

基于网络药理学探讨丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤的可能机制及相关通路

贺 丰¹ 朱立国¹ 赵 赫² 姚生莲³ 曹 峥² 杨永栋⁴ 李学朋¹

(1 中国中医科学院望京医院, 北京, 100102; 2 清华大学材料学院, 北京, 100084;

3 北京科技大学, 北京, 100083; 4 北京中医药大学东直门医院, 北京, 100700)

摘要 目的: 基于网络药理学分析丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤的分子生物学机制及相关通路。方法: 利用 TCMSP、BATMAN-TCM、DTPS、STITCHI、Swiss Target Prediction 5 个数据库筛选出丹参酮 IIA 的作用靶点, 利用 OMIM、GeneCards、CTD 数据库检索脊髓损伤相关基因, 利用韦恩图筛选丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤的作用靶点。利用 STRING 数据库进行蛋白互作网络分析, 利用 Cytoscape 软件构建蛋白相互作用网络, 利用 Metascape 数据库进行 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析。结果: 丹参酮 IIA 共有潜在靶点 182 个, 与脊髓损伤相关的靶点 157 个, 其中肿瘤蛋白 p53 (TP53)、Myc 原癌基因蛋白 (MYC)、G1/S-特异性周期蛋白-D1 (CCND1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、JUN 原癌基因蛋白 (JUN) 5 个靶点在蛋白互作网络中具有较为重要的作用。丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤涉及的生物学过程主要包括药物反应、脂多糖反应、细胞对 DNA 损伤刺激的反应等; 涉及的分子功能主要包括酶结合、转录因子结合、蛋白结合等。其作用机制可能与 cAMP signaling pathway、MAPK signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、TNF signaling pathway、Apoptosis 等通路有关。结论: 丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤具有多靶点、多通路作用的特点, 其可能通过促进神经元存活、促进轴突再生、抑制神经细胞凋亡、抗炎等过程对脊髓损伤过程进行干预。

关键词 丹参酮 IIA; 脊髓损伤; 网络药理学; 生物信息学

Exploring the Possible Mechanism and Related Pathways of Tanshinone IIA in the Treatment of Spinal Cord Injury Based on Network Pharmacology

He Feng¹, Zhu Ligu¹, Zhao He², Yao Shenglian³, Cao Zheng², Yang Yongdong⁴, Li Xuepeng¹

(1 Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2 School of Materials, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3 Beijing University of Science and Technology, Beijing 100083, China; 4 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To analyze the molecular biological mechanism and related pathways of spinal cord injury by tanshinone IIA based on network pharmacology. **Methods:** The target sites of tanshinone IIA were screened by TCMSP, BATMAN-TCM, DTPS, STITCHI and Swiss Target Prediction. The genes related to spinal cord injury were searched by OMIM, GeneCards and CTD databases, and the target of the spinal cord injury was screened by Wayne map. The STRING database was used for protein interaction network analysis. The protein interaction network was constructed by Cytoscape software, and the Metascape database was used for GO analysis and KEGG signal pathway enrichment analysis. **Results:** Tanshinone IIA had a total of 182 potential targets and 157 targets related to spinal cord injury, including tumor protein p53 (TP53), Myc proto-oncogene protein (MYC), and G1/S-specific cyclin-D1 (CCND1). The 5 targets of caspase 3 (CASP3) and JUN proto-oncogene protein (JUN) played an important role in the protein interaction network. The biological processes involved in the treatment of spinal cord injury by tanshinone IIA mainly include drug reaction, lipopolysaccharide reaction, and cell response to DNA damage stimulation; the molecular functions involved include enzyme binding, transcription factor binding, and protein binding. Its mechanism may be related to cAMP signaling pathway, MAPK signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, apoptosis and other pathways. **Conclusion:** Tanshinone IIA has multiple target and multi-channel effects in the treatment of spinal cord injury. It may interfere with the process of spinal cord injury by promoting neuronal survival, promoting axon regeneration, inhibiting neuronal apoptosis and anti-inflammatory.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81774330); 中国博士后科学基金项目 (2018M641608)

作者简介: 贺丰 (1986.09—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 脊柱脊髓相关疾病研究, Tel: (010) 84734120, E-mail: dr_hefeng@sina.com

通信作者: 朱立国 (1961.09—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 脊柱脊髓相关疾病的研究, Tel: (010) 84734120, E-mail: zhlg95@aliyun.com

Key Words Tanshinone IIA; Spinal cord injury; Network pharmacology; Bioinformatics; Mechanism; Pathway

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.009

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)是由创伤事件引起的,可导致神经功能受损,部分或全部感觉、运动功能丧失,瘫痪,失去肠道和膀胱控制以及性功能障碍的疾病。它不仅对 SCI 个体,而且对整个家庭都有深刻的心理、社会和经济影响^[1]。据最新研究表明 2016 年全球脊髓损伤的患病率约为 368/105,在我国脊髓损伤的患病率约为 236/105,约 380 万人口正在遭受脊髓损伤带来的困扰^[2]。脊髓损伤分为原发性和继发性 2 个阶段,原发性损伤与神经和血管结构的破坏有关,继发性损伤发生在原发性损伤后几分钟至几天内,包括一些列级联式的病理生理变化,包括血管功能障碍、炎症反应、氧化应激、谷氨酸兴奋性毒性、细胞凋亡等^[3]。由于原发损伤是不可逆的,因此如何抑制脊髓损伤后继发的病理生理变化,减轻继发性损伤,以实现神经保护和神经再生功能是当今研究的重点。

丹参酮 IIA 是中药丹参的主要活性成分之一,聚有抗炎、抗凋亡^[4]、抗氧化^[5]、神经保护^[6]、改善微循环^[7-8]等作用,但其分子机制研究尚不深入。网络药理学是基于药物通过“多靶点、多途径、多通路”发挥作用的原理而发展起来的新方法^[9],它可整合各种药物、蛋白、基因等数据库,采用生物信息学技术分析和构建药物-靶点-疾病的网络相互作用模型,探索药物发挥作用机制,其整体性、系统性的特点非常适合应用于中药单体及复方的研究。本文采用网络药理学方法对丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤的机制进行探讨,并对未来的临床应用和科学研究提供方法依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 丹参酮 IIA 靶点的预测 通过 TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)、DTPS (<http://demo.dtps.iprexmed.com/#/index>)、STITCHI (<http://stitch.embl.de/>)、Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 五种数据库及文献挖掘方法筛选丹参酮 IIA 的相关基因靶点。

1.2 SCI 相关基因靶点的筛选 通过 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 和 DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org>) 检索与 SCI 相关基因,汇总后删除重复基因。

1.3 丹参酮 IIA 治疗 SCI 相关靶点的收集 利用韦恩图将丹参酮 IIA 靶点基因与 SCI 相关基因进行比对,交集的部分很有可能是丹参酮 IIA 治疗 SCI 的靶点基因。

1.4 蛋白相互作用网络构建与分析 String 数据库 (<https://string-db.org>, Version 11.0)^[10] 是一个收集了大量蛋白相互作用关系的数据库,其中包含了经过实验验证和通过生物信息学方法预测得到的数据,共涉及 9 643 763 个蛋白,1 380 838 440 个相互作用。将丹参酮 IIA 治疗 SCI 的基因靶点导入 String 数据库,限定物种为人,获取蛋白相互作用关系,结果保存成 TSV 格式,导入 Cytoscape3.6.0 统计软件绘制相互作用网络。首先对此蛋白互作网络进行总体分析,然后使用 Cytoscape3.6.0 统计软件中的 cytohubba 插件确定最重要的 5 个蛋白互作关系,计算方法的选择最大团中心性(Maximal Clique Centrality, MCC)^[11]。在网络中,用节点(Node)表示成分和靶点,用边(edge)表示成分与靶点之间的相互作用。

1.5 GO 分析与 KEGG 通路分析 Metascape 数据库 (<http://metascape.org>) 可为大规模的基因或蛋白提供系统综合的生物功能注释信息,能够找出最显著富集的生物学注释^[12]。将丹参酮 IIA 作用于 SCI 的基因靶点导入 Metascape 数据库,Input as species 和 Analysis as species 均设置为 H. sapiens,选择自定义分析(Custom Analysis)中的富集(Enrichment),分别对 GO Biological Processes、GO Molecular Functions、GO Cellular Components、KEGG Pathway 进行富集分析(Enrichment Analysis),保存结果,筛选 P 值排名靠前条目。GO 分析用 GraphPad Prism 7.0 统计软件绘制条形图,KEGG Pathway,用 R 语言绘制气泡图。

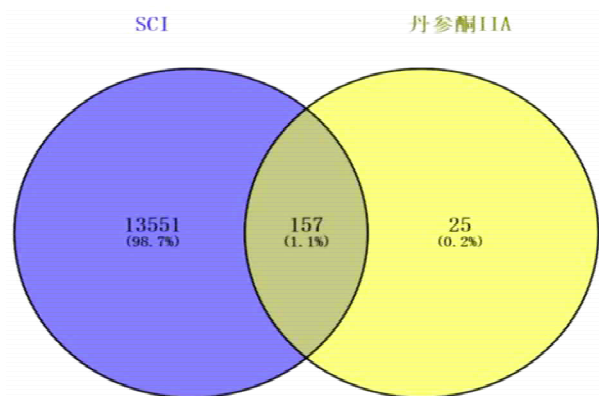
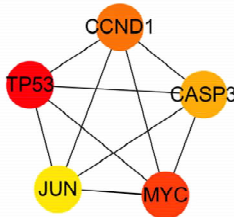
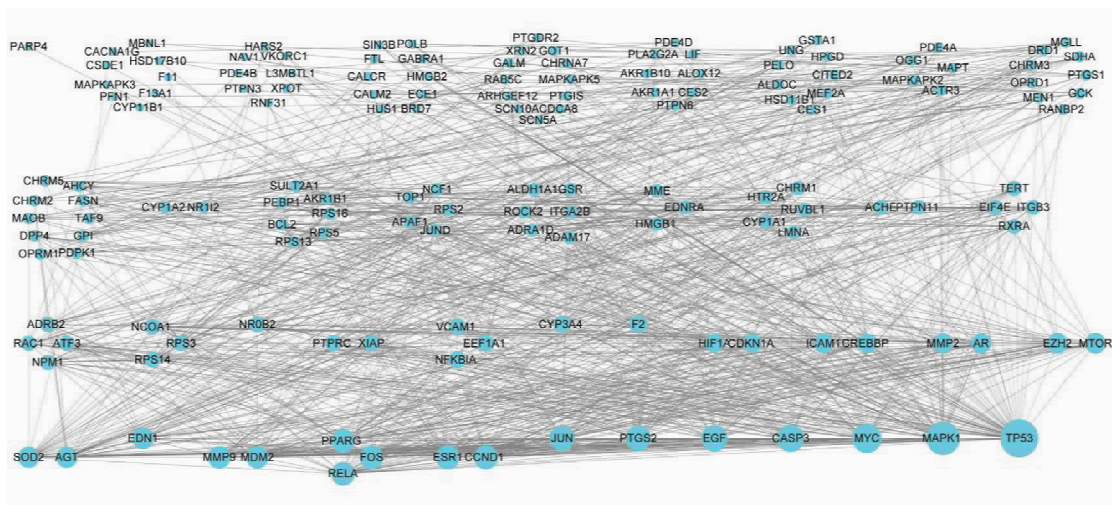


图 1 丹参酮 IIA 相关靶点与脊髓损伤相关靶点映射



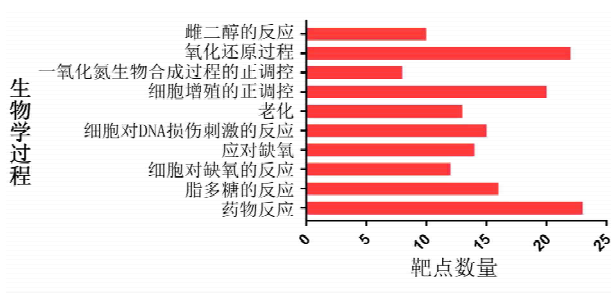


图 4 GO 分析生物学过程

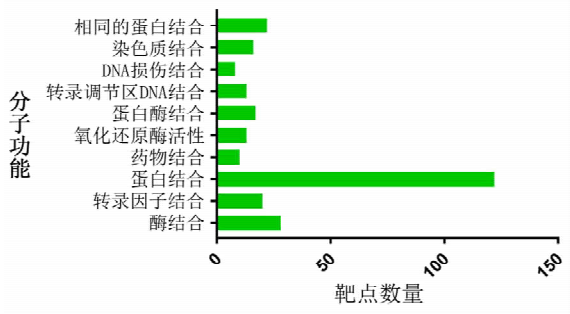


图 5 GO 分析分子功能

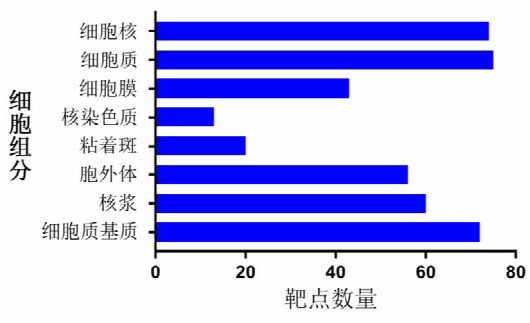


图 6 GO 分析细胞组分

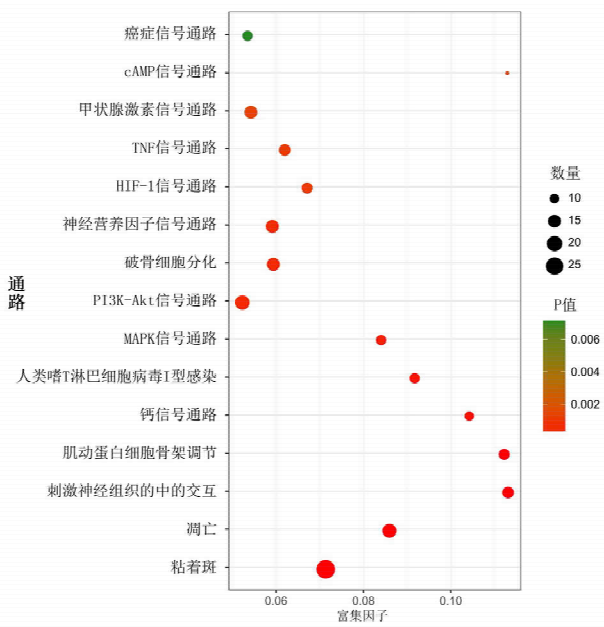


图 7 丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤相关靶点 KEGG 通路富集

3 讨论

脊髓损伤的治疗一直以来是医学界的难题,组织工程技术、干细胞技术治疗脊髓损伤都进行了大

量的努力与尝试,但取得的进展却有限。成体中枢神经系统神经元的再生不是一个一步到位的过程,而是需要保护神经元存活,帮助其向原始神经元目标定向迁移扩展,重新髓鞘化并形成功能性突触的过程。因此,大量的理化事件同时发生才可能恢复受损神经元的功能^[14]。近年来,在这一领域出现了联合治疗的趋势,以协同和提高单一治疗的疗效^[15]。丹参酮 IIA 常用于治疗心脑血管疾病,也学者发现丹参酮 IIA 可以通过减轻炎症反应,减少细胞凋亡,逆转氧化还原不平衡状态等方面对受伤脊髓产生保护作用^[4],但具体分子机制仍需更加深入的探索。

本研究通过网络药理学相关理念和技术,以多个数据库为背景结合文献检索,预测出丹参酮 IIA 拥有相关作用靶点 182 个,此种方法能更全面的预测药物单体的作用靶点,避免单一数据库的片面性和局限性。通过 GeneCards、CTD 和 DisGeNET 数据库检索得到 13 708 个与 SCI 相关基因。将丹参酮 IIA 作用靶点与 SCI 相关发病机制靶点进行映射比较,发现 157 基因可能为丹参酮 IIA 治疗 SCI 的相关基因靶点。将丹参酮 IIA 作用于 SCI 的靶点蛋白进行网络互作网分析发现,各靶点间存在大量的互作关系,而 TP53、MYC、CCND1、CASP3、JUN 可能为此网络中最重要的 5 个靶点蛋白。其中转录因子 TP53 参与 DNA 修复、细胞周期、细胞存活和轴突生长等过程。Floriddia E 等人的研究发现,小鼠脊髓半切模型中,TP53 基因敲除的小鼠与野生型小鼠比较运动功能恢复减慢,损伤区域瘢痕增生明显;且 TP53 基因缺失导致轴突断端生长锥发芽能力降低,并有明显的顶梢枯死现象。提示 TP53 是影响脊髓损伤后轴突功能恢复和胶质反应的关键修饰因子^[16]。Myc 与 CCND1 基因都属于细胞周期调控相关的基因,Di Giovanni S 等人的研究表明,脊髓损伤后的 4 和 24 h Myc、CCND1 都有明显的过表达,继发引起炎症反应、氧化应激、DNA 损伤等相关反应,最终导致神经元凋亡^[17]。Zhao X 等人发现兔脊髓缺血再灌注损伤后 8 h CCND1 和 Cdk4 蛋白的免疫反应在运动神经元核内被选择性诱,最终导致细胞凋亡,因此推测细胞周期蛋白 CCND1 和 Cdk4 的诱导可能与兔脊髓缺血后程序性细胞死亡的改变有关^[18]。CASP3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,在细胞凋亡中起着不可替代的作用。脊髓损伤后内质网应激可引起运动功能障碍、神经元凋亡、组织损伤和 PI3K/AKT 通路抑制。Li H 等人的研究

表明,淫羊藿苷显著抑制 CASP3 等内质网应激凋亡蛋白的表达,对脊髓损伤后运动恢复和神经元存活的神经保护作用^[19]。JUN 是一种核内原癌基因,被认为对神经再生过程起到重要作用。Danzi MC 等检测不同含 JUN 的二聚体对背根神经节、皮质和海马神经元轴突生长的影响,结果表明,JUN 和转录激活因子 3 (Atf3)组成的二聚体促进了大鼠中枢神经系统神经元和小鼠背根神经节神经元的轴突生长^[20]。

GO 富集分析发现,丹参酮 IIA 治疗 SCI 主要涉及药物反应、脂多糖反应、细胞对缺氧的反应、细胞对 DNA 损伤刺激的反应等生物学过程;涉及激酶结合、转录因子结合、蛋白结合、药物结合、氧化还原酶活性等分子功能;涉及细胞质基质、核质、细胞外泌体、黏着斑、核染色质等细胞组分。

通过 KEGG 生物途径富集分析发现,有 15 条信号通路被显著富集,其中环磷酸腺苷 (cAMP)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT)、肿瘤坏死因子 (TNF)、缺氧诱导因子 1 (HIF-1)、细胞凋亡 (Apoptosis) 等 6 条通路在丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤过程中发挥着较为关键的作用。在胚胎中枢神经系统中,cAMP 水平很高,同时轴突生长非常旺盛,出生后不久,背根神经节 (DRG) 神经元的 cAMP 水平迅速下降,其中枢神经轴突的再生能力也下降^[21-22]。神经营养因子可通过增加 cAMP 水平,促进轴突生长和再生增加^[23-24]。而在体内注射 cAMP 类似物 (db-camp),也可激活下游效应器蛋白激酶 A (PKA) 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB),并促进脊髓中央支的再生^[25]。MAPK 在神经系统中发挥着多种作用,包括促进细胞增殖、神经可塑性和细胞存活。目前已知的 MAPK 有 3 类:细胞外信号调节激酶 (Erks)、丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 MAPK) 和 c-jun N-末端激酶 (JNKs)。这些都可以进一步分为不同的子类,包括 Erk 1/2 亚型和不同的 JNK 蛋白,JNK 1,2 和 3,许多研究表明,这些通路可参与脊髓损伤的修复^[26-27]。PI3K 信号通常由细胞外生长因子激活受体酪氨酸激酶 (RTK) 或 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 触发。一旦激活,PI3K 可以磷酸化磷脂酰肌醇-4,5-磷酸 (PIP2) 形成 PIP3。PIP3 是一种多用途的二级信使,通过 3-磷酸肌醇依赖蛋白激酶的活性 (PDKs),促进蛋白激酶 B (Akt) 的活化及其膜定位^[29]。SCI 后病变区域内 Akt 磷酸化减少,而促进损伤区域 PI3K 增加可使磷酸化 Akt 增加从而增加神经元数量^[30-31]。

TNF 作为一种重要的细胞因子,可诱导多种细胞内信号通路,包括凋亡、细胞存活、炎症反应和免疫。Karova K 等研究表明,神经前体细胞移植可明显减轻受伤脊髓中 TNF- α 的产生,并且接受移植大鼠胶质瘢痕形成减少,灰质保存增强,空洞缩小^[32]。HIF-1 是一种转录因子,具有调节氧稳态的功能,它由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 2 个亚基组成,HIF-1 是许多缺氧诱导基因在低氧条件下的主调控因子。HIF-1 的靶基因编码蛋白质,增加氧分子的传递,介导对氧分子剥夺的适应性反应。Siddiq A 等的研究表明,缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶 1 (HIF-PH1) 的选择性抑制可通过 HIF-和 CREB-介导神经保护作用,抵抗常氧氧化死亡^[33]。Apoptosis 是一种通过活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspases) 来消除受损或冗余细胞的基因程序化过程,如何抑制脊髓损伤后神经元凋亡,从而促进神经功能恢复,减轻损伤程度是中枢神经领域研究的热点^[34-36]。

综上所述,本研究利用网络药理学方法对丹参酮 IIA 治疗脊髓损伤的机制进行探讨,发现丹参酮 IIA 可能从多种信号通路和生物过程对脊髓损伤发挥治疗作用,也为中药单体治疗 SCI 提供了机制研究的思路。本研究的局限性在于仅基于网络药理学层面对于丹参酮 IIA 治疗 SCI 进行了初探,在各数据库资料的准确性及数据更新等方面问题具有一定的局限性。基于本文得到的丹参酮 IIA 治疗 SCI 的相关通路及靶点的验证正在进行中。

参考文献

- [1] Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury-Are we there yet? [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 120: 41-49.
- [2] James S L, Theadom A, Ellenbogen R G, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. The Lancet Neurology, 2019, 18(1): 56-87.
- [3] Eckert M J, Martin M J. Trauma; spinal cord injury [J]. Surgical Clinics, 2017, 97(5): 1031-1045.
- [4] Yin X, Yin Y, Cao FL, et al. Tanshinone IIA attenuates the inflammatory response and apoptosis after traumatic injury of the spinal cord in adult rats [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38381.
- [5] Gong G, Gu Y, Zhang Y, et al. Tanshinone IIA alleviates oxidative damage after spinal cord injury in vitro and in vivo through up-regulating miR-124 [J]. Life Sci, 2019, 216: 147-155.
- [6] Zhang XM, Ma J, Sun Y, et al. Tanshinone IIA promotes the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neuronal-like cells in a spinal cord injury model [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 193.
- [7] Yang YD, Yu X, Wang XM, et al. Tanshinone IIA improves functional recovery in spinal cord injury-induced lower urinary tract dysfunction

- [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 267-275.
- [8] 贺丰, 穆晓红, 付玲玲, 等. 脊髓损伤的中医研究现状[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(3): 440-444.
- [9] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nature Biotechnology*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [10] von MC, Jensen LJ, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D433-437.
- [11] Meghanathan N. Maximal clique size versus centrality: a correlation analysis for complex real-world network graphs [C] *Proceedings of 3rd International Conference on Advanced Computing, Networking and Informatics*. Springer, New Delhi, 2016: 95-101.
- [12] Tripathi S, Pohl MO, Zhou Y, et al. Meta-and Orthogonal Integration of Influenza “OMICs” Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(6): 723-735.
- [13] 徐文华, 郑景辉, 赵阳, 等. 基于网络药理学和生物信息学的丹参酮 II A 治疗冠心病的分子生物学机制分析[J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1131-1140.
- [14] Kim HY, Kumar H, Jo MJ, et al. Therapeutic Efficacy-Potentiated and Diseased Organ-Targeting Nanovesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury Treatment [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(8): 4965-4975.
- [15] Ruzicka J, Urdzikova LM, Kloudova A, et al. Anti-inflammatory compound curcumin and mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury in rats [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2018, 78(4): 358-374.
- [16] Floriddia E, Nguyen T, Di GS. Chromatin immunoprecipitation from dorsal root ganglia tissue following axonal injury [J]. *J Vis Exp*, 2011, 7(53): 2803.
- [17] Di GS, Knobloch SM, Brandoli C, et al. Gene profiling in spinal cord injury shows role of cell cycle in neuronal death [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(4): 454-468.
- [18] Zhao X, Wang XW, Zhou KS, et al. Expression of Ski and its role in astrocyte proliferation and migration [J]. *Neuroscience*, 2017, 362: 1-12.
- [19] Li H, Zhang X, Qi X, et al. Icarin Inhibits Endoplasmic Reticulum Stress-induced Neuronal Apoptosis after Spinal Cord Injury through Modulating the PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(2): 277-286.
- [20] Danzi MC, Mehta ST, Dulla K, et al. The effect of Jun dimerization on neurite outgrowth and motif binding [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 92: 114-127.
- [21] Cai D, Qiu J, Cao Z, et al. Neuronal cyclic AMP controls the developmental loss in ability of axons to regenerate [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(13): 4731-4739.
- [22] Chaudhry N, Filbin MT. Myelin-associated inhibitory signaling and strategies to overcome inhibition [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(6): 1096-1107.
- [23] Gao Y, Nikulina E, Mellado W, et al. Neurotrophins elevate cAMP to reach a threshold required to overcome inhibition by MAG through extracellular signal-regulated kinase-dependent inhibition of phosphodiesterase [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(37): 11770-11777.
- [24] Lu P, Yang H, Jones LL, et al. Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(28): 6402-6409.
- [25] Neumann S, Bradke F, Tessier-Lavigne M, et al. Regeneration of sensory axons within the injured spinal cord induced by intraganglionic cAMP elevation [J]. *Neuron*, 2002, 34(6): 885-893.
- [26] Lee JY, Chung H, Yoo YS, et al. Inhibition of apoptotic cell death by ghrelin improves functional recovery after spinal cord injury [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(8): 3815-3826.
- [27] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(30): 11044-11054.
- [28] Tran HT, Sanchez L, Brody DL. Inhibition of JNK by a peptide inhibitor reduces traumatic brain injury-induced tauopathy in transgenic mice [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(2): 116-129.
- [29] Ghasemlou N, Lopez-Vales R, Lachance C, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) contributes to secondary damage after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(41): 13750-13759.
- [30] Walker CL, Walker MJ, Liu NK, et al. Systemic bisperoxovanadium activates Akt/mTOR, reduces autophagy, and enhances recovery following cervical spinal cord injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30012.
- [31] Howitt J, Lackovic J, Low LH, et al. Ndfip1 regulates nuclear Pten import in vivo to promote neuronal survival following cerebral ischemia [J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(1): 29-36.
- [32] Karova K, Wainwright JV, Machova-Urdzikova L, et al. Transplantation of neural precursors generated from spinal progenitor cells reduces inflammation in spinal cord injury via NF- κ B pathway inhibition [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 12.
- [33] Siddiq A, Aminova LR, Troy CM, et al. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl-hydroxylase 1 mediates neuroprotection against normoxic oxidative death via HIF-and CREB-independent pathways [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(27): 8828-8838.
- [34] Seo JY, Kim YH, Kim JW, et al. Effects of Therapeutic Hypothermia on Apoptosis and Autophagy After Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015, 40(12): 883-890.
- [35] Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1-11.
- [36] Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, et al. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016, 14(6): 641-653.

(2019-06-22 收稿 责任编辑:王明)