

· 综述 ·

脊髓损伤的神经修复与再生

杨云 许光旭

南京医科大学第一附属医院康复医学中心, 南京 210029

通信作者: 许光旭, Email: xuguangxu1@126.com

【摘要】 脊髓损伤引起细胞损伤和神经功能缺损, 使患者的感觉能力或运动能力部分或全部丧失, 最终导致截瘫或四肢瘫痪。脊髓损伤的病理生理学机制是多方面的、复杂的, 尚未得到充分的认识。在过去的十年中, 研究人员在神经保护药物、生物材料、干细胞技术、纳米技术和基因工程等方面取得了重大进展, 这些进展可能被应用于脊髓损伤的治疗。尽管在院前护理、医疗和外科管理以及康复治疗方法等方面取得了良好进展, 但许多脊髓损伤患者仍然经历着严重的神经系统残疾, 且许多基础研究中的治疗方法在转化为临床试验时没有显示出相关疗效, 因此, 可能需要同时利用多种治疗方法的组合疗法来达到满意的结果。本文综述了迄今为止探索的脊髓损伤病理生理学机制、脊髓再生的影响因素及促进脊髓损伤后神经修复与再生的治疗策略, 并强调了当前的挑战和未来的方向。

【关键词】 脊髓损伤; 病理生理学; 神经保护; 神经再生

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.021

脊髓损伤 (spinal cord injury) 可导致暂时或永久的神经功能改变, 根据病因学可分为创伤性和非创伤性。本文以创伤性脊髓损伤为例, 简述其病理机制及再生研究进展。创伤性脊髓损伤始于细胞损伤, 引发一系列复杂的继发性损伤, 导致神经元细胞和神经胶质细胞周期性再生-死亡、局部缺血和炎症反应, 随后脊髓组织和结构发生进一步改变, 包括形成囊性空腔和胶质瘢痕。后两者的抑制作用以及内源性髓鞘和轴突再生能力低下, 意味着脊髓内再生潜力严重不足, 导致脊髓损伤, 常表现为永久性神经功能缺损^[1]。

目前用于改善临床结局的途径包括限制炎症、防止继发性细胞死亡和增加脊髓局部通路的可塑性^[2]。相关研究人员已经在临床前期研究中提出了促进脊髓修复的不同机制, 由此衍生出正在进行的多种疗法以减轻脊髓损伤后继发性损伤并使其再生最大化 (如分子疗法, 主要体现在脊髓神经保护和/或再生机制)^[3]。然而, 许多疗法在转化为临床试验时没有显示出相关疗效。一个可能的原因是大多数治疗策略针对的是单一病理生理学机制的治疗, 而脊髓损伤继发性损伤进展期间的一系列病理事件不能用同一种机制来解释, 为了克服这种限制, 多靶点的治疗方法可能达到全面的治疗效果, 因此具有良好的发展前景。

病理生理学机制

脊髓损伤的病理过程是一个涉及原发性 and 继发性损伤事件两阶段过程^[4]。由于挫伤、大面积压迫或脊髓撕裂造成的创伤事件后, 组织的机械性破坏导致的急性神经损伤称为原发性损伤; 损伤中心区域的神经元和少突胶质细胞损伤、血管破裂、血脊髓屏障被破坏, 随后触发可能持续数分钟至数月的继发性损伤, 临床表现为水肿、大出血、局部缺血、炎症细胞浸润、细胞毒性产物释放以及细胞坏死。根据原发性损伤后经历的时间, 该阶段可进一步分为急性、亚急性和慢性损伤阶段^[3]。

一、急性损伤阶段

损伤急性期 (伤后 0~48 h) 的继发性细胞变化, 如细胞功能障碍和凋亡, 归因于伤后几分钟内脊髓微血管血运功能被破坏, 导致细胞通透性改变、促凋亡信号生成及缺血性损伤^[5-6]。脊髓损伤后几天内细胞和实质急剧变性, 释放许多分子 (如兴奋性神经递质、自由基和炎症分子), 这些分子与缺氧灌注一起产生细胞毒性环境。随后, 急性炎症反应及血脊髓屏障被破坏, 导致脊髓肿胀程度逐渐增加。肿胀又会进一步机械性压迫脊髓, 甚至可能累及更多的脊髓节段, 导致损伤情况再次恶化^[1]。

二、亚急性损伤阶段

在亚急性期 (伤后 2~4 d), 由于持续性水肿、血管栓塞以及血管痉挛, 导致局部缺血加剧。持续的炎症细胞浸润进一步引发细胞凋亡, 脊髓细胞及胞外结构破坏, 导致囊性空腔形成。此外, 病灶周围区域的星形胶质细胞开始增殖, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 出现沉积^[1]。缺血、炎症和兴奋性中毒引起神经元和神经胶质细胞持续坏死, 随之释放出了激活微胶质细胞所需的 ATP、DNA 和钾离子。激活的微胶质细胞渗透到损伤部位, 炎症反应扩散, 导致细胞进一步持续凋亡。

三、慢性损伤阶段

急性炎症反应消退后, 脊髓损伤会从动态的中间阶段过渡至慢性阶段 (伤后 2 周至 6 个月), 以髓鞘再生、血管重建、ECM 组成改变和神经通路重塑为标志。在此期间, 轴突持续恶化和形成星形胶质瘢痕, 导致再生功能受抑制; 囊腔合并进一步限制了轴突再生和细胞迁移。

脊髓再生的影响因素

一、炎症反应

血管损伤后出现严重出血, 导致脊髓暴露在大量涌入的炎症细胞、细胞因子和血管活性肽环境中, 现以巨噬细胞为例阐述其对脊髓再生所产生的影响。巨噬细胞具有不同的表型, 一

些可能具有有害作用,如促炎性 M1 巨噬细胞,其可加剧神经变性和组织损伤;另一种可能是有益的,如 M2 巨噬细胞,在不同的动物模型中表现出促进神经保护和再生的作用。但在大鼠和小鼠模型中,M1 巨噬细胞发挥的促炎效应占优势,这可能进一步损害组织并限制运动功能的恢复^[7]。

二、囊肿形成

损伤的急性期会出现细胞凋亡和退化,促使囊性空腔的形成,囊肿内含有细胞外液、结缔组织薄带和巨噬细胞^[8]。囊肿的合并会严重影响轴突定向再生,并成为细胞迁移的不良底物^[9]。

三、胶质瘢痕

急性期激活的小胶质细胞、星形胶质细胞及巨噬细胞发出信号,诱发 ECM 蛋白的分泌,抑制了轴突的生长。如硫酸软骨素蛋白聚糖、腱生蛋白、NG2 蛋白聚糖,其与星形胶质细胞结合形成了胶质瘢痕。胶质瘢痕会限制轴突再生(包括现有神经通路的修复或再生,以及生成新的神经通路)。但并非所有的瘢痕都会构成负面的抑制性屏障,胶质瘢痕内的星形胶质细胞的完全衰减,会抑制受损部位的再生;而急性-亚急性期的星形胶质细胞增生可将损伤部位有效隔离,从而减少细胞毒性分子和炎症细胞扩散到相邻未受损的组织^[10]。此外,病灶周围的星形胶质细胞可能提供局部的营养支持,促进新血管形成。胶质瘢痕的此类双重作用尚在研究。

四、营养不良轴突生长锥

轴突损伤时表现出营养不良的生长状态,轴突不再延伸,而是在病变边缘保持活跃稳定的状态。营养不良轴突生长锥形成机制的研究表明,在这种状态下轴突生长锥含有杂乱的微管^[11]。Erturk 等^[12]进一步证实了这些观察结果,证明了不稳定的微管导致轴突生长锥的营养不良状态,而稳定微管能够防止营养不良轴突生长锥的形成。

五、动物模型的局限性

在脊髓损伤和其它中枢神经系统损伤领域(如脑卒中),许多治疗方法在从小动物转化到人类的过程中,由于固有的生物差异而被证明无效。大动物模型,如非人类灵长类动物,能部分克服生物差异性,然而与小鼠相比较,实质性的成本差异及对饲养的特殊需求,导致无法普及应用;而大动物模型也无法完全模拟人类脊髓损伤^[13]。大动物模型可被认为是重要的中介模型,通过研究安全性、体内生物分布和技术可行性相关数据以证实啮齿类动物的结果^[14-15]。

神经修复与再生策略

成人中枢神经系统神经元的再生不是一步过程,而是需要神经元存活(抑制细胞凋亡),靶向延伸其原始神经元(定点迁移)、髓鞘再生和形成功能性突触^[16]。因此,多种再生(细胞生长存活)及非再生(物理和生化)事件需要协同作用以恢复受损神经元的功能。

一、神经保护策略

利鲁唑(钠离子通道阻滞剂):在脊髓损伤动物模型研究中显示,其能够改善运动神经和病理学结局,通过阻断神经元电压门控钠离子通道的持续激活,预防细胞肿胀和死亡;此外,还能够降低兴奋性中毒^[17]。I 期临床试验数据显示,利鲁唑 90 d 治疗组对比研究配对回顾性非治疗组,颈脊髓平面损伤患者的

美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)运动功能评分有所改善^[18]。

二甲胺四环素(化学结构与抗生素四环素类似):在脊髓损伤动物模型中的应用研究显示,其有可能通过降低少突细胞的凋亡和减少局部炎症来诱发对神经的保护^[19-20]。随机空白对照 II 期临床研究显示,注射二甲胺四环素 7 d 组与空白对照组相比,ASIA 运动功能评分 1 年后提高了 6 分,且仅有一类不良事件肝酶水平的短暂性升高被报道。

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF):它是血管生成的重要媒介,在胚胎发育过程中扮演了关键的成形成素角色,体外实验用于维持多种细胞类型的多能性,包括神经干细胞。在动物模型中,bFGF 通过提升神经保护以对抗兴奋性中毒以及降低自由基介导的损伤^[21]。一项关于 bFGF 类似物(SUN13837)的 I / II 期随机试验结果已在评估,结果待定。

内源性载脂蛋白 E(apolipoprotein E, apo-E):动物实验结果显示^[22],其在脊髓损伤后维持血脊髓屏障,减少炎症和脊髓组织损失方面起着重要作用,表明 apo-E 具有重要的神经保护作用;外源性 apo-E 肽能够至少部分替代内源性 apo-E 以降低创伤性脊髓损伤后 apo-E 缺陷小鼠的神经损伤和运动缺陷,且外源性 apo-E 模拟肽可能是一种新型且有前景的脊髓损伤神经保护剂,因此 apo-E 可以作为创伤性脊髓损伤后的新型治疗性神经保护靶点。

降低全身体温:将降低全身体温作为潜在的神经保护策略正在进行 II / III 期的临床研究中,降低体温能减缓伤后中枢神经的基础代谢率,并具有抗炎作用^[23]。一项研究表明,急性期完全性脊髓损伤患者住院后,将全身血管内温度冷却至 33 ℃ 是安全的,与对照组相比,能提高 ASIA 损伤程度分级(ASIA impairment scale, AIS)的比率,该试验使用迈阿密大学机构批准的低体温治疗方案(获批方案 20071018)对发生急性颈脊髓损伤的患者亚群进行了为期 2 年(2006 年 4 月至 2008 年 6 月)的回顾性分析,所有患者入院时和受伤 12 h 后均为 AIS A 级,试验组(低温治疗)最终完成随访的 6 例患者中,3 例转为 AIS B 级,2 例转为 AIS C 级,1 例转为 AIS D 级;对照组(未接受低温治疗),1 例转为 AIS B 级,1 例转为 AIS C 级,1 例转为 AIS D 级,未见患者在低温治疗中出现神经系统水平升高或恶化^[24]。

二、神经再生策略

RhoA 通路会抑制轴突和神经突的生长,而激活该通路的分子在脊髓损伤后会被上调^[25]。啮齿类动物模型研究显示,特定细菌衍生毒素(即 VX-210),可以阻断 RhoA 介导的轴突生长抑制作用,从而增强再生能力和改善运动神经的结局^[26]。RhoA 通路抑制剂 Cethrin®(VX-210 重组药物),临床前研究结果显示了临床获益的潜在可能;关于 Cethrin®在 AIS A 级的颈段和胸段平面损伤患者中的应用, I / II a 期剂量递增临床试验结果显示,未见与药物剂量相关的严重不良事件^[27]。

脊髓损伤后的线粒体功能障碍已被认为对继发性神经元细胞凋亡至关重要,许多已被证明对脊髓损伤治疗有益的药物在一定程度上影响线粒体功能^[28]。例如,研究发现抗生素米诺环素具有神经保护作用并诱导大鼠脊髓损伤后的细胞修复,米诺环素的作用范围包括稳定线粒体、抑制细胞色素 C 的释放和抗氧化作用^[29];据报道,锂治疗可刺激人脑组织中的线粒体呼

吸,并在脊髓损伤后增强体内神经元再生^[30],但这些治疗方法在Ⅱ期临床试验中被证明无效,尽管如此,脊髓损伤后线粒体功能的恢复仍是一种可行的治疗策略。

生物材料的应用正在深入的研究,其可被研制成模拟脊髓损伤后缺失的 ECM 结构,并维持细胞迁移和轴突再生。载有基质胶的琼脂糖支架可以支持和促进受损轴突的再生以及细胞增殖,且在运动皮质神经元之间和损伤部位之外成功重建功能性连接^[31];一项研究^[32]采用可生物降解的神经脊髓支架,评估其在体内使用的安全性,并依据 AIS 功能损伤分级、运动功能评分和感觉功能评分评定其临床使用的有效性。

目前,重复经颅磁刺激技术因其无创性且能调制中枢神经系统重塑性的作用特点,而被广泛应用于多种临床康复问题中。有研究表明,重复经颅磁刺激能够显著改善由脊髓损伤后中枢神经系统可塑性改变引起的一系列继发运动功能、神经病理性疼痛、痉挛等问题的恢复过程^[32-34]。因此,该技术有望成为脊髓损伤后康复过程中的有效干预措施之一。

三、细胞/分子策略

1. 细胞移植疗法:与脊髓损伤和神经再生相关的基础科学研究的最新进展已产出一系列旨在促进有效轴突再生和发芽的新型实验治疗剂,如 RhoA 通路抑制剂、抗 Nogo-A 抗体、可降解神经脊髓支架、多种类型细胞移植等。干细胞和其它细胞干预由于其巨大的再生潜力而备受关注。研究证实,将细胞移植到脊髓断面,能够促进运动功能的恢复,包括协调性行走^[35]、爪的使用和攀爬动作^[36]。成年大鼠的嗅鞘细胞移植成功地使其脊髓完全横断后结构和功能恢复,术后 3~7 个月,所有接受嗅鞘细胞移植的大鼠均恢复了运动功能和感觉运动反射,表现出自主后肢运动,支撑体重,后肢对轻微的皮肤接触和本体感受刺激做出反应,以及相关运动轴突在脊髓残端内长距离再生;另一项研究中,在颈椎 C₁ 水平皮质脊髓束部分破坏大鼠术后 8 周末见恢复的情况下,将嗅鞘细胞悬浮液注入损伤部位,从移植后 1~3 周开始,所有通过移植物连接损伤部位的大鼠均恢复了同侧前掌的功能。

此外,动物模型研究显示,细胞移植能够改善膀胱功能^[37]和膈神经活动^[38]。损伤成年大鼠腰骶 L₆~S₂ 根尖切开后进行嗅鞘细胞的脊髓植入,观察到感觉轴突再生、靶神经再支配和膀胱活性恢复^[37];另一项研究通过高位脊柱椎板半切开术切断 24 只成年大鼠颈椎 C₂ 水平一侧的全部脊髓灰质和白质以破坏其一侧膈神经和膈肌功能,保留对侧呼吸功能,细胞被移植到损伤侧,大鼠生存 2 个月后终末检查时,19 例损伤后接受细胞移植的大鼠自发呼吸时膈神经呼吸节律清晰,其中 17 例在窒息过程中仍保持节律^[38]。

就发病机制而言,移植的细胞可以通过促进轴突生长来改善再生(观察到嗅鞘细胞存在类似机制),脱髓鞘轴突的髓鞘得以再生(观察到施旺细胞和少突胶质细胞等存在类似机制),以及通过内源性少突胶质细胞支持髓鞘再生^[39];而移植细胞所分泌的因子有利于损伤环境的调节,促进轴突再生^[40]。一些细胞类型已经在临床试验环境中进行了测试,这些细胞包括施旺细胞、嗅鞘细胞、间充质干细胞、人脐带血细胞、神经干细胞或祖细胞以及人类胚胎干细胞等^[41]。

2. 分子抗炎疗法:蛋白磷酸酶 1 催化亚基 γ (protein phosphatase 1 catalytic subunit gamma, PPP1CC) 参与细胞增殖,分化

和凋亡。研究表明,PPP1CC 可能与脊髓损伤后星形胶质细胞和小胶质细胞增生有关^[42],意味着 PPP1CC 是脊髓损伤治疗中控制神经胶质细胞过度激活的潜在分子靶点。排斥性引导分子(repulsive guide molecule, RGM)在发育和病理性中枢神经系统中具有不同的功能。病理状态下,RGM 表达在脊髓损伤后被诱导,而 RGM 的抑制可促进轴突生长和功能恢复;在免疫细胞中也观察到 RGM 表达,RGM 调节自身免疫性脑脊髓炎的炎症和神经变性。动物实验结果亦证明了利用 RGM-A 新生蛋白信号通路作为克服炎症和神经变性的治疗靶点的可行性^[43]。

miRNA 在脊髓发育过程中以及脊髓可塑性中的调控对促进再生治疗发展起着重要作用^[44]。研究表明,miR-136-5p 可以促进星形胶质细胞产生炎性趋化因子,其过表达可能加重脊髓损伤大鼠脊髓炎性细胞的浸润,而沉默该分子可能具有相反的作用^[45]。因此,miR-136-5p 可能是调节大鼠脊髓损伤损伤的关键分子,并可能成为治疗这种疾病的新靶点。

四、靶向基因递送

近年来,针对脊髓损伤的基因治疗已经成为研究的一个新方向,且基因递送系统的研究也已取得了实质性进展。虽然几种病毒载体在中枢神经系统损伤后成功进行了有效的治疗性基因转移,但它们通常缺乏特异性并引起免疫反应和炎症反应。目前正在开发和研究非病毒载体,如阳离子脂质或聚合物载体,它们能够在递送遗传物质的同时避免病毒蛋白引入导致免疫激活的风险^[46]。

最近一项研究正在致力于开发阳离子两性性聚合物胶束纳米粒子,用于同时递送药物和治疗性核酸以促进轴突再生和神经可塑性^[46]。另一项研究中,制备了与 MAP-2 抗体缀合的新型脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)负载的阳离子纳米泡(cationic nano bubbles, CNBs),并以低强度聚焦超声介导进行靶向基因治疗^[47],结果证明它显著增加了 BDNF 基因在体外和体内的转染效率,进而对受损脊髓具有明显的神经营养与修复作用。

结论

为了进一步提高再生质量,促进运动和感觉功能的全面恢复,脊髓损伤治疗应考虑多种组合方式。理想情况下,未来的研究方向将包括多靶点方法或组合疗法,其作用方式包括以下几点:①最小化继发性损伤的有害影响,如保护血脊髓屏障完整性、限制炎症和瘢痕形成;②维持并优化不完全性脊髓损伤中残存中枢神经系统纤维的存活和功能;③通过神经移植或各种干细胞替换损伤部位损失的神经组织;④解决中枢神经系统抑制的多个组份以促进和指导轴突再生,并通过再生轴突建立适当的连接以恢复受损的神经通路。

尽管临床前证据为进行各项疗法的临床测试提供了良好的基础,但由于临床前研究和试验设计模型的局限性,有时临床转化受到阻碍,这些限制包括实验性损伤和人类脊髓损伤的差异、动物模型的选择、受试者选择标准、混杂因素,如自发性恢复和缺乏标准化结果测量等。因此,在大型多中心临床对照试验之前,还需要做大量的工作来确保各种疗法的安全性和有效性。可以设想,未来的研究将考虑临床医生、药理学家、细胞生物学家和生物材料工程师等各类专家的意见,以提出在脊髓损伤后实现神经修复和再生的多方面策略。

参 考 文 献

- [1] Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17018. DOI: 10.1038/nrdp.2017.18.
- [2] Witiw CD, Fehlings MG. Acute spinal cord injury[J]. J Spinal Disord Tech, 2015, 28 (6): 202-210. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000287.
- [3] Silva NA, Sousa N, Reis RL, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury[J]. Prog Neurobiol, 2014, 114: 25-57. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.002.
- [4] Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord[J]. J Neurotrauma, 2006, 23 (3-4): 318-334. DOI: 10.1089/neu.2006.23.318.
- [5] Choo AM, Liu J, Lam CK, et al. Contusion, dislocation, and distraction: primary hemorrhage and membrane permeability in distinct mechanisms of spinal cord injury[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6(3): 255-266. DOI: 10.3171/spi.2007.6.3.255.
- [6] LaPlaca MC, Simon CM, Prado GR, et al. CNS injury biomechanics and experimental models[J]. Prog Brain Res, 2007, 161: 13-26. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)61002-9.
- [7] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. J Neurosci, 2009, 29(43): 13435-13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.
- [8] Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(4): 429-440. DOI: 10.1089/089771504323004575.
- [9] Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury[J]. Brain Pathol, 1995, 5(4): 407-413. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619.x.
- [10] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. Nature, 2016, 532 (7598): 195-200. DOI: 10.1038/nature17623.
- [11] Li Y, Raisman G. Sprouts from cut corticospinal axons persist in the presence of astrocytic scarring in long-term lesions of the adult rat spinal cord[J]. Exp Neurol, 1995, 134(1): 102-111. DOI: 10.1006/exnr.1995.1041.
- [12] Erturk A, Hella F, Enes J, et al. Disorganized microtubules underlie the formation of retraction bulbs and the failure of axonal regeneration[J]. J Neurosci, 2007, 27 (34): 9169-9180. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0612-07.2007.
- [13] Zhang N, Fang M, Chen H, et al. Evaluation of spinal cord injury animal models[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(22): 2008-2012. DOI: 10.4103/1673-5374.143436.
- [14] Nout YS, Rosenzweig ES, Brock JH, et al. Animal models of neurologic disorders: a nonhuman primate model of spinal cord injury[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(2): 380-392. DOI: 10.1007/s13311-012-0114-0.
- [15] Kwon BK, Streijger F, Hill CE, et al. Large animal and primate models of spinal cord injury for the testing of novel therapies[J]. Exp Neurol, 2015, 269: 154-168. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.008.
- [16] Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system[J]. Nature, 2000, 407(6807): 963-970. DOI: 10.1038/35039559.
- [17] Wilson JR, Fehlings MG. Riluzole for acute traumatic spinal cord injury: a promising neuroprotective treatment strategy[J]. World Neurosurg, 2014, 81(5-6): 825-829. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.001.
- [18] Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, et al. A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(3): 239-255. DOI: 10.1089/neu.2013.2969.
- [19] Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, et al. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice[J]. Brain, 2003, 126 (Pt 7): 1628-1637. DOI: 10.1093/brain/awg178.
- [20] Lee SM, Yune TY, Kim SJ, et al. Minocycline reduces cell death and improves functional recovery after traumatic spinal cord injury in the rat[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(10): 1017-1027. DOI: 10.1089/089771503770195867.
- [21] Rabchevsky AG, Fugaccia I, Turner AF, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) enhances functional recovery following severe spinal cord injury to the rat[J]. Exp Neurol, 2000, 164(2): 280-291. DOI: 10.1006/exnr.2000.7399.
- [22] Cheng X, Zheng Y, Bu P, et al. Apolipoprotein E as a novel therapeutic neuroprotection target after traumatic spinal cord injury[J]. Experimental Neurology, 2018, 299(Pt A): 97-108. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.014.
- [23] Batchelor PE, Kerr NF, Gatt AM, et al. Hypothermia prior to decompression: buying time for treatment of acute spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(8): 1357-1368. DOI: 10.1089/neu.2010.1360.
- [24] Levi AD, Casella G, Green BA, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury[J]. Neurosurgery, 2010, 66 (4): 670-677. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367557.77973.5F.
- [25] Dergham P, Ellezam B, Essagian C, et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair[J]. J Neurosci, 2002, 22(15): 6570-6577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06570.2002.
- [26] Kwon BK, Sekhon LH, Fehlings MG. Emerging repair, regeneration, and translational research advances for spinal cord injury[J]. Spine, 2010, 35 (21 Suppl): S263-S270. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181f3286d.
- [27] Fehlings MG, Theodore N, Harrop J, et al. A phase I/II a clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(5): 787-796. DOI: 10.1089/neu.2011.1765.
- [28] Sullivan PG, Krishnamurthy S, Patel SP, et al. Temporal characterization of mitochondrial bioenergetics after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(6): 991-999. DOI: 10.1089/neu.2006.0242.
- [29] Ahmad M, Zakaria A, Almutairi KM. Effectiveness of minocycline and FK506 alone and in combination on enhanced behavioral and biochemical recovery from spinal cord injury in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2016, 145: 45-54. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.04.003.
- [30] Maurer IC, Schippel P, Volz HP. Lithium-induced enhancement of mitochondrial oxidative phosphorylation in human brain tissue[J]. Bipolar Disord, 2009, 11(5): 515-522. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2009.00729.x.
- [31] Han S, Lee JY, Heo EY, et al. Implantation of a Matrigel-loaded agarose scaffold promotes functional regeneration of axons after spinal cord injury in rat[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(3): 785-791. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.157.

- [32] Filli L, Schwab ME. Structural and functional reorganization of propriospinal connections promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10 (4) : 509-513. DOI: 10.4103/1673-5374.155425.
- [33] 张嘉祺,廖伶艺,杨福,等.重复性经颅磁刺激用于脊髓损伤康复的研究进展[J].*华西医学*, 2017, 32 (10) : 1624-1628. DOI: 10.7507/j.issn.1002-0179.201607192.
- [34] 贾晋瑄,吴毅.经颅磁刺激技术在脊髓损伤后痉挛中的应用机制进展[J].*中国康复理论与实践*, 2019, 25 (6) : 644-647. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.06.005.
- [35] Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia[J]. *Neuron*, 2000, 25 (2) : 425-435. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80905-8.
- [36] Keyvan-Fouladi N, Raisman G, Li Y. Functional repair of the cortico-spinal tract by delayed transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats[J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (28) : 9428-9434. DOI: 10.1523/jneurosci.23-28-09428.2003.
- [37] Pascual JJ, Gudiño-Cabrera G, Insausti R, et al. Spinal implants of olfactory ensheathing cells promote axon regeneration and bladder activity after bilateral lumbosacral dorsal rhizotomy in the adult rat[J]. *J Urol*, 2002, 167 (3) : 1522-1526. DOI: 10.1016/S0022-5347 (05) 65356-6.
- [38] Li Y, Decherchi P, Raisman G. Transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord lesions restores breathing and climbing[J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (3) : 727-731. DOI: 10.1152/jn.00779.2002.
- [39] Li J, Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 786475. DOI: 10.1155/2013/786475.
- [40] Pastrana E, Moreno-Flores MT, Gurzov EN, et al. Genes associated with adult axon regeneration promoted by olfactory ensheathing cells: a new role for matrix metalloproteinase 2 [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (20) : 5347-5359. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1111-06.2006.
- [41] Chhabra HS, Sarda K. Stem cell therapy in spinal trauma: does it have scientific validity[J]. *Indian J Orthop*, 2015, 49 (1) : 56-71. DOI: 10.4103/0019-5413.143913.
- [42] Liu X, Huang S, Liu C, et al. PPP1CC is associated with astrocyte and microglia proliferation after traumatic spinal cord injury in rats[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213 (11) : 1355-1364. DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.020.
- [43] Fujita Y, Yamashita T. The roles of RGMa-neogenin signaling in inflammation and angiogenesis[J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37 (1) : 6. DOI: 10.1186/s41232-017-0037-6.
- [44] Bak M, Silahatoglu A, Møller M, et al. MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system[J]. *RNA*, 2008, 14 (3) : 432-444. DOI: 10.1261/rna.783108.
- [45] He J, Zhao J, Peng X, et al. Molecular mechanism of MiR-136-5p targeting NF- κ B/A20 in the IL-17-mediated inflammatory response after spinal cord injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44 (3) : 1224-1241. DOI: 10.1159/000485452.
- [46] Gwak SJ, Macks C, Bae S, et al. Physicochemical stability and transfection efficiency of cationic amphiphilic copolymer/pDNA polyplexes for spinal cord injury repair[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 11247. DOI: 10.1038/s41598-017-10982-y.
- [47] Song Z, Ye Y, Zhang Z, et al. Noninvasive, targeted gene therapy for acute spinal cord injury using LIFU-mediated BDNF-loaded cationic nanobubble destruction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496 (3) : 911-920. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.123.

(修回日期:2021-03-12)

(本文编辑:汪 玲)

• 消息 •

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2021 年每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。

订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部。

电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。