

神经干细胞移植治疗外伤性颅内血肿后遗症 20 例临床疗效分析

程洪斌^{1,2}, 胡韶山¹, 郑永日¹, 李敏², 安沂华^{2,3}

[摘要] 目的 探讨应用神经干细胞移植治疗外伤性颅内血肿后遗症的临床疗效。方法 对 20 例外伤性颅内血肿后遗症患者行腰椎穿刺蛛网膜下腔注入神经干细胞,并于第 1 次术前和第 4 次术后半年进行功能独立性评定(FIM)。结果 患者自我料理、括约肌控制、活动和转移、运动、交流、社会认知都有明显改善($P < 0.01$)。结论 神经干细胞移植可以改善外伤性颅内血肿患者损伤的症状和体征,提高患者生活质量。

[关键词] 神经干细胞;创伤性脑损伤;功能独立性评定;脑出血

Effect of Neural Stem Cells Transplantation on Sequela after Traumatic Intracranial Hematoma CHENG Hong-bin, HU Shao-shan, ZHENG Yong-ri, et al. The Second Clinical College, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of neural stem cells (NSCs) transplantation on sequela after traumatic intracranial hematoma. **Methods** 20 patients with sequela after traumatic intracranial hematoma were treated with NSCs transplantation. Cells were engrafted into subarachnoid cavity via lumbar puncture. They were assessed with Functional Independence Measure (FIM) before and half a year after the transplantation. **Results** The FIM scores were significantly increased after the transplantation ($P < 0.01$). **Conclusion** NSCs transplantation could promote functional recovery and improve the living quality of patients with sequela after traumatic intracranial hematoma in the aspects of self-care, sphincter control, mobility, locomotion, communication and social adjustment/cooperation.

Key words: neural stem cell; trauma brain injury; Functional Independence Measure; brain hemorrhage

[中图分类号] R743.34 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)05-0454-02

[本文著录格式] 程洪斌,胡韶山,郑永日,等.神经干细胞移植治疗外伤性颅内血肿后遗症 20 例临床疗效分析[J].中国康复理论与实践,2007,13(5):454-455.

外伤性颅内血肿是神经外科常见疾病,其发病率居于创伤的首位,占全身各部位创伤的 9%~21%,是当今社会高致残率、高致死率的疾病之一。常规的外伤性颅内血肿治疗包括急性期的手术治疗和保守的对症治疗以及康复期的物理治疗和功能康复锻炼。一般在创伤发生 1 年之内,积极的康复锻炼可以使受损的神经功能得到较明显的恢复;创伤发生 1 年之后则难以见到明显改善。本研究探讨神经干细胞移植对治疗创伤 1 年之后脑外伤后遗症的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2004~2006 年武警总医院神经干细胞移植科收治外伤性颅内血肿后遗症患者 20 例,其中男性 17 例,女性 3 例;年龄 22~46 岁,平均(37.0 ± 6.3)岁。受力部位:颞叶 11 例,额叶 5 例,顶叶 2 例,枕叶 2 例,均经 CT 扫描确诊。硬膜下血肿 12 例,硬膜外血肿 5 例,脑内血肿 3 例。血肿量以 Nizuma 公式计算并按 Kase 氏分类:小型血肿 3 例(容积 < 20 ml),中型血肿 7 例($20 \sim 40$ ml),大型血肿 10 例(> 40 ml)。创伤至接受神经干细胞移植时间为 1~3 年,平均(1.7 ± 0.5)年。以上患者均除外脑积水、癫痫、合并颅内感

染、持续植物状态病例。整个治疗方案均根据卫生部《人体器官移植技术临床应用管理暂行规定》(卫医发[2006]94 号)和中国人民武装警察部队后勤部卫生部《关于总医院申请临床应用神经干细胞移植治疗中枢神经系统损伤的批复》(卫医[2006]11 号)执行,并获得武警总医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 神经干细胞的制备 选择孕 12~14 周,体检健康,无遗传性、传染性疾病的流产孕妇,在其签字同意自愿将流产胎儿交由医院处置和使用的前提下,严格无菌条件下采集流产胎儿大脑皮层,体外培养、分离、纯化、扩增出神经干细胞,移植前将神经干细胞诱导成神经前体细胞,并使用生理盐水将其浓缩成 2 ml 细胞混悬液。

1.2.2 移植 患者住院治疗,常规检查后排除手术禁忌症,局麻下定位于 L₃₋₅ 椎间隙,常规腰椎穿刺入蛛网膜下腔后,将细胞混悬液 2 ml 缓慢注入蛛网膜下腔。每 7 d 移植 1 次,连续移植 4 次。

1.3 疗效评定 采用功能独立性评定(FIM)于第 1 次移植术前、第 4 次移植术后 0.5 年对患者进行评定。

1.4 统计学方法 数据用($\bar{x} \pm s$)表示,利用 SPSS 10.0 进行统计分析。

2 结果

FIM 总分术前为(74.33 ± 10.64),术后为(94.14 ± 8.19),有非常显著性差异($P < 0.01$)。各分项评分见表 1。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371452);北京市科技新星培养计划资助项目(H020821360130)。

作者单位:1.哈尔滨医科大学第二临床医学院神经外科,黑龙江哈尔滨 150086;2.武警总医院神经干细胞移植科,北京市 100039;3.首都医科大学附属北京天坛医院,北京市神经外科研究所神经干细胞室,北京市 100050。作者简介:程洪斌(1976-),男,黑龙江齐齐哈尔市人,硕士研究生,主治医师,主要从事神经外科疾病的诊断治疗和科研。通讯作者:安沂华。

表 1 治疗前后患者 FIM 分项评分情况

时间	自我料理	括约肌控制	活动和移动	运动	交流	社会认知
移植前	25.43 ± 3.20	9.86 ± 2.48	12.00 ± 2.21	7.62 ± 1.91	7.52 ± 2.89	11.71 ± 4.35
移植后	31.57 ± 2.38	10.62 ± 1.96	14.10 ± 2.05	11.38 ± 2.01	10.33 ± 1.77	15.95 ± 3.43
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

不良反应:部分患者术后发热,多发生于移植后 24 h 内,为一过性,体温在 38.5℃ 以下,多可自行消退;不能自行消退者,必要时给予口服阿司匹林肠溶片或外用消炎痛栓后缓解,均在移植后 48 h 内体温恢复正常。部分患者术后有轻度头部不适感,多以头胀、头晕为主,采取平卧位、静脉点滴生理盐水后症状缓解,并于移植后 72 h 内完全消失。

3 讨论

1992 年,Reynolds 等^[1]和 Richards 等^[2]先后从成年鼠的纹状体和海马中分离出神经干细胞,打破了成体哺乳动物中枢神经系统不能再生这一传统观念。现已证实,成体哺乳动物中枢神经系统中存在两个神经干细胞聚集区:脑室壁的脑室下层和海马齿状回的颗粒下层^[3-4]。大量动物实验表明,外源性神经干细胞移植后能够定向迁移和播散,替代受体损伤的神经细胞,并可以产生促进神经细胞修复的细胞外基质,从而重建损伤的神经环路。此外,神经干细胞还具有低免疫原性和良好的组织相容性等特点^[5-7]。神经干细胞的以上特性为其移植治疗外伤性颅内血肿后遗症提供了可能。

外伤性颅内血肿形成后,由于创伤本身和随后的手术操作,均可使部分脑组织受损,表现为局部血液循环障碍、神经细胞坏死、神经网络局部缺损、血脑屏障破坏,并由于水肿、缺血、毒素吸收等情况,使病灶周围健存神经细胞进一步遭到损伤。移植的神经干细胞可以识别病灶部位并选择性地向病灶移动,相对密集地聚集在病灶中心及周边,通过细胞替代或分泌营养物质等方式促进损伤神经功能的恢复^[8-9]。

颅脑损伤发生后,神经元和神经胶质细胞变性坏死,常导致患者出现言语障碍、偏身感觉和运动障碍、智力下降、精神障碍等后遗症。临床观察和实践表明,外伤性颅内血肿患者早期治疗和规范的康复锻炼,可以使大多数患者恢复部分神经功能,发病后 6 个月之内是最佳治疗时间窗,而且越早治疗效果越明显。对于绝大多数患者,发病 1 年后,常规的药物治疗和康复锻炼在进一步改善损伤的神经功能方面基本上没有明显效果。

为了排除患者损伤神经功能自我恢复的可能性,我们均选择伤后 1 年以上的患者接受移植治疗。临床结果显示:经过神经干细胞移植治疗后的患者,结合系统的康复锻炼后,均不同程度地改善了症状和体征,主要表现在:①瘫痪肢体过高肌张力降低,肢体灵活性和协调性增加,运动能力增强;②与人交流能力增强;③自我料理能力改善;④解决问题能力、记忆力增强。

尸检病理组织学证实,将神经干细胞移植到受损的脑组织后可以良好生长、分化并嵌合于宿主的脑组织,并与其他神经元建立通路,从而使受损脑组织达到解剖和功能上的修复^[10]。移植的神经干细胞具有分泌功能,能够释放一定的神经因子,这些神经因子具有营养和支持病灶周围健存细胞的功能,并可诱导自身神经干细胞的生长,起到自我修复的作用。神经干细胞还是非常理想的基因载体,将神经干细胞携带各种生长因子或细胞因子的报告基因,移植入体内后可产生相应的生长因子和细胞因子,从而达到细胞替代和基因治疗的双重作用。

目前,移植干细胞的方法可大致分为立体定向和腰椎穿刺两种^[11]。前者可以将有限的细胞最大限度地移植到病变部位或其附近,定位准确;后者在治疗多部位病变(如多发脑挫裂伤)或病变范围广泛的疾病(如运动神经元病)方面更具有优势。两者方法各有利弊,也可以考虑在急性期利用立体定向方法或手术清除血肿同时行神经干细胞移植,既可保护病灶周围健存的神经细胞和神经纤维,还可以尽早地诱导自身神经干细胞的增殖;而对于恢复期内和恢复期后的患者可采用腰椎穿刺的方法,以利神经细胞和神经纤维功能更进一步的恢复。

神经干细胞在治疗外伤性颅内血肿后遗症方面的应用前景是广阔的,比如:它有望用于对外伤后癫痫的治疗^[12]、脑外伤后植物状态的催醒等。随着医学的突飞猛进,神经干细胞移植必将会对神经系统各种疾病的治疗产生更加深远的影响。

[参考文献]

[1] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system [J]. Science, 1992, 255: 1707 - 1710.
[2] Richards LJ, Kilpatrick TJ, Barelett PF. De novo generation of neural cells from the adult mouse brain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 8591 - 8595.
[3] Gage FH. Mammalian neural stem cells [J]. Science, 2000, 287: 1433 - 1438.
[4] Morshead CM, van der Kooy D. A new spin on neural stem cells? [J]. Curr Opin Neurobiol, 2001, 11: 59 - 65.
[5] 朱晓峰. 神经干细胞基础及应用 [M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2005: 193 - 194.
[6] Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 10711 - 10716.
[7] 安沂华, 翟晶, 历俊华, 等. 离体培养神经干细胞的超微结构学研究 [J]. 中国康复理论与实践, 2004, 01: 11 - 12.
[8] 安沂华, 万虹, 王红云. 神经干细胞移植改善脑缺血大鼠的神经功能研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2003, 08: 697 - 698.
[9] 安沂华, 王红云, 张相彤, 等. 大鼠胚胎神经干细胞移植治疗脑出血的实验研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2002, 1: 50 - 53.
[10] Zhang SC, Ge B, Duncan ID. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 4089 - 4094.
[11] 安沂华, 程洪斌, 张儒有, 等. 神经干细胞临床应用和前景展望 [J]. 内科急危重症杂志, 2005, 11: 238 - 239.
[12] Turner DA, Shetty AK. Clinical prospects for neural grafting therapy for hippocampal lesions and epilepsy [J]. Neurosurgery, 2003, 52: 632 - 644.

(收稿日期:2006-10-10 修回日期:2007-02-01)