

- Arthritis Rheum, 2003,49:435—443.
- [13] 吴燕红,庞学丰,吴立友,等.运动干预对早中期类风湿关节炎患者关节功能恢复的作用[J].中国康复医学杂志,2005,20(9):686—687.
- [14] Hammond A, Young A, Kidao R. A randomized controlled trial of occupational therapy for people with early rheumatoid arthritis [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2004,63,1:23.
- [15] Frederic J, Kottke MD, G Keith Stillwell MD, et al. Krusen's handbook of physical Medicine and Rehabilitation [M]. Third Edition. W.B. Saunders Company, U.S.A, 1982, 604—642.
- [16] Glass J. Physical medicine in rheumatology Aust [J]. N Z J, 1978, 8(1), 168—171.
- [17] 罗艳琳,吴宗耀,赵文利,等.类风湿关节炎的运动疗法[J].中国康复医学杂志, 2003, 18(8): 507—509.
- [18] Swezey RL. Rehabilitation aspects in arthritis. In arthritis and allied conditions [M]. 9th Edition. Philadelphia, Lea&Febiger, 1979, 78—80.
- [19] Hakkinen A. Effectiveness and safety of strength training in rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2004, 16: 132—137.
- [20] Van Den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, et al. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, (2): CD000322.
- [21] Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density [J]. J Rheumatol, 1999, 26(6): 1257—1263.
- [22] CHM van den Ende, FC Breedveld, s le Cessie, et al. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial [J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59: 615—621.
- [23] de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2004, 63 (11): 1399.
- [24] Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, et al. Adherence and satisfaction of rheumatoid arthritis patients with a long-term intensive dynamic exercise program (RAPIT program) [J]. Arthritis Rheum, 2003, 49: 665—672.
- [25] de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48: 2415—2424.
- [26] 纪树荣,孙启良主编.康复医学[M].北京:高等教育出版社, 2004: 215—216.
- [27] Bearne LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity [J]. Rheumatology, 2002, 41, 2: 157.

·综述·

神经干细胞的国内研究进展

陈旭¹

神经干细胞是指中枢神经系统中某些特殊部位具有多向分化潜能和自我更新能力的一组细胞群。在特定的条件下可在脑内发生迁移和整合,替代受损的细胞,重建神经功能区 and 传导通路,随着医学生物学的发展,人们对神经干细胞的研究有了更为深入的进展。神经干细胞被认为是最具潜能的神经替代物,必将为人类的神经科疾病提供更好的治疗前景。

1 神经干细胞的特点

①自我更新、增殖分裂能力及可多分化的潜能^[1],能分化为神经系统的多种类型细胞。②在脑内不同部位,可分化为所在部位的细胞类型^[2]。③自我更新,多分化潜能维持的时间较长,有时是终生。对损伤和疾病具有反应能力。

2 神经干细胞的发现及分布

最早发现成体脑内存在干细胞的是 Reynolds 等,在 1992 年,他们首次发现纹状体细胞可分化增殖为神经元和胶质细胞。当时他们将胚胎鼠的纹状体放在含有神经营养因子的无血清的培养液中培养,发现这些细胞可以分裂增殖,从而成功的培养出神经干细胞。紧接着, Carpenter 等将人胚胎中脑组织在含有神经营养因子的培养基中培养,数天后,发现细胞已经扩增为漂浮的神经球。另外, Kuhn 等发现海马齿状回本身的神经再生与该部原有细胞有关。Johnansson 等曾取年轻成人的侧脑室壁及海马组织进行体外培养, 14 天左右发现培养液中出现了神经团。这个细胞团具有分化迁移的潜能。1996 年, Critti 等通过细胞培养进一步证明了这一特点。与此

1 辽宁省葫芦岛市中心医院神经内科, 125001

作者简介:陈旭,女,副主任医师

收稿日期:2006-01-16

同时,通过对脊髓细胞的体外培养也证实了以上说法。进一步的研究发现,成体的神经干细胞主要存在于海马齿状回颗粒下层,侧脑室外侧下带,纹状体和脊髓。1998 年 11 月 Thomson 等成立了最早的神经干细胞系,他通过胚胎干细胞的体外增殖达到一定数量,然后诱导分化成为所需的各类细胞,为以后的实验研究及治疗提供条件。成体神经干细胞的发现为神经系统变性病等带来了曙光,打破了传统上认为中枢神经系统细胞不能再生的观点^[9]。

3 神经干细胞的增殖、分化方向

一系列的实验证明许多因素影响着神经干细胞的分化方向。黄文等^[10]应用神经生长因子诱导骨髓间质干细胞治疗脑缺血大鼠成功进一步证明了以上说法。神经营养因子家族中重要成员有^[11]:神经生长因子,脑源性神经生长因子,肿瘤生长因子,睫状神经生长因子,成纤维细胞生长因子,神经表皮生长因子。其中神经生长因子是第一个被发现的神经营养因子,在脑内有广泛的分布,对神经细胞的发育、成熟、存活起着重要的作用^[12]。尹元琴等^[13]应用文献方法通过监测人神经生长因子活性的表达证明了这一点说法。脑源性神经营养因子对神经元的生理功能起关键作用,能延缓神经元的变性和自然死亡,对特异性神经元的存活、鉴别和维持起重要作用^[14],脑源性神经营养因子主要促进前体细胞向神经元方向分化。项鹏等^[15]应用碱性成纤维生长因子诱导间质干细胞分化为神经元细胞成功。神经表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子-2 对神经干细胞的诱导有差别,碱性成纤维生长因子-2 在胚胎早期维持神经前体细胞的生存,促进其增殖,神经表皮生长因子在发育较晚期促进神经前体细胞增殖和分化。碱性成纤维细胞生长因子-2 对神经元及胶质细胞的前体细胞均有促进分化的作用。骨形成蛋白 2,胶原细胞生长因子,转移生长因子分别指导干细胞,祖细胞分化为自主神经元,神经膜细胞和平滑肌细胞。白细胞介素-1 神经营养因子,白细胞介素-11,白血病抑制因子的协同作用可诱导中脑祖细胞分化为多巴胺能神经元。有研究发现血管内皮细胞生长因子能刺激轴突生长和改善神经细胞存活,促进神经元前体生成作用。另外实验证明,神经干细胞直接注入脑内不同部位后,神经干细胞可以向所在部位的细胞分化,Meltzer 等认为在神经干细胞的发育过程中,其所接触部位的外源信号的影响导致干细胞分化为所移植区域相类似的细胞。还有文章报道,在一些条件下,神经干细胞可转化为造血干细胞,视网膜细胞,骨髓干细胞。骨髓造血干细胞可转化为神经干细胞,刘雪平等^[16]做了这方面的实验研究。应用人脐血干细胞移植治疗大鼠脑缺血的研究表明^[17]人脐血干细胞移植治疗神经系统疾病的应用亦有广阔前景。骨髓间充质细胞可以分化为外胚层起源的神经细胞^[18],也就是说,骨髓间充质细胞可转化为神经干细胞,周瑞祥等^[19]应用骨髓间充质细胞治疗帕金森大鼠实验后认为,骨髓间充质有望成为中枢神经系统自体移植治疗的最佳候选干细胞之一。钟池等^[20]曾在大鼠大脑中动脉堵塞后的不同时期经不同的途径将一定数量的骨髓基质细胞植入脑内,均使大脑中动脉堵塞的大鼠神经行为功能得到明显改善,因此骨髓基质干细胞移植是有效的。另外,神经轴突诱向因子

在中枢神经系统发育中,在轴突的寻路和致靶过程中起着关键作用^[21]。

4 神经干细胞治疗潜能的研究

4.1 神经干细胞体外增殖,移植治疗变性病

神经系统以其修复能力差而让神经科医生束手无策。尤其是变性病,因其病因不明,缺乏特效治疗而让医生们望而却步,帕金森病是临床常见的中枢神经系统变性病,因纹状体多巴胺能神经元的变性、脱失,造成患者的运动减少和静止性震颤。左旋多巴的替代治疗只能临时缓解症状,并不能阻止病情的进一步进展。神经干细胞的发现及临床应用将为帕金森病患者的治疗带入一个崭新阶段^[22]。目前,神经干细胞是最具有前景的基因工程细胞,作为原始细胞,神经干细胞较其他原始细胞更容易在新的环境中存活^[23]。早在 20 世纪中期,Lindvall 等将含多巴胺能神经元的胚胎脑组织移植入帕金森患者脑内,结果发现患者的临床症状得到了改善,手术获得成功。目前,神经干细胞的移植研究已成为神经生物学的研究热点,全球数百名患者在 17 个中心接受此类手术,在此类研究中美国和瑞典一直居于领先地位。当然,由于神经干细胞的来源稀少,取材困难,体外培养苛求,而且多中心的移植患者随访观察,远期效果还不尽如人意,主要表现为:①手术效果显示较慢,大部分患者的症状需要 1 年左右方能得到改善。②症状改善不充分,观察表明,60 岁以上的患者症状改善不明显。

4.2 基因转移载体

许多遗传、变性病的发生是因为酶类的缺乏所致。如粘多糖综合征就是因为中枢神经细胞中缺乏葡萄糖醛酶,高同型半胱氨酸血症是因为缺乏四氢叶酸转化酶,帕金森患者是因为脑内缺乏酪氨酸羟化酶,如果把携带不同酶类基因的神经干细胞植入脑内,可以有效促进神经功能恢复,同样将携带神经生长因子的神经干细胞植入脑部受损部位,亦可促进神经功能的恢复。

脑胶质瘤是医学治疗的难点之一,手术切除肿瘤困难,且容易复发,放疗和化疗对肿瘤有一定的作用,由于神经干细胞具有迁移的功能,利用这种特性可以将携带抗肿瘤的化疗药和抑癌基因的神经干细胞植入肿瘤内,对肿瘤细胞发生抗癌攻击,可以达到抗肿瘤的目的。另外有些研究还发现,神经干细胞具有识别、跟踪、捕获肿瘤细胞的神奇功能,可以透过肿瘤,甚至离开原发灶,跟踪至脑内其他部位,到达转移灶。利用这一特点,神经干细胞可作为抗癌药的载体,治疗脑内原发及转移病灶。

4.3 其他

在临床上,中枢神经系统、口腔、骨科、烧伤、美容等组织的再生方面,均可将神经干细胞作为组织工程学材料,在宿主细胞间形成良好的相容联系,进而完成体外特定组织的重建。另外,前面提到,神经干细胞在特定的情况下可以转化为造血干细胞,可以以此来治疗神经系统以外的其他疾病。

5 神经干细胞亟待解决的问题

①在受损的中枢神经系统的环境中可能存在强烈的胶

质反应,以及血脑屏障的破坏,内源性干细胞的特异性神经元分化没有效果。内源性干细胞修复中枢神经系统损伤的研究仅仅迈出了第一步^[18]。

②定向诱导分化是神经干细胞应用到临床的一个关键问题,不同的神经系统需要不同表型的神经元,虽然体外实验已经证明,有些物质可诱导神经干细胞向某一方向定向分化,不同的环境下神经干细胞分化方向也不同,而我们很难获得来源于同一谱系、细胞无异质性、分化程度一致的神经干细胞^[19]。

③移植术后显效慢,远期效果不尽如人意。美国的神经干细胞研究中心已做过数百例神经干细胞移植术,并通过正电子发射断层扫描成像观察移植术后患者多巴胺能神经元的活性,结果显示干细胞移植术后显效慢,大部分患者的症状要在1年后才能得到明显改善。随访观察结果还显示,数年后症状反复,远期效果差。

④神经干细胞来源有限。目前神经干细胞的主要来源是由胚胎干细胞培养分化而来。我们都知道胚胎干细胞的来源主要是死亡胎儿、体外受精治疗不孕患者提供的临床需要之余的早期胚胎。这些有限的来源对于愈来愈多的神经系统变性病患者来说可以说是杯水车薪。

⑤移植后的免疫排斥反应。神经干细胞培养后所形成的神经球及其分化的子代表达主要组织相容性抗原,移植后可以引起潜在的排斥反应,这也是未来需要研究的问题。

⑥移植后宿主脑内瘤样团块形成的风险威胁着移植患者。大量的神经干细胞移植入脑内,可以分化为任何一种细胞,这就意味着在宿主脑内存在形成瘤样团块的风险。曾有人在移植鼠脑内发现团块状死亡的畸变。

6 神经干细胞的展望

传统的观念认为中枢神经系统损伤后不具有再生能力,损伤后修复主要是星形胶质细胞的增生,瘢痕代替缺失的神经元,而神经干细胞的发现,体外培养成功及其移植后对脑损伤的恢复改变了这一观念^[20]。随着生物学的发展,人类对神经干细胞的深入研究,神经干细胞能诱导、分化为神经元,横向分化为多种细胞,为成功的治疗神经系统变性病提供了物质基础,相信在不远的未来,科学家们在大量的不断深入的研究后,会让神经干细胞更好地服务于人类,为更多的神经系统变性病患者带来福音。

参考文献

[1] 朱晓峰,董为伟.神经干细胞特性及其在神经疾病治疗中的应用

[J].中华神经科杂志,2001,34(4):248—249.

- [2] 王彦惠,刘振华.神经干细胞—神经生物学的新视点[J].临床神经病学杂志,2003,16(1):54—55.
- [3] 王飞,李世亨.神经干细胞移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J].临床神经病学杂志,2005,18(3):230—231.
- [4] 黄文,张成,陈松林,等.脑源性神经营养因子诱导骨髓间质干细胞治疗脑缺血在灌注大鼠后的形态学改变[J].中风与神经疾病杂志,2004,21(6):485—488.
- [5] 郑萍,章军建.神经营养因子诱导及其对缺血性脑损伤的保护作用[J].临床神经病学杂志,2004,17(5):394—396.
- [6] 刁士元.神经生长因子对大鼠局灶性脑缺血再灌注后细胞凋亡的影响[J].临床神经病学杂志,2004,17(6):450—451.
- [7] 尹元琴,马萍,任常山.真核细胞中人神经生长因子 cDNA 的表达[J].中风与神经疾病杂志,2003,20(5):397—399.
- [8] 陈丽丽,杨晓苏,肖波.神经肽 Y、脑源性神经生长因子与癫痫[J].临床神经病学杂志,2002,15(3):188—189.
- [9] 项鹏,夏文杰,张丽蓉,等.碱性成纤维生长因子等诱导间质干细胞分化为神经元样细胞的研究 [J]. 中华神经科杂志,2002,35(3):165—167.
- [10] 刘雪平,张子强,高顺宗,等.系统移植骨髓造血干细胞向大鼠局部脑缺血在灌注损伤区迁移分化的研究[J].临床神经病学杂志,2004,17(4):281—283.
- [11] 潘风华,李晓波,丁新生,等.人脐血干细胞移植治疗大鼠脑缺血的实验研究[J].临床神经病学杂志,2006,19(2):121—123.
- [12] 张化彪,许予明,张苏明,等.骨髓间质干细胞移植治疗大鼠脑出血的实验研究[J].中华神经科杂志,2003,36(6):432.
- [13] 周瑞祥,孙圣刚.骨髓基质多能成体祖细胞在帕金森大鼠体内移植与多巴胺能神经元分化的研究[J].中风与神经疾病杂志,2005,22(3):200—202.
- [14] 钟池,钟春玖,秦震.骨髓基质细胞移植治疗局灶性脑缺血[J].中华神经科杂志,2002,35(5):301—303.
- [15] 都爱莲,程虹,丁新生,等.神经生长的诱向因子与中枢神经再生[J].中华神经科杂志,2000,33(2):121—122.
- [16] 张鸿,刘春风.神经干细胞移植治疗帕金森病的研究进展[J].临床神经病学杂志,2004,17(1):67—68.
- [17] 刘卫国,陈生地,陆国强,等.Neurturin 基因转染 c17.2 神经干细胞移植保护帕金森病大鼠模型的实验研究[J].中华神经科杂志,2006,39(3):184—185.
- [18] 骆健明,庄明华,刘明发,等.内源性干细胞/祖细胞与中枢神经系统损伤的修复[J].中华神经科杂志,2005,38(3):202—203.
- [19] 王忠诚.神经干细胞在中枢神经系统损伤修复中的应用前景[J].中国康复理论与实践,2004,10(1):1.
- [20] 张泽舜,万虹,历俊华,等.人胚胎神经干细胞移植对大鼠脑液压冲击伤的影响[J].中华实验外科杂志,2004,21(1):87—89.