

干细胞调控巨噬细胞极化缓解脊髓损伤的研究进展

刘丹丹¹, 秦合伟^{1,2*}, 高洋¹, 柴畅¹, 赵依婷¹

¹河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; ²河南中医药大学第二附属医院康复医学科, 河南郑州 450002

[中图分类号] R744; R741.02; R496 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1624.2024.0712

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘丹丹, 秦合伟, 高洋, 等. 干细胞调控巨噬细胞极化缓解脊髓损伤的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1195-1208.

[收稿日期] 2023-12-08 [录用日期] 2024-03-22 [上线日期] 2024-07-12

[摘要] 脊髓损伤(SCI)是一种能够导致运动、感觉和自主神经功能障碍的中枢神经系统损伤。根据免疫微环境状态的不同,巨噬细胞可极化为M1和M2两种表型。在SCI病理生理过程中干细胞调控巨噬细胞极化已成为近年的研究热点。本文通过综述巨噬细胞极化与SCI的关系,间充质干细胞(MSCs)和神经干细胞(NSCs)通过旁分泌、递送分子、衍生外泌体及代谢重编程途径调控巨噬细胞极化缓解SCI,以及干细胞通过酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录活化因子(JAK/STAT)、Notch、Toll样受体4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路等调节巨噬细胞极化表型,进而促进SCI恢复的作用机制,旨在为通过干细胞调控巨噬细胞极化缓解SCI提供理论支撑,并为探索干细胞治疗SCI的相关作用机制提供新视角。

[关键词] 干细胞; 脊髓损伤; 巨噬细胞极化; 间充质干细胞; 神经干细胞

Research progress on macrophage polarization modulated by stem cells for spinal cord injury treatment

Liu Dan-Dan¹, Qin He-Wei^{1,2*}, Gao Yang¹, Chai Chang¹, Zhao Yi-Ting¹

¹School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

²Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China

*Corresponding author, E-mail: qinhewei2012@126.com

This work was supported by the Central Plains Youth Top Talent Project of Central Plains Talent Program (Yu Zutong [2021] No. 44), the Henan Province TCM Top Talent Training Project (Yuwei TCM Letter [2021] No. 15), and the Scientific Research Project of Establishing "Double First-class" TCM in Henan Province (HSRP-DFCTCM-2023-3-27)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) is a central nervous system disease that can lead to motor, sensory, and autonomic dysfunction. Depending on the state of immune microenvironment, macrophage polarization can differentiate into M1/M2 phenotypes. The regulation of macrophage polarization by stem cells in many pathophysiological processes of SCI has become a hot topic of research in recent years. This review summarizes the relationship between macrophage polarization and SCI, and how mesenchymal stem cells (MSCs) and neural stem cells (NSCs) regulate macrophage polarization to improve SCI through paracrine secretion, delivery molecules, derived exosomes, and metabolic reprogramming pathways. It also summarizes the mechanism by which stem cells regulate the macrophage polarization phenotypes to promote SCI recovery through signaling pathways such as Janus tyrosine kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), Notch, Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B (TLR4/NF- κ B), phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt). The aim is to provide theoretical support for the treatment of SCI by regulating macrophage polarization with stem cells and to offer new perspectives for exploring the mechanism of stem cell therapy for SCI.

[Key words] stem cells; spinal cord injury; macrophage polarization; mesenchymal stem cells; neural stem cells

[基金项目] 中原英才计划中原青年拔尖人才项目(豫组通[2021]44号); 河南省中医药拔尖人才培养项目(豫卫中医函[2021]15号); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-3-27)

[作者简介] 刘丹丹, 硕士研究生, 主要从事神经系统疾病的基础与临床研究

[通信作者] 秦合伟, E-mail: qinhewei2012@126.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种能够导致运动、感觉和自主神经功能障碍的中枢神经系统损伤^[1-2]。截至2021年,中国共有创伤性SCI患者759 302例,每年新增66 374例,且呈逐年上升趋势^[3]。SCI可造成不同程度的运动和感觉功能丧失,导致高昂的治疗和康复费用以及高残疾率,给患者和社会带来了沉重负担^[4],但目前尚无明确有效的治疗方法,因此探索新的干预策略至关重要。SCI在病理生理学上可分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段^[5],前者是由外力直接作用于脊柱,出现骨折、椎体移位、骨碎片和脊髓韧带断裂等改变,导致神经实质破坏、轴突网络断裂、出血并伴组织水肿,最终损害脊髓内环境稳态^[3];后者是由原发性损伤引发的级联反应,可持续数周至数月,特征为促炎细胞因子浸润、活性氧(reactive oxygen, ROS)增加、离子稳态丧失、线粒体功能障碍和细胞死亡等^[6-7]。继发性炎症反应是SCI后神经功能恢复的主要障碍,而巨噬细胞在继发性损伤的炎症级联反应中起重要作用^[8]。SCI后聚集在受损脊髓中的巨噬细胞主要来源于脊髓中的常驻小胶质细胞和损伤后募集的活化单核细胞^[9]。巨噬细胞根据其在SCI炎症微环境中的作用可分为M1和M2两种表型,其对于SCI的修复是一把双刃剑:促炎的M1型巨噬细胞可通过吞噬凋亡坏死的细胞,清除细胞碎片,以及释放ROS、促炎因子、蛋白酶或其他细胞毒性因子等,导致继发性SCI的发生^[10];抗炎的M2型巨噬细胞可通过产生抗炎因子及吸引大量免疫细胞透过受损的血脊髓屏障,抑制病变扩张而发挥有益作用^[11]。因此,在SCI的治疗过程中,增加M2型巨噬细胞的比例并延长其在损伤局部微环境中的停留时间可能是一种有前途的治疗策略。

干细胞疗法利用干细胞独特的再生能力为神经损伤修复提供了新的策略。通过细胞移植用于SCI修复的干细胞主要是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和神经干细胞(neural stem cells, NSCs),前者具有强大的自我更新和多向分化能力^[12-13],后者具有分化为神经元并降低移植后肿瘤形成的固有能^[14]。为此,本文深入阐述MSCs和NSCs调控巨噬细胞极化的作用机制及分子途径,以期对SCI的损伤机制及干预研究提供参考。

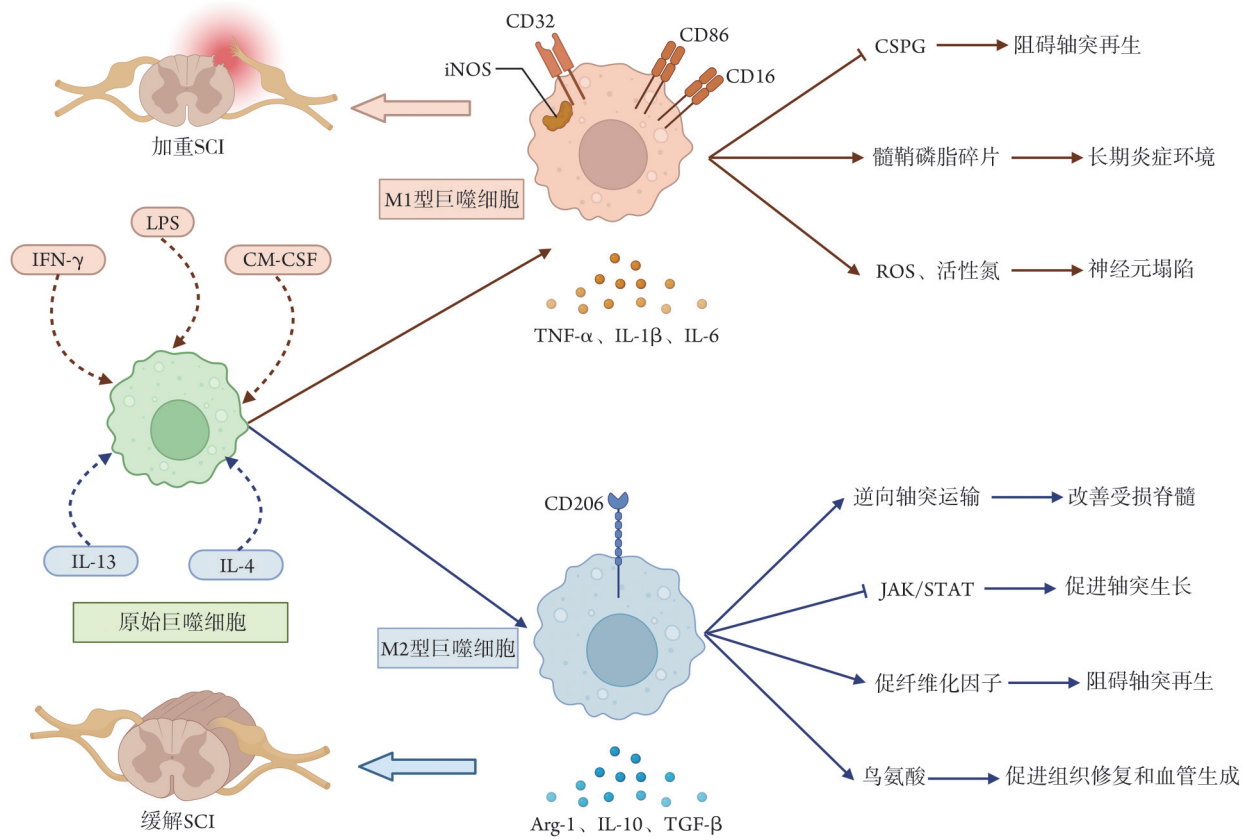
1 巨噬细胞极化调控SCI概述

巨噬细胞是广泛分布的炎症性免疫细胞,包括单核细胞衍生的巨噬细胞和中枢神经系统驻留的小胶质细胞^[15-16]。根据病原微生物或某些理化因子等刺激的微环境的不同,巨噬细胞可被激活分化为经典活化的促炎M1型巨噬细胞或替代活化的抗炎M2

型巨噬细胞^[17-18]。其中促炎M1型巨噬细胞主要在 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的诱导下形成,可分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子,加剧炎症反应^[19]。相反,当暴露于Th2细胞因子(如IL-4和IL-13)时,巨噬细胞被极化为抗炎M2型^[10]。巨噬细胞极化的机制如图1所示。

1.1 M1型巨噬细胞与SCI的关系 在SCI组织修复的情况下,炎症期通常可持续1~2 d,增殖期在损伤后1周达到峰值,而重塑期可持续数月^[20]。M1型巨噬细胞可通过CD86、CD16、CD32和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等标志物鉴别,并分泌多种炎性细胞因子如IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等^[21]。SCI损伤1 d后即可发生中性粒细胞浸润,随后巨噬细胞/小胶质细胞过度活跃并释放神经毒性物质,导致神经元凋亡和组织损伤^[22]。此外,异常释放的ROS会对神经元造成氧化损伤,脂质过氧化物、细胞内氧化磷脂的累积均会导致SCI后持续的继发性损伤^[23]。SCI后,轴突自发生受到限制。损伤部位的M1型小胶质细胞/巨噬细胞被证实可阻碍轴突再生。Fujiyoshi等^[24]对挫伤性SCI小鼠进行研究,发现M1型巨噬细胞的刺激可导致星形胶质细胞中硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)异常积聚,进而阻碍神经突生长,限制体内轴突再生。此外,M1型巨噬细胞可影响SCI的神经炎症、中枢神经系统脱髓鞘和神经元死亡等病理过程。具有神经毒性的M1型巨噬细胞能够阻止髓鞘磷脂碎片被巨噬细胞表面受体和补体系统清除,进而导致长期炎症环境^[25]。M1型巨噬细胞还可直接接触受损的神经元,释放ROS、活性氮等神经毒性物质,导致神经元塌陷^[26]。

1.2 M2型巨噬细胞与SCI的关系 M2型巨噬细胞极化被证实免疫防御、抗炎反应和组织重塑方面起着重要作用^[27]。原始巨噬细胞在IL-4和IL-13的刺激下转变为抗炎M2型巨噬细胞,分泌精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)、IL-10和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等,刺激SCI后的轴突生长和神经再生,进而发挥抗炎、促进伤口愈合和组织重塑等作用^[28]。通常情况下,M2型巨噬细胞可通过Arg-1和CD206被识别^[29]。M2型巨噬细胞移植可能是治疗SCI的有效候选方案。Kobashi等^[30]将GM-CSF和IL-4诱导的M1和M2型巨噬细胞分别移植到小鼠SCI模型后,M2型巨噬细胞组小鼠出现神经肌肉接头至受伤脊髓上游的逆向轴突运输,



SCI. 脊髓损伤; IFN- γ . γ 干扰素; LPS. 脂多糖; IL-4. 白细胞介素-4; Arg-1. 精氨酸酶1; TGF- β . 转化生长因子- β ; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; GM-CSF. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; CSPG. 硫酸软骨素蛋白聚糖。原始巨噬细胞在 IFN- γ 、LPS 等炎症环境下转化为促炎 M1 型, 加重 SCI; 在 IL-4、IL-13 等抗炎环境下转化为抗炎 M2 型, 缓解 SCI

图1 巨噬细胞极化机制

Fig.1 Summary of macrophage polarization mechanisms

恢复了更多的运动功能。在此基础上, Guo 等^[31]提出, 嗅鞘细胞诱导的 M2 型巨噬细胞移植可抑制酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录活化因子 (Janus tyrosine kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路, 提高神经存活率和促进轴突生长。在 M2 型巨噬细胞极化后期, 精氨酸酶催化的代谢产物主要是促进组织修复和血管生成鸟氨酸。因此, 移植精氨酸酶诱导的 M2 型巨噬细胞可能在缓解 SCI 方面发挥重要作用^[32]。Yang 等^[32]研究发现, 精氨酸负载的精氨酸纳米酶可激活环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 从而减轻炎症反应, 促进血管生成, 防止增生性瘢痕的形成。此外, 在 SCI 后期, 长期存在的 M2 型巨噬细胞可分泌促纤维化因子, 加快瘢痕形成及阻碍轴突再生^[33]。

2 MSCs、NSCs 调控巨噬细胞极化缓解 SCI 的作用机制

MSCs 来源于骨髓、脂肪、脐带和牙髓等组织, 具有自我更新、多向分化和免疫调节等能力^[34]。在

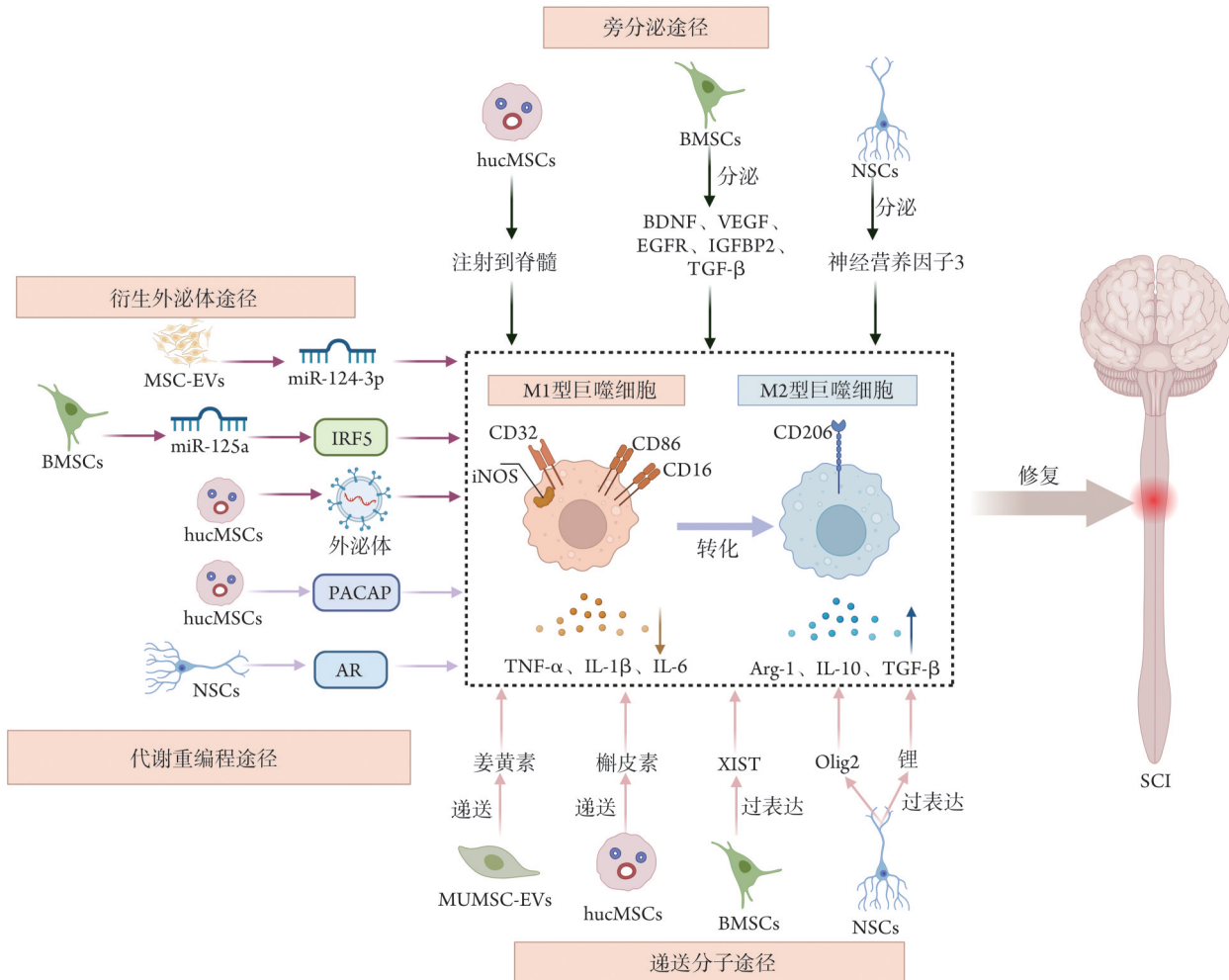
免疫炎症方面, MSCs 自身通过向受伤组织迁移, 能够抑制 T 细胞增殖和促炎细胞因子分泌, 阻止 B 细胞和自身抗体的产生, 以及阻断 NK 细胞的毒性^[35]。MSCs 也可通过其固有免疫调节作用有效调控巨噬细胞在 SCI 位点的极化状态, 从而控制局部炎症反应, 减轻继发性损伤, 缓解 SCI^[36]。

迄今为止, SCI 后的神经再生障碍尚无法完全治愈, 需要新的疗法来重建受损的脊髓神经元-神经胶质网络并恢复与脊髓上通路的连接^[37]。NSCs 是能够形成神经元和神经胶质细胞谱系的多能干细胞^[14]。增殖并迁移到病变部位的内源性 NSCs 可分化成大量星形胶质细胞及少量少突胶质细胞, 从而形成神经胶质瘢痕^[38]。尽管内源性 NSCs 的过度分化具有形成神经瘢痕的致病作用, 但是在 SCI 病程期间, NSCs 可分泌脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 等细胞因子, 发挥维持神经完整性的积极作用^[39]。外源性 NSCs 主要从中枢神经系统组织中直接提取, 或通过间接或直接重编程诱导体细胞而获得, 可用于移植治疗 SCI^[40-41]。在 SCI 的

修复过程中, NSCs可通过调节炎症和免疫微环境将巨噬细胞极化为抗炎M2型^[42]。此外, NSCs还能够分泌生长因子来支持运动和感觉轴突的生长^[43], 并可分化为神经元和神经胶质细胞谱系, 作为修复SCI的细胞来源^[40]。因此, 靶向调控NSCs的分化方向可

能有助于SCI的修复, 减少神经胶质瘢痕的形成。MSCs、NSCs通过旁分泌、递送分子、衍生外泌体和代谢重编程途径调控巨噬细胞极化缓解SCI的作用机制如图2所示。

2.1 MSCs、NSCs通过旁分泌途径调控巨噬细胞极



hucMSCs. 人脐带间充质干细胞; BMSCs. 骨髓间充质干细胞; BDNF. 脑源性神经生长因子; IGF-1. 胰岛素样生长因子-1; VEGF. 血管内皮生长因子; IGFBP2. 胰岛素样生长因子结合蛋白2; EVs. 细胞外囊泡; IRF5. 干扰素调节因子5; PACAP. 垂体腺苷酸环化酶激活多肽; AR. 醛糖还原酶; MUMSC. 鼠脐带间充质干细胞; XIST. X失活特异性转录本; Olig2. 少突胶质细胞系转录因子2; IL. 白细胞介素; Arg-1. 精氨酸酶1; TGF-β. 转化生长因子-β; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶。MSCs和NSCs通过旁分泌、递送分子、衍生外泌体及代谢重编程途径促进巨噬细胞从M1型转化为M2型, 发挥修复SCI的作用

图2 间充质干细胞(MSCs)和神经干细胞(NSCs)调控巨噬细胞极化缓解脊髓损伤(SCI)的作用机制

Fig.2 Mechanisms of mesenchymal stem cells (MSCs) and neural stem cells (NSCs) modulating macrophage polarization to ameliorate spinal cord injury (SCI)

化 MSCs、NSCs可通过旁分泌的方式释放营养因子、生长因子和细胞因子等可溶性因子, 在促进组织再生和修复方面起重要作用^[44]。越来越多的证据表明, 这两种干细胞能够通过旁分泌途径调节巨噬细胞的极化状态, 从而控制局部炎症反应并促进中枢神经系统损伤后整体解剖形态和功能的恢复。如Bao等^[45]建立C57BL/6J小鼠SCI模型, 10 d后将人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal

stem cells, hucMSCs)注射到SCI中心区, 结果观察到损伤部位可分泌IL-4和IL-13, 促进M2型巨噬细胞极化, 抑制IL-7、IFN-γ和TNF-α的表达, 从而减轻损伤部位的炎症反应, 改善小鼠SCI部位的运动功能、髓鞘功能状态和神经细胞存活率。LPS和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)可调节炎症环境。有研究发现, 与单纯的BMSCs移植治疗相比, LPS+G-CSF与BMSCs移植联

合治疗 SCI 大鼠能明显增加受损脊髓中 BDNF、VEGF 的水平,上调抗炎因子 IL-10、Arg-1 的表达,降低炎症标志物 TNF- α 、CD86 的表达,促进小胶质细胞/巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,进而改善血管生成、轴突再生,抑制脱髓鞘的发生^[46]。在 SCI 动物模型中,静脉输注源自 MSCs 的细胞外囊泡(MSC-EVs)可上调损伤脊髓中 TGF- β 和血脊髓屏障微血管蛋白的表达,诱导损伤部位的巨噬细胞向 M2 型极化,降低屏障通透性并促进脊髓功能恢复^[47]。干细胞在 4D 模式培养下能够模块化组装成脊髓样组织,使其更类似于成熟神经元和胶质的结构和功能。Wang 等^[48]发现,源自 4D 培养的 MSCs 的 EVs 可通过内吞作用吞噬表皮生长因子受体(epidermal growth factors receptor, EGFR)和胰岛素样生长因子结合蛋白 2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2),导致下游信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化以及 IL-10 分泌,有效诱导巨噬细胞/小胶质细胞从促炎 M1 型极化为抗炎 M2 型,最终抑制炎症反应并促进 SCI 组织的修复。NSCs 也可通过旁分泌途径调节巨噬细胞的可塑性,缓解 SCI。在免疫细胞中,树突状细胞在体外诱导神经干细胞/祖细胞(neural stem cells/progenitor cells, NSPCs)增殖和存活的活性最强。Mikami 等^[49]将树突状细胞移植入成年 SCI 小鼠中,发现脊髓内源性 NSPCs 被激活并产生神经生长因子 3,促炎巨噬细胞/小胶质细胞浸润减少,从而改善了脊髓功能。

2.2 MSCs、NSCs 通过递送分子途径调控巨噬细胞极化 EVs 介导的药物递送系统具有低免疫原性、高生物相容性和高效的靶向能力,引起了研究者的广泛关注^[50]。如 Xiong 等^[51]在 SCI 小鼠模型中发现,通过鼠脐带间充质干细胞(mouse umbilical cord mesenchymal stem cell, MUMSC)-EVs 递送姜黄素可显著抑制 IL-6 和 TNF- α 的分泌,促进 IL-4 和 IL-10 的分泌,降低 iNOS 的表达,增加 Arg-1 和层黏连蛋白的表达,进而促进巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,抑制炎症,增强轴突再生,缓解 SCI。hucMSCs 递送槲皮素对治疗 SCI 也有一定益处。Wang 等^[52]发现,在大鼠 SCI 模型中,通过 hucMSCs 移植与槲皮素给药联合治疗能更有效地促进巨噬细胞向 M2 型极化,释放更多的 IL-4、IL-10 和 TGF-1 等抗炎因子,使促炎环境向抗炎环境转变,从而有利于脊髓功能的恢复。此外,MSCs 可递送相关分子,促进 SCI 中 NSCs 的增殖迁移及轴突生长。X 失活特异性转录本(X inactive specific transcript, XIST)是一种长链非编码 RNA,与 SCI 的进展有关^[53]。Zhu 等^[54]发现,过表达 XIST 修饰的骨髓间充质干细胞(bone marrow

mesenchymal stem cells, BMSCs)可诱导巨噬细胞向 M2 型极化,抑制炎症反应,从而加速轴突生长,促进 BMSCs 分化为神经元及稳态微环境的重塑,最终阻止 SCI 的病理进展。BMSCs 是最常用于移植治疗 SCI 的非神经细胞类型。Wang 等^[55]发现, BMSCs 条件培养基可降低 SCI 模型大鼠中半乳糖凝集素-3/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(galectin-3/NLRP3)的表达,进而触发 M1 型小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 型转化,缓解炎症反应,改善免疫微环境,最终促进 SCI 的修复;而在未递送 BMSCs 条件培养基的 SCI 模型大鼠中,稳态微环境被破坏,阻碍了 SCI 的缓解。此外,少突胶质细胞系转录因子 2(oligodendrocyte lineage transcription factor 2, Olig2)是决定 NSCs 分化为运动神经元的转录因子。Hu 等^[56]将过表达 Olig2 的 NSCs 移植到 SCI 大鼠模型,随后进行髓鞘碱性蛋白激活的 T 细胞(myelin basic protein-activated T, MBP-T)过继免疫治疗后,结果显示抗炎细胞因子 IL-13 和 IL-10 呈高表达,并可诱导常驻小胶质细胞和(或)浸润的血液单核细胞分化为“替代激活”的抗炎 M2 型巨噬细胞;同时 MBP-T 细胞过继免疫疗法由于神经营养因子和抗炎细胞因子的产生,使移植 NSCs 的数量急剧增多,进而导致髓鞘保留、行为改善和脊髓病变体积减小。锂等小分子物质对 SCI 的神经发生和细胞存活也有一定作用。Su 等^[57]发现,在 SCI 大鼠模型中,锂介导的 NSCs 移植可诱导神经发生并促进 NSCs 的增殖和成熟,在长达 4 周的治疗过程中能够减少宿主小胶质细胞和巨噬细胞的极化,影响宿主的免疫反应,为 SCI 的治疗提供了一种新的方法。

2.3 MSCs、NSCs 通过衍生外泌体途径调控巨噬细胞极化 外泌体是释放到细胞外环境中的 EVs,直径为 40~100 nm,几乎所有细胞类型均可分泌,广泛存在于体液中^[58]。与单纯干细胞相比,干细胞衍生的外泌体具有较强的稳定性和免疫耐受性,易穿透血脊髓屏障,其治疗效率优于干细胞移植^[59]。MSC 衍生的外泌体(mesenchymal stem cell-exosomes, MSC-Exos)表现出与 MSCs 相似的生物学特性,但更加稳定且体积明显小于 MSCs^[60]。干细胞衍生外泌体携带的特定 miRNA 可促进 M2 型巨噬细胞的极化,修复 SCI^[61]。Li 等^[62]将巨噬细胞与 BMSC 衍生外泌体(BMSC-Exos; 携带 miR-124-3p)共培养发现, miR-124-3p 可靶向下调巨噬细胞中内质网核信号转导 1(endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, Ern1)的表达,增加抗炎标志物 Arg-1 的表达,从而促进 M2 型巨噬细胞极化;进一步的动物实验表明, BMSC-Exos 携带的 miR-124-3p 可通过负向调控 Ern1 的表达而改变巨噬细胞表型,进而减轻大鼠脊髓缺血再灌

注损伤。也有研究发现, BMSC-Exos携带的 miR-125a 可通过下调干扰素调节因子 5(recombinant interferon regulatory factor 5, IRF5)调节 M2 型巨噬细胞极化, 抑制大鼠神经元的凋亡、变性以及 SCI 引起的炎症反应, 发挥对 SCI 的神经保护作用, 进而减轻脊髓组织损伤^[63]。hucMSC 衍生的外泌体(hucMSC-Exos)在组织再生中也可发挥重要作用。Sun 等^[64]发现, 平均粒径为 70 nm 的 hucMSC-Exos 可有效触发骨髓源性巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化, 下调炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 的表达, 减轻损伤区域的炎症反应。NSC 衍生的外泌体(NSC-Exos)可调节中枢神经系统的局部微环境, 参与神经元与小胶质细胞之间的相互作用^[65]。一方面, NSC-Exos 携带的特定颗粒可从原始细胞递送到靶细胞, 导致 SCI 病理改变; 另一方面, NSC-Exos 可作为神经保护因子, 促进周围神经再生及神经损伤修复^[66]。但 NSC-Exos 在 SCI 中的作用机制及其应用价值仍有待探索。

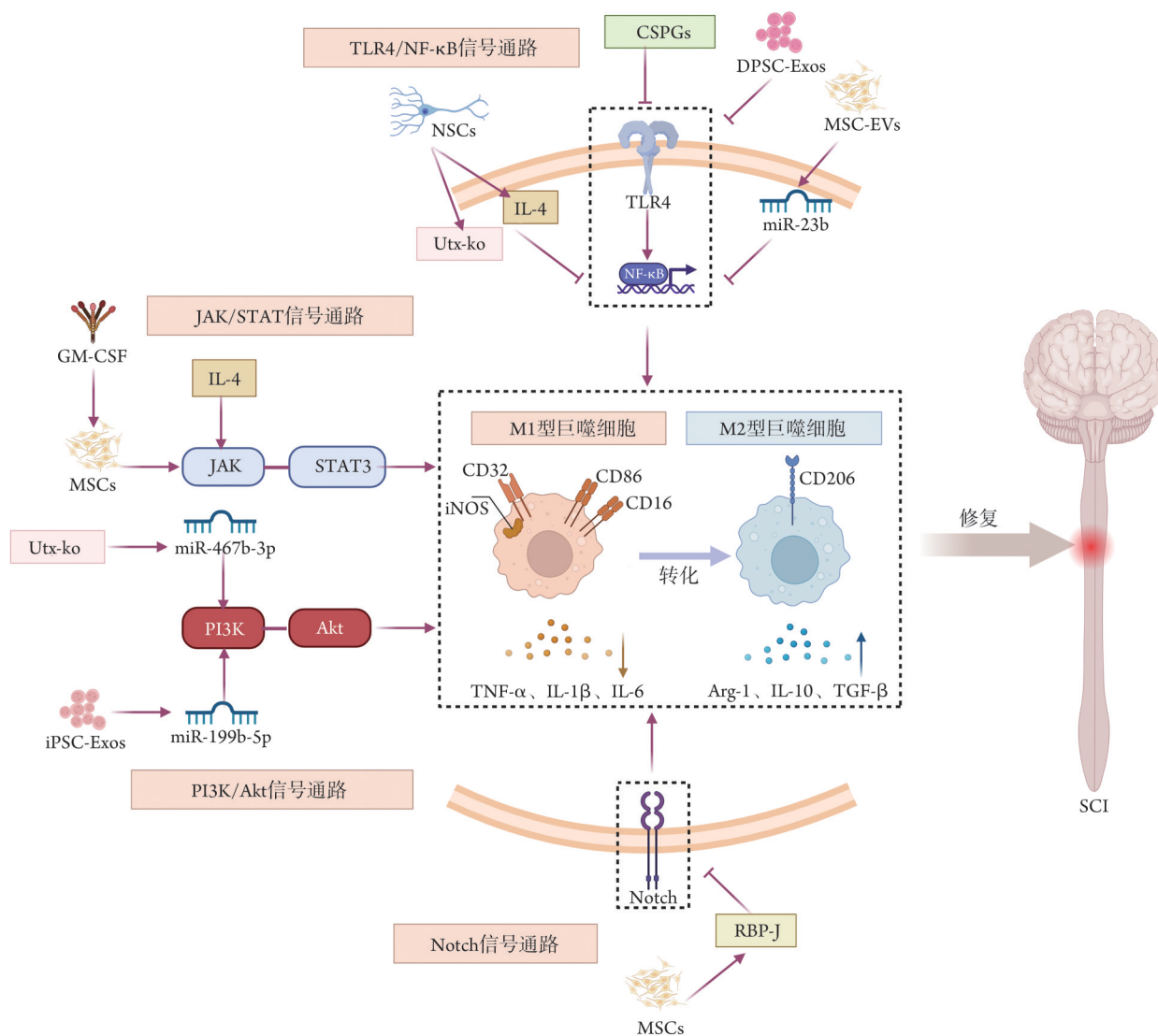
2.4 MSCs、NSCs 通过代谢重编程途径调控巨噬细胞极化 免疫代谢重编程能够动员免疫细胞并导致免疫细胞生理过程中的能量代谢重新分布^[67]。T 细胞抗原受体、细胞因子和模式识别受体等内在代谢途径的重新分布, 以及从微环境中摄取营养物质和代谢物对免疫细胞代谢重编程起着决定性作用^[67]。其中巨噬细胞表型极化与代谢途径密切相关, 可响应组织微环境信号而改变其代谢途径, 重新进行代谢编程, 进而改变其表型和功能^[68]。M1 型巨噬细胞主要依赖于有氧糖酵解, 表现为谷胱甘肽、铁蛋白、氧合酶 2 及 iNOS 等表达升高, 氧合酶 1 和 Arg-1 活性降低; 而与组织重塑和修复相关的 M2 型巨噬细胞主要依赖于氧化代谢, 表现为脂肪酸氧化增强、iNOS 活性减弱及 Arg-1 活性增强^[69]。研究表明, MSCs 可通过细胞间线粒体转移将巨噬细胞重编程为抗炎表型并增强其吞噬作用, 从而改善巨噬细胞中线粒体的功能及氧化磷酸化水平^[70]。Tsumuraya 等^[71]将 hucMSCs 注射到 SCI 小鼠模型中, 发现其被 INF- γ 激活并迁移到受损部位, 释放 IL-10、TGF- β 等抗炎因子, 诱导垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)受体的产生, 而增多的 PACAP 受体使 hucMSCs 进一步诱导 M2 型巨噬细胞极化, 最终修复 SCI。NSCs 移植能够替代 SCI 后丢失的神经元, 但神经毒性所致的炎症微环境导致移植后 NSCs 的存活和分化能力有限^[72], 而抑制葡萄糖代谢重编程能够为 NSCs 移植提供更有利的微环境。Zhang 等^[73]发现, 葡萄糖代谢多元醇途径中的关键酶——醛糖还原酶(aldose reductases, ARs)可促进 SCI 病变部位小胶质细胞/巨噬细胞向 M2

型极化, 进而促进 NSCs 在受损脊髓部位的存活及神经元分化, 有助于小鼠运动功能的恢复。

3 干细胞通过相关信号通路调节巨噬细胞极化缓解 SCI 的作用机制

SCI 的病理机制繁复, 目前研究发现 SCI 的巨噬细胞极化主要涉及 JAK/STAT、Notch、Toll 样受体 4/核因子 κ B(Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B, TLR4/NF- κ B) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路等。干细胞通过相关信号通路调节巨噬细胞极化缓解 SCI 的作用机制如图 3 所示。

3.1 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT 信号通路被认为是细胞功能的中心通信节点之一, 在 SCI 和自身免疫性疾病中具有重要作用^[74]。Janus 激酶家族由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 4 个成员组成, 其中 JAK3 仅表达于造血谱系细胞, 而另 3 个成员在体内普遍表达^[75]。JAK 与受体近膜区的结构域相关, 当细胞因子与特定受体结合后, 可诱导 JAK 反式激活, 使受体发生细胞内构象变化, 导致其寡聚化, 进而启动信号转导过程; 而活化的 JAK 可磷酸化受体细胞质尾部的特异性酪氨酸残基, 这些磷酸酪氨酸反过来通过其 SH2 结构域充当 STAT 募集的对接位点; 随后, JAK 磷酸化 STAT 因子的酪氨酸残基, 导致 STAT 激活, 激活的 STAT 形成同源和异源二聚体, 迁移到细胞核并调节特定基因的转录^[75]。JAK/STAT 信号通路可介导巨噬细胞对多种细胞因子的反应。研究发现, IL-4 刺激可介导 JAK1/3-STAT6 信号通路诱导 M2 型巨噬细胞极化^[76]。JAK/STAT1 与 TLR4/NF- κ B 通路之间的协同效应可促进炎症介质的释放, 加剧巨噬细胞向 M1 型极化^[77]。Gaojian 等^[78]发现, 小白菊内酯可通过减少 STAT 与组蛋白脱乙酰基酶 1 的结合来增加 STAT 的乙酰化, 减弱 STAT1 与 p65 蛋白之间的相互作用, 抑制小胶质细胞向 M1 型极化, 促进 TGF- β 和 IL-10 的分泌, 使得轴突再生, 髓鞘重建, 从而促进 SCI 小鼠的脊髓功能恢复。Guo 等^[31]发现, 姜黄素处理的嗅鞘细胞可激活 JAK/STAT 信号通路, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 减轻炎症反应, 从而减轻 SCI 大鼠的神经功能缺损。MSC-Exos 可通过 JAK/STAT 信号通路调节巨噬细胞向 M2 型极化, 从而控制与肥胖相关的炎症和代谢紊乱, 并缓解肥胖小鼠的炎症症状^[79]。Zgheib 等^[80]发现, GM-CSF 预处理的 BMSCs 可激活 JAK/STAT 信号通路, 诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化, 减弱炎症反应, 有效促进内皮细胞的增殖和迁移, 进而调节血管生成。综上, MSCs 可产生细胞因子和外泌体, 通过 JAK/STAT 信号通路调节巨噬细胞的表型和功能以控制炎



GM-CSF. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; MSCs. 间充质干细胞; JAK/STAT. 酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录活化因子; PI3K/Akt. 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B; Utx-ko. 四肽重复X染色体敲除; iPSC-Exos. 诱导多能干细胞衍生的外泌体; RBP-J. 重组信号结合蛋白J; TLR4/NF-κB. Toll样受体4/核因子κB; NSCs. 神经干细胞; CSPGs. 硫酸软骨素蛋白聚糖; DPSC-Exos. 牙髓干细胞衍生的外泌体; IL. 白细胞介素; Arg-1. 精氨酸酶1; TGF-β. 转化生长因子-β; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶。各类干细胞可通过调控JAK/STAT、Notch、TLR4/NF-κB及PI3K/Akt信号通路促进巨噬细胞从M1型转化为M2型, 发挥修复SCI的作用

图3 干细胞通过相关信号通路调节巨噬细胞极化缓解脊髓损伤(SCI)的作用机制

Fig.3 Mechanism of stem cells ameliorating spinal cord injury (SCI) by regulating macrophage polarization through relevant signaling pathways

症反应。

3.2 Notch信号通路 Notch信号通路由Notch受体、Notch配体和效应分子组成,可在SCI后激活,导致Notch细胞内结构域在细胞质内募集并进行两次切割,随后进入细胞核与效应分子结合,从而调节巨噬细胞/小胶质细胞向M1型的转化^[81]。该过程还可促进NF-κB的核易位并增加炎症介质的释放,最终加速SCI的进展^[82]。相反,消除Notch信号转导的关键分子重组信号结合蛋白J(recombination signal-binding protein-J, RBP-J)可促进巨噬细胞向M2型极化,抑制炎症反应^[83]。Notch信号转导参与了SCI中

神经元的存活及巨噬细胞介导的炎症反应。Chen等^[84]研究证实,在骨髓特异性谱系中,缺乏RBP-J可使Notch信号通路被阻断,导致iNOS表达下调、Arg-1表达上调,进而促进巨噬细胞从M1型向M2型极化,减少组织损伤和胶质增生,促进小鼠挤压性SCI后的运动功能恢复。Zhou等^[85]在小鼠SCI模型中发现, MSCs移植可抑制Notch1信号转导,导致Notch及其下游因子RBP-J的表达降低,并减少损伤区M1型小胶质细胞/巨噬细胞浸润,促进神经细胞存活和功能恢复。因此,靶向抑制Notch信号通路未来可能成为SCI的潜在治疗策略。

3.3 TLR4/NF- κ B 信号通路 TLR4是一种在巨噬细胞表面表达的先天免疫受体,可有效识别病原体相关分子模式受体,同时被革兰阴性菌的LPS激活^[86]。LPS结合TLR4后可通过髓系分化因子88依赖性通路或干扰素调节因子3(IRF3)激活NF- κ B,促进ROS、TNF- α 和IL-1 β 等因子的产生,从而诱导巨噬细胞极化为促炎M1型^[87]。CSPGs在调节中枢神经系统慢性炎症和脱髓鞘免疫反应中起关键作用。Francos-Quijorna等^[88]发现,在使用TLR4抑制剂或TLR4敲除的SCI模型小鼠中,激活CSPGs可显著促进p38的表达,诱导IL-1 β 、iNOS和TNF- α 等促炎因子的表达上调;而消除CSPGs后,单核细胞/巨噬细胞群中促细胞毒性酶iNOS和炎症激活标志物CD68的表达下调,证实CSPGs可通过TLR4信号通路介导M1型巨噬细胞保持活化的促炎状态,加重SCI。牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)衍生的外泌体(DPSC-Exos)也可通过调控相关信号通路参与SCI中的巨噬细胞极化。Liu等^[89]在SCI小鼠模型中证实,DPSC-Exos可通过抑制NF- κ B/p65信号通路的激活,导致iNOS表达降低,巨噬细胞M1型极化减少,从而减轻神经损伤。此外,BMSC-EVs递送的miR-23b可抑制TLR4/NF- κ B信号通路,抑制M1型、促进M2型巨噬细胞极化,减轻炎症反应,改善SCI大鼠的下肢活动功能^[90]。UTX作为组蛋白H3 K27位点的去甲基化酶,是干细胞表型的重要调节因子。Li等^[91]在SCI小鼠NSCs中敲除UTX基因后发现,NSCs可显著抑制NF- κ B信号的激活,促进巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的分泌,诱导初始状态的巨噬细胞向M2型极化,减少SCI后的瘢痕增生。同样, Ji等^[92]研究发现,NSCs可分泌细胞因子IL-4并通过抑制NF- κ B/p65信号通路明显降低M1型巨噬细胞标志物CD85和iNOS的表达,从而诱导巨噬细胞向M2型极化,促进SCI神经元分化。

3.4 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt信号通路是调节细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号通路之一^[93]。PI3K是3'-OH磷酸化磷脂酰肌醇环酶家族成员,根据其结构和底物特异性可分为I类、II类和III类^[94]。I类PI3K是由调节亚基和催化亚基组成的异二聚体,目前研究最为广泛;II类PI3K具有三种催化亚型(包括 α 、 β 和 γ 亚型),在激活各种生物活性因子和信号分子中发挥作用;III类PI3K可控制多种膜的转运功能^[95]。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可作为PI3K信号转导的重要信使。Akt由3个保守结构域组成,包括N端PH结构域、C端尾部结构域和连接区^[96],这些结构域在Akt1、Akt2和Akt3亚型之间均表现出序列同源性^[97]。PI3K/Akt信号通路能够调节巨噬细胞的存活、迁移和极化,

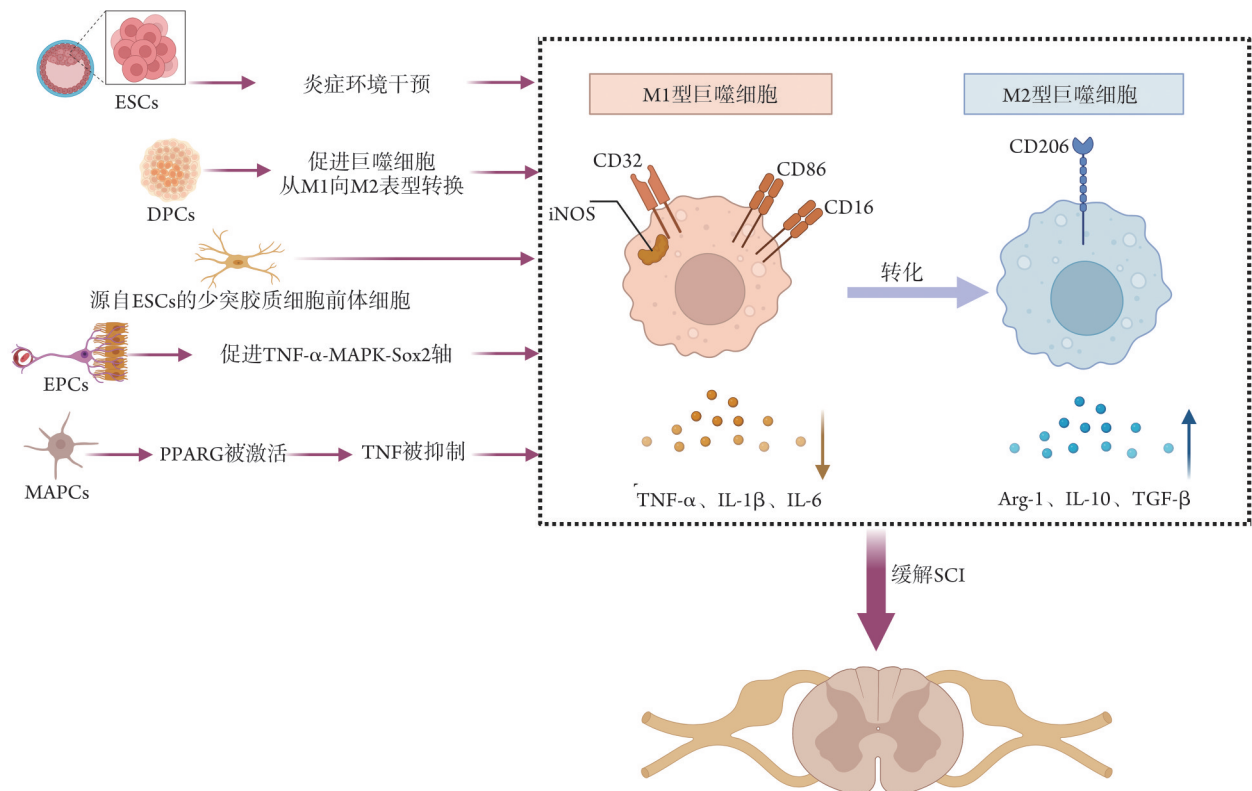
对于调节SCI中巨噬细胞促炎M1与抗炎M2表型的转化至关重要^[98]。Peng等^[99]揭示了表观遗传修饰在SCI中诱导内皮-巨噬细胞极化的串扰机制,内皮细胞中组蛋白去甲基化酶UTX的缺失可上调miR-467b-3p,进而通过外泌体递送方式将miRNA从内皮细胞转移到巨噬细胞,降低磷酸酶和张力素同系物的表达并激活巨噬细胞中的PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进巨噬细胞转化为M2型,缓解SCI。诱导多能干细胞衍生的外泌体(induced pluripotent stem cell-derived exosomes, iPSC-Exos)可激活PI3K/Akt信号通路,并促进巨噬细胞向M2型极化。Li等^[100]发现,iPSC-Exo来源的miR-199b-5p能够靶向调节PI3K信号通路,下调M1型巨噬细胞标志物iNOS、CD86和TNF- α 的表达,上调M2型巨噬细胞标志物CD206、IL-10和Arg-1的表达,使巨噬细胞由M1型转化为M2型,促进SCI后的神经再生。

4 其他干细胞调控巨噬细胞极化缓解SCI的作用机制

目前,随着干细胞治疗技术手段的提升以及基础和临床研究的不断深入,越来越多的干细胞类型被发现可通过调控巨噬细胞极化缓解SCI,如胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、真皮乳头状多能干细胞(dermal papillary pluripotent stem cells, DPCs)、源自ESCs的少突胶质细胞前体细胞、室管膜细胞(ependymal cells, EPCs)、多能成体祖细胞(multipotent adult progenitor cells, MAPCs)等。Guo等^[101]在SCI小鼠模型中发现,ESCs培养基治疗可降低TNF- α 的表达,增加Arg-1的表达,促进髓鞘巨噬细胞(myelin-laden macrophages)从M1型转化为M2型,同时观察到ATP结合盒转运体A1表达增高,引起髓鞘巨噬细胞的脂质外排,泡沫细胞形成减少,从而改善SCI小鼠的脊髓功能。DPCs具有与BMSCs相似的表达模式,且具有多向分化能力。Li等^[102]从大鼠中分离、鉴定DPCs,并将其与骨髓源性巨噬细胞共培养发现,M1型巨噬细胞标志物TNF- α 和iNOS表达下调,M2型巨噬细胞标志物IL-10和CD206表达上调,提示DPCs可将巨噬细胞重编程为抗炎M2型,从而改善不良炎症微环境,促进组织修复。DPCs移植可能成为治疗SCI的一种有效方法。黄体酮是新近发现的神经保护因子。Labombard等^[103]在SCI大鼠模型中观察到,黄体酮能够刺激源自ESCs的少突胶质细胞前体细胞的增殖并诱导其分化和成熟,抑制小胶质细胞向M1型极化,减轻炎症反应对组织的损伤,促进SCI大鼠的髓鞘再生和功能恢复。EPCs是成人脊髓中央管中的一种多效干细胞,可在SCI后增殖。Ma等^[104]从成年小鼠的完整脊髓中分离EPCs并在体

外分别与M1和M2型巨噬细胞共培养发现，EPCs-M1型巨噬细胞培养基中加入TNF- α 抗体后，SRY转录盒因子2(sex determining region Y transcription box factor 2, Sox2)染色阳性的EPCs百分比降低，且丝裂原活化蛋白激酶信号通路可上调Sox2的表达，而EPCs-M2型巨噬细胞培养基中 β III-微管蛋白阳性细胞比例增高，从而有利于EPCs向神经元分化，促进SCI的功能恢复。MAPCs是从成人骨髓中分离的贴壁非造血细胞群。DePaul等^[105]在不完全性SCI大鼠

中静脉注射MAPCs后，对MAPCs的基因集进行功能注释预测发现，IL-10、过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)和Arg-1等抗炎因子被激活，NF- κ B、TNF等促炎因子被抑制，使SCI大鼠中的巨噬细胞转向可选择性激活的M2抗炎表型，改善了SCI大鼠的运动和泌尿功能，为治疗急性SCI提供了新的理论依据。其他干细胞调控巨噬细胞极化缓解SCI的作用机制如图4、表1所示。



ESCs. 胚胎干细胞; DPCs. 真皮乳头状多能干细胞; EPCs. 室管膜细胞; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; Sox2. SRY转录盒因子2; MAPCs. 多能成体祖细胞; PPARG. 过氧化物酶体增殖激活受体; IL. 白细胞介素; Arg-1. 精氨酸酶1; TGF- β . 转化生长因子- β ; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; SCI. 脊髓损伤。ESCs、DPCs、源自ESCs的少突胶质细胞前体细胞、EPCs、MAPCs通过M1型巨噬细胞极化为M2型发挥治疗SCI的作用

图4 其他干细胞调控巨噬细胞极化缓解脊髓损伤(SCI)的作用机制

Fig.4 Mechanisms of other stem cells modulating macrophage polarization to ameliorate spinal cord injury (SCI)

表1 干细胞通过调控巨噬细胞极化缓解脊髓损伤(SCI)的作用机制总结

Tab.1 Summary of mechanism of stem cells to ameliorate spinal cord injury (SCI) by modulating macrophage polarization

分类	方式	干细胞类型	机制	文献
相关途径	旁分泌	hucMSCs	将hucMSCs注射到脊髓损伤区→促进IL-4、IL-13表达→促进巨噬细胞向M2型极化	[45]
相关途径	旁分泌	BMSCs	BMSCs联合LPS+G-CSF治疗→促进BDNF、VEGF表达→增强IL-10、Arg-1表达→促进小胶质细胞/巨噬细胞由M1型向M2型转化	[46]
相关途径	旁分泌	MSCs	静脉输注MSC-EVs→上调TGF- β 和血脊髓屏障微血管蛋白的表达→诱导损伤部位巨噬细胞向M2型极化	[47]
相关途径	旁分泌	4D培养的MSCs	4D培养的MSCs的EVs→内吞EGFR、IGFBP2→增加p-STAT3、IL-10分泌→诱导巨噬细胞/小胶质细胞从促炎M1型极化为抗炎M2型	[48]
相关途径	旁分泌	NSPCs	NSPCs→刺激释放营养因子3→减少促炎性巨噬细胞/小胶质细胞浸润	[49]

(续表)

分类	方式	干细胞类型	机制	文献
相关途径	递送分子	MUMSCs	MUMSC-EVs→递送姜黄素→下调IL-6、TNF- α →促进IL-4、IL-10和Arg-1表达→增强巨噬细胞从M1型向M2型极化	[51]
相关途径	递送分子	hucMSCs	hucMSCs→递送槲皮素→上调IL-4、IL-10和TGF-1→促进巨噬细胞向M2型极化	[52]
相关途径	递送分子	BMSCs	过表达XIST修饰的BMSCs→诱导巨噬细胞向M2型极化	[54]
相关途径	递送分子	NSCs	Olig2过表达修饰的NSCs→进行MBP-T治疗→促进IL-13和IL-10表达→增强“替代激活”的M2抗炎巨噬细胞表型	[56]
相关途径	递送分子	NSCs	NSCs移植→递送锂→促进神经发生→减少促炎巨噬细胞表型极化	[57]
相关途径	衍生外泌体	MSCs	MSC-Exos→miR-124-3p→抑制Ern1→上调Arg-1的表达→促进M2型巨噬细胞极化	[62]
相关途径	衍生外泌体	MSCs	MSC-Exos→miR-125a→抑制IRF5→促进M2型巨噬细胞极化	[63]
相关途径	衍生外泌体	hucMSCs	hucMSC-Exos→降低TNF- α 、IL-6和IFN- γ 表达→触发骨髓源性巨噬细胞从M1型向M2型极化	[64]
相关途径	代谢重编程	hucMSCs	INF- γ →激活hucMSCs→释放IL-10、TGF- β 抗炎因子→诱导PACAP激活→促进M2型巨噬细胞极化	[71]
相关途径	代谢重编程	NSCs	AR→抑制葡萄糖的代谢重编程→促进NSCs分化→促进病变脊髓损伤部位小胶质细胞/巨噬细胞向M2型极化	[73]
相关通路	JAK/STAT信号通路	MSCs	MSCs→激活JAK/STAT信号通路→诱导巨噬细胞由M1型向M2型极化	[80]
相关通路	Notch信号通路	MSCs	MSCs→抑制Notch信号通路→下调RBP-J的表达→减少损伤区M1型小胶质细胞/巨噬细胞浸润	[85]
相关通路	TLR4/NF- κ B信号通路	DPSCs	DPSC-Exos→抑制TLR4/NF- κ B信号通路→下调iNOS→减少巨噬细胞M1型极化	[89]
相关通路	TLR4/NF- κ B信号通路	MSCs	MSC-EVs→递送miR-23b→抑制TLR4/NF- κ B信号通路→抑制巨噬细胞向M1型极化, 促进巨噬细胞向M2型极化	[90]
相关通路	TLR4/NF- κ B信号通路	NSCs	NSCs(Utx-ko)→抑制TLR4/NF- κ B信号通路→促进巨噬细胞迁移抑制因子的分泌→上调IL-4→促进M0型巨噬细胞向M2型极化	[92]
相关通路	PI3K/Akt信号通路	iPSCs	iPSC-Exos→miR-199b-5p→激活PI3K/Akt信号通路→下调iNOS、CD86→上调CD206、IL-10和Arg-1→促进巨噬细胞向M2型极化	[100]
其他	其他干细胞	ESCs	ESCs培养基→降低TNF- α 的表达, 增高Arg-1水平→促进髓鞘巨噬细胞从M1型转化为M2型→促进脂质外排→修复SCI	[101]
其他	其他干细胞	DPCs	DPCs→上调IL-10、CD206→巨噬细胞重编程为抗炎M2型	[102]
其他	其他干细胞	ESCs	黄体酮→刺激ESC来源的少突胶质细胞前体细胞的成熟和分化→抑制小胶质细胞向M1型极化	[103]
其他	其他干细胞	EPCs	EPCs与M2型巨噬细胞共培养→提高 β III-微管蛋白阳性细胞比例→M2条件培养基有利于EPCs向神经元分化, 促进SCI的功能恢复	[104]
其他	其他干细胞	MAPCs	注射MAPCs→上调IL-10、PPARG, 下调NF- κ B、TNF→选择性激活M2抗炎表型	[105]

hucMSCs. 人脐带间充质干细胞; BMSCs. 骨髓间充质干细胞; BDNF. 脑源性神经营养因子; IGF-1. 胰岛素样生长因子-1; VEGF. 血管内皮生长因子; IGFBP2. 胰岛素样生长因子结合蛋白2; NSCs. 神经干细胞; EVs. 细胞外囊泡; IRF5. 干扰素调节因子5; PACAP. 垂体腺苷酸环化酶激活多肽; AR. 醛糖还原酶; MUMSCs. 鼠脐带间充质干细胞; XIST. X失活特异性转录本; Olig2. 少突胶质细胞系转录因子2; SCI. 脊髓损伤; IL. 白细胞介素; Arg-1. 精氨酸酶1; TGF- β . 转化生长因子- β ; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; MBP-T. 髓鞘碱性蛋白激活的T细胞; Ern1. 内质网核信号转导1; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; GM-CSF. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; MSCs. 间充质干细胞; JAK/STAT. 酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录活化因子; PI3K/Akt. 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B; Utx-ko. 四肽重复X染色体敲除; iPSC-Exos. 诱导多能干细胞衍生的外泌体; RBP-J. 重组信号结合蛋白J; TLR4/NF- κ B. Toll样受体4/核因子 κ B; CSPGs. 硫酸软骨素蛋白聚糖; DPSC-Exos. 牙髓干细胞衍生的外泌体; ESCs. 胚胎干细胞; DPCs. 真皮乳头状多能干细胞; EPCs. 室管膜细胞; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; Sox2. SRY转录盒因子2; MAPCs. 多能成体祖细胞; PPARG. 过氧化物酶体增殖激活受体; STAT1. 信号转导及转录活化因子1

5 总结与展望

脊髓原发性损伤可造成轴突和神经元破坏, 进而引发神经炎症介导的继发性损伤, 导致脊髓水肿、

空洞和反应性胶质增生。作为先天免疫防御系统的重要组成部分, 巨噬细胞可通过M1/M2表型的转化参与SCI继发性损伤的发展和组织修复。巨噬细胞极化干预SCI的作用机制受TLR4、Notch、JAK/

STAT和PI3K/Akt等信号分子和通路的高度调控,共同调节SCI后的炎症微环境。干细胞移植治疗可通过调控巨噬细胞表型和功能而修复SCI,展现出巨大潜力。近年来,MSCs因具有多向分化、免疫调节、易于隔离和扩展等优势在SCI的治疗中应用广泛;NSCs由于具有产生原始神经细胞的能力、克服伦理问题、降低肿瘤风险及在临床前研究中缩小病灶、促进功能恢复等特点,也展现了其在SCI治疗中的重要性。MSCs和NSCs作为研究相对深入的干细胞类型,能够通过旁分泌、递送分子、衍生外泌体及代谢重编程途径调控巨噬细胞的表型极化,促进SCI后脊髓功能的恢复。同时,这也是SCI治疗的研究热点,为未来的临床转化指明了初步方向。此外,近年来逐渐受到重视的ESCs、DPCs、源自ESCs的少突胶质细胞前体细胞、EPCs、MAPCs等干细胞也能够通过调节M1/M2型巨噬细胞极化,促进SCI的组织修复和再生,为哺乳动物SCI的干预研究提供了新的方向。

虽然通过干细胞调控巨噬细胞表型为治疗SCI的研究开辟了新的途径,但具体机制、相关信号通路及其恢复情况尚未阐明,仍存在一些挑战。首先,目前靶向调节巨噬细胞极化缓解SCI的干细胞主要集中在MSCs和NSCs,其他类型干细胞研究较少;在SCI中各类干细胞靶向调控巨噬细胞极化相关通路的研究尚未广泛开展,仍需要进一步验证。其次,干细胞能够通过旁分泌、递送分子、衍生外泌体及代谢重编程途径调节巨噬细胞表型缓解SCI,未来仍需寻找其他调节巨噬细胞极化的途径来缓解SCI,如线粒体代谢途径、凋亡小体途径及归巢机制等。第三,SCI后移植的MSCs归巢能力和存活率较低,导致损伤部位的细胞密度低,影响了治疗效果。第四,各种干细胞移植后仍存在相关肿瘤发生的不可预测风险。最后,干细胞衍生的外泌体虽然能够有效治疗SCI,但其在体内的靶向性低及生产匮乏是目前限制该策略的主要因素。

因此,未来的研究可从以下方面着手:首先,应解释干细胞参与巨噬细胞极化治疗SCI后免疫系统的动态变化,深入探究并通过基础实验来揭示不同免疫细胞之间的相互作用,提高神经损伤治疗的疗效;其次,除了探索直接应用于MSCs和NSCs等的策略外,还应从其特定的功能性外分泌物或条件性干细胞培养基角度来研究干细胞对SCI的治疗作用,并联合药物治疗等策略进一步缓解SCI,为提高其临床应用价值奠定基础;第三,目前干细胞调控巨噬细胞极化防治SCI的研究大多停留在基础阶段,未来需进一步转化应用于临床。

【参考文献】

- [1] Wang R, Bai J. Pharmacological interventions targeting the microcirculation following traumatic spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(1): 35-42.
- [2] 刘冬,朱志杰,张昭,等.脊髓损伤中坏死性凋亡关键基因的筛选与验证[J].*解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 905-913.
- [3] Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 245.
- [4] Meacham CE, Devilbiss AW, Morrison SJ. Metabolic regulation of somatic stem cells *in vivo*[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(6): 428-443.
- [5] Shen Y, Cai J. The importance of using exosome-loaded miRNA for the treatment of spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(2): 447-459.
- [6] Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(2): 125-151.
- [7] 马春伟,张海鸿.氧化应激在脊髓损伤中的作用及机制研究进展[J].*医学新知*, 2024, 34(3): 339-346.
- [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] Hines DJ, Hines RM, Mulligan SJ, et al. Microglia processes block the spread of damage in the brain and require functional chloride channels[J]. *Glia*, 2009, 57(15): 1610-1618.
- [10] Beck KD, Nguyen HX, Galvan MD, et al. Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 2): 433-447.
- [11] Perrin FE, Lacroix S, Avilés-Trigueros M, et al. Involvement of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1alpha and interleukin-1beta in Wallerian degeneration[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 854-866.
- [12] Brown C, Mckee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(9): 1738-1755.
- [13] 高洋,秦合伟,刘丹丹.间充质干细胞调控免疫反应治疗创伤性脑损伤的作用机制研究进展[J].*解放军医学杂志*, 2024, 49(11): 1327-1335.
- [14] Stenudd M, Sabelström H, Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(2): 235-237.
- [15] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.
- [16] 袁博,谢佳忆,江思瑜,等.脂肪干细胞源性外泌体对体外巨噬细胞迁移能力的影响[J].*吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(3): 718-727.
- [17] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [18] 胡云刚,沈余明.创面愈合过程中巨噬细胞极化的表观遗传调控[J].*中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(6).
- [19] Yang S, Yuan HQ, Hao YM, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 142-146.
- [20] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and

- regeneration[J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314-321.
- [21] Chen J, Wang Z, Zheng Z, *et al.* Neuron and microglia/macrophage-derived FGF10 activate neuronal FGFR2/PI3K/Akt signaling and inhibit microglia/macrophages TLR4/NF- κ B-dependent neuroinflammation to improve functional recovery after spinal cord injury[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3090.
- [22] Wang JJ, Ye G, Ren H, *et al.* Molecular expression profile of changes in rat acute spinal cord injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 720271.
- [23] Zrzavy T, Schwaiger C, Wimmer I, *et al.* Acute and non-resolving inflammation associate with oxidative injury after human spinal cord injury[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 144-161.
- [24] Fujiyoshi T, Kubo T, Chan CC, *et al.* Interferon- γ decreases chondroitin sulfate proteoglycan expression and enhances hindlimb function after spinal cord injury in mice[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(12): 2283-2294.
- [25] Kopper TJ, Gensel JC. 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.
- [26] Iwai H, Ataka K, Suzuki H, *et al.* Tissue-resident M2 macrophages directly contact primary sensory neurons in the sensory ganglia after nerve injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 227.
- [27] Kishore A, Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678457.
- [28] Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, *et al.* Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084.
- [29] Boutilier AJ, Elsawa SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6955.
- [30] Kobashi S, Terashima T, Katagi M, *et al.* Transplantation of M2-deviated microglia promotes recovery of motor function after spinal cord injury in mice[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 254-265.
- [31] Guo J, Tang X, Deng P, *et al.* Interleukin-4 from curcumin-activated OECs emerges as a central modulator for increasing M2 polarization of microglia/macrophage in OEC anti-inflammatory activity for functional repair of spinal cord injury[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 162.
- [32] Yang Y, Yang Y, Jiang J, *et al.* Arginine-nanoenzyme with timely angiogenesis for promoting diabetic wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(8): 9640-9655.
- [33] Buzoianu-Anguiano V, Torres-Llacsas M, Doncel-Pérez E. Role of aldynoglia cells in neuroinflammatory and neuroimmune responses after spinal cord injury[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2783.
- [34] Caplan AI. Mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641-650.
- [35] Wang Q, Li X, Luo J, *et al.* The allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells regulate the function of T helper 17 cells from patients with rheumatoid arthritis in an *in vitro* co-culture system[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13: 249.
- [36] Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, *et al.* Role of mesenchymal stem cells and their paracrine mediators in macrophage polarization: an approach to reduce inflammation in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13016.
- [37] Shao A, Tu S, Lu J, *et al.* Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 238.
- [38] Grégoire CA, Goldenstein BL, Floriddia EM, *et al.* Endogenous neural stem cell responses to stroke and spinal cord injury[J]. *Glia*, 2015, 63(8): 1469-1482.
- [39] Ribeiro BF, da Cruz BC, de Sousa BM, *et al.* Cell therapies for spinal cord injury: a review of the clinical trials and cell-type therapeutic potential[J]. *Brain*, 2023, 146(7): 2672-2693.
- [40] He N, Mao XJ, Ding YM, *et al.* New insights into the biological roles of immune cells in neural stem cells in post-traumatic injury of the central nervous system[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 1908-1916.
- [41] Yang Y, Ma B, Chen J, *et al.* Epigenetic regulation and factors that influence the effect of iPSCs-derived neural stem/progenitor cells (NS/PCs) in the treatment of spinal cord injury[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 30.
- [42] Jin Y, Song Y, Lin J, *et al.* Role of inflammation in neurological damage and regeneration following spinal cord injury and its therapeutic implications[J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkac054.
- [43] Dennison R, Usuga E, Chen H, *et al.* Direct cell reprogramming and phenotypic conversion: an analysis of experimental attempts to transform astrocytes into neurons in adult animals[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 618.
- [44] Lv B, Zhang X, Yuan J, *et al.* Biomaterial-supported MSC transplantation enhances cell-cell communication for spinal cord injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 36.
- [45] Bao CS, Li XL, Liu L, *et al.* Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells promotes functional recovery after spinal cord injury by blocking the expression of IL-7[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6436-6447.
- [46] Hashemizadeh S, Hosseindoost S, Omid A, *et al.* Novel therapeutic approach to slow down the inflammatory cascade in acute/subacute spinal cord injury: Early immune therapy with lipopolysaccharide enhanced neuroprotective effect of combinational therapy of granulocyte colony-stimulating factor and bone-marrow mesenchymal stem cell in spinal cord injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 993019.
- [47] 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.
- [48] Wang J, Wei Q, Yang Y, *et al.* Small extracellular vesicles derived from four dimensional-culture of mesenchymal stem cells induce alternatively activated macrophages by upregulating IGFBP2/EGFR to attenuate inflammation in the spinal cord injury of rats[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1146981.
- [49] Mikami Y, Okano H, Sakaguchi M, *et al.* Implantation of dendritic cells in injured adult spinal cord results in activation of endogenous neural stem/progenitor cells leading to de novo neurogenesis and functional recovery[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 76(4): 453-465.
- [50] Akbari A, Nazari-Khanamiri F, Ahmadi M, *et al.* Engineered exosomes for tumor-targeted drug delivery: a focus on genetic and chemical functionalization[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 66.
- [51] Xiong W, Tian H, Li Z, *et al.* Curcumin-primed umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles improve motor functional recovery of mice with complete spinal cord injury by reducing inflammation and enhancing axonal regeneration[J].

- Neurochem Res, 2023, 48(5): 1334-1346.
- [52] Wang X, Wang YY, Zhang LL, *et al.* Combinatory effect of mesenchymal stromal cells transplantation and quercetin after spinal cord injury in rat[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2876-2887.
- [53] Liu XY, Guo JW, Kou JQ, *et al.* Repair mechanism of astrocytes and non-astrocytes in spinal cord injury[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(5): 854-863.
- [54] Zhu D, Peng T, Zhang Z, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing XIST induce macrophage M2 polarization and improve neural stem cell homeostatic microenvironment, alleviating spinal cord injury[J]. J Tissue Eng, 2024, 15: 20417314231219280.
- [55] Wang Y, Wang X, Zou Z, *et al.* Conditioned medium from bone marrow mesenchymal stem cells relieves spinal cord injury through suppression of Gal-3/NLRP3 and M1 microglia/macrophage polarization[J]. Pathol Res Pract, 2023, 243: 154331.
- [56] Hu JG, Shen L, Wang R, *et al.* Effects of Olig2-overexpressing neural stem cells and myelin basic protein-activated T cells on recovery from spinal cord injury[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(2): 422-445.
- [57] Su H, Chu TH, Wu W. Lithium enhances proliferation and neuronal differentiation of neural progenitor cells *in vitro* and after transplantation into the adult rat spinal cord[J]. Exp Neurol, 2007, 206(2): 296-307.
- [58] Li Y, Fang B. Neural stem cell-derived extracellular vesicles: the light of central nervous system diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115092.
- [59] Zhang X, Jiang W, Lu Y, *et al.* Exosomes combined with biomaterials in the treatment of spinal cord injury[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1077825.
- [60] Shekari F, Meyfour A, Davies OG, *et al.* Editorial: mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: considerations and therapeutic applications[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1377197.
- [61] Liang ZY, Xu XJ, Rao J, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal miRNAs promote M2 macrophages polarization: therapeutic opportunities for spinal cord injury[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 926928.
- [62] Li R, Zhao K, Ruan Q, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-124-3p attenuates neurological damage in spinal cord ischemia-reperfusion injury by downregulating Ern1 and promoting M2 macrophage polarization[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 75.
- [63] Chang Q, Hao Y, Wang Y, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-125a promotes M2 macrophage polarization in spinal cord injury by downregulating IRF5[J]. Brain Res Bull, 2021, 170: 199-210.
- [64] Sun G, Li G, Li D, *et al.* hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice *via* attenuating inflammation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 89: 194-204.
- [65] Li X, Zhu Y, Wang Y, *et al.* Neural stem/progenitor cell-derived extracellular vesicles: A novel therapy for neurological diseases and beyond[J]. MedComm (2020), 2023, 4(1): e214.
- [66] Tan F, Li X, Wang Z, *et al.* Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 17.
- [67] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805-820.
- [68] Hobson-Gutierrez SA, Carmona-Fontaine C. The metabolic axis of macrophage and immune cell polarization[J]. Dis Model Mech, 2018, 11(8): dmm034462.
- [69] Jeong H, Kim S, Hong BJ, *et al.* Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis[J]. Cancer Res, 2019, 79(4): 795-806.
- [70] Jackson MV, Morrison T J, Doherty DF, *et al.* Mitochondrial transfer *via* tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the *in vitro* and *in vivo* models of ARDS[J]. Stem Cells, 2016, 34(8): 2210-2223.
- [71] Tsumuraya T, Ohtaki H, Song D, *et al.* Human mesenchymal stem/stromal cells suppress spinal inflammation in mice with contribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 35.
- [72] Fang YM, Chen WC, Zheng WJ, *et al.* A cutting-edge strategy for spinal cord injury treatment: resident cellular transdifferentiation[J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1237641.
- [73] Zhang K, Lu WC, Zhang M, *et al.* Reducing host aldose reductase activity promotes neuronal differentiation of transplanted neural stem cells at spinal cord injury sites and facilitates locomotion recovery[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1814-1820.
- [74] Hu X, Li J, Fu M, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 402.
- [75] Puigdevall L, Michiels C, Stewardson C, *et al.* JAK/STAT: why choose a classical or an alternative pathway when you can have both?[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(7): 1865-1875.
- [76] Liu Y, Wang L, Li S, *et al.* Mechanical stimulation improves rotator cuff tendon-bone healing *via* activating IL-4/JAK/STAT signaling pathway mediated macrophage M2 polarization[J]. J Orthop Translat, 2022, 37: 78-88.
- [77] Xie J, Wu X, Zheng S, *et al.* Aligned electrospun poly(L-lactide) nanofibers facilitate wound healing by inhibiting macrophage M1 polarization *via* the JAK-STAT and NF- κ B pathways[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 342.
- [78] Gaojian T, Dingfei Q, Linwei L, *et al.* Parthenolide promotes the repair of spinal cord injury by modulating M1/M2 polarization *via* the NF- κ B and STAT 1/3 signaling pathway[J]. Cell Death Discov, 2020, 6(1): 97.
- [79] Zhao H, Shang Q, Pan Z, *et al.* Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue[J]. Diabetes, 2018, 67(2): 235-247.
- [80] Zgheib A, Pelletier-Bonnier É, Levros LC Jr, *et al.* Selective JAK/STAT3 signalling regulates transcription of colony stimulating factor-2 and -3 in Concanavalin-A-activated mesenchymal stromal cells[J]. Cytokine, 2013, 63(2): 187-193.
- [81] Li QQ, Ding DH, Wang XY, *et al.* Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury *via* the Notch signaling pathway[J]. Exp Neurol, 2021, 339: 113645.
- [82] Guo Z, Jia J, Tu Y, *et al.* Altered Jagged1-Notch1 signaling in enhanced dysfunctional neovascularization and delayed angiogenesis after ischemic stroke in HFD/STZ induced type 2 diabetes rats[J]. Front Physiol, 2021, 12: 687947.
- [83] Chen W, Liu Y, Chen J, *et al.* The Notch signaling pathway regulates macrophage polarization in liver diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107938.

- [84] Chen BY, Zheng MH, Chen Y, *et al.* Myeloid-specific blockade of Notch signaling by RBP-J knockout attenuates spinal cord injury accompanied by compromised inflammation response in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1378-1390.
- [85] Zhou Z, Tian X, Mo B, *et al.* Adipose mesenchymal stem cell transplantation alleviates spinal cord injury-induced neuroinflammation partly by suppressing the Jagged1/Notch pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 212.
- [86] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1233-1261.
- [87] Sawoo R, Dey R, Ghosh R, *et al.* TLR4 and TNFR1 blockade dampen M1 macrophage activation and shifts them towards an M2 phenotype[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(4): 334-351.
- [88] Francos-Quijorna I, Sánchez-Petidier M, Burnside ER, *et al.* Chondroitin sulfate proteoglycans prevent immune cell phenotypic conversion and inflammation resolution *via* TLR4 in rodent models of spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2933.
- [89] Liu C, Hu F, Jiao G, *et al.* Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF κ B P65 signaling pathway after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 65.
- [90] Nie H, Jiang Z. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles deliver microRNA-23b to alleviate spinal cord injury by targeting toll-like receptor TLR4 and inhibiting NF- κ B pathway activation[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8157-8172.
- [91] Li M, Rong ZJ, Cao Y, *et al.* Utx regulates the NF- κ B signaling pathway of natural stem cells to modulate macrophage migration during spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(3): 353-364.
- [92] Ji Z, Jiang X, Li Y, *et al.* Neural stem cells induce M2 polarization of macrophages through the upregulation of interleukin-4[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 148.
- [93] Bader AG, Kang S, Zhao L, *et al.* Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12): 921-929.
- [94] Tang LA, Dixon BN, Maples KT, *et al.* Current and investigational agents targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(10): 1058-1067.
- [95] Loh AH, Brennan RC, Lang WH, *et al.* Dissecting the PI3K signaling axis in pediatric solid tumors: novel targets for clinical integration[J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 93.
- [96] Carmona FJ, Montemurro F, Kannan S, *et al.* Akt signaling in ERBB2-amplified breast cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 63-70.
- [97] Woodgett JR. Recent advances in the protein kinase B signaling pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(2): 150-157.
- [98] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, *et al.* Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1006-1014.
- [99] Peng W, Xie Y, Luo Z, *et al.* UTX deletion promotes M2 macrophage polarization by epigenetically regulating endothelial cell-macrophage crosstalk after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 225.
- [100] Li J, Jing Y, Bai F, *et al.* Induced pluripotent stem cells as natural biofactories for exosomes carrying miR-199b-5p in the treatment of spinal cord injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1078761.
- [101] Guo L, Rolfe AJ, Wang X, *et al.* Rescuing macrophage normal function in spinal cord injury with embryonic stem cell conditioned media[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 48.
- [102] Li M, Xu J, Mei X, *et al.* Regulatory effects of dermal papillary pluripotent stem cells on polarization of macrophages from M1 to M2 phenotype *in vitro*[J]. *Transpl Immunol*, 2019, 52: 57-67.
- [103] Labombarda F, González S, Lima A, *et al.* Progesterone attenuates astro- and microgliosis and enhances oligodendrocyte differentiation following spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2011, 231(1): 135-146.
- [104] Ma Y, Deng M, Liu M. Effect of differently polarized macrophages on proliferation and differentiation of ependymal cells from adult spinal cord[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2337-2347.
- [105] DePaul MA, Palmer M, Lang BT, *et al.* Intravenous multipotent adult progenitor cell treatment decreases inflammation leading to functional recovery following spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16795.