

周邊神經病理簡介

謝松蒼

台大醫學院 解剖暨細胞生物學科 台大醫院 神經部

前言

過去四十年來,有關周邊神經病理的研究,有很長足的進步,可以歸功於以下幾種因:(1)電子顯微鏡的廣泛使用,(2)計量形態學(morphometry)的應用,(3)免疫組織化學染色(immunohistochemistry).這些技術使吾人對於周邊神經疾病的致病機轉有更清楚的瞭解.神經細胞的直徑大約數十微米(μm),其延伸稱為神經軸突(axon)直徑僅一至數微米,因此必需仰賴電子顯微鏡的高解析力,才能探討神經軸突的超微病理變化;其次,神經軸突的大小及數量不等,正常神經與病變神經的不同,不是黑或白的差異,常只是神經軸突量的不同,此點有賴影像分析(image analysis)始能從事形態之計量;免疫組織化學染色則把周邊神經病理研究由原先的形態學觀察帶入探討疾病成因的動態研究領域,應用抗原-抗體之結合反應,可以偵知病變神經有無特殊蛋白質或細胞存在,進而推測病變的機轉,對於周邊神經病變的治療有所啟發.因此這十幾年來,周邊神經病理,特別是神經切片(nerve biopsy)的應用,已經由原來的研究用途,變成一項常規檢查.

周邊神經切片的適應症,包括以下的幾種周邊神經病變(表 1):(1)與血管有關的周邊神經病變(vasculitic neuropathy),(2)周邊神經之異常沉積疾病(abnormal deposition),比如類澱粉貯積神經病變(amyloid neuropathy),(3)脫髓鞘性周邊神經病變(demyelinating neuropathy),包括慢性脫髓鞘性神經炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,簡稱 CIDP),以及一些髓鞘之間寬度改變的脫髓鞘病

變,(4)感染以及發炎性神經病變,常見的如癩瘋病(leprosy),類肉瘤症(sarcoidosis),以及巨細胞病毒(cytomegarovirus, CMV)所造成的神經炎.

周邊神經組織學

通常切取腓腸神經(sural nerve)神經切片的來源,腓腸神經是一條感覺神經,位在下肢的末端.因為是感覺神經,所以腓腸神經切除以後,所造成的神經缺失(neurological deficit)非常的少,只是會感覺到腓腸神經所支配的區域,對於冷,熱,痛的感覺較不敏感而已,但是由神經切片所得到的資訊,對於周邊神經的診斷與治療有莫大的貢獻,所以目前都採取這條神經,當然在特殊的情況,如果要檢測運動神經,則必需使用肌肉終板切片(motor point biopsy).

在光學顯微鏡下,觀察神經的橫切片(圖 1),可以發現一般所謂的”神經”,(比如坐骨神經),實際上是由數以千計的神經軸突所構成的.這些神經軸突外圍有神經束邊緣層(perineurium),是由二至數層的結締組織細胞組成;神經束邊緣層外的結締組織稱為神經束外層(epineurium),除了結締組織細胞,神經束外層血管(epineurial vessels)外,還有脂肪細胞,具有緩衝外力的功用;神經軸突所在的空間,稱為神經束內層(endoneurium),神經束內層有神經束內層血管(endoneurial vessels),供應神經軸突的養分,並與神經束外層血管有側枝(collaterals)相連.神經軸突有兩大類,一類是管徑較粗,外包覆較厚的髓鞘(myelin sheath),稱為大直徑神經軸突(large-diameter axon);另一類則是直徑較小,髓鞘也較薄的神經軸突,稱為小直徑軸突(small-diameter axon).於電子顯微鏡下(圖 2),觀察單一的軸突橫切面,可以看到軸突內含有神經絲(neurofilaments)及微小管(microtubules),軸突外面有多層黑色細胞膜緊密連接,同心環繞的,即是髓鞘的超微結構;髓鞘是由許氏細胞(Schwann cell)所形成.神經軸突的縱切面在電子顯微

鏡下(圖 3),可以觀察到,髓鞘與髓鞘之間,有一小段不含髓鞘的區域,稱為藍氏結(node of Ranvier).藍氏結上有相當豐富的鈉離子通道(sodium channels),於神經生理學上重要功能即是在藍氏結產生動作電位,使得神經衝動的傳導可以由這個藍氏結跳到下一個藍氏結,稱為跳躍式的傳導(saltatory conduction),這也是為什麼有髓鞘神經的神經傳導速度,要比無髓鞘神經快的多的原因.在周邊神經,除了軸突,許氏細胞外,還有結締組織,其內有纖維母細胞(fibroblast)及源自血管的巨噬細胞(macrophage);這些細胞與軸突受傷之後的再生,很有關係.

神經軸突計量與功能的相關性

在神經切片的橫切面上,有兩大類的神經軸突:大直徑神經軸突,及小直徑神經軸突.測量這些軸突的直徑,以直徑為橫軸,數量為縱軸做頻率分析圖(histogram)(圖 4),則可以發現有兩個波峰(peak),一個是在 5-12 μm ,另外一個在 1-3 μm 之間,這兩個波峰所代表的,也就是在顯微鏡下所觀察到的大直徑神經軸突與小直徑神經軸突,這兩類軸突與其神經功能及傳導速度有很高的相關性(表 2):大直徑神經軸突所代表的就是有關本體感覺(proprioceptive sensation),亦即與振動、及關節運動有關的感覺神經,小直徑神經軸突代表的則是與冷、熱、痛覺有關的神經軸突.依照神經軸突直徑分析圖可以知道在這一束神經內,神經軸突的量是否減少,而改變的是只有大直徑神經軸突,或是只有小直徑神經軸突都有減少,或是大小直徑神經軸突,如此與神經病變的臨床表現,有相當好的相關性;因為通常神經傳導速度所代表的,正是大直徑神經軸突根據這些神經軸突直徑的頻率分析圖,也可以推測神經傳導速度.

基本周邊神經病理變化

基本的周邊神經病理變化可分為三類:(1)瓦氏退化現象(Wallerian degeneration), (2)局部脫髓鞘變化(segmental demyelination), (3)血管炎(vasculitis)及血管病變(vasculopathy). 瓦氏退化(圖 5)的最終結果, 就是神經軸突的喪失(axonal loss), 在神經切片上可以觀察到神經軸突數量減少, 只看到殘留的許氏細胞, 或是纖維母細胞. 局部脫髓鞘變化所觀察到的, 則是軸突仍然存在, 但包在軸突外面的髓鞘, 可能已經消失或相對的非常薄. 血管的變化, 包括血管病變, 主要是在神經束外層或神經束內層血管的管壁變厚, 管壁上有異常的沈積, 血管炎則是血管壁上有白血球, 或者巨噬細胞的浸潤. 這些病理變化提供了研究神經病變成因的線索; 瓦氏退化大部分是因為物理性或化學毒性(外源性或是代謝疾病所內生的), 脫髓鞘變化則多肇因於遺傳性或免疫性疾病, 血管病變意味著先天性(異常沈積)或免疫性傷害(血管炎).

瓦氏退化現象與實驗模式

於正常神經軸突, 若因為遭受外力擠壓或者是切斷, 則在切斷處的遠端, 會有一系列的變化; 首先所有的軸突、神經軸突內的細胞骨架(cytoskeleton)以及細胞內容物(如粒線體), 在一段時間內, 都會消失, 隨著這些神經軸突的消失, 原來包在神經軸突外面的髓鞘也會跟著剝落、消失、退化掉; 而原先形成這些髓鞘的許氏細胞, 則會分裂、增生; 於此同時, 被破壞神經軸突在附近的纖維母細胞或者是血管內的巨噬細胞則會大量進入神經束內層, 以吞噬已破壞的神經軸突及髓鞘. 被切斷的神經軸突的近端會有許多神經芽(sprouting)長出, 這些神經芽會因為許氏細胞分泌營養因子(trophic factors)的吸引, 而向原來的許氏細胞增生以後所造成的路徑(track)生長, 如果能夠成功地在此的路徑生長, 則神經軸突就有可能再與原來的標的(target)連接; 即是神經軸突之再生(axon regeneration). 再生的神經軸突通常會比原來的神經軸突直

徑要小, 外覆的髓鞘也較薄; 因此, 在神經病理切片上, 可以區分何者是正常的神經軸突, 何者是正在退化的神經軸突(degeneration axon), 何者是再生的神經軸突(regenerating axon). 於人體的神經切片, 因為神經軸突的受傷並不是來自於外力, 可能是來自於內源或外生性的毒性因子, 有時又稱為類瓦式退化(Wallerian-like degeneration), 以之與實驗模式造成的瓦式退化現象相區別, 但二者的破壞機轉可能類似.

瓦式退化現象在中樞神經系統與周邊神經系統都非常類似, 而且是所有神經受傷以後的共同表現, 只是在中樞神經系統與周邊神經系統上, 它的時間變化可能不盡相同, 在中樞系統的退化時間較慢; 此外, 於中樞神經系統, 神經軸突的再生非常的困難, 速度也非常的慢. 影響神經軸突再生的因素很多, 除了神經軸突本身的能力以外, 神經軸突所處在的環境也很有關係; 在周邊神經系統上, 有許氏細胞增生分裂, 而許氏細胞在神經軸突受傷以後, 會大量分泌營養因子或神經生長因子(nerve growth factor), 再生的神經軸突上面有這些營養因子或神經生長因子的受體, 因此許氏細胞可能形成一個有利的神經生長環境, 以吸引這些神經芽長到它原本的神經路徑上; 在中樞神經系統, 沒有許氏細胞, 只有星狀細胞(astrocyte)的增生, 而且在中樞神經軸突受傷之後, 星狀細胞的增生分裂並不會形成類似許氏細胞的增生分裂所形成路徑; 相反的, 星狀細胞的增生分裂會形成一個神經膠疤(glial scar), 神經膠疤是神經軸突生長的障壁, 因而阻止神經軸突的再生. 於中樞神經系統, 神經軸突的再生困難, 可能有其功能上的意義: 如果神經軸突再生到錯誤的路徑, 因而與錯誤的標的相連接, 則對功能的恢復並無幫忙, 因此中樞神經系統的瓦氏退化及神經軸突的正確再生是最近神經科學研究上的重要課題.

脫髓鞘病變的實驗模式

脫髓鞘病變的特徵即是神經軸突仍然完整,但覆於神經軸突外的髓鞘則消失(圖 6)。

除了臨床上的脫髓鞘病變以外,在實驗室有許多脫髓鞘神經病變的實驗模式,這些實驗模式提供了研究脫髓鞘神經病變的捷徑。最常用的脫髓鞘病變的實驗模式,稱為急性過敏性神經炎(experimental allergic neuritis, EAN),這是取周邊神經的髓鞘或髓鞘萃取物做為抗原,以之免疫實驗動物。實驗動物經過這種抗原刺激以後,會產生對抗髓鞘的抗體,而此種抗原-抗體的免疫反應會吸引淋巴球及巨噬細胞,兩者皆可分泌細胞素(cytokine),因而破壞自身的髓鞘,造成脫髓鞘病變;而其病理的表現與一般所觀查到的脫髓鞘病變則極為相似,因此急性過敏性神經炎,就成為急性脫髓鞘神經根炎(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)的實驗模式。

脫髓鞘神經病變,依其原因分成二類(表 3):(1)後天性脫髓鞘病變,(2)遺傳性脫髓鞘病變。後天性脫髓鞘病變又可再分為急性與慢性,即急性脫髓鞘神經根炎,及慢性脫髓鞘性神經炎。在遺傳性與後天性脫髓鞘病變的病理表現上,有相當大的不同,通常脫髓鞘的神經因為神經軸突並未破壞,只是包在外面由許氏細胞的細胞膜特化形成的髓鞘壞掉,如果脫髓鞘的原因消失許氏細胞如果在合適的環境內,可以再繼續形成髓鞘,因此再髓鞘化的神經(remyelinating axon)就可以恢復部份的功能,然而有時候再髓鞘化的神經未必有完全髓鞘的形成,而只是一圈圈的許氏細胞排列於神經軸突之外,這種現象稱為洋蔥球(onion bulb);洋蔥球所代表的是神經軸突不完全的再髓鞘化現象,在後天性脫髓鞘病變偶爾也能看到不完全髓鞘化神經軸突所形成的洋蔥球,然而其量只占全部神經軸突的一部分;在遺傳性脫髓鞘病變,因為許氏細胞所形成的髓鞘不正常,且病變從幼年期即開始,不完全的再髓鞘化神經軸突非常普遍,有時幾乎整個神經束的神經切片都是洋蔥球變化,因此以洋蔥球數量的大小、多寡,可以區分遺傳或

後天性的脫髓鞘神經病變.因而大量的洋蔥球變化就成為診斷遺傳性脫髓鞘神經病變,特別是遺傳性運動及感覺神經病變(hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN; 或稱 Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)的重要特徵.

後天性脫髓鞘病變的致病機轉與抗原-抗體的免疫反應有關,在抗原-抗體反應之後,會有巨噬細胞由血管進入,並產生細胞素,造成神經-血管障壁(blood-nerve barrier)的破壞,因此會有神經束內層水腫(endoneurial edema),或是神經束邊緣層下方的水腫(subperineurial edema)的現象,這些變化,意味著後天性脫髓鞘變化.

另外一類後天性的脫髓鞘變化,則是因為抗體直接與髓鞘上的蛋白質分子接合,因此這些髓鞘膜就沒辦法緊密密合,髓鞘膜會有分開的現象,異常的髓鞘寬度也是後天性脫髓鞘病變的病理變化之一,形成的機轉是因為髓鞘糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)是一種重要的髓鞘成分,主要的功用是使相臨兩層的髓鞘可以緊密結合,一旦有抗體與這些蛋白結合,則相鄰兩層的髓鞘,就無法密接,因此相當於也是一種脫髓鞘變化,神經傳導檢查顯示神經傳導速度大幅減慢,這種稱抗髓鞘糖蛋白神經病變(anti-MAG neuropathy).

周邊神經病理與治療策略

最近十幾年來,神經切片的廣泛使用,以及周邊神經病變實驗模式的應用,使吾人對周邊神經病變病理機轉有更清楚的瞭解,這當中的重要的因素之一是有關於免疫調控功能異常在周邊神經病變所扮演的角色,有相當多的疾病,特別是脫髓鞘病變,是因為體內製造的抗體,會和髓鞘上的蛋白質分子結合,因而破壞這些髓鞘,影響髓鞘的功能,經由這種病理變化的瞭解,可以使用免疫療法(immunotherapy).比如對於慢性脫髓鞘性神經炎,使用免疫療法(包括類固醇,血漿置換及免疫球蛋白)有相當好的治療效果,

其次由神經病變實驗模式,了解到巨噬細胞的進入是神經受傷很重要的一個步驟,而巨噬細胞是細胞素的重要來源,細胞素有種種功能,有些細胞素可能對於神經軸突的再生,有所幫助;使用這些神經病變模式,進一步分析巨噬細胞的反應以及這些分子的功能,所得到的結論,將有助於吾人設計新的神經病變治療方法。

推薦讀物

1. Asbury AK et al. The clinical approach to neuropathy. In: Asbury AK et al eds. Peripheral Nerve Disorders 2. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, p. 1, 1995.
2. Berthold C. Morphology of normal peripheral axons. In: Waxman SG, ed. Physiology and Pathobiology of Axons. New York: Raven Press, p. 3, 1978.
3. Black JA et al. Ion channel organization of the myelinated fiber. Trends Neurosci 13: 48,1990.
4. Brosnan JV et al. Disease patterns in experimental allergic neuritis (EAN) in the Lewis rat. Is EAN a good model for the Guillain-Barre syndrome? J Neurol Sci 88: 261,1989.
5. Dyck PJ et al. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck PJ et al eds. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, p. 514, 1993.
6. Griffin JW. Neurotoxicant-induced axonal degeneration. In: Tilson H et al eds. Neurotoxicology. New York: Raven Press, Ltd. p. 51, 1992.
7. Griffin JW et al. The resident macrophages in the peripheral nervous system are renewed from the bone marrow: New variations on an old theme. Lab Invest 69: 257,1993.
8. Griffin JW et al. Macrophage systems in peripheral nerves. A review. J Neuropathol Exp Neurol 52: 553,1993.
9. Griffin JW et al. Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ et al eds. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 361, 1993.

10. Lin W-M et al. Ultrastructural localization and regulation of protein gene product 9.5. *Neuroreport* 8: 2999,1997.
11. Thomas PK. Biopsy of peripheral nerve tissue. In: Asbury AK et al eds. *Peripheral Nerve Disorders 2*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. p. 281, 1995.
12. Thomas PK. Undiagnosed neuropathies: the impact of ancillary investigations. *Ballieres Clinical Neurology* 5: 157,1996.
13. Waksman BH et al. Allergic neuritis: Experimental disease in rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 102: 213,1955.
14. Waxman SG. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle Nerve* 3: 141,1980.
15. Waxman SG et al. Organization of ion channels in the myelinated nerve fiber. *Science* 228: 1502,1985.

表 1. 神經切片之適應症

1. 血管炎性神經病變
結節性多發動脈炎
Churg-Strauss 氏病
2. 異常沈積
類澱粉沈積症
3. 脫髓鞘性神經病變
慢性脫髓鞘性神經病變
遺傳性運動感覺神經病變
抗髓鞘糖蛋白神經病變
4. 感染及發炎性神經病變
肉芽腫性神經炎
麻瘋病
類肉瘤病
巨細胞病毒神經炎

表 2.

	大直徑神經	小直徑神經	
生理學分類	A α , A β	A δ	C
直徑/髓鞘	大直徑有髓鞘	小直徑有髓鞘	小直徑無髓鞘
神經纖維直徑	5-20 μ m	0.5-6 μ m	
神經傳導速度	30-120 m/sec	1-5 m/sec	
功能	1. 運動 2. 本體感覺	1. 冷, 熱, 痛覺 2. 自主神經	
症狀	1. 肌肉無力 2. 感覺失調(sensory ataxia)	1. 冷, 熱, 痛覺喪失 2. 自主神經功能異常: 心跳, 出汗, 消化道症狀	

表 3. 脫髓鞘神經病變

1. 後天性脫髓鞘神經病變
急性脫髓鞘性神經根炎
慢性脫髓鞘性神經炎
抗髓鞘糖蛋白神經病變
2. 遺傳性脫髓鞘神經病變
遺傳性運動及感覺神經病變

圖片說明

圖 1:神經軸突橫切面之光學顯微鏡檢查

(甲)為神經束外層,(乙)為大直徑有髓鞘神經,(丙)為小直徑有髓鞘神經。

圖 2:神經軸突橫切面之電子顯微鏡檢查

(甲)為神經軸突,內含有粒線體(丙),及大量的神經絲(箭頭);(乙)為髓鞘;丙為許氏細胞。

圖 3:神經軸突縱切面之電子顯微鏡檢查

(箭頭)所指即藍氏結,並無髓鞘包被。

圖 4:神經軸突直徑之頻率分析圖

圖 5:瓦氏退化

(箭頭)所指即許氏細胞,(丙)為髓鞘及軸突被破壞之殘餘,正為巨噬細胞所處理。

圖 6:脫髓鞘病變

(丙)為脫髓鞘神經:單一的神經軸突,外無髓鞘僅有許氏細胞。