

DOI: 10.13376/j.cbls/2021104

文章编号: 1004-0374(2021)08-0955-07

鹿茸神经再生的研究进展

李勋胜¹, 赵海平¹, 李春义², 孙红梅^{1*}

(1 中国农业科学院特产研究所, 长春 130022; 2 长春科技学院, 长春 130600)

摘要: 在鹿茸的生长期, 鹿茸对痛觉和不连续的触摸非常敏感, 空间位置感也非常强, 说明鹿茸含有丰富的神经系统。鹿茸作为能够完全再生的哺乳动物器官, 其皮肤、血管、神经等组织成分也随之完全再生。弄清鹿茸神经再生的调控机制, 将为临床上的神经损伤修复提供基础数据或有效途径。该文对鹿茸神经的结构、发生以及再生过程、再生机制等进行综述, 旨在为神经损伤后的有效修复提供参考和指导。

关键词: 鹿茸; 神经发生; 再生; 神经损伤修复

中图分类号: Q421; S825 文献标志码: A

Research progress of deer antler nerve regeneration

LI Xun-Sheng¹, ZHAO Hai-Ping¹, LI Chun-Yi², SUN Hong-Mei^{1*}

(1 Institute of Special Animal and Plant Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130022, China;
2 Changchun SCI-TECH University, Changchun 130600, China)

Abstract: Deer antler is rich in nervous system. During the growth period of antler, it is very sensitive to pain and discontinuous touch, and has a strong sense of spatial position. As a mammalian organ, deer antler can regenerate completely, and its skin, blood vessels, nerves and other tissue components also completely regenerate. Understanding the regulatory mechanism of antler nerve regeneration will provide basic data or available approaches for clinical nerve injury repair. In this paper, the structure of antler nerves, the process of neurogenesis and regeneration, and regeneration mechanism of antler nerves were reviewed, aiming to provide guidance for effective repair of nerve injury.

Key words: deer antler; neurogenesis; regeneration; repair of nerve injury

鹿茸是目前为止发现的在自然界中唯一一个能够周期性完全再生的哺乳动物器官^[1]。对于大多数鹿 (*cervidae*) 种, 上一年完全骨化的鹿角在春季从角柄 (位于鹿头部额骨的永久性骨桩) 上脱落, 角柄残桩上的伤口迅速愈合, 新生鹿茸从愈合处重新长出; 在夏季进入快速生长期 (生长高峰期可达到 2~3 cm/d), 之后开始钙化; 完全钙化后的鹿角做为交配季节争夺配偶的武器; 进入冬季, 钙化后的鹿角依附于活组织角柄上等待新一轮的重生^[2-3]。

不同于普通的牛角或羊角, 鹿茸是动物的附属器官, 其中富含神经、软骨、骨、皮肤 (缺乏肌肉组织) 以及丰富的血管, 为其快速生长提供所需的营养物质, 并在雄激素的调控下实现每年周期性的脱落与再生 (图 1)^[4-5]。研究证实鹿茸是角柄骨膜

(pedicle periosteum, PP) 的衍生物, 角柄骨膜细胞 (pedicle periosteum cells, PPC) 被定义为鹿茸干细胞, 可以表达多种胚胎干细胞标记物, 在离体情况下可被诱导分化成多类型的体细胞^[6-7]。

鹿茸的再生是指包括软骨、皮肤、血管以及神经等组织在几个月内以远超普通细胞, 甚至癌细胞的生长速度下实现完全再生^[8-9]。但通过角柄骨膜与皮肤之间插入非通透性膜的实验发现, 鹿茸外部结构的再生是由角柄骨膜诱导实现的, 而不是这些

收稿日期: 2020-12-06; 修回日期: 2021-01-08

基金项目: 吉林省科技厅项目(20190201292JC); 国家重点研发计划项目子任务(2018YFC1706603-03)

*通信作者: E-mail: sunhongmei@caas.cn

组织本身就具有完全再生的特性^[10]。为证明这种诱导是通过细胞间的相互接触还是通过交换小分子游离物质而完成的,本实验室又进行了在角柄骨膜与皮肤之间插入半通透性薄膜(0.45 μm 孔径)的实验,结果发现鹿茸的皮肤以及附着的血管和神经都实现了部分再生(尚未发表)。因此,鹿茸外部组织的再生可能是由角柄骨膜分泌的游离小分子物质诱导实现的。虽然神经组织对于鹿茸的发生和再生并非必需,如切断生茸区的感觉神经未能阻止角柄的发育和初角茸的生长,但鹿茸的生长受到严重的影响,长出的鹿茸在重量和长度上都小于正常鹿茸^[11]。另外,若单侧切除角柄的交感神经和感觉神经,无论是单独切除还是同时切除,与对照鹿茸相比,去神经的鹿茸发育不良而且形态畸形^[12]。所以神经的再生在鹿茸再生过程中扮演了十分重要的角色,而其机制探讨对于神经损伤修复也是意义重大。

1 鹿茸神经的结构

鹿茸包含有髓神经和无髓神经两种,这些神经在鹿茸中与血管并行,神经胶质纤维酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)免疫染色发现有施万细胞伴随,神经纤维束被神经纤维束膜包裹^[9]。

通过对鹿茸神经纤维化学标记物进行检测发现,鹿茸神经纤维类型主要有Aβ、Aδ和肽能C纤维(图2)^[13]。在鹿茸中,Aβ、Aδ神经纤维为刺激或损伤提供精确定位,负责对碰触刺激完成退缩反射和末端感受;肽能C纤维参与炎症和伤口愈合,对灼痛引起慢反应,并释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, cGRP)和P物质^[13]。除了感觉神经外,鹿茸不存在其他神经成分,未发现运动神经纤维,这与鹿茸缺乏肌肉组织相关。在

鹿茸皮肤的血管中未发现肾上腺素能神经^[14]。

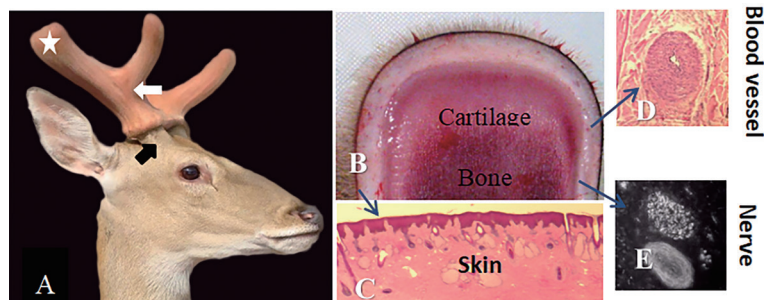
2 鹿茸神经的发生

角柄神经主要由来源于三叉神经的颧颞分支、眼眶上分支的感觉神经和来源于颈上神经节的交感神经纤维组成^[12](图3)。

角柄的交感神经来源于头部颈上神经节,尤其是第二颈上神经。眼眶上神经和颧颞神经是行至角柄的最大神经^[15-16]。眼眶上神经来源于三叉神经的眼睛分支,眶上神经是单独的一束,出现在颅骨的下方,眼眶的上缘(赤鹿,距眼角中间1.5~2.0 cm),经过背侧边缘,邻近眼角,通过眼轮匝肌的尾部向鹿茸基部发出几条神经,然后分出6根或更多的小枝延伸到角柄和鹿茸的内侧部及前部表面^[16]。颧颞神经来源于三叉神经的上颌分支,作为一个较大神经从颧窝浮现,在颧骨尾缘经过前额骨,并且立即分支,产生许多朝鹿茸基部和耳部的分支;其中,大部分分枝向鹿茸基部伸展,而小部分在鹿茸的背面向耳部区域呈扇形伸展;从颧骨弓到达茸基部的颧颞神经分支外行到角柄的侧面和后面,然后分出6条或更多条神经束,上行到茸体。眶上和颧颞神经在鹿茸中的分布分别与浅颧动脉侧面及中央冠状动脉分支的分布相似^[15-17]。

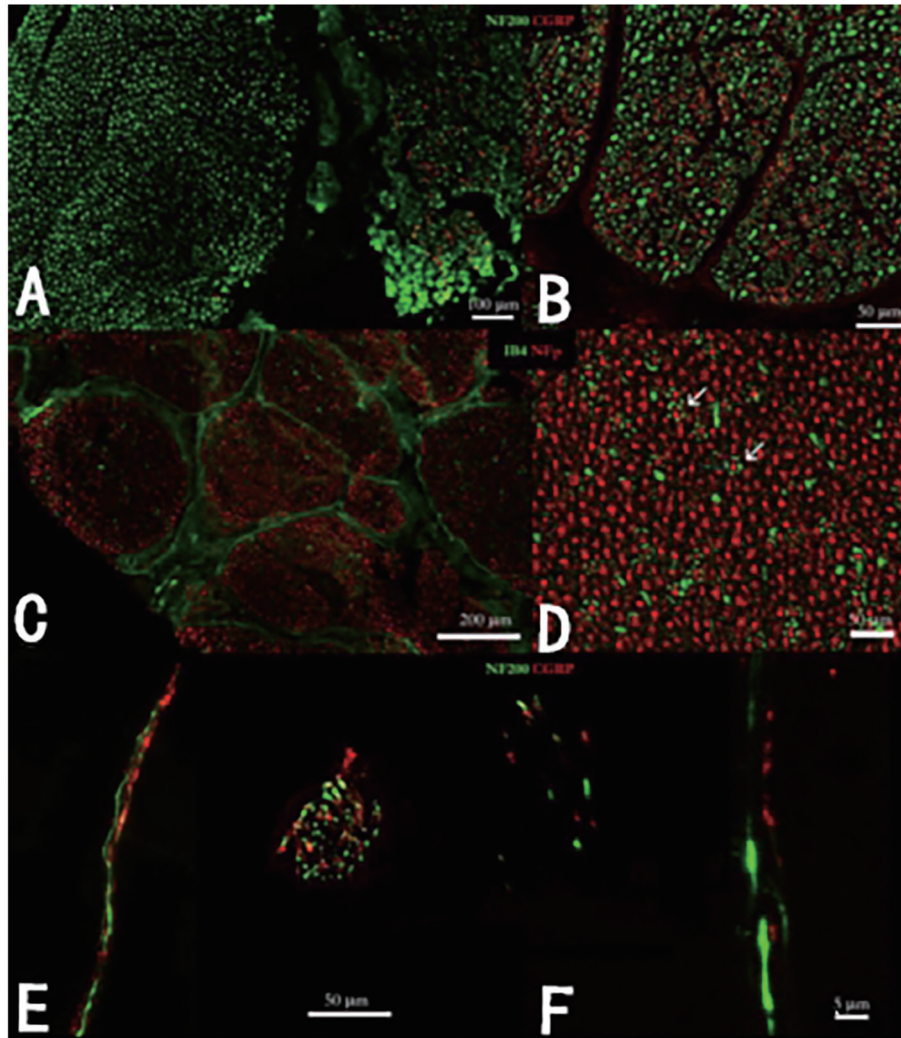
3 鹿茸神经的再生

鹿茸的神经丛来源于三叉神经颧颞和眼眶上分支的角柄感觉神经再生。随着茸皮的枯死,脱落退回到角柄的血管层的神经保持休眠状态,等待下一年春天的再生信号。鹿茸的神经与角柄的神经相比,在组织结构上是没有差别的。分布在鹿茸中的神经主要为副交感神经,没有交感神经分布^[16,18]。



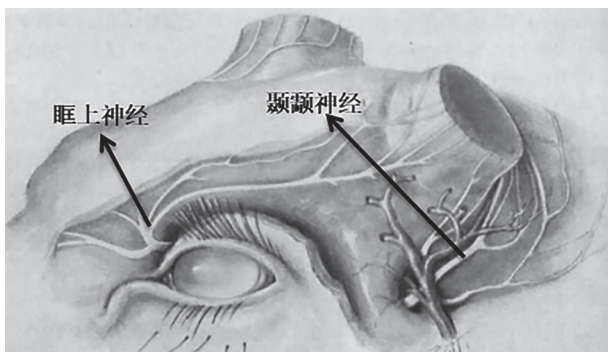
(A)鹿茸与角柄的位置。黑色箭头:角柄;白色箭头:鹿茸;五角星:鹿茸顶端生长中心。(B)鹿茸顶端5 cm纵切面。外部结构包括皮肤(skin)、血管(blood vessel)和神经(nerve),内部结构主要由软骨(cartilage)、骨(bone)组成。(C-E)分别为鹿茸的皮肤、血管和神经的组织结构。

图1 鹿茸的组织结构



(A-D)离开三叉神经节的眼部神经对照染色。(A、B)分别为神经丝蛋白-200 (neurofilament-200, NF200)(绿色)和 cGRP (红色)的免疫染色, 含有所有组合(NF200⁺/cGRP⁻、NF200⁺/cGRP⁺、NF200⁻/cGRP⁺)。(C、D)分别为IB4 (绿色)和神经轴突标记物染色。非NFp⁺纤维由同工凝集素B4 (isolectin B4, IB4)标记。一些 IB4⁺细胞围绕着NFp⁺轴突(D中箭头), 相当于施万细胞。(E、F)分别为鹿茸基部(E)和尖部(F)神经纤维的cGRP (红色)和NF200 (绿色)免疫染色。Aβ: NF200⁺/cGRP⁻; Aδ: NF200⁺/cGRP⁺; 肽能C纤维: NF200⁻/cGRP⁺。

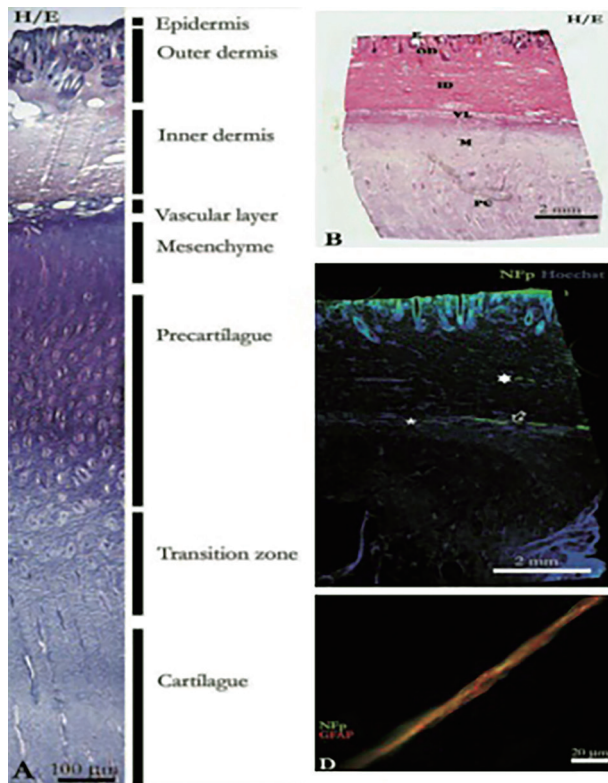
图2 神经化学标记鉴定鹿茸的神经纤维类型^[13]



生长鹿茸的神经来源于三叉神经发出的颞颥和眶上神经分支, 并伴随着颞浅动脉到达鹿茸。

图3 鹿茸的神经来源^[12]

在鹿茸的骨膜与真皮间的血管层中, 分布着丰富的小神经纤维束, 这些神经束位于疏松结缔组织中单个动脉和静脉之间 (图 4)^[9]。Li 等^[19-20]对鹿茸神经纤维的分布进行了详细的研究, 结果发现, 神经穿过或在血管层上, 进而伸向许多其他表面。免疫组化结果表明, 神经纤维集中分布在血管层, 也在真皮、表皮、骨膜, 甚至软骨组织中。大多数神经纤维在尖部独立存在, 而在基部成束存在^[9,12]。神经轴突的直径约为 0.5~3 μm, 对比鹿茸尖部和茸干部神经轴突密度发现, 在真皮和间质层的夹层中, 茸干部比茸尖部致密^[11]。由于鹿茸惊人的生长速度, 位于其最尖部的组织可能是在最后几个小时内形成



(A)鹿茸尖部组织学HE染色, 鹿茸的组织构成。(B)鹿茸尖部组织细节。(E=表皮、OD=外真皮、ID=内真皮、VL=血管层、M=间充质层、PC=前软骨)。(C)各组织内的神经纤维染色, 神经轴突定位在血管层上。(D)施万细胞(红色)包绕着轴突(绿色)。

图4 鹿茸神经的组织学分布^[9]

的, 因此神经末梢可能还没来得及长入这些组织。

鹿茸神经与血管伴行, 这种现象被认为是神经生长因子在血管壁上的表达所引起的。在鹿茸生长过程中, 神经生长因子在血管壁上的表达在神经生长之前, 指导神经生长轨迹^[19,21]。在鹿茸中发现有一些再生神经轴突沿着茸干向上生长延伸, 然后分支以形成成熟的感觉神经末梢, 而另一些继续向上延伸到更远的部位再进行分支分化^[11]。Bubenik^[22]提出在神经元末梢达到其靶组织之前, 它们的生存由独立于神经营养因子的阶段转变到依赖神经生长因子的阶段, 并且推测这种转变是在神经元内的时间钟控制下完成的, 鹿茸神经轴突的分支和成熟与单个神经元内存在时间钟的理论相一致。这可能就解释了为什么一些神经元继续向上生长延伸, 而另一些则停下来分化而分支成感觉神经末梢, 但需要进一步的证实。

4 鹿茸神经再生机制的探讨

组织学研究发现, 鹿茸的神经与动脉血管伴行,

推测在其发生与再生过程中, 鹿茸的血管要先行一步, 然后分泌刺激因子, 刺激神经的再生。鹿茸的神经再生与其血管再生的诱导机制具有一定的相似性, 均可能由化学诱导和鹿茸生长延长而产生的机械牵拉(机械张力)共同作用来实现^[23-24]。

4.1 化学诱导在鹿茸神经再生中的作用

为了确定鹿茸神经的再生由角柄骨膜来源的化学诱导所引起, Li等^[25]通过水提方法获得角柄骨膜(PP)衍生组织多肽, 对人的神经瘤母细胞(SK-N-SH)进行分化作用实验。结果发现, 角柄骨膜提取物组从分化的SK-N-SH细胞团中发出很多神经轴突, 而脸部骨膜(face periosteum, FP)提取物组没有神经轴突发出, 说明PP提取物一定有很强的神经活性, 从而支持了鹿茸神经再生需要PP的化学诱导作用的假设。目前的研究已经发现很多分子在诱导鹿茸神经再生中起到重要的作用^[26-28]。

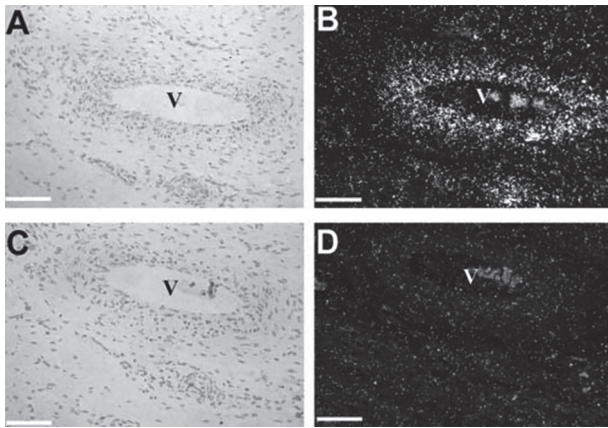
4.1.1 内分泌因子

鹿茸再生受激素调节, 在鹿茸生长期, 一些有促轴突生长特性的因子^[29], 如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)或三碘甲状腺氨酸(triiodothyronine, T3)表现高血水平^[30-32]。然而, 体外分析表明, 不同循环时期获得的血清对轴突生长的促进作用是一样的, 可能是施万细胞量的提高掩盖了血清的直接影响^[33]。因此, 许多研究者预测旁分泌因子可能对神经生长起到主要的调节作用^[34]。

4.1.2 旁分泌因子

在鹿茸中, 神经营养因子-3(neurotrophic factor 3, NT-3)高度表达^[35]。然而, NT-3的表达水平与神经分布的密度和类型直接相关: 在间质层和前成软骨层之间最高, 在软骨层中最低。这意味着NT-3并未在位于生长神经末梢前面的靶组织中表达, 因此认为NT-3可能并不起诱导神经长入靶组织的作用, 而仅仅是参与神经的生存和分化。但鹿茸的一种提取物能刺激培养组织块中的神经元外向生长, 因此, 鹿茸中可能存在着另外一种或几种能够诱导神经朝着靶组织生长的物质^[36]。

Li等^[19]对神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在鹿茸神经再生中的作用进行了详细的研究。NGF mRNA表达于鹿茸真皮和间质层之间, 主要在动脉血管壁的平滑肌细胞上(图5), 这些表达NGF的平滑肌细胞都非常接近神经纤维, 比最末端的神经轴突更接近鹿茸的顶端, 可能为神经末梢的靶组织。由于鹿茸的神经始终与血管伴行^[9], NGF



(A、C)明视野。(B、D)暗视野。(A、B)反义NGF核酸探针。(C、D)正义NGF核酸探针。

图5 鹿茸尖部动脉NGF探针原位杂交^[19]

在血管壁细胞中的表达有可能是为神经的快速生长延伸开辟道路, 该速度在高峰期可达到 21 mm/d^[19]。另外, NGF 表达量在切除神经后所生长的鹿茸中明显升高, 表明在向前生长的神经末梢和新形成的血管平滑肌之间存在着细微的平衡反馈系统。Li 等^[19]认为, 在鹿茸再生过程中, 血管平滑肌所表达的 NGF 是用来作为向导, 为神经轴突的生长确定途径, 而鹿茸中的神经分布类型可能是由再生血管的类型决定的。

Huo 等^[37]最早发现鹿茸分泌的可溶性分子可以增强神经的生长能力, 促进其轴突的生长。Pita-Thomas 等^[9]进一步分析鹿茸不同组织对神经生长的促进作用, 结果表明, 血管层有指导轴突生长的特性, 但不能促进神经生长。鹿茸分泌的可溶性分子可以提高背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 轴

突、PC-12 细胞以及三叉神经元轴突的向外生长。对这种分泌成分进行处理分析, 发现可能是蛋白质成分在起作用。用 NGF 和 NT-3 阻断抗体处理, 发现促神经生长能力降低, 但仍表现明显的刺激作用, 表明 NGF 在促进神经生长方面确实有明显的作用, 与体内表达情况一致; 并且, 其他蛋白质也可能对神经生长有明显的促进作用^[38-40]。

Pita-Thomas 等^[41]确定了鹿茸中表达的轴突生长启动基因, 利用基因芯片技术得到 90 个驱动子, 对其中的 15 个进行测序和 RT-PCR 分析, 结合 Li 等^[42]的研究结果, 鉴定了许多与神经再生相关的因子, 包括神经营养因子、转化生长因子以及细胞外基质等^[43](表 1)。

4.2 机械张力刺激在鹿茸神经再生中的作用

目前还没有机械张力驱动鹿茸神经再生的直接证据, 但研究表明, 对于快速长距离生长的轴突来说, 机械张力刺激是最有效的方式^[51-53]。在动物生长时期, 轴突束在极端拉伸的状态下仍能维持结构完整, 功能正常。Pfister 等^[54]报道, 轴突束能被牵拉生长 8 mm/d, 并且能够从 100 μm 拉长到 10 cm, 而保持原有的细胞形态、密度、支架结构和细胞器。显然, 这个极限拉伸率与生长锥中最大神经生长率 1 mm/d 形成了鲜明的对比, 因此, 机械拉力是轴突生长的主要驱动因素^[55-56]。极限拉伸情况下的电生理学检测发现, 在被拉伸的神经中 Na⁺、K⁺ 通道密度增大, 而且传递信号的能力不受影响^[59]。在动物生长过程中, 机械张力是神经快速延长最有效的途径^[54]。那么, 由 PP 来源的组织块快速生长所产生的机械张力, 在鹿茸神经的再生中可能起到非常重要的作用。

表1 生长鹿茸中鉴定的促神经轴突生长因子及相关功能

促神经生长因子	相关功能	文献
神经生长因子、神经营养因子-3、脑源性神经生长因子	促进鹿茸神经轴突生长, 神经生长因子引导神经生长轨迹	[19,34]
碱性成纤维生长因子	促进神经元存活、轴突生长和周围神经再生	[44-45]
胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子-2	再生过程中所必需的活性分子	[46]
血管内皮生长因子	对神经元保护和营养作用	[47]
骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3B、骨形态发生蛋白-4、转化生长因子-β	骨形态发生蛋白引导神经发育轨迹, 转化生长因子-β在周围神经损伤后促进修复	[48]
肝素结合细胞因子、多效生长因子	与血管内皮生长因子协同发挥对神经元的保护和营养作用	[42]
色素外延因子	间接促进鹿茸神经轴突的生长	[49]
层黏连蛋白、胶原蛋白	促进神经纤维的发生和神经轴突生长	[34]
硫酸乙酰肝素	参与再生起始阶段的糖胺聚糖	[50]
神经细胞黏附分子	参与神经细胞分化和营养作用	[42]
葡萄糖-6-磷酸异构酶、视黄酸、镍纹蛋白	神经轴突生长促进剂	[42]

5 前景展望

现代医学所取得的巨大进步为机体受损后的修复提供了多种方案,但与皮肤、血管和肌肉等组织相比,神经损伤后的修复缓慢且不完全,严重影响愈合功能^[58-59]。而世界上每年由于神经系统损伤承受着各方面痛苦的患者数量逐年增加,神经系统损伤已成为了人类残疾、功能障碍的主要原因之一^[60]。

鹿茸发生时,来源于颞颥和眼眶上分支的神经经角柄延伸至鹿茸,且能在鹿角脱落后使鹿茸神经完全再生。而将角柄骨膜完全隔离后的鹿茸神经失去了再生能力,也说明了角柄骨膜细胞所分泌的小分子物质对神经再生的重要性。如在动脉血管壁平滑肌细胞表达的NGF,为神经轴突的生长发挥导向作用,与NT-3、TGF- β 、IGF-1等多种因子协同作用以及在机械张力牵拉的共同作用下刺激鹿茸神经的快速生长,实现鹿茸神经的完全再生。发掘角柄骨膜细胞分泌诱导鹿茸神经再生的关键因子,深入探究鹿茸神经再生的作用机制,将会对如何实现神经的快速生长和修复具有非常重要的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Goss RJ. Deer antlers: regeneration, function and evolution[M]. New York: Academic Press, 1983
- [2] Fennessy PF, Suttie JM. Antler growth: nutritional and endocrine factors[C]//Fennessy PF, Drew KR (eds). Biology of deer production. New Zealand: Royal Soc, 1985
- [3] Li CY, Suttie JM, Clark E. Morphological observation of antler regeneration in red deer (*Cervus elaphus*). J Morphol, 2004, 262: 731-40
- [4] Li CY, Suttie JM. Morphogenetic aspects of deer antler development. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4: 1836-42
- [5] Berg DK, Li CY, Asher G, et al. Red deer cloned from antler stem cells and their differentiated progeny. Biol Reprod, 2007, 77: 384-94
- [6] Li CY, Mackintosh CG, Martin SK, et al. Identification of key tissue type for antler regeneration through pedicle periosteum deletion. Cell Tissue Res, 2007, 328: 65-75
- [7] Wang DT, Debbie B, Ba HX, et al. Deer antler stem cells are a novel type of cells that sustain full regeneration of a mammalian organ--deer antler. Cell Death Dis, 2019, 10: 443
- [8] Kierdorf U, Stoffels E, Stoffels D, et al. Histological studies of bone formation during pedicle restoration and early antler regeneration in roe deer and fallow deer. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2003, 273: 741-51
- [9] Pita-Thomas W, Nieto-Sampedro M, Maza RM, et al. Factors promoting neurite outgrowth during deer antler regeneration. J Neurosci Res, 2010, 88: 3034-47
- [10] Li CY, Yang FH, Li GY, et al. Antler regeneration: a dependent process of stem tissue primed via interaction with its enveloping skin. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol, 2007, 307: 95-105
- [11] Li CY, Sheard PW, Corson ID, et al. Pedicle and antler development following sectioning of the sensory nerves to the antlerogenic region of red deer (*Cervus elaphus*). J Exp Zool, 1993, 267: 188-97
- [12] Wislocki GB, Singer M. The occurrence and function of nerves in the growing antlers of deer. J Comp Neurol, 1946, 85: 1-19
- [13] Nieto-Diaz M. Deer antler innervation and regeneration. Front Biosci, 2012, 17: 1389-401
- [14] Rayner V, Ewen WB. Do the blood vessels of the antler velvet of the red deer have an adrenergic innervation? Q J Exp Physiol, 1981, 66: 81-6
- [15] Woodbury MR, Haigh JC. Innervation and anesthesia of the antler pedicle in wapiti and fallow deer. Can Vet J, 1996, 37: 486-9
- [16] Adams JL. Innervation and blood supply of the antler pedicle of the red deer. N Z Vet J, 1979, 27: 200-1
- [17] Li CY. Studies of pedicle and first antler development in red deer (*Cervus elaphus*)[D]. Dunedin: University of Otago, 1997
- [18] Suttie JM. Experimental manipulation of the neural control of antler growth [M]//Bubenik GA, Bubenik AB (eds). Horns, pronghorns, and antlers. New York: Springer, 1990
- [19] Li CY, Stanton JAL, Robertson TM, et al. Nerve growth factor mRNA expression in the regenerating antler tip of red deer (*Cervus elaphus*). PLoS One, 2007, 2: e148
- [20] Li CY, Suttie JM, Clark DE. Histological examination of antler regeneration in red deer (*Cervus elaphus*). Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2005, 282: 163-74
- [21] Rolf HJ, Fischer K, Duwel FW, et al. Histomorphology and physiology of "living" hard antlers: evidence for substance transport into polished antlers via the vascular system. Antler Sci Product Technol, 2001, 97-108
- [22] Bubenik GA. Morphological differences in the antler velvet of cervidae. Dev Anim Vet Sci, 1993, 26: 56-64
- [23] Li CY, Suttie JM. Histological studies of pedicle skin formation and its transformation to antler velvet in red deer (*Cervus elaphus*). Anat Rec, 2000, 260: 62-71
- [24] Clark DE, Li CY, Wang W, et al. Vascular localization and proliferation in the growing tip of the deer antler. Anat Rec, 2010, 288: 973-81
- [25] Li CY, Zhao HP, Liu Z, et al. Deer antler -- a novel model for studying organ regeneration in mammals. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 56: 111-22
- [26] Barling PM, Lai AKW, Nicholson LFB. Distribution of EGF and its receptor in growing red deer antler. Cell Biol Int, 2005, 29: 229-36
- [27] Zhang LH, Zhuang ZH, Sun YN, et al. Velvet antler polypeptide is able to induce differentiation of neural stem cells towards neurons *in vitro*. J Tradit Chin Med, 2017, 37: 308-13
- [28] Colitti M. Distribution of BDNF and TrkB isoforms in growing antler tissues of red deer. Ann Anat, 2017, 213:

- 33-46
- [29] Bubenik GA. Neuroendocrine regulation of the antler cycle [M]//Bubenik GA, Bubenik AB (eds). Horns, pronghorns, and antlers. New York: Springer, 1990
- [30] Suttie JM, Gluckman PD, Butler JH, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) antler-stimulating hormone? *Endocrinol*, 1985, 116: 846-8
- [31] Suttie JM, Fennessy PF, Corson ID, et al. Pulsatile growth hormone, insulin-like growth factors and antler development in red deer (*Cervus elaphus* scoticus) stags. *J Endocrinol*, 1989, 121: 351-60
- [32] Bubenik GA, Sempere AJ, Hamr J. Developing antler, a model for endocrine regulation of bone growth. Concentration gradient of T3, T4, and alkaline phosphatase in the antler, jugular, and the saphenous veins. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: 38-43
- [33] Watabe K, Fukuda T, Tanaka J, et al. Spontaneously immortalized adult mouse Schwann cells secrete autocrine and paracrine growth-promoting activities. *J Neurosci Res*, 1995, 41: 279-90
- [34] Pita-Thomas W, Barroso-García G, Moral V, et al. Identification of axon growth promoters in the secretome of the deer antler velvet. *Neurosci*, 2017, 340: 333-44
- [35] Garcia R. Expression of neurotrophin-3 in the growing velvet antler of the red deer *Cervus elaphus*. *J Mol Endocrinol*, 1997, 19: 173-82
- [36] Rabinovsky DE. The multifunctional role of IGF-1 in peripheral nerve regeneration. *Neurol Res*, 2004, 26: 204-10
- [37] Huo YS, Schirf VR, Winters WD. The differential expression of NGFS-like substance from fresh pilose antler of *Cervus nippon* Temminck. *Biomed Sci Instrum*, 1997, 33: 541-3
- [38] Rermer MK, Mokshagundamo SP, Wylar K, et al. Local growth factors are beneficial for the autonomic reinnervation of transplanted islets in rats. *Pancreas*, 2003, 26: 392-7
- [39] Lai KW, Hou WL, Verdon DJ, et al. The distribution of the growth factors FGF-2 and VEGF, and their receptors, in growing red deer antler. *Tissue Cell*, 2007, 39: 35-46
- [40] Ba HX, Wang DT, Shang YD, et al. Transcriptomic analysis of different tissue layers in antler growth center in sika deer (*Cervus nippon*). *BMC Genomics*, 2019, 20: 173-86
- [41] Pita-Thomas W, Fernández-Martos Ca, Yunta M, et al. Gene expression of axon growth promoting factors in the deer antler. *PLoS One*, 2010, 5: e15706
- [42] Li CY, Harper A, Puddick J, et al. Proteomes and signaling pathways of antler stem vells. *PLoS One*, 2012, 7: e30026
- [43] Gray C, Hukkanen M, Kontinen YT, et al. Rapid neural growth: calcitonin gene-related peptide and substance P-containing nerves attain exceptional growth rates in regenerating deer antler. *Neurosci*, 1992, 40: 953-63
- [44] Grothe C, Ninkovic J. The role of basic fibroblast growth factor in peripheral nerve regeneration. *Anat Embryol (Berl)*, 2001, 204: 171-7
- [45] Baird A. Fibroblast growth factors: activities and significance of non-neurotrophin neurotrophic growth factors. *Curr Opin Neurobiol*, 1994, 4: 78-86
- [46] Chablais F, Jazwinska A. IGF signaling between blastema and wound epidermis is required for fin regeneration. *Development*, 2010, 137: 871-9
- [47] Clark DE, Lord EA, Suttie JM. Expression of VEGF and pleiotrophin in deer antler. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2010, 288: 1281-93
- [48] Kerrison JB, Lewis RN, Otteson DC, et al. Bone morphogenetic proteins promote neurite outgrowth in retinal ganglion cells. *Mol Vis*, 2005, 11: 208-215
- [49] Crawford SE, Stellmach V, Ranalli M, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) in neuroblastoma: a multifunctional mediator of Schwann cell antitumor activity. *J Cell Sci*, 2001, 114: 4421-8
- [50] Young HE, Dalley BK, Markwald RR. Glycoconjugates in normal wound tissue matrices during the initiation phase of limb regeneration in adult ambystoma. *Anat Rec*, 1989, 223: 231-41
- [51] Smith DH. Stretch growth of integrated axon tracts: Extremes and exploitations. *Prog Neurobiol*, 2009, 89: 231-9
- [52] Smith DH, Wolf JA, Meaney DF. A new strategy to produce sustained growth of central nervous system axons: continuous mechanical tension. *Tissue Eng*, 2001, 7: 131-9
- [53] Hara Y, Nishiura Y, Ochiai N, et al. New treatment for peripheral nerve defects: reconstruction of a 2 cm, monkey median nerve gap by direct lengthening of both nerve stumps. *J Orthop Res*, 2011, 30: 153-61
- [54] Pfister BJ. Extreme stretch growth of integrated axons. *J Neurosci*, 2004, 24: 7978-83
- [55] Buettner HM. Nerve growth dynamics: quantitative models for nerve development and regeneration. *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 745: 210-21
- [56] Wang Y, Li BX, Xu H, et al. Growth and elongation of axons through mechanical tension mediated by fluorescent-magnetic bifunctional Fe₃O₄ Center Dot Rhodamine 6G@PDA superparticles. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18: 64-108
- [57] Pfister BJ, Bonislawski DP, Smith DH, et al. Stretchgrown axons retain the ability to transmit active electrical signals. *FEBS Lett*, 2006, 580: 3525-31
- [58] Piotta C, Julier Z, Martino MM. Immune regulation of tissue repair and regeneration via miRNAs—new therapeutic target. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 98
- [59] Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8652
- [60] Riccio M, Marchesini A, Pugliese P, et al. Nerve repair and regeneration: biological tubulization limits and future perspectives. *J Cell Physiol*, 2018, 234: 3362-75