

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1835.063.html\(2021-05-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1835.063.html(2021-05-27))

运动训练促进脊髓损伤修复机制的研究进展*

施晓会^{1,2}综述,李青^{3△}审校

(1. 贵州医科大学临床医学院,贵阳 550001;2. 贵州医科大学附属医院康复医学科,贵阳 550004;3. 贵州医科大学附属医院创伤骨科,贵阳 550004)

[摘要] 脊髓损伤(SCI)是一种高发生率、高致残性疾病,目前尚无有效的治疗方法。患者往往留有终身残疾,给家庭、社会带来极大的负担和影响。康复治疗在一定程度上可以改善患者功能,提高其生活质量,使之更好地回归社会。运动训练作为 SCI 康复治疗的重要手段之一,在很大程度上可以促进 SCI 修复,因此探索运动训练促进 SCI 修复的机制具有重要意义。本文从运动训练通过减轻继发性损伤,减少神经再生障碍,促进神经生长因子分泌和内源性神经干细胞的增殖分化,以及诱导组织可塑性等方面阐述运动训练促进 SCI 患者功能恢复的机制。

[关键词] 脊髓损伤;运动训练;神经再生

[中图法分类号] G808.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3389-06

Research progress on the mechanism of sports training promoting the repair of spinal cord injury*

SHI Xiaohui^{1,2}, LI Qing^{3△}

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 3. Department of Traumatology and Orthopedics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) is a disease with high incidence and high disability, and there is no effective treatment at present. Patients often have life-long disability, which brings great burden and influence to the family and society. To a certain extent, the rehabilitation therapy can improve the function of patients, improve their quality of life, and enable patients to return to society better. Sports training is one of the important ways of rehabilitation treatment of SCI, which can promote the repair of SCI to a great extent. So it is of great significance to explore the mechanism of sports training to promote the repair of SCI. This article introduced the mechanism of exercise training to promote functional repair of SCI patients by reducing secondary injury, reducing nerve regeneration disturbance, promoting the expression of nerve growth factor, promoting the proliferation differentiation of endogenous neural stem cells and inducing body plasticity and so on.

[Key words] spinal cord injury; exercise training; never regeneration

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种可导致感觉、运动、自主神经系统功能障碍的损伤性疾病,具有极高致残率。目前,SCI 尚无彻底治愈的有效方法,患者往往遗留有永久性残疾,对自身、家庭及社会都产生了巨大的影响,成为亟待解决的重大医学难题^[1]。近年来,生物医学技术发展迅速,康复治疗成为临床治疗 SCI 患者不可或缺的一部分。众多研究表明 SCI 后早期的运动训练可以加速运动和感觉功能的恢复^[2],其机制可能是通过减少神经胶质瘢痕和

脊髓空洞区域的形成,促进突触和轴突再生,构建新的神经回路,进而促进 SCI 动物或患者整体功能的恢复^[3-4],降低 SCI 后相关并发症的发生^[5]。也可能与 SCI 患者运动训练后神经营养因子表达增加有关^[6-7],如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-3(neurotrophic factor-3, NT-3)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等,上述营养因子的增加可减轻远端神经元的继发性损害,有助于恢复远端脊髓的形态。但是目前关于运

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960234);贵州省自然科学基金资助项目(黔科合基础[2020]1Y323)。 作者简介:施晓会(1990—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事脊髓损伤康复研究。 △ 通信作者, E-mail: liq168@gmc.edu.cn。

运动训练参与 SCI 修复的确切机制尚不十分明确。本文将根据最新文献就运动训练促进 SCI 修复的相关机制进行综述,为 SCI 患者后期康复治疗方法的选定提供参考。

1 运动训练可以减轻 SCI 后的继发性损伤

SCI 的病理过程主要包括脊髓组织遭受机械性外力造成的原发性损伤,以及由此继发的脊髓缺血、水肿、炎性反应、脂质过氧化、细胞凋亡等级联反应引起的继发性损伤。继发性损伤病程较原发性损伤长且不断进展,可产生一系列并发症,具有高致残率。多项研究^[8-11]认为脊髓组织的原发性损伤不可修复,而继发性损伤的过程是可逆的,且具有被调控性,因此目前 SCI 治疗的方向主要是通过人为干预减轻继发性损伤,并在最大程度上保留脊髓残存功能。李萌等^[12]发现早期跑台训练可能通过减轻脊髓水肿的程度,减少细胞凋亡和炎性反应,促进 SCI 大鼠后肢运动功能的恢复。赵素香等^[13]和潘孟骁等^[14]分别通过实验证明跑台训练、减重平板训练等可刺激血管内皮细胞的有丝分裂活性,影响毛细血管的存活、增殖、黏附、迁移和形成,减轻组织缺血、水肿。COBIANCHI 等^[15]的实验表明运动训练可显著降低白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎性因子的表达,抑制小胶质细胞反应。SUN 等^[16]则通过被动步行运动训练抑制炎症细胞因子释放及降低 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 通路的激活,减少炎症和胶质细胞的活化,促进 SCI 的康复。另有研究发现经自行车运动训练的动物可能通过对多个 miRNA 及其靶标起作用,抑制细胞凋亡^[17],减少组织损伤,增强 SCI 后功能的恢复。

2 运动训练可以减少 SCI 后的神经再生障碍

2.1 运动训练可以减少物理性的神经再生障碍

SCI 后损伤部位会出现一系列继发性的病理生理反应,进而引起轴突和髓鞘分解,甚至造成神经细胞的死亡。此过程中,在损伤部位周围被激活的小胶质细胞、星形胶质细胞等形成胶质瘢痕,而在损伤中心则形成纤维化瘢痕^[18]。损伤严重的患者中,这些瘢痕将贯穿整个脊髓,并可延伸到其他多个节段。但是目前关于胶质瘢痕的作用存在着争议,其一直被认为是阻碍神经轴突再生的障碍。

在 SCI 的早期阶段,机体内退变的轴突与髓鞘碎片被星形胶质细胞吞噬,并分泌出神经营养素促进神经再生。但是在 SCI 后期阶段,胶质细胞反应性增生,形成了所谓的物理屏障,影响神经纤维的再生。与此同时,蛋白多糖和髓磷脂成分分泌显著增多,进而使得轴突的延伸受到抑制,导致局部空洞的形成。研究发现规律运动平板训练可使胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达高峰延迟,其可能原因是运动平板训练使得星形胶质细胞反应性增生的程度大大降低,减少了胶质瘢痕的形成,

从而显著改善了 SCI 后期神经纤维再生的微环境^[19]。PARK 等^[20]研究发现粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 联合跑台训练,可增加脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达,降低 GFAP 表达,使得神经胶质疤痕形成减少,促进 SCI 大鼠运动功能的恢复。

2.2 运动训练可以减少化学性的神经再生障碍

SCI 后在一系列因素影响下,存在着一个化学上“不允许”的环境阻碍神经再生,该环境富含抑制肽,如信号蛋白、髓鞘源性神经抑制因子 (myelin-associated neurite outgrowth inhibitor, Nogo-A)、硫酸软骨素蛋白聚糖 (chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs) 和其他蛋白多糖等。Nogo-A 是成人中枢神经系统中已知最强的髓鞘源性抑制物,其主要作用是抑制轴突再生和发芽^[21]。髓鞘相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG) 是从中枢神经系统的髓鞘中分离出来的一种分子,它不仅可以维持髓鞘的完整性,还能抑制中枢神经系统的轴突生长^[22]。NogoA 与少突胶质细胞髓鞘糖蛋白 (oligodendrocyte-myelin glycoprotein, OMgp) 及 MAG 等多种抑制蛋白一起,通过诱导生长锥塌陷和抑制轴突导向,导致成年中枢神经系统无法再生^[23]。周治来等^[24]和 GHIANI 等^[25]报道,跑台训练、滚筒式网状训练及自发性转笼训练能减少 Nogo-A、MAG 及其 mRNA 的表达,恢复髓鞘的部分属性,促进轴突生长,加速 SCI 后肢体功能的恢复。CSPGs 主要由反应性星形胶质细胞产生,其可以有效地抑制受损轴突在病变内部和外部的再生。软骨素酶 ABC 介导的 CSPGs 消化促进了轴突萌发、髓鞘重新形成。有研究发现将硫酸软骨素酶与运动训练相结合,可以显著提高 SCI 后特定功能的恢复^[26]。

3 运动训练可以促进 SCI 后神经生长因子的分泌

众所周知,在成年哺乳动物中,其中枢神经系统的神经再生能力有限。主要原因包括轴突生长抑制剂的存在及促进轴突生长的营养因子的缺乏等多重因素。因此,对 SCI 后的微环境进行调控,如减少抑制性因子、增加相关营养因子的分泌可减少对神经元的损害,促进新神经回路的形成。运动训练可以通过对脊髓组织微环境中不利因子与有利因子的分泌进行调控,构建一个适宜的微环境,进而增强轴突的再生能力。动物实验研究发现经过各种运动训练的 SCI 大鼠,其脊髓内 BDNF、神经生长导向因子 Slit2、人生长相关蛋白-43 (growth associated protein 43, GAP-43)、GFAP 等的表达均明显改善^[27]。

BDNF 是中枢神经系统中水平最高的神经营养因子,参与损伤脊髓神经元的保护和修复。研究表明 BDNF 在 SCI 修复中可减轻神经元继发性损伤,促进突触重构、轴突生长,为神经的生长创建一个更好的微环境^[28]。此外,BDNF 还是一种活动依赖性的神经生长因子,跑台训练可刺激 BDNF 在神经系统中的表

达^[4]。贺晓玉^[29]的实验证明滚筒式网状训练和减重平板训练可以诱导 SCI 大鼠脊髓内 BDNF 及其受体 TrkB 的表达,从而有助于运动功能恢复。

Slits 是一种细胞外基质蛋白,主要由神经胶质细胞分泌,它通过排斥导向作用影响轴突生长方向,指导神经发育中其前体细胞的迁移^[30],在轴突再生修复中发挥着重要作用。在脊椎动物中,已经确定了有 3 个同系物,即 Slit1、Slit2、Slit3,其中 Slit2 已被确认为背根神经节轴突分支和伸长的正调节因子。雷晓婷等^[19]研究发现运动训练可促进 Slit2 表达,表明 Slit2 可能在神经损伤后的再生修复过程中发挥作用,引导轴突建立特异的神经通路。

GAP-43 是一种可以参与神经细胞再生、突触发育的轴突膜蛋白^[31]。研究表明运动训练可使皮质 GAP-43 表达增加,在病变中心的喙侧促进受损皮质脊髓束纤维发芽^[32]。循环运动增强了本体脊髓神经元的再生,并且这种再生反应增加与再生相关基因 GAP-43、 β 肌动蛋白和神经肽的 mRNA 水平上调相关^[33]。

此外,细胞外调节蛋白激酶(Erk)^[34]、丝氨酸-苏氨酸激酶 5(Cdk5)^[25]也与 SCI 修复具有紧密联系,相关研究均证实运动训练在其中发挥着重要作用。

4 运动训练可以促进 SCI 后神经干细胞的表达

目前研究发现在成年哺乳动物中枢系统中存在一些内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells, ENSCs),它们具有分化为神经元的潜能,ENSCs 主要分布在海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)及侧脑室壁的室管膜下区(subventricular zone, SVZ),也有一定数量的 ENSCs 分布于白质和脊髓室管膜区^[35]。ENSCs 在生理情况下处于静止状态,在受到各种生理和病理条件的刺激时,如 SCI、体育锻炼等,即可被激活,然后进一步增殖、分化为神经细胞或瘢痕细胞,填补受损组织,使机体机能得到恢复^[36]。此外,这些重新增殖分化的细胞还可提供神经营养与内环境稳定因子,协助改善神经生物微环境。根据目前研究发现,运动训练是激活 ENSCs 的重要因素之一。室管膜/室管膜下细胞是成年哺乳动物 ENSCs 的主要来源之一^[37],广泛分布于脊髓中央管周围^[38]。跑台训练可诱导内源性室管膜细胞反应,使其增殖和分化增加,促进运动功能的恢复^[39]。相关研究表明运动训练在促进 ENSCs 增殖的过程中也产生了许多神经营养因子,如 GDNF 和 BDNF,这些因子反过来介导神经可塑性,从而改善运动功能^[40]。此外,ENSCs 在发挥神经保护作用的同时也参与了免疫调节,可以减轻继发性损伤和星形胶质细胞的增生程度,以及因炎性反应引起的细胞凋亡^[17]。

5 运动训练可以诱导 SCI 后组织的可塑性

5.1 运动训练可以诱导脊髓的可塑性

人们对 SCI 后神经及功能恢复的研究发现中枢

神经系统具有一定程度的可塑性,即当遭受损伤、周围环境发生异常或者感觉运动学习时,会本能地做出反应,依靠未损伤的神经元或发芽的轴突与创伤后丢失神经支配的组织重新构建新的神经环路,代替原有已经损伤的神经组织发挥作用,促进损伤部位运动和感知功能的恢复。脊髓的可塑性主要包括神经发生、突触重构和轴突发芽 3 个部分。其中,轴突发芽为 SCI 后突触适应及代偿的主要方式,未损伤的轴突通过侧支发芽生长、延伸的方式^[41]很好地避免了 SCI 后星形胶质瘢痕所形成的物理和化学障碍。延长树突或轴突,重建感觉运动皮层-丘脑-脑干-损伤脊髓神经组织这一神经环路是 SCI 后治疗的核心。目前的实验研究表明运动训练有助于脊髓可塑性改变,加快轴突侧枝发芽,缩短神经环路的重建进程。FAKHOURY 等^[42]和 MARTINEZ 等^[43]相继报道减重平板训练可促进 SCI 小鼠脊髓内的轴突再生发芽,增加突触的密度,诱发形成多个下行通路,形成新的适应性改变,改善小鼠 SCI 后的运动功能。此外,跑台训练可明显增高大鼠脊髓运动神经元腹角周围区域突触素和 PSD-95 的表达,同时激活运动神经元 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体,激活的 NMDA 受体进一步调节神经元存活、树突结构、突触可塑性和神经元回路。

5.2 运动训练可以诱导周围神经的可塑性

SCI 后周围神经往往会发生退行性变,加上中枢神经元受到抑制、坏死或凋亡,导致周围神经轴突的再生能力明显受限,严重影响 SCI 后运动功能的恢复效果^[44]。运动学习的关键是感觉信息,运动训练通过提供最佳的感觉暗示从而激活脊髓网络,促进周围神经轴突的再生,增强感官功能的恢复。ARMADA-SILVA 等^[45]报道跑台训练对周围神经轴突及感觉神经元再生有积极影响,神经元的再生可能最直接地受到肢体运动的感觉反馈影响。THEISEN 等^[46]进一步认为跑台训练可能是通过上调神经营养因子、增加神经活动来促进周围神经系统轴突再生。SACHDEVA 等^[33]则发现循环运动对脊髓提供有节律的感觉刺激,可以增加脊髓内神经营养素的水平和 mTOR 下游核糖体蛋白 S6 的磷酸化,该实验不仅表明神经保护和促再生作用可以促进轴突向周围神经移植(peripheral nerve grafts, PNG)的延伸,而且还可能增强突触活性和神经可塑性,从而增加轴突生长和与 PNG 以外靶点的重新连接。

5.3 运动训练可以诱导外周效应器的可塑性

许多患者在 SCI 后会发生肌肉痉挛,而且损伤后可因骨骼肌缺失神经营养支持与自身废用易引起肌肉萎缩。SCI 患者运动功能的恢复与肌肉质量、功能的恢复密切相关。HOU 等^[47]的研究提示跑台训练联合经颅磁刺激可以显著改善大鼠后肢运动,并阻断 SCI 后而引发的痉挛,这些步态和痉挛的改善可能与

GABA_B受体、GAD6、D β H 及 BDNF 的显著上调有关。另外,运动训练可以通过重塑骨骼肌结构和肌纤维类型,调节脊髓运动神经元的生理和代谢功能,从骨骼肌等末端执行器官到大脑皮层不同程度地改善功能^[2]。除此之外,运动训练也能减轻肌肉萎缩。跑台训练增加了小鼠损伤部位近端的轴突再生和侧枝萌发,增加了脊髓中 BDNF 的表达,改善了中度挫伤大鼠的肌肉萎缩,并改变了脊髓运动神经元的特性。也有研究发现 SCI 后的运动训练可增强卫星细胞活性,促进肌纤维形成。LIU 等^[48]报道跑台训练减轻了 SCI 大鼠肌肉萎缩。SCI 后训练引起肌肉再生与纤维增粗可能与胰岛素生长因子(IGF-1)、配对盒(Pax7)阳性细胞核的增加及肌源性调节因子(MRFs)的上调有关。

目前,较为常见的运动训练方式有跑台训练、滚筒式网状训练、楼梯攀爬训练、网格步行、游泳训练、减重平板训练、机器人辅助训练^[27]、虚拟现实等^[5],它们通过上述的一种甚至多种机制共同作用促进 SCI 的修复。但对于何种运动训练方式对 SCI 的修复更为有效还需进一步实验研究。目前的研究越来越倾向于多运动训练方式联合,多治疗模式的组合来治疗完全或不完全 SCI^[49]。SCI 后为取得最佳的康复效果,可根据恢复过程将不同运动训练方法联合,合理搭配训练强度,通过多种机制尽可能全面地恢复机体感觉、运动及自主神经功能,与此同时最大限度地减少长时间单一运动训练引起的不良反应。此外,也可以通过将运动训练与细胞疗法、激光针灸、电刺激及神经康复等多种模式组合起来,实现更大程度的功能恢复。研究表明^[50]神经康复与基于脑机接口的步态训练方案对 SCI 患者行走能力的恢复有帮助。通过电刺激植入的电极能强化神经康复,使得慢性完全性 SCI 患者的站立和行走能力得到部分恢复^[51-52],极大改善日常生活质量。

综上所述,运动训练作为治疗 SCI 患者的重要康复手段之一,主要通过减轻 SCI 后的继发性损伤,减少神经再生障碍,促进神经生长因子分泌,进而促进内源性神经干细胞的表达及诱导组织可塑性等机制,有效改善 SCI 患者的功能。如何最大化地发挥运动训练在 SCI 后功能恢复的作用仍需进一步探索:(1)到底哪种训练方式、何种强度最为有效?(2)如何将不同运动方式、不同治疗模式合理组合达到最佳治疗效果?(3)运动训练在完全性与不完全性 SCI 中的作用有何不同?期待着更多相关研究能早日应用于临床,造福广大的 SCI 患者。

参考文献

[1] JAMES S L, THEADOM A, ELLENBOGEN R G, et al. Global, regional, and National burden

of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 56-87.

- [2] FU J, WANG H, DENG L, et al. Exercise training promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. *Neural Plast*, 2016(4): 4039580-4039586.
- [3] WARD P J, HERRITY A N, HARKEMA S J, et al. Training-Induced functional gains following SCI [J]. *Neural Plast*, 2016(2): 4307694-4307705.
- [4] WANG H, LIU NK, ZHANG Y P, et al. Treadmill training induced lumbar motoneuron dendritic plasticity and behavior recovery in adult rats after a thoracic contusive spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2015, 271(7): 368-378.
- [5] IWASAKI M, WILCOX J T, NISHIMURA Y, et al. Synergistic effects of self-assembling peptide and neural stem/progenitor cells to promote tissue repair and forelimb functional recovery in cervical spinal cord injury [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2617-2629.
- [6] KeELER BE, LIU G, SIEGFRIED R N, et al. Acute and prolonged hindlimb exercise elicits different gene expression in motoneurons than sensory neurons after spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2012, 1438(12): 8-21.
- [7] LEECH K A, HORNBY T G. High-Intensity locomotor exercise increases Brain-Derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(6): 1240-1248.
- [8] SAKER D, SENCAR L, YILMAZ D M, et al. Relationships between microRNA-20a and microRNA-125b expression and apoptosis and inflammation in experimental spinal cord injury [J]. *Neurol Res*, 2019, 41(11): 991-1000.
- [9] LI Y, GU R, ZHU Q, et al. Changes of Spinal Edema and Expression of Aquaporin 4 in Methylprednisolone-treated Rats with Spinal Cord Injury. [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(4): 453-459.
- [10] GAO L, DAI C, FENG Z, et al. MiR-137 inhibited inflammatory response and apoptosis after spinal cord injury via targeting of MK2. [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4): 3280-3292.
- [11] YANG Z, BAO Y, CHEN W, et al. Melatonin exerts neuroprotective effects by attenuating

- astro- and microgliosis and suppressing inflammatory response following spinal cord injury. [J]. *Neuropeptides*, 2020, 79:102002.
- [12] 李萌, 陈银海, 张慧, 等. 早期运动训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能影响及相关机制研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(4):318-323.
- [13] 赵素香, 侯英诺, 张子檀, 等. 内皮祖细胞移植联合早期运动改善脊髓损伤区血管再生及后肢功能[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(6):883-890.
- [14] 潘孟骁, 王红星, 丁晓晶, 等. 运动训练对大鼠损伤远端脊髓及骨骼肌血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(5):406-409.
- [15] COBIANCHI S, ARBAT-PLANA A, LOPEZ-ALVAREZ V M, et al. Neuroprotective effects of exercise treatments after injury: the dual role of neurotrophic factors[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2017, 15(4):495-518.
- [16] SUN Y, LIU J Q, TIAN F. Exercise intervention alleviates nerve injury by the suppression of inflammatory mediator expression via the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4):2922-2930.
- [17] SANDROW-FEINBERG H R, HOULÉ J D. Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation[J]. *Brain Res*, 2015, 1619(26):12-21.
- [18] KARIMI-ABDOLREZAEI S, BILLAKANTI R. Reactive astrogliosis after spinal cord injury-beneficial and detrimental effects[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(2):251-264.
- [19] 雷晓婷, 刘兴波, 王红星, 等. 康复训练对脊髓损伤后大鼠脊髓内再生微环境的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2009, 29(4):429-434.
- [20] PARK C H, JOA K L, MO L E, et al. The combined effect of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatment and exercise in rats with spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2020, 43(3):339-346.
- [21] ZELENAY V, ARZT M E, BIBOW S, et al. The neurite outgrowth inhibitory Nogo-A- Δ 20 region is an intrinsically disordered segment harbouring three stretches with helical propensity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161813-0161831.
- [22] LU X M, WEI J X, XIAO L, et al. Experimental and clinical advances in immunotherapy strategies for spinal cord injury target on MAIs and their receptors[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(6):728-737.
- [23] CAFFERTY W B, DUFFY P, HUEBNER E, et al. MAG and OMgp synergize with Nogo-A to restrict axonal growth and neurological recovery after spinal cord trauma[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20):6825-6837.
- [24] 周治来, 陈银海, 靳安民, 等. 运动训练对脊髓损伤大鼠 Nogo-A、NgR mRNA 表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(2):143-147.
- [25] GHIANI CA, YING Z, DE VELLIS J, et al. Exercise decreases myelin-associated glycoprotein expression in the spinal cord and positively modulates neuronal growth[J]. *Glia*, 2007, 55(9):966-975.
- [26] GARCÍA-ALÍAS G, FAWCETT J W. Training and anti-CSPG combination therapy for spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1):26-32.
- [27] 肖寒贫, 顾兵, 王烁宇, 等. 运动训练对脊髓损伤大鼠康复作用的研究现状[J]. *神经损伤与功能重建*, 2013, 8(3):221-224.
- [28] TASHIRO S, SHINOZAKI M, MUKAINO M, et al. BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury via upregulation of KCC2 [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(7):677-689.
- [29] 贺晓玉. 运动训练对脊髓损伤大鼠脊髓内 BDNF 及其受体 TrkB 表达的影响[J]. *天津医药*, 2014, 42(6):547-550.
- [30] LI Y, GAO Y, XU X, et al. Slit2/Robo1 promotes synaptogenesis and functional recovery of spinal cord injury[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(2):75-81.
- [31] 吴谋建, 顾兵, 李华南, 等. 脊髓损伤后康复训练的潜在生物学机制[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(10):940-944.
- [32] GIRGIS J, MERRETT D, KIRKLAND S, et al. Reaching training in rats with spinal cord injury promotes plasticity and task specific recovery[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 11):2993-3003.
- [33] SACHDEVA R, THEISEN C C, NINAN V, et al. Exercise dependent increase in axon regeneration into peripheral nerve grafts by propriospinal but not sensory neurons after spinal cord injury is associated with modulation of regeneration-associated genes[J]. *Exp Neurol*, 2016, 276:72-82.

- [34] KNIKOU M. Plasticity of corticospinal neural control after locomotor training in human spinal cord injury[J]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 254948-254960.
- [35] MATSUI T K, MORI E. Microglia support neural stem cell maintenance and growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1880-1884.
- [36] KuMAMARU H, KADOYA K, ADLER A F, et al. Generation and post-injury integration of human spinal cord neural stem cells[J]. *Nat Methods*, 2018, 15(9): 723-731.
- [37] GAZDIC M, VOLAREVIC V, HARRELL C, et al. Stem cells therapy for spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1039-1052.
- [38] DUAN H, SONG W, ZHAO W, et al. Endogenous neurogenesis in adult mammals after spinal cord injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(12): 1313-1318.
- [39] CIZKOVA D, NAGYOVA M, SLOVINSKA L, et al. Response of ependymal progenitors to spinal cord injury or enhanced physical activity in adult rat[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(6/7): 999-1013.
- [40] KAMELSKA-SADOWSKA A M, WOJTKIEWICZ J, KOWALSKI I M. Review of the current knowledge on the role of stem cell transplantation in neurorehabilitation[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3290894.
- [41] HUTSON T H, DI GIOVANNI S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(12): 732-745.
- [42] FAKHOURY M. Spinal cord injury: overview of experimental approaches used to restore locomotor activity[J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(4): 397-405.
- [43] MARTINEZ M, DELIVET-MONGRAIN H, LEBLOND H, et al. Effect of locomotor training in completely spinalized Cats previously submitted to a spinal hemisection[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 10961-10970.
- [44] 李利军, 宋洁富, 魏杰, 等. 慢性压迫性脊髓损伤后周围神经退变与 MAP1B 表达变化的实验研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(10): 984-988.
- [45] ARMADA-DA-SILVA P A, PEREIRA C, AMADO S, et al. Role of physical exercise for improving posttraumatic nerve regeneration[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 109: 125-149.
- [46] THEISEN C C, SACHDEVA R, AUSTIN S, et al. Exercise and peripheral nerve grafts as a strategy to promote regeneration after acute or chronic spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(10): 1909-1914.
- [47] HOU J, NELSON R, MOHAMMAD N, et al. Effect of simultaneous combined treadmill training and magnetic stimulation on spasticity and gait impairments after cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(18): 1999-2013.
- [48] LIU M, STEVENS-LAPSLEY JE, JAYARAMAN A, et al. Impact of treadmill locomotor training on skeletal muscle IGF1 and myogenic regulatory factors in spinal cord injured rats[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 109(4): 709-720.
- [49] 樊保佑, 冯世庆, 陈琳, 等. 脊髓损伤神经修复临床治疗指南 (IANR/CANR 2019 年版)[J]. *西部医学*, 2020, 32(6): 790-802.
- [50] DONATI A R, SHOKUR S, MORYA E, et al. Long-term training with a brain-machine interface-based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30383.
- [51] ANGELI C A, BOAKYE M, MORTON R A, et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(13): 1244-1250.
- [52] GILL M L, GRAHN P J, CALVERT J S, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1677-1682.

(收稿日期: 2021-01-16 修回日期: 2021-05-18)