

· 基础研究 ·

# 面神经吻合术手术时机探讨与 再生神经纤维研究

胡炯炯<sup>1</sup>, 周 梁<sup>2</sup>, 马兆鑫<sup>1</sup>

(1. 上海市同济大学附属东方医院 耳鼻咽喉科, 上海 200120; 2. 上海市复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031)

**摘要:** **目的** 探讨面神经损伤后最佳修复时机。**方法** 通过对面神经即时吻合和延迟不同时期吻合术后面神经有髓纤维通过率的计算, 评价神经再生的效果。同时对再生有髓纤维的髓鞘形态进行电镜观察, 计算髓鞘腔面积和髓鞘厚度, 对照各组各阶段面神经功能恢复情况, 客观评价面神经即时吻合和延迟不同时期吻合术后面神经再生的情况。**结果** 面神经吻合术后2个月检测, 正常组、即时缝合组和延迟7d缝合组的有髓纤维通过率明显高于其他各延迟缝合组( $P < 0.05$ ); 即时缝合组和延迟7d缝合组面神经吻合口远端的髓鞘形态与正常组接近; 其他各延迟缝合组面神经吻合口远端的髓鞘形状较不规则, 直径小, 髓鞘厚度薄, 延迟2个月组和延迟3个月组更为明显。**结论** 延迟一段时间修补面神经同样可以得到较好的再生效果。通过对面神经吻合术最佳手术时机的研究, 为临床实践提供了理论基础, 具有一定临床实际意义。

**关键词:** 面神经; 再生; 手术时机; 有髓纤维

中图分类号: R322; R745 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2011)06-0412-07

## Optimal Timing For Repair of Facial Nerve Trauma Study Of Regenerated Fibers

HU Jiong - jiong , ZHOU Liang , MA Zhao - xin

( Department of otorhinolaryngology , East Hospital , Tongji University , Shanghai 200120 , China )

**Abstract:** **Objective** To evaluate the curative effect of immediate nerve suture and delayed nerve suture more comprehensively and more impersonally. **Methods** 64 guinea pigs were randomly assigned to one of the eight groups and the normal group: groups of immediate FFA, delayed FFA for 7 days, delayed FFA for 14 days, delayed FFA for 21 days, delayed FFA for one month, delayed FFA for 60 days, and delayed FFA for 3 months by turns. **Results** Two months after nerve suture, figured out the passing rate of myelinated fibers growing from the proximal stump to the distal stump. Observed the form of regenerated fibers under an electron microscope. Calculated the cavity area and the thickness of the regenerated myelin sheath with a computer image processing system. From the study, we can see that the passing rate of myelinated fibers of the group of immediate FFA and the group of delayed FFA for 7 days are significantly higher than that of other groups of delayed suture ( $P < 0.05$ ), whereas the passing rate of the groups of delayed suture for 2 months and 3 months are apparently lower than that of the group of immediate FFA and other groups of delayed FFA. Under the electron microscope, the figure of regenerated fibers of the group of immediate FFA and the group of delayed FFA for 7 days is very similar with that of the normal myelinated fibers: the fibers are relatively thick, the cross

sections of the fibers were ellipse shaped, and the myelin sheaths are thick. With the computer image processing system, we see that in the group of the delayed FFA for 7 days, the cavity area of the regenerated myelin sheaths is larger than that of the group of immediate FFA and other groups of delayed FFA. In the case of thickness of regenerated myelin sheaths, the group of immediate FFA and the group of delayed FFA for 7 days took the superiority to other groups of delayed FFA, and these two groups showed no difference with the normal group. **Conclusion** From all kinds of criteria taken from the regenerated myelinated fibers, the curative effect of the group of delayed FFA for 7 days is as good as that of the immediately sutured group. The curative effect is poor if repair the facial nerve 2 ~ 3 months after the trauma.

**Key words**: Facial nerve; Regeneration; Optimal timing; Myelinated fibers

面神经断伤后,临床上以即时给予面神经断端吻合术为治疗方法之首选。但在通常情况下面神经受损后往往没有机会立即缝合,同时临床观察发现延迟一段时间进行缝合也可得到较好的功能恢复<sup>[1-2]</sup>。故对于何时修复损伤的神经更为理想尚存争议。

神经断伤后损伤近端和远端均发生华勒氏变性(wallerian degeneration, WD),雪旺细胞(schwann cell, SC)增生形成Bungner氏带,引导再生轴突向靶组织生长。近端再生轴突是否能有效地通过损伤间隙进入远端并支配靶器官是决定神经再生效果的重要因素。本实验通过对面神经即时吻合术和延迟不同时期吻合术后面神经有髓纤维通过率的计算,评价神经再生的效果。同时对再生有髓纤维的髓鞘形态进行电镜观察,计算髓鞘腔面积和髓鞘厚度,以进一步表明面神经即时吻合术和延迟不同时期吻合术后神经再生效果,拟探讨面神经损伤后最佳的修复时机。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验对象

64只豚鼠,雄性、短毛、杂色、体重300~350g,随机分为8组,每组8只,依次为正常组、即时缝合组、延迟7d缝合组、延迟14d缝合组、延迟21d缝合组、延迟1个月缝合组、延迟2个月缝合组和延迟3个月缝合组。

### 1.2 动物模型

1.2.1 手术显微镜下切断豚鼠面神经 将豚鼠用戊巴比妥钠(腹腔注射,20mg/kg)和氯铵酮(肌肉注射,80mg/kg)混合麻醉后,暴露游离右侧面神经总干。在

茎乳孔外2mm处切断面神经总干,延迟缝合者用11个0缝针线分别将两神经断端双重贯穿缝扎,分别反折后固定于斜方肌上,关闭切口。

1.2.2 手术显微镜下面神经即时吻合术 将即时缝合组豚鼠切断的面神经总干即时用11个0缝针线两针吻合,关闭切口。

1.2.3 手术显微镜下面神经延迟吻合术 对于延迟缝合组的豚鼠,将一期切断面神经的豚鼠在3d至3个月不同时间点重新打开切口,找到固定于斜方肌上的两神经断端,将他们从瘢痕组织中剥离出来,修剪至露出正常神经组织后,11个0缝针线将神经外膜缝合两针,关闭切口。

### 1.3 有髓纤维通过率计算

1.3.1 灌注 每组6只豚鼠在行面神经吻合术后2个月,再次用戊巴比妥钠和氯铵酮混合麻醉,温生理盐水经心灌注将全身血液灌出,以方便取面神经标本。

1.3.2 取面神经标本 手术显微镜下重新打开豚鼠右耳下切口,将右侧面神经总干取下(吻合口向近端及远端各2mm),放入福尔马林-钙溶液固定。后用立春红2R神经髓鞘染色法进行神经髓鞘染色<sup>[3]</sup>。

1.3.3 染色 神经吻合口两端各取横断切片。①切片常规脱蜡至水。②切片用丽春红2R染液染色5min(丽春红2R1g,冰醋酸1ml,蒸馏水99ml)。③蒸馏水洗后,在2.5%磷钨酸水溶液中作用1min(磷钨酸2.5g,蒸馏水100ml)。④亮绿染液复染4min(亮绿1.0g,冰醋酸1ml,蒸馏水99ml)。⑤1%冰醋酸水溶液分化。⑥自来水洗涤,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封固。染色后髓鞘呈粉红色,轴索、神经束衣、神经内衣呈绿色,变性髓鞘因磷

脂消失而不着色。

1.3.4 计数 由上海第二医科大学生物物理教研组计算机图像分析系统 [KS400 图像分析系统 (德国远东蔡司公司)、UMSP 显微分光光度计、ACE 摄像机 (分辨率 930 线的相差增强型摄像机)、图像分析软件包 (KS400 Ver. 2.0)] 对有髓纤维进行计数。每张切片取 3 个不重叠的 1000 倍视野, 将每个视野中有髓纤维数计出, 得一均数。再在 63 倍视野下把整张切片中神经组织分布区域的总面积算出, 总面积除以视野面积再乘以均数即得整根神经有髓纤维数。远端有髓纤维数/近端有髓纤维数即为有髓纤维通过率。

#### 1.4 髓鞘形态观察、髓鞘腔面积及髓鞘厚度计算

每组剩余的 2 只豚鼠麻醉、温生理盐水灌注放血后, 把面神经总干吻合口远端的距吻合口 3 mm 的神经总干取下, 放入戊二醛固定液中固定。送上海第二医科大学电镜室进行电镜平扫, 观察再生有髓纤维髓鞘的形态。同时取 2 只豚鼠的 4 幅不重叠电镜图 (总髓鞘数至少在 20 个以上) 送上海第二医科大学生物物理教研组计算机图像分析系统 [低倍放大图像 KS400 图像分析系统 (德国远东蔡司公司)、CCD 摄像机 (分辨率 560 线, 日本 JVC 公司)、图像分析软件包 (KS400 Ver. 2.0)] 给予髓鞘腔面积和髓鞘厚度计算。具体方法为: 先由计算机算出每个髓鞘总面积和髓鞘腔面积, 从而推算出两者直径, 把两直径之差除以 2 即得髓鞘厚度。

#### 1.5 统计学处理

各组数值以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 SPSS 统计软件的 SNK 方差分析法进行显著性检验。

## 2 结果

面神经吻合术后 2 个月, 正常组 (1.0), 即时缝合组 ( $0.5746 \pm 0.03564$ ) 和延迟 7 d 缝合组 ( $0.6330 \pm 0.06916$ ) 的有髓纤维通过率明显高于其他各延迟缝合组 ( $P < 0.05$ ), 延迟 2 个月组 ( $0.3407 \pm$

$0.03652$ ) 和延迟 3 个月组 ( $0.3407 \pm 0.03652$ ) 的有髓纤维通过率低于其他各延迟缝合组 ( $P < 0.05$ ), 此 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P = 0.673$ ) (图 1)。

对髓鞘腔面积和髓鞘厚度的计算进一步验证了电镜髓鞘形态观察的结果。根据本实验的结果, 正常豚鼠面神经的髓鞘腔面积为 ( $0.097273 \pm 0.048715$ )  $\mu\text{m}^2$ , 明显大于即时缝合组和各延迟缝合组 ( $P < 0.05$ ); 延迟 7 d 缝合组 ( $0.075000 \pm 0.053251$ )  $\mu\text{m}^2$  的髓鞘腔面积比即时缝合组及其他延迟缝合组大 ( $P < 0.05$ ); 即时缝合组 ( $0.043636 \pm 0.037103$ )  $\mu\text{m}^2$ 、延迟 14 d 缝合组 ( $0.042727 \pm 0.034390$ )  $\mu\text{m}^2$ 、延迟 21 d 缝合组 ( $0.037727 \pm 0.027763$ )  $\mu\text{m}^2$ 、延迟 1 个月缝合组 ( $0.030000 \pm 0.023503$ )  $\mu\text{m}^2$ 、延迟 2 个月缝合组 ( $0.026818 \pm 0.031681$ )  $\mu\text{m}^2$ 、延迟 3 个月缝合组 ( $0.013182 \pm 0.012492$ )  $\mu\text{m}^2$  等各组间髓鞘腔面积差异无统计学意义 ( $P = 0.054$ ) (图 2)。同时, 从本实验结果可看到, 正常组豚鼠面神经髓鞘厚度 ( $0.090455 \pm 0.025491$ )  $\mu\text{m}$  与即时缝合组 ( $0.070682 \pm 0.016496$ )  $\mu\text{m}$ 、延迟 7 d 缝合组 ( $0.076591 \pm 0.11727$ )  $\mu\text{m}$  差异无统计学意义 ( $P = 0.295$ ); 正常组、即时缝合组、延迟 7 d 缝合组与延迟 14 d 缝合组 ( $0.042727 \pm 0.075162$ )  $\mu\text{m}$ 、延迟 21 d 缝合组 ( $0.044545 \pm 0.012042$ )  $\mu\text{m}$ 、延迟 1 个月缝合组 ( $0.046136 \pm 0.014714$ )  $\mu\text{m}$ 、延迟 2 个月缝合组 ( $0.052045 \pm 0.017434$ )  $\mu\text{m}$  比较差异有统计学意义 ( $P = 0.008$ ); 延迟 14 d 缝合组、延迟 21 d 缝合组、延迟 1 个月缝合组、延迟 2 个月缝合组、延迟 3 个月缝合组 ( $0.033409 \pm 0.074620$ )  $\mu\text{m}$  之间差异无统计学意义 ( $P = 0.055$ ) (图 3)。

电镜下正常面神经的髓鞘切面形状大多为规则的椭圆形, 直径较大, 髓鞘壁较厚, 分布均匀。本实验结果显示即时缝合组面神经吻合口远端的髓鞘形态与正常组接近, 可偶见形状不规则小髓鞘; 延迟 7 d 缝合组的髓鞘大小及厚度与正常组、即时缝合组相仿, 但髓鞘分布相对不均匀, 形状不规则小髓鞘

增多。其它各延迟缝合组面神经吻合口远端的髓鞘大小不一,形状不规则,直径小,髓鞘壁薄,分布松散,随延迟缝合时间延长,此特征更加明显。延迟3个月组电镜下几乎所有髓鞘均为不规则小髓鞘,髓鞘壁极薄,分布十分松散,无规律性(图4~7)。

本实验同时对各组各阶段面神经功能恢复情况进行监测,各组豚鼠实验侧面神经切断后同侧鼠须摆动及角膜反射消失。即时及延迟7d缝合组于吻合术后2周出现轻微鼠须摆动,1个月出现微弱角膜反射,幅度逐渐增强,吻合术后2个月手术侧鼠须张开有力,基本与对侧对称,角膜反射存在,稍迟钝于对侧。其他各延迟缝合组面神经功能恢复明显差于此2组,延迟14d至1个月组到吻合术后3周才出现可探及的鼠须摆动和角膜反射,术后2个月鼠须摆动相对无力,与对侧不对称,角膜反射存在但比较迟钝。延迟2个月组及延迟3个月组于吻合术后1个月才有微弱鼠须摆动,角膜反射直至吻合术后2个月亦无探及。

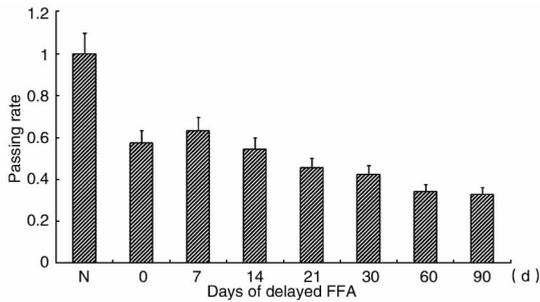


图1 有髓纤维通过率各组比较

N为正常组;各组与即时缝合组比较,\* $P < 0.05$

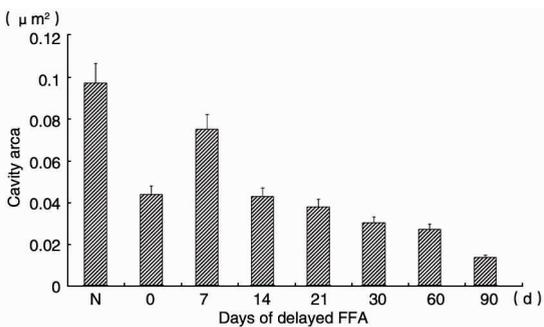


图2 髓鞘腔面积各组比较

N为正常组;各组与即时缝合组比较,\* $P < 0.05$

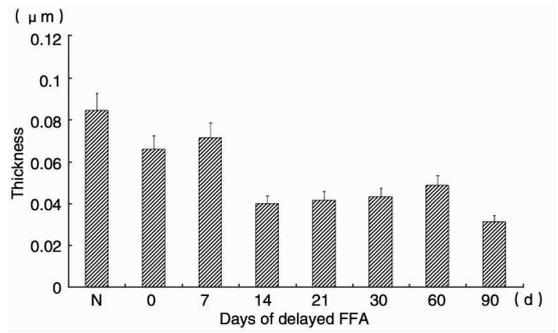


图3 髓鞘厚度各组比较

N为正常组,各组与正常组比较,\* $P < 0.05$

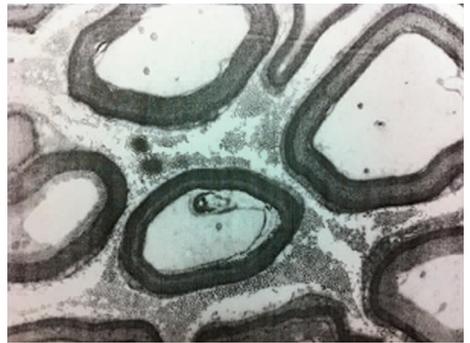


图4 电镜下正常豚鼠面神经髓鞘形态(丽春红2R-亮绿染色,×7000倍)

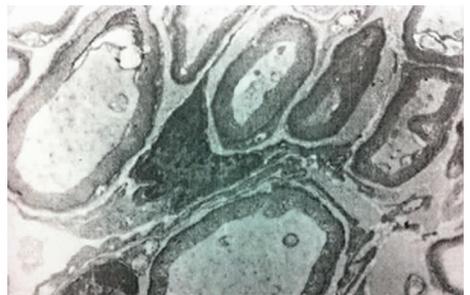


图5 电镜下即时缝合豚鼠面神经髓鞘形态(丽春红2R-亮绿染色,×7000倍)

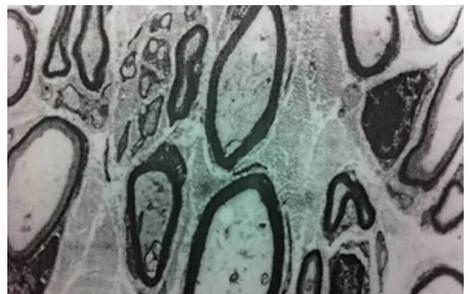


图6 电镜下延迟7d缝合豚鼠面神经髓鞘形态(丽春红2R-亮绿染色,×7000倍)

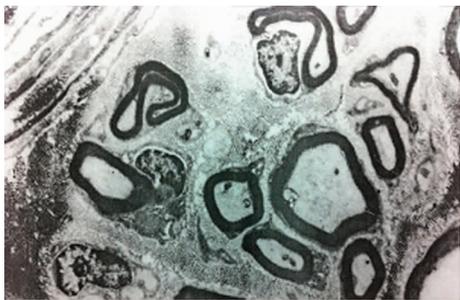


图 7 电镜下延迟 3 个月缝合豚鼠面神经髓鞘形态(丽春红 2R-亮绿染色,  $\times 7000$  倍)

### 3 讨论

神经损伤后再生是一个相当复杂的过程,涉及生物、物理、化学等众多因素,至今人们对这一过程尚未彻底了解。而面神经由于其解剖位置的特殊性,决定了他是脑神经中最易受损者。且面神经损伤后很少能达到完美的功能恢复。

当神经受损时,神经元胞体和轴突的联系中断,产生一系列病理变化。损伤远端轴突发生华勒氏变性,雪旺细胞增生迁移进入损伤间隙并沿着基底膜管排列形成 Bungner 带,作为桥梁引导并支持神经再生,神经损伤后 18 个月, Bungner 带仍可存在。起初在损伤间歇内无论细胞运动及蛋白合成都比较混乱,随着神经纤维再生芽枝的发出,一切逐步进入有序状态<sup>[4]</sup>。神经再生纤维从近端神经最后一个郎飞氏结出发,所以被称为结性或侧发性芽支。再生的轴突可能会释放某些信号作用于远端神经内的雪旺细胞基因,调控雪旺细胞的增殖及分化<sup>[5]</sup>。反之,由雪旺细胞释放的信号可以控制芽枝轴膜上糖蛋白的分布以及离子通道的开放关闭<sup>[6]</sup>。各芽支在损伤神经近端沿他们各自的基底膜管延伸,穿越损伤近端和远端的狭窄的结缔组织间隙进入远端神经。以大鼠为例,这个过程可以长达 1 个月<sup>[7]</sup>。Ma 等<sup>[8]</sup>以核素标记蛋白前体在豚鼠面神经核团内注射的方法研究面神经损伤后神经再生,发现最早在损伤后 3~7 d 就有再生纤维,再生穿越损伤间隙,损伤后 14 d 神经轴突运输功能基本恢复,最早损伤后 21 d 神

经纤维就可再生到达靶器官。当然大多新生芽支无法生长到达靶器官,而这些再生纤维最后将会降解消失,而那些最后成功到达靶器官的再生纤维将会由近而远重新被髓鞘覆盖。

根据 Spector 的研究结果,至少需要正常情况下 12% 的运动神经纤维再生进入靶肌肉,才能使肌肉有效地收缩<sup>[8]</sup>。跨越损伤间隙进入远端神经的再生轴突数量,相当程度地决定了神经再生的效果。再生的运动神经纤维大多是有髓纤维。把吻合口远端的有髓纤维数除以吻合口近端的有髓纤维数,得到的有髓纤维通过率能客观地体现神经轴突由近端再生进入远端的再生效果。

通过本实验的研究,笔者看到,即时缝合组和延迟 7 d 缝合组有着最高的有髓纤维通过率;而延迟 2 个月缝合组和延迟 3 个月缝合组的有髓纤维通过率最低;同时延迟 14 d 缝合组与即时缝合组的有髓纤维通过率无统计学差异。表明适当延迟一段时间修复神经亦可得到较好的效果。

主张延迟一段时间修补神经者认为,延迟缝合让远端神经有一段时间清除掉近端神经生长道路上的抑制因子,使近端再生轴突尽早接触到特异的路标分子<sup>[9]</sup>。同时,经过充分的华勒氏变性,远端神经雪旺细胞和巨噬细胞清除神经变性降解产物,为神经再生扫清道路<sup>[10]</sup>。神经损伤后,损伤远端神经和靶组织中除了神经营养素-3 (Neurotrophin-3),其他神经营养因子,如神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 等及它们的受体的表达也均有不同程度的提高。以 GDNF 为例,神经损伤后 48 h 远端神经雪旺细胞即开始表达胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) mRNA, 1 周表达达到达高峰,之后逐渐减少,神经损伤后 6 个月达到最低谷。而 GDNF 受体 GFRa-1 和 GFRa-2 的 mRNA 在 GDNF 表达达到高峰后开始表达,之后表达浓度持续上升,直到神经损伤后 6 个月仍保持较高浓度<sup>[11]</sup>。许多神经营养因子包括 BDNF, CDNF 等可以促进损伤近端神经发出芽支再

生进入远端神经<sup>[12]</sup>。同时还可以作用于远端神经内的雪旺细胞,促使它们增殖并迁移进入神经损伤间隙引导神经纤维再生<sup>[13]</sup>。神经营养因子的作用相对短暂,在神经损伤后数周,雪旺细胞产生神经营养因子的数量逐渐降低;神经损伤后6个月,神经生长因子受体<sup>[14]</sup>,以及神经调节素受体 erbB2 和 erbB4 的表达也降到最低点<sup>[15]</sup>。

可以设想,延迟一段时间,损伤远端神经营养因子的表达达到高峰,更有利于神经再生。本实验的结果也支持了这一设想。Yuguchi 等<sup>[16]</sup>的研究结果证明,神经生长抑制因子(growth inhibitory factor, GIF)在正常神经组织中有广泛的表达。在神经损伤后3周,此基因的表达开始下降,GIF 基因于神经受损伤后5周内都保持相当低的水平。从本实验看,如果有一个理想的时机来修补损伤的神经,即阻碍神经再生的因素如髓鞘降解产物及神经生长抑制因子处于较低水平,促进神经再生的因素如神经营养因子处于较高水平,同样可以得到比较理想的再生效果。

正如有些学者所说,神经延迟一段时间缝合,两神经断端不可避免地出现一定程度的挛缩,导致缝合时吻合口张力大,神经血供下降<sup>[17]</sup>。笔者在实验中也确实遇到了上述问题。良好的血供有助于神经功能的恢复,同时再生的神经纤维也有较好的形态,表现为轴突较粗,髓鞘较厚<sup>[18]</sup>。从电镜下延迟7d缝合组再生纤维的形态看,延迟7d缝合组的神经血供并没有明显地比即时缝合组差。Sulaiman 等<sup>[19]</sup>对鼠腓神经损伤的研究表明,在4周内缝合神经基本对神经再生的结果无不良影响,而延迟更长的时间缝合将对再生产生不良影响。而且,和神经元失去联系的雪旺细胞仍然具有使再生神经纤维髓鞘化的能力,延迟缝合时再生纤维和髓鞘的形态更好。国内学者研究认为应尽量在面神经损伤后2个月内修复神经<sup>[20]</sup>。

延迟2个月和延迟3个月缝合组的再生神经纤维的形态相对其他各组差,表现为再生神经纤维较细,再生髓鞘较薄,髓鞘形状小而不规则。无髓纤维占的比例较大。说

明延迟缝合的时间过长的话,神经过度挛缩和纤维瘢痕包裹神经断端的确会成为手术修复和神经再生的重要障碍。长时间失神经支配,远端雪旺细胞会逐渐萎缩凋亡,其引导并支持再生,形成髓鞘的能力也大大下降也是一个重要的因素<sup>[20-21]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Guntinas LO, Streppel M, Stennert E: regeneration after delayed nerve suture [J]. HNO, 2000, 48(5): 378 - 382.
- [2] Guntinas LO, Effenberger K, Angelov DN. Delayed rat facial nerve repair leads to accelerated and enhanced muscle reinnervation with reduced collateral axonal sprouting during a definite denervation period using a cross-anastomosis paradigm [J]. Exp-Neurol, 2000, 162(1): 98 - 111.
- [3] 介绍一种新的神经髓鞘染色法[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1994, 3(4): 272.
- [4] Redett R, Jari R, Crawford T, et al. Peripheral pathways regulate motoneuron collateral dynamics [J]. J Neurosci, 2005, 25(41): 9406 - 9412.
- [5] Maurel P, Salzer JL. Axonal regulation of Schwann cell proliferation and survival and the initial events of myelination requires PI 3-kinase activity [J]. J Neurosci, 2000, 20(12): 4635 - 4645.
- [6] Arroyo EJ, Scherer SS. On the molecular architecture of myelinated fibers [J]. Histochem Cell Biol, 2000, 113(1): 1 - 18.
- [7] Brushart TM, Hoffman PN, Royall RM, et al. Electrical stimulation promotes motoneuron regeneration without increasing its speed or conditioning the neuron [J]. Journal of Neuroscience, 2002, 22(15): 6631 - 6638.
- [8] Ma HM, Wang JL, Huang WG, et al. Regeneration rates after experimental injury of the facial nerve [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2000, 6(1): 17 - 19.
- [9] Spector JG, Lee P. Axonal regeneration in severed peripheral facial nerve of the rabbit: relation of the number of axonal regenerates to behavioral and evoked muscle activity [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1998, 107(2): 141 - 148.
- [10] Jerregard H, Nyberg T, Hildebrand C. Sorting of regenerating rat sciatic nerve fibers with target-derived molecules [J]. Exp Neurol, 2001, 169(2): 298 - 306.
- [11] Brushart TM, Gerber J, Kessens P, et al. Contributions of pathway and neuron to preferential motor reinnervation [J]. J Neurosci, 1998, 18(21): 8674 - 8681.
- [12] Höke A, Gordon T. A decline in glial cell-line-derived neurotrophic factor expression is associated with impaired regeneration after long-term schwann cell denervation [J].

Exper Neuro, 2002, 173(1): 77 - 85.

- [13] Boyd JG, Gordon T. Glial cell line-derived neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor sustain the axonal regeneration of chronically axotomized motoneurons in vivo [J]. Experimental Neurology, 2003, 183(2): 610 - 619.
- [14] Anton ES, Weskamp G, Reichardt LF, et al. Nerve growth factor and its low-affinity receptor promote Schwann cell migration [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1994, 91(7): 2795 - 2799.
- [15] You S, Petrov T, Chung PH, et al. The expression of the low affinity nerve growth factor receptor in long-term denervated Schwann cells [J]. Glia, 1997, 20(2): 87 - 100.
- [16] Yuguchi T, Kohmura E, Yamada K. Changes in growth inhibitory factor mRNA expression compared with those in c-jun mRNA expression following facial nerve transection [J]. Brain Res Mol Brain Res, 1995, 28(2): 181 - 185.
- [17] Li H, Terenghi G, Hall SM. Effects of delayed reinnervation on the expression of c-erbB receptors by chronically denervated rat Schwann cell in vivo [J]. Glia, 1997, 20(8): 333 - 347.
- [18] Clark WL, Trumble TE, Swiontkowski MF. Nerve tension and blood flow in a rat model of immediate and delayed repairs [J]. J Hand Surg, 1992, 17(4): 677 - 687.
- [19] Sullivan KL, Pap SA, Megerian CA. Improved axon diameter and myelin sheath thickness in facial nerve cable grafts wrapped in temporoparietal fascial flaps [J]. Ann Plast Surg, 1998, 40(5): 478 - 485.
- [20] Jiang CY, Zhan XD, Wang W. An analysis of curative effect of peripheral facial nerve paralysis in 61 cases [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2008, 14(1): 35 - 38.
- [21] Sulaiman OA, Gordon T. Effects of short- and long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration, myelination, and size [J]. Glia, 2000, 32(3): 234 - 246.

(修回日期: 2011 - 10 - 19)

(上接第 411 页)

- [13] Reichling T, Goss KH, Carson DJ, et al. Transcriptional profiles of intestinal tumors in Apc (Min) mice are unique from those of embryonic intestine and identify novel gene targets dysregulated in human colorectal tumors [J]. Cancer Research, 2005, 65(1): 166 - 176.
- [14] Lee C-J, Appleby VJ, Orme AT, et al. Differential expression of SOX4 and SOX11 in medulloblastoma [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2002, 57(3): 201 - 214.
- [15] Frierson HF, Jr, El-Naggar AK, Welsh JB, et al. Large scale molecular analysis identifies genes with altered expression in salivary adenoid cystic carcinoma [J]. American Journal of Pathology, 2002, 161(4): 1315 - 1323.
- [16] Ahn S G, Cho G H, Jeong S Y, et al. Identification of cDNAs for Sox-4, an HMG-Box protein, and a novel human homolog of yeast splicing factor SSF-1 differentially regulated during apoptosis induced by prostaglandin A2/delta12-PGJ2 in Hep3B cells [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 1999, 260(1): 216 - 221.
- [17] Saito Y, Liang G, Egger G, et al. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells [J]. Cancer Cell, 2006, 9(6): 435 - 443.

(修回日期: 2011 - 10 - 19)