doi:10.11659/jjssx.10E023135

·基础研究·

珍宝丸介导NF-κB/p65通路对脊髓损伤大鼠的神经保护作用

王 兴[1],李斯琴[2],张葆鑫[3],阿日奔吉日嘎拉[1]（1.巴彦淖尔市医院脊柱科,内蒙古 巴彦淖尔 015000;2.巴彦淖尔市医院神经外科,内蒙古 巴彦淖尔 015000;3.内蒙古医科大学第二附属医院创伤骨科,内蒙古 呼和浩特 010050）

［摘 要］ **目的** 探讨珍宝丸对脊髓损伤大鼠的神经保护作用及相关机制。**方法** 60只SD大鼠随机均分为对照组、模型组和珍宝丸组,对照组大鼠仅暴露脊髓,模型组和珍宝丸组大鼠均构建脊髓损伤模型。造模成功后,珍宝丸组大鼠给予口服0.6 g/kg珍宝丸干预治疗,间隔24 h给药1次,持续给药28 d,对照组和模型组大鼠则给予相同剂量的生理盐水灌胃。采用巴索·比蒂·布雷斯纳汉(BBB)评分法评估干预治疗前和治疗后4周各组大鼠运动行为学变化;实验结束取大鼠脊髓组织标本,通过HE染色和TUNEL染色法观察评估大鼠脊髓组织病理学变化及神经细胞凋亡情况;通过qRT-PCR法检测炎症因子TNF-α、IL-6和IL-10的表达情况;采用Western blot法检测核因子κB(NF-κB)/p65通路相关蛋白的表达情况。**结果** 干预治疗后4周,模型组大鼠BBB评分低于对照组,珍宝丸组大鼠BBB评分高于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组大鼠脊髓组织结构、形态正常;模型组大鼠脊髓组织结构紊乱,有明显出血、坏死、水肿,大量炎性细胞浸润;珍宝丸组大鼠脊髓组织病变程度较模型组明显减轻。珍宝丸组脊髓组织细胞凋亡数较模型组减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,模型组脊髓组织中TNF-α和IL-6表达升高,IL-10表达下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,珍宝丸组脊髓组织中TNF-α和IL-6表达显著降低,IL-10表达显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。模型组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65和p-NF-κB/p65蛋白表达均较对照组上调,差异有统计学意义($P<0.05$);珍宝丸组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65和p-NF-κB/p65蛋白表达均较模型组下调,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 珍宝丸治疗能够有效改善脊髓损伤大鼠行为学症状,减轻其病理变化,具有神经保护作用,其作用机制可能与阻断NF-κB/p65通路、抑制炎症因子表达有关。

［关键词］珍宝丸;脊髓损伤;神经损伤;NF-κB/p65通路

［中图分类号］R285.5 ［文献标志码］A ［收稿日期］2023-10-30

Neuroprotective effect of Zhenbao pill mediated NF-κB/p65 pathway on rats with spinal cord injury

WANG Xing[1], LI Si-qin[2], ZHANG Bao-xin[3], Aribenjirigala[1] (1. Department of Spine, Bayannur City Hospital, Bayannur Inner Mongolia 015000, China; 2. Department of Neurosurgery, Bayannur City Hospital, Bayannur Inner Mongolia 015000, China; 3. Department of Traumatic Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To explore the neuroprotective effect and related mechanism of Zhenbao pill on rats with spinal cord injury. **Methods** A total of 60 SD rats were randomly divided into the control group, the model group and the Zhenbao pill group. Rats in the control group only exposed the spinal cord, and rats in the model group and the Zhenbao pill group established spinal cord injury models. After the model was successfully established, rats in the Zhenbao Pill group was given 0.6 g/kg Zhenbao pill orally once every 24 hours for 28 days, and rats in the control group and the model group were given the same dose of normal saline by gavage. Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) score was used to evaluate the changes in motor behavior of rats in each group before and 4 weeks after intervention treatment. At the end of the experiment, the spinal cord tissue samples were collected, and the histopathological changes and apoptosis of nerve cells were observed and evaluated by HE staining and TUNEL staining. The expression of inflammatory factors TNF-α, IL-6 and IL-10 was detected by qRT-PCR. The expression of nuclear factor κB (NF-κB)/p65 pathway related proteins was detected by Western blot. **Results** After 4 weeks of intervention treatment, the BBB score of rats in the model group was lower than that in the control group, and the BBB score of rats in the Zhenbao pill group was higher than that in the model group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The structure and morphology of spinal cord tissue of rats in the control group were normal; the spinal cord tissue structure of rats in the model group was disordered, with obvious bleeding, necrosis and edema, and a large number of inflammatory cells infiltrated; the degree of lesion of spinal cord tissue of rats in the Zhenbao pill group was significantly reduced than that in the model group. The number of apoptosis of spinal cord tissue in the Zhenbao pill group was decreased compared with that in the model group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the expressions of TNF-α and IL-6 in spinal cord tissue in the model group were increased,

［基金项目］内蒙古自治区自然科学基金(2020MS08164);内蒙古医科大学科研项目(YKD2021LH095);内蒙古自治区卫生健康委员会联合项目(202202403);巴彦淖尔市科技局科研项目(K202139)

［通信作者］张葆鑫,E-mail:z197213075@yeah.net;阿日奔吉日嘎拉,E-mail:13827852392@163.com

while the expression of IL-10 was decreased, with statistically significant differences (P<0.05). Compared with the model group, the expressions of TNF-α and IL-6 in spinal cord tissue in the Zhenbao pill group were significantly decreased, while the expression of IL-10 was increased, with statistically significant differences (P<0.05). The protein expressions of NF-κB/p65 and p-NF-κB/p65 in spinal cord tissue of rats in the model group was up-regulated compared with those in the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05); the protein expressions of NF-κB/p65 and p-NF-κB/p65 in spinal cord tissue of rats in the Zhenbao pill group were down-regulated compared with those in the model group, and the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusion** Zhenbao pill can effectively improve the behavioral symptoms of rats with spinal cord injury, alleviate its pathological changes, which has neuroprotective effects. Its mechanism may be related to blocking the NF-κB/p65 pathway and inhibiting the expression of inflammatory factors.

Keywords: Zhenbao pill; spinal cord injury; nerve injury; NF-κB/p65 pathway

脊髓损伤是常见的中枢神经系统损伤疾病,是指受内、外因作用导致脊髓出现结构和功能损害,易引发损伤平面以下脊髓神经功能障碍及感觉、运动功能丧失,据统计全球脊髓损伤发生率呈逐年上升趋势,严重损伤患者身心健康,并给社会造成巨大经济负担[1]。研究证实,脊髓损伤后继发炎症反应是影响脊髓功能恢复的重要原因[2-3]。核因子κB(nuclear factor κB,NF-κB)是一种具有多种生理功能的转录因子,正常状态下其呈无活性三聚体状态,当机体受到损伤刺激后则会激活NF-κB/p65通路,促进TNF-α、IL-6等炎症因子表达,进一步加重组织损伤[4]。同时炎症反应使脊髓微环境处于应激状态,多种因素作用会导致脊髓周围神经元变性,加速神经元细胞凋亡,是脊髓损伤的重要病理表征[5]。故抑制神经系统炎症反应及神经元细胞凋亡,恢复损伤后神经功能是脊髓损伤目前研究的重点。蒙药额尔敦-乌日勒又称珍宝丸,是一种常用的中成药,现代药理学研究发现其具有修复破损的神经细胞,抑制细胞凋亡,促进细胞再生与修复,增强机体抗氧化水平等作用[6]。朱晓宇等[7]报道,珍宝丸对斑马鱼外周运动神经损伤及髓鞘损伤具有促再生作用。金光明等[8]报道,联合珍宝丸治疗能够明显促进脑梗死患者神经功能恢复,改善炎症反应。飞翔等[9]研究报道,珍宝丸治疗能够减少急性脊髓损伤大鼠脊髓神经元细胞凋亡,增强抗氧化能力,发挥神经保护作用,对急性脊髓损伤的治疗具有明显的辅助作用[10]。然其发挥作用的分子机制仍不明确,且报道有限。因此本研究通过构建脊髓损伤大鼠模型,探讨珍宝丸对脊髓损伤大鼠的神经保护作用及相关分子机制,以期为脊髓损伤的防治提供更多依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

60只SPF级健康SD大鼠,8周龄,体质量170~220 g,平均(190±20)g,均购自北京维通利华[生产许可证号:SCXK(京)2021-0011]。饲养条件:温度(26±2)℃,湿度(56±4)%,12 h昼夜交替,分笼饲养,自由进食水。

1.2 实验试剂及仪器

珍宝丸(内蒙古蒙药股份有限公司);HE染色试剂盒(上海信裕生物科技有限公司);TUNEL染色试剂盒(北京博尔迈生物技术有限公司);BCA蛋白定量试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司);反转录试剂盒[翌圣生物科技(上海)股份有限公司];兔抗鼠NF-κB/p65单克隆抗体、辣根酶偶联抗兔IgG抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)。蛋白凝胶电泳仪(美国Bio-Rad公司);PCR仪(上海赛默生物科技发展有限公司);低温高速离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司);PCR引物由上海生工生物设计合成。

1.3 模型建立

所有大鼠适应性喂养1周,随机均分为对照组、模型组、珍宝丸组,每组20只。对照组大鼠仅暴露脊髓,不损伤脊髓。模型组和珍宝丸组大鼠均建立脊髓损伤模型:腹腔注射30 mg/kg 1%戊巴比妥钠进行麻醉,俯卧位固定大鼠,剃除背部皮毛,以T_8棘突为中心,作1个2~3 cm的纵行切口,切开并显露T_7~T_{12}椎板,切除T_{10}椎板与棘突,充分显露脊髓,使用10 g的冲击棒垂直坠下打击脊髓中心位置,大鼠出现摆尾反射,双后肢回缩扑动后瘫痪即表示造模成功。待伤口缝合后,立即给予大鼠腹腔注射生理盐水以补充体液,每天按摩大鼠膀胱协助其排尿,每日早晚各1次,持续1周,至大鼠建立反射排尿。

1.4 术后治疗

造模成功后24 h,珍宝丸组大鼠给予0.6 g/kg珍宝丸口服,每间隔24 h给药1次,持续给药28 d。对照组和模型组大鼠给予相同剂量的生理盐水灌胃。

1.5 行为学评估

分别在干预治疗前及干预治疗后4周采用巴索·比蒂·布雷斯纳汉(Basso, Beattie, Bresnahan,BBB)评分[11]评估各组大鼠双后肢运动功能情况,总评分0~21分,0分表示无可见活动,21分为功能正常,评分越高表明活动越接近正常,评估3次取均值。

1.6 观察脊髓组织病理学变化

实验结束后麻醉处死所有大鼠,取各组大鼠脊髓组

织包埋制成标本,5 μm切片,60 ℃烘箱烤片2 h,根据HE染色试剂盒步骤进行染色,待操作完成后采用梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性胶封片,静置12 h,于光学显微镜下观察。

1.7 观察脊髓损伤组织细胞凋亡情况

取包埋后各组大鼠脊髓组织标本,5 μm切片,于10%中性甲醛溶液中固定10 min,浸入PBS冲洗2次,于含2%过氧化氢的PBS中再次固定5 min。采用TUNEL试剂盒进行染色,完成后滴加按比例配置的TdT酶缓冲液,室温孵育1 h,荧光显微镜下观察。

1.8 检测脊髓组织中炎症因子的表达

取50 mg脊髓损伤组织,研磨匀浆,提取总RNA并测定其浓度,使用反转录试剂盒反转录为cDNA,以此作为模板配置PCR反应体系,行实时定量聚合酶链反应(quantitative real time polymerase chain reaction,qRT-PCR)分析,反应条件:95 ℃预变性60 s;95 ℃变性30 s,60 ℃退火45 s,72 ℃延伸15 s,40个循环。根据$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算mRNA相对表达量。引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

mRNA	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
TNF-α	ACTGAGTAGCTTCAGTCGAT	TGCTTGCTCGTTAATCGC
IL-6	AAGCAACGACAGATTCTGA	GATTTCTATGAGTACTGTG
IL-10	GCTTGCCTATACGGATTCAA	ATCGTCTGAGTACAGTTAGT
β-actin	ACGATATACGTAGCACTTGC	CTGAATAGTAGCTGGTACCA

1.9 Western blot检测脊髓组织中NF-κB、p65蛋白表达

取各组大鼠脊髓组织,研磨匀浆后加入蛋白裂解液,提取总蛋白,BCA法检测蛋白浓度。取蛋白样品进行凝胶电泳,先用80 V恒压电泳1 h,待样品跑至分离胶时,电压调整为120 V,样品跑至底部后关闭电源,取出分离胶,转至PVDF膜,加入封闭液孵育1 h,TBST洗膜3次,加入NF-κB/p65(1∶1 000)、p-NF-κB/p65(1∶1 000)一抗,4 ℃孵育过夜,次日加入二抗,室温孵育2 h,TBST洗膜,加入ECL化学发光液,曝光采集图像,根据Image J软件分析各组蛋白相对表达。

1.10 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据分析,所有实验数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立t检验,组内治疗前后数据比较采用配对t检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后行为学评估

40只大鼠均成功建立脊髓损伤模型,无模型大鼠死亡,建模成功率100%。干预治疗前,模型组大鼠BBB评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),珍宝丸组与模型组BBB评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。干预治疗后4周,模型组BBB评分较治疗前显著下降($P<0.05$),珍宝丸组BBB评分较治疗前显著升高($P<0.05$);模型组BBB评分显著低于对照组($P<0.05$),珍宝丸组BBB评分显著高于模型组($P<0.05$),见表2。

表2 治疗前后各组大鼠行为学评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后4周	t	P
对照组	20	20.11±0.46	19.97±0.65	0.786	0.437
模型组	20	3.97±1.06*	1.75±0.80*	7.240	0.000
珍宝丸组	20	4.05±0.93*	13.10±2.02*#	−18.199	0.000
F		2 356.391	987.746		
P		<0.001	<0.001		

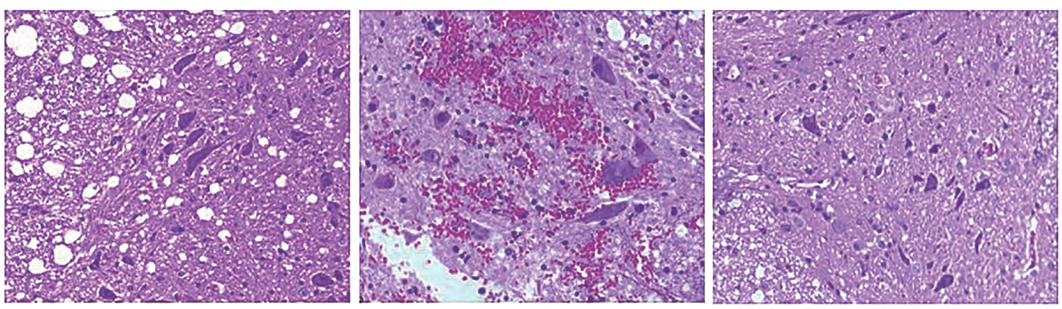
*:与对照组相比,$P<0.05$;#:与模型组相比,$P<0.05$

2.2 各组大鼠脊髓损伤组织病理学变化

HE染色结果显示,对照组大鼠脊髓组织结构、形态完整;模型组大鼠脊髓组织结构紊乱,有明显出血、坏死及神经细胞水肿,大量炎性细胞浸润;珍宝丸组空洞减小,组织水肿及炎性细胞浸润减轻,病理改变减轻,见图1。

2.3 各组大鼠脊髓损伤组织细胞凋亡情况比较

TUNEL染色显示,模型组大鼠脊髓组织细胞凋亡数(76.24±14.13)个,较对照组(12.35±3.26)个增多,差异有统计学意义($t=20.154$,$P<0.001$);珍宝丸组脊髓组织细胞凋亡数(45.67±9.55)个,较模型组减少,差异有统计学意义($t=10.511$,$P<0.001$),见图2。



对照组 模型组 珍宝丸组

图1 HE染色观察各组大鼠脊髓组织病理学变化(×400)

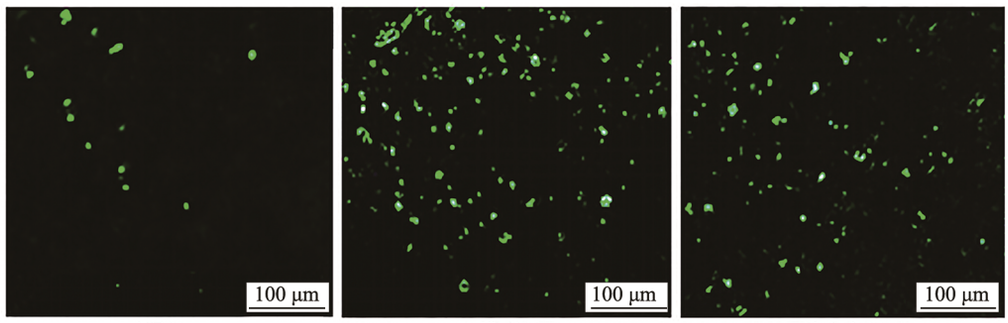


图2 TUNEL染色观察各组大鼠脊髓损伤组织细胞凋亡数量变化

2.4 各组大鼠脊髓组织中炎症因子表达比较

qRT-PCR检测显示,与对照组相比,模型组大鼠脊髓组织中TNF-α和IL-6表达升高,IL-10表达下降,差异均有统计学意义(P<0.05);与模型组相比,珍宝丸组TNF-α和IL-6表达降低,IL-10表达升高,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

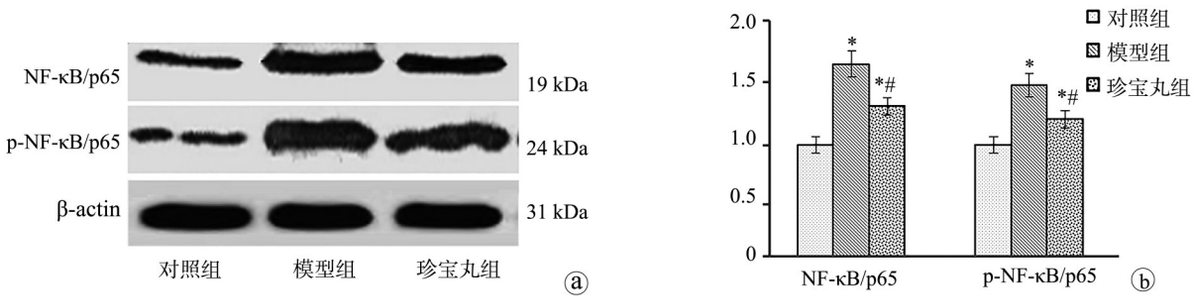
2.5 各组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65蛋白表达比较

Western blot结果显示,与对照组相比,模型组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65、p-NF-κB/p65蛋白表达上调,差异均有统计学意义(P<0.05);与模型组相比,珍宝丸组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65、p-NF-κB/p65蛋白表达下调,差异均有统计学意义(P<0.05),见图3。

表3 各组大鼠脊髓组织中炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组	20	0.57±0.11	0.45±0.18	1.05±0.35
模型组	20	1.31±0.53*	1.18±0.40*	0.51±0.12*
珍宝丸组	20	1.02±0.25*#	0.92±0.27*#	0.67±0.17*#
F		23.466	30.961	27.841
P		<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组相比,P<0.05;#:与模型组相比,P<0.05



a:Western blot检测蛋白条带图;b:蛋白定量表达柱状图 *:与对照组相比,P<0.05;#:与模型组相比,P<0.05

图3 各组大鼠脊髓组织中NF-κB/p65蛋白表达水平比较

3 讨论

目前临床上除了以手术减压治疗脊髓损伤外,还在尝试各种方法来缓解术后痉挛及神经继发性损伤,但并未获得较好的疗效,究其原因可能是现有治疗方法大多只针对单一生理病理变化进行治疗,要想提高整体治疗效果,还需进一步探讨脊髓损伤的多种病理机制,进行多方面的联合治疗[12-13]。

在蒙药理论中,脊髓损伤称为白脉病,是赫依、血交搏,损及白脉引起的一系列症候。现代药理学研究表明,珍宝丸能调节血液循环,使受损的神经细胞得到修复及再生,有助于脊髓损伤的恢复。此外,有研究发现其含有的黄酮类成分还能抑制细胞凋亡、发挥抗肿瘤作用[7]。目前研究已证实,珍宝丸在促进脊髓损伤恢复方面具有重要作用[14]。本研究观察到,珍宝丸组大鼠相比模型组具有更高的运动功能评分,说明珍宝丸能有效改善脊髓损伤大鼠神经行为学功能;病理学观察显示,模型组大鼠脊髓组织病理损伤及神经元细胞凋亡明显加重,给予珍宝丸治疗后,组织病理学改变明显减轻,神经细胞凋亡数减少,与上述文献报道相一致。提示珍宝丸治疗具有较高的使用价值,分析珍宝丸中含有黄酮类化合物和Cu、Fe、Zn、Ca等微量元素,可营养神经与血液,通过调节受损机体及补充局部营养,为受损部位提供修复和再生微环境,利于促进周围神经损伤修复。同时脊髓周围神经损伤会引起自身免疫反应和炎性细胞聚集,阻碍神经纤维的再生,而珍宝丸中含有的黄酮类化合物可抵抗低密度脂蛋白的氧化作用,保护血管内皮细胞,发挥抗氧化、抗炎作用,为神经细胞再生提供了条件。

此外,黄敏聪等[15]和Zhao等[16]报道,神经损伤后组织微环境的改变可以导致炎性细胞的早期激活,推动局部炎症,而珍宝丸可改善炎症微环境,促进受损组织恢复。本研究也得出脊髓损伤后炎症因子大量释放,炎症反应加重,给予珍宝丸干预则可显著减轻炎症反应,与上述研究结论相吻合,这得益于珍宝丸中有效成分的抗氧化、抗炎作用。

NF-κB/p65是重要的抗炎免疫反应调节信号通路。研究表明,脊髓损伤后产生的氧自由基等可刺激神经细胞中NF-κB活化,并进入细胞核与对应靶序列结合,从而调控IL-1β、TNF-α、IL-6等下游相关基因,加剧损伤区炎症反应及组织损害程度[17-19]。Tang等[20]研究发现,抑制NF-κB通路可减少脊髓损伤后的继发性损伤,降低并发症发生率,并加快受损脊髓组织的修复。Guo等[21]研究显示,阻断NF-κB途径可以减轻小胶质细胞炎症,延缓神经元组织细胞凋亡,改善脊髓损伤后的运动功能。本研究发现,给予珍宝丸治疗后NF-κB/p65通路相关蛋白表达均显著下降,表明在脊髓损伤的治疗中珍宝丸能够抑制NF-κB/p65通路激活,减轻炎症反应,降低神经细胞损伤,起到神经保护作用,与文献[20-21]报道结果相一致。

综上所述,应用珍宝丸治疗脊髓损伤大鼠能明显改善大鼠的运动功能,抑制神经细胞凋亡,减轻炎症反应,起到神经保护作用,可能与抑制NF-κB/p65通路有关。本研究为脊髓损伤的治疗提供了可行方案,但目前仅处于基础实验探索阶段,后期还需与临床实验相结合,提供更有力的科学依据。

[参考文献]

[1] Badhiwala JH, Wilson JR, Fehlings MG. Global burden of traumatic brain and spinal cord injury[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1): 24-25. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30444-7.

[2] Karsy M, Hawryluk G. Modern medical management of spinal cord injury[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(9): 65. doi: 10.1007/s11910-019-0984-1.

[3] Hutson TH, Di Giovanni S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(12): 732-745. doi: 10.1038/s41582-019-0280-3.

[4] Zhang Q, Michael JL, Baltimore D. 30 years of NF-κB: a blossoming of relevance to human pathobiology[J]. Cell, 2017, 168(1): 37-57. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.012.

[5] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533. doi: 10.3390/ijms21207533.

[6] 宝莉莉,宋福顺,都格尔,等. 蒙药额尔敦-乌日勒的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(3): 53-56. doi: 10.3969/j.issn.1007-8517.2019.3.zgmzmjyyzz201903014.

[7] 朱晓宇,王红月,李怀平,等. 如意珍宝丸对斑马鱼神经损伤的保护及促再生作用研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 307-313. doi: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.004.

[8] 金光明,李 军,冀小伟,等. 蒙药珍宝丸治疗脑梗死后遗症的疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(7): 3. doi: 10.3969/j.issn.1006-6810.2021.07.003.

[9] 飞 翔,哈斯巴拉,道日娜,等. 蒙药额日敦·乌日勒对急性脊髓损伤大鼠神经元凋亡的影响及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(22): 37-43. doi: 10.7619/jcmp.20232286.

[10] 陶 名,贺永雄. 脊髓损伤药物治疗研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(11): 1340-1342. doi: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2022.54.11.016.

[11] Barros Filho TE, Molina AE. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats[J]. Clinics (Sao Paulo), 2008, 63(1): 103-108. doi: 10.1590/s1807-59322008000100018.

[12] Shank CD, Walters BC, Hadley MN. Current topics in the management of acute traumatic spinal cord injury[J]. Neurocrit Care, 2019, 30(2): 261-271. doi: 10.1007/s12028-018-0537-5.

[13] Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1437-1450. doi: 10.4103/1673-5374.274332.

[14] 姬 智,郭建光,张建宇. 珍宝丸对脊髓损伤大鼠NGF的调节作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(3): 286-287. doi: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2023.55.03.007.

[15] 黄敏聪,杨正标,徐志伟,等. 如意珍宝丸对慢性神经源性疼痛大鼠炎症因子水平的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2790-2793. doi: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.008.

[16] Zhao XC, Zhao XP, Wang ZG. Synergistic neuroprotective effects of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine against traumatic spinal cord injury in rat[J]. J Chem Neuroanat, 2021, 118: 102037. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.102037.

[17] Zarate MA, Nguyen LM, Dios RK, et al. Maturation of the acute hepatic TLR4/NF-κB mediated innate immune response is p65 dependent in mice[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1892. doi: 10.3389/fimmu.2020.01892.

[18] Zhang T, Li K, Zhang ZL, et al. LncRNA Airsci increases the inflammatory response after spinal cord injury in rats through the nuclear factor kappa B signaling pathway[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(4): 772-777. doi: 10.4103/1673-5374.295335.

[19] Han FX, Zhang R, Yang XX, et al. Neuroprotective effect of aldose reductase knockout in a mouse model of spinal cord injury involves NF-κB pathway[J]. Exp Brain Res, 2022, 240(3): 853-859. doi: 10.1007/s00221-021-06223-4.

[20] Tang R, Botchway BOA, Meng Y, et al. The inhibition of inflammatory signaling pathway by secretory leukocyte protease inhibitor can improve spinal cord injury[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40(7): 1067-1073. doi: 10.1007/s10571-020-00799-1.

[21] Guo K, Chang Y, Jin Y, et al. circ-Ncam2 (mmu_circ_0006413) participates in LPS-induced microglia activation and neuronal apoptosis via the TLR4/NF-κB pathway[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(8): 1738-1748. doi: 10.1007/s12031-022-02018-6.

(编辑:贺绍梅)