

脐血干细胞移植治疗中间型脊髓性肌萎缩症 1 例并文献复习

杜 玲¹ 杨华强¹ 罗国君^{2△}

(湖北医药学院附属太和医院¹ 细胞治疗中心² 神经内科 湖北 十堰 442000)

摘要 目的 探讨脐血干细胞移植治疗中间型脊髓性肌萎缩症的临床治疗可行性及效果。方法 已确诊的中间型脊髓性肌萎缩症患儿,采用脐血干细胞移植治疗,4 次为一疗程,移植途径采用静脉输注(1 次)加蛛网膜下腔注射(3 次)的方法,治疗前和治疗后半年均需完善神经系统体检、实验室检查、FIM 评分、肌电图等。结果 移植治疗后患儿神经系统症状明显改善,FIM 评分提高,实验室检查肌酶下降,肌电图提示重收缩每 10.0ms 所检肌运动单位较前增加。随访 10 月患儿未出现副反应。结论 应用脐血干细胞移植治疗中间型脊髓性肌萎缩症是有效安全的,可以改善患儿神经功能。

关键词 脐血干细胞,中间型脊髓性肌萎缩症,移植

中图分类号 R746.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)09-1764-03

Umbilical Cord Blood Stem Cells Transplantation for Intermediate Spinal Muscular Atrophy: Report and Review of Literature of One Case

DU Ling¹, YANG Hua-qiang¹, LUO Guo-jun^{2△}

(1 Department of cell therapy centers, 2 Department of neurology, taihe Hospital, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of the treatment to intermediate form of spinal muscular atrophy by human umbilical cord blood stem cells. **Methods:** All the patients of intermediate form of spinal muscular atrophy were accepted the transplantation with human umbilical cord blood stem cells. The course include for four times, one by iv another three times by lumbar puncture. All the patients were accepted the neurological physical examination, biochemical test, evaluation of the FIM scal and the examination of EMG. **Result:** After transplant the neurological function was improved, the scal of FIM increased, the muscle enzymes the muscle motor potential increased. no one presented the side effect after ten month follow up. **Conclusion:** The transplantation with human umbilical cord blood stem cells was safety and feasibility for the patient of intermediate form of spinal muscular atrophy.

Key words: Human umbilical cord blood stem cells; Intermediate form of spinal muscular atrophy; Transplantation

Chinese Library Classification(CLC): R746.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)09-1764-03

中间型脊髓型肌萎缩症(intermediate form of spinal muscular atrophy) 又称 II 型脊髓型肌萎缩症(SMA — II 型)^[1],是一种主要呈常染色体隐性遗传的疾病,目前无有效的治疗方法。2009 年 12 月 23 日至 2010 年 1 月 15 日我院利用脐血间充质干细胞移植治疗中间型脊髓型肌萎缩症 1 例,取得较好效果,现报道如下,并结合国内外相关文献进行复习,希望寻求该病有效的治疗方法。

1 临床资料

患儿,男,2 岁 2 月,因行走乏力、走路摇摆于 2010 年 1 月 15 日入院,患儿于 1 岁 6 月开始走路,但不愿行走,随即不能登楼,从蹲位不能站立,行走乏力,表现为走路腹部前挺、走路摇摆、呈鸭步,行走缓慢,易跌倒,脚尖不能抬离地面。行走可持

续约 2~3 米。双上肢无力不明显。家族史 其父母体健,非近亲婚配,家族中无类似病史。

神经系统检查 神清,语言清楚,智力正常,颅神经未见异常,双下肢肌张力降低,腱反射消失,病理反射阴性,无感觉障碍,大腿肌肉萎缩,双小腿腓肠肌假性肥大,肌力近端 2 级,远端 4 级,双上肢肌力正常,站立时脊柱腰腹前凸,走路摇摆,呈鸭步。双手细震颤明显,舌肌、四肢肢带肌可见肌束颤动。Gower 征阳性。运动功能评定采用 FIM 评分 36 分。实验室检查 乳酸脱氢酶 388 IU/L(正常值 72~182) 肌酸磷酸激酶 1481 U/L(正常值 25~170) 肌酸激酶同工酶 48 IU/L(0-17),a-羟丁酸脱氢酶 318 IU/L(72-182)。心电图正常,胸、腰椎 MR 正常。肌电图检查 神经源性损害,双侧肢前肌、右侧股内肌、左侧第一背侧骨间肌均纤颤、正相电位,轻收缩运动单位电位宽大,重收缩每 10.0ms 运动单位 4~5 个。基因检测 经聚丙烯酰胺凝胶电泳检测 SMN1 基因 7、8 号外显子纯和缺失。临床上诊断为 中间型脊髓性肌萎缩症。在征得医院医学伦理委员会的批准和患者知情同意的基础上给予每周 1 次,共 4 次脐带血间充质干细胞

作者简介 杜玲(1970),女,本科,主管护师,主要研究方向 干细胞治疗及护理,电话 0719-8801202,Email:junlgsy@163.com

△通讯作者 罗国君,Email:junlgsy@yahoo.com.cn

(收稿日期 2010-11-15 接受日期 2010-12-12)

移植治疗。

2 方法与结果

2.1 脐血干细胞来源及治疗途径

脐血干细胞来自健康分娩孕妇的脐带血,由深圳市北科细胞工程研究所进行分离、提取、培养,制成细胞悬液(静脉输注 50ml,蛛网膜下腔注入 1ml),细胞数量达 $4 \sim 6 \times 10^7$ 个。治疗前三天要求患者体温正常,皮肤无破损,无感染征象。首次经外周静脉输注,后 3 次经蛛网膜下腔注入,共治疗 4 次。治疗前后临床症状、体征、临床检验等指标作为疗效指标,治疗后 6 月复查。

2.2 结果

临床症状的变化 患者治疗后未出现发热、感染、皮疹等并发症。患儿行走意愿正常,乏力减轻,可持续约 15~20 米,室内活动不受限,走路姿态仍摇摆、腹部前挺,呈鸭步,可扶护栏登楼,扶物可从蹬位站立,脚尖能抬离地面行走。

神经系统检查 双下肢肌张力降低,腱反射消失,大腿肌肉较前饱满,双小腿腓肠肌假性肥大,肌力近端 3~4 级,远端 5 级,双手细震颤、四肢肢带肌肌束颤动不明显,舌肌轻微颤动。Gower 征阳性。FIM 评分 93 分。实验室检查:乳酸脱氢酶 241IU/L(正常值 72~182);肌酸磷酸激酶 145IU/L(正常值 25~170);肌酸激酶同工酶 37IU/L(0~17),a-羟丁酸脱氢酶 191IU/L(72~182);肌电图检查 神经源性损害,双侧胫前肌、右侧股内肌、左侧第一背侧骨间肌均纤颤、正相电位,轻收缩运动单位电位略宽大,重收缩每 10.0ms 运动单位 7~8 个,较治疗前运动单位增加 2~3 个。

随访 脐血干细胞移植治疗后随访 10 月,临床症状持续改善,无不良反应发生。

3 讨论

中间型脊髓型肌萎缩症是一种极为少见、主要呈常染色体隐性遗传的疾病,病变范围包括上、下运动神经元及其间的传导束,如脊髓前角细胞、颅神经运动核、皮质锥体细胞、皮质脊髓束和延髓束等,主要病理改变是脊髓前角细胞及延髓运动核发生广泛变性,常于出生 6~18 个月起病,表现为运动发育迟缓,3 分之 1 以上的患儿不能行走,多数病人以肢体近端为主的肌无力,可见肌束震颤,下肢重于上肢,骨盆带肌无力引起走路摇摆,血清 CK 可见轻度升高,肌电图呈典型神经源性损害,呈进行性加重。患儿仅个别可活到成年,传统的支持疗法只能帮助暂缓肌肉萎缩,不能改善患儿生存质量和生存期,该病的难治性激发着科学家和临床医生不断探索与研究各种创新性治疗方法。干细胞作为一种新的治疗技术,在神经系统遗传性疾病中的治疗有较大优势,期望对 SMA 的治疗取得突破。目前用于神经系统疾病治疗研究的干细胞主要有自体骨髓干细胞、脐血干细胞、胚胎干细胞。胚胎干细胞因其致瘤性、存在伦理学方面的问题暂未解决,自体骨髓干细胞取材不存在伦理障碍,但对于遗传性疾病、自身免疫性疾病亦不适宜。脐血中可分离

出间充质干细胞(MSC),在特定条件下可分化为神经元样细胞,植入脑内可改善受损的神经功能^[2],与其他来源的干细胞相比,具有更强的多向分化潜能,易于取材、遗传背景稳定、免疫原性弱、高增殖的特性,因此目前脐血干细胞是用于治疗神经系统遗传性疾病较理想的细胞来源。

脐血干细胞治疗神经系统疾病的实验研究及临床应用:2000 年,Erices A^[3]等将脐血的单个核细胞于体外培养时获得了 MSCs,此后学者相继证实了脐血间充质干细胞的存在(UBCMSC)^[4-6],并相继报道脐血干细胞经定向诱导可分化为神经元及神经胶质细胞^[2,7,8],在中枢神经系统微环境下能分泌多种生长因子,或者刺激损伤部位产生内源性因子,促进损伤组织的修复并减少细胞凋亡^[9]。国内外学者认为干细胞治疗是 SMA 有潜力的治疗策略,动物实验将分化的胚胎干细胞移植到运动神经元损伤大鼠模型的脊髓中,细胞成活并产生能生长到脊神经前根的轴突^[10]。国内学者就脐血干细胞治疗神经系统遗传性疾病的基础研究 ①通过流式细胞术检测神经系统疾病患者脐血干细胞移植前后巢蛋白(Nestin)表达的变化,经蛛网膜下腔移植 1、2 周后 CSF 中原始幼稚/干细胞 Nestin 表达明显增强,Nestin 阳性细胞比例显著增高,表明脐血干细胞在体内的确能向 NSCs 分化^[11]。②人脐血干细胞移植能在帕金森大鼠脑内长期存活,沿着一一定路线迁移并向神经细胞分化^[12],为脐血干细胞移植用于神经系统疾病的临床治疗提供了较直接的客观依据。脐血干细胞移植治疗神经系统难治性疾病在国内也取得可喜的效果^[13,14]。①治疗后 FIM 提高 ②对肌萎缩侧索硬化症(ALS),运动神经元病、遗传性脊髓小脑性共济失调等疾病治疗前后采用 FIM 评分,治疗后评分明显提高,患者的日常生活自理能力显著改善。③脐血干细胞的免疫调节作用可促进神经元修复。治疗前后对 T 细胞亚群进行检测,发现治疗后总 T 细胞有下降趋势,说明脐血干细胞治疗对自身细胞免疫有一定的调节作用,可减轻神经元的继续受损,为短期修复受损的神经元创造了有利条件。④良好的安全性:脐血干细胞移植治疗神经系统疾病主要采用静脉注射加蛛网膜下腔注射的方法,统计仅有少数患者出现发热、头痛等轻微副反应,且 3 天之内缓解,不影响日常生活,显示出良好的安全性^[15]。

本例患者采用干细胞移植治疗,4 次为一疗程,移植途径采用静脉输注(1 次)加蛛网膜下腔注射(3 次)的方法,治疗后患者一般情况良好,无发热、皮疹等免疫排异反应发生,临床症状缓解,随访半年症状持续缓解无复发加重现象,说明该治疗有效。提示脐血干细胞能够为神经系统疾病提供丰富的细胞来源,有望成为 SMA 有效的治疗手段,从而提高 SMA 患儿生活质量,延长生存期。但本文由于受病例数量和随访时间限制,其远期疗效及副作用还需要进一步观察。

参考文献(References)

- [1] 郭玉璞,王维治.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2006
Gu YP, Wang WZh. Neurology [M]. Beijing:People's medical Publishing House, 2006
- [2] Lei Z, Yongda L, Jun M, et al. Culture and neural differentiation of rat

- bone marrow mesenchymal stem cells in vitro[J]. Cell Biol Int, 2007, 31 (9) : 916-923
- [3] Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood [J]. Br J Haematol, 2000,109(1):235-238
- [4] Goodwin HS, Bicknese AR, Chien SN, et al. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2001,7 (11) :581-588
- [5] Rosada C, Justesen J, Melsvik D, et al. The human umbilical cord blood: apotential source for osteoblast progenitor cells [J]. Calcif Tissue Int, 2003 ,72 :135-142
- [6] Lee OK, Kuo TK,Chen WM, et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood [J]. Blood, 2004,103(5)
- [7] Jeong JA,Gang EJ,Hong SH,et al.Rapid neural differentiation of human cord blood-derived mesenchymal stem cells [J].Neuroreport 2004;15 (11):1731-1734
- [8] **陈增海,马万里,高春正等. 人脐血干细胞培养及其向神经元样细胞定向诱导分化的研究** [J]. **山东大学学报 (医学版)** 2006,44 (11) 1086-1089
- Chen ZH, Ma WL, Gao ChZh, et al. Umbilical cord blood stem cells: culture and differentiation to neuron-like cells in vitro [J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2006,44 (11) :1086-1089
- [9] Dezawa M. Insights into autotransplantation: the unexpected discovery of specific induction systems in bone marrow stromal cells. Cell Mol Life Sci, 2006,63(23):2764-2772
- [10] **孟英涛,宋力,党利亨. 脊肌萎缩症研究进展**[J]. **国际遗传学杂志**, 2009,32 (3) 230-233
- Meng YT, Song L, Dang LH. Advance in the Research of Spinal Muscular Atrophy [J]. International Journal of Genetics, 2009,32 (3) 230-233
- [11] **杜翼辉,张鲍虎,李容.等.脐血干细胞蛛网膜下腔移植向神经干细胞分化的初步研究**[J]**国际检验医学杂志** 2008,29 (8) ,676-678
- Du YH, Zhang BH, Li R, et al. Preliminary study on neural stem cell marker expression of human umbilical cord blood stem cells after transplanting into the subarachnoid space [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2008,29 (8) :676-678
- [12] **樊志刚,刘翔,白瑞樱.等. 脐血干细胞移植对帕金森病大鼠神经功能恢复的影响**[J]**郑州大学学报 (医学版)** 2006,41 (4) ,646-648
- Fan ZhG, Liu x, Bai RY, et al. Effect of human umbilical cord stem cell transplantation on neurological function recovery of PD rats [J]. Journal of Zhengzhou Univeristy (Medical Sciences), 2006,41 (4) : 646-648
- [14] **梁豪文,杨佳勇,杨万章.等.脐血源神经干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症**[J].**中西医结合心脑血管病杂志**,2007,5 (6) :493-495
- Liang HW, Yang JY, Yang WZh, et al. Neural Stem Cell of Umbilical Cord Blood for Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2007,5 (6) 493-495
- [15] **杨万章,吴芳,张敏.等.脐血源神经干细胞移植治疗神经系统疾病临床总结和分析** [J]. **中西医结合心脑血管病杂志**,2009,7 (3): 287-290
- Yang WZh, Wu F, Zhang M, et al. The review and analysis of Neural Stem Cell of Umbilical Cord Blood for Neurological Disorders [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2009 ,7 (3):287-290