

神经生长因子/原肌球蛋白受体激酶 A 信号通路与骨折疼痛和骨折愈合的关系研究进展

毛俊杰¹, 徐涛涛², 童培建²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 骨折是骨科最常见的一类疾病。疼痛是骨折患者的首发症状, 且较剧烈。临床上常用的止痛药物——非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 和麻醉性镇痛药均能有效缓解骨折疼痛, 但是症状容易反复, 而且上述药物具有一定程度的不良反应。近年来的研究显示, 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)/原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TRKA) 信号通路与骨折疼痛的产生与传导密切相关, 阻断或抑制该信号通路能明显缓解骨折疼痛, 但该信号通路与骨折愈合的关系尚不明确。目前针对 NGF/TRKA 信号通路研发的药物表现出较好的缓解骨折疼痛的作用, 有望成为临床上治疗骨折疼痛的新选择。本文就 NGF/TRKA 信号通路与骨折疼痛和骨折愈合之间关系的研究进展进行了综述。

关键词 骨折; 疼痛; 骨折愈合; 神经生长因子; 原肌球蛋白受体激酶 A; 综述

骨折是骨科最常见的一类疾病, 多见于儿童及老年人, 中青年人也有发生^[1]。疼痛是骨折患者的首发症状, 且较剧烈。若骨折后疼痛比较剧烈, 可给予非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、麻醉性镇痛药治疗, 这些药物均能有效缓解疼痛, 但是症状容易反复, 而且上述药物具有一定程度的不良反应。近年来的研究显示, 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)/原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TRKA) 信号通路与骨折疼痛的产生密切相关, 阻断或抑制该信号通路能明显缓解骨折疼痛, 但该信号通路与骨折愈合的关系尚不明确^[2]。本文就 NGF/TRKA 信号通路与骨折疼痛和骨折愈合之间关系的研究进展进行了综述。

1 NGF 与疼痛

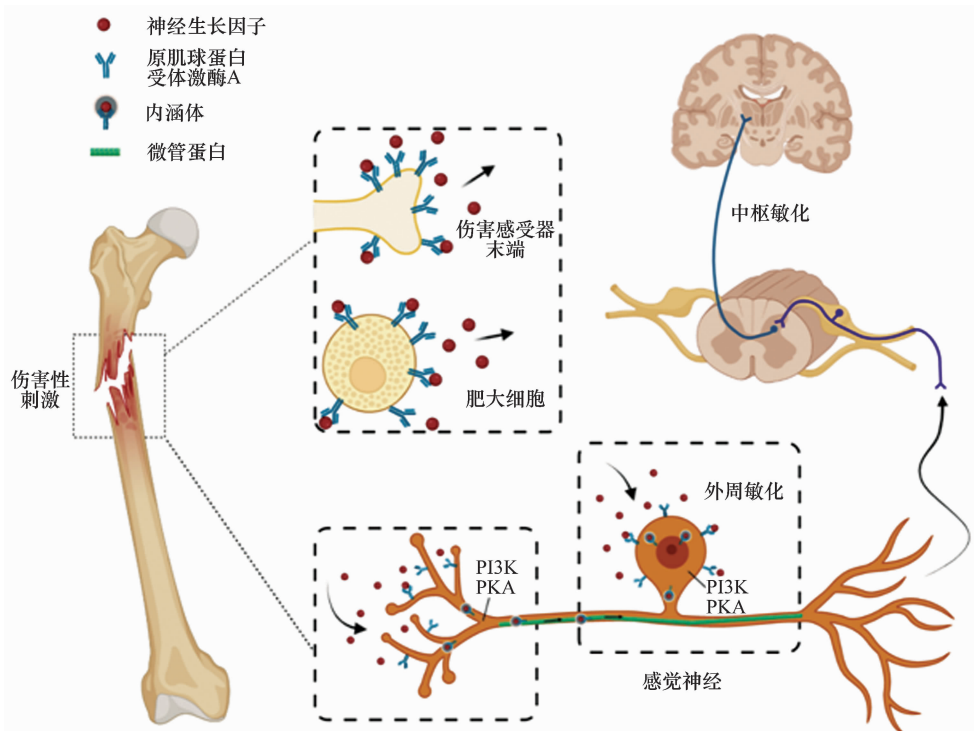
NGF 是丽塔·莱维-蒙塔尔奇尼在 20 世纪 50 年代首次发现的一种可诱导感觉神经和交感神经生长的物质^[3-4]。Yamashita^[5]进一步研究发现, 向新生哺乳动物注射抗该物质的抗血清时, 交感神经元会发生变性, 这种在神经生长过程中十分重要的物质被命名为 NGF。NGF 由 118 个氨基酸残基排列组成^[6], 且有 2 个受体, 对 NGF 亲和力较高的被命名为 TRKA, 对 NGF 亲和力较低的被命名为 p75 神经生长素受体^[7]。

NGF 不仅在胚胎时期对神经生长起着重要作用, 而且还与疼痛的产生密切相关。NGF 以两种不同的方式参与疼痛介导: 第一种是在胎儿期通过神经纤维

的生长传递疼痛感觉, 另一种是在成年期通过诱发神经电位引起痛觉。胎儿时期, NGF 基因缺陷可引起先天痛觉不敏感, TRKA 基因突变可见疼痛不敏感和无汗症; 而成年时期, NGF 则被定义为一类引起疼痛的化学物质^[8]。Obreja 等^[9]的研究结果表明, 静脉注射 NGF 会引起 1 周的全身肌肉疼痛, 而皮下注射同样剂量的 NGF 除了会引起 1 周的全身肌肉疼痛外, 还会引起注射部位局部皮肤持续数周的痛觉过敏。Magnusdottir 等^[10]通过观察股骨骨折模型小鼠的疼痛行为后发现, 骨折后应用抗 NGF 的小鼠的疼痛行为持续时间明显短于注射相同剂量生理盐水的小鼠, 这表明抑制 NGF 可缓解骨折引起的机械性疼痛。

2 NGF/TRKA 信号通路与骨折疼痛

NGF/TRKA 信号通路是急性伤害性感觉的重要媒介。当骨折发生时, 损伤局部伤害感受器末端以及受炎症刺激产生的肥大细胞可释放出 NGF, 作用于感觉神经轴突细胞膜上的 TRKA, 磷酸化与疼痛相关的蛋白质, 从而诱导构象变化形成由轴膜包裹 NGF 及 TRKA 复合物的内涵体。内涵体经磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 等第二信使体系的传导, 经轴突沿微管逆向运转至细胞体, 启动一系列级联反应; 同时, 也有部分 NGF 直接与神经元胞体结合而发挥生物活性。最终, 疼痛信号自外周传递至脊髓和脑的过程中诱发周围神经的外周敏化和脊髓的中枢敏化。见图 1。



PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶; PKA 为蛋白激酶 A。

图 1 神经生长因子/原肌球蛋白受体激酶 A 信号通路传导骨折疼痛示意图

Denk 等^[11]的实验证明,在啮齿动物的成熟初级伤害感受神经元的特殊培养基中,添加 NGF 可激活 TRKA,并使这些神经元对伤害性刺激迅速敏感。目前这种作用机制仍不确定,可能与 PI3K 及丝裂原活化蛋白激酶^[12]、蛋白激酶 C γ 及磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸^[13]或 PKA^[14]等有关。NGF 也可能通过诱导伤害感受器转录改变而引发疼痛,因为 NGF 对几种伤害性受体(如 trpV1、P2X3 和 ASIC3)、递质(如 P 物质、降钙素基因相关肽和脑源性神经营养因子)的离子浓度有明显的调节作用^[11]。Jonas 等^[15-16]对猪背根神经节造模,模拟人类伤害感受器,发现对猪背根神经节模型注射低剂量 NGF 可以诱发伤害感受器产生潜伏期为数周的电生理反应。此外,NGF 诱导受损组织中与轴突生长相关的基因表达可能也是 NGF/TRKA 信号通路诱发骨折疼痛的作用机制。

3 NGF/TRKA 信号通路与骨折愈合

目前,NGF/TRKA 信号通路在骨折愈合过程中发挥的作用尚不明确。Jiang 等^[17]研究认为,NGF/TRKA 信号通路可诱导软骨细胞的钙化,这对骨折恢复进程中骨痂愈合及维持骨稳态至关重要。Tomlinson 等^[18]通过杂交产生 NGF 基因缺失的小鼠,并将一种 TRKA 抑制剂(1-NM-PP1)注射入小鼠胚胎内,在小鼠出生后第 7 天出现神经支配的血管数目大幅

减少,继发性骨化体积显著减小,股骨减短。这证明在小鼠骨骼的发育过程中,NGF/TRKA 信号通路支配长骨的软骨膜,是其后续骨细胞分化和矿化所必需的。Li 等^[19]研究发现,在骨痂骨化之前的时间点,在构成骨膜骨痂的大多数细胞中均可检测到 NGF 的表达;同时还发现在骨折愈合的所有时间点,骨痂的神经支配均高于未损伤的骨膜。这说明 NGF/TRKA 信号通路的信号释放先于新骨形成部位的血管生成。骨髓间充质细胞被认为可能是这些 NGF/TRKA 信号表达的来源^[20]。Tomlinson 等^[21]通过机械负荷诱导试验,发现体内抑制 TRKA 信号的小鼠骨形成显著减少,而施加外源性 NGF 处理的小鼠负荷诱导下骨形成明显增强。Rivera 等^[22]研究发现,在小鼠胫骨骨折修复期间,小鼠的 NGF 与 TRKA 的内源性表达在软骨期达到峰值;通过向小鼠软骨内注射重组人 β -NGF 后发现,小鼠软骨减少、骨量增加。这证明局部注射 NGF 可以促进骨折愈合。此外,临床常用的化疗药物紫杉醇(paclitaxel, PTX)^[23],已被证明会引起周围神经病变,抑制损伤后的神经生长,减少损伤部位的 NGF^[24]。此外,PTX 还可导致患者骨密度降低^[25]。PTX 诱发的感觉神经病变的小鼠则会出现 TRKA 抑制的特征,表现为应力骨折部位血管化减少、骨痂神经支配较少以及成骨细胞活性降低^[19]。

有研究^[26-28]表明,阻断 NGF/TRKA 信号通路可以达到镇痛效果而不会影响骨折愈合。Sabsovich 等^[26]研究发现,抗 NGF 治疗具有较强的抗伤害作用且对骨丢失有适度的保护作用。Koewler 等^[27]对闭合性股骨骨折模型小鼠进行抗 NGF 治疗后,小鼠的骨骼生物力学特性几乎没有改变,其骨骼最大载荷和刚度值也未见明显变化,并且骨折部位周围的骨痂面积反而有所增加。Rapp 等^[28]将小鼠随机分为 3 组,分别注射同剂量的磷酸盐缓冲溶液、抗 NGF 抗体和抗 TRKA 抗体后行股骨截骨术,并在术后第 7 天、第 14 天和第 25 天进行骨痂成分的组织形态计量学评估,结果发现 3 组小鼠间骨痂大小及成份、骨组织成份(BV/TV)、骨密度无显著差异,且通过三点弯曲试验测得实验小鼠股骨的弯曲硬度未受显著影响。骨痂的形成是骨折愈合并保持稳定形态所必需的,是骨愈合的标志之一^[29]。

尽管抑制 NGF 的表达或抑制 TRKA 的活性可以观察到骨膜成骨细胞数量减少和血管增生减缓,但部分给予抗 NGF 治疗骨折后疼痛的实验未见骨折的延迟愈合或愈合后骨成份丢失。这可能与药物的使用剂量有关,抑制 NGF/TRKA 信号通路达到镇痛效果所需剂量或许不足以影响骨折愈合^[19]。此外,有研究^[30]显示,通过检测小鼠骨折模型中的软骨细胞标志物(Col2a1、Col10a1)后发现,老年小鼠的软骨成骨较年轻小鼠延迟,而 NGF 的表达却高于年轻小鼠,这证明年龄差异可能也是影响 NGF/TRKA 信号通路在骨折愈合中作用效果的重要因素。

4 NGF/TRKA 信号通路相关药物与骨折疼痛

面对骨折疼痛,临床上可应用的药物有限且存在各种弊端。例如,NSAID 通过抑制前列腺素的合成可减轻疼痛、缓解发热和抑制炎症反应^[31],而 NSAID 可阻碍骨痂形成,造成骨折延迟愈合或不愈合^[32],其中抗环加氧酶-2 抑制剂更易造成骨折延迟愈合或不愈合^[33]。麻醉性镇痛药会引起嗜睡、躁动、便秘、头晕和认知障碍,长期使用会对该类物质产生依赖性,降低患者活动能力,导致其骨量和肌肉量的损失^[27,34]。虽然麻醉性镇痛药对骨代谢的影响仍然缺乏数据,但有研究表明曲马多、吗啡和芬太尼等会导致患者睾丸激素水平、骨密度降低以及骨愈合能力减退^[35]。NGF/TRKA 信号通路相关药物成为临床治疗骨折疼痛的新思路,可概括为 NGF 抑制剂、TRKA 抑制剂、抑

制 NGF 与 TRKA 结合类药物以及中医药。

4.1 NGF 抑制剂 开发中的抗 NGF 单克隆抗体主要有坦珠单抗、福拉奴单抗以及法司努单抗^[36],目前这些 NGF 抑制剂均暂未获许上市。其他 NGF 抑制剂如 MEDI-578、ABT-110 等在早期开发阶段就被放弃。尽管 NGF 抑制剂已被证实在骨折镇痛方面有效,但是 NGF 抑制剂因存在潜在的风险而备受争议,其有可能加快患者关节退行性变的进程,诱发骨坏死,以及引起水肿、四肢疼痛和周围神经感觉异常^[37]。这直接导致美国食品和药物管理局在 2010 年、2012 年两度搁置 NGF 抑制剂的临床研究,直至 2015 年相关研究才得以继续^[38]。虽然 NGF 抑制剂相关不良事件的发生可能与使用剂量、NSIADS 联合用药以及镇痛后骨折部位机械负荷增大等因素有关^[39],但是目前在此方面尚无定论,仍需进一步研究证实。

4.2 TRKA 抑制剂 TRKA 抑制剂是一种羟吡啶化合物,有较强的细胞膜渗透能力,通过竞争性结合酪氨酸激酶的三磷酸腺苷位点抑制 TRKA 磷酸化而发挥作用^[8]。Oga 等^[40]在一项动物实验中发现,损伤后制动导致的机械性痛觉过敏会使小鼠的疼痛阈值下降,而通过对小鼠肌肉内注射 TRKA 抑制剂 K252a 可以逆转这种趋势,从而抑制疼痛。另有研究^[41]显示,在小鼠行半月板横断术后应用 TRKA 抑制剂 AR786,可以减少小鼠疼痛行为,这可能与病理性神经支配减少有关。Loudon 等^[42]研究发现,发现泛 Trk 抑制剂 PF-06273340 可以减少受试者的痛觉过敏且效果显著。Walsh 等^[43]比较了 2 种选择性 TRKA 抑制剂 ASP7962 和 GZ389988A 对患者的镇痛效果,结果显示 ASP7962 没有镇痛作用而 GZ389988A 有轻微镇痛效果,这种差异可能是由 ASP7962 对 TRKA 的亲合力较低或 GZ389988A 具有亲脂性而影响了 TRKA 的阻断程度而造成的。

4.3 抑制 NGF 与 TRKA 结合类药物 目前该类物质数量较少,主要有 ALE-0540 和 MNAC13。ALE-0540 是一种非肽类小分子,可以阻断 NGF 和 TRKA 与 p75 的结合,进而阻断神经性疼痛和炎性疼痛^[44]。MNAC13 则通过特异性结合 TRKA 而阻断 NGF 依赖性信号传导,可减轻炎症,降低神经性疼痛,并且与阿片类药物联合用药后镇痛效果更明显^[45]。

4.4 中药 目前与 NGF/TRKA 信号通路相关的镇痛中药主要包括汤剂和外敷药两大类。葛钦文等^[46]

对半月板损伤模型小鼠给予益肾调髓方灌胃后,观察并分析小鼠步态及软骨下骨 NGF 表达情况,发现益肾调髓方可以通过抑制 NGF 表达而起到减轻损伤后疼痛的效果。尹涛^[47]研究发现,黄芪桂枝汤可以调节患者血清 NGF 浓度,减轻神经疼痛症状。刘宗海等^[48]对股骨转子间骨折术后患者外敷川芎、大黄、红花、独活等中药后发现,患者血清 NGF 水平明显下降,髌关节疼痛得到显著缓解,髌关节功能恢复良好。李学姍等^[49]研究发现,骨折患者注射 NGF 后外敷四黄软膏,能够减少炎性渗出,缓解疼痛。

5 小 结

NGF 作为首先被发现的神经营养因子,连同其主要受体 TRKA 组成的 NGF/TRKA 信号通路,已在大量实验中被证明与骨折疼痛的产生密切相关,其作用机制可能与痛觉敏化、伤害感受器转录及神经轴突生长等因素有关。但是该信号通路在骨折愈合中的作用尚不明确。

目前临床上广泛应用的止痛药——NSAID 类药物及麻醉镇痛类药物已被证实存在多种风险且不利于骨折愈合,而针对 NGF/TRKA 信号通路研发的药物表现出较好的缓解骨折疼痛作用。NGF/TRKA 信号通路抑制类药物有望成为临床上治疗骨折疼痛的新选择,但目前对此类药物的研发仍不成熟。今后对该信号通路进一步深入研究,可为减轻骨折疼痛、研发新型药物等提供新的思路。

参考文献

- [1] WANG L, YU W, YIN X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study[J/OL]. JAMA network open, 2021, 4(8): e2121106 [2022 - 09 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34398202/>.
- [2] MALERBA F, BRUNI ERCOLE B, FLORIO R, et al. A quantitative bioassay to determine the inhibitory potency of NGF-TrkA antagonists[J]. SLAS discov, 2021, 26(6): 823 - 830.
- [3] POOLE A J, FRIGOTTO L, SMITH M E, et al. A C-terminal cysteine residue is required for peptide-based inhibition of the NGF/TrkA interaction at nM concentrations: implications for peptide-based analgesics[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 930.
- [4] LUISA R M, MARZIA S, LUIGI M, et al. Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials[J]. Curr Neurop-

armacol, 2018, 16(10): 1455 - 1465.

- [5] YAMASHITA N. NGF signaling in endosomes[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1331: 19 - 29.
- [6] LIU Z, WU H, HUANG S. Role of NGF and its receptors in wound healing(review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 599.
- [7] LORENZINI L, BALDASSARRO V A, STANZANI A, et al. Nerve growth factor: the first molecule of the neurotrophin family[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1331: 3 - 10.
- [8] BARKER P A, MANTYH P, ARENDT-NIELSEN L, et al. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain[J]. J Pain Res, 2020, 13: 1223 - 1241.
- [9] OBREJA O, RUKWIED R, NAGLER L, et al. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin[J]. Pain, 2018, 159(3): 416 - 426.
- [10] MAGNUSDOTTIR R, GOHIN S, TER HEEGDE F, et al. Fracture-induced pain-like behaviours in a femoral fracture mouse model[J]. Osteoporos int, 2021, 32(11): 2347 - 2359.
- [11] DENK F, BENNETT D L, MCMAHON S B. Nerve growth factor and pain mechanisms[J]. Annu Rev Neurosci, 2017, 40: 307 - 325.
- [12] LIUQIN J, BIXING Y, YUN W, et al. Effect and mechanisms of sacral nerve stimulation on visceral hypersensitivity mediated by nerve growth factor[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 8019 - 8024.
- [13] CHUANG H H, PRESCOTT E D, KONG H, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition[J]. Nature, 2001, 411(6840): 957 - 962.
- [14] SHU X, MENDELL L M. Acute sensitization by NGF of the response of small-diameter sensory neurons to capsaicin[J]. J Neurophysiol, 2001, 86(6): 2931 - 2938.
- [15] JONAS R, KLUSCH A, SCHMELZ M, et al. Assessment of TTX-s and TTX-r action potential conduction along neurites of NGF and GDNF cultured porcine DRG somata[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139107 [2022 - 9 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407014/>.
- [16] LIU B W, ZHANG J, HONG Y S, et al. NGF-induced nav1.7 upregulation contributes to chronic post-surgical pain by activating SGK1-dependent Nedd4-2 phosphorylation[J]. Mol Neurobiol, 2020, 58(3): 964 - 982.
- [17] JIANG Y, TUAN R S. Role of NGF-TrkA signaling in calcification of articular chondrocytes[J]. FASEB J, 2019, 33(9): 10231 - 10239.

- [18] TOMLINSON R E, LI Z, ZHANG Q, et al. NGF-TrkA signaling by sensory nerves coordinates the vascularization and ossification of developing endochondral bone[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(10): 2723 – 2735.
- [19] LI Z, MEYERS C A, CHANG L, et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5137 – 5150.
- [20] JIAN Q, LI Y, YIN Z Q. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132: 34 – 47.
- [21] TOMLINSON R E, LI Z, LI Z, et al. NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(18): E3632 – E3641.
- [22] RIVERA K O, RUSSO F, BOILEAU R M, et al. Local injections of β -NGF accelerates endochondral fracture repair by promoting cartilage to bone conversion[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22241.
- [23] SEMIS H S, KANDEMIR F M, KAYNAR O, et al. The protective effects of hesperidin against paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats[J]. *Life sciences*, 2021, 287: 120104.
- [24] HSU S T, YAO C H, HSU Y M, et al. Effects of taxol on regeneration in a rat sciatic nerve transection model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42280.
- [25] GODINHO-MOTA J C M, MOTA J F, GONÇALVES L V, et al. Chemotherapy negatively impacts body composition, physical function and metabolic profile in patients with breast cancer[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 3421 – 3428.
- [26] SABSOVICH I, WEI T, GUO T Z, et al. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I[J]. *Pain*, 2008, 138(1): 47 – 60.
- [27] KOEWLER N J, FREEMAN K T, BUUS R J, et al. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(11): 1732 – 1742.
- [28] RAPP A E, KRONER J, BAUR S, et al. Analgesia via blockade of NGF/TrkA signaling does not influence fracture healing in mice[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(8): 1235 – 1241.
- [29] INOUE S, TAKITO J, NAKAMURA M. Site-specific fracture healing: comparison between diaphysis and metaphysis in the mouse long bone[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9299.
- [30] SEKIGUCHI H, INOUE G, SHOJI S, et al. Expression of nerve growth factor in the callus during fracture healing in a fracture model in aged mice[J]. *Biomed Mater Eng*, 2022, 33(2): 131 – 137.
- [31] ATKINSON T J, FUDIN J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute and chronic pain[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2020, 31(2): 219 – 231.
- [32] WHEATLEY B M, NAPPO K E, CHRISTENSEN D L, et al. Effect of NSAIDs on bone healing rates: a Meta-analysis[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(7): e330 – e336.
- [33] GEORGE M D, BAKER J F, LEONARD C E, et al. Risk of nonunion with nonselective NSAIDs, COX-2 Inhibitors, and Opioids[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(14): 1230 – 1238.
- [34] STEIN C. Pain inhibition by opioids-new concepts[J]. *Schmerz*, 2019, 33(4): 295 – 302.
- [35] COLUZZI F, SCERPA M S, CENTANNI M. The effect of opiates on bone formation and bone healing[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(3): 325 – 335.
- [36] ENOMOTO M, MANTYH P W, MURRELL J, et al. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats[J]. *Vet Rec*, 2019, 184(1): 23.
- [37] OO W M, HUNTER D J. Nerve growth factor(NGF) inhibitors and related agents for chronic musculoskeletal pain: a comprehensive review[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(6): 611 – 641.
- [38] BANNWARTH B, KOSTINE M. Nerve growth factor antagonists: is the future of monoclonal antibodies becoming clearer? [J]. *Drugs*, 2017, 77(13): 1377 – 1387.
- [39] HOCHBERG M C, TIVE L A, ABRAMSON S B, et al. When is osteonecrosis not osteonecrosis?: Adjudication of reported serious adverse joint events in the tanezumab clinical development program[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2): 382 – 391.
- [40] OGA S, GOTO K, SAKAMOTO J, et al. Mechanisms underlying immobilization-induced muscle pain in rats[J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(5): 662 – 670.
- [41] ASO K, SHAHTAHERI S M, HILL R, et al. Contribution of nerves within osteochondral channels to osteoarthritis knee pain in humans and rats[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(9): 1245 – 1254.
- [42] LOUDON P, SIEBENGA P, GORMAN D, et al. Demonstration of an anti-hyperalgesic effect of a novel pan-Trk inhibitor PF-06273340 in a battery of human evoked pain models[J]. *Br J Clinical Pharmacol*, 2018, 84(2): 301 – 309.

跟骨骨折术后皮肤软组织缺损的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 477-481.

- [25] 龚嗽, 方国正, 刘同生. 影响跟骨骨折患者手术后切口并发症的相关危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2322-2325.
- [26] 白求恩·骨科加速康复联盟, 白求恩公益基金会创伤骨科专业委员会, 白求恩公益基金会关节外科专业委员会, 等. 加速康复外科理念下跟骨关节内骨折诊疗规范专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(2): 97-108.
- [27] CLARE M P, CRAWFORD W S. Managing complications of calcaneus fractures [J]. Foot Ankle Clin, 2017, 22(1): 105-116.
- [28] 陈文雄, 谢广中, 王湘伟, 等. 闭合性跟骨骨折内固定术后切口处皮肤坏死的影响因素及其预防[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(2): 194-197.
- [29] WILKINSON B G, MARSH J L. Minimally invasive treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. Orthop Clin North Am, 2020, 51(3): 325-338.
- [30] 洪伟武, 苏海涛, 彭嘉杰, 等. 经跗骨窦切口与传统 L 形切口治疗跟骨骨折: 系统评价与 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(18): 2939-2944.
- [31] PENG C, YUAN B, GUO W, et al. Extensile lateral versus sinus tarsi approach for calcaneal fractures: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(31): e26717.
- [32] 赵德源, 秦入结, 陆向君, 等. 跗骨窦入路与外侧 L 形切口入路治疗单侧 Sanders II、III 型跟骨骨折的疗效比较[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(8): 599-602.
- [33] RICHTER I, KRÄHENBÜHL N, RUIZ R, et al. Mid-to long-term outcome in patients treated with a mini-open sinus-tarsi approach for calcaneal fractures[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2021, 141(4): 611-617.
- [34] 丁凯, 凌为其, 谈春业, 等. 距下关节镜辅助下经皮撬拨复位螺钉固定与切开复位内固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折的对比研究[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(6): 508-512.
- [35] MAROUBY S, CELLIER N, MARES O, et al. Percutaneous arthroscopic calcaneal osteosynthesis for displaced intra-articular calcaneal fractures: systematic review and surgical technique[J]. Foot Ankle Surg, 2020, 26(5): 503-508.
- [36] 王亮, 叶如卿, 王猛. 撬拨复位拉力螺钉内固定与小切口复位接骨板内固定治疗跟骨骨折的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2019, 32(4): 314-320.
- [37] ZHUANG L, WANG L, XU D, et al. Same wound complications between extensile lateral approach and sinus tarsi approach for displaced intra-articular calcaneal fractures with the same locking compression plates fixation: a 9-year follow-up of 384 patients[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2021, 47(4): 1211-1219.
- [38] 董福, 陆春, 朱金荣, 等. 距下关节后侧入路关节镜辅助下微创治疗跟骨骨折[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(1): 36-41.
- [39] PARK C H. Role of subtalar arthroscopy for displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2019, 36(2): 233-249.

(收稿日期: 2022-05-05 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 54 页)

- [43] WALSH D A, NEOGI T. A tale of two TrkA inhibitor trials: same target, divergent results[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1575-1577.
- [44] OWOLABI J B, RIZKALLA G, TEHIM A, et al. Characterization of antiallodynic actions of ALE-0540, a novel nerve growth factor receptor antagonist, in the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 289(3): 1271-1276.
- [45] UGOLINI G, MARINELLI S, COVACEUSZACH S, et al. The function neutralizing anti-TrkA antibody MNAC13 reduces inflammatory and neuropathic pain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(8): 2985-2990.
- [46] 葛钦文, 施振宇, 凌厚福, 等. 益肾调髓方对膝关节炎小鼠软骨下骨骨代谢及疼痛的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5658-5663.
- [47] 尹涛. 经皮神经电刺激配合黄芪桂枝五物汤治疗髌臼骨折、髌关节脱位所致坐骨神经损伤的疗效及对患者血清神经营养因子的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 253-255.
- [48] 刘宗海, 李俊光, 孙大川. 防旋转股骨近端髓内钉联合术后中药外敷治疗股骨转子间骨折的临床效果研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5): 892-896.
- [49] 李学姍, 段雪剑, 白晓梅, 等. 四黄软膏外敷缓解神经生长因子注射疼痛的效果观察[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(2): 71-73.

(收稿日期: 2022-10-11 本文编辑: 时红磊)