·综述·

体外诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化的研究进展

Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells were induced into nerve cell differentiation in vitro

王荣桃,余资江 (贵阳医学院基础医学院人体解剖学教研室,贵州 贵阳 550004)

[关键词] 体外诱导;骨髓间充质干细胞;神经细胞;分化
[中图分类号] R329.2;R651 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)02-0196-03

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有自我复制和跨胚层多向分化的潜能,可以被诱导分化为神经细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞、肝细胞等,同时它的来源方便,易于分离、培养、扩增和纯化,免疫原性弱,免疫耐受性强,体外基因转染率高,并能稳定高效表达外源基因等优点,是目前较为理想的种子细胞,在临床应用方面特别是在治疗中枢神经系统疾病中有着广阔的应用前景[1]。BMSCs用于治疗中枢神经系统疾病的前提是能大量诱导分化为神经细胞,本文就体外诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化的研究进展作一综述。

1 细胞因子诱导

1.1 神经营养因子

神经营养因子(neurotrophin, NT)是一类由神经支配的组织和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子,具有促进神经元生长、发育和功能完整性的作用。Zhang等[2]研究发现被NT-3基因修饰的许旺细胞(Schwann, SCs)能促进被NT-3受体酪氨酸蛋白激酶(Trkc)基因修饰的BMSCs分化为神经元样细胞,高表达β-Ⅲ-微管蛋白、MAP-2神经元标记物。同时曲德伟等[3]研究证实,BMSCs被NT-3基因修饰后可诱导其向神经元方向分化。

1.2 碱性成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种含有155个氨基酸的碱性蛋白质,具有促进神经细胞生长和神经纤维再生,诱导干细胞分化成神经元的作用。单独应用bFGF能诱导BMSCs分化为神经样细胞,出现神经元特征性电生理现象和标志物[4],同时bFGF和二十二碳六烯酸(DHA)联合作用下,细胞持续表达NF-M/MAP-2双阳性细胞[5]。段红梅等[6]应用壳聚糖-bFGF载体可以诱导BMSCs高比例向类神经细胞样细胞分化。最近研究发现被bFGF基因修饰的BMSCs不仅能有效促进轴突生长,还能促进脊髓损伤神经功能的恢复[7]。

1.3 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是在不同组织中表达的小分子蛋白质,尤其在中枢神经系统的表达较多。BDNF在中枢神经系统主要通过与高亲和力受体TrkB或低亲和力受体p75NGFR结合,激活酪氨酸蛋白酶,导致细胞内信号分子的活化,发生一系列细胞生物学反应,从而促进BMSCs向成熟的神经细胞方向分化[8]。Gomes等[9]研究发现,BDNF能通过细胞外信号调控神经轴突生长。将BDNF基因转染BMSCs后,可以促进其向神经元样细胞分化[10],BDNF基因在促进BMSCs分化成类神经细胞中发挥着重要的作用[11]。

1.4 表皮生长因子

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一种小分子肽,具有促进脑神经细胞、树突生成的作用。EGF常用于干细胞的诱导,能促进细胞增殖,维持干细胞的未分化状态,它对间充质干细胞向神经细胞方向分化亦有促进作用[12-13]。近期国内研究发现EGF能促进BMSCs诱导分化为神经元样细胞,可表达神经细胞特异性蛋白NeuN和NF-200[14]。

1.5 维甲酸

维甲酸(retinoic acid, RA)是维生素A(视黄醇)的衍生物,是哺乳动物RARs和RXRs受体的共同配基,其与两类受体结合作为转录调控因子调控细胞的生长增殖及分化,有很强的诱导剂功能。RA的诱导作用随浓度不同而变化,Bi等[15]研究发现不同浓度(0.01~100 μmol/mL)的全反式RA(ATRA),1 μmol/mL能明显改善神经细胞分化效率及其存活率。有研究证实ATRA在体外能够促进BMSCs向神经细胞分化[16],Myocardin协同维甲酸受体也可促进BMSCs向神经细胞分化,且两者之间存在正向调节的作用[17]。

1.6 神经生长因子

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是神经系统最重要的生物活性因子,能促进神经细胞生长、发育、分化和轴突生长。在神经受损时不仅能保护神经元,减少其程序性死亡发

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.201302029
[基金项目] 国家自然基金项目(30660189,81060108);贵阳市科技局科研计划项目(筑科农字2007-07-06);贵州省社会发展科技攻关项目[黔科合SY字(2009)3058;黔科合SY字(2012)3153号]
[收稿日期] 2012-11-17 [修回日期] 2012-12-15

生,还能增强神经对环境的适应能力。陈再丰等[18]研究证实鼠神经生长因子可诱导大鼠 BMSCs 向神经元样细胞分化。

2 细胞共同培养诱导

BMSCs 与嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells,OECs)、星形胶质细胞(astroglia cell,AS)等共同培养时也能分化为神经细胞。其可能机制是细胞共培养过程中分泌某些 BMSCs 向神经细胞分化所必须的物质。

2.1 与嗅鞘细胞共同培养

嗅鞘细胞起源于嗅基底膜,分布在嗅球、嗅神经,同时存在并迁徙于周围神经和中枢神经系统的神经胶质细胞,兼具中枢神经系统星形胶质细胞和外周许旺细胞(Schwan cell,SCs)的双重特性,OECs 不仅可分泌大量不同种类的神经营养和支持因子,如血小板源生长因子、神经生长因子、神经营养因子、脑源性神经营养因子等,还对轴突再生和髓鞘有促进作用,为神经再生建立良好的内环境。Ni 等[19]报道将 BMSCs 与 OECs 共培养,可促进 BMSCs 向神经元样细胞分化,高表达 NSE、β-Ⅲ-微管蛋白、MAP-2、GFAP、p75NTR。

2.2 与星形胶质细胞共同培养

星形胶质细胞是神经组织中一种重要的支持成分,在中枢神经系统内的数量是神经元的 10 ~ 50 倍,其重要性不亚于神经元。除了可以调节细胞外 K^+、灭活神经递质、为神经元供应能量及代谢物外,星形胶质细胞还在神经系统发育时为迁移中的神经元提供支架,并能合成表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、β 转化生长因子(TGF-β)、神经生长因子(NGF)等,在神经发育及损伤再生中具有重要作用。褚倩等[20]证实星形胶质细胞与 BMSCs 共同培养可以维持骨髓间充质干细胞的生长,并在一定程度上诱导其向神经样细胞分化。

2.3 与许旺细胞 共同培养

SCs 是外周神经所特有的神经胶质细胞,它在神经系统的发生、发育、及正常功能的行使中起着重要作用,SCs 能分泌神经生长因子、脑源性神经营养因子、成纤维细胞生长因子等多种神经营养因子来维持神经元存活,促进神经突起的生长和功能性突触形成,SCs 还能产生细胞外基质成分和细胞黏附分子促突起生长。将 BMSCs 与 SCs 共培养,发现神经元标志物表达显著增加[21]。智晓东等[22]研究表明与 SCs 共同培养的 BMSCs 表达 NSE 和 NeuN,其分化为神经元样细胞的分化率为(80.51 ± 5.65)%。Ban 等[23]研究也证实在体外将 SCs 和 BMSCs共同培养可促进 BMSCs 分化为成熟的神经细胞。

3 药物诱导

药物可作为诱导因子诱导 BMSCs 向神经细胞分化,目前已经发现枸杞多糖、川芎嗪(TMP)、红景天苷、三七总皂苷、地黄多糖、依达拉奉等在体外可诱导 BMSCs 向神经细胞分化。枸杞多糖具有调节免疫功能、神经系统功能等。刘霞等[24]用枸杞多糖作为诱导剂,在体外诱导大鼠 BMSCs 4 h 后,大部分 BMSCs 有突起出现,24 h 后细胞间突起相互连接,交错成网,表现出神经细胞样形态。免疫组织化学结果显示,枸杞多糖诱导 8 h 后的细胞 nestin 阳性表达率为(77.57 ± 3.59)%;24 h 后 NF 的阳性表达率为(72.50 ± 0.99)%。川芎嗪是一种典型的钙离子通道阻滞剂,能通过抑制细胞膜上电压依赖型钙通道而控制钙内流,防止细胞内钙离子负荷超载[25],能促进 BMSCs 向神经细胞定向分化。梁峰等[26]研究证实 TMP 能诱导 BMSCs 分化为神经细胞,且联合脑组织匀浆的诱导作用更强。红景天苷能促进骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化,其生物学信号的传导主要通过 Ca^{2+} 信号和 IP3 依赖的 Ca^{2+} 信号来实现[27]。张明等[28]研究发现红景天苷在体外能诱导大鼠骨髓基质干细胞分化成胆碱能神经细胞。三七总皂苷具有活血祛瘀、通脉活络、抑制血小板聚集和增加脑血流量的作用。杨捷等[29]研究发现三七总皂苷在体外能使 BMSCs 向神经元样细胞转化,免疫组化鉴定为大多数细胞表现 NF-M、NSE、nestin、MAP-2 和 GAP-43 染色阳性。地黄多糖不仅具有益精填髓之功,而且还有抗氧化及促进造血干细胞增殖、分化的作用。杜红阳等[30]研究表明地黄多糖阻断了 Notch 信号通路,抑制 Notch 蛋白的表达,从而促进 BMSCs 向神经样细胞的分化。依达拉奉是一种强效的羟自由基清除剂及抗氧化剂,能抑制脂质过氧化反应,减轻脑水肿,抑制迟发性神经元死亡等作用[31]。李玉美等[32]研究证实依达拉奉能高效地定向诱导 BMSCs 分化为神经元样细胞。

4 核酸及其衍生物诱导

4.1 三磷酸胞苷二钠

三磷酸胞苷二钠是核苷酸衍生物,在体内参与磷脂类合成代谢,具有提高神经细胞膜性结构的稳定性、神经细胞抗损伤及促进神经突起生长的功能。王宇等[33]研究发现三磷酸胞苷二钠能诱导 BMSCs 分化为神经细胞,以 0.20 mg/mL 剂量时诱导 BMSCs 向神经细胞的作用最明显。

4.2 miR-124-1

miRNAs 是一类长约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,参与了细胞早期发育、增殖分化、细胞凋亡、信号转导等过程[34]。miR-124-1 是脑组织中表达最为丰富的一类 microRNA,主要限于在已经分化的和成熟的神经元中表达,过表达 miR-124-1 可以促进大鼠 BMSCs 神经分化,而抑制 miR-124-1 不仅降低 BMSCs 分化率,同时也降低了细胞的存活率[35]。

4.3 Zfp521

Zfp521 是一种早期的核蛋白,具有促进外胚层胚胎干细胞向神经祖细胞的分化作用[36]。韩瑞等[37]研究表明抑制 Zfp521 表达可促进 BMSCs 向神经元的分化,同时 Han 等[38]研究也证实 MiR-9 通过抑制 Zfp521 的表达从而促进 BMSCs 向神经细胞分化。因此降低 Zfp521 的表达量可诱导 BMSCs 向神经细胞分化。

5 问题与展望

体外诱导剂诱导 BMSCs 向神经细胞分化是一个连续复杂的过程,其中牵涉的病理生理机制目前还不是很清楚,已研究证实联合应用多种体外诱导剂诱导 BMSCs 向神经细胞分化的分化率明显提高。虽然 BMSCs 在体外可以诱导分化为神经细胞,为治疗中枢神经系统疾病带来新的曙光,但这个任务仍然任重而道远,还有许多问题需要进一步解决:①BMSCs 分化为神经细胞的确切机制不清楚,目前 BMSCs 的鉴定只是在神经元的形态特征和表达神经元的特异性标志物的水平上,缺乏具有神经元的超微结构和生理学特征的证据;②如何有效调控 BMSCs 向神经细胞分化及提高分化率、神经细胞的衰老甚至致瘤等;③BMSCs 移植的途径、移植治疗后细胞的存活率、组织的炎症反应、免疫反应及其远期疗效需要进一步研究。随着分子生物学、基因工程、化学工程等技术向细胞培养领域的渗透和交叉,这些问题将会在人们不断追求和探索中迎刃而解。

[参考文献]

[1] Kim S, Honmou O, Kato K, et al. Neural diferentiation potential of peripheral blood-and bone-marrow-derived precursor cells[J]. Brain Research, 2006, 1123(1): 27 – 33.

[2] Zhang YQ, He LM, Xing B, et al. Neurotrophin-3 gene-modified Schwann cells promote TrkC gene-modified mesenchymal stem cells to differentiate into neuron-like cells in poly(lactic-acid-co-glycolic acid) multiple-channel conduit[J]. Cells Tissues Organs, 2012, 195(4): 313 – 322.

[3] 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.

[4] Yang H, Xia Y, Lu SQ, et al. Basic fibroblast growth factor-induced neuronal diferentiation of mouse bone marrow stromal cells requires FGFR-1, MAPK/ERK, and transcription factor AP-1[J]. J Biol Chem, 2008, 283(9): 5287 – 5295.

[5] Kaplamadzhiev DB, Hisha H , Adachi Y, et al. Bone marrow-derived stromal cells can express neuronal markers by DHA/GPR40 signaling [J]. Biosci Trends, 2010, 4(3): 119 – 129.

[6] 段红梅,杨朝阳,李晓光. 壳聚糖 – 碱性成纤维细胞生长因子载体诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(4): 329 – 333.

[7] Liu WG, Wang ZY, Huang ZS. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing the bFGF transgene promote axon regeneration and functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. Neurol Res, 2011, 33(7): 686 – 693.

[8] 刘谦虚,谢鼎华,陈观贵. 脑源性神经营养因子基因转染骨髓间充质干细胞体外诱导分化为神经元样细胞初步观察[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(3): 252 – 255.

[9] Gomes C, Smith SC, Youssef MN, et al, RNA polymerase 1 driven transcription as a mediator of BDNF-induced neurite outgrowth[J]. J Biol Chem, 2011, 286(6): 4357 – 4363.

[10] 刘伟东,吕国华,王 冰,等. BDNF 基因转染促进骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37 (5): 441 – 446.

[11] Liu W, Lu G, Wang B, et al. Transfection of BDNF gene promotes bone mesenchymal stem cells to differentiate into neuron-like cells[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, 37(5): 441 – 446.

[12] Lee PH, Kim JW, Bang OY, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(5): 723 – 730.

[13] Keimpema E, Fokkens MR, Nagy Z, et al. Early transient presence of implanted bone marrow stem cells reduces lesion size after cerebral ischaemia in adult rats[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2009, 35(1): 89 – 102.

[14] 吴玉新,王 燕,贲晓明. 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元样细胞的分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (1): 11 – 14.

[15] Bi Y, Gong M, Zhang X, et al. Pre-activation of retinoid signaling facilitates neuronal diferentiation of mesenchymal stem cells[J]. Dev Growth Differ, 2010, 52 (5): 419 – 431.

[16] 周文逊,张雁儒. 全反式视黄酸诱导兔骨髓间充质干细胞向神经细胞的分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(6): 972 – 975.

[17] 侯士芳,廖兴华,王 楠,等. Myocardin 协同维甲酸受体调节骨髓间充质干细胞向神经细胞分化[J]. 生物技术通讯, 2011, 22(1): 24 – 27.

[18] 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元样细胞分化的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(2): 137 – 140.

[19] Ni WF, Yin LH, Lu J, et al. In vitro neural differentiation of bone marrow stromal cells induced by cocultured olfactory ensheathing cells [J]. Neurosci Lett, 2010, 475(2): 99 – 103.

[20] 褚 倩,喻志源,李 震,等. 星形胶质细胞促进共培养骨髓间充质干细胞的生长和分化[J]. 神经功能损伤与功能重建, 2008, 3 (4): 224 – 227.

[21] Zurita M, Vaquero J, Oyas S, et al. Neurotrophic Schwann cell factors induce neural differentiation of bone marrow stromal cells[J]. Neuroreport, 2007, 18(16): 1713 – 1717.

[22] 智晓东,吕 刚. 雪旺细胞促进大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的效应研究[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(9): 737 – 742.

[23] 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.

[24] 刘 霞,单 伟,曾瑞霞,等. 枸杞多糖诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经元样细胞的分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复[J]. 2009, 13(14): 2667 – 2672.

(下转第 201 页)

15(7): 1044 -1047.

[10] Boido M, Rupa R, Garbossa D, et al. Embryonic and adult stem cells promote raphespinal axon outgrowth and improve functional outcome following spinal hemisection in mice[J]. Eur J Neurosci, 2009, 30(5): 833 -846.

[11] 卢丽雅,张 巍,曾园山,等. 神经营养素-3 基因修饰骨髓间充质干细胞的明胶海绵圆柱体支架移植促进大鼠全横断脊髓损伤部分结构和功能修复的研究[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(7): 603 -608.

[12] 张莹莹,李俊岑,饶 莹,等. 电刺激对大鼠脊髓损伤后神经胶质纤维酸性蛋白与白细胞介素-1α 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2011,17(9): 844 -847.

[13] 卢 帆,李 典,杨 拯,等. 电刺激对脊髓损伤大鼠巢蛋白与 GFAP 表达的影响[J]. 实用骨科杂志,2012,18(1): 32 -36.

[14] 陈 虹,李俊岑,党彦丽,等. 电刺激对大鼠脊髓损伤后神经生长因子表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(1): 33 -36.

[15] 宋 琳,李晓宁,王莹威,等. 电针对急性脊髓损伤大鼠氧化应激反应的影响[J]. 针灸临床杂志,2011,27(1): 55 -57.

[16] 时素华,李志刚,宋 萌,等. 电针对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡受体及肿瘤坏死因子 1 表达的影响[J]. 吉林中医药,2011,31(1): 73 -77.

[17] 李晓宁,王 宁. 电针对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡 PARP-1 全长影响的研究[J]. 针灸临床杂志,2011,27(5): 57 -59.

[18] 李兵奎,曾 彬,常 巍,等. 督脉电针对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复的影响[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(7): 619 -622.

[19] Ding Y, Yan Q, Ruan JW, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells and electroacuppuncture downregulate the inhibitor molecules and promote the axonal regeneration in the transected spinal cord of rats[J]. Cell Transplantation, 2011, 20(4): 475 -491.

[20] Yan Q, Ruan JW, Ding Y, et al. Electro-acupuncture promotes differentiation of mesenchymal stem cells, regeneration of nerve fibers and partial functional recovery after spinal cord injury[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(1 -2): 151 -156.

[21] Hamid S, Hayek R. Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview[J]. Eur Spine J, 2008, 17(9): 1256 -1269.

[22] Levin M. Bioelectric mechanisms in regeneration: unique aspects and future perspectives[J]. Semin Cell Dev Biol, 2009, 20(5): 543 -556.

[23] Ariza CA, Fleury AT, Tornos CJ, et al. The influence of electric fields on hippocampal neural progenitor cells[J]. Stem Cell Rev, 2010, 6(4): 585 -600.

[24] 范东艳,王 苹,刘 然,等. 骨髓间充质干细胞移植和直流电刺激对大鼠脊髓损伤的修复作用[J]. 中国生物制品学杂志,2011, 24(9): 1028 -1032.

[25] 赵 华,陈允震,刘海春,等. 电刺激对大鼠脊髓损伤后自体骨髓间充质干细胞移植的影响[J]. 中华创伤杂志,2012,28(2): 165 -169.

[26] Hao H, Wang Y, Cheng F, et al. Role of JAK-STAT3 singnaling pathway during neuronal differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Neural Regen Res, 2010, 5(5): 337 -341.

(编辑:周小林)

(上接第 198 页)

[25] 刘云云,赵兴绪,赵红斌, 等. Ca^{2+} 信号介导川芎嗪诱导小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞的定向分化[J]. 甘肃农业大学学报, 2010,45(2): 1 -5.

[26] 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 -4302.

[27] 裴晶晶,吴 润,赵红斌,等. Ca^{2+} 信号介导红景天苷促进小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞的定向分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(10): 1808 -1812.

[28] 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.

[29] 杨 捷,王 东. 三七总皂苷在骨髓间质干细胞分化为神经元样细胞中的调解作用研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(4): 891 -893.

[30] 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 -1206.

[31] Nonaka Y, Shimazawa M, Yoshimura S, et al. Combination effects of normobaric hyperoxia and edaravone on focal cerebral ischemia-induced neuronal damage in mice[J]. Neurosci Lett, 2008, 441(2): 224 -228.

[32] 李玉美,余资江,康朝胜,等. 依达拉奉体外诱导骨髓间充质干细胞向经元样细胞分化[J]. 解剖学报,2012,43(2): 177 -183.

[33] 王 宇,魏书艳,史小琴,等. 三磷酸胞苷二钠诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012,21(17): 1970 -1976.

[34] Shi Y, Zhao X, Hsieh J, Wichterle H, et al. MicroRNA regulation of neural stem cells and neurogenesis[J]. J Neurosci, 2010, 30(45): 14931 -14936.

[35] 周 燕,陈奎生,高剑波,等. miR-124-1 促进大鼠骨髓间充质干细胞神经分化的实验研究[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(3): 215 -220.

[36] Kamiya D, Banno S, Sasai N, et al. Intrinsic transition of embryonic stem-cell differentiation into neural progenitors[J]. Nature, 2011, 470(7335): 503 -509.

[37] 韩 瑞,周 燕,王舒阳,等. Zfp521 在大鼠骨髓间充质干细胞向神经元分化过程中的表达变化及意义[J]. 中国病理生理杂志, 2012,28(2): 326 -331.

[38] Han R, Kan Q, Sum Y, et al. MiR-9 promotes the neural differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells via targeting zinc finger protein 521[J]. Neurosci Lett, 2012, 515(2): 147 -152.

(编辑:周小林)