

利用自體纖維蛋白修補 周邊神經損傷之評估

邱文達 賴精二 陳順彰 謝忠賢

電腦繪圖 / 林裕清

摘要：

本

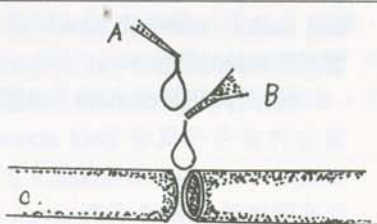
實驗用天竺鼠坐骨神經為樣本，採纖維蛋白膠吻合神經斷端，鼠之右側坐骨神經為實驗組，以手術刀切斷後，用膠（纖維蛋白膠）吻合，同時縫兩針固定，而鼠之左側為對照組，切斷後，用顯微手術吻合兩斷端。四週後，取吻合處的神經進行活體切片檢查(biopsy)，期間每隔一週做一次理學檢查(physical examination)；比較兩組在形態學與組織病理學有無顯著差異例如：癭瘤形成，軸索再生，去神經鞘(demyelination)，感覺運動恢復與步態回復等。我們相信這初步研究將說明纖維蛋白膠的功效，同時，更進一步的了解仍有待進行。

關鍵字

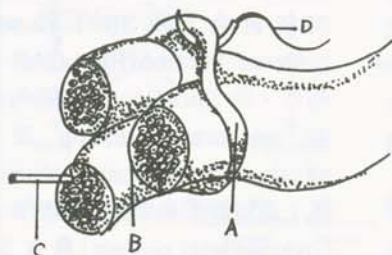
自體纖維蛋白(autologous fibrin)，
神經外衣顯微吻合術 (附圖 1, 2)
(microepineurial anastomosis)

簡介

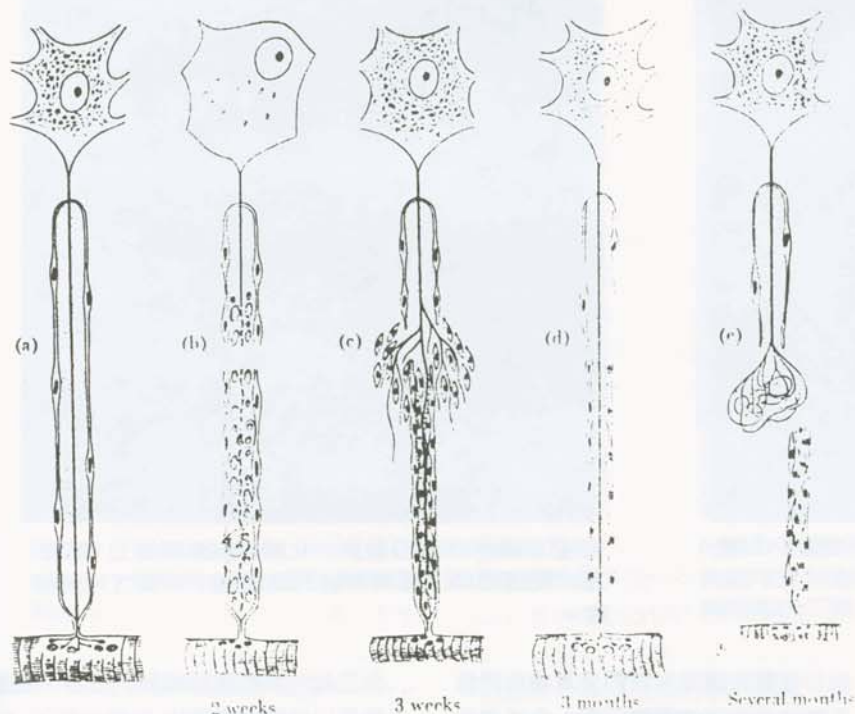
時至今日，神經外衣顯微吻合術仍是修復周邊神經損傷的主流，由於此術式有不少後遺症，因此許多人嘗試去發覺更好、更方便的替代術式，而纖維蛋白吻合術似乎是目前表現最佳的方法之一。在正式進入本文之前，先回顧一下周邊神經損傷後的變化。(附圖 3)



附圖1. 自體纖維蛋白膠黏合術
A. thrombin
B. autologous fibrinogen
C. sciatic nerve



附圖2. 神經外衣顯微吻合術
A. epineurium
B. perineurium
C. nerve fiber
D. suture (nylon 10-0)



附圖3.周邊神經損傷的變化

- (a)正常神經纖維
(b)損傷時，神經元的核仁移到一旁，尼氏體(Nissl bodies)減少神經的遠端會變性，溶解成碎片，被吞噬細胞吞噬，有去髓鞘的現象(demyelination)
(c)肌纖維萎縮，許旺細胞增生成索狀，軸索再生伸入其中。(3週後)
(d)神經纖維再生成功(3個月後)
(e)軸索沒有長入許旺細胞索，再生失敗，形成一個神經瘤(數個月後)。

結果

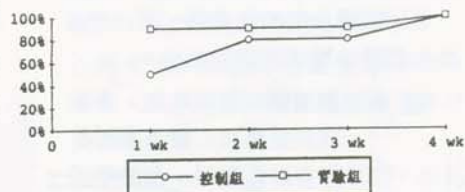
我們將以理學觀察與組織形態來說明之。

1. 理學觀察

為評估術後復原情形，選定三項指標加以了解：

第一項、針刺感覺(pin-prickling sensation)

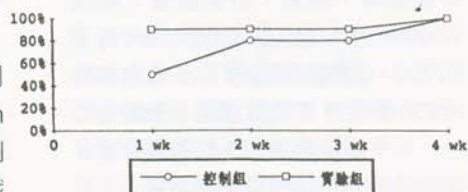
圖 有針刺感覺



用尖頭探針刺小腿肌肉，若有痛覺則會哀鳴或縮回小腿定義為“+”反應，若無，則定義為“-”。

第二項、步態回復試驗：

圖 步態回復



置放鼠於平桌上，刺激使快跑，倘若

品名與方法

一、試驗動物

天竺鼠，16隻，雄性，每隻重約340-540公克，Hartley品種購自台大動物中心。實驗期間，規律飼養於北醫動物中心，自八十年七月起至同年十月止。

二、試驗步驟

首先，以顯微手術切斷十隻天竺鼠左右兩側坐骨神經，右側用縫線固定兩針(nylon 10-0)，再用自體纖維蛋白包裹而成為實驗組；左側採神經外衣顯微吻合術，當做對照組，經四週追蹤觀察後，採兩側神經吻合端送病理中心檢查。

二、自體纖維蛋白的製備

首先標示十隻天竺鼠，經乙醚麻醉後，切開左側頸項肌肉羣，找出內頸靜脈，採血3-4毫升，同時添加檸檬

酸鈉鹽，靜置冰箱，再以冷凍低速離心脫掉血球，高速離心脫除血小板。採上層澄清液加入硫酸銨鹽，執行冷凍高速離心，白色沈澱物便是自體纖維原(autologous fibrinogen)。

三、化學藥品

商業用凝血酵素(commercial thrombin)，1000units/ml
抗胞漿素(antiplasmin)，transamin injection，250mg/5ml
本實驗所有化學藥品均是標準試劑級。

四、原理

血液凝固的內生與外生路徑會產生因子Xa，可使前凝血酶(prothrombin)轉變為凝血酶-thrombin，凝血酶則促使纖維蛋白原(fibrinogen)轉變纖維蛋白聚合物，透明且黏稠度極佳。



附圖 4 疤痕組織形成(箭頭所指)。在 5 點及 11 點處可見到灰色圓形的縫線



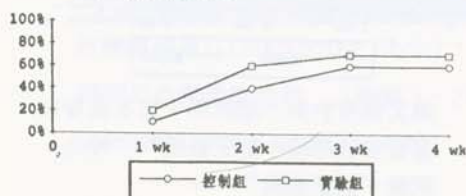
附圖 5 縫合處傷口發炎、化膿(箭頭所指)12點鐘及 6 點鐘方向，即為神經的兩斷端，中間可見到縫線。

小腿能回復原彎曲的姿勢而不拖曳定義為“+”反應，否則為“-”反應。

第三項、足部潰瘍

由於術後，鼠的腳部失去感覺與運動，易因碰撞及磨擦而潰瘍，因此它成為我們評估預後的項目之一。

圖 有足部潰瘍



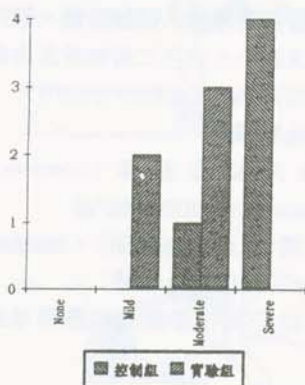
結果分析顯示：兩組在最初一週內有顯著差異，例如：針刺感覺（80% 對 30%），步態回復（90% 對 50%），爾後四週內，三項指標均趨於一致中，然而足潰瘍若無妥善照料，似乎會逐漸增加，但整體來看，實驗組的表現仍然優於對照組。

2. 顯微鏡下的評估

在顯微鏡下，我們分五項來評估天竺鼠手術後的復原狀況，分述如下

A. 傷口結疤的形成情況：（附圖 4）

分為四等：none, mild, moderate 及 severe，結果如下圖

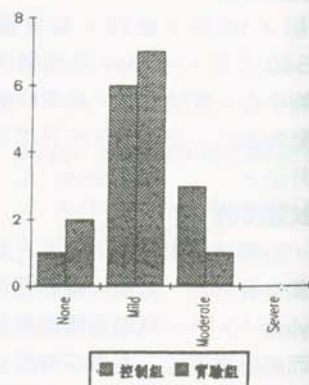


由上可知，實驗組的天竺鼠術後的長出的疤痕組織都集中在 mild 和 moderate 這兩個等級，而此兩級的疤痕組織對神經纖維的生長並不會造成大的影響。反觀控制組中，有 80% 的

天竺鼠，其疤痕組織長的很多，嚴重到足以妨碍神經再生。

B. 發炎狀況：（附圖 5）

也分四等，none, mild, moderate 及 severe，結果如下圖



在實驗組中 90% ($\frac{9}{10}$) 的天竺鼠，其發炎的情形介於 none 和 mild 之間，而控制組中，有 90% ($\frac{9}{10}$)，是處於 mild 和 moderate 之間，它們有較多的多形球浸潤及較多的巨噬細胞侵入神經纖維，我們可以說，實



附圖6 正常的神經纖維。可見排列整齊的纖維及神經髓鞘，濃染的許旺細胞。隱約可見到細長的神經軸索。



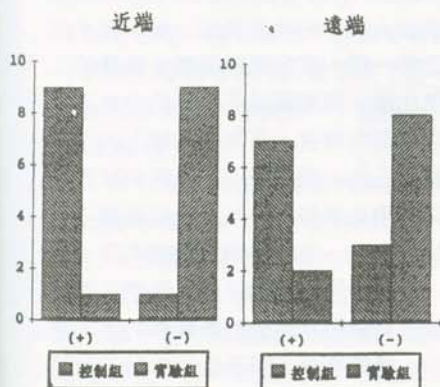
附圖7. 去髓鞘作用。出現許多空泡群。空泡群中，有的可見到圓形紅染的軸索(橫切面，箭頭所指)，有的則找不到。神經纖維的排列有些雜亂。

驗組的天竺鼠發炎情況較輕微。

C. 近端去髓鞘(附圖6, 7)

D. 遠端去髓鞘：

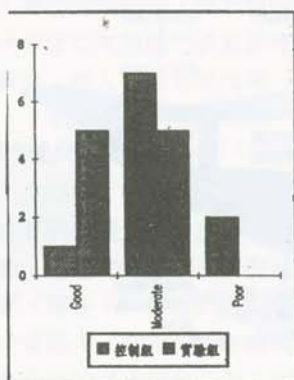
都用 Negative, Positive 表示，結果如下



結果至為明顯，只有 10% (近) 及 20% (遠) 的實驗組有明顯的去髓鞘作用發生，而控制組中卻有 90% (近) 及 70% (遠) 的發生率。

E. 軸突再生(附圖7)

我們依其再生方向規則性，纖維母細胞及脂肪細胞浸潤程度分為三等，poor, moderate 及 good，如下



可知，實驗組中軸突再生良好者(good)佔 50%，而控制組只有 10%。

討論

1. 我們原本有 16 隻天竺鼠，不幸的，有 4 隻死於抽血後胸部縫合不良導致的出血，因為它們會互咬同伴身上的縫線，經加強縫合技術後，此情

況不再發生。另有 2 隻死於麻醉後的呼吸衰竭，我們由生理學科得到的資料(45-55mg/1000gm of thiopental)顯然過高，經我們使用半量甚至更少一點，再輔以 Xylocaine，局部麻醉，死亡情形不再發生。

2. 純化 fibrinogen 的量受儲藏血液溫度、血清靜置時間、離心速率等諸多因素影響，其量難控制。

3. 手術時，神經損傷在很早期，即開始發生，因此控制手術時間成為很重要的因子。

4. 我們用 Povidon-iodine 來消毒傷口，而不用 Beta-iodine，因後者含酒精，會溶化神經纖維，肌肉及結締組織。

5. 在一個學術研究來說，我們的研究標本太少，客觀性有待商榷，也許下次有機會，研究經費又充足的情況下會有長足的改善。

感謝邱文達醫師、賴精二教授及陳新源醫師的協助。