

局部应用明胶海绵浸润鼠神经生长因子治疗周围神经损伤

李立军, 时宇博, 宗强, 朱福良, 倪东旭(天津医科大学第二医院骨科, 天津市 300211)

文章亮点:

- 1 鼠神经生长因子是一种外源性的神经营养因子, 具有诱导神经纤维定向生长, 促进神经损伤后轴突再生的作用。但单纯局部注射或静脉注射应用神经生长因子, 因神经外膜及血-神经屏障的阻碍, 其很难到达神经纤维断端。
- 2 试验将浸润鼠神经生长因子的明胶海绵包绕在断裂神经吻合处周围, 形成一层保护层结构, 其中鼠神经生长因子与明胶海绵形成凝胶状态, 可以缓慢释放到神经断端处, 提高并维持局部有效浓度, 有利于构建、维持神经损伤恢复的微环境, 促进周围神经损伤的修复。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 神经生长因子; 明胶海绵; 周围神经损伤; 神经功能

主题词:

神经生长因子; 明胶海绵; 吸收性; 神经组织

摘要

背景: 有研究尝试将外源性鼠神经生长因子用于周围神经损伤局部, 发现局部注射鼠神经生长因子能有效促进损伤神经修复, 且局部应用效果优于全身应用。

目的: 评价明胶海绵浸润鼠神经生长因子用于治疗周围神经损伤的临床疗效。

方法: 纳入单一、完全断裂周围神经损伤患者 36 例, 其中男 16 例, 女 20 例, 年龄 18-48 岁, 采用随机数字表法均分为 2 组, 实验组急诊行清创、神经端端直接吻合, 术中将浸润鼠神经生长因子的明胶海绵环绕包裹于神经吻合处; 对照组急诊行清创、神经端端直接吻合, 吻合神经处不予特殊处理。两组术后常规石膏固定, 抗炎、营养神经、改善循环治疗。治疗后 4 周进行电生理检查, 治疗后 6 个月进行神经损伤远端感觉、运动功能评价。

结果与结论: 实验组感觉电位恢复 14 例, 恢复率为 78%; 运动电位恢复 15 例, 恢复率为 83%。对照组感觉电位恢复 10 例, 恢复率为 57%; 运动电位恢复 12 例, 恢复率为 66%。两组间感觉、运动电位恢复率比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。实验组 17 例神经功能得到不同程度恢复, 总有效率为 94%; 对照组 15 例神经功能得到不同程度恢复, 总有效率为 83%, 两组间总有效率比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。表明局部应用明胶海绵浸润鼠神经生长因子可有效促进周围神经损伤的修复, 且具有良好的生物相容性。

李立军, 时宇博, 宗强, 朱福良, 倪东旭. 局部应用明胶海绵浸润鼠神经生长因子治疗周围神经损伤[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(30):4827-4831.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.30.014

Clinical effects of gelatin sponge infiltrated by mouse nerve growth factor in local treatment of peripheral nerve injury

Li Li-jun, Shi Yu-bo, Zong Qiang, Zhu Fu-liang, Ni Dong-kui (Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract

BACKGROUND: Several studies have attempted to apply mouse nerve growth factor to local lesions of peripheral nerve and found that local injection of mouse nerve growth factor can promote nerve recovery, which is superior to systematic application.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical effects of gelatin sponge infiltrated by mouse nerve growth factor in the repair of peripheral nerve injury.

METHODS: Thirty-six patients with single peripheral nerve injury, including 16 males and 20 females, aged 18-48 years, were randomly divided into two groups: 18 patients in case group underwent debridement and neuroanastomosis, and then the injured nerve was wrapped by gelatin sponge which was infiltrated by mouse nerve growth factor and followed by plaster fixation, anti-inflammatory therapy, neurotrophin and circulation improvement therapy; the other 18 patients in control group were treated only with debridement and neuroanastomosis and other conventional therapies. At 4 weeks after treatment, electrophysiological examination was performed. In addition, sensory and motor function of the distal end of injured nerve was evaluated at 6 months after treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: Sensory evoked potential and motor evoked potential showed that the recovery rate was 78% ($n=14$) and 83% ($n=15$) respectively in the case group, while 57% ($n=10$) and 66% ($n=12$) in the

李立军, 男, 1977 年生, 广东省茂名市人, 汉族, 2013 年天津医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事创伤骨科研究。

通讯作者: 倪东旭, 主任医师, 天津医科大学第二医院骨科, 天津市 300211

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2015)30-04827-05

稿件接受: 2015-04-26

http://www.crter.org

Li Li-jun, Master, Attending physician, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Ni Dong-kui, Chief physician, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Accepted: 2015-04-26

control group. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The total effective rate was 94.4% ($n=17$) in the case group and 83.3% ($n=15$) in the control group, which were statistically better in the case group than the control group ($P < 0.05$). These findings indicate that it is significantly effective to treat peripheral nerve injury by gelatin sponge infiltrated by mouse nerve growth factor that has good biocompatibility.

Subject headings: Nerve Growth Factor; Gelatin Sponge, Absorbable; Nerve Tissue

Li LJ, Shi YB, Zong Q, Zhu FL, Ni DK. Clinical effects of gelatin sponge infiltrated by mouse nerve growth factor in local treatment of peripheral nerve injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(30):4827-4831.

0 引言 Introduction

神经断端直接吻合是周围神经损伤修复的重要手段。随着显微外科技术的不断提高,神经损伤修复的效果理应相应提高,但临床中发现即使神经断端精准的吻合,有些损伤神经的恢复效果仍不满意。随着研究的深入,神经吻合后神经能否再生、恢复功能,还受神经损伤周围微环境的影响^[1]。周围神经损伤后,轴突发生Waller变性,断端许旺细胞增殖,多种神经营养因子分泌增加,诱导、刺激、调控轴突的再生和髓鞘形成,神经纤维由近端向远端再生^[2-5]。因此,构建、维持周围神经损伤修复所需的良好微环境是治疗周围神经损伤的关键之一。

鼠神经生长因子是一种外源性的神经营养因子,具有诱导神经纤维定向生长,促进神经损伤后轴突再生的作用^[6-7]。Yin等^[8]在动物实验中发现,鼠神经生长因子能够促进中枢神经胶质纤维酸性蛋白的表达,在中枢神经损伤修复中发挥作用。陈燕涛等^[9]在鼠神经生长因子治疗周围神经损伤的前瞻性研究中发现,鼠神经生长因子可早期、安全、有效地治疗周围神经损伤。此外,在神经损伤修复材料研究方面,Du等^[10]研究大鼠脊髓损伤后移植明胶海绵支架与聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架的效果,发现明胶海绵支架能够促进神经损伤修复,并且效果优于聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架。周志鹏等^[11]研究将可吸收明胶海绵作为神经干细胞的载体,发现明胶海绵在空间结构上具有多孔结构,孔隙间相互交通,另外明胶海绵的膜状结构和纤维状结构可为细胞黏附提供较大的表面积。方怀玺等^[12]将明胶海绵浸润地塞米松药液后放置于硬脊膜及神经根周围,术后观察96.4%的患者获得了良好效果,考虑明胶海绵能够预防硬脊膜外与周围组织发生粘连。本研究采用前瞻性方法,将浸润鼠神经生长因子的明胶海绵包裹于断裂神经吻合处周围,研究明胶海绵浸润鼠神经生长因子局部应用对神经损伤修复的促进作用。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 前瞻性随机对照研究。

时间及地点: 于2010年6月至2014年6月在天津医科大学第二医院骨科完成。

对象: 选择上肢切割伤伴单一神经完全断裂患者36例,其中男16例,女20例;年龄18-48岁,平均(31.4±7.5)岁;正中神经损伤20例,桡神经损伤10例,尺神经损伤6例,

所有病例均无神经缺损。根据随机数字表法将患者均分成2组,实验组18例中桡神经损伤6例,尺神经损伤2例,正中神经损伤10例;对照组18例中桡神经损伤4例,尺神经损伤4例,正中神经损伤10例。

纳入标准: 上肢切割伤伴单一神经完全断裂者;受伤6 h内;无神经缺损者。

材料: ①明胶海绵:由金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂生产,产品标准编号YZB/国0194-2011,由明胶制成的白色或微黄色、无菌、不溶于水的海绵状物,具有吸水性,在体内4-6周内可被完全吸收,无细胞毒性。②鼠神经生长因子:未名生物医药有限公司生产,国药准字S20060052,本品主要成分系从小鼠颌下腺提取的神经生长因子,沉降系数2.5 g,分子量13.5 ku,纯度≥98%,比活性≥ 5.0×10^5 AU/mg蛋白,成品中含5%甘露醇和1%人血白蛋白作保护剂。本品为白色冻干疏松体。按瓶标示量溶解后溶液为无色澄明液体。

方法: 两组病例均进行消毒、清创,找到神经断端后修齐神经断面,保证神经断端缝合无张力,将神经断端精准对位,以8-0缝线间断缝合神经外膜(图1A)。实验组吻合神经后,以鼠神经生长因子18 μg用2 mL生理盐水溶解后浸润在明胶海绵中,在神经吻合处周围包裹浸润鼠神经生长因子的明胶海绵(图1B),术后患肢予以石膏制动固定4周。予抗炎、改善循环、甲钴胺(卫才(中国)药业有限公司生产,国药准字J20130076)肌肉注射4周。对照组吻合神经后,神经周围不予特殊处理,术后患肢予石膏托固定4周。术后治疗同实验组。

所有患者均获得门诊随访,由专人进行相关检查并记录结果,随访至术后6个月。

神经功能评价: 所有患者治疗前及治疗后4周均行肌电图检查,测定神经传导速度。治疗前及治疗后6个月均进行神经损伤远端感觉、运动功能评价,采用BMRC感觉、运动功能评定标准^[13-15]。根据感觉电位、运动电位恢复情况及感觉、运动功能恢复情况评定临床疗效。

BMRC感觉、运动评分标准: ①感觉功能评定: S0为神经支配区深感觉及浅感觉消失; S1为皮肤深痛觉恢复; S2为支配区浅感觉和触觉少许恢复; S3为皮肤痛觉和触觉恢复且无感觉过敏; S4为皮肤感觉完全正常。②运动功能评定: M0为肌肉无收缩, M1为近端肌肉可见收缩, M2为近、远端均见肌肉收缩, M3为所有重要肌肉能抗阻力收缩,

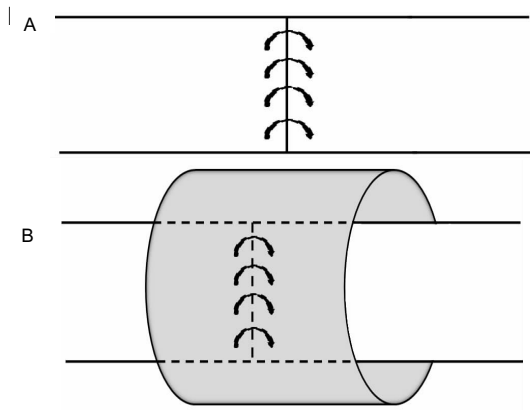


图1 周围神经损伤后的修复

Figure 1 Repair of peripheral nerve injury

图注: 图中 A 为找到神经断端后修齐神经断面, 保证神经断端缝合无张力, 将神经断端精准对位, 以 8-0 缝线间断缝合神经外膜; B 为神经吻合后, 在神经吻合处周围包裹浸润鼠神经生长因子的明胶海绵。

为能进行所行运动包括独立的或协同运动, M5 为完全正常。

临床疗效评定: 优, 运动功能完全恢复, 肌力 5 级, 麻木、疼痛消失; 良, 运动功能基本恢复, 肌力 4 级, 无明显麻木及痛觉异常; 可, 运动功能部分恢复, 肌力 3 级, 麻木、疼痛减轻; 差, 治疗前后无明显改变。

主要观察指标: 两组肌电图检查结果及临床疗效评定结果。

统计学分析: 患者的一般资料应用 SPSS 15.0 统计软件进行处理。组间计数资料比较采用卡方检验, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 36 例患者均完成 6 个月随访, 进入结果分析。

2.2 材料宿主反应 实验组应用明胶海绵、鼠神经生长因子治疗后无局部过敏及不良反应发生, 术后 2 组伤口均一期愈合。

2.3 基线资料比较 两组性别、年龄、受伤时间、神经损伤程度等一般资料比较差异无显著性意义, 具有可比性。

2.4 治疗后 4 周两组神经电生理功能评定结果 两组受损神经不同、神经损伤部位不同, 因周围神经在不同部位的传导速度正常值范围不同, 以及在不同年龄段正常值范围也不相同^[16], 因而不同的神经无法以具体神经传导速度数值比较, 因而比较各神经治疗后的总体恢复率来评价神经恢复情况。

实验组: 共 18 条周围神经, 治疗后 4 周感觉电位恢复 14 条, 其中桡神经 5 例、尺神经 2 例、正中神经 7 例, 恢复率为 78%; 运动电位恢复 15 条, 其中桡神经 6 例、尺神经 1 例、正中神经 8 例, 恢复率为 83%。

对照组: 共 18 条周围神经, 术后 4 周进行电生理检查, 感觉电位恢复 10 条, 其中桡神经 2 例、尺神经 2 例、

正中神经 6 例, 8 条无恢复, 恢复率为 56%; 运动电位恢复 12 条, 其中桡神经 3 例、尺神经 2 例、正中神经 7 例, 6 条无恢复, 恢复率为 66%。

实验组感觉、运动电位恢复率优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 治疗后 4 周实验组与对照组感觉、运动电位恢复情况的比较
Table 1 Comparison of sensory and motor evoked potentials between the two groups at 4 weeks after treatment

组别	n	感觉电位恢复			恢复率(%)
		桡神经(n)	尺神经(n)	正中神经(n)	
实验组	18	5	2	7	78 ^a
对照组	18	2	2	6	56

组别	n	运动电位恢复			恢复率(%)
		桡神经(n)	尺神经(n)	正中神经(n)	
实验组	18	6	1	8	83 ^b
对照组	18	3	2	7	67

表注: 与对照组比较, ^a $P=0.025$, ^b $P=0.045$ 。

2.5 治疗后 6 个月两组患者感觉、运动功能评定结果 实验组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

实验组: 17 例神经功能得到不同程度的恢复, 1 例神经功能丧失无恢复, 优良率为 83%(15 例), 总有效率为 94%(17 例)。

对照组: 15 例神经功能得到不同程度的恢复, 3 例神经功能丧失无恢复, 优良率为 72%(13 例), 总有效率为 83%(15 例)。

表 2 治疗后 6 个月实验组与对照组临床疗效的比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups at 6 months after treatment

组别	n	优(n)	良(n)	可(n)	差(n)	优良率(%)	总有效率(%)
实验组	18	10	5	2	1	83	94
对照组	18	7	6	2	3	72	83

表注: 两组优良率、总有效率比较差异均有显著性意义 ($P=0.021$, $P=0.035$)。

3 讨论 Discussion

周围神经断裂如无神经缺损, 那么断端直接外膜、束膜缝合是首选方案。神经断端两侧尽量少剥离, 减少对血运的破坏并行无张力缝合。如果神经断端有缺损则首选自体神经移植, 但因自体神经移植供区有限, 且神经供区有神经瘤球形成、遗留皮肤疼痛麻木的不良因素, 自体神经移植并不能完全满足临床需要。近年来随着组织工程化的发展, 医学界开始探索利用组织工程技术构建人工神经, 但仍处于学界研究阶段^[17]。本研究仅探讨如何提高神经直接缝合病例的神经恢复。随着周围神经损伤修复研究的进展, 人们发现神经吻合后神经能否再生、恢复功能, 还受神经损伤周围微环境的影响。周围神经损伤后, 轴突发生 Waller 变性, 断端许旺细胞增殖, 多种神经营养因子分泌增加, 诱导、刺激、调控轴突的再生和髓鞘形成, 神经纤

维由近端向远端再生。其中多种神经营养因子参与构成了神经再生所需的微环境^[18-20]。神经生长因子是最早被发现的一种神经营养因子,可促进神经元增生、分化,调节神经元存活,促进轴突再生,促进神经再生^[21-23]。鼠神经生长因子是从鼠颌下腺分离提取出的一种高活性蛋白,与人神经生长因子具有同源性,目前已正式应用于临床治疗。有研究尝试将外源性鼠神经生长因子用于周围神经损伤局部,发现局部注射鼠神经生长因子能有效促进损伤神经修复^[24],而且局部应用鼠神经生长因子效果优于全身应用^[25]。

本实验结果显示术中使用明胶海绵浸润鼠神经生长因子的病例,术后神经功能恢复好于术中未使用组。将浸润鼠神经生长因子的明胶海绵包绕在断裂神经吻合处周围,形成一层保护层结构,其中鼠神经生长因子与明胶海绵形成凝胶状态,可以缓慢释放到神经断端处,提高并维持局部有效浓度,有利于构建、维持神经损伤恢复的微环境。神经生长因子是一种大分子多肽,对中枢和周围神经组织都能起到修复作用^[26-29]:保护神经元存活;促进轴突定向再生和形成功能连接;促进神经髓鞘修复^[30]。神经生长因子很难单独通过血神经屏障^[31],因而单纯局部注射或静脉注射应用神经生长因子,因神经外膜及血-神经屏障的阻碍^[32-34],其很难到达神经纤维断端。本研究术后即刻在神经吻合周围包裹浸润鼠神经生长因子的明胶海绵,早期利用神经吻合处神经外膜裂隙神经生长因子可渗透至神经断端发挥作用。随着神经外膜的愈合,这种局部的渗透作用减慢。此外,局部应用神经生长因子可在神经周围渗透进入神经营养血管,考虑在早期神经断端血神经屏障通透性会增大,可利用此时机增加神经生长因子在神经断端的浓度。随着神经外膜的愈合、血-神经屏障的恢复,神经生长因子很难再到达断裂神经纤维再生处,因而鼠神经生长因子促进神经恢复作用在早期更明显^[9]。静脉用药,仅有少量药物分布至神经损伤周围,且因药物的快速失活,真正作用于神经断端的药物少之又少,因而单纯静脉应用鼠神经生长因子促进神经恢复的作用非常有限。

明胶海绵有纤维网状结构,具有可吸收性、通透性、生物相容性,早期提供神经再生的结构支撑,随着神经的再生逐步降解吸收。明胶海绵的通透性便于营养物质及代谢产物在神经断端的运输^[35-37]。明胶海绵与鼠神经生长因子聚合成凝胶状,可避免鼠神经生长因子在体内过早失活^[38]。比较全身应用及局部注射应用鼠神经生长因子的效果,发现全身用药使药物在体内快速灭活,患处无法达到有效药物浓度;局部注射用药,无法达到准确使用。明胶海绵浸润鼠神经生长因子后,成为药物的有效载体,起到搭载药物并缓慢释放的作用,并且可以避免药物在体内过早失活。研究表明应用明胶海绵能够减轻脊髓损伤部位的酸性环境,减少胶质瘢痕,减少神经损伤部位及周围的囊性变和炎症反应^[10]。周志鹏等^[11]将可吸收明胶海绵作为神经干细胞的载体,发现明胶海绵在空间结构上具有多孔结

构,孔隙间相互交通,另外明胶海绵的膜状结构和纤维状结构可为细胞黏附提供较大的表面积。此外,明胶海绵在体内吸收时间较长,可在神经周围形成保护层,防止神经周围瘢痕组织对神经的外在压迫,避免神经与周围组织发生粘连^[12],防止因瘢痕粘连及压迫影响周围神经功能恢复。虽然目前研究有很多可吸收材料应用于神经修复,但真正能应用于临床的很少。本研究立足于临床,在现有的临床材料中发掘,认为使用明胶海绵具有良好的临床安全性及经济性。

临床发现有些周围神经损伤的病例,即使神经断端进行了细致的吻合,术后神经功能仍然恢复不佳。究其原因断端神经轴突再生障碍或轴突生长较慢,再生的神经无法及时达到靶器官,导致肌肉发生不可逆的萎缩,肌肉功能丧失^[39-40]。因而提高神经轴突的再生速度对修复神经功能至关重要,改善并维持损伤神经周围的微环境是周围神经损伤修复研究的热点。周围神经修复中有多种神经营养因子参与其中,如何有效维持这些营养因子的浓度及比例,与神经的再生密切相关。本研究仅涉及一种神经营养因子,实际上应该多种因子联合使用。随着生物材料技术的发展,研发多种因子的载药微球技术、载药跨血神经屏障技术及载药可吸收材料,可能会进一步提高周围神经修复效果。

致谢: 感谢天津医科大学第二医院肌电图室在实验阶段的协助,感谢徐娜研究员在肌电图数据分析方面提供的帮助。

作者贡献: 倪东旭进行试验设计,实施为时宇博、宗强,试验评估为朱福良,资料收集为宗强,李立军成文,倪东旭审核,李立军对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 所有参与试验患者均知悉试验内容,均同意参与试验,并签署知情同意书。所有手术均由同一术者完成,术者为具有多年临床经验的主治医师。

学术术语: 明胶海绵-有纤维网状结构,具有可吸收性、通透性、生物相容性,早期提供神经再生的结构支撑,随着神经的再生逐步降解吸收。明胶海绵的通透性便于营养物质及代谢产物在神经断端的运输。明胶海绵与鼠神经生长因子聚合成凝胶状,可避免鼠神经生长因子在体内过早失活。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Lundborg G. Nerve regeneration and repair: a review. *Acta Orthop Scand.* 1987;58:145.
- [2] Longo FM, Varon S, Manthorpe M. Neurite promoting factors and extracellular matrix components accumulating in vivo with in nerve regeneration. *Chambers. Brain Res.* 1984;309: 105.
- [3] Hernandez-Morato I, Isseroff TF, Sharma S, et al. Differential expression of glial-derived neurotrophic factor in rat laryngeal muscles during reinnervation. *Laryngoscope.* 2014;124(12): 2750-2756.

- [4] Hoyng SA, De Winter F, Gnavi 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. *Exp Neurol*. 2014;261:578-593.
- [5] Lykissas MG, Batistatou AK, Charalabopoulos KA, et al. The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(2):143-151.
- [6] Hollowell JP, Villadiego A, Rich KM. Sciatic nerve regeneration across gaps within silicone chambers: long-term effects of NGF and consideration of axonal branching. *Exp Neurol*. 1990;110(1): 45-51.
- [7] McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, et al. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. *J Neurosci*. 1998;18(14): 5354-5365.
- [8] Yin X, Dong L, Wei W, et al. Effect of mouse nerve growth factor on the expression of glial fibrillary acidic protein in hippocampus of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Exp Ther Med*. 2013;5(2):419-422.
- [9] 陈燕涛, 何清, 刘尚礼. 神经生长因子治疗周围神经损伤的前瞻性研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8(8):744-746.
- [10] Du BL, Zeng CG, Zhang W, et al. A comparative study of gelatin sponge scaffolds and PLGA scaffolds transplanted to completely transected spinal cord of rat. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102 (6):1715-1725.
- [11] 周志鹏, 刘乐平, 诸葛启钊. 可吸收明胶海绵负载大鼠神经干细胞的体外混合培养[J]. *中华显微外科*, 2012, 35(4):285-288.
- [12] 方怀玺, 张明. 地塞米松明胶海绵复合物预防硬脊膜外粘连: 83例随访[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(35):7084-5.
- [13] Lundborg G, Rosen B, Dahlin L, et al. Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up. *J Hand Surg Br*. 2004;29:100-107.
- [14] Aberg M, Ljungberg C, Edin E, et al. Clinical evaluation of a resorbable wrap-around implant as an alternative to nerve repair: a prospective, assessor-blinded, randomised clinical study of sensory, motor and functional recovery after peripheral nerve repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:1503-1509.
- [15] 王刚, 范顺武, 李强, 等. 神经生长因子梯度缓释系统促进周围神经再生的临床疗效观察[J]. *中华显微外科杂志*, 2013, 36(6): 558-562.
- [16] 崔丽英. 简明肌电图学手册[M]. 北京: 科学出版社, 2006.
- [17] 傅重洋, 赵佳, 曲巍. 组织工程化神经修复周围神经损伤的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(41):7335-7340.
- [18] Marquardt LM, Sakiyama-Elbert SE. Engineering peripheral nerve repair. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(5):887-892.
- [19] Gao Y, Wang X, Chen J, et al. The role of peripheral nerve ECM components in the tissue engineering nerve construction. *Rev Neurosci*. 2013;24(4):443-453.
- [20] Talaverón R, Matarredona ER, Rosa R, et al. Neural progenitor cell implants modulate vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression in rat axotomized neurons. *PloS One*. 2013;8(1):e54519.
- [21] Aloe L, Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends Cell Biol*. 2004; 14(7): 395-399.
- [22] Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, et al. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. *Microsurgery*. 2004;24(5):408-415.
- [23] Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*. 2013; 29(3): 317-330.
- [24] 郑湘予, 文建国, 王福建, 等. 不同给药途径生长因子对坐骨神经再生的影响[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(7):539-542.
- [25] 陈庆真, 施明祥, 刘盛飞. 鼠神经生长因子不同给药方式修复周围神经损伤. *中国组织工程研究*, 2014, 18(33):5356-5360.
- [26] Zhang H, Wu F, Kong X, et al. Nerve growth factor improves functional recovery by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2014;12:130.
- [27] Aloe L, Bianchi P, De Bellis A. Intranasal nerve growth factor bypasses the blood-brain barrier and affects spinal cord neurons in spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2014;9(10):1025-1030.
- [28] Yu H, Liu J, Ma J, et al. Local delivery of controlled released nerve growth factor promotes sciatic nerve regeneration after crush injury. *Neurosci Lett*. 2014;566:177-181.
- [29] Wong AW, K P Yeung J, Payne SC, et al. Neurite outgrowth in normal and injured primary sensory neurons reveals different regulation by nerve growth factor (NGF) and artemin. *Mol Cell Neurosci*. 2015;65:125-134.
- [30] 吴俊, 周贤刚. 神经生长因子对周围性面神经炎的循证治疗[J]. *循证医学*, 2006, 6(6):344-347.
- [31] 于肇英. 神经生长因子的研究[J]. *生理科学进展*, 1988, 19(3): 226-230.
- [32] Granholm AC, Albeck D, Bäckman C, et al. A non-invasive system for delivering neural growth factors across the blood-brain barrier: A review. *Rev Neurosci*. 1998;9(1):31-56.
- [33] Kanda T. Blood-nerve barrier and peripheral nerve regeneration. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(11):1120-1122.
- [34] Ubogu EE. The molecular and biophysical characterization of the human blood-nerve barrier: current concepts. *J Vasc Res*. 2013;50(4):289-303.
- [35] Lai BQ, Wang JM, Ling EA, et al. Graft of a tissue-engineered neural scaffold serves as a promising strategy to restore myelination after rat spinal cord transection. *Stem Cells Dev*. 2014;23(8):910-21.
- [36] Zhang K, Liu Z, Li G, et al. Electro-acupuncture promotes the survival and differentiation of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells pre-induced with neurotrophin-3 and retinoic acid in gelatin sponge scaffold after rat spinal cord transection. *Stem Cell Rev*. 2014;10(4):612-625.
- [37] Du BL, Zeng X, Ma YH, et al. Graft of the gelatin sponge scaffold containing genetically-modified neural stem cells promotes cell differentiation, axon regeneration, and functional recovery in rat with spinal cord transection. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103(4): 1533-1545.
- [38] Tsai CC, Lu MC, Chen YS, et al. Locally administered nerve growth factor suppresses ginsenoside Rb1-enhanced peripheral nerve regeneration. *Am J Chin Med*. 2003;31(5): 665-673.
- [39] Yoshimura K, Harii K. A regenerative change during muscle adaptation to denervation in rats. *J Surg Res*. 1999;81(2): 139-146.
- [40] 赵磊, 严志强, 吕广明. 失神经支配骨骼肌的萎缩机制[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(6):1120-1122.