神经元中继器策略修复脊髓损伤的研究进展

赖碧琴^{1,2}, 曾湘^{1,2}, 丁英², 李戈^{1,2}, 曾园山^{1,2,3,4*}

1. 中山大学, 干细胞与组织工程教育部重点实验室, 广州 510080;

2. 中山大学中山医学院, 组织胚胎学教研室, 广州 510080;

3. 广东省脑功能与脑疾病重点实验室, 广州 510080;

4. 中山大学脊髓损伤研究所, 广州 510120

* 联系人, Email: zengysh@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2020-03-19; 接受日期: 2020-04-27; 网络版发表日期: 2020-07-09

国家自然科学基金重大项目(批准号: 81891003)、国家自然科学基金重点项目(批准号: 81330028)、国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0104704)、国家自然科学基金联合基金(批准号: U1301223)和中国科协青年人才托举工程(批准号: 2018QNRC001)资助

摘要 当成年哺乳动物发生严重的脊髓损伤后, 皮质脊髓束等下行神经纤维(轴突)很难长距离跨越损伤区再生, 导致损伤区以下的瘫痪肢体的运动功能难以恢复. 从开始在脊髓损伤处移植胚胎源性神经组织起至今近30年, 神经元中继器(neuronal relay)修复脊髓损伤的理念逐渐成为共识并得到进一步论证. 国内外研究团队相继提出中继器的修复策略, 即应用细胞因子、生物材料和干细胞等组织工程新技术, 在改善受损伤脊髓组织微环境的同时提供内源或外源性神经元中继器(如神经网络组织或类脊髓组织), 接收上、下行神经信息, 并将神经信息传递给损伤区两端的脊髓固有神经元. 神经元中继器修复脊髓损伤改变了“成年哺乳动物脊髓内上、下行轴突必须再生穿越全横断脊髓损伤区才能恢复脊髓运动和感觉功能”的传统理念. 本文重点介绍了目前在神经元中继器修复脊髓损伤策略的指引下, 利用再生医学交叉学科的新技术, 恢复严重脊髓损伤后瘫痪肢体运动和感觉功能的研究进展.

关键词 脊髓损伤, 干细胞移植, 组织工程, 神经元中继器, 神经信息传递

脊髓损伤修复研究是当今生物医学领域国际竞争的热点和主攻方向, 亦是我国《国家自然科学基金“十三五”发展规划》制定的重大研究项目之一. 严重的脊髓损伤表现为截瘫或四肢瘫, 为伤者身心带来极大的痛苦, 也为病人家庭和社会带来沉重的经济负担. 修复脊髓损伤的研究虽然已有数百年之久, 但至今仍未取得突破性进展, 然而临床上却有越来越多的脊髓损伤病人期盼得到有效的治疗^[1,2]. 因此, 积极寻找脊

髓损伤的有效治疗策略, 明确其治疗机制, 更好地从结构和功能上修复严重的脊髓损伤, 这对改善人口生存质量和促进社会发展意义重大.

1 脊髓损伤修复面临的难题

脊髓损伤急性期的组织缺血、坏死、水肿和氧化应激等造成不同程度的神经元和神经胶质细胞坏死、

引用格式: 赖碧琴, 曾湘, 丁英, 等. 神经元中继器策略修复脊髓损伤的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1013–1024

Lai B Q, Zeng X, Ding Y, et al. Research progress of neuronal relay strategies in repairing spinal cord injuries (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 1013–1024, doi: [10.1360/SSV-2020-0017](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0017)

凋亡。随着时间的发展, 脊髓损伤区域持续扩大, 损伤处形成不利于神经再生的微环境, 如炎症因子浸润、胶质瘢痕、纤维瘢痕和空洞的形成等^[3]。正常脊髓具有传导及调节神经信息等的主要结构和功能特点, 脊髓损伤后的病理生理学变化中断了大脑与肢体的神经网络联系。因此, 及时重建脊髓神经网络是完全性脊髓损伤修复的关键科学问题。现迫切需要解决的问题是: (i) 如何在脊髓损伤后改善受损伤组织微环境和重建受损伤的神经网络^[4,5]。(ii) 如何替换死亡的神经元和少突胶质细胞等主要功能细胞^[6,7]。(iii) 如何让替换后的功能细胞更好地整合到脊髓原有的神经网络中, 最终修复受损伤的脊髓结构和功能^[8]。解决上述问题依赖于对脊髓损伤修复机制的深入探索。

脊髓损伤可分为不完全性脊髓损伤和完全性脊髓损伤。大量研究表明, 不完全性脊髓损伤后, 早期采取减轻组织水肿、抑制炎症、提供神经营养因子和积极的康复治疗等策略, 可促使邻近未受损伤的神经元轴突通过侧支出芽等方式重新支配残存的神经元^[9]。而脊髓本身的固有神经元也可以充当中间神经元的角色, 通过建立新的突触连接, 重新将脑源性下行神经信息传递给支配瘫痪肢体肌肉活动的运动神经元, 从而实现功能修复^[10]。虽然临床上的脊髓损伤多数是由钝性创伤引起的挫伤或压迫伤, 但是人们在脊髓挫伤或压迫伤的动物模型研究中发现, 受损伤脊髓存在残存神经元可通过其轴突侧支出芽自发引起可塑性功能修复。这为判断某种修复策略的有效性和可重复性带来了不确定因素, 其修复效果容易受到争议^[8,11]。全横断脊髓损伤模型完全切断了上下行神经纤维(轴突)束, 排除了自发性功能修复的干扰, 被认为是研究脊髓轴突再生和运动功能恢复机制最合适的模型^[3,12]。尽管完全性脊髓损伤在临床上较为少见, 但是其建模方法相对稳定, 有助于人们更好地制定评估标准, 控制个体差异, 有利于相关治疗策略对受损伤脊髓神经网络修复程度的客观评价, 更有利于修复程度的定量分析与比较。

近十几年来, 研究者们利用完全性脊髓损伤动物模型开展了大量研究, 包括改善脊髓损伤处微环境、加强神经元内在的轴突再生动能、细胞移植替换以及基因治疗等^[9,13], 发现小型啮齿类动物的皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)能实现一定程度的轴突再生^[14]。但是对于大型哺乳类动物和人类而言, 由于脊髓损伤区存在复杂的抑制神经再生的微环境以及神经

元轴突本身再生动力不足等原因, 被截断的CST仍然很难再生并穿越脊髓损伤区, 也难以重新支配损伤区尾端的靶神经元^[3,15]。

2 神经元中继器的作用

既然CST等脑源性下行轴突难以再生穿越脊髓缺损区支配靶神经元, 那么是否能够在该缺损区提供一种能够“手拉手”或中继神经信息的中间神经元网络? 设想这种中间神经元网络能够在脊髓缺损区起到信息中继作用, 一方面与传递脑源性下行神经信息的轴突建立突触连接, 将运动神经信息继续传递给缺损区尾端支配瘫痪肢体肌肉活动的运动神经元; 另一方面能够与向上传递瘫痪肢体感觉神经信息的轴突建立突触连接, 将感觉神经信息上传到脑干和大脑, 使得高级中枢能够根据感觉信息的传入调整瘫痪肢体运动的精确度。然而, 要在脊髓缺损区成功植入具有中继功能的外源性神经网络组织, 还需要克服缺损/移植区不利于神经网络组织存活及与宿主脊髓神经网络整合的微环境^[16,17]; 也要在植入的神经元中继器发挥作用之前, 预防缺损/移植区两端去神经支配的宿主脊髓神经元功能沉默、萎缩和凋亡等^[18,19]。

3 内源性神经元中继器修复策略

早在20世纪80年代, 人们就发现在脊髓损伤处移植的同种异体胚胎脊髓组织能够存活, 并促进宿主下行的CST再生。这些再生的轴突能够与移植的神经元建立突触连接, 促使瘫痪肢体的运动功能得到改善。早期的神经元中继器“neuronal relay”的理念也在那时被提出^[20~22]。从生物医学研究角度看, 胚胎脊髓组织移植修复脊髓损伤是较好的治疗策略。然而, 此策略因受到伦理学限制、移植物不易获取和移植物的分化成熟及其与宿主整合时间较长的影响, 不符合临床转化的要求。近十几年来, 再生医学技术的迅速发展为攻克脊髓损伤修复这一世纪难题带来新希望, 尤其是生命科学、材料科学和生物医学等交叉学科的出现, 越来越多的科学家致力于研发可以替代、修复和重建受损伤脊髓神经网络的新方法^[1,6,23]。这些方法都面临着哺乳动物脊髓损伤后断裂的CST轴突难以再生穿越损伤区重新支配靶神经元的共同挑战。因此, 如何有效

地在脊髓损伤区建立中继神经信息的神经网络是科研人员攻坚克难的关键所在^[12,24]。

基于改善脊髓损伤处神经再生微环境, 诱导内源性神经元中继器形成的修复理念(即激活和诱导自体内源性干细胞在脊髓损伤处分化为神经元形成神经网络), 我国科学家研发了一些能够重建脊髓神经再生微环境的功能性生物支架材料^[25,26], 并提出神经桥接(即形成内源性神经网络)是那些支架促进完全性脊髓损伤动物瘫痪肢体运动恢复的主要机制^[4,15], 通过将功能性生物支架移植于大段脊髓缺损的动物模型中, 搭建起脊髓损伤修复的“希望之桥”^[27,28]。北京航空航天大学李晓光团队^[4,29,30]自主研发了可以长期控释神经营养-3(neurotrophin-3, NT-3)的活性生物支架材料, 将其移植后能够改善脊髓缺损/移植区局部微环境, 激活并募集内源性神经干细胞(neural stem cells, NSCs)迁移到缺损/移植区, 进一步分化为神经元。这些干细胞源性神经元可与脊髓固有神经元建立连接, 参与重建受损伤脊髓神经网络, 最终改善动物肢体的运动功能。中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武团队^[31,32]研制出一种能特异结合生长因子或干细胞的智能生物支架材料, 该支架能够在动物脊髓缺损/移植区明显促进内源性神经元的分化和肢体运动功能的改善。将智能神经再生胶原支架移植到急性和陈旧性全横断脊髓缺损的比格犬模型中, 能有效促进脊髓缺损/移植区内源性神经元的发生、成熟、突触形成及其轴突再髓鞘化, 并恢复该犬只的行为。系列研究表明, 通过重塑脊髓缺损/移植区神经再生微环境来诱导内源性神经元的发生, 可以有效促进脊髓缺损动物的肢体运动功能恢复^[15,33]。他们的研究证实, 移植的功能性生物支架诱导内源性NSCs向神经元分化, 所形成的中间神经网络(即内源性神经元中继器, endogenous neuronal relay)是脊髓缺损后神经再生修复的主要机制^[34]。

上述研究亦提示, 如果利用单纯的生物支架移植或单纯的药物输注, 很难达到诱导脊髓内源性神经元发生来形成神经网络的成效。为了更有效形成内源性神经元中继器, 未来的研究要积极寻找到能够激活更多脊髓内源性NSCs向神经元分化的生物材料与药物的组合。有研究表明, 大鼠脊髓NSCs在损伤后的第5天达到被激活的高峰^[15,35]。因此, 在使用这些药物时要考虑不同的动物脊髓损伤后激活NSCs的时间轴, 也要考虑药物的载体及其释放方式对该药物有效性的影响。

例如, 有些药物负载到水凝胶, 就可以直接注射到脊髓损伤处发挥作用^[36]; 有的药物是负载到胶原支架上, 当移植的胶原支架在脊髓损伤处出现降解时会缓释该药物来持续发挥作用^[35]。更重要的是, 除了上述激活和诱导内源性NSCs向神经元分化的因素以外, 还要考虑药物及其载体能否有效地支持内源性神经元在脊髓损伤/移植处存活、功能成熟, 及其与再生的轴突形成新的功能连接^[9,37]。寻找一种既能够抑制脊髓损伤处炎症反应, 又能够促进神经再生, 以及增加内源性NSCs向神经元分化的药物组合是一种新颖的研究思路。另外, 研发一种既能够负载药物让其长期稳定释放, 又能够为再生的轴突提供方向性引导的生物支架材料也是一种有应用前景的研究方向。内源性神经元中继器策略对于急性脊髓损伤修复也许具有一定的治疗效果, 但是可以设想到在修复过程中存在NSCs耗竭或者动员不足的状况, 这就需要采用移植外源性NSCs的修复方式。

4 外源性神经元中继器修复策略

本团队自主研发的缓释NT-3的丝素蛋白明胶海绵支架也被证实能够在脊髓损伤/移植处促进神经再生, 并激活少量内源性NSCs分化为神经元样细胞并整合到宿主的神经网络中, 部分改善大鼠和比格犬瘫痪肢体的运动功能^[26,38]。但是对于严重的脊髓损伤(如全横断脊髓缺损), 内源性NSCs来源不足可能是制约脊髓损伤修复效果的重要因素。日本学者Abematsu等人^[6]在脊髓损伤/移植处应用药物将移植的干细胞定向诱导分化为神经元, 这些干细胞源性神经网络形成能够重新连接受损神经通路的中间神经网络(即外源性神经元中继器, exogenous neuronal relay), 传递神经信息促进动物的运动和感觉恢复。美国加州大学的Lu等人^[23,39]将血浆纤维蛋白和凝血酶混合物吸附NSCs和10种神经营养因子共同移植到脊髓损伤处, 发现脊髓损伤/移植处的微环境得到很大改善。移植的NSCs能够分化为大量神经元, 长期存活在损伤处, 而且能够长距离延伸其轴突到达损伤/移植处头尾两端宿主组织内, 与脊髓固有神经元建立突触连接。这种干细胞源性神经网络被证实是通过发挥神经信息中继作用修复脊髓神经通路。然而, 基于Lu等人的重复验证实验表明, 直接将干细胞移植到脊髓损伤处会面临干

细胞异常增殖和较长距离迁移的风险^[40,41], 也会面临干细胞分化成熟缓慢, 导致受损伤的脊髓功能修复时间延长的风险^[42,43]。如何更安全高效地在脊髓损伤处形成外源性神经元中继器, 仍然是国内外学者共同面临的难题。此外, 由于脊髓损伤动物个体病理生理学变化及移植不同批次干细胞的差异等原因, 在应用外源性干细胞过程中可能会面临更为复杂的问题。如动物对移植细胞免疫排斥反应的差异、移植细胞存活数量和存活时间的差异、移植细胞分化方向的差异、移植细胞增殖和迁移的差异等, 这使得以外源性NSCs移植作为神经元中继器修复脊髓损伤的效果面临难以重复的挑战^[8,17,44]。

5 组织工程神经元中继器

对于严重的脊髓损伤, 要考虑到损伤处神经元和少突胶质细胞大量丢失、炎症浸润、空洞和胶质瘢痕形成。这种情况下, 组织工程策略最大的优势是能够通过种子细胞、生物材料和生物活性因子的精巧地组合设计, 使之能满足脊髓结构和功能修复的多样化需求。如有研究表明, 可将干细胞分别诱导分化的神经元和少突胶质细胞再放在一起负载到功能生物材料支架中。有研究显示, 可以把种子细胞作为基因载体, 携带治疗作用的目的基因进行移植, 从而达到细胞替代和基因治疗的双重作用; 另有研究揭示, 生物材料经过生物活性因子的修饰可同时具有负载细胞、抗炎、促神经再生、促移植细胞存活的作用, 既可以提供功能细胞, 又能填补脊髓损伤造成的空洞, 还可以为再生的神经元轴突提供方向性引导。本团队长期致力于干细胞移植与脊髓损伤修复研究。基于组织工程的构建要素, 在关键科学问题上开展攻关, 自主研发了一系列重要部件, 其中包括人NT-3受体基因重组腺病毒^[45]、三维明胶海绵支架材料^[46]、组织工程神经网络^[47]、具有趋化功能的生物活性支架^[48]、去细胞神经支架^[49]等。在此基础上, 本团队在国际上首先在体外构建了组织工程神经网络组织, 并将其用于体内修复缺损的脊髓组织, 明显改善了大鼠以及比格犬受损伤脊髓的结构和功能^[50-53]。在2017年北京香山科学会议(第609次)上, 本团队总结了在完全性脊髓损伤修复策略中的研究结果, 提出了组织工程神经元中继器修复脊髓缺损假说(图1), 即模拟脊髓具有传导及调节神

经信息的结构和功能特点, 联合应用神经营养因子及其受体、基因修饰干细胞和生物材料等组织工程新技术, 构建一种具有突触传递功能的外源性神经网络组织, 然后将它移植到全横断脊髓缺损区, 在改善受损组织微环境的同时与其诱导的内源性新生神经元动态整合及功能协同, 起到修复神经传导通路的神经元中继器作用, 接收上、下行神经信息和调节神经信息, 并将神经信息传递给缺损区两端的宿主神经元, 改善脊髓自主运动和感觉功能^[54]。本团队认为, 应用组织工程神经元中继器移植后, 既可以提供具有突触形成潜能的干细胞源性神经元和具有髓鞘形成潜能的成髓鞘细胞, 又能够创建有利的脊髓神经再生微环境, 促进宿主神经网络的重建; 同时, 又可避免干细胞(尤其是胚胎干细胞)直接移植在脊髓缺损/移植区的分化不确定性和异常增殖、长距离迁移的风险。本团队前期组织工程神经网络组织移植研究表明, 干细胞源性神经元能够在脊髓缺损/移植区与再生的上、下行神经元轴突形成突触连接发挥神经元中继器作用, 改善动物瘫痪肢体运动和感觉功能。在这过程中, 干细胞源性神经元发出的轴突或上、下行神经元再生的轴突会被髓鞘化, 从而提升神经元中继器传递神经信息的效率^[7,50]。然而, 上述研究中组织工程神经网络组织与受损伤脊髓的神经网络功能性整合效果, 以及改善动物瘫痪肢体自主运动和感觉功能还有较大提升空间。

在组织工程神经元中继器修复脊髓缺损假说的指引下, 基于干细胞组织工程和组织器官构建技术的进步, 本团队^[55]应用NSCs、神经营养因子及其受体和胶原支架材料等要素, 首次在体外成功构建了一种可用于移植修复全横断脊髓缺损的类脊髓组织(spinal cord-like tissue, SCLT)。该组织含有类似于正常脊髓白质和灰质结构及其主要组织细胞(神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞), 即由类白质模块(white matter-like tissue, WMLT)和类灰质模块(grey matter-like tissue, GMLT)组成。现已证实, 类脊髓组织的类白质模块和类灰质模块通过动态的相互作用最终在体外实现功能性整合(图2)。这种模块化构建的类脊髓组织, 为全横断脊髓缺损后组织结构及功能修复提供了可能。将类脊髓组织移植到全横断脊髓缺损区(2 mm缺损组织区)能够明显促进脑源性下行轴突的再生, 其中的干细胞源性神经元能够在脊髓缺损/移植区与下行轴突建立突触连接, 传递脑源性兴奋性神经信息, 更好地促进

图 1 组织工程神经元中继器修复脊髓缺损假说示意图。脑源性下行神经纤维如CST或5-羟色胺神经纤维再生进入脊髓损伤/移植区(injury/graft site), 与移植的NSCs或间充质干细胞源性神经网络(NSC- or MSC-derived neural network)的神经元或神经元样细胞(绿色)形成连接, 通过它们将下行神经信息传递给损伤/移植区尾端(caudal)的宿主固有神经元(黄色), 改善脊髓自主运动功能。同时来自背根神经节感觉神经元的上行神经纤维也再生进入损伤/移植区, 与干细胞源性神经网络形成连接, 将上行神经信息传递给损伤/移植区头端(rostral)宿主固有神经元^[54]

Figure 1 Schematic diagram of a hypothesized tissue-engineered neuronal relay to repair spinal cord defects. Brain-derived descending nerve fibers, such as corticospinal tract (CST) or 5-hydroxytryptamine nerve fibers (5-HT NF), regenerate into the injury/graft site of the spinal cord, forming connections with neurons or neuron-like cells (green) in a donor neural stem cell (NSC)- or mesenchymal stem cell (MSC)-derived neural network. The descending neural message is transferred to host intrinsic neurons (yellow) in the caudal area to the injury/graft site of the spinal cord, improving the autonomous motor function of the spinal cord. Meanwhile, the ascending nerve fiber from the sensory neuron in the dorsal root ganglion is also regenerated into the injury/graft site, forming a connection with the stem cell-derived neural network, and the ascending neural message is transferred to host intrinsic neurons (yellow) in the rostral area to the injury/graft site^[54]

瘫痪肢体运动功能修复, 提示类脊髓组织移植对修复严重脊髓损伤具有较良好的应用前景。

类脊髓组织的构建和移植修复脊髓损伤是在构建组织工程神经网络组织的基础上所做的创新性尝试。类脊髓组织的构建属于组织工程学的范畴, 有别于近年来国际上普遍开展的类脑构建^[56-58]。类脑构建聚焦于利用神经诱导方案促使NSCs在水凝胶的三维培养条件下向不同类型的神经元分化, 并自发组装成类似大脑某些脑区的结构。类脑组织可用于解析大脑发育及某种疾病形成的机制, 以及筛选神经系统的药物。但是, 这种干细胞分化自组装的类脑组织不具备正常大脑所具有的白质结构。而且由于NSCs分化自组装过程中, 即使同一培养皿中的不同类脑球体也有很大的异质性, 这些特点限制了类脑组织用于移植治疗中枢神经损伤的可能性^[59]。与类脑组织的构建不同, 本团队构建的类脊髓组织聚焦于脊髓损伤处微环境和重建宿主神经网络的需求, 对种子细胞、生物活性因子、生物支架材料和共培养诱导分化时间这四种要素进行组织

工程化设计。通过程序化构建和模块化组装的方式, 尽可能减少NSCs自发分化组装的异质性, 以期在将来通过标准化的组织工程技术四种要素实现产业化的类脊髓组织, 更好地满足脊髓损伤病人移植治疗的需求。

类脊髓组织移植虽然致力于模拟像正常脊髓组织那样进行整合, 即在宿主脊髓缺损处, 按照白质对应白质、灰质对应灰质的方式整合, 但是在该过程中要关注如何促进类脊髓组织和宿主脊髓组织之间重建突触连接, 这有待于对神经元中继器修复机制的深入研究。另外, 在关注神经元中继器发挥传递神经信息作用之前, 也要考虑到失去神经支配的神经元和肢体肌肉的废用性萎缩问题^[60-62]。大量研究表明, 不管是采取外源性神经元中继器修复策略, 还是内源性神经元中继器修复策略, 发挥中继作用的新生神经元与脊髓神经网络实现功能整合需要2~6个月的时间^[42,43,53,63]。在这之前, 脊髓缺损/移植区尾端固有神经元和瘫痪肢体肌肉可能已经发生了功能沉默或废用性萎缩, 这可能会制约中继神经元与脊髓神经网络实现功能连接, 影响

图 2 类脊髓组织构建及其移植修复全横断脊髓缺损示意图。在体外，类脊髓组织由白质模块和灰质模块组合而成。经检测，类脊髓组织含有突触(synapse)和髓鞘(myelin sheath)等结构，能记录到动作电位(action potentials)等电活动。将其移植到体内全横断脊髓缺损区能够整合到宿主脊髓神经网络中，发挥组织工程神经元中继器作用。图引自：https://www.sohu.com/a/250886126_771637

Figure 2 Schematic diagram illustrating spinal cord-like tissue construction and its transplantation to repair a spinal cord defect. Spinal cord-like tissue (SCLT) comprises white matter-like tissue (WMLT) and gray matter-like tissue (GMLT) modules *in vitro*. SCLT has been found to contain structures, such as synapses and a myelin sheath, and electrical activity, such as action potentials, has been recorded. Grafted SCLT can integrate with the host neural network of the spinal cord *in vivo*, playing the role of a tissue-engineered neuronal relay. Cited from: https://www.sohu.com/a/250886126_771637

脊髓损伤修复效果^[64,65]。因此，为了实现中继神经元的功能连接，还要设想到神经元中继器修复策略联合康复理疗手段。因为康复理疗对脊髓神经元之间的突触可塑性和建立靶向突触连接有促进作用^[66]。同时，通过康复理疗可尽早恢复脊髓运动神经元对靶肌肉的神经支配，一方面促使运动神经元分泌多种因子(包括乙酰胆碱和神经源性营养因子)维护肌肉的结构和功能，预防肌肉萎缩^[61,67]，另一方面促使肌肉组织分泌的肌源性营养因子被逆行运送到脊髓运动神经元维护其胞体的结构和功能^[68]。

6 人工智能神经元中继器

同样，基于CST等脑源性下行神经纤维很难再生

穿越脊髓缺损区支配靶神经元的科学问题，Courtine团队^[69]开发出一种脑-脊髓接口系统，该系统绕过脊髓损伤部位，将从大脑运动皮质中记录到的神经信号通过人工智能神经元中继器解码后，再通过硬膜外电刺激的方式传递给损伤区尾端脊髓负责运动的神经元，使其受到协调性电信号刺激。当这种系统开启时，可以观察到一侧瘫痪后肢的恒河猴恢复了有意识的行走^[70]。Lancet杂志也报道，应用脑-机接口记录并解码与运动意图相关的大脑活动信号，并借助“人工智能神经元中继器”将该神经信号生成电信号输出，通过这种功能性电刺激将电脉冲直接传递到相关肢体的肌肉组织，引起肌肉收缩并协助特定的肢体运动^[71]。虽然上述研究旨在绕过脊髓损伤区，利用人工智能神经元中继器技术控制瘫痪肢体的运动。但是此阶段的植入电

极除了有感染的风险外, 仅能记录到大脑活动中一小部分神经信号。此外, 植入大脑的电极可引起局部免疫反应, 会在电极周围产生胶质瘢痕, 造成脑-脊髓接口系统的功效降低^[71]。植入大脑皮质的微电极阵列还会受到其寿命和稳定性的制约, 其故障通常发生在植入后约1年的时间^[72]。第1代人工智能神经元中继器技术能成功地传递脑源性运动神经信号下达脊髓, 但目前仍不具备将瘫痪肢体的感觉神经信号回输到大脑的功能^[73,74]。因此, 采用生物医学仿生技术手段从结构和功能上修复脊髓损伤, 仍然无可替代。

7 脊髓电刺激与组织工程神经元中继器相结合

人工智能神经元中继器的最新研究提示, 脊髓硬膜外电刺激(epidural electrical stimulation, EES)能够激活大脑中尚未被开启且在功能上沉默的下行神经

通路, 还能激发损伤区尾端的脊髓固有神经元将传入的电刺激信号转化为站立和行走相关的肌肉运动^[10,70,75]。经皮脊髓电刺激(transcutaneous spinal cord stimulation, tSCS)是一种在脊柱上方的皮肤表面放置电极, 利用调制的中频电流激活脊髓固有神经元的非侵入性方法, 也被用于脊髓损伤后的功能修复。中频电刺激无组织电解作用; 可以克服机体组织的电阻, 达到较大的作用深度; 能提高脊髓固有神经元和肢体肌肉的兴奋性, 但不会引起感受痛觉传入神经纤维的兴奋^[76]。有证据表明, EES和tSCS都具有激活相同的脊髓固有神经网络、调节神经网络突触可塑性、促进神经营养因子分泌、改善脊髓损伤微环境的作用^[77,78]。本团队^[60,79]在电刺激脊髓联合组织工程神经元中继器修复脊髓损伤方面也做了一些研究。结果提示, 全横断脊髓损伤后电针治疗或者尾神经电刺激都可上调脊髓内源性NT-3的表达。研究还表明, 在NSCs源性神经网络组织移植到全横断脊髓缺损区后, 联合

图 3 电针刺激信息传入神经通路和伪狂犬病毒(pseudorabies virus, PRV)逆行神经通路示踪的示意图。A: 电针(acupuncture needle)刺激督脉经穴上的脊膜支传入神经末梢, 通过其位于背根神经节感觉神经元的传入神经纤维将电针刺激信息从穴位传入到脊髓内部; B: 将跨突触输送的伪狂犬病毒注入到坐骨神经内, 这种PRV可以从脊髓损伤/移植区(injury/graft site)尾端组织(caudal)跨突触逆行输送到位于损伤/移植区的干细胞源性神经元(PRV⁺ grafted neuron)内, 甚至逆行输送到损伤/移植区头端(rostral)的宿主神经元(PRV⁺ host neuron)内。图引自: <http://zssom.sysu.edu.cn/zh-hans/article/7560>

Figure 3 Schematic diagram showing the afferent neural pathway of electro-acupuncture-stimulated information and pseudorabies virus (PRV) retrograde tracing in the spinal cord. A: The acupuncture needle stimulates the afferent nerve ending of the meningeal branch on the Governor Vessel acupoint. Electro-acupuncture-stimulated information is transmitted into the spinal cord from the acupoint by afferent nerve fibers of sensory neurons located at the dorsal root ganglion; B: PRV, a cross-synaptic delivery virus, is injected into the sciatic nerve. The PRV can be transported into the stem cell-derived neurons (PRV⁺ grafted neuron) in the injury/graft site from the caudal tissue to the spinal cord injury/graft site and even retrogradely transported into the host neuron (PRV⁺ host neuron) in the rostral tissue to the spinal cord injury/graft site. Cited from: <http://zssom.sysu.edu.cn/zh-hans/article/7560>

应用电针调控脊髓缺损/移植区及其邻近组织微环境, 促进细胞合成和分泌NT-3, 激活靶细胞下游TrkC/AKT信号通路, 可提高移植神经网络组织的存活及其神经元分化并维持其突触连接, 增强该组织与脊髓神经网络的功能性整合(图3), 从而改善全横断脊髓损伤的瘫痪后肢运动和感觉功能^[80]。上述研究提示, 无论是电针治疗、尾神经电刺激还是EES或tcSCS, 这些电刺激都可以改善脊髓损伤区微环境, 并激活脊髓固有神经网络, 调节其中的突触重塑, 改善瘫痪肢体的运动和感觉功能。

8 展望

综上, 脊髓损伤后能以内源性和外源性两种神经元中继器的策略来修复损伤。内源性神经元中继器包括: 代偿性神经元中继器(脊髓内未损伤的固有神经元轴突以侧支出芽方式修复受损伤的神经网络)、自体干细胞源性神经元中继器(由脊髓自身干细胞分化形

成的神经网络)。外源性神经元中继器分为: 移植胚胎组织源性神经元中继器(即移植的胚胎脊髓组织)、移植的干细胞源性神经元中继器(移植的干细胞在脊髓损伤处分化形成的神经网络)、组织工程神经元中继器(在体外构建的组织工程神经网络组织或类脊髓组织)和人工智能神经元中继器(即仿生电子神经网络)。不管以哪一种神经元中继器策略修复脊髓损伤, 重要的是如何更好地实现与脊髓固有神经网络的功能性整合^[17,54,81,82], 这有待深入探讨。设想, 对于大范围的全横断脊髓缺损而言, 应用生物医学技术手段提供组织工程神经元中继器及时重建脊髓神经传导通路; 同时联合应用电刺激脊髓固有神经元, 激活/唤醒因失去脑源性神经信息传入而处于功能沉默的神经元回路。电刺激将会调控脊髓固有神经元回路上的突触可塑性, 有助于组织工程神经网络组织或类脊髓组织的干细胞源性神经元与宿主脊髓固有神经元建立更为准确的突触连接, 更好地实现功能性整合, 修复瘫痪肢体的自主运动功能和感觉功能。

参考文献

- 1 Sofroniew M V. Dissecting spinal cord regeneration. *Nature*, 2018, 557: 343–350
- 2 Jiao X X, Feng S Q. Advances in the epidemiology of traumatic spinal cord injury (in Chinese). *J Pract Med*, 2011, 27: 1303–1305 [焦新旭, 冯世庆. 创伤性脊髓损伤的流行病学研究进展. *实用医学杂志*, 2011, 27: 1303–1305]
- 3 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
- 4 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
- 5 Xu W, Cheng L M. Neurotrophic factors and spinal cord injury (in Chinese). *Chin J Tissue Eng Res*, 2013, 17: 369–374 [徐委, 程黎明. 神经营养因子修复脊髓损伤的研究与应用. *中国组织工程研究*, 2013, 17: 369–374]
- 6 Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, et al. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3255–3266
- 7 Lai B Q, Wang J M, Ling E A, et al. Graft of a tissue-engineered neural scaffold serves as a promising strategy to restore myelination after rat spinal cord transection. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 910–921
- 8 Bonner J F, Steward O. Repair of spinal cord injury with neuronal relays: From fetal grafts to neural stem cells. *Brain Res*, 2015, 1619: 115–123
- 9 Blesch A, Tuszynski M H. Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development. *Trends Neurosci*, 2009, 32: 41–47
- 10 Angeli C A, Boakye M, Morton R A, et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1244–1250
- 11 Coumans J V, Lin T T S, Dai H N, et al. Axonal regeneration and functional recovery after complete spinal cord transection in rats by delayed treatment with transplants and neurotrophins. *J Neurosci*, 2001, 21: 9334–9344
- 12 Hou S. Relay strategies combined with axon regeneration: a promising approach to restore spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1177–1179

- 13 Kim Y H, Ha K Y, Kim S I. Spinal cord injury and related clinical trials. *Clin Orthop Surg*, 2017, 9: 1–9
- 14 Liu K, Lu Y, Lee J K, et al. PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 1075–1081
- 15 Li X, Liu D, Xiao Z, et al. Scaffold-facilitated locomotor improvement post complete spinal cord injury: Motor axon regeneration versus endogenous neuronal relay formation. *Biomaterials*, 2019, 197: 20–31
- 16 Li X, Xiao Z, Han J, et al. Promotion of neuronal differentiation of neural progenitor cells by using EGFR antibody functionalized collagen scaffolds for spinal cord injury repair. *Biomaterials*, 2013, 34: 5107–5116
- 17 Lu P. Stem cell transplantation for spinal cord injury repair. *Prog Brain Res*, 2017, 231: 1–32
- 18 Gunduz A, Rothwell J, Vidal J, et al. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2017, 12: 1933–1938
- 19 Chen B, Li Y, Yu B, et al. Reactivation of dormant relay pathways in injured spinal cord by KCC2 manipulations. *Cell*, 2018, 174: 521–535.e13
- 20 Houle J D, Reier P J. Transplantation of fetal spinal cord tissue into the chronically injured adult rat spinal cord. *J Comp Neurol*, 1988, 269: 535–547
- 21 Houle J D, Reier P J. Regrowth of calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive axons from the chronically injured rat spinal cord into fetal spinal cord tissue transplants. *Neurosci Lett*, 1989, 103: 253–258
- 22 Zeng Y S, Guo W H, Huang J E. The effect of spinal cord transplantation on the replacement of motor neuron defect (in Chinese). *Progr Anatom Sci*, 1996, 2: 125–127 [曾园山, 郭晚华, 黄巨恩. 脊髓移植在替换运动神经元缺损中的作用. *解剖科学进展*, 1996, 2: 125–127]
- 23 Lu P, Kadoya K, Tuszynski M H. Axonal growth and connectivity from neural stem cell grafts in models of spinal cord injury. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 103–109
- 24 Ramer L M, Ramer M S, Bradbury E J. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 1241–1256
- 25 Chen X, Fan Y H, Xiao Z F, et al. Promotion of transplanted collagen scaffolds combined with brain-derived neurotrophic factor for axonal regeneration and motor function recovery in rats after transected spinal cord injury (in Chinese). *Chin J Repair Reconstruct Surg*, 2018, 32: 650–659 [陈曦, 范永恒, 肖志峰, 等. 胶原支架结合脑源性神经营养因子移植促进全横断脊髓损伤大鼠轴突再生及运动功能恢复的研究. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32: 650–659]
- 26 Li G, Che M T, Zeng X, et al. Neurotrophin-3 released from implant of tissue-engineered fibroin scaffolds inhibits inflammation, enhances nerve fiber regeneration, and improves motor function in canine spinal cord injury. *J Biomed Mater Res*, 2018, 106: 2158–2170
- 27 Han S, Wang B, Jin W, et al. The linear-ordered collagen scaffold-BDNF complex significantly promotes functional recovery after completely transected spinal cord injury in canine. *Biomaterials*, 2015, 41: 89–96
- 28 Xiao Z F, Chen B, Zhao Y N, et al. Progress in spinal cord injury regeneration in China: constructing a bridge for spinal cord injury repair (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 1395–1408 [肖志峰, 陈冰, 赵燕南, 等. 脊髓损伤再生研究进展——搭建脊髓损伤修复的希望之桥. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49: 1395–1408]
- 29 Duan H M, Song W, Zhao W, et al. Endogenous neurogenesis in adult mammal after spinal cord injury (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 1382–1387 [段红梅, 宋伟, 赵文, 等. 成年哺乳类脊髓损伤后的内源性神经发生. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 1382–1387]
- 30 Li X G, Sun Y, Yang Z Y. NT3-chitosan scaffold elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury (in Chinese). *Front Sci*, 2016, 10: 4–10 [李晓光, 孙毅, 杨朝阳. NT3-壳聚糖支架诱导内源性神经发生修复脊髓损伤. *前沿科学*, 2016, 10: 4–10]
- 31 Dai J W. Translation research on intelligent biomaterials capable of inducing tissue regeneration (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2016, 28: 907–914 [戴建武. 引导组织再生智能生物材料的转化研究. *生命科学*, 2016, 28: 907–914]
- 32 Fan C, Li X, Xiao Z, et al. A modified collagen scaffold facilitates endogenous neurogenesis for acute spinal cord injury repair. *Acta Biomater*, 2017, 51: 304–316
- 33 Li X, Fan C, Xiao Z, et al. A collagen microchannel scaffold carrying paclitaxel-liposomes induces neuronal differentiation of neural stem cells through Wnt/ β -catenin signaling for spinal cord injury repair. *Biomaterials*, 2018, 183: 114–127
- 34 Li J Y, Li X, Xiao Z F, et al. Review of the regeneration mechanism of complete spinal cord injury (in Chinese). *Chin J Repair Reconstruct Surg*, 2018, 32: 641–649 [李佳音, 李星, 肖志峰, 等. 完全性脊髓损伤再生机制的探讨. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32: 641–649]
- 35 Li X, Zhao Y, Cheng S, et al. Cetuximab modified collagen scaffold directs neurogenesis of injury-activated endogenous neural stem cells for acute spinal cord injury repair. *Biomaterials*, 2017, 137: 73–86
- 36 Chase Cornelison R, Gonzalez-Rothi E J, Porvasnik S L, et al. Injectable hydrogels of optimized acellular nerve for injection in the injured spinal

- cord. *Biomed Mater*, 2018, 13: 034110
- 37 Stenudd M, Sabelström H, Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 235–237
- 38 Li G, Che M T, Zhang K, et al. Graft of the NT-3 persistent delivery gelatin sponge scaffold promotes axon regeneration, attenuates inflammation, and induces cell migration in rat and canine with spinal cord injury. *Biomaterials*, 2016, 83: 233–248
- 39 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: 1264–1273
- 40 Steward O, Sharp K G, Yee K M, et al. Characterization of ectopic colonies that form in widespread areas of the nervous system with neural stem cell transplants into the site of a severe spinal cord injury. *J Neurosci*, 2014, 34: 14013–14021
- 41 Sharp K G, Yee K M, Steward O. A re-assessment of long distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2014, 257: 186–204
- 42 Lu P, Ceto S, Wang Y, et al. Prolonged human neural stem cell maturation supports recovery in injured rodent CNS. *J Clin Invest*, 2017, 127: 3287–3299
- 43 Rosenzweig E S, Brock J H, Lu P, et al. Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord. *Nat Med*, 2018, 24: 484–490
- 44 Assinck P, Duncan G J, Hilton B J, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 637–647
- 45 Zeng Y S, Wang J M. Construction method for adenovirus combined with human neurotrophin-3 receptor gene (in Chinese). US Patent, CN1683541. 2005 [曾园山, 王俊梅. 人神经营养-3受体基因重组腺病毒构建方法. US Patent, CN1683541. 2005]
- 46 Zeng Y S, Zeng X. Construction of a gelfoam cylindrical scaffold for repairing nerve injury (in Chinese). US Patent, CN101653366. 2010 [曾园山, 曾湘. 一种用于修复神经损伤的明胶海绵圆柱体支架的构建. US Patent, CN101653366. 2010]
- 47 Zeng Y S, Zeng X. Construction of an artificial neural network-like scaffold for repairing spinal cord injury (in Chinese). US Patent, CN102008360A. 2011 [曾园山, 曾湘. 一种用于修复脊髓损伤的人工神经网络样导管的构建. US Patent, CN102008360A. 2011]
- 48 Zeng Y S, Li G. Preparation and application of a bioactive scaffold with chemotactic function (in Chinese). US Patent, CN204840394U. 2015 [曾园山, 李戈. 一种具有趋化功能的生物活性支架的制备和应用. US Patent, CN204840394U. 2015]
- 49 Zeng Y S, Li G, Sun J H. Astromal decellularized nerve scaffolds (in Chinese). US Patent, CN206934376U. 2018 [曾园山, 李戈, 孙佳慧. 一种基质化去细胞神经支架. US Patent, CN206934376U. 2018]
- 50 Lai B Q, Wang J M, Duan J J, et al. The integration of NSC-derived and host neural networks after rat spinal cord transection. *Biomaterials*, 2013, 34: 2888–2901
- 51 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
- 52 Lai B Q, Che M T, Du B L, et al. Transplantation of tissue engineering neural network and formation of neuronal relay into the transected rat spinal cord. *Biomaterials*, 2016, 109: 40–54
- 53 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
- 54 Guo Y S, Cao H Q. Thoughts on spinal cord injury and regenerative repair (in Chinese). *Bull Natl Nat Sci Found China*, 2018, 32: 354–357 [郭艳苏, 曹河圻. 脊髓损伤再生修复研究现状及展望. 中国科学基金, 2018, 32: 354–357]
- 55 Lai B Q, Feng B, Che M T, et al. A modular assembly of spinal cord-like tissue allows targeted tissue repair in the transected spinal cord. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800261
- 56 Lancaster M A, Knoblich J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, 2014, 345: 1247125
- 57 Lancaster M A, Renner M, Martin C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 2013, 501: 373–379
- 58 Giandomenico S L, Mierau S B, Gibbons G M, et al. Cerebral organoids at the air-liquid interface generate diverse nerve tracts with functional output. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 669–679
- 59 Velasco S, Kedaigle A J, Simmons S K, et al. Individual brain organoids reproducibly form cell diversity of the human cerebral cortex. *Nature*, 2019, 570: 523–527
- 60 Zhang Y T, Jin H, Wang J H, et al. Tail nerve electrical stimulation and electro-acupuncture can protect spinal motor neurons and alleviate muscle atrophy after spinal cord transection in rats. *Neural Plast*, 2017, 2017: 1–11

- 61 Boncompagni S, Kern H, Rossini K, et al. Structural differentiation of skeletal muscle fibers in the absence of innervation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 19339–19344
- 62 Cortes M, Thickbroom G W, Elder J, et al. The corticomotor projection to liminally-contractable forearm muscles in chronic spinal cord injury: a transcranial magnetic stimulation study. *Spinal Cord*, 2017, 55: 362–366
- 63 Lai B Q, Che M T, Feng B, et al. Tissue-engineered neural network graft relays excitatory signal in the completely transected canine spinal cord. *Adv Sci*, 2019, 6: 1901240
- 64 Carraro U, Boncompagni S, Gobbo V, et al. Persistent muscle fiber regeneration in long term denervation. Past, present, future. *Eur J Transl Myol*, 2015, 25: 77
- 65 Fogarty M J, Sieck G C. Spinal cord injury and diaphragm neuromotor control. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14: 453–464
- 66 Kern H, Boncompagni S, Rossini K, et al. Long-term denervation in humans causes degeneration of both contractile and excitation-contraction coupling apparatus, which is reversible by functional electrical stimulation (FES): a role for myofiber regeneration? *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63: 919–931
- 67 Chandrasekaran S, Davis J, Bersch I, et al. Electrical stimulation and denervated muscles after spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1397–1407
- 68 Wenger N, Moraud E M, Gandar J, et al. Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nat Med*, 2016, 22: 138–145
- 69 Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 2016, 539: 284–288
- 70 Ajiboye A B, Willett F R, Young D R, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. *Lancet*, 2017, 389: 1821–1830
- 71 Capogrosso M, Gandar J, Greiner N, et al. Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord. *J Neural Eng*, 2018, 15: 026024
- 72 Wurth S, Capogrosso M, Raspopovic S, et al. Long-term usability and bio-integration of polyimide-based intra-neural stimulating electrodes. *Biomaterials*, 2017, 122: 114–129
- 73 Wagner F B, Mignardot J B, Le Goff-Mignardot C G, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*, 2018, 563: 65–71
- 74 Formento E, Minassian K, Wagner F, et al. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 1728–1741
- 75 Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet*, 2011, 377: 1938–1947
- 76 Zhou Y X, Wang H P, Bao X L, et al. A frequency and pulse-width co-modulation strategy for transcutaneous neuromuscular electrical stimulation based on sEMG time-domain features. *J Neural Eng*, 2016, 13: 016004
- 77 Harvey L A, Glinsky J V, Bowden J L. The effectiveness of 22 commonly administered physiotherapy interventions for people with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*, 2016, 54: 914–923
- 78 Teoli D, An J. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2018
- 79 Ding Y, Yan Q, Ruan J W, et al. Electroacupuncture promotes the differentiation of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing TrkC into neuron-like cells in transected spinal cord of rats. *Cell Transplant*, 2013, 22: 65–86
- 80 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
- 81 Huang Z H, Liu Y B. Spinal cord injuries and repairs: research progress and prospects (in Chinese). *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2017, 31: 1155–1168 [黄振晖, 刘耀波. 脊髓损伤与修复研究进展及展望. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31: 1155–1168]
- 82 Wu Z R, Zhu Y G, Cheng L M, et al. Key scientific issues on the pathogenesis and repair of spinal cord injury-Summary of 81th Shuangqing Forum (in Chinese). *Bull Natl Nat Sci Found China*, 2013, 27: 147–153 [吴周睿, 朱元贵, 程黎明, 等. 脊髓损伤与修复的关键科学问题——第 81 期“双清论坛”综述. *中国科学基金*, 2013, 27: 147–153]

Research progress of neuronal relay strategies in repairing spinal cord injuries

LAI BiQin^{1,2}, ZENG Xiang^{1,2}, DING Ying², LI Ge^{1,2} & ZENG YuanShan^{1,2,3,4}

1 Key Laboratory for Stem Cells and Tissue Engineering (Sun Yat-sen University), Ministry of Education, Guangzhou 510080, China;

2 Department of Histology and Embryology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

3 Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Disease, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

4 Institute of Spinal Cord Injury, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

In the event of a severe spinal cord injury (SCI) in adult mammals, the descending nerve fibers (axons), such as those in the corticospinal tract, are extremely difficult to regenerate over long distances across the injury area. Thus, the recovery of the motor function of paralyzed limbs below the damaged area of the spinal cord is problematic. For nearly three decades, beginning with the transplantation of embryonic nervous tissue into the SCI site, the idea of a neuronal relay to repair SCIs has been gradually recognized and further demonstrated. Research teams in China and abroad have successively proposed strategies of neuronal relays for the repair of SCIs. Some novel tissue engineering techniques, such as cytokines, biomaterials, and stem cells, have been used to provide an endogenous or exogenous neuronal relay (such as neural network tissue or spinal cord-like tissue) in an effort to improve the microenvironment of the injured spinal cord tissue. The neuronal relay receives the descending and ascending neural information and then transmits it to the intrinsic neurons in the rostral and caudal areas of the SCI area. The repair of SCIs by neuronal relay has challenged the traditional view that the ascending and descending axons must regenerate across the whole transection of the SCI area to restore spinal motor and sensory function in the adult mammalian spinal cord. Under the guidance of the idea of repairing SCIs with a neuronal relay, this review emphatically introduces current research progress in the recovery of motor and sensory function of paralyzed limbs after severe SCI with the new interdisciplinary technology of regenerative medicine.

spinal cord injury, stem cell transplantation, tissue engineering, neuronal relay, neurotransmission

doi: [10.1360/SSV-2020-0017](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0017)