

## 表观遗传学调控神经元分化治疗脊髓损伤的研究进展

## Research progress on epigenetics regulated neuronal differentiation in the treatment of spinal cord injury

孙辉辉<sup>1,2,3</sup>, 胡乐<sup>2,3</sup>, 孙浩<sup>2,3</sup>, 王永祥<sup>2,3</sup>

(1 大连医科大学研究生院 116044 大连市; 2 苏北人民医院脊柱外科 225001 扬州市;

3 扬州大学临床医学院 225001 扬州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.02.12

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-02-0171-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊柱骨折的严重并发症之一。SCI 不仅导致肢体活动和功能的障碍、社会和职业角色的受损,还可以导致患者心理状态的变化,从而增加患抑郁症的几率,严重影响患者与家属的日常生活<sup>[1]</sup>。严重的 SCI 几乎可以导致损伤部位的神经细胞完全丧失活性,造成神经回路的不可逆破坏。神经干细胞或前体细胞(neural stem or precursor cells, NS/PCs)可分化为神经元和胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞),从而替代损伤部位失活的神经细胞,因此 NS/PCs 移植被认为是治疗 SCI 的潜在有效方法<sup>[2]</sup>。了解 NS/PCs 及其子代增殖与分化的分子机制,有助于制定更好的 SCI 后再生治疗策略。近年来,一些研究表明,特定的表观遗传学调控有助于促进损伤部位的 NS/PCs 向神经元分化或幸存的神经元轴突伸长,其中研究较多的是组蛋白修饰和非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)<sup>[3,4]</sup>。笔者就近年来通过表观遗传学调控神经元分化治疗 SCI 的研究进展综述如下。

**基金项目:**江苏省卫生健康委科研基金(编号:H2018022),江苏省“六大人才高峰”高层次人才 C 类资助项目(编号:2016-WSW-133)

**第一作者简介:**男(1992-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(0514)87373342 E-mail:sunhuihui11@163.com

通讯作者:王永祥 E-mail:wxy918spine@yzu.edu.cn

## 1 NS/PCs 在发育过程中的表观遗传学调控

## 1.1 组蛋白修饰对神经元分化的调控

通过组蛋白修饰改变染色质的结构在基因表达调控中起着重要作用<sup>[5]</sup>。组蛋白 n 端尾部的氨基酸残基可以经过多种翻译后修饰,如乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等。已知组蛋白修饰参与了 NS/PCs 分化的调控<sup>[6]</sup>。多梳蛋白抑制复合体 2 (polycomb-repression complex 2, PRC2) 首次发现于果蝇中,它可以重塑染色质,使基因发生表观遗传沉默<sup>[7]</sup>。Zeste 2(Ezh2)为 PRC2 的活性部分,可以促进靶基因启动子部位的组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3),进而沉默靶基因<sup>[8]</sup>。Hirabayashi 等<sup>[9]</sup>对小鼠进行研究发现,Ezh2 可以直接作用于神经元素 1(Neurog1)的启动子,使其启动子区域发生 H3K27me3 修饰,从而抑制 Neurog1 的表达。Neurog1 是神经分化的关键调控因子之一。Hirabayashi 等<sup>[9]</sup>认为,PRC2 可以促进 Neurog1 启动子的 H3K27me3 修饰,从而抑制神经元分化。上述研究表明,H3K27me3 水平升高抑制 Neurog1 的表达,从而抑制神经元的发生。因此,调节组蛋白的 H3K27me3 修饰有望成为 SCI 治疗的一个潜在策略。

组蛋白乙酰化也可以影响 NS/PCs 的神经元分化。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)通过去除组蛋白尾部的乙酰基促使 DNA 与组蛋白八聚体结合,核小体结构浓缩,从而使各种转录因子和协同转录因子与

treatment of thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis: a comparison between Smith-Petersen osteotomies and pedicle subtraction osteotomy [J]. J Spinal Disord Tech, 2012, 25(7): 383-390.

29. Qian B, Qiu Y, Wang B, et al. Pedicle subtraction osteotomy through pseudarthrosis to correct thoracolumbar kyphotic deformity in advanced ankylosing spondylitis[J]. Eur Spine J, 2012, 21(4): 711-718.

30. Ondra SL, Marzouk S, Koski T, et al. Mathematical calcula-

tion of pedicle subtraction osteotomy size to allow precision correction of fixed sagittal deformity[J]. Spine, 2006, 31(25): E973-979.

31. Pahys JM. T1 pelvic angle (TPA): another acronym to add to the pile, or the missing link for assessing sagittal plane alignment in adult spinal deformity?[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(19): e172.

(收稿日期:2019-05-04 末次修回日期:2019-09-13)

(本文编辑 姜雅浩)

DNA结合位点特异性结合降低,抑制基因的转录<sup>[8]</sup>。丙戊酸(valproic acid, VPA)是 HDACs 抑制剂,可以通过上调大鼠神经元分化特异性基因的表达来促进 NS/PCs 向神经元分化<sup>[9]</sup>。由此可见,组蛋白乙酰化水平与神经元分化呈正相关的<sup>[8,9]</sup>。这一现象表明,SCI 后维持受损细胞的高乙酰化水平有助于 SCI 后的功能恢复。

## 1.2 ncRNAs 对神经元分化的调控

ncRNAs 主要包括 microRNAs (miRNAs) 和 long ncRNAs(lncRNAs),在基因的转录和转录后的调控中发挥着重要作用。一些 ncRNAs 已被证明参与神经元分化。

Aristaless 相关同源序列基因 (aristaless -related homeobox gene, Arx)主要存在于中枢神经系统中,其主要功能是促进 NS 分化和神经元的迁移<sup>[10]</sup>。然而 Lepko 等<sup>[11]</sup>发现,脑富集性 miRNA-204 以 Arx 为靶点,在调控 NS/PCs 的增殖与分化中发挥重要作用,当抑制小鼠大脑脉络丛区的 miRNA-204 时 Arx 表达下调并抑制神经元分化。因此,miRNA-204 的表达水平似乎在神经发育过程中参与了 NS/PCs 增殖与分化之间的平衡,上调或下调 miRNA-204 的表达水平,可以影响 NS/PCs 向神经元分化。

lncRNAs 也参与了神经元分化的调控。Dlk1-Dio3 印记域内的印记基因在人、鼠、牛和绵羊等物种中相对保守,而该区域的lncRNAs 被发现与神经元的分化密切相关<sup>[12]</sup>。Yen 等<sup>[13]</sup>发现小鼠 Dlk1-Dio3 印记域内的例lncRNAs,尤其是 Meg3,可以增强 Ezh2 的酶活性,从而导致 HOX 基因启动子区域的 H3K27me3 表达上调,最终导致 HOX 基因表达降低。HOX 基因是一类专门调控生长发育的基因,其中也参与了 NS 的增殖与分化<sup>[14]</sup>。因此,位于 Dlk1-Dio3 位点的lncRNAs,尤其是 Meg3,可以通过抑制 HOX 基因在神经元分化的调控中发挥着关键作用。

## 2 移植 NS/PCs 治疗 SCI 的表观遗传学调控

利用来自患者自身的诱导多能干细胞衍生的 NS/PCs (induced pluripotent stem cells derived NS/PCs, iPSC-NS/PCs)有可能绕过免疫排斥和医学伦理学的问题。近年来将这一理念作为探索基础,积极开展了研究,通过将动物自体细胞移植到受伤的动物模型中,来评估生理功能丧失的改善情况。在 SCI 治疗中,移植的 iPSC-NS/PCs 被发现可以分化为多种细胞表型,包括神经元,分化而来的神经元可延伸出大量的轴突并与宿主细胞形成丰富的突触<sup>[15]</sup>。Wu 等<sup>[16]</sup>将 iPSC-NS/PCs 移植到 SCI 犬中,移植的 iPSC-NS/PCs 分化为神经元并与内源性神经元形成突触,以中继的方式重建受损的神经元回路,最终可促进其后肢运动功能恢复。Meta 分析发现,与未经处理的动物相比,经 iPSC-NS/PCs 处理的 SCI 动物在运动方面有显著改善<sup>[17]</sup>。上述研究显示了 iPSC-NS/PCs 移植的有效性,并认为这种移植有可能成为治疗神经损伤的有效方法。然而,必须克服一些突出的问题,例如如何确保只分化为所需细胞和如何消除肿瘤形成风险<sup>[18]</sup>。

在 SCI 后的病理状态下,大部分移植的 NS/PCs 都分化成为星形胶质细胞。为了克服这一问题,有学者开发了 HDACs 抑制剂联合神经干细胞移植(HDACs inhibitor and neural stem cell transplantation, HINT) 的方法,利用 HDACs 的促神经元分化作用,可以将移植的 NS/PCs 有效地分化为神经元<sup>[19]</sup>。Tabeshmeh 等<sup>[19]</sup>发现,过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)处理过的鼠源性 NS/PCs 在经过 HINT 治疗后,NS/PCs 分化为神经元的能力显著增加,10d 后约 78.1%的 NS/PCs 分化为神经元。

通过 miRNAs 促进神经元分化治疗 SCI 也已经进行了实验。miRNA-124 是一种脑富集 miRNA,在神经元分化和人类中枢神经系统疾病中被广泛研究<sup>[20]</sup>。羧基端小结构域磷酸酶 1 (small C-terminal domain phosphatase 1, SCP1) 是一种在非神经元组织中表达的抗神经源性因子,通常被招募到神经元限制性沉默因子中参与神经元分化的抑制<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup>发现,在脊椎动物的中枢神经系统中,miRNA-124 可以直接靶向 SCP1 的 mRNA 并且抑制 SCP1 的表达,从而诱导神经发生。多聚嘧啶区结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, Ptbp1) 是一类 RNA 结合蛋白,调节神经发生相关基因的可变剪切,抑制神经元分化。Zhao 等<sup>[23]</sup>将 pre-miRNA-124 转染到小鼠骨髓间充质干细胞中发现,过表达 miRNA-124 可以下调 Ptbp1 的表达,从而促进神经元分化。Song 等<sup>[24]</sup>也发现,移植了 NS/PCs 的 SCI 大鼠,在 miRNA-124 促进神经元分化的作用下,神经元数量明显增加且胶质细胞数量明显减少,最终提高后肢运动功能的改善水平。

如何定向分化为神经元是移植 NS/PCs 治疗 SCI 时的一个难题。上述研究有力地表明,表观遗传学调控可以有效、正确地诱导移植的 NS/PCs 分化为神经元,使受损的神经回路再生。同时,表观遗传学调控还可以抑制移植的 NS/PCs 分化为胶质细胞,从而抑制瘢痕的形成。

## 3 “直接重编程”治疗 SCI 的表观遗传学调控

直接重编程技术就是通过使用特定的转录因子,使细胞可以在不产生 iPSC 的情况下直接转化为所需的细胞类型。Yang 等<sup>[25]</sup>发现,应用自体干细胞治疗 SCI 大鼠时,性别决定区 Y 框蛋白 2 (SRY related HMG box-2, Sox2) 的表达可以在体内将星形胶质细胞直接重新编程为神经元。Du 等<sup>[26]</sup>对人类胚胎干细胞进行研究发现,神经元分化特异性基因启动子部位的组蛋白 H3K9 乙酰化上调可以促进其与 Sox2 的结合,从而促进神经元分化,而敲除乙酰转移酶 Kat2b 可以破坏 Sox2 与靶基因的结合,抑制神经元分化。Su 等<sup>[27]</sup>也发现组蛋白乙酰化介导了 Sox2 与神经元分化特异性基因的结合,当 Sox2 诱导损伤部位星形胶质细胞重编为功能神经元的时候,VPA 的使用可以进一步促进神经元的成熟。

基于这些发现,直接重编程方法作为 SCI 的一种治疗策略也越来越受到重视。在 SCI 后期,损伤部位的炎症

细胞形成瘢痕组织妨碍轴突的延长,必须打破这一屏障。直接重编程技术可以将组成瘢痕的细胞强行转换为功能神经元,这为 SCI 的治疗提供了新策略。

#### 4 调控微环境治疗 SCI 的表观遗传学调控

硫酸软骨素蛋白多糖(Chondroitin sulfate proteoglycan, CSPG)来自胶质瘢痕和髓鞘相关蛋白,如轴突生长抑制因子-A(neurite outgrowth inhibitor, Nogo-A)、髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte-myelin glycoprotein, OMgp)。CSPG 可以激活存活神经元中的 RhoA,然后通过 RhoA 激酶信号破坏轴突生长的细胞骨架<sup>[28]</sup>。miRNA-133 可以通过抑制 CSPG 的表达促进 SCI 大鼠神经元轴突延长<sup>[29]</sup>。Theis 等<sup>[30]</sup>也发现,将转染了 miRNA-133 的慢病毒注射到 SCI 小鼠损伤部位可以明显促进小鼠的功能恢复,进而发现病毒转染使损伤部位大量表达 miRNA-133,并传递给神经元和星形胶质细胞,导致 CSPG 表达水平下降,从而促进神经元轴突延长。miRNAs 还可以调节相关转录因子的表达水平,抑制胶质瘢痕形成,促进轴突再生。有研究发现,SCI 大鼠过表达星形胶质细胞中 miRNA-145 可以抑制 C-myc 致癌基因的表达,抑制细胞增殖,减少星形胶质细胞生长,从而减小胶质瘢痕的大小<sup>[31]</sup>。

组蛋白修饰也是 SCI 后轴突再生过程中的靶点。在周围神经系统,当轴突受到损伤时,再生相关基因(regeneration-associated genes, RAGs)被上调,以帮助神经网络重建,如生长相关蛋白 43 (growth associated protein 43, GAP-43)、小蛋白丰富蛋白 1A (small protein-rich protein 1A, Sprr1a)、神经肽 Y (neuropeptide Y, Npy) 和促生长激素神经肽 (galanin, Gal)<sup>[32,33]</sup>。P300/CBP 相关因子(PCAF)可以促进 GAP-43 基因启动子区 H3K9 乙酰化修饰,因此上调 PCAF 的水平可以增加 GAP-43 基因启动子区的 H3K9 乙酰化修饰,促进了 GAP-43 基因的表达和神经元分化<sup>[34]</sup>。还有研究证明,轴突破坏还伴有组蛋白 H4 乙酰化上升,从而促进 RAGs 表达<sup>[35]</sup>。然而,在中枢神经系统中,轴突损伤后的 RAGs 不会发生表观遗传改变,为了克服中枢神经系统对 RAGs 的持续抑制作用,一些研究尝试使用 HDACs 抑制剂对 RAGs 进行强制上调<sup>[36]</sup>。例如, Demyanenko 等<sup>[36]</sup>通过研究证明,在脑卒中小鼠中,MI-192 (一种 HDAC2 和 HDAC3 抑制剂)可以强制上调 GAP-43 的表达并以此产生神经保护作用。

损伤后的轴突再生对损伤部位的微环境非常敏感。众多国内外学者研究发现,表观遗传学调控可以有效地抑制神经抑制性介质(如 CSPG 及 RAGs 等)的释放,从而促进轴突延长。HDACs 抑制剂联合 miRNAs 共同调节表观遗传学修饰,有可能是治疗 SCI 的一个有效靶点。

#### 5 总结

SCI 后,由于死亡率高、并发症多、致残率高、预后差,

已经成为社会不可忽视的重大医学问题。随着对 NS/PCs 研究的深入,移植 NS/PCs 治疗 SCI 越来越受到人们的关注。虽然通过表观遗传调控可以促进移植的 NS/PCs 向神经元分化,有助于改善感觉和运动功能,但恢复程度尚不够,仍需进一步探索。为了改善神经元再生,以适当的方式补偿损失的细胞类型是必要的。因此必须建立一种技术,通过研究特定的一组神经元亚型在发育过程中产生的方式,并通过人工模仿这一过程,来产生适当的神经元亚型。其次需要改善的是微环境的调节,损伤部位微环境的某些负性方面,如轴突伸长抑制因子的激活或胶质瘢痕的形成,可以通过表观遗传学调控得到改善。表观遗传调控将为 SCI 后更好的功能恢复铺平道路。

#### 6 参考文献

- Kang MG, Kim CH. Effect of family caregiving on depression in the first 3 months after spinal cord injury[J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42(1): 130-136.
- 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.
- Hutson TH, Kathe C. Cbp-dependent histone acetylation mediates axon regeneration induced by environmental enrichment in rodent spinal cord injury models[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(487). pii: eaaw2064.
- Wang Z, Song Y, Han X, et al. Long noncoding RNA PTENP1 affects the recovery of spinal cord injury by regulating the expression of miR-19b and miR-21[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3634-3645.
- Sun Y, Sahbaie P, Liang DY, et al. Epigenetic regulation of spinal CXCR2 signaling in incisional hypersensitivity in mice [J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(5): 1198-1208.
- Yadav R, Weng HR. EZH2 regulates spinal neuroinflammation in rats with neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2017, 349: 106-117.
- Hirabayashi Y, Suzuki N, Tsuboi M, et al. Polycomb limits the neurogenic competence of neural precursor cells to promote astrocytic fate transition[J]. *Neuron*, 2009, 63(5): 600-613.
- Chen S, Ye J, Chen X. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF- $\kappa$ B pathway dependent of HDAC3[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 150.
- Hu Y, Zhang F, Zhong W, et al. Transplantation of neural scaffolds consisting of dermal fibroblast-reprogrammed neurons and 3D silk fibrous materials promotes the repair of spinal cord injury[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(47): 7525-7539.
- Ghazale H, Ripoll C, Leventoux 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(5): 1159-1177.
- Lepko T, Pusch M, Müller T, et al. Choroid plexus-derived miR-204 regulates the number of quiescent neural stem

- cells in the adult brain[J]. *EMBO J*, 2019, 38(17): e100481.
12. Sanli I, Lalevée S, Cammisa M, et al. Meg3 non-coding RNA expression controls imprinting by preventing transcriptional upregulation in cis[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(2): 337–348.
  13. Yen YP, Hsieh WF, Tsai YY, et al. Dlk1–Dio3 locus-derived lncRNAs perpetuate postmitotic motor neuron cell fate and subtype identity[J]. *Elife*, 2018, 7: pii: e38080.
  14. Chasman D, Iyer N, Fotuhi Siahipirani A, et al. Inferring regulatory programs governing region specificity of neuroepithelial stem cells during early hindbrain and spinal cord Development[J]. *Cell Syst*, 2019, 9(2): 167–186.
  15. Tsuji O, Sugai K. Concise review: laying the groundwork for a first-in-human study of an induced pluripotent stem cell-based intervention for spinal cord injury[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(1): 6–13.
  16. Wu GH, Shi HJ, Che MT, et al. Recovery of paralyzed limb motor function in canine with complete spinal cord injury following implantation of MSC-derived neural network tissue [J]. *Biomaterials*, 2018, 181: 15–34.
  17. Ramotowski C, Qu X, Villa-Diaz LG. Progress in the use of induced pluripotent stem cell-derived neural cells for traumatic spinal cord injuries in animal populations: Meta-analysis and review[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(7): 681–693.
  18. Kojima K, Miyoshi H, Nagoshi N, et al. Selective ablation of tumorigenic cells following human induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cell transplantation in spinal cord injury[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(3): 260–270.
  19. Tabeshmeh P, Husnain HK, Salmannejad M, et al. Nicorandil potentiates sodium butyrate induced preconditioning of neurons and enhances their survival upon subsequent treatment with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 29.
  20. Liu K, Yan L, Jiang X, et al. Acquired inhibition of microRNA-124 protects against spinal cord ischemia-reperfusion injury partially through a mitophagy-dependent pathway [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(5): 1498–1508.
  21. Nesti E, Corson GM, McCleskey M, et al. C-terminal domain small phosphatase 1 and MAP kinase reciprocally control REST stability and neuronal differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(37): E3929–3936.
  22. Chen JS, Pedro MS, Zeller RW. miR-124 function during *Ciona intestinalis* neuronal development includes extensive interaction with the Notch signaling pathway[J]. *Development*, 2011, 138(22): 4943–4953.
  23. Zhao Y, Jiang H, Liu XW, et al. MiR-124 promotes bone marrow mesenchymal stem cells differentiation into neurogenic cells for accelerating recovery in the spinal cord injury[J]. *Tissue Cell*, 2015, 47(2): 140–146.
  24. Song JL, Zheng W, Chen W, et al. Lentivirus-mediated microRNA-124 gene-modified bone marrow mesenchymal stem cell transplantation promotes the repair of spinal cord injury in rats[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e332.
  25. Yang H, Liu C, Fan H, et al. Sonic hedgehog effectively improves Oct4-mediated reprogramming of astrocytes into neural stem cells[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8): 1467–1482.
  26. Du Y, Liu Z, Cao X, et al. Nucleosome eviction along with H3K9ac deposition enhances Sox2 binding during human neuroectodermal commitment[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6): 1121–1131.
  27. Su Z, Niu W, Liu ML, et al. In vivo conversion of astrocytes to neurons in the injured adult spinal cord [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3338.
  28. Li R, Shang J, Zhou W, et al. Overexpression of HIPK2 attenuates spinal cord injury in rats by modulating apoptosis, oxidative stress, and inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 127–134.
  29. Li D, Zhang P, Yao X, et al. Exosomes derived from miR-133b-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 845.
  30. Theis T, Yoo M, Park CS, et al. Lentiviral delivery of miR-133b improves functional recovery after spinal cord injury in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4659–4671.
  31. Wang CY, Yang SH, Tzeng SF. MicroRNA-145 as one negative regulator of astrogliosis[J]. *Glia*, 2015, 63(2): 194–205.
  32. Fu W, Nelson TS, Santos DF, et al. An NPY Y1 receptor antagonist unmasks latent sensitization and reveals the contribution of protein kinase A and Epac to chronic inflammatory pain[J]. *Pain*, 2019, 160(8): 1754–1765.
  33. Lopes CDF, Goncalves NP, Gomes CP, et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury [J]. *Biomaterials*, 2017, 121: 83–96.
  34. Puttagunta R, Tedeschi A, Sória MG, et al. PCAF-dependent epigenetic changes promote axonal regeneration in the central nervous system[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3527.
  35. Han KA, Shin WH, Jung S, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 exacerbates neuronal cytotoxicity through phosphorylation of histone deacetylase 3 and histone deacetylation [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(1): 1–18.
  36. Demyanenko SV, Nikul VV, Uzdensky AB. The neuroprotective effect of the HDAC2/3 inhibitor MI192 on the penumbra after photothrombotic stroke in the mouse brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1): 239–248.

(收稿日期:2019-09-28 末次修回日期:2020-01-05)

(本文编辑 李伟霞)