

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Advances in Translational Medicine 2010

Anna M. Planas and Richard J. Traystman

Stroke. 2011;42:283-284; originally published online January 13, 2011;
doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605055
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/42/2/283>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/26/STROKEAHA.110.605055.DC1.html>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/26/STROKEAHA.110.605055.DC2.html>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/28/STROKEAHA.110.605055.DC3.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

Advances in Translational Medicine 2010

Anna M. Planas, PhD; Richard J. Traystman, PhD

Translation from bench to bedside is a tremendous challenge for stroke researchers. Effective neuroprotection from ischemia in humans is elusive despite a number of encouraging results in the laboratory. However, the lessons obtained so far might pave the way to better research strategies and more fruitful translational results. Rapid reperfusion within ischemic brain is essential to prevent further neuronal cell death. What else can be done to minimize brain damage once blood flow is re-established? Various interventions and drugs can prevent further cell death after reperfusion in animals. However, the challenge remains to be beneficial in humans. Adequate selection of patients is critical and there have been advances in identification of biomarkers, including gene expression signatures¹ that may assist to identify stroke subtypes in patients. Several ongoing stroke clinical trials (www.strokecenter.org/) are the results of translation to the clinics of experimental findings. Hypothermia has provided strong preclinical evidence and several clinical trials are ongoing worldwide (Controlled Hypothermia in Large Infarction [CHILI], CHIL, COAST-II, HAI-SE, and Mild Hypothermia in Acute Ischemic Stroke trial). Clinical trials are also assessing molecules that may decrease hemorrhagic complications and toxicity of recombinant tissue plasminogen activator (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial [DIAS]-3, DIAS-4, TNKilas) and experimental research is ongoing on this subject.² Other clinical trials are focused on therapies that have shown benefits in animals such as albumin (Alias-2), citicoline (ICTUS), or oxygen (SO2S). Combination therapies of tissue plasminogen activator and antioxidants (edaravone–citicoline; deferoxamine; uric acid) are based on beneficial effects obtained in preclinical studies with antioxidants in reperfused animals. However, reperfusion injury is not always apparent and treatments targeting reperfusion injury are not beneficial to all reperfused animals.³ Therefore, identification of patients with early signs of reperfusion injury by noninvasive imaging and biomarkers may be crucial to bring these treatments into successful randomized controlled clinical trials.

Improvements in animal studies have been made by studying aged individuals^{4,5} and animals with stroke risk factors or genetic predisposition to hypertension, diabetes, hyperlipidemia, obesity,⁶ atherosclerosis, inflammation and infection.⁷

Also, increasing awareness is given to the effects of gender and sex hormones on the risk and outcome of stroke.^{8,9}

Progress has been made on the concept that not only must neurons be protected, but also the functionality of the neurovascular unit must be preserved.¹⁰ The prominent function of matrix metalloproteinases in acute brain injury and the activator effects that tissue plasminogen activator can exert on matrix metalloproteinases is now recognized. Furthermore, activated matrix metalloproteinase-9 appears to be a good biomarker that correlates with imaging markers of blood–brain barrier disruption.¹¹ Ongoing stroke clinical trials with statins (NeuSTART II, Neu START, and STARS07) are in part based on the concept of vascular protection and matrix metalloproteinase inhibition.

Advances in understanding communication between the brain and periphery are also relevant to stroke research. It is believed that stroke triggers immunodepression that renders ischemic animals and patients with stroke more prone to infection. Infection or strong inflammatory processes before ischemia exacerbate brain damage in animals,⁷ and several drugs that attenuate inflammation¹² appear promising in preclinical studies. The ongoing clinical trial with minocycline (Minocycline to Improve Neurologic Outcome in Stroke [MINOS]) is mainly based on the anti-inflammatory effects that this drug has shown in experimental animal models of stroke. Targeting certain proinflammatory molecules and innate immune receptors such as interleukin-1b, CCL5,⁷ HMGB1,¹³ CD36,¹⁴ lipid mediators, complement activation pathways,¹⁵ and factors involved in the coagulation cascade¹⁶ are undergoing intense preclinical and clinical research. The role that alterations in the microcirculation play in brain damage need to be better explored. How inflammatory mediators released by brain cells, endothelium, leukocytes, and platelets¹⁷ create procoagulant events in the microvasculature, after recanalization of large vessel occlusion, is under investigation. The classical view that infiltrating leukocytes are deleterious is challenged by identification of anti-inflammatory subtypes of monocytes in patients with stroke, benefits of regulatory T-cells in ischemic animals, and by evidence suggesting that leukocyte infiltration is essential to modify potentially destructive local inflammation after brain damage.¹⁸ The leukocyte responses to brain ischemia are dynamic and have a specific time course involving phases of

Received December 2, 2010; accepted December 7, 2010.

From the Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration (A.M.P.), IIBB-CSIC, IDIBAPS, Barcelona, Spain; and the Departments of Anesthesiology, Emergency Medicine, Neurology, and Pharmacology (R.J.T.), University of Colorado Denver, Aurora, CO.

Correspondence to Anna M. Planas, PhD, Research Scientist, IIBB-CSIC, IDIBAPS, Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration, Rossello 161, planta 6, Barcelona, E-08036, Spain. E-mail: ampfat@iibb.csic.es (*Stroke*. 2011;42:283-284.)

© 2011 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605055

initiation, phagocytosis, and resolution of inflammation that paves the way for regenerative processes. Although we must increase our understanding of the molecular determinants of these steps, the growing view is that inflammation will have to be modulated but not fully suppressed.

Experimental findings support functional recovery after stroke through plasticity phenomena, which can be promoted with drugs, interventions inducing brain stimulation (eg, enriched environment), and stem cells, even in aged rats that still have regenerative capacity.⁴ There is an increasing awareness about the possible relevance of endogenous circulating stem cells in patients with stroke^{19,20} and stronger evidence to support the idea that neurogenesis is activated after stroke in the human brain.^{21,22} Animal studies show that subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along blood vessels toward ischemic injury sites,²³ but we are far from knowing whether these cells become new neurons integrating into the network. The available evidence supports the idea that stem cells favor recovery by promoting an environment that facilitates axonal regeneration, neurite outgrowth, functional reorganization, and neurogenesis. Results from the first studies in humans support beneficial effects of stem cell transplantation,²⁴ and the need for large trials has been advised after a recent meta-analysis of current data available in patients with stroke.²⁵ Several cell therapies are now being used in ongoing stroke trials (eg, Autologous Cell Therapy, SIVMAS, STEMS2) and are important to determine whether the experimental findings will be translatable to humans.²⁶ Finally, additional studies are needed to evaluate whether interventions such as electric, electromagnetic, optical, or other forms of brain stimulation might be beneficial after stroke. It is likely that the results of ongoing stroke trials focusing on recovery (eg, Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke [ICTUS], ImpACT-24, MACSI, MAG111539, Motor Imagery for Gait Rehabilitation, Transcranial Direct Current Stimulation, TRAGAT, Virtual Reality Training Program) will bring some light to this issue in the near future.

Disclosures

A.M.P. receives funding from the Spanish Ministry of Science and Innovation (SAF2008-04515-C01) and by the European Community (FP7/2007-2013; grant agreement number 201024). R.J.T. acknowledges funding from NIH/NINDS R01 NS046072.

References

- Jickling GC, Xu H, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Tian Y, Liu D, Turner RJ, Mesias M, Verro P, Khoury J, Jauch EC, Pancioli A, Broderick JP, Sharp FR. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:681–692.
- Zhu H, Fan X, Yu Z, Liu J, Murata Y, Lu J, Zhao S, Hajjar KA, Lo EH, Wang X. Annexin A2 combined with low-dose tPA improves thrombolytic therapy in a rat model of focal embolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1137–1146.
- Pérez-Asensio FJ, de la Rosa X, Jiménez-Altayó F, Gorina R, Martínez E, Messegue A, Vila E, Chamorro A, Planas AM. Antioxidant CR-6 protects against reperfusion injury after a transient episode of focal brain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:638–652.
- Popa-Wagner A, Stöcker K, Balseanu AT, Rogalewski A, Diederich K, Minnerup J, Margaritescu C, Schäbitz WR. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats. *Stroke*. 2010;41:1027–1031.
- Rewell SS, Fernandez JA, Cox SF, Spratt NJ, Hogan L, Aleksoska E, van Raay L, Liberatore GT, Batchelor PE, Howells DW. Inducing stroke in aged, hypertensive, diabetic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:729–733.

- McCull BW, Rose N, Robson FH, Rothwell NJ, Lawrence CB. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:267–272.
- Dénes A, Humphreys N, Lane TE, Grecnis R, Rothwell N. Chronic systemic infection exacerbates ischemic brain damage via a CCL5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice. *J Neurosci*. 2010;30:10086–10095.
- Nakano T, Hurn PD, Herson PS, Traystman RJ. Testosterone exacerbates neuronal damage following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Brain Res*. 2010;1357:124–130.
- Zhang B, Subramanian S, Dziennis S, Jia J, Uchida M, Akiyoshi K, Migliati E, Lewis AD, Vandenbark AA, Offner H, Hurn PD. Estradiol and G1 reduce infarct size and improve immunosuppression after experimental stroke. *J Immunol*. 2010;184:4087–4094.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67:181–198.
- Barr TL, Latour LL, Lee KY, Schaewe TJ, Luby M, Chang GS, El-Zammar Z, Alam S, Hallenbeck JM, Kidwell CS, Warach S. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *Stroke*. 2010;41:e123–e128.
- Wei Y, Yemisci M, Kim HH, Yung LM, Shin HK, Hwang SK, Guo S, Qin T, Alsharif N, Brinkmann V, Liao JK, Lo EH, Waerber C. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2010 Nov 12 [Epub ahead of print].
- Qiu J, Xu J, Zheng Y, Wei Y, Zhu X, Lo EH, Moskowitz MA, Sims JR. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through Toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:2077–2082.
- Abe T, Shimamura M, Jackman K, Kurinami H, Anrather J, Zhou P, Iadecola C. Key role of CD36 in Toll-like receptor 2 signaling in cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:898–904.
- Cervera A, Planas AM, Justicia C, Urra X, Jensenius JC, Torres F, Lozano F, Chamorro A. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS One*. 2010;5:e8433.
- Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, Kleinschnitz C, Kronthaler U, Stoll G, Dickneite G, Nieswandt B. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation*. 2010;121:1510–1517.
- Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, Denes A, Allan SM, Rothwell NJ. Platelet interleukin-1alpha drives cerebrovascular inflammation. *Blood*. 2010;115:3632–3639.
- Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:405–410.
- Jung KH, Chu K, Lee ST, Bahn JJ, Jeon D, Kim JH, Kim S, Won CH, Kim M, Lee SK, Roh JK. Multipotent PDGFR- β -expressing cells in the circulation of stroke patients. *Neurobiol Dis*. 2010 Nov 10 [Epub ahead of print].
- Pescini F, Cesari F, Giusti B, Sarti C, Zicari E, Bianchi S, Dotti MT, Federico A, Balestrino M, Enrico A, Gandolfo C, Gori AM, Abbate R, Pantoni L, Inzitari D. Bone marrow-derived progenitor cells in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2010;41:218–223.
- Martí-Fàbregas J, Romaguera-Ros M, Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jiménez-Xarrié E, Marín R, Martí-Vilalta JL, García-Verdugo JM. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*. 2010;74:357–365.
- Nakayama D, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Nakagomi T, Kasahara Y, Hirose H, Kikuchi-Taura A, Stern DM, Mori H, Taguchi A. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *Eur J Neurosci*. 2010;31:90–98.
- Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*. 2010;28:545–554.
- Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY; STARTING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28:1099–1106.
- Boncoraglio GB, Bersano A, Candelise L, Reynolds BA, Parati EA. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD007231.
- Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? *J Clin Invest*. 2010;120:29–40.

KEY WORDS: treatment ■ stroke ■ translation ■ experimental ■ clinical

前臨床研究から臨床への移行過程にある医薬品 2010 Advance in Translational Medicine 2010

Anna M. Planas, PhD; Richard J. Traystman, PhD

前臨床研究の成果を臨床に移す過程はtranslational research と呼ばれ、脳卒中の研究にとって大きなチャレンジとなっている。脳虚血後の神経細胞保護は、多くの有望な動物実験の結果にも関わらず臨床的には未だ捉えどころがない。低体温が脳虚血後の神経細胞死を抑制するという強力な前臨床のエビデンスがあり、臨床試験が世界中で進行中である。また、遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子(rt-PA)療法後の出血性合併症と毒性を低減させる薬物(desmoteplase)の臨床試験や動物実験も進行中である¹。その他、動物実験で効果が証明されたアルブミンやciticolineの臨床試験が進行中である。rt-PAと抗酸化薬の併用療法(edaravone-citicoline, deferoxamine, 尿酸)も前臨床試験の良好な成績に基づき臨床研究が行われている。

脳虚血後の機能維持のためには、神経細胞の保護のみならず、脳血管ユニット(neuro-vascular unit)の機能保持が重要である²。また急性脳損傷時にはmatrix metalloproteinases (MMP)の機能が亢進し、t-PAによりMMPが活性化されることも認識されている。さらに活性化されたMMP-9が血液脳関門破壊の画像マーカーと相関する良いバイオマーカーであるとされている³。現在進行中のスタチンの臨床試験は、スタチンの血管保護およびMMP抑制作用の一部に基づいている。

脳卒中は免疫機能低下を誘発し感染を起こしやすくする。脳卒中発症前の感染または強い炎症の存在は動物の脳損傷を増悪させ、炎症を軽減させる薬物が前臨床試験で有望であった⁴。現在ミノマイシンの臨床試験が進行中である。また、一部の炎症促進因子および先天性免疫受容体(interleukin-1b, CCL5, HMGB1, CD36, 脂質メディエーター, 補体活性系, 凝固カスケード因子など)をターゲットとした前臨床および臨床試験が進行中である。脳損傷における脳微小循環の変化の役割も解明される必要があり、脳細胞、内皮細胞、白血球、血小板などから遊離される炎症性メディエーターが、大血管の再開通後どのように微小血管内で凝固イベントを起こすかが研究されている。

可塑性を介して起こる脳卒中後の機能回復が薬剤、脳刺激、幹細胞により促進される。幹細胞は軸索の再生、神経突起の伸展、機能的再構築、神経細胞の新生を助長すると考えられ、脳卒中患者を対象としたいくつかの細胞治療によって前臨床研究の結果が臨床に移行できるか否かが検証されている⁵。また、電気、磁気、光などによる脳刺激が脳損傷の治療に有効であるか否かが、現在進行中の機能回復に焦点をおいた臨床試験で評価されねばならない。

(文責: 櫻橋 紀夫)

代表的な引用文献

1. Zhu H, et al. Annexin A2 combined with low-dose tPA improves thrombolytic therapy in a rat model of focal embolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1137-1146
2. Moskowitz MA, et al. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010; 67: 181-198
3. Barr TL, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *Stroke* 2010; 41: e123-e128
4. Wei Y, et al. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2010 Nov 12 [Epub ahead of print]
5. Lindvall O, et al. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? *J Clin Invest* 2010; 120: 29-40

Достижения в области внедрения результатов экспериментальных исследований в клиническую практику в 2010 году

Источник: A.M. Planas, R.J. Traystman. *Advances in translational medicine* 2010. *Stroke* 2011;42:2:283–284
 Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration, IIBB-CSIC, IDIBAPS, Barcelona, Spain; and the Departments of Anesthesiology, Emergency Medicine, Neurology, and Pharmacology, University of Colorado Denver, Aurora, CO.

Ключевые слова: лечение (treatment), инсульт (stroke), ишемия (ischemia), экспериментальный (experimental), клинический (clinical)

Внедрение результатов исследования в клиническую практику является сложнейшей задачей для исследователей инсульта. Эффективная нейропротекция при ишемии у людей труднодостижима, несмотря на ряд обнадеживающих результатов в лабораторных исследованиях. Тем не менее полученные на сегодняшний день доказательства могут проложить путь для более тщательной разработки стратегии проведения исследований и более плодотворных результатов их внедрения в клиническую практику. Быстрая реперфузия после ишемии головного мозга имеет большое значение для предотвращения дальнейшей гибели нейронов. Что еще можно сделать для минимизации повреждения головного мозга после восстановления кровотока? У животных различные вмешательства и препараты позволяют предотвратить гибель клеток после реперфузии. Тем не менее у людей эта проблема по-прежнему требует решения. Адекватный отбор пациентов имеет большое значение, достигнуты определенные успехи в выявлении биомаркеров, включая показатели экспрессии генов [1], которые могут помочь определить подтипы инсульта у пациентов. Несколько текущих клинических испытаний в области инсульта (www.strokecenter.org) являются результатом внедрения в клинику экспериментальных данных. В доклинических исследованиях получены четкие доказательства эффективности гипотермии, по всему миру продолжают несколько клинических испытаний этого метода лечения (Controlled Hypothermia in Large Infarction – CHIL, COAST-II, HANS-SE и Mild Hypothermia in Acute Ischemic Stroke trial). В клинических испытаниях также изучают молекулы, позволяющие снизить частоту развития геморрагических осложнений и токсичность recombinantного тканевого активатора плазминогена (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial – DIAS-3, DIAS-4, TNKtrial), также продолжают экспериментальные исследования, посвященные этому вопросу [2]. Другие клинические испытания сосредоточены на изучении таких препаратов, как альбумин (Albas-2), цитиколин (ICTUS), кислород (SO2S), продемонстрировавших свою эффективность у животных. Использование комбинированных препаратов тканевого активатора плазминогена и антиоксидантов (даравона, цитиколина, дефороксамина, мочевого ксентолы) основано на положительных результатах, полу-

ченных в доклинических исследованиях эффективности антиоксидантов у животных после реперфузии. Однако реперфузионные повреждения не всегда очевидны, не у всех животных после реперфузии лечение, направленное на предотвращение реперфузионного повреждения, эффективно [3]. В связи с этим выявление пациентов с разными признаками реперфузионного повреждения с помощью независимой визуализации и обнаружение соответствующих биомаркеров может иметь решающее значение для изучения этих методов лечения в успешных рандомизированных контролируемых испытаниях.

В экспериментальных исследованиях на животных были достигнуты определенные успехи при изучении старых особей [4, 5] и животных с факторами риска развития инсульта или с генетической предрасположенностью к артериальной гипертензии, сахарному диабету, гиперлипидемии, ожирению [6], атеросклерозу, воспалительным и инфекционным заболеваниям [7]. Кроме того, повысилась осведомленность относительно влияния пола и половых гормонов на риск развития и исходы инсульта [8, 9].

Был достигнут прогресс в понимании того, что необходимо не только защищать нейроны, но и сохранить функциональность гематоэнцефалического барьера [10]. В настоящее время установлена важная функция матричных металлопротеиназ при остром повреждении головного мозга и выявлен эффект активации, который оказывает тканевый активатор плазминогена на матричные металлопротеиназы. Более того, активированная матричная металлопротеиназа-9 является удачным биомаркером, уровень которого коррелирует с визуализационными маркерами разрушения гематоэнцефалического барьера [11]. Продолжающиеся клинические испытания статинов при инсульте (NewSTART II, NewSTART и STARS07) частично основаны на концепции сосудистой защиты и ингибирования матричных металлопротеиназ.

Достижения в понимании связи между состоянием головного мозга и периферических систем организма также имеют отношение к исследованиям инсульта. Считается, что инсульт приводит к иммуносупрессии, обуславливающей предрасположенность животных и пациентов с ишемией головного мозга к развитию инфекционных заболеваний. Наличие инфекционного заболевания или выраженного воспалительного процесса до развития ишемии усугубляет повреждение головного мозга у животных [7]. В доклинических исследованиях были получены мно-

© American Heart Association, Inc., 2011
 Адрес для корреспонденции: Arno M. Planas, PhD, Research Scientist,
 IIBB-CSIC, IDIBAPS, Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration,
 Roselló 161, planta 6, Barcelona, E-08036, Spain. E-mail: amplan@iibb.csic.es

гообщающие результаты применения некоторых препаратов, снижающих выраженность воспаления [12]. Продолжающееся клиническое испытание миноциклина (Minocycline to Improve Neurologic Outcome in Stroke – MINOS) главным образом основано на противовоспалительном эффекте, который препарат продемонстрировал в экспериментальных исследованиях с использованием модели инсульта на животных. Определенные провоспалительные молекулы-мишени и естественные иммунные рецепторы, такие как интерлейкин-1 β , *CCL5* [7], *HMGB1* [13], *CD36* [14], липидные медиаторы, факторы пути активации комплемента [15] и факторы системы свертывания крови [16] проходят интенсивные доклинические и клинические исследования. Необходимо лучше оценить роль изменений микроциркуляции при повреждении головного мозга. В настоящее время изучают роль медиаторов воспаления, высвобождаемых клетками головного мозга, эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами [17] в развитии прокоагулянтных событий в микроциркуляторном русле при rekanализации окклюзированных крупных сосудов. Классическая точка зрения, что инфильтрация лейкоцитами оказывает разрушительное влияние, в настоящее время подвергается сомнению в связи с выявлением противовоспалительных подтипов моноцитов у пациентов с инсультом, установлением важной роли регуляторных T-клеток у животных с ишемией и появлением доказательств того, что лейкоцитарная инфильтрация необходима для модифицирования потенциально деструктивного локального воспаления после повреждения головного мозга [18]. Лейкоцитарная реакция в ответ на ишемию головного мозга является динамической и имеет характерные фазы – инициации, фагоцитоза и разрешения воспаления, открывающие путь регенеративным процессам. Хотя нам необходимо лучше понять молекулярные детерминанты этих фаз, все больше людей придерживаются мнения, что воспаление нужно не подавлять тотально, а модулировать.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что функциональное восстановление после инсульта обусловлено феноменом пластичности, которому можно содействовать с помощью лекарственных препаратов, а также путем стимуляции клеток головного мозга и введения стволовых клеток даже старым кры-

сам, у которых сохранена способность к регенерации [4]. Растет число данных о возможном использовании эндотенных циркулирующих стволовых клеток у пациентов с инсультом [19, 20]. Появились веские доказательства в поддержку концепции, что у людей после инсульта в головном мозге активируется нейрогенез [21, 22]. Исследования на животных демонстрируют, что высвобожденные из субвентрикулярной зоны клетки-предшественники нейронов мигрируют по кровеносным сосудам к участкам ишемического повреждения [23], но пока неизвестно, становятся ли эти клетки новыми нейронами, интегрированными в нервную сеть. Имеющиеся данные подтверждают концепцию о том, что стволовые клетки содействуют восстановлению путем стимуляции их микроокружения, что способствует регенерации аксонов, росту и развитию нейронов, функциональной реорганизации и нейрогенезу.

Результаты первых исследований, проведенных среди людей, свидетельствуют о положительном влиянии трансплантации стволовых клеток [24]. После публикации результатов мета-анализа современных данных, полученных в группах пациентов с инсультом, появилась потребность в проведении крупных испытаний [25]. В продолжающихся в настоящее время испытаниях используют некоторые методы лечения стволовыми клетками (например, Autologous Cell Therapy, *SIVMAS*, *STEMS2*). Их результаты имеют большое значение для определения возможности использования полученных экспериментальных данных у людей [26]. Наконец, необходимо провести дополнительные исследования для определения эффективности проведения после инсульта таких вмешательств, как электрическая, электромагнитная, оптическая или другие виды стимуляции головного мозга. Вполне вероятно, что результаты продолжающихся испытаний при инсульте, сосредоточенных на проблемах репарации (например, *Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke – ICTUS*, *ImpACT-24*, *MACSI*, *MAG111539*, *Motor Imagery for Gait Rehabilitation*, *Transcranial Direct Current Stimulation*, *TRAGAT*, *Virtual Reality Training Program*), в ближайшем будущем смогут пролить свет на вопросы восстановления мозга после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

- Jickling GC, Xu H, Shamova S, Ander BP, Zhan X, Tian Y, Liu D, Turner RJ, Meales M, Viero P, Khoury J, Jauch EC, Pancioli A, Broderick LP, Sharp FR. Significance of cardioembolic and large vessel ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:605–620.
- Zhu H, Fan X, Yu Z, Liu J, Mursia Y, Lu J, Zhao S, Hajar KA, Lo EH, Wang X. Annexin A2 combined with low-dose tPA improves thrombolytic therapy in a rat model of focal embolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1137–1146.
- Pérez-Acevedo FJ, de la Rosa X, Jiménez-Alayó F, Gorina R, Martínez E, Moxaguer A, Vila E, Chamorro A, Planas AM. Antioxidant CR-6 protects against reperfusion injury after a transient episode of focal brain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:638–650.
- Popa-Wagner A, Stöcker K, Balazs A.T., Rogalewski A, Diederich K, Minnerup J, Margharitescu C, Schöbitz W.R. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats. *Stroke*. 2010;41:1027–1031.
- Rosell S.S., Fernandez J.A., Cox S.F., Spruell N.J., Hagan L., Akisaka E., van Raay L., Liberson G.T., Belchior P.E., Howells D.W. Inducing stroke in aged, hypertensive, diabetic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:729–733.
- McColl BW, Rowe N, Robson F.H., Rothwell N.J., Lawrence CB.

- Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of hemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:267-272.
7. Dénes A, Humphreys N, Lane T.E., Grenier R, Rothwell N. Chronic axylonic infection exacerbates ischemic brain damage via a CD15 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice. *J Neurosci*. 2010;30:10096-10099.
8. Nakano T, Hum P.D., Henson P.S., Traystman R.J. Testosterone exacerbates neuronal damage following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Brain Res*. 2010; 1207:124-130.
9. Zhang B, Subramanian S, Oriemba S, Ju J, Uchida M, Akyoishi K, Migliati F, Lewis A.D., Vandenbark A.A., Offner H, Hum P.D. Estradiol and G1 reduce infarct size and improve immunosuppression after experimental stroke. *J Immunol*. 2010;184:4037-4094.
10. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67:103-138.
11. Barr T.J., Lafour L.L., Lee K.Y., Schwab T.J., Luby M., Chang G.S., El-Zammar Z., Alem S., Hallenbeck J.M., Kidwell C.S., Warrick S. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *Stroke*. 2010;41:e123-e128.
12. Wei Y, Yoneda M, Kim H.H., Yung L.M., Shin H.K., Hwang S.K., Guo S., Qin T., Alahurri N., Dirksen W., Liao J.K., Lo E.H., Weeber C. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2010 Nov 12 [Epub ahead of print].
13. Qiu J, Xu J, Zhang Y, Wei Y, Zhu X., Lo E.H., Moskowitz M.A., Sims J.R. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase 9 upregulation through Toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:2077-2082.
14. Abe T, Shimamura M., Jackson K., Kurisumi H, Anrather J, Zhou P., Iadecola C. Key role of CD36 in Toll-like receptor 2 signaling in cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:895-904.
15. Conway A, Planas A.M., Justicia C., Urra X., Jimenez J.C., Torras F., Lozano P., Chamorro A. Genetically defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS One*. 2010;5:e8433.
16. Hugadorn L, Schmidtbauer S, Plösch L, Kleinhecht C, Kronhaller U, Stoll G, Dickente G, Newland J. Factor Xlla inhibitor recombinant human albumin infliximab occludes arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation*. 2010;121:1510-1517.
17. Thomson P, McCall B.W., Greenhalgh A, Denis A., Allan S.M., Rothwell N.J. Platelet interleukin-1alpha drives cerebrovascular inflammation. *Blood*. 2010;115:3630-3639.
18. Schwarz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:405-410.
19. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., Bahn J.J., Jeon D., Kim J.H., Kim S., Won C.H., Kim M., Lee S.K., Roh J.K. Multipotent PDGFR α -expressing cells in the circulation of stroke patients. *Neurobiol Dis*. 2010 Nov 10 [Epub ahead of print].
20. Paschli F., Dewari F., Ghaffar S., Sertl C., Zicari E., Bianchi S., Dotti M.T., Federico A., Salazar M., Enrico A., Gandolfo C., Gori A.M., Abbate R., Pantoni L., Inzitari D. Bone marrow-derived progenitor cells in cerebral subcortical dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2010;41:218-223.
21. Martí-Frías J., Romaguera-Roa M., Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S., Jiménez-Karril E., Martín R., Martí-Velilla J.L., García-Verdugo J.M. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*. 2010;74:297-303.
22. Nakayama D, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Nakajima T, Kasahara Y, Hirose H, Kikuchi-Tsuna A, Stern D.M., Mori H, Taguchi A. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *Eur J Neurosci*. 2010;31:90-96.
23. Kojima T, Hirota Y, Ena M, Takahashi S, Miyachi I, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*. 2010;28:545-554.
24. Lee J.S., Hong J.M., Moon G.J., Lee P.H., Ahn Y.H., Bang D.Y.; STARTING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28:1099-1106.
25. Bonczogallo G.B., Barasano A, Gandolfi L, Reynolds B.A., Panati E.A. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6:CD007231.
26. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? *J Clin Invest*. 2010; 120:29-40.

2010 年转化医学新进展

Advances in Translational Medicine 2010

Anna M. Planas, PhD; Richard J. Traystman, PhD

(*Stroke*. 2011;42:283-284. 复旦大学附属华山医院神经内科 董漪译 程忻董强校)

对于卒中研究者来说,从实验研究向临床应用的转化是一项巨大的挑战。尽管脑缺血的神经保护实验研究结果令人充满希望,但其在临床病人中的应用效果仍不肯定。然而,从中获得的经验和教训仍可以为建立更好的研究策略及成果转化铺平道路。脑缺血后的及时再灌注对于避免进一步神经元细胞的死亡非常重要。那么,血流再次建立后如何才能最小化脑损伤?动物研究显示不同的干预及药物治疗可以减少再灌注时的细胞进一步损伤,但是这在病人中的应用仍然是一项挑战。纳入足够多的患者尤为重要,相关生物学标记包括基因表达特征^[1]的识别能有助于进一步确认患者的卒中亚型。数项正在进行的临床卒中研究(www.strokecenter.org/)即是实验研究发现转化应用于临床。低温治疗获得了很强的亚临床证据,目前国际上有数项临床研究(大面积梗塞低温治疗[Controlled Hypothermia in Large Infarction, CHILI], CHIL, COAST-II, HAIS-SE, 及急性缺血性卒中的轻度低温治疗研究)正在进行。也有临床研究正在评估可以减少出血并发症及重组组织纤溶酶原激活剂的毒性作用(去氨普酶在急性缺血性卒中的研究[Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial, DIAS]-3, DIAS-4, TNKilias)的相关分子的实验室研究也正在进行^[2]。另外有一些研究致力于在临床上运用已在动物上获得疗效的药物如白蛋白(Alias-2)、胞磷胆碱(ICTUS)及氧气(SO2S)。基于临床前研究中得出的抗氧化药物对缺血实验动物的再灌注获益,提出了组织纤溶酶原激活剂和抗氧化药物的联合治疗(依达拉奉—胞磷胆碱、去铁胺、尿酸)。然而,再灌注损伤并不总是很明显,且再灌

注损伤的治疗也没有使所有再灌注动物获益^[3]。所以,通过非创伤性影像学检查及生物学标记识别存在再灌注损伤早期征象的患者,可能是使随机对照临床研究获得成功的关键。

动物研究中的进展是通过运用于老年个体^[4,5]及具有卒中危险因素,如:高血压、糖尿病、高血脂、肥胖^[6]、动脉粥样硬化、炎症反应及感染或其易感基因的动物模型。同时,性别及性激素对于卒中风险及其预后的影响也得到了越来越多的重视^[8,9]。

在实验观念方面的进步在于认识到不仅神经元需要保护,神经血管单元的功能也需要保护^[10]。基质金属蛋白酶在急性脑损伤中的突出功能得到明确,且目前研究发现组织纤溶酶原激活剂的活化基质金属蛋白酶。此外,活化的基质金属蛋白酶-9与血脑屏障破坏的影像学表现相关性高,是一个很好的生物学标记^[11]。目前进行的他汀类药物临床研究(NeuSTART II, Neu START, and STARS07)也是部分基于血管保护及基质金属蛋白酶抑制的理论基础。

中枢神经系统与外周间的交流方面的研究进展也与卒中研究相关。研究表明卒中诱发了缺血性卒中动物及患者的免疫抑制,使其更易发生感染。动物研究显示,脑缺血前的感染或强炎性反应过程可加重脑组织的损伤^[7],而一些可以减轻炎性反应的药物^[12]在临床前期的研究中充满希望。正在进行的米诺环素的临床研究(米诺环素改善卒中预后的研究, Minocycline to Improve Neurologic Outcome in Stroke[MINOS])是基于卒中动物研究中发现其具有抗炎的效果。以白介素 1b、CCL5^[7]、HMGB1^[13]、CD36^[14]、脂质介质、补体活化通路^[15]、凝血级联相

From the Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration (A.M.P.), IIBB-CSIC, IDIBAPS, Barcelona, Spain; and the Departments of Anesthesiology, Emergency Medicine, Neurology, and Pharmacology (R.J.T.), University of Colorado Denver, Aurora, CO.

Correspondence to Anna M. Planas, PhD, Research Scientist, IIBB-CSIC, IDIBAPS, Department of Brain Ischemia and Neurodegeneration, Rossello 161, planta 6, Barcelona, E-08036, Spain. E-mail: ampfat@iibb.csic.es

(*Stroke*. 2011;42:283-284.)

© 2011 American Heart Association, Inc.

关因子^[16]等某些促炎性分子和固有免疫受体为靶目标的大量临床前及临床研究都正在进行中。微循环的调节对脑损伤的作用也值得进一步的研究。在大血管闭塞再通后,脑细胞、血管内皮细胞、白细胞及血小板^[17]释放的炎性介质是如何产生微血管内促凝血事件,这一问题也正在研究。经典的观点认为浸润性白细胞是有害的,但这个观点正在受到挑战,尤其是证实了卒中患者存在抗炎性单核细胞亚群、缺血性动物可因调节性T细胞而获益以及白细胞浸润对于脑损伤后修复局部炎症的破坏是必不可少^[18]的研究结果。脑缺血后白细胞的反应是动态的,具有特定的时间过程包括启动期、吞噬期、炎症消灭期,并为再生过程奠定基础。尽管我们必须加强对上述过程中关键分子的认识,但越来越多的研究认为炎症需要被调节而不能完全被抑制。

实验室研究还发现卒中后通过可塑性完成功能恢复,可塑性可以由药物、干预引起的脑刺激(如丰富环境)和干细胞激发,即使是在老年大鼠中仍发现了再生的能力^[4]。这种现象在越来越多的研究中发现与卒中后内源性循环的干细胞作用相关^[19,20],更有证据提示卒中可诱发人脑的神经再生^[21,22]。动物研究发现脑室下区来源的神经前体细胞可沿血管移行至缺血损伤处^[23],但我们尚不了解这些细胞是否转变为神经元并参与神经网络。目前已有证据支持干细胞通过建立适合轴突再生、神经突起生长、功能重建和神经再生的环境,促进功能恢复。在人类开展的首个干细胞移植研究结果^[24]提示获益,最近的荟萃分析在统计了卒中病人现有研究数据后,建议进行更大型的临床研究^[25]。数项细胞学治疗的临床研究正在进行(如自体细胞治疗, SIVMAS, STEMS2),其结果对于能否将实验研究发现转化应用于人类至关重要^[26]。最后,还需要进行一些研究以明确电刺激、电磁刺激、视觉刺激及其他方式的脑刺激等干预是否对卒中后恢复有益。这些正在进行的关注康复的卒中临床研究(如:静脉溶栓联合低温治疗急性缺血性卒中 [Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke [ICTUS], ImpACT-24, MACSI, MAG111539, 运动想象法步态康复,经颅直流电刺激, TRAGAT, 虚拟体验训练项目)会为未来的卒中治疗提供更多的新希望。

参考文献

- Jickling GC, Xu H, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Tian Y, Liu D, Turner RJ, Mesias M, Verro P, Khoury J, Jauch EC, Pancioli A, Broderick JP, Sharp FR. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:681–692.
- Zhu H, Fan X, Yu Z, Liu J, Murata Y, Lu J, Zhao S, Hajjar KA, Lo EH, Wang X. Annexin A2 combined with low-dose tPA improves thrombolytic therapy in a rat model of focal embolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1137–1146.
- Pérez-Asensio FJ, de la Rosa X, Jimenez-Altayo F, Gorina R, Martínez E, Messeguer A, Vila E, Chamorro A, Planas AM. Antioxidant CR-6 protects against reperfusion injury after a transient episode of focal brain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:638–652.
- Popa-Wagner A, Stoćker K, Balseanu AT, Rogalewski A, Diederich K, Minnerup J, Margaritescu C, Scha'bitz WR. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats. *Stroke*. 2010;41:1027–1031.
- Rewell SS, Fernandez JA, Cox SF, Spratt NJ, Hogan L, Aleksoska E, van Raay L, Liberatore GT, Batchelor PE, Howells DW. Inducing stroke in aged, hypertensive, diabetic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:729–733.
- McColl BW, Rose N, Robson FH, Rothwell NJ, Lawrence CB. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:267–272.
- Dénes A, Humphreys N, Lane TE, Grecnis R, Rothwell N. Chronic systemic infection exacerbates ischemic brain damage via a CCL5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice. *J Neurosci*. 2010;30:10086–10095.
- Nakano T, Hurn PD, Herson PS, Traystman RJ. Testosterone exacerbates neuronal damage following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Brain Res*. 2010;1357:124–130.
- Zhang B, Subramanian S, Dziennis S, Jia J, Uchida M, Akiyoshi K, Migliati E, Lewis AD, Vandenbark AA, Offner H, Hurn PD. Estradiol and G1 reduce infarct size and improve immunosuppression after experimental stroke. *J Immunol*. 2010;184:4087–4094.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67:181–198.
- Barr TL, Latour LL, Lee KY, Schaewe TJ, Luby M, Chang GS, El-Zammar Z, Alam S, Hallenbeck JM, Kidwell CS, Warach S. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *Stroke*. 2010;41:e123–e128.
- Wei Y, Yemisci M, Kim HH, Yung LM, Shin HK, Hwang SK, Guo S, Qin T, Alsharif N, Brinkmann V, Liao JK, Lo EH, Waerber C. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2010 Nov 12 [Epub ahead of print].
- Qiu J, Xu J, Zheng Y, Wei Y, Zhu X, Lo EH, Moskowitz MA, Sims JR. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through Toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:2077–2082.
- Abe T, Shimamura M, Jackman K, Kurinami H, Anrather J, Zhou P, Iadecola C. Key role of CD36 in Toll-like receptor 2 signaling in cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:898–904.
- Cervera A, Planas AM, Justicia C, Urrea X, Jensenius JC, Torres F, Lozano F, Chamorro A. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS One*. 2010;5:e8433.
- Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, Kleinschnitz C, Kronthaler U, Stoll G, Dickneite G, Nieswandt B. Factor XIIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation*. 2010;121:1510–1517.
- Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, Denes A, Allan SM, Rothwell NJ. Platelet interleukin-1alpha drives cerebrovascular inflammation. *Blood*. 2010;115:3632–3639.
- Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:405–410.
- Jung KH, Chu K, Lee ST, Bahn JJ, Jeon D, Kim JH, Kim S, Won CH, Kim M, Lee SK, Roh JK. Multipotent PDGFR-expressing cells in the circulation of stroke patients. *Neurobiol Dis*. 2010 Nov 10 [Epub ahead of print].
- Pescini F, Cesari F, Giusti B, Sarti C, Zicari E, Bianchi S, Dotti MT, Federico A, Balestrino M, Enrico A, Gandolfo C, Gori AM, Abbate R, Pantoni L, Inzitari D. Bone marrow-derived progenitor cells in cerebral autosomal dominant arterio-

- athy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2010;41:218–223.
21. Martí-Fàbregas J, Romaguera-Ros M, Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jimenez-Xarrie E, Marín R, Martí-Vilalta JL, García-Verdugo JM. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*. 2010;74:357–365.
 22. Nakayama D, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Nakagomi T, Kasahara Y, Hirose H, Kikuchi-Taura A, Stern DM, Mori H, Taguchi A. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *Eur J Neurosci*. 2010;31:90–98.
 23. Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*. 2010;28:545–554.
 24. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY; STARTING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28:1099–1106.
 25. Boncoraglio GB, Bersano A, Candelise L, Reynolds BA, Parati EA. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD007231.
 26. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? *J Clin Invest*. 2010;120:29–40.
-
- 关键词：** 治疗，卒中，转化，实验性，临床