

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.005

白藜芦醇对脊髓损伤小鼠神经元凋亡 及 Fas/FasL 等凋亡相关蛋白表达的影响*

常乐 段伟 宋瑶 丁子毅 孙振[△]

(空军军医大学西京医院骨科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究白藜芦醇对脊髓损伤(Spinal cord injury, SCI)小鼠脊髓组织神经元凋亡和凋亡相关蛋白表达的影响。**方法:**21只雌性 C57BL/6 小鼠,6-8 周龄,随机分为三组:Sham 组(假手术对照组),SCI 组(脊髓损伤模型)和 Resveratrol 组(白藜芦醇治疗的脊髓损伤模型),每组 7 只。通过 Basso 小鼠量表(BMS)评估小鼠后肢运动功能、HE 染色评估小鼠脊髓病变面积、尼氏染色检测脊髓组织神经元数目、TUNEL 染色检测凋亡细胞数目。通过酶联免疫试剂盒检测脊髓组织髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-8 蛋白表达水平。通过免疫印迹法检测脊髓组织凋亡相关蛋白 Fas、FasL、caspase 3 和 caspase 8 表达水平。**结果:**与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织病变面积和 MPO 活性均显著增加($P<0.05$),但经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织病变面积和 MPO 活性较 SCI 组小鼠显著降低($P<0.05$)。与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠 BMS 评分显著降低($P<0.05$),但经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠 BMS 评分较 SCI 组小鼠显著升高($P<0.05$)。与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织神经元丢失和凋亡均显著增加($P<0.05$),但经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织神经元丢失和凋亡较 SCI 组小鼠显著降低($P<0.05$)。与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织 Fas、FasL、caspase 3、caspase 8、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$),但经白藜芦醇治疗后均显著降低($P<0.05$)。**结论:**白藜芦醇可显著降低脊髓损伤小鼠脊髓组织神经元凋亡,其机制可能与抑制脊髓损伤小鼠脊髓组织炎症和炎症引起的凋亡蛋白表达有关。

关键词:白藜芦醇;凋亡;神经元;炎症;小鼠

中图分类号:R-33;R651.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4224-05

Effects of Resveratrol on Neuronal Apoptosis and Fas/FasL or Other Apoptosis-related Protein in Mice with Spinal Cord Injury*

CHANG Le, DUAN Wei, SONG Yao, DING Zi-yi, SUN Zhen[△]

(Department of Orthopedics, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of resveratrol on neuronal apoptosis and apoptosis-related protein expression in spinal cord tissue of mice with spinal cord injury. **Methods:** Twenty-one female C57BL/6 mice, 6-8 weeks old, were randomly divided into three groups: Sham group (sham-operated control group), SCI group (spinal cord injury model) and Resveratrol group (resveratrol-treated spinal cord injury model), 7 per group. The motor function of hindlimbs of mice was assessed by Basso mouse scale (BMS), the lesion area of mouse spinal cord was assessed by HE staining, the number of neurons in spinal cord tissue was detected by Nissl staining, and the number of apoptotic cells was detected by TUNEL staining. The protein expression levels of MPO, TNF- α , IL-6 and IL-8 in spinal cord tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay kit. The expression levels of apoptosis-related proteins Fas, FasL, caspase 3 and caspase 8 in spinal cord tissue were detected by western blotting. **Results:** Compared with the mice in the Sham group, the lesion area and MPO activity of the spinal cord tissue in the SCI model mice were significantly increased ($P<0.05$). The mice in the SCI group decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the mice in the Sham group, the BMS scores of the SCI model mice were significantly lower ($P<0.05$), but the BMS scores of the SCI mice in the Resveratrol group after treatment with resveratrol were significantly higher than those in the SCI group ($P<0.05$). Compared with the mice in the Sham group, the neuron loss and apoptosis in the spinal cord tissue of the SCI model mice were significantly increased ($P<0.05$), but the neuron loss and apoptosis of the SCI mice in the Resveratrol group treated with resveratrol were significantly increased. Apoptosis was significantly lower than that in the SCI group ($P<0.05$). Compared with the mice in the Sham group, the protein expressions of Fas, FasL, caspase 3, caspase 8, TNF- α , IL-6 and IL-8 in the spinal cord tissue of the SCI model mice were significantly increased ($P<0.05$), but after After resveratrol treatment, they were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Resveratrol can significantly reduce neuronal apoptosis in spinal cord tissue of mice with

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(82002348)

作者简介:常乐(1986-),男,博士,主治医师,研究方向:椎间盘退变相关基础研究,电话:18309261651, E-mail: clsjnd864125@163.com

[△] 通讯作者:孙振(1987-),男,博士,副主任医师,研究方向:椎间盘退变机制研究,电话:18192608055, E-mail: clsjnd864125@163.com

(收稿日期:2022-04-05 接受日期:2022-04-28)

spinal cord injury, and its mechanism may be related to the inhibition of spinal cord tissue inflammation and inflammation-induced apoptosis protein expression in spinal cord injury mice.

Key words: Resveratrol; Apoptosis; Neurons; Inflammation; Mice

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R651.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4224-05

前言

SCI 是脊柱骨折后最常见的并发症之一,主要是由于脊柱骨折引起的脊椎移位或碎骨片突出于椎管内而导致的脊髓或脊神经产生不同程度的损伤所致,可分为原发性 SCI 和继发性 SCI^[1,2]。流行病学研究发现,SCI 多发于青壮年人群中,我国 SCI 的发病率约为 60/100 万人,并且发病率呈现逐年上升的趋势。瘫痪是 SCI 患者最常见的功能障碍,严重的高位 SCI 换甚至会导致四肢瘫痪,影响患者的正常生活和降低其生活质量^[3-5]。研究表明^[6,7],SCI 病理发展机制主要分为两个阶段:第一阶段是机械性损伤;第二阶段是器质性损伤后引起的缺血缺氧性损伤、炎症级联反应、细胞坏死和凋亡等,其中神经元凋亡或坏死是引起患者瘫痪的直接原因之一。目前,SCI 的治疗主要包括手术治疗和非手术治疗,但缺乏阻碍 SCI 疾病进展的特效药物。因此,开发和寻找治疗 SCI 的临床方案和药物对于减轻 SCI 意义重大。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,是许多植物受到刺激时产生的一种抗毒素,普遍存在于花生、葡萄和一些浆果中^[8,9]。研究发现^[10,11],白藜芦醇不仅具有显著的炎症抑制作用,而且具有多种神经保护作用,尤其是针对神经退行性疾病,比如阿尔茨海默症、帕金森和中风等,其机制可能与白藜芦醇通过抑制神经炎症和抗氧化有关。蒋伟宁等人^[12]研究发现,白藜芦醇在 SCI 兔模型中可以通过有效抑制 NLRP3 炎症小体的活化而降低损伤脊髓组织神经炎症,最终发挥降低 SCI 的功效。然而,关于白藜芦醇对 SCI 后神经元凋亡的影响尚未见报道。本研究在 SCI 小鼠模型中探讨白藜芦醇对 SCI 小鼠脊髓组织神经元凋亡和凋亡相关蛋白表达的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

1.1.1 实验小鼠 21 只 C57BL/6 小鼠(6-8 周龄,SPF 级,雌性),购自陕西麦科奥特科技有限公司。小鼠适应性喂养一周(自由进食饮水,昼夜各半,22℃)后用于本研究。本研究所涉及动物实验部分均符合动物伦理相关要求。

1.1.2 实验分组 所有小鼠被随机分为三组:Sham 组(假手术小鼠+等量生理盐水灌胃),SCI 组(SCI 模型小鼠+等量生理盐水灌胃)和 Resveratrol 组(SCI 模型小鼠+2 g/kg 白藜芦醇灌胃治疗),每组 7 只。

各组均连续干预 21 d。

1.2 实验方法

1.2.1 SCI 模型的建立 参考邵杨等人^[13]的研究建立 SCI 小鼠模型,具体如下:SCI 组和 Resveratrol 组小鼠经腹腔注射戊巴比妥钠麻醉后,从 T10 椎板处切开皮肤,剥离肌肉,暴露 T9-T11 椎板,撞击 T10 椎板;Sham 组小鼠仅暴露 T9-T11 椎板

而不撞击 T10 椎板。

1.2.2 小鼠后肢运动能力评估 所有小鼠分别在 SCI 后第 1、7、14 和 21 天通过 Basso 小鼠量表(Basso mouse scale, BMS)对后肢运动功能进行评分,BMS 评分在 0-9 分之间,评分越低表明后肢运动功能越差。

1.2.3 HE 染色、尼氏染色和 TUNEL 染色 所有小鼠在 SCI 21 天完成运动功能评分后,通过吸入过量的二氧化碳被安乐死,以 T10 椎板为中心点,周围 5 毫米内取脊髓组织,使用 4% 多聚甲醛室温固定 24 小时,经石蜡包埋后制作 5 μm 的组织切片,分别使用 HE 染色试剂盒(货号:SL7070,北京酷来搏科技有限公司)、尼氏染色试剂盒(货号:G1432-2,北京索莱宝科技有限公司)和 TUNEL 原位凋亡染色试剂盒(货号:VVS037,广东文华氏生物科技有限公司)进行 HE 染色、尼氏染色和凋亡细胞检测。

1.2.4 蛋白免疫印迹法 所有小鼠在完成最后一次后肢运动功能评估后,通过吸入过量二氧化碳安乐死后,分离受损部位脊髓组织,加入组织裂解液裂解组织,离心以收集裂解液上清,并使用 BCA 试剂盒测定细胞裂解液中总蛋白浓度。使用 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离细胞裂解总蛋白,然后将蛋白通过电泳法转移至硝酸纤维素膜上。室温下,使用 5% 的脱脂奶粉封闭硝酸纤维素膜 1 h。PBS 溶液洗涤 3 遍后,随后与抗 Fas、FasL、caspase 3 和 caspase 8 抗体一起在 4℃ 条件下孵育过夜。PBS 冲溶液洗涤 3 遍后,加入山羊抗兔或山羊抗鼠的二抗室温孵育 1 h,使用增强的化学发光仪器观察并拍照。

1.2.5 酶联免疫吸附法 如 1.2.4 所示制备受损脊髓组织裂解液,并使用小鼠 TNF-α、IL-6 和 IL-8 酶联免疫吸附法检测试剂盒分别检测小鼠脊髓组织 TNF-α、IL-6 和 IL-8 等炎症细胞因子表达水平。

1.3 统计学分析

本研究数据通过 SPSS20.0 进行分析,以(均值±标准差)表示计量资料,单因素方差分析比较三组间计量资料差异,t 检验比较两组间计量资料差异。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 白藜芦醇对 SCI 小鼠脊髓组织病理的影响

与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织病变面积和 MPO 活性均显著增加,但经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织病变面积和 MPO 活性显著降低($P<0.05$)。

2.2 白藜芦醇对 SCI 小鼠运动功能的影响

与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠运动功能评分在建立 SCI 后的第 1、7、14 和 21 天均显著降低,并且经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠运动功能评分在建立 SCI 后的第 1、7、14 和 21 天均显著高于未经任何治疗的 SCI 组小鼠,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 三组小鼠脊髓组织病变面积和中性粒细胞浸润比较

Table 1 Comparison of lesion area and neutrophil infiltration of spinal cord tissue in three groups of mice

Groups	n	Lesion area (%)	MPO level (U/g)
Sham	7	0.10 ± 0.08	0.12 ± 0.07
SCI	7	50.50 ± 15.32*	0.38 ± 0.11*
Resveratrol	7	15.28 ± 5.65*#	0.20 ± 0.09*#
F	---	18.251	20.329
P	---	<0.001	<0.001

Note: Compared with Sham group, * $P < 0.05$; Compared with SCI group, # $P < 0.05$. Same below.

表 2 三组小鼠运动功能评分比较

Table 2 Comparison of motor function scores of three groups of mice

Groups	n	Day 1	Day 7	Day 14	Day 21
Sham	7	9.00 ± 0.00	9.00 ± 0.00	9.00 ± 0.00	9.00 ± 0.00
SCI	7	0.50 ± 0.35*	1.12 ± 0.58*	1.72 ± 0.59*	2.23 ± 0.68*
Resveratrol	7	0.36 ± 0.25*#	4.35 ± 1.02*#	4.92 ± 1.31*#	5.42 ± 1.44*#
F	---	5.315	10.235	15.218	13.529
P	---	0.025	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 白藜芦醇对 SCI 小鼠脊髓组织神经元凋亡和丢失的影响

与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织尼氏染色阳性细胞(神经元)数目显著降低,而经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织尼氏染色阳性细胞数目较 SCI 组小鼠显著增高,差异显著具有统计学意义($P < 0.05$)。与 Sham

组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织 TUNEL 染色阳性细胞(凋亡细胞)数目显著增高,而经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织 TUNEL 染色阳性细胞数目较 SCI 组小鼠显著降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 三组小鼠脊髓组织脊髓组织神经元凋亡和丢失

Table 3 Comparison of neuronal apoptosis and loss in spinal cord tissues of three groups of mice

Groups	n	Nissl positive	Tunel positive
Sham	7	43.89 ± 3.24	3.27 ± 0.18
SCI	7	26.82 ± 1.54*	13.32 ± 1.81*
Resveratrol	7	35.62 ± 2.08*#	8.23 ± 1.02*#
F	---	19.326	15.608
P	---	<0.001	<0.001

2.4 白藜芦醇对 SCI 小鼠脊髓组织凋亡相关基因表达的影响

与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织 Fas、FasL、Caspase 3 和 Caspase 8 蛋白显著升高,而经白藜芦醇治疗后

的 Resveratrol 组 SCI 小鼠脊髓组织 Fas、FasL、Caspase 3 和 Caspase 8 蛋白表达较 SCI 组小鼠显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 比较三组小鼠脊髓组织脊髓组织 Fas、FasL、Caspase 3 和 Caspase 8 蛋白表达

Table 4 Comparison of Fas, FasL, Caspase 3 and Caspase 8 protein expressions in spinal cord tissues of three groups of mice

Groups	n	Fas	FasL	Caspase 3	Caspase 8
Sham	7	0.15 ± 0.02	0.18 ± 0.06	0.22 ± 0.08	0.19 ± 0.09
SCI	7	0.42 ± 0.12*	0.53 ± 0.13*	0.61 ± 0.21*	0.58 ± 0.11*
Resveratrol	7	0.28 ± 0.08*#	0.35 ± 0.10*#	0.41 ± 0.12*#	0.35 ± 0.12*#
F	---	9.638	13.005	17.651	12.857
P	---	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 白藜芦醇对 SCI 小鼠脊髓组织炎症因子表达的影响

与 Sham 组小鼠相比,SCI 模型小鼠脊髓组织 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 蛋白显著升高,而经白藜芦醇治疗后的 Resveratrol

组 SCI 小鼠脊髓组 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 蛋白表达较 SCI 组小鼠显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 比较三组小鼠脊髓组织 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 蛋白表达 (ng/g 蛋白)

Table 5 Comparison of TNF- α , IL-6 and IL-8 protein expressions in spinal cord tissues of three groups of mice (ng/g protein)

Group	n	TNF- α	IL-6	IL-8
Sham	7	13.25 $\pm$ 2.02	28.37 $\pm$ 3.15	20.26 $\pm$ 2.68
SCI	7	56.32 $\pm$ 7.35*	69.32 $\pm$ 9.65*	70.15 $\pm$ 3.29*
Resveratrol	7	35.21 $\pm$ 5.38**	40.99 $\pm$ 6.71**	39.65 $\pm$ 6.88**
F	---	19.173	23.351	22.107
P	---	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

SCI 是由于各种致病因素而引起脊髓结构、功能的损害,造成损伤平面以下运动、感觉、括约肌和自主神经功能障碍。脊髓是人体中枢神经系统的重要组成部分,脊髓神经由许多束神经和神经细胞组成,可以将身体的感觉(如痛觉、温度觉、触觉)刺激传导至中枢(大脑),也可将大脑的指令传导到运动肌群而产生随意的运动,还负责一些神经反射以控制大小便括约肌的神经功能^[13,14]。因此,SCI 患者致残率和致死率较高,部分患者会导致终身残疾。然而,目前尚无有效治疗 SCI 的方法。

研究表明:SCI 可以分为两个阶段,首先是对神经元、神经胶质细胞及其周围脉管系统的机械损伤,然后是继发性扩张阶段,这会导致周围脊髓组织的侵袭性变性^[15,16]。细胞水平的事件包括神经元和神经胶质细胞(尤其是少突胶质细胞)的凋亡、轴突收缩、神经胶质瘢痕形成和炎症细胞的募集、脱髓鞘和随后的髓磷脂相关抑制分子的暴露^[17,18]。本研究探讨白藜芦醇治疗对 SCI 小鼠的影响,结果发现:白藜芦醇治疗可显著改善 SCI 小鼠运动功能,加速 SCI 的修复,提高其后肢运动功能评分,降低 SCI 病变面积和中性粒细胞的浸润。这一结果与邵杨等人^[19]的研究结果一致,邵杨等人^[13]研究发现甘草苷治疗可帮助 SCI 小鼠后肢运动功能的恢复,并减少 SCI 小鼠损伤脊髓组织病变面积和中性粒细胞的浸润,表明甘草苷具有减轻 SCI 的潜在功效。本文研究结果表明,白藜芦醇与甘草苷一样具有减轻 SCI 的潜在功效。

另外,本研究还发现:白藜芦醇治疗可显著降低 SCI 小鼠损伤脊髓组织内神经元细胞的凋亡和丢失,这一结果同样与邵杨^[19]等人的研究结果一致,该研究发现甘草苷显著降低 SCI 小鼠损伤脊髓组织细胞凋亡数目和增加神经元数量。而与邵杨等人研究所不同的是,本研究进一步分析白藜芦醇对损伤脊髓组织凋亡相关蛋白表达的影响,结果显示:白藜芦醇可显著降低损伤脊髓组织中 Fas、FasL、caspase 3 和 caspase 8 等凋亡相关蛋白的表达,表明白藜芦醇可能通过抑制凋亡相关蛋白的表达而降低 SCI 引起的脊髓组织神经元凋亡,最终发挥减轻 SCI 的作用。进一步分析可知:在 SCI 中,神经元的广泛死亡主要由急性缺氧和氧化 / 炎症引起的^[20,21]。而白藜芦醇作为一种从植物中提取的天然植物抗毒素,已经被具有神经保护,其机制被认

为与白藜芦醇具有抗氧化应激、抗炎以及调节线粒体活性有关^[22-24]。比如 Cong L 等人^[25]研究发现白藜芦醇可以通过激活 SIRT1 信号通路而降低锰诱导的神经细胞氧化应激而发挥神经保护作用。此外,白藜芦醇被认为是线粒体活性的关键调节剂,可通过上调线粒体抗氧化酶和减少细胞器产生的活性氧来减轻氧化应激诱导的线粒体功能损伤^[26,27]。

本研究中白藜芦醇对损伤脊髓组织炎症因子表达的影响的结果显示:白藜芦醇可显著降低损伤脊髓组织 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症细胞因子的表达水平,表明白藜芦醇在 SCI 小鼠模型中具有炎症抑制作用,这一结果与蒋伟宁等人^[12]研究结果一致,其研究发现,白藜芦醇在 SCI 兔模型中可以通过有效抑制 NLRP3 炎症小体的活化而降低损伤脊髓组织神经炎症,并证实白藜芦醇通过抑制氧化应激而降低 SCI 兔模型体内 NLRP3 炎症小体的活化。此外,Zhao H 等人^[28]的研究也发现,白藜芦醇治疗可通过上调 SIRT1 蛋白表达而抑制 NF- κ B 通路介导神经炎症。进一步分析可知^[29,30]:白藜芦醇已经被广泛证实具有炎症抑制作用,而 SCI 的第二阶段主要以炎症级联反应和细胞凋亡为主,其特征是神经胶质细胞的激活和白细胞的浸润,通过释放活性氧、促炎细胞因子 / 趋化因子来加剧组织损伤、蛋白酶和溶酶体酶。

综上所述,本研究结果显示白藜芦醇可有助于 SCI 小鼠恢复后肢运动功能,表明白藜芦醇具有减轻小鼠 SCI 的潜在功效,其机制可能与白藜芦醇在 SCI 小鼠中抑制神经炎症和神经元细胞凋亡有关。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] ing Y, Bai F, Yu Y. Spinal cord injury and gut microbiota: A review [J]. Life Sci, 2021, 266: 118865
- [3] Du J, Hao D, He B, et al. Epidemiological characteristics of traumatic spinal cord injury in Xi'an, China[J]. Spinal Cord, 2021, 59(7): 804-813
- [4] Li HL, Xu H, Li YL, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Tianjin, China: An 18-year retrospective study of 735 cases [J]. J Spinal Cord Med, 2019, 42(6): 778-785
- [5] Jiang B, Sun D, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and External

- Causes of Traumatic Spinal Cord Injury in China: A Nationally Representative Cross-Sectional Survey [J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 784647
- [6] Farkas GJ, Sneij A, Gater DR Jr. Energy Expenditure Following Spinal Cord Injury: A Delicate Balance[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2021, 27(1): 92-99
- [7] 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
- [8] Pignet AL, Schellnegger M, Hecker A, et al. Resveratrol-Induced Signal Transduction in Wound Healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12614
- [9] Ren B, Kwah MX, Liu C, et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives[J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 63-72
- [10] Wang Y, Shi Y, Huang Y, et al. Resveratrol mediates mechanical allodynia through modulating inflammatory response via the TREM2-autophagy axis in SNI rat model [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 311
- [11] Pourhanifeh MH, Shafabakhsh R, Reiter RJ, et al. The Effect of Resveratrol on Neurodegenerative Disorders: Possible Protective Actions Against Autophagy, Apoptosis, Inflammation and Oxidative Stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(19): 2178-2191
- [12] 蒋伟宇, 胡旭栋, 陈云琳, 等. 白藜芦醇抑制脊髓损伤兔的 NLRP3 炎症小体活化[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(8): 850-856
- [13] 李盖, 何升华, 郭子宾, 付等. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 Neuritin、NFL、S100B 蛋白水平与术后预后不良的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(22): 4303-4307
- [14] Takeoka A, Arber S. Functional Local Proprioceptive Feedback Circuits Initiate and Maintain Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(1): 71-85
- [15] 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
- [16] Ren H, Chen X, Tian M, et al. Regulation of Inflammatory Cytokines for Spinal Cord Injury Repair Through Local Delivery of Therapeutic Agents[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(11): 1800529
- [17] Liu Z, Yao X, Jiang W, et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 90
- [18] Rong Y, Liu W, Wang J, et al. Neural stem cell-derived small extracellular vesicles attenuate apoptosis and neuroinflammation after traumatic spinal cord injury by activating autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 340
- [19] 邵杨, 安丹菁, 杨杨, 等. 脊髓损伤小鼠中甘草苷通过抑制 MAPK 通路抑制炎症和神经元凋亡 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(6): 518-523, 547
- [20] Zholudeva LV, Abaira VE, Satkunendrarajah K, et al. Spinal Interneurons as Gatekeepers to Neuroplasticity after Injury or Disease [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(5): 845-854
- [21] Jo HJ, Perez MA. Corticospinal-motor neuronal plasticity promotes exercise-mediated recovery in humans with spinal cord injury [J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1368-1382
- [22] 贾永明, 张博, 刘学伟, 等. 白藜芦醇调控 RAGE/LRP1 通路改善 β -淀粉样蛋白对 PC12 细胞神经毒性作用研究 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(22): 2592-2596
- [23] Kataria R, Khatkar A. Resveratrol in Various Pockets: A Review[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(2): 116-122
- [24] Meng T, Xiao D, Muhammed A, et al. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol[J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 229
- [25] Cong L, Lei MY, Liu ZQ, et al. Resveratrol attenuates manganese-induced oxidative stress and neuroinflammation through SIRT1 signaling in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 153: 112283
- [26] Jardim FR, de Rossi FT, Nascimento MX, et al. Resveratrol and Brain Mitochondria: a Review[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2085-2101
- [27] Hu M, Wang R, Chen X, et al. Resveratrol prevents haloperidol-induced mitochondria dysfunction through the induction of autophagy in SH-SY5Y cells[J]. *Neurotoxicology*, 2021, 87: 231-242
- [28] Zhao H, Mei X, Yang D, et al. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury via SIRT-1/NF- κ B signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762: 136151
- [29] Fan R, Zhang Y, Botchway BOA, et al. Resveratrol Can Attenuate Astrocyte Activation to Treat Spinal Cord Injury by Inhibiting Inflammatory Responses[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 5799-5813
- [30] Xiang Z, Zhang S, Yao X, et al. Resveratrol promotes axonal regeneration after spinal cord injury through activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(20): 23603-23619