

中枢神经损伤研究进展

尹小磊^{1,2}, 袁容娣², 叶剑²

基金项目: 中国国家自然科学基金资助项目(No. 31070968)

作者单位:¹(100017)中国北京市, 中国人民解放军第305医院眼科;²(400042)中国重庆市, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所眼科

作者简介: 尹小磊, 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 白内障、视神经疾病。

通讯作者: 叶剑, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障、视神经疾病. yejian1979@163.com; 尹小磊. yinxiaolei971221@163.com

收稿日期: 2010-10-28 修回日期: 2010-11-05

Research progress of central nervous system injury

Xiao-Lei Yin^{1,2}, Rong-Di Yuan², Jian Ye²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 31070968)

¹Department of Ophthalmology, Beijing 305 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100017, China; ²Department of Ophthalmology, Chongqing Daping Hospital, Institute of Eye Surgery, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Jian Ye. Department of Ophthalmology, Chongqing Daping Hospital, Institute of Eye Surgery, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. yejian1979@163.com; Xiao-Lei Yin. yinxiaolei971221@163.com

Received: 2010-10-28 Accepted: 2010-11-05

Abstract

• It has long been focused on repair of central nervous system after injury in area of biomedicine. However, most of these studies are in limited research institutions. In this review, we summarize recent progress of these institutions

• KEYWORDS: central nervous system; injury; research institution; progress

Yin XL, Yuan RD, Ye J. Research progress of central nervous system injury. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(12):2308-2312

摘要

中枢神经损伤修复研究一直是生物医学研究的热点, 在一些研究机构相对比较集中, 且这些机构的绝大多数一直处于该领域国际研究的前沿。为了更好地了解目前的研究动态, 我们对近年来这些机构研究或关注的方向进行了简要总结。

关键词: 中枢神经系统; 损伤; 研究机构; 研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.12.026

尹小磊, 袁容娣, 叶剑. 中枢神经损伤研究进展. 国际眼科杂志 2010;10(12):2308-2312

0 引言

中枢神经损伤后的修复研究, 最早可追溯到十九世纪末^[1]。一百多年来, 该领域一直是生物医学研究的热点, 但直到目前尚无重大突破。2000年, 美国、英国、瑞士三个实验室同时鉴定出了同一种神经生长抑制因子^[2], 在当时的中枢神经损伤修复研究领域引起了极大的轰动, 并认为已经找到了损伤修复的突破点。然而直到今天, 中枢神经损伤的修复仍未见重大突破。实际上中枢神经损伤后微环境的情况非常复杂^[3], 损伤后的修复并非由某单一因素所决定, 而是多因素多机制的复杂过程。国内外多个机构一直致力于该领域的研究, 我们拟对其中一些较突出的机构近年来的工作作一简要综述。

1 美国

1.1 加利福尼亚大学 加利福尼亚大学(University of California)神经科学部(Department of Neurosciences)近年来的研究主要关注于干细胞移植、生长因子治疗及轴突生长抑制因子。他们将干细胞分为胚胎干细胞(embryonic stem cells)、体细胞(adult/somatic stem cells)、神经干细胞(neural stem cells)、骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells)四类进行回顾^[4], 将体内干细胞移植治疗作用归纳为3种: (1)神经元置换, 补充缺损; (2)神经保护, 提供神经营养因子; (3)为基因治疗提供载体。结合自己的研究结果, 他们对生长因子的联合治疗作用也进行了讨论^[5], 使用含有可分泌大量神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)、睫状神经细胞营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、胶质细胞神经细胞营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)的Schwann细胞的周围神经移植块可促进轴突的生长。在对生长抑制因子的研究中, 他们除了对目前报道较多的Nogo, MAG, OMgp通过NgR/p75/LINGO-1—RhoA/ROCK途径抑制轴突生长进行了讨论外^[6], 还提出在损伤脊髓中大量存在的血管蛋白——纤维蛋白原(fibrinogen)也是一种轴突生长抑制因子^[7]。除此以外, 他们还总结了脊髓轴突再生抑制作用研究所使用的基因改变小鼠模型^[8]。

1.2 耶鲁大学医学院 耶鲁大学医学院(Yale University School of Medicine)作为2000年同时报道轴突生长抑制因子Nogo的三家机构之一^[2], 该院一直对Nogo进行研究。除了肯定Nogo的Nogo-66结构域通过NgR信号途径发挥作用外^[9], 对目前尚无定论的Nogo氨基末端信号途径, 他们认为极有可能是通过整合素家族蛋白来发挥轴突生长抑制作用的^[10]。除了关注髓磷脂生长抑制因子, 他们结合其他研究对星形胶质细胞抑制因子——硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulphate proteoglycans, CSPG)进行了总结^[11]。发挥抑制作用的CSPG有四种: Neurocan, Versican, Phosphacan及NG2, 而使用软骨素酶ABC(chondroitinase ABC, ChABC)消化CSPG可使损伤后的中枢神经轴突再

生增强^[11, 12]。

1.3 迈阿密大学医学院 迈阿密大学医学院(University of Miami School of Medicine)通过细胞清除实验证实,小神经胶质细胞的聚集对损伤中枢神经轴突再生的发生是非常关键的^[13]。而对损伤修复中使用的干细胞,他们主要关注的是骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)^[14]。在再生机制的研究中,该学院发现在损伤外周神经中,BMSCs可发挥促进轴突生长的丝氨酸蛋白酶组织型纤维蛋白溶酶原激活剂,而对损伤的中枢神经并不能起相似的作用^[15]。对水蛭中枢神经的再生信号研究发现,通过小胶质细胞抑制一氧化氮对可溶性鸟苷酸环化酶活化,会减少损伤区细胞的聚集,从而影响损伤后的修复^[16]。

1.4 纽约州立大学 由于非洲蟾蜍(xenopus)表达几乎目前所有已知哺乳动物中枢神经轴突再生的抑制因子,故此动物模型一直是纽约州立大学(State University of New York)生物科学系研究所采用的模型^[17]。最近,他们刚刚利用该模型对视神经横断后的视网膜神经节细胞(retinal ganglial cells, RGC)的RNA池(RNA pool)进行研究,并发现转录后神经微丝表达的控制对调节损伤神经元细胞骨架的构成影响非常显著,说明调节转录后细胞骨架相关基因表达的因子和CNS轴突再生过程中的转录因子发挥同样重要的作用^[18]。轴突生长抑制因子CSPG-NG2也是该校生物科学系关注的焦点^[19, 20],他们主要通过抗体阻断该因子的作用,在一定程度上促进了脊髓神经元轴突的再生^[20]。

2 日本

2.1 千叶大学 千叶大学(Chiba University)神经生物研究所主要关注的是抑制轴突生长的RhoA/ROCK信号途径^[21],他们发现排斥性导向分子(repulsive guidance molecule, RGM)也通过激活RhoA/ROCK信号途径抑制轴突的再生^[22]。而对目前尚无定论的CSPG抑制轴突生长的信号途径,他们的研究表明可能是通过激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的MAPK信号途径发挥作用^[23]。最近,该所还观察到可调节胚胎发育和器官发生的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)BMP-2/4在损伤脊髓周围的少突神经胶质细胞和星形胶质细胞内表达增高,且使用该蛋白的阻断剂可显著增加损伤脊髓轴突的再生,由此提出该蛋白也是CNS轴突再生的抑制因子^[24]。

2.2 庆应大学医学部 如何诱导损伤CNS自身修复是庆应大学医学部(Keio University School of Medicine)研究的焦点,他们认为内源性神经干细胞的调控是可能的途径之一^[25, 26]。而将肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)基因转入损伤脊髓,则可通过促进神经元和少突神经胶质细胞存活、血管发生及轴突再生等多个方面增强损伤CNS自身修复^[27]。除此之外,他们对信号素3A(semaphorin3A, Sema3A)也进行了研究,并认为Sema3A对脊髓损伤后轴突再生以及其他再生反应的抑制作用也是关键蛋白之一^[28]。由于星形胶质细胞在脊髓损伤后的14d内都持续发生炎症反应,收缩损伤区域,故他们对星形胶质细胞内参与多种生物活动过程包括炎症反应在内的信号传导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)进行了研究,发现Stat3是脊髓损伤修复过程中活化星形胶质细胞的关键调节因子^[29]。

3 英国

剑桥大学脑修复中心(Cambridge University Centre for

Brain Repair)致力于干细胞移植^[30]、以CSPG为主的轴突生长抑制因子^[31-33]等的研究。他们的研究发现,中枢神经损伤后移植的干细胞在分化和成熟过程中要受到如BMP等复杂微环境信号的作用,因此在设计干细胞移植治疗时,要考虑微环境信号因素的调控^[34]。而单纯脊髓神经祖细胞(spinal cord neural progenitor cells, SCNPs)的移植,虽然能在损伤位点较好的存活,但对轴突的再生几乎没有帮助,可能需联合其他治疗方法才能获得最佳的祖细胞移植治疗效果^[35]。对轴突生长抑制因子CSPG,该中心主要在研究通过ChABC和抗体来去除其作用^[36-38],从而促进局部的塑性和轴突的再生。他们还发现,肌昔的使用在1mo内有助于大脑损伤后功能的恢复^[39]。此外,该中心对少突神经胶质细胞祖细胞在CNS损伤后所发挥的保护作用也比较关注^[38, 40, 41]。

4 加拿大

4.1 英属哥伦比亚大学 嗅鞘细胞^[42-44]、促进生长相关因子在英属哥伦比亚大学(University of British Columbia)的研究比较集中^[45-47]。通过观察取材于转基因小鼠的可表达绿色荧光蛋白的嗅鞘细胞的移植后情况,他们发现中央区的嗅球来源的嗅鞘细胞(olfactory bulb-derived ensheathing cell, OB-OECs)和周围区域的黏膜固有层来源的嗅鞘细胞(lamina propria-derived olfactory ensheathing cells, LP-OECs)移植到损伤的脊髓后,再生反应不同。LPOECs会使损伤的区域缩小,主要促进酪氨酸羟化酶和神经微丝染色阳性的轴突再生,而OB-OECs可增加损伤的区域,主要促进P物质(substance P)染色阳性的轴突再生,说明两种来源的嗅鞘细胞移植后的生物特性不同^[44]。而嗅鞘细胞内含有的一种富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic rich in cysteine, SPARC)则是该细胞处于活化状态所必须的^[43]。另外,他们对信号素受体plexin的表达^[47],促进生长相关因子NT-3, BDNF及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)对损伤CNS的促进作用也有一定的研究^[45, 46],并观察了不同剂量ROCK抑制剂Y27632对损伤脊髓的治疗效果——高剂量有益于再生,而低剂量有害^[48]。

4.2 蒙特利尔神经病学研究所 蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute)主要研究再生抑制信号。他们的研究表明,细胞质磷蛋白CRMP4b(collapsin-response mediator protein 4b)可能介导了髓磷脂抑制因子(myelin-associated inhibitors, MAIs)和CSPG与RhoA之间的作用,抑制轴突的再生^[49]。而通过先后激活LIM(Lin-11, Isl-1, Mec-3三种基因转录产物)激酶和丝切蛋白磷酸酶(slingshot, SSH)使丝切蛋白(cofilin)的磷酸化,是MAIs发挥神经元抑制作用的关键^[50]。但MAIs的轴突生长抑制作用最终是通过rho-ROCK-肌球蛋白轻链II级联信号发挥的^[51]。他们的研究还证实神经生长因子-1(netrin-1)也是MAIs的一种,在脊髓损伤后抑制轴突的再生^[52]。

5 澳大利亚

5.1 塔斯马尼亚大学 塔斯马尼亚大学(University of Tasmania)的神经修复研究小组(NeuroRepair Group)对金属硫蛋白(metallothionein, MT)比较关注^[53, 54]。MT主要表达于星形胶质细胞,在神经元内也有少量的表达,在人体内主要分为两大类MT-I/MT-II和MT-III。他们的研究表明,位于细胞核内的MT-I/MT-II能调控NG2胶质细胞内基因的表达,这个过程可能是通过控制锌和依赖锌的转录因子的利用实现的。CNS损伤后会有显著的MT-I/

MT-II 的上调,而这种变化有助于增强轴突的再生^[55]。他们对损伤后的轴突也做了研究,并发现其中的一些特征与最初轴突发育时是完全不同的,这些特征可能解释了成年哺乳动物 CNS 再生受限的原因。与发育的生长锥相比,这些特征包括再生轴突的顶端稍小、线状伪足的范围窄、轴突的停顿明显减少,使形成分支和寻找路径的时间受限,且对生长因子 BDNF 和 GDNF 反应也较差^[56]。在对嗅鞘细胞的回顾中他们提出,嗅鞘细胞也具有免疫功能,并参与神经炎症反应的调控^[57]。

5.2 西澳大利亚大学 近年来西澳大利亚大学(University of Western Australia)的解剖与人类生物学院(School of Anatomy and Human Biology)的研究主要集中于移植研究和基因治疗。他们的研究证实,眼内注射转染 CNTF 的腺病毒载体、增加眼内 cAMP 的浓度、含有可表达 CNTF 基因 Schwann 细胞的周围神经移植对视神经横断的 RGC 有保护或促进轴突再生的作用^[58]。他们还发现,含有不同基因修饰的不同细胞的周围神经移植对横断视神经移植治疗效果不同。含有可表达 CNTF 基因 Schwann 细胞的移植可支持 RGC 的存活,而含有可表达 BDNF 和 GDNF Schwann 细胞的移植几乎没有支持 RGC 存活的作用和促进轴突再生的作用,含有可表达 CNTF 基因成纤维细胞(fibroblasts, FBs)的周围神经移植效果也不如同时含有可表达 CNTF 的 Schwann 细胞和 FBs 的移植效果好,但仅含有可表达 CNTF 基因 Schwann 细胞的移植效果最好^[59]。而对基因转染的病毒载体,他们的研究似乎表明重组腺相关病毒载体比较优越^[60]。他们还发现,单纯成熟嗅鞘神经胶质移植比 Schwann 细胞更有利于横断轴突的再生^[61]。

6 瑞士

苏黎士大学脑研究所(Brain Research Institute, University of Zürich)同样作为 2000 年同时报道轴突生长抑制因子 Nogo 的三家机构之一^[2],该研究所近 3a 来的报道全部围绕 Nogo 展开,但他们已经从早期的机制研究逐渐向损伤后功能恢复的研究转变。通过基因敲除小鼠,他们进一步证实 Nogo 是成年哺乳动物脊髓损伤后轴突再生重要的抑制因子之一^[62]。通过使用 Nogo-A 抗体,他们也验证了 Nogo-A 作用的阻断有助于功能的恢复^[63, 64]。除此之外, Nogo-A 阻断后还可以增强再生和轴突的发生,以及结构重排和塑性^[65]。

7 以色列

魏茨曼科学院(Weizmann Institute of Science)对脊髓损伤与免疫系统的联系比较感兴趣。他们发现免疫细胞对损伤后 CNS 的修复有促进作用,由 T 细胞分泌的细胞因子可激活小胶质细胞,从而产生保护神经元的作用以及诱导成年哺乳动物体内神经干细胞/祖细胞(adult neural stem/progenitor cells, aNPCs)向神经元和少突神经胶质细胞的分化^[66]。使用 T 细胞疫苗接种联合 aNPCs 移植对脊髓损伤后功能的恢复有非常显著的作用^[67]。他们认为脊髓损伤后的免疫治疗方法可分为 3 种:局部注射活化的巨噬细胞、使用特异针对 CNS 抗原的树突状细胞及 T 细胞疫苗。当然,这些方法的使用还要取决于损伤的程度、位点、治疗最佳时间等因素^[68]。他们还发现 CSPG 的降解产物可通过刺激小胶质细胞而促进损伤 CNS 的修复^[69]。

8 小结

通过查阅大量相关文献,我们发现目前中枢神经损伤修复的研究主要集中在两个方面,包括细胞移植(联合)

治疗和抑制/生长信号蛋白的研究(机制研究)。除了瑞士苏黎士大学脑研究所近年来的报道几乎全部围绕 Nogo 展开外,其余机构的研究大都涉及多个方面。而在德国,虽然关于该领域研究的报道非常多,但因研究机构比较分散,并未在某一机构比较集中,因此在本文中未将其列入讨论范围。国内虽然关于该领域的研究报道也比较多,但同样存在这个问题,本文也未进行讨论。正如在引言中所提到的那样,损伤后的修复是多因素多机制的复杂过程,但是随着该领域研究的进一步深入,越来越多未知因素的揭示,中枢神经损伤后的修复具有光明的前景。

参考文献

- 1 Benowitz LI, Yin Y. Combinatorial treatments for promoting axon regeneration in the CNS: strategies for overcoming inhibitory signals and activating neurons' intrinsic growth state. *Dev Neurobiol* 2007; 67(9): 1148-1165
- 2 叶剑,王正国,朱佩芳. Nogo-A mRNA 在大鼠神经组织中的表达和定位. *中华医学杂志* 2002; 82(7):498-500
- 3 Hou ST, Jiang SX, Smith RA. Permissive and repulsive cues and signalling pathways of axonal outgrowth and regeneration. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 267:125-181
- 4 Yu D, Silva GA. Stem cell sources and therapeutic approaches for central nervous system and neural retinal disorders. *Neurosurg Focus* 2008; 24(3-4):E11
- 5 Lu P, Tuszynski MH. Growth factors and combinatorial therapies for CNS regeneration. *Exp Neurol* 2008; 209(2):313-320
- 6 Xie F, Zheng B. White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *Exp Neurol* 2008; 209(2):302-312
- 7 Schachtrup C, Lu P, Jones LL, et al. Fibrinogen inhibits neurite outgrowth via beta 3 integrin-mediated phosphorylation of the EGF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(28):11814-11819
- 8 Zheng B, Lee JK, Xie F. Genetic mouse models for studying inhibitors of spinal axon regeneration. *Trends Neurosci* 2006; 29(11):640-646
- 9 Cafferty WB, Strittmatter SM. The Nogo-Nogo receptor pathway limits a spectrum of adult CNS axonal growth. *J Neurosci* 2006; 26(47): 12242-12250
- 10 Hu F, Strittmatter SM. The N-terminal domain of Nogo-A inhibits cell adhesion and axonal outgrowth by an integrin-specific mechanism. *J Neurosci* 2008; 28(5):1262-1269
- 11 Liu BP, Cafferty WB, Budel SO, et al. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1473):1593-1610
- 12 Cafferty WB, Yang SH, Duffy PJ, et al. Functional axonal regeneration through astrocytic scar genetically modified to digest chondroitin sulfate proteoglycans. *J Neurosci* 2007; 27(9):2176-2185
- 13 Ngu EM, Sahley CL, Muller KJ. Reduced axon sprouting after treatment that diminishes microglia accumulation at lesions in the leech CNS. *J Comp Neurol* 2007; 503(1):101-109
- 14 Nandoe Tewarie RD, Hurtado A, Levi AD, et al. Bone marrow stromal cells for repair of the spinal cord: towards clinical application. *Cell Transplant* 2006; 15(7):563-577
- 15 Moon LD, Madani R, Vassalli JD, et al. Neuronal overexpression of tissue-type plasminogen activator does not enhance sensory axon regeneration or locomotor recovery following dorsal hemisection of adult mouse thoracic spinal cord. *J Neurosci Res* 2006; 84(6):1245-1254
- 16 Duan Y, Panoff J, Burrell BD, et al. Repair and regeneration of functional synaptic connections: cellular and molecular interactions in the leech. *Cell Mol Neurobiol* 2005; 25(2):441-450
- 17 Gibbs KM, Szaro BG. Regeneration of descending projections in *Xenopus laevis* tadpole spinal cord demonstrated by retrograde double labeling. *Brain Res* 2006; 1088(1):68-72
- 18 Ananthakrishnan L, Gervasi C, Szaro BG. Dynamic regulation of middle neurofilament RNA pools during optic nerve regeneration. *Neuroscience*

- 2008; 153(1):144-153
- 19 Tan AM, Zhang W, Levine JM. NG2: a component of the glial scar that inhibits axon growth. *J Anat* 2005; 207(6):717-725
- 20 Tan AM, Colletti M, Rorai AT, et al. Antibodies against the NG2 proteoglycan promote the regeneration of sensory axons within the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurosci* 2006; 26(18):4729-4739
- 21 Kubo T, Yamashita T. Rho-ROCK inhibitors for the treatment of CNS injury. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2007; 2(3):173-179
- 22 Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al. RGMA inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. *J Cell Biol* 2006; 173(1):47-58
- 23 Kaneko M, Kubo T, Hata K, et al. Repulsion of cerebellar granule neurons by chondroitin sulfate proteoglycans is mediated by MAPK pathway. *Neurosci Lett* 2007; 423(1):62-67
- 24 Matsuura I, Taniguchi J, Hata K, et al. BMP inhibition enhances axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurochem* 2008; 105(4):1471-1479
- 25 Okano H, Sawamoto K. Neural stem cells: involvement in adult neurogenesis and CNS repair. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1500):2111-2122
- 26 Okano H, Sakaguchi M, Ohki K, et al. Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J Neurochem* 2007; 102(5):1459-1465
- 27 Kitamura K, Iwanami A, Nakamura M, et al. Hepatocyte growth factor promotes endogenous repair and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2007; 85(11):2332-2342
- 28 Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, et al. A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord. *Nat Med* 2006; 12(12):1380-1389
- 29 Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. *Nat Med* 2006; 12(7):829-834
- 30 Zhao C, Fancy SP, Magy L, et al. Stem cells, progenitors and myelin repair. *J Anat* 2005; 207(3):251-258
- 31 Galtrey CM, Fawcett JW. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. *Brain Res Rev* 2007; 54(1):1-18
- 32 Fawcett JW. The glial response to injury and its role in the inhibition of CNS repair. *Adv Exp Med Biol* 2006; 557:11-24
- 33 Fawcett JW. Overcoming inhibition in the damaged spinal cord. *J Neurotrauma* 2006; 23(3-4):371-383
- 34 Joannides AJ, Webber DJ, Raineteau O, et al. Environmental signals regulate lineage choice and temporal maturation of neural stem cells from human embryonic stem cells. *Brain* 2007; 130(Pt 5):1263-1275
- 35 Webber DJ, Bradbury EJ, McMahon SB, et al. Transplanted neural progenitor cells survive and differentiate but achieve limited functional recovery in the lesioned adult rat spinal cord. *Regen Med* 2007; 2(6):929-945
- 36 Lin R, Kwok JC, Crespo D, et al. Chondroitinase ABC has a long-lasting effect on chondroitin sulphate glycosaminoglycan content in the injured rat brain. *J Neurochem* 2008; 104(2):400-408
- 37 Galtrey CM, Asher RA, Nothias F, et al. Promoting plasticity in the spinal cord with chondroitinase improves functional recovery after peripheral nerve repair. *Brain* 2007; 130(Pt 4):926-939
- 38 Rhodes KE, Raivich G, Fawcett JW. The injury response of oligodendrocyte precursor cells is induced by platelets, macrophages and inflammation-associated cytokines. *Neuroscience* 2006; 140(1):87-100
- 39 Smith JM, Lungu P, Story D, et al. Inosine promotes recovery of skilled motor function in a model of focal brain injury. *Brain* 2007; 130(Pt 4):915-925
- 40 Chari DM, Gilson JM, Franklin RJ, et al. Oligodendrocyte progenitor cell (OPC) transplantation is unlikely to offer a means of preventing X-irradiation induced damage in the CNS. *Exp Neurol* 2006; 198(1):145-153
- 41 Kotter MR, Li WW, Zhao C, et al. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J Neurosci* 2006; 26(1):328-332
- 42 Richter MW, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *Exp Neurol* 2008; 209(2):353-367
- 43 Au E, Richter MW, Vincent AJ, et al. SPARC from olfactory ensheathing cells stimulates Schwann cells to promote neurite outgrowth and enhances spinal cord repair. *J Neurosci* 2007; 27(27):7208-7221
- 44 Richter MW, Fletcher PA, Liu J, et al. Lamina propria and olfactory bulb ensheathing cells exhibit differential integration and migration and promote differential axon sprouting in the lesioned spinal cord. *J Neurosci* 2005; 25(46):10700-10711
- 45 McPhail LT, Borisoff JF, Tsang B, et al. Protracted myelin clearance hinders central primary afferent regeneration following dorsal rhizotomy and delayed neurotrophin-3 treatment. *Neurosci Lett* 2007; 411(3):206-211
- 46 Salie R, Steeves JD. IGF-1 and BDNF promote chick bulbospinal neurite outgrowth in vitro. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23(7):587-598
- 47 Spinelli ED, McPhail LT, Oschipok LW, et al. Class A plexin expression in axotomized rubrospinal and facial motoneurons. *Neuroscience* 2007; 144(4):1266-1277
- 48 Chan CC, Khodarahmi K, Liu J, et al. Dose-dependent beneficial and detrimental effects of ROCK inhibitor Y27632 on axonal sprouting and functional recovery after rat spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005; 196(2):352-364
- 49 Alabed YZ, Pool M, Ong Tone S, et al. Identification of CRMP4 as a convergent regulator of axon outgrowth inhibition. *J Neurosci* 2007; 27(7):1702-1711
- 50 Hsieh SH, Ferraro GB, Fournier AE. Myelin-associated inhibitors regulate cofilin phosphorylation and neuronal inhibition through LIM kinase and Slingshot phosphatase. *J Neurosci* 2006; 26(3):1006-1015
- 51 Alabed YZ, Grados-Munro E, Ferraro GB, et al. Neuronal responses to myelin are mediated by rho kinase. *J Neurochem* 2006; 96(6):1616-1625
- 52 Manitt C, Wang D, Kennedy TE, et al. Positioned to inhibit: netrin-1 and netrin receptor expression after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2006; 84(8):1808-1820
- 53 West AK, Hidalgo J, Eddins D, et al. Metallothionein in the central nervous system: Roles in protection, regeneration and cognition. *Neurotoxicology* 2008; 29(3):489-503
- 54 Chung RS, Hidalgo J, West AK. New insight into the molecular pathways of metallothionein-mediated neuroprotection and regeneration. *J Neurochem* 2008; 104(1):14-20
- 55 Chung RS, Fung SJ, Leung YK, et al. Metallothionein expression by NG2 glial cells following CNS injury. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(19-20):2716-2722
- 56 Blizzard CA, Haas MA, Vickers JC, et al. Cellular dynamics underlying regeneration of damaged axons differs from initial axon development. *Eur J Neurosci* 2007; 26(5):1100-1108
- 57 Vincent AJ, West AK, Chuah MI. Morphological and functional plasticity of olfactory ensheathing cells. *J Neurocytol* 2005; 34(1-2):65-80
- 58 Harvey AR. Combined therapies in the treatment of neurotrauma: polymers, bridges and gene therapy in visual system repair. *Neurodegener Dis* 2007; 4(4):300-305
- 59 Hu Y, Arulpragasam A, Plant GW, et al. The importance of transgene and cell type on the regeneration of adult retinal ganglion cell axons within reconstituted bridging grafts. *Exp Neurol* 2007; 207(2):314-328
- 60 Harvey AR, Hu Y, Leaver SG, et al. Gene therapy and transplantation in CNS repair: the visual system. *Prog Retin Eye Res*

2006; 25(5):449-489

61 Leaver SG, Harvey AR, Plant GW. Adult olfactory ensheathing glia promote the long-distance growth of adult retinal ganglion cell neurites in vitro. *Glia* 2006; 53(5):467-476

62 Dimou L, Schnell L, Montani L, et al. Nogo-A-deficient mice reveal strain-dependent differences in axonal regeneration. *J Neurosci* 2006; 26(21):5591-5603

63 Weinmann O, Schnell L, Ghosh A, et al. Intrathecally infused antibodies against Nogo-A penetrate the CNS and downregulate the endogenous neurite growth inhibitor Nogo-A. *Mol Cell Neurosci* 2006; 32(1-2):161-173

64 Liebscher T, Schnell L, Schnell D, et al. Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Ann Neurol* 2005; 58(5):706-719

65 Buchli AD, Schwab ME. Inhibition of Nogo: a key strategy to

increase regeneration, plasticity and functional recovery of the lesioned central nervous system. *Ann Med* 2005; 37(8):556-567

66 Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31(1):149-160

67 Ziv Y, Avidan H, Pluchino S, et al. Synergy between immune cells and adult neural stem/progenitor cells promotes functional recovery from spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(35):13174-13179

68 Schwartz M, Yoles E. Immune-based therapy for spinal cord repair: autologous macrophages and beyond. *J Neurotrauma* 2006; 23(3-4):360-370

69 Rolls A, Schwartz M. Chondroitin sulfate proteoglycan and its degradation products in CNS repair. *Adv Pharmacol* 2006; 53:357-374

中国科技核心期刊 《中华临床医师杂志(电子版)》2011年度征稿征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊,半月刊,全年出刊24期,定价672元,国内刊号CN 11-9147/R,邮发代号80-728,被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2011年度重点栏目征稿及2011年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站www.clinicmed.net的期刊动态。

欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志! 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

邮 编:100035

投稿信箱:北京市100035-50信箱 编辑部 收

投稿电子邮箱:Lcdoctor@163.com

电 话:010-62219211

传 真:010-62222508

网 址:www.clinicmed.net