

# 组织工程技术在脊髓损伤修复研究中的应用进展

张 燕, 阮狄克, 张 超

(海军总医院骨科 100037 北京市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.10.19

中图分类号: R683.2, Q813.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-10-0795-05

脊髓损伤(SCI)后的再生修复一直是当前医学的难题。近年来随着基础研究的发展,许多新方法、新策略已经开始用于脊髓损伤修复,其中组织工程学的发展开辟了一条新的途径,利用组织工程学的方法治疗脊髓损伤已逐渐成为当前新的研究热点。组织工程技术的核心是支架材料和种子细胞,其基本策略是体外预先构建一个有生物活性的种植体植入体内,替代、修复损伤脊髓部分或全部功能。笔者就组织工程技术在脊髓损伤修复研究中的应用进展综述如下。

## 1 支架材料(scaffold)

脊髓损伤后神经轴突有一定的再生潜能,这对脊髓损伤的治疗奠定了理论基础,但损伤区域结构紊乱,胶质瘢痕形成,其微环境不利于轴突再生并穿越损伤区域与远端建立联系而恢复功能。因此如何重建损伤区神经元及轴突定向排列结构是治疗脊髓损伤的关键。在组织工程技术中,支架材料可以提供种子细胞及神经轴突再生的附着物,促进轴突再生,引导再生轴突穿越损伤部位进入损伤远端而恢复正常功能。理想的组织工程支架应具备以下特点:(1)具有符合脊髓要求的力学性能和生物机械性能;(2)良好的组织相容性,在体内不引起排异反应、炎症和毒性反应;(3)表面结构有利于神经轴突的再生延伸;(4)具有可塑性,植入后体内仍可保持特定形状。目前用于治疗脊髓损伤的支架材料的研究主要有以下几种。

### 1.1 天然材料

**1.1.1 胶原(collagen)** 胶原是细胞外基质的主要组成部分,能够支持神经粘附和生长。胶原的组织相容性好,能促进细胞粘附、增殖,可被人体分解吸收。脊髓损伤后,胶原可用于填补缺损,促进轴突再生。Watanabe 等<sup>[1]</sup>研究了种子细胞神经干细胞(neural stem cells, NSCs)在胶原三维支架上的生长、分化情况,发现胶原浓度为 0.5~0.75mg/ml 时最利于 NSCs 的生长、分化。Li 等<sup>[2]</sup>将壳聚糖制成中空的管状支架,其内填入 I 型胶原,植入小鼠 T9 脊髓损伤部位,1 年后发现脊髓近端轴突再生穿过移植体进入脊髓损伤远

端,小鼠后肢运动功能恢复,而不含胶原的壳聚糖支架组未发现轴突再生,可见胶原在促进轴突再生方面起重要作用。Yoshii 等<sup>[3]</sup>将 5mm 长的胶原支架植入脊髓缺损 3mm 的家兔脊髓缺损处,12 周后发现再生轴突通过脊髓与胶原支架接合面,24 周后轴突穿过胶原支架与脊髓的另一接合面,与对照组比较,家兔 BBB 运动功能评分显著提高。可见胶原作为支架材料有很大应用潜力,但其价格昂贵,在种植种子细胞后容易缩水,体积变小。

**1.1.2 纤维蛋白凝胶(fibrin glue, FG)** 纤维蛋白(fibrin)是细胞外基质的组成成分,具有介导细胞间信息传递及相互作用的功能。在损伤部位,细胞通过表面受体与纤维蛋白结合。以纤维蛋白为基础的组织工程支架能够促进小鼠脊髓神经轴突再生,抑制反应性星形胶质细胞聚集在损伤部位,可用于脊髓损伤修复的支架材料<sup>[4]</sup>。Itosaka 等<sup>[5]</sup>将骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)作为种子细胞种植于纤维蛋白构建的三维支架,移植到 T8 节段半切损伤的小鼠脊髓损伤处,发现纤维蛋白支架能够提高 BMSCs 的存活率和迁移能力,小鼠脊髓功能显著改善。

**1.1.3 聚羟基丁酸酯(poly-L-hydroxybutyrate, PHB)** PHB 是一种天然高分子聚合物,广泛存在于原核生物中。在体内可降解,生物相容性好,无免疫原性。Novikov 等<sup>[6]</sup>最早利用 PHB 作为支架治疗小鼠脊髓损伤,将外周涂有藻酸盐凝胶和纤维蛋白的 PHB 支架植入小鼠颈髓损伤区,用无 PHB 的藻酸盐凝胶和纤维蛋白支架组作为对照组,对比研究发现 PHB 支架能够减少脊髓损伤后神经元的死亡。Novikova 等<sup>[7]</sup>将雪旺细胞作为种子细胞种植到 PHB 制成的管状支架上,移植入小鼠损伤脊髓,发现 PHB 支架能促进雪旺细胞存活、粘附和分化,促进脊髓轴突再生。

**1.1.4 壳聚糖(chitosan)** 壳聚糖是一种碱性生物多糖,是甲壳素的脱乙酰产物,具有抗感染和很强的凝血作用。壳聚糖具有良好的生物相容性和生物降解性,具有一定的机械强度和可塑性,可加工成用于细胞移植和组织再生的多孔结构支架。张雪娇等<sup>[8]</sup>将壳聚糖移植到大鼠胸段脊髓损伤处,发现壳聚糖可推迟小胶质细胞和巨噬细胞活化时间,更多更持久地募集小胶质细胞和巨噬细胞,认为壳聚糖对脊髓损伤后免疫反应的调节作用可能有助于神经再生和功能的恢复。Cheng 等<sup>[9]</sup>用层粘连蛋白修饰壳聚糖孔

第一作者简介:男(1979-),硕士在读,研究方向:脊柱外科  
电话:(010)66958211 E-mail:zhangyan0718@163.com  
通信作者:阮狄克

状结构内表面制成神经管状支架,将其植入小鼠损伤脊髓,支架能引导轴突再生穿过损伤区域,小鼠脊髓功能显著改善。

**1.1.5 藻酸盐凝胶(alginate hydrogel)** 藻酸盐是来源于褐藻的一种线性多糖,具有良好的组织相容性和亲水性。在体内可降解,能为细胞生长提供三维支架。Suzuki 等<sup>[10]</sup>将藻酸盐凝胶支架移植入小鼠脊髓损伤部位,发现藻酸盐凝胶支架能促进脊髓轴突再生延伸,再生轴突能够穿过藻酸钙海绵进入损伤另一端与神经元建立有功能的突触连接。Kataoka 等<sup>[11]</sup>将藻酸盐支架和胶原支架分别植入小鼠脊髓损伤处,对比发现藻酸盐凝胶支架比胶原支架能显著减少星形胶质瘢痕的形成,使轴突再生的数量明显增多。Prang 等<sup>[12]</sup>将海藻酸钠高度非均质性毛细管水凝胶(ACH)植入小鼠脊髓损伤处,ACH 整合到脊髓实质,未产生炎症反应,且能够促进轴突再生并进入移植体内。

**1.1.6 琼脂糖凝胶支架(agarose scaffold)** 琼脂糖是天然琼脂的成分之一,由半乳糖及其衍生物构成,结构均匀、无毒性,具有较大的空隙,可用于组织工程支架。Stokols 等<sup>[13]</sup>利用冷冻干燥方法制备中间有孔道的琼脂糖凝胶支架,其上复合重组脑源性神经生长因子(BDNF),将其植入成年大鼠脊髓损伤部位,能够引导损伤部位脊髓轴突再生延伸,BDNF 能减少机体对琼脂糖支架产生的炎症反应。Deng 等<sup>[14]</sup>分别将琼脂糖支架和聚乳酸(poly lactic acid, PLA)支架植入小鼠脊髓半切损伤处,研究发现琼脂糖支架组小鼠脊髓功能恢复较快,神经元存活率高,因此,琼脂糖凝胶支架在治疗脊髓损伤方面具有应用潜力。

## 1.2 人工合成材料

**1.2.1 聚羧基酸** 聚羧基酸是人工合成可降解的聚合物,通过控制聚合物的分子质量及其组成,可调控它们的力学特性和降解速率。包括聚羧基乙酸(poly glycolic acid, PGA)、PLA 和聚乳酸-羧基乙酸共聚物(poly lactic/glycolic acidcopolymer, PLGA)。作为人工合成的支架材料,其优点是通过人工合成的方法制备,其变异性低,机械和物理性能可控制,重复性好,材料制备纯度高,并且在体内可降解。PLGA 是 PLA 和 PGA 按不同比例聚合而成,在组织工程领域应用广泛。Olson 等<sup>[15]</sup>将神经干细胞和雪旺细胞作为种子细胞种植于 PLGA 支架上,移植到脊髓完全横断小鼠脊髓横断处,发现种子细胞存活并促进再生轴突通过脊髓横断面。Nisbet 等<sup>[16]</sup>将 PLA 和 PLGA 支架表面经氢氧化钾部分水解处理以改变其表面张力,发现当两种支架的表面张力为 40~47dyn/cm 时,神经轴突再生延伸最显著,认为接触诱导在引导轴突再生方面起主要作用。

**1.2.2 合成水凝胶(synthetic hydrogels)** 合成水凝胶包括聚甲基丙烯酸  $\beta$  羟丙酯(PHPMA)水凝胶、聚羧基丙烯酸甲酯(PHEMA)和聚羧基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(PHEMA-MMA),由亲水性的高分子材料聚合交联形成,含水量高、表面积大,体内无毒性,是化学活性低的高分子聚合物,体内不能降解,能提供细胞粘附及轴

突生长的三维立体支架。这种材料具有网格结构,表面张力低,能够携带小分子物质(如 BDNF),并能制成与脊髓同样力学性能的支架,植入损伤脊髓后生物相容性好,并能促进脊髓轴突再生入支架内部<sup>[17]</sup>。Hejcl 等<sup>[18]</sup>研究发现,脊髓损伤后 1 周移植 PHEMA 支架,能够减少脊髓囊腔的形成,促进再生轴突生长。PHPMA 和 PHEMA 都能够抑制脊髓损伤后胶质瘢痕的形成,提供脊髓轴突再生及髓鞘化的适宜微环境<sup>[19]</sup>。这种材料的优点是可以改变其物理和化学特性以适应脊髓修复的需要。

**1.2.3 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)** PEG 是水溶性的聚合物,将其应用到脊髓损伤处能够密封修复损伤破裂的神经膜,逆转损伤引起的胞膜通透性增加,抑制自由基的产生,阻止脂质过氧化反应<sup>[20,21]</sup>。Shi 等<sup>[22]</sup>将 PEG 植入猪完全横断的脊髓,发现其能够重建脊髓解剖结构的连续性,促进脊髓功能恢复。Luo 等<sup>[23]</sup>报道 PEG 能够显著降低细胞凋亡蛋白酶-3 的活性而减少细胞程序性死亡,PEG 与线粒体相互作用能提高线粒体的功能,减少细胞凋亡因子细胞色素 C 的释放,认为 PEG 是通过与线粒体相互作用抑制细胞程序性死亡,PEG 一方面通过修复损伤的细胞膜减少细胞死亡,另一方面通过保护线粒体功能抑制细胞凋亡,在脊髓损伤再生修复方面起到十分重要的作用。

**1.2.4 其他新型合成支架材料** 最近有学者体外研究了一种可注射的支架材料——异丙基丙烯酸-乙二醇共聚物(PNIPAAm-PEG),这种支架材料能够持续 4 周释放 BDNF 和神经营养因子-3(NT-3),其力学性能适应正常脊髓组织,与 BMSCs 有良好的相容性,是可以用于脊髓损伤修复的理想支架材料<sup>[24]</sup>。另外,侯天勇等<sup>[25]</sup>体外观察了新型多肽支架材料 RAD16-II [一种具有自我组装能力的多肽材料,由精氨酸(arginine, R)、丙氨酸(alanine, A)和天门冬氨酸(aspartic acid, D)按照 AcN-RARADADARARADA-DA-CN<sub>2</sub>H 顺序构成的 16 个氨基酸短肽]的物理特性以及大鼠来源神经干细胞在其上粘附和增殖的情况,发现 NSCs 可在其上迁移和增殖、分化,认为 RAD16-II 在脊髓损伤的修复中可能具有潜在的应用前景。

## 2 种子细胞

在脊髓损伤修复治疗中,组织工程技术与单纯的细胞移植治疗不同,两者既相互联系又概念不同。组织工程技术是利用种子细胞和支架材料体外构建有活性的组织,而细胞移植技术的研究可以为种子细胞的研究打下良好的基础。种子细胞的研究是组织工程学的重要内容,理想的种子细胞必须具备以下三个基本特征:(1)高增殖能力,低分化程度;(2)能建立稳定的细胞系;(3)尽可能低的抗原性。目前在脊髓损伤的组织工程研究中,种子细胞的研究多集中于以下几个方面。

### 2.1 干细胞

**2.1.1 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)** ESC 是来源于胚胎内细胞团的多能干细胞,其重要生物学特性是能

够分化成各种类型的成熟体细胞,这一现象的发生有赖于适当的培养条件和合适的刺激因子。体外诱导 ESC 分化,并通过一定的筛选手段得到功能性的目的细胞可用于构建组织工程脊髓的理想细胞。Keirstead 等<sup>[26]</sup>将 ESC 体外诱导分化为少突胶质细胞或 NSCs,移植入小鼠损伤脊髓,能够促进脊髓功能恢复。Levenberg 等<sup>[27]</sup>体外观察了 ESC 在聚甲基丙烯酸酯类(聚乳酸-乙醇酸共聚物和聚乳酸)三维支架上的生长分化情况,可见 ESC 分化为玫瑰样(rosette-like structures)神经元结构,沿着支架生长,神经生长因子和 NT-3 可使支架上的神经元数量增多。Xie 等<sup>[28]</sup>研究发现利用可降解纳米纤维作为支架,可促使 ESC 分化为神经细胞、促进神经轴突生长。由于 ESC 分化程度低,增殖能力强,用于组织工程种子细胞有一定的应用潜力,但是目前还面临着许多技术难题,如何使 ESC 定向分化为大量的特定神经细胞,如何避免肿瘤、免疫反应等不利影响将是今后研究的重点。此外,ESC 的来源以及伦理道德问题也阻碍了 ESC 的应用研究。

**2.1.2 NSCs** NSCs 是未分化的、多潜能的、可自我更新的细胞,具有分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞的潜能,存在于成人中枢神经系统,能够体外分离培养。脊髓损伤有神经元、少突胶质细胞的缺失,移植的 NSCs 通过大量增殖分化替代缺失的神经元,修复损伤脊髓。将小鼠脊髓来源的 NSCs 移植到脊髓损伤处,NSCs 主要分化为少突胶质细胞和星形胶质细胞,可使损伤区神经轴突髓鞘化,恢复损伤脊髓功能<sup>[29]</sup>。Pu 等<sup>[30]</sup>从胎鼠脊髓中分离培养 NSCs,种植于聚羟基乙酸支架构建组织工程神经复合体,植入脊髓半横断小鼠的脊髓处,6 周后小鼠运动功能有明显恢复。郭庆山等<sup>[31]</sup>以胚胎脊髓提取液体外诱导 NSCs 分化成神经元、星形和少突胶质细胞,种植于 PGA 支架上,植入成年鼠损伤脊髓,发现细胞成分可以存活并继续成熟,动物评分明显优于对照组,对成年鼠损伤脊髓的结构重建和功能恢复都有一定的作用。目前存在的问题主要是 NSCs 移植入体内后分化方向不明确,通过一定方法处理 NSCs,使之在体内分化为有功能的神经细胞以修复损伤脊髓将是今后研究的重点。

**2.1.3 BMSCs** BMSCs 易于从患者获得,可避免免疫排斥反应,并且在一定诱导下可以分化为多种细胞。目前研究主要集中于细胞移植治疗,Someya 等<sup>[32]</sup>将 BMSCs 体外诱导分化为雪旺细胞移植入损伤 7d 后小鼠脊髓,发现损伤脊髓囊腔变小,促进轴突再生,小鼠后肢功能有显著的恢复。存在的问题主要是移植后 BMSCs 在体内的分化方向不明确,如何将 BMSCs 作为种子细胞种植到合适支架材料来修复损伤脊髓将是今后研究的热点。

## 2.2 雪旺细胞(Schwann cells, SCs)

SCs 是周围神经系统特有的胶质细胞,是形成周围神经髓鞘的主要细胞,在外周神经损伤的修复中起重要作用。SCs 可以分泌多种神经营养因子如成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、神经生长因子(NGF)、BDNF 和 NT-3 等,还

可分泌细胞粘附分子如神经细胞粘附分子 L1,以上物质具有促进神经元轴突向远端再生延伸,并使损伤神经元轴突再髓鞘化功能,在脊髓损伤修复中起重要作用<sup>[33]</sup>,是理想的种子细胞。万虹等<sup>[34]</sup>将 SCs 种植于 PLGA 支架上移植入小鼠横断脊髓,6 个月后观察到了损伤神经元轴突的再髓鞘化现象。利用病毒载体将编码神经营养因子 D15A 的基因转入 SCs,发现 SCs 分泌神经营养因子水平显著提高,可明显提高轴突髓鞘化数量<sup>[35]</sup>。利用神经营养因子转导 SCs 对脊髓修复再生有潜在的治疗价值。

## 2.3 其他细胞

主要有嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)和巨噬细胞(macrophages)。这两种细胞目前研究主要集中在细胞移植方面,并取得了一定进展,但在组织工程种子细胞方面尚待研究。OECs 是目前发现的唯一能跨越周围神经与中枢神经界板的胶质细胞,起源于嗅神经基板,包裹嗅神经束进入中枢神经系统,兼有 SCs 和星形胶质细胞的特性<sup>[36]</sup>。OECs 通过以下三个方面促进损伤脊髓修复再生:(1)改变中枢神经系统损伤的局部微环境;(2)促进轴突再生和髓鞘化;(3)在脊髓内迁移,帮助再生轴突穿越胶质瘢痕。OECs 比雪旺细胞在促进轴突再生穿越胶质瘢痕方面有一定的优越性<sup>[37]</sup>。并且 OECs 来源方便,在脊髓损伤修复方面比 SCs 有更多的优点。因此,OECs 作为种子细胞的研究应该得到重视。研究发现,脊髓损伤后增强巨噬细胞的免疫反应能够促进损伤脊髓的功能恢复<sup>[38]</sup>。Rapalino 等<sup>[39]</sup>最早发现移植巨噬细胞能够促进截瘫小鼠的恢复。但巨噬细胞与受损神经纤维的相互粘附作用和物理作用导致轴突萎缩,营养不良的轴突易于受到巨噬细胞攻击<sup>[40]</sup>,这是第一次发现活化的巨噬细胞在轴突萎缩中的作用。因此,脊髓损伤后巨噬细胞的作用还有待于进一步研究。

综上所述,由于脊髓的特殊结构及其损伤后复杂的病理生理变化,加上神经再生能力较弱,使得脊髓损伤的修复治疗困难重重,利用组织工程技术治疗脊髓损伤将是有前景的方法,其关键是找到理想的种子细胞及其支架材料。单一的细胞移植难以达到理想的效果,今后研究的方向将集中于选择合适的支架材料,提供种子细胞生长的三维支架,利用多种神经营养因子改善细胞生长的微环境,选用理想的种子细胞,通过体外构建组织工程脊髓达到脊髓修复的理想效果。

## 3 参考文献

1. Watanabe K, Nakamura M, Okano H, et al. Establishment of three-dimensional culture of neural stem/progenitor cells in collagen Type-1 Gel [J]. Restor Neurol Neurosci, 2007, 25(2): 109-117.
2. Li X, Yang Z, Zhang A, et al. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats [J]. Biomaterials, 2009, 30(6): 1121-1132.
3. Yoshii S, Ito S, Shima M, et al. Functional restoration of rabbit

- spinal cord using collagen-filament scaffold [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2009, 3(1): 19-25.
4. 崔颜宏, 王穆彬, 陈静, 等. 纤维蛋白支架移植对大鼠脊髓损伤后神经再生和胶质瘢痕形成的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2009, 25(2): 121-128
  5. Itosaka H, Kuroda S, Shichinohe H, et al. Fibrin matrix provides a suitable scaffold for bone marrow stromal cells transplanted into injured spinal cord: a novel material for CNS tissue engineering[J]. *Neuropathology*, 2009, 29(3): 248-257.
  6. Novikov LN, Novikova LN, Mosahebi A, et al. A novel biodegradable implant for neuronal rescue and regeneration after spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(16): 3369-3376.
  7. Novikova LN, Pettersson J, Brohlin M, et al. Biodegradable poly-beta-hydroxybutyrate scaffold seeded with Schwann cells to promote spinal cord repair[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(9): 1198-1206.
  8. 张雪娇, 杨朝阳, 李晓光. 壳聚糖对大鼠脊髓损伤后小胶质细胞/巨噬细胞的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 15(4): 321-323.
  9. Cheng H, Huang YC, Chang PT, et al. Laminin-incorporated nerve conduits made by plasma treatment for repairing spinal cord injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(4): 938-944.
  10. Suzuki Y, Kitaura M, Wu S, et al. Electrophysiological and horseradish peroxidase-tracing studies of nerve regeneration through alginate-filled gap in adult rat spinal cord[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 318(3): 121-124.
  11. Kataoka K, Suzuki Y, Kitada M, et al. Alginate enhances elongation of early regenerating axons in spinal cord of young rats[J]. *Tissue Eng*, 2004, 10(3-4): 493-504.
  12. Prang P, Müller R, Eljaouhari A, et al. The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(19): 3560-3569.
  13. Stokols S, Tuszynski MH. Freeze-dried agarose scaffolds with uniaxial channels stimulate and guide linear axonal growth following spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(3): 443-451.
  14. Deng QY, Li SR, Cai WQ, et al. Poly-lactic acid and agarose gelatin play an active role in the recovery of spinal cord injury[J]. *Neurosci Bull*, 2006, 22(2): 73-78.
  15. Olson HE, Rooney GE, Gross L, et al. Neural stem cell and Schwann cell loaded biodegradable polymer scaffolds support axonal regeneration in the transected spinal cord [J]. *Tissue Eng*, 2009, 15(7): 1797-1805.
  16. Nisbet DR, Pattanawong S, Ritchie NE, et al. Interaction of embryonic cortical neurons on nanofibrous scaffolds for neural tissue engineering[J]. *J Neural Eng*, 2007, 4(2): 35-41.
  17. Bakshi A, Fisher O, Dagci T, et al. Mechanically engineered hydrogel scaffolds for axonal growth and angiogenesis after transplantation in spinal cord injury [J]. *J Neurosurg Spine*, 2004, 1(3): 322-329.
  18. Hejcl A, Urdzikova L, Sedy J, et al. Acute and delayed implantation of positively charged 2-hydroxyethyl methacrylate scaffolds in spinal cord injury in the rat [J]. *J Neurosurg Spine*, 2008, 8(1): 67-73.
  19. Woerly S, Doan VD, Sosa N, et al. Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 75(2): 262-272.
  20. Luo J, Borgens R, Shi R. Polyethylene glycol immediately repairs neuronal membranes and inhibits free radical production after acute spinal cord injury [J]. *J Neurochem*, 2002, 83(2): 471-480.
  21. Luo J, Shi R. Diffusive oxidative stress following acute spinal cord injury in guinea pigs and its inhibition by polyethylene glycol[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 359(3): 167-170.
  22. Shi R, Borgens RB, Blight AR. Functional reconnection of severed mammalian spinal cord axons with polyethylene glycol[J]. *J Neurotrauma*, 1999, 16(8): 727-738.
  23. Luo J, Shi R. Polyethylene glycol inhibits apoptotic cell death following traumatic spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2007, 1155: 10-16.
  24. Comolli N, Neuhuber B, Fischer I, et al. In vitro analysis of PNIPAAm-PEG: a novel injectable scaffold for spinal cord repair[J]. *Acta Biomater*, 2009, 5(4): 1046-1055.
  25. 侯天勇, 伍亚民, 龙在云. RAD16-II 的物理特性及其在神经干细胞假体构建中的应用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(10): 781-784.
  26. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(19): 4694-4705.
  27. Levenberg S, Burdick JA, Kraehenbuehl T, et al. Neurotrophin-induced differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymeric scaffolds[J]. *Tissue Eng*, 2005, 11(3-4): 506-512.
  28. Xie J, Willerth SM, Li X, et al. The differentiation of embryonic stem cells seeded on electrospun nanofibers into neural lineages[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(3): 354-362.
  29. Parr AM, Kulbatski I, Zahir T, et al. Transplanted adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells promote early functional recovery after rat spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2008, 155(3): 760-770.
  30. Pu Y, Guo QS, Wang AM, et al. Repair of acutely injured spinal cord through constructing tissue-engineered neural complex in adult rats[J]. *Chin J Traumatol*, 2007, 10(3): 171-176.
  31. 郭庆山, 王爱民, 蒲渝. 已分化神经干细胞修复成年鼠急性脊髓损伤的实验研究[J]. *重庆医学*, 2007, 36(19): 1993-1994.
  32. Someya Y, Koda M, Dezawa M, et al. Reduction of cystic cavity promotion of axonal regeneration and sparing and functional recovery with transplanted bone marrow stromal cell-derived Schwann cells after contusion injury to the adult rat

## 经半椎板切除显微手术治疗椎管内髓外良性肿瘤

石鑫<sup>1</sup>, 姜梅<sup>2</sup>, 郝玉军<sup>1</sup>, 买买提江<sup>1</sup>, 姜磊<sup>1</sup>, 柳琛<sup>1</sup>

(1 新疆医科大学第一附属医院神经外科 830054 乌鲁木齐市; 2 新疆维吾尔自治区人民医院 PET 室 830002 乌鲁木齐市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2009.10.20

中图分类号: R739.4 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2009)-10-0799-02

目前通常采用后正中全椎板切除入路手术治疗椎管内肿瘤, 但此方法对脊柱的后部结构破坏较大, 影响脊柱的稳定性。为了有效维持术后脊柱的解剖生理功能和稳定性, 我院从 2004 年 10 月至 2007 年 12 月采用经半椎板切除入路显微手术切除椎管内肿瘤 29 例, 21 例获得随访, 总结报道如下。

**临床资料** 21 例患者中, 男性 12 例, 女性 9 例, 年龄 26~69 岁, 平均 42.6 岁。病程 1~30 个月, 平均 22 个月。体力劳动者 16 例。表现为病变节段神经根性疼痛 20 例; 肢体无力 11 例, 其中四肢无力 1 例, 单侧肢体无力 8 例, 双下肢无力 2 例, 肌力为 2~4 级; 感觉减退 12 例; 合并括约肌功能障碍 5 例, 其中严重便秘 2 例, 尿失禁 3 例。术前均行 MRI 检查, 诊断为椎管内髓外硬膜下良性肿瘤, 肿瘤长度为 2~5.5cm, 平均 3.4cm, 肿瘤均偏一侧生长; 累及单节段 14 例, 双节段 7 例, 其中上颈段 3 例, 下颈段 6 例, 胸段 6 例, 胸腰段 2 例, 腰段 4 例。

除 3 例上颈段肿瘤外, 其他患者手术前 1d 均行 X 线下病变部位脊柱棘突定位。将混有利多卡因的亚甲基蓝溶液逐层注入病变节段的棘上及棘间韧带, 并在体表做定位标记。在气管插管全身麻醉下进行手术, 患者俯卧位, 取后

正中切口, 逐层切开, 保留棘上韧带、棘间韧带及对侧肌肉附着点, 从开窗侧骨膜下分离椎旁肌, 显露病变侧半椎板、关节突关节。用高速磨钻磨掉相应骨质, 椎板切除范围外侧至小关节突, 内侧至棘突基底部, 宽度 1~1.5cm。旁正中切开硬膜, 首先在显微镜下行肿瘤囊内切除, 使肿瘤体积逐渐缩小, 再沿肿瘤的两极仔细分离肿瘤与周围粘连的脊髓或神经根, 切除全部肿瘤, 彻底止血, 严密缝合硬膜。将椎旁肌肉缝合在棘间韧带上, 逐层严密缝合。术区均未留置引流管。术中及术后连续静滴抗生素 7d。对 14 例术后有神经症状者连续 3d 应用甲强龙 500mg/日静脉滴注。术后卧床 1~7d, 术后第 2 天即在病床上行肢体功能锻炼。术后 1 年内每 3 个月来院复查, 以后每半年来院复查。术后 1 年、2 年、3 年复查 MRI 和 X 线片。

**结果** 21 例肿瘤均完全切除。术后切除肿物病理检查证实: 14 例为神经鞘瘤, 6 例为脊膜瘤, 1 例为皮样囊肿。手术时间 70~180min, 平均 95min; 术中出血 100~250ml, 平均 150ml。术后平均卧床 3d, 平均 9d 拆除切口缝线, 无切口感染及脑脊液漏发生。术后无 1 例出现新的神经功能损伤。不需颈托或腰围保护。术前神经根性疼痛者均在术后 1~6d 疼痛消失, 原肌力减退者在术后 2 个月时肌力均恢复到正常, 感觉障碍减轻。5 例术前括约肌功能障碍患者中, 4 例在半年内有明显改善, 大小便基本正常, 1 例仍有尿失禁。随访 14~52 个月, 平均 36.2 个月, 未出现症状复发情况, 定期复查 MRI 均未见肿瘤残存或复发(图 1), 复查 X 线片均未出现椎体滑脱、脊柱畸形和椎管狭窄。

**第一作者简介:** 男(1975-), 主治医师, 在读博士, 研究方向: 脑肿瘤、脊髓肿瘤的显微外科治疗

电话: (0991)4362822 E-mail: shixin6605@yahoo.cn

通讯作者: 郝玉军

- spinal cord[J]. J Neurosurg Spine, 2008, 9(6): 600-610.
33. Willerth SM, Sakiyama-Elbert SE. Cell therapy for spinal cord regeneration[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(2): 263-276.
34. 万虹, 李德志, 杨飞, 等. 许旺细胞与 PLGA 共同移植于大鼠全横断脊髓损伤的实验研究 [J]. 中华外科杂志, 2007, 45(12): 843-846.
35. Golden KL, Pearse DD, Blits B, et al. Transduced Schwann cells promote axon growth and myelination after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2007, 207(2): 203-217.
36. Fairless R, Barnett SC. Olfactory ensheathing cells: their role in central nervous system repair [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(4): 693-699.
37. Andrews MR, Stelzner DJ. Evaluation of olfactory ensheathing and schwann cells after implantation into a dorsal injury of

adult rat spinal cord [J]. J Neurotrauma, 2007, 24 (11): 1773-1792.

38. Bomstein Y, Marder JB, Vitner K, et al. Features of skin-co-incubated macrophages that promote recovery from spinal cord injury[J]. J Neuroimmunol, 2003, 142(1-2): 10-16.
39. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, et al. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats[J]. Nat Med, 1998, 4(7): 814-821.
40. Horn KP, Busch SA, Hawthorne AL, et al. Another barrier to regeneration in the CNS: activated macrophages induce extensive retraction of dystrophic axons through direct physical interactions[J]. J Neurosci, 2008, 28(38): 9330-9341.

(收稿日期: 2009-03-19 修回日期: 2009-05-05)

(本文编辑 李伟霞)