

· 基础研究 ·

不同途径给予 Neuritin 对大鼠骨折愈合的影响*

刘京敏,董金波[△],王维山,孙益明,彭方亮,张杰

(石河子大学医学院第一附属医院骨一科,新疆石河子 832000)

摘要:目的 观察口服与局部注射 Neuritin 对 SD 大鼠骨折模型骨折愈合的促进作用。方法 将 90 只健康雄性 SD 大鼠按体质量随机分为对照组(I组)、口服组(II组)、局部注射组(III组),每组各 30 只。各组动物取右侧股骨,切断中段股骨后行髓内逆行克氏针内固定术制作骨折模型。I组不予特殊处理,II、III组分别给予 Neuritin 口服、局部注射处理,并分别于 1、2、3 周处死,通过拍摄 X 线片、测量骨痂体积、做病理切片进行相关分析。结果 术后 1 周各组间变化差异不大,术后 2 周,II、III组与同期 I 组比较,骨折愈合骨化速度有显著差异,均明显快于 I 组($P < 0.05$);II、III组间亦有差异,III组明显快于 II 组大鼠($P < 0.05$)。骨痂体积测量显示:术后 2 周,II、III组与 I 组比较,骨痂体积大小有显著差异,均明显大于 I 组($P < 0.05$);II、III组间比较,III组明显大于 II 组大鼠($P < 0.05$)。HE 染色显示:III组早期即出现肉芽组织纤维化过程,相同时间点内其软骨细胞、成骨细胞明显多于 I、II 组($P < 0.05$)。结论 口服与局部注射 Neuritin 后均可使动物骨折模型的骨痂含量增加,骨痂骨化速度增快,但局部注射途径更优于口服治疗。

关键词:骨折;模型;动物;骨折愈合;Neuritin;治疗途径

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)10-1128-04

Effect of Neuritin given in different ways on promoting rats fracture healing*

Liu Jingmin, Dong Jinbo[△], Wang Weishan, Sun Yiming, Peng Fangliang, Zhang Jie

(Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: Objective To observe the effects of Neuritin that given by oral administration and local injection on promoting fracture in SD-rats. Methods 90 healthy SD rats were randomly divided into oral group, local injection and control group, namely group I, II, III according to weight, and there were 30 cases in each group. All animals were manufactured to build fracture model through braking right middle femur by intramedullary retrograde Kirschner wire fixation. Group I had no special treatment. Group II were given oral of Neuritin and group III local injection. All the rats were killed respectively in 1 week, 2 week, 3 week; then took X ray, measured callus volume, and manufactured the pathological section to analyze. Results There were no significant differences among each group 1 week after the operation; 2 weeks after the operation, the callus ossification rates of group II and group III were significantly faster than that of group I ($P < 0.05$); and the callus ossification rates of group III was faster than that of group II ($P < 0.05$). Callus volume measurement shows: 2 weeks after the operation, the callus volumes of group II and group III were significantly larger than that of group I ($P < 0.05$); and the callus volumes of group III were significantly larger than that of group II ($P < 0.05$). HE staining showed that there were granulation tissue fibrosis in early stage in group III, and there were more cartilage cells and bone cells in group III than group I and group II at the same point of time ($P < 0.05$). Conclusion Oral administration and local injection of Neuritin could both increase the callus content and accelerate the speed of callus ossification, while the latter was superior to the former.

Key words: fracture, bone; models, animal; fracture healing; Neuritin; therapy approach

Neuritin 是 以 列 科 学 家 Nedivi 发 现 的 可 促 进 神 经 突 起 的 快 速 生 长 的 一 种 神 经 营 养 因 子。近 年 通 过 对 Neuritin 的 不 断 研 究 发 现, Neuritin 可 以 稳 定 树 突 棘 上 突 触 的 活 性, 促 进 突 触 成 熟^[1], 并 且 Neuritin 是 神 经 活 动 和 神 经 营 养 因 子 发 挥 作 用 的 共 同 下 游 因 子, 与 神 经 可 塑 性 密 切 相 关^[2-3]。另 外, Neuritin 还 能 促 进 真 皮 微 血 管 内 皮 细 胞 增 殖 和 聚 集 形 成^[4], 且 作 为 一 种 新 型 血 管 生 长 因 子 在 机 体 中 起 作 用^[5]。另 有 研 究 显 示, 除 了 神 经 系 统, Neuritin 在 肝、心、肺、骨 骼 肌^[6-7] 等 其 他 多 个 正 常 组 织 器 官 都 有 表 达。作 者 前 期 动 物 实 验 研 究 发 现, 在 脑 外 伤 合 并 骨 折 模 型 中, 其 血 清 中 Neuritin 的 含 量 较 健 康 大 鼠 及 单 纯 骨 折 的 大 鼠 明 显 升 高^[8]。本 研 究 通 过 口 服 及 局 部 注 射 两 种 途 径 来 探 讨 Neuritin 对 骨 折 愈 合 的 影 响, 这 将 有 助 于 设 计 新 型 药 物 干 预 手 段 或 新 的 治 疗 途 径 加 速 骨 折 愈 合, 从 而 对 临 床 骨 折 治 疗 提 供 重 要 指 导 意 义。

1 材料与方

1.1 材料 实验于石河子大学医学院第一附属医院动物实验

室完成,采用健康成年雄性 SD 大鼠 90 只,体质量(275±25)g,由新疆动物实验中心提供。Neuritin 重组蛋白购自美国 Sigma 公司(生产批号:ab69775)。柯达 DR3000 摄影机(日本柯达公司);佳能 A80 数码相机(日本佳能公司);Leica2135 型石蜡切片机(德国莱卡公司);电钻、直径 1 mm 克氏针(石河子大学医学院第一附属医院提供)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠股骨骨折模型建立及实验方法 将 SD 大鼠用浓度为 100 g/L 的水合氯醛按照体质量(300 mg/kg)进行腹腔注射麻醉,无菌条件下取右侧股骨外侧切口,纵行切开约 2 cm,显露股骨中段,截断后选择直径为 1 mm 克氏针髓腔逆行固定,术后应用青霉素钠肌注,连续 7 d,分笼喂养允许自由活动。I 组不做特殊处理,II 组于术后第 3 天开始用灌胃管向大鼠胃中注入含 0.025 μL/L Neuritin 的生理盐水 0.3 mL,每日 1 次,连续灌胃 7 d;III 组于术后第 3 天开始,在大鼠骨折断端局

* 基金项目:新疆兵团医药卫生专项基金资助项目(2010GG33)。

作者简介:刘京敏(1986~),在读硕士,主要从事关节外科。△ 通讯

部注射含 0.025 $\mu\text{L/L}$ Neuritin 的生理盐水 0.3 mL, 每日 1 次, 连续注射 7 d; 各组分别于术后 1、2、3 周期采用颈椎脱臼法处死 8 只大鼠, 并于骨折部位取材。

1.2.2 大体观察 于预计的时间点麻醉良好后, 行 X 线拍片观察骨折愈合影像学观察。在处死后取出骨折断端的骨痂标本, 肉眼观察其大体骨痂生长情况和骨折愈合情况, 以骨痂 Nordsletten X 线评分标准评分。

1.2.3 骨痂体积测量^[9] 在剔除骨痂周围组织后, 采用 Perkins 骨痂体积测量公式: $2\pi R_1(R_2 - R_1)L$ 测量各组骨痂体积, 其中 R_1 表示股骨半径, R_2 表示骨痂半径, L 表示骨痂长度。

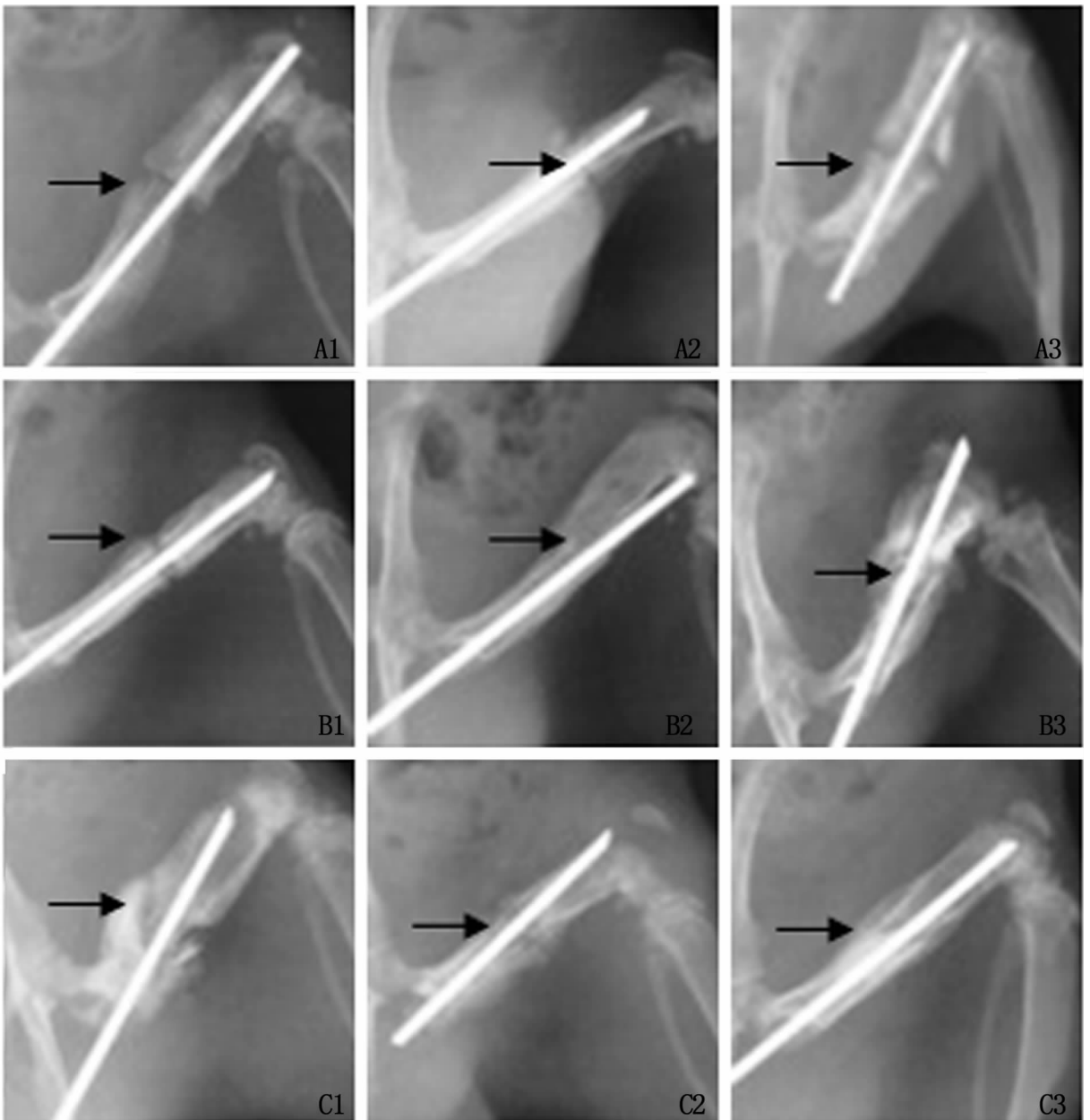
1.2.4 骨痂病理学检测(HE 染色) 保留骨痂两侧各约 1 cm 骨组织截骨, 常温下 4% 的多聚甲醛固定 48 h 后, 再用蒸馏水浸泡 4 h, 最后经 EDTA-2Na(乙二胺四乙酸二钠)脱钙 4~6 周。常规脱水石蜡包埋、切片。光镜下观察新生骨小梁、软骨细胞、成骨细胞和骨重塑等细胞组织学形态变化。以骨痂组织

学评分方法评分。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内数据采用方差分析, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

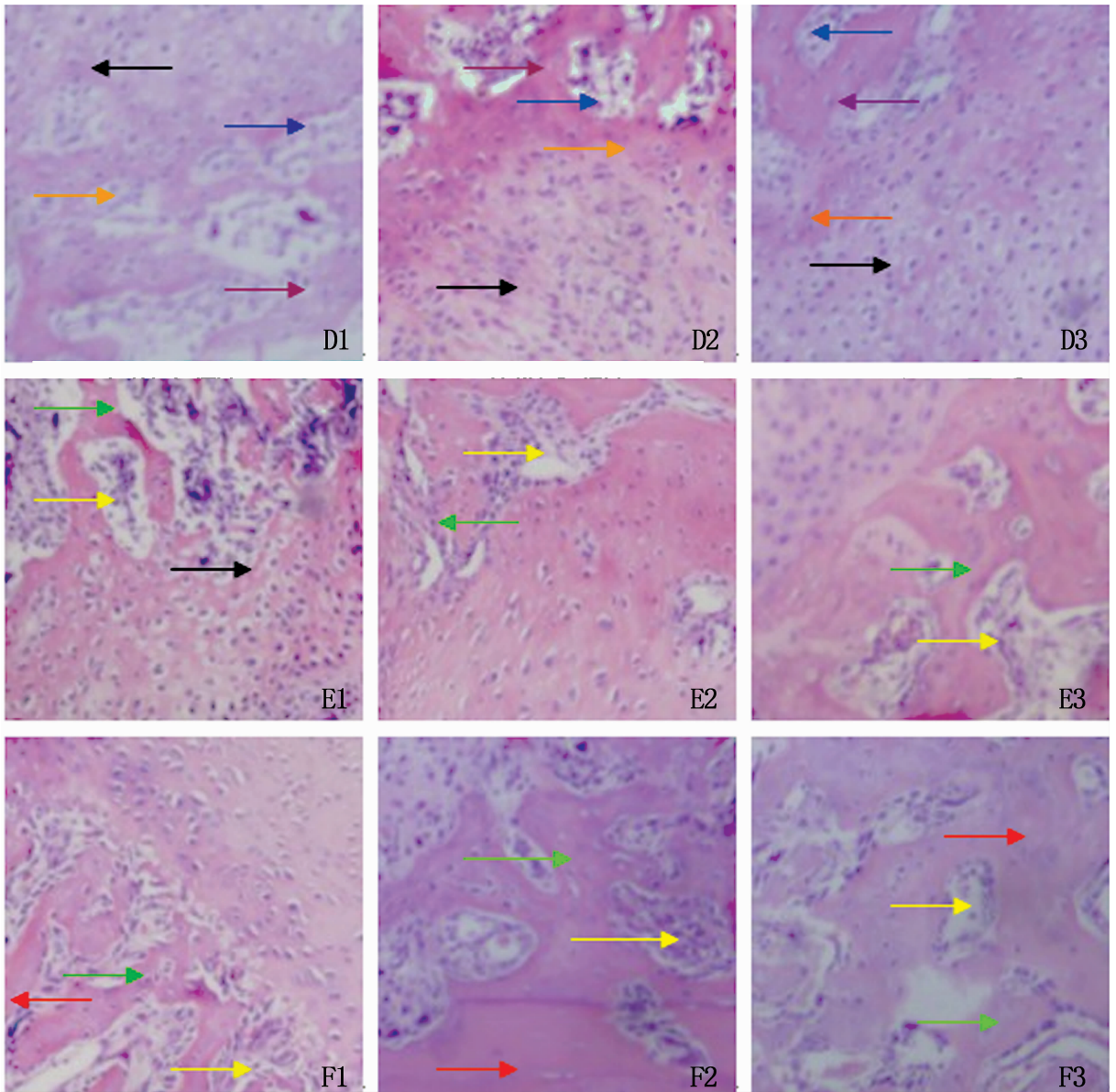
2 结 果

2.1 大体标本观察及骨痂体积测量 1 周时 I 组骨折断端明显可分离, II、III 组骨折两端可见局部的血肿机化组织, 各组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 周时 I 组断端机化组织明显增多, 但是局部未见骨痂组织; III 组骨痂触之质韧, 有弹性, 可见纤维骨痂完整连接。3 周时 I 组局部出现略小的梭型骨痂, 部分纤维骨痂未完整连接; III 组骨痂触之质硬, 有骨性骨痂的连接, 部分已经骨化; II 组骨痂膨隆较前明显增大, 部分骨痂已经出现骨性愈合。骨痂体积测量显示, II、III 组明显大于 I 组 ($P < 0.05$), III 组明显大于 II 组 ($P < 0.05$), 见表 1。



A1: I 组 1 周; A2: II 组 1 周; A3: III 组 1 周; B1: I 组 1 周; B2: II 组 1 周; B3: III 组 1 周; C1: I 组 1 周; C2: II 组 1 周; C3: III 组 1 周。箭头: 示外骨痂。

图 1 骨折断端的 X 线片观察



黑色箭头:软骨组织;橙色箭头:骨样组织;蓝色箭头:原始骨髓腔;紫色箭头:原始骨小梁;黄色箭头:骨髓腔;绿色箭头:骨小梁;红色箭头:板层骨;D1: I 组 1 周后;D2: II 组 1 周后;D3: III 组 1 周后;E1: I 组 1 周后;E2: II 组 1 周后;E3: III 组 1 周后;F1: I 组 1 周后;F2: II 组 1 周后;F3: III 组 1 周后。

图 2 3 组大鼠骨折骨组织(HE 染色×40)

2.2 X 线摄片观察 1 周时 II、III 组断端可见少量骨痂形成; 2 周时 I 组骨折线仍然清楚,骨折断端未见明显的骨痂形成。II、III 组骨折线开始模糊,部分骨痂包绕在骨折断端,但 III 组的骨痂量要多于 II 组($P < 0.05$); 3 周时 I 组骨折线开始模糊,有少量骨痂形成, III 组周围见大量骨痂包围,甚至部分已经骨化,而 II 组骨折线消失,骨折周围亦可见明显骨性骨痂形成; 2、3 周 II 组、III 组与 I 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); II 组与 III 组间比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$),见表 2~3、图 1。

表 1 不同时间各组骨痂体积测量值结果($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$)

组别	n	病程		
		7 d	14 d	21 d
I 组	30	2.06±0.05▲	10.04±0.11◆▲	89.94±1.01◆▲
II 组	30	2.70±0.22	38.55±1.50▲▼	130.73±1.15▲▼
III 组	30	3.79±0.34	56.41±3.31◆▼	166.93±3.64◆▼

▲: $P < 0.05$, 与 III 组比较; ◆: $P < 0.05$, 与 II 组比较; ▼: $P < 0.05$, 与 I 组比较。

表 2 骨折后 2 周各组 X 线片评分结果($n=10$)

组别	分级			
	0	1	2	3
I 组	4	6	0	0
II 组	1	6	3	0
III 组	0	3	5	2

2.3 HE 染色结果 1 周时 I 组镜下可见骨折端内开始出现肉芽组织,新生毛细血管内皮细胞、纤维母细胞等,其间夹杂有个别的软骨细胞,成骨细胞及新生骨组织极少; II、III 组肉芽组织、新生毛细血管、纤维母细胞逐步转化为肥大的软骨细胞,较 I 组增多($P < 0.05$)。2 周时 I 组镜下可见骨折端肉芽组织继续生长,少量纤维性骨痂生成; II、III 组骨折断端软骨性骨痂增多, III 组骨折断端局部甚至出现编织骨痂,新生骨小梁长入。3 周时 I 组骨折端有大量软骨细胞, II 组可见大量骨性成分及新生骨小梁, III 组骨折处内外骨痂改造、塑建完善,甚至部分模型的骨髓腔已经形成;通过软骨细胞观察到骨折愈合情况,经秩

和检验 2、3 周 II 组、III 组与 I 组比较差异有统计学 ($P < 0.05$); II 组与 III 组之间比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4~5、图 2。

表 3 骨折后 3 周各组 X 线片评分结果 ($n=10$)

组别	分级			
	0	1	2	3
I 组	0	7	3	0
II 组	0	4	3	3
III 组	0	0	3	7

表 4 骨折后 2 周各组软骨细胞评分结果 ($n=10$)

组别	分级			
	1	2	3	4
I 组	6	3	1	0
II 组	1	7	2	0
III 组	0	3	6	1

表 5 骨折后 3 周各组软骨细胞评分结果 ($n=10$)

组别	分级			
	1	2	3	4
I 组	1	4	5	0
II 组	0	2	6	2
III 组	0	0	3	7

3 讨 论

3.1 神经因素与骨折愈合 骨折不愈合为临床一种常见的并发症, 以往认为骨不连的发生和多种因素有关, 研究发现骨不连的骨组织中少有或没有神经纤维长入, 提示缺乏神经控制对骨折后产生骨不连或延迟愈合等不良预后有一定影响。而在骨折修复愈合过程中, 局部骨生长因子或细胞因子起重要作用^[10-11], 包括有骨形态发生蛋白 (BMP)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生因子 (PDGF)、成纤维生长因子 (FGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、神经生长因子 (NGF) 等。贝朝涌等^[12]在动物实验中发现, NGF 有促进骨折愈合的作用, 并具有协同 BMP-2 诱导成骨的作用。但是有关神经因素影响骨折愈合的具体机制目前还不明确, 因此, 如何在分子水平通过神经因素的调节来治疗骨不连及延迟愈合将是下一步临床研究的重点和方向。

3.2 Neuritin 与骨折愈合 作者在前期实验中已证实, 在脑外伤合并骨折的大鼠模型, 其血清中 Neuritin 含量明显升高, 且局部注射 Neuritin 可明显加速骨折愈合^[7]。而且魏勇等^[13]研究发现, 脑外伤合并骨折患者血清中 NGF、Neuritin 表达明显高于对照组, 说明与骨折有密切的相关性, 两种因子可能在骨折愈合中共同起作用。本实验研究采用 Neuritin 对 SD 大鼠骨折模型进行口服及局部注射, 观察骨折愈合情况。X 线片评分结果显示, 术后 2 周时对照组与口服组、局部注射组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 3 周时, 差异更加明显。这表明无论是口服还是局部注射 Neuritin, 大鼠骨折愈合速度均明显加快; 口服组与局部注射组之间比较, 后者变化更加显著, 前者次之, 这表明局部注射 Neuritin 在加速新生骨痂形成和成熟方面效果较口服更加显著。组织学观察结果显示, 口服组与局部注射组术后 1~3 周, 软骨细胞明显增多, 软骨化骨的比率逐渐增高, 并可见较成熟的小梁状骨, 而且在同一时间点上, 口服组与局部注射组均比对照组变化明显 ($P < 0.05$), 而前两者比较, 局部注射组变化又较口服组显著 ($P < 0.05$), 这表明局部注射组在促进骨痂形成、成熟及加速骨折愈合方面明显优于其他组。作者认为, 这可能是由于: (1) Neuritin 注射于大鼠骨折

断端, 局部药物浓度高, 从而对周围神经、血管及骨组织直接发挥作用; (2) 口服 Neuritin, 在胃内被消化分解一部分, 最终经吸收进入血液循环, 到达骨折部位, 这期间必然会影响到其有效浓度, 从而促进骨折愈合的作用也会较局部注射组减弱; (3) 一般来说, 药物的生物利用度的关系为“肌肉 > 皮下 > 口服”, 也支持上述结论。

3.3 Neuritin 促进骨折愈合的可能机制 对骨折愈合中神经营养因子 (neurotrophins, NTFs) 表达的研究表明, 骨痂中有多种 NTFs 表达, 包括脑源性神经营养因子 (BDNF)、NGF 和神经营养因子 3, 骨形成细胞有 NGFs 受体 *trkA* 和 *trkC* 的表达, 提示 NTFs 涉及骨形成的调节。Neuritin 作为神经营养因子家族的一个新的成员, 其可能是通过以下途径促进骨折愈合的: (1) Neuritin 促进神经再生。研究显示, Neuritin 可以稳定树突棘上突触的活性, 促进突触成熟^[1], 对其蛋白的初步功能研究提示, 重组体 Neuritin 促进神经突起的生长和分支^[14], 而无论是神经活动的刺激还是神经生长因子的直接作用都能诱导神经突起的生长, 提示 Neuritin 是神经活动和各种神经生长因子的共同下游因子, 可促进神经细胞树突和轴突的生长和分支, 在神经再生和可塑性中起着重要作用, 而神经纤维的长入影响骨折愈合修复过程。(2) Neuritin 与其他因子的协同作用。最近的研究显示, Neuritin 是 NGF 介导的神经突起生长过程中必不可少的因子^[2], 并与 NGF 具有协同作用^[15], 而大量实验已证实, 局部应用 NGF 可明显促进骨折愈合。提示 Neuritin 可能与其他神经营养因子通过协同作用促进骨折愈合。(3) Neuritin 与血管再生。在周围神经再生过程中, 血供非常重要, 它会影响到神经内微环境的恒定, 影响许旺细胞的增殖, 从而影响到轴索再生和髓鞘的再形成。外周组织中血管和神经发育模式通常是协调一致的。Neuritin 调节细胞结构的功能同样适用在非神经元细胞, 且作为一种新型血管生长因子在机体中起作用^[5]。Neuritin 还可促进血管生长, 增强血管内皮细胞的粘附和迁移能力, 有利于新生的毛细血管的生长, 改善骨折断端的血流动力学, 促进骨折的修复愈合。

综上所述, Neuritin 可加速骨折愈合, 神经因素对骨折愈合的调节作用是肯定的, 然而, 目前有关 Neuritin 在体内的含量、分布还缺乏实验证据, 并且关于 Neuritin 与骨折愈合的相关报道甚少, 因此在选择 Neuritin 剂量的时候也没有明确的标准, 导致本实验, 在选择 Neuritin 的浓度时有一定局限性, 尚未确定促进大鼠骨折愈合的最佳治疗浓度, 本研究通过 SD 大鼠动物实验, 意在初步验证 Neuritin 对骨折愈合的作用, 以及探讨不同途径给予 Neuritin 对骨折愈合疗效的对比, 为临床用药提供基础理论依据。

参 考 文 献:

- [1] Fujino T, Leslie JH, Eavri R, et al. CPG15 regulates synapse stability in the developing and adult brain[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(24): 2674-2685.
- [2] Karamoysoyly E, Burnand RC, TomLinson DR, et al. Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy [J]. *Diabetes*, 2008, 57(1): 181-189.
- [3] Pahnke J, Mix E, Knoblich R, et al. Overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor induces genes regulating migration and differentiation of neuronal progenitor cells[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 297(2): 484-494.
- [4] Raggio C, Ruhl R, McAllister S, et al. Novel cellular genes essential for transformation of endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5084-5095.

见表 2。

表 1 3 组 P27 蛋白的表达比较

组别	n	P27 蛋白表达			阳性率(%)	强阳性率(%)
		-	+	++		
癌症组	66	31	26	9	53.0	13.6
增生组	29	7	14	8	75.8	27.6
对照组	31	4	11	16	87.1	51.6

表 2 3 组患者 P185 蛋白的表达比较

组别	n	P185 蛋白表达(n)			阳性率(%)	强阳性率(%)
		-	+	++		
癌症组	66	11	39	16	83.3	24.2
增生组	29	15	10	4	48.3	13.8
对照组	31	28	3	0	9.7	0.0

3 讨论

抑癌基因和癌基因在肿瘤在发生、发展过程中起到了极大的影响。P27 蛋白是细胞 G₁ 期负向调节因子,是 cdk2/cyclin E 复合物的抑制剂,可使细胞周期停滞于 G₁ 期。有实验证实,如 P27 缺失的小鼠易发生垂体肿瘤,表明 P27 与肿瘤发生有关^[3]。近年来有报道称 P27 蛋白高表达预后较好^[4-7];本研究发现,P27 蛋白阳性着色于细胞质及细胞核,正常子宫内膜亦呈阳性并可作为内对照,本组资料中子宫内膜癌组织 P27 阳性表达率 53%,在非典型增生病变中阳性表达率为 75.8%,组间比较差异有统计学意义(P<0.05),子宫内膜癌与正常子宫内膜对照组比较,两者差异有统计学意义(P<0.01),表明随 P27 蛋白含量的减少或缺失,正常细胞向癌细胞转化速度加快,其恶性度增高,预后不良,表明 P27 对肿瘤发生起着一定的调控作用。P185 是编码 1255 的氨基酸蛋白,其激活方式主要是扩增及产物的过度表达,现较多用于乳腺癌、卵巢癌判定预后的检测,用于消化道癌^[8]、甲状腺癌^[9]已有报道,本研究报道一致。本研究应用 P185 对子宫内膜癌进行检测,其阳性率 83.3%;在非典型病变中阳性率 48.3%;对照组阳性率 9.7%,这些结果表明随着 P185 蛋白的扩增或表达过度增高

时,恶性度增加,提示预后不良,说明 P185 对肿瘤发生和调控亦起一定作用。

本组资料中,子宫内膜疾病恶性程度越高,P27 蛋白表达阳性水平越低;而子宫内膜疾病恶性程度越低,P185 蛋白表达阳性率也越低,正常对照组 P185 蛋白无强阳性表达,表明子宫内膜癌中 P185 蛋白与 P27 蛋白表达呈负相关。他们从不同的角度为临床提供了有价值的肿瘤标志物。P27 蛋白作为抑癌基因、P185 作为癌基因对肿瘤的发生与调控有重要作用,两者的联合检测对子宫内膜疾病的鉴别诊断及治疗起积极意义。

参考文献:

- [1] 张旭,李小毛. Survivin 基因在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 重庆医学,2011,40(19):1954-1957.
- [2] 谢风云,谢梅青. GnRH 受体在人类子宫内膜的表达及意义[J]. 海南医学,2012,23(7):114-116.
- [3] Dellas A, Jundt G, Sartorius G, et al. Combined PTEN and p27kip1 protein expression patterns are associated with obesity and prognosis in endometrial carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2456-2462.
- [4] 张颖,陈海玲,梁艳红. GLUT1 与 PCNA 蛋白在子宫内膜腺癌组织中的表达及相关研究[J]. 海南医学,2011, 22(6):131-111.
- [5] Tantbirojn P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, et al. Detection of PTEN immunoreactivity in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma [J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91(8):1161-1165.
- [6] 徐丹. 子宫内膜癌组织中钙磷脂结合蛋白的表达及其意义[J]. 重庆医学,2010,39(4):401-402.
- [7] 张颖,陈海玲,梁艳红. GLUT1 与 PCNA 蛋白在子宫内膜腺癌组织中的表达及相关研究[J]. 海南医学,2011, 22(6):169-171.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2012-12-22)

(上接第 1131 页)

- [5] Han D, Qin B, Liu G, et al. Characterization of neuritin as a novel angiogenic factor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 415(4):608-612.
- [6] Kojima N, Shiojiri N, Sakai Y, et al. Expression of neuritin during liver maturation and regeneration [J]. FEBS Lett, 2005, 579(21):4562-4566.
- [7] Scale P, Ishibashi J, Hoherman C, et al. Muscle satellite cell-specific genes identified by genetic profiling of MyoD-deficient myogenic cell [J]. Dev Biol, 2004, 275(2):287-300.
- [8] 彭方亮,董金波,吴迎波,等. Neuritin 在大鼠脑外伤合并骨折过程中的作用研究[J]. 现代生物医学进展,2011,11(15):2854-2857.
- [9] 王新,宋跃明,裴福兴. 中枢神经损伤对大鼠股骨骨折愈合影响观察[J]. 中国矫形外科杂志,2005,13(20):1570-1572
- [10] 张纲,李焰. 细胞生长因子在骨折愈合中的作用研究进展

[J]. 重庆医学,2008,37(2):196-197.

- [11] 张华,倪卫东. 转化生长因子-β 与骨折愈合 [J]. 重庆医学,2008,37(16):1854-1856.
- [12] 贝朝涌,林卓峰,杨志,等. NGF 对骨折愈合影响的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志,2009,23(5):570-576.
- [13] 魏勇,董金波,李长俊,等. NGF 与 Neuritin 在脑外伤伴四肢骨折病人血清中的表达及意义 [J]. 现代生物医学进展,2011,11(19):3683-3686.
- [14] Lee KH, Ryu CJ, Hong HJ, et al. CDNA microarray analysis of nerve growth factor-regulated gene expression profile in rat PC12 cells [J]. Neurochem Res, 2005, 30(4):533-540.
- [15] Cappelletti G, Galbiati M, Ronehi C, et al. Neuritin (cpg 15) enhances the differentiating effect of NGF on neuronal PC 12 cell [J]. Neurosci Res, 2007, 85(12):2702-2713.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2012-12-22)