

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0048-06

综述

动物实验周围神经损伤模型的研究进展*

孔亚敏¹, 严隽陶², 李华伟¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院 儿科, 河南 郑州 450000; 2. 上海中医药大学
附属岳阳中西医结合医院 推拿科, 上海 200437)

摘要: 周围神经损伤动物模型的复制方法包括手术器械损伤、物理因素损伤及其他损伤, 目前被普遍认可及广泛应用的模型有横断伤、钳夹伤、卡压伤等。动物实验的关键是, 根据实验目的及临床研究需求, 选择合适的动物模型, 并对动物模型进行优化总结。该文通过对周围神经损伤动物实验研究的相关文献进行检索, 对现阶段模型复制的研究进展作出综述。

关键词: 周围神经; 模型; 动物; 外科器械

中图分类号: R745

文献标识码: A

Advances in experimental animal models of peripheral nerve injury

Ya-min Kong¹, Jun-tao Yan², Hua-wei Li¹

(1. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Tuina, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract: The approaches to establishing animal models of peripheral nerve injury include inducing injuries with surgical instruments, physical factors and other methods. At present, widely accepted and applied models are transection injury, clamping injury and compression injury. The key to animal experiments is to select appropriate animal models and optimize and summarize them according to experimental purposes and clinical research needs. Through searching relevant literature, this review summarizes the advances in animal model establishment currently available for peripheral nerve injury.

Keywords: peripheral nerve injury; animal model; surgical instruments

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)是致残率较高的常见疾病, 会引起该神经支配区域功能出现部分缺失, 造成运动、感觉等功能障碍, 严重影响患者的生活质量。因此PNI修复一直是国内外学者研究的热门问题^[1]。神经外科医生SUNDERLAND^[2]在Seddon提出的神经损伤Ⅲ度分类法的基础上进一步细化, 将神经损伤分为V度。不

同程度损伤所展示的病理表现各有特点, 由于神经结构的复杂性, 在体外研究PNI及再生的条件非常有限, 因此根据实验目的选择恰当的动物损伤模型及正确的模型复制方法是研究PNI的关键。本文就现阶段动物实验中PNI模型做归纳总结, 对模型复制过程中存在的优点和不足进行分析讨论, 以便进一步指导PNI动物模型的复制。

收稿日期: 2020-11-20

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No: 81373764); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(No: STG-ZYXKY-2020023); 河南省中医药科学研究专项课题(No: 2019JDZX2006, 2019JDZX2053)

[通信作者] 严隽陶, E-mail: doctoryjt@sohu.com

1 手术器械性损伤模型

手术器械性损伤是 PNI 模型复制的主要方式, 并被广泛应用于动物实验。目前手术器械性损伤模型以横断伤、钳夹伤等为主, 常作用于神经中较为粗大的神经干, 如坐骨神经。

1.1 横断伤模型

横断伤模型即神经干横断损伤, 仅有部分外膜相连, 或神经干完全断裂, 符合 Sunderland 神经损伤分类法中 IV 或 V 度损伤。1973 年 REUCK^[3]通过坐骨神经横断伤模型对大鼠失神经与再神经支配后腓肠肌肌纤维变化进行观察探讨, 为该模型提供方法, 后不断有学者在此基础上进行完善总结。

DEDKOV 等^[4]通过对 SD 大鼠行右侧坐骨神经横断伤后的骨骼肌微循环研究发现: 骨骼肌内血管发生明显改变, 管壁变硬, 管腔畸形, 微循环床的毛细血管及细胞发生显著的结构重塑, 肌肉萎缩程度与毛细血管网的减少及结缔组织内的纤维增生有关, 为临床研究 PNI 后骨骼肌萎缩微循环方向提供了理论依据。ISAACS 等^[5]切除 2/3 左侧胫神经后将神经游离端缝入相邻肌肉, 并挤压剩余 1/3 神经 5 s, 对肌肉重量和收缩强度进行评估发现: 8 周后腓肠肌收缩力与对照组比较有差异, 但肌肉质量差异不明显。马书杰等^[6]充分暴露坐骨神经后于梨状肌下缘 1 cm 处横断, 在 10 倍显微镜下立即缝合, 用坐骨神经横断伤立即缝合模型探讨推拿联合跑台训练与坐骨神经再生之间的关系, 发现推拿联合跑台能够促进施万细胞增殖, 轴丝增加, 轴突计数升高, 提示推拿手法能够促进神经再生, 对临床促进神经生长疗效方面有一定意义。

在组织工程方面, 复制神经缺损模型也是研究的热点。张伟才^[7]通过手术横断切除坐骨神经 8 mm 长度, 在 10 倍显微镜下待游离端自然回缩至 12 mm 后植入神经导管内, 对生物活性人工神经修复周围神经缺损进行研究。现阶段在组织工程方面, 常通过对生物聚合物、神经导管等材料进行移植研究, 该研究为临床促进 PNI 后神经再生以及寻求更合适的替代疗法方面提供了新的方法^[8-9]。

该模型在造模过程中重复性较好, 且模型损伤级别较为一致, 利于实验定量定性分析。该模型不仅能够模拟临床中失神经后发生的一系列病理变化, 而且在研究失神经肌萎缩及功能恢复方

面也提供新的思路和方法^[10-12], 尤其为针灸推拿治疗 PNI 的长期观察提供了依据^[13-14]。但由于神经切断后轴浆外渗, 为显微镜下神经对位吻合修复增加了难度; 另一方面来讲, 神经修复过程中的瘢痕组织的增生, 对神经的再生及功能的恢复也有很大影响。

1.2 钳夹伤模型

钳夹伤模型即使用止血钳或持针器给予坐骨神经一定的压力, 使坐骨神经形成相应程度损伤的模型。该模型无需显微镜下行断端吻合手术, 一定程度上保持了神经干的连续性, 神经外膜的完整性, 使损伤部位的近端和远端一定程度上保持连接, 为轴突的再生实现对靶器官的再支配提供了条件^[15]。1943 年 GUTMANN 等^[16]在兔腓总神经分别施以钳夹、锐器横断及神经移植缝合 3 种不同模型复制方法, 比较三者之间病理学变化, 对钳夹伤进行系统的概述, 为坐骨神经损伤模型的复制及应用开创了新的方向。

PAN 等^[17]于大鼠右侧坐骨神经行 30 s 挤压损伤复制大鼠挤压伤模型, 探讨促进 PNI 的机制, 发现推拿能够促进神经生长因子及其受体 TrkA 的表达, 加速坐骨神经轴浆运输, 减少 tPA 及 PAI-1 的分泌, 从而促进损伤后神经再生。但是该实验并没有清楚表明使用仪器的型号、压力的大小、挤压的损伤程度以及具体位置, 无法进行实验重复, 具有一定的缺陷。KARASAWA 等^[18]通过不同时间间隔对大鼠右侧坐骨神经行 2 重或 3 重钳夹伤, 探讨不同时间间隔反复神经损伤对功能恢复及神经再支配的影响, 发现重复损伤之间的时间间隔可能与功能恢复无关, 但是重复损伤次数会影响运动功能的恢复。该模型在实验中对挤压仪器以及加压时间做出明确定论, 但是关于首次挤压的具体位置尚未阐述。在组织生物学方面, MIRZAKHANI 等^[19]通过使用小型止血钳在坐骨神经分叉上 2 cm 处进行挤压, 挤压 60 s, 观察神经挤压至透明后的缝合肌肉和皮肤, 揭示坐骨神经挤压伤后抑制了抗氧化酶活性, 诱导坐骨神经的组织学和超微结构发生改变, 产生骨骼肌萎缩, 进而导致运动功能障碍。对肌肽对坐骨神经的再生以及功能恢复的作用机理进行探讨, 发现肌肽是骨骼肌收缩作用中不可或缺的细胞质二肽, 自神经释放并参

与神经肌肉传导过程,可能在神经与肌肉相互营养作用方面扮演重要角色。该模型确定了挤压时间、损伤位置以及损伤程度,但是压力大小以及止血钳型号尚未指明。

该模型产生的瘢痕组织较少,操作简便,由于保持了神经干的连续性,因此有较好的恢复性,避免了对神经切断缝合技术的严格要求,常用于观察坐骨神经功能恢复,尤其在对 PNI 恢复的短期观察中应用极为广泛^[20-22]。然而关于该模型的大多数研究对挤压的损伤程度都没有做定性定量分析,不能明确符合 Sunderland 损伤程度,关于挤压的压力、挤压的部位、挤压的损伤面积以及挤压的时长等都尚未明确定论,操作时具有一定主观性,加大了实验误差。

2 物理因素损伤模型

物理因素损伤模型是通过一些物理方法(液氮、电等)对坐骨神经造成一定程度损害复制符合临床需求的损伤模型,实验中常见的物理因素损伤模型有冰冻损伤,电烧伤以及卡压伤等。

2.1 冰冻损伤模型

冰冻损伤模型是通过低温的方法对周围神经造成一定程度损伤的模型。早在 1991 年, KERNS 等^[23]就对大鼠坐骨神经冰冻损伤与钳夹伤后运动及感觉功能的恢复做出比较。同年, DELEO 等^[24]通过右侧坐骨神经冻融—冷冻循环的方式复制坐骨神经冰冻损伤模型,探讨周围神经低温损伤后对脊髓背角 P 物质含量的影响。复制大鼠周围神经病理性疼痛冰冻模型^[25],但由于该模型术后大鼠足部缺乏神经支配易出现自发痛导致自残情况发生。

JIA 等^[26]复制非冻结性神经冰冻损伤模型并对发病机制进行探讨,李浩等^[27]对该模型进行完善,通过应用实验设备使大鼠坐骨神经保持在 3~5℃,维持 2 h,发现周围神经冰冻损伤与血神经屏障有密切关系,对神经内膜、神经纤维等也有一定的影响。该模型避免了机械损伤,适用于病理机制方向的相关研究,但病理机制是一个复杂的共同作用的结果,研究方法仍需完善。赵曙光等^[28]对大鼠坐骨神经分别采取 -60℃、-80℃、-100℃及 -120℃复制模型,72 h 后发现 -60℃、-80℃组神经内膜、基底膜以及外膜均完整,神经功能能够完

全恢复,该实验对不同温度下周围神经恢复情况进行探讨,并确定了周围神经冰冻损伤后能够完全恢复的温度区间,但在实验过程中要时刻观察大鼠生存状态。

冰冻损伤模型一定程度上保证了神经的完整性,避免了机械损伤,能够模拟临床神经损伤引起的神经传导阻滞,适用于临床研究病理机制以及功能恢复,尤其是感觉功能方面,是较好的选择。但是周围神经的恢复是一个复杂的过程,是多因素共同作用的结果,所以该模型在研究单一 PNI 因素方面并不适用。由于实验过程中低温的要求,死亡率较高,要对大鼠实行实时监测,以确保实验的存活率。

2.2 卡压伤模型

卡压伤模型是利用硅胶管、尼龙线等方式对神经进行结扎或者持续卡压,使坐骨神经受到持续损伤的模型。临床常见的卡压伤模型有管卡压模型、神经结扎模型等。

1984 年 MACKINNON^[29]将 SD 大鼠的坐骨神经与不同内径 1 cm 长的管道进行套合,使坐骨神经受到持续性压迫,复制慢性神经卡压伤模型。ZHENG 等^[30]对 MACKINNON 设计的卡压模型进行优化总结,用与坐骨神经直径相一致的硅胶管纵向切开后套在坐骨神经上,并用 2 根 5-0 手术线固定打结,研究慢性卡压伤对坐骨神经的影响。在形态学方面发现 6 周时硅胶管与神经粘黏,卡压处神经明显细化,硅胶管近远端明显变粗,8 周时卡压处神经出现硬化,硅胶管近远端出现瘤样改变;组织学观察发现,8 周时髓鞘畸形,轴索扭曲,髓鞘板层密度不均,为临床研究神经性疼痛提供了参考。该模型可以看到神经卡压之后慢性变化的过程,避免了二次手术或多次手术造成的损伤,但是卡压硅胶管的重量、卡压的压力、卡压后神经的损伤程度以及排异反应等均不明确,仍需后期实验完善。

1988 年 BENNETT 等^[31]使用结扎线对大鼠坐骨神经进行复制模型,模仿临床外周单神经病变,为临床研究奠定了基础。KHANGURA 等^[32]游离出约 10 mm 长坐骨神经后在神经上使用铬肠线进行结扎,双结之间间隔 1 mm,共 4 个结,后立即缝合肌肉皮肤,发现吡仑帕奈能减少神经性疼痛相关

的机械性痛觉过敏及冷异常性疼痛,其原因可能是由于其抑制了AMPA诱导的细胞内 Ca^{2+} 、增加了突出传递的能力,该模型能较好的模拟临床神经性疼痛,产生自发痛行为,在研究药物治疗神经性疼痛及其作用机理方面具有较好的选择,但是该模型没有明确结扎线的型号以及结扎的松紧程度,一定程度上增大了模型的误差。XU等^[33]钝性分离并充分暴露坐骨神经后,用3根4-0的线结扎于坐骨神经,结与结之间相距1.0~1.5 mm,对热痛敏及机械性痛敏进行评估,探讨神经性疼痛的病理变化。该模型有利于对神经疼痛障碍的神经机制进行探索,能产生热痛敏、冷痛敏等反应,可确定结扎线的型号。但是结扎仍具有一定的主观性,无法确定对神经纤维的损伤程度,存在一定的不足。

3 其他损伤模型

PNI模型方法繁多,除上述提出的造模方法外,还有一些其他损伤模型,例如药物损伤、内源性神经病变及超声定位损伤等。

临床很多常用药对神经具有一定损害,当损伤及神经时,常会引起该神经所支配区域出现运动及感觉功能异常。YU等^[34]以股骨大转子为标志,剥离并充分暴露坐骨神经干,在坐骨神经干外膜处注射20万u(0.5ml)青霉素钠,复制坐骨神经药物损伤模型,观察治疗周围神经药物损伤后的功能恢复,为临床研究药物对PNI及治疗提供依据,但是造模过程中因注意枕头刺入的深度以及药物的吸收,避免药物外泄及刺入过深。黄晶等^[35]实验探讨低频超声对大鼠坐骨神经的影响,充分暴露坐骨神经干后在把超声设备(直径2 mm,频率34 KHz,连续波)的导管末端安放于其上方约2 mm处,以8 w/cm²、18 w/cm²及32 w/cm²的声强作用于神经干,发现当声强为32 w/cm²作用于坐骨神经后,神经纤维出现断裂、肿胀,低频超声则可使坐骨神经传导速度降低。该模型定位准确,易于操作,保持了外膜的完整性,利于神经损伤后恢复,但是该模型对仪器的要求过高,且并不能体现临床神经损伤后一系列的病理变化,故临床应用较少。

4 讨论与展望

正如本文所述,大多数PNI的研究是诱导坐骨神经损伤建立的。现阶段钳夹伤、横断伤模型因损伤程度较好控制、操作简便而被广泛应用,但是在实验过程中,由于神经损伤后运动、感觉等功能障碍以及神经营养物质的支持丧失,往往伴随动物自噬、溃疡等现象,因此应即时处理伤口,避免动物脱落对实验结果产生不利影响。PNI后修复是一个复杂的相互作用的结果,随着临床需求,其他实验模型也逐渐被提出。2009年RONCHI等^[36]对大鼠正中神经挤压伤进行标准化研究,并对损伤后功能及形态学进行评估。支配上肢单束存在的正中神经,不同于多束的坐骨神经,更利于行为学、形态学的观察,因此逐渐应用于实验研究中^[37-38],但是也存在神经较细小,对显微技术要求较高的缺点。由于PNI后损伤程度评价技术(例如肌电图、弥散张量成像技术等)仍不够明确,无法为PNI程度的统一性提供可靠的依据,一定程度上加大了PNI模型复制的误差,对动物实验中的损伤难以做到准确评定,操作人员实验过程中的操作习惯、技术熟练程度等也是模型复制的影响因素。

由此可见,PNI模型的复制仍有较大的发展空间,损伤程度、损伤范围等都应不断完善,减少实验中的差异性,为后续PNI后修复机制的研究提供可靠依据。不同的实验模型具有不同的应用范围,比如横断伤更适合于失神经后肌肉萎缩及神经再生的长期观察^[39-40],而钳夹伤则更倾向于PNI后运动、感觉等功能的短期修复^[41-42],卡压伤则更方便于研究神经长期压迫后引起的神经性疼痛^[43-44]。因此,在模型复制过程中,应了解各模型的优点和不足,根据实验的需求复制合适的模型,取之所长,避之所短;另一方面,PNI模型仍需不断完善,确保模型的一致性以便于定量定性分析,从而为临床研究提供更多简单易操作、评价指标客观、重复性好的PNI模型。

参 考 文 献 :

- [1] BURNETT M G, ZAGER E L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review[J]. Neurosurgical Focus, 2004, 16(5): E1.

- [2] SUNDERLAND S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function[J]. *Brain A Journal of Neurology*, 1951, 74(4): 491.
- [3] REUCK J D. Biometrical and histochemical comparison between extra- and intra-fusal muscle fibres in denervated and re-innervated rat muscle[J]. *Acta Neuropathologica*, 1973, 25(4): 249-258.
- [4] DEDKOV E I, KOSTROMINOVA T Y, BORISOV A B, et al. Resistance vessel remodeling and reparative angiogenesis in the microcirculatory bed of long-term denervated skeletal muscles[J]. *Microvascular Research*, 2002, 63(1): 96-114.
- [5] ISAACS J, MALLU S, WO Y, et al. A rodent model of partial muscle re-innervation[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2013, 219(1): 183-187.
- [6] 马书杰, 严隽陶, 陶然, 等. 推拿手法联合跑台训练促进大鼠坐骨神经再生的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(11): 1276-1280.
- [7] 张伟才. 生物活性人工神经修复周围神经缺损的基础研究及临床应用[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [8] OHAN S M, MICHAEL R A, SWETHA R, et al. Aligned microchannel polymer-nanotube composites for peripheral nerve regeneration: small molecule drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2019, 296(2): 54-67.
- [9] FEKRAZAD R, MORTEZAI O, PEDRAM M S, et al. Transected sciatic nerve repair by diode laser protein soldering[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2017, 173(8): 441-447.
- [10] 苏静, 孙志, 沈素娥, 等. 温针灸对坐骨神经离断大鼠术后神经功能康复的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(11): 98-100.
- [11] EDUARDO A, CASTILLA S, LUQUE E, et al. Denervated muscle extract promotes recovery of muscle atrophy through activation of satellite cells. An experimental study[J]. *Journal of Sport and Health Science*, 2019, 8(1): 23-31.
- [12] SU Z, HU L, CHENG J Z, et al. Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2016, 120(4): 426-436.
- [13] 郭汝宝, 张喜林, 严隽陶. 推拿手法对家兔失神经支配骨骼肌复合动作电位及收缩功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1): 140-142.
- [14] 吴珍元, 黄英如, 洗华, 等. 电针对失神经骨骼肌萎缩及纤维化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(2): 177-182.
- [15] GEUNA S, RAIMONDO S, RONCHI G, et al. Chapter 3: histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration[J]. *International Review of Neurobiology*, 2009, 87(3): 27-46.
- [16] GUTMANN E, SANDERS F K. Recovery of fibre numbers and diameters in the regeneration of peripheral nerves[J]. *the Journal of Physiology*, 1943, 101(4): 489-518.
- [17] PAN F, YU T Y, WONG S, et al. Chinese tuina downregulates the elevated levels of tissue plasminogen activator in sciatic nerve injured Sprague-Dawley rats[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2017, 23(8): 617-624.
- [18] KARASAWA M, YOKOUCHI K, KAWAGISHI K, et al. Effects of repeated nerve injuries at different time intervals on functional recovery and nerve innervation[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 48(2): 185-190.
- [19] MIRZAKHANI N, FARSHID A A, TAMADDONFARD E, et al. Carnosine improves functional recovery and structural regeneration after sciatic nerve crush injury in rats[J]. *Life Sciences*, 2018, 215(10): 22-30.
- [20] AGNES E H, MARIA R B, GORDON P, et al. Laminin polymer treatment accelerates repair of the crushed peripheral nerve in adult rats[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 86(3): 185-193.
- [21] SUZUKI K, TANAKA H, EBARA M, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 53(4): 250-259.
- [22] LI R, WU J, LIN Z K, et al. Single injection of a novel nerve growth factor coacervate improves structural and functional regeneration after sciatic nerve injury in adult rats[J]. *Experimental Neurology*, 2017, 288(2): 1-10.
- [23] KERNS J M, BRAVERMAN B, MATHEW A, et al. A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve[J]. *Pain*, 1991, 47(1): 31-39.
- [24] DELEO J A, COOMBS D W. Autotomy and decreased spinal substance P following peripheral cryogenic nerve lesion[J]. *Cryobiology*, 1991, 28(5): 460-466.
- [25] DELEO J A, COOMBS D W, WILLENBRING S, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat[J]. *Pain*, 1994, 56(1): 9-16.
- [26] JIA J, POLLOCK M. The pathogenesis of non-freezing cold nerve injury. observations in the rat[J]. *Brain A Journal of Neurolog*, 1997, 120(4): 631-646.
- [27] 李浩, 张磊, 徐敏. 坐骨神经非冻结性冷损伤时血神经屏障损害的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(2): 104-108.
- [28] 赵曙光, 李辉, 范慧敏. 低温冷冻神经损伤与再生研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2010, 31(4): 15-18.
- [29] MACKINNON S. Chronic nerve compression-An experimental model in the rat[J]. *Ann Plast Surg*, 1984, 13(2): 112-120.
- [30] ZHENG J, YANG M X, PEI J, et al. Experimental research of effects of chronic compression on the rat sciatic nerve[J]. *Chinese Journal of Laboratory Animal Science*, 2004, 14(4): 200-204.
- [31] BENNETT G J, XIE Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. *Pain*, 1988, 33(1): 87-107.
- [32] KHANGURA R K, BALI A, KAUR G, et al. Neuropathic pain attenuating effects of perampanel in an experimental model of

- chronic constriction injury in rats[J]. *Retour Au Numéro*, 2017, 94(10): 557-563.
- [33] XU L J, WANG Q X, JIANG W, et al. MiR-34c ameliorates neuropathic pain by targeting nlrp3 in a mouse model of chronic constriction injury[J]. *Neuroscience*, 2019, 399(2): 125-134.
- [34] YU J, WANG M, LIU T, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of agrin and acetylcholine receptor subtypes in rats with tibialis anterior muscular atrophy induced by sciatic nerve injection injury[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(4): 268-275.
- [35] 黄晶, 王志刚. 低频超声对大鼠坐骨神经传导的影响[J]. *中国超声医学杂志*, 1998(10): 4-6.
- [36] RONCHI G, NICOLINO S, RAIMONDO S, et al. Functional and morphological assessment of a standardized crush injury of the rat median nerve[J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 179(1): 51-57.
- [37] GLUCK M J, VIJAYARAGHAVAN S, SINCLAIR E B, et al. Detecting structural and inflammatory response after in vivo stretch injury in the rat median nerve via second harmonic generation[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2018, 303(6): 68-80.
- [38] HUANG C T, TSAI Y J. Docosahexaenoic acid confers analgesic effects after median nerve injury via inhibition of c-jun n-terminal kinase activation in microglia[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 29(3): 97-106.
- [39] ALJAGHTHMI O, ABU ZEID I, HEBA H, et al. Histological difference of soleus muscle fibers due to sciatic nerve transection in rats[J]. *Pathophysiology*, 2018: DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.08.006.
- [40] DAVID R G, JOAQUIM F, XAVIER N, et al. Boosted regeneration and reduced denervated muscle atrophy by neuroheal in a pre-clinical model of lumbar root avulsion with delayed reimplantation[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-12.
- [41] SUZUKI K, TANAKA H, EBARA M, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 53(4): 250-259.
- [42] GHAYOUR M B, ABDOLMALEKI A, RASSOULI M B. Neuroprotective effect of Lovastatin on motor deficit induced by sciatic nerve crush in the rat[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 812(10): 121-127.
- [43] YANG Z, ZHEN S, LIU H L, et al. Effects of miR-26a-5p on neuropathic pain development by targeting MAPK6 in CCI rat models[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107(10): 644-649.
- [44] WU J R, CHEN H, ZHANG D X, et al. Local injection to sciatic nerve of DEX reduces pain behaviors, SGCs activation, NGF expression and sympathetic sprouting in CCI rats[J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 132(6): 118-128.

(李科 编辑)

本文引用格式: 孔亚敏, 严隽陶, 李华伟. 动物实验周围神经损伤模型的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 48-53.

Cite this article as: KONG Y M, YAN J T, LI H W. Advances in experimental animal models of peripheral nerve injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(10): 48-53.