

脊髓胶质瘢痕的研究进展

宗委峰,喻志源,骆翔

摘要 外伤性脊髓损伤会引发一系列复杂的病理过程,并引发胶质瘢痕的形成。脊髓胶质瘢痕是导致严重且不可逆转的神经功能丧失的重要因素之一。脊髓胶质瘢痕成分复杂,除星形胶质细胞外,还包含多种细胞和细胞外成分,在脊髓组织修复和神经功能恢复中起着重要的作用。本文主要综述脊髓胶质瘢痕的生物学和病理学最新研究进展,及脊髓损伤新的治疗方案。

关键词 脊髓损伤;胶质瘢痕;星形胶质细胞

中图分类号 R741;R741.02;R744.9 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200227

本文引用格式:宗委峰,喻志源,骆翔. 脊髓胶质瘢痕的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(11): 649-652.

据统计,全世界有超过2 700万人因脊髓损伤而遭受永久性残疾,其中90%是由外伤造成的^[1]。严重创伤性脊髓损伤后,脊髓神经元死亡,导致损伤水平及以下肌肉组织瘫痪,同时上行感觉传输中断,这导致全身多个器官的功能失调甚至丧失^[2]。创伤性脊髓损伤会使病灶区域形成瘢痕组织,胶质瘢痕的形成通常被称为反应性星形胶质细胞增生,包括星形胶质细胞肥大、增殖、迁移以及星形胶质细胞表达的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白(vimentin)和巢蛋白(nestin)等成分增加^[3]。胶质瘢痕作为损伤后的代偿性反应产物,既有利又有弊。在损伤后早期,胶质瘢痕可限制炎症扩散^[4];然而随着病程的进展,瘢痕内和周围的组织功能仍处于失调状态^[5]。胶质瘢痕可形成一种物理屏障,并分泌多种轴突再生抑制性因子,会阻碍神经功能的恢复^[6]。如果能有效调控这种变化,可能使瘢痕形成转化为一个既能隔离损伤,又能促进修复的过程。本文回顾了脊髓损伤胶质瘢痕的生物学和病理学最新研究进展,包括胶质瘢痕形成过程、生物分子学基础和双重作用,以及以胶质瘢痕为治疗靶点的治疗方案。

1 脊髓胶质瘢痕

脊髓胶质瘢痕按损伤部位可分为病变核心区和病变周边区。瘢痕病变核心区主要由成纤维样细胞、周细胞、少突细胞前体细胞、髓系来源炎症细胞和免疫细胞组成;病变周边区,是指围绕着病变核心区的结构,主要由反应性星形胶质细胞组成^[7]。胶质瘢痕是由炎症发展和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑而逐渐形成的^[8],是一个动态变化的结果。以下是胶质瘢痕的主要成分及其特点。

1.1 星形胶质细胞

脊髓损伤后星形胶质细胞活化变为反应性星形胶质细胞^[9]。反应性胶质细胞中的GFAP、nestin和vimentin等中间丝蛋白表达明显增加,细胞体显著肥大,细胞突起粗壮并相互交叉重叠,另外反应性星形

胶质细胞数量明显增多,并不断扩散迁移到损伤周边区,最终参与形成致密的物理屏障,即形成胶质瘢痕^[10]。星形胶质细胞对中枢神经系统损伤的反应,包括基因表达改变、细胞增殖、迁移以及细胞形态和生理改变等,这种反应是多层次、立体性的变化,是一个复杂的病理过程。另外,反应性胶质细胞自身还具有明显的异质性,包括基因表达差异性、细胞起源差异性和区域特异性等^[11-13]。

最近研究表明根据不同疾病模型中反应性胶质细胞的基因表达差异,可将反应性星形胶质细胞分为A1型和A2型两种亚型^[14],这个术语与小胶质细胞/巨噬细胞的“M1”和“M2”型命名法相似^[14],在功能上分别表现为神经损害作用和神经保护作用。基因分析表明,A1神经炎性反应性星形胶质细胞上调了许多补体级联基因,部分补体如C1q对突触具有破坏性,另外还对神经元、少突胶质细胞具有抑制或杀伤作用^[15-18],这表明A1型是“有害”的亚型。相比之下,缺血诱导的A2型反应性星形胶质细胞上调了许多神经营养因子和抗炎因子的基因水平^[12],他们可以促进神经元的存活和生长。这表明A2型可能具有神经“保护”功能。根据克隆分析,反应性星形胶质细胞来自不同的祖细胞,提示具有不同的细胞起源^[9]。脊髓损伤中星形胶质细胞增生的程度与损伤的距离密切相关,在损伤周边区反应性星形胶质细胞弥漫性增生,在损伤远端仅发现轻度增生^[3,19]。

1.2 成纤维样细胞

遗传谱系追踪技术研究发现,A型周细胞是脊髓损伤后PDGFR β 表达成纤维细胞的主要来源。PDGFR β ⁺Glast⁺血管周细胞群形成成纤维样细胞,对损伤区的纤维化作出贡献,如果阻止Glast1⁺细胞增殖会减少伤口基质沉积从而导致伤口不愈合^[20]。成纤维样细胞分泌的ECM是纤维形成、细胞迁移和抑制神经元生长的重要因素,在神经损伤中发挥重要作用。另外,研究表明减少周细胞来源的瘢痕可促进脊髓损伤后的神经功能恢复^[21]。

1.3 少突细胞前体细胞

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430000

基金项目

国家自然科学基金面上项目(No. 81771341)

收稿日期

2020-03-10

通讯作者

骆翔

flydottjh@163.

com

NG2⁺少突细胞前体细胞在脊髓损伤后显著增殖,其分布局限于损伤核心区^[22]。少突细胞前体细胞可分化为少突胶质细胞或施万细胞,促进髓鞘再生^[23]。使用胸苷激酶/更昔洛韦消除NG2⁺细胞,NG2⁺细胞依赖性血管生成和瘢痕形成受损,从而影响轴突生长和脊髓损伤后的功能恢复^[24]。但NG2这种蛋白聚糖被认为抑制神经细胞生长^[25],所以NG2⁺少突细胞前体细胞在脊髓损伤中的作用仍有争议。

1.4 小胶质细胞

损伤刺激下,小胶质细胞活化并迅速进入损伤部位,脊髓损伤24 h后,损伤相关模式分子(damage associated molecular patterns, DAMPs)如ATP、细胞因子等诱导血源性单核/巨噬细胞的浸润^[26,27]。从形态学上看,小胶质细胞与单核细胞来源的巨噬细胞差异很小,所以小胶质细胞和巨噬细胞通常通过CD45的相对表达量(巨噬细胞被定义为CD11b⁺+CD45^{high},小胶质细胞被定义为CD11b⁺+CD45^{low})或嵌合模型来区分^[28]。小胶质细胞/巨噬细胞具有不同的亚型,即M1型和M2型。M1型表现出促炎作用,主要分泌TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12,相反,M2型表达抗炎作用,主要分泌IL-10、IL-13。脊髓损伤后,M1/M2型混合表达,随着疾病进展,M2型逐渐减少,最终M1型占据绝对地位^[29]。单核细胞或小胶质细胞/巨噬细胞长期停留在损伤核心区,这可能与脊髓损伤的亚急性期和慢性期疾病发展变化有内在联系^[30]。

1.5 适应性免疫细胞

脊髓损伤后参与病理过程的适应性免疫细胞主要有T细胞、B细胞及浆细胞等。脊髓损伤24 h内, $\gamma\delta$ T细胞中V γ 4亚型开始产生促炎因子IFN γ ^[31],其他适应性免疫细胞也在7 d内出现。T细胞和B细胞识别中枢神经系统损伤后的抗原,比如MBP、神经碎片,另外,B细胞也能向T细胞提供抗原,从而引发T细胞的扩增。此外,B细胞分化为浆细胞,分泌IgM、IgG抗体,通过前馈反应进一步促进免疫应答。IL4I1通过调节T细胞驱动的炎症可以增强轴突保护和中枢神经再髓鞘化^[32]。

1.6 胶质瘢痕细胞间的相互联系

胶质瘢痕是一个复杂的结构,其各种成分间不是孤立的存在。细胞与细胞以及细胞与其微环境间相互影响。小胶质细胞/巨噬细胞受损伤刺激分化成M1/M2亚型,并分泌细胞因子、趋化因子等不断促进血液来源单核/巨噬细胞募集和浸润,同时刺激星形胶质细胞形成反应性星形胶质细胞,反应性星形胶质细胞经历细胞肥大、迁移和功能改变,逐渐形成胶质瘢痕的主要结构^[26]。先天性和适应性免疫细胞在24 h后也开始参与其中。在损伤区域,成纤维样细胞也增殖肥大,分泌ECM包括CSPGs等细胞外基质成分,从而可以促进纤维生成,局限炎症扩散,但也抑制神经元的生长。另外,反应性星形胶质细胞可以通过释放IL1 β 、TNF α 等,增强小胶质细胞/巨噬细胞M1型极化。几乎所有的实质细胞都受到存在于外伤性微环境的信号分子影响。在少突细胞前体细胞中通过抑制Wnt信号可以减少单核细胞聚集和星形胶质细胞增生^[33]。CD68⁺巨噬细胞在接触NG2⁺少突细胞前体细胞后将介导神经元轴突死亡^[21]。

1.7 胶质瘢痕细胞外成分

胶质瘢痕细胞外成分包括ECM、细胞碎片及髓鞘碎片等。ECM是重要的细胞外基质成分,其富含糖蛋白和蛋白多糖。ECM可弥散地分布于间质空间,也可聚集于郎氏结或突触结的轴突周围。这些结构赋予了神经结构的稳定性,为CSPGs分子提供附着点,起到限制炎症扩散的作用^[34]。ECM是传统的神经元生长所依赖的分子,在脊髓损伤的情况下,这些ECM分子会促进炎症发展。例如,纤连蛋白、基质糖蛋白肌腱蛋白C和透明质酸片段可作为内源性TLR配体,激活DAMPs,促进炎症进展^[35]。脊髓损伤后大量的细胞和髓磷脂碎片,持续激活泡沫细胞样巨噬细胞,并被呈递给适应性免疫细胞,这促进了对损伤的非溶解性自身免疫反应。基质中髓鞘相关分子对神经元具有抑制作用,这些蛋白包括CSPGs、Nogo-A、髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte myelin glyco-protein, OMgp)^[36]。

2 胶质瘢痕的生物分子学基础

许多不同类型的细胞间信号分子能触发或调节反应胶质增生,包括:多肽生长因子和细胞因子如IL-6、TNF α 、INF γ 、IL10、TGF β 、FGF2等^[37];固有免疫介质,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和其他toll样受体配体^[38];ATP等;活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括一氧化氮(nitric oxide, NO)。反应性星形胶质细胞的活化、增殖、肥大、促炎或抗炎作用等由细胞内和细胞间的信号机制调控,例如STAT3、NF- κ B、SOCS3等信号通路。

3 胶质瘢痕双重作用

3.1 胶质瘢痕的有益性

胶质瘢痕有隔离健康组织和病变组织的有益作用:第一,胶质瘢痕可防止病变扩散到脊髓周围区域,如果将GFAP和vimentin双敲除,小鼠胶质瘢痕减轻,但出现更大面积的出血和组织损伤;第二,胶质瘢痕能维护血脊屏障完整性和阻止血液来源巨噬细胞浸润,条件性消融反应性星形胶质细胞或通过敲除STAT3通路选择性减少星形胶质细胞也会增加水肿、炎症、少突胶质细胞死亡、脱髓鞘和功能损伤加重^[39]。另外,胶质瘢痕中的星形胶质细胞可分泌相关物质影响轴突生长,如轴突生长支持因子laminin,为轴突再生提供重要的微环境^[40]。

3.2 胶质瘢痕的有害性

胶质瘢痕也可产生有害的影响,一方面,胶质瘢痕可以形成物理屏障,阻碍轴突延伸,从而阻碍神经修复^[7]。另一方面,胶质瘢痕还可形成化学屏障,反应性星形胶质细胞可以通过特定的刺激信号级联产生不利影响,如加剧炎症细胞因子产生、产生神经毒性的活性氧和释放细胞毒性的细胞外兴奋性谷氨酸等。脊髓损伤后,星形胶质细胞表达CSPGs、Slit2和NG2等因子抑制轴突再生,CSPGs还可直接阻止少突胶质细胞的成熟和再髓鞘化^[41,42]。通过软骨肽酶ABC降解CSPG或调节CSPG受体蛋白酪氨酸磷酸酶- σ (PTP σ)可以促进轴突生长,改善运动功能^[43]。除反应性星形胶质细胞外,胶质瘢痕中的NG2神经胶质细胞可表达高水平的CSPG,已被证明可以抑制神经突的

生长^[44]。脊髓损伤后使用NG2蛋白聚糖抗体注射脊髓可促进轴突生长和功能修复。

4 治疗方案

目前主要是综合运用手术、药物和遗传学手段治疗脊髓损伤,康复理疗只起到辅助作用^[45]。在针对胶质瘢痕的治疗研究中,主要围绕减轻胶质瘢痕形成、调节细胞外基质和细胞移植这几方面。

4.1 减轻胶质瘢痕形成

研究发现在临床前动物模型中填充间充质或纤维,可以减少瘢痕形成并限制组织损伤^[46]。系统应用微管稳定剂抗分裂药物紫杉醇或环氧酮B可减少瘢痕形成的成纤维细胞的迁移,抑制广泛的瘢痕形成,促进轴突再生和功能恢复^[47]。利用铁螯合剂BPY-DCA,抑制IV型胶原合成,减少纤维瘢痕形成,促进神经保护和远距离轴突再生^[48]。改变星形胶质细胞表型也可能是调节瘢痕形成的潜在治疗靶点。TGF β 可以逆转A1型星形胶质细胞为未激活型星形胶质细胞,从而减少星形胶质细胞的毒性^[12]。

4.2 调节ECM

调节ECM是比较有价值的治疗手段。骨膜蛋白Periostin是近年来发现的一种分泌型ECM蛋白,参与疤痕形成纤维化和炎症信号。腹腔注射小鼠单克隆抗体被证明可以减少组织病理和疤痕的程度,从而导致小鼠挫伤后感觉运动功能改善^[49]。另外,神经型钙粘蛋白中和抗体治疗小鼠脊髓损伤,该抗体抑制胶原和星形胶质细胞相互作用,明显减弱胶质瘢痕形成^[50]。CSPGs是神经修复和再生的重要抑制因子,针对CSPGs的研究取得了重要进展,主要在以下三个方面:①移除CS-GAG合成酶,减少CSPG合成,如木糖基转移酶-1 mRNA的下调、条件性sox9消融和N-乙酰氨基内酯转移酶-1基因的敲除。②酶降解CSPG,软骨肽酶ABC酶去除CS-GAGs已被广泛证实对实验性脊髓损伤后的轴突再生、神经可塑性和功能恢复有促进作用^[34]。芳香基硫酸酯酶B(arylsulfatase B, ARSB)特异性地从CS-GAGs中去除C4S基团,促进轴突再生和功能恢复^[51]。③调节CSPG受体信号通路,如对CSPG的信号受体PTP σ 调控,也被证明是一个有前途的治疗方法,如抑制CSPG受体PTP σ 改善大鼠膀胱功能和运动功能^[42]。

4.3 细胞移植

移植技术已使一些成年中枢轴突的长距离再生成为可能,自体胫骨神经移植可用于成人脊髓的C₂侧半切,允许5-羟色胺能和其它脊髓轴突绕过病变,在脊髓的C_{3-5/6}水平上支配膈肌运动神经元^[52]。神经干细胞移植到横断的脊髓已被证明可促进运动功能的恢复,包括感觉、运动和膀胱功能等。

5 未来展望

脊髓损伤胶质瘢痕具有复杂性。它是一个复杂的整体,各种不同的细胞之间存在着复杂的相互作用,细胞内信号的变化和细胞外的环境相互调节和反馈。对反应性星形胶质细胞的调控是一个重要的靶点。但从整体上来看,调控其他细胞成分和细胞外成分对治疗脊髓损伤同样必不可少。治疗策略需要针对

有害的方面,同时保留有益特性。在脊髓损伤领域,对胶质瘢痕不能简单地判定为是坏是坏,通过综述最新研究进展和观点,我们不断深入而全面地理解胶质瘢痕在脊髓损伤后的形成过程、结构与作用,从而为我们提供新的治疗靶点和提出组合治疗策略提供理论依据。

参考文献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 459-480.
- [2] Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17018.
- [3] Adams KL, Gallo V. The diversity and disparity of the glial scar[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 9-15.
- [4] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532: 195.
- [5] Tran AP, Warren PM, Silver J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98: 881-917.
- [6] Robel S, Sontheimer H. Glia as drivers of abnormal neuronal activity[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 28-33.
- [7] Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 3879.
- [8] O'shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127: 3259-3270.
- [9] Anderson MA, Ao Y, Sofroniew MV. Heterogeneity of reactive astrocytes[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565: 23-29.
- [10] Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94: 1077-1098.
- [11] Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis[J]. *J Neurosci*, 2012, 32: 6391-6410.
- [12] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541: 481-487.
- [13] Miller SJ. Astrocyte Heterogeneity in the Adult Central Nervous System[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 401.
- [14] Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 987-991.
- [15] Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E1896-E1905.
- [16] Hinkle JT, Dawson VL, Dawson TM. The A1 astrocyte paradigm: New avenues for pharmacological intervention in neurodegeneration[J]. *Mov Disord*, 2019, 34: 959-969.
- [17] Yun SP, Kam TI, Panicker N, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2018, 24: 931-938.
- [18] Shi YJ, Shi M, Xiao LJ, et al. Inhibitive Effects of FGF2/FGFR1 Pathway on Astrocyte-Mediated Inflammation in vivo and in vitro After Infrasound Exposure[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 582.
- [19] Wanner IB, Anderson MA, Song B, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 12870-12886.
- [20] Goritz C, Dias DO, Tomilin N, et al. A pericyte origin of spinal cord scar tissue[J]. *Science*, 2011, 333: 238-242.
- [21] Dias DO, Kim H, Holl D, et al. Reducing Pericyte-Derived Scarring Promotes Recovery after Spinal Cord Injury[J]. *Cell*, 2018, 173: 153-165.
- [22] Hackett AR, Lee JK. Understanding the NG2 Glial Scar after Spinal Cord Injury[J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 199.
- [23] Marisca R, Hoche T, Agirre E, et al. Functionally distinct subgroups of oligodendrocyte precursor cells integrate neural activity and execute myelin formation[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 363-374.
- [24] Hesp ZC, Yoseph RY, Suzuki R, et al. Proliferating NG2-Cell-Depend-

ent Angiogenesis and Scar Formation Alter Axon Growth and Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Mice[J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 1366-1382.

[25] Filous AR, Tran A, Howell CJ, et al. Entrapment via synaptic-like connections between NG2 proteoglycan⁺ cells and dystrophic axons in the lesion plays a role in regeneration failure after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 16369-16384.

[26] Kobayakawa K, Ohkawa Y, Yoshizaki S, et al. Macrophage centripetal migration drives spontaneous healing process after spinal cord injury[J]. *Sci Adv*, 2019, 5: eaav5086.

[27] Bellver-Landete V, Bretheau F, Mailhot B, et al. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 518.

[28] Bennett ML, Bennett FC, Liddelow SA, et al. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E1738-1746.

[29] Haan N, Zhu B, Wang J, et al. Crosstalk between macrophages and astrocytes affects proliferation, reactive phenotype and inflammatory response, suggesting a role during reactive gliosis following spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 109-109.

[30] Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 593-617.

[31] Sun G, Yang S, Cao G, et al. $\gamma\delta$ T cells provide the early source of IFN- γ to aggravate lesions in spinal cord injury[J]. *J Exp Med*, 2018, 215: 521-535.

[32] Ankeny DP, Guan Z, Popovich PG. B cells produce pathogenic antibodies and impair recovery after spinal cord injury in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119: 2990-2999.

[33] Rodriguez JP, Coulter M, Miotke J, et al. Abrogation of β -catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 10285-10297.

[34] Rosenzweig ES, Salegio EA, Liang JJ, et al. Chondroitinase improves anatomical and functional outcomes after primate spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1269-1275.

[35] Gaudet AD, Popovich PG. Extracellular matrix regulation of inflammation in the healthy and injured spinal cord[J]. *Exp Neurol*, 2014, 258: 24-34.

[36] Schwab ME, Strittmatter SM. Nogo limits neural plasticity and recovery from injury[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 53-60.

[37] John GR, Lee SC, Brosnan CF. Cytokines: powerful regulators of glial cell activation[J]. *Neuroscientist*, 2003, 9: 10-22.

[38] Okada S, Hara M, Kobayakawa K, et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury[J]. *Neurosci Res*, 2018, 126: 39-43.

[39] Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2006, 12: 829-834.

[40] Anderson MA. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532: 195-200.

[41] Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269: 169-187.

[42] Duan Y, Giger RJ. A New Role for RPTP σ in Spinal Cord Injury: Signaling Chondroitin Sulfate Proteoglycan Inhibition[J]. *Sci Signal*, 2010, 3: pe6-pe6.

[43] Lang BT, Cregg JM, Depaul MA, et al. Modulation of the proteoglycan receptor PTP σ promotes recovery after spinal cord injury[J]. *Nature*, 2015, 518: 404-408.

[44] Dou CL, Levine JM. Inhibition of neurite growth by the NG2 chondroitin sulfate proteoglycan[J]. *J Neurosci*, 1994, 14: 7616-7628.

[45] 张娜娜, 徐帅, 李世昌. 运动对脊髓损伤的生理机能调控研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 29-32.

[46] Phang I, Werndle MC, Saadoun S, et al. Expansion duroplasty improves intraspinal pressure, spinal cord perfusion pressure, and vascular pressure reactivity index in patients with traumatic spinal cord injury: injured spinal cord pressure evaluation study[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32: 865-874.

[47] Ruschel J, Hellal F, Flynn KC, et al. Axonal regeneration. Systemic administration of epothilone B promotes axon regeneration after spinal cord injury[J]. *Science*, 2015, 348: 347-352.

[48] Klapka N, Hermanns S, Straten G, et al. Suppression of fibrous scarring in spinal cord injury of rat promotes long-distance regeneration of corticospinal tract axons, rescue of primary motoneurons in somatosensory cortex and significant functional recovery[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22: 3047-3058.

[49] Brazda N, Müller HW. Pharmacological modification of the extracellular matrix to promote regeneration of the injured brain and spinal cord[J]. *Prog Brain Res*, 2009, 175: 269-281.

[50] 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.

[51] Yoo M, Khaled M, Gibbs KM, et al. Arylsulfatase B improves locomotor function after mouse spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57415.

[52] Cregg J M, Depaul M A, Filous A R, et al. Functional regeneration beyond the glial scar[J]. *Exp Neurol*, 2014, 253: 197-207.

(本文编辑:王晶)