

学校编码: 10384

分类号 R651.2; R641; R453.9 密级 公开

学号: 24520121153191

UDC 616.003

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

抑制Raf/Mek/Erk信号传导通路对脊髓损伤修复影响的实验研究

Experiment study of the Impact of Raf /Mek/Erk Signal
Pathway in the Repairing of Spinal Cord Injury

俞辉

指导教师姓名: 林 斌 教授

专 业 名 称: 外科学 (骨科方向)

论文提交日期: 2015 年 4 月 ___ 日

论文答辩时间: 2015 年 4 月 ___ 日

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2015 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

摘要

目的：既往研究发现Raf/Mek/Erk信号传导通路在脊髓损伤后出现高表达，该通路可能对脊髓损伤后神经功能恢复具有十分重要的作用。为研究Raf/Mek/Erk信号传导通路对脊髓损伤功能恢复的影响，本实验构建脊髓损伤大鼠模型，初步研究应用Raf抑制剂抑制该信号通路对脊髓损伤神经功能恢复的影响，进一步探寻脊髓损伤治疗的新靶点。

方法：选择雌性SD大鼠108只。将实验动物随机分为假手术组（仅掀开椎板，不损伤脊髓，I组，n=36）、脊髓损伤对照组（损伤脊髓，不应用raf抑制剂，II组，n=36）、脊髓损伤后PLX4720干预组（损伤脊髓，应用raf抑制剂，III组，n=36），各组又分为伤后1d，伤后3d，伤后5d，伤后7d，伤后14d及伤后28d等五个亚组，每个亚组各6只。

各组均用改良Allen's法建立大鼠急性脊髓损伤模型，并在硬膜下放置PE-0402导管以便局部给药。I组：在SCI后30min内和以后每天持续7天经导管注射生理盐水10 μ l；II组：在SCI后30min内和以后每天持续7天，用微量注射器经导管向损伤局部注射10 μ L生理盐水(1mg/ml)；III组：在SCI后30min内和以后每天持续7天，用微量注射器经导管向损伤局部注射10 μ l PLX4720(1mg/ml)。

在脊髓损伤前及损伤后1d、3d、5d、7d、14d和28d对每组大鼠进行BBB评分。术后各组按预定时间点随机处死6只，取脊髓标本行HE染色、Nissl染色、GFAP/p-erk双重免疫荧光染色、NeuN免疫组化染色以及Westem-blot检测相关蛋白表达，观察、计算阳性细胞数或阳性面积，软件分析蛋白积分吸光度。所得数据用SPSS17.0统计软件进行分析。

结果：术后各时间点实验假手术组BBB评分均明显高于损伤对照组和实验干预组($P<0.05$)；术后随时间延长损伤对照组和干预组BBB评分逐渐增加，从第3天开始至术后28天各时间点实验干预组BBB评分均明显优于损伤对照组($P<0.05$)。HE和Nissl染色显示术后各时间点实验干预组脊髓组织形态和神经元数量均优于损伤对照组。免疫荧光显示术后14天和28天实验干预组的GFAP、p-erk的积分光密度(IOD)均较损伤对照组减弱，胶质瘢痕染色面积明显小于损伤对照组($P<0.05$)。NeuN免疫组化染色显示实验干预组存活的神

神经元数量明显高于损伤对照组 ($P < 0.05$)。WB 检测蛋白表达示实验干预组的 p-erk、GFAP 表达与损伤对照组存在统计学差异, 实验干预组的蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。

结论:

1、脊髓损伤后 Raf/Mek/Erk 信号传导通路水平明显升高, 抑制该通路后能明显抑制以 GFAP 为标记蛋白的星形胶质细胞的活化。

2、抑制 Raf/Mek/Erk 信号传导通路可抑制瘢痕组织的形成, 为轴突生长修复创造有利环境, 促进损伤部位神经功能恢复。

3、Raf/Mek/Erk 信号通路在脊髓损伤后神经功能修复过程中具有重要作用, 为脊髓损伤的机制研究和临床治疗提供了新的靶点。

关键词: 脊髓损伤; 胶质瘢痕; Raf 抑制剂; 星形胶质细胞; Raf/Mek/Erk 信号通路

Abstract

Objective: Previous studies have been proved that Raf / Mek / Erk signaling pathways with high expression after spinal cord injury, this pathway may play a very important role of functional recovery after spinal cord injury. To study the role of Raf / Mek / Erk signaling pathways in the functional recovery after spinal cord injury, we build a experimental model of spinal cord injury in rats to have a preliminary study of the impact of the application of Raf inhibitor for neurological recovery of spinal cord injury, and for the further exploring of new therapeutic target after spinal cord injury.

Methods: 108 female SD rats were randomly divided into sham group (laminectomy only, no damage to the spinal cord, I group, n = 36), the control group of spinal cord injury (spinal cord injury, do not apply raf inhibitor, II group, n = 36), spinal cord injury with PLX4720 intervention group (spinal cord injury, with the application of raf inhibitor, III group, n = 36), each group was divided five subgroups: 1d, 3d, 5d, 7d, 14d and 28d after spinal cord injury, each subgroup with six rats.

Each group was established by modified Allen's model of acute spinal cord injury and placed PE-0402 subdural catheter for topical administration. Group I: in 30min after SCI and within seven days after the continuous daily injection of saline through the catheter with 10 μ l; II group: 30min within seven days after the continuous daily later sustained by micro syringe through the catheter to the local injection of 10 μ L of saline damage after SCI (1mg / ml); III group: 30min after SCI and within seven days after the continuous daily with a micro-syringe through the catheter to damage local injection 10 μ l PLX4720 (1mg / ml).

Before spinal cord injury and 1d, 3d, 5d, 7d, 14d and 28d after injury, the rats were rated by BBB scoring. in each group six rats were sacrificed at each time point, then the spinal cord specimens were taken HE staining, Nissl staining, GFAP / p-erk double immunofluorescence staining, immunohistochemical of NeuN and Westem-blot detection . The data were analyzed using statistical software SPSS17.0.

Result: The BBB scores at each time point in the sham group were significantly higher than the control group and the intervention group (P <0.05); With time after

injury The BBB scores in the control group and the intervention group both increased gradually with time after injury, and the BBB scores from the 3d till the 28d in the intervention group were significantly better than the control group at each time point ($P < 0.05$). The HE and Nissl staining showed that in the intervention group tissue morphology and the number of neurons were superior than in the control group at each time point. In the intervention group, immunofluorescence showed the integrated optical density of p-erk (IOD) and GFAP were higher than those in the control group at 14 days and 28 days, which mean significantly less tissue damage and smaller glial scar area than those in the control group ($P < 0.05$). NeuN immunohistochemistry shows the number of surviving neurons in the intervention group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). WB detection of the p-erk and GFAP expression shown that in the intervention group was significantly decreased than in the control group, the expression levels in the intervention group was significantly lower ($P < 0.05$).

Conclusion:

1. The activation of Raf / Mek / Erk signaling levels were significantly increased after the spinal cord injury, which can be inhibited by using the raf inhibitor PLX4720.

2, Raf inhibitor PLX4720 can inhibit the activation of astrocytes which labeled with GFAP protein, affecting the formation of glial scar, creating an enabling environment to repair axon, promoting the recovery of neurological function.

3, The Raf / Mek / Erk signaling pathway plays an important role in the repairing process after spinal cord injury, and provides a new target of the mechanism research and clinical therapy for spinal cord injury.

Key words: spinal cord injury; glial scar; raf inhibitor; astrocytes ;Raf / Mek / Erk signaling pathway

英汉缩略语名词对照

英文缩写	英文全称	中文全称
SCI	Spinal Cord Injury	脊髓损伤
AST	Astrocyte	星形胶质细胞
RAS	Reactive Astrocytes	反应性星形胶质细胞
ECM	Extracellular Matrix	细胞外基质
ERK	Extracellular signal-regulated Kinase	细胞外调节蛋白激酶
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase	丝裂原活化蛋白激酶
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein	胶质纤维酸性蛋白
BBB	Basson-Beattle-Bresnahan rating scale	BBB评分
HE	Hematoxylin and Eosin	苏木精-伊红染色
Nissl	Nissl stain	尼氏染色
PBS	Phosphate buffered saline	磷酸盐缓冲液
NeuN	Neuron-specific Nuclear Protein	神经元特异性核蛋白

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	IV
英汉缩略语名词对照.....	VIII
第一章 前言.....	1
第二章 材料与方法.....	8
2.1 实验动物.....	8
2.2 主要试剂.....	8
2.3 主要仪器设备.....	9
2.4 主要实验方法.....	9
2.4.1 脊髓损伤模型的建立.....	9
2.4.2 术后护理.....	10
2.4.3 给药方法.....	11
第三章 观察指标和资料收集.....	12
3.1 一般观察.....	12
3.2 运动功能观察.....	12
3.3 脊髓标本收集与固定.....	12
3.4 组织学观察.....	12
3.5 统计学处理.....	15
第四章 结果.....	16
4.1 大鼠一般情况观察.....	16
4.2 大鼠行为学评分.....	16
4.3 脊髓组织学观察.....	17
4.3.1 脊髓标本大体观察.....	17
4.3.2 HE 染色.....	18
4.3.3 Nissl 染色.....	18
4.3.4 GFAP/p-erk 双重免疫荧光染色.....	18
4.3.5 NeuN 免疫组织化学染色.....	20

4.3.6 WB 检测 GFAP 和 p-erk 表达	21
第五章 讨论.....	23
5.1 SCI 后损伤局部微环境改变	23
5.2 胶质瘢痕形成概述	24
5.3 反应性星形胶质细胞 (RAS) 概述	26
5.4 抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路对脊髓损伤修复的作用	28
5.5 问题与展望	30
第六章 结论.....	31
附 录.....	36
附 图.....	38
文献综述.....	43
致 谢.....	54
个人简历.....	55

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	IV
Abbreviation table	X
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Materials and Methods	8
2.1 Experimental animals	8
2.2 Reagents and Drugs	8
2.3 Instruments	9
2.4 Experimental methods	9
2.4.1 Establishment of the model of SCI.....	9
2.4.2 Postoperative care.....	10
2.4.3 Medication.....	11
Chapter 3 Observation indexes and data collection	12
3.1 General observation	12
3.2 Observation of behavior	12
3.3 Collection and fixation of specimen	12
3.4 Histomorphology observation	12
3.5 Statistical treatment	15
Chapter 4 Results	16
4.1 Postoperative general condition	16
4.2 Score of BBB	16
4.3 Histological observation	17
4.3.1 General observation.....	17
4.3.2 HE staining.....	18
4.3.3 Nissl staining	18
4.3.4 Double fluorescence immunostain of GFAP/p-erk.....	18
4.3.5 Immunohistochemical staining of NeuN.....	20

4.3.6 WB detection of GFAP and p-erk.....	21
Chapter 5 Discussion.....	23
5.1 Changing of microenvironment after SCI.....	23
5.2 Summary of glial scar.....	24
5.3 Summary of reactive astrocyte(RAS).....	26
5.4 Inhibition of Raf / MEK / ERK for repairing in SCI.....	28
5.5 Problems and Prospects.....	30
Chapter 6 Conclusion.....	31
Appendix.....	36
Figure.....	38
Overview.....	43
Acknowledgement.....	54
Resume.....	55

第一章 前言

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是工矿、交通事故以及运动意外中较为常见的损伤, 它严重危害着人类的健康。脊髓损伤的治疗是一个世界性的难题, 即使在现代医学迅猛发展的近几十年里, 对于 SCI 的治疗仍未找到令人满意的治疗手段。然而, 伴随着现代交通和建筑业的发展, 随之出现 SCI 的发病率逐年上升, 其病例在临床工作中也日益多见, 但目前临床采用对症的药物和外科手术治疗均未取得满意的效果。脊髓损伤通常引起神经细胞组织的破坏, 主要表现为脊髓微观结构的破坏伴神经再生受限和功能恢复障碍。脊髓损伤后, 损伤局部诸多细胞及分子同时发生复杂的作用, 以达到修复损伤组织的目的; 既往许多研究已经证明了神经胶质细胞在脊髓损伤后的炎症反应及组织修复的整体发病率和永久致残的影响中占有举足轻重的地位^[1]。脊髓损伤后影响神经再生的主要因素包括炎性细胞浸润、星形胶质细胞活化、促生长因子与细胞外基质抑制分子的共同作用等等。诸多因素活化并形成的胶质瘢痕组织, 则是导致神经轴突再生修复困难的主要原因^[2]。

脊髓组织在损伤后, 外伤会导致病变区形成一个以大量细胞和结缔组织基质为主要成分的密封状的瘢痕组织。一般情况下疤痕组织被划分成两部分: 纤维和神经胶质。纤维瘢痕主要是由血管周围来源和脑膜来源的成纤维细胞在进入病变中心区域后纤维基质沉积而形成。靠近纤维瘢痕的外层, 存在着一个标志纤维瘢痕和胶质瘢痕组织之间的分界的特征性结构——胶质界膜^[3]。在 SCI 后, 胶质瘢痕的形成是一个反应性胶质增生的动态过程, 其特点是由反应性星形胶质细胞出现层叠和网眼状的延长并包绕在病灶的周围区域, 从而形成了一个限制轴突生长的物理屏障。此外, 胶质瘢痕的形成具有空间方向性。磁共振成像发现, 在大鼠脊髓中胶质瘢痕在空腔头或尾方向的平均厚度要薄于空腔两侧, 这表明瘢痕主要是沿脊髓轴向生长^[4]。

胶质瘢痕的另一个重要特征是组织细胞外基质成分表达的增加, 这主要是由反应性星形胶质细胞分泌所致。在细胞基质成分中, 硫酸软骨素酶 (CSPGs) 抑制轴突再生和限制的突触可塑性的性质已有广泛研究^[5-7]。在鼠脊髓损伤后, CSPG 家族神如多能蛋白聚糖 (versican)、经蛋白聚糖 (neurocan)、短小蛋白聚糖

(brevican) 和 NG2 蛋白聚糖的表达明显上调^[8, 9]。在人类 SCI 后, CSPG 家族的 NG2 和磷酸蛋白多糖在星形胶质细胞瘢痕周围均能被检测发现, 而神经蛋白聚糖和多功能蛋白聚糖则只能在病变中心被检测到^[10]。在细胞和活体实验中, CSPGs 通过 Rho 激酶的介导作用可以抑制轴突出生长^[11]。Siebert 和 Osterhout 发现在活体中 CSPGs 可以直接抑制少突胶质前体细胞突起的生长和分化成熟^[12]。有趣的是, CSPGs 也通过 CD44 受体调控小胶质细胞和局部浸润的来自血液的巨噬细胞的活性, 在脊髓损伤的急性期都发挥了有益作用^[13]。

在一般情况下, 胶质瘢痕的形成取决于病变的严重程度, 严重创伤会在受影响的区域产生不可逆的胶质瘢痕。此外, 脊髓内星形胶质细胞的分布不均也同样影响胶质瘢痕的形成的进程。靠近病灶部位的星形胶质细胞密集重叠于新增殖的和从远侧区域迁移过来的星形胶质细胞, 并进行同构胶质增生, 从而导致胶质瘢痕的形成; 而远离损伤的部位的反应性星形胶质细胞最终则会重获形态和功能特性正常的静止状态^[14]。因此, 星形胶质细胞高度异质性的状态变化, 是胶质瘢痕形成的决定性因素^[15]。

既往研究已表明 SCI 后胶质瘢痕的形成即是反应性星形细胞胶质化的进程^[16]。星形胶质细胞 (AST) 是脊髓组织内数量最多的胶质细胞, 它广泛分布于脊髓的各个区域, 在脊髓神经中扮演着重要的组织学和生物学作用^[17], 并在脊髓损伤 (SCI) 后经过一系列形态、分子表达和功能方面的变化而形成反应性星形胶质细胞 (RAS)。RAS 是 SCI 后的病理学标志之一, RAS 通过上调表达 CSPGs、tenascins 等蛋白组学变化的改变细胞外基质的成分^[18], 同时这些过表达蛋白也刺激 AST 增殖分化并向受损区域迁移^[19]。它的蛋白组学上的变化对神经修复有着重要影响, 在损伤的初始阶段可以起到限制并修复受损区域的作用, 但最终会因产生胶质瘢痕而影响神经的再生和修复。

星形胶质细胞在 CNS 损伤后活化, 出现一系列形态学、分子学及基因学等表达变化后活化成为反应性星形胶质细胞^[20]。AST 活化成为 RAS 的过程是渐进性的, 其活化程度取决于三点: 脊髓受损程度, 损伤后的时间段以及 AST 距离受损区域的距离^[21, 22]。典型的病理变化为 SCI 后受损区域的 AST 突起肥大, 细胞胞体增大, 有丝分裂进程加快, 并伴随 GFAPs、波形蛋白 (vimentin)、巢蛋白 (nestin) 等中间丝蛋白的表达上调^[20, 22]。在活化初始阶段这些中间丝蛋白仅有轻微升高,

随着损伤进程发展分泌量显著增加，胞体持续增生肥大，异型胶质增生，瘢痕组织逐渐形成并包绕受损节段^[7]。在 AST 活化过程中还伴有其他一些细胞产物的改变，各种细胞因子特别是炎症趋化因子如 TGF- β 、IL-1 β 、IL-6 和 CNTF 等表达增多，蛋白表达如环氧合酶 2、一氧化氮合酶和钙结合蛋白 S100 β 等表达增加^[20, 21]。目前已明确的几种可以激活 AST 成为 RAS 的信号通路，信号转导子和转录激活因子 (STAT)，转化生长因子- β /Smad 蛋白信号通路 (TGF- β /Smad)，Sox9 转录因子^[20, 23]。

RAS 增殖不仅是损伤后神经病理标志，在协调损伤反应结果方面也有重要作用。但 RAS 在 SCI 后扮演的角色一直被认为是负面的，其主要原因在于产生化学和物理屏障抑制神经轴突再生。既往的观点认为，成熟的中枢神经系统微环境限制了轴突的出芽再生，而最近的研究则表明在一定条件下，成熟的中枢神经组织仍具有再生潜力^[24]。在 SCI 后，成熟的星形胶质细胞被直接或间接诱导活化而活化成为反应型星形胶质细胞，RAS 分泌多种过表达的蛋白抑制因子并释放入细胞外基质形成了一个对神经修复及再生的不利外环境，在 RAS 和细胞外基质的共同作用下增生形成致密的胶质瘢痕组织包绕在受损组织周围，这些化学及物理屏障共同阻滞了神经轴突的再生，其中在细胞外基质中明显上调的抑制因子主要包括硫酸软骨素多糖 (CSGPs)、波形蛋白 (vimentin)、黏连素 (tenascins) 和胶原蛋白 (collagen)^[7, 25-28]。这些抑制因子又与 RAS 一起参与形成胶质瘢痕，造成延长的轴突受阻蜷缩，妨碍轴突生长^[29]。此外，RAS 在 SCI 后表达 EGFR 上调，激活表皮生长因子受体 (EGFR) 可反过来促进激活星形胶质细胞^[30, 31]，并促进硫酸软骨素蛋白多糖分泌增加，促进胶质瘢痕形成^[30]。同时体内和体外实验均证明 CSGPs 可以抑制少突胶质前体细胞 (OPCs) 的分化成熟，从而抑制髓鞘形成^[12]。另外有学者研究发现 SCI 后 AST 同样可以分泌抑制因子来阻滞神经突触的再生，AST 通过表达 ephrin 家族的 ephrinB3 的受体蛋白 EphA4 来抑制轴突导向作用^[32]。因此，如何抑制星形胶质细胞活化，从而抑制胶质瘢痕形成，成为脊髓损伤治疗的重要策略之一。在此，我们发现细胞发育调控的 Raf/Mek/Erk 信号传导通路可能在脊髓损伤后星形胶质细胞的活化中起着重要作用。

Raf/MEK/ERK 信号传导通路是一条可以被多种因素广泛活化的有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路。当其上游的信号受体受到胞外信号刺激时，即活化

并激活 Raf；而 Raf 可将 Mek 磷酸化激活，p-MEK 进一步磷酸化 ERK1/2，然后 p-ERK1/2 再将细胞核内的 Elk-1 磷酸化，此瀑布式的激活过程将神经细胞外的信号通过细胞膜、细胞质传递到细胞核，来调节细胞周期调控细胞的增殖、分化和凋亡等生理病理过程^[33]。

Raf 是一种 40-75kD 的原癌基因，负责编码丝/苏氨酸蛋白的磷酸化激酶，在哺乳动物中通常存在三种类型：A-Raf、B-Raf、C-Raf (或 Raf-1)，其中 C-Raf 是目前研究最广泛的激酶^[34]。通常 Raf 在静息细胞中处于非活化状态。受上游相关信号激活后，Raf 募集于胞膜内表面，随后发生构型改变并暴露其磷酸化位点后被磷酸化而形成活化的 Raf 单体，活化后的磷酸化 Raf 进一步激活并磷酸化下游的级联反应，即磷酸化下游的 MEK，后者又进一步激活并磷酸化细胞外信号调节激酶 (ERK)，磷酸化后的 ERK 继而通过磷酸化各种不同的细胞内蛋白来直接或间接影响细胞基因的转录^[35]。细胞即通过这种级联磷酸化的过程将来自细胞外的刺激信号传递至细胞内，在通过细胞转录因子的调控，参与细胞的增殖、分化以及凋亡等多种生理过程的调节。近年来的研究表明 Raf 家族蛋白能够调节神经细胞分化，影响突触的修饰及改变突触强度，并能够调节神经细胞内在兴奋性，这些功能使其在神经组织的发育及形成中起着重要作用^[36, 37]。

Mek 是具有双特异性的蛋白激酶，包括 Mek1 和 Mek2 两种亚型，它们能磷酸化 ERK 上的 Tyr 和 Thr 两个调节位点而被激活。ERK1/2 在被上游的 Mek 磷酸化激活后由细胞质转移到细胞核内，通过介导包括 ATF、Elk-1、Ap-1、NF- κ B、c-fos 和 c-Jun 等基因片段的转录来调节相关蛋白表达，参与机体细胞的增殖与分化、构建细胞骨架与维持细胞形态以及细胞凋亡等多种生物学反应^[38, 39]。

细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 家族有 5 个亚型，包括 Erk1/2、ERK5、P38 和 JNK，它是将信号从细胞表面受体传导至细胞核内的关键因子，它们表达广泛，调节不同细胞内包括有丝分裂、有丝分裂后期的功能、减数分裂等一系列生理过程^[40]。在神经系统中，Raf/Mek/Erk 信号通路在神经祖细胞的生成、发育和功能发挥方面具有重要作用^[39]。此外，细胞和活体实验均发现 ERK1/2 会促使神经细胞凋亡^[41]。近来有研究发现 Raf/Mek/Erk 通路能够影响对突触的功能储备^[42]。

在神经系统中，Raf/Mek/Erk 信号通路的活化增加已经被证明与神经组织损伤修复密切相关。Carbonell 的研究表明 SCI 后，磷酸化活化的 ERK 会在神经元、

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.