

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.06.005

· 专题 ·

Wnt 信号通路在脊髓损伤修复中作用的实验研究进展

满夏楠, 陈健尔

[摘要] Wnt 信号通路是参与调控神经系统发育和参与脊髓损伤修复的重要信号转导系统之一, 在轴突再生、神经干细胞增殖并向神经元分化, 而抑制向胶质细胞分化等方面起重要作用。脊髓损伤后, 损伤部位周围多种 Wnt 蛋白表达。Wnt 家族中的一些蛋白在脊髓损伤修复中发挥着重要作用, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活更是脊髓损伤后脊髓再生的必要步骤。

[关键词] Wnt 信号通路; 脊髓损伤; 神经干细胞; Wnt/ β -catenin 通路; 综述

Experimental Research Progress of Wnt Signaling Pathway in Spinal Cord Injury Repair (review)

MAN Xia-nan, CHEN Jian-er

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

Correspondence to CHEN Jian-er. E-mail: cje28@foxmail.com

Abstract: Wnt signaling pathway is one of the important signal transduction systems that involved in regulating nervous system development, which plays an important role in axonal regeneration, neural stem cell proliferation and differentiation into neurons and inhibition of differentiation into glial cells. After spinal cord injury, multiple Wnt protein expresses around the injury site, and some proteins of the Wnt family play an important role in spinal cord injury repair, in which the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway is necessary for spinal cord regeneration after spinal cord injury.

Key words: Wnt signaling pathway; spinal cord injury; neural stem cells; Wnt/ β -catenin pathway; review

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2017)06-0645-04

[本文著录格式] 满夏楠, 陈健尔. Wnt 信号通路在脊髓损伤修复中作用的实验研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6): 645-648.

CITED AS: Man XN, Chen JE. Experimental research progress of wnt signaling pathway in spinal cord injury repair (review) [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(6): 645-648.

脊髓损伤是一种常见的严重创伤性疾病, 不仅导致患者出现严重的感觉和运动功能障碍, 还会给患者心理造成影响, 给家庭和社会带来沉重负担。据全球事故统计, 仅外伤造成的脊髓损伤, 每百万次就有 23 例^[1]。脊髓损伤后发生的继发性损伤还会导致脊髓功能的进一步恶化^[2]。

微环境的改变和神经细胞的再生潜在在脊髓损伤修复中有重大作用, 轴突再生是影响脊髓损伤修复程度的关键因素之一^[3]。Wnt 信号通路能调控神经系统的发育和功能, 在脊髓损伤的修复过程中发挥着重要作用^[4]。

1 Wnt 信号通路

Wnt 由鼠原癌基因 *integration1* (*int1*) 和黑尾果蝇无翅基因 *wingless* (*wg*) 两个词合成而来。自 Wnt 基因发现命名以来, 目前已经发现 19 个 Wnt 基因和 14 个受体^[5], 前者分别命名为 Wnt-1、Wnt-2、Wnt-3、Wnt-3a、Wnt-4 等, 一段编码 22 或 24 个半胱氨酸残基的区域是它们的共有特征。

根据 Wnt 配体和受体激活的途径, 将 Wnt1/2/3/3a/8a/8b/10a/10b 和 FZD1/5/7/9 归为经典信号分子, 而 Wnt4/5a/5b/6/7a/7b/1 和 FZD2/3/4/6 被归为非经典信号分子, 剩余的 Wnt2b/9a/9b/16 和 FZD8/10 蛋白仍未分类^[6]。一般来说, 经典 Wnt 信号维持神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖状态, Wnt 拮抗剂和非经典 Wnt 信号可能参与神经元的分化。

Wnt 信号通路的细胞内信号转导主要有 4 条通路: β -连环蛋白(β -catenin)通路、polarity 通路、 Ca^{2+} 通路以及调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路^[7], 其中研究最多、最透彻的是 Wnt/ β -catenin 通路。Wnt/ β -catenin 通路主要包括 Wnt 蛋白家族、跨膜受体 Frizzled 家族、共受体低密度脂蛋白相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP 5/6)、蓬乱蛋白(Dishevelled, Dsh 或 Dv1)、APC/Axin/GSK-3 β 降解复合体、 β -catenin 以及转录因子 TCF/LEF 家族。

2 Wnt 信号通路与脊髓损伤修复

基金项目: 1. 浙江省公益性技术应用研究计划项目(No.2012C33066); 2. 浙江省中医药科技计划项目(No.2012ZA123)。

作者单位: 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江杭州市 310053。作者简介: 满夏楠(1989-), 女, 汉族, 山东滕州市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经脊髓损伤中西医结合康复治疗研究。通讯作者: 陈健尔(1954-), 男, 浙江杭州市人, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 神经康复。E-mail: cje28@foxmail.com。

近年来的研究证实, Wnt 蛋白家族不仅在胚胎神经系统发育的早期阶段发挥作用, 在神经嵴形成、神经元分化和突触发生中也起关键作用^[8], 同时能影响细胞增殖、细胞极性和能动性、神经元的存活和连通及细胞-细胞粘连^[9-10], 并参与脊髓损伤后神经病理变化, 且在其中发挥重要作用。

脊髓损伤后脊髓内源性 NSCs 出现短暂时增殖反应增强^[11], 且其衰减变化与 Wnt 信号分子的表达变化相吻合, 提示 Wnt 信号通路能调控 NSCs 的增殖和分化。此外, 体外研究发现, Wnt 信号通路能促进多种来源的干细胞发生神经分化, 为神经损伤的治疗提供了新的研究方向和治疗策略^[12]。研究发现, 在发育完成后, Wnt 蛋白家族或是不表达或是低表达; 而脊髓损伤后, 在损伤部位多个 Wnt 蛋白出现表达^[13-15]。

2.1 Wnt1

Wnt1 为 Wnt 经典信号通路中的配体, 在大鼠脊髓损伤后的早期 Wnt1 呈现出高表达, 后逐渐降至正常水平^[16], 提示 Wnt 信号通路在脊髓损伤早期被重新激活, 且随着 Wnt1 的表达变化, 脊髓内源性 NSCs 也出现起始增殖-大量增殖-增殖减少这一系列变化^[17]。这可能提示, Wnt1 在脊髓损伤后可通过调控 NSCs 来发挥修复作用。

2.2 Wnt3a

轴突再生是脊髓损伤恢复的先决条件, Wnt 家族的作用毋庸置疑。Wnt3a 蛋白在脊髓发育过程中起到非常重要的作用, 能够促进脊髓内源性 NSCs 的增殖和分化, 诱导脊髓损伤后内源性 NSCs 向损伤区域大量迁移, 进而修复和弥补受损的神经元, 促进脊髓轴突的再生^[18]。另一方面, 相关研究显示, 给脊髓损伤大鼠移植 Wnt3a 分泌型成纤维细胞, 有助于促进脊髓损伤后轴突的再生和功能改善^[19]。研究人员发现, 鞘内注射 Wnt3a 1 周后, 脊髓损伤大鼠神经功能得到一定的改善^[20]。Wnt3a 蛋白的过表达会抑制 NSCs 的增殖, 促进 NSCs 向神经元方向分化^[21]。据此考虑, Wnt3a 是调控脊髓损伤修复的重要配体, 是否能通过 Wnt3a 的调控, 实现干预脊髓损伤的修复过程, 使其向有利的方向发展呢? 这还需要大量的研究予以证明。

2.3 Wnt4

目前, 国内外关于 Wnt4 的研究尚不多见。现有动物实验研究表明, Wnt4 通过非经典信号途径发挥作用。研究认为, Wnt4 参与了早期神经元的分化^[22]。有学者联合褪黑素和 Wnt4, 能使来自牛的羊膜上皮细胞向神经细胞分化, 将其移植到损伤的脊髓中能促进神经功能的恢复^[23]。

2.4 酪氨酸激酶受体 Ryk (related-to-tyrosine-kinase)

Ryk 是酪氨酸激酶相关受体, 是 1992 年被首次克隆的一个新的 Wnt 受体, 被称之为非常规受体, 能与不同 Wnt 配体相互作用, 对多个 Wnt 蛋白都表现出高亲和力。现有研究显示, Ryk 既能与配体 Wnt5a 结合, 通过 Wnt/Ca²⁺ 通路介导轴突生长, 又能与 Fz8 受体复合物激活 Wnt/ β -catenin 通路而发挥作用^[24-25]。最近的研究发现, 脊髓损伤后, Ryk 在胶质和纤维连接蛋白表达细胞中出现表达^[26], 是脊髓损伤后轴突再生的主要

抑制因子^[18,27]。Charlotte 等^[28]发现, 在损伤部位注射 Ryk 抑制性抗体不仅能防止轴突回缩, 同时能促进轴突出芽。

2.5 β -catenin

2.5.1 β -catenin 的激活及调节

在缺乏 Wnt 配体的情况下, β -catenin 被复合物(GSK3 β /Axin/APC)所降解^[29]。在 Wnt 配体存在的情况下, 通过 Wnt 受体与配体的结合, 产生 β -catenin 并在细胞质中积累, 进而进入到细胞核中, 与 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)相互作用, 激活下游靶基因如 *c-myc*、*cyclin D1*, 从而调控细胞的生长、增殖^[30], 而此过程可被 Nemo 样激酶(Nemo like kinase, NLK)这一负调节剂所调节, 其通过降低 β -catenin 与 LEF-1 的结合以减弱 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用^[31]。脊髓损伤后 Wnt 信号通路通过 Wnt/ β -catenin 和其他可能的途径完成激活, 激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路能发挥神经保护的作用^[32]。

2.5.2 抑制还是促进轴突增长?

少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)是胶质瘢痕形成的关键组分, 其激活需要经典 Wnt 信号通路的传导, 主要依靠 Wnt/ β -catenin 通路。在敲除 β -catenin 的视网膜神经节细胞中, 轴突再生超过受损的视神经损伤区这一现象间接反映了 Wnt/ β -catenin 通路的抑制作用^[33]。抑制 Wnt/ β -catenin 通路下 OPCs 的激活, 不仅能抑制其对损伤的反应, 还能减少小胶质细胞和星形胶质细胞的反应, 而这有利于轴突的再生和修复。而在另一项体外培养的研究中, Wnt/ β -catenin 信号通路激活的嗅鞘细胞能更好地增强轴突生长^[34]。

2.5.3 调控 NSCs 增殖及向神经元分化

神经基因蛋白 1 (neurogenin 1, Ngn1) 属于碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)的家族成员, 是一种神经细胞分化过程中关键的调控蛋白, 不仅能促进神经细胞分化, 还能抑制神经胶质细胞分化。而研究发现, Ngn1 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要靶基因, 在促进神经发生的过程中扮演着重要的角色^[35]。Davidson 等^[36]指出, Wnt/ β -catenin 信号通路在 NSCs 的分化中起到关键性作用, 当激活 Wnt 信号通路时, NSCs 向神经元分化的比例会明显升高。 β -catenin 的减少不仅能增加神经元的分化, 还会导致大脑缩小^[37]。Wnt 信号通路通过 Wnt/ β -catenin 通路对细胞周期 D1 和 D2 的转录进行调节, 调控 NSCs 细胞周期的进程, 使其发生大量增殖。当 β -catenin 基因被条件敲除后, 导致小鼠脑和脊髓神经发育缺陷, 神经前体细胞增殖障碍; 相反, 过表达活性 β -catenin 分子的小鼠脑和脊髓组织以及神经前体细胞数量则显著增加, 这表明 Wnt/ β -catenin 信号途径在 NSCs 增殖中起到重要作用, 能够调控 NSCs 增殖与分化的平衡^[38]。

2.5.4 协助抗炎

脊髓损伤后局部炎症激活, 目前临床常规治疗为糖皮质激素治疗。而实验研究发现, Wnt/ β -catenin 信号通路参与了糖皮质激素的抗炎过程, 认为糠酸莫米松的作用强于甲基强的松龙琥珀酸钠的原因在于前者通过 β -catenin 使过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ 水

平升高所致^[39], 而 PPAR γ 主要表达于脂肪组织及免疫系统。

总之, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活是脊髓损伤后脊髓再生的必要步骤^[40]。

3 小结

Wnt 信号通路参与调控神经系统发育和脊髓损伤的修复过程, Wnt 信号通路对 NSCs 作用主要表现为以下几点: ①刺激 NSCs 的增殖并促使其向神经元分化; ②抑制 NSCs 向胶质细胞的分化; ③促进突触的再生^[41]。目前, Wnt 信号通路已经作为脊髓损伤的潜在治疗方法被学者所研究^[42]。但是, Wnt 信号通路在于脊髓和脊髓损伤中的完整作用机制还没有完全阐述清楚。另一方面, Wnt 信号通路能够发挥作用的有效结合位点也在探索中, 最佳的干预措施或干预蛋白还在探索中。Wnt 信号对 NSCs 的诱导分化缺乏导向性, 如果能定向诱导内源性 NSCs 向神经元分化, 那么就可以达到利用内源性 NSCs 治疗脊髓损伤的目的。另外, 如果在促进有利的 Wnt 信号通路高表达的基础上, 能同时抑制 Ryk 和 NLK 等对 NSCs 向神经元分化的不利因素, 这也许对脊髓功能的恢复具有重大的意义。即 Wnt 信号通路存在的差异表达可能是脊髓损伤后潜在的治疗靶点^[43], 其下游的细胞和分子靶标也许将为人类脊髓损伤修复提供有利的信息。

脊髓损伤的修复是一个复杂的系统工程, 分子修复涉及多个信号转导通路。有研究表明, Wnt 与 Notch 信号通路产生协同作用, 共同参与神经系统的生理和病理调控^[44-45]。另有报道, 脊髓损伤会引起相关脑区的基因发生变化, 而 Wnt 信号通路在此发挥了重要作用。由此可见, 脊髓损伤后, 机体通过 Wnt 信号通路在多处发挥作用, 目前来看, 单一的手段解决不了这个问题。总之, 作为重要的形态发生信号, Wnt 信号在脊髓损伤修复中的作用是被广泛认可的。但是, 我们对 Wnt 信号通路在脊髓损伤修复中作用的认识仍然相对局限, 它们之间的相互作用机制还需进一步的研究来完善。

【参考文献】

- [1] Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate [J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(2): 110-116.
- [2] Jiang Y, Gong FL, Zhao GB, et al. Chrysin suppressed inflammatory responses and the inducible nitric oxide synthase pathway after spinal cord injury in rats [J]. *In J Mol Sci*, 2014, 15 (7): 12270-12279.
- [3] Binan L, Ajji A, De Crescenzo G, et al. Approaches for neural tissue regeneration [J]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(1): 44-59.
- [4] Lu W, Yamamoto V, Ortega B, et al. Mammalian Ryk is a Wnt coreceptor required for stimulation of neurite outgrowth [J]. *Cell*, 2004, 119(1): 97-108.
- [5] Onishi K, Hollis E, Zou Y. Axon guidance and injury – lessons from Wnts and Wnt signaling [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 232-240.
- [6] Huelsken J, Behren J. The Wnt signalling pathway [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115 (part 21): 3977-3978.
- [7] Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, et al. Beta-catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin [J]. *Cell*, 2001, 105(4): 533-545.
- [8] Toledo EM, Colombres M, Inestrosa NC. Wnt signaling in neuroprotection and stem cell differentiation [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 86(3): 281-296.
- [9] Curinga G, Smith GM. Molecular/genetic manipulation of extrinsic axon guidance factors for CNS repair and regeneration [J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(2): 333-342.
- [10] Ciani L, Salinas PC. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(5): 351-362.
- [11] Okano H, Sakaguchi M, Ohki K, et al. Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(5): 1459-1465.
- [12] Yang Q, Du X, Fang Z, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide on the neurogenesis of rat adipose-derived stem cells in vitro [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86334.
- [13] González-Fernández C, Fernández-Martos CM, Shields SD. Wnts are expressed in the spinal cord of adult mice and are differentially induced after injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(6): 565-581.
- [14] Gonzalez P, Fernandez-martos CM, Gonzalez-Fernandez C, et al. Spatio-temporal expression pattern of frizzled receptors after contusive spinal cord injury in adult rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50793.
- [15] Wang X, Shi SH, Yao HJ, et al. Electroacupuncture at Dazhui (GV14) and Mingmen (GV4) protects against spinal cord injury: the role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(12): 2004-2011.
- [16] 梁新军, 吴燕峰, 唐勇, 等. 大鼠脊髓损伤后 Wnt 信号分子的表达变化[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(12): 931-934.
- [17] 徐起飞, 周初松, 靳安民, 等. 大鼠脊髓损伤后内源性神经干细胞增殖过程中 Wnt-1 的表达[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(2): 138-142.
- [18] Miyashita T, Koda M, Kitajo K, et al. Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(7): 955-964.
- [19] 蔚洪恩, 王春芳, 李鹏飞, 等. 大鼠脊髓全横断损伤后 Wnt 信号基因的表达式[J]. *解剖学报*, 2008, 39(4): 466-469.
- [20] Wang XL, Yang YJ, Xie M, et al. Proliferation of neural stem cells correlates with Wnt-3protein in hypoxic-ischemic neonate rats after hyperbaric oxygen therapy [J]. *Neuroreport*, 2007, 18 (16): 1753-1756.
- [21] 韩羽楠, 王振宇. Notch 和 Wnt 信号通路对神经干细胞增殖分化的影响[J]. *解剖科学进展*, 2014, 20(4): 385-387.

- [22] Elizalde C, Campa VM, Caro M, et al. Distinct roles for Wnt-4 and Wnt-11 during retinoic acid-induced neuronal differentiation [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(1): 141-153.
- [23] Gao Y, Bai C, Zheng D, et al. Combination of melatonin and Wnt-4 promotes neural cell differentiation in bovine amniotic epithelial cells and recovery from spinal cord injury [J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(3): 303-312.
- [24] González P, Fernández-Martos CM, Arenas E, et al. The ryk receptor is expressed in glial and fibronectin-expressing cells after spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(10): 806-817.
- [25] Li L, Hutchins BI, Kalil K. Wnt5a induces simultaneous cortical axon outgrowth and repulsive axon guidance through distinct signalling mechanisms [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(18): 5873-5883.
- [26] Hutchins BI, Li L, Kalil K. Wnt/calcium signalling mediates axon growth and guidance in the developing corpus callosum [J]. *Dev Neurobiol*, 2011, 71(4): 269-283.
- [27] Hollis ER II, Zou YM. Reinduced Wnt signaling limits regenerative potential of sensory axons in the spinal cord following conditioning lesion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(36): 14663-14668.
- [28] Charlotte CE, Liu Y, Cooper HM. The Yin and Yang of Wnt/Ryk axon guidance in development and regeneration [J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(4): 366-371.
- [29] Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 3): 395-402.
- [30] Seto ES, Bellen HJ. The ins and outs of wingless signaling [J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(1): 45-53.
- [31] Xu D, Zhao W, Pan G, et al. Expression of Nemo-like kinase after spinal cord injury in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(3): 410-418.
- [32] Fernández-Martos CM, González-Fernández C, González P, et al. Differential expression of Wnts after spinal cord contusion injury in adult rats [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27000.
- [33] Rodríguez JP, Coulter M, Miotke J, et al. Abrogation of β -catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(31): 10285-10297.
- [34] Yang Z, Wu Y, Zheng L, et al. Conditioned medium of Wnt/ β -catenin signaling-activated olfactory ensheathing cells promotes synaptogenesis and neurite growth in vitro [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(7): 983-990.
- [35] Hirabayashi Y, Itoh Y, Tabata H, et al. The Wnt/ β -catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells [J]. *Development*, 2004, 131(12): 2791-2801.
- [36] Davidson KC, Adams AM, Goodson JM, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes differentiation, not self-renewal, of human embryonic stem cells and is repressed by Oct4 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(12): 4485-4490.
- [37] Yun S, Rim Y, Jho EH. Induced expression of the transcription of tropomodulin 1 by Wnt5a and characterization of the tropomodulin 1 promoter [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(3): 727-732.
- [38] Zechner D, Fujita Y, Hülsken J, et al. Beta-Catenin signals regulate cell growth and the balance between progenitor cell expansion and differentiation in the nervous system [J]. *Dev Biol*, 2003, 258(2): 406-418.
- [39] Libro R, Giacompo S, Bramanti P, et al. Is the Wnt/ β -catenin pathway involved in the anti-inflammatory activity of glucocorticoids in spinal cord injury? [J]. *Neuroreport*, 2016, 27(14): 1086-1094.
- [40] Brionaa LK, Poulainb FE, Mosimann C, et al. Wnt/ β -catenin signaling is required for radial glial neurogenesis following spinal cord injury [J]. *Dev Biol*, 2015, 403(1): 15-21.
- [41] Rodríguez-Gil DJ, Hu W, Greer CA. Dishevelled proteins are associated with olfactory sensory neuron presynaptic terminals [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56561.
- [42] Lambert C, Cisternas P, Inestrosa NC. Role of Wnt signaling in central nervous system injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2297-2311.
- [43] Xia X, Qu B, Ma Y, et al. Analyzing time-series microarray data reveals key genes in spinal cord injury [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(10): 6827-6835.
- [44] 魏仁平, 孙芳玲, 刘婷婷, 等. 大脑神经发生相关信号通路的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(9): 1037-1041.
- [45] 邹礼梁, 王奎, 满夏楠, 等. Notch 信号通路在中枢神经系统神经发生过程中作用的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(11): 1281-1284.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-03-19)