

脊髓损伤后内源性神经干细胞激活机制的研究进展

Current progress for the mechanism of activation of endogenous neural stem cells after spinal cord injury

何宇祺¹, 王洪超¹, 李 青²

(1 贵州医科大学临床医学院 550025 贵阳市; 2 贵州医科大学附属医院创伤骨科 550004 贵阳市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.03.13

中图分类号: R683.2, Q813 文献标识码 A 文章编号: 1004-406X(2019)-03-0279-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高度致残性疾病,主要造成脊髓轴突的断裂和神经元的死亡^[1],目前还没有一种有效的方法可以治愈 SCI。在中枢神经系统中发现了有一些具有分化为神经元潜能的内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells, ENSCs),利用脊髓中 ENSCs 来修复 SCI 具有独特优势,但是成体中 ENSCs 数量有限,其具体种类尚无定论,激活机制尚不清楚,活化后其增殖能力和分化潜能有限^[2-4]。因此,研究成年哺乳动物脊髓中 ENSCs 的来源、ENSCs 的激活机制及其增殖、迁移和分化的调控机制,对更好地实现 SCI 内源性修复具有重要意义。笔者就 SCI 后 ENSCs 的激活及其机制综述如下。

1 中枢神经系统中的 ENSCs

近年来有研究发现,在成年哺乳动物神经系统中,侧脑室壁的室管膜下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)存在着大量 ENSCs,脊髓室管膜区和白质也普遍存在 ENSCs^[5]。生理情况下,这些细胞处于“静止”状态^[6],在受到 SCI 等外界刺激后,“静止”状态的 ENSCs 将被激活,增殖、分化成神经细胞或瘢痕细胞,填补受损组织,恢复机体机能^[7]。这一过程非常复杂,有众多调节因子参与其中,组成复杂的调控网络,共同调控 ENSCs 的激活、增殖及分化。

2 SCI 后 ENSCs 的激活因素

SCI 后, ENSCs 的激活受到许多因素影响,比如外界刺激、运动训练、生长因子等,其中生长因子在 ENSCs 的激活因素中占有重要地位。ENSCs 可分泌许多生长因子^[8]。这些生长因子是具生物活性的多肽类物质,发挥促进细胞生长、维护机体内环境等功能,如血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[9]、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)^[10]、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)^[11]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[12]等,它们通过信号通路激活处于静止状态的 ENSCs,参与调节神经再生。这些生长因子有共同的信号转导原则,参与结合酪氨酸激酶家族 Ligand-specific 受体,配体与受体结合后导致自体磷酸化和胞内域中各自受体的激活,继而引起下游信号通路激活,如 Notch 信号通路、Wnt 信号通路、Ihh/Gli1 信号通路等。

2.1 VEGF

VEGF 是 1989 年美国研究者 Tischer 等^[9]发现并命名的一种生长因子,属于血小板源性生长因子家族,其包括五种亚型,分别为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)。VEGF 参与神经发育过程中轴突的生长和成熟,并可影响成人大脑中学习、记忆等许多复杂的过程^[13]。有研究表明,VEGF 在中枢神经系统中广泛表达,可促进 ENSCs 的增殖,并向神经元方向分化^[14]。SCI 后,增加体内 VEGF 含量,可减少神经细胞坏死,诱导 ENSCs 的增殖、分化及迁移,从而达到保护神经的功能。

VEGF 及其高倍酪氨酸激酶受体(high affinity tyrosine kinase receptors, VEGFRs)在神经细胞生长和维持的有效调节中发挥重要作用^[15]。在海马体中, VEGF-A 是血管生成的有效调节因子,促进 ENSCs 周围血管生成,使 ENSCs 增殖、分化,增加神经可塑性^[16]。Han 等^[17]通过条件性基因敲除的方法发现, VEGF 通过 VEGF-C/VEGFR3 信号通路激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 Akt),使静止状态的 ENSCs 转化为激活状态,并分化为神经祖细胞(neural progenitor cells, NPC)。

2.2 bFGF

bFGF 是成纤维细胞生长因子蛋白(fibroblast growth factors, FGFs)家族中的一员,是哺乳动物和人体内一种非常微量的蛋白活性物质^[18],具有血管新生、胚胎发育及营

基金项目:贵州省科技计划项目[黔科合 LH 字(2016)7234 号、7404 号];贵阳市科技计划项目[筑科合同(2018)1-88]

第一作者简介:男(1994-),在读硕士,研究方向:脊柱脊髓损伤的诊治

电话:(0851)86760914 E-mail: num1ryan@foxmail.com

通讯作者:李青 E-mail: liq168@163.com

养神经等作用^[19],并可在 SCI 后通过激活 ENSCs、减少胶质瘢痕生成、加速神经轴突生长等方式来促进损伤神经修复^[18]。有学者将表达 bFGF 的神经干细胞移植进中枢神经损伤的大鼠体内,观察到了在梗死区 bFGF 能够促进 ENSCs 生长、存活并分化为成熟神经元^[20]。

bFGF 具有高亲和力受体和低亲和力受体两种受体,高亲和力受体是成纤维细胞生长因子跨膜受体(fibroblast growth factor receptors,FGFRs),低亲和力受体称作硫酸肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans,HSPG)^[21]。bFGF 发挥生物学效应主要通过其细胞膜上的 FGFRs,但同时需要依赖于 HSPG 的作用。具体途径为:bFGF 通过 HSPG 结合到 FGFRs 上,增强 FGFRs 的酪氨酸激酶活性,使其与具有 Src 原癌基因家族同源区(SH2)的蛋白相结合,并使自身的酪氨酸残基发生磷酸化,激活其信号转导途径,从而产生生物学作用^[22]。Kang 等^[23]发现在 SCI 时,bFGF 会激活 ENSCs,使其增殖并分化成少突胶质祖细胞,增加白质和皮质中少突胶质细胞的数量,促进神经功能恢复。李宇博等^[24]通过向 SCI 小鼠腹腔注射 bFGF 发现,bFGF 在 SCI 后激活 ENSCs,促进其增殖分化以维持运动神经元数量,并且 bFGF 可以通过促进 ENSCs 与运动神经元间的相互作用使小鼠运动功能明显改善。但也有文献报道 bFGF 与神经功能恢复无关,甚至起抑制作用^[25]。这可能是由于 bFGF 在体内拥有一个最佳有效浓度值,超过最佳浓度值,bFGF 将对 ENSCs 不起作用或起抑制作用,但还需科学家进一步研究。

2.3 BDNF

BDNF 是 Rohrer 等^[12]于 1982 年从猪脑分离出来的一种碱性蛋白质,主要在脑组织中生成,并大量分布在中枢神经系统内,如颞叶、海马、脊髓等部位,其与中枢系统中 ENSCs 分布具有一致性,是中枢系统中不同部位最广泛分布的神经营养因子,对神经细胞生长发育、分化成熟具有重要作用^[26]。

BDNF 的主要功能受体是原癌基因 Trk 编码的酪氨酸蛋白激酶受体 TrkB^[27]。动物实验结果已证实,SCI 后动物体内 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 表达显著增加^[28]。Geng 等^[29]将大鼠 L5 脊神经离断后,通过 ELISA 法测得脊髓背侧 BDNF 的增量表达发生于早期(伤后 24~48h),其后随时间推移而下降,在损伤后 28d 恢复至正常水平。Khan 等^[30]将转染 BDNF 和血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)的间充质干细胞注射至 SCI 的猎犬体内,通过蛋白印迹实验(Western blot)、免疫荧光染色、行为学评分等方法,发现实验组的动物后肢功能显著改善,并有更高的 BBB 评分。这些研究都说明 SCI 后 BDNF 表达时段性增高,表明 BDNF 参与了 SCI 的保护过程,其作用机制考虑为脊髓损伤后 BDNF 激活下游信号通路,促进 ENSCs 增殖分化,填补受损组织。但 Mortazavi 等^[31]发现将 NGF 基因重组进入骨髓间充质干细胞,96h 后发现 NGF 促进了神经干细胞基因表达,但 BDNF 的表达减少,即

ENSCs 的激活、增殖及分化与 BDNF 不存在相关性。因此,BDNF 在 SCI 后是否参与激活 ENSCs 还有待进一步研究。

3 SCI 后 ENSCs 的激活机制

目前研究认为,SCI 后 ENSCs 的激活机制主要为信号通路学说。多条信号通路在 SCI 后参与 ENSCs 激活的调控,不同的信号通路引起 ENSCs 激活后增殖分化成不同的神经细胞,这些神经细胞具有不同的功能^[32]。例如 Wnt 信号通路可调控 ENSCs 分化成促进神经修复的功能性神经元^[33],Notch 信号通路、Ihh/Gli1 信号通路的调节可以使 ENSCs 分化成胶质细胞,促进 SCI 部位瘢痕形成^[34,35]。SCI 后,如何调控信号通路使得激活的 ENSCs 向更利于神经功能恢复的方向分化,是利用脊髓中 ENSCs 来修复 SCI 的关键。

3.1 Wnt 信号通路

Wnt 由鼠原癌基因 integration1(int1)和黑尾果蝇无翅基因 wingless(wg)两个词合成而来^[33],其细胞内信号转导主要有 4 条通路: β -连环蛋白(β -catenin)通路^[36]、polarity 通路、 Ca^{2+} 通路以及调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路,其中 Wnt/ β -catenin 通路在促进神经修复中扮演着重要的角色^[37]。目前认为,当脊髓损伤等刺激激活 Wnt/ β -catenin 通路信号通路时,ENSCs 向神经元分化的比例会明显升高,而抑制 Wnt/ β -catenin 通路信号通路时,则不仅不能增加神经元的分化,还会导致大脑缩小^[38]。Wnt 信号通路模式见图 1^[39]。

Wnt1 蛋白在 ENSCs 的早期增殖分化中起较为重要的调控作用^[40]。在正常组织中,Wnt 信号通路处于静止的状态,Wnt-1 蛋白也极少表达。在 SCI 的大鼠中,Wnt1 蛋白在损伤后 1d 开始表达,3d 达到高峰,2 周左右开始下降,且 Wnt1 蛋白与 Nestin 的表达具有相关性($r=0.893$, $P<0.05$),与此同时 ENSCs 也发生开始增殖、大量增殖、增殖减少一系列变化^[41]。这可能是由于 SCI 后,逐渐开始表达的 Wnt-1 可以将处于“关闭”状态的 Wnt 信号通路开启,从而激活静止的 ENSCs,促进其增殖,Wnt 信号通路 SCI 后 ENSCs 的增殖呈正相关。

3.2 Notch 信号通路

Notch 信号通路主要由 Notch 受体、配体、CSL 蛋白和下游靶基因组成^[42]。其主要作用方式为“旁侧抑制”,即 Notch 受体和配体表达于相邻的细胞膜上,当某个细胞配体表达升高后,就会与邻近细胞表面上的 Notch 受体蛋白结合,激活 Notch 信号通路,从而阻止邻近的细胞向同一方向分化。目前普遍认为 Notch 信号通路抑制 ENSCs 向少突胶质细胞及神经元方向分化,促进其向星型胶质细胞分化^[43,44]。研究表明,Notch 不同受体在成年小鼠神经系统 NSC 的维持和分化过程中扮演不同的角色,Notch1 在保持 ENSCs 数量、自我更新及促进 ENSCs 向神经元分化上发挥重要作用,Notch2、Notch3 在静息状态下 ENSCs(qENSCs)中的表达高于活化状态下 ENSCs(aENSCs)的表

达,表明其维持 NSC 的静息状态。同时,Notch3 还在维持侧脑室室管膜下区 NSC 的区域特异性及异质性发挥重要作用^[35、45]。而关于 Notch4 的作用相关报道还很少,有待于进一步研究。

Notch 信号通路模式见图 2^[46]。Notch-Hes 信号通路是 Notch 蛋白发挥作用的重要途径,Hes1 是信号通路启动后的主要靶基因之一,其高表达时可以促进 ENSCs 增殖,并分化为星形胶质细胞,而分化为神经元及少突胶质细胞的数量明显下降,而当 Hes1 的表达减弱时,则可以促进 ENSCs 向神经元分化^[43]。另外,也有研究^[47]发现,如果把小鼠中枢神经系统中 Notch 信号通路的关键转录因子 RBP-J 特异性去除后,剔除区的神经干细胞体外培养神经球的数目明显增加,说明转录因子 RBP-J 介导的 Notch 信号通路抑制 ENSCs 向 NPC 分化。

3.3 Ihh/Gli1 信号通路

Ihh/Gli1 通路主要是由 Indian Hedgehog (Ihh) 配体、跨膜受体蛋白 Ptc 和 Smo 蛋白组成的复合物以及转录因子 Gli 蛋白组成,Gli 蛋白在转录水平进行调控,为转录启动因子^[48]。Ihh 基因是 Hedgehog (Hh) 3 个同源基因之一,是一种高度保守的基因,编码一系列分泌蛋白。

Ihh/Gli1 信号通路主要通过细胞膜上的跨膜受体碎片蛋白 (patched, PTC) 和平滑蛋白 (smoothened, SMO) 来调控下游指转录因子 Gli 等的转录^[49]。斑马鱼胚胎少突胶质细胞祖细胞在分化时,脊髓前侧的底板细胞发现有 Ihh-b 表达,研究发现其调控多形核白细胞前体细胞向神经元和少突胶质细胞转化是通过抑制神经前体细胞的增殖来完成的^[34]。同时国内研究^[50]发现,在 SCI 后,大鼠体内 Ihh mRNA 与 Gli1 mRNA 在脊髓中的表达逐渐下降,并且在损伤后第 7 天达到最小值后又呈现出逐渐增多的趋势,结合对 ENSCs 增殖分化的相关性分析,发现 Ihh/Gli1 通路可能会导致 SCI 后 ENSCs 向星形胶质细胞转化。这一系列研究表明,SCI 后 ENSCs 可能通过 Ihh/Gli1 通路生成瘢痕

细胞,对神经功能恢复起负性调控作用,但具体机制仍需进一步研究。

4 展望

SCI 后的神经再生修复是一个极其复杂的过程,目前临床上治疗 SCI 的方法主要为牵引固定、手术减压、激素冲击和康复理疗等^[51],但对神经功能的恢复效果均有限。随着干细胞移植的深入研究,越来越多的医务工作者开始重视细胞移植治疗 SCI。但由于受到供体及受体不足、排斥反应、伦理因素等原因的限制,细胞移植并未大量应用于临床 SCI 的治疗。Pal 等^[52]发现 ENSCs 可以在患者外周血中获得,并在体外培养后可输至患者体内,有效地解决了上述问题,因此,ENSCs 成为治疗 SCI 的热门细胞,是最有潜力的细胞来源之一。

虽然 ENSCs 可以有效规避供体及受体不足、排斥反应、伦理问题等问题,但依然有许多难点亟待解决。SCI 后 ENSCs 会分化为神经元,填充受损区域,促进神经功能恢复,这已是共识,但 ENSCs 来源并不清楚,既往认为 ENSCs 为室管膜细胞,但最近报道认为室管膜细胞并没有干性^[53],而在干细胞巢中的其他细胞,如接触脑脊液神经元 (cerebrospinal fluid-contacting neuron, CSF-CNs),则被认为具有不成熟特性^[54、55],故 ENSCs 到底为何种细胞有待进一步探索。ENSCs 激活机制目前研究较多,但尚未定论,激活后如何调节其分化,以利于受损组织的恢复,仍为目前研究的热点。同时,人们发现瘢痕细胞在神经再生中也能发挥积极作用^[56],但如何平衡瘢痕细胞和神经元的比例,以使神经功能更好恢复,也需要进一步研究。生长因子、信号通路均可调节 ENSCs 向神经元转化,但目前多为一个影响因素的研究,而不同信号通路、不同生长因子之间的协同作用,信号通路与生长因子之间的协同作用目前尚不清楚,需要继续深入研究,以期临床治疗 SCI 带来突破。

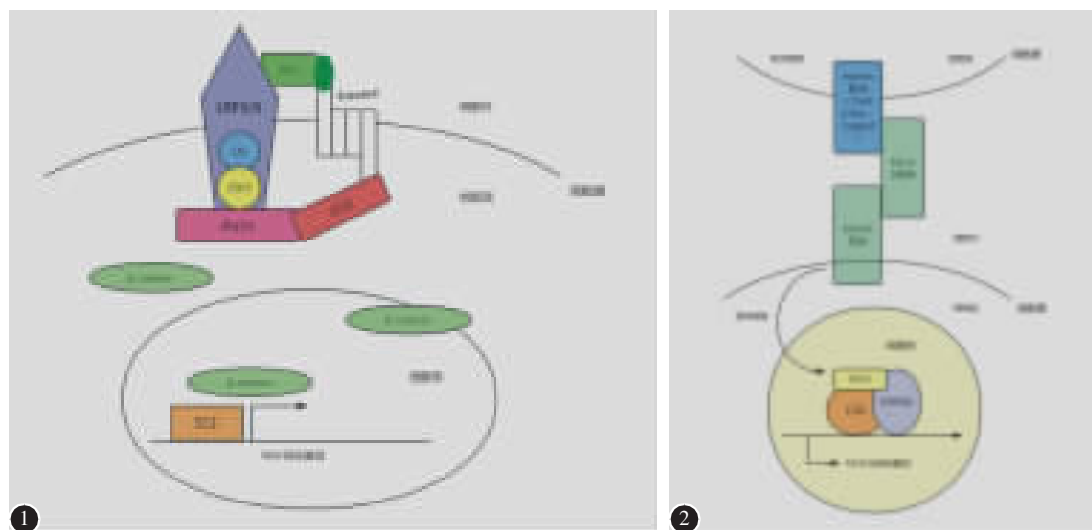


图 1 Wnt 信号通路模式图^[49] 图 2 Notch 信号通路模式图^[46]

5 参考文献

- Silva NA, Sousa N, Reis RL, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 25–57.
- 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[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3835–3842.
- Chaker Z, Codega P, Doetsch F. A mosaic world: puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2016, 5(6): 640–658.
- Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury: are we there yet[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 120: 41–49.
- Matsui TK, Mori E. Microglia support neural stem cell maintenance and growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1880–1884.
- Zhang L, Han X, Cheng X, et al. Denervated hippocampus provides a favorable microenvironment for neuronal differentiation of endogenous neural stem cells [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(4): 597–603.
- Kumamaru H, Kadoya K, Adler AF, et al. Generation and post-injury integration of human spinal cord neural stem cells [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(9): 723–731.
- 杨浩, 郝定均. 干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(5): 474–480.
- Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, et al. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 165(3): 1198–1206.
- Genrikhs EE, Voronkov DN, Kapkaeva MR, et al. The delayed protective effect of GK-2, a dipeptide mimetic of nerve growth factor, in a model of rat traumatic brain injury [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 148–153.
- Hu F, Sun B, Xu P, et al. MiR-218 induces neuronal differentiation of ASCs in a temporally sequential manner with fibroblast growth factor by regulation of the Wnt signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39427.
- Foltran RB, Diaz SL. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(2): 204–221.
- Lindholm T, Risling M, Carlstedt T, et al. Expression of semaphorins, neuropilins, VEGF, and tenascins in rat and human primary sensory neurons after a dorsal root injury [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 49.
- Cabezas R, Baez-Jurado E, Hidalgo-Lanussa O, et al. Growth factors and neuroglobin in astrocyte protection against neurodegeneration and oxidative stress[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, [Epub ahead of print].
- Muratori L, Gnani S, Fregnan F, et al. Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its family member expression after peripheral nerve regeneration and denervation[J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2018, 301(10): 1646–1656.
- Le BB, Barallobre MJ, Homman-Ludiy J, et al. VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(3): 340–348.
- Han J, Calvo CF, Kang TH, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 controls neural stem cell activation in mice and humans[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7): 1158–1172.
- Zhao YZ, Lin M, Lin Q, et al. Intranasal delivery of bFGF with nanoliposomes enhances in vivo neuroprotection and neural injury recovery in a rodent stroke model[J]. *J Control Release*, 2016, 224: 165–175.
- 蔡俊赢, 董效禹, 赖嘉新, 等. bFGF 通过抑制 Nogo-A 信号减少脊髓损伤后胶质瘢痕的形成[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, (7): 681–686.
- Zhang JJ, Zhu JJ, Hu YB, et al. Transplantation of bFGF-expressing neural stem cells promotes cell migration and functional recovery in rat brain after transient ischemic stroke[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102067–102077.
- Ye Q, Wu Y, Wu J, et al. Neural stem cells expressing bFGF reduce brain damage and restore sensorimotor function after neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1): 108–118.
- Wang ZG, Wang Y, Huang Y, et al. bFGF regulates autophagy and ubiquitinated protein accumulation induced by myocardial ischemia/reperfusion via the activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9287.
- Kang W, Balordi F, Su N, et al. Astrocyte activation is suppressed in both normal and injured brain by FGF signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(29): E2987–2995.
- 李宇博, 丁立祥. 碱性成纤维细胞生长因子促进脊髓损伤小鼠内源性神经干细胞的增殖[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(23): 3476–3483.
- Furusho M, Roulois AJ, Franklin RJ, et al. Fibroblast growth factor signaling in oligodendrocyte-lineage cells facilitates recovery of chronically demyelinated lesions but is redundant in acute lesions[J]. *Glia*, 2015, 63(10): 1714–1728.
- Zhao H, Alam A, San CY, et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments[J]. *Brain Res*, 2017, 1665: 1–21.
- Li X, Wu Q, Xie C, et al. Blocking of BDNF-TrkB signaling inhibits the promotion effect of neurological function recovery after treadmill training in rats with spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2019, 57(1): 65–74.
- Zhang H, Li D, Zhang Y, et al. Knockdown of lncRNA BDNF-AS suppresses neuronal cell apoptosis via downregulating miR-130b-5p target gene PRDM5 in acute spinal cord injury[J]. *RNA Biol*, 2018, 15(8): 1071–1080.
- Geng SJ, Liao FF, Dang WH, et al. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in

- rats with spinal nerve ligation[J]. *Exp Neurol*, 2010, 222(2): 256–266.
30. Khan IU, Yoon Y, Kim A, et al. Improved healing after the Co-transplantation of HO-1 and BDNF over expressed mesenchymal stem cells in the subacute spinal cord injury of dogs[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(7): 1140–1153.
 31. Mortazavi Y, Sheikhsaran F, Khamisipour GK, et al. The evaluation of nerve growth factor over expression on neural lineage specific genes in human mesenchymal stem cells [J]. *Cell J*, 2016, 18(2): 189–196.
 32. Shin DC, Ha KY, Kim YH, et al. Induction of endogenous neural stem cells by extracorporeal shock waves after spinal cord injury[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2018, 43(4): E200–E207.
 33. Onishi K, Hollis E, Zou Y. Axon guidance and injury—lessons from Wnts and Wnt signaling[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 232–240.
 34. Chung AY, Kim S, Kim E, et al. Indian hedgehog B function is required for the specification of oligodendrocyte progenitor cells in the zebrafish CNS[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(4): 1728–1733.
 35. Engler A, Rolando C, Giachino C, et al. Notch2 signaling maintains NSC quiescence in the murine ventricular-subventricular zone[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(4): 992–1002.
 36. Lu Y, Xie S, Zhang W, et al. Twa1/Gid8 is a β -catenin nuclear retention factor in Wnt signaling and colorectal tumorigenesis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(12): 1422–1440.
 37. Liu QS, Li SR, Li K, et al. Ellagic acid improves endogenous neural stem cells proliferation and neurorestoration through Wnt/ β -catenin signaling in vivo and in vitro[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(3): doi: 10.1002/mnfr.201600587. Epub 2016 Dec 2.
 38. Wang L, Liu Y, Li S, et al. Wnt signaling pathway participates in valproic acid-induced neuronal differentiation of neural stem cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 578–585.
 39. Marchetti B. Wnt/ β -catenin signaling pathway governs a full program for dopaminergic neuron survival, neurorescue and regeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): pii: E3743.
 40. 宋路, 黄秀双, 曹崇威, 等. Wnt 信号通路对内源性神经干细胞在缺血性脑损伤中增殖分化的影响[J]. *沈阳医学院学报*, 2014, 16(4): 245–247+250.
 41. 徐启飞. 大鼠脊髓损伤后内源性神经干细胞增殖过程中 Wnt-1 表达的实验研究[J]. *南方医科大学*, 2009.
 42. Kim J, Han D, Byun SH, et al. Ttyh1 regulates embryonic neural stem cell properties by enhancing the Notch signaling pathway[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(11). pii: e45472.
 43. Chen CY, Liao W, Lou YL, et al. Inhibition of Notch signaling facilitates the differentiation of human-induced pluripotent stem cells into neural stem cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 395(1–2): 291–298.
 44. Kanski R, van Strien ME, van Tijn P, et al. A star is born: new insights into the mechanism of astrogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(3): 433–447.
 45. Kawai H, Kawaguchi D, Kuebrich BD, et al. Area-specific regulation of quiescent neural stem cells by notch3 in the adult mouse subependymal zone[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(49): 11867–11880.
 46. Ables JL, Breunig JJ, Eisch AJ, et al. Notch just development: Notch signalling in the adult brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(5): 269–283.
 47. Gao F, Zhang YF, Zhang ZP, et al. miR-342-5p regulates Neural stem cell proliferation and differentiation downstream to Notch signaling in mice[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(4): 1032–1045.
 48. Zong JC, Mosca MJ, Degen RM, et al. Involvement of Indian hedgehog signaling in mesenchymal stem cell-augmented rotator cuff tendon repair in an athymic rat model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2017, 26(4): 580–588.
 49. Purcell P, Joo BW, Hu JK, et al. Temporomandibular joint formation requires two distinct hedgehog-dependent steps [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(43): 18297–18302.
 50. 祁文. Ihh/Gli1 通路对大鼠急性脊髓损伤后内源性神经干细胞增殖分化的调控及川芎嗪干预作用研究[J]. *湖南中医药大学*, 2013.
 51. 杨俊松, 郝定均, 刘团江, 等. 急性脊髓损伤的临床治疗进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(4): 368–373.
 52. Pal R, Venkataramana NK, Bansal A, et al. Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot clinical study[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(7): 897–911.
 53. Shah PT, Stratton JA, Stykel MG, et al. Single-cell transcriptomics and fate mapping of ependymal cells reveals an absence of neural stem cell function[J]. *Cell*, 2018, 173(4): 1045–1057.
 54. Kútna V, Ševc J, Gombalová Z, et al. Enigmatic cerebrospinal fluid-contacting neurons arise even after the termination of neurogenesis in the rat spinal cord during embryonic development and retain their immature-like characteristics until adulthood[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(1): 278–285.
 55. Orts-Del'Immagine A, Trouslard J, Airault C, et al. Postnatal maturation of mouse medullo-spinal cerebrospinal fluid-contacting neurons[J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 39–54.
 56. Wang Y, Kong QJ, Sun JC, et al. Lentivirus-mediated silencing of the CTGF gene suppresses the formation of glial scar tissue in a rat model of spinal cord injury[J]. *Spine J*, 2018, 18(1): 164–172.

(收稿日期:2018-12-19 末次修回日期:2019-01-25)

(本文编辑 卢庆霞)