

综述

创伤性脊髓损伤后脊髓微环境失衡的研究进展

Research progress of microenvironment imbalance in traumatic spinal cord injury

赵书杰, 陈建, 凡进, 余利鹏, 殷国勇

(南京医科大学第一附属医院脊柱外科 210029 南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.10.11

中图分类号: R338.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-10-0942-06

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)根据受伤原因可分为创伤性和非创伤性伤两大类^[1]。创伤性脊髓损伤(trumatic spinal cord injury, tSCI)主要由暴力,如车祸、高处坠落等造成的 SCI,也存在无骨折脱位 SCI 的情况^[1,2]。非创伤性脊髓损伤(non-traumatic spinal cord injury)主要指的是由肿瘤、感染或椎间盘退行性疾病等急慢性过程造成的损伤^[1]。

由于病因学较大的异质性,目前的研究主要集中在 tSCI。全球 tSCI 的发生率约为 13/100000,每年新增患者约 9.3 万例,致残率约为 130/100000^[3]。每年需花费数以百亿美元用于患者的治疗和康复^[4]。中国 tSCI 的死亡率逐年提高,从 2006 年的 0.19/100000 上升至 2016 年的 0.31/100000^[5]。

tSCI 按其病理过程分为原发性损伤和继发性损伤^[6]。脊髓微环境是脊髓组织细胞的正常代谢和功能活动的环境,主要由神经细胞、胶质细胞、免疫细胞、各种细胞因子以及局部的血供、氧浓度、pH 值、离子浓度等构成,是一个复杂的综合体^[7-9]。我们将该微环境分为由各种免疫细胞、炎症因子、趋化因子等组成的免疫微环境和非免疫细胞、血供、氧浓度、离子平衡、酸碱平衡等构成的非免疫微环境两大类。笔者结合我们团队在继发性 SCI 方面所做的工作,系统地回顾 tSCI 后微环境的变化,并对免疫和非免疫微环境的变化区别和联系进行综述,报道如下

1 免疫微环境失衡

与骨骼、皮肤等组织损伤后的修复不同,SCI 后免疫炎症反应并不会逐渐减弱和消失,而是持续存在^[6]。异常持续激活的免疫微环境也正是 SCI 后难以愈合的主要原因

之一^[6]。参与脊髓微环境失衡的主要是中性粒细胞、小胶质细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞及多种炎症及趋化因子。

1.1 中性粒细胞

SCI 后 24h,损伤部位浸润的中性粒细胞数量达到峰值^[10]。目前关于中性粒细胞在继发性 SCI 中的作用仍存在争议。Kang 等^[11]将小鼠髓系细胞的 I κ B kinase IKK- β 基因敲除并损伤小鼠脊髓后,发现小鼠的中性粒细胞的浸润显著减少、运动功能受损减轻;此外,该研究团队还发现中性粒细胞中 IKK- β 基因的缺失可导致核因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)失活,白细胞介素 6(interleukin 6, IL6)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)的表达下调,降低神经元的死亡。Saiwai 等^[12]研究表明,白三烯 B4(leukotriene B4, LTB4)-LTB4 受体 1(LTB4 receptor 1, BLT1)轴对于小鼠 SCI 后中性粒细胞的浸润以及 IL6、IL1 β 、TNF α 和 Fas 配体(Fas ligand, FasL)的分泌至关重要。将小鼠 LTB4 基因敲除或 BLT1 抑制剂可减轻炎症反应、神经元凋亡,促进运动功能恢复等。但也有研究表明,中性粒细胞可促进 SCI 的修复。Stirling 等^[13]通过 Ly6G/Gr-1 抗体特异性降低小鼠 SCI 后早期中性粒细胞的浸润后,脊髓组织损伤范围扩大、小鼠运动功能受损加重、星形胶质细胞反应性降低以及胶质瘢痕形成障碍;同时, Ly6G/Gr-1 抗体处理组的小鼠骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、成纤维生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)和神经营养因子(neurotrophins, NTFs)生成显著降低。可见,中性粒细胞在继发性 SCI 急性期发挥着调节炎症的重要作用,但其具体作用及机制仍有待进一步研究。

1.2 小胶质细胞和巨噬细胞

作为主要的固有免疫细胞,小胶质细胞和外周来源的巨噬细胞在 SCI 后的作用近年来备受关注^[14]。作为分布在脊髓的免疫细胞,在 SCI 后即刻,小胶质细胞便被激活,分泌细胞因子及趋化因子招募中性粒细胞、巨噬细胞^[14]。而巨噬细胞约在 SCI 后 48~72h 浸润至损伤区域,在 7~10d 达到峰值,并长期存在^[14]。从分布区域来看,巨噬细胞

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81772351, 81772352, 81520108018, 81902211)

第一作者简介:男(1990-),博士研究生在读,研究方向:脊柱脊髓损伤

电话:(025)68303191 E-mail:zhaoshujie@njmu.edu.cn

通讯作者:殷国勇 E-mail:guoyong_yin@sina.com

主要集中分布于损伤区域中心;而小胶质细胞分布于损伤区域周边,相比于巨噬细胞,小胶质细胞有着很强的增殖能力^[15]。Landete 等^[15]研究显示,在小鼠 SCI 模型中,特异性去除小胶质细胞会导致胶质瘢痕形成障碍、增加免疫细胞浸润、抑制神经元与少突胶质细胞存活并抑制运动功能恢复;而使用巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, MCSF) 促进小胶质细胞增殖可以减少损伤区域的面积,促进脊髓功能恢复。此外,SCI 后,小胶质细胞分泌的胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor, IGF-1) 可促进星形胶质细胞的增殖、形成胶质瘢痕。Kong 等^[16]研究表明,与小胶质细胞相比,巨噬细胞有着较强的吞噬能力,SCI 后早期损伤部位存在的大量髓鞘碎片主要由巨噬细胞所清除;而将小鼠敲除巨噬细胞清道夫受体 1 (Macrophage scavenger receptor 1, MSR1) 基因后进行 SCI 造模,脊髓组织损伤范围变小,运动功能恢复较好。巨噬细胞 MSR1 可介导吞噬大量髓鞘碎片,由于髓鞘碎片富含脂质,导致自身形成促炎型“泡沫样”巨噬细胞,通过 NF- κ B 信号通路,上调炎症因子 IL1 β 和 TNF α 的分泌,导致神经元凋亡,加重 SCI。小胶质细胞和巨噬细胞都有较强可塑性,可向 M1-like (促炎型) 和 M2-like (抗炎型) 分化,既往研究显示,SCI 后 7d 内,巨噬细胞和小胶质细胞中混杂着 M1-like 型和 M2-like 型,但随着时间推移, M2-like 型所占比例逐渐减少至消失,而 M1-like 型逐渐增多,并长期占主导^[14]。M1-like 型巨噬细胞或小胶质细胞可产生大量的促炎因子和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 从而加重细胞和组织损伤;另外还可作为抗原提呈细胞,激活 T 细胞,调节适应性免疫,在体外共培养实验中, M1-like 型巨噬细胞可分泌硫酸软骨素蛋白多糖 (chondroitin sulphate proteoglycan, CSPG) 和抑制导向分子 a (repulsive guidance molecule a, RGMA) 抑制轴突再生^[17]。而 M2-like 型巨噬细胞或小胶质细胞可抑制炎症、分泌生长因子和促进轴突再生^[14]。需注意的是,长期、高活性的 M2-like 型巨噬细胞分泌的细胞因子如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和 VEGF 等可促进纤维瘢痕的形成,不利于 SCI 的恢复^[18]。因此,相比单纯去除 M1-like 型细胞或仅诱导向 M2-like 型极化,在损伤后不同时间点,调节 M1-like 和 M2-like 型巨噬细胞/小胶质细胞的比例对减轻脊髓继发性损伤和促进功能恢复具有良好的前景。

1.3 T 细胞和 B 细胞

既往认为,在小鼠和大鼠 SCI 后约 1 周, T 细胞和 B 细胞可浸润至损伤部位,并发挥长期效应^[19]。而 Sun 等^[20]发现 $\gamma\delta$ T 细胞于 SCI 后 24h 即可浸润至损伤部位,主要为 V γ 4 亚型,并分泌 IFN γ 导致巨噬细胞向 M1-like 型极化,分泌多种促炎因子,加重 SCI;而使用 V γ 4 抗体可抑制 $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IFN γ ,减轻 SCI。此外,和对照组小鼠相比,缺失 $\gamma\delta$ T 细胞小鼠 SCI 后有着更好的功能恢复。在 SCI 患

者的血清中存在较高浓度的中枢神经系统反应性 IgG 和 IgM,这表明 SCI 可激活中枢神经系统反应性 T 细胞和 B 细胞^[19]。既往研究表明,自身反应性 T 细胞可对神经元和胶质细胞产生直接毒性作用^[19]。此外,自身反应性 T 细胞还可通过分泌炎症因子 (如 IL1 β 、TNF α 、IL12) 及趋化因子 [如 CC 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、CC 趋化因子配体 5 (C-C motif chemokine ligand 5, CCL5) 和趋化因子 C-X-C 基序配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 等] 或激活小胶质细胞,间接参与 SCI 后免疫微环境紊乱^[21]。Potas 等^[22]对裸鼠 (无 T 细胞) 进行 SCI 造模后发现, T 细胞的缺失可起到保护脊髓组织、促进运动功能的恢复。在生理条件下, CD4+ Foxp3+ 调节性 T 细胞 (Treg) 可通过多种途径抑制 CD4+ 辅助 T 细胞 (Teff), 避免其过度活化^[23]。而在 SCI 后,这一抑制效应被解除。自身反应性 Teff 细胞的活化可通过分泌促炎因子、诱导巨噬细胞向 M1-like 型极化以及促进 FAS 介导的神经元和少突胶质细胞凋亡等加重 SCI^[23]。此外, Teff 细胞还可促进抗原特异性 B 细胞、分化为可产生自身抗体的浆细胞,加重组织损伤^[23]。除了产生自身抗体外,自身反应 B 细胞可通过刺激和维持 Teff 细胞活化状态,导致 SCI 加重^[24]。Ankeny 等^[24]研究显示, B 细胞敲除小鼠 (无成熟 B 细胞,而 T 细胞不受影响) SCI 后,与对照组相比,有着较少的损伤范围、较好的功能恢复,脑脊液中抗体的浓度也较低。因此,开发靶向上述适应性免疫系统药物的促再生特性可以减少免疫介导的组织损伤,保护神经元,促进脊髓修复。

1.4 细胞因子

iSCI 后, 各类细胞因子可发生时间及空间上表达及分布的异常。既往研究显示, SCI 后 15min 即可检测到促炎细胞因子 IL1 β 的表达, 其表达水平在 24h 内持续升高并达到峰值, 随后开始下降; TNF α 的 mRNA 水平在 SCI 后 1h 迅速达到高峰, 2h 后略有下降, 但仍可在伤后 24h 保持较高的水平, 直至 72h 恢复至基线水平; 而 IL6 的 mRNA 水平上升较为缓慢, 在 SCI 后 6~12h 达到高峰, 至 24h 左右开始下降^[25]。异常高浓度的促炎细胞因子可通过激活微环境内各类靶细胞的 NF- κ B、API 和 ATF 等转录因子, 上调 COX-2、iNOS 和各类蛋白酶的表达, 加重组织损伤^[8]。值得注意的是, 有文献报道, 低浓度的促炎细胞因子 IL1 β 和 IL6 可促进神经营养素的表达, 并可诱导细胞表面的粘附分子表达, 如细胞间粘附分子-1、P-选择素和 E-选择素, 招募免疫细胞至损伤部位^[8]。此外, Cafferty 等^[26]研究报道, IL6 参与调节轴突再生和胶质增生; SCI 后, IL6 的缺失会对运动功能的恢复不利。上述研究提示, SCI 后, 调控促炎因子在一定的范围内可对组织修复起到促进作用。而微环境内的趋化因子主要发挥募集各类细胞的作用。Garcia 等^[26]的研究表明, SCI 后 1h 可检测到 CCL2 在 mRNA 水平上的升高, 并于 24h 达峰值, 到 14 天时恢复至较低水平。而 CXCL10 的表达水平在伤后 1h 即可升高, 6h

可达峰值,直至伤后 5d 仍保持较高水平,于第 14d 恢复到基线水平^[8]。此外,微环境内存在的硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans,CSPGs)、髓鞘相关糖蛋白、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白和轴突生长抑制因子-A 等通过受体作用于 Ras 同源基因-Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(Ras homolog gene/a Rho-associated coiled coil-forming protein kinase,Rho-ROCK)通路,抑制轴突生长,从而阻止神经功能恢复^[8]。值得注意的是,Zhao 等^[27]研究发现,SCI 后,各类细胞因子、趋化因子及神经相关分子不仅在伤后不同时间点存在变化,在同一时间点损伤不同部位(损伤中心、损伤头端及损伤尾端)也存在差异。这也进一步提示了 SCI 后微环境中上述各类分子变化的复杂性。然而,既往的研究多是基于传统的转录组或蛋白组测序,在 SCI 后不同时间点使用新近开发的单细胞转录组测序技术可以更准确地阐明不同分子的细胞来源以及时间和空间的变化特点。

2 非免疫微环境失衡

继发性 SCI 非免疫微环境的失衡主要包括脊髓组织缺血缺氧、谷氨酸蓄积与离子失衡、缺血再灌注损伤及星形胶质细胞功能异常等^[7]。

2.1 缺血缺氧

继发性 SCI 早期由于血管损伤、痉挛以及组织水肿,形成缺血缺氧的微环境;由于脊髓灰质是神经元胞体集中的区域,具有较高的能量需求,对低氧微环境更为敏感。因此在损伤后 6h 内神经元即发生坏死,受损的其他细胞也将于 24~48h 内发生凋亡;但也有研究表明缺氧对神经元具有保护作用^[28]。在缺氧微环境下,细胞内被激活的缺氧诱导因子 1 α (Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF1 α) 可上调无氧糖酵解,维持细胞能量供给。此外, HIF1 α 还可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达,促进血管再生,恢复血供^[28]。Fan 等^[29]研究表明神经缺血预处理(ischemic preconditioning)可抑制 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2,Bcl-2)磷酸化、稳定 Beclin1 和 Bcl2 的结合状态以及抑制自噬性细胞死亡,进而发挥保护神经元的作用。

2.2 谷氨酸蓄积与离子失衡

SCI 后,直接的物理损伤及缺血缺氧微环境可诱导神经元细胞外谷氨酸蓄积^[7]。Fan 等^[30]研究表明,在 SCI 早期,谷氨酸在脑脊液中的浓度随时间延长逐渐升高,并且脑脊液中兴奋性氨基酸浓度升高的程度,与 SCI 的严重程度明显呈正相关;谷氨酸可一方面激活胰腺内质网激酶(pancreatic endoplasmic reticulum kinase,PERK)/真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 alpha,eIF2 α)/激活转录因子 4(Activating transcription factor 4,ATF4)等协调应激反应(integrated stress response,ISR),另一方面可活化 caspase-12 介导的神经元凋亡。蓄积的谷氨酸除产生神经毒性外,还能激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-as-

partate,NMDA)谷氨酸受体和非 NMDA 谷氨酸受体(α -氨基-3-羧基-5-甲基异唑, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid,AMPA)和红藻氨酸(kainic acid,KA),促进 Ca^{2+} 内流。由于上述受体在神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞及内皮细胞中均有表达,因此对脊髓组织造成极为广泛且严重的影响^[7]。Liu 等^[31]研究还表明,小鼠脑脊液中 Ca^{2+} 浓度在 SCI 后快速升高,第二天达到峰值。细胞内持续的 Ca^{2+} 异常升高可通过激活多种代谢性酶,如蛋白酶、磷脂酶及核酸酶,导致细胞膜、线粒体损伤和细胞死亡^[29]。为此,Liu 等^[31]研发了具有生物降解性的缩醛化右旋糖苷(acetalated dextran,AcDX)微球,通过清除 SCI 后微环境内的谷氨酸和 Ca^{2+} ,减轻对神经元的损害,改善大鼠的运动功能。AcDX 微球的使用明显减少神经元中促凋亡蛋白钙蛋白酶和 Bax 的表达,还可增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,保护脊髓的功能。

2.3 缺血再灌注损伤

与缺血缺氧产生的病理生理机制类似,脊髓组织受到再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)后可导致细胞能量代谢障碍,胞内线粒体电子传递链脱耦联,产生和释放大氧自由基和 ROS^[7]。组织内累积的强氧化物引起神经细胞和胶质细胞的细胞膜、髓鞘等发生脂质过氧化,加重组织损伤^[7]。Fan 等^[29]研究表明,氧化应激是继发性 SCI 的主要病理机制,迅速平衡脊髓内的氧化应激状态是治疗继发性 SCI,保护脊髓神经细胞功能的重要途径。同时,Fan 等^[32,33]发现脊髓缺血再灌注可显著上调 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)(Thr 83/Tyr 85)的磷酸化水平,一方面使 Bcl-2 相关死亡促进蛋白(Bcl-2-associated death promoter,BAD)(Ser136)去磷酸化并与 14-3-3 发生解离,导致 BAD 与 Bcl-2 或 Bcl-XL 结合,引起线粒体释放细胞色素 c,导致神经元凋亡;另一方面使 Bcl-2 的 ser70 磷酸化,使 Beclin1/Bcl-2 发生解离,导致神经元自噬性死亡。Chen 等^[34]通过体内外实验发现脊髓缺血再灌注时,G 蛋白耦联受体激酶结合蛋白-1(G protein-coupled receptor kinase-interacting protein-1,GIT1)具有减轻脊髓组织损伤,拮抗神经元凋亡的作用。GIT1 可通过盘绕结构(coiled-coil structure,CC)与 ASK1 的盘绕结构相互结合,抑制 ASK1 的自身二聚体化,进而抑制 ASK1 介导的 JNK-p38 信号通路的激活。Huang 等^[35]研究表明,GIT1 基因敲除小鼠神经元中线粒体-自噬溶酶体数量及线粒体自噬后相关蛋白及标志物在缺血再灌注后明显减少,从而从机制上证明了 GIT1 通过调控 Beclin-1 (Thr119)磷酸化,促进 Parkin 向线粒体外膜移位,这一过程不受 PTEN 诱导激酶 1(PINK1)的影响。但是 PINK1 基因敲除后,过表达的 GIT1 却无法发挥诱导 Parkin 向线粒体外膜转位的作用。此外,GIT1 也通过作用于自噬相关蛋白 LC3,增加自噬流以促进线粒体自噬。通过腺相关病毒(adeno-associated virus,AAV 2/9-synmcs-Git1-3 $\times$ flag)在小鼠神经元细胞中特异性过表达 GIT1 蛋白,可增加线粒

体自噬,减少神经元凋亡,促进 SCI 后功能恢复。此外,与单纯缺血缺氧不同,再灌注时还可带来大量免疫细胞(主要是中性粒细胞)与炎症因子,协同免疫微环境的失衡,进一步加重脊髓组织的损伤^[7]。

2.4 星形胶质细胞

作为中枢神经系统胶质成分的主要细胞,星形胶质细胞可在生理条件下维持血脑屏障的结构和功能、为神经元提供营养和生长因子、并可去除细胞外异常增高的谷氨酸^[7]。Herrmann 等^[36]发现,星形胶质细胞信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的基因敲除小鼠在 SCI 后,胶质瘢痕形成障碍,且加速小鼠体内炎症播散、扩大损伤范围并减缓运动功能恢复等。但胶质瘢痕长期存在又可阻碍轴突长入和神经再生^[6]。星形胶质细胞虽不是免疫细胞,但在调节 SCI 后免疫微环境中发挥重要作用。Pineau 等^[37]研究发现,SCI 后早期,星形胶质细胞通过分化增加反应蛋白 88(Myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 和 1 型白细胞介素 1 受体(interleukin-1 receptor, type 1, IL-1R1) 的表达以及一系列趋化因子,如 CCL2、趋化因子 C-X-C 基序配体 1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 和趋化因子 C-X-C 基序配体 2(C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2) 的分泌,招募中心粒细胞和促炎型巨噬细胞至损伤部位。此外,星形胶质细胞还可分泌 TNF α 、白细胞介素 12 (Interleukin 12, IL12)、干扰素 γ (Interferon γ , IFN γ)、TGF- β 及白细胞介素 10 (Interleukin 10, IL10) 等细胞因子来调控小胶质细胞/巨噬细胞向 M1-like 型或 M2-like 型转化^[38]。近年来,星形胶质细胞在中枢神经系统损伤后表现出的细胞形态和功能的多样性备受关注。因此,有研究者将星形胶质细胞划分为具有促炎作用的 A1 型和具有神经营养和组织修复功能的 A2 型。Qian 等^[39]研究显示,SCI 后早期,A1 型星形胶质细胞数量较少,伤后 28d,损伤部位形成明显的胶质瘢痕,A1 型星形胶质细胞数量明显升高,并且 A1 型星形胶质内 Notch 信号及其下游基因表达也显著上调。体外研究表明,Notch 的细胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 能够与 STAT3 结合,促进 STAT3 的磷酸化和入核,导致星形胶质细胞向 A1 型分化。Notch 通路的抑制剂能抑制 A1 型星形胶质细胞的形成,并抑制其分泌 Notch 通路依赖的炎症因子,从而减轻神经元凋亡和轴突损伤。因此,特异性抑制星形胶质细胞的 Notch 通路可能是治疗 SCI 具有临床运用前景的可行性方法。

3 非免疫微环境失衡与免疫微环境失衡之间的相互影响

非免疫微环境失衡造成的细胞死亡可促进免疫细胞的浸润,增强免疫炎症反应;而免疫微环境的失衡后造成的组织损伤也可引起非免疫微环境的失衡。因此,两者构成“恶性循环”,加重脊髓组织的损伤^[7]。

非免疫微环境失衡造成细胞的损伤可释放各类受损相关分子模式 (damaged associated molecular patterns,

DAMPs) 与小胶质细胞或巨噬细胞表面相应模式识别受体结合,激活并导致大量趋化因子、细胞因子和基质金属蛋白酶等产生和分泌,进一步招募更多的小胶质细胞或巨噬细胞并加重组织损伤^[40]。此外,因缺血缺氧或再灌注损伤造成的凋亡神经元或胶质细胞等可通过产生“找我 (find me)”信号,如 CX3CL1、核苷酸等招募吞噬细胞(主要为小胶质细胞与巨噬细胞);并进一步产生“吃我 (eat me)”信号,如磷脂酰丝氨酸、ICAM-3、氧化 LDL 样分子等被巨噬细胞或小胶质细胞识别,进而被吞噬、处理和降解^[40]。既往研究显示,吞噬凋亡细胞的巨噬细胞可向 M2-like 型极化,通过分泌 TGF- β 、IL10 等发挥抗炎作用,维持机体内环境稳态^[40]。而坏死的细胞除上述吞噬过程外,还可通过巨胞饮被清除。但坏死细胞的清除比较低效,且吞噬坏死细胞的巨噬细胞表现为促炎型可进一步加重组织损伤^[40]。既往研究发现,免疫微环境失衡时异常增多的 Th1 和 Th17 细胞可通过促炎因子、趋化因子和自由基的释放加重 SCI^[8]。而异常高浓度的炎症因子还可诱导小胶质细胞和巨噬细胞激活并向 M1-like 型极化,而导致炎症因子浓度的进一步升高。其中,TNF α 报道道不仅可激活小胶质细胞表面的代谢型受体,导致谷氨酸的释放;还可抑制星形胶质细胞的谷氨酸转运体,降低其清除谷氨酸的能力,加重微环境内谷氨酸的蓄积。而谷氨酸引起的神经毒性与 Ca²⁺稳态失衡导致的神经元死亡又可反过来激活小胶质细胞,上调 TNF α 的产生和分泌,形成恶性循环^[8]。因此,进一步阐明非免疫微环境失衡与免疫微环境失衡的相互影响,对于整体理解 tSCI 后微环境的变化至关重要。

4 总结

近年来,随着转基因小鼠、成像技术和监测手段等的革新,人们对 SCI 后微环境失衡的认识较过去更为全面和深入;尤其对 SCI 后免疫微环境失衡的探索更是目前的研究热点。SCI 后早期,固有免疫细胞(中性粒细胞、小胶质细胞和巨噬细胞)的大量浸润、持续到亚急性期和慢性期的促炎状态以及适应性免疫细胞造成长时间、强烈的免疫炎症反应导致了免疫微环境的失衡。目前,SCI 后各种免疫细胞作用的报道尚存在一些矛盾,这可能归咎于 SCI 后不同阶段,各免疫细胞亚群的数量和细胞因子的分泌处于动态变化,部分研究无法准确地揭示相应细胞在 SCI 后的具体作用。此外,非免疫微环境的紊乱也与免疫微环境紊乱相互影响,共同抑制 SCI 后组织的修复。因此,探索 SCI 后微环境中各类细胞间多样的相互作用,以及免疫微环境和非免疫微环境之间复杂的相互影响,可为促进 SCI 后神经元再生和功能恢复提供新的思路和靶点。

5 参考文献

1. David G, Mohammadi S, Martin AR, et al. Traumatic and nontraumatic spinal cord injury: pathological insights from neuroimaging[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(12): 718-731.

2. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17018.
3. Liu J, Liu HW, Gao F, et al. Epidemiological features of traumatic spinal cord injury in Beijing, China [J]. *J Spinal Cord Med*, 2020, 23: 1–7.
4. Dukes EM, Kirshblum S, Aimetti AA, et al. Relationship of American spinal injury association impairment scale grade to post-injury hospitalization and costs in thoracic spinal cord injury[J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(3): 445–451.
5. Li B, Qi J, Cheng P, et al. Traumatic spinal cord injury mortality from 2006 to 2016 in China [J]. *J Spinal Cord Med*, 2020: 1–6.
6. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 282.
7. Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 881–917.
8. Garcia E, Aguilar-Cevallos J, Silva-Garcia R, et al. Cytokine and growth factor activation in vivo and in vitro after spinal cord injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9476020.
9. Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853–866.
10. Neirinx V, Coste C, Franzen R, et al. Neutrophil contribution to spinal cord injury and repair[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 150.
11. Kang J, Jiang MH, Min HJ, et al. IKK- β -mediated myeloid cell activation exacerbates inflammation and inhibits recovery after spinal cord injury [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(5): 1266–1277.
12. Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, et al. The LTB₄-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5): 2352–2366.
13. Stirling DP, Liu S, Kubes P, et al. Depletion of Ly6G/Gr-1 leukocytes after spinal cord injury in mice alters wound healing and worsens neurological outcome [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(3): 753–764.
14. Milich LM, Ryan CB, Lee JK. The origin, fate, and contribution of macrophages to spinal cord injury pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(5): 785–797.
15. Bellver-Landete V, Bretheau F, Mailhot B, et al. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 518.
16. Kong FQ, Zhao SJ, Sun P, et al. Macrophage MSR1 promotes the formation of foamy macrophage and neuronal apoptosis after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 62.
17. David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(7): 388–399.
18. Lech M, Anders HJ. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 989–997.
19. Jones TB. Lymphocytes and autoimmunity after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2014, 258: 78–90.
20. Sun G, Yang S, Cao G, et al. $\gamma\delta$ T cells provide the early source of IFN- γ to aggravate lesions in spinal cord injury[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 521–535.
21. Jones TB, Hart RP, Popovich PG. Molecular control of physiological and pathological T-cell recruitment after mouse spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(28): 6576–6583.
22. Potas JR, Zheng Y, Moussa C, et al. Augmented locomotor recovery after spinal cord injury in the athymic nude rat [J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(5): 660–673.
23. Walsh JT, Zheng J, Smirnov I, et al. Regulatory T cells in central nervous system injury: a double-edged sword [J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 5013–5022.
24. Ankeny DP, Guan Z, Popovich PG. B cells produce pathogenic antibodies and impair recovery after spinal cord injury in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10): 2990–2999.
25. Pan JZ, Ni L, Sodhi A, et al. Cytokine activity contributes to induction of inflammatory cytokine mRNAs in spinal cord following contusion[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 68(3): 315–322.
26. Cafferty WB, Gardiner NJ, Das P, et al. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(18): 4432–4443.
27. Zhao SJ, Zhou W, Chen J, et al. Bioinformatics analysis of the molecular mechanisms underlying traumatic spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8484–8492.
28. Hernandez-Gerez E, Fleming IN, Parson SH. A role for spinal cord hypoxia in neurodegeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 861.
29. Fan J, Zhang Z, Chao X, et al. Ischemic preconditioning enhances autophagy but suppresses autophagic cell death in rat spinal neurons following ischemia-reperfusion [J]. *Brain Res*, 2014, 1562: 76–86.
30. Fan J, Long H, Li Y, et al. Edaravone protects against glutamate-induced PERK/EIF2 α /ATF4 integrated stress response and activation of caspase-12[J]. *Brain Res*, 2013, 1519: 1–8.
31. Liu D, Chen J, Jiang T, et al. Biodegradable Spheres Protect Traumatically Injured Spinal Cord by Alleviating the Glutamate-Induced Excitotoxicity[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(14): e1706032.
32. Fan J, Xu G, Nagel DJ, et al. A model of ischemia and reperfusion increases JNK activity, inhibits the association of BAD and 14-3-3, and induces apoptosis of rabbit spinal neurocytes[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 473(3): 196–201.
33. Fan J, Liu Y, Yin J, et al. Oxygen-Glucose-Deprivation/

特发性脊柱侧凸患者支具治疗依从性的研究现状及进展

Current situation and research progress of brace-wearing compliance in patients with idiopathic scoliosis

沙霖¹, 黄紫房², 范清¹, 隋文渊³, 杨军林^{1,3}

(1 上海交通大学医学院附属新华医院儿骨科 200092 上海市; 2 中山大学附属第一医院脊柱外科 510080 广州市;

3 上海交通大学医学院附属新华医院脊柱中心 200092)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.10.12

中图分类号: R682.3, R454 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-10-0947-05

特发性脊柱侧凸是一种复杂的三维脊柱畸形, 并由于各种因素会发生进展。最常见的是青少年型特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS), 约占 80%, 在 10~16 岁年龄段中发病率约为 2%~4%, 女孩比男孩发病率高^[1,2]。治疗手段包括非手术保守治疗和手术治疗。非手术治疗包括观察、理疗、佩戴支具。目前, 许多研究已证实佩戴支具是一种安全且有效的保守治疗方法^[3,4]。然而, 许多因素会影响支具治疗的疗效, 包括患者的年龄、骨骼成熟度、早期支具内纠正度、佩戴支具的依从性、侧凸的程度及类型、椎体旋转度等。其中, 患者佩戴支具的依从性对治疗结果有着显著影响^[1,3,5]。笔者针对进行支具治疗的特发性脊柱侧凸患者的依从性研究现状和进展做一总结。

第一作者简介: 男 (1984-), 医学硕士, 研究方向: 脊柱侧凸
电话: (021)25078475 E-mail: 89386785@qq.com
通讯作者: 杨军林 E-mail: Yangjunlin@xinhumed.com.cn

1 依从性的定义

依从性也称顺从性、顺应性, 医学上是指患者按医生的规定及要求进行治疗、与医嘱一致的行为。Haynes 等^[6]将治疗的依从性定义为某人的行为与医疗或健康建议相吻合的程度。由于患者在整个就诊及治疗过程中是处于被动或“不知情”的特殊地位, 必须依赖医务人员的专业指导, 信息的不对称容易引起患者的不信任感。即便医务人员采取了准确无误的治疗方法, 患者仍有可能因为各种原因对医务人员产生怀疑、发生不依从治疗的行为。这样不仅影响了治疗效果, 而且会增加额外的经济负担, 甚至是耽误了最佳治疗时间, 造成疾病的进展, 导致严重的后果。儿童及青少年的依从性相比成年人而言更差。Diehl 等^[7]提出如果患者至少遵循 80% 以上的治疗建议, 才能称为依从的。对于使用支具治疗的特发性脊柱侧凸, 其依从性即遵循医生所要求佩戴支具的时间的百分比。Sanders 等^[8]将支具治疗的“高依从性”定义为每天佩戴 10h 以上。

- Reoxygenation-Induced Autophagic Cell Death Depends on JNK-Mediated Phosphorylation of Bcl-2 [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(3): 1063-1074.
34. Chen J, Wang Q, Zhou W, et al. GPCR kinase 2-interacting protein-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the spinal cord by modulating ASK1/JNK/p38 signaling [J]. FASEB J, 2018: fj201800548.
35. Huang YF, Gu CJ, Wang Q, et al. The protective effort of GPCR kinase 2-interacting protein-1 in neurons via promoting Beclin1-Parkin induced mitophagy at the early stage of spinal cord ischemia-reperfusion injury[J]. FASEB J, 2020, 34(2): 2055-2074.
36. Herrmann JE, Imura T, Song B, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2008, 28(28): 7231-7243.
37. Pineau I, Sun L, Bastien D, et al. Astrocytes initiate inflam-

- mation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(4): 540-553.
38. Cekanaviciute E, Buckwalter MS. Astrocytes: Integrative Regulators of Neuroinflammation in Stroke and Other Neurological Diseases[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(4): 685-701.
39. Qian D, Li L, Rong Y, et al. Blocking Notch signal pathway suppresses the activation of neurotoxic A1 astrocytes after spinal cord injury[J]. Cell Cycle, 2019, 18(21): 3010-3029.
40. Fu R, Shen Q, Xu P, et al. Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases[J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(3): 1422-1234.

(收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2020-06-08)

(本文编辑 姜雅浩)