维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 1997年第6卷第2期总第22期

·综述与讲座·

雪旺氏细胞植入桥接体修复周围神经缺损的研究进展

湖南医科大学人体解剖学教研室

易西南综述　曾志诚审校

（湖南长沙、邮政编码 410078）

〔提要〕本文就用雪旺氏细胞植入周围神经桥接体修复周围神经缺损的理论依据、实验效果以及获取雪旺氏细胞的方法进行了综述。并且讨论了将雪旺氏细胞植入胎儿神经修复周围神经缺损的可能性。

〔关键词〕雪旺氏细胞；周围神经缺损；周围神经修复。

自体神经移植被认为是修复周围神经缺损的一种方法[1]。但是，自体可供取材的神经数量有限，尤其是对于粗大、长段的神经缺损几乎找不到与之对应的自体神经，因此，有不少人在探求用异体神经或非神经桥接物修复周围神经缺损，多数实验取得了一定程度的成功，但是不能解决长段缺损的修复问题。

非神经桥接物大致可分为两类：一类是生物材料：如骨骼肌、静脉、动脉、羊膜、筋膜、肌腱等[2-5]；另一类是非生物材料：如硅胶管、多聚乳糖管、几丁质管和各种不同类型的透明质酸管。使用这两类材料作桥接物的主要出发点是为神经再生创造一个合适的微环境[6]。提供一条支持轴突再生的导管、保护再生轴突免受疤痕干扰。使用生物材料作桥接物更主要的是基于它们的基底膜能促进雪旺氏细胞分裂、繁殖。促进轴突生长并有生长导向作用[7]。各种实验表明，以上两类材料都只适宜修复1～2cm以下的缺损，临床应用效果不及自体神经移植[8]。

有人提出修复周围神经缺损最理想的材料模型应是带血管的自体神经移植的微环境[9]，其中的基底膜和雪旺氏细胞为神经再生的两个基本要素。基底膜可促进轴突再生并有生长导向作用；雪旺氏细胞则能分泌多种生物活性物质促进并调控神经再生。基于此种微环境理论，有人进行了将雪旺氏细胞植入非神经移植物修复周围神经缺损的实验研究，取得了较好的效果。

一、雪旺氏细胞对轴突再生的作用

已经得到证实的研究工作表明神经细胞的再生并不取决于神经细胞本身，而主要在于它的微环境[10,11]。Benfey和Aguayo认为：中枢神经之所以不表现再生能力关键在于它缺乏周围神经所具备的微环境，具体来讲主要是雪旺氏细胞和细胞外基质所含的基底膜。周围神经正因为具备这两个因素而再生。Bunge－MB将埋在筋膜卷内的雪旺氏细胞移植到光化学损害的脊髓病灶内，移植后28～90天发现了髓鞘的轴突生长，而对照组没有。Ard MD. Carey DJ等[12]证明雪旺氏细胞能分泌神经生长因子（NGF）、神经营养因子（NTFs）、促神经轴突生长因子（NPFs）、基膜素（Laminin）和纤维连接素（Fibronecfin）等20余种多肽类活性物质，它们能从不同的角度诱导、刺激和调控轴突的再生和髓鞘的形成。有人证明，基底膜成份亦为雪旺氏细胞合成和释放，并靠细胞间复杂的相互作用形成可见的基底膜。由此可见，基底膜和雪旺氏细胞同时为促进周围轴突再生的两个因素，而最根本的因素为雪旺氏细胞。国内外均有人将雪旺氏细胞植入到各种移植体中修复周围神经缺损，大多取得了预期的效果。

二、用雪旺氏细胞植入移植体中修复周围神经缺损研究的现状

早在1978年Aguayo[13,14]等将培养的大鼠雪旺氏细胞种植到5mm长的血管桥接小鼠神经缺损，受鼠用免疫抑制剂，3～6周后见到桥接体和残端内有许多再生的脊髓纤维，表明试管内培养的雪旺氏细胞在促进轴突越过神经裂隙中起到了暂时的桥梁作用。国内席保平、刘小林、宋家恺等[15]将雪旺氏细胞引入肌桥接体、羊膜基底膜内修复大鼠、灵长类神经缺损，术后发现植入自体雪旺氏细胞组，电生理及形态学观察均优于不植入组。1992年，张爱华等[16]进行了将雪旺氏细胞引入肌移植体的方法学研究，发现肌移植体内的雪旺氏细胞粗制品能在血管植入变性肌移植体中存活，体外培养的雪旺氏细胞能在已血管化的肌移植体中存活，为进一步进行将雪旺氏细胞植入桥接体的实验研究提供了有益的方法学资料。崔树森[17]将雪旺氏细胞粗制品植入带滑膜管——羊膜复合体修复周围神经缺损，发现植入雪旺氏细胞组的动作电位传导速度、复合动作电位幅值、轴突数目恢复率与自体神经移植组无明显差异。顾立强等[18]将神经生长因子（NGF）纯品和雪旺氏细胞分泌的神经营养活性物质（SC－D－NTS）用于大鼠坐骨神经20mm缺损的肌移植体中，术后5个月发现两者均能促进神经再生，其中注入SC－D－NTS组能增加有髓纤维数目、直径及髓鞘的厚度，提高肌收缩力，为阐述雪旺氏细胞促进神经再生的机理作了有益的探讨。范启申等[19]随即进行了相关的临床应用研究，应用含有雪旺氏细胞（来自残端神经瘤）的鞘膜管修复周围神经损伤48例，最长缺损达6cm，术后恢复优良率达87.5%。这一研究成为了此类实验从实验室过度到临床的典范。

维普资讯 http://www.cqvip.com

三、雪旺氏细胞的获取

获取大量的有活性的雪旺氏细胞是从事将雪旺氏细胞植入神经桥接体研究的一大关键步骤。异体神经移值的免疫排斥反应的抗原主要是来自雪旺氏细胞。为避免移植中的排异反应，种植的雪旺氏细胞最好是自体的。目前获得自体雪旺氏细胞的方法主要有两种，一是“华勒氏变性法”，二是体外培养法。前者可获得雪旺氏细胞粗制品（rSC），后者可获得雪旺氏细胞精制品（cSC）。

席保平等[15]主张取手术中切除的神经段长约3mm，在放大10倍手术显微镜下剥去外膜、束膜，然后剪碎即成雪旺氏细胞粗制品。张爱华等采用预切断神经方法，2～3天后远端发生华勒氏变性，神经干可增粗3～4倍，雪旺氏细胞大量增生，且处于高度活动状态，此时收获远端神经，去除外膜及束膜（极易剥离）可获是更多，活性更高的雪旺氏细胞。在临床上，范启申[19]认为应用无用的神经瘤制成桥接体（瘤体内含大量增生的雪旺氏细胞）为桥接3～6cm缺损的理想材料。

体外培养的方法[20]主要有抗有丝分裂法：用抗有丝分裂药物来抑制成纤维细胞的生长，雪旺氏细胞因分裂速度慢，药物对其几乎没有什么作用。酶溶解法：此法由Brockes提出，将大鼠坐鼠神经切碎，置于0.25%胰蛋白酶和0.03%胶原酶中消化、离心，然后取细胞培养。另外还有诱导增殖法，可得到纯度为98%的雪旺氏细胞。其它方法有：植块多次移出法，特异性粘附法、免疫选择法等。以上方法所需时间都较长，显然难以被临床所接受。张自杰[21]应用改良的差速粘附法快速分离纯净的雪旺氏细胞，一般可于3～4小时内分离出纯度在95%以上的雪旺氏细胞，基本可以达到一次手术完成种植大量自体雪旺氏细胞的目的。如何在更短的时间内用最简单的方法获得纯度更高的雪旺氏细胞仍是今后需要探索的课题。

四、结语：前面所述，国内外很多人的工作都证明用自体雪旺氏细胞植入非神经移植体修复周围神经缺损结果都优于不植入雪旺氏细胞组。移植体为轴突再生提供了再生室，雪旺氏细胞和移植体本身的基底膜为再生室提供了轴突再生的微环境。但是，这些非神经桥接体的基底膜成份与神经本身的基底膜毕竟存在差别。人胚神经，经液氮冷冻后去其雪旺氏细胞以避免排异反应，利用其基底膜桥接周围神经缺损，有蔡锦芳等[22]从事了这方面的临床研究，积累了成功的经验。作者认为将自体雪旺氏细胞植入到经液氮冷冻的胎儿神经桥接神经缺损是完全可能的。考虑到张爱华的实验结果，可以在胎儿神经基膜管外再套接带血管蒂的筋膜或肌膜管，一来可以保证移植体的血供、提高雪旺氏细胞的存活率，二来可以起到良好的支撑作用防止基膜管塌陷，实验成功的可能性更大。

参考文献

1. 金国华，陈昌富．骨骼肌桥接与自体神经移植修复周围神经缺损的比较研究，中华显微镜外科杂志 1991；14：46.
2. 刘 建．各种导管在周围神经缺损修复中的应用，国外医学，创伤与外科基本问题分册 1995；16：55.
3. 陈有刚，朱家恺．人羊膜基底膜桥接神经缺损实验研究，中华显微外科杂志 1990；13：20.
4. 曾志诚．荧光标记法对骨骼肌桥接周围神经缺损的评价，中国临床解剖学杂志 1992；10（1）：38－40.
5. 曾志诚．异体神经移植后再生神经的荧光逆行标记，中国临床解剖学杂志 1993；24（4）：340－344.
6. 王国英综述．周围神经再生微环境的研究进展，中国临床解剖学杂志 1990；8：46.
7. Liu HM. Biology and Pathology of nerve growth. academie Pressinc. 1981.
8. 张爱华，朱家恺，等．骨骼肌修复周围神经缺损两例报告，中华显微外科杂志 1990；13：11.
9. 席保平，等．雪旺氏细胞植入非神经移植体修复周围神经缺损实验研究，中华显微外科杂志 1991；14：90.
10. McGarvey ML, et al. Synthesis nd effects of basement membrane components in cultured rat schwann cells. Dev Biol. 1984；105：18.
11. Sohue G, et al. Schwann cell respones to cAMP, proliferation change in shape, and appearance of surace galactocerebroside Brain Res. 1986；362：23.
12. 王国英，平井圭一，等．雪旺氏细胞基底膜成份——Laminin在神经再生中的作用探讨，中国临床解剖学杂志 1992；10：200.
13. 席保平综述．基底膜与周围神经再生，中华显微外科杂志 1990；13：47.
14. Aguayo AJ, et al. Rat schwann cells culture in vitro can ensheath axons regenerating in mouse nerves. Neurology. 1979；29：589.
15. 席保平，刘小林，等．雪旺氏细胞植入非神经移植体修复周围神经缺损实验研究，中华显微外科杂志 1991；14：90.
16. 张爱华，朱家恺．雪旺氏细胞引入桥接神经缺损的肌移植体的方法学研究，中华显微外科杂志 1992；15：40.
17. 崔树林，等．带蒂腱滑膜羊膜雪旺氏细胞粗制品复合体修复神经缺损实验研究，中华显微外科杂志 1993；16：43.
18. 顾立强，朱家恺．神经生长因子和雪旺氏细胞分泌的细胞营养活性物质促进周围神经再生的实验研究，中华显微外科杂志 1994，17：269.
19. 范启申，王成琪等．含有雪旺氏细胞的鞘膜管桥接神经缺损的临床应用，中国修复重建外科杂志 1992；6：197.
20. 张自杰综述．雪旺氏细胞的分离培养、鉴定和种植，中华显微外科杂志，1990；13：47.
21. 张自杰，朱家恺．快速分离纯净雪旺氏细胞的实验研究．中华显微外科杂志 1992；15：218.
22. 张自杰，朱家恺．获得大量雪旺氏细胞的实验研究．中华显微外科杂志 1992；15；2.
23. 蔡锦芳，曹学诚，等．应用胎儿神经修复周围神经缺损，中国修复重建外科杂志 1992；6：84.
24. 王炎之，等．带血管蒂筋膜瓣（管）桥接周围神经缺损的实验研究，中国临床解剖学杂志 1991；9：226.

（收稿日期：1996－10－21）