

• 综述 •

借助高分子材料促进中枢神经再生 和治疗中枢神经疾病的研究

中国康复研究中心基础医学所高分子室 陈晓东* 朴东旭

成熟期高等动物的中枢神经受到损伤后再再生能力很差,这是由于成熟高等动物中枢神经所处的环境中存在多种不利于神经细胞在受到损伤后再生的因素:少突神经胶质细胞表面存在阻碍神经细胞生长的物质,神经受损伤处结疤阻碍神经细胞穿过,成熟期高等动物中枢神经细胞的生长能力变差等。这种再生能力变差具有维护神经细胞正常联结的特定生理意义,但也造成受损伤后难以复原的负面影响^[1]。

由于造成中枢神经再生能力变差的原因是多方面的,相应的解决方法也应是多种手段的综合运用,如:利用生物技术制备细胞生长阻碍物质的抗体以消除其影响;利用多种方法增强神经细胞的生长能力等。

许多研究表明,高分子材料在促进周围神经再生方面发挥着重要的作用。如利用高分子材料制造的神经导管包覆受到损伤的周围神经能促进其更好地再生^[2]。近年来,借助高分子材料促进中枢神经再生的研究也受到很大重视,这一研究在治疗中枢神经系统疾病中有着很好的应用前景,本文将介绍这方面的研究进展。

1 利用高分子材料制备药物控释体系

人们对药物控释体系(Drug Delivery System, DDS)已有了很长时间的研究和应用,在利用 DDS 治疗脑部疾病方面也取

得了一些进展。例如卡氮芥(BCNU)是治疗脑瘤的常用药物,但有一定的毒性,同时在血液中不很稳定,利用高分子材料与 BCNU 制备 DDS 植入脑内生长脑瘤的部位能有效地持续释放 BCNU。动物实验表明,植入 DDS 对组织不产生不良反应,在植入 DDS 的脑组织中可检测到较高浓度的 BCNU,而在身体其它部位及血液中 BCNU 的浓度极低,达到了提高药效,减少副作用的目的。临床研究显示脑瘤患者手术后植入含 BCNU 的 DDS 可大幅度延长患者的存活期,效果显著^[3,4]。除 BCNU 外,其它治疗脑瘤的药物(如环磷酰胺衍生物)也能与高分子(如酸酐共聚物)制成 DDS 给药^[5]。

在增强神经细胞生长能力的方法中,使用神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)是一种重要的方法。NGF 是一种高分子量的多肽类物质,对神经组织的发育、存活、分化及受损神经的修复起着促进作用。进一步的研究还表明:某些中枢神经系统疾病如 Alzheimer 病的病因不是 NGF 缺乏,但外源性的 NGF 能产生很好的疗效^[6,7]。

由于血脑屏障的存在,NGF 不能通过常规给药方法由血液循环进入脑内,因此寻找新的给药方式被认为是确保 NGF 发挥效力的重要因素^[8]。直接向脑内输注

* 邮政编码:100077 北京
收稿日期:1996-04-11

NGF 的方法不适于长期给药,同时还存在 NGF 在溶液中的稳定性问题,而通过植入 DDS 的方法有着很好的前景。这一方法是先将药物如 NGF 等与高分子材料复合制成 DDS,通过手术将 DDS 植入脑内特定部位,DDS 能在较长时间(几天至几年)内缓慢释放药物达到治疗目的。这一方法不仅绕过了血脑屏障的影响,同时药物可直接作用于患病部位而在身体其他部分浓度很小,可减少副作用^[9]。

用来制备 NGF—DDS 的高分子材料和分散药物的方法可以有多种选择,最终得到的 DDS 的形态可为微球、细棒、药片等。Powell^[10]等将 NGF 与高分子材料(乙烯醋酸乙烯酯的共聚物 EVA)共同溶解再经冷冻除去溶剂得到 DDS,细胞培养实验表明这种 DDS 能在大约一个月的时间里有效地释放 NGF,刺激细胞生长。Hoffman 等^[11]利用类似方法仍采用 EVA 制成 DDS。应用细胞培养实验和植入鼠脑实验证明制得的 DDS 在十几天的时间里释放出 NGF,刺激培养细胞生长,保护鼠脑不受损伤影响;植入的 DDS 对组织不产生不良反应,具有良好的生物相容性。Camarata 等^[12]以可生物降解的乙交酯丙交酯共聚物为材料将 NGF 水溶液分散在高分子材料的有机溶液中制成油包水乳状液再除去溶剂得到 DDS。经扫描电子显微镜观察、细胞培养实验、动物体内植入等检验,DDS 能在一个月的时间里释放 NGF,刺激细胞生长而 DDS 自身逐渐降解。

利用 DDS 除可释放 NGF 外,还可用于其他药物。Howard 等用酸酐聚合物与乌拉胆碱(Bethanechol)共溶于有机溶剂制成 DDS,植入鼠脑后能改善鼠脑因损伤造成的记忆力亏损,并且没有明显的不良反应。这一结果有助于为治疗 Alzheimer 病提供新的手段^[13]。

向脑组织释放多巴胺(Dopamin, DA)

可用于治疗 Parkinson 病。用 EVA 或可生物降解的乙交酯丙交酯共聚物包覆 DA 制成的 DDS 可在较长时间内(最多可达 60 天)均匀释放 DA。动物实验显示植入 DDS 后,DA 的释放对动物行为产生了影响,这为进一步研究应用 DDS 治疗 Parkinson 病提供了依据^[14,15]。此外还可以儿茶酚胺为药物用同样方法制备 DDS 用于治疗 Parkinson 病^[16]。

人们还研究了另一种类型的 DDS,即用高分子材料包覆经基因改性可分泌 NGF 的细胞,将这一复合体植入脑内作为 NGF 的 DDS^[17]。这种方法避免了直接植入细胞可能发生的组织排斥反应。研究中选用的材料为丙烯腈和氯乙烯的共聚物,制成中空纤维后将经基因改性的细胞引入。生物学评价和植入鼠脑的实验都表明该体系能很好地释放 NGF 而无排斥反应。用一这方法也能制成释放 DA 的 DDS 用于治疗 Parkinson 病^[18]。Date 等则将经基因改性可分泌 NGF 的细胞用聚合物中空纤维包覆后与肾上腺细胞一同植入鼠脑,细胞分泌的 NGF 能促进肾上腺细胞的成活,发挥其医治 Parkinson 病的作用^[19]。

2 借助高分子水凝胶体系促进中枢神经再生

除可作为制造 DDS 材料外,高分子材料还可用于其它手段促进中枢神经再生。其中引人注目的是高分子水凝胶的应用。高分子水凝胶是一种具有三维空间交联结构的高分子体系,其内部空隙填充大量的水和其它物质。已被试验制造用于促进中枢神经再生的高分子水凝胶的材料有很多种,包括胶原蛋白(I),聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)和聚甲基丙烯酸甘油酯等。

在促进脊髓神经再生方面,一系列研究显示,人为截断鼠的脊柱后,在受损伤处植入胶原蛋白制成的水凝胶可以明显地促

进血管、皮质纤维束、轴突的生长,尽管还不能达到恢复行走功能的效果,但植入组的肌张力要好于不植入的对照组^[20]。水凝胶植入受损伤处后,可与分离的组织良好地连接,促进细胞接触,传输体液和养料,促进再生。

胶原蛋白 I 是一种天然高分子材料,在低温下显示流体性质,在温度升高到一定程度后即变为固体凝胶。Joosten 比较了直接向受损处植入胶原蛋白凝胶和注入低温流体再靠人体温固化的两种不同方法的效果。结果表明,注入流体能在受损处形成更好的连接,达到更明显的促进再生的效果。利用胶原蛋白的另一好处是胶原蛋白可逐渐在体内降解吸收,不会因遗留产生副作用^[21]。

由于水凝胶体系内部存在许多空隙,可以容纳其他物质,这使其可以成为释放药物的载体。Joosten 等还进行了这一方面的有益探索。他们注意到刚出生的幼鼠的脊髓具有很强的再生能力,便将幼鼠脊椎

的提取液与胶原蛋白溶液混合制成凝胶,再植入已人为截断脊椎的成年鼠的受损处,得到了更好地促进再生的结果^[22]。

除直接植入神经受损处外,水凝胶还可作为植入细胞的载体植入。在中枢神经系统受损处植入细胞也被认为是一种治疗中枢神经疾病(如 Parkinson 病)的有效方法,但应设法提高的植入细胞成活率。实验证明,将培养好的细胞引入水凝胶内或直接在水凝胶内培养细胞,再将水凝胶植入动物脑内能提高移植细胞的成活率,为达到良好的疗效提供了新的手段^[23,24]。此外,Schugens 等还研究了用聚乳酸制备多孔泡沫体用于神经细胞移植^[25]。

近年来,在生物医学工程的研究中,“组织工程”日益受到重视。组织工程即通过借助各种手段使生物自身组织再生以恢复机能,借助高分子材料在促进中枢神经细胞再生的研究也属于这一范畴。综合以上工作可看出,这一研究显示了很好的作用和良好的前景,值得进行深入的研究。

3 参考文献

- 1 Bahr M, et al. Perspectives on axonal regeneration in the mammalian CNS. *TINS*, 1994, 17(11): 473—479
- 2 Langone F, et al. Peripheral nerve repair using a poly (organo)phosphazene tubular prosthesis. *Biomaterials*, 1995, 16: 347—353
- 3 Brem H, et al. Polymers to treat brain tumours. *Biomaterials*, 1990, 11: 699—701
- 4 Brem H, et al. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg*, 1991, 74: 441
- 5 Judy K D, et al. Effectiveness of controlled release of acyclo—phosphanide derivative with polymers against rat gliomas. *J Neurosurg*, 1995, 82(3): 481—486
- 6 柳川. 神经生长因子. 见: 多肽生长因子—基础与临床. 周廷冲主编. 北京: 中国科学技术出版社. 1992. 105—125
- 7 Langer R. New methods of drug delivery. *Science*, 1990, 249: 1527—1533
- 8 Hier D. Alzheimer's Disease. *Surgical Neurology*, 1997, 47: 84—85
- 9 Menei P, et al. Drug targeting into the Central Nervous System by stereotactic implantation of biodegradable microspheres. *Neurosurgery*, 1994, 34(6): 1058—1064
- 10 Powell E, et al. Controlled release of nerve growth factor from a polymeric implants. *Brain Research*, 1990, 515: 309—311
- 11 Hoffman D, et al. NGF released from a polymer matrix prevents loss of ChAT expression in basal forebrain neurons following a Fimbria—Formix lesion. *Experimental Neurology*, 1990, 110: 39—44
- 12 Camarata P, et al. Sustained release of Nerve Growth Factor from biodegradable polymer microspheres. *Neurosurgery*, 1992, 30(3): 313—319

- 13 Howard M, et al. Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits. *J Neurosurg*, 1989, 71: 105—112
- 14 Freese A, et al. Controlled release of dopamine from a polymeric brain implant: in vitro characterization. *Experimental Neurology*, 1989, 103: 234—238
- 15 During M, et al. Controlled release of dopamine from a polymeric brain implant: in vivo characterization. *Annual Neurology*, 1989, 25: 351—356
- 16 McRae A, et al. Catecholamine-containing biodegradable microsphere implants as a novel approach in the treatment of CNS neurodegenerative disease. *Molecular Neurobiology*, 1994, 9: 191—205
- 17 Hoffman D, et al. Transplantation of a polymer-encapsulated cell line genetically engineered to release NGF. *Experimental Neurology*, 1993, 122: 100—106
- 18 Aebischer P, et al. Macroencapsulation of dopamine-secreting cells by coextrusion with an organic polymer solution. *Biomaterials*, 1991, 12: 50—56
- 19 Date I, et al. Cografting with polymer-encapsulated human nerve growth factor-secreting cells and chromaffin cell survival and behavioral recovery in hemiparkinsonian rats. *J Neurosurg*, 1996, 84: 1006—1012
- 20 Geldred J. Evaluation of blood vessel and neurite growth into a collagen matrix placed within a surgically created gap in rat spinal cord. *Brain Research*, 1990, 511: 80—92
- 21 Joosten E, et al. Collagen implants and cortico-spinal axonal growth after mid-thoracic spinal cord lesion in the adult rat. *J Neuroscience Research*, 1995, 41: 481—490
- 22 Joosten E, et al. Directional regrowth of lesioned corticospinal tract axons in adult rat spinal cord. *Neuroscience*, 1995, 69(2): 619—626
- 23 Woerly S, et al. New aspects of neurotransplantation. *Neurosurgery Review*, 1993, 16: 93—104
- 24 Woerly S, et al. Neural tissue engineering: from polymer to biohybrid organs. *Biomaterials*, 1996, 17: 301—309
- 25 Schugens C, et al. Preparation of a macroporous biodegradable polylactide implant for neuronal transplantation. *J Biomedical Material Research*, 1995, 29: 1349—1351