DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.05.028
第22卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 5
470 2000年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)05-0470-04

缓慢牵伸肢体延长周围神经亚临床损害修复过程的观察

范少地,许建中,唐康来,李起鸿 (第三军医大学附属西南医院骨科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨肢体缓慢牵伸延长周围神经亚临床损伤的自然修复过程。方法 62只日本大耳白兔胫骨延长至40%,停止延长后2周、4周、8周时观察胫神经损伤自然修复的组织学及感觉诱发电位(CSEP)的改变。结果 延长40%时,可见广泛的节段性脱髓鞘,朗飞氏结区增宽,且主要发生于大的有髓神经纤维;电镜下可见髓鞘呈双环状,空泡状改变及环形小体形成压迫轴突;并可见新形成的髓鞘;停止延长后随着时间的延长,这种改变逐渐修复;至8周时基本恢复正常。肢体延长造成了胫后神经明显的电生理损害,且随着延长幅度的增加而加剧。停止延长后2周,CSEP的潜伏期恢复约50%。停止延长4周恢复约65%,峰值、面积亦恢复约50%。停止延长8周,各项指标均恢复95%以上。结论 缓慢牵伸下肢延长过程中周围神经的损害是可逆的,并可在短期内修复。

关键词:肢体延长;胫神经;亚临床损害;修复;兔
中图法分类号:R322.85;R687.3 文献标识码:A

Study of the repairing process of peripheral nerves after tibial lengthening in rabbits

FAN Shao-di, XU Jian-zhong, TANG Kang-lai, Li Qi-hong (Department of Orthopedics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the repairing process of the peripheral nerves after gradual traction lengthening of the tibia in rabbits. Methods The tibia of one hind leg of 62 Japanese large ear rabbits was lengthened by 40% with gradual traction. The histological and ultrastructural changes and the changes of cortical sensory evoked potentials (CSEP) were observed with optical and electron microscopies and Nicolet Viking-Ⅳ electrophysiological instrument 2, 4 and 8 weeks after the cessation of tibial lengthening respectively. Result Optical microscopy revealed extensive segmental demyelination mainly in big myelinated nerve fibers. Electron microspocy showed that the myelin sheath was in double-ring shape with vacuolization and formation of ring-shaped body which pressed on axons. Newly formed myelin sheath could be seen. After the cessation of lengthening, these changes gradually recovered and normality was restored 8 weeks after lengthening cessation. The electrophysiological changes were intensified along with the lengthening of the tibia. The latency of CSEP was recovered by 50% 2 weeks after the cessation of tibial lengthening and by 65% 4 weeks after. In the 4th week after cessation of lengthening, 50% recovery of the amplitude peak and area of CSEP was also observed. In the 8th week after stopping lengthening, CSEP restored 95% of its normal function. Conclusion The subclinical damages of the peripheral nerves resulting from tibial lengthening are temporary and reversible.

Key words: limb lengthening; tibial nerve; subclinical damage; repair; rabbit

Ilizarov技术进行下肢缓慢牵伸延长得到广泛的临床应用[1],在缓慢牵伸过程中的神经亚临床损害广泛存在[2~5]。而这种神经亚临床损害能否恢复正常作者未见相关报道,我们从组织学和电生理角度观察了肢体延长过程中神经亚临床损害及这种损害自然修复过程和结局。

1 材料与方法

1.1 组织学观察

选用体重2.0~2.5 kg的日本大耳白兔52只,雌雄不拘,

作者简介:范少地(1966—),男,陕西省西安市人,硕士,主治医师,主要从事肢体延长和周围神经方面的研究。电话:(023)68754190

收稿日期:1999-12-01;修回日期:2000-03-06

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

随机分为骨延长率为 40%, 停止延长后 2、4、8 周 4 组, 每组 13 只, 一侧后肢行胫骨截骨延长, 另一侧为正常对照。动物手术同许建中等[2] 肢体延长模型。分别取于胫骨延长至 40%, 停止延长后 2、4、8 周动物延长区胫后神经, 于等张条件下取材(将神经在原位原长度结扎于火柴棒上取材)行髓鞘及轴突染色在光镜下观察, 同时取材 3% 戊二醛固定, O_5O_4 后固定, 系列脱水、包埋后行电镜观察, 每组 13 只。正常侧同样方法取材对照。

1.2　电生理检测

选用实验用兔 10 只, 分别于胫骨外固定后未延长前, 胫骨延长 20%、40%, 停止延长后 2 周、4 周和 8 周进行双后肢胫后神经感觉诱发电位(CSEP)的测定。测试设备为美国 Nicolet Viking-Ⅳ型电生理仪。动物麻醉后, 俯卧于实验台上, 以双银针电极从双内踝平面皮下刺激胫后神经, 针间距 1.0 cm, 胫后神经感觉诱发电位从 $L_{3\sim4}$ 棘间记录。参考电极置于 L_6 和 L_7 棘间。地电极置于臀部正中皮下。健侧以同样方法测试作为对照。刺激条件: 0.1 ~ 0.2 ms 方波; 刺激强度 10 ~ 100 mA, 以达到神经最大兴奋为度; 刺激频率 1.0 Hz; 平均迭加 10 次; 通频带 20 ~ 3 000 Hz; 窗口扫描速度 5 ms/格。潜伏期(LAT)、峰值(AMP)及面积(AREA)由测试仪器自动标识。

1.3　数据统计学处理

采用四医大统计研究室 SPIM 软件行方差分析。

2　结果

2.1　组织学观察

正常对照组胫后神经在光镜下呈波浪状走行, Ranvier′s 结清晰, 圆钝饱满并紧密接触, 电镜下髓鞘为数层紧密排列的板层结构, 缓慢牵伸 40%时(Ⅰ组), 可见迂曲的纤维被拉直, Ranvier′s 结广泛被拉长, 有分离趋势。部分 Ranvier′s 结区髓鞘变性, 吸收呈空虚的凹陷状, 可见广泛的节段性脱髓鞘, 部分轴突裸露, 并可见脱失的髓鞘形成髓球状改变, 见图 1。每份标本随机取 5 个视野, 计算病变纤维数与纤维总数的比例, 平均病变率为(55±4.8)%(n= 13)。电镜下粗大的纤维髓鞘变性分离呈双环状, 雪旺氏细胞肿胀, 大、中、小纤维均可见空泡状髓鞘变性、肿胀压迫轴突, 偶而可见轴浆成份减少或消失。束膜中亦出现许多空泡, 但连续性好。无髓神经纤维、毛细血管未见异常, 镜下可见新形成和髓鞘包绕轴突, 见图 2。停止延长后 2 周(Ⅱ组), 镜下平均纤维病变率为(21±5.6)%(n= 13)。并可见髓球改变已大部份清除。电镜下髓鞘空泡样改变弥散融合而成峰窝状, 小直径纤维首先恢复板层结构, 髓鞘中可见退变后形成的环层小体, 常压迫轴突, 并可见轴突与髓鞘部分分离。停止延长后 4 周(Ⅲ组), 光镜下仅偶见节段性脱髓鞘改变。部份 Ranvier′s 结趋向正常结构。平均病变率(8±1.8)%(n= 13)。电镜下粗大的纤维髓鞘变成均质状结构, 中等直径纤维的髓鞘恢复正常的板层结构。停止延长 8 周(Ⅳ组)。光镜下 Ranvier′s 结, 髓鞘与正常无明显差别, 平均病变率(1±2.1)%(n= 13), 电镜下, 大、中、小纤维基本恢复正常结构, 仅偶见髓鞘的残留退变区。行方差分析各时相点组间及两两比较差异均显著(P< 0.05), 见图 3。



图 1　广泛增宽的朗飞氏结及节段性髓鞘脱失　(髓鞘染色× 200)

Fig 1　Extensive widen Ranvier′s node and segemental demyelination happened　(× 200)

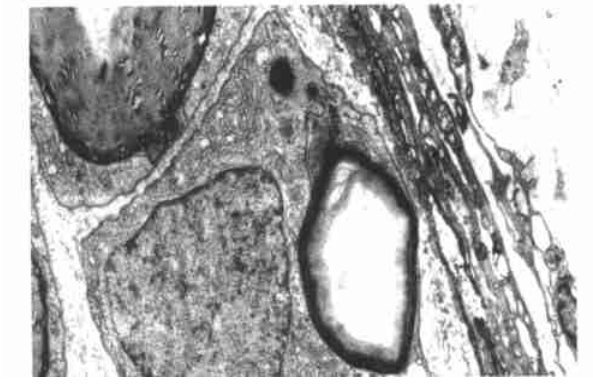


图 2　雪旺氏细胞形成的新髓鞘　(TEM× 4 000)

Fig 2　Schwann cells proliferated to form new myelins under electron micrscopy　(TEM× 4 000)

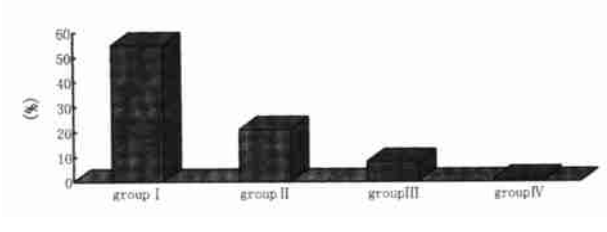


图 3　平均纤维病变百分率示意图

Fig 3　The percentage of damaged Never fibers

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.2 电生理检测

本实验 10 只动物无一例出现延长侧肢体神经临床损害症状。一只动物于停止延长后 6 周因腹泻死亡。外固定术后肢体尚未延长时(A 组),双侧后肢自身对照潜伏期,峰值及面积无显著性差异($P>0.05$)。肢体延长 20%(B 组)时差异明显,平均潜伏期延长 9.11%、峰值下降 26.6%、面积下降平均 14.6%。延长 40%时(C 组),差异更为显著,潜伏期延长平均 34%、峰值下降平均 58%、面积降低平均 57%。停止延长 2 周(D 组),各项指标均有明显恢复,潜伏期较对照侧延长 17%,较延长 40%时恢复 17%;峰值下降 42%,较延长 40%时恢复 16%;面积降低 37%,较延长 40%时恢复 20%。停止延长后 4 周(E 组),各项指标虽亦然有显著性差异,但潜伏期平均仅延长 12%,较延长 40%时恢复 22%;峰值 29%,较延长 40%时恢复 29%;面积 26%,较延长 40%时恢复 31%。停止延长后 8 周(F 组),各项指标双侧自身对照差异无统计学意义,见图 4。各时相组间经方差分析,差异非常显著($P<0.001$)。

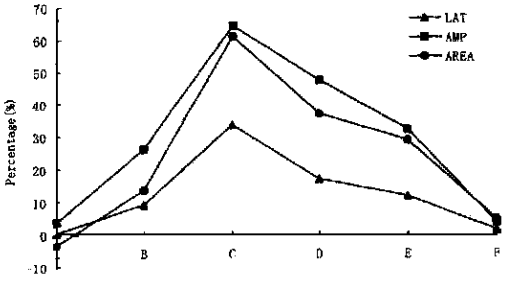


图 4 平均变化百分率示意图(%)

Fig 4 Percentage of the changes in the 3 parameters at different time phases

$$\text{Percentage of LAT Changes}=\frac{\text{LAT of lengthening side}-\text{LAT of control side}}{\text{LAT of control side}}\times 100\%$$

$$\text{Percentage of AMP (AREA) Changes}=\frac{\text{AMP(AREA) of control side}-\text{AMP(AREA) of lengthening side}}{\text{AMP(AREA) of control side}}\times 100\%$$

3 讨论

该实验结果表明,缓慢牵伸肢体延长对周围神经产生的亚临床损害是广泛存在的;但这种亚临床损害是可逆的,而且在短期内(兔胫骨延长 40%后 8 周)大部份恢复正常。

在缓慢牵伸肢体延长过程中,神经损害最敏感的是髓鞘,且在缓慢牵伸中极具有特征性。较重的损害在电镜下表现为中层变性呈双环状,这可能是节段性髓鞘脱失的超微结构基础,变性的髓鞘脱失形成光镜下所见的髓球状改变。变性较轻的则出现空泡状改变,还可退变形成环形小体,压迫轴突。就某一根神经来说,Ranvier's 结是最薄弱的部位,因而在缓慢牵伸中结区被广泛拉长。在神经损害的同时,超微结构可见已形成的新髓鞘,这就说明在延长过程中,髓鞘的再生修复就已经开始,再生损害同步进行。这也是缓慢牵伸周围神经只出现亚临床损害而不出现临床损害及在停止延长后短期内得以修复的结构基础。

国内姜保国[6]对大鼠一次性延长发现 20%的延长将出现轴索的急性断裂,Rydevik 等[7]以 10 mm/min 速度延长神经,延长达 38.5%时神经断裂,而我们的研究发现,1 mm/d 缓慢牵伸,即使延长至 40%时,仍未见到轴突的断裂,轴突只是被拉直排列紧密(为了避免神经取材时收缩造成波浪状走行假象,采取等张取材),这是由于 1 mm/d 的牵伸速度正好小于轴突的生长速度,牵伸过程中轴突的微损伤得以同步修复的结果。因此作者认为:只要严格掌握肢体延长的生物学原则,肢体延长本身所造成的永久性神经损害是可以避免的。

Lundborg 等(1973)[8]对兔胫后神经行急性牵伸发现,延长 6%时动作电位峰值下降 70%,1 h 后即可恢复。而牵伸 12%时神经发生传导阻滞,1 h 后恢复很少。继续牵伸,将产生不可逆转的临床神经损害。然而缓慢牵伸幅度可远远超过此极限而不产生临床损害,其亚临床损害在短期内可以基本恢复正常,正是由于 1 mm/d 缓慢牵伸速度正好小于神经再生的速度,而且神经损害与再生同步进行,所以只表现为亚临床损害而无明显神经损害临床症状。当神经受损时,其诱发电位的潜伏期延长,而峰值及峰值下的面积均会降低,本实验通过对 CSEP 潜伏期峰值及面积的变化的研究表明:该亚临床损害在停止延长后早期恢复是很快的,停止延长后 2 周,延长侧诱发电位潜伏期的改变就已恢复 50%,组织学超微结构研究也表明,延长过程中电镜下可发现新形成的髓鞘结构。这和电生理的研究结果相一致。提示组织学的改变可能是电生理改变的根本原因。

Milner(1992)[9]对组织膨胀器扩张延长周围神经的组织学观察亦发现类似的病理改变,并在停止扩张后 100 天基本恢复正常。其修复时间较长的原因可能是组织膨胀器对神经局部的压迫作用,以及张力不能沿整个神经干分布,组织粘连等均不利于神经的再生修复。而缓慢牵伸肢体延长没有这些不利因素的影响,Ilizarov(1989)[11]以不同频率 1 mm/d 速度缓慢肢体延长,发现随着频率的增加,延长幅度减少,神经损害

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

愈小。可以推想停止延长后其亚临床损害恢复至正常所需的时间会更短。如果将类似于肢体缓慢牵伸延长的方法来延长周围神经, 用于修复神经缺损, 本实验提供一个有益的启示。

参考文献:

[1] Ilizarov G A. The tension-stress effect on the genesis of tissues [J]. Clin Orthop, 1989, 239(4): 263—285.

[2] 许建中, 李起鸿, 吴宗耀. 周围神经适应缓慢牵伸机理的电生理观察[J]. 中华物理医学杂志, 1998, 20(4): 199—201.

[3] Young N I, Davis R J, Bell D F, *et al*. Electromyographic and nerve conduction changes after tibial lengthening by the Ilizarov method[J]. J Pediatr Orthop, 1993, 13(4): 473—477.

[4] Lee D Y, Han T R, Choi I H, *et al*. Changes in somatosensory evoked potential in limb lengthening: An experimental study on rabits tibiae[J]. Clin Orthop, 1992, 285(12): 273—279.

[5] Ippolit E, Perelti G, Bellicei M, *et al*. Histology and ultrastructure of arteries, veins and peripheral nerves durmg limb lengthening[J]. Clin Orthop, 1994, 308(11): 54—62.

[6] 姜保国. 周围神经一次性延长的病理变化[J]. 北京医科大学学报, 1997, 29(2): 155—156.

[7] Rydevik B I, Kwan M K, Myers R R, *et al*. An *in vitro* mechanical and histological study of acute stretching on rabbit tibial nerves[J]. J Orthop Res, 1990, 8(5): 694—701.

[8] Lundborg G, Rydevik B. Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit[J]. J Bone Joint Surg (Br), 1973, 55(2): 390—401.

[9] Milner R H, Wilkins P R. The recovery of peripheral nerves following tissue expansion[J]. J Hand Surg Br, 1992, 17(1): 78—85.

(编辑　王　红)

(上接 469 页)

1.3　疗效判断

显效 24 h 内出血停止, 2~3 d 粪色转黄, 隐血试验阴转。有效 72 h 内出血停止, 4 d 后大便转黄。无效、呕血黑便治疗前后无明显变化, 换用其它治疗或死亡。

2　结果

2.1　止血效果比较

生长抑素治疗组, 显效 12 例, 占 75%; 有效 2 例, 占 12.5%; 无效 2 例, 占 12.5%。无效 2 例均为重度食管静脉曲张, 病程长, 反复出血多次。总有效率(显效+有效)为 87.5%。大便转黄时间: 1~5 d, 平均为 2.29 d。垂体后叶素治疗组, 显效 10 例, 占 40%, 有效 4 例, 占 16%, 无效 11 例, 占 44%, 总有效率为 56%。大便转黄 1~12 d, 平均为 4.14 d。两组总有效率比较显示: 生长抑素组优于垂体后叶素组($P<0.05$)。住院期间再出血者, 生长抑素组 1 例, 垂体后叶素组 3 例。

2.2　副反应

生长抑素组无明显副作用。垂体后叶素组发生副反应 9 例(36%), 其中腹痛 2 例; 排便次数增加, 肛门坠胀 6 例; 头昏痛 1 例。

3　讨论

生长抑素是一存在众多组织神经外胚层的肽类激素, 能抑制体内多种激素, 如: 胃泌素、胰高糖素等的释放, 减少内脏血流量。施他宁是人工合成的十四氨基酸肽, 与天然的生长抑素在化学结构和作用方面完全相同[3]。善得定是人工合成的人体生长抑素的八肽衍生物, 它保留了生长抑素类似药理作用, 且作用时间持久。施他宁和善得定减少门脉高压侧枝循环血流和奇静脉血流作用较其降低门脉压力更为显著[4]。肝硬化门脉高压其主要原因是内脏高动力状态。胰高糖素是维持门脉高压起主要作用的物质之一, 它选择性扩张内脏阻力血管, 降低内脏阻力血管对去甲肾上腺素、血管紧张素和加压素的敏感性[5]。生长抑素对静脉血管床还有直接的收缩作用[6], 即收缩门静脉使其血管阻力增加, 但对全身血液动力学无明显影响。垂体后叶素是通过收缩内脏小动脉, 降低门脉压力, 但其选择性差, 对全身血液动力学有影响, 故出现一些副作用, 使高血压、心脏病、脑血管意外的患者用药受到限制。

本实验观察生长抑素治疗食管静脉曲张破裂出血的总有效率为 87.5%, 而垂体后叶素组为 56%, 两组总有效率比较具有显著差异($P<0.05$), 且生长抑素组无明显副作用, 而垂体后叶素其副反应高达 36%。结果表明, 生长抑素为一治疗肝炎后肝硬化食管静脉曲张破裂出血有效而安全的药物, 可望替代垂体后叶素成为临床治疗食管静脉曲张破裂出血的主要药物之一。唯不足的是其价格昂贵, 使临床应用受到一定限制。

关键词: 生长抑素; 垂体后叶素; 食管静脉曲张破裂出血
中图法分类号: R571.3; R977.1　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 程留芳, 孟凡增, 王志强, 等. 施他宁治疗上消化道出血的临床观察[J]. 内科急危重症杂志, 1996, 2(1): 5—6.

[2] 陆显华. 食管静脉曲张[A]. 见: 李益农, 陆星华 主编. 消化内镜学[M]. 北京: 科学技术出版社, 1995. 176—179.

[3] 吴云林. SS 治疗食管静脉曲张急性出血[J]. 中国光电医学杂志, 1993, 2(4): 224—226.

[4] Burroughs A K. Octrcotide in variceal bleeding[J]. Gut, 1994, 35 (Suppl 3): 23—27.

[5] Benoit J N, Barroasan J A, Harpersl, *et al*. Role of humoral factors in the intestinal hyperrnia associated with chronic portal hypertension[J]. Am J Physiol, 1994, 247(5): 486—493.

[6] 陈金联, 吴云林. 生长抑素降低门脉高压的机理[J]. 新消化病学杂志, 1996, 4(10): 583—584.

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net