

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.23.018 [http://www.crter.org]

任超, 耿德勤, 葛巍, 李金梅. 干细胞治疗神经系统疾病现状的思考: 是希望还是炒作? [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(23):4306-4312.

干细胞治疗神经系统疾病现状的思考: 是希望还是炒作? *

任超¹, 耿德勤², 葛巍², 李金梅²

1 徐州医学院神经病学教研室, 江苏省徐州市 221002

2 徐州医学院附属医院神经内科, 江苏省徐州市 221002

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 干细胞体外分离、培养、纯化和鉴定技术已经相对成熟, 干细胞替代治疗神经系统疾病已在临床开展。

2 文章增加的新信息: 作者通过对人民日报发表的2篇干细胞临床应用的报道, 结合自身多年开展干细胞治疗神经系统疾病的一些经验, 参考国内外一些研究文献等进行剖析, 对干细胞治疗神经系统疾病到底是希望? 还是炒作? 进行了相关探讨。

3 临床应用的意义: 干细胞是一类具有自我更新和多分化潜能特性的细胞, 可以作为治疗性克隆的研究与治疗资源及研究人类疾病的模型, 广泛应用于再生医学、细胞替代治疗及药物筛选等研究领域。产业化的干细胞成品具有巨大的研究价值和前景。但在疗效不确切的情况下, 暂不主张在临床上大规模推广应用, 更不主张以盈利为目的、夸大其词的商业化宣传。

关键词:

干细胞; 干细胞学术探讨; 神经干细胞; 神经系统疾病; 临床应用; 动物实验; 干细胞药物; 动物模型; 进展; 规范; 产业化

摘要

背景: 干细胞研究已50年, 干细胞体外分离、培养、纯化和鉴定技术已经相对成熟, 干细胞替代治疗神经系统疾病已在临床开展, 但在缺少统一应用规范的情况下不免出现一些负面报道和夸大宣传, 面对这些很多医生、患者出现了迷惘。

目的: 探讨干细胞治疗神经系统疾病到底是希望? 还是炒作?

方法: 通过①对人民日报近期发表的两篇影响较大的干细胞临床应用相关报道的思考。②结合作者自身多年开展干细胞治疗神经系统疾病的一些经验。③参考国内外一些研究文献等多条线索进行剖析。以“干细胞”、“动物模型”、“神经”等检索词变换组合检索万方数据库和 Pubmed 全文数据库 1999年1月至2012年4月相关资料, 获得文献阅读后进一步剔除。

结果与结论: 在动物实验方面, 神经干细胞对于神经系统损伤及退行性变有一定治疗作用。在干细胞的临床应用研究方面, 受到很多限制。面对阻力, 一些国家已经从国家层面展开具有一定规模的临床试验, 大多已进入临床II、III期。美国代表性产品 Prochymal 成为全球首个获准用于临床治疗人体疾病的干细胞药物。产业化的干细胞成品具有巨大的研究价值和前景。但在疗效不确切的情况下, 暂不主张在临床上大规模推广应用, 更不主张以盈利为目的、夸大其词的商业化宣传。

Alternative treatment with stem cells for treatment of nervous system diseases: Hope or hype?

Ren Chao¹, Geng De-qin², Ge Wei², Li Jin-mei²

1 Teaching and Research Section of Neurology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

2 Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

任超★, 男, 1986年生, 江苏省铜山县人, 汉族, 徐州医学院神经病学在读硕士, 主要从事神经变性疾病及干细胞的基础与临床研究。

rc595517738@163.com

通讯作者: 耿德勤, 博士, 教授, 主任医师, 徐州医学院附属医院神经内科, 江苏省徐州市 221002

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2013)23-04306-07

收稿日期: 2012-08-13

修回日期: 2012-09-12

(20120531006/W-S)

Ren Chao★, Studying for master's degree, Teaching and Research Section of Neurology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Geng De-qin, M.D., Professor, Chief physician, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Received: 2012-08-13
Accepted: 2012-09-12

Abstract

BACKGROUND: Stem cells have been studied for over 50 years. The technology of isolating, culturing, purifying and identifying stem cells has been well mastered. The alternative treatment with stem cells for diseases of the nervous system has been used in the clinic. With being lack of uniform standard, there are some negative or hype reports, which trouble doctors and patients.

OBJECTIVE: To investigate the alternative treatment with stem cells for treatment of nervous system diseases is hope or hype?

METHODS: Based on the insights on the reports on clinical application of stem cells published recently in *People's Daily* and our clinical experiences in alternative treatment with stem cells for diseases of the nervous system, we analyzed the alternative treatment with stem cells for treatment of nervous system diseases after an online retrieval of Wanfang and PubMed databases (1999-01/2012-04) using the key words "stem cells, animal model, nerve" for papers regarding stem cells.

RESULTS AND CONCLUSION: Animal experiments showed that neural stem cells exhibit some therapeutic effects on nervous system injury and degenerative diseases. Clinical application of stem cells is much restricted. Some countries have developed some large-scale clinical experiments and most of which are at clinical II and III phases. Prochymal, a representative US product, has become the first global drug that has been approved to be used for treatment of systematic diseases. Industrialized stem cell products hold a great promise in clinical application. However, these stem cell products are not advocated to be widely used because of uncertain therapeutic effects and exaggerated commercial propaganda of stem cell products for financial gains are not desirable.

Key Words: stem cells; stem cell academic discussion; neural stem cells; nervous system disease; clinical application; animal experiment; stem cell drug; animal model; progress; standard; industrialization

Ren C, Geng DQ, Ge W, Li JM. Alternative treatment with stem cells for treatment of nervous system diseases: Hope or hype? *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(23):4306-4312.

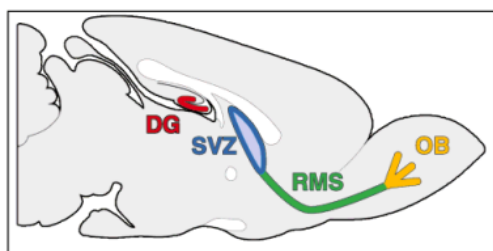
0 引言

随着科学技术的发展, 神经系统疾病的诊疗得到了巨大飞跃, 但其仍是危害较大的疾病种类之一, 据中国疾病预防控制中心2012-05-17公布的2011年中国卫生统计提要可知其在疾病死亡排行榜上位列前十(<http://www.chinacdc.cn>)。这是因为目前临床上很多神经系统疾病在治疗上没有特效手段, 大多处于对症处理、尽量维持的状态, 如脑血管病后遗症、神经遗传性疾病、神经退行性疾病及创伤性神经病变等, 这些疾病给患者及家属带来了身体、精神、经济等多方面的折磨。王遥等^[1]报道帕金森病患者的年平均支出为13 576.43元, 其中直接费用12 306.73元(90.6%), 间接费用1 269.70元(9.4%); 分别占年家庭收入和人均收入的17.9%和48.0%。可见像帕金森病这种目前尚无特效治疗的神经系统疾病不仅严重影响了患者和家属的生活质量, 而且给国家和家庭造成沉重的经济负担。

为什么上述神经系统疾病治疗困难? 这是因为神经细胞一旦损伤坏死、退行性变, 无法自行修复, 使得治疗长期处于被动地步。目前的对症支持、神经保护等治疗不能取代丧失了功能的神经, 而改善症状、恢复功能。各种疾病所引起的病灶神经功能丧失是否能够通过神经再生或者由临近的神经取代其功能? 干细胞治疗的概念被提出^[2]。干细胞从理论上具有潜力通过修复、代替病变的神经元、胶质细胞, 能够与细胞建立连接^[3], 改变治疗缺血性卒中的治疗策略。目前认为它具有以下生物学特征: 具有无限的自我更新能力, 能够分化为一种以上高度分化子细胞的能力。它实际上包括了从胚胎发育到成人生长发育过程中的各种未分化成熟的细胞。在这个意义上, 干细胞的概念可以理解为生命的起源细胞、组织器官发育的原始细胞和成体组织细胞更新换代、损伤修复的种子细胞。

干细胞研究进行了50年, 目前能: ①将哺乳类动物体细胞逆转为干细胞^[4]。②将人类皮肤细胞逆转为具有多向分化潜能的干细胞^[5-6]。③获得人脂肪组织源多向分化潜能的干

细胞^[7]。④认识到神经系统中(如室管膜下、海马^[8], 见图1所示模式图)存在少量干细胞, 这些干细胞在某些条件下有修补功能。⑤干细胞潜在的丰富来源库——间充质干细胞, 如骨髓干细胞^[9]。⑥干细胞有趋化特性, 能向受损部位迁移而修复受损部位^[2]。正是这些成绩的取得, 推动着神经干细胞研究成为神经科学研究领域的热点, 而且是越来越热。



注: SVZ: 室管膜下区; RMS: 嘴侧迁移流; DG: 海马齿状回; OB: 嗅球

图1 成人脑两个活跃增殖区持续生成神经元模式图

干细胞的体外分离、培养、纯化和鉴定技术已相对成熟, 神经干细胞替代治疗神经系统疾病也逐渐走向临床应用阶段, 已经有越来越多的临床应用报道, 但在缺少统一的和(或)优先的干细胞培养、鉴定方法及干细胞移植途径、移植条件及移植时间窗的规范和(或)指南情况下不免出现了很多负面报道和夸大宣传, 人民日报《宣称能治疗几十种疾病, 实际仍处临床试验阶段——“干细胞治疗”多数未经审批》、《吉林硅谷医院涉嫌违规进行胚胎干细胞诊疗》这2篇影响较大的报道给研究者敲响了警钟。面对这些很多医生、患者出现迷惘, 人们不得不做出思考: 干细胞治疗神经系统疾病到底是希望? 还是炒作? 作者通过: ①对人民日报近期发表的2篇影响较大的干细胞临床应用相关报道的思考。②结合自身多年开展干细胞治疗神经系统疾病的一些经验。③参考国内外研究文献等多条线索进行剖析以期和广大读者在探讨中得到“干细胞治疗神经系统疾病到底是希望? 还是炒作?”的答案。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者检索万方数据库和Pubmed全文数据库1999年1月至2012年4月相关文献。检索词: 干细胞、动物模型、神经。

1.2 检索方法 纳入标准: ①神经干细胞的基础研

究。②神经干细胞的临床研究。③干细胞治疗神经系统疾病的研究及报道。排除标准: 重复研究。按以上标准保留54篇文献进行总结分析, 主要为干细胞相关的动物实验研究、临床研究及综述文献。

2 结果

国内外干细胞治疗神经系统疾病的现状: 探讨依据: 从人民日报的2篇报道(见《人民日报》2012-05-07的09版及2012-05-27的08版), 不难看出人们的问题集中在: 干细胞治疗真有这么灵吗? 有没有风险? 干细胞治疗行业的乱象应如何规范? 对于以上疑问, 作者希望广大读者能在检索汇总的国内外一些相关研究文献中得到答案。

作者通过万方数据库和PubMed全文数据库以“干细胞”、“动物模型”、“神经”等检索词变换组合检索相关资料, 获得文献阅读后进一步剔除, 最终结果显示: 国内外已经完成阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)、脑出血(cerebral hemorrhage, CH)、脑梗死(cerebral infarction, CI)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、脑瘫(cerebral palsy, CP)、缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-草药ischemic brain damage, HIBD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、脑胶质瘤(glioma)、小脑萎缩(cerebellar atrophy, CA)、急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLP)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)、假肥大型肌营养不良症(duchenne muscular dystrophy, DMD)、一氧化碳中毒致迟发性神经精神后遗症(delayed neuropsychiatric sequelae, DNPS)、脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)、蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)、肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)、Tourette综合征即抽动秽语综合征(tourette syndrome, TS)、视网膜退行性病变(retinal degenerative diseases, RDD)、溶酶体贮积病(lysosomal storage diseases, LSDs)等疾病的动物模型的神经干细胞治疗研究^[10-33], 初步结果显示: 在动物实验方面, 神经干细胞对于神经系统损伤及退行

性变有一定治疗作用。这其中值得关注的是日本京都大学高桥淳副教授领导的研究小组近期在《干细胞》上发表的用人胚胎干细胞成功使患帕金森症的猴子症状改善^[34], 这种新方法在3年后将有望用于临床治疗。

同时, 通过万方数据库和PubMed全文数据库以“干细胞”、“临床研究”、“临床应用”、“神经”等检索词变换组合检索相关资料, 获得文献阅读后进一步剔除, 最终结果显示: 在干细胞临床应用研究方面, 受到很多限制^[35], 如在美国国立卫生研究院正式登记注册的干细胞临床试验已达3 985项(见表1: 近几年较大的几项^[36]), 治疗涉及的疾病达100多种。其中, 只有2种干细胞新药获批准。这期间美国前总统乔治·W·布什2001年颁布禁令, 禁止联邦政府资助人类胚胎干细胞研究, 但奥巴马上任后解除这一禁令, 奥巴马政策的受益者较为著名的是总部设于美国马萨诸塞州的先进细胞技术公司, 该公司于2010年11月在美国获得批准, 可利用人类胚胎干细胞展开治疗斯格特病变(即青少年遗传性黄斑退化病变)的临床试验, 2011年9月又获得英国药品与保健品管理局和基因治疗顾问委员会批准, 可利用人类胚胎干细胞就青少年失明展开临床试验, 成为欧洲范围内首次批准人类胚胎干细胞临床试验(<http://www.ucl.ac.uk/ico/research/patients/White/news.htm>)。面对阻力, 临床应用方面的研究却依旧是惊喜不断, 国内外大规模的研究报道源源更新, 一些国家已经从国家层面展开具有一定规模的临床试验, 大多已进入临床II^[37-38]、III期^[39], 其中进展较快是美国Osiris医药公司的代表产品Prochymal^[40], 且于2012-05-17加拿大卫生监管机构已批准使用该公司的Prochymal药物治疗儿童急性移植抗宿主疾病,

Prochymal成为全球首个获准用于治疗全身性疾病的干细胞药物。同时, 各项干细胞相关专利亦是捷报频传(见表2, 仅举20世纪90年代部分为例^[41])。

中国干细胞研究虽然起步较晚, 但在政府大力投入和科研人员不断突破创新之下, 已处于继欧美发达国家之后第二梯队中的领先地位, 特别是试验性干细胞临床应用研究更是处于世界先进水平。2006年, 国务院将干细胞生物技术列入《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006/2020)》, 作为纲要中需重点发展的8个技术领域的27项前沿技术之一。同时干细胞技术研究也被列入国家863和973计划, 众多科研院所和医疗机构积极参与干细胞的基础研究和临床应用。陈国军等^[42]应用计算机检索2004至2010年中国期刊全文数据库(维普医药信息资源系统), 检索“干细胞与脑”相关中文文献共检索到352篇, 对其中有价值的20篇进行了分析, 结果: ①365例年龄为2-86岁, 治疗的脑疾病有脑瘫、脑出血、脑梗死、脑萎缩等, 其中脑瘫最多(356%), 见图2。②移植细胞以自体骨髓间充质干细胞和异体胚转化神经干细胞比例高(732%)。③移植途径以腰椎管移植途径最高(499%)。④治疗效果良好, 不良反应少, 6个月随访显示效果持续存在, 并得出“干细胞疗法可以治疗多种脑疾病, 适用年龄范围大, 自体骨髓间充质干细胞腰椎管移植途径可行性高, 治疗有效, 但干细胞疗法的效果需要更多的临床病例和随访资料证实。”的结论。目前, 国内没有制定统一的和(或)优先的干细胞培养、鉴定方法及干细胞移植途径、移植条件及移植时间窗的规范和(或)指南^[43], 导致出现一些负面报道, 但国家已经开始从2009年起开始着手逐步规整(<http://www.stemcellportal.com>)。

表1 人神经干细胞临床实验进展

Stem cell source	Disease	Delivery	Year	Reference
Fetal neural stem cells(Stem Cell Inc.)	Batten's Disease or neuronal ceroid lipofuscinosis(NCL)	Brain neurosurgery single dose	2006	R. Steiner et al., Oregon Health and Science University(Taupin 2006c)
Embryonic stem cells-derived oligodendrocyte progenitors (GRNOPC1 from Geron)	Spinal cord injury	Spinal cord injection	2009	G.K.Steinberg, Stanford University, California; and R. G. Fessler, Northwestern University, Illinois(Alper,2009)
Fetal neural stem cells(8-week-old fetus)(Neuralstem)	Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)	Multi-injection into the spinal cord	2010	K. Johe, N. Boulis, Emory University in Atlanta(USA) (Raore et al.,2011)
Human fetal stem cells(CTX0E03 from Reneuron)	Stroke	Brain neurosurgery (stereotaxic injection in the putamen region)	2010	K. Muir, Glasgow Southern General Hospital, UK(Stroemer et al,2009)
Genetically modified Human neural stem cells to produce cytosine deaminase enzyme (Seung U. Kim, University of British Columbia)	Glioma	Intravenous delivery	2010	K. S. Aboody and J. Portnow, City of Hope (Aboody et al.,2008)

表 2 近期干细胞研究专利

专利号	主题	申请者	作者	日期	专利类型
WO9858963	将人干细胞移植入第一和第二种动物胚胎, 第一胚胎注入抗原, 而第二胚胎注入源于第一胚胎的细胞, 以大量制备人单克隆纯体。	Wengler Q S	Wengler Q S	1998-12-30	A1
US5851832	富集多能神经干细胞的哺乳动物神经细胞的体外培养, 以生产分化的神经细胞。	Neurospheres Ltd (Calgary, Alberta, Canada)	Baetge E E, Hammang JP, Reynolds B et al	1998-12-22	A
US5849553	用位于重组酶靶位点两侧的永久化基因载体转化神经干细胞, 以生产永久化细胞系, 该细胞可用于移植、制备单克隆抗体和平滑肌细胞的生长。	Cal. Inst. Technol. (Pasadena CA)	Anderson D J, Stemple DL	1998-12-15	A
WO9854225	对人 CD28 和非抗原特异性激活 T 淋巴细胞有特效的与人相容的单克隆抗体的生产, 以治疗病理性低 CD4T 细胞疾病, 尤其艾滋病毒或干细胞移植或化学治疗后用。	Huening T	Hanke G, Hanke T, Huening T et al.	1998-12-03	A2
WO9851781	生产表达非先天性 Presenilin-1 突变体或等位基因的转基因鼠以及制定小鼠胚胎干细胞指标的相关方法, 以提供一个研究家族性阿尔茨海默氏症 (Alzheimers) 病因模型系统。	Merek & Co (Whitehouse Sta N J), Johns Hopkins Univ. (Baltimore MD)	Jiang P, Qian S, S isodia S S, et al.	1998-11-19	A1
US5837507	转导删除组织相容性基因复合体区移并用编码同源等位基因的多核苷酸替换生产表达同源组织相容性等位基因的细胞, 以用于 MHC 抗原选择性表达初选细胞的制备。	Humphries K. Sauvageau G. Univ. California (Oakland CA)	Humphries K, Largman C, Lawrence H J. et al	1998-11-17	A
WO9848001	通过生长因子(尤其转化生长因子)与哺乳动物神经干细胞的接触, 生产神经元和平滑肌细胞。	Cal. Inst. Technol. (Pasadena CA)	Anereson D J, Shah NM	1998-10-29	A1
WO9846726	基因组中具有 A-myb 损伤位点的非人转基因动物或干细胞, 可用作雄性不育和精子发生研究的模型。	Temple Univ. (Philadelphia PA)	Hatton K, Redday EP, Toseani A	1998-10-22	A1
WO9846733	制备具有一条完整同源染色体的转基因 ES 细胞, 以生产转基因生物, 包括给染色体加显性标记, 诱导微细胞形成, 以及微细胞与胚胎细胞的融合。	Imperial Coll Sci Technol & Med (London)	Fisher E, Hernandez D, Martin J. et al.	1998-10-22	A1
WO9845326	编码干细胞峰的多核苷酸: 用于基因治疗, 以替换或补充锌指蛋白缺陷基因。	Osiris Therapeuties (Cleveland, OH)	Civin C L, Liu C, Small D	1998-10-15	A1
WO9842838	通过删除组织相容性基因复合体区移并用编码同源等位基因的多核苷酸替换生产表达同源组织相容性等位基因的细胞, 以用于 MHC 抗原选择性表达初选细胞的制备。	Morphogenesis Inc (Alachua FL)	Lawman M J P, Lawman P	1998-10-01	A1
WO9842356	在体外经标记, 图像记录, 激光束照射单个标记的细胞, 特别是骨髓细胞, 可以造血细胞中(尤其在富含干细胞中)消除肿瘤细胞, 处理过的细胞能够被引入病人, 例如, 在癌症治疗中应用。	Palsson, BO	Palsson BO	1998-10-01	A1
EP867720	应用流式细胞仪而非抗体, 测定原始造血细胞数, 以用于外周血干细胞移植治疗(例如对化学治疗和放射治疗的病人)中监测干细胞的移动。	Toa Medical, Electronics Co (Japan)	Hamaguchi Y, Houwen B, Ikeuchi Y. et al	1998-09-30	A1
WO9840468	将携带选择性标志的载体导入胚胎 ES 细胞基因, 生产特定基因的表达被抑制的选择性细胞系或转基因动物。	Vanderbilt Univ (Nashville TN)	Hick G G, Ruley HE	1998-09-17	A1

作者	疾病	报道人数	性别构成(男/女)	年龄范围(岁)	移植细胞	移植途径	次数	有效率	功能改善
林红兰 ^[1]	脑瘫	38	21/17	1.6-4.3	自体 BMSC	腰接管	4	26(68.4%)	改善明显
秦佐 ^[2]	HIE	1	0/1	0.2	自体干细胞 NSCs	脑室	1	1	改善明显
秦佐 ^[3]	脑瘫	7	5/2	0.3-2.3	自体干细胞 NSCs	脑室	1	4(57.1%)	改善明显
刘瑞文 ^[4]	脑瘫	4	2/2	2.3-17	自体干细胞 NSCs	脑内	1	4(100.0%)	改善
张敏 ^[5]	脑瘫	27	19/8	1.0-8.6	自体脐血干细胞	腰接管+静脉	4-6	-	改善
张敏 ^[6]	脑瘫	23	15/8	1.0-9.3	自体脐血干细胞+NG 细胞	腰接管+静脉	4-6	-	部分项改善明显
金慧玉 ^[7]	脑瘫	31	18/13	0.2-3.7	自体干细胞 NSCs	脑室	1	18(58.1%)	改善明显
葛朝辉 ^[8]	脑出血	12	7/5	27.0-70.0	G-CSF 动员干细胞	皮下	7	-	无改善
孟宪国 ^[9]	脑梗死	30	21/9	36.0-69.0	G-CSF 动员干细胞	皮下	10	-	改善
孟宪国 ^[10]	脑梗死	30	19/11	36.5-68.5	自体 BMSC	静脉	1	-	改善明显
李吉善 ^[11]	脑出血	48	31/37	17.0-55.0	自体 BMSC	腰接管	3	45(93.8%)	改善明显
潘宁 ^[12]	脑出血	18	11/7	42.0-88.0	自体干细胞 NSCs	腰接管	1	-	改善明显
陈保忠 ^[13]	脑出血后遗症	3	2/1	49.0-72.0	自体 BMSC	腰接管	3	2	改善
庄伟原 ^[14]	脑出血	19	11/8	12.0-68.0	自体干细胞 NSCs	脑内	1	17(89.5%)	改善
丁新生 ^[15]	脑出血后遗症	1	1/0	35.0	自体 BMSC	腰接管	1	1	改善
程洪斌 ^[16]	脑出血后遗症	20	17/3	22.0-46.0	自体干细胞 NSCs	腰接管	4	-	改善明显
卢旺盛 ^[17]	脑出血后遗症	16	10/6	6.0-72.0	自体干细胞 NSCs	脑内	1	-	改善明显
张怡然 ^[18]	脑梗死	1	0/1	67.0	自体干细胞 NSCs	腰接管	3	1	改善
马伟 ^[19]	脑梗死	1	0/1	51	自体 BMSC	腰接管	2	1	改善
田增民 ^[20]	脑梗死	21	8/13	19.0-71.0	自体干细胞 NSCs	脑内	1	13(61.9%)	改善
田增民 ^[21]	脑梗死	12	7/5	22.0-65.0	自体干细胞 NSCs	脑内	1	7(58.3%)	改善
王黎明 ^[22]	脑发育不良	2	1/1	5-11	自体脐血干细胞	腰接管+静脉	4	2	改善

图 2 干细胞治疗脑疾病临床资料

3 问题及展望: 探讨结论

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能特性的细胞, 可以作为治疗性克隆的研究与治疗资源及研究人类疾病的模型, 广泛应用于再生医学、细胞替代治疗及药物筛选等研究领域。干细胞的生物学特性决定了其广泛的应用价值。一方面, 干细胞可以在体外培养环境中, 无限增殖; 另一方面, 干细胞是一种具有多分化潜能的细胞, 在体外培养环境中给予一定的诱导条件, 就可以将干细胞定向分化成为特定类型细胞, 然后移植到机体相应的病变区替代原本失去功能的病变细胞, 以治疗多种疾病, 如心血管疾病^[44-45]、糖尿病^[46-47]、恶性肿瘤^[48-49]、骨及软骨缺损^[50-51]、老年性痴呆、帕金森病等。由此可见, 产业化的干细胞

成品具有巨大的研究价值和应用前景。

目前干细胞的动物实验研究成果喜人,在临床研究方面,也取得了一些进展,前景诱人,但结果和预期目标差距还是很大的。这主要是因为临床研究的样本小,需要进行更进一步的研究确定其临床治疗疗效及安全性。在缺少统一的和(或)优先的干细胞培养、鉴定方法及干细胞移植途径、移植条件及移植时间窗的规范和(或)指南情况下不免出现了很多负面报道和夸大宣传,人民日报《宣称能治疗几十种疾病,实际仍处临床试验阶段——“干细胞治疗”多数未经审批》、《吉林硅谷医院涉嫌违规进行胚胎干细胞诊疗》这两篇影响较大的报道给大家敲响了警钟,但这不代表就应该停止不前。Sometimes it might be better to leap before looking^[52]。正如诺贝尔奖获得者马丁·埃文斯爵士接受《生命时报》专访时所说的——目前干细胞研究的目前重点就是把实验的成果应用于实际的临床治疗中。

既然在前期的干细胞治疗神经系统疾病的工作中积累了经验,且部分成果已经申请相关专利,今后作者将继续进行更多的病例研究,以求探索一个适合国情的干细胞治疗模式,为将来制定统一的和(或)优先的干细胞培养、鉴定方法及干细胞移植途径、移植条件及移植时间窗的规范和(或)指南等平添依据。同时,在干细胞从基础研究到临床应用方面开辟“转化医学”新思路,即推动干细胞相关研究产业化。总之,中国现在有很多医院和科研单位甚至一些急于获利的公司都在积极开展神经干细胞移植临床应用这项工作,但突破性的、令人耳目一新的成果几乎没有。这其中存在的问题主要是:神经干细胞在移植时究竟多少数量合适?神经干细胞植入神经系统以后的增殖、分化、迁移、致瘤性问题如何控制?移植的适应征、移植的途径、移植的时机、治疗结果的评判标准有待规范,等。通过多年的基础研究和部分临床研究^[53-54],作者赞同负责任的业内人士和专家的观点,鼓励大力开展基础及应用基础研究,科研性质的临床应用研究在部分有条件的医院可规范化开展。在疗效不确切的情况下,暂不主张在临床上大规模推广应用,更不主张以盈利为目的、夸大其词的商业化宣传。

作者贡献: 第一作者设计、分析、完成本综述,其他

作者参与文献筛选,通讯作者审校,第一作者对文章负责。

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: 无涉及伦理冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] 王遥,殷实,刘卫国,等.帕金森病患者疾病的经济负担及其相关影响因素研究[J].临床神经病学杂志,2011,24(6):427-430.
- [2] Shevde N. Stem Cells: Flexible friends. Nature. 2012; 483(7387):S22-26.
- [3] Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature. 2003;425(6961):968-973.
- [4] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126(4):663-676.
- [5] Park IH, Lerou PH, Zhao R, et al. Generation of human-induced pluripotent stem cells. Nat Protoc. 2008;3(7):1180-1186.
- [6] Ebert AD, Yu J, Rose FF, Jr., et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. Nature. 2009;457(7227):277-280.
- [7] Song SY, Chung HM, Sung JH. The pivotal role of VEGF in adipose-derived-stem-cell-mediated regeneration[J]. Expert Opinion on Biological Therapy. 2010;(11):1529-37.
- [8] Kuhn HG, Svendsen CN. Origins, functions, and potential of adult neural stem cells. Bioessays. 1999;21(8):625-630.
- [9] Reiser J, Zhang XY, Hemenway CS, et al. Potential of mesenchymal stem cells in gene therapy approaches for inherited and acquired diseases. Expert Opin Biol Ther. 2005;5(12):1571-1584.
- [10] Xuan AG, Luo M, Ji WD, et al. Effects of engrafted neural stem cells in Alzheimer's disease rats. Neurosci Lett. 2009;450(2):167-171.
- [11] Thomas KE, Moon LD. Will stem cell therapies be safe and effective for treating spinal cord injuries?. Br Med Bull. 2011;98:127-142.
- [12] Li F, Liu Y, Zhu S, et al. Therapeutic time window and effect of intracarotid neural stem cells transplantation for intracerebral hemorrhage. Neuroreport. 2007;18(10):1019-1023.
- [13] Omori Y, Honmou O, Harada K, et al. Optimization of a therapeutic protocol for intravenous injection of human mesenchymal stem cells after cerebral ischemia in adult rats. Brain Res. 2008;1236:30-38.
- [14] Karussis D, Kassir I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(9):889-896.
- [15] Vastag B. Stem cells step closer to the clinic: paralysis partially reversed in rats with ALS-like disease. JAMA. 2001;285(13):1691-1693.

- [16] Parish CL, Castelo-Branco G, Rawal N, et al. Wnt5a-treated midbrain neural stem cells improve dopamine cell replacement therapy in parkinsonian mice. *J Clin Invest*.2008; 118(1):149-160.
- [17] Yu JX, Chen F, Sun J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for treatment of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*.2011;19(3):744-748.
- [18] 李昀, 卢光琇. 细胞移植治疗脑瘫的研究现状[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(18):3558-3561.
- [19] 刘相名, 杨立业, 惠国桢, 等. 神经干细胞移植治疗缺氧缺血性脑损伤的实验研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2002, 18(5):294-297.
- [20] 金善, 曹秉振, 张秀花, 等. 静脉注射同种异体骨髓间充质干细胞对血管性痴呆大鼠海马区脑组织形态及微管相关蛋白2表达的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(33): 6637-6640.
- [21] Gu C, Li S, Tokuyama T, et al. Therapeutic effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in rat experimental leptomenigeal glioma model. *Cancer Lett*.2010; 291(2):256-262.
- [22] 陈涛. 超顺磁性氧化铁标记神经干细胞治疗小脑萎缩大鼠的实验研究[D]. 第二军医大学, 2008.
- [23] 郭淑艳, 王华. 实验性自身免疫性脑脊髓炎相关的神经干细胞研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2008, 35(2):165-167.
- [24] Hattiangady B, Shetty AK. Neural stem cell grafting in an animal model of chronic temporal lobe epilepsy. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. 2011 Sep; Chapter 2: Unit 2D.7.
- [25] 樊旭辉. 神经干细胞与嗅鞘细胞共移植治疗创伤性脑损伤的实验研究[D]. 福建医科大学, 2010.
- [26] 初海平. 骨髓基质干细胞对大鼠急性一氧化碳中毒脑损伤的作用及机制研究[D]. 山东大学, 2009.
- [27] Rouger K, Larcher T, Dubreil L, et al. Systemic delivery of allogenic muscle stem cells induces long-term muscle repair and clinical efficacy in duchenne muscular dystrophy dogs. *Am J Pathol*.2011;179(5):2501-2518.
- [28] 罗虎, 刘渔凯, 李泽桂, 等. 疾病特异诱导多能干细胞距离神经退行性疾病的临床治疗还有多远[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(1):126-129.
- [29] Ali Khalili M, Anvari M, Hekmati-Moghadam SH, et al. Therapeutic Benefit of Intravenous Transplantation of Mesenchymal Stem Cells After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Jan 29. [Epub ahead of print]
- [30] Allen KJ, Cheah DM, Lee XL, et al. The potential of bone marrow stem cells to correct liver dysfunction in a mouse model of Wilson's disease. *Cell Transplant*.2004; 13(7-8):765-773.
- [31] 刘秀梅, 初清, 衣明纪, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗 Tourette 综合征大鼠实验研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(11): 990-992.
- [32] 范存刚, 周景儒, 张庆俊, 等. 人脐带间充质干细胞治疗神经系统疾病的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(3): 242-245.
- [33] Kohan R, Cismondi IA, Oller-Ramirez AM, et al. Therapeutic approaches to the challenge of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Curr Pharm Biotechnol*.2011;12(6):867-883.
- [34] Doi D, Morizane A, Kikuchi T, et al. Prolonged Maturation Culture Favors a Reduction in the Tumorigenicity and the Dopaminergic Function of Human ESC - Derived Neural Cells in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Stem Cells*.2012; 30(5):935-945.
- [35] Vogel G. Europe: Dismay, confusion greet human stem cell patent ban. *Science*. 2011; 334(6055):441-442.
- [36] de Filippis L. Neural stem cell-mediated therapy for rare brain diseases: perspectives in the near future for LSDs and MNDs. *Histol Histopathol*.2011;26(8):1093-109.
- [37] Kondziolka D, Steinberg GK, Wechsler L, et al. Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *Neurosurg*.2005; 103: 38-45.
- [38] Krystkowiak P, Gaura V, Labalette M, et al. Alloimmunisation to donor antigens and immune rejection following foetal neural grafts to the brain in patients with Huntington's disease. *PLoS One* 2. 2007; 2(1):e166.
- [39] Olson SD, Pollock K, Kambal A, et al. Genetically engineered mesenchymal stem cells as a proposed therapeutic for Huntington's disease. *Mol Neurobiol*.2012;45(1):87-98.
- [40] Allison M. Genzyme backs Osiris, despite Prochymal flop. *Nat Biotechnol*.2009;27(11):966-7.
- [41] 华进联. 近期干细胞研究专利[J]. *动物医学进展*, 2001, 22(1):95.
- [42] 陈国军, 方凤, 汤永华, 等. 干细胞治疗脑疾病国内临床资料荟萃分析[J]. *武警医学*, 2011, 22(3):216-219.
- [43] 迟峰. 亚低温-神经干细胞移植修复脑缺血性神经功能障碍的实验研究[D]. 大连医科大学, 2008.
- [44] Roche R, Hoareau L, Mounet F, et al. Adult stem cells for cardiovascular diseases: the adipose tissue potential. *Expert Opin Biol Ther*.2007;7(6):791-798.
- [45] Hotkar AJ, Balinsky W. Stem cells in the treatment of cardiovascular disease-an overview. *Stem Cell Rev*.2012;8(2): 494-502.
- [46] Zhang L, Teng C, An T. Progress in treating diabetes mellitus with adult stem cells. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*.2008; 24(2):177-182.
- [47] McCall MD, Toso C, Baetge EE, et al. Are stem cells a cure for diabetes?. *Clin Sci (Lond)*.2009;118(2):87-97.
- [48] Zhao RC, Zhu YS, Shi Y. New hope for cancer treatment: exploring the distinction between normal adult stem cells and cancer stem cells. *Pharmacol Ther*. 2008; 119(1):74-82.
- [49] Chaudhuri S, Law S. Stem cells and frontiers of therapeutic advances in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*.2005; 24(2): 165-173.
- [50] 鞠刚, 徐卫袁, 张亚, 等. 多孔丝素蛋白/羟基磷灰石复合脂肪间充质干细胞修复兔关节软骨及软骨下骨缺损[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(29):5327-5333.
- [51] 王海芸, 张积礼, 武喆, 等. 骨髓间充质干细胞在软骨缺损修复中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(12): 2396-2400.
- [52] Mark S Freedman, Antonio Uccelli. Neurorepair with mesenchymal stem cells: hope or hype? *Lancet Neurol*. 2012; 11(2):123-125.
- [53] 管坤, 耿德勤. 脑血管疾病的干细胞移植和基因治疗[J]. *中国医师进修杂志*, 2009; 32(13):7-9.
- [54] 曹志勇, 刘涵, 单君君, 等. 自体骨髓间充质源神经干细胞移植应用于中枢神经系统疾病7例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(1):163-166.