



骨髓间充质干细胞向神经细胞转化的研究进展

王紫莹 李璐* 刘阳 张曦元 邢颖 闫晨歌 马焕武 张健

长春中医药大学 吉林长春 130000

【摘要】近年来,神经干细胞移植已成为神经医学领域的研究热点,广泛用于治疗各种神经退行性疾病。骨髓间充质干细胞(BMSCs)可在诱导物存在下定向分化为有功能的神经元细胞,并能成功表达神经标志蛋白。体外诱导分化BMSCs的方法很多,本文主要从化学试剂诱导法、细胞因子诱导法、共培养法和中药有效成分诱导法等分别介绍BMSCs向神经细胞转化的研究进展。

【关键词】骨髓间充质干细胞;神经细胞;诱导方法

【中图分类号】R741 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1674-9561(2016)01-001-02

【基金项目】2014国家级大学生创新创业训练计划资助项目;吉林省科技发展计划,编号20140520016JH

The research progress of bone marrow derived mesenchymal stem cell into nerve cells

Wang Zhiying, Li Lu*, Liu Yang, Zhang Xiyuan, Xingying, Yan Chenge, Ma Huanwu, Zhang Jian

Changchun University of Chinese Medicine, Jilin Changchun 130000

【Abstract】For the past few years, nerve stem cells have gradually become a research focus in the field of neuroscience, and have been widely used in the treatment of neurodegenerative diseases. It can differentiate into functional neuron and express neural marker proteins successfully when inducer exists. A lot of methods can be used, and this overview presents research progress that BMSCs were induced into nerve cell differentiation in vitro from chemical reagent induction, cytokine induction, culture together and active ingredients of Chinese medicine induction.

【Key words】bone marrow derived mesenchymal stem cell; nerve cells; induction method

骨髓间充质干细胞(BMSCs)是一类主要存在于骨髓中的非造血干细胞,其具有自我复制能力和分化潜能,并且在适宜条件下能够分化为神经细胞。BMSCs取材方便,对机体损伤小,容易在体外进行分离、培养和扩增,回植体内不会发生免疫排斥反应等特点备受关注。体外诱导分化BMSCs的方法很多,目前常用的诱导分化方法主要分为化学试剂诱导法、细胞因子诱导法、中药有效成分诱导法和共培养法等四类,现综述如下:

1 化学诱导法

1.1 β -巯基乙醇

Woodbury等^[1]用 β -巯基乙醇首次成功诱导BMSCs分化为神经元细胞。研究发现BMSCs经 β -巯基乙醇诱导后,免疫组化实验Nestin显示呈强阳性反应,表明BMSCs在体外经 β -巯基乙醇诱导分化为神经元样细胞,但该神经元细胞在诱导4h后开始发生凋亡。

1.2 神经营素-3 (NT-3)

曲德伟等^[2]应用细胞免疫组化法和免疫印迹方法检测转染NT-3的BMSCs表达神经标志物神经核(NeuN)蛋白的情况,免疫组化结果显示转染NT-3的BMSCs表达的NeuN阳性细胞数明显增多,同时免疫印迹检测结果显示NeuN蛋白的表达也明显增多,表明NT-3具有促进BMSCs向神经元方向分化的作用。

1.3 甲钴胺

羊明智等^[3]用维生素B12的衍生物之一甲钴胺诱导大鼠BMSCs向神经样细胞分化,发现BMSCs经甲钴胺诱导后,神经元特异性烯醇化酶(NSE)与Nestin的mRNA及蛋白质都有明显的表达,表明甲钴胺能有效诱导BMSCs转化为神经元样细胞。

2 细胞因子诱导法

2.1 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)

bFGF对神经细胞具有营养作用,具有促进神经纤维再生等活性,辛颖等^[4]利用bFGF诱导BMSCs向神经元样细胞分化,诱导30h以后,大约有90%的细胞分化成神经元的形态,通过细胞免疫组化证实BMSCs可以成功表达出神经元骨架蛋白标记物。

2.2 表皮生长因子(EGF)

EGF是一种分子肽,能够促进神经细胞和树突的生成,与遗传物质、

糖、蛋白质的合成有关,研究表明EGF可以诱导BMSCs表达神经细胞特异性蛋白NeuN和神经丝蛋白,并分化为神经元样细胞^[5]。

2.3 神经生长因子(NGF)

NGF是神经系统最重要的生物活性因子之一,可以促进神经细胞生长、分化和轴突生长。他不仅可以增强神经对环境的适应能力,保护神经元,还能减少其程序性死亡的发生。陈再丰等^[6]通过研究证实NGF可诱导大鼠BMSCs向神经元样细胞分化。

3 中药有效成分诱导法

3.1 红景天苷

红景天苷是我国传统藏药红景天主要成分之一,具有保护神经细胞的作用。张明等^[7]的研究表,不同浓度的红景天苷体外培养可提高海马神经元细胞的活性,可通过ERK1/2和PI3K/AKT/MTOR信号诱导BMSCs向神经元样细胞定向分化。

3.2 黄芪多糖

黄芪多糖为中药黄芪中有效成分之一,黄芪多糖诱可以诱导BMSCs向神经样细胞转化,诱导BMSCs 12h后出现形态学变化,逐步形成典型的神经样细胞,免疫组化和免疫荧光检测发现TuJ1阳性表达^[8]。

3.3 川芎嗪

川芎嗪是从川芎中提取的一种生物碱,对中枢神经系统有镇静作用,可以促进骨髓移植后造血重建。魏会平等^[9]的研究显示,川芎嗪诱导BMSCs 24h后可分化出较多的神经元样细胞,且Nestin和NSE表达阳性。

4 共培养诱导法

施万细胞可以分泌多种神经因子,可以促进神经系统的发生及发育。将施万细胞与BMSCs共同培养,可促进有效促进BMSCs向神经细胞的转化并表达相关神经元特异性标志物^[10]。许旺细胞是外周神经特有的神经胶质细胞,能分泌多种神经生长因子,从而促进神经突起的生长和功能性突触形成。Ban等^[11]研究也证实了在体外将许旺细胞和BMSCs共同培养可促进BMSCs分化为神经细胞。

综上所述,中枢神经系统疾病是人类面临的重大疾病之一,长期以来,神经纤维由于其具有不可再生性的特点,导致此类疾病的治疗和患者预后十分不理想。BMSCs可在一定条件下定向诱导成为神经细胞,其在治疗神经系统损伤等方面已经取得一定进展。但是由于BMSCs定向分化神经细胞的比较低,限制了其应用范围的扩大。因此,

(下转第5页)

作者简介:王紫莹,1994年出生,女,临床医学专业;

*通讯作者:李璐,副教授,预防医学教研室主任,硕士生导师,中国中西医结合营养专业委员会委员。



变也常常侵犯胃底,所以也叫做贲门胃底癌。目前对贲门癌食道癌治疗的有效措施为外科手术切除^[2]。贲门癌食道癌是胸外科中常见的一种恶性肿瘤,手术是治疗常用方法,其中吻合技术是关键之处^[3]。食道癌多见鳞状上皮癌,贲门癌多见腺癌^[4]。传统的吻合法发生吻合口瘘的机率很高,而吻合口瘘是导致患者死亡的主要原因^[5]。我院选取从2013年1月至2015年1月期间,经确诊为贲门癌和食管癌的患者共107例,采取两种不同的吻合器进行手术治疗,对比两组手术后的治疗效果,结果显示通过实验可以看出,采用直线切割缝合器的观察组在手术期间的出血量和住院的时间都要小于采用管型吻合器的对照组,在手术时间上,对照组要小于观察组,但不具有统计学意义($P>0.05$)。对两组患者手术后的并发症比较,并发症发生率对照组明显高于观察组。

综上所述,采用直线切割缝合器对贲门癌食管癌手术治疗的效果对比分析,比采用管型吻合器的效果优异,在手术时间上,对照组要

小于观察组,但不具有统计学意义;直线切割缝合器对贲门癌食管癌手术治疗,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 张彦峰. 管型吻合器吻合与手工吻合在食管癌手术中的应用对比[J]. 吉林医学, 2013, 34(23):4675-4676.
- [2] 秦子敏, 何山红, 刘士磊. 探讨不同吻合器在治疗贲门癌和食管癌手术中的应用[J]. 中国实用医药, 2014, 09(19):24-25.
- [3] 王兴才, 单树国. 吻合器在治疗贲门食管癌手术中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2013, 25(22):25-26.
- [4] 赵跃峰, 张方, 武国栋, 等. 不同吻合器在治疗贲门癌食道癌手术中的应用对比研究[J]. 大家健康, 2015, 09(07):114-115.
- [5] 秦子敏, 何山红, 刘士磊. 探讨不同吻合器在治疗贲门癌和食管癌手术中的应用[J]. 中国实用医药, 2014, 9(19):24-25.

(上接第1页)

提高BMSCs定向分化为神经细胞的分化率是我们亟需解决的问题。

参考文献:

- [1] Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons [J]. J Neurosci Res, 2000, 61(4): 364-370.
- [2] 曲德伟, 欧阳长杰, 胡涛, 等. NT-3 基因转染对骨髓间充质干细胞增殖及向神经元分化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(8): 1624-1626.
- [3] 羊明智, 彭立军, 胡文凯. 甲钴胺体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(32): 5741-5748.
- [4] 辛颖, 李玉林, 张丽红. 成人骨髓间充质干细胞体外定向分化为神经样细胞研究[J]. 中国实验诊断学, 2007, 4(4): 1-4.
- [5] 吴玉新, 王燕, 贵晓明. 表皮生长因子干预小鼠非黏附骨髓间充质干细胞成纤维细胞集落形成及向神经样细胞的分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(4): 11-14.
- [6] 陈再丰, 许信龙, 魏晓捷等. 鼠神经生长因子诱导骨髓间充质

干细胞向神经样细胞分化的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4):137-140.

- [7] 张明, 赵红斌, 荔志云, 等. 红景天苷对大鼠BMSCs向胆碱能神经细胞分化的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(2): 158-165.
- [8] 侯阳, 李福智, 左中夫, 等. 黄芪多糖诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(10): 2760-2762.
- [9] 魏会平, 朱登祥, 张爱兰, 等. 体外诱导的神经样细胞对大鼠脑损伤模型修复的影响[J]. 神经药理学报, 2013, 3(6): 22-28.
- [10] Battula VL, Bareiss PM, Trembl S, et al. Human placenta and bone marrow derived MSC cultured in serum-free, b-FGF-containing medium express cell surface frizzled-9 and SSEA-4 and give rise to multilineage differentiation [J]. Differentiation, 2007, 75(4): 279-291.
- [11] Ban DX, Ning GZ, Feng SQ, et al. Combination of activated Schwann cells with bone mesenchymal stem cells: the best cell strategy for repair after spinal cord injury in rats [J]. Regen Med, 2011, 6(6): 707-720.

(上接第3页)

- [3] Hallberg LR-M, Erlandsson SI. Tinnitus characteristics in tinnitus complainers and noncomplainers[J]. British J Aud, 1993(27):19-27.
- [4] Hebert S, Lupien SJ. The sound of stress: Blunted cortisol reactivity to psychosocial stress in tinnitus sufferers[J]. Neurosci Lett, 2007, 411:138-142.
- [5] 齐悦, 兰兰, 史伟, 等. 225例听神经病患者的耳鸣发生特点及临床分析[J]. 中华耳科学杂志, 2013, 11(1):59-62.
- [6] 谭开强, 张冲, 刘明雪, 等. 针刺、中药、西药治疗神经性耳鸣疗效对比研究[J]. 中国针灸, 2007, 27(4):249-251.
- [7] 刘冬梅, 杜茜倩, 李胜玲, 等. 家庭访视护理对社区老年高血压患者服药遵从行为及家庭功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(1):77-80.
- [8] Alhalaiqa F, Deane KH, Gray R. Hypertensive patients' experience with adherence therapy for enhancing medication compliance: a qualitative exploration[J]. Journal of Clinical Nursing, 2013, 22(13-14):2039-2052.
- [9] 司秀荣. 护理干预对于缓解突发性耳聋伴耳鸣患者焦虑的影响

分析[J]. 护理研究, 2014, 8(23):209-210.

- [10] 李桂林, 陈炯华, 张玉琦. 认知行为干预对抑郁症患者自杀意念的影响[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(10):1202-1206.
- [11] 陈红胜, 陆小净, 梅凌云, 等. 早期噪声性听力损失伴耳鸣患者的掩蔽效果分析[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志, 2015, 29(1):75-78.
- [12] 谭君颖, 张剑宁, 李明. 耳鸣心理声学特征与一般环境声掩蔽耳鸣效果的关系[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(1):69-72.
- [13] Wrichtlm, Leahey M. Nurses and family: A guide to family assessment and intervention[M]. 3rd ed. Philadelphia: F A. Davis Company, 2000:102.
- [14] 孟立波, 张影, 刘哲, 等. 家庭护理干预对提高稳定期慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(20):3792-3795.
- [15] 乔欢娥. 家庭护理综合健康宣教模式在手足口病患儿中的应用[J]. 护理研究, 2014, 28(5):1855-1856.
- [16] 张顺霞, 李宗华. 银川市中学生耳鸣症状流行病学调查[J]. 中国学校卫生, 2012, 33(1):59-60.