

硫酸软骨素蛋白多糖在脊髓损伤病理机制中的作用

Contributions of chondroitin sulfate proteoglycan in the pathological mechanism of spinal cord injury

徐亮^{1,2,3}, 余成新¹, 张万成³, 马岚^{2,3}

[1 宜昌市中心医院(三峡大学第一临床医学院)放射科; 2 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室;

3 三峡大学医学院 443002 湖北省宜昌市]

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2022.05.11

中图分类号:R651.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2022)-05-0455-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由各种因素导致的脊髓损伤平面以下的感觉、运动及其他系统功能紊乱的中枢神经系统疾病。SCI 不仅给患者带来严重的身心伤害,还会对家庭和社会造成巨大的经济负担。静息状态的星形胶质细胞被激活后转化为反应性星形胶质细胞(reactive astrocytes, RAS)是脊髓受损后所导致的一系列临床表现的病理基础^[1]。其主要作用是保护正常组织和神经元、减少损伤区域的水肿及炎症反应、促进损伤处血管再生^[2]。在脊髓损伤的早期, RAS 可以通过减轻并修复损伤、保护血脑屏障、为神经元提供适宜的生存环境等方式对中枢神经系统起到保护作用。随着损伤的进展, 神经元会出现脱髓鞘和突触连接的中断, 加上氧化应激的产生, 会导致细胞的凋亡、成纤维细胞的侵袭和炎症反应的持续发展, 促使 RAS 不断分泌并上调损伤处硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulphate proteoglycans, CSPGs)的表达, 最终在损伤区域的周围形成神经胶质瘢痕, 以隔离损伤部位, 阻止病变的进一步发展。所以在后期的损伤修复过程中, 胶质瘢痕的形成不仅阻碍了轴突的延长, 还严重影响了轴突的再生。因此, 星形胶质细胞的活化和 CSPGs 的表达在 SCI 和修复过程中是一把双刃剑: 损伤早期 RAS 可以防止炎症的扩大, 避免更多细胞的损伤和坏死; 后期会导致轴突再生的失败。所以在损伤后期消除 RAS 分泌的 CSPGs 所引

发的胶质瘢痕, 是 SCI 修复过程中的重要环节。笔者对 CSPGs 在 SCI 中的作用做一综述, 为 SCI 的临床治疗提供参考。

1 CSPGs 及其作用

CSPGs 是一组共价结合硫酸软骨素的蛋白质, 中心为核心蛋白质, 外周连接高度硫酸化糖胺聚糖(Glycosaminoglycan, GAG), 属于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分子家族的成员。核心蛋白通过 N 端和 O 端与不同种类和数量的寡糖或多糖相连。GAG 链是生物活性的主要位点, 由二糖单位重复连接形成高分子聚糖, 在不同的部位带有硫酸基团。CSPGs 根据核心蛋白和 GAG 链的不同可分为 NG2 蛋白聚糖、神经蛋白聚糖、磷酸蛋白聚糖等。由于 CSPGs 核心蛋白含有不同的、高亲和力的特异性功能识别域, 能与许多生物活性物质特异性结合, 产生多种生物效应。CSPGs 的来源主要是少突胶质前体细胞和脑脊膜细胞, RAS、血源性巨噬细胞也可产生, 部分 CSPGs 还可由神经元合成, 如神经蛋白聚糖和短小蛋白聚糖(Brevican)。CSPGs 作为一种带负电荷的大分子, 在机体的中枢神经系统中表达, 并广泛存在于多种中枢神经系统通路中。其通常富集在神经周围网(perineuronal nets, PNNs)这种特殊的细胞外基质中, 围绕在中枢神经系统的神经元突触连接上。

CSPGs 是中枢神经系统损伤中最为重要, 也是最受关注的抑制神经元轴突生长的分子。CSPGs 在中枢神经系统损伤时主要由 RAS 分泌, 是构成瘢痕组织的重要成分, 可以通过抑制病灶轴突伸展及病灶附近轴突的侧枝萌发,

第一作者简介: 男(1987-), 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 脊髓外伤

电话: (0717)7827533 E-mail: 224974436@qq.com

通讯作者: 马岚 E-mail: 283934404@qq.com

trollable antedisplacement and fusion with posterior laminoplasty in the treatment of multilevel cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: a prospective, randomized, and control study with at least 1-year follow up [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2020, 45(16): 1091-1101.

46. Zhang B, Sun J, Xu X, et al. Skip corpectomy and fusion

(SCF) versus anterior controllable antedisplacement and fusion(ACAF): which is better for patients with multilevel cervical OPLL[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2019, 139(11): 1533-1541.

(收稿日期: 2022-01-22 末次修回日期: 2022-04-03)

(本文编辑 李伟霞)

阻断层粘连蛋白(laminin, LN)促进轴突正常生长的功能,限制受损神经的修复^[3]。在研究 SCI 发生后的炎症反应、胶质瘢痕的形成过程中, Tran 等^[4]观察到 CSPGs 的表达从周围缺血半暗带向病灶中心逐渐增加,也就是说, CSPGs 在病变附近和远处都呈扩张性增长,这在很大程度上形成了一个限制轴突再生和局部萌发的环境。此外,在距离 SCI 较远的 PNNs 内,神经元超微结构改变引起的传导阻滞也会使 CSPGs 表达显著上调。同时, CSPGs 分泌的增加还会影响中枢神经系统损伤后少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)的性能及其向成熟少突胶质细胞(oligodendrocyte, OLIG)的分化,最终妨碍髓鞘的再生^[5]。参与构成 CSPGs 的侧链和核心蛋白都有抑制轴突再生的作用。有研究发现,移除 GAG 侧链或者降解 CSPGs 中的核心蛋白都能减弱其对轴突生长的抑制作用,但是,目前对其抑制作用的研究主要来源于 CSPGs 的 GAG 侧链^[6]。在中枢神经损伤后,神经突生长和延伸速度、钙信号的传导、生长锥的形态以及丝状伪足的行为均受到 CSPGs 蛋白中 GAG 侧链的显著影响。GAG 侧链包括硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)、硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS)、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)这几种多糖,它们都可通过一个共同的 GAG-蛋白连接区域,共价连接到不同核心蛋白中的丝氨酸残基上,而软骨素合成酶家族成员中的 6 种酶则可以协调侧链的聚合。硫酸软骨素酶(chondroitinase abc, CHabc)是一种细菌胞外裂解酶,可将透明质酸、硫酸软骨素、软骨素等糖胺聚糖降解为不饱和的二糖及寡糖,可以裂解病变部位沉积的 CSPGs 的葡胺聚糖链,将其分解成核心蛋白和碳水化合物短链,去除 GAG 侧链,促进受损轴突的再生。在体内实验研究发现,在损伤部位注射 CHabc 后,细胞外基质环境有利于新生突触的形成,从而可促进轴突再生以及不同轴突通路中突触间连接的形成^[7]。除此之外, CHabc 能使受损脊髓周围的组织型纤溶酶原(tissue plasminogen activator, t-PA)和血浆蛋白水平增加,进而通过降解 CSPGs 核心蛋白促进神经的可塑性^[5,8]。另有研究发现, CHabc 还可通过促进活化的 M2 型巨噬细胞的产生,增加巨噬细胞标记物 CD68 和 CD206 的表达,使白细胞介素和胰岛素样生长因子的分泌显著增加,从而促进 CSPGs 的重构以及增强血管的活性,在 SCI 中起到保护神经的作用^[5,9]。而将 CHabc 与其他促轴突再生的方式联合运用(如免疫细胞移植、神经营养因子等),则可起到协同作用,使 SCI 大鼠损伤处水肿明显减轻,运动功能显著提高^[10]。目前认为局部注射 CHabc 消融 CSPGs 是抑制瘢痕形成较为有效的途径,但其在 SCI 治疗中的应用仍有以下缺点:(1)正常体温下 CHabc 酶活性很低,且不能通过血脑屏障;(2)单次局部应用不能够克服损伤后持续产生的 CSPGs 带来的抑制作用,而长期持续注射 CHabc 后又可能引起免疫反应,损伤自身组织和细胞;(3)CHabc 不能完全消化核心蛋白上的 GAG 侧链,使 CSPGs 分子残留有碳水

化合物侧链,仍对轴突的生长具有抑制作用^[7]。并且有研究发现,在 CHabc 注射治疗后,不管是对受损部位还是附近未受损部位的神经纤维延展发芽都有促进作用,这使得该酶对于修复损伤的针对性有限^[11]。

目前应用 CHabc 治疗 SCI 不能完全满足临床的需求。整合素作为一种介导细胞和外界环境之间连接的跨膜受体,是神经元黏附和生长的重要调控因子,其刺激生长的功能源于其作为 ECM 的跨膜受体,将 ECM 与肌动蛋白细胞骨架连接起来。由于 CSPGs 带有高电荷 GAG 基团,使其可以与 ECM 分子相互作用并通过降低整合素的活性,抑制整合素对神经黏附和促生长的调控作用,从而阻碍神经突的生长;反之,高水平的整合素则可以克服 CSPGs 对神经元生长的抑制^[12]。

2 CSPGs 的主要受体及其在 SCI 中的作用

近年来,越来越多的研究发现, CSPGs 主要是通过结合和激活神经元上的功能受体来介导神经元的生长抑制。CSPGs 受体作为一个信号平台,具有启动细胞内信号通路、控制神经元的成熟和结构的稳定性、调节大脑功能和可塑性的生理作用^[13]。CSPGs 对大多数轴突生长抑制蛋白的胞内效应是通过激活 GTP 与信号蛋白 Rho 结合所介导的,这种信号蛋白可以通过与丝/苏氨酸激酶、酪氨酸激酶、脂质激酶、支架蛋白等多种分子相互作用来调节神经元的形态、生长。一旦 GTP 与 Rho 结合,则可以激活 Rho 激酶(Rho-associated kinase, ROCK),进而导致下游靶蛋白的磷酸化,调控神经元骨架蛋白的重组和分解^[12]。所以研究 CSPGs 受体在 SCI 修复中的作用和机制至关重要,通过作用于 CSPGs 的受体,可以更加有针对性地消除 CSPGs 对轴突生长的抑制作用。

以往的研究显示, CSPGs 很可能是通过结合和激活神经元上的抑制性受体来调节神经元的生长。目前已经确定 CSPGs 主要是通过与神经元受体结合,介导对轴突生长的抑制作用主要是 II a 型受体酪氨酸磷酸酶(type II a receptor tyrosine phosphatases, RPTPs),它由白细胞抗原相关磷酸酶(leukocyte antigen-related phosphatase, LAR)、受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 σ (RPTP σ)和受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 δ (RPTP δ)组成,特别是 RPTP σ 和 LAR,与促进粘连、突触发生密切相关。这类受体的特点是它们在蛋白全长中有 66%的氨基酸相同,在催化结构域中有 84%的蛋白质特性表现一致,都由一个细胞粘附分子样胞外结构域(3 个 N 端 Ig 结构域和 8~9 个纤维连接蛋白 III 重复序列)以及串联的胞内酪氨酸磷酸酶结构域组成,可以通过与 CSPGs 结合,调节 CSPGs 对轴突生长的抑制作用^[7]。LAR 或 RPTP σ 的胞外部分可在细胞生长过程中被切割和脱落,而胞内区域则被内化,这说明脱落和内化作用可调节磷酸酶的活性,进而调节相邻受体酪氨酸激酶的磷酸化状态和活性。已有研究证实, RPTPs 可以通过调节细胞内酪氨酸磷酸化水平,在个体发育过程中,对神经元的增殖和

分化、轴突的侧枝生长、突触的连接起到重要作用^[12,14]。在对神经元突触的研究中^[12]发现,突触前膜表达的 LAR 和 RPTP σ 不仅与 CSPGs 中 GAG 侧链结合,还与突触构成相关的突触后结合物的形成相关。因此,RPTPs 与 GAG 链的相互作用可能调节突触的发育和/或可塑性以及轴突的生长。除此之外,CSPGs 还可与两个 Nogo 的家族成员(NgR1/NgR3)结合,对轴突再生起到抑制作用^[15]。总体说来,CSPGs 可以与 RPTPs 以及 NgR1 和 R3 等多种神经元发育抑制受体相互作用,破坏神经突的生长,导致突触末端的营养不良,从而抑制轴突的再生。

2.1 LAR 受体

LAR 被认为是 CSPGs 的功能性受体,不仅在成熟大脑和脊髓的各类神经元中广泛表达,同时还发现其存在于白质走行的纤维束中^[12]。作为一种受体,LAR 在诱导瘢痕形成的过程中发挥着重要作用。中枢神经系统损伤,会刺激下游的轴突生长为富含 CSPGs 的瘢痕组织,通过检测小鼠损伤脊髓横断面的 LAR 蛋白水平发现,与正常组织相比较,损伤的脊髓纤维中 LAR 蛋白水平明显升高,由此推断,病灶区纤维瘢痕的形成与 LAR 有关^[12,14]。研究者用免疫共沉淀实验证明了 LAR 与 CSPGs 二者的直接相互作用,CSPGs 的活化可以激活 LAR 磷酸酶,而阻断肽抑制 LAR 则可以增加在 CSPGs 环境中培养的神经元轴突的长度,并且 CSPGs 与 LAR 的高亲和力结合呈剂量依赖性,这主要取决于 CSPGs 的 GAGs 侧链和 LAR 中的第一个免疫球蛋白样结构域的构象程度,结构域中的带正电荷氨基酸越多,则两者之间的亲和力越高^[16]。LAR 敲除或用 LAR 靶向肽处理的 SCI 小鼠后,小鼠运动功能均有不同程度的改善,而将细胞内阻断肽或细胞外阻断肽应用于 SCI 小鼠后发现,在阻断 LAR 后,脊髓受损处的 5-羟色胺(5-HT)神经元纤维数量增加;同时,在脊髓的纵切面上可以观察到有大量 5-HT 神经元轴突伸入到 CSPGs 含量丰富的疤痕组织及脊髓尾段,并且通过运动功能评分及网格行走实验证明,注射了阻断肽的 SCI 小鼠,其运动功能明显增强^[7]。这说明 LAR 作为一种功能受体,在介导 CSPGs 对神经生长的抑制作用中至关重要,而阻断 LAR 则可以改善损伤脊髓的轴突生长,促进其功能恢复^[12]。进一步研究 CSPGs 信号通路,通过培养 LAR $-/-$ 和 LAR $+/+$ 小鼠的小脑颗粒神经元,分别检测 Akt,RhoA 和 CRMP2 的活性,发现 CSPGs 的刺激可显著降低 LAR $+/+$ 小鼠 Akt 在 Ser473 的磷酸化,同时使 RhoA 活性增强,但是在 LAR $-/-$ 小鼠则无变化。这说明 CSPG-LAR 的相互作用在一定程度上是通过失活 Akt 和激活 RhoA 信号介导了对神经元的生长抑制作用^[7]。有研究^[16]通过 LAR 治疗方法,抑制 LAR 受体的表达,从而提高神经元信号蛋白 ERK 和 Akt 的活性,这有助于消除 CSPGs 对轴突生长的抑制作用,减少瘢痕组织的生长。大量研究表明,RhoA/ROCK 信号通路还可以通过阻止微管的形成,导致生长锥坍塌,而使用特定的抑制剂 C3 辅酶或 Y-27632,有助于 SCI 后轴突的生长。因此,通过调控 LAR

受体的表达可以解除 CSPGs 对轴突抑制,但同时,在 SCI 中 LAR 的减少和去除虽然显著增加了轴突的长度,但是,在没有轴突和髓鞘生长抑制剂的情况下,LAR 对轴突生长的促进作用并不十分明显,这说明 LAR 对轴突生长只起到部分的调控作用,可能还有其他受体共同参与该抑制过程^[7]。

2.2 PTP σ 及其受体

PTP σ 作为 CSPGs 的特异性抑制性受体,其晶体结构分析表明,其胞外结构域有很大的灵活性,可以调控反式和顺式配体,其第一个免疫球蛋白样结构域可与 CSPGs 的 GAG 侧链结合,导致原肌球蛋白相关激酶(TrkA,TrkB)去磷酸化,并下调树突棘的形成^[12]。为研究 PTP σ 在中枢神经损伤中与 CSPGs 的相互作用,有人从 PTP σ $-/-$ 小鼠脊髓背根神经节中提取神经元在含有 CSPGs 的基质中培养,发现神经元的轴突生长增多,而在抑制髓鞘底物生长后没有观察到这种现象。有研究通过体内实验观察到在脊髓后索损伤的 PTP σ $-/-$ 小鼠体内感觉性神经元的再生,并且其轴突伸入到 CSPGs 含量丰富的损伤区;Sink 等^[17]的研究也发现,PTP σ $-/-$ 小鼠坐骨神经受损后,CSPGs 对轴突生长的抑制作用减弱,周围神经表现出快速的再生,如果在神经横断后立即进行修复或同种异体移植,神经纤维则呈现出双向性生长;同样,在敲除 PTP σ 基因的外周和视神经受损小鼠模型中,也发现了受损的视神经和周围神经的再生。在模仿 PTP σ 契合点设计的穿膜肽(intracellular sigma peptide,ISP)实验中^[18,19],发现该 ISP 可以通过与 PTP σ 结合,降低 CSPGs 的抑制作用,从而促进中枢神经系统细胞轴突生长,同时诱导细胞生长锥的形成。在运用该 ISP 数周以后,可观察到损伤处以下有大量 5-HT 神经元生成,SCI 小鼠的运动和排尿功能得到恢复,而没有应用 ISP 的小鼠的运动、排尿等功能并无明显好转。这可能是因为 PTP σ 与 CSPGs 结合,导致了神经纤维营养障碍,从而影响纤维的可塑性及再生,而 ISP 通过与 CSPGs 竞争性结合 PTP σ ,解除了对轴突生长抑制作用。

目前普遍认为,根据损伤后免疫细胞产生的时间和表型的不同,免疫细胞对损伤后的修复具有双重性。小鼠在 SCI 损伤初期,M1 和 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞的数量大致相等,但随着时间的推移,M1 型细胞数量的增加更加明显,这种转变对内源性修复机制是有害的,因为经典途径激活的 M1 型小胶质细胞/巨噬细胞会通过产生促炎症细胞因子(IL-1、TNF、IL-6、IL-12、IL-23)、蛋白酶和活性氧类(ROS),使组织损伤扩大^[20,21]。相反,M2 型细胞已被证明对多种修复过程至关重要,包括 SCI 中轴突的发育和再生以及 OLG 的成熟和再生。所以,选择性激活 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞,会促进髓鞘碎片的吞噬和促生长因子(IL-10、IGF-1)的分泌,对损伤修复起到积极作用^[22,23]。因此,更好地理解调节受损脊髓中免疫细胞的内源性机制,将有助于开发免疫调节疗法治疗 SCI。虽然现阶段还没有关于调节 CSPG-PTP σ 相互作用的下游信号通路的文

献报告,但与瘢痕生成相关和骨髓来源的生长抑制剂共享某些下游信号来调节神经元的生长已得到证实,例如 RhoA 的激活和蛋白激酶(Akt)信号的失活^[24]。此外,CSPGs 可通过阻断 RhoA,下调 PTP σ 的信号表达,抑制 OLG 形成髓鞘,这说明 SCI 后髓鞘的形成与 RhoA 通路有关^[25]。

这些研究共同支持 PTP σ 是 CSPGs 的抑制性受体,在中枢神经系统损伤后 CSPGs 表达上调在神经突生长的调控中起着至关重要的作用,将其选择性阻断后能有效拮抗 CSPGs 引起的抑制轴突再生作用。

同时,人们在研究 RPTP σ 作为 CSPGs 抑制性受体的过程中还发现,CSPGs 与 RPTP σ 结合会阻碍轴突生长,影响损伤的修复,而硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan,HSPG)在与 RPTP σ 结合后则表现出促进轴突生长,起到修复损伤的作用。这表明 RPTP σ 在调节神经突生长方面是一个双功能受体。至于 RPTP δ ,虽然目前还没有其与 CSPGs 的 GAG 侧链结合的直接证据,但是它的前两个免疫球蛋白结构域与 RPTP σ 有很强的结构同源性,同时还包含有一个基本相同的 GAG 结合位点,已有研究证实该结合位点与肝素和 CS-GAG 结合有关。因此推断,它可能对 SCI 的损伤后修复也起到一定的作用。

2.3 NgR1/NgR3 受体

Nogo 是一种定位于中枢神经系统髓鞘上的髓磷脂膜蛋白。Nogo 分子的羧基端和氨基端均存在于细胞质中,其羧基端两个跨膜区之间是由 66 个氨基酸组成的结构域(Nogo-66),为 Nogo 分子功能区,存在于细胞膜外或内质网腔。Nogo-66 与其受体结合可抑制中枢神经系统细胞元轴突的生长,同时诱导细胞生长锥塌陷^[26]。Nogo 受体(NgR)广泛表达于神经系统,该受体的激活是抑制神经再生、促进神经元凋亡的重要因素之一。NgR 有三种亚型,均为 GPI-连接膜蛋白,具有相似的结构特征:N-端两侧 8 个富含亮氨酸的重复序列(leucine rich repeat,LRR)和 C-端的 LRR 帽状结构域^[27]。三种亚型都可以与髓鞘相关抑制因子(主要是 Nogo 蛋白、髓磷脂相关蛋白、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白)相结合^[28]。有研究发现^[27],NgR1 和 NgR3 与 CSPGs 的 GAG 侧链有高亲和力,共同参与 CSPGs 对神经元增长的抑制过程。抑制 NgR1,可促进脑外伤大鼠认知功能的恢复,促进受损神经再生;敲除 NgR3,则可以阻断 CSPGs 的正常表达,使小鼠受损视神经的轴突增长、再生能力增强。这些结果表明 NgR1 和 NgR3 作为 CSPGs 的受体,共同参与 CSPGs 对神经元生长的抑制作用。NgR1 (reticulon 4 receptor) 和 NgR3 (reticulon 4 receptor-like 1)是 GPI 锚定蛋白,在信号复合,参与 CSPGs 和 NgR1 诱导 RhoA 的激活中起着重要作用。Nogo 主要通过 NgR 进行信号转导,而在信号传导过程中,Rho 家族成员发挥了重要作用,Rho 激酶不仅是 Rho 的相关激酶,对 Rho 起到促进作用,同时还是 Nogo-A 的膜内信号分子。因此,阻断 RhoA 能够有效促进轴突的生长,起到重要的神经保护作用^[8](图 1)。

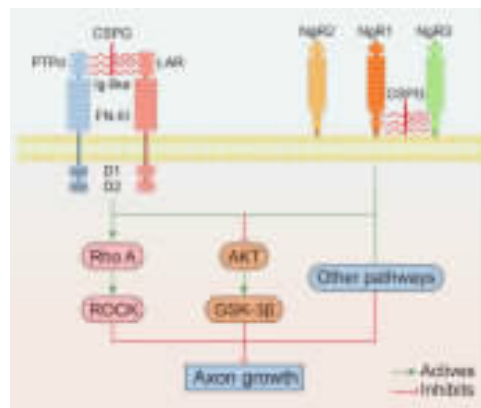


图 1 CSPGs 主要膜受体及其抑制轴突生长的机制

综上所述,鉴于 RhoA 在 CSPGs 受体对 SCI 调控中的重要作用,进一步研究 RhoA 通路中各因子在 CSI 中的作用,对 SCI 的治疗研究或是一个新的突破。

3 总结和展望

SCI 对神经系统会造成长期严重的影响,这给我们带来了严峻的挑战。目前临床上主要采用手术减压、药物治疗、自体外周神经移植等手段对 SCI 患者进行综合性治疗,但效果并不理想,这主要是由于损伤后病理过程十分复杂且参与因素众多。目前临床尚无完全恢复受损神经的治疗方法。由于 CSPGs 可参与调节神经轴突生长的许多方面,阐明其机制或将成为更加深入了解中枢神经系统的轴突再生,以及中枢神经系统损伤后的治疗和功能恢复的关键因素。虽然最近的研究对 CSPGs 对神经元生长的抑制作用及其机制有了一定的了解,特别是 CSPGs 受体的识别对于更好地理解瘢痕介导的生长抑制是一个重要的进展。但是关于 CSPGs 受体介导的神经元生长抑制仍有许多问题没有解决,对于抑制性受体治疗 SCI 的分子机制还不是十分清楚,所以从分子病理机制的角度研究 SCI 的发生、发展尤为重要。受体 LAR、PTP σ 、NgR1 和 NgR3 是否完全表达了不同 CSPGs 分子的生长抑制作用;在这个过程中,是否还有其他受体介导 CSPGs 的抑制功能;GAG 是否是实现 CSPGs 抑制功能所必需的关键蛋白;在何时、何种状态下选择何种受体进行治疗。这些问题也是以后要进一步解决的关键问题。

4 参考文献

- Wang GY, Cheng ZJ, Yuan PW, et al. Olfactory ensheathing cell transplantation alters the expression of chondroitin sulfate proteoglycans and promotes axonal regeneration after spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(8): 1638-1644.
- Yu G, Zhang Y, Ning B. Reactive astrocytes in central nervous system injury: subgroup and potential therapy[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 792764.
- Raab AM, Krebs J, Pfister M, et al. Respiratory muscle train-

- ing in individuals with spinal cord injury: effect of training intensity and -volume on improvements in respiratory muscle strength[J]. *Spinal Cord*, 2019, 57(6): 482-489.
4. Tran AP, Warren PM, Silver J. Regulation of autophagy by inhibitory CSPG interactions with receptor PTP sigma and its impact on plasticity and regeneration after spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2020, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113276.
 5. Nori S, Khazaei M, Ahuja CS, et al. Human oligodendrogenic neural progenitor cells delivered with chondroitinase ABC: facilitate functional repair of chronic spinal cord injury[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(6): 1433-1448.
 6. Hussein RK, Mencia CP, Katagiri Y, et al. Role of chondroitin sulfation following spinal cord injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 208.
 7. Ohtake Y, Li S. Molecular mechanisms of scar-sourced axon growth inhibitors[J]. *Brain Research*, 2015, 1619: 22-35. doi: 10.1016/j.brainres.2014.08.064.
 8. Raspa A, Bolla E, Cuscona C, et al. Feasible stabilization of chondroitinase abc enables reduced astrogliosis in a chronic model of spinal cord injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (1): 86-100.
 9. Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 541-553.
 10. Janzadeh A, Sarveazad A, Yousefifard M, et al. Combine effect of chondroitinase ABC and low level laser (660nm) on spinal cord injury model in adult male rats [J]. *Neuropeptides*, 2017, 65: 90-99.
 11. Hettiaratchi MH, O'Meara MJ, Teal CJ, et al. Local delivery of stabilized chondroitinase ABC degrades chondroitin sulfate proteoglycans in stroke-injured rat brains[J]. *J Control Release*, 2019, 297: 14-25.
 12. Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPsigma receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 90.
 13. Pan D, Li Y, Yang F, et al. Increasing toll-like receptor 2 on astrocytes induced by Schwann cell-derived exosomes promotes recovery by inhibiting CSPGs deposition after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 172.
 14. Dyck S, Kataria H, Akbari-Kelachayeh K, et al. LAR and PTPsigma receptors are negative regulators of oligodendrogenesis and oligodendrocyte integrity in spinal cord injury [J]. *Glia*, 2019, 67(1): 125-145.
 15. Sami A, Selzer ME, Li S. Advances in the signaling pathways downstream of glial-scar axon growth inhibitors [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 174.
 16. Chen X, Zhang L, Hua F, et al. EphA4 obstructs spinal cord neuron regeneration by promoting excessive activation of astrocytes[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, doi: 10.1007/s10571-021-01046-x.
 17. Rink S, Arnold D, Wöhler A, et al. Recovery after spinal cord injury by modulation of the proteoglycan receptor PTP-sigma[J]. *Exp Neurol*, 2018, 309: 148-159.
 18. Alrehaili AA, Lee JY, Bakhuraysah MM, et al. Nogo receptor expression in microglia/macrophages during experimental autoimmune encephalomyelitis progression [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(5): 896-907.
 19. Lv SQ, Wu W. ISP and PAP4 peptides promote motor functional recovery after peripheral nerve injury[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1598-1605.
 20. Zheng Q, Zhang J, Zuo X, et al. Photobiomodulation promotes neuronal axon regeneration after oxidative stress and induces a change in polarization from M1 to M2 in macrophages via stimulation of CCL2 in neurons: relevance to spinal cord injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(6): 1290-1300.
 21. Rahbar A, Shakyba S, Ghaderi M, et al. Ivermectin-functionalized multiwall carbon nanotube enhanced the locomotor activity and neuropathic pain by modulating M1/M2 macrophage and decrease oxidative stress in rat model of spinal cord injury[J]. *Heliyon*, 2021, 7(6): e07311.
 22. Song JW, Li K, Zhuo WL, et al. Low-level laser facilitates alternatively activated macrophage/microglia polarization and promotes functional recovery after crush spinal cord injury in rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 620.
 23. Chen F, Hu M, Shen Y, et al. Isorhamnetin promotes functional recovery in rats with spinal cord injury by abating oxidative stress and modulating M2 macrophages/microglia polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173878.
 24. Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPsigma receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 90.
 25. Li C, Sahu S, Kou G, et al. Chondroitin 6-sulfate-binding peptides improve recovery in spinal cord-injured mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174421.
 26. 刘书画, 李艺, 胡小莉, 等. 胶质细胞源性神经营养因子在脊髓损伤中的相关作用研究[J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41 (9): 965-970.
 27. Xiao WP, Ding LLQ, Min YJ, et al. Electroacupuncture promoting axonal regeneration in spinal cord injury rats via suppression of Nogo/NgR and Rho/ROCK signaling pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3429-3442.
 28. Lu XM, Mao M, Xiao L, et al. Nucleic acid vaccine targeting Nogo-66 receptor and paired immunoglobulin-like receptor B as an immunotherapy strategy for spinal cord injury in rats[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(2): 381-393.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-19)

(本文编辑 姜雅浩)