

Notch 信号通路在脊髓损伤中的研究进展

李京¹, 李嘉熙¹, 贺西京^{1,2}, 陈华佑¹, 赵航¹

(1.西安交通大学第二附属医院骨二科, 陕西 西安 710004; 2.西安国际康复医学中心医院, 陕西 西安 710100)

【摘要】 脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统疾病, 会引起一系列复杂的病理生理学变化, 激活包括 Notch 信号在内的多种信号通路。研究证实 Notch 信号通路的激活不利于脊髓损伤后神经修复和症状改善, 其机制包括抑制神经元分化和轴突再生, 促进反应性星形胶质细胞增生, 促进 M1 型巨噬细胞极化和促炎因子的释放, 抑制新生血管的生成。因此, 以抑制 Notch 信号为靶点治疗脊髓损伤已成为一种有希望的治疗策略。近年来, 一些研究人员通过药物、细胞移植或转基因技术来调控 Notch 信号, 能够促进脊髓损伤后神经功能恢复, 从而为脊髓损伤的治疗提供新的治疗方法。本文将对 Notch 信号通路在脊髓损伤中的作用机制加以总结, 同时归纳近年来通过干预 Notch 信号通路来治疗脊髓损伤的研究进展, 为进一步探索脊髓损伤治疗的新策略提供研究思路。

【关键词】 脊髓损伤; Notch 信号通路; 综述

中图分类号:

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.02.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress of Notch signaling pathway in spinal cord injury LI Jing, LI Jia-xi, HE Xi-jing*, CHEN Hua-you, and ZHAO Hang. *The Second Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

ABSTRACT Spinal cord injury is a severe central nervous system disease, which will cause a series of complex pathophysiological changes and activate a variety of signaling pathways including Notch signaling. Studies have evidenced that activation of the Notch signaling pathway is not conducive to nerve repair and symptom improvement after spinal cord injury. Its mechanisms include inhibiting neuronal differentiation and axon regeneration, promoting reactive astrocyte proliferation, promoting M1 macrophage polarization and the release of proinflammatory factors, and inhibiting angiogenesis. Therefore, it has become a promising therapeutic strategy to inhibit Notch signal as a target in the treatment of spinal cord injury. In recent years, some researchers have used drugs, cell transplantation or genetic modification to regulate Notch signaling, which can promote the recovery of nerve function after spinal cord injury, thereby providing new treatment strategies for the treatment of spinal cord injury. This article will summarize the mechanism of Notch signaling pathway in spinal cord injury, and at the same time review the research progress in the treatment of spinal cord injury by modulating Notch signaling pathway in recent years, so as to provide new research ideas for further exploring new strategies for spinal cord injury.

KEYWORDS Spinal cord injury; Notch signaling pathway; Review

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统疾病^[1-2]。从病理机制上分为原发性损伤和继发性损伤, 前者主要是指外力导致的脊髓直接损伤, 通常局限于椎体骨折的特定区域, 以急性出血和缺血为特征, 后者是指在原发性损伤的基础上出现的血脊屏障的破坏, 炎症反应, 组织缺氧、水肿, 神经元坏死和凋亡等一系列的病理生理改变, 进一步加重脊髓损伤^[3]。脊髓损伤后会激活一系列的信号通路如 Notch 信号通路、TNF 信号通路、NF-κB 信

号通路、p53 信号通路及 Wnt 信号通路等等, 不同的信号通路在脊髓损伤中发挥着不同的分子生物学作用^[4-6]。其中 Notch 信号通路是一个高度保守的信号系统, 对细胞命运决定、组织形态发生起到至关重要的作用, 能够调节细胞增殖、分化和迁移等过程^[7-8]。Notch 通路涉及一个跨膜蛋白家族, 具有重复的胞外 EGF 和胞内结构域, 包括 4 种受体 Notch1、2、3、4, 以及 5 种不同的配体 Jagged1、2, Delta1、3、4^[9-10]。Notch 信号通路是脊髓损伤后异常激活信号通路中的主要参与者, 导致神经元再生受限、胶质瘢痕形成、炎症细胞浸润、促炎因子上调, 阻碍功能恢复^[11]。近年来 Notch 信号在炎症疾病及肿瘤性疾病中的作用机制研究及靶向药物治疗成为一大热点, 因此本文就 Notch 信号通路在脊髓损伤中的研究进展进行综述。

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81771349)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81771349)

通讯作者: 贺西京 E-mail: xijing_h@vip.tom.com

Corresponding author: HE Xi-jing E-mail: xijing_h@vip.tom.com

1 Notch 信号通路在脊髓损伤中的作用

1.1 抑制神经元再生和分化

脊髓损伤后神经元的破坏是对神经功能最直接、最强烈的损伤,包括急性期受到物理张力造成的神经元细胞的直接崩解、坏死和凋亡,以及亚急性期大量炎症细胞的浸润、炎症因子的释放,会对神经元造成进一步的损伤。神经再生及修复是脊髓损伤后功能恢复最关键因素之一,然而研究表明,脊髓损伤后继发性损伤中 Notch 信号通路的激活是机体神经再生或外来移植细胞分化为神经元的一大阻碍^[12-13]。

成年哺乳动物脊髓中的神经祖细胞在遭遇病变时会触发增殖,但是主要产生胶质细胞,Notch 信号通路的激活在其中发挥着重要作用^[14]。和哺乳动物不同的是,斑马鱼在脊髓损伤后其内源性神经祖细胞能够产生大量的神经元,这对神经恢复至关重要,更为特殊的是神经元分化与 Notch 信号的激活在脊髓损伤的斑马鱼中能够相容。Dias 等^[15]进一步研究发现,通过热休克过表达 Notch 信号依然能够抑制斑马鱼脊髓损伤后的运动神经元再生及祖细胞增殖,通过 DAPT 抑制 Notch 信号后能够增加斑马鱼受损脊髓内运动神经元的再生数量及祖细胞的增殖。这些结果表明,无论是在哺乳动物还是在能够神经再生的斑马鱼中,Notch 信号的激活都能够抑制神经元的再生。

神经干细胞移植是一种改善脊髓损伤后组织修复和功能恢复的有效治疗方法,通过分化为神经元和胶质细胞,促进轴突再生,分泌神经营养因子,调节损伤区微环境等机制来发挥作用^[16]。虽然神经干细胞显示出能够分化为神经元的能力,但是在体内移植的神经干细胞大部分分化为星形胶质细胞,使得神经干细胞的修复能力大打折扣,这与损伤后激活的 Notch 信号通路密切相关^[17-18]。

1.2 促进星形胶质细胞增生

脊髓损伤后反应性星形胶质细胞增多,通过分泌细胞外基质分子硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)参与胶质瘢痕的形成。胶质瘢痕及其产物是轴突再生的物理和化学屏障,因此脊髓损伤慢性期的星形胶质细胞增生被认为不利于脊髓损伤的修复^[19]。反应性星形胶质细胞的有限迁移导致炎性细胞广泛浸润和功能恢复受限,而反应性星形胶质细胞的快速迁移限制了炎症细胞,促进脊髓损伤后功能恢复,因此脊髓损伤急性期或亚急性期星形胶质细胞增生的增强被认为有利于脊髓损伤的修复^[20]。Kamei 等^[21]通过移植 Jagged1 阳性的内皮祖细胞发现可以增加脊髓损伤急性期的星形胶质细胞数量,并通过移植过表达 DL-1 或 Jagged1

的 3T3 基质细胞进行验证,确定了 Jagged1/Notch 信号通路的激活在脊髓损伤急性期星形胶质细胞增生过程中的促进作用,此外,他还在体外迁移实验中证明,Notch 信号的激活并不影响星形胶质细胞的迁移能力。

不仅在脊髓中,Notch 信号对于星形胶质细胞的调控在大脑皮层中也存在^[22]。脑实质星形胶质细胞已成为非神经源性脑区新神经元的潜在储备库,当大脑皮层中的 Notch 信号被阻断时,星形胶质细胞会转变为神经干细胞样状态^[23]。同样中风后引起的 Notch 信号降低,也会使小鼠纹状体中的星形胶质细胞发生神经化。在非神经源性大脑皮层中,Notch 信号缺失的星形胶质细胞也会启动神经发生。综上,Notch 信号通路的激活无论是在脊髓损伤中,还是在在大脑皮层中均对星形胶质细胞起着维持和促进增生的作用。

1.3 调节巨噬细胞活化

炎症反应是继发性脊髓损伤中最主要的病理改变之一,能够导致损伤病变的扩大和神经功能的进一步丧失,严重影响脊髓损伤患者的预后恢复。巨噬细胞是炎症反应中浸润的关键细胞之一,来源于脊髓中常驻的小胶质细胞和损伤后招募的外周循环中活化的单核细胞,在损伤后 1 d 开始浸润,7 d 时达到顶峰并持续存在^[24-25]。巨噬细胞能在损伤边缘形成边界,阻止病变的扩散,在损伤中心吞噬死亡细胞或组织碎片,释放炎症因子,还能影响星形胶质细胞、少突胶质细胞等其他细胞^[26]。损伤后募集的巨噬细胞可以活化为两种类型:M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞,不同类型的巨噬细胞又在炎症反应中发挥着不同的作用^[27]。

脊髓损伤后激活的 Notch 信号能够调节巨噬细胞的活化类型、增殖变化及抗原呈递能力。Jian 等^[28]在体外试验中证明 LPS 激活的 M1 型巨噬细胞中 Notch1 和 Jagged1 表达明显增加,而 miR-34a 能够通过抑制 Notch 信号通路来减少巨噬细胞向 M1 型极化。同样 Chen 等^[6]在体内进行验证,通过 RBP-J 基因敲除鼠特异性的敲除髓系 Notch 信号,明显下调损伤区肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等炎症因子的表达,上调白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达。通过阻断 Notch 通路减少损伤区浸润的 M1 型巨噬细胞极化数量,促进神经存活和功能恢复。然而当用 γ 分泌酶抑制剂 DAPT 抑制 Notch 信号通路的活化时却出现了完全相反的作用效果,其增强了

损伤局部的 M1 型巨噬细胞极化数量,减少了 M2 型巨噬细胞极化,导致了更加严重的神经损伤。造成这种截然相反的结果的原因可能是 DAPT 作用范围比较广,对于炎症环境中的其他因子的激活和抑制也可能对巨噬细胞造成影响。Notch 信号对于巨噬细胞的调控可能不仅仅是直接作用,还有可能通过其他信号通路或调节其他细胞间接作用于巨噬细胞。Notch 信号也可能在巨噬细胞的初始激活和极化的不同阶段均发挥作用,通过基因敲除阻断可能导致初始激活的巨噬细胞不足,因此导致 M1 和 M2 型巨噬细胞的缺失。总之,Notch 信号通路能够减少脊髓损伤后 M1 型巨噬细胞的数量,促进其向 M2 型巨噬细胞极化,减少促炎因子的释放,抑制神经炎症反应的发生。

1.4 抑制血管新生

脊髓损伤后,外伤暴力的直接损伤导致脊髓局部的血管受损,血管正常功能丧失,灰质中主要发生的是出血改变,而白质中则为渗出水肿^[29]。在脊髓损伤后 3 d 内大多数血管内皮细胞丢失,导致血管反应持续到 14 d。脊髓微血管具有一定的自我修复能力,小鼠受损脊髓中尽管有 70% 的微血管在第 14 天恢复,但其中一半的血管灌注不足,许多微血管表现出异常的紧密连接表达^[30]。脊髓损伤中心及周围缺血半暗带是损伤后的低灌注区,这些低灌注区域伴随着血脊髓屏障的破坏、水肿及内皮渗透功能的紊乱和微血管自主调节功能障碍。Fassbender 等^[31]研究显示脊髓损伤后 Notch 信号激活,降低了损伤区半暗带灰质中的微血管密度,但灌注微血管的比例却是增加的,说明 Notch 信号激活减少了非灌注血管的数量。还有研究表示抑制脊髓损伤后的 Notch 信号通路,能够增加半暗带中血管生成,而激活 Notch 信号能够明显抑制血管的生成,说明 Notch 信号在血管生成方面具有一定的抑制作用。此外,Notch 信号对于胚胎发育过程中的血管形态发生也起着至关重要的作用^[32]。在脊髓损伤后第 14 天,损伤区可以观察到异常增大的血管。这些异常增大的血管类似于肿瘤、中枢神经系统退行性疾病中常见的异常血管,正常功能受损,通透性增高,血脊屏障破坏。Kamei 等^[21]研究发现通过 Jag1 和 DII-4 激活 Notch 信号对于血管稳定和成熟具有一定的积极作用,Jag1 介导的 Notch 信号可能有助于脊髓损伤后 14 d 损伤区震中血管形态的正常化,对脊髓损伤后的功能恢复提供帮助。

1.5 抑制轴突再生

脊髓损伤后的轴突断裂是神经传导功能破坏的主要因素,因此轴突再生是脊髓损伤后运动和神经

功能恢复的基础。星形胶质细胞反应性增生促进胶质瘢痕的形成,硫酸软骨素蛋白多糖硫酸角质素蛋白多糖(keratin sulfate proteoglycans, KSPGs)等一系列轴突生长抑制因子的释放,神经营养因子的分泌受限以及神经元再生受到抑制,种种阻碍使得哺乳动物轴突再生困难重重。成功的轴突再生应该是损伤后的形态转变,切断的轴突产生稳定的生长锥并开始再生生长,然而大部分的轴突都是在损伤后呈现静止甚至是回缩状态^[33]。早期研究表明 Notch/lin-12 功能丧失动物的轴突再生明显好于野生型,几乎所有轴突均能再生,而过表达 Notch/lin-12 的动物能够抑制神经损伤后轴突生长锥的形成,大大减少轴突再生的数量。Sel-12 和 hop-1 突变型动物先天性的缺乏 γ 分泌酶,与野生型动物相比同样能够增加轴突再生的能力。Sobrido-Cameón 等^[34]通过使用外源性的 γ 分泌酶抑制剂 DAPT 抑制 γ 分泌酶的释放来抑制 Notch 信号通路的表达,也能够大大促进完全性脊髓损伤的轴突再生。由于 Notch 信号在脊髓损伤中的作用范围较广,还可能通过抑制神经元再生,促进星形胶质细胞反应性增生,促进胶质瘢痕的形成来阻碍轴突再生。总之,脊髓损伤后 Notch 信号的激活能够抑制轴突再生及功能恢复^[22]。

2 脊髓损伤中以调控 Notch 信号为靶点的相关治疗研究

上文综述了 Notch 信号通路激活在脊髓损伤中的主要作用,可见其在脊髓损伤病理机制中的重要性,因此通过药物、细胞移植或转基因调控 Notch 信号通路治疗脊髓损伤可能是一个有效的治疗方向。

细胞移植治疗脊髓损伤一直是各国学者的研究热点。移植的细胞能够通过提供生长因子,调节免疫反应,促进神经环路重建等作用促进神经再生^[35]。通过细胞移植调控脊髓损伤后活化的 Notch 信号通路也是一个很好的治疗策略。Chen 等^[36]通过移植骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤,发现脊髓损伤后的 Hes1 和 Notch 蛋白的表达明显升高,而移植组能够明显降低这两种蛋白的表达量,且 BBB (Basso-Beattie-Bresnahan) 评分明显高于脊髓损伤组。结果说明骨髓间充质干细胞移植能够通过抑制 Notch 信号通路促进神经元的增殖和分化,有助于脊髓损伤的神经功能恢复。Kamei 等^[21]发现骨髓来源的内皮祖细胞能够表达 Notch 配体 Jagged1,为了研究 Jag1/Notch 通路在内皮祖细胞移植在脊髓损伤中的作用,研究者采用 Jagged1 基因敲除鼠的内皮祖细胞进行对比移植。研究发现内皮祖细胞的移植能够激活 Jag1/Notch 信号通路,增加损伤区反应性星形胶质细胞的表达,促进血管新生及血管正常化。与

Jagged1 敲除的内皮祖细胞移植组相比, Jagged1 阳性内皮细胞移植鼠的损伤后功能评分明显增高, 且血管新生更为明显。为了验证这一结果, 研究者又通过移植 Jagged1 过表达的 3T3 基质细胞来增强 Jag1/Notch 信号通路, 其结果和 Jagged1 阳性的内皮祖细胞移植结果一致。

单纯的细胞移植在复杂的脊髓损伤环境中往往比较局限, 而通过特异性基因修饰后的细胞能够更加有效的调控 Notch 信号通路。DLK1 是 Notch 通路非典型配体, 能够对抗经典 Notch 配体 Dll1 和 Jagged1, 抑制 Hes-1 介导的 Notch 信号。胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 能够上调神经祖细胞 (neural progenitor cells, NPCs) 的 DLK1 表达, 下调 Hes1 的表达。于是 Khazaei 等^[37]设计了能够表达 GDNF 的人诱导多能干细胞衍生的神经祖细胞 (human induced pluripotent stem cells-NPCs, hiPSC-NPCs), 并将其移植入脊髓损伤鼠中。结果显示表达 GDNF 的神经祖细胞能够抑制 Notch 信号, 在不影响神经祖细胞自我更新的前提下增强其在脊髓损伤中的存活能力, 并使其向神经元方向分化。移植的 GDNF-hiPSC-NPCs 衍生的神经元能与内源性细胞形成突触连接, 增强神经传导, 明显促进运动功能的恢复。典型的 Wnt 信号通路能够诱导 Ngn1 和 NeuroD1 的表达, 而这两种靶基因能够被 Notch 信号通路的效应器 Hes1 和 Hes5 所抑制, 导致 Notch 信号引起的干细胞维持作用和 Wnt 信号通路诱导分化之间存在竞争关系。Li 等^[16]构建过表达 Wnt4 的神经干细胞, 能够抑制 Hes1、Hes5 的表达, 抑制 Notch 信号的活化, 促进神经干细胞向神经元分化。通过移植 Wnt4 修饰的神经干细胞能够促进脊髓损伤鼠的运动功能恢复和组织修复。miR-34a 在巨噬细胞起到促炎作用, 还能通过调节突触和自噬蛋白的表达来调节神经干细胞的分化。Jian 等^[28]在体外构建过表达 miR-34a 的小胶质细胞, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 预处理后发现 miR-34a 能够逆转 LPS 处理导致的 Notch1 和 Jagged1 表达增加, 减少炎症因子的表达。于是研究人员将 miR-34a 注射到脊髓损伤的大鼠中, 结果表明 miR-34a 逆转了脊髓损伤导致的 Notch 信号激活, 降低了 IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 等炎症标志物的表达, 减少了损伤区小胶质细胞的浸润, 抑制神经元的凋亡, 对脊髓损伤后的运动功能恢复起到积极作用^[28]。

白藜芦醇 (3,4,5-三羟基二苯乙烯) 是一种非黄酮类天然多酚剂, 可以通过血脑屏障传递, 对脊髓损

伤、脑缺血、多发性硬化症以及阿尔兹海默症等中枢神经系统疾病具有神经保护作用^[38]。SIRT1 通过减少 NICD 的表达抑制 Notch 信号通路^[39], 而白藜芦醇通过活化 SIRT1 抑制 Notch 通路有效地促进骨髓间充质干细胞分化为神经元细胞^[40]。白藜芦醇还能够通过抑制 Notch 信号通路抑制脊髓损伤后的炎症细胞因子表达, 改善大鼠脊髓损伤后的神经和组织病理学恢复^[41]。

3 总结与展望

Notch 信号在脊髓损伤后被激活, 通过抑制神经元分化和轴突再生, 促进反应性星形胶质细胞增生, 促进 M1 型巨噬细胞分化和促炎因子的释放, 抑制新生血管的生成等机制来干预脊髓损伤后的病理生理变化, 影响神经功能的恢复。介于 Notch 信号对脊髓损伤的负向调控作用, 通过药物、细胞移植或转基因技术来抑制 Notch 信号通路的激活, 能够缓解脊髓损伤的症状和发展, 促进组织修复和运动功能恢复。但是目前对于调控 Notch 信号来治疗脊髓损伤仅局限于动物实验, 亟需发现一种特异性高、不良反应少的抑制剂或抑制方法来靶向调控 Notch 信号通路。此外, Notch 信号在脊髓损伤后的作用机制仍然需要进一步的探索, 如果能够实现特异性的调控 Notch 信号, 这可能会成为一种治疗脊髓损伤的新策略。

参考文献

- [1] Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(5): 637-647.
- [2] Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate[J]. Spinal Cord, 2014, 52(2): 110-116.
- [3] Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury[J]. Prog Brain Res, 2015, 218: 15-54.
- [4] Lin JQ, Huo X, Liu XH. "mTOR signaling pathway": a potential target of curcumin in the treatment of spinal cord injury[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1634801.
- [5] Lambert C, Cisternas P, Inestrosa NC. Role of Wnt signaling in central nervous system injury[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2297-2311.
- [6] Chen BY, Zheng MH, Chen Y, et al. Myeloid-specific blockade of Notch signaling by RBP-J knockout attenuates spinal cord injury accompanied by compromised inflammation response in mice [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1378-1390.
- [7] Ehebauer M, Hayward P, Arias AM. Notch, a universal arbiter of cell fate decisions[J]. Science, 2006, 314(5804): 1414-1415.
- [8] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development[J]. Science, 1999, 284(5415): 770-776.
- [9] Grandbarbe L, Michelucci A, Heurtaux T, et al. Notch signaling modulates the activation of microglial cells[J]. Glia, 2007, 55(15): 1519-1530.

- [10] Morrow D, Scheller A, Birney YA, et al. Notch-mediated CBF-1/RBP-J $\{\kappa\}$ -dependent regulation of human vascular smooth muscle cell phenotype in vitro[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289(5): 1188-1196.
- [11] Ruan W, Ning G, Feng S, et al. MicroRNA381/Hes1 is a potential therapeutic target for spinal cord injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 1008-1017.
- [12] Wang J, Ye Z, Zheng S, et al. Lingo-1 shRNA and Notch signaling inhibitor DAPT promote differentiation of neural stem/progenitor cells into neurons[J]. *Brain Res*, 2016, 1634: 34-44.
- [13] Feng X, Zhang G, Feng D, et al. Spinal cord extracts from injured spinal cord impede differentiation of rat embryonic neural stem cells into neurons through regulating Notch signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10): 3855-3861.
- [14] Meletis K, Barnabe-Heider F, Carlen M, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells[J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(7): e182.
- [15] Dias TB, Yang YJ, Ogai K, et al. Notch signaling controls generation of motor neurons in the lesioned spinal cord of adult zebrafish[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(9): 3245-3252.
- [16] Li X, Peng Z, Long L, et al. Wnt4-modified NSC transplantation promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 82-94.
- [17] Wang M, Yu L, Zhu LY, et al. Cytokines induce monkey neural stem cell differentiation through Notch signaling[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1308526.
- [18] Peng Z, Li X, Fu M, et al. Inhibition of Notch1 signaling promotes neuronal differentiation and improves functional recovery in spinal cord injury through suppressing the activation of Ras homolog family member A[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(6): 709-722.
- [19] Qian D, Li L, Rong Y, et al. Blocking Notch signal pathway suppresses the activation of neurotoxic A1 astrocytes after spinal cord injury[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(21): 3010-3029.
- [20] Lukovic D, Valdes-Sanchez L, Sanchez-Vera I, et al. Brief report: astrogliosis promotes functional recovery of completely transected spinal cord following transplantation of hESC-derived oligodendrocyte and motoneuron progenitors[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 594-599.
- [21] Kamei N, Kwon SM, Ishikawa M, et al. Endothelial progenitor cells promote astrogliosis following spinal cord injury through Jagged1-dependent Notch signaling[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(9): 1758-1769.
- [22] Zhang P, Luo X, Guo Z, et al. Neuritin inhibits Notch signaling through interacted with neuralized to promote the neurite growth[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 179.
- [23] Zamboni M, Llorens-Bobadilla E, Magnusson JP, et al. A widespread neurogenic potential of neocortical astrocytes is induced by injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 605-617.
- [24] 林俊卿, 郑宪友. 脊髓损伤后神经修复研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2019, 40(4): 238-242.
- LIN JQ, ZHENG XY. Research progress of nerve repair after spinal cord injury[J]. *Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi*, 2019, 40(4): 238-242. Chinese.
- [25] Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(20): 1787-1795.
- [26] Shechter R, Miller O, Yovel G, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 555-569.
- [27] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604.
- [28] Jian YP, Dong SJ, Xu SS, et al. MicroRNA-34a suppresses neuronal apoptosis and alleviates microglia inflammation by negatively targeting the Notch pathway in spinal cord injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1420-1427.
- [29] Losey P, Young C, Krimholtz E, et al. The role of hemorrhage following spinal-cord injury[J]. *Brain Res*, 2014, 1569: 9-18.
- [30] Hamzah J, Jugold M, Kiessling F, et al. Vascular normalization in Rgs5-deficient tumours promotes immune destruction[J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 410-414.
- [31] Fassbender JM, Myers SA, Whittemore SR. Activating Notch signaling post-SCI modulates angiogenesis in penumbral vascular beds but does not improve hindlimb locomotor recovery[J]. *Exp Neurol*, 2011, 227(2): 302-313.
- [32] Krebs LT, Xue Y, Norton CR, et al. Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(11): 1343-1352.
- [33] El Bejjani R, Hammarlund M. Notch signaling inhibits axon regeneration[J]. *Neuron*, 2012, 73(2): 268-278.
- [34] Sobrido-Cameán D, Robledo D, Romaus-Sanjurjo D, et al. Inhibition of gamma-secretase promotes axon regeneration after a complete spinal cord injury[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 173.
- [35] Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular pathophysiology of gout[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 756-768.
- [36] Chen Y, Lian XH, Liao LY, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates spinal cord injury via inhibiting Notch signaling[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3 Suppl): 31-38.
- [37] Khazaei M, Ahuja CS, Nakashima H, et al. GDNF rescues the fate of neural progenitor grafts by attenuating Notch signals in the injured spinal cord in rodents[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(525): 3538.
- [38] Koronowski KB, Khoury N, Saul I, et al. Neuronal SIRT1 (Silent Information Regulator 2 Homologue 1) Regulates Glycolysis and Mediates Resveratrol-Induced Ischemic Tolerance [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3117-3125.
- [39] Ma CY, Yao MJ, Zhai QW, et al. SIRT1 suppresses self-renewal of adult hippocampal neural stem cells[J]. *Development*, 2014, 141(24): 4697-4709.
- [40] Joe IS, Jeong SG, Cho GW Resveratrol-induced SIRT1 activation promotes neuronal differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 97-102.
- [41] Keshnerwani V, Atif F, Yousuf S, et al. Resveratrol protects spinal cord dorsal column from hypoxic injury by activating Nrf-2 [J]. *Neuroscience*, 2013, 241: 80-88.

(收稿日期: 2021-01-17 本文编辑: 王宏)