嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的研究现状

Review on present research of treating spinal cord injury by transplantation of olfactory ensheathing cells

决利利,余资江 (贵阳医学院人体解剖学教研室,贵州 贵阳 550004)

[关键词] 嗅鞘细胞;移植;脊髓损伤
[中图分类号] R322.81 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2012)02-0193-02

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是一种严重威胁人类健康的疾病,由于损伤后可导致损伤平面以下的感觉、运动及植物神经功能障碍,给患者、家庭和社会带来沉重的负担。目前对脊髓损伤的实验研究主要集中在改善 SCI 的生长环境、组织移植、细胞移植等。能参与脊髓损伤神经细胞移植的细胞有神经膜细胞、嗅鞘细胞、少突胶质细胞和被周围神经激活的单核吞噬细胞等[1]。近年来,嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells,OECs)移植被认为是治疗脊髓损伤最适合和最具有前景的方法之一,也是目前国内外学者研究的热点问题之一[2]。

1 OECs 的来源及生物学特性

OECs 是起源于嗅球基底膜的一种特殊类型的神经胶质细胞,存在于外周的鼻腔嗅粘膜、嗅神经和中枢的嗅球,由嗅上皮细胞(PNS)和嗅球(CNS)组成,伴随嗅束进入中枢神经系统,它兼有雪旺细胞和星形胶质细胞的特性,既像雪旺细胞那样促进轴突的生长,又像星形胶质细胞那样能在中枢系中存活[3-5]。OECs 还能够分泌多种神经营养因子、细胞粘附分子和促突起生长因子,并在这些因子的参与下能够刺激同种或异种神经元突起的再生和髓鞘的形成[6],而且 OECs 分泌的大量神经生长因子能够抑制胶质瘢痕的形成[7]。另外 OECs 分泌的大量细胞粘附分子和神经营养因子,可以改善损伤区局部微环境,其中神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)、神经营养因子-3(NT-3)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)等都被证实能够促进神经肝细胞(NSCs)向神经元分化[8]。其次 OECs 又可在体内可持续分裂增殖,不仅诱导神经轴突再生,还能重建朗飞氏结恢复信号传导,兼具保护和支持作用[9]。

2 OECs 治疗脊髓损伤的基础研究

自 2000 年,Mie 等[10]通过将 OECs 移植到脊髓损伤处的实验研究,首次证实了移植的 OECs 能够使已经脱髓鞘的脊髓背侧柱轴突重新发生髓鞘化,从而开始了对 OECs 的大量研究。Toft 等[11]运用电生理的实验方法证实,将 OECs 移植到脊髓损伤动物模型中能够保护损伤区域神经通路的功能。Li 等[12]通过研究证实了移植的 OECs 可使脊髓侧根修复率由 20% 提高到 80%。有作者通过将 GPF 基因修饰的 OECs 移植到 SCI 动物模型的脱髓鞘区,不但发现髓鞘化的神经元,而且为 Ranvier 节点的发展和成熟提供良好的环境,恢复了刺激传导功能[9]。然而,Guest[13]的研究则显示,移植的 OECs 虽然能促进 5-HT 能纤维的长距离再生,最长的 5-HT 能纤维甚至可达距损伤部位 6.2 mm 的尾侧,但是当再次横断大鼠脊髓后,大鼠后肢运动功能并不改变,这说明其 5-HT 能纤维长距离的再生与大鼠后肢运动功能无关。国内对嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的研究主要以 OECs 联合外源基因或药物等手段为主。例如采用微囊化异种嗅球组织移植联合 β-七叶皂甙钠对脊髓继发性损伤的研究表明,损伤脊髓 VEGF 表达上调,对血-脊髓屏障的通透性有所改善,大鼠运动功能有所恢复[14]。吴军等[15]通过观察 NT-3 基因转染 OECs 移植对大鼠急性 SCI 的作用,为基因修饰在 SCI 治疗中的应用提供了实验和理论依据。梅爱农等[16]通过将培养的新生大鼠 OECs 经荧光染料标记物标记后注入同系 EAE(自身免疫性脑脊髓炎)大鼠侧脑室后,用免疫组化的方法检测 OECs 中 MBP(髓鞘碱性蛋白)、ED1(单核巨噬细胞诱导分子 1)和 CFSE(二乙酸盐琥珀酰亚胺酯)共表达情况,结果发现培养 OECs 不表达 MBP,经侧脑室移植后 OECs 在 EAE 环境下表达 MBP 分子,其抗原能被脑内小胶质细胞或巨噬细胞捕获,说明尽管是自体移植,也不能免除被免疫攻击。可见,OECs 移植治疗脊髓损伤与修复的机制可能涉及到多方面的因素,需要我们进行长期的、更深入的研究,还要考虑到组织之间的免疫排斥反应。

3 OECs 移植治疗脊髓损伤的临床研究

目前,许多学者也对 OECs 移植治疗 SCI 患者进行了临床试验研究,并取得了一定疗效[17]。也有学者提出了不同的见解,Bruce 等[18]通过观察 7 例在中国接受胚胎来源 OECs 移植的 SCI 的患者,并通过对手术前后的比较,认为 OECs 移植治疗 SCI 的手术还不健全,存在一系列的并发症,所以他们不提倡在 SCI 患者中进行此类手术。在国内,黄红云等[19]对Ⅰ期临床实验做了磁共振成像 3 年随访,结果未发现在注射部位及其临近区域有肿瘤或新生物生长,尽管个别患者有部分损伤平面以下神经功能恢复迹象,但其临床效果尚需长期随访观察。郑遵成等[20]通过嗅鞘细胞移植治疗 213 例脊髓损伤患者,并在术后 3 周对所有患者进行评估,发现其脊髓神经功能均有不同程度的

[基金项目] 国家自然基金资助项目(No. 30660189,81060108);贵州省科技厅社会发展攻关项目(黔科合 SY 字[2009]3058)
[收稿日期] 2011-10-05 [修回日期] 2011-10-24

改变,脊髓功能评分及感觉与运动功能均较移植前明显提高,且随时间延长呈不断改善趋势;最长患者随访 5 年,未发现已恢复的神经功能减退及移植不良反应,说明嗅鞘细胞移植对脊髓损伤患者的神经功能恢复有促进作用,可以部分恢复及改善其部分脊髓神经功能。随着 OECs 成功应用于 SCI 的基础研究,国内外学者逐渐将重心转移到探讨 OECs 在临床方面的应用价值。但用于移植的 OECs 大多来源于流产胎儿,因涉及伦理道德问题和很多不确定的安全因素,因此对于临床上 OECs 移植治疗 SCI,还存在一定的争议,也有很多人提出质疑,所以对嗅鞘细胞的临床试验的各个环节还需要继续探索。但 OECs 移植治疗 SCI 的意义在于它改变了神经科学领域的临床概念,实现了从 0 到 1 质的突破,要应用于临床治疗还需要进行更加全面和多因素的考查研究。

4 问题与展望

虽然目前在 OECs 移植治疗 SCI 的基础研究和临床应用方面都取得了一定的成果,为脊髓损伤患者的功能恢复带来了曙光,但由于这项研究工作尚处于起始阶段,很多问题还有待解决,如:由于伦理学方面的原因使得嗅鞘细胞的多种来源受到限制,联合移植的安全性及功能恢复的评价标准,移植神经支架制备的方法及免疫排斥反应的消除,以及以 OECs 为主的多种细胞联合移植的最佳联合细胞的选择,基因修饰的 OECs 移植等。因此,今后 OECs 移植治疗 SCI 的研究前景有:①更加深入了解 OECs 的生理特性;②采用组织工程技术,寻找更加接近天然的神经支架,排除免疫排斥反应;③采用科学有效的评价标准,评估 OECs 移植治疗脊髓损伤的临床疗效;④采用基因修饰 OECs 工程技术,提高其修复 SCI 能力。总而言之,运用 OECs 移植治疗 SCI 的研究任然任重而道远,还需要继续努力探索。

[参考文献]

[1] Chen G, Hu YR, Wan H, et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells and Schwann cells[J]. Chin Med J(Engl), 2010, 123(17): 2424 – 2431.

[2] Li Y, Yu HL, Chen LF, et al. Survival and number of olfactory ensheathing cells transplanted in contused spinal cord of rats[J]. Chin J Traumatol, 2010, 13(6): 356 – 361.

[3] Li Y, Bao J, Khatibi NH, et al. Olfactory ensheathing cell transplantation into spinal cord prolongs the survival of mutant SOD1(G93A) ALS rats through neuroprotection and remyelination[J]. Anat Rec(Hoboken), 2011, 294(5): 847 – 857.

[4] Pellitteri R, Spatuzza M, Russo A, et al. Olfactory ensheathing cells represent an optimal substrate for hippocampal neurons: an in vitro study [J]. In Dev Neurosci, 2009, 27(5): 453 – 458.

[5] Radtke C, Wewetzer K. Translating basic research into clinical practice or what else do we have to learn about olfactory ensheathing cell? [J]. Neurosci Lett, 2009, 456(3): 133 – 136.

[6] Gu rout N, Duclos C, Drouot L, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes axonal regeneration and functional recovery of peripheral nerve lesion in rats[J]. Muscle Nerve, 2011, 43(4): 543 – 551.

[7] Chuah MI, Hale DM, West AK. Interaction of olfactory ensheathing cells with other cell types in vitro and after transplantation: Glial scars and inflammation[J]. Exp Neurol, 2011, 229(1): 46 – 53.

[8] Choi KC, Yoo DS, Cho KS, et al. Effect of single growth factor and growth factor combinations on differentiation of neural stem cells[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 44(6): 375 – 378.

[9] Masanori S, Sasaki M, Karen LL, et al. Molecular reconstruction of nodes of ranvier after remyelination by transplanted olfactory ensheathing cells in the demyelinated spinal cord[J]. J Neurosci, 2006, 26(6): 1803 – 1812.

[10] Mie M, Ohgushi H, Yanaqida Y, et al. Osteogenesis coordinated in C3H10T1/2 cells by adipogenesis-dependent BMP-2 expression system[J]. Tissue Eng, 2000, 6(1): 9 – 18.

[11] Toft A, Scott DT, Barnett SC, et al. Eletrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury[J]. Brain, 2007, 130(Pt4): 970 – 984.

[12] Li Y, Yamamoto M, Raisman G, et al. An experimental model of ventral root repair showing the beneficial effect of transplanting olfactory ensheathing cells[J]. Neurosurgery, 2007, 60(4): 734 – 740.

[13] Guest JD, Herrera L, Margitich I, et al. Xenografts of expanded primate olfactory ensheathing glia support transient behavioral recovery that is independent of serotonergic or corticospinal axonal regeneration in nude rats following spinal cord transaction[J]. Experimental Neurology, 2008, 212(2): 261 – 274.

[14] 王航辉,朱文侠,李小记,等. 微囊化异种嗅球组织移植联合药物干预修复受损脊髓研究[J]. 神经解剖学杂志,2010,26(6):620 – 624.

[15] 吴 军,孙天胜,王献章,等. 神经营养素-3 基因修饰嗅鞘细胞移植对急性脊髓损伤作用的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2006,16(2):147 – 152.

[16] 梅爱农,王 珏,程 琼,等. 嗅鞘细胞移植实验性自身免疫性脑脊髓炎后髓鞘碱性蛋白的表达和小胶质细胞的捕获[J]. 中国免疫学杂志,2010,8(26):708 – 711.

[17] Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, et al. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study[J]. J Spinal Cord Med, 2006, 29(3): 191 – 203.

[18] Bruce H, Dobkin, Armin Curt, et al. Celular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury[J]. Neumrehabiliation Neural Repair, 2006, 20(1): 5 – 13.

[19] 黄红云,王洪美,陈 琳,等. 嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤影响功能恢复的因素[J]. 中国修复重建外科杂志,2006,20(4):434 – 438.

[20] 郑遵成,魏开斌,刘 峰,等. 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的临床验证[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(27):5119 – 5122.

(编辑:郭光金)