

综述

小胶质细胞在脊髓损伤病理生理中作用的研究进展

The research progress of microglia in the pathophysiology of spinal cord injury

王伟恒, 薛敏涛, 徐 宁, 叶晓健

(第二军医大学附属长征医院脊柱微创中心 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.11

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-05-0456-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种临床常见的严重创伤,一直以来因其高致残率而被视为医学界的一大难题^[1,2]。SCI 后的病理生理过程错综复杂,至今仍未十分明确^[3,4]。纵观整个 SCI 后的病理过程,小胶质细胞在其中起到了重要的作用^[5,6]。一方面,小胶质细胞在 SCI 后被

迅速激活,并释放大量的炎症因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素 1 β (interleukin, IL-1 β)、IL-6 等,从而导致炎症级联瀑布反应,加重 SCI 的损伤程度^[6]。另一方面,小胶质细胞作为中枢神经系统内的单核巨噬细胞,有着不同的分型(M1 和 M2),而不同类型的小胶质细胞在脊髓中功能不同,且不同类型的小胶质细胞可以相互转化^[7],M2 型小胶质细胞可以抑制 M1 型细胞导致的炎症级联反应^[8]。因此研究小胶质细胞在 SCI 后的不同病理阶段的作用及促进小胶质细胞不同类型的相关转化可能成为治疗 SCI 的一个有希望的方向。笔者就小胶质

基金项目:上海市申康项目(SHDC1201310)

第一作者简介:男(1989-),主治医师,研究方向:脊柱外科

电话:(021)81885651 E-mail:wangweiheng@smmu.edu.cn

通讯作者:叶晓健 E-mail:xjyspine@smmu.edu.cn

E326-E331.

9. Cao P, Zheng Y, Zheng T, et al. A model of acute compressive spinal cord injury with a minimally invasive balloon in goats[J]. J Neurol Sci, 2014, 337(1-2): 97-103.
10. Karadimas SK, Moon ES, Yu WR, et al. A novel experimental model of cervical spondylotic myelopathy(CSM) to facilitate translational research[J]. Neurobiol Dis, 2013, 54: 43-58.
11. Manabe S, Tanaka H, Higo Y, et al. Experimental analysis of the spinal cord compressed by spinal metastasis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1989, 14(12): 1308-1315.
12. Oakden W, Kwiecien JM, O'Reilly MA, et al. A non-surgical model of cervical spinal cord injury induced with focused ultrasound and microbubbles [J]. J Neurosci Methods, 2014, 235: 92-100.
13. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs [J]. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1954, 71(3): 271-290.
14. Sharif-Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al. Animal models of spinal cord injury: a systematic review[J]. Spinal Cord, 2017, 55(8): 714-721.
15. 张阔, 孙海明, 田枫, 等. 实验用小尾寒羊脊柱外科手术围手术期管理的探讨[J]. 动物医学进展, 2018, 39(1): 112-116.
16. Wang L, Wang Y, Shi L, et al. Can the sheep model fully represent the human model for the functional evaluation of

cervical interbody fusion cages [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2019, 18(3): 607-616.

17. Zhou SY, Yuan B, Qian C, et al. Evaluation of measuring methods of spinal canal occupation rate in thoracic ossification of ligamentum flavum[J]. World Neurosurg, 2018, 110: e1025-e1030.
18. Nardone R, Holler Y, Brigo F, et al. The contribution of neurophysiology in the diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy: a review[J]. Spinal Cord, 2016, 54(10): 756-766.
19. Morishita Y, Hida S, Naito M, et al. Evaluation of cervical spondylotic myelopathy using somatosensory-evoked potentials [J]. Int Orthop, 2005, 29(6): 343-346.
20. Hu Y, Wen CY, Li TH, et al. Somatosensory-evoked potentials as an indicator for the extent of ultrastructural damage of the spinal cord after chronic compressive injuries in a rat model[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(7): 1440-1447.
21. Kubota M, Kobayashi S, Nonoyama T, et al. Development of a chronic cervical cord compression model in rat: changes in the neurological behaviors and radiological and pathological findings[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(3): 459-467.

(收稿日期:2019-01-06 末次修回日期:2019-04-08)

(英文编审 孙浩林/贾丹彤)

(本文编辑 李伟霞)

细胞在 SCI 病理生理中的作用进行综述。

1 SCI 神经病理学

由于伦理学限制,有关人类 SCI 的神经病理学改变的文章较少。大鼠^[9]及人类^[10]尽管物种及损伤节段不尽相同,但神经病理学改变却极为相似^[11],因此本文将着重阐述大鼠 SCI 模型中脊髓的神经病理变化。

为便于研究,可以人为地将 SCI 后脊髓的神经病理改变划分为 3 个阶段^[12-14]。(1)早期炎症反应阶段,也就是 SCI 后 3d 内,由于脊髓受损节段出血引起相应节段硬脊膜压力增高,增高的压力又可阻断脊髓的血液循环,从而加重了水肿的发生^[15]。另外,由于脊髓血液循环的障碍,在肿胀的脊髓节段中会出现轴突和髓磷脂的破坏,进而导致了受损节段以下神经功能障碍。由于受损节段血液循环的障碍,阻止了治疗药物到达脊髓受损的节段,因此需要重新考虑在此阶段对 SCI 患者大剂量使用甾体类抗炎药是否合适^[15]。(2)坏死物质清除阶段,也就是 SCI 后 4d~2 周,在此阶段脊髓水肿消除,损伤节段和周围可见大量的单核巨噬细胞和激活的小胶质细胞增殖^[13,14]。在损伤的中心,断裂的轴突被小胶质细胞取代,这些小胶质细胞吞噬细胞残片和膜磷脂,减轻水肿,并导致空洞的形成。然而损伤周围的细胞没有向损伤中心延伸修复。可能的理论是,在 SCI 中心的细胞碎片被单核巨噬细胞和激活的小胶质细胞在消除损伤部位水肿的过程中吞噬,脊髓因为轴突和膜磷脂的丢失而体积变小^[16]。(3)星形胶质细胞增生阶段^[12,17],也就是 SCI 2 周后,由于炎症所导致的小胶质细胞活化大部分被星形胶质细胞所取代。SCI 2 周后,脊髓受损节段中心被嗜酸性的神经胶质纤维和少量小胶质细胞所填充^[12],表明损伤区域被星形胶质细胞及胶质瘢痕所代替。星形胶质细胞的过度活化增生导致胶质瘢痕形成,阻碍了神经轴突的再生^[18]。

基于以上的神经病理学证据,SCI 的治疗应该基于不同病理阶段选择不同的治疗手段,单独调节一种关键致病因素或者相互调节多种病理反应从而改善 SCI 的预后^[9]。考虑到 SCI 后不同阶段的病理特征,最有可能成为治疗 SCI 的阶段是坏死物质清除阶段。原因如下:(1)此阶段正好是水肿消除和细胞碎片清除初始阶段,是细胞移植或者细胞迁徙最佳时间窗;(2)此阶段可以通过选择性激活小胶质细胞,促进小胶质细胞不同类型的转化,减轻炎症反应强度;(3)此阶段可以通过减少星形胶质细胞过度增生,减少胶质瘢痕的形成,进而促进神经轴突的萌芽和少突胶质细胞的髓鞘形成。其中通过抑制小胶质细胞过度激活,及促进小胶质细胞不同类型的相关转化,可能成为治疗 SCI 的一个有希望的方向。

2 M1 型小胶质细胞在 SCI 后的作用

小胶质细胞在 SCI 中起到重要作用,尤其是在坏死物质清除阶段起到关键作用。根据细胞表面标志及细胞内

不同蛋白,可以将小胶质细胞分为两型,即经典的激活的 M1 型和择性激活的 M2 型^[20,21]。其中 M1 型小胶质细胞表达干扰素 γ (interferon, IFN- γ)、TNF- α 和 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 等,常用的 M1 型小胶质细胞标志检测包括诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子^[20]。M2 型小胶质细胞表达 IL-10、IL-4。M2 型小胶质细胞常用的标志检测则为 arginase-1、FIZZ1 (found in inflammatory zone 1)、Ym1 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等^[22]。原有理论认为,经典激活型的 M1 型小胶质细胞可以产生 TNF- α 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等促炎因子,在清除抗原和坏死物质的同时也损害了脊髓中正常组织和细胞,加重脊髓炎症,引起继发性 SCI 的发生^[20]。在 SCI 发生的数分钟到数小时内,固守在神经系统中的处于静止状态的小胶质细胞因为机械和化学刺激,迅速聚集激活为 M1 型小胶质细胞,并开始释放细胞因子,与此同时,选择性激活的 M2 型小胶质细胞由 M1 型单核巨噬细胞或小胶质细胞转化而来,并在中枢神经损伤部位通过释放 IL-4 和 TGF- β 抑制过强的免疫反应^[23,24]。促炎性细胞因子的释放反馈性诱导抗炎因子的合成,这种动态的自身反馈调节维持着相对稳定的免疫状态。当 SCI 过重时, M1 型小胶质细胞数量不断增加,促炎因子大量释放 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等),这种稳态被打破,过度活化的小胶质细胞释放大量的促炎因子,加重 SCI,诱导细胞死亡和神经退行性变^[21]。M1 型激活是促炎并且促神经毒性的功能状态,TLR 和 IFN 信号通路同时触发是诱导 M1 型激活的经典方式^[20]。被激活的 M1 型小胶质细胞表达 iNOS,促进精氨酸转换为 NO,而 NO 增加谷氨酸毒性进而加强 NMDA 受体介导的神经毒性^[18,25],加重 SCI 的程度。

3 M1 型和 M2 型小胶质细胞的相互转化

研究表明实验性自身免疫性脑脊髓炎中可以同时观察到 M1 和 M2 型标志阳性的小胶质细胞^[26]。在小鼠的自身免疫性脑脊髓炎动物模型中,IL-4 可以诱导 M2 型小胶质细胞表面标志物的产生,预示在体内可能存在着小胶质细胞表型的转化^[27]。目前认为大部分 M2 型小胶质细胞来源于中枢神经系统中固有的小胶质细胞,并可以从 M1 型转化为 M2 型^[28]。有研究发现过氧化物酶增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 可以促进人类 M1 型小胶质细胞向 M2 型转化^[29]。

SCI 后, M1 型小胶质细胞迅速激活并释放 TNF- α 和 NO 等,导致继发性损伤的发生。接着 M2 型小胶质细胞由 M1 型单核巨噬细胞或 M1 型小胶质细胞转化而来,并在中枢神经损伤部位通过释放 IL-4 和 TGF- β 抑制过强的免疫反应^[7]。更重要的是,除了通过分泌 IL-10 和 TGF- β 抑制过强的免疫反应之外, M2 型小胶质细胞还可以通过分泌神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 保护神经元,促

进神经再生^[8]。其在减轻中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎症反应中有重要作用^[28,30]。Kigerl 等^[31]的研究表明, M1 (CD16/32+) 和 M2 (arginase-1+) 型小胶质细胞可以在小鼠 SCI 动物模型 1 周内同时发现, 而只有 M1 型可以持续到损伤后 28d。在小鼠 SCI 动物模型中, 表达 iNOS 阳性的 M1 型小胶质细胞在损伤后 1d 表达达到高峰, 而表达 arginase-1 的 M2 型小胶质细胞在损伤 4~7d 后表达量增加^[33]。考虑到 iNOS 和 arginase-1 同时阳性的小胶质细胞的存在, 分析原因可能为在 SCI 的初始阶段 iNOS 阳性的细胞占优势, 等到 iNOS 消耗到一定程度之后, 同一细胞可能会激活 arginase-1, 进而表现出了两个同时阳性的现象。另外, Kuo 等^[32]报道了在大鼠脊髓横断损伤模型中, 损伤 10d 时 M2 型小胶质细胞在损伤部位显著高表达。在 SCI 动物模型中脊髓部位小胶质细胞的不同表型变化值得进一步深入的研究。

4 M2 型小胶质细胞在治疗 SCI 中的作用

对 SCI 动物模型的研究发现, 在损伤的早期炎症反应阶段, M1 型小胶质细胞的比例显著高于 M2 型, 而在之后的阶段中 M2 型的比例逐渐升高并占主导地位^[33]。这表明, 在 CNS 炎症时, M1 型小胶质细胞出现在早期炎症反应阶段, 而 M2 型小胶质细胞在 CNS 免疫豁免中占主导地位, 可以抑制 CNS 炎症反应强度, 其中包括 SCI 的炎症反应强度^[33]。M2 型小胶质细胞可以通过调节脊髓内部的免疫反应, 降低脊髓炎症反应的强度, 并可能与结核分枝杆菌、寄生虫感染以及肿瘤转移有关^[7]。但 M2 型小胶质细胞是来源于单核巨噬细胞还是小胶质细胞至今仍有争论。最近有研究证实, 无论是巨噬细胞还是小胶质细胞来源的 M2 型细胞均可以分泌抗炎因子, 有利于自身免疫性和非感染性中枢神经系统疾病的发生^[8]。这项研究的发现促使学者们对小胶质细胞的表型以及不同表型在中枢神经系统炎症中的不同作用进行深入研究^[8]。M2 型细胞的起源仍不是十分清楚。M2 型细胞来源于 CNS 固有的小胶质细胞^[34]还是由外周浸润而来的单核巨噬细胞^[35], 亦或者是其他来源, 仍存在争议。有关 M2 型细胞的来源, 以及小胶质细胞在 CNS 中的表型变化及作用仍待深入研究。

目前研究表明, P 物质^[36]、单克隆 IL-6 受体抗体^[37]、Th1 型淋巴细胞^[38]等治疗均可以有效改善 SCI 的预后。这些治疗均具有抑制胶质细胞增生、激活前体细胞活性、抑制炎症等作用。在动物模型的实验研究中发现, 无论是否应用以上各种治疗策略, 脊髓神经功能的恢复与在 SCI 节段中 M2 型小胶质细胞数量超过 M1 型占主导地位密切相关^[28,39]。因此可以进行合理假设: 治疗 SCI 的可能机制之一是通过调节 M2 型细胞的分化而实现免疫调节作用的。

5 M2 型小胶质细胞对 SCI 后受损脊髓节段细胞增殖的影响

目前没有研究表明 M2 型细胞可以增强内源性的前

体细胞增殖能力。因此, 将来的研究应当更为关注移植细胞治疗 SCI 时, M2 型细胞对移植细胞或者脊髓自身干细胞或者前体细胞的影响。M2 型细胞在 CNS 炎症过程中对细胞增殖的影响应当进行更深入的研究。经静脉或者脑室直接注射神经干细胞的实验研究发现, 有少量细胞迁移到脊髓损伤部位, 并分化为神经细胞和少突胶质细胞^[40]。尽管细胞的来源不同, 但脐血干细胞和牙髓干细胞都可以促进受损脊髓的神经功能恢复, 这可能是通过增强内源性细胞的增生或分化, 或是通过抑制内源性神经元和胶质细胞凋亡, 亦或者直接代替坏死的细胞等机制发挥作用^[41,42]。但通过以上方式真正到达损伤区域的细胞量较少, 往往不能够起到很好的修复作用。通过静脉移植的细胞大部分在脾脏中凋亡, 并且在自身免疫性 T 细胞导致的脊髓炎症模型中发现, 移植入体内的干细胞不能够有效到达炎症反应区域, 大部分的细胞在移植后几天内凋亡^[43]。内源性前体细胞和移植细胞的治疗作用可能与损伤节段 M2 型小胶质细胞的数量及周围免疫系统功能有关, 进一步提示 M2 型细胞对内源性祖细胞以及移植干细胞在 CNS 的增殖分化有显著影响^[39]。但 M2 型小胶质细胞对 SCI 的受损节段内源性祖细胞以及移植干细胞增殖的影响报道较少, 仍需进一步的研究。

6 干细胞移植对小胶质细胞的影响

干细胞移植治疗 SCI 一直是最近研究的热点, 干细胞移植的治疗机制之一可能是调节小胶质细胞的表型^[39]。已有研究表明胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、小胶质细胞前体细胞、嗅上皮黏膜干细胞移植等都有治疗 SCI 的作用^[44-46]。多能干细胞可以通过分化成为神经细胞或者胶质细胞来治疗受损的脊髓, 亦或者通过分泌细胞因子改善 SCI 的预后。尽管干细胞治疗可以通过分化为不同的细胞治疗 SCI, 但目前的研究发现小鼠的胚胎干细胞^[47]、间充质干细胞^[7]、神经干细胞或前体细胞^[48]移植可以抑制脊髓炎症反应强度, 促使小胶质细胞从 M1 型向 M2 型细胞转化。另有研究表明, 成人多能干细胞移植可通过抑制中枢神经系统内的小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化导致胶质瘢痕形成, 在治疗颅脑损伤中取得一定的临床效果^[49]。干细胞移植治疗 SCI 不仅使动物神经功能得到恢复, 而且可以上调受损节段的抗炎因子 (IL-4 等) 的表达, 从而促使 M1 型小胶质细胞向 M2 型转化^[7]。因此可以合理假设干细胞治疗 SCI 的相关机制之一, 可能与调节脊髓受损节段免疫反应以及上调 M2 型细胞的数量和活性有关。但有关干细胞抑制小胶质细胞过度活化的具体机制, 以及对小胶质细胞分型影响的具体分子机制有待进一步深入研究。

7 小结和展望

越来越多的证据表明, M2 型小胶质细胞可以显著抑制 SCI 后炎症反应强度, 有可能成为治疗 SCI 的一个突破口。此外诱导 M1 型小胶质细胞向 M2 型小胶质细胞转化

可以显著改善 SCI 的预后,但应当注意 M2 型细胞在肿瘤进展和体内病原体感染中的负面作用。尽管 M2 型细胞在 CNS 中抑制炎症的作用已经明确,但其具体机制及相互转化仍需进一步研究和探讨。

8 参考文献

- Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: spinal cord injury[J]. Surg Clin North Am, 2017, 97(5): 1031-1045.
- Selvarajah S, Hammond ER, Schneider EB. Trends in traumatic spinal cord injury[J]. JAMA, 2015, 314(15): 1643-1644.
- O'Shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3259-3270.
- Turliuc MD, Turliuc S, Cucu AI, et al. Through clinical observation: the history of priapism after spinal cord injuries[J]. World Neurosurg, 2018, 109: 365-371.
- Liu Y, Li Q, Zhang B, et al. Multifunctional biomimetic spinal cord: new approach to repair spinal cord injuries [J]. World J Exp Med, 2017, 7(3): 78-83.
- Kopper TJ, Gensel JC. Myelin as an inflammatory mediator: Myelin interactions with complement, macrophages, and microglia in spinal cord injury[J]. J Neurosci Res, 2018, 96(6): 969-977.
- Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(8): 1614-1625.
- Shechter R, Schwartz M. Harnessing monocyte-derived macrophages to control central nervous system pathologies: no longer 'if' but 'how'[J]. J Pathol, 2013, 229(2): 332-346.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection [J]. Exp Neurol, 1996, 139(2): 244-256.
- Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury [J]. Brain, 2006, 129(Pt 12): 3249-3269.
- Metz GA, Curt A, van de Meent H, et al. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2000, 17(1): 1-17.
- Song MS, Seo HS, Yang M, et al. Activation of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II α in the spinal cords of rats with clip compression injury [J]. Brain Res, 2009, 1271: 114-120.
- Ahn M, Lee C, Jung K, et al. Immunohistochemical study of arginase-1 in the spinal cords of rats with clip compression injury[J]. Brain Res, 2012, 1445: 11-19.
- Moon C, Lee TK, Kim H, et al. Immunohistochemical study of cathepsin D in the spinal cords of rats with clip compression injury[J]. J Vet Med Sci, 2008, 70(9): 937-941.
- Jung K, Min DS, Sim KB, et al. Upregulation of phospholipase D1 in the spinal cords of rats with clip compression injury[J]. Neurosci Lett, 2003, 336(2): 126-130.
- Blight AR. Delayed demyelination and macrophage invasion: a candidate for secondary cell damage in spinal cord injury [J]. Cent Nerv Syst Trauma, 1985, 2(4): 299-315.
- Moon C, Heo S, Ahn M, et al. Immunohistochemical study of osteopontin in the spinal cords of rats with clip compression injury[J]. J Vet Med Sci, 2004, 66(10): 1307-1310.
- Okada S, Hara M, Kobayakawa K, et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury [J]. Neurosci Res, 2018, 126: 39-43.
- Popovich PG, Guan Z, McGaughy V, et al. The neuropathological and behavioral consequences of intraspinal microglial/macrophage activation[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2002, 61(7): 623-633.
- Madalena KM, Lerch JK. The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 8640970.
- Noorimotlagh Z, Babaie M, Safdarian M, et al. Mechanisms of spinal cord injury regeneration in zebrafish: a systematic review[J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(12): 1287-1296.
- Andrade MR, Amaral EP, Ribeiro SC, et al. Pathogenic Mycobacterium bovis strains differ in their ability to modulate the proinflammatory activation phenotype of macrophages [J]. BMC Microbiol, 2012, 12: 166.
- Gaudet AD, Fonken LK. Glial cells shape pathology and repair after spinal cord injury[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 554-577.
- Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 541-553.
- Chen SR, Jin XG, Pan HL. Endogenous nitric oxide inhibits spinal NMDA receptor activity and pain hypersensitivity induced by nerve injury[J]. Neuropharmacology, 2017, 125: 156-165.
- Ahn M, Yang W, Kim H, et al. Immunohistochemical study of arginase-1 in the spinal cords of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Brain Res, 2012, 1453: 77-86.
- Ponomarev ED, Maresz K, Tan Y, et al. CNS-derived interleukin-4 is essential for the regulation of autoimmune inflammation and induces a state of alternative activation in microglial cells[J]. J Neurosci, 2007, 27(40): 10714-10721.
- Han D, Yu Z. Plasma Hemopexin ameliorates murine spinal cord injury by switching microglia from the M1 state to the M2 state[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 181.
- Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties[J]. Cell Metab, 2007, 6(2): 137-143.

30. Zhao J, Wang L, Li Y. Electroacupuncture alleviates the inflammatory response via effects on M1 and M2 macrophages after spinal cord injury[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(3): 224–230.
31. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435–13444.
32. Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, et al. Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(11): 4137–4147.
33. Weisser SB, McLaren KW, Kuroda E, et al. Generation and characterization of murine alternatively activated macrophages [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 946: 225–239.
34. Gomes-Leal W. Microglial physiopathology: how to explain the dual role of microglia after acute neural disorders [J]. *Brain Behav*, 2012, 2(3): 345–356.
35. Shechter R, London A, Varol C, et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000113.
36. Jiang MH, Chung E, Chi GF, et al. Substance P induces M2-type macrophages after spinal cord injury[J]. *Neuroreport*, 2012, 23(13): 786–792.
37. Guerrero AR, Uchida K, Nakajima H, et al. Blockade of interleukin-6 signaling inhibits the classic pathway and promotes an alternative pathway of macrophage activation after spinal cord injury in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 40.
38. Ishii H, Jin X, Ueno M, et al. Adoptive transfer of Th1-conditioned lymphocytes promotes axonal remodeling and functional recovery after spinal cord injury [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e363.
39. Yao A, Liu F, Chen K, et al. Programmed death 1 deficiency induces the polarization of macrophages/microglia to the M1 phenotype after spinal cord injury in mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 636–650.
40. Salazar DL, Uchida N, Hamers FP, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in an early chronic spinal cord injury NOD-scid mouse model [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12272.
41. Park SI, Lim JY, Jeong CH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy promotes functional recovery of contused rat spinal cord through enhancement of endogenous cell proliferation and oligogenesis [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 362473.
42. Sakai K, Yamamoto A, Matsubara K, et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 80–90.
43. Kim H, Walczak P, Muja N, et al. ICV-transplanted human glial precursor cells are short-lived yet exert immunomodulatory effects in mice with EAE[J]. *Glia*, 2012, 60(7): 1117–1129.
44. Liu S, Schackel T, Weidner N, et al. Biomaterial-supported cell transplantation treatments for spinal cord injury: challenges and perspectives[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 430.
45. Hosseini SM, Sani M, Haider KH, et al. Concomitant use of mesenchymal stem cells and neural stem cells for treatment of spinal cord injury: a combo cell therapy approach [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 138–146.
46. Takahashi S, Nakagawa K, Tomiyasu M, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy improves lower limb movement after spinal cord ischemia in rats[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(5): 1523–1530.
47. Bottai D, Cigognini D, Madaschi L, et al. Embryonic stem cells promote motor recovery and affect inflammatory cell infiltration in spinal cord injured mice[J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(2): 452–463.
48. Cusimano M, Bizziato D, Brambilla E, et al. Transplanted neural stem/precursor cells instruct phagocytes and reduce secondary tissue damage in the injured spinal cord[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 2): 447–460.
49. Sato Y, Ueda K, Kondo T, et al. Administration of bone marrow-derived mononuclear cells contributed to the reduction of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 987.

(收稿日期:2018-12-21 修回日期:2019-02-19)

(本文编辑 李伟霞)

间歇性低氧对急性脊髓损伤后神经可塑性影响的研究进展

Advances in research on intermittent hypoxia in the recovery of neurological function after acute spinal cord injury

黎仲恩, 鲁世保, 孔超, 孙翔耀, 王鹏

(首都医科大学宣武医院骨科 100053 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.12

中图分类号: R683.2, R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-05-0461-05

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)后,神经可塑性使得神经系统有着可以从损伤中部分恢复的能力,然而这种能力有时是极其有限的,而且其中的机制仍存在很多争议^[1]。近年来,不少研究发现了一种诱导神经可塑性的方法称为间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH),其特点是反复的低氧暴露,其中既可以是单次反复的低氧处理,也可以是长期反复的低氧处理。早期,人们研究 IH 是因为在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)中 IH 可以导致一系列的病理变化,如高血压、血栓形成等^[2-4],后来人们相继发现了 IH 可以在 ASCI 后诱导呼吸运动神经和非呼吸运动神经的可塑性,并且能够加强其他突触通路的功能,促进运动和神经功能的恢复^[5]。随着脊髓神经可塑性的发现,研究者逐渐解释了 ASCI 后机体对神经损伤的适应和功能恢复的机制,并且也提出了一种可能应用于 ASCI 后的临床疗法。

目前针对 ASCI 后的诱导神经可塑性的治疗研究主要集中在药物、干细胞移植和分子生物学疗法等方向^[6],关于 IH 这种物理性疗法的报道较少且存在争议。笔者就近年来 IH 对 ASCI 后神经可塑性的影响的相关研究进行综述,报道如下。

1 IH 及其应用方法与条件

IH 是指暴露于一定程度的低氧条件,并以一定次数的低氧、常氧交替进行,并持续一定的时间。目前, IH 是一种已知的能够在动物和人体的多个生理系统中诱导可塑性的一种方法^[7-8]。IH 的预处理主要是在脊髓神经损伤前应用一定剂量的 IH,从而诱导机体对损伤的抵抗性和耐受性,而 IH 后处理为脊髓神经损伤后的 IH 暴露,可以刺激机体功能恢复和诱导神经可塑性。许多学者^[9-12]研究了低氧处理的具体方式,然而使得 IH 诱导机体脊髓神经可塑性的低氧程度、次数和持续时间尚存争议。由于无法预

知,当剂量超过了阈值, IH 的作用就从保护作用变为病理变化^[9]。例如无论是动物研究^[10]或人类研究均指出 IH 会导致学习、记忆功能的障碍,其机制是由于 IH 诱导的氧化应激和海马神经元细胞凋亡^[11],尽管也有数据表明 4 周的每天 15 次的低氧与常氧交替,每次持续 1.5min,低氧的氧气含量是 9%条件下的 IH 在用于治疗 ASCI 患者时,没有引起视觉或语言的记忆障碍^[13],我们仍需进行更大样本及更多 IH 条件的验证。在其他研究^[14-17] IH 导致病理变化的文章中,有人提出 IH 可能造成系统性高血压、代谢综合征、认知障碍。而这些病理生理学改变可能是由神经炎症反应引起^[18],同时能够破坏脊髓神经的可塑性^[19,20]。所以,在许多研究的 IH 暴露期间,会持续监测者的血压、心率和血氧饱和度(SaO₂),以评估受试者对 IH 的反应。

在一篇 ASCI 患者治疗的个案报道中,该患者接受了 10d 的测试,每日 8 次每次 2min 暴露 8%氧含量的空气,中间间隔 2min 为 21%的常氧^[21]。另一项最近的双盲随机对照实验中, ASCI 患者接受的是连续 5d,每天 15 次的低氧与常氧交替,其中低氧每次持续 1.5min,氧气含量是 9%,常氧每次持续 1min,氧气含量是 21%,最后显示 IH 组明显比对照组有更好的神经功能恢复,而且没有发生其他并发症^[22]。同样,相似的 IH 暴露方案也在其他研究中应用,而且并没有发生明显并发症的报道^[23,24]。总体而言,单次应用 IH,在有 8%~9%氧含量的低氧暴露,与常氧交替,且单次总时间在 30~40min 时是安全有效的。Gordon 等^[25]提出 IH 暴露时,氧气含量在 9%~16%,每日循环次数在 3~15 次时是相对安全的,如果循环次数过多(每日 48~2400 次),低氧程度过重(氧气含量在 3%~8%)会导致的病理变化就越多而且越严重,相对而言,循环次数和低氧程度偏低时,作为神经可塑性治疗方法获得的收益更大。而今后的研究重点应放在诱导脊髓神经可塑性的功能和持续时间最大化,而不会引起不良反应的 IH 应用条件上。

2 IH 诱导神经可塑性的机制

关于 IH 诱导神经可塑性的机制是近年的热点话题,而研究主要集中在以下两个方面,脑源性神经营养因子

第一作者简介:男(1991-),博士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(010)83198462 E-mail:johnnyzeli@163.com

通讯作者:鲁世保 E-mail:spinelu@163.com