DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.01.002

周围神经修复过程中束膜再生的方式及其意义

肖桃元 王国超（病理解剖教研室） 张桂香（电镜室）

指导者 晏良逖 陈聪连

提 要 家兔坐骨神经胫神经束横断吻合和单纯挤压损伤后光、电镜对照观察，发现束膜损伤后能够修复，其方式是形成一含有许多神经小束的新外膜-束膜管，从而实现两断端束膜的再连接。神经切断缝合后至新外膜-束膜管的形成，外膜、束膜的变化可分为三期，即创伤性炎性反应，束膜变性坏死期，前束膜细胞增殖、神经纤维长入期与再生神经小束形成期。新外膜-束膜管的形成对神经的再生具有重要意义，能阻止新生的神经纤维向外生长并诱导其长入远端束膜管。作者考虑，再生束膜细胞可能来自束膜细胞本身的增殖。本文还描述了兔坐骨神经束膜的正常组织学和超微结构态形，束膜细胞核有作栅状排列的倾向，似可解释神经纤维瘤细胞每作栅状排列的现象。

关键词 坐骨神经—损伤；神经纤维，有髓鞘的—超微结构；神经再生；神经鞘；兔

周围神经束膜（Perineurium）对维持神经正常功能具有重要作用。有关神经损伤后束膜的形态改变及其在神经再生修复中的作用研究不多，存在不同见解[1-5]，且国内尚未见这方面的资料，故对切断和挤压两种不同类型和不同程度的神经损伤进行了对照观察，探讨周围神经束膜的再生潜能、再生方式和意义。

材料和方法

用健康成年家兔（体重2～4kg）30只，雌雄各半，分为神经切断缝合和单纯挤压两组，各14只，2只正常对照。在戊巴比妥钠（30mg/kg体重）静脉加乙醚吸入麻醉下，无菌暴露双侧坐骨神经，在该神经分为三支前1cm处，取胫神经束进行手术。切断缝合：锐性切断双侧胫神经束，切除远侧断端2～3mm，用5～7/0尼龙线行端端吻合。单纯挤压：用口宽2mm蚊式止血钳挤压上述部位的胫神经束20s。术后动物照常饲养。两组实验动物分别于术后2、4、7、14、28、42、56天处死，取坐骨神经胫束作光、电镜观察。石蜡切片，HE及轴突染色。照常规电镜制样，超薄切片在国产DXB_2-12电镜60KV下观察。

观察结果

正常对照动物神经：光镜观察见束膜由10层左右同心圆排列的扁平细胞板层和板层间的胶原纤维组织构成。细胞核长扁平，有作栅状排列的倾向（图1）。电镜下见束膜细胞每一板层为一个细胞厚，板层两侧有基底膜。核位于细胞中央。胞浆向两侧发出细长突起，与相邻细胞的突起交错衔接。该处常见紧密联接和桥粒等各种连接结构。胞浆中细胞器很少，有分散或成束的微丝与半桥粒样结构相连。细胞膜下有丰富的小泡，向表面开放（图2）。细胞板层间的胶原纤维较外膜者细，呈纵、环、斜走行，其中可见少数游离的纤维母细胞，无基底膜。

切断缝合组动物神经：致伤神经的神经纤维均发生华勒氏变性和再生过程，符合一般规律，本文不作详细介绍，着重描述束膜的变化。

光、电镜观察：术后2、4天，神经断面远、近端的束膜呈一般急性炎症反应，束膜细胞变性，坏死。基底膜肿胀、塌陷、皱折、断裂，甚至溶解消失。断端附近的束膜除水肿和轻微变性外，层次保存较好，其中有表现活跃的束膜细胞，其胞浆丰富，细胞器和游离核蛋白体增多，表面小泡丰富，核异染色质减少。术后7天，炎症反应减轻。断端及其附近的束膜层内均见到核分裂相。电镜下见束膜变性坏死物已消失，出现新的细胞层，伴有不完整的基底膜和基底膜样物质。细胞明显活跃（形态如前述表现活跃的束膜细胞）。这些新出现的活跃细胞不完全具有束膜细胞的形态特征，但将发展成束膜细胞，故称之为前束膜细胞。术后14天，两断端

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

束膜与外膜向断端呈扇形增厚。轴突染色可见一些再生神经纤维长入其中。电镜下见该处前束膜细胞增生，有再生神经单位（轴突-许旺氏细胞复合体）长入前束膜细胞层中，后者伸出胞浆突起吻合包绕之。手术28天后各组，外膜、束膜仍显增厚，并有更多再生神经单位长入其中，由束膜样细胞包绕形成许多密集的再生神经小束。小束间为胶原纤维和纤维母细胞。这种由束膜、外膜组织组成并含有许多再生神经小束的组织形成一个围绕吻合口的外鞘，本文称之为新外膜-束膜管（图4）。其纵切面呈梭形，在远、近端渐移行于正常束膜和外膜。新外膜-束膜管围绕的吻合口中部较远、近端狭窄，管腔内再生的许旺氏细胞柱及神经纤维走向较整齐，由近端直接达到远端，未见神经小束形成（图5）。电镜下见组成新外膜-束膜管的再生神经小束中有正常形态的再生有髓和无髓神经纤维及胶原纤维。小束之前束膜细胞逐渐发育为成熟的束膜细胞，具有正常束膜细胞的特征（图6）。新外膜-束膜管的内侧以不完全包绕的神经小束移行于神经干的内膜区域，此处再生神经单位间只见散在的少数纤维母细胞和丰富的胶原纤维，而无束膜细胞围绕。术后42天小组的一条神经在吻合口形成一哑铃形瘤状物，其与近端相连部分系由许多走向紊乱的再生神经小束及外膜、束膜组织构成。远侧端则主要由致密增生的许旺氏细胞、内膜纤维母细胞、胶原组织等组成。

挤压损伤动物神经：光、电镜观察，伤后2、4天，挤压部位外膜显轻微炎症反应。损伤部位束膜细胞结构消失，但嗜银染色表明，束膜连续性未被破坏。挤压区附近束膜层内可见到核分裂相。电镜下见损伤区束膜层隐约可见，束膜细胞大部消失，仅见一些破碎细胞器片段。伤后7天，挤压区束膜细胞板层恢复，细胞增多，可见分裂相。电镜下见细胞呈前束膜细胞形态。损伤14天后，挤压区部分束膜增厚，其中有再生神经小束形成。部分区域束膜逐渐接近正常形态。原束膜管内再生神经纤维穿过神经干挤压区，走向整齐。

讨　论

一、上述观察结果表明，家兔周围神经切断缝合后，切断的束膜能够修复，其方式是形成新生的外膜-束膜管把切断坏死的束膜再连接起来。新外膜-束膜管与正常者不同，其中含许多再生神经小束。神经切断缝合后至新外膜-束膜管形成，断端外膜、束膜的变化经历三个时期，即创伤性炎性反应、束膜变性坏死期，前束膜细胞增殖、神经纤维长入期与再生神经小束形成期。在再生神经小束形成期，许多再生神经单位长入前束膜细胞层，前束膜细胞发育成熟，包绕再生神经单位在吻合口周围形成密集的神经小束。后者构成新外膜-束膜管的大部。在神经挤压损伤，束膜的修复方式与切断后缝合的神经修复基本相同。只是由于损伤程度轻，束膜连续性未断，修复过程短，再生神经纤维长入束膜中者少，因此再生神经小束形成也少。

二、在新外膜-束膜管形成过程中，再生神经单位倾向于向外生长，而束膜细胞则总是将其包绕形成小束，使之沿着纵轴方向延伸长入远端束膜管内。由此可见，再生神经小束的形成有阻止再生神经单位向外生长，并诱导其纳入正常生长轨道的功能。另外，吻合口裂开的神经，其近断端呈神经瘤构造，远断端少见再生神经轴突。吻合良好及单纯挤压损伤的神经，在新外膜-束膜管围绕的范围内，再生神经轴突能较顺利地从近端长入远端束膜管内。说明新外膜-束膜管的形成对于神经的再生修复具有重要作用。如果新外膜-束膜管不能顺利形成，迅速建立两断端的连接，势必出现再生神经轴突不能由近端顺利达到远端，而导致神经瘤形成等现象。

三、以往有些作者对束膜修复的研究多采用神经切断模型[1][3][6]，在两断端间留下一定距离的间隙。愈合后断端间形成一神经瘤或含有许多再生神经小束的组织。未见有作者描述过本实验中所观察到的新外膜-束膜管形成。

Morris[2]认为神经小束结构阻碍神经纤维穿过断端间隙再生；Thomas[1]则认为神经小束的形成能起引导再生轴突沿正确方向

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

通过神经横断间隙到达远端的作用。本实验材料支持后一见解，认为即是在神经瘤中，再生神经小束的形成仍然反映束膜诱导再生神经纤维纳入正轨的作用。只是由于两断端相距较远，神经再生单位难以达到远端，于是才偏离正常走向，在局部紊乱增生形成瘤样结构。可见，神经干的对位吻合对束膜连续性的恢复和周围神经纤维再生具有重要作用。

四、在束膜修复过程中，内膜纤维母细胞也有明显活跃和增殖的表现，与活跃的前束膜细胞在形态上有类似之处。因此有人认为，形成神经小束的束膜细胞可能是由内膜的纤维母细胞转变而来[1,2]。根据本研究材料，作者考虑束膜本身对束膜的修复可能起主要作用，根据有二：①新外膜-束膜管的形成是在束膜原部位进行的（挤压伤神经的修复更明显）。②再生早期，断端保存较好的以及附近束膜层内见有核分裂相。这说明束膜本身细胞具有增殖能力。但根据现有材料尚难排除束膜中核分裂相来自束膜中之纤维母细胞的可能性。束膜中的纤维母细胞为数不多，而前束膜细胞出现快而多，考虑前束膜细胞来自损伤后残存的束膜细胞及断端附近的束膜细胞的可能性较大。

（本实验的神经切断缝合手术承局解教研室陆振云教授指导，宁开荣副教授、刘景德教员执行。还蒙本校电镜室、照相室、动物所大力支持协助，在此一并致以诚挚谢意。）

参 考 文 献

1. Thomas PK and Jones DG. The cellular response to nerve injury. 2. Regeneration of the perineurium after nerve section. J Anat 1967; 101(1):45～55
2. Morris JH, et al. A study of de-and regeneration in the divided rat sciatic nerve based on electron microscopy. IV. Changes in fascicular microtopography, perineurium and endoneurial fibroblasts. Z Zellforsch 1972 ; 124(2): 165～203 (abstract)
3. Detlef Katenkamp and Dankwart stiller. Ultrastructure of perineurial cells during peripheral nerve regeneration. (Electron microscopical investigation on the so-called amputation neuroma). Exp Path 1978; 16:5～15
4. Behrman JE and Acland RD. Experimental study of the regenerative patential of perineurium at a site of nerve transection. J Neurosurg 1981; 54:79～83
5. Haftek J and Thomas PK. Electron microscope observations on the effects localized crush injuries on the connective tissue of peripheral nerve. J Anat 1968; 103:233～243
6. Lassman H, et al. Schwann cells and perineurium in neuroma. Virchows Aroch (Cell Pathol) 1974; 15:313 (abstract)

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

An Experimental Study on the Pattern and Significance of Perineurium Regeneration during Peripheral Nerve Repair

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

The repair process of the tibial fascicle of the rabbit sciatic nerve which had been transected and sutured or simply crushed was studied by means of light and electron microscopy.

It was found that the perineurium was able to heal after the nerve had been transected and sutured through the formation of a new epineurium-perineurium tube which contained many minute fascicles of regenerated nerve fibers. The newlyformed epineurium-perineurium tube rejoined the two stumps of the transected epineurium theath perineurium tube. The healing process of the nerve fascicle after crushing was similar to that after transection and suturing.

From the transection and suturing of the nerve to the formation of the new epineurium-perineurium tube the sequence of pathological events occurring in the epineurium and perineurium could be divided into 3 stages: the first stage of traumatic inflammation, degeneration and necrosis of the perineurium, the second stage of perineurial cell proliferation, and the regeneration nerve fiber growth into the pre-perineurium mass and the third stage of the formation of new small nerve fascicles.

The formation of the new epineurium-perineurium tube is of vital importance to nerve regeneration; it can prevent the nerve fibers from growing astray and guide them to the distal perineurium tube. The pro-perineurial cells might originate from the proliferation of the perineurial cells themselves.

The normal histological and ultrastructural morphology of the rab bit sciatic nerve was described. The nuclei of the perineurial cells have the tendency to form palisades. It seems that this may explain the palisading of the nuclei of neurofibroma cells.

Key words: Sciatic nerve/injury; Nerve fibers, myelinated/ultrastructure; Nerve regeneration; Neurilemma; Rabbits

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

周围神经修复过程中束膜再生的方式及其意义

（正文见第6页）

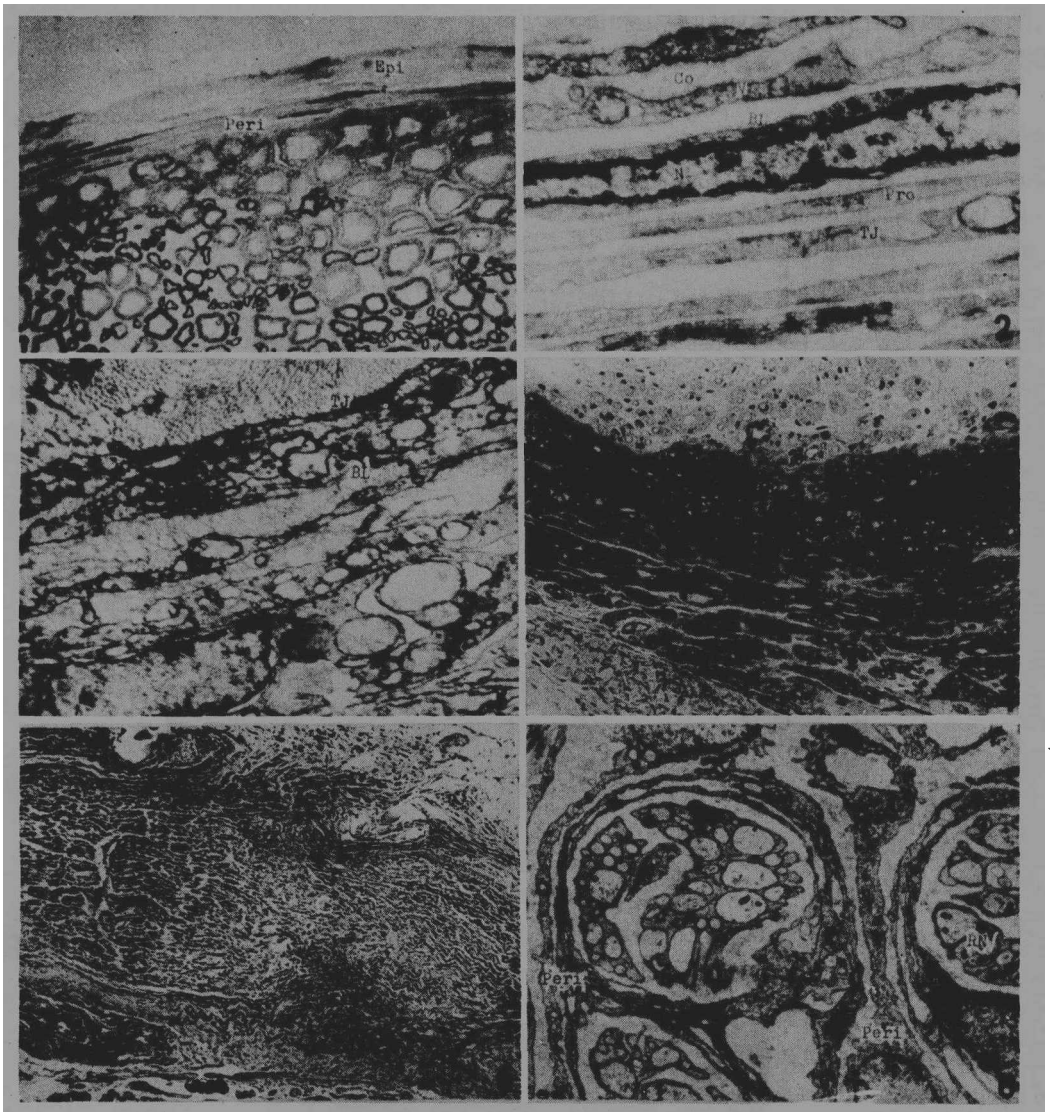


图1　正常免坐骨神经胫神经束横切面。可见束膜（Peri）呈同心圆排列的扁平细胞板层，细胞核有栅状排列倾向。Epi.外膜，环氧树脂包埋的半薄切片　H.E.×480

图2　取自上图同一标本之电镜图。见每一束膜细胞板层一个细胞厚，细胞突起交错衔接，有连接结构形成（TJ）。板层两侧有基底膜（BL），板层间为胶原纤维（Co）。N.束膜细胞核，Pro细胞突起，V.表面小泡，MF.微丝，M.线粒体，RER.粗面内质网×30 000

图3　神经切断缝合后7天，远侧断端电镜图。断端束膜新出现的细胞（前束膜细胞）显活跃，可见表面小泡（箭头），断续基底膜（BL）及基底膜样物质（细箭头），细胞间紧密连接（TJ）×12 000

图4　神经切断缝合后56天，远侧断端横切面。图中部深色区为外膜、束膜管，其中含许多再生神经小束。图下部浅色区为内膜——神经纤维，图上部为外膜组织。环氧树脂包埋的半薄切片　H.E.×173

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

图5　神经切断缝合后42天，吻合口纵切面。见新外膜，束膜管为一梭形结构，两侧向正常束膜、外膜移行，管内(C)再生神经组织走向较整齐，直达近侧端（右）。石蜡切片　H.E.×36

图6　神经切断缝合后42天，远侧断端电镜图。束膜部位完整的神经小束形成。小束的束膜细胞（Peri）具有正常束膜细胞的特征。RN.再生神经单位　×8 000

生物素标记 HBV DNA 探针在肝石腊切片上作原位杂交技术的研究

——各型肝病时HBV DNA的定位及形态　（正文见第14页）

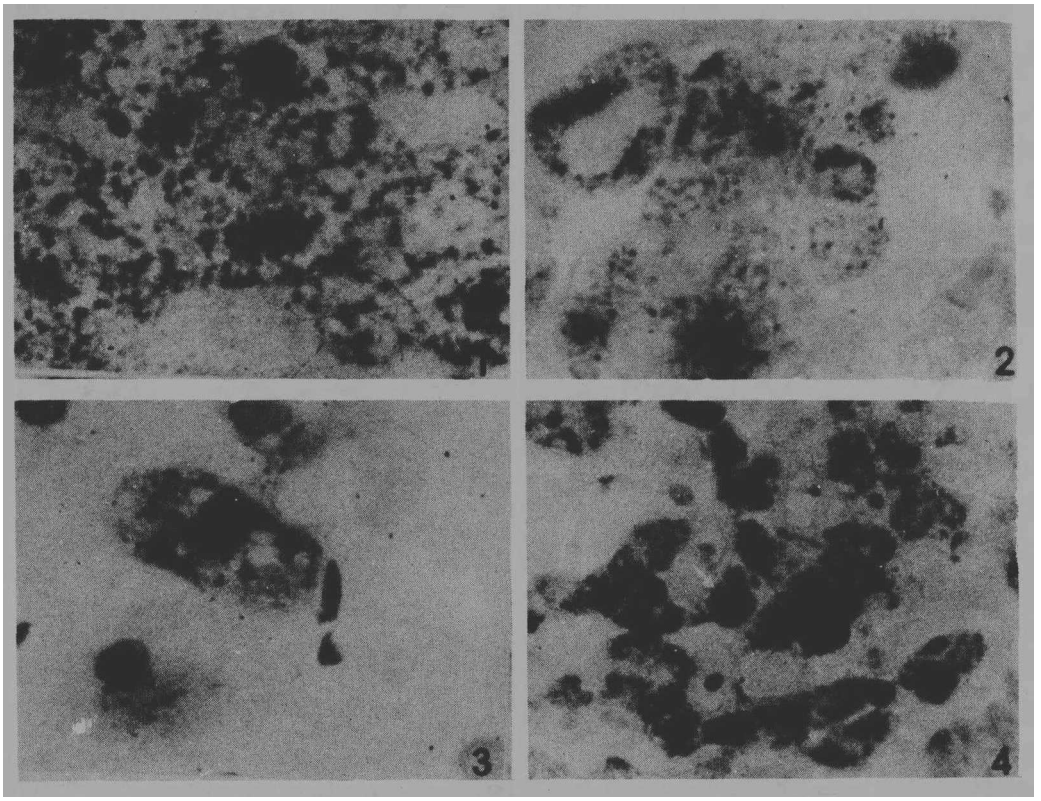


图1　肝组织内HBV DNA呈弥漫型，胞浆内HBV DNA颗粒稀疏分布。

图2　肝组织内HBV DNA呈灶性阳性，胞浆内HBV DNA阳性颗粒有的密集，有的稀疏。

图3　散在个别的HBV DNA阳性细胞。

图4　HBV DNA阳性的肝细胞核内亦有少数阳性颗粒（箭头所示）。

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