

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞，在一定条件下，它可以分化成人体所需要的任何类型的细胞。

随着干细胞医学的发展，科学家们又迎来了激动人心的时刻——干细胞被证明能够做到以前认为不可能的事：修复和治愈受损的大脑。

也许用不了多久，细胞疗法就能够“诱导”生病的大脑自行修复并替代失去的细胞，而不再需要外来移植，这将催生真正的大脑再生医学。

■方陵生 编译

伊芙琳·希尔顿和索尼娅·孔茨是两位中风患者，伊芙琳已经依赖拐杖行走长达3年，索尼娅的右手臂也已瘫痪了6个多月。几个月前，她们接受了一项新技术的临床试验——把干细胞直接注射到大脑中。现在，伊芙琳已经可以不需要拐杖，自己站立起来；而索尼娅的右手臂也被重新“唤醒”。

英国 ReNeuron 和美国 SanBio 两家公司在 I 期临床试验中，使用干细胞疗法改善了脑卒中患者的自主生活能力，这无疑是治愈受损大脑的一个重大进步。在今后几年时间里，这种修复受损大脑的治疗方法将有可能得到普及和推广。

这无疑是干细胞医学的一个激动人心的时刻。因为人体大部分组织都具备自我修复功能，只有脑损伤一直是不可逆的。成年人的大脑除了两个很小区域之外，一旦受损，都不能重新长出新的神经元。

尽管大脑在受伤后短暂的窗口期内，会努力清除杂物碎片，重新开通大脑神经元的连接，恢复失去的一些功能；及时的药物治疗（大脑受损的几小时内），也可以阻止大脑的进一步损伤。但即便如此，死亡的神经元不能死而复生，一直是一个残酷的现实。



恢复大脑功能的多种尝试

通过移植新的细胞恢复大脑功能的设想，早在干细胞医学诞生之前就有了。上世纪 80 年代，两位患有帕金森病的瑞典患者接受了大脑细胞移植手术。移植细胞取自可产生多巴胺的肾上腺细胞，以多巴胺作为神经递质，替代在帕金森病中失去的细胞。尽管肾上腺的位置在肾脏上方，远离大脑，但也能制造多巴胺。研究人员想法是，只要能得到所需要的多巴胺，而以什么样的细胞来提供则并不重要。动物研究的初步结果令人鼓舞，但人体移植对于症状的改善几乎没有什么效果，因此，研究人员很快就放弃了对这种方法的尝试。

另外一些研究人员尝试使用从流产的胎儿身上提取的可产生多巴胺的神经细胞前体，虽然这种方法有伦理争议，但由于植入的细胞更接近于帕金森症患者失去的细胞，治疗效果似乎更好。

在过去 20 年里，有将近 100 人接受了这种移植手术，随访研究表明，大多数情况下，移植的细胞都能够存活下来，而且在手术 20 年后，患者仍然能够通过这些移植细胞获益。这似乎是我们治疗神经退行性疾病方面一直所期待的突破。曾有预测说，这种疗法将在 5 年内得到广泛推广应用。

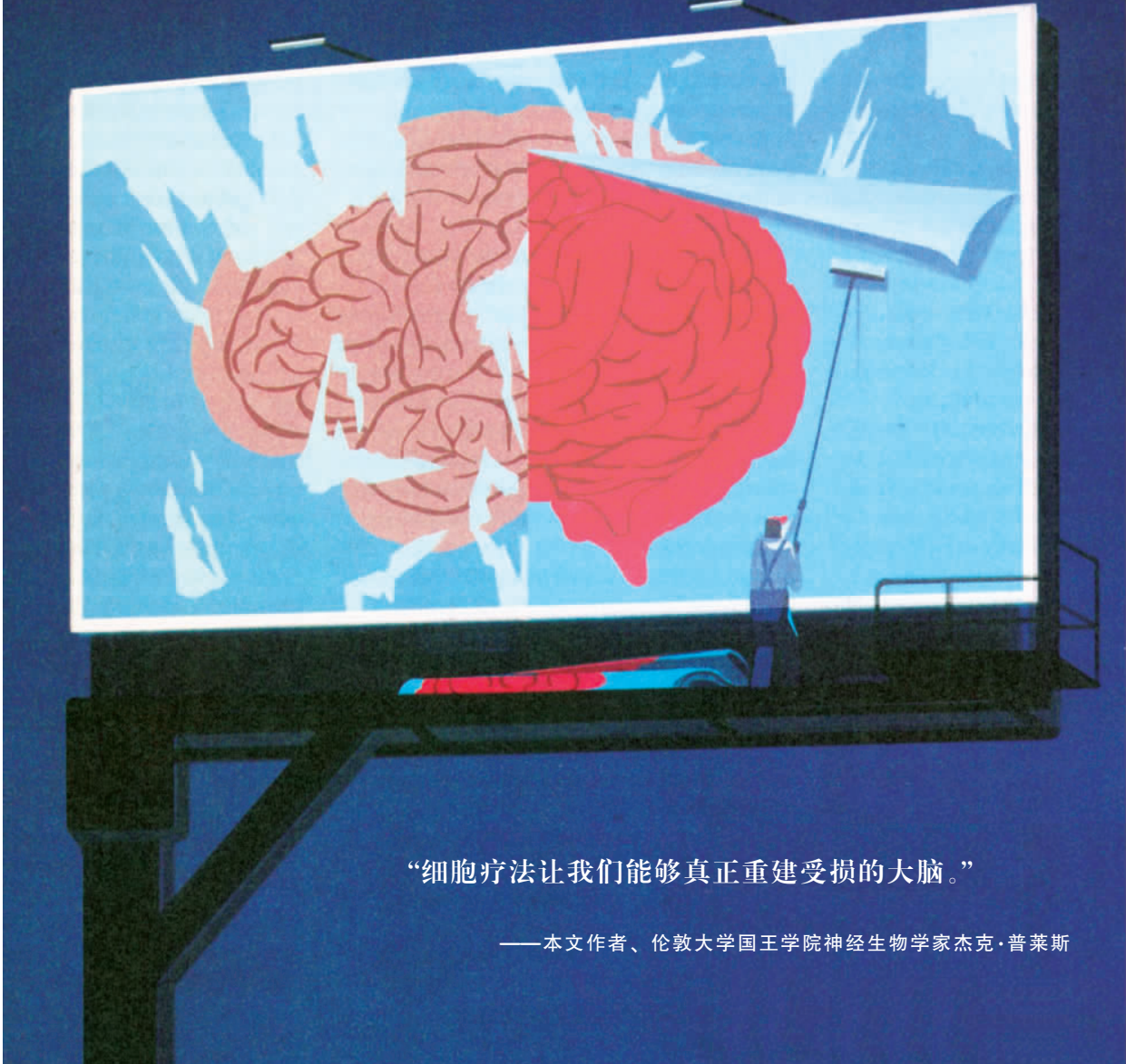
由于多种原因，这样的预测并没有如期发生。首先，更大规模的试验结果显示，总体而言，注入胎儿细胞的效果并不比注射安慰剂的对照组更好。更重要的是，年龄较大、病情较严重的病人在这种细胞移植手术中获益最少。这种治疗方法还存在着供体支持及伦理方面的问题。每个患者的移植手术都需要 3-4 个流产产胎儿的供体支持，另外，很多人对这种治疗方法都会感到心理上的不适。以上种种表明，这种方法不具备大规模推广的实际可行性。

同样，尽管经过了几十年的实验和动物研究，通过基因工程改造的酶产生多巴胺的研究还在继续努力之中。总之，直到上世纪 90 年代初，用与失去脑细胞相近的细胞来代替受损脑细胞的研究一直未能获得真正的成功。

幸运的是，自那以后越来越多的对干细胞的实验室研究，给大脑细胞修复带来了新的希望。如果患者的受损大脑能被数十万可产生多巴胺的神经元重新替换，他们的症状就有可能得到极大缓解。而干细胞具有产生各种类型细胞的能力，有可能修复更多种类的脑损伤。

干细胞医学激动人心的进展

受损大脑有望修复

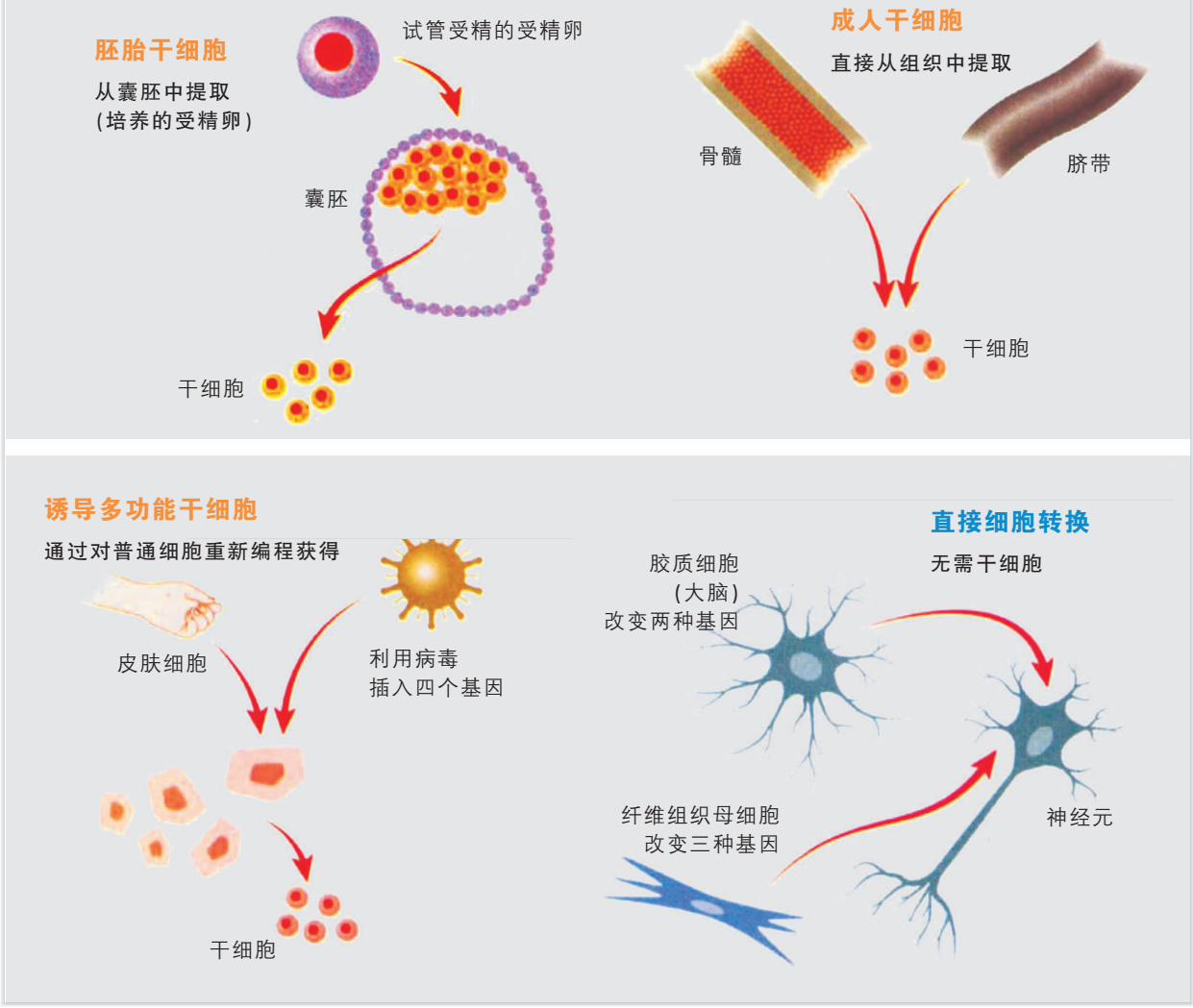


“细胞疗法让我们能够真正重建受损的大脑。”

——本文作者、伦敦大学国王学院神经生物学家杰克·普莱斯

细胞移植和转换

细胞移植所用的干细胞有三种来源，而**直接进行细胞转换**可以通过获得最终想要的细胞类型（如神经元）而省去许多麻烦。



干细胞释放生长因子，赋予受损大脑重建能力

脑组织由许多不同类型的细胞组成，包括组织和血管。细胞更替的早期尝试已表明，将新的细胞注入受损大脑，不会对大脑造成进一步伤害。关键的问题是，进入大脑后的干细胞是否能重建受损的大脑结构。

动物研究再次显示大有希望。注射干细胞后，脑卒中患者的知觉和运动能力，出现了以前很少见到的恢复。之所以能产生这样的效果，并不是因为死亡细胞和濒死细胞被新的健康细胞所取代，尽管在某种程度上健康细胞确实取代了死亡和濒死的细胞，但即使注入的干细胞还处于未成熟状态且根本没有分化，它们仍然会有助于恢复。在许多情况下，植入的细胞存活的时间甚至不到几个星期，但患者仍表现出明显的恢复。

真正的原因似乎在于，注入的干细胞所释放出来的生长因子和其他刺激大脑自愈的化学物质，可能给予受

损大脑以重组和重建的能力。这些化学物质中有些还可起到促进免疫系统、减轻炎症、帮助刺激血管生长的作用，这一切对于新修复的大脑健康都是至关重要的。事实上，生长因子在大脑修复中，扮演着甚至比细胞替代更重要的角色。

然而，到目前为止，没有人对干细胞在大脑恢复中所起的作用有确切的了解，这也导致有人提出，即使它有效果，我们也不能确定是否要使用这种方法。一些研究人员认为，这么做是不道德的；而另一些人则认为，不这么做才是不道德的。

但无论是非曲直如何，临床试验还在继续之中。过去 2 年里，英国 ReNeuron 公司和美国加州 SanBio 公司的 I 期临床试验表明，干细胞疗法确实改善了脑卒中患者的自主生活能力。

ReNeuron 公司在试验中采用的是

胚胎干细胞技术，一个神经干细胞可产生足够治疗数百例患者的细胞。SanBio 公司采用的是另一种技术——从骨髓获取细胞，并通过基因技术使干细胞保持其特性。

一旦细胞准备就绪，将它们送入大脑的技术就比较简单了。先进行麻醉处理，然后在病人颅骨上钻个孔，利用脑成像技术引导外科医生将细胞浆体轻轻挤压进大脑受损部位。这一过程已被证明相对安全和容易，大多数接受试验手术的患者在 1-2 天内就可以出院回家。一些人报告称出现暂时性的头痛，有些人会有局部出血或积液，还有一名病人癫痫发作，这些可能与手术有关，但均没有发现因细胞引起的安全问题。

尽管并不是所有的患者都像伊芙琳和索尼娅那样取得了极为良好的治疗效果，但多数人对四肢的控制有明显改善，或有其他生活质量的改善，



再生医学的转折点

日本京都大学的山中伸弥教授在 2006 年发现的诱导多功能干细胞（iPS 细胞），是实现这一目标的一个关键的转折点。

山中伸弥的研究可让成年细胞“时钟倒流”，逆转回到胚胎细胞时期。胚胎干细胞具有发育成长为身体中任何类型细胞的潜能，山中伸弥利用成人细胞结缔组织诱导产生多功能干细胞（iPS 细胞）的发明，为他赢得了 2012 年诺贝尔生理学或医学奖。

山中伸弥的发现对于干细胞研究产生了重大的影响。任何人类细胞，包括血液、皮肤、头发等，都将可能通过重新编程逆转为干细胞。这一发现可立即缓解从人类胚胎中获取干细胞存在伦理等问题的压力，山中伸弥的 iPS 细胞很快成为再生医学应用的首选细胞。

虽然离最后的成功还有一段路要走，但基于 iPS 细胞的治疗方案的研究正在接近临床试验阶段，并被视为细胞移植的未来。更重要的是，与现有细胞移植技术不同的是，iPS 细胞可以从零开始创建新的组织。

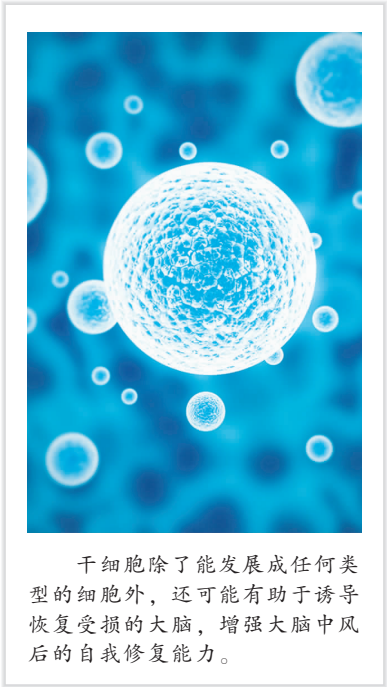
如果放在 10 年前，这种想法听起来简直太疯狂，但如今显然有了更多可能的选择。科学家甚至可以直接将一种细胞类型转换为另一种细胞，而不需要通过干细胞。更妙的是，这种方法可以直接作用于大脑的受损部位。

2010 年，加利福尼亚斯坦福大学的马里乌斯·韦尼格和他的同事发现，仅仅调整 3 个基因的活性，就可以将结缔组织中的一种细胞类型——纤维母细胞，转变成成为拥有完全功能的神经元。

2014 年，德国慕尼黑大脑和思维神经科学中心的玛佳莱娜·格茨和她的同事研究表明，只要改变 2 个基因的活性，就有可能将大脑中的胶质细胞转化为神经元。一些胶质细胞具有干细胞的潜在能力，通过结合各种可能性因素，“诱导”显现这些特性，就能够给大脑以修复的机会。

关键在于特异性。神经元有许多不同的类型，比我们想象的要多得多。如果你想取代所失去的神经元，就需要找到合适的细胞类型来做这件事才行。那么，我们能找到合适的“配方”，来产生某种特定类型的神经元吗？

目前还不能，但这个研究方向看起来很有希望。华盛顿大学的安德鲁·尤欧和他的研究团队一直在研究如何才能产生一种非常特殊的神经元类型——亨廷顿氏病失去的原代细胞纹状体棘状神经元。他们的研究表明，精确定向的转换是可行的。我们可以假设其他细胞类型也有类似的可能性，如果我们能发现每种类型细胞的特定代码，那么细胞再生的可能性将会是巨大的，大脑修复将不再是梦。这一天的到来也许会比原先预计的五年时间更长，但可以相信，我们正在走向修复受损大脑的未来。



干细胞除了能发展成任何类型的细胞外，还可能有助于诱导恢复受损的大脑，增强大脑中风后的自我修复能力。

如震颤消失。尽管注入的细胞在注射后只存活了 1 个月左右，但患者症状的改善却可以持续 6 个月之久。“我中风已经 3 年了，目前状况仍在改善，”伊芙琳说，“虽然进步缓慢，但一直在好转，对于接受了这个手术，我一点也不后悔。”

即使是微小的变化，对患者的生活也能产生极大的影响，例如，能够移动一侧肢体或仅仅是能够动一下拇指，就意味着你可以不需要别人的帮助，自己打开瓶盖。

这些成功为更大规模的临床试验奠定了基础。SanBio 公司正在为 II 期临床试验招募患者。ReNeuron 公司的 II 期试验中期报告也表明，这种治疗方法很有前途，II 期试验如果最终成功，在未来 5 年内有望推出干细胞治疗中风的治疗方案，但在获得正式许可之前，仍需进行较大规模的对照试验。

科技快讯

炎症与精神疾病之间的关联被发现

■江泽珍 编译

红斑狼疮，是一种无法治愈的自身免疫疾病，有 75% 的红斑狼疮患者会伴随有神经精神症状。但是，红斑狼疮是如何对大脑施加影响的机制，一直没有搞清楚。

最近，波士顿儿童医院的一项研究解开了这个谜团。研究人员同时发现，一款新型药物可以保护大脑不受红斑狼疮及其他中枢神经系统疾病所导致的神经精神症状的影响。该研究结果发表在了《自然》杂志上。

论文的作者艾利森·比拉斯，是迈克尔·卡罗尔实验室的成员之一，参与了波士顿儿童医院与分子医学的项目。他说：“总体上说，红斑狼疮患者通常会有很多神经精神症状，包括焦虑、抑郁、头痛、癫痫，甚至是精神错乱。但导致这些症状的起因一直不明——很长一段时间，人们都不认为这些是该病的症状”。

红斑狼疮的神经精神症状被称为“中枢神经系统的红斑狼疮”。卡罗尔团队想从病理学角度，研究红斑狼疮患者的免疫系统变化是否会直接引起这些症状。

慢性炎症如何影响大脑

红斑狼疮至少影响了 150 万的美国人，它能引诱免疫系统攻击自身的组织和器官。这就导致了体内的白细胞释放 I 型 α 干扰素——一种系统警报器，它与不同组织的受体相连，能引起大量额外的免疫系统活动。

哈佛医学院的小儿科教授卡罗尔说：“从来没有证据表明 I 型 α 干扰素可以进入大脑，引起免疫反应。”因此，当卡罗尔的团队用患有红斑狼疮的老鼠做实验时惊讶地发现，足够数量的 α 干扰素确实穿过了血脑屏障，引起了大脑内部的变化。一旦 α 干扰素穿过了屏障，就能进入小神经胶质——一种中枢神经系统的免疫防御细胞，会开启对大脑神经触的攻击模式，此举可导致大脑额叶皮层突触数量的减少。

卡罗尔说：“我们发现了一个可以直接连接炎症与精神疾病的机制，这项发现对于很多中枢系统的疾病来说，有着十分重要的意义。”

阻断炎症对大脑的影响

之后，该团队对一种阻断 α 干扰素受体的药物——anti-IFNAR 是否能降低突触的减少进行了研究。

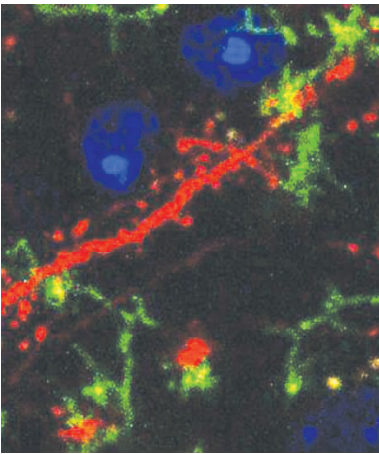
动物实验表明，anti-IFNAR 确实有保护神经的作用，与没有用药的老鼠相比，它们的突触减少数量要少得多。此外，在使用 anti-IFNAR 药物的老鼠身上，与精神疾病有关的焦虑、认知失调等症状，也减少了很多。

虽然后续研究还需探讨 α 干扰素到底是如何穿透血脑屏障的，但这个团队为未来评估 anti-IFNAR 药物防止红斑狼疮及其他中枢神经系统疾病对大脑影响的临床试验，打下了一个很好的基础。目前，一款和 anti-IFNAR 类似的药物——anifrolumab，已进入 III 期临床试验阶段。

比拉斯说：“我们在其他疾病如精神分裂症中，看到了小神经胶质的机能失调，这让我们将红斑狼疮与其他中枢神经系统疾病相联系。中枢神经系统红斑狼疮不仅仅是一个未定义的神经精神症状，还是一种真正的大脑疾病，而且它是一个极有可能治愈的疾病。”

这项研究的意义并不局限于红斑狼疮，因为炎症是很多疾病的基础，从阿尔兹海默症到病毒感染，再到慢性应激，都与炎症有关。

卡罗尔说：“我们团队的下一步研究目标，是验证这些疾病是否在不同程度上减少了神经突触的数量。”



在这张大脑内部图像中我们可以看到，红色的神经突触被绿色的小神经胶质包围攻击，最终导致突触数量减少。

（图片来源：波士顿儿童医院）