

· 综述 ·

物理因子影响周围神经再生的研究概况

李强 李民 伍亚民

周围神经再生是一个复杂的过程,除了受到神经营养因子的直接作用外,在某些条件下,神经再生还可受到各种激素(如 T3、T4、肾上腺皮质激素等)、物理因子(如磁场、电刺激、射线、激光等)及化学物质(如药物、免疫抑制剂、高压氧、一氧化碳合酶)等的间接影响。目前临床和实验研究往往重视神经营养因子和化学药物的作用,其实物理因子对周围神经再生过程亦同样具有不可忽视的影响。本文现就几种常见物理因子对周围神经再生的影响作一初步介绍,以期引起同行关注。

磁场对周围神经再生的影响

一、磁场的分类与一般特性

目前磁场在生物医学领域中的应用已相当广泛,例如常用的磁共振成像技术(magnetic resonance image, MRI)已成为医学诊断领域中重要的手段之一。不同类型的磁场具有不同类型的生物学效应。磁场分类方法不一,常见的有:①按磁场与时间的关系可分为静态(恒定)场和时变场,后者又可分为交变场、脉动场、脉冲场以及静态场与时变场叠加的复合场等;②按磁场空间分布情况可分为均匀场与非均匀场;③按磁场强度划分,目前尚不统一,一般认为大于 10 mT 为强磁场,小于 1 μ T 为极弱磁场,介于其间的为弱磁场。

二、磁场影响周围神经再生的实验研究

目前关于磁场能否促进周围神经再生的说法不一。早在 1974 年, Wilson 等^[1]就观察到脉冲电磁场能够影响周围神经再生。1982 年 Patel 等^[2]经体外试验证实,神经细胞暴露在磁场强度为 0.1~10.0 V/cm 的恒磁场中,可明显促进其轴突的再生,呈现定向极性生长,面向负极的轴突生长加速,而面向正极的轴突生长则会减慢。若将磁场的极性倒置,则轴突定向生长方向也会随之逆转;若移走磁场,数小时后该现象也随之消失。Sisken 等^[3]通过在体实验进一步证实磁场不仅对离体的神经再生具有促进作用,而且脉冲磁场(pulsing electromagnetic fields, PEMF)对在体神经的再生亦同样具有重要影响。他们将大鼠置于两个 Helmholtz 线圈之间,每天用频率为 2 Hz、强度为 0.3 mT 的脉冲磁场(PEMF)作用于受损的坐骨神经 4 h,3~6 d 后发现神经再生数目增加了 22%。为了观察强磁场对周围神经再生的影响,1983 年, Raji 等^[4]每天用高强度脉冲磁场作用受损神经 15 min,从神经损伤 6 h 后开始治疗持续至第 8 周,结果发现伤肢功能恢复速度加快,进一步研究发现 PEMF 能促进神经损伤区雪旺氏细胞变性、增殖及有髓轴突细胞成熟,诱导神经内膜、外膜及束膜生长,加速神经断端基膜形成和血管新生。然而,1984 年 Orgel 等^[5]对猫进行 PEMF 处理时,却得出了相反

的结论,他们发现 PEMF 仅对猫脊髓前角运动神经元有保护作用,而对周围神经再生无明显的促进作用,因此他们推测 PEMF 可能是通过增加运动神经元数量,从而间接促进周围神经的再生。Cordeiro 等^[6]将经坐骨神经损伤修复术后的大鼠每天置于强度为 1 T 的恒态磁场内持续 12 h,连续 4 周,通过计数有髓轴突和电生理检查,发现强度为 1 T 的磁场对大鼠周围神经再生无明显的促进作用,而且轴突的定向生长能力及神经传导性也无明显改善。Rusovan 等^[7]也发现强度为 0.1 mT,频率为 250、500 或 1 000 Hz 的磁场的促神经再生效应不明显。但 Kraus 等^[8]发现磁刺激可引起机体运动通路兴奋性的增加。他们用 50 Hz、1 200 mT 的脉冲场持续作用于切断损伤的兔坐骨神经 2 周后,发现其肌电图活动强度增加^[9]。Ito 等^[10]也通过电子显微镜观察到脉冲电磁场能促进周围神经再生。综上所述,关于磁场促进周围神经再生的最佳强度及最佳频率范围目前尚无统一的说法,还需进一步研究。Rusovan 等^[11]用切除垂体的大鼠模型研究磁场对去垂体大鼠坐骨神经再生的影响。他们将切除垂体的大鼠及正常大鼠置于 50 Hz、0.4 mT 磁场中,持续作用 3~6 d 后,通过免疫细胞化学染色神经丝法发现处于磁场中的正常大鼠和脑垂体切除的大鼠其神经再生功能均良好,说明磁场的促神经再生效应与垂体功能无明显相关。

三、磁场影响周围神经再生的可能机制

关于磁场影响周围神经再生的机制存在各种假说,目前比较认可的观点是磁场能定向诱导轴突再生^[2,3]。1989 年, Azanza^[12]用 115 mT 的恒磁场作用于离体软体动物,观察其神经元电生理活动,发现恒磁场对其植物神经细胞膜上 Ca^{2+} 通道活性有一定的影响。Sisken 等^[3]则在实验中发现无论是改变 PEMF 作用时间(1~10 h/d),还是变术前用 PEMF 处理为术后第 7 天进行(4 h/d),磁场均能产生促神经再生效应。Dubey 等^[13]研究了呈磁性排列凝胶柱对轴突再生的影响,结果发现实验组中呈磁性排列凝胶柱内的再生轴突数量明显多于对照组,而且随着磁场强度的增加而增多,这可能与再生轴突末端生长锥对磁场的反应有关。同时用双重免疫标记法发现,轴突再生的同时伴随着雪旺氏细胞(Schwann cell, SCs)的迁徙,迁移的 SCs 沿着磁性凝胶柱排列,形成 Bungner 带引导轴突再生。由此可见磁场诱导轴突定向生长的机制可能是直接促进轴突再生或者通过促进 SCs 迁移而间接诱导轴突再生;也可能是两种作用方式同时存在、相互作用的结果。Ceballos 等^[14]也强调磁场促进轴突再生的机制可能是接触诱导轴突再生和促使非神经元细胞迁移共同作用的结果。

四、磁场对再生神经的功能评估

磁场除具有促神经再生效应外,还可用于评估和预测再生神经的功能。虽然组织学检查可对再生轴突作定量分析,但还不能明确其电传导能力的强弱,而磁生理技术可以明确有髓神经纤维的功能状况。Kuypers 等^[15]通过比较磁生理技术和组织学检查的优劣,发现尽管组织学检查能显示损伤后有髓神经

基金项目:国家重大基础研究发展规范化(973)项目(G1999054206),重庆市科委应用基础项目(6948)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经损伤与修复研究室(李强现工作单位:浙江湖州 98 医院)

维的再生数量较正常数量仅减少约 5%, 但通过磁生理技术进一步检查发现约 50% 的神经纤维功能消失, 说明在神经恢复早期有 5% 的神经纤维完全变性, 45% 的神经纤维不具有信号传导功能, 而仅有 50% 的神经纤维才具有正常的信号传导功能。Kuypers 等^[16]还进一步研究了信号增强与神经功能恢复的关系, 发现磁记录神经复合动作电位 (nerve compound action currents, NCACs) 大小与功能性神经元的数量呈正相关, 进一步证实磁记录技术可用于评估和预测神经功能的恢复。

电刺激与周围神经再生

电刺激和电场与磁场的关系密切, 同样能影响周围神经再生。体外和体内实验均证实电刺激可促进轴突再生。Shen 等^[17]用直流电刺激横断损伤的大鼠坐骨神经, 发现其再生神经纤维的直径、厚度、坐骨神经功能指数、腓肠肌肌力均明显优于对照组。Chen 等^[18]用强度 0.8 ~ 1.0 mA、频率 2 Hz 的电流经皮刺激小鼠坐骨神经, 发现其再生轴突的平均密度、新生血管数量、面积及新生血管与再生神经的面积百分比都明显优于对照组。有学者发现, 用直流电短暂刺激大鼠横断的股神经可促进其运动神经优先恢复^[19]。然而 McGinnis 等^[20]通过豚鼠实验却得出了不同的结论, 他们用 20 mA 的恒定直流电分别刺激经钳夹损伤或横断损伤的豚鼠腓总神经, 结果发现豚鼠有髓和无髓神经纤维密度均无明显增加。产生这一结果原因可能与刺激电流的强度有关。

为深入研究电刺激促进神经再生作用的可能机制, 在 1989 年, Valentini^[21]在聚四氟乙烯管上用电荷收集器收集正、负电荷后, 试图研究电刺激对大鼠坐骨神经缺损的影响, 结果 4 周后发现正、负极控制的聚四氟乙烯管内有髓纤维的数量明显多于对照组。电刺激促进神经再生机制尚未完全明了, 推测可能与电刺激改变细胞外基质的电场及促进蛋白的吸附有关。Kotwal 等^[22]通过体外实验也支持该观点, 他们在 PP 管表面通过电刺激培养 PC12 细胞, 结果发现该细胞轴突再生的速度加快, 进一步研究发现电刺激可促进纤粘蛋白粘附, 而纤粘蛋白本身是一种粘附在基底膜上的糖蛋白, 对细胞粘附在基质上起重要作用。因此, 电刺激增加基底膜的粘附性很可能是其促进细胞粘附及轴突再生的重要机制之一; 同时电刺激也可能使细胞表面受体重新分布, 或者改变细胞外基质蛋白的电场, 或者使吸附蛋白的成份发生变构, 进而促进神经再生。

放射因素对周围神经再生的影响

早在 1983 年, Love 等^[23]就通过超微结构定量观察法研究 X 线对周围神经再生的影响, 他们发现神经损伤前经 X 线照射可引起再生神经内膜细胞减少, 髓鞘形成延迟和变薄; 而神经损伤后, 经 X 线照射能首先促进再生神经内膜细胞增生, 随后细胞数量持续减少, 部分神经纤维呈节段性脱髓鞘改变, 且相邻无髓鞘的结节间距变长, 因此认为 X 射线对周围神经再生有明显的抑制作用。但 Evans 等^[24]的实验否定了这一观点。他们将大鼠随机分为 3 组, 各组大鼠均行自体神经移植修复胫神经缺损术, 术后采用⁶⁰Co 照射, 3 组大鼠初始照射剂量分别是 30、50 和 70 Gy, 随后每周的照射量相应改为 2 Gy、5 Gy 和 16 Gy, 持续至术后 120 d。通过行为学和组织学评估, 发现尽管⁶⁰Co 照射使

大鼠有髓纤维数量减少, 但行走试验表明伤肢的运动功能并无明显减退。随后 Brandt 等^[25]又对经⁶⁰Co 放射处理过的大鼠进行长期跟踪观察, 发现虽然大鼠神经远断端的轴突数量明显低于对照组, 但其再生神经纤维的密度、每个月的足迹分析结果与对照组比较均无显著性差异。另外, Brandt 等^[26]还进一步研究了神经移植术前经⁶⁰Co 照射对移植神经再生功能的影响。实验分为 4 组, 各组接受⁶⁰Co 的照射总量分别是 30、50、70 和 90 Gy, 照射后 6 周再行自体神经移植术以修复胫后神经缺损。结果显示各实验组每平方毫米轴突数、再生神经纤维密度均无统计学差异, 与对照组比较, 尽管有髓神经纤维的数量减少, 但行走功能却无明显差异。可见放射因素对神经再生功能的影响并不明显, 其机制目前尚不十分清楚, 可能与照射强度、照射时间等因素有关。

激光和高压氧对周围神经再生的影响

除上述三种常见的物理因子能够影响周围神经再生外, 激光和高压氧对周围神经再生功能的影响也不容忽视, 且目前已逐渐受到人们的关注。Shamir 等^[27]用双盲法研究低强度激光对周围神经再生的影响。他们用波长 780 nm 的低强度激光皮外照射大鼠损伤的坐骨神经, 每天 30 min, 连续照射 21 d 后, 激光治疗组中有 69.2% 的大鼠可测及体感诱发电位, 而对照组仅有 18.2%; 组织染色可见激光治疗组损伤神经的轴突数量增加, 且质量优于对照组, 表明术后用低强度激光照射可促进神经再生, 其机制可能是通过促进轴浆运输和代谢来实现的。

Bradshaw 等^[28]研究了高压氧对周围神经再生的影响。他们将神经损伤修复术后 4 d 的成年家兔置于 6 种不同的氧分压环境中, 7 周后发现处于氧压力为 202、242 和 303 kPa 环境中的家兔其神经纤维越过断端, 且排列整齐, 与正常未损伤神经形态相近, 进一步研究发现浓度为 100%、压强低于 2 个大气压的氧环境促进神经再生的效果更佳。关于高压氧促进神经再生的机理, Fawcett 等^[29]认为可能与以下因素有关: 高压氧加速华勒氏变性, 增强吞噬细胞的吞噬作用, 促进 Bungner 带的形成并维持其促进轴突再生的功能, 还可加快轴突发芽和生长速度, 使其顺利越过损伤段进入 Bungner 带, 向效应器生长, 另外高压氧对效应器及运动终板也能产生积极的影响, 主要是通过延长失神经支配效应器的存活时间, 为轴突的再生创造时机。

综上所述, 物理因子对周围神经再生能产生重要的影响, 其主要通过间接方式起作用, 具有操作简便、患者容易接受等优点, 但缺乏特异性及精确性。目前关于磁场促神经再生的效应已逐渐得到认可, 但各类磁场的生物学特性及适于周围神经再生的最佳磁场频率、强度还不甚明了。另外, 激光和高压氧治疗虽已在临床中广泛应用, 但其治疗方案千篇一律, 同样缺乏特异性及精确性, 这对于复杂多变的动态神经再生过程显然是远远不够的。因此, 目前采用物理因子治疗周围神经损伤仍存在着很多未知领域, 还需要进一步更深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Wilson DH, Jagadeesh P, Newman PP, et al. The effects of pulsed electromagnetic energy on peripheral nerve regeneration. *Ann N Y Acad Sci*, 1974, 238: 575-85.
- 2 Patel N, Poo MM. Orientation of neurite growth by extracellular electric

- fields. J Neurosci, 1982, 2: 483-496.
- 3 Siskin BF, Kanje M, Lundborg G, et al. Stimulation of rat sciatic nerve regeneration with pulsed electromagnetic fields. Brain Res, 1989, 485: 309-316.
 - 4 Raji AR, Bowden RE. Effects of high-peak pulsed electromagnetic field on the degeneration and regeneration of the common peroneal nerve in rats. J Bone Joint Surg Br, 1983, 65: 478-492.
 - 5 Orgel MG, O'Brien WJ, Murray HM. Pulsing electromagnetic field therapy in nerve regeneration; an experimental study in the cat. Plast Reconstr Surg, 1984, 73: 173-183.
 - 6 Cordeiro PG, Seckel BR, Miller CD, et al. Effect of a high-intensity static magnetic field on sciatic nerve regeneration in the rat. Plast Reconstr Surg, 1989, 83: 301-308.
 - 7 Rusovan A, Kanuj M, Mild KH. The stimulatory effect of magnetic field on regeneration of the rat sciatic nerve is frequency dependent. Exp Neurol, 1992, 117: 81-84.
 - 8 Kraus KH, Welch JA, Levy WJ, et al. Partial regeneration of the sciatic nerve in rats enhances motor excitability to magnetic stimulation. Exp Neurol, 1997, 143: 18-24.
 - 9 Krylov A, Antonov AB, Eliseeva ZV, et al. The action of an impulse magnetic field on the motor function recovery of the peripheral nerve trunks. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 1991, 6: 40-44.
 - 10 Ito H, Shirai Y, Narita T. An electron microscopic study of peripheral nerve regeneration with pulsing electromagnetic fields. Nippon Ika Daigaku Zasshi, 1997, 64: 69-70.
 - 11 Rusovan A, Kanje M. Magnetic fields stimulate peripheral nerve regeneration in hypophysectomized rats. Neuroreport, 1992, 3: 1039-1041.
 - 12 Azanza MJ. Steady magnetic fields mimic the effect of caffeine on neurons. Brain Res, 1989: 195-98.
 - 13 Dubey N, Letourneau PC, Tranquillo RT. Guided neurite elongation and Schwann cell invasion into magnetically aligned collagen in simulated peripheral nerve regeneration. Exp Neurol, 1999, 158: 338-350.
 - 14 Ceballos D, Navarro X, Dubey N, et al. Magnetically aligned collagen gel filling a collagen nerve guide improves peripheral nerve regeneration. Exp Neurol, 1999, 158: 290-300.
 - 15 Kuypers PD, van Egeraat JM, Dudok-v-Heel M, et al. A magnetic evaluation of peripheral nerve regeneration; I. The discrepancy between magnetic and histologic data from the proximal segment. Muscle Nerve, 1998, 21: 739-749.
 - 16 Kuypers PD, van Egeraat JM, van Briemen LJ, et al. A magnetic evaluation of peripheral nerve regeneration; II. The signal amplitude in the distal segment in relation to functional recovery. Muscle Nerve, 1998, 21: 750-755.
 - 17 Shen N, Zhu J. Experimental study using a direct current electrical field to promote peripheral nerve regeneration. J Reconstr Microsurg, 1995, 11: 189-193.
 - 18 Chen YS, Hu CL, Hsieh CL, et al. Effects of percutaneous electrical stimulation on peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers. J Biomed Mater Res, 2001, 57: 541-549.
 - 19 Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, et al. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. J Neurosci, 2000, 20: 2602-2608.
 - 20 McGinnis ME, Murphy DJ. The lack of an effect of applied d. c. electric fields on peripheral nerve regeneration in the guinea pig. Neuroscience, 1992, 51: 231-244.
 - 21 Valentini RF, Sabatini AM, Dario P, et al. Polymer electret guidance channels enhance peripheral nerve regeneration in mice. Brain Res, 1989, 480: 300-304.
 - 22 Kotwal A, Schmidt CE, Arundhati K, et al. Electrical stimulation alters protein adsorption and nerve cell interactions with electrically conducting biomaterials. Biomaterials, 2001, 22: 1055-1064.
 - 23 Love S. An experimental study of peripheral nerve regeneration after x-irradiation. Brain, 1983, 106: 39-54.
 - 24 Evans GR, Brandt K, Ang KK, et al. Peripheral nerve regeneration; the effects of postoperative irradiation. Plast Reconstr Surg, 1997, 100: 375-380.
 - 25 Brandt K, Evans GR, Ang KK, et al. Postoperative irradiation; are there long-term effects on nerve regeneration? J Reconstr Microsurg, 1999, 15: 421-425.
 - 26 Brandt K, Evans GR, Gurlek A, et al. The effects of preoperative irradiation on peripheral nerve regeneration. Ann Plast Surg, 1998, 40: 277-282.
 - 27 Shamir MH, Rochkind S, Sandbank J, et al. Double-blind randomized study evaluating regeneration of the rat transected sciatic nerve after suturing and postoperative low-power laser treatment. J Reconstr Microsurg, 2001, 17: 133-137.
 - 28 Bradshaw PO, Nelson AG, Fanton JW, et al. Effect of hyperbaric oxygenation on peripheral nerve regeneration in adult male rabbits. Undersea Hyperb Med, 1996, 23: 107-113.
 - 29 Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. Ann Rev Neurosci, 1990, 13: 43-45.

(收稿日期: 2002-10-11)

(本文编辑: 易浩)

· 消息 ·

2002 年《中华物理医学与康复杂志》精装合订本征购启事

2002 年《中华物理医学与康复杂志》合订本烫金封面精装, 美观、实用, 便于收藏。每套(上、下册)定价 120 元(含邮资), 数量有限, 本部将依汇款先后次序寄发, 售完为止, 凡欲购买者请直接汇款到本刊编辑部, 并在汇款单附言栏注明“购 2002 年合订本”字样。联系 E-mail: cjpmmr@tjh.tjmu.edu.cn。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部