

失神经骨骼肌萎缩的机制及防治研究进展

刘洪文^{1,2}, 朱国涛¹, 陈锦成¹, 徐杰²

1. 福建中医药大学中医骨伤及运动康复教育部重点实验室, 福建 福州 350001;

2. 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院, 福建 福州 350001

摘要: 随着显微外科技术的不断发展,周围神经损伤经显微外科缝合术或自体神经移植术治疗后可以很好的恢复神经的连续性,但患肢功能的重建不仅取决于神经的再支配,同时还需要骨骼肌的支持;目前对周围神经损伤的治疗过度集中于恢复神经的连续性,而忽视远端效应器的保护,临床上大多数神经损伤的患者术后均会出现不同程度的肌肉萎缩,因此在修复损伤神经的同时应注意对失神经后骨骼肌萎缩进行防治,但这尚未引起广大临床医师的注意。本文就失神经骨骼肌萎缩的机制及最新治疗进展作一综述,旨在为相关研究和临床治疗提供一定基础。

关键词: 失神经骨骼肌萎缩; 周围神经损伤; 显微外科缝合术; 自体神经移植术

中图分类号: R 685.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1116-04

失神经肌萎缩主要见于创伤、分娩和不当运动等造成的神经挤压伤、牵拉伤或离断伤,出现神经支配区域感觉和功能障碍同时伴有进行性肌萎缩;随着显微外科技术的高速发展,其治疗已取得巨大进步,神经修复术和自体神经移植术是治疗周围神经损伤的标准手术,但术后很少有患者能完全恢复感觉和运动功能,均会出现不同程度的肌肉萎缩,临床疗效仍不理想^[1-3]。目前,神经损伤后患肢功能的重建主要集中于恢复神经的连续性而忽视了效应器的保护,神经虽经修复,但其轴突生长速度极其缓慢(1 mm/d),在神经重新生长到远端效应器时,效应器常会发生不同程度的变性,因此,神经本身、近端神经元和远端效应器这三个环节的是影响神经损伤术后疗效的关键。骨骼肌是周围神经的靶器官,其结构和功能的维持均受到周围神经的支配,失神经支配后骨骼肌会逐渐发生萎缩和进行性纤维化,肌细胞发生一系列蛋白代谢和酶活性的改变,随之失去收缩功能,若不能及时获得神经的再支配,肌肉将发生不可逆性萎缩,肌纤维大量纤维化,这是失神经后即使神经再支配,骨骼肌形态和功能恢复不佳的重要原因,也是创伤骨科中亟待解决的一大难题^[4-6]。因此,本文对失神经骨骼肌萎缩最新的机制及治疗方法作一综述。

1 失神经骨骼肌萎缩的机制

1.1 运动终板退化 运动终板结构和功能的维持依赖正常的神经支配和电活动,神经损伤后轴突再生过程漫长、瘢痕粘连、纤维化及肢体制动等因素使得运动终板逐渐退变,神经-肌肉接头的重建变得非常困难,电镜下可见运动终板结构紊乱、面积缩小。骨骼肌功能的重建依赖于正常运动终板的存在;相关实验表明,大鼠骨骼肌在失神经支配后 1~3 个月其运动终板的退化并不明显,或仅为可逆的轻度退化,而失神经 3 个月后运动终板的数量快速下降,而 4 个月后达到极低水

平,其乙酰胆碱酯酶(AchE)的含量仅为正常组的 15.1%,5 个月后运动终板数量的检测均为阴性,运动终板退变后,神经与肌肉的连接点减少,肌细胞会失去神经营养性而发生萎缩^[7]。目前发现胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)和睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)等均为肌肉营养因子,对神经本身和肌细胞都具有营养作用,其他营养因子还包括表皮生长因子、转化生长因子等均具有类似的作用,可促进肌细胞增殖、分化、成熟等功能^[8-9]。

1.2 骨骼肌卫星细胞耗竭 骨骼肌卫星细胞(muscle satellite cell, MSC)具有自我复制和分化为成熟肌细胞的能力,决定着骨骼肌的正常发育和再生修复功能,因此,MSC 的数量变化对骨骼肌的结构、形态和功能均会产生影响。研究发现,失神经后 MSC 的数量在前 2 个月内会明显增加,但其机制尚不明确,可能与骨骼肌代偿有关;之后迅速下降,并长期维持较低的水平^[10-11]。Viguie 等^[12]认为长期失神经后 MSC 死亡无再生替代与其耗竭的原因有关,另一个原因可能是 MSC 分化的速度大于增殖的速度,而 MSC 增殖的维持依赖于神经支配下的肌肉活动,失神经支配下分化的肌管结构不会发育为成熟的肌纤维,除非神经的再支配,这种反复的形成非神经支配的肌管也是 MSC 耗竭的原因,MSC 数量降低后最终将导致骨骼肌的萎缩和再生障碍。

1.3 相关蛋白代谢及酶活性的改变 失神经后肌肉收缩产生障碍,体积缩小,肌纤维横截面积和肌湿重降低,肌蛋白分解增加, K⁺、Na⁺-ATP 酶肌钙活性增强,可出现纤颤电位,加速肌肉萎缩的速度,常继发肌细胞坏死、大量纤维化^[13]。失神经后骨骼肌中糖、脂肪和蛋白质代谢的关键酶基因呈低表达,提示失神经后肌细胞能量代谢发生障碍,其中磷酸果糖激酶 I α 、支链氨基酸转移酶、长链脂肪酸辅酶 A 合酶和 ATP 合酶在萎缩的骨骼肌中均为低表达,这些低表达的关键酶严

重限制了骨骼肌的能量供应,加速骨骼肌的萎缩,但其具体机制仍不明确^[14]。

1.4 血管床重塑 失神经后肌肉失去收缩功能,静脉中大量血液淤积,而动脉血液灌注量减少,使得骨骼肌早期出现肿胀和继发性损害,并出现严重血供障碍。正常骨骼肌纤维接受周围 3~5 条网状的毛细血管血供,失神经后毛细血管的退化速度远大于肌纤维萎缩的速度,因此毛细血管的血供逐渐不能满足肌纤维的需求,同时伴随着胶原纤维逐渐增加,长期失神经支配的肌纤维仅有 1 条毛细血管供应,而大量的胶原纤维常将其阻断,严重的可出现骨骼肌内完全缺血区;不充足的血供及大量纤维化是阻碍神经再支配及加重骨骼肌萎缩的重要原因^[15]。

1.5 细胞凋亡 凋亡的发生是一系列内源性凋亡相关基因介导的细胞自杀性过程。Borisov 等^[16]发现在失神经大鼠比目鱼肌和趾长伸肌中出现核固缩、细胞皱缩、染色质浓缩等具有凋亡特征的细胞数量远远超过 TUNEL 染色呈阳性的细胞数,达到 33~38 倍,因此他们认为失神经肌细胞凋亡途径区别于其它细胞,在肌细胞凋亡过程中仅发生了一个短时间的 DNA 片段化。其他研究发现,失神经后神经支配的所有骨骼肌均会发生不同程度的萎缩,但并非不是所有细胞核都发生凋亡,这可能是由于凋亡基因只调控部分比例的细胞,而其他细胞则可保持形态和功能的完整,并可长期存活^[17]。但当越来越多的细胞核发生凋亡,肌细胞不能再维持其数量、形态和功能,随着时间的推移,肌细胞核凋亡的数量持续增加,肌肉发生萎缩。Fas 是失神经肌细胞凋亡的主要通路,在萎缩的骨骼肌中常可发现一些凋亡基因的表达发生变化,如 Bcl-2 蛋白可抑制凋亡,而在肌萎缩中常呈低表达,促进凋亡的 Fas 常呈高表达;Caspase-3 是 Fas 凋亡通路中的主要成员,动物实验中,使用 Caspase-3 抑制剂后可显著降低肌萎缩中细胞核凋亡的比例,Caspase-3 还可能参与了肌细胞形态的改变,有研究认为 Caspase-3 是 Fas 凋亡通路的最下游信号点位,激活的 Caspase-3 执行了细胞凋亡的过程^[18-19]。

1.6 成肌因子的调控 成肌调节因子包括了 4 个家族成员:MyoD、MRF4、Myf-5、Myogenin,它们在骨骼肌胚胎发育和修复过程中发挥重要的调控作用,均可促使前成肌细胞分化为成熟肌细胞;MyoD 与 Myf-5 结构和功能相似,决定着 MSC 的活性和分化趋势,而 MRF4 与 Myogenin 对 MSC 终末分化为肌管、肌纤维的功能进行调节。有研究发现,敲除 MyoD 和 Myf-5 基因的小鼠会发生骨骼肌发育和修复功能缺陷^[20-22]。Myogenin 的表达可激活骨骼肌收缩蛋白的合成程序,这些蛋白是失神经后骨骼肌再支配的前提,其表达量的高低决定了接受神经再支配的能力,因此,Myogenin 在失神经骨骼肌萎缩中的作用应当受到特别的重视^[23]。

2 失神经骨骼肌萎缩的治疗方法

2.1 电刺激 电刺激是临床上运用最广泛的防治神经损伤后肌肉萎缩的方法,电刺激可以诱导肌纤维被动性收缩,一定程度上可维持其收缩的功能,促进血液循环,调控肌细胞的代谢平衡。研究发现,即使相同的电刺激频率和强度均可对 I

型、II 型肌纤维中肌球蛋白重链(MHC)产生影响,大多认为,电刺激是通过改变胞浆中 Ca^{2+} 的浓度,诱导信号通路的转变,进而达到防治骨骼肌萎缩的目的,而不同的电刺激参数对骨骼肌的生理病理有不同的影响^[24-25]。研究显示,对失神经后骨骼肌进行电刺激,可在数月内基本维持骨骼肌的形态,并且保留较好的收缩功能,但可能由于高强度的电刺激导致肌纤维持续的、过度的收缩,超出正常的生理范围,因此,有必要对电刺激的强度进行量化^[26-27]。

2.2 被动运动 被动活动可使瘫痪的骨骼肌被动收缩,可加快血液循环,减轻患肢水肿的程度,加快血液中营养因子在肌细胞内的交换,机械性的被动运动可使肌肉保持一定的弹性,延缓肌纤维化的速度和废用性萎缩,对防止关节僵硬具有明显作用。在失神经骨骼肌萎缩的大鼠研究中,患肢被动活动可减缓肌细胞线粒体等超微结构的退化,延缓纤颤电位的频率和强度,明显改善肌细胞直径和横截面积的萎缩情况,对骨骼肌组织学、电生理和酶组织化学等均具有保护作用,徐建广等^[28]认为,应该在可能的情况下尽早、尽多、尽量大强度的进行患肢被动运动,对失神经肌萎缩可有效进行防治。

2.3 药物治疗

2.3.1 各型生长因子 包括 IGF、神经营养因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子等。IGF 是一类多肽结构具有胰岛素样作用的因子,对许旺细胞(schwann cells, SCs)的增殖、分化具有促进作用,同时可抑制其凋亡,促进轴突再生和髓鞘化,参与周围神经损伤后残余神经元的保护和重建,并抑制失神经肌萎缩的进程^[29]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和神经营养因子-3(neurotrophins-3, NT-3)等神经营养因子对神经损伤后感觉神经和运动神经的恢复均具有改善作用,可减少瘢痕的形成,改善残余神经的血供促进轴突的生长^[30]。FGF 具备促神经元存活、轴突生长的作用,同时还能加快神经胶质细胞的分裂,对神经系统的生长、发育和再生、修复具有重要作用^[31]。VEGF 可特异性的促进内皮细胞分裂,加快新生血管的生长。研究显示,VEGF 还能增加体外培养的大脑皮质细胞数量,促进 SCs 增殖,加快轴突的生长,提高神经损伤后再生和修复速度,同时明显抑制神经瘢痕的产生^[32-33]。目前对这些因子的研究主要集中在失神经后保护残余神经元和促进神经再生等方面,进而发挥防治失神经肌萎缩的目的,但对于失神经后抑制肌萎缩和纤维化的研究较少。

2.3.2 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂一直是防治失神经肌萎缩的热门药物,包括克仑特罗(氨哮素)、特步他林等。氨哮素可促进神经再生同时抑制肌纤维萎缩。氨哮素可能是通过作用于肌纤维周围的小动脉,扩张小血管,改善肌肉的血供,进而抑制胶原纤维的增生,减缓肌纤维化,达到延缓肌萎缩的目的。研究显示,口服氨哮素可以缓解失神经骨骼肌的湿肌重、肌纤维横截面积、总蛋白含量的丢失,且小剂量的氨哮素就可发挥作用同时不影响正常骨骼肌和心肌^[34]。

2.3.3 中医药治疗 中医药治疗周围神经损伤疗效确切,由于中医药疗法具有多靶点的作用,对神经损伤后保护残余神

经元、促进神经再生和延缓骨骼肌的萎缩均具有良好效果。但中医药对失神经后骨骼肌的防治研究仍然是集中于促进神经修复、提高神经生长速度等方面,对失神经后延缓肌萎缩的研究仍然较少。针灸和中药复方是治疗失神经后肌萎缩的主要手段,中药具有活血化瘀、补气通络的功效,研究较多的且效果明确的单味中药包括黄芪、丹参、当归、川芎等。其机制仍不清楚,已进行较多研究的机制主要包括神经损伤后促血旺细胞增殖、提高神经生长因子表达等^[35]。

2.4 植入神经元 神经修复术后或神经移植术后失神经导致的骨骼肌萎缩在临床上并没有取得满意效果,有研究将神经元植入失神经骨骼肌内,肌纤维萎缩的情况得到显著改善,表明这种方法是确实可行的;神经元的植入可持续分泌神经生长因子,并有诱导残余神经元生长的作用^[36]。

2.5 基因疗法 基因疗法是通过采用细胞生物学技术和基因工程技术抑制或敲除机体的某些基因,从而达到修复神经和缓解失神经肌萎缩的目的,主要包括基因转染和改变基因类型两个方面,较为常用的可控基因包括 FGF、CNTF、NGF、NT-3 等神经生长因子基因和相关调控因子基因,但基因疗法和神经元植入等方法尚未完全成熟,仍需进一步的研究^[37]。

3 小结与展望

失神经后骨骼肌萎缩的机制非常复杂,多种细胞因子、蛋白和基因之间相互影响,共同参与肌萎缩的进程;随着显微外科技术不断的发展,经神经修复术或移植术后可以很好的恢复损伤神经的连续性,但仍然存在许多亟待解决的问题:(1)神经虽经修复,但轴突生长缓慢,在轴突到达靶器官之前肌肉萎缩不可避免,目前的治疗方法不能完全解决失神经后导致肌肉萎缩这一问题,需要积极推进植入运动神经元和基因治疗等新疗法的成熟并探索其它的治疗方法;(2)除了重视修复损伤神经、提高神经再生速度以外,更不应该忽视对骨骼肌萎缩的防治;(3)骨骼肌纤维化导致神经再支配后功能恢复不佳的机制仍不完全清楚;(4)中医药治疗在临床上有确切的效果,但具体机制仍不明确。

综上所述,对失神经骨骼肌萎缩机制的研究取得了一定的成果,特别是对 MSC 和相关肌肉萎缩基因的研究是近年来热门的研究方向;在治疗措施方面,生长因子治疗、移植神经元和基因治疗等新技术取得快速发展,但其疗效性和安全性需要我们进一步探索。

参考文献

[1] 张升波,刘海飞,陈峰,等.周围神经损伤修复和治疗研究进展[J].中华显微外科杂志,2016,39(2):204-208.

[2] 何新泽,王维,呼铁民,等.周围神经损伤的修复:理论研究与技术应用[J].中国组织工程研究,2016,20(7):1044-1050.

[3] Muheremu A, Ao Q. Past, present, and future of nerve conduits in the treatment of peripheral nerve injury[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:237507.

[4] Evans DM. Nerve injuries and their repair: a critical appraisal[J]. Brit J Plas Surg, 1991, 44(7):555.

[5] 吴佳佳,徐建光,马书杰.失神经骨骼肌萎缩的机制及康复治疗[J].安徽医药,2017,21(11):1949-1953.

[6] 张耀丹,王晓明,黄更珍,等.周围神经损伤修复技术的研究进展[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2013,8(2):74-77.

[7] 徐向阳,顾玉东.氨苄素对失神经支配肌运动终板作用的扫描电镜观察[J].中华实验外科杂志,1997,14(2):116-117.

[8] 王永堂,鲁秀敏.神经生长因子及其在周围神经损伤修复中的作用机制[J].人民军医,2006,49(6):359-361.

[9] Su Z, Hu L, Cheng JZ, et al. Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy[J]. J Appl Physiol, 2016, 120(4):426-436.

[10] 邢华医,周谋望.骨骼肌卫星细胞的增殖分化及其影响因素[J].中国康复医学杂志,2016,31(1):114-117.

[11] 邹江,孙晓娟,钟世镇,等.骨骼肌失神经和再神经化时肌卫星细胞的变化[J].中国修复重建外科杂志,2006,20(10):1047.

[12] Viguie CA, Lu DX, Huang SK, et al. Quantitative study of the effects of long-term denervation on the extensor digitorum longus muscle of the rat[J]. Anat Rec, 1997, 248(3):346-354.

[13] 徐建广,顾玉东.大鼠失神经支配骨骼肌萎缩的实验研究[J].中华实验外科杂志,2004,21(1):57-58.

[14] 高睿琦,唐成林,黄思琴,等.电针对失坐骨神经大鼠腓肠肌细胞凋亡及相关蛋白的影响[J].针刺研究,2017,42(4):302-307.

[15] Liu J, Yuan L, Molema G, et al. Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle[J]. Blood, 2011, 117(1):342-351.

[16] Borisov AB, Carlson BM. Cell death in denervated skeletal muscle is distinct from classical apoptosis[J]. Anat Rec, 2000, 258(3):305.

[17] Nakao R, Yamamoto S, Horikawa K, et al. Atypical expression of circadian clock genes in denervated mouse skeletal muscle[J]. Chronobiol Int, 2015, 32(4):486-496.

[18] 侯晓乐.骨髓间充质干细胞对防治失神经肌肉萎缩的实验研究[D].新乡:新乡医学院,2015.

[19] 李亚,毛静,董玉琼,等.补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌 Fas/FasL/Caspase-3 的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(3):1238-1241.

[20] Yu XJ, Lv L, Zhang J, et al. Expression of neuropeptides and bone Remodeling-related factors during periodontal tissue regeneration in denervated rats[J]. J Mol Histol, 2015, 46(2):195-203.

[21] Voytik SL, Przyborski M, Badylak SF, et al. Differential expression of muscle regulatory factor genes in normal and denervated adult rat hindlimb muscles[J]. Dev Dyn, 1993, 198(3):214-224.

[22] Motohashi N, Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal[J]. Front Cell Dev Biol, 2014, 2:1.

[23] Magnusson C, Svensson A, Christerson U, et al. Denervation-induced alterations in gene expression in mouse skeletal muscle[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(2):577-580.

[24] Vechetti IJ Jr, Aguiar AF, de Souza RW, et al. NFAT isoforms regulate muscle fiber type transition without altering CaN during aerobic training[J]. Int J Sports Med, 2013, 34(10):861-867.

[25] Salmans S, Ashley Z, Sutherland H, et al. Functional electrical stimulation of denervated muscles: basic issues[J]. Artif Organs, 2005, 29(3):199-202.

- chain fatty acids and their link with diet and human health[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:185.
- [15] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):84-96.
- [16] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10):577-591.
- [17] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(43):16767-16772.
- [18] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1829.
- [19] Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(3):328-336.
- [20] Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism; the cellular perspective[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6):943-954.
- [21] Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(7):1337-1346.
- [22] Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):4367-4376.
- [23] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44):15718-15723.
- [24] Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33):12511-12516.
- [25] Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3):429-437.
- [26] Li TG, Owsley E, Matozel M, et al. Transgenic expression of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):678-690.
- [27] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2):330-339.
- [28] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. *Mol Syst Biol*, 2010, 6:392.
- [29] Rossi M, Bot A. The Th17 cell population and the immune homeostasis of the gastrointestinal tract [J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(5/6):471-474.
- [30] Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(4):312-318.
- [31] Rodes L, Khan A, Paul A, et al. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(4):518-526.
- [32] Nirmalkar K, Murugesan S, Pizano-Zárate ML, et al. Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese mexican children and adolescents[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12):E2009.

收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-03-05 编辑:王国品

(上接第 1118 页)

- [26] Mödlin M, Forstner C, Hofer C, et al. Electrical stimulation of denervated muscles; first results of a clinical study [J]. *Artif Organs*, 2005, 29(3):203-206.
- [27] Helgason T, Gargiulo P, Jóhannesdóttir F, et al. Monitoring muscle growth and tissue changes induced by electrical stimulation of denervated degenerated muscles with CT and stereolithographic 3D modeling[J]. *Artif Organs*, 2005, 29(6):440-443.
- [28] 徐建广, 顾玉东, 屠永全, 等. 被动活动对失神经支配骨骼肌萎缩的影响[J]. *中华显微外科杂志*, 2003, 26(3):210-211.
- [29] Wang W, Li DS, Li Q, et al. Erythropoietin promotes peripheral nerve regeneration in rats by upregulating expression of insulin-like growth factor-1 [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2):433-437.
- [30] Pitts AF, Miller MW. Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat; coexpression with high-affinity neurotrophin receptors [J]. *J Comp Neurol*, 2000, 418(3):241-254.
- [31] 杨欢欢, 田海山, 李校堃, 等. 成纤维细胞生长因子 22 (FGF22) 的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2017, 37(5):113-117.
- [32] Hsieh PS, Bochinski DJ, Lin GT, et al. The effect of vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor on cavernosal nerve regeneration in a nerve-crush rat model [J]. *BJU Int*, 2003, 92(4):470-475.
- [33] Hankinson HL, Wilson CB. Use of the operating microscope in anterior cervical discectomy without fusion [J]. *J Neurosurg*, 1975, 43(4):452-456.
- [34] 徐向阳, 顾玉东. 小剂量氨毒素对失神经支配肌萎缩的抑制作用 [J]. *上海医科大学学报*, 1996, (6):408-410.
- [35] 张赛, 周岚, 梅晓云. 补阳还五汤对失神经肌萎缩大鼠 NGF 分泌的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6):1281-1283.
- [36] 庞水发, 汪华侨, 卢晓林, 等. 胚胎运动神经元移植对失神经肌肉影响的实验研究 [J]. *中华显微外科杂志*, 2001, 24(4):284.
- [37] Hoyng SA, de Winter F, Gnani S, et al. A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF [J]. *Experimental Neurology*, 2014, 261:578-593.

收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-15 编辑:王国品