- [20] Sprenger H, Jacobs C, Nain M, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1992, 63: 188—195.
- [21] Weinstock C, König D, Harnischmacher R, et al. Effect of exhaustive exercise stress on the cytokine response [J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29(3): 345—354.
- [22] Peake JM, Suzuki K, Hordern M, et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage [J]. Eur J Appl Physiol, 2005, 95(5-6): 514—521.
- [23] Smith LL. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response[J]? Sports Med, 2003, 33(5): 347—364.
- [24] Davison G, Gleeson M. Influence of acute vitamin C and/or carbohydrate ingestion on hormonal, cytokine, and immune responses to prolonged exercise [J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2005, 15(5): 465—479.
- [25] Hagobian TA, Jacobs KA, Subudhi AW, et al. Cytokine responses at high altitude: effects of exercise and antioxidants at 4300 m [J]. Med Sci Sports Exerc, 2006, 38(2): 276—285.
- [26] Emil Wolsk Petersen, Kenneth Ostrowski, Tobias Ibfelt, et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280: C1570—C1575.
- [27] Shawn G. Rhind, John W. Castellani, Ingrid K. M. Brenner, et al. Intracellular monocyte and serum cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure [J]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 2001, 281: R66—R75.
- [28] Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, et al. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans [J]. J Physiol, 2000, 528:647—655.
- [29] Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, et al. Circulating monocytes are not the source of elevation in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280: 769—774.
- [30] Mark A. Febbraio, Rebecca L. Starkie, Shawn G. Rhind, et al. The cellular origin of plasma cytokine expression after acute exercise [J]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 2002, 282:1253—1257.
- [31] Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, et al. Carbohydrate attenuates the increase in plasma IL-6, but not in skeletal muscle IL-6 mRNA, during exercise in humans [J]. J Physiol (Lond), 2001, 533: 585—591.
- [32] Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Local production of IL-6 in contracting skeletal muscles can account solely for the exercise-induced increase in plasma IL-6 [J]. J Physiol (Lond), 2000, 529: 237—242.
- [33] HM Schiøtz Thorud, Wisloff U, Lunde PK, et al. Surgical manipulation, but not moderate exercise, is associated with increased cytokine mRNA expression in the rat soleus muscle [J]. Acta Physiol Scand, 2002, 175(3): 219—226.
- [34] Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, et al. The cytokine response to strenuous exercise [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76: 505—511.
- [35] Sandri M, Carraro U, Podhorska Okolov M, et al. Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise [J]. FEBS Lett, 1995, 373: 291—295.
- [36] Koichiro Hamada, Edouard Vannier, Jennifer M. Sacheck, et al. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise [J]. The FASEB Journal. Published online November 19, 2004.
- [37] Anders Dyhr Toft, Lars Bjørn Jensen, Helle Bruunsgaard, et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283: C289—C295.
- [38] Moore GE, Holbein ME, Knochel JP. Exercise-associated collapse in cyclists is unrelated to endotoxemia [J]. Med Sci Sports Exercise, 1995, 27: 1238—1242.
- [39] Peake JM, Suzuki K, Hordern M, et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage [J]. Eur J Appl Physiol, 2005, 95(5-6): 514—521.
- [40] Strassmann G, Patilkoota V, Finkelman F, et al. Evidence for the involvement of interleukin 10 in the differential deactivation of murine peritoneal macrophages by prostaglandin E2 [J]. J Exp Med, 1994, 180: 2365—2370.

· 综述 ·

脂肪组织来源的基质细胞向神经细胞分化及其在脑缺血疾病治疗中的应用进展

董 静¹ 刘 斌¹

近年来, 细胞移植治疗脑缺血疾病已成为研究热点, 多种细胞已被用于基础研究及临床治疗中。目前常用的种子细胞是骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs), 它在一定的条件下可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌母细胞和神经细胞^[1-5]。但骨髓穿刺具有创伤性, 有一定的痛苦, 且只能得到少量的细胞(大约 1 MSC/10⁵ 基质干细胞), 需经体外大量扩增才能满足临床需要, 是一个费时、昂贵、并有细胞污染和丢失风险的过程, 因此, 广泛、大量使用颇为受限。理想的自体干细胞应该符合以下条件: ①易于获得; ②获取过程中患者无不适感或仅有轻微不适感; ③不经过体外的高度培养和扩增就能产生足够量的细胞数目。最近的研究提示, 脂肪组织来源的基质细胞 (adipose tissue-derived stromal cells, ADSCs) 完全符合以上要求, 而且脂肪组织与骨髓在胚胎发育过程中均源自中胚层, Ugarte 等^[6]利用从同一人体中提取的两种细胞加以对比, 发现它们的粘附基质细胞、生长动力学、细胞衰减、多向分化能力及基因转导能力类似, ADSCs

有可能替代 BMSCs, 成为新的组织工程的种子细胞来源。本文就 ADSCs 的发现、取材来源、分离培养、生物学特性、神经细胞方向分化潜能及其在脑缺血疾病治疗中应用方面的研究做一综述。

1 ADSCs 细胞的发现

2001 年, 美国的 Zuk 等^[7]和日本的 Mizuno 等以外科切除或吸脂方式获得的人或大鼠脂肪组织为研究对象, 按照 Katz 等^[8]的干细胞分离方法, 消化离心等简单处理脂肪组织后获得一个显微镜下呈成纤维细胞形态的细胞群, 体外培养过程中发现该细胞群具有稳定的倍增效应和低衰老性, 且能够向多种细胞类型分化, 与干细胞所特有的多向分化潜能及自我

1 华北煤炭医学院附属医院神经内科, 河北省唐山市, 063000

作者简介: 董静, 女, 硕士研究生

收稿日期: 2007-01-30

复制能力等基本特征一致, 命名为脂肪组织来源的基质细胞。平均每 300ml 脂肪组织可获得 $(2-6) \times 10^8$ 个细胞。在传代培养中, 平均倍增时间为 60h, 并且保持稳定的倍增率直至 13—15 代, 其中衰老和死亡细胞的所占比例也很少, 这表明 ADSCs 体外扩增能力很强, 传代培养易于获得大量有分化能力的细胞^[7,9-10]。

2 ADSCs 的取材来源

目前, 脂肪细胞的取材来源主要有: ①人进行吸脂术时脂肪抽提物或外科手术时切取的脂肪组织; ②动物腹股沟皮下脂肪或内脏脂肪(如: 肠、肾、卵巢及睾丸等部位脂肪)^[7,11-12]。脂肪细胞的取材主要有吸脂和手术两种方法^[13]。研究发现, 通过吸脂法获得的脂肪细胞更脆弱, 这可能是因为取材过程中负压对细胞有损伤。有时, 用这种方法获得的脂肪细胞存活不过 2d。在手术法取材中, 取得的组织块更大, 而且取得的细胞可存活数日以上, 大部分的研究都是使用这种方法获取细胞。如果用鼠作为细胞来源, 取材以附睾处脂肪组织为佳, 因为此处的脂肪组织不会与其他组织粘连。

3 ADSCs 的分离培养方法

目前, 体外分离培养 ADSCs 的方法主要为酶消化法, 选用的酶主要有两种: 胶原酶和胰蛋白酶。胰蛋白酶消化法虽然成本较低, 但胰酶易穿透细胞, 严重损伤细胞的超微结构。而且胰蛋白酶对结缔组织的消化作用较弱, 需要进行反复多次消化, 因而会进一步加重对细胞的损伤, 消化效果欠佳。胶原酶消化法所采用的 I 型胶原酶对胶原的消化作用很强, 且仅对细胞间质有消化作用, 对其他细胞的影响不大, 较好地保存了细胞结构, 而且不需要反复消化, 也简化了实验步骤。但不同研究小组所用胶原酶类型(混合型、I 型、II 型)、浓度(0.075%—0.2%)及消化时间(30min—2.5h)有所不同^[7,14-16]。通过胶原酶消化脂肪组织得到的多能性干细胞, 其实是混合细胞群, 可混有内皮细胞和平滑肌细胞等, 但这些细胞的量少。随着细胞换液和传代, 这些混杂的非间质干细胞类型细胞将消失, 传代到第 3 代的已经基本没有杂质细胞^[17]。

4 ADSCs 的生物学特性

4.1 形态及细胞周期

ADSCs 呈梭形生长, 胞浆和核仁丰富, 呈平行排列或漩涡样生长。细胞周期显示, G_0/G_1 期的细胞占 69%, S 期的细胞占 24%, G_2/M 期的细胞占 8%^[14]。

4.2 免疫表型

目前应用流式细胞技术, 免疫细胞化学技术已经成功地鉴定出分离的未分化的 ADSCs 的表面标记物。其中阳性表达物有: CD9, CD10, CD13, CD29, CD34, CD44, CD49d, CD54, CD55, CD59, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166, α -平滑肌肌动蛋白, I 型胶原, III 型胶原, HLA-ABC, 骨桥蛋白, 波形蛋白; 阴性表达物有: CD11, CD14, CD16, CD18, CD31, CD45, CD50, CD56, CD62, CD104, CD133, FV III 相关抗原, HLA-DR, Stro-1。其中 CD105 是干细胞或祖细胞的表面标志; CD44 与干细胞的粘附、增殖、迁移

有关。上述细胞表型和骨髓来源的 MSCs 基本相同^[7,14,18-19]。ADSCs 具有弱免疫原性的特点, 提示可以利用 ADSCs 进行同种异体移植。

5 ADSCs 的向神经细胞分化

以往认为神经细胞属于终末分化细胞, 神经系统损伤后无法通过神经细胞的再生而得以恢复。干细胞的发现使人们对神经再生有了新的认识。近年来许多实验表明在适当的条件下, ADSCs 能向神经细胞分化。Safford^[20]于 2002 年报道了人和鼠脂肪来源的 MSCs 用氯化钾、丙戊酸、丁羟茴醚、氯化考的松和胰岛素等诱导后, 产生类神经元样的细胞, 其中鼠脂肪来源的 MSCs 24h 后用免疫组化方法检验, GFAP、nestin、NeuN 均为阳性, 人脂肪来源的 MSCs 诱导 24h 后高水平表达 IF-M、NeuN、nestin。Western blot 检测蛋白表达也得出了相同的结果。Zuk 等^[19]和 Ashjian 等^[21]则通过研究发现 ADSCs 细胞在用异丁基甲基黄嘌呤(IBMx)、吡啶美辛和胰岛素诱导 2 周后, 大约 20%—25% 的 ADSCs 细胞分化形成具有典型神经细胞形态特征的细胞; 同时伴随着 NSE、波形蛋白和神经生长因子受体 trk-A 表达增加。但是, 诱导后的 ADSCs 细胞并没有表达成熟神经元标记 MAP2 或成熟星形细胞标记 GFAP, 而且向神经元方向诱导的 ADSCs 细胞出现了一个延迟的整流器即 K^+ 电流(一种早期发育的离子通道), 同时伴有形态学的改变和神经元特异性标记表达的增加。而且, 采用不同的诱导方式, ADSCs 在体外分化为神经细胞的比例各不相同^[17,20], 且分化后的细胞存活时间长短不一, 因此, 如何提高体外分化的神经元的比例, 得到高阳性分化率的神经元用于细胞移植, 以及提高分化后的神经元体外存活时间, 是近年来研究的一个热点问题。杨立业等^[22-23]、郑汉巧等^[24]也报道了在低浓度血清存在的条件下 ADSCs 可向神经细胞分化, 并在体表达 nestin、波形蛋白(vimentin)和神经元特异性烯醇化酶(NSE), 表明 ADSCs 经诱导分化可以表达神经细胞的表型, 并同时还将诱导所得的细胞移植到正常动物进行观察。2004 年 Safford 等^[25]进一步研究, 发现鼠 ADSCs 在体外经试剂鸡尾酒式的诱导, 可表达神经元/神经胶质细胞的蛋白表型, 包括 nestin、GFAP、NeuN、S-100 蛋白、微管相关蛋白 2 (MAP2)、tau 蛋白和 β -微管蛋白(β -tubulin)等, 并表达神经递质类物质 GABA 及 NR-1、NR-2 亚单位的谷氨酸受体以及生长相关蛋白 43(GAP-43), 突触蛋白 1 和电压门控的钙离子通道。深入研究尚发现, 与 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)对神经细胞的作用相似, 诱导的鼠 ADSCs 在 NMDA 作用后, 其存活细胞减少。Safford 等还研究发现应用表皮生长因子(EGF)和成纤维细胞生长因子(bFGF)更易诱导 ADSCs 向神经细胞的分化; 并且可致细胞骨架重新排列, 使其具有与神经细胞更相似的核及细胞形态。吴孟海等^[26]研究发现人 ADSCs 向神经细胞分化, 且分化后的神经细胞具有合成神经递质 DA、Ach 和 GABA 的功能。上述研究结果说明 ADSCs 细胞具有跨胚层向神经细胞分化的能力, 此即横向分化^[27]。横向分化的发现打破了干细胞只能来源于胚胎或受精卵细胞的限制。

6 ADSCs 在脑缺血性疾病方面的应用

目前推测神经系统功能恢复过程不是单一的组织修复过程,而是一系列事件交织在一起的,如血管发生、神经发生、突触发生、边缘区瘢痕减少、细胞凋亡减少,如果不是协同作用方式促进功能恢复,就是成对出现促其发生。在骨髓基质细胞研究的基础上^[20]有人尝试应用 ADSCs 进行神经功能恢复治疗研究,其在脑缺血性疾病方面的应用和可能的作用机制如下。

6.1 ADSCs 可激活细胞的自我修复

正常情况下中枢神经系统内有多余的神经元存在,脑缺血时,ADSCs 可以激活这部分神经元而促进神经功能恢复。

6.2 移植细胞能在宿主内存活、迁移,并向神经元样细胞分化

Kang 等^[17]将人 ADSCs 以 LacZ 腺病毒标记注射到大鼠脑室,治疗大鼠大脑中动脉梗死(MCAO)的脑缺血模型,显示 ADSCs 可广泛迁移到脑的不同部分,这些细胞可改变为神经细胞的形态并分别表达 MAP2 和 GFAP,同时可改善神经功能缺失,尤其是应用 BDNF 诱导的 ADSCs 能更显著改善大脑中动脉梗死引起的运动功能缺失。实验结果还发现,ADSCs 分化替代了损伤缺失的神经细胞。他们还应用人 ADSCs 与小鼠脑室下区来源 NSCs 联合培养,发现 NSCs 增殖减少,但明显向神经细胞诱导分化;培养 7d 时与 ADSCs 未联合培养的 NSCs 相比较,神经分化更明显,结果显示 ADSCs 与 NSCs 直接物理接触更有利于前者向神经细胞的诱导分化。以上脑内移植研究表明,ADSCs 可以在脑内移行,与宿主脑组织的相容性好,局部无明显移植细胞和胶质细胞瘤性增生,因此利用这种载体细胞移植时注射位点可以适当减少,利用细胞自身移行的特点使其分布的范围适当扩大。这种细胞在脑内移行的原因尚不明确,可能是由于这种细胞的可塑性强,具有干细胞的特点,脑内的微环境提供的信号指引细胞移行和分化。

6.3 能减少细胞凋亡

周进等^[29]经侧脑室立体定向移植 ADSCs 给大鼠局灶性脑缺血再灌注模型,发现梗死周边区细胞凋亡数明显低于对照组,移植 2 周后神经功能明显好转,说明移植 ADSCs 可以通过减少神经元凋亡治疗脑缺血损伤。

6.4 能诱导缺血边缘带的血管发生

Rehman 等^[30]提出 ADSCs 可以分泌 VEGF、肝细胞生长因子、转化生长因子等促进血管新生和抗凋亡因子,将 ADSCs 注射到缺血部位后采用旁分泌的方式促进血管新生以及保护缺氧细胞抗凋亡。并且 ADSCs 可能与内皮细胞具有共同的前体细胞,分化为类血管内皮细胞后而促进缺血组织类血管结构中新生血管的形成^[31],由此推测,这也可能是 ADSCs 能改善神经功能的重要原因。

6.5 能产生神经营养因子,促进神经功能恢复

周进等^[29]通过建立大鼠局灶性脑缺血再灌注模型,3d 后,经侧脑室立体定向移植 ADSCs,植入的 ADSCs 能在缺血介导的趋化性因子促进下向病灶迁移并存活,与骨髓基质细胞移植治疗脑缺血损伤相似^[32]。可通过分泌 BDNF 等神经营养因子减少了梗死周边区细胞凋亡,并影响了脑损伤后神经干细胞的激活、增殖、分化和移行^[33],改善了脑缺血后大鼠

的神经行为功能。

6.6 能作为外源性目的基因治疗的载体

杨立业等^[34]采用腺病毒载体 Ad5βgal 介导法将 LacZ 转入培养大鼠脂肪组织源性基质细胞,Hoechst33258 标记细胞,立体定向移植到大鼠的纹状体,1—2 个月后观察到脂肪组织源性基质细胞能够在体内和体外稳定表达 LacZ 基因,细胞可以在脑内移行,移植细胞没有过度增生和肿瘤形成,对宿主脑组织无破坏。脂肪组织源性基质细胞可以稳定表达外源基因,且细胞与宿主脑组织的相容性好,是中枢神经系统基因治疗的良好载体。

总之,ADSCs 治疗脑缺血其目的是替代、修复或加强受损的神经组织或器官的生物学功能。主要是通过激活内源性 NSC 使其增殖、分化并成熟,进行自我修复;或通过体外扩增、在多种因子的诱导下分化为神经细胞后再移植,以替代丢失、缺损的神经细胞;或通过移植后产生的一系列生长因子(如 BDNF、NGF、VEGF)起到神经保护或促进血管发生的作用。

7 展望

ADSCs 向神经细胞方向分化的潜力及移植后对脑缺血动物的功能改善作用已逐渐得到人们的认可,它为人类的神经系统疾病尤其是脑缺血性疾病的治疗提供了一条新的途径。尽管近年来有关 ADSCs 的分离、培养和神经分化潜能及脑缺血性疾病应用方面的研究很多,并取得了较大的进展,但实际的 ADSCs 临床应用还存在一些问题有待解决:①筛选出 ADSCs 特异的细胞表面标志分子;②如何提高 ADSCs 在体内的成活率和向神经细胞定向分化的能力,为 ADSCs 移植最终应用于临床提供理论基础;③筛选 ADSCs 移植的最佳途径及移植时机;④ADSCs 移植后改善宿主缺血性脑损伤功能的机制不明确;移植的细胞如何穿过血-脑脊液屏障到达损伤区域,如何与宿主细胞整合,分化来的神经细胞能否同其他神经细胞建立联系、重建神经环路等仍有待进一步研究。随着分子生物学和细胞生物学的迅速发展,ADSCs 的研究也会更加深入,它将在人类神经系统疾病尤其是脑缺血性疾病的治疗方面具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Ferrari G, Gusella-DeAngelis G, Coletta M, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic precursors[J]. Science, 1998, 279(5356):1528—1530.
- [2] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. Science, 1999, 284(5411):143—147.
- [3] Mezey E, Chandross KJ, Harta G, et al. Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow[J]. Science, 2000, 290(5497):1779—1782.
- [4] Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice [J]. Science, 2000, 290(5497):1775—1779.
- [5] 刘斌,吴孟海,张强,等.神经节苷脂诱导人脂肪组织来源的基质细胞向神经细胞的分化[J].中国临床康复,2006,10(29):7—9.
- [6] De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow[J]. Cells Tissues Organs, 2003, 174(3):101—109.
- [7] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue :implications for cell-based therapies[J].

- Tissue Eng,2001,7(2):211—228.
- [8] Katz AJ, Liull R, Hedrick MH, et al. Emerging approaches to the tissue engineering of fat [J]. Clin Plast Surg, 1999, 26 (4): 587—596.
- [9] Huang JI, Beanes SR, Zhu M, et al. Rat extramedullary adipose tissue as a source of osteochondrogenic progenitor cells[J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 109(3): 1033—1041.
- [10] Halvorsen YD, Franklin D, Bond AL, et al. Extracellular matrix mineralization and osteoblast gene expression by human adipose tissue-derived stromal cells[J]. Tissue Eng, 2001, 7(6): 729—741.
- [11] Tholpady SS, Katz AJ, Ogle RC. Mesenchymal stem cells from rat visceral fat exhibit multipotential differentiation in vitro [J]. Anatomical Record Part A, 2003, 272(1): 398—402.
- [12] Wickham MQ, Erickson GR, Gimble JM, et al. Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003, (412): 196—212.
- [13] 张新合, 郭东来, 高建华. 取材方法对脂肪细胞损伤程度的人体观察[J]. 中华整形外科杂志, 2001, 17(5): 290—291.
- [14] Gronthos S, Franklin DM, Lelley HA, et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells[J]. J Cell Physiol, 2001, 189(1): 54—63.
- [15] Cousin B, Andre M, Arnaud E, et al. Reconstitution of lethally irradiated mice by cells isolated from adipose tissue [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 301(4): 1016—1022.
- [16] Rangappa S, Chen F, Lee EH, et al. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(3): 775—779.
- [17] Kang SK, Lee DH, Bae YC, et al. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. Experimental Neurology, 2003, 183(2): 355—366.
- [18] De Ugarte DA, Alfonso Z, Zuk PA, et al. Differential expression of stem cell mobilization-associated molecules on multi-lineage cells from adipose tissue and bone marrow[J]. Immunol Lett, 2003, 89(2-3): 267—270.
- [19] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells [J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(12): 4279—4295.
- [20] Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 294(2): 371—379.
- [21] Ashjian PH, Elbarbary AS, Edmonds B, et al. In vitro differentiation of human processed lipoaspirate cells into early neural progenitors. Plast [J]. Reconstr Surg, 2003; 111(6): 1922—1931.
- [22] Yang LY, Liu XM, Sun B, et al. Adipose tissue-derived stromal cells express neuronal phenotypes [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(3): 425—429.
- [23] 杨立业, 刘相名, 孙兵, 等. 脂肪组织源性基质细胞表达神经元表型的实验研究[J]. 中华神经医学杂志, 2002, 1(1): 45—48.
- [24] 郑汉巧, 欧阳静萍, 余峰, 等. 脂肪组织干细胞分化为神经元样细胞研究[J]. 武汉大学学报(医学版), 2003, 24(4): 305—306.
- [25] Safford KM, Safford SD, Gimble JM, et al. Characterization of neuronal/glial differentiation of murine adipose-derived adult stromal cells[J]. Exp Neurol, 2004, 187(2): 319—328.
- [26] 吴孟海, 刘斌. 神经节苷脂对脂肪间充质干细胞向神经元样细胞分化的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(12): 1259—1261.
- [27] Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(25): 14482—14486.
- [28] 戴宜武, 徐如祥, 赵春平, 等. 骨髓基质细胞源神经干细胞自体移植治疗脑干损伤初步观察[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2(1): 57—60.
- [29] 周进, 田国萍, 朱春艳, 等. 脂肪组织源性基质细胞经侧脑室立体定向移植治疗大鼠局灶性脑缺血实验研究[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(7): 649—652.
- [30] Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells [J]. Circulation, 2004, 109(10): 1292—1298.
- [31] Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives [J]. Circulation, 2004, 109(5): 656—663.
- [32] Fredduzzi S, Mariucci G, Tantucci M, et al. Nitro-aspirin (NCX4016) reduces brain damage induced by focal cerebral ischemia in the rat [J]. Neurosci Lett, 2001, 302 (2-3): 121.
- [33] Wang Y, Sheen VL, Macklis JD. Cortical interneurons upregulate neurotrophins in vivo in response to targeted apoptotic degeneration of neighboring pyramidal neurons [J]. J Exp Neurol, 1998, 154(2): 389—402.
- [34] 杨立业, 郑佳坤, 惠国桢, 等. 脂肪组织的干细胞作为神经系统基因治疗载体的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2004, 35(4): 463—465.

· 综述 ·

“运动再学习”疗法在脑卒中康复治疗中的应用

陈兆聪^{1,2} 黄真^{1,3}

“运动再学习”疗法治疗脑卒中患者主要以中枢神经损伤后的功能重组为理论基础,并且认为实现功能重组需要反复练习功能性的活动,把中枢神经损伤后的运动功能恢复视为一种再学习的过程。“运动再学习”把神经生理、运动科学、生物力学和行为科学有机地结合起来,按照运动技能习得的过程对患者进行再教育,以恢复其运动功能^[1]。

为了最大限度地发挥“运动再学习”的优势,需要让患者进行足够的重复性活动,使重组中的大脑皮质通过深刻的体验来学习和储存正确的运动模式。因此,有必要强调患者在治疗室,尤其在病房内进行功能活动的反复练习。另外,教导

患者练习的活动应具有一定的任务导向性,即与实际生活中的功能相关的活动,而在训练中依据患者的兴趣设置一定的目标则是其中的一种手段。

1 反复练习

1 北京大学第一医院物理医学与康复科, 100034

2 中山大学康复治疗专业 03 级实习生

3 通讯作者: 黄真(北京大学第一医院物理医学与康复科, 100034)

作者简介: 陈兆聪, 男

收稿日期: 2007-05-22