



电子、语音版

·综述·

基于 Wnt/ β -catenin 通路及相关蛋白表达对脊髓损伤及其治疗的机制探讨

李健^{1,2}, 于朝春¹, 杨周^{1,2}, 陈治宇^{1,2}, 张文雯¹, 胡霞¹

1. 上海中医药大学附属市中西医结合医院, 上海 200082

2. 上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 脊髓损伤(SCI)是人类极具破坏性的创伤性疾病之一,是全球性的治疗难题。神经元损伤后难以再生,导致该疾病高致残率、高死亡率,为家庭和社会带来巨大的经济负担。经典 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路是 SCI 过程中至关重要的信号转导系统,当前研究证实,多种外源性刺激如沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1(SIRT1)、层粘连蛋白样蛋白(Netrin)、微小 RNA(miRNA)、热休克蛋白(HSP)等可激活该通路并调节下游靶基因的表达,从而减少 SCI 后脊髓神经元的自噬和凋亡,抑制炎症,促进神经细胞增殖以及轴突再生,减少瘢痕形成等,最终促进 SCI 修复。该文总结近 3 年来基于 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 SCI 保护的相关分子机制,以期发现 SCI 新的治疗靶点提供思路。[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 82-86]

关键词: 脊髓损伤; Wnt/ β -catenin; 信号通路; 机制; 神经修复

中图分类号: R744

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.017

Mechanism of spinal cord injury and its treatment based on the Wnt/ β -catenin signaling pathway and the expression of related proteins

LI Jian^{1,2}, YU Chao-Chun¹, YANG Zhou^{1,2}, CHEN Zhi-Yu^{1,2}, ZHANG Wen-Wen¹, HU Xia¹

1. Department of Neurosurgery, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai 200082, China

2. Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China

Correspondent Author: YU Chao-Chun, Email: yuchaochun2006@hotmail.com

Abstract: Spinal cord injury (SCI) is one of the most destructive traumatic diseases in humans and is a difficult issue for treatment around the world. It is difficult for neurons to regenerate after injury, which leads to the high disability rate and mortality rate of this disease and brings huge economic burden to the family and the society. The classical Wnt/ β -catenin signaling pathway is an important signal transduction system during the process of SCI. Current studies have confirmed that a variety of exogenous stimuli, such as silent information regulator 2 homolog 1, the laminin-like protein Netrin, microRNA, and heat shock protein, can activate this pathway and regulate the expression of downstream target genes, thereby reducing the autophagy and apoptosis of spinal cord neurons after SCI, inhibiting inflammation, promoting nerve cell proliferation and axon regeneration, reducing the formation of scars, and finally promoting the repair of SCI. This article summarizes the molecular mechanism of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in SCI protection in the past three years, in order to provide ideas for discovering new therapeutic targets for SCI. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 82-86]

Keywords: spinal cord injury; Wnt/ β -catenin; signaling pathway; mechanism; nerve repair

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(15DZ1942606)。

收稿日期: 2021-10-30; 修回日期: 2022-09-21

作者简介: 李健(1993—),男,住院医师,硕士学位,主要从事中西医结合治疗神经外科疾病方面的研究,Email: 18435165982@163.com。

通信作者: 于朝春(1965—),男,主任医师,硕士研究生导师,硕士学位,主要从事中西医结合对脊髓拴系综合征方面的研究,Email: yuchaoc-hun2006@hotmail.com。

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是人类最具破坏性的创伤性疾病之一^[1],主要由脊髓暂时或永久性的横断损害,造成神经回路受到破坏。每年全球约有1.8万名新发SCI患者,流行病学数据显示,交通事故和高空坠落是造成伤害的主要原因,且病例多发生在30岁左右的年轻男性,导致高致残率和死亡率^[2],给患者及其家属带来严重的经济和社会负担。SCI可分为创伤性和非创伤性,创伤性损伤可以由压迫、撕裂和挫伤引起,如车祸、暴力枪伤、坠落等的直接损害;非创伤性可由感染、血流减少、肿瘤等疾病间接损害导致。临床根据损伤的程度划分一系列神经症状,如运动或感觉障碍、自主神经障碍、神经病理性疼痛、自主神经反射障碍、直肠或膀胱功能障碍等^[3]。

根据SCI的发病时间,可分为急性期(<48 h)、亚急性期(48 h~14 d)、中期(>14 d~3个月)和慢性期(>3个月)。原发和继发性细胞死亡参与神经损伤的病理过程,原发性死亡是由直接的物理损伤引起的神经细胞直接死亡,是不可逆的。继发性死亡由原发性的病理变化引起,其中包括坏死、凋亡、自噬和热解。SCI引起的病理过程涉及血管、神经和免疫系统,包括血液供应中断、神经元死亡、生长抑制微环境、囊肿形成、瘢痕形成和脱髓鞘^[4]等。

目前多项研究证实经典 Wnt/ β -catenin 信号通路通过调控磷酸化,影响细胞核内蛋白表达的方式,参与脊髓形成、神经再生、神经元凋亡等过程^[5],但目前尚无系统总结。因此,本文就近3年来经典 Wnt/ β -catenin 信号通路及相关蛋白表达在参与SCI的发生及治疗中效用机制的实验研究进展进行综述。

1 Wnt信号通路概述

1.1 Wnt基因命名

Wnt是遗传学领域的首字母缩写,全称为“Wingless/

Integrated”。该基因最初于1982年在乳腺癌动物实验时被发现^[6]。在人体中,Wnt基因处在染色体12q13上,目前已经发现19个Wnt配体和14个受体。根据Wnt配体和受体激活的途径可分为经典信号分子和非经典信号分子等。当胚胎成长时,由Wnt基因调控的信号传导系统即为Wnt通路,它包括 β -catenin通路、 Ca^{2+} 通路以及调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路^[7]。

1.2 经典 Wnt/ β -catenin 通路

经典 Wnt/ β -catenin 通路主要包括Wnt蛋白家族、散乱蛋白(Dishevelled, Dsh或Dvl)、结直肠腺瘤性息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)/轴蛋白(Axin)/糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)降解复合体、跨膜受体卷曲蛋白(Frizzled, FZD)家族以及转录因子T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)家族。 β -catenin与FZD和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合,在细胞质尾部形成FZD-LRP复合体^[8]。在没有细胞外Wnt配体的情况下,典型的Wnt/ β -catenin途径不活跃,因此 β -catenin最终通过GSK-3 β 和酪氨酸激酶1(CK1)的磷酸化和泛素化在细胞质中降解^[9]。

当Wnt/ β -catenin通路被激活后,Wnt会与对应的跨膜受体、辅助受体相结合,CK1被激活后磷酸化Dsh,此时就会产生GSK-3 β 结合蛋白(GBP),GBP结合由 β -catenin、GSK-3 β 等组成的降解复合体中的GSK-3 β ,接着GSK-3 β 离开复合体,阻碍 β -catenin的磷酸化。非磷酸化的 β -catenin聚集在细胞质中并移位到细胞核中,核内 β -catenin浓度升高。 β -catenin和核转录因子TCF/LEF家族结合,形成大型蛋白质复合物,由此激活并促进Wnt信号下游靶基因的转录和翻译,决定细胞的增殖和分化,从而促进神经损伤的修复^[10](如图1)。

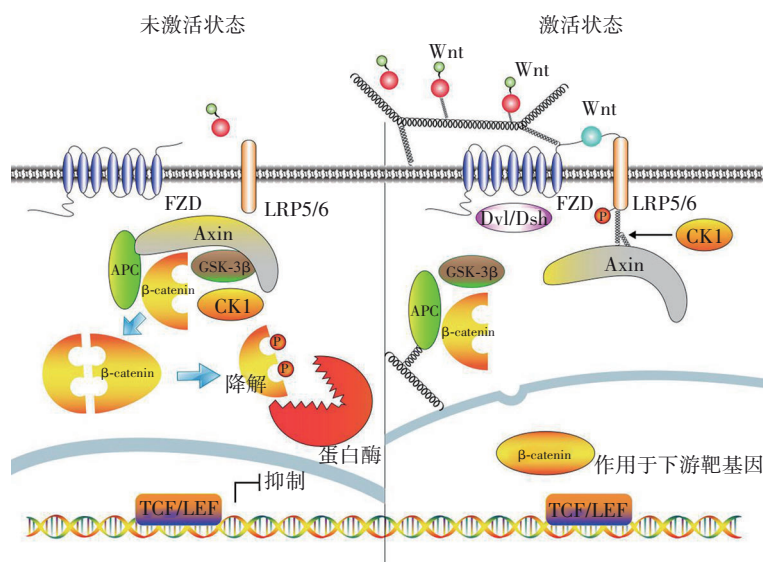


图1 Wnt/ β -catenin通路机制图

2 参与SCI保护的相关机制研究进展

2.1 通过促进轴突发育保护神经

轴突是神经元胞体的一部分,主要负责传导神经元胞体产生的兴奋冲动。Netrin家族作为一个高度保守的与层粘连蛋白相关的小分子分泌蛋白家族,在细胞迁移和轴突导向活动中发挥重要作用。有研究发现,SCI后,Netrin-1的表达水平升高,Netrin-1蛋白参与脊髓和运动神经元修复^[11],并调节SCI后神经元的自噬活动,促进神经恢复。Gao^[12]的研究团队在此基础上首次阐明了Netrin-1在SCI保护作用中的具体分子机制。通过向SCI大鼠腹腔注射Netrin-1重组蛋白,发现Netrin-1可以促进SCI后 β -catenin的表达,从而激活Wnt/ β -catenin信号通路,发挥其神经保护的作用。

2.2 通过促进神经干细胞分化抑制神经细胞凋亡

神经干细胞具有高度增殖、自我更新及分化的能力,可迁移达损伤部位并分化形成新的神经细胞。微小RNA(MicroRNA, miRNA)作为一类短小的非编码单链小分子,调节人类蛋白质编码基因的表达,其广泛分布于中枢神经系统。目前已证实miRNA家族与神经系统的发育以及神经细胞的分化和增殖密切相关^[13],并观察到多种miRNAs如miRNA-124、miRNA-219-5p、miRNA-223^[14]、miRNA-128^[15]、miRNA-199b^[16]、miRNA-142-3p^[17]等在SCI患者中表达水平的改变。

有研究表明miRNA-124参与决定神经干细胞的神经元命运,在此基础上,Cui等^[18]通过小鼠脊髓前体细胞(spinal cord neural progenitor cells, SC-NPCs)和SCI动物模型发现,外源性注射miRNA-124,会导致SCI小鼠体内长非编码RNA(lncRNA)富含核蛋白转录本1(Neat1)的表达升高,Neat1可通过激活经典Wnt/ β -catenin信号通路促进神经干细胞的分化和迁移,最终证明miRNA-124-Neat1-Wnt/ β -catenin信号轴在SCI患者脊髓功能恢复方面较好的治疗潜力,深入研究miRNA-124-Neat1-Wnt/ β -catenin信号调控通路有助于发现SCI新的治疗靶点。

MiRNA-219-5p是结直肠癌、胃癌、乳头状甲状腺癌和肝细胞癌的肿瘤抑制因子。研究提示miRNA-219-5p在SCI中高表达^[19],LI等^[20]在此基础上研究发现,miRNA-219-5p不仅在SCI小鼠神经元中高表达,并且直接靶向于肝受体同源物1(liver receptor homolog 1, LRH-1)。而miRNA-219-5p抑制剂可减缓脊髓损伤后LRH-1、 β -catenin、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和可易位基因(c-myc)表达水平的降低,证实其通过调节LRH-1/Wnt/ β -catenin信号通路对SCI起到保护作用。

Hes家族碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子1(Hes1)基因存在于大多数哺乳动物中,在胚胎发育过程中大量表达于上皮细胞和神经上皮细胞。作为一种bHLH DNA结合蛋白,神经源性Notch同源

蛋白1(Hes1蛋白)可以通过直接与靶DNA或其他HLH蛋白结合来阻断信号传导激活途径^[21]。而Ruan等^[22]研究表明,miRNA381的过表达增加了Wnt和 β -catenin蛋白的表达,抑制Hes1蛋白表达,最终促进神经细胞的增殖,抑制了神经细胞的凋亡。实验证实在SCI中,miRNA381的保护作用通过靶向Hes1调节Wnt/ β -catenin信号通路,并成为脊髓损伤临床应用的一个新的重要机制。

2.3 通过抑制小胶质细胞活化保护神经

小胶质细胞是神经胶质细胞中的一种,相当于脊髓中的巨噬细胞,主要作用是清除中枢神经中的损坏神经、斑块,并释放抗炎及神经生长因子而减轻神经损伤,促进组织修复。当小胶质细胞处于高度活化状态时,可释放高水平的促炎因子及细胞毒性物质,造成神经元失能及细胞死亡。沉默信息调节因子2同源蛋白1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)作为一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的Ⅲ类蛋白去乙酰化酶,在调节多种代谢和病理生理过程中发挥重要作用,如炎症和衰老。2017年就有文献报道SIRT1可以预防神经元损伤和长期的神经功能障碍^[23]。同年,Chen^[24]的研究团队发现SIRT1可通过调节巨噬细胞极化促进神经元功能恢复和提高神经元存活率;在此基础上,Lu等^[25]的研究提示SIRT1可通过下调SCI后Wnt/ β -catenin信号抑制小胶质细胞高度活化状态而具有神经保护作用,完善了SIRT1作用于小胶质细胞改善SCI的分子机制。

2.4 通过抑制炎症减缓神经细胞凋亡

炎症是SCI发生后的正常生理反应,具有神经损伤与保护的双重效果,过度反应会导致严重的继发性损伤,甚至加剧组织损伤与神经元凋亡。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)主要参与蛋白质的修复,在所有物种中都高度表达,该蛋白1962年首先在离体的热性休克果蝇唾液腺中被发现。细胞受压或损伤时,HSP的表达会增加2~3倍,脊髓组织中HSP主要由内皮细胞、室管膜细胞等释放产生。SCI发生后,HSP抑制SCI损伤后的慢性炎症,协助保护运动神经元。在HSP中,HSP70研究最广泛,它对温度最敏感且高度保守^[26]。史可强等^[27]将HSP70过表达病毒(Ad-HSP70)注入大鼠,发现大鼠脊髓组织中的HSP70明显上调,而且Wnt3a、Wnt5a和 β -catenin在脊髓内的表达升高,大鼠的运动功能评分较对照组提高,表明上调HSP70可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路抑制炎症,改善脊髓损伤。

2.5 通过减少瘢痕形成促进轴突再生

SCI发生后,损伤部位形成的纤维性瘢痕和由周围反应性星形胶质细胞组成的胶质瘢痕,虽然在SCI发生的亚急性期可以抑制炎症,减少组织损伤,但也是阻碍轴突再生的主要障碍,既是物理屏障,也是限制成年中枢神经系

统轴突再生抑制剂的分泌来源。核心瘢痕区域主要由分泌细胞外基质分子的成纤维细胞组成,包括纤维连接蛋白、层粘连蛋白和 IV 型胶原(Col IV)^[28]。Yamagami 等^[5]的研究表明上调 Wnt 信号的配体和受体,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可以中断成纤维细胞的扩张和纤维化瘢痕的形成,提示该通路可作为控制 SCI 后瘢痕形成和促进再生的新的治疗靶点。

在抑制胶质瘢痕的形成方面,早期研究^[29]表明少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)依赖 β -catenin 调节星形胶质细胞增生,在 OPC 中敲除 β -catenin 可减少 OPC 在脊髓损伤部位的积累和增殖,从而减少了胶质瘢痕,增加轴突再生并帮助髓鞘修复。2019 年 Sonn 等^[30]的研究还证实了巨噬细胞可以通过 Wnt/ β -catenin 信号途径诱导反应性星形胶质细胞极化,反应性星形胶质细胞的极化过程最终导致胶质瘢痕的形成。该研究为 SCI 中调控反应性星形胶质细胞极化,抑制胶质瘢痕形成提供新思路。

2.6 通过抗氧化应答抑制神经元细胞损伤

SCI 后继发的氧化应激损伤可加重神经细胞缺血、缺氧,从而产生进一步的组织损伤。过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)是一种可扩散的、相对稳定的活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基,生理条件下以低摩尔浓度存在于线粒体,当脊髓损伤后,线粒体中 H_2O_2 水平升高。嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞在神经生长因子(nerve growth factor, NGF)存在下具有与交感神经元相似的形态和功能,因此被广泛用于研究神经元对应激和损伤的反应^[31]。以此为基础,Guo 等^[32]使用 PC-12 细胞并暴露于 H_2O_2 条件下,建立神经样细胞氧化损伤的体外模型,发现提高 PC-12 细胞的活力,减少了细胞凋亡,其机制可能是通过调节调控抗氧化应激的关键转录因子(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, NRF2)、激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来实现。

3 小结与展望

SCI 是一种可导致瘫痪的严重破坏性疾病,影响患者的生活质量,增加患者经济负担和社会卫生支出,SCI 后机体功能的恢复一直是临床上的巨大挑战。众所周知,神经干细胞具有再生能力,因此,内源性神经干细胞的分化和迁移能力可能在 SCI 后的功能恢复中起重要作用^[33]。经典 Wnt/ β -catenin 信号通路是高度保守的信号级联信号通路,通过该信号通路的配体以及受体调节,以此促进 SCI 后轴突再生,抑制细胞凋亡、神经元细胞自噬、损伤部位瘢痕形成等过程。当然,如何通过控制外源性刺激调整该通路发挥 SCI 保护的作用仍然在不断研究中,本文仅列举了代表性的研究成果,希冀不断有新的靶点发现并早日投入到临床 SCI 患者的治疗中去,为 SCI 患者的康复带来曙光。

参 考 文 献

- [1] LIN S, XU C, LIN JQ, et al. Regulation of inflammatory cytokines for spinal cord injury recovery[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(2): 137-142.
- [2] SCHUG SA, PARSONS B, ALMAS M, et al. Effect of concomitant pain medications on response to pregabalin in patients with postherpetic neuralgia or spinal cord injury-related neuropathic pain[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(1): E53-E63.
- [3] FURLAN JC, VEROCAI F, PALMARES X, et al. Electrocardiographic abnormalities in the early stage following traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(10): 872-877.
- [4] SILVA NA, SOUSA N, REIS RL, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 25-57.
- [5] YAMAGAMI T, PLEASURE DE, LAM KS, et al. Transient activation of Wnt/ β -catenin signaling reporter in fibrotic scar formation after compression spinal cord injury in adult mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1302-1307.
- [6] ONISHI K, HOLLIS E, ZOU YM. Axon guidance and injury-lessons from Wnts and Wnt signaling[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 232-240.
- [7] HUELSEN J, VOGEL R, ERDMANN B, et al. beta-catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin[J]. *Cell*, 2001, 105(4): 533-545.
- [8] MACDONALD BT, HE X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(12): a007880.
- [9] JHO EH, ZHANG T, DOMON C, et al. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(4): 1172-1183.
- [10] BEM J, BROŽKO N, CHAKRABORTY C, et al. Wnt/ β -catenin signaling in brain development and mental disorders: keeping TCF7L2 in mind[J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(13): 1654-1674.
- [11] XU K, WU ZH, RENIER N, et al. Neural migration. Structures of netrin-1 bound to two receptors provide insight into its axon guidance mechanism[J]. *Science*, 2014, 344(6189): 1275-1279.
- [12] GAO K, NIU JB, DANG XQ. Neuroprotection of netrin-1 on neurological recovery via Wnt/ β -catenin signaling pathway after spinal cord injury[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(7): 537-543.
- [13] YAN HL, HONG PW, JIANG M, et al. MicroRNAs as potential therapeutics for treating spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(17): 1352-1359.
- [14] LIU D, HUANG Y, JIA CQ, et al. Administration of antagomir-223 inhibits apoptosis, promotes angiogenesis and functional recovery in rats with spinal cord injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(4): 483-491.
- [15] YANG ZY, XU JM, ZHU R, et al. Down-regulation of miRNA-128 contributes to neuropathic pain following spinal cord injury via activation of P38[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 405-411.
- [16] ZHOU HJ, WANG LQ, XU QS, et al. Downregulation of miR-199b promotes the acute spinal cord injury through IKK β -NF-

- κ B signaling pathway activating microglial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 60-67.
- [17] TAOB, SHIKQ. Decreased miR-195 expression protects rats from spinal cord injury primarily by targeting HIF-1 α [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(1): 49-53.
- [18] CUI Y, YIN YY, XIAO ZF, et al. LncRNA neat1 mediates miR-124-induced activation of Wnt/ β -catenin signaling in spinal cord neural progenitor cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 400.
- [19] HACHISUKA S, KAMEI N, UJIGO S, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for evaluating the severity of acute spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(8): 596-600.
- [20] LI J, LI LQ, SHEN Y. Protective role of microRNA-219-5p inhibitor against spinal cord injury *via* liver receptor homolog-1/Wnt/ β -catenin signaling pathway regulation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3563-3569.
- [21] DHANESH SB, SUBASHINI C, JAMES J. Hes1: the maestro in neurogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(21): 4019-4042.
- [22] RUAN WD, NING GZ, FENG SQ, et al. MicroRNA-381/Hes1 is a potential therapeutic target for spinal cord injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 1008-1017.
- [23] JEŚKO H, WENCEL P, STROSZNAJDER RP, et al. Sirtuins and their roles in brain aging and neurodegenerative disorders[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(3): 876-890.
- [24] CHEN HH, JI H, ZHANG M, et al. An agonist of the protective factor SIRT1 improves functional recovery and promotes neuronal survival by attenuating inflammation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11): 2916-2930.
- [25] LU PF, HAN DH, ZHU KM, et al. Effects of Sirtuin 1 on microglia in spinal cord injury: involvement of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(13): 867-874.
- [26] CHAURASIA MK, NIZAM F, RAVICHANDRAN G, et al. Molecular importance of prawn large heat shock proteins 60, 70 and 90[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 48: 228-238.
- [27] 史可强. HSP70通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路缓解脊髓损伤的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [28] SHEARER MC, FAWCETT JW. The astrocyte/meningeal cell interface—a barrier to successful nerve regeneration?[J]. *Cell Tissue Res*, 2001, 305(2): 267-273.
- [29] RODRIGUEZ JP, COULTER M, MIOTKE J, et al. Abrogation of β -catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(31): 10285-10297.
- [30] SONN I, NAKAMURA M, RENAULT-MIHARA F, et al. Polarization of reactive astrocytes in response to spinal cord injury is enhanced by M2 macrophage-mediated activation of Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(4): 1847-1862.
- [31] HACHEM LD, MOTHE AJ, TATOR CH. Effect of BDNF and other potential survival factors in models of *in vitro* oxidative stress on adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells[J]. *Biores Open Access*, 2015, 4(1): 146-159.
- [32] GUO Y, NIU SZ. MiR-25 protects PC-12 cells from H₂O₂ mediated oxidative damage *via* WNT/ β -catenin pathway[J]. *J Spinal Cord Med*, 2018, 41(4): 416-425.
- [33] 张敬星, 胡建国. 基于干细胞移植的联合治疗策略治疗脊髓损伤的实验研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1): 62-65.

责任编辑:王荣兵