

· 综述 ·

内源性神经干细胞在脊髓损伤修复的研究进展[△]

张浩^{1,2}, 肖世宁¹, 张钰¹, 刘家明^{1*}

(1. 南昌大学第一附属医院骨科, 江西南昌 330006; 2. 南昌大学第四临床医学院, 江西南昌 330100)

摘要: 内源性神经干细胞 (endogenous neural stem cells, ENSCs) 在脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 后可以分化为星形胶质细胞、神经元和少突胶质细胞等, 对神经再生具有重要作用。研究诱导其分化为特定的神经细胞的方法是内源性治疗的关键。近年来, 越来越多的 ENSCs 诱导方法被开发运用, 促进了新生神经元和少突胶质细胞的生成, 并减少了胶质瘢痕对修复的阻碍作用。本文就近期 ENSCs 在 SCI 修复方面的研究进展进行综述。

关键词: 脊髓损伤, 内源性神经干细胞, 神经再生, 功能修复

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 22-2250-05

Research Progress in endogenous neural stem cells in spinal cord injury repair // ZHANG Hao^{1,2}, XIAO Shi-ning¹, ZHANG Yu¹, LIU Jia-ming¹. 1. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. the Forth Clinical College, Nanchang University, Nanchang 330100, China

Abstract: Endogenous neural stem cells (ENSCs) can differentiate into astrocytes, neurons and oligodendrocytes after spinal cord injury (SCI), and play an important role in nerve regeneration. The key to endogenous therapy is to induce its differentiation into specific nerve cells. In recent years, more and more ENSCs induction methods have been developed and applied to promote the formation of new neurons and oligodendrocytes to reduce the hindering effect of glial scar on repair. This paper reviews the recent progress of ENSCs in SCI repair.

Key words: spinal cord injury, endogenous neural stem cells, neural regeneration, functional repair

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 包括由压迫、碰撞和撕裂等外界物理因素造成的原发性损伤, 以及损伤后的炎症反应和血栓形成导致的继发性损伤。SCI 后引起的炎症、氧化应激及细胞凋亡反应会引起损伤区域的微环境改变, 不利于神经组织再生修复^[1], 导致 SCI 后的自我修复十分困难。目前, 治疗 SCI 的主要方法只能减少损伤处继发性病变, 并不能对神经系统进行有效的治疗修复。

SCI 干细胞疗法是通过诱导人体干细胞定向分化为修复损伤所需的神经细胞, 进而促进损伤部位的神经组织重建再生。关于神经干细胞移植对于 SCI 神经的修复作用已被多项研究证实^[2], 因受制于移植细胞来源以及移植后宿主反应的问题, 该方法无法进行普及和应用。随着研究的深入, 利用人体自身的内源性神经干细胞 (endogenous neural stem cells, ENSCs) 治疗 SCI 成为新的研究热点。由于作用细胞来源于患者本身, 可避免免疫排斥反应、细胞来源不足以及伦理

争议等问题, 从而能够获得理想的 SCI 治疗效果。

1 ENSCs 简介

人体的中枢神经系统中存在着一定的 ENSCs, 在大脑中主要分布于侧脑室壁的室管膜下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下层 (subgranular zone, SGZ), 同时脊髓的白质实质和室管膜区也存在着一定的 ENSCs^[3]。

目前在 SCI 修复领域应用最多的是来自脊髓的室管膜细胞。室管膜是构成脑室和脊髓中央管壁表层的上皮组织, 参与脑脊液的分泌与神经再生过程。室管膜细胞在正常的脊髓中只进行有限的自我复制, 并不会进行大量增殖和分化, 但是在体外培养中展现出了神经干细胞增殖分化的多能潜力。研究发现, 在神经系统受到损伤后, ENSCs 会被打破“静止”状态, 开始进行大量的增殖和分化, 生成大量的神经细胞和

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.24.09

△基金项目: 江西省“双千计划”首批培养类项目; 江西省重点研发计划项目 (编号: 20203BBG73045)

作者简介: 张浩, 临床医学本科生在读, 研究方向: 脊髓损伤修复, (电话)15554591831, (电子信箱)ncusuqyzxzh@163.com

***通信作者:** 刘家明, (电话)13576283655, (电子信箱)liujiamingdr@hotmail.com

瘢痕细胞来填补损伤区域，从而促进神经组织的再生修复^[4]。

2 ENSCs 在脊髓损伤后的反应

脊髓损伤可以激活体内的 ENSCs 进行增殖和多向分化，主要体现在广泛而持久地反应性激活室管膜细胞^[5]，从而诱导神经系统的修复。室管膜细胞具有神经干细胞的分化多能性，在 SCI 后会分化为大量的星形胶质细胞以及少量的少突胶质细胞和神经元。新生少突胶质细胞通过分泌髓磷脂形成轴突的髓鞘，而新生神经元充当神经修复的原材料，均对 SCI 起到了内源性修复作用，但二者的数量较少，不能起到有效的修复作用。同时，大量室管膜分化的星形胶质细胞参与形成胶质瘢痕^[6]，充当了抑制神经再生与修复的生理屏障。因此，利用特定的方法诱导 ENSCs 分化为更多的少突胶质细胞和神经元是内源性神经修复的关键。

3 ENSCs 促进脊髓损伤修复

根据 ENSCs 的特点，其治疗脊髓损伤的过程包括：(1) 诱导其分化为神经元，以代替受损的神经元成为神经系统的组成基础；(2) 诱导其分化为少突胶质细胞，形成保护轴突的髓鞘来协助神经传导通路重建；(3) 通过结合其分化的新生神经细胞来修复损伤的神经网络系统。

3.1 利用生长因子促进内源性发生

ENSCs 的激活有微环境的改变、外界刺激和生长因子诱导等多种途径。其中，生长因子通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合，调节 ENSCs 生长与其他细胞功能等生物效应，在其活化过程中占据重要地位。目前，用于诱导 ENSCs 的生长因子包括血管内皮生长因子 (VEGF)、神经生长因子 (NGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和脑源性神经生长因子 (BDNF) 等^[7]。

3.1.1 直接注射生长因子制剂

碱性成纤维细胞生长因子是由内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等分泌的具有诱导星形胶质细胞的有丝分裂和形态形成的一种高效能生长因子。李宇博等^[8]通过对脊髓损伤的小鼠注射含有碱性成纤维细胞生长因子的蛋白制剂来验证其对 SCI 的作用，结果显示，脊髓损伤组小鼠的 ENSCs 数量明显增多，并与荧光金标记的神经元数量之间存在正相关。表明碱

性成纤维细胞生长因子可以增加 SCI 区域的 ENSCs 数量，并诱导其更多地向神经元分化，从而促进神经系统再生修复。

3.1.2 生长因子联合水凝胶材料

利用水凝胶材料作为生长因子的载体植入神经损伤区域，可以为生长因子提供适宜的生理微环境，并起到填充损伤区域的作用。Liu 等^[9]成功构建了 F-SAP 纳米纤维水凝胶和多种生长因子的结合体，通过免疫化学手段检测出生长因子偶联的 F-SAP 极大地促进了 ENSC 的增殖，并更多地向神经元分化，促进髓鞘的形成，更重要的是促进了 ENSC 与皮质脊髓下行束的相互连接。

3.1.3 生物支架负载生长因子

生物材料、生物分子和干细胞联合治疗脊髓损伤是一种新型的治疗方法^[10]。结合生物活性因子的释放机制构建的不同功能化的脊髓支架，在植入损伤处后有利于生长因子的缓释并形成合理的时空分布，以促进损伤激活的神经干细胞迁移和神经元分化的最佳效果^[11]，从而改善神经通路的连接，促进神经功能恢复。Xie 等^[12]验证了透明质酸钠-睫状神经营养因子 (CNTF) 支架对脊髓损伤大鼠的 ENSCs 迁移以及分化为神经元并形成突触结构具有促进作用。

此外，增加经典激活巨噬细胞 (M1) 和替代激活巨噬细胞 (M2) 来诱导局部神经炎症反应，可以改变损伤区域的局部微环境，增强 ENSCs 的增殖和分化能力^[13, 14]，从而促进脊髓损伤修复。

3.2 激素协同促进内源性发生

特定的激素对神经损伤后的内源性发生也有一定的促进作用。促红细胞生成素 (EPO) 能够促进脊髓损伤后的功能恢复，但其确切机制尚不清楚。Zhang 等^[15]利用生理盐水和 EPO 做对照，证明了 EPO 对脊髓损伤大鼠的处理可以引导神经的发生和少突胶质细胞的形成，这可能与 EPO 激活 ENSCs 增殖并定向分化有关。另外，糖皮质激素可以直接作用于室管膜胶质细胞来阻断神经再生。Nelson 等^[16]发现，糖皮质激素受体激动剂和地塞米松的应用均会限制室管膜胶质细胞增殖和轴突再生，从而影响神经修复。早期限制糖皮质激素的效应可能是促进内源性发生的一个重要途径。

3.3 调节 Wnt 信号通路促进内源性发生

研究表明，小鼠脊髓中所有室管膜细胞都表达 Wnt/ β -catenin 信号转导靶基因以及 Wnt 配体^[17]。这些分子的受损或表达受到抑制，均会导致室管膜细胞增殖受损。同时，伸展的顶板细胞中表达分泌的 Wnt

配体增加了室管膜细胞的 Wnt 信号的激活, 是室管膜细胞增殖所必须的^[18]。Rodriguez-Jimenez 等^[19]将糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 的抑制剂 (Ro3303544-CI) 用于小鼠脊髓损伤模型中, 在处理的动物组织中检测到新生 BrdU/DCX 阳性神经元的数量增加, 星形胶质细胞瘢痕边界所界定的面积缩小, 同时小鼠的运动功能得到了改善。这可能与抑制 GSK-3 激活 Wnt/ β -catenin 信号从而促进星形胶质细胞迁移、减少星形胶质细胞凋亡和促进轴突生长有关。

3.4 其他体内功能分子促进内源性发生

内源性发生有多种生物分子参与, 除常用的生长因子外, 许多信号分子和基因表达产物小分子也被证实具有促进内源性发生的作用。Wang 等^[20]发现高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 可以增强 MAP-2 的表达, 诱导 ENSCs 向成熟神经元进行分化, 并且不会加重炎症反应。Liu 等^[21]利用 N-钙黏素对胶原支架进行了改良, 将其植入大鼠体内后诱发了 ENSCs 向损伤处迁移, 并分化出了更多的神经元, 大鼠的运动功能也出现了明显的恢复。Yang 等^[22]通过水凝胶负载 LDN193189、SB431542、CHIR99021 和 P7C3-A20 4 种信号小分子植入大鼠脊髓损伤处, 实现了诱导 ENSCs 的迁移和神经元分化的作用。室管膜细胞对组织释放的 ATP 和其他核苷酸化合物可以产生反应, 激活相应的嘌呤能受体, 并表现出自发的钙活性, 有利于内源性发生从而修复神经功能^[23]。此外, 研究显示, β -1 整合素、内源性神经肽 P 物质 (SP) 和神经源性分化蛋白 4 (NEUROD4) 既能诱导 ENSCs 的迁移分化, 又能减少损伤部位的星形胶质细胞的分化, 从而对瘢痕的形成有一定的抑制作用^[24-26]。这 3 种小分子物质在 SCI 修复中具有更多的效能和应用前景。水通道蛋白 (AQP) 是细胞的“水泵”, 在细胞膜组成孔道来控制水在细胞的进出, 从而调节细胞的生理条件。AQP1、4 和 9 在星形胶质细胞、神经元和室管膜细胞中表达, 并参与 SCI 后的水肿反应, 研究有效的方法抑制 AQP 引起的水肿反应, 可能对内源性发生具有积极作用^[27]。

MicroRNA 在人体内参与转录后基因表达调控, 并在中枢神经系统广泛表达, 发挥着调控神经干细胞的作用。张永涛等^[28]研究了 miR-126 与 ENSCs 的数量即 Nestin 表达量之间的关系, 发现 miR-126 和 Nestin 的表达量呈正相关性, 与 HOXA9 表达量呈负相关性, 表明 miR-126 可能与 ENSCs 的增殖活化有

关, 并可能通过负向调节 HOXA9 的表达来实现该功能。

另外, 研究发现大鼠脊髓损伤后表达 Nestin 的细胞中广泛表达 Bcl-2 以及转录因子 NFIA 和 NFIB^[29, 30], 并具有一定的正相关性, 而 BAF45D 基因的表达却明显降低^[31], FoxJ1 转录因子、乙酰胆碱和室管膜细胞的连接蛋白参与了 SCI 后室管膜细胞的早期增殖活化反应^[32-34], 这些物质与 ENSCs 的活化表达有密切的联系, 在未来具有一定的研究前景。

3.5 利用体外辅助手段促进内源性发生

体外手段可以减少复杂的操作流程与试剂配制, 在促进内源性发生方面更加简便、高效。Shin 等^[35]探讨了体外冲击波 (ESWs) 对 SCI 后内源性神经干细胞增殖的影响, 发现 ESWs 处理可以促进小鼠的 ENSCs 增殖, 同时轴突的生成也有所增加。振荡电场刺激是在脊髓的损伤区域上施加电流以促进脊髓的愈合和组织再生, 方超等^[36]验证了振荡电场持续刺激 SCI 大鼠后, 其运动 BBB 评分、苏木精-伊红染色结果和免疫荧光结果均优于对照组, 并且实验表明振荡电场促进了轴突再生, 减少了损伤局部炎性细胞的浸润, 并且抑制了损伤部位星形胶质细胞和小胶质细胞的活化及增生, 这可能是促进 ENSCs 向少突胶质细胞和神经元分化的辅助方法。王晓玉等^[37]探讨了体外移植嗅鞘细胞对 SCI 后生理反应的影响, 发现该方法可抑制星形胶质细胞增殖, 调节相关细胞因子分泌, 有利于 SCI 后的轴突再生, 促进神经再生恢复。Requejo-Aguilar 等^[38]构建了一种 pH 响应性高分子载体主链聚缩醛 (PA)-姜黄素结合物, 将其植入损伤区域后提高了生物利用度和稳定性, 为体外局部给药提供了理想的平台, 同时 PA-姜黄素可以与室管膜细胞结合, 促进新生轴突生长和神经功能的恢复。

4 总结与展望

人体内的 ENSCs 在 SCI 后会被特定的生物因子诱导迁移至损伤区域, 并进行增殖、分化, 形成新生的星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经元。其分化的星形胶质细胞参与形成的胶质瘢痕对 SCI 的修复具有阻碍作用, 而分化形成的对于神经再生起关键作用的少突胶质细胞和神经元却只有少量。因此, 根据神经系统的再生需求, 对 ENSCs 进行合理的诱导是有效的 SCI 修复方法。目前对于 ENSCs 的活化方法已经取得了显著成果, 但仍然不能将内源性疗法应用到临床一线, 这可能与诱导方法实际应用繁杂、ENSCs

的来源少以及临床治疗效果有限有关。

总之, ENSCs 是人体 SCI 再生修复的理想治疗材料。随着高分子材料技术的发展和内源性发生诱导机制的深入研究, 将会有越来越有效的方式诱导 ENSCs 分化为大量的少突胶质细胞和神经元, 从而促进 SCI 的再生修复, 成为能够转化为临床应用的治疗方法。

参考文献

- [1] 景文, 李生, 李永盛, 等. microRNAs 在脊髓损伤中的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (2): 145-148.
- [2] 孙晓飞, 金光辉, 谢杨, 等. 神经干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23 (18): 1680-1682.
- [3] Duan H, Song W, Zhao W, et al. Endogenous neurogenesis in adult mammals after spinal cord injury [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59 (12): 1313-1318.
- [4] Kumamaru H, Kadoya K, Adler AF, et al. Generation and post-injury integration of human spinal cord neural stem cells [J]. *Nat Methods*, 2018, 15 (9): 723-731.
- [5] Lacroix S, Hamilton LK, Vaugeois A, et al. Central canal ependymal cells proliferate extensively in response to traumatic spinal cord injury but not demyelinating lesions [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e85916.
- [6] Stenudd M, Sabelström H, Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (2): 235-237.
- [7] 何宇祺, 王洪超, 李青. 脊髓损伤后内源性神经干细胞激活机制的研究进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019, 29 (3): 279-283.
- [8] 李宇博, 丁立祥. 碱性成纤维细胞生长因子促进脊髓损伤小鼠内源性神经干细胞的增殖 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (23): 3476-3483.
- [9] Liu H, Xu X, Tu Y, et al. Engineering microenvironment for endogenous neural regeneration after spinal cord injury by reassembling extracellular matrix [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (15): 17207-17219.
- [10] Shrestha B, Coykendall K, Li Y, et al. Repair of injured spinal cord using biomaterial scaffolds and stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5 (4): 91.
- [11] Li X, Dai J. Bridging the gap with functional collagen scaffolds: tuning endogenous neural stem cells for severe spinal cord injury repair [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6 (2): 265-271.
- [12] Xie Y, Song W, Zhao W, et al. Application of the sodium hyaluronate-CNTF scaffolds in repairing adult rat spinal cord injury and facilitating neural network formation [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2018, 61 (5): 559-568.
- [13] Ma Y, Deng M, Liu M. Effect of differently polarized macrophages on proliferation and differentiation of ependymal cells from adult spinal cord [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36 (15): 2337-2347.
- [14] Ma Y, Deng M, Zhao XQ, et al. Alternatively polarized macrophages regulate the growth and differentiation of ependymal stem cells through the SIRT2 pathway [J]. *Exp Neurobiol*, 2020, 29 (2): 150-163.
- [15] Zhang H, Fang X, Huang D, et al. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both in vivo and in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (1): 264-272.
- [16] Nelson CM, Lennon VA, Lee H, et al. Glucocorticoids target ependymal glia and inhibit repair of the injured spinal cord [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 56.
- [17] Xing L, Anbarchian T, Tsai JM, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates ependymal cell development and adult homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (26): E5954-E5962.
- [18] Shinozuka T, Takada R, Yoshida S, et al. Wnt produced by stretched roof-plate cells is required for the promotion of cell proliferation around the central canal of the spinal cord [J]. *Development*, 2019, 146 (2): dev159343.
- [19] Rodriguez-Jimenez FJ, Vilches A, Perez-Arago MA, et al. Activation of neurogenesis in multipotent stem cells cultured in vitro and in the spinal cord tissue after severe injury by inhibition of glycogen synthase kinase-3 [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18 (1): 515-533.
- [20] Wang H, Mei X, Cao Y, et al. HMGB1/Advanced Glycation End Products (RAGE) does not aggravate inflammation but promote endogenous neural stem cells differentiation in spinal cord injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 10332.
- [21] Liu W, Xu B, Xue W, et al. A functional scaffold to promote the migration and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells for spinal cord injury repair [J]. *Biomaterials*, 2020, 243: 119941.
- [22] Yang Y, Fan Y, Zhang H, et al. Small molecules combined with collagen hydrogel direct neurogenesis and migration of neural stem cells after spinal cord injury [J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120479.
- [23] Fernandez-Zafra T, Codeluppi S, Uhlén P. An ex vivo spinal cord injury model to study ependymal cells in adult mouse tissue [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357 (2): 236-242.
- [24] Yang L, Li G, Ye J, et al. Substance P enhances endogenous neurogenesis to improve functional recovery after spinal cord injury [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89 (1): 110-119.
- [25] Fukuoka T, Kato A, Hirano M, et al. Neurod4 converts endogenous neural stem cells to neurons with synaptic formation after spinal cord injury [J]. *Science*, 2021, 24 (2): 102074.
- [26] North HA, Pan L, McGuire TL, et al. β 1-integrin alters ependymal stem cell BMP receptor localization and attenuates astrogliosis after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (9): 3725-3733.
- [27] Halsey AM, Conner AV, Bill RM, et al. Aquaporins and their regulation after spinal cord injury [J]. *Cells*, 2018, 7 (10): 174.
- [28] 张永涛, 高渊涛, 李宵, 等. miR-126 促进脊髓损伤模型神经干细胞的生长增殖和分化 [J]. 解剖学杂志, 2018, 41 (3): 297-302.
- [29] 董龙家, 丁家秀, 史学形, 等. 脊髓损伤后内源性神经干细胞增殖与 Bcl-2 的相关性研究 [J]. 贵州医药, 2018, 42 (3): 259-

- 262.
- [30] Matuzelski E, Harvey TJ, Harkins D, et al. Expression of NFIA and NFIB within the murine spinal cord [J]. *Gene Expr Patterns*, 2020, 35: 119098.
- [31] Wang Z, Huang J, Liu C, et al. BAF45D downregulation in spinal cord ependymal cells following spinal cord injury in adult rats and its potential role in the development of neuronal lesions [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1151.
- [32] Fabbiani G, Reali C, Valentín-Kahan A, et al. Connexin signaling is involved in the reactivation of a latent stem cell niche after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (11): 2246–2258.
- [33] Ribeiro A, Monteiro JF, Certal AC, et al. Foxj1a is expressed in ependymal precursors, controls central canal position and is activated in new ependymal cells during regeneration in zebrafish [J]. *Open Biology*, 2017, 7 (11): 170139.
- [34] Li X, Floriddia EM, Toskas K, et al. FoxJ1 regulates spinal cord development and is required for the maintenance of spinal cord stem cell potential [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368 (1): 84–100.
- [35] Shin DC, Ha KY, Kim YH, et al. Induction of endogenous neural stem cells by extracorporeal shock waves after spinal cord injury [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43 (4): E200–E207.
- [36] 方超, 孙健, 魏来福, 等. 振荡电场刺激脊髓损伤模型大鼠抑制神经炎症反应促进功能恢复 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25 (11): 1717–1722.
- [37] 王晓玉, 王楠, 陈悦霞, 等. 嗅鞘细胞移植调节星形细胞活性促进急性脊髓损伤大鼠神经功能恢复 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (6): 548–554.
- [38] Requejo-Aguilar R, Alastrue-Agudo A, Cases-Villar M, et al. Combined polymer-curcumin conjugate and ependymal progenitor/stem cell treatment enhances spinal cord injury functional recovery [J]. *Biomaterials*, 2017, 113 (1): 18–30.
- (收稿:2021-08-04 修回:2022-10-18)
(同行评议专家: 陈建民)
(本文编辑: 宁 桦)

(上接 2249 页)

- [38] Chen BL, Guo JB, Zhang HW, et al. Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32 (2): 146–160.
- [39] Rickers KW, Pedersen PH, Tvedebrink T, et al. Comparison of interventions for lumbar disc herniation: a systematic review with network meta-analysis [J]. *Spine J*, 2021, 21 (10): 1750–1762.
- [40] 张金磊, 王怀新, 喻景奕, 等. 两种腰椎间盘突出切除术式神经传导与疼痛介质比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (17): 1621–1623.
- [41] Raghu ALB, Wiggins A, Kandasamy J. Surgical management of lumbar disc herniation in children and adolescents [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 185: 105486.
- [42] Dang L, Liu Z. A review of current treatment for lumbar disc herniation in children and adolescents [J]. *Eur Spine J*, 2010, 19 (2): 205–214.
- (收稿:2022-04-01 修回:2022-10-17)
(同行评议专家: 李大鹏)
(本文编辑: 宁 桦)