

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000107

排斥导向分子 B 对大鼠脊髓损伤后功能恢复的影响

熊 明,邵高海,李敬花,张 涛,张红军
(重庆医科大学附属永川医院骨科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨排斥导向分子(repulsive guidance molecule, RGM)B 在大鼠脊髓损伤后的表达规律及其与脊髓功能恢复的相关性。**方法:**成年雄性 SD 大鼠 65 只,随机分成 3 组,A 组:不应用硫酸软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC)降解 25 只;B 组:应用硫酸软骨素酶降解 20 只;C 组:假手术组只暴露脊髓 20 只。A、B、C 3 组分别在术后相同时间位点观察记录动物肢体运动情况并处死动物进行标本检测。采用 BBB(Basso-Beattie-Bresnahan)评分法评价大鼠后肢的感觉、运动功能;HE 染色计算损伤区总面积;Real-time PCR 检测 RGMB mRNA 的表达;应用免疫荧光检测胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)及神经丝蛋白-200(neurofilament-200, NF-200)双标表达情况。**结果:**伤后 2~4 周同一时间段 B 组 BBB 评分显著高于 A 组($P<0.05$);伤后 2 周 HE 染色结果表明,2 组损伤区均有空洞形成,B 组损伤区面积显著小于 A 组($P<0.05$);伤后 2 到 4 周 GFAP/NF-200 双重免疫荧光染色示 B 组 GFAP 表达逐渐下调,A 组荧光强度值显著高于 B 组($P<0.05$);NF-200 免疫组化染色阳性纤维穿过损伤区,B 组荧光强度值显著高于 A 组($P<0.05$);RGMB mRNA 表达量 B 组显著较 A 组下降($P<0.05$)。**结论:**微环境中的 RGMB 浓度在大鼠脊髓损伤后与其后期脊髓功能恢复呈负相关,RGMB 抑制剂可能对临床治疗脊髓损伤有一定作用。

【关键词】排斥导向分子 B;脊髓损伤;硫酸软骨素酶 ABC;化学屏障

【中图分类号】R681.5+4

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-03

Effects of repulsive guidance molecule B on functional recovery after spinal cord injury in rats

Xiong Ming, Shao Gaohai, Li Jinhua, Zhang Tao, Zhang Hongjun

(Department of Orthopedics, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the expression rule of repulsive guidance molecule B(RGMB) after spinal injury in rats and its correlation with the spinal cord functional recovery. **Methods:** Totally 65 adult male SD rats were divided into A, B, C groups randomly. Chondroitin sulfate(chondroitinase ABC, ChABC) enzyme was not applied to do degradation in group A($n=25$). ChABC was used to do degradation in group B($n=20$). Only spinal cord was exposed in group C($n=20$). Body movements were recorded in three groups at the same postoperative time points. Rats were executed to do specimen detection. Basso-Beattie-Bresnahan(BBB) score was used to evaluate the feeling and movement of rat's hindlegs. HE staining was employed to calculate the total damage. Real-time PCR was used to detect RGMB mRNA expression. Immunofluorescence staining was used to observe the double standard expression of glial fibrillary acidic protein(GFAP) and neurofilament-200(NF-200). **Results:** Within the same period at 2~4 weeks after the injury, BBB score was obviously higher in group B than in group A($P<0.05$). Two weeks after the injury, HE staining demonstrated hollow formation in A and B groups; damaged area was significantly smaller in group B than in group A($P<0.05$). At 2~4 weeks after the injury, GFAP/NF-200 double immunofluorescence staining demonstrated that GFAP expression was gradually lower in group B and immunofluorescence intensity value was significantly higher in group A than in group B($P<0.05$); NF-200 positive staining fibers passed through the damaged area and immunofluorescence intensity value was significantly higher in group B than in group A($P<0.05$).

RGMB mRNA expression was decreased in group B than in group A($P<0.05$). **Conclusions:** After spinal cord injury in rats, RGMB concentration in the microenvironment is negatively correlated with the spinal cord functional recovery. RGMB inhibitors may be helpful for clinical treatment of spinal cord injury.

【Key words】repulsive guidance molecule B; spinal cord injury; chondroitinase ABC; chemical barrier

作者介绍:熊 明, Email: 263731979@qq.com,

介绍方向:人体脊髓损伤后功能恢复。

通信作者:邵高海, Email: shaogaohai567@163.com。

基金项目:重庆市卫生局医学重点研究资助项目(编号:2012-1-060);

永川区 2011 年科技支撑“健康永川”专项资助项目(编号:

YCSTC2011BE5006);重庆医科大学附属永川医院重点资

助项目(编号:YJZD20120005)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000107.html

脊髓撞击损伤后功能修复不仅受轴突锥生长导向因子和生长抑制因子的调节和控制,还与轴突生长所需的微环境密切相关^[1]。排斥导向分子(repulsive guidance molecule, RGM)最初被鉴定为一种膜结合糖蛋白,它通过介导排斥性轴突导向信号参与中枢神经系统的生长发育^[2]。RGM 基因编码有 RGMA, RGMB, RGM C 3 种同种异构蛋白产物。RGMA 可通过 RhoA/Rho 激酶通路抑制刚出生大鼠小脑颗粒神经元的轴突生长^[3]。当脊髓受损后 RGMA 的表达上调,有重要意义的是如给予神经损伤局部 RGMA 的抗体中和,将会明显的促进大鼠后肢的运动能力恢复以及促进受损轴突的生长,表明 RGMA 在中枢神经系统受损后的功能恢复上扮演了一个重要的角色^[3]。

RGMA 与 RGMB 在神经系统中的分布没有明显的重叠性^[4]。分别对 RGM 家族的 3 个成员进行基因座分析表明, RGMB 与 RGMA 在进化过程中有极其相似的基因重复和进化背景,其相似程度远大于 RGM C。这提示 RGMB 在中枢神经系统发育过程中可能也扮演了一个重要的角色^[5]。而近年来利用转基因技术通过星型胶质细胞表达硫酸软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC),证实了中枢神经系统损伤后硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGS)能阻碍轴突生长,并且 ChABC 能够通过降解 CSPGS 来促进中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后轴突生长及功能恢复^[6],但这种作用机制是否与降解后微环境中神经生长导向因子和抑制因子浓度改变及其浓度改变后其作用机制在发生改变相关,目前没有更进一步的研究。本实验中主要通过检测大鼠在脊髓损伤后, RGMB 在各个时期的表达规律与其运动功能恢复的相关性,来初步判断 RGMB 对轴突生长的影响,从而为人体因意外所致脊髓损伤后在伤后不同阶段进行微环境调节提供实验研究依据,以及脊髓损伤和治疗的研究提供新的方向。

1 材料和方法

1.1 实验动物和材料

雄性 SD 大鼠 65 只,体质量 250~300 g,由本校实验动物中心提供。本实验过程对所有动物的处置方法均符合我国科学部 2006 年公布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[7]。

兔抗大鼠胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)多克隆抗体,小鼠抗大鼠神经丝蛋白-200(neurofilament-200, NF-200)单克隆抗体, Premix Taq™ (TaKaRa 公司,

日本), Primescript RT reagent Kit perfect real Time (TaKaRa 公司, 日本); ECL (enhanced chemiluminescence) 试剂 (Santa Cruz 公司, 美国)。超净工作台 (YJ-875 型, 苏州)、低温超速离心机 (Beckman, 美国)。BX-50 荧光显微镜; CM 型恒冷箱切片机 (Leica 公司, 德国); 大鼠脊髓损伤仪 (重庆医科大学神经科学教研室自制)。

1.2 大鼠脊髓损伤模型制备和分组

以 T₁₀ 棘突为中心点, 常规消毒后用 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 对大鼠进行腹腔内注射麻醉, 行背部正中切口, 充分暴露 T₈~T₁₂ 棘突和椎板, 完整切除 T₁₀ 棘突和椎板, 显露相应节段脊髓。打击造成大鼠模型 T₁₀ 节段左右急性脊髓损伤 (将 15 g 重物从 10 cm 高处垂直落下)。如见损伤处脊髓组织出血、水肿、模型大鼠出现双下肢回缩、双后肢瘫痪, 则造模成功。造模成功后用温盐水冲洗显露处脊髓, 大鼠苏醒后分别单笼饲养。术后肌肉注射抗生素 (青霉素) 4 d, 术后温水清洗大鼠并擦干, 3~4 d 1 次, 共 3~4 次, 以避免发生感染。

将 45 只造模后的大鼠随机分成 2 组, 不应用硫酸软骨素酶降解 (A 组); 和应用微量注射器注入硫酸软骨素酶降解 (C 组) 动物只显露 T₈~T₁₂ 棘突及椎板, 切除 T₁₀ 棘突及椎板, 暴露脊髓, 不用损伤脊髓, 每次 6 μ l (1 U/ml) (B 组)^[8]。A 组分别在手术后 3、7、14、21、28 d 观察记录动物情况和处死动物进行标本检测, 每次各 5 只。B 组及 C 组在大鼠动物模型构建成功后的 1、7、14、21 d, 应用微量注射器注入 ChABC 后观察记录动物情况并处死动物进行标本检测, 每次各 5 只。

1.3 观察及检测指标

1.3.1 运动功能 伤后观察模型大鼠后肢运动恢复情况, 并在 3、7、14、28 d 采用 BBB (Basso-Beattie-Bresnahan) 评分法^[9]进行下肢运动功能评分。

1.3.2 组织学观察 HE 染色, 各组大鼠同 1.2 方法麻醉成功后, 取脊髓损伤区域上下段组织各 4 mm。所取脊髓组织用 10% 甲醛固定, 脱水后石蜡包埋, 6 μ m 厚横纵切片。观察脊髓空洞大小和损伤面积。以脊髓中央管为中心采集图像; 应用专业软件得到所选区域面积的总像素值, 在照片上绘制单位面积。

1.3.3 免疫荧光染色观察 所取脊髓切片行 NF-200/GFAP 免疫荧光染色。方法: 所选切片室温下放置 3 h, 再以 0.01 mol/L PBS 液清洗 40 min, 再采用 GFAP 多克隆抗体和 NF-200 单克隆抗体混合液室温下孵育过夜; Texas Red 标记的 IgG 室温孵育 2 h; 然后在显微镜下观测胶质瘢痕形成情况。运用专业图像处理软件测定损伤区域 GFAP 和 NF-200 的荧光强度, 并计算相对于 A 组的荧光强度值。

1.3.4 Real-time PCR 检测和统计分析 按比例每 0.1 g 脊髓组织标本中加入 1 ml Trizol 进行匀浆处理, 然后离心并提取总的 RNA, 再使用分光光度计检测所取 RNA 总的含量及纯度。用逆转录试剂盒 (Primescript RT) 配制总容积为 10 μ l 的反应系统, 逆转录成 cDNAs。用扩增试剂盒 (SYBR Premix Ex Taq II) 配制总容积为 50 μ l 的反应系统, 扩增为 cDNAs。然后梯度稀释 cDNAs, 检测后计算 PCR 反应效率, 再用溶解曲线凝胶电泳检测各个引物的特异性。

表 1 伤后 3、7、14、28 d 各组大鼠 BBB 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Tab.1 Comparison on BBB score on 3, 7, 14, 28 d after the injury ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	时间				统计量值
	3 d	7 d	14 d	28 d	
A	3.20 ± 1.88	4.20 ± 2.42	7.22 ± 2.42 ^a	14.22 ± 2.42 ^a	$t=-3.730, P=0.042$
B	3.68 ± 1.67	4.71 ± 2.59	9.71 ± 2.59 ^a	19.41 ± 2.59 ^a	$t=-2.940, P=0.040$
C	15.94 ± 1.24	19.01 ± 1.57	20.55 ± 1.54	20.42 ± 1.66	$t=-1.850, P=0.030$
F 值	3.660	4.760	9.780	11.680	
P 值	0.062	0.074	0.032	0.022	

注: a, 与 A 组比较 $P < 0.05$

2 结果

2.1 运动功能评定

A、B 2 组大鼠伤后较短时间内都表现为后肢运动功能完全消失, C 组大鼠后肢有一定运动能力; 3 d 后 A、B 2 组大鼠后肢运动功能逐渐恢复, C 组大鼠基本恢复正常; 7 d 时后肢 3 个关节的运动能力均有所恢复, 但 A、B 2 组评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而在 14、21、28 d 时 A、B 2 组大鼠从后肢无负重拖动逐渐到足底位于负重, 无足底步行, 但同一时间段 B 组 BBB 评分均高于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组组内 BBB 评分均逐渐增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 组织学观察

伤后 14 d A、B 2 组大鼠脊髓损伤区域均有空洞形成, 与周围正常的脊髓组织有明显的边界, 空洞周围被瘢痕组织包裹。A、B 2 组损伤区面积分别为 (4.28 ± 1.03) mm²、(3.72 ± 0.85) mm²。B 组损伤区面积显著小于 A 组 ($P < 0.05$); 伤后 28 d 2 组损伤区空洞为 (2.81 ± 0.87) mm²、(1.52 ± 0.85) mm² ($P < 0.05$)。见图 1。

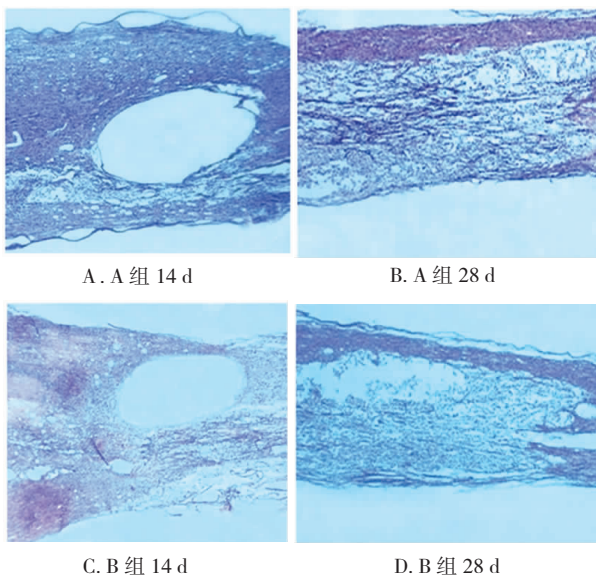
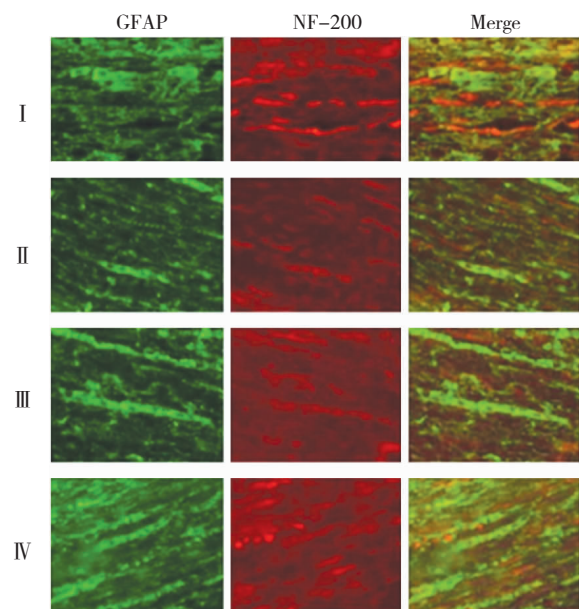


图 1 脊髓组织病理学切片 (HE, 100 ×)

Fig.1 Spinal cord tissue pathological slices (HE, 100 ×)

2.3 免疫荧光染色观察

NF-200/GFAP 双重免疫荧光染色伤后 14 d A 组 GFAP 的阳性表达主要集中于脊髓损伤区域边缘, 形成星形胶质细胞瘢痕, 在损伤区内部较少见; 28 d 时 A 组 GFAP 阳性面积相对 14 d 有所减少, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 B 组较 A 组在同一时间点 GFAP 荧光强度显著减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NF-200 呈点状表达于损伤区内部。B 组星形胶质细胞瘢痕损伤区较 A 组明显减小, 可见 NF-200 阳性染色纤维呈纵向排列分布在损伤区内部, 伤后 28 d NF-200 阳性纤维穿过损伤区。B 组荧光强度值在 14、28 d 均明显高于 A 组, 差异有统计学意义。见图 2, 表 2。



I. B 组 28 d; II. B 组 14 d; III. A 组 28 d;

IV. A 组 14 d GFAP 与 NF-200

图 2 免疫荧光染色观察 (100 ×)

Fig.2 Immunofluorescence staining observation (100 ×)

2.4 RGMB mRNA 的 real-time PCR 检测

术后 1~3 周 A、B 2 组 RGMB mRNA 表达量均持续升高, 同一时间点 A 组均高于 B 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 第 4 周 A、B 2 组 RGMB 的 mRNA 表达量均降低, A 组任高于 B 组表达量, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

表 2 伤后 14 d 和 28 d GFAP, NF-200 免疫荧光染色阳性面积百分比 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab.2 Percentage of positive area of immunofluorescence of GFAP and NF-200 on 14 d and 28 d after the injury ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	GFAP	NF-200
A (14 d)	4.21 $\pm$ 1.67	0.87 $\pm$ 0.35
A (28 d)	3.94 $\pm$ 1.05	2.01 $\pm$ 0.98
B (14 d)	3.72 $\pm$ 2.01	3.75 $\pm$ 1.27
B (28 d)	0.79 $\pm$ 0.84	4.35 $\pm$ 2.14

注:脊髓损伤 14 d 及 28 d A、B 2 组 GFAP, NP-200 表达差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组 GFAP 14 d 和 28 d 组内表达无统计学意义 ($P > 0.05$)

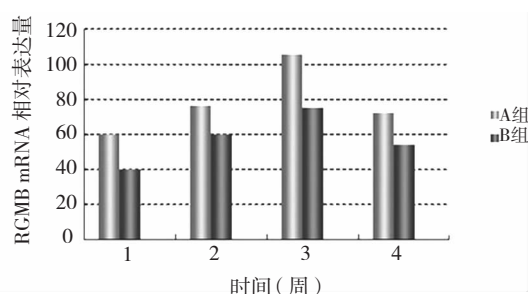


图 3 术后时间 RGMB mRNA 的相对表达量

Fig.3 Relative expression of RGMB mRNA after the operation

3 讨论

在体外培养中 RGMB 与其高亲和力受体 neogenin 结合通过激活 RhoA-ROCK 途径诱导生长锥的塌陷,抑制新生大鼠小脑颗粒细胞(cerebellar granule neurons, CGNs)和大脑皮层细胞轴突的生长^[10]。同时国外部分学者的前期试验表明成年大鼠 RGMB 主要是通过少突状细胞和神经元的细胞体表达,并伴随脊髓损伤后表达量逐渐上调^[5]。本试验的检测结果也印证了这一点,实验组和对照组各时间点的 RGMB mRNA 的表达量较脊髓损伤前均有上调,实验组通过 ChABC 对脊髓损伤后星形胶质细胞大量表达的 CSPGS 的降解,来特异性破坏大部分 CSPGS 的 GAG 链,从而减轻 CSPGS 对轴突再生的抑制作用,一定程度上恢复了轴突的再生与髓鞘化。但 ChABC 促进轴突生长以及对神经元起保护作用的分子及细胞机制目前任不明确。同时本试验中观察到实验组和对照组的 RGMB mRNA 的上调幅度组间有差异,实验组低于对照组的表达,可能是源于 ChABC 对部分少突状胶质细胞的降解,影响了信号通路的链接,间接的减少了 RGMB mRNA 的表达,还有待进一步的验证^[11]。

GFAP 主要存在于星形胶质细胞中,其表达可反映星形胶质细胞的状态。脊髓损伤后星形胶质细胞反应性增生、肥大,邻近星形胶质细胞向损伤区聚集,产生大量 GFAP,同时大量分泌 CSPGS,最终形成胶质瘢痕的机械屏障和化学屏障,严重影响轴突再生与修复。Ruff 等^[12]和 Wu 等^[13]研究表明,CSPGS 起主要抑制作用,通过与其他细胞外基质结合,阻碍轴突的再生能力。NF 是构成神经胞体特有的结构蛋白,其中 NF-200 是能较好的反应轴突再生情况的一个间接指标。本实验结果表明:术后 14、28 d 实验组 GFAP 阳性面积明显低于对照组,是因为 ChABC 能够有效降解脊髓损伤部位的 CSPGS,并降低星形胶质细胞反应,从而抑制 GFAP 表达;而 NF-200 标记的新生神经胞体和轴突生长锥的阳性面积实验组明显高于对照组;同时从宏观上反应脊髓功能恢复的 BBB 评分也能进一步验证这一点,同一时间点 2 组组间 BBB 评分实验组显著高于对照组。值得注意的是同期组间 BBB 评分与 RGMB mRNA 的表达量呈负相关,2 组 RGMB mRNA 的表达在脊髓损伤后 3 周内持续上调,到第 4 周时表达下降,可能是由于局部胶质瘢痕降解几乎停止或是轴突生长锥生长被局限所导致的^[5]。因此本实验从 RGMB mRNA 在脊髓损伤后各个时期的表达规律与神经功能恢复的相关性初步证实了 RGMB 也具有类似于 RGMA 抑制脊髓损伤后再修复的作用。

脊髓损伤后促进轴突再生与修复仍然是临床的一大难题,虽然本研究及其他有关的前期研究均表明 RGMB 能抑制脊髓损伤后自身的修复功能,并且在大鼠及其他小动物的实验中取得了较好的结果,表明 RGMB 的拮抗剂有望成为治疗人类脊髓损伤的一种新措施;然而目前仅局限于基础研究, RGMB 的抗体应用于临床还需大量实验研究奠定基础。脊髓损伤后的病理过程复杂,目前临床上单一的治疗很难达到较理想的疗效,在以后的研究中结合材料、细胞于一体,可能会达到令人满意的疗效。

参 考 文 献

- [1] Abel T, Nguyen PV. Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMP-dependent protein kinase[J]. Prog Brain Res, 2008 (169): 97-115.
- [2] Müller BK, Jay DG, Bonhoeffer F. RGM is a Repulsive guidance molecule for retinal Axons[J]. Nature (S0028-0836), 2002, 26 (419): 392-395.

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000144

红花注射液对轻型急性脑梗死青年患者血清白细胞介素-6、10 的影响

骆彩珍¹, 高志琼¹, 江晋渝², 杨小艳², 汤建平², 罗 勇²

(1. 桂林医学院附属医院神经内科, 桂林 541001; 2. 贵州航天医院神经内科, 遵义 563003)

【摘要】目的:观察红花注射液治疗轻型急性脑梗死青年患者的疗效及其对患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-10 的影响。**方法:**选取住院的轻型急性脑梗死青年患者 52 例, 神经功能缺损程度评分(neurological severity scores, NSS)为 10~15 分, 年龄为 35~40 岁。随机分为对照组(常规治疗, 27 例)和治疗组(常规治疗+红花注射液治疗 20 ml/d, 25 例)。所有患者均于入院时及治疗后第 7、14 天清晨抽取静脉血, 以同龄健康人群为对照, 采用双抗体夹心酶联免疫法检测 IL-6、IL-10。**结果:**与治疗前比, 治疗组和对照组患者治疗 7 d 和 14 d 后的 NSS 均明显降低($P=0.000$); 其中, 治疗第 14 天, 治疗组的 NSS 低于对照组($P=0.040$)。与治疗前比, 对照组第 7 天的血清 IL-6 水平无变化($P=0.078$), 第 14 天的血清 IL-6 浓度明显降低($P=0.000$); 治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-6 水平均明显下降($P=0.000$)。治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-6 水平均低于对照组($P=0.042$, $P=0.000$)。与治疗前比, 对照组和治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-10 水平均明显升高($P=0.000$), 且治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-10 水平均高于对照组($P=0.001$, $P=0.038$)。对照组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 的变化无相关性($r=0.962$, $P=0.177$); 治疗组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 变化呈正相关($r=0.997$, $P=0.048$)。**结论:**红花注射液的早期应用对于改善青年轻型急性脑梗死患者病情具有一定的改善作用, 可能与其降低患者血清 IL-6 水平、升高 IL-10 水平, 进而降低 IL-6/IL-10 比值有关。

【关键词】红花注射液; 青年患者; 轻型急性脑梗死; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10

【中图分类号】R969

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-06-10

作者简介:骆彩珍, Email: lcz2988835@126.com,

研究方向: 医院药学。

通信作者:罗 勇, Email: luoyongtt@163.com。

基金项目:中国航天科工集团医疗卫生科研资助项目(编号: 2010-JKBZ-010)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000144.html>

- [3] 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.
- [4] Yoshida J, Kubo T, Yamashita T. Inhibition of branching and spine maturation by repulsive guidance molecule in cultured cortical neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(4): 725-729.
- [5] Liu XX, Hashimoto M, Horii H, et al. Repulsive guidance molecule b inhibits neurite growth and is increased after spinal cord injury[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 382(4): 795-800.
- [6] Cafferty WB, Yang SH, Duffy PJ, et al. Functional axonal regeneration through astrocytic scar genetically modified to digest chondroitin sulfate proteoglycans[J]. J Neurosci, 2007, 27(9): 2176-2185.
- [7] Zhang JF, Zhao FS, Wu G, et al. Therapeutic effect of co-transplantation of neuregulin-1-transfected Schwann cells and bone marrow stromal cells on spinal cord hemisection syndrome[J]. Neuroscience, 2011, 497(2): 128-133.
- [8] Mimura F, Yamagishi S, Arimura N, et al. Myelin-associated glycoprotein inhibits microtubule assembly by a Rho-kinase-dependent mechanism[J]. Biol. Chem, 2006, 281(231): 15970-15979.

- [9] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1): 1-21.
- [10] Peace AG, Shewan DA. New perspectives in cyclic AMP-mediated axon growth and guidance: the emerging epoch of Epac[J]. Brain Res Bull, 2011, 84(4/5): 280-288.
- [11] Niederkofer V, Salie R, Sigrist M, et al. Repulsive guidance molecule (RGM) gene function is required for neural tube closure but not retinal topography in the mouse visual system[J]. Neurosci, 2004, 24(4): 808-818.
- [12] Ruff CA, Wilcox JT, Fehlings MG, et al. Cell-based transplantation strategies to promote plasticity following spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2012, 235(1): 78-90.
- [13] Wu B, Sun L, Li P, et al. Transplantation of oligodendrocyte precursor cells improves myelination and promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Injury, 2012, 43(6): 794-801.

(责任编辑: 关蕴良)