

Cyt-c 和 Caspase 家族与面神经元凋亡的研究进展

矫翠翠, 郑光源, 付静静, 李佳明, 刘立安

青岛市中医医院 青岛市海慈医院, 山东 青岛 266033

摘要: 面神经损伤后神经元凋亡的发生、发展过程对面神经的修复具有重要意义。阐明神经元凋亡调控的分子机制, 揭示神经修复的可能机理, 可为临床治疗神经损伤提供实验依据。研究表明, 细胞色素 c (cytochrome-c, Cyt-c)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyI aspartate specific protease, Caspase) 家族在细胞凋亡机制中处于重要地位。本文对 Cyt-c、Caspase 家族中 Caspase-3、Caspase-9 与神经元凋亡的研究进展做一综述, 进一步阐明其在面运动神经元凋亡中的表达与活化, 探讨其在面神经损伤修复中的作用, 为面神经损伤修复提供依据。

关键词: 细胞色素 c; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族; 面神经损伤; 神经元凋亡; 凋亡活化因子

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1268-04

面神经是一种由多种神经纤维组成的混合神经。他是第七对脑神经, 起到支配面部表情肌的重要作用, 从桥脑下部腹外侧核的运动核发出, 经内耳门至内耳道底, 从茎突孔穿出颅腔, 后分出若干支以支配面部的功能。面神经是人类骨管中行程最长的神经, 也是面部肌肉的主要运动神经。解剖位置的特殊性使面神经成为人体最易受损的颅神经, 外伤、炎症、手术或者肿瘤均是面神经损伤的诱发因素, 面神经损伤后会出现以面肌瘫痪或功能障碍为主的一系列症状, 主要表现为患侧额纹消失或变浅、眼睑闭合不全, 严重者伴有结膜充血、迎风流泪, 鼻唇沟变浅, 口角向健侧偏歪等症状。这些对患者的外貌、社交活动和心理健康都会产生严重的不良影响。一部分患者的面神经功能不能得到完全恢复, 使他们面临着巨大的社会和心理压力, 均严重影响患者的生活质量。因此面神经的损伤修复问题就显得尤为重要, 本文将从细胞色素 c (cytochrome-c, Cyt-c)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyI aspartate specific protease, Caspase) 家族中 Caspase-3、Caspase-9 与神经元凋亡机制入手, 通过阐明 Cyt-c、Caspase-3、Caspase-9 在面运动神经元凋亡中的表达与活化, 探讨其在面神经损伤修复中的作用, 为面神经损伤修复提供依据。

细胞凋亡是指细胞程序性死亡, 细胞在接受某种信号或受到某些因素刺激后则会引发该过程^[1]。Cyt-c、Caspase 家族中 Caspase-3、Caspase-9 与神经元凋亡密切相关。Caspase-3 通常在胞质中以无活性的酶原形式存在, 当凋亡发生时, Caspase-3 激活后才具有一定的活性。在 ATP 的作用下, Cyt-c 使得凋亡活化因子 (Apaf)-1 得以活化, 活化后的 Apaf-1 再经过一系列的作用才可使 Caspase-9 实现活化, Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9 前体组成“凋亡体” (apoptosome), 活化的 Caspase-9 进而诱导效应触发 Caspase 级联反应。活化的 Caspase 同时也

可促进线粒体 Cyt-c 释放。线粒体在神经元凋亡或坏死中起关键作用^[2]。

1 Cyt-c 与细胞凋亡

Cyt-c 是呼吸链中的一个基本成分, 是线粒体呼吸链 (MRC) 中传递电子的重要载体。Liu 等^[3] 在研究中最早发现 Cyt-c 参与细胞凋亡过程。他们在实验中发现了 3 种蛋白成分与凋亡特征的发生密切相关, 分别被命名为 Apaf1、Apaf2、Apaf3, 并证明 Apaf2 就是 Cyt-c。Cyt-c 在凋亡过程中起关键作用, 凋亡信号被其放大, 进而诱导细胞凋亡^[4]。在 Cyt-c 缺失或功能障碍时, 线粒体呼吸功能就会异常, 这使得 ATP 进一步缺乏, 进而诱导细胞死亡^[5]。Li 等^[6] 通过敲除 Cyt-c 基因的小鼠发现, 该种小鼠细胞在受到多种凋亡刺激因素后对凋亡的耐受性明显提高, 进一步说明 Cyt-c 在线粒体介导的细胞凋亡途径中发挥重要作用。

Cyt-c 受到凋亡信号刺激后, 线粒体膜发生透化, Cyt-c 释放进入胞质, Cyt-c 与 Apaf1 一起引发 Caspase-9 的进一步活化^[7]。Büki 等^[8] 通过研究发现头部创伤后被释放的 Cyt-c 进一步激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶通常以无活性前体酶 (Procaspase) 形式存在于细胞中, 是 Caspase 级联反应参与者。

Gottlieb 等^[9] 研究发现, 线粒体释放 Cyt-c 需要先从呼吸链上游离出来, 而后才被释放入胞浆。此时 Cyt-c 诱导 Apaf1 变构并进一步结合 Caspase-9 前体, 这一过程会自发激活 Caspase-9 复合体。Cyt-c、Apaf1 与 Caspase-9 复合物作为凋亡体继续激活下游的 Caspase-3, 引发级联反应, 从而引起凋亡。Goldstein 等^[10] 研究发现在多种刺激诱导的凋亡过程中, 所有细胞的线粒体 Cyt-c—GFP 都快速而恒定地释放。李晓明等^[11] 发现在引发创伤后压力心理障碍症 (post-traumatic stress

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.027

基金项目: 国家自然科学基金 (81273917)

通信作者: 刘立安, E-mail: qdliulian@126.com

disorder, PTSD)大鼠海马神经元凋亡中, Cyt-c 从线粒体释放入胞质这一过程是重要步骤。张勇等^[12]在颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后血肿周围神经细胞损伤研究中发现凋亡机制的参与, Cyt-c 释放在神经细胞凋亡中起重要作用。魏翠柏等^[13]研究表明细胞凋亡中存在 Cyt-c 基因蛋白表达的动态变化。

2 Caspase 家族与细胞凋亡

Caspase 家族是细胞凋亡的主要蛋白酶家族, 又名天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶, 与秀丽隐杆线虫的细胞死亡基因 CED-3 高度同源。其通常以无活性的酶原(Procaspase)形式存在于胞质内, 当有凋亡刺激存在时被激活。Procaspase 主要有两种活化路径, 一种是死亡受体依赖性路径; 一种是线粒体调节路径。随着人们对细胞凋亡机制的深入研究, Caspase 家族的作用也逐步受到人们的重视。目前发现的 14 个家族成员分别被命名为 Caspases-1~14。这 14 个成员按照功能大致可分为两大类: 一类是凋亡启动子, 包括 Caspase-1、2、4、5、8、9 和 10; 一类是凋亡执行子, 包括 Caspase-3、6、7、14, 其将激活 Caspase 家族的其他成员, 通过结合衔接蛋白而发生聚集, 在引起自身激活的同时, 一并介导细胞凋亡下游的执行阶段, 凋亡启动子激活该类蛋白酶, 凋亡执行子 Caspase 被激活后水解 Caspase 的目标靶蛋白, 最终导致细胞死亡。由此可知 Caspase 是细胞凋亡整个过程中的主要因素之一^[14]。

3 Caspase-3、Caspase-9 与细胞凋亡的关系

Caspase-9 作为凋亡启动因子可激活下游的 Caspase; Caspase-3 作为凋亡执行因子可使细胞凋亡^[15]。Caspase-3 是细胞凋亡过程中最重要的蛋白酶, 可以汇集多种凋亡刺激信号; Caspase-3 同时也是细胞凋亡过程中凋亡蛋白酶级联反应共同下游的必经通路。Caspase-3 基因是一类凋亡基因^[16], 通过激活特定信号系统, 而后产生凋亡现象, 最终导致细胞凋亡^[17]。Imai 等^[18]研究后指出在细胞凋亡早期阶段, 可将 Caspase-3 作为细胞凋亡的良好参考指标。Marinides 等^[19]学者指出蛋白酶级联切割过程中 Caspase-3 占据主要地位, 不同蛋白酶对 Caspase-3 地切割可使 Caspase-3 大量活化, 而 Caspase-3 的水平相应增加后可对其他底物进行进一步分割, 以此扩大蛋白酶级联切割效应, 促进细胞凋亡过程。

Caspase-3 参与细胞凋亡的途径: 一种是线粒体通路, 一种是 Fas 介导的死亡信号途径^[20-21]。线粒体途径中, 细胞内的各种死亡信号通过刺激线粒体释放 Cyt-c, Cyt-c 在结合 Caspase-9 酶原后形成凋亡复合物, 而后释放出 Caspase-9 并将其激活, 活化后的 Caspase-9 进一步激活 Caspase-3, 最终使细胞凋亡。因此可以看出效应蛋白 Caspases 在细胞凋亡的过程中所发挥的作用是极其关键的^[22]。Fas 介导的细胞凋亡通路中, Caspase-3 是下游的位置, 在凋亡途径中, Caspase-3 参与两种通路, 死亡途径中, 死亡配体与受体通过结合, 在死亡结构域(DD)的作用下直接影响 Caspase-3 或其他下游 Caspase, 最终导致细胞凋亡^[23-24]。Le 等^[25]在缺血/再灌注的模型中发

现, Caspase-3 基因缺乏鼠比正常鼠凋亡细胞数直接减少了 36%, 这说明在神经细胞凋亡的病理过程, Caspase-3 是参与者, 进而得出通过抑制 Caspase-3 的表达能减轻神经损伤及减少神经细胞的凋亡的结论。康毅等^[26]实验发现脊髓损伤后 5 h 可监测到 Caspase-3 免疫组化阳性细胞, 22~48 h 时达高峰。Caspase-3 mRNA 原位杂交阳性表达始于 5、24 h 达高峰。脊髓损伤后损伤区神经元发生了一系列损伤变化, 细胞内 Caspase-3mRNA 水平上调、蛋白表达增加。

Caspase-9 在线粒体途径中起关键作用, Apaf1 通过促进 Caspase-9 与 Cyt-c 的结合, 附着后使 Apaf1 本身寡聚化; 同时 Procaspase-9 在 Caspase 的作用下募集结构域(CARD)与 Apaf1 结合, 产生凋亡小体(apoptosome)。Procaspase-9 由于分子内处理导致自身失活, 然后形成活化 Caspase-9 并启动凋亡级联, 将 Procaspase-3 活化为 Caspase-3, Caspase-3 的活化导致一系列细胞的蛋白水解切割, 最后引起细胞凋亡^[27]。Cyt-c 与 Caspase-9 关系紧密, 其在各自的凋亡程序中既发挥作用, 又相互关联影响, 协同加速凋亡。徐明等^[28]实验中发现髓上完全性脊髓损伤后大鼠的脊髓组织中凋亡细胞增加, 且线粒体促凋亡途径活化 Caspase-9 含量升高。

4 面神经损伤与神经元凋亡的关系

面神经损伤后, 相应的神经元也会受到影响, 神经元胞体甚至会死亡, 以上这种方式称为凋亡^[29-30]。当面神经的外周神经部分损伤后, 面神经核运动神经元的凋亡随即发生, 并且当轴突断裂即可引发面神经运动神经元的凋亡^[31]。面神经损伤后, 面神经运动神经元内细胞皱缩, 胞质浓缩, 面运动神经元内出现凋亡小体^[32]。魏海刚等^[33]发现面神经损伤后出现符合凋亡细胞的特征, 其运动神经元胞体缩小, 呈现固缩状态, 其内的胞核出现皱缩, DNA 浓缩、核不规则变形, 保存的细胞器胞质浓缩, 并出现典型膜出泡现象, 这些都说明面神经的损伤与面神经运动神经元的凋亡紧密相关。面神经损伤后, 其神经体液微循环紊乱, 氧化应激产物大量产生, 细胞因子大量释放, 细胞内离子变化, 通过反应, 最后致线粒体膜损伤, Cyt-c 释放。Cyt-c 释放到胞质后可激活 Caspase, 引发级联反应, 可致凋亡。由此可见, 面神经损伤与神经元凋亡密不可分。

5 Cyt-c、Caspase-3、Caspase-9 在面运动神经元凋亡中的表达与活化

面神经损伤后, 相应的神经元中 Cyt-c 蛋白表达增强, 且其变化与 Caspase-3 的表达变化相关^[34]。研究表明, Caspase-3、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)在谷氨酸诱导的神经元凋亡中起着重大的作用^[35-37], 通过升高 Bcl-2/bax 的比率, 进而抑制 Caspase-3 的活性和表达, 减少面神经元的凋亡^[38]。董京军^[39]在研究中发现兔面神经损伤后面神经元中 Cyt-c 增多, 通过不同的治疗手段治疗后 Cyt-c 释放减少, 电针治疗可减少损伤面神经神经元 Cyt-c 的释放, 抑制神经元胞体的凋亡。此研究表明电针治疗可以促进损伤面神经的恢复, 其作用机制

可能是电针通过减少神经元胞体 Cyt-c 的释放,阻止 Caspases 级联反应,抑制细胞凋亡的线粒体通路,促进神经元存活率及轴突再生,从而促进面神经的恢复。

杜茜茜等^[40]实验发现电针即时介入可有效促进提高面神经核中神经元的存活率、减少 Caspase-3 的激活,抑制神经元凋亡。Vanderluit 等^[2]实验发现新生鼠面神经运动神经元中存在 Caspase-3 前体以及 Caspase-3 mRNA,通过切断鼠面神经运动神经元轴突,可检测到 Caspase-3 阳性细胞的表达;实验中同时发现敲除 Caspase-3 基因小鼠在运动神经元轴突切断后,其运动神经元存活率是野生型 3 倍多,这表明在面神经运动神经元凋亡中,Caspase-3 的活化可能起到一定的关键作用。Rehm^[41]研究后表示面神经压榨伤以及切断伤患者损伤后第 7 天,Caspase-3 在损伤一侧的面运动神经元细胞中的蛋白表达水平明显增加,于手术过后 14 d 达到峰值,并且 Caspase-3 的蛋白表达水平与患者的损伤程度存在一定关联,若患者的面神经损伤程度越高,Caspase-3 在神经元细胞中的表达水平越高。相关研究表明面神经损伤后尼氏体溶解和凋亡的面神经元明显增加,Caspase-3 的表达上调^[42]。许彪等^[43]研究中指出面神经损伤后糖皮质激素的表达水平、细胞内钙离子浓度会大幅度增加,同时氧化应激反应的产物大量聚积,在一定程度上造成大量线粒体外膜破损,使线粒体通透性提高,进而使 Cyt-c 大量释放,增加复合因子的形成,复合因子可诱导多聚化反应,使 Caspase-9 前体大量活化后形成凋亡体,引发细胞凋亡。另外 Caspase-9 要进一步活化 Caspase-7 以及 Caspase-3,导致大量底物被活化后的 Caspase 进行特异性切割,DNA 被片段化,从而引起神经元细胞坏死以及细胞凋亡^[44]。这些研究都说明 Cyt-c、Caspase 家族在面神经损伤后参与面运动神经元凋亡,通过减少 Cyt-c 的释放,阻止 Caspases 级联反应,抑制神经元凋亡,从而促进损伤面神经的恢复。

以上通过对国内外研究文献的整理、分析、归纳综述了 Cyt-c、Caspase 家族的结构组成及功能,Caspase-3、Caspase-9 在细胞凋亡的表达,尤其是参与面神经损伤后面神经元凋亡的作用机理,探讨其在凋亡调控的分子机制及其所起的作用,为临床治疗提供实验依据。具有重要的科学意义和参考价值。

参考文献

- [1] 沈印,葛剑,李喆,等.人重组促红细胞生成素对大鼠创伤性颅脑损伤后神经细胞凋亡的影响及机制研究[J].创伤外科杂志,2020,22(8):592-595.
- [2] Vanderluit JL, McPhail LT, Fernandes KJ, et al. Caspase-3 is activated following axotomy of neonatal facial motoneurons and caspase-3 gene deletion delays axotomy-induced cell death in rodents [J].*Eur J Neurosci*,2000,12(10):3469-3480.
- [3] Liu X, Kim CN, Yang J, et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome C [J].*Cell*,1996,86(1):147-157.
- [4] 张丽丽.丙戊酸对面神经切断伤后面运动神经元凋亡的影响及机制研究[D].济南:山东大学,2018.
- [5] Sivakolundu SG, Mabrouk PA. Structure-function relationship of reduced cytochrome c probed by complete solution structure determination in 30% acetonitrile/water solution [J].*JBIC J Biol Inorg Chem*,2003,8(5):527-539.
- [6] Li K, Li Y, Shelton JM, et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis [J].*Cell*,2000,101(4):389-399.
- [7] Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis [J].*Science*,1998,281(5381):1309-1312.
- [8] Büki A, Okonkwo DO, Wang KK, et al. Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury [J].*J Neurosci*,2000,20(8):2825-2834.
- [9] Gottlieb RA, Granville DJ. Analyzing mitochondrial changes during apoptosis [J].*Methods*,2002,26(4):341-347.
- [10] Goldstein JC, Waterhouse NJ, Juin P, et al. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapid, complete and kinetically invariant [J].*Nat Cell Biol*,2000,2(3):156-162.
- [11] 李晓明,韩芳,石玉秀.创伤后应激障碍大鼠海马细胞凋亡中细胞色素 C 的表达与释放 [J].解剖学杂志,2009,32(5):651-653,659.
- [12] 张勇,丁新生,宋春杰,等.大鼠脑出血后细胞色素 c 表达和神经细胞凋亡的关系及牛磺酸熊去氧胆酸的干预作用 [J].中风与神经疾病杂志,2006,23(1):61-64.
- [13] 魏翠柏,田金洲,唐一鹏,等.脑缺血再灌注后动脉阻塞大鼠海马细胞色素 C 表达的实验研究 [J].中国中医药信息杂志,2004,11(5):412-413.
- [14] Radwan AM, Boxx C, Zuniga J. Post-traumatic injuries of the trigeminal and facial nerve [J].*Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*,2019,27(2):127-133.
- [15] Veeravarmal V, Austin RD, Siddavaram N, et al. Caspase-3 expression in normal oral epithelium, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma [J].*J Oral Maxillofac Pathol*,2016,20(3):445-452.
- [16] Raghava N, Das BC, Ray SK. Neuroprotective effects of estrogen in CNS injuries: insights from animal models [J].*Neurosci Neuroeconomics*,2017,6:15-29.
- [17] Acosta MC, Copley PA, Harrell JR, et al. Estrogen signaling is necessary for exercise-mediated enhancement of motoneuron participation in axon regeneration after peripheral nerve injury in mice [J].*Dev Neurobiol*,2017,77(10):1133-1143.
- [18] Imai T, Fujita Y, Motoki A, et al. Surgical approaches for condylar fractures related to facial nerve injury: deep versus superficial dissection [J].*Int J Oral Maxillofac Surg*,2019,48(9):1227-1234.
- [19] Marinides Z, Virgilio GR. Recurrent facial nerve baroparesis in a military diver: a case report [J].*Undersea Hyperb Med*,2019,46(1):87-90.
- [20] Didonna A, Sussman J, Benetti F, et al. The role of Bax and caspase-3 in doppel-induced apoptosis of cerebellar granule cells [J].*Prion*,2012,6(3):309-316.
- [21] Beckham JD, Tuttle KD, Tyler KL. Caspase-3 activation is required for reovirus-induced encephalitis *in vivo* [J].*J Neurovirology*,2010,16(4):306-317.
- [22] Tamura R, Takada M, Sakaue M, et al. Starfish Apaf-1 activates effector caspase-3/9 upon apoptosis of aged eggs [J].*Sci Rep*,2018,

- 8(1):1611.
- [23] Springer JE, Nottingham SA, McEwen ML, et al. Caspase-3 apoptotic signaling following injury to the central nervous system [J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(4):299-307.
- [24] Yakovlev AG, Faden AI. Caspase-dependent apoptotic pathways in CNS injury[J]. Mol Neurobiol, 2001, 24(1/2/3):131-144.
- [25] Le DA, Wu Y, Huang Z, et al. Caspase activation and neuroprotection in caspase-3-deficient mice after in vivo cerebral ischemia and in vitro oxygen glucose deprivation. [J]. P Natl Acad Sci USA, 2002, 99(23):15188-15193.
- [26] 康毅, 刘双意. 大鼠脊髓损伤后神经细胞损伤与 Caspase-3 关系的研究[J]. 医药产业资讯, 2006, 3(17):7-9.
- [27] Zou H, Li Y, Liu X, et al. An APAF-1, cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9[J]. J Biol Chem, 1999, 274(17):11549-11556.
- [28] 许明, 张泓, 刘继生, 等. 电针对完全性脊髓损伤后神经源性膀胱大鼠脊髓组织中 Caspase-9、细胞色素 C 及凋亡蛋白酶激活因子-1 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6):628-633.
- [29] 邓月, 陈兵. 面神经运动神经元凋亡相关蛋白表达的实验研究[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2008, 8(1):12-14, 70.
- [30] 徐进旺, 李爱民, 刘希光, 等. 米诺环素对大鼠面神经缺血损伤模型面运动神经细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23):3826-3830.
- [31] 李强. 糖皮质激素通过下调 P38 MAPK 信号通路发挥抑制面神经核团凋亡作用的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [32] Wang ZM, Dai CF, Kanoh N, et al. Apoptosis and expression of BCL-2 in facial motoneurons after facial nerve injury [J]. Otol Neurotol, 2002, 23(3):397-404.
- [33] 魏海刚, 李蜀光, 陈玉婷, 等. 面神经损伤模型中的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶相关蛋白表达与损伤相关性[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(27):4362-4367.
- [34] 魏海刚, 李蜀光, 陈玉婷, 等. 神经损伤诱导面神经运动神经元死亡及 caspase 相关蛋白的表达[J]. 上海口腔医学, 2015, 24(1):23-29.
- [35] Wang XP, Luo YJ, Sun HB, et al. Dynamic expression changes of Bcl-2, Caspase-3 and Hsp70 in middle cerebral artery occlusion rats[J]. Brain Inj, 2015, 29(1):93-97.
- [36] Xu P, Cai XH, Zhang WB, et al. Flavonoids of *Rosa roxburghii* Tratt exhibit radioprotection and anti-apoptosis properties via the Bcl-2 (Ca²⁺)/Caspase-3/PARP-1 pathway[J]. Apoptosis, 2016, 21(10):1125-1143.
- [37] Zhao T, Fu Y, Sun H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. IUBMB Life, 2018, 70(1):60-70.
- [38] Wang TV, Delaney S, Pepper JP. Current state of stem cell-mediated therapies for facial nerve injury [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 24(4):285-293.
- [39] 董京军. 电针对兔面神经损伤(恢复期)的干预及机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [40] 杜茜茜. 兔面神经损伤不同分期针刺介入时机的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [41] Rehm A, Promod P, Ogilvy-Stuart A. Obstetric neonatal brachial plexus and facial nerve injuries: a 17 years single tertiary maternity hospital experience [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 243:57-62.
- [42] Sun ZG, Wei W, Liu HW, et al. Acute response of neurons: an early event of neuronal cell death after facial nerve injury[J]. World Neurosurg, 2018, 109:e252-e257.
- [43] 许彪. 面神经缺损修复以及神经元凋亡及其调控的实验研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2008.
- [44] 孙妍娜, 张荣明, 毛旭, 等. 复合脂肪来源干细胞的脱细胞异种神经联合富血小板血浆修复兔面神经损伤的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(6):736-744.

收稿日期: 2021-02-02 修回日期: 2021-03-05 编辑: 李方

(上接第 1267 页)

- [20] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. *Thrombus* neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(3):754-757.
- [21] Barbosa da Cruz D, Helms J, Aquino LR, et al. DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma[J]. FASEB J, 2019, 33(12):14270-14280.
- [22] Qu M, Zou X, Fang F, et al. Platelet-derived microparticles enhance megakaryocyte differentiation and platelet generation via miR-1915-3p[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4964.
- [23] Su Y, Deng X, Ma R, et al. The exposure of phosphatidylserine influences procoagulant activity in retinal vein occlusion by microparticles, blood cells, and endothelium[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:3658476.
- [24] Chang WG, Fa HG, Xiao DD, et al. Targeting phosphatidylserine for Cancer therapy: prospects and challenges [J]. Theranostics, 2020, 10(20):9214-9229.
- [25] Liu Y, Li B, Hu TL, et al. Increased phosphatidylserine on blood cells in oral squamous cell carcinoma [J]. J Dent Res, 2019, 98(7):763-771.
- [26] Pang A, Cui Y, Chen Y, et al. Shear-induced integrin signaling in platelet phosphatidylserine exposure, microvesicle release, and coagulation [J]. Blood, 2018, 132(5):533-543.
- [27] Reddel C, Tan CE, Chen V. Thrombin generation and cancer: contributors and consequences [J]. Cancers, 2019, 11(1):100.
- [28] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. Blood Rev, 2019, 33:24-32.
- [29] Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience [J]. Drugs, 2017, 77(5):505-520.

收稿日期: 2021-02-01 编辑: 石嘉莹