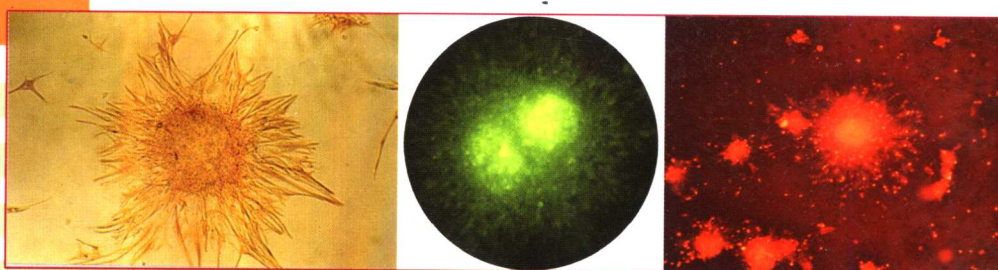


神经干细胞基础及应用

朱晓峰 主编



科学出版社

www.sciencep.com

神经干细胞基础及应用

主 编 朱晓峰

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书介绍了神经干细胞基础理论知识、临床应用及实验操作技术,是国内第一部神经干细胞研究方面的专著。内容系统、全面,反映了神经干细胞研究的最新进展。内容包括:神经干细胞特性、来源和定位、发育及分化、信号转导、培养及建系;神经干细胞移植的细胞来源、影响因素、移植途径、移植神经干细胞在体内的转归与整合;神经干细胞在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、脑血管疾病、脊髓疾病、脑外伤治疗中的应用等。

本书可供各高校、研究院所从事神经科学基础与临床研究的科研人员及研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

神经干细胞基础及应用/朱晓峰主编. —北京:科学出版社,2005.9

ISBN 7-03-015849-0

I. 神… II. 朱… III. 干细胞—研究 IV. Q24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 072828 号

责任编辑:李 君 王礼智/责任校对:张 琪

责任印制:刘士平/封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

西 源 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005 年 9 月第一次印刷 印张:18

印数:1—3 000

字数:415 000

定价:48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

《神经干细胞基础及应用》编委会

主 编

朱晓峰 佳木斯大学神经科学研究所 教授、博士后、博士生导师

编 者 (以编写章节为序)

- 郑学胜 (浙江大学医学院附属第二医院 博士生)
金玉玲 (佳木斯大学神经科学研究所 副教授、硕士生导师)
盛宝英 (佳木斯大学神经科学研究所 教授、硕士生导师)
贾延劼 (郑州大学医学院 博士后、副教授)
张博爱 (郑州大学医学院 教授、博士生导师)
张晓梅 (佳木斯大学神经科学研究所 副教授、硕士生导师)
邱洪斌 (佳木斯大学基础医学院 教授、博士)
赵永波 (上海市第一医院神经内科 教授、博士、博士生导师)
徐忠桦 (重庆医科大学临床医学院 博士生)
王复新 (佳木斯大学临床医学院 教授、硕士生导师)
和 梅 (佳木斯大学临床医学院 教授、硕士生导师)
林志国 (哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 教授、博士、
博士生导师)
姜晓丹 (南方医科大学附属珠江医院 教授、博士、博士生导师)
张拥波 (首都医科大学附属宣武医院 副教授、博士)
周厚伦 (华中科技大学神经科学研究所 教授、硕士生导师)
王 伟 (华中科技大学同济医学院 教授、博士、博士生导师)
夏一鲁 (清华大学附属第一医院 教授、博士)
陆晓红 (佳木斯大学临床医学院 教授、硕士生导师)
李 峰 (中国医科大学基础医学院 教授、博士、博士生导师)
胡 伟 (中国医科大学第六临床学院神经内科教授、硕士生导
师)

前 言

神经干细胞的发现被认为是 20 世纪最后十年神经生物学领域最重要的进展之一,对神经干细胞的深入研究使人们对神经系统发育、再生和修复有了全新的认识。采用神经干细胞移植替代损伤的神经组织和细胞,给神经系统疾病特别是神经退行性疾病的治疗带来了希望。编著者查阅了大量国内外相关文献(引用的英文示意图建议其中,不做中译),对神经干细胞特性、研究进展及应用前景进行了归纳和分析,同时结合编著者的工作体验和体会,完成了国内第一本全面、系统阐述神经干细胞基础及应用的专著。本书从神经干细胞特性、来源和定位、发育及分化、信号转导、培养及建系,神经干细胞移植的细胞来源、影响因素、移植途径,移植神经干细胞在体内的转归和整合,神经干细胞在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、脑血管疾病、脊髓疾病、脑外伤治疗中的应用等方面介绍了神经干细胞的基础理论及应用技术。本书强调基础与临床结合,内容系统、充实,力求全面反映神经干细胞研究的最新进展,是神经科学研究人员、神经内外科医师、神经科学基础与临床研究生实用的参考书。

由于神经干细胞研究是一个新兴领域,基础研究和临床应用方面还有许多问题需要不断探索,加之编著者水平所限,书中疏漏之处在所难免,恳请读者不吝指正。

在本书完成之际,特别感谢国家自然科学基金和黑龙江省杰出青年基金专项资助。

朱晓峰

2005 年 8 月

目 录

第一篇 神经干细胞基础

第一章 概述	(3)
一、神经干细胞基础研究进展	(4)
二、神经干细胞基础研究展望	(8)
第二章 神经干细胞特性	(11)
第一节 神经干细胞的生物学特性	(11)
一、神经干细胞的基本特性	(11)
二、两种分裂方式	(13)
三、神经干细胞的标志	(13)
四、对损伤和疾病的反应能力	(14)
五、迁移功能和良好的组织融合性	(14)
六、低免疫原性	(15)
第二节 神经干细胞的识别与鉴定	(15)
一、神经干细胞的识别	(15)
二、神经干细胞的鉴定	(15)
第三章 神经干细胞来源和定位	(18)
第一节 神经干细胞的来源	(18)
一、胚胎组织来源	(18)
二、成体组织来源	(19)
三、神经嵴细胞	(19)
四、其他来源	(20)
第二节 神经干细胞的定位	(21)
一、侧脑室周围组织中的神经干细胞	(21)
二、海马组织中的神经干细胞	(23)
三、其他脑组织中的神经干细胞	(23)
第四章 神经干细胞的发育及分化	(25)
第一节 神经干细胞增殖与迁移	(25)
一、神经发生过程中的神经干细胞	(25)
二、神经干细胞的增殖	(25)
三、神经干细胞的迁移	(26)

第二节 神经干细胞分化及分化特性	(28)
一、神经干细胞的可塑性	(28)
二、神经干细胞的定向分化	(28)
三、神经干细胞的横向分化	(29)
四、神经干细胞的逆分化	(30)
五、体外培养体系中神经干细胞的分化	(30)
六、在体神经干细胞的分化	(31)
第三节 神经干细胞分化影响因素	(33)
一、影响神经干细胞分化的内在因素	(33)
二、影响神经干细胞分化的外在因素	(33)
三、神经干细胞分化研究中存在的问题	(40)
第五章 神经干细胞的信号转导	(42)
第一节 基本概念	(42)
一、细胞信号分子	(42)
二、信号转导系统的基本组成	(43)
第二节 膜表面受体介导的信号转导	(46)
一、离子通道型受体	(46)
二、G 蛋白偶联型受体	(46)
三、Ras-Raf-MAPK 信号途径	(49)
四、转化生长因子 β (TGF- β) 通路	(52)
五、细胞因子受体超家族	(54)
六、可控性蛋白降解与信号转导	(56)
七、bHLH 基因	(65)
八、同源盒基因	(66)
第六章 神经干细胞培养	(69)
第一节 神经干细胞培养的实验室条件与培养用液	(69)
一、实验室设置及主要设备	(69)
二、培养器皿	(72)
三、培养用品的清洗与消毒灭菌	(73)
四、培养用液	(78)
五、特殊添加剂	(82)
第二节 神经干细胞培养方法及建系	(83)
一、原代培养及传代	(83)
二、神经干细胞纯化与建系	(85)
第三节 培养神经干细胞的观察与鉴定	(88)
一、培养神经干细胞的观察	(88)
二、培养神经干细胞的鉴定	(92)
第四节 培养神经干细胞的冻存、运输与复苏	(92)

一、冻存	(92)
二、运输	(94)
三、复苏	(94)
第五节 特殊类型神经干细胞的培养	(95)
一、大鼠神经嵴细胞培养	(95)
二、大鼠大脑皮质神经干细胞培养	(96)
三、大鼠海马神经干细胞培养	(96)
四、大鼠纹状体神经干细胞培养	(97)
五、大鼠脊髓神经干细胞培养	(98)
六、大鼠中脑神经干细胞培养	(98)
七、大鼠视网膜神经干细胞培养	(99)
八、人胚大脑皮质神经干细胞培养	(99)
九、人胚海马神经干细胞培养	(100)
十、人胚室管膜神经干细胞培养	(100)
十一、成人嗅球神经干细胞培养	(101)
十二、神经干细胞培养的应用	(101)

第二篇 神经干细胞应用

第七章 概述	(107)
一、神经干细胞的特性与应用	(107)
二、神经干细胞应用基础研究进展	(109)
三、神经干细胞应用基础研究中的问题与展望	(112)
第八章 神经干细胞移植	(117)
第一节 用于神经系统疾病治疗的细胞来源	(117)
一、肾上腺髓质移植物	(117)
二、自体颈上交感神经节移植物	(117)
三、胎儿黑质移植物	(118)
四、胚胎小脑移植物	(118)
五、胚胎垂体移植物	(118)
六、胚胎大脑组织移植物	(119)
七、神经干细胞	(119)
八、骨髓基质细胞源性神经干细胞	(121)
九、胚胎干细胞	(121)
十、基因修饰细胞	(122)
第二节 成功移植神经干细胞的影响因素	(123)
一、供体年龄和受体年龄	(123)
二、细胞活力和数量	(124)
三、移植部位	(124)

四、移植方法	(125)
五、移植部位血供	(126)
六、病灶微环境	(126)
七、损伤	(127)
八、免疫因素	(127)
九、体外预分化	(128)
第九章 骨髓、脐血及其他来源的神经前体细胞	(130)
第一节 骨髓和脐血中神经前体细胞的分离培养	(130)
一、骨髓中神经前体细胞的分离培养	(131)
二、脐血中神经前体细胞的分离培养	(133)
第二节 骨髓和脐血中神经前体细胞的分化	(134)
一、横向分化	(134)
二、骨髓神经前体细胞分化	(135)
三、人脐血神经前体细胞分化	(141)
第三节 骨髓和脐血中神经前体细胞治疗神经系统疾病的实验研究	(142)
一、骨髓神经前体细胞在神经系统疾病动物模型中的应用	(142)
二、人脐血神经前体细胞在神经系统疾病动物模型中的应用	(145)
三、血管途径细胞移植	(146)
四、基因治疗	(149)
第四节 其他来源的神经前体细胞	(149)
一、脂肪干细胞	(149)
二、胎盘来源的干细胞	(151)
三、羊膜上皮来源的干细胞	(151)
第十章 神经干细胞在体内的转归和整合	(153)
第一节 神经干细胞在体内整合的基础	(153)
一、脑内存在促进神经干细胞存活、分化的微环境	(153)
二、神经干细胞的低免疫原性	(153)
三、可以分化为成熟的神经细胞	(154)
第二节 神经干细胞在体内转归和整合的过程	(155)
一、神经干细胞在未成熟中枢神经系统中的转归和整合	(155)
二、神经干细胞在成熟中枢神经系统中的转归和整合	(155)
三、神经干细胞在体内分化为成熟的神经元	(156)
四、神经干细胞在病变动物脑中的转归和整合	(157)
五、神经干细胞在神经系统肿瘤组织中的转归和整合	(157)
第三节 影响神经干细胞在体内转归和整合的因素	(158)
一、神经干细胞的来源不同	(158)
二、移植物的存活	(159)
三、细胞的微环境	(159)

四、血管再生对神经干细胞的影响·····	(160)
第十一章 神经干细胞的临床应用 ·····	(163)
第一节 神经干细胞在阿尔茨海默病治疗中的应用 ·····	(164)
一、概述·····	(164)
二、阿尔茨海默病神经干细胞移植治疗的可行性和途径·····	(165)
第二节 神经干细胞在帕金森病治疗中的应用 ·····	(167)
一、概述·····	(167)
二、帕金森病神经干细胞移植治疗的可行性·····	(169)
三、问题与展望·····	(173)
第三节 神经干细胞在癫痫治疗中的应用 ·····	(174)
一、概述·····	(174)
二、癫痫治疗中的神经干细胞移植·····	(175)
三、以神经干细胞为载体的基因治疗·····	(178)
第四节 神经干细胞在脑血管病治疗中的应用 ·····	(181)
一、概述·····	(181)
二、神经干细胞治疗脑血管病的可行性·····	(182)
三、神经干细胞治疗脑血管病的方法与途径·····	(183)
第五节 神经干细胞在脊髓损伤治疗中的应用 ·····	(187)
一、概述·····	(187)
二、脊髓损伤细胞移植治疗现状·····	(188)
三、神经干细胞移植在脊髓损伤治疗中的应用·····	(190)
四、存在问题·····	(191)
第六节 神经干细胞在脑外伤治疗中的应用 ·····	(192)
一、概述·····	(192)
二、神经干细胞移植治疗脑外伤的可行性·····	(193)
三、神经干细胞移植治疗脑外伤现状·····	(194)

第三篇 神经干细胞研究工作中相关的实验方法

第十二章 神经干细胞研究中相关的实验技术 ·····	(207)
第一节 电镜技术 ·····	(207)
一、电镜简介·····	(207)
二、电镜的结构与功能·····	(207)
三、电镜标本制作技术·····	(208)
四、神经干细胞的超微结构·····	(213)
第二节 免疫细胞化学法 ·····	(213)
一、免疫荧光法·····	(213)
二、酶标记抗体法·····	(215)
三、非标记抗体过氧化物酶-抗过氧化物酶法(PAP法) ·····	(217)

四、抗生物素蛋白 - 生物素 - 过氧化物酶复合体法(ABC 法)	(220)
第三节 培养细胞的转染技术	(223)
一、磷酸钙介导法	(224)
二、脂质介导法	(227)
三、电穿孔转染法	(229)
四、显微注射法	(230)
五、病毒转染法	(231)
第四节 膜片钳技术	(234)
一、膜片钳技术的原理	(234)
二、膜片钳法的各种模式	(234)
三、膜片钳技术的基本操作步骤	(236)
第五节 激光共聚焦显微镜技术	(240)
一、激光共聚焦显微镜的工作原理、基本结构及功能	(240)
二、激光共聚焦显微镜在生物医学及神经干细胞研究中的应用	(243)
第六节 流式细胞仪技术	(244)
一、流式细胞仪的结构和工作原理	(244)
二、流式细胞仪的调试和使用	(245)
三、样品制备	(246)
四、流式细胞仪在神经干细胞研究中的应用	(247)
第七节 RNA 干扰技术	(248)
一、RNAi 的技术特点	(249)
二、RNAi 的分子机制	(250)
三、RNAi 试验基本过程	(251)
四、RNAi 的应用前景	(253)
第十三章 神经干细胞研究中常用的动物模型	(258)
第一节 脑缺血动物模型	(258)
一、大鼠全脑缺血模型的建立	(258)
二、大鼠局灶性脑缺血模型的建立	(258)
第二节 癫痫动物模型	(260)
一、点燃模型	(260)
二、海人酸模型	(261)
三、匹罗卡品模型	(262)
四、遗传性癫痫动物模型	(262)
五、其他的癫痫动物模型	(262)
第三节 Alzheimer 病动物模型	(263)
一、毁损模型	(263)
二、转基因动物模型	(264)
三、衰老动物模型	(265)

四、自身免疫性痴呆模型.....	(265)
五、铝诱导痴呆模型.....	(266)
第四节 帕金森病动物模型	(266)
一、6-羟基多巴胺(6-OHDA)模型	(266)
二、MPTP 模型	(267)
附录 信号转导中常用缩略词和英文全称	(270)

第一篇

神经干细胞基础

第一章 概述

成年动物脑内存在具有多分化潜能的神干细胞,这一发现已被多数学者认为是 20 世纪最后十年神经生物学领域的最重要进展之一。由于中枢神经系统在受到损伤或发生疾病后无能力进行有功能的修复,所以长期以来神经科学家一直认为“神经元是不可再生”的,高等动物的神经细胞是终身存活的,成熟的神经元是终末细胞(end cell),不会进行有丝分裂。如果神经元细胞受损伤死亡,只有由神经胶质来填充,其功能的丧失则是永久的。1941 年人们曾发现了室管膜下区有可以进行分裂增殖的细胞,但当时普遍认为这些细胞只能分化为神经胶质细胞,并未引起人们对神经干细胞研究的重视。1989 年 Anderson 创造性地提出一个大胆的设想:在中枢神经系统及周围神经系统中同样存在着干细胞,即神经干细胞,并且神经干细胞的定义及命名体系完全可以参照造血干细胞的体系。

最初,人们对神经干细胞的认识是从研究胚胎脑发育开始的。我们知道神经系统发源于胚胎的外胚层,因此,在胚胎发育过程中一定存在着向神经元和神经胶质定向分化的前体细胞,脑组织神经元和胶质细胞理论上均应来自这些多潜能的前体细胞。Temple 对大鼠胚胎脑组织细胞进行单向培养,证实这些细胞可以发育成神经元和神经胶质。Williams 和 Price 的实验显示,将近 20% 的胚胎脑皮质前体细胞可形成神经元和少突胶质。Temple 在培养大鼠脑皮质细胞的实验中发现,约有 7% 的单个胎脑皮质细胞可以分化成神经元、少突胶质和星形胶质。这些体外实验证实,胚胎脑在发育期间具有多向分化的细胞。这些细胞向神经元或神经胶质定向分化,还有一些移植实验表明,植入脑内的细胞会改变自身原有的特性而趋向于适应移植部位新环境的结构特点。直到 1992 年,Reynolds 和 Weiss 利用含有 EGF 的无血清培养基悬浮培养鼠脑纹状体细胞,得到一群球形悬浮生长的细胞,进一步发现该细胞群具有未分化细胞的特点:可以自我更新,并且可以分化为神经元和胶质细胞。该研究迅速引起神经科学领域的重视,人们陆续从中枢神经系统许多部位(包括侧脑室的室管膜区、室管膜下区、海马、小脑、大脑皮质和脊髓等处)分离出类似的未分化细胞群,并命名为“神经干细胞(neural stem cells)”。尽管目前还不能完全认定神经干细胞的确切表型,但是大量可重复的体外实验已证明,神经干细胞确实存在于成年动物脑和脊髓内的广泛区域。

神经干细胞研究中常用的概念有:

神经干细胞(neural stem cell, NSC),是来源于中枢神经系统的多能干细胞,终身具有自我更新能力,并能分化成神经系统的各类细胞。

神经祖细胞(neural progenitor cell),是指由神经干细胞分化而来的中间细胞,它们也具有有限的自我复制能力,但其生命周期较前者短,在细胞谱系中有进一步的限制,能分化产生某种特定种类的神组织细胞。由于祖细胞与神经干细胞在基因表达、细胞表型方面有

相当的重叠,因此,在现阶段研究中,所谓“神经干细胞”有时并未能排除是一个混合的细胞群。

神经前体细胞(neural precursor cell),泛指所有的未终末分化的细胞类型,包括神经干细胞和神经祖细胞。但前体细胞是一个不太严格的定义,是指发育过程中较某一种细胞处于更早阶段的细胞。

但这些概念都是相对的,因为研究发现神经干细胞、神经祖细胞和神经前体细胞的发育分化方向并不是固定的,在不同的培养条件下,它们的分化潜能可以发生改变。因为近年有学者报道,神经干细胞在某些“非常的”条件(如嵌合到胚胎中)下可以横向分化成血细胞或肌细胞;另一方面,骨髓来源的干细胞也可能分化成神经系统的细胞,所以部分学者认为神经干细胞的定义应包括来源于中枢神经系统以外,但可以分化成神经系统细胞的多能干细胞。但是 Seaberg 等不主张使用如此含糊的定义,他们认为,如果嵌合到早期的胚囊中,不光是神经干细胞和骨髓干细胞,间质干细胞也可以分化成其他胚层的组织细胞,而这种情况在通常的体内和体外实验中并不会发生,因而不能据此得出神经干细胞没有特异性组织来源的概念。我们认为,迄今尚无充分的证据表明骨髓来源的干细胞在基因表达、细胞表型、分化和增殖特性等方面与中枢神经系统来源的神经干细胞相同,所以比较严格的定义是进一步深入研究的基础。

神经干细胞的形态、定位、发育、增殖、分化、迁移等生物学特性已有大量的研究,并取得了可喜的成果,概述如下。

一、神经干细胞基础研究进展

1. 神经干细胞的形态学特点

由于目前尚不能精确定位活体组织中的神经干细胞,形态学观察都是针对体外培养的细胞。悬浮生长的神经干细胞呈球形,聚集成团,称为“神经球(neurosphere)”,一旦细胞贴壁后,细胞呈梭形或卵圆形,可伸出很短的突起。扫描电镜观察未分化神经干细胞,见细胞为圆球形,大小一致,细胞表面有大量短而细的绒毛状突起,无数球形细胞彼此黏附在一起,可见大量细胞分裂增殖,细胞通过有丝分裂形成两个细胞核,细胞质未完全分开。透射电镜下可见细胞核/质比例高,胞核呈多形性、分叶状,胞质稀少,没有发育较成熟的细胞器。神经干细胞贴壁分化后,其超微结构发生变化:从细胞表面发出一些树枝状突起或片状突起,分化的细胞彼此间通过突起相互连接,形成网络状结构,核/质比例明显降低,胞浆丰富,出现密集分布的多种发育成熟的细胞器,如线粒体、内质网、核糖体、高尔基复合体、微管或胶质微丝等,高尔基复合体和细胞膜之间排列着无数大小不等的囊泡,许多细胞内还可见中心粒结构。

2. 神经干细胞的电生理特性

关于神经干细胞电生理特性方面的报道较少,初步研究表明,未分化干细胞的离子通道类型和数量很少,其电生理特性与神经元迥异。Cho 等通过全细胞模式膜片钳检测人类神

神经干细胞株 HB1. F3, 发现在无血清培养基中生长的未分化细胞存在外向的 K^+ 电流 [$(1.8 \pm 0.015) \text{ nA/pF}$] 和内向的 K^+ 电流 [$(0.37 \pm 0.012) \text{ nA/pF}$], 但是未检测到 Na^+ 电流; 通过神经转录因子 Neuro D 诱导神经干细胞分化以后, 出现 Na^+ 电流 [$(0.042 \pm 0.011) \text{ nA/pF}$]. Feldman 等用全细胞模式膜片钳研究了 EGF 反应性大鼠海马神经干细胞及其分化而来的神经前体细胞的离子通道, 发现神经球中未分化的神经干细胞极少检测到 Na^+ 电流, 而贴壁培养的部分分化的神经前体细胞中, 有 84% 检测到 Na^+ 电流, 82% 表现 K^+ 后电位。Sah 等报道, 神经祖细胞受到 BDNF(脑源性神经营养因子)、NT-3(神经营养索 3) 等刺激后, 其 Na^+ 电流、 K^+ 电流、 Ca^{2+} 电流以及 NMDA(N-甲基 D-天冬氨酸) 化学门控通道电流均有不同程度改变。目前看来, 神经干细胞不具备可兴奋细胞的电生理基础, 但神经祖细胞已经表达了 Na^+ 通道, 并且微环境因素可能调控通道的数量和活性。

3. 神经干细胞的体内分布定位

宏观地看, 成年动物中枢神经系统内广泛存在神经干细胞, 侧脑室、海马、纹状体、嗅球、大脑皮质、间脑、中脑、小脑、脊髓中都已分离培养得到神经干细胞。现已证实, 成年哺乳动物中枢神经系统中存在两个神经干细胞聚集区: 侧脑室壁的室管膜下区(subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)。然而, 在组织形态学上, 并没有在中枢神经系统发现新形态的细胞类型, 因此, 至今还不能认定成年动物体内神经干细胞的形态。Doetsch 等首先提出室管膜下区的 GFAP(胶质纤维酸性蛋白) 呈阳性的星形胶质就是神经干细胞, 这一观点被不少实验所证实。Laywell 等甚至进一步扩展该观点, 认为至少在出生后两周以内, 脑实质内的所有星形胶质都是神经干细胞。Zhuo 等通过转基因小鼠的研究, 令人信服地证明了几乎所有的神经元在其发育分化过程中, 都曾表达过 GFAP。Goldman 认为, 虽然神经干细胞确实表达了 GFAP, 但 GFAP 阳性并不是星形胶质的充分条件; 神经干细胞并不具备普通星形胶质的许多表型和功能: 不表达钙结合蛋白 S100、谷氨酸转运体 GLAST、EAAT 2 和 EAAT 4, 也不参与血-脑屏障组成。因此神经干细胞可能是体内 GFAP 阴性星形胶质的一个亚群, 有别于普通星形胶质。

4. 神经干细胞的发育

神经系统的发育起源于神经外胚层, 由神经管和神经嵴分化而成。神经管最终分化为脑和脊髓, 神经嵴分化为神经节、周围神经和肾上腺髓质等。胚胎期中枢神经系统各个部位均可分离获得神经干细胞。Martens 等报道, 在胎鼠的发育过程中, 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) 反应性神经干细胞在妊娠 11 天左右出现, 而表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) 反应性神经干细胞出现于妊娠 14 天左右, 很可能 EGF 反应性神经干细胞是通过 bFGF 反应性神经干细胞的不对称分裂而来的。胎脑中的放射状胶质细胞(radial glia) 具有引导神经细胞迁移的作用, 近年发现, 放射状胶质细胞可能也是胚胎时期神经干细胞的存在形式。出生前后, 放射状胶质细胞主要转变为星形胶质, 少量转化为普通的室管膜细胞, 极少量仍保持干细胞特性。

近年研究发现, 胚胎期神经干细胞的发育与 BMP-2(骨形成蛋白-2)、Wnt、Shh 等信号系统有密切联系, 特别是 Wnt 信号通路对于神经干细胞发育与分化的精密调节格外受到重