

综述

轴突退变与退行性脊髓型颈椎病发病机制的相关研究进展

Research progress on the relationship between axonal degeneration and the pathogenesis of degenerative cervical myelopathy

陈 锐,周非非

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.06.12

中图分类号:R681.5 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2022)-06-0558-06

在全球,退行性脊髓型颈椎病(degenerative cervical myelopathy, DCM)是成年人脊髓功能障碍的主要病因,临床表现为颈肩痛、活动受限、感觉障碍等,显著降低患者的劳动能力和生活质量,为社会带来严重的经济负担^[1]。当今治疗脊髓型颈椎病的首选方法仍是手术减压,减压手术包括颈前路椎间盘切除植骨融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)、颈前路椎体次全切植骨融合术(anterior cervical corpectomy and fusion, ACCF)、颈后路单开门或双开门椎管扩大成形术(posterior cervical single/double open-door laminoplasty)等,是治疗 DCM 的有效手段^[2]。手术减压后 DCM 患者能够得到很大的改善^[3]。尽管大部分患者能够在术后获得良好预后,部分患者的神经功能和生活质量改善情况仍不满意,单纯手术减压无法获得良好转归^[4]。可见,单纯的减压手术对于 DCM 而言并不是完美的治疗方案,手术联合药物治疗、康复治疗可能是最佳的治疗策略。DCM 减压术后 3~12 个月时,部分症状会复发,暗示了脊髓中发生了潜在的神经再生、修复过程,提示我们可以从非手术方法中寻找新的治疗思路^[5]。成功的药物研究需要寻找到有效、可行的机制研究靶点,笔者基于已知的 DCM 发病机制,从轴突退变角度,对国内外学者研究成果综述如下。

1 已知的 DCM 病理生理学机制及其局限性

DCM 中慢性颈脊髓压迫的发病机制包括静态和动态因素^[6]。静态因素与椎管狭窄有关,椎管狭窄是先天性的,或继发于椎间盘退变和脊椎病变。退变的椎间盘髓核的蛋白多糖成分会发生变化,静水压力和椎间盘的高度会降低,髓核的流动性会降低,纤维性会增强,椎间盘承受了更大的负荷,从而引发了一连串的退行性改变,包括椎间盘的结构失效(例如,环状撕裂、椎间盘膨出或突出和/或椎间盘高度进一步降低)、骨质增生、韧带肥厚和钙化^[7]。脊髓

压迫的动态机制包括随着颈椎的生理性或病理性运动而使压迫恶化。在极端情况下,导致 DCM 的动态因素也会导致急性创伤性脊髓损伤(例如,脊髓中央综合症)叠加到原有的脊髓病变上^[8]。

由于上述过程,施加在颈椎上的长期机械力对神经元和胶质细胞造成了直接损伤,并引发了一连串病理过程。由于缺乏可靠的 DCM 动物模型,脊髓内发生的病理过程的特征一直受到限制。然而,重现人类 DCM 中缓慢、渐进的颈脊髓压迫的动物模型的开发,揭示了 DCM 的病理生理学基础,如缺血、血脊髓屏障破坏、炎症、凋亡等。

(1) 缺血:长期以来,脊髓灌注受损一直被认为是 DCM 的一个核心病理生理学过程^[9]。慢性压迫减少了区域性脊髓血流,局部血管变形导致进一步缺血^[10]。然而,有研究尝试利用药物(如利鲁唑)逆转缺血再灌注所造成的损伤,但疗效并不显著,考虑缺血仅仅只是 DCM 病理生理机制的冰山一角而已^[5]。

(2) 血脊髓屏障破坏:血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)的破坏被认为在 DCM 中也有作用,慢性颈脊髓压迫被认为会导致内皮细胞的损伤和功能障碍,而内皮细胞对 BSCB 的完整性至关重要;缺血导致的脊髓实质的缺氧细胞死亡会加剧 BSCB 的损害^[11]。

(3) 炎症:DCM 的血管通透性增加,可能因 BSCB 受损而加剧,促进了脊髓实质性的水肿,并促使炎症细胞从外周循环进入,导致了小胶质细胞的激活和压迫部位巨噬细胞的招募,从而脊髓内产生了大量的促炎症细胞因子^[12]。

(4) 凋亡:慢性缺血和神经炎症汇聚在凋亡途径的激活上,导致神经元和少突胶质细胞的渐进性死亡和临床神经功能障碍^[13]。在 DCM 的小鼠模型中,阻断凋亡信号通路可以减少细胞凋亡,减轻炎症,促进轴突修复,改善神经行为功能,但转化至人体使用仍有一段很长的距离^[14]。

2 DCM 发病机制研究的新突破口:轴突退变

DCM 发病机制研究的局限性限制了退行性脊髓型颈椎病疗效的提升,因此需要找到新的研究突破口。有研究显示 DCM 的组织病理学特征包括了脱髓鞘、胶质增生、微

第一作者简介:男(1996-),硕士研究生在读,研究方向:颈椎外科
电话:(010)82267388 E-mail:451625244@qq.com
通讯作者:周非非 E-mail:orthozhou@163.com

囊空洞、中央灰质和内侧白质变性、上升和下降束的沃勒变性(Wallerian degeneration,WD),以及背角和腹角的萎缩^[11,15]。尸检研究表明,在DCM的早期阶段,容纳外侧皮质脊髓束的外侧漏斗内有轴索丢失^[16,17]。这与脊髓型颈椎病最早出现的一个提示上运动神经元病变的体征——即痉挛步态相符合,后期进展影响脊髓后柱、中央灰质。另外,脊髓压迫水平的前角运动神经元的退化导致了后续的下运动神经元病变表现。形态学上,这些表现为感觉性轴突的退化以及中央灰质的坏死和空腔化。因此,患者表现为感觉丧失、深感觉障碍、括约肌控制障碍等。还有一项研究表明,在退行性脊髓型颈椎病大鼠模型中,减压后出现轴突发芽和功能性突触的恢复,表明轴突可塑性可能在神经功能恢复中起了重要作用^[18]。以上证据表明,轴索损伤和沃勒变性可能在DCM神经功能恶化中起到重要作用。因此,轴突退变就成了DCM发病机制研究的新突破口。

轴突是神经元的基本构成结构之一,能够将动作电位由神经元胞体传递至突触端,即神经信号的传递渠道,是颈脊髓的基本功能单位。轴突退变是许多神经系统疾病的突出病理特征^[19]。在帕金森病(Parkinson disease,PD)和肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)等神经退行性疾病中,轴突和突触前隙是神经元单位中最先受到影响的部分,通常发生在神经元胞体死亡之前^[20,21]。在神经炎性疾病中,如多发性硬化症,对胶质细胞和髓鞘的免疫攻击是主要的病理机制。然而,在疾病发展过程中,疾病进程和症状严重程度主要是由伴随的轴突退变所驱动的^[22]。在脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)等神经损伤性疾病中,轴突在特定位置受损,导致病变部位远端神经信号传输完全阻断,并出现严重的功能障碍^[23]。在轴突损伤发生在中枢神经系统时,因为中枢神经系统的再生能力有限,神经功能障碍则表现为不可逆^[24]。病理性轴突退变是多种神经退行性疾病和神经炎症性疾病共同的病理特征,目前已在包括视网膜病变、糖尿病周围神经病变,和化疗诱导的周围神经病变中获得了较为深入的研究。因此,对轴突退变的机制的研究与探索、对其相关的潜在治疗手段的挖掘与发展都对大多数神经系统疾病的诊疗至关重要。对于DCM而言,轴突退变的评估在宏观层面有以下两种常见方法。

(1)轴突退变标志物测定:轴突退变可以通过检测血清和脑脊液中的特异标志物来进行评估,例如神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain,NFL)^[25]。一项研究用免疫测定法分析来自CSM患者和对照组的脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)生物标志物,发现在有症状的DCM患者中,神经胶质和轴突损伤、炎症和突触变化的CSF生物标志物发生了改变,其中就包括了NFL,这表明这些个体中可能存在轴突损伤、星形胶质细胞激活和A β 代谢异常等一系列病理过程^[26]。

(2)弥散张量成像:轴突退变还能通过功能核磁(functional magnetic resonance imaging,fMRI)中的弥散张

量成像(diffusion tensor imaging,DTI)进行评估。在DTI的各项系数中,各向异性分数(fractional anisotropy,FA)是轴突计数和髓鞘含量的标志,轴向扩散系数(axial diffusivity,AD)和径向扩散系数(radial diffusivity,RD)能够提示沿轴突或跨轴突的水扩散难易程度,这能分别反映轴突和髓鞘的完整性^[27]。一项关于SCI的DTI研究显示,损伤轴突近端可导致各向异性分数(FA)显著降低,平均扩散率(MD)和径向扩散率(RD)升高^[28]。有研究表明,DTI可能用作预测DCM神经功能障碍的生物标志物,提供有关症状与脊髓结构之间关系的可靠信息,以及评估DCM减压手术结果的预后^[29-31]。在一项关于DCM的DTI前瞻性队列研究中,发现不同的JOA评分的患者的DTI系数的差异有统计学意义^[32]。

综上所述,DCM中的轴突退变是一个非常重要的病理生理过程,可作为关于DCM发病机制一个崭新的临床与基础研究突破口。

3 DCM轴突退变与沃勒变性

轴突退变(AD)根据病变部位的空间关系和时间尺度,可描述为近端和远端、急性和慢性^[19]。轴突的局灶性创伤损伤后,例如SCI后,病变轴突的两侧400~600 μ m发生迅速的解体,成为急性轴突变性(acute axonal degeneration)^[33]。在分子水平,最初的轴突损伤导致了钙离子快速内流,损伤数秒后轴突内的钙离子浓度迅速升高。利用钙离子通道抑制剂可以阻断这种钙内流从而阻断伴随的轴突退变^[34]。钙离子下游则是钙敏感的钙蛋白酶激活,调控一系列轴突内的分子靶点^[33,35]。这种分子水平的级联反应导致神经丝的凝结和错位,随后微管碎裂,在损伤后30min,超微结构水平上已可见^[34]。之后出现局部肿胀(轴突球),这可能与轴突运输的局部损伤有关。损伤后6h内,轴突近端和远端400~600 μ m的部位解体。急性轴突变性的一个显著的超微结构和分子特点是自噬活动的局部迅速激活,涉及了自噬体和微管相关蛋白轻链-3 II亚型数量的急剧升高^[34,36,37]。

在动物和人类的大量研究表明,脊髓损伤后,轴突剩余部分在数小时内保持形态学稳定,损伤轴突的远端残端会发生一个退变性的过程,即沃勒变性(Wallerian degeneration,WD),而同时近端残端则出现收缩^[38,39]。这种形态学上的进展性碎裂与急性轴突变性所见到的碎片化类似^[33]。它沿着轴突方向进行,最终导致轴突远端完全去除^[38]。尽管巨噬细胞和胶质细胞协助清除最终的轴突碎片,但是WD背后的分子生物学机制是轴突所固有的,WD的关键分子是烟酰胺单核苷酸苷转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase,NMNAT),该分子在生理条件下具有神经保护作用,但损伤后不在沿着轴突运输,从而导致远端轴突死亡^[38]。

DCM的病理生理核心在于脊髓的慢性压迫,有研究发现,慢性脊髓压迫导致压迫部位和其头侧、尾侧发生轴

突破坏^[40,41]。通过研究淀粉样前体蛋白(APP)和磷酸化神经微丝(SMI312、SMI31、SMI32)的免疫反应性,可以进一步去研究受压脊髓的神经轴突变化。慢性压迫与被压迫部位 APP 升高有关。APP 通过轴浆运输传输,并且在细胞骨架缺陷时堆积^[18]。已经有轴突的逆行变性和沃勒变性的证据,这些都会导致轴突结构性组成成分如神经微丝的不可逆破坏^[42,43]。在正常的轴突中存在磷酸化的神经微丝如 SMI-31,因此 SMI-31 可用作健康轴突的标志物。在慢性压迫的脊髓中,有研究^[44]显示其中的 SMI-31 阳性纤维减少。有证据表明,兔子的侧索和后索存在广泛的轴突损伤,受压脊髓的前索则存在轻微的轴突损伤^[45,46]。组织学分析显示,在绵羊受压区尾端部位的侧索存在沃勒变性^[47]。在狗动物模型上的早期研究可见在腹侧索和侧索的背侧部分存在轻度的脱髓鞘^[48]。为了进一步研究神经元损伤,有研究探究了脊髓下行缝核脊髓束的 5-HT 轴突,发现压迫与压迫中心的 5-HT 阳性轴突的显著丢失有关^[18]。

4 轴突退变与 SARM1 蛋白调控机制

SARM1(sterile alpha and Toll/interleukin-1 receptor motif-containing protein 1)是近些年发现的沃勒变性中一个核心调控蛋白,即 SARM1 在轴突退变进程中起着核心作用^[49,50]。SARM1 属于 TLR 适配体家族,编码一种含有 SAM(sterile alpha motif)和 ARM(armadillo motif)结构域的蛋白,因此命名为 SARM,又因为其 C 末端有 Toll/IL-1 受体(TIR)结构域而更名为 SARM1。

SARM1 的 ARM1 结构域缺失能有效地抑制轴突截断数周后的沃勒变性,这表明 SARM1 在沃勒变性中有重要地位^[51]。多项有关病理性轴突退变的研究显示,SARM1 或其同源的 dSARM 的基因缺失可以有效地抑制创伤模型中的轴突病理生理学进程。在中枢神经系统中,SARM1 缺失的大鼠功能预后改善、创伤性轴突损伤减轻^[52]。在内脏神经系统中,SARM1 的缺失能够保护溃疡性结肠炎中结肠的肠神经系统免于轴突退变^[53]。在外周神经系统中,SARM1 的缺失也能使坐骨神经损伤大鼠的轴突退变大大减轻^[51]。SARM1 缺失对受损轴突提供了几乎普遍的保护作用,研究表明,各种神经退行性疾病下的病理性轴突退变,如帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、视网膜病变、糖尿病周围神经病变,和化疗诱导的周围神经病变,SARM1 的缺失可使轴突退变得到缓解^[54-57]。

许多研究结果证明,SARM1 蛋白与 NAD⁺代谢直接相关。例如有研究显示 SARM1 缺失完全阻断了 NMNAT2 缺陷小鼠的轴突病理进程^[58]。此外,SARM1 的激活诱导轴突 NAD⁺水平的急剧消耗^[59]。SARM1 属于 TIR(Toll/白介素-1 受体)结构域适配器家族。来自果蝇、斑马鱼、小鼠或人类的 SARM1 TIR 结构域重组蛋白可以在生化分析中降解 NAD⁺分子^[60]。这种降解 NAD⁺的能力被称为 NADase 活性,与 ADPR(adenosine diphosphate ribose)或 cADPR(cyclic ADPR)一起产生烟酰胺。因此,研究表明轴突

cADPR 水平在受损的轴突中增加,而这将被 SARM1 的缺失所消除^[61]。此外,SARM1 的缺失阻止了轴突 NAD⁺水平的消耗^[59]。重要的是,哺乳动物 SARM1 蛋白的 NADase 活性依赖于 TIR 结构域的关键谷氨酸残基 Glu642。E642A 突变抑制了 SARM1 的 NADase 活性及其触发创伤性轴突退变的能力^[60]。这一发现揭示了 SARM1 作为 NAD⁺降解酶控制着病理性轴突退变的进程。

SARM1 蛋白持续存在于神经元和轴突中,但其介导轴突退变过程的作用仅对轴突损伤有反应。这一发现强调,必须存在一种特定的机制,以保持健康情况下轴突中的 SARM1 活性被有效抑制,同时确保其在神经退行性损伤时又被有效激活。为了支持这一观点,最近的研究报道了 SARM1 的高分辨率低温电子显微镜结构^[62]。结果表明,该蛋白通过 SAM(sterile alpha motif)结构域之间的相互作用被组织成一个八聚体。此外,TIR 结构域可能通过与 ARM(Armadillo motif)结构域的相互作用而被限制为非活性结构域。特别是,TIR 结构域与 ARM 结构域形成疏水界面,导致 NADase 活性的催化位点发生物理阻断。然而,缺失 N 端 ARM 结构域的 SARM1 蛋白表现出 NADase 过度激活,在没有任何神经退行性损伤的情况下,可以触发轴突的自发退变^[62,63]。同样,位于 TIR-ARM 界面内的几个关键疏水残基的突变会显著增强 SARM1 的 NADase 活性,并导致未受损轴突的退化^[64]。研究表明,需要通过 TIR 结构域的二聚或寡聚来诱导 SARM1 的激活^[59]。

随着这种 SARM1 自我抑制机制的确定,一个重要的问题出现了,即 SARM1 如何能够感知轴突损伤?这个问题可以由上述的 SARM1 的结构分析来解答^[64]。那么,SARM1 的调控机制又是怎样的呢?换句话说,SARM1 是如何从非激活状态切换到激活状态的?令人惊讶的是,有研究证明,ARM 结构域包含一个以往人们未知的 NAD⁺结合口袋。这个口袋中几个带正电荷的残基的突变会严重破坏 NAD⁺的结合。更重要的是,这种突变产生了 SARM1 的过度活跃的 NADase 活性,足以启动轴突退变,而不需要神经变性损伤。这一发现表明,NAD⁺分子是 SARM1 蛋白的负变构调节因子。

NAD⁺作为负变构调节因子,其浓度是 NAD⁺参与调控的关键因素。生化分析表明,当 NAD⁺浓度低于 150 μ M 时,SARM1 的 NADase 活性会增强。相反,当 NAD⁺浓度超过 500 μ M 时,NADase 活性受到强烈抑制。正如预期的那样,没有 ARM 结构域的 SARM1 突变蛋白对高水平 NAD⁺的抑制作用不敏感。耐人寻味的是,这些结果与哺乳动物细胞内 NAD⁺水平在健康条件下维持在 500~1000 μ M 的事实相关^[65]。因此,可以想象,在完整的轴突中,NAD⁺的高浓度足以通过 ARM 结构域的 NAD⁺强制抑制使 SARM1 蛋白处于非活性状态。

另一方面,这种 NAD⁺对 SARM1 的强制抑制会被轴突 NAD⁺水平的下降所打断,这是由于神经退行性损伤时 NMNAT2 的缺失或局部膜的破裂,然后活性的 SARM1 降

解更多的 NAD⁺分子,在受损的轴突中形成 NAD⁺消耗的前正反馈。

SARM1 作为一种 NAD⁺降解酶,同时又受 NAD⁺的变构调节,这种独特的调控机制实现了对病理性轴突退变的精确控制,但具体调控机制尚未阐明,需要更深入的实验与探究。

同时,在 DCM 的治疗方法的研究中,我们试想,能否通过拓展药物治疗靶点完善 DCM 的综合治疗方案?例如通过调控体内 NAD⁺的浓度从而选择性抑制 SARM1 表达进而抑制轴突退变,最终达到延缓 DCM 恶化的效果。再例如,能否利用 SARM1 抑制剂对颈脊髓轴突退变进行人为干预,使得药物治疗匹配已有的减压手术,最大程度提高 DCM 的疗效,而这些假设亟待进一步研究与验证。

5 总结与展望

近些年来,DCM 的发病机制研究处于停滞阶段,经典的炎症通路、低灌注缺血、神经元细胞凋亡等机制缺乏合适的转化医学研究入口,已经不再是脊柱外科医生和研究者们的目光焦点。临床上,医生们注意到手术减压能够使 DCM 患者得到很大的改善,但存在一定的复发率,同时术后 3 个月~1 年患者的症状存在一个逐渐改善的过程,这暗示着脊髓中必然发生着神经再生和修复等一系列生理过程。而提到神经再生和修复就不得不提轴索的重建,这意味着在 DCM 的发病过程中,慢性颈脊髓压迫使轴突遭受了破坏,或者使轴突发生了变性和退化。

根据近些年的多项神经科学、脑科学等领域的研究,我们知道,轴突退变(AD)已被认为是如肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症和帕金森病等中枢神经系统疾病以及如化疗所致的神经病变、糖尿病和遗传性神经病的周围神经系统疾病,甚至如青光眼的一些眼部疾病中残疾和疾病进展的主要驱动因素。近年来,SARM1 蛋白已成为第一个引人注目的轴突特异性治疗靶点。在本综述中,我们讨论了轴突退变在脊髓退行性疾病中的作用,同时介绍了脊髓型颈椎病中的慢性颈脊髓压迫与轴突退变的联系,如神经丝轻链(NfL)作为轴突损伤的可靠生物标志物,通过检测血浆或血清中 NfL 可能是未来检测轴突损失的重要检测方法,再比如,弥散张量成像(DTI)也是评估轴索损伤的有力工具,在 DCM 中的应用研究也层出不穷。同时,我们重点讨论了 SARM1 及其内在酶的功能,尤其是该蛋白在整个轴突退变中发挥了一个什么样的核心作用以及 SARM1 蛋白结构与 NAD⁺相关的调控机制。通过讨论和研究 SARM1 蛋白在轴突退变中的作用,可见 SARM1 抑制剂是治疗多种神经退行性疾病的可行方法,在中枢和外周神经系统的多种神经退变性疾病中有着非常大的前景。在退行性脊髓型颈椎病中,这刚好弥补了减压手术治疗的空白,实现了手术和药物相结合的综合治疗。

DCM 是脊柱外科的常见病和多发病,影响着广大患者的正常生活,手术治疗陷入了瓶颈期,如何填补这个空

白,是许多脊柱外科医生思考的问题。参照今年全世界对于神经退变领域的研究热点,研究 SARM1 在脊髓型颈椎病慢性颈脊髓压迫的作用机制,能够丰富 DCM 发病机制的内容,为临床诊断、治疗提供新的、可靠的理论依据。我们相信,轴突退变,尤其是 SARM1 相关的调控机制在其中的作用,能够在未来成为 DCM 治疗的新靶点。

6 参考文献

- Montgomery DM, Brower RS. Cervical spondylotic myelopathy: clinical syndrome and natural history [J]. Orthop Clin North Am, 1992, 23(3): 487-493.
- Badhiwala JH, Ahuja CS, Akbar MA, et al. Degenerative cervical myelopathy—update and future directions[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(2): 108-124.
- Fehlings MG, Ibrahim A, Tetreault L, et al. A global perspective on the outcomes of surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy: results from the prospective multicenter AOSpine international study on 479 patients[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2015, 40(17): 1322-1328.
- Kato S, Oshima Y, Matsubayashi Y, et al. Minimum clinically important difference and patient acceptable symptom state of japanese orthopaedic association score in degenerative cervical myelopathy patients[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2019, 44(10): 691-697.
- Fehlings MG, Badhiwala JH, Ahn H, et al. Safety and efficacy of riluzole in patients undergoing decompressive surgery for degenerative cervical myelopathy (CSM-Protect): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(2): 98-106.
- Baptiste DC and Fehlings MG. Pathophysiology of cervical myelopathy[J]. Spine J, 2006, 16(6 Suppl): 190S-197S.
- Palepu V, Kodigudla M and Goel VK. Biomechanics of disc degeneration[J]. Adv Orthop, 2012, 2012: 726210.
- Lenahan B, Fisher CG, Vaccaro A, et al. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2010, 35(21 Suppl): S180-S186.
- Brain WR, Knight GC and Bull JWD. Discussion of rupture of the intervertebral disc in the cervical region[J]. Proc R Soc Med, 1948, 41(8): 509-516.
- Gooding MR, Wilson CB and Hoff JT. Experimental cervical myelopathy: effects of ischemia and compression of the canine cervical spinal cord[J]. J Neurosurg, 1975, 43(1): 9-17.
- Bohlman HH and Emery SE. The pathophysiology of cervical spondylosis and myelopathy[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1988, 13(7): 843-846.
- Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder[J]. Neuroscientist, 2013, 19(4): 409-421.

13. Yu WR, Baptiste DC, Liu T, et al. Molecular mechanisms of spinal cord dysfunction and cell death in the spinal hyperostotic mouse: implications for the pathophysiology of human cervical spondylotic myelopathy [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(2): 149–163.
14. Yu WR, Liu T, Kiehl T-R, et al. Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt 5): 1277–1292.
15. Fehlings MG and Skaf G. A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1998, 23(24): 2730–2737.
16. Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, et al. Cervical spondylotic myelopathy. Clinicopathologic study on the progression pattern and thin myelinated fibers of the lesions of seven patients examined during complete autopsy[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1996, 21(7): 827–833.
17. Payne EE and Spillane JD. The cervical spine; an anatomico-pathological study of 70 specimens (using a special technique) with particular reference to the problem of cervical spondylosis[J]. *Brain*, 1957, 80(4): 571–596.
18. Dhillon RS, Parker J, Syed YA, et al. Axonal plasticity underpins the functional recovery following surgical decompression in a rat model of cervical spondylotic myelopathy[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 89.
19. Lingor P, Koch JC, Tönges L, et al. Axonal degeneration as a therapeutic target in the CNS[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 289–311.
20. Burke RE and O'Malley K. Axon degeneration in Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2013, 246: 72–83.
21. Fischer LR and Glass JD. Axonal degeneration in motor neuron disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2007, 4(6): 431–442.
22. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions[J]. *Brain*, 1997, 120 (Pt 3): 393–399.
23. Liu XZ, Xu XM, Hu R, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 1997, 17 (14): 5395–5406.
24. Liu K, Tedeschi A, Park KK, et al. Neuronal intrinsic mechanisms of axon regeneration [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 131–152.
25. Bacioglu M, Maia LF, Preische O, et al. Neurofilament light chain in blood and CSF as marker of disease progression in mouse models and in neurodegenerative diseases[J]. *Neuron*, 2016, 91(1): 56–66.
26. Tsitsopoulos PP, Holmström U, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of glial and axonal injury in cervical spondylotic myelopathy[J]. *J Neurosurg Spine*, 2021, 34(4): 632–641.
27. Winkowski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes—what do we know[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 92.
28. Poplawski MM, Alizadeh M, Oleson CV, et al. Application of diffusion tensor imaging in forecasting neurological injury and recovery after human cervical spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(21): 3051–3061.
29. Ellingson BM, Salamon N, Grinstead JW, et al. Diffusion tensor imaging predicts functional impairment in mild-to-moderate cervical spondylotic myelopathy[J]. *Spine J*, 2014, 24(11): 2589–2597.
30. Yoo WK, Kim TH, Hai DM, et al. Correlation of magnetic resonance diffusion tensor imaging and clinical findings of cervical myelopathy[J]. *Spine J*, 2013, 23(8): 867–876.
31. Rajasekaran S, Kanna RM, Shetty AP, et al. Efficacy of diffusion tensor anisotropy indices and tractography in assessing the extent of severity of spinal cord injury: an invitro analytical study in calf spinal cords[J]. *Spine J*, 2012, 22(12): 1147–1153.
32. Wang K, Chen Z, Zhang F, et al. Evaluation of DTI parameter ratios and diffusion tensor tractography grading in the diagnosis and prognosis prediction of cervical spondylotic myelopathy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42 (4): E202–E210.
33. Kerschensteiner M, Schwab ME, Lichtman JW, et al. In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord[J]. *Nat Med*, 2005, 11(5): 572–577.
34. Knöferle J, Koch JC, Ostendorf T, et al. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(13): 6064–6069.
35. Vosler PS, Brennan CS and Chen J. Calpain-mediated signaling mechanisms in neuronal injury and neurodegeneration [J]. *Mol Neurobiol*, 2008, 38(1): 78–100.
36. Koch JC, Knöferle J, Tönges L, et al. Acute axonal degeneration in vivo is attenuated by inhibition of autophagy in a calcium-dependent manner [J]. *Autophagy*, 2010, 6 (5): 658–659.
37. Ribas VT, Schnepf B, Challagundla M, et al. Early and sustained activation of autophagy in degenerating axons after spinal cord injury[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(2): 157–170.
38. Conforti L, Gilley J and Coleman MP. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(6): 394–409.
39. Chen YJ, Nabavizadeh SA, Vossough A, et al. Wallerian degeneration beyond the corticospinal tracts: conventional and advanced MRI findings[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(3): 272–280.
40. 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.

41. Prange T, Carr EA, Stick JA, et al. Cervical vertebral canal endoscopy in a horse with cervical vertebral stenotic myelopathy[J]. *Equine Vet J*, 2012, 44(1): 116–119.
42. 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.
43. Wang H, Wu M, Zhan C, et al. Neurofilament proteins in axonal regeneration and neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(8): 620–626.
44. Takano M, Komaki Y, Hikishima K, et al. In vivo tracing of neural tracts in tiptoe walking Yoshimura mice by diffusion tensor tractography[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(2): E66–E72.
45. Kanchiku T, Taguchi T, Kaneko K, et al. A new rabbit model for the study on cervical compressive myelopathy[J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(4): 605–613.
46. Ozawa H, Wu ZJ, Tanaka Y, et al. Morphologic change and astrocyte response to unilateral spinal cord compression in rabbits[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(7): 944–955.
47. Penny C, Macrae A, Hagen R, et al. Compressive cervical myelopathy in young Texel and Beltex sheep[J]. *J Vet Intern Med*, 2007, 21(2): 322–327.
48. Harkey HL, al-Mefty O, Marawi I, et al. Experimental chronic compressive cervical myelopathy: effects of decompression[J]. *J Neurosurg*, 1995, 83(2): 336–341.
49. Liu H-W, Smith CB, Schmidt MS, et al. Pharmacological bypass of NAD salvage pathway protects neurons from chemotherapy-induced degeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(42): 10654–10659.
50. Geisler S, Huang SX, Strickland A, et al. Gene therapy targeting SARM1 blocks pathological axon degeneration in mice[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 294–303.
51. Osterloh JM, Yang J, Rooney TM, et al. dSarm/Sarm1 is required for activation of an injury-induced axon death pathway[J]. *Science*, 2012, 337(6093): 481–484.
52. Henninger N, Bouley J, Sikoglu EM, et al. Attenuated traumatic axonal injury and improved functional outcome after traumatic brain injury in mice lacking Sarm1 [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1094–1105.
53. Sun Y, Wang Q, Wang Y, et al. Sarm1-mediated neurodegeneration within the enteric nervous system protects against local inflammation of the colon[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 621–638.
54. Peters OM, Weiss A, Metterville J, et al. Genetic diversity of axon degenerative mechanisms in models of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155: 105368.
55. White MA, Lin Z, Kim E, et al. Sarm1 deletion suppresses TDP-43-linked motor neuron degeneration and cortical spine loss[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 166.
56. Viar K, Njoku D, Secor McVoy J, et al. Sarm1 knockout protects against early but not late axonal degeneration in experimental allergic encephalomyelitis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0235110.
57. Geisler S, Doan RA, Strickland A, et al. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3092–3108.
58. Di Stefano M, Nascimento-Ferreira I, Orsomando G, et al. A rise in NAD precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) after injury promotes axon degeneration[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(5): 731–742.
59. Gerdtz J, Brace EJ, Sasaki Y, et al. SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD⁺ destruction[J]. *Science*, 2015, 348(6233): 453–457.
60. Essuman K, Summers DW, Sasaki Y, et al. The SARM1 Toll/Interleukin-1 receptor domain possesses intrinsic NAD cleavage activity that promotes pathological axonal degeneration[J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1334–1343.
61. Sasaki Y, Engber TM, Hughes RO, et al. cADPR is a gene dosage-sensitive biomarker of SARM1 activity in healthy, compromised, and degenerating axons[J]. *Exp Neurol*, 2020, 329: 113252.
62. Bratkowski M, Xie T, Thayer DA, et al. Structural and Mechanistic Regulation of the Pro-degenerative NAD Hydrolase SARM1[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(5): 107999.
63. Gerdtz J, Summers DW, Sasaki Y, et al. Sarm1-mediated axon degeneration requires both SAM and TIR interactions [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(33): 13569–13580.
64. Jiang Y, Liu T, Lee CH, et al. The NAD-mediated self-inhibition mechanism of pro-neurodegenerative SARM1 [J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 658–663.
65. Yang Y, Mohammed FS, Zhang N, et al. Dihydronicotinamide riboside is a potent NAD concentration enhancer in vitro and in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(23): 9295–9307.

(收稿日期:2022-01-11 末次修回日期:2022-04-03)

(本文编辑 彭向峰)