

中國醫藥大學針灸研究所碩士論文

編號：GIAS-98-97007

指導教授：陳悅生 博士

共同指導教授：陳必誠 博士

論文題目

相同電針刺激不同介入時間點
對神經導管中週邊神經再生情形的影響

Effects of Electrical Stimulation at Different stages
on Regeneration of Transected Peripheral Nerve

研究生：林郁晴

中華民國九十九年六月

中國醫藥大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

針灸研究所，林郁晴君所提之論文相同
電針刺激不同介入時間點對神經導管中週邊
神經再生情形的影響（題目），係由本人指導
撰述，同意提付審查。

指導教授 陳悅生（簽章）

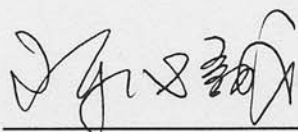
中華民國 99 年 6 月 15 日

中國醫藥大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

針灸研究所，林郁晴君所提之論文相同電針刺激不同介入時間點對神經導管中週邊神經再生情形的影響（題目），經本委員會審議，認為符合碩士資格標準。

論文口試委員會

委員

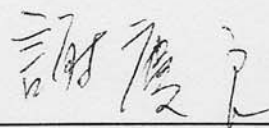


（簽章）

林育德

陳悅生

所長



中華民國

99年

6月

15日

目錄

第一章 前言.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 神經導管接合術的應用.....	2
1.2.1 神經導管材質.....	3
1.2.2 矽膠管的選用.....	4
1.3 周邊神經損傷的分類.....	5
1.3.1 Seddon 分類法.....	5
1.3.1.1 神經失用 (neurapraxia)	5
1.3.1.2 軸突斷傷 (axonotmesis)	5
1.3.1.3 神經斷傷 (neurotmesis)	5
1.3.2 Sunderland 分類法.....	6
1.4 神經損傷後之變化.....	6
1.4.1 受傷害遠端之軸突部分.....	6
1.4.2 受傷害近端之軸突部分.....	6
1.4.3 細胞體部分.....	6
1.5 周邊神經再生過程.....	7
1.5.1 細胞體的復原.....	7
1.5.2 軸突的重建.....	7
1.6 矽膠管內神經再生之細胞學變化.....	8
1.7 神經再生長度的標準化評估.....	11
1.8 神經導管影響神經再生的四種假說.....	12
第二章 文獻探討.....	17
2.1 神經再生促進的研究方向.....	17
2.1.1 化學方式.....	17
2.1.2 物理方式.....	18
2.2 電針與神經再生之文獻回顧.....	18
2.3 介入時間點與神經再生之文獻回顧.....	23
2.4 神經損傷之中醫觀點.....	25
2.4.1 神經系統在中醫學中的定位.....	25

2.4.2 週邊神經斷傷與相關之中醫病證.....	26
2.5 坐骨神經與針灸穴位應用的探討.....	29
2.6 本實驗室研究成果回顧.....	30
第三章 材料與方法.....	33
3.1 材料.....	33
3.2 實驗動物分組.....	35
3.3 麻醉及消毒.....	35
3.4 手術過程.....	36
3.5 電針刺激過程.....	37
3.6 動物針灸穴位的選取.....	38
3.6.1 環跳(Huan Tiao)	38
3.6.2 陽陵泉(Yang Ling Chua)	39
3.7 動物飼養環境.....	40
3.8 資料收集及分析方法.....	40
3.8.1 觀察實驗大鼠外表之變化.....	40
3.8.2 觀察再生坐骨神經成功的結果.....	40
3.8.3 統計分析.....	41
3.8.4 再生神經組織切片評估.....	41
3.8.5 再生神經組織學定性分析.....	41
3.8.6 再生神經組織學定量分析.....	41
3.8.7 電生理檢測分析結果.....	43
第四章 結果.....	45
4.1 坐骨神經成功率結果分析.....	45
4.1.1 矽膠管外觀觀察.....	45
4.1.2 各組神經再生成功率.....	45
4.1.3 各組神經再生成功率統計分析.....	48
4.1.4 電針刺激介入時間點與神經再生成功之統計分析比較.....	48
4.2 外在觀測與評估結果.....	49
4.2.1 大鼠外觀變化基本資料.....	49
4.2.2 存活情況.....	49

4.2.3 行動方面.....	49
4.2.4 毛色方面.....	50
4.2.5 足趾自殘.....	50
4.2.6 電針刺激.....	51
4.2.7 傷口方面.....	51
4.2.8 將頻率與自殘個數做相關統計分析.....	53
4.3 再生神經組織學定性分析結果.....	53
4.3.1 正常大鼠坐骨神經切面之描述.....	53
4.3.2 矽膠管內白色再生管狀物切面之觀察.....	54
4.4 再生神經組織學定量分析結果.....	58
4.4.1 再生神經的全部面積(Total Area)	60
4.4.2 再生神經內膜面積(Endo. Area)	61
4.4.3 神經軸突數目(Axon number) 及血管數目.....	61
4.4.4 神經軸突平均面積(Mean axon area)	64
4.4.5 神經軸突密度(axon density)	65
4.4.6 神經軸突面積百分比.....	66
4.4.7 再生血管總面積(B.V. area)	66
4.4.8 再生血管面積百分比.....	67
4.5 電生理檢測分析結果.....	68
4.5.1 電生理檢測.....	68
4.5.2 潛伏期(Latency 1)	70
4.5.3 神經傳導速度(MCV)	71
4.5.4 波期(Duration)	72
4.5.5 振幅(Amplitude)	72
4.5.6 面積(Area)	73
第五章 討論.....	74
5.1 本研究結果之探討.....	74
5.1.1 矽膠管導管規格及電針的形式.....	74
5.1.2 坐骨神經再生成功率的結果討論.....	75
5.1.3 外在觀測與評估結果討論.....	81

5.1.4 再生神經組織學定性及定量分析結果討論.....	81
5.1.5 電生理檢測分析結果討論.....	84
5.1.6 大鼠自殘的討論.....	86
5.2 針灸的治療時機.....	86
5.3 未來研發方向.....	88
第六章 結論.....	89
參考文獻.....	90
英文摘要.....	121
謝辭.....	122



圖目錄

圖 1.1 神經間隙標準化圖.....	12
圖 1.2 神經導管再生室模型中影響神經再生之正反兩股力量.....	14
圖 1.3 周邊神經再生機轉假說.....	15
圖 1.4 影響神經再生品質導管內的因素.....	16
圖 2.1 大鼠及人體針灸穴位神經末梢分布圖.....	30
圖 3.1 矽膠管.....	34
圖 3.2 氣體麻醉藥.....	34
圖 3.3 功能電刺激器.....	34
圖 3.4 氣體麻醉機.....	35
圖 3.5 誘發電位儀.....	35
圖 3.6 實驗流程圖.....	35
圖 3.7 坐骨神經定位.....	37
圖 3.8 分離坐骨神經.....	37
圖 3.9 截斷坐骨神經並縫合入 10mm 矽膠管.....	37
圖 3.10 大鼠手術矽膠管接合圖.....	37
圖 3.11 電針刺激前麻醉.....	38
圖 3.12 電針刺激過程麻醉.....	38
圖 3.13 大鼠穴位圖.....	40
圖 3.14 紀錄電極.....	44
圖 3.15 刺激電極.....	44
圖 4.1 大鼠矽膠管暴露.....	45
圖 4.2 神經再生成功圖.....	46
圖 4.3 神經再生失敗.....	46
圖 4.4 各組神經再生成功率長條圖.....	47
圖 4.5 大鼠足趾自殘初期圖.....	50
圖 4.6 大鼠足趾自殘中期.....	50
圖 4.7 大鼠足趾自殘末期.....	51
圖 4.8 C5 因壓力導致脫毛.....	51
圖 4.9 正常大鼠坐骨神經橫切面.....	54

圖 4.10	顯微鏡下之正常大鼠坐骨神經橫切面.....	54
圖 4.11	各組在 40 倍下顯微鏡觀察.....	55
圖 4.12	各組在 100 倍下顯微鏡觀察.....	56
圖 4.13	各組在 400 倍下顯微鏡觀察.....	57
圖 4.14	各組神經再生全部面積柱狀圖.....	60
圖 4.15	各組再生神經內膜面積柱狀圖.....	61
圖 4.16	各組再生神經軸突數目柱狀圖.....	63
圖 4.17	各組新生血管數目柱狀圖.....	64
圖 4.18	各組再生神經軸突平均面積柱狀圖.....	65
圖 4.19	各組再生神經軸突密度柱狀圖.....	65
圖 4.20	各組再生神經軸突面積百分比柱狀圖.....	66
圖 4.21	各組再生血管總面積柱狀圖.....	67
圖 4.22	各組再生血管面積百分比柱狀圖.....	68
圖 4.23	電生理檢測波形代表意義.....	68
圖 4.24	各組電生理檢測波形之潛伏期柱狀圖.....	71
圖 4.25	各組神經傳導速率柱狀圖.....	71
圖 4.26	各組電生理檢測波形波期柱狀圖.....	72
圖 4.27	各組電生理檢測波形振幅柱狀圖.....	73
圖 4.28	各組電生理檢測波形面積柱狀圖.....	73
圖 5.1	電針刺激促進神經再生的模式.....	77

表目錄

表 2.1 本實驗室之前所做針對神經再生的研究結果.....	31
表 3.1 大鼠實驗穴位表.....	39
表 4.1. 各組神經再生成功情況.....	46
表 4.2 各組頻率與神經再生結果表.....	48
表 4.3 A 組與 B 組神經再生統計相關表.....	49
表 4.4 B 組與 C 組神經再生統計相關表.....	49
表 4.5 A 組與 C 組神經再生統計相關表.....	49
表 4.6 外在觀測與評估結果表.....	52
表 4.7 各組自殘情況.....	53
表 4.8 再生神經組織學定量數據表.....	59
表 4.9 各組與神經再生全部面積之結果與統計.....	60
表 4.10 各組再生神經內膜面積之結果與統計.....	61
表 4.11 各組再生神經軸突與新生血管數目.....	62
表 4.12 各組再生神經軸突數目統計分析.....	63
表 4.13 各組新生血管數目統計分析.....	64
表 4.14 各組神經軸突平均面積統計分析.....	64
表 4.15 各組神經軸突密度統計分析.....	65
表 4.16 各組再生神經軸突面積百分比統計分析.....	66
表 4.17 各組再生血管總面積統計分析.....	67
表 4.18 各組再生血管面積百分比統計分析.....	67
表 4.19 再生神經電生理檢測數據表.....	69
表 4.20 各組電生理檢測波形之潛伏期統計分析.....	70
表 4.21 各組神經傳導速率統計分析.....	71
表 4.22 各組電生理檢測波形波期統計分析.....	72
表 4.23 各組電生理檢測波形振幅統計分析.....	72
表 4.24 各組電生理檢測波形面積統計分析.....	73

摘要

相同電針刺激不同介入時間點對神經導管中週邊神經再生情形的影響

研究生：林郁晴

指導教授：陳悅生博士

共同指導教授：陳必誠博士

中國醫藥大學 針灸研究所

周邊神經損傷時，神經截斷的長度、選用的神經結合術及刺激模式都與神經再生習習相關，而臨床上有所謂的黃金治療期，相同刺激而在不同時間點介入是否會影響神經再生結果？介入時間點是本實驗所要探討的變因。周邊神經再生目前認為比較適合的方法就是利用神經管的接合，因矽膠管在不同物理及化學因素影響下相對穩定，所以是常被採用的神經管材質。在刺激模式方面的探討，電針被廣泛討論且臨床上也常被使用於神經損傷後的復健治療。近來很多研究均發現使用低能量電流或在特定腧穴上施以電針刺激對受損周邊神經的再生有促進的效果。唯以上所提文獻結果均是非完全截斷之神經、小斷裂的神經、固定特定電流或特定頻率為研究目標，而本實驗室做過不同頻率及不同電流強度的探討，針對臨床上常見大斷裂神經之修補及其適當介入時間點方面討論較少，且大多數實驗均未加入針灸穴位及經絡概念。

本實驗以矽膠製神經管對老鼠之截斷坐骨神經做一接合，同時對此截斷長距離10 mm之神經斷端兩側腧穴(環跳和陽陵泉)施與一電針刺激，採1mA、2Hz固定電針刺激穴位環跳穴(陰極)及陽陵泉穴(陽極)，分別在不同時間點介入，分術後隔日電針、術後8日電針及術後15日電針三組。六週後，我們發現術後隔日電針、術後8日電針及術後15日電針的神經再生成功率分別為30%、70%及40%，故推論過早

介入電針刺激會抑制神經再生，其中以術後8日電針刺激組的神經再生成功率最高。上述的結果再輔以神經電生理刺激及組織學切片綜合分析，發現經矽膠管修護之截斷10 mm大鼠坐骨神經，術後8日電針刺激組的神經再生軸突數目及新生血管數目均較多，而神經傳導速度亦較快，且有統計上顯著意義($P < 0.05$)，所以我們認為使用1mA、2 Hz電針刺激環跳及陽陵泉穴，在術後8日再進行電針刺激可促進神經再生及神經功能恢復，過早則反而會抑制。

關鍵詞：神經再生、矽膠神經管、電針、時間點、穴位



第一章 前言

1.1 研究背景

周邊神經損傷是臨床上常見疾病，可因外傷、感染、壓迫、缺血、腫瘤或營養代謝障礙等多種原因引發。顯微外科技術的發展，為損傷神經修復再生及功能恢復提供了良好的基礎，但由於周邊神經損傷後，病理過程複雜、神經再生速度緩慢、再生神經及周圍組織沾黏、失神經肌肉萎縮，以及運動終板退化變性等，均可限制損傷神經的功能恢復。因此，在保守治療期間尋找較佳治療模式，以減少手術伴隨之危險性與創傷面，並促進神經再生與功能恢復。此目標為現代醫學極力追尋的方向。再者，術後輔助療法的介入方式，也同時影響神經再生與其功能恢復。

《景岳全書》記載：“痺者，閉也，以氣血為邪所閉，不得通行而痛也”。楊繼洲於《針灸大成》中指出：“有病道遠者，必先使氣直到病所”。中醫理論中“不通則痛”，即指經絡閉阻不通而引發的多種病證。採用針刺療法治療神經損傷相對的中醫名詞“痺症”，經由辨證取穴，虛補實瀉等診斷處置，進而疏通經絡，調和氣血等治療方法以達成治療目的。因此通過刺激特定穴位，激發經氣調整陰陽，運行氣血，扶正祛邪，從而達到“氣至病所”，使經絡功能得以恢復，痛證得以緩減或消除，痺症或痿症之後遺症得以降低。因此神經損傷的處置，臨床上多以針灸為主要或輔助方式進行治療。

但對於治療黃金期的時間點而言，各方學者論述不一，損傷部位、損傷程度、發炎物質、纖維橋形成及許旺細胞移行等變因，或許都可因治療的介入而被干擾。因此何時應該介入治療，以及避免錯過治療黃金期的觀點，往往形成各方論戰的焦點。動物的先天再生能力效率佳，以致於電針對輕微神經損傷的影響無法完全顯現，長神經間斷在電針刺激介入前是否需要較長的修復期是值得探討的。

因此，著眼於此，本實驗著重在一個重要卻經常被忽視的問題上，利用穩定度極佳的神經導管模式，進行截斷神經 10mm 的再生修復，觀

察電針治療介入的時間點是否造成長間隙斷傷神經再生的限制，以及神經功能恢復的差異。

1.2 神經導管接合術的應用

周邊神經導管接合術即是應用生物或非生物性之材料製成導管，再將神經的遠、近斷端置入管內，兩斷端神經外膜跟管壁結合固定^[1]。藉此神經斷端軸突可沿著管腔從近端生長至遠端，此技術可應用於較大的神經間隙斷傷。此方法之益處有以下數點：1.神經導管可維持和提供再生軸突所需的環境，引導再生神經生長朝向正確的方向，保存外源性和內源性的神經營養因子、生長因子等以促進軸突生長。因神經導管中生物環境可經由控制和改變其中各項變因，以提供研究神經營養因子促進神經再生作用一個重要的模式^[2-3]；2.神經導管可促使再生軸突的微環境於周圍環境中形成完全獨立區間。由於神經再生過程不具穿透性且一遇障礙其生長即終止，而神經導管提供神經再生的屏障及通道，防止周圍結締組織侵入而形成神經瘤^[4]；3.將抑制神經再生因子排除於導管外^[5]；4.應用神經導管可避免自體神經移植的一些併發症，如導致供應區之創傷性神經瘤的形成^[5]。

1.2.1 神經導管材質

目前陸續許多合成和生物材料已被研發製成神經導管，且應用成為神經導管的材料，可分為以下幾種：

(1) 動、靜脈^[6-8]：以源自於生物的組織而言，動物體內的動、靜脈在早期是最常被應用的材料^[8-9]。但和人工合成的材料相較，其並無特殊之優越性^[10-11]，且材料的獲得也是一項困難的問題。

(2) 金屬製神經管^[12-13]：與純生物材料相較，金屬製的人工合成神經管如 tantalum^[12]和不銹鋼^[13]，雖可引發較少的組織反應，但因其金屬的堅硬及不透明等特性，易造成植入的困難^[10]。

(3) 生物材料^[14-28]：具有多孔性質之神經管如 Millipore，是由高生物適應性的聚酯纖維®所製成^[29]。此種材料擁有諸多特色，如對細胞外液具有通透性且可預防再生神經纖維分支的形成。但由於 Millipore 本身

極易碎裂且易鈣化，因此在體內可能會被快速降解，最後造成神經瘤的形成^[10]。而近來可被分解的生物材料，如乳酸、聚酯聚合物和乙二醇的聚合物所製成的神經管也已應用於 in vivo 中^[16,30]。研究顯示，在軸突延至遠端後，這些可被分解的材料會被動物體再吸收，意味著可分解的神經管植入動物體內或許能提供斷傷神經再生的理想環境。但由於這些材料可能在體內太早被分解，且分解後的產物可能引發局部組織纖維化，進而阻礙神經的恢復^[15]。

(4) 人造聚合物^[6]：由丙烯酸聚合物 (acrylic copolymer) 製成的半滲透管已成功地被用來輔助神經之再生。這種具通透性的材料能使神經外的生長因子進入管內。但證據同時顯示此種半滲透管 (能允許分子量小於 50000 的分子進入) 會因細胞外基質，如膠原蛋白液的充填而阻礙神經的再生^[31]；矽膠管也是人造聚合物且廣泛應用於週邊神經再生。

就我們所知，理想的神經導管必須具備以下數點特性：1.優良的彈性，2.薄，3.透明，4.良好生物適應性，5.可抑制纖維細胞和結締組織在受傷神經周圍的增生，6.可促進神經復原和再生^[10]，而矽膠管即同時具備這些特性。

1.2.2 矽膠管的選用

矽膠管 (silicone tube)：為生物體內不可分解的材料，其主要成分是二甲基矽膠，矽膠是製造神經管的材質中最廣為接受的材料之一，因其具有以下特性^[32]：

1.矽膠具不可通透性，且能供應再生神經單純生長的環境。因此唯一可影響神經再生的生化因子即是管內的細胞、液體或組織。

2.矽膠具不可被吸收性，所以能提供再生神經連續的支持力而不被降解。

3.矽膠管提供了良好的橋接性，使再生的神經纖維能朝神經遠斷端的方向生長。

自 1943 年起矽膠被應用在經濟用途後，已有許多不同型態的矽膠製品被應用於生物體中使用。其優點包括^[32]：

1. 低溫中可塑性，在低溫中可保持良好的彈性及可曲折性。
2. 高溫中可耐受性，在高溫下可保持良好的穩定性且不易被氧化。

3. 不沾粘性，能提供良好不易黏著的表面。

4. 抗泡沫化及抗水性。

5. 生物適應性良好，在不同的生物體內做生物材料適應性的評估時，矽膠之毒性並不顯著^[33-36]。有實驗進行矽膠、Ploringlchoride 和尼龍生物毒性比較，發現矽膠不具生物毒性^[37]。另有實驗比較羊腸線、棉線、polythene 與 polyvinyl acetate 於動物組織中的反應，結果也顯示矽膠其反應最小^[38]。一般而言高聚合的矽膠是不具毒性反應的，若有毒性反應，通常是由於製程中起爆劑（initiator）之清除不完全所造成^[39]。

6. 穩定性良好，可抗氧化、陽光、氣候、及諸多化學藥品，同時也是良好的電絕緣體。矽膠也較不受強鹼、強酸或弱鹼、弱酸的影響。但會受某些有機溶劑影響使其膨脹變形，例如：乙醚、氯仿和甲苯等。且有研究指出矽膠製神經管在植入三年之後的人體實驗中，並沒有產生嚴重的排斥作用^[5]。

7. 組織適應性良好，實驗證明矽膠做為人工植入物並沒有不良反應^[40-42]。Kern 和 Anderson 等^[33](1949)的實驗中，用不同濃度的矽膠餵食及注射（包含腹腔、靜脈及皮下）動物一段時間後，檢查白血球數量、血紅素、紅血球數量，及動物的體重，結果發現矽膠及腹腔注射對於上述的生理相關指數並無影響。皮下注射組中，8 隻動物中僅有 1 隻有輕微的巨噬細胞侵入，此結果說明矽膠生物適應性良好。但近期有些報告顯示，當矽膠用以取代大動脈或上下腔靜脈時會造成某些副作用^[43]，而這些副作用大致跟膠原帶間之小細粒有關，這些細粒是位在植入物四周的組織細胞的細胞質中。對生物體而言，外來物的反應常會引起纖維結締組織的生成，包封了整個植入物，但不致引發沾黏的情況。一般臨床最常見的副作用是以矽膠充當乳房填充物所造成的收縮性纖維化，嚴重時則需要開刀將其取出^[43-44]。造成此現象的原因眾說紛紜，可能與矽膠表面小細粒相關，或矽膠從移植物中外溢等等^[45-46]。此外，部分研究^[47-49]指出矽膠管對於組織的相容性極佳，也適合應用於電場中。

8. 物理穩定性良好，生物材料若在某生理環境中長期的被植入，不必要求材料是完全無毒性或無發炎反應，其更重要的是此植入材料不會降解變質。有研究者把矽膠管植入狗身體中達 17 個月^[50]，發現並沒

有明顯的機械物理性質上的改變。但同時也有一些報告認為生物材料會因漸進的降解現象而造成嚴重的不良後果，特別是當矽膠做為心瓣膜或小指關節的修補物時，常因矽膠吸收了組織脂肪而造成降解現象的發生[51-53]。

9. 血液適應性良好，可做為心血管取代物。雖然相較於其他物質，矽膠對血液的適應性良好，但極少機會的情況下也可能引發血栓的形成，而血小板的凝集是最先發生的現象，尤其是當矽膠聚合物與某些組織蛋白相吸附後，凝集便會發生，並引發血栓之形成^[54-58]。

1.3 周邊神經損傷的分類

神經損傷的分類有多種方式，有依病因，也有依據神經纖維的組織結構與功能的變化來分類^[59-60]。

1.3.1 Seddon 分類法

1943 年 Sedden，將神經損傷的區分三個不同損傷程度^[61-63]：

1.3.1.1 神經失用 (neurapraxia)

在連續性的軸突內有局部傳導阻斷的現象，而神經的應激活性仍然保存。此損傷相當於擠壓(crush)受傷後產生的急性局部去髓鞘的阻斷，直至局部髓鞘修復，其傳導阻斷持續幾星期或幾個月。

1.3.1.2 軸突斷傷 (axonotmesis)

軸突受傷而喪失連續性，但神經內膜(endoneurium)仍然完整。發生於神經受擠壓或拉傷後，使軸突的連續性破壞，而後續造成軸突的遠端產生 Wallerian 退化(Wallerian degeneration)。神經功能恢復之時間長短取決於軸突再生時再支配(reinnervation)原來的目標組織的時間。軸突斷傷後，軸突可延著原本的途徑再生，再支配原本的目標組織，所以預後通常良好。

1.3.1.3 神經斷傷 (neurotmesis)

軸突斷傷外，神經幹連續性的部分或全部的喪失，包含軸突部份及非軸突部分。神經幹的非軸突部份包括神經內膜，周邊神經膜以及神經外膜。神經斷傷包含了神經的斷離，神經斷傷須要手術修復，此神經功能恢復的預後相對不佳。

1.3.2 Sunderland 分類法

Sunderland 根據神經幹不同組織受傷之程度做了更詳細的分類^[64-65]。Sunderland 將神經損傷分為五個階段。第一型與第二型相當於 Sedden 的神經失用和軸突斷傷。Sunderland 將嚴重的神經損傷加以細分，依各別結締組織的連續性與否再細分三型。第三型為軸突與神經內膜的喪失但是圍神經膜依然完整。第三型會產生軸突 Wallerian 退化以及神經束的紊亂。第四型意指圍神經膜的連續性喪失但神經外膜仍完整。第五型為神經幹完全斷離。本研究室所採用之實驗動物模型均屬於第五型之神經損傷神經幹完全斷離。

1.4 神經損傷後之變化

由於創傷、血液供應不足、或因神經病變導致神經細胞體的嚴重傷害，均可引起神經元的全部退化^[66-70]。神經在截斷後約有 30%~40% 的神經感覺神經死亡，且近端的神經損傷較遠端嚴重。假如神經細胞的軸突被斷傷後，其退化性變化將發生於三個部份：

1.4.1 受傷害遠端之軸突部分

變化從損傷進行到軸突末端，此過程稱為 Wallerian 退化 (Wallerian degeneration)。第一天，軸突腫大且不規則，在第三或第四天後軸突變成碎片，殘片會被 Schwann 細胞和組織巨噬細胞消化。全部的軸突將於一星期內被完全破壞。同時，髓鞘慢慢被破壞，脂質微粒在 Schwann 細胞質內出現。隨後，微粒從 Schwann 細胞釋出，在被組織巨噬細胞吞噬。Schwann 細胞從此時間點開始快速成長，並於基底膜內成平行索狀排列。若受傷的神經沒有修復，軸突和 Schwann 細胞將被局部纖維母細胞產生的纖維組織所取代。

1.4.2 受傷害近斷之軸突部分

在軸突近節中的變化和遠節發生的情況相似，但此變化僅蔓延到軸突被破壞處的最近一個蘭氏結處。

1.4.3 細胞體部分

軸突受傷後，發生於細胞體的變化，叫做逆行性退化 (retrograde degeneration)。最典型的變化是在受傷後的兩天內，在細胞體內發生，

兩週內破壞程度達到最大，尼氏小體(Nissl body)物質會變細呈顆粒狀，分散置整個細胞質，此稱為色素溶解(chromatolysis)。色素溶解開始於軸突阜，然後遍於整個細胞體。此外，細胞核從中央位置移至細胞的周圍，細胞體腫大變圓。若受傷處愈接近細胞體，則色素溶解與細胞脹大的程度愈大。在某些神經元中，靠近細胞體軸突的損傷可能導致神經元的死亡。另一方面，傷及最遠端的軸突對細胞體來說，可能沒有造成傷害。

1.5 周邊神經再生過程^[71-72]

與逆行性退化的快速發生相較，神經細胞體的復原和修復可能需要幾個月的時間。

1.5.1 細胞體的復原

核仁向細胞核周圍移動，多酶小體於細胞質中聚集重現。此現象顯示 RNA 和蛋白質的合成正加速進行，其他組織的復原包括了 Nissl 物質的重建，細胞體腫脹的減少，細胞核回到它的中央區域等。

1.5.2 軸突的重建

在周圍神經中，軸突的重建和正常功能的恢復決定於下列因素：

1.在完全截斷的神經損傷中，恢復的機會較少，因為來自近端處的重建神經纖維和遠端的纖維不易接合。2.假如在完全切斷的神經近端和遠端的距離大於數毫米時、神經斷端間隙被增生的纖維組織或相鄰肌肉組織填充，其復原機率將大幅降低。但若再生的軸突芽離開周圍的結締組織，則易形成斑狀團塊或神經瘤。在這些例子中，在神經修復的早期，小心地利用外科方法使切斷的兩斷端相互靠近，確實對於神經功能的恢復有極大的助益。3.若有傷口感染，將嚴重影響神經重建的過程。4.若壓傷神經軸突被分開且血液供應受阻，但若神經內鞘仍保持完整連續，重建過程則會相對順利。5.當混合性神經（含有感覺、運動和自主纖維）完全被截斷，完整恢復的機率相較被切斷之單獨感覺或運動神經大幅降低。

若被截斷神經之近端和遠端處緊密縫合修復，將依序產生下列的重建過程：首先 Schwann 細胞進行有絲分裂，並充滿近端處神經內管中。

此細胞分裂可能發生至下一個蘭氏結，也可能遠及遠端的作用器官。當小間隙的神經缺口存在於斷端時，分裂中的 Schwann 細胞形成一些索帶狀於此缺口之間；而後續每個近端軸突終點會產生許多細胞芽或有球狀頂部的纖絲。這些纖絲沿著 Schwann 細胞間的裂縫前進，穿過近端和遠端神經處の間隔，向遠端生長並和 Schwann 細胞接觸。由此顯而易見，來自許多不同軸突的纖絲可能進入一個神經內管中。然而，只有一個纖絲將會繼續存在，其他的將退化。當此一纖維進入遠端神經後，將重新活化感覺或運動作用器官；一旦軸突到達末端器官時，相鄰的 Schwann 細胞開始覆蓋此軸突並形成髓鞘。此過程在原來病變的地方開始，並向遠端擴展。藉此，蘭氏結逐漸形成。軸突到達標的的作用器官需時數月，端視神經傷害的位置而定。軸突生長的速率約每天 2~4 mm。然而必須考量當軸突穿過受傷的位置時，再生速度會有些許延遲，約每天 1.5 mm。又再生的軸突纖維直徑至多能達到原有直徑的 80%。因此，再生軸突的傳導速率是無法達到原來軸突同等程度。

1.6 矽膠管內神經再生之細胞學變化

神經導管內神經再生的基礎理論迄今雖未臻完善，透過神經導管接合術的廣泛被研究與觀察，有助於周邊神經再生的學理探討。以矽膠管進行神經導管接合術為基礎來修復大鼠截斷的坐骨神經時，在管內可見神經再生的典型細胞學變化如下：

液體堆積(fluid accumulation)

接合後 24 小時內，矽膠管內立即充滿淡黃棕色液體，此液體內含有血清及其他細胞體液^[73]。有研究顯示此液體含有數種影響再生神經的成份，例如 fibronectin、laminin 等神經營養成長因子，而這些物質能促進體外培養的神經元生長^[74]。Williams 等^[75] (1983)發現在為期 4 星期的實驗中，管內液體在實驗期中均圍繞著再生的神經組織。

纖維橋的形成(fibrin bridge)

術後 1 星期內，逐漸在管內形成易碎的纖維橋(包含 fibroblast、

fibronectin、leukocyte、erythrocyte 等)，沿管的中軸移動，而後將兩斷端接合起來^[76]。Williams 等^[77](1987)也指出，接合後 1 星期再生神經是由 fibrin matrices 所組成，其中包含 mast cell 和紅血球等。此纖維橋提供陸續遷入的 fibroblast、Schwann 細胞及軸突一個良好的支持。接合後 14 天，經染色後的纖維橋，可見微小細絲狀的 laminin 及 fibronectin。纖維橋的中段通常是狹窄的兩端較粗，纖維橋在神經再生的初期(1 星期內)相對其他時間而言，其截面積較大^[28]。

纖維母細胞移行(fibroblast migration)

接合後 1 星期，纖維母細胞開始增生且從兩斷端進入纖維橋，這些纖維母細胞外觀上呈現長梭形且缺少基底膜，內部有明顯擴張的粗內質網^[28,77]。一旦纖維母細胞進入纖維橋，這些細胞會在矽膠管內形成一向心形的細胞層，層層包圍著兩斷端。之後，這些細胞會由斷端進入纖維橋的核心區^[28]。2 星期後，數層向心狀排列的纖維母細胞已圍繞著纖維橋的核心區^[76]。

Schwann 細胞移行(Schwann cell migration)

若以 Toluidine blue 染色時，Schwann 細胞可以顯示具有一個卵圓形、白色的細胞核和中密度的細胞質^[78]。Schwann 細胞的增生和遷徙在神經接合後的 1 星期是較明顯的，這個現象則與再生神經中 Schwann 細胞的 mitogenic factor 有關^[76]。Schwann 細胞自兩段端進入纖維橋^[28]，它的基底膜提供了再生軸突吸附及生長的基質^[28,76]。

血管芽形成(vascular sprout)

血管細胞在神經軸突生長的环境上，扮演舉足輕重的角色。血管芽在接合後的 2 星期，血管的移行經常在 Schwann 細胞和 fibroblast 之後於斷處長出，血管可在再生細胞的邊緣和中央處被發現^[77]。Williams 等^[75]觀察到，接合後 4 星期，整條再生神經(10 mm)均可觀察到血管的存在。Jenq 與 Coggeshall^[77]也發現，接合後 8 星期，在矽膠管內再生細胞血管數與血管大小(平均血管數 48 個，最大直徑 70 μm)有增加的趨勢。

Danielsen 等^[78]則發現生長促進物質，例如 rat amnion membrane matrix(rAMM)會促進矽膠管內再生神經近端的血管數增加(和接合後 16 日的對照組比較)。

再生單元和 Schwann 細胞柱

Williams 等^[75]以矽膠管修補被截斷之大鼠坐骨神經(10 mm)，發現接合後 2 星期，距近斷端 1-5 mm 處，Schwann 細胞會聚集在一起且圍繞在再生之無髓鞘軸突的周圍。這些軸突和 Schwann 細胞的聚集體也可以在類似的神經導管接合術中出現，這些聚合體被稱為“再生單元”(regeneration units)^[79]。

Williams 等^[28]也發現許多細胞聚集在遠斷端 1-3 mm 處的矽膠管內，這些來自遠處斷端的聚合物稱為“Schwann 細胞柱”(Schwann cell colume)。當組織以 Toluidine blue 染色時，可見蒼白且圓潤的 Schwann 細胞核，而這些 Schwann 細胞柱通常有數個細胞厚，它們的特徵是擁有基底膜，以及在細胞質內有許多的細長絲狀纖維。當來自近端的再生軸突和遠端的 Schwann 細胞柱接觸後，Schwann 細胞柱會導引再生軸突往遠處斷端生長。Williams 等^[75](1983)就曾發現，再生第 4 星期後，位於再生神經遠處斷端附近的 Schwann 細胞柱會被再生單元所取代，代表來自近端的再生軸突成功地進入神經的遠處斷端。

髓鞘化(myelination)

周邊神經的髓鞘是由 Schwann 細胞所構成。最早期的髓鞘化約在接合後 3 星期發生，此時在再生神經的近端可見軸突(約 0.1 μm)以及薄且緊密的髓鞘^[76]。Le Beau 等^[73](1988)的實驗中發現，隨著神經接合後時間的增長，髓鞘的厚度逐漸增厚(術後 42 天，髓鞘厚度 0.37 μm ，術後 435 天，髓鞘厚度 0.57 μm)。然而，經由再生過程產生的髓鞘，和正常神經的髓鞘相較而言還是較薄。儘管如此，電生理的研究顯示，經矽膠管再生的神經之不反應期和持續興奮期，和正常的神經相較是不分軒輊^[76,80]。

1.7 神經再生長度的標準化評估

神經可再生之長度隨著不同的生物體而有個體差異的能力表現，一直以來大部分研究都只有針對不同生物體作不同長度神經斷傷後觀察，因此無法分析其理論且結果無法統一歸納彙整。麻省理工學院 Yannas^[81]所撰寫的 PNS regeneration 回顧性文章中，他將近 20 年來的周邊神經管研究初步標準化，並由研究結果衍生周邊神經管神經再生理論。在周邊神經管研究初步標準化中，主要是藉由 critical axon elongation 來將資料簡化標準化。而 critical axon elongation 的定義就是 50%神經再接合率的特定間隙長度，這是一種可以表現神經再生能力標準化的度量方式。在過去 20 年的神經管實驗中，均是任意選取特定神經間隙長度，對於實驗動物的選擇，神經的選取以及神經再生品質的評估也是多樣化的，因此導致資料無法直接比較評估。所以我們利用 critical axon elongation 來表現其能力而選用矽膠管來作為評估的材質標準，進一步比較其神經再生的能力來決定其影響因素。將不同的生物體神經再生能力標準化以 L/L_c 表示 (L 表示 gap length, L_c 表示 critical axon elongation)，而 %N (percent of nerves) 代表在特定的神經間隙長度其神經再接合率，嘗試將不同個體的神經再生率進行標準化以利進一步客觀評估，其中 L_c 可於不彎曲的點被推估獲得。在臨界神經間隙長度 critical gap length, %N 急速遞減^[49]。因此以 gap length 為橫軸與 %N 為縱軸，即可繪製 S-shaped curve(圖 1.1)。

圖 1.1 中說明矽膠管接合 Rat 和 Mouse 不同坐骨神經間隙與神經再生接合率之關係，它們同時呈現 S-shaped 曲線。此處較直而下降快速的曲線上就是可推算神經再生接合率為 50%的神經間隙(Critical Axon Elongation)，大鼠為 $9.7 \pm 1.8 \text{ mm}$ ^[15,49,82-92]，小鼠為 $5.0 \pm 1.0 \text{ mm}$ ^[27,93-96]。可用矽膠管所呈現的曲線作為標準，進一步與其它神經管作比較，依據矽膠管增加的 critical axon elongation 來判定它提高的神經再生能力(增殖的軸突產物)。而大鼠和小鼠之個別特定的神經間隙(L)與其 Critical axon elongation (L_c)相除標準化為橫軸， L 所對應的 %N 為縱軸。發現其所對應的點都位於 S-shaped curve 附近，此一發現可讓我們同時應用於其他種類的動物身上，也可藉此比較不同動物物種之神經再生結果。

總結而言，所有神經管於 gap length 約等於 L_c 時均會快速降低其 $N\%$ ，我們可以藉由小段的 gap length 觀察出 0 至 100 的 $N\%$ ，因為矽膠管的 L_c 為 10 mm，因此定義它的 ΔL 為 0。 $\Delta L = +2$ to $+4$ mm 為 significant high value of the regenerative activity，而 $\Delta L \geq +4$ mm 為 very significant (very high) [81]。如此便可協助我們比較不同物種之間的神經再生能力，可藉此進一步釐清影響因子及協助理論形成等。

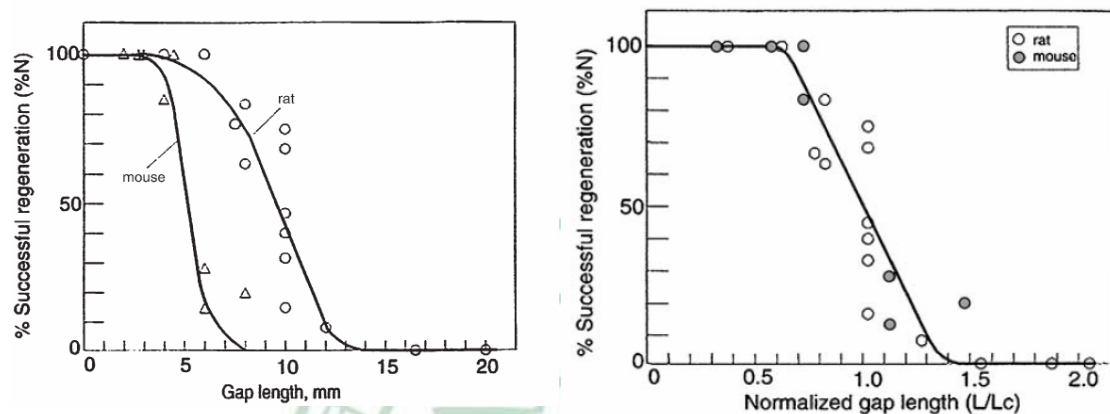


圖 1.1 神經間隙標準化圖^[81]。圓點代表大鼠的神經再生成功率，三角形為小鼠的神經再生成功率，左邊為神經長度(橫軸)與神經再生成功率(縱軸)關係，右邊為標準化的結果，都呈現一個 s-sharp curve。(Yannas. Peripheral Nerve Regeneration. Adv Biochem Engin/Biotechnol. 2005; 70 Fig 1、76 Fig 2)

1.8 神經導管影響神經再生的四種假說

神經導管再生室模型(nerve chamber model)為目前研究周邊神經再生之主要動物模式，臨床上也已應用於部分受傷後肢癱的病患。所謂神經導管接合法就是將受傷後神經的兩個斷端置入生醫材料所製成的管中(部分研究也會在管中填充一些物質)，再評估其神經再生的成效。目前衍生出四種假說來闡述神經導管促神經再生的能力，包括了神經趨化理論(neurotrophic theory)、接觸導引理論(contact guidance theory)、壓力袖理論(pressure cuff theory)、基底膜微管理論(basement microtube theory)，其中前二者只可說明過去部分研究結果，而後二者理論的結合則有能力說明更多的研究結果^[81]。

神經趨化理論(neurotrophic theory)提出遠端神經組織會對近端神經產生特異性刺激作用而誘導近端神經組織生長，此趨化作用受距離影響並存在一擴散梯度^[98-99]。此理論難以說明何以具高通透性導管較不具通透性導管有利於神經再生而遭受質疑。

接觸導引理論(contact guidance theory)提出在神經再生過程中，接觸合適的固體介質有助於軸突攀附及增生，此介質具有導引神經再生作用。此理論亦難以圓滿解釋何以在導管中加入神經生長因子溶液或許旺細胞懸浮液會有助於神經再生^[100]。

基底膜微管理論(basement microtube theory)說明周邊神經在神經導管再生室模型中再生的機轉。周邊神經斷傷接合後，細胞滲出液迅速充滿管中，逐漸形成纖維橋(fibrin cable)後，許旺細胞便依循著纖維橋移行而入並形成直徑約 10-20 μm 的圓柱狀基底膜微管，軸突便沿著 cable 的軸進入並髓鞘化^[81]。此一理論與接觸導引理論相似，均認為在軸突生長時有一方向性的介質參與，而微管理論進一步說明許旺細胞沿著一個線形的路徑前行後，彼此聚集而形成細胞柱，同時引導軸突的遷入、移行以及髓鞘化。

壓力袖理論(pressure cuff theory)源自於研究學者觀察到由矽膠管導引再生的神經幹周圍有一層收縮細胞外膜(Contractile cell capsule)產生^[101-102]，其推論在神經斷傷後癒合的自然過程會產生纖維母細胞，這種細胞具有向內收縮的特性，其收縮所產生的外來環狀機械力量會環繞在再生神經幹周圍，限制再生神經的直徑，並導致斷傷間距過長的神經軸突無法成功抵達遠端斷端而產生神經瘤。此理論可以說明何以神經斷傷後，神經兩斷端的間距越大，神經再生就越困難，以及何以神經兩斷端的間距越大，其再生神經幹的直徑會越細。引用此理論可回推說明許多研究者的觀察結果，再加上基底膜微管理論的補充，幾乎可以解釋大部分目前引用神經導管再生室模型所得到的研究成果^[81]。

整合上述，在神經導管再生室中，主要有正反兩股力量影響神經再生，正面的力量是由神經趨化理論、接觸導引理論、基底膜微管理論構成，反面的力量即是由壓力袖理論構成，如圖 1.2 所示。而神經導管再生室模型中神經再生的事件及影響因子整理如圖 1.3、圖 1.4 所示^[81]。如

何調整影響因子，以加強正面助力而減低反面阻力是我們設計神經導管時考量的重點。綜觀上述可從圖 1.4 看出周邊神經再生幾乎就是由以下兩個主要過程所調控：Myofibroblast capsule 會降低神經再生率，而 Schwann cells 柱會增加神經再生率；capsule theory 將 Critical axon elongation 完整闡釋，Schwann cell theory 將神經再生對於特定溶質的喜好進行充份的解釋。

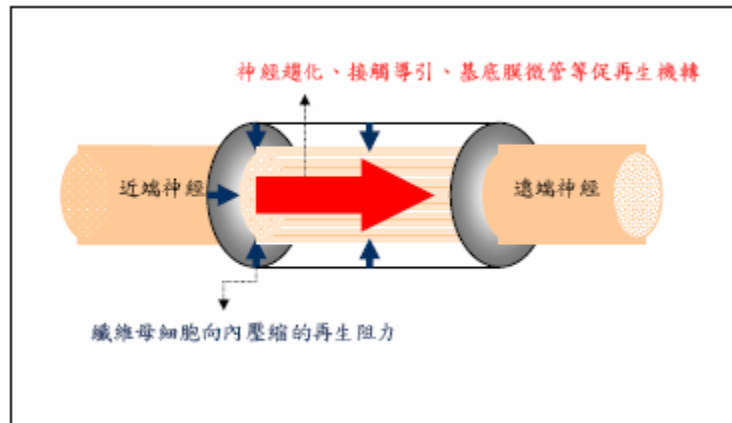


圖 1.2 神經導管再生室模型中影響神經再生之正反兩股力量



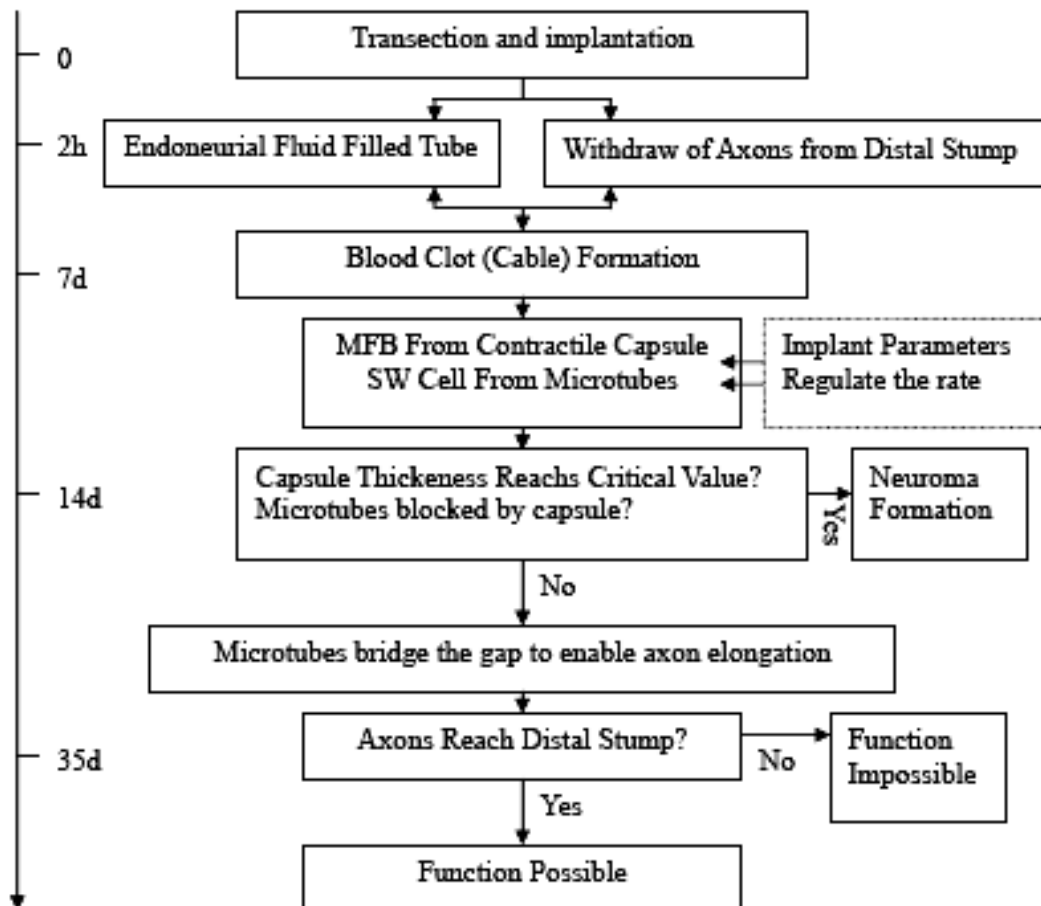


圖 1.3 周邊神經再生機轉假說^[81] (Yannas. Peripheral Nerve Regeneration. Adv Biochem Engin/Biotechnol. 2005; 86 Fig 5)

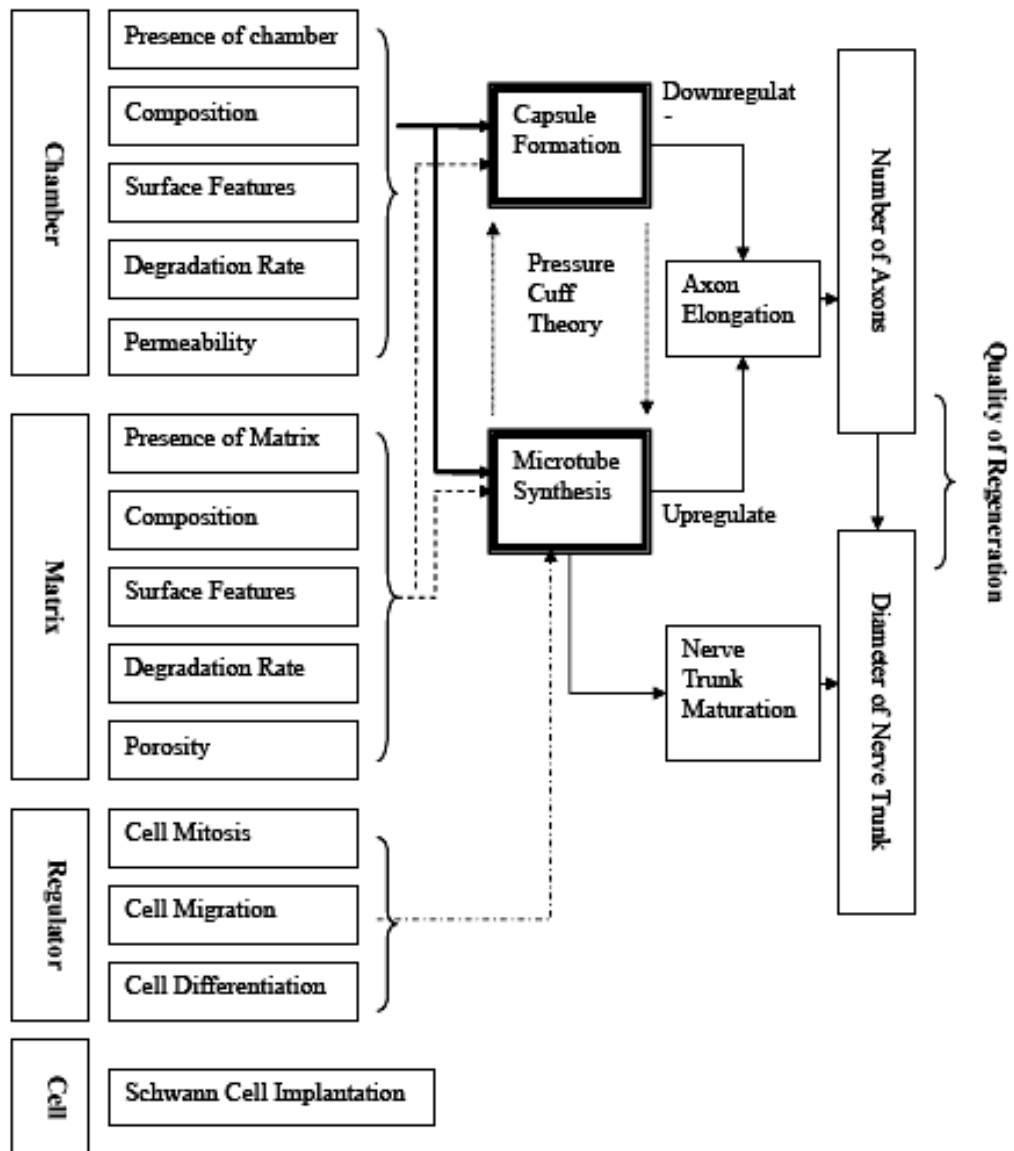


圖 1.4 影響神經再生品質導管內的因素：包含 contractile cell capsule 和 microtubes^[81] (Yannas. Peripheral Nerve Regeneration. Adv Biochem Eng/Biotechnol. 2005; 86 Fig 6)

第二章 文獻探討

2.1 神經再生促進的研究方向

我們已清楚的得知影響神經再生的機轉已趨明朗，研究領域跨足了化學及物理，探討刺激模式對於神經再生的影響，同時我們也想再進一步透過這些化學或物理的變因，再探討如何促進神經再生。

2.1.1 化學方式

運用神經管接合術在修復較短的神經損傷已有相當的成果。舉例來說，當大鼠周邊神經的斷裂間距小於 1 cm 時，神經管接合術就是個很適合的手術方式。但在基礎實驗中，我們必須考量大鼠周邊神經自身的再生能力(約 1 cm)。為了突顯神經管接合術的優點，於是神經斷裂間距大於 1 cm 的動物模式是建議應採用的間距。而為了增強損傷神經在神經管中的再生能力，已經有許多的神經營養因子被填充於管中來促進再生神經的存活率。其中又以 nerve growth factor、brain-derived neurotrophic factor、laminin、fibronectin 及 collagen 最為常見^[90,103-107]。但是這些神經營養因子若以液態加注於神經管中，可能在短時間內這些液態神經營養因子會順著神經管壁及神經組織間的空隙流失，而失去其效果^[108]。為改善此缺點，許多研究已利用具有黏性之膠狀細胞外間質(extracellular matrix)，如 collagen 或由 collagen 包覆不同的神經營養因子，做為神經管內的膠狀充填物^[109,17]。雖然這些黏性膠狀細胞外間質在神經管內可維持較長的時間，但若動物體無法在神經再生過程中降解這些細胞外間質，縱使這些細胞外間質具有促進神經再生的能力，其殘留物也可能會阻礙了神經的再生^[32,110]。所以神經管內的膠狀細胞外間質的成份與濃度，將可影響神經再生的成功與否^[111]。本實驗室也於 2000 年在 Biomaterials 發表的文章中曾對膠狀 collagen 包覆 laminin 及 fibronectin 後之材料對大鼠坐骨神經再生的影響做一評估，結果發現本組所製備的材料非但不會阻礙神經的再生，而且對再生神經的成熟度(maturity)有促進的效果^[112]。在 90 年度的國科會研究中^[113]，更進一步的利用此內填 laminin、fibronectin 及 collagen 的混合神經生長因子之矽膠神經管來接

合大鼠的臂叢神經(plexus nerve)，而研究結果則確認了該混合神經刺激素對於中樞神經的再生也有相當助益。由此可知化學方法的使用已經被廣泛的探討，且大部分都用運用在神經管內填影響神經生長的因子。但在臨床上，醫師所常應用在神經損傷治療或復健上，比較常採取物理方式刺激，例如電針、紅外線、雷射...等，所以需要進一步來研究探討

2.1.2 物理方式

物理方式運用在神經再生的方法可分為穴位穿皮刺激及非穿皮能量刺激穴位。穿皮刺激是指傳統中醫穴位治療，包括針灸及電針，都屬於能量刺激。針灸一直以來為中國傳統治療的工具，經由中西文化的交流由西方傳教士體驗針灸的療效進而帶回歐洲慢慢流傳。19世紀末，因為電力之發現促成電針之應用，在電針上給予電流刺激身體，以達治療目的。而非穿皮能量刺激：電場、電磁場^[114-119]、超音波^[120]、微波^[121-122]、放射線^[123-129]或雷射光束^[130-147]，都是常用之能量場。透過體外之能量場，能量發放穿透身體，影響體內之生理變化。應用能量場來刺激周邊神經生長，許多文獻報導已多所著墨。低能量或高能量之刺激，對身體之影響各有所偏向。綜合的來說，靜態及脈衝式低頻脈波電磁場促進神經再生，而脈衝式高頻脈波抑制；超音波會促進神經再生；微波也會促進神經再生；放射線則是抑制神經再生；低能量雷射促進神經再生，而高能量則抑制。我們經由不同的物理刺激結果看到不同刺激源對神經再生發生不同的影響，但是針對臨床最常用的電針雖然有很多研究結果顯示低頻電針刺激會促進神經再生而高頻則會抑制，但是研究中電流的強度或頻率大部分都是採用單一強度或是頻率，往往無法評估不同強度或頻率電場對神經連續作用之影響，而刺激介入時間點的影響也較少被探討，我們藉由文獻的回顧嘗試瞭解電針發展的現況及其不足。

2.2 電針與神經再生之文獻回顧

Jaffe 和 Poo等^[148] (1979)以雞胚胎的背根神經節為實驗模式，發現神經在穩定的電場中有朝向陰極生長的特性。Pate 和 Poo等^[149] (1982)發現在組織培養中，電場可以引導神經營養物質的方向。在動物實驗中，把陰極放置遠端刺激可以促進神經的再生^[150-152]，亦證實電場可以

引導神經傳導方向。Ito 和 Bassett等^[139] (1983)，將大鼠坐骨神經截斷後直接縫合，給予一脈衝性電場，發現脈衝性電場刺激會促進神經再生作用。Raji 和 Bowden等^[126] (1983)將大鼠股神經於膝蓋上方處截斷後直接縫合，發現脈衝性電場對神經恢復、運動功能恢復、神經組織纖維化減少及一般行為均有改善的作用。Pomeranz等^[153] (1984)分別以直流電(強度為1 μ A)刺激大白鼠截斷坐骨神經的遠端，結果發現遠端置放陰極能明顯促進軸突再生。Kern等^[154] (1986)將大鼠坐骨神經截斷後直接縫合，並在縫合處下方兩端肌肉上置入電極刺激，結果發現以電流(10-15 μ A)刺激，其神經再生速度比先前用的電流(0.57 μ A)快恢復較好。McDevitt等^[155] (1987)研究指出在截斷的坐骨神經處及接合處用10 μ A直流電場刺激後腳掌及尾巴每天一次，結果發現電肌肉生理增加了。魏等^[156] (1987)將大鼠41隻的舌下神經(右側)截斷，電針組刺激承漿穴及阿是穴，觀察到電針能促進大鼠舌下神經的再生。Politis等^[157] (1988)發現把陰極置放在遠端可以促進神經再生。魏和裴^[158] (1988)將大鼠58隻的橈神經(右側)於肱骨中段處剪斷，分為兩組電針組及對照組，利用HRP軸突逆行輸送法原理，標記脊髓前角運動神經元數目，發現電針能明顯促進截斷大鼠橈神經的再生。Zanakis等^[159] (1990)以1.4 μ A Direct current的電流強度刺激，發現對神經損傷端的軸突有明顯的再生作用。Kerns^[160]等(1991)使用0.6 μ A直流電刺激截斷坐骨神經可以促進神經再生速度。魏等^[161] (1991)將大鼠舌下神經核之軸突截斷，觀察到電針能增加損傷神經元存活時間，因此可能有助於神經元損傷之恢復。孔等^[162] (1993)將大鼠的股神經(左側)於股窩處以鉗子夾傷，造成約1 mm寬的損傷區，術後第三日施以電針刺激，電針穴位為左側環跳及三陰交穴，發現電針能對脛神經中不同纖維成份的再生產生促進作用，而其中感覺神經的再生速度較交感或體傳出纖維為快。陳等^[163] (1994)將小鼠坐骨神經壓砸後分為電針組，西藥組及對照組，治療發現電針組相對各組型態學上較不會水腫且有較多的新生髓鞘。Schmidt等^[164] (1997)發現電針刺激後發現 PC12增加，代表可以促進神經的生長。李等^[165] (1997)將大鼠80隻之坐骨神經切斷後，利用長14 mm矽膠管的結合兩側，分成局部神經刺激組、脊神經刺激組，肌肉刺激組與對照組，發現前兩組之神經再生速度、軸突髓鞘

化比例、毛細血管密度等均顯著優於對照組，說明了電場(電刺激)能顯著促進神經的再生。邵等^[166](1998)將大鼠之坐骨神經截斷後直接縫合，電針刺激穴位環跳及足三里，發現神經傳導速度(MCV)和誘發動作電位振幅(MAP)與對照組比較有差異，由於MCV與神經纖維直徑、髓鞘厚度及成熟度有關，而MAP的高低又與神經纖維數量有關，實驗結果說明電針組可增加通過吻合口的神經纖維數量，即是較有效地促進神經的再生。Borgens等^[167](1999)發現電針可以促進經由矽膠管修補哺乳動物脊髓截斷的神經再生，同時也指出造成中樞神經及周圍神經再生的原因跟細胞外的電位差有關。Abdulhakeem A.等^[168](2000)截斷大鼠股神經後，在神經斷端近端處給予20Hz 1hr的電刺激，發現電刺激能加速並增加brain-derived neurotrophic factor (BDNF)及trkB mRNA的表現。Arundhati和Christine等^[169](2001)研究發現在利用polymer polypyrrole結合管，電場可影響蛋白質的吸收並可引發fibronectin的增加，促進神經的再生。McCaig等^[170](2002)也提出外生性的電場在 *in vitro* 可以指引神經生長方向及造成化學濃度的改變，且可在*in vivo*中促進神經再生，但是內生性的自然電場則無法促進神經生長，因此神經的再生需要外緣性的電場刺激或是有傷口才可引發。Brushart等^[171](2002)發現使用20 Hz電針可以促進運動神經元的再生，但不會增加其速度，因為電針在促進神經再生時主要由於兩個作用，一是可以同步化遠端斷端神經的一致性；二是可以增強其再生能力，同時也進一步提出電針可以經由調控鈣離子濃度及cAMP進一步來調控 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)來進一步促進神經再生。Inoue^[172]等(2003)發現若是將電針陰極放置壓砸性坐骨神經遠端，其神經再生的速度比陽極放置遠端快。米等^[173](2003)發現利用TENS(經皮電神經刺激)對兔子的截斷脛神經可促進神經再生，同時可增進神經側肢的萌發率。Adriana等^[174](2003)發現利用低強度的電流1 μ A刺激大鼠壓砸的坐骨神經，發現電針可以促進神經纖維的密度及神經纖維直徑的減少，且同時增加血管數並增進血液供應。Arteaga等^[175](2004)發現大鼠利用電針刺激周邊神經再生跟 Na^+/K^+ -ATPase基因族相關。Song等^[176](2004)發現結膜的神經再生在傷口癒合時會產生內生性電場而影響其再生的能力。Cheng等^[177](2004)研究中發現在短距離截斷7

mm大鼠坐骨神經中發現，利用不同頻率(50 Hz,100 Hz, 200 Hz)搭配利用不同電流強度(10 μ A及20 μ A)，電極位置為陽極放置在右後肢的內收短肌且陰極則放置腳掌的第四五趾間，結果為使用100 Hz、20 μ A對神經再生效果最好，不僅增加axon數目且減少圍神經膜的厚度，對於大鼠的神經再生有較大幫助。La等^[178] (2005)發現在電針刺激對兔子壓砸性的坐骨神經的再生效果比Diclofenac sodium的治療效果顯著，可以促進神經的再生。Brushart等^[179] (2005)發現電針可以增進運動神經元^[180]及感覺神經元的再生^[181]，於是利用20 Hz、100 ms、3-5 V電針刺激大鼠的截斷股神經，可以藉由感覺神經元的重新平均分配促使神經再生的發生，因此電場可以使得神經重新分配以促進再生。李等^[182] (2005)研究中觀察不同頻率電針對再生過程中神經組織形態學以及失神經支配的腓腸肌細胞形態計量學的影響，坐骨神經截斷5 mm後以5 Hz 和100 Hz 電針刺激患側環跳、足三里和三陰交穴，兩正極分別連接環跳穴和足三里穴而兩負極連接三陰交穴每次治療10 mins，隔日一次，每週治療3 次，結果顯示電針刺激能明顯促進坐骨神經損傷後神經組織形態及其神經支配腓腸肌細胞的恢復。其中以5 Hz電針組治療效果最佳，從而說明電針是促進周圍神經損傷再生的重要手段。English AW.等^[183] (2007)發現電針可刺激小鼠截斷周邊神經的軸突再生，異體移植修復截斷之腓神經，術後立即給予單次1hr、20Hz電刺激後取出神經分析，發現電刺激能有效促進截斷周邊神經的軸突再生，此現象與周邊環境細胞產生的神經趨化物無關，而與再生軸突本身trkB有關。Geremia NM.,等^[184] 2007將大鼠股神經截斷造成4mm的gap，給予20Hz、1hr經皮電刺激後，發現電刺激經由促進growth-associated protein 43 (GAP-43) mRNA的表現及促進BDNF增加而提高感覺神經再生，分別給予1hr、3hr、1day、7days及14days的電刺激，給予21天的再生觀察期，發現短時間的電刺激促進再生效果較長時間者佳，尤其是1hr的電刺激顯著促進DRG神經再生。Ahlborn P.,等^[185] 2007截斷小鼠股神經並縫合矽膠管，產生一2mm gap，給予1hr、2Hz電刺激，發現電刺激能加速股神經修護及功能恢復，術後3個月後股四頭肌的抬膝功能恢復73%，稍優於對照組的63%，但其恢復速率明顯上升，最大恢復率比對照組提早六週，且有較大的運動神經體，軸突直

徑亦較大。在臨床試驗上，Gordon T.^[186]等在2009年以腕隧道症候群病人為實驗對象，在施行CTRS腕隧道減壓術後立即給予1hr、20Hz的雙極電刺激，在術後3個月、6-8個月及12個月紀錄其MUNE(motor unit number estimation)來定量軸突再生，追蹤一年後，發現電針組在術後6-8個月時有顯著的軸突再生現象，且神經傳導所需時間亦顯著減少，感覺神經傳導也顯著提早獲得改善，實驗結論認為術後短暫電刺激可加速軸突再生和肌肉再神經支配化。雖然受損的周邊軸突可再生，但是在神經截斷後其功能恢復通常不佳，Asensio-Pinilla E.,^[187]等在2009年以大鼠坐骨神經截斷後縫合作為實驗模式，電針20Hz合併復健治療，分五組：1hr立即、4星期 1hr/day、4星期 1hr/day合併2hr每日跑步運動、運動及對照組，在術後1、3、5、7、9週記錄，發現立即電針刺激或運動組有較多的肌肉再神經支配化與較多的再生髓鞘化神經軸突，而立即電針刺激合併復健則可顯著改善肌肉再神經支配化，立即電刺激可促進受損坐骨神經的運動神經再神經化及輕微感覺恢復。Mader等2004實驗發現電刺激可加速受刺激的神經從傳遞狀態轉化成再生狀態^[188]。Sharma N.,^[189]等2009的實驗室觀察電刺激和testosterone對神經再生的影響，截斷大鼠的顏面神經，分三組：電刺激、testosterone、電刺激合併testosterone，發現電刺激主要是縮短新芽產生所需時間，調升mRNA較早但短暫，可刺激 α 1-tubulin增加，而testosterone則是加速整個再生速率，產生影響較慢但較持續，可刺激 β 1-tubulin增加，兩者加乘則效果更佳，兩者皆可促進GAP-43、BDNF、PACAP和neurtin的增加。

以上所提出之文獻討論均是神經再生較正面的陳述，但以電場為刺激源之研究，亦有負面之報導。McGinnis等^[190](1992)之報告，直流電場刺激不會促進神經再生。Hanson等^[191](1994)更以神經管接合術之模型來作直流電場神經斷端刺激，結果並無加速神經增生且推論可能受沈積電解產物而阻礙其神經再生。Agnew等^[192](1999)指出持久高頻電場刺激可傷害神經。Chen等^[193](2001)發現利用針刺及電針對經矽膠管修復的大鼠坐骨神經的再生，電針組明顯比針刺組差而且相對與對照組有抑制的效果。Ming等^[194](2002)發現若是持續時間過長的電場刺激會使得組織造成傷害，而可能的原因主要跟因為電解沈澱物質的堆積有關。Sinis N.,^[195]

等在2009年以大鼠為實驗模式，截斷顏面神經後直接縫合，給予5Hz、5min/day、3次/星期的電刺激，兩個月後觀察其觸鬚活動表現，發現電刺激並無法改善頰鬚功能恢復。

2.3 介入時間點與神經再生之文獻回顧

Kozolowski 等^[196], 1996; Humm 等^[197], 1998; DeBow 等^[198], 2008 研究中顯示，不論是在臨床或是動物實驗方面，何時是最恰當的復健治療介入時機皆尚未明朗，可能與受損狀況有關。而 Alaverdashvili 等^[199], 2008 認為不適當的復健程序亦可能影響預後，例如學會不良使用。在 Griesbach 等^[200], 2007 的實驗中提出神經受損後兩星期再給予訓練治療比立即給予治療更能增加 BDNF 的表現及促進功能恢復，實驗發現術後 7-14 天再給予訓練組的 BDNF 增加量相較於術後立即給予訓練 6 天組高。而以 FPI 大鼠為實驗模式中，發現自主性復健治療的成效會因受損程度而異，在輕度 FPI 大鼠施予立即跑輪訓練並不會使運動引發的 BDNF 增加，反而是在術後 14-20 天施予跑輪訓練，海馬迴的 BDNF 會隨運動量增加而成比例增加，大鼠 FPI 立即給予跑輪訓練並不會使 BDNF 增加，術後 0-6 天給予訓練反而會導致 CREB 和 synapsin I 的下降，中度 FPI 大鼠在 PID30-36 天給予跑輪運動治療，其 BDNF、CREB 和 synapsin I 均會上升。Humm 等^[197], (1998); Risedal 等^[201], (1999); DeBow 等^[198], (2008) 實驗皆提及過早給予治療反而會增加神經受損程度。在 Schwartz & Yoles,^[202] (2006); Benowitz & Yin,^[203] (2008); Chen^[204] 等 (2008) 實驗中皆提到在 SCI 後，及早給予復健藉由損傷引發的造型性和活化免疫系統來加速復原，而在 Jones 等^[205], (1999) 的實驗則論及即早給予復健可提高神經趨化因子。Girgis^[206] (2007) 實驗中發現立即給予治療可能會有負面影響，導致某些特性功能的恢復受阻，在術後 4 天再給予復健治療能顯著提高訓練成果。在 Krajacic A.^[207] 等, (2009) 以不完全脊髓損傷大鼠為實驗模式，在術後 12 天再給予復健訓練，每日十分鐘，一週六天，持續六週，發現延後給予訓練並不影響皮質圖像改變，而受過訓練之大鼠其皮質損傷程度較小。Humm JL 等^[197], (1998) 的實驗以單側大腦受損大鼠為實驗模式，將正常側前肢固定，使大鼠過度使用失用

的患側前肢，發現若過度使用患肢的狀況發生在術後 7 天內，則會導致神經損傷增加，並影響其功能恢復，如果發生在術後第二週，則不會導致神經損傷加劇，但仍會影響功能恢復。

我們由文獻的探討得知，電針被廣泛的研究已經有一段長遠的歷程，自早期組織培養中得知電場可以決定神經營養物質的方向進一步促進其再生，漸漸經由動物實驗得到了證實當電極的位置不同、頻率的不同、動物品種的不同、強度的不同、選用的神經不同、刺激的位置不同、截斷長度不同、損傷模式不同等都會影響神經再生的結果，而且所得到的結果也有兩極的差異性推論，但大抵遵循一個原則當陰極放置遠端或是低頻電刺激會有促進的效果；而陽極放置遠端或是高頻電刺激則有抑制的效果。進一步有學者慢慢去研究其機制提出了可能跟鈣離子通道、鈉/鉀離子通道或是一些神經生長因子(如BDNF)的調控相關，現已漸成雛形。然而，可惜的是多數的研究都是使用單一電流強度或頻率或是較短的截斷距離，並未針對較長距離的截斷距離或是給與不同連續頻率的刺激來加以觀察研究。例如：Cheng等^[177] (2004)發表利用不同頻率及強度電針刺激截斷大鼠坐骨神經做探討，發現頻率越高神經纖維變的細小且血管密度增加。但是他們所使用的這一篇採用7 mm的神經間距，根據Yannas^[81]的研究神經再生接合率為50%的神經間隙，大鼠的生長最大距離 9.7 ± 1.8 mm，所以7 mm實際上這本來就是神經可以長過去的距離，再者其放置電極的位置不在截斷神經的兩側而都選擇在斷端遠側與一般的使用原則不太相符，且評估方法僅採用組織切片，我們由圖形來看並不具有代表性，所以評估方法未具全面性，同時未對神經的成功率進行說明。另外李等^[182] (2005)研究中觀察到不同頻率電針對再生過程中神經組織形態學以及失神經支配的腓腸肌細胞形態計量學的影響，但是所採取的距離也過小並不具有代表性。所以本實驗主要探討相同電針刺激不同介入時間點對長距離大鼠截斷坐骨神經的影響，且配合在特定俞穴上加以刺激，主要是因為中醫傳統醫學及針灸雖然沒有正式的提到相斷神經斷傷的治療，但從一些古籍的研究中可窺見部份端倪，進而搭配治療以藉此促進神經的再生。

2.4 神經損傷的中醫觀點

2.4.1 神經系統在中醫學中的定位

中醫雖沒有神經這個專有名詞，但以中醫學的角度及古典之記載，配合現代醫學之描述，仍有說明神經的概念。

中樞神經系統方面，《黃帝內經》已有腦與髓的名稱，二者屬奇恆之府，與兩者相關聯的經絡有督脈、腎經、肝經、膀胱經等。但是周邊神經中醫典籍無正式神經名詞之文獻被提及，古人既然記載“度量切循，解剖視之”之解剖學之應用，理論上應將如同血管的周邊神經不致被忽略。既然如此，那周邊神經，應以何種論述來呈現？推論而言，應與經絡學說的可能性最高。

經絡

經絡的實質是什麼，至今仍是個謎。但是從文獻及臨床研究上顯示，經絡與神經有密切關係。或者應該說經絡的概念中包含了神經系統。在陳太義教授「穴樹」理論中亦提及經絡的概念中涵蓋了神經系統的概念。『素問·本藏』：「經脈者，所以行血氣而榮陰陽，濡筋骨，利關節者也」、「夫邪客大絡者，左注右，右注左，上下左右與經相干，而布於四末，其氣無常處，不入於經俞」、「靈樞·海論」：「夫十二經脈者，內屬於臟腑，外絡於肢節」^[208]此經絡的概念正和涵蓋了周圍神經的分布與功能。『素問』：另外，「諸脈皆通于腦」的概念在一定的程度上亦反映了周圍神經與中樞神經的聯繫關係。張等^[209-211]研究中也提到經絡系統結構上的獨特性為經絡與機體的神經、血管、淋巴管均有密切的聯繫，但也存在一定差異。朱等^[212]研究中也提到“經絡”兩字的字源學含義也具有神經系功能。在明末傳入的西方解剖生理學，或是在晚清西方醫學科學的東傳過程中，與經絡功能相關的中醫辭彙如“細筋”、“系”等曾作為“nerve”的漢譯名詞，從而在中西醫匯通的初創階段，奠定了經絡與神經功能活動相關的文字轉換基礎。李等^[213]研究中也提出較完善的經絡系統是神經系統高度進化後出現的(從而可以通過經絡調節神經系統)，而意識神經系統也是自然界進化的最高產物，又是建立在神經和經絡兩者之上的(通過意識可以調節經絡，進而調節全身)。所以我們可以得知經絡跟神經系統十分密切也是目前研究最多比較接近的方向。

近代學者對經脈與周圍神經的關聯性，作了更詳細的描述。劉氏^[214]：經脈深在體內，出入於臟腑筋骨肌肉之間，遍布於全身上下，頭面四肢。而陳氏^[215]更依據上下肢十二經脈特定的分布方位，將其皮下存在的血管與神經束繪製成圖譜，並用現代解剖學說明其實質。莊氏^[216]：中醫所指之腦髓為今之中樞神經系統，包括大腦、間腦、中腦、小腦、延髓及脊髓等；經脈，即今之周圍循環系統及神經系統。因此，周圍神經可視為經脈的一部分，出入於臟腑筋骨肌肉之間，遍布於全身上下與頭面四肢。

以十二經脈之循行，十二經脈之生理，無法百分之百與現在之周邊神經系統完全契合，但中醫的整體思維結構涵蓋西醫之神經解剖功能是不爭的事實。

2.4.2 周邊神經斷傷與相關之中醫病證

由於中醫觀點上，沒有神經之論述，周邊神經受傷之範圍概括於外傷的病證中。在中醫未與西醫解剖學交流之前，傳統中醫不曾將周邊神經獨立看待。周邊神經損傷的病狀，會在許多病證中提及，但是內容是散在於不同篇章中，並沒獨立出來專論。中醫診治的整體觀中，診斷及治療設備之限制，加上古代傷科手術的水準，無法將外傷中的神經斷傷單獨處理。

現代醫學將神經損傷分為神經失用、軸突斷傷、神經斷傷三大類。本實驗將範圍縮小至神經斷傷時，西方現代醫學將周邊神經斷傷的屬於外傷的一個環節。神經斷離的情況發生時，須在病人損傷急症穩定後，傷口清創完成後，才會進行神經修復手術。著眼於神經斷傷時，從外傷引起的主要病證中，古人對相關“神經斷傷”的認識與處理。神經斷傷在中醫的病證分類中，可屬於金瘡、骨折、脫位、筋斷、壓砸傷的範疇。中醫對各種“斷”的病證，有時也常用“絕”字來表示，如脈絕，筋絕，經脈絕等。

創傷、金瘡

早在西周春秋時期，就已經有了“創傷”的病名，如：『周禮·曲禮上』：「頭有創則沐，身有瘍則浴」。並且將外傷分為傷、創、折、斷四

種不同的概念。皮膚損傷破裂曰“傷”；皮膚與肌肉都裂開曰“創”；骨骼折斷曰“折”；皮膚、肌肉、筋骨皆斷離曰“斷”^[217]。

對於創傷的治療，遠在唐朝以前，便有全身麻醉法配合縫合術治療。如：『三國志·魏書』^[218]中提及華佗以麻沸散為病患去除死骨的論述。『太平廣記』^[219]引『玉堂閒話』曰：「飲以乳香酒數升，則懵然無知，以利刀開其晦縫」。『諸病源候論·金瘡傷筋斷骨候』^[220]及『千金要方』^[221]中都有關於縫合術的記載，另外，內容中更提及對新瘡口之骨折先行整復之術後，再行清創縫合術，縫合時需層次對齊，鬆緊適當，以恢復到正常解剖位置。此記載較其他國家早了十一個世紀之久。金瘡亦屬於創傷的範疇。古文獻對於金創討論較為完整。諸如『金匱要略』^[222]、『諸病源後論』^[220]、『仙授理傷續斷秘方』^[223]、『太平聖惠方』^[224]、『聖濟總錄』^[225]、『世醫得效方』^[226]、『外科正宗』^[227]、『外科大成』^[228]、『正骨心法』、……等等，對其病因、病症、診斷、治療、及預後等均有詳細論述。其記載如『諸病源候論·金瘡腸斷候』：「夫金瘡腸斷者，視病深淺，各有死生。腸一頭見者，不可連也。若腹痛短氣，不得飲食者，大腸一日半死，小腸三日死。腸兩頭見者。可速續之。先以針縷如法，連續斷腸，便取雞血塗其際，勿令氣泄，即推內之」。此為論述金瘡腸子斷裂的症狀及預後，以及將腸兩斷端用縫合術縫合。

另外在『諸病源候論·金瘡筋緊相引痛不得屈伸候』：「夫金瘡使傷之時，半傷其筋，榮衛不痛，其瘡雖癒合，後仍令痺不仁也。若被瘡截斷諸解、身軀、肘中、及腕、膝、髀若踝際，亦可連續，須急及熱其血氣未寒，碎骨便更逢連，其愈後直不屈伸。」巢氏體認金瘡癒合後仍有許多後遺症，此些後遺症與周圍神經損傷後的神經症狀相關。

傷筋

“筋”一詞最早出現於戰國時代，『足臂十一脈灸經』該書提及「臂少陰溫（脈）循筋下兼（廉）……」^[229]及「陽病折骨絕筋」^[230]，可謂傷筋之最早記載。在『內經』對筋的論述更多，如『靈樞·經脈』：「筋為剛」。『素問·痿論』：「宗筋主束骨而利關節也」。『素問·五臟生成論』：「諸筋者，皆屬於節」。隋巢元方『諸病源候論』首列金瘡傷筋斷骨候謂：「夫金瘡始傷之時，半傷其筋，榮衛不適，其瘡雖癒合，仍令痺不

仁也」，在「金瘡筋急相引痛不得屈伸候」中指出「夫金瘡愈已後，肌肉充滿，不得屈伸者，此由傷絕經筋，榮衛不得循行也，其瘡雖愈，筋急不得屈伸也。」從歷代中醫文獻的記載以及長期的臨床實踐中，可發現“筋”可從兩方面認識：其一是狹義的“筋”，指的是肌肉以及其延伸的部分，包括附著於骨的肌腱、韌帶與筋膜等。其二是廣義的“筋”，其所指的是筋絡、筋膜、筋腱、肌肉及軟骨的總稱，即人體骨骼周圍的皮膚、皮下組織、肌腱、筋膜、關節囊、滑液囊、韌帶、腱鞘、血管、周圍神經、椎間盤、關節軟骨盤等軟組織^[231]。

『內經』雖然把一些軟組織稱為“筋”，除此以外還有“筋膜”、“經筋”、“宗筋”等名稱，但一樣統稱為“筋”。在『靈樞·經筋』稱為十二經筋，其行走路線與周圍神經循行路線相似，但非完全相同。此篇中亦提及：「經筋之病，……陰痿不用」、『素問·常刺節論』：「病在筋，筋攣節痛，不可以行，名曰筋痺」、『素問·痺論』：「痺……在於筋，則屈不伸」。由此可見傷筋的病證與周圍神經損傷之症狀有一定相關性。在中國針灸治療學^[230]中把外傷性的截癱屬於中國醫學傷筋的範圍，神經斷傷所造成的傷害跟傷筋關係密切。

痿病與神經斷傷

早在春秋戰國時期，『內經』首先提出“痿”的概念。『素問·生氣通天論』：「因于濕，首如裹，濕熱布攘，大筋軟短，小筋弛長，軟短為拘，弛長為痿」。『素問·陰陽別論篇』：「三陰三陽發病，為偏枯萎易，四肢不舉。」此“痿”乃指四肢弛軟、無力升舉之症狀。其表現的症狀與神經斷傷之臨床表現有許多相似處。廣義的痿病也包含了“癱瘓”這個疾病。其乃指肢體軟弱無力，肌肉弛緩不收，難於活動或完全不能活動而言。『聖濟總錄』^[225]釋曰：「攤澤懈惰而不能收攝，緩則弛縱而不能制物，故其證四肢不舉，筋脈關節無力，不可動者，謂之攤；其四肢雖能舉動，而肢節緩弱，憑物方能轉動者，謂之緩，或以左為攤，又為緩」。在中醫名詞內容上與西醫之中樞神經病變或斷傷及周圍神經的病變斷傷皆有關。王麗慧及周國琪等^[231]研究中也提出筋痿是因“以肢體攣急，屈而不伸，漸至萎弱不用為主要表現的肢體痿病類疾病。”其肢體攣急之狀與《內經》相同，但與《內經》得之於肝熱不同，而“筋痿”多由他病傳

來，“痺、骨痺等病，長期臥床不起，精氣虧損，筋脈失養所致”痿痺是“以四肢尤其是下肢進行性麻痺不仁、痿弱無力、肌肉萎縮、不能隨意運動為主要表現的肢體痿病類疾病。”其病因病機“多因稟賦不足，或後天失調，濕熱痰濁阻滯，筋脈失養所致”。顯然此“痿”機理與肺臟關係已不是那麼明顯，其發病不是由於肺熱葉焦，而是水液代謝障礙，筋脈失養。但我們從其描述中可以得知跟神經損傷表現出來症狀也一定程度的類似。

2.5 坐骨神經與針灸穴位應用的探討

在神經斷傷的治療部分，過去中醫雖無直接提及，但不容否認的是，從古代文獻中，中醫對斷證的治療是多方面的。靈樞經脈篇有云“經脈者，所以決死生，處百病·調虛實。”，針灸療法完全是以經絡學說為其理論基礎。又有“經之所過，病之所治，”及“寧失其穴，毋失其經。”等取穴原則。根據中醫十二經絡和十二皮部理論，具有“通經脈，調血氣，平衡陰陽，協調臟腑，扶正驅邪”的功能。臨床方面：尤擅長於活血止痛、平衡陰陽、調經安神、行氣滯血可用於可用於氣血偏枯，氣滯血瘀之痿症、偏癱（如：環跳、足三里、曲池、合谷）^[232-234]。所以當我們考慮坐骨神經截斷後之針刺治療，選取穴道之位置在坐骨神經或其分支上是較過合的。我們所選取的穴道必需具有下述二特點：1.必須在坐骨神經或其分支上；2.截斷神經之兩側各取一穴道，其中，截斷神經遠端之穴道與電刺激之陰極相連。近代學者 Li 等^[235]的研究中得知運用大鼠的模型配合人體的針灸穴位去記錄其末梢神經 A α 、A β 、A γ ，結果發現針灸穴位是和末梢神經分布是一致的，包含下肢的膽經、膀胱經、胃經(足三陽經)及肝經、脾經、腎經(三條陰經)都相符合(圖 2.1)。

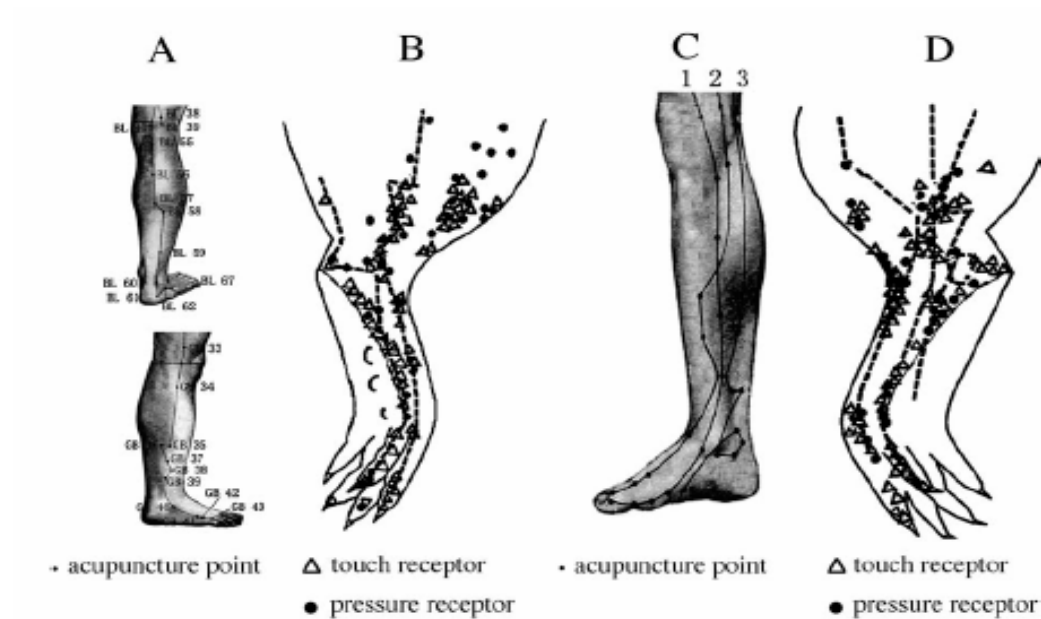


圖 2.1 大鼠及人體針灸穴位神經末梢分布圖^[235] (Li AH. Human acupuncture points mapped in rats are associated with excitable muscle/skin–nerve complexes with enriched nerve endings. Brain Res. 2004; 1012: 156 Fig 2)

2.6 本實驗室研究成果回顧

同時本實驗室在縫合神經導管修復周邊神經再生領域也得到部分成果(表 2.1)，主要使用的研究領域跨足了化學及物理，探討刺激模式對於神經再生的影響，同時我們也想再進一步透過這些化學或物理的變因，再探討如何促進神經再生。

表 2.1 本實驗室之前所做針對神經再生的研究結果

研究主題	神經導管條件	再生成功率
神經導管材質		
綠梔子素交聯明膠充填矽膠管於修護截斷大鼠坐骨神經再生影響之評估 ^[236]	矽膠管+管內充填膠原蛋白 (n=10)	90.0%
	矽膠管+管內充填明膠(n=10)	80.0%
	矽膠管+管內充填綠梔子素交聯明膠(n=10)	80.0%
	矽膠管(n=10)	30.0%
以綠梔子素交聯明膠製造降解性神經導管之研究評估 ^[237]	四週(n=10)	100%
	六週(n=10)	100%
	八週(n=9)	100%
	不同固定度之降解性神經管對再生神經功能恢復影響之評估 ^[238]	一小時組 (n=10)
	三小時組 (n=10)	100%
	四十八小時組 (n=10)	100%
化學性刺激		
中醫方劑對經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響之評估 ^[239]	矽膠管+口服四物湯(n=9)	55.5%
	矽膠管+口服整體療方(n=9)	88.8%
	矽膠管(n=10)	70.0%

物理性刺激

低能量雷射刺激經矽膠管	矽膠管(n=10)	100%
修護之截斷大鼠坐骨神經	矽膠管(n=10)+5kHz、13.6mW	50%
再生影響 ^[240]	雷射刺激	
	矽膠管(n=10)+20kHz、54.4mW	44%
	雷射刺激	
不同頻率電針刺激經矽膠管	矽膠管(n=6)	100%
管修護之截斷大鼠坐骨神經	矽膠管(n=7) + 管外 1mA、1Hz	100%
再生影響 ^[241]	電針刺激	
	矽膠管(n=7) + 管外 1mA、2Hz	86%
	電針刺激	
	矽膠管(n=7) + 管外 1mA、20Hz 電針刺激	71%
	矽膠管(n=7) + 管外 1mA、200Hz 電針刺激	57%
不同電流強度電針刺激經矽膠管	矽膠管(n=7)	100%
修護之截斷大鼠坐骨神經	矽膠管(n=7) + 管外 1mA、2Hz	85%
再生影響 ^[242]	電針刺激	
	矽膠管(n=7) + 管外 2mA、2Hz	100%
	電針刺激	
	矽膠管(n=6) + 管外 4mA、2Hz	83%
	電針刺激	

第三章 材料與方法

3.1 材料

1. 矽膠

本實驗使用之矽膠管(12 mm 長, 1.5 mm 內徑, 2mm 外徑)購自 Dow Corning (Saint Louis, USA)(圖 3.1)。

2. 針灸針

使用針鋒 0.5 寸 32 號(12mm 長, 0.35mm 直徑)可棄式不鏽鋼無菌毫針。

3. 組織染色所使用的 Toluidine Blue

Toluidine blue 化學式為 $C_{15}H_{16}SCl+ZnCl_2$ 。它對神經組織中蛋白質的碳氧基有高度的親合力, 因此, 被廣泛用來當作神經髓鞘的染色劑, 當以 Toluidine blue 染色時, 髓鞘被染成深藍色, 而髓鞘環內的軸突則呈現淡白色。實驗所用的 Toluidine blue 購自 Sigma (USA)。

4. 9-0 Nylon 縫線

用於將斷傷神經固定於神經導管。實驗所用的 9-0 Nylon 縫線購自 Mani (Japan)。

5. Betadine® Antiseptic Solution

用於實驗過程動物及器械的消毒。實驗所用的 Betadine® Antiseptic Solution 購自 Mundipharma (Germany)。

6. AErrane® (圖 3.2)

氣體麻醉劑, 用於手術製模過程減低動物痛苦。實驗所用的 AErrane®(Isoflurane)購自 Baxter (USA)。

7. 4-0 Catgut chrom 縫線

用於縫合大鼠肌肉及皮膚。實驗所用的 4-0 Catgut chrom 縫線購自 B. Braun (Germany)。

8. 功能電刺激器 Trio 300(Ito Co., Ltd., Japan)(圖 3.3)

Width 為 $50\mu s$, Current 為 1mA, 頻率為 2Hz, 時間為 15 分鐘。

操作方式: 1.打開電源 2.準備進行治療 3.選擇好治療模式開始進行治療 4.選擇 TENS 模式 5.選擇 TNS CST(TENS 持續模式)6.訂定各項數據

7. 刺激開始 8. 結束治療。

9. 氣體麻醉機(Forawick Vaporizer, Muraco Medical Co., Japan)(圖 3.4)

10. 數位攝錄影機:型號(SONY DCR-HC30 68,Japan)

11. 數位式相機:型號(SONY P150 720,japan)

12. 數位影像分析系統:版本(Image-ProLite,Media Cybernetics,USA)

13. 誘發電位儀(Neuropack Four Mini, Nihon Kohden Co, Japan)(圖 3.5)



圖 3.1 矽膠管



圖 3.2 氣體麻醉藥

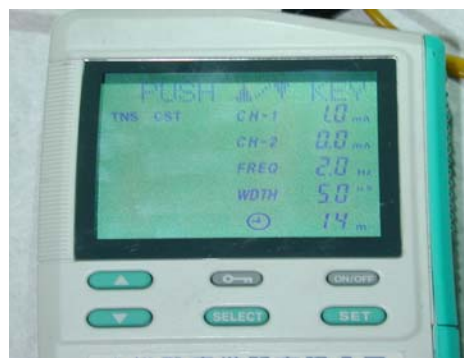


圖 3.3 功能電刺激器



圖 3.4 氣體麻醉機



圖 3.5 誘發電位儀

3.2 實驗動物分組

雌性 Sprague-Dawley (SD) 大白鼠 30 隻，重量為 280-350 g，周齡為十二週，分為三組，分別為 A 組：術後立即電針刺激、B 組：術後 8 日電針刺激及 C 組：術後 15 日電針刺激，每組各 10 隻。

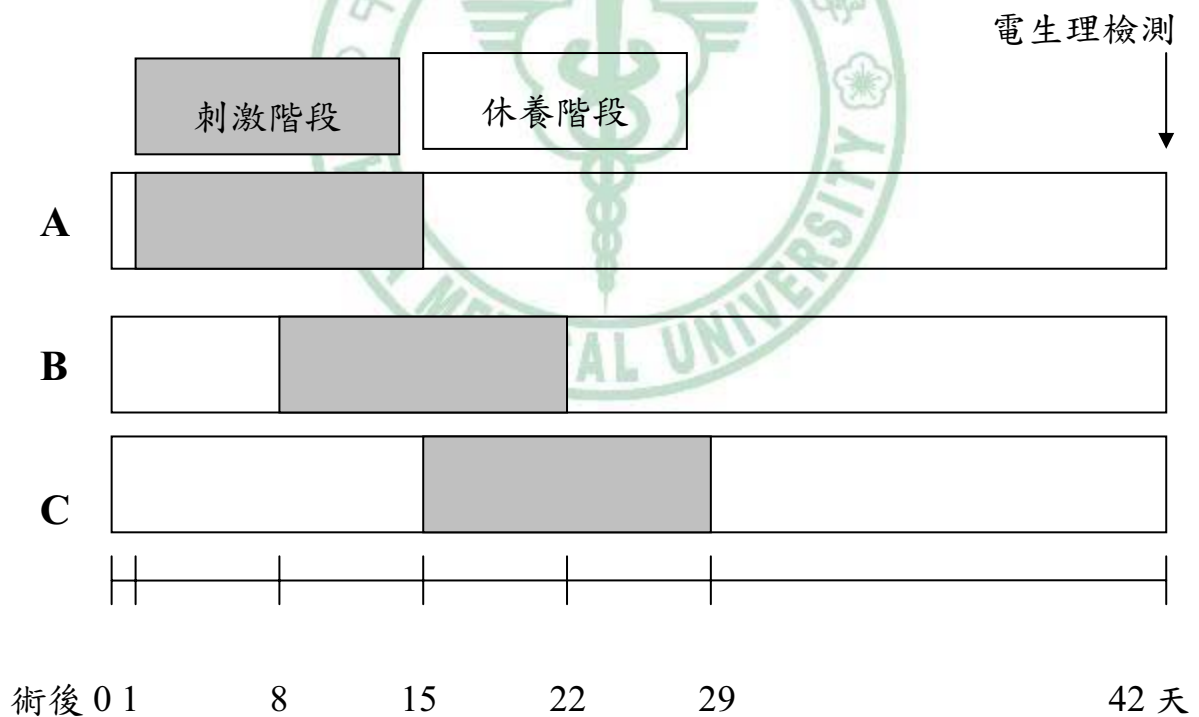


圖 3.6 實驗流程圖

3.3 麻醉及消毒

手術前須先將大鼠麻醉，將大鼠置於透明麻醉箱中，利用氣體麻醉

機(Forawick Vaporizer, Muraco Medical Co., Japan)麻醉，麻醉劑為 AErrane® (Baxter, USA)，初起劑量為 5 litter/kg · min，待大鼠昏迷後，將大鼠自透明麻醉箱中取出，利用塑膠管輸送麻醉劑，此時麻醉劑量改為 2 litter/kg · min 且將此塑膠管套於大鼠口鼻中，持續給予麻醉，使其保持麻醉狀態。秤重後將大鼠背部的毛剃掉，剃毛區以 Betadine® (Mundipharma, Germany)自中心開始由內向外消毒三次。

3.4 手術過程

大鼠消毒完成後，術者先以拇指及食指找到大鼠右側之股骨頭上大轉子(greater trochanter of femur)及外側豆狀骨(lateral fabella)予以定位，並用刀片沿此兩點之連線劃開皮膚，鈍性分離股二頭肌(biceps femoris muscle)與筋膜，游離出長約 2.5 cm 的坐骨神經(圖 3.7)，在距梨狀肌(piriformis)下緣 8 mm 處，用剪刀整齊剪斷坐骨神經幹(圖 3.8)，取出已滅菌之神經導管，以 9-0 Nylon 縫線於神經導管後端 5 mm 處孔洞入針，然後再穿過一方斷端之神經外膜，接著自神經導管後端 2.5 mm 處孔洞穿出，最後於神經導管外以單結固定(圖 3.9)，經多次事前的縫合試驗證實，斷端神經會滑至兩端外側孔洞位置，而製造 10 mm 的間距(圖 3.10)。神經與神經導管縫合完畢後，將麻醉劑之流量改為 1 litter/kg · min，並以 4-0 Catgut chrom 縫合肌肉及皮膚。手術完畢後，測量大鼠體重，並將大鼠置回籠子，照光維持體溫，等待動物甦醒。以抗生素 Pamoxicillin®(內含 Amoxicillin Trihydrate 1.5 gm/60ml，聯邦化學製藥股份有限公司，Taiwan)1 g 溶解於 100 ml 逆滲透水中，當作二天份之水給予自由飲水，預防傷口感染。

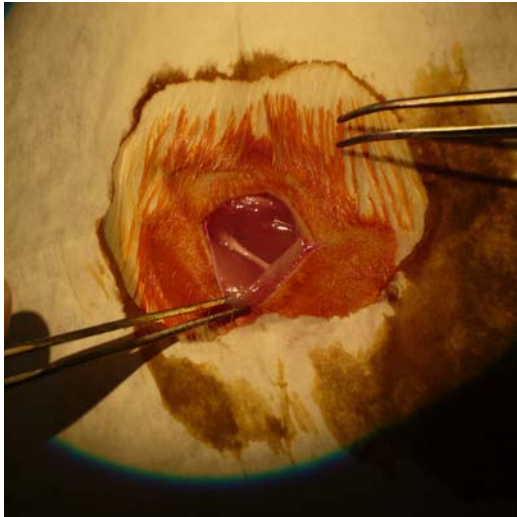


圖 3.7 坐骨神經定位

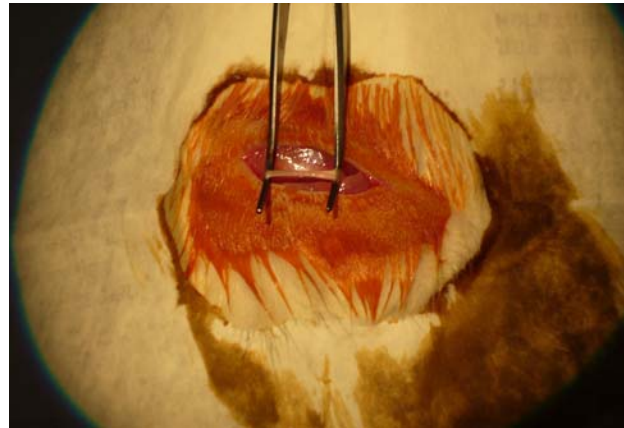


圖 3.8 分離坐骨神經



圖 3.9 截斷坐骨神經並縫合入 10mm 矽膠管

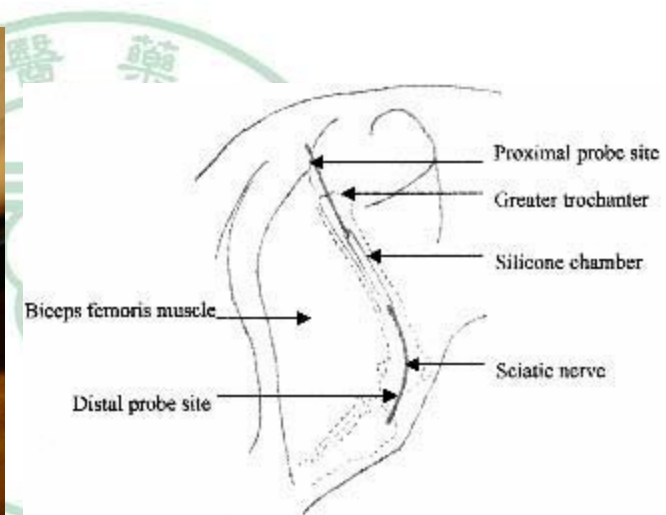


圖 3.10 大鼠手術矽膠管接合圖

3.5 電針刺激過程

使用電針機(Trio 300, Ito Co., Ltd, Japan) 經皮神經肌肉電刺激器(TENS)模式，負極、正極輸出線分別夾於環跳(近端)、陽陵泉(遠端)穴位上之毫針針柄上，刺入深度約 0.5-1.0cm，隨即輸入連續方形波，電流強度以肌肉出現輕微抽動約 1mA 為準，頻率為 2Hz，每次刺激時間為 15 分鐘，每週三次。本實驗為避免麻醉時間差異，造成實驗結果的影響因子，我們利用蛇形管組接成適合四隻動物同可以接受麻醉的方式，同時進行實驗(圖 3.11, 圖 3.12)。在手術後隔日、8 日後及 15 日後介入電針刺激，一週三次，每組接連續刺激兩週，共歷時六週後將動物犧牲。

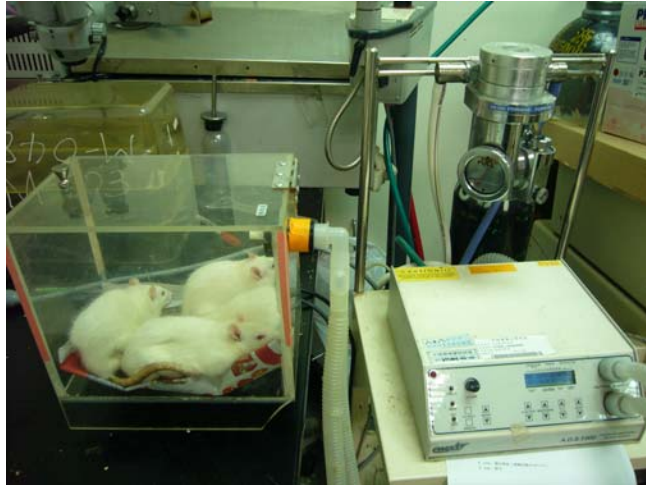


圖 3.11 電針刺激前麻醉



圖 3.12 電針刺激過程麻醉

3.6 動物針灸穴位的選取

3.6.1 環跳(Huan Tiao) GB30

足少陽膽經足少陽及太陽兩脈交會

正名：環跳 {針灸甲乙經}

別名：髀骨{秘傳常山楊敬齋針灸全書},分中{針方六集},環谷,髀樞
{中國針灸學}

歸經：屬足少陽膽經。

實驗取穴：在臀外側下部，當股骨大轉子凸點與髀骨裂孔連線的外
1/3 與中 1/3 交點處。側臥，伸下腿，屈上腿取穴。(坐骨神經近端處)

局部解剖：

肌肉：在臀大肌，梨狀肌下緣。

血管：內側為臀下動、靜脈。

神經：布有臀下皮神經，臀下神經，深部正當坐骨神經。

3.6.2 陽陵泉(Yang Ling Chua) GB34

足少陽膽經合穴

正名：陽陵泉{靈樞經。九針十二原}。

別名：陽陵{針灸學}。

歸經：屬足少陽膽經。

體表定位：在膝下一寸，腓骨前之陷凹處。

實驗取穴：正坐屈膝垂足，從膝關節外邊向下摸到一小圓的骨突起，叫腓骨小頭；在腓骨小頭的前面稍下一點的凹窩處，就是本穴。

局部解剖：

肌肉：腓骨長短肌之中。

血管：膝下外側動脈，靜脈。

神經：正當腓總神經分為腓淺神經及腓深神經處。

我們從胡元亮實用動物針灸手冊所提及的環跳及陽陵泉一節中，進一步探討其位置及所屬穴性(表3.1)。

表 3.1 大鼠實驗穴位表

編號	名稱	定位	解剖	刺灸法	功能
G30	環跳	後肢髖關節後上緣，左右各一穴	刺入臀淺肌、臀中肌有臀後動靜脈分支和臀後神經分佈	直刺 7mm 可灸	鎮痛，調節後肢運動功能
G34	陽陵泉	腓骨小頭前下方，足三里後上方 0.5cm 處的凹陷中左右側各一穴	刺入腓骨長肌，有脛前動靜脈和腓總神經分佈	直刺 6mm	調節泌尿系統功能 膽之分泌

我們仿照胡元亮實用動物針灸手冊所提及的針灸穴位(圖 3.13)，配合人體解剖的位置來進一步取我們所採用的穴道，也就是截斷大鼠坐骨神經兩端的近端環跳穴及遠端陽陵泉穴。

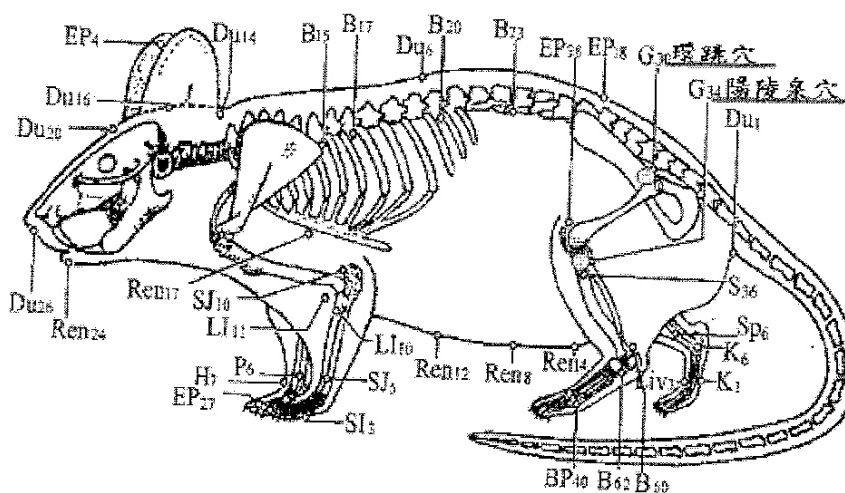


圖3.13 大鼠穴位圖

3.7 動物飼養環境

實驗動物之飼養環境為空調房間，一個塑膠籠子飼養一隻大鼠，溫度維持 $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，相對溼度 $55\pm 5\%$ ，半日照環境，自由飲水及餵養標準大鼠實驗飼料(福壽公司，台灣)。

3.8 資料收集及分析方法

3.8.1 觀察實驗大鼠外表之變化

動物犧牲前，在上述飼養環境中飼養大鼠，並觀察大鼠的飲食、大小便、傷口、毛色、活動情形、存活情形、足趾自殘等。

3.8.2 觀察再生坐骨神經成功的結果

犧牲前先將大鼠麻醉、剃毛、Betadine[®]消毒後，定位出大鼠右側之股骨頭上大轉子及外側豆狀骨，沿此兩點之連線用刀片劃開皮膚，鈍性分離股二頭肌與筋膜，取出矽膠管進一步評估是否有白色膠狀物質通過，以此確定是否神經再生成功。

3.8.3 統計分析

將各組不同電針刺激介入點大鼠的神經再生結果做統計分析，利用 SAS 6.12 版統計套裝軟體，採卡方檢定(Chi-Square)，探討各組資料在於此些事件中有無統計上顯著差異，檢定過程中若發現任何一細格內的理論次數小於 5，則採用費雪爾精確概率檢定(Fisher's exact test)，本實驗統計上檢定的第一誤差設在 0.05，若 $P < 0.05$ 則認定有統計上的明顯差異。

3.8.4 再生神經組織切片評估

大鼠犧牲後，將神經導管內再生的神經組織連同神經導管取下，浸泡於 2.5%glutaraldehyde 水溶液三天，取出內有再生神經組織之神經導管，將其等分為三等分，利用刀片分別去除前後三分之一，留下中間三分之一的部分置於 2.5%glutaraldehyde 水溶液中，再將再生神經組織以含 2.5%glutaraldehyde、4%Paraformaldehyde 及 0.1 M cacodehyde 混合液固定約 1~2 日，隨即將神經以 1%OsO₄ 後固定約二小時，之後，以 50~100%酒精脫水，再以樹脂包埋，並將含再生神經組織之樹脂置入 60~70°C 烤箱中約 16 小時，待樹脂硬化。隨後將包埋之再生神經組織作橫向 1 μm 切片後，以 Toluidine blue 染色，當組織切片染色後，髓鞘與 Schwann cell 會明顯呈色。顯微鏡 40 倍下，拍下再生神經組織切片全景。顯微鏡 400 倍下，可清楚看到血管，其適合影像分析軟體與計算再生神經組織中血管數。

3.8.5 再生神經組織學定性分析

將組織切片置於 40~400 倍之光學微鏡下觀察(Olympus IX70, Olympus Optical Co., Ltd, Japan)，再生神經組織切片的觀察重點如下：(1) 再生神經整體結構是否完整，神經外膜，圍神經膜以及神經內膜是否已長成(2)在神經內膜中是否有髓鞘化軸突生成，或者大部分組織中仍只有纖維母細胞或Schwann cell 而已(3)血管於再生神經組織中是否已形成。

3.8.6 再生神經組織學定量分析

對再生神經組織切片先以接於顯微鏡的數位相機 (Nikon Coolpix 950, Japan) 拍下數位影像，再利用彩色影像分析軟體 (Image-Pro Lite

Version 3.0, Media Cybernetics, USA) 作計算，並以試算軟體 Microsoft Excel XP 做分析。計算與分析切片的再生神經的全部面積、神經內膜面積、神經軸突數目、神經軸突平均面積、神經軸突密度、神經軸突面積百分比、再生血管數目、再生血管總面積、再生血管面積百分比。

神經全部面積計算方式(Total Area)

將切片置於 40 倍顯微鏡下，以數位相機拍攝影像，再以電腦圈選神經外膜周圍，電腦會自動計算出整個神經全部面積。

神經內膜面積的計算方式(Endo. Area)

將切片置於 40 倍顯微鏡下，以數位相機拍攝影像，再以電腦圈選神經內膜周圍，電腦會自動計算出整個神經內膜全部面積。

神經軸突數目(Axon number)

將切片置於 400 倍顯微鏡下，隨機選取神經內膜之中央及周邊各 2 個四方形的區塊，以數位相機取出影像，計算出此 4 區塊內的神經軸突數，再算出此 4 區塊之面積。如此，就可以以 4 區塊為基準，依比例算出神經內膜內所含之總神經軸突數。

神經軸突平均面積(Mean axon area)

同神經軸突選取之 4 區塊，算出此 4 區塊內所有的軸突面積(不合髓鞘)後，除以 4 區塊內之軸突數目，此即為軸突之平均面積。

神經軸突密度(axon density)

將神經軸突數除以神經內膜面積。

神經內膜面積佔再生神經全部面積百分比(Percentage of total axon Area in Endo. Area(%))

將神經內膜面積除以神經全部面積。

再生血管數目的計算方式(B.V.number)

將切片置於 400 倍顯微鏡下，以數位相機拍攝所有再生神經組織型態，再逐一計算出所有圖片所含之血管數目。

再生血管總面積的計算方式(B.V. area)

將切片置於 400 倍顯微鏡下，以數位相機拍攝所有再生神經組織型態，再逐一計算出所有圖片所含之血管之面積。

再生血管面積百分比的計算方式(Percentage of total B. V. in nerve

Area(%)

將再生血管總面積除以神經全部面積，再換算為百分比。

統計分析

利用 SPSS 10.0 版統計套裝軟體，採單因子變異數分析 (One-way ANOVA)，探討各組資料數據在統計上有無差異，本實驗統計上檢定的第一誤差設在 0.05，若 $P < 0.05$ 則認定有統計上的明顯差異。當三組的顯著差異存在時，再以 Tukey 法做事後比較，檢定顯著差異存在哪 2 組之間。

3.8.7 電生理檢測分析結果

分離出附於脛骨之股二頭肌、腓腸肌以及附著於坐骨神經分支周圍之脂肪層，並以誘發電位儀 (Neuropack Four Mini, Nihon Kohden Co. Japan) 作為神經肌肉複合動作電位之誘發，其步驟先以正負紀錄電極 (recording electrode) 分別插入神經導管遠端之脛前肌肌腱及肌腹處(圖 3.14)，另將刺激電極 (stimulating electrode) 置於神經導管近端(圖 3.15)，在刺激電極釋放出相同電流刺激 (6 mA) 後，經過再生神經組織的傳導，於誘發電位儀上可顯示神經肌肉複合動作電位波形，紀錄並計算出其產生肌肉複合動作電位之潛伏期 Latency 1(L1)、潛伏期 Latency2(L2)、波期(Duration)、振幅(Amplit)、面積(Area)、神經傳導速度(MCV)之值。

Latency1(ms):為刺激至開始反應(take-off point)所需之時間。

Latency2(ms):為刺激至第一個波峰所需之時間。

波期(ms):為波開始變化到恢復至基線所需要之時間。

振幅(mv):為最高波峰與最低波峰之距離。

面積(mvms):振幅和波期的總和。

神經傳導速度(m/s):單位時間內所能傳導的距離。



圖 3.14 紀錄電極

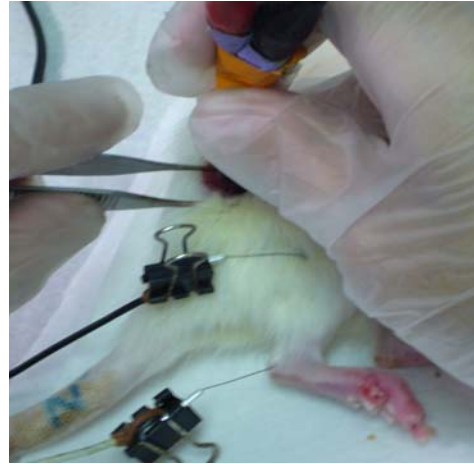


圖 3.15 刺激電極

統計分析

利用 SPSS 10.0 版統計套裝軟體，採單因子變異數分析 (One-way ANOVA)，探討各組資料數據在統計上有無差異，本實驗統計上檢定的第一誤差設在 0.05，若 $P < 0.05$ 則認定有統計上的明顯差異。當三組的顯著差異存在時，再以 Tukey 法做事後比較，檢定顯著差異在哪 2 組之間。

第四章 結果

4.1 坐骨神經成功率結果分析

4.1.1 矽膠管外觀觀察

截斷神經後六週，麻醉同材料與方法，剃毛後，於右下肢後外側縱行切開皮膚，將股二頭肌及矽膠管外部之纖維組織剝離，使植入大白鼠的矽膠管暴露(圖 4.1)，矽膠管兩側可以看到有黃褐色的纖維組織形成。

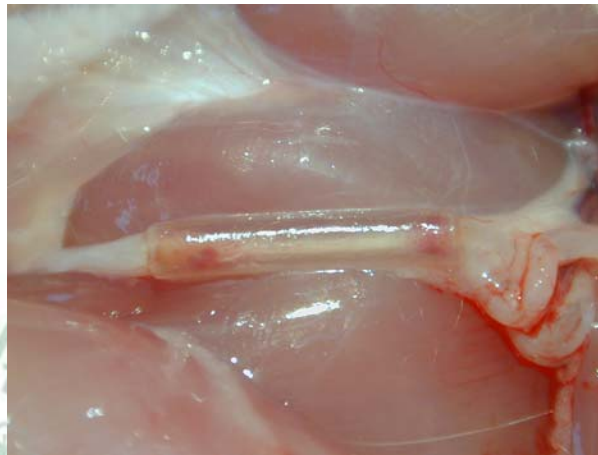


圖 4.1 大鼠矽膠管暴露

結果如下(表 4.1)：

A 組術後隔日電針刺激 10 隻中，3 隻在矽膠管中都可見白色再生管狀物通過。B 組術後 8 日電針刺激 10 隻中，7 隻在矽膠管中都可見白色再生管狀物通過。C 組術後 15 日電針刺激 10 隻中，4 隻在矽膠管中都可見白色再生管狀物通過。

4.1.2 各組神經再生成功率

神經管內有白色再生管狀物通過者，視為神經組織再生成功(圖 4.2)。在此定義下，我們發現經過六週的實驗後，各組的成功率分別為 A 組術後隔日電針刺激 3/10 (30%)、B 組術後 8 日電針刺激 7/10 (70%)、C 組術後 15 日電針刺激 4/10 (40%)。我們發現術後 8 日電針刺激組的神經再生成功率(70%)高於術後隔日電針刺激組(30%)及術後 15 日電針刺激組(40%)，而其中術後 15 日電針刺激組(40%)的再生成功率又略高於術後隔日電針刺激組(30%)。

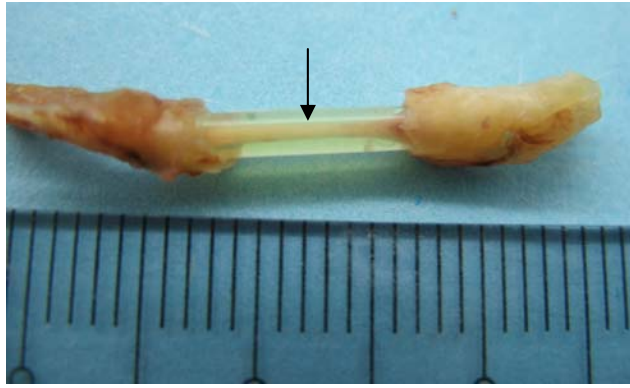


圖 4.2 神經再生成功圖。矽膠管兩側有增生的纖維組織形成，中間可見一白色再生管狀物通過(箭頭處)，以此定義為神經再生成功。



圖 4.3 神經再生失敗，神經管內無白色再生管狀物

表 4.1. 各組神經再生成功情況

組別	編號	神經再生成功與否
術後隔日電針刺激	A1	無
	A2	無
	A3	有
	A4	無
	A5	無
	A6	無
	A7	無
	A8	無
	A9	有
	A10	有

術後 8 日電針刺激	B1	有
	B2	有
	B3	無
	B4	無
	B5	無
	B6	有
	B7	有
	B8	有
	B9	有
	B10	有
術後 15 日電針刺激	C1	無
	C2	有
	C3	有
	C4	無
	C5	無
	C6	無
	C7	無
	C8	有
	C9	有
	C10	無

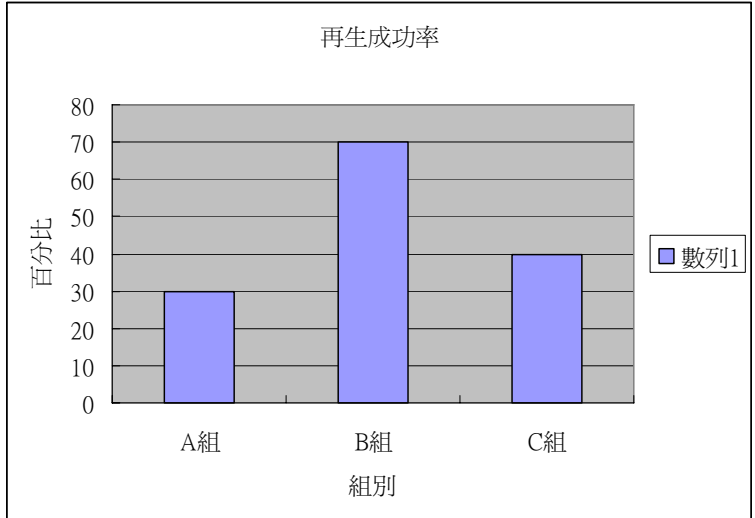


圖 4.4 各組神經再生成功率長條圖，術後 8 日電針刺激組最佳

4.1.3 各組神經再生成功率統計分析

觀察電針刺激介入時間點對神經再生之影響(表 4.2)，因檢定過程中發現有細格內的理論次數小於 5，我們採用費雪爾精確概率檢定(Fisher's exact test)來做統計上的檢定。A 組術後隔日電針刺激再生成功率為 30%，B 組術後 8 日電針刺激再生成功率為 70%、C 組術後 15 日電針刺激再生成功率為 40%，A 組對 B 組、B 組對 C 組及 A 組對 C 組均無統計上顯著的意義(表 4.3)，說明電針刺激的介入時間點對神經再生率的影響並沒有統計上顯著的差異。

表 4.2 各組頻率與神經再生結果表

	神經再生		Total
	有	無	
A 組 術後隔日電針刺激	3	7	10
B 組 術後 8 日電針刺激	7	3	10
C 組 術後 15 日電針刺激	4	6	10
Total	14	16	30

4.1.4 電針刺激介入時間點與神經再生成功之統計分析比較

臨床上醫師對於使用電針的治療介入時間點，多數沒有一定的規範與論述，我們試著從本實驗的結果去找到電針治療的介入時間點範圍，評估神經再生的各方面影響，針對本實驗截斷大鼠坐骨神經 10 mm 後使用矽膠管材質神經導管的實驗模型下，我們將神經再生的成功率依照神經截斷後的電針刺激的介入時間點作實驗組別的界定，利用費雪爾精確概率檢定(Fisher's exact test)做統計上的檢定，評估電針刺激介入的時間點對神經的再生成功率是否具有差異性影響，實驗數據整理如下表(表 4.3、4.4、4.5)。由此我們得到部份結論，電針刺激介入的時間點對於神經再生的成功率，並不具有統計上的顯著差異。

表 4.3 A 組與 B 組神經再生統計相關表

	B 組 術後 8 日電針刺激	A 組 術後隔日電針刺激	Total	P-value
成功	7	3	10	0.177
不成功	3	7	10	
Total	10	10	20	

統計方法為 Fisher's exact test ; * : P<0.05

表 4.4 B 組與 C 組神經再生統計相關表

	B 組 術後 8 日電針刺激	C 組 術後 15 日電針刺激	Total	P-value
成功	7	4	10	0.334
不成功	3	6	10	
Total	10	10	20	

統計方法為 Fisher's exact test ; * : P<0.05

表 4.5 A 組與 C 組神經再生統計相關表

	C 組 術後 15 日電針刺激	A 組 術後隔日電針刺激	Total	P-value
成功	4	3	10	0.690
不成功	6	7	10	
Total	10	10	20	

統計方法為 Fisher's exact test ; * : P<0.05

4.2 外在觀測與評估結果

4.2.1 大鼠外觀變化基本資料

大鼠犧牲前，飲食、大小便無異常，活動力良好 (表 4.6)。

4.2.2 存活情況

全部存活(表 4.6)。

4.2.3 行動方面

在坐骨神經截斷後一週內，大白鼠右後肢有明顯的癱瘓現象，行動上以前肢及左後肢為主，拖曳著右後肢而行，步態不穩，有時甚至靜靜地蹠縮在一角落。過了三週後行動慢慢恢復正常，但整體行動上的改變並不多。

4.2.4 毛色方面

神經截斷後，剃毛區隨時間拉長逐漸長出正常鼠毛；老鼠毛色隨時間增長逐漸由原本光澤的白色轉為淡黃無澤，並有脫落的情況。

4.2.5 足趾自殘

神經截斷後，大鼠陸續有自殘的現象發生。我們發現術後 15 日電針刺激組的自殘率高自殘狀況亦較嚴重。術後隔日電針刺激組在術後隔日即有自殘現象發生(A3)，隨著電針刺激介入，自殘現象陸續發生(A5、A2、A9、A1)。術後 8 日針刺組在術後 7 日(電針刺激介入前)亦有少數(B10、B5、B2)發生自殘，在電針介入後亦出現自殘現象(B1)。術後 15 日電針刺激組在術後 14 日(電針刺激介入前)亦有少數(C8、C4)發生自殘，電針介入後亦出現自殘現象(C2、C6、C3、C7)，自殘狀況嚴重，咬傷截斷神經側的足趾，造成出血與傷口，進一步有些嚴重造成足趾的斷裂與變形，甚至咬傷足掌。



圖 4.5 大鼠足趾自殘初期—趾甲斷裂

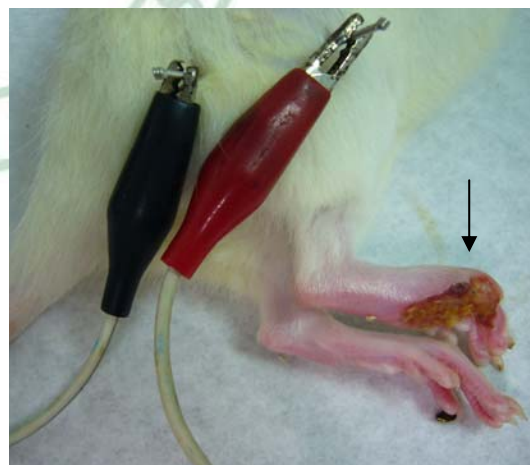


圖 4.6 大鼠足趾自殘中期—足趾消失



圖 4.7 大鼠足趾自殘末期—足掌部分消失



圖 4.8 C5 因壓力導致脫毛

4.2.6 電針刺激

我們發現當使用 1 mA、2Hz 電刺激時大鼠肌肉上有輕微的跳動。

4.2.7 傷口方面

術後給予抗生素 Pamoxicillin® 1 g 溶解於 100 ml 逆滲透水中給予自由飲水，預防傷口感染，各組動物傷口乾淨除了 A6 外，癒合情況良好，無感染的情形發生。A6 則是在手術後前三天傷口癒合稍慢，但無明顯滲出液及血水，可能是傷口摩擦籠子導致，但無進一步感染狀況，之後傷口恢復也十分良好。A1 在初期傷口並無明顯異狀，但在術後 10 天傷口出現輕微發炎紅腫現象，在術後 12 天傷口出現輕微潰瘍，可能是傷口摩擦籠子導致。

表 4.6 外在觀測與評估結果表

	組別	術前體重	最終體重	毛色	傷口狀況	神經再生 成功與否	自殘 與否
術 後 隔 日 電 針 刺 激	A1	258	269	淡黃	潰瘍	無	有
	A2	198	222		良好	無	有
	A3	231	243		良好	有	有
	A4	225	237		良好	無	無
	A5	214	199		良好	無	有
	A6	238	237		發炎	無	無
	A7	198	227		良好	無	無
	A8	256	272		良好	無	無
	A9	215	254		良好	有	有
	A10	221	223		良好	有	無
術 後 8 日 電 針 刺 激	B1	234	252	淡黃	良好	有	有
	B2	229	232			有	有
	B3	232	237			無	無
	B4	242	251			無	無
	B5	259	262			無	有
	B6	239	250			有	無
	B7	238	248			有	無
	B8	242	252			有	無
	B9	277	267			有	無
	B10	199	268			有	有
術 後 15 日 電 針 刺 激	C1	239	261	淡黃	良好	無	有
	C2	263	250	淡黃		有	有
	C3	226	218	淡黃		有	有
	C4	221	224	淡黃		無	有
	C5	259	270	脫毛		無	無
	C6	240	243	淡黃		無	有

刺 激	C7	229	243	淡黃		無	有
	C8	271	270	淡黃		有	有
	C9	258	264	淡黃		有	無
	C10	251	259	淡黃		無	無

4.2.8 將頻率與自殘個數做相關統計分析

分析三組不同電針刺激介入時間點大鼠是否會影響自殘結果，A 組術後隔日電針刺激自殘率為 50%，B 組術後 8 日電針刺激自殘率為 40%、C 組術後 15 日電針刺激自殘率為 70%，C 組自殘率高於 A 組及 B 組，且自殘狀況亦較嚴重，利用費雪爾精確概率檢定(Fisher's exact test)來做統計上的檢定，發現並無統計上顯著意義。

表 4.7 各組自殘狀況

	自殘與否		Total	自殘率
	有	無		
A 組 術後隔日電針刺激	5	5	10	50%
B 組 術後 8 日電針刺激	4	6	10	40%
C 組 術後 15 日電針刺激	7	3	10	70%
Total	16	14	30	

4.3 再生神經組織學定性分析結果

4.3.1 正常大鼠坐骨神經切面之描述

坐骨神經之最外層為神經外膜的緻密結締組織所包圍，其內有 2—3 個神經纖維束，每束神經纖維為神經膜的結締組織鞘所包圍，在每個神經纖維之間的是鬆細的結締組織稱為神經內膜，神經內膜內含有具體鞘的神經纖維、血管、淋巴管等(圖4.9)。當以 Toluidine blue 染色時，髓鞘被染成深藍色，而髓鞘環內之軸突則呈現較淡白的顏色(圖4.10)。

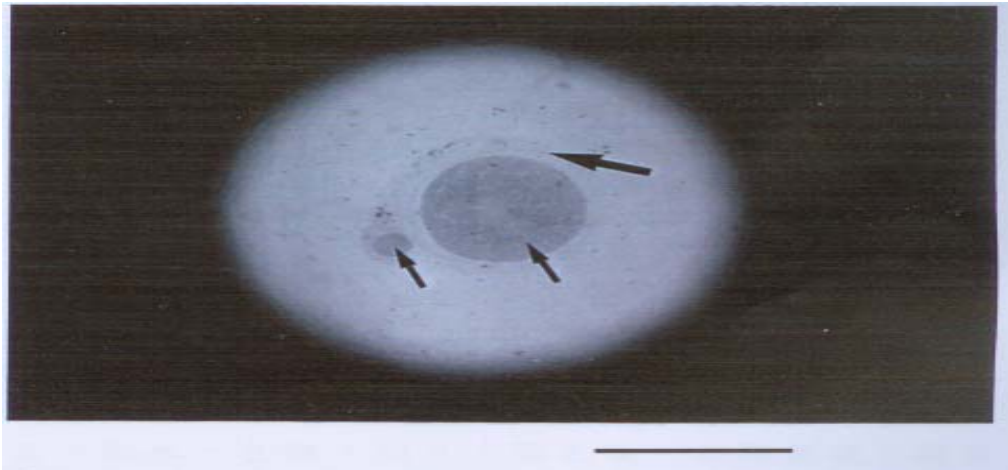


圖4.9正常大鼠坐骨神經橫切面，於顯微鏡下的外觀，可見最外層由神經外膜所包覆(大箭頭所指處)，其內有二個神經纖維束(小箭頭所指處)，介於神經束之間的是圍神經膜。(scale bar=1 mm)

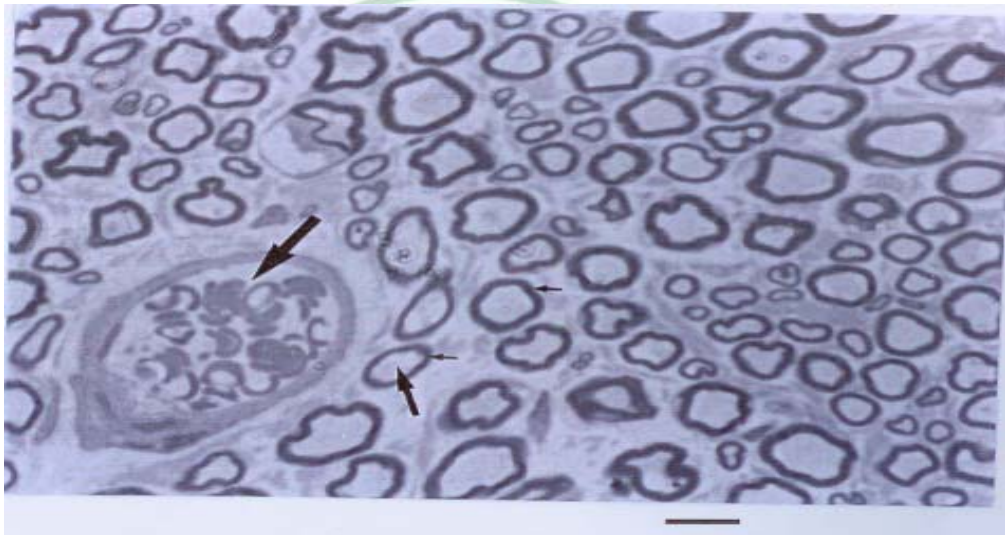


圖4.10顯微鏡下之正常大鼠坐骨神經橫切面，其內可見血管(大箭頭所指處)及含髓鞘之神經纖維，以Toluidine blue染色時，髓鞘被染成深藍色(小箭頭所指處)，而髓鞘環內之軸突(中箭頭所指處)則呈現較淡白的顏色。(scale bar=10 μ m)

4.3.2 矽膠管內白色再生管狀物切面之觀察

將各組矽膠管中之具有完整的白色再生管狀物(沒有成功長過去的排除)，取中段做固定、脫水、包埋、切片、染色後，其切片觀察大都已形成許多髓鞘化的軸突。各個髓鞘化軸突的密度、面積大小不一，組織中並有血管、神經外膜、圍神經膜及神經內膜等結構。各個再生神經組織，依髓鞘化軸突密度高低的不同的，其再生組織的成熟度會有所差別(表4.8)。

在顯微鏡40倍下觀察，三組均可見一完整的神經外膜及圍神經膜，但是隨著電針刺激的介入時間越晚所再生的神經內膜的面積越大但無統計上差異(圖4.11)。

在顯微鏡100倍下，血管的增生狀況以術後8日電針刺激最佳，顯著多於術後隔日電針刺激組，術後8日電針刺激組的血管明顯的增加且再生的血管比較密集(圖4.12)。

在顯微鏡400倍下發現不管是哪一組神經內膜內則都含有具髓鞘的神經纖維及血管等，其中B組術後8日電針刺激含神經纖維的髓鞘較大且密集，髓鞘環最厚及完整，少有空泡；A組術後隔日電針刺激含神經纖維的髓鞘較小且鬆散，髓鞘環也較薄及不完整，空泡比較多(圖4.13)。不管是哪一組的神經外膜及圍神經膜都含有纖維母細胞浸潤，神經束中也都含許旺細胞進行神經修護。

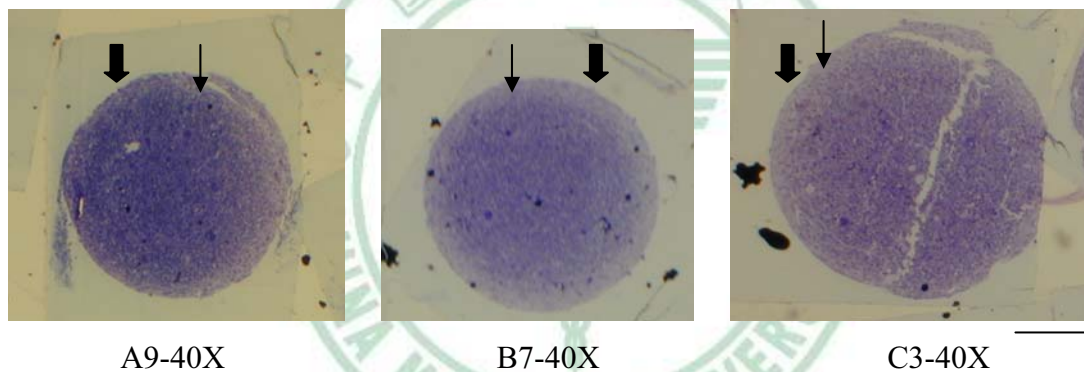
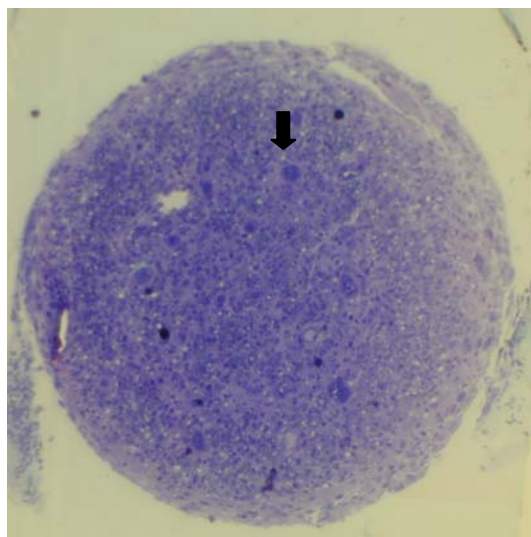
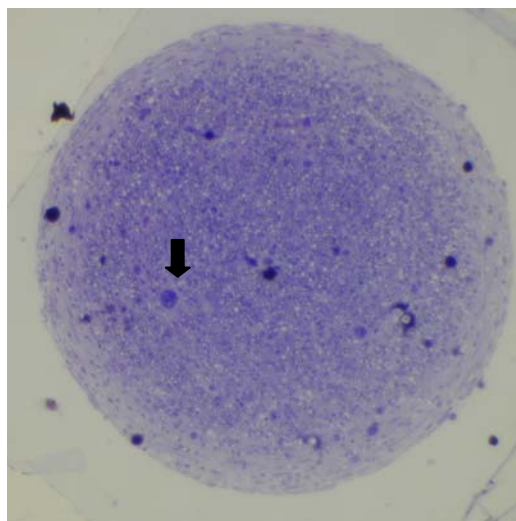


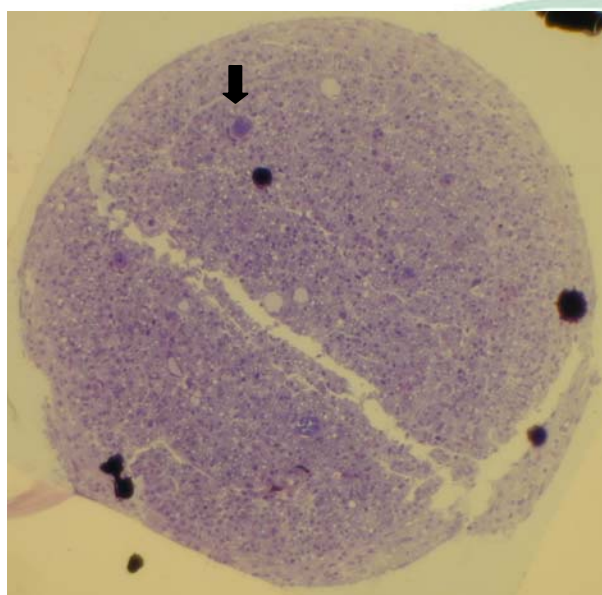
圖 4.11 各組在 40 倍下顯微鏡觀察。(1)A9 術後隔日電針刺激組(2) B7 術後 8 日電針刺激組 (3)C3 術後 15 日電針刺激組，在 40 X 的顯微鏡觀察下，可見一完整的神經外膜(大箭頭處)及神經內膜(小箭頭處)，介於其中為圍神經膜，同時發現再生的神經內膜的面積 C 組略大於 B 組和 A 組。(scale bar 200 μm)



A9-100X



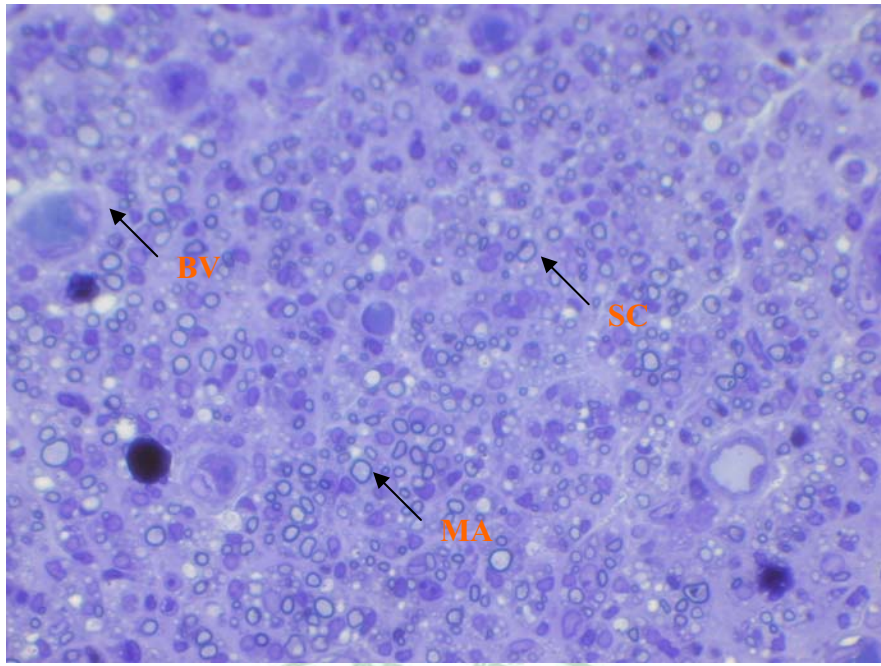
B7-100X



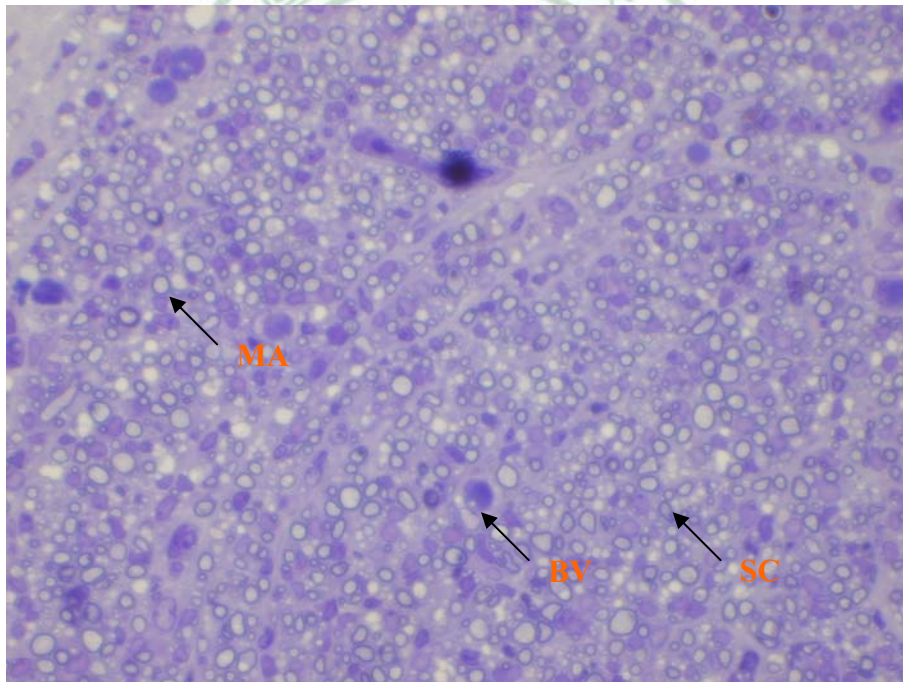
C3-100X



圖 4.12 各組在 100 倍下顯微鏡觀察。(1)A9 術後隔日電針刺激組(2) B7 術後 8 日電針刺激組 (3)C3 術後 15 日電針刺激組，在 100 X 顯微鏡觀察下發現再生的血管(大箭頭處)在 B 組有明顯相對於 A 組有明顯的增加的現象。(scale bar =100 μ m)



A9-400X



B7-400X

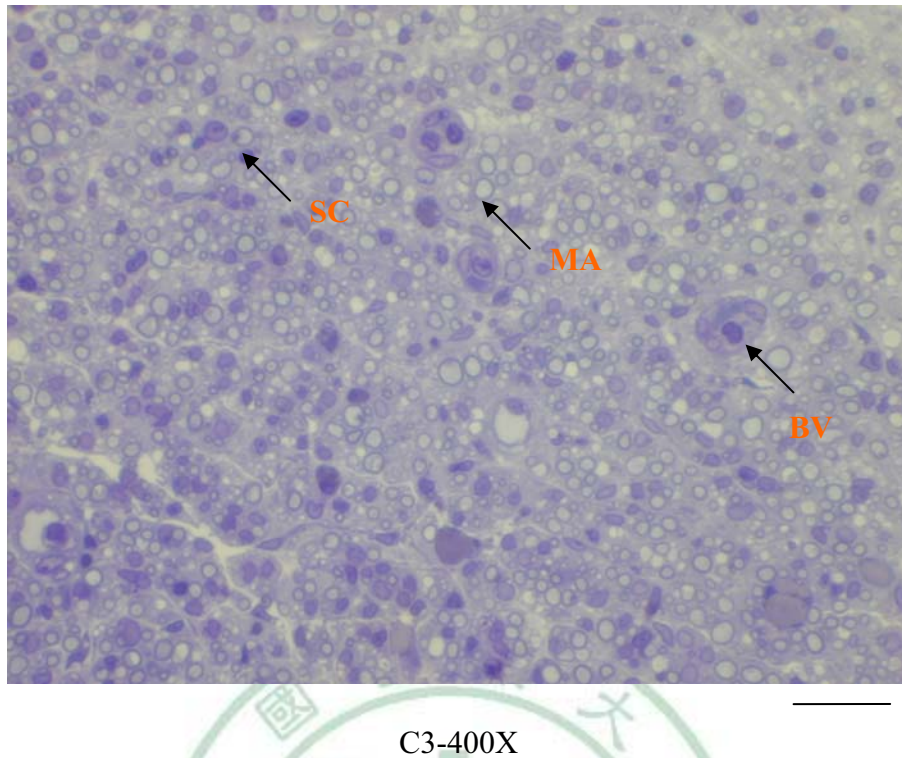


圖 4.13 各組在 400 倍下顯微鏡觀察。(1)A9 術後隔日電針刺激組(2) B7 術後 8 日電針刺激組 (3)C3 術後 15 日電針刺激組，發現神經內膜內都有具髓鞘的神經纖維及血管等。B 組含神經纖維的髓鞘較小且較密集，髓鞘環最厚及完整，少有空泡；A 組含神經纖維的髓鞘較大和鬆散，髓鞘環較薄及不完整，空泡也比較多。(scale bar =30 μm)

4.4 再生神經組織學定量分析結果

組織學定量分析主要包括評估再生神經的全部面積、神經內膜面積、神經軸突數目、神經軸突平均面積、神經軸突密度、神經軸突面積百分比、再生血管之數目、總面積及平均面積，再生血管面積百分比等均利用彩色影像分析系統作一系列統計分析，結果如表 4.8。

表 4.8 再生神經組織學定量數據表

組別	Total Area (mm ²)	Endo. Area (mm ²)	Axon Number (#)	Mean Axon Area (um ²)	Axon density (#/mm ²)	Percentage of total axon area in Endo.area (%)	B.V. number (#)	B.V. area (um ²)	Percentage of total BV. In nerve Area (%)
A1						N/A			
A2						N/A			
A3	0.146	0.131	2511	4.74	19167.939	9.09	13	1409.115	0.965
A4						N/A			
A5						N/A			
A6						N/A			
A7						N/A			
A8						N/A			
A9	0.168	0.135	1704	3.19	12622.222	4.03	22	3595.062	2.140
A10	0.135	0.120	314	6.10	2616.667	1.60	13	1536.856	1.138
B1	0.274	0.234	4009	3.71	17132.479	6.36	78	9987.152	3.645
B2	0.221	0.179	2388	6.16	13340.782	8.22	93	11559.890	5.231
B3						N/A			
B4						N/A			
B5						N/A			
B6	0.122	0.105	1161	4.46	11057.143	4.93	28	2369.765	1.942
B7	0.172	0.142	3751	3.68	26415.493	9.72	29	1836.228	1.067
B8	0.174	0.160	4696	3.27	29350.000	9.60	44	2339.597	1.344
B9	0.192	0.167	3096	3.85	18538.922	7.14	38	1421.202	0.740
B10	0.226	0.206	3450	3.47	16747.573	5.81	55	5028.649	2.225
C1						N/A			
C2	0.189	0.166	3979	3.10	23968.449	7.64	20	8001.880	4.234
C3	0.219	0.181	3345	3.92	18480.663	7.24	36	4294.154	1.961
C4						N/A			

C5						N/A			
C6						N/A			
C7						N/A			
C8	0.154	0.133	2590	4.20	19473.684	8.18	33	3310.403	2.150
C9	0.335	0.281	4309	4.09	15334.520	6.27	75	9754.788	2.912
C10						N/A			

4.4.1 再生神經的全部面積(Total Area)

比較各組再生神經之全部面積，發現術後 15 日電針刺激組 > 術後 8 日電針刺激組 > 術後隔日電針刺激組。但皆未達統計上顯著差異(表 4.9，圖 4.14)

表 4.9 各組神經再生全部面積之結果與統計

組別	再生神經全部面積 (mm ²)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	0.150 ± 0.016	1.595	0.246	無顯著
B 組 術後 8 日電針刺激	0.197 ± 0.048			
C 組 術後 15 日電針刺激	0.224 ± 0.078			

統計方法：one-way ANOVA；事後檢定：Tukey HSD

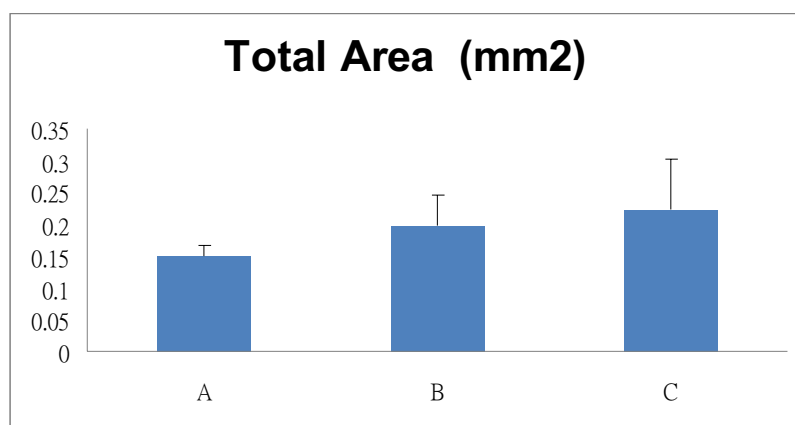


圖 4.14 各組神經再生全部面積柱狀圖

4.4.2 再生神經內膜面積(Endo. Area)

比較各組之再生神經內膜面積，發現術後 15 日電針刺激組 > 術後 8 日電針刺激組 > 術後隔日電針刺激組，但皆未達統計上顯著差異(表 4.10，圖 4.15)。

表 4.10 各組再生神經內膜面積之結果與統計

組別	再生神經內膜面積 (mm ²)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	0.129 ± 0.007			
B 組 術後 8 日電針刺激	0.170 ± 0.042	1.598	0.246	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	0.190 ± 0.064			

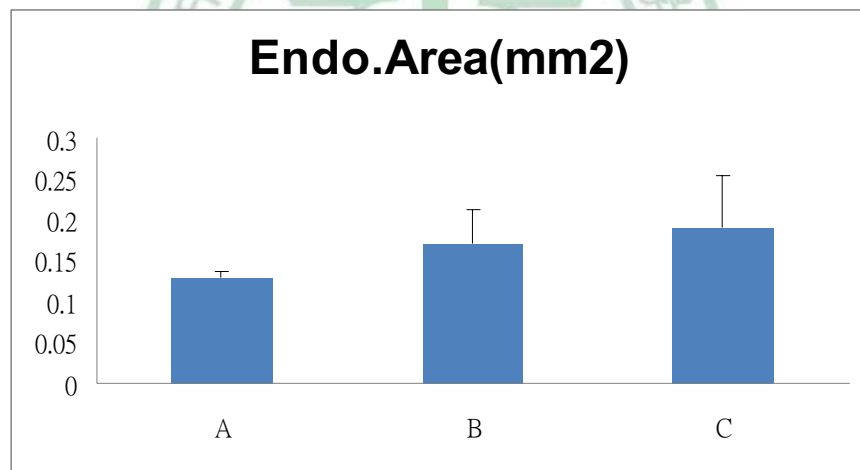


圖 4.15 各組再生神經內膜面積柱狀圖

4.4.3 神經軸突數目(Axon number) 及血管數目(表 4.11)

比較各組之神經軸突數目，發現 B 組的平均神經軸突數目相對於 A 組多，而 C 組的平均神經軸突數目亦相對於 A 組多，達統計上顯著差異(表 4.12，圖 4.16)。

比較各組之新生血管數目，發現 B 組的平均新生血管數目相對於 A 組多，達統計上顯著差異(表 4.13，圖 4.17)。

表 4.11 各組再生神經軸突與新生血管數目

組別		Axon number (#)	B.V. Number (#)
術後 隔 日 電 針 刺 激	A1	N/A	
	A2	N/A	
	A3	2511	13
	A4	N/A	
	A5	N/A	
	A6	N/A	
	A7	N/A	
	A8	N/A	
	A9	1704	22
	A10	314	13
Mean±S.D.		1510± 1111 [☆]	16 ± 5 [*]
術後 8 日 電 針 刺 激	B1	4009	78
	B2	2388	93
	B3	N/A	
	B4	N/A	
	B5	N/A	
	B6	1161	28
	B7	3751	29
	B8	4696	44
	B9	3096	38
	B10	3450	55
Mean±S.D.		3222± 1161 [*]	52± 25 [*]
術後 15 日 電 針 刺 激	C1	N/A	
	C2	3979	20
	C3	3345	36
	C4	N/A	

	C5	N/A	
	C6	N/A	
	C7	N/A	
	C8	2590	33
	C9	4309	75
	C10	N/A	
Mean±S.D.		3556±758 [☆]	41±24

* A vs B, $p < 0.05$ ☆ A vs C, $p < 0.05$

表 4.12 各組再生神經軸突數目統計分析

組別	神經軸突數目(#)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	1510±1111 ^{*☆}			
B 組 術後 8 日電針刺激	3222±1161 [*]	3.677	0.06	B 組>A 組 C 組>A 組
C 組 術後 15 日電針刺激	3556±758 [☆]			

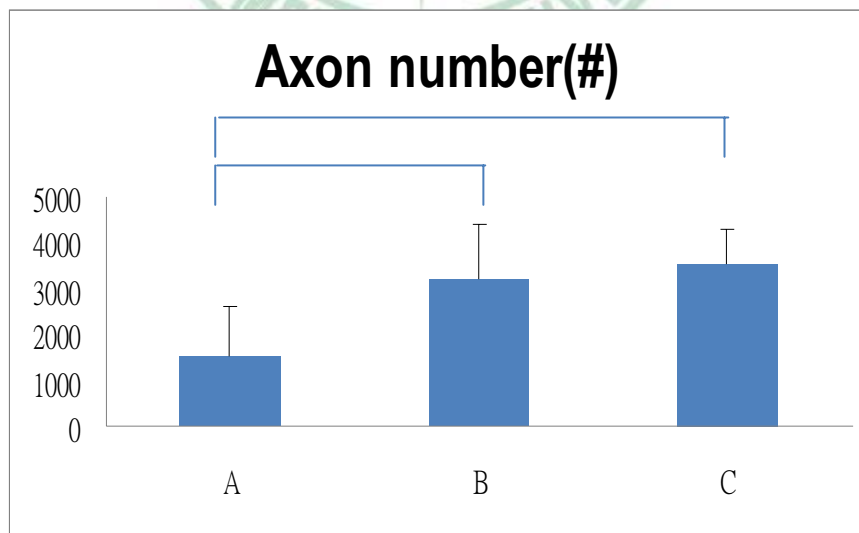


圖 4.16 各組再生神經軸突數目柱狀圖

表 4.13 各組新生血管數目統計分析

組別	新生血管數目(#)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	16 ± 5*			
B 組 術後 8 日電針刺激	52 ± 25*	2.758	0.107	B 組 > A 組
C 組 術後 15 日電針刺激	41 ± 24			

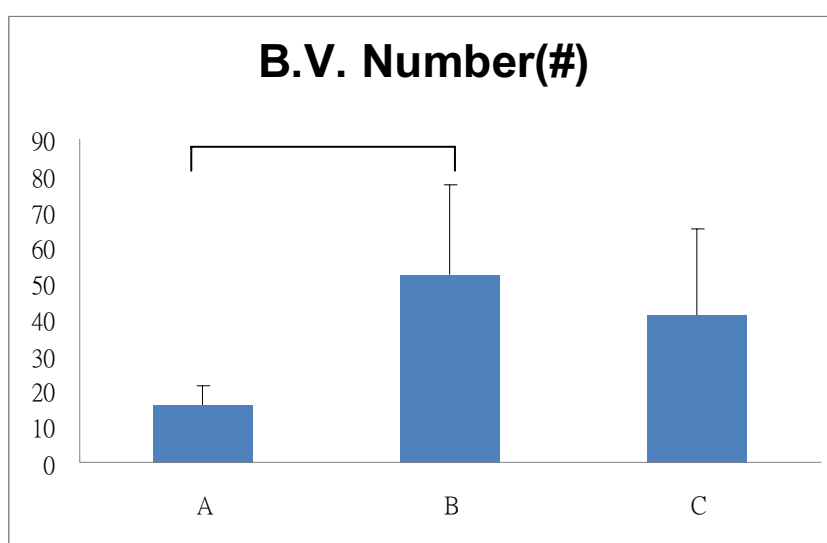


圖 4.17 各組新生血管數目柱狀圖

4.4.4 神經軸突平均面積(Mean axon area)

比較各組之神經軸突平均面積，發現 A 組 > B 組 > C 組。但皆未達統計上顯著差異(表 4.14，圖 4.18)。

表 4.14 各組神經軸突平均面積統計分析

組別	神經軸突平均面積(Mean axon area) (um ²)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	4.677 ± 1.456			
B 組 術後 8 日電針刺激	4.086 ± 0.987	0.647	0.542	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	3.827 ± 0.498			

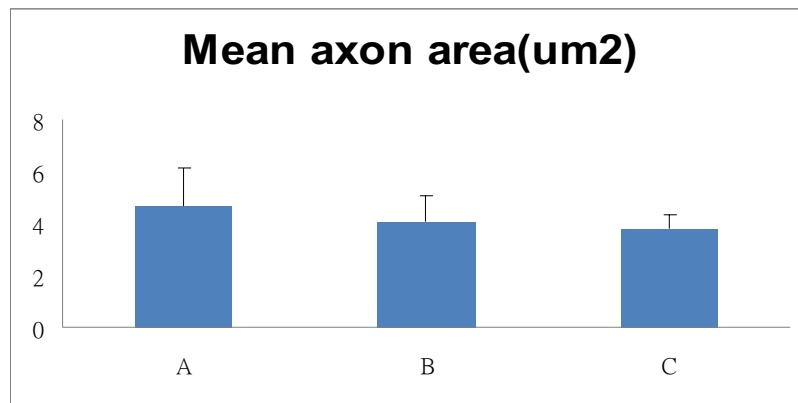


圖 4.18 各組再生神經軸突平均面積柱狀圖

4.4.5 神經軸突密度(axon density)

比較各組之神經軸突密度，發現 C 組略大於 B 組，B 組及 C 組大於 A 組，但皆未達統計上顯著差異。(表 4.15，圖 4.19)

表 4.15 各組再生神經軸突密度統計分析

組別	神經軸突密度(axon density) (#/mm ²)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	11468.94±8335.69			
B 組 術後 8 日電針刺激	18940.34±6658.03	1.697	0.228	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	19314.33±3569.32			

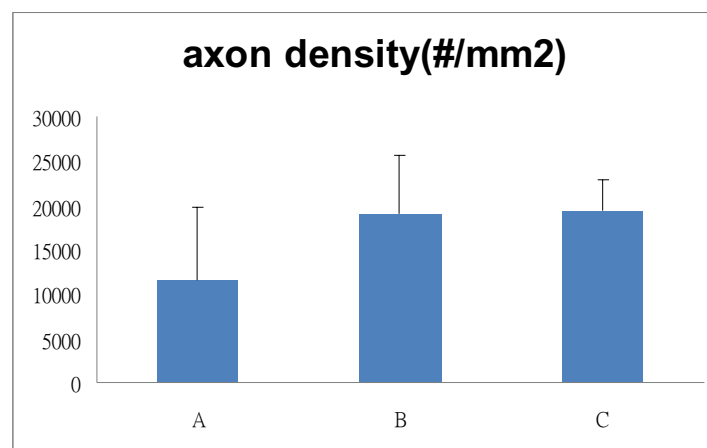


圖 4.19 各組再生神經軸突密度柱狀圖

4.4.6 神經軸突面積百分比

(Percentage of total axon Area in Endo. Area)

比較各組之神經軸突面積百分比，發現 B 組與 C 組相近，B 組及 C 組均大於 A 組，但皆未達統計上顯著差異 (表 4.16，圖 4.20)。

表 4.16 各組再生神經軸突面積百分比統計分析

組別	神經軸突面積百分比 (Percentage of total axon Area in Endo. Area)%	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	4.903±3.820			
B 組 術後 8 日電針刺激	7.396±1.856	1.524	0.261	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	7.334±0.805			

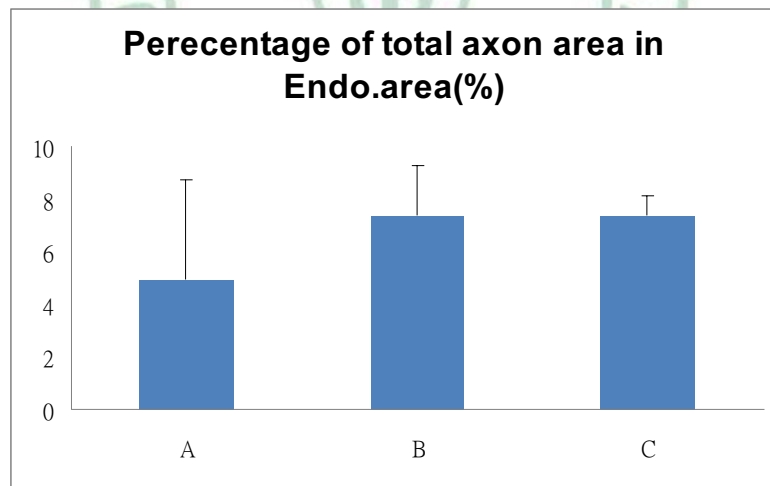


圖 4.20 各組再生神經軸突面積百分比柱狀圖

4.4.7 再生血管總面積(B.V. area)

比較各組之再生血管總面積，發現 C 組>A 組>B 組，而 B 組及 C 組間差異較大，綜合來說 C 組的再生血管總面積最大，但皆未達統計上顯著差異 (表 4.17，圖 4.21)。

表 4.17 各組再生血管總面積統計分析

組別	再生血管總面積 (um ²)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	130.008±29.342			
B 組 術後 8 日電針刺激	83.185±34.555	2.201	0.157	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	187.439±140.302			

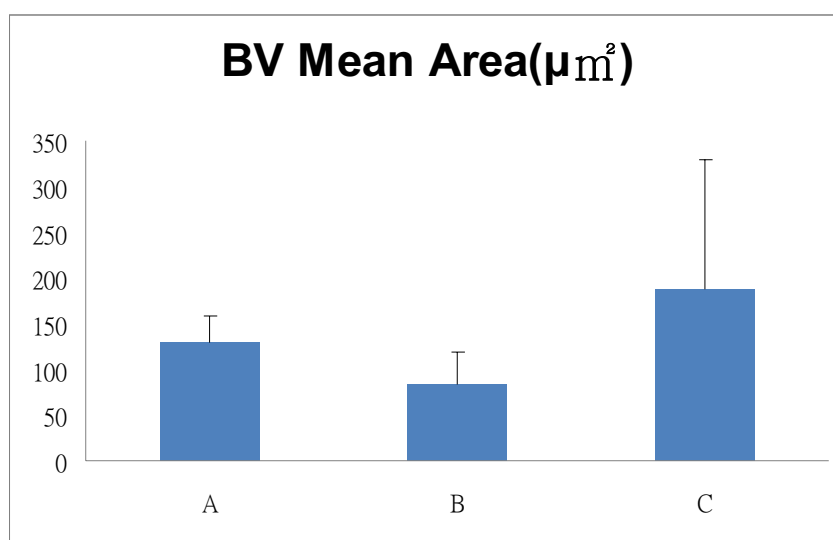


圖 4.21 各組再生血管總面積柱狀圖

4.4.8 再生血管面積百分比

(Percentage of total B. V. in nerve Area)

比較各組之再生血管面積百分比，發現 C 組>B 組>A 組，而 A 組及 C 組間差異較大，但皆未達統計上顯著差異。(表 4.18，圖 4.22)。

表 4.18 各組再生血管面積百分比統計分析

組別	再生血管面積百分比 (Percentage of total B. V. in nerve Area)%	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	1.414±0.634	0.958	0.413	無顯著

B 組	2.313±1.602
術後 8 日電針刺激	
C 組	2.814±1.032
術後 15 日電針刺激	

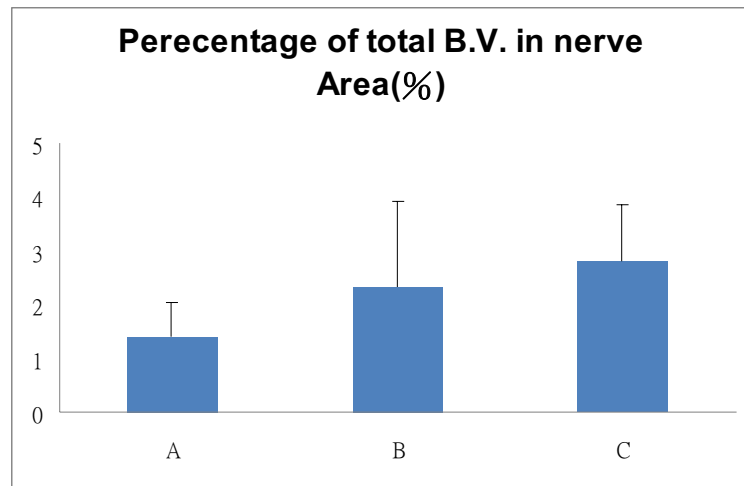


圖 4.22 各組再生血管面積百分比柱狀圖

4.5 電生理檢測分析結果

4.5.1 電生理檢測

1. 波形代表意義(圖 4.23)

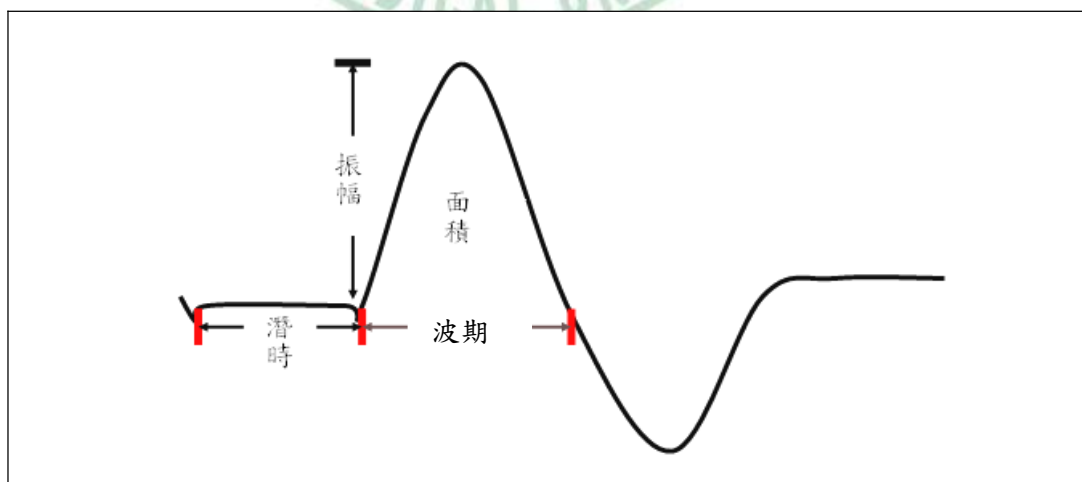


圖 4.23 電生理檢測波形代表意義

- 神經傳導速度一對周邊神經功能做廣泛評估。
- 振幅—神經纖維數目，傳導速度的一致性。

肌纖維產生活動電位能力。

- 波期—不同神經纖維的相對速率。
- 面積—振幅和波期的總和，更精確顯示神經纖維數目。

電生理檢測分析主要包括評估潛伏期 Latency 1(L1)，潛伏期 Latency2(L2)，波期(Duration)，振幅(Amplitude)，面積(Area)，神經傳導速度(NCV)計分析，結果如下(表 4.19)。

表 4.19 再生神經電生理檢測數據表

組別		Latency1(L1) (ms)	NCV (m/s)	Amplitude (mV)	Duration (ms)	Area (mVms)
術後 隔日 電針 刺激	A1	N/A				
	A2	N/A				
	A3	0.89	47.97	9.15	1.45	1.17
	A4	N/A				
	A5	N/A				
	A6	N/A				
	A7	N/A				
	A8	N/A				
	A9	0.84	53.85	7.79	1.11	2.86
	A10	0.96	48.52	4.41	1.23	1.64
Mean±S.D.		0.9±0.06*	50.12±3.24*	7.12±2.44	1.26±0.17	1.89±0.87
術後 8日 電針 刺激	B1	0.54	83.89	9.17	1.50	3.25
	B2	0.72	69.47	7.93	1.49	3.40
	B3	N/A				
	B4	N/A				
	B5	N/A				
	B6	0.55	68.55	10.37	1.96	6.14
	B7	0.51	86.50	7.14	1.56	3.50
	B8	0.50	88.87	12.87	1.52	5.83
	B9	0.79	64.67	3.21	1.40	1.49

	B10	0.95	49.97	4.54	1.14	2.00
Mean±S.D.		0.65±0.17*☆	73.14±14.05*☆	7.89±3.32	1.51±0.24	3.66±1.76
術後 15 日 電針 刺激	C1	N/A				
	C2	0.99	47.85	8.29	1.11	2.88
	C3	0.79	60.60	16.35	1.97	10.13
	C4	N/A				
	C5	N/A				
	C6	N/A				
	C7	N/A				
	C8	0.89	51.47	7.38	1.15	2.91
	C9	0.77	62.00	6.08	2.13	5.00
	C10	N/A				
Mean±S.D.		0.86± 0.11 ☆	55.48± 6.9 ☆	9.53± 4.64	1.59± 0.54	5.23± 3.41

* A vs B, $p < 0.05$ ☆ B vs C, $p < 0.05$

4.5.2 潛伏期 Latency 1 (L1)

分別評估 A、B、C 三組的電生理檢測波形之潛伏期 Latency 1 (L1)，發現電生理潛伏期 Latency 1 中 B 組相對 A 組、B 組相對於 C 組時間短，且統計上有意義 (表 4.20，圖 4.24)。

表 4.20 各組電生理檢測波形之潛伏期統計分析

組別	潛伏期 Latency 1 (L1) (ms)	F 值	P 值	事後檢定
A 組	0.90±0.06*			
術後隔日電針刺激				
B 組	0.65±0.17*☆	4.52	0.037	A>B C>B
術後 8 日電針刺激				
C 組	0.86±0.11 ☆			
術後 15 日電針刺激				

* A vs B, $p < 0.05$ ☆ B vs C, $p < 0.05$

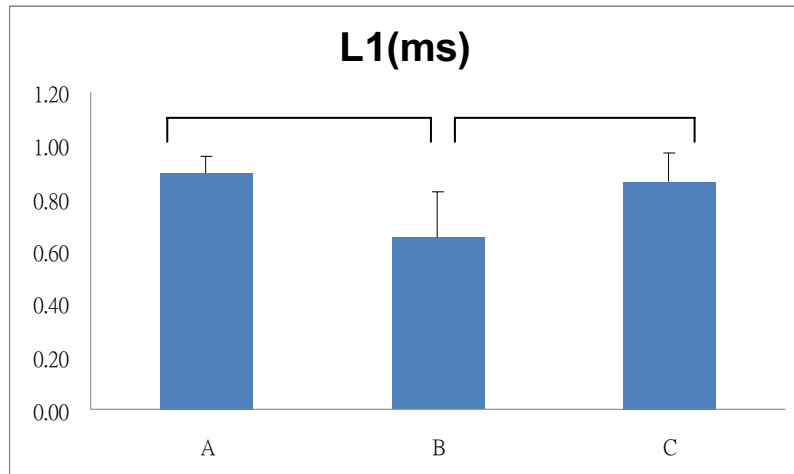


圖 4.24 各組電生理檢測波形之潛伏期柱狀圖

4.5.3 神經傳導速度(MCV)

分別評估 A、B、C 三組的電生理檢測神經傳導速度，B 組相對 A 組、B 組相對於 C 組速度快，且統計上有意義 (表 4.21，圖 4.25)。

表 4.21 各組神經傳導速率統計分析 * A vs B, $p < 0.05$ ☆ B vs C, $p < 0.05$

組別	神經傳導速度(MCV) (m/s)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	$50.12 \pm 3.24^*$			
B 組 術後 8 日電針刺激	$73.14 \pm 14.05^{**}$	5.886	0.018	B>A B>C
C 組 術後 15 日電針刺激	$55.48 \pm 6.9^{\star}$			

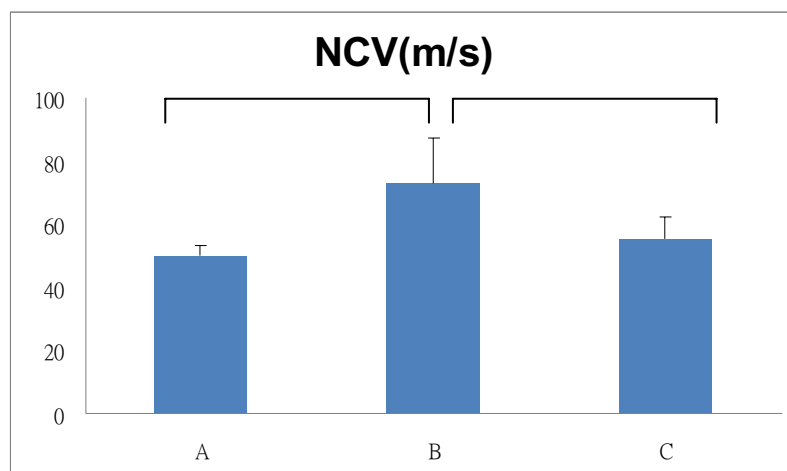


圖 4.25 各組神經傳導速率柱狀圖

4.5.4 波期(Duration)

分別評估 A、B、C 三組的電生理檢測波形之波期，其中以 C 組相對於其餘各組波期較長，但皆未達統計上顯著差異。(表 4.22，圖 4.26)。

表 4.22 各組電生理檢測波形波期統計分析

組別	Duration 波期(ms)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	1.26±0.17	0.844	0.456	無顯著
B 組 術後 8 日電針刺激	1.51±0.24			
C 組 術後 15 日電針刺激	1.59±0.54			

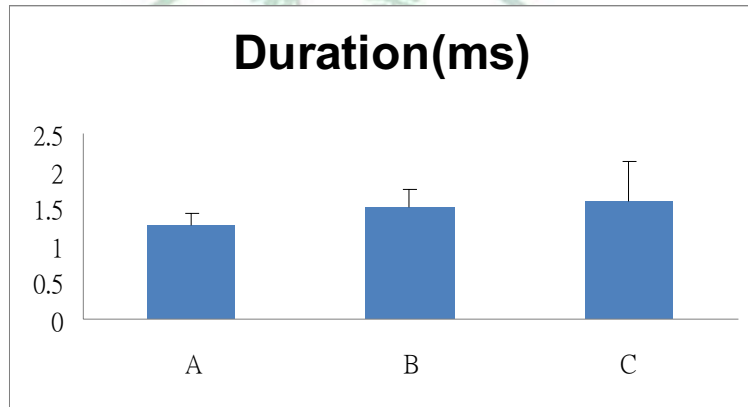


圖 4.26 各組電生理檢測波形波期柱狀圖

4.5.5 振幅(Amplitude)

分別評估 A、B、C 三組的電生理檢測波形之振幅，發現 C 組相對於其餘 A 及 B 組大，但是皆未達統計上的顯著意義(表 4.23，圖 4.27)。

表 4.23 各組電生理檢測波形振幅統計分析

組別	振幅(Amplitude) (mV)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	7.12±2.44	0.432	0.66	無顯著
B 組 術後 8 日電針刺激	7.89±3.32			
C 組 術後 15 日電針刺激	9.53±4.64			

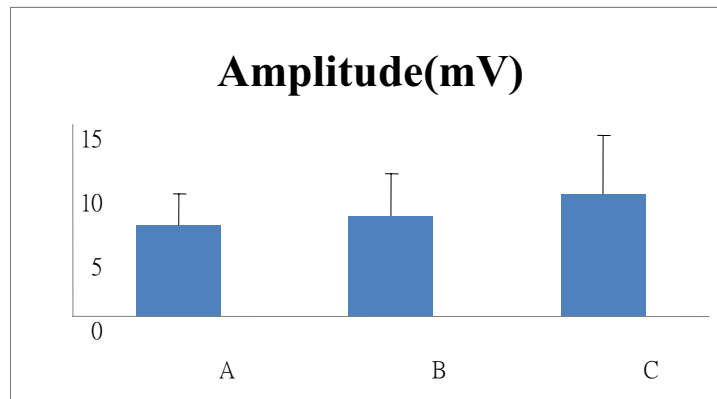


圖 4.27 各組電生理檢測波形振幅柱狀圖

4.5.6 面積(Area)

分別評估 A、B、C 三組的電生理檢測波形之面積，發現 C 組相對於其餘各組大，但是皆未達統計上的顯著意義(表 4.24，圖 4.28)。

表 4.24 各組電生理檢測波形面積統計分析

組別	Area 面積(mVms)	F 值	P 值	事後檢定
A 組 術後隔日電針刺激	1.89±0.87			
B 組 術後 8 日電針刺激	3.66±1.76	1.917	0.193	無顯著
C 組 術後 15 日電針刺激	5.23±3.41			

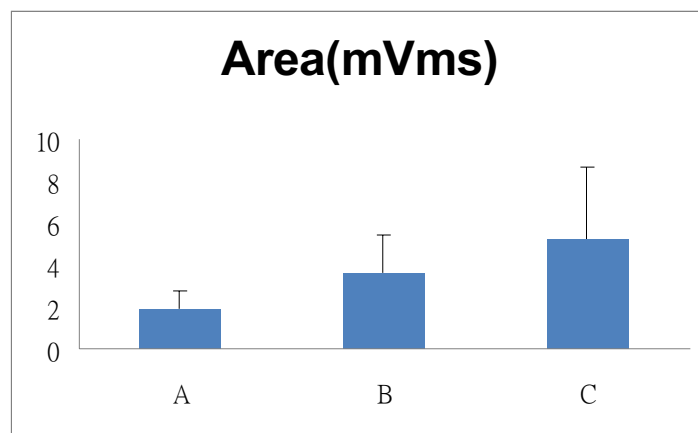


圖 4.28 各組電生理檢測波形面積柱狀圖

第五章 討論

5.1 本研究結果之探討

本實驗在探討不同的電針刺激介入時間點是否會影響神經再生，獲得結果為：術後立即給予電針刺激會抑制神經的再生，而術後 8 日再給予電針刺激會刺激神經再生，且神經功能恢復較佳。以下針對不同結果加以討論：

5.1.1 矽膠管導管規格及電針的形式

本實驗所採用的矽膠管其長度長 12 mm，內徑為 1.5 mm，外徑為 2 mm。因為矽膠製神經管在人體實驗中並不會產生嚴重的排斥作用^[16]，而且具有下列特性：

1. 矽膠是不可通透的，它能提供再生神經單純生長的環境，因此唯一能影響神經再生的生化因子即是管內的細胞、液體和促進神經生長的物質。

2. 矽膠管提供了良好的架橋，使再生的神經纖維能朝神經遠斷端的方向生長。

3. 由於矽膠的不可吸收性，使矽膠管能提供再生神經連續的生長。

在 Longo 等^[98]實驗中發現利用矽膠管作為接合的工具可以避免神經瘤的形成，幫助再生的營養物質傳遞。所以我們在本實驗中採用矽膠管作為接合導管的環境明顯較為穩定的，可以進一步觀察到不同頻率電針對神經再生的影響。

在本實驗中所採用的電針形式是脈衝式的直流電刺激，就一般常使用電極形式主要可分為三種，包含表面刺激、植入刺激及穿皮刺激^[243]。表面電極常用來使用作治療的功能，但因有固定不易及只有表層的肌肉會被刺激不夠深入的缺點，只用於治療較表淺的損傷；植入電極的使用可用於深層的治療，但這終究是一個外來物質，雖然不會馬上有破裂的危險，長時間則可能有引發發炎反應之虞；而穿皮刺激相對於其他兩者比較安全，可以方便的放在我們所要刺激的肌肉(不論深淺)、要治療的神經上或是穴位上，刺激完就可拔除較無併發症產生，所以在臨床也比較常被使用。

一般使用電針的感染機率很低，在 Bhadra 和 Peckham^[243]所做的研究中，運用在超過 2000 人數使用穿皮針刺刺激持續五年，結果發現只有一件有感染，感染機率極低，所以我們使用的電針很安全。另一個值得討論的問題是一長久以來運用電場於組織培養中或在活體實驗中來引導神經生長，都是採用非常低的電流強度來促進神經再生，大約都在 1.5 μA 以下^[153-154,157,160,244-246]或是 10 μA ^[152,155,247]甚至再高一點的 20 μA ^[248]的弱刺激上，很難去進一步做評斷臨床使用在人體上的電針刺激所造成的影響。本實驗中採用 1 mA 相對於其他研究者是屬於很高的強度但在人體上則被廣泛應用，Chen 等^[249]以矽膠製神經管對老鼠之截斷坐骨神經做一接合，同時對此截斷長距離 10 mm 之神經斷端兩側腓穴同樣施與一電針刺激，其中設有一組對照組不施予電針及四組實驗組各組固定電流(1 mA)並配合不同的頻率 1 Hz、2 Hz、20 Hz、200 Hz 電針刺激，結果顯示使用電針頻率 2 Hz 促進神經再生及神經功能恢復之效果較佳，而高頻則反而會有抑制作用。從 Chen 等^[250]以矽膠製神經管對老鼠之截斷坐骨神經做一接合，同時對此截斷長距離 10 mm 之神經斷端兩側腓穴同樣施與一電針刺激，其中設有一組對照組不施予電針及三組實驗組各組固定頻率(2Hz)並配合不同的電流 1 mA、2 mA、4 mA 電針刺激，結果顯示使用電流強度 1mA 促進神經再生及神經功能恢復較佳。而從 Cheng 等^[177]的實驗結果則進一步得到在 7 mm 短距離的截斷大鼠坐骨神經模型下，脈衝性電刺激的頻率會影響神經再生而強度則不會影響。

5.1.2 坐骨神經再生成功率的結果討論

在神經導管內有白色再生管狀物通過，視為神經組織再生成功。在此定義下，我們發現經過六週的實驗後，取下神經各組的成功率分別為 A組術後隔日電針刺激3/10 (30%)、B組術後8日電針刺激7/10(70%)、C組術後15日電針刺激4/10(40%)。結果術後立即給予電針刺激會抑制神經的再生，而術後8日再給予電針刺激會刺激神經再生。麻省理工學院 Yannas^[81]所撰寫的PNS regeneration回顧性文章中，他將近20年來的周邊神經管研究初步標準化，主要是藉由critical axon elongation來將資料簡化標準化，而critical axon elongation的定義就是50%神經再接合率的特定

間隙長度，在大鼠Lc為 9.7 ± 1.8 mm。本實驗之大鼠神經管為10mm，與Yannas^[93]之結果相較我們發現術後8日給予電針刺激可提高神經再生率，而術後立即給予電針刺激則反而會抑制再生，之前，一般認為早期給予電針刺激較能有效地促進神經再生，主要是因為電刺激在數小時內顯著增加生長促進因子如BDNF的表現^[168,180,184]，所以許多先前許多研究是在術後立即介入電針刺激，但是這研究其神經受損程度較輕微，有些甚至只造成未截斷性損傷，因此我們無從得知如果在神經受損狀況嚴重下，立即介入電針刺激是否會反而有副作用例如擴大損傷範圍^[197,198,201]。

在先前研究中，提到有關電針可以促進神經再生的原因可能有三^[150]：

一、再生的軸突可能對電場有一定的敏感性閾值^[148,251]，當持續給予電場刺激達到閾值時會縮短神經再生的時間或增加其再生的速率，而促進再生。二、因為電場的使得再生神經內膜面積減小，由於內膜的液體堆積在近端^[252-263]，而此液體有含有很多帶有正電的物質，使得陰極的遠端可以快速吸引這些物質促進再生，再者電場可以影響鈣離子管道而影響嗜鹼性細胞的去顆粒化及蛋白質水解^[254]，減輕局部的組織水腫減少發炎退化而加速物質的傳遞^[148]。三、電場可改變神經生長營養物質的傳遞速度及調控其方向，進而促使神經再生^[148-149,253,255-256]。

除此之外，還有一些相關理論也被提出。Borgens等^[257]提出藉由外在的電場刺激，可以抑制內生性的電場，且進一步可以保護軸突內物質的傳遞促進神經再生。Lazar等^[120]提出電場可以促進細胞體內蛋白質的合成增加能量的供給，進一步促進神經生長。McCaig等^[170]則提出了電針刺激促進神經再生的模式(圖5.1)，當訊息經由電場刺激產生，使得化學物質進一步指引生長錐趨向陰極，而化學物質分別與Deleted in Colorectal Cancer (DCC)、trkB、integrins、AChR的接受器相關，藉由電針來影響鈣的濃度造成鈣的增加，而引起鈣濃度差異則跟 phosphoinositide-3 kinase (PI-3K)和phospholipase C (PLC) 所走的路徑相關，且相關的路徑主要可經由乙醯膽鹼作用在乙醯膽鹼接受器(AChR)，腦衍生神經滋養因子(BDNF)作用在 trkB接受器或經由激發netrin-1來調控DCC接受器所進一步引發PI-3K或PLC路徑，最終影響鈣的濃度。另一方面電

針刺激也會使得laminin分泌integrins，進一步也會影響鈣的濃度使濃度增加。而增加的鈣濃度進一步會提高 cAMP 濃度，會刺激 cAMP-dependent protein kinase A (PKA，the asterisk indicating activation)，而後受到陰極的吸引促進神經的再生。

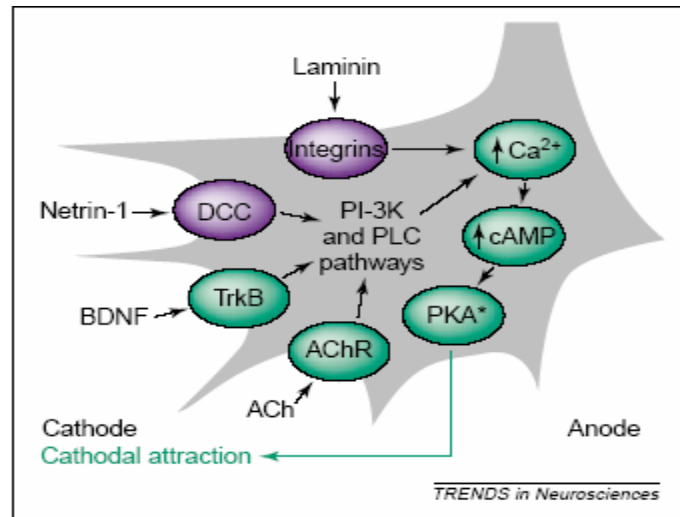


圖 5.1 電針刺激促進神經再生的模式

以上的理論也許適用在解釋為何電針刺激會促進神經再生的機制，但並沒有辦法解釋全部現象，因為也有研究呈現電針刺激是抑制的，而電針的介入時間點是否會影響再生？所以需要進一步來探討。

電針也可能會有抑制作用，以下蒐集了有關電針造成神經抑制的文獻，來進一步做分析。Hanson 和 McGinnis^[191]在實驗中發現電針會抑制神經再生的結果，他們是將 40 隻大鼠右側之坐骨神經截斷後，以 10 mm 長之矽膠製神經管對截斷之坐骨神經做一接合，實驗組施以 10 μA 之直流電刺激(陰極置於矽膠管內部中段，陽極則置於遠處)，而控制組則不接受任何刺激，三週後發現所有控制組的矽膠管中均有神經再生的產生，而實驗組僅 35% 有神經再生，且觀察到愈接近電流刺激處之再生神經軸突數就愈少，所以電極的位置是影響神經再生的一個重要因素。McGinnis 和 Murphy 等^[190]將天竺鼠的腓骨神經以鉗子壓傷，於局部施以持續 20 μA 直流電刺激，14 天後發現其腳趾伸展反射(toe spreading reflex)刺激、肌肉收縮的潛伏期、神經纖維數目和密度和對照組比較均無顯著意義，同時由結果推論可能是由於電刺激處之電解物累積而抑制了神經的再生^[191]。Agnew 等^[258]指出不當的電針電流刺激，可能直接抑制了神

經的再生。所以為什麼會有負面的效果呢？主要可歸因幾個原因，例如不同的刺激源、置放電極位置的不同及不正確的電針使用等，都會造成抑制神經再生的現象。在許多研究中指出使用高頻率的電流直接刺激神經會造成快速阻斷神經傳^[259-269]。Agnew 等^[258,270-271]研究中發現高頻電針會引起早期不可逆軸突退化及髓鞘易破裂在軸突細胞質中，進而減緩神經再生持續到 60 天之久，主要是因為當軸突受傷時，則細胞膜的通道進一步被激發打開了，於是鈣離子不斷的流入累積過度激發膜的去極化，而進一步造成神經被破壞，再者發現高頻電針會使得藍氏結旁分泌過多的氣泡或電解物進一步阻斷基底層中軸突質的流動而抑制生長。Agnew 等^[272]發現當神經給與相關鈉離子通道阻斷麻醉劑時，結果反而會有保護神經的作用。Mcgreedy 等^[273]研究中提出當電針頻率超過 50 Hz 時，則軸突的傷害即產生。類似的結果在 Aydin 等^[259]研究中也得到證明，在使用 50 Hz 電針持續刺激時，會減緩神經再生的速率及瓦勒氏退化影響神經再生。Mert 等^[274]發現周邊神經損傷後，電流對離子通道及神經纖維會有影響，結果顯示刺激的頻率增加會阻斷神經的傳輸且會造成再生神經上的再極化而阻斷神經的生長。Tai 等^[275]研究發現使用高頻超過 4k Hz 會使得軸突的運輸及阻斷神經再生的速率，主要的原因跟鉀離子的流入造成膜的再極化，阻斷了神經的傳導有關。Cheng 等^[177]的實驗中得知，他們採用不同的電流強度 10 μ A、20 μ A 分別以不同的頻率 50 Hz、100 Hz、200 Hz 脈衝電刺激六組，直流電持續刺激一組，對照組不給與任何刺激，及安慰組只給與針灸不給與電流刺激共 9 組，在 7 mm 短距離的截斷大鼠坐骨神經模型下，實驗結果可以得到，當脈衝性電針高頻率刺激時，則其外的圍神經膜面積 (connetive capsule area) 變大的而再生神經幹(nerve trunk diameter)縮小的。進一步從 Yannas^[100-101]的壓力袖理論及基底膜微管理論理論可以得到證實，當再生組織的圍神經膜物膜較大時，表示有大量的纖維母細胞(myofibroblast)聚集或是許旺氏細胞(Schwann cell)聚集。纖維母細胞具有向內收縮的特性，其收縮所產生的外來環狀機械力量會環繞在再生神經幹周圍，限制再生神經的直徑，並導致斷傷間距過長的神經軸突無法成功抵達遠斷端而產生神經瘤抑制神經的再生。另一方面許旺細胞會沿著一個線形的路徑前行後彼此

聚集形成細胞柱，並引導軸突的遷入、移行、髓鞘化也是決定神經再生的重要因素之一。從 Cheng 的研究中得知頻率高時，圍神經膜面積變大即纖維母細胞增加且再生神經幹縮小即許旺細胞柱變小，所以就得到高頻會抑制神經再生的結果。在本實驗的結果在較長截斷距離下，發現隨著頻率增加再生神經全部面積及內膜面積變小，且在周圍也有纖維母細胞的增多符合 Cheng 的假設。

所以綜合所述我們可以得知四個重要的因素影響本次實驗的機制：
一、隨著頻率的增加造成早期軸突的退化損傷增多(延長了瓦勒氏退化)，進一步影響了神經的再生。

二、隨著頻率的增加造成纖維母細胞增加及基底膜通道變細，進一步影響了神經再生的路徑減少其成功率。

三、可能頻率的增加，使的鉀或鈣離子通道改變，進一步造成細胞膜電位不穩定，阻斷神經傳導抑制再生。

四、高頻電針會使得藍氏結旁分泌過多的氣泡或電解物，進一步阻斷基底層中軸突質的流動而抑制生長。

綜合上述可知，鈣離子濃度改變是頻率影響神經再生的一個很重要的因素。當低頻時，因為短暫增加的鈣離子會延緩了組織的退化及發炎反應水腫的產生，而且可以適當得平衡受傷了細胞膜電位減緩退化，更進一步可以產生促進神經再生的物質，經由遠端陰極的吸引而促進再生。相對的如果頻率增加時，可能會持續影響鈣離子或鉀離子通道而結果卻是傷害了軸突造成軸突退化，且使得膜電位長期處於過度去極化激發或是再極化靜止現象皆造成無法傳遞訊息，進而抑制了神經的再生，而這個推論可能需要有更多的研究結果來支持。

本實驗的重點是給予相同電針刺激(1mA, 2Hz)，在不同的時間點(術後隔日、術後 8 日及術後 15 日)介入電針刺激，觀察電針刺激介入時間點對神經再生的影響，選用電針刺激模式時，選擇了對神經再生相對有助益的模式—低頻低劑量，將觀察重心擺在介入時間點。

Kozolowski 等^[196]，1996；Humm 等^[197]，1998；DeBow 等^[198]，2008 研究中顯示，不論是在臨床或是動物實驗方面，何時是最恰當的復健治療介入時機皆尚未明朗，可能與受損狀況有關。而 Alaverdashvili 等^[199]，

2008 認為不適當的復健程序亦可能影響預後，例如學會不良使用。在 Griesbach 等^[200],2007 的實驗中提出神經受損後兩星期再給予訓練治療比立即給予治療更能增加 BDNF 的表現及促進功能恢復，實驗發現術後 7-14 天再給予訓練組的 BDNF 增加量相較於術後立即給予訓練 6 天組高。而以 FPI 大鼠為實驗模式中，發現自主性復健治療的成效會因受損程度而異，在輕度 FPI 大鼠施予立即跑輪訓練並不會使運動引發的 BDNF 增加，反而是在術後 14-20 天施予跑輪訓練，海馬迴的 BDNF 會隨運動量增加而成比例增加，大鼠 FPI 立即給予跑輪訓練並不會使 BDNF 增加，術後 0-6 天給予訓練反而會導致 CREB 和 synapsin I 的下降，中度 FPI 大鼠在 PID30-36 天給予跑輪運動治療，其 BDNF、CREB 和 synapsin I 均會上升。Humm 等^[197],(1998); DeBow 等^[198],(2008); Risedal 等^[201],(1999)實驗皆提及過早給予治療反而會增加神經受損程度。在 Schwartz & Yoles,^[202] (2006); Benowitz & Yin,^[203] (2008); Chen^[204]等 (2008)實驗中皆提到在 SCI 後，及早給予復健藉由損傷引發的造型性和活化免疫系統來加速復原，而在 Jones 等^[205],(1999)的實驗則論及即早給予復健可提高神經趨化因子。Girgis^[206] (2007)實驗中發現立即給予治療可能會有負面影響，導致某些特性功能的恢復受阻，在術後 4 天再給予復健治療能顯著提高訓練成果。在 Krajacic A.^[207] 等,(2009)以不完全脊髓損傷大鼠為實驗模式，在術後 12 天再給予復健訓練，發現延後給予訓練並不影響皮質圖像改變，而受過訓練之大鼠其皮質損傷程度較小。Humm JL 等^[197],(1998)的實驗以單側大腦受損大鼠為實驗模式，將正常側前肢固定，使大鼠過度使用失用的患側前肢，發現若過度使用患肢的狀況發生在術後 7 天內，則會導致神經損傷增加，並影響其功能恢復，如果發生在術後第二週，則不會導致神經損傷加劇，但仍會影響功能恢復。

電針刺激和運動有類似的作用機轉，皆與增加 BDNF 及其接受器 trkB 的表現有關，本實驗結果與上述時間點相關實驗結果不謀而合，顯示治療介入時間點的確會影響神經再生率，當神經受損為大間斷時，延後給予電針刺激比立即給予電針刺激更能促進神經再生。過早介入反而會抑制神經再生，適當的休息後再介入治療，會使神經再生修復的狀況

較佳。

5.1.3 外在觀測與評估結果討論

大鼠之右坐骨神經遭截斷並經導管接合兩神經斷端後，大鼠右後肢有明顯的癱瘓現象，其步態不穩，拖曳右後肢而行，此症狀持續發生至實驗後期。可能原因為實驗初期坐骨神經遭截斷後，神經感傳失效，無法控制所支配的肌肉動作，故呈癱瘓現象。而實驗後期可能是再生神經雖已成功接合兩神經斷端，但其功能尚未完全恢復，或因足後跟的口腫脹疼痛，致使大白鼠拖曳右後肢不良於行。實驗中大鼠手術後的傷口，恢復情形大致良好，且沒有明顯的感染發生。

5.1.4 再生神經組織學定性及定量分析結果討論

就本實驗再生神經全部面積而言，我們發現在不同時間點介入電針刺激對再生神經全部面積有影響，過早介入會抑制神經生長，A組術後隔日電針刺激之大鼠的再生神經面積相對較B組術後8日電針刺激及C組術後15日電針刺激小，但並無統計上顯著意義。我們蒐集了一些相關文獻。Danielsen等^[78]的研究中提到，術後28天再生神經截面積逐漸變小，且發現成熟的再生神經比起不成熟的再生神經有較小的截面積。Lundborg等^[276]亦提出當神經再生達一定程度時，其再生神經截面積會由大逐漸變小，使得神經內神經細胞密度增加。馬等^[277]提出神經損傷後，Schwann細胞很快進行有絲分裂，形成由基底膜包裹的連續Schwann細胞柱，Schwann細胞柱在軸突再生時扮演引導及營養支持作用，Schwann細胞柱經過一段時間，會因膠原的收縮而降至原直徑10~20%，Schwann細胞柱直徑的減小在神經斷傷後三個月內最顯著，這一過程是可逆的，再生的軸突可使神經截面再變大。Cheng等^[177]實驗發現使用50 Hz、100 Hz、200 Hz高頻率電針其再生神經總面積(即再生神經束面積加上結締組織囊面積)相對於單純針刺組及不施任何刺激的對照控制組有顯著的減小，他們提出可能的原因有二：一是因為神經內膜面積(Schwann volume)的減小；二是可能隨著電針頻率增加促使纖維母細胞的收縮或增多，進而壓縮了再生神經的面積。綜合上述，本實驗所觀察到的再生神經面積變小主要原因是因為再生的神經較為成熟且可能因為膠原或纖維母細胞的收縮造成面積縮小。

就本實驗再生內膜面積而言，則同於再生的全部面積結果，在不同時間點介入電針刺激對再生神經全部面積有影響，過早介入會抑制神經生長，但並無統計上顯著意義。我們蒐集了一些相關文獻。Kerns 和 Lucchinetti^[150]發現電針會使再生內膜面積變小而增加軸突的密度，因為他們認為電針可以增加內膜內液體流動的速率而減緩遠端組織水腫的現象進而使得內膜面積縮小。再者電針會影響鈣的流入及嗜鹼性細胞的去顆粒化也就是減緩發炎反應降低內膜水腫，進而減小內膜面積^[150]。最後他們推測再生神經可能受電針對許旺氏細胞及纖維母細胞的影響，而造成內膜結締組織的成分有所流失使得面積變小^[150]。綜合上述，此結果跟神經再生全部面積的結果一致。

就本實驗神經軸突數目而言，我們發現在不同時間點介入電針刺激會影響神經軸突數目，比較各組之神經軸突數目，發現 B 組(術後 8 日電針刺激)的平均神經軸突數目相對於 A 組(術後隔日電針刺激)多，而 C 組(術後 15 日電針刺激)的平均神經軸突數目亦相對於 A 組多，達統計上顯著差異。Humm 等^[197],(1998);Risedal 等^[201],(1999);DeBow 等^[198],(2008)實驗皆提及過早給予治療反而會增加神經受損程度。Griesbach 等^[200],2007 的實驗中提出神經受損後兩星期再給予訓練治療比立即給予治療更能增加 BDNF 的表現及促進功能恢復，實驗發現術後 7-14 天再給予訓練組的 BDNF 增加量相較於術後立即給予訓練 6 天組高。

就本實驗神經軸突密度而言，即所謂將神經軸突數除以神經內膜面積，本實驗發現軸突數目在早期介入電針刺激組明顯較少，但是神經內膜面積則無顯著差異，早期介入電針刺激組神經內膜面積相對較小，所以神經軸突密度則各組無顯著差異。

就本實驗再生血管之數目而言，我們發現在不同時間點介入電針刺激會影響再生血管數目，比較各組之再生血管數目，發現 B 組(術後 8 日電針刺激)的平均再生血管數目相對於 A 組(術後隔日電針刺激)多，達統計上顯著意義，而 C 組(術後 15 日電針刺激)的平均再生血管數目亦相對於 A 組多，但無顯著差異。

我們蒐集了一些文獻希望能進一步解釋這個現象。Jenq 等^[77]顯示適當的血液循環供應對再生神經很重要，且隨著電針頻率的增加會增強肌

肉的收縮進一步促進血管的新生來供應所需的肌肉的營養。肌肉收縮會造成局部血液動力學的改變，則可能與身體反射弓(somatic/ autonomic reflex arc)有關，反射弓傳入部分是由連接至骨骼肌的 Group III 和 IV 傳入纖維構成，而傳出則是由連接至周邊血管床的交感神經纖維組成，當肌肉收縮時，有訊號傳至反射弓，此訊號便能降低交感神經對血管收縮的影響，使小動脈(arteriole)擴張，進而使流向收縮肌肉的血流增加^[278-279]。相類似的結果也在不同研究者的實驗中得到，當增加肌肉收縮會造成周邊微血管的密度及血流量增加^[64,280-285]。Rotto 和 Kaufman 等^[286]則認為肌肉收縮造成局部血液動力學改變的機制可能與肌肉收縮時產生的代謝物堆積有關，例如 phosphate、lactate、lactic acid、adenosine、arachidonic acid 等。所以當電針頻率越高刺激越強，肌肉收縮越頻繁所需的血流量越大及所代謝的堆積物就越多，相對的需要的血管數就越多。為確保植入神經能存活，血循務必在數日內重建^[287-288]。在 Chen 等^[193]實驗中，電針組豐富的血管數再生與 Zanakis 等^[159]在 1990 年的實驗結果相吻合，他在電刺激 5—7 日後，以 Pelican 灌注動脈，發現早期刺激側的神經纖維膜已有豐富的血管再生，而對照組無施與電刺激則不明顯。但是不是所有的頻率都可以促進血流量增加，Cirrier 等^[279]發現當頻率 50 Hz 是增加大鼠血流量的局限。Folkow 和 Halicka 等^[289]發現電針頻率在 1,2,4 Hz 低頻時會增加血流流量，但若是在 8,16,20,30,60 Hz 則會減少血流流量。Barcroft 和 millen^[290]等認為若是給予 10 % MVC (Maximal volume contraction) 可以促進肌肉收縮同時增加血液循環，但是當收縮大於 30% MVC 的刺激強度時則會增加肌肉收縮致使壓迫血管，降低血液循環。有研究指出當神經截斷修補後之再生主要靠早期之血循重建，血循重建有兩種可能的方式(1)源自於神經斷端的血管與移植入之神經的血管相吻合；(2)源自周邊組織的血管與移植入之神經的血管相吻合^[291]。所以當頻率刺激增加時由於肌肉的收縮及代謝的廢物增加，帶動更多的血管來提供營養，所以在神經斷端主要因損傷嚴重需要更多的營養供給及短暫肌肉刺激促進血液循環，於是斷端再生的血管數則隨的頻率增加而遞增，但另一方面因為源自周邊組織正常的血管也隨著頻率增加肌肉收縮漸漸增強，逐漸壓迫血管而導致缺血，內在再生血管營養的供

給主要來自周邊正常的血管的供給，所以當頻率超過一定界限，反而因為肌肉收縮增加擠壓正常血管的血液供給進而抑制再生血管數的增生。

本實驗採用的模式是低強度低頻(1mA、2Hz)電針刺激，依上述相關研究，顯示這樣的電針刺激模式對神經再生血循的供應是有利的，而結果顯示術後隔日電針組的新生血管數目明顯較術後 8 日電針組少，可推測過早介入電針刺激會影響新生血管的再生，Humm 等^[197]，(1998)；Risedal 等^[201]，(1999)；DeBow 等^[198]，(2008)實驗皆提及過早給予治療反而會增加神經受損程度。

5.1.5 電生理檢測分析結果討論

就本實驗電生理檢測潛伏期 Latency 1 而言，即為紀錄刺激至開始反應所需之時間，結果發現術後 8 日電針組的潛伏期 L 1 相對於其他各組所需時間較短且統計上有意義，則神經反應較快而不是進一步代表神經恢復較好則需進一步研究。Kniffki 等^[292]曾提到 latency 的動作電位跟再生神經的成熟程度有關。

就本實驗電生理檢測波期而言，即為紀錄波開始變化到恢復至基線所需要之時間，主要看不同神經纖維的相對速率，各組無統計上顯著差異。在 Clemente 等^[293]實驗中發現當矽膠管內再生神經進行接合時，來自一端的感覺神經纖維與來自另一端的運動神經纖維也會相接合，使得再生神經功能傳導混亂，造成電生理測量的結果，無法提供再生神經傳導或功能恢復的正確訊息。所以我們可以推測在不同時間點給予電針刺激，是不是會影響不同神經接合時發生錯誤的機會，時間點正確是否會引導正確的神經接合(感覺神經接感覺神經，運動神經接運動神經)而使神經功能恢復良好。

就本實驗電生理檢測振幅而言，即為紀錄最高波峰與最低波峰之距離主要是觀察神經纖維數目，傳導速度的一致性，肌纖維產生活動電位能力。本實驗各組無統計上顯著差異。有結果發現當振幅越大波期越短能促進神經再生^[274]，

就本實驗電生理檢測面積而言，即為紀錄振幅和波期的總和，更精確顯示神經纖維數目。結果發現術後兩週電針刺激組相對於其餘各組的面積最大，但無統計上顯著差異，是否可以代表參與收縮的肌纖維數目

最多再生神經恢復性最好，仍須更多的研究來證實。

就本實驗電生理檢測神經傳導速度而言，即為紀錄單位時間內所能傳導的距離，主要是對周邊神經功能做廣泛評估，這項評估不管是在臨床或是一般動物實驗中最常運用的評估法。結果發現術後8日電針組的神經傳導速率相對於其他各組快，且統計上有意義，是否正代表在術後8日電針刺激下大鼠截斷後的再生神經傳導速度恢復最快且較為成熟，我們蒐集了一些文獻與本結果相符合希望能進一步解釋這個現象。Widick等^[294]指出當神經處於再生期間時，肌肉若接受持續的刺激可以達到較穩定的神經電生理檢測。Brushart等^[172]使用20 Hz電針刺激可以促進運動神經元的再生，經由同化遠端斷端神經的生長一致性來促進再生。但是此研究中發現電針是可以在受傷時先同步化遠端運動神經一致性進而促進其再生，但是並不會增加其再生的速度。Bowman和McNeal等^[295]發現當刺激頻率在100 Hz到10k Hz間時，較高的頻率會影響神經的傳導。Bhadra等^[296]研究中發現使用高頻率的電流刺激會阻斷哺乳動物周邊運動神經的傳導，進而造成神經的阻斷。Mima等^[297]研究中如果在八位健康男性接受短時間高頻率90 Hz的穿皮穴位電針刺激，結果發現高頻電針刺激會降低運動功能的激發電位(motor evoked potentials)且會增加感覺神經的激發閾值(sensory threshold)，同時造成感覺神經及運動神經的抑制。因此，電針刺激處於較低頻率時，可以促進神經的功能恢復可能是因為統整產生的電流差異且因肌肉接受刺激造成小動脈擴張供給足夠血流量，使得肌肉較不會廢用進一步促進神經功能恢復較好；若是當頻率增加時高頻的電流則無法整合電流的差異，造成細胞膜及組織的不平衡而阻斷了神經的傳導。

使用激發動作電位可評估肌肉的功能恢復，本實驗結果顯示波期、振幅及面積均無統計上意義，但其平均偏差相對大，可能是使用電生理來評估神經再生有其限制，Chen等^[113]研究中提到在使用2 Hz電針刺激截斷坐骨神經，經過六星期的恢復後，雖然再生神經已成功接合，但是肌纖維萎縮的情形仍然嚴重，因此在神經再生其神經肌肉在神經化過程中，電生理很難維持一穩定狀態，而其功能也尚未完全恢復，導致電生理測量的結果與神經切片所得結果無法相配合。本實驗電針過程及電生

理檢測過程全程採氣麻，而麻醉亦可能是導致電生理檢測結果差異大的原因之一。本實驗的重心為觀察神經再生狀況，依本實驗室模式六星期的神經接合率已經過半，而肌肉萎縮恢復評估至少要等3個月後才較具意義^[185]，而電生理與肌肉組織息息相關，尤其是電生理檢測面積與參與肌纖維數目關係密切，所以可能是導致電生理測量的結果與神經切片所得結果無法相呼應的原因。

5.1.6 大鼠自殘的討論

自殘現象即是實驗動物坐骨神經再生後，局部感覺異常，以口咬足趾所致。本實驗發現在大鼠截斷肢自殘方面有一些差異值得進一步討論，在大鼠坐骨神經截斷後就陸續有自殘的現象發生，造成的原因可能是大鼠坐骨神經遭截斷後，足趾失去感覺，而當神經再生時，足趾感覺恢復但整體感覺仍然不足，於是造成大鼠的自殘行為而形成足趾缺損的情況，而其咬傷截斷神經側的足趾會造成出血與傷口，進一步有些嚴重造成足趾的斷裂與變形。自殘的發生率以術後兩週開始電針刺激組最高，自殘損傷也最為嚴重，且超過一半的大鼠有自殘的現象，甚至有足趾缺損的現象。但為何沒有再生成功坐骨神經之大鼠的足趾亦有咬傷，而有些再生成功之坐骨神經反而沒有此現象，尚需進一步實驗才可以解釋。同時將三組大鼠根據不同頻率是否受自殘影響利用費雪爾精確概率檢定(Fisher's exact test)來做統計上的檢定，發現自殘數目以晚期介入電針治療最多，但並無統計上顯著意義。但是若是進一步去比較神經再生成功率是否和自殘有關，發現在統計上沒有意義，所以在本實驗中也無法從彼此關係來解釋自殘的原因。Vekris 等^[298]發現因為神經的退化而缺乏保護的感覺，會使得自殘的現象發生。Carr 等^[299]也發現在不同大鼠品種間則自殘的情況也有所不同。所以自殘與大鼠品種及神經的成熟度相關，但是不是都因神經損傷所造成則需進一步的研究來證明。

5.2 針灸的治療時機

外傷是指皮、肉、筋、骨損傷，可具體分為創傷、骨折、脫位與傷筋；內傷是指由外力所引起的臟腑損傷及損傷後所引起的氣血、臟腑、經絡等結構破壞及功能紊亂而出現的各種損傷內證，它不同於內科中傷

於七情所引起的內傷。外傷和內傷有著密切的關係，“肢體損於外，則氣血傷于內，營衛有所為貫，臟腑由之不和”。

氣血，外可充養皮肉筋骨，內可灌溉五臟六腑，溫煦肢體，濡養全身，周流運行不息，以維持生命活動。氣為血帥，血為氣母，氣血相互依附，若氣結則血凝，氣虛則血虛，氣迫則血走；反之血凝則氣滯，血虛則氣虛，血脫則氣亡。《素問·五臟生成篇》指出了“足受血而能步，掌受血而能握，指受血而能攝”等血的功能。另外《素問·陰陽應象大論》指出“氣傷痛，形傷腫”，即腫與痛是氣血傷後的病症表現。在創傷中可表現出傷氣與傷血兩個方面。

中醫將除骨骼以外的軟組織都通稱為「筋」。其實多數的骨傷都合併有筋傷，亦即四肢和軀幹部位的軟組織損傷統稱為「筋傷」，俗稱則為「傷筋」。依據時間的長短，傷筋又分為急性傷筋和慢性傷筋。一般傷後二周內多被界定為急性傷筋；慢性傷筋一般指急性期失治或治療不徹底，造成局部隱疼或酸痛、功能障礙，常隨勞累及遇寒後加重，往往可反覆發作。

一般臨床軟組織損傷處理原則，在 24-72 小時內其受損部位局部微血管仍有組織液的滲出，局部仍有紅腫熱痛之發炎表現，治療多採用保守治療，如冰敷或是消腫定痛之金黃如意散等，但針灸治療的部份則有以下各種模式

1. 循經取穴：在病位之經絡辨明所屬經絡，再於該經的近距離(局部)取穴及遠距離取穴。如：肩痛取肩髃，腰痛取腎俞是局部配穴。又如：肺經咳嗽取列缺，膽經偏頭痛取陽輔，肝經頭痛取太沖是遠距離配穴，而急性期應避免加重刺激局部損傷部位，因此多以遠端取穴法進行治療。如上下疏導法，取疏經通絡穴，或止痛穴。病左取右，取相對應位置穴位。病上取下或病下取上，取相對應位置之五輸穴，郄穴、絡穴。

2. 接經取穴：經脈上下相互接連的手足同名經脈相接，接經處方配穴法即先診斷出屬何經的病症，然後取其同側與上下所接的經脈或手足同名的經脈、五腧穴、郄穴、絡穴的穴位施針。例：風寒濕之邪客經脈，膽經右側腰腿行痺(坐骨神經痛)，如以接經處方配穴法取穴，應取三焦經外關穴，因三焦接膽經。

3. 同名經對應取穴：在治療時可以取與其經絡名稱相同的經脈的經穴。經脈之間除表裏關係外，大多符合“同氣相求”的原則。手足同名經在疾病傳變和治療作用是互相關聯的。以疼痛為主的疾病，往往局部取穴不能減輕症狀，而在相應的遠隔部位取穴，可以使症狀減輕。如胸脅部疼痛可取陽陵泉(足少陽膽經)或支溝(手少陽三焦經)。

上述針灸治療模式，均強調在急性期時，不宜在病灶受損部位進行積極治療手段，以避免加重局部發炎反應或組織損傷的發生。因此，本實驗在驗證臨床治療的不同時期介入針灸治療，證實創傷發生的急性期間過早介入針灸治療，的確對於神經等軟組織損傷的組織修復或功能恢復造成不利影響。

5.3 未來研發方向

神經導管接合術運用在神經再生的領域在本團隊努力下已經非常成熟，在化學方法的運用方面例如 nerve growth factor、brain-derived neurotrophic factor、laminin、fibronectin 及 collagen 的使用已經有很多研究成果，但是臨床多採用物理方法來治療或是復健，本研究就是以之前許多研究頻率及電流的研究結果為基礎進一步得到電針刺激介入時間點也是影響神經再生的重要因素。但是這只運用在大鼠截斷 10 mm 坐骨神經之再生神經實驗模型的初步結果，如果要進一步應用在人體上，可能需要更多數據來證明瞭解。不僅是單看電針刺激對神經再生造成的影響，我們需要更進一步探討其作用機制為何、相關細微的組織生理及病理變化、電極材質的選擇、電流強度改變的影響、電極位置的改變、不同物種間差異...等，未來本團隊也會在神經再生領域下繼續努力，以其能建立完整的電針能量標準化及安全化，最後應用在臨床上可以幫助神經斷傷的病人給予臨床醫師支持。

本實驗採用位於坐骨神經損傷部位上下各一穴的取穴原則，是不是間接可以證明中醫所謂“經之所過，病之所治，”及“寧失其穴，毋失其經。”等取穴原則是正確的，但必須進一步做有關有關經絡理論與神經理論的探討，因所做針灸運用在神經斷傷的研究頗少，建議在不同的神經斷傷方面來多加討論進一步研究其促進神經再生的機轉。

第六章 結論

本實驗發現電針刺激介入時間點確實影響大鼠截斷坐骨神經的神經再生成功率，在神經損傷後待損傷狀況相對穩定再介入電針刺激，可提高神經的再生成功率，而過早給予電針刺激則反而會抑制神經再生成功率。其中由神經組織切片中也同時發現，術後 8 日電針刺激組其所再生的神經軸突數目顯著較多，且有統計上意義($p<0.05$)。此外也發現再生血管數目在術後 8 日電針刺激較術後隔日電針刺激組為多，且同時具有統計上意義($p<0.05$)，電生理檢測結果也與組織學之觀察結果相符，術後 8 日電針刺激的神經傳導速率較佳，且具有統計上的意義($p<0.05$)。

綜觀結果，神經損傷後提供適當休養再介入電針刺激是可以幫助神經再生及神經功能恢復，在神經損傷輕微時，電針刺激的介入時間點對神經損傷復原影響較小，因動物具有良好的再生能力，但是在神經損傷為大截斷時，過早介入則反而會有不良影響，會抑制神經再生，結果顯示刺激本身與治療介入時間點均造成神經再生的影響。

參考文獻

- 1 Doolabh VB , Hertl MC , Mackinnon SE. The role of conduits in nerve repair : a review. *Rev Neurosci.* 1996; 7(1): 47-84.
- 2 Grace J , Daniel S , Stevens T , Shankar KK , Walker Z , Byrne EJ , Butler S , Wilkinson D , Woolford J , Waite J , McKeith IG. Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies : an open-label trial. *Int Psychogeriatr.* 2001;13 (2):199-205.
- 3 Lundborg G , Kanje M. Bioartificialnerve grafts:Aprototype. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1996; 30(2): 105-10.
- 4 Kiyotani T , Teramachi M , Takimoto Y , Nakamura T , Shimizu Y , Endo K. Nerve regeneration across a 25-mm gap bridged by a polyglycolicacid-collagen tube : a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res.* 1996; 740(1-2): 66-74.
- 5 Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 785.
- 6 Chen YS. Development of a multiple-lumen nerve cuff utilizing growth stimulant for controlled regeneration. Dissertation in Iowa State University ; 1998.
- 7 Tang CM , Lin FT , Chang CJ , Chen CY , Hsu SH. Evaluation of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Guidance Conduit for Peripheral Nerve Regeneration. *生物醫學工程研討會.* Taiwan , 2002.
- 8 Weiss P , Davis H. Pressure block in nerves provided with arterial sleeves. *J Neurophysiol.* 1943; 6: 269-86.
- 9 Matson DD, Alexander E, Weiss P. Experiments on the bridging of gaps in severed peripheral nerves of monkeys. *Journal of Neurosurgery* 1948; 5: 230-48.
- 10 Lundborg G , Rosen B , Abrahamson SO , Dahlin L , Danielsen N.

- Tubular repair of median nerve in the human forearm. Preliminary findings. *J Hand Surg.* 1994; 198 (3): 273-6
- 11 Chiu DT , Janecka I , Krizek TJ , Wolff M , Lovelace RE. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery.* 1982; 91(2): 226-33.
 - 12 White JC , Hamlin H. New uses of tantalum in nerve suture , control of neuroma formation and prevention of regeneration after thoracic sympathectomy illustration of technical procedures. *J Neurosurg.* 1945; 2: 402-13.
 - 13 Azzam NA , Brightman MW. Regeneration of central nervous system axons into an acellular tube in the absence of distal tissue. *Exp Neurol.* 1985; 89(3): 634-44.
 - 14 Campbell JB , Bassett CAL , Girado JM Seymour RJ , Rossi JP. Application of monomolecular filter tubes in bridging gaps in peripheral nerves and for prevention of neuroma formation. *J Neurosurg.* 1956; 13: 635-7.
 - 15 Den Dunnen WF , Van der LB , Schakenraad JM , Blaauw EH , Stokroos I , Pennings AJ , Robinson PH. Long-term evaluation of nerve regeneration in a biodegradable nerve guide. *Microsurgery.* 1993; 14(8): 508-15.
 - 16 Nyilas E , Chiu TH , Sidman RL , Henry EW , Brushart TM , DikkesP , Madison R. Peripheral nerve repair with bioresorbable prosthesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983; 29: 307-12.
 - 17 Rosen JM , Padilla JA , Nguyen KD , Siedman J , Pham HN. Artificial nerve graft using glycolide trimethylene carbonate as a nerve conduit filled with collagen compared to sutured autograft in a rat model. *J Rehabil Res Dev.* 1992; 29: 1-12.
 - 18 Borkenhagen M , Stoll RC , Neuenschwander P , Suter UW , Aebischer

- P. In vivo performance of a new biodegradable polyester urethane system used as a nerve guidance channel. *Biomaterials*. 1998; 19: 2155-65.
- 19 Hoppen HJ , Leenslag JW , Pennings AJ. Two poly biodegradable nerve guide: basic aspects of design , construction and biological performance. *Biomaterials*. 1990; 11: 286-90.
 - 20 Robinson PH , van der LB , Hoppen HJ , Leenslag JW , Pennings AJ , Nieuwenhuis P. Nerve regeneration through a two-poly biodegradable nerve guide in the rat and the influence of ACTH-9 nerve growth factor. *Microsurgery*. 1991; 12: 412-9.
 - 21 Den Dunnen WF , Schakenraad JM , Zondervan GJ , Pennings AJ , van der Lei B , Robinson PH. A new PLLA/PCL copolymer for nerve regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 1993; 4: 521-5.
 - 22 Den Dunnen WF , van der LB , Robinson PH , Holwerda A , Pennings AJ , Schakenraad JM. Biological performance of a degradable poly(lactic acid-epsilon-caprolactone) nerve guide: influence of tube dimensions. *J Biomed Mater*. 1995; 29(6): 757-66.
 - 23 Den Dunnen WF , Stokroos I , Blaauw EH , Holwerda A , Pennings AJ , Robinson PH , Schakenraad JM. Light-microscopic and electron-microscopic evaluation of short-term nerve regeneration using a biodegradable poly (DL-lactide- epsilon-caprolacton) nerve guide. *J Biomed Mater*. 1996; 31(1): 105-15.
 - 24 Perego G , Cella GD , Aldini NN , Fini M , Giardino R. Preparation of a new nerve guide from a poly(L-lactide -co-caprolactone). *Biomaterials*. 1994; 15: 189-93.
 - 25 Wang S , Andrew CA , Xiaoyun X , Shujun G , Hai-Quan M , Kam W , Leong HY. A new nerve guide conduit material composed of a biodegradable poly(phosphoester). *Biomaterials*. 2001; 22: 1157-69.

- 26 Aebischer P , Goddard MB , Sassen HF , Hunter TJ , Galletti PM. Tissue reaction to fabrics coated with turbostratic carbon: subcutaneous versus vascular implants. *Biomaterials*. 1988; 9(1): 80-5.
- 27 Aebischer P , Guenard V , Winn SR , Valentini RF , Galletti PM. Blind-ended semipermeable guidance channels support peripheral nerve regeneration in the absence of a distal nerve stump. *Brain Res*. 1988; 454: 179-87.
- 28 Rodri'guez FJ , Go'mez N , Perego G , Navarro X. Highly permeable polylactide-caprolactone nerve guides enhance peripheral nerve regeneration through long gaps. *Biomaterials*. 1999; 20: 1489-500.
- 29 Campbell JB , Bassett CAL , Girado JM , Seymour RJ , Rossi JP. Application of monomolecular filter tubes in bridging gaps in peripheral nerves and for prevention of neuroma formation. *J Neurosurg*. 1956; 13: 635-7.
- 30 Rosen JM , Padilla JA , Nguyen KD , Siedman J , Pham HN. Artificial nerver graft using glycolide trimethylene carbonate as a nerve conduit filled with collagen compared to sutured autograft in a rat model. *J Rehabil Res Dev*. 1992; 29(2): 1-12.
- 31 Valentini RF , Aebischer P , Winn SR , Galletti PM. Collagen-and laminin-containing gels impede peripheral nerve regeneration through semipermeable nerve guidance channels. *Exp Neurol*. 1987; 98(2): 350-6.
- 32 蔡蕙君：滋陰及補氣之中藥方劑對經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響的評估。中國醫藥學院碩士論文，台中，2002。
- 33 Kern SF , Anderson RC , Harris PN. Observations on the toxicity of methyl-silicone. *Am J Pharmacogenomics*. 1949; 38: 575.
- 34 McGregor RR. Toxicology of silicones. *Dow Corning Center Aid Med Res*. 1960; 2(4): 15.

- 35 MacDonald WE. The subacute oral toxicity to the rat of certain polydimethylsiloxanes. *Arch Ind.* 1960; 21(6):514.
- 36 Rowe VK , Spencer HC , Bass SL. Toxicological studies on certain commercial silicones. *J Ind Hyg Toxicol.* 1948; 30: 332.
- 37 Cruickshank CND , Hooper C , Lewis HB , Mcdougall JD. The toxicity of rubbers and plastics used in transfusiongiving sets. *J Clin Pathol.* 1990; 13(1): 42.
- 38 Carreri AR , Gale JW , Young WP , Dickie HA. Plactic sponge prosthesis following recession in pulmonary tuberculosis. *J Thorac Surg.* 1952; 24: 587.
- 39 William DF , Press CRC. Biocompatibility of clinical Implant Materials, Volume 2. Silicone rubbers for medical applications. 1981; 4: 80-91.
- 40 Braley S. Use of silicones in plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1963; 78: 669.
- 41 Mullison EQ. Silicones as artificial internal tissue and organ substitutes. *Ann N Y Acad Sci.* 1964; 120: 540.
- 42 Geha S, Salaymenth TM, Davis LG, Bane EA. Replacement of the aortic valve with moded autogenous grafts grown in response to implanted Silastic. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970; 60: 661.
- 43 Smahel J. Histology of the capsules causing constrictive fibrosis around breast implants. *Br J Plast Surg.* 1977; 30: 324.
- 44 Wilfingseder P , Hoinkes G , Mikuz G , Propst A. Constrictive Fibrosis Post Augmentation Mammoplasty. Conference On Mechanical Properties of Biomaterials. Keele , England , 1978.
- 45 Wilfingseder T , Propst A , Mickuz G. Constrictive fibrosis following silicone implants. *Br J Plast Surg.* 1977; 30: 324.

- 46 Domanskis EJ , Owsley JQ. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. Arch Facial Plast Surg. 1976; 58: 689.
- 47 Bloch B , Hastings GW. Spring field. Arch Facial Plast Surg. 1982.
- 48 Gibson KL , Remson L , Smith A , Satterlee N , Strain GM , Daniloff JK. Comparison of nerve regeneration through different types of neural prostheses. Microsurgery. 1991; 12: 80-5.
- 49 Lundborg G , Dahlin LB , Danielsen N , Gelberman RH , Longo F M , Powell HC , Varon S. Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump components. Expl Neurol. 1982; 76: 361-75.
- 50 Mason RG , Scarborough DE , Saba SR , Brinkhous KM , Ikkenberry LD , Kearney JJ , Clark HG. Thrombogenicity of some biomedical materials platelet-interface reactions. J Biomed Mater Res. 1976; 3: 615.
- 51 Leininger RI , Merkovitch V , Peters A , Hawks WA. Changes in properties of plastics during implantation. ASAIO Trans. 1964; 10: 320.
- 52 Raible DA , Keller DP , Pierie WR , Looorajian S. Elastomers for use in heart valves. J Chem Technol Biotechnol. 1966; 39: 1276.
- 53 Boone JL , Braley SA. Resistance of silicone rubbers to body fluids. Rubber J Chem Technol Biotechnol. 1966; 39:1293.
- 54 Keen J. Late deach due to escape of ball from mitral valve prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1974; 67(2): 202.
- 55 Nose Y. Blood clotting problems in the artificial heart devices. J Biomed Mater Res. 1976; 1: 151.
- 56 Akutsu T , Mitkovitch V , Topaz SR , Kolff WJ. Silastic sac type of artificial heart and its use in calves. ASAIO Trans. 1963; 9:281.

- 57 Nose Y , Russell F , Gradel F , Kantrowitz A. Long term operation of an electronically controlled plastic auxiliary ventricle in conscious dogs. ASAIO Trans. 1964; 10: 140.
- 58 Gradel F , Akutsu T , Chaptai PA , Otle HR,Kantrowitz AR. Prolonged arterioarterial pumping in dogs with a mechanical auxiliary ventricle. Ann Surg. 1966; 163: 347.
- 59 Cotran RS , Kumar V , Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th Edition,W.B. Saunders Company , 1999.
- 60 Lodish H,Berk A , Zipursky SL , Matsudaira P , Baltimore D , Darnell J. Molecular Cell Biology,4th Edition ,W. H. Freeman and Company, 1999; 849, 913, 1002-53.
- 61 Seddon H. Three types of nerve injury Brain. 1943; 66: 237-88.
- 62 Seddon HJ. Peripheral nerve injuries. Medical Research Council Special Report Series 282. Her Majesty's Stationery Office , London , 1954.
- 63 Seddon H. Surgical disorders of the peripheral nerves. Churchill Livingstone. Edinburgh , 1972.
- 64 Sunderland S. Nerves and nerve injuries. Churchill Livingstone , 2nd edth. Edinburgh , 1978.
- 65 Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain. 1951; 74: 491-516.
- 66 胡正利：針刺及電針對經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響的評估。中國醫藥學院碩士論文，台中，2000。
- 67 Robert M , Benre Matthew N , Lery. Principles of Physiology , International Student Edition , Wolfe Publishing Ltd.. 1990: 56-68.
- 68 Lundborg G. Nerve Injury and Repair. Churchill Livingstone Inc. 1988: 1-277.
- 69 Bungner OV. Uberdie Degeneration-and Regeneration svorgange and

- Nervennach Verletzungen. Beitr Pathol Anat. 1891; 19: 321-87.
- 70 Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1850; 140: 423-9.
- 71 Greer R , Daniel J , Uemura E , Kudej R , Chen YS , Chung CH. Use of a multiple lumen cuff for nerve regeneration. Mat Res Soc Symp Proc. 1994; 331: 3-11.
- 72 Hall S. The response to injury in the peripheral nervous system. J Bone Joint Surg. 2005; 87-B: 10.
- 73 Le Beau JM , Ellisman MH , Powell HC. Ultrastructural and morphometric analysis of long-term peripheral nerve regeneration through silicone tubes. J Neurocytol. 1988; 17(2): 161-72.
- 74 Longo FM , Hayman EG , Davis GE , Ruoslahti E , Engvall E , Manthorpe M , Varon S. Neurite-promoting factors and extracellular matrix components accumulating in vivo within nerve regeneration chambers. Brain Res. 1984; 309(1): 105-17.
- 75 Williams LR , Longo FM , Powell HC , Lundborg G , Varon S. Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: parameters for a bioassay. J Comp Neurol. 1983; 218(4): 460-70.
- 76 Field RD , Le Beau JM , Ellisman MH. Nerve regeneration through artificial tubular implants. Prog Neurobiol. 1989; 33(2): 87-134.
- 77 Jenq CB , Coggeshall RE. The effects of an autologous transplant on patterns of regeneration in rat sciatic nerve. Brain Res. 1986; 364(1): 45-56.
- 78 Danielsen N , Muller H , Pettmann B , Williams LR , Davis GE ,

- Engvall E , Manthorpe M , Varon S. Rat amnion membrane matrix as a substratum for regenerating axons from peripheral and central neurons: effects in a silicone chamber model. *Brain Res.* 1988; 467(1): 39-50.
- 79 Morris JH , Hudson AR , Weddell G. A study of degeneration and regeneration in the divided rat sciatic nerve based on electron microscopy. II. The development of the "regenerating unit". *Zellforsch Mikrosk Anat.* 1972; 124(1): 103-30.
- 80 Fields RD , Ellisman MH. Axons regenerated through silicone tube splices I Conduction properties. *Exp Neurol.* 1986; 92(1): 48-60.
- 81 Mei Z , Yannas IV. Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Biochem Engin/Biotechnol.* 2005; 94: 67-89.
- 82 Williams LR , Powell HC , Lundborg G , Varon S . Competence of nerve tissue as distal insert promoting nerve regeneration in a silicone chamber. *Brain Res.* 1984; 293: 201.
- 83 Williams LR , Danielsen N , Muller H , Varon S. Exogenous matrix precursors promote functional nerve regeneration across a 15-mm gap within a silicone chamber in the rat. *J Comp Neurol.* 1987; 264: 28.
- 84 Seckel BR , Chiu TH , Nyilas E , Sidman RL. Nerve regeneration through synthetic biodegradable nerve guides: regulation by the target organ. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 74: 173.
- 85 Jenq CB , Coggeshau RE. Effects of sciatic nerve regeneration on axonal populations in tributary nerves. *Brain Res.* 1984; 295: 91.
- 86 Fields RD , Ellisman MH. Changes in synaptic morphology associated with presynaptic and postsynaptic activity: an in vitro study of the electrosensory organ of the thornback ray. *Exp Neurol.* 1986; 92: 48.
- 87 Williams LR. Exogenous fibrin matrix precursors stimulate the temporal progress of nerve regeneration within a silicone chamber.

- Neurochem Res. 1987; 12: 851.
- 88 Muller H , Shibib K , Friedrich H , Modrack M. Nerve regeneration in synthetic and autogenous interfascicular grafts II Morphometric analysis. *Exp Neurol*. 1987; 95: 21.
- 89 Chang AS-P , Yannas IV , Perutz S , Loree H , Sethi RR , Krarup C , Norregaard TV , Zervas NT , Silver J. Electrophysiological study of recovery of peripheral nerves regenerated by a collagen glycol-saminoglycan copolymer matrix. In: Gebelein CG *Progress in biomedical polymers*. Plenum , New York , 1990 : 107.
- 90 Bailey SB , Eichler ME , Villadiego A , Rich KM. The influence of fibronectin and laminin during Schwann cell migration and peripheral nerve regeneration through silicon chambers. *J Neurocytol*. 1993; 22: 176.
- 91 Derby A , Engleman VW , Friedrich GE , Neises G , Rapp SR , Roufa DG. Nerve growth factor facilitates regeneration across nerve gaps: morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Exp Neurol*. 1993; 119(2): 176-91.
- 92 Chamberlain LJ , Yannas IV , Hsu HP , Strichartz G , Spector M. Collagen-GAG substrate enhances the quality of nerve regeneration through collagen tubes up to level of autograft. *Exp Neurol*. 1998; 154(2): 315-29.
- 93 da Silva CF , Madison R , Dikkes P , Chiu TH , Sidman RL. An in vivo model to quantify motor and sensory peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guide tubes. *Brain Res*. 1985; 342(2): 307-15.
- 94 Santos PM , Winterowd JG , Allen GG , Bothwell MA , Rubel EW. Nerve growth factor: increased angiogenesis without improved nerve regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 105(1): 12-25.
- 95 Navarro X , Rodriguez FJ , Labrador RO , Buti M , Ceballos D , Gomez

- N , Cuadras J , Perego G. Peripheral nerve regeneration through bioresorbable and durable nerve guides. *J Peripher Nerv Syst.* 1996; 1(1): 53-64.
- 96 Buti M , Verdu E , Labrador RO , Vilches JJ , Fores J , Navarro X. Influence of physical parameters of nerve chambers on peripheral nerve regeneration and reinnervation. *Exp Neurol.* 1996; 137(1): 26-33.
- 97 Yannas IV. Tissue and organ regeneration in adults. Springer , New York , 2001.
- 98 Longo FM , Manthorpe M , Skaper SD , Lundborg G , Varon S. Neuronotrophic activities accumulate in vivo within silicone nerve regeneration chambers. *Brain Res.* 1983; 261(1):109-16.
- 99 Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res.* 1996; 25(2): 101-21.
- 100 Yannas IV. Tissue and organ regeneration of the nervous system. Oxford University Press , London , 2001.
- 101 Chamberlain LJ , Yannas IV , Hsu HP , Spector M. Connective tissue response to tubular implants for peripheral nerve regeneration: the role of myofibroblasts. *J Comp Neurol.* 2000; 417(4): 415-30.
- 102 Aebischer P , Salessiotis AN , Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res.* 1989; 23(3): 282-9.
- 103 Fields RD , Le Beau JM , Longo FM , Ellisman MH. Nerve regeneration through artificial tubular implants. *Prog Neurobiol.* 1984; 33: 87-134.
- 104 Satou T , Nishida S , Hiruma S , Tanji K , Takahashi M , Fujita S , Mizuhara Y , Akai F , Hashimoto S. A morphological study on the

- effects of collagen gel matrix on regeneration of severed rat sciatic nerve in silicone tubes. *Acta Pathol Jpn.* 1986; 36: 199-208.
- 105 Woolley AL , Hollowell JP , Rich KM. Fibronectin-laminin combination enhances peripheral nerve regeneration across long gaps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 103: 509-18.
- 106 Hollowell JP , Villadiego A , Rich KM. Sciatic nerve regeneration across gaps within silicone chambers: Long-term effects of NGF and consideration of axonal branching. *Exp Neurol.* 1990; 110: 45-51.
- 107 Kosaka M. Enhancement of rat peripheral nerve regeneration through artery-including silicone tubing. *Exp Neurol.* 1990; 107: 69-77.
- 108 Madison R , Da Silva C , Dikkes P , Sidman RL , Chiu TH. Peripheral nerve regeneration with entubulization repair : Comparison of biodegradable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel. *Exp Neurol.* 1980; 95: 378-90.
- 109 Madison R , Da SC , Dikkes P. Entubulation repair with protein additives increases the maximum nerve gap distance successfully bridged with tubular prostheses. *Brain Res.* 1988; 447: 325-34.
- 110 Tong XJ , Hirai KI , Shimada H , Mizutani Y , Izumi T , Toda N , Yu P. Sciatic nerve regeneration navigated by laminin- fibronectin double coated biodegradable collagen grafts in rats. *Brain Res.* 1994; 663: 155-62.
- 111 Baldwin SP , Krewson CE , Saltzman WM. PC12 cell aggregation and neurite growth in gels of collagen laminin and fibronectin. *Int J Devl Neurosci.* 1996; 14: 351-64.
- 112 Labrador RO , Butí M , Navarro X. Influence of collagen and laminin gels concentration on nerve regeneration after resection and tube repair. *Exp Neurol.* 1998; 149: 243-52.

- 113 Chen YS , Hsieh CL , Tsai CC , Chen TH , Cheng WC , Hu CL , Yao CH. Increased success of peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers filled with an extracellular gel containing collagen laminin and fibronectin. *Biomaterials*. 2000; 21: 1541-7.
- 114 Raji ARM , Bowden REM. Effects of high-peak pulsed electromagnetic field on the degeneration and regeneration of the common peroneal nerve in rat. *J Bone Joint Surg*. 1983; 65B: 478-92.
- 115 Ito H , Bassett CAL. Effect of weak pulsing electromagnetic fields on neural regeneration in rat. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 181: 283-90.
- 116 Cordeiro PG , Seckel BR , Mi Her CD , Gross FT , Wise RE. Effect of a high-intensity static magnetic field on sciatic nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83(2): 301-08.
- 117 Rusovan A , Kanje M , Mild KH. The stimulatory effect of magnetic fields on regeneration of the rat sciatic nerve is frequency dependent. *Exp Neurol* 1992; 117(1): 81-4.
- 118 Kanje M , Rusovan A , Sisken B , Lundborg G. Pretreatment of rats with pulsed electromagnetic fields enhances regeneration of the sciatic nerve. *Bioelectromagnetics*. 1993; 14(4): 353-9.
- 119 Byers JM , Clark KF , Thompson GC. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124(4): 383-9.
- 120 Lazar DA , Curra FP , Mohr B , McNutt LD , Kliot M , Mourad PD. Acceleration of recovery after injury to the peripheral nervous system using ultrasound and other therapeutic modalities. *Neurosurg Clin N Am*. 2001; 12(2): 353-7.
- 121 Kolosova LI , AkoevGN , Avelev VD , Riabchikova OV , Babu KS. Effect of low-intensity millimeter wave electromagnetic radiation on regeneration of the sciatic nerve in rats. *Bioelectromagnetics*. 1996;

- 17(1): 44-7.
- 122 Pakhomov AG , Prol HK , Mathur SP , Akyel Y , Campbell CB. Search for frequency-specific effects of millimeter-wave radiation on isolated nerve function. *Bioelectromagnetics*. 1997; 18(4): 324-34.
- 123 Steams MP. The effect of irradiation on nerve grafting. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1982; 7(3): 161-4.
- 124 Steams M. Some factors affecting nerve regeneration in relation to radiotherapy. *J R Soc Med*. 1983; 76(9): 743-6.
- 125 Love S. An experimental study of peripheral nerve regeneration after x-irradiation. *Brain*. 1983; 106: 39-54.
- 126 Love S , Gomez S. Effects of experimental radiation-induced hypomyelinating neuropathy on motor end-plates and neuromuscular transmission. *J Neurol Sci*. 1984; 65(1): 93-109.
- 127 Scaravilli F , Love S , Myers R. X-irradiation impairs regeneration of peripheral nerve across a gap. *J Neurocytol*. 1986; 15(4): 439-49.
- 128 Evans GR , Brandt K , Ang KK , Cromeens D , Peden E , Gherardini G, Guriek A , Tinkey P , Williams J. Peripheral nerve regeneration: the effects of postoperative irradiation. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 100(2): 375-80.
- 129 Brandt K , Evans GR , Ang KK , Guriek A , Peden E , Save IT, Patrick CJr. Postoperative irradiation: are there long-term effects on nerve regeneration? *J Reconstr Microsurg*. 1999; 15(6): 421-5.
- 130 Schober R , Ulrich F , Sander T , Durselen H , Hessel S. Laser-Induced Alteration of Collagen Substructure Allows Microsurgical Tissue Welding. *Science*. 1986; 232: 1421-2.
- 131 Happak W , Neumayer C , Holak G , Kuzbari R , Burggasser G , Gruber H. Morphometric and functional results after CO₂ laser welding

- of nerve coaptations. *Lasers Surg Med.* 2000; 27(1): 66-72.
- 132 Rochkind S , Nissan M , Barr-Nea L , Razon N , Schwartz M , Bartal A. Response of Peripheral Nerve to He-Ne Laser: Experimental Studies. *Lasers Surg Med.* 1987; 7:441-3.
- 133 Rochkind S , Nissan M , Lubart R , Avram J , Bartal A. The in-vivo-nerve response to direct low-energy-laser irradiation. *Acta Neurochir.* 1988; 94(1-2): 74-7.
- 134 Belkin M , Schwartz M. New Biological Phenomena Associated with Laser Radiation. *Health Phys.* 1989; 56(5): 687-90.
- 135 Van Breugel HFI , Bar PR. He-Ne laser irradiation affects proliferation of cultured rat Schwann cells in a dose-dependent manner. *J Neurocytol.* 1993; 22(3): 185-90.
- 136 Anders JJ , Borke RC , Woolery SK , Van De Merwe WP. Low Power Laser Irradiation Alters the Rate of Regeneration of the Rat Facial Nerve. *Lasers Surg Med.* 1993; 13: 72-82.
- 137 Belkin M , Schwartz M. Evidence for the existence of low-energy laser bioeffects on the nervous system. *Neurosurg Rev.* 1994; 17(1): 7-17.
- 138 Khullar SM , Brodin P , Messelt EB , Haanaes HR. The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. *Eur J Oral Sci.* 1995; 103: 299-305.
- 139 石凱軍、呂榮、徐新智：低能量氦-氖雷射對周圍神經再生的影響。 *Chin J Rep Rec Sur.* 1997; 11(1): 14-8.
- 140 Menovsky T , Van Den Bergh WM , Beek JF. Effect of CO₂ milliwatt laser on peripheral nerves: Part I. A dose-response study. *Microsurgery.* 1996; 17(10): 562-7.
- 141 Menovsky T , Van Den Bergh WM , Beek JF. Effect of CO₂-Mi Hi

- watt laser on peripheral nerves: part II. A histological and functional study. *Microsurgery*. 2000; 20(3): 150-5.
- 142 Ebert DW , Roberts C. In vitro frog sciatic nerve as a peripheral nerve model for studies of the mechanism of action of low energy lasers: Part one. *Lasers Surg Med*. 1997; 21(1): 32-41.
- 143 Rochkind S , NissanM , Alon M , Shamir M , Salame K. Effects of Laser Irradiation on the Spinal Cord for the Regeneration of Crushed Peripheral Nerve in Rats. *Lasers Surg Med*. 2001; 28: 216-9.
- 144 Shamir M , Rochkind S , Sandbank J , Alon M. Double-Blind Randomized Study Evaluating Regeneration of the Rat Transected Sciatic Nerve after Suturing and Postoperative Low-Power Laser Treatment. *J Reconstr Microsurg*. 2001; 17(2): 133-7.
- 145 Bagis S , Comelekoglu U , Sahin G , Buyukakilli B , Erdogan C , Kanik A. Acute electrophysiologic effect of pulsed gallium-arsenide low energy laser irradiation on configuration of compound nerve action potential and nerve excitability. *Lasers Surg Med*. 2002; 30(5): 376-80.
- 146 Comelekoglu U , Bagis S , Buyukakilli B , Sahin G , Erdogan C , Kanik A. Acute electrophysiological effect of pulsed gallium-arsenide low-energy laser irradiation on isolated frog sciatic nerve. *Lasers Med Sci*. 2002; 17(1): 62-7.
- 147 Chen YS , Hsu SF , Chiu CW , Lin JG , Chen CT , Yao CY. Effect of low-power laser on peripheral nerve regeneration in rats. *Microsurg*. 2005; 25: 83-9.
- 148 Jaffe LF , Poo MM. Neurites grow faster toward the cathode than the anode in a steady field. *J Exp Zool*. 1979; 209(1): 115-28.
- 149 Patel N , Poo MM. Orientation of neurite growth by extracellular electric fields. *J Neurosci*. 1982; 2: 483-96.

- 150 Kerns JM , Lucchinetti C. Electrical field effects on crushed nerve regeneration. *Exp Neurol*. 1992; 117: 71-80.
- 151 Todorov AT , Yogev D , Qi P , Fendler JH , Rodziewicz GS. Electric field induced reconnection of severed axons. *Brain Res*. 1992; 582: 329-34.
- 152 Pomeranz B , Campbell JJ. Weak electric current accelerates motoneuron regeneration in the sciatic nerve of ten-month-old rats. *Brain Res*. 1993; 603: 271-8.
- 153 Pomeranz B , Mullen M , Markus H. Effect of applied electrical fields on sprouting of intact saphenous nerve in adult rat. *Brain Res* . 1984; 303(2): 331-6.
- 154 Kerns JM , Pavkovic IM , Fakhouri AJ ,Wickersham KL , Freemam JA. An experimental implant for applying a DC electrical field to Peripheral nerve. *J Neurosci Methods*. 1986; 19(1987): 217-23.
- 155 McDevitt L , Fortner P , Pomeranz B. Application of weak electric field to the hindpaw enhances sciatic motor nerve regeneration in adult rats. *Brain Res*. 1987; 416: 308-14.
- 156 Wei YE , Ling Z. Acupuncture promote regeneration of the rat's hypoglossal nerve. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1987; 12(2): 126-9.
- 157 Politis MJ , Zanakis MF , Albala BJ. Facilitated regeneration in the rat peripheral nervous system using applied electric fields. *J Trauma*. 1988; 28: 1375-81.
- 158 Wei YE , Pei ZS. Acupuncture promote regeneration of rat's peripheral nerve. *Acupunct Electrother Res*. 1988; 13(4): 358-61.
- 159 Michael F , Zanakis. Differential Effects of Various Electrical Parameters on Peripheral and Central Nerve Regeneration. *Acupunct Electrother Res*. 1990; 15: 185-91.

- 160 Kerns JM , Fakhouri AJ , Weinrib HP , Freeman JA. Electrical stimulation of nerve regeneration in the rat: the early effects evaluated by a vibrating probe and electron microscopy. *Neuroscience*. 1991; 40: 93-107.
- 161 Wei Y , Shi H , Wan X. Effect of acupuncture on neuronal loss induced by axotomy in the rat hypoglossal nuclei. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1991; 16(2): 112-4.
- 162 孔天翰、范天生、韓雪飛：電針對脛神經中不同維成份再生的促進作用。針刺研究. 1993; 18(3): 232-5.
- 163 陳蓮芳、繆興華、葛林寶：電針促進小鼠坐骨神經損傷後修復。上海針灸雜誌. 1994; 13(4): 174-5.
- 164 Schmidt CE , Shastri VR , Vacanti JP , Langer R. Stimulation of neurite outgrowth using an electrically conducting polymer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 8948-53.
- 165 李青峰、顧玉東：電場對周圍神經再生之影響。中國整形燒傷外科雜誌. 1997; 13(1): 43-7.
- 166 邵水金、單寶枝、余安勝、趙英俠、嚴振國。電針對大鼠坐骨神經損傷後的電生理影響。上海針灸雜誌. 1998; 17(1): 38-9.
- 167 Borgens RB. Electrically mediated regeneration and guidance of adult mammalian spinal axons into polymeric channels. *Neuroscience* 1999; 91(1): 251-64.
- 168 Abdulhakeem A.AI-Majed, Thomas M.Brushart, Tessa Gordon. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *European Journal of Neuroscience*. 2000 ; 12 : 4381-90.
- 169 Arundhati K , Schmidt CE. Electrical stimulation alters protein adsorption and nerve cell interactions with electrically conducting

- biomaterials. *Biomaterials*. 2001; 22: 1055-64.
- 170 McCaig CD , Ann M. , Rajnicek, BS , Min Z. Has electrical growth cone guidance found Its potential? *Trends Neurosci*. 2002; 25(7): 354-9 .
- 171 Brushart TM , Hoffman PN , Royall RM , Murinson BB , Witzel C , Gordon T. Electrical stimulation promotes motoneuron regeneration without increasing its speed or conditioning the neuron. *J Neurosci*. 2002; 22(15): 6631-8.
- 172 Inoue M , Hojo T , Yano T , Katsumi Y. The effects of electro-acupuncture on peripheral nerve regeneration in rats. *Acupuncture in Medicine*. 2003; 21(1-2): 9-17.
- 173 米立新、王彥香、張仲、楊聯平、張克亮：經皮電神經刺激對周圍神經再生的影響。 *中華物理醫學與康復雜誌*. 2003; 25(4): 209-11.
- 174 Adriana CM , Claudio HB , Nilton M. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. *J Neurosci Methods*. 2003; 129: 183-90.
- 175 Arteaga MF , Gurierrez R , Avila J , Mobasheri A , Diazflores CL , Martin P. Vasallo regeneration influences expression of the Na⁺/K⁺-ATPase subunit isoforms in the rat periphral nervous system. *Neuroscience*. 2004; 129: 691-702.
- 176 Song B , Zhao M , Forrester J , McCaig C. Nerve regeneration and wound healing are stimulated and directed by an endogenous electrical field in vivo. *J Cell Sci*. 2004; 117(20): 4681-90.
- 177 Cheng WL , Chou-Ching BS , Lin K. The effects of different electrical stimulation protocols on nerve regeneration through silicone conduits. *J Trauma*. 2004; 56(6): 1241-6.
- 178 La JL. Morphological studies on crushed sciatic nerve of rabbits with

- electroacupuncture or diclofenac sodium treatment. *Am J Chin Med.* 2005; 33(4): 663-9.
- 179 Brushart TM , Jari R , Verge V , Rohde C , Gordon T. Electrical stimulation restores the specificity of sensory axon regeneration. *Exp Neurol.* 2005; 194(1): 221-9.
- 180 Al-Majed AA , Neumann CM , Brushart TM , Gordon T. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci.* 2000; 20: 2602-8.
- 181 Geremia NM , Gordon T , Al-Majed AA , Brushart TM , Verge VM , Brief electrical stimulation promotes regeneration of sensory fibers into cutaneous and muscle branches of femoral nerve. *Neuroscience .* 2002; 535: 14.
- 182 李慶雯、石田寅夫、郭義、田文八、馬東明、李桂蘭、王廣軍、王芬：不同頻率電針對大鼠坐骨神經損傷後神經與骨骼肌組織形態學的影響。天津體育學院學報. 2005; 1: 41-5.
- 183 English AW, Schwartz G, Meador W, Sabatier MJ, Mulligan A. Electrical stimulation promotes peripheral axon regeneration by enhanced neuronal neurotrophin signaling. *Dev Neurobiol.* 2007 Feb 1; 67(2):158-72.
- 184 Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VM. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol.* 2007 Jun; 205(2):347-59. Epub 2007 Feb 21.
- 185 Ahlborn P, Schachner M, Irintchev A. One hour electrical stimulation accelerates functional recovery after femoral nerve repair. *Exp Neurol.* 2007 Nov; 208(1):137-44.
- 186 Gordon T, Amirjani N, Edwards DC, Chan KM. Brief post-surgical electrical stimulation accelerates axon regeneration and muscle

- reinnervation without affecting the functional measures in carpal tunnel syndrome patients. *Exp Neurol*. 2010 May;223(1):192-202.
- 187 Asensio-Pinilla E, Udina E, Jaramillo J, Navarro X. Electrical stimulation combined with exercise increase axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Exp Neurol*. 2009 Sep; 219(1):258-65.
- 188 Mader, K., Andermahr, J., Angelov, D.N., Neiss, W.F., Dual mode of signaling of the axotomy reaction: retrograde electric stimulation or block of retrograde transport differently mimic the reaction of motoneurons to nerve transaction in the rat brainstem. *J. Neurotrauma*. 2004; 21:956-968.
- 189 Sharma N, Marzo SJ, Jones KJ, Foecking EM. Electrical stimulation and testosterone differentially enhance expression of regeneration-associated genes. *Exp Neurol*. 2010 May; 223(1):183-91.
- 190 McGinnis ME , Murphy DJ. The lack of an effect of applied d.c.electric fields on peripheral nerve regeneration in the guinea pig. *Neuroscience*. 1992; 51: 231-44.
- 191 Hanson SM , McGinnis ME. Regeneration of rat sciatic nerves in silicone tubes: characterization of the response to low intensity d.c. stimulation. *Neuroscience*. 1994; 58: 411-21.
- 192 Agnew WF , McCreery DB , Yuen TGH , Bullara LA. Evolution and resolution of stimulation-induced axonal injury in peripheral nerve. *Muscle Nerve*. 1999; 22: 1393-402.
- 193 Chen YS , Hu CL , Hsie CL , Lin JG , Tsai CC , Chen TH , Yao CH. Effects of percutaneous electrical stimulation on peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers. *J Biomed Mater Res*. 2001; 57(4): 541-9.
- 194 Ming Gl , Henley J , Marc TL , Song HJ , Poo MM. Electrical activity modulates growth cone guidance by diffusible factors. *Neuron*. 2001;

- 29: 441-52.
- 195 Sinis N, Horn F, Genchev B, Skouras E, Merkel D, Angelova SK, Kaidoglou K, Michael J, Pavlov S, Igelmund P, Schaller HE, Irintchev A, Dunlop SA, Angelov DN. Electrical stimulation of paralyzed vibrissal muscles reduces endplate reinnervation and does not promote motor recovery after facial nerve repair in rats. *Ann Anat.* 2009 Oct;191(4):356-70.
- 196 Kozolowski DA., James DC, Schallert, T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J. Neurosci.* 1996; 16: 4776-4786.
- 197 Humm JL., Kozolowski DA., James DC, Gotts JE, Schallert, T. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res.* 1998; 783: 286-292.
- 198 DeBow SB, Davies ML, Clarke HL, Colbourne F. Constraint-induced movement therapy and rehabilitation exercises lessen motor deficits and volume of brain injury after striatal hemorrhagic stroke in rats. *Stroke;* 34: 1021-26.
- 199 Alaverdashvili M, Foroud A, Lim DH, Whishaw IQ. "Learned baduse" limits recovery of skilled reaching for food after forelimb motor cortex stroke in rats: a new analysis of the effect of gestures on success. *Behav. Brain Res.* 2008; 188: 281-290.
- 200 Griesbach GS, Gómez-Pinilla F, Hovda DA. Time window for voluntary exercise-induced increases in hippocampal neuroplasticity molecules after traumatic brain injury is severity dependent. *J Neurotrauma.* 2007 Jul;24(7):1161-71.
- 201 Risedal A, Zeng J, Johansson, BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19: 997-1003.

- 202 Schwartz M, Yoles E. Immune-based therapy for spinal cord repair: autologous macrophages and beyond. *J.Neurotrauma*. 2006; 23: 360-370.
- 203 Benowitz L, Yin Y. Rewiring the injured CNS: lessons from the optic nerve. *Exp. Neurol*. 2008; 209: 389-398.
- 204 Chen Q, Smith GM, Shine HD. Immune activation is required for NT-3-induced axonal plasticity in chronic spinal cord injury. *Exp. Neurol*. 2008; 209: 497-509.
- 205 Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J. Neurosci*. 1999; 19: 10153-10163.
- 206 Girgis J, Merrett D, Kirkland S, Metz GA, Verge V, Fouad K. Reaching training in the rats with spinal cord injury promotes plasticity and task specific recovery. *Brain*. 2007; 130: 2993-3003.
- 207 Krajacic A, Ghosh M, Puentes R, Pearse DD, Fouad K. Advantages of delaying the onset of rehabilitative reaching training in rats with incomplete spinal cord injury. *Eur J Neurosci*. 2009 Feb;29(3):641-51.
- 208 清·張隱菴：醫學大成[二] 黃帝內經靈樞集注，上海科學技術出版社，上海1992.
- 209 張燕華：經絡—神經—內分泌—免疫網路。華西醫學. 1998; 13 (3): 316-7.
- 210 邱茂良：針灸學，第一版，上海科技出版社，上海1985.
- 211 李鼎：經絡學，第一版，上海科技出版社，上海1984.
- 212 朱兵：經絡的內涵與神經的聯繫。中華醫史雜誌. 2004;34 (3): 153-7.
- 213 李炳文：經絡系統與血液循環系統及神經系統關係的研究。現代中西醫結合雜誌. 2003; 12 (15): 1589-90.
- 214 任應秋、劉長林：內經研究論叢，湖北人民出版社，湖北1982.

- 215 陳太義、婁芝瑞：彩色集合觀解剖圖稿，中華醫學院三一出版中心，香港九龍1994.
- 216 莊宏達：內經新解，志遠書局，台北1993.
- 217 丁繼華：傷科集成，人民衛生出版社，北京1999.
- 218 陳壽：三國志，台灣商務印書館，台北2000.
- 219 李昉：太平廣記，新興，台北1958.
- 220 隋·巢元方：諸病源候論，文光圖書，臺北1981.
- 221 唐·孫思邈撰：備急千金要方，人民衛生出版社，北京1997.
- 222 漢·張仲景著：金匱要略，中醫古籍出版社，北京1997.
- 223 唐·蘭道人：理傷續斷方，遼寧科學技術出版社，遼寧1989.
- 224 王懷隱：太平聖惠方，幼華出版社，台北1986.
- 225 宋·趙佶編：聖濟總錄，人民衛生出版社，北京1982.
- 226 元·危亦林撰：世醫得效方，中國中醫藥出版社，北京1996.
- 227 明·陳實功著：外科正宗，遼寧科技出版社，瀋陽1997.
- 228 清·祁坤編著：外科大成，文光出版社，臺北1979.
- 229 周一謀、蕭佐桃：馬王堆醫書考注，樂群出版社，台北1989.
- 230 針灸治療學會：中國針灸治療學，文光出版社，台北1973.
- 231 王麗慧、周國琪：《內經》痿證與現代痿證之比較. 吉林中醫藥. 2005; 25(1):5-7.
- 232 韓濟生：H.A.N.S.韓氏穴位暨神經刺激器。使用手冊，北京1999.
- 233 Kaplan EA. Percutaneous electrical nerve stimulation for treatment of low back pain. JAMA. 1999; 282: 941-2.
- 234 蔡東湖、王麗惠、洪菱謙、鄭婷宜、陳介甫：腦部微透析動物模式應用在穴位針刺研究. J Chin Med. 2001; 12(2): 129-44.
- 235 Li AH , Zhang JM , Xie YK. Human acupuncture points mapped in rats

are associated with excitable muscle/skin-nerve complexes with enriched nerve endings. *Brain Res.* 2004; 1012: 154-9.

- 236 葉宗樹：綠梔子素交聯明膠充填矽膠管於修護截斷大鼠坐骨神經再生影響之評估，中國醫藥學院，碩士論文，台中 2002.
- 237 章如瑛：以綠梔子素交聯明膠製造降解性神經導管之研究評估。中國醫藥學院，碩士論文，台中2004.
- 238 向士偉：不同固定度之降解性神經管對再生神經功能恢復影響之評估，碩士論文，台中2005.
- 239 鄭文強：中醫方劑對經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響之評估。中國醫藥學院,碩士論文，台中2000.
- 240 邱志文：雷射刺激穴位對截斷大鼠坐骨神經之再生作用。中國醫藥學院，碩士論文，台中2002.
- 241 何建宜：不同頻率電針刺激經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響，碩士論文，台中2006.
- 242 陳士哲：不同電流強度電針刺激經矽膠管修護之截斷大鼠坐骨神經再生影響，碩士論文，台中2007.
- 243 Bhadra N , Peckham PH. Peripheral nerve stimulation for restoration of motor function. *J Clin Neurophysiol.* 1997; 14: 378-93.
- 244 Beveridge JA , Politis MJ. Use of exogenous electrical current in the treatment of delayed lesions in peripheral nerves. *Plast Reconstr Surg.* 1988; 82(4): 573-7.
- 245 Politis MJ , Zanakis MF , Albala BJ. Mammalian optic nerve regeneration following the application of electric fields. *J Trauma.* 1988; 28(11): 1548-52.
- 246 Shen N , Zhu J. Experimental study using a direct current electrical field to promote peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1995; 11(3): 189-93.

- 247 Roman GC , Strahlendorf HK , Coates PW , Rowley BA. Stimulation of sciatic nerve regeneration in the adult rat by low-intensity electric current. *Exp Neurol*. 1987; 98: 222-32.
- 248 Kerns JM , Fakhouri AJ , Weinrib HP , Freeman JA. Effects of D.C. electrical stimulation on nerve regeneration in the rat sciatic nerve. *Anat Rec*. 1986; 214: 64A.
- 249 Ming-Chin Lu, Chien-Yi Ho, Sheng-Feng Hsu, Han-Chung Lee, Jia-Horng Lin, Chun-Hsu Yao and Yueh-Sheng Chen. Effects of electrical stimulation at different frequencies on regeneration of transected peripheral nerve. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 367-373.
- 250 Ming-Chin Lu, Chin-Chuan Tsai, Shih-Che Chen, Fun-Jen Tsai, Chun-Hsu Yao and Yueh-Sheng Chen. Use of electrical stimulation at different current levels to promote recovery after peripheral nerve injury in rats. *The Journal of trauma*. 2009
- 251 Hinkle L , Mccaig CD , Robinson KR. The direction of growth of differentiating neurons and myoblast from frog embryos in an applied electric field. *J Physiol London*. 1981; 314: 121-35.
- 252 Weiss P. Endoneurial edema in constricted nerves. *ArwRec*. 1943; 86: 491-522.
- 253 Weiss P , Wang H , Taylor AC , Edds MV. Proximo-distal fluid convection in the endoneurial spaces of peripheral nerves, demonstrated by coloured and radioactive isotopic tracers. *Am J Physiol*. 1945; 143: 521-40.
- 254 Forman JP , Hallett MB , Mongar JL. The relationship between histamine secretion and calcium uptake by mast cells. *J Physiol*. 1977; 271: 193-201.
- 255 Freeman JA , Manis PB , Snipes GJ , Mayes BN , Samson PC , Wikswo

- JP , Freeman DB. Steady growth cone currents revealed by a novel circularly vibrating probe. *J Neurosci Res.* 1985; 13: 257-83.
- 256 Freman JA , Manis PB , Samson PC , Wikswo JP. Microprocessor controlled two- and three-dimensional vibrating probes with video graphics: Biological and electro-chemical applications. In *Ionic Current in Development* (R.Nuccitelli, Ed.). New York 1986: 21-35.
- 257 Borgens RB , Robinson KR , Venable JW , McGinnis ME. Electric field in vertebrate repair. Alan R. Liss Inc. New York 1989: 77-170.
- 258 Agnew WF , McCreery DB , Yuen TG , Bullara LA. Evolution and resolution of stimulation-induced axonal injury in peripheral nerve. *Muscle & Nerve.* 1999; 22(10): 1393-402.
- 259 Aydin MA , Comlekci S , Ozguner M , Cesur G , Nasir S , Aydin ZD. The influence of continuous exposure to 50 Hz electric field on nerve regeneration in a rat peroneal nerve crush injury model. *Bioelectromagnetics.* 2006.
- 260 Abdel-Gawad M , Boyer S , Sawan M , Elhilali MM. Reduction of bladder outlet resistance by selective stimulation of the ventral sacral root using high frequency blockade: a chronic study in spinal cord transected dogs. *J Urol.* 2001; 166: 728-33.
- 261 Baratta R , Ichie M , Hwang SK , Solomonow M. Orderly stimulation of skeletal muscle motor units with tripolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1989; 36: 836-43.
- 262 Campbell B , Woo MY. Further studies on asynchronous firing and block of peripheral nerve conduction. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1966; 31: 63-71.
- 263 Cattell M , Gerard RW. The inhibitory effect of high-frequency stimulation and the excitation state of nerve. *J Physiol (Lond).* 1935; 83: 407-15.

- 264 Ishigooka M , Hashimoto T , Sasagawa I , Izumiya K , Nakada T. Modulation of the urethral pressure by high-frequency block stimulus in dogs. *Eur Urol.* 1994; 25: 334 -7.
- 265 Kilgore KL , Bhadra N. Nerve conduction block utilising high frequency alternating current. *Med Biol Eng Comput.* 2004; 42: 394-406.
- 266 Tanner JA. Reversible blocking of nerve conduction by alternating current excitation. *Nature.* 1962; 195: 712-3.
- 267 Williamson RP. A new generation neural prosthesis. PhD dissertation. University of Alberta , Canada , 1999.
- 268 Williamson RP , Andrews BJ. Localized electrical nerve blocking. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005; 52: 362-70.
- 269 Woo MY , Campbell B. Asynchronous firing and block of peripheral nerve conduction by 20 Kc alternating current. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1964; 29: 87-94.
- 270 Agnew WF , McCreery DB , Bullara LA , Yuen TGH. Effects of prolonged electrical stimulation of peripheral nerve. *Neural prostheses: fundamen-tal studies.* 1990: 226-52.
- 271 Agnew WF , McCreerv DB , Yuen TGH , Bullara LA. Histologic and physiologic evaluation of electrically stimulated peripheral nerve: considerations for the selection of parameters. *Ann Biomed Eng.* 1989; 17: 39-60.
- 272 Agnew WF , McCreerv DB , Yuen TGH , Bullara LA. Local anesthetic block protects against electrically induced damage in peripheral nerve. *J Biomed Fng.* 1990; 12: 301-8.
- 273 McCreery DB , Agnew WF , Yuen TG , Bullara LA. Relationship between stimulus amplitude, stimulus frequency and neural damage

- during electrical stimulation of sciatic nerve of cat. *Med Biol Eng Comput.* 1995; 33(3): 426-9.
- 274 Mert T , Gunay I , Daglioglu YK. Role of potassium channels in the frequency-dependent activity of regenerating nerves. *Pharmacology.* 2004; 72(3): 157-66.
- 275 Tai C , de Groat WC , Roppolo JR. Simulation analysis of conduction block in unmyelinated axons induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005; 52(7): 1323-32.
- 276 Lundborg G, Dahlin LB , Danielsen N , Nachemson AK. Tissue specificity in nerve regeneration. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg.* 1986; 20(3): 279-83.
- 277 馬建軍、顧玉東、陳德松：周圍神經再生研究進展。中華外科雜誌。1994; 3(10): 58-61.
- 278 Yao T , Andersson S , Thoren P. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1982; 240: 77-85.
- 279 Currier DP , Petrilli CR , Threlkeld AJ. Effect of graded electrical stimulation on blood flow to healthy muscle. *Phys Ther.* 1986; 66: 937-43.
- 280 Yannas IV , Orgill DP , Silver J , Norregaard T , Zervas NT , Schoene WC. Morphometric evidence of peripheral nerve regeneration following grafting with a polymeric template. *Trans Soc Biomat.* 1986; 9: 175.
- 281 Koshima I , Harii K. Experimental study of vascularized nerve grafts: morphometric study of axonal regeneration of nerves transplanted into silicone tubes. *Ann Plast Surg.* 1985; 14: 235-43.
- 282 Ozcan G , Shenaq S , Mirabi B , Spira M. Nerve regeneration in a bony

- bed: Vascularized versus nonvascularized nerve grafts. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 9: 1322-31.
- 283 Clemente FR , Matulionis DH , Barron KW , Currier DP. Effect of motor neuromuscular electrical stimulation on microvascular perfusion of stimulated rat skeletal muscle. *Phys Ther.* 1991; 71: 398-406.
- 284 Dawson JM , Tyler KR , Hudlicka O. A comparison of the microcirculation in rat fast glycolytic and slow oxidative muscles at rest and during contractions. *Microvasc Res.* 1987; 33: 167-82.
- 285 Hargreaves D , Egginton S , Hudlicka O. Changes in capillary perfusion induced by different patterns of activity in rat skeletal muscle. *Microvasc Res.* 1990; 40: 14-28.
- 286 Balogun JA , Biasci S , Han L. The effects of acupuncture electro-needling and transcutaneous electrical stimulation therapies on peripheral haemodynamic functioning. *Disabil Rehabil.* 1998; 20: 41-8.
- 287 Weiss P , Taylor AC. Repair of peripheral nerve by grafts of frozendried nerve. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1943; 52: 326-8.
- 288 Weiss P , Taylor AC. Further experimental evidence against neurotropism in nerve regeneration. *J Exp Zool.* 1944; 95: 233-57.
- 289 Folkow B , Halicka HD. A comparison between red and white muscle with respect to blood supply, capillary surface area and oxygen uptake during rest and exercise. *Microvasc Res.* 1968; 1: 1-14.
- 290 Barcroft H , Millen JLE. The blood flow through muscle during sustained contraction. *J physiol.* 1939; 97: 17-31.
- 291 Almgren GK. Revascularization of free peripheral nerve grafts: An experimental study in the rabbit. *Acta Orthop Scand.* 1974; 154: 4-97.
- 292 Kniffki KD , Mense S , Schmidt RF. Muscle receptors with fine afferent fibers which may evoke circulatory reflexes. *Circ Res.* 1981; 48:

125-31.

- 293 Clemente FR , Barron KW. The influence of muscle contraction on the degree of microvascular perfusion in rat skeletal muscle following transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1993; 18: 488-96.
- 294 Widick MH , Tanabe T , Fortune S , Zeale DL. Awake evoked electromyography recording from the chronically implanted rat. *Laryngoscope.* 1994; 104: 420-5.
- 295 Bowman BR , McNeal DR. Response of single alpha motoneurons to high-frequency pulse trains. Firing behavior and conduction block phenomenon. *Appl Neurophysiol.* 1986; 49: 121-38.
- 296 Bhadra N , Kilgore KL. High-frequency electrical conduction block of mammalian peripheral motor nerve. *Muscle Nerve.* 2005; 32(6): 782-90.
- 297 Mima T , Oga T , Rothwell J , Satow T , Yamamoto J , Toma K , Fukuyama H , Shibasaki H , Nagamine T. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neuroscience Lett.* 2004; 355(1-2): 85-8.
- 298 Krarup C , Loeb GE , Pezeshkpour GH. Conduction studies in peripheral cat nerve using implanted electrodes: II. The effects of prolonged constriction on regeneration of crushed nerve fibers. *Muscle Nerve.* 1988; 11: 933-44.
- 299 Archibald SJ , Krarup C , Shefner J , Li ST , Madison RD. A collagen based nerve guide conduit for peripheral nerve repair: an electrophysiological study of nerve regeneration in rodents and nonhuman primates. *J Comp Neurol.* 1991; 306: 685-96.

Abstract

We have studied whether a short delay of electrical stimulation (ES) after nerve injury may enhance axonal regeneration and nerve functional recovery. Three groups of adult rats were subjected to sciatic nerve section followed by entubulization repair using silicone rubber conduits with a 10-mm gap inside. Group A received ES (1 mA, 2 Hz, 15 minutes every other day) for a period of 2 weeks which was initiated at Day 1 following the nerve repair. Using the same ES protocols, groups B and C started the ES onset on post-operative day 8 and 15, respectively. At 6 weeks after surgery, histological evaluations showed a significantly higher number of regenerated myelinated fibers in the sciatic nerve and the electrophysiological results showed higher levels of reinnervation with larger amplitudes, durations, and areas of compound muscle action potentials in groups B and C in comparison with group A. In conclusion, our results show that a short delay in the onset of ES is beneficial to the recovery of a more severe level of injury, which should be considered in future rehabilitative approaches.

Keywords: Delayed electrical stimulation; Nerve regeneration;
Rehabilitation

謝辭

離開學校投入職場後，發現臨床與理論的距離，理想與現實的差異，於是帶著對新知的渴望，終於決定重回學校，希望可以再重新找到一解心中困惑的答案。在這兩年的求學歷程中，跳脫了教與受的傳統學習方法，體驗了另一種學習模式，開始試著發掘問題、思考問題，並找尋解決之道。

感謝陳悅生老師在科學研究之路上指引方向，並多所包容未曾進入研究領域的無知。而中醫具有獨特的思維哲學，如何建立中醫與現代科學的溝通橋樑一直是近代中醫界的重要課題，感謝陳必誠老師在這一路上提攜、教誨與指點，讓我可以獲得適時的校正方向。同時也必須感謝杜寧漪小姐在實驗操作與數據分析上的協助，讓我的實驗結果可以有讓大家滿意的結論。

最後，要對我親愛的老公致上最誠摯的謝意，在工作與學業雙重壓力下，我的心情難免起伏不定，謝謝他的包容和體諒，並且鼓勵支持我堅持的走下去。

一路走來，有開心有挫折，不過總算有一個圓滿的結果，而我也將帶著滿滿的收穫進入學習的另一階段，博班的試煉會是更加艱鉅，但是在這幾位恩師益友的鼓勵與支持下，我相信我可以做的更臻於完善，或許真的可以對中醫這個領域有些許的貢獻。

林郁晴

2010年6月於中國醫藥大學