

# 线粒体介导的能量代谢对中枢神经损伤修复的作用研究进展

周美 张燕忍 魏涛 蔡淑芳 吴艳青\*

(温州大学, 生命与环境科学学院-生命科学研究院, 温州 325035)

**摘要** 线粒体介导的能量代谢与中枢神经损伤修复关系密切。中枢神经损伤会导致线粒体损伤、线粒体运输变弱、局部线粒体去极化以及ATP损失,引起轴突局部能量缺乏。因此,健康线粒体数量的保证及其运输和定位的有效调节对于满足中枢神经损伤修复所需要的能量至关重要。该文综述了中枢神经损伤后,神经细胞的能量需求及线粒体动态变化,分析了线粒体功能与中枢神经损伤修复的关系,并归纳了线粒体相关的促进神经系统损伤修复策略的相关研究进展,旨在通过该综述为临床上促进中枢神经损伤修复提供新的思路。

**关键词** 中枢神经损伤; 线粒体; 能量代谢; 轴突再生; 微管稳定

## Research Progress on the Effect of Mitochondria-Mediated Energy Metabolism on Repair of Central Nerve System Injury

ZHOU Mei, ZHANG Yanren, WEI Tao, CAI Shufang, WU Yanqing\*

(The Institute of Life Sciences, College of Life and Environmental Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China)

**Abstract** Mitochondria-mediated energy metabolism is closely related to the repair of CNS (central nerve system) injury. CNS injury will lead to mitochondrial damage, reduce the mitochondrial transport, depolarize the local mitochondria, and result in ATP loss and energy deficiency of local axons. Thus, a guarantee of number of healthy mitochondria and effective regulation of mitochondrial transport and orientation are important for satisfying the energy need of CNS repair. This paper reviews the energy requirement of nerve cells and dynamic changes of mitochondria after CNS injury, and analyzes the relationship between mitochondrial function and CNS repair. Lastly, it summarizes the related research progress of mitochondrial-related strategies for promoting the repair of CNS injury. This review aims to provide new ideas for clinically promoting CNS injury repair.

**Keywords** CNS (central nerve system); mitochondria; energy metabolism; axon regeneration; microtubule stabilization

神经系统疾病常常给病人的身体和精神带来巨大的痛苦,特别是受损后神经元通常无法再生或修复困难,从而导致永久性神经损伤。神经损伤包括中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤

和外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)损伤。CNS损伤主要指大脑和脊髓的中枢神经组织或神经细胞受损,修复较为困难,当前研究主要聚焦在神经干细胞在CNS损伤修复中的治疗潜能。研究表

收稿日期: 2022-11-23

接受日期: 2023-1-16

国家自然科学基金(批准号: 82272254)、浙江省自然科学基金(批准号: LY22H090007)和温州市基础性科研项目(批准号: Y20220060)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0577-86591683, E-mail: yqwu220946@yeah.net

Received: November 23, 2022

Accepted: January 16, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82272254), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Grant No.LY22H090007), and the Basic Scientific Research Project of Wenzhou (Grant No.Y20220060)

\*Corresponding author. Tel: +86-577-86591683, E-mail: yqwu220946@yeah.net

明,造成CNS损伤修复困难的原因主要包括:(1)损伤区域支持神经元再生的微环境失衡,从而不利于神经元再生,比如抑制因子和促进因子间的失衡、胶质瘢痕形成和脱髓鞘与再髓鞘化的失衡、内源性干细胞分化以及小胶质细胞和巨噬细胞转化表型的失衡等<sup>[1]</sup>;(2)神经元固有的再生能力不足<sup>[2]</sup>。因此,CNS损伤修复已成为神经科学领域的一大研究热点。神经元再生需要巨大的能量供应,而这种能量供应大部分是由线粒体提供的<sup>[3]</sup>。SEO等<sup>[4]</sup>明确了线粒体在神经元再生过程中的重要性。CNS损伤后,通过调控线粒体介导的能量代谢促进轴突再生,使离断的神经传导束重新连接,促进轴突再生进入神经支配区,并与神经元细胞重新形成突触连接从而重组神经环路,这是CNS损伤修复的关键。此外,线粒体合成的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)也是一种神经递质传递信号,可与细胞因子、趋化因子和自由基等其他神经信号分子共同作用,调节神经回路,参与CNS损伤修复<sup>[5]</sup>。本文将综述线粒体介导的能量代谢调控CNS损伤后轴突再生的机制和促进CNS损伤后轴突再生的前沿研究,旨在通过本综述为临床上推进CNS损伤修复治疗提供新的思路。

## 1 CNS损伤修复与线粒体能量代谢

CNS损伤修复受CNS中神经细胞和非神经细胞协同调控。CNS损伤修复是一个高能量消耗过程,特别是神经元再生过程。因此,维持正常的线粒体功能是CNS中各类细胞功能正常发挥的重要前提,也是促进CNS损伤修复的关键因素。

### 1.1 神经元能量需求

线粒体是细胞的原动力。线粒体为神经元生长、存活和再生提供必需的ATP,特别是神经损伤后,线粒体与神经元再生的关系更为密切。已知ATP在神经元的远侧突触和长轴突触的传递十分有限,线粒体会改变自身运输和分布以维持能量平衡<sup>[6]</sup>。相应地,线粒体会根据代谢状态和生长条件随时切换运动与静止状态<sup>[7]</sup>。此外,CNS中轴突再生能力随着神经元的成熟逐渐下降<sup>[8]</sup>。轴突损伤后,神经元需要形成生长锥结构,将受损的轴突重新密封,构建新的细胞骨架结构,并完成原材料的合成、运输和轴突成分的组装,这一过程需要大量ATP的参与<sup>[9]</sup>。CNS轴突的特殊结构以及损伤之后生长锥的形成,使得

线粒体运输供能对神经元再生起到至关重要作用。而且,受损的成熟神经元中线粒体也会损伤,这将导致局部线粒体的去极化及ATP损失,引起轴突局部能量缺乏的现象,从而不利于受损神经元再生<sup>[10]</sup>。

### 1.2 神经胶质细胞能量需求

神经胶质细胞(包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞)是CNS中的重要组成部分。正常生理条件下,神经胶质细胞对神经系统稳态起到保护作用<sup>[11]</sup>。不仅如此,神经胶质细胞还关系到线粒体中ATP的产生和利用,也是线粒体在神经元中传递的关键调控因素<sup>[12-13]</sup>。星形胶质细胞是CNS中数量最多的胶质细胞。神经元中的能量平衡主要依赖于星形胶质细胞的支持,包括为神经元提供乳酸、生成糖原和保持离子平衡等<sup>[14]</sup>。在CNS受损时,星形胶质细胞会被激活,形成胶质瘢痕。同时,星形胶质细胞还会释放生长因子和生物活性因子,包括谷氨酸、三磷酸腺苷和腺苷<sup>[15]</sup>。更为重要的是,在不同大脑区域的星形胶质细胞中线粒体代谢不同,消耗ATP的速度也不同。中脑中的星形胶质细胞具有较高的代谢率和ATP消耗量,使它们更容易受到能量剥夺的影响<sup>[16]</sup>。特别是,在损伤期间强烈的能量需求会损害星形胶质细胞的功能和生存能力<sup>[17]</sup>。此外,线粒体也可以介导Ca<sup>2+</sup>浓度变化参与调控星形胶质细胞功能<sup>[18]</sup>。因此,线粒体介导的能量代谢在维持正常的星形胶质细胞功能中起到无法分割的作用。

少突胶质细胞参与CNS内髓鞘的形成。在髓鞘形成中,少突胶质细胞膜可以向轴突运送乳酸、丙酮酸和酮体,从而调控轴突的能量平衡。研究发现少突胶质细胞能够释放乳酸以驱动轴突中ATP的产生<sup>[18]</sup>。CHAMBERLAIN等<sup>[19]</sup>发现肌酸(一种释放ATP的有机酸)可增加少突胶质细胞谱系细胞培养物中线粒体ATP的产生,并且在CNS损伤后,肌酸能够减少少突胶质细胞凋亡,提高髓鞘再生期间少突胶质细胞活力。此外,在CNS中,少突胶质细胞也会与星形胶质细胞偶联,形成连接网络来平衡离子稳态,为轴突能量代谢提供来源<sup>[20]</sup>。研究发现少突胶质细胞通过跨细胞递送沉默调节蛋白(silencing regulatory protein 2, SIRT2)对线粒体蛋白进行脱乙酰化,增加ATP产生量,从而增强轴突能量代谢能力<sup>[21]</sup>。因此,线粒体对少突胶质细胞的存活和功能发挥至关重要。

小胶质细胞是CNS中的巨噬细胞,参与细胞吞

噬、炎症反应和生长因子分泌等过程。CNS损伤后,小胶质细胞被激活,释放炎症因子,抑制神经元和星形胶质细胞功能,从而引起神经功能障碍<sup>[22]</sup>。CNS损伤时,小胶质细胞活化与线粒体功能障碍间也存在密切联系。研究发现线粒体动力学改变参与调控CNS发病过程中小胶质细胞的激活<sup>[19]</sup>。调节线粒体动力学是抑制小胶质细胞激活,促进神经损伤修复的重要方式之一。此外,小胶质细胞激活也会影响线粒体功能发挥,促进线粒体碎片化<sup>[13,23]</sup>。JOSHI等<sup>[13]</sup>研究提出抑制小胶质细胞中线粒体碎裂来干预神经退行性疾病,在不影响健康线粒体释放情况下,抑制功能障碍的线粒体释放到脑细胞外环境,最终促进神经功能恢复。

由上可知,线粒体介导的能量代谢是CNS中各类神经胶质细胞功能正常发挥的重要调控因素。CNS损伤修复过程中,神经胶质细胞功能的正常发挥是神经元轴突再生的重要保障。因此,除了直接参与调控轴突再生外,线粒体介导的能量代谢调控神经胶质细胞功能可能也是线粒体参与调控CNS损伤修复后轴突再生的间接途径。

## 2 中枢神经损伤后线粒体动态变化

作为能量稳态调控的关键细胞器,线粒体在维持轴突突触及神经元功能中发挥了重要作用。线粒体ATP生成是维持神经递质的传输,促进突触囊泡的填充及循环,肌动蛋白细胞骨架的组装和突触膜电位产生等生命活动的动力来源。线粒体动态变化的稳定度,包括线粒体的形态与数量和功能与定位,对于线粒体在神经元中的合理分布和功能发挥至关重要。因此,保证线粒体正常运输和持续性的分裂、融合能力对CNS损伤修复起到至关重要的作用。

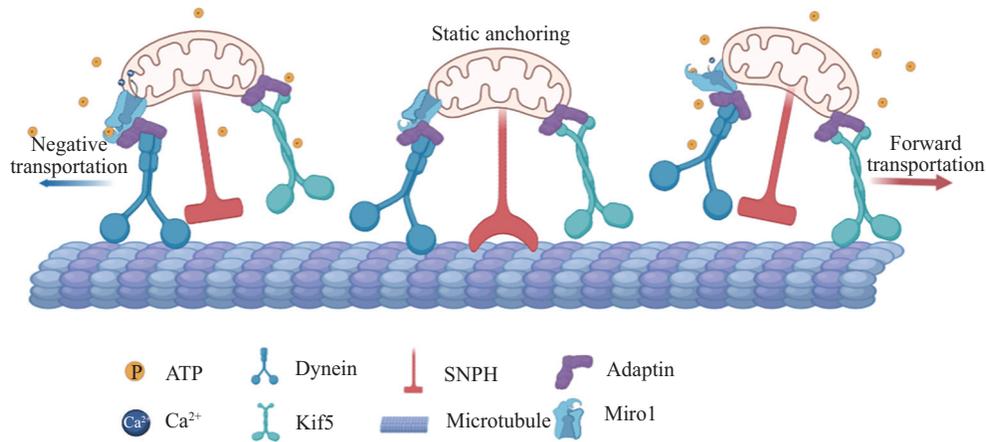
### 2.1 线粒体运输调控机制

线粒体轴突运输对于CNS损伤后轴突部位的能量平衡及轴突再生至关重要。神经元中的线粒体运输主要受谷氨酸的急性应用或钙离子载体钙霉素的应用所引起的神经元Ca<sup>2+</sup>水平升高的响应所调控<sup>[24]</sup>。ZHOU等<sup>[10]</sup>通过轴突切开术发现在受损轴突中存在线粒体去极化和ATP耗竭现象;改善受损轴突中线粒体运输不足的问题可以缓解轴突能量危机。XU等<sup>[25]</sup>开发了一种新模型来探索斑马鱼单个Mauthner细胞轴突中的线粒体转运,并在体内进行非侵入性研究成像分析,发现线粒体运输与脊椎动物CNS中

轴突再生呈正相关。线粒体在轴突中转运主要依靠微管形成的轨道,马达蛋白与微管结合后通过衔接蛋白连接线粒体,形成线粒体转运复合体,并且在马达蛋白水解ATP提供能量的基础上保障线粒体运输的顺利进行(图1)。在CNS轴突中,线粒体会根据代谢状态和生长条件随时切换运动与静止状态<sup>[7]</sup>。这种动静状态间的切换主要依靠马达蛋白和静止锚定蛋白来驱动<sup>[26]</sup>。

**2.1.1 线粒体运输马达蛋白** 在线粒体运输过程中,Kinesin-1家族以及Dynein复合物分别是神经元中线粒体正向运输和逆向运输的马达蛋白<sup>[27]</sup>。马达蛋白Kinesin-1家族,也被称为驱动蛋白家族5(kinesin superfamily5, KIF5),具有三种亚型,分别是KIF5A、KIF5B和KIF5C<sup>[28]</sup>。KIF5通过与适配蛋白结合,促进线粒体正向运输。线粒体Rho-样1(mitochondrial rho-like1, Miro1)是一种钙传感器,能与KIF5适配、结合和连接,促进线粒体正向运输<sup>[29-30]</sup>。马达蛋白Dynein复合物可与蛋白复合物Dynactin直接连接,调控线粒体的逆向运输<sup>[27]</sup>。马达蛋白Kinesin-1家族及Dynein复合物两者间协同作用,决定线粒体的运输方向<sup>[31]</sup>。

**2.1.2 线粒体静止锚定蛋白** 轴突中的线粒体除了有马达蛋白参与的马达驱动机制外,还存在静止锚定蛋白参与的锚定机制。人类伸展蛋白(syntaxin, SNPH)位于线粒体膜表面,其可作为线粒体特异性“静态锚定物”,关闭轴突线粒体运输<sup>[32]</sup>。SNPH通过与KIF5适配、结合和连接以调控轴突线粒体活性(图1)。该过程中KIF5-SNPH偶联将抑制ATP产生,从而使神经元进一步募集SNPH到轴突线粒体中,并且这一过程是由SNPH与Miro-Ca<sup>2+</sup>传感机制协同调控的。SNPH会对升高的Ca<sup>2+</sup>水平作出反应,从而关闭Miro蛋白转运复合体转运,阻止线粒体运输;当Ca<sup>2+</sup>水平降低时,线粒体继续运输<sup>[13]</sup>。另外,CHEN等<sup>[33]</sup>提出“引擎开关和制动”模型:该模型中SNPH通过感知线粒体Rho鸟苷三磷酸酶-Ca<sup>2+</sup>来充当发动机关闭开关,从而将线粒体锚定到微管轨道,使线粒体停止运输。在成熟神经元轴突中,大部分线粒体保持静止状态的机制正是由SNPH蛋白表达增加所诱导的<sup>[34]</sup>。随着神经元的逐渐成熟,SNPH蛋白表达水平也增加,从而导致线粒体运输能力减弱。HAN等<sup>[35]</sup>通过关闭SNPH所介导的线粒体静止锚定机制来促进轴突中线粒体运输,从而解决轴突能量



马达蛋白的马达驱动机制和静止锚定蛋白的锚定机制协同调控线粒体在运动与静止状态间的切换。Kinesin-1家族以及Dynein复合物分别是神经元线粒体正向运输和逆向运输的马达蛋白; SNPH则是静止锚定蛋白, SNPH会对升高的 $\text{Ca}^{2+}$ 水平做出反应, 从而关闭Miro蛋白转运复合体转运, 阻止线粒体运输; 当 $\text{Ca}^{2+}$ 水平降低时, 线粒体继续运输。

The motor driving mechanism of motor proteins and the anchoring mechanism of static anchor proteins regulate the switching of mitochondrial state between the motor and quiescence. The Kinesin-1 family and Dynein complex are the motor proteins for forward and negative transportation of neuronal mitochondria, respectively; SNPH is a static anchor protein, which responds to the increased  $\text{Ca}^{2+}$  levels, thus closing the Miro transport complex transport, and preventing the transportation of mitochondria; when  $\text{Ca}^{2+}$  level is decreased, the mitochondria will continue to transport.

图1 线粒体运输调控机制(根据参考文献[33]修改)

Fig.1 The regulated mechanism of mitochondrial transportation (modified from references [33])

危机, 促进神经损伤修复。此外, 在三种CNS损伤小鼠模型中也证实 $\text{Snph}$ 基因敲除( $\text{Snph}^{-/-}$ )可促进小鼠皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)再生, 穿过脊髓损伤区域, 加速单胺能轴突再生通过横断间隙, 并促进未损伤的CST代偿性发芽; 给予生物能化合物肌酸则可提高 $\text{Snph}^{-/-}$ 小鼠CST的再生能力。因此, 靶向敲除或者抑制SNPH蛋白表达可能是促进CNS损伤修复的潜在策略。

**2.1.3 其他线粒体运输调控蛋白** 线粒体运输调控过程涉及多种辅助蛋白, 其中起到关键作用的蛋白包括Miro蛋白、DLK-1和Armcx1蛋白等。Miro蛋白是一种线粒体单通道IV型跨膜蛋白, 由两个GTPase结构域组成。这两个GTPase结构域参与调控Miro活性。Miro蛋白是线粒体调控中心的分子开关, 可通过调节细胞器和细胞骨架之间的连接来协调不同的细胞活动, 包括介导内质网和线粒体之间的接触及调节肌动蛋白和微管运动蛋白等<sup>[36]</sup>。Miro可与衔接蛋白Milton合作, 募集驱动蛋白和动力蛋白以组成马达蛋白, 从而促进Miro蛋白转运复合体形成<sup>[37]</sup>。Miro蛋白转运复合体通过感应 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度变化来调控线粒体运动状态。Miro蛋白转运复合体包含EF-手形结合域和C-端跨膜结构。当 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加时,  $\text{Ca}^{2+}$ 与Miro蛋白的EF-手形结合域结合, 从而使Miro蛋白

构象发生改变, Miro蛋白转运复合体与微管解离, 诱导轴突线粒体停滞; 当 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低时,  $\text{Ca}^{2+}$ 与Miro蛋白转运复合体解离, 转运复合体与微管重新连接, 沿轴突继续顺向转运<sup>[38]</sup>。因此, 可以说Miro蛋白是一种非常有效的钙传感器。LOPEZ等<sup>[39-40]</sup>利用Miro基因敲除小鼠, 证实Miro蛋白的正常表达是胚胎正常发育的基本保证, 其在协调微管和肌动蛋白的依赖性、线粒体分布与定位方面发挥核心作用。Miro蛋白与神经系统的发育和功能发挥息息相关。Miro蛋白表达水平的改变以及Miro蛋白与衔接蛋白、马达蛋白组成的转运复合体结构上的改变均会抑制轴突内线粒体运输, 从而阻碍神经损伤修复<sup>[41]</sup>。因此, Miro蛋白可能是促进CNS损伤修复的重要靶点。

除了Miro蛋白外, DLK-1蛋白也是一种重要的轴突再生保守调节蛋白。HAMMARLUND等<sup>[42]</sup>研究发现DLK-1-MAP信号通路可增加线粒体密度, 从而持续提供ATP以缓解秀丽隐杆线虫运动神经损伤<sup>[43]</sup>。不仅如此, DLK介导的信号转导可以激活自噬水平, 促进轴突再生<sup>[44]</sup>。此外, DLK-1蛋白也是生长锥正常形成所必需的蛋白, 它不仅控制着生长锥的形态和行为, 而且还调节生长锥迁移, 从而在轴突再生中起着关键作用<sup>[43]</sup>。此外, Armcx1蛋白是一种哺乳动物特异性表达的蛋白, 可调控线粒体定位, 并与Miro和

Trak2蛋白相互作用,调节神经元中线粒体运输<sup>[45]</sup>。Armcx1蛋白在视网膜神经节细胞中过度表达时,会提高线粒体的移动频率来增加线粒体转运速率,从而促进体内视网膜神经节细胞存活和轴突再生<sup>[46]</sup>。以上研究表明,Armcx1蛋白在促进轴突再生和神经元存活中有重要意义,是促神经元修复的重要线粒体转运调节因子。

## 2.2 线粒体分裂融合机制

线粒体运输机制与线粒体的形态和大小密切相关,并且受线粒体分裂、融合调控,共同构成线粒体动力学,调控受损神经系统的修复过程。线粒体分裂与融合间的平衡决定了线粒体形态,并稀释和分离了受损的线粒体,使其适应细胞的代谢需求,促进ATP产生和细胞存活<sup>[47]</sup>。因此,线粒体分裂-融合稳态对于优化线粒体功能及促进CNS损伤修复至关重要。在细胞分裂过程中,线粒体分裂产生新的线粒体,允许线粒体重新分布,并促进受损线粒体分离<sup>[48]</sup>。线粒体分裂主要由一种大的动态蛋白样GTP酶[被称为动力相关蛋白1(dynamain-related protein 1, DRP1)]协调。DRP1是神经系统功能障碍和神经退行性疾病发病机制中的关键调控蛋白,其可介导线粒体分裂以减轻神经元损伤<sup>[49]</sup>。线粒体分裂是由定位于线粒体外膜上的线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission 1 protein, FIS1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)以及人类线粒体动力学蛋白49和51(mitochondrial dynamics proteins 49 and 51, MID49/51)通过募集细胞质中的DRP1到线粒体外膜,促进DRP1发生GTP水解,并在线粒体周围形成环状结构,组装以完成线粒体分裂的过程<sup>[50]</sup>。WU等<sup>[49]</sup>发现敲低*Ampka2*可抑制Drp1和Fis1表达,从而抑制线粒体裂变,促进神经细胞凋亡。而线粒体融合则是使线粒体之间发生内在物质交换的过程<sup>[48]</sup>。线粒体外膜融合主要由存在于线粒体外膜上的两种GTP酶——线粒体融合蛋白1(mitofusins, MFN1)和线粒体融合蛋白2(mitofusins 2, MFN2)调控。miR-142a-5p/MFN1轴被证实是在去神经支配的腓肠肌中被激活,从而诱导线粒体功能障碍、线粒体自噬和细胞凋亡<sup>[51]</sup>。线粒体内膜融合受定位于线粒体内膜上的视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)调控。LI等<sup>[52]</sup>发现缺血可通过重叠m-AAA蛋白酶1(overlapping with the M-AAA protease 1, OMA1)介导OPA1在S1位点上发生切割,从而以GTP酶依赖性方式破坏线粒体结构,加

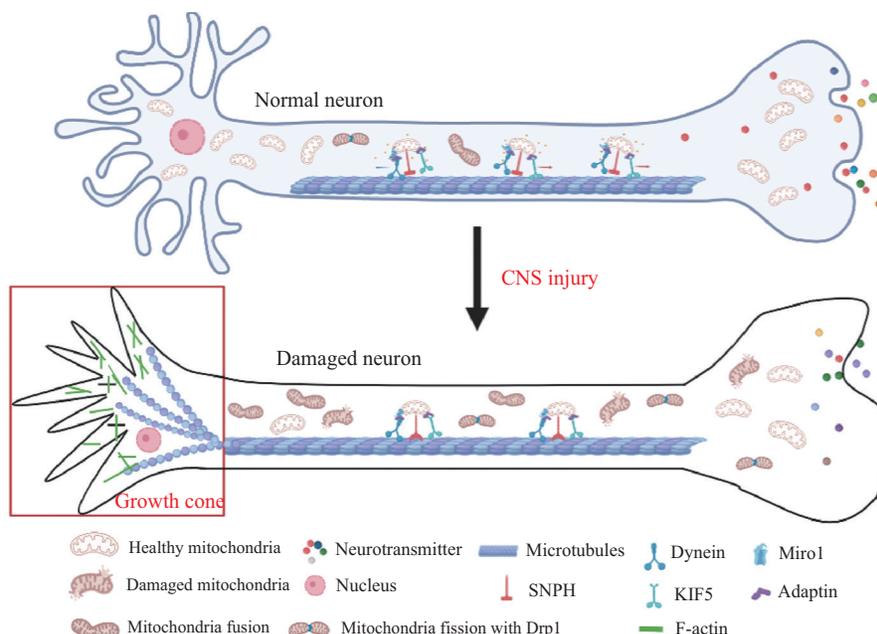
重神经元线粒体碎裂和损伤。线粒体需要在分裂和融合间保持平衡,以维持细胞内线粒体稳态<sup>[53]</sup>。因此,维持细胞线粒体分裂融合稳态对稳定神经损伤修复的微环境具有重要意义。调控线粒体动力学的动态变化可能是促神经损伤修复的重要方向(图2)。

## 3 线粒体相关的促神经损伤修复策略研究进展

CNS损伤后,线粒体损伤、成熟神经元相关的线粒体运输效率降低和能量消耗增加共同导致受损轴突的能量缺乏,从而不利于神经损伤修复。因此,促进CNS损伤修复需要解决能量短缺这个棘手问题。研究表明清除受损的线粒体、补充健康的线粒体和增加线粒体运输均可缓解轴突能量不足问题。此外,轴突损伤时,微管稳定性也会随之变差,从而影响线粒体运输<sup>[54]</sup>。因此,稳定微管结构也是促进轴突再生的关键因素。

### 3.1 改善线粒体功能障碍

机体内的生命活动均由一系列调控网络协同调控。神经损伤后,线粒体形态和功能也是由细胞信号通路所调控。蛋白激酶B(protein kinase B, PKB),也被称为AKT,是哺乳动物体内重要的细胞信号转导关键节点,参与调节一系列生命活动,包括线粒体功能发挥。HUANG等<sup>[55]</sup>研究发现神经损伤会触发AKT磷酸化,激活P21活化激酶5(p21-activated kinase 5, PAK5),从而关闭SNPH锚定的磷酸化开关,促进受损线粒体替换为健康线粒体以满足局部能量供应,促进轴突存活和再生。除了AKT信号通路外,单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)也是细胞能量稳态的主要调节者。细胞内ATP耗尽可激活AMPK活性。研究发现,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)可以激活AMPK以增强线粒体功能,并促进I型糖尿病感觉神经元中的神经元代谢<sup>[56]</sup>。AMPK-PGC-1 $\alpha$ -NRF1轴激活能够加速新的线粒体产生,并增加轴突末端的线粒体密度和ATP/ADP比率,从而确保轴突生长所必需的能量来源<sup>[57]</sup>。LI等<sup>[58]</sup>发现突触前能量缺陷可以通过AMPK-PAK能量信号通路招募线粒体,突触活性诱导轴突隔室内的AMPK激活,AMPK-PAK信号通路触发肌球蛋白-VI发生磷酸化,从而驱动线粒体募集和SNPH介导的突触前F-肌动蛋白锚定。



CNS损伤后, 线粒体运输机制和线粒体分裂融合机制受到干扰, 促使线粒体在神经元中的动态稳定度变差, 线粒体形态萎缩破裂, 数量减少, 从而阻碍轴突再生, 不利于CNS后神经功能恢复。

After CNS injury, the dynamic stability of mitochondria in neurons was deteriorated through disturbing the mechanism of transportation, and the division and fusion of mitochondria. It leads to the morphological atrophy and rupture of mitochondria and decreased the number of mitochondria, which hinders the axon regeneration and functional recovery after CNS injury.

图2 中枢神经损伤后线粒体动态变化(根据参考文献[10]修改)

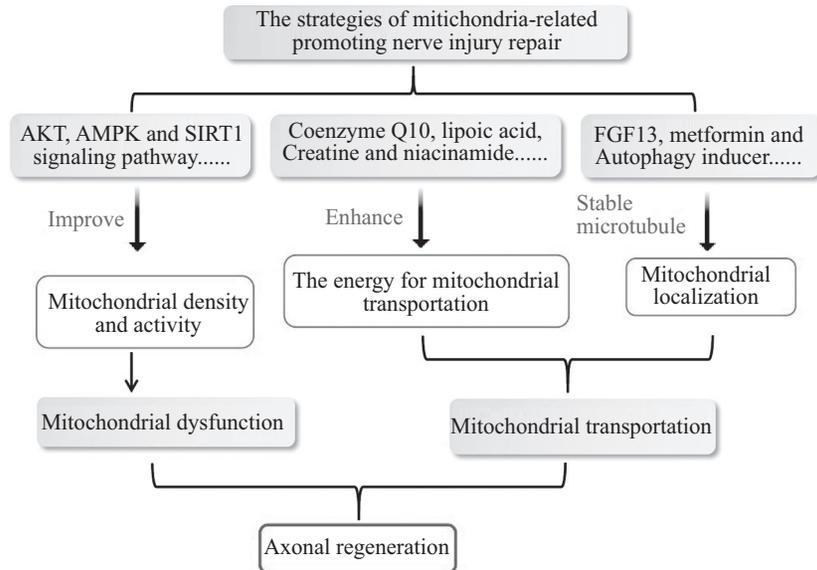
Fig.2 The dynamic change of mitochondria after CNS injury (modified from reference [10])

此外, SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路也是代谢调控和其他线粒体功能的重要调节途径。研究发现靶向SIRT1信号通路可以改善葡萄糖有氧代谢和线粒体生物合成, 以缓解神经系统损伤; SIRT1还可介导PGC1 $\alpha$ 乙酰化的减少, 从而减少线粒体损伤和细胞凋亡, 缓解I/R所诱导的神经损伤<sup>[59]</sup>。线粒体稳态对于CNS后轴突的能量供应至关重要。干扰素- $\beta$ (interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ )会通过pSTAT5/PGAM5/Drp1通路激活线粒体裂变, 从而稳定线粒体<sup>[60]</sup>。已知过度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可诱导线粒体损伤, 健康线粒体数量减少, 导致线粒体功能障碍; 而抗氧化剂可以保护线粒体, 减少神经损伤产生的ROS。研究发现辅酶Q10不仅可作为线粒体中电子传递链复合物I和II的电子受体, 也可以作为抗氧化剂, 调控线粒体通透性, 激活解偶联蛋白, 缓解能量短缺, 促进线粒体运输<sup>[61]</sup>。由上可知, 神经损伤后, 机体自身可通过激活细胞内相应调控机制以增加线粒体密度、提高线粒体质量和优化能量稳态等方式改善线粒体功能障碍, 缓解CNS损伤后能量短缺所造成的轴突再生困难问题, 这也将为CNS损伤修复提供重要思路(图3)。

### 3.2 促进线粒体运输

由于轴突的特殊结构及生长锥形成的需要, 为线粒体提供充足的ATP是促进线粒体向轴突再生方向运输的重要策略之一。研究发现辅酶Q10、硫辛酸、肌酸和烟酰胺均能增强线粒体运动以促进线粒体运输, 改善能量短缺, 从而促进轴突再生<sup>[62-65]</sup>。肌酸是一种含氮的有机酸, 可独立于线粒体运输从ADP快速再生为ATP, 为肌肉和CNS等提供能量需求(图3)。肌酸一旦被转运至细胞中, 肌酸激酶将促进肌酸磷酸化, 以促进肌酸为细胞提供能量。因此, 肌酸激酶/磷酸肌酸系统在能量缓冲和正常细胞能量供应中起着不可或缺的作用。HAN等<sup>[35]</sup>研究发现, 补充肌酸可逆转神经损伤所引起的能量缺陷, 促进CNS损伤后轴突再生。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸是一种氧化还原辅因子和代谢物。烟酰胺可促进氧化磷酸化, 缓冲和预防代谢应激, 增加线粒体数量和增强其运动性, 促进线粒体运输以发挥神经保护作用<sup>[66]</sup>。TANG等<sup>[67]</sup>的研究进一步发现, 烟酰胺也可以增强Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶活性, 从而促进线粒体运输, 改善能量短缺问题。

CNS损伤后, 轴突中线粒体运输的方向也是决



CNS损伤后,一方面机体可以通过调控AKT和AMPK等信号通路,缓解线粒体损伤,改善线粒体密度和活性以缓解线粒体功能障碍;另一方面不仅可以通过外源性补充肌酸等为线粒体运输提供能量,而且可以运用FGF13等稳定微管,调节线粒体运输方向。这些策略将促进更多健康的线粒体向生长锥方向运输,促进轴突再生。

After CNS injury, the body can regulate AKT and AMPK signaling pathways to alleviate mitochondrial damage, improve the density and activity of mitochondria, and lastly alleviate mitochondrial dysfunction. Additionally, there are the other strategies for mitochondrial transportation, such as providing energy for mitochondrial transport by providing creatine, stabilizing microtubules to regulate the direction of mitochondrial transport by providing FGF13. These strategies will promote the transportation of healthy mitochondria towards the growth cone, and subsequently promote axon regeneration.

图3 线粒体相关的促神经损伤修复策略

Fig.3 Mitochondria-related strategies for promoting nerve injury repair

定轴突再生的重要因素。微管和微管稳定蛋白可协同调控轴突中线粒体定位,调节轴突再生的方向<sup>[7]</sup>。因此,解析损伤部位的微管变化并调节其稳定性是调控线粒体定向运输,促进轴突再生和神经修复的重要策略。目前,有研究发现成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)具有很好的微管稳定功能,参与调节线粒体运输,促进神经损伤修复(图3)。FGF13是FGFs家族中的一种非分泌蛋白,其不仅广泛分布于成人和发育中的大脑中,而且过表达于哺乳动物心脏中。FGF13被认为是一种能调节细胞骨架可塑性,促进神经元极化和大脑皮层神经元发育的微管稳定蛋白<sup>[68]</sup>。LI等<sup>[69]</sup>的研究发现,FGF13在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后轴突再生中具有重要调控作用,表明FGF13通过调节微管动力学,稳定微管,从而驱动体外神经元极化、轴突形成和生长锥形成,促进SCI后轴突再生。该研究提示FGF13可能是促进CNS损伤修复的潜在药物。LI等<sup>[68]</sup>进一步探究了FGF13在PNS损伤修复中的作用。他们将过表达FGF13的慢病毒直接递送至横断坐骨神经的病变部位,发现FGF13可以稳定微管,促

进轴突伸长和髓鞘再生,从而促进运动和感觉功能恢复。这说明,FGF13介导的微管稳定性对于促进CNS和PNS损伤修复具有重要意义<sup>[68]</sup>。此外,FGF13还可以稳定微管以调节背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中的钠通道功能,并调节炎症性疼痛<sup>[70]</sup>。除了FGF13外,进一步研究发现FGF4也具有调节SCI后微管稳定以刺激神经元轴突再生的能力<sup>[71-72]</sup>。此外,LI等<sup>[73]</sup>研究发现UCMSC-FGF2-ECM-HP热敏水凝胶也能通过激活PAK1/SIRT4改善线粒体功能以促进SCI修复。

除了FGFs外,二甲双胍和自噬诱导剂等也是稳定微管以促进神经损伤修复的重要选择(图3)。二甲双胍作为一种传统的降血糖药物,通常被用于治疗糖尿病和其他代谢综合征。越来越多的证据表明,二甲双胍也具有神经保护作用。WANG等<sup>[74]</sup>的研究发现,二甲双胍可介导Akt/Nrf2/ARE信号通路以维持线粒体稳态和稳定微管,从而促进SCI后神经功能恢复。此外,自噬诱导剂也可以通过激活自噬,以降解微管去稳定蛋白-颈上神经节神经元特异性蛋白10(superior cervical ganglia neural-specific protein

10, SCG10), 来增加微管稳定性, 促进CNS后轴突再生<sup>[75]</sup>。

#### 4 总结与展望

CNS损伤修复困难是生命科学研究领域的热点问题。目前, 针对CNS损伤修复困难的问题, 广大科研工作者更多的是聚焦于干细胞移植、生物材料应用和生物电刺激等在CNS损伤修复中的修复潜能。CNS损伤修复困难的内在因素及其解决策略仍然知之甚少。线粒体所介导的能量代谢不足是CNS损伤修复困难的重要内在因素之一。因此, 线粒体动力学稳态的有效调节将是解决CNS损伤修复困难的重要突破点。通过调控线粒体动力学稳态, 保证健康线粒体密度, 稳定微管和促进线粒体运输将为CNS损伤后轴突再生和突触功能恢复解决能量需求。当然, 目前对线粒体所介导的能量代谢对CNS损伤修复的调控作用和机制仍知之甚少, 这也是我们未来神经修复研究领域的重要方向。

#### 参考文献 (References)

- [1] FAN B, WEI Z, YAO X, et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853-66.
- [2] PO M D, CALARCO J A, ZHEN M. Releasing the inner inhibition for axon regeneration [J]. *Neuron*, 2012, 73(2): 207-9.
- [3] LI S, SHENG Z H. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(1): 4-22.
- [4] KIRYU-SEO S, TAMADA H, KATO Y, et al. Mitochondrial fission is an acute and adaptive response in injured motor neurons [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28331.
- [5] ILLES P, BURNSTOCK G, TANG Y. Astroglia-derived ATP modulates CNS neuronal circuits [J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(12): 885-98.
- [6] LIN M Y, SHENG Z H. Regulation of mitochondrial transport in neurons [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(1): 35-44.
- [7] SHENG Z H. Mitochondrial trafficking and anchoring in neurons: New insight and implications [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(7): 1087-98.
- [8] FAWCETT J W, VERHAAGEN J. Intrinsic determinants of axon regeneration [J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(10): 890-7.
- [9] BRADKE F, FAWCETT J W, SPIRA M E. Assembly of a new growth cone after axotomy: the precursor to axon regeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(3): 183-93.
- [10] ZHOU B, YU P, LIN M Y, et al. Facilitation of axon regeneration by enhancing mitochondrial transport and rescuing energy deficits [J]. *J Cell Biol*, 2016, 214(1): 103-19.
- [11] CHEN Z, TRAPP B D. Microglia and neuroprotection [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(Suppl 1): 10-7.
- [12] STEFANO G B, KREAM R M. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1478-84.
- [13] JOSHI A U, MINHAS P S, LIDDELOW S A, et al. Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10): 1635-48.
- [14] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 339-58.
- [15] WENZEL T J, KWONG E, BAJWA E, et al. Resolution-associated molecular patterns (RAMPs) as endogenous regulators of glia functions in neuroinflammatory disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(7): 483-94.
- [16] CHENG X, VINOKUROV A Y, ZHEREBTSOV E A, et al. Variability of mitochondrial energy balance across brain regions [J]. *J Neurochem*, 2021, 157(4): 1234-43.
- [17] BELLAVER B, BOBERMIN L D, SOUZA D G, et al. Signaling mechanisms underlying the glioprotective effects of resveratrol against mitochondrial dysfunction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1827-38.
- [18] JACKSON J G, ROBINSON M B. Regulation of mitochondrial dynamics in astrocytes: mechanisms, consequences, and unknowns [J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1213-34.
- [19] CHAMBERLAIN K A, CHAPEY K S, NANESCU S E, et al. Creatine enhances mitochondrial-mediated oligodendrocyte survival after demyelinating injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(6): 1479-92.
- [20] FÜNFSCILLING U, SUPPLIE L M, MAHAD D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity [J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 517-21.
- [21] CHAMBERLAIN K A, HUANG N, XIE Y, et al. Oligodendrocytes enhance axonal energy metabolism by deacetylation of mitochondrial proteins through transcellular delivery of SIRT2 [J]. *Neuron*, 2021, 109(21): 3456-72.e8.
- [22] TANSLEY S, GU N, GUZMÁN A U, et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain [J]. *Science*, 2022, 377(6601): 80-6.
- [23] NAIR S, SOBOTKA K S, JOSHI P, et al. Lipopolysaccharide-induced alteration of mitochondrial morphology induces a metabolic shift in microglia modulating the inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1047-61.
- [24] SHENG Z H, CAI Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(2): 77-93.
- [25] XU Y, CHEN M, HU B, et al. *In vivo* imaging of mitochondrial transport in single-axon regeneration of zebrafish mauthner cells [J]. *FrontCell Neurosci*, 2017, 11: 4.
- [26] HIROKAWA N, NIWA S, TANAKA Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease [J]. *Neuron*, 2010, 68(4): 610-38.
- [27] PILLING A D, HORIUCHI D, LIVELY C M, et al. Kinesin-1 and Dynein are the primary motors for fast transport of mitochondria in Drosophila motor axons [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4): 2057-68.
- [28] KANAI Y, OKADA Y, TANAKA Y, et al. KIF5C, a novel neuronal kinesin enriched in motor neurons [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(17): 6374-84.
- [29] CAI Q, GERWIN C, SHENG Z H. Syntabulin-mediated antero-

- grade transport of mitochondria along neuronal processes [J]. *J Cell Biol*, 2005, 170(6): 959-69.
- [30] MACASKILL A F, RINHOLM J E, TWELVETREES A E, et al. Miro1 is a calcium sensor for glutamate receptor-dependent localization of mitochondria at synapses [J]. *Neuron*, 2009, 61(4): 541-55.
- [31] RUSSO G J, LOUIE K, WELLINGTON A, et al. *Drosophila* Miro is required for both anterograde and retrograde axonal mitochondrial transport [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(17): 5443-55.
- [32] JOSHI D C, ZHANG C L, BABUJEE L, et al. Inappropriate intrusion of an axonal mitochondrial anchor into dendrites causes neurodegeneration [J]. *Cell Rep* 2019, 29(3): 685-96.e5.
- [33] CHEN Y, SHENG Z H. Kinesin-1-syntrophin coupling mediates activity-dependent regulation of axonal mitochondrial transport [J]. *J Cell Biol*, 2013, 202(2): 351-64.
- [34] LEWIS T L Jr, TURI G F, KWON S K, et al. Progressive decrease of mitochondrial motility during maturation of cortical axons *in vitro* and *in vivo* [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(19): 2602-8.
- [35] HAN Q, XIE Y, ORDAZ J D, et al. Restoring cellular energetics promotes axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 623-41.e8.
- [36] EBERHARDT E L, LUDLAM A V, TAN Z, et al. Miro: a molecular switch at the center of mitochondrial regulation [J]. *Protein Sci*, 2020, 29(6): 1269-84.
- [37] RICE S E, GELFAND V I. Paradigm lost: miton connects kinesin heavy chain to miro on mitochondria [J]. *J Cell Biol*, 2006, 173(4): 459-61.
- [38] SAOTOME M, SAFIULINA D, SZABADKAI G, et al. Bidirectional  $Ca^{2+}$ -dependent control of mitochondrial dynamics by the Miro GTPase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(52): 20728-33.
- [39] LÓPEZ-DOMÉNECH G, COVILL-COOKE C, IVANKOVIC D, et al. Miro proteins coordinate microtubule- and actin-dependent mitochondrial transport and distribution [J]. *EMBO J*, 2018, 37(3): 321-36.
- [40] LÓPEZ-DOMÉNECH G, HIGGS N F, VACCARO V, et al. Loss of dendritic complexity precedes neurodegeneration in a mouse model with disrupted mitochondrial distribution in mature dendrites [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(2): 317-27.
- [41] LEE K S, LU B. The myriad roles of Miro in the nervous system: axonal transport of mitochondria and beyond [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 330.
- [42] HAMMARLUND M, NIX P, HAUTH L, et al. Axon regeneration requires a conserved MAP kinase pathway [J]. *Science*, 2009, 323(5915): 802-6.
- [43] HAN S M, BAIG H S, HAMMARLUND M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration [J]. *Neuron*, 2016, 92(6): 1308-23.
- [44] KO S H, APPLE E C, LIU Z, et al. Age-dependent autophagy induction after injury promotes axon regeneration by limiting NOTCH [J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2052-68.
- [45] LÓPEZ-DOMÉNECH G, SERRAT R, MIRRA S, et al. The Eutherian *Armcx* genes regulate mitochondrial trafficking in neurons and interact with Miro and Trak2 [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 814.
- [46] CARTONI R, NORSWORTHY M W, BEI F, et al. The Mammalian-specific protein *Armcx1* Regulates mitochondrial transport during Axon regeneration [J]. *Neuron*, 2016, 92(6): 1294-307.
- [47] EISNER V, PICARD M, HAJNÓCZKY G. Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 755-65.
- [48] SCOTT I, YOULE R J. Mitochondrial fission and fusion [J]. *Essays Biochem*, 2010, 47: 85-98.
- [49] WU Q, LIU J, MAO Z, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153884.
- [50] SMIRNOVA E, GRIPARIC L, SHURLAND D L, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(8): 2245-56.
- [51] YANG X, XUE P, CHEN H, et al. Denervation drives skeletal muscle atrophy and induces mitochondrial dysfunction, mitophagy and apoptosis via miR-142a-5p/MFN1 axis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1415-32.
- [52] LI X, LI H, XU Z, et al. Ischemia-induced cleavage of OPA1 at S1 site aggravates mitochondrial fragmentation and reperfusion injury in neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 321.
- [53] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620.
- [54] ROLLS M M, THYAGARAJAN P, FENG C. Microtubule dynamics in healthy and injured neurons [J]. *Dev Neurobiol*, 2021, 81(3): 321-32.
- [55] HUANG N, LI S, XIE Y, et al. Reprogramming an energetic AKT-PAK5 axis boosts axon energy supply and facilitates neuron survival and regeneration after injury and ischemia [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(14): 3098-114.e7.
- [56] AGHANOORI M R, SMITH D R, SHARIATI-IEVARI S, et al. Insulin-like growth factor-1 activates AMPK to augment mitochondrial function and correct neuronal metabolism in sensory neurons in type 1 diabetes [J]. *Mol Metab*, 2019, 20: 149-65.
- [57] SHENG Z H. The interplay of axonal energy homeostasis and mitochondrial trafficking and anchoring [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 403-16.
- [58] LI S, XIONG G J, HUANG N, et al. The cross-talk of energy sensing and mitochondrial anchoring sustains synaptic efficacy by maintaining presynaptic metabolism [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1077-95.
- [59] HUANG Q, SU H, QI B, et al. A SIRT1 activator, ginsenoside re, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(3): 1416-27.
- [60] TRESSE E, RIERA-PONSATI L, JABERI E, et al. IFN- $\beta$  rescues neurodegeneration by regulating mitochondrial fission via STAT5, PGAM5, and Drp1 [J]. *EMBO J*, 2021, 40(11): e106868.
- [61] GALPERN W R, CUDKOWICZ M E. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(Suppl): S146-53.
- [62] MARQUES E P, WYSE A T S. Creatine as a neuroprotector: an actor that can play many parts [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(2): 411-23.
- [63] KISS T, NYÚL-TÓTH Á, BALASUBRAMANIAN P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects [J]. *Geroscience*, 2020, 42(2): 527-46.

- [64] PRADHAN N, SINGH C, SINGH A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(11): 2197-222.
- [65] MOZAFFARIAN F, DEGHANI M A, VANANI A R, et al. Protective effects of alpha lipoic acid against arsenic induced oxidative stress in isolated rat liver mitochondria [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(3): 1190-200.
- [66] TRIBBLE J R, OTMANI A, SUN S, et al. Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101988.
- [67] TANG Y, FANG W, XIAO Z, et al. Nicotinamide ameliorates energy deficiency and improves retinal function in Cav-1<sup>-/-</sup> mice [J]. *J Neurochem*, 2021, 157(3): 550-60.
- [68] LI R, TAO X, HUANG M, et al. Fibroblast growth factor 13 facilitates peripheral nerve regeneration through maintaining microtubule stability [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5481228.
- [69] LI J, WANG Q, WANG H, et al. Lentivirus mediating FGF13 enhances axon regeneration after spinal cord injury by stabilizing microtubule and improving mitochondrial function [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(3): 548-59.
- [70] WANG Q, YANG J, WANG H, et al. Fibroblast growth factor 13 stabilizes microtubules to promote Na<sup>+</sup> channel function in nociceptive DRG neurons and modulates inflammatory pain [J]. *J Adv Res*, 2021, 31: 97-111.
- [71] WANG Q, CAI H, HU Z, et al. Loureirin B promotes axon regeneration by inhibiting endoplasmic reticulum stress: induced mitochondrial dysfunction and regulating the Akt/GSK-3 $\beta$  pathway after spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(12): 1949-64.
- [72] WANG C, GONG Z, HUANG X, et al. An injectable heparin-Laponite hydrogel bridge FGF4 for spinal cord injury by stabilizing microtubule and improving mitochondrial function [J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 7016-32.
- [73] 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): 25155-72.
- [74] WANG H, ZHENG Z, HAN W, et al. Metformin promotes axon regeneration after spinal cord injury through inhibiting oxidative stress and stabilizing microtubule [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9741369.
- [75] HE M, DING Y, CHU C, et al. Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(40): 11324-9.