

# C3、4 神经根转位修复 C5、6 神经后运动功能恢复情况观察

解维峰<sup>1</sup> 王亭<sup>1</sup> 纪翔<sup>2</sup> 赵大龙<sup>2</sup> 边洪琳<sup>2</sup> 殷楚强<sup>2</sup> 何旭<sup>2</sup>

(1 青岛大学附属医院脊柱外科, 山东 青岛 266071; 2 青岛市中心医院手足创伤外科)

**[摘要]** **目的** 观察 C3、4 神经根转位修复 C5、6 神经后运动功能的恢复情况。**方法** 取健康成年 SD 大鼠 60 只, 随机分为正常组、对照组和实验组。实验组将 C3 神经根与 C5 神经根吻合, C4 神经根与 C6 神经根吻合。对照组将右侧 C5、6 神经根离断, 不进行吻合。正常组不进行手术。饲养 1、3 个月后进行取材, 采用电生理、组织学、免疫染色方法观察大鼠神经纤维及靶器官的改变情况。**结果** 实验组术后 3 个月 C5、6 运动诱发电位潜伏期和波幅与正常组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。实验组、对照组术后 3 个月肱二头肌肌湿质量、肌纤维横截面积与正常组比较差异有显著性( $F=5.72, 7.54, P<0.05$ )。实验组术后 3 个月 C5、6 有髓神经纤维计数、运动神经纤维计数均较正常组减少, 差异有统计学意义( $t=2.74\sim4.61, P<0.05$ )。**结论** C3、4 神经根转位修复 C5、6 神经后, 受损臂丛神经出现再神经化, 上肢运动功能可得到部分恢复。

**[关键词]** 臂丛神经病; 脊神经根离断术; 神经移位; 神经再生; 大鼠, *Sprague-Dawley*

**[中图分类号]** R745; R651.3 **[文献标志码]** A

**RECOVERY OF MOTOR FUNCTION AFTER C3,4 NERVE ROOT TRANSPOSITION FOR C5,6 NERVE REPAIR** XIE Weifeng, WANG Ting, JI Xiang, ZHAO Dalong, BIAN Honglin, YIN Chuqiang, HE Xu (Department of Spine Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the recovery of motor function after C3,4 nerve root transposition for C5,6 nerve repair. **Methods** A total of 60 healthy adult *Sprague-Dawley* rats were randomly divided into normal group, control group, and experimental group, with 20 rats in each group. In the experimental group, C3 nerve root was anastomosed with C5 nerve root, and C4 nerve root was anastomosed with C6 nerve root; in the control group, C5,6 nerve roots were avulsed without repair; no surgery was performed in the normal group. Samples were collected after 1 and 3 months of feeding, and electrophysiology, histology, and immunostaining were used to observe the changes in nerve fibers and target organ. **Results** At 3 months after surgery, there were no significant differences in the latency and amplitude of motor evoked potential in C5,6 between the experimental group and the normal group ( $P>0.05$ ). At 3 months after surgery, there were significant differences in the wet weight of the biceps brachii and the cross-sectional area of muscle fibers between the experimental/control group and the normal group ( $F=5.72, 7.54, P<0.05$ ). Compared with the normal group at 3 months after surgery, the experimental group had significant reductions in the numbers of myelinated nerve fibers and motor nerve fibers in C5,6 ( $t=2.74-4.61, P<0.05$ ). **Conclusion** After C3,4 nerve root transposition for C5,6 nerve repair, neurotization is observed in the injured brachial plexus, with partial recovery of motor function of the upper extremities.

**[KEY WORDS]** Brachial plexus neuropathies; Rhizotomy; Nerve transfer; Nerve regeneration; Rats, *Sprague-Dawley*

对于臂丛神经根性撕脱伤病人, 目前面临的最大问题就是如何选择再生能力强大的动力神经作为供体神经, 并且对原有功能不造成过大的影响。为解决供受体神经不匹配、神经移植段过长等缺陷, 部分学者提出了“根性修复”的概念, 并进行了相应的动物实验研究<sup>[1]</sup>, 为我们提供了解决问题的一种新的思路。基于此, 本研究以大鼠作为动物模型, 以期探讨臂丛神经根性撕脱伤的治疗方法治疗策略, 从而为临床治疗相关疾病提供理论和实验依据。现将结果报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物及分组

健康成年 SD 大鼠共 60 只, 雌雄不限, 体质量 200~250 g, 由青岛大学医学院实验动物中心提供。将大鼠随机分为正常组、对照组和实验组, 每组 20 只。3 组大鼠饲养条件相同。

### 1.2 手术方法

正常组大鼠不进行任何处理。对照组和实验组大鼠应用氯胺酮(60~80 mg/kg)腹腔注射麻醉后, 显露臂丛神经根部, 将大鼠右侧 C3、4 神经根于根干交界处离断, C5、6 神经根于出椎间孔处离断。显微镜下采用“端端吻合”方式将实验组大鼠 C3、4 神

[收稿日期] 2019-01-12; [修订日期] 2019-02-17  
[基金项目] 中国博士后科学基金(20090461487)  
[通讯作者] 何旭, Email: Hexu1971@163.com

经根近端分别与 C5、6 神经根远端吻合;以同样方法处理对照组大鼠,但不进行神经根吻合。

1.3 观察指标

各组大鼠饲养至 1、3 个月时进行手术操作,部分大鼠手术后死亡则随时进行补充实验。选取术后肢体无肿胀、坏死、脱落及皮肤溃疡的健康大鼠,麻醉固定下行如下指标检测。

1.3.1 电生理检测 各组取标本前检测神经根诱发电位,电极插入肱二头肌肌腹饱满处,实验组电刺激 C3、4 神经根,对照组、正常组电刺激 C5、6 神经残根,记录各神经根诱发电位的潜伏期及波幅。

1.3.2 肱二头肌湿质量及肌纤维横截面积测定 处死大鼠将肱二头肌从起止点完整剥离,去除表面结缔组织,即刻在分析天平上称质量。肱二头肌肌纤维截面积的测定:将肱二头肌以 40 g/L 甲醛固定,乙醇脱水,石蜡包埋。在肌腹中部同样水平横向 5 μm 厚切片,HE 染色,显微镜下观察,图像分析软件测量肱二头肌肌纤维截面积。有髓神经纤维 HE 染色:实验组取距离吻合口远端 3 mm 处神经纤维,对照组取离断 C5、6 处远端 3 mm 处神经纤维,正常组取对应部位正常的 C5 或者 C6 神经纤维,长度均约 3 mm,常规 HE 染色,置于显微镜下观察神经纤维通过吻合口的情况和组织结构的变化。

1.3.3 乙酰胆碱酯酶(AchE)染色 取神经吻合口近端 3 mm 处神经纤维的石蜡切片,常规脱蜡并进行 DAB 显色,苏木精轻度复染,光镜下运动神经纤维的特异性染色为棕黄色。在 100 倍视野下,计数 AchE 染色阳性的运动神经纤维数量。

2 结 果

2.1 大体观察

术后 1 周内对照组和实验组大鼠行动困难,精神萎靡,进食差,右肩不能外展,右前足趾伸展无力,呈屈曲位。术后 2 周一般状态好转,进食接近正常,右前肢活动无明显改善,无足部溃疡及红肿。术后 1 个月对照组大鼠右前肢运动功能无明显改善,肩部肌肉出现萎缩,实验组 4 只大鼠肩部外展明显改善,其他大鼠肩部外展改善不明显,足趾伸展功能改善均不明显。术后 3 个月,对照组大鼠右前肢运动功能无明显改善,实验组 6 只大鼠肩部外展功能改善明显,足趾伸展功能改善均不明显。

2.2 电生理检测结果

2.2.1 运动诱发电位潜伏期比较 术后 1、3 个月,对照组大鼠 C5、6 神经根均未检测出运动诱发电

位;术后 1 个月时,实验组较正常组 C5、6 神经根运动诱发电位潜伏期延长( $t=4.86, P<0.05$ );术后 3 个月时,实验组与正常组 C5、6 神经根运动诱发电位潜伏期比较差异无显著性( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2.2 运动诱发电位波幅比较 术后 1、3 个月,对照组大鼠 C5、6 神经根均未检测出运动诱发电位;术后 1 个月时,实验组较正常组 C5、6 神经根运动诱发电位波幅降低( $t=3.29, P<0.05$ );术后 3 个月时,实验组与正常组 C5、6 神经根运动诱发电位波幅差异无显著性( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 术后 1、3 个月各组 C5、6 神经根各指标比较 ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

术后时间	诱发电位 潜伏期( $t/ms$ )	诱发电位 波幅( $V/mV$ )	肱二头肌湿 质量( $m/g$ )	肌纤维横截 面积( $A/\mu m^2$ )
术后 1 个月				
对照组	0	0	$0.05 \pm 0.01$	$223.3 \pm 102.2$
正常组	$1.02 \pm 0.14$	$16.13 \pm 1.81$	$0.49 \pm 0.02$	$792.2 \pm 133.8$
实验组	$1.34 \pm 0.21$	$11.77 \pm 1.79$	$0.36 \pm 0.11$	$775.5 \pm 157.8$
术后 3 个月				
对照组	0	0	$0.04 \pm 0.02$	$198.3 \pm 99.5$
正常组	$0.99 \pm 0.18$	$15.94 \pm 1.97$	$0.47 \pm 0.03$	$802.4 \pm 134.8$
实验组	$1.03 \pm 0.13$	$15.75 \pm 1.81$	$0.41 \pm 0.13$	$785.5 \pm 136.8$

2.3 组织学检测

2.3.1 肱二头肌湿质量比较 术后 1、3 个月时,3 组肱二头肌湿质量比较差异具有显著统计学意义( $F=121.67, 89.39, P<0.05$ )。见表 1。

2.3.2 肌纤维横截面积的比较 术后 1、3 个月时,3 组的肌纤维横截面积比较差异具有显著意义( $F=59.06, 76.27, P<0.05$ )。见表 1。

2.3.3 术后 1、3 个月有髓神经纤维数比较 术后 1 个月实验组吻合口远端可见神经纤维结构,C5、6 神经根有髓神经纤维数量分别为( $183.55 \pm 57.66$ )、( $463.34 \pm 65.77$ )条/ $mm^2$ ,但纤维排列松散,髓鞘染色较淡,染色不均匀。术后 3 个月带有髓鞘的有髓神经纤维增多,C5、6 神经根有髓神经纤维数分别为( $222.18 \pm 50.02$ )、( $474.06 \pm 62.14$ )条/ $mm^2$ ,再生髓鞘变得致密、均匀,较正常组的神经稀疏。术后 1、3 个月时对照组吻合口远端均无明显神经纤维结构,正常组 C5、6 神经根有髓神经纤维的数量分别为( $877.13 \pm 51.53$ )、( $1\ 042.45 \pm 74.59$ )条/ $mm^2$ 。实验组术后 1、3 个月有髓神经纤维数均显著少于正常组,差异具有显著性( $t=3.12, 2.74, P<0.05$ )。

2.4 运动神经纤维 AchE 染色结果

运动神经纤维染色为棕色。实验组术后 1 个月时 C5、6 神经根染色阳性的运动神经纤维数分别为

( $191.97 \pm 64.41$ )、( $466.22 \pm 47.85$ ) 条/ $\text{mm}^2$ ; 实验组术后 3 个月时, C5、6 运动神经纤维的数量分别为( $212.55 \pm 50.77$ )、( $499.87 \pm 51.31$ ) 条/ $\text{mm}^2$ , 较术后 1 个月时增多, 差异均具有显著意义( $t=4.06, 3.91, P<0.05$ ); 术后 1、3 个月时正常组 C5、6 神经根染色阳性的运动神经纤维数分别为( $854.24 \pm 51.22$ )、( $1\ 107.40 \pm 77.18$ ) 条/ $\text{mm}^2$ 。术后 3 个月时实验组神经纤维数明显少于正常组, 差异具有显著统计学意义( $t=4.61, 4.33, P<0.05$ )。

### 3 讨 论

根性撕脱伤又叫节前损伤, 是臂丛神经损伤中最严重的类型。臂丛神经由颈部脊髓发出的脊神经根构成, 根性撕脱伤一般发生于脊神经在脊髓内的祥状结构。该类型损伤可出现于单个神经根或多个神经根, 甚至是全部神经根。一旦损伤, 从椎管外基本发现不了脊神经根断端, 无条件进行常规的神经营吻合修复。经过几十年的发展, 临床上较常用的神经转移修复臂丛根性撕脱伤得到了长足的进步, 发展出了肌皮神经、膈神经、健侧 C7 神经、副神经、肋间神经、颈丛神经以及臂丛神经的丛内移位等多种术式<sup>[2-6]</sup>。但治疗臂丛根性撕脱伤时始终面临着供体神经的选择和功能影响问题。1991 年 YAMADA 等<sup>[7]</sup>报道了 C3、4 神经根转位修复 C5、6 神经根的手术方法, 可使肱二头肌肌力恢复至 IV 级。2001 年 CAO 等<sup>[1]</sup>进行了 C3、4 转位代 C5、6 的动物实验研究, 验证了神经转位治疗的可行性。

C3、4 神经根为混合神经根, 其感觉神经纤维占了一半以上, 主司颈部皮肤的感觉<sup>[8]</sup>。C3、4 神经根运动神经纤维主要支配颈部肌肉, 包括斜方肌、前斜角肌、中斜角肌、胸锁乳突肌、肩胛提肌、肩胛舌骨肌、胸骨舌骨肌及胸骨甲状肌。以上颈部肌肉大多受两个以上来源的颈神经支配: 肩胛提肌同时受 C2 神经根支配, 胸锁乳突肌同时受 C2、副神经支配, 斜方肌和中斜角肌同时受副神经支配, 肩胛舌骨肌、胸骨舌骨肌及胸骨甲状肌同时受舌下神经降支支配。因此, C3、4 神经损伤后颈部肌肉并未完全失神经支配, 颈部皮肤感觉会受到一定影响, 颈部稳定性和协调性仍能得到保证。虽然 C3、4 神经根包含了较多的运动神经纤维, 但主要以感觉神经纤维为主。从神经根的粗细、有髓运动神经纤维的数目均难以满足患侧上肢粗大神经修复的需求<sup>[8]</sup>。这也是目前各种神经转位和复合组织移植方法面临的主要问题。

本实验神经纤维 HE 染色结果显示, 术后 1 个

月实验组吻合口远端可见神经纤维结构, 但纤维排列松散, 可见带有髓鞘的有髓神经纤维, 术后 3 个月, 神经纤维数量增加。对照组吻合口远端无明显神经纤维结构。说明神经纤维可以通过吻合口长到远端, 随着时间的延长新生神经纤维逐渐增多并基本稳定。运动神经纤维 AchE 染色可见吻合口近端运动神经纤维明显增多, 到术后 3 个月时趋于稳定。C3、4 在近端为混合神经, 在远端因靶器官不同逐渐分成感觉束和运动束, 其中靶器官具有诱导神经定向分化的作用<sup>[9]</sup>。通过神经 AchE 染色发现, C3、4 神经中新生出一定数量的运动神经纤维, C5、6 神经运动功能的部分恢复应该与这些运动神经纤维有关。可能与神经损伤后脊髓神经元释放某些促神经再生的物质如 CGRP 等, 以及吻合口远端变性的神经释放的神经趋化因子有关, 使通过侧支发芽的再生神经纤维通过吻合口, 重新支配靶肌肉<sup>[10]</sup>。神经吻合口近端的神经纤维中新生出了较多运动神经纤维, 这部分运动神经纤维才是恢复吻合口远端靶器官运动功能的关键, 其本质还是利用运动神经来恢复肌肉活动。总之, 当周围神经支配的靶器官发生变化时, 周围神经能作出相应的功能重塑, 这为周围神经损伤的修复提供了一种新思路。

评定根性撕脱伤乃至臂丛神经损伤治疗效果的最初指标主要是肌肉功能的恢复程度<sup>[11-12]</sup>。整个治疗过程是神经与靶器官或效应器之间重新建立联系并产生功能的过程。臂丛神经损伤神经轴突离断后, 远侧轴突失去近侧胞体的营养进而发生瓦勒变性<sup>[13-15]</sup>。在损伤发生后的 3 个月内修复神经, 可出现可逆性改变, 因此效果较好。若神经未得到修复, 最终神经内膜管发生胶原纤维沉积而消失, 雪旺细胞萎缩、纤维化<sup>[16-17]</sup>, 此时即使手术治疗, 神经再生困难, 恢复时间长, 效果不理想。运动神经纤维的末梢结构是运动终板, 神经损伤后终板亦发生类似的萎缩变化, 并随着时间延长而逐渐进展、加重, 随后肌肉逐渐萎缩, 肌细胞因失神经支配及营养作用后破碎、裂解、纤维化<sup>[18-19]</sup>。虽然 C3、4 神经转位的效果一般, 但在本实验中, 大鼠的 C5、6 神经运动诱发电位潜伏期及波幅、肱二头肌湿质量、肌纤维截面积等的变化结果表明, 该手术方法可有效恢复肌肉的神经再支配, 避免肌肉萎缩甚至肌纤维化。

总之, 本研究结果显示, C3、4 神经根转位修复 C5、6 神经后, 撕脱受损臂丛神经出现再神经化, 大量运动神经纤维再生, 上肢部分运动功能得到了明显恢复。  
(下转第 272 页)



- [12] STRATTON S, SHELKE N B, HOSHINO K, et al. Bioactive polymeric scaffolds for tissue engineering[J]. *Bioact Mater*, 2016,1(2):93-108.
- [13] HUANG W, SHI X T, REN L, et al. PHBV microspheres; PLGA matrix composite scaffold for bone tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2010,31(15):4278-4285.
- [14] ZHONG Q W, LI W H, SU X P, et al. Degradation pattern of porous  $\text{CaCO}_3$  and hydroxyapatite microspheres in vitro and in vivo for potential application in bone tissue engineering[J]. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 2016,143:56-63.
- [15] LEE D, HEO D N, NAH H R, et al. Injectable hydrogel composite containing modified gold nanoparticles: Implication in bone tissue regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018,13:7019-7031.
- [16] ZAMANI Y, MOHAMMADI J, AMOABEDINY G, et al. Enhanced osteogenic activity by MC3T3-E1 pre-osteoblasts on chemically surface-modified poly( $\epsilon$ -caprolactone) 3D-printed scaffolds compared to RGD immobilized scaffolds[J]. *Biomed Mater*, 2018,14(1):015008.
- [17] GONG Y H, SU K, LAU T T, et al. Microcavitary hydrogel-mediated phase transfer cell culture for cartilage tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2010,16(12):3611-3622.
- [18] SHI X T, SU K, VARSHNEY R R, et al. Sintered microsphere scaffolds for controlled release and tissue engineering[J]. *Pharm Res*, 2011,28(5):1224-1228.
- [19] LAU T T, WANG C M, PNG S W, et al. Genipin-crosslinked microcarriers mediating hepatocellular aggregates formation and functionalities[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011,96(1):204-211.
- [20] 蒋欣泉. 骨缺损修复生物材料与骨再生[J]. *中华口腔医学杂志*, 2017,52(10):600-604.
- [21] GUTIÉRREZ-SÁNCHEZ M, ESCOBAR-BARRIOS V A, POZOS-GUILLÉN A, et al. RGD-functionalization of PLA/starch scaffolds obtained by electrospinning and evaluated in vitro for potential bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,96:798-806.
- [22] ORYAN A, KAMALI A, MOSHIRI A, et al. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: Current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018,107(Pt A):678-688.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 267 页)

## [参考文献]

- [1] CAO X, LI J, CAO Y, et al. C3,4 transfer for neurotization of C5,6 nerve roots in brachial plexus injury in a rabbit model[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2003,19(4):265-270.
- [2] ROVAK J M, TUNG T H. Traumatic brachial plexus injuries[J]. *Mo Med*, 2006,103(6):632-636.
- [3] WIBERG M, BACKMAN C, WAHLSTRM P, et al. Brachial plexus injuries in adults. Early reconstruction for better clinical results[J]. *Lakartidningen*, 2009,106(9):586-590.
- [4] 杨明杰,史其林,顾玉东. 丛外神经移位治疗臂丛神经损伤的进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2005,19(11):902-905.
- [5] 顾玉东. 臂丛神经根性撕脱伤治疗近期进展[J]. *中华显微外科杂志*, 2006,29(6):401-402.
- [6] 丁小珩,潘达德,张宏勋,等. 多组神经转位修复臂丛神经上中干损伤[C]/ 中华医学会全国显微外科学术会议暨世界首例断肢再植成功 50 周年庆典. 2013.
- [7] YAMADA S, PETERSON G W, SOLONIUK D S, et al. Coaptation of the anterior rami of C-3 and C-4 to the upper trunk of the brachial plexus for cervical nerve root avulsion[J]. *J Neurosurg*, 1991,74(2):171-177.
- [8] KAWAI H. Nerve surgery of the brachial plexus[M]. Singapore:World Scientific, 2015:136-138.
- [9] TOS P, BATTISTON B, GEUNA S, et al. Tissue specificity in rat peripheral nerve regeneration through combined skeletal muscle and vein conduit grafts[J]. *Microsurgery*, 2000,20(2):65-71.
- [10] NAKAMURA S, MYERS R R. Myelinated afferents sprout into lamina II of L3-5 dorsal horn following chronic constriction nerve injury in rats[J]. *Brain Res*, 1999,818(2):285-290.
- [11] 阿不地合比尔·阿不拉,李平,依力哈木江·吾斯曼,等. 膈神经与肋间神经移位修复臂丛神经根性撕脱伤[J]. *中国组织工程研究*, 2016,20(51):7660-7665.
- [12] 曹鹏克,王伟,李俊明,等. 健侧 C7 神经联合多组神经移位治疗全臂丛神经根性撕脱伤正中神经功能随访[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2015,30(5):449-451.
- [13] 顾立强,裴国献. 周围神经损伤的基础与临床[J]. 北京:人民军医出版社, 2001:160-161.
- [14] 裴彪,全琦,孙逊,等. 周围神经损伤后瓦勒氏变性及其神经导管的研究与进展[J]. *中国组织工程研究*, 2017,21(10):1596-1603.
- [15] 李月珍,武庚,武杨,等. 坐骨神经瓦勒氏变性大鼠神经生物学特性及分泌功能变化[J]. *中国组织工程研究*, 2014,18(33):5282-5287.
- [16] 徐筑秋,杨晓楠,祁佐良. 细胞自噬在周围神经损伤及再生中研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017,31(1):122-125.
- [17] 陈泽卡,王沪宁,齐建国. 施万细胞来源的 Toll 样受体在外周神经损伤及修复中的作用和机制[J]. *四川解剖学杂志*, 2013,21(2):54-57.
- [18] 王元元,洪毅,王雪菲,等. 脊髓损伤大鼠远端神经元及骨骼肌的变化[J]. *中国纺织工程研究*, 2014,18(33):5323-5328.
- [19] 王元元,张军卫,洪毅,等. 大鼠胸段脊髓损伤后后肢神经肌肉的自然变化[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015,25(3):264-273.

(本文编辑 耿波 厉建强)