

拓宽 MR 在神经干细胞移植研究领域的应用范围

高培毅

【中图分类号】R445.2; R866.1; R338.1 【文献标识码】C 【文章编号】1000-0313(2006)02-0109-01

近年来,随着磁共振对比剂及 MR 显像设备研究的飞速发展, MRI 在分子影像学领域已经占有了一席之地,同时由于它的无创性和高空间分辨率($10\sim 100\mu\text{m}$ 级),逐渐发挥着越来越重要的地位。

目前,国内外已有众多学者致力于研究 MRI 示踪观察神经干细胞移植后的分布和迁移情况,并已取得了许多可喜的进展。下面笔者就该方面国内外的研究做一简单小结,并提出几点建议,仅供同道参考。

MRI 示踪观察神经干细胞移植

治疗中枢神经系统疾病的必要性

脑血管病的发病率和致残率在成年人中排位第一,这尚不包括因意外事故所致脑外伤后遗症及脑肿瘤术后损伤患者,对这些患者的治疗目的多为缓解症状和控制疾病的发展。神经干细胞的发现为中枢神经系统损伤的修复提出了希望。但是神经干细胞移植后的监测一直是近年来研究的热点和难点,以往采用的方式多为免疫组织化学方法,然而,由于其侵袭性,且不能在同一活体内进行动态监测,同时因动物实验和临床试验的结果具有差异性,大大限制了进行神经干细胞移植临床实验的进程。这就迫切需要一种无创伤的技术,动态监测移植干细胞在组织中的迁移和生物分化情况。通过标记的神经干细胞进行 MRI 示踪观察其在体内的迁移及分布情况,为神经干细胞移植的研究开拓了新的方向。

国际研究进展与发展趋势

用于标记神经干细胞的 MR 对比剂研究多集中在超顺磁性氧化铁颗粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO)上。它主要分为两类:①Ferumoxides[(Fe_2O_3)_m(FeO)_n, 商品名 Endorem, Resovist, Feridex],作为 MR 对比剂已被美国 FDA 和欧洲批准使用;②另外一种超小 SPIO, Ferumoxtran(商品名 Sinerem),该试剂已于 2004 年在欧洲批准临床使用。标记细胞的方法主要包括转铁蛋白受体及转染试剂(多聚左旋赖氨酸、硫酸鱼精蛋白、脂质体等)介导的胞吞作用。

Arbab AS, Frank JA, Bulte JW 等研究小组分别用 MR 对比剂标记了胚胎干细胞、神经前体细胞、造血干细胞和骨髓基质细胞,与未标记细胞相比,标记细胞的活性、功能及分化能力无显著性差异;分别移植入脑缺血大鼠脑内、实验性过敏性脑脊髓膜炎大鼠脑内及脱髓鞘大鼠脊髓内后,利用 MRI 观察到了

迁移的标记细胞,并得到组织病理学结果证实。同时,最新研究结果表明移植后对于受体大鼠的造血系统、肝肾功能无影响。其它相关研究还发现,取自成熟大鼠室管膜下区的神经前体细胞不但可以迁移到缺血组织边缘,而且与缺血区域新生血管的生成有关。

总之,在细胞的标记方法、标记细胞的安全性、移植后对受体的影响及动物移植后的监测等方面,国外一些学者的研究一直处于国际领先地位,但其中仍有大量的未知领域等待我们去探讨开发。

国内研究进展与研究方向

国内于 2004 年和 2005 年分别在《中华医学杂志》和《中华放射学杂志》刊登了两篇关于 MR 在神经干细胞移植方面应用的文章,这两篇文章都是应用国产 MR 超顺磁性对比剂标记神经干细胞,进行了前期的基础研究,并取得了初步成果。本期刊登的《胎鼠神经干细胞超顺磁性氧化铁颗粒标记移植后 MR 成像研究》扩展了研究范围,观察了游离 SPIO 在大鼠脑内的代谢过程,同时该文章采用 3.0T 临床专用机进行小动物分子影像学研究所见图像清晰漂亮,为应用临床 MR 仪进行动物学及分子影像学研究开拓了新空间。

由于神经干细胞的迁移受多种因素的影响,为了贴近临床需要,而且避免重复性研究,下一步研究重点除了应放在国产对比剂的开发及高效率标记方法的研究上外,应利用 MR 磁共振示踪技术观察脑损伤后不同时期移植神经干细胞的迁移及分布情况。另外,不同的移植方式、移植位置对干细胞的迁移是否会有影响?可以对比研究脑实质内立体定向移植、脑室系统内移植、蛛网膜下腔移植、静脉或动脉内直接移植后干细胞的分布情况。以解决神经干细胞移植治疗的关键问题为核心,为确立个体化的治疗方案提供理论依据,也将为不久的将来临床应用神经干细胞治疗各种中枢神经系统疾病打下坚实的基础。

MRI 监测移植的神经干细胞只是分子影像学的一个分支,其发展与分子影像学的研究同样存在三个关键问题:高度特异性的显像探针、高效的扩增方法及高分辨力的显像系统。因此,分子影像学作为一个桥梁学科,它的发展将以生物化学、生物物理学、生物工程学和医学影像等多学科的融合发展为基础,与多学科间的互动合作密不可分,而且与核医学及光子成像技术相比较, MRI 将具有更为广泛的临床应用空间。

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经影像中心

作者简介:高培毅(1952—),男,教授,主任医师,主要从事神经系统影像学研究工作。