

脊髓中间神经元在脊髓损伤中的作用机制研究进展

陈梦飞¹, 刘志斌², 贾迎奥¹

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院脊柱外科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

脊髓损伤(spinal cord, SCI)是一种对中枢神经系统(central nervous system, CNS)极具危害性的疾病,常导致机体损伤平面以下运动、感觉、反射功能出现降低,可导致自主神经功能障碍和死亡。脊髓中间神经元被称为联合神经元,它们能接受高级中枢的感觉运动信息,并通过上行传导束将信息从脊髓传递到脊上中枢,还负责调节运动神经元的活性。本文将概述脊髓中间神经元在脊髓损伤中的作用机制,为其治疗脊髓损伤提供理论依据。

关键词

脊髓中间神经元, 脊髓损伤, 作用机制

Progress in Studying the Mechanism of Spinal Cord Interneurons in Spinal Cord Injury

Mengfei Chen¹, Zhibin Liu², Ying'ao Jia¹

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is a very harmful disease of the central nervous system (CNS), which often leads to the reduction of motor, sensory and reflex functions below the injury plane of the body, and can lead to neurological dysfunction and death. Spinal interneurons, known as liaison neu-

rons, receive sensory-motor information from higher centers and transmit information from the spinal cord to the supraspinal center via ascending conduction tracts. They are also responsible for regulating motor neuron activity. This article will summarize the mechanism of spinal interneurons in spinal cord injury and provide theoretical basis for the treatment of spinal cord injury.

Keywords

Spinal Cord Interneurons, Spinal Cord Injury, The Mechanism of Action

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脊髓损伤是最具致残的重要原因之一，具有高发病率，高致残率及高医疗负担的特点。研究表明，在发达国家，从1981年到2017年，全球脊髓损伤人口增长速度基本上是线性的，平均每年增加83.6百万人[1]。大部分增长发生在南亚、撒哈拉以南非洲、拉丁美洲、加勒比、北非和中东，主要是发展中地区[2] [3]。因此，寻找可以减轻损伤，促进脊髓损伤恢复的作用靶点，具有重要意义。脊髓是躯体和四肢反射活动的低级中枢，它通过接受上下通路的信息、进行整合、编码，以及接受神经元之间的突触、纤维联系及神经递质的相互作用而完成运动和姿势的维持。因此，脊髓损伤所致截瘫与脊髓的功能异常直接相关。根据病理学，脊髓损伤可分为原发性损伤和继发性损伤。其原发性损伤主要由外力或骨折造成，导致脊髓局部畸形和能量传导障碍，从而引发机械性损伤，而继发性损伤是脊髓组织对创伤产生的系列级联反应，如水肿、缺血、缺氧等，加重损伤组织的程度和范围[4] [5]。脊髓中间神经元是完善中枢神经系统中运动、感觉和自主神经功能的重要促进者和调节者。在脊髓损伤后，中间神经元可能会经历一系列的变化，涉及神经递质的转换、突触活动的调节、解剖重组和功能可塑性等多个方面[6]。目前，已经提出很多治疗策略来克服神经损伤，从而致力于开发促进神经元恢复的方法和神经疗法[7]。本文将综述脊髓中间神经元在脊髓损伤中的机制，为脊髓损伤的治疗和康复提供更有有效的策略。

2. 脊髓中间神经元在脊髓损伤中的相关作用机制

2.1. 促使神经递质改变，促进神经元的恢复

神经递质是神经元之间或者神经元与效应器细胞之间传递信息的化学递质，脊髓损伤后，导致中间神经元受损，进一步激活自身的修复机制，通过与特定的神经元表面的特定受体结合，触发一系列的生物化学反应，或刺激神经元生长出新的树突和轴突，减少神经元的凋亡，从而促进神经元的再生和恢复，除此之外，神经营养因子还能调节神经递质的合成，减轻神经细胞的应激反应。有研究报道，在急性脊髓损伤的过程中，DA和NA升高后，在脊髓损伤近端、损伤区和损伤远端明显下降，5-HT在损伤区和损伤远端含量降低，相反在损伤近端含量达到高水平[8]。其中部分神经递质可能会刺激脊髓产生应激反应，加速神经元的再生和恢复。例如：脊髓损伤后导致血清素受体(5-HT_{2C})的mRNA的编辑减少，导致肢体痉挛，而5-HT_{2C}受体则通过编辑其mRNA来调控构象活性，通过编辑改变运动神经元活性为抗肢体痉挛药物治疗开辟新的研究进展[9]。此外，研究者利用成年大鼠损伤后，获得背侧和中间VGLUT2N中间神经元获得VGAT表型，从而使成年大鼠脊髓损伤后促使确定的兴奋性中间神经元的神经递质换为

抑制表型, 促使接触运动神经元的突触的抑制, 发现这一特定兴奋性中间神经元群体的 NT 表型和突触萌发是严重脊髓损伤后损伤依赖性运动能力年龄的神经元基础。这一发现强调了在脊髓损伤后的康复策略中靶向确定的神经元的重要性[10]。因此, 脊髓损伤后神经递质的改变, 可以促使中间神经元再生和恢复, 从而改善脊髓损伤后感觉和运动的恢复。

2.2. 参与神经回路的重塑, 恢复部分运动和感觉功能

脊髓中间神经元在脊髓损伤后的运动和感觉功能性重建中扮演着重要角色, 特别是与脊髓中间神经元重塑神经环路密切相关。其中, Chx10 + V2a 脊髓中间神经元被特别关注。它们被证实能够传递大脑输入到脊髓运动神经元的中继指令, 它整合了各种皮质脊髓、机械感觉和中间神经元通路。脊髓损伤后, Chx10 + V2a 中间神经元可能参与神经回路的重塑, 帮助恢复部分运动和感觉功能。此外, 一研究发现脊髓中间神经元在脊髓损伤、肌萎缩侧索硬化和创伤性脑损伤等疾病损伤后的运动和感觉功能性重建中扮演着重要角色, 特别是与脊髓中间神经元重塑神经环路密切相关[11]。化学发生消融研究已经证明了 Chx10 + V2a 中间神经元在运动起始、维持、交替、速度和节律性调节中的重要作用。此外, 星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞/前体也会影响 SCI 后细胞存活、分化和髓鞘再生, 以及轴突保留。因此, 优化神经胶质细胞的 SCI 后反应以及这些中枢神经系统细胞之间的相互作用可能有益于神经保护、轴突可塑性和功能恢复[12]。因此, 有研究回顾了这些细胞的实验室衍生和刺激/移植作为脊髓损伤治疗策略的最新临床前研究进展[13]。未来的优化策略应关注 Chx10 + V2a 的可行性、成熟度和功能。从而支持 Chx10 + V2a 中间神经元作为脊髓损伤治疗的新靶点。

2.3. 抗氧化自由基损伤及脂质过氧化

脊髓损伤时, 脂肪酸变性分解, 释放大量的活性氧, 当 ROS 过量时, 打破了氧化系统和抗氧化系统之间的平衡, 导致应激反应, 损伤的蛋白质、脂质和 DNA, 最终导致神经细胞坏死和功能障碍。因此脊髓中间神经元可能释放抗氧化剂, 如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等。这些抗氧化剂能够清除自由基和其他活性氧物质, 减少氧化应激反应, 从而保护神经元免受炎症损伤[14]。有研究利用成年大鼠在慢性 C2 脊髓半切损伤后研究, 麻醉和通气后, 记录 C45 脊髓两侧的 INS, 推断突触链接的方向性评估成对之间的放电关系, 由此记录大多数可检测的兴奋性 IN 连接发生在与同侧相反的方向, 但在缺氧的急性条件下, 消除了此方向性, 同时增加了同侧脊髓内有抑制性连接[15]。由此得出的结论是 SCI 尾部有固有的脊髓中间神经元网络, 可以显示突触连接到同侧的方向性, 并且受到急性缺氧的调节, 从而促进脊髓损伤后呼吸运动的恢复。此外, 前膈中间神经元位于上颈段脊髓水平, 以及中段膈神经核内和周围, 它们可能参与多突触延髓脊髓中继到膈神经运动神经元可能独立调节呼吸运动输出, 因此前膈神经元在脊髓损伤后参与呼吸运动的恢复[16]。

2.4. 释放生长因子, 减轻损伤后的炎症反应

脊髓损伤发生时, 受损区域中间刺激细胞释放大量因子, 炎症因子聚集, 浸润脊髓组织, 引发炎症联发反应, 会导致细胞凋亡进一步影响脊髓损伤后神经元组织损伤的发展[17]。中间神经元在脊髓损伤后可以通过释放多种因子来减少炎症反应, 如神经营养因子、抗炎作用因子等, 如脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)、转化生长因子- β (TGF- β)和白细胞介素-10 (IL-10)这些因子可以促进神经元的生长和存活, 同时减少炎症反应[18]。它们能够激活神经元内的信号通路, 抑制炎症相关基因的表达, 从而减轻炎症反应。通过深入研究中间神经元释放的抗炎因子及其作用机制, 我们可以为脊髓损伤的治疗提供新的思路和方法, 促进神经功能的恢复和减轻炎症反应。

以往的研究表明, 缺氧、缺血、脂质过氧化和 ROS 参与了脊髓损伤诱导神经细胞凋亡的基本病因子生理学过程。神经元功能缺陷是脊髓损伤(SCI)的标志, 治疗工作通常集中在中枢神经系统(CNS)轴突再生上。然而, 星形胶质细胞、小胶质细胞、周细胞、内皮细胞、雪旺细胞、成纤维细胞、脑膜细胞和其他神经胶质细胞的继发性损伤反应不仅会增强 SCI 损伤, 还会促进内源性修复。为了预防神经细胞的凋亡, 脊髓中间神经元释放大量的小胶质细胞, 它具有独特的生物学特性, 且与脊髓损伤之间存在着紧密的关系。小胶质细胞能够介导神经元的保护和再生, 从而在治疗脊髓损伤上发挥重要的作用, 其激活的神经胶质细胞和受伤神经元之间的对话是受损中枢神经系统(CNS)内源性病理和修复过程的基础。同时, 小胶质细胞的移植已成为脊髓损伤治疗的重要策略, 其治疗作用和机制也被广泛研究。有研究表明, 脊髓损伤后, lab+小胶质细胞增殖减少, 促进 M1 极化的 lab+小胶质细胞向 M2 型小胶质细胞转变, 从而调节炎症反应, 因此 M2 移植可以显著改善动物的运动和感觉功能, 并促进处理完整化的脊髓, 同时减少了瘢痕形成和炎症反应[19] [20]。

3. 结论

综上, 在社会发展的进程中, 脊髓损伤发病率逐年上升, 损伤后会产生炎症, 肢体痉挛, 神经性疼痛等一系列并发症, 而脊髓中间神经元在脊髓损伤中的病理变化及机体响应修复进程中扮演了至关重要的角色, 参与调控神经细胞的产生, 脊髓前角运动神经元的兴奋, 脊髓的神经递质的转变, 神经回路的重塑。因此, 对于未来的研究, 需要在大量基础和临床研究的基础上, 进一步讨论脊髓中间神经元在脊髓损伤中的作用机制, 从而为脊髓损伤治疗提供新的作用靶点和治疗思路。

参考文献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- [2] GBD 2019 Demographics Collaborators (2020) Global Age-Sex-Specific Fertility, Mortality, Healthy Life Expectancy (HALE), and Population Estimates in 204 Countries and Territories, 1950-2019: A Comprehensive Demographic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **396**, 1160-1203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30977-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30977-6)
- [3] GBD 2017 Population and Fertility Collaborators (2018) Population and Fertility by Age and Sex for 195 Countries and Territories, 1950-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1995-2051. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32278-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32278-5)
- [4] 阳庆林, 王勇平. 急性脊髓损伤发病机制及临床治疗研究进展[J]. *甘肃医药*, 2024, 43(1): 1-3, 8.
- [5] Liu, X., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2021) Inflammatory Response to Spinal Cord Injury and Its Treatment. *World Neurosurgery*, **155**, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.148>
- [6] Punjani, N., Deska-Gauthier, D., Hachem, L.D., *et al.* (2023) Neuroplasticity and Regeneration after Spinal Cord Injury. *North American Spine Society Journal*, **15**, Article 100235. <https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2023.100235>
- [7] Anjum, A., Yazid, M.D., Fauzi Daud, M., *et al.* (2020) Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7533. <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
- [8] 刘忠玲, 张义群, 姚美英, 等. 神经递质在脊髓神经再生中作用机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4): 1050-1055.
- [9] Di Narzo, A.F., Kozlenkov, A., Ge, Y., *et al.* (2015) Decrease of mRNA Editing after Spinal Cord Injury Is Caused by Down-Regulation of ADAR2 That Is Triggered by Inflammatory Response. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 12615. <https://doi.org/10.1038/srep12615>
- [10] Bertels, H., Vicente-Ortiz, G., El Kanbi, K., *et al.* (2022) Neurotransmitter Phenotype Switching by Spinal Excitatory Interneurons Regulates Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury. *Nature Neuroscience*, **25**, 617-629. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01067-9>

-
- [11] 李春岩, 王晓娟, 宋学琴, 王丽琴, 肖向建, 刘卫刚, 马峥. 肌萎缩侧索硬化患者血清对器官型培养脊髓片的影响[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(4): 243-246.
- [12] Gaudet, A.D. and Fonken, L.K. (2018) Glial Cells Shape Pathology and Repair after Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*, **15**, 554-577. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0630-7>
- [13] Li, W.Y., Deng, L.X., Zhai, F.G., *et al.* (2023) Chx10 + V2a Interneurons in Spinal Motor Regulation and Spinal Cord Injury. *Neural Regeneration Research*, **18**, 933-939. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.355746>
- [14] Takenaga, M., Ohta, Y., Tokura, Y., *et al.* (2006) Lecithinized Superoxide Dismutase (PC-SOD) Improved Spinal Cord Injury-Induced Motor Dysfunction through Suppression of Oxidative Stress and Enhancement of Neurotrophic Factor Production. *Journal of Controlled Release*, **110**, 283-289. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.10.022>
- [15] Streeter, K.A., Sunshine, M.D., Patel, S.R., *et al.* (2020) Mid-Cervical Interneuron Networks Following High Cervical Spinal Cord Injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **271**, Article 103305. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103305>
- [16] Zaki Ghali, M.G., Britz, G. and Lee, K.Z. (2019) Pre-Phrenic Interneurons: Characterization and Role in Phrenic Pattern Formation and Respiratory Recovery Following Spinal Cord Injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **265**, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.09.005>
- [17] Hellenbrand, D.J., Quinn, C.M., Piper, Z.J., *et al.* (2021) Inflammation after Spinal Cord Injury: A Review of the Critical Timeline of Signaling Cues and Cellular Infiltration. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 284. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02337-2>
- [18] Orr, M.B. and Gensel, J.C. (2018) Spinal Cord Injury Scarring and Inflammation: Therapies Targeting Glial and Inflammatory Responses. *Neurotherapeutics*, **15**, 541-553. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0631-6>
- [19] 张静, 张潇月, 江琪, 等. M2 型小胶质细胞移植促进小鼠脊髓损伤修复的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2024, 38(2): 198-205.
- [20] Zeng, H., Liu, N., Yang, Y.Y., *et al.* (2019) Lentivirus-Mediated Downregulation of α -Synuclein Reduces Neuroinflammation and Promotes Functional Recovery in Rats with Spinal Cord Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1658-2>