

自体骨髓间充质干细胞回输治疗脑卒中30例**

陈文明¹, 邹清雁², 卢建军¹, 胡运新¹, 胡琼力¹, 李志刚¹, 曾昭龙¹

Reinfusion of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of stroke in 30 cases

Chen Wen-ming¹, Zou Qing-yan², Lu Jian-jun¹, Hu Yun-xin¹, Hu Qiong-li¹, Li Zhi-gang¹, Zen Zhao-long¹

文章亮点:

①实验首次设计实验组和对照组,采用神经功能缺损评分(NHSS)作为量化指标,直观地回答干细胞治疗脑血管病是否有效的问题,并观察不同治疗时机的效果差别。②采用的骨髓间充质干细胞分离方法为目前国内最好的方法(已获发明专利授权),其细胞分离有效率可达国内水平的80~120倍,从干细胞质量方面较好地保证了干细胞治疗有效性的临床观察。③实验尝试从自体干细胞的角度出发治疗脑血管病,克服了异体干细胞治疗脑血管病的免疫排斥反应和伦理学方面的问题,并且长期治疗无任何毒副作用。

Abstract

BACKGROUND: Autologous bone marrow mesenchymal stem cells have certain effects on repairing the neurologic impairment, but there are no well-controlled studies describing autologous bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of stroke.

OBJECTIVE: To observe the clinical effects of autologous bone marrow mesenchymal stem cell reinfusion for treatment of stroke.

METHODS: Thirty stroke patients treated by autologous bone marrow mesenchymal stem cells reinfusion were included in the experimental group. Thirty stroke patients who did not receive autologous bone marrow mesenchymal stem cell reinfusion were included in the control group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the clinical efficacy. At 6 months after treatment, the neurological function recovery and the safety of autologous bone marrow mesenchymal stem cells were investigated.

RESULTS AND CONCLUSION: The NIHSS score decreased significantly in the two groups after 6 months of treatment ($P < 0.05$). There was significant difference in NIHSS score between before and after treatment ($P < 0.05$). The NIHSS score of the control group decreased significantly than that of the experimental group ($P < 0.05$). Autologous bone marrow mesenchymal stem cell reinfusion for treatment of cerebrovascular disease is effective and safe. But this needs to be further confirmed by strictly randomized, double-blinded, controlled clinical studies involving a larger number of samples.

Chen WM, Zou QY, Lu JJ, Hu YX, Hu QL, Li ZG, Zen ZL. Reinfusion of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of stroke in 30 cases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(32): 6071-6075. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

摘要

背景: 自体骨髓间充质干细胞对神经功能缺损的修复有一定的作用,但对脑卒中的治疗作用尚缺乏较为严格的对照研究。

目的: 观察自体骨髓间充质干细胞回输治疗脑卒中患者的临床效果。

方法: 对30例要求进行自体骨髓间充质干细胞回输治疗的脑卒中住院患者予以自体骨髓间充质干细胞回输治疗,同时30例未接受干细胞治疗的脑卒中住院患者作为对照组。用《临床神经功能缺损程度评分量表》评分作为疗效评估指标,观察治疗后6个月两组的神经功能恢复情况及其差异,并观察其安全性。

结果及结论: 治疗后6个月时两组《临床神经功能缺损程度评分量表》分值均下降,自身对照差异有显著性意义($P < 0.05$);干细胞治疗组分值下降更多,与对照组下降分值比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。提示自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑血管病有确切效果并且安全。但有待于扩大样本量,并且严格随机、双盲、对照的临床观察进一步证实。

关键词: 自体骨髓间充质干细胞; 脑卒中; 移植; 神经功能缺损评分; 脑血管病

陈文明, 邹清雁, 卢建军, 胡运新, 胡琼力, 李志刚, 曾昭龙. 自体骨髓间充质干细胞回输治疗脑卒中30例[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(32):6071-6075. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

¹Department of Neurology, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, Guangdong Province, China; ²Guangzhou Hezu Biotech Co., Ltd., Guangzhou 510663, Guangdong Province, China

Chen Wen-ming★, Master, Associate chief physician, Department of Neurology, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510540, Guangdong Province, China wenming6311@tom.com

Supported by: a Grant from Health Department of Guangdong Province, No. WSTJJ20091230440 102196311257039*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.32.034

Received: 2012-01-14 Accepted: 2012-04-18

¹ 广东三九脑科医院神经内科, 广东省广州市 510510; ² 广州和竺生物科技有限公司, 广东省广州市 510663

陈文明★, 男, 1963 年生, 副主任医师, 浙江省义乌市人, 1995 年南方医科大学毕业, 硕士, 主要从事自体骨髓干细胞的基础研究及某些难治性神经系统疾病的临床应用工作。
wenming6311@tom.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344 (2012)32-06071-05

收稿日期: 2012-01-14
修回日期: 2012-04-18
(20111214026/D · S)

0 引言

脑血管病具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率的特点, 而且虽然有各种各样的所谓神经营养药物以及康复、物理治疗等综合性治疗方法, 仍然难以取得满意的治疗效果。近年来, 动物实验表明, 神经干细胞及骨髓间充质干细胞具有较肯定的中枢神经修复作用, 对于脑血管病、帕金森病等动物模型的治疗均取得令人鼓舞的效果。在临床应用方面, 李铭等^[1]用自体造血干细胞和脐带间充质干细胞治疗脑血管病后遗症取得肯定效果, 但许多临床研究往往局限于自身对照, 缺乏组间对照。作者课题组 2009 年以来, 用自体骨髓间充质干细胞回输方法, 治疗 30 例急、慢性脑血管病患者, 以同时期 30 例未接受干细胞治疗的患者作为对照组, 治疗后 6 个月观察两组治疗前后各自《临床神经功能缺损程度评分量表》分值的变化^[2], 及两组分值下降的差值, 来观察干细胞回输对脑卒中患者神经系统损伤的修复效果。

1 对象和方法

设计: 病例回顾性分析, 同期随机对照观察。

时间及地点: 2009-01/2011-05 在广东三九脑科医院内完成。

对象: 选择神经内科收治的脑卒中患者 60 例, 根据其是否同意使用自体骨髓干细胞移植治疗分为治疗组和对照组, 对照组 30 例为实验期间入院的脑卒中患者中随机抽取。治疗组 30 例, 发病至接受神经干细胞移植时间为 1~12 个月, 平均为 6.5 个月。

诊断标准: 参照 1995 年中华医学会全国第四次脑血管会议提出的脑卒中诊断标准^[3]。

纳入标准: ①根据临床表现和头部 CT, MRI 确诊。②对照组: 不进行自体骨髓干细胞移植; 治疗组: 采用自体骨髓干细胞移植治疗。③患者知情同意并签署知情同意书。④临床神经功能缺损程度评分量表得分 > 6 分。⑤患者及家属对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

排除标准: ①腔隙性脑梗死。②静脉窦血栓形成所致静脉性梗死。③进展性脑卒中。④接受过溶栓或降纤治疗。

主要试剂: 两组的成年患者均予粒细胞集落刺激因子(吉粒芬注射液, 杭州九源基因工程有限公司生产)150 U 皮下注射, 1 次/d, 连续 3 d。同时服用拜阿司匹林片 0.1, 1 次/d。儿童患者不用粒细胞集落刺激因子和拜阿司匹林。

方法:

骨髓的获取: 治疗组患者髂前上嵴部位皮肤常规消毒, 2% 利多卡因局浸润麻醉, 骨髓穿刺针抽取 50~100 mL 骨髓血, 快速置于含肝素无菌血袋中, 4 °C 条件下保存。

骨髓间充质干细胞培养: 骨髓血送三九脑科医院神经医学实验室进行骨髓间充质干细胞的分离和培养, 利用密度梯度离心法获得骨髓单个核细胞(专利号: ZL200610035900.5; 发明名称: 一种干细胞分离液及其用于干细胞分离的方法), 经纯化及培养 2 周后, 获得骨髓间充质干细胞, 制成细胞悬液约 5 mL, 含细胞数 $3.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 个备用。

骨髓间充质干细胞的鉴定: 骨髓间充质干细胞消化后制备单细胞悬液, 分别加入小鼠抗人 PE、FITC 标记的单抗 CD105, CD90, CD45, CD44, CD40, CD34 及同期对照的 IgG1 (BD 公司), 流式细胞仪检测分析, 当 CD105, CD90 和 CD40 阳性细胞数大于 90% 时被认为是骨髓间充质干细胞^[4]。

骨髓间充质干细胞的回输: 每例患者用 20 mL 注射器(向蛛网膜下腔) 经腰大池推注经细胞培养后获得的自体骨髓间充质干细胞悬液 5.0 mL, 内含细胞数量为 $3.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 个和 2 mL 地塞米松, 治疗后去枕平卧 6 h。每 2 周回输 1 次, 每例患者共 2 次^[5-6]。

药物输注及康复训练: 营养神经、改善脑代谢, 组间一致。单唾液酸四乙糖神经节苷脂 20 mg/d (山东齐鲁制药有限公司生产)。两组患者均行常规综合康复训练, 采用物理治疗、作业治疗及语言治疗。组间一致。

其他治疗: 高压氧、针灸、电疗等。组间一致。

评定方法: 对两组每个病例治疗前、治疗后 6 个月用临床神经功能缺损程度评分量表进行评

分, 以评分分值的减少程度作为临床疗效的指标。

统计学分析: 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用SPSS 13.0软件处理, 进行独立样本 t 检验及配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 治疗组在干细胞治疗后6个月, 对照组在入组后6个月接受随访, 两组患者无脱落病例, 全部进入分析。

2.2 两组基线资料比较 两组治疗前性别、年龄、卒中病程及治疗开始时的临床神经功能缺损程度评分量表评分, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

表1 治疗组、对照组患者一般资料比较
Table 1 General data of patients from experimental and control groups

Item	Experimental (n=30)	Control (n=30)
Gender (male/female)	18/12	24/6
Age (yr, $\bar{x} \pm s$)	49.30 $\pm$ 20.81	57.38 $\pm$ 9.56
Cerebral embolism (n)	2	3
Cerebral infarction (n)	22	20
Cerebral hemorrhage (n)	6	7

2.3 两组治疗前后临床神经功能缺损程度评分量表评分比较 治疗后6个月, 两组的临床神经功能缺损程度评分量表分数均较治疗前下降, 差异有显著性意义($P < 0.05$), 见表2, 表明两组患者在治疗后半, 神经功能均有不同程度的恢复。

表2 两组治疗前、后 NIHSS 评分比较
Table 2 Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score between experimental and control groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, n=30)

Group	Before treatment	6 mon after treatment	Decreased NIHSS score
Experimental	22.89 $\pm$ 5.26	13.89 $\pm$ 6.95 ^a	9.00 $\pm$ 6.80
Control	13.15 $\pm$ 5.95	9.53 $\pm$ 5.69 ^b	3.62 $\pm$ 2.45

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.05$, vs. before treatment

本实验的主要统计学指标是要观察两组在治疗后6个月的临床神经功能缺损程度评分量表评分减少值的差异。临床神经功能缺损程度评分量表分数下降越多, 说明治疗效果越好。从表中可知, 治疗组在治疗后半临床神经功能缺损程度评分量表分数下降了(9.00 $\pm$ 6.80)分, 而对照组下降的分值为(3.62 $\pm$ 2.45)分, 经配对检验, 差异有显著性意义($P=0.001$)。说明用自体骨髓间充质

干细胞回输对脑血管病有肯定的疗效。

2.4 骨髓间充质干细胞治疗组组内分析 将治疗组30例患者按接受骨髓间充质干细胞治疗时的病程是否超过6个月分成两组, 其中未滿6个月者共14例, 超过6个月的患者共16例。以临床神经功能缺损程度评分量表评分的减少值作为疗效指标, 结果发现, 病程超过6个月进行骨髓间充质干细胞治疗, 临床神经功能缺损程度评分量表评分改善较小, 比治疗前减少(5.58 $\pm$ 6.44)分, 6个月以内者比治疗前减少(12.29 $\pm$ 5.70)分, 两组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。提示越早给予骨髓间充质干细胞治疗, 神经功能恢复越好。

2.5 不良反应 治疗组在骨髓间充质干细胞回输治疗后, 感觉头痛4例, 发热3例。体温在37.5~38.6℃。发热对症治疗后, 24 h内恢复正常, 头痛患者考虑为椎管穿刺后的低颅压反应, 嘱多饮水及多平卧, 3 d左右头痛缓解。未见其他不良反应。

3 讨论

近半个世纪以来脑血管病方面的治疗进展, 最重要的是人们认识到对脑血管病患者整个治疗过程的重视。循证医学证实的最具确切疗效的脑血管病治疗, 当属阿司匹林抗血小板凝集、华法令抗凝、时间窗内r-tPA注射治疗溶栓、卒中单元的实施。卒中单元的应用之所以有确切疗效的原因之一, 是系统化的神经修复治疗手段之一的康复治疗, 其本质机制是神经功能的重建。如果在脑血管病发生的初期, 病变部位实现细胞水平的神经修复, 将进一步改善脑血管病患者的预后。近几年来, 神经修复学理论认为, 细胞移植是有效的神经修复方法之一, 干细胞移植即基于此目的。大量的动物试验证明, 干细胞移植治疗脑血管病有较肯定的疗效, 并且证实移植的神经干细胞不仅可以迁移到损伤灶及其周围区域, 并分化为神经元和胶质细胞从而促进损伤灶的修复^[7]。2003年Jeong等^[8]用胶原酶注入大鼠脑内制作脑出血模型, 将人胚胎源性神经干细胞经静脉注入模型, 神经干细胞可迁移到血肿周围区, 分化成神经元(10%)、星形胶质细胞(75%), 促进了脑出血后神经功能的恢复; Nonaka等^[9]将胚胎干细胞源神经干细胞移入血肿对侧侧脑室, 证实神经干细胞移植对恢复大鼠偏瘫肢体功能是有意义的。Chen等^[10]静脉注射骨髓干细胞到大脑中动脉阻塞的大鼠, 也发现同样的结果。而没有接受骨髓干细胞移植治疗的卒中鼠, 其脑内很少有骨髓源性细胞表达神经元标

志, 缺血或梗死的大小没有改变。干细胞移植可能通过重建神经环路^[11-12], 提供营养支持包括 刺激产生内源性因子^[13], 促进缺血区新血管的形成来减轻脑梗塞后的损伤^[14-15]。

在动物实验取得肯定效果的同时, 干细胞治疗的临床应用也已有大量报导。Bang等^[16]和Lee等^[17]报导了采用自体骨髓干细胞治疗脑血管病取得肯定效果。国内张晓英等^[18]采取自体骨髓分化诱导成间充质干细胞移植治疗7例脑血管病取得了初步疗效, 但是样本少、缺乏对照。孟宪国等^[19]通过静脉移植骨髓间充质干细胞治疗脑梗死, 发现联合骨髓动员和干细胞移植治疗疗效最显著。作者以往的工作, 自体骨髓间充质干细胞椎管内注射治疗脑瘫患儿, 观察到治疗组粗大运动功能评分的分值增加明显高于对照组, 也说明了自体骨髓间充质干细胞回输具有对中枢神经系统的修复作用^[4]。本实验结果表明, 经药物和康复治疗, 两组患者临床神经功能缺损程度评分量表分值均有明显下降, 说明综合治疗有效果。同时, 与对照组相比, 接受了同样的药物及康复治疗, 同时还接受了自体骨髓间充质干细胞回输治疗的患者, 临床神经功能缺损程度评分量表分值下降更多, 说明治疗组患者神经功能恢复更好, 提示骨髓间充质干细胞对卒中后的中枢神经系统损伤有一定的修复作用。

本组资料显示, 治疗效果与年龄、病程有关。年龄越小, 效果越好。这可能与儿童的骨髓造血功能旺盛、相应的骨髓间充质干细胞数量较多、活性较强有关。从本组资料表4还可以看出, 发病后越早接受干细胞回输治疗, 效果越好。这与罗文芳等^[20]的动物实验研究结果相吻合。原因可能是多方面的, 如卒中急性期病变部位血脑屏障开放, 使更多的干细胞可以趋化进入病变的脑组织, 虽然有实验证明干细胞可以通过正常的血脑屏障。也可能是越早接受干细胞治疗, 受损神经系统越早得以修复, 远隔损伤也越轻, 康复效果就更好, 这还需要更多的动物实验与临床观察予以证实。

理论上, 干细胞移植取得效果的可能机制, 一是干细胞注入后向病灶的趋化作用, 动物实验已证实, 无论是病灶侧或对侧脑实质内注入干细胞, 均可在病灶周围证实有植入的干细胞存在。二是干细胞在中枢神经系统存活、生长过程中, 分泌出神经递质从而起到营养神经作用; 三是外源性干细胞注入后, 激活脑内本身具有但处于静止状态的神经干细胞分化成神经元或胶质细胞, 起到修复神经组织的作用, 但在人体试验中无法证明上

述推论。可以用为治疗的干细胞种类有多种, 作者之所以应用骨髓间充质干细胞治疗, 是基于其有很多优点:

①取材容易。②体外培养、传代及扩增容易。③直接取材于患者本人, 传代扩增并定向分化为靶细胞后再回输给患者本人, 安全性高, 没有异体排斥反应, 并且避免了胚胎于细胞研究的伦理学争论, 故临床应用前景非常突出。

本组资料显示, 自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑血管病有效并且无明显不良反应, 发热、头痛出现概率小, 一旦出现, 经对症处理症状很快可以缓解。虽然本研究提示, 自体骨髓间充质干细胞治疗卒中有效, 但本组资料样本量少, 并且缺乏严格的对照。下一步的工作重点是大样本随机双盲对照临床观察, 以进一步确认干细胞治疗脑血管病的临床疗效。

致谢: 感谢广东三九脑科医院康复训练中心的同事们对脑血管病患者的康复训练治疗。感谢广州和竺生物科技有限公司和本院神经医学实验室的其他工作人员对干细胞的分离、培养所做的工作。感谢南方医科大学统计学教研室夏晓燕老师对本研究设计、统计学处理所给予的帮助。

4 参考文献

- [1] Li M, Wang LM, Zhou JJ, et al. Zhonghua Linchuang Yishi Zazhi(Dianziban). 2011;5(1):184-185.
李铭,王黎明,周建军,等.干细胞治疗脑血管病后遗症临床疗效观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(1):184-185.
- [2] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.Stroke. 1989;20(7):864-870.
全国脑血管病会议.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经科杂志, 1996,6:379.
- [3] Chen WM, Hu YX, Yin JY, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(40):7589-7591.
陈文明,胡运新,尹靖宇,等.自体骨髓间充质干细胞回输对脑性瘫痪儿童运动功能发育的影响[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011,15(40):7589-7591.
- [4] Zhu JX, Li ZM, Xiao TW, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(6):1097-1100.
朱建新,李忠民,肖太武,等.自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑出血32例: 是否安全、可行及有效?[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(6):1097-1100.
- [5] Wang YC, Wang LZ, Yin ZM, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(36):7039- 7042.
王永才,王连仲,尹忠民,等.自体骨髓干细胞移植治疗脊髓损伤420例[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(36):7039-7042.
- [6] Riess P,Zhang C,Saatman KE,et al. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. Neurosurgery. 2002;51(4):1043-1054.

- [7] Jeong SW, Chu K, Jung KH, et al. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(9):2258-2263.
- [8] Nonaka M, Yoshikawa M, Nishimura F, et al. Intraventricular transplantation of embryonic stem cell-derived neural stem cells in intracerebral hemorrhage rats. *Neurol Res*. 2004; 26(3):265-272.
- [9] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2001;32(4):1005-1011.
- [10] Lu LL, Liu YJ, Sun XH, et al. Zhongguo Shengwu Gongcheng Zazhi. 2005;25(4):22-28.
鲁铃铃,刘玉军,孙晓红,等.骨髓间质干细胞在大鼠体内的迁移研究[J].中国生物工程杂志,2005,25(4):22-28.
- [11] Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000;290(5497):1775-1779.
- [12] Chen JL, Zhang ZG, Li Y, et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. *Circ Res*. 2003;92(6):692-699.
- [13] Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia-and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999;5(4):434-438.
- [14] Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A, et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and neuro-expressing cells after stroke. *Stroke*. 2002;33(5):1362-1368.
- [15] Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol*. 2005; 57(6):874-882.
- [16] Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28(6):1099-1106.
- [17] Zhang XY, Qu ZL. Zhongguo Shiyong Shenjing Jibing Zazhi. 2008;11(1):56-57.
张晓英,曲志玲.干细胞移植治疗脑血管病的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2008,11(1):56-57.
- [18] Meng XG, Zhu SW, Gao H, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(32):6374-6378.
孟宪国,朱士文,高华,等.自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑梗死:6个月随访[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(32): 6374-6378.
- [19] Luo WF, Li XQ, Luo JK, et al. Zhongguo Laonianxue Zazhi. 2008;28:625-628.
罗文芳,黎杏群,罗杰坤,等.神经干细胞移植治疗脑出血大鼠模型时间窗的研究[J].中国老年学杂志,2008;28:625-628.

来自本文课题的更多信息——

基金声明: 2010 年广东省卫生厅资助项目 (WSTJJ20091230440102196311257039)。

作者贡献: 第一作者进行实验设计,第二、三、四、五、六作者进行实施,第三作者进行实验评估并统计学处理,资料收集为第一、二、三、四作者。第七作者负责骨髓间充质干细胞的制备。第一作者成文,第一、三、七作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 参与实验的患病个体及其家属自愿参加,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”;治疗方案获医院伦理委员会批准。

本文创新性: 国内针对脑血管病的细胞治疗已近十年的历史,多为自体骨髓间充质干细胞、脐带间充质细胞及自体造血干细胞等。细胞回输的方法有脑室、脑实质内、静脉滴注、鞘内注射等,所报道的临床研究大多为个案报导,或者是治疗前后患者自身对照,缺乏随机对照的研究设计。实验采用随机、自身对照、组间对照的观察设计,更具有说服力。患者自体骨髓间充质干细胞培养后腰大池回输的方法,相对于文献报道的其他干细胞移植方法,具有取材及培养方便、无免疫排斥、操作简便损伤小等优点。采用神经功能缺损评定量表的分数作为治疗效果的观察指标,相对较为客观,为国内外所公认。实验观察结果显示,自体骨髓间充质干细胞回输治疗脑血管病,对患者神经功能的恢复有肯定的促进作用。