

反应性星形胶质细胞在脊髓损伤中的研究进展

李彦,白帆,荆瀛黎,于艳

摘要 脊髓损伤(SCI)是致残率较高的神经系统疾病,目前病理生理机制尚不完全清楚。虽然,现有研究对反应性星形胶质细胞(AS)的认识尚存很多争议,具体机制也有待深入研究;但不可否认的是,AS在SCI的病理进程中起到关键性作用。现研究认为反应性AS在SCI修复中具有A1型神经毒性和A2型神经保护的双重作用。结合多种技术手段,多参数、多维度靶向调控反应性AS,是有效治疗SCI的充满潜质的治疗方法。本文综述反应性AS及其不同表型在SCI后发挥的作用,以期为SCI的治疗和干预提供新的思路 and 方向。

关键词 脊髓损伤;反应性星形胶质细胞;A1型星形胶质细胞;A2型星形胶质细胞

中图分类号 R741;R741.02;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211068

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种以脊髓长轴索被破坏为主并伴有功能障碍的神经系统疾病^[1]。据估计,世界上SCI的年发病率为每100万人10.4~83例,平均每年有25万~50万人饱受SCI的困扰^[2,3]。SCI的发病机制可分为2个阶段,直接由诱发事件引起的原发性损伤(创伤、缺血)和延迟性继发性损伤。与原发性损伤不同,继发性损伤是一个渐进的过程,表现为损伤处可见的囊性空腔、炎症^[1,4]、氧化应激^[5,6]和胶质瘢痕形成^[7]等一系列复杂的病理过程。在损伤初期,反应性星形胶质细胞(astrocytes, AS)在抑制炎症反应和恢复稳态中有重要作用;但损伤后期,瘢痕内反应性AS增生对神经轴突的再生和组织修复形成物理及化学的双重障碍,不利于SCI的治疗和预后,是目前临床治疗中难以克服的问题。通过神经再生重建通路以及通过神经保护抑制继发性损伤是当前SCI治疗的两个主要策略。

AS是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中数量最多的细胞,在维持稳态、突触可塑性的发展及神经保护中发挥重要作用^[8,9]。AS在神经损伤、炎症、缺氧等情况下活化,活化的反应性AS具有神经毒性(A1)和神经保护(A2)的双重作用。反应性AS增生在SCI的病理进程中起到关键性作用,精准理解反应性AS有助于揭示SCI领域的潜在靶点和方向。本文主要围绕反应性AS及其不同表型在SCI后发挥的作用做一综述。

1 AS的生理功能

AS的概念最早在1856年由Virchow提出,是哺乳动物脑内分布最广泛的细胞类型,约占神经胶质细胞的50%,参与许多重要的生理和病理进程^[8,9];其伸展填充在神经细胞的胞体及突起之间,维持神经元结构,同时为神经元提供代谢和营养支持^[8]。AS与毛细血管内皮细胞相互作用,参与组成血脑屏障,调节CNS组织内的血液流动^[11]。正常组织中

的AS持续表现出短暂的细胞内钙离子升高的生理激活,参与介导多种关键的生理功能^[12],包括诱导并参与控制神经元突触的形成、影响突触可塑性及参与神经回路的发育^[11,13],可以稳定细胞间通讯、维持离子稳态、防御氧化应激^[6,14]等。此外,AS影响神经营养因子转录^[15],并在调控神经再生中起到重要的生物学作用。

2 反应性AS增生

反应性AS增生也称AS活化,激活状态的AS在反应性AS增生的过程中失去其正常的生理功能。受特定信号的调节,反应性AS增生是一种渐进的现象,表现为AS肥大、周围突起增多增大、胞质丰富、细胞增殖,中间丝蛋白如巢蛋白(nestin)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)及波形蛋白的表达增加,细胞结构、能量代谢、膜转运蛋白、胞内信号转运蛋白及基因转录水平等改变,形成明显的胶质瘢痕及长期的组织改变^[16,17]。反应性AS在损伤部位的激活和迁移提供了一种早期的防御机制,以减轻损伤的程度^[18]。

Barres团队^[19]在2012年报道了2种不同表型的反应性AS,一种为神经毒性反应型AS(A1),另一种为神经保护性反应型AS(A2)。炎症引起的损伤性变化,称为A1型AS,被认为是一种潜在的有害类型,可能是由激活的小胶质细胞诱导^[20];缺血诱导引起的恢复性变化,称为A2型AS,可以上调几种神经营养因子,可能是一种保护性类型。

由于反应性AS增生表型的多样性,通常将GFAP与s100b(calcium-binding protein B)作为反应性AS的标记物。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)产生的补体C3(complement 3, C3)及补体成分1q(complement component 1q, C1q)是促进A1型AS的分化因子^[20,21],故作为A1型AS的标记物;而以GFAP与s100A10、Tgm1、CD109及Ptx3作为A2

作者单位

中国康复科学所/
中国康复研究中心/神经损伤与康
复北京市重点实验室/北京脑重大疾
病研究院神经损伤
与修复研究所
北京 100068

基金项目

国家自然科学基金
(No. 82101468、82
071400);
中央级公益性科研
院所基本科研业务
费专项资金项目
(No. 2020CZ-2)

收稿日期

2021-08-21

通讯作者

于艳
yuyancrrc@163.
com

型 AS 的特异性标志物^[22-24]。

3 反应性 AS 增生参与 SCI 后的病理过程

3.1 SCI 后的主要病理过程

SCI 激活驻留在损伤部位的 AS 和周细胞, 并从外周招募浸润的成纤维细胞和巨噬细胞, 导致损伤的脊髓出现持久的胶质(细胞)和纤维化(非细胞)瘢痕^[25,26]。瘢痕壁的 AS 成分由几个关键过程形成, 首先是炎症细胞因素驱动的 AS 从损伤中心向最外层边缘的快速迁移, 其次是损伤区边缘的反应性 AS 增生, 随后是中间丝蛋白的累积、胶质层重组^[27]。损伤区周围的反应性 AS 增生严重影响 SCI 后神经修复的微环境, 也决定了 SCI 的程度和预后。反应性 AS 对 SCI 反应的区域异质性, 更提示反应性 AS 是一个能够有效促进 SCI 后组织保护和神经修复的潜在干预靶点。反应性 AS 可在损伤的脊髓中持续高表达 2 周^[29]。SCI 后 2 周及更长时间后, 神经胶质瘢痕形成的 AS 完成其表型改变, 神经胶质细胞瘢痕完全成熟^[30], 其完整性提供了限制炎症扩散的关键屏障^[31], 对稳态恢复、残余组织保护和免疫调节具有重要作用, 有助于受损组织的修复和功能改善。在 SCI 晚期, 损伤区周围过度的胶质瘢痕增生严重影响神经纤维的再生及损伤区内原始细胞的再生, 不利于功能的恢复^[32]。因此, 正确认识反应性 AS 在 SCI 病理进展过程中担任的角色, 对确定 SCI 后恢复运动和感觉功能的治疗策略有着重要的意义。

3.2 反应性 AS 介导的胶质瘢痕在 SCI 后的消极作用

瘢痕内的反应性 AS 分泌生长抑制分子, 如信号素 3A, 可以阻止 CNS 的神经恢复^[33,34]。胶质瘢痕形成后, 硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)在反应性 AS 中大量表达, 故 CSPGs 被认为是 SCI 后轴突再生的主要抑制剂^[35], 其将生长锥转化为过度粘附的营养不良状态^[36], 从而抑制轴突的再生; 而抑制 CSPGs 的形成可促进轴突再生, 进而促进脊髓功能的恢复^[37]。虽然在 SCI 后早期, 反应性 AS 是产生 CSPGs 的主要来源^[31]; 选择性消融 AS 后, 损伤区域充满了 GFAP⁺/CSPG⁺ 的细胞, 证实其并不是 SCI 后 CSPG 占主导的产生者^[38]。在 SCI 的小鼠模型中, 在损伤区内注射抗整合素 $\beta 1$ 抗体(against integrin $\beta 1$, anti- $\beta 1$)以阻止胶质瘢痕的形成, 可以显著改善轴突再生和功能恢复^[39]。应用褪黑素作用于炎症细胞因子, 可以抑制 SCI 后的瘢痕形成^[40]。以生物材料为基础的组织工程学的应用, 抑制 SCI 后反应性 AS 的增殖, 进而促进轴突再生^[41]。

3.3 反应性 AS 介导的胶质瘢痕在 SCI 后的积极作用

反应性 AS 增生是 SCI 急性期恢复 CNS 内部稳态所需的一种生理反应^[14]。Anderson 等^[38]报道, AS 瘢痕的形成可以作为促进再生的必要通路, 有助于而不是阻止 CNS 轴突的再生。边界形成的反应性 AS 增生有助于将坏死的病灶组织与正常组织分离, 并恢复血脑屏障, 防止继发性损伤引起的炎症反应的潜在加重、细胞死亡及组织的进一步损伤^[42]。反应性 AS 有助于突触重塑和回路重组^[42-44]; 甚至许多科学家不再支持长期以来认为的反应性 AS 是 CNS 轴突再生失败的主要原因的观点^[38,45,46]。YAP (Yes-associated protein) 作为 bFGF 的下游, 通过负调控 CRM1

介导的 p27Kip1 核分布, 促进 AS 的增殖。SCI 后, bFGF 上调, 通过 RhoA 途径诱导 YAP 的激活; 而 YAP 条件敲除可显著抑制小鼠 SCI 后 AS 增殖, 抑制胶质瘢痕形成, 进而抑制轴突再生, 影响行为功能的恢复, bFGF-RhoA-YAP-p27Kip1 轴介导的神经胶质瘢痕形成可能是一种潜在的 SCI 治疗策略^[47]。

4 反应性 AS 的不同表型对 SCI 修复的双重作用

炎症引起的 A1 型 AS 和缺血诱导引起的 A2 型 AS^[19], 这 2 种表型的反应性 AS 在 SCI 后的病理进展过程中起到双重作用, 为治疗 SCI 提供了干预的时间窗。

4.1 A1 型 AS 活化对 SCI 的影响

反应性 AS 增生在 SCI 的进展过程中是一个动态的反应^[48], 对功能恢复存在有益或有害的影响^[49]。SCI 后 1 周, 由 LPS 刺激的 M1 型小胶质细胞分泌的 IL-1 α 、TNF- α 和 C1q 诱导的 A1 型 AS, 其失去 AS 的原始功能, 增加炎症细胞因子的分泌, 引起神经毒性^[20,24]; 损伤区内 A1 型 AS 数量增多, 特异性上调 Notch 信号通路及其下游基因的表达水平。 γ 分泌酶阻断剂(DAPT)通过阻断 Notch 通路抑制 A1 型 AS 的分化, 缓解其引起的继发性损伤, 如神经元凋亡和轴突损伤, 这可能是通过 Notch 依赖释放促炎因子, 与信号传感器和转录激活因子 3(STAT3)相互作用, 影响 A1 型 AS 的分化命运。因此, 反应性 AS 的 Notch 通路可能成为 SCI 的有效治疗靶点。

NF- κ B 信号通路参与 SCI 后 A1 型 AS 的病理过程^[50]。反应性 AS 的基因转录组分析表明, A1 型 AS 上调许多基因(如补体级联基因), 这些基因已被证明对突触具有破坏性^[50], 且不能促进神经元的存活和生长^[20]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和间充质干细胞-外泌体(MSC-exos)可能通过抑制 NF- κ B p65 的核转位, 减少 SCI 诱导的 A1 型 AS, 并在 SCI 后发挥抗炎和神经保护作用^[51]。热休克转录因子 1(heat shock transcription factor 1, HSF1)抑制 NF- κ B 的活性, 进而抑制补体成分 C3 的表达, 成为阻断 SCI 后 A1 型 AS 转化的潜在靶点^[52]。

4.2 A2 型 AS 活化对 SCI 的影响

SCI 后 2 周, 神经保护性 A2 型 AS 上调了许多神经营养因子, 如转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等^[24], 促进神经元的存活和生长, 以及促进血栓反应蛋白的表达, 进而有利于突触修复^[50]。A2 型 AS 可通过产生抗炎细胞因子, 如趋化因子样信号蛋白(Prokineticin-2, PK2)等, 表现出神经保护功能^[52,53]。Kisucka 等^[24]报道, SCI 后期, 在损伤节段以上 A2 型 AS 的表达是上调的, 这为神经轴突的再生提供了良好的保护性微环境。

STAT3 通路的激活通常有助于损伤修复和细胞存活^[54]; 而 miR-21 可能是一个调节 AS 活化的开关^[55]。当 miR-21 表达下调时, A1 型 AS 可以向 A2 型 AS 转化。相反, 当 miR-21 表达上调时, A2 型 AS 转化为 A1 型 AS。受 miR-21 调控的 A2 型 AS 通过 STAT3 信号通路靶向 Gpc6 和胶质细胞源性神经营养因子(glial

cell-derived neurotrophic factor, GDNF),促进突触形成和神经突生长^[56]。SCI后,STAT3介导的增殖性瘢痕形成的AS的消融可引起损伤的进一步加剧,包括广泛的轴突变性^[58]。STAT3信号通路可能通过抑制A1型AS的转化和促进A2型AS的转化发挥重要的神经保护功能。

虽然,反应性胶质细胞的不同亚型参与了SCI后的不同病理过程,有效增加A2/A1型AS的比例^[57]可能是改善SCI后功能恢复的一种非常有效的治疗策略;但随着对反应性AS研究的深入,更多的科学家支持基于疾病模型的多参数多维度对反应性AS的功能评价和研究^[58]。这也为进一步确定反应性AS在SCI后的修复治疗和干预靶点提供了新的思路 and 方向。

5 总结及展望

SCI是一种破坏性极大的CNS创伤性疾病^[59]。SCI后,成体神经元再生能力较差,同时抑制性胶质微环境的存在,影响SCI后轴突再生和功能恢复。AS通过反应性星形胶质增生的过程参与SCI的病理过程,这已成为CNS病变的病理标志^[22]。现有证据支持通过阻断某些通路可以减少瘢痕形成的假说,这为未来的SCI治疗提供了新的方向。SCI后,大多数反应性AS对损伤后病理微环境动态变化反应的可塑性^[60]为干预和治疗SCI提供更多的可能性。此外,单一研究反应性AS在SCI修复中的作用是局限的,更需要结合损伤区及其周围的巨噬细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞祖细胞、周细胞/纤维细胞、室管膜细胞和内皮细胞在SCI后的联合作用进行探讨^[61]。因此,未来在SCI的研究中,应利用多重技术手段,结合多组学及单细胞测序等方法,精准详细解析反应性AS对于SCI治疗的重要意义。通过特异性启动子或病毒衣壳修饰,靶向调控反应性AS,抑制炎症反应,消除反应性AS的有害作用,增强其神经保护作用,最终促进SCI的功能恢复,提高SCI患者的生存质量。

参考文献

[1] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration[J]. Neurosurgery, 2017, 80: S9-S22.
[2] Hao D, Du J, Yan L, et al. Trends of epidemiological characteristics of traumatic spinal cord injury in China, 2009-2018[J]. Eur Spine J, 2021, 30: 3115-3127.
[3] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume[J]. World Neurosurg, 2018, 113: e345-e363.
[4] Milich LM, Ryan CB, Lee JK. The origin, fate, and contribution of macrophages to spinal cord injury pathology[J]. Acta Neuropathol, 2019, 137: 785-797.
[5] Li H, Wang Y, Hu X, et al. Thymosin beta 4 attenuates oxidative stress-induced injury of spinal cord-derived neural stem/progenitor cells through the TLR4/MyD88 pathway[J]. Gene, 2019, 707: 136-142.
[6] Pourkhodadad S, Oryan SH, Kaka G, et al. Neuroprotective Effects of Combined Treatment with Minocycline and Olfactory Ensheathing Cells Transplantation against Inflammation and Oxidative Stress after Spinal Cord Injury[J]. Cell J, 2019, 21: 220-228.
[7] McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury[J]. Lancet, 2002, 359: 417-425.
[8] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119: 7-35.

[9] Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131: 323-345.
[11] Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis[J]. Neurosci Lett, 2014, 565: 30-38.
[12] Anderson MA, Ao Y, Sofroniew MV. Heterogeneity of reactive astrocytes[J]. Neurosci Lett, 2014, 565: 23-29.
[13] Hu X, Yuan Y, Wang D, et al. Heterogeneous astrocytes: Active players in CNS[J]. Brain Res Bull, 2016, 125: 1-18.
[14] Zuidema JM, Gilbert RJ, Gottipati MK. Biomaterial Approaches to Modulate Reactive Astroglial Response[J]. Cells Tissues Organs, 2018, 205: 372-395.
[15] Cheng YY, Zhao HK, Chen LW, et al. Reactive astrocytes increase expression of proNGF in the mouse model of contused spinal cord injury[J]. Neurosci Res, 2020, 157: 34-43.
[16] Okada S, Hara M, Kobayakawa K, et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury[J]. Neurosci Res, 2018, 126: 39-43.
[17] Sofroniew MV. Astrogliosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 7(2): a020420.
[18] Hart CG, Karimi-Abdolrezaee S. Recent insights on astrocyte mechanisms in CNS homeostasis, pathology, and repair[J]. J Neurosci Res, 2021, 99: 2427-2462.
[19] Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis[J]. J Neurosci, 2012, 32: 6391-6410.
[20] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature, 2017, 541: 481-487.
[21] Giovannoni F, Quintana FJ. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation[J]. Trends Immunol, 2020, 41: 805-819.
[22] Li X, Li M, Tian L, et al. Reactive Astrogliosis: Implications in Spinal Cord Injury Progression and Therapy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9494352.
[23] Fujita A, Yamaguchi H, Yamasaki R, et al. Connexin 30 deficiency attenuates A2 astrocyte responses and induces severe neurodegeneration in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride Parkinson's disease animal model[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15: 227.
[24] Kisucka A, Bimbova K, Bacova M, et al. Activation of Neuroprotective Microglia and Astrocytes at the Lesion Site and in the Adjacent Segments Is Crucial for Spontaneous Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury[J]. Cells, 2021, 10: 1943.
[25] Orr MB, Gensel JC. Spinal Cord Injury Scarring and Inflammation: Therapies Targeting Glial and Inflammatory Responses[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15: 541-553.
[26] Kwiecien JM, Dabrowski W, Dabrowska-Bouta B, et al. Prolonged inflammation leads to ongoing damage after spinal cord injury[J]. PLoS One, 2020, 15: e0226584.
[27] Silver J, Schwab ME, Popovich PG. Central nervous system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 7: a020602.
[29] Fan H, Zhang K, Shan L, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrophage-induced necroptosis in spinal cord injury[J]. Mol Neurodegener, 2016, 11: 14.
[30] Ren Y, Ao Y, O'Shea TM, et al. Ependymal cell contribution to scar formation after spinal cord injury is minimal, local and dependent on direct ependymal injury[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41122.
[31] Yang T, Dai Y, Chen G, et al. Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 78.
[32] Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair[J]. Nat Commun, 2019, 10: 3879.
[33] Gaudet AD, Fonken LK. Glial Cells Shape Pathology and Repair After Spinal Cord Injury[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15: 554-577.
[34] Tran AP, Warren PM, Silver J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury[J]. Physiol Rev, 2018, 98: 881-917.
[35] Li L, Ni L, Eugenin EA, et al. Toll-like receptor 9 antagonism modulates astrocyte function and preserves proximal axons following spinal cord injury[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 328-343.
[36] Lang BT, Cregg JM, DePaul MA, et al. Modulation of the

- proteoglycan receptor PTPsigma promotes recovery after spinal cord injury[J]. *Nature*, 2015, 518: 404-408.
- [37] Zhang Q, Xiong Y, Zhu B, et al. Low-dose fractionated irradiation promotes axonal regeneration beyond reactive gliosis and facilitates locomotor function recovery after spinal cord injury in beagle dogs[J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 46:2507-2518.
- [38] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532: 195-200.
- [39] Hara M, Kobayakawa K, Ohkawa Y, et al. Interaction of reactive astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin - N-cadherin pathway after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2017, 23: 818-828.
- [40] Krityakiarana W, Sompup K, Jongkamonwiwat N, et al. Effects of melatonin on severe crush spinal cord injury-induced reactive astrocyte and scar formation[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94: 1451-1459.
- [41] Jeong HJ, Yun Y, Lee SJ, et al. Biomaterials and strategies for repairing spinal cord lesions[J]. *Neurochem Int*, 2021, 144: 104973.
- [42] Sofroniew MV. Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41: 758-770.
- [43] Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions[J]. *Neuron*, 2017, 96: 697-708.
- [44] Ben Haim L, Rowitch DH. Functional diversity of astrocytes in neural circuit regulation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 31-41.
- [45] Sofroniew MV. Dissecting spinal cord regeneration[J]. *Nature*, 2018, 557: 343-350.
- [46] Anderson MA, O'Shea TM, Burda JE, et al. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury[J]. *Nature*, 2018, 561: 396-400.
- [47] Xie C, Shen X, Xu X, et al. Astrocytic YAP Promotes the Formation of Glia Scars and Neural Regeneration after Spinal Cord Injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40: 2644-2662.
- [48] Milich LM, Choi JS, Ryan C, et al. Single-cell analysis of the cellular heterogeneity and interactions in the injured mouse spinal cord[J]. *J Exp Med*, 2021, 218: e20210040.
- [49] Vismara I, Papa S, Veneruso V, et al. Selective Modulation of A1 Astrocytes by Drug-Loaded Nano-Structured Gel in Spinal Cord Injury[J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 360-371.
- [50] Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential[J]. *Immunity*, 2017, 46: 957-967.
- [51] Wang L, Pei S, Han L, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Reduce A1 Astrocytes via Downregulation of Phosphorylated NFkappaB P65 Subunit in Spinal Cord Injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50: 1535-1559.
- [52] Li L, Li Y, He B, et al. HSF1 is involved in suppressing A1 phenotype conversion of astrocytes following spinal cord injury in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 205.
- [53] Neal M, Luo J, Harischandra DS, et al. Prokineticin-2 promotes chemotaxis and alternative A2 reactivity of astrocytes[J]. *Glia*, 2018, 66: 2137-2157.
- [54] Renault-Mihara F, Mukaino M, Shinozaki M, et al. Regulation of RhoA by STAT3 coordinates glial scar formation[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216: 2533-2550.
- [55] Zhang Y, Meng T, Chen J, et al. miR-21a-5p Promotes Inflammation following Traumatic Spinal Cord Injury through Upregulation of Neurotoxic Reactive Astrocyte (A1) Polarization by Inhibiting the CNTF/STAT3/Nkrf Pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2795-2810.
- [56] Su Y, Chen Z, Du H, et al. Silencing miR-21 induces polarization of astrocytes to the A2 phenotype and improves the formation of synapses by targeting glypican 6 via the signal transducer and activator of transcription-3 pathway after acute ischemic spinal cord injury[J]. *FASEB J*, 2019, 33: 10859-10871.
- [57] Hassanzadeh S, Jalessi M, Jameie SB, et al. More attention on glial cells to have better recovery after spinal cord injury[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 25: 100905.
- [58] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 312-325.
- [59] Cooper JG, Sicard D, Sharma S, et al. Spinal Cord Injury Results in Chronic Mechanical Stiffening[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37: 494-506.
- [60] Moulson AJ, Squair JW, Franklin RJM, et al. Diversity of Reactive Astroglia in CNS Pathology: Heterogeneity or Plasticity[J]? *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 703810.
- [61] Tran AP, Warren PM, Silver J. New insights into glial scar formation after spinal cord injury[J]. *Cell Tissue Res*, 2021.

(本文编辑:唐颖馨)