

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.039

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241129.1024.005\(2024-11-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241129.1024.005(2024-11-29))丙戊酸治疗脊髓损伤作用机制的研究进展^{*}柯义兵¹,郭浩然¹,王勇平^{2△}

(1. 兰州大学第一临床医学院,兰州 730000;2. 兰州大学第一医院骨科,兰州 730000)

[摘要] 脊髓损伤(SCI)会导致不同程度的脊髓运动功能障碍、部分感觉丧失和括约肌功能障碍。SCI 分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段,原发性损伤阶段的脊髓细胞坏死和继发性损伤阶段的细胞凋亡、氧化应激和自噬导致大量细胞受损,导致永久性神经功能障碍。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)在调节细胞活性及基因转录中起关键作用,SCI 导致的神经功能障碍与蛋白乙酰化水平不平衡相关的转录功能障碍有关。丙戊酸是一种 HDAC 抑制剂,临床常作为抗癫痫药物使用,可能具有治疗中枢神经系统疾病的潜力。丙戊酸通过抑制 HDAC 进而调节氧化应激、细胞自噬、离子失衡、小胶质细胞分化及抑制炎症反应,发挥神经保护作用。该文综述了丙戊酸治疗 SCI 的相关分子机制。

[关键词] 脊髓损伤;丙戊酸;信号通路**[中图法分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0779-07Research progress on mechanism of valproic acid
in treatment of spinal cord injury^{*}KE Yibing¹,GUO Haoran¹,WANG Yongping^{2△}

(1. First Clinical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Orthopedics, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) can result in varying degrees of spinal motor dysfunction, partial sensory loss and sphincter dysfunction. SCI is divided into two stages: primary injury and secondary injury. The spinal cord cell necrosis during the primary injury period and apoptosis, oxidative stress and autophagy during the secondary injury period lead a large number of cell injury and permanant neurodysfunction. The histone deacetylase (HDAC) plays a key role in regulating the cellular viability and gene transcription. Neurodysfunction induced by SCI is associated with transcriptional dysfunction associated with unbalanced levels of protein acetylation. Valproic acid (VPA) is a inhibitor of HDAC and is usually used as an antiepileptic drug in clinic. Studies show that VPA may have the potential to treat the central nervous system diseases. VPA inhibits HDAC, and then regulates oxidative stress, cellular autophagy, ion imbalance, microglia differentiation and inflammatory response, and plays the neuroprotective effect. This paper reviewed the related molecular mechanism of VPA in treating SCI.

[Key words] spinal cord injury; valproic acid; signaling pathways

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可导致脊髓功能障碍,并与多种全身性并发症相关,如心血管、肺和胃肠道疾病^[1]。SCI 分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段,原发性损伤阶段虽然短暂,但直接对脊髓造成的物理损伤会引起不可逆性损害。原发性损伤所致的结构损伤形成了继发性损伤的病理条件,继发性损伤的急性期涉及神经炎症、离子失衡、氧化应激、谷氨酸兴奋毒性、神经源性休克和一系列细胞及分子紊乱^[2-4]。研究表明,丙戊酸可以通过调节离子失衡、细胞自噬、抑制炎症反应和氧化应激等多种途径对脑卒

中、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病等多种疾病具有治疗作用^[5-7]。在 SCI 的早期阶段,结构性损伤导致内皮细胞通透性增加、内皮血管舒缩功能障碍和血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)损伤。BSCB 被破坏后导致血液成分进入脊髓实质,最终导致局部水肿、离子失衡、神经胶质和神经元损伤,以及炎症因子和大量自由基的产生。内质网应激在脊髓继发性损伤中发挥作用。在 SCI 大鼠模型中,内质网应激可降解紧密连接和黏附连接蛋白等 BSCB 的组成,因此内质网应激不仅会使 BSCB 功能发生障碍,还会导致

许多炎性细胞进入 BSCB^[8-9]。

目前,对于 SCI 的治疗措施包括手术减压、药物(如大剂量激素、神经营养因子和抗生素)和康复治疗等^[10]。药物是最常用的治疗方法,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)抑制剂通过增加组蛋白乙酰化,调节基因转录和上调神经营养基因表达水平,减少炎症和调节自噬发挥其神经保护作用^[11],因此 HDAC 抑制剂有望成为 SCI 治疗的有效干预措施。丙戊酸是一种广谱 HDAC 抑制剂,在临床上用于治疗各种神经系统疾病,如癫痫、精神疾病和偏头痛。现有研究表明,丙戊酸在 SCI 后可通过减弱 BSCB 的破坏,调节细胞自噬通量、神经干细胞分化、炎症反应、氧化应激与离子失衡等促进 SCI 的恢复^[12]。

1 丙戊酸减少细胞自噬通量

自噬通过降解溶酶体途径回收和降解有毒物质、异常蛋白和受损细胞器来维持细胞内稳态。自噬首先在细胞质中形成隔离膜隔离受损的物质,称为吞噬团。吞噬团伸长和闭合后,产生的双膜囊泡自噬体吞噬异常物质后与溶酶体融合形成自溶酶体,其中的内容物通过溶酶体降解并回收。细胞质微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3,LC3)是一种自噬调节蛋白,位于自噬体内膜,当细胞自噬开始后,LC3 前体加工转为 LC3-I,进而结合自噬体膜表面的磷脂酰乙醇胺形成 LC3-II。通常 LC3-II 表达水平直接反映了细胞自噬能力,其表达水平越高,细胞自噬能力越强。有研究已经证明自噬标记物 LC3-II 在 SCI 后 24 h 内表达上调^[13],因此细胞自噬可能是 SCI 继发性损伤的重要过程。

mTOR 属于磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)家族,参与调节 DNA 修复和生长。mTOR 通路有两个关键因素,mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 控制蛋白合成、自噬、增殖、细胞生长、应激反应和细胞代谢,而 mTORC2 则参与细胞极性和细胞存活的调节^[14]。mTORC1 在调节细胞自噬中发挥主要作用,通过去磷酸化和磷酸化自噬相关蛋白基因 13(autophagy-related gene 13,ATG13)和 Unc-51 样自噬激活激酶 1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1,ULK1)调节自噬^[15]。ULK1 位于触发自噬过程的最上游和关键位置并与 ATG13、ATG101 和 200 kDA 家族相互作用形成蛋白复合物。ULK1 在自噬发生过程中起调节和介导作用,在机体营养丰富的条件下,通过减少 ULK1 和 ATG13 的磷酸化降低 ULK1 活性,导致自噬抑制^[16],而当机体营养物质不足时,mTORC1 会增强 ULK1 的活性促进自噬的发生,自噬的过程也是为机体提供营养的过程^[17]。在 PI3K 通路中,蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)位于 mTORC1 的上游,可调节 mTORC1 介导的信号通路。在通过不同的信号通路激活 PI3K 之后,磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-

bisphosphate,PIP2)转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-phosphate,PIP3)进而募集下游 Akt 到内膜,并通过磷酸化活化。Akt 的激活会降低结节性硬化症复合体(tuberous sclerosis complex,TSC1/TSC2)的活性并调节 mTORC1 介导的自噬信号通路。磷酸酶和张力蛋白同源蛋白基因(phosphatase and tensin homolog,PTEN)是 PI3K 的拮抗剂,可减少 PIP2 和 PIP3 的产生,并且充当 Akt-mTOR 通路的抑制剂。PTEN 还可直接抑制 SCI 后的轴突再生,而抑制 PTEN 可以促进 SCI 后的轴突再生^[18]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)是一种代谢调节因子,在真核细胞中表达,可感应细胞能量状态,通过激活分解代谢途径产生能量,同时也参与自噬过程,是一种自噬正性调节剂^[19]。AMPK 与 mTOR 通路具有拮抗关系,AMPK 直接磷酸化 Ser467、Ser555、Thr574 和 Ser637 以增加 ULK1 活性,并通过促进 TSC1/TSC2 异二聚体的组装来抑制 mTORC1 活性^[20],因此 AMPK 的激活可促进自噬的发生。

自噬在维持细胞内蛋白合成与降解平衡方面起着重要作用,SCI 后自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 等自噬标志物表达水平上调^[21],这对于 SCI 的恢复有积极的作用,因为自噬激活后可减少损伤面积,抑制神经炎症,从而保护运动神经元^[22]。但是自噬是一把双刃剑,过度的自噬激活会导致细胞损伤加重。丙戊酸可明显降低 SCI 后 Beclin-1 和 LC3 的表达水平,使蛋白的降解处于相对平衡的状态,从而加快 SCI 的恢复^[23]。

自噬激活后可保护微管免受颈上级神经节蛋白 10(superior cervical ganglion 10,SCG10)的降解,并促进 SCI 后的轴突再生。SCG10 是微管动力学的调节剂,c-Jun N 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)在 Ser62/73 上磷酸化 SCG10 并负性调节 SCG10 活性^[24],而丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase1,MAPK1)通过 MAPK1-JNK 通路介导 JNK 去磷酸化从而激活 JNK。丙戊酸同样可激活 JNK,发挥保护微管蛋白的作用^[25]。神经轴突导向因子-1(Netrin-1)是一种趋化因子,在神经系统发育过程中作为轴突迁移的信号,参与自噬调节。在 SCI 中,Netrin-1 抑制 mTORC1,激活 AMPK 以刺激自噬,还可激活 MAPK1,通过 MAPK1-JNK 通路抑制 SCG10,从而改善功能恢复^[26]。丙戊酸还可抑制 Netrin-1,发挥调节 SCI 后的脊髓自噬稳态促进 SCI 恢复^[23]。目前的研究表明丙戊酸可以通过调节自噬来改善 SCI,自噬通量的平衡对于维持细胞的稳定性具有重要作用,但自噬溶酶体系统的过度激活还会导致细胞损伤,因此在丙戊酸调节自噬通量的机制中丙戊酸的药量及调节自噬溶酶体系统的平衡点仍是未来研究的方向。除此之外,丙戊酸是否通过调节

细胞内的线粒体自噬进而改善细胞内的能量供应同样是未来研究的方向。

2 丙戊酸调节神经干细胞分化

成人脊髓含有具有分化为神经元潜力的多能神经干/前体细胞(neural stem/progenitor cells, NSPCs)群体。从脊髓分离的 NSPCs 是用于修复 SCI 后脊髓中神经损伤的细胞来源^[27]。NSPCs 具有自我更新、不对称分裂、迁移至损伤部位和产生新神经细胞的特点,是中枢神经系统中具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞能力的祖细胞。但是 SCI 后内源性神经发生和髓鞘再生非常有限,因为活化的 NSPCs 主要分化为星形胶质细胞而不是神经元或少突胶质细胞,从而会增加神经胶质瘢痕的形成。因此增强 NSPCs 的活性以产生更多的神经元和更少的星形胶质细胞将是 SCI 的治疗策略之一。

研究表明丙戊酸可促进 SCI 后 NSPCs 的神经发生潜能,在短期 SCI 病程(≤ 7 d)中,丙戊酸通过抑制炎症介质发挥神经保护作用。长期病程(≥ 4 周)中,丙戊酸可促进 NSPCs 向神经元分化^[28]。在长期病程中,丙戊酸会明显增加损伤脊髓中新生神经元标志物双皮质素(doublecortin, DCX)和成熟神经元标志物神经元特异性核蛋白(neuronal nuclear antigen, NeuN)的表达水平,并抑制其分化成星形胶质细胞和少突胶质细胞^[29]。八聚体结合转录因子 4(octamer-binding transcription factor 4, Oct 4)可以将星形胶质细胞转化为神经元,丙戊酸经由 PI3K-Akt-mTOR 通路还增加了 Oct 4 启动子的活性,明显提高人星形胶质细胞向神经细胞转化的效率,同时还能促进轴突再生。作为 HDAC 抑制剂,丙戊酸在增加乙酰化染色质水平的同时还调节许多基因的表达,丙戊酸的神经保护特性还涉及调节神经营养因子,丙戊酸上调的神经生长因子包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞系源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)。BDNF 和 GDNF 能避免神经元死亡,促进受损神经元的再生和分化,在 SCI 条件下对神经元存活和神经轴突生长起重要作用。干细胞疗法的疗效在近年来已在多种疾病中得到证实,其他研究表明干细胞的治疗作用主要是通过其释放的分泌型囊泡外泌体来发挥作用,外泌体因直径极小可顺利通过 BSCB,并且干细胞来源的外泌体已被证实在 SCI 的治疗中有着特殊的疗效^[30]。丙戊酸除调节神经营养因子外,是否还通过调节 NSPCs 外泌体的释放来发挥促进 SCI 恢复的作用,同样是未来探索的方向之一。

3 丙戊酸改善炎症反应

炎症反应是机体的一种保护机制,然而过度炎症反应可阻碍神经修复和再生。SCI 后出血和组织坏死可快速触发小胶质细胞和星形胶质细胞的极化,激活许多炎症相关通路^[31],同时募集外周免疫细胞到病变

区域,在病变区域发生炎症细胞级联反应,进一步导致 BSCB 破坏。小胶质细胞的极化和炎症反应最终诱导神经元死亡并导致永久性神经功能缺损^[32]。小胶质细胞的极化分为经典极化(M1 型)和替代极化(M2 型)。M1 型释放导致组织损伤的促炎介质,而 M2 型释放抗炎和营养组织的相关因子^[33]。小胶质细胞极化从 M2 向 M1 型转变在其介导的神经炎症反应中发挥了重要作用^[34],SCI 诱导的 M1 型小胶质细胞极化和随后释放的炎性因子,如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferon, INF)等,会直接导致神经元死亡,同时诱导血管内皮细胞表达多种细胞黏附和趋化性分子。这些炎症因子会刺激一氧化氮(nitric oxide, NO)合成,导致毛细血管通透性增加和 BSCB 功能障碍,同时促进神经元凋亡^[35]。SCI 后还会产生大量髓鞘碎片,吞噬细胞清除髓鞘碎片的过程会进一步加重炎症反应^[36]。抑制 SCI 诱导的小胶质细胞极化和随后的神经炎症反应已被证明可改善 SCI 患者的恢复^[37]。丙戊酸治疗使小胶质细胞极化向 M2 型转移,并减轻了小胶质细胞介导的炎症反应,经丙戊酸处理后, M1 型小胶质细胞的标志物 CD16 蛋白和离子化钙结合合适配分子 1(Ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba-1)表达水平受到明显抑制,而 M2 型小胶质细胞的标志物 CD206 蛋白的表达水平增加^[28]。在其他神经系统疾病中,如创伤性脑损伤中,丙戊酸也明显抑制小胶质细胞极化,下调 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达,继而抑制炎症反应^[38]。

NF- κ B 是炎症介质的中心转录因子,在小胶质细胞极化中起重要作用^[39-40]。由极化的小胶质细胞通过 NF- κ B 途径诱导的神经炎症反应同样是继发性损伤的关键促成因素^[39]。NF- κ B 通路在细胞坏死或受损后激活小胶质细胞分泌大量炎性细胞因子,促使炎症反应的级联放大^[41]。而信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)的活化具有缓解多种 NF- κ B 驱动的炎症和代谢紊乱的潜力^[42],丙戊酸通过 STAT1 介导的 NF- κ B 途径的乙酰化,抑制小胶质细胞介导的中枢炎症反应,这依赖于 SCI 后的 HDAC3 活性^[28],STAT1 受 HDAC3 的调节,而丙戊酸处理抑制了 SCI 后 HDAC3 的表达和活性,进而增强了 STAT1 及 NF- κ B p65 乙酰化,乙酰化的 STAT1 与核 NF- κ B p65 形成复合物,抑制 NF- κ B p65 核转位和表达,减弱了 SCI 后小胶质细胞介导的中枢炎症反应^[28]。NF- κ B 通路是传统的炎症信号通路,然而细胞内的信号通路是相互交织的网络结构,并非单一的线性结构,因此丙戊酸是否会调节交织网络的其他的信号通路,如 EDA2R-NIK 炎症通路等,也是值得研究的方向。

4 丙戊酸调节离子失衡与氧化应激

在 SCI 炎症反应发生的同时还会出现离子失衡

及氧化应激^[43],Na⁺通道的过度激活是常见的导致SCI加重的机制之一。Na⁺通过电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)内流对维持神经细胞的兴奋性和调节细胞稳态具有重要作用。SCI中VGSC的过度激活也是小胶质细胞极化的起始因素,过量的Na⁺内流可触发突触前神经元中谷氨酸的释放,导致突触后神经元兴奋性神经毒性,高水平的细胞外谷氨酸导致谷氨酸受体过度激活还可引起内皮细胞功能障碍,谷氨酸兴奋性神经毒性和内皮功能障碍同样会导致BSCB功能障碍,最终导致神经元细胞死亡^[44],丙戊酸通过抑制VGSCs可以改善Na⁺失衡,这与丙戊酸治疗癫痫的作用是一致的。Mg²⁺稳态的抑制也可引起谷氨酸神经毒性,Mg²⁺是生物体细胞内的碱性阳离子之一,在许多酶促反应中充当辅因子,合成DNA和蛋白,防止活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的脂质过氧化,在脑缺血神经恢复中起重要作用^[45]。SCI可引起Mg²⁺水平的下降和促

进脊髓中氧化应激的扩散。通过调节Mg²⁺的稳态和对特异性钠通道的抑制可减少SCI中的炎症和星形胶质细胞增生。ULAS等^[46]对16只大鼠通过压迫主动脉的肾下部分及髂动脉分叉部分45 min诱导SCI,并将这些大鼠平均分为SCI组和SCI+丙戊酸组。SCI+丙戊酸组在SCI术后腹腔注射丙戊酸(300 mg/kg),SCI组注射等量生理盐水,结果显示SCI明显降低了受损脊髓组织中Mg²⁺、Zn²⁺和Se⁴⁺等离子水平,与SCI组比较,SCI+丙戊酸组中观察到脊髓组织Mg²⁺、Zn²⁺和Se⁴⁺等离子水平明显上调。Zn²⁺是人体必需的微量营养元素,在机体氧化应激、炎症、伤口愈合和DNA损伤修复等过程中起作用。Zn²⁺可通过调节谷氨酸信号传导来防止谷氨酸的神经毒性,SCI继发性损伤导致Zn²⁺水平明显下降,氧化应激增加。丙戊酸提升SCI后Zn²⁺水平是其发挥神经保护作用的机制之一。除此之外,丙戊酸还可防止Cr²⁺、Cu²⁺和Fe³⁺等促氧化元素的过度增加^[47]。

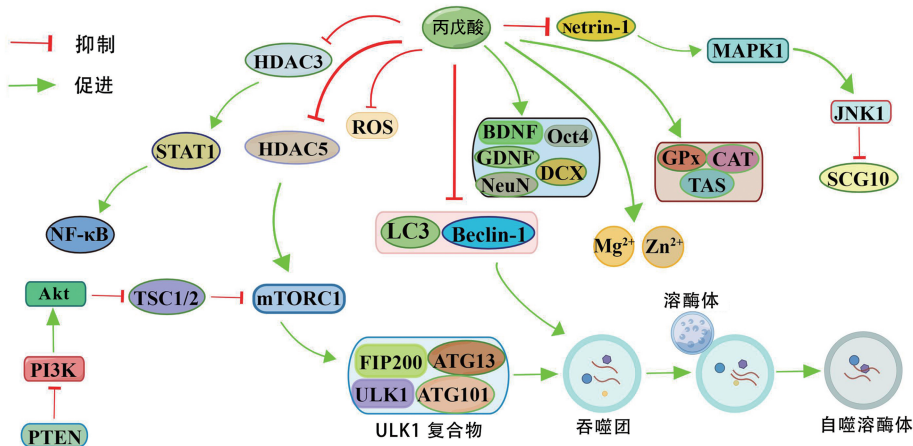


图1 丙戊酸治疗SCI的相关分子机制

在离子失衡的同时伴随着氧化应激,SCI后机体抗氧化状态(total antioxidant status, TAS)下降,过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等抗氧化酶的活性下降,缺血/再灌注刺激产生的ROS和活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS)引起的氧化应激导致细胞膜脂质、蛋白及DNA的损伤。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)是细胞膜的主要成分,其结构中双烯丙基亚甲基的存在使其对ROS和RNS非常敏感,使其成为第一攻击目标。脊髓由于高PUFA组成和有限的抗氧化能力,在损伤后非常容易受到氧化应激的损伤,并且ROS与PUFA的反应会导致氧化损伤进一步扩散及细胞膜通透性的破坏,最终导致细胞死亡^[48]。在体内研究中发现,SCI继发性损伤期间用丙戊酸治疗大鼠SCI后,除了TAS、CAT和GPx等抗氧化酶的活性明显增加外,Mg²⁺水平与ROS诱导的脂质过氧化间存在反比关系^[49],表明SCI期间丙戊酸的神经保护机制之一可能是提高Mg²⁺水

平,以抑制ROS介导的氧化应激。以上研究表明丙戊酸可通过调节离子失衡与氧化应激来发挥抗SCI的作用,而细胞内除离子失衡可促进细胞氧化外,细胞内的ROS主要是由线粒体产生,而在细胞损伤后线粒体通过自噬导致ROS产生增加,并且过度的线粒体自噬还会导致细胞内供应的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少,进一步导致细胞损伤。丙戊酸治疗SCI的相关分子机制见图1。而丙戊酸是否可以调节线粒体ROS的生成及线粒体的自噬仍然未知,这同样是未来研究的方向之一。

5 总结与展望

SCI由于原发性损伤期间的坏死和继发性损伤引起自噬、炎症反应和氧化应激等导致神经元损伤,进而导致永久性神经功能障碍。现有的治疗方式包括手术治疗、药物治疗、细胞疗法等,早期手术治疗可以解除脊髓压迫及恢复脊柱的稳定性,治疗类药物包括激素、米诺环素、神经节苷脂等,其治疗效果包括改善

微循环、控制炎症反应、提高神经元活性等。但是大剂量激素冲击疗法在治疗 SCI 时可产生激素相关的并发症。细胞疗法包括神经干细胞、施万细胞的移植,细胞疗法作为 SCI 最具有应用前景的治疗方式,仍然面临较多问题,如移植的细胞能否存活,能否与宿主的神经元建立有效的突触联系等。

目前还没有恢复 SCI 患者运动功能的有效治疗措施。丙戊酸作为一种广谱 HDAC 抑制剂,具有良好的安全性,合并症少,治疗剂量下几乎不对患者的精神产生影响,是颅脑术后预防性抗癫痫治疗的首选用药。丙戊酸具有潜在的抗氧化和抗炎特性,并可预防缺血再灌注后的氧化应激等并发症,通过各种作用机制来保护受损的脊髓组织,包括调节自噬、抑制炎症反应、调节离子失衡与氧化应激、增加抗氧化酶活性和抗氧化元素水平保护 BSCB,从而减轻继发性损伤,因此丙戊酸未来可能作为临床治疗 SCI 的辅助治疗选择。

鉴于丙戊酸对受损脊髓组织的保护作用,未来它很有可能成为临床治疗 SCI 的辅助治疗手段。但目前该应用尚缺乏临床试验数据支撑,所以丙戊酸治疗 SCI 可能产生的并发症将是未来研究的重要方向之一。此外,在临床治疗 SCI 时,确定丙戊酸的最佳药物组合、合适剂量,以及对大脑内神经元电活动产生的影响,同样是未来研究需要探索的方向,也是亟待攻克挑战。只有深入研究并解决这些问题,才能让丙戊酸在 SCI 治疗中发挥更大的价值。

参考文献

[1] ECKERT M J, MARTIN M J. Trauma: spinal cord injury[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97 (5):1031-1045.

[2] FANG Y, HUANG X, WAN Y, et al. Deficiency of TREK-1 potassium channel exacerbates secondary injury following spinal cord injury in mice[J]. *J Neurochem*, 2017, 141(2):236-246.

[3] LI M X, WENG J W, HO E S, et al. Brain delivering RNA-based therapeutic strategies by targeting mTOR pathway for axon regeneration after central nervous system injury[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(10):2157-2165.

[4] ZHANG D, WANG F, ZHAI X, et al. Lithium promotes recovery of neurological function after spinal cord injury by inducing autophagy[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13 (12): 2191-2199.

[5] BIESTERVELD B E, PUMIGLIA L, IANCU A, et al. Valproic acid treatment rescues injured tissues after traumatic brain injury[J]. *J Trau-*

ma Acute Care Surg, 2020, 89(6):1156-1165.

[6] ZHANG Z, XU J, XU P, et al. Quetiapine combined with sodium valproate in patients with Alzheimer's disease with mental and behavioral symptoms efficacy observation[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:1278092.

[7] GAO X, ZEB S, HE Y Y, et al. Valproic acid inhibits glial scar formation after ischemic stroke[J]. *Pharmacology*, 2022, 107(5/6):263-280.

[8] ZHENG B, ZHOU Y, ZHANG H, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents the disruption of blood-spinal cord barrier via inhibiting endoplasmic reticulum stress following spinal cord injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(12):1520-1531.

[9] ZHOU K, SANSUR C A, XU H, et al. The temporal pattern, flux, and function of autophagy in spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):466.

[10] COLLINS-YODER A, LOWELL J. Valproic acid: special considerations and targeted monitoring[J]. *J Neurosci Nurs*, 2017, 49(1):56-61.

[11] KUBOYAMA T, WAHANE S, HUANG Y, et al. HDAC3 inhibition ameliorates spinal cord injury by immunomodulation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8641.

[12] WANG D, WANG K, LIU Z, et al. Valproic acid labeled chitosan nanoparticles promote the proliferation and differentiation of neural stem cells after spinal cord injury[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(2):456-466.

[13] LIU S, LI Y, CHOI H M C, et al. Lysosomal damage after spinal cord injury causes accumulation of RIPK1 and RIPK3 proteins and potentiation of necroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5):476.

[14] KAUR A, SHARMA S. Mammalian target of rapamycin (mTOR) as a potential therapeutic target in various diseases [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(3):293-312.

[15] NODA T. Regulation of autophagy through TORC1 and mTORC1[J]. *Biomolecules*, 2017, 7(3):52.

[16] LIU Y, XU H, AN M. mTORC1 regulates apoptosis and cell proliferation in pterygium via targeting autophagy and FGFR3[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7339.

[17] ZACHARI M, GANLEY I G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6):585-596.

[18] TANG Y J, LI K, YANG C L, et al. Bisperox-

- ovanadium protects against spinal cord injury by regulating autophagy via activation of ERK1/2 signaling[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019,13:513-521.
- [19] JO E K, SILWAL P, YUK J M. AMPK-targeted effector networks in mycobacterial infection[J]. *Front Microbiol*, 2019,10:520.
 - [20] TAMARGO-GÓMEZ I, MARÍÑO G. AMPK: regulation of metabolic dynamics in the context of autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3812.
 - [21] BAI L, MEI X, WANG Y, et al. The role of Netrin-1 in improving functional recovery through autophagy stimulation following spinal cord injury in rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 350.
 - [22] MENG H Y, SHAO D C, LI H, et al. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018,18(2):2237-2244.
 - [23] DE CAMPOS VIDAL B, MELLO M L S. Sodium valproate (VPA) interactions with DNA and histones[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163:219-231.
 - [24] WANG Y F, LIU F, LAN J, et al. The effect of botulinum neurotoxin serotype a heavy chain on the growth related proteins and neurite outgrowth after spinal cord injury in rats[J]. *Toxins (Basel)*, 2018,10(2):66.
 - [25] TROLLE C, GOLDBERG E, LINNMAN C. Spinal cord atrophy after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroimage Clin*, 2023,38:103372.
 - [26] BAI L, MEI X, SHEN Z, et al. Netrin-1 improves functional recovery through autophagy regulation by activating the AMPK/mTOR signaling pathway in rats with spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017,7:42288.
 - [27] ZHANG L Q, ZHANG W M, DENG L, et al. Transplantation of a peripheral nerve with neural stem cells plus lithium chloride injection promote the recovery of rat spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2018,27(3):471-484.
 - [28] CHEN S, YE J, CHEN X, et al. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF- κ B pathway dependent of HDAC3[J]. *J Neuroinflammation*, 2018,15(1):150.
 - [29] FARZANEHFAR P, HORNE M K, AUMA-NN T D. Can valproic acid regulate neurogenesis from nestin⁺ cells in the adult midbrain? [J]. *Neurochem Res*, 2017,42(8):2127-2134.
 - [30] YI H, WANG Y. A meta-analysis of exosome in the treatment of spinal cord injury[J]. *Open Med (Wars)*, 2021,16(1):1043-1060.
 - [31] GUO L, LV J, HUANG Y F, et al. Bioinformatics analyses of differentially expressed genes associated with spinal cord injury: a microarray-based analysis in a mouse model[J]. *Neural Regen Res*, 2019,14(7):1262-1270.
 - [32] JIANG X, YU M, OU Y, et al. Downregulation of USP4 promotes activation of microglia and subsequent neuronal inflammation in rat spinal cord after injury[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(11):3245-3253.
 - [33] FAN H, TANG H B, SHAN L Q, et al. Quercetin prevents necroptosis of oligodendrocytes by inhibiting macrophages/microglia polarization to M1 phenotype after spinal cord injury in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 206.
 - [34] XU H, WANG Z, LI J, et al. The polarization states of microglia in TBI: a new paradigm for pharmacological intervention[J]. *Neural Plast*, 2017,2017:5405104.
 - [35] HE Z, ZOU S, YIN J, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress preserves the integrity of blood-spinal cord barrier in diabetic rats subjected to spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2629.
 - [36] KOPPER T J, GENSEL J C. Myelin as an inflammatory mediator: myelin interactions with complement, macrophages, and microglia in spinal cord injury[J]. *J Neurosci Res*, 2018,96(6):969-977.
 - [37] ZENDEDEL A, MÖNNINK F, HASSANZADEH G, et al. Estrogen attenuates local inflammasome expression and activation after spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018,55(2):1364-1375.
 - [38] CHEN X, WANG H, ZHOU M, et al. Valproic acid attenuates traumatic brain injury-induced inflammation in vivo: involvement of autophagy and the Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018,11:117.
 - [39] LIU G, FAN G, GUO G, et al. FK506 Attenu-

ates 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.

[40] JIANG J, LUO Y, QIN W, et al. Electroacupuncture suppresses the NF- κ B signaling pathway by upregulating cylindromatosis to alleviate inflammatory injury in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:363.

[41] CHEN X, WU S, CHEN C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):143.

[42] KUMAR P, GOGULAMUDI V R, PERIAS-AMY R, et al. Inhibition of HDAC enhances STAT acetylation, blocks NF- κ B, and suppresses the renal inflammation and fibrosis in Npr1 haplotype male mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3):F781-795.

[43] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multi-molecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.

[44] SÁMANO C, NISTRI A. Mechanism of neuroprotection against experimental spinal cord injury by riluzole or methylprednisolone[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(1):200-213.

[45] KIRKLAND A E, SARLO G L, HOLTON K F. The Role of magnesium in neurological disorders[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6):730.

[46] PAPPALARDO L W, SAMAD O A, BLACK J A, et al. Voltage-gated sodium channel Nav 1.5 contributes to astrogliosis in an in vitro model of glial injury via reverse Na⁺/Ca²⁺ exchange [J]. *Glia*, 2014, 62(7):1162-1175.

[47] ULAS M, ARGADAL O G. Trace element, antioxidant and oxidant levels in spinal cord injury: different perspective on the effects of valproic acid [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(9):3892-3905.

[48] SHULTZ R B, ZHONG Y. Minocycline targets multiple secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(5):702-713.

[49] SPERL A, HELLER R A, BIGLARI B, et al. The role of magnesium in the secondary phase after traumatic spinal cord injury. A prospective clinical observer study [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(11):509.

(收稿日期:2024-07-02 修回日期:2024-12-05)
(编辑:姚 雪)

(上接第 778 页)

progression of L-2-hydroxyglutaric aciduria in 27 Staffordshire bull terriers [J]. *Vet Rec*, 2016, 179(21):545.

[34] FOURATI H, ELLOUZE E, AHMADI M, et al. MRI features in 17 patients with l2 hydroxyglutaric aciduria[J]. *Eur J Radiol Open*, 2016, 3:245-250.

[35] SHAIMARDANOVA A A, CHULPANOVA D S, SOLOVYEVA V V, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:576221.

[36] 陈丽,王静敏. 异染性脑白质营养不良的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(11): 2107-2114.

[37] 郝静,王朝东,王宪玲. 异染性脑白质营养不良一例并文献复习[J]. *北京医学*, 2021, 43(5): 396-399.

[38] BORGES F M, COSTA M, CARNEIRO Z A, et al. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(10): 1344-1350.

[39] 孙珊珊,赵翠萍. 异染性脑白质营养不良的研究进展[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2021, 57(4): 621-625.

[40] MARTIN P, HAGBERG G E, SCHULTZ T, et al. T2-Pseudonormalization and microstructural characterization in advanced stages of late-infantile metachromatic leukodystrophy[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4):969-980.

(收稿日期:2024-10-08 修回日期:2025-02-03)
(编辑:成 卓)