
神經修護與保護

童麗珠* 葉雯芳 羅惠如

國立臺灣師範大學 生命科學系

我們如不小心被刀子割傷手指，傷口較深割傷肌肉神經時，在傷口癒合後，剛開始指尖碰物會麻麻的感覺，過一陣子就恢復知覺和運動功能。這是因為被刀割傷的神經纖維再生了。嚴重的外傷如斷指，由外科手術接回斷指，視傷口的狀況也有恢復正常感覺和運動的可能。如因外傷傷及中樞神經或腦中風、老化及遺傳疾病導致腦和脊髓內神經受損就終其一生無法自然再生。因為人類的中樞神經系統到成年後就無法再生了。長久以來，研究人員無不奮力尋找能夠引導神經細胞生長甚至再生的方法，希望能夠挽救受困於軀殼中無法動彈的生命，然效果仍有限。本文先簡介神經系統、神經細胞，再談到神經的修護及其限制，最後再談及現今醫學對神經修護及神經再生研究現況。

壹、人類的神經系統

人類的神經系統分為中樞神經和周圍神經(圖一)。中樞神經負責指揮、整合訊息，並控制全身活動。周圍神經則是負責傳導訊息。在神經訊息傳遞上中樞神經如同指揮官發令，而周圍神經則像傳令兵傳令。人類的中樞神經包含腦和脊髓，外圍

有堅硬的腦殼和脊柱保護。周邊神經指從中樞神經長出來的神經，所以可分由腦發出的腦神經有 12 對，主要分佈於頭部和內臟；由脊髓發出的脊神經有 31 對，主要分佈於軀幹、四肢和內臟(圖一)。我們有了神經系統，便可準確的察覺體內、外的刺激，並協調身體各部位的活動，以產生適當的反應(Haines, 2002)。我們吃魚、雞時注意其在身體背面正中央脊柱旁，可見到一對對似白棉線狀的神經就是脊神經。

手臂斷了，當然手臂內的神經也斷了，從這神經的斷面上可見一條神經內是由幾束小神經纖維束組成成束的脊神經，每一小神經束外面包有神經束膜。它們的最外圍再包神經外膜(圖二)。這些神經膜由結締組織構成。所以醫生要將斷臂接回傷者手臂時，除了把血管、肌肉縫接外，就是要仔細將兩斷端神經對齊，再將這兩層神經膜縫接。把斷肢血管接通，有血液供應，方能維持斷肢細胞的存活。

貳、構成神經系統的細胞：神經元與神經膠細胞

構成神經系統的神經組織包含神經元和神經膠細胞(支持細胞)。

一、神經元

神經元就是神經細胞，是構成神經系

*為本文通訊作者

統功能的基本單位。從外型上來看神經元的種類繁多，但神經元的基本構造皆包括細胞本體、軸突和樹突。細胞本體是神經細胞膨大的部分，內含有細胞核，細胞質內有胞器可維持細胞的生長代謝，是神經細胞的協調中心。樹突能將接受到的刺激轉成電的訊號，並將訊息傳回神經細胞本體；軸突負責將訊息傳給其他神經元或動作器(圖三)，樹突和軸突就是所謂的神經纖維，脊神經就是一大束的神經纖維所構成的，由脊髓到指尖、趾間其長度可達 1 公尺以上。神經元擔負了體內訊息的接收、整合及傳達的工作，相當重要！神經元的細胞本體位於腦或脊髓，少數位於神經節。

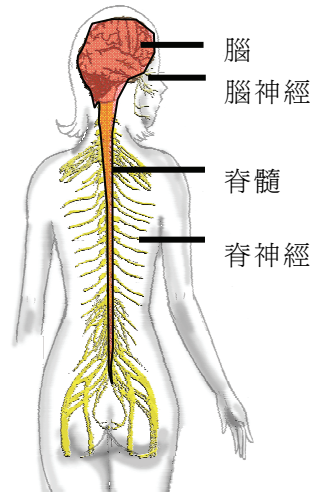
二、神經訊息傳遞

兩神經元相會之處稱為突觸，突觸即一個神經元的軸突和另一個神經元的細胞本體、樹突間的一個聯絡小空隙，是兩神經元之間溝通的橋樑。

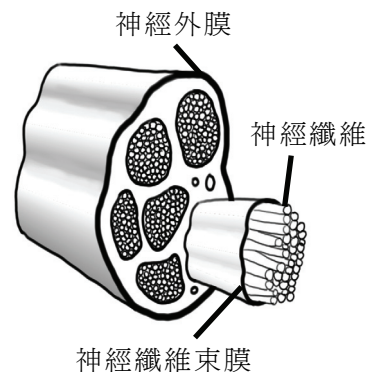
神經訊息以電流的方式沿著軸突傳遞到軸突末端的突起處，此時每個突起會釋出一些神經傳遞物質到突觸中，這些物質會從突觸進入下一個神經元中，將訊息傳遞下去。各種神經元的形狀、大小、連結型態或神經傳遞物質的種類雖不同，但都是以電化學訊息進行溝通 (Haines, 2002)。

三、神經膠細胞

構成神經組織的細胞中除了負責傳遞訊息的神經元外，還有許多的非神經元



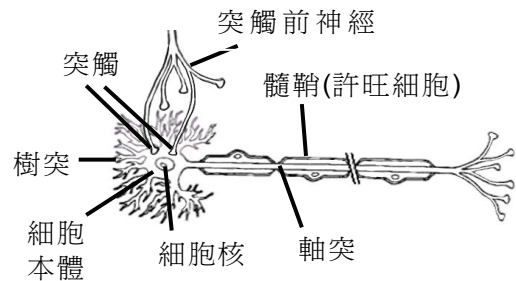
圖一、人類的神經系統。人類的神經系統包括中樞神經系統和周圍神經系統，中樞神經包含腦和脊髓，周邊神經指從中樞神經長出來的神經，可分為由腦發出的腦神經有 12 對，主要分佈於為頭部和內臟；由脊髓發出的脊神經有 31 對，主要分布於軀幹、四肢和內臟。



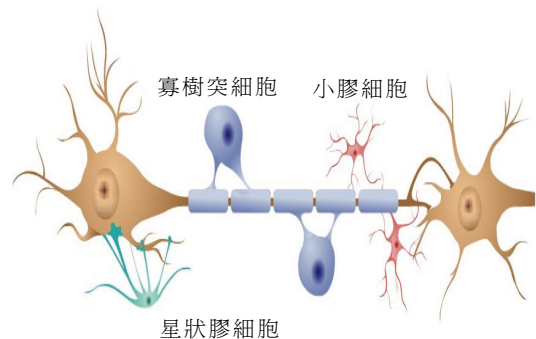
圖二、一條脊神經的切面。一條神經內包含幾束神經纖維束，每一神經束外面包有的神經束膜。它們的最外圍再包神經外膜構成一條脊神經。

細胞，也就是神經膠細胞，神經膠細胞多填充在神經元間，是神經系統的支架組織，能保護神經元並提供營養。科學家研究天才愛因斯坦之腦，意外發現內含大量的神經膠細胞，其比例遠高於一般人，到底神經膠細胞扮演了什麼樣的角色？是否與天才有關？過去數十年來，神經生理學家認為神經元才是腦中訊息傳遞的主要角色，雖然神經膠細胞在腦中的數目是神經元的九倍，在過去它被認為只扮演維護神經元的角色。而近代的研究藉靈敏的造影實驗證明神經元和神經膠細胞一直都保持雙向溝通，以影響突觸的可塑性(黃祺榮，2005)。神經膠細胞在神經正常時和受傷時對神經功能的維護是不同的。神經膠細胞的種類在中樞和周邊神經系統的是有差異的，在中樞神經有星狀膠細胞、寡樹突細胞及小膠細胞(圖四)，而在周邊神經只有許旺細胞。星狀膠細胞是中樞神經系統的警衛，能夠將養份從微血管傳給神經元，也能維持神經元周遭最理想的離子環境。近代對於星狀膠細胞的角色之瞭解有更進一步的發展，將在後續做介紹。寡樹突細胞圍繞中樞神經纖維形成髓鞘，有絕緣的功效。小膠細胞在神經受傷時會轉變成巨噬細胞，引發發炎反應、抵抗入侵病原。

許旺細胞位於周邊神經系統中，圍繞著軸突提供支撐及形成絕緣的髓鞘，就像是電線外面的絕緣塑膠皮一樣(圖三)，可以防止“漏電”加速訊息傳導，另外許旺細胞在周邊神經再生中扮演了重要的角色。



圖三、一個神經原及突觸。神經原包括細胞本體及突起，突起又分為樹突及軸突。細胞本體與樹突可接受突觸前神經纖維傳來的訊息，加以綜合。



圖四、中樞神經的神經膠細胞有星狀膠細胞、寡樹突細胞及小膠細胞等。

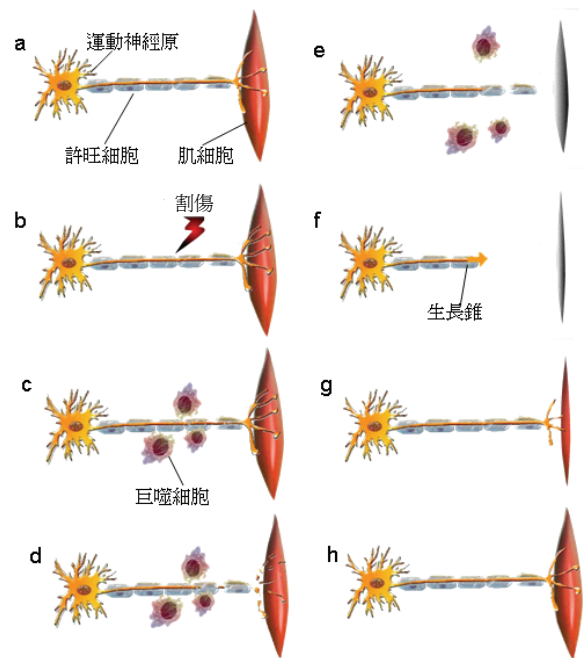
參、神經膠細胞與神經的修護

周圍神經受傷如：刀割傷皮肉切斷了神經是可以完全復原神經功能；嚴重的傷害如：手指被切斷、手臂遭鱷魚咬斷…，以外科手術縫接，是可以某些程度的恢復神經功能。中樞受傷如：腦中風、車禍傷及腦或脊髓，常常會造成終生遺憾。中樞神經系統和周邊神經系統對於神經修護為何不一樣的？

一、周邊神經的再生

刀傷皮膚、斷臂接回去後，其內的神經纖維是如何恢復功能重新運作呢？當神經被割斷或受輾壓時，受傷的神經之神經纖維斷裂。在細胞本體是完整時，沒和細胞本體部份(遠端)连接的斷端神經纖維會死亡、退化，喪失神經功能。所以以斷臂接回為例，雖斷臂被迅速的接回血管、肌肉和神經等，而有血液供應養分了，斷臂內的神經纖維還是會死亡、退化，喪失神經功能，這些受損的組織將由巨噬細胞清除(圖五 d, e)。神經一被截斷時接近細胞本體的神經纖維(近端，連在身體的好手臂)之斷端會在斷口上馬上形成及堆積許多小液泡，形成阻塞，來阻止神經細胞質內容物從斷面流失(Fishman & Bittner, 2003)，然後再由此斷面長出神經錐(growth cone)，神經錐向前長，神經纖維就漸漸長長，長到達目的地端使神經功能恢復(圖五 g, h)。神經錐再生的速率每天長約1~2mm，斷臂內的神經纖維是要重新再生長好，感覺或運動的神經功能才能恢復。周邊神經的再生方式是在細胞本體合成再生纖維所需的原料，沿軸突運向神經錐末端，這些新的蛋白質使神經斷面近端的軸突能向遠端生長，同時去髓鞘化的許旺細胞與圍繞在周圍的基底層形成的神經內膜管(Detroit, Eddleman, Yoo, Fukuda, Nguyen & Fishman, 2000)。之後藉由與周圍基質及細胞分泌的一些生長因子的交互作用，生長的軸突便可到達目標處，完成神經再生(圖五)。換言之，許旺細胞提供

正在生長的神經纖維攀爬的鷹架，使正在再生的神經纖維可以說是依循其原來的路徑再生回目的地。但如受傷在神經元的細胞本體，就無法供應再生纖維合成所需的原料，則整個受傷的神經元退化，而喪失整個神經功能。



圖五、周邊神經的再生圖。以運動神經為例，運動神經的軸突控制其目的肌細胞(a)，運動神經纖維受傷了(b)，沒和細胞本體部份(遠端)连接的斷端神經纖維會死亡、退化，喪失神經功能，受損的組織由巨噬細胞清除，由此運動神經原控制的肌細胞也會漸漸萎縮的現象(c~e)。神經會由斷面長出神經錐，神經錐向前長，神經纖維就漸漸長長(f)。許旺細胞提供受傷神經纖維正在生長的神經纖維攀爬的鷹架，使再生的神經纖維依循其原來的路徑再生回目的地(g)。

神經再生除需要再生纖維合成所需的原料外，還需：

- (1) 滋養神經再生的營養液供應，如：營養素、生長因子…。
- (2) 提供再生的神經需要的支撐表面，就是要提供類似鷹架的作用供其攀附。
- (3) 引導再生的神經生長的方向，即要提供鷹架引導生長神經錐延伸的方向。
- (4) 再生的神經其外層需要的神經鞘。

許旺氏細胞都具備這些條件，這也就是周邊神經能夠再生的原因。

小受傷如刀劃傷皮肉都可以自然的修護。如拇指切斷、斷臂等大傷害，要藉外科醫師把血管、神經外膜(圖二)一一對好仔細縫回。神經受傷時如果能將切斷兩端的鞘膜和神經束膜很快的重新縫合(陳建中，2007)，使原來的聯絡徑路重行建立，則原有的功能是不可能完全恢復的。當然，術後還要積極的復健，才能恢復功能。年輕患者經過努力的復健恢復功能的效果較明顯。

糖尿病長期患者會有相當的比例需下肢截肢的狀況，主要是因長期血糖太高、控制不好，引起末稍微血管管壁增厚，養分供應不足，末稍神經萎縮感覺會變得較遲鈍，足部較容易受傷，又因為養分不夠，傷口癒合不易，更助長傷口惡化、潰瘍，若不幸引發嚴重感染，就可能需要開刀截除患肢(謝松蒼，2007)。顯見神經纖維要正常分佈及維持功能，血液中養分的供應是不可少的。

二、中樞神經再生的難題

斷臂接回去後經過積極復健尚能維持大部分功能，但是發生在中樞神經的損傷將會造成一輩子的缺憾。如：疾病或外傷、中風造成腦部功能受損或脊髓損傷造成受傷部位以下癱瘓等。中樞神經再生與星狀膠細胞有相當大的關聯，在中樞神經系統損傷後，神經元保護及組織修護上，星狀膠細胞有著正面及負面矛盾的角色。

星狀膠細胞對受傷中樞神經的正面保護方式有：

1. 降低高量麩胺酸的毒性。麩胺酸是正常中樞神經系統主要的興奮性神經傳遞物之一，中樞神經系統損傷後，大量麩胺酸釋入突觸間隙，引起神經元毒性。星狀膠細胞能清除突觸間過量的麩胺酸。
2. 清除活性氧自由基。腦缺氧後產生大量的活性氧自由基，是造成腦部受傷的主因之一。星狀膠細胞內抗氧化物質及其合成酵素含量都比神經元高，星狀膠細胞更能有效清除活性氧自由基。
3. 星狀膠細胞能產生神經營養因子及生長因子。星狀膠細胞在正常情況下，能釋放多種神經營養因子及生長因子。中樞神經系統的損傷，能刺激受損區域附近的星狀膠細胞增加產生與釋放神經滋養素及生長因子保護神經細胞。

星狀膠細胞對於中樞神經再生的負面阻礙有：

1. 抑制軸突的再生。中樞神經系統受損時會誘導星狀膠細胞活化(圖六 c)，活化的星狀膠細胞與其分泌的物質會在受

傷部位周圍形成層狀似疤痕的結構，稱為膠質疤 (glia scar)。膠質疤會阻擾神經功能的再生、阻礙軸突的延伸(圖六)。因此中樞神經系統受損時，膠質疤的形成對神經功能再生是相當不利的。星狀膠細胞在這方面像是受重創後性情大變般，阻止神經系統內在的修復功能(曾淑芬，2005)。

2. 中樞神經系統受損引起發炎反應時，星狀膠細胞也會受到刺激，加速一氧化氮生成，而一氧化氮會與超氧化物反應，形成有毒物質(過氧亞硝酸)，傷害神經元，此反應可能造成神經元死亡。

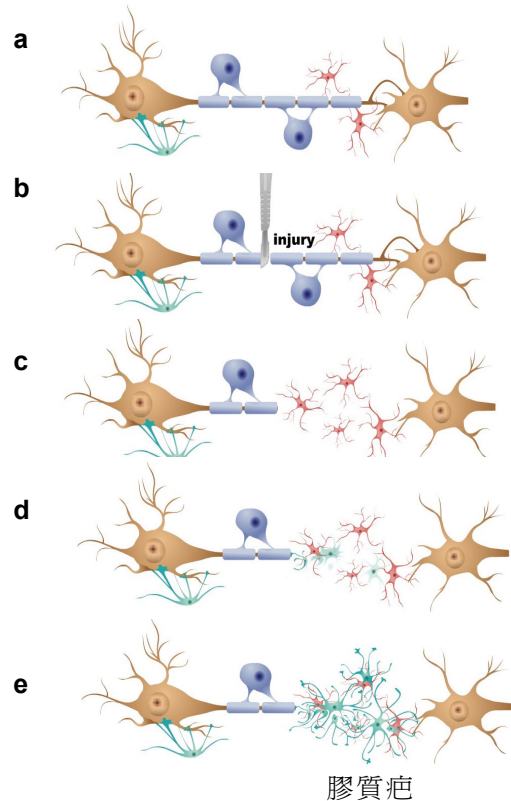
當神經受傷時會誘導星狀膠細胞活化，形成的膠質疤，能隔絕受傷組織、修補破損的腦血管障壁，降低發炎反應擴大傷及周圍部位的神經，然膠質疤這樣的保護阻止了受傷神經纖維的延伸，阻斷中樞神經系統內在的修復功能(Ransom, 2003)。因而，中樞神經系統內受傷神經的再生是醫界及科學家們仍需要克服的難題。

肆、神經幹細胞療法展望

車禍和運動傷害，或者中風、老化及遺傳疾病導致中樞神經受損，是目前醫療上很嚴重的問題，因為中樞神經一旦受損，病人就只能癱瘓，或逐漸衰老致死。研究人員不停尋找能夠引導神經細胞生長甚至再生的方法，希望能夠挽救受困於軀殼中無法動彈的生命。

最近研究報導，發現在腦室壁及嗅葉內含神經幹細胞，具有相當大的可塑性和

分化潛能(Gritti, Vescovi & Galli, 2002)。這個重大發現打破了傳統認知中「中樞神經系統損傷後不可再生」的觀念。於是神經幹細胞的研究對中樞神經的修護有了一個嶄新的契機。



膠質疤

圖六：膠質疤會阻擾中樞神經功能的再生、阻礙軸突的延伸。當中樞神經受損時(b)，會誘導小膠細胞活化，引發免疫反應、抵抗入侵病原(c)及星狀膠細胞活化(d)，活化的星狀膠細胞與其分泌的物質會在受傷部位周圍形成層狀似疤痕的結構，稱為膠質疤(e)。膠質疤會阻擾中樞神經功能的再生、阻礙軸突的延伸。

神經幹細胞的分裂特性能夠分裂演變成各種腦組織細胞，同時具遷移能力 (Vescovi, Galli & Gritti, 2001)。就可以透過多種因素來調控神經幹細胞遷移，如此一來，在進行植入神經幹細胞療法時，可以藉著操弄這些因子讓神經幹細胞進入神經病變的區域，進行架構與功能性的修復。因其具有良好的組織融合性，不會發生移植手術的排斥問題，可確保移植的幹細胞得以長期存活，並能達到逐漸代替有缺陷或死亡的神經細胞及與其目標神經組織聯繫的修復功能。

幹細胞療法目前遭遇的挑戰和限制：

1. 動物實驗主要以老鼠作為模型，在老鼠身上的實驗結果與用於人體的情況可能會存在未知的差異。
2. 誘導分化為特定神經細胞的比率不高、分化程度不一致。貿然進行手術可能會發生不可預期的風險。
3. 神經幹細胞的取得通常來自人類胚胎或體外的精卵細胞，可能產生一些道德法律上的問題。

幹細胞的神經治療雖然尚未出現讓久癱病人站起來的醫學奇蹟。不過已有醫療報導一位自體神經幹細胞移植的帕金森病患者對其肌肉運動評分改善；對其 L-Dopa 注射的需求量減半的療效；國內也有一些移植幹細胞治療脊髓損傷的實驗計畫(脊髓損傷醫訊, 2007)，還有中風病患的自體幹細胞移植治療，治療 1、2 個月後就出現令人振奮的成果(聯合晚報, 2007)。自體幹細胞移植避免了胚胎幹細胞的倫理

學擔憂，在移植部位無免疫反應，提高移植細胞的存活率，降低傳染病的發生率，而且不必服用免疫抑制劑或類固醇藥物，因而免受其副作用之苦。

神經幹細胞的研究才剛剛起步，尚有許多關鍵性問題尚未解決，依目前的情況並沒有明顯的證據顯示幹細胞治療是成功的。但由於其廣闊的應用前景，仍是神經科學界研究的焦點之一。相信不久的將來人類的神經幹細胞能在臨床作為腦移植的供體細胞以及基因治療的載體。

伍、適量運動能保護腦病

根據老鼠是否給於在滾輪上走動在相關腦區細胞的增生研究，認為人如果能經常進行有規律的、適量的運動，也能讓大腦中的海馬體長出更多的細胞，讓人的思維、感覺和反應都能更靈敏，從而讓人變得更聰明起來。長期規律的運動能促進新血管生長，增加的腦部微血管床、腦血流量，幫助防範廣泛的腦病損害 (www.ihealthbulletin.com)，已確實證明能保護大腦在中風和神經退化性疾病的傷害，如：阿茲海默病和帕金森病。然而，運動雖然對大腦有益，但也應該適可而止。過度的運動對人體而言不但無益，反而會有害。所以也就有「運動過度腦子會變笨」之說。過度的運動可透過多種途徑對大腦機能造成損害。而運動時耗竭 ATP 能源，可能是中樞神經功能下降的主要原因；在運動過程體內血液的重新分配(腦中血流量由約佔全身 13% 降至 4%)、自由基

的大量堆積及血流加速造成血管內皮損傷使腦的血液和氧供應減少，局部酸性產物的堆積等不僅影響腦的能量供應，而且直接抑制神經的活動，使腦機能下降(郭婕 & 李寧遠，2007)。

適量運動的標準視每一個人的實際情況而有差別，最佳運動量應根據自己的年齡、性別、職業特點、體力狀況、健康水準、體育基礎、生活環境、目的任務等不同情況來決定。一般而言有氧狀態下每次的運動時間在 30 分到 60 分、心跳率較安靜時相差 15%-30%為宜，主要是運動強度和持續時間是改變人體抗氧化能力的重要因素。一定時間和強度的運動訓練，可以使身體的防禦系統對運動產生適應性變化，使體內抗氧化酵素活性明顯提高，有利清除因運動所產生的自由基，減緩組織細胞膜中的脂質過氧化反應的程度。運動一旦過量，不僅無益，反倒造成氧化壓力增加，進而損害身體機能。

體內氧化壓力的形成是氧化自由基的生成和抗氧化劑的防禦二者失衡的結果，近年來，許多研究提出多種疾病可能是由氧化壓力所引起的。體內產生大量的自由基，造成潛在的氧化性傷害，影響正常細胞的功能。老化、免疫系統低下、白內障、心血管疾病、腦部機能障礙、癌症等疾病的發生，都和自由基傷害有關。有氧運動的訓練可以增強身體抗氧化系統的防禦能力，提高體內自由基的清除效率。當然由飲食中適量地補充抗氧化劑，是不錯的選擇。

陸、健康食品的神經保護

食物中含脂溶性抗氧化劑包括維生素 E、類黃酮素、類胡蘿蔔素、多酚等，主要作用於細胞膜中，保護細胞膜免受氧化自由基的攻擊；水溶性抗氧化劑包括維生素 C、麩胱甘肽等，作用於細胞質、粒線體或細胞外液中(郭婕 & 李寧遠，2007)。研究證據顯示，動情素對於中樞神經系統具有保護作用，是透過與動情素受體結合，抑制發炎介質的生成；對於神經突觸的可塑性與神經幹細胞的增生有很大的效能，可提升腦部星狀膠細胞產生神經保護的生長因子之含量。日常食用的黃豆製品含有大量類黃酮素，結構與動情素十分相近，會與動情素受體結合作用，具有動情素可以保護神經的相同效果，被稱為植物性動情素 (phytoestrogen) (Patisaul, 2005)。白藜蘆醇 (Resveratrol) 為植物所產生的多酚類，在葡萄、花生等植物中含量頗高(Fremont, 2000)。最近在各項離體細胞實驗與活體動物實驗研究，發現其在許多的神經疾病模式中皆具有減緩病症的效果 (Fremont, 2000; Gelinas & Martinoli, 2002; Chan & Chang, 2006)。這類食品及富含乙種胡蘿蔔素、維生素 C 及 E、茄紅素食物等，還有葡萄籽、Q10 輔酵素、刺五加、松樹皮、硫辛酸等，都是近年來比較熱門的抗氧化營養補充品(郭婕 & 李寧遠，2007)。在重視養生之道的現代社會中，這些都是熱門的保健食品。

柒、參考文獻

- 徐善慧 (2007) : Tissue engineering in peripheral nervous system. 2007 年生物醫學、科技與人文研討會暨中華民國基礎神經科學學會年會。慈濟大學。PP8-9。
- 脊髓損傷醫訊 (2007) : 慈濟、中國醫藥大學參與大中華區脊隨損傷臨床試驗。 <http://www.cc.nctu.edu.tw/~hscsi/hospital/sci/wise/wise.htm>
- 陳建中 (2007) : 奈米科技於神經修護之應用。九十六年度生物及醫學科技人才培育先導型計畫『奈米生物科技與組織工程』研習。國立台灣師範大學生命科學系。PP82-97。
- 郭婕、李寧遠 (2007) : 氧化壓力的因應之道。科學發展, 411, 40-45。
- 曾淑芬 (2005) : 雙面夏娃。科學人, 27, 44-47。
- 黃榮棋 (2005) : 魅影腦細胞。科學人, 27, 34-43。
- 蒲慕明 (2007) : Axon guidance and regeneration: role of cyclic nucleotides and Ca⁺⁺. 2007 前瞻生物醫學科學新知研討會。國立陽明大學。
- 謝松蒼 (2007) : Skin innervation in neuropathic pain. 2007 前瞻生物醫學科學新知研討會。國立陽明大學。
- 聯合晚報 (2007) : 幹細胞移植 治中風。聯合新聞網。2007/08/20 <http://udn.com/>
- Chan, W. H. & Chang, Y. J. (2006). Dosage effect of resveratrol on ethanol-induced cell death in the human K562 cell line. *Toxicology Letters*, 161, 1-9.
- Detrait, E., Eddleman, C. S., Yoo, S. M., Fukuda, M., Nguyen, M. P., & Fishman, H. M. (2000). Axolemmal repair requires proteins that mediate synaptic vesicle fusion. *Journal of Neurobiology*, 44, 382-391.
- Fishman, H. M. & Bittner, G. D. (2003). Vesicle-mediated restoration of a plasmalemmal barrier in severed axons. *News in Physiological Science*, 18, 115-118.
- Fremont, L. (2000). Biological effects of resveratrol. *Life Science*. 66, 663-673.
- Gelinas, S. & Martinoli, M. G. (2002) Neuroprotective effect of estradiol and phytoestrogens on MPP⁺-induced cytotoxicity in neuronal PC12 cells. *J. Neurosci. Res.* 70: 90-96.
- Gritti A, Vescovi AL, & Galli R. (2002) Adult neural stem cells: plasticity and developmental potential. *Journal of Physiology*, 96, 81-90.
- Haines, D. E. (2nd Ed.) (2002). *Fundamental neuroscience*. Pennsylvania: Churchill Livingstone.
- Patisaul, H. B. (2005). Phytoestrogen action in the adult and developing brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 17, 57-64.
- Ransom, B. (2003). New roles for astrocytes (stars at last). *Trends in Neurosciences*, 26, 520-522.
- Vescovi, A. L., Galli, R., & Gritti, A. (2001). The neural stem cells and their transdifferentiation capacity. *Biomed Pharmacology*, 55, 201-205. www.ihealthbulletin.com/blog/special-reports/Adequate-exercise-may-protect-against-brain.