doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502018

综述

# 硫酸软骨素蛋白聚糖对早产儿脑白质损伤后轴突生长抑制作用及机制的研究进展

田晓洁　高瑞伟　综述　　陈超　审校

（复旦大学附属儿科医院新生儿科/国家卫健委新生儿疾病重点实验室，上海　201102）

［摘要］脑白质损伤（white matter injury, WMI）是早产儿脑损伤的重要形式，其典型病理改变主要为少突胶质前体细胞发育障碍及轴突结构损伤，可遗留运动、行为和认知功能障碍等神经系统后遗症。硫酸软骨素蛋白聚糖（chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs）作为细胞外基质重要成分，可通过调控特定受体及信号通路，参与小胶质细胞介导的神经炎症反应，动态平衡胶质瘢痕重构与轴突生长过程。该文就CSPGs与WMI的关系，以及其抑制轴突生长的机制进行综述，并聚焦于多靶点调控CSPGs在促进轴突可塑性和脑功能恢复中的作用，为改善早产儿WMI预后提供理论依据。　［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：875-880］

［关键词］脑白质损伤；硫酸软骨素蛋白聚糖；轴突；缺氧缺血；早产儿

## Research advances in the inhibitory effect of chondroitin sulfate proteoglycans on axon growth after premature white matter injury and its underlying mechanisms

*TIAN Xiao-Jie, GAO Rui-Wei, CHEN Chao. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/Key Laboratory of Neonatal Diseases of National Health Commission, Shanghai 201102, China (Chen C, Email: chen6010@163.com)*

**Abstract:** White matter injury (WMI) is a major form of brain injury in preterm infants. Its characteristic pathological features primarily involve impaired development of oligodendrocyte precursor cells and structural damage to axons, which can lead to the neurological sequelae such as motor, behavioral, and cognitive dysfunctions. Chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), as the important components of extracellular matrix, can participate in neuroinflammatory response mediated by microglial cells and dynamically balance glial scar reconstruction and axon growth by regulating specific receptors and signaling pathways. This article reviews the relationship between CSPGs and WMI, as well as the mechanisms by which CSPGs inhibit axon growth, focusing on the role of multi-target regulation of CSPGs in promoting axon plasticity and functional brain recovery, thereby providing a theoretical basis for improving the prognosis of preterm infants with WMI.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 875-880]**

**Key words:** White matter injury; Chondroitin sulfate proteoglycan; Axon; Hypoxia ischemia; Preterm infant

全球范围内，不同国家的早产发生率已达5%~18%不等，早产及其相关并发症不仅是新生儿死亡的首要原因，也是5岁以下儿童死亡的重要原因[1]。各项生命支持技术的发展使早产儿的存活率显著提高，但早产儿脑损伤的发病率并没有明显降低[2]。极/超早产儿中，5%~10%出现运动功能障碍，10%~30%出现认知落后、视听功能障碍、社会行为、注意力和学习障碍等后遗症[3]。脑白质损伤（white matter injury, WMI）是早产儿最常见的脑损伤类型[4]。早产儿WMI是因缺氧、缺血、绒毛膜羊膜炎、氧化应激、兴奋性毒性等病理因素激活下游通路，损伤少突胶质前体细胞发育和成熟，引起髓鞘生成障碍，使其无法紧密包绕轴突，导致轴突生长异常甚至神经元死亡[5-6]。硫酸软骨素蛋白聚糖（chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs）是细胞外基质的重要成分，CSPGs高表达

［收稿日期］2025-02-07；［接受日期］2025-05-30

［作者简介］田晓洁，女，硕士研究生。

［通信作者］陈超，男，教授。Email：chen6010@163.com。

通过激活特定信号通路、调控神经炎症，以及参与胶质瘢痕重塑等机制阻碍早产儿WMI后的轴突生长，这一过程对脑白质的正常发育和损伤后的神经修复具有重要影响[7]。本文总结了近年来CSPGs在WMI研究中的进展，包括WMI后CSPGs的表达变化、与CSPGs相关的下游受体和信号通路，以及CSPGs在WMI中影响轴突生长的作用机制。同时，本文探讨了多靶点调控CSPGs对促进轴突生长和神经行为功能恢复的作用，旨在为探索相关防治策略提供科学依据。

## 1 CSPGs与早产儿WMI

### 1.1 CSPGs在WMI中的作用

CSPGs是由硫酸软骨素和核心蛋白通过共价键结合形成的大分子复合物，广泛表达于细胞外基质或细胞表面。在中枢神经系统正常发育过程中，CSPGs通过调控突触连接和神经细胞迁移，在轴突生长中发挥重要作用[8-9]。中枢神经系统损伤后，免疫细胞、小胶质细胞和少突胶质祖细胞侵入损伤部位，与反应性星形胶质细胞一起，形成胶质瘢痕，胶质瘢痕中富含由反应性神经胶质细胞，特别是星形胶质细胞分泌的CSPGs[10-11]。CSPGs主要由星形胶质细胞和神经元合成，少量由小胶质细胞、少突胶质祖细胞和巨噬细胞合成，在神经损伤和炎症反应中起到抑制轴突生长和再生的作用。CSPGs通过触发一系列信号分子及适配器蛋白，在少突胶质前体细胞的增殖、迁移和分化中发挥重要调节作用，可形成抑制性环境阻碍神经再生[12]。目前研究发现，脑组织中表达的CSPGs主要类型包括凝集素样蛋白聚糖家族（如聚集蛋白聚糖、神经蛋白聚糖、多功能蛋白聚糖、短蛋白聚糖）、磷酸蛋白聚糖、核心蛋白聚糖以及神经元-胶质抗原2[13]。

### 1.2 WMI后CSPGs的变化

WMI发生后，CSPGs的表达变化是一个复杂的过程，涉及其在不同时间点的表达水平以及在损伤不同阶段的动态变化。特定的硫酸化基序参与神经元和神经胶质细胞之间的相互作用，以调节中枢神经系统的发育和再生。磷酸蛋白聚糖的硫酸软骨素-D基序促进神经轴突生长，而多功能蛋白聚糖、神经蛋白聚糖和短蛋白聚糖的硫酸软骨素-A和硫酸软骨素-C基序抑制神经轴突生长，并调节神经组织的形态发生[14]。Gao等[15]系统描述了特定CSPGs成员在WMI大鼠脑内的时空表达模式，发现CSPGs总体增加，但荧光定量聚合酶链反应结果提示不同CSPGs成员的分子表达趋势并不相同。研究表明，在急性期，CSPGs的上调与损伤部位的炎症反应密切相关，其在损伤后数小时内即开始上调，达到高峰后逐渐稳定。例如，肿瘤坏死因子α、白细胞介素-1β（interleukin-1β, IL-1β）在损伤后迅速释放，反应性星形胶质细胞活化并分泌大量CSPGs，主要包括短蛋白聚糖、神经蛋白聚糖、多功能蛋白聚糖及磷酸蛋白聚糖，而聚集蛋白聚糖和神经元-胶质抗原2未出现显著升高，这可能与脑白质发育紊乱有关。在慢性恢复期，随着损伤后炎症反应的减弱，神经蛋白聚糖表达持续增加至成年，并持续沉积于胶质瘢痕核心[15-16]。未成熟鼠缺氧缺血WMI后CSPGs表达增加，各家族成员分子表达并不一致[13, 15]，提示CSPGs在未成熟鼠缺氧缺血WMI中起作用，且不同成员分子作用不同。

## 2 CSPGs在WMI后抑制轴突生长

CSPGs通过与纤维连接蛋白、层粘连蛋白等形成胶质瘢痕，限制炎症扩散并阻碍轴突生长，导致轴突生长锥出现明显的塌陷或停滞。神经蛋白聚糖通过抑制少突胶质前体细胞突起生长和向成熟少突胶质细胞分化，进而阻碍髓鞘形成过程并影响其对轴突的正常包绕，可能是导致未成熟WMI后出现轴突生长障碍的关键机制[17]。例如，CSPGs沉积区可见致密网状基质包裹轴突，导致轴突内微管排列紊乱、轴突生长锥塌陷[12, 18]。研究表明，抑制CSPGs的受体蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase, PTP）σ可改善小鼠模型中WMI后的神经发育和髓鞘再生，提示CSPGs在慢性恢复期可能扮演着抑制修复的角色[19]。此外，利用软骨素酶ABC降解CSPGs，已在脑损伤模型中被证实可减轻CSPGs对轴突生长的抑制作用，促进神经功能的恢复[20]。

## 3 CSPGs抑制轴突生长的机制

### 3.1 CSPGs的跨膜受体

#### 3.1.1 白细胞抗原相关蛋白家族

白细胞抗原相关蛋白（leukocyte antigen-related protein, LAR）磷酸酶与CSPGs结合后，可通过调节细胞骨架的重组和细胞黏附的改变，抑制轴突的生长和再

生[21-22]。LAR 亚家族的 3 个成员 LAR、PTPσ 和 PTPδ 中，LAR 和 PTPσ 位于受损轴突尖端，是介导 CSPGs 生长抑制所必需的神经元跨膜受体；PTPδ 是否也作为 CSPGs 受体抑制轴突生长目前尚不清楚[23]。研究发现，LAR 或 PTPσ 缺失时，神经突显著克服了神经元培养物中 CSPGs 的抑制并向外生长，但未克服髓鞘磷脂抑制剂对轴突生长的抑制作用[24]。此外，特异性抑制 CSPGs-PTPσ 信号通路可以显著增加损伤后树突棘的数量，并促进新生成的神经母细胞向梗死周围区域的迁移，从而改善损伤小鼠的长期神经行为表现[18, 25]。研究表明，LAR 和 PTPσ 受体通过下游 Ras 同源家族成员（Ras homolog family member, Rho）A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK）信号通路的激活，以及蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）/糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3β）信号通路和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, Erk）信号通路的失活，在介导 CSPGs 对轴突生长的抑制作用方面具有叠加效应[26-27]。

3.1.2 Nogo 受体 1 和 Nogo 受体 3　Nogo 受体（Nogo receptor, NgR）1 和 NgR3 在中枢神经系统中同样作为神经元跨膜受体参与了 CSPGs 介导的轴突生长抑制过程。Dickendesher 等[28]发现，CSPGs 以高亲和力结合 NgR1 和 NgR3，从而抑制轴突生长，NgR3 和 NgR1 缺失后，CSPGs 对神经再生的抑制作用显著降低，且在 *NgR1* 和 *NgR3* 基因缺失的小鼠模型中，PTPσ 分子的表达代偿性增加，进一步证实了 NgR1 和 NgR3 在介导轴突生长抑制中的作用。2024 年研究证实，NgR1 和 NgR3 可通过 RhoA 信号途径或其他下游信号途径抑制轴突生长[29]，但其具体作用机制仍有待进一步探究。

### 3.2 CSPGs 的相关下游信号通路

3.2.1 RhoA/ROCK　轴突生长锥的稳定性受肌动蛋白等细胞骨架影响，中枢神经系统病变后，RhoA/ROCK 通路激活并磷酸化下游蛋白，可促进轴突生长锥中肌动蛋白的分解，阻碍轴突延伸所需的微管募集，从而诱导生长锥塌陷并抑制轴突生长[30]。Ohtake 等[31]在 PTPσ 与 LAR 转染的神经元细胞中发现，CSPGs 的应用显著增加了活性 RhoA 的表达，提示 RhoA 在神经元中可作为 LAR 和 PTPσ 受体的下游共享信号通路，且 CSPGs 可单独作用于 PTPσ 或 LAR 受体激活 RhoA 信号通路。Alabed 等[32]同样证实，在野生型神经元中，CSPGs 刺激导致 RhoA 活性升高 2~3 倍，且胶质瘢痕环境中高表达的 CSPGs 通过激活 RhoA 及其下游效应分子 ROCK，诱导生长锥崩溃并抑制轴突生长。当使用 RhoA 及 ROCK 抑制剂阻断该通路时，胶质瘢痕中的神经突可以显著克服 CSPGs 的抑制作用而再生长，提示通过抑制 Rho/ROCK 信号转导途径可以干预 CSPGs 对神经修复的抑制作用。

3.2.2 Akt/GSK-3β　Akt/GSK-3β 信号的失活在介导 CSPGs 对轴突生长的抑制中同样起到重要作用。Akt 和 GSK-3β 作为丝氨酸/苏氨酸激酶，可作为 LAR 与 PTPσ 受体的下游信号，介导其与 CSPGs 结合后对轴突生长的抑制作用[33-34]。在 Akt 信号通路中，下游塌陷反应介导蛋白 2 的磷酸化失活会导致轴突生长锥塌陷。研究表明，CSPGs 与 PTPσ 受体结合后，能够通过调控 Akt 下游塌陷反应介导蛋白 2 的磷酸化状态来影响轴突的再生能力[35]。此外，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）可作为 CSPGs 的下游信号分子通路参与轴突生长，提示 GSK-3β 信号的失活可能通过抑制 mTOR 的信号转导，进而调节 CSPGs 对神经突生长的抑制作用[36-37]。

3.2.3 Erk　Erk 同样可作为 LAR 或 PTPσ 受体的下游分子。Erk 信号通路的失活是 CSPGs 介导抑制作用的关键，CSPGs 可以显著降低 Erk 在神经元中的活性。Logun 等[38]研究发现，野生型小鼠神经元在 CSPGs 刺激下 Erk 活性显著降低，而此效应在 PTPσ/LAR 受体缺陷小鼠的神经元中则无明显变化，证实 CSPGs 对 Erk 活性的调控依赖于 PTPσ 和 LAR 受体的功能。Yao 等[39]同样在 WMI 模型中证实 CSPGs 可通过失活 Erk 信号来抑制神经元的轴突生长，且 Erk 可通过结合不同的下游蛋白如 mTOR/核糖体蛋白 S6 激酶及环磷腺苷效应元件结合蛋白，介导 LAR 和 PTPσ 等膜结合受体的作用。

### 3.3 CSPGs 在 WMI 后炎症反应中的作用

CSPGs 可多维度调控炎症反应，在 WMI 后的病理进程中发挥关键作用。研究表明，CSPGs 可直接结合免疫细胞表面受体，如 Toll 样受体 2/4（Toll-like receptor 2/4, TLR2/4）、黏附分子 CD44，激活核因子 κB 等信号通路，诱导肿瘤坏死因子 α、IL-1β 的释放，从而启动局部炎症级联反应[18]。其次，CSPGs 可通过调控免疫细胞的活化和迁移，加剧炎症失衡。例如，CSPGs 能够通过激活小胶质细胞和巨噬细胞向促炎表型转化，进一步加剧局部

的炎症反应[40]。此外，CSPGs可诱导单核细胞趋化蛋白-1等趋化因子的分泌，形成趋化梯度，促使中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞向损伤部位浸润，导致炎症范围扩大及慢性化[41]。综上，CSPGs在炎症反应的启动、持续及慢性化阶段均发挥核心调控作用，其介导的免疫微环境失衡可能是WMI后引起神经再生障碍的重要机制之一。

### 3.4 CSPGs在WMI后胶质瘢痕重塑中的作用

CSPGs的高表达与胶质瘢痕的形成和稳定性密切相关。胶质瘢痕是中枢神经系统损伤后的一种重要病理反应，主要由反应性星形胶质细胞、小胶质细胞和成纤维细胞等参与形成[10]。在胶质瘢痕的形成过程中，CSPGs通过多种机制发挥作用，包括形成物理、化学屏障等，限制神经元的再生和轴突的功能恢复。例如，CSPGs可通过物理屏障作用限制轴突生长锥延伸，导致轴突生长受阻。研究表明，活化的星形胶质细胞通过分泌CSPGs参与胶质瘢痕的形成，参与形成细胞外基质网络，其物理屏障效应可限制炎症扩散并阻碍轴突跨越损伤区域[8, 11]。此外，过度沉积的CSPGs可通过激活神经元表面PTPσ、NgR等分子，触发Rho/ROCK信号通路，导致生长锥塌陷和轴突生长抑制，进一步加重神经损伤后的功能缺失[24, 30]。CSPGs在胶质瘢痕形成中的作用是阐明中枢神经系统损伤后神经功能恢复的关键，深入研究其机制有助于开发新型治疗策略并改善脑损伤患者的预后。

## 4 靶向调节CSPGs以促进脑白质再生和改善远期神经行为功能

在神经元及轴突生长中，CSPGs发挥着关键的抑制作用，通过调节其合成、功能及结构可影响神经修复的早期过程。例如，木糖转移酶-1是催化CSPGs糖基化的关键酶，抑制木糖转移酶-1的活性可以显著减少硫酸软骨素糖胺聚糖的合成，从而在短期内降低胶质瘢痕中CSPGs的水平，减轻其对轴突生长的抑制作用[42]；特异性抗体与CSPGs硫化位点结合后，能够阻断生长因子、趋化因子以及LAR或PTPσ等分子与CSPGs的结合，从而在短期内调节神经元的生长行为[19, 39]。这些研究揭示了调控CSPGs在神经元及轴突生长中的短期作用，为靶向CSPGs的早期干预策略提供了重要的理论依据。

在脑损伤后的远期神经行为功能修复中，CSPGs呈现出动态的调控作用。研究表明，利用软骨素酶ABC靶向干预CSPGs可显著减少脑损伤后硫酸软骨素糖胺聚糖的合成，并改善动物模型的运动协调性与认知功能，但干预具有关键窗口期：损伤后1~2周内清除CSPGs可促进轴突延伸与皮质环路重建，而慢性期干预因瘢痕基质交联致密化易导致效果受限[43]。CSPGs作为治疗靶点的潜力已经得到初步验证，很可能为WMI后神经修复提供新的思路。然而，CSPGs的抑制可能会引发其他生理功能的改变，例如对神经炎症的调控，因此需要更为细致的研究来评估靶向CSPGs治疗的全面影响[44-45]。

## 5 总结与展望

目前，早产儿WMI的发病机制尚未完全阐明，其核心病理特征主要表现为少突胶质细胞损伤和轴突生长障碍，同时伴有神经炎症反应、胶质瘢痕形成等多种病理改变。鉴于WMI病理机制的复杂性和现有治疗手段的局限性，寻找WMI特异性生物标志物和有效干预靶点已成为当前研究热点，这对实现WMI的早期精准诊断和靶向治疗具有重要临床意义。

CSPGs作为WMI后胶质瘢痕的核心组分，在抑制轴突生长和阻碍神经环路重建中发挥关键作用。例如，CSPGs可通过结合特异性跨膜受体，激活RhoA/ROCK等下游抑制性信号通路，引发轴突内微管排列紊乱和生长锥塌陷。此外，CSPGs通过调控神经炎症反应和参与胶质瘢痕重塑，构建轴突生长抑制性微环境，可能是导致早产儿WMI后神经再生障碍的关键病理因素。值得注意的是，CSPGs在WMI病理进程中呈现出动态表达模式，且靶向干预CSPGs已被初步证实可促进脑白质修复并改善神经功能预后，为临床治疗提供了新的潜在策略。

综上所述，深入研究CSPGs介导的轴突生长抑制机制，寻找有效干预靶点，将有望改善早产儿WMI预后，减轻神经系统后遗症。

作者贡献声明：田晓洁负责文献搜索及文章撰写；高瑞伟负责文章修改；陈超负责文章构思及审校。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

## ［参 考 文 献］

[1] Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(2): 106-115. PMID: 34800370. PMCID: PMC8786667. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.

[2] Song Q, Chen J, Zhou Y, et al. Preterm delivery rate in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 383. PMID: 35501738. PMCID: PMC9063297. DOI: 10.1186/s12884-022-04713-z.

[3] Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1707-1719. PMID: 37167989. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00522-6.

[4] Guillot M, Miller SP. The dimensions of white matter injury in preterm neonates[J]. Semin Perinatol, 2021, 45(7): 151469. PMID: 34456064. DOI: 10.1016/j.semperi.2021.151469.

[5] Shao R, Sun D, Hu Y, et al. White matter injury in the neonatal hypoxic-ischemic brain and potential therapies targeting microglia[J]. J Neurosci Res, 2021, 99(4): 991-1008. PMID: 33416205. DOI: 10.1002/jnr.24761.

[6] Baldassarro VA, Marchesini A, Giardino L, et al. Differential effects of glucose deprivation on the survival of fetal versus adult neural stem cells-derived oligodendrocyte precursor cells[J]. Glia, 2020, 68(5): 898-917. PMID: 31755592. DOI: 10.1002/glia.23750.

[7] Mencio CP, Hussein RK, Yu P, et al. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in nervous system development[J]. J Histochem Cytochem, 2021, 69(1): 61-80. PMID: 32936033. PMCID: PMC7780190. DOI: 10.1369/0022155420959147.

[8] Talwalkar A, Haden G, Duncan KA. Chondroitin sulfate proteoglycans mRNA expression and degradation in the zebra finch following traumatic brain injury[J]. J Chem Neuroanat, 2024, 138: 102418. PMID: 38621597. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2024.102418.

[9] Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators in the developing and pathologic central nervous system[J]. Exp Neurol, 2015, 269: 169-187. PMID: 25900055. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006.

[10] Li F, Sami A, Noristani HN, et al. Glial metabolic rewiring promotes axon regeneration and functional recovery in the central nervous system[J]. Cell Metab, 2020, 32(5): 767-785.e7. PMID: 32941799. PMCID: PMC7642184. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.015.

[11] Sun Y, Deng Y, Xiao M, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans inhibit the migration and differentiation of oligodendrocyte precursor cells and its counteractive interaction with laminin[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(6): 1657-1668. PMID: 29039438. PMCID: PMC5716457. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3153.

[12] Avram S, Shaposhnikov S, Buiu C, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans: structure-function relationship with implication in neural development and brain disorders[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 642798. PMID: 24955366. PMCID: PMC4052930. DOI: 10.1155/2014/642798.

[13] Lau LW, Cua R, Keough MB, et al. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(10): 722-729. PMID: 23985834. DOI: 10.1038/nrn3550.

[14] Hayes A, Sugahara K, Farrugia B, et al. Biodiversity of CS-proteoglycan sulphation motifs: chemical messenger recognition modules with roles in information transfer, control of cellular behaviour and tissue morphogenesis[J]. Biochem J, 2018, 475 (3): 587-620. PMID: 29439148. DOI: 10.1042/BCJ20170820.

[15] Gao R, Wang M, Lin J, et al. Spatiotemporal expression patterns of chondroitin sulfate proteoglycan mRNAs in the developing rat brain[J]. Neuroreport, 2018, 29(7): 517-523. PMID: 29271834. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000957.

[16] Deng YP, Sun Y, Hu L, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans impede myelination by oligodendrocytes after perinatal white matter injury[J]. Exp Neurol, 2015, 269: 213-223. PMID: 25862289. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.026.

[17] Harlow DE, Macklin WB. Inhibitors of myelination: ECM changes, CSPGs and PTPs[J]. Exp Neurol, 2014, 251: 39-46. PMID: 24200549. PMCID: PMC4060786. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.10.017.

[18] Maeda N, Fukazawa N, Ishii M. Chondroitin sulfate proteoglycans in neural development and plasticity[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2010, 15(2): 626-644. PMID: 20036837. DOI: 10.2741/3637.

[19] Wang R, Li T, Diao S, et al. Inhibition of the proteoglycan receptor PTPσ promotes functional recovery on a rodent model of preterm hypoxic-ischemic brain injury[J]. Exp Neurol, 2023, 370: 114564. PMID: 37806512. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114564.

[20] Hu J, Rodemer W, Zhang G, et al. Chondroitinase ABC promotes axon regeneration and reduces retrograde apoptosis signaling in lamprey[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 653638. PMID: 33842481. PMCID: PMC8027354. DOI: 10.3389/fcell.2021.653638.

[21] Hosseini SM, Alizadeh A, Shahsavani N, et al. Suppressing CSPG/LAR/PTPσ axis facilitates neuronal replacement and synaptogenesis by human neural precursor grafts and improves recovery after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2022, 42(15): 3096-3121. PMID: 35256527. PMCID: PMC8994547. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2177-21.2022.

[22] Emperador-Melero J, de Nola G, Kaeser PS. Intact synapse structure and function after combined knockout of PTPδ, PTPσ, and LAR[J]. Elife, 2021, 10: e66638. PMID: 33656439. PMCID: PMC7963474. DOI: 10.7554/eLife.66638.

[23] Tran AP, Warren PM, Silver J. Regulation of autophagy by inhibitory CSPG interactions with receptor PTPσ and its impact on plasticity and regeneration after spinal cord injury[J]. Exp

Neurol, 2020, 328: 113276. PMID: 32145250. PMCID: PMC7145755. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113276.

[24] Fisher D, Xing B, Dill J, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors[J]. J Neurosci, 2011, 31(40): 14051-14066. PMID: 21976490. PMCID: PMC3220601. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1737-11.2011.

[25] Luo F, Wang J, Zhang Z, et al. Inhibition of CSPG receptor PTPσ promotes migration of newly born neuroblasts, axonal sprouting, and recovery from stroke[J]. Cell Rep, 2022, 40(4): 111137. PMID: 35905716. PMCID: PMC9677607. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111137.

[26] Gupta SJ, Churchward MA, Todd KG, et al. Pleiotrophin signals through ALK receptor to enhance the growth of neurons in the presence of inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans[J]. Neurosci Insights, 2023, 18: 26331055231186993. PMID: 37465214. PMCID: PMC10350765. DOI: 10.1177/26331055231186993.

[27] Le C, Hu X, Tong L, et al. Inhibition of LAR attenuates neuroinflammation through RhoA/IRS-1/Akt signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(6): 869-881. PMID: 36802818. PMCID: PMC10196755. DOI: 10.1177/0271678X231159352.

[28] Dickendesher TL, Baldwin KT, Mironova YA, et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans[J]. Nat Neurosci, 2012, 15(5): 703-712. PMID: 22406547. PMCID: PMC3337880. DOI: 10.1038/nn.3070.

[29] Liu Y, Zhao Y, Liao X, et al. PD-1 deficiency aggravates spinal cord injury by regulating the reprogramming of NG2 glia and activating the NgR/RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Cell Signal, 2024, 114: 110978. PMID: 37972801. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110978.

[30] Stern S, Hilton BJ, Burnside ER, et al. RhoA drives actin compaction to restrict axon regeneration and astrocyte reactivity after CNS injury[J]. Neuron, 2021, 109(21): 3436-3455. e9. PMID: 34508667. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.08.014.

[31] Ohtake Y, Wong D, Abdul-Muneer PM, et al. Two PTP receptors mediate CSPG inhibition by convergent and divergent signaling pathways in neurons[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37152. PMID: 27849007. PMCID: PMC5111048. DOI: 10.1038/srep37152.

[32] Alabed YZ, Pool M, Ong Tone S, et al. Identification of CRMP4 as a convergent regulator of axon outgrowth inhibition[J]. J Neurosci, 2007, 27(7): 1702-1711. PMID: 17301178. PMCID: PMC6673735. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5055-06.2007.

[33] Xie Y, Shi X, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (review) [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 783-791. PMID: 30535469. PMCID: PMC6323245. DOI: 10.3892/mmr.2018.9713.

[34] Sapieha PS, Duplan L, Uetani N, et al. Receptor protein tyrosine phosphatase sigma inhibits axon regrowth in the adult injured CNS[J]. Mol Cell Neurosci, 2005, 28(4): 625-635. PMID: 15797710. DOI: 10.1016/j.mcn.2004.10.011.

[35] Wakatsuki S, Saitoh F, Araki T. ZNRF1 promotes Wallerian degeneration by degrading AKT to induce GSK3B-dependent CRMP2 phosphorylation[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(12): 1415-1423. PMID: 22057101. DOI: 10.1038/ncb2373.

[36] Ohtake Y, Saito A, Li S. Diverse functions of protein tyrosine phosphatase σ in the nervous and immune systems[J]. Exp Neurol, 2018, 302: 196-204. PMID: 29374568. PMCID: PMC6275553. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.01.014.

[37] Ma C, Teng L, Lin G, et al. L-leucine promotes axonal outgrowth and regeneration via mTOR activation[J]. FASEB J, 2021, 35(5): e21526. PMID: 33813773. DOI: 10.1096/fj.202001798RR.

[38] Logun MT, Wynens KE, Simchick G, et al. Surfen-mediated blockade of extratumoral chondroitin sulfate glycosaminoglycans inhibits glioblastoma invasion[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11973-11992. PMID: 31398290. PMCID: PMC6902699. DOI: 10.1096/fj.201802610RR.

[39] Yao M, Fang J, Li J, et al. Modulation of the proteoglycan receptor PTPσ promotes white matter integrity and functional recovery after intracerebral hemorrhage stroke in mice[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 207. PMID: 35982473. PMCID: PMC9387079. DOI: 10.1186/s12974-022-02561-4.

[40] Clifford T, Finkel Z, Rodriguez B, et al. Current advancements in spinal cord injury research-glial scar formation and neural regeneration[J]. Cells, 2023, 12(6): 853. PMID: 36980193. PMCID: PMC10046908. DOI: 10.3390/cells12060853.

[41] Forostyak S, Homola A, Turnovcova K, et al. Intrathecal delivery of mesenchymal stromal cells protects the structure of altered perineuronal nets in SOD1 rats and amends the course of ALS[J]. Stem Cells, 2014, 32(12): 3163-3172. PMID: 25113670. PMCID: PMC4321196. DOI: 10.1002/stem.1812.

[42] Koenig B, Pape D, Chao O, et al. Long term study of deoxyribozyme administration to XT-1 mRNA promotes corticospinal tract regeneration and improves behavioral outcome after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2016, 276: 51-58. PMID: 26428904. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.015.

[43] Koh CH, Pronin S, Hughes M. Chondroitinase ABC for neurological recovery after acute brain injury: systematic review and meta-analyses of preclinical studies[J]. Brain Inj, 2018, 32(6): 715-729. PMID: 29436856. DOI: 10.1080/02699052.2018.1438665.

[44] Mukherjee N, Nandi S, Garg S, et al. Targeting chondroitin sulfate proteoglycans: an emerging therapeutic strategy to treat CNS injury[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(3): 231-232. PMID: 31939650. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00004.

[45] Siebert JR, Osterhout DJ. Select neurotrophins promote oligodendrocyte progenitor cell process outgrowth in the presence of chondroitin sulfate proteoglycans[J]. J Neurosci Res, 2021, 99(4): 1009-1023. PMID: 33453083. PMCID: PMC7986866. DOI: 10.1002/jnr.24780.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）