

实验性脑死亡神经组织病理研究

第三军医大学第三附属医院

神经内科 陈曼斌

病理科 高奉浔

〔内容摘要〕本文通过实验性脑死亡动物模型，首先借助箭毒使动物呼吸肌麻痹而导致心脏停搏，使脑血循环中断。用脑组织蒙受严重缺氧性损害的实验性病理资料对脑死亡的病理结构损害特点作进一步探讨。

鉴于国内目前对实验性脑死亡病理研究尚缺乏专文论述，故本文拟通过实验病理资料的分析，对脑死亡病理结构性损害特点作进一步探讨。

资料来源和方法

实验性脑死亡动物模型制作方法〔4〕，首先我们借助箭毒（curare）使呼吸肌麻痹而导致心脏停搏，从而各重要器官血循环中断。虽然复苏后心搏恢复，但始终无自主呼吸，说明大脑已蒙受严重缺氧性损害。此造型方法切实可行。

本组实验动物用12只兔。除1号动物造型失败而采用快速断颅置死取材外，余11只动物从造型开始经多项指标及试验方法对照观察直至动物最终死亡解剖，全程均未超过24小时。动物死后大体解剖采取标本包括心、肝、脾、肾，重点采集中枢神经系统脑与脊髓。每只动物取双额极及枕极、双顶叶包括中央回、双颞叶包括海马。小脑系水平切面包括小脑蚓部。中脑、桥脑、延髓上下各一平面，高位低位脊髓各一平面。各组织按常规制片，先后应用：（1）苏木精—伊红染色法（HE染色），观察组织全貌。

（2）尼氏体染色法（Niss染色），重点观察神经细胞缺氧后早期病理反应。髓鞘染色法（Weil染色），着重观察神经纤维走行及脱髓鞘病理变化，尤其是软化坏

死区与周边组织神经纤维之对照。磷乌酸—苏木精染色法（PTH染色），以观察急性慢性脑缺氧神经胶质增生反应之差别。

实验结果

肉眼观：

除1号动物外，余11只动物脑表面血管充血，7只充血呈暗红色，4只脑表面缺血呈苍白色。11只脑沟浅，脑回扁平，脑表面湿润。5、11、12号动物脑充血水肿较其它显著，全部动物硬膜下与脑各个部位尚未发现积血或出血灶。

显微镜观：

苏木精—伊红染色：11只动物软膜血管显示不同程度扩张，管腔内见成堆红细胞，血管周围间隙较宽，脑内小血管有类似征象。脑皮层部分神经细胞呈局部缺血性改变。其特点是胞体缩小，胞膜与周围分界尚清楚，胞核固缩常为三角形或条形，显示神经细胞早期坏死性改变。突出的是皮层神经细胞呈鲜明之对比，深层神经细胞局部缺血性改变重于浅层。同时发现小脑蒲肯野氏细胞及双颞叶脑室角附近，海马区锥体层细胞亦呈现局部缺血性改变，提示神经细胞局部缺血性改变且出现选择性分布。5、11、12号动物脑冠状切面组织，镜下发现于脑室外侧脑本质有小的局限性软化坏死灶，坏死区神经组织陷于崩解状态，残留组织疏松似网眼状，神经纤维断裂杂乱，神经细胞大部分消失，见少数神经胶质细胞，病灶外围无胶质细胞增生反应，同时亦未发现炎性细胞浸润。以上病理改变标志急性脑死亡严重脑缺氧病理反应的特殊性，值得追溯。此外心、

肝、脾、肺、肾等脏器组织常规病检皆无特殊发现。

尼氏体染色：11只动物脑皮层神经细胞尼氏小体普遍溶解消失。小脑蒲肯野氏细胞及海马区锥体层细胞尼氏小体同样消失。相反于脑干各个平面神经核的神经细胞以及脊髓各断面前角神经细胞尼氏小体却清晰可见。提供皮层、小脑、脑干与脊髓各部位神经细胞对缺氧耐受性确有所差别。

髓鞘染色：脑皮层、小脑、脑干及脊髓某部位神经纤维经髓鞘染色，神经纤维走行清楚可见。但5、11、12号动物于软化坏死灶及其外周，相当脑皮层内放射冠纤维区，神经纤维髓鞘染色浅淡，神经纤维断裂崩解，与其它部位神经纤维髓鞘染色呈鲜明对照。

磷钨酸—苏木精染色：无论在大脑、小脑、脑干以及脊髓神经胶质显兰色，但未发现神经胶质增生反应。特别注视软化坏死灶周边，同样未见神经胶质增生，仍为急性脑死亡严重脑缺氧病理反应特征之一。

讨 论

根据本组实验造型基础，归结于血运完全丧失，应列为急性脑缺氧范畴。一般多种原因引起脑缺血与缺氧，例如感染、外伤、中毒等因素⁽⁵⁾均可造成脑缺氧损害，严重者亦可发展为脑死亡。对照黄氏⁽⁶⁾有关中枢神经系统缺氧之分类，本文“脑死亡”属循环性（缺血性）及呼吸性（缺氧性）双重因素所致脑严重缺氧性损害。观察其病理变化结果，突出的是镜下变化主要表现在神经细胞，而神经细胞显示典型的局部缺血性改变，这只能代表神经细胞早期坏死现象。每只动物除皮层神经细胞具有较广泛局部缺血性改变外，其分布确有一定规律性。例如皮层神经细胞局部缺血性改变深层明显重于浅层（与血源分布供应有关）。同时发现小脑蒲肯野氏细胞及海马锥体层细胞具有局部缺血性改变。此外少数动物（5、11、12），脑本质有小的软化坏死灶，除少数神经细胞

局部缺血性改变外，部分神经细胞已崩解消失。相反脑干与脊髓各平面神经细胞完整无损。上述变化系在同一缺血缺氧因素作用下，为什么却引起选择性分布，从实验中启示，进一步论证了有关脑缺氧病理变化的特征。基于神经系统某些细胞群，对某致病因素反应则特别敏感，因而引起选择性损害。李氏⁽⁷⁾引证大脑皮层的小锥体细胞经3—5分钟缺氧就都坏死。小脑蒲肯野氏细胞缺氧13分钟，延髓中枢缺氧15—30分钟，脊髓缺氧45—60分钟均可发生不可逆性损害。本实验结果的病理反应特征亦同样阐明了大脑不同部位对急性缺血、缺氧耐受时限显然是不同的。不难说明，进化越高级的组织其耐氧性越低，缺氧性脑损害也就越严重。这充分提示神经细胞局部缺血性改变、各部位呈选择性的分布，非单一循环障碍因素所能概括，仍然取决于各部位神经元细胞之耐氧性。

脑组织为机体重要器官，每当循环或呼吸停止，若脑血循环停止3—7分钟即可陷入昏迷^(8, 8)。本组动物造型后存活时间长短不等，最长者13小时38分钟，最短者仅45分钟30秒，全组动物存活均未能超过24小时。Walker等⁽¹⁾指出，脑死亡中最初病理变化直到最终需12小时以上，似病变形成及发生与时间有一定关系。但部分学者仍然强调脑死亡状态的不可逆性，并不一定具有病理学方面广泛性坏死，而着眼于早期脑病理变化。本组实验结果突出的是，各部位神经细胞选择性的，呈现局部缺血性改变的早期病理变化，仅有少数动物于脑本质同时发现了小的软化坏死灶，且无胶质细胞增生与炎细胞浸润。以11号兔典型脑软化坏死灶为例，但该动物存活时限相反短于其它动物（1小时50分钟），反映出实验性脑死亡软化灶发生与动物存活维持时间亦不完全相等。同样提供中枢神经系统不同部位神经元细胞耐氧敏感度的显著差异。为临床积极防治严重脑缺氧，免于脑死亡威胁，奠定理论基础。故实验性脑死亡研究有实际意义。

环状免疫单向扩散测定脑脊液补体C₃

(附106例CSF—C₃正常值)

哈尔滨医科大学附属第二医院神经科 王维治 周延阔 *王文余

〔内容摘要〕应用环状免疫单向扩散法测定CSF—C₃，并以此测定国人106例CSF—C₃值的结果。

补体是人和动物体内的一组正常血清蛋白成份，它可与任何一种抗原—抗体系统结合，并被激活，产生多种生物活性物质，导致一系列生物活性反应。补体在抗感染免疫中可增强机体的防御功能，当机体的免疫自稳机制失调时，又可促成免疫性病理损害。补体约占血清蛋白总量的10%，其含量较为恒定，且不随机体的免疫反应而消长，只是在疾病条件下才出现波动，故检测血清补体含量，常作为某些疾病的辅助诊断方法之一。

补体系统由11种蛋白成份组成，其中大多数成份可以通过血脑屏障，少数成份较难通过。其中C₃约占总补体量的70%，它既可透过血脑屏障，又可用免疫化学方法检测。因此，可以C₃为代表来反映脑脊液(CSF)中补体水平的消长变化。关于CSF—C₃测定及其临床应用见之于国外文献报告较少(1~3)，国内文献中也极少报道。为了进一步探讨各种中枢神经系统(CNS)

疾病时CSF—C₃含量变化的规律及其临床意义，我们应用环状免疫单向扩散(SRID)法测定CSF—C₃，现将实验方法及106例CSF—C₃正常值测定结果报告如下：

材料和方法

1. 材料：

(1) 兔抗人C₃抗体：系哈尔滨医科大学微生物学教研室制备。

(2) C₃抗原参考标准：采用上海生物制品研究所批号77—12Ig工作标准作为C₃代用标准品，含量为1mg/ml。

2. 标本来源：

本组正常CSF系采自76例非CNS疾病、非炎症性疾病的外科腰麻患者及30例经临床和实验检查排除CNS器质性病变的功能性神经疾病患者。CSF细胞数<10个/mm³，TP(总蛋白)<45mg% (50岁以下)或<55mg% (50岁以上)。男性60例，女性64例。年龄自13~76岁。

3. 方法：

本实验的基本实验步骤与测定血清及CSF—Ig的SRID法相同(4)。

(1) 较佳抗体稀释度的选择：正式实

• 哈尔滨医科大学微生物学教研室

参考文献

〔5〕陈曼娥等：实验性脑震荡的病理观察，新医学神经系统疾病副刊，5~6：255，1978

〔6〕黄克维：神经病理学，第1版，北京，人民卫生出版社1965年，43~50页。

〔7〕李顺业等：缺氧性脑损害及脑死亡，佳木斯医学院附属医院(内部资料)，1978年，1~4页

〔8〕Mohands A et al: Brain death clinical study, J Neurosurg 35(2): 215, 1971

〔1〕Peter MB: Brain death (Second of two Parts), N Engl J Med, 299(8): 393, 1978

〔2〕Peter MB: Brain death (First of two Parts), N Engl J Med, 299(7): 398, 1978

〔3〕Jams RH: Criteria for the determination of death, Anesthesiology 40(40): 391, 1974

〔4〕陈曼娥等：实验性脑死亡动物模型制作法探讨，中国神经精神疾病杂志，9(5): 295, 1983