

# 氧化应激在脊髓损伤中的作用及机制研究进展



马春伟<sup>1,2</sup>, 张海鸿<sup>1,2</sup>

1. 兰州大学第二医院骨科 (兰州 730030)
2. 兰州大学第二临床医学院 (兰州 730030)

**【摘要】** 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是严重影响中枢神经系统的疾病, 其中氧化应激在 SCI 的继发性损伤中扮演关键角色。本文阐述了氧化应激在 SCI 中的作用、主要信号通路及现有治疗方法。重点关注 Nrf-2、PI3K/AKT、TLR4/MyD88 等通路在氧化应激调控中的作用, 并探讨抗氧化疗法在减轻 SCI 症状中的潜力, 旨在对深入理解 SCI 和优化治疗策略提供参考。

**【关键词】** 脊髓损伤; 氧化应激; 信号通路; 活性氧

## Research progress on the role and mechanism of oxidative stress in spinal cord injury

MA Chunwei<sup>1,2</sup>, ZHANG Haihong<sup>1,2</sup>

1. Department of Orthopedic, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
2. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHANG Haihong, Email: zhanghh6868@163.com

**【Abstract】** Spinal cord injury (SCI) is a disease that profoundly impacts the central nervous system, with oxidative stress playing a crucial role in its secondary damage. This article provides a comprehensive review of the role of oxidative stress in SCI, its primary signaling pathways, and current treatment methods. It focuses particularly on the functions of pathways such as Nrf-2, PI3K/AKT, and TLR4/MyD88 in the regulation of oxidative stress and explores the potential of antioxidant therapies in alleviating SCI symptoms. This paper aims to offer insights for a deeper understanding of SCI and provide reference for optimizing treatment strategies.

**【Keywords】** Spinal cord injury; Oxidative stress; Signaling pathway; Reactive oxygen

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的一种严重创伤性疾病, 可导致受伤平面以下感觉、运动和括约肌功能障碍, 进而引发截瘫、排尿和排便功能障碍等临床表现<sup>[1]</sup>。全球每年约 25~50 万人受 SCI 的影响, 导致 200~300 万人致残<sup>[2]</sup>, 给社会和患者带来巨大负担。SCI 是一种具有破坏性的

神经病理状态, 其病理生理学包括急性和慢性阶段, 并涉及缺血、氧化应激、炎症、细胞凋亡和运动功能障碍等一系列破坏性事件<sup>[3]</sup>。氧化应激是指活性氧 (reactive oxygen, ROS) 产生与机体抗氧化防御之间平衡失调的状态<sup>[4]</sup>。作为 SCI 重要的损伤标志和病理过程, 减轻氧化应激有助于改善 SCI 后的症状和功能恢复。本文综述了 SCI 后

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202312102

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (31960175)

通信作者: 张海鸿, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zhanghh6868@163.com

氧化应激的作用及其相关机制,旨在为 SCI 的治疗提供新的思路。

## 1 脊髓损伤后氧化应激的发生机制

SCI 的病理过程分为原发性和继发性损伤。原发性损伤是由外力直接造成的脊髓组织和细胞破坏<sup>[3]</sup>。继发性损伤是原发性损伤引发的级联反应,进一步导致脊髓组织损害和大量 ROS 的产生<sup>[5]</sup>。ROS 既包括自由基,如超氧化物和羟基,也包括非自由基,如过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和单线态氧<sup>[4]</sup>。正常情况下,细胞会产生适量 ROS,以维持平衡并修复损伤<sup>[6]</sup>。但在 SCI 中,ROS 的过量生成打破了这一平衡,引发氧化应激<sup>[7]</sup>。SCI 后谷氨酸水平上升,导致钙离子流入细胞并引发钙超载,激活线粒体内的 NADPH 氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox),产生更多 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)<sup>[8]</sup>,加剧线粒体功能障碍和氧化应激。ROS 的其他来源包括细胞内的过氧化物体、溶酶体、内质网和氧化酶<sup>[9-10]</sup>。SCI 引起的过量 ROS 和 RNS 对细胞 DNA、脂质、蛋白质造成损害,引发细胞损伤和死亡,加剧了 SCI 的严重性<sup>[2]</sup>。

## 2 脊髓损伤后氧化应激对神经元及胶质细胞的影响

### 2.1 活性氧促进细胞凋亡

细胞凋亡,作为一种常见的程序性细胞死亡方式,是 SCI 后继发性损伤的主要病理特征,并对 SCI 的进展和恢复具有关键影响<sup>[11]</sup>。在 SCI 中,过量的 ROS 导致神经元凋亡,因此控制 ROS 水平对神经元保护极为重要<sup>[12]</sup>。Liu 等<sup>[13]</sup>研究发现,在 SCI 模型大鼠中,伊马替尼激活 Nrf2/HO-1 通路,有效减轻了氧化应激、细胞凋亡和炎症。同样,Rao 等<sup>[14]</sup>研究显示,通过减少 ROS 生成,可以减轻 PC12 细胞的凋亡和细胞周期停滞,增强存活率。因此,控制 ROS 产生以减少神经元和胶质细胞的凋亡成为 SCI 治疗的重要研究方向。

### 2.2 抑制活性氧可减轻炎症

炎症是身体对 SCI 的自然响应,目的是清除坏死的组织和细胞。然而,炎症标志物的增加会形成有毒的微环境,导致脊髓组织的细胞凋亡、空腔形成和神经胶质疤痕,加剧 SCI 并妨碍神经功能的恢复。氧化应激在促进炎症中扮演重要角

色<sup>[15]</sup>。Liu 等<sup>[16]</sup>发现,晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)通过激活 Nox,使 BV2 细胞产生过量的 ROS,并通过 Nox4-ROS-MAPK-NF- $\kappa$ B 信号通路诱导炎症。降低 ROS 水平能有效抑制 SCI 炎症<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[18]</sup>研究表明,锌可减轻小鼠 SCI 后的 ROS 生成和氧化应激,抑制 NLRP3 炎症小体的活化。因此,有效控制 ROS 的产生和清除对于减轻 SCI 后的炎症和促进功能恢复具有重要意义。

### 2.3 活性氧与铁死亡

铁死亡作为一种新近发现的细胞死亡方式,与细胞凋亡、自噬、坏死等有所不同。铁死亡是由铁依赖的脂质过氧化引起,其特征包括线粒体体积缩小、膜密度增加、嵴减少或消失,以及膜外壁破裂等<sup>[19-20]</sup>。Ge 等<sup>[21]</sup>研究表明,在小鼠 SCI 模型中,NRF2/HO-1 和 GPX4 通路能降低丙二醛(MDA)、ROS 和脂质过氧化物水平,减轻神经元铁死亡和脊髓损伤。另一项研究发现,血红素处理可诱导神经元铁死亡,而生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF15)减少氧化应激后可降低此类死亡<sup>[22]</sup>。因此,在 SCI 治疗中,控制 ROS 的过量产生和脂质过氧化是关键,这有可能成为未来促进神经功能恢复的新靶点。

### 2.4 活性氧参与轴突变性

SCI 发生后,原发性机械损伤及继发性病理反应会导致神经轴突损坏和神经功能受损。氧化应激作为神经退行性途径的一个诱导因素,会引起神经元死亡和神经轴突变性<sup>[23]</sup>。小胶质细胞和巨噬细胞等反应性细胞上调 Nox 等,产生 ROS 和 RNS,进而损伤轴突,加剧神经变性<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>研究发现,在 SCI 大鼠模型和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激小胶质细胞中,抑制小胶质细胞活化可减轻氧化应激,进而促进轴突再生和功能恢复。Zheng 等<sup>[25]</sup>利用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理神经元以模拟 SCI 后的氧化应激环境,通过光生物调节(photobiomodulation, PBM)降低 ROS 水平,促进神经元存活和轴突再生。然而,Hervera 等<sup>[26]</sup>的研究表明,适度的 ROS 通过 NOX2-PI3K-p-Akt 信号通路促进背根神经节细胞(dorsal root ganglion, DRG)轴突再生,这与先前的研究结果相悖。表明适量的 ROS 可能促进轴突再生,而过量的 ROS 可能导致神经元凋亡和轴突变性。未来应进一步探索 ROS 在轴突再生中的作用机制,并验证调节 ROS 水平是否有助于预防轴突变性和促进轴突再生。

## 2.5 其他方面

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 作为 SCI 的一种常见并发症, 影响着多达 60% 的 SCI 患者<sup>[27]</sup>。ROS 在 NP 的发生中发挥关键作用, SCI 导致的过量 ROS 会激活细胞内磷酸化钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (P-CamKII), 导致神经元过度兴奋和疼痛<sup>[28-29]</sup>。降低氧化应激有助于减轻 SCI 后的超敏反应和痛觉异常<sup>[30]</sup>。因此, 控制 ROS 和脂质过氧化在 SCI 治疗中对缓解 NP 至关重要。

## 3 调控脊髓损伤氧化应激的相关通路

脊髓损伤后的氧化应激不仅加剧了神经组织的损害, 而且影响了损伤后的恢复过程。大量研究证明, 可以通过调控 Nrf-2 等相关信号通路来有效缓解脊髓损伤后的氧化应激 (图 1)。

### 3.1 Nrf-2 信号通路

核因子红细胞系 2 相关因子 2 (Nrf-2) 是一种关键转录因子, 参与调控多种 ROS 解毒酶。在氧化应激下, Nrf-2 从 KEAP-1 中解离并迁移到细胞核, 与抗氧化反应元件 (ARE) 结合, 调控包括血红素加氧酶-1 (HO-1) 和醌氧化还原酶-1 (NQO-1) 在内的抗氧化基因和酶的表达, 以消除 ROS 并减轻氧化应激<sup>[31]</sup>。Nrf-2 途径在抗氧化应激中扮演着重要角色。Li 等<sup>[32]</sup>的研究发现, 在用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cell, BMSC) 模拟 SCI 氧化应激模型和 SCI 大

鼠中, 辅酶 Q10 能通过上调 Nrf-2/ NQO-1 的表达来抑制氧化应激和减少细胞凋亡。Xia 等<sup>[33]</sup>的研究也表明, 靶向上调 Nrf-2 的表达可以减少脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的星形胶质细胞的氧化应激、炎症和凋亡。因此, Nrf-2 作为一条经典的抗氧化应激通路, 其靶向干预能有效调控 SCI 后的氧化应激水平, 减少细胞损伤, 并促进 SCI 的恢复。

### 3.2 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路由磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和下游的蛋白激酶 B (AKT) 构成, 是细胞生理和病理过程中的一条关键途径。PI3K 分为 I 类、II 类和 III 类三种亚型, 其中 I 类研究最为广泛。在此通路中, PI3K 将磷脂酰肌醇 (3, 4) - 二磷酸二钠 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇 (3, 4, 5) - 三磷酸 (PIP3), 从而激活 AKT。激活的 AKT 通过磷酸化级联反应调控下游效应分子, 此过程受脂质和蛋白质磷酸酶的调节<sup>[34]</sup>。PI3K/AKT 通路在 SCI 后的炎症、细胞死亡和胶质瘢痕形成中发挥着重要作用<sup>[35]</sup>。例如, He 等<sup>[36]</sup>发现, 在乙醇诱导的氧化应激模型中, 激活 PI3K/AKT 通路可以减少 ROS 的生成, 从而缓解氧化应激, 减轻神经元的氧化损伤。Li 等<sup>[37]</sup>发现, 上调 AKT 的磷酸化能够减少 ROS 生成, 而用抑制剂阻断 PI3K/AKT 通路会逆转这种保护效果。这些发现表明, PI3K/AKT 通路在调节 SCI 的细胞炎症和凋亡以及氧化应激中发挥重要作用, 为 SCI 氧化应激的治疗提供新的靶点。

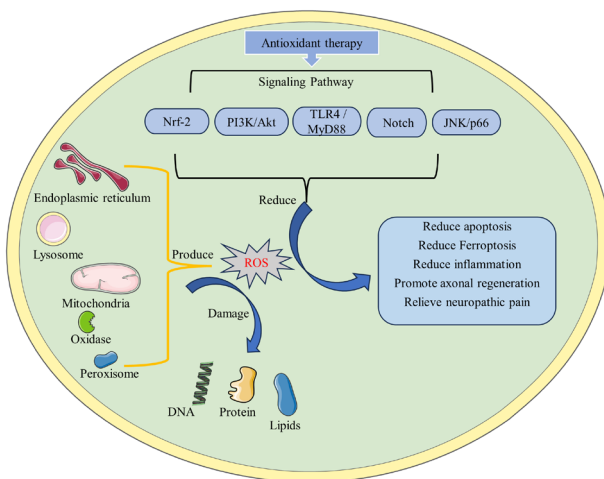


图1 相关信号通路在脊髓损伤后发挥抗氧化应激作用

Figure1. Related signaling pathways play an anti-oxidative stress role after spinal cord injury

注: 通过抗氧化疗法调控相关信号通路 (Nrf-2、PI3K/AKT、TLR4/MyD88、Notch、JNK/p66) 可有效减少来自线粒体、过氧化物酶体、溶酶体、内质网和氧化酶产生的 ROS, 从而减轻细胞凋亡、铁死亡和炎症, 促进轴突再生, 减轻神经病理性疼痛; Endoplasmic reticulum: 内质网; Lysosome: 溶酶体; Mitochondria: 线粒体; Oxidase: 氧化酶; Peroxisome: 过氧化物酶体; ROS: 活性氧; Protein: 蛋白质; Lipids: 脂质。

### 3.3 TLR4 / MyD88信号通路

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是一组能够响应病原体、细胞因子和各类应激源刺激的模式识别受体, 它们激活 MyD88 依赖性途径和 MyD88 非依赖性途径两个主要的下游途径<sup>[38]</sup>。SCI 后, 激活的 TLR4 / MyD88 信号通路会增加炎症相关基因的表达, 从而引发炎症<sup>[39]</sup>。此外, TLR4 / MyD88 途径不仅参与炎症反应, 还与 SCI 中的氧化应激密切相关。Li 等<sup>[40]</sup>的研究显示, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可在体外诱导神经干 / 祖细胞 (NSPC) 的氧化应激和凋亡, 而使用 TLR4/MyD88 抑制剂 TAK-242 可显著减少 NSPC 产生的 ROS, 并增加抗氧化酶表达和细胞存活率。Zhang 等<sup>[41]</sup>也发现, TLR4 抑制剂 TLR4-IN-C34 显著减少了 LPS 诱导的小胶质细胞中的 ROS 产生。这些研究表明, 活化的 TLR4 / MyD88 通路促进 ROS 产生, 因此, 作为一个潜在的靶点, 未来有必要更深入探究该通路在氧化应激中的作用机制。

### 3.4 Notch信号通路

Notch 信号通路作为一种在进化上高度保守的机制, 参与多种正常生理和病理过程。在 Notch 通路中, 经过三次裂解的受体直接进入细胞核, 调控靶基因的表达<sup>[42]</sup>。Notch 在 SCI 继发性损伤中扮演着关键角色, 影响神经元分化、神经炎症和轴突再生等过程<sup>[43]</sup>。Li 等<sup>[44]</sup>的研究显示, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的星形胶质细胞在经历氧化应激和细胞凋亡增加后, 使用 Notch 抑制剂 DAPT 可以有效逆转这些现象。同样, Lv 等<sup>[45]</sup>发现, 激活的 Notch 通路会提高氧化应激水平。因此, Notch 通路在 SCI 后的氧化应激响应中发挥显著作用, 是一个重要的研究焦点和潜在的治疗靶点。

### 3.5 JNK/p66信号通路

C-Jun 氨基末端蛋白激酶 (JNK) 是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族的一部分, 分为三个主要亚型: JNK1 和 JNK2 广泛分布于多种组织, 而 JNK3 主要存在于大脑、心肌、平滑肌和睾丸<sup>[46]</sup>。特定刺激激活 MAP3K, 进而导致 MAP2K 和 JNK 的连续磷酸化, 激活的 JNK 随后介导 p66 的磷酸化<sup>[46-47]</sup>。研究表明, 激活的 JNK/p66 信号通路能诱导大量 ROS 的产生, 加剧氧化应激下的细胞损伤<sup>[47]</sup>。Cheng 等<sup>[48]</sup>的研究发现, 在 SCI 大鼠模型中, 激活 JNK/p66 通路导致了 ROS 的过量产生和氧化应激损伤。因此, 将 JNK/p66 通路作为干预靶点,

减少 ROS 的产生, 可能有助于减轻 SCI 中由氧化应激引起的损害。

## 4 活性氧作为脊髓损伤后的治疗靶点

### 4.1 抗氧化剂

在 SCI 治疗中, 众多天然化合物已显示出显著的抗氧化、抗炎和抗凋亡效果<sup>[49]</sup>。例如, 研究表明迷迭香酸 (RA), 一种水溶性多酚类植物化学物质, 在 SCI 大鼠模型中展现出这些特性, 并促进了功能恢复, 体外实验亦证实了其效果<sup>[50]</sup>。同样, 青藤碱, 从中草药提取的一种生物碱, 在 SCI 治疗中同样能减轻氧化应激和炎症<sup>[51]</sup>。这些发现突显了天然化合物在 SCI 治疗中的潜力。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA) 作为基因调控的非编码 RNA, 在 SCI 治疗中显示了较大潜力<sup>[52]</sup>。例如, miRNA 可以调节 SCI 导致的氧化应激和炎症, 如过表达 microRNA-299a-5p 减轻了小鼠 SCI 的症状<sup>[53]</sup>。同样, lncRNA 如 CASC9 可减轻 LPS 诱导的氧化应激和细胞凋亡<sup>[54]</sup>。这些研究结果表明, 非编码 RNA 是治疗 SCI 后氧化应激有希望的干预靶点。

Sirtuins, 一组 NAD 依赖的蛋白脱乙酰酶 (SIRT1-7), 在调节 SCI 相关氧化还原通路中发挥关键作用<sup>[12]</sup>。Chen 等<sup>[55]</sup>的研究发现, SCI 大鼠中 SIRT6 表达降低, 而上调 SIRT6 能明显减轻氧化应激、炎症和细胞凋亡。Li 等<sup>[56]</sup>的研究则表明 SIRT4 通过改善线粒体功能, 有助于改善 MDA、乳酸脱氢酶 (LDH) 和 ROS 的代谢, 促进 SCI 恢复。这些研究表明 Sirtuins 在改善 SCI 后的氧化应激和功能恢复方面具有潜力。

微量元素, 如锌和硒, 在人体中具有重要生物学功能。研究显示, 它们能降低 SCI 后 ROS 的产生, 从而减轻氧化应激损伤<sup>[18, 57]</sup>。在 SCI 治疗中, 提升抗氧化剂的溶解度、生物利用度和生物相容性是较大挑战。近期, 纳米颗粒和外泌体的应用被发现能有效提高抗氧化剂的治疗效果, 代表了治疗 SCI 的新方向<sup>[58-59]</sup>。

### 4.2 线粒体移植

线粒体在细胞的病理生理活动中扮演着关键角色, 特别是在维持三磷酸腺苷 (ATP) 生成和细胞稳态方面。SCI 导致线粒体功能障碍, 引发 ROS 过量产生、线粒体 DNA 损伤和 ATP 生成减

少等问题。新型线粒体移植策略已被提出以改善这些问题<sup>[60]</sup>。Lin 等<sup>[61]</sup>的研究通过向 SCI 大鼠受损部位移植同种异体线粒体,发现可以显著改善炎症和氧化应激,促进细胞存活和功能恢复。此外,线粒体移植在改善脊髓缺血再灌注损伤方面也显示出潜力<sup>[62]</sup>,其可能成为治疗 SCI 的一个有希望的策略。

### 4.3 针灸治疗

针灸,作为中医的重要组成部分,拥有悠久的历史,并适用于治疗多种疾病。针灸通过在特定穴位插针,结合多种操作手段来进行治疗<sup>[63]</sup>。研究表明,针灸能促进 SCI 功能恢复。Cheng 等<sup>[48]</sup>研究表明,电针能激活 JNK/p66 途径,抑制 ROS 生成,从而改善 SCI 后的功能恢复。同样,Dai 等<sup>[64]</sup>研究指出,电针通过激活 Nrf2 / HO-1 途径,有助于 SCI 的恢复。作为一种非侵入性治疗,针灸副作用较少,因此在 SCI 治疗中具有潜在的价值。

## 5 结语

SCI 会导致不可逆的损害,目前研究重点在于减少 SCI 后的继发性损伤,特别是氧化应激这一关键领域。众多研究显示,氧化应激对 SCI 的进展有重大影响,因此改善氧化应激是治疗 SCI 的关键方向。本文详细阐述了 SCI 后氧化应激的影响、相关信号通路的干预机制及治疗方法。Nrf-2、PI3K/AKT、TLR4 / MyD88、Notch、JNK/p66 等信号通路在调控 SCI 的氧化应激中发挥着作用。研发针对这些通路的特异性激活剂或抑制剂,是未来治疗 SCI 的一个重要方向。天然化合物因其多样的药理作用、易获取性、低成本及显著疗效,在治疗 SCI 方面具有巨大潜力,并有望在临床应用中发挥作用。线粒体移植作为一种新兴治疗策略,通过替换受损细胞中的线粒体,减少 ROS 的产生,增加能量生成,从而挽救受损细胞。尽管如此,线粒体移植的来源和方法仍存在争议,需要更多的研究来解决。目前,SCI 氧化应激的研究主要局限于实验室,还缺乏临床证据支持其有效性和可行性,因此未来需要开展更多临床试验来发展相关药物和治疗方法。

### 参考文献

1 Hu XC, Lu YB, Yang YN, et al. Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord

injury: how many questions remain unanswered?[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(3): 405–413. DOI: [10.4103/1673-5374.293130](https://doi.org/10.4103/1673-5374.293130).

- 2 Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425–441. DOI: [10.1007/s10143-018-1008-3](https://doi.org/10.1007/s10143-018-1008-3).
- 3 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](https://doi.org/10.3390/ijms21207533).
- 4 Fakhri S, Abbaszadeh F, Moradi SZ, et al. Effects of polyphenols on oxidative stress, inflammation, and interconnected pathways during spinal cord injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8100195. DOI: [10.1155/2022/8100195](https://doi.org/10.1155/2022/8100195).
- 5 Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Pharmacological management of secondary spinal cord injury[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(13): 1793–1800. DOI: [10.1080/14656566.2021.1918674](https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1918674).
- 6 Yang B, Chen Y, Shi J. Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 4881–4985. DOI: [10.1021/acs.chemrev.8b00626](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626).
- 7 Fatima G, Sharma VP, Das SK, et al. Oxidative stress and antioxidative parameters in patients with spinal cord injury: implications in the pathogenesis of disease[J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(1): 3–6. DOI: [10.1038/sc.2014.178](https://doi.org/10.1038/sc.2014.178).
- 8 Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 282. DOI: [10.3389/fneur.2019.00282](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00282).
- 9 Brennan AM, Suh SW, Won SJ, et al. NADPH oxidase is the primary source of superoxide induced by NMDA receptor activation[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 857–863. DOI: [10.1038/nn.2334](https://doi.org/10.1038/nn.2334).
- 10 Demarex N, Scorrano L. Reactive oxygen species are NOXious for neurons[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 819–820. DOI: [10.1038/nn0709-819](https://doi.org/10.1038/nn0709-819).
- 11 Shi Z, Yuan S, Shi L, et al. Programmed cell death in spinal cord injury pathogenesis and therapy[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12992. DOI: [10.1111/cpr.12992](https://doi.org/10.1111/cpr.12992).
- 12 Lin J, Xiong Z, Gu J, et al. Sirtuins: potential therapeutic targets for defense against oxidative stress in spinal cord injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 7207692.

- DOI: [10.1155/2021/7207692](https://doi.org/10.1155/2021/7207692).
- 13 Liu L, Zhou J, Wang Y, et al. Imatinib inhibits oxidative stress response in spinal cord injury rats by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 597-602. DOI: [10.3892/etm.2019.8270](https://doi.org/10.3892/etm.2019.8270).
  - 14 Rao S, Lin Y, Lin R, et al. Traditional Chinese medicine active ingredients-based selenium nanoparticles regulate antioxidant selenoproteins for spinal cord injury treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 278. DOI: [10.1186/s12951-022-01490-x](https://doi.org/10.1186/s12951-022-01490-x).
  - 15 Dong Y, Yong VW. Oxidized phospholipids as novel mediators of neurodegeneration[J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(6): 419-429. DOI: [10.1016/j.tins.2022.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.002).
  - 16 Liu Z, Yao X, Jiang W, et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF-κB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 90. DOI: [10.1186/s12974-020-01751-2](https://doi.org/10.1186/s12974-020-01751-2).
  - 17 Kim JW, Mahapatra C, Hong JY, et al. Functional recovery of contused spinal cord in rat with the injection of optimal-dosed cerium oxide nanoparticles[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2017, 4(10): 1700034. DOI: [10.1002/advs.201700034](https://doi.org/10.1002/advs.201700034).
  - 18 Li D, Tian H, Li X, et al. Zinc promotes functional recovery after spinal cord injury by activating Nrf2/HO-1 defense pathway and inhibiting inflammation of NLRP3 in nerve cells[J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117351. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.117351](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117351).
  - 19 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: [10.1016/j.cell.2012.03.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042).
  - 20 Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379. DOI: [10.1038/cdd.2015.158](https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158).
  - 21 Ge MH, Tian H, Mao L, et al. Zinc attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury by activating Nrf2/GPX4 defense pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(9): 1023-1040. DOI: [10.1111/cns.13657](https://doi.org/10.1111/cns.13657).
  - 22 Xia M, Zhang Q, Zhang Y, et al. Growth differentiation factor 15 regulates oxidative stress-dependent ferroptosis post spinal cord injury by stabilizing the p62-Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 905115. DOI: [10.3389/fnagi.2022.905115](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.905115).
  - 23 Wakatsuki S, Takahashi Y, Shibata M, et al. Selective phosphorylation of serine 345 on p47-phox serves as a priming signal of ROS-mediated axonal degeneration[J]. *Exp Neurol*, 2022, 352: 114024. DOI: [10.1016/j.expneurol.2022.114024](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114024).
  - 24 Wang W, Huang X, Zhang Y, et al. Se@SiO<sub>2</sub> nanocomposites suppress microglia-mediated reactive oxygen species during spinal cord injury in rats[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(29): 16126-16138. DOI: [10.1039/c8ra01906a](https://doi.org/10.1039/c8ra01906a).
  - 25 Zheng Q, Zhang J, Zuo X, et al. Photobiomodulation promotes neuronal axon regeneration after oxidative stress and induces a change in polarization from M1 to M2 in macrophages via stimulation of CCL2 in neurons: relevance to spinal cord injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(6): 1290-1300. DOI: [10.1007/s12031-020-01756-9](https://doi.org/10.1007/s12031-020-01756-9).
  - 26 Hervera A, De Virgiliis F, Palmisano I, et al. Reactive oxygen species regulate axonal regeneration through the release of exosomal NADPH oxidase 2 complexes into injured axons[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 307-319. DOI: [10.1038/s41556-018-0039-x](https://doi.org/10.1038/s41556-018-0039-x).
  - 27 Shiao R, Lee-Kubli CA. Neuropathic pain after spinal cord injury: challenges and research perspectives[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 635-653. DOI: [10.1007/s13311-018-0633-4](https://doi.org/10.1007/s13311-018-0633-4).
  - 28 Kallenborn-Gerhardt W, Schröder K, Schmidtko A. NADPH oxidases in pain processing[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1162. DOI: [10.3390/antiox11061162](https://doi.org/10.3390/antiox11061162).
  - 29 Lee BH, Kang J, Kim HY, et al. The roles of superoxide on at-level spinal cord injury pain in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2672. DOI: [10.3390/ijms22052672](https://doi.org/10.3390/ijms22052672).
  - 30 Baron-Flores V, Diaz-Ruiz A, Manzanares J, et al. Cannabidiol attenuates hypersensitivity and oxidative stress after traumatic spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 788: 136855. DOI: [10.1016/j.neulet.2022.136855](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136855).
  - 31 Zhao Y, Sun Y, Wang G, et al. Dendrobium officinale polysaccharides protect against MNNG-Induced PLGC in rats via activating the NRF2 and antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9310245. DOI: [10.1155/2019/9310245](https://doi.org/10.1155/2019/9310245).
  - 32 Li X, Zhan J, Hou Y, et al. Coenzyme Q10 regulation of apoptosis and oxidative stress in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced BMSC death by modulating the Nrf-2/NQO-1 signaling pathway and its application in a model of spinal cord injury[J].

- Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 6493081. DOI: [10.1155/2019/6493081](https://doi.org/10.1155/2019/6493081).
- 33 Xia P, Gao X, Duan L, et al. Mulberrin (Mul) reduces spinal cord injury (SCI)-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in rats via miRNA-337 by targeting Nrf-2[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1480-1487. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.07.082](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.082).
- 34 Xiao CL, Yin WC, Zhong YC, et al. The role of PI3K/Akt signalling pathway in spinal cord injury[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113881. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113881](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113881).
- 35 He X, Li Y, Deng B, et al. The PI3K/AKT signalling pathway in inflammation, cell death and glial scar formation after traumatic spinal cord injury: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13275. DOI: [10.1111/cpr.13275](https://doi.org/10.1111/cpr.13275).
- 36 He X, Guo X, Ma Z, et al. Grape seed proanthocyanidins protect PC12 cells from hydrogen peroxide-induced damage via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Neurosci Lett, 2021, 750: 135793. DOI: [10.1016/j.neulet.2021.135793](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135793).
- 37 Li F, Song X, Xu J, et al. Morroniside protects OLN-93 cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury through the PI3K/Akt pathway-mediated antioxidative stress and antiapoptotic activities[J]. Cell Cycle, 2021, 20(7): 661-675. DOI: [10.1080/15384101.2021.1889186](https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1889186).
- 38 Azam S, Jakaria M, Kim IS, et al. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1000. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01000](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01000).
- 39 米爽, 吴燕君, 洪正华, 等. TLR4/MyD88/NF-κB 通路基因及相关炎症因子在继发性脊髓损伤患者中的表达[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(6): 609-616. [Mi S, Wu YJ, Hong ZH, et al. Expression of TLR4/MyD88/NF-κB pathway genes and its related inflammatory factors in secondary spinal cord injury[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2019, 48(6): 609-616.] DOI: [10.3785/j.issn.1008-9292.2019.12.04](https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2019.12.04).
- 40 Li H, Wang Y, Hu X, et al. Thymosin beta 4 attenuates oxidative stress-induced injury of spinal cord-derived neural stem/progenitor cells through the TLR4/MyD88 pathway[J]. Gene, 2019, 707: 136-142. DOI: [10.1016/j.gene.2019.04.083](https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.083).
- 41 Zhang SS, Liu M, Liu DN, et al. TLR4-IN-C34 Inhibits lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses via downregulating TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 signaling pathway and reducing ROS generation in BV2 cells[J]. Inflammation, 2022, 45(2): 838-850. DOI: [10.1007/s10753-021-01588-8](https://doi.org/10.1007/s10753-021-01588-8).
- 42 Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 95. DOI: [10.1038/s41392-022-00934-y](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y).
- 43 Zhang S, Botchway BOA, Zhang Y, et al. Resveratrol can inhibit notch signaling pathway to improve spinal cord injury[J]. Ann Anat, 2019, 223: 100-107. DOI: [10.1016/j.aanat.2019.01.015](https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.01.015).
- 44 Li L, Lin G, Gu H, et al. Effects of Srxn1 on growth and Notch signalling of astrocyte induced by hydrogen peroxide[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1917-1923. DOI: [10.1080/21691401.2019.1614016](https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1614016).
- 45 Lv Z, Yin S, Cheng Z, et al. Lenalidomide improves H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced PC12 cell injury by blocking the Notch signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6): 421. DOI: [10.3892/etm.2022.11348](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11348).
- 46 De Los Reyes Corrales T, Losada-Pérez M, Casas-Tintó S. JNK pathway in CNS pathologies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3883. DOI: [10.3390/ijms22083883](https://doi.org/10.3390/ijms22083883).
- 47 Khalid S, Drasche A, Thurner M, et al. cJun N-terminal kinase (JNK) phosphorylation of serine 36 is critical for p66Shc activation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20930. DOI: [10.1038/srep20930](https://doi.org/10.1038/srep20930).
- 48 Cheng M, Wu X, Wang F, et al. Electro-acupuncture inhibits p66Shc-mediated oxidative stress to facilitate functional recovery after spinal cord injury[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(12): 2031-2040. DOI: [10.1007/s12031-020-01609-5](https://doi.org/10.1007/s12031-020-01609-5).
- 49 刘娟, 钟子安, 杨柳, 等. 迷迭香酸调控 SIRT1/NF-κB 通路对缺氧复氧神经元炎症及氧化应激损伤的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(2): 227-231. [Liu J, Zhong ZA, Yang L, et al. Effects of rosmarinic acid on Inflammation and oxidative stress damage of hypoxiareoxygenation neurons by regulating SIRT1/NF-κB pathway[J]. China Pharmacist, 2022, 25(2): 227-231.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.02.005](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.02.005).
- 50 Ma Z, Lu Y, Yang F, et al. Rosmarinic acid exerts a

- neuroprotective effect on spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 397: 115014. DOI: [10.1016/j.taap.2020.115014](https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115014).
- 51 Zhang L, Zhang W, Zheng B, et al. Sinomenine attenuates traumatic spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via Nrf2 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(4): 763–775. DOI: [10.1007/s11064-018-02706-z](https://doi.org/10.1007/s11064-018-02706-z).
- 52 Sun P, Liu DZ, Jickling GC, et al. MicroRNA-based therapeutics in central nervous system injuries[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(7): 1125–1148. DOI: [10.1177/0271678x18773871](https://doi.org/10.1177/0271678x18773871).
- 53 Zhang ZZ, Xian SY, Bao C, et al. MicroRNA-299a-5p protects against spinal cord injury through activating AMPK pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8659587. DOI: [10.1155/2022/8659587](https://doi.org/10.1155/2022/8659587).
- 54 Guan C, Wang Y. LncRNA CASC9 attenuates lactate dehydrogenase-mediated oxidative stress and inflammation in spinal cord injury via sponging miR-383-5p[J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 923–933. DOI: [10.1007/s10753-020-01387-7](https://doi.org/10.1007/s10753-020-01387-7).
- 55 Chen ZH, Wu SH. Protective effects of SIRT6 against inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in spinal cord injury[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1751–1758. DOI: [10.1007/s10753-020-01249-2](https://doi.org/10.1007/s10753-020-01249-2).
- 56 Li Y, Yang L, Hu F, et al. Novel thermosensitive hydrogel promotes spinal cord repair by regulating mitochondrial function[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(22): 25155–25172. DOI: [10.1021/acsami.2c04341](https://doi.org/10.1021/acsami.2c04341).
- 57 Rao S, Lin Y, Du Y, et al. Designing multifunctionalized selenium nanoparticles to reverse oxidative stress-induced spinal cord injury by attenuating ROS overproduction and mitochondria dysfunction[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(16): 2648–2656. DOI: [10.1039/c8tb02520g](https://doi.org/10.1039/c8tb02520g).
- 58 Zhang J, Li Y, Xiong J, et al. Delivery of pOXR1 through an injectable liposomal nanoparticle enhances spinal cord injury regeneration by alleviating oxidative stress[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3177–3191. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2021.03.001](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.001).
- 59 Zhang A, Bai Z, Yi W, et al. Overexpression of miR-338-5p in exosomes derived from mesenchymal stromal cells provides neuroprotective effects by the Cnr1/Rap1/Akt pathway after spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136124. DOI: [10.1016/j.neulet.2021.136124](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136124).
- 60 Gollihue JL, Patel SP, Rabchevsky AG. Mitochondrial transplantation strategies as potential therapeutics for central nervous system trauma[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(2): 194–197. DOI: [10.4103/1673-5374.226382](https://doi.org/10.4103/1673-5374.226382).
- 61 Lin MW, Fang SY, Hsu JC, et al. Mitochondrial transplantation attenuates neural damage and improves locomotor function after traumatic spinal cord injury in rats[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 800883. DOI: [10.3389/fnins.2022.800883](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.800883).
- 62 Fang SY, Roan JN, Lee JS, et al. Transplantation of viable mitochondria attenuates neurologic injury after spinal cord ischemia[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(5): e337–e347. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2019.10.151](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.151).
- 63 Fan Q, Cavus O, Xiong L, et al. Spinal cord injury: how could acupuncture help?[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2018, 11(4): 124–132. DOI: [10.1016/j.jams.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jams.2018.05.002).
- 64 Dai N, Tang C, Liu H, et al. Effect of electroacupuncture on inhibition of inflammatory response and oxidative stress through activating ApoE and Nrf2 in a mouse model of spinal cord injury[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(9): e2328. DOI: [10.1002/brb3.2328](https://doi.org/10.1002/brb3.2328).

收稿日期: 2023 年 12 月 29 日 修回日期: 2024 年 01 月 28 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 马春伟, 张海鸥. 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. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312102](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312102)  
Ma CW, Zhang HH. Research progress on the role and mechanism of oxidative stress in spinal cord injury[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(3): 339–346. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312102](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312102)