

· 综述 ·

中药诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化研究进展

虎喜成, 刘敬霞*, 刘会贤, 任非非
(宁夏医科大学, 银川 750004)

[摘要] 用计算机检索中国知网、万方数据库和 PubMed 中近 10 年相关文献, 检索词分别为“中药、骨髓间充质干细胞、神经样细胞、分化”和“Traditional Chinese medicine, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, neural cells, differentiation”, 检索式分别为“并”和“and”。共检索到中文文献 630 篇, 英文文献 363 篇, 根据文献筛选标准剔除重复及不规范的文献, 共纳入 39 篇文献。发现中药诱导骨髓间充质干细胞(MSCs)向神经样细胞分化的研究以中药复方制剂、单味中药、中药有效成分或部位的内容为多, 这表明目前此方面研究为热点。中药有效成分或部位作用机制的解释更符合现代医学药理理论, 而且更易结合并体现现代实验方法和技术的运用。用现代医学药理实验方法与技术研究中药诱导 MSCs 向神经元样细胞分化的同时, 应当深化并体现传统中医药学药性法则、中药炮制方法、辨证论治理论等特色。为用中药作为诱导剂来防治缺血性脑疾病等神经系统疾病提供了一定理论依据。

[关键词] 中药; 骨髓间充质干细胞; 神经样细胞; 分化

[中图分类号] R285.5; R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)03-0219-06

[doi] 10.11653/syfyj2014030219

Differentiation Research Progress of Traditional Chinese Medicine Inducing Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Neural Cells

HU Xi-cheng, LIU Jing-xia*, LIU Hui-xian, REN Fei-fei
(Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] To summarize the differentiation research progress of traditional Chinese medicine (TCM) inducing bone marrow mesenchymal stem cells to neural cells. First author searched the literatures from CNKI database, Articles Database and PubMed database of the last 10 years. The key words were ‘Traditional Chinese Medicine, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, neural cells, differentiation’ in Chinese and English. The retrieval type was and in Chinese and English. A total of 630 articles in Chinese, 363 articles in English were obtained and 39 articles were included according to the literature selection criteria, removed repeated and non-standard articles. Among the researches of TCM inducing bone marrow mesenchymal stem cells to neural cells differentiation, most are the researches of compound preparations, the single taste and effective compounds or parts of TCM, and provide a certain theoretical basis for TCM that used as an inducer of preventing and treating nervous system diseases, such as ischemic cerebral disease.

[Key words] traditional Chinese medicine; bone marrow mesenchymal stem cells; neural cells; differentiation

[收稿日期] 20130403(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260569)

[第一作者] 虎喜成, 在读研究生, 攻读中医药防治老年病研究, Tel: 13723383157, E-mail: 925429601@qq.com

[通讯作者] * 刘敬霞, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治老年病研究, Tel: 13519216687, E-mail: ljx199566@163.com

骨髓间充质干细胞 (MSCs) 是一种来源于中胚层未分化的成体干细胞, 干细胞由于具有多向分化潜能与高度自我更新能力, 近年来已成为组织工程和细胞治疗学中首选的种子细胞。MSCs 在特定条件下可诱导分化为多个细胞系, 包括成骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞、肝细胞、肌成纤维细胞及神经细胞等^[1-5]。MSCs 来源于骨髓, 易于分离、培养, 无免疫排斥反应, 可在体外扩增, 应用前景广阔, 现已成为组织工程、细胞治疗、基因治疗等方面的研究热点。近年来随着中药现代提纯技术的快速发展, 以中药制剂作为诱导剂来防治疾病的研究在广泛开展, 其中尤以中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化的研究进展较快, 并取得了一些成果。

1 MSCs 向神经样细胞分化的特点

MSCs 不仅能促进其他细胞分化为神经样细胞, 而且 MSCs 自身也能在一定条件下分化为神经样细胞^[6]。研究证实 MSCs 是治疗缺血性脑疾病、帕金森病和脊髓损伤等神经系统疾病的种子细胞, 这方面研究为神经系统疾病的临床治疗提供了较好的理论和实验依据^[7-8]。

1.1 MSCs 促进其他细胞分化为神经样细胞

MSCs 提供的微环境能显著促进神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 分化为神经元, 这包括促进神经干细胞的分化与增加分化后神经元的存活率, 这是由于 MSCs 分泌的可溶性因子作用于 NSC 造成的^[9]。MSCs 分泌的细胞因子也能作用于其自身, 并进一步改变自身的增殖与分泌状态或者诱导其他细胞因子的生成, 这样就可进一步作用于其他干细胞, MSCs 同 NSC 的直接接触也可利于其分化。

1.2 MSCs 自身诱导分化为神经样细胞

研究发现 MSCs 在体内外均可诱导分化为神经样细胞^[3]。临床上常选用 MSCs 作为种子细胞来治疗缺血性脑疾病、帕金森病和脊髓损伤等神经系统疾病, 研究中发现患者脑内在移植入 MSCs 后能见到神经纤维丝蛋白 (NF-M)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 等神经元和胶质标志物的表达。此外, 将 MSCs 进行充分分离, 再加入视黄酸 (retinoic acid, RA)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic

fibroblast growth factor, bFGF) 等诱导因子体外进行诱导培养, 能够成功扩增 MSCs 并促进其在体外转化为神经元和胶质细胞。而 MSCs 的扩增和诱导分化为神经细胞的量与饲养层物质的特性和浓度相关^[10]。MSCs 也能促进外周神经系统神经损伤的恢复^[11]。

2 中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化

中药对 MSCs 的作用一般可概括为促进其生长、增殖、分化, 改变其分泌状态及保护分化后的神经细胞等多环节。近年来, 随着中药现代提纯技术的快速发展, 已有许多研究证明中药复方制剂、单味中药、中药有效成分或部位等能有效诱导 MSCs 向神经样细胞分化^[12]。

2.1 中药复方诱导 MSCs 向神经样细胞分化

近年来, 国内不少学者广泛开展了利用中药复方诱导 MSCs 分化为神经样细胞的相关研究。如邝学媚等^[13]观察三甲复脉汤含药血清体外诱导成年 SD 大鼠 MSCs 分化为神经元的能力, 结果发现随着诱导时间延长, MSCs 呈渐进性的向神经元样细胞转化, 细胞形态发生明显改变, 胞体变小, 胞质向核周收缩, 由原来的梭形变成圆形, 形成网络样结构, 神经样细胞增多。对照组未见有神经元样细胞出现。诱导后 12 h, 神经元样细胞阳性率达到高峰, 至第 7 天仍有神经元样细胞存活, 且尤以三甲复脉汤组存活时间最长。黄洁等^[14]观察牛珀至宝微丸促进 SD 大鼠脑缺血移植 MSCs 增殖与向神经元样细胞分化的作用, 结果发现移植后 1 周, 移植区内可见 5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (5-bromo-2-deoxy uridine, Brdu)、神经丝蛋白 (neurofilament, NF) 阳性表达, 移植后 2 周达到高峰, 移植后 4 周 Brdu, NF 表达减少, 牛珀至宝微丸组 (实验组) Brdu, NF 表达不但增强, 而且表达持续至移植后 6 周, 与模型组相比差别显著 ($P < 0.01$)。黄慧等^[15-16]利用香丹注射液诱导 SD 大鼠 MSCs 向神经元样细胞分化, 结果发现诱导 3 h, MSCs 表现出神经元样的形态学变化, 诱导 6 ~ 8 h 神经元的诱导率进一步升高; 诱导组中神经元样细胞 NSE, NF, GFAP 的阳性率均为阳性; 对照组细胞和诱导组未分化细胞上述染色均呈阴性。杜红阳等^[17]研究地黄多糖对大鼠 MSCs 向神经样细胞诱导分化作用, 免疫组化和 RT-PCR 检测结果显示, 对照组不表达神经细胞标志物, 各诱导组诱导后有特异性神经细胞标志物表达。其中地黄多糖组巢蛋白

(nestin),NSE 阳性细胞率高于化学诱导组和神经生长因子组($P < 0.05$);GFAP 阳性细胞率低于化学诱导组和神经生长因子组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。地黄多糖具有诱导 MSCs 向神经样细胞分化的作用,主要向神经样细胞方向诱导。任长乐^[18]研究滋补脾阴方药联合 MSCs 移植对脊髓损伤的影响,结果发现 MSCs 移植后,可在体内存活、迁移并分化成熟,促进大鼠脊髓损伤后神经纤维的修复与再生。滋补脾阴方药含药血清可以改善损伤脊髓内环境,减轻移植细胞的过氧化损伤反应,有利于移植细胞的存活、迁移及分化。二者联合应用具有协同效应。

以上研究证明:中药复方可诱导 MSCs 分化为神经样细胞。然而,研究中仍然存在一些问题值得进一步探讨与明确,如学者们对中药复方的实验研究目前多选用益气养阴、芳香开窍、活血化瘀、补肾益髓治法及中药注射剂等,选用剂型范围有一定局限性,与传统中药复方相比有一定差别;中药复方的具体起效成分和作用机制何在;中药复方配伍组成理论与相关现代实验研究间内在关系的明确等。

2.2 单味中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化 学者们对单味中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化也广泛开展了实验研究,比如:董立华等^[19]研究含黄芪的无血清 L-DMEM 培养基体外定向诱导大鼠 MSCs 分化为神经样细胞,结果发现经黄芪诱导后,细胞形态发生改变,nestin,NSE 和 GFAP 表达阳性,分化为神经元或胶质细胞样细胞。Ngn-1 和 Wnt-1 基因在黄芪诱导后明显上调。董晓先等^[20]探讨利用天麻注射液体外定向诱导大鼠 MSCs 分化为神经样细胞的影响,结果发现天麻诱导 2 h 后大部分可分化为神经样细胞,出现胞体和突起,免疫组化染色显示 NSE、nestin 呈阳性,GFAP 阴性。刘金保等^[21]利用当归注射液诱导 MSCs 向神经样细胞分化,结果显示当归诱导 3 h 后大部分 MSCs 转变为神经样细胞,胞体和突起出现,免疫组化染色显示 NSE 及 nestin 呈阳性、GFAP 阴性。陆长青等^[22]利用丹参注射液诱导大鼠 MSCs 向神经样细胞分化,结果发现未经诱导的 MSCs 基因 ngn-1, mash-1 mRNA 为阴性,而诱导后有表达,诱导后的细胞 NSE 和 GFAP 均呈阳性。张进等^[23]观察龟板水煎液诱导大鼠 MSCs 向神经样细胞分化,结果发现龟板可体外诱导 MSCs 分化为神经干细胞,但尚未被诱导为

神经样细胞和星形胶质细胞。陈东风等^[24]观察龟板含药血清体外诱导成年大鼠 MSCs 向神经元分化的能力,结果发现经诱导后神经样细胞 NF 表达呈阳性,诱导 12 h 后神经样细胞 NF 阳性表达达到高峰。

以上研究结果表明,单味中药在诱导 MSCs 分化为神经样细胞方面,同样也取得了一定研究成果,并且单味中药比中药复方选药范围更广。学者们对其具体作用成分与起效机制也进一步作了探讨、解释,如:动物实验研究发现,黄芪甲苷可提升超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化物酶活性及降低丙二醛含量,明显改善大鼠缺血再灌注损伤,黄芪多糖还可有效减轻脑出血后细胞凋亡,其机制可能与抑制核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)表达有关^[25]。天麻提取物能减少脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡和保护大脑,这可能与抑制半胱天冬蛋白酶-8(caspase-8)蛋白的表达有关^[26]。当归挥发油对脑缺血再灌注损伤大鼠有显著保护作用,其机制可能与抑制 NO 的神经毒性、提高脑组织抗氧化能力有关^[27]。白花丹参可通过清除氧自由基、舒张微血管、促进血管新生、增加脑血流量等机制改善大鼠缺血部位微循环,并且改善线粒体功能,降低脑细胞凋亡^[28]。龟板治疗缺血性脑血管病的机制之一主要与其对脑缺血再灌注后室管膜、室管膜下区影响 nestin 的表达相关^[29]。但是,当下此方面研究仍然存在较多问题,如研究内容更倾向于现代医学天然药物化学领域,天然药物本身成分就相当庞大和复杂,而中药的药性理论与炮制法则更深入人心体现了中医药学的理论特色,故这与传统中医药药性理论、中药炮制法则相悖;单味中药含药血清与水煎液在经过动物内脏后要经过一系列理化代谢,这其中的具体起效成分与机制有待研讨。

2.3 中药有效成分或部位诱导 MSCs 向神经样细胞分化 学者们对中药有效成分或部位诱导 MSCs 分化为神经样细胞同样进行了大量实验研究,如项平等^[30]探讨三七总皂苷诱导 MSCs 分化为神经样细胞时胞内钙离子浓度的变化,结果显示诱导 20 min 时细胞荧光强度仍高于诱导前,此时可见 MSCs 开始向神经样细胞分化,表明三七总皂苷在体外诱导 MSCs 分化为神经样细胞过程中胞内游离钙离子 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度升高。郑国庆等^[31]探讨人参总皂苷诱导青年 SD 大鼠 MSCs 分化为神经样细胞

的作用,结果发现诱导 30 min 到 3 h 后, MSCs 胞体逐渐增大,并伸出细长突起形似神经元样细胞。诱导 5~6 h 后, NSE、人微管相关蛋白 2 (microtubule associated protein-2, MAP-2) 和 GFAP 阳性细胞数均显著增加,对照组上述染色均呈阴性。而人参总皂苷的抗氧化作用可能是使其 MSCs 产生定向诱导分化的主要机制之一。杜红阳等^[32]探讨地黄多糖诱导大鼠 MSCs 分化为神经元样细胞的作用,及其对 Notch1 蛋白表达的影响。结果发现,免疫组化显示地黄多糖诱导组诱导前为 Notch1 蛋白强阳性或阳性染色,并随诱导时间延长阳性细胞逐渐减少, Western blot 显示地黄多糖诱导组诱导分化 24 h 后细胞内 NICD 含量逐渐下降,到第 5 天时,低于诱导前水平,且仍明显低于对照组。这表明地黄多糖可能通过抑制 Notch1 蛋白表达而诱导 MSCs 向神经样细胞分化。项平等^[33]研究黄连素体外定向诱导 SD 大鼠 MSCs 分化为神经元样细胞,结果发现诱导 1~8 h, MSCs 胞体逐渐增大并伸出细长突起,形似神经细胞。免疫组化显示诱导的神经样细胞 NSE, NF 表达阳性, GFAP 阴性。黄连素是细胞钙通道阻断剂,对神经元凋亡有保护作用,至于黄连素诱导分化的机制尚不太清楚,有待进一步研究。董燕湘等^[34]观察绞股蓝总甙诱导 MSCs 分化为神经细胞,结果发现诱导 1~5 h, MSCs 形态转变为典型的神经样细胞,免疫组化染色显示诱导出的神经样细胞, NSE, nestin, GFAP 表达阳性,这可能与绞股蓝对大鼠脑皮层神经元缺糖缺氧致损伤具有保护作用有关。余勤等^[35]研究丹参素诱导 MSCs 分化为神经样细胞,结果发现 MSCs 在体外传代扩增后,胞体收缩,突起伸出,呈典型的核周体形态,类似神经元,免疫组化显示诱导出的神经样细胞 NSE, NF-M, nestin 表达阳性, GFAP 阴性。丹参素是丹参的重要的水溶性成分,也是可用于人体内的一种中药单体成分,具有抗氧化作用,这可能是其诱导 MSCs 分化为神经样细胞的机制所在。刘云云^[36]研究川芎嗪体外对小鼠 MSCs 分化为神经细胞的影响及信号转导的分子机制,结果发现川芎嗪作用不同时间的 MSCs 表达神经细胞相关基因如 nestin、未成熟神经元 β -微管蛋白 III (β -tubulin III)、NSE 和核受体相关因子 1 (nuclear receptor related factor 1, Nurrl), 表明川芎嗪能定向诱导小鼠 MSCs 分化为神经样细胞。并且对不同信号转导的分子机制进行

研究后,发现川芎嗪通过不同的 Ca^{2+} 信号途径、细胞外信号调节激酶-细胞外信号调节蛋白激酶 (MEK-ERK) 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号转导通路调节川芎嗪诱导 MSCs 向神经细胞的定向分化。梁峰等^[37]观察川芎嗪联合创伤性脑组织匀浆液诱导 MSCs 向神经样细胞分化,结果发现诱导 1 d 后,部分细胞胞体收缩成三角形或多极细胞。3 d 后较长的突起末端形成长锥样膨大,呈现神经元的形态,其随诱导时间延长而增高,至诱导 7 d 时平均达到 50%,其中川芎嗪联合受损大鼠脑匀浆液诱导组分化率最高。有学者认为川芎嗪之所以在 MSCs 向神经元转化过程中起作用是由于其抗氧化特性,但此观点尚未得到证实,而川芎嗪联合创伤性大鼠脑匀浆液诱导 MSCs 分化为神经样细胞的效果优于二者单独诱导,其机制尚不明确。Zhang Z^[38]等研究丹参酚酸 B 在不同剂量下对 MSCs 生存、自我更新和向神经元分化的影响,结果发现丹参酚酸 B 能够以剂量依赖方式促进 MSCs 分化,免疫组化和荧光定量分析显示丹参酚酸 B 能够促进 MSCs 分化成更多的神经元 NF-M 和少突胶质前体细胞 (NG2),但分化成的 GFAP 较少。这表明丹参酚酸 B 可能是一个潜在的能够促进 MSCs 治疗中枢神经系统疾病的药物,其促进 MSCs 生存、自我更新和向神经元分化的机制可能与减轻兴奋性毒作用,抑制神经细胞内 Ca^{2+} 超载保护缺糖缺氧的神经细胞,改善细胞的氧化-还原状态,保护线粒体功能等有关。

通过大量检索文献,发现关于中药有效成分或部位诱导 MSCs 向神经样细胞分化的研究报道相比以上中药复方和单味中药的要多,这表明目前此方面研究为热点。中药有效成分或部位作用机制的解释更符合现代医学药理理论,而且更易结合并体现现代实验方法和技术的运用。

3 思考与展望

3.1 当下诱导 MSCs 向神经样细胞分化的研究领域包括了中药(中药复方、单味中药、中药有效成分或部位)、细胞因子(神经生长因子、脑源性神经营养因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子等)、化学因子(β -巯基乙醇、碱性成纤维细胞生长因子、全反式视黄酸、硫代甘油、维甲酸等)^[39]。

3.2 中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化的研究报道,为进一步通过施行基因转染、种子细胞培育、

干细胞移植等途径治疗缺血性脑疾病、帕金森病和脊髓损伤等神经系统疾病提供了较好的理论依据。中药可以诱导 MSCs 分化为神经元样细胞,目前此方面研究是一个新兴领域,并且与细胞因子、化学因子诱导相比,中药诱导又具有其自身的鲜明特色,中药是在传统中医学药性、辨证论治等理论指导下运用的。

3.3 目前,实验研究中尚有一些问题有待进一步研究、探讨,如选取中药具体理论依据、中药有效成分或部位的筛选、中药作用机制的明确、中药体外实验研究多而体内实验研究相对不足、中药实验研究安全性评价较少等问题。

3.4 为此,笔者在用现代医学药理实验方法与技术研究中中药诱导 MSCs 向神经元样细胞分化的同时,应当深化并体现传统中医学药性法则、中药炮制方法、辨证论治理论等特色。

[参考文献]

[1] 徐凌霄,高俊,张前德,等.左归丸含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化中碱性磷酸酶含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):149.

[2] Cunha M C, Lima Fda S, Vinolo M A, et al. Protein malnutrition induces bone marrow mesenchymal stem cells commitment to adipogenic differentiation leading to hematopoietic failure [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e58872.

[3] Zhang Z, Li H, Ma Z, et al. Efficient cardiomyogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stromal cells by combination of Wnt11 and bone morphogenetic protein 2 [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(7):768.

[4] Yamamoto N, Terai S, Ohata S, et al. A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver [J]. BBRC, 2004, 313(4):1110.

[5] 闫晓风,叶静杰,刘会洋,等.骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞转化及一贯煎的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):123.

[6] 胡军祥,申屠垠,殷舒,等.中药对间质干细胞分化为神经细胞的影响[J].中草药,2006,37(5):783.

[7] Rasmussen J G, Simonsen U. Mesenchymal stromal cell therapy and treatment of ischaemic disease [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 110(6):483.

[8] Hou L L, Zheng M, Wang D M, et al. Migration and differentiation of human bone marrow mesenchymal

stem cells in the rat brain [J]. Acta Physiol Sin, 2003, 55(2):153.

[9] Lou S J, Gu P, Chen F, et al. The effect of bone marrow stromal cells on neuronal differentiation of mesencephalic neural stem cells in Sprague-Dawley rats [J]. Brain Res, 2003, 968(1):114.

[10] Qian L C, Saltzman W M. Improving the expansion and neuronal differentiation of mesenchymal stem cells through culture surface modification [J]. Biomaterials, 2004, 25(7):1331.

[11] Frattini F, Lopes F R, Almeida F M, et al. Mesenchymal stem cells in a polycaprolactone conduit promote sciatic nerve regeneration and sensory neuron survival after nerve injury [J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(19/20):2030.

[12] 刘黎青,高艳霞,周盛年,等.中药制剂诱导骨髓间充质干细胞多向分化的研究进展[J].山东中医药大学学报,2007,31(6):520.

[13] 邝学媚,廖欣,杜少辉,等.三甲复脉汤含药血清体外诱导成年大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元[J].中医临床康复,2005,30(9):53.

[14] 黄洁,张宜,杜少辉,等.牛珀至宝微丸对骨髓间充质干细胞移植后转分化为神经元的影响[J].中华中医药杂志,2005,20(12):721.

[15] 黄慧,唐云安,张成.香丹注射液定向诱导大鼠骨髓间质干细胞分化为神经元样细胞[J].中药材,2004, 27(8):585.

[16] 黄慧,唐云安,张成.香丹注射液定向诱导大鼠骨髓间质干细胞分化为神经元的特点及其影响因素[J].中国中西医结合杂志,2004,24(12):1098.

[17] 杜红阳,付海燕,包翠芳,等.地黄多糖对大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞诱导分化作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):133.

[18] 任长乐.滋补脾阴方药联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤影响的实验研究[D].大连:大连医科大学,2009:1.

[19] 董立华,王勇,陆长青,等.黄芪诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经样细胞的研究[J].四川大学学报, 2007,38(3):417.

[20] 董晓先,刘金保,董燕湘,等.天麻诱导骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(1):51.

[21] 刘金保,董晓先,董燕湘,等.当归诱导骨髓间充质干细胞分化为神经元细胞[J].广东医学,2003, 24(5):466.

[22] 陆长青,王勇,陈登榜,等.丹参诱导骨髓基质干细胞

- 向神经元样细胞分化及相关基因的表达[J]. 四川解剖学杂志, 2006, 14(1): 1.
- [23] 张进, 徐志伟. 补肾法诱导间充质干细胞向神经方向分化研究[J]. 现代医院, 2004, 4(9): 15.
- [24] 陈东风, 杜少辉, 李伊为, 等. 龟板含药血清体外诱导成年大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(3): 224.
- [25] 仝欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1246.
- [26] 陈东丽, 陈旭东, 夏翠英. 天麻对大鼠脑缺血再灌注神经细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 148.
- [27] 罗慧英, 杨林, 杨焕, 等. 当归挥发油对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4): 387.
- [28] 王晓哲. 白花丹参对缺血再灌注致脑损伤保护作用的研究[D]. 泰安: 泰山医学院, 2009: 1.
- [29] 杜少辉, 杨卓欣, 陈东风, 等. 通瘀开窍与滋阴潜阳法对局灶性脑缺血再灌注后神经上皮干细胞巢蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2004, 45(7): 539.
- [30] 项平, 撒亚莲, 黄锦桃, 等. 三七总皂苷诱导 MSCs 分化为神经元样细胞时胞内钙离子浓度变化的研究[J]. 中国组织工程与细胞化学杂志, 2005, 14(3): 242.
- [31] 郑国庆, 王小同, 邬伟, 等. 人参总皂苷体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1257.
- [32] 杜红阳, 付海燕, 马刚, 等. 地黄多糖在诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化过程中对 Notch1 蛋白表达的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(9): 1202.
- [33] 项平, 李海标. 黄连素诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞[J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20(1): 51.
- [34] 董燕湘, 董晓先, 何慧华, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞用中药绞股蓝诱导为神经细胞的研究[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(5): 355.
- [35] 余勤, 罗依, 鄂艳, 等. 丹参素定向诱导骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1): 49.
- [36] 刘云云. 川芎嗪诱导小鼠骨髓间充质干细胞分化为神经细胞的信号转导机制[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2010: 1.
- [37] 梁峰, 马洁华, 杨丽娜. 川芎嗪联合创伤性脑组织匀浆液诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4299.
- [38] Zhang Z, Li H, Ma Z, et al. Effects of salvianolic acid B on survival, self-renewal and neuronal differentiation of bone marrow derived neural stem cells. [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 697(1/3): 32.
- [39] 胡向阳, 张荣华. 中药诱导 MSCs 向神经样细胞分化研究现状与探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1657.

[责任编辑 邹晓翠]

欢迎投稿

欢迎订阅