

## 周围神经损伤后促红细胞生成素、他克莫司、维生素B<sub>12</sub>及甲强龙对神经再生的作用

李涛,董传江

(三峡大学第一临床医学院泌尿外科,湖北 宜昌 443000)

**【摘要】** 目前外伤源性神经损伤很常见,中枢神经细胞损伤后几乎不可能再生。而周围神经受损后的恢复效果受神经损害程度、包裹受损神经周围组织的营养状态、血液供应情况、神经连接处瘢痕、患者年龄、有无合并颅脑外伤、神经显微手术效果及药物的合理运用等多种内外因素影响。虽然现在已公认神经显微手术对周围神经修复起着关键性作用,但研究同时也表明促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、他克莫司(FK506)、维生素B<sub>12</sub> (vitamin B<sub>12</sub>)及甲强龙(methylprednisolone, MP)对损伤后的周围神经不仅具有保护作用,还可促进断裂神经再生。本文对这些药物在神经损伤后对神经的保护和促进再生作用机制进行综述。

**【关键词】** 促红细胞生成素;他克莫司;维生素B<sub>12</sub>;甲强龙;神经再生

**【中图分类号】** R745   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2018)12—1735—04

**Effects of erythropoietin, tacrolimus, vitamin B<sub>12</sub> and methylprednisolone on nerve regeneration after peripheral nerve injury.** LI Tao, DONG Chuan-jiang. Department of Urology, the First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei, CHINA

**【Abstract】** At present, traumatic nerve injury is very common, and the central nerve cells can hardly regenerate after injury. The effect of recovery of damaged peripheral nerve is affected by nerve damage, nutrition status of the tissue surrounding the damaged nerve, blood supply, scar at nerve connections, age, complication of craniocerebral trauma, effect of nerve microsurgery, and rational application of drugs. Although microsurgery plays an important role in the repair of peripheral nerves, drugs, such as erythropoietin (EPO), tacrolimus (FK506), Vitamin B<sub>12</sub>, and methylprednisolone (MP), are also proved to be effective in protecting peripheral nerves and promoting nerve regeneration. This review summarizes the effect and the mechanisms of these drugs.

**【Key words】** Erythropoietin (EPO); Tacrolimus (FK506); Vitamin B<sub>12</sub>; Methylprednisolone; Nerve regeneration

各种原因引起的周围神经损伤可因严重程度不同而分为三大类型:神经传导功能障碍(neuropaxia)、神经轴索中断(axonotmesis)及神经完全断裂(neurotmesis)。前两者大多数不需要手术治疗,而神经完全断裂是周围神经损伤中最严重的一种,神经断裂后其近远两端神经纤维都将发生华勒(Waller)变性<sup>[1]</sup>,损伤严重的神经胞体将逐渐肿大,甚至发生溶解。此时断裂的神经完全丧失功能,因此需要将两侧断端行显微手术吻合,重新建立神经生长所需的解剖环境。神经

修复要经过细胞变性、神经纤维出芽、延伸及成功通过吻合口并最终到达所支配的组织器官,这是一个长时间的过程。在此过程中雪旺细胞(Schwann cells, Sc)起着重要作用<sup>[1-2]</sup>, Sc可促进轴突再生、再生轴突的髓鞘化及引导神经纤维向正确的目标延伸。一般神经再生的平均速度为1 mm/d,目前许多研究表明神经分离后吻合所再生的神经纤维难以完全恢复并达到正常水平<sup>[4]</sup>,因此我们希望在积极进行显微手术治疗的同时,联合应用一些有利于神经生长的药物,如EPO、

基金项目:国家自然科学基金(编号:8130062)

通讯作者:董传江。E-mail:252045219@qq.com

- 
- 治疗指南(第三版)[S]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.
- [37] Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2) [J]. Thromb Res, 2017, 3848(17): 30257-30258.
- [38] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [39] Zochios V, Umar I, Simpson N, et al. Peripherally inserted central catheter (PICC)-related thrombosis in critically ill patients [J]. J Vasc Access, 2014, 15(5): 329-337.
- [40] Sheynzon V, Lookstein R, Talenfeld AD, et al. Abstract No. 356: power pulse spray pharmacomechanical thrombectomy for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis [J]. J Vasc Int Radiol, 2009, 20(2): S132-S132.

(收稿日期:2017-11-04)

FK506、vitamin B<sub>12</sub>及 MP, 来促进神经更好地恢复。

### 1 EPO 对周围神经再生的作用

EPO 是一种由肾脏和肝脏分泌的激素样物质, 分子量为 6~7 万的糖蛋白, 能够促进红细胞生成, 30 年来已经在肾性、肿瘤性等多种相关的贫血中被广泛运用<sup>[5]</sup>。现在研究进一步表明 EPO 及红细胞生成素受体(EPOR)在周围及中枢神经系统中广泛存在, 两者结合有促进神经发育再生及营养神经的作用<sup>[6~8]</sup>。促红细胞生成素促进神经损伤后再生的作用机制如下: (1) 神经损伤后, 神经周围受干扰素-γ (INF-γ)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 及白介素-6 (IL-6) 等致炎因子浸润, 影响神经的再生修复; EPO 通过 TLR4/NF-κB 通路来减少 IL-6 和 TNF-α 的形成, 降低神经周围炎症反应, 从而改善其周围环境促进神经再生<sup>[7~8]</sup>。 (2) 神经损伤后, EPO 可以通过提高过氧化氢酶(catalase)、超氧化物歧化酶(SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶(GPx) 的活性, 来减少氧化应激避免神经元的损伤<sup>[9]</sup>。 (3) EPO 有抗凋亡作用, 神经损伤后会出现细胞及细胞器的凋亡, 影响损伤神经的再生修复, 而 EPO 的抗凋亡作用能更好地促进吻合后的神经纤维修复生长<sup>[10~12]</sup>。 (4) EPO 可以稳定受损神经周围的血管。EPO 通过 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路维持血管壁的完整性和血管内皮细胞间的连接及刺激新的血管形成; 此外, EPO 在氧化应激刺激下可抑制内皮细胞退行性改变, 对血管内皮细胞有直接的保护功能。 (5) 在体内 EPO 和 EPOR 结合后, EPO 能促进 Sc 向需要修复的神经部位迁移<sup>[11~12]</sup>, 通过聚集的 Sc 来修复受损的周围神经系统<sup>[13~14]</sup>。 Nair 等<sup>[15]</sup>大鼠实验显示 EPO 能够促进内源性 Sc 向神经断裂并吻合处迁移聚集, 为神经纤维修复延伸的通路微环境提供有利条件。同时 EPO 还可以促进内源性骨髓间充质干细胞向受损神经的周围迁移和聚集<sup>[16]</sup>, 使神经功能恢复更接近于正常水平。此外, 相同剂量的外源性 EPO 在促进损伤后的神经修复时, 不同的给药方式可能引起一定程度上的效果差异。Zhang 等<sup>[19]</sup>在大鼠坐骨神经损伤后修复实验中表明运用 PLGA 微球缓释 EPO 比腹腔注射 EPO 能更好地促进吻合后的神经再生。

### 2 FK506 对周围神经再生的影响

FK506 是一种从链霉菌属中分离得到的大环内酯类免疫抑制药物<sup>[17~18]</sup>, 在过去进行的研究中表明, FK506 除了广泛用于防治移植器官的排斥反应, 还有许多其他的治疗作用, 如抗真菌作用、具有神经保护和促进神经再生的特性<sup>[19]</sup>。促使许多研究者用 FK506 治疗各种神经损伤模型后, 观察药物对神经电生理恢复的影响<sup>[20]</sup>。神经细胞损伤后, 在受损神经周围随即出现 T 细胞、多种炎症因子等参与的炎症反应, 这正是神经继发性受损的重要原因之一<sup>[21]</sup>。 FK506 和 FK 结合蛋白(FKBP)结合才能发挥抑制免疫功能<sup>[22]</sup>和减少炎症反应中 T 细胞的活化。 FK506 不仅能通过抑制

钙调神经磷酸酶(Calcineurin, CN)的活性来抑制 T 细胞的活化<sup>[24]</sup>; 同时还能通过抑制 CN 的激活来减少 TNFα、白介素-2 (IL-2) 和 IFN-γ 等炎症因子的产生, 从而减轻神经再次受损的程度<sup>[23]</sup>。 FK506 分别与 FKBP12 和 FKBP52 结合后发挥着不同的作用, 与 FKBP12 受体结合主要起免疫抑制作用, 而和 FKBP52 受体结合则对神经的再生和保护有着积极作用。 FK506 通过免疫抑制和神经营养作用来促进吻合后的神经轴突再生<sup>[24]</sup>。有实验报道 FK506 在体内和体外都有营养神经细胞的作用, 能增快吻合后神经轴突的延伸和增加神经细胞生长的速度<sup>[25]</sup>。以前有研究表明 FK506-FKBP12 可能是通过增加生长相关蛋白 43 (GAP-43) 的表达来提高神经再生作用的效果, 但现有证据表明这是通过使神经元型一氧化氮合成酶失活的结果<sup>[6, 26]</sup>。在体外实验中加入 FKBP52 单克隆抗体可以完全阻止 FKBP52 的神经营养功能, 说明 FKBP52 负责 FK506 的神经营养作用<sup>[6]</sup>。神经细胞损伤部位常伴有瘢痕形成, 影响轴索的通畅、轴浆液及营养因子的流动; FK506 通过减少瘢痕形成来保持轴索通畅, 维持轴浆液及营养因子的流动性从而促进周围神经再生; 然而, FK506 减少瘢痕形成的具体机制还不十分明确<sup>[27]</sup>。 FK506 在给药形式上可有皮下注射、腹腔注射、静脉注射、生物胶囊缓释及局部持续泵注等多种途径; 剂量上可根据不同的用药目的而选择, 如低于免疫剂量的 FK506 具有神经保护和促进神经再生的特性<sup>[30]</sup>。 FK506 在体内稳定的药物浓度和神经再生预后密切相关, 目前一般通过测定血液的药物浓度来判断该药物在体内浓度的稳定性。此外, FK506 在神经损伤前或者损伤后立即给药治疗的效果最好<sup>[30, 28]</sup>。我们常常看到不同的文献记载关于 FK506 治疗周围神经再生所得出的结论有所不同, 这种情况比较常见, 主要考虑的一个可能原因是使用的模型和测试方法的多样性, 导致实验性神经损伤研究结果的相对变异<sup>[29]</sup>。综合上述机制, FK506 主要是通过降低炎症反应、减少神经修复处瘢痕形成和营养神经使受损神经得到更好的恢复。

### 3 维生素 B<sub>12</sub>对周围神经再生的作用

B 族维生素(B vitamins)在血液、神经系统的代谢中和维持三大营养物质转化为新陈代谢所需的能量过程中都起着重要作用。在众多 B vitamins 中叶酸(folic acid)和维生素 B<sub>12</sub>两者的代谢最密切相关<sup>[30]</sup>, B<sub>12</sub> 缺乏不仅可导致叶酸、嘌呤(Purine)和嘧啶(Pyrimidine)代谢障碍引起的巨幼细胞贫血, 还可致使神经系统发育障碍、异常及抗损伤能力减弱。现已有研究报道 B vitamins 不仅可减少神经系统的退化, 还作为辅酶在神经系统的代谢中间途径中起着至关重要的作用, 如参与神经递质和细胞膜的生物合成<sup>[31]</sup>。因此临幊上钴胺素(vitamins B<sub>12</sub>, CBL)、硫胺素(vitamin B<sub>1</sub>)和吡哆醇(vitamin B<sub>6</sub>)广泛用于治疗各种原因引起的周围神经性疾病<sup>[32]</sup>。 B<sub>12</sub>是一种微量元素, 在多种生物代谢过程中

扮演着重要角色。 $B_{12}$ 作为甲基转移酶(Methyltransferase)的辅因子参与对神经系统代谢极为重要的甲基化反应。当 $B_{12}$ 缺乏时该酶的活性受到严重影响,甲基化难以完成,致使蛋氨酸缺乏而引起磷脂和髓磷脂合成减少<sup>[33]</sup>,受损神经难以修复,而且可能进一步加重损坏;同时正常神经组织对损伤因素的防御能力也会随之下降,因此 $B_{12}$ 在促进神经病变的恢复和对正常神经的保护中都极其重要<sup>[34]</sup>。Scott等<sup>[35]</sup>证实甲钴胺(Mecobalamin)通过促进甲基化循环能增强ERK1/2和Akt信号通路活性来抑制神经细胞凋亡和促进神经轴突生长。此外,维生素 $B_{12}$ 的抗氧化特性<sup>[39]</sup>能很好的清除活性氧,是一种良好的神经保护药剂。 $B_{12}$ 在一定的剂量范围内,剂量的大小和疗效呈正相关,高剂量的疗效优于低剂量的疗效。有研究表明甲钴胺每日剂量在100 nmol/L以上时可促进神经轴突生长和神经元的存活<sup>[36]</sup>。Reynolds等<sup>[37]</sup>的大鼠周围神经损伤实验结果表明,随着给予vitamins  $B_{12}$ 治疗时间的延长和剂量的增加,脊神经节的再生和愈合均得到更好改善,表明大剂量 $B_{12}$ 的治疗能更好地促进神经恢复的疗效。Schloss等<sup>[38]</sup>通过研究表明给予外周神经损伤的动物模型和腕管综合征患者大剂量的甲钴胺治疗有显著效果。因此,大剂量甲钴胺治疗神经系统疾病具有很大的潜力。

#### 4 甲强龙(MP)对周围神经再生的影响

MP是人工合成的甾体激素之一,在神经病变中的抗炎作用是氢化可的松的4倍,在体内药效持续的时间比氢化可的松更加持久,其血浆半衰期约为2.5 h,生物半衰期为12~36 h;而氢化可的松分别为1.5 h和8~12 h<sup>[39]</sup>。目前研究表明MP促进受损神经再生修复的主要机制是高剂量的MP抑制氧自由基诱导的脂质过氧化反应<sup>[6,40]</sup>。Hobbenaghi等<sup>[41]</sup>的报道表明早期给予大鼠MP治疗可降低脂质过氧化作用,抑制脊髓损伤后花生四烯酸(ARA)的水解。花生四烯酸作为脂类营养素,一方面可促进神经的正常生长发育<sup>[42]</sup>,加速神经损伤后的恢复;另一方面,ARA代谢的产物参与神经损伤后的炎症反应<sup>[43]</sup>,成为引起神经再次受损的重要原因之一。而MP通过减少ARA的代谢产物,来抑制炎症因子对原发损伤神经的二次伤害。同时MP还可有效地减少神经吻合口处瘢痕形成,避免瘢痕阻塞轴突使其失去连续性及完整性,为神经纤维延伸穿越吻合口提供良好的组织结构环境<sup>[44]</sup>。在给药途径上,持续稳定的MP治疗比非持续不稳定的治疗能更好地延长神经损伤部位的药效时间和抑制瘢痕形成。Bao等<sup>[45]</sup>在大鼠实验中表明甲泼尼龙微球缓释膜组比空白对照微球缓释膜组与局部注射甲强龙组能更有效抑制周围神经吻合部位瘢痕形成,促进神经再生,增加坐骨神经功能指数和髓鞘厚度。但是MP在治疗

过程中可引起血糖增高、精神异常、健忘、头痛、消化道出血、血压异常、白内障及骨质疏松等多种不良反应。有研究表明MP通过静脉和口服给药都会引起不同程度血糖增高,因此各种原因引起的持续性血糖增高患者,都应该密切检测及控制血糖<sup>[46-47]</sup>。因此我们在使用MP时应权衡利弊确定最好的给药途径和药物剂量。

#### 5 展望

各种原因引起的周围神经损伤很常见,神经再生修复的过程中常伴炎症反应和吻合处瘢痕组织的形成,影响神经正常的生理形态结构及功能修复,使受损神经难以恢复达到正常水平<sup>[48-50]</sup>。虽然损伤后的神经不可能恢复如初,但国内外大量文献表明在周围神经再生修复的过程中积极合理地应用促进神经生长的药物治疗,能有效地抑制瘢痕形成和减少炎症产生的神经继发性损伤<sup>[51]</sup>。随着神经显微手术的不断发展及对促进神经再生药物作用机制的不断深入研究,神经损伤后功能恢复应该会越来越接近正常水平。

#### 参考文献

- Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration [J]. Annu Rev Neurosci, 1990, 13: 43-60.
- Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, et al. Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration [J]. Int Rev Neurobiol, 2009, 87: 27-46.
- Yu J, Wang S, Wu C, et al. Deep sequencing reveals the significant involvement of cAMP-related signaling pathways following sciatic nerve crush [J]. Neurochem Res, 2017, 42(12): 3603-3611.
- Mekaj AY, Morina AA, Bytyqi CI, et al. Application of topical pharmacological agents at the site of peripheral nerve injury and methods used for evaluating the success of the regenerative process [J]. J Orthop Surg Res, 2014, 9: 94.
- Günter CI, Rezaeian F, Harder Y, et al. Erythropoietin in plastic surgery [J]. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2013, 45(2): 108-119.
- Cho YK, Kim G, Park S, et al. Erythropoietin promotes oligodendrogenesis and myelin repair following lysolecithin-induced injury in spinal cord slice culture [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(2): 753-759.
- Wei Y, Hong H, Zhang X, et al. Salidroside inhibits inflammation through PI3K/Akt/HIF signaling after focal cerebral ischemia in rats [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1297-1309.
- Qi W, Shen Q, Zhang L, et al. Study on the inflammatory intervention of erythropoietin on NEC [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6): 2221-2224.
- Wang H, Fan J, Chen M, et al. rhEPO enhances cellular anti-oxidant capacity to protect long-term cultured aging primary nerve cells [J]. J Mol Neurosci, 2017, 62(3-4): 291-303.
- Yamamura K, Ohishi K, Katayama N, et al. Pleiotropic role of histone deacetylases in the regulation of human adult erythropoiesis [J]. Br J Haematol, 2006, 135(2): 242-253.
- Nair AM, Tsai YT, Shah KM, et al. The effect of erythropoietin on autologous stem cell-mediated bone regeneration [J]. Biomaterials, 2013, 34(30): 7364-7371.

- [16] Zhang W, Zhang L, Liu J, et al. Repairing sciatic nerve injury with an EPO-loaded nerve conduit and sandwiched-in strategy of transplanting mesenchymal stem cells [J]. Biomaterials, 2017, 142: 90-100.
- [17] Ning R, Xiong Y, Mahmood A, et al. Erythropoietin promotes neurovascular remodeling and long-term functional recovery in rats following traumatic brain injury [J]. Brain Res, 2011, 1384: 140-150.
- [18] Yin ZS, Zhang H, Bo W, et al. Erythropoietin promotes functional recovery and enhances nerve regeneration after peripheral nerve injury in rats [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(3): 509-515.
- [19] Zhang W, Gao Y, Zhou Y, et al. Localized and sustained delivery of erythropoietin from PLGA microspheres promotes functional recovery and nerve regeneration in peripheral nerve injury [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 478103.
- [20] Inoue G, Gaultier A, Li X, et al. Erythropoietin promotes Schwann cell migration and assembly of the provisional extracellular matrix by recruiting beta1 integrin to the cell surface [J]. Glia, 2010, 58(4): 399-409.
- [21] Galat A. Peptidylprolyl isomerasases as *in vivo* carriers for drugs that target various intracellular entities [J]. Biomolecules, 2017, 7(4): 72.
- [22] Bonner JM, Boulianane GL. Diverse structures, functions and uses of FK506 binding proteins [J]. Cell Signal, 2017, 38: 97-105.
- [23] Ban YH, Park SR, Yoon YJ. The biosynthetic pathway of FK506 and its engineering: from past achievements to future prospects [J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2016, 43(2-3): 389-400.
- [24] Yeh C, Bowers D, Hadlock TA. Effect of FK506 on functional recovery after facial nerve injury in the rat [J]. Arch Facial Plast Surg, 2007, 9(5): 333-339.
- [25] Lee KD, Chow WN, Sato-Bigbee C, et al. FTY720 reduces inflammation and promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2009, 26(12): 2335-2344.
- [26] Nath PR, Dong G, Braiman A, et al. In vivo regulation of human CrkII by cyclophilin A and FK506-binding protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(2): 411-416.
- [27] Tung TH. Tacrolimus (FK506): safety and applications in reconstructive surgery [J]. Hand, 2010, 5(1): 1-8.
- [28] Karam S, Wali RK. Current state of immunosuppression: past, present, and future [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2015, 25(2): 113-134.
- [29] Konofaos P, Terzis JK. FK506 and nerve regeneration: past, present, and future [J]. J Reconstr Microsurg, 2013, 29(3): 141-148.
- [30] Madsen JR, MacDonald P, Irwin N, et al. Tacrolimus (FK506) increases neuronal expression of GAP-43 and improves functional recovery after spinal cord injury in rats [J]. Exp Neurol, 1998, 154(2): 673-683.
- [31] Que J, Cao Q, Sui T, et al. Effect of FK506 in reducing scar formation by inducing fibroblast apoptosis after sciatic nerve injury in rats [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e526.
- [32] Mulhall JP, Müller A, Donohue JF, et al. FK506 and erectile function preservation in the cavernous nerve injury model: optimal dosing and timing [J]. J Sex Med, 2008, 5(6): 1334-1344.
- [33] Azizi S, Mohammadi R, Amini K, et al. Effects of topically administered FK506 on sciatic nerve regeneration and reinnervation after vein graft repair of short nerve gaps [J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(5): E5.
- [34] Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency [J]. Handb Clin Neurol, 2014, 120: 927-943.
- [35] Scott J, Weir D. Folate/vitamin B12 inter-relationships [J]. Essays Biochem, 1994, 28: 63-72.
- [36] Jolivalt CG, Mizisin LM, Nelson A, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 612(1): 41-47.
- [37] Reynolds E. Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and the nervous system [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(11): 949-960.
- [38] Schloss J, Colosimo M. B Vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(12): 76.
- [39] Battaglia-Hsu S, Akchiche N, Noel N, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency reduces proliferation and promotes differentiation of neuroblastoma cells and up-regulates PP2A, proNGF, and TACE [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(51): 21930-21935.
- [40] Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model [J]. Exp Neurol, 2010, 222(2): 191-203.
- [41] Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, et al. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B12 on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study (vol 8, pg 123, 2013) [J]. Diagn Pathol, 2013, 8: 123.
- [42] Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B<sub>12</sub> and peripheral nerve neuropathy [J]. Brain Nerve, 2013, 65(9): 1077-1082.
- [43] Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone [J]. J Neurosurg, 1992, 76(1): 13-22.
- [44] Capogrosso RF, Cozzoli A, Mantuano P, et al. Assessment of resveratrol, apocynin and taurine on mechanical-metabolic uncoupling and oxidative stress in a mouse model of duchenne muscular dystrophy: A comparison with the gold standard,  $\alpha$ -methyl prednisolone [J]. Pharmacol Res, 2016, 106: 101-113.
- [45] Bao F, Chen Y, Dekaban GA, et al. Early anti-inflammatory treatment reduces lipid peroxidation and protein nitration after spinal cord injury in rats [J]. J Neurochem, 2004, 88(6): 1335-1344.
- [46] Gonzalez HF, Visentini S. Nutrients and neurodevelopment: lipids [J]. Arch Argent Pediatr, 2016, 114(5): 472-476.
- [47] Dubový P, Jančálek R, Kubek T. Role of inflammation and cytokines in peripheral nerve regeneration [J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 108: 173-206.
- [48] Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury [J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(7): 914-924.
- [49] Li Q, Li T, Cao X, et al. Methylprednisolone microsphere sustained-release membrane inhibits scar formation at the site of peripheral nerve lesion [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(5): 835-841.
- [50] Darjani A, Nickhah N, Hedayati Emami MH, et al. Assessment of the prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced diabetes mellitus in pemphigus vulgaris patients [J]. Acta Med Iran, 2017, 55(6): 375-380.
- [51] Goldman MD, Koenig S, Engel C, et al. Glucocorticoid-associated blood glucose response and MS relapse recovery [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(5): e378.

(收稿日期:2017-10-30)