

# 干细胞移植修复脊髓损伤的策略与进展

何宛俞<sup>1</sup>, 程乐平<sup>1, 2</sup>

<https://doi.org/10.12307/2024.145>

投稿日期: 2023-03-16

采用日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-05-26

在线日期: 2023-06-21

中图分类号:

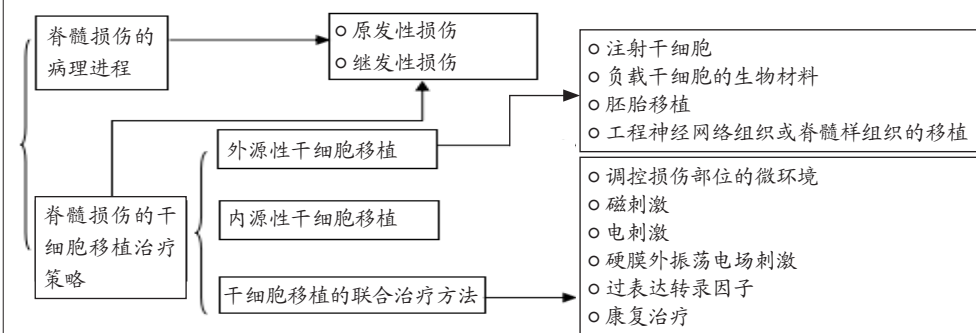
R459.9; R318; R622+3

文章编号:

2095-4344(2024)19-03090-07

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 干细胞移植修复脊髓损伤的策略



## 文题释义:

**干细胞:** 是一种具有自我复制和多向分化潜能的未分化细胞。在合适的条件下, 干细胞可以分化成多种不同类型的细胞, 比如神经细胞、血液细胞、胰腺细胞等, 从而实现了对损伤细胞或组织的修复作用, 但目前干细胞的临床应用大多仍处于实验阶段。

**脊髓损伤:** 脊髓是大脑与躯体联系的通道, 它负责控制身体的感觉、运动以及自主神经的功能。由于某些原因例如交通事故、运动损伤、跌倒等导致脊髓受到损伤, 将使损伤部位以下脊髓的正常功能部分或完全丧失。原发性及继发性脊髓损伤导致神经组织的缺失及胶质瘢痕与囊肿的形成。目前临床上尚无有效根治脊髓损伤的方法。

## 摘要

**背景:** 脊髓损伤不仅给患者的身体和心理造成严重的伤害, 而且给社会带来沉重的经济负担。脊髓损伤最初由机械性创伤造成, 随后引起继发性损伤, 并且随着病情的发展, 逐渐形成胶质瘢痕。

**目的:** 归纳总结脊髓损伤的病理进程和干细胞移植修复脊髓损伤的策略, 以期脊髓损伤的治疗提供最佳方案。

**方法:** 应用计算机检索PubMed和中国知网数据库, 中文检索词为“干细胞移植, 脊髓损伤”, 英文检索词为“stem cell, spinal cord injury, spinal cord, mesenchymal stem cells, neural stem cells, pathophysiology, clinical trial, primary injury, secondary injury”, 按照纳入和排除标准对文献进行筛选, 最终纳入91篇文献进行综述分析。

**结果与结论:** ①干细胞移植修复脊髓损伤的策略分为外源性干细胞移植和内源性干细胞移植, 将治疗脊髓损伤的外源性干细胞移植策略分为4种, 分别是将干细胞注射到损伤部位、负载干细胞的生物材料移植、胚胎组织移植、工程神经网络组织或脊髓样组织的移植; ②与单一的治疗方式相比, 联合治疗可更有效促进神经再生和脊髓功能恢复; ③调控损伤部位的微环境、磁刺激、电刺激、振荡电场刺激、过表达转录因子、康复治疗等可与干细胞移植进行联合治疗, 从而促进脊髓功能的恢复。

**关键词:** 脊髓损伤; 原发性损伤; 继发性损伤; 胶质瘢痕; 干细胞移植; 生物材料; 间充质干细胞; 联合治疗

## Strategies and advance on stem cell transplantation for repair of spinal cord injury

He Wanyu<sup>1</sup>, Cheng Leping<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neuroscience and Guangxi Key Laboratory of Brain Science, Guangxi Health Commission Key Laboratory of Basic Research on Brain Function and Disease, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Longevity and Aging-Related Diseases of Chinese Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Cheng Leping, PhD, Professor, Master's supervisor, Doctoral supervisor, Institute of Neuroscience and Guangxi Key Laboratory of Brain Science, Guangxi Health Commission Key Laboratory of Basic Research on Brain Function and Disease, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; Key Laboratory of Longevity and Aging-Related Diseases of Chinese Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

<sup>1</sup>广西医科大学基础医学院, 神经科学研究所, 广西脑科学研究重点实验室, 广西壮族自治区卫生健康委员会脑功能与脑疾病基础研究重点实验室(广西医科大学), 广西壮族自治区南宁市 530021; <sup>2</sup>长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 广西壮族自治区南宁市 530021

**第一作者:** 何宛俞, 女, 1997年生, 海南省万宁市人, 汉族, 广西医科大学在读硕士, 主要从事非神经元细胞转分化为神经元的研究。

**通讯作者:** 程乐平, 博士, 教授, 硕士生导师, 博士生导师, 广西医科大学基础医学院, 神经科学研究所, 广西脑科学研究重点实验室, 广西壮族自治区卫生健康委员会脑功能与脑疾病基础研究重点实验室(广西医科大学), 广西壮族自治区南宁市 530021; 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 广西壮族自治区南宁市 530021

<https://orcid.org/0009-0009-3942-7152> (何宛俞)

**基金资助:** 国家自然科学基金资助项目(32070976), 项目负责人: 程乐平; 广西科技基地和人才专项(AD21075052), 项目负责人: 程乐平

**引用本文:** 何宛俞, 程乐平. 干细胞移植修复脊髓损伤的策略与进展[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(19):3090-3096.



## Abstract

**BACKGROUND:** Spinal cord injury not only causes serious physical and psychological injuries to patients but also brings a heavy economic burden to society. Spinal cord injury is initially triggered by mechanical trauma, followed by secondary injuries, and as the disease progresses, a glial scar develops.

**OBJECTIVE:** To summarize the pathological process of spinal cord injury and strategies for stem cell transplantation to repair spinal cord injury, aiming to provide the best protocol for treating spinal cord injury.

**METHODS:** Computer search was used to search PubMed and CNKI databases. Chinese search terms were “stem cell transplantation, spinal cord injury”. English search terms were “stem cell, spinal cord injury, spinal cord, mesenchymal stem cells, neural stem cells, pathophysiology, clinical trial, primary injury, secondary injury”. The literature was screened according to the inclusion and exclusion criteria. Finally, 91 articles were included for review analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) The strategies for repairing spinal cord injury through stem cell transplantation can be divided into exogenous stem cell transplantation and endogenous stem cell transplantation. The exogenous stem cell transplantation strategy for the treatment of spinal cord injury is divided into four kinds: injecting stem cells into the site of injury; transplantation of biomaterials loaded with stem cells; fetal tissue transplantation; transplantation of engineered neural network tissue or spinal cord-like tissue. (2) Compared with a single treatment method, combination therapy can more effectively promote nerve regeneration and spinal cord function recovery. (3) Microenvironment regulating the injury site, magnetic stimulation, electrical stimulation, epidural oscillating electric field stimulation, transcription factor overexpression and rehabilitation therapy can be combined with stem cell transplantation for combination therapy, thereby promoting the recovery of spinal cord function.

**Key words:** spinal cord injury; primary injury; secondary injury; glial scar; stem cell transplantation; biomaterial; mesenchymal stem cell; combination therapy

**Funding:** National Natural Science Foundation of China, No. 32070976 (to CLP); Science and Technology Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. AD21075052 (to CLP)

**How to cite this article:** HE WY, CHENG LP. Strategies and advance on stem cell transplantation for repair of spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(19):3090-3096.

## 0 引言 Introduction

脊髓损伤是指作用于脊髓并造成脊髓功能发生临时或永久改变的损伤，它常造成损伤部位以下的感觉、运动以及内脏感知功能部分或完全丧失。随着世界人口的增长，脊髓损伤患者数量增加，但脊髓损伤的年龄标准化患病率没有显著变化<sup>[1]</sup>。脊髓损伤常因交通事故、跌倒引起，导致脊椎、小关节、椎间盘和韧带结构受伤并失去稳定性，冲击转移到脊髓并对其造成损伤<sup>[2-3]</sup>。目前临床上尚无有效根治脊髓损伤的方法。急性期脊髓损伤患者的治疗策略包括药物治疗和手术干预，但急性期脊髓损伤的治疗策略仍存在许多争议，包括手术干预的最佳时机、早期减压与延迟减压的疗效、甲泼尼龙的使用等<sup>[4]</sup>。由于缺乏共识，各治疗中心的最佳护理标准各不相同<sup>[4]</sup>。

目前已经有多篇文献提及干细胞对脊髓损伤的作用机制，较少有文献归纳总结干细胞移植修复脊髓损伤的策略。此文章不仅归纳总结干细胞移植修复脊髓损伤的策略，而且还介绍了与干细胞移植进行联合治疗脊髓损伤的策略，这将为根据脊髓损伤的不同阶段、不同损伤程度，选择最佳的干细胞移植治疗方案打下坚实的基础。

## 1 资料和方法 Data and methods

## 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 2 月至 2023 年 4 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2023 年 4 月之前发表的文献。

1.1.3 检索数据库 PubMed 和中国知网数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“干细胞移植，脊髓损伤”，英文检索词为“stem cell, spinal cord injury, spinal cord, mesenchymal stem cells, neural stem cells, pathophysiology, clinical trial, primary injury, secondary injury”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著及综述。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例，见图 1。

1.1.7 检索文献量 初步检索到 2 528 篇英文文献，113 篇中文文献。

## 1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①与干细胞和脊髓损伤密切相关的文献；②与脊髓损伤病理进程相关的文献；③内容真实可靠的文献；④选择有权威的相关杂志。

1.2.2 排除标准 ①相关的研究重复；②内容久远的文献；③结论不明确的文献；④相关性差或无关的文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 计算机初步检索到 2 641 篇文献（英文文献 2 528 篇，中文文献 113 篇），通过阅读文献题目、摘要、结果、讨论部分，初步排除 2 426 篇相关文献（英文文献 2 331 篇，中文文献 95 篇），通过阅读全文后再次排除与研究目的有所偏差的、质量不高的文献 123 篇，最终纳入 91 篇符合标准的文献（英文文献 85 篇，中文文献 6 篇）进行综述，见图 2。

| PubMed 数据库                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| #1 Spinal cord injury [All Fields]                                                  |
| #2 (Spinal cord injury) AND (Secondary injury) [All Fields]                         |
| #3 (Spinal cord injury) AND (Primary injury) [All Fields]                           |
| #4 (Stem cell transplantation) AND (Clinical trial) [All Fields]                    |
| #5 Stem cell [All Fields]                                                           |
| #6 Astrocyte scar [All Fields]                                                      |
| #7 ((Stem cell) AND (Spinal cord injury)) AND (Mesenchymal stem cells) [All Fields] |
| #8 (Spinal cord injury) AND (Astrocyte scar) [All Fields]                           |
| #9 (Spinal cord injury) AND (Pathophysiology) [All Fields]                          |
| #10 (Spinal cord) AND (Stem cell) [All Fields]                                      |
| #11 (Spinal cord) AND (Neural stem cells) [All Fields]                              |
| #12 (Spinal cord injury) AND (Stem cell transplantation) [All Fields]               |

图 1 | PubMed 数据库文献检索策略图

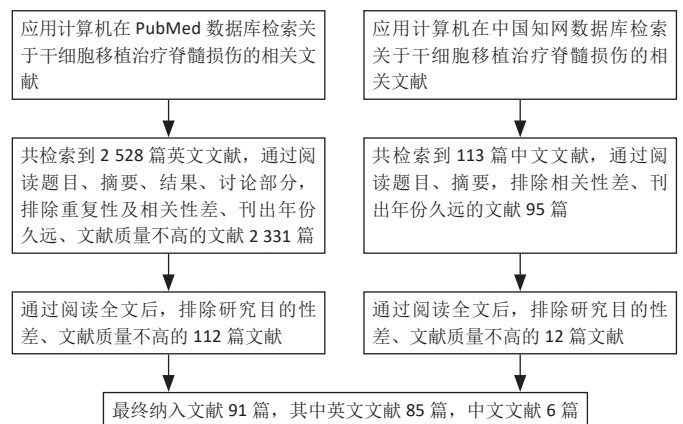


图 2 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

2.1 脊髓损伤的病理生理进程 脊髓损伤发生后，首先会引起原发性损伤，其次是继发性损伤。在继发性损伤期间，通常将形成胶质瘢痕<sup>[5-6]</sup>，见图 3。

2.1.1 原发性损伤 原发性损伤是由于机械外力作用于脊髓而引起，从而导致脊髓组织挫伤和出血，损伤部位神经轴突损伤和神经元死亡，这是一个不可逆的过程<sup>[5]</sup>。原发性损伤持续时间很短。原发性损伤会导致炎症因子上调以及小胶质细胞和中性粒细胞等免疫细胞浸润<sup>[7]</sup>。这些细胞将继续产生更多的炎症递质，过度的炎症反应会导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。损伤部位的免疫细胞外渗对受伤的脊柱组织施加压力，进一步阻碍血液的流动，引起血管痉挛<sup>[8]</sup>。血-脊髓屏障是血液和脊髓之间的物理屏障，它能够阻止毒素、血细胞和病原体进入脊髓，以维持脊髓内环境的平衡状态<sup>[9]</sup>。在脊髓损伤发生后，这种平衡状态被破坏<sup>[9]</sup>。研究表明，保持血-

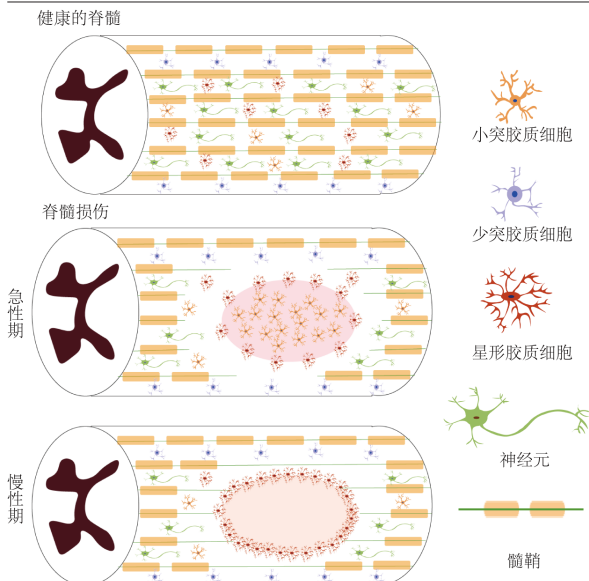


图3 | 脊髓损伤的病理进程

脊髓屏障的完整性可以促进脊髓损伤后损伤部位的恢复和功能改善<sup>[9]</sup>。常规的核磁共振成像在脊髓损伤的诊断检查中起着至关重要的作用，该技术可以揭示原发性脊髓损伤的宏观结构证据，如出血、水肿、创伤后囊肿和组织桥等<sup>[10]</sup>。

**2.1.2 继发性损伤** 继发性损伤根据损伤时间及病理生理表现分为3个阶段，即急性期、亚急性期和慢性期。急性期在脊髓损伤发生后立即开始，包括血管损伤、离子失衡、神经递质积累（兴奋性毒性）、自由基形成、钙内流、脂质过氧化、炎症、水肿和坏死的细胞死亡<sup>[11]</sup>，其中兴奋性毒性是由于谷氨酸浓度过高、离子型谷氨酸受体过度激活、 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Na}^{+}$ 内流增加、神经元去极化所致。激活电压门控钙离子通道后， $\text{Ca}^{2+}$ 进一步流入，结果细胞质中的 $\text{Ca}^{2+}$ 过多， $\text{Ca}^{2+}$ 稳态被打破，最终导致细胞凋亡<sup>[12]</sup>。此外，各种细胞因子和趋化因子参与其中，导致严重的炎症反应。亚急性期发生在损伤后第2天至2周。在此阶段，受损的星形胶质细胞发生细胞水肿和坏死，而受损组织周围的星形胶质细胞增殖则起到止血、重建血脑屏障以及限制免疫细胞流入的作用<sup>[13]</sup>。慢性期从脊髓损伤后3个月开始，其特征是囊肿形成、轴突坏死和瘢痕成熟<sup>[6]</sup>。

髓鞘对维持轴突的完整性至关重要，其可以促进轴突信号传导<sup>[14-17]</sup>。在中枢神经系统中，少突胶质细胞负责生成和维持不同轴突的髓鞘<sup>[18-19]</sup>。在脊髓损伤后1周内，损伤区域的少突胶质细胞凋亡水平达到峰值，少突胶质细胞的坏死和凋亡是轴突脱髓鞘的主要原因<sup>[16, 20]</sup>。新生的少突胶质细胞来源于祖少突胶质细胞和内源性神经干细胞<sup>[21]</sup>。祖少突胶质细胞被激活后分化为未成熟的状态，随着其不断增殖，这些细胞分化为可髓鞘化的少突胶质细胞，从而使轴突再髓鞘化<sup>[21]</sup>。

在脊髓损伤发生后，反应性星形胶质细胞在损伤部位增殖并紧密交织，参与形成抑制性网状阵列——胶质瘢痕<sup>[22]</sup>。除了反应性星形胶质细胞，胶质瘢痕中的细胞还包括少突胶质细胞的祖细胞、巨噬细胞、室管膜细胞、成纤维细胞、小胶质细胞<sup>[23]</sup>。胶质细胞瘢痕可以防止炎症反应在受损区域的扩散，保护周围组织不受损伤，但其形成的密集的物理屏障也会抑制轴突的再生<sup>[24-25]</sup>。因此，为了促进脊髓损伤后轴突再生、突触形成和神经元存活，抑制过度的炎症反应及胶质瘢痕的形成十分重要<sup>[23, 26]</sup>。在脊髓损伤发生后，形成瘢痕的星形胶质细胞为内源性神经干细胞产生，该细胞具有保护组织完整性和为存活神经元提供营养支持的作用。此外，这类星形胶质细胞可以被重编程，这为获得神经元用于脊髓损伤治疗提供了新的细胞来源<sup>[27]</sup>。

硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPG)是一种细胞外基质组分<sup>[28]</sup>，在脊髓损伤的早期，硫酸软骨素蛋白聚糖由反应性星形胶质细胞分泌，它通过黏附和固定再生的轴突，发挥抑制因子的作用，阻碍神经轴突的再生<sup>[28-30]</sup>。硫酸软骨素蛋白聚糖的表达水平在病变区域呈梯度分布：在病变中心最高，从病变中心到周围损伤区域逐渐降低<sup>[28]</sup>。然而，形成瘢痕的星形胶质细胞是否为硫酸软骨素蛋白聚糖

的主要来源细胞尚存在争议<sup>[22]</sup>。

目前，大量的单细胞测序结果表明，脊髓损伤后的前3 d，神经元功能迅速丧失，星形胶质细胞、少突胶质细胞的祖细胞和小胶质细胞被激活，并伴有免疫细胞浸润；在损伤后的3-14 d，包括神经元在内的许多细胞类型都出现了恢复的趋势，同时伴随免疫细胞浸润和胶质瘢痕形成；但是在脊髓损伤14 d后，小胶质细胞重新激活，神经元和星形胶质细胞的数量进一步减少，免疫细胞数量持续增加<sup>[31]</sup>。这些结果提示，脊髓损伤早期(前3 d)抗炎处理可能为减少后续链式不良反应的关键。同时，避免脊髓损伤早期神经元休克也可能有助于维持功能性神经元的数量。此外，脊髓损伤2周后小胶质细胞的激活也值得关注，因为它们在后继脊髓长期持续损伤及降低再生潜能中发挥关键作用<sup>[31]</sup>。

**2.2 脊髓损伤的干细胞移植治疗** 干细胞具有自我更新和分化的能力<sup>[32]</sup>。细胞移植有益于脊髓损伤的治疗，其中的细胞分子机制包括分泌生物活性分子促进神经保护、防止血管进一步损伤、促进血管再生、免疫调节、促进轴突再生、形成神经元中继和促进髓鞘再生等<sup>[33]</sup>。目前，很多干细胞移植的临床试验已处于早期阶段(I/II期)，其有效性和安全性已得到初步的证实<sup>[34]</sup>。该综述将干细胞移植修复脊髓损伤的策略分为外源性干细胞移植与内源性干细胞的移植。

**2.2.1 外源性干细胞的移植** 移植外源性干细胞的策略主要分为4种：

- ①注射间充质干细胞或神经干细胞(neural stem cells, NSCs)到损伤部位；
- ②负载 NSCs 生物材料的移植；
- ③胚胎组织移植；
- ④工程神经网络组织或脊髓样组织的移植。见图4。

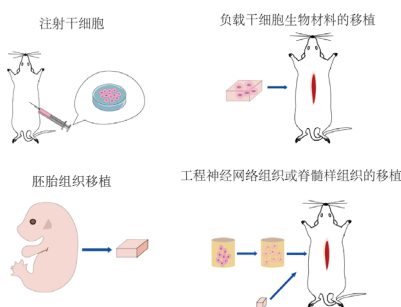


图4 | 移植外源干细胞治疗脊髓损伤的策略

(1) 注射间充质干细胞和 NSCs 到损伤部位<sup>[35-37]</sup>。在该策略中，间充质干细胞表现出显著的自分泌和旁分泌活性，并参与脊髓损伤后的组织再生和功能恢复<sup>[38]</sup>。移植到脊髓损伤区域的间充质干细胞可以在损伤部位释放营养因子来维持损伤区域细胞的活性，并且释放炎症因子，进一步促进血管再生、血-脊髓屏障的修复和神经再生<sup>[36, 38-39]</sup>。间充质干细胞还可以通过调节巨噬细胞、星形胶质细胞和T细胞的状态，使炎症细胞因子的平衡向抗炎方向倾斜<sup>[36, 38]</sup>。间充质干细胞调节神经炎症的能力是抑制继发性损伤的有力工具，这对脊髓损伤患者是非常有效的治疗“工具”<sup>[36-37, 39]</sup>。此外，将人脊髓源性神经前体细胞直接通过注射方式移植到恒河猴的脊髓内，这些前体细胞在受损的灵长类脊髓中存活并且轴突可向长距离延伸<sup>[40]</sup>。还有，NSI-566是一种人类脊髓源性 NSCs，将其注射到脊髓损伤区域外围与边界，移植细胞分化出3种神经细胞，包括神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞<sup>[41]</sup>。同时，高密度的神经轴突在整个移植区域可见<sup>[41]</sup>。

在注射干细胞时，需要考虑到注射方式、注射剂量和注射时间等影响因素。干细胞的注射方式主要有以下3种，见表1。

表1 | 移植外源干细胞治疗脊髓损伤中注射干细胞的方式

| 注射干细胞的方式 | 优点                                                                   | 缺点                                                                                                         |
|----------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 局部注射     | 将足量的干细胞注射到瘢痕囊腔，有利于胶质瘢痕的消退和轴突的再生 <sup>[42]</sup> ；效率高 <sup>[43]</sup> | 可能对脊髓造成进一步损伤 <sup>[42]</sup> ；破坏腔，有利于胶质瘢痕的消退和轴突的再生 <sup>[42]</sup> ；效率高 <sup>[43]</sup>                    |
| 鞘内注射     | 对动物的损伤小 <sup>[44]</sup> ；侵入性较小 <sup>[34]</sup>                       | 需要大量的干细胞，才能使干细胞到达脊髓损伤区域；蛛网膜下腔粘连可能成为干细胞到达脊髓损伤部位的障碍 <sup>[42]</sup> ；细胞植入率不清楚，需要解决脑积水和流溢等并发症 <sup>[34]</sup> |
| 静脉注射     | 侵入性小 <sup>[42]</sup>                                                 | 在脊髓损伤区域只能发现少量细胞 <sup>[34]</sup>                                                                            |



细胞剂量是进行干细胞移植的影响因素之一。由于体质量和脊髓大小的差异,很难从动物实验的结果中确定人体的最佳剂量,不同试验的细胞剂量差异很大,从 $10^6$ 到 $10^{10}$ 个细胞不等<sup>[34, 45]</sup>。在慢性期移植NSCs,细胞分布受到神经胶质瘢痕的限制,亚急性期移植比慢性期移植更能促进脊髓损伤后功能的恢复<sup>[46]</sup>。然而,在临床试验中,治疗一般在慢性期进行<sup>[46]</sup>。

(2) 负载 NSCs 生物材料的移植<sup>[36, 47-54]</sup>。将 NSCs 嵌入到含有生长因子的纤维蛋白基质中,并移植到严重的脊髓损伤部位,移植的细胞将分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞,分化的神经元将大量轴突沿着吻侧和尾侧方向延伸到宿主脊髓中;轴突延伸的距离超过9个脊柱节段,同时分化的神经元与宿主内源神经元建立神经联系并传递信号<sup>[53]</sup>。此外,将体外培养的 NSCs 与纤维蛋白和生长因子的混合物一起注射到大鼠脊髓损伤部位,2个月后 NSCs 分化出的神经元轴突与宿主神经元形成连接,宿主腹侧灰质轴突密度显著增加5.5倍,中间灰质轴突密度增加2.7倍<sup>[49]</sup>。

(3) 胚胎组织移植。胚胎组织移植的研究始于19世纪70年代中期。有研究将大鼠胚胎的大脑皮质和脑干的神经细胞移植到脊髓受损区域中,发现这些移植神经元的轴突可以在宿主脊髓白质和灰质中延伸<sup>[55]</sup>。新近的研究表明,在体外诱导人胚胎干细胞分化,再将分化出的神经嵴细胞移植到大鼠脊髓损伤部位,可促进神经元轴突再生,改善脊髓损伤后大鼠的运动功能<sup>[56]</sup>。

(4) 工程神经网络组织或脊髓样组织的移植。有文献报道,将 NSCs 种植到神经营养因子3/丝素涂层明胶海绵(NT-3/fibroin-coated gelatin sponge, NF-GS)的3D工程支架中,让 NSCs 在支架上生长。支架释放的神经营养因子3促进 NSCs 分化为神经元,这些神经元在支架上形成兴奋性神经网络。将该神经网络移植到大鼠脊髓损伤部位,发现它在损伤的脊髓中长期存在,并且改善小鼠脊髓损伤后的运动功能<sup>[57]</sup>。此外,在支架上可构建特异性脊髓白质样组织,再将支架填充到脊髓损伤的缝隙中,可促进神经纤维和轴突的再生,减轻损伤部位的炎症反应和减少瘢痕的形成,进而恢复小鼠脊髓损伤后的功能<sup>[58]</sup>。

外源性干细胞移植治疗脊髓损伤文献分析,见表2。

表2 | 外源性干细胞移植治疗脊髓损伤的文献分析

| 作者                           | 年份   | 模型 | 移植策略                | 结果                                                                                                   |
|------------------------------|------|----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ROSENZWEIG 等 <sup>[40]</sup> | 2018 | 半切 | 亚急性期 注射干细胞          | 移植细胞在受损的灵长类脊髓中存活并且轴突可长距离延伸                                                                           |
| CURTIS 等 <sup>[41]</sup>     | 2018 | 挫伤 | 亚急性期 注射干细胞          | 移植细胞分化出3种神经细胞,高密度的神经元轴突在整个移植区域可见                                                                     |
| LU 等 <sup>[53]</sup>         | 2012 | 全切 | 亚急性期 负载神经干细胞生物材料的移植 | 移植的细胞将分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞,分化成的神经元将大量轴突沿着吻侧和尾侧方向延伸到宿主脊髓中;轴突延伸的距离超过9个脊柱节段,并与宿主内源神经元建立神经联系并传递信号        |
| LI 等 <sup>[49]</sup>         | 2023 | 半切 | 亚急性期 负载神经干细胞生物材料的移植 | 将体外培养的神经干细胞与纤维蛋白和生长因子的混合物一起注射到大鼠脊髓损伤部位,2个月后神经干细胞分化的神经元轴突与宿主神经元形成连接,宿主腹侧灰质轴突密度显著增加5.5倍,中间灰质轴突密度增加2.7倍 |
| JONES 等 <sup>[56]</sup>      | 2021 | 半切 | 慢性期 胚胎干细胞的移植        | 促进神经元轴突再生,改善脊髓损伤后大鼠的运动功能                                                                             |
| LI 等 <sup>[57]</sup>         | 2021 | 全切 | 急性期 工程神经网络移植        | 神经元在支架上形成兴奋性神经网络,将该神经网络移植到大鼠脊髓损伤部位,发现它在损伤的脊髓中长期存在,并且改善小鼠脊髓损伤后的运动功能                                   |
| LAI 等 <sup>[58]</sup>        | 2021 | 半切 | 急性期 脊髓样组织的移植        | 促进神经纤维和轴突的再生,减轻损伤部位的炎症反应和减少瘢痕的形成,进而恢复小鼠脊髓损伤后的功能                                                      |

2.2.2 内源性干细胞移植 脊髓损伤发生后,内源性脊髓神经干细胞要经历3个阶段,分别是激活、迁移和分化<sup>[59]</sup>。在健康的脊髓中,神经干细胞分布于脊髓中央管周围,并保持静止或缓慢的增殖状态<sup>[60]</sup>,脊髓损伤会诱导脊髓神经干细胞的激活,活化的神经干细胞会在脊髓损伤后

3d从中央管向病变部位迁移,最后在损伤部位募集和分化,其主要分化为星形胶质细胞<sup>[59, 61-62]</sup>。室管膜细胞被认为是内源性脊髓干细胞<sup>[63]</sup>,其排列在脊髓的中央管内<sup>[59, 64]</sup>。内源性干细胞修复脊髓损伤的策略为重新编程室管膜细胞分化为少突胶质细胞和神经元谱系,这可减少瘢痕形成、生成新的神经元以及诱发再髓鞘化<sup>[65]</sup>。有文献报道,从脊髓损伤大鼠中分离室管膜细胞,再将其移植到脊髓损伤模型中,结果发现这些移植的细胞分化出的神经元轴突会长距离迁移<sup>[66]</sup>。

2.2.3 干细胞移植的联合治疗 联合治疗比单一的治疗方式将使脊髓功能恢复得更好,同时使治疗具有一定的安全性<sup>[67-68]</sup>。目前干细胞移植的联合治疗方式主要有:调控损伤部位的微环境、磁刺激、电刺激、振荡电场刺激、转录因子诱导、康复治疗。

(1) 调控损伤部位的微环境。为干细胞的存活准备适宜的环境,同时控制干细胞增殖和分化,引导其分化为神经元,以防止其形成恶性肿瘤。这可通过纳米材料将干细胞输送到作用靶区、控制诱导化合物的释放以及去除炎性物质来解决<sup>[54]</sup>。有文献报道,使用亚毒性剂量的脂多糖(0.5 mg/kg)可以将病变部位的促炎性环境转变为抗炎性环境,为间充质干细胞移植提供有益的微环境,进而促进脊髓损伤后运动功能的恢复和减少脱髓鞘<sup>[68]</sup>。此外,将碱性成纤维细胞生长因子控释系统(bFGF-controlled releasing system, bFGF-CRS)支架植入到脊髓损伤大鼠,可减少脊髓损伤后小胶质细胞的激活,促进血管重建和内源性神经干细胞的生成<sup>[69]</sup>,进一步促进神经元轴突的再生,重建受损的神经回路<sup>[69]</sup>。在继发性损伤不同阶段,调控损伤部位的微环境进行干细胞移植治疗的方式不同。在急性期,移植策略侧重于止血和血管再生,同时应对各种后续反应;进入亚急性期后,抑制炎症和保护神经元的存活为主要问题;而在慢性期,减少瘢痕形成和检测产生的神经元是否传递信号为神经再生的关键<sup>[46]</sup>。调节损伤部位微环境的方式有限制缺血缺氧、抑制炎症和免疫反应、限制和缩小瘢痕以及促进内源细胞分化<sup>[46]</sup>。

(2) 磁刺激。磁刺激可分为经颅磁刺激和神经根磁刺激。经颅磁刺激是一种对人脑进行非侵入性刺激的技术,该技术使短暂的电流通过磁线圈产生短暂的高强度磁场来产生刺激,磁场可以刺激或抑制线圈下方的一小块大脑的区域<sup>[70]</sup>。有文献报道,脊髓损伤发生后进行经颅磁刺激,损伤部位星形胶质细胞和炎症因子表达降低,神经元表达增强,运动功能显著恢复<sup>[71]</sup>。还有文献报道,重复经颅磁刺激与人脐血间充质干细胞移植联合治疗脊髓损伤,可促进神经元产生和改善运动功能<sup>[72]</sup>。另外,有一种新的磁刺激方法——神经根磁刺激,该刺激可以靶向刺激运动皮质和脊神经根,改善受损脊髓的运动功能,增强神经传导,促进感觉运动皮质突触超微结构的恢复<sup>[73]</sup>。

(3) 电刺激可分为硬膜外电刺激、外周神经刺激和功能性电刺激<sup>[74]</sup>。硬膜外刺激是通过植入的桨状电极阵列在腰骶脊髓处施加电刺激以促进运动功能的恢复<sup>[74]</sup>。有文献报道,硬膜外电刺激可以使脊髓损伤患者恢复躯干和腿部运动功能<sup>[75]</sup>。外周神经刺激是通过刺激脊髓损伤下方的外周神经来达到治疗脊髓损伤的目的<sup>[74]</sup>。有文献报道,脊髓损伤患者进行短期外周神经刺激后,可改善脊髓损伤后轴突功能障碍<sup>[76]</sup>。功能性电刺激是通过肌肉施加电刺激来实现功能性和有目的的运动,功能性动作包括从桌子上拿起一本书、把一瓶水送到嘴里以及拿着笔写字等<sup>[77]</sup>。有文献报道,四肢瘫痪患者在接受宽脉冲/高频功能性电刺激和上肢训练后,上肢力量、功能和动态坐姿躯干平衡方面表现出显著改善<sup>[78]</sup>。

(4) 振荡电场刺激。振荡电场刺激是使直流电场的极性每隔15 min反转1次,在阳极造成脊髓轴突退化之前将其电极转化成阴极,从而促进脊髓轴突的双向生长<sup>[79]</sup>。振荡电场刺激可作为药物和非药物干预的联合治疗的一部分,促进脊髓损伤的恢复<sup>[67]</sup>。硬膜外振荡电场刺激可以促进脊髓损伤后神经再生和功能恢复<sup>[67]</sup>。有文献报道,硬膜外振荡电场刺激与 NSCs 移植联合治疗脊髓损伤,有效地促进了大鼠脊髓损伤后神经再生<sup>[80]</sup>。

(5) 转录因子可使干细胞高效分化为神经元和少突胶质细胞,它们可促进脊髓损伤后脊髓功能的恢复。有研究表明,在人源 NSCs 中过表达转录因子 Olig2,并将这些细胞移植进大鼠脊髓损伤部位,移植的 NSCs 在体内分化为少突胶质细胞,它们促进损伤部位的白质发生再髓鞘化,进而恢复了大鼠的运动功能<sup>[81]</sup>。还有研究表明,在建立大鼠脊髓损伤模型后,使转录因子 Mash-1 在 NSCs 内过量表达,促进 NSCs 向神

神经元分化，再将这些细胞移植到大鼠脊髓损伤部位，可促进大鼠脊髓损伤后功能的恢复<sup>[82]</sup>。

(6) 康复治疗。脊髓损伤发生后的运动训练有助于运动功能的恢复<sup>[83-84]</sup>。在脊髓损伤患者中，运动训练可以改善肢体协调性、肢体运动学、脚步对称性、行走速度、耐力和平衡，降低收缩压和心率，改善呼吸功能，并降低炎症反应<sup>[85]</sup>。另外，在脊髓损伤发生后开始进行运动训练的时间尤为重要，早开始的运动训练不利于脊髓损伤后运动功能的恢复<sup>[84]</sup>。

干细胞移植与其他方法联合治疗脊髓损伤文献分析，见表3。

表3 | 干细胞移植与其他方法联合治疗脊髓损伤文献分析

| 作者                             | 年份   | 策略         | 结果                                                           |
|--------------------------------|------|------------|--------------------------------------------------------------|
| HASHEMIZADEH 等 <sup>[68]</sup> | 2022 | 调控损伤部位的微环境 | 促进脊髓损伤后运动功能的恢复和减少脱髓鞘                                         |
| SHANG 等 <sup>[69]</sup>        | 2019 | 调控损伤部位的微环境 | 减少脊髓损伤后小胶质细胞的激活，促进血管重建和内源性神经干细胞的生成，进一步促进神经元轴突的再生，重建受损的神经回路   |
| ZHAO 等 <sup>[71]</sup>         | 2023 | 磁刺激        | 损伤部位星形胶质细胞和炎症因子表达降低，神经元表达增强，运动功能显著恢复                         |
| GUO 等 <sup>[72]</sup>          | 2020 | 磁刺激        | 促进神经元产生和改善运动功能                                               |
| ZHENG 等 <sup>[73]</sup>        | 2022 | 磁刺激        | 改善受损脊髓的运动功能，增强了神经传导，促进了感觉运动皮质突触超微结构的恢复                       |
| ROWALD 等 <sup>[75]</sup>       | 2022 | 电刺激        | 使脊髓损伤患者恢复躯干和腿部运动功能                                           |
| LEE 等 <sup>[76]</sup>          | 2015 | 电刺激        | 可改善脊髓损伤后轴突功能障碍                                               |
| TEFERTILLER 等 <sup>[78]</sup>  | 2022 | 电刺激        | 上肢力量、功能和动态坐姿躯干平衡方面表现出显著改善                                    |
| FANG 等 <sup>[80]</sup>         | 2023 | 硬膜外振荡电场刺激  | 有效地促进了大鼠脊髓损伤后神经再生                                            |
| HWANG 等 <sup>[81]</sup>        | 2009 | 转录因子诱导     | 移植的神经干细胞在体内分化为少突胶质细胞，它们促进损伤部位的白质发生再髓鞘化，进而恢复大鼠的运动功能           |
| DENG 等 <sup>[82]</sup>         | 2021 | 转录因子诱导     | 促进大鼠脊髓损伤后功能的恢复                                               |
| SMITH 等 <sup>[85]</sup>        | 2016 | 康复训练       | 运动训练可以改善肢体协调性、肢体运动学、脚步对称性、行走速度、耐力和平衡，降低收缩压和心率，改善呼吸功能，并降低炎症反应 |

### 3 讨论 Discussion

#### 3.1 展望

3.1.1 应制定脊髓损伤发生后的管理标准 干细胞移植治疗脊髓损伤展现出了干细胞具有促进神经恢复的高潜力。最常报道的 NSCs 修复脊髓损伤的机制是神经保护、轴突再生和发芽、髓鞘再生、免疫调节和神经元中继形成。最常用的 NSCs 类型是人类胎儿脑源性 NSCs、脊髓来源 NSCs、诱导多能干细胞源性 NSCs 和胚胎干细胞源性 NSCs<sup>[86]</sup>。目前，脊髓损伤管理的金标准必须在每一位接受实验性细胞治疗的患者中实施，这些治疗标准包括及时手术、急诊护理、神经康复和针对脊髓损伤的终身护理等<sup>[87]</sup>。干细胞治疗需要根据脊髓损伤的具体情况、阶段和受伤个体的期望来为患者量身定制。通过向脊髓内移植神经干细胞和骨髓源性干细胞治疗脊髓损伤的临床可行性和安全性已被初步证实，但其有效性还需进一步研究<sup>[87]</sup>。

3.1.2 实现干细胞的可控分化 目前的研究结果表明，移植的 NSCs 大多分化为星形胶质细胞，而不是神经元和少突胶质细胞，这限制了 NSCs 的神经再生效果。更详细地了解脊髓损伤的病理生理学和 NSCs 的分化机制，有助于设计移植策略，实现 NSCs 的可控分化<sup>[88]</sup>。应用 NSCs 的主要障碍：①对诱导多能干细胞安全性的担忧限制了其在脊髓损伤修复中的应用；② NSCs 分化的神经元细胞的类型和比例还不能控制；③治疗的修复效果评估不能全面代表损伤脊髓的情况；④临床前试验大多采用啮齿动物模型，与人体模型存在偏差；⑤对 NSCs 的认识有限，限制了脊髓损伤修复中全面的疗效评估和创新策略设计<sup>[88]</sup>。对于脊髓损伤的干细胞移植，应该注意干细胞分化的有效性和纯度，以及避免畸胎瘤的发生<sup>[27]</sup>。针对不同部位发生的脊髓损伤，根据前后轴、背腹轴运动神经元及各种中间神经元分化、维持的特性，寻找损伤部位特异的神经元用于损伤修复，将为移植后神经元有效存活并整合进宿主的神经环路实现

功能恢复提供理论依据<sup>[89]</sup>。为了在不久的将来能够更好地治疗脊髓损伤，应开展更多的临床前和临床研究，以寻求最有效的治疗方式。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 对比国内外的相关综述<sup>[90-91]</sup>，该综述首先简要介绍了脊髓损伤的病理进程，然后介绍了外源性干细胞移植治疗脊髓损伤的4种方式，包括将干细胞注射到损伤部位、负载神经干细胞的生物材料移植、胚胎干细胞移植和工程神经网络组织或脊髓样组织的移植，其次介绍了内源性干细胞的移植策略，最后介绍了干细胞移植联合治疗的方式。该综述提出未来研究可能需要从脊髓损伤的不同阶段、不同损伤程度，选择不同的干细胞移植治疗的方式；同时，还提出需要了解干细胞的分化机制，这将有助于优化干细胞的移植策略，实现干细胞的可控分化，提高干细胞分化的有效性和纯度，避免畸胎瘤的产生。

3.3 综述的局限性 首先，阐述脊髓损伤详细的病理进程对于该疾病的治疗具有重要意义，该综述对脊髓损伤的病理进程仅做了简明扼要的介绍；其次，脊髓损伤病理进程的每个阶段界限模糊，许多相关文章对于各个阶段发生的时间描述不太一致；此外，该综述不仅总结了外源性干细胞和内源性干细胞移植治疗脊髓损伤策略，而且总结了干细胞移植联合治疗的方式，但干细胞对脊髓损伤部位的作用机制未进行详细描述。

3.4 综述的重要意义 目前，还没有文章对干细胞移植修复脊髓损伤的策略进行总结和归纳。文章对脊髓损伤的病理进程进行描述，然后介绍了外源性干细胞移植和内源性干细胞修复脊髓损伤的策略，并提出了若干优化方向，这将为脊髓损伤的干细胞移植提供新的思路。

作者贡献：何宛俞构思、收集资料和撰写论文，程乐平老师收集资料和指导修改论文。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

### 4 参考文献 References

- [1] GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):56-87.
- [2] BADHIWALA JH, WILSON JR, FEHLINGS MG. Global burden of traumatic brain and spinal cord injury. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):24-25.
- [3] SUZUKI H, IMAJO Y, FUNABA M, et al. Current Concepts of Biomaterial Scaffolds and Regenerative Therapy for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2528.
- [4] FIANI B, ARSHAD MA, SHAIKH ES, et al. Current updates on various treatment approaches in the early management of acute spinal cord injury. *Rev Neurosci.* 2021;32(5):513-530.
- [5] CHAUDHARI LR, KAWALE AA, DESAI SS, et al. Pathophysiology of Spinal Cord Injury and Tissue Engineering Approach for Its Neuronal Regeneration: Current Status and Future Prospects. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1409:51-81.
- [6] ANJUM A, YAZID MD, FAUZI DAUD M, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7533.
- [7] HELLENBRAND DJ, QUINN CM, PIPER ZJ, et al. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):284.

- [8] LI S, DINH HTP, MATSUYAMA Y, et al. Molecular Mechanisms in the Vascular and Nervous Systems following Traumatic Spinal Cord Injury. *Life* (Basel). 2022;13(1):9.
- [9] JIN LY, LI J, WANG KF, et al. Blood-Spinal Cord Barrier in Spinal Cord Injury: A Review. *J Neurotrauma*. 2021;38(9):1203-1224.
- [10] PFYFFER D, FREUND P. Spinal cord pathology revealed by MRI in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(6):789-795.
- [11] ALIZADEH A, DYCK SM, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol*. 2019;10:282.
- [12] MOMENI HR, JARAHZADEH M, FARJAD E. Glutamate excitotoxicity; a possible mechanism for apoptosis of motoneurons in adult mouse spinal cord slices. *Neurophysiology*. 2020;52(6):408-414.
- [13] ELI I, LERNER DP, GHOGAWALA Z. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurol Clin*. 2021;39(2):471-488.
- [14] DE FARIA O JR, PIVONKOVA H, VARGA B, et al. Periods of synchronized myelin changes shape brain function and plasticity. *Nat Neurosci*. 2021;24(11):1508-1521.
- [15] DUNCAN GJ, SIMKINS TJ, EMERY B. Neuron-Oligodendrocyte Interactions in the Structure and Integrity of Axons. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:653101.
- [16] FAN B, WEI Z, FENG S. Progression in translational research on spinal cord injury based on microenvironment imbalance. *Bone Res*. 2022;10(1):35.
- [17] RAFFAELE S, BOCCAZZI M, FUMAGALLI M. Oligodendrocyte Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2021;10(3):565.
- [18] XIN W, CHAN JR. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(12):682-694.
- [19] SPAAS J, VAN VEGGEL L, SCHEPERS M, et al. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(10):4615-4637.
- [20] HUNTEMER-SILVEIRA A, PATIL N, BRICKNER MA, et al. Strategies for Oligodendrocyte and Myelin Repair in Traumatic CNS Injury. *Front Cell Neurosci*. 2021;14:619707.
- [21] DUNCAN GJ, MANESH SB, HILTON BJ, et al. The fate and function of oligodendrocyte progenitor cells after traumatic spinal cord injury. *Glia*. 2020;68(2):227-245.
- [22] YANG T, DAI Y, CHEN G, et al. Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:78.
- [23] ZHANG Y, YANG S, LIU C, et al. Deciphering glial scar after spinal cord injury. *Burns Trauma*. 2021;9:tkab035.
- [24] YANG B, ZHANG F, CHENG F, et al. Strategies and prospects of effective neural circuits reconstruction after spinal cord injury. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):439.
- [25] LINNERBAUER M, ROTHHAMMER V. Protective Functions of Reactive Astrocytes Following Central Nervous System Insult. *Front Immunol*. 2020;11:573256.
- [26] HE Y, LIU X, CHEN Z. Glial Scar-a Promising Target for Improving Outcomes After CNS Injury. *J Mol Neurosci*. 2020;70(3):340-352.
- [27] WU Y, TANG Z, ZHANG J, et al. Restoration of spinal cord injury: From endogenous repairing process to cellular therapy. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:1077441.
- [28] YIU G, HE Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(8):617-627.
- [29] VARADARAJAN SG, HUNYARA JL, HAMILTON NR, et al. Central nervous system regeneration. *Cell*. 2022;185(1):77-94.
- [30] TRAN AP, WARREN PM, SILVER J. New insights into glial scar formation after spinal cord injury. *Cell Tissue Res*. 2022;387(3):319-336.
- [31] LI C, WU Z, ZHOU L, et al. Temporal and spatial cellular and molecular pathological alterations with single-cell resolution in the adult spinal cord after injury. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):65.
- [32] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):68.
- [33] ASSINCK P, DUNCAN GJ, HILTON BJ, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2017;20(5):637-647.
- [34] YAMAZAKI K, KAWABORI M, SEKI T, et al. Clinical Trials of Stem Cell Treatment for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3994.
- [35] SUN X, HUANG LY, PAN HX, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells and exercise restore motor function following spinal cord injury by activating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Neural Regen Res*. 2023;18(5):1067-1075.
- [36] PANG QM, CHEN SY, FU SP, et al. Regulatory Role of Mesenchymal Stem Cells on Secondary Inflammation in Spinal Cord Injury. *J Inflamm Res*. 2022;15:573-593.
- [37] ABDOLMOHAMMADI K, MAHMOUDI T, ALIMOHAMMADI M, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy as a new therapeutic approach for acute inflammation. *Life Sci*. 2023;312:121206.
- [38] LV B, ZHANG X, YUAN J, et al. Biomaterial-supported MSC transplantation enhances cell-cell communication for spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):36.
- [39] PANG QM, DENG KQ, ZHANG M, et al. Multiple strategies enhance the efficacy of MSCs transplantation for spinal cord injury. *Biomed Pharmacother*. 2023;157:114011.
- [40] ROSENZWEIG ES, BROCK JH, LU P, et al. Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord. *Nat Med*. 2018;24(4):484-490.
- [41] CURTIS E, MARTIN JR, GABEL B, et al. A First-in-Human, Phase I Study of Neural Stem Cell Transplantation for Chronic Spinal Cord Injury. *Cell Stem Cell*. 2018;22(6):941-950.
- [42] OH SK, JEON SR. Current Concept of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: A Review. *Korean J Neurotrauma*. 2016;12(2):40-46.
- [43] 张达, 屠冠军. 骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的途径及联合方式[J]. *中国组织工程研究*, 2012,16(49):9265-9270.
- [44] BAKSHI A, HUNTER C, SWANGER S, et al. Minimally invasive delivery of stem cells for spinal cord injury: advantages of the lumbar puncture technique. *J Neurosurg Spine*. 2004;1(3):330-337.
- [45] TAHMASEBI F, BARATI S. Effects of mesenchymal stem cell transplantation on spinal cord injury patients. *Cell Tissue Res*. 2022;389(3):373-384.
- [46] SHU J, CHENG F, GONG Z, et al. Transplantation Strategies for Spinal Cord Injury Based on Microenvironment Modulation. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2020;15(6):522-530.
- [47] LI Z, ZHAO T, DING J, et al. A reactive oxygen species-responsive hydrogel encapsulated with bone marrow derived stem cells promotes repair and regeneration of spinal cord injury. *Bioact Mater*. 2022;19:550-568.
- [48] YING Y, HUANG Z, TU Y, et al. A shear-thinning, ROS-scavenging hydrogel combined with dental pulp stem cells promotes spinal cord repair by inhibiting ferroptosis. *Bioact Mater*. 2022;22:274-290.
- [49] LI Y, TRAN A, GRAHAM L, et al. BDNF guides neural stem cell-derived axons to ventral interneurons and motor neurons after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2023;359:114259.
- [50] WANG Z, DUAN H, HAO F, et al. Circuit reconstruction of newborn neurons after spinal cord injury in adult rats via an NT3-chitosan scaffold. *Prog Neurobiol*. 2023;220:102375.
- [51] NEW LE, YANAGAWA Y, MCCONKEY GA, et al. GABAergic regulation of cell proliferation within the adult mouse spinal cord. *Neuropharmacology*. 2023;223:109326.
- [52] GAO X, YOU Z, LI Y, et al. Multifunctional hydrogel modulates the immune microenvironment to improve allogeneic spinal cord tissue survival for complete spinal cord injury repair. *Acta Biomater*. 2023;155:235-246.
- [53] LU P, WANG Y, GRAHAM L, et al. Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. *Cell*. 2012;150(6):1264-1273.
- [54] ZAREPOUR A, BAL ÖZTÜRK A, KOYUNCU IRMAK D, et al. Combination therapy using nanomaterials and stem cells to treat spinal cord injuries. *Eur J Pharm Biopharm*. 2022;177:224-240.
- [55] JAKEMAN LB, REIER PJ. Fetal spinal cord transplantation after spinal cord injury: around and back again. Oxford: Academic Press, 2015: 351-365.
- [56] JONES I, NOVIKOVA LN, WIBERG M, et al. Human Embryonic Stem Cell-derived Neural Crest Cells Promote Sprouting and Motor Recovery Following Spinal Cord Injury in Adult Rats. *Cell Transplant*. 2021;30:963689720988245.

- [57] LI G, ZHANG B, SUN JH, et al. An NT-3-releasing bioscaffold supports the formation of TrkC-modified neural stem cell-derived neural network tissue with efficacy in repairing spinal cord injury. *Bioact Mater.* 2021;6(11):3766-3781.
- [58] LAI BQ, BAI YR, HAN WT, et al. Construction of a niche-specific spinal white matter-like tissue to promote directional axon regeneration and myelination for rat spinal cord injury repair. *Bioact Mater.* 2021;11:15-31.
- [59] LIU S, CHEN Z. Employing Endogenous NSCs to Promote Recovery of Spinal Cord Injury. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1958631.
- [60] 张浩, 肖世宁, 张钰, 等. 内源性神经干细胞在脊髓损伤修复的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022,30(24):2250-2254.
- [61] MYCKATYN TM, MACKINNON SE, MCDONALD JW. Stem cell transplantation and other novel techniques for promoting recovery from spinal cord injury. *Transpl Immunol.* 2004;12(3-4):343-358.
- [62] 张正丰. 内源性神经干细胞与脊髓损伤的研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2010,16(4):344-346.
- [63] 范一鸣, 刘方煜, 张洪宇, 等. 脊髓损伤后室管膜区内源性神经干细胞反应的系列问题 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(7):1137-1142.
- [64] LI X, FLORIDDIA EM, TOSKAS K, et al. Regenerative Potential of Ependymal Cells for Spinal Cord Injuries Over Time. *EBioMedicine.* 2016;13:55-65.
- [65] QIN Y, ZHANG W, YANG P. Current states of endogenous stem cells in adult spinal cord. *J Neurosci Res.* 2015;93(3):391-398.
- [66] MORENO-MANZANO V, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ FJ, GARCÍA-ROSELLÓ M, et al. Activated spinal cord ependymal stem cells rescue neurological function. *Stem Cells.* 2009;27(3):733-743.
- [67] BACOVA M, BIMBOVA K, KISUCKA A, et al. Epidural oscillating field stimulation increases axonal regenerative capacity and myelination after spinal cord trauma. *Neural Regen Res.* 2022;17(12):2730-2736.
- [68] HASHEMIZADEH S, HOSSEINDOOST S, OMIDI A, et al. Novel therapeutic approach to slow down the inflammatory cascade in acute/subacute spinal cord injury: Early immune therapy with lipopolysaccharide enhanced neuroprotective effect of combinational therapy of granulocyte colony-stimulating factor and bone-marrow mesenchymal stem cell in spinal cord injury. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:993019.
- [69] SHANG J, QIAO H, HAO P, et al. bFGF-Sodium Hyaluronate Collagen Scaffolds Enable the Formation of Nascent Neural Networks After Adult Spinal Cord Injury. *J Biomed Nanotechnol.* 2019;15(4):703-716.
- [70] HALLETT M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron.* 2007;55(2):187-199.
- [71] ZHAO D, ZHANG Y, ZHENG Y, et al. Double-target neural circuit-magnetic stimulation improves motor function in spinal cord injury by attenuating astrocyte activation. *Neural Regen Res.* 2023;18(5):1062-1066.
- [72] GUO M, WU L, SONG Z, et al. Enhancement of Neural Stem Cell Proliferation in Rats with Spinal Cord Injury by a Combination of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells (hUCB-MSCs). *Med Sci Monit.* 2020;26:e924445.
- [73] ZHENG Y, ZHAO D, XUE DD, et al. Nerve root magnetic stimulation improves locomotor function following spinal cord injury with electrophysiological improvements and cortical synaptic reconstruction. *Neural Regen Res.* 2022;17(9):2036-2042.
- [74] DORRIAN RM, BERRYMAN CF, LAUTO A, et al. Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1095259.
- [75] ROWALD A, KOMI S, DEMESMAEKER R, et al. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat Med.* 2022;28(2):260-271.
- [76] LEE M, KIERNAN MC, MACEFIELD VG, et al. Short-term peripheral nerve stimulation ameliorates axonal dysfunction after spinal cord injury. *J Neurophysiol.* 2015;113(9):3209-3218.
- [77] MARQUEZ-CHIN C, POPOVIC MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. *Biomed Eng Online.* 2020;19(1):34.
- [78] TEFERTILLER C, BARTELT P, STOBELAAR M, et al. Improving Upper Extremity Strength, Function, and Trunk Stability Using Wide-Pulse Functional Electrical Stimulation in Combination With Functional Task-Specific Practice. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2022;28(2):139-152.
- [79] 黄先甲, 张坤坤, 钱军, 等. 振荡电场刺激治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016,51(11):1710-1712.
- [80] FANG C, SUN J, QIAN J, et al. Oscillating field stimulation promotes neurogenesis of neural stem cells through miR-124/Tal1 axis to repair spinal cord injury in rats. *Neural Regen Res.* 2023;18(4):895-900.
- [81] HWANG DH, KIM BG, KIM EJ, et al. Transplantation of human neural stem cells transduced with Olig2 transcription factor improves locomotor recovery and enhances myelination in the white matter of rat spinal cord following contusive injury. *BMC Neurosci.* 2009;10:117.
- [82] DENG M, XIE P, CHEN Z, et al. Mash-1 modified neural stem cells transplantation promotes neural stem cells differentiation into neurons to further improve locomotor functional recovery in spinal cord injury rats. *Gene.* 2021;781:145528.
- [83] ZHAO B, ZHOU X, LIU C, et al. The effects of walking training onset on motor evoked potentials after acute spinal cord injury. *Neurosci Lett.* 2020;739:135338.
- [84] MARQUES MR, NICOLA FC, SANCHES EF, et al. Locomotor Training Promotes Time-dependent Functional Recovery after Experimental Spinal Cord Contusion. *Neuroscience.* 2018;392:258-269.
- [85] SMITH AC, KNIKOU M. A Review on Locomotor Training after Spinal Cord Injury: Reorganization of Spinal Neuronal Circuits and Recovery of Motor Function. *Neural Plast.* 2016;2016:1216258.
- [86] XU B, YIN M, YANG Y, et al. Transplantation of neural stem progenitor cells from different sources for severe spinal cord injury repair in rat. *Bioact Mater.* 2022;23:300-313.
- [87] ZIPSER CM, CRAGG JJ, GUEST JD, et al. Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: evidence from clinical trials. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):659-670.
- [88] GUO W, ZHANG X, ZHAI J, et al. The roles and applications of neural stem cells in spinal cord injury repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:966866.
- [89] PAREDES-ESPINOSA MB, PALUH JL. Human stem cell-derived neurons and neural circuitry therapeutics: Next frontier in spinal cord injury repair. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(23):2142-2151.
- [90] SZYMONIUK M, LITAK J, SAKWA L, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Application of Multipotent Stem Cells for Spinal Cord Injury. *Cells.* 2022;12(1):120.
- [91] 吕谨南, 谭伟, 杨磊落, 等. 干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. *当代医药论丛*, 2018,16(9):45-47.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)