

慢性背根神经节受压对大鼠脊髓背角 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

张也¹ 陈雪梅² 许东升³

¹上海交通大学附属第六人民医院康复医学科,上海 200233; ²郑州大学人体解剖学教研室,郑州 450001; ³上海中医药大学康复医学研究所,上海 201203

通信作者:许东升,Email:dxu0927@shutcm.edu.cn

【摘要】 目的 探讨慢性背根神经节受压(CCD)对大鼠脊髓背角 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响。方法 选取 42 只成年雄性 SD 大鼠,按照随机数字表法将其分为假手术组和 CCD 组,其中假手术组 9 只,CCD 组 33 只。按照术后时间点不同,将 CCD 组细分为术后 1 d 组(6 只)、术后 3 d 组(6 只)、术后 7 d 组(9 只)、术后 14 d 组(6 只)、术后 28 d 组(6 只)。术前及术后 1 d、3 d、5 d、7 d、14 d、21 d、28 d,检测各组大鼠机械缩足阈值。术后 1 d、3 d、7 d、14 d、28 d,采用 Western blot 技术检测各组大鼠脊髓背角中活化的 β -连环蛋白(active β -catenin)及胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达情况;术后 7 d,利用免疫荧光技术检测大鼠脊髓背角中 active β -catenin 的核转位及星形胶质细胞的活化情况。结果 术后 1 d、3 d、5 d、7 d、14 d、21 d、28 d,CCD 组大鼠机械缩足阈值均显著低于假手术组($P<0.05$);Western blot 显示 CCD 术后各时间点脊髓背角中 active β -catenin 表达均较假手术组升高($P<0.05$),CCD 术后 7 d,大鼠脊髓背角中 GFAP 的表达较假手术组明显升高($P<0.05$)。免疫荧光结果显示,CCD 术后脊髓背角中 active β -catenin 表达增多且发生核转位,星形胶质细胞发生明显的活化。结论 Wnt/ β -catenin 信号通路在 CCD 模型大鼠脊髓背角中显著激活,提示其可能在神经病理性疼痛发生发展中发挥重要作用。

【关键词】 Wnt 信号通路; 星形胶质细胞; 神经病理性疼痛; 背根神经节; 脊髓背角

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772453,81974358)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.02.001

Chronic compression of the dorsal root ganglion activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the dorsal horn of the spinal cord in rats

Zhang Ye¹, Chen Xuemei², Xu Dongsheng³

¹Department of Rehabilitation, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; ²Department of Human Anatomy, Basic Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; ³School of Rehabilitation Science, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Xu Dongsheng, Email: dxu0927@shutcm.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of chronic compression of the dorsal root ganglion (CCD) on the Wnt/ β -catenin signaling pathways in the spinal dorsal horns of rats. **Methods** Forty-two adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham group ($n=9$) and a CCD group ($n=33$). The CCD group was subdivided into a 1d group ($n=6$), a 3d group ($n=6$), a 7d group ($n=9$), a 14d group ($n=6$), and a 28d group ($n=6$) based on the post-operative time of the experiments. Before the operation for CCD and 1, 3, 5, 7, 14, 21 and 28 days afterward the mechanical withdrawal threshold was detected for all rats. Western blotting was conducted to detect the expression of active β -catenin and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the dorsal horn of the spinal cord 1, 3, 7, 14 and 28 days after the surgery. Seven days after the operation immunofluorescence was employed to detect the nuclear translocation of active β -catenin and the activation of astrocytes in the dorsal horn of the spinal cord. **Results** The average mechanical withdrawal thresholds of the CCD groups were significantly lower than that of the sham group at each time point. The western blotting showed that the expression of active β -catenin in the CCD groups was significantly greater than in the sham group at each time point. Seven days after compression the expression of GFAP in the rats' dorsal horns was significantly higher than in the sham group. Immunofluorescence indicated nuclear translocation of active β -catenin and the activation of astrocytes in the dorsal horn. **Conclusion** The Wnt/ β -catenin signaling pathways are significantly activated in the dorsal horn of the spinal cord after CCD, at least in rats. It may play an im-

portant role in the development of neuropathic pain.

【Key words】 Wnt signaling; Astrocytes; Neuropathic pain; Dorsal root ganglia; Spinal cord; Dorsal horn

Funding: National Natural Science Foundation of China (81772453 and 81974358)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.02.001

腰椎间盘突出是指由于椎间盘退行性病变,导致纤维环破裂,髓核从纤维环中突出,压迫脊髓或神经根,造成运动功能障碍和疼痛麻木等症状的疾病^[1]。疼痛是腰椎间盘突出常见的伴随症状^[2]。神经病理性疼痛的发病机制目前尚未阐明。有研究报道,外周敏化、中枢敏化、痛觉受体表达上调、受损部位离子通道积聚、促炎因子释放、交感神经芽生、胶质细胞活化、中枢去抑制、A β 纤维出芽等均直接或间接参与了神经病理性疼痛的发生^[3]。

Wnt 信号通路涉及神经系统发育的多个过程,包括神经诱导、细胞增殖、神经元迁移、轴突导向和突触发生^[4-6]。在经典 Wnt/ β -catenin 通路中,Wnt 配体与细胞膜上卷曲蛋白受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白结合,激活细胞内信号级联反应,导致活化的 β -连环蛋白(active β -catenin)核转位,与核中转录因子相互作用,激活靶基因转录^[7-8]。在多项模拟下背痛的动物实验中,均发现 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活^[9-11]。然而,Wnt/ β -catenin 信号通路在慢性背根神经节受压(chronic compression of dorsal root ganglion,CCD)模型中的作用尚鲜见报道^[12]。本研究探讨 CCD 对大鼠脊髓背角中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响,旨在为腰椎间盘突出后神经病理性疼痛的治疗提供新思路。

材料与方法

一、实验动物及试剂

1.实验动物:选取 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 42 只,体重 220~250 g,购自上海杰斯捷实验动物有限公司[许可证号:SCXK(沪)2018-0004],普通饮食,自由饮水,室温控制在 25℃左右,定期消毒和通风。

2.主要实验材料及试剂: von Frey 丝 (Stolting 公司,美国);小鼠抗大鼠 β -tubulin 抗体 (Sigma 公司,美国);兔抗大鼠胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein,GFAP) 抗体 (Proteintech 公司,中国);Western blot 法所用的兔抗大鼠 active β -catenin 抗体 (CST 公司,美国);免疫荧光所用的兔抗大鼠 active β -catenin 抗体 (Millipore 公司,美国);山羊抗兔二抗、山羊抗鼠二抗 (上海碧云天公司,中国);超敏化学发光试剂盒 (Millipore 公司,美国)。

二、大鼠分组及造模方法

1.分组方法:将 42 只大鼠按照随机数字表法分为假手术组和 CCD 组,其中假手术组 9 只,CCD 组 33

只。按照术后时间点不同,将 CCD 组细分为术后 1 d 组(6 只)、术后 3 d 组(6 只)、术后 7 d 组(9 只)、术后 14 d 组(6 只)、术后 28 d 组(6 只)。

2.造模方法:参照文献[13-14]中描述的方法,建立 CCD 模型。具体方法:采用 1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射,麻醉大鼠,背部剃毛,碘伏消毒背部皮肤,俯卧位固定于动物手术台上,铺无菌巾。于 L₄~S₁ 水平左侧行 2~3 cm 纵行切口,切开皮肤,钝性分离椎旁肌至横突上方,暴露 L₄、L₅ 椎间孔(椎旁肌可用自制拉钩保持分离状态)。将长度为 4 mm、直径为 0.6 mm 的“L”型不锈钢棒,沿一定角度分别插入到左侧 L₄ 及 L₅ 椎间孔中。当不锈钢棒压迫到背根神经节时,手术侧的后肢肌肉呈现轻微的暂时性抽搐,且不引起鼠尾摆动,提示造模成功。假手术组除不插入钢棒外,其余处理同 CCD 组。

三、机械缩足阈值测量

术前及术后 1 d、3 d、5 d、7 d、14 d、21 d 及 28 d,检测各组大鼠机械缩足阈值。将大鼠置于金属网上的盒中,保持钢丝网清洁干燥,适应环境 15~30 min,按 Chaplan 等^[13]报道的“Up-Down”法测试,von Frey 丝克数的选择方法参照文献[14]中所述:从 0.6 g 开始,逐渐增加 1.0 g、1.4 g、2.0 g、4.0 g、6.0 g、8.0 g、10.0 g、15.0 g、26.0 g。von Frey 丝作用于大鼠掌跖部无毛处,作用时呈“S”型,作用时间 6~8 s。作用时间内,大鼠抬足或舔舐被刺激侧为阳性反应,记为“X”,此外情况记为“O”。若反应为阳性,则选择相邻递减克重的 von Frey 丝进行下一次刺激;若反应为阴性,则选择相邻递增克重的 von Frey 丝进行刺激。停止刺激的条件:①至最大克数 26.0 g 刺激时仍为阴性;②首次阳性反应后按“Up-Down”法选择相邻克重的 von Frey 丝继续测试 3 次。测试结束后,使用 Dixon 等^[15]提供的公式,将测试结果转换成相应的机械缩足阈值。

四、Western Blot 法检测大鼠 active β -catenin 及 GFAP 表达

术后 1 d、3 d、7 d、14 d、28 d,采用 Western blot 法检测各组大鼠脊髓背角中 active β -catenin 及 GFAP 的表达情况。各组均有 6 只大鼠用于 Western Blot 实验。

具体方法:将深度麻醉的大鼠断头,迅速取下大鼠 L₄、L₅ 节段左侧脊髓背角,置于液氮中速冻。取材结束后,组织中加入细胞裂解液,于冰上匀浆静置 30 min 后,14 000 r/min 离心 10 min (4℃)离心。取上清,

BCA 法测定蛋白浓度,蛋白样品加入细胞裂解液和等体积十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)蛋白上样缓冲液,使样品之间的总蛋白质含量相等。99 °C 金属浴加热 5 min,充分使蛋白变性;离心,冷却至室温后,直接上样。电泳分离,再转至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。转膜结束后,用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h 后,进行一抗孵育(兔抗大鼠 active β -catenin, 1 : 1000; 兔抗大鼠 GFAP, 1 : 1000; 小鼠抗大鼠 β -tubulin, 1 : 1000), 4 °C 冰箱过夜。第 2 日洗膜后加入二抗(山羊抗兔, 1 : 1000; 山羊抗鼠, 1 : 1000), 室温孵育 1 h, 洗膜后,采用增强化学发光法(enhanced chemiluminescence, ECL)显影,采用 Alpha View 软件进行灰度值分析。

五、免疫荧光法检测大鼠 active β -catenin 的核转位及星形胶质细胞活化情况

术后 7 d, 利用免疫荧光技术检测大鼠脊髓背角中 active β -catenin 的核转位及星形胶质细胞的活化情况。

具体方法:大鼠麻醉后,开胸,用 10 号针头插入左心室并剪开右心耳,灌入 37 °C 生理盐水,至右心耳流出液变清亮后,灌入预冷 4% 的多聚甲醛 300 ml,取出大鼠 L₄、L₅ 节段脊髓,置于 4% 多聚甲醛中过夜,随后进行梯度蔗糖(10%、20%、30%)脱水,组织在 30% 蔗糖溶液中沉至底部后,包埋、冰冻切片,切片厚度约为 15 μ m。免疫荧光染色步骤如下:采用封闭液于室温下封闭 1 h 后,倾去封闭液,滴加一抗(active β -catenin, 1 : 800; GFAP, 1 : 500), 4 °C 过夜, 0.01 mol/L 磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)洗 5 min,重复 3 次;加入 Cy3 抗兔荧光二抗,室温下避光孵育 1 h, 0.01 mol/L PBS 避光洗 5 min,重复 3 次,采用含 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)的抗荧光淬灭剂封片。于荧光显微镜下观察。

六、统计学方法

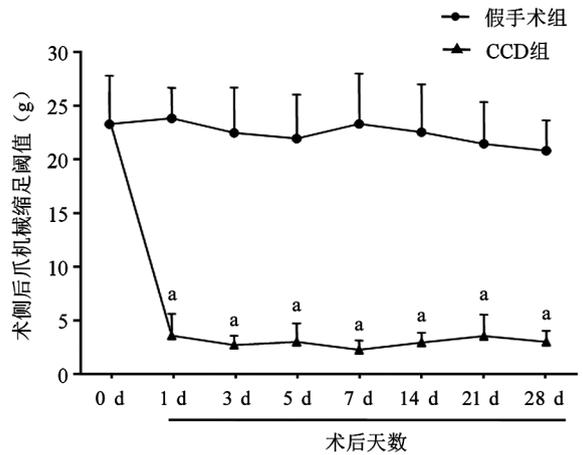
采用 SPSS 20.0 版统计学软件进行数据处理,结果采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,不同时间点机械缩足阈值的比较采用双因素方差分析,active β -catenin 的 Western blot 灰度值比较采用单因素方差分析,GFAP 的 Western blot 灰度值比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠 CCD 术后不同时间点机械缩足阈值比较

CCD 组大鼠术后不同时间点机械缩足阈值均较假手术组低($P < 0.05$),提示背根神经节持续受压会显

著降低大鼠后足的机械缩足阈值。与假手术组相比,CCD 组术后 1 d 时机械缩足阈值明显降低($P < 0.05$),术后 7 d 时降低至最低点($P < 0.05$),至术后 28 d,大鼠的缩足阈值仍维持在较低水平($P < 0.05$)。详见图 1。

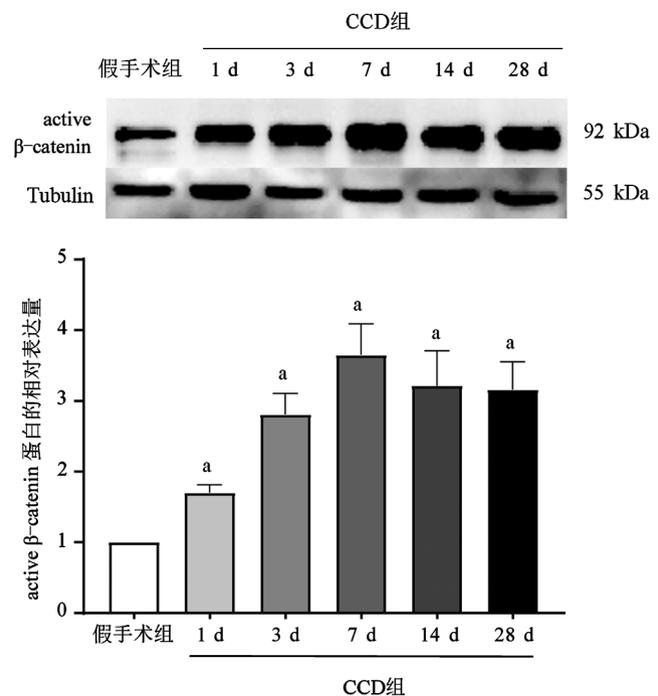


注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$

图 1 各组大鼠 CCD 术后不同时间点机械缩足阈值比较

二、各组大鼠脊髓背角中 active β -catenin 蛋白的表达情况

Western blot 结果表明,大鼠脊髓背角中 active β -catenin 在 CCD 术后 1 d 开始增多,于术后 7 d 达到高峰,随后逐渐下降,但仍明显高于假手术组。与假手术组比较,CCD 术后 1 d、3 d、7 d、14 d、28 d active β -catenin 蛋白相对表达量较高($P < 0.05$)。详见图 2。



注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$

图 2 各组大鼠脊髓背角中 active β -catenin 蛋白的表达情况

三、大鼠 CCD 术后 7 d 脊髓背角中 active β -catenin 的分布及核转位情况

免疫荧光实验结果显示,CCD 术后 7 d,大鼠左侧脊髓背角可见大量 active β -catenin 阳性染色(红色)。采用 active β -catenin 与 DAPI(蓝色)共定位,结果显示 CCD 组细胞核中 active β -catenin 表达增多,假手术组仅可见少量入核。慢性背根神经节受压引起术侧脊髓背角中 active β -catenin 发生大量核转位(粉色),提示 CCD 术后,大鼠脊髓背角中 Wnt/ β -catenin 通路明显被激活。详见图 3。

四、大鼠 CCD 术后 7 d 脊髓背角中星形胶质细胞的活化情况

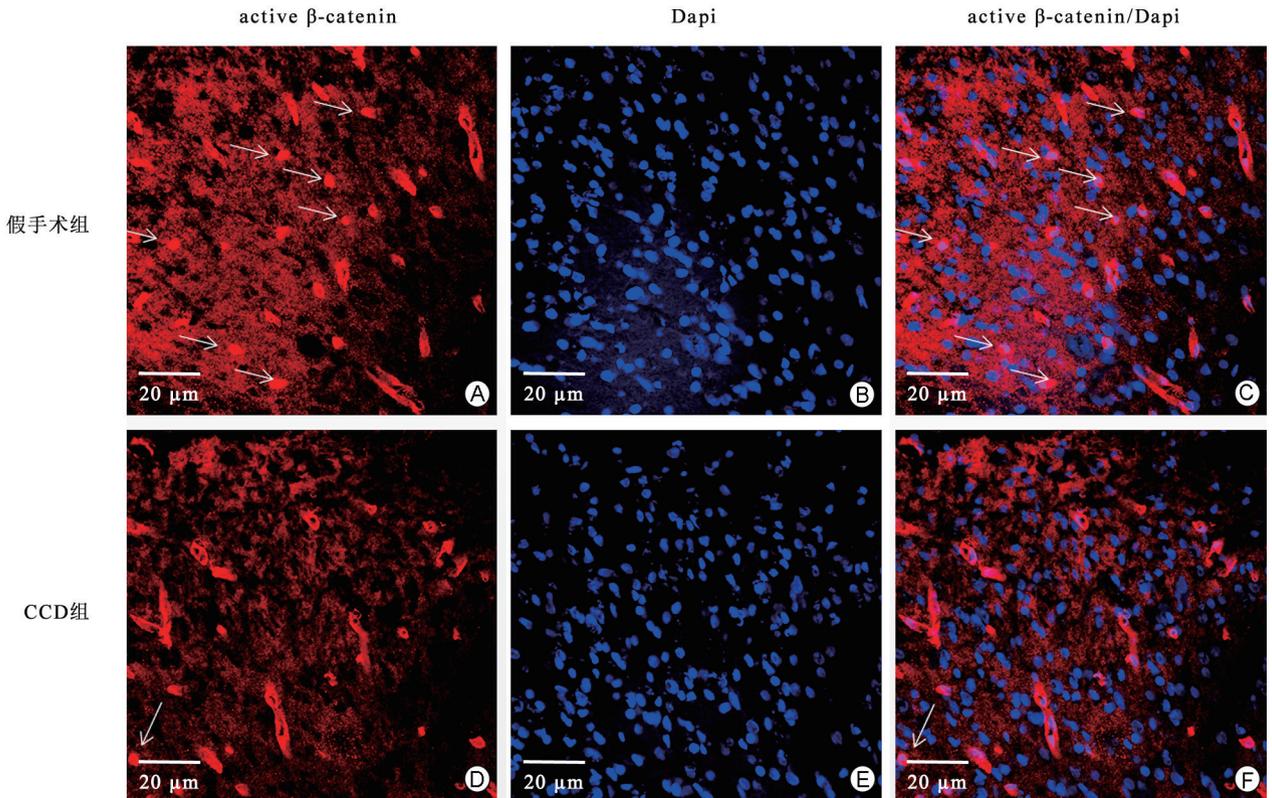
Western blot 结果表明,CCD 术后 7 d,大鼠术侧脊髓背角中 GFAP 的蛋白表达明显高于假手术组($P < 0.05$),见图 4A。免疫荧光结果与 Western blot 结果一致,CCD 组脊髓背角中星形胶质细胞活化标记物 GFAP(红色)荧光强度明显强于假手术组,见图 4B。提示 CCD 大鼠脊髓背角中大量星形胶质细胞由静息状态转化为活化状态。

讨 论

腰椎间盘突出髓核会对背根神经节造成机械压

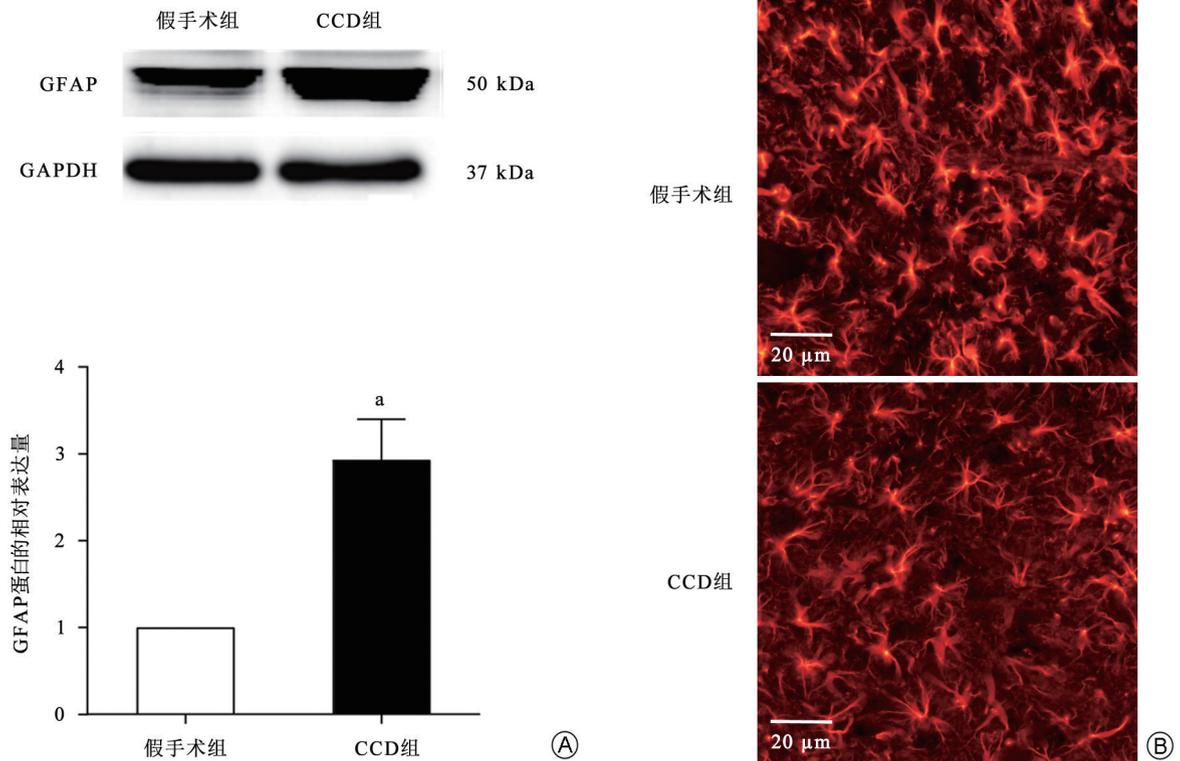
迫和化学刺激,导致背根神经节缺血、水肿、变性,产生痛觉过敏^[14,16]。疼痛信号的传导起始于背根神经节^[17],而背根神经节中的初级传入伤害感受器以神经冲动的形式将有害信息传递给脊髓背角内的投射神经元^[18],而后脊髓背角将痛觉信号进行整合和初步放大,并通过相应中间神经元,进一步将伤害性信息上传至丘脑和躯体感觉皮质,提供关于疼痛刺激的位置和强度的信息。其他投射神经元通过脑干臂旁核和杏仁核中的连接,与扣带回和岛叶皮质结合,提供有关疼痛体验的情感信息^[19]。提示在痛觉传导的过程中,脊髓背角是痛觉传递通路的重要环节,起着初步整合以及放大痛觉信号的作用^[20]。

虽然目前对于神经病理性疼痛的发病机制尚未达成共识,但大部分学者认为,中枢敏化是神经病理性疼痛的重要原因^[21]。有研究认为,广泛分布在中枢神经系统中的星形胶质细胞的活化是中枢敏化的重要表现^[22-23]。当神经发生损伤时,其活化标志物 GFAP 表达增多,反映为神经系统中星形胶质细胞由静息状态变为活跃状态。本研究结果显示,CCD 手术后,大鼠脊髓背角中的 GFAP 表达明显增多,星形胶质细胞显著活化,提示 CCD 术后大鼠脊髓背角出现了明显的中枢敏化现象。



注: A、B 分别为 CCD 组脊髓背角中 active β -catenin、Dapi 的免疫荧光染色图,C 图为 A、B 两图的融合免疫荧光图;D、E 分别为假手术组脊髓背角中 active β -catenin、Dapi 的免疫荧光染色图,F 图为 D、E 两图的融合免疫荧光图;箭头表示发生核转位的 active β -catenin

图 3 大鼠 CCD 术后 7 d 脊髓背角中 active β -catenin 的分布及核转位情况($\times 40$)



注:A为Western blot法检测脊髓背角中GFAP表达情况;B为免疫荧光法检测GFAP蛋白表达分布情况;与假手术组比较,^a $P < 0.05$

图4 大鼠CCD术后7d脊髓背角中星形胶质细胞的活化情况($\times 40$)

近年来,有研究发现,Wnt/ β -catenin经典信号通路在多种神经病理性疼痛模型的脊髓背角中被激活。在脊神经结扎^[24]、坐骨神经慢性压迫^[11]、坐骨神经结扎^[9]等神经病理性疼痛模型中,脊髓背角中Wnt/ β -catenin信号通路均被发现存在激活。本研究结果显示,CCD模型中脊髓背角active β -catenin表达上调,免疫荧光结果也更加直观地证实了active β -catenin发生了核转位现象,表明CCD术后,Wnt/ β -catenin信号通路在脊髓背角中发生了长时间的激活。

本研究初步观察了大鼠背根神经节持续受压后,脊髓背角内Wnt/ β -catenin信号通路的激活情况,证实了在CCD模型中,Wnt/ β -catenin信号通路在脊髓背角中被激活,可能参与了CCD后神经病理性疼痛的发生与维持,但具体影响机制有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Nezari NH, Schneiders AG, Hendrick PA. Neurological examination of the peripheral nervous system to diagnose lumbar spinal disc herniation with suspected radiculopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Spine J, 2013, 13(6): 657-674. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.02.007.

[2] Heinegård D, Lidgren L, Saxne T. Recent developments and future research in the bone and joint decade 2000-2010[J]. Bull World Health Organ, 2003, 81(9): 686-688.

[3] Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical

implications[J]. BMJ, 2014, 348:7656. DOI: 10.1136/bmj.f7656.

[4] Ciani L, Salinas PC. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity[J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(5): 351-362. DOI: 10.1038/nrn1665.

[5] Salinas PC. Wnt signaling in the vertebrate central nervous system: from axon guidance to synaptic function[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(2): 008003. DOI: 10.1101/cshperspect.a008003.

[6] Park M, Shen K. WNTs in synapse formation and neuronal circuitry[J]. EMBO J, 2012, 31(12): 2697-2704. DOI: 10.1038/emboj.2012.145.

[7] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. Cell, 2012, 149(6): 1192-1205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.

[8] Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A, et al. New insights into the mechanism of Wnt signaling pathway activation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2011, 291:21-71. DOI: 10.1016/b978-0-12-386035-4.00002-1.

[9] Itokazu T, Hayano Y, Takahashi R, et al. Involvement of Wnt/ β -catenin signaling in the development of neuropathic pain[J]. Neurosci Res, 2014, 79:34-40. DOI: 10.1016/j.neures.2013.12.002.

[10] Liu S, Liu YP, Huang ZJ, et al. Wnt/Ryk signaling contributes to neuropathic pain by regulating sensory neuron excitability and spinal synaptic plasticity in rats[J]. Pain, 2015, 156(12): 2572-2584. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000366.

[11] Zhang YK, Huang ZJ, Liu S, et al. WNT signaling underlies the pathogenesis of neuropathic pain in rodents[J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 2268-2286. DOI: 10.1172/jci65364.

[12] Lin XY, Yang J, Li HM, et al. Dorsal root ganglion compression as an animal model of sciatica and low back pain[J]. Neurosci Bull,

- 2012, 28(5): 618-630. DOI: 10.1007/s12264-012-1276-9.
- [13] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [J]. *J Neurosci Methods*, 1994, 53(1): 55-63. DOI: 10.1016/0165-0270(94)90144-9.
- [14] Naylor A, Happpy F, Turner RL, et al. Enzymic and immunological activity in the intervertebral disk [J]. *Orthop Clin North Am*, 1975, 6(1): 51-58.
- [15] Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1980, 20:441-462. DOI: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301.
- [16] Strong JA, Xie W, Bataille FJ, et al. Preclinical studies of low back pain [J]. *Mol Pain*, 2013, 9:17. DOI: 10.1186/1744-8069-9-17.
- [17] Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors [J]. *Neuron*, 2007, 55(3): 353-364. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.07.016.
- [18] Casals-Díaz L, Vivó M, Navarro X. Nociceptive responses and spinal plastic changes of afferent C-fibers in three neuropathic pain models induced by sciatic nerve injury in the rat [J]. *Exp Neurol*, 2009, 217(1): 84-95. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.01.014.
- [19] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease [J]. *Eur J Pain*, 2005, 9(4): 463-484. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- [20] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain [J]. *Cell*, 2009, 139(2): 267-284. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- [21] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms [J]. *Lancet Neurol* 2014, 13(9): 924-935. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70102-4.
- [22] Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, et al. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain [J]. *Pain Pract*, 2010, 10(3): 167-184. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00367.x.
- [23] Mika J, Zychowska M, Popiolek-Barczyk K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716(1-3): 106-119. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.01.072.
- [24] Shi Y, Yuan S, Li B, et al. Regulation of Wnt signaling by nociceptive input in animal models [J]. *Mol Pain*, 2012, 8:47. DOI: 10.1186/1744-8069-8-47.

(修回日期:2022-01-08)

(本文编辑:凌 琛)

PRP 与伤口愈合(一)

- [1] Qian Z, Wang H, Bai Y, et al. Improving chronic diabetic wound healing through an injectable and self-healing hydrogel with platelet-rich plasma release. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(50):55659-55674.
- [2] Wang S, Yang J, Zhao G, et al. Current applications of platelet gels in wound healing-a review. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(3):370-379.
- [3] Liu Q, Zhang N, Li Z, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of refractory pressure injuries and its effect on wound healing time and patient quality of life. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76:e2355.
- [4] Mohamadi S, Norooznezhad AH, Mostafaei S, et al. A randomized controlled trial of effectiveness of platelet-rich plasma gel and regular dressing on wound healing time in pilonidal sinus surgery: role of different affecting factors. *Biomed J*, 2019, 42(6):403-410.
- [5] Palumbo VD, Rizzuto S, Damiano G, et al. Use of platelet concentrate gel in second-intention wound healing: a case report. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1):85.
- [6] Zhou S, Li L, Chen C, et al. Injectable gelatin microspheres loaded with platelet rich plasma improve wound healing by regulating early inflammation. *Int J Med Sci*, 2021, 18(9): 1910-1920.
- [7] Huber SC, Junior J, Silva LQ, et al. Freeze-dried versus fresh platelet-rich plasma in acute wound healing of an animal model. *Regen Med*, 2019, 14(6):525-534.
- [8] Bilgen F, Ural A, Bekerecioglu M. Platelet-rich fibrin: an effective chronic wound healing accelerator. *J Tissue Viability*, 2021, 30(4):616-620.
- [9] Menchisheva Y, Mirzakulova U, Yui R. Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing. *Int Wound J*, 2019, 16(2):343-353.
- [10] Lovisolo F, Carton F, Gino S, et al. Platelet rich plasma-derived microvesicles increased in vitro wound healing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18):9658-9664.
- [11] Akbarzadeh S, McKenzie MB, Rahman MM, et al. Allogeneic platelet-rich plasma: is it safe and effective for wound repair? *Eur Surg Res*, 2021, 62(1):1-9.
- [12] van der Bijl I, de Korte D, Middelkoop E. Variation in platelet-rich plasma compositions used for wound healing indications. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(2):284-287.
- [13] Fernandez-Moure JS, Van Eps JL, Cabrera FJ, et al. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *J Surg Res*, 2017, 207:33-44.
- [14] Nolan GS, Smith OJ, Jell G, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma in wound healing: a review of histology from animal studies. *Adipocyte*, 2021, 10(1):80-90.

· 外刊文献题录 ·