

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.04.008

·综述·

脊髓损伤后皮质脊髓束的相关研究进展

张华, 白金柱

[摘要] 脊髓损伤导致损伤平面以下运动功能障碍, 这是由于大脑向脊髓传递运动指令的下行性传导束中断所致。其中主要的传导束是支配肢体运动功能的皮质脊髓束。脊髓损伤后皮质脊髓束的再生修复或功能重塑是促进肢体运动功能恢复的解剖病理基础, 本文论述了皮质脊髓束的解剖相关知识以及脊髓损伤后既往促进皮质脊髓束轴突再生修复的经典方法和国内外最新研究进展, 以期对临床有一定的指导作用。

[关键词] 脊髓损伤; 皮质脊髓束; 轴突; 再生; 综述

Corticospinal Tract after Spinal Cord Injury (review) ZHANG Hua, BAI Jin-zhu. Department of Spine and Spine Cord Surgery, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China

Abstract: Spinal cord injury causes motor dysfunction below the level of damage plane, that due to the interruption of descending tracts passing movement instruction from the brain to the spinal cord. The main tract is the corticospinal tract which dominate the extremity motor function. The regeneration of the corticospinal tract or functional remodeling after spinal cord injury is anatomical pathology basis of promoting recovery of extremity motor function. This article discussed the anatomical knowledge of the corticospinal tract and previous classic methods of promoting corticospinal tract axon regeneration and repair and the latest research progress, in order to help the clinical treatment.

Key words: spinal cord injury; corticospinal tract; axons; regeneration; review

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)04-0349-05

[本文著录格式] 张华, 白金柱. 脊髓损伤后皮质脊髓束的相关研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(4): 349-353.

脊髓损伤是一个灾难性病损。美国创伤性脊髓损伤年发病率是 50/100 万, 每年大约新增 1 万例脊髓损伤患者^[1]。脊髓损伤后皮质脊髓束的修复一直是神经科学研究的热点, 以期通过皮质脊髓束修复或功能重塑促进肢体运动功能恢复。虽然实验研究已取得很大进步, 但尚无临床应用成功的报道。

1 皮质脊髓束的特点

皮质脊髓束为锥体系的一部分, 是哺乳动物脊髓内的主要下行运动性传导束, 主要起自大脑皮质 4 区上 2/3, 是大脑皮质至脊髓前角运动神经元的运动传导束(轴突)。皮质脊髓束的纤维约 75%~90%经锥体交叉进入皮质脊髓侧束, 也有少数纤维下行至同侧而不交叉形成皮质脊髓前束; 先位于脊髓小脑后束的内侧, 至腰骶部因脊髓小脑束尚未出现, 乃接近表面。皮质脊髓束的主要功能是通过脊髓中间神经元(Rexed 灰质板层的第 IV 层)再到前角运动细胞(控制躯干和肢体近端大肌肉), 或直接终止于脊髓前角运动细胞(控制手足肢端小肌肉的精细运动), 支配骨骼肌的随意运动。脊髓损伤后皮质脊髓束受到破坏, 损伤平面以下仍存活的脊髓神经细胞失去大脑的神经支配, 不能进行随意性的功能活动。脊髓损伤后随意运动功能的恢复, 很大程度上取决于皮质脊髓束的轴索再生, 及其与脊髓前角运动

神经元直接或间接的功能性重建^[2]。

2 脊髓损伤后皮质脊髓束的变化

Hill 等通过大鼠实验发现脊髓损伤后形成慢性脊髓坏死空洞, 伴随着轴突变性及出芽^[3]。他们通过实验发现, 皮质脊髓束在脊髓损伤后发生了大量的末梢坏死, 坏死球可在伤后 1 d 至 8 个月都存在。皮质脊髓束出芽发生在伤后 3 周~3 个月之间, 皮质脊髓束轴突生长到损伤部位要经历更长的过程。Fouad 等发现胸部脊髓损伤后, 颈部皮质脊髓束纤维发芽并伴随着运动反应区的转换^[4]。Guleria 通过对人体的弥散成像发现, 颈部脊髓损伤患者头颅内的皮质脊髓束发生逆行性 Wallerian 变性^[5]。随后, Wang 等发现在脊髓损伤后皮质脊髓束发生 Wallerian 变性的基础上, 损伤部位胶质细胞大量表达并伴随着轴突的变性^[6]。Nishimura 等通过猕猴实验发现, 脊髓损伤后大脑皮层的不同部位在损伤不同时期和阶段产生相关的变化^[7]。Jaerve 等在实验中发现, 脊髓损伤后老龄化对轴突出芽及再生存在微分效应^[8]。Shen 等采用微电极测定出大鼠脊髓损伤后皮质脊髓束的微循环变化^[9]。Benowitz 等证实炎症在脊髓损伤后神经修复中的重要作用, 炎症反应正面影响的特定类型细胞和分子可以促进轴突再生和发芽^[10]。Freund 等通过实验证实, 颈

基金项目: 1. 国家自然科学基金青年基金(No. 30801222); 2. 北京市科技新星计划(No. 2007B070)。

作者单位: 1. 首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2. 中国康复研究中心北京博爱医院脊柱脊髓外科, 北京市 100068。作者简介: 张华 (1988-), 女, 安徽亳州市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 脊髓损伤。通讯作者: 白金柱。

部损伤后大脑皮质区发生变化与重组,并且损伤局部轴突的完整性可以预测这种变化与重组^[11]。其后,Darlot等通过大鼠实验发现,颈部脊髓损伤后,通过轴突出芽和延髓腹外侧的通路重布可以促进呼吸功能恢复,使呼吸系统有广泛的可塑性^[12]。Oudega等通过研究动物脊髓损伤模型,解剖学证据显示,皮质脊髓束向损伤局部头侧和尾侧发芽并且它们汇合到脊髓轴突环路里^[13]。电生理数据提示,从主要的运动皮层经由脑干神经元和脊髓中间神经元,到前肢运动神经元之间存在间接联系,或者从缓慢的未受伤害的皮质脊髓束的轴突具有直接联系,可能有助于皮质脊髓束损伤后的运动控制。Tan等通过对大鼠选择性的皮质脊髓束损伤相关数据第一次证明损伤后远离损伤区域的适应不良的传入纤维具有可塑性,即脊髓初级传入神经纤维的发芽^[14]。

3 脊髓损伤对大脑运动皮质神经元及脊髓神经元的影响

脊髓损伤包括原发性和继发性损伤。原发性损伤是外力引起的不可逆性神经损伤,包括受伤节段灰质中的细胞(神经元和胶质细胞)、白质中的传导束和微循环的损伤。灰质中神经元死亡后再生困难,引起受伤节段的功能丧失;白质中传导束的损伤常引起受伤节段以下永久性的肢体功能障碍。继发损伤经过炎症、神经毒性损害等一系列反应,最终导致神经细胞坏死和细胞凋亡。脊髓损伤继发变化主要包括血管痉挛、血栓形成、微循环障碍、水肿、自由基形成、兴奋性氨基酸生成、 Ca^{2+} 内流超载等,这些因素的综合作用导致细胞的死亡。实验研究证实在脊髓损伤早期,损伤中心区域神经元和胶质细胞大量死亡,神经元主要是以坏死为特征的改变。而典型的凋亡细胞主要为分布在损伤区域以外白质内的胶质细胞。另外发现有部分细胞形态并不表现典型的坏死和凋亡特征,而呈现多种异常病理改变。脊髓组织中的神经元多数是上下行传导束换元的中间神经元,支配邻近1~2个脊髓节段的运动、感觉和自主神经元。光镜下脊髓损伤后大量神经元形态崩解、消失,核溶解或碎裂,部分神经元尼氏体溶解。胶质细胞肿胀坏死。白质表现为片状脱髓鞘区,结构紊乱,形成空洞。术后24 h,病灶范围扩大,灰质内部分神经元呈空泡样改变,核固缩。术后48 h,损伤区内可见染色较深的块状或半月状凋亡小体形成。白质髓鞘松散、轴索肿胀进一步加剧。脊髓损伤后1周,损伤中心神经元坏死后形成大小不等的空洞和囊腔,白质内可见有胶质细胞增生。3周后,病灶范围基本稳定,白质中髓鞘肿胀后形成囊腔,胶质细胞增生明显。

Fang等通过大鼠实验发现脊髓损伤后在大鼠的前角细胞神经元明显减少,总的神经元数目在伤后7 d减少到假手术组的48%,伤后42 d减少到假手术组的28%^[15]。Growe等发现脊髓损伤6 h后出现神经元凋亡,伤后8 d和3周凋亡细胞主要分布在损伤部位两端脊髓传导束内,并提示凋亡可能同时伴有脊髓传导束的Wallerian变性^[16]。

Lee等研究T₉水平大鼠脊髓损伤模型,发现SCI可能导致大脑皮质神经元的死亡^[17]。Wannier等在C₇₋₈交界处切断恒河猴单侧后侧索,然后研究大脑运动皮质后肢代表区的神经元,结

果显示绝大部分轴索切断的皮质脊髓束神经元没有变性,但是这些神经元却比对侧大脑皮质相应的神经元有所缩小^[18]。刘亚东等通过成年大鼠实验研究发现,脊髓损伤后大鼠大脑运动皮质神经元凋亡指数增加,提示脊髓损伤对大脑运动皮质神经元结构和功能存在影响,脊髓损伤可以通过细胞凋亡的模式引起皮质运动神经元死亡^[19]。脊髓损伤后皮质脊髓束所支配的运动功能不能完全得到恢复,对这种现象的解释之一是轴突中受到损伤的相应皮质脊髓束神经元可能发生了变化^[20]。Tysseling等研究发现,脊髓损伤后皮质脊髓束背侧的基质衍生因子-1(SDF-1)促进趋化因子受体-4细胞迁移^[21]。Roy等通过研究不全脊髓损伤后短暂皮质内抑制发现,相对于对照组,随机组皮质内短暂抑制发生率下降^[22]。Nishimura等通过实验研究发现,猴子脊髓损伤后皮质和皮质下发生了代偿性变化,这些变化伴随着相关可塑基因的表达,并且这些神经回路的动态特性是时间依赖性的^[23]。

脊髓损伤导致损伤平面以下的运动功能障碍,是由于大脑向脊髓传递运动指令下行性传导束中断所致,而皮质脊髓束是支配肢体运动功能的主要传导束。皮质脊髓束的轴突再生对脊髓损伤后随意运动功能的恢复具有重要作用。因此,脊髓损伤治疗应主要促进皮质脊髓束神经元轴突的再生,是脊髓损伤功能恢复的最重要因素之一。

4 皮质脊髓束损伤机制

Hill等观察到脊髓损伤早期大量的红细胞及巨噬细胞出现在损伤的局部,参与到脊髓空洞坏死变化过程中^[3]。McPhail等通过实验证实,脊髓损伤后巨噬细胞介导的髓鞘变性以及随后暴露出来的抑制损伤轴突再生的分子导致轴突的末梢坏死,通过对无髓鞘大鼠及有髓鞘大鼠的实验研究发现,无髓鞘大鼠轴突的末梢坏死消失是与巨噬细胞对脊髓损伤头部边缘的背侧柱反应减少相关联的,对有髓鞘的大鼠全身注射米诺环素,脊髓背侧柱损伤后巨噬细胞的反应及轴突末梢坏死都减少了,在无髓鞘大鼠增加活化的巨噬细胞轴突的末梢坏死没有明显的变化,米诺环素有髓鞘处理组与无米诺环素的有髓鞘组相比施万细胞减少,而在无髓鞘组施万细胞几乎检测不到,提示像末梢坏死一样,施万细胞出现依赖于巨噬细胞介导的髓鞘变性,这说明活化的巨噬细胞以及髓鞘的变性对于轴突末梢坏死的作用^[24]。

5 皮质脊髓束的修复

脊髓损伤后的皮质脊髓束轴突再生与功能重建仍是世界性的医学难题。中枢神经细胞的轴突损伤后,在自然条件下再生困难,原因是:①中枢神经的环境对轴突再生来说是抑制性的;②中枢神经细胞的内在再生能力低下。

近年来,促进轴突再生多是通过以下几种方式:①增加有利于轴突再生的细胞,包括施万细胞、嗅鞘细胞、胚胎神经细胞和神经干细胞等;②提高中枢神经细胞的轴突再生能力,主要是应用外源性神经营养因子和神经生长因子;③利用抗体进行中和反应,包括产生于髓鞘的抑制因子和产生于胶质瘢痕的抑制因子;④促进未损伤轴突的功能恢复。同时改变多方面的

因素,比仅改变一种因素更为有效。

5.1 细胞移植与轴突再生

近年来,细胞移植成为修复脊髓损伤研究的热点之一。施万细胞是周围神经系统神经元轴突的髓鞘细胞,可产生分泌多种促进轴突再生的细胞因子和胞外基质,还可表达多种细胞黏附分子,促进轴突延长。

嗅鞘细胞是一种胶质细胞,包围由嗅上皮至嗅球处延伸分布嗅觉感受器神经元的轴突,可分泌多种营养因子,是一种改变轴突再生的抑制性微环境的有效手段。以往研究认为,移植在脊髓损伤处的嗅鞘细胞具有长距离迁移特性并有可能引导和支持神经元轴突的生长和再生,包括皮质脊髓束轴突的再生^[25]。近年实验研究发现,嗅鞘细胞在植入大鼠损伤脊髓后没有独特的迁移特性,与骨髓基质细胞或成纤维细胞相比没有明显促进轴突生长的作用,也没有支持皮质脊髓束轴突在脊髓损伤处形成桥接的作用。

胚胎神经细胞有较长的存活时间和较强的再生能力。有研究发现神经干细胞移植治疗可促进皮质脊髓束的再生并重新建立部分神经纤维联系,随后通过大鼠实验证实,神经干细胞条件化培养基可以促进脊髓损伤大鼠皮质脊髓束的再生以及皮质脊髓束和神经元之间的解剖学重建;神经干细胞治疗脊髓损伤可能通过支持治疗而非替代治疗^[26]。

5.2 应用神经营养因子

神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)是神经细胞发育和存活必需的大分子蛋白质,神经营养因子和神经生长因子能提高神经细胞轴突的内在再生能力,更好地为其创造有利环境。Zhou 等证明大鼠脊髓运动神经元的神经营养因子-3(NT-3)的过度表达可以导致皮质脊髓束轴突的出芽^[27]。而脑源性神经营养因子(BDNF)、神经胶质细胞源性的神经营养因子(GDNF)同 NT-3 的共同应用可更加显著地促进损伤处脊髓轴突的出芽。近来发现,神经营养因子的作用最终是通过轴突的腺苷酸信号系统实现的,阻断三磷酸鸟苷(GTP)酶 Rho,或提高环磷酸腺苷水平,均能促进轴突再生^[28]。

5.3 应用抗各种抑制因子的抗体

脊髓损伤后,周围环境释放的抑制因子阻碍脊髓的修复,有效的办法是应用各因子的抗体对抗其阻碍作用从而有助于脊髓修复。最早发现的抑制性因子是 Nogo-A,随后其单克隆抗体 IN-1 被分离出来。Raineteau 等将皮质脊髓束在锥体交叉处切断,然后应用 IN-1 抗体消除 Nogo-A 的作用,结果观察到受损的皮质脊髓束轴突的出芽现象^[29]。抑制再生和可塑性最显著的因子就是 Nogo-A 和髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG),目前为止还没有阻断 MAG 的抗体,但 MAG 已被克隆出。近年的实验发现,IN-1 及联合应用 NT-3 后可以促进脊髓损伤后轴突的再生,促进运动功能的恢复。Yoshimura 等研究发现,脊髓损伤小鼠的原癌基因 c-Jun 的 N 末端激酶导致小鼠脊髓损伤后轴索变性并限制其运动恢复^[30]。Shim 等研究发现丛状蛋白 A₂通过调停少突胶质细胞衍生物生长抑制限制了从中断的皮质脊髓束功能恢复的可能^[31]。You 等研究发现,

被动免疫接种粘蛋白- α 多克隆抗体促进大鼠脊髓损伤后轴突再生和功能恢复^[32]。

6 促进未损伤皮质脊髓束的功能恢复

脊髓损伤后,其脊髓结构并未发生解剖学的中断,仍有轴突通过损伤区。如果可以通过这些未中断的轴突(尤其是皮质脊髓束)来提高功能恢复,远较通过重新再生的轴突容易。然而,到目前为止这方面的研究很少。目前有两种途径可以提高仍健存轴突的功能:①促进脱髓鞘的轴突重新形成髓鞘而具有传导功能;②促进突触联系的重塑。

皮质脊髓束的修复,除了以上这些经典的方法之外,近些年大量的研究也发现更多促进皮质脊髓束轴突修复及功能恢复的方法。McKay 等观察到通过对颅脑皮层的电刺激或者磁刺激对脊髓损伤后皮质脊髓束的功能有评估作用^[33]。Ferguson 等通过实验证实,慢性损伤的运动皮质神经元仍然保持着再生的能力,并且自体的、外周神经移植可以促进其轴突再生^[34]。Stirling 等在他们的实验中使用米诺环素,从而证实其可以减少延迟的少突胶质细胞的死亡,减弱轴突的末梢坏死并促进功能的恢复^[35]。随后,Thomas 等通过对不全性脊髓损伤患者采用跑步机训练发现皮质脊髓束功能较前提高^[36]。白金柱等应用经颅磁刺激同步踏车训练可在一定程度上促进不完全胸腰段脊髓损伤患者的运动功能恢复,并分析可能与皮质脊髓束功能重塑相关^[37]。Feng 等通过大鼠实验证实自体的、受伤以前的腓肠神经移植可促进皮质脊髓束的再生和功能恢复^[38]。Busch 等通过大鼠实验发现,脊髓损伤后应用成熟全能祖(干)细胞阻止巨噬细胞介导的轴突末梢坏死,并促进了轴突的再生^[39]。Yang 等通过实验研究发现白细胞介素-6 通过重新激活神经元固有的内在生长程序和增加突触的形成,促进皮质脊髓束损伤后的再生和功能恢复^[40]。Blackmore 等研究发认为转录激活而设计的类 Krüppel 因子 7 促进成人皮质脊髓束的轴突再生^[41]。随后, Hill 等实验研究提出分离变性前周围神经移植对脊髓损伤的修复:与施万细胞移植相比一个全面的评估重建和功能恢复^[42]。Ishii 等发现 Th1-限制的淋巴细胞的继承性转移可促进脊髓损伤后轴突重塑和功能恢复^[43]。其后,Starkey 等研究发现硫酸软骨素酶可促进完整的皮质脊髓束的代偿发芽和成年小鼠单侧锥体束切断术后前肢功能的恢复^[44]。Floriddia 等实验研究证实, P53 可通过调控神经元的内部和外部的环境应答而影响脊髓损伤后运动功能的恢复^[45]。

7 前景展望

有关皮质脊髓束再生修复的问题已进行了较多的研究,也取得一些令人鼓舞的结果,许多实验模型均获得明显的轴突再生和功能恢复。但轴突再生的数量并不多,距离也不长。尽管如此,脊髓的修复仍然存在着巨大的潜能。有研究认为,损伤的脊髓若能保留 10% 的轴突,则可重建部分神经回路,使损伤的脊髓功能得到恢复^[46]。虽然目前可能获得的皮质脊髓束再生轴突数量还很少,但这很少的轴突有可能会带来巨大的功能恢复。

[参考文献]

- [1] Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, et al. Transplant therapy: recovery of function after spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 1997, 14(8): 479-506.
- [2] Fawcett JW. Spinal cord repair: from experimental models to human application [J]. *Spinal Cord*, 1998, 36(12): 811-817.
- [3] Hill CE, Beattie MS, Bresnahan JC. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat [J]. *Exp Neurol*, 2001, 171(1): 153-169.
- [4] Fouad K, Pedersen V, Schwab ME, et al. Cervical sprouting of corticospinal fibers after thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor responses [J]. *Curr Biol*, 2001, 11(22): 1766-1770.
- [5] Guleria S, Gupta RK, Saksena S, et al. Retrograde Wallerian degeneration of cranial corticospinal tracts in cervical spinal cord injury patients using diffusion tensor imaging [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(10): 2271-2280.
- [6] Wang L, Hu B, Wong WM, et al. Glial and axonal responses in areas of Wallerian degeneration of the corticospinal and dorsal ascending tracts after spinal cord dorsal funiculotomy [J]. *Neuropathology*, 2009, 29(3): 230-241.
- [7] Nishimura Y, Isa T. Compensatory changes at the cerebral cortical level after spinal cord injury [J]. *Neuroscientist*, 2009, 15(5): 436-444.
- [8] Jaerve A, Schiwy N, Schmitz C, et al. Differential effect of aging on axon sprouting and regenerative growth in spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2011, 231(2): 284-294.
- [9] Shen WX, Yuan Y, Jiang ZL, et al. Experimental study of recording and analysing electrophysiological signals from corticospinal tract in rats [J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2011, 27(2): 168-172.
- [10] Benowitz LI, Popovich PG. Inflammation and axon regeneration [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(6): 577-583.
- [11] Freund P, Wheeler-Kingshott CA, Nagy Z, et al. Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(6): 629-637.
- [12] Darlot F, Cayetanot F, Gauthier P, et al. Extensive respiratory plasticity after cervical spinal cord injury in rats: axonal sprouting and rerouting of ventrolateral bulbospinal pathways [J]. *Exp Neurol*, 2012, 236(1): 88-102.
- [13] Oudega M, Perez MA. Corticospinal reorganization after spinal cord injury [J]. *J Physiol*, 2012, 590(Pt 16): 3647-3663.
- [14] Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, et al. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(37): 12896-12908.
- [15] Fang M, Wang J, Huang JY, et al. The neuroprotective effects of Reg-2 following spinal cord transection injury [J]. *Anat Rec (Hoboken)*. 2011, 294(1): 24-45.
- [16] Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, et al. Apoptosis and delayed generation after spinal cord injury in rats and monkeys [J]. *Nat med*, 1997, 3: 73-76.
- [17] Lee BH, Lee KH, Kim UJ, et al. Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain [J]. *Brain Res*, 2004, 1020: 37-44.
- [18] Wannier T, Schmidlin E, Bloch J, et al. A unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in primate does not lead to measurable cell loss in motor cortex [J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(6): 703-717.
- [19] 刘亚东,白金柱,关骅. 脊髓损伤后大鼠大脑运动皮质神经细胞凋亡的初步研究[C]. 第一届全国脊髓损伤治疗与康复研讨会暨中国康复医学会脊柱脊髓损伤专业委员会脊髓损伤与康复学组成立会论文汇编, 2009: 343.
- [20] 刘亚东,关骅. 脊髓损伤后大脑皮质的变化[J]. *中国康复理论与实践*, 2008, 14(8): 713-715.
- [21] Tysseling VM, Mithal D, Sahni V, et al. SDF1 in the dorsal corticospinal tract promotes CXCR4+ cell migration after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 16.
- [22] Roy FD, Zewdie ET, Gorassini MA. Short-interval intracortical inhibition with incomplete spinal cord injury [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(7): 1387-1395.
- [23] Nishimura Y, Isa T. Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1): 152-161.
- [24] McPhail LT, Stirling DP, Tetzlaff W, et al. The contribution of activated phagocytes and myelin degeneration to axonal retraction/dieback following spinal cord injury [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(8): 1984-1994.
- [25] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia [J]. *Neuron*, 2000, 25(2): 425-435.
- [26] 伍军,方方,陈风华,等. 神经干细胞移植治疗脊髓横断损伤的研究[J]. *中国医学工程*, 2005, 13(4): 337-340.
- [27] Zhou L, Shine HD. Neurotrophic factors expressed in both cortex and spinal cord induce axonal plasticity after spinal cord injury [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(2): 221-226.
- [28] Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase ABC promotes axon regeneration and functional recovery following spinal cord injury [J]. *Nature*, 2002, 416: 636-640.
- [29] Raineteau O, Fouad K, Bareyre FM, et al. Reorganization of descending motor tracts in the rat spinal cord [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(9): 1761-1771.
- [30] Yoshimura K, Ueno M, Lee S, et al. c-Jun N-terminal kinase

- induces axonal degeneration and limits motor recovery after spinal cord injury in mice [J]. *Neurosci Res*, 2011, 71(3): 266-277.
- [31] Shim SO, Cafferty WB, Schmidt EC, et al. PlexinA2 limits recovery from corticospinal axotomy by mediating oligodendrocyte-derived Sema6A growth inhibition [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2012, 50(2): 193-200.
- [32] You J, Hong SQ, Zhang MY, et al. Passive immunization with tenascin-R (TN-R) polyclonal antibody promotes axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 525(2): 129-134.
- [33] McKay WB, Stokic DS, Dimitrijevic MR. Assessment of corticospinal function in spinal cord injury using transcranial motor cortex stimulation: a review [J]. *J Neurotrauma*, 1997, 14(8): 539-548.
- [34] Ferguson IA, Koide T, Rush RA. Stimulation of corticospinal tract regeneration in the chronically injured spinal cord [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(5): 1059-1064.
- [35] Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, et al. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(9): 2182-2190.
- [36] Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(4): 2844-2855.
- [37] 白金柱,洪毅,关骅,等. 经颅磁刺激同步踏车训练在胸腰段脊髓损伤治疗中的应用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2010, 20(9): 707-710.
- [38] Feng SQ, Zhou XF, Rush RA, et al. Graft of pre-injured sural nerve promotes regeneration of corticospinal tract and functional recovery in rats with chronic spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2008, 1209: 40-48.
- [39] Busch SA, Hamilton JA, Horn KP, et al. Multipotent adult progenitor cells prevent macrophage-mediated axonal dieback and promote regrowth after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 944-953.
- [40] Yang P, Wen H, Ou S, et al. IL-6 promotes regeneration and functional recovery after cortical spinal tract injury by reactivating intrinsic growth program of neurons and enhancing synapse formation [J]. *Exp Neurol*, 2012, 236(1): 19-27.
- [41] Blackmore MG, Wang Z, Lerch JK, et al. Krüppel-like Factor 7 engineered for transcriptional activation promotes axon regeneration in the adult corticospinal tract [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(19): 7517-7522.
- [42] Hill CE, Brodak DM, Bartlett Bunge M. Dissociated predegenerated peripheral nerve transplants for spinal cord injury repair: a comprehensive assessment of their effects on regeneration and functional recovery compared to Schwann cell transplants [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(12): 2226-2243.
- [43] 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.
- [44] Starkey ML, Bartus K, Barritt AW, et al. Chondroitinase ABC promotes compensatory sprouting of the intact corticospinal tract and recovery of forelimb function following unilateral pyramidotomy in adult mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 36(12): 3665-3678.
- [45] Floriddia EM, Rathore KI, Tedeschi A, et al. p53 regulates the neuronal intrinsic and extrinsic responses affecting the recovery of motor function following spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(40): 13956-13970.
- [46] Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic. Partial restoration of hind limb function [J]. *Science*, 1996, 273(5274): 510-513.