

# 肌萎缩侧索硬化症患者嗅鞘细胞移植后的短期随访及磁共振波谱评价☆

黄红云<sup>1,2</sup>, 谭可<sup>1</sup>, 陈琳<sup>1,2</sup>, 薛艳萍<sup>3</sup>, 王洪美<sup>1,2</sup>, 张健<sup>1,2</sup>, 张峰<sup>1,2</sup>, 刘彦铖<sup>1,2</sup>, 鄢海涛<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所, 北京市 100041;

<sup>2</sup>北京市西山医院暨北京市康复中心神经外科, 北京市 100041; <sup>3</sup>首都医科大学附属朝阳医院放射科, 北京市 100020

黄红云☆, 男, 1955年生, 山东省蓬莱市人, 汉族, 1991年解放军军医进修学院毕业, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事神经再生修复与功能重建方面的研究。

中国分类号:R746.4 文献标识码:A 文章编号:1671-5926(2006)37-0017-04  
收稿日期:2006-06-14 修回日期:2006-07-12 (06-50-6-4853/M·Q)

## Short-term follow-up and MR spectroscopy in patients with amyotrophic lateral sclerosis after olfactory ensheathing cell transplantation

Huang Hong-yun<sup>1,2</sup>, Tan Ke<sup>1</sup>, Chen Lin<sup>1,2</sup>, Xue Yan-ping<sup>3</sup>, Wang Hong-mei<sup>1,2</sup>, Zhang Jian<sup>1,2</sup>, Zhang Feng<sup>1,2</sup>, Liu Yan-cheng<sup>1,2</sup>, Xi Hai-tao<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Xishan Neural Regeneration and Functional Reconstruction Institute of Shijingshan Area of Beijing City, Beijing 100041, China; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Beijing Xishan Hospital, ie, Beijing Rehabilitative Center, Beijing 100041, China; <sup>3</sup>Department of Radiology, Chaoyang Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

Huang Hong-yun ☆, Doctor, Professor, Tutor of doctor, Xishan Neural Regeneration and Functional Reconstruction Institute of Shijingshan Area of Beijing City, Beijing 100041, China; Department of Neurosurgery, Beijing Xishan Hospital, ie, Beijing Rehabilitative Center, Beijing 100041, China

Received: 2006-06-14 Accepted: 2006-07-12

## Abstract

**AIM:** To analyze the change of proton spectra after olfactory ensheathing cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

志——CD34, 因此可除外造血干细胞动员进入外周血之可能。

心肌细胞具有自发搏动及许多特异性分子标志。缝隙连接蛋白43是心肌细胞间形成缝隙连接并借以进行电化学传导的通道蛋白, 广泛分布于心房肌及心室肌细胞中, 骨骼肌则不表达<sup>[10]</sup>。实验中第4代细胞采用10 μmol/L浓度5-氮胞苷诱导24 h, 与对照组比较, 免疫细胞化学结果显示诱导后4周时部分细胞缝隙连接蛋白43表达阳性, 心肌样细胞阳性转化率为(29.0±1.2)%<sup>[1]</sup>, 提示脂肪间充质干细胞在体外一定条件下具有向心肌细胞分化的潜能。但实验中对诱导后细胞反复观察并未见到自律性搏动现象, 考虑可能与其重复性差及缺乏一套心肌细胞完整的结构和功能体系有关。

虽然近期有研究显示心肌梗死后有少量心肌细胞发生分裂增生, 但数量很少, 其修复坏死心肌组织的能力极为有限<sup>[11]</sup>。因此寻找一种来源充足、取材简便的自体干细胞种子进行心肌移植成为现阶段国内外学者研究关键。作者认为脂肪组织中存在具有多向分化潜能的间充质干细胞, 其取材相对较为简便, 体外

with apparent upper motor neuron (UMN) involvement with proton MR spectroscopy (1H-MRS) in the motor cortex and adjacent brain.

**METHODS:** Seven cases of ALS with definite clinical diagnosis according to the El Escorial Criteria were treated at the Xishan Neural Regeneration and Functional Reconstruction Institute of Shijingshan Area of Beijing City from December 2004 to February 2005. The neurological status, ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) (the higher score indicated good neurological function), electromyogram (EMG), and 1H-MRS were measured before and two weeks after the olfactory ensheathing cell transplantation. The naphthalene acetic acid (NAA)/creatinine (Cr) and Cho/Cr ratio were measured in the cerebral peduncle, genu and post limb of the internal capsule, corona radiata and precentral gyrus, respectively.

**RESULTS:** A total of 7 ALS patients were involved in the result analysis. ① Two weeks after olfactory ensheathing cell transplantation, functional score of 2 patients was improved significantly (at days 29 and 30 before operation, at days 34 and 30 after operation) than before operation. EMG wave amplitude increased markedly compared with that before operation. Above-mentioned indexes of other 5 cases remained stable. ② Statistic analyzed for all the seven cases, both the NAA/Cr and Cho/Cr ratio decreased (wave amplitude ratio: 1.624±0.347, 1.531±0.193; 1.030±0.269, 0.919±0.115; area under curve: 1.697±0.354, 1.021±0.182; 1.625±0.230, 0.912±0.118), but in the two cases with ALSFRS improvement the NAA/Cr increased in the certain anatomic position.

**CONCLUSION:** The NAA/Cr ratio and Cho/Cr ratio in ALS patients decrease, which may be related to disease progression or puncture procedure. Of them, NAA/Cr ratio increases, which is confirmed by neurological examination and supported by EMG determination, in 2 cases.

Huang HY, Tan K, Chen L, Xue YP, Wang HM, Zhang J, Zhang F, Liu YC, Xi HT. Short-term follow-up and MR spectroscopy in patients with amyotrophic lateral

易于分离、可进行迅速扩增, 并在体外一定条件下具备向心肌细胞方向分化的潜能, 可望成为今后心肌细胞移植的理想细胞来源。

(图1,5,6见插图37-2页)

## 4 参考文献

- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cell. *Science* 1999;284:143-7
- Minguell JJ, Erices A, Conget P, et al. Mesenchymal stem cell. *Exp Med* 2001;226(6):507-20
- Zuk PA, Zhu M, Hedrick MH, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cell. *Science* 1999;284:143-7
- Minguell JJ, Erices A, Conget P, et al. Mesenchymal stem cell. *Exp Med* 2001;226(6):507-20
- Mizuno H, Hyakusoku H. Mesogenic potential and future clinical perspective of human processed lipoaspirate cells. *J Nippon Med Sch* 2003;70(4):300-6
- Rangappa S, Fen C, Lee EH, et al. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *Ann Thorac Surg* 2004;77(5):1880
- 杨立业, 刘相名, 孙兵, 等. 脂肪源性基质细胞表达神经元表型的实验研究[J]. 中华神经医学杂志, 2002, 1(1):45
- 鞠晓东, 姜思权, 田华, 等. 脂肪间充质干细胞的基本生物学特性及向成骨细胞诱导分化的实验研究[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(6):654-8
- Van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, et al. Spatial distribution of connexin-43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and rat heart. *Circ Res* 1991;68:1638-51
- Beltramini AP, Urbaneck K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7

sclerosis after olfactory ensheathing cell transplantation.Zhongguo Linchuang Kangji 2006;10(37):17~20(China)

黄红云,谭可,陈琳,薛艳萍,王洪美,张健,张峰,刘彦敏,郁海涛.肌萎缩侧索硬化症患者嗅鞘细胞移植后的短期随访及磁共振波谱评价[J].中国临床康复,2006,10(37):17~20 [www.zgjckf.com]

## 摘要

目的:采用运动皮质及相关脑区的质子磁共振波谱检查,分析上运动神经元明显受累的肌萎缩侧索硬化症患者嗅鞘细胞移植后质子谱变化。

方法:于2004-12/2005-02在北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所治疗的7例肌萎缩侧索硬化症患者,均符合El Escorial诊断标准。在嗅鞘细胞移植术前及术后2周检查其神经功能状态、肌萎缩侧索硬化症功能评分(分值越高神经功能越好)、肌电图和质子磁共振波谱。分别于大脑脚、内囊膝部、内囊后肢、放射冠和中央前回测量N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值。

结果:7例肌萎缩侧索硬化症患者均进入结果分析。①嗅鞘细胞移植后2周2例患者功能评分较术前明显改善(术前29,30,术后34,30),肌电图波幅较术前明显升高。其余5例上述2项指标保持稳定。②7例患者N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值整体水平降低(波幅比值:1.624±0.347,1.531±0.193;1.030±0.269,0.919±0.115;曲线下面积:1.697±0.354,1.021±0.182;1.625±0.230,0.912±0.118),但2例改善的患者在其相应的解剖区域N-乙酰天冬氨酸/肌酐升高。

结论:肌萎缩侧索硬化症患者N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值整体水平降低,可能是由于疾病的进展或穿刺操作的干扰有关。其中2例患者显示N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值增高,而且与神经学检查发现相印证,并为肌电图检查所支持。

主题词:肌萎缩侧索硬化;嗅球/细胞学;质子磁共振波谱

## 0 引言

肌萎缩侧索硬化症是病因不明的神经退行性疾病。病情进展性加重,平均生存期3~5年<sup>[1,2]</sup>。力如肽是惟一经美国FDA批准可用于治疗肌萎缩侧索硬化症的药物,但仅能延长生存期3~6个月且不能改善症状<sup>[3,4]</sup>。嗅鞘细胞通常存在于嗅觉系统中,由鼻腔嗅黏膜产生,迁徙至嗅球和嗅神经。研究显示嗅鞘细胞能分泌多种神经营养因子,修复受损的神经轴突<sup>[5~7]</sup>。这赋予了其治疗肌萎缩侧索硬化症等神经退行性疾病的能力。由胚胎嗅球组织获得的嗅鞘细胞增殖迅速,能为细胞移植的临床研究提供充足的细胞来源。

目前,很多检查手段用于评估药物等方法治疗肌萎缩侧索硬化症的疗效,而质子磁共振波谱能活体地评估脑功能代谢,具有不可替代的优越性。在成人大脑,N-乙酰天冬氨酸主要分布于神经元,肌酐广泛分布于神经元及胶质细胞,故N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值可以作为反映神经元活性的标志。研究表明肌萎缩侧索硬化症患者初级运动皮质及其周边区域N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值降低<sup>[8~11]</sup>,这提示有上运动神经元缺失或者功能失调。如果嗅鞘细胞移植对于肌萎缩侧索硬化症患者受损的上运动神经元修复有益,则应该能从N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值增加得到反映。

## 1 对象和方法

设计:前瞻性实验。

单位:北京市石景山区西山神经再生和功能重建

研究所,北京市西山医院暨北京市康复中心神经外科。

**对象:**2004-12/2005-02在北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所治疗的7例肌萎缩侧索硬化症患者,男3例,女4例;年龄25~67岁,平均年龄(50.6±14.2)岁,1例延髓麻痹为首发症状,6例以脊髓功能障碍起病,病程12~96个月。纳入标准:①按El Escorial诊断标准确诊为肌萎缩侧索硬化症患者。②肺功能受累较轻,能安全平卧50 min完成磁共振检查。③签署知情同意书自愿参加本实验。本实验在北京市西山医院临床试验伦理委员会同意下进行,符合中华人民共和国卫生部的相关规定(91-006)。

**设计、实施、评估者:**实验设计为第一、二作者;资料收集及统计学处理为第二作者;实施为第三、四、五、六、七、八作者;评估由第九作者独立、双盲完成;第一、二、九作者经过香港大学医学部GCP培训。

**方法:**自12~16周流产胚胎中获得嗅球组织,细胞培养方法同以前文献所述<sup>[12]</sup>。细胞移植立体定向手术在局部麻醉下进行。根据术前MRI片确定移植靶点:双侧放射冠前部锥体束走行处,中线旁开2.6~2.8 cm。双额部钻直径3 mm骨孔,避开重要血管及侧脑室,穿刺针将总量2×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>细胞悬液注入脑实质内。术后患者未给予环孢霉素和他克莫司等免疫抑制剂。

术前及术后2周行神经学检查、肌萎缩侧索硬化功能评分评定(由10项指标构成,分值0~40,分值越高神经功能越好,满分40分为完全正常)、肌电图及磁共振波谱检查。在磁共振波谱中测量大脑脚、内囊膝部、内囊后肢、放射冠和中央前回的N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值。将术前及术后各项指标的曲线下面积和波幅进行比较。

**主要观察指标:**①肌萎缩侧索硬化症患者术前及术后2周肌萎缩侧索硬化功能评分变化。②肌萎缩侧索硬化症患者手术前后N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值变化。③手术前后磁共振波谱感兴趣区位置N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值的变化。

**统计学分析:**所有统计工作由第二作者使用SPSS 12.0统计软件完成,将移植前后N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值进行配对t检验,统计学显著水平取P<0.05。

## 2 结果

**2.1 参与者数量分析** 参加实验7例肌萎缩侧索硬化症患者,均进入结果分析。

**2.2 肌萎缩侧索硬化症患者术前及术后2周肌萎缩侧索硬化功能评分变化** 见表1。

表1中可以看出,2例患者肌萎缩侧索硬化功能评分明显改善,5例保持稳定。这2例患者将在后面予

以详细叙述。

表1 肌萎缩侧索硬化症患者术前及术后2周肌萎缩侧索硬化功能评分变化

序号	性别	年龄(岁)	首发部位	病程(月)	肌萎缩侧索硬化功能评分	
					术前	术后
1	女	57	脊髓	96	18	18
2	男	25	脊髓	19	36	36
3	男	53	脊髓	15	29	34
4	女	67	延髓	24	30	33
5	女	47	脊髓	72	16	16
6	女	42	脊髓	12	29	29
7	男	63	脊髓	48	26	26

2.3 肌萎缩侧索硬化症患者术前及术后2周N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值变化 比较术前后波幅及曲线下面积,N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值均降低。见表2。

表2 肌萎缩侧索硬化症患者手术前后N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值变化

项目	质子磁共振波谱波幅比值		质子磁共振波谱曲线下面积比值	
	术前	术后	术前	术后
N-乙酰天冬氨酸/肌酐	1.624±0.347	1.531±0.193 <sup>a</sup>	1.697±0.354	1.625±0.230 <sup>c</sup>
胆碱复合物/肌酐	1.030±0.269	0.919±0.115 <sup>b</sup>	1.021±0.182	0.912±0.118 <sup>d</sup>

与术前比较,<sup>a</sup>t=2.998,P=0.003,<sup>b</sup>t=4.040,P<0.001,<sup>c</sup>t=2.439,P=0.017,<sup>d</sup>t=5.513,P<0.001

2.4 手术前后磁共振波谱感兴趣区位置对N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值的影响 见表3。分别比较每个部位,N-乙酰天冬氨酸/肌酐改变有没有特异性。与术前比较,在内囊后肢,放射冠后部和中央前回手术后2周胆碱复合物/肌酐比值显著性降低。

表3 手术前后不同磁共振波谱感兴趣区位置的N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值的t检验结果

部位	N-乙酰天冬氨酸/肌酐			
	质子磁共振波谱曲线下面积比值		质子磁共振波谱波幅比值	
	t	P	t	P
大脑脚	1.194	0.254	1.925	0.076
内囊后肢后部	1.536	0.148	1.641	0.125
内囊后肢前部	-0.343	0.737	-0.099	0.922
内囊膝部	-0.748	0.479	-0.058	0.955
放射冠后部	1.108	0.288	0.823	0.425
放射冠前部	2.121	0.054	1.192	0.255
中央前回中部	1.341	0.203	1.577	0.319

  

部位	胆碱复合物/肌酐			
	质子磁共振波谱曲线下面积比值		质子磁共振波谱波幅比值	
	t	P	t	P
大脑脚	2.024	0.064	2.027	0.064
内囊后肢后部	2.462	0.029	1.348	0.201
内囊后肢前部	1.597	0.134	1.207	0.249
内囊膝部	0.742	0.482	0.230	0.825
放射冠后部	3.162	0.008	2.296	0.039
放射冠前部	2.319	0.037	1.424	0.178
中央前回中部	3.084	0.009	2.210	0.046

2.5 不良事件及副反应 所有病例的随访期间内,未观察到手术不良反应及并发症发生。

2.6 典型病例介绍 病例1(No.4),女性,67岁,主因言语不利2年入院。发病后,流涎增多,但不伴有肢体运动功能障碍。入院前3个月出现吞咽困难,1个月后

行胃造瘘。病程中无呼吸困难。入院查体:明显构音障碍,基本不能发声。咽后壁及舌肌运动受限,舌肌显著萎缩伴震颤。四肢肌力5级,双侧肱二头肌及股四头肌可见束颤。四肢腱反射亢进,双侧Hoffman征及Babinski征阳性。术前肌萎缩侧索硬化功能评分为30分。

术后2周患者发音明显清晰,舌肌运动幅度增大。肌萎缩侧索硬化功能评分增加至33分。肌电图显示手术后两周较术前波幅明显升高。手术前后磁共振波谱比较发现颜面舌咽部运动代表区、双侧内囊膝部及中央前回相应部位N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值增高、胆碱复合物/肌酐比值降低。这与其神经学检查发现是一致的。术前及术后2周双侧内囊膝部、中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐及胆碱复合物/肌酐比值变化,见表4。

表4 病例1术前及术后2周双侧内囊膝部、中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐及胆碱复合物/肌酐比值变化

指标	部位	N-乙酰天冬氨酸/肌酐		胆碱复合物/肌酐	
		术前	术后	术前	术后
质子磁共振波谱波幅比值	左侧内囊膝部	1.236	1.316	0.849	0.953
	右侧内囊膝部	1.120	1.247	0.841	0.811
	左侧中央前回	1.427	1.566	1.186	0.883
	右侧中央前回	1.841	1.894	0.751	0.825
质子磁共振波谱曲线下面积比值	左侧内囊膝部	1.122	1.258	0.912	0.891
	右侧内囊膝部	1.174	1.301	0.852	0.831
	左侧中央前回	1.398	1.675	1.028	0.879
	右侧中央前回	1.927	2.060	0.640	0.816

病例2(No.3),男性,55岁,主因肢体无力15个月入院。15个月前出现双下肢力弱,行走困难,以右侧为著。3个月前,症状进行性加重,同时右上肢力弱,不能握笔写字。1个月前,轻微言语障碍。2周前,左上肢力弱。无流涎增多、吞咽及呼吸困难。入院查体:轻度构音障碍。舌肌轻度萎缩伴震颤。肌力:右上肢3级,右下肢4级,左侧肢体5级。肌张力:双上肢降低,双下肢增高。双下肢腱反射亢进。双侧Hoffman征阴性,双侧Babinski征阳性。术前肌萎缩侧索硬化功能评分为29分。

术后2周,右上肢肌力由3级增至4级,行走时平衡能力和步态改善。肌萎缩侧索硬化功能评分为34分。肌电图显示手术后两周较术前波幅明显升高。磁共振波谱发现右上肢运动代表区左侧大脑脚、左侧内囊后肢及双侧中央前回相应部位N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值增高、胆碱复合物/肌酐比值降低。这与其神经学检查发现是一致的。术前及术后2周左侧大脑脚及左侧内囊后肢、双侧中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐及胆碱复合物/肌酐比值变化,见表5。

### 3 讨论

近年来,肌萎缩侧索硬化症相关研究取得很大进展,但该病仍是一种致死性疾病,其特征性病理改变为脊髓前角及皮质运动神经元进行性缺失。最近,临床研

究证明,嗅鞘细胞移植可以逆转和延缓病情发展。

表5 病例2术前及术后2周左侧大脑脚及左侧内囊后肢、双侧中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐及胆碱复合物/肌酐比值变化

指标	部位	N-乙酰天冬氨酸/肌酐		胆碱复合物/肌酐	
		术前	术后	术前	术后
质子磁共振波谱幅值比值	左侧大脑脚	1.438	1.560	0.996	1.037
	左侧内囊后肢	1.490	1.752	0.899	0.874
	左侧中央前回	1.379	1.624	0.746	0.782
质子磁共振波谱曲线下面积比值	右侧中央前回	1.539	1.666	0.840	0.807
	左侧大脑脚	1.590	1.780	1.076	1.149
	左侧内囊后肢	1.310	1.902	0.786	0.845
左侧中央前回	右侧中央前回	1.623	1.932	0.916	0.876
	右侧中央前回	1.764	1.863	1.008	0.852

肌萎缩侧索硬化症患者进行性地丧失其运动功能,需要尽早地挽救其受损的神经功能。基于这样的认识作者设计了这个自身对照、前瞻性的临床试验,将嗅鞘细胞移植前后的功能状态进行了对比。这项前瞻性研究为该系列研究的一部分,共有7例运动神经元明显受累的肌萎缩侧索硬化症确诊病例。惟一的入选条件是肺功能足够好,能确保平躺近50 min完成质子磁共振波谱检查的安全。本文仅报告近期的随访结果,长期随访对比正在进行之中。

对于这些上运动神经元受累的病例,治疗靶点选择在了双侧放射冠前部。因为嗅鞘细胞的神经营养因子分泌及再髓鞘化修复的特性<sup>[5-7]</sup>,很自然能做出假设移植的嗅鞘细胞对存活的皮质神经元及轴突有保护作用。尽管目前还缺乏充分的组织学证据证实嗅鞘细胞对于肌萎缩侧索硬化症造成的损伤具有修复作用,但在采用嗅鞘细胞移植方法治疗晚期脊髓损伤的临床试验研究中发现,嗅鞘细胞能帮助患者恢复部分神经功能<sup>[12-14]</sup>。同时在采用嗅鞘细胞治疗肌萎缩侧索硬化症的临床试验中,术后2周至3~6个月的随访显示,患者的神经功能能够逆转或保持稳定<sup>[15]</sup>。研究表明肌萎缩侧索硬化症患者的运动区的N-乙酰天冬氨酸含量降低,这既可以直接用N-乙酰天冬氨酸浓度来表示,也可以用N-乙酰天冬氨酸与其他代谢产物如胆碱复合物或肌酐的比值来表示<sup>[16-19]</sup>。N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值的降低程度与肌萎缩侧索硬化症患者敲指动作速率减慢密切相关,而这是上运动神经元受累程度的一个指标<sup>[20]</sup>。因此磁共振波谱可作为检测上运动神经元活性和功能的工具。

尽管临床检查所有患者的神经功能障碍并没有加重,统计学分析仍表明术后2周7例患者N-乙酰天冬氨酸/肌酐和胆碱复合物/肌酐比值整体水平降低。这可能是由于疾病的进展或穿刺操作的干扰有关。重要的是其中2例患者显示N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值增高,而且与神经学检查发现相印证:1例患者舌肌运动幅度增大,发音更清晰,同时内囊膝部和中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值升高;另1例患者术后右

上肢力量增强,同时左侧大脑脚、内囊后肢、中央前回N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值升高。这些变化同时为肌电图检查所支持。因此,磁共振波谱是评估嗅鞘细胞移植疗效的合适方法,如果进一步的研究和更长时间的随访证实本文结果,将可能改变肌萎缩侧索硬化病情不可逆加重的传统观念。不同个体对嗅鞘细胞移植治疗的反应性存在差别的原因仍然不清楚,免疫排斥可能起了重要的作用。

**结论:**质子磁共振波谱是一项适用于肌萎缩侧索硬化评估的无创检查方法,可为部分肌萎缩侧索硬化症患者嗅鞘细胞移植后症状改善提供客观证据,并与临床肌萎缩侧索硬化症功能评分及肌电图结果有相关性。将来的研究需要更多的病例数和长期的随访。

#### 4 参考文献

- Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1688-700
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000;57(8):1171-6
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group*. *N Engl J Med* 1994; 330(9):585-91
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *ALS/Riluzole Study Group-II*. *Neurology* 1996;47 (6 Suppl 4): S242-50
- Franklin RJ, Gilson JM, Franceschini IA, et al. Schwann cell-like myelination following transplantation of an olfactory bulb-ensheathing cell line into areas of demyelination in the adult CNS. *Glia* 1996;17(3):217-24
- Li Y, Field PM, Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. *Science* 1997;277(5334):2000-2
- Lipson AC, Widenfalk J, Lindqvist E, et al. Neurotrophic properties of olfactory ensheathing glia. *Exp Neurol* 2003;180(2):167-71
- Bowen BC, Pattany PM, Bradley WG, et al. MR imaging and localized proton spectroscopy of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis. *AJR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):647-58
- Pioro EP, Antel JP, Cashman NR, et al. Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo. *Neurology* 1994;44(10):1933-8
- Block W, Karitzky J, Traber F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: subgroup analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol* 1998;55(7):931-6
- Abe K, Takanashi M, Watanabe Y, et al. Decrease in N-acetylaspartate/creatinine ratio in the motor area and the frontal lobe in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 2001;43(7):537-41
- Huang H, Chen L, Wang H, et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(10):1488-91
- 黄红云,王洪美,修波,等.嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤临床试验的初步报告[J].海军总医院学报,2002,15(1):18-21
- 黄红云,王洪美,陈琳,等.嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤临床试验初步报告[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2004,17(6):348-50
- 黄红云,陈琳,王洪美,等.嗅鞘细胞移植治疗运动神经元病/肌萎缩侧索硬化症的初步报告[J].中国临床康复,2004,8(13):2440-2
- Cwik VA, Hanstock CC, Allen PS, et al. Estimation of brainstem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1998;50(1):72-7
- Pohl C, Block W, Karitzky J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(5):729-35
- Bowen BC, Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis: the search for a spectroscopic marker of upper motoneuron involvement. *Arch Neurol* 2001;58(5):714-6
- Sarchielli P, Pelliccioli GP, Tarducci R, et al. Magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 2001;43(3):189-97
- Rooney WD, Miller RG, Celinas D, et al. Decreased N-acetylaspartate in motor cortex and corticospinal tract in ALS. *Neurology* 1998;50(6):1800-5