

张七妹,柴芳,麦宜准,等. 基于 NF- κ B/JNK 信号通路研究他克莫司对脊髓损伤模型大鼠的调节作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(4): 27-32.

Zhang QM, Chai F, Mai YZ, et al. Regulation of tacrolimus in spinal cord injury model rats based on the NF- κ B/JNK signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(4): 27-32.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.005

基于 NF- κ B/JNK 信号通路研究他克莫司对 脊髓损伤模型大鼠的调节作用

张七妹¹,柴芳^{1*},麦宜准¹,郭仁芬¹,王光²

(1.三亚市人民医院,海南 三亚 572000; 2.海南医学院,海口 570102)

【摘要】 目的 探究他克莫司对大鼠脊髓损伤的治疗作用及其对 NF- κ B/JNK 信号通路的调节作用。方法 实验大鼠随机分为三组($n=15$):假手术组、模型组、他克莫司治疗组;采用 Allen's 法建立脊髓损伤动物模型。造模后给予实验大鼠他克莫司(0.3 mg/kg),连续给予 21 d。分别在第 0、1、7、14、21 天进行 Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) 脊髓损伤的行为学评分测试。采用 HE 染色观察实验大鼠脊髓损伤状态并测定脊髓组织中抗氧化酶活性;采用 RT-PCR 测定脊髓组织中的 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 表达量;采用 Western blot 实验测定脊髓组织中 NF- κ B/JNK 信号通路相关蛋白表达。**结果** 他克莫司能够显著性改善脊髓损伤大鼠的 BBB 评分($P<0.05$),升高 SOD、CAT、GPX 酶活性并降低 MDA 含量($P<0.05$);并减少脊髓神经元的异常凋亡,降低脊髓组织中 IL-4 mRNA、TGF- β mRNA 表达和 NF- κ B p-p65/NF- κ B p-p65 和 p-JNK/JNK 蛋白表达量的比值($P<0.05$)。**结论** 他克莫司能够显著性改善脊髓损伤,其可能是通过抗氧化、抗炎反应、抗脊髓神经元凋亡,以及抑制 NF- κ B/JNK 信号通路活化而发挥作用的。

【关键词】 他克莫司;NF- κ B/JNK 信号通路;炎症反应;脊髓损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 04-0027-06

Regulation of tacrolimus in spinal cord injury model rats based on the NF- κ B/JNK signaling pathway

ZHANG Qimei¹, CHAI Fang^{1*}, MAI Yizhun¹, GUO Renfen¹, WANG Guang²

(1. Sanya People's Hospital, Sanya 572000, China. 2. Hainan Medical University, Haikou 570102)

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic effect of tacrolimus on spinal cord injury rats and its regulation of the NF- κ B/JNK pathway. **Methods** Rats were randomly divided into three groups ($n=15$): sham group, model group and tacrolimus administration group. The animal model of spinal cord injury was established by Allen's method. The rats were given tacrolimus (0.3 mg/kg) once a day for 21 days. Basso, Beattie and Bresnahan (BBB) scores were tested on days 0, 1, 7, 14 and 21. Hematoxylin and eosin staining was used to observe the state of spinal cord injury in rats; SOD, CAT, and GPX activity and MDA content in spinal cord tissue were measured by a kit; IL-4 and TGF-beta expression in spinal cord tissue was measured by RT-PCR; NF- κ B p-p65, NF- κ B p-p65, JNK and p-JNK protein expression was measured in spinal cord tissue by western blots. **Results** Tacrolimus could significantly improve the BBB

【基金项目】 海南省卫生计生行业科研项目(1601320675A2003)。

【作者简介】 张七妹(1986—),女,硕士研究生,研究方向:药学。E-mail:starxincheng@163.com

【通信作者】 柴芳(1980—),女,副主任药师,研究方向:药学。E-mail:hyhblue88@163.com

score of spinal cord injury rats ($P < 0.05$), increase SOD, CAT, GPX activity, decrease MDA content, reduce abnormal apoptosis of spinal cord neurons, and decrease the expression of IL-4 and TGF- β and the NF- κ B, p-p65 and p-JNK/JNK protein ratios. **Conclusions** Tacrolimus can significantly improve spinal cord injury, and the mechanism may be related to its anti-oxidative, anti-inflammatory response, and anti-apoptosis activities in spinal cord neurons and inhibition of NF- κ B/JNK signaling pathway activation.

【Keywords】 Tacrolimus; NF- κ B/JNK pathway; inflammation; spinal cord injury

脊髓损伤是一种严重的创伤性神经系统疾病,严重影响患者的生活质量。近年来脊髓损伤的发病率呈现高发趋势,并具有高致残、高致死的临床特征。临床将其分为原发性脊髓损伤和继发性脊髓损伤;原发性脊髓损伤则主要是由于瞬间外力或局部出血导致的不可逆神经细胞直接受损。而继发性脊髓损伤则是由于原发性脊髓损伤后因各种原因引起的持续性病理损伤,其中炎症、氧化应激和神经元凋亡等均参与了继发性脊髓损伤过程^[1-4]。脊髓组织发生损伤后,导致脊髓内神经传导信号通路受损,进而诱发神经元持续凋亡、坏死;且受损组织处星形胶质细胞过度活化、增生,最终形成胶质瘢痕^[5-6]。因此,神经保护类药物在脊髓损伤的临床治疗及恢复也已成为该领域的研究重点。

他克莫司(Tacrolimus)是一种大环内酯类抗生素,具有较强的免疫抑制作用。大量文献表明,他克莫司还具有较强的神经保护作用,其受体蛋白FKBP(FK506 binding protein,FKBP)在神经系统内广泛分布。他克莫司能够与FKBP受体蛋白结合,进而发挥神经保护及促进神经再生作用。脊髓受损后,其脊髓组织中的神经元会加速发生凋亡;因此,阻断和延缓神经细胞的凋亡对于脊髓损伤后的恢复具有重要意义^[7-8]。

因此,本研究旨在通过观察给予他克莫司后脊髓损伤大鼠的恢复状况,并探究其对NF- κ B/JNK通路的调节作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

45只SPF级雄性SD大鼠,8周龄,体重为220~240g,购于广东省医学实验动物中心[SCXK(粤)2017-002],实验在海南医学院[SYXK(琼)2017-0025]进行,研究方案经海南医学院委员会机构动物伦理委员会批准(IACUC 20170524005)。并按实验动物使用的3R原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

他克莫司购买自Astellas Ireland公司(日本);

TRIzol试剂RNA提取试剂盒(批号:14105)购买自Invitrogen公司(卡尔斯巴德,美国);PCR扩增试剂盒(批号:AK9906)购买自TaKaRa公司(日本);NF- κ B(批号:1416173)和JNK(批号:J4750)相关抗体均购买自Sigma公司(美国);IL-4(批号:H005)和TGF- β (批号:H034)试剂盒购买自南京建成生物科技有限公司(中国)。

1.3 实验方法

1.3.1 SCI大鼠模型的建立

大鼠在适应两周后,将所有实验用大鼠随机分为三组($n = 15$):假手术组(Sham),模型组(SCI),他克莫司给药组(SCI+0.3g/kg)。采用Allen's法建立T10脊髓损伤动物模型^[9-10]。首先将实验大鼠麻醉后,用10g的铁锤由4cm,打击强度为4.0cm \times 10g,损伤直径约为3.0mm。打击后,可见大鼠双后肢及尾部均可发生不同程度抽搐,提示脊髓损伤模型制备成功。假手术组则给予相同手术处理,但是不进行脊髓损伤。术后若大鼠无异常情况,则缝合伤口;并每天腹腔注射给予实验大鼠青霉素8 \times 10⁴U,连续3d以预防术后感染。造模后每天给予实验大鼠一次他克莫司0.3mg/kg,连续给21d。

1.3.2 各组实验大鼠的BBB评分

按照Basso Beattie Bresnahan(BBB)评分方法对大鼠后肢运动功能进行测试^[9-10]。分别在第0、1、7、14、21天进行测试。BBB评分将大鼠后肢运动功能分为0~21分,共有22个等级。0分表明后肢无运动能力,21分表明后肢运动功能完全正常。

1.3.3 组织及形态学观察

采用HE染色对神经元形态的变化进行观察。手术21d后将大鼠麻醉,采用4%多聚甲醛对大鼠进行灌注;切取包括手术区域在内的脊髓组织,并在4%的多聚甲醛中浸泡24h。然后进行脱水、包埋、切片,厚度约为5 μ m。进行HE染色,封片后,在显微镜下观察脊髓组织的病理形态学变化。

1.3.4 RT-PCR分析脊髓组织中IL-4和TGF- β mRNA的表达水平

将收集的脊髓组织在液氮中进行匀浆,并加入

1 mL 裂解液,采用 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,并测定相应 RNA 的浓度。将提取的总 RNA (2 μ L) 加入逆转录反应体系混合(共 10 μ L)以合成 cDNA。然后按照试剂盒说明书的具体指示测定 IL-4 和 TGF- β mRNA 的表达。

1.3.5 脊髓损伤后氧化应激相关指标的测定

行为学时间结束后,采用戊巴比妥钠腹腔注射进行麻醉后,将各组大鼠处死后,收集以损伤取为中心的长约 1 cm 的脊髓,以冰冷的生理盐水冲洗血液后用于后续实验分析。各指标均采用相应试剂盒进行测定,所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3.6 Western blot 分析

将收集的脊髓组织在液氮中进行匀浆,加入一定量的蛋白裂解液,置于冰上,以 200 r/min 的速度摇床晃动 30 min;然后涡旋 10 s,以 12000 r/min 离心 15 min 后取上清,并采用 BCA 法测定蛋白浓度。然后加入相应体积的 loading buffer,沸水浴中变性 10 min。分别进行 SDS-PAGE 电泳,电泳完毕后将蛋白转移至 PVDF 膜上;用 5% 的胎牛血清(BSA)封闭 2 h 后加入一抗,平缓摇动于杂交袋,4 $^{\circ}$ C 过夜;TBST 洗涤 3 次后加入荧光二抗,平缓摇动于杂交袋内 2 h;弃去液体,TBST 洗涤 3 次。凝胶成像系统成像,采用图像分析软件系统分析目的蛋白的相对灰度值。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件进行数据的统计分

析,数据均以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行组间分析;BBB 评分则采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 认为具有显著性差异。

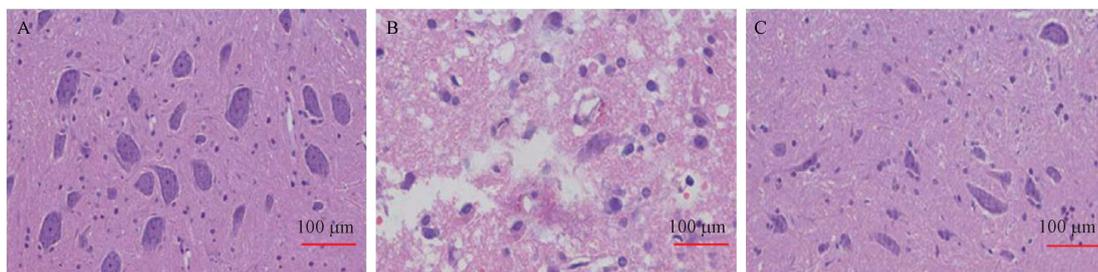
2 结果

2.1 各组实验大鼠脊髓损伤后的运动恢复情况

术前所有实验大鼠均经过 BBB 评分测试,所有实验大鼠术前的 BBB 评分均为 21 分,表明实验大鼠运动能力均正常,无任何运动障碍。其术后的 BBB 评分结果如表 1 所示,造模 1 d 后,假手术组与模型组相比 BBB 评分出现显著性差异($P < 0.01$),表明脊髓损伤模型建立成功;当连续给予他克莫司 3 d 后,其脊髓功能逐渐恢复,各组差异逐渐加大;当连续给药 21 d 后,其 BBB 评分明显升高($P < 0.05$),表明他克莫司对于大鼠脊髓损伤均有一定的改善作用。

2.2 各组实验大鼠的脊髓组织病理学观察

HE 染色结果显示,假手术组大鼠脊髓组织结构完整,纤维走向平行一致,与周围组织结构清晰,且无出血现象和瘢痕组织生成。而模型组大鼠脊髓组织内部出血,结构排列紊乱,且组织纤维错乱,脊髓空洞形成,脊髓组织出现明显受损。当给予他克莫司后,其脊髓组织损伤明显减小,脊髓神经元明显增加,神经纤维排列整体,脊髓灰质白质界线较为清晰,空洞明显减少,见图 1。



注:A:假手术组;B:SCI组;C:SCI+0.3 mg/kg。

图 1 各组实验大鼠脊髓组织的病理学改变

Note. A, Sham group. B, SCI group. C, SCI + 0.3 mg/kg.

Figure 1 Histopathology of the spinal cord tissue of rats in each group

表 1 术后各组实验大鼠在造模后不同时间的 BBB 评分结果($\bar{x} \pm s$)

Table 1 BBB scores of rats in each group on different days after operation

组别 Groups	第 1 天 1 d	第 3 天 3 d	第 7 天 7 d	第 14 天 14 d	第 21 天 21 d
假手术组 Sham	18.63 \pm 2.31	19.73 \pm 1.15	19.48 \pm 1.24	20.03 \pm 1.06	19.78 \pm 0.96
模型组 SCI	2.43 \pm 1.97**	3.72 \pm 1.32**	7.58 \pm 1.65**	9.64 \pm 1.42*	10.36 \pm 1.05*
给药组 SCI+0.3 mg/kg	2.25 \pm 1.45	5.21 \pm 1.97	9.84 \pm 1.26	13.27 \pm 0.79	18.31 \pm 0.84#

注:与 Sham 组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 SCI 组相比,# $P < 0.05$ 。

Note. Compared with Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with SCI group, # $P < 0.05$.

2.3 各组实验大鼠脊髓组织中 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 的表达水平

术后 21 d 后,采用 RT-PCR 对各组实验大鼠脊髓组织中的 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 表达水平进行测定。实验结果显示,与假手术组相比,模型组中 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 表达量均显著性升高($P < 0.05$);当连续给予他克莫司(0.3 mg/kg)后,其 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 的蛋白表达量显著性降低($P < 0.05$),表明他克莫司能够显著性抑制 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 的表达,见图 2。

2.4 各组实验大鼠脊髓组织氧化应激相关指标的变化

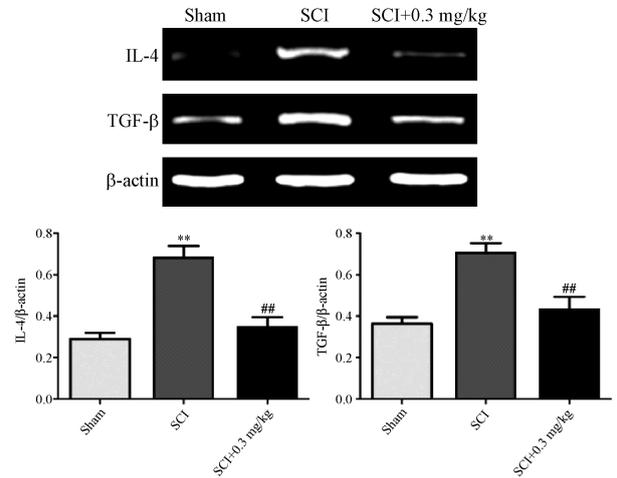
实验结果显示,模型组中 CAT(图 3A)、SOD(图 3B)、GSH-Px(图 3C)活性均较与假手术组显著性降低($P < 0.05$),MDA(图 3D)含量显著性升高($P < 0.05$),表明模型组大鼠机体发生氧化损伤,当给予他克莫司后,机体中 CAT、SOD、GSH-Px 活性显著性升高,MDA 含量显著性降低($P < 0.05$),表明他克莫司对脊髓损伤导致的实验大鼠氧化应激损伤具有一定的保护作用,见图 3。

2.5 他克莫司对脊髓损伤大鼠脊髓组织中 NF- κ B/JNK 信号通路的调节作用

与假手术组相比,模型组中 NF- κ B p-p65/ NF- κ B p-p65(图 4A、4B)和 p-JNK/JNK(图 4A、4C)的表达量比值显著性升高;当给予他克莫司后,其 NF- κ B p-p65/ NF- κ B p-p65 和 p-JNK/JNK 表达量比值显著性降低;这表明他克莫司对于 NF- κ B/JNK 信号通路具有明显的调节作用,见图 4。

3 讨论

脊髓损伤在临床诊治过程中非常常见,但是其病理机制较为复杂。有研究表明脊髓损伤后诱发的神经毒性反应会加重神经元的丢失,进而导致神经功能障碍。机体的过炎症反应对神经元的丢失起着至关重要的作用^[11-13]。正常情况下,脊髓受损后一定程度的炎症反应,能够加速受损组织修复,对于机体组织有着一定的保护作用。当机体处于过炎症状态时,则会加速神经元丢失。因此,有效的抑制脊髓损伤机体组织的过炎症反应,对于神经功能的保护及恢复起着重要作用。他克莫司作为一种免疫抑制类药物,具有减少神经细胞凋亡、促

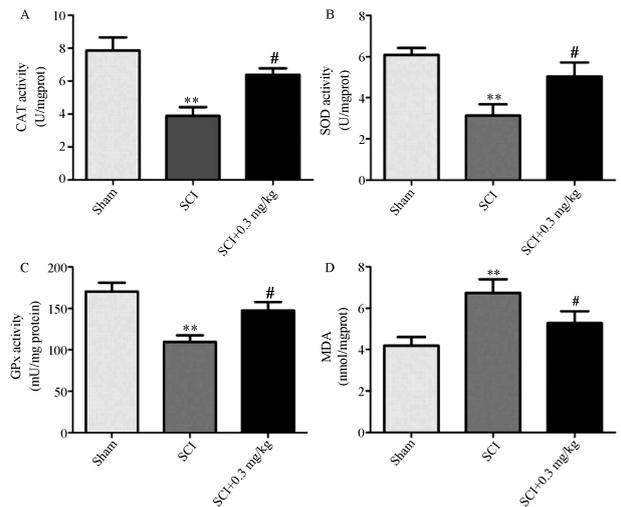


注:与 Sham 组相比, ** $P < 0.01$;与 SCI 组相比, ## $P < 0.01$ 。

图 2 各组实验大鼠脊髓组织中 IL-4 mRNA 和 TGF- β mRNA 的表达水平

Note. Compared with Sham group, ** $P < 0.01$. Compared with SCI group, ## $P < 0.01$.

Figure 2 The expression levels of IL-4 mRNA and TGF- β mRNA in spinal cord tissue of rats in each group



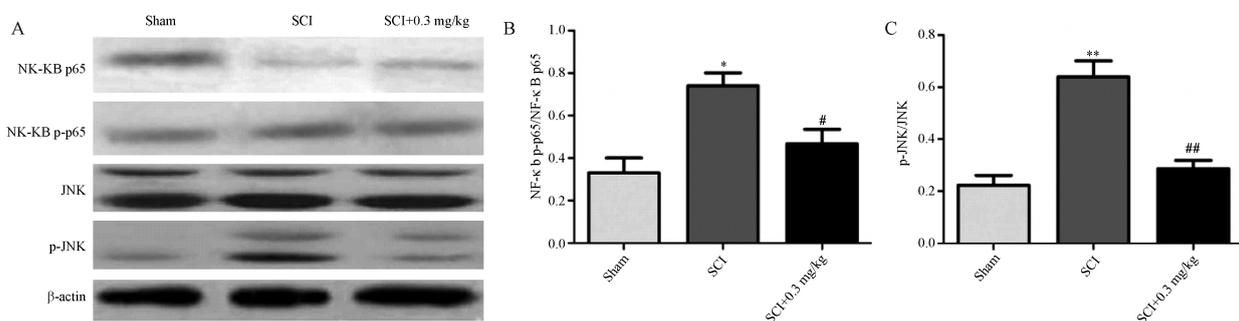
注:与 Sham 组相比, ** $P < 0.01$;与 SCI 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 3 他克莫司对实验大鼠脊髓组织中 CAT(A)、SOD(B)、GSH-Px(C)活性和 MDA(D)水平的影响

Note. Compared with Sham group, ** $P < 0.01$. Compared with SCI group, # $P < 0.05$.

Figure 3 The effects of tacrolimus on the activities of CAT (A), SOD (B), GSH-Px (C) and MDA (D) in the spinal cord of experimental rats

进神经细胞及组织再生的功能,能够作用于中枢神经系统类疾病,发挥神经保护作用。他克莫司必须与其受体蛋白相结合才能发挥作用,研究表明他克莫司的受体蛋白广泛存在于免疫系统和神经系统。与其他神经营养因子类药物相比较,他克莫司口服后即可起效,且更加容易通过血脑屏障;因此,他克莫司在神经保护相关领域研究中得到了广泛的



注:与 Sham 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 SCI 组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 4 各组脊髓损伤大鼠脊髓组织中 NF-κB p-p65、NF-κB p-p65、p-JNK 和 JNK 的蛋白表达量变化

Note. Compared with Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with SCI group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Figure 4 Changes of protein expressions of NF-κB p-p65, NF-κB p-p65, p-JNK and JNK in spinal cord tissues of rats with spinal cord injury in each group

关注^[14-15]。

脊髓组织由于富含各种脂质类成分,因此对于氧化反应较为敏感。在正常的生理状态下,机体组织产生的超氧阴离子、过氧化氢等产物均可被 SOD、CAT 等抗氧化酶所清除,机体的氧化与抗氧化体系处于一种动态平衡过程,因此不会对于脊髓组织产生病理性损伤。然而,当机体受损后,机体的自我保护机制会使得机体处于过氧化状态,进而导致氧化应激损伤^[16-18]。本实验结果显示,脊髓损伤大鼠机体处于氧化应激损伤状态,而他克莫司对于这种氧化应激导致的损伤具有一定的保护作用。

氧化应激损伤能够诱发或加重机体的炎症反应。有研究表明,机体组织受损后,会导致各种免疫相关细胞浸润在损伤处,并分泌各种炎症因子和促炎因子,例如 IL-4、TGF-β 等,促进机体组织的自我修复。而过度的 IL-4、TGF-β 分泌,则会导致硬膜外瘢痕的形成。而 NF-κB 信号通路的抑制,则能够显著性降低 IL-4 和 TGF-β 的表达。JNK 信号通路则是参与机体应激反应的重要信号通路,对于神经元的凋亡和再生起着中重要作用^[19-22]。因此,本研究测定了 IL-4 和 TGF-β 的表达水平,以及 NF-κB/JNK 信号通路相关蛋白,结果显示机体处于过炎症反应,而他克莫司对于脊髓损伤诱发的炎症反应具有一定的抑制作用。然而,他克莫司在临床应用中部分会发生剂量依赖性的轻、中度神经毒性作用,并且其神经毒性的发生机制仍不清楚。这极大的限制了他克莫司的临床使用。因此,他克莫司的相关衍生物的研制就显得极为重要。

综上所述,本研究结果表明他克莫司对大鼠脊髓损伤具有一定的保护作用,其作用机制可能是通过抑制 NF-KN/JNK 信号通路,降低脊髓损伤组织的炎症因子释放,进而减轻机体炎性反应、氧化应激损伤,发挥神经保护作用。但是由于本实验样本及其数量的局限性,其在临床的推广及应用仍需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] Wang CH, Zhu LL, Ju KF, et al. Anti-inflammatory effect of delphinidin on intramedullary spinal pressure in a spinal cord injury rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (6): 5583-5588.
- [2] Yao ZA, Chen FJ, Cui HL, et al. Efficacy of chitosan and sodium alginate scaffolds for repair of spinal cord injury in rats [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 502-509.
- [3] Huo J, Ma R, Chai X, et al. Inhibiting a spinal cord signaling pathway protects against ischemia injury in rats [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(2): 494-503.
- [4] 郝琴, 王会伟, 俞茜, 等. 姜黄素对大鼠脊髓损伤后后肢功能恢复的作用机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33 (5): 441-444.
- [5] Jin Y, Yang S, Zhang X, et al. Reduction of neuronal damage and promotion of locomotor recovery after spinal cord injury by early administration of methylprednisolone; possible involvement of autophagy pathway [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(5): 2979-2991.
- [6] Naeem J, Hamzaid NA, Islam MA, et al. Mechanomyography-based muscle fatigue detection during electrically elicited cycling in patients with spinal cord injury [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57(6): 1199-1211.
- [7] Wang W, Peng H. PEP-1-SOD1 improves the therapeutic potential of transplanted adipose-derived mesenchymal stem cells

- in spinal cord injury [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2017, 7(12): 1313-1318.
- [8] Liu G, Fan G, Guo G, et al. FK506 attenuates the inflammation in rat spinal cord injury by inhibiting the activation of NF- κ B in microglia cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(5): 843-855.
- [9] 邓贵营, 曾高峰, 岑忠喜, 等. miRNA-136-5p 对急性脊髓损伤模型大鼠炎症因子的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(15): 2397-2402.
- [10] 李一帆, 陈东, 张大威, 等. 急性大鼠脊髓损伤 Allen's 法模型的改良及电生理评价 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(8): 1169-1172.
- [11] Park JH, Kim JH, Roh SW, et al. Prognostic factor analysis after surgical decompression and stabilization for cervical spinal-cord injury [J]. *Br J Neurosurg*, 2017, 31(2): 194-198.
- [12] Pavlicek D, Krebs J, Capossela S, et al. Immunosenescence in persons with spinal cord injury in relation to urinary tract infections -a cross-sectional study [J]. *Immun Ageing*, 2017, 14(1): 22.
- [13] Zhang Z, Yao S, Xie S, et al. Effect of hierarchically aligned fibrin hydrogel in regeneration of spinal cord injury demonstrated by tractography: A pilot study [J]. *Sci Reps*, 2017, 7: 40017.
- [14] Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 541-553.
- [15] Yan X, Huang G, Liu Q, et al. Withaferin A protects against spinal cord injury by inhibiting apoptosis and inflammation in mice [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1171-1176.
- [16] Xun C, Mamat M, Guo H, et al. Tocotrienol alleviates inflammation and oxidative stress in a rat model of spinal cord injury via suppression of transforming growth factor- β [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 431-438.
- [17] Wang X, Jiao X, Liu Z, et al. Crocetin potentiates neurite growth in hippocampal neurons and facilitates functional recovery in rats with spinal cord injury [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(6): 695-702.
- [18] Akbari M, Khaksari M, Rezaeezadeh-Roukerd M, et al. Effect of chondroitinase ABC on inflammatory and oxidative response following spinal cord injury [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(7): 806-812.
- [19] Liu R, Wang W, Wang S, et al. MicroRNA-21 regulates astrocytic reaction post-acute phase of spinal cord injury through modulating TGF- β signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6): 1474-1488.
- [20] Park J, Decker JT, Margul DJ, et al. Localized immunomodulation with anti-inflammatory cytokine encoding lentivirus enhances functional regeneration after spinal cord injury [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1756-1770.
- [21] Zhou W, Yuan T, Gao Y, et al. IL-1 β -induces NF- κ B and upregulates microRNA-372 to inhibit spinal cord injury recovery [J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(6): 2282-2291.
- [22] Lu Y, Yang YY, Zhou MW, et al. Ketogenic diet attenuates oxidative stress and inflammation after spinal cord injury by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathways [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 13-18.

[收稿日期] 2019-09-02