

- pad flap. Zh Vopr Neurohir Im N N Burdenko, 2010, (4):3-9.
- [16] Wasserzug O, Margalit N, Weizman N, et al. Utility of a three-dimensional endoscopic system in skull base surgery. Skull Base, 2010, 20(4):223-228.
- [17] Moliterno JA, Mubita LL, Huang C, et al. High-viscosity polymethylmethacrylate cement for endoscopic anterior cranial base reconstruction. J Neurosurg, 2010, 113(5):1100-1105.
- [18] Bleier BS, Cohen NA, Chiu AG, et al. Endonasal laser tissue welding: first human experience. Am J Rhinol Allergy, 2010, 24(3):244-246.
- [19] Kang MD, Escott E, Thomas AJ, et al. The MR imaging appearance of the vascular pedicle nasoseptal flap. Am J Neuroradiol, 2009, 30(4):781-786.
- [20] Charalampaki P, Heimann A, Kockro RA, et al. A new model of skull base reconstruction following expanded endonasal or transoral approaches-long-term results in primates. Eur Surg Res, 2008, 41(2):208-213.

人工硬脑膜的研究与应用进展

徐晨 综述 陈世文 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经外科,上海 200233

摘要:硬脑膜缺损后易形成皮下积液及脑脊液漏,可造成感染;脑组织与头皮下组织直接粘连愈合会增加癫痫的发生机会,修复硬脑膜以恢复其完整性可减少脑脊液漏及癫痫等并发症的发生。近年来,随着组织医学材料研究的兴起,人工硬脑膜的研究取得许多突破性进展。本文就国内外近年来的一些研究成果作一综述。

关键词:人工硬脑膜;修复;组织医学材料

硬脑膜是脑组织表面一厚而坚韧的双层膜性组织,紧贴颅骨内侧,主要作用是保护大脑。当人患颅内肿瘤,硬脑膜组织容易受到侵蚀破坏。此外,因手术、外伤等原因造成的硬膜缺损在临床上也相当常见。为防治脑脊液漏和颅内感染,预防脑、脊髓与周围组织粘连,并为神经组织提供容纳和保护作用,须及时行硬膜修补术。

理想的硬脑膜修补材料需具备以下特点:①材料来源充足,制备工艺简便;②化学性质稳定,无急性炎症反应,不发生脑膜-脑粘连;③组织相容性好,无毒副作用,不产生免疫反应;④安全性好,无致癌物质,不传播病毒性疾病;⑤韧性好;⑥致密性好,无渗漏性。

至今临床应用的硬膜修补材料各有优缺点,主要有4大类:①自体筋膜:具有不发生排斥反应、组织相容性佳的特点,但因自体膜的提取需另行手

术,取材来源有限,且与脑存在一定程度的粘连而易引发癫痫等缺点,很多国家已基本不用^[1-2]。②同种异体组织,如冻干人硬脑膜。其优点是具有正常人体脑膜的超微结构,能够起到一定的支撑及保护脑组织的作用^[3],但材料来源有限,受到伦理道德的限制,且具有潜在感染病毒性疾病的可能,现已禁用。③异种生物材料,如牛心包、猪腹膜等。其优点是组织炎症反应轻微,修补后脑膜完整性好,能有效防止脑脊液漏,具有一定的伸展性和弹性,表面光滑,不易与周围组织产生粘连^[4]。但在去除异种蛋白抗原性时运用的戊二醛会在材料中残留部分醛基,不易彻底清除,从而阻碍细胞植入组织,具有一定毒性,存在异物反应可能^[5]。④人工合成修补材料,如 TachoComb、Vicryl 等。这类材料一般取材方便,价格低廉,但作为永久性异物,排斥反应很难避免,易致无菌性炎症反应及刺

基金项目:上海交通大学“医工(理)交叉研究基金”项目(YG2010MS38);中国博士后基金项目(20080430659)

收稿日期:2011-05-07;**修回日期:**2011-06-23

作者简介:徐晨(1986-),男,在读硕士研究生,主要从事颅脑外伤的基础与临床研究。

通讯作者:陈世文(1970-),男,博士(后),副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事颅脑外伤的基础及临床研究、脑血管病研究。

激肉芽组织生成。近年来国内外学者在硬脑膜修补材料的选材和技术开发方面取长补短,研制了一些新型材料,综述如下:

1 丝素蛋白膜

丝素蛋白(silk fibroin)是一种蚕丝蛋白。与皮肤胶原蛋白同属结构蛋白,其材料来源丰富,易于加工。

Kim 等^[6]应用丝素蛋白膜对硬膜缺损大鼠模型进行硬脑膜修补,就其细胞毒性和抗炎作用进行了一系列研究。结果显示:丝素蛋白膜无细胞毒性,而且能有效降低环氧合酶-2(COX-2)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,同时降低炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,大鼠硬脑膜修复后无脑脊液漏发生。有学者^[7-8]将丝素蛋白制成了静电纺纳米丝素纤维,并对其理化性质、形态(纤维的细度和孔隙率)、结构稳定性和生物相容性方面进行了比较和研究,认为其可用于组织修复及再生等生物医学工程。

丝素蛋白膜作为一种新型材料,其长期影响还需要进一步验证,此外如何更好地控制其生物力学性能、孔径和孔隙度、降解速率等以适应硬脑膜组织自身修复的要求,还有待更广泛而深入地探究。

2 羊膜

羊膜(amniotic membrane)是胎盘的最内层,其表面光滑,无血管、神经及淋巴组织,具有一定的弹性,厚约 0.02~0.5 mm。

羊膜免疫原性较低,且具有抗炎作用^[9]。经冻干保存的羊膜仍能保持其组织学结构,其孔隙数平均为 $2 \times 10^6/\text{mm}^2$,孔径为 0.3~0.4 μm ,可允许水分和一些小分子物质通过,而一般细菌不易通过直径 <5 μm 的孔隙,使其成为一道屏障。羊膜含有的抑菌因子、次级溶酶体、产生甾体类激素酶等活性物质,可有效抑制细菌生长^[10]。

Tao 等^[11]比较了冻干羊膜、谷氨酰胺交联羊膜及自体游离脂肪在减少椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连方面的作用。结果显示:谷氨酰胺交联羊膜能有效减少硬膜外瘢痕纤维化,降低瘢痕粘连数量及强度,减轻术后并发症。Hao 等^[12]将羊膜包裹在被横断的神经周围,发现其能有效地减少神经与周围组织的粘连以及疤痕的形成,从而保留神经细胞的迁移性并防止牵拉损伤和缺血。羊膜在很多方面符合硬脑膜修补材料所应具备的优点,有望成为一种比较理想的硬脑膜修补材料。

3 生物胶原基质胶

胶原(Collagen)属于纤维状蛋白质家族,是动物细胞外基质和结缔组织的主要成分。胶原的类型很多,其中 I 型最为常见,存在于皮肤、骨骼、肌腱等部位,分子细长,有刚性,由 3 条胶原多肽链形成三螺旋结构。

TissuDura 是一种从马跟腱提取的胶原蛋白胶体,经氢氧化钠及浓盐酸灭活处理,无全身及局部毒性,粘连及感染的发生率极低^[13-15]。Pettorini^[16]等在 47 例小儿神经外科手术中应用 TissuDura 作为硬膜替代材料,结果显示其能有效地防治脑脊液漏且无炎症反应及术后感染。Ciro 等^[17]在对其用于硬脑膜修复的一项长期影像学 and 神经病理学评价中认为:TissuDura 富有弹性,化学惰性强,适应性好,同时在使用方法上简便迅速。运用这种纤维蛋白胶重建硬脑膜时无需手术缝线,也未观察到脑脊液漏、粘连和感染等并发症的发生。

此外,因为纤维蛋白胶覆盖技术简单易行,可有效缩短手术的时间,同时具有一定的透明度,有利于手术操作区域的检查,从而降低了手术风险^[14]。

4 高分子聚合材料

膨体聚四氟乙烯(ePTFE)是一种新型医用高分子材料,Sherman 等^[18]在蝶鞍区病灶切除术中使用 ePTFE 进行硬脑膜修补,效果满意。Frank 等^[19]对 ePTFE 与自体骨膜在 Chiari 畸形 I 型硬膜成形术中的作用效果进行了比较,认为 ePTFE 在维持后颅窝空间,改善脊髓空洞症以及降低手术失败率等方面更具有优势。尽管有学者认为 ePTFE 材料表面张力较高、顺应性较低,会对大脑皮质造成摩擦损伤,在较大区域使用可能导致术后脑脊液漏^[20]。但 ePTFE 在局部较小区域作为硬膜替代材料的作用依然值得肯定。

Xie 等^[21]将聚己内酯纳米纤维应用于硬脑膜修补。通过与传统非放射状排列的聚己内酯纳米纤维进行比较,发现放射状排列的纤维能更快地引导并增强培养细胞从四周向中心的迁移及繁殖。在这两种排列方式的纤维上培养的硬脑膜成纤维细胞均能表达 I 型胶原蛋白(硬脑膜细胞外基质的主要成分),其在放射状纤维上的表达呈现出高度规律性,而在非放射状纤维上则杂乱无章。这表明纳米材料的结构在指导组织重塑方面起着关键作用。Kurpinski 等^[22]将聚消旋乳酸- ϵ 己内酯/聚丙醇溶

液通过静电纺丝技术制得双层纳米纤维,其在防止脑脊液漏,促进硬脑膜再生方面均优于胶原基质。

5 细菌纤维素膜

细菌纤维素(Bacterial cellulose, BC)是在醋酸杆菌发酵培养过程中由醋酸杆菌合成的纤维素,具有由超微纤维构成的精致天然纤维网状结构,BC直径仅为10 nm~80 nm,属纳米级纤维,是目前最细的天然纤维。细菌纤维素具有许多独特的性质^[23-24],如高结晶度和高化学纯度,高抗张强度和弹性模量,很强的水结合性,极佳的形状维持能力和抗撕力,较高的生物适应性和良好的生物降解性,而且,细菌纤维素在生物合成时其性能和形状具有可调控性,即通过调节培养条件,可得到物理、化学性质有差异的细菌纤维素膜^[25]。这些特点使细菌纤维素在食品、医药、化工等方面得到广泛的应用。由细菌纤维素制成的敷料如Biofil和Bioprocess等对皮肤烧伤有良好的治疗作用,在部分国家已经商品化。

细菌纤维素膜具有作为人工硬脑膜的许多潜在的优良条件。Sanchez e Oliveira Rde等^[26]对BC与人脱细胞真皮基质应用于胎羊脊髓脊膜膨出症的修补治疗进行了比较,结果显示:BC能更充分地覆盖受损神经组织,不依附神经组织的表面及深层,从而减少对脊髓的机械与化学损伤。BC在术中处理及避免神经组织粘连方面也更具优势。

6 展望

上述几种新材料均较符合理想的人工硬脑膜修补材料应具备的特点,但也存在各自的不足之处,如丝素蛋白膜在制作工艺上仍有待进一步改进;羊膜在取材方法与交联剂的选择方面值得进一步探究;生物胶原没有一定的空间网状结构,不利于自身成纤维细胞附着;高分子聚合材料的生物毒性及理化性能也有待长期试验的确证;细菌纤维素膜作为一种新型生物材料,其在硬脑膜领域的研究尚未见文献报道。因此,新材料与新技术各种优点的相互融合将成为今后新型硬脑膜替代材料开发和应用的必然途径。

参 考 文 献

- [1] Tachibana E, Saito K, Fukuta K, et al. Evaluation of the healing process after dural reconstruction achieved using a free fascial graft. *J Neurosurg*, 2002, 96 (2): 280-286.
- [2] Dufrane D, Marchal C, Comu O, et al. Clinical application of a physically and chemically processed human substitute for dura mater. *Neurosurg*, 2003, 98 (6): 1198-1202.
- [3] Shah AV, Jathal BS. Evaluation of freeze-dried duramater Allograft as a collagen based barrier (an experimental animal study). *Cell and Tissue Bank*, 2003, 4 (2-4): 133-139.
- [4] Montinaro A, Gianfreda CD, Proto P. Equine pericardium for dural grafts: clinical results in 200 patients. *J Neurosurg Sci*. 2007, 51 (1): 17-19.
- [5] Foy AB, Giannini C, Raffel C. Allergic reaction to a bovine dura substitute following spinal cord untethering. Case report. *J Neurosurg Pediatr*, 2008, 1 (2): 167-169.
- [6] Kim DW, Eum WS, Jang SH, et al. A transparent artificial dura mater made of silk fibroin as an inhibitor of inflammation in craniotomized rats. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 114 (2): 485-490.
- [7] Meinel AJ, Kubow KE, Klotzsch E, et al. Optimization strategies for electrospun silk fibroin tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 2009, 30 (17): 3058-3067.
- [8] A. Alessandrino, B. Marelli, C. Arosio, et al. Electrospun silk fibroin mats for tissue engineering. *Eng. Life Sci*, 2008, 8 (3): 219-225.
- [9] Toda A, Okabe M, Yoshida T, et al. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *Pharmacol Sci*, 2007, 105 (3): 215-228.
- [10] Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87 (4): 396-403.
- [11] Tao H, Fan H. Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *Eur Spine*, 2009, 18 (8): 1202-1212.
- [12] Meng H, Li M, You F, et al. Assessment of processed human amniotic membrane as a protective barrier in rat model of sciatic nerve injury. *Neurosci Lett*. 2011 Apr 12. Epub ahead of print.
- [13] Biroli F, Fusco M, Bani GG, et al. Novel equine collagen-only dural substitute. *Neurosurgery*, 2008, 62 (3 Suppl 1): 273-274.
- [14] Gazzeri R, Neroni M, Alfieri A, et al. Transparent equine collagen biomatrix as dural repair. A prospective clinical study. *Acta Neurochir*, 2009, 151 (5): 537-543.
- [15] Stendel R, Danne M, Fiss I, et al. Efficacy and safety of a collagen matrix for cranial and spinal dural reconstruction using different fixation techniques. *J Neurosurg*, 2008, 109 (2): 215-221.
- [16] Pettorini BL, Tamburrini G, Massimi L, et al. The use of a reconstituted collagen foil dura mater substitute in paediatric neurosurgical procedures - experience in 47 patients. *Br J Neurosurg*, 2010, 24 (1): 51-54.
- [17] Ciro Parlato, Giuseppe di Nuzzo, Marianna Luongo, et al. Use

- of a collagen biomatrix (TissuDura) for dura repair: a long-term neuroradiological and neuropathological evaluation. *Acta Neurochir*, 2011, 153 (1): 142-147.
- [18] Sherman JH, Pouratian N, Okonkwo DO, et al. Reconstruction of the sellar dura in transsphenoidal surgery using an expanded polytetrafluoroethylene dural substitute. *Surg Neurol*, 2008, 69 (1): 73-76.
- [19] Attenello FJ, McGirt MJ, Garcés-Ambrossi GL, et al. Suboccipital decompression for Chiari I malformation: outcome comparison of duraplasty with expanded polytetrafluoroethylene dural substitute versus pericranial autograft. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25 (2): 183-190.
- [20] Islam S, Ogane K, Ohkuma H, et al. Usefulness of a cellular dermal graft as a dural substitute in experimental model. *Surg Neurol*, 2004, 61 (3): 297-302.
- [21] Xie JW, Matthew R. MacEwan, Ray, et al. Radially ligned, electrospun nanofibers as dural substitutes for wound closure and tissue regeneration applications American Chemical Society, 2010, 4 (9): 5027-5036.
- [22] Kurpinski K, Patel S. Dura mater regeneration with a novel synthetic, bilayered nanofibrous dural substitute: an experimental study. *Nanomedicine (Lond)*, 2011, 6 (2): 325-337.
- [23] Keshk S. Physical properties of bacterial cellulose sheets produced in presence of lignosulfonate. *Enzyme and Microbial Technology*, 2006: 40: 9-12.
- [24] Chen SW, Ma X, Wang RM. Application of bacterial cellulose as the wound dressing in rats. *Journal of Biotechnology*, 2008, 136 (s): 419.
- [25] Nurata H, Cemil B, Kurt G, et al. The role of fibroblast growth factor-2 healing the dura mater after inducing cerebrospinal fluid leakage in rats. *Clin Neurosci*, 2009, 16 (4): 542-544.
- [26] Sanchez e Oliveira Rde C, Valente PR, Abou-Jamra RC, et al. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neodura-mater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cir Bras*, 2007, 22 (3): 174-181.

创伤后癫痫的研究进展

陈皓 彭里磊 综述 陈礼刚 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

摘要: 创伤后癫痫是外伤性脑损伤引起的一种癫痫形式, 是指患者在脑外伤一周之后仍反复出现癫痫发作。创伤后癫痫的发病率较高, 但是发病机制不明。癫痫发作是诊断创伤后癫痫最重要的指征, 包括了局灶性发作和全身性发作。目前尚没有特殊的方法预防创伤后癫痫, 常用的治疗方法有药物, 手术及迷走神经刺激术等, 预后比病因未明的癫痫患者要差。创伤后癫痫的发病机制, 动物模型以及抗癫痫药物的研究可能帮助研究者找到新的治疗方法。

关键词: 癫痫; 外伤性脑损伤; 癫痫发作

创伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 是外伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 引起的一种癫痫形式, 是指患者在脑外伤一周之后仍反复出现创伤后癫痫发作 (post-traumatic seizures, PTS)。其发病机制复杂, 以神经元损伤为主, 免疫、代谢和内分泌因素参与其中, 共同对神经元、神经胶质进行干扰, 改变脑神经元的生物电活动^[1]。

1 流行病学

在 TBI 患者中 PTE 的发病率为 1.9% 到 30%, 发病率的不同是因为脑外伤的严重程度不同以及随访的时间不同导致的^[2,3]。和普通人群相比, 轻型颅脑损伤患者的癫痫发生率是其 2 倍, 重型颅脑损伤患者的癫痫发生率是其 7 倍, 颅骨骨折患者的癫痫发生率是其两倍^[4]。脑外伤是癫痫发生的最重要的易感因子之一, 特别是对于青年人^[5]。青年人发生脑外伤的几率是最高的, 这也导致了青年人

收稿日期: 2011-03-02; 修回日期: 2011-06-01

作者简介: 陈皓 (1982-), 男, 在读研究生, 主要从事功能神经外科方面的研究。

通讯作者: 陈礼刚 (1968-), 男, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事后颅窝肿瘤及功能神经外科方面的研究。