

# PTEN参与神经干细胞调控及脊髓损伤修复的研究进展

## Role of PTEN in neural stem cell modification and regeneration of spinal cord injury

宋志文, 余常麟, 丁 亚, 邹红军, 刘锦波  
(苏州大学第三附属医院 213003 江苏省常州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.06.13

中图分类号: R683.2, Q786 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2016)-06-0555-04

1997年,第10号染色体缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)由国外3个独立的研究小组先后克隆命名,这是目前发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,其编码的蛋白在细胞内具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶的双重活性<sup>[1-3]</sup>。PTEN具有广泛的生物学功能,通过细胞内多个信号通路来调控细胞的生长、分化、迁移、凋亡等过程<sup>[4]</sup>。目前已证实,PTEN在神经系统的发育及损伤修复过程中发挥着重要作用,不仅参与调控中枢神经系统内神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖分化过程,而且通过抑制神经元轴突伸长、突触形成等方式参与到脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的神经修复过程<sup>[5-7]</sup>。笔者就PTEN参与NSCs调控及SCI修复的作用进行简要综述。

### 1 PTEN概述

第一作者简介:男(1991-),在读研究生,研究方向:脊髓损伤修复  
电话:(0519)68870773 E-mail:realszw@126.com  
通讯作者:刘锦波 E-mail:czljb@126.com

PTEN位于10q23.3,编码的蛋白质是一条含403个氨基酸的多肽链,主要由含磷酸酶催化结构域的氨基末端(N-末端)、一个与脂质结合的C2结构域和一个与PDZ结构域结合的序列的羟基末端(C-末端)组成。PTEN蛋白在胞浆、核膜及核内均有分布<sup>[8]</sup>。PTEN蛋白具有脂质磷酸酶活性,在细胞膜上使磷脂酰肌醇3,4,5三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)脱磷酸为磷脂酰肌醇4,5三磷酸(phosphatidylinositol-4,5-triphosphate, PIP2),抑制磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)使PIP2磷酸化为PIP3的过程,从而抑制下游丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinases, AKT/protein kinase B)的激活,故认为PI3K/AKT信号通路是受PTEN调控的最重要的通路之一<sup>[9]</sup>。Shen等<sup>[10]</sup>发现PTEN蛋白同时能在细胞核内发挥其脂质磷酸酶活性,具有修复损伤的DNA、维持染色体稳定等作用。近期研究证实PTEN也通过其蛋白磷酸酶活性及非磷酸酶活性来参与细胞内信号传导调控作用<sup>[11,12]</sup>。

PTEN作为一个抑癌基因,其调控细胞内外信号转导机制逐渐得到阐明,而PTEN如何被调控的机制,日渐成

30. 胡建华, 张晓星, 苟景跃. 胸腰椎骨折手术入路选择及疗效分析[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(5): 428-430.
31. Savage JW, Moore TA, Arnold PM, et al. The reliability and validity of the thoracolumbar injury classification system in pediatric spine trauma[J]. Spine, 2015, 40(18): 1014-1018.
32. Loibl M, Korsun M, Reiss J, et al. Spinal fracture reduction with a minimal invasive transpedicular Schanz screw system: clinical and radiological one-year follow up[J]. Injury, 2015, 46(Suppl 4): S75-82.
33. El Tecle NE, Abode-Iyemah KO, Hitchon PW, et al. Management of spinal fractures inpatients with ankylosing spondylitis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139: 177-182.
34. Stein DM, Pineda JA, Roddy V, et al. Emergency neurologi-

- cal life support: traumatic spine injury [J]. Neurocrit Care, 2015, 23(2): 155-164.
35. Shaffrey CI, Shaffrey ME, Whitehill R, et al. Surgical treatment of thoracolumbar fractures [J]. Neurosurg Clin N Am, 1997, 8(4): 519-540.
36. Vital JM. Traumatic lesions of the spinal cord: management in the hospital: the orthopedic surgeon's point of view [J]. Bull Acad Natl Med, 2005, 189(6): 1119-1131.
37. Heary RF, Salas S, Bone CM. Complication avoidance: thoracolumbar and lumbar burst fractures[J]. Neurosurg Clin N Am, 2006, 17(3): 377-388.

(收稿日期:2016-01-22 末次修回日期:2016-05-06)

(本文编辑 卢庆霞)

为研究的重点和热点。研究证明,PTEN 通过以下几种方式被调控。(1)在 PTEN 转录水平:①许多经典的转录因子。过氧化物酶体增生激活受体- $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )<sup>[13]</sup>、P53<sup>[14]</sup>、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )<sup>[15]</sup>, 通过结合 PTEN 的启动子区域, 从而对其转录过程起到正性或负性的调控作用。②通过对 PTEN 基因启动子的甲基化修饰而抑制其转录的发生<sup>[16]</sup>。(2)在 PTEN 转录后水平:①非编码小分子 RNAs (MicroRNAs, miRNAs) 能特异性结合 PTEN mRNA 的 3' 端非翻译区域 (3' UTR) 从而抑制其 mRNA 翻译<sup>[17]</sup>。②长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs) 由 PTEN 假基因 (PTEN pseudogene, PTENpg) 转录而来, 作为竞争性内源 RNAs (competing endogenous RNAs, ceRNAs) 抑制 miRNAs 对 PTEN mRNA 负性调控作用<sup>[18]</sup>。(3)在 PTEN 翻译后水平:通过对 PTEN 蛋白进行磷酸化、泛素化、乙酰化、氧化等化学修饰作用, 改变 PTEN 蛋白功能活性, 尤其影响其磷酸酶活性, 从而影响下游 PI3K 信号转导<sup>[19]</sup>。(4)蛋白-蛋白相互作用:PTEN 蛋白 C-末端含有与 PDZ 结构域结合的序列, 能与胞内含 PDZ 结构域的相关蛋白结合, 影响 PTEN 蛋白稳定性<sup>[20]</sup>。

由此可见, PTEN 蛋白结构的复杂性与其分布的广泛性决定其生物学特性的多样性。PTEN 调控细胞内信号通路主要依赖其蛋白的脂质磷酸酶活性, 但其蛋白磷酸酶活性及自身调控机制也越来越受到研究学者的重视。

## 2 PTEN 参与 NSCs 的调控

NSCs 是一类能够分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞并具有自我更新和增殖能力的细胞群<sup>[21]</sup>。有研究证实, 维持胚胎期 NSCs 自我更新与分化的相互平衡, 是哺乳动物中枢神经系统正常发育的必须<sup>[22]</sup>。1998 年首次发现 PTEN 完全缺失会导致哺乳动物的胚胎早期死亡<sup>[23]</sup>。随后许多研究小组通过 Cre-loxP 重组酶系统构建条件性 PTEN 敲除动物模型, 发现 PTEN 与中枢神经系统 NSCs 的正常增殖和分化有着密切联系<sup>[4]</sup>。

### 2.1 PTEN 参与中枢神经系统 NSCs 的增殖与分化

研究证实, 与野生型小鼠相比, PTEN<sup>-/-</sup>发育期小鼠脑的重量与体积、脑细胞的数量与大小均显著增加, 其中 NSCs 的增殖能力明显增强, 死亡减少<sup>[24]</sup>。PTEN 缺失可促使 NSCs 周期由 G0 期向 G1 期前进, 使细胞死亡减少, 促进 NSCs 自我更新<sup>[25]</sup>。而在成年小鼠中枢神经系统内, Gregorian 等<sup>[26]</sup>敲除 PTEN 可使脑室管膜下区 (subependymal zone, SEZ) 的 NSCs 获得持久的自我更新能力, 去除维持干细胞增殖相关因子后, NSCs 分化能力明显增强, 产生具有正常功能的神经元, 嗅球体积增加。与之相似的是, 在成年哺乳动物 NSCs 的另一个聚集区域: 海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 颗粒细胞下区 (subgranular zone, SGZ)<sup>[21]</sup>, 该区域的 PTEN<sup>-/-</sup>NSCs 在体外培养环境下, 其增殖与分化能力与对照组相比也明显增强<sup>[7]</sup>。Otaegi 等<sup>[27]</sup>

通过逆转录病毒感染小鼠嗅球神经干细胞 (olfactory bulb stem cells, OBSCs) 使 OBSCs 内 PTEN 表达量增加, 发现 OBSCs 分化能力减弱, 尤其是神经元与星形胶质细胞的比例显著减少。而在体内实验, 通过基因谱系示踪 (genetic fate mapping) 技术长期追踪 PTEN<sup>-/-</sup>NSCs 在小鼠海马齿状回颗粒细胞下区的生物学行为, 发现 PTEN 缺失能使 NSCs 迅速从静止状态进入细胞分裂周期, 发生对称性自我更新, 而增殖的 NSCs 最终向星形胶质细胞群分化<sup>[28]</sup>。由此可见, 在 NSCs 增殖方面, PTEN 缺失不仅能够促进哺乳动物中枢神经系统内 NSCs 增殖过程的发生, 而且在体内和体外环境下, PTEN 缺失能够加速 NSCs 向子代神经细胞分化过程。

### 2.2 PTEN 通过双磷酸酶活性参与 NSCs 的调控

PTEN 蛋白有脂质磷酸酶活性, 使 PIP3 脱磷酸, 维持 PIP3 的低水平, 从而下调 PI3K/Akt 通路活性<sup>[9]</sup>。PI3K/Akt 通路在神经系统的发育尤其是 NSCs 自我更新、增殖方面起到关键调控作用。激活 PI3K/Akt 通路, 体外培养的成年海马区神经祖细胞 (adult hippocampal neural progenitor cells, AHNPCs) 增殖增加<sup>[29]</sup>。PI3K/Akt 通路激活能促使果蝇 NSCs 的 DNA 合成、细胞周期由 G1 期向 S 期前进, 从而增加 NSCs 的增殖<sup>[30]</sup>。多个研究小组研究发现敲除 PTEN 基因小鼠脑内均出现磷酸化的 Akt (pAkt)、磷酸化的核糖体蛋白 S6 激酶 (phosphorylation of ribosomal protein S6 kinase, pS6k) 表达量增加<sup>[24, 31]</sup>。敲除 PTEN 的小鼠在早期发育阶段, 脑室下区 (subventricular zone, SVZ) NSCs 增殖和分化均增加, 此过程均与下游 PI3K/Akt 信号转导通路激活密切相关<sup>[32]</sup>。抑制干细胞内 PTEN 表达, 使 PI3K/Akt 通路激活, 增加的 pAkt 能够磷酸化糖原合成激酶-3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ), 抑制其活性, 减少 GSK-3 $\beta$  对  $\beta$ -链蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的降解作用, 使胞质中  $\beta$ -catenin 积累, 激活与干细胞增殖相关的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路<sup>[33]</sup>。由此可见, PTEN 蛋白的脂质磷酸酶活性通过介导多个关键信号通路的串话 (crosstalk) 来参与到 NSCs 增殖过程。此外, PTEN 蛋白的蛋白磷酸酶活性也参与了 NSCs 调控, 如 Lyu 等<sup>[34]</sup>使 PTEN 的蛋白磷酸酶关键位点 (Y138L) 突变后, 发现 NSCs 难以维持自我更新, 从而迅速向神经元分化, 而 PTEN 野生型及脂质磷酸酶位点 (G129E) 突变的 NSCs 均未出现异常分化。

总之, 在发育期和成熟期的中枢神经系统内, PTEN 能够负性调控中枢神经系统内 NSCs 增殖与分化过程, 而该调控作用与其蛋白的双重磷酸酶活性密切相关。因此, 深入研究 PTEN 在 NSCs 内的调控机制, 将为后续 NSCs 治疗 SCI 新策略的研发提供坚实分子基础。

## 3 PTEN 参与 SCI 的修复

SCI 有高致残率、低死亡率的特点, 目前尚无有效的治疗方法<sup>[35]</sup>。原因在于: (1) 损伤后神经元大量坏死, 而成熟神经元丧失再生能力; (2) 损伤处胞外基质分子和阻抑

蛋白阻碍神经轴突的伸长。PTEN 能够调控哺乳动物中枢神经系统的 NSCs 增殖、分化为神经元及胶质细胞过程,同时能够参与调控成熟神经元再生、轴突伸长及突触形成等神经修复过程,故 PTEN 被认为是修复 SCI 的最重要的基因之一<sup>[5,32]</sup>。

PTEN 蛋白能通过其脂质磷酸酶活性抑制 PI3K/Akt 通路,影响下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、GSK-3 $\beta$  等关键分子来抑制神经元再生、轴突伸长,从而阻碍 SCI 后神经修复<sup>[36]</sup>。Zukor 等<sup>[37]</sup>设计了关于 PTEN mRNA 的短发夹 RNA (short-hairpin RNA, shRNA) 的干扰序列,通过慢病毒载体感染成年小鼠 SCI 区域神经元,干扰 PTEN 蛋白翻译过程,发现受损皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)区域的神经元再生,伸长的轴突穿过损伤区域后形成末梢突触,修复了损伤区神经传导,从而促使小鼠运动功能恢复。利用 PTEN 抑制剂(Bisphosphovanadium)降低小鼠颈椎 SCI 区 PTEN 蛋白的表达,能显著减少 SCI 区前角运动神经元的死亡,促进损伤区神经组织的修复,减少脊髓空洞形成,小鼠前肢运动能力恢复情况相比对照组明显改善<sup>[38]</sup>。同样在慢性 SCI 动物模型中,条件性敲除 CST 区神经元内 PTEN,能够逆转 SCI 引起神经元内 mTOR 表达降低,更能促进已衰老的神经元伸出新的轴突,通过损伤区域,改善损伤区神经传导<sup>[39]</sup>。此外,近期研究发现激活 SCI 区神经元内维甲酸受体  $\beta$  (retinoic acid receptor  $\beta$ , RAR $\beta$ ),使胞浆内 PTEN 蛋白磷酸化并失活,以外泌体(exosomes)形式转移至星形胶质细胞内,抑制星形胶质细胞增殖形成,从而影响胶质瘢痕形成、促进轴突生长<sup>[40]</sup>。

综上,PTEN 通过基因调控的方式参与了 SCI 区的神经修复过程。抑制 SCI 区域的 PTEN 表达,能够促进神经元再生,轴突伸长,突触结构重建,使神经传导环路得以重建,最终使 SCI 损伤区域的运动功能得以恢复。

#### 4 展望

随着基因调控研究的深入,PTEN 作为一个重要肿瘤抑制基因,其脂质与蛋白质的双磷酸酶活性,在神经系统发育及损伤修复过程中同样发挥着关键性作用。PTEN 不仅参与中枢神经系统内 NSCs 增殖、分化过程的调控,而且在 SCI 神经修复方面,特异性抑制 PTEN 表达可以促进神经元再生、轴突伸长,从而使运动功能恢复。尽管目前 NSCs 移植治疗 SCI 的研究已经突破到临床病例研究<sup>[41]</sup>,但当前关于 PTEN 通过基因调控方式参与 NSCs 治疗 SCI 方面的研究却很少,而这正是由于 PTEN 在 NSCs 中调控机制的研究不够彻底导致的。我们相信,只有正确而全面地揭示 PTEN 生物学特性,PTEN 对 NSCs 的调控作用及其对 SCI 修复机制才有可能为 SCI 患者带来治愈的曙光。

#### 5 参考文献

1. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a

candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10Q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers[J]. Nature Genet, 1997, 15(4): 356-362.

2. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. Science, 1997, 275(5308): 1943-1947.
3. Li DM, Sun H. TEP1, Encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor Beta[J]. Cancer Res, 1997, 57(11): 2124-2129.
4. Hill R, Wu H. PTEN, stem cells, and cancer stem cells[J]. J Biol Chem, 2009, 284(18): 11755-11759.
5. Luo X, Park KK. Neuron-intrinsic inhibitors of axon regeneration: PTEN and SOCS3[J]. Int Rev Neurobiol, 2012, 105: 141-173.
6. Berry M, Ahmed Z, Morgan-Warren P, et al. Prospects for mTOR-mediated functional repair after central nervous system trauma[J]. Neurobiol Dis, 2016, 85: 99-110.
7. Amiri A, Cho W, Zhou J, et al. Pten deletion in adult hippocampal neural stem/progenitor cells causes cellular abnormalities and alters neurogenesis[J]. J Neurosci, 2012, 32(17): 5880-5890.
8. Lian Z, Di Cristofano A. Class reunion: PTEN joins the nuclear crew[J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7394-7400.
9. Stiles B, Groszer M, Wang S, et al. PTENless means more[J]. Dev Biol, 2004, 273(2): 175-184.
10. Shen WH, Balajee AS, Wang J, et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity [J]. Cell, 2007, 128(1): 157-170.
11. Zhang XC, Piccini A, Myers MP, et al. Functional analysis of the protein phosphatase activity of PTEN [J]. Biochem J, 2012, 444(3): 457-464.
12. Xu WT, Yang Z, Lu NH. Roles of PTEN(phosphatase and tensin homolog) in gastric cancer development and progression[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 17-24.
13. Patel L, Pass I, Coxon P, et al. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN[J]. Curr Biol, 2001, 11(10): 764-768.
14. Stambolic V, MacPherson D, Sas D, et al. Regulation of PTEN transcription by P53[J]. Mol Cell, 2001, 8(2): 317-325.
15. Assinder SJ, Dong Q, Kovacevic Z, et al. The TGF-beta, PI3K/Akt and PTEN pathways: established and proposed biochemical integration in prostate cancer[J]. Biochem J, 2009, 417(2): 411-421.
16. Rizvi MM, Alam MS, Ali A, et al. Aberrant promoter methylation and inactivation of PTEN gene in cervical carcinoma from Indian population[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(8): 1255-1262.
17. Jin HY, Oda H, Lai M, et al. MicroRNA-17~92 plays a

- causative role in lymphomagenesis by coordinating multiple oncogenic pathways[J]. *EMBO J*, 2013, 32(17): 2377–2391.
18. He L. Posttranscriptional regulation of PTEN dosage by non-coding RNAs[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(146): e39.
  19. Worby CA, Dixon JE. Pten[J]. *Annu Rev Biochem*, 2014, 83: 641–669.
  20. Valiente M, Andres-Pons A, Gomar B, et al. Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (32): 28936–28943.
  21. Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1433–1438.
  22. Farkas LM, Huttner WB. The cell biology of neural stem and progenitor cells and its significance for their proliferation versus differentiation during mammalian brain development[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(6): 707–715.
  23. Di Cristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C, et al. Pten is essential for embryonic development and tumour suppression [J]. *Nat Genet*, 1998, 19(4): 348–355.
  24. Groszer M, Erickson R, Scripture-Adams DD, et al. Negative regulation of neural stem/progenitor cell proliferation by the Pten tumor suppressor gene in vivo[J]. *Science*, 2001, 294 (5549): 2186–2189.
  25. Groszer M, Erickson R, Scripture-Adams DD, et al. PTEN negatively regulates neural stem cell self-renewal by modulating G0–G1 cell cycle entry [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(1): 111–116.
  26. Gregorian C, Nakashima J, Le Belle J, et al. Pten deletion in adult neural stem/progenitor cells enhances constitutive neurogenesis[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1874–1886.
  27. Otaegi G, Yusta-Boyo MJ, Vergano-Vera E, et al. Modulation of the PI 3-kinase–Akt signalling pathway by IGF-I and PTEN regulates the differentiation of neural stem/progenitor cells[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 13): 2739–2748.
  28. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, et al. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics[J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1142–1155.
  29. Peltier J, O'Neill A, Schaffer DV. PI3K/Akt and CREB regulate adult neural hippocampal progenitor proliferation and differentiation[J]. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(10): 1348–1361.
  30. Chell JM, Brand AH. Nutrition-responsive glia control exit of neural stem cells from quiescence[J]. *Cell*, 2010, 143(7): 1161–1173.
  31. Li L, Liu F, Salmons RA, et al. PTEN in neural precursor cells: regulation of migration, apoptosis, and proliferation [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 20(1): 21–29.
  32. Maire CL, Ramkissoon S, Hayashi M, et al. Pten loss in Olig2 expressing neural progenitor cells and oligodendrocytes leads to interneuron dysplasia and leukodystrophy [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1): 313–326.
  33. Korkaya H, Paulson A, Charafe-Jauffret E, et al. Regulation of mammary stem/progenitor cells by PTEN/Akt/beta-catenin signaling[J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(6): e1000121.
  34. Lyu J, Yu X, He L, et al. The protein phosphatase activity of PTEN is essential for regulating neural stem cell differentiation[J]. *Mol Brain*, 2015, 8: 26.
  35. DeVivo MJ, Go BK, Jackson AB. Overview of the National Spinal Cord Injury Statistical Center Database [J]. *J Spinal Cord Med*, 2002, 25(4): 335–338.
  36. Ohtake Y, Hayat U, Li S. PTEN inhibition and axon regeneration and neural repair[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1363–1368.
  37. Zukor K, Belin S, Wang C, et al. Short hairpin RNA against PTEN enhances regenerative growth of corticospinal tract axons after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (39): 15350–15361.
  38. Walker CL, Walker MJ, Liu NK, et al. Systemic bisperoxovanadium activates Akt/mTOR, reduces autophagy, and enhances recovery following cervical spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30012.
  39. Du K, Zheng S, Zhang Q, et al. Pten deletion promotes regrowth of corticospinal tract axons 1 year after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(26): 9754–9763.
  40. Goncalves MB, Malmqvist T, Clarke E, et al. Neuronal RARbeta signaling modulates PTEN activity directly in neurons and via exosome transfer in astrocytes to prevent glial scar formation and induce spinal cord regeneration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(47): 15731–15745.
  41. Mortazavi MM, Harmon OA, Adeeb N, et al. Treatment of spinal cord injury: a review of engineering using neural and mesenchymal stem cells[J]. *Clin Anat*, 2015, 28(1): 37–44.

(收稿日期:2016-02-02 修回日期:2016-05-11)

(本文编辑 李伟霞)