

NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与缺血性脑卒中患者NIHSS评分相关性及其联合预测临床预后价值研究

王媛媛, 王博, 刘媛媛, 董巧云, 李猛

摘要 **目的:**探究N-myc下游调控基因2(NDRG2)蛋白表达、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)与缺血性脑卒中患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性及其联合预测临床预后的价值。**方法:**回顾性选取2020年6月~2021年12月我院神经内科收治的缺血性脑卒中患者300例,根据患者发病后90 d改良Rankin量表(mRS)评分分组,其中mRS评分0~1分为无残疾组($n=153$),2~5分为残疾组($n=147$)。比较2组患者临床资料、NIHSS评分、NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白,采用Pearson相关性分析NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与NIHSS评分相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白、NIHSS评分对缺血性脑卒中患者临床预后的预测价值,并以Logistic回归分析NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白、NIHSS评分对缺血性脑卒中患者临床预后的影响。**结果:**残疾组NIHSS评分、NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白均明显高于无残疾组(均 $P<0.05$);相关性分析可知,缺血性脑卒中患者NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与NIHSS评分均呈正相关关系(均 $P<0.05$);绘制ROC曲线,显示NIHSS评分、NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白三者联合预测缺血性脑卒中患者临床预后的AUC最大,具有良好预测效能;Logistic回归分析结果可知,NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白、NIHSS评分均为缺血性脑卒中患者临床预后影响因素,且NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白、NIHSS评分越高,患者残疾风险越高(均 $P<0.05$)。**结论:**缺血性脑卒中患者NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与NIHSS评分均呈正相关,且NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白、NIHSS评分均为缺血性脑卒中患者临床预后影响因素,三者联合能良好预测缺血性脑卒中患者临床预后,临床监测三者水平可指导缺血性脑卒中防治工作且有助于改善患者预后。

关键词 缺血性脑卒中;NDRG2蛋白表达;mTOR蛋白;NIHSS评分;预后

中图分类号 R741;R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230545

本文引用格式:王媛媛,王博,刘媛媛,董巧云,李猛. NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与缺血性脑卒中患者NIHSS评分相关性及其联合预测临床预后价值研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(5): 303-306.

缺血性脑卒中是临床常见脑血管疾病,具有致死率高和致死率高的特点^[1-3]。该病发病机制尚未完全明确,急性期治疗多以溶栓、血管内治疗为主。由于时间窗外人群仍存在预后不佳现象^[4-6],因此研究缺血性脑卒中进展和转归具有重要意义。N-myc下游调控基因2(N-myc down-stream regulated gene 2, NDRG2)是一种与细胞增殖和应激相关的肿瘤抑制基因,在神经系统疾病中发挥重要作用^[7]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与细胞生长、增殖等多种生物学过程^[8]。NDRG2、mTOR蛋白均通过调节细胞增殖、分化途径发挥作用。有报道显示,NDRG2、mTOR蛋白水平与缺血性脑卒中发展有关,但其在缺血性脑卒中患者体内水平变化存在争议,且其与患者预后之间的关系尚未明确^[9,10]。基于此,本研究旨在分析NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白与缺血性脑卒中患者NIHSS评分的相关性及其联合预测临床预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2020年6月~2021年12月我院神经内科收治的缺血性脑卒中患者300例。纳入标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南

2018》标准^[11];②无精神、认知功能障碍;③年龄 >18 岁;④临床资料详细完整。排除标准:①凝血功能异常者;②合并硬膜下血肿、脑出血、颅内占位等其他颅内病变者;③免疫系统异常、其他心血管疾病者;④伴有严重认知功能下降者;⑤死亡病例;⑥合并恶性肿瘤者;⑦临床资料不全者。根据患者发病后90 d改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)^[12]评分分组,其中mRS评分0~1分为无残疾组($n=153$),其中0分63例,1分90例;mRS评分2~5分为残疾组($n=147$),其中2分57例,3分39例,4分34例,5分17例。本研究得到我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白测定 入院次日抽取5 mL空腹肘部静脉血,振荡混匀后,以2000 r/min离心15 min,分离血浆,收集血浆标本贮存于 -80°C 环境下待检;以酶联免疫吸附法测定血浆NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白浓度,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.2.2 神经功能评价 入院当天采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)进行评价,总分42分,分值越高,患者神经功能缺损越严重^[13]。

作者单位

沧州市中心医院神经内科五科

河北 沧州 061000

基金项目

2020年沧州市科技计划项目(No. 204106112)

收稿日期

2023-08-14

通讯作者

王媛媛

qingfengyuanyuan

12@163.com

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS21.0 处理数据。计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用例(%)表示、 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析入院当天 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白与缺血性脑卒中患者 NIHSS 评分相关性;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线得到曲线下面积(AUC),检验 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分对缺血性脑卒中患者临床预后的预测价值;采用 Logistic 多因素回归模型分析 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分与缺血性脑卒中临床预后关系;*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床资料比较

2组患者性别、年龄、体质量指数、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟史、饮酒史、基础血压、空腹血糖、血小板计数、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表1。

2.2 2组患者 NIHSS 评分、NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白比较

残疾组 NIHSS 评分、NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白均明显高于无残疾组(均 *P*<0.05),见表2。

2.3 2组患者 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白与 NIHSS 评分相关性分析

相关性分析可知,缺血性脑卒中患者入院当天 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白与 NIHSS 评分均呈正相关关系(*r*=0.564, 0.568,均 *P*<0.05),见图1。

2.4 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白和 NIHSS 评分对缺血性脑卒中患者临床预后的预测价值

绘制 ROC 曲线,显示 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白和 NIHSS 评分三者联合预测缺血性脑卒中患者临床预后的 AUC 最大,具有良好预测效能,见表3,图2。

2.5 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分与缺血性脑卒中患者临床预后关系的 Logistic 回归分析

以缺血性脑卒中患者临床预后作为因变量(无残疾=0,残疾=1),将 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分作为自变量纳入 Logistic 回归分析,结果可知 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分均为缺血性脑卒中患者临床预后影响因素,且 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分越高,患者残疾风险越高(均 *P*<0.05),见表4。

3 讨论

缺血性脑卒中是临床常见脑血管疾病,动脉粥样硬化、斑块形成、斑块脱落是缺血性脑卒中重要病理基础。研究显示,脑卒中主要致病机制为多种原因刺激血小板,血小板介导内皮黏附,在脑部或血管中形成血栓,血栓脱落后输送至脑部血管,引发缺血性脑卒中^[14]。缺血性脑卒中病因复杂,涉及基因、环境等多种危险因素。研究发现,人口学特征、不良生活方式、既往病史、心血管事件等均是缺血性脑卒中发病及不良预后危险因素^[15]。这些传统危险因素只能部分解释缺血性脑卒中不良预后,如果在临床实践中,早期识别高风险患者,针对性给予治疗康复计划,可显著提升患者生存质量。近年来相关研究发现,某些参与细胞增殖与分化的新型生物标志物与心脑血管疾病发病有关^[16]。但关于新型生物标志物与缺血性脑卒中预后关系未见报道。

NDRG2 是一种应激反应性基因,参与全身多个器官组织生理活动及功能调节,影响细胞生理病理过程^[17]。NDRG2 蛋白表达受限于诸多内外界因素调节,上调、下调可同时存在,综合以往文献,推测 NDRG2 蛋白表达可能参与细胞生长分化、维持细胞氧化应激或生物转化,抑制肿瘤细胞恶化等^[18,19]。动物实验结果显示,在中枢神经系统中 NDRG2 蛋白表达参与神经元细胞增殖与分化^[20]。本研究中残疾组 NIHSS 评分、NDRG2 蛋白表达水平较高,提示 NDRG2 蛋白表达可能参与缺血性脑卒中发生、发展。分析原因,可能是 NDRG2 存在于不同大脑部位的星形胶质细胞,包括大脑皮质、中脑、丘脑,缺血性脑卒中发作时,缺血半暗带 NDRG2 蛋白表达上调,大量分泌。现有研究发现 NDRG2 蛋白表达在缺血再灌注后 24 h 达到峰值,阳性信号增强,凋亡细胞数量增多^[21]。本研究绘制 ROC 曲线,结果显示预测 AUC 为 0.900,具有一定预测效能,提示 NDRG2 蛋白表达可

表1 2组患者临床资料比较

组别	例数	男/女	年龄≥60岁/ [例(%)]	体质量指数≥ 24 kg/m ² /[例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	吸烟史/ [例(%)]
无残疾组	153	89/64	76(49.67)	82(53.59)	38(24.84)	91(59.48)	37(24.18)	55(35.95)
残疾组	147	101/46	85(57.82)	90(61.22)	43(29.25)	97(65.99)	40(27.21)	59(40.14)
<i>t</i> / χ^2 值		3.585	2.003	1.784	0.741	1.358	0.360	0.558
<i>P</i> 值		0.058	0.157	0.182	0.389	0.244	0.548	0.455

组别	饮酒史/ [例(%)]	收缩压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	舒张压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	空腹血糖/ [(mmol/L), $\bar{x}\pm s$]	血小板计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	胆固醇水平/ [(mmol/L), $\bar{x}\pm s$]	低密度脂蛋白胆固醇 水平/[(mmol/L), $\bar{x}\pm s$]
无残疾组	38(24.84)	155.26±25.37	93.23±15.87	6.32±2.04	182.63±59.41	5.98±1.74	3.27±1.01
残疾组	41(27.89)	158.41±30.12	95.41±12.31	6.76±2.11	177.63±50.29	6.21±2.03	3.35±1.11
<i>t</i> / χ^2 值	0.361	0.981	1.326	1.836	0.785	1.055	0.653
<i>P</i> 值	0.548	0.327	0.186	0.067	0.433	0.292	0.514

作为缺血性脑卒中患者临床预后预测指标之一。

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白酶,可调节细胞生长、增殖与代谢^[22]。mTOR 与细胞内特定受体结合后,激活 Ras/Raf/Mek/Erk 以及 PI3K/AKT 信号传导通路,刺激机体蛋白质、脂肪、核苷酸合成,并抑制自噬等分解代谢途径^[23, 24]。研究表明, mTOR 可通过促进脑血管内皮细胞增殖,抑制其凋亡,增强线粒体功能^[25]。本研究中残疾组 mTOR 蛋白较高且与 NIHSS 评分相关,提示 mTOR 蛋白可能与患者神经功能缺损及预后有关。在

表2 2组患者NIHSS评分、NDRG2蛋白表达、mTOR蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分/分	NDRG2蛋白 表达/(ng/mL)	mTOR蛋白/ (ng/mL)
无残疾组	153	7.25±2.14	6.74±1.25	27.63±5.25
残疾组	147	11.38±3.09	9.85±2.69	31.59±7.14
t值		13.503	12.923	5.488
P		<0.001	<0.001	<0.001

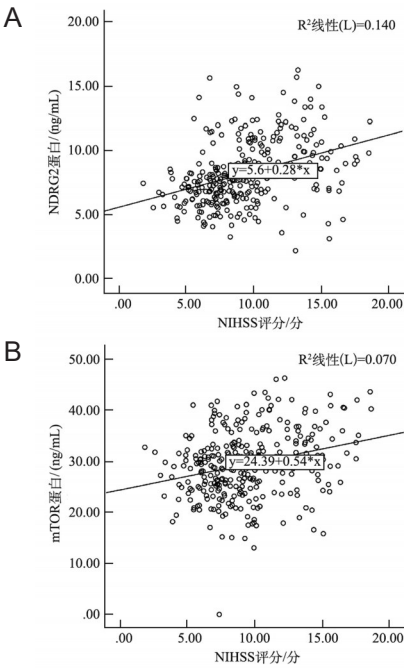


图1 NDRG2蛋白表达(A)、mTOR蛋白(B)与NIHSS评分相关性

表3 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白和NIHSS 评分对缺血性脑卒中患者临床预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z	P	截断值	敏感度/%	特异度/%
NDRG2 蛋白表达	0.900 ^①	0.839 ~ 0.862	20.426	<0.001	>7.99 ng/mL	82.99	88.89
mTOR 蛋白	0.635 ^①	0.572 ~ 0.698	4.197	<0.001	>31.92 ng/mL	44.90	81.70
NIHSS 评分	0.878 ^①	0.829 ~ 0.916	19.339	<0.001	>10 分	64.63	94.77
联合预测	0.936	0.908 ~ 0.965	29.850	<0.001	-	86.39	90.20

注:与联合检测比较,^①P<0.05。

表4 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白和NIHSS 评分与缺血性脑卒中临床预后关系的 Logistic 回归分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NDRG2 蛋白表达	1.640	0.314	27.265	<0.05	5.153	3.782 ~ 7.021
mTOR 蛋白	1.526	0.305	25.020	<0.05	4.598	3.098 ~ 6.824
NIHSS 评分	1.529	0.302	25.622	<0.05	4.612	3.275 ~ 6.495

注:NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分赋值:以 ROC 曲线截断值为界,≤截断值=1,>截断值=2。

中枢神经系统中,mTOR 信号通路与氧化应激、自噬、凋亡的调控有关。卒中发作时,神经细胞自噬活性增强,mTOR 蛋白为抑制自噬大量分泌,使血液中 mTOR 蛋白表达过高。此外,本研究 Logistic 回归分析显示 mTOR 蛋白表达为缺血性脑卒中临床预后影响因素,mTOR 对临床预后预测的 AUC 为 0.635,具有一定预测效能。另外 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分三者联合检测预测缺血性脑卒中患者临床预后的 AUC 值高于单项检测,提示 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分联合预测可发挥增效作用,预测效能更高。

综上所述,缺血性脑卒中患者 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白与 NIHSS 评分呈正相关,且 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白、NIHSS 评分为该病患者预后影响因素,临床监测这三者水平,可较好预测缺血性脑卒中患者临床预后,可指导缺血性脑卒中防治工作。但本研究存在一定限制,本研究观察时间及样本选择不足,无法揭示 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白对不同疾病严重程度诊断和评估意义,对于 NDRG2 蛋白表达、mTOR 蛋白产生及作用机制尚未明确,本研究结论还需在以后研究中加以改进,力求为临床诊治缺血性脑卒中提供有力的证据。

参考文献

[1] Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med, 2020, 48: 1654-1663. DOI:10.1097/CCM.0000000000004597.
[2] 姚永坤, 张志强, 祁鸣, 等. 缺血性脑卒中患者发病后不同时期生活质量的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24: 4200-4205. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.041.
[3] Suda S, Nito C, Yokobori S, et al. Recent advances in cell-based therapies for ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 6718. DOI: 10.3390/ijms21186718.
[4] 张洁, 李伟, 张亚红, 等. 急性缺血性脑卒中后患者认知功能障碍的相关因素研究[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27: 259-266.
[5] 孙涵茗, 王敏, 高莹, 等. 缺血性脑卒中患者发病节气与证型的相关性研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41: 32-37. DOI:10.3969/j.issn.2095-7246.2022.05.009.
[6] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 6454. DOI:10.3390/ijms21186454.
[7] Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, 等. 脑缺血后 N-myc 下游调控基因 2 保护血脑屏障完整性[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 217. DOI:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.04.020.
[8] 李洋, 闫保君. Akt/mTOR 信号通路在氨甲酰促红细胞生成素促进脑梗死后神经发生作用的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36:

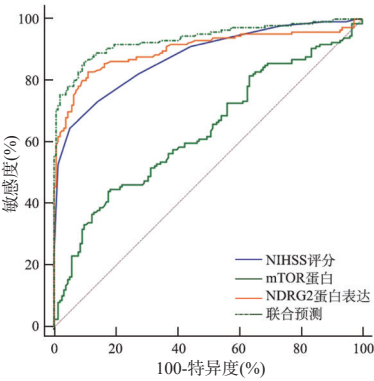


图2 NDRG2
蛋白表达、mTOR
蛋白和NIHSS评
分预测缺血性脑卒
中患者临床预后的
ROC 曲线

509-512. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.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.syfx.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. 缺血性脑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. 缺血性脑卒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, Garea-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脑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脑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-κB signaling pathway in vascular endothelial cells after traumatic spinal cord injury" [J]. Redox biology, 2021, 47: 102121.
[32] Beattie MS, Farooqui 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)