



成年哺乳类脊髓损伤后的内源性神经发生

段红梅^①, 宋伟^②, 赵文^①, 高钰丹^①, 杨朝阳^{①*}, 李晓光^{①*}

① 首都医科大学基础医学院神经生物学系, 北京 100069;

② 首都医科大学康复医学院康复研究中心, 北京 100069

* 联系人, E-mail: wack_lily@163.com; lxgchina@sina.com

收稿日期: 2016-07-18; 接受日期: 2016-08-19; 网络版发表日期: 2016-11-04

国家自然科学基金(批准号: 31271037, 31130022)和高等学校全国优秀博士学位论文作者专项资金项目(批准号: 201356)资助

摘要 在整个哺乳动物的生命周期, 海马齿状回的颗粒下区及侧脑室的室下区都会不断产生新的神经元. 借助新的研究方法, 对脊髓内源性神经干细胞(室管膜细胞)的特性及它们在成年脊髓发育方面作用的研究已取得重大进展. 最近的研究揭示了重要的外在和内在的分子机制, 它们支配着成人脊髓神经发生的顺序步骤. 这篇综述主要讨论内源性神经发生的概念; 脊髓损伤后室管膜细胞的反应; 室管膜细胞的异质性和标志物, 调节室管膜细胞的因子, 及影响室管膜细胞激活或分化小生境.

关键词 成年内源性神经发生, 神经干细胞, 室管膜细胞, 脊髓损伤, 成年哺乳类, 再生

成年哺乳类脊髓损伤(spinal cord injury, SCI), 不仅会破坏最初的脊髓解剖结构, 导致细胞死亡, 由炎症、脱髓鞘和胶质细胞增生等还会触发二次损伤(即继发性损伤), 所有这些最终导致损伤平面以下的功能丧失[1~3]. 脊髓损伤多由于车祸、坠落、运动及工作相关的事故所导致, 在西欧, 每年每百万人群就有280~316名新发病例[4], 在美国, 大约每百万人中就有54个脊髓损伤患者, 每年新增脊髓损伤病例17000例[5]. 脊髓损伤通常发生在人的青壮年时期, 导致运动和感觉功能的损害、神经性疼痛、僵直等[6]. 脊髓损伤的救治在经济上的消耗也同样惊人: 在2016年, 依据损伤时的年龄和解剖节段, 平均每一位脊髓损伤患者的花费为\$340000~\$1000000(包括其第一年的花费)[5].

不论是科学界还是医学界对于成年哺乳类的脊髓损伤一直没有有效的干预/修复手段[7~9]. 在过去的

几十年里, 在成年中枢神经系统的特化区域发现了内源性的多潜能干细胞, 在应用内源性神经干细胞治疗中枢神经系统损伤和神经退行性疾病取得了一定的进展[10,11]. 这些内源性的干细胞可以持续地分化成神经元[12~14], 神经元可以参与新环路的形成, 导致神经损伤后的部分功能的恢复[15]. 但上述这些研究仅限于活化并募集脑内源性神经干细胞, 几乎没有激活脊髓内源性神经干细胞修复缺损或疾病并促进功能恢复的报道. 确认内源性神经干细胞在成年脊髓中的身份, 理解它们对创伤的反应将有助于促进发展新的治疗途径, 如损伤后原位对这些细胞的行为进行调控将成为可操作性且具有吸引力的一个思路.

近几年, 尽管科学家们对神经发生的分子机制还不清楚, 但借助遗传命运图谱, 已经证实衬砌在成年脊髓中央管的室管膜细胞是多潜能的, 充当内源性神

引用格式: 段红梅, 宋伟, 赵文, 等. 成年哺乳类脊髓损伤后的内源性神经发生. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1382~1387, doi: [10.1360/N052016-00281](https://doi.org/10.1360/N052016-00281)
英文版见: Duan H M, Song W, Zhao W, et al. Endogenous neurogenesis in adult mammals after spinal cord injury. Sci China Life Sci, 2016, 59: 1313~1318, doi: [10.1007/s11427-016-0205-2](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0205-2)

经干细胞的角色^[16,17]. 本文将对成年内源性神经发生的概念, 脊髓损伤后室管膜细胞的反应, 室管膜细胞的异质性和标志物, 调节室管膜细胞的因子, 及影响室管膜细胞激活或分化小生境进行讨论.

1 什么是成年内源性的神经发生? 谁是成年哺乳类脊髓内源性干细胞?

成年内源性神经发生这个词最早曾用来指产生神经系统的细胞(neurons and glia), 随后, 又被认为是内源性神经干细胞的激活, 直至被限定于产生新的神经元^[18-21]. Li团队^[22,23]在2015年再一次重新补充了这个概念, 成年内源性神经发生是指: 成年中枢神经系统中的内源性的神经干细胞可被激活, 募集使其迁移至病损部位分化为成熟的神经元, 新生的神经元可与宿主细胞形成功能性的神经环路最终导致功能恢复. 内源性神经发生的主体是神经干细胞, 它是可以自我更新和多潜能的. 意味着它们可以自我复制并可产生不同的成熟的细胞类型. 在中枢神经系统的很多区域如脑室下区、齿状回颗粒层和脊髓中央管的室管膜等部位都存在着神经干细胞^[24-26], 这些神经干细胞在正常、损伤或应激情况下可活化, 进行增殖与分化, 但这种活化的程度较低, 活化的神经干细胞数量有限且其分化方向不可控, 因此成年中枢神经系统损伤或疾病不能自发恢复. 在完整的成年哺乳类脊髓中, 有3种主要的分裂细胞类型, 其中少突胶质细胞前体细胞(NG2/olig2)占增殖细胞的80%, 星形胶质细胞(GFAP1/Cx301/Sox9)占增殖细胞的不到5%的比例, 室管膜细胞(FoxJ1)占增殖细胞的不到5%的比例^[13,16,17]. 少突胶质细胞前体细胞是成年完整脊髓中主要的分裂细胞群, 可以产生成熟的少突胶质细胞, 脊髓损伤后它们提高了分裂比率, 产生大量的复髓鞘的少突胶质细胞^[17]. 在完整的脊髓中星形胶质细胞零星地分裂着以维持其群体数量, 脊髓损伤后, 它们反应性增殖分裂, 形成胶质瘢痕的边界^[17,27]. 星形胶质细胞和少突胶质细胞前体细胞可以自我更新但不是多潜能, 即它们不能分化为多种类型终末细胞, 这些证明它们不是干细胞^[28]. 室管膜细胞是排列在脑和脊髓中央管室腔系统的纤毛细胞, 它们负责脑脊液的推进和作为脑和脊髓实质的一个屏障. 在完整的脊髓中, 室管膜细胞很少分裂, 在体外细胞培养的过程中, 它

会猛烈地分裂并可以生成星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经元, 以此证明了它具有多潜能性^[28], 脊髓损伤后, 室管膜细胞启动快速分裂自我更新并且产生大量的星形胶质细胞去参与瘢痕的形成, 同时还产生一小部分可以髓鞘化轴突的少突胶质细胞. 因此, 在成年脊髓中, 室管膜细胞代表一个潜在的神经干细胞群^[28,29].

2 成年脊髓损伤后室管膜细胞的反应

脊髓损伤具有触发室管膜细胞增殖的特性及多向分化潜能的重大变化. 在多种脊髓损伤模型包括挫裂伤、挤压伤、保存中央管完好的部分切割伤等, 不同方式及程度的损伤均可导致室管膜细胞广泛增殖^[16,30-32]. 这个结果在小鼠(*Mus musculus*)和大鼠(*Rattus norvegicus*)脊髓损伤模型中是相似的, 提示室管膜细胞广泛增殖是对损伤的一个根本性的保守反应^[33]. 脊髓损伤后室管膜细胞增殖导致神经干细胞的数量显著增加^[17]. 在鼠的低胸段脊髓挫裂性损伤几周后, 在距离损伤部位较远的颈髓仍然可以观察到存在着活跃的增殖反应, 提示损伤会导致一个长期的、长距离的增殖反应^[31]. 值得注意的是, 最近科学家利用谱系追踪技术, 预先标记少突胶质细胞的祖细胞、星形胶质细胞和室管膜细胞, 对脊髓损伤后它们的命运进行追踪研究, 结果提示, 在种群水平上, 脊髓损伤后室管膜细胞是唯一具有多潜能性的细胞种群^[16,17,33], 即脊髓损伤后, Foxj1⁺的室管膜细胞产生了大量组成胶质瘢痕核心区域的星形胶质细胞和分散于白质内的少突胶质细胞. 尚缺乏证据提示, 室管膜来源的星形细胞和少突胶质细胞是否具有相同的克隆起源或起源于不同的室管膜细胞亚^[17].

3 室管膜细胞在形态学上具有异质性

小鼠大部分的室管膜细胞是从放射状胶质细胞在胚胎14~16天时产生的^[34]; 在出生后的第一周, 这些细胞分化, 具有纤毛的外观^[34-36]. 室管膜细胞的第一个亚群来源于在胚胎发育过程中的放射状神经胶质祖细胞^[34-36]. 第二个亚群是在出生后形成的, 这第二波室管膜发生, 是在出生后8~15天, 可能与出现在脊髓顶板和底板的放射状胶质细胞的两薄束突起有关^[37-40]. 这些结果表明, 衬砌在成人脊髓中央管的室管膜细胞具

有潜在的异质性。

4 成年脊髓室管膜细胞的标志物

巢蛋白(nestin)是整个前脑室下区未分化的干细胞和祖细胞的标志物,也是衬砌在成年脊髓中央管的细胞的标志物^[16,41]。中央管内,主要是室管膜区背极的细胞亚群表达巢蛋白-nestin。这些背侧的nestin阳性的细胞具有长的沿背中线的伸展的细丝,还有一些从腹极或偶尔从室管膜区侧部延伸出来的相似的纤维。

胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),是前脑神经干细胞和星形胶质细胞的标志物^[42],在中央管室管膜层的背极和紧邻脊髓室管膜层的室管膜下层星形胶质细胞中可检测到。转录因子Sox2,是前脑室下区神经干/祖细胞的标志物,是衬砌在成年脊髓中央管的室管膜细胞及室管膜下层的一些细胞的标志物^[43]。Musashi1和CD133/prominin是前脑祖细胞的标志物,也是衬砌在成年脊髓中央管的室管膜细胞的标志物^[44]。Vimentin和S100b,是前脑室管膜细胞的标志物,也是衬砌在成年脊髓中央管的室管膜细胞的标志物^[43]。然而,前脑祖细胞的标志物NG2和少突胶质细胞转录因子Olig2并不在脊髓的室管膜层细胞表达,但经常在室管膜层临近的区域表达。Mash1(mammalian achaete scute homolog 1),与脑室下区神经祖细胞有关,但在脊髓检测不到。

5 调节成年脊髓室管膜细胞和神经发生的可能的因子和小生境

很少有关于成年脊髓室管膜细胞激活和随后神经分化的机制的研究结果,此机制的详尽阐述将有助于优化脊髓损伤后的神经发生。暴露于短距离的信号如来自于小生境的Wnt、Notch和/或髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)配体可以将干细胞与已经开始分化的祖细胞区分开来^[17]。干细胞又可被外部远程信号调节来反映营养状况、能量代谢、氧含量、激素状态和其他生理变化。在成年脊髓中央管的室管膜细胞可被细胞内和细胞外因子调节,具有神经干细胞的特性。

借助神经干细胞发展新的治疗策略的主要挑战是维持神经干细胞的自我更新能力和控制其特定的向神经细胞类型分化的能力。最近的研究表明,除了

干细胞内在的特性,局部微环境或小生境如相邻细胞、生长因子、细胞因子、循环信号,都协同调节干细胞的存活、增殖、分化^[43-47]。例如,在成年神经发生的小生境,在体外,星形胶质细胞源性的Wnts影响着成年神经干细胞向神经元分化的命运。在体内Wnt信号提高成年齿状回的神经发生^[48],BMPs在体外促进成年脑室下区和海马来源的神经干细胞分化成神经胶质细胞^[48,49],而两种BMP拮抗剂——室管膜细胞表达的Noggin^[50]和齿状回颗粒细胞和星形胶质细胞表达的neurogenesis-1^[51],阻止它们向胶质细胞分化及重新指导它们向神经元分化^[52]来自小生境的Notch和Shh(sonic hedgehog)信号通路也扮演着重要的角色,在控制成年神经发生过程种起重要作用^[53,54]。激活静止的成年神经干细胞的Shh信号有利于建立和维持正确的成年脑室下区和齿状回颗粒下层神经干细胞库^[55-57]。

很少有关于脊髓室管膜细胞小生境的研究。证据表明,对成年脊髓室管膜下区没有明确的定义,但有几种类型的细胞,位于特定的位置、表达特异的标志物和具有不同的形态和功能^[16,43,58,59]。Hugnot等人^[59]发现,在人类和啮齿类动物,脊髓的小生境包含Dcx⁺,Nkx 6.1⁺神经细胞的一个子集,它们伸出突起进入中央腔内。另一个GFAP⁺细胞的亚群,细胞伸出放射状的突起进入脊髓实质无论是在衬砌在中央管的室管膜细胞亚群的背侧或腹侧,或在室管膜或室管膜下区,都可以经常观察到这些GFAP⁺细胞^[43]。

科学家们发现,在脊髓中央管区域的GFAP⁺细胞表达以下几个基因Notch(Jagged, Hes1), Wnt (Wnt7a, Fzd3), BMP(DAN, BMP6)和Shh通路。此外,这些GFAP⁺细胞高表达Zeb1, 锌指同源结构域的转录因子,被认为是上皮-间质转化的重要调节器。Zeb1和Zeb2为神经球形成和扩增所必需,在来自成年脊髓神经干细胞中也有表达^[59]。深刻理解神经干细胞与他们的小生境之间的相互作用机制对于精确描述为什么干细胞在某些区域具有高度神经发生能力,而在另一些区域则保持静止是十分关键的^[43,52]。

Li的团队利用生物材料支架-壳聚糖复合胶原导管移植修复成年大鼠脊髓半横断损伤,不仅促进了皮质脊髓束在内的轴突的再生,还在损伤区观察到了神经元样的细胞,截瘫大鼠的行为学和电生理学(感觉诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)、运动诱

发电位(motor evoked potentials, MEP))都有一定程度的恢复, 他们的研究结果提示, 壳聚糖复合胶原导管具有抑制瘢痕侵入损伤区, 改善损伤区炎性微环境促进轴突再生、延长越过损伤区重新侵入尾侧端脊髓组织的作用^[60]. 2015年该团队将能够控制释放NT-3长达14周的NT-3-chitosan tube移植到成年大鼠胸髓完全性切除5 mm的缺损中, 结果提示, NT-3-chitosan tube具有改善脊髓损伤区微环境, 激活内源性的神经发生——即激活并募集脊髓内源性的神经干细胞, 诱导其迁移至损伤区, 分化为功能性的神经元, 并与宿主脊髓建立起功能性突触联系, 最终导致截瘫的双后肢的运动和感觉功能有一定程度的恢复^[22,61]. 此外, WGCNA转录本分析提示, 脊髓损伤后, NT-3-chitosan tube具有促进神经发生、血管发生和减轻炎症反应的作用^[23,61]. 尽管, 对内源性神经干细胞的起源, 标志物和向神经元分化的分子机制还不十分清楚, 接下来计划借助基因命运图谱技术和谱系追踪技术对脊髓内源性干细胞的来源/身份、形态特点、功能及激活后的一系列分子事件进行研究, 以期揭示改善损伤区局部微环境促进成年脊髓神经发生的机制.

6 展望

据报道, 干细胞移植可为成年脊髓损伤修复提供一种新的治疗策略. 移植的细胞主要涉及神经干细胞、间充质干细胞、胚胎干细胞、嗅鞘细胞、雪旺细胞、活化巨噬细胞, 以及最近诱导的多潜能干细胞等类型, 已经在脊髓损伤的动物模型进行了广泛的研究, 并已取得了巨大的进步. 然而, 每种方法都有许多缺点. 例如, 将神经干细胞移植到正常或损伤的成年大鼠脊髓, 它们或保持不分化或沿着神经胶质系进行分化^[62]. 在成年脊髓内存在的内源性神经干细胞, 通过原位调节脊髓内源性神经干细胞来修复脊髓损伤

并促进功能恢复是发展最具前景的治疗策略. 对于低等脊椎动物, 激活脊髓室管膜细胞能促进脊髓的再生和功能恢复^[63]. 然而, 成年哺乳动物室管膜细胞的再生能力本质上是有限的, 成年哺乳动物脊髓损伤后, 大多数室管膜细胞分化成胶质细胞构成疤痕组织的核心部分, 少量的室管膜细胞分化成少突胶质细胞, 几乎不能分化成神经元^[16]. 脊髓损伤后神经再生的主要障碍是神经元的丢失和轴突的脱髓鞘, 所以激活内源性干细胞修复脊髓损伤的主要挑战是促进新神经元的生成来补充丢失的神经元及少突胶质细胞的生成来使轴突复髓鞘.

因此, 对室管膜细胞重编程使其分化成少突胶质细胞系^[64]和神经元细胞系^[65], 将会导致瘢痕形成减少, 补充神经元, 促进髓鞘化. 鉴于对在体基因操作的安全性和稳定性考虑, 将这种方法应用于临床还需要在非人灵长类对其进行有效性和安全性的重复验证.

中枢神经系统损伤后, 诸多不利于神经修复因素的存在使得单一的神经再生战略很难取得显著效果, 为了解决神经再生的关键问题, Li团队提出了成年内源性神经干细胞孵化学说: 中枢神经系统损伤局部的微环境就像土壤一样, 内源性神经干细胞就是种子, 改善损伤或疾病局部微环境-土壤可以激活种子-内源性神经干细胞, 诱导其分化为神经元并功能性地整合入宿主环路中. 在他们的研究中, 经过修饰与表征的生物材料支架不仅起到桥梁的支撑性作用, 还可持续地向损伤区递送神经营养因子, 旨在创造一个有利于再生的微环境. 结果证明, 在NT-3壳聚糖支架创造的微环境下, 内源性神经发生被激活, 向成熟神经元不能再生这一传统观点发出挑战, 这也预示着如何通过生物材料支架复合治疗战略提供的再生微环境, 安全地激活成年内源性神经发生, 可能才是治疗中枢神经系统损伤的关键.

参考文献

- 1 Karnezis T, Mandemakers W, McQualter J L, et al. The neurite outgrowth inhibitor Nogo A is involved in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 736–744
- 2 Silver J, Miller J H. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 146–156
- 3 Thuret S, Moon L D F, Gage F H. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 628–643
- 4 Lee Y, Lee S, Lee S R, et al. Beneficial effects of melatonin combined with exercise on endogenous neural stem/progenitor cells proliferation after spinal cord injury. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 2207–2222

- 5 The National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury (SCI) 2016 facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39: 493–494
- 6 Westgren N, Levi R. Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1998, 79: 19–21
- 7 Lu P, Yang H, Jones L, et al. Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. *J Neurosci*, 2004, 24: 6402–6409
- 8 Tanaka E M, Ferretti P. Considering the evolution of regeneration in the central nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 713–723
- 9 Bunge M. Novel combination strategies to repair the injured mammalian spinal cord. *J Spinal Cord Med*, 2008, 31: 262–269
- 10 Agrawal S, Schaffer D V. *In situ* stem cell therapy: novel targets, familiar challenges. *Trends Biotechnol*, 2005, 23: 78–83
- 11 Conti L, Cattaneo E. Novel and immortalization-based protocols for the generation of neural CNS stem cell lines for gene therapy approaches. *Methods Mol Biol*, 2008, 438: 319–332
- 12 Weiss S, Dunne C, Hewson J, et al. Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J Neurosci*, 1996, 16: 7599–7609
- 13 Horner P, Power A, Kempermann G, et al. Proliferation and differentiation of progenitor cells throughout the intact adult rat spinal cord. *J Neurosci*, 2000, 20: 2218–2228
- 14 Shihabuddin L. Adult rodent spinal cord-derived neural stem cells: isolation and characterization. *Methods Mol Biol*, 2008, 438: 55–66
- 15 Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, et al. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci*, 2006, 26: 6627–6636
- 16 Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol*, 2008, 6: e182
- 17 Barnabé-Heider F, Göritz C, Sabelström H, et al. Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord. *Cell Stem Cell*, 2010, 7: 470–482
- 18 Caviness V S Jr, Takahashi T, Nowakowski R S. Numbers, time and neocortical neuronogenesis: a general developmental and evolutionary model. *Trends Neurosci*, 1995, 18: 379–383
- 19 Nowakowski R S, Caviness V S Jr, Takahashi T, et al. Population dynamics during cell proliferation and neuronogenesis in the developing murine neo-cortex. *Results Probl Cell Differ*, 2002, 39: 1–25
- 20 Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 149–184
- 21 Zupanc G K H, Sîrbulescu R F. Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the central nervous system of teleost fish. *Eur J Neurosci*, 2011, 34: 917–929
- 22 Yang Z, Zhang A, Duan H, et al. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13354–13359
- 23 Duan H, Ge W, Zhang A, et al. Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13360–13365
- 24 Gage F H. Mammalian neural stem cells. *Science*, 2000, 287: 1433–1438
- 25 Gross C G. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1: 67–73
- 26 Coskun V, Wu H, Blanche B, et al. CD133⁺ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 1026–1031
- 27 Burda J E, Sofroniew M V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*, 2014, 81: 229–248
- 28 Lee-Liu D, Edwards-Faret G, Tapia V S, et al. Spinal cord regeneration: lessons for mammals from non-mammalian vertebrates. *Genesis*, 2013, 51: 529–544
- 29 Luo Y, Coskun V, Liang A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells. *Cell*, 2015, 161: 1175–1186
- 30 Johansson C B, Momba S, Clarke D L, et al. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*, 1999, 96: 25–34
- 31 Lacroix S, Hamilton L K, Vaugois A, et al. Central canal ependymal cells proliferate extensively in response to traumatic spinal cord injury but not demyelinating lesions. *PLoS One*, 2014, 9: e85916
- 32 Mothe A J, Tator C H. Proliferation, migration, and differentiation of endogenous ependymal region stem/progenitor cells following minimal spinal cord injury in the adult rat. *Neuroscience*, 2005, 131: 177–187
- 33 Lytle J M, Wrathall J R. Glial cell loss, proliferation and replacement in the contused murine spinal cord. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 1711–1724
- 34 Spassky N. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J Neurosci*, 2005, 25: 10–18
- 35 Fu H, Qi Y, Tan M, et al. Molecular mapping of the origin of postnatal spinal cord ependymal cells: evidence that adult ependymal cells are

- derived from Nkx6.1⁺ ventral neural progenitor cells. *J Comp Neurol*, 2003, 456: 237–244
- 36 Masahira N, Takebayashi H, Ono K, et al. Olig2-positive progenitors in the embryonic spinal cord give rise not only to motoneurons and oligodendrocytes, but also to a subset of astrocytes and ependymal cells. *Dev Biol*, 2006, 293: 358–369
 - 37 Oudega M, Marani E. Expression of vimentin and glial fibrillary acidic protein in the developing rat spinal cord: an immunocytochemical study of the spinal cord glial system. *J Anat* 1991, 179: 97–114
 - 38 Shibata T, Yamada K, Watanabe M, et al. Glutamate transporter GLAST is expressed in the radial glia-astrocyte lineage of developing mouse spinal cord. *J Neurosci*, 1997, 17: 9212–9219
 - 39 Moreels M, Vandenabeele F, Deryck L, et al. Radial glial cells derived from the neonatal rat spinal cord: morphological and immunocytochemical characterization. *Arch Histol Cytol*, 2005, 68: 361–369
 - 40 Sevc J, Daxnerová Z, Mikšosová M. Role of radial glia in transformation of the primitive lumen to the central canal in the developing rat spinal cord. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29: 927–936
 - 41 Frisén J, Johansson C B, Török C, et al. Rapid, widespread, and longlasting induction of nestin contributes to the generation of glial scar tissue after CNS injury. *J Cell Biol*, 1995, 131: 453–464
 - 42 Doetsch F, Caillé I, Lim D A, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999, 97: 703–716
 - 43 Hamilton L K, Truong M K V, Bednarczyk M R, et al. Cellular organization of the central canal ependymal zone, a niche of latent neural stem cells in the adult mammalian spinal cord. *Neuroscience*, 2009, 164: 1044–1056
 - 44 Morrison S J, Spradling A C. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*, 2008, 132: 598–611
 - 45 Doetsch F. A niche for adult neural stem cells. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13: 543–550
 - 46 Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors. *Cell*, 2004, 116: 769–778
 - 47 Walker M, Patel K, Stappenbeck T. The stem cell niche. *J Pathol*, 2009, 217: 169–180
 - 48 Lie D C, Colamarino S A, Song H J, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 2005, 437: 1370–1375
 - 49 Bonaguidi M A, McGuire T, Hu M, et al. LIF and BMP signaling generate separate and discrete types of GFAP-expressing cells. *Development*, 2005, 132: 5503–5514
 - 50 Lim D A, Tramontin A D, Trevejo J M, et al. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron*, 2000, 28: 713–726
 - 51 Ueki T, Tanaka M, Yamashita K, et al. A novel secretory factor, neurogenesis-1, provides neurogenic environmental cues for neural stem cells in the adult hippocampus. *J Neurosci*, 2003, 23: 11732–11740
 - 52 Duan X, Kang E, Liu C Y, et al. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18: 108–115
 - 53 Alvarez-Buylla A, Seri B, Doetsch F. Identification of neural stem cells in the adult vertebrate brain. *Brain Res Bull*, 2002, 57: 751–758
 - 54 Hagg T. Molecular regulation of adult CNS neurogenesis: an integrated view. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 589–595
 - 55 Ahn S, Joyner A L. *In vivo* analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature*, 2005, 437: 894–897
 - 56 Balordi F, Fishell G. Hedgehog signaling in the subventricular zone is required for both the maintenance of stem cells and the migration of newborn neurons. *J Neurosci*, 2007, 27: 5936–5947
 - 57 Han Y G, Spassky N, Romaguera-Ros M, et al. Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 277–284
 - 58 Bruni J, Reddy K. Ependyma of the central canal of the rat spinal cord: a light and transmission electron microscopic study. *J Anat*, 1987, 152: 55–70
 - 59 Hugnot J P, Sabourin J C, Ohayon D, et al. The spinal cord ependymal region: a stem cell niche in the caudal central nervous system. *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30: 681
 - 60 Li X, Yang Z, Zhang A, et al. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats. *Biomaterials*, 2009, 30: 1121–1132
 - 61 De F L, Südhof T C, Pang Z P. Harness the power of endogenous neural stem cells by biomaterials to treat spinal cord injury. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 1167–1168
 - 62 Silva N A, Sousa N, Reis R L, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 25–57
 - 63 Guo Y, Ma L, Cristofanilli M, et al. Transcription factor Sox11b is involved in spinal cord regeneration in adult zebrafish. *Neuroscience*, 2011, 172: 329–341
 - 64 Hofstetter C, Holmström N, Lilja J, et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 346–353
 - 65 Gregorian C, Nakashima J, Le Belle J, et al. Pten deletion in adult neural stem/progenitor cells enhances constitutive neurogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29: 1874–1886