

· 学科进展与展望 ·

脊髓损伤与修复的关键科学问题

——第81期“双清论坛”综述

吴周睿¹ 朱元贵² 程黎明¹ 孙毅¹ 戴建武³ 曹河圻² 董尔丹²

(1 同济大学附属同济医院, 上海 200065; 2 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085;
3 中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101)

[摘要] 脊髓损伤的研究与治疗经过了漫长的探索, 目前仍未发现针对脊髓损伤后微环境修复与神经再生的有效治疗方案。为了推动我国脊髓损伤基础和临床研究, 国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)近期召开了主题为“脊髓损伤与修复的关键科学问题”的第81期“双清论坛”。会议重点就脊髓损伤的临床研究进展、脊髓继发性损伤机制研究、脊髓损伤后修复和再生等关键科学问题的国内外研究前沿和研究热点展开讨论, 同时结合我国的研究现状, 分析我国在该领域的优势与不足, 凝练并提出我国在脊髓损伤治疗领域中急需解决的重要基础科学问题, 为我国未来5—10年的学科资助方向提出专家建议和参考。

[关键词] 脊髓损伤, 继发性损伤, 修复, 再生, 干细胞

脊髓损伤是临床上常见的严重疾病之一, 在全球已呈现高发生率、高致残率、高耗费和低龄化的“三高一低”的局面, 成为医学界亟待解决的重大医学问题。目前我国约有200万脊髓损伤导致的截瘫患者, 并且每年新增患者约5万人, 给家庭和社会带来了巨大的负担。脊髓损伤结构和功能的重建是目前研究的热点。脊髓损伤后修复涉及医学、生物学基础理论和应用基础研究。近年来, 挽救受损神经元, 促进受损神经元轴突的再生, 再生轴突与靶组织形成正确的突触联系, 以及脊髓神经功能的恢复等研究已经取得了重要的进展。为了进一步组织国内专家集思广益, 促进我国脊髓损伤的基础和临床研究进展, 自然科学基金委召开了主题为“脊髓损伤与修复的关键科学问题”的第81期“双清论坛”。

本次双清论坛由同济大学附属同济医院孙毅和程黎明教授及中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武教授共同担任大会主席。来自中国科学院、美国加州大学洛杉矶分校、同济大学、第四军医大学和香港大学等26个单位的34位专家出席会议。通过两天的会议讨论, 专家们围绕“脊髓损伤与修复的关键科学问题”这一关键问题进行了深入交流, 重点

提出脊髓损伤的治疗性研究需要从微环境修复与神经细胞再生两个方面入手, 同时加强与组织工程学、材料学、影像学和电生理学等技术的结合, 共同提高脊髓损伤的治疗效果。

1 脊髓损伤客观评价体系研究进展

由于受到理论知识和技术条件的限制, 科学家目前还只能通过行为学评分、免疫组织染色分析等方法粗略评价脊髓损伤后机体对创伤的反应。为了改变这一“盲人摸象”般的现状, 需要对脊髓损伤采用更加详细、更加客观的评价体系。因此本次论坛在建立标准化的脊髓损伤定量分析体系上展开了广泛讨论。

1.1 基因表达谱分析评价体系

孙毅等认为, 进行脊髓损伤治疗的第一步是要搞清楚脊髓损伤后受损组织究竟发生了哪些变化, 特别是在细胞分子层面的改变。为了详细展现受损组织基因表达谱的改变情况, 他们提出使用加权基因共表达网络分析方法(Weighted Gene Co-Expression Network Analysis, WGCNA)。WGCNA能够为探索脊髓损伤病理机制、寻找治疗靶基因提

本文于2013年1月31日收到。

供先进工具,该基因表达网络在传统技术上进行了更为详细的基因间关联性分析和计算,更加直观地反映各候选基因间的关联程度^[1]。传统基因分析技术,例如 microarray 和 RNA-Seq 技术仅能反应基因间是否存在相互关联,而 WGCNA 更能告诉研究者两种基因间产生关联的强弱程度。目前该技术在冠心病、糖尿病肾病及癌症等疾病中得到应用,为疾病的治疗提供靶向指导。同样在脊髓损伤的治疗过程中,继发性损伤通过各种信号通路刺激局灶细胞产生相应基因表达的改变,而基因表达的改变决定了神经元和胶质细胞在脊髓受损后的行为。因此 WGCNA 的应用能够为将来在受损环境中有针对性的修复脊髓组织、促进神经细胞再生提供帮助;同时也可以作为脊髓损伤后重要的分子生物学评价标准,判断脊髓受损类型和程度。

1.2 影像学评价体系

除了在微观上对脊髓损伤进行客观评价外,临床医生更希望从宏观也能对受损脊髓进行直观判断。影像学能够以视觉感受评价损伤后脊髓状态。但是目前临床上常规使用的 X 射线胸片不能够显示脊髓,CT 检查和磁共振检查虽然能够看到脊髓的物理结构,但是不能准确地反映组织中化学和生物变化,因此需要进行进一步的开发和研究,增强体外观察评价能力。目前影像学技术开发与脊髓显像的结合点包括导入外源性成像因子使之在常用的仪器上成像;或者加强仪器的灵敏度,提高成像能力。目前具有代表性的技术包括超顺磁氧化铁(SPIO)显像和可视性遗传学显像(optogenetics)等。冯华等使用带有 SPIO 标记的人源性脐带间充质干细胞(hUMSCs)进行脊髓损伤移植治疗。在移植后 1 周和 3 周时使用小动物体外 MRI 成像技术对经过 SPIO 标记的 hUMSCs 进行示踪后发现了这些细胞在脊髓内的存活和迁徙情况。由于信号强度随着移植时间的推移而减弱,SPIO 标记技术在成功率和敏感性上还不能满足观察和治疗的需要,但是这一技术已经为影像学方法在脊髓损伤治疗中发挥更大作用打下基础^[2]。

2005 年美国斯坦福大学 Karl Deisseroth 教授领导的团队率先展开了可视性遗传学显像技术的研究,自此神经系统成像更加准确同时具有针对性,而且能够在体外使用一些无创技术对相应神经元进行调控。通过将编码光敏感蛋白的基因(例如 ChR2)和报告基因(例如 CaMKIIa)绑定在同一外源性载体后导入神经系统内,可以在体外使用功能磁共振

将经过光源激发的信号捕捉,并且对这些受到刺激的神经元在 fMRI 上进行示踪和不同方式的调控^[3]。不难发现,这种具有靶向性的显像和调控技术在未来脊髓损伤的治疗研究中大有用武之地。

1.3 电生理评价体系

电生理检测是一种经典的判断神经细胞生理功能的技术和工具。在生理状态下,个体间神经、肌肉电信号模式(pattern)基本类似;而当脊髓受到损伤后,这种电信号模式会随着不同病理过程的发展而改变。由于长期以来缺少系统的电生理分析评价体系,这种技术仅限于科学研究,尚不能大规模应用于临床检测。已经较为常用的电生理技术包括肌电图(EMG)、神经地形图(neurographic recording)和反射电生理(reflex recording)已有在脊髓损伤中应用的报道,特别是在伴有脊髓休克的患者中,这些检查对于神经通路检查的敏感性要更优于普通临床体检,甚至对即将发生的肌肉僵硬或者萎缩具有一定的预判作用,并且与临床常用的 ASIA 评分吻合度较高^[4]。专家一致认可电生理在脊髓损伤病程中的评价功能。今后需要进一步在实验和临床研究中重视电生理评价功能,充分发挥其创伤小、简便易行、敏感性强等优势,为治疗提供帮助。

总之,WGCNA 是从细胞基因表达本质的角度建立脊髓损伤评价标准;影像学从脊髓结构上形成评价体系;而电生理从神经功能上评价脊髓损伤后器官组织状态。三者侧重点各不相同,但是其目的都是为脊髓损伤的评价及治疗提供帮助和参考。在重视患者临床症状及体征的同时,配合以上三种技术的评估,可以对病情有一个更加全面的掌握和认识,为下一步治疗脊髓损伤打下坚实基础。

2 脊髓损伤后微环境修复研究进展

脊髓继发性损伤机制研究是目前脊髓损伤修复领域中的热点之一。脊髓损伤后经历原发性和继发性损伤的序贯过程,造成不同程度的神经元和胶质细胞坏死、凋亡,以及轴突断裂和脱髓鞘。损伤发生后几个小时内,脊髓病灶周围经常会出现炎症浸润、缺血坏死、水肿和脱髓鞘现象等。而在脊髓损伤的早期,脉管系统破坏,灰质中神经元丧失,白质中少突胶质细胞髓鞘形成也会减少。随着时间的发展发生继发性损伤,例如炎症因子的浸润,胶质纤维屏障的形成等等,影响了神经元轴突的再生和功能的恢复。脊髓的继发性损伤是导致感觉和运动功能丧失的主要原因,修复受损区域微环境,使之有利于脊髓

修复是脊髓损伤治疗的重要手段之一,包括使用外源性神经刺激因子、调节局部炎症、控制细胞水肿、改变和利用受损微环境中特殊温度或酸碱度特点等。

2.1 外源性辅助型细胞移植及神经生长因子

中枢神经细胞再生受到内因和外因的影响。内因是指通过使用神经营养素(NT家族)和神经营养因子(以GDNF为代表)进行神经细胞的保护和加强神经细胞再生能力。外因是指改善细胞外部条件,例如从对抗髓内抑制性蛋白等方面来开展。使用外源性辅助性细胞(例如中枢神经系统的嗅鞘细胞和外周神经系统的雪旺细胞)促进髓鞘再生以及使用外源性神经生长因子(例如Trk家族激动剂类)促进神经再生是微环境修复的两个重要方向。冯世庆等使用基因工程手段将二者结合在一起,证明使用高表达BDNF或NGF的雪旺细胞,其促神经再生功能作用比普通雪旺细胞更为明显^[5]。这些经过体外修饰的雪旺细胞移植入脊髓后不仅能填充损伤空洞、促进神经再生和轴突再髓鞘化,而且降低胶质疤痕形成,减少神经再生障碍。何成等研究指出嗅鞘细胞(OECs)的迁徙能力与其促进神经轴突再生能力有关。其中TNF α 和GDNF均能促进OECs向损伤区域迁徙,而NgR则抑制其迁徙^[6],提示OECs促进神经轴突再生的能力还能进一步挖掘。游思维等指出,与雪旺细胞相比,OECs能与星形胶质细胞有更好的整合。通过减轻炎症反应和组织破坏,OECs在抑制胶质疤痕形成上具有更加独到的作用^[7]。然而无论是嗅鞘细胞还是雪旺细胞,其辅助作用是否能实现功能性连接,促进轴突再髓鞘化还值得商榷。因此在进一步工作中需要设法导向再生轴突与特异性靶组织形成突触联系。

2.2 炎症因子

炎症性单核细胞是最早参与继发性损伤,它能够通过释放蛋白酶,损坏内皮细胞并导致血管通透性增加和出血面的扩大,引起受损局部炎症因子扩散,不利于脊髓损伤后神经再生。需要指出的是,除了炎症细胞的募集外,许多炎症因子也参与到神经再生和修复过程中,例如整合素、细胞因子(IL-6, LIF)、趋化因子(CXCL12)、核受体(RXR α)和半乳糖凝集素等(Galectins)^[8]。顾晓松等认为在进行脊髓损伤研究中,阐明参与急性炎症反应的炎症细胞类型及其时空模式,筛选不同类型的炎症细胞表面分子及其参与的炎症通路十分重要。

2.3 细胞水肿

水肿是脊髓继发性损伤的重要病理过程,受损神经元内部离子通道的开放和胶质细胞外源性水通道蛋白的释放都参与组织水肿过程。离子通道蛋白1(Na-K-Clcotransporter 1, NKCC1)被认为是神经元细胞水肿的关键影响因素,而水通道蛋白家族(aquaporins, AQP α)是近年来发现的调控水分子平衡的重要信号蛋白。费舟等研究发现, NKCC1在中枢神经系统神经元和胶质细胞中都存在广泛表达,在中枢神经损伤后组织内NKCC1表达量增高。而使用布美他尼抑制NKCC1后, p-Erk水平降低,能够减轻神经元凋亡。有趣的是NKCC1在损伤组织的表达水平与AQP4蛋白表达水平变化趋势一致,二者之间可能会存在某种内在联系,但是具体机制仍需要进一步探索。

2.4 温度与酸碱度

亚低温治疗能够通过降低氧耗量、改善脑血流、减轻脑水肿等途径改善受损组织微环境,具有独特的神经保护作用。然而在亚低温环境中,普通干细胞的活性很低,难以充分发挥保护作用。张赛等通过将温度敏感型猿猴病毒40大T抗原(ts-SV40LT)引入至脐带间充质干细胞中,建立了温敏脐带间充质干细胞,实现了亚低温概念与温敏干细胞治疗相结合,其优点是将温敏干细胞最大增殖活性的温度(33 $^{\circ}$ C)与亚低温治疗的最适温度(33 $^{\circ}$ C)相契合,为损伤急性期移植提供可行性,及时挽救变性的神经细胞。

酸中毒在脊髓损伤过程中比较常见,但是其具体机制仍不得而知。冯华等认为脊髓神经元上酸敏感性离子通道1a(Acid-Sensing Ion Channel 1a, ASIC1a)在继发损伤中具有重要的作用。在脊髓继发性损伤中,ASIC1a及其引起的钙内流都显著增高,提示酸中毒有可能是引起神经元钙超载损伤的重要原因之一。

总之,炎症、水肿以及温度和酸碱度的变化是常见的病理机制。在脊髓损伤中由于神经元相对脆弱,其对微环境中因素的变化较为敏感,因此在研究中应当重视这些因素所带来的影响,通过外源性辅助性细胞或细胞因子、相应药物或者其他方式调整和修复神经元生存微环境。

3 脊髓损伤后轴突再生与神经环路重建研究进展

神经再生及神经环路的重建是脊髓损伤治疗最

终要实现的目标,也是最重要的科学问题。近十年研究认为,单纯依靠内源性神经再生不能够满足恢复受损神经环路的要求,而外源性的细胞替代、组织功能桥接和小分子化合物的使用能够更大程度地实现这一目标。

3.1 内源性神经轴突再生研究进展

虽然内源性神经再生暂不能够满足脊髓损伤修复的要求,但是神经内源性再生机制仍然受到重点关注。mTOR 信号通路在内源性神经再生机制中逐渐受到重视。刘凯等在研究中发现轴突损伤后,神经元中 mTOR 信号的下调是神经轴突再生的重要障碍。而 PTEN 是 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)信号通路的调控因子,在中枢神经系统中敲除 PTEN 后可以促进神经轴突再生,部分新生皮质脊髓束能够穿过脊髓完全性损伤区,并在远端脊髓形成突触^[9]。戴建武等指出,mTOR-STAT3 信号通路还能通过影响髓鞘蛋白的表达促进神经干细胞向胶质分化信号通路^[10]。除此之外,还有许多其他的神经再生信号通路在脊髓损伤中可能发挥作用,但是具体机制还有待进一步阐明。

3.2 外源性干细胞移植研究进展

干细胞作为新兴的科学技术已经广泛应用于各种疾病模型的建立、再生医学的应用和生物医药产品的制作。虽然目前尚未出现临床干细胞移植治疗成功的报道,但是我国已经在该研究领域投入了大量的人力和物力,并且取得了一系列理论和技术突破。未来干细胞在临床上应用应基于脊髓损伤的病理特点和干细胞自身的细胞分子基础,即具有促进神经环路重建的能力或者具有微环境修复能力。前者主要是指各种来源的外源性神经干细胞,而后者目前较被认同的是骨髓来源或脐带血来源的间充质干细胞。虽然近年来使用外源性神经干细胞和间充质干细胞的报道众多,但是仍然有许多关键的问题尚未解决,例如宿主对神经干细胞的排斥反应问题,以及间充质干细胞的迁徙方向问题。

值得一提的是,由转分化技术形成的神经元在机制上与外源性神经干细胞移植存在本质区别。这种由外源性因子直接将终端分化的体细胞转化为神经元的技术目前还未能能在体内实验中得以证实。目前科学家还在进行各种尝试以提高转分化的效率和稳定性,但是由此获得的神经元在功能上是否能够真正与宿主神经元形成神经环路是这个技术最需要证明的问题。

3.3 组织工程促进神经修复研究进展

生物材料、种子细胞和信号分子是构建具有促进体内组织再生功能组织材料的三要素。在使用组织功能技术进行脊髓损伤治疗的过程中,应该选择适合损伤修复的不同理化属性及不同结构形态的支架材料,并对支架材料进行 3 维结构及生物相容性改造,创造更适合种子细胞生存和神经环路重建的微环境。

李晓光等发明的“脊髓重建管”在结构上模拟了脊髓的形态,通过其桥接作用和附载的神经生长因子,“脊髓重建管”能够促进神经再生^[11]。戴建武等发现有序胶原蛋白生物支架材料联合 BDNF 能够明显改善大鼠瘫痪后肢的运动功能,神经丝 NF 染色也表明携带有 CBD-BDNF (Collagen Binding Brain-Derived Neurotrophic Factor) 的支架材料治疗组中神经再生情况最佳;如果再加入表皮生长因子中核抗体 151 IgG,其促进神经轴突再生的作用还能进一步加强^[12]。曾园山等报道了“人工神经网络导管”,其创意是将神经网络导管移植到脊髓损伤处,通过诱导骨髓间充质干细胞分化为 ChAT 阳性神经元,并种植于明胶海绵支架内形成神经网络结构,随之与宿主脊髓神经元之间建立突触联系,起到修复下行神经通路的中继站作用,以恢复脊髓自主运动功能^[13]。罗卓荆等的研究从材料上进行了改进,他利用胶原、壳聚糖和天然交联剂为原料,制备了能够携带 NGF 的新型生物支架。这种新型支架具有适宜体内移植、能有效引导神经再生和促进功能恢复的特点^[14]。这种新型生物支架能够有效引导神经定向再生并形成网络,但促进功能重建的效率还需进一步提高。

3.4 小分子化合物

BDNF 作为一种常用的神经营养因子在临床上存在难以透过血脑屏障、给药困难等问题^[15]。而具有 BDNF 类似作用的 TrkB 受体激动剂,7,8 二羟基黄酮能够在体内发挥神经营养功能。为了寻找 BDNF 在临床使用上的替代品,提高脊髓损伤治疗效果,叶克强等通过大量的药物筛选试验,最终发现 7,8 二羟基黄酮能够满足治疗需要,并且易于临床转化。同时他还进行了安全性和有效性的试验分析,认为该物质可以在将来非常容易应用于临床^[16]。而类似的小分子化合物还有很多,例如雷帕霉素(rapamycin)。雷帕霉素是 mTOR 信号通路上重要的调节因子,它也具有给药方便、靶向性强等特点。通过使用雷帕霉素可以改进神经再生状态,提

高脊髓损伤治疗效果。

4 脊髓损伤的临床研究进展

4.1 外科学治疗

脊髓损伤从“无法治疗”的观点发展到现在临床综合治疗,经历漫长的探索。虽然临床医生已经能够对脊髓损伤患者进行内固定修复和药物神经保护,但仍然存在许多难题。目前绝大多数医生、学者认为,脊髓损伤的临床救治需要采取进行综合有序的治疗方案。程黎明等认为目前急性脊髓损伤的治疗应该把握好两个策略:即“早期脊髓损伤控制”和“全过程康复”。通过这两个治疗策略,一方面坚持损伤控制骨科(Damage Control Orthopaedics, DCO)所强调的优先稳定患者生命体征的基本理念,另一方面使用一切必要手段减少继发性损伤带来的二次打击,挽救受损神经细胞。而“全过程康复”是基于“生物-社会-心理”现代医学模式,结合医院“脏器康复医学”学科特色模式构建的一套全过程康复体系,并将现代康复手段自脊髓损伤开始就贯穿于整个治疗过程。在具体脊髓损伤早期手术治疗方案的选择上,鞠躬认为手术过程中切开硬脊膜,进行早期髓内减压和清理能够降低受损脊髓继发损伤发生,预后更佳。

4.2 大规模临床试验

ChinaSCINet是一个由国内多家医院联合的脊髓损伤临床试验网络,对有前景的脊髓损伤的治疗方法进行前瞻性临床研究。该组织由杨咏威和苏国辉发起,目前已经开展了7项获得美国国立卫生研究院批准的临床试验,初步形成了国际影响力^[17]。研究中采用国际标准的临床试验管理规范,进行临床治疗安全性和有效性试验。他建议组织更大规模的多中心的临床试验,并建立中国人脊髓损伤的数据基础库,以推进有效治疗从实验室迈向临床应用的进程^[18]。

另外近几年来干细胞治疗脊髓损伤的实验研究已经取得了重要进展,其中胚胎干细胞、神经干细胞和骨髓间充质干细胞等已开展了大量的实验研究,诱导性多潜能干细胞(iPSCs)也逐渐成为研究热点。由于伦理学问题和安全性问题,目前能够受到美国国立卫生研究院(NIH)和药物管理局(FDA)批准进入临床试验的干细胞只有同种异体原代神经干细胞(NIH编号:NCT01321333)和自体/异体来源的间充质干细胞,包括骨髓间充质干细胞(NIH编号:NCT01446640)、脐带血间充质干细胞(NIH编号:

NCT01354483)、脂肪间充质干细胞(NIH编号:NCT01274975)。

4.3 电生理刺激治疗

通过使用电刺激促进运动学功能恢复已经逐渐被临床医生所接受。近期由美国多家高等院校、医疗机构合作的脊髓损伤患者电刺激疗法的临床试验已经刊登在著名临床杂志 *Lancet* 上。这项多中心合作的临床研究认为,植入在硬脊膜上的电刺激仪器能够提高完全性脊髓损伤患者在支架工具辅助下承重和维持平衡的能力^[19]。该研究为脊髓损伤治疗提供了新的思路。而我国学者王志功等利用“微电子神经桥”技术探索受损脊髓神经的信号再生及功能重建,在大鼠及蟾蜍上初步实现了微电子辅助信号促进外周神经的功能重建^[20]。

4.4 康复治疗

脊柱康复作为一种后续治疗,其目的是使损伤的人们从新获得为生存而活动的的能力,最终目的是回归家庭,回归社会。美国、日本等发达国家自20世纪70年代起脊柱康复就已经初具规模,发展至今,已经发展成为包括功能训练、物理治疗、作业治疗、心理支持、多系统支持和功能重建的综合治疗与康复体系,并将“早期康复”、“综合治疗、全面康复”的理念引入临床,康复医学在脊柱病变损伤的治疗过程中的地位也更加突出。康复医学的发展也成为“生物-心理-社会”医学模式的主流。芝加哥康复研究中心(The Rehabilitation Institute of Chicago, RIC)成立于1954年,在康复研究和教育方面都有着卓越的成绩和经验。对于脊髓损伤康复,RIC采取的是“个体化-综合疗法”,包括“膈肌起搏训练”、“健身中心”、“性功能障碍诊所”、“娱乐治疗”、“职业康复中心”、“轮椅坐位训练中心”、“运动训练中心”和“家庭疗法”等项目。每个康复小组包括了理疗医师、康复护士、保姆、语言病理学家、心理学家、康复工程师、娱乐训练师、职业顾问、呼吸治疗师和其他卫生保健员等,这一系列康复体系为脊髓损伤患者后期生活质量的提高提供了保障。

4.5 中医治疗

清代《正骨心法要旨》一书中就有关于中医治疗脊髓损伤的记载,现代中医学发展与中西医结合治疗理念为治疗脊髓损伤提供了新的思路。王拥军等在长期研究中发现益气化痰补肾方能够降低 PLA2 局部水平,减少受损局部神经细胞凋亡,改善微环境,促进神经功能康复。

5 总结与建议

损伤早期控制与损伤后修复再生是脊髓损伤治疗的重要科学问题。损伤早期控制是在脊髓损伤初始阶段使用外科干预的重要方式,能为后期进行神经环路修复和神经细胞再生创造条件。修复是通过各种手段,例如使用神经营养因子、电刺激和小分子化合物等,调节病灶微环境,减少继发性损伤,改善神经生存环境,保护受损的神经细胞。最后在再生这一环节的治疗中,通过刺激内源性神经干细胞募集,用其分化的新鲜细胞替代受损的神经细胞;或者移植入外源性间充质干细胞,促进神经轴突再生和神经环路重建,从而达到恢复受损脊髓感觉运动功能的目的。

对于未来脊髓损伤的治疗应当注意:(1) 尝试外源性神经干细胞移植时应注意使用能够分化为神经元的种子细胞,以便建立新的受损脊髓神经旁路;而在调节微环境方面,间充质干细胞移植的应用前景十分广阔;(2) 基于组织工程的功能生物材料与组织工程产品可以重点着眼于促进神经再生的功能,在评价和使用生物材料与组织工程产品前,对于其在体的神经环路重建的能力应当予以充分的评价;(3) 结合我国在脊髓损伤修复领域的进展和现实,在技术上面要加强影像学检测和细胞表达谱检测,掌握细胞在宿主体内的动态,从而应用于干细胞质控及对治疗过程的监控和疗效评价,建立从干细胞产品质控到治疗过程,以及疗效评价标准化体系,从而加快该领域的研究及转化应用。

参 考 文 献

- [1] Fuller T F, Ghazalpour A, Aten J E et al. Weighted gene coexpression network analysis strategies applied to mouse weight. *Mamm Genome*, 2007, 18(6-7): 463-472.
- [2] Hu S L, Lu P G, Zhang L J et al. *In vivo* magnetic resonance imaging tracking of SPIO-labeled human umbilical cord mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2012, 113(3): 1005-1012.
- [3] Boyden E S, Zhang F, Bamberg E et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8(9): 1263-1268.
- [4] Curt A, Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. *Spinal Cord*, 1999, 37(3): 157-165.
- [5] Feng S Q, Kong X H, Liu Y et al. Regeneration of spinal cord with cell and gene therapy. *Orthop Surg*, 2009, 1(2): 153-163.
- [6] Cao L, Zhu Y L, Su Z et al. Olfactory ensheathing cells promote migration of Schwann cells by secreted nerve growth factor. *Glia*, 2007, 55(9): 897-904.
- [7] Wu M M, Fan D G, Tadmori I et al. Death of axotomized retinal ganglion cells delayed after intraoptic nerve transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats. *Cell Transplant*, 2010, 19(2): 159-166.
- [8] Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(3): 189-201.
- [9] Liu K, Lu Y, Lee J K et al. PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1075-1081.
- [10] Wang B, Xiao Z, Chen B et al. Nogo-66 promotes the differentiation of neural progenitors into astroglial lineage cells through mTOR-STAT3 pathway. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1856.
- [11] Li X, Yang Z, Zhang A et al. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 1121-1132.
- [12] Han Q, Jin W, Xiao Z et al. The promotion of neural regeneration in an extreme rat spinal cord injury model using a collagen scaffold containing a collagen binding neuroprotective protein and an EGFR neutralizing antibody. *Biomaterials*, 2010, 31(35): 9212-9220.
- [13] Zeng X, Zeng Y S, Ma Y H et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in a Three Dimensional Gelatin Sponge Scaffold Attenuate Inflammation, Promote Angiogenesis and Reduce Cavity Formation in Experimental Spinal Cord Injury. *Cell Transplant*, 2011.
- [14] Ding T, Luo Z J, Zheng Y et al. Rapid repair and regeneration of damaged rabbit sciatic nerves by tissue-engineered scaffold made from nano-silver and collagen type I. *Injury*, 2010, 41(5): 522-527.
- [15] Ochs G, Penn R D, York M et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1(3): 201-206.
- [16] Jang S W, Liu X, Yepes M et al. A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(6): 2687-2692.
- [17] Yang M L, Li J J, So K F et al. Efficacy and safety of lithium carbonate treatment of chronic spinal cord injuries: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord*, 2012, 50(2): 141-146.
- [18] Anderson D K, Beattie M, Blesch A et al. Recommended guidelines for studies of human subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2005, 43(8): 453-458.
- [19] Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet*, 2011, 377(9781): 1938-1947.
- [20] Li W, Wang F, Wang Z et al. Six-channel neural signal regeneration integrated circuit. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 2009: 1627-1630.

KEY SCIENTIFIC ISSUES ON THE PATHOGENESIS AND REPAIR OF SPINAL CORD INJURY — Summary of 81th Shuangqing Forum

Wu Zhourui¹ Zhu Yuangui² Cheng Liming¹ Sun Yi¹
Dai Jiangwu³ Cao Heqin² Dong Erdan²

(1 *Affiliated Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065*; 2 *National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*;
3 *Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101*)

Abstract Spinal cord injury (SCI) has remained a challenging area for scientists and clinicians due to the adverse and complex nature of its pathogenesis. To date, clinical therapies for debilitating SCI are largely ineffective. In order to promote the research and enhance the collaboration in this field, National Natural Science Foundation of China (NSFC) held the 81st Shuangqing Forum entitled “Critical scientific issues in spinal cord injury and its repair”. This forum mainly focuses on the advance of clinical therapy, the pathogenesis of secondary injury, and the transplantation-based treatments after SCI. Moreover, key scientific issues on this field are compacted and discussed in the forum. Finally, suggestions are proposed for the basic and clinical research, and funding support for SCI in the coming decade in China.

Key words spinal cord injury, secondary injury, repair, regeneration, stem cells

(上接第 132 页)

include the developments of Aberration-corrected transmission electron microscope, and its application in the observation and modulation of materials interface. After a lively discussion, the forum reached summarization of the key scientific issues of the field, and suggested highlights in the further Funding scheme.

Key words transmission electron microscope, aberration-corrected, materials science

(上接第 137 页)

REVIEW ON THE 77TH SHUANGQING FORUM “MECHANISMS OF MICROBIAL DRIVEN CYCLING OF BIOGENIC ELEMENTS IN TYPICAL ECOSYSTEMS” —Summary of 77th Shuangqing Forum

Yang Haihua¹ Dong Xiuzhu¹ Huang Li¹ Lian Bin² Wen Mingzhang³

(1 *Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101*;

2 *Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002*;

3 *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*)

Abstract The 77TH Shuangqing forum focused on “mechanisms of microbial driven cycling of biogenic elements in typical ecosystems” was held in Guiyang during 25–27TH, August 2012. Topic of this forum was related to microbiology, geochemistry, ecology and bioinformatics. Participants reported their own work and discussed hot issues and trends in the study of microbial driven cycling of biogenic elements in the oceans, wetland and soils. Technological innovations in geomicrobiology were also a main topic in the forum. The participants reached a consensus on starting a new research initiative and outlined important research, taking into consideration the current status of research in the field in China. They also suggested that the new initiative should aim to understand mechanisms underlining microbial driven cycling of biogenic elements in typical ecosystems by focusing on novel metabolic pathways and novel ways of energy conservation.

Key words ecosystems, cycling of elements, microbe, driving mechanism, Shuangqing Forum