

中药提取物对脊髓损伤后血-脊髓屏障连接蛋白表达的调节机制与应用的研究进展

张炳强¹ 李宗洋² 张俐^{3△}

[关键词] 中药提取物;脊髓损伤;血-脊髓屏障;连接蛋白;机制;应用

[中图分类号] R651.2 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2022)10-0080-05

血-脊髓屏障(Blood-spinal Cord Barrier, BSCB)是外周血管与中枢神经之间的天然屏障,能够调节血液与神经系统之间的物质交换。该屏障由多种成分组成,其中血管内皮细胞作为该屏障的重要组成部分,存在多种蛋白质构成的连接复合体,且各自发挥着不同功能,对维持脊髓微环境稳态发挥重要作用^[1]。在微观上,脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)可能造成血-脊髓屏障破坏,导致连接复合体中蛋白质表达异常,引发炎症反应、神经凋亡等继发性脊髓损伤。而在宏观上,通过中医理论体系的指导,因其针对性强、疗效好以及毒副作用小的特点,使得一些常见的中药及提取物对脊髓损伤有一定的治疗效果^[2]。因此本研究通过探讨血-脊髓屏障连接蛋白种类与作用以及中药提取物对脊髓损伤后血-脊髓屏障连接蛋白表达的调节机制和影响,为脊髓损伤的防治提出新的思路和方法。

1 血-脊髓屏障连接蛋白及其作用

血-脊髓屏障主要是由血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞等组成的生物屏障,其中血管内皮细胞侧面存在着大量的紧密连接蛋白、缝隙连接蛋白、黏附连接蛋白和桥粒等连接复合体,对维持脊髓微环境的稳态起重要作用^[3]。

1.1 紧密连接蛋白的种类及功能

紧密连接(Tight Junction, TJ)蛋白广泛存在于机体各部位,是体内各种生物屏障的组成结构之一,可因一些生理、病理因素致使紧密连接结构与功能发生改变,从而诱发疾病^[4]。紧密连接蛋白主要由跨膜蛋白

和胞浆蛋白组成,跨膜蛋白主要位于细胞侧膜外表面,与邻近的细胞跨膜蛋白彼此融合,使细胞间缝隙更加紧密,形成具有选择通透性的生物屏障,包括闭锁蛋白(Occludin)、封闭蛋白(Claudins)、三细胞连接蛋白(Tricellulin)和连接黏附分子(Junctional Adhesion Molecules, JAMs)四种蛋白;胞浆蛋白则将跨膜蛋白与细胞骨架蛋白进行联合,构成完整的血-脊髓屏障,其中闭锁带蛋白(Zonula Occludens, ZO)和扣带素(Cingulin)是胞浆蛋白最主要的类型,并且随着科技进步越来越多的紧密连接蛋白亚型被发现^[5-7]。紧密连接蛋白在机体内主要发挥三个作用,首先能缩小相邻细胞间隙,并且维持细胞极性,亦可发挥屏障通透性作用限制一些有害因子进入,当发生脊髓损伤时,紧密连接蛋白表达缺失,将产生多种疾病^[8-9]。

1.2 黏附连接蛋白的种类及功能

血管内皮细胞间的连接是各种机体生物屏障的基础,主要通过连接复合体维持结构,在超微观察下发现,内皮细胞间黏附连接(Adherens Junction, AJ)蛋白分布更加广泛^[10]。黏附连接蛋白主要由黏附受体、接头蛋白和骨架蛋白构成,黏附受体主要为钙黏素(Cadherin),机体不同组织含有不同亚型的钙黏素,能够跨越细胞间隙,并且在接头蛋白的作用下与骨架蛋白相连接,其中接头蛋白主要包含三种连环蛋白(Catenin),分别是 α -catenin、 β -catenin及p120-catenin^[11-13]。黏附连接蛋白能在生理病理条件下,不断进行动态重构,在机体内能够调节细胞骨架重组、细胞极性和小泡转运的胞间信号,同时有研究表明 β -catenin对维持紧密连接蛋白结构与功能发挥重要作用,敲除后会导致紧密连接蛋白的破坏^[14-15]。

1.3 缝隙连接蛋白的种类及功能

缝隙连接(Gap Junction, GJ)蛋白由两个连接子构成,每个连接子又由六个连接蛋白(Connexin, Cx)围成中空的通道,相邻细胞的连接子进行对接时,允许细胞间进行电通信与代谢通信,对许多生理过程发挥

基金项目:国家自然科学基金项目(82074474)

国家新世纪百千万人才基金项目(NECT-09-0013)

¹ 厦门医学院(福建 厦门, 361023)

² 长春中医药大学

³ 福建生物工程职业技术学院

△通信作者 E-mail: zhanglil626@163.com

重要作用,若相邻细胞连接子未对接时,则形成缝隙连接半通道,释放腺苷三磷酸(ATP)等介质,介导细胞内外交流^[16-17]。目前人体中已经发现 21 种连接蛋白,可以与紧密连接蛋白、黏附连接蛋白等相互作用,发挥多种生理功能,其机制复杂多样,同时在维持细胞屏障完整性发挥重要作用,如在血-脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)中,缝隙连接降低细胞旁路渗透性,维系脑内稳态;在血-睾屏障(Blood-Testis Barrier, BTB)中,缝隙连接和桥粒的减少会导致血-睾屏障破坏,导致男性不育等^[18]。有研究表明, Cx43 蛋白是缝隙连接的主要蛋白,存在于体内多种屏障中,其表达缺失将导致各种屏障完整性及功能发生异常^[18]。

1.4 桥粒蛋白的种类及其功能

桥粒(Desmosome)蛋白是细胞间连接的主要结构之一,主要存在于上皮细胞中,由跨膜蛋白与胞质内蛋白构成,也是一种动态结构。跨膜蛋白主要包含桥粒芯糖蛋白(Desmoglein, DSG)和桥粒芯胶蛋白(Desmocollin, DSC),属于桥粒钙粘蛋白家族,而胞质内蛋白包含桥粒斑蛋白(Desmoplakin, DSP)与桥粒斑珠蛋白(Plakoglobin, PG),分别属于血小板溶素家族和犏独蛋白^[19-20]。桥粒蛋白能将锚定在相邻细胞骨架上的中间纤维连接起来,其中胞质内蛋白通过一系列的蛋白质相互作用介导跨膜蛋白与中间纤维相结合,从而使中间丝与桥粒蛋白成为一个整体,并且维持相邻细胞间联系和组织屏障完整性,同时作为信号蛋白对信息传递、组织发育与细胞形态有重要作用^[21-22]。

2 中药提取物对脊髓损伤后血-脊髓屏障连接蛋白的作用机制

目前,有较多文献报道了中药能够改善脊髓损伤后血-脊髓屏障中紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的异常表达的情况,并揭示了相应机制,而对药物干预血-脊髓屏障损伤后缝隙连接蛋白与桥粒蛋白的相关作用机制报道较少^[23-25]。

2.1 通过抑制基质金属蛋白酶促进紧密连接蛋白表达

目前,已经证实了基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)能够水解体内蛋白,会对脊髓损伤后血-脊髓屏障中紧密连接蛋白进行破坏,且通过观察发现一些药物能够有效降低 MMP-9 表达,进而对脊髓损伤修复有积极作用^[23,26]。Chan 等通过研究发现没食子酸能够抑制 Jmid3,进而使其介导的 MMP-9 低表达,从而恢复脊髓损伤后紧密连接蛋白表达^[27-28]。Lee 等^[29]通过研究发现冬虫夏草提取物 WIB-801C 通过抑制 MMP-9 的表达和损伤后的激活,显著减弱了血-脊髓屏障的破坏,对恢复血-脊髓屏障通透性具有一定作用。

2.2 通过抗应激反应促进紧密连接蛋白表达

目前,有研究结果表明,内质网应激(Endoplasmic Reticulum, ER)是脊髓损伤后血-脊髓屏障破坏以及紧密连接蛋白表达异常等现象的诱因之一,对内质网应激相关通路进行调控可能对修复脊髓损伤具有积极作用^[24]。Huang 等^[30]研究证实广藿香醇(Patchouli Alcohol, PA)在体内外均能显著抑制内质网应激相关蛋白 CHOP 和 GRP78 的表达,且广藿香醇能逆转脊髓损伤中过度的内质网应激对降低 β -Catenin、ZO-1 和 Claudin-5 的表达量的影响。Zheng 等^[31]研究发现 DI-3-n-butylphthalide 能够抑制内质网应激导致脊髓损伤后 ECs 细胞凋亡,进而加速黏附连接蛋白和紧密连接蛋白丢失。HO-1 能在氧化应激反应中上调,能保护细胞免受活性氧引起的氧化损伤, Yu 等^[32-33]研究证实姜黄素通过诱导 HO-1 表达,进而恢复脊髓损伤后 Occludin 和 ZO-1 点表达水平。

2.3 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进黏附连接蛋白表达

黏附连接蛋白是血-脊髓屏障中的连接蛋白之一,目前在黏附连接蛋白表达对脊髓损伤修复作用中研究较为广泛的是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路缓解继发性脊髓损伤,该通路是 Wnt 信号通路中最经典的一条,其中 β -catenin 是该通路的关键之一,当 Wnt/ β -catenin 信号通路激活时,胞质内游离 β -catenin 增多,进而能够进入细胞核与转录因子 TCF/LEF 相互作用,促进 Wnt 通路靶基因的转录及相关蛋白的表达,引起细胞增殖、血管修复及神经轴突再生等作用,甚至造成肿瘤的发生^[25]。邹德峰等^[34]对脊髓损伤大鼠进行蛇床子素给药研究,结果表明蛇床子素组的脊髓神经细胞凋亡率降低,同时 Wnt-1 与 β -catenin 表达的增加说明了蛇床子素能够通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善脊髓损伤后的神经功能。Zhou 等^[35]研究发现丹酚酸 B 能够显著提高脊髓损伤大鼠的运动功能,同时增强了其神经元的存活和 β -catenin 及抗凋亡蛋白表达,抑制促凋亡蛋白表达,表明丹酚酸 B 对脊髓损伤的神经保护作用可能主要通过 Wnt/ β -catenin 信号通路介导。Xiang 等^[36]研究发现白藜芦醇能够促进轴突再生和神经细胞再生标志物 GAP43 和 NF421 表达,同时抑制了脊髓损伤后细胞凋亡,并促进 Wnt3a 及 β -catenin 等蛋白表达,再加入 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 XAV939 后,白藜芦醇抑制细胞凋亡及促进信号通路蛋白表达作用减弱。

3 调节连接蛋白表达对脊髓损伤的影响

血-脊髓屏障中广泛存在各种连接蛋白,对维持脊髓微环境的稳定性发挥重大作用,因此在脊髓损伤后,有针对性地调节连接蛋白的表达,能够缓解继发性脊

髓损伤中的一系列病理现象。

3.1 调节脊髓损伤后血-脊髓屏障通透性

血-脊髓屏障为脊髓神经细胞提供一个稳定的微环境,当血-脊髓屏障受到破坏时,紧密连接蛋白表达异常通透性降低,一系列有害因子穿过屏障进入脊髓实质,造成脊髓微环境紊乱,进而诱导继发性脊髓损伤的发生^[37]。杨盛林等^[38]研究发现脊髓缺血再灌注模型兔在进行汉防己甲素给药后,能够降低血-脊髓屏障通透性,使进入脊髓组织的坏死因子含量降低,改善脊髓微环境。曾欢欢等^[39]通过研究推测大黄素通过抑制脊髓损伤后 AQP-4 与 MMP-2 表达来降低血-脊髓屏障通透性,进而减轻脊髓损伤后的脊髓水肿。Du 等^[40]研究发现天麻素可能通过增强 Nrf2-GCLc/GCLm 信号通路促进脊髓损伤的恢复,降低了脊髓损伤后大鼠血-脊髓屏障的通透性,同时还改善了氧化应激和炎症反应,促进运动功能的恢复。

3.2 缓解脊髓损伤后炎症反应

脊髓损伤后血-脊髓屏障破坏,紧密连接蛋白表达降低致使该屏障通透性增高,血管外的炎症因子以级联形式侵入脊髓实质,致使脊髓神经元死亡,是继发性脊髓损伤的主要诱因^[41-43]。曾日祥等^[44]检测 87 例急性脊柱骨折患者外周血清中 IL-6、IL-10 等炎症细胞因子,结果均显示脊髓损伤的患者体内炎症细胞因子的含量高于正常水平。Zhang 等^[45]研究发现番茄红素通过增强 ZO-1 和 Claudin-5 的表达,降低了血-脊髓屏障通透性,进而减少了 TNF- α 和 NF- κ B 的含量。Yu 等^[33]发现姜黄素能够促进脊髓损伤后 Occludin 和 ZO-1 表达增加,从而降低 TNF- α 和 NF- κ B mRNA 和蛋白的表达在脊髓损伤后 24 h 升高的趋势,能够缓解一定的继发性脊髓损伤。Fan 等^[46]对脊髓损伤大鼠注射丹酚酸 B 后,研究表明丹酚酸 B 能够提高脊髓损伤后血-脊髓屏障中紧密连接蛋白表达,降低了屏障通透性,同时通过酶联免疫吸附分析,也表明了丹酚酸 B 能够减弱脊髓损伤后炎症因子 TNF- α 和 NF- κ B 的表达^[46]。

3.3 改善脊髓损伤后神经损伤

脊髓损伤后脊髓星形胶质细胞 Cx43 表达上调,损伤细胞的信号通过缝隙连接蛋白进行扩散,扩大损伤区域,能够介导神经损伤及炎症反应,因此降低 Cx43 表达能够对脊髓损伤后起到神经保护再生作用^[47-48]。Huang 等^[49]对脊髓损伤小鼠进行体内发光生物成像,显示缺失 Cx43 的小鼠在损伤后腺苷三磷酸释放显著减少,从而抑制激活 P2X7 受体介导的炎症反应,并且运动功能恢复明显,损伤减小。Zhang 等^[50]研究证实番茄红素能稳定地恢复脊髓星形胶质细胞中 Cx43 的表达,并改善神经性疼痛。Mao 等^[51]

研究发现给药 Peptide5 的大鼠 8 h 内总 Cx43 减少,且 Peptide5 治疗能够促进神经元存活,从而表明 Peptide5 通过阻断 Cx43 半通道来减少神经毒素向周围健康细胞和细胞外基质的扩散,缓解神经损伤。脊髓损伤后,会出现细神经元细胞凋亡现象,其凋亡水平能够不同程度上影响相应脊髓节段神经通路的正常传导,针对性地减少细胞凋亡现象有助于脊髓损伤修复。黄旭阳等^[52]对脊髓损伤模型大鼠进行追风透骨胶囊给药,研究结果显示给药组大鼠脊髓前角运动神经元含量较高,且能激活 Wnt/ β -catenin 通路抑制细胞凋亡,有助于脊髓损伤神经元修复。程田等^[53]通过对脊髓损伤小鼠进行姜黄素给药,研究结果表明姜黄素能够上调 β -catenin 的表达量,减缓细胞凋亡对脊髓损伤小鼠发挥神经保护作用。

4 总结与展望

文献研究提及多种药物治疗及物理方式能够有效促进脊髓损伤后连接蛋白表达的恢复,其中多种中药提取物在损伤的修复中也发挥着积极的作用。血-脊髓屏障中的多种连接蛋白在损伤发生后出现异常表达导致一系列病理现象的产生,因此调节脊髓损伤后连接蛋白的表达水平对维持脊髓微环境的稳定发挥着巨大作用,在脊髓损伤发病机制及致病因素方面的研究意义重大,未来或将是解决脊髓损伤相关问题的有效路径。

参考文献

- [1] GONZALEZ-MARISCAL L, TAPIA R, CHAMORRO D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1778(3): 729-756.
- [2] 苑文超, 张华, 黄桂成, 等. 大黄对大鼠脊髓损伤后血-脊髓屏障的保护作用[J]. 广东医学, 2017, 38(10): 1481-1484.
- [3] RAHIMI N. Defenders and challengers of endothelial barrier function[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1847-1857.
- [4] 赵海君, 钱易, 崔毓桂, 等. 紧密连接的结构与功能[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2013, 32(5): 384-386.
- [5] VAN ITALLIE C M, ANDERSON J M. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition[J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 36: 157-165.
- [6] CITI S. The mechanobiology of tight junctions[J]. Biophys Rev, 2019, 11(5): 783-793.
- [7] GUNZEL D, FROMM M. Claudins and other tight junction proteins[J]. Compr Physiol, 2012, 2(3): 1819-1852.
- [8] 王希, 廖吕钊, 江荣林. 肠上皮细胞紧密连接蛋白的结构功能及其调节[J]. 浙江医学, 2018, 40(8): 895-898.
- [9] 杨书香, 谭效锋. 紧密连接蛋白及其在肺癌中的异常表达[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(9): 1606-1608.
- [10] 王雪岩, 刘瑞霞, 郭易楠, 等. 血管内皮通透性的细胞及信号转导调控机制[J]. 微循环学杂志, 2018, 28(4): 61-66.

- [11] MOENS E, VELDHOEN M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours [J]. *Immunology*, 2012,135(1):1-8.
- [12] GUL I S, HULPIAU P, SAEYS Y, et al. Evolution and diversity of cadherins and catenins [J]. *Exp Cell Res*, 2017,358(1):3-9.
- [13] ISHIYAMA N, SARPAL R, WOOD M N, et al. Force-dependent allostery of the α -catenin actin-binding domain controls adherens junction dynamics and functions[J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):5121-5138.
- [14] KOMAROVA Y A, KRUSE K, MEHTA D, et al. Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability [J]. *Circ Res*, 2017,120(1):179-206.
- [15] 杨柳, 楚小玉, 赵奇. RhoA 对小鼠成釉细胞黏附连接的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018,50(3):521-526.
- [16] TONKIN R S, MAO Y, O'CARROLL S J, et al. Gap junction proteins and their role in spinal cord injury[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2015,7:102-111.
- [17] YIN X, FENG L, MA D, et al. Roles of astrocytic connexin-43, hemichannels, and gap junctions in oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury induced neuroinflammation and the possible regulatory mechanisms of salvianolic acid B and carbenoxolone [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1):97-121.
- [18] 刘晓静, 陶羽, 夏玉凤, 等. 缝隙连接及其在细胞屏障中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020,51(3):239-241.
- [19] 曾山, 洪葵. 桥粒蛋白与离子转运相关通道[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015,31(10):1033-1037.
- [20] 张轶, 李龙江. 桥粒在肿瘤侵袭和转移中的作用[J]. *国际口腔医学杂志*, 2009,36(2):208-210.
- [21] DELVA E, TUCKER D K, KOWALCZYK A P. The desmosome[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009,1 (2):a2543-a2560.
- [22] 张利平, 王爽, 徐屹. 上皮细胞连接及其与口腔致病菌间的关系[J]. *国际口腔医学杂志*, 2012,39(3):368-372.
- [23] VAFADARI B, SALAMIAN A, KACZMAREK L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy[J]. *J Neurochem*, 2016, 139 (Suppl 2):91-114.
- [24] ZHOU Y, YE L, ZHENG B, et al. Phenylbutyrate prevents disruption of blood-spinal cord barrier by inhibiting endoplasmic reticulum stress after spinal cord injury[J]. *Am J Transl Res*, 2016,8(4):1864-1875.
- [25] 吴小波, 张轶行. Meth 对大鼠 SCI 后神经细胞凋亡及 wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2019,26(3):261-265.
- [26] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017,147:1-73.
- [27] PARK C S, LEE J Y, CHOI H Y, et al. Gallic acid attenuates blood-spinal cord barrier disruption by inhibiting Jmjd3 expression and activation after spinal cord injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2020,145:105077-105092.
- [28] LEE J Y, NA W H, CHOI H Y, et al. Jmjd3 mediates blood-spinal cord barrier disruption after spinal cord injury by regulating MMP-3 and MMP-9 expressions [J]. *Neurobiol Dis*, 2016,95:66-81.
- [29] LEE J Y, CHOI H Y, BAIK H H, et al. Cordycepin-enriched WIB-801C from *Cordyceps militaris* improves functional recovery by attenuating blood-spinal cord barrier disruption after spinal cord injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017,203:90-100.
- [30] HUANG C, ZHANG W, CHU F, et al. Patchouli alcohol improves the integrity of the blood-spinal cord barrier by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the Akt/CHOP/Caspase-3 pathway following spinal cord injury[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021,9:693533-683546.
- [31] ZHENG B, ZHOU Y, ZHANG H, et al. DI-3-n-butylphthalide prevents the disruption of blood-spinal cord barrier via inhibiting endoplasmic reticulum stress following spinal cord injury[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2017,13(12):1520-1531.
- [32] BHASKARAN N, SHUKLA S, KANWAL R, et al. Induction of heme oxygenase-1 by chamomile protects murine macrophages against oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2012,90(25/26):1027-1033.
- [33] YU D S, CAO Y, MEI X F, et al. Curcumin improves the integrity of blood-spinal cord barrier after compressive spinal cord injury in rats [J]. *J Neurol Sci*, 2014,346(1/2):51-59.
- [34] 邹德峰, 杨晓松, 卜繁旺, 等. 蛇床子素激活 wnt/ β -catenin 信号通路抑制急性脊髓损伤大鼠神经细胞凋亡[J]. *解剖科学进展*, 2020,26(3):303-306.
- [35] ZHOU H, LIU Y, SUN L, et al. Salvianolic acid B activates Wnt/ β -catenin signaling following spinal cord injury[J]. *Exp Ther Med*, 2020,19(2):825-832.
- [36] XIANG Z, ZHANG S, YAO X, et al. Resveratrol promotes axonal regeneration after spinal cord injury through activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(20):23603-23619.
- [37] LEE J Y, CHOI H Y, NA W H, et al. Ghrelin inhibits BSCB disruption/hemorrhage by attenuating MMP-9 and SUR1/TrpM4 expression and activation after spinal cord injury[J]. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*, 2014,1842(12):2403-2412.
- [38] 杨盛林, 蒲兴魏, 罗春山, 等. 汉防己甲素预处理对脊髓缺血再灌注损伤模型兔的神经保护[J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(8):1223-1227.
- [39] 曾欢欢, 黄英如, 李子健, 等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后继发脊髓水肿的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(4):378-384.

- [40] DU F, WANG X, SHANG B, et al. Gastrodin ameliorates spinal cord injury via antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Acta Biochim Pol*, 2016, 63(3): 589-593.
- [41] 胡伟, 谢兴奇, 屠冠军. 骨髓间充质干细胞来源外泌体改善脊髓损伤后血脊髓屏障的完整性[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(7): 992-998.
- [42] WANG H, LIU C, MEI X, et al. Berberine attenuated pro-inflammatory factors and protect against neuronal damage via triggering oligodendrocyte autophagy in spinal cord injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98312-98321.
- [43] 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.
- [44] 曾日祥, 马勇, 赖玉灵. 急性脊髓损伤患者外周血 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的动态表达及临床意义[J]. *河北医药*, 2016, 38(10): 1509-1511.
- [45] ZHANG Q, WANG J, GU Z, et al. Effect of lycopene on the blood-spinal cord barrier after spinal cord injury in mice[J]. *Biosci Trends*, 2016, 10(4): 288-293.
- [46] FAN Z K, LV G, WANG Y F, et al. The protective effect of salvianolic acid B on blood-spinal cord barrier after compression spinal cord injury in rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 986-993.
- [47] 刘雪华, 周毅, 杨晶, 等. 高压氧对急性脊髓损伤大鼠脊髓组织血管内皮生长因子及缝隙连接蛋白表达的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2015, 22(6): 426-430.
- [48] ABOU-MRAD Z, ALOMARI S O, BSAT S, et al. Role of connexins in spinal cord injury: an update[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2020, 197: 106102-106107.
- [49] HUANG C, HAN X, LI X, et al. Critical role of connexin 43 in secondary expansion of traumatic spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(10): 3333-3338.
- [50] ZHANG F F, MORIOKA N, KITAMURA T, et al. Lycopene ameliorates neuropathic pain by upregulating spinal astrocytic connexin 43 expression[J]. *Life Sci*, 2016, 155: 116-122.
- [51] MAO Y, TONKIN R S, NGUYEN T, et al. Systemic administration of connexin43 mimetic peptide improves functional recovery after traumatic spinal cord injury in adult rats[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(3): 707-719.
- [52] 黄旭阳, 王舒涵, 韩冬, 等. 追风透骨胶囊对脊髓损伤模型大鼠脊髓神经细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(10): 1105-1108.
- [53] 程田, 闫立言, 韩萧男, 等. 姜黄素通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路对脊髓损伤小鼠的神经保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(5): 894-896.

(收稿日期: 2022-03-17)