

·综述·

间充质干细胞源性外泌体治疗脊髓损伤的研究进展

江朔轩¹, 邓强², 张彦军², 郭铁峰², 朱宝², 王鹏¹, 李家明¹, 马平怡¹

作者单位

1. 甘肃中医药大学
兰州 7300302. 甘肃省中医院
兰州 730050

基金项目

国家自然科学基金
(地区)(基于 lncR-NAMALAT1-ERK/
p38MARK-AQP-4信号轴探讨陇中消
肿止痛剂通过干
预“血-脊髓屏障”

防治继发性脊髓损

伤的分子机制,
No. 81860860);甘肃省科技计划项
目任务书(重点研
发计划)(陇中消肿止痛剂对脊髓损
伤后血-脊髓屏障的保护作用及相关
LncRNA 基因调控网络的研究, No.
20YF3FA014);国家自然科学基金
(地区)(星形胶质

细胞外泌体来源环

状 RNA 对 SCI 后

血脊髓屏障功能的
影响及陇中消肿止痛剂干预机制研
究, No. 82060879)收稿日期
2022-10-24通讯作者
邓强
1185858685@qq.
com

摘要 脊髓损伤是严重的创伤性疾病,影响患者损伤部位及以下的运动、感觉与自主神经功能障碍。现有治疗手段单一、且效果不佳。间充质干细胞源性外泌体可通过调节炎症反应、改善血-脊髓屏障、减少细胞凋亡、促进轴突生长、修复瘢痕组织等方式,改善和治疗脊髓损伤造成的神经细胞功能障碍。因其在临床治疗应用上的潜力,间充质干细胞源性外泌体成为治疗脊髓损伤的研究热点。

关键词 脊髓损伤;间充质干细胞;外泌体;研究进展

中图分类号 R741;R741.05;R744 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220919

本文引用格式:江朔轩, 邓强, 张彦军, 郭铁峰, 朱宝, 王鹏, 李家明, 马平怡. 间充质干细胞源性外泌体治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(5): 282-284, 306.

Research Progress on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Spinal Cord Injury JIANG Shuoxuan¹, DENG Qiang², ZHANG Yanjun², GUO Tiefeng², ZHU Bao², WANG Peng¹, LI Jiaming¹, MA Pingyi¹. 1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract Spinal cord injury is a severe traumatic disease that affects motor, sensory and autonomic dysfunction at and below the site of injury. Current treatment options are limited and often ineffective. Mesenchymal stem cell-derived exosomes have shown promise in improving and treating nerve cell dysfunction caused by spinal cord injury through regulating the inflammatory response, improving the blood-spinal barrier, reducing cell death, promoting axon growth, and repairing scar tissue. Due to their potential in clinical application, mesenchymal stem cell-derived exosomes are a hot topic in the treatment of spinal cord injury.

Keywords spinal cord injury; mesenchymal stem cells; exosomes; research progress

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重创伤性疾病,影响患者损伤部位及以下的运动、感觉与自主神经功能障碍,严重影响患者自立能力,对家庭、社会造成严重影响。严重SCI多呈不可逆损伤,且并发症发生率高,给治疗带来极大困难。流行病学调查显示^[1],2018年全国创伤性SCI发生率为每百万人50.48例,高处坠落及交通事故是其最主要的致病原因,其发生率不断增加。在全球范围内,SCI仍然是世界医疗卫生领域需要攻破的难题。如今SCI的治疗^[2]主要有:①手术减压,主要针对严重脊髓压迫进行性SCI,治疗越早运动改善越明显;②甲基强的松龙,通过抗炎减轻氧化应激,减少局部水肿,但神经功能恢复不明显,且副作用大;③神经保护剂,通过减轻继发性损伤保护神经功能;④细胞移植,基于细胞再生的基础,补充细胞结构或框架的缺失,现仍是实验性研究,缺乏临床研究。而外泌体的研究源于细胞旁分泌假说,此学说认为干细胞在组织保护和修复功能是通过干细胞释放的细胞外囊泡,而外泌体作为体积最小的膜性囊泡,其在SCI上的治疗被广泛研究,为SCI的治疗提供更丰富的治疗思路^[3]。

系统,不易引起免疫排斥反应,便于分离和保存,与其它来源相比可以获得更多的外泌体,肿瘤风险低,且无伦理问题等优点,加之“归巢”特性(即向损伤部位优势分布的特性),故MSCs在临床实验中被广泛应用^[5]。MSCs常见的来源有骨髓、脐带、脂肪以及牙龈等^[6]。MSCs的缺点在于其不够稳定^[7],肿瘤风险还存争议,且不易穿过血-脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB),使其不能有效作用于SCI部位^[8]。MSCs的治疗效果主要是由其内生长因子、趋化因子以及细胞因子的旁分泌而产生。

MSCs源性外泌体(mesenchymal stem cells exosomes, MSCs-exo)有着更强的优势。MSCs-exo具有更高的修复能力和安全性,较低免疫原性^[6,7,9],还具有抵达靶器官的潜力,其纳米大小(约40~100 nm)有利于穿过BSCB抵达SCI部位,且没有MSCs治疗的风险(微血管闭塞、心律失常等)^[10]。外泌体中携带着不同的脂质、蛋白质、DNA和RNA,可以介导不同类型细胞间的信息传递,且携带遗传信息^[11]。MSCs-exo通过蛋白质、DNA、mRNA和miRNA等参与细胞之间的信息交流。

2 SCI的机制及MSCs-exo作用

SCI分为原发性损伤和继发性损伤,其中原发性损伤多为机械损伤导致骨折或脱位,造成局部出血、水肿、缺血或BSCB破坏等,局部缺血可导致神

1 间充质干细胞源性外泌体

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[4]具有突出的增殖与多向分化能力,能调节机体免疫

神经元和神经胶质细胞缺氧,推动继发性损伤的进展^[12]。SCI的主要病理机制有:炎症反应、BSCB完整性破坏、轴突断裂、细胞凋亡、髓鞘降解等,这些都是造成SCI发生或加重的主要原因^[13]。SCI的程度是由最初创伤程度与脊髓的压迫时间决定。MSCs-exo可通过直接作用于靶器官,调节细胞因子,传递micro-RNA等方式,抑制炎症反应、改善BSCB、减少细胞凋亡、抑制星型胶质瘢痕形成、促进轴突再生,从而改善脊髓微环境,促进细胞恢复。

2.1 MSCs-exo抑制炎症反应

SCI后会产生复杂的炎症反应。炎症反应是继发性SCI的重要原因,其进一步破坏神经元功能,加重神经细胞损伤。而中枢神经系统修复受损轴突和神经元的能力有限,如不能及时治疗恢复其功能,会导致患者运动、感觉和自主神经功能的丧失,造成瘫痪^[14]。炎症反应因免疫细胞和炎性细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等]的释放而加重^[15]。在SCI的治疗中,控制炎症反应,可以减轻二次损伤,有助于神经细胞恢复。研究表明^[16],给SCI模型小鼠尾静脉注射人间充质干细胞源性外泌体(hMSCs-exo),发现其可通过下调TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、IL-6和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子,提升IL-4和IL-10等抗炎细胞因子水平,以减轻局部炎症反应,加快细胞恢复。此外,NF- κ B或干扰素通路的激活,也可以产生炎症趋化因子,促使炎症反应的发生。有研究表明,miRNA-223可通过调控NF- κ B通路基因,抑制TLR4蛋白水平和受体信号(TLR4蛋白可以激活巨噬细胞M1促炎表型),从而抑制炎症反应的发生^[17]。

M1巨噬细胞(可产生促炎细胞因子、趋化因子,如IL-12、IL-23、TNF- α 等)和M2巨噬细胞[可产生抑制性细胞因子,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、IL-10等]代表着巨噬细胞活化的两个极端,它们通过抗炎、促炎极化,调节炎症反应^[18,19]。研究证明,SCI后,巨噬细胞M1表型极化增加,炎症反应加剧,损伤神经元细胞^[20]。这为调节巨噬细胞治疗SCI提供思路,可以通过抑制M1巨噬细胞表型、诱导M1表型向M2表型极化、移植有益巨噬细胞等方式调节炎症反应,从而促进细胞恢复。研究表明^[21],hMSCs-exo可诱导M1向M2表型极化,并降低IFN- γ 、IL-6、TNF- α 等炎症因子。有实验证明,外泌体在一定条件下,可以作用吞噬细胞的激活,将M1表型转化成M2表型,也可以再转化为M1表型^[22]。为促进愈合,增强M2表型和衰减M1表型是控制炎症反应,恢复细胞功能的方式。Jeffries等^[17]实验证明,miRNA-233可作用于NLRP3炎症小体,下调小鼠中性粒细胞,抑制炎症激活,降低吞噬细胞M1表型,从而减轻细胞炎症反应和控制免疫系统的激活。Chang等^[23]研究发现,骨髓间充质干细胞源性外泌体(BMSCs-exo)中miR-125a可以下调干扰素调节因子5(interferon regulatory factor 5, IRF5),从而降低巨噬细胞M1表型的表达,增强巨噬细胞M2表型,缓解炎症反应并改善机体运动功能。

2.2 MSCs-exo改善BSCB

BSCB^[24]是由毛细血管内皮细胞、周细胞、星型胶质细胞末端等组成。BSCB对维持脊髓微环境稳定十分重要,其控制着血液和脊髓中分子之间信息的交换。SCI后,血管周围基底膜分离使炎症扩张,为炎性细胞进入脊髓提供通路,炎性因子侵入脊髓,破坏微血管内皮细胞,造成血液供应不足,促进二次损伤发生,损害中枢神经^[25,26]。

有研究表明,BMSCs-exo可通过抑制NF- κ B信号通路的激活,阻止周细胞的迁移,改善BSCB的完整性,促进神经元细胞恢复^[27]。Masahito等^[28]发现,SCI后,MSCs-exo会高水平分布于损伤部位,被M2表型巨噬细胞所吸收,通过调节TGF- β 通路,控制BSCB相关蛋白,恢复其完整性,保护微环境稳态,促进神经细胞恢复。

BSCB由紧密连接蛋白(tight junction, TJ)和粘附连接蛋白(adherens junction, AJ)构成,其决定着BSCB的通透性^[29]。Wang等^[30]发现,miRNA-125a-5p可以上调TJ和AJ的表达水平,并减少微血管内皮细胞的凋亡来降低BSCB的渗透性,从而恢复脊髓微环境稳定。Ge等^[31]发现,miRNA-155可以上调活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平、破坏血管内皮细胞中线粒体的功能,激活NF- κ B信号通路,进而影响BSCB的恢复。

2.3 MSCs-exo减少细胞凋亡

细胞凋亡是通过信号的传递而激活,在SCI继发性损伤阶段发挥重要作用,主要发生在神经元和胶质细胞中^[32]。凋亡信号的激活是通过与死亡受体结合、凋亡刺激、线粒体破坏等引起^[13]。在半胱氨酸蛋白酶中^[33],Caspase家族是执行细胞凋亡的主要蛋白酶,其活性的增加可以使细胞骨架蛋白和生存因子被降解,造成中枢神经细胞的凋亡,半胱氨酸蛋白酶与T细胞和NK细胞释放的颗粒酶相互作用,可加快细胞凋亡。

Li等^[34]发现,BMSCs-exo可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,降低神经元中Caspase3和Caspase9的蛋白表达,提高B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,从而抑制细胞凋亡。Yu等^[35]通过大鼠尾静脉注射BMSCs-exo分泌的miRNA-29b,发现其可以通过调节神经相关蛋白,从而帮助神经元再生,控制神经细胞凋亡。Gu等^[36]发现,BMSCs-exo可以通过上调自噬相关蛋白(LC3 II B等)激活细胞的自噬,减少神经元的凋亡,促进神经功能恢复。实验证明,miRNA-128的高表达可以降低自噬激活酶1,下调凋亡相关因子配体,从而抑制细胞炎症和细胞凋亡^[37]。

2.4 MSCs-exo抑制瘢痕形成/促进轴突再生

SCI后,炎症反应、大脑皮质损伤等因素导致胶质瘢痕出现^[38]。胶质瘢痕中包含反应性星形胶质细胞、NG2细胞、小胶质细胞、巨噬细胞及硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)等^[39]。如今普遍认为,中枢神经系统修复能力低,神经细胞再生能力差,主要原因之一就是髓鞘生长抑制因子和胶质瘢痕的形成阻碍了轴突的再生与恢复^[40]。而胶质瘢痕并非只有损害作用,其还具有限制炎症反应的扩散,维持内环境的稳定等积极作用^[41]。研究发现,胶质瘢痕中CSPGs的高表达会导致神经元轴突再生受到抑制、影响细胞移植的疗效^[42]。有趣的是,研究发现清除星型胶质瘢痕后并不能促进轴突再生,而

抑制星形胶质细胞瘢痕的形成也并不能减少 CSPGs 的产生,其认为胶质瘢痕并非影响轴突再生的主要原因^[43]。关于胶质瘢痕对于脊髓神经元轴突再生的影响十分复杂,不仅受到具体成分、因子的调控,还与脊髓损伤后的不同阶段有关。最近 Zhao 等^[44]的研究表明陈旧性脊髓损伤的修复仅在清除瘢痕后才能产生。

星形胶质细胞在中枢神经系统中含量丰富,其在维持微环境稳态和控制轴突可塑性中发挥重要作用^[45]。在中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞活化为反应性星形胶质细胞,反应性星形胶质细胞有积极作用,亦有消极作用,但消极表现更突出,其会产生促炎趋化因子,促进炎症反应,也可上调水通道蛋白 4,导致细胞毒性水肿。而诱发反应性星形胶质细胞产生的主要因素被认为是小胶质细胞产生的细胞因子(IL-1 α 、TNF- α 、补体 C1q)共同作用,引起星形胶质细胞极化,使星形胶质细胞从 A0(静息状态)向 A1 表型转化。反应性星形胶质细胞可以分为 A1 神经毒性反应性星形胶质细胞与 A2 神经保护性反应性星形胶质细胞^[46]。其中 A1 表型会导致轴突缺失、神经元死亡等不利影响, A2 表型则有保护神经的积极作用。有研究表明, BMSCs-exo 可以负向调节 A1 表型的反应性星形胶质细胞的激活,进而控制神经的凋亡,促进轴突再生和神经细胞的修复^[47]。

第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)^[48],是一种具有蛋白质和脂质磷酸酶活性的双磷酸酶,可抑制蛋白激酶(AKT)和磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)信号通路,从而调节细胞增殖和凋亡。有研究表明, PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路与胶质瘢痕的形成有关,而 PTEN 被认为是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的负向调节因子^[49]。miR-17 可作用于 PTEN,调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而减少星形胶质细胞的激活,抑制胶质瘢痕形成,促进轴突再生^[50]。Yin 等^[51]发现, miR-29a 可负向调节 PTEN 的表达和激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进轴突再生,恢复神经细胞功能。

3 结语及展望

SCI 的发病率逐年增加,但诸多治疗方式所取疗效却不理想,SCI 的治疗仍是世界各国共同难题。对 SCI 的治疗而言, MSCs-exo 的纳米体积与靶向作用具有巨大优势,通过外泌体所携带的细胞因子、RNA 等细胞活性物,作用于靶器官、受体或激活信号通路等方式,调节炎症、血-脊髓屏障、细胞凋亡、瘢痕形成等,实现对损伤部位微环境的调控,恢复神经细胞功能。而有关联的 RNA 与信号通路众多,但相互作用与关联性的研究并不透彻,还需进一步探索与研究,进而提供更丰富有效的治疗方法,以期在临床应用上发挥关键作用。

参考文献

[1] 郝定均, 贺宝荣. 2018 年中国创伤性脊髓损伤流行病学特点[J]. 中华创伤杂志, 2021, 37: 618-627.
 [2] Rouanet C, Reges D, Rocha E, et al. Traumatic spinal cord injury: current concepts and treatment update[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2017, 75: 387-393.
 [3] Khalatbary AR. Stem cell-derived exosomes as a cell free therapy against spinal cord injury[J]. Tissue Cell, 2021, 71: 101559.
 [4] Cofano F, Boido M, Monticelli M, et al. Mesenchymal Stem Cells for

Spinal Cord Injury: Current Options, Limitations, and Future of Cell Therapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 2698.
 [5] 李苏亚, 奚广军, 李在望, 等. 间充质干细胞源外泌体在神经系统疾病中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 593-594, 601.
 [6] Tang Y, Zhou Y, Li HJ. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12: 71.
 [7] Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54: 789-792.
 [8] Ren Z, Qi Y, Sun S, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Hope for Spinal Cord Injury Repair[J]. Stem Cell Devel, 2020, 29: 1467-1478.
 [9] 袁昊, 胡洋, 唐洲平. 外泌体的研究进展及其对神经系统疾病的免疫调节[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 520-522.
 [10] Toh WS, Lai RC, Zhang B, et al. MSC exosome works through a protein-based mechanism of action[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46: 843-853.
 [11] Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75: 193-208.
 [12] Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. Neurosurg Rev, 2020, 43: 425-441.
 [13] Zhang N, Yin Y, Xu SJ, et al. Inflammation & apoptosis in spinal cord injury[J]. Indian J Med Res, 2012, 135: 287-296.
 [14] David S, Zarruk JG, Ghasemlou N. Inflammatory pathways in spinal cord injury[J]. Int Rev Neurobiol, 2012, 106: 127-152.
 [15] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 7533.
 [16] Sun G, Li G, Li D, et al. hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 89: 194-204.
 [17] Jeffries J, Zhou W, Hsu AY, et al. miRNA-223 at the crossroads of inflammation and cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 451: 136-141.
 [18] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10: 520-529.
 [19] Wang Y, Smith W, Hao D, et al. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 459-466.
 [20] Liu R, Peng Z, Zhang Y, et al. Upregulation of miR 128 inhibits neuronal cell apoptosis following spinal cord injury via FasL downregulation by repressing ULK1[J]. Mol Med Rep, 2021, 24: 667.
 [21] Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment[J]. Life Sci, 2019, 233: 116733.
 [22] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32: 593-604.
 [23] Wang D, Chen F, Fang B, et al. MiR-128-3p Alleviates Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury Associated Neuroinflammation and Cellular Apoptosis via SP1 Suppression in Rat[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 609613.
 [24] Sauer RS, Kirchner J, Yang S, et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte deficiency in peripheral neuropathy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1405: 71-88.
 [25] Kumar H, Ropper AE, Lee SH, et al. Propitious Therapeutic Modulators to Prevent Blood-Spinal Cord Barrier Disruption in Spinal Cord Injury[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 3578-3590.
 [26] Bartanusz V, Jezova D, Alajajian B, et al. The blood-spinal cord barrier: morphology and clinical implications[J]. Ann Neurol, 2011, 70: 194-206.
 [27] Lu Y, Zhou Y, Zhang R, et al. Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Recovery Following Spinal Cord Injury via Improvement of the Integrity of the Blood-Spinal Cord Barrier[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 209.
 [28] Nakazaki M, Morita T, Lankford KL, et al. Small extracellular vesicles released by infused mesenchymal stromal cells target M2 macrophages and promote TGF- β upregulation, microvascular stabilization and functional recovery in a rodent model of severe spinal cord injury[J]. J Extracell Vesicle, 2021, 10: e12137.
 [29] Ying X, Xie Q, Yu X, et al. Water treadmill training protects the integrity of the blood-spinal cord barrier following SCI via the BDNF/TrkB-CREB signalling pathway[J]. Neurochem Int, 2021, 143: 104945.
 [30] Wang J, Nie Z, Zhao H, et al. MiRNA-125a-5p attenuates blood-spinal cord barrier permeability under hypoxia *in vitro*[J]. Biotechnol Lett, 2020, 42: 25-34.

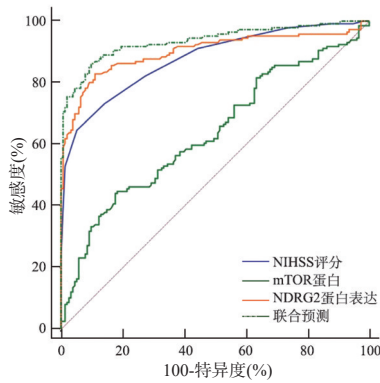


图2 NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白和NIHSS评分预测缺血性卒中患者临床预后的ROC曲线

509-512. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2019.06.007.

- [9] 李瑞晓,唐启胜,马善金,等. NDRG2通过抑制Bcl-2表达增加膀胱癌细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31: 263-267,334. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.004.
- [10] 潘怡,王振兴,郭静,等. 补阳还五汤对肺纤维化小鼠中介导细胞自噬的mTOR蛋白的调控机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25: 23-31. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20190602.
- [11] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [12] 李宏建. 发病前改良Rankin量表评分3分和4分的卒中患者血栓切除术后临床转归[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27: 186. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.03.101.
- [13] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等. 中文版美国国立卫生院卒中量表的信度与效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34: 372-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013.
- [14] 葛中林,于善花,钱明月,等. 血小板高反应性与非小卒中患者再发缺血事件的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21: 399-402. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.04.016.

- [15] 余小旭,王健. 缺血性卒中风险评估模型研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21: 93-96. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.01.016.
- [16] 王开,钟佩玲,王昌铭. 缺血性卒中中相关生物标志物多组学研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40: 587-591. DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.06.016.
- [17] 石林昌,王雅冰,赵孟杰,等. RhoGDI2和NDRG2在肝癌组织中的表达及与预后的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30: 489-491, 508,后插1. DOI:10.3969/j.issn.1005-0264.2020.06.002.
- [18] 谢环,田洁,黄娅芬. N-myc下游调节基因2在子宫内膜癌组织中表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34: 24-28. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.007.
- [19] Guo H, Yin A, Ma Y, et al. Astroglial N-myc downstream-regulated gene 2 protects the brain from cerebral edema induced by stroke[J]. *Glia*, 2021, 69: 281-295. DOI:10.1002/glia.23888.
- [20] 陈涛,熊业城,邓春雷,等. NDRG2在中枢神经系统疾病中的作用[J]. 生命的化学, 2020, 40: 1529-1534. DOI:10.13488/j.smhx.20200131.
- [21] Flügge G, Araya-Callis C, Gareia-Rodriguez E, et al. NDRG2 as a marker protein for brain astrocytes[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357: 31-41. DOI:10.1007/s00441-014-1837-5.
- [22] 段海宇,李谦,刘信东. 瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者血清mTOR, Tau蛋白水平和神经功能缺损的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19: 1820-1823. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2020.17.009.
- [23] 王先岳,吴竹兵. 米氮平联合氟伏沙明治疗卒中后抑郁的效果及对患者5-HT,mTOR的影响[J]. 广东医学, 2020, 41: 1493-1496. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20192310.
- [24] Sun Z, Gu L, Wu K, et al. VX-765 enhances autophagy of human umbilical cord mesenchymal stem cells against stroke-induced apoptosis and inflammatory responses via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26: 952-961. DOI:10.1111/cns.13400.
- [25] 林羽,王萍. 基于mTOR/P70S6K信号通路探讨利拉鲁肽对缺血性卒中大鼠神经炎症和细胞凋亡的影响[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30: 268-275.

(本文编辑:雷琪)

(上接第284页)

- [31] Ge X, Tang P, Rong Y, et al. Corrigendum to "Exosomal miR-155 from M1-polarized macrophages promotes EndoMT and impairs mitochondrial function via activating NF- κ B signaling pathway in vascular endothelial cells after traumatic spinal cord injury" [J]. *Redox biology*, 2021, 47: 102121.
- [32] Beattie MS, Farrowqu AA, Bresnahan JC. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17: 915-925.
- [33] Veeravalli KK, Dasari VR, Rao JS. Regulation of proteases after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 2251-2262.
- [34] Li C, Jiao G, Wu W, et al. Exosomes from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibit Neuronal Apoptosis and Promote Motor Function Recovery via the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28: 1373-1383.
- [35] Yu T, Zhao C, Hou S, et al. Exosomes secreted from miRNA-29b-modified mesenchymal stem cells repaired spinal cord injury in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52: e8735.
- [36] Gu J, Jin ZS, Wang CM, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improves Spinal Cord Function After Injury in Rats by Activating Autophagy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1621-1631.
- [37] Liu R, Peng Z, Zhang Y, et al. Upregulation of miR 128 inhibits neuronal cell apoptosis following spinal cord injury via FasL downregulation by repressing ULK1[J]. *Mole Med Rep*, 2021, 24: 667.
- [38] Zhang Y, Yang S, Liu C, et al. Deciphering glial scar after spinal cord injury[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab035.
- [39] 李星,李佳音,肖志峰,等. 脊髓损伤后胶质瘢痕在神经再生过程中作用的探讨[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32: 973-978.
- [40] Okada S, Hara M, Kobayakawa K, et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury[J]. *Neurosci Res*, 2018, 126: 39-43.
- [41] Yuan YM, He C. The glial scar in spinal cord injury and repair[J].

- Neurosci Bull*, 2013, 29: 421-435.
- [42] Mukherjee N, Nandi S, Garg S, et al. Targeting Chondroitin Sulfate Proteoglycans: An Emerging Therapeutic Strategy to Treat CNS Injury[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 231-232.
- [43] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532: 195-200.
- [44] Zhao C, Rao JS, Duan H, et al. Chronic spinal cord injury repair by NT3-chitosan only occurs after clearance of the lesion scar[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 184.
- [45] 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.
- [46] Ding ZB, Song LJ, Wang Q, et al. Astrocytes: a double-edged sword in neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16: 1702-1710.
- [47] Liu W, Wang Y, Gong F, et al. Exosomes Derived from Bone Mesenchymal Stem Cells Repair Traumatic Spinal Cord Injury by Suppressing the Activation of A1 Neurotoxic Reactive Astrocytes[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36: 469-484.
- [48] Chen CY, Chen J, He L, et al. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 338.
- [49] Chen CH, Sung CS, Huang SY, et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in glial scar formation following spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2016, 278: 27-41.
- [50] Luan Y, Chen M, Zhou L. Erratum to "MiR-17 Targets PTEN and Facilitates Glial Scar Formation after Spinal Cord Injuries via the PI3K/Akt/mTOR Pathway" [Brain Res. Bull. 128 (2017) 68-75] [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 400-401.
- [51] Yin H, Shen L, Xu C, et al. Lentivirus-Mediated Overexpression of miR-29a Promotes Axonal Regeneration and Functional Recovery in Experimental Spinal Cord Injury via PI3K/Akt/mTOR Pathway[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43: 2038-2046.

(本文编辑:王晶)