DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.05.002

前列腺素及消炎痛对周围神经再生的影响

肖桃元 晏良送* 程天民*（病理解剖教研室）

提 要 本研究以兔坐骨神经挤压损伤为模型，通过光、电镜观察以及对前列腺素（PG）$F_{2\alpha}$的放免测定，并结合乳兔背根神经节细胞体外培养等方法来研究PG对周围神经损伤后再生的影响及其合成抑制剂消炎痛的作用。放免测定结果显示，挤压伤后发生华勒氏变性的坐骨神经，$PGF_{2\alpha}$含量随伤后时间延长呈梯度升高，而注射消炎痛的动物，$PGF_{2\alpha}$则不升高或者降低。形态学观察结果显示，穿过神经挤压区再生的有髓神经纤维数目、直径、面积等，注射消炎痛的动物均大于注射生理盐水对照的动物。背根神经节分离细胞培养结果显示，在培养基中加入$PGF_{2\alpha}$，培养的神经细胞体积小，突起再生的数目少，RNA含量低；相反，在培养基中加入PG合成抑制剂消炎痛，培养神经细胞体积大，突起再生的数目多，RNA含量高。同时扫描电镜观察到，各组培养神经细胞有不同的表面形态改变。

以上实验结果表明：（1）周围神经挤压损伤后华勒氏变性过程中产生了过量PG，抑制神经纤维的再生。（2）PG合成抑制剂消炎痛因能阻止神经损伤后PG的产生，故具有促进神经再生的作用。

文中讨论了神经损伤后过量PG产生的原因以及本实验结果的意义等问题。作者考虑：（1）周围神经损伤后，过量PG的产生为其修复和功能恢复缓慢的重要原因；（2）本实验研究在神经营养因素之外，找到一促进神经损伤修复、有希望的新途径，值得临床予以研究。

关键词 神经再生；前列腺素；吲哚美辛；放射免疫测定

临床实验证明，周围神经损伤后具有再生修复的能力，但其修复和功能恢复的速度远远不能令人满意。自从Cajal（1928）[1]提出神经再生受到某种营养因素的影响以来，科学家们多年致力于寻找促进神经再生和功能恢复的因素。发现了多种神经营养因子能促进周围神经的再生，如神经节苷脂，ACTH、MSH、T_3、T_4、睾酮，以及另一些药物对周围神经的再生有营养促进作用[2~6]。近年来对神经营养因素的研究更为广泛和深入。但是体内是否存在影响神经再生的因素？关于这一问题，对中枢神经系统研究很多，但对周围神经系统研究则极少。仅De Medio[7]等简单地提到在神经轴突退变过程中产生可能成为神经毒素的有害物质——前列腺素等。

前列腺素（PG）在神经组织中含量较高，其中$PGF_{2\alpha}$含量最高。神经组织能自身合成PG，并能在神经末梢释放[8]，已知它（主要是PGE、F）对中枢神经系统具有多种作用，但对周围神经系统的作用所见资料较少。至于PG在周围神经变性和再生过程中有何变化及影响则未见文献报导。本研究旨在：（1）以家兔坐骨神经挤压损伤为模型，用广谱PG合成抑制剂消炎痛处理动物，进行形态学观察，并对神经组织PG含量作放射免疫测定；（2）用含有$PGF_{2\alpha}$的培养基培养兔背根神经节细胞，进行形态和RNA含量变化观察，以探讨前列腺素在周围神经创伤后的再生过程中有何变化和影响，以及合成抑制剂消炎痛对神经再生有何作用等问题，希望能解释周围神经再生为何缓慢，并为促进其再生寻找一新的途径。

1 材料和方法

1.1 体内实验

* 指导者

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

1.1.1 动物模型及实验方法

实验动物：选用健康雄性3月龄家兔，体重1.5～3 kg，进行两批实验，取得实验材料的动物共114只。两批分组及时相点列于表1。

表1 动物分组及观察时相点

批次	分组	时点及动物数(只) 8 h	2天	7天	14天	21天
①第一批实验	正常对照组	6				
	生理盐水对照组	4	4	4	5	5
	消炎痛15mg组	4	4	4	5	5
	消炎痛30mg组	4	4	4	5	5
②第二批实验	正常对照组	6				
	生理盐水对照组		6	6	6	
	消炎痛15mg组		6	6	6	

注 ①第一批实验每时点每组有2只动物用作放免测定和组化，另2只～3只用作形态学观察。

②第二批实验全部动物用作放免测定和组化。

致伤：动物用戊巴比妥钠(30mg/kg体重)静脉加腹腔麻醉。在无菌条件下暴露双侧坐骨神经，用标准方式[3]即2 mm口宽蚊式止血钳（三齿咬合）高位挤压坐骨神经30s。所有动物致伤均用同一把止血钳，由同1人操作。缝合伤口。伤后动物照常饲养。

给药：各组动物在致伤术前30min和术后每日给药(皮下注射)。剂量分别为：消炎痛15mg和30mg/kg体重[9,10]。消炎痛均溶于2ml生理盐水。生理盐水对照组仅给生理盐水2ml/日。消炎痛两剂量组动物从2天～3天起80%～90%发生不同程度的胃粘膜损害，14天后病变严重，甚至穿孔，30mg组似更严重，但也有个体差异。故第一批实验在14天后停止给药。因第一批实验两剂量组结果基本一致，故第二批实验集中观察15mg组的变化。

1.1.2 形态学观察

动物在手术后8 h、2天、7天、14天和21天用戊巴比妥钠麻醉，灌注固定。取腰膨大区前角和背根神经节以及双侧坐骨神经胫束挤压区5 mm的远侧段再固定，1%锇酸后固定，丙酮脱水，环氧树脂618浸透、包埋，作半薄切片（坐骨神经胫神经束作全横断面切片）和超薄切片。半薄切片行HE染色，光镜观察。超薄切片进行电子染色后在H-300电镜80kv下观察。

对伤后8 h、2天动物的坐骨神经胫束在挤压区横断面束膜内区域作白细胞计数，对伤后14天、21天时点各组动物作再生有髓神经纤维计数，测量横断面再生有髓纤维的直径。测量数据经计算机处理，计算纤维横断面总面积和平均面积，同时进行统计学处理。

取脊髓腰段组织，按Koelle氏改良法作乙酰胆碱酯酶染色。用MPV-3型显微分光光度计观测脊髓前角阳性反应运动神经元酶的相对含量。

1.1.3 PGF_{2a}的放免测定

取脊髓腰段和双侧坐骨神经各100mg新鲜活组织，按规定程序提取PGF。所得样品用中国科学院动物研究所生产的^3H-PGF_{2a}放免测定药盒，用我校中心实验室Rack-Beta1217型自动液体闪烁计数器进行放免测定。测定结果可看出PGF_{2a}变化趋势具有规律性，且与形态观察结果相符。但由于当时兔瘟流行，动物大量死亡，以及实验过程中标本意外损失较多，使每组每时点仅得2只～3只动物的样品，测定结果不能进行统计学分析，故补充进行第二批实验。第二批实验样品因实验室条件改善，一些步骤有所不同，样品仍用中国科学院动物研究所生产的^3H-PGF_{2a}放免测定药盒（与上次药盒批次不同），并在该所（北京）进行放免测定。放免测定方法学检验各项指标符合规定的标准。

1.2 体外实验

兔背根神经节分离细胞培养

1.2.1 细胞培养：

用出生48h内乳兔36只，雌雄不拘，取背根神经节作分离细胞培养。

培养液用Eagle's MEM (Eagle's minimal essential medium)，内含20m mol HEPES(N-2-

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

hydroxyethyipiperazine-n'-2-ethane sulfonic acid)，0.03%谷胺酰胺与600mg葡萄糖/100ml，加小牛血清，马血清（70:20:10）与NGF15ng/ml[11][12]。

分4组进行培养：对照组，用上述培养液；消炎痛组、PG_1和PG_2组用上述培养液分别加消炎痛2.5ng，PGF_{2a} 50ng和300ng/ml[13]。细胞培养于30mm玻璃培养皿，内放有涂鼠尾胶的盖玻片。将培养皿置35℃，5%CO_2，95%湿度的孵箱中培养。

1.2.2 光镜观察：

用相差显微镜观察细胞生长情况与形态改变。培养2、4、6天对长出突起的神经细胞进行计数，并计算其占成活细胞总数的百分比。在光镜下测量神经细胞直径。对培养细胞作RNA染色，用显微分光光度计观测RNA相对含量。对以上所得数据均进行统计学处理。

1.2.3 扫描电镜观察：

将细胞培养于涂有formar膜的盖片上，制作扫描电镜标本[11][14]以Amray扫描电镜（20kv）观察。

2 观察结果

2.1 坐骨神经挤压伤后的变化

2.1.1 再生有髓纤维的变化

兔坐骨神经挤压伤后，远侧段神经均发生华勒氏变性（图1），符合一般规律，在此不作详细描述，主要对再生有髓纤维进行形态定量观察（图2～3）。

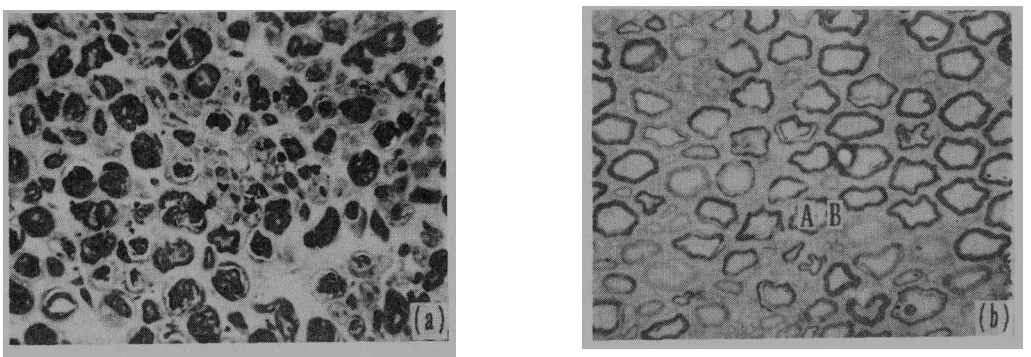


图1． a． 神经挤压伤后7天，远侧段神经横切面。神经纤维发生华勒氏变性。
b． 正常兔坐骨神经横切面。A.轴突，B.髓鞘。半薄切片 HE×450

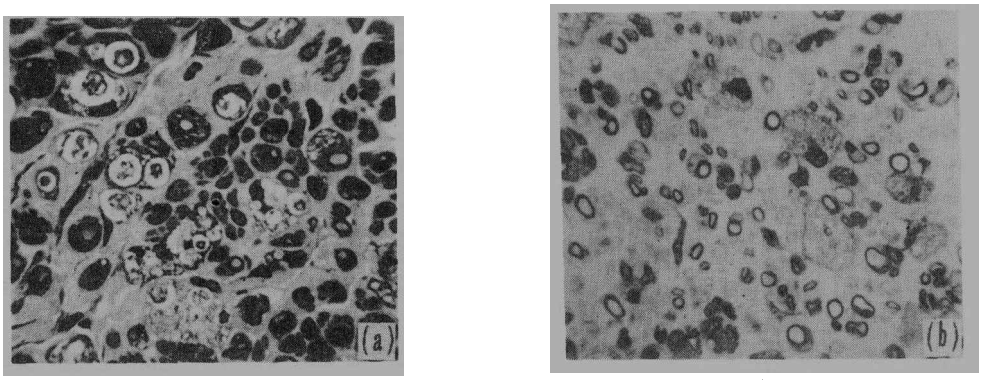


图2 神经挤压伤后14天，挤压区横切面。比较（a）生理盐水对照组；（b）消炎痛15mg组再生有髓纤维多少，口径大小。半薄切片 HE×450

伤后2天，挤压区就见到有再生的无髓纤维。伤后7天，无髓纤维数量增多，有髓纤维出现，但为数极少。伤后14天和21天损伤区有较多有髓纤维生长，遂对14天和21天各组动物神经挤压区胫神经束横断面再生有髓纤维进行计数，并测量其直径，计算其面积。用图4～5说明有髓纤维生长情况。

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

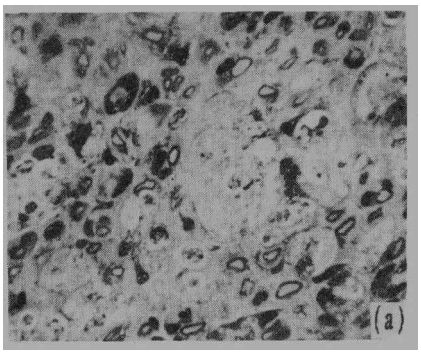


图3　神经挤压伤后21天，挤压区横切面。比较（a）生理盐水对照组；（b）消炎痛15mg组再生有髓纤维数目多少、口径大小。半薄切片　HE×450

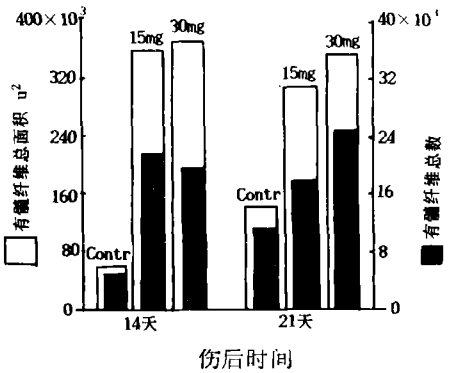


图4　各组再生有髓纤维总数及总面积的比较

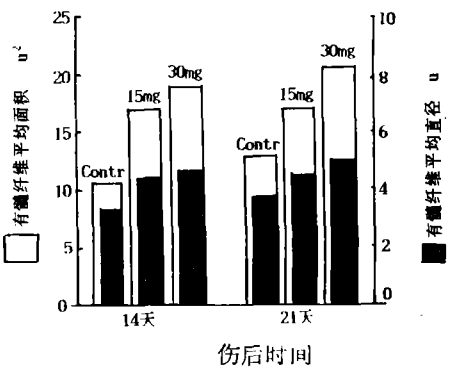


图5　各组再生有髓纤维直径和面积的比较

①伤后14天和21天，消炎痛15mg和30mg组之间有髓纤维数无显著差异，但均远较生理盐水对照组为多（$P<0.01$），损伤14天时为对照组的4倍，损伤21天时为对照组的1.6倍（$P<0.001$）。

②再生有髓纤维总面积比较表明，消炎痛组更明显大于对照组。损伤14天时为对照组的6倍～6.8倍，损伤21天时为对照组的2.3倍～2.6倍。

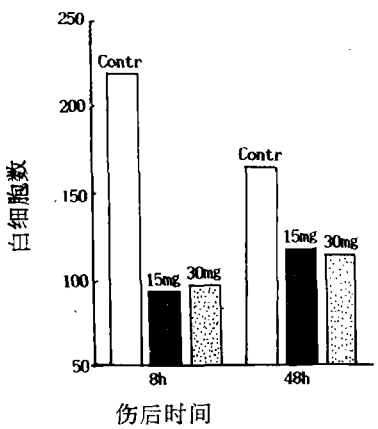


图6　各组挤压区横断面浸润的白细胞数比较

③对照组中等直径（2.6μ～5μ）的纤维为数较多，占85.37%，而小直径纤维（1.8μ～2.5μ）和大直径纤维（5.1μ～7μ以上）为数较少。消炎痛组大直径神经纤维显著多于对照组（$P<0.01$），5.1μ～7μ以上纤维占30%以上，小直径纤维则较少。纤维平均直径大于对照组约0.9μ～1.2μ，纤维横切面平均面积消炎痛组为对照组的1.4倍～1.7倍。

另外还注意到，再生纤维多者，神经变性物质较少（图2～3），说明变性物质的吸收和清除较快。

2.1.2　局部浸润的白细胞计数

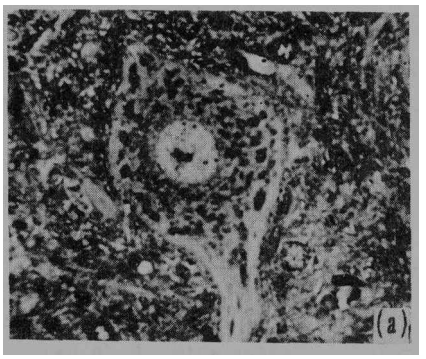
在伤后8 h、48h两个时点消炎痛组白细胞数均明显少于对照组（$P<0.01$）。两给药组间无显著差异（$P>0.05$）（图6）。7天后消炎痛组与对照组束膜内区域均见不到白细胞浸润。

2.1.3　神经元细胞形态和乙酰胆碱酯酶（Ach）的改变

兔坐骨神经挤压伤后，脊髓腰膨大区前角神经元和背根神经节细胞发生了虎斑溶解（Chromatolysis）

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

改变。光镜下见神经细胞尼氏小体颜色变浅，形态从正常之大团块变为分散的小团块甚至作颗粒状。有的



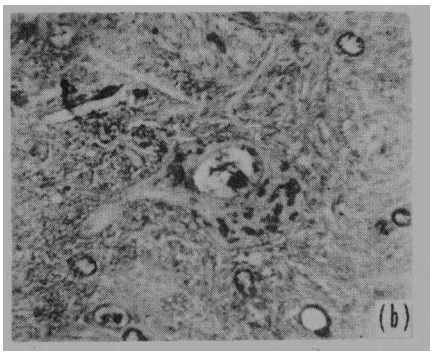


图7 a. 神经损伤后7天，消炎痛15mg组。前角神经细胞尼氏体呈细颗粒状。 b. 神经损伤后14天，生理盐水对照组。图中央一神经元核偏位，空泡，核周尼氏体少。半薄切片HE×450

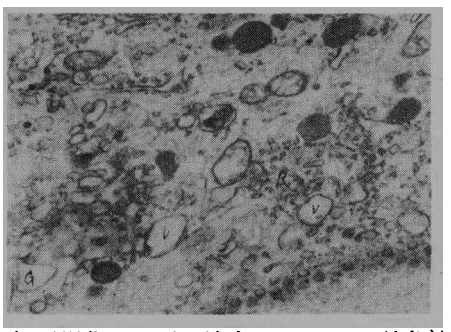


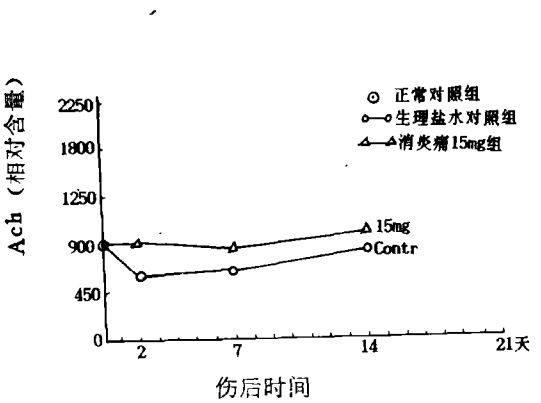
图8 神经损伤后14天，消炎痛30mg组，前角神经细胞，核周粗面内质网少，有较多粗、滑面内质网空泡（V）和扩张的高尔基扁平囊泡（G），线粒体、溶酶体（ly）也多，有较多游离核糖体（R）。TEM×15 000

细胞核周围尼氏小体减少，靠胞浆边沿分布（图7）。伤后7天和14天，电镜下可见核周粗面内质网减少，而有较多的其它细胞器积聚，如粗、滑面内质网空泡和扩张的高尔基扁平囊泡、线粒体等。溶酶体多见，游离核糖体增多。21天时见核周和其它区域游离核糖体更为增多(图8)。以上改变各实验组无显著差异，唯游离核糖体的增多以消炎痛组为显著。

两批实验脊髓腰膨大区前角神经元乙酰胆碱酯酶含量变化趋势是一致的：坐骨神经挤压伤后，生理盐水对照组在2天、7天时酶含量较正常对照组显著下降（$P<0.05$），14天后渐趋正常。而消炎痛组各时点酶含量与正常对照组比较无显著差异（$P>0.05$），即，未出现与正常对照组有明显差异的变化(图9)。

2.1.4 PGF_{2a}放免测定结果

①坐骨神经（图10）



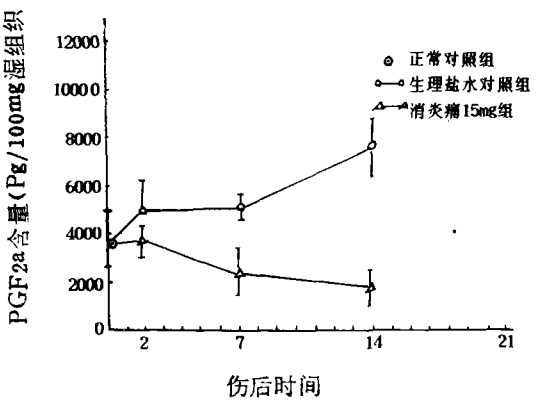


图9 腰段脊髓前角神经元Ach含量变化(第二批实验) 图10 坐骨神经PGF2a含量变化 (第二批实验)

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

第一批实验：

正常对照组：PGF_{2a}含量为12.62pg±4.3pg/1mg湿组织。

生理盐水对照组：PGF_{2a}含量随术后时间延长呈梯度升高，14天时最高。

消炎痛组：15mg和30mg组含量变化趋向一致，8h、2天、7天时与生理盐水对照组类似，呈梯度升高，但在14天时陡然下降，峰值与正常对照组接近。21天时又复升高(可能与停药有关)，但仍低于生理盐水对照组。

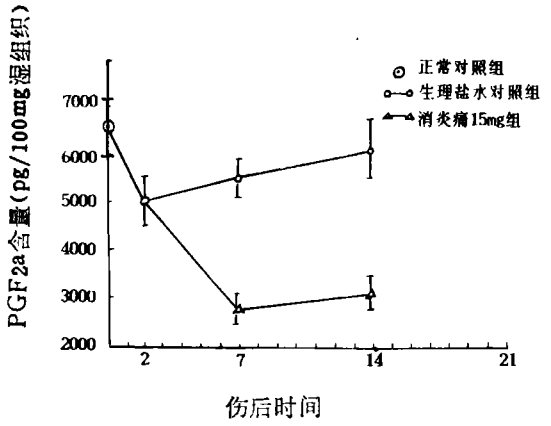


图11 腰段脊髓PGF2a含量变化（第二批实验）

第二批实验：

正常对照组：PGF_{2a}含量为34.71pg±4.5pg/1m湿组织。

生理盐水对照组：PGF_{2a}含量变化趋势与第一批实验相似，术后2天、7天、14天时含量逐渐上升，至14天时达正常对照组的2.17倍（$P<0.01$）。

消炎痛组：与第一批实验相似，术后2天、7天、14天，PGF_{2a}含量逐渐下降，至14天时含量为正常对照组的一半（$P<0.01$）。

②脊髓腰段（图11）

第一批实验：

正常对照组PGF_{2a}含量为312.18pg±18.94pg/1mg湿组织。

生理盐水对照组：术后8小时、2天、7天时点，PGF_{2a}含量急剧下降，14天、21天时含量回升，接近正常对照组。

消炎痛组：15mg和30mg组二组含量变化趋向一致。PGF_{2a}含量从术后8 h至14天一直处于显著低下状态（低于生理盐水对照组）。21天时有所回升（可能与停药有关），但仍低于生理盐水对照组和正常对照组。

第二批实验：

正常对照组：PGF_{2a}含量为65.71pg±8.4pg/1mg湿组织。

生理盐水对照组：与第一批实验相似，2天、7天、14天各时点PGF_{2a}含量均下降，但无统计学差异（$P>0.05$）。

消炎痛组：与第一批实验相似，2天、7天、14天时点PGF_{2a}含量均显著下降（$P<$or$=0.05$）。

脊髓两批实验测得数据绝对值虽然相差较大，但变化规律一致，仅以第一批实验数据为参考，以第二批实验数据为依据。

可以看出受挤压的坐骨神经远侧段，PGF_{2a}含量在生理盐水对照组表现为显著升高($P<0.05$ or 0.01)，消炎痛组不升高或显著下降（$P<0.01$）；脊髓，生理盐水对照组表现为轻微降低(无统计学差异$P>0.05$)，消炎痛组显著下降（$P<$or$=0.05$）。

2.2 神经节细胞体外培养的观察

2.2.1 光镜观察

①一般形态相差显微镜下观察：神经细胞培养24h后大多贴附于鼠尾胶膜上，单个分散地或3～5成团地生长。亦有少数许旺氏细胞和纤维母细胞生长。神经细胞易与非神经细胞区别。神经细胞作圆形，折光性强，周围有一亮晕（图12）。此时有些神经细胞已有芽胞和短突起长出。神经细胞可分出大、中、小3种类型，直径分别在35μ～25μ，24μ～11μ，10μ～6μ，以中等大细胞为数较多。培养2天时，神经细胞体积增大，许多细胞长出突起，多而细长（1支～5支），相互连接成网。培养4天与6天时，神经细胞长出突起的数目继续增多，增长，形成广泛而细密的网络。6天后许旺氏细胞和纤维母细胞增多。许旺氏细胞呈长梭形，与神经细胞突起平行并伴行。纤维母细胞呈扁平状，三角形或多角形，平铺于盖片上生长。4个组培养细胞在相差镜下无明显形态上的差别。

②已长出突起的神经细胞计数：从图13可以看出，培养2天时，对照组长出突起的细胞百分比（26.5%）

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

明显高于PG2组（21.8%，$P<0.01$）。消炎痛组长出突起的细胞百分比（34.6%）明显高于对照组及PG组（$P<0.001$）。即消炎痛组>对照组>（PG1）PG2组。培养4天时，消炎痛组长出突起的细胞百分比稍高于对照组，但无显著统计学差异（$P>0.05$）。消炎痛组和对照组仍显著高于PG1、PG2组（$P<0.05$）。培养6天时，百分比率分布与2天时类似；消炎痛组（75.75%）远高于对照组（65.5%）和PG1（61.5%）、PG2（58.5%）组（$P<0.01$）。

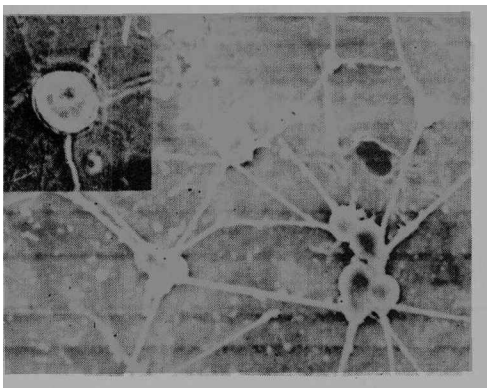


图12 培养48小时，神经细胞突起相互连成网。SEM×200。相差显微镜见神经细胞折光性强，周围有有一亮晕（插图）。×200

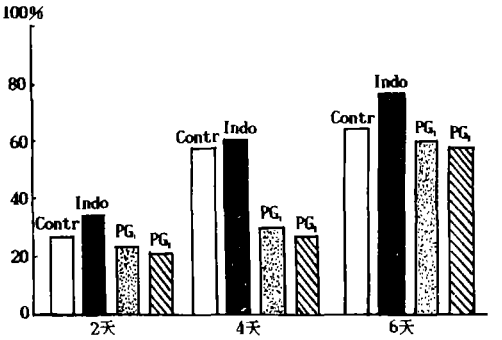


图13 培养2天、4天、6天长出突起的神经细胞百分比

③神经细胞体积：培养4天时，各组细胞直径均明显增大，平均增大约3μ。在各时点，对照组和消炎痛组细胞直径均大于PG_1和PG_2组约1.5μ～2μ（表2）。

表2 体外培养背根神经节细胞的直径比较

时点	组别	平均直径	不同直径细胞（%）			
			11～20	21～30	31～40	40以上
2天	对照组	19.46±3.49	72.13	27.04	0.81	0
	消炎痛组	18.13±3.13	84.28	15.00	0.71	0
	PG_1组	17.22±2.58	89.83	10.16	0	0
	PG_2组	16.95±2.90	93.02	6.97	0	0
4天	对照组	21.92±5.96	48.89	43.38	6.61	1.1
	消炎痛组	21.40±5.77	49.49	42.80	5.68	2
	PG_1组	19.80±5.28	54.90	40.00	4.31	0.78
	PG_2组	19.63±5.13	62.54	34.11	3.34	0
6天	对照组	19.20±4.87	75.60	21.95	1.63	0.81
	消炎痛组	20.03±5.14	62.31	31.88	5.07	0.72
	PG_1组	17.74±4.37	79.66	19.49	0.85	0
	PG^2组	16.98±3.21	90.08	9.16	0.76	0

t检验：对照组和消炎痛组与PG_1、PG_2组比较 $P<0.05$ or 0.01, 0.001

对照组和消炎痛组比较 2天时点 $P<0.05$，4天、6天时点 $P>0.05$

④细胞体RNA含量（表3）：消炎痛组RNA含量在2天、4天、6天逐渐有所增加，RNA合成保持稳定。而对照组和PG_1、PG_2组RNA含量在2天、4天、6天则逐步下降。PG_1、PG_2组在4天、6天时低于消炎痛组

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

和对照组（$P<or=0.05$），对照组和消炎痛组间无显著差异（$P>0.05$）。2天时，消炎痛组低于对照组和PG_1、PG_2组。

2.2.2 扫描电镜观察：

培养4天与6天，各组细胞一般形态与相差显微镜所见相同。神经细胞有大、中、小3种类型，胞体形圆，两端长出突起者可呈椭圆形，单个分散的或三、五成团生长。突起相互连接成网（图12），可见到生长锥。许旺氏细胞和纤维母细胞形态亦与相差镜下所见相同。唯神经细胞表面形态在各组之间有所不同。培养4天时，对照组神经细胞表面可见规则的网状细纹理和环形的宽纹理（图14），有时可见绒毛突起。消炎痛组神经细胞表面较粗糙并有许多大小不同的颗粒状突起（图15）。PG_1组神经细胞表面呈细绒毛状，纹理不清晰。PG_2组神经细胞表面粗糙，凹凸不平，并有许多微绒毛突起（图16）。培养6天时，对照组神经细胞表面形态与4天时无大区别，但表面细腻，可有胶原纤维附着。消炎痛组细胞表面更为粗糙，纹理明显，颗粒减少。PG_1、PG_2组细胞较4天时表面更显粗糙，凸凹不平，突起及绒毛减少。

表3 培养神经细胞RNA含量变化（相对含量）

组别	培养时间		
	2天	4天	6天
对照组	1754.11±184.22	1545.55±131.25	1569.37±153.4
消炎痛组	1445.90±123.50	1555.20±139.00	1627.30±172.3
PG_1 组	1687.65±201.00	1413.78± 99.10	1206.36±199.2
PG_2 组	1660.74±114.30	1468.98± 86.90	1157.31±164.5

t检验：各时点各组与消炎痛组比较 $P<0.05$ or 0.01

组内各时点比较：消炎痛组$P>0.05$，其余各组 $P<0.05$，or 0.01

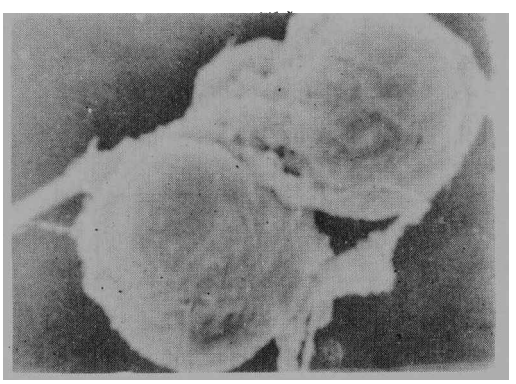


图14 培养4大对照组，神经细胞表面可见规则的网状细纹理和环形宽纹理。有的细胞有小绒毛。SEM×2 000

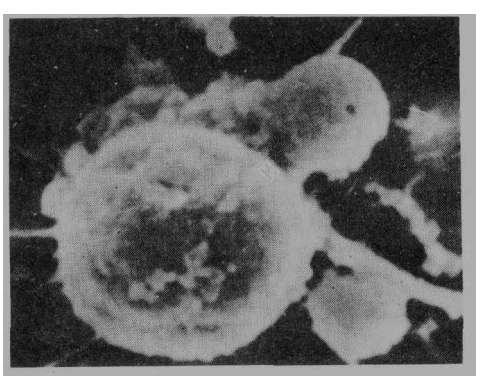


图15 培养4天，消炎痛组，神经细胞表面粗糙，有许多大小不匀的颗粒状突起。SEM ×3 200

3 讨 论

3.1 本实验光镜观察结果显示，坐骨神经损伤后，消炎痛组有髓神经纤维再生的数目增多，在伤后4天达生理盐水对照组的4倍。同时，再生纤维直径增大，其纤维横断面总面

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

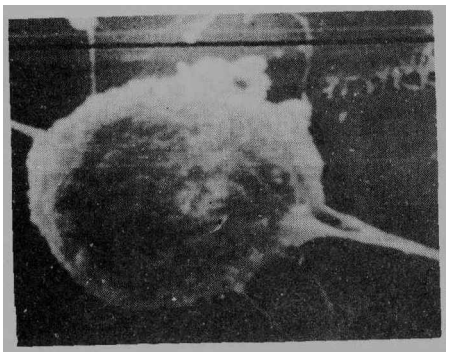


图16 培养4天，PG_2组，神经细胞表面粗糙，凹凸不平，并有较多微绒毛突起。SEM×3000

积大为增加，伤后14天达生理盐水对照组的6倍以上。这表明，消炎痛能促进损伤神经的再生。另外还观察到，（在神经损伤修复过程中）消炎痛组腰段脊髓神经元游离核糖体明显增多，乙酰胆碱酯酶不出现下降。这种蛋白合成活跃的现象无疑为神经的再生提供了物质基础。还观察到消炎痛组神经变性物质清除较快，为神经纤维再生扫清了道路，这也是利于神经再生的一个因素。消炎痛为广谱PG合成抑制剂，以上其增加蛋白合成，加速变性物质清除而促进神经再生的作用是否通过抑制PG合成而促进神经再生，以下实验结果可以说明。

3.2 本实验放免测定结果显示，坐骨神经挤压伤后，生理盐水对照组挤压区远侧段$PGF_{2\alpha}$含量随伤后时间延长呈梯度升高，说明家兔坐骨神经挤压伤后发生华勒氏变性过程中有过量PG生成。而该组神经再生的状况远不如消炎痛组（如上述）。消炎痛组$PGF_{2\alpha}$含量不升高甚至下降，而该组神经再生的状况大大优于生理盐水对照组。这表明，神经损伤后过量PG的生成对神经再生是有害的；使用消炎痛抑制PG的生成，除去PG这一有害因素，达到了促进神经再生的作用。

损伤的坐骨神经如何生成过量PG，文献参考资料甚少[7]，作者考虑，神经纤维退变时，轴突膜与髓鞘崩解，富含磷脂、脂肪酸的崩解产物——游离脂肪酸能提供合成PG的原料，加之神经变性时，过氧化物酶——PG合成所必须的酶含量增高，为PG的合成提供了条件，因而产生潜在的有害物PG。

另外，还有两个与PG产生有关的问题：①神经损伤后创伤性炎症反应也可能产生PG[8]，PG为一种炎症介质，能吸引白细胞向炎症区域浸润。本实验观察到，神经损伤早期（8 h和2天时点），损伤区白细胞浸润消炎痛组较生理盐水对照组少，这是由于消炎痛抑制了炎性PG的生成，因而减少了白细胞的浸润。这说明，神经损伤早期确有炎性PG生成。7天后，（两组神经）炎症均消退，白细胞浸润消失，局部炎性PG灭活，但坐骨神经挤压区远侧段PG含量仍继续升高。可见，伤后坐骨神经产生的PG在早期虽有炎性PG混杂其中，以后则全为神经变性不断产生的变性产物。②本实验观察到，在神经损伤后坐骨神经支配神经元所在部位的脊髓腰段$PGF_{2\alpha}$含量有下降趋势，这可能是神经元PG合成减少，或PG向周围释放，成为周围升高的PG来源之一。

3.3 本实验体外神经细胞培养结果与上述体内实验结果基本上是一致的，进一步证实了PG对神经再生的有害影响和消炎痛抑制PG合成对神经再生的促进作用。在培养基中加入$PGF_{2\alpha}$，长出突起的神经细胞比率显著低于对照组，神经元体积、胞体RNA含量均比对照组为小。这些都说明外源性$PGF_{2\alpha}$如内源性过多PG产生对神经再生有害一样，对培养细胞的生长和突起的再生是不利的。与此相反，在培养基中加入消炎痛，抑制培养细胞自身合成PG，长出突起的神经细胞在2天和6天时超过对照组（$P<0.05$），RNA含量也增加。这表明，培养神经细胞自身也有PG合成，且有害于神经细胞的生长和突起的再生；消炎痛对抑制神经细胞PG合成和促进突起再生同样有效。

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

关于培养神经细胞RNA含量和细胞体积，消炎痛组一般高于对照组，但无显著统计学差异，RNA含量甚至在2天时低于对照组。鉴于消炎痛组细胞突起生长增多，在2天和6天时与对照组和PG_1、PG_2组有显著统计学差异，作者考虑，细胞突起的生长需要胞体供给较多的RNA，因而影响胞体体积的增大与胞体RNA的含量。可是在4天时，消炎痛组长出突起的神经细胞百分比虽稍高于对照组，但$P>0.05$，无统计学差异，与2天和6天的结果不符，这一现象的确实原因不明，考虑可能是由于培养细胞不同时期代谢状态有所不同，因而产生PG的多少有所波动的原故。

3.4 有人在培养的神经母细胞瘤应用PGE和PGF，抑制了瘤细胞的增殖，而应用消炎痛则引起瘤细胞增殖[15]。同时发现，在PG作用的过程中伴随着细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的改变。近年来对PG作用机制的研究认为，PG是通过cAMP途径起作用的。PG作用于细胞膜内的腺苷酸环化酶，使细胞内cAMP浓度升高或降低，从而引起一系列代谢改变，使细胞表达不同的功能[4-5]。细胞表面形态的改变反映着细胞的功能状态。本实验用扫描电镜观察到PG_1和PG_2组细胞表面粗糙，结构不清晰，且凹凸不平，甚至出现异常绒毛，表示细胞生长不良。同时如前所述，培养细胞PG_1和PG_2组细胞体积小，细胞突起生长少，RNA含量下降等。这些现象可能是由于PG通过细胞膜、cAMP途径改变细胞内代谢、抑制蛋白合成所致。相反，扫描电镜观察到，消炎痛组细胞表面出现许多颗粒状突起，同时细胞体积大、突起生长多、RNA含量较高，体内前角神经元游离核糖体增多，以及乙酰胆碱酯酶不出现下降，这些神经细胞功能活跃，蛋白合成增加的表现，意味消炎痛抑制PG合成、改变细胞代谢、促进神经再生。这也可能与cAMP有关。

3.5 关于PG对周围神经损伤后再生的影响及其合成抑制剂的作用的研究，国内外尚未见文献报道。本研究采用体内、体外实验相结合，放免测定和形态观察相结合以及定性与定量相结合等方法，研究兔坐骨神经损伤后的变化以及PG合成抑制剂消炎痛的作用。结果提示了神经损伤修复所以缓慢的重要原因，并在研究神经营养因素之外，找到了另一种促进周围神经再生修复的途径，值得进一步予以研究。

PG种类较多，消炎痛是广谱PG合成抑制剂，本实验仅测定观察了$PGF_{2\alpha}$的变化。神经损伤后是否尚有其它类型PG产生及影响有待进一步研究。

另外，消炎痛引起胃粘膜损伤的副作用是一个不容忽视的问题。胃粘膜PG_1具有抑制胃酸分泌的作用，消炎痛抑制胃粘膜PG生成，从而使胃酸分泌过多，造成胃粘膜损害。消炎痛是否有其最佳剂量，即既不引起胃粘膜损伤，又能达到促进神经再生的作用，或者尚有其它药物能代替消炎痛而避免其副作用，这是值得进一步探索的问题。

参 考 文 献

1. Bijlsma WA, et al. Neurotrophic factors and regeneration in the peripheral nervous system. Psychoneuroendocrinology 1984;9(3):199～215
2. Guzma-Harty M, et al. Effect of crush lesion on radiolabelling of ganglioside in rat peripheral nerve. J Neurochem 1988; 50(4):237～242
3. Bijlsma WA, et al. Stimulation by ACTH 4-10 of nerve fiber regeneration following sciatic nerve crush. Muscle & Nerve 1983; 8:101～102
4. Verhaagen J, et al. α-Melanocyte-stimulating hormone stimolates the outgrowth of myelinated nerve fibers after Peripheral Perve crush. Exp Neurol. 1986; 92:451～454
5. Allpress SJ, st al. Morphological and functional effects of triiodothyronine on regenerating

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

perinheral nerve Exp Neurol 1986; 91:382～391.
6 Yu, WHA. Effect of testosterone on the regeneration of the hypoglassal nerve in rats. Exp. Neurol 1982; 77:129～141
7. Bernard H. et al Nervous system regeration. 1989:19(4):186
8. 李恩。前列腺素与现代医学。1985; 132～138
9. Robert A, et al. Prevention of cecitis in hamsters by Certain prostaglandins. Prostaglandins 1985; 29(6):961～980
10. 施新猷。医学动物实验方法。1980:103～104
11. 郭畹华，等。交感神经节的分离细胞培养及扫描电镜观察。解剖学报 1986; 17(1):85～90
12. Varon S. Nerve growth factor and its mode of action. Exp Neurol 1975; 48:75～92
13. 肖祥熊，等。实用放射免疫分析及其临床意义。1985; 177～178
14. Caryl EM, et al. Cell surfaces and fibre relationships in sympathetic ganglion cultures:A scanning electron-microscopic study. J Cell Scl 1974: 14: 657～669
15. Bengt Samuelsson. Advances in prostaglandin and thromboxane research. 1976; 1:305～344

(收稿：1989.10.11；修回：1990.06.05)

The Harmful Effect of Prostaglandin on Peripheral Nerve Regeneration and the Action of Its Synthesase Inhibitor Indomethacin

Xiao Taoyuan, et al (Department of Pathology, Third Military Medical College)

The present experimental study was carried out to investigate the effect of indogenous prostaglandeins produced in the peripheral nerves after injury and the action of indomethacin (a prostaglandin synthesis inhibitor) on their regeneration on the animal models with sciatic nerve crushed. The main results were: 1, Radioimmunoassay demonstrated a stepladder-like increase in PGF 2 alpha in the sciatic nerve after crushing injury; 2, light microsocpy showed the number, diameter and area of the cross section of regenerated, myelinated nerve fibers passing through the crushed segment of the tibial fascicle of sciatic nerve of the rabbits being more than those injected with normal saline; 3, Culture of dissociated dorsal ganglia root cells from newborn rabbits revealed that nerve cells grown in media containing PGF 2 alpha showed significantly smaller size, less number of regenerated processes and lower content of RNA than those grown in media containing indomethacin. Scanning electronmicroscopy demomstrated different surface morphological features. These results indicated that an excess prostaglandin was produced in the rcushed nerve and inhibited nerve regeneration. Indomethacin as a prostaglandin synthesis inhibitor prevented excessive prostaglandin formation to promote nerve regeneration.

Key words nerve regeneration/DE; prostaglandins/PD; indomethacin/PD; radioimmunoassay

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