

# 中枢神经系统损害:胶质细胞变化的电镜观察

封根泉

孟繁荣

(中国科学院心理研究所)

(北京第四医院)

电子显微镜(简称电镜)在医学和生物学上的应用,是近年值得注意的一个发展方向。通过电镜可以看清比光学显微镜精细得多的结构,一台分辨率为1—2埃的电镜,不仅能看清细胞内的精细结构,甚至还可以看到大的蛋白质分子。本文以国外对神经系统超微结构的生物学、医学和临床研究方面的主要进展为主,结合作者在实验室所见作一介绍。

## 一、三种神经胶质细胞的正常形态<sup>[1]</sup>

电镜所见的正常星状细胞<sup>[1]</sup>体积较大,具有一个外形粗糙、表面很不规则的核。由于核膜电子密度深,所以轮廓清晰,大部分呈卵圆形或长圆形。核的基质均匀,电子密度较浅。核内染色质一般不明显,往往仅在核的周边上有一层薄的染色质环。但有时(特别是当它有损害反应时)也出现染色质成堆积聚现象。星状细胞的核仁较小,核仁内常包含颗粒、微丝和一些电子密度较浅的区域。星状细胞的胞浆(细胞质)较多,胞浆基质的电子密度较浅,胞浆内和突触内均有较多的微丝。它们往往成束地排列。微丝直径60—90埃,微丝束的厚度0.75—2微米,长5微米。微丝的排列方向一般与突起(或突起的基部)的纵轴并行。见到大量微丝而见不到微管,这是星状细胞的一个重要特征。它的另一个特征是:胞浆内含有大量散在的醣元颗粒,而却极少见到散在的核糖体。细胞器相对较少,线粒体数量不多,其特点是嵴间通常有数量不多的黑色颗粒分布。颗粒内质网则较为多见,不过其间核糖体很少。高尔基体常出现膨大的小泡或小囊,周围有许多小泡体存在。致密体在星状细胞胞浆内数量很少,但经常可

见。中心粒子也常见到。有时还见到脂肪滴。

少树突细胞的体积较星状细胞为小,位置常常处于神经细胞边上。其突起数量不多,而且较窄。细胞核通常不处于细胞中央,而是偏于一侧。核的基质电子密度较深,而且有大量染色质成堆地出现,大部分聚集于靠近核膜的边上,沿着核膜围绕成环,核的中央部位则往往有一个染色质相对较少的区域。有些少树突细胞核的双层核膜之间存在一些较大的间隙。少树突细胞的胞浆一般较少,基质的电子密度较深。核旁区域胞浆内一般没有微丝,但有直径200埃左右的微管<sup>[10]</sup>,不成束地存在,彼此也无固定方向,在突起和突起的根部微管较多。胞浆内没有醣元颗粒,但有大量散在的核糖体,常常集成为小花状。少树突细胞的细胞器较星状细胞为多。内质网通常松弛成槽而且通常是滑面的(无颗粒的)。高尔基体较多,而且常集中于核两侧的胞浆区域内。致密体和脂肪滴均少见。但有时却可见到一些体积较大的电子密度较深的嗜碘酸囊泡体,这种“泡体”多见于年老或受伤的个体中,主要与吞噬作用有关<sup>[3]</sup>。

不属于以上二型的胶质细胞通称为“第III型胶质细胞”。据有人统计,这种胶质细胞的数量在中枢神经系统无损害时,仅占胶质细胞总数的5—6%;而在中枢神经系统有损害的情况下,可以增至20—30%。第III型神经胶质细胞文献上报道的种类和名称很多。其情况大同小异。总的来说,这一型细胞在脑内具有较为强烈的吞噬作用,而且随着脑细胞损害的出现,它的数量迅速增多,其吞噬作用也更为明显。这里介绍具有代表性的一种,称作“小胶质细胞”。

小胶质细胞体积较小,形状为卵形,有短而

粗壮的突起,叫做“腿”。核通常不居于中央,而处于胞浆电子密度中等的区域。核的形状为圆形或长圆形。核内常有大量电子密度较深的染色质堆,形成宽的不规则的环,沿着核膜分布,核的基质电子密度比少树突细胞的核基质浅,核仁常见。核的双层核膜之间有时可见到间隙,核膜外圈常有核糖体与之相接触。胞浆通常较少。胞浆内通常没有醣元颗粒和散在的核糖体,但却有一些比醣元颗粒粗,比核糖体电子密度浅的颗粒,均匀地分布于胞浆内。胞浆内通常没有微丝和微管,内质网很少,高尔基体较多,其附近常有一些溶酶体。致密体和脂肪滴均较多。嗜碘酸囊泡体也较为多见,尤其是当吞噬作用强烈时,其内常包有各种吞入物的残屑,有时还包有脂肪滴<sup>[3]</sup>。

## 二、核的病变

在一般情况下,胶质细胞核病变比细胞内其他结构的病变少见,而且出现也较晚。但它在感染性、过敏性、中毒性、辐射伤害性、外伤性和蜕变性中枢损害中均可见到。轻度核病变的一种表现是:双层核膜的间隙增大,甚至形成泡疹状隆起的泡<sup>[7]</sup>。有时这种泡疹的面积可以达到很大,其中还会出现少量核质团块,或核的芽状凸起。核质疏松,核肿胀。或者相反地出现核固缩现象。核的体形缩小,核的基质加浓,核的形状歪曲(比如成葫芦状等等),核内出现小空泡以及局部核膜破口。有时少数核基质由核膜小孔泄出,进入到双层核膜的间隙之内,或进入核附近的胞浆区域之内。进一步发展,则核内成大量空泡,核质溶解。部分胞浆好像假足似的伸入核内。最后核完全坏死,表现为核的内部大部分空化,成蜂窝状,或者核内形成大量电子密度较深的团块或结晶物质<sup>[6]</sup>。有时核只是一部分空化,而另一部分形成电子密度较深的团块和结晶状、针状、残屑状物质。最后核膜解体,核的形态模糊。这种完全坏死的核,在大部分情况下已被其他胶质细胞所吞噬<sup>[9]</sup>。

除了核的蜕变外,有时核也会出现一些对伤害因素的反应性变化。表现为染色质浓度的

加深和聚合成堆等。在某些疾病,比如多发性硬化症病人的脑神经细胞核内,有时还会出现一些成堆的小颗粒,这些颗粒还会聚集成板层状或棒状<sup>[6]</sup>。

## 三、细胞膜或胞浆的病变<sup>[1]</sup>

比较多见的一种脑组织细胞病变为水肿或空化。这种病变在囊球菌感染等疾病中较为突出。表现为细胞间和轴突间的空间增大。其间充满水液,甚至可见水液流动的现象。细胞间质内有时出现水泡。细胞间的水液有时通过细胞膜的破口进入胞浆内,形成胞浆内的水泡。严重时,胞浆内全是水泡,形成细胞的“海绵肿”。有的细胞膜破碎,形成胞浆的破坏。胞浆内的水泡有时与内质网相通,好像是后者的一个肿大物。在其他损害中,比如过敏性、外伤性、营养性、中毒性损害等情况<sup>[1]</sup>,也可见到细胞间空间增大(尤其是血管附近更为多见)和胞浆内空泡形成的现象。细胞间空间的增大有时可由正常的200埃增至2,000—10,000埃,亦即增大了10—50倍<sup>[4]</sup>,但水液流动的现象则很少见。细胞内空泡的形成过程:有的是最初细胞膜出现一个内折,而后内折部分形成了胞浆内的空泡。因此这种空泡常有膜包围。初期的这类空泡,有时有一个细孔与细胞外空间相通,但有些细胞内空泡却没有膜,其形成过程也不清楚。此外,一些有膜包围的空泡也未必全是细胞膜内折形成。损害严重时,胞浆内空泡可以大量地堆积,形成蜂窝状,占据了胞浆的大部分空间。此时,细胞基本上已处于瓦解状态。

另一种较为多见的胞浆变化是细胞肿胀<sup>[2]</sup>。电镜下可见到胞浆稀疏和胞浆的电子密度降低,体积增大。比如星状细胞体积有时可肿胀至12—15微米直径。在胞浆肿胀的情况下,有时少树突细胞核周围出现一个细胞器集中的区域,而细胞膜边上则出现一个胞浆疏松的无细胞器区域。相反,星状细胞肿胀时,核周围原有的细胞器稀少区扩大,胞浆明显稀疏,细胞器相对地更见稀少<sup>[10]</sup>。当胞浆肿胀达到严重程度时,可出现细胞的破裂,胞浆流入细胞间空

间中去,此时细胞已濒于解体状态。

星状细胞浆内微丝,小泡和醣元颗粒增生也是常见的一种病变。星状细胞的增生常与有髓神经纤维的脱髓鞘现象(如果有)同时发生。增生的微丝中间有时还会出现一些醣元颗粒。微丝的增生有时可严重到占据胞浆的大部分面积<sup>[10]</sup>。少树突细胞有时则出现小泡体的肿大,形成小空泡状。损害的另一表现是:胞浆内微丝的断裂和微管的扭曲,以及它们解体,形成小颗粒或完全溶解,模糊不清<sup>[10]</sup>。

某些中毒性损害,胶质细胞的胞浆中有时还会出现一些结晶体,这些结晶体有时成为线状,直径100埃。它们纵横有序地排列,形成网孔结构。网孔直径300埃。有时,胞浆内还会出现大量核糖体,甚至排列成线状或杆状<sup>[4]</sup>。

#### 四、细胞器的病变

在中枢损害的情况下,一些胶质细胞出现细胞器的增生,而另一些则出现细胞器的稀疏。

细胞器病变中线粒体蜕变是较为多见的一种变化。表现为线粒体的肿胀,体形增大,内部物质(基质)密度降低。嵴的排列方向改变。少数情况下也可出现线粒体的收缩,或局部外膜的隆起。线粒体的进一步损害表现为体形歪曲,内部嵴紊乱、溶解或消失。星状细胞的线粒体原来分布有醣元颗粒。在损害时,这种醣元颗粒就溶解或消失。蜕变的最后阶段为线粒体的膜破坏,线粒体内部空化,瓦解或溶解,以及体形模糊难于分辨。有时损害的线粒体内还会出现一些电子密度浓密的斑块状物质或晶体<sup>[4]</sup>。

高尔基体的增生,在反应性细胞中可以看到。其旁则常有新生的细胞器出现。有时在一小块细胞浆内出现几个高尔基体<sup>[1]</sup>。

内质网病变表现为长度的缩短、中断、裂隙的增大以及形状的不整。比如形成中间鼓起的大量串珠状膨大部分等等。内质网病变后期,出现内质网的断裂、溶解和颗粒状解体,直至最后形态模糊,完全瓦解<sup>[10]</sup>。

细胞浆内致密体、溶酶体等的增生,往往与

胶质细胞对损害的反应和吞噬作用有关。尤其是嗜碘酸囊泡和脂肪滴的增生,则往往与吞噬作用有关。一些溶酶体和嗜碘酸囊泡内常常包含被吞入的物质(细胞器、髓鞘、轴突等等)。在被吞入的残屑所形成的囊泡附近常可见到直径较大(800埃)的致密体,或者囊泡被致密体所包容的现象<sup>[3]</sup>。

#### 五、吞噬细胞和吞噬作用

中枢神经系统内出现较多的吞噬细胞,以及某些胶质细胞出现吞噬活动,这是损害的一个重要的指标。在各种类型损害中几乎都有这种现象的存在。一般出现于损害24小时以后。过去,在光学显微镜下,往往只能看到吞噬细胞的存在,而看不到它吞入了什么东西。对于星状细胞和少树突细胞的吞噬活动也不能看清。在电镜下不仅可以看清吞噬细胞、星状细胞和少树突细胞的吞噬活动,吞噬过程,和吞入了什么东西,还可以看清被吞入的东西的消溶过程<sup>[4]</sup>。

胶质细胞中第III型细胞,尤其是巨噬细胞和小胶质细胞的吞噬活动十分强烈。星状细胞在许多损害情况下,也会出现吞噬反应。少树突细胞的吞噬活动一般出现较少,但有时也可见到它吞入一些髓鞘的残屑。有时它也会把“腿”或整个身子进入到髓鞘的片层间隙之内,或侵入到髓鞘之内<sup>[9]</sup>。

吞噬细胞对蜕变了细胞进行吞噬,一般是首先向损害的或蜕变的细胞接近,然后伸出腿状的突起,相当于阿米巴的伪足,好像大钳子似地包围蜕变的细胞。最后把它吞入。或者伸出伪足,直接侵入蜕变细胞的胞浆之内。在侵入的初期,往往好像一根杆似的插入,进一步发展则伪足在蜕变细胞内形成分枝,像树枝状或鹿角状分布<sup>[9]</sup>。被吞的细胞最后形成碎片状的残屑,被包入了吞噬细胞的致密体,嗜碘酸囊泡或溶酶体之内。这些残屑在吞噬细胞的胞浆内形成囊泡状,外有厚度20埃左右的膜包围<sup>[3]</sup>。

起吞噬作用的第III型胶质细胞究竟从何而来,争议很多,归纳起来,主要有三种来源:①来源于血液中的血球;②来源于血管壁细胞;③

来源于脑内原有的胶质细胞分裂增生。电镜的许多材料提供了这三方面的一些证据<sup>[5,8]</sup>。

### 主要参考文献

- [1] Bourne, G. H. ed. 1972 The Structure and Function of Nervous Tissue, 5.
- [2] Feigin, I. J. Budzilovich, G. Weinberg, S. and J. Ogata. 1973 Degeneration of White Matter in Hypoxia Acidosis and Adema, *J. Neuropath. and Exp. Neurol.*, 32: 125.
- [3] Hendelman, W. J. 1972 A Morphologic Study of the Effects of LSD on Neurons in culture of Cerebellum, *J. Neuropath. and Exp. Neurol.*, 31: 411.
- [4] Hirano, A. and H. M. Zimmerman. 1970 Some Effects of Vinblastine Implantation in the Cerebral White Matter, *Lab. Invest.*, 23: 358.
- [5] Novenberg, M. D. Lapham, L. W. Eastland, M. W. and A. G. May 1972 Division of Protoplasmic Astrocytes in Acute Experimental Hepatic, *Am. J. Pathology*, 67: 403.
- [6] Raine, C. S. and E. J. Field 1968 Nuclear Structures in Nerve Cells in Multiple Sclerosis Lesions, *Brain Res.*, 10(2): 266.
- [7] Rinne, U. K., Arstila, A. U. and P. J. Riekkinen 1972 Electron Microscopic Study on Nuclear changes in Multiple Sclerosis Brain Biopsies, *Acta Neurol. Scandinar.*, 48: 529.
- [8] Stenwig, A. E. 1972 The origin of brain Macrophages in Traumatic Wallerian Degeneration and Retrograde Degeneration, *J. Neuropath. and Exp. Neurol.*, 31: 696.
- [9] Tovik, A. 1972 Phagocytosis of Nerve Cells During Retrograde Degeneration, *J. Neuropath. and Exp. Neurol.*, 31: 132.
- [10] Wisniewski, H. Terry, R. D. and A. Hirano 1970 Neurofibrillary Pathology, *J. Neuropath. and Exp. Neurol.*, 29: 163.