维普资讯 http://www.cqvip.com

中国局解手术学杂志 1999年第8卷第1期

·文献综述·

脊髓移植的新进展

钟 波* 综述 张绍祥** 审校

近年来，随着新技术新方法的使用，脊髓损伤的病理变化及治疗方面都取得了可喜进展，尤其是把适当胚龄的胚胎脊髓植入损伤部位，对神经的形态与功能的修复取得了良好的效果，展示了广阔前景[1]。

一、移植后胚胎脊髓的发育与分化

胚胎脊髓是原始的，具有分化潜能的组织，如大鼠妊11天的胚髓主要是由室管膜层的神经上皮细胞和大致等量的套层神经母细胞组成，胶质细胞和轴突树突均处于原始的未分化状态。植入30天，神经元还经历了线粒体减少细胞器增多排列规范，核仁出现等发育分化过程，胶质细胞，轴突树突等渐具典型特征，同时可见大量新生的神经纤维，此后胚髓更具成年脊髓的结构[2]。

二、移植物对脊髓损伤的修复功能

（一）抑制神经组织的继发性损伤

1. 抑制神经元的继发性坏死 （1）BDNF，NT－3、NGF及其受体：胚胎脊髓内表达多种神经生长因子（NGF）、神经营养因子Ⅲ（NT－3）、及脑源性神经营养因子（BDNF），这些物质不但调节胚髓自身的发育分化，同时在移入宿主后，通过宿主所表达的受体作用，对神经元的存活发挥着重要作用[3]。胚髓的植入不能阻止原发损伤，但术后3天神经元变性维持在原来阶段，7天部分神经元从染色特点到形态结构逐渐变为正常[4]；BDNF，NF－3，NGF源于同一基本家族，其表达呈平行互补[7]，其受体分别为trRB，trRC，trRA。trRBmRNA在脊髓损伤后的神经元表达阳性明显增加，通过和受体结合，发挥作用，增加AchE－神经元数量及胞体的发育作用[3]。在成年骨髓内，脊髓损伤后其NGFmRNA及trRAmRNA重新表达。胚髓表达的NGF及内源性NGF对宿主脊髓和移植物起保护和趋化诱导突触再生的双重作用[5]。体外培养证实NGF能增加AchE－神经元的数量，与BDNF在不同时期发挥协调一致作用。NF－3与受体结合，对感觉神经和交感神经的存活起着重要作用[6]。（2）FGF1、FGF2及受体：在胚髓的发育过程中，运动神经元内有丰富的FGF2（成纤维生长因子）及受体表达，FGF通过受体，对胚胎神经元发育起着重要调控作用。在脊髓损伤以后，脊髓FGF1、FGF2及受体表达物明显增加高分布，胚髓植入大量的分泌FGF1、FGF2神经细胞的存活和再生作用，营养受损神经、中和兴奋性氨基酸，使神经元度过危险期[6]。

2. 抑制水肿，建立良好的血供 血管机制在脊髓继发性损伤中有着重要意义，损伤后数分钟就出现血肿、20分钟神经出现继发性坏死。由于血肿，使损伤周围部微循环障碍、水肿缺血、Ca^{2+}内流，兴奋性氨基酸释放。随着胞内Ca^{2+}增加，细胞的受损与其呈正相关，最后Ca^{2+}超载而死亡[7,8]。同时，在损伤处产生大量血小板活化因子（PAF），刺激产生自由基，兴奋性氨基酸，血栓素A2，炎症介质的大量释放，又使PAF合成增加，并形成恶性循环，PAF有诸多活性，其中之一便是直接产生神经毒性作用。kornecki等用微量PAF作用于体外培养神经细胞，发现神经细胞膜破坏，肿胀变性坏死[9]。胚髓的植入并增大体积，机械的填补损伤部位，维护微循环，释放多种物质（如bFGF），减轻吸收脊髓两端水肿，恢复两端血流（Spinal cord blood flaw SCBF），李兵仓等发现术后7天SCBF明显下降，但术后30天就基本恢复正常动物水平[10]。胚髓有强有力的促血管生成因子，调节神经胶质细胞表达FGFmRNA（24h后），炎症的PAF能促使内皮细胞增殖迁移，重新形成血管网络，但无胶质细胞的包绕是无功能的。胚髓调节胶质细胞的生长，使得血管恢复血流功能而不致自身的坏死[7]。

3. 调节星形胶质细胞的功能 在正常的脊髓中，胶质细胞对神经元起着营养、支持、保护的作用。损伤后由于细胞缺血循环破坏及损伤使得星形胶质细胞大量激活、增生具有一定吞噬功能并分泌胶质局限损伤，GFARIR显示不到一个小时便在较大范围内增加，但星形胶质细胞的过度增生分泌，大量胶质的堆积形成

* 作者单位：400038 重庆市第三军医大学951队
** 第三军医大学解剖学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

疤痕组织又阻碍了存活神经元轴突的再生，甚至包绕神经元，过度生长的细胞可障断神经元轴突。胚髓植入以后胶质所形成的斑痕明显减轻，甚至不见，这为更多神经的轴突再生创造条件，同时胶质细胞包绕再生轴突时对恢复神经功能有着促进作用[5]。

（二）对损伤神经形态功能的修复

胚胎脊髓对损伤神经具体有以下三种方式：(1)侧芽出生，在半切损伤后，健侧的神经元轴突长入移植物中，穿入对侧支持靶器官。(2)促使突触形成，在中间形成间桥式环路式。轴突为轴突树型和胆碱能型突触[7]。Jakeman 等采用麦芽凝集素结合辣根过氧化酶和胺体金等神经显示跟踪技术。在光镜下观察到胚髓与宿主之间可以建立宿主损伤脊髓节间神经环路联系。赵刚等发现这种突触联系可能是功能性突触联系[5]。(3)替换缺损神经元，植移物可和宿主神经元形成突触，在肌肉分泌的运动神经元营养因子的诱导和趋化作用下长入靶器官、去替换缺损的神经元。HRP 逆转运证明了这种联系，这可能是神经元可塑性的一种表现[5]。

三、影响植移物成活的因素

移植物在宿主内存活是对宿主形态功能修复的基础，其存活受多种因素影响：(1)供体的年龄、赵刚等用大鼠胚龄 12、13、14 天的移植物作对比。发现不同胚龄的胚髓成活和对宿主脊髓的修复不同，以 13d 为佳。(2)损伤范围。(3)移植处的血供。(4)神经因子的联合运用。(5)植移时间。

四、有待解决的问题

由于脊髓损伤是极其复杂的病理过程，胚胎脊髓移植尚处在实验阶段，有许多问题有待解决：(1)神经营养生长因子的具体作用机制以及在胚髓发育修复受损部位中的表达变化。(2)免疫排斥问题。有这观察到 ACI 系小鼠移入 WF 系在没有免疫抑制的条件下，成活率为 0。其中关系尚有待进一步研究。

小结：运用胚胎脊髓移植来治疗脊髓损伤为解决截瘫引起的功能丧失，展示出光明前途。随着系统的研究的深入、成熟，并运用到临床，这将带给人们鼓舞性的成果。

参 考 文 献

1. 赵刚，蔡铺方，张亚彬，等。不同胚龄移植物对成年大鼠完全横断脊髓的修复的影响，中华器官移植杂志，1997.3:133.
2. 李兵仓，王正国，朱佩芳，等. 妊 14 脊髓植入成鼠脊髓前后的发育分化，解剖杂志，1997.2:1.
3. Danial PG, Schrimner W, Rdal JR, et al. Comparison of growth and fare of fetal spinal iso—and allografts in the adult rat injury. Expnearol, 1996, 142: 128—143.
4. Riehard BR, Kranthi A, Jefferg K, et al Synergistic effect of basic fibroblcast growth factor and methylpredaisolone on nearological function after experimental spinal cord injury. J neurosury, 1995, 83: 105—110.
5. 李兵仓，王正国，朱佩芳，等. 胚胎脊髓移植对损伤脊髓修复作用病理学超微结构观察，第三军医大学学报，1997,19:21.
6. Christion S, Gabriek L, Mehdishan B, et al. Fibroblcast growth factor—2(FGF—2) and FGF—receptor (FGF—1) immunoreactiovoty in embrynic spinal autonormic neurons. Call & Tissure Resurch, 1994, 287: 271—480.
7. Eilleen L, Anne RM, Lisa S, et al. Local changes in vasalar arthitecture folowing partial spinal cord lesion in the rat. Exp neurol, 1997, 145: 322—328.
8. Charles HT, Zuni K. Vasculor—mechanism in the pathophysiology of human spinal cord injury. J neurosary, 1997, 86: 483—492.
9. 肖建如，赵定麟，屠开元，等. 脊髓损伤后脊髓组织 PAF 定量分析及意义探讨. 中华实验外科杂志，1996, 13: 74.
10. 李兵仓，王正国，廖维宏，等. 胚胎脊髓移植对成年大鼠损伤脊髓血流量的影响. 中华脊柱脊髓杂志，1997, 7: 240.

（收稿：1998—06—11）