

# The ultrastructural study situation of aging brain nerve tissue

An-ping Liu<sup>1,2</sup>, Gang Chen<sup>1</sup>, Ping Li<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Hubei University of TCM, Wuhan, Hubei, China

<sup>2</sup>Shi Yan city Hospital on TCM, ShiYan, Hubei, China

**Received:** Nov 11, 2015

**Accepted:** Oct 10, 2016

**Published:** Dec 15, 2016

**DOI:** 10.14725/gjicmwm.v4n1a1365

**URL:** <http://dx.doi.org/10.14725/gjicmwm.v4n1a1365>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

In this paper, the sample source, sampling location and significance of aging brain tissue were introduced, and the degeneration of neurons and glial cells in aging brain were reviewed. Aging brain degeneration of neuronal cell body embodies a concentrated reflection in the organelles and the nucleus, chromatin and cytoskeleton of morphological structure changes, such as mitochondria swelling disappeared, ridge and film, a cavity sample, rough endoplasmic reticulum and degranulation, reduced Numbers of microfilament, microtubule dissolved, chromatin solidification, nuclear membrane shrinkage, etc. Cytoplasmic processes is connected with the cell body, very close. The pathological changes of cell body can also be seen in the dendrites and axons and synapses. Neurons in the degradation also possess a certain ability of plasticity, but the ability decreased along with the progress of brain aging. Glial cells in brain aging and compensatory hyperplasia mainly appear at the time of the compensatory hyperplasia, and two forms of degenerative changes. How to enhance the capacity of compensatory of glial cells to repair, and how to promote dendritic spines and synaptic development, improve the plasticity of neurons, become the focus in the slow brain aging.

## Key words

Brain aging; Nerve tissue; Ultrastructural

## 脑衰老神经组织超微病理研究概况

刘安平<sup>1,2</sup>, 陈刚<sup>1</sup>, 李萍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>湖北中医药大学, 湖北武汉, 中国

<sup>2</sup>十堰市中医院, 湖北十堰, 中国

通讯作者: 刘安平 Email: 492897783@qq.com

**【摘要】**本文简述了衰老脑组织的样本来源、取样部位及意义, 重点阐述了电镜下衰老脑组织神经元及神经胶质细胞的退行性改变。脑衰老时神经元胞体的退变集中体现在细胞器、细胞核、染色质、细胞骨架等的形态结构改变之上, 如线粒体的肿胀、脊和膜消失, 出现空泡样变, 粗面内质网扩张、脱颗粒, 微丝、微管溶解数目减少, 染色质凝固, 核膜皱缩等; 胞突与细胞体是相连通的, 关系十分密切, 因而上述细胞体所见病理变化有时在树突、轴突和突触亦可见到。神经元在退化的同时具有一定的可塑能力, 但这一能力随脑衰老的进展而减退。胶质细胞在脑衰老时主要出现代偿性增生及上述失代偿性退变两种形态结构的改变。如何增强胶质细胞的代偿修复能力, 以及如何促进树突棘及突触的再发育, 改善神经元的可塑性, 成为延缓脑衰老的研究热点。

**【关键词】**脑衰老; 神经组织; 超微病理

脑的衰老在人体衰老中占有重要地位,许多老年性疾病与脑的衰老密切相关,因而越来越成为专家学者研究的热点。随着电子显微技术的发展,诸多专家学者从形态结构层面探索了衰老时脑神经组织的超微病理变化,现从以下几点做扼要介绍。

## 1 衰老脑组织样本

衰老脑组织样本来源主要是衰老模型动物,建立脑衰老模型的动物种类常用的有:wistar 大鼠、昆明种小鼠、SD 大鼠、上海种小鼠、兔、狗、猴等<sup>[1]</sup>。研究脑衰老的动物模型目前主要有:用 D-半乳糖诱导的衰老模型;链脲佐菌素(STZ)诱发糖尿病引起的脑老化动物模型;动物去势模拟的衰老模型;老年动物的自然衰老模型等。例如闫胜男<sup>[2]</sup>等用雄性 wistar 大鼠老年组作为衰老模型动物,观察蓝斑神经元的超微病理变化;吴立蓉<sup>[3]</sup>等考察益寿丸对 D-半乳糖致衰老模型小鼠脑线粒体 DNA 缺失突变的影响;并在透射电镜下对衰老动物脑组织线粒体的超微结构进行观察;饶娜<sup>[4]</sup>等选用昆明种小鼠,颈背部皮下注射 D-半乳糖造衰老动物模型,透射电镜观察小鼠海马细胞超微结构的变化等。亦有见来源于人脑组织的样本,例如:张雷<sup>[5]</sup>等对取自不同年龄组动静脉畸形或动脉瘤病人的脑皮层标本进行了电镜观察。

其他尚有用果蝇作为实验动物模型研究其增龄相关的神经组织衰退的超微形态结构的改变,例如: Mohammad Haddadi<sup>[6]</sup>等观察了 15 天龄果蝇与 50 天龄果蝇大脑额前页神经组织突触的数量、可塑性以及线粒体的形态结构变化。果蝇在研究生物衰老和增龄性功能损伤中被认为是一种理想的实验动物,这是因为它们的生命周期短并且其与增龄相关的神经功能衰退与人类相似。

衰老脑组织的取样部位主要集中在海马 CA1 区、CA3 区及大脑皮层额前页,其他尚见于下丘脑弓状核、蓝斑等部位。许多学者首选海马作为研究脑衰老的理想取样部位,一方面的原因是无论在正常老化还是老年性痴呆,其病理改变主要见于海马和大脑皮质<sup>[7]</sup>。另一方面,海马与学习、记忆的关系密切相关,对缺血、缺氧、癫痫、衰老和化学损害剂等许多致病因素较敏感。最主要的是与海马的构筑特点有关:单一的细胞层次(海马和齿状回分别以锥体细胞和颗粒细胞密集排列形成单一的细胞层)、高度有序化的板层结构、各种神经成份相对独立的分布、连续而有序的四级神经元回路(从内嗅区到齿状回颗粒细胞、到 CA3 锥体细胞、到 CA1 锥体细胞、再到内嗅区),使得它为许多观察和分析提供了便利<sup>[8]</sup>。而 CA1 区、CA3 区是海马本部两个重要亚区,对缺血、损伤和衰老最为易感<sup>[9]</sup>。有学者认为蓝斑与脑的衰老亦有明显联系。蓝斑是脑桥头端被盖背外侧部的一个小核团<sup>[10]</sup>。它与脑内多种功能有关,如心血管活动、呼吸、摄食摄水、释放垂体前叶激素、觉醒与睡眠、学习与记忆等,它在这些活动中主要是起调节作用。另外,由于下丘脑弓状核与老年期机体内分泌和神经内分泌功能变化有关,因此也倍受关注<sup>[11]</sup>。

## 2 观测内容

### 2.1 神经细胞的改变

2.1.1 神经细胞胞体的变化 神经细胞又称神经元,其基本结构包括胞体及由胞体发出的胞突,胞突分轴突和树突。电镜下胞体的细胞膜上可见突触,胞体含细胞核和核周质。细胞核居胞体中央,核仁明显。核周质内含各种细胞器和包含物,其中有细胞合成装置:粗面内质网、游离核蛋白体及高尔基复合体。尼氏体是神经细胞特征之一,它是粗面内质网和游离核蛋白体的聚集物,靠近细胞核分布在核周质内。其他还有溶酶体、线粒体、神经微丝、微管及各种包含物如糖原等<sup>[12]</sup>。

神经细胞胞体的病理变化主要有:尼氏体溶解、细胞水样变性、神经原纤维变性、脂褐素聚集、局部缺血性改变、噬神经细胞现象、迟发神经元坏死、神经元胞质内包涵体形成及颗粒空泡变性等<sup>[13]</sup>。

脑衰老时神经细胞出现退行性变化,其胞体的共性退变主要有:(1)神经细胞固缩,电子密度增高,细胞器减少。(2)正常线粒体数量减少,退变线粒体数量增多。神经元与线粒体平均密度降低,线粒体轻度肿胀,脊和膜消失,出现空泡样变,线粒体平均体积明显增加。(3)神经细胞核内染色质呈斑块状凝聚,核膜皱缩、模糊或核周间隙扩大,核蛋白破坏,脱基质,核仁边移甚至断裂,核内染色质溶解。(4)细胞

浆内粗面内质网扩张,核糖体解聚,高尔基囊泡扩张,脂褐素颗粒及脂滴增多,溶酶体、微管和颗粒小泡数减少等。如:王琦<sup>[10]</sup>等观察老年大鼠蓝斑核的超微病理变化,电镜下老年大鼠蓝斑有不少神经元出现变性现象,如胞浆内尼氏体消失,粗面内质网减少,线粒体嵴断裂,神经色素增多,胞核皱缩。许多小树突萎缩、空泡化,部分有髓轴突和终末发生溃变,而且还出现少量的老年斑,胶质细胞明显增生。张季<sup>[9]</sup>等研究蒺藜皂苷对凝聚态 $\beta$ -淀粉样肽(A $\beta$ 25~35)致衰老小鼠脑组织中过氧化氢、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化氢酶含量及海马超微结构的影响。观察海马CA1区的神经组织的超微病理变化,结果:脑衰老动物模型神经组织的超微病理改变主要为线粒体肿胀、核糖体减少、内质网扩张、微管溶解和突触结构破坏。饶娜<sup>[4]</sup>等采用D-半乳糖小鼠亚急性衰老模型取左侧额前页皮质部神经组织,电镜观察神经元胞体主要细胞器的变化,结果显示:神经元细胞线粒体肿胀、嵴断裂及空泡样变,内质网肿胀;核膜模糊或核周间隙扩大,核蛋白破坏、脱基质,核仁边移甚至断裂;脂褐素大小形态不规则等衰老改变。

脑衰老时神经元胞体的特征性改变主要有:(1)尼氏体溶解。电镜下见到粗面内质网稀少,大量神经微丝微管、滑面内质网和线粒体增加,游离核蛋白体和溶酶体增加。这种现象称为尼氏体溶解。在脑衰老脑组织镜下可见尼氏体溶解,一般认为是老年脑细胞为补偿某些损害使颗粒内质网进行重组,因而出现尼氏体溶解现象。(2)神经原纤维变性。神经原纤维变性有多种改变,如:神经微丝聚集、细胞质内包涵体形成、神经纤维缠结等。在智力正常的老年人中神经原纤维缠结不算多见,仅限于颞前区海马部位。80岁以上老人较多见,老年痴呆病人较智力正常老人多见。(3)脂褐素聚集。正常神经细胞的细胞质中也可见脂褐素,电镜下脂褐素系有膜包裹的颗粒,含有电子致密细颗粒状物及透亮均质玻璃样物质。老年脑中脂褐素增多。在神经细胞内脂褐素随年龄增加而聚积,这一现象已被公认为可靠的衰老指标。脂褐素在细胞内积聚到一定程度,会造成核糖核酸的损害,最终将影响细胞的代谢导致细胞死亡<sup>[14]</sup>。

2.1.2 神经细胞轴突、树突及突触的改变 树突、轴突和突触与细胞体是相连通的关系十分密切,因而上述细胞体所见病理变化有时在树突、轴突和突触亦可见到,常见的树突、轴突和突触病理改变有以下五种:

(1)电子致密变性:电子致密度增加,突触小泡增大。(2)絮状变形:胞突内神经微丝及突触小泡崩解、肿胀,线粒体变性,整个轴质呈絮状。(3)丝状变性:神经丝大量增加,突触小泡减少,线粒体形状、大小和分布均改变。(4)水样变性:突触小泡崩解和线粒体变性后大量水分进入细胞突。(5)细胞吸液性变性:轴膜水肿,轴索被挤压向一侧,轴索内神经微丝微管退变、萎缩,突触小泡崩解,轴突出现小空泡。

老年人神经细胞的树突比年轻人少,在老人额前区与颞区大脑皮质外锥体细胞层看到基树突与分枝树突减少、顶树突的水平分枝减少尤甚,最后神经细胞变形、萎缩,树突变粗,分枝减少,基树突几乎全无或者少而粗短。这类变化最终可能导致神经细胞死亡。但也有人认为在老年人脑中某些区域有树突增多现象,如在神经细胞死亡较多的区域,树突出现代偿性增多,表现为树突棘延长,树突棘数量增多、密度增大等。

突触是神经元获取信息,并进行信息传递加工和贮存的重要部位,突触的结构和机能的完整对于保证脑功能的正常十分重要。神经细胞衰老的同时突触的结构也发生了衰老性变化:突触间隙不清晰,突触前后膜结构不完整、发育不良或退化,突触前终末内神经递质小泡减少等<sup>[15]</sup>。亦有学者认为脑衰老时突触结构发生退行性变化的同时,部分突触代偿性增生。电镜下可见:突触增大、数量增多、前后膜增厚、密度增加等<sup>[16]</sup>。

2.1.3 神经元可塑性的改变 神经元为适应外界环境的各种变化,能够发生结构和功能的改变,如代偿性修饰其超微结构及其功能的能力,如形成新的突触连接、产生新的树突棘及再生轴突出芽和延伸等,这种变化被称之为神经元的可塑性。由于再生轴突必须穿过退变的髓鞘以及由反应胶质细胞形成的瘢痕,这是很难逾越的屏障,所以再生轴突出芽、生长和延伸以到达靶细胞重建轴突联系的可能性很小,故近年来脑衰老神经元可塑性的研究主要集中在树突棘和突触的再发育上<sup>[17]</sup>。树突棘和突触的可塑性在不同年龄段均存在,但随年龄增长其可塑能力出现渐进性下降<sup>[18]</sup>。

2.2 神经胶质细胞的变化 脑间质主要成分为胶质细胞,包括星型胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。星形胶质细胞主要有营养和修复功能,其病理改变主要为增生和肥大;少突胶质细胞可产生髓鞘,其病理变性表现为:细胞质肿胀,核浓缩,继之水样变性或黏液变性。小胶质细胞具有吞噬作用,清除一切坏变产物。慢性病变时小胶质细胞转变成棒状细胞:胞体如短棒,核呈长卵圆形或肾形,急性病变时转变成格子细胞:细胞呈空泡状,形圆,核固缩,常偏一边,细胞质呈泡状或格子状。

脑衰老时神经组织出现增龄性退行性变化,神经元形态发生衰老性改变的同时,胶质细胞的形态也相应发生一系列变化,主要的改变是肥大星形细胞出现、少突胶质细胞和小胶质细胞增生,这一系列变化是一种代偿反应,有利于神经元的营养修复及对已坏死神经元的清除。肥大星形胶细胞胞体变大、胞核增大、胞浆出现大量游离核糖体,线粒体增多,绕核排列或成堆出现在胞浆和突起内;少突胶质细胞增生,细胞浆里含有大量的细胞器,突起内含有变性的轴突、终末和树突;小胶质细胞增生,其胞浆内出现大量脂肪滴、脂褐素,这一系列变化是一种代偿反应,有利于神经元的营养修复以及对已坏死神经元的清除。但同时退变胶质细胞的增多,表现为胶质细胞内的线粒体数量减少,肿胀、空洞化线粒体增多,粗面内质网稀疏,脂褐素沉积严重等改变,则显示胶质细胞对变性神经元的修复及坏死神经元的清除作用减弱,提示胶质细胞同样面临变性和死亡<sup>[19]</sup>。

综上所述,如何增强胶质细胞的代偿修复能力,以及如何促进树突棘及突触的再发育,改善神经元的可塑性,仍将是延缓脑衰老的研究热点。

## 【参考文献】

- [1] 庞军,甘炜,雷龙鸣,等.衰老动物模型的研究进展[J].医学综述,2009,12:1808-1811.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2009.12.018>.
- [2] 韩广明,高晓兰,牛嗣云,等.何首乌饮对衰老大鼠学习记忆及下丘脑 GnRH SP $\beta$ -EP 含量的影响[J].河北医学,2011,04:496-498.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2011.04.032>.
- [3] 吴立蓉,黄张杰,黄兆胜,等.益寿丸对衰老小鼠脑线粒体 DNA 缺失突变的影响[J].海峡药学,2014,05:21-23.
- [4] 饶娜,杨国栋,安芳,等.金莲花中荜草苷和牡荆苷对 D-半乳糖致衰老小鼠脂褐素和脑组织形态学的影响[J].中国老年学杂志,2012,03:562-564.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2012.03.055>.
- [5] 张雷,赵卫,姜安能,等.脑动静脉畸形超微病理结构的研究进展[J].昆明医学院学报,2012,S1:14-16.
- [6] Mohammad haddadi, Samaneh Reiszadeh Jahromi, BK Chandrasekhar Sagar, et al. Brain aging, memory impairment and oxidative stress: A study in Drosophila melanogaster[J/OL].Behavioural Brain Research,2014,1(259):60.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.036>
- [7] 贺改英,张志雄,徐颖,等.银杏叶提取物对衰老大鼠前额叶皮层和海马炎症细胞因子及胶质细胞超微结构的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,08:1064-1068.
- [8] 张雁儒,张建军,冯富明,等.耐力训练及力竭运动后大鼠大脑 CA1 区锥体细胞迟发性神经元死亡及其线粒体的超微结构变化[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,18:5445-5449.
- [9] 张季,严春临,张丹参,等.痰藜皂苷对老年痴呆小鼠脑组织中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、CAT、GSH-Px 含量及海马超微结构的影响[J].中国老年学杂志,2011,12:2258-2260.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2011.12.044>.
- [10] 王琦,刘瑜琦.大鼠蓝斑胆碱能神经元衰老的形态学变化[J].中国老年学杂志,2007,12:1130-1131.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2007.12.005>.
- [11] 周晓春,王会玲,寇素茹,等.补肾中药何首乌饮对雄性衰老大鼠下丘脑的保护作用[J].时珍国医国药,2013,04:841-842.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2013.04.031>.
- [12] 顾祖曦,徐莲薇,孙卓君,等.两种绝经状态大鼠模型性激素水平和下丘脑线粒体衰老的比较研究[J].神经药理学报,2011,02:28-34.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.2095-1396.2011.02.006>.

- [13] 康湘萍,梁超,金国琴,等.补肾方药对 D-半乳糖致衰老大鼠神经细胞凋亡及学习记忆的影响[J].中药药理与临床,2014,03:8-11.
- [14] 赵增翰.衰老的生物学研究进展[J].神经解剖学杂志,1996,17(4):145-148.
- [15] 刘苏,沈光宇,吕广明,等.皮质脊髓束半横断损伤模型大鼠皮质脊髓束的超微结构改变[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,50:9369-9372.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-8225.2011.50.015>.
- [16] 赵丽,李岩,顾博雅,等.有氧运动调节 Rho/cofilin 信号改善衰老大鼠皮层突触丢失[J].北京体育大学学报,2013,11:61-65,69.
- [17] Yan Zeng, Miao Tan, Jun Kohyama, et al. Epigenetic Enhancement of BDNF Signaling Rescues Synaptic Plasticity in Aging [J]. The Journal of Neuroscience, 2011, 31(49):17800–17810.  
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3878-11.2011>
- [18] Erik B. Bloss, William G. et al. Evidence for Reduced Experience-Dependent Dendritic Spine Plasticity in the Aging Prefrontal Cortex [J]. The Journal of Neuroscience, 2011, 31(21):7831–7839.  
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0839-11.2011>
- [19] 曾红兵,周志昆,汪绪元等.黄芪三仙汤对去卵巢模型大鼠脑内神经胶质细胞超微结构的影响[J].安徽中医学院学报,2005,02:33-35.  
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1000-2219.2005.02.016>.