

巨噬细胞极化在脊髓损伤中的作用机制

徐保平^{1,2}, 姚敏^{1,2}, 王晓涛^{1,2}, 杨龙², 田子睿^{1,2}, 潘艳芳^{1,2}, 崔学军^{1,2}

(1.上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2.上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032)

【摘要】 脊髓损伤是脊柱神经系统严重的创伤, 损伤后局部组织破坏和微循环障碍, 引起局部损伤加重和周围神经细胞广泛坏死。脊髓损伤后常常伴随炎症反应产生各种细胞因子和生物活性物质, 引起巨噬细胞极化, 巨噬细胞在 IFN- γ 、LPS、TNF- α 等刺激极化成 M1 巨噬细胞, 主要表现为促炎和损伤作用; 在 IL-4、IL-10、IL-13 刺激下极化为 M2 巨噬细胞, 主要表现出抗炎和修复作用。目前脊髓损伤后的治疗手段非常有限, 通过调控脊髓损伤后 M1 和 M2 巨噬细胞抑制其促炎损伤作用, 促进神经修复作用是脊髓损伤后治疗的一个新方向。本文将对巨噬细胞在脊髓损伤后的极化表型及其功能特点的研究进展做一综述。

【关键词】 脊髓损伤; 巨噬细胞; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.01.017

Mechanism of macrophage polarization on spinal cord injury XU Bao-ping, YAO Min, WANG Xiao-tao, YANG Long, TIAN Zi-rui, PAN Yan-fang, and CUI Xue-jun. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

ABSTRACT Spinal cord injury is a serious trauma of the spinal and nervous system, local tissue destruction and microcirculation disturbance can lead to a more serious spinal cord injury and extensive necrosis of neurons. Spinal cord injury often accompany with Inflammation reaction producing a variety of cytokines and bioactive substances, result in macrophage polarization. M1 macrophages polarization are induced by IFN- γ , LPS, TNF- α and so on, it show the damage and proinflammatory effect. M2 macrophages polarization are caused by IL-4, IL-10, IL-13 and show the recovery and anti-inflammatory effect. However, clinical treatment after spinal cord injury is very limited, inhibition of proinflammatory and promotion of anti-inflammatory by regulating the M1 macrophages and M2 macrophages is a new direction for the treatment of spinal cord injury. The article will review different phenotype and function of macrophages after spinal cord injury.

KEYWORDS Spinal cord injury; Macrophage; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(1):88-92 www.zggszz.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后常常继发严重肺部并发症, 尤其是肺部感染和呼吸衰竭, 是脊髓损伤患者死亡最常见的原因之一^[1]。脊髓损伤后对神经系统的功能影响甚大, 损伤部位截面以下的运动、感觉、反射及植物神经功能损害尤其严重, 造成终生失去工作能力和严重的生命质量下降, 甚至危及生命, 对个人及社会造成严重影响^[2]。脊髓损伤后的病理过程十分复杂, 局部血管破坏引起出血和缺血, 微循环障碍和血液回流受阻, 局部脊髓组织肿胀软化坏死, 产生和释放大量自由基和细胞毒性物质,

引起局部损伤加重和周围细胞广泛的破坏^[3]。同时损伤局部产生的各种物质会引起巨噬细胞极化, 分泌大量促炎和抗炎因子, 导致损伤加重或促进组织修复。因此, 巨噬细胞极化在脊髓损伤后病理生理方面有着很重要的作用, 通过调控巨噬细胞极化过程将为今后脊髓损伤治疗提供新的思路。

1 巨噬细胞在神经系统中的作用

巨噬细胞是一种免疫细胞, 神经系统中的巨噬细胞主要来源于小胶质细胞和骨髓中的单核细胞。其中小胶质细胞属于神经胶质细胞家族中的一员, 在所有神经胶质细胞占 20% 左右, 在神经系统中扮演着清道夫的角色, 是人体内一道重要防线, 能清除中枢神经系统中损伤的神经元、细胞碎屑及感染性异物, 但是过多激活或失控的小胶质细胞会引起神经毒性^[4]。吞噬功能是巨噬细胞功能中的一种, 巨噬细胞在病原微生物(细菌、病毒、寄生虫等)入侵后表现出强大的吞噬功能, 可以不停的吞噬组织碎片, 凋亡的细胞和抗原-抗体免疫复合物^[5]。此外, 巨噬细

基金项目: 上海市科委中医重点项目(编号: 14401970400); 上海市科委中医药领域中医重点项目(编号: 15401972000); 筋骨理论与治法教育部重点实验室(编号: 教科<2009>98 号); 国家科技部重点领域创新团队计划项目(编号: 2015RA4002)

Fund program: Municipal Science and Technology Commission of Shanghai-TCM Key Project (No.14401970400)

通讯作者: 崔学军 E-mail: 13917715524@139.com

Corresponding author: CUI Xue-jun E-mail: 13917715524@139.com

胞还具有较强的免疫功能,通过释放多种细胞因子调节免疫和介导炎症反应,在炎症、修复、代谢等生理过程中发挥着重要的作用。

2 巨噬细胞对脊髓损伤的免疫应答

在脊髓损伤后,单核细胞通过血管内皮层进入损伤部位进行聚集^[6],变为巨噬细胞而分泌炎症因子等生物活性物质。小胶质细胞平时处于沉默状态,当中枢神经系统创伤或炎症时,损伤区域神经元释放一氧化氮(NO)、肽聚糖(PG)、三磷酸腺苷、 β 淀粉样蛋白(A β)等信号分子与小胶质细胞表面相应的受体相结合而激活小胶质细胞,将其细胞上突起收回,从分枝状转变成阿米巴形吞噬细胞形^[7-8],释放大量炎症因子,诱导外周更多白细胞进入神经系统。这一过程受 NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路、PI3k/AKT 信号通路、JAK-STAT 等信号通路以及 Notch、PPAR- γ 等受体的调控^[9]。

巨噬细胞受不同的刺激因素和损伤区域的微环境差异而表现出不同的表型,分泌不同的细胞因子和趋化因子^[10]。同时巨噬细胞极化过程是可逆的,微环境发生变化时,细胞表型也随之发生变化。根据巨噬细胞的表型,活化状态以及功能差异分为两类:一种是“经典活化”M1 巨噬细胞(M1 macrophages);另一种是“替代活化”M2 巨噬细胞(M2 macrophages)^[11]。各自表现出促炎和抗炎作用。巨噬细胞极化对脊髓损伤后组织的免疫应答作用是双向的,同时具有细胞毒性和神经保护作用^[12]。

3 巨噬细胞极化机制

脊髓损伤后几小时内,巨噬细胞作为第一反应细胞,在 IFN- γ 、LPS、TNF- α 等刺激下首先极化成 M1 巨噬细胞,并且在脊髓损伤后 1 d 内到达高峰。NF- κ B 作为关键信号转录因子,在 M1 巨噬细胞极化中扮演着重要的角色,NF- κ B 与环磷腺苷效应元件结合蛋白(一种调节基因转录蛋白质)结合后可以刺激基因转录而发挥协同作用,促进炎症基因转录^[13],从而活化巨噬细胞表面的 IFN- γ 、TNF-R、IL-1R、TLR 等受体。其中最主要的是 Toll 样受体(TLR),主要有 TLR2、TLR3、TLR4、TLR9 等几个重要亚型,最经典的是 TLR4 受体^[14],TLR 包膜外区域有 17-31 个亮氨酸富集的重要序列,可以识别相应配体并与之结合。巨噬细胞表面 Toll 样受体受刺激活化后,可以诱导下游蛋白髓样分化因子 88(MyD88)募集,激活下游通路核因子:NF- κ B、JAK-STAT、JNK、MAPK、PI3K/Akt 等信号通路^[15],促进极化后巨噬细胞释放 TNF- α 、IL- β 、IL-6 等炎症因子^[16],趋化因子(CCL8、CCL9、CCL15)^[17]、PEG2、iNOS(可以产生大量 NO,灭杀微生物)、环氧化酶(COX)等。这些细胞因子和其

他生物活性物质反过来促进更多巨噬细胞向 M1 转化。极化后的 M1 巨噬细胞表现出更强的吞噬及抗原呈递能力,可以清除坏死细胞。不仅如此,TNF- α 、IL- β 等炎症因子在 M1 细胞极化后大量分泌释放,还包括活性氧(ROS)、活性氮(RNS)、前列腺素(PGE2)等活性物质,对神经元和神经胶质产生了损害作用,甚至造成神经元细胞凋亡^[18]。

M2 型巨噬细胞的主要刺激因子是 IL-4、IL-10、IL-13^[19]。细胞体表受体与 IL-4 和 IL-13 结合,使 STAT6 磷酸化,刺激巨噬细胞极化成 M2 型^[11],IL-10 通过 PI3K-Akt 信号通路使 AKT2-/-巨噬细胞 miR-155 的表达减少,C/EBP- β 转录上调,巨噬细胞表达 M2 型细胞表面标志^[20],如精氨酸酶(Arg-1)、抵抗素样分子(Fizz-1)、白介素-10、甘露醇受体(包括 CD163、CD204、CD206)等^[21]。M2 型巨噬细胞高表达 IL-10、IL-4、IL-13、转化生长因子- β 和神经营养因子等可以抑制神经元细胞凋亡和 M1 巨噬细胞的促炎作用,促进神经组织修复;低表达或不表达 TNF- α 、IL- β 、IL-6 促炎因子。M2 型巨噬细胞根据不同的细胞定义标记物分为 3 个亚型:M2a、M2b、M2c^[11]。M2a 型巨噬细胞是由 IL-4、IL-13 刺激极化后产生,是脊髓损伤后最早出现的 M2 型巨噬细胞,与 M1 巨噬细胞相比在出现的时间上没有明显的先后顺序,其在脊髓损伤后 1~3 d 达到峰值,高表达甘露醇受体(CD206)和 Arg1,低表达或不表达 MHCII 和 CD80、CD86 等分子,不表现吞噬杀菌和抗原呈递能力。在一定程度上可以抑制 M1 细胞活化,产生 IL-1R 拮抗作用,少量分泌 IL-10,具有抗炎和修复功能^[22-23]。M2b 主要由免疫复合物诱导产生,在脊髓损伤后 3 d 左右出现,并且在 3~7 d 内达到峰值,高表达 MHCII、CD80、CD86 等分子,低表达 Arg1,表现出较强的抗原呈递能力,产生较高水平的 IL-10、TNF- α 、IL-1 β 、IL-1 等^[24],M2b 巨噬细胞具有复杂的调控炎症机制,目前主要根据高表达 IL-10 和低分泌 IL-12 粗略判定其细胞表型。IL-10、TGF- β 等刺激诱导巨噬细胞转化为 M2c 细胞,M2c 是最晚出现的巨噬细胞,其出现时间与 M2b 细胞有一定的重叠,高表达 IL-10,具有较强的抗炎作用和组织修复功能,同时可以下调炎症细胞因子的产生,从而抑制炎症反应^[24]。M2 巨噬细胞在脊髓损伤后相关基因表达时间一般 7 d 左右,通过在脊髓损伤处移植 M2 型巨噬细胞,发现明显促进神经轴突的生长,表明 M2 巨噬细胞可以促进脊髓损伤后神经修复^[25]。

4 巨噬细胞的极化对脊髓损伤的双面作用

4.1 有利作用

极化后巨噬细胞表现出强大的吞噬能力和抗原

呈递作用,可以吞噬细胞碎片、感染微生物,释放炎症介质并启动适应性免疫应答功能^[11]。脑源性神经生长因子(BDNF)是一种由极化后巨噬细胞分泌的促进神经元生长的细胞因子,与 gp145trkB 结合后可以激活细胞内信号通路,促进神经元分化以及轴突生长和塑形^[26-27]。此外,BDNF 还可以抑制神经细胞凋亡,增强神经兴奋性^[28]。脊髓损伤后局部微环境中可检测到巨噬细胞分泌的表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF- β),其可以促进神经元细胞和轴突的再生,抑制炎症反应,减少对正常组织的损伤^[29-30]。同时极化后 M2 型巨噬细胞高表达 IL-10,并且分泌大量纤维蛋白和基质相关蛋白,可以抑制脊髓损伤后巨噬细胞浸润和炎症因子表达及其受体的活化,减轻氧化应激反应和继发的脊髓损伤,促进脊髓损伤后内皮细胞增生、血管形成和神经功能恢复^[31-33]。

4.2 不利作用

脊髓损伤后巨噬细胞极化并释放 TNF- α 、IL- β 、IL-6 等炎症因子和诱导性一氧化氮合酶(iNOS),加重炎症反应,抑制轴突再生,甚至导致残存神经元凋亡^[34-36]。此外,脊髓损伤后坏死的细胞释放超氧化物歧化酶,能够诱导巨噬细胞产生细胞因子如 IL-23,加速神经细胞死亡^[37]。细胞毒性物质如 NO、ROS 等在脊髓损伤巨噬细胞极化后高表达,并且会释放大量氧自由基和氮自由基,与多不饱和脂肪酸反应造成脂质氧化降解,影响细胞膜流动性和渗透性,妨碍细胞新陈代谢和离子通道交换^[38],造成神经元和神经胶质细胞的再次伤害^[39]。巨噬细胞在脊髓继发损伤中也有着重要的作用,脊髓损伤后发生巨噬细胞浸润,其结构和线粒体功能改变,通过氧化反应^[40],产生活性氧(ROS)、活性氮(RNS)等大量炎性物质抑制细胞氧化防御,导致氧化应激反应和脊髓再次损伤^[31]。

5 展望

脊髓损伤包括原发性损伤(出血、电解质紊乱等)和继发性损伤(水肿、缺血再灌注、炎症反应、氧化应激反应等)。原发性损伤是不可逆的,而继发性损伤是可逆并且可以调控干预的。脊髓损伤后巨噬细胞极化和组织修复是一个动态连续过程,M1 和 M2 细胞贯穿于损伤修复各阶段,M1 和 M2 极化的刺激因子此消彼长时刻变化,损伤局部微环境中促炎因子、抗炎因子同时并存,各种刺激因子通过信号转录因子(NF- κ B、STAT1、IRF5、STAT-6 等)诱导巨噬细胞表型表达并对其进行调控,M1 和 M2 极化状态下的巨噬细胞由于微环境的不同,分别表现出 M1 样促炎和 M2 样抗炎作用,通过调控脊髓损伤后 M1

和 M2 巨噬细胞抑制其促炎损伤作用,促进神经修复作用是脊髓损伤后一个新的治疗方向。

脊髓损伤早期,最早出现的是 M1 细胞,同时伴有少量 M2a 细胞,主要是 M1 细胞的促炎症作用,局部组织缺血坏死,微血管结构和功能改变,组织水肿,乳酸、谷氨酸等毒性代谢产物聚集,M1 巨噬细胞释放大量的促炎细胞因子(TNF- α 、IL- β 、IL-6、IL-12 等)和自由基(ROS、RNS 等),此期治疗方向主要从以下几个方面。

5.1 改善脊髓损伤局部微环境

尽早应用脱水和改善微循环药物,可以减轻局部组织水肿,减轻局部组织压力,恢复组织血供,促进乳酸、谷氨酸等毒性代谢产物的排泄,给局部神经功能修复提供良好的组织环境,减轻脊髓创伤^[40]。

5.2 抑制 M1 样促炎作用和促进 M2 样抗炎作用

早期通过调控 NF- κ B 和 STAT1 转录减少促炎因子(TNF- α 、IL- β 等)的释放、促进抗炎因子(IL-10)的表达上调,为早期治疗脊髓损伤提供了另外一种思路。脊髓损伤后 NF- κ B 在 TNF- α 的精确调控方面有决定性的作用,有研究表明甲强龙类糖皮质激素可以抑制 NF- κ B 的活性和 TNF- α 的表达,增加 BDNF 水平,促进神经修复。因此对 NF- κ B 信号通路进行适度干预可以减少 TNF- α 表达,减轻脊髓损伤后炎症反应和脊髓病理变化,并改善脊髓损伤后功能障碍^[41-42]。

5.3 早期预防和治疗继发脊髓损伤

脊髓早期损伤后及早应用抗氧化剂消除氧自由基,抑制巨噬细胞产生过多的 ROS 和 RNS 等过氧化物,防止高氧自由基水平环境的继发损害,也是早期治疗的一种手段。

脊髓损伤后期,炎症反应逐渐减弱,M1 巨噬细胞分泌的炎症因子逐渐减少,M2 巨噬细胞在损伤后期发挥主要作用,通过调控 STAT6 和 PI3K-Akt 信号通路修改巨噬细胞表型,使促炎因子分泌减少,神经生长因子分泌增加,同时增加微环境中有利于巨噬细胞向 M2 型极化的刺激因子,使其朝着有益于损伤修复的方向进行,促进残存神经再生和功能恢复^[43]。此外,神经干细胞是一种具有很强大的自我分化和修复能力的细胞,干细胞在中枢神经系统可以向神经组织分化,促进脊髓损伤的修复,干细胞移植在治疗脊髓损伤方面有很广阔的前景,不失为一种潜在的治疗手段^[2]。

综上,调节 M1、M2 巨噬细胞在脊髓损伤后的不同阶段的极化状态的衔接转换,根据修复阶段的治疗决定增加或减少 M1 或 M2 巨噬细胞表型,改变 M1 和 M2 巨噬细胞所处的微环境或者调节巨噬细

胞极化的不同信号通路,以求最佳修复状态,为今后脊髓损伤的治疗一个新的方向。

参考文献

- [1] Lenehan B, Street J, Kwon BK, et al. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(4): 321–329.
- [2] 王郦, 王倩, 张晓明. 骨髓间充质干细胞治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2014, 27(5): 437–440.
WANG L, WANG Q, ZHANG XM. Progress on bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for spinal cord injury [J]. *Zhongguo Guo Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(5): 437–440. Chinese with abstract in English.
- [3] 张舵, 贺西京. 锂剂治疗脊髓损伤机制的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2015, 28(7): 679–682.
ZHANG D, HE XJ. Advances in mechanisms of treatment for spinal cord injury with lithium [J]. *Zhongguo Guo Shang/China J Orthop Trauma*, 2015, 28(7): 679–682. Chinese with abstract in English.
- [4] 张琼, 刘文娟. 小胶质细胞特性及其功能的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(2): 216–219.
ZHANG Q, LIU WJ. Characteristics and functions of microglia: Advances in studies [J]. *Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao*, 2017, 30(2): 216–219. Chinese.
- [5] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration [J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314–321.
- [6] Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3249–3269.
- [7] 党圆圆, 张洪钿, 徐如祥. 小胶质细胞在中枢神经系统创伤后的双重作用及调控机制 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(5): 305–312.
DANG YY, ZHANG HT, XU RX. The dual function of microglia and their regulatory mechanisms after central nervous system injury [J]. *Zhonghua Shen Jing Chuang Shang Wai Ke Dian Zi Za Zhi*, 2016, 2(5): 305–312. Chinese.
- [8] David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(7): 388–399.
- [9] 阮静瑶, 陈必成, 张喜乐, 等. 巨噬细胞 M1/M2 极化的信号通路研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(10): 10.
RUAN JY, CHEN BC, ZHANG XL, et al. Progress in signaling pathways of macrophage M1/2 polarization [J]. *Mian Yi Xue Za Zhi*, 2015, 31(10): 10. Chinese.
- [10] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723–737.
- [11] 宫甜甜, 黄少刚, 张玥, 等. 巨噬细胞的极化及功能调控 [J]. *解剖学报*, 2017, 48(1): 106–109.
GONG TT, HUANG SG, ZHANG Y, et al. Polarization and functional regulation of macrophage [J]. *Jie Pou Xue Bao*, 2017, 48(1): 106–109. Chinese.
- [12] Chan CC. Inflammation: beneficial or detrimental after spinal cord injury [J]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2008, 3(3): 189–199.
- [13] O'Halloran S, O'Leary A, Kuijper T, et al. MyD88 acts as an adaptor protein for inflammatory signalling induced by amyloid-beta in macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 109–118.
- [14] Smith HS. Activated microglia in nociception [J]. *Pain Physician*, 2010, 13(3): 295–304.
- [15] Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF-kappaB, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways [J]. *J Inflammation*, 2011, 8: 7.
- [16] Jeong JW, Jin CY, Kim GY, et al. Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(12): 1580–1586.
- [17] Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(1): 3–18.
- [18] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1): 57–69.
- [19] Mills CD. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(6): 463–488.
- [20] Zhou GL, Tucker DF, Bae SS, et al. Opposing roles for Akt1 and Akt2 in Rac/Pak signaling and cell migration [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(47): 36443–36453.
- [21] Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, et al. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(24): 9517–9522.
- [22] Mosser DM, Zhang X. Activation of Murine Macrophages [M]. *Current protocols in immunology*/edited by John E Coligan, 2008, Chapter 14: Unit 14.2.
- [23] Raes G, Noël W, Beschin A, et al. FIZZ1 and Ym as tools to discriminate between differentially activated macrophages [J]. *Dev Immunol*, 2002, 9(3): 151–159.
- [24] Martinez FO, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453–461.
- [25] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435–13444.
- [26] Saha B, Bruneau JC, Kodys K, et al. Alcohol-induced miR-27a regulates differentiation and M2 macrophage polarization of normal human monocytes [J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3079–3087.
- [27] Wang Z, Brandt S, Medeiros A, et al. MicroRNA 21 is a homeostatic regulator of macrophage polarization and prevents prostaglandin E2-mediated M2 generation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0115855.
- [28] Wang XJ, Kong KM, Qi WL, et al. Interleukin-1 beta induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(8): 934–942.
- [29] Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide [J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 54(1): 99–125.
- [30] Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, et al. Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(5A): 3639–3650.
- [31] Jia Z, Zhu H, Li J, et al. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention [J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(4): 264–274.
- [32] Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cy-

tokines in vivo;granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism [J]. J Immunol,2001,167(11):6533-6544.

[33] 雷德强,赵洪洋,张方成,等. 白细胞介素-10 对脊髓损伤后巨噬细胞表达的影响[J]. 华中医学杂志,2008,32(4):284-286. LEI DQ,ZHAO HY,ZHANG FC,et al. The effects of interleukin-10 in monocyte/macrophage in spinal cord injury[J]. Hua Zhong Yi Xue Za Zhi,2008,32(4):284-286.

[34] Block ML,Zecca L,Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity:uncovering the molecular mechanisms[J]. Nat Rev Neurosci,2007,8(1):57-69.

[35] Boato F,Rosenberger K,Nelissen S,et al. Absence of IL-1β positively affects neurological outcome,lesion development and axonal plasticity after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation,2013,10(1):1-11.

[36] Soehnlein O,Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2010,10(6):427-439.

[37] Varvel NH,Grathwohl SA,Baumann F,et al. Microglial repopulation model reveals a robust homeostatic process for replacing CNS myeloid cells[J]. Proc Nat Acad Sci USA,2012,109(44):18150-18155.

[38] Nigam S,Schewe T. Phospholipase A(2)s and lipid peroxidation [J]. Biochim Biophys Acta,2000,1488(1-2):167-181.

[39] Mantovani A,Sica A. Macrophages,innate immunity and cancer: balance,tolerance,and diversity [J]. Curr Opin Immunol,2010,22(2):231-237.

[40] 胡华辉,黄小龙,全仁夫,等. 急性脊髓损伤模型大鼠血清和脊髓的代谢组学研究[J]. 中国骨伤,2017,30(2):152-158. HU HH,HUANG XL,QUAN RF,et al. The metabolic profilings study of serum and spinal cord from acute spinal cord injury rats [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2017,30(2):152-158. Chinese with abstract in English.

[41] Fan L,Wang K,Shi Z,et al. Tetramethylpyrazine protects spinal cord and reduces inflammation in a rat model of spinal cord ischemia-reperfusion injury[J]. J Vasc Surg,2011,54(1):192-200.

[42] 包理忠,郑胜平,张文凯,等. 甲基强的松龙对急性脊髓损伤患者神经生长因子水平变化的影响及其临床疗效[J]. 现代生物医学进展,2016,16(25):4948-4950. BAO LZ,ZHENG SP,ZHANG WK,et al. Clinical curative effect of methylprednisolone on nerve growth factor levels in patients with acute spinal cord injury[J]. Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan,2016,16(25):4948-4950. Chinese.

[43] 周泽著,郑月焕,陈哲,等. 4-氨基吡啶-3-甲醇对大鼠慢性脊髓损伤的治疗作用研究[J]. 中华骨科杂志,2016,36(10):626-633. ZHOU ZZ,ZHENG YH,CHEN Z,et al. The research on therapeutic effect of 4-AP-3-MeOH on chronic spinal cord injury in rats [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi,2016,36(10):626-633. Chinese. (收稿日期:2017-03-20 本文编辑:王宏)

·读者·作者·编者·

本刊关于一稿两投和一稿两用等现象的处理声明

文稿的一稿两投、一稿两用、抄袭、假署名、弄虚作假等现象属于科技领域的不正之风,我刊历来对此加以谴责和制止。为防止类似现象的发生,我刊一直严把投稿时的审核关,要求每篇文章必须经作者单位主管学术的机构审核,附单位推荐信(并注明资料属实、无一稿两投等事项)。希望引起广大作者的重视。为维护我刊的声誉和广大读者的利益,凡核实属于一稿两投和一稿两用等现象者,我刊将择期在杂志上提出批评,刊出其作者姓名和单位,并对该文的第一作者所撰写的一切文稿 2 年内拒绝在本刊发表,同时通知相关杂志。欢迎广大读者监督。

《中国骨伤》杂志社