

神经元胞外基质网络在脊髓损伤修复作用中的研究进展

胡蓉¹, 徐海鹏¹, 何克林^{1,2}, 陈怡¹, 吴磊^{1,2}, 马睿杰^{1,2}
(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第三医院针灸科, 浙江 杭州 310053)

【摘要】 神经元胞外基质网络是由细胞外基质分子高度凝聚且环绕神经元形成的复杂的网络结构。在维持神经元性能、保护神经元免受有害物质的影响等方面起重要作用。然而,在脊髓损伤后,神经元胞外基质网络形成一道包裹在神经元外,限制神经可塑性的物理屏障,阻碍神经元轴突再生和髓鞘形成,同时,也会促进局部神经炎症吸收。本文主要阐述神经元胞外基质网络的组成、功能及其对脊髓损伤后轴突再生、髓鞘形成及神经炎症等方面的调节作用。

【关键词】 脊髓损伤; 神经元; 轴突; 髓鞘再生

中图分类号: R641

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.01.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Advances about perineuronal nets in the repair of nerve function after spinal cord injury HU Rong, XU Hai-peng, HE Ke-lin, CHEN Yi, WU Lei, and MA Rui-jie *. *The Third Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT Perineuronal nets (PNNs) is a complex network composed of highly condensed extracellular matrix molecules surrounding neurons. It plays an important role in maintaining the performance of neurons and protecting them from harmful substances. However, after spinal cord injury, PNNs forms a physical barrier that surrounds the neuron and limits neuroplasticity, impedes axonal regeneration and myelin formation, and promotes local neuroinflammatory uptake. This paper mainly describes the composition and function of PNNs of neurons and its regulatory effects on axonal regeneration, myelin formation and neuroinflammation after spinal cord injury.

KEYWORDS Spinal cord injuries; Neurons; Axons; Remyelination

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)会导致损伤水平以下自主神经元损伤,运动和感觉的障碍,肠、膀胱等功能的丧失,交通事故和外伤是导致该病发生的主要原因,随着老龄化社会的发展,椎管狭窄、自发性压迫性脊髓损伤患病率不断增加^[1],也会导致脊髓损伤发病率进一步上升。一般来说,脊髓损伤后可出现神经元死亡,脱髓鞘,轴突变性,炎症,神经胶质瘢痕形成和囊性空化等病理现象^[2],并能引起神经网络破坏、重组等一系列可塑性变化^[3],从而导致神经信号传导中断和神经功能丧失。Holmes^[4]最新研究认为:随着对中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤部位微环境作用的理解逐步加深,有

可能找到改善中枢神经系统神经再生的方法:一方面,可以通过干扰受损神经元的内部调节途径,重新启动神经元固有的再生途径;另一方面,改善脊髓损伤神经局部微环境,从而消除抑制神经轴突再生的分子因素,减少炎症浸润,促进损伤后神经功能的恢复。以往研究主要侧重于神经元固有抑制因子对脊髓损伤后功能恢复的影响,而忽略了神经元外环境在脊髓损伤后功能恢复中的作用。目前越来越多的学者研究发现,神经元外环境对脊髓损伤的功能恢复同样重要。神经元胞外基质网络(perineuronal nets, PNNs)是由中枢神经系统细胞外基质组成的重要神经元外环境之一,由细胞外基质和不同的糖胺聚糖,蛋白聚糖(proteoglycan, PG)在某些神经元周围凝结形成,在稳定细胞微环境、维持神经元性能、保护神经元免受有害物质影响等方面起到了重要的作用,同时也参与调节多种中枢神经系统疾病发病机制。在脊髓损伤模型中, PNNs 高度结构化,包裹在细胞外构成了神经元和细胞外之间的物理屏障,阻碍神经恢复,而使用酶法去除 PNNs 可促进脊髓损伤

基金项目:浙江省自然科学基金项目(编号:Y19H270050);浙江省自然科学基金项目(编号:Q19H270020);浙江省医药卫生科技项目(编号:2018KY56)
Fund program: Zhejiang Natural Science Foundation Project (No.Y19H270050)
通讯作者: 马睿杰 E-mail: maria7878@sina.com
Corresponding author: MA Rui-jie E-mail: maria7878@sina.com

后功能恢复^[5-6]。在脊髓损伤继发性病变的产生和治疗效应的过程中,如何促进脊髓神经轴突的再生以及如何减弱损害神经再生的炎性反应,一直是脊髓神经损伤修复研究领域亟待解决的问题。本文论述了 PNNs 的组成以及它们在脊髓损伤后神经再生与神经炎症中的影响及潜在治疗应用。

1 神经元胞外基质网络的组成及特征

1.1 神经元胞外基质网络的组成

PNNs 被发现以来,近几十年来,不断有学者对其可视化、显微解剖结构、组成以及与神经功能相关性^[7-8]等方面进行了广泛的研究,发现大脑和脊髓中的 PNNs 由相同的分子组成^[9],脊髓腹角中约 30% 的运动神经元,中央灰质中 50% 的大中性神经元和背角中 20% 神经元的周围存在 PNNs^[10]。目前已知的 PNNs 主要组成包括硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycan, CSPG),透明质酸(hyaluronic acid, HA),连接蛋白(cartilage link protein-1, Crtl1)和肌糖蛋白(tenascin, TN)^[11-12]。其中, CSPG 包括 Leticans 家族,即聚集蛋白聚糖(aggrecan),多功能蛋白聚糖(versican),神经蛋白聚糖(neurocan),短小蛋白聚糖(brevican),磷酸酶蛋白聚糖(phosphacan),硫酸软骨素蛋白聚糖 2(NG2)等多种类型^[13-14]。聚集蛋白聚糖存在于所有的 PNNs 中,而神经蛋白聚糖、多功能蛋白聚糖、硫酸软骨素蛋白聚糖 2 和磷酸酶蛋白聚糖仅存在于部分 PNNs 中。

1.2 神经元胞外基质网络主要组成的特征

1.2.1 透明质酸 透明质酸是由数百个重复的二糖亚基组成的聚合物,并且是 PNNs 中惟一不被硫酸化或未结合到蛋白核心的糖胺聚糖^[15]。透明质酸由透明质酸合酶(hyaluronan synthase, HAS)直接在细胞外空间形成^[16],它存在 3 种透明质酸合酶异构体(透明质酸合酶 1、透明质酸合酶 2、透明质酸合酶 3,即分别为 HAS1、HAS2、HAS3),它们合成各种长度和速度不同的透明质酸链,而 HAS1 和 HAS2 快速产生可达 2 000 kDa 的透明质酸长链,而 HAS3 则以慢速产生透明质酸短链^[17]。3 种透明质酸合酶均在核周围表达,而脊髓的神经元则表达 HAS1 和 HAS3,但 HAS3 是成熟脊髓中惟一鉴定出的亚型^[18]。分解 HA 后导致 PNNs 缺失,表明 HA 在维持 PNNs 结构完整性中发挥重要作用^[19]。

1.2.2 硫酸软骨素蛋白聚糖 硫酸软骨素蛋白聚糖由两个核心蛋白域组成:C 末端的全局域 G3 和 N 末端的一个或两个全局域(G1 和 G2),G1 结构域包含一个免疫球蛋白和两个重复的蛋白聚糖;G2 域仅在聚集蛋白中发现,包含两个重复的 PG,G1 结构域中的重复蛋白聚糖可以通过连接蛋白与 HA 结

合^[20]。有研究发现,脊髓损伤部位 CSPG 表达增加,通过软骨素酶分解 CSPG 后^[21],能有效促进轴突再生和神经元修复。

1.2.3 肌糖蛋白 肌腱蛋白家族由 4 种不同的糖蛋白组成,但迄今为止,在神经元和神经胶质细胞中仅观察到肌糖蛋白-R(Tn-R)和肌糖蛋白-C(Tn-C)两种糖蛋白^[22]。在翻译后加工过程中的变化和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的活性的影响下,肌糖蛋白高度异质。肌糖蛋白 C 具有由两个均三聚体组成的四元结构,从而形成六聚体,Tn-R 同时形成同二聚体和同三聚体。三聚体肌糖蛋白 R 和肌糖蛋白 C 与硫酸软骨素蛋白核心蛋白的 c 端结构域结合,形成有组织的 PNNs 主链。

1.2.4 连接蛋白 连接蛋白在透明质酸和硫酸软骨素蛋白聚糖的 G1 凝集素结构域之间形成非共价连接,阻止了凝集素扩散到细胞外基质中。连接蛋白家族由 Crtl1、Crtl2、Crtl4、Bral2,4 种不同的蛋白质组成,其中,Crtl1 和 Crtl4 在被 PNNs 包围的神经元中表达,而 Crtl2 不仅在少突胶质细胞中表达,同时也存在于 PNNs 中^[20]。Kwok 等^[12]研究表明,在人胚肾细胞(human embryonic kidney, HEK)模型中,Crtl1 在 HAS3 表达细胞中的过表达会形成弥散的细胞外基质,从而形成致密的细胞外基质网络,提示 Crtl1 对 PNNs 形成具有重要作用;在对 Crtl1 基因敲除小鼠细胞培养的研究中也再次验证了 Crtl1 在 PNNs 形成中的重要性。

2 神经元胞外基质网络对脊髓损伤修复的影响

一项系统定量的研究表明^[23]PNNs 结构并非静态的,在发育中及脊髓损伤后 PNNs 数量和组成会发生变化,即为了保护和维持神经生长,也限制了损伤后神经修复,且目前仍没有完全有效的方法干预脊髓损伤后脊髓神经网络的重组和可塑性变化。

2.1 神经元胞外基质网络对脊髓损伤后轴突再生的影响

在中枢神经系统中,轴突再生主要以轴突萌芽和突触形成为特征,脊髓损伤后神经功能障碍主要是由于损伤后引起的轴突中断,因此保留残余轴突并促进轴突修复和再生是脊髓损伤神经修复的重要步骤。然而,成年哺乳动物的中枢神经系统轴突在损伤后难以自行再生,其中阻碍脊髓损伤后轴突再生的外源性机制包括促生长分子的相对缺乏或在损伤环境中生长抑制分子的大量表达。脊髓损伤后 3~14 d 损伤部位突触周围细胞外基质表达逐渐上调,神经周围神经网络高度聚集^[24]并迁移到病变部位,形成胶质瘢痕阻碍轴突的再生。凋亡和坏死的细胞释放出大量的警报蛋白启动一系列炎症信号传导,

对改变后的微环境迅速做出反应,在炎症环境中,CSPG、TN-R 等分泌增加,形成抑制性化学屏障,同时,炎症反应过程中释放的细胞因子会损害少突胶质细胞和神经纤维,导致轴突的脱髓鞘^[25],限制轴突的再生。

2.1.1 硫酸软骨素蛋白聚糖对脊髓损伤后轴突再生的影响 硫酸软骨素蛋白聚糖上调已在损伤后神经胶质瘢痕的病理学主要成分中进行了广泛研究。研究表明^[26],脊髓损伤后 PNNs 中的 CSPG 表达上调并逐渐向损伤部位迁移,损伤后第 2 周达到高峰后保持长期上调^[27],与星形胶质细胞、小胶质细胞、巨噬细胞形成神经胶质瘢痕^[28]。CSPG 可通过神经再生抑制剂受体蛋白酪氨酸磷酸酶受体 σ (proteintyrosine phosphatase- σ , PTP σ) 和白细胞共同抗原相关的蛋白酪氨酸磷酸酶 (leukocyte antigen related protein, LAR)^[29],调控 Rho/ROCK 通路,抑制 Akt 和 Erk1/2 磷酸化介导的激活 GTPase 受体信号通路,导致生长椎塌陷,从而抑制轴突的生长^[30]。CSPG/PTP σ 相互作用还可以通过抑制自噬体-溶酶体融合来调节轴突生长锥处的自噬通量,从而影响脊髓损伤后轴突的再生^[31]。并且在脊髓损伤后,抑制 PTP σ 或 LAR 信号后的确有助于增强脊髓损伤后轴突的再生^[32-33]。大量研究已经证明抑制 CSPG 后可促进脊髓损伤后轴突的再生,2002 年 Bradbury 等^[34]首次发现在大鼠 SCI 模型中通过硫酸软骨素酶 ABC (chondroitinase ABC, ChABC) 降解 CSPG 可改善轴突生长。之后,这一结果也得到了其他学者验证^[35]。有研究发现,在联合治疗策略中,在受损脊髓部位持续注入 ChABC 酶 1 周后接受神经干细胞移植,移植的神经干细胞成功整合迁移到脊髓并分化为少突胶质细胞^[36],骨髓基质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 联合 ChABC 酶可促进神经纤维再生^[37]。可见,分解 CSPG 可以优化脊髓损伤后神经干细胞移植治疗策略,促进轴突的完整性和可塑性。

2.1.2 肌糖蛋白对脊髓损伤后轴突再生的影响 发育中的中枢神经系统中肌糖蛋白 TN-C 可促进神经前体的增殖和迁移、轴突的延伸和生长锥的形成^[38],成熟轴突中 TN-C 结合特定的异二聚体整联蛋白受体 $\alpha 9 \beta 1$ 整合素,也可促进神经突增生和轴突再生^[39-40]。成年小鼠 TN-C 基因敲除后,在脊髓损伤中较正常小鼠出现更严重的皮质脊髓束轴突消退和死亡^[41]。而 TN-C 同家族的 TN-R 不同,脊髓损伤后损伤部位 TN-R 表达上调阻碍轴突的修复和再生^[42]。研究显示,采用局部给药 TN-R 多克隆抗体,透过破坏的血脊髓屏障持续渗透入损伤脊髓组织,阻断 TN-R 所导致的 RhoA 信号的激活,可以促进

轴突生长^[43]。Apostolova 等^[44]曾通过对 TN-R 基因敲除鼠的研究发现,脊髓损伤后 TN-R 可以阻碍运动神经元与其他神经元重建突触联系,从而限制了脊髓损伤后运动功能的恢复。一项关于脊髓损伤大鼠接受 TN-C、TN-R 诱导的人骨髓源性多能祖细胞注射治疗的研究^[45]显示:TN-C 诱导组可显著增强微管相关蛋白 2 (microtubule-associated protein 2, MAP2), β III 微管蛋白和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的 mRNA 表达,而 TN-R 诱导组没有明显促进作用。确切完整的机制仍不清楚,尚待进一步阐明。由上可见,TN-C 是脊髓损伤后神经再生所必需的,而 TN-R 和 CSPG 与脊髓损伤后神经修复及功能恢复呈负相关。

2.2 神经元胞外基质网络对脊髓损伤后髓鞘形成的影响

脊髓损伤后中枢神经系统的髓鞘细胞少突胶质细胞被破坏、死亡,发生脱髓鞘现象。髓鞘再生主要通过少突胶质细胞前体细胞增殖、迁移至病变部位,在损伤后分化为髓鞘少突胶质细胞来实现,但是内源性少突胶质前体细胞分化能力有限,此外,有许多与髓磷脂相关的抑制因子被认为是促进中枢神经系统再生的关键机制,PNNs 中的 CSPG、HA 还抑制少突胶质细胞前体细胞的存活、整合和迁移分化^[46],进一步阻碍脊髓损伤后再髓鞘化。

研究显示^[47],CSPG 可激活 PTP σ 受体和下游的 Rho/ROCK 途径,诱导神经前体细胞和少突胶质前体祖细胞群体的凋亡,并限制少突胶质前体细胞向少突胶质细胞分化、成熟和再髓鞘化。阻断 PTP σ 信号后可有效逆转 CSPG 对少突胶质前体细胞 caspase 3 依赖性细胞死亡的抑制作用,促进内源性前体细胞分化成少突胶质细胞,减弱 caspase 3 介导的成熟少突胶质细胞死亡并保留髓磷脂。另外,RNAi 介导的 PTP σ 下调能够逆转 CSPG 对少突胶质细胞分化和髓鞘形成的抑制作用,并且体外实验中,将少突胶质细胞中 PTP σ 受体敲除后的培养物中,CSPG 对髓鞘形成的抑制作用也显著降低,增加了少突胶质细胞分化和髓鞘形成^[48]。最近,研究者^[49]尝试其将人胚胎干细胞衍生神经干细胞包裹在透明质酸基水凝胶中,发现可以增加细胞向少突胶质细胞的分化,并改善其运动功能,发现利用透明质酸是提高脊髓损伤大鼠中枢神经系统活力和分化的良好选择。因此,PNNs 中的 HA、CSPG 也是构成髓鞘形成的重要抑制因子。

2.3 神经元胞外基质网络对脊髓损伤后神经炎症的影响

神经炎症不仅会加重损伤部位的疼痛感^[50],还

会造成炎症病灶处实质细胞的变性、坏死和代谢功能异常,减少受伤中枢神经系统的炎症可以改善神经元的再生^[51]。所以,减少脊髓损伤后继发性炎症反应,改善受损脊髓局部神经外环境,对脊髓损伤继发性病变的治疗和修复至关重要。在中枢神经系统中,神经炎症主要由常驻巨噬细胞(在中枢神经系统中,为小胶质细胞)介导^[52],巨噬细胞有两种表型:经典激活的促炎(M1)表型和可选择激活的抗炎(M2)表型,脊髓损伤后 7 d 内观察到少量 M2 小胶质细胞的瞬时激活和大量 M1 小胶质细胞的长期激活^[53],并且通过抑制 M1 表型、促进 M2 表型的表达^[54],或者将 M2 表型巨噬细胞移植至受损脊髓可促进 SCI 大鼠的运动恢复^[55]。因此,促进 M2 小胶质细胞极化可能是一种有希望的治疗策略,以促进 SCI 后的功能恢复,而 PNNs 与炎症之间的关系可能极大地影响内源性脊髓修复。

2.3.1 透明质酸对脊髓损伤后神经炎症的影响

在健康脊髓中,高分子量透明质酸(分子量>1 000 kDa)是主要的透明质酸表现形式,它通过星形胶质细胞释放到细胞外,并且可能通过阻断细胞外配体结合先天免疫受体的能力来降低小胶质细胞的炎症信号传导^[56]。研究发现,在组织受伤后透明质酸分裂形成低分子量透明质酸(分子量<200 kDa),通过信号转导途径刺激 TLR-2 和 TLR-4 刺激炎症性细胞因子的产生^[57],而在脊髓损伤小鼠中发现 TLR-2 和 TLR-4 均增加,并在巨噬细胞/小胶质细胞和星形胶质细胞中表达^[58]。可见在脊髓损伤模型中低分子量透明质酸可能具有放大某些炎症反应的作用。另外,有学者基于上述研究进一步发现^[59-61],在脊髓损伤治疗策略中,将高分子量透明质酸用于凝胶基质置入损伤部位,能有效抑制炎症反应和星型胶质细胞活化增生,通过调节炎症细胞因子水平,保护神经组织,改善轴突再生促进脊髓损伤大鼠的功能恢复。

2.3.2 硫酸软骨素蛋白聚糖对脊髓损伤后神经炎症的影响 CSPG 最初被认定为是神经胶质瘢痕内轴突生长和可塑性的抑制剂,但新发现它也是内源性炎症反应的重要调节剂,CSPG 在损伤后上调可能与促炎性刺激有关^[62]。脊髓损伤后 CSPG 硫酸化,糖胺多糖(glycosaminoglycans, GAG)被释放,通过结合免疫性受体、免疫细胞的信号分子激活免疫细胞,增强炎症反应,限制内源性修复。研究显示^[63],CSPG 结合 LAR、PTP σ 下游的 Rho/ROCK 促进小胶质细胞/巨噬细胞促炎性表型 M1 表型的激活,并且通过阻断 LAR 和 PTP σ 受体,减少与 CSPG 的结合,可降低促炎性细胞因子白介素 1 β 的水平,并上调神经保护性小胶质细胞/巨噬细胞 M2 表型和 T 调节细胞的

表达,增强 SCI 后的抗炎环境。很好地证明了在脊髓损伤中靶向 CSPG 受体会改善炎症反应。可见,减少炎症反应是促进 SCI 后有效恢复的新策略。

2.3.3 肌糖蛋白对脊髓损伤后神经炎症的影响

肌糖蛋白在炎症中的作用尚未得到广泛的研究。随着不断深入研究,神经生物学家们发现,TN-R 不仅影响神经元神经突起的生长,对少突胶质细胞、小胶质细胞等神经胶质细胞也产生不同的影响^[64]。因此,可进行进一步的研究来确定 TN-R 在脊髓损伤后炎症反应及轴突再生中的作用及机制。

综上,脊髓损伤后 PNNs 组成成分的改变,与脊髓损伤后轴突再生、髓鞘形成及炎症反应密切相关。PNNs 可阻碍髓鞘形成、轴突再生,并加重炎症反应,而炎症反应又进一步加重脊髓损伤后继发性病变,损害少突胶质细胞和神经纤维,导致轴突的脱髓鞘,限制轴突的再生,严重影响脊髓损伤后功能恢复。所以维持 PNNs 平衡和稳定性可减少脊髓损伤后继发性炎症反应,改善受损脊髓局部神经外环境,降低抑制神经轴突再生的有害因素。尽管通过有效分解内源性 PNNs 成分,抑制 PNNs 相关成分合成及其信号传导可减少脊髓损伤后的炎症蔓延,增加轴突可塑性,并能改善功能恢复。但是,目前在讨论神经元胞外基质网络在脊髓损伤修复中的作用时仍有许多问题存在,例如:各种脑区域内 PNNs 被很好地研究,但在脊髓中研究仍不深入。另外,不可忽略的是:如何诠释 PNNs 在脊髓损伤发病机制中的整体意义及动态平衡,仍有必要针对 PNNs 的系统调控进行研究挖掘。希望深入了解 PNNs 的性质及其在脊髓中的作用,可以找到针对性去除 PNNs 的替代性和非侵入性治疗策略,以增强损伤后的功能恢复。

参考文献

- [1] 刘宏伟,李建军,杜良杰,等.老年人创伤性脊髓损伤研究进展[J].中国康复理论与实践,2020,26(2):204-209.
LIU HW, LI JJ, DU LJ, et al. Research progress of traumatic spinal cord injury in the elderly[J]. Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian, 2020, 26(2): 204-209. Chinese.
- [2] Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury[J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 881-917.
- [3] Onifer SM, Smith GM, Fouad K. Plasticity after spinal cord injury: Relevance to recovery and approaches to facilitate it[J]. Neurotherapeutics, 2011, 8(2): 283-293.
- [4] Holmes D. Spinal cord injury: Spurring regrowth[J]. Nature, 2017, 552(7684): S49.
- [5] Muir E, De WF, Verhaagen J, et al. Recent advances in the therapeutic uses of chondroitinase ABC[J]. Exp Neurol, 2019, 321: 113032.
- [6] 柴宏伟, 朱涛. 硫酸软骨素酶 ABC 治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 35(5): 427-430.

- CHAI HH, ZHU T. Research progress of chondroitin sulfate ABC in the treatment of spinal cord injury[J]. Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi, 2008, 35(5): 427-430. Chinese.
- [7] Souter L, Kwok JCF. Visualization of perineuronal nets in central nervous system tissue sections[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2043: 251-260.
- [8] Wang D, Fawcett J. The perineuronal net and the control of CNS plasticity[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(1): 147-160.
- [9] Carulli D, Rhodes KE, Brown DJ, et al. Composition of perineuronal nets in the adult rat cerebellum and the cellular origin of their components[J]. J Comp Neurol, 2006, 494(4): 559-577.
- [10] Smith CC, Mauricio R, Nobre L, et al. Differential regulation of perineuronal nets in the brain and spinal cord with exercise training[J]. Brain Res Bull, 2015, 111: 20-26.
- [11] Carulli D, Rhodes KE, Fawcett JW. Upregulation of aggrecan, link protein 1, and hyaluronan synthases during formation of perineuronal nets in the rat cerebellum[J]. J Comp Neurol, 2007, 501(1): 83-94.
- [12] Kwok JC, Carulli D, Fawcett JW. In vitro modeling of perineuronal nets: Hyaluronan synthase and link protein are necessary for their formation and integrity[J]. J Neurochem, 2010, 114(5): 1447-1459.
- [13] Matsui F, Nishizuka M, Yasuda Y, et al. Occurrence of a N-terminal proteolytic fragment of neurocan, not a C-terminal half, in a perineuronal net in the adult rat cerebrum[J]. Brain Res, 1998, 790(1-2): 45-51.
- [14] Hagihara K, Miura R, Kosaki R, et al. Immunohistochemical evidence for the brevican-tenascin-R interaction: Colocalization in perineuronal nets suggests a physiological role for the interaction in the adult rat brain[J]. J Comp Neurol, 1999, 410(2): 256-264.
- [15] Rhodes KE, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: Preventing plasticity or protecting the CNS[J]. J Anat, 2004, 204(1): 33-48.
- [16] Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: A balancing act[J]. J Biol Chem, 2002, 277(7): 4581-4584.
- [17] Itano N, Sawai T, Yoshida M, et al. Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties[J]. J Biol Chem, 1999, 274(35): 25085-25092.
- [18] Galtrey CM, Kwok JC, Carulli D, et al. Distribution and synthesis of extracellular matrix proteoglycans, hyaluronan, link proteins and tenascin-R in the rat spinal cord[J]. Eur J Neurosci, 2008, 27(6): 1373-1390.
- [19] Bartus K, James ND, Bosch KD, et al. Chondroitin sulphate proteoglycans: Key modulators of spinal cord and brain plasticity[J]. Exp Neurol, 2012, 235(1): 5-17.
- [20] Ohashi T, Edamatsu M, Bekku Y, et al. The hyaluronan and proteoglycan link proteins: Organizers of the brain extracellular matrix and key molecules for neuronal function and plasticity[J]. Exp Neurol, 2015, 274(Pt B): 134-144.
- [21] Priscilla D, Nuno A, Esther D, et al. Targeting chondroitinase abc to axons enhances the ability of chondroitinase to promote neurite outgrowth and sprouting[J]. PLoS One, 2020, 15(1).
- [22] Li Y, Li Z X, Jin T, et al. Tau pathology promotes the reorganization of the extracellular matrix and inhibits the formation of perineuronal nets by regulating the expression and the distribution of hyaluronic acid synthases[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(2): 395-409.
- [23] Lipachev N, Arnst N, Melnikova A, et al. Quantitative changes in perineuronal nets in development and posttraumatic condition[J]. J Mol Histol, 2019, 50(3): 203-216.
- [24] Mukhamedshina YO, Povysheva TV, Nikolenko VN, et al. Upregulation of proteoglycans in the perilesion perimeter in ventral horns after spinal cord injury[J]. Neurosci Lett, 2019, 704: 220-228.
- [25] Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2008, 255(Suppl 1): 3-11.
- [26] Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, et al. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth - inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar[J]. Mol Cell Neurosci, 2003, 22(3): 319-330.
- [27] Buss A, Pech K, Kakulas BA, et al. NG2 and phosphacan are present in the astroglial scar after human traumatic spinal cord injury[J]. BMC Neurol, 2009, 9: 32.
- [28] Wang D, Ichihara RM, Zhao R, et al. Chondroitinase combined with rehabilitation promotes recovery of forelimb function in rats with chronic spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2011, 31(25): 9332-9344.
- [29] Shen Y, Tenney AP, Busch SA, et al. Ptpsigma is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration[J]. Science, 2009, 326(5952): 592-596.
- [30] Xu B, Park D, Ohtake Y, et al. Role of cspg receptor lar phosphatase in restricting axon regeneration after CNS injury[J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 36-48.
- [31] Tran AP, Warren PM, Silver J. Regulation of autophagy by inhibitory CSPG interactions with receptor PTPσ and its impact on plasticity and regeneration after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2020, 328.
- [32] Lang BT, Cregg JM, DePaul MA, et al. Modulation of the proteoglycan receptor ptpsigma promotes recovery after spinal cord injury[J]. Nature, 2015, 518(7539): 404-408.
- [33] Fisher D, Xing B, Dill J, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors[J]. J Neurosci, 2011, 31(40): 14051-14066.
- [34] Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase abc promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Nature, 2002, 416(6881): 636-640.
- [35] Cheng CH, Lin CT, Lee MJ, et al. Local delivery of high-dose chondroitinase ABC in the sub-acute stage promotes axonal outgrowth and functional recovery after complete spinal cord transection[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138705.
- [36] Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, et al. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord[J]. J Neurosci, 2010, 30(5): 1657-1676.
- [37] 余云湖, 付晓红, 杨开华, 等. BMSCs 联合硫酸软骨素酶 ABC 移植修复大鼠脊髓损伤的研究[J]. 中国医学创新, 2017, 14(11): 31-33.
- YU YH, FU XH, YANG KH, et al. BMSCs combined with chondroitin sulfate ABC transplantation in the repair of spinal cord injury in rats[J]. Zhongguo Yi Xue Chuang Xin, 2017, 14(11): 31-33. Chinese.

- [38] Wiese S, Faissner A. The role of extracellular matrix in spinal cord development[J]. *Exp Neurol*, 2015, 274(Pt B): 90–99.
- [39] Cheah M, Andrews MR, Chew DL, et al. Expression of an activated integrin promotes long-distance sensory axon regeneration in the spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(27): 7283–7297.
- [40] Forbes LH, Andrews MR. Grafted human iPSC-derived neural progenitor cells express integrins and extend long-distance axons within the developing corticospinal tract[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 26.
- [41] Chen J, Joon Lee H, Jakovcevski I, et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-C is beneficial for spinal cord regeneration[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(10): 1769–1777.
- [42] Deckner M, Lindholm T, Cullheim S, et al. Differential expression of tenascin-C, tenascin-R, tenascin/J1, and tenascin-X in spinal cord scar tissue and in the olfactory system[J]. *Exp Neurol*, 2000, 166(2): 350–362.
- [43] 西建. Tenascin-R 多克隆抗体的制备及其被动免疫治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[D]. 南方医科大学, 2013.
YOU J. Preparation of tenascin-R polyclonal antibody and experimental study on its passive immunotherapy for spinal cord injury in rats [D]. Southern Medical University, 2013. Chinese.
- [44] Apostolova I, Irintchev A, Schachner M. Tenascin-R restricts post-traumatic remodeling of motoneuron innervation and functional recovery after spinal cord injury in adult mice[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(30): 7849–7859.
- [45] Deng WP, Yang CC, Yang LY, et al. Extracellular matrix-regulated neural differentiation of human multipotent marrow progenitor cells enhances functional recovery after spinal cord injury[J]. *Spine J*, 2014, 14(10): 2488–2499.
- [46] Karimi-Abdolrezaee S, Schut D, Wang J, et al. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37589.
- [47] Dyck S, Kataria H, Akbari-Kelachayeh K, et al. LAR and PTP σ receptors are negative regulators of oligodendrogenesis and oligodendrocyte integrity in spinal cord injury[J]. *Glia*, 2019, 67(1): 125–145.
- [48] Pendleton JC, Shambloott MJ, Gary DS, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans inhibit oligodendrocyte myelination through ptpsigma[J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 113–121.
- [49] Zarei-Kheirabadi M, Sadrosadat H, Mohammadshirazi A, et al. Human embryonic stem cell-derived neural stem cells encapsulated in hyaluronic acid promotes regeneration in a contusion spinal cord injured rat[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 148: 1118–1119.
- [50] Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(16): 4308–4317.
- [51] Bowes AL, Yip PK. Modulating inflammatory cell responses to spinal cord injury: All in good time[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(21): 1753–1766.
- [52] David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(7): 388–399.
- [53] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435–13444.
- [54] Zeng H, Liu N, Yang YY, et al. Lentivirus-mediated downregulation of α -synuclein reduces neuroinflammation and promotes functional recovery in rats with spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 283.
- [55] Ma SF, Chen YJ, Zhang JX, et al. Adoptive transfer of m2 macrophages promotes locomotor recovery in adult rats after spinal cord injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45: 157–170.
- [56] Austin JW, Gilchrist C, Fehlings MG. High molecular weight hyaluronan reduces lipopolysaccharide mediated microglial activation[J]. *J Neurochem*, 2012, 122(2): 344–355.
- [57] Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, et al. Pattern recognition receptors and central nervous system repair[J]. *Exp Neurol*, 2014, 258: 5–16.
- [58] Kigerl KA, Lai W, Rivest S, et al. Toll-like receptor(TLR)-2 and TLR-4 regulate inflammation, gliosis, and myelin sparing after spinal cord injury[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(1): 37–50.
- [59] He Z, Zang H, Zhu L, et al. An anti-inflammatory peptide and brain-derived neurotrophic factor-modified hyaluronan-methylcellulose hydrogel promotes nerve regeneration in rats with spinal cord injury[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 721–732.
- [60] 何志江, 朱雷, 程世翔, 等. 神经营养因子 3 修饰透明质酸-甲基纤维素水凝胶修复脊髓损伤大鼠神经功能的恢复[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(14): 2202–2207.
HE ZJ, ZHU L, CHENG SX, et al. Neurotrophic factor-3 modified hyaluronic acid-methylcellulose hydrogel for restoration of nerve function in rats with spinal cord injury[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2019, 23(14): 2202–2207. Chinese.
- [61] Raynald, 李延滨, 郭牧遥, 等. 间充质干细胞-透明质酸-多聚赖氨酸治疗脊髓损伤的实验研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(5): 18–21, 81.
Raynald, LI YB, GUO MY, et al. Experimental study of mesenchymal stem cells(MSCS)-hyaluronic acid-polylysine in the treatment of spinal cord injury[J]. *Zhongguo Bi Jiao Yi Xue Za Zhi*, 2012, 22(5): 18–21, 81. Chinese.
- [62] Alilain WJ, Horn KP, Hu H, et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 196–200.
- [63] 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.
- [64] Pesheva P, Gloor S, Probstmeier R. Tenascin-R as a regulator of CNS glial cell function[J]. *Prog Brain Res*, 2001, 132: 103–114.

(收稿日期: 2020-03-19 本文编辑: 王宏)