

# 低剂量超短波治疗对大鼠脊髓损伤后 TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 和 Nogo-NgR 通路的影响

李鹏程 赵伟 张洋 王勇 包晓赫 董宇 王楠

**摘要** 目的 探讨低剂量超短波治疗对大鼠脊髓损伤后转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1,TGF- $\beta$ 1)、缺氧诱导因子 1- $\alpha$ (hypoxia inducible factors 1- $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )和 Nogo-NgR 通路相关基因及蛋白表达的影响。**方法** 将 30 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、超短波(ultrashort wave,USW)组,每组 10 只。对照组仅暴露脊髓,模型组、USW 组采用改良 Allen 法建立脊髓损伤模型,USW 组在造模 24h 后每日给予低剂量超短波干预,持续 4 周。采用运动评分量表(Basso-Beattie-Bresnahan, BBB)和斜板评分评价大鼠的后肢运动功能情况,利用 Real-time PCR 及 Western blot 法检测脊髓组织中 TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 、Nogo-A、NgR mRNA 及蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠 BBB 评分与斜板评分显著降低( $P < 0.05$ ),TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 、Nogo-A、NgR mRNA 及蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,USW 组大鼠 BBB 评分与斜板评分显著升高( $P < 0.05$ ),TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 、Nogo-A、NgR mRNA 及蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ )。**结论** 脊髓损伤后进行超短波治疗可以降低 TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 、Nogo-A 和 NgR 的基因和蛋白的表达,促进大鼠神经功能恢复。

**关键词** 超短波 脊髓损伤 转化生长因子- $\beta$ 1 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  Nogo-NgR 通路

中图分类号 R651.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.016

**Effect of Low-dose Ultrashort Wave Treatment on TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$  and Nogo-NgR Pathway after Spinal Cord Injury in Rats.** LI Pengcheng, ZHAO Wei, ZHANG Yang, et al. Department of Orthopedics, Central Hospital Affiliated of Shenyang Medical College, Liaoning 110024, China

**Abstract Objective** To investigate the effect of low-dose ultrashort wave treatment on the expression of genes and proteins related to TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$  and Nogo-NgR pathway after spinal cord injury in rats. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into control group, model group, and USW group, with 10 rats in each group. The model group and the USW group used the modified Allen method to establish the spinal cord injury model, and the control group only exposed the spinal cord. The USW group was given daily low-dose ultrashort wave intervention 24 hours after the model was established for 4 weeks. The BBB score and the oblique plate score were used to evaluate the motor function of the rat's hind limbs. The TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$ , Nogo-A, NgR mRNA and protein expression levels in the spinal cord tissue was detected by Real-time PCR and Western Blot, respectively. **Results** Compared with the control group, the BBB score and oblique plate score of the model group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the mRNA and protein expressions of TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$ , Nogo-A, and NgR were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the BBB score and oblique plate score of the USW group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the mRNA and protein expressions of TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$ , Nogo-A, and NgR were significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low-dose ultrashort wave therapy after spinal cord injury can promote the recovery of rat nerve function by reducing the expression of TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$ , Nogo-A and NgR genes and proteins.

**Key words** Ultrashort wave; Spinal cord injury; Transforming growth factor- $\beta$ 1; Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; Nogo-NgR pathway

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是世界上最严重的神经系统疾病之一,通常会导致严重的长期残疾,给社会带来了沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)估计,全球每年有超过 25 万人患有脊髓

损伤,且发生率仍在上升<sup>[2]</sup>。SCI 患者功能恢复的常规干预措施包括药物和手术等康复方法,但治疗效果仍然不尽如人意<sup>[3]</sup>。目前,许多物理方法也通过维持微环境的稳定性来加速神经再生的速度和质量。超短波(ultrashort wave, USW)通过刺激神经血管的形成和神经滋养来改善血液循环、抑制炎症状态、减轻肿胀、为轴突生长和施万细胞增殖提供氧气和营养,以及增强组织代谢和神经系统功能<sup>[4]</sup>。本研究

基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(2019-2D-0321)

作者单位:110024 沈阳医学院附属中心医院骨科

通信作者:王楠,主任医师,电子信箱:13504046122@163.com

评估低剂量 USW 对 SCI 的治疗效果,以及转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )、缺氧诱导因子 1- $\alpha$  (hypoxia inducible factors 1- $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和 Nogo-NgR 通路相关基因及蛋白表达的影响,为临床治疗 SCI 提供理论依据。

### 材料与方 法

1. 实验动物:雄性 SD 大鼠 30 只,体质量 200 ~ 220g,购自辽宁长生生物技术有限公司,许可证号:SCXK(辽)2015-0001。饲养环境:12h 昼夜交替、温度 22 ~ 25℃、湿度 45% ~ 50%,环境清洁,通风良好,自由摄食、饮水。本研究通过沈阳医学院实验动物伦理学委员会审批[伦理审批号:研伦审第(2020)47号],实验期间各项操作符合《实验动物管理条例》。

2. 试剂与仪器:TGF- $\beta 1$  抗体(sc-130348)购自美国 Santa Cruz 公司;HIF-1 $\alpha$  抗体(sc-13515)购自美国 Santa Cruz 公司;Nogo-A 抗体(13401S)购自美国 Cell Signaling Technology 公司;NgR 抗体(ab172653)购自英国 Abcam 公司;GAPDH 抗体(AF0003)、鼠单克隆抗体(AG019)购自中国 Beyotime 公司;蛋白提取试剂盒、总 RNA 提取试剂盒(DP419)购自中国 TIANGEN 公司;SYBR Premix Ex Taq 试剂盒(DRR420A)购自大连 TAKARA 公司;USW 装置[使用频率 40.68MHz,最大输出功率 40W,电流强度 60mA 左右(DL-CII,编号 BB1404069)]购自汕头市医疗器械厂。

3. 大鼠 SCI 模型建立及 USW 干预:30 只大鼠随机分成对照组、模型组和 USW 组,每组 10 只。1%戊巴比妥钠 50mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,俯卧固定,备皮消毒,确定 T<sub>10</sub> 棘突位置,分离皮下组织和两侧肌肉,暴露 T<sub>9</sub> ~ T<sub>11</sub> 棘突。用咬骨钳分离 T<sub>10</sub>

棘突,暴露脊髓 T<sub>9</sub> ~ T<sub>11</sub> 平面(面积约 4mm × 6mm),对照组仅进行椎板咬除,脊髓无损伤,模型组和 USW 组采用改良的 Allen 撞击装置,5g 打击棒从 5cm 高度自由落体下落并对脊髓进行撞击。模型组不做任何治疗;USW 组在损伤 24h 后,将大鼠置于固定器中,将一对直径为 4cm 的圆盘电极放置在大鼠脊髓伤口的两侧,距离皮肤 2cm,每天接受 7min 的 USW 治疗,直至第 4 周末处死。末次 USW 治疗后,麻醉处死,获取 2cm 受损脊髓组织,一部分组织经磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后,置于 -80℃ 保存。

4. 行为学评分:在实验造模后的 1 周、2 周、3 周、4 周,所有大鼠的神经运动功能由两名未参与本研究的技术人员使用运动评分量表(Basso-Beattie-Bresnahan, BBB)进行检查,观察时间为 3 分钟/只。BBB 评分量表的范围为 0 ~ 21 分,根据四肢运动的协调性、爪子的放置和尾部平衡等参数来判断。其中 0 分表示没有可观察到的后肢功能,21 分表示正常步态和功能齐全的后肢。同时进行斜板试验:将大鼠身体轴线和斜板纵轴垂直后逐渐增大斜板坡度,当大鼠刚好能够在斜板上停留 5s,记录此时坡度作为其肢体功能评分。

5. 实时定量 PCR 检测:取各组大鼠冰冻脊髓组织,并根据试剂盒说明书提取总 RNA。使用 5 × First Strand cDNA Synthesis Master Mix 试剂盒合成第一链 cDNA。最后应用 Power SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒进行实时定量 PCR。扩增条件如下:95℃ 10min,95℃ 15s,60℃ 60s,40 个循环,72℃ 4min。3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为内参,2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法对基因表达进行定量分析。所用 PCR 引物由宝生物工程(大连)有限公司合成,具体序列详见表 1。

表 1 实时定量 PCR 的寡核苷酸引物列表

| 引物名称           | 上游引物(5'→3')             | 下游引物(5'→3')             |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| TGF- $\beta 1$ | CAATTCCTGGCGTTACCTTG    | AAAGCCTGTATTCCGTCTC     |
| HIF-1 $\alpha$ | CTCCCTTTTCAAGCAGCAG     | CAGGTGTTTCTTGGGTAGGC    |
| Nogo-A         | GACAGAAATGGGCAGCATAGT   | CAGAGACAGCAGCAGGAATAA   |
| NgR            | CAGCTCTGCAGTACCTCTAC    | CTCTAAGTCACTGGTAGCCAG   |
| GAPDH          | CTGAGCACTCTCCCTCACAATTC | GTGCAGCGAATCTTATTGATGGT |

6. Western blot 法检测:切碎脊髓组织,添加 RIPA 蛋白裂解液提取总蛋白,BCA 试剂盒检测蛋白含量后采用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离的等量蛋白质,转移到 PVDF 膜上,含 5% 脱脂奶粉的 Tris 缓冲盐水中的封闭,分

别加入稀释后的一抗(TGF- $\beta 1$ 、HIF-1 $\alpha$ 、Nogo-A、NgR、GAPDH)4℃ 孵育过夜,洗膜后添加稀释后的二抗于室温下孵育 1h,洗膜后采用电化学发光显影,并在凝胶成像仪获取图像。

7. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数

据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均值比较使用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 小剂量 USW 治疗对大鼠 BBB 评分影响:对照

组大鼠各时间点的 BBB 评分均在 20 分以上,表示基本无后肢运动障碍。与对照组比较,模型组各时间点的 BBB 评分降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,USW 组各时间点的 BBB 评分升高( $P < 0.05$ ),但低于对照组( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 各组大鼠 BBB 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别    | n  | 1 周            | 2 周            | 3 周            | 4 周             |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 对照组   | 10 | 20.30 ± 0.82   | 20.50 ± 0.71   | 20.50 ± 0.85   | 20.90 ± 0.32    |
| 模型组   | 10 | 1.60 ± 0.84 *  | 3.60 ± 1.26 *  | 6.10 ± 1.59 *  | 9.60 ± 1.71 *   |
| USW 组 | 10 | 3.10 ± 1.37 ** | 5.00 ± 1.63 ** | 8.50 ± 1.78 ** | 12.80 ± 1.99 ** |

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ;与模型组比较, #  $P < 0.05$

2. 小剂量 USW 治疗对大鼠斜板评分影响:对照组大鼠各时间点的斜板评分均在 65 分以上。与对照组比较,模型组大鼠各时间点的斜板评分降低( $P <$

0.05);与模型组比较,各时间点 USW 组大鼠斜板评分升高( $P < 0.05$ ),但低于对照组( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 各组大鼠斜板评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别    | n  | 1 周             | 2 周             | 3 周             | 4 周             |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 对照组   | 10 | 65.40 ± 2.12    | 65.60 ± 1.84    | 66.20 ± 1.14    | 66.00 ± 1.88    |
| 模型组   | 10 | 32.20 ± 1.99 *  | 34.80 ± 1.68 *  | 38.20 ± 1.75 *  | 40.80 ± 2.35 *  |
| USW 组 | 10 | 35.00 ± 2.16 ** | 39.40 ± 2.67 ** | 43.80 ± 3.33 ** | 48.80 ± 3.91 ** |

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ;与模型组比较, #  $P < 0.05$

3. 小剂量 USW 治疗对大鼠 TGF -  $\beta 1$ 、HIF -  $1\alpha$  的影响:对照组 TGF -  $\beta 1$  和 HIF -  $1\alpha$  mRNA 低水平表达。与对照组比较,模型组 TGF -  $\beta 1$  和 HIF -  $1\alpha$  mRNA 表达较对照组升高( $P < 0.05$ );USW 组 TGF -  $\beta 1$  和 HIF -  $1\alpha$  mRNA 较模型组降低( $P < 0.05$ ),但高于对照组( $P < 0.05$ )。TGF -  $\beta 1$  和 HIF -  $1\alpha$  蛋白表达与 mRNA 结果一致,详见图 1。

4. 小剂量 USW 治疗对大鼠 Nogo - NgR 通路的影响:对照组 Nogo - A 和 NgR mRNA 低水平表达。模型组 Nogo - A 和 NgR mRNA 表达较对照组升高( $P < 0.05$ );USW 组 Nogo - A 和 NgR mRNA 较模型组降低( $P < 0.05$ ),但高于对照组( $P < 0.05$ )。Nogo - A 和 NgR 蛋白表达与 mRNA 结果一致,详见图 2。

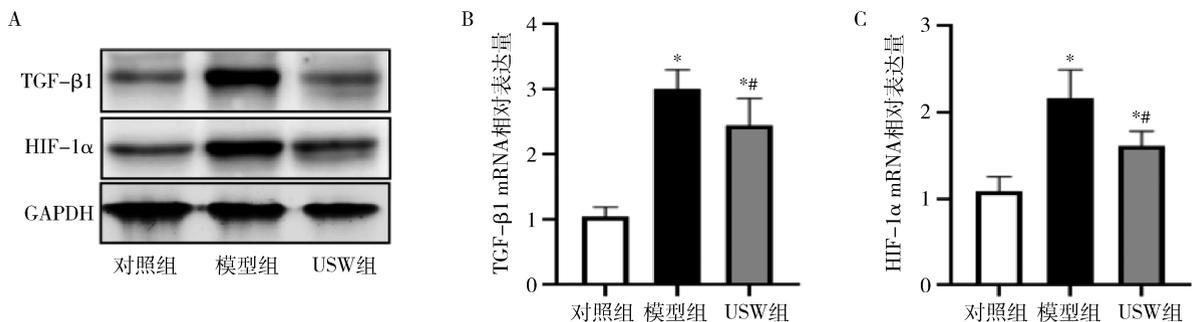


图 1 各组 TGF -  $\beta 1$  和 HIF -  $1\alpha$  蛋白表达

A. TGF -  $\beta 1$ 、HIF -  $1\alpha$  蛋白表达水平;B. TGF -  $\beta 1$  mRNA 相对表达量;C. HIF -  $1\alpha$  mRNA 相对表达量。

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ;与模型组比较, #  $P < 0.05$

讨 论

SCI 是一种常见的临床疾病,常导致四肢瘫痪<sup>[5]</sup>。脊髓损伤后通常伴随着自发性和可塑性的轴

突再生,有助于改善感觉和运动功能,但轴突再生是有限的<sup>[6]</sup>。脊髓损伤后的自然恢复需要持续数年,且恢复的效果不佳<sup>[7]</sup>。因此,开发可以加速恢复运

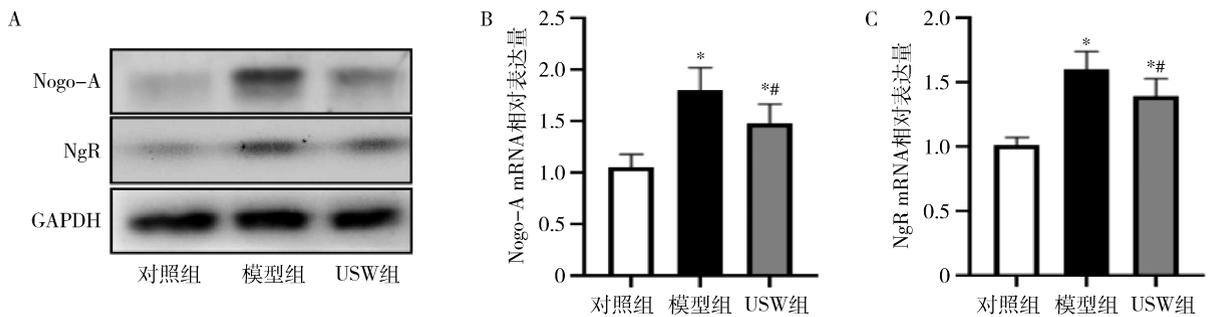


图2 各组 Nogo - A 和 NgR 蛋白表达

A. Nogo - A、NgR 蛋白表达水平; B. Nogo - A mRNA 相对表达量; C. NgR mRNA 相对表达量。

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较, #  $P < 0.05$

动功能的新方法对于脊髓受损患者来说是重中之重。

超短波是一种高频电磁波,具有穿透性强、作用部位深的特点,产生明显的温热效应,目前作为一种治疗方法,广泛用于物理治疗、康复医学以及神经再生<sup>[8]</sup>。多项证据表明,超短波在脊髓损伤后修复发挥积极的促进作用。高琳等<sup>[9]</sup>研究表明,超短波可以调控大鼠脊髓损伤后巨噬细胞极化,继而抑制炎症反应并促进脊髓损伤。Yin 等<sup>[10]</sup>研究发现,骨髓间充质干细胞移植联合 USW 辐射在促进 SCI 后功能恢复方面比单独治疗更有效,这可能是由于同时抑制炎症和脊髓水肿,进而并促进神经功能恢复。笔者既往研究发现,USW 通过抑制 MK2 促进 SCI 恢复和减轻 SCI 后的炎症反应<sup>[11]</sup>。BBB 评分以及斜板评分是用来评价 SCI 大鼠后肢功能恢复程度的指标<sup>[12,13]</sup>。本研究中,超短波治疗后能够明显提高脊髓损伤后大鼠的 BBB 评分以及斜板评分,表明 USW 疗法对脊髓损伤有效。

脊髓损伤会在原始损伤部位和外部引发复杂的炎症反应,并加重组织损伤<sup>[14]</sup>。生长转化因子  $\beta 1$  (transforming growth factor -  $\beta 1$ , TGF -  $\beta 1$ ) 广泛参与体内各种病理生理过程,与炎症、创伤等多种疾病的发生、发展关系密切。研究表明,急性脊髓损伤后 TGF -  $\beta 1$  表达增加,可能与其具有免疫抑制、炎症抑制的作用相关,是身体对神经损伤的自我保护反应<sup>[15]</sup>。Lei<sup>[16]</sup> 研究发现,杨梅苷能够部分通过 TGF -  $\beta$  信号通路下调 COX - 2、TGF -  $\beta 1$ 、p53,从而发挥抗氧化和抗炎作用,促进 SCI 大鼠的功能恢复。HIF -  $1\alpha$  是一种转录因子,参与血管生成、细胞凋亡的生物学过程。研究报道,SCI 后的急性和慢性反应期,HIF -  $1\alpha$  及其靶基因如血管生成分子的表达增加,在 28 天达到峰值,且 HIF -  $1\alpha$  mRNA 及蛋白的表达情况与损伤情况和预后密切相关<sup>[17]</sup>。本实验中在脊髓损

伤后的 24h 给予低剂量 USW 治疗,能够有效降低大鼠脊髓组织中 HIF -  $1\alpha$  和 TGF -  $\beta 1$  mRNA 及蛋白的表达,表明低剂量 USW 治疗能够有效改善改善血液循环、抑制炎症状态。

Nogo - A 是在中枢神经系统髓鞘中发现的 Nogo 家族的一员,已被确定为限制轴突再生的关键分子。脊髓损伤后,少突胶质细胞和髓鞘将细胞内 Nogo - A 释放到细胞外基质中,并抑制轴突再生。研究表明,在体内应用的 Nogo - A 抗体不仅可以中和 Nogo - A 在少突胶质细胞和髓磷脂中表达的抑制功能,而且可以直接积极地增强神经元的再生<sup>[18]</sup>。NgR 是 Nogo - A 的受体,在脊髓损伤后再生抑制信号转导中起重要作用,而 NgR 的表达与中枢神经细胞再生能力直接相关,因此 NgR 被认为是其中之一促进轴突再生的重要靶点。研究报道,内源性 NgR 拮抗剂的缺失导致 SCI 后功能恢复的显著延迟,而过表达内源性 NgR 拮抗剂显著促进视神经和脊髓损伤后的轴突再生<sup>[19]</sup>。此外,Nogo - A 与 NgR 结合后,将信息传递给神经细胞,生成 NgR/p75NTR/LINGO - 1 复合物,进一步介导轴突生长抑制<sup>[20]</sup>。因此,Nogo/NgR 信号通路在 SCI 后中枢神经系统中神经元和轴突的再生中发挥关键作用。本研究检测了 Nogo - A 与 NgR 基因和蛋白的表达情况,结果显示,低剂量 USW 治疗显著降低损伤脊髓组织 Nogo - A 与 NgR 基因和蛋白的表达,表明 USW 可能通过负性调控 Nogo - NgR 通路对脊髓损伤起到修复作用。

综上所述,低剂量 USW 能够通过下调脊髓 Nogo/NgR 的信号通路中 Nogo - A 与 NgR mRNA 及蛋白的表达,减轻局部缺氧环境,降低炎症反应,进而加快脊髓损伤后神经功能恢复,为临床应用提供了较好的理论依据。

参考文献

- 1 Wei H, Wu X, You Y, *et al.* Systematic analysis of purified astrocytes after SCI unveils Zeb2os function during astrogliosis [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(5): 108721
- 2 He S, Wang Z, Li Y, *et al.* MicroRNA - 92a - 3p enhances functional recovery and suppresses apoptosis after spinal cord injury via targeting phosphatase and tensin homolog [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20192743
- 3 Röthlisberger F, Boes S, Rubinelli S, *et al.* Challenges and potential improvements in the admission process of patients with spinal cord injury in a specialized rehabilitation clinic - an interview based qualitative study of an interdisciplinary team [J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17(1): 443
- 4 万峪岑, 孙师, 赵利娜, 等. 小剂量超短波治疗对大鼠脊髓损伤后炎性反应及水肿的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(2): 150 - 155
- 5 Li P, Gao Y, Li X, *et al.* mRNA and miRNA expression profile reveals the role of miR - 31 overexpression in neural stem cell [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17537
- 6 De Virgiliis F, Hutson TH, Palmisano I, *et al.* Enriched conditioning expands the regenerative ability of sensory neurons after spinal cord injury via neuronal intrinsic redox signaling [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6425
- 7 Li S, Zhou J, Zhang J, *et al.* Construction of rat spinal cord injury model based on Allen's animal model [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 2122 - 2126
- 8 Na L, Wang S, Liu T, *et al.* Ultrashort wave combined with human umbilical cord mesenchymal stem cell (HUC - MSC) transplantation inhibits NLRP3 inflammasome and improves spinal cord injury via MK2/TTP signalling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3021750
- 9 高琳, 冯智萍, 代辰飞, 等. 超短波促进巨噬细胞表型转化并抑制大鼠脊髓损伤后炎性反应的作用[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(6): 634 - 640
- 10 Yin YM, Lu Y, Zhang LX, *et al.* Bone marrow stromal cells transplantation combined with ultrashortwave therapy promotes functional recovery on spinal cord injury in rats [J]. *Synapse*, 2015, 69(3): 139 - 147

- 11 Wang N, Feng Z, Zhao W, *et al.* Ultrashortwave radiation promotes the recovery of spinal cord injury by inhibiting inflammation via suppression of the MK2/TNF -  $\alpha$  pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1909 - 1916
- 12 Jiang X, Yu X, Chen J, *et al.* Ferulic acid improves motor function induced by spinal cord injury in rats via inhibiting neuroinflammation and apoptosis [J]. *Acta Cir Bras*, 2021, 36(7): e360705
- 13 Zhou R, Kan S, Cai S, *et al.* Scopoletin activates adenosine monophosphate - activated protein kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway and improves functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5): 349 - 359
- 14 Murugan M, Zheng J, Wu G, *et al.* The voltage - gated proton channel Hvl contributes to neuronal injury and motor deficits in a mouse model of spinal cord injury [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 143
- 15 Zhao J, Wu M, Chen S, *et al.* TGF -  $\beta$ 1 and connexin - 43 expression in neurogenic bladder from rats with sacral spinal cord injury [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2018, 37(8): 2502 - 2509
- 16 Lei Y. Myricitrin decreases traumatic injury of the spinal cord and exhibits antioxidant and anti - inflammatory activities in a rat model via inhibition of COX - 2, TGF -  $\beta$ 1, p53 and elevation of Bel - 2/Bax signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7699 - 7705
- 17 黄贻泽, 彭琳, 张戈. 硫酸软骨素酶 ABC 联合脊髓康对大鼠脊柱脊髓损伤后的神经功能恢复、TGF -  $\beta$ 1、HIF - 1 $\alpha$ 、Nogo - NgR 信号通路的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(2): 94 - 98
- 18 Nagaraj V, Theis T, Johal AS, *et al.* Application of antibodies to neuronally expressed Nogo - A increases neuronal survival and neurite outgrowth [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5417
- 19 Hirokawa T, Zou Y, Kurihara Y, *et al.* Regulation of axonal regeneration by the level of function of the endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12119
- 20 Xiao WP, Ding LL, Min YJ, *et al.* Electroacupuncture promoting axonal regeneration in spinal cord injury rats via suppression of Nogo/NgR and Rho/ROCK signaling pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3429 - 3442

(收稿日期: 2022 - 03 - 03)

(修回日期: 2022 - 03 - 19)

(上接第 78 页)

- 5 Zou LX, Lu MP, Jung LKL. Current status and recent advances on the use of ultrasonography in pediatric rheumatic diseases[J]. *World J Pediatr*, 2020,16(1):52 - 59
- 6 Collado P, Vojinovic J, Nieto JC, *et al.* Toward standardized musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology: normal age - related ultrasound findings[J]. *Arthritis Care Res;Hoboken*, 2016,68(3): 348 - 356
- 7 Rossi - Semerano L, Breton S, Semerano L, *et al.* Application of the OMERACT synovitis ultrasound scoring system in juvenile idiopathic arthritis: a multicenter reliability exercise[J]. *Rheumatology;Oxford*, 2021,60(8):3579 - 3587
- 8 Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, *et al.* Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009,61(5):658 - 666
- 9 Miyamae T, Tani Y, Kishi T, *et al.* Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [J]. *Mod*

*Rheumatol*, 2020,30(5):905 - 909

- 10 何晓璇. 幼年特发性关节炎——国际风湿病学会联盟新分类标准讨论稿[J]. *中华儿科杂志*, 2002,4:65 - 66
- 11 Huang YH, Hu YC, Liao CH, *et al.* Utilizing ultrasound findings of a single indicator joint to assess non - systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021,19(1):60
- 12 胡一宙, 王燕, 张庆, 等. 彩色多普勒超声与 MRI 评估幼年特发性关节炎活动度的对比分析[J]. *肿瘤影像学*, 2017,26(4):295 - 300
- 13 Haslam KE, McCann LJ, Wyatt S, *et al.* The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a pilot study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010,49(1):123 - 127
- 14 耿玲玲, 李丹, 冯媛, 等. 幼年特发性关节炎细胞因子表达及其临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020,31(7):947 - 951
- 15 Akioka S. Interleukin - 6 in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2019,29(2):275 - 286

(收稿日期:2022 - 03 - 20)

(修回日期:2022 - 03 - 23)