

# 激酶与外周神经损伤修复研究进展

张守萍, 关晋东, 孙 诚\*, 刘晓宇\*

南通大学, 教育部/江苏省神经再生重点实验室/神经再生协同创新中心, 江苏 南通

收稿日期: 2021年10月9日; 录用日期: 2021年11月5日; 发布日期: 2021年11月12日

## 摘 要

外周神经损伤脱髓鞘疾病是最常见的外伤疾病。目前常见的治疗手段有外科手术缝合、自体神经或者异体神经移植及组织工程技术。影响损伤神经后期功能恢复因素众多如受损神经横断面积, 缺损神经缺口长度及各种激酶、生长因子等表达的差异。激酶种类繁多, 作为重要的信号传导分子调控多条信号通路, 包括神经损伤后坏死组织清除与神经再生等多种过程。因此, 为进一步了解激酶在外周神经损伤修复中扮演的角色, 本文回顾了多种常见的激酶类型、不同的神经损伤类型及其修复的进程, 发现激酶可以通过调节自噬过程、炎症反应、细胞凋亡、细胞周期以及氧化应激等过程参与损伤神经组织再生修复微环境的形成, 影响神经的再生修复。

## 关键词

激酶, 外周神经损伤修复, 炎症反应, 细胞凋亡

# Research on Kinases and Peripheral Nerve Injury Repair

Shouping Zhang, Jindong Guan, Cheng Sun\*, Xiaoyu Liu\*

Key Laboratory of Neuroregeneration of Jiangsu and Ministry of Education, Co-Innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong Jiangsu

Received: Oct. 9<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 5<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 12<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Peripheral nerve injury demyelinating disease is the most common traumatic disease. At present, common treatment methods include surgical suture, autologous nerve or allogeneic nerve transplantation and tissue engineering technology. There are many factors that affect the functional recovery of injured nerves, such as the cross-sectional area of the injured nerve, the length of the

\*通讯作者。

defect of the nerve and the difference in the expression of various kinases and growth factors. There are many kinds of kinases, which are important signal transduction molecules to regulate multiple signal pathways, and regulate various processes, such as the removal of necrotic tissue and nerve regeneration after nerve injury. Therefore, in order to further understand the role of kinases in the repair of peripheral nerve damage, this article reviews a variety of common kinase types, different types of nerve damage and their repair processes. We found that kinases can regulate processes, such as autophagy, inflammatory response, cell apoptosis, cell cycle and oxidative stress, and participate in the formation of the microenvironment for regeneration and repair of damaged nerve tissue through these processes, and affect the regeneration and repair of nerves.

## Keywords

Kinase, Peripheral Nerve Injury Repair, Inflammatory Response, Apoptosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

外周神经在机体内分布广泛,且介导靶器官与中枢神经系统间信号的传递[1]。与中枢神经最大的差异是外周神经损伤后具有一定的自我修复能力[2]。近年来,随着经济发展,交通事故、大型机械损伤导致的外周神经损伤患者逐年增加[3]。另外,医源性损伤也是一种常见的损伤方式,主要由于牵拉、切割、手术以及神经瘤等引起神经轴突连续性中断,导致神经支配区域感觉和运动功能障碍,严重影响患者生活质量[4]-[9]。尽管外周神经损伤修复过程机制相对明确,治疗手段已从最初的显微外科手术发展到现在的自体/异体神经组织移植及组织工程材料移植[10],但由于外周神经组织分化程度高,修复过程影响因素众多(主要包括损伤程度、施万细胞、炎症、激酶活性、生长因子分泌等),临床治疗效果欠佳[10][11][12]。今后激酶功能的研究与支架材料研发有效的结合能够为外周神经损伤类疾病的治疗提供新的思路和策略。

## 2. 激酶及其类型

### 2.1. 激酶

激酶(kinase)是一类生物化学分子[13],在生物体内广泛分布,能够催化高能供体(如ATP)上的高能磷酸基团转移到底物上,介导了大多数信号的转导[14][15]。激酶催化的过程称为磷酸化,磷酸化的信号在高等生物中具有重要的作用[15][16]。目前鉴定出的激酶类型有蛋白激酶(如丝氨酸/苏氨酸激酶、酪氨酸激酶)、脂质激酶、糖激酶(如己糖激酶、果糖激酶)等,其中最大的类别是蛋白激酶,在高等生物体内发挥重要作用[17]。目前,人体内鉴定确认的蛋白激酶超过500种,编码相关蛋白激酶的基因超过900个,约占人类基因组的2%[18][19]。

### 2.2. 激酶类型

#### 2.2.1. 蛋白激酶

蛋白质激酶数量繁多,根据受体上被磷酸化的基团又可分为丝氨酸/苏氨酸激酶(磷酸基团的受体是丝氨酸/苏氨酸的羟基)[20]、酪氨酸激酶(磷酸基团的受体是酪氨酸的酚羟基)[21]、组氨酸/赖氨酸/精氨酸激

酶(磷酸基团的受体是咪唑环、胍基、 $\epsilon$ 氨基) [22]、半胱氨酸激酶(磷酸基团的受体是巯基) [23] [24]以及天冬氨酸/谷氨酸激酶(磷酸基团的受体是酰基) [25] [26]等。根据它们承担的作用可将蛋白激酶分为 AGC (PKA、PKG、PKC)、CaMK、MAPK、Raf、Akt、CDKs、PTK、STE 等激酶家族[27]-[35]。如 AGC 蛋白激酶家族广泛存在于多种细胞、组织和器官中,通常定位于胞质中,AGC 激酶在受到刺激后可以被  $\text{Ca}^{2+}$  等物质激活,参与到多种信号通路中,调控细胞核内靶基因的转录调控[27] [28] [36] [37] [38] [39]; CaMK 家族在神经系统中含量最丰富,被认为是一种记忆分子参与记忆的存储[40] [41]; MAPK 家族可以通过 G 蛋白以及 Ras-Raf1 等信号激活,承担转导的重要环节[29]-[34] [42]。

#### 1) 丝氨酸/苏氨酸激酶(Serine/Threonine kinase)

作为蛋白质激酶中十分重要的丝氨酸/苏氨酸激酶,磷酸基团的受体是丝氨酸/苏氨酸的羟基,是较早被分离鉴定并展开研究的[20]。根据生物发生过程的不同,又可分为 PKA、PKC、 $\text{Ca}^{2+}$ /CaM-PK、PDK、cGMP、DNA-PK 等[27]。丝氨酸/苏氨酸激酶是目前研究较为深入的蛋白质激酶。

#### 2) 酪氨酸激酶(Protein-Tyrosine kinase)

酪氨酸激酶可以催化蛋白质分子中的酪氨酸残基磷酸化,存在于几乎所有真核多细胞生物中[43],自从 1979 年被 Tony Hunter 发现后,数十年间翻开了胞内蛋白调控机制新的一页[44] [45]。大部分酪氨酸磷酸化修饰的蛋白质对细胞的增殖具有正向调节作用。蛋白质酪氨酸激酶根据作用受体可分为受体型和非受体型。受体型又分为酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, TKR)和酪氨酸激酶结合型受体(tyrosine kinase associated receptor, TKAR)如各种生长因子、干扰素、白细胞介素、生长激素等;非受体型如 PTK、TEC、JAK 家族等[43] [46] [47]。迄今发现的酪氨酸激酶有许多种都属于原癌基因的产物,例如最早发现的非受体酪氨酸蛋白激酶正是正常酪氨酸激酶结构变异的产物[43] [48]。因此细胞的正常增殖、恶性肿瘤细胞的增殖,以及 T 细胞、B 细胞或肥大细胞的活化都伴随着快速发生的多种蛋白质分子的酪氨酸磷酸化[49] [50]。

#### 3) 组氨酸/赖氨酸/精氨酸激酶

组氨酸蛋白激酶(Histidine protein kinases, HPK)是一个可以磷酸化组氨酸保守残基的信号传导酶家族,精氨酸或赖氨酸上的碱性基团与组氨酸上的碱性基团相似,磷酸化过程近似。HPK 与它们的下游靶蛋白一起构成了双组分信号传导系统[51] [52]。典型的 HPK 是一个跨膜受体,包含氨基末端的胞外感受区和 C 末端的胞内信号区域;大部分 HPK 作为二聚体存在。虽然 HPK 与磷酸化丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基的蛋白激酶相似度较低,但也有报道称他们之间可能存在远亲的进化关系[53] [54] [55]。

#### 4) 半胱氨酸激酶

富含半胱氨酸的类受体激酶(cysteine-rich receptor-like kinase, CRK),也可以称为 DUF26 (domain of unknown function 26)类受体激酶[24]。类受体激酶(receptor-like kinase, RLK)是植物体内普遍存在的一类蛋白激酶,是许多信号识别传递途径中的关键组分,作为识别信号的质膜受体,能够感受外界刺激,通过磷酸化作用参与胞内信号传递[23] [24]。

#### 5) 天冬氨酸/谷氨酸激酶

天冬氨酸激酶是天冬氨酸族氨基酸合成途径中第一个关键酶,在植物、微生物代谢合成途径中普遍存在,在合成途径中起到至关重要的作用。N-乙酰谷氨酸激酶(N-acetylglutamatekinase)简称 NAGK,是 L-精氨酸合成途径的第二个关键限速酶,同时受终产物 L-精氨酸的反馈抑制[25] [26]。

### 2.2.2. 脂质激酶

脂质激酶主要指磷酸肌醇脂类激酶(Phosphoinositide lipid kinases, PIK)是一种蛋白质,可以催化特定的磷脂酰肌醇等形成磷酸化变体。PIK 在哺乳动物中有三个主要家族:磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K),磷脂酰

肌醇 4 激酶(PI4K)和磷脂酰肌醇 P(PIP)激酶(PIPK) [56]。PIK 家族成员具有特定的信号转导功能, 可以产生第二信使调节细胞新陈代谢, 促进整体健康, 对于维持细胞生长和生存所需的能量至关重要, 这为脂质激酶作为疾病的治疗靶点提供了进一步支持[57] [58] [59]。

### 2.2.3. 糖激酶

己糖激酶(hexokinase, HK)是一种转移酶, 专一性不强, 受葡萄糖-6-磷酸和 ADP 的抑制。己糖激酶已知有 4 种不同的类型, 由不同染色体的不同基因控制。

葡萄糖激酶(glucokinase, GK)是己糖激酶同工酶中的一种, 所以又称己糖激酶 IV (HK-IV), 作为人体重要的葡萄糖传感器, GK 主要特异性分布在胰岛  $\beta$  细胞和肝细胞中, 参与糖代谢的各种途径。GK 感知到人体内葡萄糖浓度的变化并启动血糖调节系统以维持血糖稳态, 即通过增加胰岛素的释放和促进肝对葡萄糖的利用的双重作用机制来降低血糖, 从而维持体内血糖稳态。

果糖激酶是磷酸果糖激酶的变构激活剂, 是一种变构酶。磷酸果糖激酶 2(phosphofructokinase-2; PFK2)是一种生物体内双重功能酶, 在某些生理过程中, 扮演调节血液糖浓度的角色。

## 3. 外周神经损伤

与中枢神经系统相比, 外周神经系统在损伤后具有一定的修复再生能力[2]。外周神经损伤是常见的损伤类疾病, 主要造成患者神经传导功能障碍, 最终引起感觉及行动障碍, 甚至终生残疾[1] [2] [60] [61] [62]。外周神经损伤的类型主要分为机械性损伤和医源性损伤[60] [63]。

### 3.1. 机械损伤

机械性损伤是指由于交通事故、战争、地震以及工伤意外等外力引起的神经损伤[2]。又分为挤压伤、横断伤和缺损伤等。挤压伤是损伤程度最轻的一种机械性损伤, 也称为神经夹伤。夹伤处往往表现出神经组织透明, 轴突断裂, 但是神经内膜完整, 是一种具有可逆性的神经损伤[64]。在基础医学研究中, 神经夹伤也是应用最广泛的神经受损模型[65], 该模型可以用于研究化学物质、信号分子以及理化因素等对外周神经的发育、结构、轴突内物质运输及损伤修复再生过程的影响等, 极其适合新型药物的筛选[66] [67]。离断伤是指神经组织被切断, 但并未造成缺损的一种机械损伤。离断伤比挤压伤恢复困难, 神经轴突, 神经内膜均发生断裂[10] [67]。常见的治疗方式为显微外科手术, 通过手术缝合的方式使受损神经恢复功能, 通常功能恢复效果较好[4] [16] [62] [63] [68] [69]。缺损伤是受损神经部分缺失, 造成不可逆的神经受损, 也是最严重的一种机械式损伤[70] [71]。通常小缺口采用自体神经移植[10] [67] [70], 或异体神经移植技术, 较大缺口通常采用神经导管辅助生长恢复[63] [72] [73] [74]。

### 3.2. 医源性损伤

医源性损伤是指由于外科手术引起的神经增生或神经瘤压迫产生的神经损伤, 也可能是由于缺血再灌注造成的神经传导功能异常, 进而导致神经功能障碍的一种病症[4] [5] [6] [7] [8] [75] [76]。近年来这种病例也是逐年增加。

## 4. 外周神经损伤修复生理过程

外周神经损伤后, 远侧端神经通常会发生瓦勒变性[65]。主要指受损神经远侧段局部轴突及髓鞘脱离胞体, 神经末梢发生变性, 瓦解, 同时产生多种细胞因子[77]。

外周神经损伤修复总体需要经历三个过程即残缺髓鞘碎片的清除, 新生组织的产生, 神经冲动传导功能的恢复[68] [78] [79]。髓鞘碎片的清除首先从受损髓鞘变性、瓦解开始, 施万细胞开始吞噬髓鞘碎片

[67], 同时招募大量炎症细胞如巨噬细胞[80]、中性粒细胞等[79]加速吞噬组织碎片。碎片清除后, T 淋巴细胞在损伤后 28 天左右聚集在损伤神经远端处, 产生免疫反应, 防止神经远端产生恶性炎症[81]。新生组织的产生既包括神经元迁移以及轴突的伸长, 也包括施万细胞增殖、迁移(排列在神经元周围)以及神经组织周围相关的血管、支持系统等再生重建[12] [78] [79] [82]。神经传导功能的恢复包括细胞因子激活的施万细胞大量增殖并再次包绕神经轴突形成髓鞘, 神经轴突末端与靶器官靶组织建立正确的连接并发挥正常的控制功能[83]。

## 5. 激酶与外周神经损伤修复

神经损伤后微环境发生改变, 细胞破损, 细胞内容物外泄, 受损组织周围微环境剧变, 各种细胞因子、激酶参与到清除与再生过程中来, 而激酶调控众多信号通路是重要的信号传导分子, 因此, 激酶与外周神经损伤修复过程密切相关。外周神经再生是一个复杂的生物过程, 涉及多种调节因素, 包括神经营养素的分泌因子 NTFs、细胞外基质(层粘连蛋白, 免疫球蛋白, 胶原蛋白等)、神经远端残端的存在、激酶、转录因子和炎症因子等[84]。激酶参与损伤神经组织再生修复微环境的形成, 通过调节自噬, 炎症反应, 细胞凋亡, 细胞周期, 氧化应激等过程影响受损外周神经的修复速度, 由于涉及的通路众多, 因此激酶可能是促进损伤修复的, 亦可能是抑制损伤修复进程的。

### 5.1. 激酶通过调节自噬过程影响受损神经修复进程

在损伤修复过程中, 自噬是重要调控因素, 在继发性损伤修复中发挥重要作用[85]。已有研究指出, 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 可负向调节自噬过程[54] [85] [86]。小鼠体内抑制 mTOR 活性可显著下调下游 p70S6K 蛋白的磷酸化水平, 同时自噬基因 LC3 和 Beclin1 的表达水平增高促进自噬, 进而加快髓鞘碎片的清除, 加速受损神经的修复进程[85] [87]。

### 5.2. 激酶通过调节炎症反应影响受损神经修复进程

炎症反应与神经组织再生密切相关, 在修复过程中发挥正面或者负面的双重作用。众所周知, 外周神经损伤后的快速促炎反应是清除组织碎片和有效再生的必要条件。坐骨神经损伤后可导致 p38-MAPK 磷酸化水平升高, 从而抑制 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的合成, 正向调节损伤组织的修复再生过程[34]。IKK 激酶的活化促进下游 NF- $\kappa$ B 通路因子的表达, 减少了外周神经损伤过程的炎症反应, 促进神经的修复再生。激酶 Map3k12 是神经损伤早期的主要调节因子, 控制下游多个信号分子, 如免疫因子 csf1、sarm1 及 JNK/cjun, 从而调控损伤修复过程[35] [61]。

### 5.3. 激酶通过调节细胞凋亡影响受损神经修复进程

抗凋亡水平的增加有利于促进受损神经的功能恢复。c-Jun 氨基末端激酶(Rat c-Jun N-terminal kinases, JNK)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)激活后显著抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路[88] [89] [90], 减少了凋亡相关蛋白如 Bax、Cleaved-Caspase3 等表达, 进而抑制损伤后坐骨神经的疤痕组织形成, 从而给神经再生提供充足生长空间[89] [90]。研究人员指出抑制 mTORC1 激酶活性可能阻碍相关蛋白质翻译, 导致 BCL-2 表达量减少和细胞凋亡的激发, 从而调节受损神经的修复再生[89] [90] [91] [92]。

### 5.4. 激酶通过调节细胞周期影响受损神经修复进程

外周神经损伤修复进度受多个因素调控, 其中参与修复的神经细胞, 其细胞周期的改变也是影响因素之一。Akt 激酶可以通过灭活糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )和还原蛋白 27 激酶抑制蛋白 1(p27kip1)来提高

细胞周期蛋白 D1 表达, 调节细胞周期, 改变细胞增殖速度, 影响髓鞘的新生[93]。抑制 Akt 磷酸化易导致 G1 期停滞, 从而诱导细胞凋亡, 导致损伤神经的后期恢复受到抑制。外周神经挤压和切断引起蛋白激酶 SKP2 表达显著上调, 同时降解下游的 p27kip1 蛋白, 影响参与修复过程细胞的细胞周期, 从而导致受损神经修复进度的改变[94]。外周神经中细胞周期蛋白依赖激酶 CDK 的敲除, 使得施万细胞无法正常启动细胞周期, 施万细胞的增殖速度急剧下降[61]。因此, 增殖型施万细胞数量的减少会严重抑制受损神经髓鞘的再生, 进而影响后期神经功能的恢复。

### 5.5. 激酶通过调节氧化应激影响受损神经修复进程

外周神经损伤后会产生一定的神经毒性, 而神经组织内氧化防御系统的参与能有效改善神经毒性的影响。激酶 JNK 表达的下调, 增加了环腺苷酸反应元件结合蛋白 CREB 的表达量, 提高超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶的活性, 增强抗氧化防御系统, 抑制细胞凋亡和炎症反应来保护外周神经。前人实验表明 ERK 激酶的过度激活可以调节细胞氧化应激过程和自噬反应, 进而诱导神经细胞的死亡, 影响受损神经的后期修复。PI3K 激酶活性的改变与施万细胞过度氧化及细胞凋亡密切相关[95], 后期可以通过寻找与该酶活性相关的药物来改善临床治疗效果。

## 6. 小结与展望

外周神经损伤类疾病是最常见的意外疾病之一。尽管外周神经损伤修复过程相对明确, 外科手术精细度大大提高, 但目前仍无较好的临床治疗手段, 后期功能恢复欠佳。外周神经损伤往往引起组织内激酶活性的变化及炎症的产生, 进而影响后期损伤修复的进程。但由于影响外周神经损伤修复的因素众多, 如神经离断程度、缺损神经长度、伤口炎症程度、患者年龄及自身身体情况以及各种激酶活性、转录因子表达和营养因子分泌等, 单纯的考虑其中一个因素并不能全面有效的解决问题。因此, 重视损伤修复过程中激酶功效的研究并结合多种因素的分析, 是我们今后攻克该类疾病的工作方向。

## 基金项目

南通市科技项目 JC2021068。

## 参考文献

- [1] 关晋东, 等. G 蛋白耦联胆汁酸受体激动剂 INT777 通过激活 AMPK 信号通路抑制施万细胞成髓鞘过程[J]. 南通大学学报(医学版), 2021, 41(1): 6-10.
- [2] Niemi, J.P., et al. (2013) A Critical Role for Macrophages near Axotomized Neuronal Cell Bodies in Stimulating Nerve Regeneration. *Journal of Neuroscience*, **33**, 16236-16248. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3319-12.2013>
- [3] Wu, D. and Murashov, A.K. (2013) Molecular Mechanisms of Peripheral Nerve Regeneration: Emerging Roles of MicroRNAs. *Frontiers in Physiology*, **4**, 55. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00055>
- [4] 宋凯凯, 张锴, 贾龙. 周围神经系统损伤的微环境与修复方式[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(4): 651-656.
- [5] Juerd, W., Alexandra, B. and Nens, V.A. (2020) Nerve Ultrasound in Traumatic and Iatrogenic Peripheral Nerve Injury. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, **11**, 30. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010030>
- [6] Ketan, D., et al. (2019) Injection-Related Iatrogenic Peripheral Nerve Injuries: Surgical Experience of 354 Operated Cases. *Neurology India*, **67**, S82-S91. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.250703>
- [7] Tatsuya, H., et al. (2020) Iatrogenic Peripheral Nerve Injuries—Common Causes and Treatment: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Journal of Orthopaedic Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.09.009>
- [8] 王轩, 利春叶. 医源性周围神经损伤的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(23): 4302-4305.
- [9] 吴剑彬, 等. 不同手术入路 MIPO 技术治疗肱骨干骨折时医源性桡神经损伤的风险研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(21): 66-72.
- [10] Gu, X., Ding, F. and Williams, D.F. (2014) Neural Tissue Engineering Options for Peripheral Nerve Regeneration.

- Biomaterials*, **35**, 6143-6156. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.064>
- [11] Baradaran, A., *et al.* (2021) Peripheral Nerve Healing: So Near and Yet So Far. *Seminars in Plastic Surgery*, **35**, 204-210. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731630>
- [12] Scheib, J. and Hoke, A. (2013) Advances in Peripheral Nerve Regeneration. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 668-676. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.227>
- [13] Siqueira Mietto, B., *et al.* (2015) Role of IL-10 in Resolution of Inflammation and Functional Recovery after Peripheral Nerve Injury. *Journal of Neuroscience*, **35**, 16431-16442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2119-15.2015>
- [14] Wu, P., Nielsen, T.E. and Clausen, M.H. (2015) FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*, **36**, 422-439. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.005>
- [15] Buttner, R., *et al.* (2018) Inflammaging Impairs Peripheral Nerve Maintenance and Regeneration. *Aging Cell*, **17**, e12833. <https://doi.org/10.1111/acer.12833>
- [16] Kanngiesser, M., *et al.* (2012) Inhibitor Kappa B Kinase Beta Dependent Cytokine Upregulation in Nociceptive Neurons Contributes to Nociceptive Hypersensitivity after Sciatic Nerve Injury. *The Journal of Pain*, **13**, 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.010>
- [17] Roskoski, R. (2020) Properties of FDA-Approved Small Molecule Protein Kinase Inhibitors: A 2020 Update. *Pharmacological Research*, **152**, Article ID: 104609. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104609>
- [18] Johnson, L.N. and Lewis, R.J. (2001) Structural Basis for Control by Phosphorylation. *Chemical Reviews*, **101**, 2209-2242. <https://doi.org/10.1021/cr000225s>
- [19] Solassol, I., Pinguet, F. and Quantin, X. (2019) FDA- and EMA-Approved Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Safety, Tolerability, Plasma Concentration Monitoring, and Management. *Biomolecules*, **9**, 668. <https://doi.org/10.3390/biom9110668>
- [20] Yamauchi, K. (1999) Serine-Threonine Kinase. *Nihon Rinsho*, **57**, 458-461.
- [21] Jiao, Q., *et al.* (2018) Advances in Studies of Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Acquired Resistance. *Molecular Cancer*, **17**, 36. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0801-5>
- [22] Attwood, P.V. (2013) Histidine Kinases from Bacteria to Humans. *Biochemical Society Transactions*, **41**, 1023-1028. <https://doi.org/10.1042/BST20130019>
- [23] 郑超, 李登高, 白薇. 植物富含半胱氨酸的类受体激酶的研究进展[J]. 生物技术通报, 2016, 32(11): 10-17.
- [24] Lee, D.S., *et al.* (2017) The Arabidopsis Cysteine-Rich Receptor-Like Kinase CRK36 Regulates Immunity through Interaction with the Cytoplasmic Kinase BIK1. *Frontiers in Plant Science*, **8**, 1856. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01856>
- [25] 杨宇亭, 闵伟红. 天冬氨酸激酶代谢调控的研究进展[J]. 食品科学, 2016, 37(7): 270-275.
- [26] Makafe, G.G., *et al.* (2019) Quinoline Derivatives Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Activating Glutamate Kinase. *Cell Chemical Biology*, **26**, 1187-1194.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.05.003>
- [27] Taylor, S.S., *et al.* (2012) Assembly of Allosteric Macromolecular Switches: Lessons from PKA. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 646-658. <https://doi.org/10.1038/nrm3432>
- [28] Miyahara, T., *et al.* (2018) Propofol Induced Diverse and Subtype-Specific Translocation of PKC Families. *Journal of Pharmacological Sciences*, **137**, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.03.008>
- [29] Ferrer, I., *et al.* (2001) Phosphorylated Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK/ERK-P), Protein Kinase of 38 kDa (p38-P), Stress-Activated Protein Kinase (SAPK/JNK-P), and Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II (CaM Kinase II) Are Differentially Expressed in Tau Deposits in Neurons and Glial Cells in Tauopathies. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **108**, 1397-1415. <https://doi.org/10.1007/s007020100016>
- [30] Guo, Y.J., *et al.* (2020) ERK/MAPK Signalling Pathway and Tumorigenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- [31] Fang, J.Y. and Richardson, B.C. (2005) The MAPK Signalling Pathways and Colorectal Cancer. *The Lancet Oncology*, **6**, 322-327. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70168-6)
- [32] Gaestel, M. (2015) MAPK-Activated Protein Kinases (MKs): Novel Insights and Challenges. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **3**, 88. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00088>
- [33] Bengal, E., Aviram, S. and Hayek, T. (2020) p38 MAPK in Glucose Metabolism of Skeletal Muscle: Beneficial or Harmful? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 6480. <https://doi.org/10.3390/ijms21186480>
- [34] Anne, S.L., *et al.* (2013) WNT3 Inhibits Cerebellar Granule Neuron Progenitor Proliferation and Medulloblastoma Formation via MAPK Activation. *PLoS ONE*, **8**, e81769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081769>
- [35] Xu, D., *et al.* (2018) TBK1 Suppresses RIPK1-Driven Apoptosis and Inflammation during Development and in Aging.

- Cell*, **174**, 1477-1491.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.041>
- [36] Parker, P.J. and Ullrich, A. (1987) Protein Kinase C. *Journal of Cellular Physiology*, **5**, 53-56. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041330411>
- [37] Soderling, T.R. (1999) The Ca-Calmodulin-Dependent Protein Kinase Cascade. *Trends in Biochemical Sciences*, **24**, 232-236. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(99\)01383-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01383-3)
- [38] Turnham, R.E. and Scott, J.D. (2016) Protein Kinase A Catalytic Subunit Isoform PRKACA; History, Function and Physiology. *Gene*, **577**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.11.052>
- [39] 范衡宇, 佟超, 孙青原. 核糖体 S6 蛋白激酶 p90-(rsk)与卵母细胞减数分裂[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002(4): 506-509.
- [40] 高磊, 等. CDKs(细胞周期依赖性蛋白激酶)调控细胞周期中的作用[J]. 畜牧兽医杂志, 2010, 29(2): 41-42+45.
- [41] 田翠孟, 魏素菊. 细胞周期蛋白依赖性激酶与肿瘤关系的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(4): 499-502.
- [42] 王海青, 郭瑞珍. RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 MAPK 信号转导通路及其与皮肤肿瘤的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(2): 201-203+207.
- [43] Neet, K. and Hunter, T. (1996) Vertebrate Non-Receptor Protein-Tyrosine Kinase Families. *Genes Cells*, **1**, 147-169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1996.d01-234.x>
- [44] Eckhart, W., Hutchinson, M.A. and Hunter, T. (1979) An Activity Phosphorylating Tyrosine in Polyoma T Antigen Immunoprecipitates. *Cell*, **18**, 925-933. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(79\)90205-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(79)90205-8)
- [45] Hunter, T. (2008) Tony Hunter: Kinase King. Interview by Ruth Williams. *Journal of Cell Biology*, **181**, 572-573. <https://doi.org/10.1083/jcb.1814pi>
- [46] Amatu, A., et al. (2019) Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Biology and the Role of NTRK Gene Fusions in Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, viii5-viii15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz383>
- [47] Hirose, M., Kuroda, Y. and Murata, E. (2016) NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain. *Pain Practice*, **16**, 175-182. <https://doi.org/10.1111/papr.12342>
- [48] 王从容, 等. 饮食脂肪含量和耐力运动对肥胖鼠胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶的影响[J]. 体育科学, 2000(6): 51-54.
- [49] Jacobsen, F.A., et al. (2018) A Role for the Non-Receptor Tyrosine Kinase Abl2/Arg in Experimental Neuroinflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **13**, 265-276. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9783-8>
- [50] Wilson, J.E., et al. (2015) Inflammasome-Independent Role of AIM2 in Suppressing Colon Tumorigenesis via DNA-PK and Akt. *Nature Medicine*, **21**, 906-913. <https://doi.org/10.1038/nm.3908>
- [51] Wolanin, P.M., Thomason, P.A. and Stock, J.B. (2002) Histidine Protein Kinases: Key Signal Transducers outside the Animal Kingdom. *Genome Biology*, **3**, REVIEWS3013. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-10-reviews3013>
- [52] Kreikemeyer, B., et al. (2001) Group A Streptococcal growth Phase-Associated Virulence Factor Regulation by a Novel Operon (Fas) with Homologies to Two-Component-Type Regulators Requires a Small RNA Molecule. *Molecular Microbiology*, **39**, 392-406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02226.x>
- [53] 洗培凤, 等. 蜂毒对胶原诱导性关节炎炎性痛大鼠背根神经节 TrkA、TRPV1 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 838-841.
- [54] 高海娜, 等. 亮氨酸或组氨酸通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路影响奶牛乳腺上皮细胞中酪蛋白的合成[J]. 动物营养学报, 2015, 27(4): 1124-1134.
- [55] 王珊珊, 等. 组氨酸对体外培养奶牛乳腺上皮细胞  $\beta$ -酪蛋白及酪氨酸激酶 2-信号转导与转录激活子 5/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关磷酸化蛋白表达的影响[J]. 动物营养学报, 2016, 28(3): 916-925.
- [56] Brown, J.R. and Auger, K.R. (2011) Phylogenomics of Phosphoinositide Lipid Kinases: Perspectives on the Evolution of Second Messenger Signaling and Drug Discovery. *BMC Evolutionary Biology*, **11**, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-4>
- [57] Rincon, E., et al. (2012) Diacylglycerol Kinase Zeta: At the Crossroads of Lipid Signaling and Protein Complex Organization. *Progress in Lipid Research*, **51**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.10.001>
- [58] Vivanco, I. and Sawyers, C.L. (2002) The Phosphatidylinositol 3-Kinase AKT Pathway in Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 489-501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>
- [59] Kapeller, R. and Cantley, L.C. (1994) Phosphatidylinositol 3-Kinase. *Bioessays*, **16**, 565-576. <https://doi.org/10.1002/bies.950160810>
- [60] 范军胜, 等. 外周神经损伤的高频超声诊断研究[J]. 中华显微外科杂志, 2003(4): 30-32.



- [61] 韩滨, 董敏, 李正翔. 施万细胞在修复外周神经损伤中作用机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 289-293.
- [62] 何新泽, 等. 周围神经损伤的修复: 理论研究与技术应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(7): 1044-1050.
- [63] 李峰, 等. 外周神经损伤的显微外科修复[J]. 中华显微外科杂志, 2004(1): 27-29.
- [64] Sunderland, S. (1951) A Classification of Peripheral Nerve Injuries Producing Loss of Function. *Brain*, **74**, 491-516. <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.491>
- [65] Yi, S., et al. (2017) Microarray and qPCR Analyses of Wallerian Degeneration in Rat Sciatic Nerves. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **11**, 22. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00022>
- [66] Gordon, T. and English, A.W. (2016) Strategies to Promote Peripheral Nerve Regeneration: Electrical Stimulation and/or Exercise. *European Journal of Neuroscience*, **43**, 336-350. <https://doi.org/10.1111/ejn.13005>
- [67] Yi, S., et al. (2019) Tau Modulates Schwann Cell Proliferation, Migration and Differentiation Following Peripheral Nerve Injury. *Journal of Cell Science*, **132**, jcs222059. <https://doi.org/10.1242/jcs.222059>
- [68] 胡琳娜, 等. 电针治疗周围神经损伤的修复机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(46): 8662-8664.
- [69] 李新春, 等. 兔坐骨神经急性挤压伤的 MRI 与病理学对比初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2004(2): 21-26.
- [70] Yi, S., et al. (2020) Application of Stem Cells in Peripheral Nerve Regeneration. *Burns & Trauma*, **8**, tkaa002.
- [71] Liu, Y., et al. (2019) Tissue-Engineered Nerve Grafts Using a Scaffold-Independent and Injectable Drug Delivery System: A Novel Design with Translational Advantages. *Journal of Neural Engineering*, **16**, Article ID: 036030. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab17a0>
- [72] Yi, S., et al. (2015) Deep Sequencing and Bioinformatic Analysis of Lesioned Sciatic Nerves after Crush Injury. *PLoS ONE*, **10**, e0143491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143491>
- [73] Liao, C., et al. (2016) Tissue-Engineered Conduit Promotes Sciatic Nerve Regeneration Following Radiation-Induced Injury as Monitored by Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, **34**, 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.12.004>
- [74] Chang, W., et al. (2018) Tissue-Engineered Spiral Nerve Guidance Conduit for Peripheral Nerve Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **73**, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.04.046>
- [75] 陈涛, 等. 高频超声对医源性周围神经损伤的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(6): 527-529.
- [76] 李文伟. 中西医结合治疗医源性周围神经损伤 14 例报告[J]. 中医正骨, 2006(1): 33-34.
- [77] Zhao, J., et al. (2020) Dose-Effect Relationship and Molecular Mechanism by Which BMSC-Derived Exosomes Promote Peripheral Nerve Regeneration after Crush Injury. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, 360. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01872-8>
- [78] Nocera, G. and Jacob, C. (2020) Mechanisms of Schwann Cell Plasticity Involved in Peripheral Nerve Repair after Injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 3977-3989. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9>
- [79] Perkins, N.M. and Tracey, D.J. (2000) Hyperalgesia due to Nerve Injury: Role of Neutrophils. *Neuroscience*, **101**, 745-757. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00396-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00396-1)
- [80] Mueller, M., et al. (2003) Macrophage Response to Peripheral Nerve Injury: The Quantitative Contribution of Resident and Hematogenous Macrophages. *Laboratory Investigation*, **83**, 175-185. <https://doi.org/10.1097/01.LAB.0000056993.28149.BF>
- [81] Zigmund, R.E. and Echevarria, F.D. (2019) Macrophage Biology in the Peripheral Nervous System after Injury. *Progress in Neurobiology*, **173**, 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.001>
- [82] Jessen, K.R. and Mirsky, R. (2016) The Repair Schwann Cell and Its Function in Regenerating Nerves. *The Journal of Physiology*, **594**, 3521-3531. <https://doi.org/10.1113/JP270874>
- [83] Renthall, W., et al. (2020) Transcriptional Reprogramming of Distinct Peripheral Sensory Neuron Subtypes after Axonal Injury. *Neuron*, **108**, 128-144.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.026>
- [84] 张倩. 研究中枢神经系统损伤后轴突再生和功能恢复的治疗策略[D]: [博士学位论文]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [85] 陈威克, 赵国栋, 孔令胜. 自噬在脊髓损伤中的作用及研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(9): 851-854.
- [86] 周凯亮, 等. 细胞自噬在脊髓损伤中作用的研究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(8): 695-698.
- [87] 黄海城. 自噬促进坐骨神经损伤模型大鼠外周神经再生与运动功能恢复[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [88] 李欢, 等. 生长分化因子 11 对高糖诱导 MIN6 细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(7):

450-456.

- [89] Wen, W., *et al.* (2020) Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor (MANF) Regulates Neurite Outgrowth through the Activation of Akt/mTOR and Erk/mTOR Signaling Pathways. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **13**, Article ID: 560020. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.560020>
- [90] Yu, X.Y., *et al.* (2020) Apatinib Induces Apoptosis and Autophagy via the PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK Signaling Pathways in Neuroblastoma. *Oncology Letters*, **20**, 52.
- [91] 刘郁东, 等. 雷帕霉素对不同肿瘤细胞 Bax/Bcl-2 和活性 caspase-3 表达的影响[J]. 肿瘤, 2013, 33(2): 138-143+163.
- [92] 袁燕, 等. mTOR 信号通路在镉诱导 PC12 细胞凋亡和 Bcl-2、Bax 蛋白表达中的作用[J]. 中国兽医学报, 2017, 37(1): 107-111.
- [93] Gao, L., *et al.* (2020) 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase Suppresses Neuronal Apoptosis by Increasing Glycolysis and Cyclin-Dependent Kinase 1-Mediated Phosphorylation of p27 after Traumatic Spinal Cord Injury in Rats. *Cell Transplantation*, **29**, 1-14. <https://doi.org/10.1177/0963689720950226>
- [94] 巴方, 陈学云, 刘洪亮. 白藜芦醇通过影响细胞外信号调节蛋白激酶信号通路对创伤性脑损伤后的神经保护作用[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(5): 402-405.
- [95] 欧阳云, 等. 活络效灵丹通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路降低青光眼兔视神经损伤的研究[J]. 河北中医, 2020, 42(5): 737-744+801.