

# 腦中風的幹細胞治療策略

文／神經精神醫學中心主任 徐偉成、研究護理師 王孝榮  
神經精神醫學中心 副院長 林欣榮

**腦**中風是國人十大死亡原因中的第二位，每年至少有10萬人經歷或大或小的腦中風。發生腦中風的主要原因為腦中不同部位的血管栓塞或硬化阻塞，造成突發性肢體偏癱、失語、手腳麻木等不同程度的神經功能喪失。現行治療方式，急性期是施以抗凝血劑，抗血小板凝集劑，甚至血栓溶解劑等藥物治療；慢性期則以復健及其他預防性的保守療法為主。預後不佳，多半會留下行動不便的後遺症，需要家人照料，也造成社會及國家資源的耗損。

## 讓腦神經細胞再生 幹細胞療法是病患希望所繫

腦中風造成腦部神經細胞缺血死亡，神經細胞一旦死亡便無法再生，因此根本治療之道是找尋一種可以提供再生新細胞的方法，而幹細胞療法就是一大突破。近來有學者利用一種人類神經母細胞瘤分離出來的細胞株（NT2），經維他命A酸處理後，使之在體外分化成神經細胞，再植入腦部中風區來治療基底核腦中風的病患，初步結果顯示病患症狀確有明顯進步。

另有很多動物實驗，運用各種不同種類的幹細胞，例如骨髓細胞、骨髓間質細胞、臍帶血幹細胞、臍帶間質細胞等，分別採取頸動脈注射，周邊靜脈注射或循腦部立體定位植入等路徑，將幹細胞送入中風鼠腦中，結果每一種方法都能使中風鼠的神經功能出現相當程度的改善。

### 韓國進行臨床試驗

#### 幹細胞療法對缺血性腦中風有效

幹細胞治療缺血性腦中風，仍處於研究階段，臨床上使用的正式文獻報告，只有韓國學者最近發表的一篇結果。這是一個隨機的第一、二期臨床試驗，5位缺血性腦中風病患接受自體骨髓間質幹細胞治療，另25位中風病患則為對照組，病患平均年齡約60歲，皆為中大腦動脈梗塞。實驗組病患於中風後1-2個月，分2次經靜脈注入共1億個自體骨髓間質幹細胞，注射後1年內並未發現任何併發症。

經過長期追蹤及比較發現，接受幹細胞治療的中風病患神經功能恢復得比較好。在腦部影像學方面，雖然有無接受幹細胞治療與中風面積的變化無關，但幹細胞治療的確使大腦萎縮的情形改善。此一研究雖然收納的病例數很少，也沒有病理上提供幹細胞療效的機制，但它已顯示幹細胞療法對缺血性

腦中風的好處及安全性，成功的踏出了將幹細胞用於腦中風治療的第一步。

### 衛署核准人體試驗

#### 接受幹細胞治療者均有明顯進步

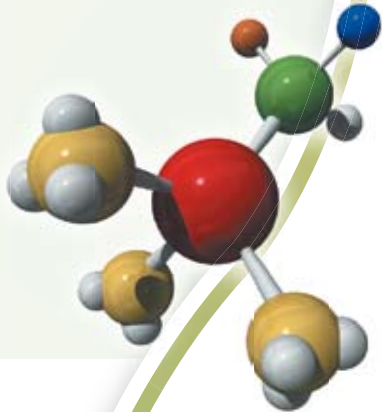
本研究團隊已確定G-CSF對急性腦中風動物的療效，在衛生署核准下，並已完成早期人體試驗。治療組的7位病患，初步療效頗佳。我們後來又利用大白鼠腦中風模式，在中風1週後（慢性腦中風模式），連續皮下注射G-CSF5天，再抽周邊血分離出CD34<sup>+</sup>幹細胞，並經由立體定位手術將CD34<sup>+</sup>幹細胞植入中風鼠腦中，結果顯示每隻接受G-CSF合併CD34<sup>+</sup>幹細胞移植的中風鼠，神經功能都有明顯改善。

有了成功的臨床前期動物實驗結果，衛生署核准本團隊進行人體試驗，受試者為6人。受試者的條件為（1）35-75歲發生慢性腦中風的病患，磁共振影顯示為中大腦動脈區域梗塞，並且其NIHSS（NIH Stroke Scale）定位在9-20分的範圍內。（2）本研究排除以下病患：a. 年齡低於35歲或高於75歲，磁共振影顯示為非中大腦動脈區域梗塞或為腦出血者，並且NIHSS定位不在9-20分的範圍內b. 懷孕女性c. 個人或環境因素無法合作者。

合乎條件的受試者於中風半年以上至5年內，肢體偏癱呈穩定狀況，不再進步或

惡化之下，入院接受G-CSF皮下注射5日，之後抽取周邊血，在合乎GTP規格的實驗室中，利用機器從周邊血液中分離出周邊血幹細胞（CD34<sup>+</sup>），最後利用腦部立體定位技術，將分離出的CD34<sup>+</sup>幹細胞植入腦梗塞部位附近。

6位男性病患年齡由46至70歲不等，接受幹細胞治療後，經持續追蹤及觀察顯示，除一人出現硬腦膜下腔積水，一人產生傷口縫線反應之外，其餘並無任何不良結果及併發症，並有3位病患達到65%以上的進步，另3位病患亦有30%以上的進步。此外，病患腦梗塞部位周邊出現有細胞活性的亮區，患肢也重現程度不等電學神經反應。初步結果顯示，這是安全可行且有效的幹細胞治療策略，盼能藉以有效改善中風後的神經功能。



# 細說 幹細胞

幹細胞（stem cells）是一群尚未分化完全的細胞，同時具有分裂增殖成另一個與本身完全相同的細胞，以及分化成多種特定功能體細胞的兩種特性。

哺乳類的幹細胞，例如血球、皮膚細胞等經由幹細胞分化出來的成熟細胞，是屬於不再分裂及短生命期的細胞；在大腦及肝臟等組織中所分離的幹細胞，則是被限定為有限的再生能力。此外，動物腦部的幹細胞和先期細胞（progenitor cell）的不同，在於前者整個生命歷程中都有自我更新的能力，而後者的自我更新

能力是暫時性的。至於幹細胞的分裂增生，可以是對稱性的，藉以擴充本身的數目，但是也可以是非對稱性的，因此既能自我更新，也能衍生較具分化性的子代。

現有數種已知的幹細胞來源，其中如胚胎幹細胞（Embryonic stem cells，簡稱ES細胞），當受精卵發育成囊泡時，可以在內細胞群中發現此胚胎幹細胞的存在。胚胎幹細胞會發展成3種主要的細胞層，分別是外胚層細胞、中胚層細胞及內胚層細胞，這些細胞之後會各自發育成熟為各組織及器官的成人幹細胞。

另有一種成體幹細胞，其分化及再生能力只有胚胎幹細胞多潛能及可塑性特質的一半左右。成體幹細胞又分造血幹細胞及間質幹細胞，造血幹細胞（HSCs）包括骨髓造血幹細胞、臍帶血幹細胞及週邊血幹細胞等，此類幹細胞為血球細胞的前身，未來主要分化為血球及血管內皮細胞；間質幹細胞（MSCs）包括骨髓間質幹細胞、臍帶間質幹細胞、胎盤間質幹細胞及脂肪間質幹細胞等，未來可分化為神經，肌肉，骨骼，肝臟等細胞。

胚胎幹細胞負責生命體由胚胎發育到成熟個體的過程；成體幹細胞包括造血幹細胞、間質幹細胞、神經幹細胞及內皮幹細胞等，在個體發育成熟之後，擔負著各個組織細胞更新與受傷修復的任務。近年來研究發現，成體幹細胞除了可分化為自身胚層的成熟細胞，亦可跨胚層分化為其他胚層的細胞。譬如造血幹細胞為中胚層細胞，除了可分化為成熟的血球細胞，亦可分化為外胚層的神經細胞和內胚層的肝臟細胞，這種分化的可塑性，使幹細胞更具實用價值。

由於大腦神經細胞的再生功能不強，故中風病患的神經功能進步有限。過去許多缺血性腦中風的研究集中於發展神經保護性的藥物，企圖拯救缺氧的神經細胞，促使存活，進而增進神經功能，但是困難度極高，研究者只好試圖尋找其他的治療方向。

目前已知，受傷的組織會釋放出一種吸引幹細胞的訊息，例如SDF-1，使幹細胞進入並群聚於受傷的區域，進而分化成相關的細胞。換句話說，腦中風病患在接受幹細胞治療後，幹細胞或許會在受傷的大腦部位大量分化為神經細胞和神經膠狀細胞，取代已死亡的細胞功能，提升病患的神經功能。這個想法促成了腦中風後幹細胞治療的研究。🌐