

## 外周神经移植术在中枢神经再生研究中的应用

肖悦梅

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

### 提 要

一般认为, 成体哺乳动物的中枢神经系统损伤后不能再生。但近来发现, 把一段自体外周神经移植到损伤的中枢神经内, 将诱导损伤的中枢神经轴突沿着移植的外周神经“管道”再生出新的纤维。本文对这一问题进行了文献综述。

对神经再生的研究已有一百多年的历史。科学家们发现, 动物和人的外周神经损伤后可以再生, 其功能也得到某种程度的恢复。但是就中枢神经系统而言, 情况则迥然不同: 低等脊椎动物如鱼类、两栖类和爬行类等, 中枢神经损伤后可以再生, 但在高等成体脊椎动物如哺乳动物则很难观察到有像外周神经那样的再生现象。为什么低等和高等脊椎动物之间、高等脊椎动物的中枢和外周神经之间在再生方面有如此的不同? 解开这个既有理论又有实践意义的谜是当前人们颇感兴趣的科研课题。下面仅就哺乳动物中枢神经系统再生研究的某些方面, 特别是外周神经移植技术的应用做一概括介绍。

### 一、解释中枢神经再生失败的一些假说

在搞清神经再生机制之前, 人们只能根据有限的事实对中枢神经损伤后不能像外周神经那样再生的原因进行种种猜想, 归纳起来主要有下面几种<sup>[1]</sup>:

**1. 中枢神经元缺少内在的再生能力** 这种看法已被后来的事实证明是不全面的。例如, 小鼠的视网膜神经节细胞轴突<sup>[2]</sup>损伤后, 在纤维靠近节细胞一端可生出一些小芽来, 但很快萎缩、消失。此种现象称为“再生夭折”(abortive growth)。在其它哺乳动物的中枢神经系统中也

有类似的发现。看来中枢神经本身并非没有再生能力, 而是缺乏适当的像外周神经所具有的合适的条件(物理的、化学的等), 致使再生的发芽早亡。

**2. 再生的自身免疫抑制** Berry 等人认为, 损伤中枢神经细胞的轴突后, 抗体和携带抗体的细胞在血液中循环。在损伤轴突再生的最初阶段, 损伤轴突的近心端通过内吞作用吸取(Imbibe)抗体并把抗体运输到神经元胞体中, 在胞体内抗体干扰了结构蛋白的形成, 因而抑制了再生的过程。而外周神经轴突再生的成功, 是由于围绕溃变轴突和髓鞘的 Schwann 细胞有快速吞噬作用和随后的抗原变性。当然, 也有一些人提出了不同的看法, 认为用免疫压抑(immunosuppression)法不能促进切断的脊髓再生。

**3. 神经生长素(NGF)的缺乏** 在实验动物体中, 加入 NGF 可促进中枢神经系统的单胺能神经元损伤轴突的再生, 并长入移植的平滑肌中; 如果加进 NGF 的抗血清, 则抑制了这一再生过程。在成体哺乳动物中, 可能由于自身抗体抑制了这种神经生长素的效力或在个体发育某一期间 NGF 从中枢神经系统中消失了。

**4. 胶质疤痕是再生的物理性屏障** 脑组织损伤后, 首先在损伤处出现一些淤积的血块和

坏死的神经组织,它们逐渐形成了结缔组织,即与软脑膜相混合的骨胶原纤维,加之大量繁殖的星形胶质细胞,形成了疤痕,损伤的轴突不能穿过疤痕继续延伸。但鱼类和两栖类的中枢神经系统损伤后,尽管也出现类似哺乳动物的疤痕,然而其再生能力却很强。另外,这种假定的物理屏障不能解释特殊的单胺能和神经分泌性纤维的再生现象。

**5. 轴突周围脉管的渗透性问题** 任何类型的轴突,只有它们的生长锥沐浴在从血液循环中释放的含有蛋白质的胞外水状液中,此种蛋白质可被再生的轴突等吸取并被运输到胞体中可刺激轴突再生。因此,再生的前提是:(1)血—神经组织屏障的瓦解,(2)再生的轴突有较强的从细胞外液中吸收蛋白质的能力。持此观点的人认为哺乳动物的中枢神经系统不具备这两个条件,故不能再生。当然也有例外,如垂体神经部不存在血脑屏障,轴浆蛋白可进入再生的轴突中,故这些神经纤维可有效地在垂体柄中再生。

**6. 形成异常的突触** 将金鱼的脊髓切断,三十天后能再生出纤维,功能也可恢复。如在切断处放上某种促进突触形成的化学物质,过一段时间后再将该物质拿掉,轴突就不能越过切断位置再生。电镜检查发现,大量异常的轴—轴和轴—树突触形成了。这一假说不能解释哺乳动物视神经不能再生的原因,因为视神经不包括与之形成突触的神经元。同时,这种异常突触的形成是再生失败的原因还是结果也有待进一步证明。

**7. 中枢神经元轴突周围的环境不适于纤维再生** 外周神经系统中含有 Schwann 细胞和基板,它们在神经损伤后可形成管状结构,引导再生纤维向靶区生长。中枢神经系统缺乏此种结构,可能是中枢神经损伤后的发芽不能继续延伸的原因。但中枢神经中某些特殊神经元如垂体神经部的神经分泌性纤维和低等脊椎动物的中枢神经系统同样没有 Schwann 细胞和基板,却为何能再生则无法解释。某些化学因素(激素、酶或药物等)可增强某些中枢轴突的再生能

力。看来,中枢和外周神经的不同再生能力可能也与它们所处的某些化学环境不同有关。近年来,越来越多的事实支持这一“微环境不同”的假说。当然,微环境是一个非常复杂的问题,它甚至可包括上述提到的各条因素。

## 二、外周神经移植术的运用及其诱导 中枢神经再生的机制

根据外周神经与中枢神经在损伤后所处的微环境的不同,引起它们的再生能力有明显差别的推测,人们试图为损伤的中枢神经轴突创造一个外周神经的环境。现已知道外周神经与其胞体断离后会产生如下变化:(1)轴突和髓鞘很快溃变;(2)轴突瓦解后, Schwann 细胞分裂可持续两周左右,有丝分裂数目的高峰时期是在切断后的第 2—3 天;(3) Schwann 细胞保持柱状与神经长轴呈平行排列;(4)每个“柱”都被一个连续的基板“管”所包围;(5)去神经支配的 Schwann 细胞分泌几种不同的物质,其中有些对神经纤维的生长有影响<sup>[3-5]</sup>;(6)外周神经的其它非神经元成分(成纤维细胞、胶原物质等)仍保留在切断的外周神经段内。

因此,可以想像在去神经支配的外周神经内, Schwann 细胞的链状排列可提供生长锥以

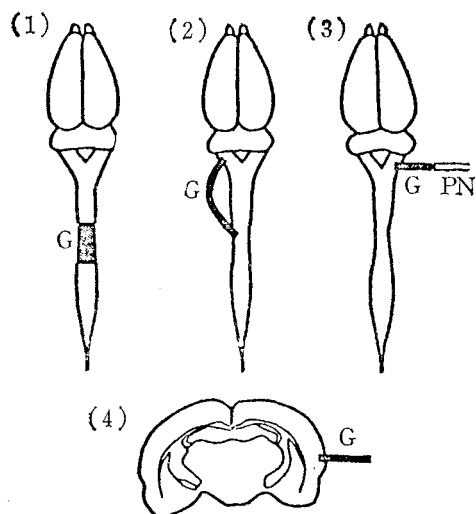


图 1 四种移植方式示意图

G 为移植的外周神经, P.N 为外周神经

一个连续的细胞表面通道以及唯一的供应生长素的中继系统。当把一段自体外周神经移植到损伤的中枢神经内后，外周神经就将诱导损伤的中枢神经轴突沿移植的外周神经“管道”再生。目前使用的移植方式可分为四种(图1)：(1)将切断的脊髓两断端连接起来；(2)在中枢神经的两个远离区域间搭桥；(3)将中枢神经与其它组织(如另一种外周神经)相连接；(4)作为中枢神经系统单方向生长的管道。

近年来，用这些移植手段分别在嗅球、脑干、皮层及皮层下核团<sup>[6]</sup>、小脑、脊髓<sup>[7]</sup>及视网膜<sup>[8,9]</sup>中取得了某些成功，对再生过程中中枢神经与移植的外周神经相互作用的机制也正在进行研究并取得了可喜的进展。一些研究者用荧光双标记法追踪再生纤维的起源<sup>[8,9]</sup>(图2)发现，这些再生纤维来自损伤的中枢神经元的轴突，而不是未损伤神经元轴突的侧芽。为找出

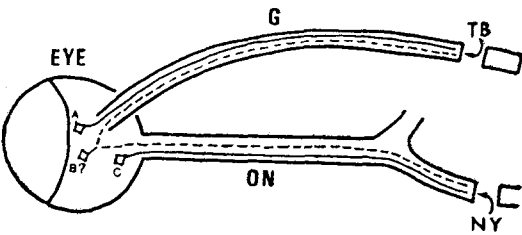


图2 荧光双标记法追踪再生纤维起源示意图

在移植神经G断端给以真蓝(TB)，在视束断端给以核黄(NY)，由于在视网膜中未发现双标记神经元，可推测在移植神经中的再生纤维起源于损伤的中枢神经元的轴突，而不是未损伤神经元轴突的侧芽。  
ON 为视神经，EYE 为眼球。

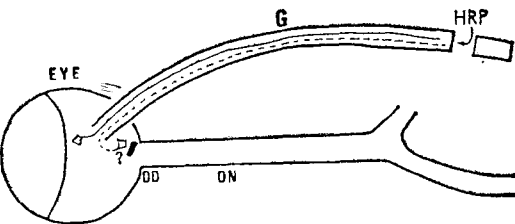


图3 双损伤法示意图

在视网膜上插入一段外周神经G，插入处为第一损伤，另在插入处与视乳头(OD)之间再做一损伤(短粗线所示)为第二损伤。用此法可证明移植的外周神经对损伤的中枢神经元轴突有主动吸引作用。HRP 为辣根过氧化物酶，其余字母意义同图2。

何种因素促使损伤的轴轴向移植的外周神经内生长，除了推测外周神经的引导作用外，So等<sup>[10]</sup>用“双损伤”法(图3)在动物体上首次揭示移植的外周神经对损伤的中枢轴突有一种主动的吸引作用，使再生纤维向移植的神经内生长。这种吸引作用可能是化学性的，因为损伤的外周神经能释放某种化学物质<sup>[11]</sup>，这些化学物质可能吸引损伤的中枢轴突。这种吸引作用也可能是机械性的，因为 Schwann 细胞或其它细胞可能从外周神经迁移到中枢中<sup>[12]</sup>，因此提供一个对损伤的轴突引导的机制。总之，为搞清这种吸引作用的本质，这方面的工作还有待继续深入。

Richardson 等人<sup>[13]</sup>发现，外周神经损伤可加强脊髓轴突的再生(图4)。他们将大鼠一侧坐骨神经段移植到自身的颈段脊髓中缝处造成脊髓损伤，发现坐骨神经切断侧的较未切断侧

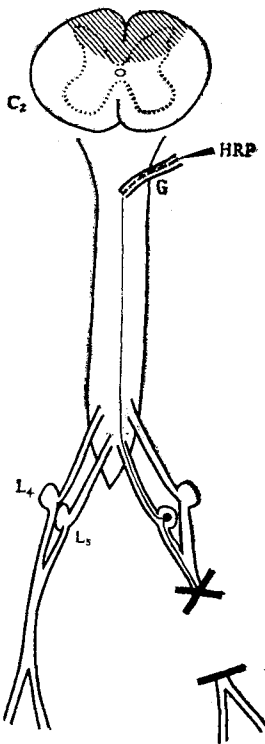


图4 双极感觉神经元再生能力增强实验示意图

在颈<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>)脊髓中缝处移植一段坐骨神经G，发现坐骨神经切断侧(右侧)的脊髓感觉神经元再生能力较未切断侧(左侧)提高100倍。L<sub>4</sub>、L<sub>5</sub>分别为腰<sub>4</sub>、腰<sub>5</sub>背根神经节。HRP 意义同图3。

的脊髓轴突再生能力增加一百多倍。这意味着切断外周神经后,在脊髓双极感觉神经元内部发生了重要的反应和变化,这种反应和变化有利于该神经元的脊髓轴突的再生。目前还不知道这种反应和变化是什么。

### 三、在外周神经移植法中当前存在的问题

目前,通过外周神经移植法来研究中枢神经系统的再生存在着下述局限性:

1. 由于免疫上的原因,移植手术仅限于移植自体外周神经;

2. 大多数再生的中枢神经元胞体都位于距移植植物顶端1—6毫米的范围内,极个别的可达5厘米,如损伤的脊髓长束再生时就是如此。如何使远端神经元纤维再生也还是一个问题;

3. 不是各种哺乳动物的中枢神经元都可再生入移植的外周神经中,例如兔的外周神经移植到脑中,中枢神经元轴突不能向外周神经内生长<sup>[4]</sup>。外周神经移植法也不能对各部位的中枢神经元都能诱导成功,如嗅球中的颗粒细胞和小脑中的Purkinje细胞就不能诱导到移植的外周神经中,其原因不详;

4. 做为一个规律,移植的外周神经经常被接受移植的中枢神经附近的外周神经(如颅神经、脊髓根等)所侵入,同时与移植的外周神经的另一端相接的靶区可能也有纤维向移植神经内生长,使再生纤维的功能研究复杂化,为分析带来一定困难;

5. 尽管中枢神经轴突可以向移植的外周神经一端长入几厘米,但它们从另端长出并进入靶区则较难,最多延伸数毫米。再生的中枢神经轴突与靶区神经元能否形成突触联系也有待搞清。

### 四、结 束 语

用外周神经移植法研究中枢神经再生的工

作,如前所述已取得一些可喜的进展。最近的电生理工作表明,这些再生的纤维有类似正常的神经纤维的功能。Keirstead等<sup>[14]</sup>,Diao等<sup>[15]</sup>给动物以光或视觉刺激,用微电极记录再生的视网膜神经节细胞纤维的单位电活动,可记录到类似正常神经纤维的自发放电及“on”、“off”纤维,其感受野的特性也与正常的类似。尽管此项研究只是初步的,但已看到一些乐观的前景。通过外周神经移植法来研究中枢神经系统的再生,对搞清再生的机制及了解脑的工作原理都将会提供有益的线索和启发,同时对医疗实践上实现治疗各种中枢损伤疾病的意义也是不言而喻的。看来,外周神经移植法是很值得深入探索的。

在实现中枢神经损伤的修复中,外周神经移植法只是手段之一,胚胎组织移植法也是不容忽视的,还有肌肉组织移植、腺体移植等,由于不属本文内容,在此不赘述。

### 参 考 文 献

- [1] Kiernan, J. A. et al.: *Biol. Rev.*, **54**, 155, 1974.
- [2] McConnell, P. et al.: *Brain Res.*, **241**, 362, 1982.
- [3] Richardson, P. M. et al.: *Brain Res.*, **246**, 57, 1982.
- [4] Lundborg, G. et al.: *Brain Res.*, **232**, 157, 1982.
- [5] Longo, F. M. et al.: *Brain Res.*, **261**, 109, 1983.
- [6] Benfey, M. et al.: *Nature*, **296**, 150, 1982.
- [7] Richardson, P. M. et al.: *J. Neurocytol.*, **13**, 165, 1984.
- [8] So, K. -F. et al.: *Brain Res.*, **328**, 349, 1985.
- [9] Xiao, Y. -M. et al.: *Hong Kong Soc. Neurosci. Abs.*, **7**, 13, 1985.
- [10] So, K. -F. et al.: *Brain Res.*, **1986**, (in press).
- [11] Richardson, P. M. et al.: *J. Neurocytol.*, **11**, 949, 1982.
- [12] Williams, L. R. et al.: *J. Comp. Neurol.*, **218**, 460, 1983.
- [13] Richardson, P. M. et al.: *Nature*, **309**, 791, 1984.
- [14] Keirstead, S. A. et al.: *Brain Res.*, **359**, 402, 1985.
- [15] Diao, Y. -C. et al.: *KEXUE TONGBAO*, **1986**, (in press).

【本文于1986年6月5日收到】