

电离辐射导致神经发生障碍的分子机制研究现状

黄萍 张力元 杨红英 田野

215004 苏州大学附属第二医院放疗科(黄萍、张力元、田野);215123 苏州大学医学部放射医学与防护学院(杨红英)

通信作者:张力元,Email:zhangliyuan126@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.025

【摘要】 随着放疗技术的发展,放疗已广泛用于多种恶性肿瘤的综合治疗,其中包括各种头颈部恶性肿瘤,如鼻咽癌、喉癌等等。手术、放化疗等多种方式的联合显著提高了治愈率,延长了肿瘤患者的生存期。然而随着放疗患者生存期的延长,部分患者出现了明显的认知障碍。电离辐射引起的认知障碍主要表现为海马依赖性认知功能下降,目前多认为与电离辐射抑制海马区神经发生有关,因此有必要深入了解电离辐射抑制神经发生的相关机制。本文对近年来有关电离辐射作用于神经发生的相关分子机制进行综述。

【关键词】 电离辐射; 神经发生; 神经干或前体细胞; 脑内微环境; 炎症反应

基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助(临床医学);江苏高校协同创新中心(放射医学);苏州市重点实验室 苏州市科技发展计划(SZS201509);江苏省临床医学科技专项(BL2014040);国家自然科学基金面上项目(81372411、81402517、81472804)

Current research on molecular mechanism of ionizing radiation-induced neurogenesis disorders

Huang Ping, Zhang Liyuan, Yang Hongying, Tian Ye

Department of Radiotherapy and Oncology, Second Affiliated Hospital, Institute of Radiation Oncology, Soochow University; Suzhou Key Laboratory of Radiation Oncology; Suzhou Medical Center for Radiation Oncology, Suzhou 215004, China (Huang P, Zhang LY, Tian Y); Jiangsu Collaborative Innovation Center of Radiation Medicine; Department of Radiation Medicine and Protection, Soochow University School of Medicine; Suzhou 215123, China (Yang HY)

Corresponding author: Zhang Liyuan, Email: zhangliyuan126@126.com

【Abstract】 With the development of modern radiotherapy techniques, radiotherapy has been widely used in the multimodality therapy for various malignant tumors, including head and neck cancers such as nasopharyngeal cancer and laryngeal cancer. A combination of surgery and radiochemotherapy significantly improves patients' cure rate and survival time; however, with the increase in survival time, some patients receiving radiotherapy develop marked cognitive impairment. Ionizing radiation-induced cognitive impairment mainly manifests as hippocampus-dependent cognitive impairment, which is associated with inhibited hippocampal neurogenesis due to ionizing radiation. Therefore, it is necessary to investigate the mechanisms of the inhibition of hippocampal neurogenesis by ionizing radiation. This article reviews the molecular mechanism of neurogenesis disorders induced by ionizing radiation.

【Key words】 Radiation; Neurogenesis; Neural stem/progenitor cell; Brain microenvironment; Inflammation

Fund programs: Project for Priority Discipline Construction of Jiangsu Institutions of Higher Education (Clinical Medicine); Collaborative Innovation Center of Jiangsu Universities (Radiology); Suzhou Key Laboratory, Project of Suzhou Science and Technology Development Plan (SZS201509); Science and Technology Special Project in Clinical Medicine of Jiangsu Province (BL2014040); General Project of National Natural Science Foundation of China (81372411, 81402517, 81472804)

认知是指人脑接受外界信息处理转换成内在心理活动,从而获取或应用知识的过程,包括记忆、语言、理解等方面,知障碍是指上述认知功能一项或多项受损。有数据显示<10 Gy 电离辐射即可引起没有组织病理学改变的记忆损

伤^[1]。ICRP118号报告指出成人接受10 Gy 脑部照射可有细微生物学改变,儿童接受1~2 Gy 脑部照射即可能产生长期认知缺陷,婴儿接受>0.1 Gy 脑部照射成年后即可能出现长期认知损害^[2]。Gondi等^[3]对肺癌患者行预防性脑照射

(36 Gy),放疗后半年观察其认知功能,有>20%~40%患者较未照射者出现认知损伤,1年时发生的可能性更大。目前认为电离辐射引起认知损伤,主要包括多项海马依赖性学习、记忆能力的损伤^[4]。其具体机制尚不清楚,近年来对该发生机制展开了相关研究^[5],主要认为与神经发生障碍、脑内炎症反应、脑内血管损伤等有关,其中神经发生障碍被普遍认为是放射性认知功能损害关键因素之一^[6]。电离辐射抑制神经发生主要通过两条途径实现:一是直接损伤神经干或前体细胞,降低其增殖、分化能力,射线损伤分裂期神经干或前体细胞时如损伤无法及时修复细胞就会被诱导凋亡;二是改变脑内微环境,射线能引发脑内炎症反应、氧化应激反应,改变神经发生微环境使其受抑制。

一、电离辐射通过直接损伤神经干或前体细胞抑制神经发生的分子水平研究

电离辐射对于神经干或前体细胞的直接损伤主要表现为损伤胞内的 DNA,致 DNA 碱基序列出差错、染色体结构或数量发生异常。DNA 双链断裂是电离辐射造成的最有害的 DNA 损伤形式^[7]。非同源性 DNA 末端连接修复是成年大脑内最主要 DNA 损伤修复方式,有数据显示对大鼠进行全脑照射达 20 Gy 时,损伤超过了自身 DNA 双链断裂的修复能力,非同源性 DNA 末端连接相关修复基因 mRNA 和蛋白表达水平不再进一步升高^[8-9]。当损伤无法及时修复时细胞则启动凋亡机制,发生程序化死亡,导致神经干或前体细胞、功能性神经元数量减少,由此神经发生受抑制。已有研究发现若干蛋白分子及其相关通路参与神经发生调节。

1.p53 参与了电离辐射抑制神经发生的调节:p53 对于 DNA 损伤修复、凋亡、细胞周期的调节等过程都有重要作用。研究还发现 p53 对神经发生中细胞更新起着重要调节作用^[9],同时神经干或前体细胞凋亡也与 p53 反式激活能力有关。Uberti 等^[10]用 γ 射线对 p53^{-/-}及 p53^{+/+}小鼠行全身照射,发现两组小鼠海马齿状回中 p34cdc2(海马齿状回增殖早期标志物)阳性细胞在照后 5 h 均明显减少,10 h 后开始回升,p53^{-/-}组阳性细胞数在 24 h 内可恢复至某一控制值,而 p53^{+/+}组需 8 d 才可恢复。由此提出 p53 参与了电离辐射抑制神经发生的调控,其敲除可加快神经发生的恢复。随后 Armesilla-Diaz 等^[11]课题组研究也发现 p53 可影响小鼠脑内神经干或前体细胞的自我更新、分化。

2.BDNF 对电离辐射抑制神经发生的调节作用:BDNF 对神经干或前体细胞的生长、分化有重要作用,可保护神经元免受损伤、改善神经元状态、促进损伤神经元再生、分化及神经发生等生物效应。BDNF-pCREB 信号的增强还有助于增加海马区新生神经元的数目。Son 等^[12]的研究显示,电离辐射作用于大脑后 1~3 个月内海马区神经发生障碍、海马依赖性的行为失调与 mRNA 编码的突触可塑性相关信号分子的下调有关,BDNF 即为这类信号分子。BDNF 可增强突触反应,通过调节海马区长时程增强作用来发挥其保护效应。未活化的 CREB 与 BDNF 的启动子结合促使 CREB 磷酸化,将转录因子招募至启动子处,使得 BDNF 编码的

mRNA 被转录,发挥其对神经干或前体细胞的保护作用。研究显示电离辐射后海马区基础的 BDNF-CREB 信号明显减弱,提示全脑照射导致海马区 BDNF 表达水平及 CREB 磷酸化程度明显降低,抑制神经发生,出现某些学习、记忆能力的缺失。本课题组研究发现 30 Gy 全脑照射可快速明显抑制小鼠神经发生,同时 BDNF-pCREB 信号途径相关基因及蛋白表达明显受抑制,然而给予 HDAC 抑制剂 TSA 后发现小鼠脑内 BDNF 相关转录基因受抑制程度明显减轻,神经发生得到一定改善^[13]。其结果提示全脑电离辐射后或许可通过抑制 HDAC 来激活 BDNF-pCREB 途径,从而减轻神经发生受抑制的程度。另外,研究还发现 BDNF-pCREB 信号途径也参与了强迫轮转锻炼改善全脑照射抑制神经发生作用的过程^[13-14]。

3.SOD 缺陷可改善电离辐射后神经发生受抑制的程度:SOD 根据其在细胞的不同位置可分为 SOD₁、SOD₂、SOD₃,其中 SOD₁ 位于细胞质中,SOD₂ 位于线粒体内,而 SOD₃(EC-SOD)则位于细胞外。Rola 等^[15]课题组早期发现 SOD₃ 敲除小鼠脑内神经发生基线水平低于野生型小鼠,而 5 Gy 照射后野生型小鼠脑内神经发生明显受抑制,EC-SOD 敲除小鼠未见明显改变。为探讨内在机制,该课题组进一步建立了新的小鼠模型,使其体内 EC-SOD 高表达于成熟神经元内,其他部位不表达^[16]。作者使用这 3 种小鼠模型研究发现,OE 小鼠神经发生的变化与 EC-SOD 敲除小鼠变化一致;同时发现小鼠脑内神经营养因子(Ntf3、BDNF 等)、控制轴突或树突生长的分子水平受到 EC-SOD、电离辐射等的调控。由此提出受照 OE 小鼠脑内神经营养因子水平升高,减轻了其脑内神经发生的抑制程度,该具体机制尚不清楚,可能与 pCREB-ERK 1/2 途径的活化有关。同时该课题组还对其他 SOD 进行了研究,5 Gy X 射线照射 2 个月后检测海马齿状回新生神经干细胞状态,获得了与 SOD₃ 类似结果^[17]。小鼠海马受照后不同 SOD 均不同程度地参与了电离辐射对海马区神经发生的抑制^[18],而 SOD 敲除一定程度上可减轻辐射对其抑制作用。这与人们对于 SOD 一贯的理解有出入——过去认为 SOD 可清除氧自由基,减轻全脑照射所致脑内炎症反应,改善海马区神经发生。这些看似矛盾的现象仍需进一步研究。

4.CCR₂ 对电离辐射后神经发生的作用:CCR₂ 可在神经干或前体细胞、海马神经元上持续表达。Belarbi 等^[19]课题组对 CCR₂ 敲除小鼠研究发现 10 Gy 照射引起野生型小鼠空间学习、记忆能力受损,脑内新生神经元的分布发生变化;海马区 Arc 蛋白表达改变,而 CCR₂ 敲除小鼠未发生上述变化。由此得出 CCR₂ 的敲除可在一定程度上保护功能性神经元免受辐射损伤。Acharya 等^[20]课题组在低剂量照射下获得了相似的结果,证实了 CCR₂ 对于辐射致神经发生障碍的调节作用。

5.BMP₂ 参与了电离辐射抑制神经发生的调节:研究发现电离辐射引起神经干细胞 DNA 损伤后激活介导 JAK-STAT 的 BMP₂ 信号途径,促进衰老细胞向星形胶质细胞分化,同时还分泌细胞因子(如 IL-6、IL-8)正反馈激活 BMP₂/

JAK-STAT 信号途径,使得功能性神经元比例降低,抑制了神经发生^[21]。

6.TrkB 激动剂可改善全脑照射后的神经发生障碍;近年来发现全脑电离辐射后 TrkB (BDNF 高亲和力受体)激动剂可一定程度减轻认知损伤,研究表明全脑照射后给予小鼠连续 3 周皮下注射 DHF (TrkB 激动剂),增强 TrkB 活性,保护突触相关蛋白,增加树突密度,从而提高新生神经元的长期存活能力,调节神经发生^[22]。

7.NFATc4 对海马区神经发生抑制的调节作用:目前研究表明 NFATc4 主要表达于海马齿状回,受神经元细胞中 L 型钙通道及 GSK-3 信号的调节,可被 BDNF 激活,调节神经发生^[23]。罕见电离辐射作用下该分子的相关文献,亟需进一步研究。

二、电离辐射通过改变脑内微环境抑制神经发生的分子机制研究。

小胶质细胞静息状态下是维持脑内神经发生的基础,为脑内神经干或前体细胞、神经元的生长提供营养支持,然而活化状态下则会释放促炎性介质。电离辐射使脑内 ROS 水平明显提高,引起小胶质细胞过度增生、活化,促发炎症反应、氧化应激反应,打破微环境稳态,抑制神经发生^[24]。

1.TAM 受体可抑制促炎性因子的释放,改善脑内炎症反应:TAM 受体主要存在于小胶质细胞、星形胶质细胞中,通过调节小胶质细胞的细胞因子信号来维持正常的海马区神经发生。Ji 等^[25]课题组研究发现 TAM 受体敲除通过提高 MAPK、NF- κ B 的活性来提高促炎性细胞因子(IL-6 为主)的释放,放大炎症效应,导致神经发生受损。随后该课题组深入研究发现:(1) TAM 受体可通过维持血脑屏障的完整性来保护海马区神经发生^[27]; (2) TAM 受体通过上调神经营养因子,如 BDNF、NGF、NT-3 等的表达或调节 ERK 等下游信号分子来影响神经干细胞的增殖、分化^[26-27]。对 Tyro3^{-/-} Axl^{-/-} Mertk^{-/-} 小鼠研究发现,ERK 磷酸化作用增强,抑制了 Klf₄ 活性,致神经干细胞自我更新减弱,影响海马区神经发生。

2.MEK-ERK 1/2 信号途径参与介导电离辐射小胶质细胞触发的炎症反应:全脑照射引起小胶质细胞过度活化,引发脑内炎症反应,打破微环境。电离辐射可引起 AP-1 蛋白活化。c-Jun 是 AP-1 的成分之一,它可调节编码炎症、细胞因子等基因的表达,从而维持 AP-1 结合位点的一致性,是调节脑内炎症反应的重要分子。研究表明受照后 ROS 水平提高,PKC α 、MEK 1/2、ERK 1/2 磷酸化作用增强,NF- κ B、AP-1 活性增强,促炎症分子 Cox-2、MCP-1、IL-1 β 、TNF- α 增加,从而激活小胶质细胞内 ERK 信号途径,通过调节 c-Jun 转录活性控制炎症基因的表达^[28]。将 MEK-ERK 1/2 信号途径阻滞能够抑制 c-Jun 活性,从而影响其转录活性,抑制炎症基因的表达,改善海马区神经发生。Wu 等^[29]课题组在研究人参皂甙(Rg1)的神经保护作用时发现 MEK-ERK 1/2 信号途径也参与其中,Rg1 通过刺激 ERK 1/2、Akt 磷酸化来活化糖皮质激素受体,促进小鼠胚胎干细胞向神经干细胞系分化。由

此提出,或许 MEK-ERK 1/2 信号途径还通过调节胚胎干细胞向神经干细胞系的分化来改善神经发生,因而仍值得进一步研究。

3.NF- κ B 途径激活后促进释放炎性介质,改变脑内微环境抑制神经发生:NF- κ B 参与了中枢神经系统细胞增殖、分化、死亡等多个过程,近年来研究发现它对成年脑内突触可塑性、记忆形成等也有重要的调控作用^[7]。研究报道电离辐射引起 DNA 双链断裂后,快速激活 NF- κ B 途径,p65/p50 与 I κ B 分离,p65 进入核内调节基因转录,促炎性介质 IL- κ B、IL-6 等快速释放,从而抑制神经发生^[7]。

4.VEGF、IGF-I 对抗脑内促炎性因子,减轻炎症反应,改善神经发生;Wong-Goodrich 等^[30]课题组在研究轮转运动对于全脑照射致神经发生受抑制的作用时发现,全脑照射后海马区 VEGF、IGF-I 等神经营养因子表达水平受到不同程度的抑制,促炎性细胞因子表达量明显提高。给予小鼠轮转训练后,脑内 VEGF、IGF-I 等表达量提高,促炎性细胞因子表达量降低,脑内神经发生得到改善。

三、其他

miRNA 家族能够在转录后水平通过调节 mRNA 降解或抑制翻译来调节基因的表达,对神经发生有重要调节作用^[31]。PDGF-BB 在神经干、祖细胞的增殖调控中有着至关重要的调节作用,miR-9 为其下游基因,主要通过与其 M κ PIP1 相互作用来抑制核受体 TLX 的表达参与神经祖细胞的增殖及迁移^[32];同时还可激活 NF- κ B、CREB 信号途径等来发挥作用。关于 miRNA 是否参与了电离辐射对神经发生的抑制的报道还非常有限,需更多的研究。

四、小结

随着放疗领域各项技术的不断改进和完善,在典型放射性脑坏死、脱髓鞘改变等放疗不良反应逐渐减少的今天,海马依赖性认知障碍已成为放射性脑损伤常见不良反应,严重影响了患者远期生活质量。神经发生障碍是放射性认知损伤的关键因素之一,如今已成为研究热点。目前对电离辐射导致神经发生障碍的分子机制已有一定了解,研究发现若干蛋白质分子、miRNA 及其相应通路参与了电离辐射导致神经发生障碍过程,这为今后临床防治奠定了重要基础。然而参与电离辐射致神经发生障碍的分子机制十分复杂,现有研究显示电离辐射致神经发生障碍与海马区细胞 DNA 损伤修复能力有关,因而有必要深入研究神经发生障碍的分子机制。

参 考 文 献

- [1] Son Y, Yang M, Wang H, et al. Hippocampal dysfunctions caused by cranial irradiation: a review of the experimental evidence [J]. Brain Behav Immun, 2015, 45: 287-296. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.01.007.
- [2] Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context [J]. Ann ICRP, 2012, 41(1-2). DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- [3] Gondi V, Paulus R, Bruner DW, et al. Decline in tested and self-

- reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer; pooled secondary analysis of radiation therapy oncology group randomized trials 0212 and 0214 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86 (4) : 656-664. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.033.
- [4] Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular pathways: radiation-induced cognitive impairment [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (9) : 2294-2300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2903.
- [5] Kempf SJ, Casciati A, Buratovic S, et al. The cognitive defects of neonatally irradiated mice are accompanied by changed synaptic plasticity, adult neurogenesis and neuroinflammation [J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9 : 57. DOI: 10.1186/1750-1326-9-57.
- [6] Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury; a review [J]. *Front Oncol*, 2012, 2 : 73. DOI: 10.3389/fonc.2012.00073.
- [7] Bortolotto V, Cucuruzzo B, Canonico PL, et al. NF- κ B mediated regulation of adult hippocampal neurogenesis; relevance to mood disorders and antidepressant activity [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 : 612798. DOI: 10.1155/2014/612798.
- [8] Zhang LY, Chen LS, Sun R, et al. Effects of expression level of DNA repair-related genes involved in the NHEJ pathway on radiation-induced cognitive impairment [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54 (2) : 235-242. DOI: 10.1093/jrr/rrs095.
- [9] Eom HS, Park HR, Jo SK, et al. Ionizing radiation induces neuronal differentiation of Neuro-2a cells via PI3-kinase and p53-dependent pathways [J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91 (7) : 585-595. DOI: 10.3109/09553002.2015.1029595.
- [10] Uberti D, Piccioni L, Cadei M, et al. p53 is dispensable for apoptosis but controls neurogenesis of mouse dentate gyrus cells following γ -irradiation [J]. *Mol Brain Res*, 2001, 93 (1) : 81-89. DOI: 10.1016/S0169-328X (01) 00180-2.
- [11] Armesilla-Diaz A, Bragado P, Del Valle I, et al. p53 regulates the self-renewal and differentiation of neural precursors [J]. *Neuroscience*, 2009, 158 (4) : 1378-1389. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.052.
- [12] Son Y, Yang M, Kang S, et al. Cranial irradiation regulates CREB-BDNF signaling and variant BDNF transcript levels in the mouse hippocampus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 121 : 12-19. DOI: 10.1016/j.nlm.2015.03.002.
- [13] Ji S, Tian Y, Lu Y, et al. Irradiation-induced hippocampal neurogenesis impairment is associated with epigenetic regulation of bdnf gene transcription [J]. *Brain Res*, 2014, 1577 : 77-88. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.035.
- [14] Ji JF, Ji SJ, Sun R, et al. Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443 (2) : 646-651. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.031.
- [15] Rola R, Zou Y, Huang TT, et al. Lack of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in the microenvironment impacts radiation-induced changes in neurogenesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42 (8) : 1133-1145. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.020.
- [16] Zou YN, Corniola R, Leu D, et al. Extracellular superoxide dismutase is important for hippocampal neurogenesis and preservation of cognitive functions after irradiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (52) : 21522-21527. DOI: 10.1073/pnas.1216913110.
- [17] Fishman K, Baure J, Zou YN, et al. Radiation-induced reductions in neurogenesis are ameliorated in mice deficient in CuZnSOD or MnSOD [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47 (10) : 1459-1467. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.016.
- [18] Huang TT, Leu D, Zou YN. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 576 : 2-7. DOI: 10.1016/j.abb.2015.03.014.
- [19] Belarbi K, Jopson T, Arellano C, et al. CCR₂ deficiency prevents neuronal dysfunction and cognitive impairments induced by cranial irradiation [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (3) : 1201-1210. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2989.
- [20] Acharya MM, Patel NH, Craver BM, et al. Consequences of low dose ionizing radiation exposure on the hippocampal microenvironment [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (6) : e0128316. DOI: 10.1371/journal.pone.0128316.
- [21] Schneider L, Pellegatta S, Favaro R, et al. DNA damage in mammalian neural stem cells leads to astrocytic differentiation mediated by BMP₂ signaling through JAK-STAT [J]. *Stem Cell Reports*, 2013, 1 (2) : 123-138. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.06.004.
- [22] Yang P, Leu D, Ye KQ, et al. Cognitive impairments following cranial irradiation can be mitigated by treatment with a tropomyosin receptor kinase B agonist [J]. *Exp Neurol*, 2016, 279 : 178-186. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.02.021.
- [23] Quadrato G, Benevento M, Alber S, et al. Nuclear factor of activated T cells (NFATc4) is required for BDNF-dependent survival of adult-born neurons and spatial memory formation in the hippocampus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (23) : E1499-E1508. DOI: 10.1073/pnas.1202068109.
- [24] Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, et al. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation [J]. *Free Radic Res*, 2011, 46 (2) : 147-153. DOI: 10.3109/10715762.2011.645207.
- [25] Ji R, Tian SF, Lu HJ, et al. TAM receptors affect adult brain neurogenesis by negative regulation of microglial cell activation [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (12) : 6165-6177. DOI: 10.4049/jimmunol.1302229.
- [26] Ji R, Meng LB, Li QT, et al. TAM receptor deficiency affects adult hippocampal neurogenesis [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30 (3) : 633-644. DOI: 10.1007/s11011-014-9636-y.
- [27] Ji R, Meng LB, Jiang X, et al. TAM receptors support neural stem cell survival, proliferation and neuronal differentiation [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (12) : e115140. DOI: 10.1371/journal.pone.0115140.
- [28] Deng ZY, Sui GC, Rosa PM, et al. Radiation-induced c-Jun activation depends on MEK1-ERK 1/2 signaling pathway in microglial cells [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (5) : e36739. DOI: 10.1371/journal.pone.0036739.
- [29] Wu JY, Pan ZF, Cheng MY, et al. Ginsenoside Rg1 facilitates neural differentiation of mouse embryonic stem cells via GR-dependent signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62 (1) : 92-102. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.09.016.
- [30] Wong-Goodrich SJE, Pfaul ML, Flores CT, et al. Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (22) : 9329-9338. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1854.
- [31] Choi E, Choi E, Hwang KC. MicroRNAs as novel regulators of stem cell fate [J]. *World J Stem Cells*, 2013, 5 (4) : 172-187. DOI: 10.4252/WJSC.v5.i4.172.
- [32] Yang L, Chao J, Kook YH, et al. Involvement of miR-9/MCPIP1 axis in PDGF-BB-mediated neurogenesis in neuronal progenitor cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4 : e960. DOI: 10.1038/cddis.2013.486.