

# 视神经损伤后修复与再生的研究进展

尹丹萍<sup>1</sup>, 柳林<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(250031)中国山东省济南市,济南军区总医院眼科;<sup>2</sup>(200127)中国上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院眼科

作者简介:尹丹萍,硕士,主治医师,研究方向:视神经、视路疾病。

通讯作者:柳林,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病、视神经、视路疾病。linliu@sh163.net

收稿日期:2012-11-21 修回日期:2013-05-22

## Recent advances on the empirical study of the optic nerves' reparation and regeneration following injury

Dan-Ping Yin<sup>1</sup>, Lin Liu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, Shandong Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

**Correspondence to:** Lin Liu. Department of Ophthalmology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China. linliu@sh163.net

Received:2012-11-21 Accepted:2013-05-22

### Abstract

• The therapy and functional recovery of optic nerve injury is a historical tough problem. Because after the optic nerves, as a part of central nervous system, were injured, the optic nerves were short of the microenvironment which nerves need to repair and regeneration. For that, it is very important that the effective nerves' protection, the prevention of neurons' death and to promote nerves' renovation. A great quantity of investigation has demonstrated that the visual function's recovery is closely related to the injury degree of retinal ganglial cells (RGCs), the axoplasm conveying materiae synthesis functional status, the self reparation capability and the self regeneration capability. In the recent decade, with the comprehending to the injury mechanism of nerves, a kind of researches in nerve preserved showed fairly advancements, which have revealed an excellent perspective in the part of healing the optic nerve injury. We read the recent pertinent literatures in the country of exterior and interior and composed a review concerning with the empirical study and the clinical therapy correlated to the RGCs' regeneration, the optical nerves' protection after the optic nerves injured.

• **KEYWORDS:** optic nerve injury; reparation;

regeneration; retinal ganglial cells

**Citation:** Yin DP, Liu L. Recent advances on the empirical study of the optic nerves' reparation and regeneration following injury. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(6):1152-1156

### 摘要

视神经损伤后的治疗和功能恢复是医学领域的历史性难题。由于作为中枢神经系统一部分的视神经损伤后缺乏神经修复和再生所需的微环境,为此,有效的神经保护、防止神经元死亡和促进神经修复至关重要。大量研究证明:视功能的恢复与视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的损伤程度、轴浆转运物质合成功能状态、自身修复和再生能力均密切相关。近10a来,随着对神经损伤机制的深入了解,各类神经保护的研究也有了很大进展,在治疗视神经损伤方面展现出诱人的前景。我们通过阅读近年国内外相关文献,针对视神经损伤后RGCs再生及视神经保护相关实验研究和临床治疗方法作一综述。

**关键词:**视神经损伤;修复;再生;视网膜神经节细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.23

**引用:**尹丹萍,柳林.视神经损伤后修复与再生的研究进展.国际眼科杂志2013;13(6):1152-1156

### 0 引言

视神经损伤是常见的眼部疾患,视神经损伤往往由外伤和一些病理状况,如视神经炎、缺血性视神经病变、青光眼、糖尿病、视网膜血管阻塞、视路占位性病变等引起,导致视神经损伤、萎缩,最终引起视力严重下降甚至失明。临床上由于缺乏及时有效的救治措施,最终约有一半患者丧失视力<sup>[1]</sup>。视神经损伤患者在眼科患者中所占比例大、治疗方法少、治疗效果差,是眼科医生们众所周知的。探求视神经损伤后修复再生的方法、谋求改善视神经功能的策略一直是眼科研究的热点。最大限度提高患者视力、让更多的失明患者重获光明一直是眼科医生们孜孜以求的。我们就近年来在实验研究和临床实践中视神经修复、再生方面的新发现、新方法和新进展作一综述。

视神经是由视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的胞体及其轴突所组成,属中枢神经系统(central nervous system, CNS)。视神经作为中枢神经系统的一部分具有一定的再生能力<sup>[2]</sup>,但由于受损后多种因素改变了神经元生存的微环境,轴浆运输功能受到阻滞,营养因子无法及时到达损伤处,导致RGCs继发性变性死亡,且不易再生,这是伤后视力延迟性丧失的细胞学基础。对于视神经损伤的治疗,需要3个步骤:(1)使已

损伤(或已有潜在损伤)的RGCs免于死亡;(2)诱导轴突已变性的RGCs延伸出新的轴突,并到达其中枢神经系统的靶部位;(3)新轴突与靶部位必须形成突触并重建连接。通常将防止RGCs死亡称为神经保护,将损伤后视神经功能的恢复称为神经修复<sup>[3]</sup>。神经修复不仅是指功能的修复,而且也是结构的修复。由于RGCs为终端分化的神经细胞,所谓视神经的再生即是指RGCs轴突的再生,而不是指胞体。有效的神经再生既取决于神经元的内在发育特性,也有赖于包括神经胶质细胞、目标细胞诱向作用和细胞外基质等神经元所处的微环境。因此,为视神经再生提供合适的微环境,增强RGCs自我修复能力,诱导新生的视神经向正确的方向生长,提供可使神经断端衔接的合适桥梁,对促进视神经修复、再生是十分必要的。

### 1 移植周围神经到视神经损伤处

周围神经移植应用于视神经损伤的治疗目前还停留在动物实验阶段。在实验中,用动物自体的坐骨神经段移植到视神经损伤部位,诱发RGCs再生成功。周围神经移植到视网膜或者视神经损伤处诱导视神经轴突再生,约10%的RGCs轴突能再生入周围神经中,同时也减少了受损RGCs的死亡<sup>[4]</sup>。周围神经移植促进视神经的再生,是由于其中的Schwann细胞及其分泌的神经营养因子、细胞外基质等共同形成的有利于神经再生的微环境,减弱了抑制性微环境的作用。周围神经本身也能作为再生视神经进一步延伸的桥梁。周围神经移植时,为避免异体免疫排斥反应,主要采用自体移植,且选用预变性的自体周围神经。

### 2 移植细胞到视神经损伤处

#### 2.1 移植 Schwann 细胞

Schwann细胞是周围神经髓鞘构成细胞,是周围神经系统的主要胶质成分,玻璃体内移植能存活1mo。Schwann细胞移植入玻璃体腔能持续产生和释放各种功能性物质,如可弥散的神经营养因子、神经生长因子(NGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、脑源性神经生长因子(BDNF)等,以及细胞外基质和细胞黏附分子。它能合成有利于轴突再生的基质如细胞外基质(ECM)和细胞黏附分子(CAM),对体外培养及视神经横断伤后RGC的存活有明显促进作用。Schwann细胞一方面可改变RGCs内在生长特性,促进损伤的RGCs存活和再生;另一方面能部分改变星形胶质细胞的抑制活性,引导轴突再生<sup>[5]</sup>。Negishi等将Schwann细胞和细胞外基质Matrigel种植在1cm长的硅管腔中,桥接受损的视神经,结果其引导视神经再生的效果与周围神经移植相近,明显好于Matrigel移植<sup>[6]</sup>。大量事实证明,Schwann细胞移植可调节神经元的存活与凋亡,促进视神经损伤后的再生和修复。

#### 2.2 移植视神经干细胞

干细胞通常处于低分化状态,具有很强的生命力,在一定条件下能分化为多种细胞,如胚胎和成年鼠及人的视网膜、睫状体的干细胞已证明能被诱导分化为RGCs<sup>[7]</sup>,即可以在视神经损伤后诱导干细胞分化为RGCs或移植干细胞。它在组织损伤后具有向损伤处迁移的特性,将骨髓间充质干细胞(MSC)移植到视神经损伤处,在一定条件下能诱导其分化为具有Schwann细胞表型的细胞,促进视神经再生<sup>[8]</sup>。干细胞诱导和移植在恢复视功能方面是一个充满希望的领域。神经干细胞(NSCs)用于中枢神经损伤后的修复与再生

的治疗也成为近年来的研究热点。Guo等发现:在视网膜缺血损伤的大鼠动物模型中,玻璃体内移植的海马源性NSCs能迁移整合至受损的视网膜内,部分细胞向神经元分化<sup>[9]</sup>。柳浩然等用胚胎SD大鼠海马分离NSCs,将培养后的NSCs注入大鼠视神经损伤侧的眼玻璃体内,发现NSCs移植入视神经损伤大鼠视网膜后可提高视网膜神经节细胞的存活率,对受损的节细胞具有一定的保护作用<sup>[10]</sup>。从动物实验到人体的临床运用,神经干细胞等用于中枢神经损伤的治疗还有很长的距离。如何及时找到适合的神经干细胞,如何保证其植入后的成活和正常分化等,都是今后所要解决的重大课题。

#### 2.3 移植激活的巨噬细胞

中枢神经(包括视神经)受损后巨噬细胞的募集和功能受限,表现为巨噬细胞的缺乏和活性的抑制,这可能是中枢神经不能再生的一个因素<sup>[11]</sup>。纯化再生周围神经中激活态巨噬细胞,并将其注射到视神经断端,结果能促进视神经再生<sup>[12]</sup>。移植变性腓总神经于视神经伤处,激活的巨噬细胞可迁移到成年大鼠视神经横断处,视神经轴突可部分再生。Ohlsson等用B型链球菌外毒素激活受损视神经的巨噬细胞,结果也观察到损伤局部巨噬细胞增多,变性结构减少,胶质瘢痕不明显,GAP-43和神经丝阳性轴突向远段神经再生并穿过胶质瘢痕<sup>[13]</sup>。激活的巨噬细胞,可能是通过祛除变性的碎屑(包括毒物和生长抑制因子)、释放营养因子来促进再生。

#### 2.4 移植嗅鞘细胞

嗅觉系统是神经系统的特例,嗅上皮里的嗅感觉神经元终生具有更新能力,同时其轴突也可以再生长入中枢部位的嗅球,这是嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)作用的结果。OECs起源于嗅基底膜,并在整个生命过程中保持着分化的能力,它是一种处于中枢和外周神经系统过渡区的鞘细胞,其功能十分活跃,可伴随嗅轴突长入中枢神经系统,为轴突的再生提供正确方向。它兼具星型胶质细胞、少突胶质细胞和神经细胞的特点,其膜上表达出很多与轴突生长相关因子,如调控嗅神经轴突延长的L1和PSA-N-CAM与神经细胞黏附分子,促进神经再生因素的分子——nexin和S100;分泌大量不同种类的神经营养因子,如血小板源生长因子、神经营养 $\gamma$ -3和脑源性神经营养因子等<sup>[14]</sup>。OECs这些特性为再生神经建立了很好的内环境,支持轴突的延伸。近年研究发现,OECs能促进神经再生及功能恢复,因此受到人们的高度重视,被广泛用于中枢及周围神经系统损伤的细胞移植。OECs被植入损伤的中枢,可以形成细胞桥引导神经轴突生长,并向远距离延伸。OECs已成为近年来治疗脊髓损伤的首选细胞之一。Li等移植的OECs可以引导RGCs的轴突向视神经远侧段延伸达10mm<sup>[15]</sup>。OECs与Schwann细胞具有相似的特点,而其优点在于它可以通过周围一中枢神经移行区,并可以存在于中枢环境<sup>[16,17]</sup>。这一独特的细胞学特性可以使CNS再生潜力得以发挥,已发现移植在中枢神经损伤处的OECs能形成细胞桥引导神经突起生长,并向很远距离延伸,使中枢神经损伤得以修复。因取材相对容易和操作方式相对简单,我们有理由相信,OECs植入与神经营养因子的补充在视神经损伤后的临床治疗方面有广阔的应用前景。

### 3 眼内注射保护视神经的添加分子

#### 3.1 阻止凋亡发生的分子

视神经损伤后,损伤的RGCs



和邻近细胞释放谷氨酸,通过与谷氨酸受体的结合,导致细胞凋亡 RGCs 的进行性丧失,RGCs 最终死亡,应用谷氨酸受体拮抗剂治疗视神经损伤可以提高 RGCs 的存活率<sup>[18]</sup>。另外如 NO 在一氧化氮合酶(NOS)的作用下由 L-精氨酸产生,具有很强的神经毒性。NOS 抑制剂能保护缺血和兴奋性毒性介导的神经元损伤<sup>[7]</sup>,常用抑制剂有氮 G-甲基左旋精氨酸、氮 G-单甲基左旋精氨酸、精氨酸类似物,早期应用糖皮质激素、非糖皮质激素、铁离子、胱氨酸等,已在动物实验研究中得到证实<sup>[19]</sup>。

**3.2 中和抑制神经生长分子** 目前已鉴定的髓鞘中抑制轴索再生的分子主要有髓磷脂 Nogo 和髓鞘相关糖蛋白(MAG)、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(OMgp)等与少突胶质细胞有关的分子,以及硫酸软骨素糖蛋白(CSPG)等。已有较多的研究报道,这些分子在视神经损伤后表达增加,它们通过同一受体复合体 NgR-LINGO-p75NTR 传导抑制信号,使受损神经轴突末端再生的轴芽不能通过损伤区或停止生长。通过运用抗体、疫苗、基因沉默等手段阻滞抑制分子及其受体,或调整神经元的内在生长状态以阻断这些分子的抑制作用,促进视神经损伤后再生<sup>[20]</sup>。如 Nogo 抗体 IN-1 通过阻断 Nogo 的抑制作用,可促进视神经的再生,如与 CNTF 联合应用,可发挥协同效应进一步促进视神经再生<sup>[21]</sup>。NgR 是 Nogo-66 的受体,用可以表达 NgR 显性负相形式(dominant-negative form of NgR)的腺病毒载体转染生长活性的 RGC,即减少了有活性的 Nogo-66 的数量,降低了 Nogo-66 的活性,可以成倍增加再生的 RGC 轴突数量<sup>[22]</sup>。视神经损伤后,于眼球注射具有细胞渗透性的 Rho 拮抗剂 C3-07,能保护 RGC,并促进 RGC 轴突再生穿越伤区<sup>[23]</sup>。

**3.3 免疫接种** Michal 等实验证实,受损的视神经 RGCs 可发生对自身抗原的自动免疫反应<sup>[24]</sup>。由此可以联想,可通过免疫接种方式进行视神经保护性治疗。Fisher 等<sup>[5]</sup>对实验性视神经受损的鼠结膜下注 PLP (proteolipid protein)进行自动免疫,发现 RGCs 存活率显著高于对照组。应用与 CNS 自身抗原相似的合成多肽进行视神经的自身免疫,达到保护视神经的功能,将成为视神经保护性治疗的重要方法之一。

**3.4 保护 RGC 分子** 眼球内注射 Caspase 酶抑制剂 Z-DEVD-cmk,可明显提高 RGC 中  $\beta$  细胞的存活,但对  $\alpha$  细胞作用不明显<sup>[25]</sup>。磷酸化 Bax 蛋白的反义寡核苷酸作用于 RGC,其中的 Bax 蛋白表达被抑制,也同样能减少视神经损伤后 RGC 凋亡<sup>[26]</sup>。视网膜体外培养研究则显示,锂制剂能通过上调 Bcl-2 蛋白的表达来提高 RGC 的存活和再生能力,如 Bcl-2 基因缺失,锂制剂则无此作用。高浓度的热休克蛋白 HSP-2 能在体内产生生理性或者环境应急反应,增强神经元对缺血的抵抗力,减少神经元的死亡等<sup>[27]</sup>。神经生长相关蛋白-43(GAP-43)是一种在神经生长、发育和塑型过程中起着重要作用的跨膜蛋白<sup>[28]</sup>,可诱导神经再生,是神经轴突生长锥膜蛋白的主要成分。

**3.5 促进神经再生分子** 神经生长营养因子对神经元的存活和轴突生长有重要作用。神经营养因子通过作用于 RGC 上的相应受体和信号转导途径发挥对 RGC 的维持、存活和再生的作用。日前已知的对 RGCs 作用肯定的神经营养因子有 BDNF,NGF,GDNF,CNTF,Neurturin,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和 NT4 等。Koeberle 等研究

也证实,视神经损伤后单用神经营养因子可明显减少 RGC 的死亡<sup>[29]</sup>。bFGF 能增加通过受损部位到达远侧视神经 1mm 以内的再生轴突数量,高达对照组的 10 倍<sup>[30]</sup>。重组 BDNF 的腺病毒转染玻璃体可以长期稳定有效地提供 BDNF,也能显著地促进 RGCs 的存活和轴突生长<sup>[31]</sup>。在已发现的 20 多种促进神经元存活和生长的营养因子中,睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)占有重要地位。CNTF 是一种多效能的神经营养因子,对多种神经元的存活有支持作用,已有许多研究证明对视网膜神经节具有细胞保护作用,同时对轴突的生长有明显的促进作用。CNTF 被认为是唯一具有促进 RGCs 存活及轴突再生双重作用的神经营养因子<sup>[32]</sup>。

**3.6 细胞间黏附分子** 添加一些细胞间黏附分子,也能促进 RGC 轴突再生。细胞间黏附分子 L1-Fc 的聚羧基乙酸儿丁质移植体能修复切断的大鼠视神经,显著促进 RGC 轴突再生及髓鞘化<sup>[33]</sup>。Negishi 等证明神经营养因子协同一些细胞、细胞外基质和神经营养因子能更好地发挥其促进神经再生的作用<sup>[5]</sup>。Hu 等将豆状病毒-CNTF-Schwann 细胞注射于脱细胞腓总神经支架,将构建的神经移植到视神经损伤处,结果 RGC 的存活率升高,并且显著地促进其轴突再生<sup>[34]</sup>。这种方法不但实现了神经营养因子长期稳定的供给,也启示我们从组织工程神经角度来研究视神经再生。

**3.7 调节小胶质细胞/巨噬细胞的分子** 小胶质细胞在形态上与巨噬细胞相似,在功能上都具有吞噬作用,但玻璃体内注射小胶质细胞活性的抑制剂 tuftsin-3, RGC 轴突再生进入周围神经移植物的数量增多。移植周围神经和应用小胶质细胞抑制剂都可以降低视网膜活化小胶质细胞的数量,二者都是视神经再生的有利因素,但活化小胶质细胞具有吞噬作用,因此小胶质细胞活性的调节在促进视神经再生方面存在一个度的问题,其机制有待进一步研究<sup>[28]</sup>。

**3.8 其他分子** 腹腔注射  $\alpha_2$ -肾上腺素受体拮抗剂 brimonidine,对大鼠视神经损伤可产生神经生理保护效应<sup>[27]</sup>;Lucius 等经过外加血管紧张素 II 的 2 型受体到视神经损伤部位,证实能促进受损视神经轴突通过损伤部位<sup>[35]</sup>。在移植周围神经的视神经损伤模型中,腹腔注射肌苷(inosine),长入 PN 移植物的再生 RGC 轴突可显著提高 62%<sup>[36]</sup>。另外,一些药物如钙通道阻滞剂、自由基清除剂和抗氧化剂、凝血素受体拮抗剂、神经节苷脂等已用于外伤性视神经损伤的实验和临床研究,对改善血管源性组织水肿,抑制过氧化脂质的形成和活动,提高视神经损伤的组织修复能力,恢复视神经功能起到一定的作用。在临床上较为常用的有甲基强的松龙、21-氨基类固醇、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、神经节苷脂、维生素 C、维生素 E 等,其中神经节苷脂在给药方式和疗效上较为理想<sup>[37]</sup>。松果体分泌的内源性激素——褪黑素的抗氧化作用正受到广泛关注。有研究资料表明<sup>[38]</sup>,低剂量的锌盐(100nmol/L)也可以保护视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial cells, RPE)。

#### 4 转基因治疗

转基因治疗是把外界的正常基因或治疗基因通过载体转移到人体的靶细胞,进行基因修饰和表达,是改善或治疗疾病的一种手段。Bcl-2 对调控细胞凋亡有重要作用,研究证明 Bcl-2 基因的过度表达可阻断神经元受损

后的凋亡<sup>[39]</sup>。Bonfanti 等发现新生 Bcl-2 转基因鼠自然死亡的 RGCs 数量明显少于野生型鼠;增加 Bcl-2 基因的表达能有效地抑制损伤所引起的细胞死亡,从而保护视功能<sup>[40]</sup>。Chen 等<sup>[41]</sup>利用生长相关基因 Bcl-2 高表达转基因动物实验亦发现,视神经切断后 RGC 死亡时间延长、存活数量增多、轴突再生增长。2005 年杨柳等<sup>[42]</sup>通过高表达的 Bcl-2 转基因小鼠与 C57BL/6J 野生小鼠视神经损伤模型中视神经再生结果的比较,发现 Bcl-2 转基因小鼠的视神经活跃地再生了相当长的距离,并于 4d 后到达脑内靶组织。Weise 等<sup>[43]</sup>用腺病毒(Ad)作为 CNTF 基因载体(Ad-CNTF),重组后注入鼠玻璃体内,可使 CNTFmRNA 和蛋白稳定表达,至少持续 18d,而 RGC 存活数量可明显提高。外源基因在靶细胞中高效、稳定地表达,是有效基因治疗的前提,基因治疗中所选用的载体系统是转基因治疗成功的关键,而凋亡程序被抑制而停止有可能导致很多不利的不良反应,这些都是基因治疗所面临要解决的严峻问题。基因工程方面进展很快,用基因治疗眼科疾病也是很有前途的。

### 5 中医药对视网膜神经节细胞的保护研究现状

中药具有改善微循环,降低血液黏滞度,提高机体抗氧化能力等多方面的药理作用。“通瘀开窍”中药对家兔急性高眼压神经节细胞有保护作用<sup>[44]</sup>。灯盏花注射液可减轻缺血性神经损伤<sup>[43]</sup>;复方丹参注射液液后注射对视网膜缺血-再灌注损伤有一定的保护作用等<sup>[45]</sup>;中药复方青光眼四号可部分改善原发性开角型青光眼的视功能<sup>[46]</sup>。郭跃侠等通过实验验证:葛根素对青光眼视网膜视神经具有保护作用是因为它促进了高眼压下视神经轴浆运输<sup>[47]</sup>。苏国辉等给被切断视神经的仓鼠服用西洋参、银杏和贯叶连翘的混合制剂发现:这些中药联用能保护 RGCs,并能明显促进视神经再生<sup>[48]</sup>。

### 6 视神经管减压清创术

经额入路或经鼻内窥镜下视神经管减压术,术中清除碎骨片和明显的血肿,暴露视神经,切开暴露的视神经鞘膜和前端的总键环以减压。夏小平等<sup>[49]</sup>通过比较手术治疗组和非手术治疗组得出结论:对于外伤性视神经压迫病变严重影响视力,应在受伤后 7d 内越早手术越好。术前视力的有无是影响手术效果的重要因素,而术前病程的长短是影响疗效的一个更重要因素。

目前,尽管视神经保护的治疗手段大多还仅处于动物实验阶段,但近 20a 来,随着对视神经损伤后 RGCs 变性死亡机制的深入研究及大量处于亚临床阶段视神经保护治疗措施的突破性进展,眼科医生们正逐步转变视神经损伤后不能再生的陈旧观念。今后的研究会更深入、更广泛,相信不久的将来人们必将开发出可应用于临床疗效显著的视神经保护药物和治疗方法,治愈视神经损伤性疾病的梦想必将变为现实。

### 参考文献

- Giroto JA, Gamble WB, Robertson B. Blindness after reduction of facial fractures. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(6):1821-1834
- So KF, Aguayo AJ. Lengthy regrowth of cut axons from ganglion cells after peripheral nerve transplantation into the retina of adult rats. *Brain Res* 1985;328:349-354
- Vidal - Sanz M, Bray GM, Villegas - Perez MP, et al. Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. *Neurosci* 1987;7: 2894-2909
- Toriu N, Akaike A, Yasuyoshi H, et al. Lomerizine, a Ca<sup>2+</sup> channel

- blocker, reduces glutamate - induced neurotoxicity and ischemia/reperfusion damage in rat retina. *Exp Eye Res* 2000;70:472
- Fisher J, Levkovitch - Verbin H, Schori H, et al. Vaccination for neuroprotection in the mouse optic nerve: Implications for optic neuropathies. *J Neurosci* 2001;21:131
- Leaver SG, Cuil Q, Plant GW. AAV - mediated expression of CNTF promotes long - term survival and regeneration of adult rat retinal ganglion cells. *Gene Therapy* 2006;13:1328-1341
- Boyd JG, Skihar V, Kawaja M, et al. Olfactory ensheathing cells: historical perspective and therapeutic potential. *Anat Rec B New Anat* 2003;271(1):49-60
- Guo Y, Saloupis P, Shaw SJ, et al. Engraftment of adult neural progenitor cells transplanted to rat retina injured by transient ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;4(7):3194-3201
- 柳浩然, 杨长虹, 高俊玮, 等. 神经干细胞移植对大鼠视神经损伤后节细胞的保护作用. *中国微侵袭神经外科杂志* 2006;11(5): 32-35
- Raisman G. Olfactory ensheathing cells and repair of brain and spinal cord injuries. *Cloning Stem Cells* 2004;6(4): 364-368
- Santos - Benito FF, Ramón - Cueto A. Olfactory ensheathing glia transplantation: a therapy to promote repair in the mammalian central nervous system. *Anat Rec B New Anat* 2003;271(1):77-85
- Franklin RJ. Remyelination by transplanted olfactory ensheathing cells. *Anat Rec B New Anat* 2003;271(1):71-76
- Polentes J, Ganthier P. Transplantation of olfactory glial cells after spinal injury. I - From experimental data to repair strategy after central injury. *Neurochirurgie* 2005;51(5):421-434
- Woodhall E, West AK, Chuah MI. Cultured olfactory ensheathing cells express nerve growth factor, brain - derived neurotrophic factor, glia cell line - derived neurotrophic factor and their receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;88(1-2):203-213
- Ahmad I, Tang L, Pham H. Identification of neural progenitors in the adult mammalian eye. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:517
- Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. Nt-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005;65(5):681
- 宋革. 视网膜神经细胞谷氨酸毒性的防护研究. *国外医学眼科学分册* 2000;24:220
- 叶民华. 青光眼视网膜神经节细胞凋亡的预防. *国外医学眼科学分册* 2000;24:7
- Karanth S, Yu WH, Mastronardi CA, et al. Inhibition of melatonin - induced ascorbic acid and LHRH release by a nitric oxide synthase and cyclic GMP inhibitor. *Exp Biol Med(Maywood)* 2004;229(7):650
- Fischer D, He Z, Benowitz Li. Counteracting the Nogo Receptor Enhances Optic Nerve regeneration if retinal ganglion Cells Are in an Active Growth State. *Neurosci* 2004;24(7):1646-1651
- Maclaren RE. Regeneration and transplantation of the optic nerve: developing a clinical strategy. *Br J Ophthalmol* 1998;82(5):577-583
- Ankerhold R, Stuermer CA. Fate of oligodendrocytes during retinal axon degeneration and regeneration in the goldfish visual pathway. *J Neurobiol* 1999;41(4):572-584
- Ahmed Z, Dent RG. Matrix metalloproteases; degradation of the inhibitory environment of the transected optic nerve and the scar by regenerating axons. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28(1):64-78
- Schwartz M. Physiological approach to neuroprotection boosting of protective autoimmunity. *Sury Ophthalmol* 2001;45(3):256
- Langenhan T. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the olfactory system of rats and mice. *Ann Anat* 2006;188(5):411-413
- Asan E, Langenhan T, Holtmann B, et al. Ciliary neurotrophic factor in the olfactory bulb of rats and mice. *Neuroscience* 2003;120(1):99-112
- Boruch AV, Connors JJ, Pipitone M, et al. Neurotrophic and

- migratory properties of an olfactory ensheathing cell line. *Glia* 2001;33(3):225-229
- 28 Benowli LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 1997;20(2):84-91
- 29 Cui Q, So KF, Yip HK. Major biological effects of neurotrophic factors on retinal ganglion cells in mammals. *Biol Signals Recept* 1998;7(4):220-226
- 30 Logan A, Ahmed Z. Neurotrophic factor synergy is required for neuronal survival and disinhibited axon regeneration after CNS injury. *Brain* 2006;129(Pt2):490-502
- 31 Negishi H, Dezawa M. Optic nerve regeneration with an artificial Schwann cell graft in the adult rat. *Brain Res Bull* 2001;55(3):409-419
- 32 Hu Y, Leaver SG. Lentiviral-mediated transfer of CNTF to schwann cells within reconstructed peripheral nerve grafts enhances adult retinal ganglion cell survival and axonal regeneration. *Mol Ther* 2005;11(6):906-915
- 33 Ge J, Guo Y. Preliminary study on *in vitro* induced differentiation of embryonic stem cells into neurons. *Yan Ke Xue Bao* 2000;16(1):1-6
- 34 Li Y, Field PM, Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplant of olfactory ensheathing cell. *Science* 1997;277(5334):2000
- 35 Cui Q, Lu Q, So KF. CNTF, not other trophic factor, promotes axonal regeneration of axotomized retinal ganglion cells in adult hamsters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):760-766
- 36 Franklin RJ, Barnett SC. Olfactory ensheathing cells and CNS regeneration: the sweet smell of success. *Neuron* 2000;28(1):15-18
- 37 van Adel BA, Arnold JM, Phipps J. Ciliary neurotrophic factor protects retinal ganglion cells from axotomy-induced apoptosis via modulation of retinal glia *in vivo*. *J Neurobiol* 2005;63(3):215-234
- 38 Wood JP, Osborne NN. The influence of zinc on caspase-3 and DNA breakdown in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119(1):81
- 39 Ono M, Sawa Y, Ryugo M, et al. BH4 peptide derivative from Bcl-2 Lattenuates ischemia/reperfusion injury thorough anti-apoptotic mechanism in rat hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(1):117
- 40 Sepodes B, Maio R, Pinto R, et al. Tempol, an intracellular free radical scavenger, reduces liver injury in hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplant Proc* 2004;36(4):849
- 41 Chen DF, Schneider GE, Martinou JC. Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS. *Nature* 1997;385(6615):434-439
- 42 杨柳, Kin-sang Cho. Bcl-2 转基因小鼠的视神经再生. 中华眼科杂志 2005;41(5):69-73
- 43 Weise J, Isenmann S, Klocker N, et al. Adenovirus-mediated expression of ciliary neurotrophic factor(CNTF) rescues axotomized rat retinal ganglion cells but does not support axonal regeneration *in vivo*. *Neurobiol Dis* 2000;7(3):212-223
- 44 申竹芳. 葛根素与阿斯匹林复方的降血糖作用. 药学报 1985;20(11):863
- 45 Keung WM, Vallee BL. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(4):1247-1251
- 46 贺义恒, 唐由之, 高健生, 等. 青光眼四号对原发性开角型青光眼的视功能影响的临床研究. 中国中医眼科杂志 2000;10(2):10
- 47 Jeong SJ, Pise-Masison CA, Radonovich MF, et al. Activated AKT regulates NF-KB activation, p53 inhibition and cell survival in HTLV-1-transformed cells. *Oncogene* 2005;24(4):6719-6728
- 48 Watanabe M, Fukuda Y. Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(6):529-553
- 49 夏小平, 赵丽娜, 田东华. 外伤性视神经损伤的治疗方法及时机. 中华急诊医学杂志 2005;14(7):61-63