

# Research Progress of Genetic Modified Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Therapy of Parkinson's Disease

Ying Xue, Shifeng Pan, Hua Xing\*

School of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu  
Email: [839049973@qq.com](mailto:839049973@qq.com), [hxing@yzu.edu.cn](mailto:hxing@yzu.edu.cn)

Received: May 25<sup>th</sup>, 2015; accepted: Jun. 15<sup>th</sup>, 2015; published: Jun. 19<sup>th</sup>, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive degeneration of nigrostriatal dopaminergic (Dopamine, DA) neurons and reduced concentration of striatal dopamine. Traditional therapies for Parkinson's disease are medication and surgery, while gene therapy and stem-cell therapy have been considered as much more ideal methods recently, such as embryonic stem cells, neural stem cells and mesenchymal stem cells, etc. Bone mesenchymal stem cells as a kind of pluripotent stem cells in the body are widely used in the related human diseases for the superiority to be the target cells of gene therapy. However, choosing appropriate target genes for therapy of Parkinson's disease has a great diversity, therefore, here I summarize the researches of the therapy methods of Parkinson's disease in recent 10 years.

## Keywords

Parkinson's Disease, Bone Mesenchymal Stem Cells, Gene Therapy

---

# 基因修饰的骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病的研究进展

薛莹, 潘士锋, 邢华\*

\*通讯作者。

扬州大学兽医学院, 江苏 扬州  
Email: [839049973@qq.com](mailto:839049973@qq.com), [hxing@yzu.edu.cn](mailto:hxing@yzu.edu.cn)

收稿日期: 2015年5月25日; 录用日期: 2015年6月15日; 发布日期: 2015年6月19日

## 摘要

帕金森病进展缓慢, 以神经退化为特征, 主要病因是选择性中脑黑质多巴胺能神经元的丧失和纹状体多巴胺含量的显著减少。传统疗法有药物治疗和外科治疗, 而近来较理想是基因治疗和干细胞移植治疗, 包括胚胎干细胞、神经干细胞和间充质干细胞等。骨髓间充质干细胞作为体内一种多功能干细胞, 具有成为基因治疗靶细胞的显著优势, 并已被普遍用于人类疾病的研究。然而, 对帕金森病进行基因治疗的目的基因选择具有多样性。因此, 本文主要针对近十年基因治疗帕金森病的目的基因的选择相关研究进展作一综述。

## 关键词

帕金森病, 骨髓间充质干细胞, 基因治疗

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年常见的进展缓慢的神经系统变性疾病, 以选择性中脑黑质多巴胺(Dopamine, DA)能神经元丧失和纹状体多巴胺含量明显减少为主要特点。临床表现为: 静止性震颤、行动迟缓、肌张力增高、平衡障碍等, 该病严重影响着人们的生活质量。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和有关文件报导全球该病患者已超过 400 万[1]。骨髓间充质干细胞(Bone Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)是一种多功能干细胞, 可多向分化, 且拥有较强增值能力。近几十年来, 大量的研究报道基因修饰的 BMSCs 在细胞和基因治疗帕金森疾病方面具有广阔的应用前景。然而, 对帕金森病进行基因治疗的目的基因选择多种多样, 因此, 为寻找一种或一类更加高效、简便且稳定的基因治疗方法, 还须要对目的基因的选择进行更加深入的总结与探索。

## 2. PD 治疗方法概述

PD 的治疗研究发展迅速, 途径多种多样, 传统的方法包括药物治疗和手术治疗, 而近年研究较多的主要有基因治疗和干细胞移植治疗。

### 2.1. 药物治疗

药物治疗常采用的是左旋多巴制剂, 该药可通过血脑屏障, 在脑内转变为多巴胺, 以发挥替代治疗的作用[2]。然而, 药物治疗大多是暂时缓解症状, 不能进行根治, 还会产生并发症和副作用。

### 2.2. 手术治疗

目前有两种, 其一是脑深部电刺激术(Deep brain stimulation, DBS), 其二是神经核损毁术[3] [4], 这两种方法对外科技术和医疗费用的要求很高, 只能使患者的症状得到一定程度的改善, 并且其具体的机制仍然不明确, 手术创伤大, 使用对象局限, 远期效果不佳, 也并非一种理想的治疗手段。

### 2.3. 细胞移植治疗

多选择胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ESCs)、神经干细胞(Neural stem cells, NSCs)和骨髓间充质干细胞。其中以胚胎干细胞作为供体细胞或载体细胞的治疗效果最佳,但是因此而引起的胚胎来源相关伦理道德问题是不能忽视的。

### 2.4. 基因治疗

基因治疗是将神经营养因子基因或一些其他的特定基因通过转染等介导方式导入适当的靶细胞中,使靶细胞能够稳定表达相应的基因产物,然后将其移植到受损侧纹状体,使之在体内表达携带的基因并发挥作用。也可使用质粒或者病毒载体直接把目的基因转染到大脑病变部位[5]。基因治疗不但可以纠正脑内 DA 含量的缺陷,还能保护残存的 DA 能神经元,是当前 PD 治疗的研究热点,并已进入临床试验阶段。

## 3. 骨髓间充质干细胞是理想的基因修饰靶细胞

基因治疗理想的靶细胞应具有来源容易,长期的自我更新能力,较小的免疫排斥反应,易被操控和基因修饰等优势。骨髓间充质干细胞是骨髓细胞中除造血干细胞之外的另外一种多功能干细胞,来源于中胚层,具有来源丰富,取材简便,体外易培养和扩增以及自我更新和多向分化能力强等优点,其中来源于外胚层的神经组织,在特定的诱导条件下,可分化为多巴胺能神经元,并且不涉及伦理道德问题,使得 BMSCs 成为理想的基因治疗的靶细胞。然而, BMSCs 仅占骨髓细胞的 0.01%,因此,必须对其进行体外的分离、纯化和扩增,再经表型鉴定之后才能用于其他研究及临床试验。

BMSCs 的纯化培养方法目前主要有三种:全骨髓贴壁培养法、密度梯度离心法以及流式细胞仪分选法。根据 BMSCs 具有贴壁生长的特性,我们采用全骨髓贴壁培养法进行分离;由于骨髓中各类细胞的密度不同,我们可选用密度梯度离心法,采用 Percoll 或 Ficoll 与骨髓悬液混合然后离心获取得单个核细胞,这个方法的分选纯度很高;而流式细胞仪分选法则是基于 BMSCs 体积小、相对缺少颗粒、具有相对稳定的细胞表面标志等来进行的分离。以上方法各有优缺点,但从简便、高效、经济方面综合考虑,现在多采用贴壁法进行分离 BMSCs [6]。

## 4. PD 基因治疗的目的基因选择

用于 PD 基因治疗的目的基因主要有:促进 DA 合成的酶类,多种神经营养因子基因、信号分子及抗凋亡基因等。本文重点阐述国内外近十年关于目的基因选择的研究现状。

### 4.1. 神经营养因子

神经营养因子(Neurotrophic factors, NTF),根据其结构和功能,我们将它们分为三类:①神经生长因子家族,如神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经营养因子 3 (Neurotrophin 3, NT 3)、神经营养因子 4/5 (Neurotrophin4/5, NT4/5)等;②胶质细胞源性神经营养因子家族,如胶质细胞源性神经营养因子(Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经秩蛋白(Neurturin, NRTN 或 NTN)、Rrtemin (ARTN)、Persephin (PSPN);③保守性多巴胺神经营养因子家族,如中脑胶质细胞源性神经营养因子(Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, MANF)和保守性多巴胺神经营养因子(Conserved dopamine neurotrophic factor, CDNF)等[7]。

#### 4.1.1. GDNF

体内外的众多实验研究均证明 GDNF 能够促进中脑黑质多巴胺能神经元、背根神经节和交感神经元

等多种神经元的存活[8]。此外，GDNF被认为是当前能保护多巴胺能神经元的最有效的神经营养因子。GDNF 恒久作用下可显著增多纹状体中多巴胺能神经元的数目，从而有效改善其由神经缺失所导致的临床症状。

2004年，孙兵等[9]初次选取GDNF作为目的基因，他们首先从新生大鼠胎脑组织中成功克隆GDNF的全长cDNA，然后利用阳离子脂质体法转染至P3或P4的BMSCs。结果发现转染后并未显著改变BMSCs的多向分化潜能，诱导后仍可分化为神经样细胞。将转染成功的BMSCs移植入PD模型大鼠患侧的纹状体，GDNF能在脑内较长时间表达，并有效地改善了PD大鼠的行为学症状，长期作用下还可增加DA细胞的数量。

2006年，苏雅茹等[10]构建了GDNF的慢病毒表达质粒，使之在BMSCs内过表达，发现其能减轻Lactacystin(乳胞素，蛋白酶抑制剂)引发的PC12细胞损伤。将GDNF-BMSCs移植入lactacystin所致的PD大鼠模型损毁侧纹状体内，结果显示GDNF-BMSCs治疗组明显优于LacZ-BMSCs(半乳糖苷酶基因)组。

2011年，Shi [11]等选用慢病毒载体将酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase, TH)和GDNF基因分别转入BMSCs，并移植纹状体内用于PD大鼠的治疗，最后发现相比于其他治疗组，将表达TH和GDNF基因的BMSCs共同移植治疗效果更佳。

近几年已有人将hGDNF重组入hBMSCs用于PD的治疗研究，发现其培养液对于体外培养的腹侧中脑组织多巴胺神经元的存活也有提升作用，从而更有力的说明了BMSCs作为神经营养因子载体用于PD治疗的广阔前景[12]-[14]。

#### 4.1.2. NGF

在神经损伤过程中，NGF特异性地表达上调，从而发挥其内源性的神经保护和修复功能。此外，NGF通过增强谷胱甘肽过氧化物酶等多种酶的作用以减轻自由基的损伤，它还可以结合并磷酸化Bcl家族中促凋亡的Bad蛋白，使抗凋亡的Bcl-2和Bcl-XL表达量增加，从而发挥其抑制细胞凋亡的能力。所以我们推测，NGF基因修饰的BMSCs之所以能有效治疗PD大鼠，可能与NGF的神经保护功能有关[15]。

2010年朱晓东等[16]分别用转染GFP-NGF(神经生长因子)、GFP-Noggin(一种具有神经调控作用的蛋白)的BMSCs单独和联合治疗6-羟基多巴(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的帕金森大鼠模型，结果证实NGF和Noggin共同存在促进了BMSCs向神经元样细胞的分化，模型大鼠纹状体内神经递质的含量显著增加，对神经功能的修复作用增强。

2014年，毕勇等[17]将人 $\beta$ -神经生长因子( $\beta$ -NGF)修饰的BMSCs移植入PD模型大鼠脑内，并探讨其对模型大鼠行为学的影响。结果发现人 $\beta$ -NGF基因修饰的BMSCs脑内移植能明显改善PD模型大鼠行为学症状，具有潜在的临床应用价值。

#### 4.1.3. NTN

NTN(Neurturin)在结构和功能上与GDNF类似，两者同属TGF- $\beta$ 超家族的亚家族，于DA能神经元具有特异性的营养、支持、保护和损伤修复作用。黄月等[18]人构建了TH和NTN的双基因表达载体，并转染至BMSCs，获得了能稳定表达TH和NTN蛋白的BMSCs，再将之移植入PD大鼠纹状体中，发现TH和NTN联合治疗，既增加了脑内DA的合成，同时又保护了DA能神经元，加上BMSCs自身的损伤修复能力，取得了很好的效果。

#### 4.1.4. BDNF

BDNF(脑源性神经营养因子)作为一种神经生长因子，最重要的生理学作用是维持神经元的存活和功能。有研究证实，BDNF对DA能神经元具有特异性、选择性的保护作用。经侧脑室移植BDNF修饰的

BMSCs 能显著改善 PD 大鼠的行为能力, 提高中脑黑质 BDNF 和 TH 蛋白的含量[19]。

#### 4.1.5. Neurturin

2012 年 huang [20]将共转染 TH 和 neurturin 基因的 BMSCs 移植入帕金森模型大鼠的纹状体内。几周后, 除了运动机能改善外, 受损脑内 TH 及 neurturin 表达上调, 此外, 多巴胺及其代谢产物 3, 4 二羟苯乙酸水平显著上升, 结果提示转染 TH 和 neurturin 基因的 BMSCs 可提高 PD 大鼠脑内多巴胺含量, 改善其旋转行为。

#### 4.1.6. CDNF

最新研究表明, CDNF 能有效的保护及修复 DA 能神经元, 在 PD 大鼠模型中, 长期低剂量注射 CDNF 能改善其帕金森症状。CDNF 作为一种分泌性蛋白, 被大量分泌到细胞外, 因此, 细胞培养基中含有大量 CDNF 蛋白。韩暄等[21]通过转染将 CDNF 基因导入大鼠 BMSCs, 显著上调了 CDNF 蛋白的表达。再将成功转染 CDNF 基因的 BMSCs 的细胞培养液加入 6-OHDA 诱导的 PD 细胞模型中, P12 细胞的凋亡率明显下降, 进一步证明了 CDNF 对帕金森病的保护作用。

#### 4.1.7. PSPN

PSPN 是隶属于 GDNF 家族的一类神经营养因子, 有研究发现其对特定的神经元具有营养支持作用。Yin 等[22]用 BMSCs 和经 PSPN 修饰的 BMSCs 分别移植治疗 PD 模型大鼠, 发现经 PSPN 修饰后的 BMSCs 在脑内的存活率高于未被修饰的, 并且纹状体中的 DA 含量以及大鼠的行为学症状均有显著的改善。

### 4.2. Nuclearrelated Factor 1

Nurr1 (nuclearrelated factor1)是甾族-甲状腺激素孤儿核受体超家族的成员之一, 是一种转录因子。近年来的研究发现, Nurr1 基因的表达对于中脑腹侧多巴胺能神经元分化、成熟及存活均起重要作用。6-OHDA 引起的中脑 DA 能神经元变性可导致 Nurr1 mRNA 表达相应降低, 表明 Nurr1 与帕金森病可能存在一定的联系[23]。

徐浩文等[24]发现过表达 Nurr1 基因的 BMSCs 可一定程度上治疗 PD, 且其能在大鼠纹状体内存活 8 周以上并有效表达一段时间, Nurr1 之所以发挥治疗作用, 是因为 Nurr1 的过表达可促进 BMSCs 的多巴胺转运蛋白(Dopamine transporters, DAT)的生成, 同时提高脑内 DA 的量, 从而显著改善 PD 模型大鼠的旋转症状, 此实验还提示该方法能在一段时期内维持纹状体内相对较高的多巴胺、二羟苯乙酸和高香草酸水平。

### 4.3. 促进 DA 合成酶

促进 DA 合成的酶主要有: 酪氨酸羟化酶、芳香族氨基酸脱羧酶和三磷酸鸟苷酸环化水解酶-I。中脑合成的 DA 是由酪氨酸先通过 TH 转化生成左旋多巴(L-dopa), 再经芳香族氨基酸脱羧酶(Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)的作用, L-dopa 脱羧生成 DA。TH 在整个过程中充当限速酶, 四氢喋呤(Tetrahydrobiopterin, BH4)是第一步酶促反应的辅酶。BH4 由 GTP 生成, GTP 环化水解酶 I (GTP cyclohydrolase I, GCH-I)又是 BH4 的第一步酶促反应的限速酶[25]。

Lu 等[26]构建携带 TH 的腺病毒载体, 并成功转染至 BMSCs 中, 将可表达 TH 的 BMSCs 移植入 PD 大鼠的纹状体内, 6 周后免疫组织化学法检测 TH 表达情况, 高效液相色谱-电化学法(HPLC-ECD)测定多巴胺的水平, 结果显示移植点周围有 TH 的表达, TH 基因表达效率达到 75%, 移植后大鼠的不对称旋转行为也得到明显改善, 并且与 LacZ-BMSCs 移植组比较, TH-BMSCs 移植组损毁的侧纹状体内多巴胺含量明显较高, 以上的数据均提示基因修饰的 BMSCs 可用于基因治疗。

若将 DA 合成的 3 个关键酶 TH、AADC 和 GCH-I 都转染入 BMSCs 细胞, 并用以治疗 PD 模型大鼠。

移植后 4 周、8 周、12 周大鼠的行为学症状得到明显改善，并于移植 12 周后 HPLC-ECD 测定损毁侧纹状体和黑质内 DA 及其代谢产物 3, 4-二羟苯丙酸(DOPAC)的含量，结果提示三重基因联合脑内治疗可能是比双重基因移植治疗更佳的帕金森病治疗方法[27]。

刘晓艳等[28]后来发现 Nurr1 能显著增强 TH 修饰的 BMSCs 中 TH mRNA 的表达和 TH 阳性细胞数，之后他们又将 TH 和 Nurr1 双基因修饰的 BMSCs 移植入 PD 大鼠，其基因治疗效果更显著，为下一步移植治疗帕金森病奠定了基础。

#### 4.4. 信号分子 SHH

SHH (Sonic hedgehog) 音速波状蛋白，具有促进多种神经元增值、分化、轴突生长和轴突导向以及神经元的营养和保护的作用，是影响神经系统发生、发育乃至中脑 DANs 形成的众多相关因子中最为关键的因子。纹状体内注射 LV-SHH-N 可明显改善 PD 模型大鼠的行为学症状，修复部分受损的黑质纹状体投射系统的神经通路，激活产生新的 NSCs 和神经胶质细胞，并对残存的 DANs 起到营养保护作用[29]。

### 5. 基因转染的方法及载体的选择

目前基因转染主要有物理(如电穿孔、显微注射、基因枪)、化学(如脂质体介导、磷酸钙共沉淀)和生物(如病毒感染)三类方式。其中物理和化学转移方式较安全，一般不受目的基因片断大小限制，具有安全、低毒性、低免疫反应等优点，但是转染效率较低，最重要的是其携带的基因在宿主内表达时间短，易被 DNA 酶降解。所以目前转染的主要手段仍是病毒感染。

最常用的病毒载体主要有 1) 逆转录病毒：逆转录病毒载体转染分裂状态的细胞效率高且稳定，它可使目的基因整合至靶细胞的基因组，无免疫原性。然而逆转录病毒载体不能感染分化成熟的细胞，只能插入有限容量的外源基因，不能转染大片段 DNA，易发生基因变异，而且病毒基因组在靶细胞基因组上是随机整合的，可能导致抑癌基因的失活或激活原癌基因，具有致癌危险等。2) 腺相关病毒：腺相关病毒具有对人体无致病性，免疫原性低，宿主范围广，可用于体内转染实验并能较稳定存在等多种优点，被认为是较有前途的载体。3) 腺病毒载体既能转染分裂细胞，也可以转染分化后非分裂状态的细胞，能在悬浮培养液中扩增，转导效率较高，能插入大片段的外源基因并能同时表达多个基因。由于该载体不整合到染色体中，故无插入致突变性，还有一个优点就是表达时间上的自限性，所以不会产生因过度表达而造成负面效应。但具有可能诱发机体的免疫反应，高剂量可能具有毒性等缺点[16]。

### 6. 结论

综上所述，多种外源基因对多巴胺能神经元均具有支持存活作用，将其用于移植治疗 PD 模型也取得了一定的进展，这预示着基因治疗帕金森病具有很好的前景。然而，在真正将这种方法用于临床帕金森病患者的治疗之前，还有一系列难题有待解决，如基因修饰的 BMSCs 是否仍可分化为神经元，以及这些修饰因子在脑内是否有副作用等。此外，随着年龄的增长，黑质-纹状体系统会受到不同程度的退化，多巴胺营养因子能否持续有效也有须更进一步的验证。另外，目前关于利用干细胞移植对 PD 进行基因治疗的相关研究，大多数还停留在动物试验阶段，人医临床应用还须解决更多的问题，并且其功能恢复也可能不尽人意。虽然存在诸多挑战，然而，基因治疗人类疾病已不再是设想，我们有依据相信这种能够有效控制 PD 病理进程、恢复损伤脑功能、治疗的不良反应最低的治疗方法终会被发现！

### 基金项目

国家自然科学基金(编号 31172284，骨髓基质干细胞移植治疗帕金森病的细胞学机理实验研究)，江苏高校优势学科建设工程资助项目。

## 参考文献 (References)

- [1] 李颖 (2011) 健康管理及慢病防控系列报告之二十. *科技日报*.
- [2] Yuan, H., Zhang, Z.W., Liang, L.W., et al. (2010) Treatment strategies for Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, **26**, 66-76.
- [3] Beal, M.F. (2001) Experimental model of Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **2**, 325-334.
- [4] Bronte Stewart, H. (2003) Parkinson's disease: Surgical options. *Current Treatment Options in Neurology*, **5**, 131-147.
- [5] 苏平 (2005) BDNF 基因修饰的人骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病的实验研究. 广州同和第一军医大学, 广州.
- [6] 季正剑 (2011) 骨髓间充质干细胞移植治疗帕金森病的实验研究. 扬州大学, 扬州.
- [7] 张俊 (2010) 应用神经营养因子治疗帕金森病的研究现状. *中国微侵袭神经外科杂志*, **15**, 570-573.
- [8] Gash, D.M., Gerhardt, G.A., et al. (1998) Effects of glial cell line-derived neurotrophic factor on the nigrostriatal dopamine system in rodents and nonhuman primate. *Advances in Pharmacology*, **42**, 911-915.
- [9] 孙兵, 惠国桢, 郭礼和 (2004) 表达 GDNF 的骨髓间充质干细胞治疗帕金森病的实验研究. 苏州大学, 苏州.
- [10] 苏雅茹 (2006) GDNF 在 BMSCs 中的表达及其对乳胞素所致帕金森病模型的保护作用. 复旦大学华山医院, 上海.
- [11] Shi, D., Chen, G., Lv, L., Li, L., Wei, D., Gu, P., et al. (2011) The effect of lentivirus-mediated TH and GDNF genetic engineering mesenchymal stem cells on Parkinson's disease rat model. *Neurological Sciences*, **32**, 41-45.
- [12] Glavaski-Joksimovic, A., Virag, T., Mangatu, T.A., McGrogan, M., Wang, X.S. and Bohn, M.C. (2010) Glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting genetically modified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, **88**, 2669-2681.
- [13] Moloney, T.C., Rooney, G.E., Barry, F.P., Howard, L. and Dowd, E. (2010) Potential of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for delivery of neurotrophins to the Parkinsonian rat brain. *Brain Research*, **1359**, 33-43.
- [14] Yang, W.H., Yang, C., Xue, Y.Q., Lu, T., Reiser, J., Zhao, L.R. and Duan, W.M. (2013) Regulated expression of lentivirus-mediated GDNF in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and its neuroprotection on dopaminergic cells *in vitro*. *PLoS ONE*, **8**, e64389.
- [15] Wang, T.H., Feng, Z.-T., Wei, P., Li, H., Shi, Z.-J. and Li, L.-Y. (2008) Effects of pcDNA3- $\beta$ -NGF gene-modified BMSC on the rat model of Parkinson's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, **35**, 161-169.
- [16] 朱晓东 (2010) NGF、Noggin 基因修饰的 rBMSCs 移植治疗帕金森病大鼠模型的实验研究. 博士论文, 天津医科大学, 天津.
- [17] 毕涌, 洪娟, 林晓滨, 李晓莉, 魏鹏, 施镇江等 (2014) 人  $\beta$ -NGF 基因修饰的骨髓间充质干细胞对帕金森病大鼠行为学的影响. *中国病理生理杂志*, **3**, 473-478.
- [18] 黄月 (2011) TH-NTN 基因修饰的骨髓间充质干细胞治疗帕金森病模型大鼠的实验研究. 博士论文, 郑州大学第一临床学院, 郑州.
- [19] 张平, 赵钢勇, 宋月平, 苏立凯 (2012) 转染 pIRESneo-EGFP-BDNF 的骨髓间充质干细胞侧脑室注射对帕金森大鼠行为学的影响. *山东医药*, **26**, 23-26.
- [20] Huang, Y., Chang, C., Zhang, J.W. and Gao, X.Q. (2012) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells increase dopamine synthesis in the injured striatum. *Neural Regeneration Research*, **7**, 2653-2662.
- [21] 韩暄 (2012) CDNF 对多巴胺能神经元神经保护作用的实验研究. 博士论文, 安徽医科大学, 合肥.
- [22] Yin, X.F., Xu, H.M., Jiang, Y.X., Deng, W.S., Wu, Z.Y., Xiang, H.W., et al. (2014) The effect of lentivirus-mediated PSPN genetic engineering bone marrow mesenchymal stem cells on Parkinson's disease rat model. *PLoS ONE*, **9**, e105118.
- [23] Zetterström, R.H., Williams, R., Perlmann, T. and Olson, L. (1996) Cellular expression of the immediate early transcription factors Nurr1 and NGFI-B suggests a gene regulatory role in several brain regions including the nigrostriatal dopamine system. *Molecular Brain Research*, **41**, 111-120.
- [24] 徐浩文, 朱蔚文, 叶钦勇, 刘焯霖, 徐评议, 黎锦如 (2005) 经 Nurr1 基因转染的骨髓间充质干细胞移植对帕金森大鼠旋转行为及纹状体多种神经因子的影响. *中国临床康复*, **22**, 56-60.
- [25] Nagatsu, T. (1991) Genes for human catecholamine-synthesizing enzymes. *Neuroscience Research*, **12**, 315-345.
- [26] Lu, L., Zhao, C., Liu, Y., Sun, X., Duan, C., Ji, M., et al. (2005) Therapeutic benefit of TH-engineered mesenchymal

stem cells for Parkinson's disease. *Brain Research Protocols*, **15**, 46-51.

- [27] 鲁玲玲, 赵焕英, 吴均, 杨慧 (2009) 多巴胺合成相关酶基因联合治疗帕金森病大鼠模型的研究. *中国生物工程杂志*, **2**, 34-41.
- [28] 刘晓艳, 康慧聪, 胡琦, 许峰, 朱遂强 (2010) 酪氨酸羟化酶和核受体相关因子 1 基因共转染大鼠骨髓间充质干细胞的实验研究. *中国临床神经科学*, **1**, 1-4.
- [29] 张易 (2012) 大鼠纹状体内注射 LV-Shh 促进帕金森模型大鼠神经再生. 硕士学位论文, 南方医科大学, 广州.