



脊髓损伤后神经环路重建的研究进展

王子珏^{1*}, 高钰丹¹, 赵文¹, 郝飞², 郝鹏¹, 段红梅¹, 李晓光^{1,3*}, 杨朝阳^{1*}

1. 首都医科大学基础医学院神经生物学系, 北京 100069;

2. 北京航空航天大学工程医学院生物材料与神经再生重点实验室, 北京 100083;

3. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 生物材料与神经再生北京市重点实验室, 北京 100083

*联系人, E-mail: zijue_wang@163.com; lxgchina@sina.com; wack_lily@163.com

收稿日期: 2022-03-30; 接受日期: 2022-06-17; 网络版发表日期: 2022-09-26

国家自然科学基金(批准号: 81941011, 31730030, 31971279, 31900749, 31771053, 31650001, 31670988)、国家重点研发计划(批准号: 2017YFC1104001, 2017YFC1104002)和北京市科技计划(批准号: Z181100001818007)资助

摘要 成年哺乳类脊髓损伤后的修复与再生是一项复杂且尚未解决的挑战。随着全球经济的增长, 脊髓损伤的发生率呈上升趋势。脊髓损伤可能导致永久性的运动功能障碍和感觉丧失, 给患者及其家属带来极大的经济压力和心理负担。因此, 迫切需要开发有效的治疗脊髓损伤的新策略。近年来, 应用外源性或内源性神经元中继的治疗手段为脊髓损伤后环路重建提供了新的思路。将干细胞或生物材料等移植作用于脊髓损伤区, 可改善损伤区局部微环境, 诱导神经干细胞定向分化为神经元, 促进脊髓环路重建和功能恢复, 因此成为较有临床应用前景的方法。本综述主要介绍细胞移植治疗、组织工程策略和基因调控等方法在修复受损脊髓的神经网络中的应用, 并讨论了脊髓损伤后新生神经元是否具有潜在的功能整合, 重建受损神经环路, 并恢复其运动和感觉功能等问题。

关键词 脊髓损伤, 再生微环境, 环路重建, 功能整合

脊髓损伤是一种破坏性的中枢神经系统疾病, 造成患者残疾和多种后遗症^[1-3]。在原发性创伤引起的结构紊乱之后, 继发性脊髓损伤在损伤区形成不利于神经再生的微环境^[4-6], 持续存在的炎症反应最终导致损伤处形成胶质和纤维瘢痕, 神经轴突的内在再生能力有限, 这些都是脊髓结构难以自发恢复以及感觉和运动功能障碍的主要原因^[7-9]。因此, 重塑脊髓再生微环境、促进轴突及髓鞘再生^[10,11], 最终重建受损神经网络是攻克脊髓损伤修复难题的关键。

近年来一些学者提出了借助外源性或内源性神经元作为中继的研究思路, 构建类似于脊髓样组织或神

经网络, 以改善受损脊髓组织内微环境^[12-14]。这些起到中继作用的神经元能够接收来自上行和下行传递的神经信息, 并将神经信息传递到宿主脊髓的两个断端部位。这将脊髓损伤修复的传统观念“成年哺乳动物脊髓损伤后必须有传导束长距离的再生并越过脊髓损伤区才能恢复脊髓运动和感觉功能”转变为“神经元中继站”模式^[15,16]。

基于脊髓损伤后神经环路的病理变化及如何促进损伤轴突再生, 重建神经网络, 学者们确定了几种潜在的治疗策略^[17]。主要包括: 细胞移植, 通过改善损伤区局部微环境, 使得移植的细胞分化为神经元, 作为中继

引用格式: 王子珏, 高钰丹, 赵文, 等. 脊髓损伤后神经环路重建的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1484-1494

Wang Z J, Gao Y D, Zhao W, et al. Research progress of neural circuit reconstruction after spinal cord injury (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1484-1494, doi: 10.1360/SSV-2022-0056

神经元与宿主脊髓重建突触联系^[14,18~22], 组织工程策略促进再生修复, 通过激活神经元内在的再生能力来重建受损神经网络^[12,15,23,24]; 基因调控, 神经干细胞定向分化为神经元或少突胶质细胞, 促进神经元再生和髓鞘形成, 进而重建神经网络^[25~27]. 本文将综述脊髓损伤后再生修复策略的研究进展, 讨论神经元再生和环路重建的研究现状, 展望脊髓损伤治疗的未来发展方向, 以便开发出更有疗效的干预措施.

1 脊髓损伤后神经环路变化的研究现状

1.1 上行传导束神经环路的变化

感觉回路为运动的准备提供了必要的组成成分, 其中包括空间感知、物体感知、纹理辨别和触觉反馈等^[28]. 对于目标性运动的感觉输入提供了物体的位置、大小、形状和重量等信息. 因此, 感觉信息输入的正确整合是执行目标运动的关键. 此外, 在运动表现过程中, 需要感觉反馈来完善正在进行的动作. 脊髓损伤后, 上行的感觉纤维投射被破坏, 脑干及大脑接受的感觉信息被中断, 传入感觉信号受阻将导致调节肢体运动的准确性降低^[29,30], 因此脊髓损伤后感觉功能的恢复将是运动功能恢复的关键因素之一^[31].

脊髓损伤后, 损伤平面以下的本体感觉和机械感觉回路重塑, 为感觉传入信息的传递提供了代偿回路^[32,33]. 在胸段脊髓半切损伤模型中, 小鼠(*Mus musculus*)表现为损伤同侧后肢的运动功能恢复, 而在特异性敲除肌梭介导的本体感觉神经元的转基因小鼠模型中, 其运动功能无法恢复^[34], 说明脊髓损伤后运动功能的恢复来自于脊髓损伤平面以下感觉信息的输入^[35]. 此外, 自发运动功能恢复后特异性敲除本体感觉神经元, 运动功能再次受损, 这表明本体感觉神经元对于促进脊髓损伤后运动功能恢复和维持运动能力至关重要^[35].

脊髓损伤后不仅会破坏中枢神经系统感觉信息的输入, 还会导致皮层感觉代表区重组^[36]. 在非人灵长类动物中, 脊髓背侧半切损伤会导致灵长类动物前肢的触觉丧失和伸手动作受损, 而并未对精细运动控制功能造成影响. 这表明脊髓损伤后, 主要对支配大幅度肢体运动的感觉皮层造成影响, 而感觉皮层代表区对于精细运动的调控是非必需的^[37]. 另有研究显示, 在啮齿类动物颈段脊髓背侧损伤后, 感觉纤维束到楔

束核的投射增加^[38]. 在非人灵长类动物中, 脊髓背侧损伤会导致丘脑向S1区的投射纤维发生重组, 皮层S1区异常的传入神经纤维重组可能是由于脑干回路在脊髓损伤后发生改变导致的^[39]. 这些结果表明, 脊髓损伤后上行脊髓传导通路发生了不同程度的改变, 明确脊髓损伤后感觉传导通路的解剖学变化, 对于阐明脊髓损伤的发病机制以及开发新型有效的治疗措施至关重要.

1.2 下行传导束神经环路的变化

既往的研究显示, 脊髓损伤后中断了上行和下行传导束的投射, 损伤的两端失去联系. 受损的轴突近端出现断端回缩, 轴突水肿, 髓鞘崩解等逆行性溃变, 损伤远端的轴突出现沃勒氏变性, 轴突的变性进一步加重了神经功能的缺损^[40~42]. 脊髓损伤后, 受损的皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)出现一定程度的逆行性溃变^[43,44]. 这种逆行性溃变现象是轴突再生能力减弱的标志^[45~47]. 脊髓损伤后会引致少突胶质细胞的快速丢失, 出现轴突脱髓鞘现象. 裸露的脱髓鞘轴突不能有效传递动作电位. 同时, 轴突上的离子通道发生重排, 从而损害了轴突的传导功能^[48]. 目前, 治疗脊髓损伤的一个主要目标是促进受损轴突再生, 重新连接损伤两端的宿主脊髓, 从而形成新的神经网络, 重建受损的神经环路.

脊髓损伤后不仅导致脊髓内神经环路的变化, 还会触发运动相关的大脑皮层和脑干等脊髓上神经元结构区域的动态性神经环路改变. 既往的研究显示, 成年大鼠(*Rattus norvegicus*)颈段脊髓半切术后12周, 对侧脑干中的巨细胞网状核向损伤平面以下的同侧颈髓和腰髓的投射明显增多, 对侧蓝斑核和同侧红核向颈髓的投射也有增多的趋势, 对侧大脑皮层和脑桥网状核向腰髓的投射亦有增多的趋势^[49].

恒河猴(*Macaca mulatta*)的颈髓半侧损伤后, 应用皮质电描记法检测皮层网络动力学发现, 脊髓损伤导致皮质运动网络发生动态性变化. 损伤对侧运动皮层神经元处于高度活跃状态, 前肢的抓握时期, 对侧前运动皮层与初级运动皮层相互作用增强. 另一方面, 损伤同侧皮层活动无显著变化, 但是双侧半球之间连接通路发生重组, 在运动准备阶段, 对侧前运动皮层与同侧前运动皮层之间的相互作用增强^[50]. 上述研究表明, 脊髓损伤后会导致下行脊髓传导通路发生不同

程度的改变,明确脊髓损伤后运动传导通路的解剖学变化,对于脊髓损伤后神经环路的重建及运动功能的恢复至关重要。

1.3 腰段脊髓局部神经环路的变化

脊髓损伤后,损伤局部的神经纤维发生沃勒氏变性,并向损伤区远端发展。高分辨率多模态核磁共振成像结果显示,在颈段脊髓损伤后,远端的腰段脊髓发生神经退行性改变。从宏观结构和微观弥散张量成像结构变化观察,腰段脊髓退行性病变主要发生在脊髓白质以及灰质的腹侧和背侧角^[51]。因此,脊髓损伤后除了损伤局部组织特异性的病理变化外,损伤区下端的腰段脊髓也经历了神经病理变化。研究显示,小鼠T9脊髓完全性横断损伤后,损伤后期远端腰髓的灰质和白质发生了明显的萎缩,运动神经元的活性显著下降^[52]。此外,胸段脊髓损伤后,损伤部位以下的脊髓前角运动神经元形态退变、突触输入减少等^[53]。腰段脊髓前角运动神经元是控制运动的最后公路。前角运动神经元对来自下行传导束(包括CST、红核脊髓束、前庭脊髓束、网状脊髓束等)、脊髓中间神经元和周围神经感觉纤维的突触输入进行整合,从而产生动作电位。运动神经元的突触连接改变直接影响到运动功能的变化^[54]。因此,胸段脊髓损伤后,重新激活腰段脊髓神经环路是改善下肢运动功能恢复的重要治疗靶点。Brommer等人^[55]的研究指出,小鼠胸段脊髓完全性挤压伤后,通过化学遗传手段激活胸段脊髓兴奋性神经元时可产生功能性的步进运动,而直接刺激腰段脊髓神经元时导致小鼠后肢痉挛。因此,胸段脊髓损伤后,刺激胸段脊髓神经元是激活腰段局部神经网络和触发行为相关活动的潜在治疗靶点。此外,大鼠脊髓横断损伤后,腰段脊髓前角运动神经元周围谷氨酸能突触数量明显下降。跑台训练后能够使腰段脊髓前角运动神经元周围的谷氨酸水平上调,同时显著提高了大鼠步进活动能力^[56]。说明腰段脊髓内兴奋性和抑制性突触输入的内在平衡对维持正常步态运动至关重要。另有研究指出,完全性脊髓损伤后,L1-L6脊髓节段的突触囊泡蛋白mRNA水平下调^[57,58]。这些结果表明,运动神经元和中间神经元突触囊泡蛋白下降后,可引起脊髓前角运动神经元的突触输入改变。

上述研究表明,在胸段或颈段脊髓损伤后,不仅损伤区局部会发生一系列病理性变化,在损伤区远端的

腰段脊髓神经网络也会发生相应的病理学改变。因此,脊髓损伤的修复策略不仅要关注损伤区神经网络的重建,还要关注损伤区远端局部神经网络的重建,从而为运动功能的恢复提供更直接的证据。

2 脊髓损伤后环路重建的修复策略

2.1 神经营养因子促进脊髓损伤后神经环路重建

神经营养因子调节神经元的存活、突触功能和神经递质的释放,并诱导成年中枢神经系统和外周神经系统内轴突的可塑性和轴突生长^[59]。脊髓损伤后损伤区局部神经营养因子的缺失是神经再生失败的主要原因之一。因此,增加神经营养因子支持是促进神经元存活和轴突再生的潜在治疗靶点。脊髓损伤后,可以通过直接注射、病毒载体或借助生物材料等方式将神经营养因子递送到损伤部位。Han等人^[60]的研究显示,向腰段脊髓前角运动神经元靶向递送神经营养因子3(neurotrophin-3, NT-3),能够显著减轻小鼠T9脊髓损伤后导致的腰段脊髓前角运动神经元树突萎缩,促进前角运动神经元树突重组及突触形成,改善脊髓损伤区下端腰段脊髓局部神经环路的可塑性,增强运动功能恢复。同时,电生理评估显示,受损的下行传导束CST和红核脊髓束(rubrospinal tract, RST)能够重新支配腰段脊髓神经元,电生理功能明显恢复。此外,在大鼠颈段脊髓半切损伤模型中,向椎管内注射脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)能够增强5-羟色胺能纤维出芽再生,并与膈肌运动神经元的突触联系增加,促进膈肌功能恢复^[61]。Brock等人^[62]的研究显示,将BDNF和NT-3递送到恒河猴C7脊髓损伤部位,发现CST轴突萎缩数量显著下降,受损的CST轴突实现长距离生长。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF)调控信号的传导和蛋白质合成,在控制神经元再生能力方面起着关键作用。小鼠颈段脊髓损伤后,向感觉运动皮层递送IGF1和骨桥蛋白,可以促进CST轴突再生和前肢精细运动恢复^[63]。上述这些研究为脊髓损伤的临床治疗提供了新思路。但是神经营养因子的半衰期都极短(数秒至数分钟),不易通过血-脑屏障,且不易固定于损伤局部发挥其生物学作用,因此不论是在基础研究还是临床应用中其使用效率都不高^[15,64,65]。表1列出了神经营养因子促进脊髓损伤后环路重建的优势和局限性。

表 1 神经营养因子促进脊髓损伤后环路重建的优势和局限性

Table 1 Advantages and limitations of neurotrophic factors in promoting neural circuit reconstruction after SCI

治疗	物种	宿主-损伤区是否形成突触样结构	优势	局限性	参考文献
AAV-NT-3	小鼠	否(CST和RST与损伤区下端的腰段脊髓神经元重建突触联系)	操作简便; 靶向输送NT-3	营养因子较难运输至脊髓损伤部位; 半衰期短; 未对损伤区局部进行深入分析	Han等人 ^[60]
AAV2-BDNF	大鼠	否(调控呼吸神经回路重塑)	靶向输送BDNF	未对损伤区局部进行深入分析	Charsar等人 ^[61]
BDNF/NT-3	恒河猴	否(促进CST轴突的长距离再生)	靶向递送BDNF/NT-3	半衰期短; 未对损伤区局部进行深入分析	Brock等人 ^[62]
AAV-IGF1	小鼠	否(CST轴突再生)	靶向输送IGF1	半衰期短; 未对损伤区局部进行深入分析	Liu等人 ^[63]

2.2 基因调控修复脊髓损伤后神经环路重建

组织的自我再生能力取决于其常驻干细胞的分化潜能, 从而取代因损伤而失活的细胞. 而中枢神经系统的损伤往往导致永久性的功能丧失. 损伤之后激活的神经干细胞主要分化为星形胶质细胞, 进而形成瘢痕. Miller和Kaplan^[66]主张动员内源性干细胞修复脊髓损伤来解决这一难题. 因此, 如何调动常驻神经干细胞进行再生修复, 重建受损神经网络, 了解神经干细胞是否存在更大的再生潜力以及如何激发这种潜力变得至关重要.

Enric等人^[26]整合了单细胞RNA测序(scRNA-seq)和高通量测序技术的靶向开放染色质方法(ATAC-seq)研究小鼠脊髓成熟神经上皮细胞的谱系潜能. 发现在室管膜细胞中生成少突胶质细胞在遗传上是可行的. 然而, 这个过程是潜在的, 因为少突胶质细胞基因本身不表达. 在脊髓损伤后, OLIG2的表达增加了潜在修复的可及性, 并随后表达了具有少突胶质细胞特性的基因. 脊髓损伤后从室管膜细胞(非星形胶质细胞)中产生有效的少突胶质细胞. 利用室管膜衍生细胞的scRNA-seq发现, 新的少突胶质细胞完全遵循成熟少突胶质细胞的发育. 这些新招募的室管膜来源的少突胶质细胞迁移到脱髓鞘部位, 重新形成髓鞘轴突. 通过光遗传学检测手段证明了室管膜来源的少突胶质细胞有助于损伤后轴突传导的正常化, 从而在脊髓损伤后建立新的突触联系.

Ohori等人^[27]的研究显示, 通过基因操控过表达转录因子Ngn2和Mash1, 将重组逆转录病毒pMIXG注射到大鼠T10脊髓损伤区内, 能够促进内源性神经发生, 损伤区内产生新的神经元和少突胶质细胞, 但受损的神经环路是否重建并未关注. 此外, 大鼠C1脊髓损伤

后, 将携带NT-3的慢病毒载体注射到损伤区内, 受损的网状脊髓束能够重新形成正确的突触连接^[67].

脊髓损伤后CST轴突的再生是重要的治疗靶点. 已有研究证实了*Pten*, *KLF7*, *SOX2*等内部信号因子能够调节CST再生. 此外, 消除或中和髓鞘相关抑制因子、轴突排斥因子或抑制性细胞外基质分子等外部因子也能够促进轴突生长. Yutaka等人^[68]研究了*Pho*和*Pten*基因的共同缺失是否有助于CST轴突的再生, 以重建脊髓损伤所破坏的CST轴突回路, 从而重新建立功能性突触网络. 研究团队敲除*RhoA*和*RhoC*两个编码介导的多种外源性分子生长抑制信号*GTPases*基因, 以去除整体外源性途径; 敲除*Pten*基因以抑制内源性抑制信号. 通过分离小鼠小脑颗粒神经元, 比较轴突生长情况, 发现小鼠*RhoA/RhoC*双缺失可以抑制脊髓损伤后CST轴突的收缩或枯死, 但对损伤以外的轴突再生的影响有限. 相反, *Pten*缺失增加了CST轴突向病变部位核心的再生. 因此, *Rho*和*Pten*联合靶向可以抑制受损的CST轴突收缩或枯死, 从而诱导再生. 该研究揭示了外源性和内源性信号在损伤轴突再生动力学中的作用, 并表明靶向这两个因素可以有效促进脊髓损伤后CST的芽生和重建突触连接. 遗憾的是, 虽然*Rho*和*Pten*缺失后, 能够观察到轴突再生以及CST回路突触连接的增加, 但却不足以促进脊髓损伤小鼠的运动功能恢复.

基因治疗可以提供一种方法来解决脊髓损伤后受损神经元再生能力不足的机制研究, 同时也能够靶向递送轴突再生所需的生长因子. 在脊髓损伤后的基因治疗过程中, 需要在受损神经元及其微环境中瞬时表达基因治疗系统. 在这个过程中, 可能需要结合其他方法来共同解决轴突再生障碍及神经元内在再生能力

不足等问题,以便更好地修复脊髓损伤,最终使运动功能获得改善.表2列出了基因调控修复脊髓损伤后环路重建的优势和局限性.

2.3 细胞移植手段治疗脊髓损伤后神经环路重建

脊髓损伤后导致大量的神经元丢失或功能受损,由于干细胞具有向神经元分化的潜能,被认为是治疗脊髓损伤较为有效的手段之一.细胞移植作为一种很有前途的治疗方法,有可能替代受损的神经组织并重新连接神经网络.有研究显示,细胞移植可以通过轴突再生、神经保护和中继环路形成等多种机制介导脊髓损伤后的神经环路重建和功能改善^[69].目前应用较广泛的细胞包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、神经干/祖细胞(neural stem/progenitor cells, NSCs/NPCs)和人诱导的多能干细胞(induced pluripotent stem cell, hiPSC)等^[14,18-22,70,71].

Fischer等人^[72]的最新研究报告表明,将来源于大鼠E14的NSCs/NPCs移植入大鼠脊髓损伤区可支持广泛的宿主轴突再生到移植物中,而移植物中新生的神经元轴突可以大量(数万至数十万)延伸至远端宿主脊髓. Etlin等人^[73]提出将内侧神经节隆起细胞(medial ganglionic eminence, MGE)移植到成年小鼠腰段脊髓背侧半切模型的损伤区后,移植的MGE细胞可以调节宿主神经元的活性,并且证明在脊髓损伤区,移植物到宿主同样可以形成新的突触传递. Kumamaru等人^[74]的研究显示,将E14的NPCs移植到大鼠C4脊髓背侧损伤区后发现,移植的NPCs可以分化为不同亚型的中间神经元,其中包括运动型中间神经元、感觉型中间神

经元和调节型中间神经元.病毒示踪结果提示,受损的CST轴突再生进入到脊髓损伤区,并与损伤区的运动型中间神经元形成突触联系. Ceto等人^[75]发现,通过将E12.5的NSCs/NPCs移植到小鼠胸段脊髓背侧损伤的部位,NSCs/NPCs呈现局部自发活跃的突触网络.通过光遗传学刺激,发现宿主CST轴突再生进入到移植物中,在整个移植物中引起不同的神经元网络反应.以上研究结果提示,外源性的干细胞移植入脊髓损伤区可形成新的突触神经网络,其活动模式类似于完整的脊髓.

Hideyuki Okano及Narihito Nagoshi团队利用化学遗传学技术对小鼠脊髓损伤后移植hiPSC来源的NSCs/NPCs进行连续的激发刺激,验证移植的干细胞在形成新突触中的活性及其相互作用.利用DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs)技术,将表达化学发生受体hM3Dq的hiPSC-NSCs/NPCs移植到小鼠的脊髓损伤部位,通过每天腹腔注射氯氮平N氧化物(CNO)激活细胞的兴奋性,来激活和增强移植细胞的相互作用.研究结果发现,经低浓度CNO刺激后,细胞内Ca²⁺荧光信号强度显著增加,即刻早起基因(immediate early genes, IEGs)表达增强,说明jGCaMP7阳性神经元通过与激活hM3Dq神经细胞发生突触传递而被激活.同时,电生理结果显示,移植的细胞经刺激后释放的Ca²⁺影响周围神经细胞形成突触连接,并激活宿主脊髓,从而重建受损神经网络,最终促进脊髓损伤修复^[76].上述研究提示,通过刺激来增强移植细胞的活性是治疗脊髓损伤环路重建的新策略.

表 2 基因调控治疗脊髓损伤后神经环路重建的优势和局限性

Table 2 Advantages and limitations of gene regulation in promoting neural circuit reconstruction after SCI

策略	物种	宿主-外源性移植物是否形成突触样结构	优势	局限性	参考文献
整合scRNA-seq和ATAC-seq方法研究小鼠脊髓成熟神经上皮细胞的谱系潜能	小鼠	是	作为中枢神经系统损伤后细胞移植的替代疗法;募集充足的细胞促进内源性再生	需联合治疗策略来促进多种类型细胞的再生	Llorens-Bobadilla等人 ^[26]
重组逆转录病毒pMIXG-Ngn2感染脊髓损伤区细胞	大鼠	否(内源性神经发生及髓鞘形成)	促进内源性神经发生;髓鞘形成	受损神经环路的变化未做探究	Ohori等人 ^[27]
NT-3-慢病毒质粒	大鼠	是	驱化性轴突引导作用	电生理功能尚未恢复	Alto等人 ^[67]
择性基因敲除RhoA/RhoC、Pten,研究CST再生及突触重建	小鼠	是	敲除Rho和Pten基因后,CST回路突触连接增加	未能促进小鼠运动功能的恢复	Nakamura等人 ^[68]

值得注意的是, 脊髓损伤后的干细胞疗法作为调节损伤区局部微环境, 改善交感、副交感以及感觉和运动功能恢复的治疗策略已引起了学者们的广泛关注. 干细胞的移植虽然在一定程度上能够分化为神经元并促进轴突再生, 但由于干细胞的存活率低, 具有免疫排斥反应以及形成肿瘤的风险, 在临床应用方面仍然受限. 表3列出了不同干细胞治疗脊髓损伤后环路重建的优势和局限性.

2.4 组织工程策略治疗脊髓损伤后神经环路重建

近年来国内外研究发现, 单纯细胞移植很难实现干细胞在脊髓复杂的微环境中定向分化为功能细胞. 应用组织工程策略修复脊髓损伤的优势在于可以根据脊髓修复的具体要求, 设计种子细胞、支架材料和生物活性因子的最优组合, 以应对如何重塑神经再生微环境和修复脊髓神经环路的关键科学问题.

在脊髓损伤后, 再生的轴突如果缺乏髓鞘包绕, 其传导信息的能力将受到极大的影响. 为了更高效地修复受损脊髓神经环路, 促进脊髓白质轴突直行生长以及形成髓鞘的需求, Lai等人^[12]采用了合成生物学理念和组织工程新技术, 设计构建了类脊髓白质. 不同于传统意义的类器官, 类脊髓白质的构建遵从了组织器官发育的主要原理, 属于工程化的类神经组织. 其构建综合了天然生物活性支架、种子细胞、神经营养因子和培养时间4个重要因素的相互作用. 结果提示, 将类脊髓白质移植到大鼠的胸段半横切背侧脊髓损伤部位, 实现了类脊髓白质与宿主脊髓白质的良好整合, 使再生轴突得以直行生长和髓鞘化, 有效地解决了脊髓

白质损伤修复所面临的如何同时促进再生轴突直行生长和髓鞘化的难题. 此外, 类脊髓白质神经网络作为神经元中继站, 能够与再生的上行或下行纤维形成突触连接, 最终改善肢体的精细运动和感觉功能.

创伤性脊髓损伤不仅会导致轴突变性、神经元损伤或坏死、炎性细胞浸润等病理变化, 还会造成损伤区囊性空腔形成. 囊腔的形成阻碍了细胞成分的渗透和轴突再生, 进而阻碍了神经再生. 此外, 囊腔的形成影响脊髓组织的电信号传导, 从而影响神经干细胞的分化和轴突再生. Luo等人^[77]的研究发现, 将硼砂官能化的氧化硫酸软骨素(borax-functionalized oxidized chondroitin sulphate, BOC)、掺杂BOC的聚吡咯(BOC-doped polypyrrole, BOCP)和明胶(gelatin, Gel)在37°C条件下混合, 可开发出可注射、自愈和导电的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)水凝胶. 在大鼠T9-T10脊髓节段挫伤后, 将ECM水凝胶注射到脊髓损伤部位, 该研究证明了局部注射ECM水凝胶不仅能填充病变空洞, 还能有效地促进了内源性NSCs的迁移和神经元分化, 同时抑制了星形胶质细胞的分化. 此外, ECM水凝胶可以通过激活PI3K/SKT和MEK/ERK通路诱导有髓轴突再生进入到脊髓损伤部位, 重建受损神经网络, 使得大鼠后肢运动功能部分恢复.

Li等人^[13]的研究显示, 基于解析胚胎脊髓微环境诱导神经元发生的机制所制备的NT-3缓释支架, 提供了部分模拟胚胎脊髓发育的微环境, 通过配体(NT-3)和受体(TrkC)之间相互作用机制诱导TrkC修饰的神经干细胞向神经元命运分化, 构建了具有功能性突触传递的外源性神经网络组织. 将NT-3缓释支架移植入大

表3 细胞移植治疗脊髓损伤后神经环路重建的优势和局限性

Table 3 Advantages and limitations of stem cell therapy in promoting neural circuit reconstruction after SCI

移植物种	物种	宿主-外源性移植物种是否形成突触样结构	优势	局限性	参考文献
NPCs	大鼠	是	为宿主神经元和移植神经元提供神经保护作用; 减少胶质瘢痕形成	存活率低	Fischer等人 ^[72]
MSE	小鼠	是	防止机械超敏反应的发生	存活率低; 整合能力差	Etlín等人 ^[73]
NPCs	大鼠/恒河猴	是	NPCs移植物种自发形成运动神经元簇和感觉神经元簇; 再生的CST轴突能够正确地与运动型中间神经元形成突触联系	运动功能的恢复尚未研究	Kumamaru等人 ^[74]
NSCs/NPCs	小鼠	是	功能性突触网络形成	存活率低	Ceto等人 ^[75]
hiPSC-NSCs/NPCs	小鼠	是	功能性突触网络形成	化学遗传学应用在临床上受限	Kawai等人 ^[76]

鼠完全性胸段(T9)脊髓损伤并移除2 mm的损伤区。结果提示, 损伤区最终形成具有传递兴奋性信息功能的神经元、具有髓鞘形成潜能的少突胶质细胞、星形胶质细胞、少量神经干细胞和细胞外基质组成的神经网络组织。该神经网络组织可以在脊髓损伤/移植区存活并维持神经网络组织的特征, 改善脊髓的神经传导功能, 最终改善运动功能恢复。这种方法避免了干细胞分化方向的不确定性。

脊髓损伤后的恢复过程通常会经历一个漫长而复杂的过程, 如何高效地将活性生物材料滞留于损伤部位且持续释放营养因子, 从而缓解损伤局部的微环境是修复脊髓损伤的关键问题。Yang等人^[15]的研究发现, 该团队自主研制的NT3活性生物材料支架(NT3-chitosan)能够缓释NT-3长达14周^[78-80], 将NT3-chitosan移植入大鼠完全性T7-8脊髓横断并移除5 mm的脊髓损伤区内, NT3-chitosan能够促进内源性神经发生, 损伤区内的新生神经元作为中继神经元与再生的皮质脊髓束轴突重新建立突触联系, 受损的上、下行神经纤维功能恢复, 最终改善大鼠后肢的运动功能。此外, Zhu等人^[81]将一种携带NT-3的层状双氢氧化物(layered double hydroxide, LDH)纳米材料移植到小鼠胸段脊髓损伤模型中, LDH能够促进神经干细胞迁移至损伤区并分化为神经元, 抑制炎症反应, 促进受损神经环路重建, 最终使得小鼠的运动功能恢复。Liu等人^[24]将功能性自组装肽纳米纤维水凝胶(functional self-assembling

peptide, F-SAP)与多种生长因子(BDNF, GDNF, VEGF, FGF, NT-3, CNTF等)相结合, 通过调整生长因子与肽纳米纤维之间的物理障碍和电荷诱导的相互作用, 实现了生长因子的持续释放。F-SAP注射到大鼠脊髓损伤区后, 促进了内源性神经干细胞增殖、神经元分化和成熟、髓鞘的形成, 以及受损的CST轴突再生并形成功能性突触连接, 最终大鼠后肢的运动功能恢复和行为学改善。

上述研究表明, 组织工程策略可以显著改善脊髓损伤后复杂的微环境变化, 并能诱导内/外源性神经干细胞定向分化为功能细胞, 从而重塑神经再生微环境及修复受损神经网络, 最终恢复运动功能^[15,24,81,82]。同时, 基于学者们对脊髓损伤病理生理学的深入探究, 生物材料和组织工程方法目前是治疗脊髓损伤较有前途的策略, 为脊髓损伤快速修复提供了新的治疗思路。表4列出了组织工程策略治疗脊髓损伤后环路重建的优势。

3 结论及展望

脊髓损伤后轴突连接的失败和损伤区恶劣的微环境严重阻碍了神经组织的再生。因此, 改善脊髓损伤后恶劣的微环境是受损神经环路重建的前提和基础。目前治疗脊髓损伤的手段主要包括神经保护的药物治疗和再生修复。单纯的神经保护并不能有效的促进受损

表4 组织工程策略治疗脊髓损伤后神经环路重建的优势

Table 4 Advantages of tissue engineering therapy in promoting neural circuit reconstruction after SCI

策略	种属	宿主-损伤区是否形成突触样结构	优势	参考文献
负载NT-3(过表达少突胶质细胞前体细胞的视神经细胞)的脊髓白质样组织	大鼠	是	微拓扑结构; 细胞质基质成分来自于中枢神经系统	Lai等人 ^[12]
硼砂官能化的氧化硫酸软骨素、聚吡咯和明胶混合的水凝胶	大鼠	是	良好的机械性能、导电性能和生物相容性; 可注射; 以无创的方式填充脊髓病变囊腔; 具有自愈性	Luo等人 ^[77]
负载NT-3的丝素蛋白涂层明胶海绵支架	大鼠	是	低毒性; 良好的细胞、组织相容性; 良好的机械性能	Li等人 ^[13]
负载NT-3的壳聚糖支架	大鼠	是	缓释NT-3长达14周; 良好的生物相容性; 抗炎特性; 抑制胶质瘢痕形成; 无毒可降解	Yang等人 ^[15]
负载NT-3的层状双氢氧化物纳米材料	小鼠	是	缓释NT-3长达3个月; 良好的生物相容性; 抗炎特性; 生物可降解; 生物因子高负载效率	Zhu等人 ^[81]
功能性自组装肽纳米纤维水凝胶负载多种生长因子(10种)	大鼠	是	以无创的方式填充囊腔; 原位溶胶-凝胶转变; 机械性能好	Liu等人 ^[24]

神经环路重建, 需要结合再生修复策略来协同促进脊髓损伤后的神经再生. 随着组织工程的发展, 生物材料治疗脊髓损伤策略有力地推动了脊髓损伤治疗的发展方向. 生物材料能够填充脊髓损伤部位的空腔, 装载治疗药物, 诱导内/外源性神经干细胞分化为功能细胞来桥接断端脊髓, 改善损伤区局部微环境, 进而促进功能恢复. 因此, 组织工程策略成为治疗脊髓损伤较有临

床应用前景的治疗方法.

脊髓损伤修复是一个极其复杂的过程, 脊髓损伤后形成的新神经环路并不一定能有效地改善运动功能. 研究者们需要深入了解脊髓损伤后的病理过程, 解析神经再生的分子机制, 以便开发出更为安全有效的治疗策略, 实现功能性神经环路重建, 进而改善运动功能.

参考文献

- Hou Y, Liu X, Guo Y, et al. Strategies for effective neural circuit reconstruction after spinal cord injury: use of stem cells and biomaterials. *World Neurosurg*, 2022, 161: 82–89
- Quadri S A, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury. *Neurosurg Rev*, 2020, 43: 425–441
- Chay W, Kirshblum S. Predicting outcomes after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2020, 31: 331–343
- Bonizzato M, James N D, Pidpruzhnykova G, et al. Multi-pronged neuromodulation intervention engages the residual motor circuitry to facilitate walking in a rat model of spinal cord injury. *Nat Commun*, 2021, 12: 1925
- Zheng Y, Mao Y R, Yuan T F, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1437–1450
- Nishimura S, Yasuda A, Iwai H, et al. Time-dependent changes in the microenvironment of injured spinal cord affects the therapeutic potential of neural stem cell transplantation for spinal cord injury. *Mol Brain*, 2013, 6: 3
- Brommer B, Engel O, Kopp M A, et al. Spinal cord injury-induced immune deficiency syndrome enhances infection susceptibility dependent on lesion level. *Brain*, 2016, 139: 692–707
- Ahuja C S, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic spinal cord injury—repair and regeneration. *Neurosurgery*, 2017, 80: S9–S22
- Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury. *Cell Transplant*, 2018, 27: 853–866
- Zeng X, Qiu X C, Ma Y H, et al. Integration of donor mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells into host neural network after rat spinal cord transection. *Biomaterials*, 2015, 53: 184–201
- Pan S, Qi Z, Li Q, et al. Graphene oxide-PLGA hybrid nanofibres for the local delivery of IGF-I and BDNF in spinal cord repair. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47: 650–663
- Lai B Q, Bai Y R, Han W T, 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. *Bioactive Mater*, 2022, 11: 15–31
- Li G, Zhang B, Sun J H, 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. *Bioactive Mater*, 2021, 6: 3766–3781
- Jin H, Zhang Y T, Yang Y, et al. Electroacupuncture facilitates the integration of neural stem cell-derived neural network with transected rat spinal cord. *Stem Cell Rep*, 2019, 12: 274–289
- Yang Z, Zhang A, Duan H, et al. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13354–13359
- Lu P, Gomes-Leal W, Anil S, et al. Origins of neural progenitor cell-derived axons projecting caudally after spinal cord injury. *Stem Cell Rep*, 2019, 13: 105–114
- Griffin J M, Bradke F. Therapeutic repair for spinal cord injury: combinatory approaches to address a multifaceted problem. *EMBO Mol Med*, 2020, 12: e11505
- Bonilla C, Zurita M. Cell-based therapies for traumatic brain injury: therapeutic treatments and clinical trials. *Biomedicines*, 2021, 9: 669
- Liu S, Chen Z. Employing endogenous NSCs to promote recovery of spinal cord injury. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 1958631
- Zhou X H, Shi G D, Fan B Y, et al. Polycaprolactone electrospun fiber scaffold loaded with iPSCs-NSCs and ASCs as a novel tissue engineering scaffold for the treatment of spinal cord injury. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 6265–6277
- Doulames V M, Plant G W. Induced pluripotent stem cell therapies for cervical spinal cord injury. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 530

- 22 Salewski R P, Mitchell R A, Shen C, et al. Transplantation of neural stem cells clonally derived from embryonic stem cells promotes recovery after murine spinal cord injury. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 36–50
- 23 Wang C, Wang M, Xia K, et al. A bioactive injectable self-healing anti-inflammatory hydrogel with ultralong extracellular vesicles release synergistically enhances motor functional recovery of spinal cord injury. *Bioactive Mater*, 2021, 6: 2523–2534
- 24 Liu H, Xu X, Tu Y, et al. Engineering microenvironment for endogenous neural regeneration after spinal cord injury by reassembling extracellular matrix. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 17207–17219
- 25 Lukacova N, Kisucka A, Kiss Bimbova K, et al. Glial-neuronal interactions in pathogenesis and treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 13577
- 26 Llorens-Bobadilla E, Chell J M, Le Merre P, et al. A latent lineage potential in resident neural stem cells enables spinal cord repair. *Science*, 2020, 370: 6512
- 27 Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M, et al. Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord. *J Neurosci*, 2006, 26: 11948–11960
- 28 Abaira V E, Ginty D D. The sensory neurons of touch. *Neuron*, 2013, 79: 618–639
- 29 Wu G H, Shi H J, Che M T, et al. Recovery of paralyzed limb motor function in canine with complete spinal cord injury following implantation of MSC-derived neural network tissue. *Biomaterials*, 2018, 181: 15–34
- 30 Hou S. Relay strategies combined with axon regeneration: a promising approach to restore spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1177–1179
- 31 Edwards L L, King E M, Buetefisch C M, et al. Putting the “sensory” into sensorimotor control: the role of sensorimotor integration in goal-directed hand movements after stroke. *Front Integr Neurosci*, 2019, 13: 16
- 32 Hollis II E R, Ishiko N, Pessian M, et al. Remodelling of spared proprioceptive circuit involving a small number of neurons supports functional recovery. *Nat Commun*, 2015, 6: 6079
- 33 Granier C, Schwarting J, Fourli E, et al. Formation of somatosensory detour circuits mediates functional recovery following dorsal column injury. *Sci Rep*, 2020, 10: 10953
- 34 Takeoka A, Vollenweider I, Courtine G, et al. Muscle spindle feedback directs locomotor recovery and circuit reorganization after spinal cord injury. *Cell*, 2014, 159: 1626–1639
- 35 Takeoka A, Arber S. Functional local proprioceptive feedback circuits initiate and maintain locomotor recovery after spinal cord injury. *Cell Rep*, 2019, 27: 71–85.e3
- 36 Moxon K A, Oliviero A, Aguilar J, et al. Cortical reorganization after spinal cord injury: always for good? *Neuroscience*, 2014, 283: 78–94
- 37 Kaas J H, Qi H X, Burish M J, et al. Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord. *Exp Neurol*, 2008, 209: 407–416
- 38 Jain N, Catania K C, Kaas J H. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*, 1997, 386: 495–498
- 39 Kambi N, Halder P, Rajan R, et al. Large-scale reorganization of the somatosensory cortex following spinal cord injuries is due to brainstem plasticity. *Nat Commun*, 2014, 5: 3602
- 40 Kadoya K, Lu P, Nguyen K, et al. Spinal cord reconstitution with homologous neural grafts enables robust corticospinal regeneration. *Nat Med*, 2016, 22: 479–487
- 41 Serradj N, Agger S F, Hollis II E R. Corticospinal circuit plasticity in motor rehabilitation from spinal cord injury. *Neurosci Lett*, 2017, 652: 94–104
- 42 Anderson M A, O’Shea T M, Burda J E, et al. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury. *Nature*, 2018, 561: 396–400
- 43 Hill C E, Beattie M S, Bresnahan J C. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol*, 2001, 171: 153–169
- 44 Weishaupt N, Hurd C, Wei D Z, et al. Reticulospinal plasticity after cervical spinal cord injury in the rat involves withdrawal of projections below the injury. *Exp Neurol*, 2013, 247: 241–249
- 45 Kerschensteiner M, Schwab M E, Lichtman J W, et al. *In vivo* imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nat Med*, 2005, 11: 572–577
- 46 Ertürk A, Hellal F, Enes J, et al. Disorganized microtubules underlie the formation of retraction bulbs and the failure of axonal regeneration. *J*

- Neurosci*, 2007, 27: 9169–9180
- 47 Hill C E. A view from the ending: Axonal dieback and regeneration following SCI. *Neurosci Lett*, 2017, 652: 11–24
 - 48 Faulkner J, Keirstead H S. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transplant Immunol*, 2005, 15: 131–142
 - 49 Zörner B, Bachmann L C, Filli L, et al. Chasing central nervous system plasticity: the brainstem’s contribution to locomotor recovery in rats with spinal cord injury. *Brain*, 2014, 137: 1716–1732
 - 50 Chao Z C, Sawada M, Isa T, et al. Dynamic reorganization of motor networks during recovery from partial spinal cord injury in monkeys. *Cerebral Cortex*, 2019, 29: 3059–3073
 - 51 David G, Seif M, Huber E, et al. *In vivo* evidence of remote neural degeneration in the lumbar enlargement after cervical injury. *Neurology*, 2019, 92: e1367–e1377
 - 52 Yokota K, Kubota K, Kobayakawa K, et al. Pathological changes of distal motor neurons after complete spinal cord injury. *Mol Brain*, 2019, 12: 4
 - 53 Wang Y, Wu W, Wu X, et al. Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. *eLife*, 2018, 7: e39016
 - 54 Arber S, Costa R M. Connecting neuronal circuits for movement. *Science*, 2018, 360: 1403–1404
 - 55 Brommer B, He M, Zhang Z, et al. Improving hindlimb locomotor function by Non-invasive AAV-mediated manipulations of propriospinal neurons in mice with complete spinal cord injury. *Nat Commun*, 2021, 12: 781
 - 56 Cantoria M J, See P A, Singh H, et al. Adaptations in glutamate and glycine content within the lumbar spinal cord are associated with the generation of novel gait patterns in rats following neonatal spinal cord transection. *J Neurosci*, 2011, 31: 18598–18605
 - 57 Gebre S A, Reeber S L, Sillitoe R V. Parasagittal compartmentation of cerebellar mossy fibers as revealed by the patterned expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2. *Brain Struct Funct*, 2012, 217: 165–180
 - 58 Wang H S, Yu G, Wang Z T, et al. Changes in VGLUT1 and VGLUT2 expression in rat dorsal root ganglia and spinal cord following spared nerve injury. *Neurochem Int*, 2016, 99: 9–15
 - 59 Keefe K M, Sheikh I S, Smith G M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 548
 - 60 Han Q, Ordaz J D, Liu N K, et al. Descending motor circuitry required for NT-3 mediated locomotor recovery after spinal cord injury in mice. *Nat Commun*, 2019, 10: 5815
 - 61 Charsar B A, Brinton M A, Locke K, et al. AAV2-BDNF promotes respiratory axon plasticity and recovery of diaphragm function following spinal cord injury. *FASEB J*, 2019, 33: 13775–13793
 - 62 Brock J H, Rosenzweig E S, Blesch A, et al. Local and remote growth factor effects after primate spinal cord injury. *J Neurosci*, 2010, 30: 9728–9737
 - 63 Liu Y, Wang X, Li W, et al. A sensitized IGF1 treatment restores corticospinal axon-dependent functions. *Neuron*, 2017, 95: 817–833.e4
 - 64 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: 703–716
 - 65 Duan H, Ge W, Zhang A, et al. Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13360–13365
 - 66 Miller F D, Kaplan D R. Mobilizing endogenous stem cells for repair and regeneration: are we there yet? *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 650–652
 - 67 Alto L T, Havton L A, Conner J M, et al. Chemotropic guidance facilitates axonal regeneration and synapse formation after spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 1106–1113
 - 68 Nakamura Y, Ueno M, Niehaus J K, et al. Modulation of both intrinsic and extrinsic factors additively promotes rewiring of corticospinal circuits after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2021, 41: 10247–10260
 - 69 Assinck P, Duncan G J, Hilton B J, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 637–647
 - 70 Gao L, Peng Y, Xu W, et al. Progress in stem cell therapy for spinal cord injury. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 2853650
 - 71 Jiang L, Li R, Tang H, et al. MRI tracking of iPS cells-induced neural stem cells in traumatic brain injury rats. *Cell Transplant*, 2019, 28: 747–755
 - 72 Fischer I, Dulin J N, Lane M A. Transplanting neural progenitor cells to restore connectivity after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 366–383
 - 73 Etlin A, Bráz J M, Kuhn J A, et al. Functional synaptic integration of forebrain GABAergic precursors into the adult spinal cord. *J Neurosci*,

- 2016, 36: 11634–11645
- 74 Kumamaru H, Lu P, Rosenzweig E S, et al. Regenerating corticospinal axons innervate phenotypically appropriate neurons within neural stem cell grafts. *Cell Rep*, 2019, 26: 2329–2339.e4
- 75 Ceto S, Sekiguchi K J, Takashima Y, et al. Neural stem cell grafts form extensive synaptic networks that integrate with host circuits after spinal cord injury. *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 430–440.e5
- 76 Kawai M, Imaizumi K, Ishikawa M, et al. Long-term selective stimulation of transplanted neural stem/progenitor cells for spinal cord injury improves locomotor function. *Cell Rep*, 2021, 37: 110019
- 77 Luo Y, Fan L, Liu C, et al. An injectable, self-healing, electroconductive extracellular matrix-based hydrogel for enhancing tissue repair after traumatic spinal cord injury. *Bioactive Mater*, 2022, 7: 98–111
- 78 Yang Z, Duan H, Mo L, et al. The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. *Biomaterials*, 2010, 31: 4846–4854
- 79 Li X, Yang Z, Zhang A, et al. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats. *Biomaterials*, 2009, 30: 1121–1132
- 80 Li X, Yang Z, Zhang A. The effect of neurotrophin-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. *Biomaterials*, 2009, 30: 4978–4985
- 81 Zhu R, Zhu X, Zhu Y, et al. Immunomodulatory layered double hydroxide nanoparticles enable neurogenesis by targeting transforming growth factor- β receptor 2. *ACS Nano*, 2021, 15: 2812–2830
- 82 Katoh H, Yokota K, Fehlings M G. Regeneration of spinal cord connectivity through stem cell transplantation and biomaterial scaffolds. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 248

Research progress of neural circuit reconstruction after spinal cord injury

WANG ZiJue¹, GAO YuDan¹, ZHAO Wen¹, HAO Fei², HAO Peng¹, DUAN HongMei¹,
LI XiaoGuang^{1,3} & YANG ZhaoYang¹

¹ Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

² Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Engineering Medicine, Beihang University, Beijing 100083, China;

³ Department of Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

Spinal cord repair and regeneration in adult mammals is a complicated and unresolved challenge after spinal cord injury (SCI). The incidence of SCI is increasing worldwide with the growing global economy. Motor and sensory functions can be permanently impaired after SCI, bringing huge economic pressure and psychological burden to paraplegic patients and their families. Therefore, there is an urgent need to discover effective strategies for the treatment of SCI. In recent years, the exogenous or endogenous neuronal relay therapy has provided new perspectives for local neural circuit reconstruction after SCI. The application of grafts such as stem cells or biomaterials to the lesion area can improve the local microenvironment and induce neural stem cells to differentiate into neurons, which has become a promising method to promote neural circuit reconstruction and functional recovery. This review focuses on the application of cell transplantation therapy, engineering strategies and gene regulation in repairing the neural network after SCI, it also discusses whether newborn neurons can have potential functional integration to rebuild neural circuits and restore motor and sensory functions after SCI.

spinal cord injury, regenerative microenvironment, neural circuit reconstruction, functional integration

doi: 10.1360/SSV-2022-0056