

星形胶质细胞在脊髓损伤修复中的作用

杨明坤, 盛伟斌

(新疆医科大学第一附属医院脊柱外科 830054 乌鲁木齐市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.11.14

中图分类号: R683.2, Q593.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-11-0947-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的发病率为(233~755)/百万,年发病率为(10.4~83)/百万^[1],而我国也是SCI高发国家,SCI患者给家庭和社会带来了沉重的负担。SCI后的病理生理机制复杂,星形胶质细胞活化和分泌的神经抑制因子以及胶质瘢痕的形成均阻碍了脊髓神经功能的修复与重建。笔者就SCI后星形胶质细胞在胶质瘢痕形成及脊髓神经功能修复中的作用进行综述。

1 星形胶质细胞在正常脊髓中的主要作用

胶质细胞约占中枢神经系统细胞比重的90%,星形胶质细胞是其重要细胞成分。星形胶质细胞依其分布及结构分为两种:(1)纤维性星形胶质细胞:形成连续的胶质鞘-血管围绕界膜,主要位于脊髓白质,与代谢物的转运及损伤组织瘢痕形成有关;(2)原浆性星形胶质细胞:有众多粗分支,与神经元密切相关,并部分包被神经元,主要位于脊髓灰质,可能是神经细胞代谢中间媒介物^[2]。星形胶质细胞在正常脊髓中具有重要的作用,主要表现在两方面。

1.1 对神经元起结构支持和营养作用

在中枢神经系统中,神经元及其突起之间的空隙大都由星形胶质细胞填充,星形胶质细胞对神经元起结构支持作用;星形胶质细胞还是一种乳酸储存细胞,当血中谷氨酸低于正常水平时,可分解乳酸给周围的神经元供能^[3]。Ueno等^[4]指出星形胶质细胞的足突将约85%的脑毛细血管表面包裹起来,从而成为构成血脑屏障的主要细胞,为其生理功能提供条件。最近研究人员发现脑中星形胶质细胞对呼吸也具有调控作用^[5]。

1.2 合成和分泌神经活性因子

生理情况下,星形胶质细胞可低水平合成和分泌多种神经活性因子,见表1。

上述细胞因子共同作用是:营养和维持神经元生存并促进神经突起生长^[6]。Satake等^[7]证实这些神经活性因子不仅在正常脊髓组织中分泌,在SCI的早期星形胶质细胞也能分泌这些神经营养因子,并促进轴突的再生修复。除此之外,这些因子还参与神经细胞的分裂、分化、血细胞生成以及免疫调节和炎症反应有关^[8],而且具有参与神经细

表1 生理情况下星形胶质细胞分泌的神经活性因子及作用

细胞因子	主要作用
NGF ^[4,5]	促进神经生长,维持、营养神经
bFGF ^[4,5]	促进神经细胞分化,增殖,抑制细胞凋亡
CNTF ^[4,6]	促进神经元存活与再生
TGF ^[4,6]	促进神经细胞分化并调控其生长
IL ^[4,6]	参与神经功能的修复
前列腺素 ^[6]	参与神经细胞的修复和功能恢复
趋化因子 ^[6]	参与神经细胞的能量代谢

胞的能量代谢、维护机体血脑屏障及维持细胞内外离子稳定的作用^[9]。但星形胶质细胞分泌的上述主要神经活性因子在SCI后却发生了较大的变化,不仅分泌的浓度改变,甚至分泌抑制性神经因子^[10]。

2 星形胶质细胞在脊髓损伤后的变化

星形胶质细胞在SCI后主要表现为活化的细胞状态,其过度增殖导致胶质瘢痕的形成,而胶质瘢痕阻碍了轴突的再生,但Okada等^[11]研究证实活化的星形胶质细胞在SCI早期有抑制炎症细胞的渗透和脱髓鞘反应。星形胶质细胞活化主要体现在细胞形态、数量的改变和分泌神经抑制因子。

2.1 细胞形态和数量的改变

星形胶质细胞在SCI以后呈现一系列反应,包括基因表达改变、细胞肥大体积增加,甚至出现部分活化细胞的分裂,具体表现为胞体增生肥大,胞质嗜酸性,突起增粗,分支增加,为胶质瘢痕形成打下基础^[12]。星形胶质细胞的这些改变可能与轴突导向因子Semaphorin 7A的激活有关^[13]。在随后的时间里星形胶质细胞不断活化并快速增殖,分泌大量神经抑制因子,导致胶质瘢痕的形成^[12]。

2.2 分泌神经抑制因子

SCI后活化的星形胶质细胞分泌大量神经抑制因子,见表2。星形胶质细胞分泌的神经抑制因子既包括星形胶质细胞活化后新分泌的神经抑制因子,也包括生理情况下分泌的神经活性因子因受损伤局部环境的影响变为神经抑制因子,这些因子相互作用,相互影响,共同促进胶质瘢痕形成和发展,阻碍受损脊髓的再生修复。

表 2 脊髓损伤后星形胶质细胞分泌的主要神经抑制因子及作用

细胞因子	主要作用
GFAP ^[14]	早期促进神经再生,后期行成胶质瘢痕
CSPG ^[15]	参与胶质瘢痕形成的重要分子
TNF- α ^[16]	促进胶质瘢痕的形成
TGF- β ^[17]	促进胶质瘢痕的形成
IL-1B ^[17,18]	刺激星形胶质细胞由静止转化为活化状态
INF- γ ^[17,18]	促进星形胶质细胞活化和胶质瘢痕的形成
EGF ^[17,18]	刺激活化的星形胶质细胞进入细胞周期

3 神经抑制因子在 SCI 修复中的作用

3.1 胶质纤维酸性蛋白

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是星形胶质细胞的主要骨架蛋白之一,能在星形胶质细胞中大量且特异性的表达,也被认为星形胶质细胞的特征性标记物^[14]。Gao 等^[19]通过对 GFAP cDNA 研究发现,SCI 后第 3 天 GFAP 达到最高水平,并在 2 周内逐渐下降,GFAP 在白质中表达较灰质中明显。关于 SCI 后 GFAP 表达增高有学者认为 SCI 后受损的神经元分泌的一氧化氮(NO)激活 GC-cGMP-PKG 信号传导通路,进而直接激活 GFAP 基因启动子,经过转录、翻译和表达 GFAP^[20],使 GFAP 表达增高。

SCI 后活化的星形胶质细胞分泌的 GFAP 既有利于脊髓神经功能的修复,也是形成胶质瘢痕,阻碍轴突生长的物质基础^[14]。Pencalet 等^[21]通过体外修饰培养的成年大鼠皮质星形胶质细胞的胶质酸性蛋白基因,再以 HIV2 I 衍生型病毒载体将其移植到大鼠脊髓的损伤处,观察发现植入的星形胶质细胞存活并整合到宿主中,保持分泌 GFAP 的能力在 6 周以上。Ritz 等^[22]研究 17- β 雌二醇治疗大鼠中度 SCI 时发现,SCI 3d 后 17- β 雌二醇治疗组较对照组星形胶质细胞增生,GFAP 表达明显升高,IL-1、IL-6 等细胞因子表达增高,这些刺激因子阻止了 SCI 范围的扩大及损伤周围炎症细胞的扩散,但是 4 周后与对照组无差别。

随着分子生物学的发展,体外基因干预可以使某些抑制性基因沉默从而有利于脊髓损伤的修复。有学者^[23]通过基因封闭、基因敲除和体外修饰等技术,调控胶质酸性纤维蛋白基因的表达,观察到星形胶质细胞的生长延缓、胞体缩小、变圆,突起回缩,核浆比例增大,并抑制和延缓胶质瘢痕形成及发展,也改善了局部微环境,为脊髓神经再生和功能重建创造良好的微环境。最近也有报道称重组人红细胞生成素能影响星形胶质细胞的生长和 GFAP 的表达^[24]。

3.2 硫酸软骨素蛋白聚糖

硫酸软骨素蛋白聚糖是胶质瘢痕中主要的蛋白,也是抑制轴突再生的主要蛋白^[15]。硫酸软骨素蛋白聚糖是蛋白多糖和硫酸软骨素复合而成,是活化的星形胶质细胞、少突胶质细胞前体细胞分泌的一类重要的细胞外基质

(ECM)。研究^[25]发现硫酸软骨素蛋白聚糖主要在胶质瘢痕的形成区域表达。Morgenstern^[26]用原位杂交等方法检测 SCI 部位硫酸软骨素蛋白聚糖的表达,发现其表达明显上调,轴突再生停止部位尤其显著;定量 Western blot 检测还发现这些硫酸软骨素蛋白聚糖在损伤后出现的时间也各不相同,损伤 24h 内,NG2、神经蛋白聚糖急剧升高,伤后第 8 天达到高峰,磷酸蛋白聚糖在伤后 1 个月含量达到最高,伤后 6 个月在胶质瘢痕中的 NG2、神经蛋白聚糖、短小蛋白聚糖仍高水平表达,这些硫酸软骨素蛋白聚糖分子的长期性和差异性表达,构成细胞外基质内多种抑制环境,影响 SCI 后的轴突生长。目前,有学者认为硫酸软骨素蛋白聚糖抑制神经再生主要是葡胺聚糖链的作用,可能通过硫酸软骨素蛋白聚糖核心蛋白与细胞外基质或细胞表面分子连接,使黏多糖硫酸多糖链处于可以遮蔽或改变靶分子结构的有利位置,从而抑制靶分子对轴突再生的促进作用^[27]。因此,去除黏多糖硫酸多糖链或干扰其合成均可减少胶质瘢痕的形成和有助于轴突穿越胶质瘢痕。

Iaci 等^[28]证实硫酸软骨素酶 ABC 可以破坏粘多糖硫酸多糖链,改善胶质瘢痕的抑制性环境和提高再生轴突的穿越胶质瘢痕的能力,进而促进神经功能恢复。硫酸软骨素酶 ABC 在体外实验中也证实可以特异性破坏硫酸软骨素蛋白聚糖的黏多糖侧链,从而减轻硫酸软骨素蛋白聚糖对轴突生长的抑制作用^[29]。硫酸软骨素酶 ABC 还能改善大鼠 SCI 区域的微环境,使有利于神经再生的因子表达增强。Garca 等^[30]通过对硫酸软骨素酶 ABC 治疗时间窗的研究发现急性和慢性 SCI 的大鼠肌力恢复、轴突生长无明显差异,而技巧动作在急性期治疗组恢复较快。Tom 等^[31]利用微泵持续鞘内注射硫酸软骨素酶 ABC 治疗 SCI 的大鼠,取得良好的治疗结果,行为学评分证明硫酸软骨素酶 ABC 能促进 SCI 大鼠后肢运动功能的恢复。Shen 等^[32]经过研究发现,除硫酸软骨素酶 ABC 抑制硫酸软骨素蛋白聚糖表达外,细胞膜蛋白络氨酸磷酸化酶 PTP σ 也可抑制硫酸软骨素蛋白聚糖的表达,上调有利于轴突生长的因子,减少胶质瘢痕的形成。

细胞周期素依赖性激酶抑制剂 Olomoucine 通过调控细胞周期,抑制脊髓损伤后胶质细胞的活化增殖和胶质瘢痕的形成,减少 CSPG 的表达及上调有利于轴突再生的生长相关蛋白 43(GAP-43)的表达,改善损伤后轴突再生的微环境,最终促进后肢的运动功能恢复^[33]。

3.3 肿瘤坏死因子- α 家族

肿瘤坏死因子- α 主要由活化的星形胶质细胞通过旁分泌的方式分泌,在 SCI 早期大量表达^[16]。Streit 等^[34]发现肿瘤坏死因子- α 、白介素- β 和白介素 6 等的 mRNA 在脊髓挤压伤模型中早期即可呈高表达。进一步研究发现这些细胞因子表达的峰值持续时间短暂,在伤后 24h 内即降至基线水平。Lee 等^[35]也在脊髓挤压伤模型中观察到肿瘤坏死因子- α 在 SCI 后 1h 表达并迅速上调至高峰水平值,于伤后 3d 内降至基线。有学者^[36]通过逆转录酶聚合酶联

反应检测 SCI 后 1h 肿瘤坏死因子- α RNA 水平在损伤部位表达,与对照部位无损伤处相比高达 10 倍,在 SCI 72h 后肿瘤坏死因子- α RNA 仍然显著高于对照组。进一步研究发现在 SCI 部位的远端肿瘤坏死因子- α RNA 的表达增高,损伤中心的肿瘤坏死因子- α 蛋白浓度也高于对照组,通过细胞毒素生物定量测定,发现 SCI 后 1~8h 肿瘤坏死因子- α 的表达达到最高峰,损伤后的 24h 仍高于对照组^[86]。

肿瘤坏死因子- α 在 SCI 修复过程中主要作用是上调其他细胞因子的产生,在局部有放大炎症效应^[17]。也有学者^[17]认为肿瘤坏死因子- α 主要是通过诱导花生四烯酸的代谢产物过氧化物和氧自由基作用于细胞膜,增加其通透性,使损伤脊髓水肿;同时,也作用于相关信号通道,诱导神经元和胶质细胞凋亡。但是也有学者^[18]认为肿瘤坏死因子- α 在脊髓修复过程中也具有保护脊髓功能的作用。研究发现肿瘤坏死因子- α 在 SCI 后的免疫反应中,可以诱导免疫细胞产生神经营养因子,释放蛋白水解酶进而有利于脊髓功能的恢复^[19]。尽管目前对肿瘤坏死因子- α 与 SCI 的关系仍然不明确,但是多数研究认为肿瘤坏死因子- α 是加重 SCI 的因素,不利于 SCI 修复,通过对其表达的干预可以减轻 SCI 和抑制胶质瘢痕的发展。

3.4 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体是原癌基因 c-erbB1 的表达产物,是表皮生长因子受体家族成员之一,本身具有酪氨酸激酶活性,与表皮生长因子结合后可启动细胞核内的有关基因表达,从而促进细胞分裂增殖。SCI 后,活化的星形胶质细胞和少突胶质细胞可分泌表皮生长因子受体,同时表皮生长因子受体作用于星形胶质细胞,使其活化、增殖及分化,导致星形胶质细胞形态及功能的改变,并分泌大量硫酸软骨素蛋白聚糖,而导致胶质瘢痕的形成和发展^[40]。Holley 等^[41]发现中枢神经损伤后,星形胶质细胞大量表达表皮生长因子受体,并与胶质瘢痕增生呈正相关。

表皮生长因子受体抑制剂有促进神经系统再生的作用。Koprivica 等^[42]发现表皮生长因子受体抑制剂可抑制硫酸软骨素蛋白聚糖对轴突的抑制作用,从而有利于神经功能的恢复。表皮生长因子受体抑制剂主要是通过抑制硫酸软骨素蛋白聚糖的生成而减轻胶质瘢痕的形成和抑制星形胶质细胞的活化,通过这种双重作用减少胶质瘢痕的形成而有利于脊髓神经功能的恢复。另有学者^[43]证实表皮生长因子受体抑制剂可改善 SCI 处的纤维胶质蛋白原对轴突再生的抑制作用,促进神经元的再生,SCI 后表皮生长因子受体表达增高,并且与神经功能的评分呈负相关,提示阻断其在 SCI 后的表达将可能促进脊髓功能的恢复。

3.5 转化生长因子- β

转化生长因子- β (transforming growth factorbeta, TGF- β) 是一类广泛存在、具有多种生物学功能的多肽生长因子,是不断增加的细胞活素的超家族,具有多种多样的生物学作用,目前发现主要包括 TGF- β 1、 β 2、 β 3,骨形态

发生蛋白,生长和分化因子(GDFs),活化素和抑制素,以及胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)家族的成员^[44]。

Sample-Rowland 等^[18]的研究表明生理情况下转化生长因子- β 不表达,但脊髓损伤后大量表达,先是在损伤区的血肿内出现细胞转化生长因子- β 的表达增高,随后在星形胶质细胞的胞浆和胞核、髓内和髓外毛细血管内皮细胞、运动神经元中表达增加,脊髓损伤后转化生长因子- β mRNA 随时间变化而表达量增加,7d 达到高峰,之后逐渐下降。

3.6 其他神经抑制因子

SCI 后活化的星形胶质细胞和胶质瘢痕的形成是一个复杂的动态过程,活化星形胶质细胞通过自分泌和旁分泌的形式而分泌的各类神经抑制因子对其自身的活化及增殖状态有着至关重要的作用。如睫状神经营养因子与白介素相互作用诱导星形胶质细胞从静息状态向活化状态转变;转化生长因子与肿瘤坏死因子相互作用促进反应性胶质化和胶质瘢痕的形成;肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及干扰素- γ (INF- γ) 相互作用可促进反应性胶质化和胶质瘢痕的形成^[18,19]。

近年来,不少学者尝试通过研究基因来探讨神经因子影响轴突再生的机制。他们发现髓鞘相关糖蛋白 Nogo-A 有抑制轴突再生的作用,并克隆出 Nogo 基因^[45]。后来证实 Nogo-A 是已知最强的神经轴突抑制因子,并在脊髓损伤不同时期表达量有明显差异,抑制 Nogo-A 的表达有助于脊髓损伤的修复和再生^[46]。但就此种神经抑制因子如何影响星形胶质细胞的细胞周期,影响受损脊髓的修复,其机制尚在探索中。

4 小结与展望

综上所述,星形胶质细胞分泌的各种因子在脊髓损伤后不同微环境中或不同浓度中所起的作用均不同,既可以是促进作用,也可以是抑制作用。然而,现对星形胶质细胞及分泌的多种因子的研究还须解决以下问题:(1)星形胶质细胞在 SCI 后如何从静止状态转化为活化状态甚至进入增殖状态;(2)星形胶质细胞分泌的因子是如何影响损伤区域的微环境的;(3)如何调控星形胶质细胞分泌的一系列细胞因子,包括神经活性因子和神经抑制因子,使其有利于轴突的再生;(4)如何抑制胶质瘢痕的形成和发展;(5)去除胶质瘢痕后轴突是否就能正常生长,脊髓功能是否可以完全恢复等。但是,目前对 SCI 后星形胶质细胞的相关研究多采取单一实验方法,较难有效的调控星形胶质细胞的活化和其分泌的因子。星形胶质细胞在 SCI 后往往是一个动态的变化过程,甚至其 3 种细胞形态共存,所以单一的实验方法难以达到预想的实验效果。对星形胶质细胞的不同形态的控制,尤其控制其分泌的因子及分泌因子的量,使其有利于轴突再生和减少制胶质瘢痕的形成和发展将是研究者需要解决的问题。

5 参考文献

- Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey[J]. *Spinal Cord*, 2006, 44(9): 523-529.
- 胥少汀. 脊髓损伤基础与修复[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 126-127.
- Brune T, Deitmer JW. Intracellular acidification and Ca^{2+} transients in cultured rat cerebellar astrocytes evoked by glutamate agonists and noradrenaline[J]. *Glia*, 1995, 14(2): 153-161.
- Ueno M. Molecular anatomy of the brain endothelial barrier: an overview of the distributional features[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(11): 1199-1206.
- Gourine AV, Kasymov V, Marina N, et al. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP[J]. *science*, 2010, 7(5991): 571-575.
- Wu H, Friedman WJ, Dreyfus CF. Differential regulation of neurotrophin expression in basal forebrain astrocytes by neuronal signals[J]. *Neurosci Res*, 2004, 76(1): 76-85.
- Satake K, Matsuyama Y, Kamiya M, et al. Up-regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) following traumatic spinal cord injury [J]. *Neuroreport*, 2000, 11 (17): 3877-3881.
- Frossard N, Naline E, Olgart Höglund C, et al. Nerve growth factor is released by IL-1 beta and induces hyperresponsiveness of the human isolated bronchus[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (1): 15-20.
- Koehler RC, Gebremedhin D, Harder DR. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation[J]. *Appl Physiol*, 2006(100): 307-317.
- Hobohm C, Günther A, Grosche J, et al. Decomposition and longlasting down regulation of extracellular matrix in perineuronal nets induced by focal cerebral ischemia in rats[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 80(4): 539-548.
- Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12 (6): 829-834.
- Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis[J]. *Brain Pathol*, 1994, 4(3): 229-237.
- Suzuki K, Okuno T, Yamamoto M, et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin[J]. *Nature*. 2007(7136): 680-684.
- Homor PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system[J]. *Nature*, 2000, 295(5572): 1029-1031.
- Jones LL, Sajed D, Tuszynski MH. Axonal regeneration through regions of Chondroitin sulphate proteoglycan deposition after spinal cord injury: a balance of permissiveness and inhibition [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(28): 9276-9288.
- Candolfi M, Jalla G, Zaldivar V. Tumor necrosis factor-alpha-induced nitric oxide restrains the apoptotic response of anterior pituitary cells[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(2): 83-91.
- Semple-Rowland SL, Mahatme A, Popovich PG, et al. Analysis of TGF-beta 1 gene expression in contused rat spinal cord using quantitative RT-PCR [J]. *Neurotrauma*, 1995, 12 (6): 1003-11014.
- Morita M, Kozuka N, Itofusa R, et al. Autocrine activation of EGF receptor promotes oscillation of glutamate-induced calcium increase in astrocytes cultured in rat cerebral cortex [J]. *J Neurochem*, 2005, 95(3): 871-879.
- Gao D, Wang Y, Liu Y, et al. The molecular cloning of glial fibrillary acidic protein in *Gekko japonicus* and its expression changes after spinal cord transection[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2010, 15(4): 582-599.
- Brahmachari S, Fung YK, Pahan K. Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide[J]. *Neurosci*, 2006, 26(18): 4930-4939.
- Pencalet P, Serguera C, Corti O, et al. Integration of genetically modified adult astrocytes into the lesioned rat spinal cord[J]. *Neurosci Res*, 2006, 83(1): 61-67.
- Ritz MF, Hausmann ON. Effect of 17 beta-estradiol on functional outcome, release of cytokines, astrocyte reactivity and inflammatory spreading after spinal cord injury in male rats[J]. *Brain Res*, 2008, 12(3): 177-188.
- 朱舟, 王伟, 谢敏杰, 等. CDK 抑制剂 Olomoucine 对星形胶质细胞增殖活化的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2005, 34(2): 159-162.
- Shields LB, Zhang YP, Burke DA, et al. Benefit of chondroitinase ABC on sensory axon regeneration in a laceration model of spinal cord injury in the rat[J]. *Surg Neurol*, 2008, 69(6): 568-577.
- Harris NG, Carmichael ST, Hovda DA, et al. Traumatic brain injury results in disparate regions of chondroitin sulfate proteoglycan expression that are temporally limited[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(13): 2937-2950.
- Morgenstern DA, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response[J]. *Prog Brain Res*, 2002, 137: 313-332.
- Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(8): 617-627.
- Iaci JF, Vecchione AM, Zimmer MP, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans in spinal cord contusion injury and the effects of chondroitinase treatment [J]. *Neurotrauma*, 2007, 24 (11): 1743-1749.
- Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. *Nature*, 2002, 11(5): 1063-1067.
- Garca A, Lias G, Lin R, et al. Therapeutic Time window for the application of chondroitinase ABC after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2008, 210(2): 331-338.
- Tom VJ, Houie JD. Intraspinal microinjection of chondroitinase ABC following injury promotes axonal regeneration out of a peripheral nerve graft bridge [J]. *Exp Neurol*, 2008,

- 211(1):315-319.
32. Shen Y, Tenney AP, Bush SA, et al. PTP σ is a receptor chonditin sulfate Proteoglycan an inhibitor of neural regeneration [J]. Science, 2009, 326(5952):592-596.
33. 田代实, 王伟, 徐运兰, 等. 细胞周期素依赖性激酶抑制剂 olomoucine 对大鼠脊髓损伤后轴突再生微环境的影响及意义 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(13):901-905.
34. Streit WJ, Semple-Rowland SL, Hurley SD, et al. Cytokine mRNA profiles in contused spinal cord and axotomized facial nucleus suggest a beneficial role for inflammation and gliosis [J]. Exp Neurol, 1998, 152(2):74-87.
35. Lee YL, Shih K, Bao P, et al. Cytokine chemokine expression in contused rat spinal cord [J]. Neurochem Int, 2003, 36(4-5):417-25.
36. Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C, et al. Analysis of tissue distribution of TNF- α , TNF- α -receptors, and the activating TNF- α -converting enzyme suggests activation of the TNF- α system in the ageing intervertebral disc [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1096(1):44-54.
37. Peng XM, Zhou ZG, Glorioso JC, et al. Tumor necrosis factor- α contributes to below-level neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Ann Neurol, 2006, 59(5):843-851.
38. Basu A, Krady JK, O'Malley M, et al. The type 1 interleukin-1 receptor is essential for the efficient activation of microglia for the induction of multiple proinflammatory mediators in response to brain injury [J]. J Neurosci, 2002, 22(14):6071-6082.
39. Wang CX, Renne C, Wrathall JR, et al. Expression of tumor necrosis factor α and its mRNA in the spinal cord following a weight-drop injury [J]. Neuroreport, 2002, 13(11):1391-1393.
40. Liu B, Neufeld AH. Activation of epidermal growth factor receptor causes astrocytes to form cribriform structures [J]. Glia, 2004, 46(2):153-168.
41. Holley JE, Gveric D, Newcombe J, et al. Astrocyte characterization in the multiple sclerosis glial scar [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2003, 29(5):434-444.
42. Koprivica V, Cho KS, Park JB, et al. EGFR activation mediates inhibition of axon regeneration by myelin and chondroitin sulfate proteoglycans [J]. Science, 2005, 310(5745):106-107.
43. Schachtrup C, Lu P, Jones LL, et al. Fibrinogen inhibits neurite outgrowth via β 3 integrin-mediated phosphorylation of the EGF receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(28):11814-11819.
44. Dunker N, Krieglstein K. Targeted mutations of transforming growth factor- β genes reveal important roles in mouse development and adult homeostasis [J]. Eur J Biochem, 2000, 267(24):6982-6988.
45. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1 [J]. Nature, 2000, 403(6768):434-439.
46. Patenaude A, Murthy MR, Mirault ME. Emerging roles of thioredoxin cycle enzymes in the central nervous system [J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(10):1063-1080.

(收稿日期:2011-03-24 修回日期:2011-05-06)

(本文编辑 刘彦)

消息

《中华创伤骨科杂志》2012 年征订启事

《中华创伤骨科杂志》(ISSN1671-7600, CN11-5530/R)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办,国内外公开发行的国家级科技核心期刊。先后被中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库(2009~2010 年版)、国际检索系统俄罗斯《文摘杂志》、美国《化学文摘》及 WHO 西太平洋地区医学索引收录为统计源期刊。本刊的办刊宗旨是及时报道我国创伤骨科领域临床与科研工作的重大进展与国际最新动态,促进国内外同行间的学术交流与合作。本刊以骨科、创伤外科及相关学科的临床、教学和科研人员为读者对象,着重报道创伤骨科的临床研究,介绍新理论、新业务、新技术、新进展,同时兼顾创伤骨科基础研究与研究生培养,报道最新的研究成果,关注临床热点、难点和疑点问题,开展学术讨论。

本刊为月刊, A4 开本, 100 页, 每月 15 日出版, 每期订价 16 元, 全年 192 元。全国各地邮局均可订阅, 邮发代码 46-248。本刊编辑部常年接受邮购征订(免邮费)。邮购地址:广州市广州大道北 1838 号南方医院内《中华创伤骨科杂志》编辑部, 邮编:510515, 电话:020-61641748, 传真:020-61360066, E-mail: chinjot@yahoo.com.cn, 网址: http://www.cjot.org。