

姜黄素修复脊髓损伤的信号通路研究进展

史冬玲¹, 何冰倩¹, 曾亮², 戴灵豪¹ (1.浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 311400; 2.海正药业杭州有限公司, 杭州 311404)

摘要: 姜黄素是从中药姜黄中提取的天然多酚化合物, 对于脊髓损伤的修复显示出良好的疗效。姜黄素可以抑制神经炎症反应; 减少胶质瘢痕的形成; 减少局部神经组织自由基释放和脂质过氧化; 减少神经细胞凋亡和改善脊髓损伤微环境。综述目前姜黄素修复脊髓损伤研究所涉及 8 条信号通路(NF- κ B、TLR4-TAK1-NF- κ B、JAK/STAT、Nrf2、ERS、N-甲基-D-天冬氨酸受体- Ca^{2+} 诱导型一氧化氮合酶、SOX9 和 Wnt/ β -catenin)及相关具有潜力的通路(mTOR), 为姜黄素治疗脊髓损伤作用机制的深入研究提供新思路。

关键词: 姜黄素; 脊髓损伤; 信号通路

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)09-1161-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.028

引用本文: 史冬玲, 何冰倩, 曾亮, 等. 姜黄素修复脊髓损伤的信号通路研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1161-1165.

Research Progress in Signal Pathway of Curcumin for Repairing Spinal Cord Injury

SHI Dongling¹, HE Bingqian¹, ZENG Liang², DAI Linghao¹ (1.Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311400, China; 2.Hisun Pharmaceutical Hangzhou Co., Ltd., Hangzhou 311404, China)

ABSTRACT: Curcumin is a natural polyphenolic compound extracted from turmeric of traditional Chinese medicine and shows good curative effect on the repair of spinal cord injury. Curcumin can inhibit the neuroinflammatory reaction, reduce glial scar formation, reduce local nerve tissue free radical release and lipid peroxidation, reduce nerve cell apoptosis and improve the spinal cord injury microenvironment. In this review, eight signaling pathways involved in the treatment of spinal cord injury with curcumin(NF- κ B, TLR4-TAK1-NF- κ B, JAK/STAT, Nrf2, ERS, N-Methyl-D-aspartate receptor- Ca^{2+} inducible nitric oxide synthase, SOX9 and Wnt/ β -catenin) and one related potential pathway(mTOR), provide new ideas for further study of the mechanism of curcumin in spinal cord injury treatment.

KEYWORDS: curcumin; spinal cord injury; signal pathways

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种破坏性的中枢神经系统创伤, 是临床上导致死亡和残疾的主要原因之一, 常常伴随瘫痪、大小便失禁等, 给 SCI 患者及其家庭带来巨大的经济负担和心理压力。SCI 后的病理学变化主要经历 2 个阶段: ①原发性损伤阶段, 它是由剧烈外力引起的结构破坏和血管功能障碍, 这种损伤是不可逆的; ②继发性损伤阶段, 它是在原发性损伤的基础上发生的复杂的病理生理性改变, 包括炎症、氧化应激、兴奋性毒性、凋亡和脱髓鞘等^[1-3]。继发性损伤又可分为急性期、亚急性期和慢性期 3 个阶段。急性期被认为是在最初的物理损伤后持续的 48 h^[1]。随着微循环的中断, 随之而来的病理变化就是离子失调, 兴奋性毒性, 过多自由基和炎症反应等。目前临床上治疗 SCI 的药物是甲泼尼龙(methylprednisolone, MP), 其在急性期以高剂量

给药 48 h^[4]。但是它的疗效有限, 而且出现尿路感染等不良反应^[5]。目前用于改善 SCI 结局的治疗方法还有手术(脊髓减压、稳定脊髓)和康复护理^[6-7]。

许多科研工作者对 SCI 后修复也进行了研究与探索。越来越多的 SCI 治疗报道是有效的, 如细胞治疗(移植神经干细胞、间充质干细胞、嗅鞘细胞、施万细胞、胚胎干细胞等); 分子治疗[神经营养因子、抗 Nogo 抗体和白细胞介素-10(IL-10)等]; 组织工程(构造 3D 支架包括水凝胶、明胶海绵、纳米支架等)等^[8-9]。抗炎治疗也被报道可以改善 SCI 的功能恢复^[10]。然而, 科研工作者还需要更多的相关研究, 才能让这些新策略应用于临床。

1 姜黄素对于 SCI 的修复效应

近年来, 中医药在 SCI 治疗领域引起了越来越多的关注。活性成分、草药^[11-12]以及复方^[13], 都在 SCI 的治疗中显示出疗效。姜黄素[1,7-双(4-

基金项目: 浙江中医药大学校级科研基金项目(2017ZY20, 2019ZZ08)

作者简介: 史冬玲, 女, 硕士, 助理实验师

Tel: (0571)61768511

E-mail: 1183726327@qq.com

羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮]是从中药姜黄中提取的天然多酚化合物,具有抗炎、抗氧化的功效^[14]。在心血管^[15]、胃肠^[16]、肾脏^[17]、内分泌^[18]、肌肉骨骼^[19]和神经系统^[20]中具有多种作用。姜黄素的低分子量和极性结构使其能够有效穿过血脑屏障^[21]。姜黄素对于 SCI 的修复效应研究,科研工作者做了相当多的探索。姜黄素可以减少由 SCI 引起的损伤^[22];抑制神经炎症反应^[23];通过下调胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达,减少胶质瘢痕的形成^[14];减少局部神经组织自由基释放和脂质过氧化(保护脊髓组织免受氧化应激^[22],降低组织丙二醛水平,增加组织中谷胱甘肽、过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性^[24]);减少神经细胞凋亡和改善 SCI 微环境。由此可见姜黄素已经成为治疗 SCI 的一种潜力药物。

2 姜黄素修复 SCI 的相关信号通路

2.1 抑制 SCI 后的神经炎症反应

2.1.1 NF- κ B 信号通路 在正常生理状态下, NF- κ B 二聚体通过与 I κ B 蛋白相关联在细胞质中保持无活性。诱导刺激触发 I κ B 激酶复合物的激活,导致 I κ B 蛋白的磷酸化,泛素化和降解。释放的 NF- κ B 二聚体易位至细胞核,结合特定的 DNA 序列,并促进靶基因的转录^[25]。SCI 后, NF- κ B 信号通路过度活化,大量的 NF- κ B 入核,调控靶基因引起严重的炎症反应^[26]。炎症可导致神经元的死亡和胶质疤痕的形成,以及最终神经元功能的丧失^[27]。胶质疤痕组织通常被认为是轴突生长的生物化学和物理屏障^[28]。SCI 后 I κ B α 水平降低,姜黄素处理受损的脊髓可诱导更高水平的 I κ B α 表达^[29]。姜黄素和 NF- κ B p65 siRNA 通过抑制 NF- κ B 信号通路可抑制星形胶质细胞活化,下调星形胶质细胞趋化因子 MCP-1、RANTES 和 CXCL10 的表达,减少巨噬细胞和 T 细胞的浸润,从而减少 SCI 后胶质疤痕的炎症^[30]。

2.1.2 TLR4-TAK1-NF- κ B 信号通路 SCI 后,微环境比较复杂,刺激因素与胞膜上的 TLR4 结合后,促使 MyD88 和 TAK1 招募 TLR4,从而使 TLR4 从 TLR4 复合物上解离下来,激活 NF- κ B 依赖的级联反应并启动下游的炎症信号转导,释放促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)或者调节效应蛋白水平^[31],加快 SCI 后的继发性损伤。姜黄素可降低 TAK1 蛋白的磷酸化水平,减少小胶质细胞介导的

炎症反应的关键参与者 MKK6 和 p38MAPK 的磷酸化。姜黄素也显著下调了 NF- κ B 上游调节因子 I κ B 和 I κ B 激酶的表达^[32]。SCI 后姜黄素给药减弱了损伤脊髓中 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路^[33]。

2.1.3 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT 信号通路参与细胞生长、分化、增殖和免疫调节等多个生物过程,它是受酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, RTK)调节的。RTK 活化形成二聚体,与受体偶联的一类胞内非跨膜型的酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)相互作用接近并使相关的 JAK 自身磷酸化而活化;活化的 JAK 可催化 RTK 末端发生磷酸化,与胞质中的信号转导与转录激活子(signal transduction and activator of transcription, STAT)结合;随后, STAT 被 Janus 激酶催化激活,从受体上解离下来,以二聚体的形式入核,识别特定的启动子区域并与之结合,调控相关基因的表达。JAK2/STAT3 信号与星形胶质细胞肥大,增殖和瘢痕形成密切相关^[34],抑制 STAT3 的活性可显著抑制神经炎症的发展。JAK2 在 SCI 后 4 h 明显磷酸化,在 12 h 达到峰值,随后逐渐下降,同时伴随着 STAT3 的磷酸化,时程相似^[35]。姜黄素给药后,受损脊髓中巨大的嗜中性粒细胞聚集以及 p-JAK 和 p-STAT 的表达减少,说明抑制 JAK/STAT 信号通路参与了姜黄素对 SCI 的保护作用^[36]。

2.1.4 核转录相关因子-2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路 Nrf2 是机体抗氧化抗炎通路中的核心转录因子^[37]。Nrf2 介导的神经保护主要由星形胶质细胞赋予^[38-39], Nrf2 与神经细胞中的抗氧化剂应答元件(antioxidant response element, ARE)的结合可诱导一组针对各种氧化应激物的保护性应答的基因表达^[38]。SCI 后, ERK/stat3/p65 参与了小胶质细胞的活化,姜黄素通过激活 Nrf2 可以减轻 ERK/stat3/p65 的磷酸化水平,而 Nrf2 基因缺失会促进 ERK/stat3/p65 磷酸化,ERK 抑制剂 U0126 能在 Nrf2 基因存在或缺失的情况下抑制下游 stat3/p65 活性。因此姜黄素能通过调控 ERK/stat3/p65 信号通路抑制 SCI 后小胶质细胞活化^[40]。

2.2 减少 SCI 后神经细胞的凋亡与死亡

2.2.1 ERS 信号通路 内质网负责正确折叠和处理待分泌的蛋白质,它保持蛋白质折叠平衡的能力对于细胞的功能完整性至关重要。当内质网严

重负载展开或者错误折叠的蛋白质时就会导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。GRP78, GADD153 和 Caspase-12 是 ERS 的标志分子^[41-42]。研究发现, SCI 后 ERS 蛋白 GRP78 表达确实明显增强, 姜黄素干预后, GRP78 的表达量较 SCI 组弱。说明姜黄素可以抑制 ERS 反应, 从而实现对 SCI 的保护作用^[43]。

2.2.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体- Ca^{2+} 诱导型一氧化氮合酶途径 Ca^{2+} 超载诱导细胞损伤的理论是众所周知的 SCI 后神经细胞损伤的机制。在缺血缺氧期间, 神经元释放谷氨酸和天冬氨酸, 而摄取减少。同时, 来自死细胞的兴奋性氨基酸的大量外泄增加了神经间隙中兴奋性氨基酸的浓度。这些氨基酸作用于细胞膜上的 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 导致过度刺激, 引起 Ca^{2+} 超载^[44]。 Ca^{2+} 超载是导致神经缺血后期神经细胞崩解和坏死的主要原因。通过结扎左肾动脉下方的 L3-7 腰动脉建立大鼠脊髓缺血模型, 连续 7 d 腹腔注射姜黄素溶液(30 mg·kg⁻¹)。实验结果显示, 姜黄素显著降低了缺血脊髓中诱导型一氧化氮合酶和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 mRNA 和蛋白的表达, 脊髓缺血后大鼠后肢的运动功能显著改善。姜黄素通过减少诱导型一氧化氮合酶和 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达来发挥对缺血性 SCI 的神经保护作用^[44]。

2.3 减少胶质瘢痕的形成(SOX9 信号通路)

SOX9 是高迁移率族框 DNA 类结合蛋白的成员, 并且集中参与人类发育过程^[45]。SOX9 是决定胶质瘢痕细胞外成分 CSPG 表达的关键因子^[46]。正常情况下, 星形胶质细胞不表达细胞纤维化标志蛋白 α -SMA, 但在炎症因子刺激下出现 GFAP 和 α -SMA 共表达, 说明星形胶质细胞在损伤后发生表型改变, 发生纤维增生后形成胶质瘢痕。SCI 后 SOX9 能刺激星形胶质细胞分泌胶质瘢痕细胞外基质成分, 并诱导其出现纤维化表型。姜黄素通过干扰 SOX9 活性, 减少细胞外基质沉积, 有效地控制了纤维化进程。姜黄素联合发挥抗炎和抗纤维化的作用, 同时调控 NF- κ B 和 SOX9 通路, 抑制胶质瘢痕细胞内外成分合成, 促进 SCI 后神经功能恢复^[40]。

2.4 减少 SCI 后骨髓的丢失(Wnt/ β -catenin 信号通路)

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号通路中最经典的一条通路。Wnt/ β -catenin 信号通路的关键

参与者是 Frizzled 蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)和 β -catenin。Wnt 蛋白与受体结合后, Frizzled 蛋白和 LRP 活化, 抑制降解复合物 APC 蛋白/轴素/糖原合成激酶的活性, 使得 β -catenin 在胞质内大量聚集而入核, 激活转录因子, 进一步激活靶基因的表达。Wnt/ β -catenin 信号通路在胚胎发育中起着关键的作用, 并且与神经发育、轴突导向、神经病理性疼痛缓解、神经元存活以及 SCI 有关^[47-48]。Wnt/ β -catenin 信号通路在 SCI 后被激活, LRP-6、 β -catenin 和糖原合酶激酶-3 β 的蛋白表达水平显著改变^[49]。SCI 后大鼠股骨远端的 Wnt3a、Lrp5 和 ctnnb1 的 mRNA 水平低于假手术大鼠。姜黄素处理后, SCI 大鼠增强 Wnt3a、LRP-5 和 ctnnb1 的股骨 mRNA 水平。此外, SCI 大鼠股骨远端 β -catenin 的蛋白表达低于假手术大鼠, 姜黄素处理后 β -catenin 的蛋白表达上调。这说明姜黄素可以对抗大鼠 SCI 后至少一部分骨髓的丢失^[50]。

2.5 多通路联合效应(抑制 SCI 后的炎症和纤维化)

SCI 微环境是一个较为复杂的环境, 可激活多条信号通路。而姜黄素又是一个多靶点、多效应的药物。所以姜黄素对于 SCI 的修复效应也可影响多条信号通路, 比如姜黄素可通过双重靶向调控大鼠 SCI 后的炎症和纤维化来调节 NF- κ B 和 SOX9 信号通路, 降低细胞内和胞外胶质瘢痕成分的表达^[30]。姜黄素是 JAK2 / STAT3 和 NF- κ B 抑制 SCI 的双刃剑。通过抑制反应性星形胶质细胞增生和炎症来进行 SCI 后修复^[29]。

3 姜黄素参与 SCI 修复的潜在信号通路[雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)]

哺乳动物 mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 参与高度保守的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-AKT 信号转导途径^[51]。据报道^[52], 除了结构和细胞-细胞间相互作用之外, mTOR 还调节神经元和神经胶质的多种生理过程, 包括它们的生长、存活、新陈代谢和自噬。姜黄素也是众所周知的多靶点药物, 可抑制多种疾病的 mTOR 信号通路。mTOR 信号通路或许也是姜黄素治疗 SCI 的潜在治疗靶点。但是目前还没有涉及姜黄素对 mTOR 信号通路影响的研究。因此需要进一步研究, 以明确相关机制, 为姜黄素治疗 SCI 的潜在应用提供有力证据^[53]。

4 结论与展望

姜黄素作为一个多靶点、多效应药物,通过影响 SCI 过程中的多个信号通路来发挥效应。应用姜黄素治疗 SCI、促进脊髓功能恢复、改善预后具有十分广阔的前景。目前临床上,姜黄素用药具有低吸收、代谢迅速等缺点。在以后的研究中可关注分析姜黄素的构效关系,找到合适的衍生或者代谢物促进姜黄素的生物利用率。

针对继发性 SCI 的病理及病理生理改变,研究姜黄素作用的相关信号通路,阐明姜黄素的详细作用机制,可以为临床治疗 SCI 提供新思路。在以后的研究中同时可关注以下几点问题:①姜黄素是否通过 mTOR 信号通路参与 SCI 修复;②姜黄素用于 SCI 治疗时,激活多条信号通路,各通路之间的关系是怎样的,有没有主次之分;③在脊髓继发性损伤不同阶段,不同的信号通路对姜黄素敏感度是否一致。

REFERENCES

- [1] KWON B K, TETZLAFF W, GRAUER J N, et al. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury [J]. *Spine J*, 2004, 4(4): 451-464.
- [2] HA K Y, CARRAGEE E, CHENG I, et al. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats: biochemical analysis and effect on glial cells [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(3): 404-411.
- [3] HA K Y, KIM Y H, RHYU K W, et al. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats [J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(6): 864-872.
- [4] BRESLIN K, AGRAWAL D. The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: a review of the evidence, controversies, and recommendations [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(11): 1238-1245; quiz 1246-1248.
- [5] HURLBERT R J. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: point [J]. *Neurosurgery*, 2014, 61(Suppl 1): 32-35.
- [6] CARREON L Y, DIMAR J R. Early versus late stabilization of spine injuries: a systematic review [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(11): E727-E733.
- [7] GOMARA-TOLDRA N, SLIWINSKI M, DIJKERS M P. Physical therapy after spinal cord injury: a systematic review of treatments focused on participation [J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 37(4): 371-379.
- [8] SILVA N A, SOUSA N, REIS R L, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury [J]. *Prog Neurobiol*, 2014(114): 25-57.
- [9] VISMARA I, PAPA S, ROSSI F, et al. Current options for cell therapy in spinal cord injury [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(9): 831-849.
- [10] LIU X, ZHANG Y, YANG Y, et al. Therapeutic effect of curcumin and methylprednisolone in the rat spinal cord injury [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2018, 301(4): 686-696.
- [11] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(4): 1287-1291.
- [12] ZHANG C, MA J, FAN L, et al. Neuroprotective effects of safranal in a rat model of traumatic injury to the spinal cord by anti-apoptotic, anti-inflammatory and edema-attenuating [J]. *Tissue Cell*, 2015, 47(3): 291-300.
- [13] WANG L, JIANG D M. Neuroprotective effect of Buyang Huanwu decoction on spinal ischemia-reperfusion injury in rats is linked with inhibition of cyclin-dependent kinase 5 [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013(13): 309.
- [14] LIN M S, LEE Y H, CHIU W T, et al. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury [J]. *J Surg Res*, 2011, 166(2): 280-289.
- [15] KHURANA S, VENKATARAMAN K, HOLLINGSWORTH A, et al. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging [J]. *Nutrients*, 2013, 5(10): 3779-3827.
- [16] BRUMATTI L V, MARCUZZI A, TRICARICO P M, et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments [J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 21127-211253.
- [17] GHOSH S S, GEHR T W, GHOSH S. Curcumin and chronic kidney disease(CKD): major mode of action through stimulating endogenous intestinal alkaline phosphatase [J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 20139-20156.
- [18] MENG B, LI J, CAO H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 2101-2113.
- [19] PEDDADA K V, PEDDADA K V, SHUKLA S K, et al. Role of curcumin in common musculoskeletal disorders: a review of current laboratory, translational, and clinical data [J]. *Orthop Surg*, 2015, 7(3): 222-231.
- [20] KULKARNI S K, DHIR A. An overview of curcumin in neurological disorders [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2010, 72(2): 149-154.
- [21] DENG J, GRANDE F, NEAMATI N. Small molecule inhibitors of Stat3 signaling pathway [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, 7(1): 91-107.
- [22] SAHIN KAVAKLI H, KOCA C, ALICI O. Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2011, 17(1): 14-18.
- [23] ORMOND D R, PENG H, ZEMAN R, et al. Recovery from spinal cord injury using naturally occurring antiinflammatory compound curcumin: laboratory investigation [J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 16(5): 497-503.
- [24] CEMIL B, TOPUZ K, DEMIRCAN M N, et al. Curcumin improves early functional results after experimental spinal cord injury [J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2010, 152(9): 1583-1590; discussion 1590.
- [25] HAYDEN M S, GHOSH S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 203-234.
- [26] BRACCHI-RICARD V, LAMBERTSEN K L, RICARD J, et al. Inhibition of astroglial NF-kappaB enhances oligodendrogenesis following spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2013(10): 92.
- [27] DARVISHI M, TIRAIHI T, MESBAH-NAMIN S A, et al. Decreased GFAP expression and improved functional recovery in contused spinal cord of rats following valproic acid therapy [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(12): 2319-2333.
- [28] LUAN Y, CHEN M, ZHOU L. MiR-17 targets PTEN and facilitates glial scar formation after spinal cord injuries via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2017(128): 68-75.
- [29] WANG Y F, ZU J N, LI J, et al. Curcumin promotes the spinal

- cord repair via inhibition of glial scar formation and inflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2014(560): 51-56.
- [30] YUAN J, LIU W, ZHU H, et al. Curcumin inhibits glial scar formation by suppressing astrocyte-induced inflammation and fibrosis in vitro and *in vivo* [J]. *Brain Res*, 2017(1655): 90-103.
- [31] SUN L, LI M, MA X, et al. Inhibition of HMGB1 reduces rat spinal cord astrocytic swelling and AQP4 expression after oxygen-glucose deprivation and reoxygenation via TLR4 and NF-kappaB signaling in an IL-6-dependent manner [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 231.
- [32] ZHANG N, WEI G, YE J, et al. Effect of curcumin on acute spinal cord injury in mice via inhibition of inflammation and TAK1 pathway [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5): 1001-1006.
- [33] NI H, JIN W, ZHU T, et al. Curcumin modulates TLR4/NF-kappaB inflammatory signaling pathway following traumatic spinal cord injury in rats [J]. *J Spinal Cord Med*, 2015, 38(2): 199-206.
- [34] SOFRONIEW M V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(12): 638-47.
- [35] SONG Y, ZENG Z, JIN C, et al. Protective effect of ginkgolide B against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the Jak/STAT signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(3): 610-619.
- [36] ZU J, WANG Y, XU G, et al. Curcumin improves the recovery of motor function and reduces spinal cord edema in a rat acute spinal cord injury model by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(8): 1331-1336.
- [37] DENICOLA G M, KARRETH F A, HUMPTON T J, et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 106-109.
- [38] KRAFT A D, JOHNSON D A, JOHNSON J A. Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroquinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytes conditions neurons against oxidative insult [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(5): 1101-1112.
- [39] SHIH A Y, JOHNSON D A, WONG G, et al. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(8): 3394-3406.
- [40] 袁继超. 姜黄素抑制脊髓损伤后胶质瘢痕形成的机制及其对神经再生的影响[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [41] LIN P, WENG X, LIU F, et al. Bushen Zhuangjin decoction inhibits TM-induced chondrocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6): 1519-1528.
- [42] RON D, WALTER P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7): 519-529.
- [43] 俞茜. 姜黄素对大鼠急性脊髓损伤的保护作用及其机制[D]. 延安: 延安大学, 2016.
- [44] ZHANG J, WEI H, LIN M, et al. Curcumin protects against ischemic spinal cord injury: The pathway effect [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(36): 3391-3400.
- [45] LEFEBVRE V, DUMITRIU B, PENZO-MENDEZ A, et al. Control of cell fate and differentiation by Sry-related high-mobility-group box (Sox) transcription factors [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(12): 2195-2214.
- [46] GRIS P, TIGHE A, LEVIN D, et al. Transcriptional regulation of scar gene expression in primary astrocytes [J]. *Glia*, 2007, 55(11): 1145-1155.
- [47] ZHANG Y K, HUANG Z J, LIU S, et al. WNT signaling underlies the pathogenesis of neuropathic pain in rodents [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 2268-2286.
- [48] ZIAEI A, ARDAKANI M R, HASHEMI M S, et al. Acute course of deferoxamine promoted neuronal differentiation of neural progenitor cells through suppression of Wnt/beta-catenin pathway: a novel efficient protocol for neuronal differentiation [J]. *Neurosci Lett*, 2015(590): 138-144.
- [49] LU G B, NIU F W, ZHANG Y C, et al. Methylprednisolone promotes recovery of neurological function after spinal cord injury: association with Wnt/beta-catenin signaling pathway activation [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(11): 1816-1823.
- [50] YANG X, HE B, LIU P, et al. Treatment with curcumin alleviates sublesional bone loss following spinal cord injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015(765): 209-216.
- [51] LASARGE C L, DANZER S C. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014(7): 18.
- [52] YANG G S, ZHOU X Y, AN X F, et al. mTOR is involved in stroke-induced seizures and the anti-seizure effect of mild hypothermia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5821-5829..
- [53] LIN J, HUO X, LIU X. "mTOR signaling pathway": A potential target of curcumin in the treatment of spinal cord injury [J]. *Biomed Res Int*, 2017(2017): 1634801.

收稿日期: 2018-07-17

(本文责编: 李艳芳)