

脊髓损伤后神经修复研究进展

林俊卿 郑宪友

摘要 脊髓损伤后具有有限的自我修复能力,其中神经修复为主要修复过程,该过程是由多种细胞分子相互作用调节的结果。由于神经元的自我再生能力有限,脊髓损伤后神经的自我修复有限。目前有多种治疗方法应用于脊髓损伤后的神经修复,包括神经保护及神经再生治疗等,但其疗效不尽如人意。该文对脊髓损伤后神经自我修复过程及相关治疗的研究进展作一综述。

关键词 脊髓损伤;神经再生;神经保护;自我修复;治疗策略

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2019.04.011

脊髓损伤是由创伤、肿瘤或炎症等因素导致的脊髓完整性和连续性受到破坏,从而引起机体运动、感觉及自主功能障碍的疾病^[1]。目前,全球范围内数百万人遭受着脊髓损伤带来的痛苦^[2]。脊髓损伤后神经的自我修复能力有限,多种应用于脊髓损伤后神经修复的治疗方法如神经保护及神经再生治疗等,其疗效均难以令人满意。本文对脊髓损伤后神经自我修复过程及相关的研究进展作一综述。

1 脊髓损伤后的病理改变

脊髓损伤可分为急性期和亚急性期两个阶段。在急性期,由于受到物理张力作用,受损部位的细胞出现崩解、坏死及凋亡,同时出现血管破裂、组织水肿等表现^[3]。亚急性期为急性期后的继发性组织损伤期。此时,大量巨噬细胞、T 细胞、小胶质细胞及中性粒细胞浸润,导致血-脊髓屏障受损,大量炎性因子释放,引发一系列炎症瀑布效应,造成组织二次损伤。脊髓的二次损伤会进一步影响突触重塑及神经环路再生,成为脊髓损伤修复的主要障碍之一^[4]。

2 脊髓损伤后的自我修复及调控

2.1 自我修复过程

在经历急性期和亚急性期损伤后,受损的脊髓组织逐渐进入自我修复过程。目前,对于脊髓损伤自我修复的机制尚未阐明,多种细胞和分子通过组织保护,调整神经传导重组,或者调节神经桥在病灶中对组织的连接等方式促进神经功能恢复^[5]。

脊髓损伤后,坏死组织募集大量巨噬细胞、中性

粒细胞等炎症细胞对其进行清除^[6]。随着坏死组织清除,脊髓损伤的炎症反应也逐渐减弱,这有助于损伤处脊髓神经功能的修复。随后的 1~2 d 内星形胶质细胞开始增生,并于 7~9 d 内在损伤组织边缘形成星形胶质细胞瘢痕^[7]。这些瘢痕能限制炎症的进一步恶化,并保护周围组织不再受炎症侵袭,有利于损伤神经的修复。同时,细胞瘢痕周围出现许多反应性细胞,包括少突胶质细胞、小胶质细胞等^[8],这些细胞与脊髓损伤后的神经修复密切相关。在它们的作用下,损伤组织边缘大量突触丢失,新突触形成,这些突触可来源于尚存活的组织或由较远的轴突出芽形成。突触重建和神经环路形成有助于断裂轴突处上下端组织的神经联系,有利于神经电信号传导的恢复^[9]。研究显示,脊髓等中枢神经损伤后,突触和神经环路的重建能自发出现^[5],而突触及神经环路的重建能改善脊髓损伤后的运动功能^[10]。脊髓损伤后,神经有一定的自我修复能力,但十分有限,远不足以使损伤的脊髓功能完全恢复。

2.2 自我修复的调控因素

在修复过程中,许多因素影响着重塑和神经环路重建,这包括神经元细胞有限的自我再生能力、其他细胞介导的效应及各种分子的作用。

2.2.1 神经元细胞有限的自我再生能力

在胚胎期,中枢神经元细胞有着强大的自我再生能力。中枢神经元成熟后,这种能力逐渐丢失^[11]。He 等^[12]研究发现,神经元内与 PTEN/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)相关的信号转导通路及与细胞因子信号抑制物 3/信号转导及转录激活因子(SOCS3/STAT)相关的信号转导通路均与成熟视

神经和皮质神经的轴突再生能力密切相关。刺激这些信号转导通路后,轴突再生能力显著提高,有助于中枢神经损伤后的重建。可见,神经元再生能力影响脊髓损伤后的自我修复。

2.2.2 其他细胞介导的效应

除神经元细胞的自我调控外,其他多种细胞也参与脊髓损伤修复,它们包括星形胶质细胞、少突胶质前体细胞(OPC)、成纤维细胞、血源性巨噬细胞及中性粒细胞等。Anderson等^[13]研究认为,星形胶质细胞能分泌轴突生长支持层黏连蛋白,促进轴突再生。此外,中枢神经受损后,在生长因子等刺激下,星形胶质细胞具有引导轴突再生的作用。在星形胶质细胞瘢痕周围的反应组织中,反应性星形胶质细胞起到了诱导局部轴突出芽及调节突触重塑的作用。OPC则有助于轴突再生,靶向清除OPC会导致自发性轴突再生受损^[14]。成纤维细胞能通过分泌成纤维细胞生长因子促进轴突再生^[15]。血源性巨噬细胞对脊髓损伤的自我修复也会造成一定影响。脊髓损伤后,M1型巨噬细胞会导致损伤轴突出现回缩,影响轴突再生;M2a型巨噬细胞能释放精氨酸酶-1、Ym1或CD206等抑制炎症反应,并促进脊髓损伤后的组织进入自我修复进程^[11,16]。一般认为,中性粒细胞在脊髓损伤后释放大炎症因子,不利于脊髓损伤的修复^[17]。但Kurimoto等^[18]研究发现,中性粒细胞能够释放癌调蛋白,从而起到促轴突再生的作用。Zhou等^[6]研究发现,脊髓损伤部位的微血管内皮细胞可吞噬损伤的髓鞘碎片,吞噬碎片后的内皮细胞具有调节脊髓损伤后炎症反应及纤维化的作用。综上所述,脊髓损伤后的神经修复是由多种细胞共同调节的结果。

2.2.3 分子调控

脊髓损伤后神经的自我修复过程非常复杂,多种分子参与其中。研究显示,在脊髓损伤病灶内注入神经营养因子能促进损伤的轴突再生,这些因子包括脑神经营养因子(BDNF)、神经营养因子(NT)-3及胶质细胞营养因子(GDNF)等^[13]。Ji等^[19]将BDNF注入脊髓损伤区域后发现,损伤区域M2型巨噬细胞发生极化,抑制了脊髓损伤后炎症反应对神经的二次损害,有助于轴突再生。Keefe等^[20]研究认为,NT-3通过激活TrkC相关信号转导通路调节神经再生。他们进行的体外实验发现,NT-3能促进海马神经元、交感神经元、背根神经元、多巴胺能神经元及 γ -氨基丁酸能神经元的修

复,起到调节脊髓神经修复的作用。Chen等^[21]研究证实,施万细胞分泌的GDNF具有促进脊髓损伤后突触重建、局部神经功能恢复的作用;层粘连蛋白、多配体聚糖等能调节轴突生长方向,阻断层粘连蛋白-整合素可干扰脊髓损伤后轴突的再生^[13]。另外,部分炎症因子,如白细胞介素(IL)-1、IL-6等也具有调节脊髓损伤后轴突再生的作用。

3 脊髓损伤后神经修复的治疗现状

在细胞和分子的相互作用下,受损脊髓可完成有限的自我修复,但神经功能的恢复仍需外界干预。目前临床对于脊髓损伤后的治疗有药物治疗、手术治疗等多种方法,但效果均不甚理想。随着研究进一步深入,针对脊髓损伤后的神经修复出现了越来越多的治疗方法。

3.1 神经保护治疗

3.1.1 药物治疗

神经保护治疗的药物包括甲基强的松龙、利鲁唑、肝生长因子及粒细胞集落刺激因子(CSF)等。

脊髓损伤后,临床上较常使用甲基强的松龙抑制炎症反应,以减少对脊髓的二次损害^[22]。利鲁唑可减少受损神经元的钠离子内流及限制突触前神经元释放谷氨酸,从而减少兴奋性毒性细胞死亡,达到神经保护的目的^[23]。Kitamura等^[24]研究发现,肝生长因子也能促进脊髓损伤后病灶内的血管再生,并起到恢复上肢功能的作用。此外,研究证实,CSF有助于缺血细胞的恢复,同时可减少炎症细胞因子的表达^[25]。但利鲁唑、肝生长因子及CSF等大多处于临床前研究阶段,在人体内的安全性和有效性还有待进一步验证。

3.1.2 非药物治疗

脊髓损伤一般由外力打击引起,常同时伴有椎骨骨折、软组织创伤等,易引起椎管受压,导致脊髓组织进一步损伤。因此,除药物治疗外,对于脊髓损伤后神经的保护多采用早期外科减压干预。研究发现,早期外科减压有益于脊髓损伤后的神经恢复^[26]。Saadeh等^[27]研究认为,升高血压能增加脊髓损伤部位的灌注,对促进脊髓损伤后的修复有重要作用。低温治疗能够明显降低机体代谢率和炎症细胞活性,有助于保护脊髓损伤后的神经功能^[28],已有将其成功运用于新生儿缺血缺氧性脑病中的报道。一项大型动物实验结果显示,脑脊液引流与增加动脉压力联合应用后能较好地增加受损脊髓的血流量,从而起到神经保护的作用^[29]。

3.2 神经再生治疗

3.2.1 药物治疗

Rho-ROCK 抑制剂和抗 Nogo 抗体均被认为是新型促脊髓损伤后神经再生的药物。早期研究认为,中枢神经损伤后,硫酸软骨素蛋白聚糖、髓鞘相关糖蛋白及 Nogo 通过激活 Rho-ROCK 信号转导通路对神经再生起到抑制作用。因此,通过拮抗该通路可促进脊髓损伤后神经的再生^[30]。一项临床试验发现,对脊髓损伤患者使用 Rho-ROCK 抑制剂能有效改善损伤后的神经功能重建,同时未见不良反应^[31]。因此,Rho-ROCK 抑制剂在脊髓损伤后的神经再生治疗中有明显作用,目前 3 期临床试验正在进行中^[32],有望成为脊髓损伤后的神经再生治疗新药物。此外,Chen 等^[33]研究认为,抗 Nogo 抗体可能通过改变下行神经轴突再生与局部神经网络的相互作用,起到促进脊髓损伤后运动功能恢复的作用。

3.2.2 非药物治疗

近年来,与细胞移植及新型材料相关的非药物治疗已应用于脊髓损伤后的神经再生治疗中。

细胞移植通过提供生长因子,调节免疫反应,促进神经环路重建以及使脱髓鞘神经再髓鞘化等作用促进神经再生^[34]。目前,学者们多使用神经干细胞、间充质干细胞、施万细胞及嗅鞘细胞等进行移植。神经干细胞移植能促进损伤脊髓的神经环路重建,并恢复脊髓损伤后的神经功能^[35]。间充质干细胞对损伤后的局部免疫细胞具有调节作用,可调节损伤后的炎症反应。此外,间充质干细胞还可分化成多种与组织修复相关的结缔组织,进一步促进脊髓损伤的修复^[36]。Williams 等^[37]研究发现,将外周施万细胞向中枢神经组织移植可促进轴突再髓鞘化,从而达到组织修复的目的。Bunge 等^[38]在脊髓损伤模型中使用施万细胞移植治疗,结果显示该方法可较好地改善脊髓损伤后的神经功能。研究认为,施万细胞在脊髓损伤后的修复作用是通过其在损伤区域中帮助建立连接和引导轴突,而使受损的轴突修复^[39]。早期临床试验发现,移植嗅鞘细胞能促进神经的生长及再髓鞘化,可达到修复神经功能的目的^[40]。

除细胞移植外,多种材料也被用于促进脊髓损伤的神经再生治疗中。Günther 等^[41]将神经营养因子与海藻酸凝胶结合治疗脊髓半切损伤小鼠,结果显示与单纯使用神经营养因子相比,该方法促进

神经轴突和血管再生的效果更好。另一项研究表明,将抗 Nogo 抗体与聚乳酸羟基乙酸共聚物结合可促进脊髓损伤后的血供恢复及神经纤维再生^[42]。此外,将施万细胞与聚偏氟乙烯-三氟乙烯构成的支架材料结合后,能更好地促进轴突及血管再生^[43]。

4 结语

脊髓损伤是目前临床治疗中较为棘手的疾病。脊髓损伤后存在由多种细胞、分子共同作用并调节的神经自我修复过程,但修复程度有限,不足以恢复脊髓功能。目前,多种方法已应用于脊髓损伤后神经修复治疗中,包括神经保护及神经再生治疗,但其疗效不尽如人意。因此,亟待进一步阐明脊髓损伤后自我修复的具体机制,为脊髓损伤后修复提供更佳治疗策略。

参考文献

- [1] Chang FS, Zhang Q, Sun M, et al. Epidemiological study of spinal cord injury individuals from halfway houses in Shanghai, China[J]. J Spinal Cord Med, 2018, 41(4): 450-458.
- [2] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration[J]. Neurosurgery, 2017, 80 (Suppl 3): S9-S22.
- [3] Ahuja CS, Martin AR, Fehlings M. Recent advances in managing a spinal cord injury secondary to trauma [J]. F1000Res, 2016, 5: F1000 Faculty Rev 1017.
- [4] Ulndreaj A, Chio JC, Ahuja CS. Modulating the immune response in spinal cord injury[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16(10): 1127-1129.
- [5] O'Shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair[J]. J Clin Invest, 2017, 127 (9): 3259-3270.
- [6] Zhou T, Zheng Y, Sun L, et al. Microvascular endothelial cells engulf myelin debris and promote macrophage recruitment and fibrosis after neural injury [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(3): 421-435.
- [7] Wanner IB, Anderson MA, Song B, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3 -dependent mechanisms after spinal cord injury [J]. J Neurosci, 2013, 33(31): 12870-12886.
- [8] Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease [J]. Neuron, 2014, 81(2): 229-248.
- [9] Rosenzweig ES, Courtine G, Jindrich DL, et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(12): 1505-1510.
- [10] Filli L, Zörner B, Weinmann O, et al. Motor deficits and

- recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Sequard syndrome[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 8): 2261-2273.
- [11] Curcio M, Bradke F. Axon regeneration in the central nervous system: facing the challenges from the inside[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34: 495-521.
- [12] He Z, Jin Y. Intrinsic control of axon regeneration[J]. *Neuron*, 2016, 90(3): 437-451.
- [13] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 195-200.
- [14] Hossain-Ibrahim MK, Rezajooi K, Stallcup WB, et al. Analysis of axonal regeneration in the central and peripheral nervous systems of the NG2-deficient mouse [J]. *BMC Neurosci*, 2007, 8: 80.
- [15] Zhou Y, Wang Z, Li J, et al. Fibroblast growth factors in the management of spinal cord injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 25-37.
- [16] Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1-11.
- [17] Shi LB, Tang PF, Zhang W, et al. Naringenin inhibits spinal cord injury-induced activation of neutrophils through miR-223 [J]. *Gene*, 2016, 592(1): 128-133.
- [18] Kurimoto T, Yin Y, Habboub G, et al. Neutrophils express oncomodulin and promote optic nerve regeneration [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(37): 14816-14824.
- [19] Ji XC, Dang YY, Gao HY, et al. Local Injection of lenti -BDNF at the lesion site promotes M2 macrophage polarization and inhibits inflammatory response after spinal cord injury in mice[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(6): 881-890.
- [20] Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 548.
- [21] Chen BK, Madigan NN, Hakim JS, et al. GDNF Schwann cells in hydrogel scaffolds promote regional axon regeneration, remyelination and functional improvement after spinal cord transection in rats[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e398-e407.
- [22] Sámano C, Nistri A. Mechanism of neuroprotection against experimental spinal cord injury by riluzole or methylprednisolone[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(1): 200-213.
- [23] Martins BC, Torres BB, de Oliveira KM, et al. Association of riluzole and dantrolene improves significant recovery after acute spinal cord injury in rats[J]. *Spine J*, 2018, 18(3): 532-539.
- [24] Kitamura K, Fujiyoshi K, Yamane J, et al. Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27706.
- [25] Wallner S, Peters S, Pitzer C, et al. The granulocyte-colony stimulating factor has a dual role in neuronal and vascular plasticity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 48.
- [26] Bakar D, Tanenbaum JE, Phan K, et al. Decompression surgery for spinal metastases: a systematic review [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41(2): E2.
- [27] Saadeh YS, Smith BW, Joseph JR, et al. The impact of blood pressure management after spinal cord injury: a systematic review of the literature [J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 43(5): E20.
- [28] Wang J, Pearse DD. Therapeutic hypothermia in spinal cord injury: the status of its use and open questions[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 16848-16879.
- [29] Martirosyan NL, Kalani MY, Bichard WD, et al. Cerebrospinal fluid drainage and induced hypertension improve spinal cord perfusion after acute spinal cord injury in pigs[J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(4): 461-468.
- [30] Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, et al. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(3): 319-330.
- [31] Forgione N, Fehlings MG. Rho-ROCK inhibition in the treatment of spinal cord injury[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(3-4): e535-e539.
- [32] Fehlings MG, Kim KD, Aarabi B, et al. Rho inhibitor VX-210 in acute traumatic subaxial cervical spinal cord injury: design of the SPinal cord Injury Rho INhibition InvestiGation (SPRING) clinical trial[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(9): 1049-1056.
- [33] Chen K, Marsh BC, Cowan M, et al. Sequential therapy of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training leads to cumulative improvements after spinal cord injury in rats [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 135-144.
- [34] Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular pathophysiology of gout[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 756-768.
- [35] Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(7): 914-924.
- [36] Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: a review[J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6(2): 120-133.
- [37] Williams RR, Bunge MB. Schwann cell transplantation: a repair strategy for spinal cord injury?[J]. *Prog Brain Res*, 2012, 201: 295-312.
- [38] Bunge MB, Monje PV, Khan A, et al. From transplanting Schwann cells in experimental rat spinal cord injury to their transplantation into human injured spinal cord in clinical trials

- [J]. Prog Brain Res, 2017, 231: 107-133.
- [39] Cattin AL, Burden JJ, Van Emmenis L, et al. Macrophage-induced blood vessels guide schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves[J]. Cell, 2015, 162(5): 1127-1139.
- [40] Liu J, Chen P, Wang Q, et al. Meta analysis of olfactory ensheathing cell transplantation promoting functional recovery of motor nerves in rats with complete spinal cord transection[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(20): 1850-1858.
- [41] Günther MI, Weidner N, Müller R, et al. Cell-seeded alginate hydrogel scaffolds promote directed linear axonal regeneration in the injured rat spinal cord[J]. Acta Biomater, 2015, 27: 140-150.
- [42] Wen Y, Yu S, Wu Y, et al. Spinal cord injury repair by implantation of structured hyaluronic acid scaffold with PLGA microspheres in the rat[J]. Cell Tissue Res, 2016, 364(1): 17-28.
- [43] Lee YS, Wu S, Arinzeh TL, et al. Enhanced noradrenergic axon regeneration into Schwann cell-filled PVDF-TrFE conduits after complete spinal cord transection[J]. Biotechnol Bioeng, 2017, 114(2): 444-456.

(收稿:2019-02-28)

(本文编辑:李圆圆)