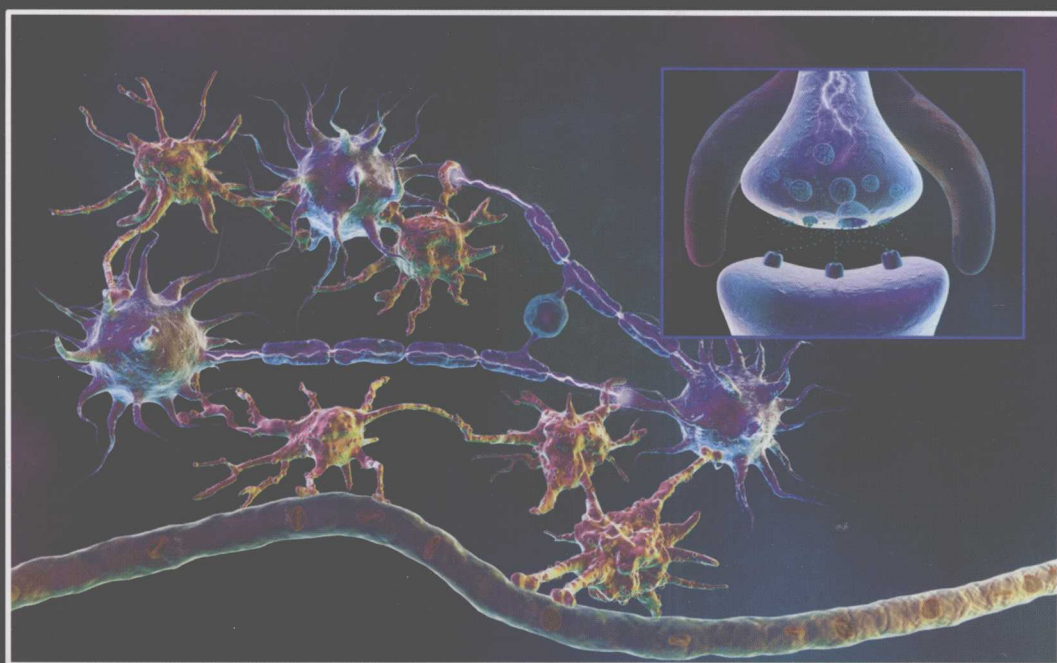


# 中枢神经修复学

## CNS Neurorestoratology

黄红云 主编



科学出版社  
www.sciencep.com

# 中枢神经修复学

## CNS Neurorestoratology

黄红云 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书是第一部中枢神经修复学学术专著,书中就当前中枢神经修复学的关注热点、研究难点、争议焦点、最新成果和研究前景做了论述。本书全面收集了国内外关于中枢神经系统神经修复学基础和临床研究的主要内容,分上下两篇,包括神经修复学学科体系、中枢神经系统损害应答、中枢神经修复策略、脊髓损伤、外伤性脑损伤、脑卒中、脑性瘫痪、痴呆、肌萎缩侧索硬化、帕金森病、舞蹈病、多发性硬化、共济失调等。本书提出了许多独创理论和观点,反映了当前中枢神经修复学研究的国际前沿水平。

本书主要供神经科学临床工作者和基础研究人员阅读,也可为罹患相关疾病的患者及其家属提供有益指导。

### 图书在版编目(CIP)数据

---

中枢神经修复学/黄红云主编. —北京:科学出版社,2009  
ISBN 978-7-03-024308-9

I. 中… II. 黄… III. 中枢神经系统—修复术 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 044086 号

---

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2009 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 4 月第一次印刷 印张:31 1/2 插页:10

印数: 1—4 000 字数:732 000

定价:98.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

# 前 言

人类的理想和现实之间始终有一条无法逾越的鸿沟。我们目前所掌握的科学和饱受疾病折磨的患者之间的鸿沟由脆弱的希望之桥连接着。在这鸿沟的两岸,科学家与临床医生已经牵手合作,为建造这座希望之桥在共同努力。我们必须记住,人类所有的成功都始于最初的梦想。

——Geoffrey Raisman

由于中枢神经系统(central nervous system, CNS)在结构上的脆弱性和功能上的复杂性,其损伤往往造成严重的功能破坏和障碍,影响患者生存质量。随着世界人口数量剧增,交通日益发达,人口老龄化,各种环境污染等因素,罹患中枢神经系统外伤、退行性疾病、先天性或遗传性疾病及其他神经疾病的人数急剧上升,神经修复已逐渐成为人们高度关注的医学热门主题。

近半个世纪,特别是近 20 多年以来,神经科学飞速进步,神经修复领域的研究不断创新并取得突破性成果,中枢神经结构和功能一定程度的修复已成为现实,部分传统临床观念认为无治疗或无有效方法治疗的中枢神经系统的常见、多发疾病和损害修复治疗的大门已被打开;一些晚期脊髓损伤患者在一定程度上站起来和走路已不再是梦想。这些发展和进步推动了一门新学科——神经修复学(neurorestoratology)的建立,它是帮助上述患者延年益寿——神经功能修复的最主要学科。

神经修复学是一门研究神经再生、神经结构修补或替代、神经重塑、神经调控的神经科学亚学科,目的是促使各类神经退变疾病和损害的神经功能重建与恢复。作为一门独立学科,它在坎坷中诞生,在挑战中迅猛发展。神经修复学领域唯一的国际专业学术组织——国际神经修复学会(International Association of Neurorestoratology, IANR)于 2007 年 10 月在中华人民共和国香港特别行政区正式注册成立。同年 11 月,以“神经修复”为主题的学术沙龙——神经修复医学学术沙龙,在北京成功举办,首次提出“神经修复学”这一新概念。去年 5 月,召开国际神经修复学会首届年会,来自中国、英国、美国、西班牙、法国、澳大利亚、日本、阿根廷等国家的该领域国际著名专家齐聚北京,从多方位、多角度、多层次诠释和探讨“神经修复学”这一新理念、新领域。这标志着一个新学科——神经修复学第一次登上国际学术舞台,跻身于世界学科之林。即将于 2009 年 4 月举行的第二届年会更会是盛况空前,将有 30 个国家的学者来参会和进行神经修复学学术交流。

为了推动神经修复学基础和临床应用的研究发展,展示该领域各项研究成果,促进跨学科的交流与合作,探讨更多、更新的治疗干预方案,给神经科学各基础学科、神经内科、神经外科、骨科、康复科、儿科、理疗科、高压氧科、眼科、泌尿外科、疼痛科、中医学、精神科等学科内从事神经修复学研究治疗的广大临床医师和基础科研工作者提供一本专业参考书,我们从 2007 年秋季起开始编写本书,历时一年半完稿,本书可供有志于从事该学科的基础和临

床研究的同道参考。

本书编写过程中承蒙清华大学左焕琮教授在百忙之中予以审稿,并得到北京市虹天济神经科学研究院、泰山医学院神经科学研究所、北京康复中心神经外科全体同仁的大力支持,信息中心陈涛制作了部分图片,国际神经修复学会多位专家,以及许多老同事和朋友给予了我们很大的鼓励,郝海涛、曹敬丽、江昭、王庆苗、赵艳萍、陈娣、解自行在稿件统稿过程中,提出了大量有价值的修改建议,在此表示衷心的感谢。本书所引用的临床评价量表未标明出处者均系出自相关协(学)会公开使用的量表。本书封面及正文部分图片引自相关文献资料及网站,在此谨表感谢。

由于本研究领域内容涉及面广,进展迅速,加之编者学识有限,书中错误与不当之处在所难免,真诚希望广大读者批评指正,以便再版时予以完善。

黄红云

2009年立春于北京

# 目 录

## 上篇 总 论

<b>第一章 概述</b> .....	(3)
一、概念和定义 .....	(3)
二、学科形成过程及与相关交叉学科的关系 .....	(3)
三、学科命名和内涵 .....	(3)
四、学科研究范围和方法 .....	(5)
五、学科理论体系 .....	(6)
六、学科理想和现实 .....	(8)
七、前景展望与未来工作重点 .....	(9)
<b>第二章 中枢神经系统损害应答</b> .....	(11)
<b>第一节 中枢神经损害基本分类与细胞死亡</b> .....	(11)
一、分类 .....	(11)
二、细胞死亡 .....	(11)
<b>第二节 轴突对损害的反应</b> .....	(13)
一、中枢神经系统神经纤维分类 .....	(13)
二、中枢神经系统纤维损害后轴突反应 .....	(14)
三、中枢神经系统纤维受损后轴突的损害机制 .....	(15)
四、弥漫性轴突损害 .....	(19)
五、中枢神经系统内无髓鞘轴突损害后变化 .....	(20)
<b>第三节 神经元对轴突切断的反应</b> .....	(20)
一、轴突切断后神经元反应 .....	(20)
二、影响轴突切断后神经元反应的因素 .....	(34)
三、CNS 和 PNS 内神经元轴突切断后反应差异 .....	(37)
<b>第四节 胶质细胞对损害的反应</b> .....	(40)
一、星形胶质细胞和胶质瘢痕 .....	(40)
二、少突胶质细胞和髓鞘 .....	(45)
三、CNS 损害后炎症作用——巨噬细胞和小胶质细胞的作用 .....	(49)
四、胶质细胞反应能否被改善以促进神经再生 .....	(50)
<b>第五节 神经干细胞反应</b> .....	(51)
一、神经干细胞简介 .....	(51)
二、神经干细胞对中枢神经系统损害的反应 .....	(54)
三、中枢神经系统损害后神经干细胞的增殖机制 .....	(63)
四、小结 .....	(66)

<b>第三章 中枢神经修复策略</b> .....	(88)
<b>第一节 进化论与中枢神经修复</b> .....	(88)
一、背景 .....	(88)
二、进化过程的三个阶段 .....	(89)
三、蛋白质进化 .....	(89)
四、中枢神经系统进化和修复 .....	(90)
五、神经可塑性 .....	(93)
<b>第二节 药物及因子</b> .....	(93)
一、药物 .....	(93)
二、因子 .....	(99)
三、中医药 .....	(111)
<b>第三节 生物和组织工程</b> .....	(114)
一、概述 .....	(114)
二、生物工程 .....	(114)
三、组织工程 .....	(120)
<b>第四节 细胞移植</b> .....	(123)
一、概述 .....	(123)
二、细胞种类和特点 .....	(124)
三、细胞移植途径 .....	(136)
四、影响移植疗效的因素 .....	(136)
<b>第五节 电磁场刺激和神经调控</b> .....	(137)
一、电刺激(电场) .....	(137)
二、磁刺激(磁场) .....	(140)
三、神经调控 .....	(141)
<b>第六节 其他</b> .....	(146)
一、针刺 .....	(146)
二、神经康复训练 .....	(147)
三、激光照射 .....	(149)
四、微电子嵌入 .....	(150)
五、肌基膜管移植 .....	(150)
六、周围神经移植 .....	(151)
七、大网膜移植 .....	(151)
八、毫米波 .....	(151)
九、高压氧治疗 .....	(152)
十、小结 .....	(152)

## 下篇 疾病各论

<b>第四章 脊髓损伤</b> .....	(185)
<b>第一节 概述</b> .....	(185)
一、流行病学 .....	(185)

二、损伤原因	(186)
三、病理改变	(186)
四、治疗现状	(187)
第二节 神经修复基础研究	(189)
一、动物模型和评价方法	(189)
二、药物和因子	(193)
三、生物和组织工程	(194)
四、细胞移植	(207)
五、电磁场刺激与神经调控	(212)
六、其他	(216)
第三节 神经修复临床研究	(221)
一、神经功能和生活质量评价方法	(221)
二、药物和因子	(235)
三、生物和组织工程	(236)
四、细胞移植	(236)
五、电磁场刺激与神经调控	(245)
六、其他	(250)
第五章 外伤性脑损伤	(272)
第一节 概述	(272)
一、流行病学	(272)
二、发病机制	(272)
三、病理改变	(273)
四、治疗现状	(273)
第二节 神经修复基础研究	(274)
一、动物模型和评价方法	(274)
二、药物和因子	(274)
三、生物和组织工程	(276)
四、细胞移植	(276)
第三节 神经修复临床研究	(279)
一、神经功能和生活质量评价方法	(279)
二、药物和因子	(281)
三、细胞移植	(282)
四、神经调控及其他	(282)
第六章 脑卒中	(287)
第一节 概述	(287)
一、流行病学	(287)
二、病因和发病机制	(287)
三、病理改变	(288)
四、治疗现状	(288)



第二节 神经修复基础研究·····	(289)
一、动物模型和评价方法·····	(289)
二、药物和因子·····	(297)
三、生物和组织工程·····	(299)
四、细胞移植·····	(302)
第三节 神经修复临床研究·····	(304)
一、神经功能和生活质量评价方法·····	(304)
二、药物和因子·····	(304)
三、细胞移植·····	(305)
四、神经调控·····	(306)
<b>第七章 脑性瘫痪·····</b>	<b>(312)</b>
第一节 概述·····	(312)
一、流行病学·····	(312)
二、病因和发病机制·····	(313)
三、病理改变·····	(314)
四、治疗现状·····	(314)
第二节 神经修复基础研究·····	(316)
一、动物模型和评价方法·····	(316)
二、药物和因子·····	(319)
三、生物和组织工程·····	(319)
四、细胞移植·····	(319)
第三节 神经修复临床研究·····	(321)
一、神经功能和生活质量评价方法·····	(321)
二、药物和因子·····	(327)
三、细胞移植·····	(328)
四、其他·····	(333)
<b>第八章 痴呆·····</b>	<b>(338)</b>
第一节 概述·····	(338)
一、流行病学·····	(338)
二、病因和发病机制·····	(339)
三、病理改变·····	(341)
四、治疗现状·····	(343)
第二节 神经修复基础研究·····	(344)
一、动物模型和评价方法·····	(344)
二、药物和因子·····	(346)
三、生物和组织工程·····	(346)
四、细胞移植·····	(347)

第三节 神经修复临床研究	(348)
一、神经功能和生活质量评价方法	(348)
二、药物和因子	(351)
三、生物和组织工程	(354)
四、细胞移植	(354)
五、其他	(355)
第九章 肌萎缩侧索硬化	(362)
第一节 概述	(362)
一、流行病学	(362)
二、病因和发病机制	(362)
三、病理改变	(363)
四、治疗现状	(364)
第二节 神经修复基础研究	(364)
一、动物模型	(364)
二、药物和因子	(366)
三、生物和组织工程	(367)
四、细胞移植	(369)
第三节 神经修复临床研究	(371)
一、神经功能和生活质量评价方法	(371)
二、药物和因子	(374)
三、基因和组织工程	(375)
四、细胞移植	(376)
五、神经刺激和调控	(381)
六、康复锻炼	(381)
第十章 帕金森病	(387)
第一节 概述	(387)
一、流行病学	(387)
二、病因和发病机制	(387)
三、病理改变	(389)
四、治疗现状	(389)
第二节 神经修复基础研究	(392)
一、动物模型和评价方法	(392)
二、药物和因子	(394)
三、生物和组织工程	(395)
四、细胞移植	(395)
第三节 神经修复临床研究	(397)
一、神经功能和生活质量评价方法	(397)
二、药物和因子	(402)
三、生物和组织工程	(404)

四、细胞移植·····	(406)
五、神经调控及其他·····	(409)
<b>第十一章 舞蹈病·····</b>	<b>(419)</b>
<b>第一节 概述·····</b>	<b>(419)</b>
一、流行病学·····	(419)
二、病因和发病机制·····	(419)
三、病理改变·····	(421)
四、治疗现状·····	(421)
<b>第二节 神经修复基础研究·····</b>	<b>(425)</b>
一、动物模型和评价方法·····	(425)
二、药物和因子·····	(426)
三、生物和组织工程·····	(427)
四、细胞移植·····	(428)
五、其他·····	(429)
<b>第三节 神经修复临床研究·····</b>	<b>(429)</b>
一、神经功能和生活质量评价方法·····	(429)
二、药物和因子·····	(434)
三、生物和组织工程·····	(436)
四、细胞移植·····	(436)
五、神经刺激和调控·····	(438)
<b>第十二章 多发性硬化·····</b>	<b>(446)</b>
<b>第一节 概述·····</b>	<b>(446)</b>
一、流行病学·····	(446)
二、病因和发病机制·····	(446)
三、病理改变·····	(447)
四、治疗现状·····	(447)
<b>第二节 神经修复基础研究·····</b>	<b>(448)</b>
一、动物模型和评价方法·····	(448)
二、药物和因子·····	(449)
三、生物和组织工程·····	(452)
四、细胞移植·····	(452)
<b>第三节 神经修复临床研究·····</b>	<b>(457)</b>
一、神经功能和生活质量评价方法·····	(457)
二、药物和因子·····	(459)
三、细胞移植·····	(461)
<b>第十三章 共济失调·····</b>	<b>(469)</b>
<b>第一节 概述·····</b>	<b>(469)</b>
一、流行病学·····	(469)
二、病因和发病机制·····	(469)

三、病理改变·····	(470)
四、治疗现状·····	(471)
<b>第二节 神经修复基础研究</b> ·····	(471)
一、动物模型和评价方法·····	(471)
二、药物和因子·····	(474)
三、生物和组织工程·····	(474)
四、细胞移植·····	(475)
<b>第三节 神经修复临床研究</b> ·····	(478)
一、神经功能和生活质量评价方法·····	(478)
二、药物和因子·····	(482)
三、生物和组织工程·····	(484)
四、细胞移植·····	(484)

上 篇  
总 论



# 第一章 概述

一个民族想要站在科学的最高峰,就一刻也不能没有理论思维。

——恩格斯

## 一、概念和定义

神经修复学(neurorestoratology)是一门研究神经再生、神经结构修补或替代、神经重塑、神经调控的神经科学亚学科,目的是促使各类神经退变疾病和损害的神经功能重建与恢复。神经修复学按照研究对象分为周围神经修复学和中枢神经修复学,按照研究领域分为基础神经修复学和临床神经修复学。

## 二、学科形成过程及与相关交叉学科的关系

神经修复的探索研究已有百年历史,近年来神经科学飞速发展,在神经科学各基础学科、神经内科、神经外科、骨科、神经康复科、儿科、理疗科、神经移植科、高压氧科、眼科、泌尿外科、疼痛科、中医学、精神科等学科内,有大量科研工作者和临床医师从事神经修复研究,使这一领域研究不断创新并取得突破性成果,逐步形成神经修复自身特有的研究领域和崭新的知识体系,从概念上发展成为神经修复学这一重要独立学科(黄红云和陈琳,2008)。随着这一学科的发展,它的概念、定义、内涵和外延将会更趋完善。在神经修复学成为独立学科前,由于缺乏平台,与之交叉各学科中从事神经修复的研究者大多在本学科内交流,不同交叉学科的学者之间很难对神经修复相关问题进行大规模的直接交流;神经修复学成为独立学科后,能与上述交叉学科形成更直接、更广泛的联系,也将为这些交叉学科搭建平台,成为它们之间进行神经修复学学术交流的纽带和桥梁,从而能进一步推动神经修复学研究和治疗更快地发展(图 1-1 及图 1-2)。

## 三、学科命名和内涵

文献中神经修复学有数个与其相关或类似的概念与命名,但都未作为一个独立学科去定义和规范。

**1. 修复神经病学(restorative neurology)** 1985年由Dimitrijevic首先提出,主要定义和描述神经刺激或调控导致的神经功能恢复。Liepert(2008)、Luque等(2005)、Chopp等(2008)则把药物、细胞移植等促使神经功能恢复的方法都归类为修复神经病学。它常被作为神经病学的一个分支而隶属于神经病学范畴。



图 1-1 神经修复学形成前,神经修复领域是众多相关学科的边缘研究交叉点



图 1-2 神经修复学形成后,它成为众多相关学科神经修复学学术交流的纽带和桥梁



**2. 修复神经外科(restorative neurosurgery)** 2002年 Palaoğlu 认为修复神经外科是修复神经退变疾病、缺血和创伤性中枢神经系统疾病所造成神经功能丧失的神经科学前沿学科,虽然分子生物学和生物技术有很大发展,但更强调移植的神经修复作用。Thompson 等(1999)则将基因治疗、神经营养因子和细胞移植作为修复神经外科的主要干预手段。吴承远等(2006)将采用神经外科原理和方法进行细胞或生物工程组织、器官移植,重建组织结构和替代衰竭器官功能的治疗手段定义为修复神经外科。Marquez 等(2005)和 Langmoen 等(2003)将采用细胞或结构替代修复丧失的功能以及神经干细胞等移植治疗神经系统疾病的技术归类为修复神经外科。Taira 等(2003)则将硬膜内置泵给药以及硬膜外脊髓电刺激等治疗神经疾病的方法归类为修复神经外科。Amar 等(2003)和 Woerly 等(2000)将通过血管内移植转基因细胞或神经干细胞以及将组织工程材料移植也归类为修复神经外科。因此,修复神经外科通常被作为神经外科的一个分支而隶属于神经外科范畴。Katayama 等(2000)则将深部脑刺激(DBS)作为修复神经病学和修复神经外科的重要干预手段。

**3. 神经修复外科(neurorestorative surgery)** Levy(2008)提出此概念,它包括电或化学神经刺激以及药物等改变神经功能的干预措施。

**4. 功能神经外科(functional neurosurgery)** 刘宗惠(2006)将胚胎组织或细胞移植、神经刺激等治疗神经退变性以及疼痛等疾病的方法归类为功能神经外科。

**5. 修复神经科学(restorative neuroscience)** Andres 等(2008)将细胞移植、神经重塑等归类为修复神经科学。

由上述不同提法可以看出,不论是称谓修复神经病学、修复神经外科、神经修复外科、功能神经外科,还是修复神经科学,人们更多的是将其作为神经科学或神经内、外科临床学科的一种方法、一个方面、一个分支,而不是作为一个独立学科来探讨和规范;从概念定义、研究范围到干预措施或治疗方法上都缺乏独立学科的系统论述。

## 四、学科研究范围和方法

作为一门独立学科,神经修复学研究范围包括神经系统外伤性损伤、退行性变性损害、缺血缺氧性损害、脱髓鞘性病损、脑血管疾病后遗症、运动障碍性疾病、中毒性和物理因素损害、遗传性和先天性或发育性神经系统损害,以及其他神经系统退变疾病和损害(图 1-3)。

目前神经修复学主要用于这些疾病的晚期和后遗症期治疗。实际上,在神经损伤早期,除了神经系统的急性破坏外,神经修复过程也随之启动,故神经保护策略及神经修复策略联合干预可能是早期神经系统损伤治疗的最佳选择;而对于肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等慢性进行性损害加重的病人,神经保护也应当视为广义神经修复学的重要组成部分。

当前神经修复学干预措施或研治方法包括:组织或细胞移植,生物和组织工程,电、磁等物理因素神经刺激或调控,药物或化学等各种干预策略;在原有神经解剖和功能基础上,采用这些干预治疗,促进被破坏或受损害神经再生、神经结构修补或替代、神经重塑或重建神经解剖投射通路和环路、改善或调控神经信号传导,最终实现神经功能修复。