

· 综 述 ·

骨髓间充质干细胞移植治疗脑外伤的研究进展*

谢文友¹, 王廷华²综述, 宋晓斌^{1△}校审

(1. 昆明医科大学第一附属医院神经外科, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学神经科学研究所, 昆明 650031)

关键词:骨髓间充质干细胞; 细胞移植; 外伤性脑损伤; 机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1296-04

近年来, 干细胞疗法已成为治疗多种疾病的新策略, 其目的是替代、修复受损组织或器官的生物学功能^[1]。随着研究的深入, 骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSC)在脑外伤、脑血管病、中枢神经系统变性疾病等方面将有更广泛的应用。

外伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是神经外科常见的疾病, 其致残率及致死率占全身各器官损伤之首。最新的数据显示, TBI 每年在美国直接影响 150 万人的健康, 重症损伤者导致永久的不可逆的身体运动、认知、精神的缺陷^[2]。目前在中国, 颅脑外伤也呈逐年上升的趋势。

BMSC 起源于中胚层, 可跨胚层分化多种细胞, 包括成骨细胞、神经细胞、心肌细胞等。移植改善神经功能的机制目前尚未明确。

总的来说, MSCs 来源充足, 容易获取, 在局部麻醉下即可获得, 可通过体外培养大量扩增, 可动、静脉注射, 从而避免侵入性的操作即可到达损伤脑的局部; 利用自身的 MSCs 进行移植还可避免移植物抗宿主反应, 可以分泌大量的生长因子和促血管生长因子。BMSC 还具有易于分离、扩增迅速和多功能化潜能等特点使其成为脑外伤治疗良好的细胞来源。因此作为“源种子”细胞优于传统的胚胎干细胞, 且 BMSC 的应用不存在伦理学问题的争论, 其应用有独特的优势。

以往有很多关于 BMSC 植治疗脑损伤的相关报道, 本文就 BMSC 移植在脑外伤治疗中的作用和功能, 和在损伤的脑组织中存活、迁移、分化或与功能恢复相关的特征, 脑宿主对移植的反应以及干细胞对试验性损伤的反应及相应的分子机制进行综述。

1 BMSC 的生物学特性和鉴定

BMSC 是骨髓造血结构性和功能性支持细胞, 具有多向分化和自我更新能力, 可分化为间质细胞谱系和非间质细胞谱系如神经细胞分化的潜能, 移植后可分化为神经元及神经胶质细胞, 可充当损伤后修复的细胞来源, 对中枢神经系统损伤疾病的治疗具有潜在的广泛应用前景^[3]。和其他干细胞相比, BMSC 可通过动静脉移植降低由于脑内移植引起的并发症; 可自体移植, 避免免疫排斥反应; 细胞来源充足, 不存在伦理学的争论^[4], 有良好的应用前景。骨髓间充质干细胞为非造血系干细胞, 表达阳性的细胞表面标志物常用的有 CD13、CD29、CD44、CD54、CD90、CD97、CD112、CD105、CD106、CD166、SCA-1 抗原、STRO-1 抗原、C-kit 抗原等。Zhao 等^[5]用 CD29、CD44、CD90 阳性表达鉴定 BMSC 成功。Halfon 等^[6]用 CD29、CD44、CD90、CD166 等阳性表达鉴定 BMSC。Niehage 等^[7]用

CD97、CD112 等阳性表达鉴定 BMSC。

2 BMSC 的移植途径

脑实质内移植: 脑实质内移植是采用立体定向注射方法, 将 BMSC 直接注入损伤部位或其他正常脑实质内, 因此按移植部位可分为损伤中心、损伤边缘及对侧脑实质移植等。脑实质内移植克服了血脑屏障、脑脊液屏障等因素影响, 细胞直接进入脑实质内, 并易于聚集在病灶及其周围发挥治疗作用, 疗效迅速、直接。但是, 注射可造成新的脑损伤, 不利于疗效评价, 且移植的细胞数量有限, 还可导致局部干细胞过度聚集, 不利于其向其他细胞的分化^[8]。全身移植: 全身移植分为静脉注射移植和动脉注射移植, 随着血液循环进入脑实质。全身移植的优点是移植的细胞数多, 并发症少; 缺点是受到血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的影响大, 还受血液内成分及体内代谢等因素的影响。也有很多文献报道经静脉移植干细胞治疗大鼠脑外伤, 但细胞随血液循环后, 经过肺微血管系统屏障^[9], 肝脾首过效应^[10]极大地降低细胞的存活率到达脑损伤区域, 难以促进神经功能和认知功能恢复。动脉移植易引起动脉狭窄, 还会增加引起血管栓塞的概率。

3 BMSC 移植入脑内的存活、分化和迁移

Yoon 等^[10]用(111) In-tropolone 标记的间充质细胞(MSCs) 静脉注入急性颅脑损伤模型, 分布于大脑的标记 BMSC 被摄取, 脑摄取的 BMSC(111) 中检测到创伤模型组(1.4%)显著高于假手术组(0.5%)或健康大鼠(0.3%)。放射性标记骨髓基质干细胞共聚焦显微镜观察显示, 尽管他们的增殖能力受到抑制, 他们仍有寻靶能力。Bakhtary 等^[11]用静脉注射 BMSC 治疗 TBI 大鼠后于 42 d 处死, 免疫组化发现 Brdu 标记的 BMSC 分布在大脑, 并且一定程度改善神经功能。说明 BMSC 在体内能够存活、迁移、分化为神经细胞。Cheng 等^[12]用超顺磁性氧化铁标记的 BMSC 后移植 TBI 大鼠大脑后的第 1、3 周, 用 MRI 监测和普鲁士蓝染色发现, BMSC 向大脑周围存活、迁移。Lundberg 等^[13]经血管移植 BMSC 到 TBI 大鼠的第 1 天和第 5 天发现更多的 BMSC 在受损伤的大脑半球存活、迁移, 提示脑外伤或坏死可作为诱导环境, 或者一旦发生后产生一些信息物质(很可能为炎性物质), 刺激 MSCs 增殖, 然后透过破坏的 BBB 迁移至脑损伤区域, 以修复脑损伤后的神经功能缺损。Borlongan 等^[14]研究指出, BMSC 在移植入脑缺血和脑卒中的动物模型后能有效地迁移并对其神经功能受损的治疗发挥积极的作用。

4 BMSC 保护神经细胞的分子机制

BMSC 可分泌细胞因子和神经营养因子(neurotrophic

factors, NTFs), 促进宿主神经营养因子的表达从而保护神经细胞。BMSC 可分泌多种细胞因子, 其中部分因子在神经细胞发育及分化过程中发挥重要作用。BMSC 在损伤局部反应性分泌多种神经营养因子: 脑源性神经营养因子 (brain derived neural growth factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelia growth factor, VEGF)、血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等。这些因子能产生神经保护作用 and 促进局部血管增生, 神经再生等, 从而起到了治疗神经损伤的作用。Chen 等^[15] 发现, 用体外研究中酶联免疫吸附试验测定 (ELISA) 证实了在 DMEM 培养的 MSCs 大量生产 NGF 神经营养因子至少 7 周, 在大鼠 TBI 后脑室内注射 MSCs 后, 在脑积液通过 ELISA NGF 明显增加, 证实这种结果。Zhang 等^[16] 在体外试验发现, BMSC 表达 bFGF 和 BDNF。Kim 等^[17] 在大鼠 TBI 后 24 h, 注射间充质干细胞, 2 d 后的 HMSC 组从大脑两半球提取组织定量酶联免疫吸附试验显示神经营养因子 (NGF, BDNF, NT-3) 表达明显增高, AKT 表达明显上调。此外, 学者发现移植到中枢神经系统的 BMSC 存活、分化为神经元, 神经祖细胞, 表达 B3T、GFAP、MAP-2、NF-200、NeuN 和分泌 BDNF^[16, 18]。以上神经营养因子和信号通路分子的变化和激活可能与促进脑外伤后神经细胞功能恢复有关。Horita 等^[19] 将人骨髓源性间充质干细胞 (hMSCs) 经静脉注射移植入大脑中动脉闭塞的脑功能缺陷大鼠模型后发现, 移植对大脑功能缺陷有显著的改善作用; 他们进一步发现, 经 GDNF 基因修饰的 GDNF-hMSCs 移植对永久性大鼠大脑中动脉闭塞模型的功能恢复发挥了重要作用。以上提示 BMSC 移植对脑外伤后神经功能恢复作用可能与其移植后在宿主体内分泌神经生长因子有关。

5 BMSC 参与免疫调节

BMSC 可参与免疫调节, 抗凋亡功能。Galindo 等^[20] 发现 BMSC 治疗显示可以调节免疫功能。Xue 等^[21] 用 MSCs 移植治疗 TBI 大鼠, 减少大脑炎症反应和受损面积。据推测, TBI 可启动免疫应答和释放炎症因子, 通过神经胶质细胞创造一个对神经滋生不利的微环境。在体外 MSCs 分泌的因子, 及分析细胞因子在 TBI 模型体外的表达, 显示了 BMSC 在体外分泌因子增加 NSC 的细胞增殖和诱导神经胶质原纤维酸性蛋白的高表达, 提示了分化为星形胶质细胞的趋向。在体内实验显示 MSC 注入急性 TBI 模型, 缩小这些细胞因子的范围, 提示 BMSC 分泌因子可以在损伤部位调节炎症反应, 对于内源性干细胞可以作为一个有利的微环境和修复损伤组织。此外, BMSC 能够激活神经营养信号分子, 学者证实^[22], 用大鼠神经细胞体外免疫印迹分析证实, 显示 BMSC 提高 Erk1/2 and Akt 在神经元的磷酸化作用和 MEK1 抑制剂 PD98059 和 PI3-K 抑制剂 Ly294002 可阻断 BMSC 的神经保护性作用。

6 脑外伤后内源性调节机制

脑损伤是中枢神经系统的一种严重创伤, 如何促进脑损伤后的神经再生和功能恢复尤为棘手。传统认为中枢神经系统损伤后不能再生, 主要原因有以下 4 个方面: (1) 中枢神经系统的神经元是一群高度分化的细胞, 损伤后本身缺乏再生能力; (2) NTFs 及支持因子分泌不足, 受损神经元得不到营养, 而逐渐凋亡、坏死; (3) 损伤后微环境中含有一些抑制轴突再生的分子, 如 Nogo 蛋白、髓鞘相关糖蛋白 MAG 等^[23]。脑外伤后一些细胞因子的表达发生变化, 加强神经细胞的可塑性。脑损伤导致了损伤局部的细胞的快速凋亡和功能回路的破坏。损伤

后细胞凋亡, 组织恢复再生过程被激活, 通过新的神经元和存活神经元的神经胶质, 轴突萌芽, 新的突触形成帮助重建新的结构形成, 数月后达到一定水平上的功能恢复。但脑损伤后的再生过程是极为有限的^[24]。脑损伤后, 通过激活生存、修复基因如 NGF-1、BDNF^[25] 来增强其可塑性。中枢神经系统损伤后, BDNF 通过激活 PI3K/Akt/mTOR/S6、P38 MAPK、p44/p42 MAPK 等信号通促进突触的再生^[26]。Shioda 等^[27] 制作中枢神经损伤模型后, 将 PI3K/Akt 和 ERK 信号的激动剂进行腹腔内注射, 结果发现 PI3K/Akt 和 ERK 信号激活能加强脑损伤后神经再生, 促进 SVZ 和 SGZ 再生神经元的迁移。损伤后的几天, 运动功能有一定程度的恢复, 提示了神经功能的恢复, 可能是因为轴突的暴露和激活^[28]。但以上的内源性修复作用微弱, 不足以弥补缺损的神经功能, 故很多学者致力于干细胞移植治疗方面的研究, 并取得了显著的成效。BMSC 移植治疗脑外伤及其取得的显著效果与脑外伤后的内源机制及相关促进机制仍需进一步深入研究。

7 BMSC 与 TBI 研究进展

随着对 TBI 研究的不断深入, 人们对其发病机制的认识不断加深, 各种新的治疗方法陆续应用于临床, TBI 患者的救治效果明显提高, 致残致死率显著降低。BMSC 代表了一种非常有前途的细胞治疗手段, 移植到体内后, 促进内源性神经生长, 减少细胞凋亡和自由基的水平, 促进受损神经元突触连接和调节炎症反应。在美国干细胞注入中枢神经系统治疗 TBI 或中风的临床试验正在进行中^[29]。Schira 等^[30] 用外源性 BMSC 移植进入体内, 发现 BMSC 聚集在中枢神经系统损伤区, 减少损伤区面积, 增加神经元轴突再生和改善行为学功能。Chen 等^[15] 用体外和 TBI 大鼠体内研究证实了 BMSC 分泌多种神经营养因子并促进 TBI 大鼠神经行为学功能恢复。bFGF 能提高在 SVZ 和海马区的细胞增殖, 改善大鼠 TBI 后的认知功能, Bhang 等^[31] 用含有碱性纤维生长因子的间充质细胞, 移植到大鼠脑外伤部位上, 明显减少细胞凋亡和梗死面积, 改善神经功能评分, 提高组织和功能的恢复。Zanier 等^[32] 用 MSC 移植到脑外伤小鼠后, 水迷宫和神经行为学测试显示明显改善神经功能和记忆学习能力。Wang 等^[33] 通过转染末端转移酶端粒和腺病毒脑源性营养因子的 MSCs 来治疗 TBI 后受损的神经元, 转染的 MSCs 的抗损伤效果通过 Western blotting 检测神经凋亡基因微管结合蛋白 2 (MAP2) 和细胞核因子 (NF-kappaB) 和受损神经元释放的乳酸脱氢酶, 证实了移植转染的 BMSC 可以提高受损神经元的 BDNF 的表达和减轻受损神经元的凋亡。

BMSC 向神经细胞方向分化的潜力及移植后对实验动物外伤性脑损伤的功能改善作用已逐渐得到人们的认可, 它为人类的神经系统疾病尤其是脑外伤疾病的治疗提供了一条新的途径。从这些研究结果看来, BMSC 移植治疗脑外伤的机制有可能是多种因素作用的结果, 与 MSCs 分泌一些细胞因子、神经营养因子有关, 随后 MSCs 激活病灶区细胞的自我修复, 甚至取代已死亡的神经细胞。在过去干细胞研究中对 MSCs 生物学特性已有了相当的认识, 这对其运用于临床治疗提供了坚实基础。随着对其特性的不断揭示, 将来能够研究清楚 BMSC 治疗作用机制并指导临床应用, 将会给脑外伤的治疗带来一场革命性的进步, 具有广阔的临床应用前景。其他如体内、外诱导 BMSC 定向分化的因素及其分子作用机制, 移植细胞的安全性、有效性问题等, 目前尚未解决。另外, 现有的研究结果主要是通过动物实验得来的, 而动物 TBI 的病理机制及损伤后

的修复机制与人类不尽相同。因此,将 BMSC 真正用于临床治疗人类 TBI,是一个漫长而又充满希望的过程。

参考文献:

- [1] Longhi L, Zanier ER, Royo N, et al. Stem cell transplantation as a therapeutic strategy for traumatic brain injury [J]. *Transpl Immunol*, 2005, 15(2): 143-148.
- [2] Walker PA, Shah SK, Harting MT, et al. Progenitor cell therapies for traumatic brain injury: barriers and opportunities in translation [J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(1/2): 23-38.
- [3] Yalvac ME, Yilmaz A, Mercan D, et al. Differentiation and neuro-protective properties of immortalized human tooth germ stem cells [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(12): 2227-2235.
- [4] Li Y, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 456(3): 120-123.
- [5] Zhao F, Wu G, Wu Y, et al. Effect of Schwann cells on differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells at different ages [J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2011, 25(2): 160-165.
- [6] Halfon S, Abramov N, Grinblat B, et al. Markers distinguishing mesenchymal stem cells from fibroblasts are downregulated with passaging [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(1): 53-66.
- [7] Niehage C, Steenblock C, Pursche T, et al. The cell surface proteome of human mesenchymal stromal cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20399.
- [8] Lundberg J, Le Blanc K, Soderman M, et al. Endovascular transplantation of stem cells to the injured rat CNS [J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(10): 661-667.
- [9] Harting MT, Jimenez F, Xue H, et al. Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury [J]. *Neurosurg*, 2009, 110(6): 1189-1197.
- [10] Yoon JK, Park BN, Shim WY, et al. In vivo tracking of ¹¹¹In-labeled bone marrow mesenchymal stem cells in acute brain trauma model [J]. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(3): 381-388.
- [11] Bakhtiary M, Marzban M, Mehdizadeh M, et al. Comparison of transplantation of bone marrow stromal cells (BMSC) and stem cell mobilization by granulocyte colony stimulating factor after traumatic brain injury in rat [J]. *Iran Biomed*, 2010, 14(4): 142-149.
- [12] Cheng JL, Yang YJ, Li HL, et al. In vivo tracing of superparamagnetic iron oxide-labeled bone marrow mesenchymal stem cells transplanted for traumatic brain injury by susceptibility weighted imaging in a rat model [J]. *Chin J Traumatol*, 2010, 13(3): 173-177.
- [13] Lundberg J, Le Blanc K, Soderman M, et al. Endovascular transplantation of stem cells to the injured rat CNS [J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(10): 661-667.
- [14] Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, et al. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(2): 213-228.
- [15] Chen Q, Long Y, Yuan X, et al. Protective effects of bone marrow stromal cell transplantation in injured rodent brain: synthesis of neurotrophic factors [J]. *Neurosci Res*, 2005, 80(5): 611-619.
- [16] Zhang Y, Wang W. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on light-damaged retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7): 3742-3748.
- [17] Kim HJ, Lee JH, Kim SH, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells on traumatic brain injury in rats: secretion of neurotrophic factors and inhibition of apoptosis [J]. *Neurotrauma*, 2010, 27(1): 131-138.
- [18] Zurita M, Otero L, Aguayo C, et al. Cell therapy for spinal cord repair: optimization of biologic scaffolds for survival and neural differentiation of human bone marrow stromal cells [J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(4): 522-537.
- [19] Horita Y, Honmou O, Harada K, et al. Intravenous administration of glial cell line-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in the adult rat [J]. *Neurosci Res*, 2006, 84(7): 1495-1504.
- [20] Galindo LT, Filippo TR, Semedo P, et al. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury [J]. *Neurol Res Int*, 2011, 2011: 564089.
- [21] Xue S, Zhang HT, Zhang P, et al. Functional endothelial progenitor cells derived from adipose tissue show beneficial effect on cell therapy of traumatic brain injury [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 473(3): 186-191.
- [22] Isele NB, Lee HS, Landshamer S, et al. Bone marrow stromal cells mediate protection through stimulation of PI3-K/Akt and MAPK signaling in neurons [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(1): 243-250.
- [23] Harvey PA, Lee DH, Qian F, et al. Blockade of Nogo receptor ligands promotes functional regeneration of sensory axons after dorsal root crush [J]. *Neurosci*, 2009, 29(19): 6285-6295.
- [24] Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2006, 16(3): 258-264.
- [25] Rickhag M, Wieloch T, Gido G, et al. Comprehensive regional and temporal gene expression profiling of the rat brain during the first 24h after experimental stroke identifies dynamic ischemia-induced gene expression patterns, and reveals a biphasic activation of genes in surviving tissue [J]. *Neurochem*, 2006, 96: 14-29.
- [26] Robinet C, Pellerin L. Brain-derived neurotrophic factor enhances the expression of the monocarboxylate transporter 2 through translational activation in mouse cultured cortical neurons [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(2): 286-298.
- [27] Shioda N, Han F, Fukunaga K, et al. Role of Akt and

- ERK signaling in the neurogenesis following brain ischemia[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85: 375-387.
- [28] Joyce N, Annett G, Wirthlin L, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease[J]. *Regen Med*, 2010, 5(6): 933-946.
- [29] Metz GA, Antonow-Schlörke I, Witte OW. Motor improvements after focal cortical ischemia in adult rats are mediated by compensatory mechanisms[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 162: 71-82.
- [30] Schira J, Gasis M, Estrada V, et al. Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood[J]. *Brain*, 2012, 135(2): 431-446.
- [31] Bhang SH, Lee YE, Cho SW, et al. Basic fibroblast growth factor promotes bone marrow stromal cell transplantation-mediated neural regeneration in traumatic brain injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(1): 40-45.
- [32] Zanier ER, Montinaro M, Vigano M, et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect mice brain after trauma[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(11): 2501-2510.
- [33] Wang Z, Deng Q, Zhang X, et al. Treatment of injured neurons with bone marrow stem cells cotransfected by hTERT and Ad-BDNF in vitro[J]. *Mol Neurosci*, 2009, 38(3): 265-272.

(收稿日期: 2012-11-01 修回日期: 2013-01-17)

人工听觉植入技术进展

李菊兰¹, 蔡华成¹综述, 赵宇²审校

(1. 中国人民解放军武警四川总队医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川乐山 614000;

2. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 成都 610041)

关键词: 人工听觉; 人工耳蜗; 植入; 人工中脑

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1299-03

随着医学科技的飞速发展, 人工听觉技术不断推陈出新。目前的人工听觉技术不仅能解决传导性听力下降, 还能通过永久性植入人工听觉材料而改善感音神经性听力下降。听觉植入是指通过手术将人工植入体完全或部分埋植到体内从而改善听力的技术。目前, 已成功应用于临床的人工听觉植入装置, 根据其刺激的部位不同可大致分为: (1) 刺激颞骨骨导: 骨锚式助听器; (2) 刺激鼓膜: RetroX 听觉植入装置; (3) 刺激听骨链: 振动声桥; (4) 刺激耳蜗: 人工耳蜗; (5) 刺激听觉中枢: 听觉脑干植入, 人工中脑。

1 人工听觉植入装置简介

1.1 刺激颞骨骨导 瑞典教授 Branemar 发现了钛与活体骨有极好的相容性, 于 1965 年首次把钛螺钉用于人的义齿固定, 在此基础上出现了种植牙技术。Tjeltstrom 采用这一技术把钛螺钉用来将助听器固定到颅骨上, 即成为骨锚式助听器 (bone-anchored hearing aid, BAHA)。1977 年瑞典首次植入骨锚式助听器^[1]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 1996 年批准 BAHA 用于治疗传导性耳聋和混合性耳聋, 2002 年批准其用于治疗单侧感音神经性耳聋。BAHA 于 2010 年进入我国, 目前, 国内有报道的植入装置均为澳大利亚 Cochlear 公司生产的 Baha@。至今全球有 10 多万 BAHA 植入者。它由 3 部分组成: 声音处理器、基台、植入体。声音处理器通过麦克风接收声音, 声音引起的振动通过颅骨和颌骨传送到内耳, 使内耳的淋巴液推动毛细胞, 毛细胞再将这种运动转变成电脉冲, 通过听觉神经传到听觉中枢, 产生听觉。

BAHA 主要适用于: 传导性聋、混合性聋或单侧感音神经性聋, 0.5~4 kHz 骨导平均听阈在 55 dBHL 以内^[2]。尤其适

合于双侧慢性化脓性中耳炎、双侧先天性外耳道狭窄或闭锁、双侧耳硬化症, 对传统助听器不满意, 表现为传导性或混合性听力下降的患者。McLarnon 等^[3]对 94 例 BAHA 植入者进行亚病种分析, 得出先天性外耳道闭锁植入者综合生活质量提高最好, 并且证实听神经瘤患者术后植入 BAHA 能够有效补偿立体听觉。

BAHA 分为 2 种佩戴方式: 软带式和植入式。美国 FDA 批准的植入年龄为 5 岁及 5 岁以上。Roman 等^[4]通过回顾分析认为儿童 BAHA 植入最小年龄控制在 5 岁且颅骨厚度大于等于 3 mm 才能把并发症发生率降到最低。但是在欧洲已经成功应用于 1.5 岁的儿童, 事实上一些拥有多年植入经验的机构推荐的最佳植入年龄为 2~4 岁^[2]。不能植入的患儿早期佩戴软带式 BAHA 亦可较好接受语言刺激, 但缺点是因儿童好动而容易损坏机身。

对于双侧传导性听力下降的患者来说, 双侧佩戴 BAHA 在嘈杂的环境中比单侧佩戴更出色, 更能对声音的方向进行定位^[5]。BAHA 主要的不良反应为基座周围软组织感染问题, 曾有研究证实智力迟钝的患者更易出现上述问题^[6]。

1.2 刺激鼓膜 RetroX 助听器是一种专为高频听力丧失的患者所设计的新型半植入式助听器, 2003 年问世。它由一个位于耳廓后沟的电子助听器和一个植入在外耳道口与耳廓后沟间的钛管组成。通过局麻手术将钛管经耳廓后沟中部穿入外耳道后壁。数码助听器位于耳廓后与钛合金植入管外端相接, 负责接收和放大声音。主要的增益集中在高频, 尤其适合滑雪坡样听力图患者^[7]。RetroX 系统增益的高频声直接传到鼓膜, 低频音则通过开放的外耳道自然接受, 声音失真小, 大大