

低频电刺激促进周围神经再生的应用和研究进展

张传基¹ 姚潇颖² 王玉忠^{2,3}

¹山东中医药大学康复医学院, 济南 250355; ²济宁医学院附属医院医学研究中心, 济宁 272029; ³济宁医学院附属医院神经内科, 济宁 272029

通信作者: 王玉忠, Email: wangyuzhong_ni@163.com

【摘要】 周围神经损伤是临床常见的以感觉、运动和自主神经功能障碍为表现的一类疾病,除了外伤性缝合、营养神经的药物,物理康复是目前促进周围神经再生的重要手段。电刺激是物理康复中最常用的手段之一,电刺激促进周围神经损伤后修复的疗效确切,但作用缓慢。近年来,国内外进行了大量的围绕电刺激促进周围神经修复的动物实验和临床研究,并取得了一系列的研究进展。本文围绕周围神经损伤后再生的影响因素,以及低频电刺激促进周围神经再生的应用和研究进展展开综述,旨在为低频电刺激在临床治疗周围神经损伤中的应用提供依据。

【关键词】 周围神经损伤; 电刺激; 髓鞘再生; 轴索再生

基金项目:国家自然科学基金(面上项目)(81771298);泰山学者青年专家人才项目(tsqn202103189)

Funding: National Natural Science Foundation of China (General Program) (81771298); Taishan Scholars Young Expert Talent Program (tsqn202103189)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.02.019

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)是临床常见的以运动、感觉和自主神经障碍等症状为表现的一类疾病。引发PNI的原因多种多样,包括外伤、感染、自身免疫、中毒等。临床上治疗PNI的手段十分有限^[1],除了外伤性缝合、营养神经的药物,物理康复是促进周围神经再生的重要手段^[2]。电刺激是物理康复中最常用的手段之一,而采用电刺激治疗PNI具有成本低、安全、疗效确切的优点,但传统的电刺激治疗周期长、疗效缓慢,且无规范方案^[3]。因此,阐明电刺激促周围神经再生的机制、制定规范的治疗方案是提高电刺激在PNI患者治疗中应用的关键^[4]。本文围绕国内外低频电刺激促进周围神经再生的应用和研究进展展开综述,旨在为提高电刺激在PNI治疗中的应用提供参考。

周围神经再生的影响因素

根据有无髓鞘,周围神经可分为有髓纤维和无髓纤维,其中有髓纤维由脊髓的运动或者感觉神经元发出的轴索包绕以施万细胞形成的髓鞘而构成^[5]。本文涉及的周围神经损伤和修复主要针对有髓纤维展开。

周围神经损伤后,损伤部位或损伤近端几乎没有组织学上的变化,而在损伤部位远端则会发生沃勒变性。首先,在周围神经损伤后的几个小时内,就会发生轴索和髓鞘的组织学改变,一方面是由于静脉曲张肿胀,神经管和神经丝变得杂乱无章,轴索轮廓也变得不规则,损伤后48~96 h,轴索连续性消失,不再传导神经冲动,髓鞘的分解比轴索早36~48 h,但其分解速度会稍慢于轴索^[5]。另一方面,施万细胞在沃勒变性中也起着关键作用,周围神经损伤后的24 h内,施万细胞会进行重编程,迅速分裂形成未分化的子代细胞,通过上调多种基因的表达来进行脱髓鞘和修复过程^[6]。周围神经损伤后,变性的轴索和髓鞘碎片的及时清除是周围神经得以再生的前提,为改善损伤部

位的微环境,施万细胞会通过增加趋化因子的表达来募集巨噬细胞到损伤处,从而促进轴索和髓鞘碎片的吞噬清除,这是轴索再生和再髓鞘化的前提^[7, 8]。尽管周围神经可以在损伤后再生,但轴索再生的速度十分缓慢,且神经元的再生能力会随时间推移而减弱,且中枢突触的联系中断也会降低周围神经再生的质量^[9, 10]。研究表明,即使经过及时的治疗,PNI患者也很难恢复到损伤前的功能水平,且经常伴有疼痛、感觉障碍等各种问题^[11]。

电刺激对周围神经再生的影响及其机制

一、电刺激对周围神经再生的影响

神经细胞具有生物电活动的特性。早在20世纪中期,Barr等^[12]通过电刺激猫的舌下神经观察到了神经元胞体的染色质溶解反应,其特点是细胞核增大和尼氏体耗尽,该研究认为,这些变化代表着神经元的代谢转变为酶活性和蛋白质合成增加的状态,类似轴突切断的运动神经元。Hinkle等^[13]在对鸡胚进行电刺激的实验中证实了这一点,即在细胞外电场的作用下,鸡胚背根神经节细胞的神经元朝电场阴极快速生长,并增加了分支数量。

多项动物实验肯定了电刺激促进包括坐骨神经、正中神经、股神经等损伤在内的啮齿动物模型的神经再生功效。在1952年,Hoffman^[14]等的研究发现,电刺激可以促进坐骨神经损伤大鼠周围神经的再生,且50~100 Hz的正弦电在10~60 min内刺激L₅脊神经根,可促进胫神经的轴索生长。何莲等^[15]的研究发现,电刺激可以促进坐骨神经卡压损伤大鼠坐骨神经功能的恢复,还可改善因损伤导致的肌肉萎缩。Wilson等^[16]的研究也发现,电刺激可改善正中神经横断大鼠的神经传导和纤维数量。Nix等^[17]利用胫神经挤压的兔子模型首次研究了电刺激在促进功能性神经肌肉再支配中的作用,该研究通过在胫神

经横断处植入袖套电极来观察持续的电刺激(频率 4 Hz, 每日 24 h, 持续刺激 4 周)对神经再生的影响, 结果发现, 经电刺激干预后的比目鱼肌的肌张力和动作电位比未受刺激的神经恢复早。Al-majed 等^[18]在股神经横断大鼠模型中使用荧光染料标记股神经的运动纤维, 结果发现, 电刺激可加速轴索的生长, 且单次 1 h 的电刺激与长达两周的连续电刺激同样有效。Park 等^[19]在电刺激坐骨神经横断小鼠的研究也发现, 多次 20 Hz 的电刺激与单次 20 Hz 电刺激相比, 并不能增加坐骨神经横断后的修复率, 而且与未接受电刺激的对照组相比, 并没有促进运动神经再生。

延迟进行电刺激也可促进神经损伤后的再生。1985 年, Pockett 等^[20]的研究发现, 与不接受电刺激的坐骨神经损伤大鼠相比, 立即进行或延迟进行电刺激均可促进其脚趾伸展反射的恢复。Elzinga 等^[21]在对腓总神经和胫神经切断的大鼠模型进行研究时发现, 频率 20 Hz, 时长 1 h 的电刺激可以促进运动和感觉神经元轴索的再生。Huang 等^[22]的研究也发现, 频率 20 Hz, 时长 20 min 的电刺激可以改善坐骨神经横断的大鼠延迟 2~24 周修复神经的再生效果。但焦海山等^[23]研究则发现, 电刺激面对延迟修复的长距离神经缺损的效果有限, 这可能是因为延迟时间过长导致的不利因素抵消了电刺激的积极作用。

周围神经损伤后, 电刺激并不是只应用在损伤部位才有促进周围神经再生的效果。最近的一项研究中, Franz 等^[24]观察了颈胸段电刺激对股神经横断小鼠周围神经再生的效果, 结果表明, 接受脊髓电刺激的小鼠, 其运动再支配特异性比假刺激组好, 该研究表明, 通过内在脊柱回路激活运动神经元的脊髓电刺激, 可能比直接在 PNI 部位电刺激有优势。基于此, 本课题组认为, 进一步探索电刺激对中枢神经系统的作用对研究周围神经的再生十分重要。

二、电刺激促进周围神经再生的分子机制

电刺激可以通过影响轴索来促进周围神经的再生。McGregor 等^[25]的研究发现, 电刺激可模拟神经损伤部位细胞内逆行至神经元胞体的钙波。在神经元胞体内, 电刺激可通过增加脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其受体原肌球蛋白相关激酶 B (tropomyosin-related kinase B, TrkB) 来促进轴索生长相关基因更早上调^[26]。通过钙依赖机制, 上调的 BDNF 和 TrkB 可通过环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 来增加生长相关基因, 如生长相关蛋白-43 和 T- α 1-管蛋白的表达。此外, BDNF 对降解 cAMP 的磷酸二酯酶也有抑制作用, 从而有利于维持 cAMP 的水平。通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白, 以及抑制 p75-Nogo 受体途径中的 Rho 蛋白, 细胞骨架组装被增强, 当抑制轴索中电刺激部位的反向动作电位传播时, 电刺激对周围神经再生的有利影响也随之消失^[26]。Kawamura 等^[27]的研究发现, 在神经生长因子诱导的 PC12 细胞中, 电刺激通过可影响丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导 p38 蛋白的表达来促进轴索生长, 该通路也可诱导 cAMP 反应元件蛋白的激活。该研究还发现, 当应用特定的 p38 抑制剂时, cAMP 反应元件蛋白的激活也会被抑制, 这表明, 电刺激诱导的 p38 可能对轴索的生长有重要作用。

电刺激可加速变性轴索的再髓鞘化。Huang 等^[28]在进行体外细胞实验时发现, 电刺激可有效地促进施万细胞增殖和分泌神经生长因子, 同时升高 BDNF 水平, 促进受伤轴索重新生成

髓鞘。该研究还发现, 施万细胞的增殖速度和神经生长因子的释放与电场的强度和频率相关。研究表明, 电刺激还可以促进清除损伤部位的巨噬细胞, 这意味着电刺激可能改变负责招募巨噬细胞到损伤区域的趋化因子信号传导途径, 这一改变可能有效地改善脱髓鞘的影响, 并促进周围神经再生^[29-33]。McLean 等^[34]在电刺激坐骨神经完全性损伤大鼠的研究中也发现, 短暂的电刺激可以改变周围神经损伤部位的微环境, 并通过改变趋化因子信号来促进巨噬细胞向修复型巨噬细胞的极化, 最终消除炎症反应, 促进周围神经的再生。最近的一项针对不完全性神经损伤的基础研究还发现, 电刺激可促进发生华勒样变性的轴索和受损髓鞘的清除, 同时促进施万细胞的去分化、再分化和髓鞘形成; 此外, 电刺激还可通过上调神经营养因子的表达来促进神经再生^[35]。电刺激促进周围神经再生的机制见图 1。

电刺激研究中常用的参数设置

根据各项研究的结果, 频率为 20 Hz, 脉宽为 0.1 ms, 刺激时间 1 h 的电刺激已被广泛采纳为一种标准的设置, 并应用于所有的临床研究中。然而在面对挤压伤、横断损伤和不同类型神经元的再生时, 电刺激却无法提供与之相对应的治疗方案。目前已知的研究中使用了较短时间、不同频率的电刺激, 但由于研究对象、神经损伤类型及效果评价指标的不同, 很难进行比较。

Okazaki 等^[36]系统地研究了不同频率的电刺激对神经的修复效果, 其对视神经横断大鼠模型进行不同频率的电刺激, 记录了存活的视网膜神经节细胞数量, 最终发现, 1 h 的电刺激只在 20 Hz 的频率下有效, 而在 50 Hz 和 10 Hz 的频率下则无效。电刺激的持续时间对神经恢复效果的影响是现阶段研究的重点之一, Mobarakeh 等^[37]在电刺激体外培养的神经干细胞的研究中发现, 短时间的电刺激并不能影响细胞的增殖和神经元的生长, 其可能的原因是, 短时间的电刺激无法使细胞膜去极化而产生动作电位。然而在最近的一项研究中, Sayanagi 等^[38]的研究却认可了短时间电刺激对神经恢复的效果, 该研究发现, 10 min 和 1 h 的电刺激均可促进坐骨神经横断小鼠的轴索再生及其运动功能的恢复。电刺激的波形可分为方波、三角波等, 本文的文献大多采用的是方波和 3 V 的刺激强度, 不同的波形和刺激强度是否影响电刺激促神经再生的疗效, 目前尚不明确。本课题组认为, 由于目前电刺激设置参数的研究尚不完善, 因此今后需要更多地去研究不同参数的电刺激对各种神经损伤的作用。

电刺激促进周围神经再生的临床应用

得益于在动物研究中的成果, 电刺激作为一种周围神经损伤的治疗方案在临床已应用多年。2010 年, Gordon 等^[39]的研究发现, 1 h, 20 Hz 的正中神经电刺激, 可使正中神经存在卡压、腕部肌肉功能丧失且运动单位数量上至少有 50% 的轴索损伤患者的运动神经纤维更好地再生, 并更快地实现了腕部肌肉的再支配。尽管该研究存在样本量小和无对照组等局限, 但依然证明了 20 Hz 的单次电刺激治疗 1 h 可以加速神经再支配。Johnson 等^[40]的研究也首次报道了, 体外无创的周围神经电刺激可以缓解大部分的周围神经损伤后的神经性疼痛。谭润

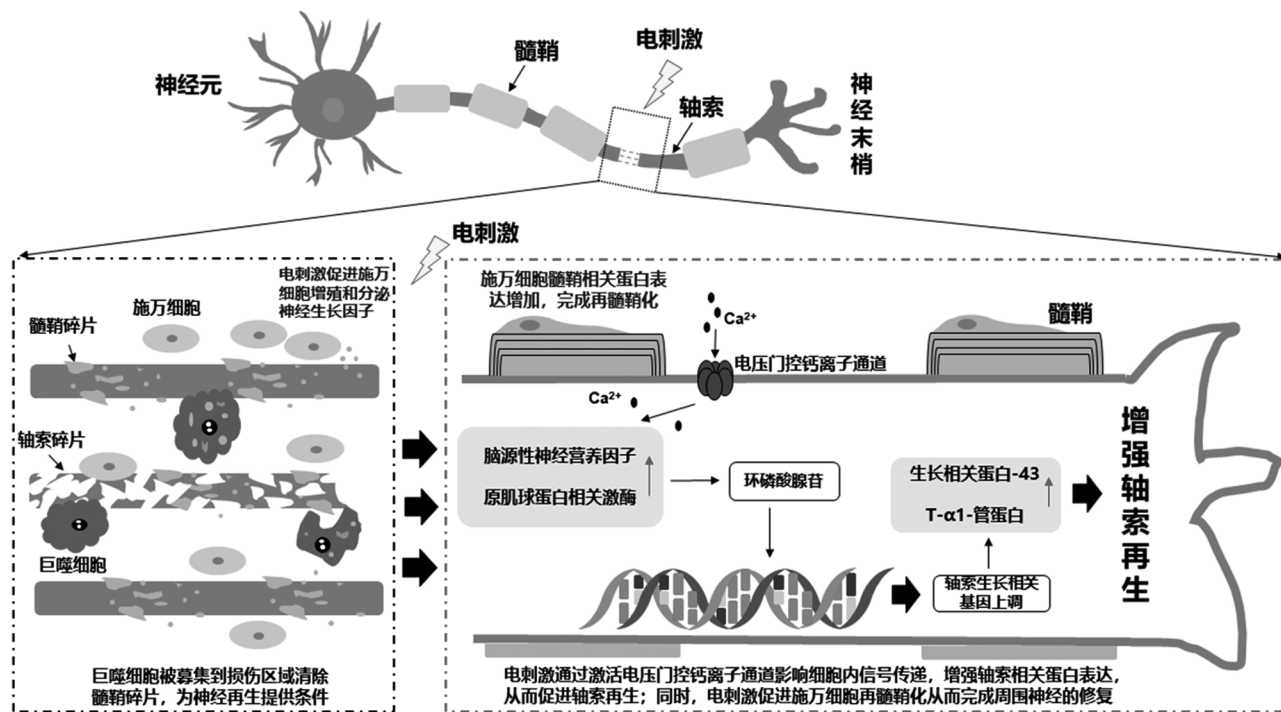


图1 电刺激促进周围神经再生的机制

等^[41]在一项随机对照试验中评估了术中电刺激手外科周围神经损伤治疗中的价值,结果发现,术中给予患者频率 2 Hz,时长 5 min 的电刺激,可显著缩短受损神经动作电位的潜伏期、增加动作电位的波幅,并促进受损神经的再生。值得注意的是,这项研究的样本量较小,其结论尚需大样本量研究证实。

上述临床研究表明,动物实验中展现出良好效果的电刺激,其对人类周围神经损伤的疗效同样显著,无论是单次还是多次的电刺激,均可促进损伤后的周围神经再生,而在手术治疗的同时和手术后立即进行电刺激,在周围神经损伤后的临床治疗中也展现出了极大的潜力。

电刺激治疗 PNI 的新思路

一、条件性电刺激

条件性损伤是在神经损伤前受到人为的特定刺激,其可以促进神经产生更强的再生反应。McQuarrie 等^[42]研究坐骨神经挤压大鼠时发现,在神经损伤前对神经进行条件性挤压刺激会缩短轴索生长的潜伏期,增加轴索的数量。由于神经损伤大多是意外发生的,因此故意伤害健康的神经在伦理方面也饱受争议,这也导致临床上需要一种非侵入性、非损伤性的干预方式来辅助神经损伤后的治疗。研究发现,电刺激促进周围神经再生的能力可以作为条件性损伤的一种潜在策略^[43]。Senger 等^[44]的研究发现,在坐骨神经横断大鼠神经损伤前对其坐骨神经进行条件性电刺激可以促进神经损伤后再生相关的基因更早、更显著地上调,从而增加再生轴索的数量和长度;与条件性挤压相比,条件性电刺激可以使大鼠的运动和感觉功能更好地恢复^[45]。最新的研究也表明,在术前接受条件性电刺激后,其神经再生效果比术后进行电刺激要好^[46]。因此,在神经修复术

前进行条件性电刺激可以作为临床上的一种辅助治疗方式。

二、生物电材料

神经支架因其可以保护和引导神经纤维生长,并为神经再生创造合适的微环境而常被用于修复神经缺损^[47]。新颖的生物电材料为电刺激和神经支架结合促进神经再生提供了可能。Sun 等^[48]首次在坐骨神经横断大鼠模型中研究了通过消耗葡萄糖和氧气进行自动电刺激的神经支架,结果证明,具有导电性质的生物材料制成的自放电神经支架可以更快地促进大鼠离断的神经再生。此外,导电性和神经支架的排列是影响神经再生效果的重要因素。Zhang 等^[49]制备了一种具有优化纤维排列的导电性复合纤维材料,并在对坐骨神经横断大鼠进行研究时发现,该材料可显著增强电刺激后大鼠的轴索再生和再髓鞘化。上述研究表明,生物电材料结合电刺激在促进周围神经再生方面具有巨大潜力。

总结与展望

电刺激从首次被应用于 PNI 至今,已有几十年的历史,各种动物实验和临床研究已证明,电刺激可以加速损伤轴索的再生和目标组织的再支配,而对 PNI 后的神经再生机制和电刺激分子机制的研究也更加深入。然而,针对电刺激 PNI 的应用,目前仍有许多问题亟待解决,比如不同电刺激方案的疗效差异,电刺激与生物导电材料结合能否增强电刺激对周围神经再生的促进作用,以及针对不同的损伤情况,电刺激如何选择个体化的干预参数等。本课题组认为,在以后的研究中,研究者们应该同时探讨多个电刺激周期在改善神经再生方面的效果,以及电刺激对细胞、动物和大型哺乳动物的影响,从而提供个性化的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves[J]. Muscle Nerve, 2022, 66(6): 661-670. DOI: 10.1002/mus.27706.
- [2] Gordon T, English AW. Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise[J]. Eur J Neurosci, 2016, 43(3): 336-350. DOI: 10.1111/ejn.13005.
- [3] Gunter C, Delbeke J, Ortiz-Catalan M. Safety of long-term electrical peripheral nerve stimulation: review of the state of the art[J]. J Neuroeng Rehabil, 2019, 16(1): 13. DOI: 10.1186/s12984-018-0474-8.
- [4] Qian Y, Cheng Y, Cai J, et al. Advances in electrical and magnetic stimulation on nerve regeneration[J]. Regen Med, 2019, 14(10): 969-979. DOI: 10.2217/rme-2018-0079.
- [5] Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review[J]. Neurosurg Focus, 2004, 16(5): E1. DOI: 10.3171/foc.2004.16.5.2.
- [6] Jessen KR, Mirsky R. Negative regulation of myelination: Relevance for development, injury, and demyelinating disease[J]. Glia, 2008, 56(14): 1552-1565. DOI: 10.1002/glia.20761.
- [7] de Medinaceli L, Seaber AV. Experimental nerve reconnection: importance of initial repair[J]. Microsurgery, 1989, 10(1): 56-70. DOI: 10.1002/micr.1920100111.
- [8] Xia RH, Yosef N, Ubogu EE. Selective expression and cellular localization of pro-inflammatory chemokine ligand/receptor pairs in the sciatic nerves of a severe murine experimental autoimmune neuritis model of Guillain-Barre syndrome[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(5): 388-398. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01092.x.
- [9] Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged denervation[J]. J Neurosci, 1995, 15(5 Pt 2): 3886-3895. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03886.1995.
- [10] Alvarez FJ, Titus-Mitchell HE, Bullinger KL, et al. Permanent central synaptic disconnection of proprioceptors after nerve injury and regeneration. I. loss of VGLUT1/IA synapses on motoneurons[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(5): 2450-2470. DOI: 10.1152/jn.01095.2010.
- [11] Bailey R, Kaskutas V, Fox I, et al. Effect of upper extremity nerve damage on activity participation, pain, depression, and quality of life[J]. J Hand Surg Am, 2009, 34(9): 1682-1688. DOI: 10.1016/j.jhssa.2009.07.002.
- [12] Barr ML, Bertram EG. The behaviour of nuclear structures during depletion and restoration of Nissl material in motor neurons[J]. J Anat, 1951, 85(2): 171-181.
- [13] Hinkle L, McCaig CD, Robinson KR. The direction of growth of differentiating neurones and myoblasts from frog embryos in an applied electric field[J]. J Physiol, 1981, 314: 121-135. DOI: 10.1113/jphysiol.1981.sp013695.
- [14] Hoffman H. Acceleration and retardation of the process of axon-sprouting in partially deervated muscles[J]. Aust J Exp Biol Med Sci, 1952, 30(6): 541-566. DOI: 10.1038/icb.1952.52.
- [15] 何莲, 吕名萱, 阮琳, 等. 低频电刺激促进周围神经再生和功能恢复的动物实验研究[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(4): 396-400, 405. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.04.005.
- [16] Wilson DH, Jagadeesh P. Experimental regeneration in peripheral nerves and the spinal cord in laboratory animals exposed to a pulsed electromagnetic field[J]. Paraplegia, 1976, 14(1): 12-20. DOI: 10.1038/sc.1976.2.
- [17] Nix WA, Hopf HC. Electrical stimulation of regenerating nerve and its effect on motor recovery[J]. Brain Res, 1983, 272(1): 21-25. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90360-8.
- [18] Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, et al. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration[J]. J Neurosci, 2000, 20(7): 2602-2608. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-07-02602.2000.
- [19] Park S, Liu C, Ward PJ, et al. Effects of repeated 20-Hz electrical stimulation on functional recovery following peripheral nerve injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2019, 33(9): 775-784. DOI: 10.1177/1545968319862563.
- [20] Pockett S, Gavin RM. Acceleration of peripheral nerve regeneration after crush injury in rat[J]. Neurosci Lett, 1985, 59(2): 221-224. DOI: 10.1016/0304-3940(85)90203-4.
- [21] Elzinga K, Tyreman N, Ladak A, et al. Brief electrical stimulation improves nerve regeneration after delayed repair in Sprague Dawley rats[J]. Exp Neurol, 2015, 269: 142-153. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.022.
- [22] Huang J, Zhang Y, Lu L, et al. Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats[J]. Eur J Neurosci, 2013, 38(12): 3691-3701. DOI: 10.1111/ejn.12370.
- [23] 焦海山, 宋悦宁, 肖波, 等. 短期低频电刺激对长距离陈旧性(8周)周围神经缺损再生能力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 95-101.
- [24] Franz CK, Singh B, Martinez JA, et al. Brief transvertebral electrical stimulation of the spinal cord improves the specificity of femoral nerve reinnervation[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(3): 260-268. DOI: 10.1177/1545968312461717.
- [25] McGregor CE, English AW. The role of BDNF in peripheral nerve regeneration: activity-dependent treatments and Val66Met[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 522. DOI: 10.3389/fncel.2018.00522.
- [26] Haastert-Talini K, Schmitte R, Korte N, et al. Electrical stimulation accelerates axonal and functional peripheral nerve regeneration across long gaps[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(4): 661-674. DOI: 10.1089/neu.2010.1637.
- [27] Kawamura K, Kano Y. Electrical stimulation induces neurite outgrowth in PC12m3 cells via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Neurosci Lett, 2019, 698: 81-84. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.01.015.
- [28] Huang J, Hu X, Lu L, et al. Electrical regulation of Schwann cells using conductive polypyrrole/chitosan polymers[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 93(1): 164-174. DOI: 10.1002/jbm.a.32511.
- [29] Kim RY, Hoffman AS, Itoh N, et al. Astrocyte CCL2 sustains immune cell infiltration in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol, 2014, 274(1-2): 53-61. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.009.
- [30] Groh J, Heint K, Kohl B, et al. Attenuation of MCP-1/CCL2 expression ameliorates neuropathy in a mouse model for Charcot-Marie-Tooth 1X[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(18): 3530-3543. DOI: 10.1093/hmg/ddq269.
- [31] Kwon MJ, Shin HY, Cui Y, et al. CCL2 Mediates neuron-macrophage interactions to drive proregenerative macrophage activation following preconditioning injury[J]. J Neurosci, 2015, 35(48): 15934-15947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1924-15.2015.

- [32] Yuan F, Yosef N, Lakshmana RC, et al. CCR2 gene deletion and pharmacologic blockade ameliorate a severe murine experimental autoimmune neuritis model of Guillain-Barre syndrome[J]. *PLoS One*, 2014,9(3):e90463.DOI:10.1371/journal.pone.0090463.
- [33] Niemi JP, DeFrancesco-Lisowitz A, Cregg JM, et al. Overexpression of the monocyte chemokine CCL2 in dorsal root ganglion neurons causes a conditioning-like increase in neurite outgrowth and does so via a STAT3 dependent mechanism[J]. *Exp Neurol*, 2016,275(1):25-37. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.09.018.
- [34] McLean NA, Verge VM. Dynamic impact of brief electrical nerve stimulation on the neural immune axis-polarization of macrophages toward a pro-repair phenotype in demyelinated peripheral nerve[J]. *Glia*, 2016,64(9):1546-1561.DOI:10.1002/glia.23021.
- [35] Li X, Zhang T, Li C, et al. Electrical stimulation accelerates Wallerian degeneration and promotes nerve regeneration after sciatic nerve injury[J]. *Glia*,2023,71(3):758-774. DOI:10.1002/glia.24309.
- [36] Okazaki Y, Morimoto T, Sawai H. Parameters of optic nerve electrical stimulation affecting neuroprotection of axotomized retinal ganglion cells in adult rats[J]. *Neurosci Res*, 2008,61(2):129-135.DOI:10.1016/j.neures.2008.01.016.
- [37] Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran MP, Morshed M, et al. Electrical stimulation of nerve cells using conductive nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009,15(11):3605-3619.DOI:10.1089/ten.TEA.2008.0689.
- [38] Sayanagi J, Acevedo-Cintrón JA, Pan D, et al. Brief electrical stimulation accelerates axon regeneration and promotes recovery following nerve transection and repair in mice[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(20):e80.DOI:10.2106/JBJS.20.01965.
- [39] Gordon T, Amirjani N, Edwards DC, et al. Brief post-surgical electrical stimulation accelerates axon regeneration and muscle reinnervation without affecting the functional measures in carpal tunnel syndrome patients[J]. *Exp Neurol*, 2010,223(1):192-202.DOI:10.1016/j.expneurol.2009.09.020.
- [40] Johnson S, Ayling H, Sharma M, et al. External noninvasive peripheral nerve stimulation treatment of neuropathic pain: a prospective audit [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(5):384-391. DOI:10.1111/ner.12244.
- [41] 谭润, 张辉, 叶放. 术中电刺激及肌电监测在手外科周围神经损伤诊治中的应用价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018,13(3):161-162.DOI:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.03.017.
- [42] McQuarrie IG, Jacob JM. Conditioning nerve crush accelerates cytoskeletal protein transport in sprouts that form after a subsequent crush [J]. *J Comp Neurol*, 1991, 305(1):139-147. DOI:10.1002/cne.903050113.
- [43] Senger JB, Verge V, Chan KM, et al. The nerve conditioning lesion: a strategy to enhance nerve regeneration[J]. *Ann Neurol*, 2018,83(4):691-702.DOI:10.1002/ana.25209.
- [44] Senger J, Verge V, Macandili H, et al. Electrical stimulation as a conditioning strategy for promoting and accelerating peripheral nerve regeneration[J]. *Exp Neurol*, 2018,302:75-84. DOI:10.1016/j.expneurol.2017.12.013.
- [45] Senger JL, Chan KM, Macandili H, et al. Conditioning electrical stimulation promotes functional nerve regeneration [J]. *Exp Neurol*, 2019,315:60-71.DOI:10.1016/j.expneurol.2019.02.001.
- [46] Senger JB, Chan KM, Webber CA. Conditioning electrical stimulation is superior to postoperative electrical stimulation, resulting in enhanced nerve regeneration and functional recovery[J]. *Exp Neurol*,2020,325:113147.DOI:10.1016/j.expneurol.2019.113147.
- [47] Pinho AC, Fonseca AC, Serra AC, et al. Peripheral nerve regeneration: current status and new strategies using polymeric materials[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016,5(21):2732-2744. DOI:10.1002/adhm.201600236.
- [48] Sun Y, Quan Q, Meng H, et al. Enhanced Neurite outgrowth on a multiblock conductive nerve scaffold with self-powered electrical stimulation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019,8(10):e1900127. DOI:10.1002/adhm.201900127.
- [49] Zhang J, Zhang X, Wang C, et al. Conductive composite fiber with optimized alignment guides neural regeneration under electrical stimulation[J]. *Adv Healthc Mater*,2021,10(3):e2000604.DOI:10.1002/adhm.202000604.

(修回日期:2023-12-18)

(本文编辑:阮仕衡)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华物理医学与康复杂志》有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊发表的学术论文执行 GB 3200~3102-1993《量和单位》中有量量、单位和符号的规定及其书写规则,具体使用参照中华医学杂志社编辑的《法定计量单位在医学上的应用》第三版(人民军医出版社 2001 版)一书。

注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$,应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注 ($\text{mmHg}=0.133 \text{ kPa}$ 或 $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A,“A”为斜体字。