



# 脑内移植

## GRAFT INTO BRAIN

主编 吴承远

山东科学技术出版社

# 脑 内 移 植

吴承远 主编

山东科学技术出版社

(鲁)新登字 05 号

## 脑 内 移 植

吴承远 主编

\*

山东科学技术出版社出版

(济南市玉函路 邮政编码 250002)

山东省新华书店发行

山东新华印刷厂(德州)印刷

\*

850×1168毫米 32开本 10印张 4插页 214千字

1993年4月第1版 1993年4月第1次印刷

印数:1—1900

ISBN 7—5331—1186—9/R·330

定价 9.80 元

|      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|
| 主 编  | 吴承远 |     |     |
| 编 写  | 吴承远 | 鲍修风 | 张庆林 |
|      | 辛 华 | 成良正 | 沈柏均 |
|      | 裘明德 | 薛德麟 | 暴连喜 |
|      | 苏芳忠 | 李新纲 | 庞 琦 |
|      | 杨 扬 | 刘玉光 | 徐淑军 |
|      | 张洪华 | 何理盛 | 周东伟 |
|      | 孙春兰 |     |     |
| 责任编辑 | 梁柏龄 |     |     |

“泰山科技专著出版基金”顾问、  
评审委员会、编辑委员会

|                |           |     |       |       |
|----------------|-----------|-----|-------|-------|
| <b>顾 问</b>     | 宋 木 文     | 伍 杰 | 卢 鸣 谷 | 苗 枫 林 |
| <b>评审委员会</b>   | (以姓氏笔画为序) |     |       |       |
|                | 卢良恕       | 吴阶平 | 杨 乐   | 何祚庥   |
|                | 罗沛霖       | 高景德 | 唐敖庆   | 蔡景峰   |
| <b>编辑委员会</b>   |           |     |       |       |
| <b>主 任 委 员</b> | 杜秀明       | 石洪印 |       |       |
| <b>副主任委员</b>   | 梁 衡       | 邓慧方 | 王为珍   |       |
| <b>委 员</b>     | (以姓氏笔画为序) |     |       |       |
|                | 邓慧方       | 王为珍 | 尹兆长   | 卢良恕   |
|                | 石洪印       | 刘韶明 | 吴阶平   | 杨 乐   |
|                | 何祚庥       | 杜秀明 | 罗沛霖   | 林凤瑞   |
|                | 唐敖庆       | 高景德 | 梁 衡   | 蔡景峰   |

## 我们的希望（代序）

进行现代化建设必须依靠科学技术。作为科学技术载体的专著，正肩负着这一伟大的历史使命。科技专著面向社会，广泛传播科学技术知识，培养专业人才，推动科学技术进步，对促进我国现代化建设具有重大意义。它所产生的巨大社会效益和潜在的经济效益是难以估量的。

基于这种使命感，自 1988 年起，山东科学技术出版社设“泰山科技专著出版基金”，成立科技专著评审委员会，在国内广泛征求科技专著，每年补贴出版一批经评选的科技著作。这一创举已在社会上引起了很大反响。

但是，设基金补助科技专著出版毕竟是一件新生事物，也是出版事业的一项改革。它不仅需要在实践中不断总结经验，逐步予以完善；同时，也更需要社会上有关方面的大力扶植，以及学术界和广大读者的热情支持。

我们希望，通过这一工作，高水平的科技专著能够及早问世，充分显示它们的价值，发挥科学技术作为生产力的作用，不断推动社会主义现代化建设的发展。愿“基金”支持出版的著作如泰山一样，耸立于当代学术之林。

泰山科技专著评审委员会

1989 年 3 月

# 前 言

脑内移植是将自体或异体的神经组织，特别是将具有神经内分泌功能的胚胎神经组织移植到宿主脑内，以重建或恢复某些中枢神经功能，或某些神经介质的分泌，而治疗某些中枢神经系统变性疾病或功能缺陷。脑内移植涉及神经生物学、神经生理学、组织胚胎学、生物免疫学、神经病理学、神经放射学、神经内科学与神经外科学等学科，它是在基础医学与临床医学的新理论与新检测技术的基础上，新发展起来的现代医学的重要前沿学科之一。

目前，脑内移植的研究在器官、组织、细胞、分子和基因各种不同层次及水平上进行，其中研究最多的是脑内组织和细胞移植。1982年瑞典医师 Backlund 等，开创了人类自体肾上腺髓质脑内移植的先例。嗣后，脑内移植的研究逐步从实验研究转入临床尝试。

自1984年以来，山东医科大学基础与临床科研人员由胚胎小脑组织移植研究入手，从事中枢神经系统再生及脑内移植的基础与临床研究，并先后获得了一系列重要成果和发现，得到了国内及美国、澳大利亚等国专家的高度评价。

本书的编著，是作者自1988年以来在出席国内外多次专业会议进行学术交流的论文基础上，结合基础研究及临床实践经验，并与兄弟院校的专家教授一起共同撰写而成。

近年来，有关脑内移植的研究，虽在国内外已取得较大的

进展,并开始走向临床,引起了神经科学工作者的极大关注。但它在基础研究、临床研究的实践中毕竟仍处于探索阶段,还有许多问题需进一步解决。同时,脑内移植的发展确实是:基础研究与临床研究相结合;是诸多相关学科之间的交叉与融合;是医学乃至生物学的一项艰巨而复杂的系统工程。它需要一代甚至几代专家们的不懈追求,继续探索,不断发展。本书的编著旨在于探索中前进,试图在基础研究与临床研究之间有所突破。从而在编写内容上,除适当介绍了这门学科的发展历程和研究外,重点是集各家之长,在临床研究及应用上做了大胆尝试。客观真实地介绍了脑内移植在临床研究和治疗上比较成熟的结果及不足之处,并对所治疗的十余种中枢神经系统疾病,分别提供了疗效评定指标及典型病例资料。这样做的目的:一是,在前人走过的道路上,继续探索;二是,在学术交流方面,进一步扩大研究范围,以求得到兄弟专业及同行们的指教;三是,便于更多的医学科学工作者了解和参与这一新兴学科的研究,为它的发展贡献力量。

在本书的编写过程中得到山东医科大学附属医院杨兴季院长的大力支持和指导,得到易声禹教授、周世慧、梁临平、徐兆冰、陈延庆、杨媚媚、胡柳等同志的协助,在此一并致谢。

由于水平所限,本书错误及不当之处,在所难免,请予以批评指正。

作 者

1992. 11

# 目 录

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b>第一章 脑内移植研究概论</b> .....      | 1  |
| 第一节 脑内移植的生物学特点 .....           | 4  |
| 第二节 脑内移植研究概况 .....             | 9  |
| <b>第二章 脑内移植的神经生物学基础</b> .....  | 20 |
| 第一节 胚胎脑组织的神经生物学特性 .....        | 20 |
| 第二节 宿主脑对移植物的营养 .....           | 25 |
| 第三节 脑内移植对宿主脑的作用 .....          | 29 |
| 第四节 利用 PD 动物模型的脑组织移植研究 .....   | 32 |
| <b>第三章 免疫学基础</b> .....         | 39 |
| 第一节 免疫学一般基础 .....              | 39 |
| 第二节 移植免疫学 .....                | 42 |
| 第三节 脑内移植免疫学 .....              | 48 |
| 第四节 免疫抑制剂 .....                | 53 |
| <b>第四章 脑组织的低温保存</b> .....      | 57 |
| 第一节 生物标本的冷冻保存 .....            | 58 |
| 第二节 脑组织的冷冻保存 .....             | 62 |
| <b>第五章 神经营养分子 (NTFs)</b> ..... | 68 |
| 第一节 神经生长因子 (NGF) .....         | 69 |
| 第二节 其它神经营养分子 (NTFs) .....      | 80 |
| <b>第六章 神经细胞培养</b> .....        | 87 |
| 第一节 神经细胞培养的概念与简史 .....         | 87 |

|             |                                      |     |
|-------------|--------------------------------------|-----|
| 第二节         | 神经细胞培养的实验室设施 .....                   | 92  |
| 第三节         | 神经细胞培养的条件 .....                      | 101 |
| 第四节         | 神经细胞培养的方法 .....                      | 109 |
| 第五节         | 培养细胞的生物学检测 .....                     | 118 |
| 第六节         | 胚胎脑组织和培养细胞的冻存 .....                  | 124 |
| <b>第七章</b>  | <b>脑内移植治疗帕金森氏病</b> .....             | 128 |
| 第一节         | 病因、病理、临床表现及诊断 .....                  | 128 |
| 第二节         | 脑内移植治疗帕金森氏病的理论根据 .....               | 135 |
| 第三节         | 脑内移植的手术方法 .....                      | 140 |
| <b>第八章</b>  | <b>脑内移植治疗小脑萎缩</b> .....              | 150 |
| 第一节         | 病因、病理、临床表现及诊断 .....                  | 151 |
| 第二节         | 脑内移植治疗小脑萎缩的理论根据 .....                | 154 |
| 第三节         | 脑内移植的手术方法 .....                      | 165 |
| 第四节         | 小脑移植术后的疗效评价 .....                    | 170 |
| <b>第九章</b>  | <b>胰岛细胞脑内移植治疗糖尿病</b> .....           | 177 |
| 第一节         | 糖尿病的分类、病理、临床表现及诊断 .....              | 177 |
| 第二节         | 脑内移植治疗糖尿病的理论根据 .....                 | 182 |
| 第三节         | 颅内胰岛细胞移植的手术方法 .....                  | 183 |
| 第四节         | 临床胰岛移植疗效评价 .....                     | 185 |
| <b>第十章</b>  | <b>下丘脑前区移植治疗中枢性尿崩症</b> .....         | 189 |
| 第一节         | 中枢性尿崩症的病因、临床表现及诊断 .....              | 189 |
| 第二节         | 下丘脑组织移植治疗 CDI 的理论根据 .....            | 192 |
| 第三节         | 下丘脑移植治疗 CDI 的手术方法 .....              | 199 |
| <b>第十一章</b> | <b>垂体移植治疗垂体性侏儒症与垂体机能减退症</b><br>..... | 202 |
| 第一节         | 下丘脑—垂体系统的解剖与生理基础 .....               | 202 |

|             |                              |            |
|-------------|------------------------------|------------|
| 第二节         | 垂体性侏儒症 .....                 | 205        |
| 第三节         | 垂体机能减退症 .....                | 211        |
| 第四节         | 垂体脑内移植的理论根据 .....            | 213        |
| 第五节         | 垂体移植的手术方法 .....              | 216        |
| 第六节         | 垂体移植的疗效评价 .....              | 221        |
| <b>第十二章</b> | <b>低能儿的脑内移植治疗 .....</b>      | <b>224</b> |
| 第一节         | 低能儿的病理及临床表现 .....            | 224        |
| 第二节         | 脑内移植治疗低能儿的理论根据 .....         | 229        |
| 第三节         | 脑内移植治疗低能儿的手术方法 .....         | 231        |
| <b>第十三章</b> | <b>脑内移植治疗癫痫症 .....</b>       | <b>237</b> |
| 第一节         | 癫痫症的病因、分类及临床表现 .....         | 238        |
| 第二节         | 脑内移植治疗癫痫的理论根据 .....          | 244        |
| 第三节         | 脑内组织移植治疗癫痫的手术方法 .....        | 248        |
| 第四节         | 脑内移植治疗癫痫的疗效评价 .....          | 250        |
| <b>第十四章</b> | <b>胚胎脑—脊髓移植治疗外伤性截瘫 .....</b> | <b>252</b> |
| 第一节         | 外伤性截瘫的病因、病理、临床表现及诊断 .....    | 253        |
| 第二节         | 胚胎脑—脊髓移植治疗外伤性截瘫的理论根据 .....   | 255        |
| 第三节         | 胚胎脑—脊髓移植的手术方法 .....          | 257        |
| 第四节         | 胚胎脑—脊髓移植治疗外伤性截瘫的疗效评价 .....   | 259        |
| <b>第十五章</b> | <b>脑内移植研究的回顾与展望 .....</b>    | <b>263</b> |
| 第一节         | 脑内移植研究的历程 .....              | 263        |
| 第二节         | 脑内移植的特点和成就 .....             | 267        |
| 第三节         | 脑内移植存在的问题及未来发展 .....         | 271        |
| <b>附录</b>   | <b>.....</b>                 | <b>274</b> |
| <b>参考文献</b> | <b>.....</b>                 | <b>285</b> |

## 第一章 脑内移植研究概论

脑内移植是指选择供体神经组织或细胞群植入宿主的脑内，以替代受损或变性神经元而使其重建神经环路或分泌神经介质，以达到调控神经功能，改善症状的目的。近年来，脑内移植实验证实，未成熟的神经元移植到成熟宿主的脑内不仅可以存活，而且可以保持其原来的神经功能特性。因此，神经病学家和临床医生对此越来越重视，采取自体、异体或从人类流产的胎儿中获取移植物，用来进行对人类的某些疑难疾病的治疗和探索。由于未成熟的胎儿神经元在宿主脑内具有很强的生命力和明显的可塑性，所以于脑内移植后加用适当的免疫抑制剂，如环孢菌素 A 或皮质激素等，有助于脑移植物的存活并与宿主脑整合形成突触，发挥其神经功能和神经内分泌功能的作用。

由于脑被认为是部分的免疫特区，它可以接受某些异体组织而不发生严重排斥反应，所以神经学家将异体的中脑黑质、蓝斑、海马、下视丘、肾上腺髓质、交感神经节、颈动脉体、大脑运动皮质、小脑组织，甚至胰岛的  $\beta$  细胞等进行脑内移植，作为实验和临床研究的重要途径。

脑内移植是指将神经组织，或非神经组织移植到受体脑内进行实验研究。根据移植的性质、来源以及移植的部位的不同等，划分以下有关类型。

### 一、按移植物的类型和来源分类

### （一）自体移植（Autograft）

这是指自体神经组织或其它器官组织移植到自体脑内，以达到纠正某些神经功能或神经内分泌障碍。例如，将自体肾上腺髓质移植到脑内尾状核头部或壳核，用以治疗帕金森氏病。

### （二）同种移植（Homograft）

同种的个体之间的移植，也称为同种异体移植。由于个体中具有不同的遗传基因，且异体移植可使供体的某些疾病或感染可以传播给受体，因此这类移植在免疫学方面比较复杂。人类的胚胎组织的移植即属于同种异体移植。

### （三）异种移植（Xenograft）

这是指不同种属之间的移植。由于其遗传基因类型完全不同，因此组织移植面临免疫学及遗传学方面一系列复杂问题。如在动物实验方面，有人曾将大白鼠的脑组织移植到兔的脑内进行研究。美国匹兹堡大学曾将狒狒的肝脏移植给一名患乙型肝炎的男性垂危病人，以挽救和延长生命。这即属于异种移植或称跨种系移植。

### （四）同源移植（Syngraft）

是指在同卵双胚胎之间的器官或者组织的移植。

## 二、根据移植物种类和移植后的作用分类

### （一）功能性移植

由于实验或临床移植的移植体主要取自胚胎组织或自体组织，移植体与受体脑组织可以建立起神经突触联系，而影响受体的神经生理和行为改变，这类移植称为功能移植。例如，自体肾上腺髓质移植或胎儿中脑黑质移植即可以出现这种功能性移植改变。

### （二）非功能性移植

移植物与受体组织之间很少发生突触联系。不产生神经功能作用。

### (三) 其它脑内移植

采用脑内移植方法主要用于基础理论方面的研究。例如将平滑肌、虹膜或皮肤组织植入脑内观察移植物存活和再生情况等。有时将脑组织移植到眼球前房。

## 三、按脑内移植的部位分类

### (一) 相同组织的点对点移植

即于大脑皮层组织、小脑、黑质、海马、垂体或视丘下部组织相同部位的移植。由于移植物组织很松软，在操作中很难做到对应部位的点对点移植。所以在基础实验中，必须采用显微外科技术以尽力满足移植的要求。

### (二) 不同部位的组织移植

将大脑皮层移植到小脑皮层；大脑皮层移植到脊髓；脊髓组织移植到小脑；大脑皮层组织移植到顶盖区；黑质组织移植到纹状体；蓝斑组织移植到海马；单胺神经元移植到纹状体，以及将中枢神经系统肿瘤移植到脑内。这类脑内移植主要用于基础研究。

脑内移植主要是指将供体组织或者细胞移植到受体脑内。然而移植 (Transplantation) 的概念还应包括完整的器官移植。但目前对完整的脑移植还在实验研究阶段。因此，将脑的部分组织或片断植入宿主脑内的研究较为广泛，即称为脑组织移植 (Brain tissuegraft)。并开始应用于临床。

脑内移植的概念包括向宿主脑内移植脑组织或脑细胞悬液，以及其它神经组织或非神经组织 (如胰腺  $\beta$  细胞等)。实验表明，某些特殊组织的脑内移植可以矫正和治疗某些疾病所存

在的神经功能或神经内分泌缺失的症状，例如多巴胺组织的脑内移植治疗帕金森氏病，脑内胰岛 $\beta$ 细胞移植治疗糖尿病等。

## 第一节 脑内移植的生物学特点

### 一、脑内移植的研究

脑内神经移植已有近百年历史。1890年美国生理学家Thompson首先用猫的大脑皮层组织移植到成年狗的大脑皮层内，从此开始了脑内移植的实验研究。1903年Elizobelh Dunn在芝加哥大学移植神经获得成功。Dunn的移植是采用未成熟神经组织，而过去学者们移植的是成熟神经组织。成熟神经组织在移植时不可能不损伤轴突和树突，致神经元由于轴突和树突的损伤而死亡。后来许多学者在他们的实验中也证实了Dunn的最初发现。认为未成熟的胚胎神经组织的移植不仅能长期存活，而且能发育和保持原有的神经特性。1905年Saltykow观察了成年哺乳动物同种异体脑组织移植后的组织细胞学变化，发现植入脑内的组织细胞发生变性改变。1921年Sbltai提出了脑是免疫特区的概念。1924年Faldino采用啮齿类动物胚胎中脑组织移植到动物的眼球前房，观察脑组织的存活和生长分化情况。1969年Wenzel进行了小脑皮层移植实验。

20世纪70年代，脑内神经移植从现象研究进展到分析研究，由于荧光组织化学及电子显微镜超微结构观察，免疫组织化学、放射显影为辨认和追踪移植的神经元，为观察其生长发育情况提供了较先进的技术手段。放射免疫、色谱技术为精确定量地测定神经递质、神经内分泌激素及测定脑内移植物功能提供了依据。1974年Das研究了脑组织移植物与宿主脑组织之

间界面结构，证实未成熟神经元在宿主体内可分化成所在部位相重的成熟神经元。1976年 Cund 等用电镜证实移植物与宿主脑之间形成正常突触。

自 1979 年 Bjorhlund 开始审查移植物的存活标准，定量测定移植组织成活情况及具有功能的神经元。同年 Perlow 等报告，毁损鼠单侧黑质使同侧纹状体失去多巴胺，导致病鼠出现异常旋转。而将胎鼠中脑腹侧多巴胺神经元组织等移植到动物尾状核内即可消除或减少动物的异常旋转。1980 年 Olson 等发现移植神经元保留电生理兴奋性。Stenevi 证明植入大鼠下丘脑组织可纠正先天性下丘脑机能缺陷的症状。1980 年 Mann 等报告，正常胚胎鼠的加压素神经元移植到鼠的第三脑室，可使宿主鼠的烦渴和多尿现象明显改善。1980 年 Oblinger 报告，脑组织移植物与宿主脑之间传入和传出纤维的联系。Freed 等报告，将同种异体的肾上腺旋质植入上述旋转鼠的类型的脑室和纹状体内，移植组织确实存活，旋转鼠的异常行为也有了改善。

1982 年在瑞典 Karolinska 医院 Backlund 和 Olson 合作，直接用脑内移植自体肾上腺髓质组织治疗重症帕金森氏病人，术后 6 个月内病情改善。从此，脑内移植进入了临床实验研究，出现了一系列的关键性突破，开创了脑内移植临床应用的先例。

## 二、脑内组织移植的生物学特点

### （一）脑内组织移植的免疫学特点

移植的组织器官能否存活，关键在于移植物与受体之间的免疫排斥性，或者说是决定于供体组织器官与受体组织相容性抗原是否一致或相近。受体通过对移植物中的组织相容性抗原产生细胞免疫反应和体液免疫反应，使移植物被排斥。一般排斥反应中，以细胞免疫为主。脑与其它器官在免疫学方面有所

不同，是一个免疫学特免器官，易于获得组织移植成功是基于以下原因：

1. 脑组织解剖学的特点。脑组织因缺乏淋巴系统，这曾被认为是构成移植物可以在受体组织长期存活的基础。

2. 正常的血脑屏障将脑组织与免疫系统分隔开来，致使血清中的抗体和免疫活性细胞不能与脑组织抗原相接触，从而不发生排斥反应。

3. 脑组织如同眼球前房和角膜一样，并非由血液直接提供营养。由于血脑屏障作用，所以阻断了与排异有关的免疫反应。

4. 脑组织中缺乏组织相容性抗原。近年来研究发现，脑组织内可能有淋巴结构存在；脑组织移植物也可诱发受体产生系统性免疫反应；血清中抗体和免疫活性细胞以不同的选择性和通透性通过血脑屏障；脑组织中存在某些隐蔽抗原；受体越幼小，移植物越易成活，这是因为它的排异性较弱。

血脑屏障对于阻止排斥反应方面可能起了重大作用。血脑屏障有可能阻断血流中潜在的对移植物过敏的物质。有的学者认为，脑移植的临床免疫情况相等于或优越于目前的肾移植。例如，解剖完整功能正常的小鼠，鼠内的黑质移植可生存3个月而没有出现排斥。牛嗜铬细胞移植给鼠也没有出现排斥。最近Freed和Olson氏等已经把成人的肾上腺嗜铬组织成功地植入小鼠的受损黑质内。

脑移植物的存活与否，在某种程度上取决于移植物能否摄取宿主脑中的营养物，尤其是氧和葡萄糖。例如，小体积的移植物不经微血管再生就可直接得到并利用营养物，所以其存活情况好于大体积移植物。位于较大移植物中间的细胞，有可能因距离营养系统太远而容易死亡。经研究认为，较大移植物植