doi:10.11659/jjssx.01E024124

·综 述·

TGF-β在周围神经再生中的研究进展

唐礼强[1,2],屈 云[1] (1.四川大学华西医院康复医学中心,四川 成都 610041;2.宜宾市第二人民医院儿童康复科,四川 宜宾 644000)

[摘 要] 周围神经损伤(PNI)是创伤患者中最常见的问题之一。PNI的治疗策略通常涉及手术修复、康复治疗和药物管理,但治疗效果仍可能达不到预期。在神经损伤后,施万细胞清除细胞碎片,释放促生长因子,提供导向支持,促使受损的神经突起重新生长并连接到目标组织。PNI后,转化生长因子β(TGF-β)被释放到损伤部位,能够诱导星形胶质细胞向A2表型的转化从而上调营养因子表达。同时,TGF-β能够启动施万细胞的一系列表型变化,调节免疫细胞,激活神经固有的生长能力,从而增强神经再生能力。TGF-β还可通过抑制炎症,促进血管生成,维持血-神经屏障的完整性,增强其通透性,为神经再生提供有益的微环境。本文回顾了TGF-β在外周神经再生中可能发挥的作用,并探讨了其中的潜在机制,为更好地治疗PNI提供新的线索。

[关键词] 周围神经再生;TGF-β信号通路;施万细胞;沃勒变性;巨噬细胞

[中图分类号] R741.02 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-01-26

Research progress on TGF-β in peripheral nervous regeneration

TANG Li-qiang[1,2], QU Yun[1] (1. Department of Rehabilitation Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chegndu Sichuan 610041, China; 2. Department of Pediatric Rehabilitation, Second People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan 644000, China)

Abstract: Peripheral nerve injury (PNI) is one of the most common issues among trauma patients. Treatment strategies for PNI typically involve surgical repair, rehabilitation therapy and medication management, but may still not achieve the expected therapeutic outcome. Following nerve injury, Schwann cells clear cellular debris, release growth-promoting factors and provide guidance support that promotes the regrowth of damaged nerve fibersand its reconnection to target tissues. The release of transforming growth factor beta (TGF-β) to the injury site after PNI can induce the transformation of astrocytes to an A2 phenotype, thereby upregulating the expression of neurotrophic factors. Meanwhile, TGF-β can initiate a series of phenotypic changes in Schwann cells, modulate immune cells, and activate the innate growth potential of neurons, thereby enhancing nerve regeneration potential. TGF-β can also promote angiogenesis, maintain the integrity of the blood-nerve barrier and enhance its permeability, thereby providing a beneficial microenvironment for nerve regeneration by inhibiting inflammation. This paper reviews the potential roles of TGF-β in peripheral nerve regeneration and investigates the underlying mechanisms, in order to provide new insights for better treatment of PNI.

Keywords: peripheral nerve regeneration; TGF-β signaling pathway; Schwann cells; Wallerian degeneration; macrophages

外伤、炎症以及神经系统疾病(如多发性神经炎、糖尿病神经病变等)造成的损伤会损害周围神经系统并导致功能缺陷。周围神经损伤(peripheral nervous injury,PNI)的症状和程度因损伤的具体情况而异,可能包括疼痛、感觉异常、肌肉无力或萎缩、运动能力障碍以及自主神经系统功能障碍(如血压或心率异常)[1]。现有的治疗方法包括运动疗法、神经肌肉电刺激、皮质类固醇药物和非甾体类抗炎镇痛药、自体神经移植[2],但各疗法都存在一定缺陷。

PNI可导致各种神经活性物质表达的变化,影响神经元的损伤、存活、生长和再生。PNI发生后,损伤信号会导致编码蛋白质的基因表达发生变化,从而激活神经元的再生反应[3]。PNI后,脊髓中的巨噬细胞群

[基金项目] 四川省科技厅2021年省级科技计划项目(2021YJ0184)

[通信作者] 屈 云,E-mail:dr_yunqu@163.com

[19] Kostic VS, Agosta F, Pievani M, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease[J]. Neurology, 2012, 78(6):409-416. doi:10.1212/WNL.0b013e318245d23c.

[20] Sanches C, Stengel C, Godard J, et al. Past, present, and future of non-invasive brain stimulation approaches to treat cognitive impairment in neurodegenerative diseases: time for a comprehensive critical review[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 12: 578339. doi: 10.3389/fnagi.2020.578339.

[21] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6725. doi: 10.1371/journal.pone.0006725.

[22] 张珂君, 程言博, 刘 沙, 等. 高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者抑郁、焦虑及生活质量的疗效观察[J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(12): 885-890. doi: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.12.005.

(编辑:杨 颖)

聚集在受伤区域,当巨噬细胞耗尽时,会诱导小胶质细胞增殖,促进神经炎症和疼痛过敏的发生[4]。与此同时,在神经的远端,轴突-负责传递信号的冗长突起发生变性,这是对损伤的自然反应,可能会导致损伤部位功能丧失。在这一阶段,轴突及其保护性髓鞘会发生沃勒变性(Wallerian degeneration,WD)。施万细胞(Schwann cell,SC)是周围神经再生的关键,其可大量繁殖以清除碎片,并为随后的轴突再生提供必要的支持[5-6]。轴突通过神经远端重新生长,重新支配神经,最后由SC重新髓鞘化。SC和巨噬细胞是神经再生过程中最重要的细胞。

转化生长因子β(transforming growth factor beta,TGF-β)在许多生理过程中发挥着关键作用,包括免疫反应、细胞分化、细胞增殖和凋亡、细胞黏附和迁移、细胞外基质产生、上皮间质转化和伤口愈合。TGF-β在周围神经再生中具有重要作用,其可通过抑制免疫反应、影响细胞行为、调节轴突生长和促进神经胶质瘢痕形成来调节神经再生。此外,TGF-β还可通过调控神经再生过程中几种关键生化信号的表达及其活性,间接影响神经再生过程。本文总结了TGF-β在周围神经再生中的作用,并探讨其机制,旨在为PNI的治疗提供参考。

1 周围神经再生细胞机制

根据神经结缔组织和轴突损伤的程度,PNI可被分为三类,即神经失用症、轴索断裂和神经断裂[7]。神经失用症是最轻的损伤形式,其特征是局部脱髓鞘,无轴突或结缔组织病变。除脱髓鞘外,轴突病变但结缔组织没有出现明显破坏被称为轴突断裂。神经断裂是最严重的损伤形式,即轴突和结缔组织的部分或完全横断[8]。轴突和髓磷脂的连续性被破坏,在损伤远端就会发生WD[9]。WD是一个复杂的过程,涉及轴突解体、髓鞘崩解和SC激活。WD既是对损伤的反应,又为损伤部位的神经再生做好准备。

1.1 SC助轴突再生通道和微环境的构建

在个体发育成熟后的神经中,SC是一种可再生细胞类型,其在神经损伤后转变为修复状态,以促进神经恢复[10]。PNI后,远离伤口的SC分解其髓鞘并发挥髓鞘吞噬作用以清除髓鞘[11]。SC还在远离的神经中主动参与轴突的降解,通过产生肌动蛋白球加速轴突清理[12]。在受伤后的6 h内,远离伤口的SC还分泌促炎因子,以招募巨噬细胞进一步加速轴突和髓鞘残骸的清除[13-14]。除此之外,SC还分泌细胞因子、生长因子、神经营养因子和细胞外基质分子,以促进神经元的存活和轴突再生[15-16]。

1.2 发芽轴突的延伸

再生轴突从近端残端延伸,SC会经历一系列损伤引起的变化,涉及细胞表型的丧失和获得,即重编程或转分化。重编程赋予SC可塑性,是周围神经再生的重要基础。在细胞重编程后,修复SC增殖并排序成束,纵向延伸形成Büngner带,以帮助引导轴突再生[17]。Büngner带在控制轴突再生穿越神经间隙的方向性和速度方面起着关键作用。研究显示,在小鼠坐骨神经切断后的最初5 d内,当轴突在SC迁移的方向上重新生长时,由于轴突在SC迁移前就重新生长,缺乏方向性,并在再生前缘形成束,从而妨碍再生;在损伤第7天,SC在轴突前方迁移并形成SC束,导致轴突更快、更有方向性地向远端断端生长[18]。

1.3 再生轴突的髓鞘再生

在重新生长的轴突中,只有最粗的轴突与目标细胞发生联系,随后其直径继续增加并发展为成熟的髓鞘纤维。髓鞘再生对于神经纤维的功能恢复至关重要,需要各种神经营养因子和相关分子的参与,其中许多由SC提供[19]。总的来说,WD涉及SC和神经中神经营养因子及其相关信号通路的变化。需要进一步研究阐明这些变化背后的分子机制,为制订PNI的治疗策略提供理论基础。

2 TGF-β的功能和激活

TGF-β是一类细胞因子,对于细胞的生长、分化和修复具有重要作用。在哺乳动物中TGF-β有3个亚型(TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3)。在分泌过程中,TGF-β以非活性的前体形式(latent TGF-β,L-TGF-β)存在,并与多种锚定蛋白结合,这些锚定蛋白在细胞和组织中的特定定位共同协调TGF-β的分布及其功能活性[20-22]。L-TGF-β有多种激活方式。在组织修复和炎症过程中,细胞外基质中的胶原酶类蛋白酶(如基质金属蛋白酶)能够切割和释放L-TGF-β[23]。细胞表面的整合素αVβ8也参与TGF-β的激活[20]。血栓黏附蛋白-1可与TGF-β形成复合物,并释放激活TGF-β[24]。激活机制的复杂性反映了TGF-β在细胞信号传导和生理过程中的重要性。这也说明TGF-β的活性调控受到多种因素的影响,包括细胞微环境和特定的生理状态。

3 TGF-β在周围神经再生中的作用

3.1 TGF-β调节SC活性

SC是周围神经系统中的神经胶质细胞,主要负责髓鞘形成,并通过Büngner带引导受损神经再生;此外,其还参与维持神经系统稳态和调节免疫反应。TGF-β是SC的重要激活剂。TGF-β很有可能参与了

神经修复过程,并与SC的数量呈一定正相关[25]。SC去分化是指在神经损伤后,成熟的SC逆转回一种类似于未成熟状态的细胞表型的过程,其是SC开始重编程的一个重要部分,这种去分化状态可使SC重新获得增殖和迁移能力,从而参与神经再生和修复。研究显示,TGF-β有促进SC去分化的能力,在与TGF-β共培养过程中,RemakSC特有的胶质纤维酸性蛋白的表达增加了10倍,这表明SC处于去分化状态[26]。在重编程过程中,SC会产生促进再生的因子,如神经营养素受体p75、神经胶质蛋白和强效胶质细胞系源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor,GDNF)[27]。定时GDNF基因疗法可促进腰丛神经损伤模型中轴突再生和电生理恢复、颈椎腹侧根撕脱和再植后的运动神经元存活和手部肌肉神经再支配[28-29]。TGF-β通过诱导SC释放GDNF,促进轴突再生,还能帮助SC招募免疫细胞。当与TGF-β共同培养时,SC中白细胞介素(interleukin,IL)1β、IL-6和IL-12的表达水平显著升高,从而在白细胞募集和进一步清除髓鞘碎片中发挥作用[30]。值得注意的是,细胞黏附分子是轴突再生的关键,而TGF-β可增加其在SC中的表达。研究显示,TGF-β1在转录水平上增加了N-CAM和L1-CAM mRNA表达[31]。去分化和非髓鞘化的SC表达高水平的N-CAM和L1-CAM,而成熟和髓鞘化的SC表达低水平的N-CAM和L1-CAM[32]。SC上的L1-CAM能与轴突上表达的N-CAM结合,而SC上的N-CAM则能与轴突上表达的L1-CAM结合,促进轴突再生[33]。修复中的SC同时展现出双极和单极形态,这增强了SC的迁移能力,从而有助于Büngner带的形成[34]。TGF-β可能参与了SC的形态变化。研究表明,TGF-β能诱导SC极化,从而促进Büngner带的形成[35]。因此,TGF-β成为调节SC活性的调控因子,对于神经系统的正常功能和损伤修复过程至关重要。

3.2 TGF-β调节神经损伤后的炎症

在神经损伤初期,SC将巨噬细胞募集到损伤部位以清除髓磷脂碎片的同时,会引发局部炎症,从而启动修复过程[36]。但是,M1型巨噬细胞的浸润和促炎反应会通过干扰SC髓鞘再生降低神经再生能力[37]。TGF-β是一种抑炎因子。有研究发现,Mg/Al层状双氢氧化物纳米颗粒在完全横断和切除脊髓的小鼠模型中,通过增加TGF-β2在神经干细胞中的表达,激活前体细胞,促使M1型巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞,达到抑制炎症、促进神经再生的作用[38]。Liu等[39]的研究认为,TGF-β通过Akt/FoxO1途径诱导脂多糖刺激的巨噬细胞极化偏向M2型,并通过旁分泌显著降低促炎因子的表达,进一步佐证了上述结论。有趣的是,M2型巨噬细胞被TGF-β转化后,会在神经炎症环境中分泌足量的TGF-β,并进一步将更多的M1型巨噬细胞极化为M2型,从而使这种极化成为一个正反馈过程[40-41]。

TGF-β1可抑制效应T细胞和抗原递呈树突状细胞的功能,同时维持Treg细胞的水平[42]。其中,TGF-β支持的Treg细胞具有神经保护作用,可产生抗炎介质(如IL-4、IL-10和TGF-β1),以减轻局部炎症反应[43]。此外,研究表明,Th2细胞可分泌IL-4和IL-10等抗炎细胞因子,抑制Th1和Th17等促炎细胞的浸润,促进神经修复,而TGF-β在损伤神经中的持续表达有助于募集Th2细胞并维持以Th2细胞浸润为主的免疫微环境,从而促进神经的恢复[44]。

3.3 TGF-β促进再生通道的构建

神经元的内在再生能力是指神经元在受到损伤后自身启动一系列生物学过程以促进再生和修复的能力,而TGF-β可通过调控神经元的生长、分化和突触形成等关键过程,提高神经元的内在再生能力,在神经再生过程中发挥重要作用。再生相关基因(regeneration-related genes,RAG)的表达对于神经元的内在生长能力是不可或缺的[45]。RAG的激活与神经元从传输状态到再生状态的转换相关[46]。然而,RAG的这种上调相对短暂,并且在神经损伤后4~6周,RAG的表达完全减弱,TGF-β通过刺激并延长RAG的表达,改善慢性神经损伤后的轴突再生[19],这或许可以解释TGF-β促进再生的作用。TGF-β1通过调节神经元中SLC8A3的表达,从而促进抗凋亡蛋白Bcl-xL的表达,防止氧化应激[47]。在间接层面,首先,M2型巨噬细胞分泌的TGF-β可能通过激活PI3K/Akt途径诱导星形胶质细胞向A2表型的转化[48]。A2型星形胶质细胞可上调多种神经营养因子的表达,包括Clcf1、Tgm1、Ptx3、S100a10、Sphk1和Cd109等,从而促进神经元的存活、生长和分化[49]。其次,TGF-β启动细胞骨架周转以及紧密连接的急剧下调和分解,以促进内皮细胞迁移,促使血管出芽[50]。且TGF-β1和血管内皮生长因子的表达呈正相关,TGF-β1可通过旁分泌途径诱导血管内皮生长因子的表达,间接刺激血管的生成[51]。这对于再生通道的建立是至关重要的,因为血管是提供氧气和养分的重要通道。

3.4 TGF-β和血-神经屏障(blood-nerve barrier,BNB)

BNB是周围神经系统的一种生理屏障,类似于血脑屏障,由内皮细胞、基底膜和周围神经系统中的其他细胞组成,起着保护神经组织免受有害物质侵害的作用。BNB完整性对于维持内部环境和周围神经稳态至关重要[52]。BNB主要位于神经末梢内的微血管中,包括由紧密连接蛋白结合的微血管内皮细胞、附着在血管内皮细胞外侧的周细胞以及覆盖这两种细

胞的基底膜[53]。基底膜作为细胞外基质的一部分,在维持BNB毛细血管的结构和功能方面具有重要作用。研究发现,TGF-β1可以诱导SC产生和基底膜蛋白沉积,从而重塑细胞外基质[52]。细胞外基质通过协助SC迁移,促进轴突定向生长,从而有助于近端和远端神经损伤后的功能恢复[53]。ZO-1是相邻神经束膜细胞之间的紧密连接成分,也在神经内血管中表达[54]。研究显示,PNI后炎症介质会损害BNB通透性,外源性TGF-β可以缓解损伤引起的ZO-1表达下调,从而激活内皮细胞的Smad2/3通路,以减轻局部炎症,增加BNB通透性[55]。综上所述,在神经修复的不同阶段,TGF-β对BNB的不同靶点产生影响,维持BNB完整性并调节其通透性,从而为神经再生创造有利的微环境。

4 总结与展望

TGF-β作为神经保护因子,在促进PNI后的神经再生和恢复中具有潜在应用前景。各种参与周围神经修复的细胞,如巨噬细胞、SC和神经元,均能分泌TGF-β并对其信号作出响应。TGF-β通过调节免疫细胞活性、抑制炎症反应、促进血管生成和纤维组织形成,为神经再生提供支持。但TGF-β治疗也存在潜在的副作用,如促进纤维化和瘢痕形成。因此,在开发TGF-β作为神经损伤治疗手段时,需综合考虑其生物学效应和潜在的不良反应,以确保其安全性和有效性。

[参考文献]

[1] 欧阳燕. 运动中常见的上肢外周神经损伤[J]. 武汉体育学院学报,2002(5):43-44. doi:10.15930/j.cnki.wtxb.2002.05.015.

[2] 连文琦,黄启顺. 周围神经损伤的分类及潜在治疗方法[J]. 华中科技大学学报(医学版),2023,52(1):123-127. doi:10.3870/j.issn.1672-0741.2023.01.022.

[3] Liu Y,Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration[J]. Neural Regen Res,2020,15(2):189-198. doi:10.4103/1673-5374.265540.

[4] Niehaus JK,Taylor-Blake B,Loo L,et al. Spinal macrophages resolve nociceptive hypersensitivity after peripheral injury[J]. Neuron,2021,109(8):1274-1282.e6. doi:10.1016/j.neuron.2021.02.018.

[5] Li X,Zhang T,Li C,et al. Electrical stimulation accelerates Wallerian degeneration and promotes nerve regeneration after sciatic nerve injury[J]. Glia,2023,71(3):758-774. doi:10.1002/glia.24309.

[6] Al-Hadeethi Y,Nagarajan A,Hanuman S,et al. Schwann cell-matrix coated PCL-MWCNT multifunctional nanofibrous scaffolds for neural regeneration[J]. RSC Adv,2023,13(2):1392-1401. doi:10.1039/d2ra05368c.

[7] Seddon HJ. Peripheral nerve injuries[J]. Glasgow Med J,1943,139(3):61-75. doi:10.1039/d2ra05368c.

[8] 古 旸,何 芳,张科勋,等. 闭合性损伤导致周围神经断裂的超声定位诊断价值[J]. 临床超声医学杂志,2018,20(9):647-648. doi:10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2018.09.033.

[9] Carvalho CR,Reis RL,Oliveira JM. Fundamentals and current strategies for peripheral nerve repair and regeneration[J]. Adv Exp Med Biol,2020,1249:173-201. doi:10.1007/978-981-15-3258-0_12.

[10] Jessen KR,Mirsky R. The success and failure of the schwann cell response to nerve injury[J]. Front Cell Neurosci,2019,13:33. doi:10.3389/fncel.2019.00033.

[11] Li R,Li D,Wu C,et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration[J]. Theranostics,2020,10(4):1649-1677. doi:10.7150/thno.40919.

[12] Vaquié A,Sauvain A,Duman M,et al. Injured axons instruct Schwann cells to build constricting actin spheres to accelerate axonal disintegration[J]. Cell Rep,2019,27(11):3152-3166. doi:10.1016/j.celrep.2019.05.060.

[13] Zigmond RE,Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury[J]. Prog Neurobiol,2019,173:102-121. doi:10.1016/j.pneurobio.2018.12.001.

[14] Stratton JA,Holmes A,Rosin NL,et al. Macrophages regulate Schwann cell maturation after nerve injury[J]. Cell Rep,2018,24(10):2561-2572.e6. doi:10.1016/j.celrep.2018.08.004.

[15] Ma KH,Hung HA,Svaren J. Epigenomic regulation of Schwann cell reprogramming in peripheral nerve injury[J]. J Neurosci,2016,36(35):9135-9147. doi:10.1523/JNEUROSCI.1370-16.2016.

[16] Jessen KR,Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves[J]. J Physiol,2016,594(13):3521-3531. doi:10.1113/JP270874.

[17] Arthur-Farraj PJ,Latouche M,Wilton DK,et al. c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration[J]. Neuron,2012,75(4):633-647. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.021.

[18] Chen B,Chen Q,Parkinson DB,et al. Analysis of Schwann cell migration and axon regeneration following nerve injury in the sciatic nerve bridge[J]. Front Mol Neurosci,2019,12:308. doi:10.3389/fnmol.2019.00308.

[19] Sulaiman W,Dreesen TD. Effect of local application of transforming growth factor-β at the nerve repair site following chronic axotomy and denervation on the expression of regeneration-associated genes. Laboratory investigation[J]. J Neurosurg,2014,121(4):859-874. doi:10.3171/2014.4.JNS131251.

[20] Duan Z,Lin X,Wang L,et al. Specificity of TGF-β1 signal designated by LRRC33 and integrin α(V)β(8)[J]. Nat Commun,2022,13(1):4988. doi:10.1038/s41467-022-32655-9.

[21] Wakefield LM,Smith DM,Flanders KC,et al. Latent transforming growth factor-beta from human platelets. A high molecular weight complex containing precursor sequences[J]. J Biol Chem,1988,263(16):7646-7654.

[22] Qin Y,Garrison BS,Ma W,et al. A milieu molecule for TGF-β required for microglia function in the nervous system[J]. Cell,2018,174(1):156-171. doi:10.1016/j.cell.2018.05.027.

[23] Muscella A,Vetrugno C,Cossa LG,et al. TGF-β1 activates RSC96 Schwann cells migration and invasion through MMP-2 and MMP-9 activities[J]. J Neurochem,2020,153(4):525-538. doi:10.1111/jnc.14913.

[24] Murphy-Ullrich JE,Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF-β activation:a therapeutic target for fibrotic disease[J]. Matrix Biol,2018,68:28-43. doi:10.1016/j.matbio.2017.12.009.

[25] 张景喜,左金华,李言君. 面神经损伤后TGF-β的表达与schwann

细胞数量变化关系的研究[J]. 中外医疗,2011,30(8):15-17. doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2011.08.135.

[26] Guénard V, Gwynn LA, Wood PM. Transforming growth factor-beta blocks myelination but not ensheathment of axons by Schwann cells in vitro[J]. J Neurosci,1995,15(1):419-428. doi:10.1523/JNEUROSCI.15-01-00419.1995.

[27] Liu J, Ma X, Hu X, et al. Schwann cell-specific RhoA knockout accelerates peripheral nerve regeneration via promoting Schwann cell dedifferentiation[J]. Glia,2023,71(7):1715-1728. doi:10.1002/glia.24365.

[28] Eggers R, de Winter F, Hoyng SA, et al. Timed GDNF gene therapy using an immune-evasive gene switch promotes long distance axon regeneration[J]. Brain,2019,142(2):295-311. doi:10.1093/brain/awy340.

[29] Eggers R, de Winter F, Arkenaar C, et al. Enhanced regeneration and reinnervation following timed GDNF gene therapy in a cervical ventral root avulsion[J]. Exp Neurol,2019,321:113037. doi:10.1016/j.expneurol.2019.113037.

[30] Chen P, Piao X, Bonaldo P, et al. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair[J]. Neural Regen Res,2019,14(8):1335-1342. doi:10.1007/s00401-015-1482-4.

[31] Awatramani R, Shumas S, Kamholz J, et al. TGFbeta1 modulates the phenotype of Schwann cells at the transcriptional level[J]. Mol Cell Neurosci,2002,19(3):307-319. doi:10.1006/mcne.2001.1094.

[32] Scherer S, Salzer J. Axon-Schwann cell interactions during peripheral nerve degeneration and regeneration[J]. Glial Cell Develop,1996:165-196. doi:10.1093/acprof:oso/9781872748542.003.0009.

[33] Colombo F, Meldolesi J. L1-CAM and N-CAM:from adhesion proteins to pharmacological targets[J]. Trends Pharmacol Sci,2015,36(11):769-781. doi:10.1016/j.tips.2015.08.004.

[34] Min Q, Parkinson DB, Dun XP. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge[J]. Glia,2021,69(2):235-254. doi:10.1002/glia.23892.

[35] Ribeiro-Resende VT, Koenig B, Nichterwitz S, et al. Strategies for inducing the formation of bands of Büngner in peripheral nerve regeneration[J]. Biomaterials,2009,30(29):5251-5259. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.07.007.

[36] Yadav A, Ramasamy TS, Lin SC, et al. Autologous platelet-rich growth factor reduces M1 macrophages and modulates inflammatory microenvironments to promote sciatic nerve regeneration[J]. Biomedicines,2022,10(8):1991. doi:10.3390/biomedicines10081991.

[37] Büttner R, Schulz A, Reuter M, et al. Inflammaging impairs peripheral nerve maintenance and regeneration[J]. Aging Cell,2018,17(6):31. doi:10.1111/acel.12833.

[38] Zhu R, Zhu X, Zhu Y, et al. Immunomodulatory layered double hydroxide nanoparticles enable neurogenesis by targeting transforming growth factor-β receptor 2[J]. ACS Nano,2021,15(2):2812-2830. doi:10.1021/acsnano.0c08727.

[39] Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF-β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway[J]. Stem Cell Res Ther,2019,10(1):345. doi:10.1186/s13287-019-1447-y.

[40] Sulaiman OA, Gordon T. Role of chronic Schwann cell denervation in poor functional recovery after nerve injuries and experimental strategies to combat it[J]. Neurosurgery,2009,65(4 Suppl):A105-A114. doi:10.1227/01.NEU.0000358537.30354.63.

[41] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol,2018,233(9):6425-6440. doi:10.1002/jcp.26429.

[42] Strainic MG, Shevach EM, An F, et al. Absence of signaling into $CD4^+$ cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF-β1 signaling and induction of $Foxp3^+$ regulatory T cells[J]. Nat Immunol,2013,14(2):162-171. doi:10.1038/ni.2499.

[43] Echeverry S, Wu Y, Zhang J. Selectively reducing cytokine/chemokine expressing macrophages in injured nerves impairs the development of neuropathic pain[J]. Exp Neurol,2013,240:205-218. doi:10.1016/j.expneurol.2012.11.013.

[44] Wang AYL, Loh CYY, Shen HH, et al. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cell-mediated sciatic nerve recovery is associated with the upregulation of regulatory T cells[J]. Int J Mol Sci,2020,21(17):6310. doi:10.3390/ijms21176310.

[45] Petrović A, Ban J, Ivaničić M, et al. The role of ATF3 in neuronal differentiation and development of neuronal networks in opossum postnatal cortical cultures[J]. Int J Mol Sci,2022,23(9):4964. doi:10.3390/ijms23094964.

[46] Sulaiman W, Nguyen DH. Transforming growth factor beta 1, a cytokine with regenerative functions[J]. Neural Regen Res,2016,11(10):1549-1552. doi:10.4103/1673-5374.193223.

[47] Chleilat E, Pethe A, Pfeifer D, et al. TGF-β signaling regulates SLC8A3 expression and prevents oxidative stress in developing midbrain dopaminergic and dorsal raphe serotonergic neurons[J]. Int J Mol Sci,2020,21(8):2735. doi:10.3390/ijms21082735.

[48] Pang QM, Zhang Q, Wu XC, et al. Mechanism of M2 macrophages modulating astrocyte polarization through the TGF-β/PI3K/Akt pathway[J]. Immunol Lett,2023,259:1-8. doi:10.1016/j.imlet.2023.05.009.

[49] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature,2017,541(7638):481-487. doi:10.1038/nature21029.

[50] Ozdamar B, Bose R, Barrios-Rodiles M, et al. Regulation of the polarity protein Par6 by TGFbeta receptors controls epithelial cell plasticity[J]. Science,2005,307(5715):1603-1609. doi:10.1126/science.1105718.

[51] 刘 竞,李 康,邱明星. TGF-β1对VEGF在膀胱肿瘤血管生成中的调节作用[J]. 四川大学学报(医学版),2014,45(3):464-466. doi:10.13464/j.scuxbyxb.2014.03.024.

[52] Takeshita Y, Sato R, Kanda T. Blood-nerve barrier (BNB) pathology in diabetic peripheral neuropathy and in vitro human BNB model[J]. Int J Mol Sci,2020,22(1):62. doi:10.3390/ijms22010062.

[53] Negro S, Lauria F, Stazi M, et al. Hydrogen peroxide induced by nerve injury promotes axon regeneration via connective tissue growth factor[J]. Acta Neuropathol Commun,2022,10(1):189. doi:10.1186/s40478-022-01495-5.

[54] Reinhold AK, Rittner HL. Characteristics of the nerve barrier and the blood dorsal root ganglion barrier in health and disease[J]. Exp Neurol,2020,327:113244. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113244.

[55] Nakazaki M, Morita T, Lankford KL, et al. Small extracellular vesicles released by infused mesenchymal stromal cells target M2 macrophages and promote TGF-β upregulation, microvascular stabilization and functional recovery in a rodent model of severe spinal cord injury[J]. J Extracell Vesicles,2021,10(11):e12137. doi:10.1002/jev2.12137.

(编辑:刘 艺)