

脊髓室管膜区内源性神经干细胞 在脊髓损伤修复中的潜在作用机制研究

仲文庆, 俞兴, 杨永栋

摘要 脊髓损伤是中枢神经系统的严重损伤,目前尚缺乏有效的治疗。近年来发现脊髓室管膜区存在内源性神经干细胞(ENSCs)具有促进脊髓损伤修复的潜力。脊髓损伤及微环境改变等可使脊髓室管膜区的ENSCs激活、增殖、分化,进一步修复受损的神经结构。虽然脊髓室管膜区ENSCs在脊髓损伤修复中具有积极作用,但其机制尚无定论。本文对脊髓室管膜区ENSCs在脊髓损伤修复中潜在作用机制进行综述,为基础和临床领域全面认识脊髓室管膜区ENSCs提供参考。

关键词 脊髓损伤;内源性神经干细胞;室管膜细胞;增殖;分化

中图分类号 R741;R741.02;R744 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220684

The Potential Role of Endogenous Neural Stem Cells in Ependymal Region of Spinal Cord in the Repair of Spinal Cord Injury ZHONG Wen-qing, YU Xing, YANG Yong-dong. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract Spinal cord injury is a serious injury of the central nervous system, and there is currently a lack of effective treatment. In recent years, it has been found that endogenous neural stem cells (ENSCs) in ependymal region of spinal cord have the potential to promote the repair of spinal cord injury. Spinal cord injury and microenvironment changes can promote the activation, proliferation, and differentiation of ENSCs in the ependymal region of the spinal cord, which helps to repair damaged neural structures. Although ENSCs play a positive role in the repair of spinal cord injury, the mechanism remains inconclusive. This article reviews the potential mechanism of spinal cord ependymal region ENSCs in the repair of spinal cord injury, providing more data to know the function of ENSCs in ependymal region of spinal cord from both basic and clinical perspective.

Keywords spinal cord injury; endogenous neural stem cells; ependymal cells; proliferation; differentiation

作者单位

北京中医药大学东

直门医院

北京 100700

基金项目

国家自然科学基金

(No. 81973882)

收稿日期

2022-12-17

通讯作者

俞兴

yuxing34@sina.

com

脊髓损伤(spinal cord injury)可导致感觉和运动障碍,包括原发性和继发性2种。原发性脊髓损伤是由原始的机械创伤导致,继发性脊髓损伤是指原发性损伤后由于血管损伤、炎症、细胞凋亡和星形胶质细胞活化^[1,2]等导致的轴突损伤、血-脊髓屏障破坏^[1,3]等改变。脊髓损伤后,内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells, ENSCs)可被迅速招募到损伤部位并分化形成新的神经细胞参与组织修复^[4,5],但其激活分化过程及在脊髓损伤修复中的作用机制尚不十分清楚。本文从脊髓损伤后脊髓ENSCs的激活、增殖、分化及其在脊髓损伤修复中的潜在作用机制方面进行综述。

1 脊髓ENSCs来源

1.1 脊髓内的增殖神经细胞

在成年哺乳动物神经系统中,侧脑室壁的室管膜下区、海马齿状回的颗粒下层以及脊髓中央管室管膜区存在着大量ENSCs^[6]。脊髓内增殖神经细胞主要为反应性星形胶质细胞、少突胶质细胞前体细胞及室管膜细胞,其中只有室管膜细胞在体外培养可以形成神经球,并具有多向分化能力^[7,8],表现出了潜在的干细胞特性。因此,室管膜细胞多被认为是脊髓内潜在的ENSCs。

1.2 室管膜细胞分布、形态及功能

室管膜细胞分布在脊髓中央管表面,大部分起源于腹侧神经上皮,一些起源于少突胶质细胞转录因子2祖细胞、运动神经元和少突胶质细胞^[9]。根据形态可分为立方状室管膜细胞(数量最多)、放射状室管膜细胞及室管膜伸展细胞^[10]。放射状室管膜细胞与室管膜伸展细胞是室管膜区主要的干细胞类型^[11],而大多数具有神经干细胞特征的细胞位于背侧室管膜区^[12]。室管膜细胞通过活动纤毛维持脑脊液的流动,通过顶端细胞区侧膜的紧密连接控制脑脊液的扩散,通过黏附连接、封闭连接及缝隙连接与相邻细胞进行通信^[13]。

2 脊髓室管膜区ENSCs激活与增殖

2.1 ENSCs激活

在正常的成年哺乳动物脊髓中,室管膜细胞在生理状态下增殖率低,无多能倾向,仅通过自我更新以维持室管膜细胞群^[14]。在一定条件下,如脊髓损伤、微环境变化、电刺激等,这种通常静止的细胞群可以被激活,向损伤部位迁移并分化为不同细胞^[15,16]。

脊髓损伤后ENSCs即刻被激活^[16],之后微环境的系列变化对ENSCs的激活也有重要作用。研究

发现,血管内皮生长因子、神经生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、脑源性神经营养因子等可以通过调节 Notch 信号通路、Wnt 信号通路、Ihh/Gli1 信号通路激活静止态的 ENSCs,参与调节神经再生^[17]。电刺激对脊髓损伤修复有积极作用。有研究表明,电场可以激活 ENSCs,并促进其分化,引导迁移至受损部分^[18-20]。

2.2 ENSCs 增殖

研究发现,脊髓损伤 3 d 内室管膜细胞大量增殖,并向损伤部位迁移,7~14 d 增殖能力开始下降^[16]。研究还发现,损伤后 3 d,ENSCs 增殖能力较强,但向神经元和星形胶质细胞分化的能力较弱,而 7 d 时 ENSCs 向神经元及星形胶质细胞分化的能力较强,但增殖能力较弱^[21]。在不同打击损伤强度下,室管膜细胞反应的研究显示,在一定程度内,室管膜细胞增殖能力与脊髓损伤时间以及损伤程度有一定相关性,一般在损伤 7 d 左右增殖能力达到峰值,而损伤越重,增殖能力则越强,到达峰值时间也越长,所增殖分化的神经细胞越多^[22]。促炎因子和抗炎因子对 ENSCs 的增殖也有影响。小鼠 ENSCs 与促炎 M1 巨噬细胞的共培养导致诱导型一氧化氮合成酶(inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的 mRNA 水平上调,通过 MAPK-Sox2 信号传导通路提高了增殖能力。而与抗炎 M2 细胞共培养则精氨酸酶和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) mRNA 表达上调,增殖下降并向神经元分化^[23]。另有研究发现^[24],生长激素和催乳素也可调节 ENSCs 的增殖和迁移。

3 脊髓室管膜区 ENSCs 在脊髓损伤修复中的潜在作用机制

ENSCs 在生理状态下的脊髓中不表现分化能力,但在体外培养时具有三系分化的潜能,绝大部分化为星形胶质细胞,少量化为少突胶质细胞,极少数分化为神经元^[7]。由于 ENSCs 上述增殖及分化特性,其在脊髓损伤修复中潜在的作用研究主要集中在向星形胶质细胞动态分化,以减少胶质瘢痕对脊髓修复所产生的负向作用;促进向少突胶质细胞分化以促使损伤轴突再髓鞘化,恢复神经传导;促进向神经元分化以补充受损神经元。

3.1 动态调节星形胶质瘢痕

脊髓损伤后,ENSCs 被激活增殖并在损伤区域大部分分化为星形胶质细胞,源自 ENSCs 的反应性星形胶质细胞早期有助于在损伤区域形成胶质瘢痕核心,阻止炎症进一步扩散,而星形胶质细胞来源的反应性星形胶质细胞则向胶质瘢痕的外围迁移,构成胶质瘢痕的外周^[7]。不同脊髓损伤模型,反应性星形胶质细胞来源于 ENSCs 的比例不同。在脊髓背索横切模型中,损伤后 2 周,1/3 左右反应性星形胶质细胞来源于室管膜细胞;损伤后 4 个月,>50% 的反应性星形胶质细胞来源于室管膜细胞^[7]。在脊髓打击损伤模型中,打击损伤越重,源于室管膜细胞的反应性星形胶质细胞数量越多,这种细胞是损伤继续修复必须的,其在早期可限制炎症的进一步扩散^[22]。在脊髓完全横断模型中,损伤后 56 d,25.7% 的室管膜细胞分化为星形胶质细

胞并构成胶质瘢痕的核心^[16]。Ren 等^[25]采用完全横向挤压或针刺方法造成 Foxj1-tdt 转基因小鼠脊髓损伤后,室管膜细胞及其子代无法大量迁移到脊髓损伤病变中,对于反应性星形胶质细胞的贡献不到 2%。这种研究结果的不同,可能与 Ren 等使用室管膜细胞功能受抑制的模型有关。尽管不同损伤模型中,源于室管膜细胞的星形胶质细胞比例有所不同,但现有研究结果至少可以证实室管膜细胞在脊髓损伤后可以分化为星形胶质细胞,形成胶质瘢痕的核心。

星形胶质瘢痕对脊髓损伤后修复的影响是双向的,一方面胶质瘢痕形成了物理屏障及分子屏障限制了轴突的生长及再生,另一方面胶质瘢痕早期避免了损伤炎症进一步扩大,减少了神经元变性,改善了功能结局^[26]。研究发现,ENSCs 来源的反应性星形胶质细胞通常不表达胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),而其表达的层粘连蛋白有助于少突胶质细胞增殖,可促进轴突生长,而源于原位星形胶质细胞的反应性星形胶质细胞则表达 GFAP,产生硫酸软骨素蛋白聚糖,抑制轴突生长^[10]。这表明,增加 ENSCs 来源的反应性星形胶质细胞比例似乎对脊髓损伤修复有一定积极作用。

依据 ENSCs 三系分化特性,通过定向分化、定量增殖以动态调节星形胶质瘢痕,增强其正向作用,减弱或消除负向作用是未来促进脊髓损伤修复的重要内容,而协调其分化比例、增殖数量是一个核心点。

3.2 受损轴突再髓鞘化

促进脊髓损伤后受损轴突的再髓鞘化是修复脊髓损伤的一个研究重点。慢性脊髓损伤后,脊髓的灰质和白质中部分 ENSCs 迁移衍生的后代,显示出成熟的少突胶质细胞表型和再髓鞘化潜能^[10]。有学者在局灶性脊髓脱髓鞘和先天性髓鞘异常模型中移植 ENSCs,发现在不同的宿主环境下其可分化为少突胶质细胞或施万细胞,并形成髓鞘^[27]。有学者^[28]通过单细胞 RNA 测序及基因编码研究小鼠脊髓成熟神经上皮细胞的谱系潜能,发现室管膜细胞分化生成少突胶质细胞在遗传学上是可行的。其运用 Foxj1-Olig2-tdt 转基因小鼠在脊髓损伤后发现,再生轴突中少突胶质细胞转录因子 2 表达增加,说明室管膜细胞分化来的少突胶质细胞能够参与髓鞘的形成,并传导神经冲动。损伤 3 个月后,运用电生理及光遗传学检测发现,来源于室管膜细胞和来源于原位少突胶质细胞的新生少突胶质细胞在髓鞘形成和功能传导方面无差异。这表明,室管膜细胞具有分化为少突胶质细胞,促进髓鞘形成和传导神经冲动的潜力。

ENSCs 向少突胶质细胞的分化受到微环境中抑制因子的影响,如轴突生长抑制蛋白、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白、髓磷脂相关糖蛋白、轴突导向因子类相关抑制剂以及源于反应性星形胶质细胞的硫酸软骨素蛋白聚糖,这些因子能够抑制轴突的再生及 ENSCs 向少突胶质细胞的分化,这使得 ENSCs 来源的少突胶质细胞数量减少^[10,29]。而一些生长因子可以促进 ENSCs 向少突胶质细胞分化,如促红细胞生成素^[30]。

ENSCs 具有分化为少突胶质细胞的潜力,促进损伤轴突的再髓鞘化是其修复脊髓损伤的重要机制,同时,减少抑制因子,

改善微环境对 ENSCs 的分化也有促进作用。

3.3 补充神经元

ENSCs 能否分化为神经元研究结果不一, 现仍在探索。Sabelstrom H 及 Liu Y 认为^[31,32], ENSCs 并不能分化为神经元, 而其他一些学者在体内及体外实验中发现, ENSCs 在一定条件下可转化为神经元^[7,33,34]。在不能分化为成熟神经元的部分研究中, 可以检测到极少量的未成熟神经元^[16], 其原因可能是脊髓损伤后硫酸软骨素蛋白多糖的抑制作用以及一系列炎症反应引起的微环境变化, 限制了未成熟神经元向成熟神经元继续分化^[3,36]。Yang Z 等^[37]发现 ENSCs 这种激活和二次休眠的过程, 可能与 TrkC 通路的调节有关。

Xiaoran Li 等^[38], 采用载紫杉醇脂质体的胶原微通道支架来修复脊髓损伤, 该载药支架可为神经元再生以及轴突延伸提供合适的微环境, 并通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导神经元分化。向鑫^[39]研究发现, 姜黄素能够通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路使 ENSCs 向神经元方向分化, 同时减轻胶质瘢痕, 改善大鼠后肢功能。Guo 等^[40]将含有 Sox11 基因的病毒载体导入小鼠损伤脊髓, 发现 Sox11 诱导可以 ENSCs 激活, 并促进其向脊髓受损区域迁移及向神经元分化。Lan Yang 等^[41]研究发现, P 物质 (5 nmol/kg) 可显著改善脊髓损伤后的神经功能, 并通过 ERK1/2 信号通路促进 ENSCs 激活、增殖以及向神经元分化, 同时减少了向星形胶质细胞分化的数量。运用丙戊酸体外培养 ENSCs 也能够促使其向神经元分化, 并同时抑制其向星形胶质细胞分化^[42,43]。

尽管脊髓损伤后 ENSCs 在体内能否向神经元分化仍存在争议, 但较多的体外实验已明确, ENSCs 具有向神经元分化的潜力。而造成这种争议的原因可能是脊髓损伤模型和干预方式不同, 通过药物、组织工程材料、基因编码以及改变微环境等干预手段, 可促进 ENSCs 向神经元分化^[38,40,41]。

ENSCs 增殖分化为神经元, 补充神经元数量, 重建神经回路, 可能是其促进脊髓损伤修复的重要机制, 采用相关干预方式诱导增殖分化是研究重点。

4 室管膜细胞作为 ENSCs 的异质性

尽管以上大部分研究证明了室管膜细胞具有增殖分化能力, 是 ENSCs 潜在的细胞群, 但仍有一些研究对该观点进行了质疑。Ren 等^[25]运用谱系示踪发现脊髓损伤后室管膜细胞不具有分化为星形胶质细胞的能力, 对胶质瘢痕的贡献很小。戴建武等^[44]研究发现, 脊髓损伤核心和边缘的巢蛋白阳性细胞来自各种细胞类型, 很少来自完全横切脊髓损伤后的室管膜细胞。这些研究之间的矛盾很可能是由于实验损伤模型不同、用于鉴定特定细胞表型的分子标记物类型不同以及潜在的细胞命运映射策略的差异。进行广泛的基础研究, 通过改善脊髓损伤模型、筛选合适且具有特异性的标记物、完善细胞命运映射策略可以在一定程度上减少实验异质性, 得出更加科学的结论。

5 总结与展望

脊髓损伤修复一直是基础及临床研究的热点和难点, 近年

来细胞移植、药物治疗、组织工程材料、中医药治疗等在脊髓损伤修复方面获得了一定进展, 其中最引人关注的是细胞移植。多种外源性干细胞作为移植细胞来治疗脊髓损伤, 但由于其伦理、免疫反应、致瘤性、疗效异质性等多种因素使细胞移植治疗一直难以推广。而 ENSCs 作为体内具有分化潜能的神干细胞, 无伦理限制、不存在免疫抑制及致瘤性并且无需进行移植, 是近年逐渐形成的一种细胞移植替代方案。脊髓中 ENSCs 存在于脊髓中央管室管膜区, 在体内及体外研究中, ENSCs 可大部分分化为星形胶质细胞, 少数分化为少突胶质细胞, 极少数分化为神经元。脊髓损伤后, ENSCs 依据这种多向分化能力, 可快速形成胶质瘢痕, 限制炎症扩散, 可使受损轴突得到一定程度修复、可补充神经元, 重建神经回路, 但由于机体 ENSCs 数量有限, 增殖分化产生的少突胶质细胞和神经元难以对脊髓损伤后神经修复及功能改善产生实质性的影响。因此, ENSCs 未来的研究重点是寻找有效的干预方式, 促进其定向增殖、迁移和分化。而与组织工程材料、神经营养物质或药物联合运用充分发挥 ENSCs 的有益功能可能是未来脊髓损伤修复领域研究的方向。

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] Brockie S, Hong J, Fehlings MG. The Role of Microglia in Modulating Neuroinflammation after Spinal Cord Injury[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 9706.
- [3] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms[J]. Front Neurol, 2019, 10: 282.
- [4] Gilbert EAB, Vickaryous MK. Neural Stem/Progenitor Cells Are Activated during Tail Regeneration in the Leopard Gecko (*Eublepharis Macularius*)[J]. J Comp Neurol, 2018, 526: 285-309.
- [5] Becker CG, Becker T. Neuronal Regeneration from Ependymo-Radial Glial Cells: Cook, Little Pot, Cook! Dev[J]. Cell, 2015, 32: 516-527.
- [6] Matsui TK, Mori E. Microglia support neural stem cell maintenance and growth[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503: 1880-1884.
- [7] Barnabé-Heider F, Göritz C, Sabelström H, et al. Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7: 470-482.
- [8] Coskun V, Wu H, Blanche B, et al. CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 1026-1031.
- [9] Masahira N, Takebayashi H, Ono K, et al. Olig2-positive progenitors in the embryonic spinal cord give rise not only to motoneurons and oligodendrocytes, but also to a subset of astrocytes and ependymal cells[J]. Developmental Biology, 2006, 293: 358-369.
- [10] Meletis K, Barnabe-Heider F, Carlen M, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells[J]. PLoS Biol, 2008, 6: 182.
- [11] Ghazale H, Ripoll C, Lecentoux N, et al. RNA Profiling of the Human and Mouse Spinal Cord Stem Cell Niches Reveals an Embryonic-like Regionalization with MSX1 + Roof-Plate-Derived Cells[J]. Stem Cell Reports, 2019, 12: 1159-1177.
- [12] Alfaro-Cervello C, Soriano-Navarro M, Mirzadeh Z, et al. Biciliated ependymal cell proliferation contributes to spinal cord growth[J]. J Comp Neurol, 2012, 520: 3528-3552.
- [13] Spaaaky N, Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18: 423-436.
- [14] Nguyen T, Mao Y, Sutherland T, et al. Neural progenitor cells but not astrocytes respond distally to thoracic spinal cord injury in rat models[J]. Neural Regen Res, 2017, 12: 1885-1894.

- [15] Liu SM, Xiao ZF, Li X, et al. Vascular endothelial growth factor activates neural stem cells through epidermal growth factor receptor signal after spinal cord injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 375-385.
- [16] 郝柳芳, 段红梅, 王子珏, 等. 转基因小鼠脊髓损伤后室管膜细胞的时空动态变化[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27: 883-889.
- [17] 何宇祺, 王洪超, 李青. 脊髓损伤后内源性神经干细胞激活机制的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29: 279-283.
- [18] Sefton E, Iwasa SN, Morrison T, et al. Electric Field Application In Vivo Regulates Neural Precursor Cell Behavior in the Adult Mammalian Forebrain[J]. *eNeuro*, 2020, 7: 0273-20.
- [19] Babona-Pilipos R, Liu N, Pritchard-Oh A, et al. Calcium Influx Differentially Regulates Migration Velocity and Directedness in Response to Electric Field Application[J]. *Exp. Cell Res*, 2018, 368: 202-214.
- [20] Park E, Lyon JG, Alvarado-Velez M, et al. Enriching Neural Stem Cell and Pro-Healing Glial Phenotypes with Electrical Stimulation after Traumatic Brain Injury in Male Rats[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99: 1864-1884.
- [21] 张涛, 李文杰, 王峰, 等. 小鼠室管膜下区神经干细胞增殖及分化研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29: 766-771.
- [22] Takahashi M, Arai Y, Kurosawa H, et al. Ependymal cell reactions in spinal cord segments after compression injury in adult rat[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62: 185-194.
- [23] Ma Y, Deng M, Liu M. Effect of Differently Polarized Macrophages on Proliferation and Differentiation of Ependymal Cells from Adult Spinal Cord[J]. *Neurotrauma*, 2019, 36: 2337-2347.
- [24] Pathipati P, Gorba T, Scheepens A, et al. Growth Hormone and Prolactin Regulate Human Neural Stem Cell Regenerative Activity[J]. *Neuroscience*, 2011, 190: 409-427.
- [25] 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.
- [26] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions[J]. *Nat Neurosci*. 2021, 24: 312-325.
- [27] Mothe AJ, Tator CH. Transplanted neural stem/progenitor cells generate myelinating oligodendrocytes and Schwann cells in spinal cord demyelination and dysmyelination[J]. *Exp Neurol*, 2008, 213: 176-190.
- [28] Llorens BE, Chell JM, Le MP, et al. A latent lineage potential in resident neural stem cells enables spinal cord repair[J]. *Science*, 2020, 370: eabb8795.
- [29] 汤欣, 汤淳康. 轴突再生过程中髓鞘相关抑制因子的研究进展[J]. *交通医学*, 2020, 34: 560-563, 569.
- [30] Zhang H, Fang X, Huang D, et al. Erythropoietin Signaling Increases Neurogenesis and Oligodendrogenesis of Endogenous Neural Stem Cells Following Spinal Cord Injury Both in Vivo and in Vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 264-272.
- [31] Sabelström H, Stenudd M, Frisén J. Neural stem cells in the adult spinal cord[J]. *Exp Neurol*, 2014, 260: 44-49.
- [32] Liu Y, Tan B, Wang L, et al. Endogenous neural stem cells in central canal of adult rats acquired limited ability to differentiate into neurons following mild spinal cord injury. *Int[J]. Clin. Exp. Pathol*, 2015, 8: 3835-3842.
- [33] Guo Y, Liu S, Zhang X, et al. Sox11 promotes endogenous neurogenesis and locomotor recovery in mice spinal cord injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446: 830-835.
- [34] Yang L, Li G, Ye J, et al. Substance P enhances endogenous neurogenesis to improve functional recovery after spinal cord injury[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89: 110-119.
- [35] Cregg Jm, Depaul Ma, Filous Ar, et al. Functional regeneration beyond the glial scar[J]. *Exp Neurol*, 2014, 253: 197-207.
- [36] Busch Sa, Sil Ver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17: 120-127.
- [37] Yang Z, Duan H, Mo L, et al. The effect of the dosage of NT-3/ chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 4846-4854.
- [38] Li X, Fan C, Xiao Z, et al. A collagen microchannel scaffold carrying paclitaxel-liposomes induces neuronal differentiation of neural stem cells through Wnt/ β -catenin signaling for spinal cord injury repair[J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 114-127.
- [39] 向鑫. 姜黄素诱导内源性神经干细胞促进脊髓损伤后胶质瘢痕重塑的研究[D]. 第三军医大学, 2014.
- [40] Guo Y, Liu S, Zhang X, et al. Sox11 promotes endogenous neurogenesis and locomotor recovery in mice spinal cord injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446: 830-835.
- [41] Yang L, Li G, Ye J, et al. Substance P enhances endogenous neurogenesis to improve functional recovery after spinal cord injury[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89: 110-119.
- [42] Chu T, Zhou H, Wang T, et al. In vitro characteristics of valproic acid and all-trans-retinoic acid and their combined use in promoting neuronal differentiation while suppressing astrocytic differentiation in neural stem cells[J]. *Brain Res*, 2015, 1596: 31-47.
- [43] Chu W, Yuan J, Huang L, et al. Valproic acid arrests proliferation but promotes neuronal differentiation of adult spinal nspcs from sci rats[J]. *Neurochem. Res*, 2015, 40: 1472-1486.
- [44] Xue X, Shu M, Xiao Z, et al. Lineage tracing reveals the origin of Nestin-positive cells are heterogeneous and rarely from ependymal cells after spinal cord injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 757-769.

(本文编辑:唐颖馨)