

·综述·

周围神经损伤后再生的表观遗传学调控机制研究进展

张奕飞<sup>1,2</sup>, 李大伟<sup>1,2</sup>, 陈鹏辉<sup>1,2</sup>, 谢晋<sup>1,2</sup>

作者单位

1. 上海交通大学  
医学院附属新华  
医院耳鼻咽喉头  
颈外科  
上海 200092  
2. 上海市耳鼻疾  
病转化医学重点  
实验室  
上海 200092  
收稿日期  
2021-06-01  
通讯作者  
谢晋  
xiejin@xinhua  
med.com.cn

**摘要** 周围神经损伤反应及影响再生的表观遗传学机制尚未被阐明。本文着眼于表观遗传学调控机制,从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等方面对周围神经损伤后再生的表观遗传学调控机制进行综述,为优化周围神经损伤后再生的临床治疗提供基础知识。

**关键词** 周围神经损伤;神经再生;表观基因组学;DNA甲基化;组蛋白修饰;非编码RNA

**中图分类号** R741;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210525

**本文引用格式:**张奕飞, 李大伟, 陈鹏辉, 谢晋. 周围神经损伤后再生的表观遗传学调控机制研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(3): 154-157.

**Research Progress of Epigenetic Regulatory Mechanisms in Regeneration after Peripheral Nerve Injury** ZHANG Yi-fei<sup>1,2</sup>, LI Da-wei<sup>1,2</sup>, CHEN Peng-hui<sup>1,2</sup>, XIE Jin<sup>1,2</sup>. 1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose Diseases, Shanghai 200082, China

**Abstract** The response to peripheral nerve injury and the epigenetic mechanisms affecting regeneration have not been elucidated. In this review, the epigenetic regulatory mechanisms in peripheral nerve regeneration after injury were reviewed from the aspects of DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA, which will provide fundamental knowledge for optimizing clinical treatments after peripheral nerve injury.

**Keywords** peripheral nerve injuries; nerve regeneration; epigenomics; DNA methylation; histone code; untranslated RNA

1 前言

周围神经损伤后再生及功能恢复一直是临床难题。虽然,近年来显微外科学的发展使得周围神经断端吻合水准日益提升,组织工程与材料学的发展亦在一定程度上促进了周围神经再生,但是神经损伤后的功能恢复仍然不理想。功能恢复不佳取决于损伤发生后施旺细胞慢性去神经化、再生轴突重新支配靶器官前的时间窗过长、再生轴突交叉生长并导向错误进入错误神经内膜管<sup>[1]</sup>。而表观遗传学调控参与周围神经损伤中促进损伤神经元存活、延长施旺细胞修复作用时间,缩短靶器官支配前的时间窗,辅助轴突正确导向等机制与过程,从而在周围神经损伤再生中发挥重要作用。本文从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA三方面出发,对周围神经损伤后再生的表观遗传调控机制的研究进展进行综述。

2 DNA甲基化在周围神经再生中的调控作用

DNA甲基化(DNA methylation)是在DNA甲基转移酶(DNA Methyltransferase, DNMT)的作用下,以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)作为甲基供体,在基因组胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸的胞嘧啶5号碳原子共价结合一个甲基基团,形成5'甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC),其阻碍转录因子与DNA的结合,所以往往导致基因沉默。DNA甲基化是一种相对稳定的修饰状态,可随着DNA的复制将甲基化改变遗传给子代而不改变

碱基序列,是一种重要的表观遗传学机制。

在施旺细胞发育过程中,DNA甲基化参与髓鞘发育的抑制。全局甲基化分析显示,施旺细胞发育过程中,DNA甲基转移酶DNMT1和DNMT3A/3B的水平在成熟神经中极低,SAM作为甲基的供体,它的水平极大程度调控了DNA甲基化水平。Varela-Rey等学者<sup>[2]</sup>的研究显示,如果在施旺细胞培养时给予外源性SAM,这将会导致较低的髓鞘基因的表达水平。*Gnmt*基因敲除会导致SAM分解代谢缺少关键酶,从而提升SAM的水平,通过利用*Gnmt*<sup>-/-</sup>小鼠模型,能观察到小鼠会产生更薄的髓鞘,髓鞘相关基因以及脂质合成相关基因将被抑制。在周围神经损伤后第3天,髓鞘合成相关基因*Mpz*、*Egr2*等明显下调<sup>[3]</sup>,此过程中,DNA甲基化或发挥重要作用。

Zhou等<sup>[4]</sup>比较了大鼠周围神经损伤前后施旺细胞DNA甲基化的改变,利用甲基化DNA免疫共沉淀测序(MeDIP-Seq)技术,分析发现:差异甲基化区(DMRs)峰在基因组不同组分中的分布主要位于远端基因间区。Shi等<sup>[5]</sup>比较了中枢神经和周围神经损伤后DNA甲基化基因表达水平的变化,利用全基因组重亚硫酸盐测序(WGBS)和MeDIP-Seq技术,发现共有16种基因在中枢和周围神经损伤后都有着相同的DNA甲基化改变。其中,*Dnm3*、*Ntrk3*、*Smurf1*、*Dpysl2*、*Kalrn*、*Shank1*、*Dlg2*、*Arsb*、*Reln*、*Bmp5*、*Numbl*、*Prickle2*、*Map6*和*Htr7*是核心基因。Zuo等<sup>[6]</sup>通过增殖和黏附相关实验,证实激活施旺细胞

(activated Schwann cells, ASCs) 比正常施旺细胞 (normal Schwann cells, NSCs) 有更强的增殖和黏附活性。使用 MeDIP-Seq 测序技术,共筛选出 429 条差异 DNA 甲基化基因,进一步生物信息学分析显示 *Fyn*、*Efnal*、*Jak2*、*Vav3*、*Flt4*、*Epha7*、*Crk*、*Kitlg*、*Ctnnb1* 和 *Ptpn11* 为施旺细胞黏附候选基因。这项研究分析出了在周围神经损伤后施旺细胞黏附相关 DNA 甲基化模式,并且识别出施旺细胞黏附的候选调控基因。

Shin 等<sup>[7]</sup>对 L4~L6 背根神经节(dorsal root ganglions, DRGs) 上感觉神经元做损伤预处理,通过全基因组测序,发现大约 20% 的甲基化 DNA 片段的甲基化水平发生不同程度的变化,这些 DNA 甲基化的改变和大部分基因表达没有相关。但是,通过药理学抑制或激活 DNA 甲基化能明显减弱轴突再生能力。药理学的干扰能导致许多高度重叠的非转录因子 RAGs 的下调,同时使得 SOCS3 和 Serpine1 明显上调。过表达 SOCS3 和 Serpine1 能减弱损伤诱导的轴突生长能力。这说明,他们是轴突再生的负调控因子。Shin 的实验解释了周围神经损伤后, DNA 甲基化的改变会导致 RAGs 的负调控因子上调,从而减弱轴突再生能力。Shin 团队<sup>[8]</sup>继续深入研究,发现原癌基因 *Myc* 是损伤预处理后 RAGs 表达的转录枢纽基因。他们发现 c-MYC 能结合于特定 RAGs 的启动子上,并且 *Myc* 的上调先于 RAGs 的上调。这种 *Myc* 基因的早期转录激活和 *Myc* 外显子 3 序列显著的 DNA 甲基化有关。

### 3 组蛋白修饰在周围神经再生中的调控作用

组蛋白包括 H1/H5、H2A、H2B、H3 和 H4 五种成分,其中组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 被称为核心组蛋白,他们和 DNA 共同组成染色质的基本单位核小体。组蛋白的 N-末端能在相关酶的作用下,与各种基团共价结合,而发生甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰,其中组蛋白 H3 是修饰最多的组蛋白。在周围神经再生中,表观遗传学组蛋白修饰主要集中在组蛋白甲基化和乙酰化的研究。

#### 3.1 组蛋白甲基化和去甲基化

组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)能把甲基添加到目标残基上,而组蛋白去甲基酶(histone demethylase, HDM)能去除甲基基团。组蛋白可以在其赖氨酸(K)、精氨酸(R)和组氨酸(His)三个碱基上发生甲基化,不同家族 HMT 和 HDM 可以作用于不同组蛋白的不同氨基酸而产生基因沉默或激活效应。

Ma 等<sup>[9]</sup>研究了损伤后组蛋白甲基化标记在损伤诱导基因的启动子和增强子出现的现象,在发育成熟神经中,损伤诱导基因,包括 *Shh* 和神经营养因子 *Gdnf*,被多梳抑制性复合物 2 (Polycomb Repressive Complex 2, PRC2)沉默,这是由于 PRC2 能催化抑制性三甲基组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27me3,下同)标记添加到这些基因的启动子上。而损伤发生后,这些基因的启动子被 H3K27 去甲基化去抑制,H3K4 甲基化激活。而这些基因的增强子被 H3K27 乙酰化激活,这个过程跟 c-Jun 的募集有关,c-Jun 是周围神经损伤后施旺细胞转分化的主要调控因子<sup>[10,11]</sup>。

这些机制能促进损伤后轴突再生。表观遗传学调控在确保施旺细胞损伤后能发挥正确的功能上也很重要。当周围神经发生损伤,神经断端上的施旺细胞发生去髓鞘,其重新进入细胞周期并增殖。为了防止施旺细胞过度增殖而形成肿瘤,Arf/Ink4 位点被 HDM JMJD3 解除抑制,其能使 p19Arf、p16Ink4a 和 p15Ink4b 基因启动子区的 H3K27 去甲基化,从而表达出肿瘤抑制蛋白限制施旺细胞增殖<sup>[12]</sup>。

#### 3.2 组蛋白乙酰化和去乙酰化

组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)能把乙酰基添加到组蛋白尾部的赖氨酸中,使 DNA 和组蛋白的连接变得疏松,这样有利于染色质构型开放及转录活性增强。而组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)正好相反,它能去除乙酰基,导致染色质变得更加紧密,抑制转录过程。目前,在周围神经再生领域中,HAT 的研究较少,大部分研究集中在 HDAC 对组蛋白等的调控<sup>[12]</sup>。

HDAC1 和 HDAC2 属于 1 型 HDAC,在成年期施旺细胞发育中起重要作用,如髓鞘形成和周围神经系统维持<sup>[13]</sup>。在轴突发生损伤时,HDAC1 和 HDAC2 的水平强烈上调<sup>[14]</sup>。通过和 Sox10 发生相互作用,HDAC2 募集 H3K9 去甲基酶 KDM3A 和 JMJD2C,这些分子形成一个复合物,在修复程序中能去抑制并激活 Oct6 和 Krox20 基因。而 Oct6 是 c-Jun 表达的负调控因子,损伤后,Oct6 水平快速上调,这就会延迟施旺细胞转分化为修复施旺细胞的速度,影响神经修复。基因失活 HDAC1/2,能阻止损伤后 Oct6 和 Krox20 的上调,将导致更快的轴突再生速度,但这会减慢施旺细胞再髓鞘化的速度。有意思的是,若在损伤早期短暂地使用 HDAC1/2 药理学抑制剂,能观察到其能加速再生进程,并且还不影响再髓鞘的速度<sup>[14]</sup>。HDAC3 是另一种 1 型 HDAC,被证明能限制髓鞘形成。无论是使用 HDAC3 的药理学抑制剂还是在施旺细胞中条件性敲除,其在周围神经损伤或者 PNS 完整情况下都能增强髓鞘再生能力<sup>[15,16]</sup>。He 等和 Rosenberg 等都发现了这一现象,但是他们认为 HDAC3 是通过不同机制发挥作用的。He 等<sup>[15]</sup>认为 HDAC3 拮抗 neuregulin-PI3K-AKT 信号通路,协同 p300 组蛋白乙酰基转移酶,通过表观遗传学沉默,抑制髓鞘形成,并激活抑制施旺细胞髓鞘形成的基因。而 Rosenberg 等<sup>[16]</sup>则认为 HDAC3 允许关闭了 HDAC1/2 依赖的促进髓鞘生成的程序,从而进入成熟周围神经的髓鞘稳态阶段。所以,HDAC3 究竟通过哪一种机制发挥髓鞘抑制作用,仍存在争议,需要进一步研究。

合理应用 HDAC1/2 的抑制剂有望加速神经损伤后轴突再生能力,而 HDAC3 的抑制剂或能改善周围神经损伤后髓鞘再生的能力,甚至在一些脱髓鞘的周围神经病和衰老导致的脱髓鞘病变中或有治疗作用。这些治疗方法有望投入临床,但药物的有效性、毒副作用、致癌性仍需要进一步研究。

### 4 非编码 RNA 在周围神经再生中的调控作用

人类全基因组测序结果显示,编码蛋白质的序列只占全部基因组序列的 1.5%,绝大部分序列不编码蛋白质,这些非编码

序列转录出的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),被证明在周围神经修复中发挥重要作用,其功能机制各异,研究主要集中在miRNA、lncRNA、circRNA等。

#### 4.1 miRNA影响施旺细胞增殖、迁移与髓鞘形成及神经元的轴突再生

miRNA是长度为18~24个碱基的单链短ncRNA,能通过结合靶基因上3'端非翻译区来抑制转录,从而对体内各种生理、病理活动进行调控。Ning等<sup>[17]</sup>研究发现miR-21通过靶基因TGFβ1和TIMP3促进周围神经损伤后施旺细胞增殖和轴突再生。Ning发现神经损伤组的miR-21的表达水平明显高于假手术组和空白对照组。并且过表达miR-21能促进施旺细胞增殖和DRGs的轴突再生。进一步研究发现,过表达miR-21能降低TGFβ1的表达,从而使得Cyclin D1(CCND1)表达升高。后者是调节细胞周期的重要因子,升高CCND1能加快G1/S期转换,从而促进施旺细胞增殖。而过表达miR-21也能降低TIMP3表达,TIMP3和细胞凋亡关系紧密,通过检测细胞凋亡中控制多种蛋白降解的关键酶caspase-3和激活caspase-3下游的caspase-9表达水平,发现过表达miR-21后,细胞凋亡被抑制,这很可能跟TIMP3相关。Zhou的工作<sup>[18]</sup>也证实了这一点,在DRG神经元中过表达miR-21和miR-222能抑制细胞凋亡,增强细胞活力,这也是通过抑制TIMP3实现的。而过表达miR-21,EPHA4的表达也降低了,EPHA4的降低能增强施旺细胞功能和轴突再生能力。除了miR-21外,miR-9、miR-221、miR-222、miR-182、Let-7 miRNA等也不同程度地影响施旺细胞增殖和迁移。Song等<sup>[19]</sup>发现,利用生物可降解及生物相容性阳离子聚合物材料运输转染了microRNA-221/222的施旺细胞到患处,可有效地提高坐骨神经损伤后再生的效率。miR-221/222的上调促进神经生长因子和髓鞘基本蛋白的表达,从而促进轴突再生和施旺细胞的髓鞘再生。而miR-221/222还能调控施旺细胞增殖和迁移,并诱导施旺细胞表型改变,这是通过靶向LASS2基因实现的<sup>[20]</sup>。而Yu等<sup>[21]</sup>发现坐骨神经损伤后,损伤早期高表达的miR-182抑制下游分子FGF9和NTM的表达,从而阻碍了施旺细胞增殖和迁移。Zhou等<sup>[22]</sup>发现,miR-9通过直接靶向含有蛋白1的胶原三螺旋重复序列(CTHRC1)发挥基因沉默作用,后者能使Rac1-GTPase失活,从而阻碍施旺细胞迁移。Let-7 miRNA能通过靶向神经生长因子(nerve growth factor,NGF)并抑制其蛋白翻译,从而抑制施旺细胞增殖和迁移;在周围神经损伤早期,Let-7 miRNA还能通过非NGF依赖途径抑制施旺细胞凋亡<sup>[23]</sup>。而Zhao等<sup>[24]</sup>则发现miR-221-3p是通过下调NGF1-A连接蛋白(Nab1)的表达,在体外DRG细胞共培养条件下抑制施旺细胞的髓鞘形成。并且,使用miR-221-3p拮抗剂而获得的髓鞘形成促进作用被Nab1的抑制所减弱。Liu等<sup>[25]</sup>发现miR-192通过靶向凋亡蛋白X连锁抑制因子(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)来发挥神经细胞凋亡的作用,而抑制miR-192的表达,能够上调XIAP,同时减少神经细胞凋亡,促进神经修复。Li等<sup>[26]</sup>发现miR-340能直接靶向组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)的3-UTR来沉默tPA的表

达,从而影响周围神经损伤后细胞碎片的清除和轴突再生。

#### 4.2 lncRNA影响施旺细胞的增殖和迁移

长链非编码RNA指的是核苷酸长度大于200的不编码蛋白质的RNA。根据lncRNA在基因组上的位置,可将其分为3类:①位于基因间区的lncRNA(long intergenic RNA, lincRNA);②天然反义链lncRNA;③内含子区lncRNA。lncRNA可通过顺式作用激活或沉默临近基因的表达,也可通过反式作用远距离调控基因染色质状态激活或沉默基因。

Yao等<sup>[27]</sup>用雄性大鼠坐骨神经损伤模型研究lncRNA的改变,通过对损伤组织进行基因芯片分析和生物信息学分析,作者关注到一个lncRNA——TNXA-PS1。通过沉默TNXA-PS1,发现其可以促进施旺细胞迁移。进一步分析显示,TNXA-PS1可能通过充当miR-24-3p/miR-152-3p的海绵发挥竞争性内源RNA机制,并影响双特异性磷酸酶(Dusp1)的表达。这说明,TNXA-PS1在坐骨神经损伤后施旺细胞迁移中有重要作用。Yao等<sup>[28]</sup>随后把目光聚集到lncRNA BC088259,通过特异性siRNA敲减BC088259的表达,发现施旺细胞迁移水平下降,而过表达BC088259,则迁移水平升高。通过RNA pull-down和质谱分析,发现波形蛋白是BC088259的下游蛋白,进一步验证得出lncRNA BC088259通过波形蛋白影响施旺细胞在周围神经损伤后的迁移。Ma等<sup>[29]</sup>发现下调lncRNA MEG3能促进施旺细胞的增殖和迁移,修复大鼠坐骨神经损伤。坐骨神经损伤后,在施旺细胞内能发现MEG3上调。当作者敲低MEG3的表达,其能通过PTEN/PI3K/AKT通路增强施旺细胞增殖和迁移活性。而沉默MEG3则能促进施旺细胞的迁移能力和神经元轴突生长能力,从而促进神经再生和功能恢复。

#### 4.3 circRNA影响神经元自噬

circRNA是一类3'端和5'端能共价结合的环状RNA,他们常常充当miRNA的“海绵”从而抑制miRNA的活性来调节基因表达。Zhou等<sup>[30]</sup>研究了坐骨神经损伤后沉默circRNA.2837通过神经元的自噬发挥保护作用。当构建出大鼠坐骨神经损伤模型后,作者用损伤神经组织和正常组织进行测序比对,筛选出至少4 942条候选circRNA。随后,他们关注到频繁表达下调的circRNA.2837。体外实验中,用糖氧剥夺模型(oxygen and glucose deprivation, OGD)模拟损伤状态,能见到circRNA.2837减少,LC3-II升高,说明在坐骨神经损伤后存在自噬现象。通过体外、体内实验证明了circRNA.2837参与调控神经元自噬反应。特异性circRNA.2837的下调通过诱导自噬缓解了周围神经损伤。进一步研究发现,circRNA.2837是通过充当miR-34家族的“海绵”来发挥作用的,这提示circRNA也有机会成为周围神经再生中一个重要的治疗靶点。尽管circRNA在周围神经再生领域中已开始有相关研究,但对损伤反应中施旺细胞其他表型甚至神经元细胞的实验报道较少,仍需要更多研究来阐明circRNA在调控损伤再生所涉及的相应机制。

## 5 展望

表观遗传学机制在周围神经损伤修复中扮演着重要的角

色。首先,各种表观遗传学机制的逐步阐明,有助于揭示周围神经遭受损伤后机体潜在的调控方式,为探索后续新型药物及生物治疗方法奠定基础。例如DNA甲基化抑制剂、HDAC抑制剂,被初步证实其能促进周围神经修复效率<sup>[15,16]</sup>;另外,有学者探索了HDAC抑制剂联合BRD4抑制剂使用能治疗脑胶质瘤<sup>[31]</sup>,并且相关抑制剂已获批上市。然而在周围神经损伤领域,HDAC抑制剂的临床实践仍然较少,有待进一步临床验证,其安全性及有效性、如何避免形成肿瘤、如何针对性靶向损伤组织等问题将是未来研究的热点。其次,表观遗传学部分揭示了通过新材料组织工程学修复周围神经损伤的作用机制,组织工程技术结合表观遗传学修饰能更高效地实现周围神经修复再生。因此,表观遗传学机制在周围神经损伤后再生中的重要性不言而喻。近年来,越来越多学者的研究聚焦到周围神经损伤后再生的DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA的机制上。但是,仍然存在大量表观遗传学机制尚未被阐明。继续深入挖掘周围神经损伤反应及运用新材料修复损伤神经中的表观遗传学机制,将会是一项充满挑战但同时拥有光明前景的工作。

### 参考文献

- [1] Sulaiman W, Gordon T. Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application[J]. *Ochsner J*, 2013, 13: 100-108.
- [2] Varela-Rey M, Iruarrizaga-Lejarreta M, Lozano JJ, et al. S-adenosylmethionine levels regulate the schwann cell DNA methylome[J]. *Neuron*, 2014, 81: 1024-1039.
- [3] Arthur-Farraj PJ, Morgan CC, Adamowicz M, et al. Changes in the Coding and Non-coding Transcriptome and DNA Methylome that Define the Schwann Cell Repair Phenotype after Nerve Injury[J]. *Cell Rep*, 2017, 20: 2719-2734.
- [4] Zhou XH, Lin W, Ren YM, et al. Comparison of DNA Methylation in Schwann Cells before and after Peripheral Nerve Injury in Rats[J]. *Biomed Res Int*, 2017: 5393268.
- [5] Shi G, Zhou X, Wang X, et al. Signatures of altered DNA methylation gene expression after central and peripheral nerve injury[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 5171-5181.
- [6] Zuo S, Shi G, Fan J, et al. Identification of adhesion-associated DNA methylation patterns in the peripheral nervous system[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21: 48.
- [7] Shin HY, Kim K, Kwon MJ, et al. Alteration in global DNA methylation status following preconditioning injury influences axon growth competence of the sensory neurons[J]. *Exp Neurol*, 2020, 326: 113177.
- [8] Shin HY, Kwon MJ, Lee EM, et al. Role of Proto-Oncogene as a Transcriptional Hub to Regulate the Expression of Regeneration-Associated Genes following Preconditioning Peripheral Nerve Injury[J]. *J Neurosci*, 2021, 41: 446-460.
- [9] Ma KH, Hung HA, Svaren J. Epigenomic Regulation of Schwann Cell Reprogramming in Peripheral Nerve Injury[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 9135-9147.
- [10] Arthur-Farraj PJ, Latouche M, Wilton DK, et al. c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration[J]. *Neuron*, 2012, 75: 633-647.
- [11] Hung HA, Sun G, Keles S, et al. Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 6937-6950.
- [12] Gomez-Sanchez JA, Gomis-Coloma C, Morenilla-Palao C, et al.

- Epigenetic induction of the Ink4a/Arf locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge[J]. *Brain*, 2013, 136: 2262-2278.
- [13] Brügger V, Engler S, Pereira JA, et al. HDAC1/2-Dependent P0 Expression Maintains Paranodal and Nodal Integrity Independently of Myelin Stability through Interactions with Neurofascins[J]. *PLoS Biol*, 2015, 13: e1002258.
  - [14] Brügger V, Duman M, Bochud M, et al. Delaying histone deacetylase response to injury accelerates conversion into repair Schwann cells and nerve regeneration[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14272.
  - [15] He X, Zhang L, Queme LF, et al. A histone deacetylase 3-dependent pathway delimits peripheral myelin growth and functional regeneration[J]. *Nat Med*, 2018, 24: 338-351.
  - [16] Rosenberg LH, Cattin AL, Fontana X, et al. HDAC3 Regulates the Transition to the Homeostatic Myelinating Schwann Cell State[J]. *Cell Rep*, 2018, 25: 2755-2765.e5.
  - [17] Ning XJ, Lu XH, Luo JC, et al. Molecular mechanism of microRNA-21 promoting Schwann cell proliferation and axon regeneration during injured nerve repair[J]. *RNA Biol*, 2020, 17: 1508-1519.
  - [18] Zhou S, Zhang S, Wang Y, et al. MiR-21 and miR-222 inhibit apoptosis of adult dorsal root ganglion neurons by repressing TIMP3 following sciatic nerve injury[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 586: 43-49.
  - [19] Song J, Li X, Li Y, et al. Biodegradable and biocompatible cationic polymer delivering microRNA-221/222 promotes nerve regeneration after sciatic nerve crush[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 4195-4208.
  - [20] Yu B, Zhou S, Wang Y, et al. miR-221 and miR-222 promote Schwann cell proliferation and migration by targeting LASS2 after sciatic nerve injury[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125: 2675-2683.
  - [21] Yu B, Qian T, Wang Y, et al. miR-182 inhibits Schwann cell proliferation and migration by targeting FGF9 and NTM, respectively at an early stage following sciatic nerve injury[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 10356-10365.
  - [22] Zhou S, Gao R, Hu W, et al. MiR-9 inhibits Schwann cell migration by targeting Cthrc1 following sciatic nerve injury[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127: 967-976.
  - [23] Li S, Wang X, Gu Y, et al. Let-7 microRNAs regenerate peripheral nerve regeneration by targeting nerve growth factor[J]. *Mol Ther*, 2015, 23: 423-433.
  - [24] Zhao L, Yuan Y, Li P, et al. miR-221-3p Inhibits Schwann Cell Myelination[J]. *Neuroscience*, 2018, 379: 239-245.
  - [25] Liu X, Cui X, Guan G, et al. microRNA-192-5p is involved in nerve repair in rats with peripheral nerve injury by regulating XIAP[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19: 326-338.
  - [26] Li S, Zhang R, Yuan Y, et al. MiR-340 Regulates Fibrinolysis and Axon Regrowth Following Sciatic Nerve Injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 4379-4389.
  - [27] Yao C, Wang Y, Zhang H, et al. lncRNA TNXA-PS1 Modulates Schwann Cells by Functioning As a Competing Endogenous RNA Following Nerve Injury[J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 6574-6585.
  - [28] Yao C, Chen Y, Wang J, et al. lncRNA BC088259 promotes Schwann cell migration through Vimentin following peripheral nerve injury[J]. *Glia*, 2020, 68: 670-679.
  - [29] Ma Y, Zhai D, Zhang W, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 promotes Schwann cell proliferation and migration and repairs sciatic nerve injury in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 7460-7469.
  - [30] Zhou ZB, Niu YL, Huang GX, et al. Silencing of circRNA.2837 Plays a Protective Role in Sciatic Nerve Injury by Sponging the miR-34 Family via Regulating Neuronal Autophagy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 718-729.
  - [31] 万家颖, 王银. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合溴结构域蛋白4抑制剂治疗脑胶质瘤的疗效研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 326-329.

(本文编辑:王晶)