维普资讯 http://www.cqvip.com

密修补硬膜，有效地降低了术后并发症。国内有些学者分别采取了枕项肌筋膜、阔筋膜等为材料修补硬膜，并悬吊于肌肉，扩大后颅窝容积，充分减压，术后疗效明显，脊髓空洞不同程度缩小，从而避免了脊髓切开、分流、引流术所造成的副损伤。刘勇等采用自体骨瓣钛板固定行PFD，手术疗效好，防止了术后小脑下垂的并发症。总之，PFR治疗CM-SM术后效果满意，空洞缩小甚至消失，重建枕大池，后脑上升，并发症减少，一种值得推广的治疗CM-SM的术式。但对于术后空洞无变化或扩大者，目前仍主张行PFR加脊髓空洞手术治疗。

综上所述，目前大多数研究显示：①后颅窝畸形的纠正和扩大减压以及通畅CSF循环是治疗CM-SM的基础；②后颅窝扩大重建术(PFR)能明显降低术后并发症的发生率，为治疗CM-SM的首选术式；③对于SM根据不同情况采取不同方法，一般CM-SM患者只做PFR即可，并减少了副损伤，但对于空洞无变化或扩大者则建议选择性行空洞穿刺或切开、引流(或分流)术。总之，笔者相信，随着对CM-SM发病机制及原因的探讨研究和对手术方式的改进，CM-SM这一长期危害人们的顽疾有望获得满意的疗效，从而根本上解除CM-SM病人的疾痛，造福于人类。

[参考文献]

[1] Marin Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology[J]. Can J Neurol Sci, 1991, 18(2): 153 - 169.
[2] 刘伟国，郑文济，段国升. Chiari畸形研究新进展[J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册，1999，26(1)：17 - 20.
[3] Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients[J]. Neurosurgery, 1999, 44(5): 1005 - 1017.
[4] 谢京城，马长城，单宏宽，等. 颅颈区减压及后颅窝重建术治疗Chiari畸形合并脊髓空洞症[J]. 中华外科杂志，2000，38(5)：363 - 365.
[5] 鲍秀峰. 颅底凹陷症114例临床总结[J]. 新医学神经系统副刊，1997，3(2)：s160.
[6] Williams B. A critical appraisal of posterior fossa surgery for communicating syringomyelia[J]. Brain, 1978, 101(2): 223 - 250.
[7] 黄延林，张懋植，王 磊. Chiari畸形并脊髓空洞症的外科治疗[J]. 中华神经外科杂志，1998，14(1)：54 - 56.
[8] 田更戌，蒲佩玉. 脊髓空洞-小脑扁桃体下疝复合征的后颅窝减压术[J]. 中华神经外科杂志，1993，9(2)：94 - 97.
[9] 许小兵，师 蔚. 后颅窝扩大重建术治疗Chiari畸形[J]. 西安医科大学学报，2000，21(3)：279 - 280.
[10] 陈东亮，周晓平，刘建民，等. Chiari畸形并脊髓空洞症的外科治疗[J]. 第二军医大学学报，2002，23(3)：330 - 332.
[11] Ergun R, Akdemir G, Gezici AR, et al. Surgical management of syringomyelia-Chiari complex[J]. Eur Spine J, 2000, 9(6): 553 - 558.
[12] Fujii K, Natori Y, Nakagaki H, et al. Management of syringomyelia associated with Chiari magnetic resonance imaging[J]. Surg Neurol, 1991, 36(4): 281 - 285.
[13] 姜 曙，胡 文，杨生河，等. Chiari畸形伴脊髓空洞的外科治疗[J]. 华西医学，2000，15(2)：178 - 179.
[14] Logue V, Edwards MR. Syringomyelia and its surgical treatment: an analysis of 75 patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44(4): 273 - 284.
[15] Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, et al. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration[J]. Neurosurgery, 1994, 35(5): 874 - 885.

(编辑：蒋登金)

神经干细胞的特征及中药黄芪对其影响

Characteristics of neural stem cells and the effects of astragalus root on them

谢 睿[1]，张 艳[1]，刘建军[2]，姚忠祥[2]
(第三军医大学：1. 临床医学专业2002级学员旅8队；2. 基础医学部组织胚胎学教研室，重庆 400038)

[关键词] 神经干细胞；黄芪；中药
[中图分类号] R282 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2004)04 - 0275 - 03

20世纪90年代初期提出神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的概念，并由此彻底改变了以往认为中枢神经不能再生的认识[1]。NSCs研究是当前国际神经科学和脑科学研究的热点，因为它的多向潜能性决定了它将成为脑脊髓损伤和老年性疾病如帕金森氏病等神经系统疾病移植治疗最为理想的原材料，为此大量的科学研究者对神经干细胞的定向分化作出了不懈的努力。而中药黄芪对其分化的影响又如何呢？本文对此作以下综述。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30300463)
[收稿日期] 2003 - 08 - 21 [修回日期] 2004 - 04 - 30

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 NSCs的基本概念

NSCs是一种具有分化潜能的原始细胞，其具备自我更新和增殖的能力，并在特定因素影响或诱导下，分化为细胞元、星形胶质细胞和少突胶质细胞[2]。因其可以提供大量的神经组织细胞，可以说NSCs是神经系统形成的源泉。探讨神经干细胞分化诱导的调控机制对了解神经系统的发育、疾病发生和神经损伤修复有重要的意义。

2 NSCs的特征

2.1 NSCs的分布

Alvarez-Buylla等[3]发现，在成年动物的脑室下区存在一些具有分化潜能的细胞，并且可以根据神经系统发育或损伤修复的需要分化并迁移到相应部位。NSCs的特殊标志物包括巢素(nestin)、波形蛋白和RC1抗原等[1-5]。研究显示，成年嗅球、皮层、室管膜层或室管膜下层、纹状体、海马的齿状回颗粒下层等脑细胞中分布有NSCs，另外，在脊髓隔区也分离出了NSCs。这些研究表明，NSCs广泛存在于神经系统[1-5]。

2.2 干细胞的分类

目前将干细胞分为3类：第一类是全能干细胞，它具有形成完整个体的分化潜能；第二类是多能干细胞，这种干细胞也具有分化为多种细胞组织的潜能，但其分化潜能受到局限，失去了发育成完整个体的能力；第三类是单能干细胞，NSCs即为此类干细胞，这种细胞只能向一种类型或密切相关的少数几种细胞类型分化，但现有报道可以利用NSCs实现跨胚层分化，如NSCs可分化为骨骼肌细胞及造血细胞等[6]。

2.3 NSCs的特征

NSCs的主要特征[7]包括：①可以分化；②通过分裂产生相同的NSCs来维持自身的存在，同时，也能产生子细胞并进一步分化成各种成熟细胞。干细胞可连续分裂几代，也可在较长时间内处于静止状态，而在有诱导信号时则可发生增殖、迁移和分化；③NSCs通过两种方式生长，一种是对称分裂，形成两个相同的NSCs；另一种是非对称分裂，由于细胞质中调节分化的蛋白的不均匀分配，使得一个子细胞变为功能专一的分化细胞，另一个子细胞保持亲代的特征，仍作为NSCs保留下来。

3 NSCs发育及其调控机制

在目前的研究中[8,9]，已经了解到NSCs的发生可分为增殖、迁移和分化三个步骤，在研究沙鼠齿状回短暂缺血后NSCs发育时，通过特殊标记物的观察分析得出NSCs的增殖开始于颗粒下层(SGZ)，增殖期大约在缺血后的0～10 d，以后的时间里，增殖的细胞开始向颗粒细胞层(GCL)中迁移，形成神经前体细胞(NPC)，迁移期大约为缺血后10～30 d，缺血后的30～60 d为分化期，并且从迁移到分化步骤的转化时期大约需1个月的时间，短暂缺血后2个月神经发育就完成了。

NSCs的研究和应用的前提和基础首先是要解决NSCs的发育分化问题，只有阐明NSCs的发生机制，掌握其调控机理才能更好地利用NSCs。NSCs的分化可分为自然分化和诱导分化，NSCs定向分化的调控机制主要有微环境作用、NSCs本身产生的调控信号及基因调控等，它们要通过两个方面影响NSCs的发生，一是直接影响NSCs的增殖、分化方向，即调节NSCs分化为神经元和胶质细胞的比例，二是调节NSCs分化后神经元的存活、递质表型等。

微环境包括神经细胞、基质细胞和胞外基质等，胞外基质由多种糖蛋白和粘蛋白等组成，胞外基质的各种成分通过调节粘着性和迁移能力，以及结合在胞外基质上的各种生长因子和细胞因子的作用来影响NSCs的增殖分化，另外，NSCs的迁移能力也与一种富有唾液酸的糖蛋白-神经细胞粘附分子有关。多种神经递质可影响神经细胞的再生能力，糖皮质激素抑制神经细胞的生成，谷氨酸也有类似的作用，多种生长因子，如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子-2[2,3]等，都有刺激细胞增长的作用。

另一种调控的方法是基因调控[10]，基因表达的时空方式受到其自身固有的分子程序的调控和周围环境的影响，NSCs的分化需要基因调控，特别是不同发育分化阶段，决定神经干细胞向所需功能神经细胞定向分化的主要调控基因，例如，Nurrl基因的过度表达可能诱导NSCs向多巴胺能神经元[11]分化，这表明基因调控能使NSCs沿着既定的路线增殖发育成各种神经细胞。NSCs本身也可以产生多种分化调控信号，神经细胞发育多样性与NSCs表达多种转录因子有关[12]。

4 中药黄芪对神经干细胞的影响

黄芪(astragalus mongholicus bunge)是豆科黄芪属植物，为中医药学传统的益气药物，它具有免疫调节、抗菌、利尿、强心等多方面的药理作用。黄芪的主要有效成分有三种：黄芪酮(flavonoids of astragalus, FA)、黄芪皂甙(saponins of astragalus, SA)和黄芪多糖(polysaccharide of astragalus, PA)。汪德清等[13]报道黄芪的三种成分均有清除氧自由基的作用，其中FA效果最好，SA次之，PA只有部分清除作用。近年的研究结果表明，黄芪和丹参、当归、红花等配伍可以促进周围神经的再生速度。何小华[14]等报道缺氧时黄芪可以减少神经元乳酸脱氢酶和减少细胞钾离子外流，表明黄芪具有一定的拮抗缺氧所致神经元损伤的作用。李平等[15]研究了黄芪对脑缺血后神经细胞凋亡相关基因表达的影响，发现黄芪可以抑制p53的表达，增强bcl-2的表达。这些研究表明黄芪还具有保护神经元免受损伤、促进神经发育与再生的功能。最近研究了黄芪注射液对体外培养室管膜前下区(anterior subventricular zone, SVZa)NSCs分化的影响，发现在没有血清和其他细胞因子的条件下，黄芪注射液能诱导SVZa NSCs定向分化，应用免疫细胞化学技术和流式细胞仪检测显示，在分化的细胞中，高达60%的神经元为酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元。因此推测黄芪除了对神经元具有一定的保护作用外，还能够对NSCs的增殖和分化甚至凋亡均具有一定影响，也许它还进而可以调控神经系统的发育与再生。

5 NSCs的应用前景

NSCs在神经发育和修复受损神经组织中发挥重要作用，它

维普资讯 http://www.cqvip.com

能重建部分环路和功能，并可以作为基因载体，用于颅内肿瘤和其它神经疾病的基因治疗。

5.1 细胞移植治疗

细胞移植治疗就是在体外培养和扩增NSCs或诱导其分化为定向祖细胞，再移植到脑内以替代因疾病而缺失的神经细胞，这种治疗方法目前已在临床应用治疗帕金森氏病、亨廷顿氏病、脱髓鞘疾病和脑卒中等神经系统疾病。以帕金森氏病为例，研究者将NSCs移植到帕金森氏病患者脑中[16]，通过其在脑组织中迁移并修复损伤的脑组织，可能是NSCs分化为了多巴胺能细胞使运动症状明显改善。NSCs还可以移植于侧脑室蛛网膜下腔及神经元缺损处，替代衰老死亡的神经细胞重建脑功能，达到修复作用[7]。

5.2 基因或药物治疗载体

NSCs作为基因或药物治疗载体具有其它载体所没有的优点：①有迁移能力，能远距离迁移到病变部位；②能整合于宿主组织，外源基因表达稳定，维持时间长；③有修复功能，能分化成为成熟细胞修复病损组织；④自身干细胞移植，避免产生排斥反应，但由于经"永生化"的处理，其携带的不利基因有可能引发其它疾病，故在临床上的应用受到限制。

5.3 组织培养

在适当的条件下，NSCs有可能在体外培养体系中形成神经组织。如这一目标得以实现，开拓了NSCs的应用领域，同时也为其发展提出了更高的要求。

[参考文献]

[1] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system [J]. Science, 1992, 255(5052): 1707 - 1710.

[2] Davis AA, Temple S. A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex [J]. Nature, 1994, 372(6503): 263 - 266.

[3] Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone [J]. J Neurosci, 2002, 22(3): 629 - 634.

[4] Gritti A, Parati EA, Cova L, et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor [J]. J Neurosci, 1996, 16(3): 1091 - 1100.

[5] Reynolds BA, Weiss S. Clonal and population analyses demonstrate that an EGF-responsive mammalian embryonic CNS precursor is a stem cell[J]. Dev Biol, 1996, 175(1): 1 - 13.

[6] Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo [J]. Science, 1999, 283(5401): 534 - 537.

[7] Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. Science, 2000, 287 (5457): 1433 - 1438.

[8] Iwai M, Sato K, Omori N, et al. Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(4): 411 - 419.

[9] Carpenter MK, Cui X, Hu ZY, et al. In vitro expansion of a multipotent population of human neural progenitor cells[J]. Exp Neurol, 1999, 158(2): 265 - 278.

[10] Giebel B. The notch signaling pathway is required to specify muscle progenitor cells in Drosophila[J]. Mech Dev, 1999, 86 (1-2): 137 - 145.

[11] Wagner J, Akerud P, Castro DS, et al. Induction of a midbrain dopaminergic phenotype in Nurr1-overexpressing neural stem cells by type 1 astrocytes [J]. Nat Biotechnol, 1999, 17(7): 653 - 659.

[12] Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology[J]. Cell, 1997, 88(3): 287 - 298.

[13] 汪德清，沈文梅，田亚平，等. 黄芪的三种提取成分对氧自由基作用的影响[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(2): 129 - 132.

[14] 何小华，李承晏，余绍祖. 黄芪的抗神经细胞缺氧损伤作用[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(4): 204 - 206.

[15] 李 平，张 梅. 黄芪对脑缺血后细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(4): 48 - 49.

[16] Kordower JH, Rosenstein JM, Collier TJ, et al. Functional fetal nigral grafts in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies[J]. J Comp Neurol, 1996, 370(2): 203 - 230.

(编辑：张集建)

Survivin-肿瘤基因治疗的新靶点

Survivin-the new target of gene therapy for tumor

温贤浩，徐酉华

(重庆医科大学儿童医院血液肿瘤科，重庆 400014)

[关键词] 肿瘤；Survivin基因；基因治疗

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2004)04 - 0277 - 03

[收稿日期] 2003 - 03 - 10 [修回日期] 2004 - 04 - 04

基因治疗的本质就是目的基因、载体与转染的问题，基因治疗的关键就是目的基因的选择。随着人类基因组计划的完