

## • 综 述 •

## 脊髓损伤治疗方式的研究进展\*

刘沛昕 综述, 李兆峰, 孙军辉, 秦毅<sup>△</sup> 审校

(广东省珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院脊柱骨病科, 广东 珠海 519000)

**[摘要]** 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高致残率神经系统疾病,其继发性损害机制相互交织且复杂,SCI的治疗至今仍是医学界的一大难题,同时也是临床及基础研究的聚焦点。目前除传统的手术、激素治疗、中医治疗外,干细胞治疗、纳米材料、脑机科学等新兴方法也取得了较大进展并逐步运用于临床。该文就目前 SCI 治疗的研究进展进行综述。

**[关键词]** 脊髓损伤; 治疗; 干细胞移植; 基因工程; 纳米材料; 脑机工程; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.022 **中图法分类号:**R683.2

**文章编号:**1009-5519(2023)10-1720-07 **文献标识码:**A

**Research progress on treatment methods for spinal cord injury\***LIU Peixin, LI Zhaofeng, SUN Junhui, QIN Yi<sup>△</sup>

(Department of Spinal Orthopedics, Zhuhai People's Hospital/Zhuhai Hospital  
Affiliated with Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**[Abstract]** Spinal cord injury (SCI) is a kind of nervous system disease with high disability rate, and its secondary damage mechanism is interwoven and complex. The treatment of SCI is still a big problem in the medical field, but also the focus of clinical and basic research. At present, in addition to traditional surgery, hormone therapy, traditional Chinese medicine therapy, stem cell therapy, nanomaterials, brain computer science and other emerging methods have also made great progress and gradually applied in clinical. This article reviews the research progress of SCI therapy.

**[Key words]** Spinal cord injury; Therapeutic; Stem cell transplantation; Gene engineering; Nanomaterial; Brain computer engineering; Review

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统疾病,有较高的发病率及病死率,每年全球脊髓损伤新发患者约 70 万例<sup>[1]</sup>,而我国 SCI 的年发病率约 50 人次/100 万人,其中以不完全性四肢瘫多见(55.20%)<sup>[2]</sup>,发病年龄逐渐低龄化,男性的发病率是女性的 2~5 倍<sup>[3]</sup>。导致 SCI 的主要原因是交通意外和工伤事故,其次为竞技类体育运动或其他运动动作失误、火器锐器伤等。患者可出现脊髓损伤节段平面以下感觉、运动、自主神经功能的短暂或永久丧失<sup>[4]</sup>,严重影响患者正常工作生活,给家庭带来沉重的压力,同时产生巨大的社会负担。SCI 的致病机制包括脊髓的机械压迫、挫伤断裂等瞬时原发性损伤及后期的一系列病理生理病变造成的继发性损伤,如炎症、细胞凋亡等<sup>[5]</sup>,而继发性损伤是进一步引起脊

髓功能障碍及影响后期恢复的重要原因,使得临床上目前的治疗手段无法取得满意的疗效,而针对各类不同机制给予及时有效的干预措施是 SCI 治疗的基础,是当前需要医务人员努力投身研究的医学难题。

目前用于临床的治疗方法包括急性 SCI 后的外科手术、药物和中医治疗、高压氧等,同时新兴的干细胞移植、基因工程、纳米材料及脑机工程治疗等通过研究证实了有效性且逐渐运用于临床,为 SCI 患者康复开辟了新路径。现就 SCI 的治疗研究进展进行综述。

**1 手术治疗**

当发生急性创伤性 SCI 时,由于脊柱的不稳定,骨折块移位和压迫、血肿压迫等可继续加重脊髓机械性损伤,扩大其损伤范围。病理学发现,8 h 内,脊髓

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82174142);广东省自然科学基金项目(2021A1515410001);广东省珠海市人民医院培育项目(2019PY-14)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qinyi0225@163.com。

中央灰质出现出血坏死,脊髓周围白质出现继发性病变,72 h 脊髓灰质完全液化坏死,少突胶质细胞凋亡逐渐增加,白质液化坏死<sup>[6]</sup>,尽快对急性 SCI 患者行手术治疗十分重要。目前传统的手术方式主要为椎板切开减压术,目的是解除脊髓局部压迫。研究发现,对急性 SCI 早期患者进行硬脊膜切开减压术后,患者神经电生理监测指标明显提升,利于患者后期肢体肌肉运动功能恢复。对于脊髓广泛性水肿和髓内出血的患者,应及时处理髓内外的机械压迫,缓解持续压迫导致的不可逆损伤,而硬脊膜切开术可释放局限环境下水肿对脊髓造成的压力,及时恢复脊髓血供,消除缺血-水肿-缺血的恶性循环,减少脊髓继发性损伤,利于患者后期恢复<sup>[7]</sup>。有数据统计,在完全性 SCI 患者中 24 h 内行手术减压患者可至少提升 2 个 AISA 级别的神经功能<sup>[8]</sup>。BADHIWALA 等<sup>[9]</sup>随访发现,SCI 后的 24~36 h 内,随着手术时间推迟,运动恢复持续急剧下降,SCI 的 24~36 h 后,减压手术丧失了改善预后的能力。因此临床上,早期手术减压及复位固定治疗急性创伤性 SCI 已成为临床共识。

## 2 药物治疗

目前 SCI 的药物治疗主要目的为改善脊髓损伤区域微环境,保护幸存下来的神经元,减缓或抑制神经细胞凋亡坏死,以实现脊髓神经功能的恢复。经研究,对 SCI 患者神经功能恢复明确有效的药物只有甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)和单唾液酸四己糖神经节苷脂(asialoganglioside GM1, GM-1)<sup>[10]</sup>。与此同时,Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂、神经营养因子等其他药物也被证明在 SCI 治疗中具有一定的疗效,并逐步用于临床。

**2.1 糖皮质激素** 以 MP 为代表的糖皮质激素可以抑制炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1b 及 IL-1a 的产生,抑制炎症细胞活化以减少局部继发性炎症反应,防止脊髓组织受到进一步损伤<sup>[11]</sup>。其还可以抑制脂质过氧化并减少自由基产生、增加 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>依赖 ATP 酶活性、防止大量 Ca<sup>2+</sup>内流、改善局部组织的血供<sup>[12]</sup>。由此可见,急性 SCI 后早期应用糖皮质激素治疗至关重要。有证据表明,急性 SCI 患者在 8 h 内开始使用 MP 治疗,23 h 内分阶段持续运用 MP 可以显著改善患者脊髓神经功能<sup>[13]</sup>。当然,糖皮质激素的合理使用仍然存在争议,尚未形成一致的治疗方案,如延长治疗尚不能完全恢复患者的神经功能,患者 SCI 后是否在 8 h 内运用 MP 与其后期运动评分的提高无明显差异等,提示如何在 SCI 上发挥 MP 最大的疗效需更多的临床研究<sup>[14]</sup>。同时,冲击疗法使用大剂量激素可能导致患者的免疫功能

紊乱,出现肺部及泌尿系感染,而且大剂量激素可能会引起消化道应激性溃疡、出血等并发症,影响患者后期康复,这些不足极大限制了其用于 SCI 治疗,目前的相关研究主要聚焦于减少激素并发症、发挥其最大的治疗效果。

**2.2 GM-1 神经节苷脂**是一种含有 1 个唾液酸分子的糖脂,多位于细胞膜上,并且大量存在于脊髓中,具有促进神经元生长发育的功能<sup>[15]</sup>。在神经节苷脂家族中,GM-1 已被证明具有保护 SCI 后的脊髓和改善神经功能的作用<sup>[16]</sup>,和神经节苷脂家族一样具有维持局部 Ca<sup>2+</sup>水平的稳定、减轻组织水肿、抑制神经细胞凋亡、减少自由基、拮抗脂质过氧化、降低兴奋性氨基酸的毒性、募集神经生长因子及促进神经元再生发育的作用,并且能拮抗已产生的有毒物质,对恢复损伤部位的微环境平衡和保护神经元、神经纤维和突触的功能也有积极作用<sup>[17]</sup>,当其联合 MP 静脉注射可明显提升患者下肢肌力及浅表感觉功能<sup>[18]</sup>。夏宇等<sup>[19]</sup>将神经节苷脂 GD1a 联合神经营养因子 3 置于聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米微球中,回植 SCI 大鼠,发现该复合物可促进 SCI 周边运动神经元及神经纤维存活,改善大鼠运动能力。由此可见,GM-1 已被证明用于治疗 SCI 的有效性,并且联合其他药物同步治疗时可取得更好的成效。因此,恰当的联合用药治疗 SCI 也是一个值得深入研究的方向。

**2.3 Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂和神经营养因子** Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂是临床上常用的血管扩张降压药物。有研究证明,Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂对脑、脊髓血管具有选择性扩张作用,可以扩张脊髓血管。进一步研究发现,其能可逆地结合与 Ca<sup>2+</sup>通道相关的脑屏障受体并降低 Ca<sup>2+</sup>水平,并且可延缓 Ca<sup>2+</sup>内流、抑制脊髓血管平滑肌收缩、改善受损部位的血液灌注情况、降低炎症反应强度<sup>[20]</sup>。在给 SCI 大鼠注射氨氯地平后其可上调细胞自噬机制,有效抑制运动神经元凋亡和脊髓空洞形成,恢复其运动功能<sup>[21]</sup>。另一项研究提示,SCI 大鼠运用尼莫地平后在运动、疼痛相关行为和肢体痉挛症状方面有所改善,并且损伤区域和周围神经元数量、神经胶质的增生和腰段脊髓中降钙素基因相关肽(CGRP<sup>+</sup>)的纤维出芽及腰运动神经元 K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共转运蛋白 2(KCC2)表达的增加<sup>[22]</sup>,提示 Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂在 SCI 治疗的临床运用中具有其自身优势。

神经营养因子分为内源性和外源性,其中内源性除了神经营养因子-3 在脊髓发育早期表达较高外,其他营养因子的水平通常太低,无法对脊髓神经再生产积极作用,并且 SCI 后局部内源性神经营养因子的缺乏也是轴突变性和神经元凋亡的一大原因<sup>[23]</sup>。近

年来,应用神经营养因子治疗 SCI 成为国内外学者的关注点,发现运用外源性营养因子可以抑制脊髓神经元凋亡并促进神经再生,再恢复患者神经功能尚取得了满意的效果<sup>[23]</sup>。现阶段最常用的外源性神经营养因子包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3 (neurotrophins-3, NT-3)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)和胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)。它们已被报道可促进脊髓神经细胞存活,刺激轴突的生长,并促进患者功能恢复<sup>[24]</sup>。但是,血脑屏障的隔离作用会影响损伤区域的神经营养因子水平,需反复大剂量给药。随着研究的进展,使用纳米材料支架联合神经营养因子和干细胞的复合物进行 SCI 治疗逐渐进入了医学研究者的视野<sup>[25]</sup>,为 SCI 的临床治疗提供了新的思路与方法。

### 3 中医治疗

近年来,随着对中医理论的深度理解、临床运用实践及中药治疗疾病具体分子机制的研究不断深入,中医治疗 SCI 也逐渐被临床医生所关注,尤其在中药单体成分研究方面取得了一定的进展。有研究指出,姜黄素能抑制 SCI 后神经细胞凋亡,下调胶质纤维酸性蛋白表达,抑制星形胶质细胞趋化因子过载,明显提高 SCI 大鼠下肢运动能力<sup>[26-27]</sup>。在 SCI 大鼠模型中,运用芹黄素可通过 TGF $\beta$ /SMADs 信号通路降低 SCI 后成纤维细胞相关因子的表达,增加大鼠体内神经生长因子水平,抑制 SCI 后脊髓纤维瘢痕的形成<sup>[28]</sup>。

中医理论认为,SCI 属中医学的“痿证”范畴,且与督脉密切相关。《难经·二十八难》中记载“督脉者,起于下极之俞,并于脊里,上至风府,入属于脑。”督脉循行贯穿整个脊柱,脊髓位于脊柱中心,因而 SCI 实则为督脉损伤。督脉受损,则阳经气血不能滋养四肢经络肌肉,使四肢活动受限,畏寒肢冷。而针灸治疗“痿证”具有悠久的历史,其取得的效果已得到国内外医学研究者的普遍认可<sup>[29]</sup>。邢英茹等<sup>[30]</sup>对 SCI 患者进行针灸与康复治疗结合的方法进行治疗,通过观察发现早期治疗患者功能独立性评定、感觉触觉功能及运动功能评分得到好转。电针方面,受到悬吊运动训练并联合电针治疗的 SCI 患者 ASIA 和脊髓电生理评价有明显提高<sup>[29]</sup>。中医药以其独特的方式治疗 SCI 并证实了其有效性,能改善患者的神经功能,减少

并发症和提高患者生活质量。尽管中医药具有抑制炎症反应、促进营养因子分泌及促进再生等治疗作用,但大多数机制仍是相互关联作用而非独立效应,并且众多治疗手段依然停留于动物实验层面,缺乏足够的临床研究,进而限制其临床上的应用和治疗效果的提升<sup>[31]</sup>。因此,将中医药治疗更好地应用于 SCI 及其规范化治疗方案的确认需要更深入地对中医药治疗 SCI 机制进行研究。

### 4 高压氧治疗

高压氧治疗疾病具有悠久的历史,尤其对缺血性厌氧性疾病的治疗效果显著,因此高压氧治疗也用于 SCI 的治疗。高压氧可提高脊髓氧分压,改善脊髓缺氧微环境。同时,高压氧有许多其他功能,包括保护周围神经组织、通过控制 caspase-3 表达抑制细胞凋亡、减少 SCI 区线粒体功能障碍、减少出血面积和水肿等<sup>[32]</sup>。MENG 等<sup>[33]</sup>在研究 SCI 大鼠模型中发现,高压氧治疗可激活 SDF-1/CXCR4 轴,促进脑源性神经营养因子表达,促进大鼠 SCI 肢体运动神经功能恢复。TURNER 等<sup>[34]</sup>通过对大鼠基因组富集分析表明,高压氧能上调与电子传递,线粒体功能和氧化磷酸化相关途径的基因并下调炎症相关途径[包括细胞因子和核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)]和凋亡信号相关基因。在临床研究中,脊柱骨折伴随 SCI 的患者在术后规律行高压氧治疗,其 AISA 评分、感觉功能明显提高<sup>[35]</sup>。并且,高压氧联合传统康复训练治疗同样可以提升 SCI 患者的恢复效果,改善生活质量<sup>[36]</sup>。高压氧作为一种 SCI 临床辅助治疗的重要手段,联合其他治疗方式往往可以发挥更大的治疗效果,可进一步改善患者的愈后。

### 5 干细胞移植

SCI 后脊髓灰质神经元凋亡坏死,白质神经传导束的脱髓鞘及断裂导致神经功能障碍,由于神经元的不可再生性和受伤后局部微环境的抑制作用,使得脊髓神经损伤难以恢复。近年来,基于干细胞移植的脊髓神经元再生逐渐进入临床工作者的视野,目前常用于移植的细胞是骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、神经膜细胞和嗅觉去鞘细胞<sup>[37]</sup>。其中最受瞩目的是 BMSCs,相比其他细胞, BMSCs 具有来源多、取材方便、可塑性强和增殖力高、低免疫原性及可在宿主内长时间存活等优势<sup>[38]</sup>。SAITO 等<sup>[39]</sup>在 2008 年应用 BMSCs 于人 SCI 的临床治疗试验,发现患者的神经功能获得改善。

与此同时, BMSCs 还以它能分泌相关外泌体而闻名, BMSCs 外泌体具有免疫原性低、稳定性高等优势,相比间充质干细胞更易穿过血脑屏障和血脊髓屏

障,而外泌体中除了蛋白质、脂质等还有大量的 miRNAs。miRNAs 是一种内源性小非编码 RNA,是转录后水平基因表达的负调节因子<sup>[40]</sup>。并且,越来越多研究证明了 SCI 的病理生理过程涉及及相关特异性的 miRNAs<sup>[41]</sup>。有研究发现,SCI 大鼠的 BMSCs 外泌体中 miR-338-5p 的过表达显著增加了神经丝蛋白-M 和生长相关蛋白-43 的表达,而糖蛋白和胶质纤维酸性蛋白,可在急性 SCI 后提供神经保护作用,同时下调靶基因 Cnr1 的表达而增加 cAMP,激活基因 Rap1,进而激活 PI3K/Akt 途径抑制了神经细胞凋亡<sup>[42]</sup>。另一项研究证明,BMSCs 外泌体内传递的 miR-23b 能靶向结合 toll 样受体 TLR4,抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活,缓解局部炎症反应,防止神经元进一步受损,提供良好的神经修复条件,进而提升 SCI 大鼠的神经功能<sup>[43]</sup>。BMSCs 可分化为神经元、胶质细胞,替代受损细胞。同时降低释放的促凋亡因子水平,抑制细胞凋亡及炎症反应。并且它能释放促进突触再生与延长的营养因子,如 BDNF 和 NGF,促进神经细胞存活和神经纤维的延长、轴突和髓鞘的再生,提供相对稳定的修复环境<sup>[44]</sup>。毋庸置疑,干细胞治疗 SCI 具有光明的前景,动物实验显示了满意的结果。但是,动物模型通常采用“量身定制”标准化方案进行,无法模拟具有突发性及随机性损伤部位的人类 SCI,其临床试验仍停留于 I/II 期,没有确切的标准治疗方案,缺乏大型 III 期临床试验。由于局部微环境,移植的干细胞存活率低,存活的细胞大多分化为神经胶质细胞<sup>[45]</sup>。随着技术的发展,让干细胞移植在临床上能真正获得满意的成效仍任重道远。

## 6 纳米材料

纳米材料治疗 SCI 旨在获得提供神经细胞定向生长的标准化和功能化结构。越来越多的研究在开发用于制造三维纳米支架的技术,此类支架可作为患者神经再生的物理支持,有助于更好地植入细胞和利于细胞生长的营养因素<sup>[46]</sup>。纳米技术可以制造控释纳米颗粒和纳米纤维,材料可以设计成纳米尺寸,因此它能模拟神经组织的结构。另一方面,该技术能运用组织工程来封装并控制药物的时空释放。这些纳米元件提供了一种指导神经细胞行为的方案,诱导神经元生长,进而提高细胞存活率并减少炎症。目前用于 SCI 研究的有胶原蛋白、透明质酸、壳聚糖、明胶、琼脂糖、藻酸盐、纤维蛋白及聚- $\epsilon$ -己内酯等合成聚合物等<sup>[47]</sup>。其中,纤维蛋白有较好的生物相容性、可塑性、灵活性,能促进神经元再生及延缓胶质细胞堆积,框架内的营养因子可提升干细胞存活率并增加神经纤维的密度<sup>[45]</sup>。又如聚酯材料的代表聚丙烯延胡索

酸酯,结合胶原及神经营养因子 3 可促进 SCI 受损区神经元和轴突再生<sup>[48]</sup>。LI 等<sup>[49]</sup>研发了间充质干细胞联合神经营养因子 3 的丝素蛋白涂层明胶海绵支架,移植后其框架内的干细胞逐步扩散,明显抑制 SCI 后的局部炎症反应,阻止神经元进一步坏死。另一方面,3D 打印技术的运用也促进了纳米材料参与疾病治疗的发展。刘晓云<sup>[50]</sup>利用羟丁基壳聚糖-纳米短纤维、透明质酸和基质胶 3D 打印制作神经干细胞脊髓仿生支架,结合神经干细胞移植 SCI 大鼠,发现大鼠 SCI 部位神经元再生、胶质瘢痕沉积减少等,明显改善大鼠后肢运动功能。由此可见,纳米材料应用为临床和神经科学实验提供无数的可能性,但在 SCI 治疗方面仍处于研究的早期阶段,是值得关注和研究的新路径。

## 7 脑机接口技术

脑机接口技术,指运用神经生理学、计算机学和工程学原理,实现人脑和计算机驱动器之间及其他机械设备建立实时双向连接,可追溯至 1950 年代,历经几十年的发展在多个领域得到应用。其中在 SCI 截瘫患者中,通过研究分布式神经回路在机体行为中的动态生理特征,可以运用计算机解析脑电信号,刺激相对应的神经肌肉以达到 SCI 患者肢体运动功能的恢复,或通过计算机驱动机械假肢或模拟驱动器实现截瘫患者重获上下肢运动功能,从而获得一定生活自理能力<sup>[51]</sup>。DONATI 等<sup>[52]</sup>运用机器人下肢矫形器对慢性截瘫患者行长达 12 个月行走模拟训练,患者肢体感觉及运动能力明显改善。SAMEJIMA 等<sup>[53]</sup>根据相关分析算法,通过颈椎 SCI 大鼠感觉运动皮层中的多通道局部电势场解码了前肢运动模式,使用小型板载计算机解码信号刺激硬脊膜,实现了大鼠前肢自主运动功能的恢复。尽管脑机接口技术在 SCI 后患者康复方面拥有其独到优势,但因植入物及计算机硬件的兼容性、设备技术水平、治疗费用到患者精神类药物使用和精神疾病的干扰等,限制了该技术在临床上的广泛应用<sup>[54]</sup>。同时实验大多停留于早期动物实验探索阶段,或个别患者的临床试验。需要更多相关临床研究来对此治疗方式的可行性加以验证。

## 8 小结与展望

当前,SCI 的发病率仍呈现逐年增加的趋势,且发病年龄也明显年轻化。由于 SCI 致病机制的复杂及多元性,临床上仍主要是采用早期手术减压及激素等药物控制继发性损害。随着医学科学技术的不断发展和临床研究的不断深入,对 SCI 的致病机制有了更加深入系统的了解,已经从微观角度揭示 SCI 的潜在致病机制,以分子水平了解各机制之间相互关系,尝

试多维度、多角度指导临床治疗实验和应用。目前新兴的治疗手段如干细胞移植、纳米材料应用和脑机科学等,已在实验中证明其治疗 SCI 有一定效果。与此同时,中医药也在逐步显现治疗 SCI 的独特优势,可在协助患者功能康复方面发挥有效作用。尽管对 SCI 机制的认知及治疗方式已取得一定的突破性进展,但目前已有的治疗方法对 SCI 仍有一定局限性,对于 SCI 患者功能恢复还存在不足,而且新材料应用、新技术使用大多仍然停留在实验阶段,能否在临床上广泛使用并发挥作用依然需要进一步深入开展临床研究验证。因此,深入开展联合用药探索、医工交叉融合、中西医结合康复、干细胞移植等在治疗 SCI 实验室和临床研究,寻找安全、有效、可及的治疗方案,促进更多患者的康复,将是临床工作者为之努力的方向。

### 参考文献

- [1] KUMAR R, LIM J, MEKARY R A, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume[J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e345-e363.
- [2] 郝定均, 贺宝荣, 闫亮, 等. 2018 年中国创伤性脊髓损伤流行病学特点[J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37(7): 618-627.
- [3] QUADRI S A, FAROOQUI M, IKRAM A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425-441.
- [4] KARSY M, HAWRYLUK G. Modern medical management of spinal cord injury [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(9): 65.
- [5] 季英楠, 东黎阳, 冯时. 白三烯受体拮抗剂对脊髓损伤大鼠氧化应激及细胞凋亡的影响及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(1): 66-69.
- [6] 曲延镇, 罗政, 郭晓东, 等. 硬脊膜或脊髓切开减压治疗脊髓损伤后广泛水肿或不伴髓内血肿[J]. *中华骨科杂志*, 2015, 35(7): 707-713.
- [7] 赖伟华, 罗思婵, 汤穆洽, 等. 减压手术时机对急性创伤性脊髓损伤患者预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(6): 738-742.
- [8] TER WENGEL P V, DE WITT HAMER P C, PAUPTIT J C, et al. Early surgical decompression improves neurological outcome after complete traumatic cervical spinal cord injury: a Meta-Analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(6): 835-844.
- [9] BADHIWALA J H, WILSON J R, WITIW C D, et al. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): 117-126.
- [10] GEISLER F H, COLEMAN W P, GRIECO G, et al. The sygen multicenter acute spinal cord injury study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(24 Suppl): S87-S98.
- [11] COSTA D D, BEGHI E, CARIGNANO P, et al. Tolerability and efficacy of erythropoietin (EPO) treatment in traumatic spinal cord injury: a preliminary randomized comparative trial vs. methylprednisolone (MP)[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(9): 1567-1574.
- [12] LEE J M, YAN P, XIAO Q L, et al. Methylprednisolone protects oligodendrocytes but not neurons after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(12): 3141-3149.
- [13] SULTAN I, LAMBA N, LIEW A, et al. The safety and efficacy of steroid treatment for acute spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2020, 6(2): e03414.
- [14] CANSECO J A, KARAMIAN B A, BOWLES D R, et al. Updated review: the steroid controversy for management of spinal cord injury[J]. *World Neurosurg*, 2021, 150: 1-8.
- [15] MAGISTRETTI P J, GEISLER F H, SCHNEIDER J S, et al. Gangliosides: treatment avenues in neurodegenerative disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 859.
- [16] TORELLI A G, CRISTANTE A F, DE BARROS-FILHO T E P, et al. Effects of ganglioside GM1 and erythropoietin on spinal cord injury in mice: functional and immunohistochemical assessments[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2022, 77: 100006.
- [17] HUANG F, DONG X F, ZHANG L P, et al. The neuroprotective effects of NGF combined with GM1 on injured spinal cord neurons in vitro[J]. *Brain Res Bull*, 2009, 79(1): 85-88.
- [18] 朱凤臣, 张铭华, 蒋电明. 联合用药治疗急性脊髓损伤的临床研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(4): 9-11.
- [19] 夏宇, 孙佳, 齐争艳, 等. 缓释神经营养因子 3 和

- 神经节苷脂 GD1a 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米微球修复大鼠脊髓损伤[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(16): 2518-2524.
- [20] KUSUYAMA K, TACHIBANA T, YAMANAKA H, et al. Upregulation of Calcium Channel alpha-2-delta-1 subunit in dorsal Horn contributes to spinal cord injury-induced tactile allodynia[J]. *Spine J*, 2018, 18(6): 1062-1069.
- [21] HUANG Y, REN H, GAO X, et al. Amlodipine improves spinal cord injury repair by inhibiting motoneuronal apoptosis through autophagy up-regulation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2022, 47(17): E570-E578.
- [22] GUO F L, ZHENG X L, HE Z Y, et al. Nimodipine promotes functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 733420.
- [23] MUHEREMU A, SHU L, LIANG J, et al. Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury[J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1): 494-511.
- [24] HARVEY A R, LOVETT S J, MAJDA B T, et al. Neurotrophic factors for spinal cord repair: Which, where, how and when to apply, and for what period of time? [J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 36-71.
- [25] JI W C, LI M, JIANG W T, et al. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 overexpression by adipose-derived stem cells combined with silk fibroin/chitosan scaffold in spinal cord injury[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(5): 361-371.
- [26] LIN M S, SUN Y Y, CHIU W T, et al. Curcumin attenuates the expression and secretion of RANTES after spinal cord injury in vivo and lipopolysaccharide-induced astrocyte reactivation in vitro[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(7): 1259-1269.
- [27] LIN M S, LEE Y H, CHIU W T, et al. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury[J]. *J Surg Res*, 2011, 166(2): 280-289.
- [28] JIN Z X, TIAN L G, ZHANG Y, et al. Apigenin inhibits fibrous scar formation after acute spinal cord injury through TGF $\beta$ /SMADs signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1883-1894.
- [29] 牛秋妍, 任亚锋, 张晓勇, 等. 电针配合悬吊运动训练治疗不完全性脊髓损伤疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(5): 477-483.
- [30] 邢英茹, 杨勇, 田飞, 等. 针灸联合不同时间的康复治疗对脊髓损伤患者恢复效果的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21): 135-138.
- [31] 孙忠人, 徐思禹, 李全, 等. 近 5 年中药治疗脊髓损伤相关机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 132-135.
- [32] HUANG L Y, ZHANG Q, FU C Y, et al. Effects of hyperbaric Oxygen therapy on patients with spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2021, 34(6): 905-913.
- [33] MENG X L, HAI Y, ZHANG X N, et al. Hyperbaric Oxygen improves functional recovery of rats after spinal cord injury via activating stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine receptor 4 axis and promoting brain-derived neurotrophic factor expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(6): 699-706.
- [34] TURNER S M F, SUNSHINE M D, CHANDRAN V, et al. Hyperbaric Oxygen therapy after Mid-Cervical spinal contusion injury[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(9/10): 715-723.
- [35] 刘丹. 高压氧在脊柱骨折合并脊髓损伤术后的应用效果分析[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2021, 33(5): 354-357.
- [36] 侯铁东. 高压氧联合传统康复训练治疗脊髓损伤患者的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(9): 67-69.
- [37] MACKAY-SIM A, ST JOHN J A. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries[J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(1): 174-180.
- [38] LIAU L L, LOOI Q H, CHIA W C, et al. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 112.
- [39] SAITO F, NAKATANI T, IWASE M, et al. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report

- [J]. *J Trauma*, 2008, 64(1): 53-59.
- [40] 张安维. miR-338-5p 修饰 BMSCs 来源外泌体对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [41] NING B, GAO L, LIU R H, et al. microRNAs in spinal cord injury: potential roles and therapeutic implications[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(9): 997-1006.
- [42] ZHANG A W, BAI Z B, YI W W, et al. Over-expression of miR-338-5p in exosomes derived from mesenchymal stromal cells provides neuroprotective effects by the Cnr1/Rap1/Akt pathway after spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136124.
- [43] NIE H F, JIANG Z S. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles deliver microRNA-23b to alleviate spinal cord injury by targeting toll-like receptor TLR4 and inhibiting NF- $\kappa$ B pathway activation[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8157-8172.
- [44] LIN L Y, LIN H F, BAI S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) improved functional recovery of spinal cord injury partly by promoting axonal regeneration[J]. *Neurochem Int*, 2018, 115: 80-84.
- [45] COFANO F, BOIDO M, MONTICELLI M, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2698.
- [46] ZHANG L G, FISHER J P, LEONG K W. 3D bio-printing and nanotechnology in tissue engineering and regenerative medicine[M]. Academic Press, 2015.
- [47] ZIMMERMANN R, VIEIRA ALVES Y, SPERLING L E, et al. Nanotechnology for the treatment of spinal cord injury[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2021, 27(4): 353-365.
- [48] CHEN X, ZHAO Y N, LI X, et al. Functional multichannel poly(propylene fumarate)-Collagen scaffold with Collagen-Binding neurotrophic factor 3 promotes neural regeneration after transected spinal cord injury [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(14): e1800315.
- [49] LI X, HAN J, ZHAO Y N, et al. Functionalized collagen scaffold implantation and cAMP administration collectively facilitate spinal cord regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2016, 30: 233-245.
- [50] 刘晓云. 3D 打印技术构建干细胞仿生支架用于软骨及脊髓损伤修复的研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [51] LEBEDEV M A, NICOLELIS M A L. Brain-Machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 767-837.
- [52] DONATI A R C, SHOKUR S, MORYA E, et al. Long-Term training with a Brain-Machine Interface-Based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30383.
- [53] SAMEJIMA S, KHORASANI A, RANGANA THAN V, et al. Brain-Computer-Spinal interface restores upper limb function after spinal cord injury[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29: 1233-1242.
- [54] RUPP R. Challenges in clinical applications of brain computer interfaces in individuals with spinal cord injury[J]. *Front Neuroeng*, 2014, 7: 38.

(收稿日期: 2022-08-27 修回日期: 2023-02-18)