

# 中枢神经再生材料研究进展

崔福斋, 任永娟, 于晓龙

(清华大学材料科学与工程系 再生医学与仿生材料研究所, 北京 100084)

**摘 要:** 首先介绍了目前中枢神经再生面临的问题和应对策略, 然后系统地综述了脑再生和脊髓再生修复材料的发展。研究发现, 成人中枢神经系统内存的神经干细胞和具有特定分化方向的前体细胞具有潜在的、巨大的修复功能; 生物支架材料与神经干细胞的联合使用能够较好地控制细胞微环境, 有望提高细胞移植后的存活状况, 促进中枢神经再生。最后, 结合现在中枢神经再生的研究热点——神经干细胞, 阐述了中枢神经再生材料调控干细胞的研究进展和潜能, 为联合应用生物材料与干细胞促进中枢再生提供了参考。

**关键词:** 神经再生; 组织工程; 支架材料; 神经干细胞

**中图分类号:** R318.08      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1674-3962(2010)12-0011-06

## Research Progress on Regeneration of Central Nervous System

CUI Fuzhai, REN Yongjuan, YU Xiaolong

(Department of Materials Science and Engineering, Tsinghua University Institute of Regenerative Medicine and Biomimetic Materials, Beijing 100084, China)

**Abstract:** Current research issues and strategies of central nervous system (CNS) are introduced, and developments on regeneration of brain and spinal cord material are reviewed. It is discovered that neural stem cells in central nervous system and precursor cells with a specific differentiation have a huge potential repair function. The joint use of scaffolds and neural stem cells may better control cellular microenvironment, and is expected to enhance the cell survival state after transplantation and promote regeneration of the central nervous system. Finally, research progress and potentialities on regenerative materials of central nervous system for stem cells controlling are described, considering the research focus now-neural stem cells, which provides a reference for the CNS regeneration combining biomaterials with stem cell materials.

**Key words:** regeneration of central nervous system; tissue engineering; scaffolds; neural stem cells

### 1 前 言

中枢神经系统(CNS)的再生问题一直是神经科学界和医学界在理论研究和临床实践上感到十分困惑且尚未找到有效解决办法的重大难题。CNS再生问题不仅包括神经细胞(主要是神经元)胞体及突起的新生,而且包括与之相关的周围环境和神经功能的恢复。由于CNS损伤后缺乏再生能力,因而导致外伤对CNS的损害尤为严重,诸如脑皮层功能受损或消失、脊髓瘫痪等。对高等脊椎动物成熟期CNS损伤后再生障碍原因的推测有以下几种:神经元本身再生能力有限;神经营养因子

生成不足;存在抑制轴突再生的抑制因子;损伤局部胶质细胞形成坚硬的瘢痕妨碍轴突生长穿过。

CNS再生是极其复杂的病理生理过程,涉及到神经元本身和有关微环境等方面,目前促进神经再生的策略主要是通过消除外在的抑制因素和促进内在的再生能力2大途径。CNS的髓鞘是抑制神经再生的一个主要障碍,研究发现NogoR可能是CNS髓磷脂中各种轴突生长抑制性蛋白发挥作用的集中点<sup>[1]</sup>,因此与Nogo相关的基因和药物治疗将成为CNS损伤后促进轴突再生及修复的新的有效手段。应用神经营养因子已成为增强CNS再生能力的重要手段,这些因子主要包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)、神经营养因子3(NT-3)、神经营养因子4/5(NT-4/5)等。研究表明,生物支架材料在神经再生方面具有非常积极的作用,包括以下几点:抑制神经胶质瘢痕的形成;为血管、神经轴突长入提供桥梁;作为生长因子、替代细胞

收稿日期: 2009-08-12

基金项目: 国家973项目子课题(2005CB623905); 国家自然科学基金资助项目(50573044和50830102)

通信作者: 崔福斋,男,1945年生,教授

的载体。由于大脑及脊髓的组织结构相对周围神经 (PNS) 组织结构要复杂的多, 故其组织工程学修复研究仍处于起步阶段。目前, 多种材料已经被应用于促进 CNS 再生的研究中, 以形成促进轴突生长的环境。

## 2 中枢神经再生材料

### 2.1 脑再生材料

外伤造成脑损伤后, 脑组织将发生一系列的生物化学和分子反应以及炎症反应, 引起继发性组织损伤和细胞死亡, 最终导致被胶质瘢痕包覆的空腔<sup>[2-5]</sup>。除了外伤造成的脑损伤外, 手术移出损伤组织或肿瘤也能在脑部形成空腔<sup>[6]</sup>。CNS 缺乏再生能力可能归因于损伤部位复杂的细胞和分子环境, 且存在抑制再生因子, 同时细胞无法在缺乏脑实质的空腔内粘附, 生长锥无法生长<sup>[2,5-6]</sup>。在脑部空腔内植入支架材料, 具有以下作用: 能够提供支持性基质, 诱导细胞和轴突生长, 作为促轴突再生因子和细胞的载体等。

水凝胶是亲水聚合物所形成的不溶于水的高度交联系统<sup>[7]</sup>, 具有高水含量和与组织类似的力学性能, 所以非常适合用于软组织修复<sup>[7-10]</sup>。溶胀态水凝胶内部的水使得凝胶内的离子和代谢物与外部组织液进行交换, 从而保持组织化学环境的平衡<sup>[9]</sup>。水凝胶的多孔结构使细胞能够粘附和长入到支架内部。而且, 水凝胶具有修饰促生长细胞外基质或粘附多肽的潜能, 并可以向损伤部位输送生物活性分子, 从而促进细胞粘附和组织生长<sup>[10-12]</sup>。因此, 水凝胶材料是非常有前途的 CNS 支架材料, 多种水凝胶已经被用于脑损伤修复, 比如聚-N-(2-羟丙基)异丁烯酰胺 (pHPMA)、聚-羟乙基异丁烯酸酯 (pHEMA)、琼脂糖、甲基纤维素和透明质酸等<sup>[9,13-15]</sup>。

透明质酸是细胞外基质主要蛋白多糖成分, 在人体中广泛分布。透明质酸是一种线性阴离子聚合物, 每个二糖单位均由一分子葡糖醛酸和一分子 N-2-乙酰葡糖胺构成, 二糖单位间由糖苷键相连接, 形成链状分子结构:  $[\beta\text{-D 葡糖醛酸}-\text{N 乙酰基葡糖胺}]_n$ 。透明质酸在医疗应用方面具有很多优点: 透明质酸的重复二糖单元在所有物种和组织中都是一致的, 因此不会导致透明质酸分子自身的免疫排斥; 透明质酸的聚阴离子, 大分子量和线性无分支结构等物理化学特性, 使得透明质酸溶液具有高度的粘弹性; 人体各系统都存在对透明质酸代谢的有效途径。

研制组织工程支架材料的策略之一, 就是模拟天然细胞外基质的基本成分和结构。透明质酸很早就被发现是脑细胞外基质的主要成分之一<sup>[16]</sup>, 而且在 CNS 形成

和发育过程中, 透明质酸也起了至关重要的作用。Rauch<sup>[17]</sup>提出了以透明质酸为基础的脑细胞外基质模型。该模型认为, 脑组织的细胞外基质是由透明质酸通过多种连接蛋白连接而成的三维框架组成的 (如图 1 所示)。但是, 纯透明质酸材料不利于神经元的粘附和生长, 不适合用于 CNS 修复的支架材料。因此, 本课题组分别用多聚赖氨酸<sup>[13]</sup>和层粘连蛋白<sup>[18]</sup>对透明质酸进行改性, 以增强透明质酸的神经细胞粘附性能和神经相容性。将该透明质酸基水凝胶植入成年大鼠的缺损大脑皮层后, 发现其具有良好的神经相容性, 能够抑制胶质瘢痕的形成, 并能诱导神经胶质细胞迁移进入材料, 为轴突的再生提供良好的生物微环境, 促进神经轴突长入改性后的水凝胶。同时, 该材料还具有促进血管再生的功能。这些研究结果都表明, 透明质酸基水凝胶是非常有希望用于脑损伤修复的组织工程支架材料。

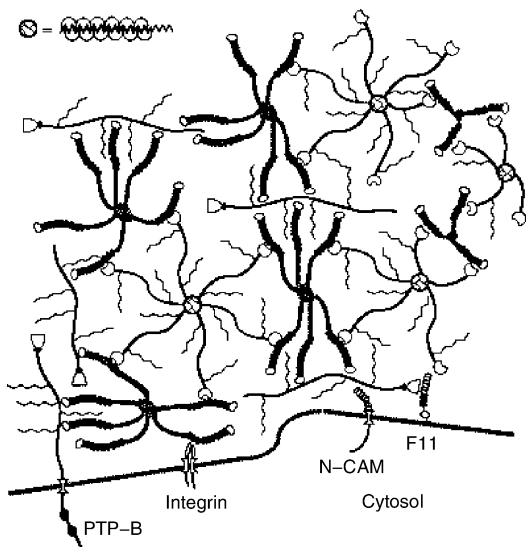


图 1 以透明质酸为基础的脑细胞外基质的模型

Fig. 1 The model of brain extracellular matrix based on hyaluronic acid

### 2.2 脊髓再生材料

脊髓损伤后, 将引起损伤区附近的细胞死亡, 包括神经元、胶质细胞和内皮细胞, 神经元和轴突的退化导致功能性损伤以及瘫痪等。脊髓损伤后的继发性损伤, 包括炎症反应、Wallerian 变性和形成胶质瘢痕。胶质瘢痕主要由反应性胶质细胞和侵入性脑膜成纤维细胞构成, 这两类细胞表达多种再生抑制因子, 包括 CSPGs。除此之外, 损伤的脊髓处还存在来自髓鞘碎片的再生抑制因子, 诸如 Nogo 和髓磷脂相关蛋白多糖。胶质瘢痕具有抑制轴突和组织修复的细胞和分子学微环境<sup>[19-22]</sup>。现在, 尚无有效的治疗脊髓损伤的方法<sup>[19,23]</sup>。全身使用甲基强的松龙, 这种临床治疗方法能降低脊髓损伤, 改

善功能恢复,但是它具有副作用,诸如抑制免疫反应、胃肠出血和肌病<sup>[24-27]</sup>。全身使用治疗脊髓损伤的药物的常见问题包括,难以通过血-脊髓屏障,以及治疗蛋白的降解失效等<sup>[24]</sup>。在损伤部位局部使用治疗药物能够克服这些问题。除此之外,在损伤部位植入生物支架材料不仅能局部释放药物,还为轴突粘附和生长提供物理支持<sup>[28-31]</sup>。

水凝胶也是应用广泛的脊髓修复支架材料,其促进脊髓再生的理想性能包括<sup>[12,24,32]</sup>:①生物相容性,体内较低的组织刺激性;②促进细胞迁移和轴突生长;③生物可降解性或生物可吸收性,以免在药物释放完毕或组织再生后需取出植入物;④部分水凝胶能够原位凝胶化或直接注射,能填充任意形状的空腔。原位凝胶化,可以通过改变温度<sup>[12,14]</sup>、离子交联<sup>[33]</sup>以及光激发<sup>[31]</sup>来实现。胶原、甲基纤维素和琼脂糖是常用的生物可降解的温度敏感型聚合物。胶原<sup>[34]</sup>、甲基纤维素<sup>[24]</sup>、琼脂糖<sup>[12]</sup>、海藻酸<sup>[14-16]</sup>、PEG 基<sup>[31]</sup>水凝胶已经广泛用于啮齿动物的脊髓损伤修复中,用来构建促进轴突再生的支架。

由于脊髓内的轴突是定向排列的,因此具有平行的、纵行排列的微管或微丝结构的材料也被应用于脊髓损伤修复的研究中,从而为再生的神经纤维预设定向通道。例如,Khan 等<sup>[37]</sup>应用炭丝植入横断的脊髓损伤处,发现轴突可在其上和其间再生长入,证明其表面有很好的可附着性和明显的引导支持脊髓轴突再生的作用。

### 3 生物材料复合神经干细胞的研究

近年的研究发现,成人 CNS 内存在神经干细胞和具有特定分化方向的前体细胞,它们具有潜在的、巨大的修复功能,推翻了以往关于成年中枢神经系统无法细胞重建的观念<sup>[38-41]</sup>。神经干细胞的研究为神经系统疾病的治疗开辟了一条崭新的途径,是国内外神经科学领域研究的一个热点。现在,已经有很多研究将神经干细胞植入体内,以促进 CNS 再生修复。神经干细胞具有治疗脑部的失调疾病和损伤的潜能,诸如亨廷顿舞蹈症,多发性硬化症,帕金森氏综合症,中风以及脊髓的疾病和损伤<sup>[42-50]</sup>。

尽管如此,神经干细胞植入后,由于损伤或病患部位存在炎症和组织缺氧,仅有很少量的干细胞或分化后的细胞存活下来<sup>[51-54]</sup>。而生物支架材料与神经干细胞的联合使用能够较好的控制细胞微环境,有望提高细胞移植后的存活状况<sup>[55]</sup>。因此,随着干细胞技术的发展,尤其是神经干细胞的发现和应用,如何将生物支架材料与神经干细胞有效地结合起来,获得更好的 CNS 修复

效果,成为目前 CNS 组织工程的一个热点问题。

所有相关的体内研究都表明<sup>[56-59]</sup>,生物支架材料在神经干细胞移植方面具有非常重要的作用。移植的神经干细胞在某些方面能促进受损区域的恢复,在体内分化为不同数量的胶质细胞和神经元,而且,宿主神经元和胶质细胞甚至能整合到支架材料中。细胞移植时是否使用生物支架材料会产生不同的效果,总体上联合应用细胞和支架材料时的结果最好,这些结果的改善可能与材料所创造的化学微环境和拓扑结构有关。首先,CNS 损伤后,诸如中风或外伤,在损伤部位形成空腔,此时人造材料能为移植入的神经干细胞提供简单的力学支持。其次,能通过修饰材料负载活性成分来实现对环境因素的控制,为神经干细胞或其他类型的细胞提供营养支持。在体外单独的可溶性因子能灵敏地调控神经干细胞,使其中的大多数分化为某一种细胞类型。在生物材料上复合这些因子,能够实现对神经干细胞的诱导分化。而且,对于生物材料来说,适当的机械和几何性质能够促进神经元连接损伤部位。脊髓内轴突的生长是定向的,因此该策略对于脊髓损伤是非常重要的。例如,Prang 等<sup>[60]</sup>将成年脊髓神经干细胞接种到具有平行纤维的海藻酸凝胶内,移植到脊髓损伤处,神经干细胞沿生物材料轴向排列。

干细胞周围的基质是干细胞微环境的重要组成部分,基质中包含非常多的化学和生物物理信号对细胞进行调控,可见干细胞对于微环境内的化学和物理信号是高度敏感的。本课题组研究发现<sup>[61]</sup>,不同的化学基团能够调控神经干细胞的粘附、迁移以及分化,为研究具有神经干细胞定向调控功能的生物材料提供了理论参考和依据。同时,已经有研究表明<sup>[62-63]</sup>,微环境的力学性能也能够影响细胞骨架、细胞粘附和生长,甚至于干细胞的分化。目前的研究表明,干细胞能够感受到的外部信号包括可溶性因子、细胞-细胞接触、基质材料的化学性质以及力学性能、外力刺激信号,如图 2 所示<sup>[64]</sup>。可见,基质材料对于干细胞具有重要的调控作用。针对神经干细胞而言,目前虽然已经有很多研究关注于材料作为外部信号的调控作用,但是尚未完全阐明有关基础问题,例如:材料的化学信号调控神经干细胞行为的规律,材料降解性能对于三维支架中的神经干细胞有何影响,化学信号作用于神经干细胞表面特异性受体的类型和成分以及传导到细胞内部的信号途径,外加机械力(包括剪切力等)对二维或三维体系中神经干细胞的调控作用,等等。使用生物材料达到对神经干细胞的精确调控和定向诱导,则有赖于这些基础问题的探明。

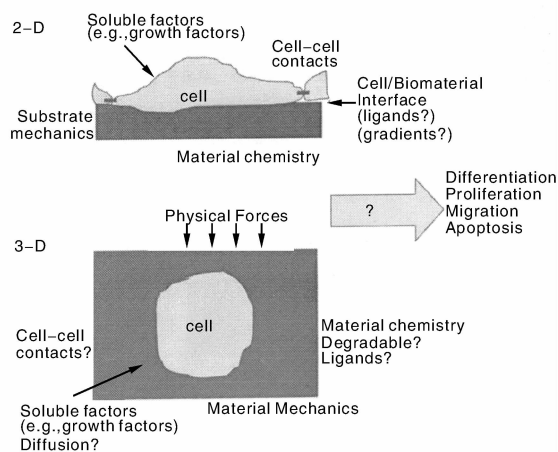


图 2 外部信号调控干细胞的模式图

Fig. 2 Manipulating the stem cell microenvironment in 2D and 3D

## 4 展 望

使用人造材料精确控制微环境,以调控神经干细胞移植后再生的空间和时间进程,从而使神经干细胞在细胞治疗中能够更有效地整合到体内,是一种非常重要的尝试。因此,研究材料如何调控神经干细胞的状态和命运,以及生物材料应用于未来干细胞治疗中的潜力,是目前神经干细胞治疗以及 CNS 组织工程研究中非常重要的一个组成部分。

尽管如此,设计无免疫原性、可大规模生产、力学可调 and 具有关键细胞调控信号的材料,仍然存在很多挑战。如果这些问题能得到解决,生物活性材料就能够设计为细胞提供一个合适的微环境,不仅能在体外支持细胞,也能在体内中神经系统的疾病或损伤区域的恶劣环境下保护细胞,从而极大地改善中枢神经损伤和疾病的治疗效果。

## 参考文献 References

- [1] Schwab M E. Nogo and Axon Regeneration[J]. *Current Opinion of Neurobiology*, 2004, 14: 118 - 124.
- [2] Duconseille E, Woerly S, Kelche C, *et al.* Polymeric Hydrogels Placed into a Fimbria-Fornix Lesion Cavity Promote Fiber (re) Growth: a Morphological Study in the Rat[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 1998, 13(3 - 4): 193 - 203.
- [3] Fitch M T, Doller C, Combs C K, *et al.* Cellular and Molecular Mechanisms of Glial Scarring and Progressive Cavitation: in Vivo and in Vitro Analysis of Inflammation-Induced Secondary Injury After CNS Trauma[J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(19): 8 182 - 8 198.
- [4] Loh N K, Woerly S, Bunt S M, *et al.* The Regrowth of Axons

- within Tissue Defects in the CNS is Promoted by Implanted Hydrogel Matrices that Contain BDNF and CNTF Producing Fibroblasts [J]. *Experimental Neurology*, 2001; 170(1): 72 - 84.
- [5] Stabenfeldt S E, Garcia A J, LaPlaca M C. Thermoreversible Laminin-Functionalized Hydrogel for Neural Tissue Engineering [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 77A(4): 718 - 725.
- [6] Woerly S. Restorative Surgery of the Central Nervous System by Means of Tissue Engineering Using Neuro Gel Implants[J]. *Neurosurgical Review*, 2000, 23(2): 59 - 77.
- [7] Tsang V L, Bhatia S N. Three-Dimensional Tissue Fabrication [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(11): 1 635 - 1 647.
- [8] Balgude A P, Yu X, Szymanski A, *et al.* Agarose Gel Stiffness Determines Rate of DRG Neurite Extension in 3D Cultures [J]. *Biomaterials*, 2001; 22(10): 1 077 - 1 084.
- [9] Woerly S, Petrov P, Sykova E, *et al.* Neural Tissue Formation within Porous Hydrogels Implanted in Brain and Spinal Cord Lesions: Ultrastructural, Immunohistochemical, and Diffusion Studies[J]. *Tissue Engineering*, 1999, 5(5): 467 - 488.
- [10] Tan J, Gemeinhart R A, Ma M, *et al.* Improved Cell Adhesion and Proliferation on Synthetic Phosphonic Acid-Containing Hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(17): 3 663 - 3 671.
- [11] Meilander N J, Pasumarthy M K, Kowalczyk T H, *et al.* Sustained Release of Plasmid DNA Using Lipid Microtubules and Agarose Hydrogel[J]. *Journal of Controlled Release*, 2003, 88(2): 321 - 331.
- [12] Jain A, Kim Y T, McKeon R J, *et al.* In Situ Gelling Hydrogels for Conformal Repair of Spinal Cord Defects, and Local Delivery of BDNF after Spinal Cord Injury [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(3): 497 - 504.
- [13] Tian W M, Hou S P, Ma J, *et al.* Hyaluronic Acid-Poly-D-lysine-Based Three-Dimensional Hydrogel for Traumatic Brain Injury[J]. *Tissue Engineering*, 2005, 11(3 - 4): 513 - 525.
- [14] Tate M C, Shear D A, Hoffman S W, *et al.* Biocompatibility of Methylcellulose-Based Constructs Designed for Intracerebral Gelation Following Experimental Traumatic Brain Injury [J]. *Biomaterials*, 2001, 22(10): 1 113 - 1 123.
- [15] Lesny P, De Croos J, Pradny M, *et al.* Polymer Hydrogels Usable for Nervous Tissue Repair[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2002, 23(4): PII S0891 - 0618(02)00011 - X.
- [16] Laurent T C, Laurent U B G, Fraser J R E. The Structure and Function of Hyaluronan: A Overview[J]. *Immunology and Cell Biology*, 1996; 74(2): A1 - A7.
- [17] Rauch U. Modeling an Extracellular Environment for Axonal Pathfinding and Fasciculation in the Central Nervous System [J]. *Cell and Tissue Research*, 1997, 290(2): 349 - 356.
- [18] Hou S P, Xu Q Y, Tian W M, *et al.* The Repair of Brain Lesion by Implantation of Hyaluronic Acid Hydrogels Modified with Laminin [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005, 148

- (1): 60–70.
- [19] Woerly S, Awosika O, Zhao P, *et al.* Expression of Heat Shock Protein (HSP) –25 and HSP –32 in the Rat Spinal Cord Reconstructed with Neuro Gel (TM) [J]. *Neurochemical Research*, 2005, 30(6–7): 721–735.
- [20] Fawcett J W, Asher R A. The Glial Scar and Central Nervous System Repair[J]. *Brain Research Bulletin*, 1999, 49(6): 377–391.
- [21] Hagg T, Oudega M. Degenerative and Spontaneous Regenerative Processes after Spinal Cord Injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2006, 23(3–4): 264–280.
- [22] Sykova E, Jendelova P, Urdzikova L, *et al.* Bone Marrow Stem Cells and Polymer Hydrogels—Two Strategies for Spinal Cord Injury Repair[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2006, 26(7–8): 1 113–1 129.
- [23] Bradbury E J, McMahon S B. Opinion—Spinal Cord Repair Strategies: Why do They Work? [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7(8): 644–653.
- [24] Gupta D, Tator C H, Shoichet M S. Fast-Gelling Injectable Blend of Hyaluronan and Methylcellulose for Intrathecal, Localized Delivery to the Injured Spinal Cord [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(11): 2 370–2 379.
- [25] Amar A P, Levy M L. Pathogenesis and Pharmacological Strategies for Mitigating Secondary Damage in Acute Spinal Cord Injury [J]. *Neurosurgery*, 1999, 44(5): 1 027–1 039.
- [26] Qian T, Guo X, Levi A D, *et al.* High-Dose Methylprednisolone may Cause Myopathy in Acute Spinal Cord Injury Patients [J]. *Spinal Cord*, 2005, 43(4): 199–203.
- [27] Bernards C M, Akers T. Effect of Postinjury Intravenous or Intrathecal Methylprednisolone on Spinal Cord Excitatory Amino Acid Release, Nitric Oxide Generation, PGE (2) Synthesis, and Myeloperoxidase Content in a Pig Model of Acute Spinal Cord Injury[J]. *Spinal Cord*, 2006, 44(10): 594–604.
- [28] Geller H M, Fawcett J W. Building a Bridge: Engineering Spinal Cord Repair[J]. *Experimental Neurology*, 2002, 174(2): 125–136.
- [29] Chvatal S A, Kim Y T, Bratt Leal A M, *et al.* Spatial Distribution and Acute Anti-Inflammatory Effects of Methylprednisolone after Sustained Local Delivery to the Contused Spinal Cord[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(12): 1 967–1 975.
- [30] Tsai E C, Dalton P D, Shoichet M S, *et al.* Synthetic Hydrogel Guidance Channels Facilitate Regeneration of Adult Rat Brainstem Motor Axons after Complete Spinal Cord Transection [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2004, 21(6): 789–804.
- [31] Piantino J, Burdick J A, Goldberg D, *et al.* An Injectable, Biodegradable Hydrogel for Trophic Factor Delivery Enhances Axonal Rewiring and Improves Performance after Spinal Cord Injury [J]. *Experimental Neurology*, 2006, 201(2): 359–367.
- [32] Gutowska A, Jeong B, Jasionowski M. Injectable Gels for Tissue Engineering[J]. *Anatomical Record*, 2001, 263(4): 342–349.
- [33] Lin H R, Sung K C, Vong W J. In Situ Gelling of Alginate/Pluronic Solutions for Ophthalmic Delivery of Pilocarpine[J]. *Biomacromolecules*, 2004, 5(6): 2 358–2 365.
- [34] Nomura H, Tator C H, Shoichet M S. Bioengineered Strategies for Spinal Cord Repair[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2006, 23(3–4): 496–507.
- [35] Suzuki K, Suzuki Y, Ohnishi K, *et al.* Regeneration of Transected Spinal Cord in Young Adult Rats Using Freeze-Dried Alginate Gel[J]. *Neuroreport*, 1999, 10(14): 2 891–2 894.
- [36] Suzuki Y, Kitaura M, Wu S F, *et al.* Electrophysiological and Horseradish Peroxidase-Tracing Studies of Nerve Regeneration Through Alginate-Filled Gap in Adult Rat Spinal Cord [J]. *Neuroscience Letters*, 2002, 318(3): 121–124.
- [37] Khan T, Dauzvardis M, Sayers S. Carbon-Filament Implants Promote Axonal Growth Across the Transected Rat Spinal-Cord [J]. *Brain Research*, 1991, 541(1): 139–145.
- [38] Reynolds B A, Weiss S. Generation of Neurons and Astrocytes from Isolated Cells of the Adult Mammalian Central-Nervous-System [J]. *Science*, 1992, 255(5 052): 1 707–1 710.
- [39] Davis A A, Temple S. A Self-Renewing Multipotential Stem-Cell in Embryonic Rat Cerebral-Cortex [J]. *Nature*, 1994, 372(6 503): 263–266.
- [40] Kilpatrick T J, Bartlett P F. Cloning and Growth of Multipotential Neural Precursors—Requirements for Proliferation and Differentiation [J]. *Neuron*, 1993, 10(2): 255–265.
- [41] Johansson C B, Momma S, Clarke D L, *et al.* Identification of a Neural Stem Cell in the Adult Mammalian Central Nervous System [J]. *Cell*, 1999, 96(1): 25–34.
- [42] Lindvall O, Brundin P, Widner H, *et al.* Grafts of Fetal Dopamine Neurons Survive and Improve Motor Function in Parkinsons-Disease [J]. *Science*, 1990, 247(4 942): 574–577.
- [43] Studer L, Tabar V, McKay R D G. Transplantation of Expanded Mesencephalic Precursors Leads to Recovery in Parkinsonian Rats [J]. *Nature Neuroscience*, 1998, 1(4): 290–295.
- [44] Armstrong R J E, Watts C, Svendsen C N, *et al.* Survival, Neuronal Differentiation, and Fiber Outgrowth of Propagated Human Neural Precursor Grafts in an Animal Model of Huntington's Disease [J]. *Cell Transplantation*, 2000, 9(1): 55–64.
- [45] Gage F H, Coates P W, Palmer T D, *et al.* Survival and Differentiation of Adult Neuronal Progenitor Cells Transplanted to the Adult Brain [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(25): 11 879–11 883.
- [46] Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, *et al.* Injection of Adult Neurospheres Induces Recovery in a Chronic Model of Multiple Sclerosis [J]. *Nature*, 2003, 422(6 933): 688–694.
- [47] Kim S U. Human Neural Stem Cells Genetically Modified for Brain Repair in Neurological Disorders [J]. *Neuropathology*, 2004, 24(3): 159–171.
- [48] Oka S, Honmou O, Akiyama Y, *et al.* Autologous Transplan-

- tation of Expanded Neural Precursor Cells into the Demyelinated Monkey Spinal Cord[J]. *Brain Research*, 2004, 1 030(1): 94-102.
- [49] Kim S U. Genetically Engineered Human Neural Stem Cells for Brain Repair in Neurological Diseases[J]. *Brain & Development*, 2007, 29(4): 193-201.
- [50] Kim M, Lee ST, Chu K, *et al.* Stem Cell-Based Cell Therapy for Huntington Disease: A Review[J]. *Neuropathology*, 2008, 28: 1-9.
- [51] Guillaume D J, Johnson M A, Li X J, *et al.* Human Embryonic Stem Cell-Derived Neural Precursors Develop into Neurons and Integrate into the Host Brain[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, 84(6): 1 165-1 176.
- [52] Li X J, Du Z W, Zarnowska E D, *et al.* Specification of Motoneurons from Human Embryonic Stem Cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(2): 215-221.
- [53] Mueller D, Shablott M J, Fox H E, *et al.* Transplanted Human Embryonic Germ Cell-Derived Neural Stem Cells Replace Neurons and Oligodendrocytes in the Forebrain of Neonatal Mice with Excitotoxic Brain Damage[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2005, 82(5): 592-608.
- [54] Sanchez Pernaute R, Studer L, Ferrari D, *et al.* Long-Term Survival of Dopamine Neurons Derived from Parthenogenetic Primate Embryonic Stem Cells(Cyno-1) after Transplantation[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(7): 914-922.
- [55] Little L, Healy K E, Schaffer D. Engineering Biomaterials for Synthetic Neural Stem Cell Microenvironments[J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(5): 1 787-1 796.
- [56] Wu S F, Suzuki Y, Kitada M, *et al.* Migration, Integration, and Differentiation of Hippocampus-Derived Neurosphere Cells after Transplantation into Injured Rat Spinal Cord[J]. *Neuroscience Letters*, 2001, 312(3): 173-176.
- [57] Vacanti M P, Leonard J L, Dore B, *et al.* Tissue-Engineered Spinal Cord[J]. *Transplantation Proceedings*, 2001, 33(1-2): 592-598.
- [58] Teng Y, Lavik E B, Qu X, *et al.* Functional Recovery Following Traumatic Spinal Cord Injury (SCI) Mediated by a Unique Polymer Scaffold Seeded with Neural Stem Cells (NSCS)[J]. *Society for Neuroscience Abstracts*, 2001, 27(2): 2 038.
- [59] Park K I, Teng Y D, Snyder E Y. The Injured Brain Interacts Reciprocally with Neural Stem Cells Supported by Scaffolds to Reconstitute Lost Tissue[J]. *Nature Biotechnology*, 2002, 20(11): 1 111-1 117.
- [60] Prang P, Muller R, Eljaouhari A, *et al.* The Promotion of Oriented Axonal Regrowth in the Injured Spinal Cord by Alginate-Based Anisotropic Capillary Hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(19): 3 560-3 569.
- [61] Ren Y J, Zhang H, Huang H, *et al.* In Vitro Behavior of Neural Stem Cells in Response to Different Chemical Functional Groups[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 1 036-1 044.
- [62] Georges P C, Miller W J, Meaney D F, *et al.* Matrices with Compliance Comparable to that of Brain Tissue Select Neuronal over Glial Growth in Mixed Cortical Cultures[J]. *Biophysical Journal*, 2006, 90(8): 3 012-3 018.
- [63] Janmey P A, McCulloch C A. Cell Mechanics: Integrating Cell Responses to Mechanical Stimuli[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2007, 9: 1-34.
- [64] Burdick J A, Vunjak Novakovic G. Engineered Microenvironments for Controlled Stem Cell Differentiation[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2009, 15(2): 205-219.

## 淄博铸起新材料支柱产业

在日前召开的第九届新材料技术论坛上,中国材料研究学会正式将“新材料名都”称号授予山东省淄博市,这是全国第一位获此荣誉的城市。淄博是国家级新材料成果转化及产业化基地,在科技部举行的首次综合评价中,淄博市基地建设在全国43个新材料基地中排名第6位,在18个综合型基地中位列第3位,成为在国内具有较大影响的综合型新材料产业化基地之一。

近年来,淄博市已形成先进陶瓷材料、化工新材料、新型耐火材料等7大新材料产业集群,其中绿色制冷剂、增塑剂、耐火纤维等产业生产规模位居亚洲首位。在此之前,淄博作为老牌传统粗放型工业基地,其发展与资源、能源、环境产生了尖锐矛盾。依靠丰富的煤炭、焦宝石、石英石、高岭土等矿藏资源,淄博市把着眼点定位到发展新材料技术、改造传统支柱产业版图,同时发挥当地高科技企业的龙头作用,取得了显著效果。如东岳集团的全氟离子膜扭转了中国氯碱装置完全依靠进口的局面;生产新型耐火节能材料的鲁阳公司,以近亿元的年投入变废为宝,把煤矸石变成了生产耐1 200多℃高温的新型耐火材料。

截至去年年底,淄博市新材料类企业由2002年的72家发展到306家,新材料产业产值占全市高新技术产业产值的比重达54.5%,成为全市重要的支柱产业。

(本刊通讯员)