

## ·综述·

## 周围神经损伤的修复机制

任文乾,王梓尧,张艺凡,耿婉月,刘静竹,倪虹

作者单位  
南开大学医学院  
天津 300071  
收稿日期  
2021-07-21  
通讯作者  
任文乾  
1164450809@qq.com

**摘要** 周围神经损伤会影响机体的运动和感觉功能,随着对周围神经损伤的研究不断深入,逐渐形成了周围神经再生的理论体系。本文基于周围神经离断后的微观改变、修复过程、影响神经再生的因素及修复方案与修复机制等,结合国内外文献对周围神经损伤的修复机制加以综述。

**关键词** 神经损伤;信号通路;轴突再生;沃勒变性;修复方案

**中图分类号** R741;R741.02;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200626

**本文引用格式:**任文乾,王梓尧,张艺凡,耿婉月,刘静竹,倪虹.周围神经损伤的修复机制[J].神经损伤与功能重建,2022,17(10):604-605,608.

周围神经损伤会影响机体的运动和感觉功能,随着对周围神经损伤的研究不断深入,逐渐形成了周围神经再生的理论体系。上世纪70年代以来,医学研究进入分子医学时代,周围神经再生的理论体系不断被完善,已逐渐在基因和信号通路研究方面不断取得新的突破。本文基于周围神经离断后的微观改变、修复过程、影响神经再生的因素及修复方案与修复机制等,结合国内外文献对周围神经损伤的修复机制加以综述。

## 1 周围神经离断后的微观改变

### 1.1 分子水平的变化

周围神经离断后,髓鞘破损、轴突中断、胞质流阻断,随后钙离子内流,断端产生炎性刺激,生长因子和微观相关蛋白聚集<sup>[1]</sup>,向神经元胞体及施万细胞传递损伤信号,启动多条信号转导通路:如神经生长因子与靶细胞结合,启动MAPK信号通路,调控细胞增殖分化、炎症反应和凋亡<sup>[2]</sup>;损伤部位发出电信号激活cAMP-PKA通路,促进轴突延伸<sup>[3]</sup>;而Eph-Ephrin和Slit3-Robo1信号通路则发挥促进细胞增殖分化与定向迁移的作用<sup>[2,4]</sup>,该通路与Büngner带的形成有关;此外,Notch、mTOR等通路的作用尚无定论。信号转导通路启动后,核基因的表达发生改变:细胞增殖和迁移相关基因、细胞凋亡相关基因<sup>[5]</sup>、炎症反应和免疫反应相关基因的表达升高,神经递质合成相关基因的表达降低<sup>[6]</sup>。有实验表明周围神经损伤后,共有1000多种基因的表达有所变化,400多种蛋白含量发生改变<sup>[7]</sup>,这些损伤后分子水平的变化必将在细胞、组织水平有所体现。

### 1.2 细胞水平的变化

轴突离断后,细胞水平的变化可分为3部分:胞体反应、轴突变性、髓鞘崩解。轴突损伤后24 h内,神经元发生胞体反应:胞体变圆、核边置、核仁变大、胞质普遍嗜碱性化、尼氏体消失;同时,核酸与细胞骨架蛋白的合成增加,神经递质合成减少。同时,断端轴突变性:损伤处远端和近端第1个郎飞结或数个郎飞结之前的轴索发生沃勒变性(Wallerian

degeneration)<sup>[8]</sup>,轴索断裂,神经微管与内质网破损,线粒体肿胀,神经微丝分解为小颗粒,轴浆浓集为颗粒状物质。在之后的几天,受损部位的髓鞘崩解,施万细胞坏死,巨噬细胞募集,清除细胞碎片,有研究表明此过程或许可通过细胞自噬来完成<sup>[9]</sup>。但神经离断后,髓鞘外层的基底膜仍保持完整,能够为髓鞘的重建提供附着面,并释放基膜素促进轴突再生,所以完整的神经基底膜是神经再生的基础<sup>[10]</sup>。

## 2 神经离断后的修复过程

该修复过程可以分为3个方面:轴突再生、髓鞘重建、突触重构,这3个过程同时进行且相互影响。

### 2.1 轴突再生

在神经离断后6~12 h,近端轴突发出新的神经纤维嫩枝,向远端延伸,生长的分枝顶端会形成生长锥,生长锥内部含大量线粒体、致密体、神经微丝,可以为神经再生提供足够的能量和物质。在轴突延伸的同时,间充质干细胞在损伤信号的刺激下不断增殖,逐步形成跨越损伤区域的肉芽组织;当生长锥遇到肉芽组织的阻碍时,其延伸方向会发生改变,寻找阻力最小的途径,最终只有1/7~1/6的再生轴突能与远侧段吻合,其它轴突则会因“修剪”机制凋亡。但是,近端轴突与远端神经鞘管的吻合并不完全精确,往往发生对接错误,即错配现象<sup>[11]</sup>。错接现象发生后,有一种可能的纠正机制,即远端基膜内巨噬细胞、施万细胞、成纤维细胞产生蛋白酶,溶解基底膜,使错接生长锥在远端鞘管内的延伸不受限制,进行重新对接<sup>[12]</sup>,但这一机制有待进一步研究。

### 2.2 髓鞘重建

在轴突与髓鞘崩解后,产生很多碎屑与颗粒,这些碎屑与颗粒可作为有丝分裂原促进施万细胞增殖<sup>[13]</sup>。新生的施万细胞沿着基膜管延伸,形成Büngner带,这是轴突延伸的便捷通路。再生轴突穿过2 mm长的肉芽组织一般需要7~10 d,而当轴突进入Büngner带后,其延伸速度可达2~3 mm/d,新生轴突与重构的施万细胞管接触后,会释放成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)或其

类似物促进施万细胞分裂,施万细胞则释放神经营养因子如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)、细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)<sup>[14]</sup>等促进轴突延伸。施万细胞接触到轴突后,便伸出伪足将轴突包裹,最终形成完整的髓鞘。

### 2.3 突触重构

当轴突延伸至肌肉,会重构神经-肌接头,这一步需要较长时间,而在这期间肌肉会发生失神经萎缩,甚至不可逆性改变<sup>[15]</sup>,故其功能很难恢复到原先水平。

## 3 影响神经再生的因素

### 3.1 受损神经的种类

相对而言,中枢神经的损伤更难修复,原因如下:中枢神经细胞分化程度高;中枢的神经营养因子较少而抑制因子较多;中枢神经受损后,星形胶质细胞形成的瘢痕阻碍轴突延伸<sup>[16]</sup>。而在周围神经中,不同神经的损伤修复能力也有较大差异,如混合神经比单纯的感觉或运动神经的恢复效果差,主要是因为轴突延伸的错配现象,最终神经末梢难以形成突触,无法建立功能结构复合体<sup>[17]</sup>。

### 3.2 损伤部位与胞体的距离

损伤部位离胞体越近,所导致的胞体反应越剧烈,胞体越易凋亡,有学者用大鼠胫神经损伤实验证明了这一点<sup>[18]</sup>。此外,损伤处离胞体越近,需要重建的神经段越长,修复所需时间越长,效应器失神经时间越长,其功能恢复就越差。

### 3.3 神经缺损的长度

神经缺损的长度越大,其自愈的可能性越小,各种修复方案的效果越差。有研究表明:>3 cm的周围神经缺损难以通过构建神经再生室进行修复,这与增生瘢痕的阻隔有关,也与神经纤维错配的概率增大有关,还与影响T细胞的活化与募集有关<sup>[19]</sup>。

### 3.4 肉芽组织的增生程度

神经断后附近的间充质干细胞增生,形成肉芽组织,在神经断端形成肉芽组织的帽,5~10 d后,断端由肉芽组织连接起来,肉芽组织中有很多毛细血管,可以保证充足的血供。但神经缺损过大时,肉芽组织增生过多,成纤维细胞聚集,形成瘢痕,反而阻碍轴突生长锥的延伸,最终形成神经瘤<sup>[20]</sup>,无法完成再生过程。因此控制肉芽组织增生成为修复损伤神经的难点。目前解决这一问题的方案很多,如使用激素、进行二次手术,但疗效都不理想,仍有改进空间。

### 3.5 免疫与炎症反应

周围神经发生较严重的损伤后,血-神经屏障被破坏,轴突与髓鞘碎片会引发机体的免疫反应,血液中单核细胞迁移至损伤部位,清除细胞碎片,有利于神经再生。但在免疫反应不断增强的过程中,T细胞被激活,发生细胞免疫,产生抗神经节苷脂与抗髓鞘的自身抗体,损伤部位IgG沉积,免疫细胞浸润,最终会抑制神经再生<sup>[21]</sup>。因此,有学者建议使用免疫抑制剂治疗周围神经损伤,有文献表明免疫抑制剂如FK506能促进神经再生<sup>[22]</sup>。

## 4 周围神经损伤的修复方案与修复机制

### 4.1 药物治疗

糖皮质激素<sup>[23]</sup>、阿霉素<sup>[24]</sup>、雷公藤内酯醇等药物有抑制瘢痕生成、减轻炎症反应、促进局部血液循环的作用,对周围神经损伤有一定的疗效。

### 4.2 神经缝合

无论是神经外膜缝合还是神经束膜缝合,都保证了离断处近远端的吻合,缩短了轴突延伸的距离<sup>[25]</sup>,但相对而言,神经束膜的吻和效果更好<sup>[26]</sup>。

### 4.3 神经移植

适用于神经缺损较大的情况,在缺损处提供一段可供轴突快速延伸的神经鞘管,加快神经再生的整个过程<sup>[27]</sup>。神经移植采用的多为自体神经,也有动物实验表明,脱细胞的异体神经移植与自体神经移植的治疗效果相当<sup>[28]</sup>。

### 4.4 神经电刺激

有学者研究发现,适当的电刺激能促进轴突延伸,提高轴突对接的特异性<sup>[29,30]</sup>,具体机制有待研究。

### 4.5 构建神经再生室

采用各种天然材料或人工合成材料<sup>[31]</sup>,模拟施万细胞构成的髓鞘,为轴突再生提供一个保护性的管道,也可加入各种生长因子如NGF改善微环境<sup>[32]</sup>。

### 4.6 干细胞疗法

诱导外源干细胞分化为施万细胞或施万细胞的前体细胞<sup>[33]</sup>,加速髓鞘重建,同时这些细胞可释放多种神经营养因子,促进轴突延伸。

### 4.7 基因治疗

陈渝等<sup>[33]</sup>通过动物实验证明,在神经修复的过程中,腺病毒介导的NGF与MAG共基因表达,可以促进周围神经再生。目前利用基因工程治疗周围神经损伤仍停留在试验阶段,距离临床的应用还很遥远<sup>[34]</sup>。

综上所述,周围神经损伤后修复过程缓慢。无张力的神经束膜缝合对神经恢复效果最显著,而对神经缺损较大的患者,神经移植仍是金标准。构建神经再生室是基于组织工程的疗法,可以辅以生长因子和干细胞治疗,是一种很有前景的治疗方案。此外,各种各样的药物治疗、基因治疗等都辅助参与周围损伤修复。可见神经修复已经不单纯仅仅局限于外科手术治疗,而拓展为多学科的综合治疗方案<sup>[35]</sup>。

## 5 未来展望

近年来,人们对周围神经损伤的研究取得了巨大进展,主要集中于微观领域,如损伤后再生基因的表达和信号传导通路的激活。而在以下方面亟待突破:神经损伤信号的本质是什么、如何传导;神经损伤近端轴突靠什么机制准确延伸进入远端鞘管,该机制存不存在,如何发挥作用;基底膜如何调控神经再生过程;各种神经营养因子在神经再生过程中有什么关键作用;再生轴突如何与肌肉重建联系等。这些问题的解决既需要广大科研工作者的不懈努力,也需要基础科研手段与方法的革新。

- [2] Sozio SJ, Bian Y, Marshall SJ, et al. Determining the efficacy of low-dose oral benzodiazepine administration and use of wide-bore magnet in assisting claustrophobic patients to undergo MRI brain examination[J]. *Clin Imaging*, 2021, 79: 289-295.
- [3] 张可, 孟占鳌, 黎卓君. 暴露疗法在幽闭恐惧症患者磁共振检查中的应用[J]. *中国医学物理学杂志*, 2021, 38: 1216-1218.
- [4] 何孔亮, 芮琴琴, 靳胜春, 等. 药物联合正念认知治疗对精神分裂症患者自我怜悯及病耻感的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 337-339.
- [5] 张宇珊, 唐蕊, 罗小清, 等. 探究团体正念认知疗法对惊恐障碍的疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 557-559.

- [6] 乐建容, 廖宗峰, 李瑾. 正念减压联合文拉法辛治疗焦虑抑郁状态患者的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 782-784.
- [7] 梅莉, 曾铁英, 李华玲. 磁共振成像期间幽闭恐惧症的干预研究进展[J]. *循证护理*, 2021, 7: 1457-1464.
- [8] 冯威, 吴文源. 加拿大精神病学学会“惊恐障碍或不伴广场恐惧症”临床诊疗指南[J]. *国际精神病学杂志*, 2008, 35: 234-239.
- [9] 盛浏丽, 吴梦婕. 情绪ABC理论联合回授法健康教育在幽闭恐惧症患者MRI检查中的应用[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13: 513-516.
- [10] 陈键雄. 研究正念减压联合渐进式放松技术应用于磁共振检查中幽闭恐惧症患者的效果[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5: 237-238.
- (本文编辑:唐颖馨)

(上接第605页)

### 参考文献

- [1] 赵文强, 温树正, 郝增涛, 等. 组织工程人工神经修复周围神经损伤的研究进展[J]. *实用手外科杂志*, 2019, 33: 449-454, 457.
- [2] 王焱锋, 王志萍. 内源性信号通路在神经元轴突再生中的功能和机制研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49: 82-89.
- [3] 李宾斌. 神经损伤修复及抑制神经瘢痕材料的研究[D]. 武汉理工大学, 2015.
- [4] Dun XP, Parkinson DB. Classic axon guidance molecules control correct nerve bridge tissue formation and precise axon regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 6-9.
- [5] Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, et al. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 82-83: 160-167.
- [6] 林耀发, 宗海洋, 胡显腾, 等. 大鼠坐骨神经损伤后 Spastin 表达变化的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31: 80-84.
- [7] Lin YF, Xie Z, Zhou J, et al. Differential gene and protein expression between rat tibial nerve and common peroneal nerve during Wallerian degeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14: 2183-2191.
- [8] 高德坤, 孙辉, 朱晋, 等. 大鼠坐骨神经植块法的雪旺氏细胞培养[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18: 2028-2031, 2037.
- [9] 黄雅楠, 董健健, 程楠, 等. 自噬在神经元轴突与树突变性中的作用[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20: 87-89.
- [10] 段超. 四种神经移植方法对神经再生影响的实验研究[D]. 西南医科大学, 2018.
- [11] 高玉青, 万东, 祝慧凤. 周围神经错配研究方法进展[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35: 3578-83.
- [12] Yamada J, Akeda K, Sano T, et al. Expression of Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor in the Human Intervertebral Disc[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45: E768-E775.
- [13] 程鑫. 雪旺细胞在周围神经损伤的蛋白组学分析[D]. 天津医科大学, 2019.
- [14] Wang Y, Zhang S, Li Z, et al. The effects of triptolide on the cellular activity of cryopreserved rat sciatic nerves and nerve regeneration after allotransplantation[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130: 83-96.
- [15] Ramachandran S, Midha R. Recent advances in nerve repair[J]. *Neurol India*, 2019, 67(Supplement): S106-S114.
- [16] 吴娅莉, 余敏斌. 中枢神经损伤后轴突再生机制[J]. *国际眼科纵览*, 2018, 42: 361-366.
- [17] 邓永上, 温文星, 黎先祥. 神经外膜缝合联合神经束膜缝合在修复断指再植周围神经损伤中的临床研究[J]. *哈尔滨医药*, 2017, 37: 447-448.
- [18] 谢铮. 不同周围神经损伤后再生潜力差异的机制研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [19] Huang CW, Hsueh YY, Huang WC, et al. Multipotent vascular stem

- cells contribute to neurovascular regeneration of peripheral nerve[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 234.
- [20] 叶华隆, 张少成, 刘芳. 周围神经损伤后的再生微环境以及瘢痕形成[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2017, 13: 109-112.
- [21] 郑益新, 徐杰. FK506和FK1706在体外对免疫抑制和促进神经轴突再生作用影响的对比研究[J]. *神经药理学报*, 2016, 6: 13-18.
- [22] 张贤平, 王锐英. 神经生长因子(NGF)对周围神经损伤修复的作用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19: 54-55.
- [23] 周乾坤. 地塞米松对大鼠坐骨神经损伤后瘢痕形成及神经功能修复的探究[D]. 厦门大学, 2017.
- [24] Takeuchi H, Sakamoto A, Ikeguchi R, et al. Doxorubicin-Immersed Skeletal Muscle Grafts Promote Peripheral Nerve Regeneration Across a 10-mm Defect in the Rat Sciatic Nerve[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2020, 36: 41-52.
- [25] 何新泽, 王维, 呼铁民, 等. 周围神经损伤的修复: 理论研究与技术应用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20: 1044-1050.
- [26] 王建彬. 神经束膜与神经外膜吻合术修复尺神经损伤的疗效对比[J]. *心理月刊*, 2019, 14: 217.
- [27] 夏斌. LIPUS联合iPSCs-NCSCs修复损伤周围神经的力学生物学机制[D]. 重庆大学, 2017.
- [28] Chato-Astrain J, Philips C, Campos F, et al. Detergent-based decellularized peripheral nerve allografts: An in vivo preclinical study in the rat sciatic nerve injury model[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14: 789-806.
- [29] Senger JB, Chan AWM, Chan KM, et al. Conditioning Electrical Stimulation Is Superior to Postoperative Electrical Stimulation in Enhanced Regeneration and Functional Recovery Following Nerve Graft Repair[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34: 299-308.
- [30] Zuo KJ, Shafa G, Antonyshyn K, et al. A single session of brief electrical stimulation enhances axon regeneration through nerve autografts[J]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113074.
- [31] Cheng Y, Xu Y, Qian Y, et al. 3D structured Self-Powered PVDF/PCL scaffolds for peripheral nerve regeneration[J]. *Nano Energy*, 2019, 69: 10441.
- [32] 孙彬彬. 新型神经导管的制备及其在周围神经再生中的应用[D]. 东华大学, 2018.
- [33] 陈渝, 邓忠良, 翁政, 等. NGF/MAG双基因共表达腺病毒修复大鼠周围神经损伤的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016, 30: 1026-1033.
- [34] 安璐, 潘贵超, 庞喜山, 等. 周围神经损伤治疗的相关机制研究[J]. *中国社区医师*, 2019, 35: 6-8.
- [35] 彭徐云, 陶治. 周围神经损伤修复的研究进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2020, 22: 174-178.
- (本文编辑:唐颖馨)