

Views & Comments

脊髓损伤后基因表达和分子调控的系统研究

苏国辉^{a,b}

^a Ministry of Education CNS Regeneration Collaborative Joint Laboratory, Guangdong-Hong Kong-Macau Institute of CNS Regeneration, Jinan University, Guangzhou 510632, China

^b The State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences & Department of Ophthalmology, The University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

脊髓损伤使脊髓功能临时或永久性地发生变化，对患者造成严重的生理、社会和职业后果。对脊髓损伤后发生的一系列生理病理过程的深入了解将有利于脊髓损伤的治疗。该研究通过全转录组测序来分析大鼠脊髓半切损伤后多个时间点（0 h, 0.5 h, 3 h, 6 h, 12 h, 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d）损伤处近端、远端脊髓组织，发现损伤组与假手术组对照之间的差异基因。通过IPA (ingenuity pathway analysis) 分析获得这些差异基因所涉及的脊髓损伤后显著变化的不同类型细胞（星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、免疫细胞和血管内皮细胞）的生物学过程（图1）。通过计算各类生物学过程中所包含的差异基因的平均表达值，获得这些生物学过程的动态变化趋势。构建有关星形胶质细胞激活，小胶质细胞激活，少突胶质细胞分化，血管缺氧、出芽和重塑等脊髓损伤后的关键生物学过程的基因表达分子调控网络，并选取这些过程中的关键基因进行验证（图2）。

不同于最近流行的单细胞测序技术，该文采用全转录组测序来研究脊髓组织。脊髓损伤是一个复杂的、涉及多方面的病理过程，伴随着一系列的生理病理及细胞变化过程。因此，脱离损伤后脊髓组织的整体微环境，仅通过单一一类细胞的研究来分析脊髓损伤这一复杂的过程是艰难且不合适的。对损伤组织的全转录组测序有利于对脊髓损伤后的多细胞、多系统交叉研究，为脊髓损伤后的复杂变化提供系统研究。

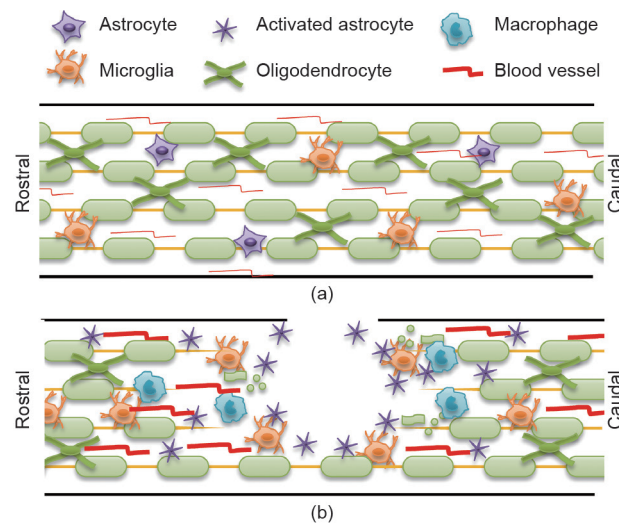


图1. 不同类型细胞脊髓损伤前 (a) 和损伤后 (b) 生物学过程变化的总结示意图。

基于他们的研究，可以做如下几点总结：①脊髓损伤后星形胶质细胞激活是脊髓损伤后星形胶质细胞的主要活动变化，并在损伤后3 d最显著。涉及星形胶质细胞激活的基因包括*MMP9*、*SERPINE1*、*IL1B*、*TLR2*和*CEBPB*，在损伤后表达上调。然而*SNCA*基因在这个过程中表达下调，其表达可能抑制脊髓损伤后的星形胶质细胞激活。②小胶质细胞在脊髓损伤后3~28 d大量激活，与小胶质细胞激活相关的基因*HMOX1*、*IL-6*、*CYBB*、*ERBB2*和*TGFBI*等表达上调。③少突胶质细胞的凋亡存活、分化发育等过程在脊髓损伤后1 d急剧下降，其中

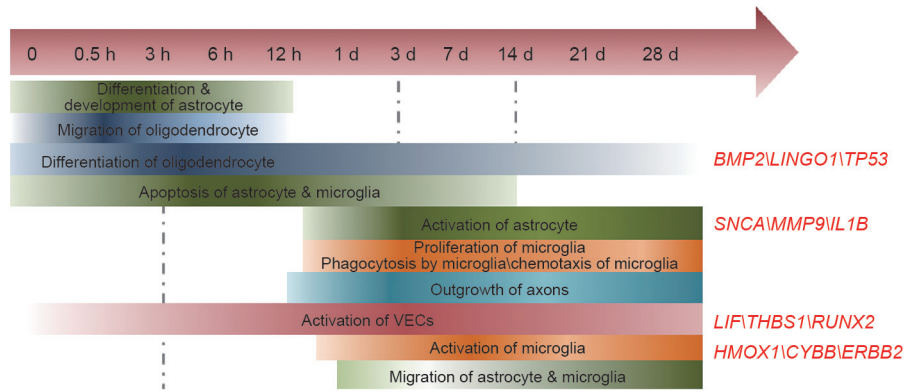


图2. 脊髓损伤后关键基因和生物学过程的变化。VEC: 血管内皮细胞 (vascular endothelia cell)。

与少突胶质细胞分化相关的基因 *BMP2*、*HGF*、*TP53*、*LINGO1*、*TNC* 和 *VCAN* 在损伤后表达发生变化。④脊髓损伤后各类炎症细胞 (包括中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等) 聚集到损伤处, 相关细胞因子和趋化因子在损伤后 0.5 h 上调。炎症相关转录因子 *ATF3*、*FOS* 等也表达上调。⑤脊髓损伤后血管增生, 与血管内皮细胞的迁移、增殖、激活密切相关。损伤后的血管再生经

历了缺氧、血管发芽、重塑等过程, 涉及 *LIF*、*THBS1*、*FGF9* 和 *RUNX2* 等关键基因。

总的来说, 这项研究扩展了目前对脊髓损伤的分子病理认知; 揭示了脊髓损伤后远近端在损伤后不同时间点的病理过程和微环境的变化; 为脊髓损伤修复提供基于整合多靶点、多药物、细胞相互作用及生物工程技术的新的研究思路。