

脊髓损伤修复与功能重建

管凤增 杨琪琪 段婉茹

【摘要】 脊髓损伤是严重的中枢神经系统疾病,损伤平面以下感觉和运动功能丧失,生活质量下降,同时伴多系统并发症,预后不良。因此脊髓损伤修复和功能重建至关重要,包括神经结构修复以及基于神经网络的功能调控两方面,前者包括分子药物调控、神经保护和轴突再生、干细胞疗法、生物学材料辅助组织修复等;后者通过基于活动的疗法和电刺激提高神经可塑性,以及通过植入接口与外接设备形成交互,多种功能调控方案联合应用更具潜在优越性。

【关键词】 脊髓损伤; 神经元可塑性; 神经网络,计算机; 综述

The biological and functional restoration of spinal cord injury

JIAN Feng-zeng, YANG Qi-qi, DUAN Wan-ru

Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Lab of Spinal Cord Injury and Functional Reconstruction, Neurospine Center, China International Neuroscience Institute (CHINA - INI), Beijing 100053, China

Corresponding author: DUAN Wan-ru (Email: duanwanru@xwhosp.org)

【Abstract】 Spinal cord injury (SCI) is a severe central nervous system disease. Serious complications can occur as a result of loss of sensory and motor functions below the injury level and a consistent hostile response in the injury region. The quality of life is decreased and the prognosis is poor. Therefore, a functional restoration is essential for better outcomes. Restoration of the anatomical structure and microenvironment of the damaged region can be obtained by molecular drug modulation, neuroprotection, neuroregeneration, stem cell therapy, and biomaterial-based tissue engineering. Functional restoration can be achieved by boosting neuroplasticity with activity-based therapy or electrical stimulation, or by implanting interfaces that allowed accessibility to interactive devices. Combined therapy showed potentially better outcomes.

【Key words】 Spinal cord injuries; Neuronal plasticity; Neural networks, computer; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2023YFC2412505).

Conflicts of interest: none declared

脊髓损伤是严重的中枢神经系统疾病,通常由外伤所致。截至 2019 年,全球约有 2060 万人遭受不同程度的脊髓损伤^[1]。脊髓损伤不仅导致损伤平面以下感觉和运动功能丧失,还引发多系统并发症,严重降低患者生活质量,加重家庭和社会医疗负担。目前尚无完全恢复脊髓功能的有效治疗方法,但为减少继发性脊髓损伤率,提高患者生活质

量和预后,脊髓损伤修复及功能重建仍具有重要临床意义^[2]。本文拟对脊髓损伤机制和病理生理学特点、修复及功能重建方法进行概述,以为脊髓损伤的临床研究和临床实践提供参考。

一、脊髓损伤机制及病理生理学特点

尽管临床诊断时通常将损伤平面以下感觉和运动功能完全丧失的病例归为完全性脊髓损伤,但解剖意义上的完全性脊髓损伤十分少见,不完全性脊髓损伤更为常见^[3]。损伤区域内再生抑制因素及瀑布式炎症级联反应可使残留的神经细胞逐渐死亡,导致继发性脊髓损伤,脊髓功能进一步丧失,因此,控制这些不利因素对保护残留的脊髓功能至关重要^[4]。脊髓损伤的病程分为急性期和慢性期,急

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.12.001

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2023YFC2412505)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科 中国国际神经科学研究所神经脊柱中心脊髓损伤与功能重建实验室

通讯作者:段婉茹,Email:duanwanru@xwhosp.org

性期病理变化包括脊髓缺血、血管源性水肿和谷氨酸中毒;慢性期则主要表现为神经炎症、线粒体磷酸化、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)生成、神经细胞凋亡和坏死、轴突退化重塑、神经胶质瘢痕形成等。急性期的治疗目标是保护神经细胞及其周围支持组织,慢性期则侧重预防长期免疫反应和持续氧化应激造成的继发性脊髓损伤^[5]。治疗策略主要包括减轻炎症反应、抗氧化应激、重建血运及改善脊髓微环境等^[6]。

二、脊髓损伤修复

脊髓损伤修复着重于重建损伤部位的解剖结构和脊髓微环境^[7]。修复手段涉及分子、细胞和组织层面,包括对免疫因子和生长因子等分子的调控以及对神经元、轴突及周围支持组织的重建等^[5]。

1. 通过分子药物促进脊髓损伤的结构修复 分子药物可为损伤区域提供营养、抗炎反应、减少瘢痕,还可促进神经保护、细胞修复和轴突再生。分子药物的应用途径有多种,包括口服或静脉注射的全身给药方式、鞘内注射的中枢给药方式及直接手术植入的脊髓局部给药方式。(1) 抗炎细胞因子:可以改善损伤区域微环境,防止瘢痕形成。具有抗炎作用的药物可以减轻炎症反应,减少继发性损伤,促进脊髓修复。常见药物如甲泼尼龙通过减轻炎症反应、减少氧自由基、增加血供和神经营养因子,减少继发性脊髓损伤。然而近期研究认为,甲泼尼龙对急性脊髓损伤的疗效有限,不推荐急性期应用^[4-5]。胶质瘢痕干扰轴突跨损伤区域的过程,故减少瘢痕组织生成可促进轴突再生和功能修复。动物模型显示,新生小鼠小胶质细胞通过分泌纤连蛋白合成细胞外基质,高表达蛋白酶抑制剂和抗炎细胞因子,促进无瘢痕生长,为轴突再生提供适宜的环境^[8]。(2) 活性因子:可以促进神经再生,诱导神经修复。生长因子可以促进神经生长,增加神经元存活数目,例如,脑源性神经营养因子(BDNF)可促进轴突再生、神经保护、突触重塑,并改善突触间连接;纤维母细胞生长因子(FGF)可刺激轴突生长,促进血管生成,同时还可作用于炎性细胞,发挥抗炎和神经保护作用;神经营养因子-3(NT-3)可促进少突胶质细胞增殖,发挥神经保护作用,但不引起疼痛或痉挛等不良反应^[5]。(3) 其他药物:某些药物有助于促进神经修复、增强神经可塑性,并用于肌肉痉挛或神经性疼痛等并发症的治疗,对脊髓功能修复具有辅助作用,如利鲁唑等神经保护药物及米诺

环素等免疫抑制药物。但药物试验显示其疗效存在差异^[5],尚待研发更多针对脊髓损伤的新药物。

2. 通过细胞修复或替代促进脊髓损伤的结构修复 (1) 修复损伤的神经元或促进轴突再生:轴突再生包括已损伤的轴突近细胞体断端的再生长和(或)未损伤的轴突加长生长。轴突再生抑制机制的假说有神经元外因素抑制假说、神经元内因素抑制假说和生长因子假说,目前有更多证据支持神经元内外因素抑制假说。神经元外因素抑制假说认为,中枢神经系统损伤后倾向抑制生长和再生,髓磷脂抑制和轴突导向因子发挥重要作用;神经元内因素抑制假说认为,神经元内特定信号转导通路如 Janus 激酶 2(JAK2)-信号转导与转录激活因子 3(STAT3)通路的异常激活或抑制可以影响脊髓损伤修复和功能改善^[4]。此外,亦有新假说不断提出,干细胞移植治疗过程中,即使在不抑制因素存在的条件下,仅需给神经元提供适宜的生长环境即可使其退行至未成熟状态,并开始轴突再生,故认为神经元退行可能与干细胞外泌体等相关^[4]。目前采用单细胞基因组测序进行神经细胞识别和分类,有助于分离不完全性脊髓损伤功能修复所必需的特定神经元亚群^[7]。最新的动物实验显示,脊髓损伤区域的特定神经元亚群定向再生至其自然投射部位后,可以显著提高小鼠行走能力,而损伤区域的广泛神经元再生则无法达到相同效果,提示脊髓损伤功能修复可以采取更靶向的轴突再生干预手段^[9]。(2) 干细胞移植辅助脊髓损伤区域的神经修复:间充质干细胞(MSCs)和神经干细胞(NSCs)可替代损伤的神经细胞和(或)通过分泌生物活性因子促进周围支持组织修复。诱导型多能干细胞(iPSCs)可在脊髓损伤区域定向分化为各种神经细胞和神经胶质细胞,重建脊髓组织。尽管干细胞移植治疗在脊髓损伤动物模型中显示出潜在疗效,但是由于干细胞存活率及分化比例低,移植时机、位置和方式尚缺乏证据,以及感染等不良反应等问题,实现临床转化前尚需克服诸多障碍。干细胞移植治疗联合其他干预手段如营养支持^[4]或分子调控,可能有更好的预后^[2]。

3. 通过新材料促进脊髓损伤的结构修复 脊髓损伤后形成囊性空洞,破坏脊髓结构的同时,其内充满坏死组织和液体,缺乏神经细胞生长所需的活性因子,阻碍神经再生。生物学材料具有较好的组织相容性和可降解性,不仅可以在结构上作为支

架,发挥组织间桥接作用,而且可以作为载体,携带抗炎药物、分子调控因子和(或)干细胞至特定部位,促进神经再生和组织重建^[6]。目前的主流生物学材料有天然材料、合成材料、纳米材料和复合材料。天然材料具有毒性低、组织相容性好和易降解等优点,包括胶原、纤维蛋白、透明质酸、壳聚糖、藻酸盐、多唾液酸、明胶等;与之相较,合成材料的原材料来源众多,可降解性更可控、物理特性更多样,包括合成肽、高分子聚合物如可导电的聚苯胺和聚吡咯。材料制作工艺有水凝胶、静电纺丝、脱细胞技术和3D打印技术等^[6]。

三、基于神经网络的调控和功能重建

中枢神经系统具有一定的结构和功能可塑性,脊髓损伤后启动自我修复,通过重新规划信号转导通路,使神经元信号绕过损伤区域,在新的通路中传递^[7]。功能重建的方法包括:(1)通过化学物质或电刺激方式,保护损伤区域残留的脊髓组织并增强残留的脊髓功能,提高其对外界刺激的反应敏感性,例如,增强突触间连接和(或)提高神经细胞兴奋性等^[10],而损伤区域并无明显解剖学结构变化。(2)通过轴突再生、干细胞移植或神经调控接口植入形成新的信号转导通路,部分或完全重建脊髓生理功能。

1. 康复训练 基于活动的疗法(ABT)可以辅助脑和脊髓适应损伤,广泛应用于脊髓损伤的功能重建。通过外骨骼等康复设备的辅助进行特定动作的重复如踏步、行走、起立等,可以显著促进脊髓损伤患者的感觉和运动功能重建,且随着重复强度的增加,预后更好^[11]。

2. 电刺激 电刺激可以增强神经细胞之间联系,辅助突触重建,增强肌肉活性,对脊髓功能重建具有重要作用。(1)硬膜外脊髓电刺激(ESCS):通过电脉冲刺激脊髓,使患者重获运动功能。即使是临床确诊的完全性脊髓损伤患者,硬膜外脊髓电刺激也有一定疗效^[12]。(2)功能性电刺激(FES):通过电脉冲刺激损伤的脊神经及其支配区域肌肉,使肌肉收缩,重建脊髓功能。结合硬膜外脊髓电刺激和功能性电刺激的双重电刺激系统可以更完整地重现神经通路的传入和传出过程,效果更佳^[13]。(3)经皮神经电刺激疗法(TENS):是一种非侵入性方式,可作为其他电刺激的替代疗法,通过刺激损伤区域的神经通路,提高神经元兴奋性和敏感性,也可用于脊髓损伤慢性疼痛的治疗。针对脊髓损伤不同阶

段的研究显示,经皮神经电刺激疗法可以不同程度改善患者自主活动能力,包括自主姿势控制、主动站立和移动能力,特别是与基于活动的疗法辅助设备如外骨骼等联合应用时,可以显著增强四肢功能重建^[10]。

3. 脑机接口 脑机接口(BCI)通过识别脑电信号分辨患者意图,外接设备作为效应器,辅助瘫痪患者日常生活和活动,极大地促进功能独立性。在电刺激的辅助下,脑机接口可以实现双向信息传输,有助于建立闭合通路,即设备在接受上游运动信号的同时,反馈仿生学下游躯体感觉信号。通过植入电极监测皮质运动区信号,接入外骨骼后可主动控制外骨骼,辅助瘫痪肢体随意运动^[14];接入电脑后可以控制鼠标,完成复杂工作^[15]。相较于颅外电极,侵入性较大的皮质下电极效果更佳^[14]。

4. 脑-脊髓接口 脑-脊髓接口(BSI)是一种接收脑电信号并跨过脊髓损伤区域,通过人造通路将信号传入脊髓下运动效应器的设备,是脑机接口联合电刺激的脊髓功能重建方法。先将录制的大脑皮质运动意图电信号导入设备中,再通过比对即时与录制的电信号,识别运动意图,模拟导向脊髓运动功能区信号的硬膜外电刺激,形成完整的下行信号转导,通常经快速校准后可以同时实现意图识别和运动重现,实现脑与脊髓的无缝衔接。完全性脊髓损伤患者植入设备后,可实现独自站立和行走、爬楼梯等较复杂动作,满足日常生活和活动需求;关闭设备后,仍可保留部分行走能力,提示脑-脊髓接口具有改善脊髓功能的远期作用^[16]。

综上所述,脊髓损伤后的生物学和功能学修复方案有多方向发展、多疗法结合的趋势,各种治疗方案均显示出不同程度疗效,可以有效改善脊髓损伤患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD Spinal Cord Injuries Collaborators. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:1026-1047.
- [2] Hosseini SM, Borys B, Karimi-Abdolrezaee S. Neural stem cell therapies for spinal cord injury repair: an update on recent preclinical and clinical advances[J]. *Brain*, 2024, 147:766-793.
- [3] Courtine G, Sofroniew MV. Spinal cord repair: advances in biology and technology[J]. *Nat Med*, 2019, 25:898-908.
- [4] Zheng B, Tuszynski MH. Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24:396-413.

- [5] Hu X, Xu W, Ren Y, Wang Z, He X, Huang R, Ma B, Zhao J, Zhu R, Cheng L. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8:245.
- [6] Chen K, Yu W, Zheng GJ, Xu Z, Yang C, Wang YH, Yue ZH, Yuan WE, Hu B, Chen HJ. Biomaterial - based regenerative therapeutic strategies for spinal cord injury [J]. *NPG Asia Materials*, 2024, 16:1.
- [7] Anderson MA, Squair JW, Gautier M, Hutson TH, Kathe C, Barraud Q, Bloch J, Courtine G. Natural and targeted circuit reorganization after spinal cord injury [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25:1584-1596.
- [8] Li Y, He X, Kawaguchi R, Zhang Y, Wang Q, Monavafeshani A, Yang Z, Chen B, Shi Z, Meng H, Zhou S, Zhu J, Jacobi A, Swarup V, Popovich PG, Geschwind DH, He Z. Microglia - organized scar - free spinal cord repair in neonatal mice [J]. *Nature*, 2020, 587:613-618.
- [9] Squair JW, Milano M, de Coucy A, Gautier M, Skinnider MA, James ND, Cho N, Lasne A, Kathe C, Hutson TH, Ceto S, Baud L, Galan K, Aureli V, Laskaratos A, Barraud Q, Deming TJ, Kohman RE, Schneider BL, He Z, Bloch J, Sofroniew MV, Courtine G, Anderson MA. Recovery of walking after paralysis by regenerating characterized neurons to their natural target region [J]. *Science*, 2023, 381:1338-1345.
- [10] Singh G, Lucas K, Keller A, Martin R, Behrman A, Vissarionov S, Gerasimenko YP. Transcutaneous spinal stimulation from adults to children: a review [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2023, 29:16-32.
- [11] Mehrholz J, Thomas S, Kugler J, Pohl M, Elsner B. Electromechanical-assisted training for walking after stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10:CD006185.
- [12] Angeli CA, Boakye M, Morton RA, Vogt J, Benton K, Chen Y, Ferreira CK, Harkema SJ. Recovery of over - ground walking after chronic motor complete spinal cord injury [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379:1244-1250.
- [13] Zhou K, Wei W, Yang D, Zhang H, Yang W, Zhang Y, Nie Y, Hao M, Wang P, Ruan H, Zhang T, Wang S, Liu Y. Dual electrical stimulation at spinal - muscular interface reconstructs spinal sensorimotor circuits after spinal cord injury [J]. *Nat Commun*, 2024, 15:619.
- [14] Pandarinath C, Bensmaia SJ. The science and engineering behind sensitized brain - controlled bionic hands [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102:551-604.
- [15] Naddaf M, Drew L. Second brain implant by Elon Musk's Neuralink: will it fare better than the first [J]? *Nature*, 2024, 632:481-482.
- [16] Lorach H, Galvez A, Spagnolo V, Martel F, Karakas S, Intering N, Vat M, Faivre O, Harte C, Komi S, Ravier J, Collin T, Coquoz L, Sakr I, Baaklini E, Hernandez - Charpak SD, Dumont G, Buschman R, Buse N, Denison T, van Nes I, Asboth L, Watrin A, Struber L, Sauter - Starace F, Langar L, Auboiroux V, Carda S, Chabardes S, Aksenova T, Demesmaeker R, Charvet G, Bloch J, Courtine G. Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface [J]. *Nature*, 2023, 618:126-133.

(收稿日期:2024-11-21)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 标准化摄取值率 standard uptake value rate(SUVr)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 侧方入路腰椎间融合术
lateral lumbar interbody fusion(LLIF)
- 长程视频脑电图
long-term video electroencephalography(LT-VEEG)
- 粗大运动功能分级系统
Gross Motor Function Classification System(GMFCS)
- 单纯部分性发作 simple partial seizure(SPS)
- 单纯型遗传性痉挛性截瘫
pure hereditary spastic paraplegia(PHSP)
- 骶骨中垂线 center sacral vertical line(CSVL)
- 定量脑电图 quantitative electroencephalography(QEEG)
- 定量药物脑电图
quantitative pharmaco-electroencephalography(QPEEG)
- 多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)
- 多次睡眠潜伏期试验 multiple sleep latency test(MSLT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 多系统萎缩相关模式
multiple system atrophy related pattern(MSARP)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- 非惊厥性癫痫持续状态
non-convulsive status epilepticus(NCSE)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 复杂部分性发作 complex partial seizure(CPS)
- 改良 Aminoff-Logue 量表
modified Aminoff-Logue Scale(mALS)
- 改良日本骨科协会评分
modified Japanese Orthopedic Association Scores(mJOA)
- 功能性电刺激 function electrical stimulation(FES)
- Oswestry 功能障碍指数 Oswestry Disability Index(ODI)
- 骨盆倾斜角 pelvic tilt(PT)
- 骨盆入射角 pelvic incidence(PI)
- 骨盆入射角与腰椎前凸角匹配度
pelvic incidence and lumbar lordosis(PI-LL)
- 冠状位平衡距离 coronal balance distance(CBD)
- 国际运动障碍协会 Movement Disorder Society(MDS)
- 核主成分分析 kernel principal component analysis(KPCA)