

- effects of repetitive transcranial magnetic stimulation ( rTMS ) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005 , 132 ( 4 ) : 566-569.
- [ 30 ] Anders M, Dvorakova J, Rathova L, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus : a randomized , placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010 , 31 ( 2 ) : 238-249.
- [ 31 ] Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves tinnitus in normal hearing patients : a double-blind controlled , clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol*, 2010 , 17 ( 1 ) : 38-44.
- [ 32 ] George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation ( rTMS ) improves mood in depression. *Neuroreport*, 1995 , 6 ( 14 ) : 1853-1856.
- [ 33 ] Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*, 2009 , 219 ( 1 ) : 2-13.
- [ 34 ] George MS, Lisanby SH, Avery D. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder : a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2010 , 67 ( 5 ) : 507-516.
- [ 35 ] Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*, 2010 , 27 ( 10 ) : 960-963.
- [ 36 ] Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation ( rTMS ) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2007 , 116 ( 3 ) : 165-173.
- [ 37 ] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression : a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1999 , 56 ( 4 ) : 315-320.
- [ 38 ] Kito S, Hasegawa T, Fujita K, et al. Changes in hypothalamic-pituitary-thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*, 2010 , 175 ( 1-2 ) : 74-77.
- [ 39 ] Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Low frequency ( 1-Hz ) , right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation ( rTMS ) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression : a double-blind , single-centre , randomized study. *J Affect Disord*, 2009 , 118 ( 1-3 ) : 94-100.
- [ 40 ] Schutter DJ, Laman DM, van Honk J, et al. Partial clinical response to 2 weeks of 2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009 , 12 ( 5 ) : 643-650.
- [ 41 ] Carretero B, Martín MJ, Juan A, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with ? bromyalgia and major depression. *Pain Med*, 2009 , 10 ( 4 ) : 748-753.
- [ 42 ] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*, 2008 , 15 ( 12 ) : 1286-1292.
- [ 43 ] Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul*, 2008 , 1 ( 4 ) : 326-336.
- [ 44 ] Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*, 2011 , 30 : 1-23.

## 血管生成素-1 在缺血性脑损伤中的作用研究进展

孙顺昌<sup>1</sup>, 王国峰<sup>1</sup> 综述 赵仁亮<sup>2</sup> 审校

1. 青岛市第九人民医院神经内科, 山东省青岛市 266002

2. 青岛大学医学院附属医院神经内科, 山东省青岛市 266003

**摘 要:** 血管生成素 (Ang) 在缺血性脑损伤中的作用越来越引起关注, 尤其是 Ang-1, 不仅通过加强内皮细胞间的紧密连接, 降低血管通透性, 维持血脑屏障完整性; 并能促进缺血脑组织周围侧支循环形成、延缓血管退化, 稳定血管; 还能直接

收稿日期: 2011-03-23; 修回日期: 2011-08-08

作者简介: 孙顺昌 (1964-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事脑血管病发病机制及治疗方面的基础和临床研究。

通讯作者: 赵仁亮 (1965-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事脑血管系统疾病、癫痫及血管性痴呆等方面的临床及基础研究。

抑制神经细胞凋亡,保护缺血半暗带神经元。本文就 Ang-1 的生物学特性,在缺血性脑损伤中的表达及其作用机制研究进展予以综述。

**关键词:**血管生成素 1;血脑屏障;细胞凋亡;脑缺血

血管生成素(angiotensin, Ang)是一族主要由血管内皮周围组织分泌的细胞因子,是血管内皮细胞(ECs)特异性受体酪氨酸激酶 Tie-2 的配体。近年来研究发现,Ang 不仅能促进 ECs 的迁移重塑,还参与胚胎发育、子宫内膜周期性变化、癌症以及创伤愈合等过程中血管的形成与重建。尤其是 Ang-1,在脑缺血后,可通过多重作用机制,明显改善脑缺血后的脑血流灌注,挽救缺血半暗带的神经元,从而改善脑缺血后神经功能预后<sup>[1]</sup>。

## 1 Ang-1 及其受体 Tie 的生物学特征

### 1.1 血管生成素概述

Ang 最早是从人结肠癌细胞中分离得到的,该蛋白质家族有 4 个成员:Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4,特异性作用于内皮细胞,具有很强的促血管生成活性。1996 年 Davis 等<sup>[2]</sup>寻找 Tie-2 配体时,在 cos 细胞中获取了人和小鼠的 Ang-1 cDNA,人类 Ang-1 基因主要定位于 8 号染色体长臂上(8q22.3-q23),蛋白分子量约 75 kD,由 498 个氨基酸组成,包括有 N 末端绞股螺旋链结构域(CC)和 C 末端纤维蛋白原样结构域(FL)。Ang-1 大都以同源六聚体形式存在,主要由血管旁细胞包括周细胞(pericyte)、血管平滑肌细胞和肿瘤细胞表达。Ang-2 与 Ang-1 有 60% 的同源性,但其 CC 区与 FL 区的交界处较 Ang-1 少一个半胱氨酸,且 Ang-2 在正常成年啮齿动物脑内并不存在。Ang-2 的功能主要通过竞争性抑制 Ang-1 形成不稳定渗漏性的血管,是 Ang-1 的天然竞争拮抗剂。Ang-3 和 Ang-4 基因是 1999 年分别从小鼠和人的胎盘中分离出的 2 种分泌蛋白。其蛋白构成存在明显差异,仅 54% 的氨基酸序列相似。

### 1.2 Tie 受体

Tie-2 作为 Ang 家族的共同受体,由 1124 个氨基酸组成,具有酪氨酸激酶活性,广泛表达于 ECs、平滑肌细胞、胶质细胞等,其细胞外结构域由 8 个功能区组成,2 个免疫球蛋白类似结构域被 3 个表皮生长因子基序分隔,靠近细胞膜部分由 3 个连续的纤维蛋白的重复序列组成,胞内部分含有一个酪氨酸激酶结构域,在该结构域中含 1 个激酶插入结构域。目前已知的血管生成素都结合在受体 Tie-2 上,Tie-2 的细胞内结构域可结合多种蛋白分子从

而发挥其生物学功能。Ang-1 和 Ang-4 为 Tie-2 的受体激动剂,而 Ang-2 和 Ang-3 为 Tie-2 的受体拮抗剂。

Tie-1 曾被称为是孤儿受体(orphan receptor),源于当时的研究发现 Tie-1 不具备酪氨酸激酶功能,尚未发现相应的配体,只能与 Tie-2 形成异源复合体调节 Tie-2 的信号传导通路。然而最近研究发现,Ang-1 也可诱导内皮细胞膜上的 Tie-1 发生磷酸化,但其生物学效应有待进一步阐述<sup>[3]</sup>。

## 2 缺血性脑损伤后 Ang-1 的表达

Lin 等<sup>[4]</sup>的研究表明,在大鼠局灶性脑梗死后,Ang 基因呈现出复杂的变化:4.4 kb Ang-1 的转录延迟至梗死后 2 周,且较假手术组增加 8 倍,2.4 kb Ang-2 的变化则分两个阶段,高峰期出现在梗死后 24 h(6.4 倍)和 2 周后(4.6 倍);4.3 kb Tie-2 mRNA、4.3 kb Tie-1 mRNA 则于再灌注 24 h 后开始升高且持续维持至 2 周后。这种表达方式与脑梗死组织的渐进性液化和新生血管形成有关。Beck 等<sup>[5]</sup>通过建立大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,研究了局灶性脑梗死后 Ang-1、Ang-2 表达的时间、空间相,结果表明,缺血后 Ang-1 mRNA 表达没有变化,主要在星形胶质细胞和小脑的浦肯野细胞表达;而 Ang-2 mRNA 于梗死后 6 h 后在梗死灶的单个细胞中检测到,12~24 h 后 Ang-2 mRNA 的表达达到高峰,表达局限于梗死灶周边区以及对侧大脑半球相应区域的单个细胞(主要是内皮细胞),此外,同侧和对侧的海马结构也能诱导 Ang-2 mRNA 的表达。3 d 后 Ang-2 mRNA 表达方式明显改变,在梗死灶大小血管上高水平表达(比梗死后 12 h 表达还要高),而且对侧半球 Ang-2 mRNA 表达完全消失;7 d 后 Ang-2 mRNA 表达降至基线水平。目前,不同研究中 Ang-1、Ang-2 表达可能并不完全一致,这可能是由于实验的方法、动物的物种等不同而引起的。

## 3 缺血性脑损伤后 Ang-1 的作用

### 3.1 降低血管通透性,维持 BBB 完整性

血脑屏障(BBB)尤其是微血管内皮细胞之间的紧密连接对于维持中枢神经系统的内环境稳态至关重要。而 Ang-1 可通过作用于血管内皮-钙黏附素/连环蛋白复合体、血小板内皮细胞黏附分子-

1 (PECAM-1) 和血管内皮细胞钙黏附蛋白等, 加强细胞-细胞、细胞-基质间的相互作用, 并加强黏附连接和紧密连接的功能, 增加内皮管状结构完整性, 抑制微血管内皮细胞的通透性, 防止微血管渗漏<sup>[6]</sup>。

Ang-1 是迄今为止发现的第一个作用于 ECs 的抗血管通透性因子, 并能有效对抗由血管内皮生长因子 (VEGF) 所引发的血管通透性的升高<sup>[7]</sup>。Zhang 等<sup>[8]</sup> 在小鼠急性 MCAO 之前, 分别在静脉内应用编码 Ang-1 基因的重组腺病毒载体 (Ad-Ang1)、编码绿色荧光蛋白基因的重组腺病毒载体 (Ad-GFP) 和重组 Ang-1 蛋白 (rAng1), 结果显示, 在缺血 6 h 后, Ad-Ang1 组和 rAng1 组伊文思兰在脑内的渗出均较 Ad-GFP 组明显减少; 而且, 与 Ad-GFP 组相比, 小鼠脑缺血 24 h 后 Ad-Ang1 组脑梗死体积减少约 22%, 提示 Ang-1 能减轻 VEGF 所致的 BBB 渗漏现象, 进而减少脑梗死的体积。紧密连接是维持 BBB 功能的基本构筑成分, 紧密连接 (zonula occludens, ZO) 是一种部分膜性的紧密连接相关性蛋白, 特异的结合在细胞骨架上, 对内皮极性的建立和血管通透性的调节都十分重要。Lee 等<sup>[9]</sup> 研究发现, Ang-1 能明显上调脑组织内皮细胞紧密连接蛋白-2 (ZO-2) 的表达, 并降低 VEGF 引起的血管通透性的增加, ZO-2 表达与注射 Ang-1 呈现时间和剂量依赖性。进一步研究发现, 通过 siRNA 干扰 ZO-2 表达后, Ang-1 降低血管通透性的作用效果受到明显影响, 提示 Ang-1 可能通过上调 ZO-2 的表达来降低血管通透性。

### 3.2 促进缺血脑组织侧支循环形成、稳定血管

脑缺血后血管生成是多种正、负性调节因子直接或间接作用的结果, VEGF 作用于血管形成早期, 促进原始血管网形成, 而 Ang 家族则是在后期的血管重建、塑形、促成成熟、有空间结构的血管网及稳定中发挥关键作用<sup>[10, 11]</sup>。

Ang-1 与受体 Tie-2 结合后, 表达活化 Tie-2 的内皮细胞促进血管萌芽和分支, 募集内皮周围支持细胞, 促进血管重塑和成熟, 形成完整的血管壁, 并通过调节内皮细胞和血管周围间质细胞的相互作用维持血管管腔的完整性和稳定性; 同时 Ang-1 还能诱导纤溶酶的释放, 并抑制金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2) 的分泌, 提高基质金属蛋白酶 (MMPs) 和 TIMP 的比例, 降解细胞外基质, 为细胞迁移创造条件。Abdel-Malak 等<sup>[12]</sup> 应用人脐静脉内

皮细胞进行研究, 结果发现, Ang-1 能够诱导 IL-8 mRNA 的表达, 不但能够提高 IL-8 转录产物 mRNA 的稳定性, 而且这种作用呈现时间和剂量依赖性。应用特异性抗体中和 IL-8, 能够减少内皮细胞的增生和迁移, 诱导 caspase-3 的活化。研究结果提示, 由 Ang-1 诱发的内皮细胞的迁移和增生至少部分是由 IL-8 介导的, IL-8 以自分泌形式抑制细胞凋亡, 增加内皮细胞的增殖和迁移。

此外研究发现, Ang-1 或 Tie-2 表达缺失小鼠, 存在严重血管发育缺陷, 其血管生长明显受阻, 并最终导致胚胎死亡<sup>[13]</sup>。而 Ang-1 转基因小鼠则可以形成稳定的不渗漏的血管, 并能阻止 TNF- $\alpha$  引起的中性粒细胞向内皮细胞下层的迁移, 下调与炎症发生相关的 E-选择素基因表达, 还能对抗血小板活化因子等炎症因子产生的内膜渗漏, 从而稳定血管内皮。

### 3.3 抑制神经细胞凋亡、保护神经元

Ang-1 可通过丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶磷酸化作用, 激活下游细胞信号传导通路, 抑制内皮细胞凋亡。Shi 等<sup>[14]</sup> 研究发现, 在微血管内皮细胞培养基内, Ang-1 可以明显降低 ECs 的凋亡速度。通过 Annexin V/PI 双参数法检测细胞凋亡发现, Ang-1 对抑制内皮细胞早期凋亡效果更为显著, 且呈现出剂量依赖关系, 随 Ang-1 浓度的升高, 其抑制 ECs 凋亡的能力也相应增强。进一步研究发现, Ang-1 能明显降低前凋亡蛋白 Bax 及 caspase-3、caspase-8 的表达, 增强 Bcl-2 的表达及胞质内细胞色素 C (Cyt C) 的浓度, 提示 Ang-1 可能通过提高 Bcl-2/Bax 比例, 降低 caspases 活性及改变 Cyt C 在胞质和线粒体内的浓度, 有效提高微血管内皮细胞的存活能力。

Ang-1 还能直接通过 PI3-K/Akt 和抑制 caspase-3 裂解途径抑制神经细胞凋亡。Valable 等<sup>[15]</sup> 在血清剥夺法 (serum deprivation) 诱导神经细胞凋亡过程中发现, 一种重组蛋白 Ang-1 TFD (angiopoietin-1 tetra fibrinogen domain) 能明显抑制神经元的凋亡, 并且 PI3-K 抑制剂 LY294002 能阻断 Ang-1 诱导的 Akt 磷酸化和抑制 caspase-3 裂解, 显著降低 Ang-1 抗凋亡作用; 但在含有 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 体外培养基内诱导皮质神经细胞坏死过程中, 并未发现 Ang-1 TFD 能降低神经细胞坏死数目, 而 NMDA 的非竞争性拮抗剂 MK-80 可有效阻断 NMDA 的细胞毒性作用, 抑制 NMDA 诱

导的神经元兴奋性毒性,减少神经细胞的坏死。上述研究表明,Ang-1 不仅是血管生成因子,还能抑制神经细胞凋亡发挥神经保护作用,但其在脑缺血后是否能有效减低神经细胞的坏死,仍有待于进一步研究。

近期研究发现,Ang-1 还能通过 PI3-K/Akt 途径抑制骨髓间充质干细胞的凋亡<sup>[16]</sup>,并在缺血性脑损伤后通过一氧化氮的外源性供体 DETA-NON-Oate 上调 Ang-1/Tie-2 表达,促进脑室下区成神经细胞的迁移,介导神经发生<sup>[17]</sup>。

#### 4 Ang-1 在脑缺血中的应用和展望

Ang-1 作为血管生成因子之一,其基因表达方式与 VEGF 明显不同<sup>[18]</sup>,主要作用于血管形成的后期阶段,即血管重塑和成熟阶段。一方面,在脑缺血急性期,Ang-2、VEGF 表达增加,Ang-1 表达下降,介导了 BBB 的破坏,加剧缺血中心区损伤;另一方面,在脑缺血恢复期,Ang-1/Tie-2 和 VEGF/VEGFR 水平的上调与脑缺血边缘带新生血管形成密切相关,在空间、时间和数量上调节脑梗死半暗带新生血管和侧支循环的形成,保护梗死周边区神经元,有利于卒中后神经功能恢复。因此,Ang-1/Tie-2 系统在治疗缺血性脑血管病中具有良好的应用前景,但值得注意的是,应用 Ang-1 单一因子治疗脑缺血过程中存在着一些不容忽视的问题:①脑缺血后 Ang-1 表达延迟,在脑梗死急性期,由于 VEGF 和 Ang-2 的升高会抵消掉 Ang-1 的生物学效应,因此,应用 Ang-1 的治疗时机、剂量等问题有待进一步研究。②Ang-1 可以由多种肿瘤细胞分泌,并能促进实体瘤的血管形成,使用 Ang-1 可能会加速目前太小而未被发现的肿瘤生长,局部高浓度的 Ang-1 还可能会诱导血管过度生成和血管瘤的形成,如何有效降低 Ang-1 治疗带来的副作用也有待深入探讨。③选择合理给药途径(如血管内、肌肉内、脑室和蛛网膜下腔等)和有效的基因转移载体(如逆转录病毒、DNA 裸质粒和反义寡核苷酸等)也需要积极探索。

尽管 Ang-1 应用于临床脑缺血的治疗尚有许多问题有待解决,但随着对 Ang-1 研究的深入,我们相信更加合理有效的治疗策略,一定会为缺血性脑血管病的治疗开辟一条新的道路。

#### 参 考 文 献

- [1] Zheng Q, Zhu D, Bai Y, et al. Exercise improves recovery after ischemic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and tie-2 in rats. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 224(3): 221-228.
- [2] Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the Tie2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*, 1996, 87(7): 1161-1169.
- [3] Milner CS, Hansen TM, Singh H, et al. Roles of the receptor tyrosine kinases Tie1 and Tie2 in mediating the effects of angiopoietin-1 on endothelial permeability and apoptosis. *Microvasc Res*, 2009, 77(2): 187-191.
- [4] Lin TN, Wang CK, Cheung WM, et al. Induction of angiopoietin and Tie receptor mRNA expression after cerebral ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(2): 387-395.
- [5] Beck H, Acker T, Wiessner C, et al. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and tie receptors after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1473-1483.
- [6] Fukuhara S, Sako K, Minami T, et al. Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 513-526.
- [7] Gu A, Shively JE. Angiopoietins-1 and -2 play opposing roles in endothelial sprouting of embryoid bodies in 3D culture and their receptor Tie-2 associates with the cell-cell adhesion molecule PECAM1. *Exp Cell Res*, 2011, 317(15): 2171-2182.
- [8] Zhang ZG, Zhang L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 reduces cerebral blood vessel leakage and ischemic lesion volume after focal cerebral embolic ischemic in mice. *Neuroscience*, 2002, 113(3): 683-687.
- [9] Lee SW, Kim WJ, Jun HO, et al. Angiopoietin-1 reduces vascular endothelial growth factor-induced brain endothelial permeability via upregulation of ZO-2. *Int J Mol Med*, 2009, 23(2): 279-284.
- [10] Zhao Y, Li Z, Wang R, et al. Angiopoietin 1 counteracts vascular endothelial growth factor-induced blood-brain barrier permeability and alleviates ischemic injury in the early stages of transient focal cerebral ischemia in rats. *Neurol Res*, 2010, 32(7): 748-755.
- [11] Wang L, Chopp M, Teng H, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  primes cerebral endothelial cells for erythropoietin-induced angiogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(2): 640-647.
- [12] Abdel-Malak NA, Srikant CB, Kristof AS, et al. Angiopoietin-1 promotes endothelial cell proliferation and migration through AP-1-dependent autocrine production of interleukin-8. *Blood*, 2008, 111(8): 4145-4154.
- [13] Makinde T, Agrawal DK. Intra and extravascular transmem-

brane signalling of angiopoietin-1-Tie2 receptor in health and disease. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(3): 810-828.

- [14] Shi LG, Zhang GP, Jin HM. Inhibition of microvascular endothelial cell apoptosis by angiopoietin-1 and the involvement of cytochrome C. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(9): 725-730.
- [15] Valable S, Bellail A, Lesné S, et al. Angiopoietin-1-induced PI3-kinase activation prevents neuronal apoptosis. *FASEB J*, 2003, 17(3): 443-445.
- [16] Liu XB, Jiang J, Gui C, et al. Angiopoietin-1 protects mes-

enchymal stem cells against serum deprivation and hypoxia-induced apoptosis through the PI3K/Akt pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(7): 815-822.

- [17] Cui X, Chen J, Zacharek A, et al. Nitric oxide donor up-regulation of SDF1/CXCR4 and Ang1/Tie2 promotes neuroblast cell migration after stroke. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1): 86-95.
- [18] 刘开祥, 蒋静子, 唐北沙. 内皮抑素、血管内皮生长因子与脑梗死. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(01): 65-68.

## 自体骨髓极小胚胎样干细胞的研究进展

郭慧娟 综述 王健, 郑敏 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

**摘要:**非造血组织损伤后,如何提高干细胞在组织再生过程中的修复能力是目前再生医学的研究热点。成体骨髓中含有表达 CXCR4<sup>+</sup> Lin-CD45<sup>-</sup>的极小胚胎样干细胞(VSEL-SCs),在体外能够被定向诱导分化为心肌细胞、神经元等多种谱系细胞。自体骨髓动员的干细胞因具有多向分化潜能、无伦理学争议、无免疫源性及良好的组织融合性等优势而备受关注。

**关键词:**骨髓干细胞;极小胚胎样干细胞;胚胎干细胞

众所周知,骨髓是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)产生和归巢的主要器官,骨髓中的干细胞能够使非造血器官再生也已经得到很多研究证实<sup>[1,4]</sup>,而且越来越多的研究表明高纯度的HSCs在心肌和脑等这些非造血组织损伤后的再生上并无明显作用<sup>[5,6]</sup>。因此不同于经典HSCs的非造血干细胞群体被分离了出来,因其体积极小被称之为极小胚胎样干细胞(very small embryonic-like stem cells, VSEL-SCs)<sup>[7]</sup>。其具有胚胎干细胞的生物学特性,在体内体外均具有多向分化潜能,且在机体组织损伤或应急情况下能够从骨髓中动员出来,在组织特异性或定向干细胞转归上具有重要调节作用,这无疑对干细胞治疗领域带来了新的福音。

### 1 VSEL-SCs的生物学起源及特性

#### 1.1 VSEL-SCs生物学起源

国内外关于VSEL-SCs的研究现在仍处于起始

阶段,对其真正的生物学起源目前尚无定论,因其在体外能够分化为所有三胚层谱系,有学者提出其是由上胚层干细胞(epiblast-derived stem cells, EP-SC)派生出来的干细胞,少量来源于原始生殖细胞(primordial germ cells, PGC)的假说<sup>[8,9]</sup>,认为VSEL-SCs存在于骨髓组织发育的早期阶段,是EPSC和某些PGC的传代,因HSCs的“可塑性”理论越来越受到质疑,并认为VSEL-SCs是HSCs的前体细胞,而并非是HSCs同等级干细胞<sup>[10]</sup>。目前关于成体VSEL-SCs的生物学起源只是假说,因此对于VSEL-SCs的真正生物学起源需要进一步的研究。

#### 1.2 VSEL-SCs的生物学特性

目前通过透射电子显微镜、逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)、免疫荧光显色、流式分析等多种实验方法,已经能够从单细胞水平上来描述VSEL-SCs的形态学及其表面标志<sup>[11,12]</sup>。不同种属的

收稿日期:2011-04-15;修回日期:2011-08-08

作者简介:郭慧娟(1983-),女,硕士,主要从事脑血管病的研究。

通讯作者:王健(1972-),男,副教授,硕士生导师,主要研究方向为脑血管病。E-mail:ian.wx@163.com。