



神经再生

NEUROREGENERATION

主 编 顾晓松



科学出版社

R338
20132

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

神 经 再 生

NEUROREGENERATION

主 编 顾晓松

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁 斐	于 彬	王晓冬	吕广明
孙华林	严美娟	杨宇民	吴 红
张 琦	陈 霞	金国华	胡 文
胡 楠	姚 健	顾 芸	顾晓松
高宜录	程 琼		



科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

神经科学是 21 世纪发展最为活跃的学科,神经再生则是神经科学中最具潜力的领域之一,其目的是揭示神经损伤后再生的奥秘和机制。本书以近十年来神经再生、神经修复与功能重建的机制与影响因素为重点,收集国内外最新研究资料并结合编者自身研究成果,从形态与结构、组织与功能、分子调控与蛋白功能、干细胞与组织工程、基础与临床等角度,对神经再生进行了较为系统、深入的阐述。本书共 7 章,涉及周围神经再生、视神经再生、脊髓再生、干细胞与神经再生、糖生物学与神经再生、中药与神经再生、失神经肌萎缩及其保护,共 60 多万字,配有大量彩图。

本书内容新颖、丰富、实用,适用于从事生物、医学及其他生命科学相关学科基础研究和临床应用的科学工作者、教师和学生。

图书在版编目(CIP)数据

神经再生=NEUROREGENERATION / 顾晓松主编. —北京:科学出版社,2013. 1

ISBN 978-7-03-036075-5

I. 神… II. 顾… III. 神经-再生-研究 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 278561 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:林青梅

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013 年 1 月第一次印刷 印张:25

字数:593 000

定价:298.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

神经科学是 21 世纪发展最活跃的学科,神经再生则是神经科学中最具潜力的方向。科学家们预计,今后的十年将是神经科学金色的年代。编者认为:未来十年左右的时间,人类神经科学将在人工组织神经和脊髓损伤后修复与功能重建方面获得重大进展,新理论、新技术、新方法及新产品将问世于民,造福人类。

20 多年来,以我为学科带头人的江苏省神经再生重点实验室的团队,始终执著追求,坚持从事神经再生研究,先后受到国家杰出青年科学基金、国家 973 计划课题、国家 863 计划课题和国家自然科学基金等资助,在探索神经再生的规律与如何应对神经损伤后的功能修复与重建方面取得可喜的进展,在神经再生研究方面形成了鲜明的特色。为了促进我国乃至国际神经科学事业的发展,我组织学术团队的同仁,以近十年来从事的神经再生工作进展与研究成果为主,结合国内外最新研究进展与发展趋势,从形态与结构、组织与功能、分子调控与蛋白功能、干细胞与组织工程、基础与临床等角度,对神经再生进行了较为系统、深入的阐述。

本书分为 7 章,共 60 多万字,配有大量彩图,内容新颖、丰富、实用,适用于从事生物、医学及生命科学相关领域的科学工作者、医生、教师和学生。

随着现代科学技术的发展和人类社会的不断进步,编者相信,神经科学将越来越受到社会的关注,神经科学一定会日新月异,更加灿烂辉煌!

知识无止境,认识无止境。在我们的编写过程中可能存在许多不足,编者恳请广大读者多提宝贵意见与建议,为繁荣中华民族的科技与文化,共同努力,携手前进!

衷心感谢我的学术团队的每一位成员,因为本书全稿的完成,靠的是大家的辛勤劳动与智慧。衷心感谢钟世镇院士、曹谊林教授、柏树令教授、李和教授和周国民教授,是他们推荐、鼓励、支持我出版本书。本书受国家科学技术学术著作出版基金和江苏高校优势学科建设项目资助。衷心感谢科学出版社,是科学出版社给予我大力的支持。衷心感谢所有关心与支持我的人!

顾晓松

2012 年夏于中国南通

目 录

前言

第1章 周围神经再生	(1)
第1节 周围神经结构与功能	(1)
一、周围神经结构	(1)
二、神经纤维	(2)
三、周围神经功能	(6)
第2节 周围神经损伤	(6)
一、周围神经损伤原因	(6)
二、周围神经损伤类型	(7)
三、周围神经损伤的病理生理	(9)
第3节 周围神经再生	(13)
一、周围神经再生基本过程	(13)
二、周围神经再生的影响因素	(16)
三、周围神经再生与功能重建的评价	(18)
第4节 周围神经修复	(35)
一、手术修复	(35)
二、非手术修复	(39)
第5节 组织工程化神经	(39)
一、组织工程化神经与生物材料	(40)
二、组织工程化神经与种子细胞	(60)
三、组织工程化神经与营养因子	(61)
四、组织工程化神经临床研究进展	(62)
五、组织工程化神经展望	(64)
第6节 miRNA 与神经发育及再生	(65)
一、miRNA 参与神经系统胚胎发育的调节	(65)
二、miRNA 参与神经元分化的调节	(65)
三、miRNA 参与突触塑形的调节	(66)
四、miRNA 参与髓鞘形成的调节	(66)
五、miRNA 与神经再生	(67)
参考文献	(68)
第2章 视神经再生	(78)
第1节 视神经结构	(78)
一、视神经解剖特点	(78)
二、视神经的组织学	(79)
三、视神经的血液供给	(80)

四、视觉纤维在视神经内的排列	(80)
第2节 外伤性视神经病变	(80)
一、外伤性视神经损伤的病因及分类	(80)
二、视神经损伤的发病机制及病理生理	(81)
第3节 视神经再生	(81)
一、视神经再生的影响因素	(81)
二、低等脊椎动物的视神经再生	(83)
三、视神经修复对策	(85)
四、实验性视神经再生视功能评价方法	(102)
参考文献	(107)
第3章 脊髓再生	(110)
第1节 脊髓的结构与功能	(110)
一、神经元与神经胶质	(110)
二、脊髓的构筑	(117)
三、脊髓的功能	(129)
第2节 脊髓损伤	(131)
一、脊髓损伤动物模型	(131)
二、脊髓损伤的病理生理	(142)
三、脊髓损伤动物的神经功能评定	(148)
第3节 脊髓再生	(158)
一、脊髓再生的影响因素	(158)
二、脊髓损伤治疗对策	(163)
参考文献	(192)
第4章 干细胞与神经再生	(220)
第1节 神经干细胞	(220)
一、神经干细胞的概念	(220)
二、神经干细胞的特性	(221)
三、神经干细胞的分化	(225)
第2节 神经干细胞与神经损伤修复	(232)
一、神经干细胞与中枢神经损伤修复	(232)
二、神经干细胞与周围神经损伤修复	(237)
第3节 骨髓间充质干细胞	(238)
一、骨髓间充质干细胞概念	(238)
二、骨髓间充质干细胞特性	(240)
三、骨髓间充质干细胞分化	(243)
第4节 骨髓间充质干细胞与神经损伤修复	(250)
一、骨髓间充质干细胞与中枢神经损伤修复	(250)
二、骨髓间充质干细胞与周围神经损伤修复	(253)
三、骨髓间充质干细胞修复神经系统损伤的可能机制	(256)
四、骨髓间充质干细胞修复神经系统损伤的问题和远景展望	(259)
参考文献	(261)

第5章 糖生物学与神经再生	(268)
第1节 糖生物学与周围神经再生	(270)
一、 β -1,4-半乳糖基转移酶	(270)
二、 β -1,4-半乳糖基转移酶 I 与周围神经再生	(273)
第2节 糖生物学与脊髓再生	(284)
一、 β -1,4-半乳糖基转移酶在脊髓发育过程中的作用	(285)
二、 β -1,4-半乳糖基转移酶在脊髓损伤过程中的作用	(286)
参考文献	(295)
第6章 祖国医学与神经再生	(297)
第1节 中医对神经损伤的认识和治疗	(297)
一、中风	(297)
二、脊髓损伤	(306)
三、周围神经损伤	(310)
第2节 单味中药及有效成分与神经再生	(313)
一、单味中药及有效成分与中风	(313)
二、单味中药及有效成分与脊髓损伤	(323)
三、单味中药及有效成分与周围神经损伤	(324)
第3节 中药复方与神经再生	(331)
一、中药复方与脑卒中	(334)
二、中药复方与脊髓损伤	(340)
三、中药复方与周围神经再生	(342)
参考文献	(347)
第7章 失神经肌萎缩及其保护	(351)
第1节 肌的结构与功能	(351)
一、骨骼肌的结构	(351)
二、骨骼肌的分型	(354)
三、骨骼肌的功能	(355)
第2节 失神经肌萎缩	(360)
一、失神经肌萎缩的分类	(360)
二、失神经肌萎缩的病理生理	(361)
三、失神经肌萎缩的机制	(364)
第3节 失神经肌萎缩的保护对策	(375)
一、神经再支配对失神经肌萎缩的保护作用	(375)
二、中药对失神经肌萎缩的保护作用	(377)
三、康复治疗对失神经肌萎缩的保护作用	(379)
四、生物和化学疗法对失神经肌萎缩的保护作用	(380)
参考文献	(383)

第 1 章 周围神经再生

周围神经损伤包括一切对周围神经形态结构或生理功能的损害,致伤原因可分为物理性、化学性、生物性和机体自身因素四大类,其中以创伤性周围神经损伤在临床上最为常见。若无特别说明,本篇所讲的周围神经损伤特指创伤性周围神经损伤,是指周围神经干或其分支遭受创伤所致的一种临床病征,主要表现为神经支配区域运动、感觉及自主神经功能障碍,骨骼肌萎缩等。作为神经解剖学术语,“神经”特指周围神经系统中由神经纤维集结成束并由结缔组织鞘膜包裹所形成的结构。周围神经损伤实质是对神经纤维损伤,直接受损的是神经元的突起部分。周围神经再生(peripheral nerve regeneration)本质上不是神经细胞的再生,而是受损神经突起的再生长与神经纤维结构完整性和功能的重建。周围神经再生是一个复杂的病理生理过程,涉及从分子、细胞到生物机体等不同水平的多种变化,并受多种因素影响。神经修复方式直接影响神经再生效果,研制组织工程化神经来代替自体神经移植是修复长段周围神经缺损的一个重要研究领域。

第 1 节 周围神经结构与功能

周围神经包括脑神经(cranial nerve)和脊神经(spinal nerve),其主要功能是将神经冲动传入中枢(脑、脊髓)以形成躯体或内脏感觉,并将中枢的神经冲动传出,支配躯体或内脏运动。此外,周围神经对其靶结构具有一定营养支持作用。周围神经损伤后,其靶骨骼肌失神经支配,不但会丧失其收缩功能,还会发生萎缩、变性、纤维化等一系列变化。由于从发育上看,视神经属于中枢神经系统,其损伤反应和再生特点不同于周围神经,将另行介绍。

一、周围神经结构

周围神经由许多外形、大小各异的神经纤维束(nerve fiber bundle)组成,有的小神经可只包含单束。神经纤维束简称神经束(fascicle),又是由许多纵行排列的有髓神经纤维和无髓神经纤维所组成的。神经纤维、神经束由结缔组织包裹、分隔,形成三个层次的鞘膜(图 1-1,表 1-1)。在神经纤维外面包裹的、由纤细结缔组织形成的薄膜,称为神经内膜(endoneurium)。神经内膜中含有胶原纤维、成纤维细胞、均质状基质和毛细血管。神经内膜形成的容纳神经纤维和施万细胞的管道,称为神经内膜管(endoneurial tube)或神经内膜鞘(endoneurial sheath)。

表 1-1 周围神经鞘膜结构比较

鞘膜	组成	内容	功能
神经外膜	疏松排列的长胶原纤维束、血管、淋巴管、脂肪	神经束	支持神经束,形成神经
神经束膜	外层为致密结缔组织,胶原纤维平行于神经长轴走行;内层为神经束膜上皮	神经纤维、血管、神经内膜	支持作用;扩散屏障
神经内膜	胶原纤维、成纤维细胞、血管	有髓和无髓神经纤维	参与构成血-神经屏障;参与维持神经的弹性

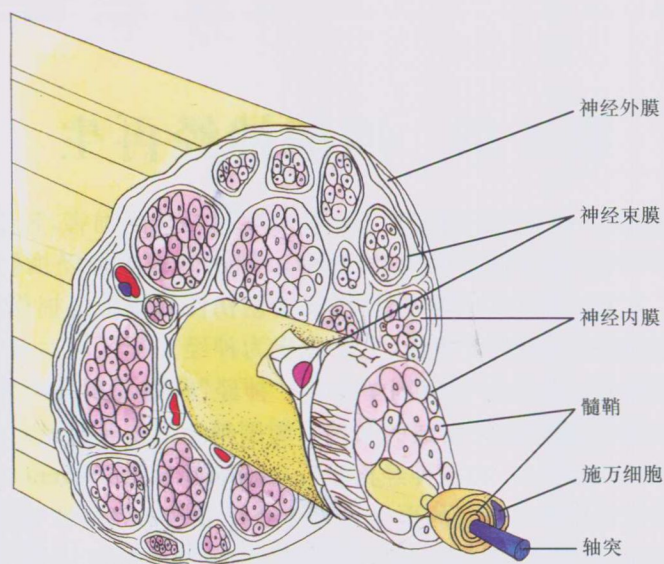


图 1-1 周围神经结构模式图

包绕在神经束外面的一层较致密的膜称为神经束膜(perineurium),其外层为结缔组织,由多层纵行胶原纤维及其间少量成纤维细胞和巨噬细胞构成。神经束膜内层为15~20层扁平的神经束膜上皮细胞构成,上皮细胞之间有紧密连接,而且细胞内、外两面都有基膜(basal lamina),形成一道屏障,对进出神经束的物质具有选择性通透作用,有利于维持神经纤维的适宜内环境。在一些较大的神经束中,常可见到束膜结缔组织穿行其间,形成束隔。

神经束聚集在一起,外面包绕一层较为疏松的结缔组织膜,就构成了神经。这层结缔组织膜称为神经外膜(epineurium)。其中除了纤维外,还含有成纤维细胞、脂肪细胞、血管和淋巴管等。神经外膜和神经束膜的结缔组织相互延续,并无截然界限。

神经干中的神经纤维常常在不同神经束之间呈丛状穿梭、交织,形成束间交通枝,在神经修复手术中游离神经束时,须注意尽量避免对其造成损伤。

除了神经纤维和结缔组织外,神经的构成成分还有血管和淋巴管等。供给神经营养的血管穿行于神经外膜内,沿途分支进入神经束膜和神经内膜,形成毛细血管网,且常有侧枝吻合,故而当神经局部的小动脉发生阻塞时,一般不会影响血供。神经外膜内有淋巴管,负责神经的淋巴回流。

二、神经纤维

神经纤维是周围神经的基本结构成分,由神经元的长突起及其周围的胶质细胞成分所构成。构成神经纤维的神经元长突起包括运动神经元轴突和脊神经节假单极神经元的周围突,统称为轴索(axis cylinder)。脊神经节中假单极神经元(感觉神经元)的中枢突相当于轴突,而周围突细而长,虽然在功能上是将神经冲动传向胞体的,但习惯上也称为“轴突”。为方便起见,本章中用“轴突”泛指运动神经元的轴突和假单极神经元的周围突。

(一) 有髓神经纤维与无髓神经纤维

根据轴突外髓鞘结构的有无,神经纤维可分为有髓神经纤维(myelinated nerve fibers)

和无髓神经纤维(unmyelinated nerve fibers)两大类。

作为神经纤维的一个主要组成部分,轴突结构本质上是神经元胞体的延续。轴突处细胞膜称为轴膜,神经冲动(动作电位)沿其传导。轴突内的细胞质称为轴质或轴浆(axoplasm),绝大部分为蛋白质成分,其中20%为骨架蛋白,包括微管、神经丝和微丝,它们维持轴突结构并参与物质运输。研究表明轴突内的物质是流动的,称为轴质流或轴浆流(axoplasmic flow)。物质通过轴突进行运输的过程称为轴突运输(axonal transport)。轴突运输可分为快速运输(fast transport)和慢速运输(slow transport)两类。慢速运输的速度约为 $0.1\sim 0.2\text{mm/d}$,是从胞体向终末的顺行性单向运输,主要运输骨架蛋白。快速运输速度可达 $100\sim 400\text{mm/d}$,主要运输有膜包被的细胞器、酶类以及神经递质囊泡等。

在周围神经系统中,髓鞘是由施万细胞形成的。有髓神经纤维的轴索除起始段和终末外都包有髓鞘。髓鞘呈节段性,相邻髓鞘节段之间的环形缩窄部分称郎飞结(node of Ranvier),此处轴突外仅有施万细胞基底膜,没有髓鞘包裹,神经冲动通过此处轴膜传导,轴突侧枝也自此处发出。相邻两个郎飞结之间的一段有髓神经纤维称为结间体(internode),有髓神经纤维神经冲动传导是以结间体为单位进行的。不同类型神经纤维的结间体长度存在较大差别,从 $50\sim 1000\mu\text{m}$ 不等。一般说来,轴突越粗,其髓鞘越厚,结间体越长。每个结间体由一个施万细胞所包绕,在结间体中段可见施万细胞核;反过来,每个施万细胞也仅包绕一根轴突,形成一个结间体,这与中枢神经系统少突胶质细胞形成髓鞘的特点不同。

有髓神经纤维的轴突除起始段、终末和郎飞结处以外,绝大部分有髓鞘包裹。髓鞘含有疏水性的高浓度类脂物质,可阻隔带电离子通过,具有电阻高、电容低的特点,可起到绝缘作用,因而通过轴突的动作电位所产生的电流只能使郎飞结处轴膜发生去极化而出现兴奋。所以,有髓神经纤维上神经冲动呈跳跃式传导(saltatory conduction)。神经纤维越粗,结间体越长,每次跳跃的距离就越长,传导速度也就越快。

与有髓神经纤维不同的是,无髓神经轴突外面没有髓鞘包裹,而是被不同程度地直接包埋于施万细胞表面凹陷所形成的纵沟内。一个施万细胞可形成多个凹沟,包埋数根轴突。由于缺少髓鞘结构,无髓纤维的轴突至少部分地暴露于细胞外,因此神经冲动在轴膜上呈连续传导,传导速度较慢。

在神经纤维周围包绕着一层厚 $20\sim 30\text{nm}$ 、较致密的膜状结构,称为基膜(basement membrane),由细胞外基质沉积并有序而紧密地排列形成。基膜也称为基底膜或基板(basal lamina),因为包绕在施万细胞外面,所以又称为施万细胞基膜(图1-2)。基膜起支持施万细胞,连接施万细胞与神经内膜结缔组织的作用,同时具有半透膜特性。基膜的构成成分主要包括层黏连蛋白(laminin)、纤维连接蛋白(fibronectin)、IV型胶原(collagen type IV)、硫酸肝素蛋白多糖(heparin sulfate proteoglycan, HSPG)、内皮黏连素(ectactin)等。有髓神经纤维即便在郎飞结处基膜也是完整的,轴突不与细胞外间隙直接接触。因此,有髓神经纤维的基膜实际上形成一个完整的管状结构,容纳轴突、髓鞘及施万细胞,称作基膜管或基膜管(basal lamina tube)。施万细胞基膜在周围神经再生中

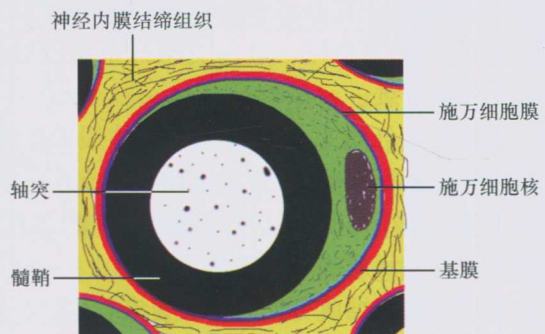


图1-2 施万细胞基膜结构示意图

占有举足轻重的地位,能引导和促进神经轴突再生,而这种作用的发挥主要是通过其中的层黏连蛋白来实现的。许多文献中将基膜管作为神经内膜管的一部分看待,认为前者构成后者的内壁,是周围神经再生的重要通道,所以“神经内膜管”和“基膜管”这两个概念在文献中经常混用,但严格说来二者是有区别的。另外,施万细胞不但形成髓鞘而成为有髓神经纤维的一部分,而且其髓鞘外胞质、胞膜及其基膜形成包裹神经纤维的鞘状结构,有学者将其称为施万鞘(Schwann sheath)或者神经膜(neurolemma),并认为该结构是周围神经再生的通道。无髓神经轴突的外面也有施万鞘包裹。无论是神经内膜管、基膜管还是施万鞘,其中起再生通道作用的主要结构都是基膜。

(二) 周围神经功能性纤维成分

脊神经是混合神经,由粗细不同、功能各异的神经纤维组成。脊神经中主要有四种功能性纤维成分:躯体传入纤维(somatic afferent fibers)、躯体传出纤维(somatic efferent fibers)、内脏传入纤维(visceral afferent fibers)和内脏传出纤维(visceral efferent fibers)。

躯体传出纤维又称为躯体运动纤维,由运动神经元的轴突与其髓鞘构成。运动神经元胞体位于脊髓灰质前角,发出的轴突构成脊神经的腹侧根(ventral root,或称前根),在椎间孔处与脊神经后根合为一干。躯体传出纤维分布于骨骼肌,通过支配梭外肌控制骨骼肌的随意收缩运动,还通过支配梭内肌维持骨骼肌的张力。

躯体传入纤维又称为躯体感觉纤维,由脊神经节假单极感觉神经元的周围突与施万细胞成分构成。脊神经节(spinal ganglion)是位于脊神经背侧根(dorsal root,或称后根)上呈纺锤形膨大的神经节,也称为背根神经节(dorsal root ganglion, DRG),常简称为背根节。背根节内的假单极神经元有两类,一类是大神经细胞,发出粗大的有髓纤维,另一类是较小的神经细胞,发出细小的有髓或者无髓纤维。假单极神经元的中枢突经背侧根入脊髓后角,周围突加入脊神经,分布于骨骼肌、关节、韧带以及皮肤等处,传导触觉、痛觉、温觉以及本体感觉等。

内脏传出纤维包括交感纤维和副交感纤维两类。交感纤维的节前神经元胞体位于脊髓 $T_1 \sim L_3$ 灰质侧柱的中间外侧核内,节前纤维依次途径腹侧根及白交通支至交感干上相应的神经节(椎旁神经节),在此交换神经元,发出较长的节后纤维,循灰交通支返回脊神经,并随该神经及其分支分布于脉管、腺体及平滑肌,发挥调节血管舒缩、汗腺分泌、平滑肌运动等作用。一部分节前纤维只通过相应椎旁神经节而到交感干上其他神经节或者椎前神经节换元。副交感纤维的节前神经元胞体位于中脑、延髓以及脊髓骶部($S_2 \sim 4$)灰质内,其节前纤维较长,主要分布于胸腔、腹腔内各脏器,在脏器壁内的神经节内交换神经元,参与支配脏器运动,其作用一般与交感纤维相互拮抗。分布于四肢的脊神经仅含交感纤维,而不含副交感纤维。

内脏传入纤维来自脊神经节中的假单极神经元,其中枢突自背侧根入脊髓,周围突有的循脊神经走行和分布,有的经白交通支至交感干,但不交换神经元,而是直接随交感神经节后纤维分布于内脏。这种内脏传入性假单极神经元的中枢突进入脊髓后,可与躯体或交感性传出神经元形成反射弧联系。

脑神经的纤维成分比脊神经复杂,从全部脑神经看,共有七种纤维成分,除具有上述脊神经的四种纤维成分以外,还有特殊躯体传入(嗅觉、视觉等)、特殊内脏传入(味觉)和特殊内脏传出(支配表情肌、咽缩肌、斜方肌、胸锁乳突肌等)三种纤维成分,在此不赘述。

(三) 神经纤维的电生理学分类

根据动作电位形态、传导速度等电生理特性不同,可将神经纤维分为 A、B、C 三类,其中 A 类又可分为 A α 、A β 、A γ 和 A δ 四个亚类(表 1-2)。A 纤维直径最粗,传导速度最快,损伤后恢复较慢;B 纤维直径较细,传导速度较慢,损伤后较易修复;C 纤维均为无髓纤维,直径最细,传导速度最慢,损伤后再生能力强,容易修复。

表 1-2 神经纤维的电生理学分类

类别	直径分类	纤维直径(μm)	传导速度(m/s)	分布	
A 类	有髓躯体传入纤维	I	13~22	50~120	I a 肌梭传入 I b 腱器官传入
		II	8~13	20~70	表皮机械感受器(触、压、毛)肌梭梭内肌传入纤维
		III	1~4	5~30	痛、温觉传入纤维血管感觉神经末梢
	有髓躯体传出纤维	α	9~20	50~100	骨骼肌纤维
		β	9~15	30~85	梭外肌(慢肌)、梭内肌
		γ	4.5~8.5	20~40	梭内肌 γ1 支配快肌 γ2 支配慢肌
B 类(有髓纤维)		<3	3~15	自主神经节前纤维	
C 类(无髓纤维)	IV	0.2~1.5	0.3~1.6	自主神经的节后纤维后根中的痛觉传入纤维内脏传入纤维	

研究表明,神经纤维的传导速度与其直径密切相关,有髓神经纤维的传导速度与其直径成正比,无髓神经纤维的传导速度则与其直径的平方根成正比。因此有学者提出神经纤维的直径分类,据直径大小将传入纤维分为 I、II、III、IV 四类。其中 I 类相当于 A α ,又可分为 I a 和 I b 两个亚类;II 类相当于 A β ;III 类相当于 A δ ;IV 类相当于 C 类。

(四) 周围神经的神经末梢

神经末梢(nerve endings)是神经轴突的终末部分。周围神经的神经末梢包括运动神经纤维末梢(motor nerve endings)、感觉神经末梢(sensory nerve endings)以及交感神经末梢(sympathetic nerve endings)等。

周围神经的运动神经纤维末梢与骨骼肌纤维形成神经-肌接头(neuromuscular junction),又称为运动终板(motor end-plate)。较粗的 A α 和 A β 型纤维分布于梭外肌,而较细的 A γ 纤维分布于梭内肌。在运动终板处,通过化学性突触传递方式,将神经冲动转化为肌膜的动作电位,引起肌纤维收缩。

感觉神经末梢又称为感受器(receptor),周围神经的感觉神经末梢包括分布于皮肤的游离神经末梢(free nerve endings)、被囊神经末梢(encapsulated nerve endings)、分布于骨骼肌上的神经肌梭(neuromuscular spindle)以及分布于肌腱上的神经腱梭(neurotendinous spindle)等。游离神经末梢主要分布于黏膜上皮、浆膜、深筋膜、肌肉以及结缔组织等处,大都为 A δ 型或 C 型纤维,主要感受痛觉。被囊神经末梢均有结缔组织被囊包被,包括真皮乳头中的触觉小体和皮下组织中的环层小体等,分别感受触觉和深压觉。神经肌梭简称为肌梭,是分布于骨骼肌肌腹上的感受器,内含 A α 和 A β 两种纤维,主要感受牵张性刺激。神经腱梭又称腱器(tendon organ),是位于肌腱上的感受器,属于 A β 纤维,可能感受强的牵张性刺激。

四肢的交感神经末梢主要分布于血管平滑肌、立毛肌和汗腺,调节血管平滑肌、立毛肌舒缩运动以及汗腺的分泌。

三、周围神经功能

周围神经的主要功能是感受刺激和传导神经冲动(本质上是一种动作电位),支配肌肉运动和腺体分泌。感受器或感觉神经末梢接受刺激后形成的神经冲动,经传入(感觉)神经纤维传入中枢,形成感觉。运动和交感神经元发出的神经冲动,经传出(运动)神经纤维传至效应器(骨骼肌、平滑肌、腺体等),支配效应器活动,引起肌纤维收缩、腺体分泌等。周围神经一旦损伤,效应器即失神经支配(denervation),其功能丧失。

神经传导冲动的速度即神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV),是衡量周围神经功能的重要指标,包括感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)和运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)。周围神经内含有许多神经纤维,在神经上记录到的动作电位为复合动作电位(compound action potentials),所测得的传导速度为综合速度。神经传导速度与神经纤维结构、神经的特点及部位、环境温度、年龄等因素有关。神经纤维髓鞘有无、髓鞘厚度、结间体长度、轴突直径乃至整个神经纤维的直径等结构特点,直接影响神经传导速度。如直径 $22\mu\text{m}$ 的神经纤维传导速度可达 120m/s ,而直径 $2\mu\text{m}$ 者则仅有 $0.4\sim 2.3\text{m/s}$ 。不同神经以及同一神经的近段和远段,神经传导速度亦不同。经皮肤测定人体桡神经的传导速度为 $58\sim 72\text{m/s}$,腓总神经为 $47\sim 51\text{m/s}$ 。温度也影响神经传导速度,温度升高可以使钠离子电导增加,使去极化过程易化,传导速度增大。研究表明,在 $28\sim 39^\circ\text{C}$ 之间,温度每升高 1°C ,传导速度增加 5% ,加快 $2\sim 3\text{m/s}$,几乎呈线性关系。

除了传导神经冲动以外,周围神经对其靶结构还具有一定营养作用。效应细胞(包括肌细胞、腺细胞等)形态结构的维持有赖于运动神经元不断发放冲动。运动纤维切断后,骨骼肌细胞逐渐出现萎缩、变性,结缔组织增生,最终纤维化。神经损伤后的成功再生是十分重要的,若神经及时有效再生,骨骼肌细胞的变性可以被阻止或逆转。

第2节 周围神经损伤

周围神经损伤的范围包括神经纤维损伤与结缔组织鞘膜结构损伤两部分。周围神经系统对损伤的反应及再生随损伤的原因和程度不同而不同,临床上对损伤的处理也因损伤原因和程度而异。

一、周围神经损伤原因

周围神经损伤的原因比较复杂,包括锐器切割伤、火器伤、捻挫伤、撕脱伤、牵张性损伤、压迫性缺血以及医源性损伤等。

(一) 锐器切割伤

锐器切割是外科临床最为常见的一种周围神经损伤原因。由于锐器切割造成开放性损伤,神经干可能完全离断,也可能不全离断。神经损伤范围多比较局限而且明确,但常常合并肌腱、血管、肌腹等组织器官的损伤。

（二）火器伤

火器伤及神经,致伤机制复杂,特别是速度和局部瞬时空腔效应,可致使神经功能即刻丧失。神经干可能保持其连续性,也可能断裂,前者可望有部分神经功能恢复,后者应于清创术后进行二期手术修复。

（三）捻挫伤与撕脱伤

由于局部受到强烈撞击或捻压所致,损伤范围常比较广泛,一般需在清创后留待3~4周,神经损伤范围明确后再行二期处理。

（四）牵张性损伤

骨折、脱位时神经受到不同程度的牵拉,超过了神经生物弹性的耐受范围,可造成不同程度的损伤,出现神经失用或者轴突断裂,神经损伤范围一般比较广泛。

（五）压迫和缺血

神经受到压迫时,其血液循环也受到影响。严重且持续缺血可使神经脱髓鞘、变性甚至广泛纤维化。四肢神经压迫性缺血造成不可逆损伤的时间阈值约为8小时。

（六）医源性损伤

造成周围神经损伤的医源性因素很多,主要包括:①骨折手术中的牵拉和压迫;②电凝时过热且靠近神经;③神经吻合时微循环破坏过多;④高张力神经缝合;⑤注射性损伤。其中注射性损伤是医疗过程中常见的神经损伤,损伤机制比较复杂,可能包括注射针头直接损伤,瘢痕挛缩引起的继发损害,以及化学药物对神经的毒性作用等。损伤的严重性取决于损伤部位和药物的化学成分。最容易引起注射性损伤的药物包括青霉素钾盐、苯唑西林、地西洋以及氯丙嗪等。

二、周围神经损伤类型

神经损伤严重性不同,给再生的挑战就不一样,对神经进行修复的方法及要求也就有所不同。适当的分类对于指导神经损伤临床治疗、预后判断等十分重要,同时也有利于开展神经损伤及修复的实验研究。

（一）临床分类

临床上常常按损伤程度对周围神经损伤进行分类,经典的方法包括Seddon分类法和Sunderland分类法。

1. Seddon 分类

1943年Seddon提出此分类法,按神经损伤程度将周围神经损伤简单地分为三类,如图1-3所示。

(1) 神经失用(neurapraxia):神经传导功能障碍为暂时性的生理功能阻断,而神经轴突和神经内膜管完整,神经纤维不出现形态上的明显改变或者仅出现轻微的病理改变,表现为局限性脱髓鞘,而损伤远侧段神经纤维不出现退行性变化。神经失用通常由于神经受压迫或者挫伤所致,运动纤维功能比感觉纤维和交感纤维更易受累,其机制尚未阐明。去除病因,神经功能可在数天或数周之内恢复。如果病变初期传导速度的减慢与脱髓鞘有关,随着髓鞘的修复,传导速度也恢复正常。若神经功能恢复不完全,提示有更严重的损伤。

(2) 轴突断裂(axonotmesis):神经轴突断裂,但神经内膜管保持完整,损伤远端神经纤

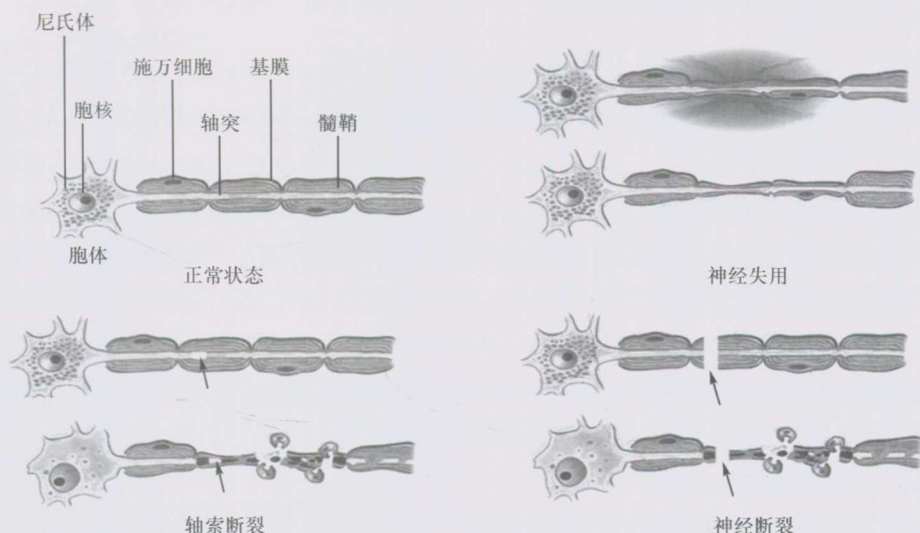


图 1-3 三类神经损伤模式图

维发生瓦勒变性。损伤后远侧纤维很快出现神经传导阻滞,相应骨骼肌出现失神经的纤颤电位(fibrillation potentials)。再生轴突被限定在原来的神经内膜管内,因而神经对靶器官的支配被精确重建,经过一段时间后可实现完全的功能恢复,神经功能恢复过程一般历时数月。

(3) 神经断裂(neuromesis):神经束或神经干完全断裂,或为瘢痕组织分隔,需要通过手术缝合神经。由于轴突、神经内膜管甚至神经束膜和神经外膜都断裂,再生轴突不能限定于原来的神经内膜管内,神经再生一般不完全,神经功能无法恢复或者仅有部分恢复。

2. Sunderland 分类

1951 年,Sunderland 对 Seddon 分类进行了扩展,将神经损伤程度分为五度:

I 度损伤:出现传导阻滞,神经纤维的连续性保持完整,无瓦勒变性。通常在 3~4 周内自行恢复。

II 度损伤:轴突中断,但神经内膜管完整,损伤远端发生瓦勒变性。

III 度损伤:神经纤维(包括轴突和神经内膜管)横断,而神经束膜完整。有自行恢复的可能性,但功能恢复不完全。

IV 度损伤:神经束遭到严重破坏或断裂,但神经干通过神经外膜组织保持连续。很少能自行恢复,需手术修复。

V 度损伤:整个神经干完全断裂。需手术修复才能恢复。

Sunderland 分类法中的第 III、IV、V 度损伤与 Seddon 分类法中的神经断裂相当,只是神经损伤程度上有所差异。Sunderland 分类较 Seddon 分类更细,对临床治疗的指导意义更大,是目前临床上应用较广的周围神经损伤分类方法。1997 年,Mackinnon 等根据临床实践需要提出在 Sunderland 分类的基础上增加“第 VI 度损伤”,即混合型损伤,为 Sunderland I~V 度中多层次损伤的混合,并有神经瘤形成,治疗上需先切除神经瘤。

需要指出的是,周围神经损伤分类的主要目的是指导临床治疗。在临床实践中注意到,从损伤到治疗的时间长短、损伤范围、损伤部位距离靶器官距离以及神经元胞体、神经纤维和靶器官的变化等因素都会影响神经再生和功能恢复,而目前常用的 Seddon 分类和

Sunderland 分类都没能兼顾到上述各个方面,因此,更为满意的分类方法有待进一步总结。Seddon 分类由于比较简单,在动物实验中建立损伤模型简便易行,因而对于实验性周围神经损伤及再生研究具有重要指导意义。

(二) 实验性神经损伤类型

在对周围神经损伤及再生的实验研究中,基本的神经损伤类型有三种:挤压伤或神经钳夹伤(nerve crush)、横断伤(nerve transection)和缺损伤(nerve defect),如图 1-4 所示。这三种损伤的严重程度和再生的难度和复杂程度各不相同,应根据研究需要进行选择。

(1) 挤压伤:也称为神经夹伤,一般通过用止血钳对神经进行钳夹造成,挤压处神经变得透明。挤压伤造成轴突断裂,神经内膜管保持完好,是一种完全可逆的神经损伤。

(2) 横断伤:较挤压伤严重,损伤局部神经内膜管严重紊乱,这对再生提出较大的挑战。损伤以后功能恢复的程度不一,很难完全恢复。

(3) 缺损伤:损伤最严重,近、远侧神经断端之间存在一段缺乏内膜管的缺损空间,这对再生的挑战更大。若缺损距离较大,源自近侧端的再生神经纤维往往难以逾越,这时需用桥接物作为桥梁帮助其通过缺损,从而达到修复目的。

其他的实验性神经损伤还有结扎伤(nerve ligation)、牵张性损伤(nerve stretch)、放射性损伤、化学性损伤等,在此不赘述。

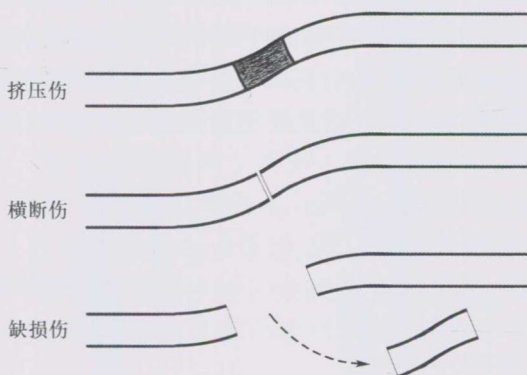


图 1-4 实验性神经损伤基本类型示意图

三、周围神经损伤的病理生理

周围神经损伤后的病理变化取决于损伤的严重程度。Sunderland 分类中的Ⅰ度损伤(或神经失用)可不出现组织学上的变化,或者仅出现局限性脱髓鞘改变,而Ⅱ度及以上损伤均出现神经纤维的病理过程,包括轴突变性、脱髓鞘反应以及神经元胞体的变化。神经元包括其轴突和胞体损伤后的病理反应称为神经元溃变(neuronal degeneration)。不同类型神经损伤后的病理和病理生理变化各有特点。

(一) 病理及病理生理变化过程

Ⅱ度及及其以上神经损伤的病理过程可以分为三个方面的病理变化:远侧段神经纤维的变性、神经元胞体的变化以及损伤近侧神经纤维的变化。

1. 损伤远侧段神经纤维变性

轴突断裂后,受损处远侧神经纤维脱离了胞体这一营养和代谢中心,其全程包括神经末梢都会发生溃变,这一溃变过程称为瓦勒变性或者瓦勒溃变(Wallerian degeneration),主要包括轴突和髓鞘变性、崩解,施万细胞增生,巨噬细胞和肥大细胞浸润,以及轴突和髓鞘碎屑的清除等一系列变化。该现象最早由英国神经生理学家 Waller 观察和描述,1850 年他在切断蛙的舌下神经和舌咽神经后观察到,轴突中断后远段神经纤维全长直至终末都发生了变性。后人为了纪念他的功绩,就将损伤远侧段神经纤维的变性称为瓦勒变性。20 世

纪初,西班牙神经病理学家 Cajal 等更系统地研究了瓦勒变性的过程,并于 1928 年出版专著《神经系统的溃变与再生》(*Degeneration and Regeneration of the Nervous System*),该著作至今仍然具有重要参考价值。

(1) 轴突和髓鞘的变化:轴突乃至整个纤维断裂后,受损处远侧段神经纤维包括其轴突和髓鞘迅速发生变性。变性的速度取决于神经纤维的粗细,较粗(髓鞘较厚)的神经纤维,瓦勒变性的速度较快。轴突的变化稍早于髓鞘,但二者在时间上有重叠。

神经纤维断裂后轴突的变化发生十分迅速,轴突变性的第一个征象是线粒体变化。线粒体局部堆积在郎飞结和损伤处,数小时内线粒体、微管、神经丝等细胞器均发生崩解,轴浆内充满颗粒状物质,堆积成碎片状。约在损伤后的第 2 天,变性轴突呈现肿胀与狭窄交替的念珠状形态,随后在狭窄部发生断裂,轴突溃变成颗粒状,这些溃变轴突随后被吞噬细胞清除,经 6~10 天后几乎完全被吞噬和清除(图 1-5)。

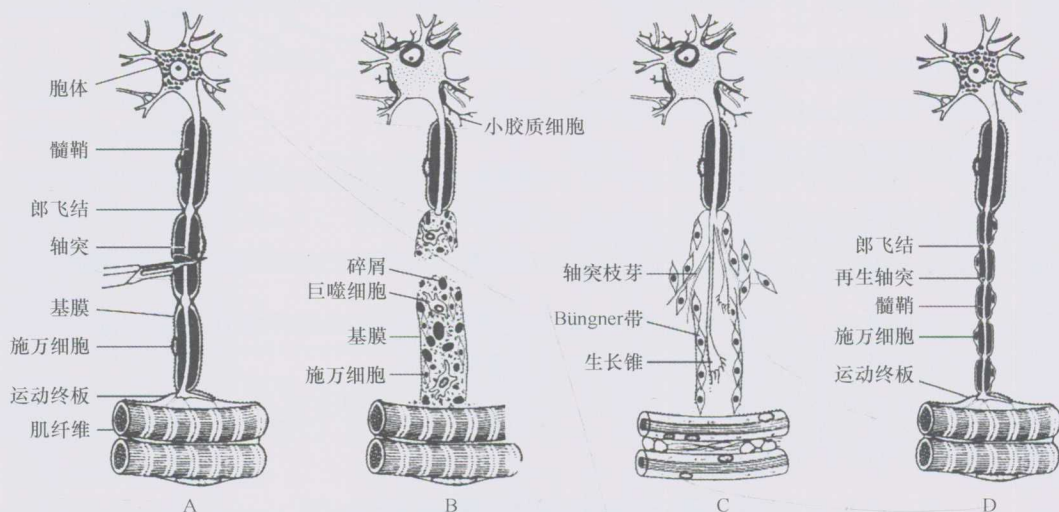


图 1-5 周围神经损伤后变性与再生示意图

髓鞘破坏的最早征象见于损伤后数小时内,郎飞结两端结旁区的髓鞘收缩,使郎飞结的间隙增宽,结间体内出现大量类似髓鞘切迹的结构,髓鞘板层松开。损伤后约 36~48 小时,髓鞘迅速溃变(此时轴突也出现曲张),沿着轴突呈现不规则的梭形肿胀。大约在伤后第 4 天,变性髓鞘在缩窄处断裂,形成一系列失去板层结构的椭圆体,包绕在轴突碎片周围。此后椭圆体可再断裂成卵圆形或球形小滴,形成的髓鞘碎片被吞噬细胞吞噬。

无髓神经纤维没有髓鞘,损伤后没有髓鞘变性反应,但轴突变性过程与有髓神经纤维类似,且比有髓纤维早而快。需要指出的是,瓦勒溃变的最早变化不是发生在损伤附近,而是在发生在轴突终末,称为终末溃变(*terminal degeneration*)。损伤早期轴突终末的细微变化需要借助电子显微镜来观察,伤后 12~24 小时,轴突终末出现肿胀,其内突触小泡数量明显减少,相反,神经丝则明显增多,使溃变的轴突终末嗜银性增强,此时可以采用 Nauta 银染方法进行显示。随后,整个突触终末都充满神经丝,在 Nauta 银染标本上呈现一个肿胀的溃变终球。随着残余突触小泡的消失,线粒体变致密和破裂,轴突终末轴质的基质密度增大。经历 2~3 周后溃变的神经终末萎缩、塌陷,与所联系的突触后膜分离,最后被吞噬、清除。