

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240515.1647.017\(2024-05-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240515.1647.017(2024-05-16))

神经生长因子对骨折愈合影响的研究进展*

王一坤¹,王勇平^{2△}

(1. 兰州大学第一临床医学院,兰州 730030;2. 兰州大学第一医院骨科,兰州 730030)

[摘要] 骨折是由直接暴力损伤、间接暴力损伤或积累性劳损导致的骨质的连续性遭破坏、完整性丧失的一种病理改变。骨折愈合是一个复杂的骨再生生物学过程,分为血肿炎症机化期、原始骨痂形成期和骨痂改造塑形期。在骨折愈合的过程中,肉芽组织长入血肿部位吸收血凝块,神经和新生毛细血管长入骨折部位,大片骨痂形成,骨痂重构最终恢复正常骨结构。在此过程中,有多种物质参与了骨折愈合的调节,其中,神经生长因子(NGF)发挥了一定的作用,NGF 可从多途径促进骨折愈合,该文就 NGF 对骨折愈合的影响进行综述。

[关键词] 神经生长因子;骨折愈合;骨不连;机制;综述

[中图分类号] R683

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)11-1726-06

Research progress on effect of nerve growth factor on fracture healing*

WANG Yikun¹,WANG Yongping^{2△}

(1. First Clinical Medical College of Lanzhou University,Lanzhou,Gansu 730030,China;

2. Department of Orthopedics,First Hospital of Lanzhou University,

Lanzhou,Gansu 730030,China)

[Abstract] Fracture is a pathological change caused by direct violent injury,indirect violent injury or cumulative strain,which results in the destruction of bone continuity and loss of integrity. Fracture healing is a complex biological process of bone regeneration,which can be divided into the hematoma inflammatory organization stage,primitive callus formation stage and callus reconstruction and shaping stage. In the process of fracture healing,the granulation tissue grows into the hematoma site to absorb blood clots,nerves and new capillaries grow into the fracture site,large callus is formed,callus is remodeled and normal bone structure is eventually restored. In this process,there are many substances involving in the regulation of fracture healing,in which nerve growth factor (NGF) plays a certain role,NGF can promote the fracture healing through multiple pathways. This article reviews the effects of nerve growth factors on fracture healing.

[Key words] nerve growth factor;fracture healing;bone nonunion;mechanism;review

骨折延迟愈合、不愈合和骨缺损是骨科治疗的难题,针对以上问题研究骨折修复与重建过程具有重要意义。骨折是由直接、间接暴力损伤或积累性劳损导致的骨质的连续性遭破坏、完整性丧失的一种病理改变。骨缺损通常由严重创伤、肿瘤大量清除死骨等引起。骨折的修复与重建过程是一个多阶段的连续过程,这些阶段相互重合,并由多种细胞因子介导,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)家族成员、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)、Wnt/ β -连环蛋白通路相关蛋白等,神经生长因子(nerve growth factor,NGF)也是其中重要的组成部分^[1]。研究表明 NGF 在血管再生、神经生长、骨组织细胞增殖和迁移过程中发挥重要作用^[2],动物实验和临床实验结果也证实了 NGF 在促进骨折

愈合中的作用。

1 NGF

1.1 NGF 的结构

NGF 是一种多肽蛋白复合物,在人体内的分布十分广泛(主要分布于脑、神经节、虹膜、心脏、脾、胎盘等组织及成纤维细胞、平滑肌细胞、骨骼肌细胞、胶质细胞、雪旺氏细胞等细胞)。NGF 由 α 、 β 、 γ 3 种蛋白亚基构成,其化学式为 $\alpha 2\beta\gamma 2$,各蛋白亚基间以非共价键结合,包含两个锌原子,使之结构更稳定。NGF 的相对分子量约为 140.0×10^3 ,沉降系数为 7.0 S。 α 亚基的相对分子量约为 26.5×10^3 ,作用尚不明确; β 亚基是由 118 个氨基酸组成的单链通过非共价键结合而成的二聚体, β 亚基是 NGF 的活性区域,现在 NGF 多指其 β 亚基,故 NGF 又称为 β -NGF,其沉降

系数为 2.5S,故也称之为 2.5S NGF。 γ 亚基的相对分子量约为 26.0×10^3 ,具有酯酶活性。鼠 NGF 是 NGF 家族中研究最为深入的一个,研究表明鼠 NGF 与人 NGF 的同源性高达 90%^[3]。

1.2 NGF 受体

NGF 具有两种受体,分别是高亲和力的酪氨酸蛋白激酶受体(tyrosine kinase A, TrkA)和低亲和力的神经生长因子受体(low affinity nerve growth factor receptor, LNGFR)。TrkA 是功能性受体,相对分子量为 1.4×10^5 ,与配体结合后介导正性作用,启动细胞内的一系列生物学活动,发挥促进神经元分化生长等生物学效应,起到增强细胞的分化和生存能力的作用。TrkA 几乎存在于所有的骨形成细胞中。LNGFR 的相对分子量为 4.2×10^4 ,易于多糖结合发生糖基化,糖基化后的受体相对分子量为 7.5×10^4 ,故又称为 P75 受体。P75 受体与配体结合的速度很快,P75 受体可促进 NGF 与 TrkA 结合,同时对体内 NGF 的合成与释放具有重要作用。P75 受体不仅能介导正性作用促进神经生长,还能介导负性作用引起细胞凋亡。当细胞仅表达低亲和力 P75 受体时,受体与配体结合能使细胞死亡^[3]。

2 NGF 在骨折愈合中的作用

2.1 NGF 上调促进骨折愈合蛋白的表达,促进骨折愈合

刘国铭等^[4]在研究中发现 NGF 能够促进骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)的表达,在动物实验中,局部注射 NGF 的实验组 BMP-2 的表达水平明显高于注射生理盐水的对照组,说明 NGF 可通过促进 BMP-2 的表达来间接促进骨折愈合。ZHANG 等^[5]在通过原位构建工程感觉神经(engineered sensory nerve, eSN)调控骨折愈合的研究发现 NGF 可有效促进感觉神经元分化并增强降钙素相关基因肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)分泌,从而提高骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)成骨分化,eSN 通过 NGF-TrkA 通路有效驱动体内骨化,从而大大加速骨折愈合,此外 eSN 还适应性地抑制过度的骨形成,促进骨重塑,当与 BMP-2 结合时,通过 CGRP 依赖机制激活破骨细胞,从而巧妙地减轻 BMP-2 的不良反应,这表明 NGF 不仅可以通过上调成骨相关蛋白促进骨折愈合,而且在骨折塑性阶段也有重要作用。

王裕祥等^[6]在新西兰兔骨折模型的骨折局部注射 NGF、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)及成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),分别通过 X 射线评分、骨密度及骨钙素水平等指标判断骨折的愈合情况,实验结果表明,3 种因子联合应用时骨折局部骨密度及骨钙素水平均高于任一因子单一使用,且骨折愈合情况更好,由此可推测,NGF、TGF- β 1、FGF 3 种因子在促进

骨折愈合方面具有一定的协同作用,联合使用效果更佳。兔下颌骨损伤伴局部神经损伤使用外源性 NGF 的研究结果^[7]显示 NGF 组骨小梁周围发现大量成骨细胞和部分血管内皮细胞,且术后第 2 周骨折处愈合组织形成和重建量优于对照组(无外源性 NGF),此外 BMP-9 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高,表明 NGF 可通过上调 BMP-9 及 VEGF 加速骨折愈合并促进骨折处血管和神经重建。

张浩等^[8]研究表明高浓度 NGF 可通过促进干细胞成骨分化、促进血管生成、减轻炎症反应等作用促进口腔颌面部骨组织、软组织及神经组织的损伤修复。梁雁冰等^[9]研究表明与骨折延迟愈合组比较,愈合组患者血清中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、NGF 等水平明显升高,表明 NGF 在促进骨折愈合过程中起到了重要作用。高宇等^[10]发现 NGF 可通过抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路相关蛋白,提高骨折愈合期血钙浓度并促进骨折愈合。闻海军等^[11]研究发现加减桃红四物汤联合 NGF 可明显上调血浆 BMP-2、VEGF、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)表达水平,表明 NGF 促进骨折修复可能是通过调节 BMP-2、VEGF、OPG、RANKL 实现的。刘超等^[12]研究表明 NGF 和 PDGF 对胫骨干闭合骨折大鼠早期骨愈合有协同促进作用,可能与促进 BMP-2、VEGF 和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)表达水平上调有关。YANG 等^[13]研究表明 NGF 可通过 BMP-2-Smads 通路诱导 MC3T3-E1 细胞的成骨分化。神经损伤可促进 NGF、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的合成和分泌,在骨折愈合代谢过程中发挥重要作用^[14],包括对骨细胞的直接作用、改善局部血液供应、调节骨生长因子、控制细胞信号通路、促进愈伤组织形成和骨再生,以及与其他内分泌因子(如 Sema3A 和 TGF- β)的协同或拮抗作用,表明神经损伤可通过促进 NGF 分泌促进骨折修复。

2.2 动物实验及临床试验表明 NGF 对骨折愈合有促进作用

宋志明等^[15]、郭鹏等^[16]收集了多例临床骨折患者,并将同骨折类型的患者随机分为对照组和 NGF 组,通过观察其骨痂的生长情况来判断骨折愈合情况,研究发现,各类型骨折均表现为 NGF 组骨折愈合快于对照组。RIVERA 等^[17]研究了局部注射 NGF 对软骨的影响,发现 NGF 可促进软骨内骨化相关标志物[如印度豪猪蛋白(Indian hedgehog, Ihh)、Alpl、基质细胞衍生因子-1(stroma-derived factor-1, Sdf-

1)]的表达及 PDGF、整合素结合相关基因的表达,以及激活 Wnt 蛋白通路,这说明 NGF 可能通过 Wnt 通路调控软骨向骨转化促进软骨质骨化。李晖等^[18]分析骨折合并颅脑损伤和单纯骨折患者脑脊液中前列腺素、NGF 及骨钙素水平的变化与骨折愈合情况的关系,结果显示骨折合并颅脑损伤组的骨痂面积及骨形成标志物骨 γ -羧基谷氨酸蛋白(bone gamma-carboxylglutamate protein, BGLAP)等指标均高于单纯骨折组,且 BGLAP 变化趋势与 NGF 一致。XU 等^[19]比较胫骨骨折合并创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)和单纯胫骨骨折兔模型脑脊液及血清中 NGF 和 CGRP 的表达情况,结果发现合并 TBI 组两项指标均较单纯胫骨骨折组升高。有研究分析了 22 例锁骨骨折合并 TBI 与单纯锁骨骨折患者血清中 CD31、NGF 及 VEGF 水平的变化与骨折愈合的关系,结果显示合并 TBI 组较单纯锁骨骨折组骨折愈合时间缩短,CD31、NGF 及 VEGF 水平升高^[20]。这些研究说明 TBI 可能促进 NGF 表达水平上调进而促进骨折愈合及血管生成。

卢蒙恩等^[21]发现艾司氯胺酮能明显促进大鼠胫骨骨折模型第 1 周 NGF 的表达水平,第 2 周和第 4 周其表达水平有所下降,总体上相较于不加入艾司氯胺酮的对照组大鼠骨痂体积、新生骨细胞、新生毛细血管均明显增加,表明 NGF 在骨折愈合的早期发挥重要作用。关晓瑞等^[22]研究表明注射 NGF 后大鼠骨痂数量明显增多,骨密度明显升高,且 NGF 剂量越高,骨折愈合越明显;此外,与未注射 NGF 的对照组比较,注射 NGF 后 iRhom2、肿瘤坏死因子 α 转换酶(TACE)表达水平明显下降,表明 NGF 可明显改善破骨细胞活性,促进血管生成,并且这种促进骨折修复的作用可能是通过抑制 iRhom2、TACE 通路调控的。SEN 等^[23]对兔子胫骨骨折模型注射 NGF 后发现,新生血管及新骨体积较对照组(未注射 NGF)明显增多,且髓鞘轴突数量也有明显升高,表明 NGF 在骨折愈合过程发挥重要作用。王晓晨等^[24]研究表明注射 NGF 后,小鼠骨桥蛋白(osteo-pontin, OPN)、局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)表达水平较对照组(未注射 NGF)明显升高,此外骨痂大小、生物力学指标、胫骨骨强度都较对照组明显改善,表明 NGF 可提高成骨相关蛋白 OPN、FAK 表达水平,进而促进骨折修复。

SANG 等^[25]利用 NGF 转基因小鼠和 NGF 野生小鼠构建胫骨不稳定骨折模型并从基因层面通过原位杂交检测在胫骨骨折愈合过程各阶段的 NGF mRNA 表达情况,通过结合抗酒石酸磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)染色观察破骨细胞的形成情况,检测骨痂组织软骨细胞分化相关基因 II 型胶原 $\alpha 1$ 链(collagen type II alpha 1 chain, col2 $\alpha 1$)和 SRY-盒转录因子 9(SRY-box transcription factor-

9, Sox-9)mRNA 表达水平来观察软骨细胞分化情况,结果发现转基因小鼠骨折愈合各阶段的 NGF mRNA 的表达水平均高于野生小鼠组,且骨折愈合所需时间缩短,此外 NGF 可通过上调 TRAP mRNA、col2 $\alpha 1$ mRNA、Sox-9 mRNA 表达水平促进软骨分化,增加破骨细胞的形成,促进胫骨骨折愈合。YASUI 等^[26]根据损伤程度不同将大鼠模型分为骨病变组、骨膜病变组、皮肤病变组,研究不同组 NGF 表达水平的同时增加了痛觉敏感程度实验,结果表明 NGF 具有促进神经纤维生长的作用,由于神经纤维生长提高了局部痛觉敏感性,所以局部神经纤维发芽后断裂会引起局部压痛,表明应用 NGF 促进骨折愈合可能会带来痛觉敏感的不良反应。ZHUANG 等^[27]收集临床患者分为健康组、单纯骨折组、合并外伤性脑损伤组,测定患者血清中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和 NGF 水平,发现早期注射外源性 NGF 可以促进细胞增殖,恢复中枢神经损伤,也可起到促进骨折愈合的作用。

2.3 NGF 调节骨折愈合过程中胶原的分泌和吸收,影响骨折愈合进度

骨折初期,骨折处大量神经细胞的损伤使得骨折初始靶细胞为修复神经释放了大量的 NGF,NGF 作用于骨系细胞后释放大量 II 型胶原,当骨折愈合进入骨性骨痂形成期时,成骨细胞释放 I 型胶原,为骨痂形成提供条件。

姚洋等^[28]采用 Masson 染色比较肌肉注射 NGF 腿骨植入钛种植体小鼠和单纯植入钛种植体小鼠新生骨 I、II 型胶原的成熟度,发现 NGF 组骨痂中 I 型胶原和 II 型胶原成熟度明显高于单纯植入钛种植体组,表明 NGF 存在通过调节 I、II 型胶原的表达来促进新生骨形成的作用。黄建国等^[29]比较带锁髓内钉固定联合 NGF 和单纯带锁髓内钉固定治疗创伤骨折后骨不连,结果表明联合 NGF 组 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列水平明显高于单纯带锁髓内钉固定组,表明 NGF 能通过调节 I 型胶原的分泌影响骨折愈合。SU 等^[30]探究了 NGF 在骨折愈合过程中的机制:(1) NGF 在成骨细胞分化中起到上调 ALP 活性,增加 I 型胶原合成的作用;(2)NGF 可刺激内皮细胞的增殖并上调黏附分子的表达从而促进骨折局部血管生长,有利于改善血供促进愈合;(3)NGF 可抑制促凋亡蛋白 Bax 的产生从而起到抗凋亡作用;(4)NGF 可促进骨组织周围神经的发育。

2.4 对临床治疗骨不连的意义

曹博等^[31]将行胫骨骨折切开复位内固定术的患者分组,对照组行常规治疗,试验组除常规治疗外增加局部注射 NGF,比较两组术后骨折愈合情况,结果表明试验组较对照组骨折愈合时间、疼痛消失时间均缩短,骨密度增加。韩二芳等^[32]追踪多例鼠 NGF 辅助治疗儿童骨折效果的结果表明注射鼠 NGF 组骨痂

出现时间、骨痂体积均优于对照组(未注射鼠 NGF),骨折愈合时间、不良反应(疼痛、延迟愈合、畸形愈合)发生率、骨不连发生率均低于对照组。张远华等^[33]对多例骨不连患者骨折局部注射 NGF,追踪观察骨折的愈合情况,结果表明,NGF 具有缩短愈合时间、增大骨痂最大径的作用。姜乃顺^[34]比较 NGF 联合外固定架和单纯外固定架治疗骨不连的疗效,结果显示联合 NGF 可明显促进骨痂形成,缩短愈合时间,由此可见,NGF 的应用对骨不连患者的治疗具有重要的临床意义。骨不连的发生可能与患处血供情况不良有关,NGF 具有促进血管长入,改善局部血供的作用,在骨不连患者的治疗过程中起到重要意义。对 NGF 的进一步研究与应用,可能有助于改善骨不连患者的生活质量,进一步提高骨不连的治愈率。

2.5 NGF 可能会增加痛觉敏感,加剧骨折局部疼痛不良反应

GHILARDI 等^[35]、毛俊杰等^[36]的研究表明 NGF 与其受体 TrkA 结合后会刺激感觉神经元导致痛觉敏感,PARKER 等^[37]研究发现在骨折愈合早期使用 TrkA 抑制剂可在对骨折愈合不产生明显不良影响的同时减轻疼痛。这些结果表明疼痛信号可刺激 NGF 分泌,同时 NGF 又促进骨折修复与重建。

3 NGF 促进骨折愈合可能的作用机制

3.1 诱导神经纤维长入骨组织

骨折断端锐利,可能会割伤骨折局部的神经纤维,神经纤维断端会释放出大量 NGF,NGF 可以诱导交感神经纤维和感觉神经纤维生长,这些神经纤维长入骨折处之后会释放出大量神经递质,他们具有抑制骨吸收的作用,神经纤维长入对后续的骨生长及支配也具有重要作用。YE 等^[38]设计的一种富含 NGF 的涂层材料可明显上调 NGF、骨分化和神经源性分化相关基因的水平。MEYERES 等^[39]发现 NGF 的区域缺失会延迟骨缺损部位的神经再支配和修复。这些研究说明 NGF 具有早期促进神经再生及骨整合的作用。

3.2 刺激骨细胞增殖分化

YANG 等^[40]用不同浓度 NGF 处理小鼠胚胎成骨前体细胞系 MC3T1-E2,用 CCK-8 试剂盒测量细胞活力,ALP 染色检测成骨分化,测定 BMP-2/Smads 及加入通路抑制剂后检测该通路相关基因及蛋白表达水平,发现 NGF 处理可诱导 BMP-2 表达及 Smad1/5/8 磷酸化;提升转录因子 Runt 相关转录因子 2(Runx2)及 ALP 的表达水平。这说明 NGF 通过 BMP-2/Smads 途径及 Runx2 诱导 MC3T1-E2 细胞的成骨分化。

3.3 促进多种神经调节物质生成间接调控骨折愈合

NGF 可促进成骨细胞增殖分化过程中 NGF、BDNF、神经生长因子(Nt-3) mRNA 表达水平增加,调节神经元活性、轴突生长、突触可塑性和神经传

递^[41]。TOMLINSON 等^[42]、LI 等^[43]提出机械负荷刺激成骨细胞中 NGF 的表达,然后激活骨膜感觉神经上的 TrkA。活跃的 NGF-TrkA 通路导致负荷诱导的神经发芽,感觉神经释放成骨信号,并通过上调骨细胞和成骨细胞中的 Wnt- β -catenin 通路促进骨形成,Wnt- β -catenin 通路可能是 NGF-TrkA 通路的下游通路^[44]。这些研究表明 NGF 可能作为上游调控位点间接促进骨折愈合。

3.4 协调骨细胞迁移

XU 等^[45]发现在骨损伤的早期 NGF 水平急剧升高并与 P75 受体结合,引发间充质干细胞向受损区域迁移,缺乏 NGF 的小鼠成骨前体向损伤部位的迁移减少,骨折延迟愈合,表明 NGF-P75 受体通路在骨修复早期具有协调骨细胞迁移,促进骨折愈合的作用。

3.5 增强 1,25-二羟基维生素 D₃ 的吸收

1,25-二羟基维生素 D₃ 可起到增强成骨细胞表达 NGF 及加速成骨细胞增殖的作用^[43]。

3.6 调节 I、II 型胶原的表达

NGF 在骨折早期促进 I 型胶原分泌,在骨折愈合中晚期促进 II 型胶原吸收。SEKIGUCHI 等^[46]研究表明,与成年小鼠比较,老年小鼠 NGF、II 型胶原表达水平明显升高,表明 NGF 在骨折愈合延期愈合模型中能明显促进 II 型胶原表达,促进软骨修复。

4 小结与展望

NGF 可通过多途径促进骨折愈合,对缩短骨折愈合时间、减轻骨折对患者生活的影响具有重要意义。NGF 不仅对骨折患者骨折愈合有益,在治疗骨不连中也有重要作用,目前临床上治疗骨不连困难,而 NGF 凭借促进骨折愈合的不同机制,在治疗骨不连时也发挥促使骨折愈合的作用。目前 NGF 已进入批量生产阶段,具有大规模应用于临床的可能。但临床应用 NGF 仍存在不良反应,临床试验表明 NGF 会使部分患者痛觉过敏、骨折局部疼痛加剧,需要进一步的研究确定针对不同人群的合适剂量,力求将不良反应降到最低。

参考文献

- [1] 钟思扬,廖晴,周星宇,等. 骨微环境对组织工程骨再生过程的影响[J]. 中国组织工程研究, 2024,28(15):2452-2460.
- [2] 杨冰,马天宇,马维. 神经生长因子促进骨折愈合的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2020,42(4):546-551.
- [3] 姜壮,王华松,丰瑞兵,等. 生长因子在骨折愈合过程中的作用及其机制的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2020,34(11):823-827.
- [4] 刘国铭,王钦奋,林克凤,等. 全身应用神经生长因子对大鼠胫骨干骨折早期愈合作用及骨形态

- 发生蛋白 2 和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4680-4685.
- [5] ZHANG Z, WANG F, HUANG X, et al. Engineered sensory nerve guides self-adaptive bone healing via NGF-TrkA signaling pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(10): e2206155.
- [6] 王裕祥, 王卫东, 杨应忠, 等. NGF、转化生长因子 β_1 、成纤维细胞生长因子在骨折愈合中的作用效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 95-98.
- [7] YANG S, CHENG J, MAN C, et al. Effects of exogenous nerve growth factor on the expression of BMP-9 and VEGF in the healing of rabbit mandible fracture with local nerve injury[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 74-85.
- [8] 张浩, 祁雨晨, 司亚萌. 浓缩生长因子在口腔颌面部组织损伤修复中的作用机制及应用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(17): 112-115.
- [9] 梁雁冰, 欧阳晟, 孙秀钦, 等. 创伤性骨折后患者 ALP、PDGF、NGF 及微量元素水平对患者骨折愈合的影响[J]. 河南医学研究, 2023, 32(24): 4514-4517.
- [10] 高宇, 文培培, 王晓云, 等. 电针联合 NGF 对骨折大鼠血钙水平、愈合程度及 EGFR 相关通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5822-5826.
- [11] 闻海军, 王峰, 付德生, 等. 加减桃红四物汤联合神经生长因子对肋骨骨折大鼠骨折愈合的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(11): 2190-2195.
- [12] 刘超, 徐飞, 范新, 等. 肌注神经生长因子及血小板衍生生长因子对胫骨干闭合骨折大鼠早期骨愈合的影响及机制探究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(9): 1642-1646.
- [13] YANG X, MOU D, YU Q, et al. Nerve growth factor promotes osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via BMP-2/Smads pathway[J]. *Ann Anat*, 2022, 239: 151819.
- [14] ZHANG Y, ZHAO X, GE D, et al. The impact and mechanism of nerve injury on bone metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 704: 149699.
- [15] 宋志明, 焦昌结, 陈检明, 等. 早期微创内固定手术联合鼠神经生长因子治疗创伤性多发性肋骨骨折的效果及对骨形态发生蛋白水平的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(20): 2670-2673.
- [16] 郭鹏. 观察经皮局部注射神经生长因子对骨折愈合的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(4): 84-85.
- [17] RIVERA K, RUSSO F, BOILEAU R, et al. Local injections of β -NGF accelerates endochondral fracture repair by promoting cartilage to bone conversion [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22241.
- [18] 李晖, 李海冰, 刘欣哲, 等. 基于 Hedgehog 信号通路探讨血清 NGF、BGLAP 及 PGS 在颅脑损伤后加速骨折愈合的作用机制[J]. 重庆医学, 2022, 51(19): 3268-3272.
- [19] XU Y, QIN M, FENG S, et al. Expressions and significance of calcitonin gene-related peptide and nerve growth factor in rabbit model of traumatic brain injury complicated with tibial fracture: preliminary results [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5040-5050.
- [20] ZHANG R, LIANG Y, WEI S. The expressions of NGF and VEGF in the fracture tissues are closely associated with accelerated clavicle fracture healing in patients with traumatic brain injury [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2315-2322.
- [21] 卢蒙恩, 崔莽莽, 郭晓霞, 等. 艾司氯胺酮对大鼠骨折后骨生长相关因子的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(18): 2770-2773.
- [22] 关晓瑞, 任新华, 乔宁宁, 等. 外源性神经生长因子对肱骨骨折大鼠破骨细胞活性、血管形成及 iRhom2/TACE 信号通路的作用[J]. 解剖学杂志, 2023, 46(4): 297-303.
- [23] SEN E, ÖZKAN N, ÖNGER M E, et al. Effects of NGF and photobiomodulation therapy on crush nerve injury and fracture healing: a stereological and histopathological study in an animal model [J]. *Craniofac Trauma Reconstr*, 2023, 16(4): 281-291.
- [24] 王晓晨, 胡海燕, 向继林, 等. 神经生长因子对胫骨骨折大鼠骨力学、骨强度及骨桥蛋白及下游相关因子水平的影响[J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(5): 745-749.
- [25] SANG X, WANG Z, CHENG L, et al. Analysis of the mechanism by which nerve growth factor promotes callus formation in mice with tibial fracture [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1376-1380.
- [26] YASUI M, SHIRAIISHI Y, OZAKI N, et al. Nerve growth factor and associated nerve sprouting contribute to local mechanical hyperalgesia in a rat model of bone injury [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(7): 953-965.
- [27] ZHUANG Y, LI J. Serum EGF and NGF levels

- of patients with brain injury and limb fracture [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(5): 383-386.
- [28] 姚洋, 杜宇, 古霞, 等. 局部注射外源性神经生长因子促进小鼠钛种植体周骨胶原早期成熟的研究[J]. *华西医学口腔杂志*, 2018, 36(2): 128-132.
- [29] 黄建国, 李良. 带锁髓内钉固定联合神经生长因子治疗创伤骨折后骨不连临床效果及对 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列、核因子- κ B 受体活化因子水平影响研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(8): 954-955.
- [30] SU Y, ZHOU X, FOSTER B, et al. Roles of neurotrophins in skeletal tissue formation and healing[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2133-2145.
- [31] 曹博, 史永涛, 行军. 神经生长因子对胫骨骨折患者内固定术后愈合及骨密度影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2018, 6(3): 155-156, 159.
- [32] 韩二芳, 刘秋亮, 史龙彦. 鼠神经生长因子辅助治疗儿童骨折的效果[J]. *临床医学*, 2020, 40(3): 97-99.
- [33] 张远华, 李敬矿, 刘平胜, 等. 鼠神经生长因子治疗创伤性骨不连临床研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2018, 36(1): 101-104.
- [34] 姜乃顺. 神经生长因子联合组合式外固定架治疗骨折不愈合的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(12): 86-88.
- [35] GHILARDI J, FREEMAN K, JINENEZ-ANDRADE J, et al. Sustained blockade of neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC reduces non-malignant skeletal pain but not the maintenance of sensory and sympathetic nerve fibers [J]. *Bone*, 2011, 48(2): 389-398.
- [36] 毛俊杰, 徐涛涛, 童培建. 神经生长因子/原肌球蛋白受体激酶 A 信号通路 with 骨折疼痛和骨折愈合的关系研究进展[J]. *中医正骨*, 2023, 35(3): 50-54, 64.
- [37] PARKER R, NAZZAL M, MORRIS A, et al. Role of the neurologic system in fracture healing: an extensive review [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2024, 22(1): 205-216.
- [38] YE J, HUANG B, GONG P. Nerve growth factor-chondroitin sulfate/hydroxyapatite-coating composite implant induces early osseointegration and nerve regeneration of peri-implant tissues in Beagle dogs [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 51-63.
- [39] MEYERS C, LEE S, SONO T, et al. A neurotrophic mechanism directs sensory nerve transit in cranial bone [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(8): 107696.
- [40] YANG X, MOU D, YU Q, et al. Nerve growth factor promotes osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via BMP-2/Smads pathway [J]. *Ann Anat*, 2022, 239: 151819.
- [41] ABEYNAYAKE N, ARITUR A, GRONTHOS S. Crosstalk between skeletal and neural tissues is critical for skeletal health [J]. *Bone*, 2021, 142: 115645.
- [42] TOMLINSON R E, LI Z, LI Z, et al. NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(18): E3632-3641.
- [43] LI Z, MEYERS C, CHANG L, et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5137-5150.
- [44] SUN S, DIGGINS N, GUNDERSON Z, et al. No pain, no gain? The effects of pain-promoting neuropeptides and neurotrophins on fracture healing [J]. *Bone*, 2020, 131: 115109.
- [45] XU J, LI Z, TOWER R, et al. NGF-P75 signaling coordinates skeletal cell migration during bone repair [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(11): eabl5716.
- [46] SEKIGUCHI H, INOUE G, SHOJI S, et al. Expression of nerve growth factor in the callus during fracture healing in a fracture model in aged mice [J]. *Biomed Mater Eng*, 2022, 33(2): 131-137.

(收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2024-02-10)

(编辑: 姚雪)