

嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤后顽固性神经性疼痛 17 例报道

陈琳^{1,2}, 江昭¹, 黄红云^{1,2}, 张峰^{1,2}, 刘彦斌^{1,2}, 郝海涛¹, 王洪美^{1,2}, 任玉水¹, 周长满^{1,3}

[摘要] 目的 探讨嗅鞘细胞移植对脊髓损伤后顽固性神经性疼痛的治疗效果。方法 对细胞学治疗后获得疗效的脊髓损伤合并顽固性神经性疼痛患者的临床资料进行总结。2004 年 11 月~2007 年 11 月间的 17 例患者,其中男性 15 例,女性 2 例,年龄 18~68 岁,平均 40.4 岁。受伤 6~312 个月,平均 105.9 个月,受伤原因包括车祸、坠落、放射性损伤、机器挤压伤、枪伤、跳水。疼痛持续时间 6~309 个月,平均 102.2 个月。嗅球嗅鞘细胞胰蛋白酶消化成单细胞后培养 12~14 d。细胞移植到损伤段的上下两端。疼痛评价使用国际神经修复学会脊髓损伤日常生活功能评价量表:0 分为极度疼痛,止痛药无效;1 分为中度疼痛,需用强效止痛药;2 分为轻度疼痛,普通止痛药有效;3 分为无疼痛。结果 随访时间 0.5~88 个月,平均 17.5 个月,疼痛平均改善 1.2 分。结论 嗅鞘细胞移植对脊髓损伤后神经性疼痛有一定治疗作用。

[关键词] 嗅鞘细胞;神经性疼痛;中枢痛;脊髓损伤;脊髓内移植;神经修复

Preliminary Result of Olfactory Ensheathing Cell Transplantation in Intractable Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury: 17 Cases Report CHEN Lin, JIANG Zhao, HUANG Hong-yun, et al. Beijing Hongtianji Neuroscience Academy, Department of Neurosurgery, Beijing Rehabilitation Center, Beijing 100144, China

Abstract: Objective To explore the feasibility and potential benefit of olfactory ensheathing cell (OEC) intraspinal transplantation in the treatment of intractable chronic neuropathic pain after spinal cord injury (SCI). **Methods** 17 patients, 15 male and 2 female, with intractable chronic neuropathic pain after spinal cord injury was treated by OEC implant from November, 2004 to November, 2007. The age ranged from 18 to 68 (mean 40.4) years. The etiology of cord impairment included car accidents, falls, radiation damage, machine extrusion, gun-shot, and diving. The patients suffered severe persistent pain for 6 to 309 (mean 102.2) months, and the time points when cell therapy were administrated in the patients ranged from 6 to 312 (mean 105.9 months) after their injuries. Olfactory bulbs were harvested and trypsinized down to single fetal OECs. They were cultured for 12~14 days before implant. The fetal OECs were transplanted by injection into spinal cord at opposing ends of the injury site. The degree of pain was assessed and compared before operation and long-term follow-up according to the International Association of Neurorestoratology Spinal Cord Injury Functional Rating Scale (IANR-SCIFRS), i. e., 0 point means extreme pain, uncontrolled; 1 point, severe pain, narcotics required; 2 points, mild pain, ordinary pain killer effective; 3 points, no pain. **Results** The follow-up and pain reevaluation were performed at 0.5 to 88 months with an average of 17.5 months after cell transplantation. The mean score of pain amelioration is 1.2 points. **Conclusion** The OEC intraspinal transplantation appears to have a promising role in treatment of intractable chronic neuropathic pain after SCI.

Key words: olfactory ensheathing cell; neuropathic pain; central pain; spinal cord injury; intraspinal transplantation; neurorestoration

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2010)02-0146-03

[本文著录格式] 陈琳,江昭,黄红云,等.嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤后顽固性神经性疼痛 17 例报道[J].中国康复理论与实践,2010,16(2):146—148.

脊髓损伤后疼痛的发生率高达 64%~82%。作为中枢痛,损伤节段的神经病理性疼痛一般在伤后数天至数周发生,而损伤节段以下的疼痛则较晚,常在数月~数年出现。顽固性重度疼痛发生率在 21%~39%,治疗非常困难,严重影响患者的生活质量^[1-2]。我们近年开展嗅鞘细胞治疗脊髓损伤的临床研究^[3],部分存在较严重疼痛的患者,治疗后获得满意疗效,现报道如下。

1 临床资料

作者单位:1.北京市虹天济神经科学研究院,北京市 100144;2.北京康复中心神经外科,北京市 100144;3.北京大学基础医学院人体解剖与组织胚胎系,北京市 100083。作者简介:陈琳(1971-),男,湖南永州市人,硕士,副主任医师,主要研究方向:神经修复学。通讯作者:黄红云。

1.1 一般资料 2004 年 11 月~2007 年 11 月 17 例脊髓损伤后神经性疼痛患者,其中男性 15 例,女性 2 例,年龄 18~68 岁,平均 40.4 岁。受伤时间 6~312 个月,平均 105.9 个月。受伤原因包括车祸、坠落、放射性损伤、机器挤压伤、枪伤、跳水。受伤节段包括颈段、胸段、胸腰段(T₁₂~L₁),见表 1。所有患者细胞治疗前均采用口服止痛、镇静、抗痉挛药物、理疗、针灸等,效果不佳,疼痛持续时间 6~309 个月,平均 102.2 个月。本研究通过本院伦理委员会审核,患者和(或)家属均签署知情同意书。

1.2 嗅鞘细胞脊髓实质内移植 嗅球嗅鞘细胞胰蛋白酶消化成单细胞后培养 12~14 d。细胞移植到损伤段的上下两端,对圆锥损伤者(T₁₂~L₁)仅注射细胞至损伤区头侧部位。细胞总量 10×10⁵/50 μl^[4]。

1.3 功能评价 疼痛评价使用国际神经修复学会脊髓损伤日常生活功能评价量表;0 分:极度疼痛,止痛药无效;1 分:中度疼痛,需用强效止痛药;2 分:轻度疼痛,普通止痛药有效;3 分:无疼痛^[5]。

表 1 17 例患者临床资料

编号	国别	性别	年龄(岁)	伤因	受伤节段	外伤病程(月)	疼痛持续时间(月)	细胞移植日期	随访时程(月)	疼痛评分	
										术前	随访
1	美	男	68	车祸	C _{5~6}	72	70	2006-07-02	30	2	3
2	加	男	46	车祸	C ₆	312	309	2005-06-10	28	2	3
3	中	男	40	机械外伤	C _{6~7}	48	40	2005-11-08	88	1	3
4	阿曼	男	33	车祸	C ₈	101	88	2005-10-27	0.8	2	3
5	意	男	57	车祸	T _{9~T10}	182	179	2006-04-07	1	1	2
6	阿根廷	男	60	枪伤	T _{12~L1}	79	79	2006-06-21	31	0	2
7	美	男	18	损伤	T ₁₂	12	8	2004-11-26	35	1	2
8	美	男	42	车祸	T ₁₂	196	190	2006-05-15	17	2	3
9	美	男	27	跳水	C ₅	136	135	2006-03-14	9	2	3
10	英	男	44	枪击	C _{7~T2}	65	59	2006-11-18	0.5	1	2
11	美	男	20	车祸	T _{12~L1}	53	42	2005-11-10	0.8	2	3
12	法	女	38	车祸	C _{3~4}	29	27	2006-08-16	1	1	2
13	美	男	43	高处坠落	C ₅	304	301	2006-04-07	0.8	1	3
14	中	男	52	放射损伤	T _{10~11}	22	21	2006-12-19	22	1	2
15	中	女	38	车祸	T _{5~6}	6	6	2007-11-09	12	1	2
16	意	男	23	车祸	C _{4~5}	82	82	2007-08-07	6	1	3
17	美	男	37	车祸	T _{10~12}	101	101	2007-10-30	15	1	2

2 结果

随访时间 0.5~88 个月,平均 17.5 个月。术前疼痛平均分 1.3 分,随访疼痛平均分 2.5 分,平均改善 1.2 分(表 1)。

3 讨论

3.1 脊髓损伤中枢神经性疼痛的机制 不同局部机制导致不同局部慢性疼痛状态,例如远距离小胶质细胞活化和疼痛信号是损伤平面以下中枢神经性疼痛的机制;中枢致敏的细胞内信号机制与损伤平面疼痛有关;外周致敏引发损伤平面以上疼痛;中枢致敏的活性氧簇与局部神经痛有关^[6]。

Kalous 等认为,SCI 疼痛与脊髓和脊髓上神经环路结构的重塑性有关。他们在成年雄性大鼠 T₁₃ 压迫损伤模型中,分别于 2 周和 12 周检查 T_{9~T12} 节段背根神经节初级传入 C-纤维(包括 4 类免疫反应阳性纤维)、下行的儿茶酚胺以及 5-羟色胺能投射。结果显示,损伤后 2 周,降钙素基因相关肽免疫反应阳性(cal-citonin gene-related peptide, CGRP)神经纤维和 GDNF 家族受体免疫阳性(GDNF-family receptors, GFR α 1, GFR α 2, GFR α 3)纤维,在表浅背角内,有不同损伤反应: CGRP 纤维减少,但 GFR α 1, GFR α 2 和 GFR α 3 纤维无变化。相反,伤后 12 周所有纤维均减少。儿茶酚胺纤维在 2 周时减少,在 12 周时密度增加。而伤后 12 周时,5-羟色胺能纤维(局限在深部背角)在损伤区嘴侧的脊髓背角内存在实质上的结构重塑;与即刻损伤时相比,永久性缺失更广泛的初级传入纤维。感觉与损伤灶嘴侧的伤害性背角环路是脊髓损伤疼痛发生或持续存在的一个因素^[7]。临床上, fMRI

提示患者初级躯体感觉皮质重组程度与持续 SCI 疼痛的强度相关^[8]。

突触活性的局限提高是构成学习和记忆的突触基础,重新产生或形成突触后树突结构可能与脊髓损伤神经痛的维持有关。SCI 诱导的树突棘重塑可导致神经元的超兴奋性和神经痛。脊髓损伤后,位于 IV~V 层的背角神经元细胞棘密度增加,棘重新分配,更多棘发育成熟,这是电刺激兴奋性突触后电流增强以及对周围无害和有害刺激高兴奋性反应所致。小 GTP 结合蛋白 Rac1 是一个重要的细胞内信号分子,使用选择性抑制剂 NSC23766 抑制 Rac1,可改善 SCI 后脊髓的形态构筑,缓解损伤导致的广动力范围(wide-dynamic range)神经元的兴奋性过度,逐渐提高痛阈^[9]。

Wasner 等认为,在受损的脊髓丘脑束通路中,存在完整的热敏伤害性传入纤维,是 SCI 疼痛患者的重要病理基础和特征^[2]。在传导束中,毗邻的轴突变性(如炎症),可以触发残存的完整神经元自发性活动,作为 SCI 后中枢疼痛发生器。

3.2 治疗现状 目前治疗方法非常有限。口服药物、神经电刺激、可植入的缓释药泵、认知心理干预调整等治疗策略对某些患者有一定效果^[10]。部分患者对脊髓切开术或鞘内注射止痛药物如吗啡+可乐定有反应^[11]。一般而言,药物可减少 20%~30% 疼痛强度。口服药物主要针对抑制神经元活性设计,分为阻断 Na⁺ 通道剂、抑制 Ca²⁺ 通道剂、GABA 促效剂、5-羟色胺能和去甲肾上腺素能再摄取抑制、谷氨酸受体抑制剂,特别是阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体。截止到 2008 年,口服药物有 10 项随机双盲对照临床

试验完成,包括抗抑郁药(阿米替林)、抗癫痫剂(加巴喷丁、普加巴林、拉莫三嗪、丙戊酸盐)、美西律等。令人遗憾的是,大部分结果为阴性。加巴喷丁、普加巴林和阿米替林显示能减轻部分 SCI 神经痛,大麻素类可缓解其他类型的中枢痛,5-羟色胺去甲肾上腺素再吸收抑制剂和类罂粟碱可缓解周围神经痛,或许临床可试用于 SCI 疼痛患者^[12]。当前随着对发病机制的认识深入,现代生物技术是疼痛治疗的前沿研究方向,例如分子药物、病毒介导基因转移等^[13]。

3.3 细胞治疗尝试 SCI 神经性疼痛的细胞学治疗正在起步,但将来可能替代或作为药物的辅助干预手段。最早的细胞是大鼠、牛或人胚胎来源的肾上腺嗜铬细胞,植入到蛛网膜下腔。移植植物作为细胞微泵,在脊髓周围分泌多种抗伤害性疼痛因子。动物实验和临床研究均提示鞘内移植安全有效,但最大问题是缺少同种可扩增的细胞来源。细胞系可以可逆性永生,是第 2 个研究阶段。现在已经从来源自胚肾上腺髓质或 CNS 脑干的细胞基础上,成功构建多种鼠类细胞系,在移植前,为保证生物学安全,下调细胞的增值和致瘤表型。另一个方法是使用现有的人类细胞系(神经或肾上腺前体),在体外用各种分子诱导其抗伤害性疼痛特性,然后将细胞转化成为不可逆的非致瘤表型的神经或嗜铬细胞^[14]。

3.4 嗅鞘细胞机制 嗅鞘细胞神经修复机制:改变 CNS 损伤局部的环境,激活静息状态的轴突。促进神经轴突和髓鞘的再生。嗅鞘细胞提供促进轴突再生必要条件和引导轴突长入相应靶点所需的导向作用。在神经脱髓鞘的情况下,嗅鞘细胞能帮助神经轴突髓鞘再生和加速神经电生理传导速度。已经证实嗅鞘细胞不但能使单个神经轴突髓鞘化,也能围绕一组神经轴突形成神经束。嗅鞘细胞帮助神经轴突穿越瘢痕和伸延作用。分泌一些化学物质或生长因子综合作用,改变了局部环境,支持神经元存活,阻止或逆转运动神经元凋亡,促进神经生长。新近发现其还有促进血管发生,改善损伤区微循环等积极作用^[15-17]。

本研究报道 17 例患者嗅鞘细胞移植后伴随运动、感觉、植物神经等其他功能恢复,慢性严重神经性疼痛获得全部或部分缓解,患者生存质量获得较大改善,结果令人振奋。虽然目前尚无在疼痛动物模型上的实验结果报道,但毫无疑问,脊髓正常结构的受损破坏和(或)异常不良自发神经再生是引发中枢痛的最核心基础。故随着被破坏的神经纤维的修复和局域神经元功能的改善,脊髓损伤后神经性疼痛的病理变化应该有缓解的可能。更多详细机制的阐明,将促进中枢痛治疗水平的进一步提升。

[参考文献]

- [1] de Miguel M, Kraychete DC. Pain in patients with spinal cord injury: a review[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2009, 59(3):350—357.
- [2] Wasner G, Lee BB, Engel S, et al. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury[J]. Brain, 2008, 131(Pt 9):2387—2400.
- [3] 黄红云. 嗅鞘细胞移植[M]. 北京:科学出版社,2007:117—187.
- [4] 黄红云. 中枢神经修复学[M]. 北京:科学出版社,2009:236—242.
- [5] 国际神经修复学会. 脊髓损伤日常生活功能评价量表(暂定稿)[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(8):1021—1023.
- [6] Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, et al. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. Brain Res Rev, 2009, 60(1):202—213.
- [7] Kalous A, Osborne PB, Keast JR. Spinal cord compression injury in adult rats initiates changes in dorsal horn remodeling that may correlate with development of neuropathic pain[J]. J Comp Neurol, 2009, 513(6):668—684.
- [8] Wrigley PJ, Press SR, Gustin SM, et al. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury[J]. Pain, 2009, 141(1—2):52—59.
- [9] Tan AM, Stambouliau S, Chang YW, et al. Neuropathic pain memory is maintained by Rac1-regulated dendritic spine remodeling after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2008, 28(49):13173—13183.
- [10] Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future[J]. Spinal Cord, 2009, 47(5):352—359.
- [11] Burchiel KJ, Hsu FP. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment[J]. Spine, 2001, 26(24 Suppl): S146—S160.
- [12] Baastrup C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury[J]. CNS Drugs, 2008, 22(6):455—475.
- [13] Eaton MJ. Cell and molecular approaches to the attenuation of pain after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2006, 23(3—4):549—559.
- [14] Eaton M. Cell therapy for neuropathic pain in spinal cord injuries[J]. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4(12):1861—1869.
- [15] Lindsay SL, Riddell JS, Barnett SC. Olfactory mucosa for transplant-mediated repair: A complex tissue for a complex injury? [OL]. Glia, 2009-07-15. <http://eprints.gla.ac.uk/7573/>
- [16] Takeoka A, Kubasak MD, Zhong H, et al. Serotonergic innervation of the caudal spinal stump in rats after complete spinal transection: effect of olfactory ensheathing glia[J]. J Comp Neurol, 2009, 515(6):664—676.
- [17] Kocsis JD, Lankford KL, Sasaki M, et al. Unique in vivo properties of olfactory ensheathing cells that may contribute to neural repair and protection following spinal cord injury[J]. Neurosci Lett, 2009, 456(3):137—142.

(收稿日期:2009-10-29 修回日期:2010-01-08)