

微血管内皮细胞在脊髓损伤中的作用机制及 中药干预脊髓损伤的研究进展

Research progress on the mechanism of microvascular endothelial cells in spinal cord injury and Chinese medicine intervention on spinal cord injury

郭铁峰¹, 江朔轩², 张彦军¹, 邓强¹, 李家明¹, 马平怡², 韩俊秋², 檀盛²

(1 甘肃省中医院脊柱科; 2 甘肃中医药大学中医临床学院 730030 兰州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2024.06.12

中图分类号: R683.2, R282.7 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2024)-06-0647-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种神经破坏性疾病,引起患者感觉、运动及自主神经功能障碍^[1]。根据病因,SCI 可以分为创伤性与非创伤性,研究^[2]发现,发展中国家创伤性 SCI 发病率逐年下降,而其中坠落伤及老年患者占比上升,男性多于女性,且以不完全性四肢瘫多见。创伤性 SCI 又分为原发性与继发性损伤,原发性损伤发生后会出现复杂级联反应造成继发性损伤的发展,微血管内皮细胞(microvascular endothelial cells, MECs)是保护血-脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)的重要部分,微血管破裂出血、水肿等会影响局部血液灌注,引起血栓和血管痉挛,加剧局部缺血、缺氧,同时激活凋亡信号,加剧 BSCB 破坏,使有害分子侵入脊髓内环境造成微环境紊乱^[3],影响神经元功能恢复。笔者综述 MECs 在 SCI 中作用机制的前沿研究进展,结合中医药理论,探讨中医药治疗 SCI 的研究进展,以期研究人员带来新的方向与思考。

1 MECs 与 BSCB 的关系

BSCB 作为血液与脊髓之间的物理屏障,用于控制血液和脊髓内环境中物质的交换,其具有选择渗透性,可以限制病原体、炎症因子等有害因子进入中枢神经系统(central nervous system, CNS)。MECs 作为其重要的组成部分,与基底膜、周细胞及星形胶质细胞足突共同构成 BSCB。在细胞组织中,MECs 具有维持血液运输,调控血管通透性的功能,而 CNS 中的 MECs 与外周循环系统中的不同,其缺乏窗孔结构,在细胞膜上孔隙较少,可以限制细胞

分子进行跨膜交换,其主动转运机制具有高度选择性,是保护脊髓微环境稳定、维持 BSCB 功能的关键因素^[4]。在 CNS 中,神经信号的传递依赖于微环境的稳定,通过 MECs 等细胞之间紧密连接(tight junctions, TJs)及黏附连接(adherence junctions, AJs)结构有效限制细胞旁路的物质交换,从而维持 BSCB 的完整性及屏障功能^[5]。SCI 后由于机械外力导致血管结构完整性丧失,破坏 BSCB 从而影响脊髓内微环境的变化,导致继发性损伤进展并进一步造成功能丧失^[6]。在缓解 SCI 的策略中,防止 MECs 死亡及 BSCB 破坏,维持脊髓微环境稳定仍然是治疗的主要目标。

2 MECs 在 SCI 中的作用机制

2.1 维持屏障环境

2.1.1 MECs 的凋亡 MECs 作为微血管系统中重要的组成部分之一,其在维持微血管结构方面具有重要意义,当创伤性 SCI 发生时,损伤局部发生微血管结构中断同时破坏 BSCB,渗透性增加,引起血源性炎症因子等侵入微环境,加剧神经病理现象发生^[7]。研究^[8]发现,SCI 后 MECs 是最先开始死亡的细胞,其大部分在 SCI 后 1h 显著死亡,SCI 48h 内则是以细胞坏死为主,后随中性粒细胞的出现,MECs 凋亡现象开始增加。形成一种恶性循环,即血管结构破坏引起局部缺血,缺血则进一步加剧 MECs 的凋亡,而 MECs 的大量凋亡亦引起血管结构破坏。

Assoian 等^[9]发现 TGF- β 1 广泛富集于血小板中,含量约为其他细胞的 40~100 倍,SCI 后血小板聚集于损伤部位,这可能是急性 SCI 中 TGF- β 1 水平升高的原因。研究^[10]发现, TGF- β 1 可以促进 MECs 中成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)的表达从而上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,通过血管内皮细胞生长因子受体 2 调控 VEGF 信号通路,抑制 p38MARK 从而阻止 TGF- β 1 诱导的细胞凋亡。Li 等^[11]在细胞实验中发现,由脂多糖诱导的 MECs 损伤细胞模型,可以通过高水平胰岛素样生长因子 1(insulin-like

基金项目:国家自然科学基金项目(81860860, 82060879);甘肃省重点研发项目(20YF3FA014)

第一作者简介:男(1986-),副主任医师,硕士,研究方向:中医药防治骨科疾患

电话:(0931)2687728 E-mail: guotiefeng0530@163.com

共同第一作者:江朔轩 E-mail: meizuo1211@163.com

通讯作者:邓强 E-mail: 1185858685@qq.com

growth factor, IGF-1) 的应用, 减少 MECs 死亡, 同时可以抑制促炎细胞因子的表达, 减少 MECs 中的炎症反应; 在 SCI 小鼠模型中发现, 高表达的 IGF-1 可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 有效减少 MECs 的凋亡。Ritz 等^[12]的研究发现, 血管生成素 1 (angiopoietin-1, Ang-1) 通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 可上调凋亡抑制蛋白 Survivin, 减少 MECs 凋亡, 维持 MECs 内的抗凋亡环境, 促进血管再生。

2.1.2 微血管重构 在继发性 SCI 发展过程中, MECs 的生长与凋亡在微血管重构过程起着重要作用。在 SCI 的微血管重构过程中需要血管生长因子及反调控抗血管生长因子的参与, 主要参与血管生长的因子有血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)、Ang-1、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 以及血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)^[13]。VEGF 是血管生成的诱导剂, 可以激活血管生成, 其促进不稳定、不成熟血管形成可能增加渗漏的风险, 这些不稳定、不成熟的血管更容易退化^[14]。而 Ang-1 可以诱导血管发芽、分支, 稳定血管结构抵抗 VEGF 或炎症反应带来的损伤与渗漏风险, 同时 VEGF 具有抵抗 MECs 凋亡的作用, 而 TGF- β 1 却可诱导细胞凋亡^[15]。在 SCI 急性期可以观察到 PDGF-BB mRNA 的显著上调, 可能是由于 MECs、血小板及压迫出血后侵入的巨噬细胞释放, 研究发现在体外实验中 PDGF-BB 可以保护神经元和周细胞免受兴奋毒性及代谢损伤^[16]。

Benton 等^[17]在 SCI 后 24h 发现 MECs 中血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1) 和尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type PA, uPA) 表达的上调, 而 TSP-1 是 TGF- β 1 的激活剂, 且 uPA 亦能激活 TGF- β 并促进基质金属蛋白酶 9 (matrix metallo proteinases 9, MMP-9) 的表达, 而 MMP-9 同时亦是 TGF- β 的激活剂, 由此形成一种正向反馈的病理过程。MMPs 主要参与细胞外基质的降解, 其与细胞外基质重塑、伤口愈合、血管生成及神经发生密切相关。有研究^[18]发现, MMP-9 在急性 SCI 后与 BSCB 破坏和炎症反应相关, 抑制 MMP-9 活性可以有效降低 BSCB 的通透性, 同时改善神经功能。Ye 等^[19]发现, 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 在 MECs 中可以增加 TJs 及微囊蛋白 1 (caveolin-1, cav-1) 的水平, 抑制 MMP-9 的表达改善 BSCB 的完整性。Ang-1 是内皮细胞特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 的一种配体, 其可以通过 Akt 通路调节 MECs 的屏障功能, 对血管的稳定、再生十分重要, Ang-1 增强屏障的功能可能是由于表皮生长因子受体通路底物 8 (EGF receptor pathway substrate 8, Eps8) 参与纤维状肌动蛋白和连接蛋白之间相互作用产生的, 通过影响 MECs 中 Eps8 的水平改变 MECs 之间的连接结构, 从而增强屏障功能^[20]。

2.2 吞噬髓鞘碎片

髓鞘作为一种多层脂质膜结构, 包裹于神经细胞轴突外, 保证动作电位的有效传导, 起着维持神经细胞轴突

完整性及轴突信号传导的作用^[21]。在 CNS 中, 少突胶质细胞负责生成和维持轴突的髓鞘节段, 髓鞘的完整性对维持神经细胞的功能至关重要。SCI 后 BSCB 遭到破坏, 脊髓微环境紊乱, 出现大量少突胶质细胞坏死或凋亡, 导致髓鞘破裂、脱落, 同时也会出现再髓鞘现象, 而脱落产生的髓鞘碎片会抑制再髓鞘的发生^[22]。如今广泛认为 SCI 的神经功能障碍主要是由于脱髓鞘产生的细胞因子及髓鞘碎片聚集释放的有害因子对轴突和髓鞘再生的抑制作用, 及脱髓鞘导致的少突胶质细胞死亡, 这些因素共同导致髓鞘和轴突再生困难, 阻碍神经细胞功能恢复。在 SCI 损伤的过程中, 髓鞘碎片主要由吞噬细胞清除, 而吞噬细胞在 SCI 后第 10 天, 才可以到达损伤部位, 在损伤早期无法及时赶到, 不能及时清除脱髓鞘产生的髓鞘碎片^[23]。因此, 清除损伤部位髓鞘碎片可以看作是 SCI 后神经功能恢复的治疗靶点。

Zhou 等^[24]的研究发现, 在 SCI 后第 3 天, MECs 就存在于损伤的核心区域, 且密度为正常状态的 5 倍以上。通过探究微血管与髓鞘碎片的关系, 发现微血管内皮细胞先摄取髓鞘碎片, 再通过激活自噬-溶酶体途径, 在细胞内降解髓鞘碎片, 达到清除髓鞘碎片的目的。自噬的过程是一种依赖溶酶体的降解途径, 将受损的细胞器、错误折叠的蛋白质及病原体进行自我降解的过程, 其在癌症、自身免疫性疾病、神经退行性病变等疾病中也发挥着重要作用, 在维持细胞内稳态、蛋白质循环中也有重要意义^[25]。G 蛋白偶联受体激酶 2 相互作用蛋白-1 (G protein-coupled receptor kinase 2 interacting protein-1, GIT1) 是一种促进血管生成和维持破骨细胞活性的支架蛋白, 可以同其他蛋白相互作用, 从而影响细胞活性^[26]。Wan 等^[27]的研究发现, GIT1 可以激活自噬-溶酶体系统加快 MECs 吞噬髓鞘碎片, 同时上调 VEGF 促进 MECs 的生成, 达到促进神经元和轴突恢复的目的。吴承杰等^[28]的研究发现, 在 MECs 吞噬髓鞘碎片时伴有组蛋白脱乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC6) 的升高, 而抑制 HDAC6 可以增强微管结构稳定性, 同时激活 MECs 的自噬-溶酶体途径, 提高 MECs 吞噬髓鞘碎片的能力。亦有研究^[29]显示, MECs 可以识别并吞噬调理素 IgG 活化的髓鞘碎片, 这一自噬过程将对损伤局部产生影响, 包括促血管生成、促炎症反应和促纤维化反应, 而髓鞘碎片是导致内皮细胞过度增殖的关键因素。而 MECs 吞噬髓鞘碎片可能也会带来不利的一面, Zhou 等^[24]的研究发现, MECs 通过 TGF- β 1 诱导内皮-间质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT) 途径吞噬髓鞘碎片后转变为成纤维细胞, 从而促进纤维化瘢痕形成, 这表明 MECs 可能是成纤维细胞来源之一。综上所述, 通过靶向 MECs 髓鞘摄取、吞噬及 EndoMT 过程, 可能为 SCI 后神经功能恢复提供思路。

2.3 诱导周细胞-成纤维细胞转变

哺乳动物 CNS 再生能力有限, CNS 病变产生的瘢痕组织对于控制损伤发展具有重要意义, 而瘢痕组织的产生

却永久性阻碍轴突再生,导致神经功能恢复困难^[30]。研究^[31]发现,在创伤性 SCI 后,各种炎症细胞包括巨噬细胞、内皮细胞和表达血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β) 的成纤维细胞广泛聚集于损伤部位,介导组织纤维化,局部产生大量纤维结缔组织,形成以星型胶质细胞为边界的纤维瘢痕核心。诸多研究者着眼于抑制瘢痕组织以促进轴突再生恢复神经功能,这表明调节纤维化瘢痕是改善 CNS 修复的有效治疗措施之一。在 CNS 血管系统中,周细胞广泛分布,内皮细胞与周细胞的比例约在 1:1~3:1 之间^[32]。周细胞作为 SCI 后成纤维细胞的主要来源之一,研究周细胞-成纤维细胞转变或为恢复 CNS 功能的潜在治疗靶点。

MECs 作为 PDGF-BB 的主要来源,其释放的 PDGF-BB 是周细胞向成纤维细胞转变的必须产物。Fei 等^[33]的研究发现,MECs 可以通过释放 PDGF-BB 诱导 PDGFR- β 周细胞脱离血管壁,转变为成纤维细胞,促进瘢痕组织形成,而利用 PDGFR- β 抑制剂伊马替尼可以阻断 PDGF-BB/PDGFR- β 信号通路,从而抑制瘢痕组织形成,减少成纤维细胞数量,促进轴突再生以恢复神经功能。

2.4 促进巨噬细胞/小胶质细胞 M1 表型向 M2 表型转换

小胶质细胞是 CNS 中的常驻细胞之一,在神经炎症激活中发挥着重要作用。在 SCI 发生过程中,巨噬细胞/小胶质细胞发生激活,表现为促炎活化(M1)表型保持升高,出现神经毒性作用,而抗炎活化(M2)表型则随时间推移而减少,表现为抗炎与神经保护作用的降低^[34]。因此,促进 M1 表型向 M2 表型转换是减轻继发性 SCI 的潜在治疗靶点。外泌体为纳米级细胞外囊泡,其作为当今研究的热点,通过携带复杂的分子货物包括蛋白质、基因、脂类等物质,介导细胞间信息传递,纳米级体积的特性使其易于穿透 BSCB 抵达损伤部位,具有治疗 CNS 疾病的巨大潜力^[35]。研究^[36]发现,MECs 分泌的外泌体可以改善 SCI 后神经功能的恢复,其可能是通过上调泛素特异性蛋白酶 13 (ubiquitin-specific protease13, USP13),抑制 I κ B α 的降解,从而促进巨噬细胞/小胶质细胞 M1 表型向 M2 表型转换,达到治疗 SCI 的目的。

3 MECs 分子基因层面改变

转录组学研究^[37]发现,SCI 后 24h MECs 出现凋亡因子信号增多,包括 caspase-3、caspase-6、Cflar 和 RhoB,其中 RhoB 升高最为明显。同时可见炎症因子表达升高,包括趋化因子受体-5 (C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR-5)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、干扰素- β 1、白细胞介素-3 (IL-3)、IL-6 和 IL-11,以及 E-选择素 (E-selectin) 和 p-选择素 (P-selectin) 等,其可能与趋化因子 RANTES/CCL5 表达上升相关。SCI 后 24h MECs 亦可见血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1) mRNA 的升高,其通过介导 caspase 依赖性凋亡,抑制 MECs 的增

殖,减少血管生成作用。尿激酶型纤溶酶原激活剂 (uPA) 在 SCI 后表达显著增加,这可能是由于 SCI 后 TSP-1、VEGF 增多或 TGF- β 1 信号激活导致,这些复杂的分子改变共同影响着 SCI 后血管生成的过程。

4 中医药治疗 SCI 的研究进展

4.1 中药及有效提取物对细胞凋亡的影响

研究^[38]发现,紫草素可能通过抑制肿瘤坏死因子/蛋白激酶 1 (tumour necrosis factor receptor/receptor interacting protein kinase 1, TNFR/RIPK1) 信号通路,调节神经细胞、少突胶质细胞及内皮细胞的凋亡改善 SCI 功能。Zhao 等^[39]的研究发现,黄芩苷可能通过 PI3K/Akt 信号通路,降低 Bax、Caspase-3 和 NF- κ B 的表达水平,抑制 BSCB 通透性升高,有效保护神经元,抑制细胞凋亡。齐墩果酸是一种存在于植物中的五环三萜类化合物,其存在于大多数的利湿药中,可以通过抑制 p38/JNK MAPKs 信号通路,调节 caspase-3 的表达,从而减少 SCI 后细胞凋亡过程的产生^[40]。Luo 等^[41]的研究发现,丹参酮 II A 磺酸钠可以抑制 H₂O₂ 诱导的 MECs 凋亡,降低细胞通透性。

4.2 中药及有效提取物对血管重构的影响

SCI 模型研究发现,丹参酮 II A 磺酸钠可以降低 BSCB 通透性,减轻出血及水肿症状,保护 TJs 及 AJs 的结构^[41]。李东哲等^[42]的研究发现,川芎嗪可以增加 SCI 局部的微血管密度,同时抑制 MECs 的凋亡,其可能是通过表达 VEGF 促进血管再生,改善 SCI 后肢体运动功能。没食子酸是一种具有抗炎作用的天然多酚类化合物,研究表明其可以通过抑制含 JmjC 结构域的组蛋白去甲基化酶 (jumonji domain containing-3, JMJD3) 表达,下调 JMJD3 介导的 MMP-3、MMP-9 表达,维持 BSCB 完整性,同时还可降低炎症细胞因子浸润,减少炎症反应的发生^[43]。

4.3 中药及有效提取物对炎症反应的影响

Lv 等^[44]的研究发现,虎杖苷可以有效减轻炎症反应的进行,通过阻断 NF- κ B 信号轴,调节小胶质细胞中 iNOS 和 NLRP3 炎症小体表达,达到治疗 SCI 的效果。已有研究^[45]证实,槲皮素可以参与 mTOR 介导的炎症反应,通过抑制 MAPK 信号的激活,减少 NF- κ B 的核易位,降低 JNK、p38、ERK 与 mTOR 的磷酸化,同时可以逆转因 TNF- α 导致的 NF- κ B 和激活蛋白 1 (AP-1) 表达的上调,减轻炎症反应的发生。白藜芦醇在继发性 SCI 过程中,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,同时触发 Sirt-1 信号轴,从而减轻炎症反应,抑制胶质瘢痕形成,发挥神经保护作用^[46]。

4.4 中药及有效提取物对氧化应激的影响

Ye 等^[47]的研究发现,人参皂苷 Rb1 可以通过抑制氧化应激反应,促进凋亡抑制蛋白 survivin 的表达,减少脊髓缺血再灌注诱导的细胞凋亡。姜黄素作为天然抗氧化剂,可以通过激活 Nrf2/HO-1 信号轴,在 SCI 过程中起到抗氧化作用,同时可抑制 P65 降低 NF- κ B 的活化程度,发挥抗炎作用^[48]。亦有研究^[49]发现,大黄素对神经的保护作用可能

来自 Nrf2-ARE 信号通路的激活, 下调 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 抑制 SCI 后氧化应激进展, 减轻炎症反应。研究^[50]发现, 虎杖苷是通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 降低氧化应激, 从而抑制细胞凋亡。槲皮素作为常见的抗氧化、抗炎症天然类黄酮, 其治疗 SCI 是通过抑制 p38MAPK/iNOS 信号通路激活, 调节继发性 SCI 中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的氧化应激过程^[51]。

5 总结及展望

SCI 后 BSCB 内环境的紊乱是造成继发性损伤的重要病理因素, 其中 MECs 对于维持 BSCB 屏障功能十分重要。目前世界卫生组织将治疗 SCI 的目光集中在干细胞移植、基因疗法或外泌体干预等方面, 而对 MECs 在 SCI 中的机制研究并不多见。通过对诸多文献的研究发现, MECs 在 SCI 中的作用机制主要是维持屏障环境、吞噬髓鞘碎片、诱导周细胞向成纤维细胞转变及促进巨噬细胞/小胶质细胞 M1 表型向 M2 表型转换等方面。中医药作为祖国医学的重要组成部分, 其具备着多通路、多靶点、低毒性、低费用等优势, 在诸多疾病治疗中发挥着重要作用。目前已知多种中药有效成分可以干预 SCI 后细胞凋亡、血管重构及炎症反应等过程, 虽关注 MECs 研究的并不多见, 但通过中医药干预 SCI 或将成为恢复脊髓微环境稳定, 改善 BSCB 完整性, 恢复 SCI 后神经功能的一种创新性的、潜在的治疗方案。

6 参考文献

1. Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
2. 李文选, 李瑞峰, 于宝龙. 2012~2019 年度 956 例创伤性脊髓损伤住院患者流行病学分析[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2021, 31(7): 626-631.
3. Liu X, Zhang Y, Wang Y, et al. Inflammatory response to spinal cord injury and its treatment [J]. *World Neurosurg*, 2021, 155: 19-31.
4. Poher JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10): 803-815.
5. Sauer RS, Kirchner J, Yang S, et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte deficiency in peripheral neuropathy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1405(1): 71-88.
6. Graumann U, Ritz MF, Rivero BG, et al. CD133 expressing pericytes and relationship to SDF-1 and CXCR4 in spinal cord injury[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2010, 7(2): 144-154.
7. Oudega M. Molecular and cellular mechanisms underlying the role of blood vessels in spinal cord injury and repair[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 269-288.
8. Casella GT, Bunge MB, Wood PM. Endothelial cell loss is not a major cause of neuronal and glial cell death following contusion injury of the spinal cord[J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(1): 8-20.
9. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, et al. Transforming growth factor-beta in human platelets[J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(11): 7155-7160.
10. Ferrari G, Pintucci G, Seghezzi G, et al. VEGF, a pro-survival factor, acts in concert with TGF-beta1 to induce endothelial cell apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(46): 17260-17265.
11. Li H, Kong R, Wan B, et al. Initiation of PI3K/AKT pathway by -1 decreases spinal cord injury-induced endothelial apoptosis and microvascular damage[J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118572.
12. Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cell apoptosis via the Akt/Survivin pathway[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(13): 9102-9105.
13. Graumann U, Ritz MF, Hausmann O. Necessity for re-vascularization after spinal cord injury and the search for potential therapeutic options[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(4): 334-341.
14. Pettersson A, Nagy JA, Brown LF, et al. Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor[J]. *Lab Invest*, 2000, 80(1): 99-115.
15. Koblizek TI, Weiss C, Yancopoulos GD, et al. Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro[J]. *Curr Biol*, 1998, 8(9): 529-532.
16. Lehti K, Allen E, Birkedal-Hansen H, et al. An MT1-MMP-PDGF receptor-beta axis regulates mural cell investment of the microvasculature[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(8): 979-991.
17. Benton RL, Maddie MA, Dinerman TA, et al. Transcriptional activation of endothelial cells by TGF-beta coincides with acute microvascular plasticity following focal spinal cord ischaemia/reperfusion injury[J]. *ASN Neuro*, 2009, 1(3): e00015.
18. Zhang D, Tang Q, Zheng G, et al. Metformin ameliorates BSCB disruption by inhibiting neutrophil infiltration and MMP-9 expression but not direct TJ proteins expression regulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3322-3336.
19. Ye LB, Yu XC, Xia QH, et al. Regulation of caveolin-1 and junction proteins by bFGF contributes to the integrity of blood-spinal cord barrier and functional recovery [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 844-858.
20. Liu X, Zhou X, Yuan W. The angiopoietin1-Akt pathway regulates barrier function of the cultured spinal cord microvascular endothelial cells through Eps8[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 328(1): 118-131.
21. Elbaz B, Popko B. Molecular control of oligodendrocyte development[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(4): 263-277.
22. McDonald JW, Belegu V. Demyelination and remyelination after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(3-4): 333-344.

- 345–359.
23. Wang X, Cao K, Sun X, et al. Macrophages in spinal cord injury: phenotypic and functional change from exposure to myelin debris[J]. *Glia*, 2015, 63(4): 635–651.
24. Zhou T, Zheng Y, Sun L, et al. Microvascular endothelial cells engulf myelin debris and promote macrophage recruitment and fibrosis after neural injury[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 421–435.
25. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3–12.
26. Yin G, Sheu TJ, Menon P, et al. Impaired angiogenesis during fracture healing in GPCR kinase 2 interacting protein-1(GIT1) knock out mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89127.
27. Wan B, Li C, Wang M, et al. GIT1 protects traumatically injured spinal cord by prompting microvascular endothelial cells to clear myelin debris[J]. *Aging(Albany NY)*, 2021, 13(5): 7067–7083.
28. 吴承杰, 马勇, 郭杨, 等. 基于 HDAC6 介导的自噬-溶酶体途径探究温肾通督方对微血管内皮细胞吞噬髓鞘碎片的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(5): 589–596.
29. 周添. 微血管内皮细胞影响脱髓鞘疾病发展的机理研究[D]. 重庆大学, 2019.
30. Dias DO, Kim H, Holl D, et al. Reducing pericyte-derived scarring promotes recovery after spinal cord injury [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 153–165.
31. Dorrier CE, Aran D, Haenelt EA, et al. CNS fibroblasts form a fibrotic scar in response to immune cell infiltration [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(2): 234–244.
32. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction [J]. *Glia*, 2010, 58(9): 1094–103.
33. Yao F, Luo Y, Liu YC, et al. Imatinib inhibits pericyte-fibroblast transition and inflammation and promotes axon regeneration by blocking the PDGF-BB/PDGFR β pathway in spinal cord injury[J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 44.
34. Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1–11.
35. Ludwig N, Whiteside TL, Reichert TE. Challenges in exosome isolation and analysis in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4684.
36. Ge X, Zhou Z, Yang S, et al. Exosomal USP13 derived from microvascular endothelial cells regulates immune microenvironment and improves functional recovery after spinal cord injury by stabilizing IkB α [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 55.
37. Benton RL, Maddie MA, Worth CA, et al. Transcriptomic screening of microvascular endothelial cells implicates novel molecular regulators of vascular dysfunction after spinal cord injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(11): 1771–1785.
38. 史吉胜, 钱吉泽, 王金广, 等. 基于 TNFR/RIPK1 通路探索紫草素对大鼠脊髓损伤的作用及机制[J]. *中国骨伤*, 2024, 37(1): 61–68.
39. Zhao R, Wu X, Bi XY, et al. Baicalin attenuates blood-spinal cord barrier disruption and apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(5): 1080–1087.
40. 赵志恒, 赵曼霖, 王越, 等. 中药提取物调控脊髓损伤后血-脊髓屏障机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(9): 192–196.
41. Luo D, Li X, Hou Y, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate promotes spinal cord injury repair by inhibiting blood spinal cord barrier disruption in vitro and in vivo [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(3): 669–679.
42. 李东哲. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤后微血管及胶原成分的影响[D]. 中南大学, 2014.
43. Park CS, Lee JY, Choi HY, et al. Gallic acid attenuates blood-spinal cord barrier disruption by inhibiting Jmjd3 expression and activation after spinal cord injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 145: 105077.
44. Lv R, Du L, Liu X, et al. Polydatin alleviates traumatic spinal cord injury by reducing microglial inflammation via regulation of iNOS and NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 28–36.
45. Wang X, Fu Y, Botchway BOA, et al. Quercetin can improve spinal cord injury by regulating the mTOR signaling pathway[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 905640.
46. Zhao H, Mei X, Yang D, et al. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury via SIRT-1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762: 136151.
47. Ye JT, Li FT, Huang SL, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 259.
48. Jin W, Botchway BOA, Liu X. Curcumin can activate the Nrf2/HO-1 signaling pathway and scavenge free radicals in spinal cord injury treatment[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(7): 576–584.
49. 曾欢欢, 黄英如, 李子健, 等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后氧化应激和炎症反应的影响研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(9): 1886–1893.
50. Lv R, Du L, Zhang L, et al. Polydatin attenuates spinal cord injury in rats by inhibiting oxidative stress and microglia apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 119–127.
51. Song Y, Liu J, Zhang F, et al. Antioxidant effect of quercetin against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the p38MAPK/iNOS signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2013, 92(24–26): 1215–1221.

(收稿日期:2023-09-13 末次修回日期:2024-01-24)

(本文编辑 谭 啸)