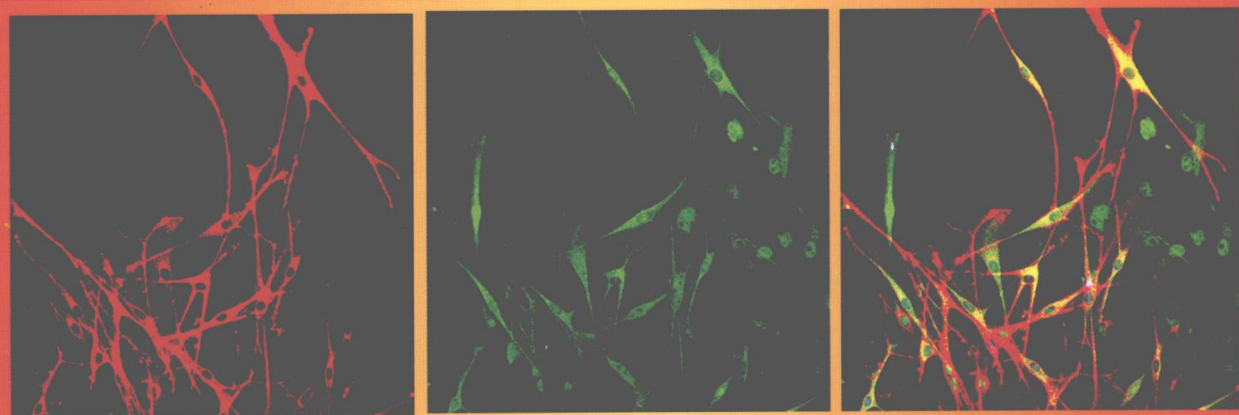


嗅鞘细胞移植

Olfactory Ensheathing Cell Transplantation

黄红云 主编



科学出版社
www.sciencep.com

嗅鞘细胞移植

Olfactory Ensheathing Cell Transplantation

黄红云 主编

图书在版编目(CIP)数据

嗅鞘细胞移植/黄红云主编. —北京: 科学出版社, 2005

ISBN 7-03-018301-8

I. 嗅… II. 黄… III. 中枢神经系统疾病—细胞—移植—研究—论著

IV. R741.05

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第092983号

责任编辑: 黄红云 王 强 / 责任校对: 杨 静

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 黄 静

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

印刷: 北京科印印刷厂

科学出版社发行 各地新华书店经销

2005年1月第1版 1版 1印 787×1092 1/16

2005年1月第1次印刷 印张: 32 字数: 800千字

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是第一部关于嗅鞘细胞基础与临床研究的学术专著,书中就当前嗅鞘细胞移植的热点、难点和应用前景作了探索性论述。本书全面收集了现今国际上关于嗅鞘细胞基础研究领域的主要内容,包括嗅鞘细胞研究发展史、嗅鞘细胞生物学、嗅鞘细胞培养方法及各项动物实验,同时对其他细胞如神经干细胞、施万细胞、巨噬细胞等移植的研究作了科学对比和客观评价;详尽地总结了作者在国际上率先开展嗅鞘细胞移植这一重要原创技术所治疗 1000 余例患者的临床实践经验,这些患者罹患的疾病是目前认为缺乏有效治疗方法的神经系统疑难病症。本书提出了许多独创性的观点,反映了当前国际中枢神经再生修复、功能重建和治疗的前沿水平。本书图文并茂,文字简练、流畅,是中枢神经再生修复与功能重建研究中一本具有很高学术价值的专著。

本书主要供神经科学临床工作者和基础研究人员阅读,也可为患者及其家属提供有益的指导。

图书在版编目(CIP)数据

嗅鞘细胞移植/黄红云主编. —北京:科学出版社, 2007
ISBN 978-7-03-019301-8

I. 嗅… II. 黄… III. 中枢神经系统疾病—胚胎—干细胞—移植术(医学) IV. R741.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 099562 号

责任编辑:沈红芬 王 晖 / 责任校对:桂伟利

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 7 月第一次印刷 印张:22 3/4 插页:4

印数:1—5 000 字数:530 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

主 编 简 介

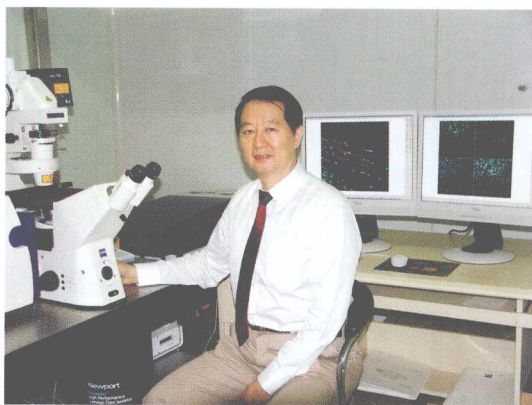
黄红云，男，1955年9月出生于山东蓬莱，博士、教授、主任医师。现任北京市虹天济神经科学研究院院长，北京市西山医院暨北京康复中心神经外科主任，北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所所长，神经外科世界联合会会员，立体定向功能神经外科杂志编委。

1982年，新疆医学院医疗系毕业。1991年，军医进修学院神经外科专业获医学博士学位。1997~2000年，在美国纽约大学医学院和Howard Hughes医学研究院做博士后研究。

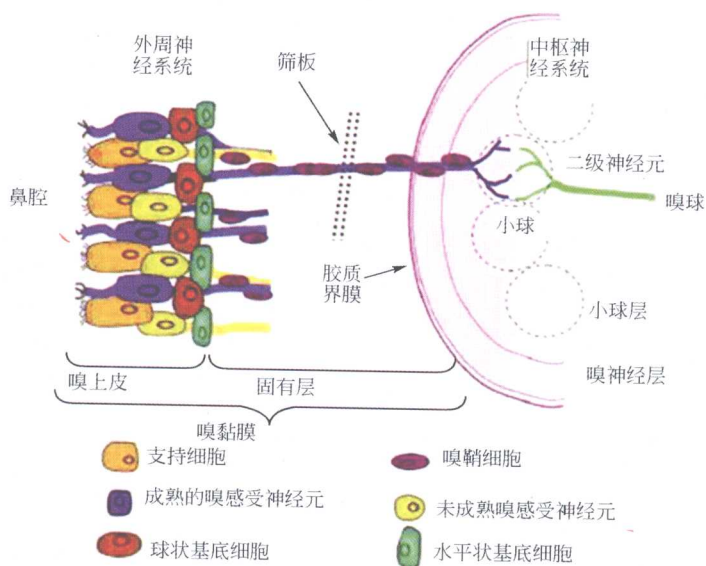
1982~1986年，新疆医学院一附院神经外科任住院医师。1991~1993年，北京海军总医院神经外科任主治医师。1993~2002年，北京海军总医院神经外科任副主任医师、主任医师。1997~1999年，被美国纽约大学医学院聘为神经外科客座研究教授。1999~2000年，美国纽泽西罗杰斯大学神经科学中心高级访问学者。2002~2004年，上海中医药大学任兼职教授、博士生导师。2003~2005年，首都医科大学附属北京朝阳医院神经外科主任、教授。

自1982年至今，黄红云教授已做颅脑和脊髓各部位肿瘤、颅脑和脊髓损伤、脊柱退行性病变和先天性发育畸形、脑脊髓血管疾病、立体定向功能神经外科疑难手术数千例。黄红云教授进行的基础和临床研究包括脊髓损伤、颈椎病和椎管狭窄、颅底畸形和脊髓空洞症、脑肿瘤等领域，已取得多项重要成果；最近6年在中枢神经再生、修复和功能重建的研究治疗上获得多项原创性成果。世界著名杂志 *Lancet*、*Nature* 及 *Science* 曾对其科技创新成果进行专题报道。

黄红云教授已在专业杂志发表论文80余篇，获军队科技进步成果三等奖8项，军队医疗成果二等奖2项。目前，他已完成“嗅鞘细胞移植促使脊髓挫裂伤神经功能恢复的基础和临床研究”等多项课题。

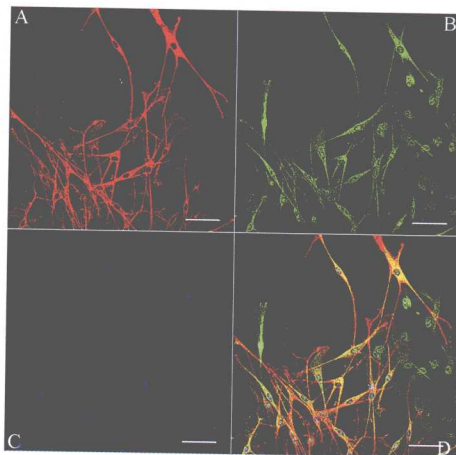


彩图



彩图1 外周嗅觉系统、嗅球及嗅鞘细胞的解剖学定位 (Barnett 等, 2005)

嗅系统由外周神经系统和中枢神经系统组成，外周神经系统包括嗅黏膜。嗅黏膜分为嗅上皮和固有层，嗅上皮内有嗅感受神经元 (ORNs, 有纤毛突入鼻腔)、支持细胞、球状基底细胞、水平基底细胞和 Bowman 腺体及腺管。固有层包括疏松结缔组织和嗅鞘细胞，包裹成束的嗅神经轴突自嗅上皮向外扩展。嗅感受神经元轴突穿过筛板进入外层；嗅球的嗅神经层，该层属于中枢神经系统。在小球层嗅神经轴突与中间二级神经元树突形成纤维小球

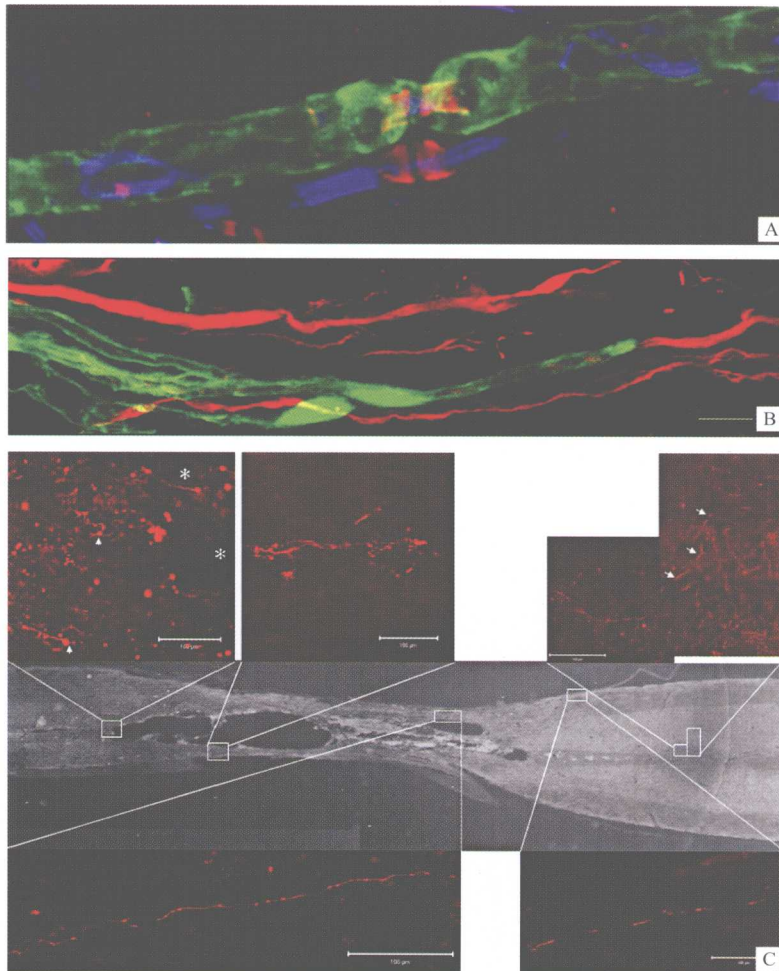


彩图2 取自人胚胎的嗅球嗅鞘细胞免疫组化染色

嗅鞘细胞免疫组化染色，共聚焦显微镜照像。(A) 是红色荧光，p75 (L-NGFR) 免疫细胞化学染色；(B) 是绿色荧光，S100 β 免疫细胞化学染色；(C) 是蓝色荧光，Hoechst 标记细胞核；(D) 是全光谱荧光图。放大倍数：× 400，图中标尺：50 μm

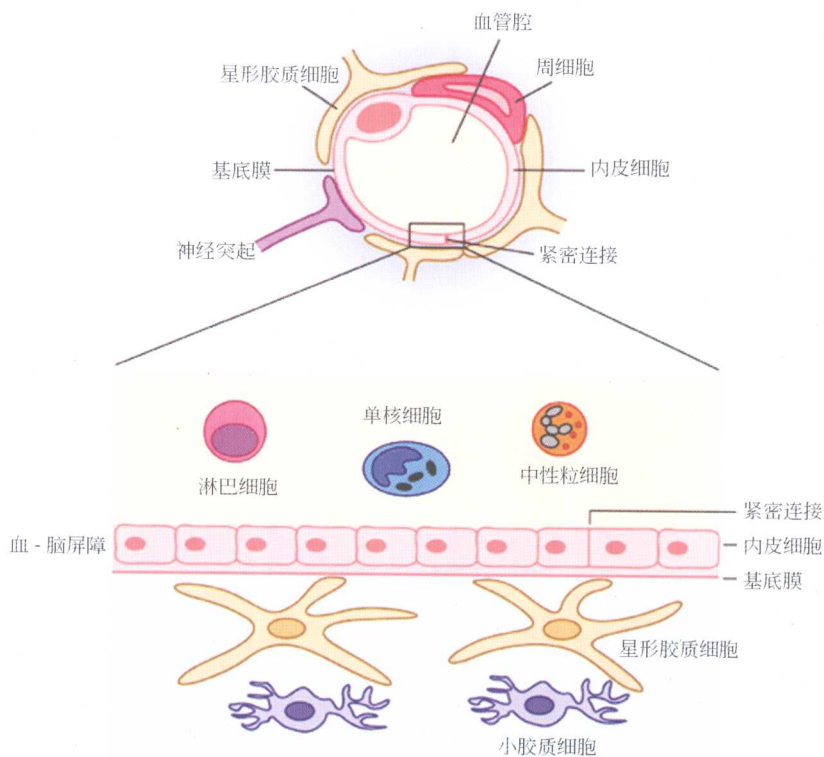


彩图3 星形胶质细胞与施万细胞 (A)、嗅鞘细胞 (B)共培养生长示意图
引自: Susan, 2004



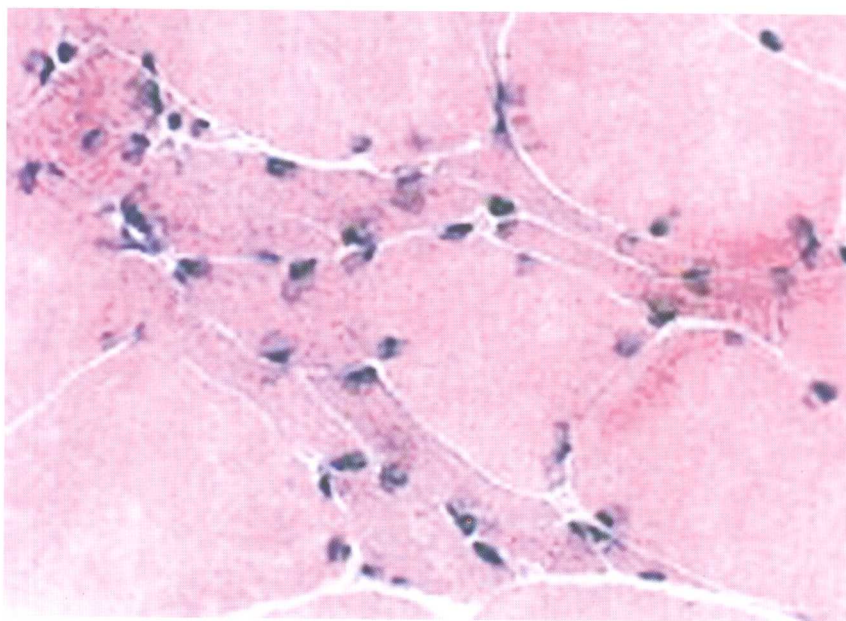
彩图4 移植的嗅鞘细胞可促进受损轴突再生、髓鞘化修复

A. 嗅鞘细胞髓鞘化修复脱髓鞘轴突, 图中可见嗅鞘细胞髓鞘内表达神经微丝的轴突, 标尺: 10 μm ;
B. Caspr1 染色显示 Ranvier 两侧轴突的嗅鞘细胞髓鞘 (移植后 14 周), 绿色表示 GFP, 蓝色表示 NF, 红色表示 Caspr1, 标尺: 10 μm ; C. 示踪再生的皮质脊髓束穿过脊髓损伤区 (移植后 14 周), 红色表示 BDA-Cy3; 本图由 Wise Young 教授和刘凯博士惠赠



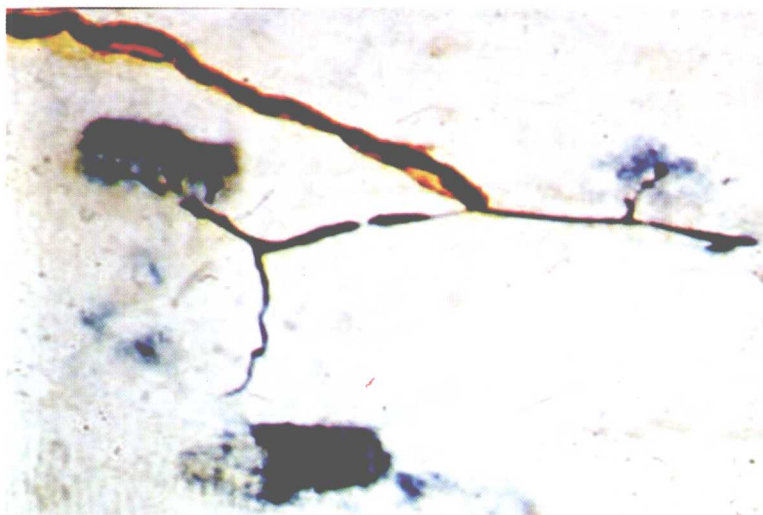
彩图 5 血 - 脑屏障

引自: <http://www.expertreviews.org>



彩图 6 肌肉活检示去神经性肌萎缩的典型病理表现 (群组萎缩), 可见数目众多的成簇角形萎缩肌纤维 (HE 染色)

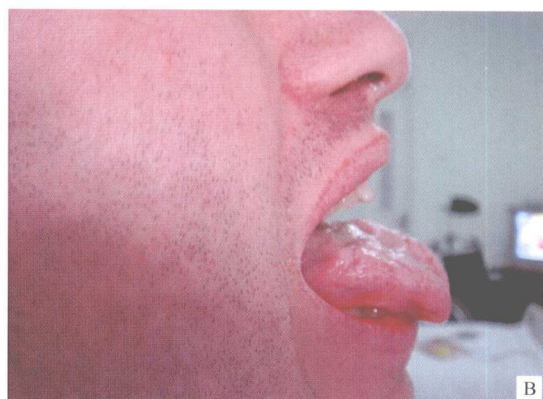
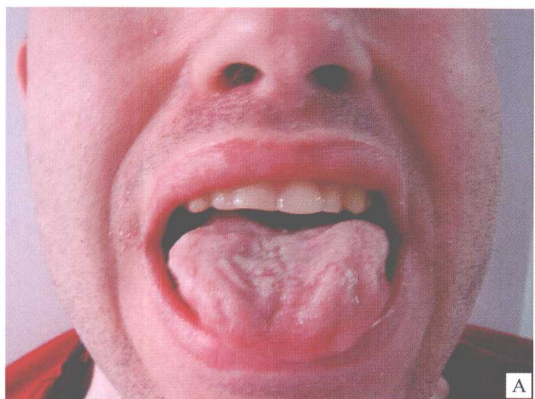
引自: Bramwell, 2004



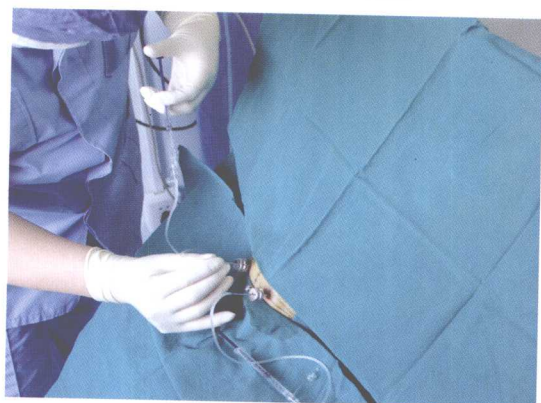
彩图7 ALS运动神经轴突：轴突末端见侧突萌芽
引自：Bramwell, 2004



彩图8 ALS患者手肌萎缩呈鹰爪形
A.背侧观显示骨间肌萎缩；B.掌侧观示大小鱼际肌明显萎缩



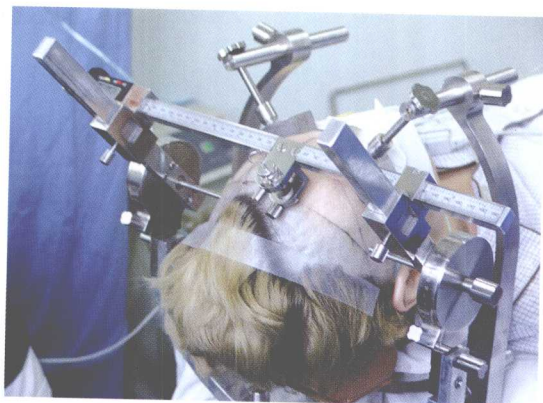
彩图9 ALS患者明显舌肌萎缩
A.正面观；B.侧面观



彩图 10 脑内移植注射细胞



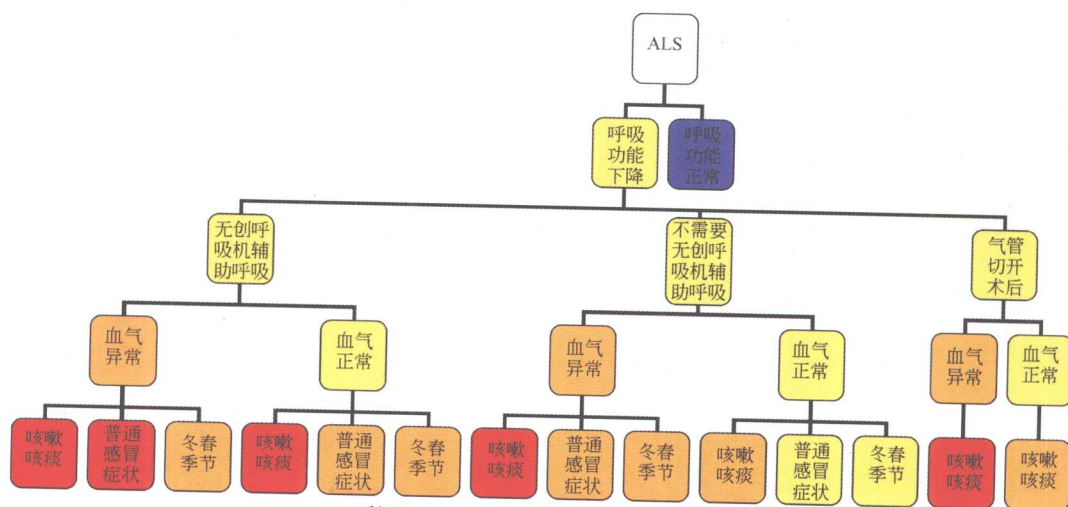
彩图 11 HTJ-I 型无创伤有框架立体定向仪与头皮固定



彩图 12 HTJ-I 型无创伤有框架立体定向术中穿刺



彩图 13 HTJ-I 型无框架立体定向导航操作平台



彩图 14 ALS 预警分类处理程序



彩图 15 术前不能独立站立 (2005 年 8 月 11 日)



彩图 16 弓形足



彩图 17 脊柱侧弯



彩图 18 患者平衡能力改善，能独立并足站立



彩图 19 可单足站立

《嗅鞘细胞移植》编委会

主 编 黄红云

主编助理 陈 琳

编 委 (按姓氏笔画排序)

马全胜	王洪美	王援朝	王福斌	方明俊
包建玲	刘 奇	刘 佳	刘 彦	刘 超
刘彦铖	刘瑞文	米立新	江 昭	孙国岚
李 永	李晓井	吴卫红	汪佳敏	张 丽
张 峰	张 健	陈 琳	苟成青	罗春燕
周俐梅	郑遵成	郝海涛	姜 超	郭丽丽
郭金兰	黄红云	曹敬丽	谭 可	

秘 书 刘瑞文 李 永

前 言

神经组织细胞移植研究已有 100 多年的历史。1982 年,瑞典的 Backlund 和 Olson 合作,直接将自体肾上腺髓质移植到脑内治疗帕金森病,术后 6 个月内病情改善,开创了脑内组织细胞移植临床应用的先例。在国内,1985 年,上海医科大学首先采用胚胎脑黑质移植治疗帕金森病。1987 年,吴承远采用胚胎小脑组织移植治疗 6 例重度小脑萎缩患者,取得了肯定的疗效,并在动物实验中证实,胚胎小脑组织植入成年动物小脑内后,移植植物可以存活并与受体小脑整合为一体。

神经组织细胞移植在 20 世纪 80 年代以来得到了迅速的发展,尤其是在神经组织细胞移植治疗帕金森病的基础与临床方面进行了深入的研究,并取得了令人欣喜的进展与成果。1990 年 9 月,世界医学会第 41 届大会批准了胎儿组织移植的报告。中国广泛开展了此项工作,截至 1994 年底,全国已有 56 个单位进行了 1910 例脑组织移植。目前全世界包括美国、欧洲、中国等国家和地区共有 4000 多例帕金森病患者接受了胚胎细胞移植。至今已有美国、英国、加拿大、意大利、西班牙、日本、俄罗斯、印度、中国等国家和地区的许多神经科学家先后采用不同性质的胚胎组织或细胞移植治疗各种中枢神经系统疾病。

嗅鞘细胞是一种近年来被发现具有特殊功能的神经胶质细胞,兼具有星形胶质细胞和施万细胞双重特性,在中枢神经再生和修复方面有广阔的应用前景。脑嗅鞘细胞移植是脑移植中的一种方法。

遵照赫尔辛基宣言(2000)第 32 条“在治疗病人期间,当证明不存在预防、诊断和治疗的方法,或者这些方法不起任何作用,医生如果根据自己的判断,认为有挽救病人的生命的希望,以恢复他们的健康或减轻他们的痛苦,在征得病人的知情同意后,完全可以运用未被论证的新的预防、诊断和治疗措施”伦理原则,我们积极探索嗅鞘细胞移植对神经系统疑难疾病的治疗价值。2001 年 11 月,在北京成功实施了世界上第一例胚胎嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤手术,术后病人脊髓神经功能有部分改善。近年来,我们改进手术方法,建立了嗅鞘细胞库,开展和完善了术前供体与受体间的 HLA 细胞配型,免疫抑制剂他克莫司的使用,进一步提高了手术安全性和有效性。对晚期脊髓损伤和运动神经元病患者临床效果开展长期随访工作;治疗研究的病种由单一的晚期脊髓损伤,扩展到运动神经元病、脑卒中后遗症、颅脑损伤后遗症、多发性硬化(晚期)、脑性瘫痪、Friedreich 遗传性共济失调、橄榄-桥脑-小脑萎缩、脊髓炎后遗症、肾上腺脑白质营养不良、额颞叶痴呆及持续性植物生存状态等十余种目前认为缺乏有效治疗的神经系统疑难病症;收治的患者由我国扩展到以欧美国家为主的 70 多个国家和地区;制定《西山医院脊髓损伤日常功能评价量表》和《西山医院肌萎缩侧索硬化症自我评价量表》;在国家医学核心期刊发表近 30 篇学术论文。

嗅鞘细胞移植的研究国内外已取得很大进展,并已走向临床,引起了神经科学工作者的极大关注,但它在基础研究和临床实践中仍处于探索阶段,还有许多问题需进一步解

决。我们编写本书旨在及时总结嗅鞘细胞在中枢神经再生修复与功能重建研究中的进展,交流临床研究和应用经验,便于更多的研究者了解并进行这一领域的基础和临床方面更深入的研究,更好地造福于广大患者。

按照本书的编写计划,本来预计2005年10月完稿,期间由于临床资料的不断充实和丰富,特别是在晚期脊髓损伤、运动神经元病、遗传性共济失调、脑卒中后遗症、脑性瘫痪等方面获得了极其宝贵的中长期随访资料,故推迟至今年3月文稿才得以告罄。

本书的编写过程中得到了北京市虹天济神经科学研究院、北京市西山医院暨北京康复中心神经外科及北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所全体同仁的热情支持,中国人民解放军海军总医院、首都医科大学附属北京朝阳医院等单位的许多老同事和朋友给了我们很大的鼓励和支持,美国Wise Young教授和留美博士刘凯慷慨提供部分珍贵的实验照片,北京市虹天济神经科学研究院信息中心陈涛、王围在图片制作上做了大量工作,在此我们一并表示衷心的感谢。

由于本研究领域进展日新月异,加上时间紧促,书中的错误与不当之处在所难免,诚挚地希望读者批评指正。

黄红云

2007年春于北京

目 录

彩 图

前 言

第一章 概论	1
一、名称回溯	1
二、研究概况	2
第二章 中枢神经再生修复研究概况	22
第一节 中枢神经损伤后细胞和组织的变化	22
一、外伤后神经组织的反应	22
二、非外伤损害后神经组织的反应	23
第二节 中枢神经损伤后恢复治疗	23
一、中枢神经损害的恢复条件	23
二、细胞移植研究概况	24
三、其他促使神经再生修复方法	30
第三章 嗅鞘细胞生物学	39
第一节 嗅觉系统生物学特征	39
第二节 嗅鞘细胞发育起源和形态学特征	39
一、嗅鞘细胞发育起源	39
二、体内与体外培养嗅鞘细胞形态学特征	40
第三节 嗅鞘细胞化学特性	43
一、嗅鞘细胞抗原表型	43
二、嗅鞘细胞膜表面分子表达	48
三、嗅鞘细胞生长因子与其受体表达	49
第四章 嗅鞘细胞移植的实验研究	57
第一节 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤	57
一、概述	57
二、嗅鞘细胞在脊髓损伤动物模型中的应用	58
三、移植时间窗探讨	59
第二节 嗅鞘细胞移植治疗其他中枢神经系统疾病	60
一、嗅鞘细胞移植治疗帕金森病	60
二、嗅鞘细胞移植治疗脱髓鞘疾病	61
三、嗅鞘细胞移植治疗脑卒中	61
四、嗅鞘细胞治疗颅脑损伤	61
五、嗅鞘细胞治疗周围神经损伤	62
第三节 嗅鞘细胞移植联合其他治疗方法的应用	62

第五章 嗅鞘细胞培养方法	69
第一节 细胞培养条件	69
一、实验室设计和基本设备	69
二、常用物品准备	70
三、常用试剂配制	70
第二节 基本培养技术	72
一、培养前准备	72
二、操作要点	72
三、基本技术	72
四、体外培养细胞成功率分析	76
五、细胞培养污染、检测和排除	77
第三节 嗅球嗅鞘细胞培养	80
一、基本培养方法	80
二、其他培养方法	83
第四节 鼻黏膜嗅鞘细胞培养	85
第六章 嗅鞘细胞移植排斥与干预策略	87
第一节 中枢神经系统免疫特点	87
一、结构特点	87
二、中枢神经系统内的吞噬细胞	89
三、脑内皮细胞-星形胶质细胞免疫调控系统	90
四、免疫特性	90
第二节 免疫应答过程	91
一、免疫应答基本过程	91
二、B细胞介导体液免疫应答	92
三、T细胞介导细胞免疫应答	92
第三节 主要组织相容性复合物	94
一、人类 HLA 复合体	94
二、HLA 分子分类及功能	94
第四节 HLA 配型在神经细胞移植中的应用	97
一、致敏与移植排斥	97
二、HLA 配型对致敏的影响	97
三、HLA 配型与 CNS 神经移植	97
四、HLA 配型检测方法	98
五、临床研究结果	99
第五节 免疫抑制剂临床使用和剂型改进	100
一、免疫抑制剂特点	101
二、免疫抑制剂的分类	101
三、免疫抑制治疗策略分类	102
四、常用免疫抑制剂	102

五、脂质体药物包埋	105
第六节 其他延长移植后神经细胞存活的方法	109
一、免疫调节剂	109
二、聚合囊	110
三、微载体珠	110
四、睾丸源性滋养细胞联合移植	110
五、MHC 遮盖	110
六、基因修饰	110
第七章 嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤	117
第一节 概述	117
第二节 临床表现	117
一、脊髓不同平面完全性损伤的表现	118
二、脊髓不完全性损伤晚期表现	120
三、影响患者生存质量的完全性损伤晚期病症	121
第三节 影像学表现	121
一、病理解剖改变	121
二、MRI 检查表现	122
第四节 治疗	125
一、药物	125
二、手术	126
三、其他对症处理	127
第五节 嗅鞘细胞移植手术	128
一、手术适应证和禁忌证	128
二、手术前准备	129
三、手术步骤	133
四、术后常规处理	138
五、特殊问题处理	141
六、术中并发症及对策	142
七、术后并发症及对策	144
第六节 脊髓损伤患者神经功能评价	147
一、ASIA 标准	148
二、痉挛的评定	152
三、性功能障碍评定	153
四、膀胱功能评价	154
五、日常生活活动能力评定	155
六、神经电生理检测	159
第七节 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的效果评价及临床恢复特点	165
一、效果评价	165
二、安全性	166

三、神经功能恢复特点	166
四、机制探讨	166
五、意义及展望	167
第八节 嗅鞘细胞移植后康复治疗	167
一、康复评定	168
二、康复治疗	168
三、并发症治疗	173
四、辅助器具的应用	174
第九节 特殊原因导致的脊髓损伤	176
一、放射性脊髓损伤	176
二、脊髓前动脉综合征	178
第八章 嗅鞘细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症	188
第一节 概述	188
一、历史回顾	188
二、命名和分类	189
三、流行病学	193
四、病理	194
五、病因和发病机制	195
第二节 临床表现	198
一、肢体症状和体征	198
二、颈和躯干症状	199
三、延髓症状和体征	199
四、呼吸症状	200
第三节 影像学表现	200
一、中枢神经系统萎缩	201
二、皮质脊髓束的 MRI 异常信号	202
三、新皮质的 MRI 低信号	205
四、常规 MR 成像对 ALS 诊断价值	205
五、扩散张量成像在 ALS 研究中的应用	205
六、磁共振波谱分析在 ALS 研究中的应用	206
七、ALS 患者脑代谢改变	208
第四节 神经电生理学检查	209
一、常规肌电图	210
二、神经传导速度检查	214
三、重复频率电刺激测定	216
四、磁刺激运动诱发电位测定	216
五、H 反射及 F 波测定	217
六、单纤维肌电图	218
第五节 诊断与鉴别诊断	220