论著

文章编号:1000-5404(2008)12-1154-05

人脐血干细胞海马CA1区移植及GM1腹腔注射治疗大鼠血管性痴呆

李 莹,王景周 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

摘 要:目的 探讨人脐血干细胞(human cord blood stem cells, HCBSCs)海马移植对血管性痴呆(vascular dementia, VD)模型大鼠的治疗作用,并观察单唾液酸神经节苷脂(monosialoganglioside, GM1)是否具有协同作用。**方法** 人脐血干细胞经培养和纯化,以BrdU标记;大鼠行双侧颈动脉(2VO)结扎制作血管性痴呆模型;按随机数字表法分为对照组、模型组、细胞移植组、GM1注射组、细胞移植联合GM1注射组(简称联合治疗组);Morris水迷宫系统检测大鼠行为学;立体定向仪将标记细胞立体定向注射到大鼠海马CA1区;比较术后24 h、3、7、14、21、28 d各时相点大鼠行为学变化;免疫组织化学染色观察BrdU标记细胞存活情况,大鼠脑内生长相关蛋白(growth associated protein-43, GAP-43)阳性细胞增殖情况。**结果** 2VO模型大鼠术后28 d学习记忆能力下降;经治疗各组均有所恢复,治疗组与模型组相比有显著差异,联合治疗组差异最明显。BrdU标记细胞注射到大鼠脑中可存活,并在海马及血管周围区聚集,联合治疗组14 d后比细胞移植组存活多;注射周围区及皮层GAP-43阳性细胞增殖,GM1注射组也可促进GAP-43阳性细胞增殖,联合治疗组阳性细胞数量最多。**结论** 脐血干细胞立体定向注射至大鼠海马CA1区可存活,并可刺激GAP-43阳性细胞增殖,GM1治疗有协同作用。

关键词: 人脐血干细胞;血管性痴呆;单唾液酸神经节苷酯
中图法分类号: R322.81;R741.05;R749.13 **文献标识码:** A

Combination of human cord blood stem cells transplantion into hippocampus CA1 area and intraperitoneal injection of monosialoganglioside treats vascular dementia rats

LI Ying, WANG Jing-zhou (Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effect of the human cord blood mesenchymal stem cells transplanted into hippocampus CA1 area of vascular dementia rats, and the possible synergistic effect of intraperitoneal injection of monosialoganglioside (GM1). **Methods** Human cord blood was collected with informed consent, and the stem cells were screened, cultured, purified, then were marked with BrdU. A total of 120 2VO dementia-established rats were randomly and equally divided into the model group, cell transplant group (1.5×10^5 cultured cells), GM1 injection group (10 mg/kg, once a day for 14 d), and combination group, and another 5 normal rats served as control group. Five rats of every group besides control group were killed on days 1, 3, 7, 14, 21 and 28 for pathological observation. The function of learning and memory were examined with the Morris water maze on day 28. The survival BrdU marked cells and the growth associated protein-43 (GAP-43) positive cells were detected by immunohistochemical staining. **Results** The learning and memory ability was decreased obviously in the rats of model group, but the situation was improved in the 3 treatment group, especially in combination group. The transplanted cells were survival in the brain and gathered in the hippocampus area, and those in combination group demonstrated more survival cells from day 14. There were more proliferated-GAP-43-positive cells around the injection site and in the cortex in the treatment groups, and the most cells were observed in combination group. **Conclusion** The human cord blood stem cells can survive in rat brain, and improve the cognitive function of vascular dementia rats. Intraperitoneal injection of GM1 exerts a synergistic effect in this treatment.

Key words: human cord blood stem cells; vascular dementia; monosialoganglioside

---

基金项目: 重庆市科委攻关项目(7830)
Supported by the Tackling Program of Scientific Committee of Chongqing (7830)
作者简介: 李 莹,女,山东省淄博市人,硕士研究生,主要从事血管性痴呆方面的研究,现在北京军区总医院神经内科。电话:13621195772,E-mail:mdliying@gmail.com
通信作者: 王景周,电话:(023)68757844,E-mail:wangjzjm@163.com
收稿日期: 2007-12-30;**修回日期:** 2008-03-18

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由各种性质的脑血管疾病,包括梗死、出血或低灌注等导致的痴呆综合征。随着我国老龄化的到来,VD 的发病率逐年增加。如何减少 VD 的发生,改善 VD 患者的认知功能,提高老年人的生活质量,受到医务工作者的极大关注。脐血含有丰富的间充质干细胞,分离、培养后经诱导可分化出神经细胞[1,2];王昌铭等[3]将脐血干细胞用于神经系统疾病治疗,已证明脐血干细胞用于 VD 的治疗可以使动物行为学有所改善。但其确切机制目前尚不清楚。为探讨人脐血干细胞(human cord blood stem cells, HCBSCs)在 VD 中的作用,本研究采用 5-溴-脱氧尿嘧啶核苷(5-Bromo-deoxyuridine, BrdU)标记人脐血干细胞,注射到 VD 模型大鼠海马 CA1 区,观察其在脑的存活情况及其对大鼠认知功能的影响,并观察单唾液酸神经节苷酯(monosialoganglioside, GM1)在 VD 大鼠的治疗中是否具有协同作用。

1　材料与方法

1.1　实验动物与分组

选取清洁级成年 SD 大鼠 135 只, 3 ~ 4 月龄,雌雄不拘,体质量 260 ~ 320 g。大鼠由第三军医大学野战外科研究所实验动物中心提供,许可证号:SCXK(渝)20030003。弃去手术中及手术后死亡 6 只,手术后无明显痴呆者 4 只。将大鼠按 1、2、3 ~ 125 编号,以随机数字表分为对照组(n = 5)、模型组(n = 30)、细胞移植组(n = 30)、GM1 注射组(n = 30),细胞移植联合 GM1 注射组(简称联合治疗组)(n = 30)。模型组及各治疗组又分为治疗后 24 h、3、7、14、21、28 d 各时相点,每个时相点 5 只。

1.2　主要试剂和器材

DMEM 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司),磷酸盐缓冲液(北京中杉生物技术有限公司),相对密度 1.077 的淋巴细胞分离液(天津 TBD 公司),羟乙基淀粉注射液、5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)(美国 Sigma 公司),兔抗大鼠 GAP-43 多克隆抗体(北京博奥森公司),鼠抗人 BrdU 抗体、兔抗鼠荧光二抗、二抗免疫组化试剂盒(S-P 试剂盒)和 DAB 显色试剂盒 (北京中杉生物技术有限公司)。

1.3　人脐血的采集、分离、培养、纯化与标记

1.3.1　人脐血采集　　脐血由第三军医大学西南医院产科提供,无菌条件下穿刺健康、足月产胎儿脐静脉,用肝素抗凝采血袋收集胎盘脐血。每份脐血 50 ~ 100 ml。

1.3.2　脐血间充质干细胞的分离、纯化　　将血袋内的抗凝脐血与羟乙基淀粉按 2∶1比例倒入 150 ml 无菌塑料瓶中,静置 90 ~ 120 min 沉降红细胞;吸取上清液按 1∶1比例小心叠加到相对密度 1.077 的淋巴细胞分离液上,2 000 r/min 离心 30 min,吸取中间的白膜层;加入 5 倍体积的磷酸盐缓冲液,1 000 r/min 离心 10 min,洗涤 3 次,弃上清,再制成单个核细胞悬液,接种于 DMEM + 20% 胎牛血清培养液中,3 d 后第 1 次换液,弃去未贴壁细胞,以后每 3 天换液 1 次,待细胞长至 80% 融合时,1∶1胰酶 + EDTA 消化、传代,传 3 ~ 4 代后,可见培养瓶内细胞呈现大小均一的小长梭形。

1.3.3　脐血干细胞 BrdU 标记　　移植前 48 h,HCBSCs 以 $1.0 \times 10^6 cm^{-2}$ 的细胞数接种于 DMEM + 20% 胎牛血清培养液中,加入终浓度为 10 μmol/L 的 BrdU,培养 48 h 后离心收集 HCBSCs,加入 DMEM + 20% 胎牛血清培养液重悬细胞(终浓度 30 000 个/μl),备用。取 BrdU 标记的 HCBSCs,4% 多聚甲醛和 0.3% 戊二醛固定,抗 BrdU 抗体免疫荧光染色,荧光显微镜下观察、拍照、计数。

1.4　大鼠 2VO 痴呆模型制作

采用双侧颈动脉永久结扎(2VO)制作痴呆模型。术前 12 h 禁食,4 h 禁水。10% 的水合氯醛以 0.3 ml/100 g,腹腔注射麻醉大鼠,清除大鼠颈前毛发,清洁、消毒颈前皮肤,取颈前部皮肤正中切口,钝性分离双侧颈总动脉,用“1”号线分别结扎两侧颈总动脉,结扎后常规消毒,缝合颈部皮肤。对照组剪开颈前皮肤,分离但不结扎双侧颈总动脉。

1.5　大鼠行为学检测

采用第三军医大学防化研究所的 Morris 水迷宫系统检测大鼠的行为学。试验包括:①定位航行试验;②空间探索试验。观察指标:①寻找平台时间; ②搜索策略:A:边缘式;B:随机式;C:趋向式;D:直线式。

1.6　各组治疗方法

1.6.1　细胞移植组　　10% 水合氯醛麻醉大鼠,依据文献[4]取大鼠脑右侧海马 CA1 区为注射点,用鼠脑立体定向仪定位,用微量注射器向大鼠海马 CA1 区(以前囟为 0 点,注射点为 4, -2,进针深度 4,单位 mm)缓慢注射 BrdU 标记的 HCBSCs 5 μl (1.5×10^5 个细胞),注射时间 5 min,留针 5 min,以利细胞弥散。

1.6.2　GM1 注射组　　行 GM1 腹腔注射,10 mg/kg,每天 1 次,连续 14 d。

1.6.3　联合治疗组　　细胞移植同时行 GM1 腹腔注射,细胞移植及 GM1 注射方法同上,细胞移植后连续注射 GM1 14 d。

1.7　病理学和免疫组化分析

1.7.1　取材　　移植后各时相点用 4% 的多聚甲醛灌注,断头取脑,蜡块包埋,以海马 CA1 区为中心,前后 2 mm 连续冠状 6 μm 切片,每隔 5 片取 1 片,用于免疫组化分析;剩余进行 HE 染色作病理学分析。

1.7.2　免疫组化染色检测移植细胞　　采用 S-P 免疫组化法检测进入脑组织的 HCBSCs,3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶后加 0.3% Triton X-100 孵育 20 min,小鼠抗 BrdU 抗体(1∶200)孵育(4 ℃过夜),PBS 洗涤,按二抗试剂盒操作说明加入二抗,孵育,DAB 显色,中性树胶封片。利用图像分析仪(奥林巴斯 3360)在光镜下(×400 倍),每张切片随机观察、计数 10 个非重叠视野的 BrdU 阳性细胞,统计脑组织内移植细胞总数。

1.7.3　免疫组化染色检测移植区域周围生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43, GAP-43)阳性细胞数　　采用S-P 免疫组化法检测移植区域周围 GAP-43 阳性细胞数,3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,兔抗鼠 GAP-43 抗体(1∶400)孵育(4 ℃ 过夜),PBS 洗涤,按二抗试剂盒操作说明加入二抗,孵

育,DAB 显色,中性树胶封片。利用图像分析仪在光镜下(×400 倍),每张切片随机观察、计数 10 个非重叠视野的 GAP-43 阳性细胞,统计脑组织内 GAP-43 细胞总数。

1.8 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 15.0 统计软件进行独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 HCBSCs 分离、纯化和 BrdU 标记结果

人脐血中分离、纯化的原代细胞,细胞体较小,呈大小均一的圆形,直径约 17 μm,颜色较深,在高倍镜下可见其不停振动,可在原地旋转,两两细胞间接触后再分离,经传代纯化后,可出现形态及大小均一的小长梭形细胞,与文献[1,2]报道的间充质细胞形态一致。BrdU 体外标记培养后免疫荧光结果表明,HCBSCs 呈 BrdU 免疫阳性细胞,荧光反应物位于细胞核,弥漫分布,其标记率约 60%,能够满足移植细胞的标记需要(图 1)。

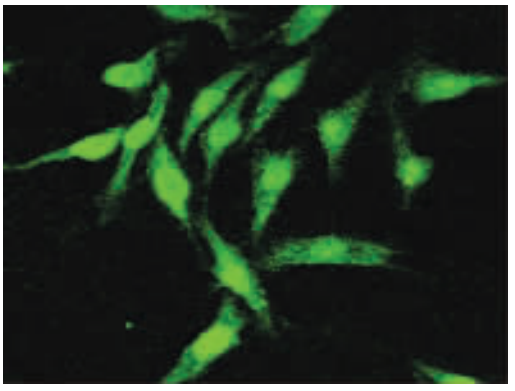


图 1 免疫荧光标记 BrdU 阳性 (荧光显微镜×400)

2.2 脑组织病理变化

对照组大鼠脑组织皮层细胞形态、结构正常;海马锥体细胞 2~3 层,排列紧密,细胞核圆而大,核仁清楚。模型组脑组织呈弥漫性损伤,以海马及大脑皮质区为主。光镜下见海马、大脑皮质有部分神经细胞核固缩、碎裂、溶解、变性、坏死或消失,有炎细胞浸润,胶质细胞增生。细胞移植组、GM1 注射组、联合治疗组神经细胞变性、坏死数量有所减少,程度也明显减轻,联合治疗组效果最明显。

2.3 脑实质 HCBSCs 免疫组化检测

细胞移植组及联合治疗组治疗后 24 h、3、7、14、21、28 d,大鼠脑组织石蜡切片免疫组化检测,显示进入脑实质的 HCMSCs 细胞核 DAB 染色呈棕黄色。术后 24 h 大鼠脑组织内可见数量较多的 HCMSCs,3 d 仍多,7 d 较前减少,14 d 进一步减少,至 28 d 更少,但仍有少量存活(表 1)。

表 1 细胞移植组及联合治疗组术后各时相点 BrdU 阳性细胞数 ($n=5$, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	3 d	7 d	14 d	21 d	28 d
细胞移植组	112.0±7.9	107.0±8.5	83.6±5.9	49.6±6.2	32.0±10.1	11.8±5.5
联合治疗组	114.8±1.8	112.8±9.4	92.6±8.1	65.8±5.4[a]	42.8±3.1[a]	19.2±1.8[a]

a: $P<0.05$,与细胞移植组比较

HCBSCs 主要分布于海马和大脑皮质区,特别是血管周围,并有局灶聚集现象,基底核、丘脑及室管膜区可见少量 HCBSCs;联合治疗组 HCBSCs 存活数量比细胞移植组存活量多,自 14 d 起有显著差异(图 2)。对照组、模型组及 GM1 注射组未见 HCBSCs。

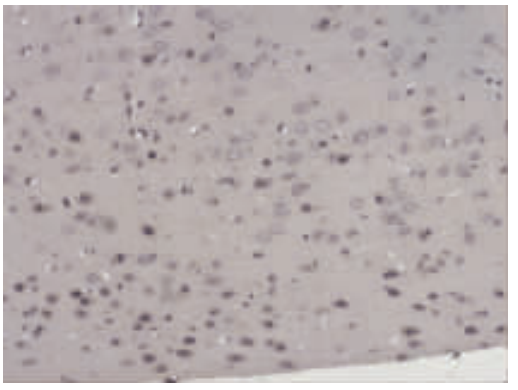
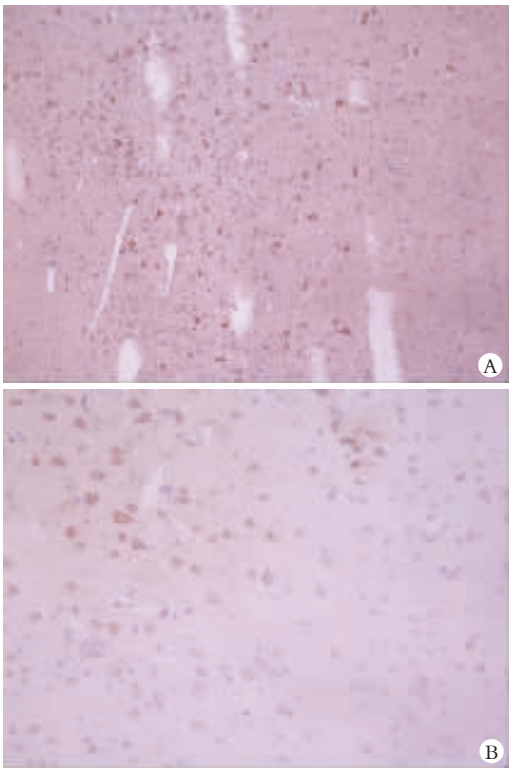


图 2 联合治疗组术后 14 d BrdU 阳性细胞染色 (S-P×200)

2.4 脑实质 GAP-43 阳性细胞检测

模型组、细胞移植组、GM1 注射组、联合治疗组治疗后 24 h、3、7、14、21、28 d,脑组织免疫组化检测,GAP-43 阳性细胞胞体及突起呈棕黄色(图 3)。各组术后 24 h 大鼠脑组织内即可见有GAP-43阳性细胞出现,3 d 增多,7 d 和 14 d 明显增多,至 28 d 开始减少。各治疗组从术后 3 d 开始与模型组有显著差异。联合治疗组与细胞移植组 GAP-43 阳性细胞在 7 d 与 14 d 显著高于 GM1 注射组,联合治疗组与细胞移植组 GAP-43 阳性细胞在 7、14、28 d 有显著性差异($P<0.05$,表 2)。



A:细胞移植组; B:模型组

图 3 术后 7 d 两组 GAP-43 阳性细胞染色观察 (S-P×200)

表 2　各组不同时相点 GAP-43 阳性细胞变化($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

组别	24 h	3 d	7 d	14 d	21 d	28 d
模型组	19.20 ± 1.92[a]	21.30 ± 2.13	35.22 ± 3.17	32.05 ± 1.97	18.23 ± 1.98	8.23 ± 1.81
细胞移植组	18.40 ± 3.21[a]	30.00 ± 2.45[b]	106.00 ± 12.08[bc]	95.29 ± 9.52[bc]	70.20 ± 10.57[b]	35.40 ± 8.05[b]
GM1 注射组	18.60 ± 4.56[a]	32.20 ± 5.81[b]	89.00 ± 9.30[b]	82.60 ± 12.74[b]	62.80 ± 6.30[b]	36.20 ± 6.22[b]
联合治疗组	18.20 ± 1.92[a]	35.20 ± 8.50[b]	134.20 ± 16.24[bcd]	117.40 ± 9.45[bcd]	67.40 ± 9.63[b]	49.00 ± 10.77[bd]

a: $P<0.05$,与对照组(7.60 ± 2.97)比较; b: $P<0.05$,与模型组比较; c: $P<0.05$,与 GM1 注射组比较; d: $P<0.05$,与细胞移植组比较

2.5　各组大鼠行为学检测

经 Morris 水迷宫检测,2VO 痴呆模型大鼠 28 d 大鼠学习记忆能力明显下降;细胞移植组大鼠学习记忆能力显著恢复,联合治疗组效果尤为明显(表 3)。

表 3　各组大鼠术后 28 d Morris 水迷宫成绩检测($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

组别	找到平台时间(s)	穿越平台次数(次)
对照组	12.31 ± 7.51	6.47 ± 2.35
模型组	56.50 ± 9.83[a]	3.35 ± 3.31[a]
GM1 注射组	33.64 ± 3.31[b]	4.17 ± 2.63
细胞移植组	32.27 ± 2.54[b]	4.35 ± 2.60
联合治疗组	28.89 ± 3.62[b]	4.78 ± 3.35

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.05$, 与模型组比较

3　讨论

目前认识到神经系统在受到损伤和内外环境变化时有一定的可塑性,神经元之间可以形成新的突触联系。也有研究发现在脑的室管膜下区和海马齿状回存在内源性的神经干细胞[5],在神经系统受到损伤时,可以向神经细胞方向分化,代偿损伤区的部分功能。

国内外许多学者将脐血干细胞用于神经系统疾病治疗,取得了一些效果。有学者将脐血干细胞移植到大鼠脑缺血模型中,证实人脐血细胞在大鼠脑内可以存活,并可迁移到缺血周围区,向神经系统细胞方向转化[6];可以改善鼠的行为功能[7],减少损伤区域的面积[8],还可以减少卒中模型鼠的炎症反应,从而发挥神经保护作用[9]。Ende 等[10]发现人脐血细胞移植到 AD 模型鼠(HuAPP 695. SWE)后可延长 AD 鼠的生存周期。Walczak 等[11]研究发现人脐血细胞移植到 NOD SCID 鼠的纹状体后,可以转化成神经元样细胞,表达神经细胞的标志物 TuJ1 和 Nestin。台湾大学学者将人脐血 $CD34^+$ 细胞静脉注射到脊髓损伤的大鼠模型中,在损伤的脊髓周围可以诱导 VEGF 及 GDNF 的分泌,从而改善患肢功能。因此,推测脐血干细胞从 3 个方面对神经系统疾病发挥治疗作用:①脐血间充质干细胞进入实验动物的神经系统,发挥细胞替代作用;②脐血间充质干细胞在实验动物的神经系统分泌神经营养因子或诱导动物神经组织分泌营养因子,发挥神经营养作用;③脐血间充质干细胞进入实验动物神经系统,减少了实验动物神经系统的炎症反应,对损伤局部起到了保护作用。

GAP-43 是 20 世纪 80 年代初发现的位于神经元轴突生长锥中的一种特异性胞膜磷酸蛋白。它对神经的生长、发育、再生以及突触功能的维持和递质的释放都起到重要作用,是神经再塑、再生的分子标志物。在神经干细胞分化为神经元过程中,GAP-43 基因参与引导突起的生长并发挥重要作用。在缺血周围区,GAP-43 阳性细胞的增殖与局部神经元的生长、再生和功能重建有关,脑内 GAP-43 增多,说明该区域神经干细胞分化及轴突生长活跃[12]。也有研究表明 GAP-43 的表达在认知功能损害的糖尿病大鼠脑中海马区的表达下降,说明 GAP-43 与学习及记忆能力密切相关[13]。本研究中 BrdU 标记的 HCBSCs 定向移植入 VD 大鼠模型脑组织可以存活。注射周围区域的 GAP-43 阳性细胞显著增加,以联合治疗组增生更明显。证实人脐血干细胞可以在大鼠脑内生长、发育和再生,并有可能刺激移植周围区域内源性神经干细胞分化或突触再生,GM1 有可能加强这种作用。

GM1 是含唾液酸的神经鞘脂,主要表达在中枢神经细胞的外膜表面,对中枢神经系统损伤有保护作用。其机制主要有:增加突触生长及其可塑性;抑制兴奋性氨基酸的毒性作用;防止细胞凋亡[14]。GM1 的主要作用机制是通过激活神经细胞的蛋白激酶系统,这些酶对神经细胞的生长、分化、存活及突触可塑性方面均有重要作用。GM1 是神经细胞信息传递因子,能修复 Na^+、K^+、Mg^{2+}-ATP 酶离子通道,提高神经细胞信息传导的交换量和交换速度,明显改善老年痴呆患者的思维能力和反应能力[15]。

本实验中 Morris 水迷宫测试结果显示,与未移植组相比,治疗组大鼠找到平台时间缩短,穿过平台次数增多,以联合治疗组作用尤为明显。说明人脐血间充质干细胞移植对 VD 大鼠的学习记忆能力有一定的改善作用,GM1 可能具有协同作用。其机制可能为外源性干细胞在移植区增殖,并可能促进了内源性神经干细胞的分化,GAP-43 阳性细胞增多,局部神经元轴突的再生,神经元之间形成了新的联系,新生细胞及新的突触联系发挥代偿作用,使大鼠海马区神经功能明显恢复,从而可促进大鼠学习、记忆能力的改善,GM1 通过刺激神经细胞的蛋白激酶系统,修复 Na^+、K^+、

Mg^{2+}-ATP酶离子通道,加强了这种作用。

同样,大鼠脑内的微环境可能对脐血干细胞产生作用,有可能诱导脐血干细胞向神经细胞方向分化,产生一定的功能,发挥治疗作用。GM1在脐血干细胞的移植中有可能发挥协同作用,诱导脐血干细胞所转化的神经细胞增殖、突触生长。但以上机制尚待进一步研究。

参考文献:

[1] McGuckin C P, Forraz N, Allouard Q, *et al*. Umbilical cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors *in vitro* [J]. Exp Cell Res, 2004, 295(2): 350-359.

[2] 喻永涛, 惠国桢, 陈 镭, 等. 人脐血间充质干细胞的分离培养与向神经元样细胞诱导分化的实验研究[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2004, 24(6): 787-790, 821.

[3] 王昌铭, 向 静, 王景周, 等. 脐血单个核细胞颈内动脉输注对血管性痴呆大鼠学习记忆能力和海马神经元突触可塑性的干预[J]. 中国临床康复, 2006, 10(5): 33-35.

[4] Paxinos G, Watson C. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 诸葛启训,译. 第3版. 北京: 人民卫生出版社,2005:37-43.

[5] Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, *et al*. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors [J]. Cell, 2002, 110(4): 429-441.

[6] Kozlowska H, Jablonka J, Janowski M, *et al*. Transplantation of a novel human cord blood-derived neural-like stem cell line in a rat model of cortical infarct[J]. Stem Cells Dev, 2007, 16(3): 481-488.

[7] Chaudhuri A, Hollands P, Bhattacharya N. Placental umbilical cord blood transfusion in acute ischaemic stroke[J]. Med Hypotheses, 2007, 69(6): 1267-1271.

[8] Xiao J, Nan Z, Motooka Y, *et al*. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury[J]. Stem Cells Dev, 2005, 14(6): 722-733.

[9] Vendrame M, Gemma C, de-Mesquita D, *et al*. Anti-inflammatory effects of human cord blood cells in a rat model of stroke[J]. Stem Cells Dev, 2005, 14(5): 595-604.

[10] Ende N, Chen R, Ende-Harris D. Human umbilical cord blood cells ameliorate Alzheimer's disease in transgenic mice[J]. J Med, 2001, 32(3-4): 241-247.

[11] Walczak P, Chen N, Eve D, *et al*. Long-term cultured human umbilical cord neural-like cells transplanted into the striatum of NOD SCID mice[J]. Brain Res Bull, 2007, 74(1-3): 155-163.

[12] Zhou J, Wang L, Ling S, *et al*. Expression changes of growth-associated protein-43 (GAP-43) and mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) and in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic cognitive impairment rats[J]. Exp Neurol, 2007, 206(2): 201-208.

[13] Holahan M R, Honegger K S, Tabatadze N, *et al*. GAP-43 gene expression regulates information storage[J]. Learn Mem, 2007, 14(6): 407-415.

[14] She J Q, Wang M, Zhu D M, *et al*. Effect of ganglioside on synaptic plasticity of hippocampus in lead-exposed rats *in vivo*[J]. Brain Res, 2005, 1060(1-2): 162-169.

[15] 法 晶, 张秀珍, 张云华. 神经节苷脂治疗脑梗塞并脑萎缩临床体会[J]. 牡丹江医学院学报, 2005, 26(5): 38-39.

(编辑 王小寒)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2008)12-1158-01

巨大子宫肌瘤介入治疗后足月妊娠1例

马俊如,谢荣凯,陈波洁 (第三军医大学新桥医院妇产科,重庆 400037)

1 临床资料

患者,35岁,已婚,于2003年10月第1次妊娠,早孕期自然流产,后2年内未避孕一直未孕。2005年5月13日因"不孕症"在当地医院检查时发现子宫肌瘤,B超示:子宫前位,大小152 mm×104 mm×86 mm,形态失常,宫内膜厚6 mm,子宫肌壁回声不均匀,宫壁见多个低回声块影,后壁下段稍向浆膜层突出24 mm×17 mm,20 mm×16 mm,29 mm×26 mm,子宫前壁隐约见114 mm×65 mm×96 mm等回声团块影,有包膜,宫腔波向后移位。初步诊断:子宫增大,多发性子宫肌瘤。查体于腹部耻骨联合上扪及约4个月孕大小包块,妇检子宫增大4~5个月孕大小,形态失常,表面有多个突起,质硬,无触痛。完善相关检查后于2005年5月18日在第三军医大学新桥医院行子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)。出院后6个月复查B超子宫肌瘤已缩小至直径约5 cm大小,并成功受孕。按规律产前检查,胎儿发育良好,但肌瘤又继续增大,于孕37周入院待产,B超示:胎儿头位,双顶径92 mm,股骨长72 mm,羊水暗区147 mm,胎盘Ⅲ级,厚度36 mm,估计胎儿体质量3 200 g,子宫右前壁见142 mm×88 mm实性包块,由多个低回声包块融合而成,有包膜,下缘距宫颈口有一定距离。诊断:①单胎晚孕,头位;②子宫右前壁实性包块:子宫肌瘤。经讨论后决定行剖宫产术终止妊娠。患者及家属强烈要求在剖宫产同时行子宫肌瘤剥除术,于2006年10月11日孕38^{+1}周行子宫下段剖宫产术。术中见子宫增大如孕9个月大小,子宫前壁见一直径约14 cm×10 cm大小肌瘤,子宫后壁见2个约5 cm×5 cm、2 cm×2 cm肌瘤突向浆膜下,双侧附件及宫旁组织外观正常,术中顺娩一活女婴,体质量3 450 g,1、5、10 min Apgar评

(下转1166页)

作者简介:马俊如,男,安徽省霍山县人,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的基础与临床方面的研究,现在成都医学院第一附属医院妇产科。电话:(028)83016670,E-mail: majunru@sina.com

收稿日期:2008-02-20;修回日期:2008-03-21