



电子、语音版

·综述·

## 脊髓融合术修复脊髓损伤的策略与进展

申婷婷<sup>1,2,3</sup>, 张卫华<sup>2,3</sup>, 王小刚<sup>1,2,3</sup>, 任晓平<sup>2,3</sup>

1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001
2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530011
3. 全球截瘫精准治疗倡议联盟(GICUP Alliance), 美国俄亥俄州 哥伦布 43221

**摘要:** 脊髓损伤(SCI)是一种高度致残的中枢神经系统损伤,属于世界性临床医学难题。脊髓的再生能力低、神经可塑性差,SCI后囊性空洞和胶质瘢痕阻断神经传导,SCI修复难度大,目前临床上尚无SCI的有效治疗方法。“脊髓融合术”是一项修复SCI的新技术,其主要通过融合剂、锋利的刀和电刺激加速神经融合及修复进程,促进神经轴突再生、重组完整的神经传导环路,最终达到修复SCI相应功能的目的。该文回顾了历年SCI相关研究,对“脊髓融合术”的内涵、重要研究进展及神经学机制进行综述并探讨,旨在助力早日攻克SCI修复难题,希望能为SCI截瘫治疗带来新的突破。

**关键词:** 脊髓损伤;脊髓融合术;神经传导通路;轴突修复;聚乙二醇

中图分类号:R744

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.05.011

### Strategies and advances in spinal cord fusion for spinal cord injury repair

SHEN Tingting<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Weihua<sup>2,3</sup>, WANG Xiaogang<sup>1,2,3</sup>, REN Xiaoping<sup>2,3</sup>

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China
2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China
3. Global Initiative to Cure Paralysis (GICUP Alliance), Columbus, OH, 43221, United States

Corresponding author: REN Xiaoping, Email: chinarenxg@126.com

**Abstract:** Spinal cord injury (SCI) is a highly disabling central nervous system injury, posing a significant global challenge in clinical medicine. The spinal cord exhibits limited regenerative capabilities and diminished neuroplasticity, and the formation of cystic cavities and glial scars subsequent to SCI obstruct nerve conduction, leading to the great difficulties in SCI repair, while at present, there is still a lack of effective treatment methods for SCI in clinical practice. Spinal cord fusion is an emerging technique for SCI repair and can accelerate nerve fusion and repair through fusion agents, a sharp knife, and electrical stimulation, promote the regeneration of nerve axons, and reconstruct the complete nerve conduction circuit, thereby achieving the ultimate goal of restoring the function of SCI. This article reviews the studies on SCI in the past years and discusses the connotation, important research advances, and neurological mechanism of spinal cord fusion, in order to overcome the difficulties in SCI repair as soon as possible and bring new breakthroughs for the treatment of paraplegia after SCI.

**Keywords:** spinal cord injury; spinal cord fusion; nerve conduction pathway; axon repair; polyethylene glycol

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高度致残的中枢神经系统损伤,患者出现SCI节段以下的肢体运动、感觉及自主神经功能障碍,合并中枢神经痛、肺部感染、褥疮及下肢深静脉血栓等并发症<sup>[1]</sup>。据报道,全球每年

基金项目:国家自然科学基金项目(82060874);广西重点研发计划项目(桂科AB21196062)。

收稿日期:2023-09-15;修回日期:2025-06-05

作者简介:申婷婷(1989—),女,主治医师,博士,主要从事脊髓损伤修复的神经学机制研究,Email:stt812000635@163.com。

通信作者:任晓平(1961—),男,主任医师,博士生导师,主要从事脊髓损伤后功能重建的基础及临床研究,Email:chinarenxg@126.com。

SCI的发病率为(10.4~83.0)/100万<sup>[2-3]</sup>,其中,在美国每年SCI的发病率为54/100万,且每年约有17 810例新增病例<sup>[4-6]</sup>,而在中国,其形势也不容乐观,每年SCI发病率为(23.7~60.6)/100万<sup>[7-8]</sup>。SCI导致的瘫痪,给患者个人、家庭及社会带来沉重负担。

SCI修复一直是无法攻克的世界性临床医学难题,其修复难度大主要在于SCI独特的病理生理机制,成年哺乳动物脊髓的再生能力低、神经可塑性差很大程度上归因于SCI囊性空洞、星形胶质瘢痕的形成,它们阻断了上行和下行的神经传导通路,同时轴突难以长距离再生<sup>[9-12]</sup>。此外,损伤的神经元处于不利微环境中,如损伤部位周围形成抑制性细胞外基质、抑制性髓磷脂相关蛋白[如神经突生长抑制剂A(Nogo-A)、髓鞘相关糖蛋白(MAG)、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(OMgp)]和缺乏神经生长因子等,这些均可导致继发性细胞损伤和神经元再生失败<sup>[11,13]</sup>。目前,尽管学界对SCI的病理生理和继发性损伤机制的理解有了很大进步,但由于脊髓神经再生能力低、神经损伤几乎不可逆转,现如今临床上尚无有效的SCI治疗方法。基于此,本文回顾了SCI相关研究,对脊髓融合术(spinal cord fusion, SCF)的内涵、重要研究进展及神经学机制进行了初步探讨,旨在助力早日攻克SCI修复的医学难题,希望为SCI截瘫患者带来福音。

## 1 SCI修复相关研究

### 1.1 临床研究报道

2005年,Goldsmith等<sup>[14]</sup>报道了1例24岁女性患者,因高速滑雪事故致T6—T7脊髓节段完全性横断,导致T6—T7水平以下的运动、感觉及膀胱括约肌功能完全丧失[SCI分级:美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)分级A级<sup>[15]</sup>]。在SCI后39个月,患者进行了脊髓重建手术治疗,术中切除大面积的脊髓瘢痕,两断端之间留下4 cm间隙,在脊髓间隙中填充胶原蛋白并放置带蒂大网膜重新连接脊髓。在术后6个月,患者可以移动双腿,1年后开始有躯干和腹壁力量,第4年可使用助行器行走很长的距离。2014年,Tabakow等<sup>[16]</sup>则报道了1例38岁男性T9完全性SCI患者(SCI分级:ASIA A级)。该患者接受了脊髓重建手术,其方法是切除胶质瘢痕,脊髓断端有10 mm间隙,接着使用患者嗅球培养出嗅鞘细胞和嗅神经成纤维细胞,移植到损伤部位,再通过4条自体腓肠神经桥接脊髓断端以重建脊髓。在术后19个月,患者下肢运动功能及深、浅感觉均有一定程度恢复。上述2例的临床研究报道,提示SCI后的修复重建是有望成功的。

### 1.2 动物实验研究启示

在20世纪50—60年代,美国神经外科医生Freeman博士<sup>[17]</sup>将大鼠和狗的脊髓急性锐性切断并重新连接,结果惊奇地发现大鼠和狗在脊髓重建数月后出现肢体功能

恢复,并且在脊髓横断区发现大量的新生轴突,这些轴突可穿过横断区到达脊髓远端,同时检测到了电信号通过。由此,Freeman意识到临床SCI完全不同于这种动物实验的急性外科横断伤,临床SCI多数是广泛的、大段的损伤,这会影响术后功能恢复。于是,他设计了一种新的外科手术式解决这种SCI连续性问题,首先去除脊髓受损区域,切除椎体、缩短脊柱,再连接2个新鲜脊髓断端,使轴突在脊髓断端吻合区域再生长。2012年,Illis<sup>[18]</sup>着重阐述了一个世纪以来聚焦于病变部位的研究是如何毫无成效的,他认为功能改善的真正希望不在病变部位本身,而在于拥有完整的中枢神经系统。Freeman通过移除受损的、有疤痕的脊髓节段,并连接2个新鲜脊髓断端,以这样的方式重建脊髓连续性,充分利用并证明了健康、完整脊髓组织的再生潜力。

## 2 SCI修复重建技术——“SCF”

### 2.1 SCF理念

美国Bittner教授长期从事周围神经再生研究,发现聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)能够有效融合和密封急性锐性横断的周围神经轴突细胞膜<sup>[19-23]</sup>。随后,Shi等<sup>[24-27]</sup>将PEG应用于豚鼠脊髓横断处,发现其可重建脊髓组织形态学连续性、传导电信号,并出现肢体功能恢复。通过大量文献研究及上述人类、动物SCI修复成功的研究证据,他们和意大利Canavero教授<sup>[28-32]</sup>认为完全性SCI能够被修复,且加速断裂脊髓的修复进程、提高脊髓神经生长速度十分重要,并提出“SCF”这一医学新理念,该技术主要利用一种特制的外科手术器械(“人造宝石刀”)将完全性SCI的严重损伤节段完整锐性切除,将2个新鲜的脊髓游离断端对合整齐、局部快速应用脊髓融合剂(Fusogen,其主要成分是PEG,PEG Cocktails)进行端-端融合,以重建断裂的脊髓神经轴突连续性,继而辅以电刺激加速脊髓神经再生,最终达到修复SCI相应功能的目的。

### 2.2 SCF加速神经融合的关键环节

SCF利用融合剂和电刺激加速神经融合修复进程,一方面可减少SCI程度,另一方面可提高断裂脊髓的神经生长速度。

#### 2.2.1 融合剂

融合剂是一类能够融合神经元膜、恢复神经纤维连续性,并使脊髓末端恢复电传导特性的分子,它可以让神经轴突在治疗1周左右生长,且这种生长随着时间推移,稳定且持久<sup>[33]</sup>。一些分子融合剂如壳聚糖纳米球<sup>[34]</sup>、PEG生物高聚物基体<sup>[30,35-36]</sup>、异亮氨酸-赖氨酸-缬氨酸-丙氨酸-缬氨酸(IKVAV)跨膜肽<sup>[37]</sup>和嗅黏膜自体移植<sup>[38]</sup>已被用于修复慢性SCI,结果均出现了神经元再生。其中,PEG更常用,它能在胶质瘢痕形成之前出现神经再生。需特别提出的是,融合剂的应用时间是脊髓融合成

功的关键。脊髓或神经在断裂之后保持稳定仅约10~20 min,这些被切断的神经元跨度仅0.3 mm,可稳定存活3~7 d,且大约有30%的近端轴突会在6~24 h内出现再生<sup>[30,33,35]</sup>。因此,融合剂必须在数分钟内(小于10 min)施加上断裂脊髓的接合点,SCF就是应用PEG融合剂来实现2个锐性脊髓断端的快速融合。

PEG是一种相对稳定、无毒、完全生物相容的水溶性线性聚合物,由环氧乙烷的活性阴离子开环聚合而成,分子量0.4~100.0 kDa。大量的实验证据表明,PEG作为一种神经保护剂,可诱导细胞膜再封闭、促进膜融合,逆转损伤后的细胞持续性损伤,减少急性坏死和细胞凋亡,使断裂的神经纤维迅速恢复完整性;另外,PEG还具有保护线粒体的功能,为SCI修复提供能量支持<sup>[19,27,39-41]</sup>。既往动物实验研究发现,在大鼠完全性SCI模型上运用PEG 600治疗,1周后出现神经轴突再生,其生长时间稳定且持久,最后几乎所有神经轴突可通过PEG桥再生,并形成新髓鞘,8个月后大鼠恢复了大部分运动功能<sup>[36]</sup>。需指出的是,虽然PEG可以融合神经纤维,但数量有限(10%~15%)且不完全匹配,但人类的主要肢体运动功能仅需10%的下行纤维束就足以控制<sup>[42]</sup>。因此,PEG能够融合10%~15%神经纤维束,临床意义相当重大。此外,在啮齿类、犬类SCI动物模型实验中,使用PEG融合的治疗效果优于其他急性治疗策略,比如各种细胞移植、基因治疗等方法<sup>[31]</sup>。

### 2.2.2 电刺激

脊髓电刺激具有加速神经再生<sup>[43-45]</sup>、促进脊髓固有神经元兴奋<sup>[46]</sup>、调制损伤电流<sup>[47]</sup>等作用。2015年的一项临床研究<sup>[44]</sup>发现,电刺激可增强周围神经再生,有效改善感觉功能恢复。另外,短期经皮周围神经刺激能逆转SCI轴突功能障碍,且可改善神经损伤的长期预后<sup>[45]</sup>。Angeli等<sup>[46]</sup>的研究则表明,自主运动控制的丧失不仅归因于下

行纤维束的中断,还在于中枢神经系统的兴奋性改变,故反复的硬膜外电刺激可促进脊髓固有神经元兴奋,支持自发指令传递至颈椎-腰椎“中央模式发生器”,建立新的突触连接。此外,Becker等<sup>[47]</sup>的研究发现,在脊髓休克期间长时间的电正性是修复人类脊髓的主要障碍,通过电刺激调节损伤电流、注入负电荷可能加速恢复进程。

## 3 国内外SCF的相关研究进展

### 3.1 动物研究

近年来,SCF已在国内外进行了独立实验验证,研究表明SCF在恢复啮齿类、犬类及非人灵长类SCI动物模型上的运动功能方面取得了显著效果(表1)。在韩国, Kim等<sup>[39-40, 48-50]</sup>分别将小鼠、大鼠和狗的颈段脊髓(C5)完全横断,均采用SCF重建脊髓,结果发现,小鼠在24 h内恢复部分运动功能,术后4周四肢可移动<sup>[39, 51]</sup>,并提供了组织病理学数据证明神经轴突再生<sup>[48]</sup>;大鼠在术后24 h记录到了躯体诱发电位,并在2周后站立行走<sup>[49-50]</sup>;狗则在术后3周恢复90%左右的运动感觉功能<sup>[40, 52]</sup>。在中国,任晓平团队<sup>[53]</sup>先后构建小鼠、大鼠、狗、猴子胸段脊髓(T10)的脊髓完全横断模型,同样采用SCF重建脊髓,研究发现,小鼠在术后8~10 d左右出现部分运动功能恢复,且电生理检测到脊髓横断区可通过动作电位;大鼠在术后4周可以独立行走,且电生理检测到动作电位、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)显示脊髓轴突断端白质纤维出现形态学连续性<sup>[54]</sup>;比格犬在60 d后恢复了运动功能并可以四处走动,同样电生理检测到电信号、DTI显示了轴突连续性<sup>[55-58]</sup>(图1),最后,上述结果进一步在灵长类动物食蟹猴SCI模型上得到成功验证<sup>[59-60]</sup>。

### 3.2 临床研究

通过前期大量动物实验研究积累,自2019年以来,笔者率先在南宁成立全球首家截瘫精准治疗倡议联盟(GICUP联盟)SCF临床转化中心,并在广西中医药大学附

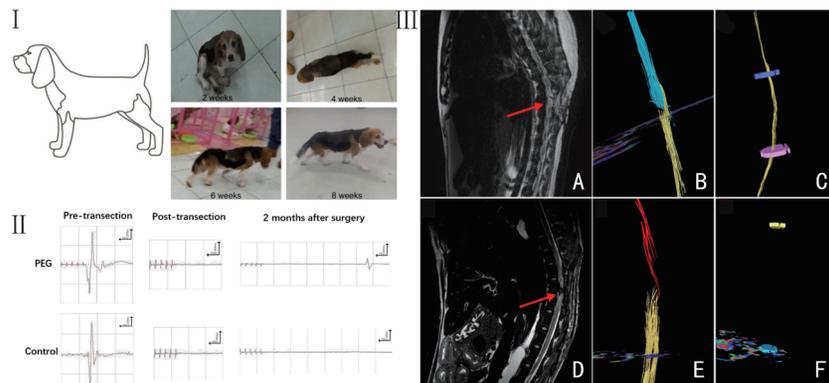


图1 运用SCF重建比格犬完全性SCI模型的运动功能恢复情况(此图引自参考文献[55])

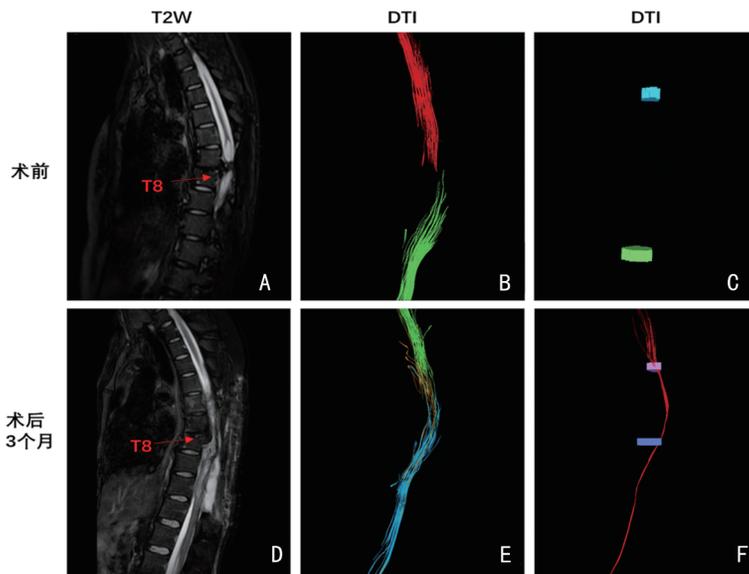
表1 国内外SCF的动物实验研究报道

作者	种属	样本量/只	SCI节段	治疗方法	行为学评分方法	功能评估	
						对照组	治疗组
Kim, et al <sup>[39]</sup>	小鼠	16	C5	SCF(PEG)	mBBB <sup>[51]</sup>	术后2周:前肢2分、后肢4分	术后4周:前肢8分、后肢5分
Ye, et al <sup>[53]</sup>	小鼠	24	T10	SCF(PEG)	BBB <sup>[53]</sup>	术后4周:后肢2分	术后4周:PEG1500组后肢14分、PEG4000组后肢10分
Kim, et al <sup>[49]</sup>	大鼠	10	C5	SCF(PEG)	mBBB	术后2周:前肢0分、后肢0分	术后2周:前肢19分、后肢20分
Ren, et al <sup>[54]</sup>	大鼠	15	T10	SCF(PEG)	BBB	术后4周:后肢4.4分	术后4周:后肢12分
Kim, et al <sup>[40]</sup>	比格犬	1	C5	SCF(PEG)	MFS <sup>[52]</sup>	术后2周:0	术后2周:3b
Liu, et al <sup>[55-56]</sup>	比格犬	12	T10	SCF(PEG)	cBBB <sup>[55]</sup>	术后4周:后肢2分;术后2个月:后肢3分;术后6个月:后肢4分	术后4周:后肢6分;术后2个月:后肢8分;术后6个月:后肢11分
Ren, et al <sup>[57]</sup>	比格犬	8	T10~T11	SCF(PEG+带血管蒂半脊髓移植桥接术)	cBBB	术后4周:后肢2分;术后2个月:后肢4分;术后6个月:后肢4分	术后4周:后肢6分;术后2个月:后肢11分;术后6个月:后肢11.5分
Zhang, et al <sup>[58]</sup>	比格犬	12	T9~T11	SCF(PEG+血管化异体脊髓移植术)	cBBB	术后2个月:0分;术后4个月:0分;术后6个月:0分	术后2个月:后肢7.5分;术后4个月:后肢10.13分;术后6个月:10.63分
Zhang, et al <sup>[59]</sup>	食蟹猴	2	T10	SCF(PEG)	the Pritchard 21 point scale <sup>[59]</sup>	术后1个月:左侧后肢0分,右侧后肢0分	术后6个月:左后肢16分,右后肢14分;术后12个月:左后肢17,右后肢15分;术后18个月:左后肢18分,右后肢16分

注: Basso-Beattie-Bresnahan 运动功能评分量表(Basso, Beattie, and Bresnahan Locomotor Rating Scale, BBB);改良 Basso-Beattie-Bresnahan 运动功能评分量表(modified Basso, Beattie, and Bresnahan Locomotor Rating Scale, mBBB);改良 Frankel 评分量表(modified Frankel Scale, MFS);犬类 Basso-Beattie-Bresnahan 运动功能评分量表(Canine Basso-Beattie-Bresnahan Rating Scale, cBBB);the Pritchard 21 point scale: 动态室视频观察神经运动评分量表;改良 Tarlov 评分量表(modified Tarlov Scale)。

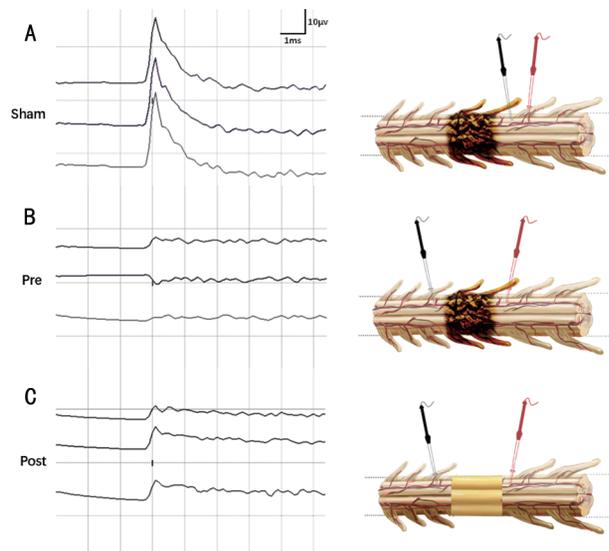
属瑞康医院开展了第一批 SCF 的临床转化试验(ChiCTR2000030788), 现已顺利完成了 20 例 SCI 截瘫患者的招募及 SCF 手术治疗, 接受 SCF 手术的 20 例截瘫患者在围手术期均无并发症发生, 阶段性成果支持 SCF 可重建脊髓组织连续性<sup>[61-62]</sup>(图 2), 神经电生理检测到脊髓横断区可通过动作电位(图 3), 其肢体功能恢复情况仍在持续追踪中。临床上, SCF 的术式仍在持续改进优化, 根据不同患者的 SCI 情况选用不同的 SCF 手术方案<sup>[63]</sup>, 4 种手术方案如下: ① 脊椎短缩术<sup>[63]</sup>, 适用于急性完全性 SCI 患者, 且损伤区域范围一般不超过 1 个脊椎节段。该手术方式主要是将 SCI 对应节段的单椎体切除, 切除 SCI 区挫伤的脊髓和瘢痕组织, 再将两端椎体和脊髓紧密连接, 局部快速应用脊髓融合剂进行脊髓融合。② 带血管蒂半脊髓移植桥接术<sup>[61]</sup>, 适用于陈旧性 SCI 患者, 且损伤区位于胸段及损伤区远端脊髓萎缩不严重者。在动物实验研究基础上<sup>[57, 64]</sup>, 这是该团队原创和独立研发的全新治疗方案, 主要包括脊髓病灶切除术和带血管蒂半脊髓移植术。首先切除 SCI 区挫伤的脊髓和瘢痕组织, 再根据 SCI 缺损长度, 在远端脊髓设计和纵行切取一半脊髓移植到脊髓断面之间桥接脊髓的远近端, 这段半脊髓保留一

侧脊髓背动脉作为血管蒂, 以保证被移植到断面之间那段脊髓拥有较充足的血液供应, 最后在脊髓断面局部快速应用脊髓融合剂完成脊髓融合。③ 腓肠神经游离移植桥接术<sup>[62]</sup>, 适用于陈旧性 SCI 患者, 且损伤区接近脊髓圆锥和马尾附近或损伤区远端脊髓萎缩严重者。手术方式主要是切除 SCI 区挫伤的脊髓和瘢痕组织, 同时切取腓肠神经, 根据脊髓缺损长度, 将腓肠神经平均分割为数股, 并保持神经远近端方向一致地并排缝合为一股, 将腓肠神经移植到脊髓断面之间桥接脊髓的远近端, 最后在脊髓断面局部快速应用脊髓融合剂完成脊髓融合。④ 带血管蒂异体脊髓移植桥接术<sup>[58, 64]</sup>, 根据受体 SCI 缺损长度, 从脊髓供体上切取所需长度的脊髓及血管蒂(根动脉-肋间后动脉), 低温化处理, 接着进行供体、受体血管重建, 血管重建成功后快速切除受体胶质瘢痕, 将供体脊髓快速移植到受体脊髓缺损区域, 局部快速应用脊髓融合剂完成脊髓融合。从神经解剖学上来讲, 这是一种有效恢复损伤脊髓组织连续性的桥接方法, 它可以重建正常脊髓节段的解剖组织完整结构, 同时移植的异体脊髓具有正常的血液循环, 但需长期服用免疫抑制剂预防排斥反应<sup>[65]</sup>。



A: 术前T2W显示SCI(红色箭头处);B、C:术前DTI显示脊髓神经纤维完全性断裂;D:术后3个月,T2W显示SCI后的脊髓重建(红色箭头处);E、F:术后3个月,DTI显示两脊髓断端恢复神经纤维连续性。

图2 运用“带血管蒂半脊髓移植桥接术”重建临床SCI截瘫患者的脊髓形态学连续性情况(此图引自参考文献[61])



A: 术前SCI截瘫患者的远端正常脊髓的脊髓诱发电位情况; B: 术前SCI截瘫患者切除瘢痕区前的脊髓诱发电位情况; C: SCF术后SCI截瘫患者的脊髓诱发电位情况。

图3 SCI截瘫患者的神经电生理评估显现出术后恢复迹象

#### 4 SCF的神经学机制探讨

鉴于学界认为,从大脑皮质到脊髓的长纤维束不能在断裂的脊髓上重新生长,那么人类和动物断裂脊髓的恢复如何解释呢?据文献研究<sup>[66]</sup>发现,从大脑到脊髓有两大神经纤维系统参与支配四肢运动。第一个系统是从大脑到脊髓的多突触通路,它通过大脑皮质到脊髓的短节段依次连接附近神经元支配四肢运动,这是低等生物原始脊髓系统的残余,如蠕虫或蜈蚣,它们拥有节段性神经系统,这种短程多突触纤维系统称为皮质-网状-脊髓

固有通路(cortico-trunco-reticulo-propriospinal pathway, CTRPS)。然而,随着物种的进化,另一种更快的神经纤维传导系统产生了,它由连接大脑皮质神经元和脊髓神经元的长而快的信号传输神经元组成,允许快速传输运动指令,这种长程神经元纤维束也就是锥体束(pyramidal tract, PyT)。当SCI时,被切断的长程PyT恢复非常缓慢,因为神经的重新生长必须经由大脑到脊髓长距离再生才能实现。然而,另一条从大脑到脊髓之间的短神经元通路CTRPS则可以快速再生,并可穿透SCI节段建立新的突触连接,从而重新建立控制运动的多极神经元传导通路。

#### 4.1 关于经典运动通路—PyT

PyT是教科书中所述的经典运动通路。PyT的神经纤维主要起源于双侧大脑皮质的锥体细胞,故称为PyT。PyT,属于上运动神经元,其胞体主要位于额叶中央前回运动区的锥体细胞(Betz细胞),其轴突构成锥体束,包括皮质脊髓束和皮质脑干束。皮质脊髓束和皮质脑干束的神经纤维离开大脑皮质后,经放射冠,分别通过内囊后肢、内囊膝部下行。其中,皮质脊髓束再经中脑大脑脚中3/5、脑桥基底部,大部分纤维(75%~90%)在延髓锥体交叉处交叉到对侧,形成皮质脊髓侧束下行,终止于脊髓前角细胞,另有小部分纤维不交叉形成皮质脊髓前束,在下行过程中陆续交叉,止于对侧的脊髓前角。此外,皮质脑干束在脑干的各个脑神经核平面交叉到对侧,分别终止于各个脑神经运动核。PyT控制全身骨骼肌的随意运动,其中,皮质脊髓束主要支配远端四肢肌,皮质脊髓前束支配近端或轴向躯干肌,而皮质脑干束则主要支配头颈肌的运动。这里,笔者重点分析PyT中皮质脊髓侧束支

配四肢骨骼肌的神经学机制。

众所周知,PyT是控制运动的主要传导通路,但起初关于它在运动方面的作用存在一定误解。在半个世纪前,Lawrence和Kuypers<sup>[67-68]</sup>发现猴子在双侧皮质脊髓束损伤后,对手指的独立运动控制存在持久性缺陷。源于此,人们认为,人类熟练的手部随意运动完全依赖于单突触的PyT,即从初级运动皮层到脊髓运动神经元的直接投射,故整个运动功能就是通过皮质脊髓束来维持的。也就是说,PyT作为运动控制的神经纤维,一旦受损,即可引起肢体的运动障碍,并且这种PyT损伤几乎是不可逆转的,严重者可能遗留永久性肢体瘫痪。然而,批判性地阅读这些文章发现,在缺乏PyT控制的情况下,这些动物的肢体运动功能随着时间的推移会出现不同程度恢复,这就不能解释PyT是控制运动的唯一通路了。虽然,这一现象背后的详细机制尚不清楚,但可以说明运动的控制,除了PyT之外,可能还有其他通路在肢体运动恢复中发挥重要作用。

1964年,Bucy等<sup>[69]</sup>的研究表明,人类的PyT并不是有效控制骨骼肌的必要条件,在缺乏皮质脊髓纤维的情况下,其他纤维系统,尤其是一些通过中脑被盖的多神经元机制,能够产生协调、有力、精细的四肢运动。1968年,Lawrence和Kuypers<sup>[67-68]</sup>在对双侧皮质脊髓束病变的猴子进行广泛研究的基础上,证实脑干通路是大脑控制运动的基本系统,包括维持直立姿势、步态以及躯干和四肢的综合运动等。此外,没有PyT的转基因大鼠能够行走,则是因为网状脊髓束下行信号输入到脊髓固有神经元间系统在起作用<sup>[70]</sup>。Baker等<sup>[71]</sup>发现手部运动控制虽大部分源自皮质脊髓神经元,但少部分源自网状脊髓细胞、脊髓中间神经元(同时接受皮质脊髓束和网状脊髓束输入)的选择性输入,而精细、灵活的手部运动则需两者分级指令的完美配合产生。由此可见,PyT虽至关重要,但的确不是控制运动的唯一通路,还可能存在覆盖皮质、脑干、脊髓的某些内部联络纤维构成的其他路径,间接参与运动传出的控制过程。

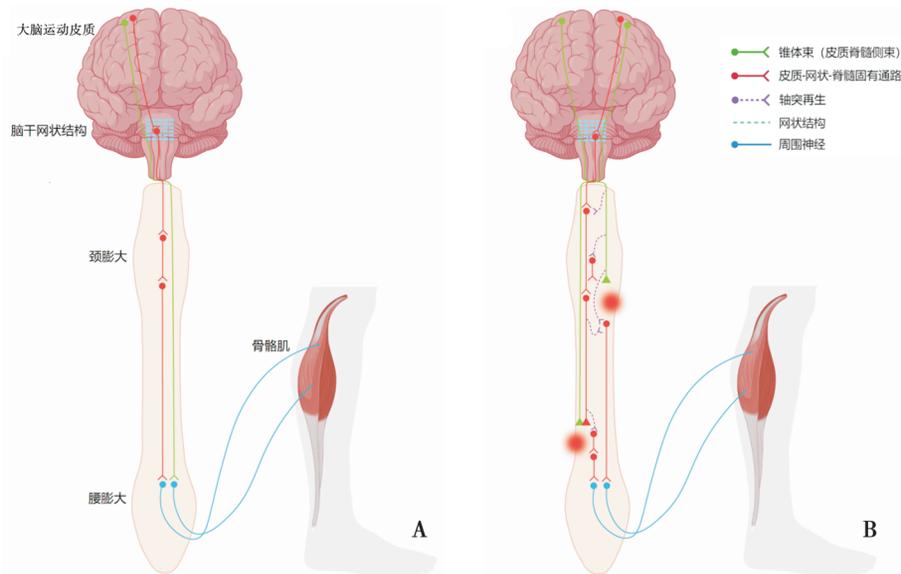
#### 4.2 关于间接运动通路—CTRPS

运动系统主要是并行分布式支配,关键的运动结构分散在神经轴的各个层次,从大脑皮质到脑干、脊髓、周围神经和肌肉。人类运动控制的传出通路并不是唯一的,当PyT受损后,肢体运动功能的恢复可能会利用其他途径,将运动指令传至脊髓。虽然皮质脊髓束的一些神经纤维与运动神经元直接建立单突触连接,但也有许多纤维与脊髓中间神经元连接,间接控制运动神经元。事实上,来自运动皮层的间接通路(如皮质-脊髓通路通过网状脊髓束)和脊髓神经元间系统,为人类运动神经元提供了大部分运动传出神经输入。皮质脊髓束和网状脊

髓束的大部分末梢连接脊髓中间神经元,而不是单突触激活运动神经元,这些中间神经元回路具有复杂的外部输入和内部连接模式,其可能比大脑皮质的功能更“基础”,并在大脑或SCI后的功能恢复中发挥重要作用。

1937年,Laruelle<sup>[72]</sup>在对灵长类动物和人进行广泛研究后,表明神经元之间的多元联系不仅是通过已知的长程通路(PyT)产生的,还通过一种以灰质系统为基础的固有神经纤维系统产生,该系统覆盖数个脊髓节段,且赋予脊髓灰质导电性能。这种短程纤维系统也就是所谓的脊髓固有神经元间系统,其神经元之间的联系通过最靠近脊髓灰质的短纤维进一步实现,这些短纤维以短或很短的距离连接附近的脊髓节段<sup>[73-74]</sup>。其实,早在一个多世纪前,Charles Sherrington就首次研究了这种细胞网络,他认为源于脊髓灰质的轴突与远近端的脊髓节段均有联系,且实现复杂或长程的运动投射依赖于多个脊髓节段之间的关联。20世纪40年代,Lloyd<sup>[75-76]</sup>提供了令人信服的电生理学证据,证明腰骶运动池接收下行运动信号输入,这些信号由位于颈髓的脊髓固有神经元传递,网状脊髓纤维和脊髓固有纤维形成一个从脑干延伸到脊髓的连续网络。多年后,研究证实这种由脊髓固有神经元组成的椎管内网络在运动反射、随意运动、感觉处理以及SCI后的功能恢复中起关键作用<sup>[77-78]</sup>。Bareyre和Fouad等<sup>[78-79]</sup>发现,SCI后的皮质脊髓神经元轴突与幸存的固有脊髓神经元形成“新的”接触,进而重塑神经元环路,且这些神经元可穿过病变部位,有效地形成一个解剖学上的“桥”,允许下行信号如运动指令传输到远端病变部位。此外,存活的脊髓固有神经元终止于病灶残端,增加了与运动神经元的接触数量以促进突触重塑。Courtine等<sup>[80]</sup>的研究证实,固有脊髓网络参与SCI远端运动功能恢复,而不是依靠椎管上新轴突的长距离再生<sup>[81]</sup>。灵长类动物可以在没有PyT的情况下进行手臂和手的运动,包括手指灵巧的运动和精确的握力,这可能归功于自身脊髓固有系统的神经环路<sup>[82-85]</sup>。在人类身上的证据,同样支持这一系统在SCI恢复中的关键作用<sup>[86]</sup>。总而言之,这种脊髓固有神经元形成了一个跨越整个脊髓长度的细胞网络,并将脑干网状结构的脉冲传递给运动神经元。

基于文献挖掘及现有神经学基础,本研究团队认为存在一条间接运动传导通路,即皮质-网状-脊髓固有束<sup>[28,30]</sup>,它由皮质网状束、网状脊髓束、脊髓固有束3个部分组成,该通路以脑干网状结构作为中继区域,脑干网状结构首先接收来源于大脑皮质的运动指令,再通过网状脊髓束由脑干网状结构将运动信号传至脊髓中枢,到达椎管内脊髓固有束的神经元间系统(即连接脑干和颈椎-腰椎“中央模式发生器”),最后传递到相应的运动神经元以支配、协调肢体运动(图4)。



A: 正常的运动神经传导通路,其中,绿色代表经典运动通路——PyT中的皮质脊髓侧束,红色代表间接运动通路——CTRPS的神经元传导情况;B:SCI后椎管内发生新的神经环路重组,长的PyT损害后,恢复十分缓慢,主要通过CTRPS形成新的神经环路,损伤的神经元轴突再生连接附近的中间神经元,通过脊髓固有束的中间神经元间系统连接脑干和颈椎-腰椎“中央模式发生器”,将运动指令传递给周围运动神经元,支配肢体运动功能。

图4 运动神经传导通路示意图

#### 4.3 CTRPS是SCF术后肢体功能恢复的关键

CTRPS是SCF运动和感觉功能恢复的关键,而脊髓融合之所以成为可能,是因为脊髓锐性横断的是一层非常薄的细胞,只对脊髓断层造成最低程度的损伤,这样才能使灰质神经纤维网中的脊髓固有神经纤维立即在脊髓断面“再发芽”,重新长出新的轴突、树突。一个典型的横切产生的力小于10 N,而SCI产生的力则约为26 000 N,相差2 600倍<sup>[87]</sup>。在SCF中,一种特定形状的超显微刀片(由碳纳米管制成)将实现纳米级水平的完整横切,使轴突变形最小<sup>[88-91]</sup>。这种非常锐性的横切形式将对灰质板层造成最小的、控制在纳米范围内的损伤,并且对白质中的轴突损害程度也最低。由此可见,SCF中可控的手术横切完全不同于临床SCI,后者是大面积脊髓局部损伤伴神经中断,随后形成瘢痕,严重阻碍神经元再生。

SCI后,脊髓修复利用了整个中枢神经系统,即大脑、脑干、脊髓,在这一过程中发生了大规模的神经重组<sup>[92]</sup>。即使没有PyT,通过SCF中的PEG诱导轴突融合,整个恢复过程将取决于CTRPS中脊髓固有通路在最低限度损伤的脊髓横断薄层的再生发芽。这些脊髓固有神经元可以激活和协调颈椎-腰椎脊髓“中央模式发生器”,从而实现肢体运动、感觉功能恢复。并且,在电刺激等辅助治疗下,脊髓固有神经元比棘上神经元具有更好的再生能力<sup>[93]</sup>。更重要的是,Flynn等<sup>[77]</sup>证明,与椎管上轴突不同的是,脊髓固有神经元能够将轴突延伸到富含抑制性神经活性物质的SCI处,即可以穿透脊髓创伤性损伤的“敌对”微环境。此外,即使是严重的SCI,约10%的脊髓固有

神经元仍然可以存活<sup>[94]</sup>,它们可以对抗轴突后逆行性细胞死亡,并至少在SCI后保持存活16周。因此,CTRPS在SCF中的脊髓修复及术后肢体功能恢复方面发挥了举足轻重的作用。

#### 5 争议

几乎所有的神经学家都普遍相信,切断的脊髓几乎无法通过再连接恢复横断平面以下的神经机能。以前,通过多种生物组合尝试连接脊髓神经也均以失败告终。然而,笔者和意大利Canavero教授,以及来自世界各地的同行学者,基于历史考察和实验研究,发现这种长期以来的观点是不正确的<sup>[66]</sup>。目前,关于SCF仍然存在一定争议。一位美国学者Tatlow<sup>[95]</sup>认为应用SCF技术连接横断的脊髓神经仍然是不可能实现的。但是,美国加州大学神经外科教授、杂志主编Ausman教授则持有不同的观点,认为“SCF相关研究工作是医学上的一个飞跃,这些突破性发现是医学史上的里程碑”<sup>[66]</sup>,高度肯定了SCF这项工作的重要性及前瞻性。另一位美国梅奥医院外科教授、美国《SURGERY》杂志主编Sarr教授同样持支持的态度,他认为“该研究成果将可能为SCI患者带来一次革命性的改变,鼓励学界持开放的态度和思想去考虑SCF治疗截瘫新理念”<sup>[96-97]</sup>,相信SCF有望为SCI截瘫患者的肢体功能恢复带来新的希望。

#### 6 总结与展望

SCI是一种高度致残的中枢神经系统损伤,因脊髓再生能力低、神经可塑性差,SCI迄今仍为临床医学难题。随着生物组织工程技术的发展和新技术的开发,目前SCI

治疗在干细胞治疗、功能生物材料、细胞因子等方面取得一定进展,但仍存在不少问题。SCF已在啮齿类、犬类及非人灵长类不同种属的动物模型上得到验证,通过SCF不同程度地恢复了肢体运动功能,表明SCF可能为SCI修复治疗开辟一条潜在新途径。然而,SCF只是迈出了第一步,下一步仍需继续优化SCF手术方案及重点关注SCF术后康复及功能训练等方面,特别是术后脑认知功能的重塑和恢复。目前,关于智能医学、生物组织工程技术等领域发展态势向好,采用多类型、多途径、多手段进行多学科交叉,寻找新的医工结合突破口,优化整合当前各种有效方法,达到优势互补,以最大程度、最有效的方式综合治疗SCI神经功能的修复。

#### 参 考 文 献

- [1] National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury Facts and figures at a glance[J]. *J Spinal Cord Med*, 2012, 35(4):197-198.
- [2] KARSY M, HAWRYLUK G. Modern medical management of spinal cord injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(9): 65.
- [3] WYNDAELE M, WYNDAELE JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey[J]. *Spinal Cord*, 2006, 44(9): 523-529.
- [4] DEVIVO MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(5): 365-372.
- [5] JAIN A, BROOKS JT, RAO SS, et al. Cervical fractures with associated spinal cord injury in children and adolescents: epidemiology, costs, and in-hospital mortality rates in 4418 patients[J]. *J Child Orthop*, 2015, 9(3): 171-175.
- [6] SHERROD B, KARSY M, GUAN J, et al. Spine trauma and spinal cord injury in Utah: a geographic cohort study utilizing the national inpatient sample[J]. *J Neurosurg Spine*, 2019, 31(1): 93-102.
- [7] NING GZ, YU TQ, FENG SQ, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Tianjin, China[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(3): 386-390.
- [8] LI J, LIU G, ZHENG Y, et al. The epidemiological survey of acute traumatic spinal cord injury (ATSCI) of 2002 in Beijing municipality[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(7): 777-782.
- [9] ELI I, LERNER DP, GHOGAWALA Z. Acute traumatic spinal cord injury[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(2): 471-488.
- [10] ORR MB, GENSEL JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 541-553.
- [11] SIDDIQUI AM, KHAZAEI M, FEHLINGS MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218: 15-54.
- [12] 李健,于朝春,杨周,等.基于Wnt/ $\beta$ -catenin通路及相关蛋白表达对脊髓损伤及其治疗的机制探讨[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(5): 82-86.
- [13] DIETZ V, SCHWAB ME. From the rodent spinal cord injury model to human application: promises and challenges[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(9): 1826-1830.
- [14] GOLDSMITH HS, FONSECA A Jr, PORTER J. Spinal cord separation: MRI evidence of healing after omentum-collagen reconstruction[J]. *Neurol Res*, 2005, 27(2): 115-123.
- [15] KIRSHBLUM S, SNIDER B, RUPP R, et al. Updates of the international standards for neurologic classification of spinal cord injury: 2015 and 2019[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2020, 31(3): 319-330.
- [16] TABAKOW P, RAISMAN G, FORTUNA W, et al. Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(12): 1631-1655.
- [17] FREEMAN LW. Observation on the regeneration of spinal axons in mammals[C]//*Proceedings of the X Congreso Latinoamericano de Neurocirugía*. Buenos Aires: Editorial Don Bosco, 1963: 135-144.
- [18] ILLIS LS. Central nervous system regeneration does not occur[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(4): 259-263.
- [19] BITTNER GD, BALLINGER ML, RAYMOND MA. Reconnection of severed nerve axons with polyethylene glycol[J]. *Brain Res*, 1986, 367(1/2): 351-355.
- [20] BITTNER GD, ROKKAPPANAVAR KK, PEDUZZI JD. Application and implications of polyethylene glycol-fusion as a novel technology to repair injured spinal cords[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1406-1408.
- [21] BITTNER GD, SENGELAUB DR, GHERGHEREHCHI CL. Conundrums and confusions regarding how polyethylene glycol-fusion produces excellent behavioral recovery after peripheral nerve injuries[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(1): 53-57.
- [22] GHERGHEREHCHI CL, MIKESH M, SENGELAUB DR, et al. Polyethylene glycol (PEG) and other bioactive solutions with neurotrophin for rapid and dramatic repair of peripheral nerve lesions by PEG-fusion[J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 314: 1-12.
- [23] BITTNER GD, SENGELAUB DR, TREVINO RC, et al. The curious ability of polyethylene glycol fusion technologies to restore lost behaviors after nerve severance[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(3): 207-230.
- [24] SHI R, BORGENS RB. Acute repair of crushed guinea pig spinal cord by polyethylene glycol[J]. *J Neurophysiol*, 1999, 81(5): 2406-2414.
- [25] SHI R, BORGENS RB, BLIGHT AR. Functional reconnection of severed mammalian spinal cord axons with polyethylene glycol[J]. *J Neurotrauma*, 1999, 16(8): 727-738.
- [26] BORGENS RB, SHI R, BOHNERT D. Behavioral recovery from spinal cord injury following delayed application of polyethylene glycol[J]. *J Exp Biol*, 2002, 205(Pt 1): 1-12.
- [27] SHI R. Polyethylene glycol repairs membrane damage and

- enhances functional recovery: a tissue engineering approach to spinal cord injury[J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(4): 460-466.
- [28] CANAVERO S. The "Gemini" spinal cord fusion protocol: reloaded[J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 18.
- [29] CANAVERO S. HEAVEN: The head anastomosis venture Project outline for the first human head transplantation with spinal linkage (GEMINI)[J]. *Surg Neurol Int*, 2013, 4(Suppl 1): S335-S342.
- [30] CANAVERO S, REN XP, KIM CY, et al. Neurologic foundations of spinal cord fusion (GEMINI)[J]. *Surgery*, 2016, 160(1): 11-19.
- [31] REN XP, KIM CY, CANAVERO S. Bridging the gap: spinal cord fusion as a treatment of chronic spinal cord injury[J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10: 51.
- [32] RAJENDRAM R, PATEL VB, PREEDY VR. Recommended resources and sites for the neuroscience of spinal cord injury [M]//RAJENDRAM R, PREEDY VR, MARTIN CR. *Diagnosis and Treatment of Spinal Cord Injury*. New York: Academic Press, 2022: 577-586.
- [33] CANAVERO S, REN XP, KIM CY. Reconstructing the severed spinal cord[J]. *Surg Neurol Int*, 2017, 8: 285.
- [34] KANG KR, KIM J, RYU B, et al. BAPTA, a calcium chelator, neuroprotects injured neurons *in vitro* and promotes motor recovery after spinal cord transection *in vivo*[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(8): 919-929.
- [35] CANAVERO S, REN XP. Houston, Gemini has landed: spinal cord fusion achieved[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(Suppl 24): S626-S628.
- [36] ESTRADA V, BRAZDA N, SCHMITZ C, et al. Long-lasting significant functional improvement in chronic severe spinal cord injury following scar resection and polyethylene glycol implantation[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 67: 165-179.
- [37] KAZEMI S, BALTZER W, SCHILKE K, et al. IKVAV-linked cell membrane-spanning peptide treatment induces neuronal reactivation following spinal cord injury[J]. *Future Sci OA*, 2015, 1(4): FSO81.
- [38] IWATSUKI K, TAJIMA F, OHNISHI YI, et al. A pilot clinical study of olfactory mucosa autograft for chronic complete spinal cord injury[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(6): 285-292.
- [39] KIM CY, OH H, HWANG IK, et al. Gemini: initial behavioral results after full severance of the cervical spinal cord in mice[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(Suppl 24): S629-S631.
- [40] KIM CY, HWANG IK, KIM H, et al. Accelerated recovery of sensorimotor function in a dog submitted to quasi-total transection of the cervical spinal cord and treated with PEG[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(Suppl 24): S637-S640.
- [41] BAMBA R, WAITAYAWINYU T, NOOKALA R, et al. A novel therapy to promote axonal fusion in human digital nerves[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(5 Suppl 2 Proceedings of the 2015 Military Health System Research Symposium): S177-S183.
- [42] BASSO DM. Neuroanatomical substrates of functional recovery after experimental spinal cord injury: implications of basic science research for human spinal cord injury[J]. *Phys Ther*, 2000, 80(8): 808-817.
- [43] ELZINGA K, TYREMAN N, LADAK A, et al. Brief electrical stimulation improves nerve regeneration after delayed repair in Sprague Dawley rats[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269: 142-153.
- [44] WONG JN, OLSON JL, MORHART MJ, et al. Electrical stimulation enhances sensory recovery: a randomized controlled trial[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 996-1006.
- [45] LEE M, KIERNAN MC, MACEFIELD VG, et al. Short-term peripheral nerve stimulation ameliorates axonal dysfunction after spinal cord injury[J]. *J Neurophysiol*, 2015, 113(9): 3209-3218.
- [46] ANGELI CA, EDGERTON VR, GERASIMENKO YP, et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans[J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 5): 1394-1409.
- [47] BECKER RO, SELDEN G. *The body electric: electromagnetism and the foundation of life*[M]. New York: William Morrow and Company, 1985: 1-368.
- [48] KIM CY, OH H, REN XP, et al. Immunohistochemical evidence of axonal regrowth across polyethylene glycol-fused cervical cords in mice[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1): 149-150.
- [49] KIM CY, SIKKEMA WKA, HWANG IK, et al. Spinal cord fusion with PEG-GNRs (TexasPEG): Neurophysiological recovery in 24 hours in rats[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(Suppl 24): S632-S636.
- [50] KIM CY. PEG-assisted reconstruction of the cervical spinal cord in rats: effects on motor conduction at 1 h[J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(10): 910-912.
- [51] MARTINEZ M, BREZUN JM, BONNIER L, et al. A new rating scale for open-field evaluation of behavioral recovery after cervical spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26 (7): 1043-1053.
- [52] GRIFFIN JF 4th, LEVINE J, KERWIN S. Canine thoracolumbar intervertebral disk disease: pathophysiology, neurologic examination, and emergency medical therapy[J]. *Compend Contin Educ Vet*, 2009, 31(3): E2.
- [53] YE YJ, KIM CY, MIAO Q, et al. Fusogen-assisted rapid reconstitution of anatomophysiological continuity of the transected spinal cord[J]. *Surgery*, 2016, 160(1): 20-25.
- [54] REN S, LIU ZH, WU Q, et al. Polyethylene glycol-induced motor recovery after total spinal transection in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(8): 680-685.
- [55] LIU ZH, REN S, FU K, et al. Restoration of motor function after operative reconstruction of the acutely transected spinal cord in the canine model[J]. *Surgery*, 2018, 163(5): 976-983.
- [56] REN S, LIU ZH, KIM CY, et al. Reconstruction of the spinal cord of spinal transected dogs with polyethylene glycol[J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10: 50.
- [57] REN S, ZHANG WH, LIU HM, et al. Transplantation of a

- vascularized pedicle of hemisected spinal cord to establish spinal cord continuity after removal of a segment of the thoracic spinal cord: a proof-of-principle study in dogs[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(10): 1182-1197.
- [58] ZHANG WH, LAN RY, SHEN TT, et al. A novel strategy for spinal cord reconstruction via vascularized allogeneic spinal cord transplantation combine spinal cord fusion[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9): e70020.
- [59] ZHANG WH, REN S, LIU ZH, et al. Recovery of independent ambulation after complete spinal cord transection in the presence of the neuroprotectant polyethylene glycol in monkeys[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2024, 17: 290-299.
- [60] CANAVEROS, REN XP. The technology of head transplantation[M]. Hauppauge: Nova Science Publishers, 2020: 1-216.
- [61] REN XP, ZHANG WH, QIN J, et al. Partial restoration of spinal cord neural continuity via vascular pedicle hemisected spinal cord transplantation using spinal cord fusion technique[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(8): 1205-1217.
- [62] REN XP, ZHANG WH, MO J, et al. Partial restoration of spinal cord neural continuity via sural nerve transplantation using a technique of spinal cord fusion[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 808983.
- [63] SHEN TT, ZHANG WH, WANG XG, et al. Application of "Spinal cord fusion" in spinal cord injury repair and its neurological mechanism[J]. *Heliyon*, 2024, 10(8): e29422.
- [64] SHEN TT, ZHANG WH, LAN RY, et al. Developing preclinical dog models for reconstructive severed spinal cord continuity via spinal cord fusion technique[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2024, 16: 560-566.
- [65] CANAVERO S, REN XP, KIM CY. Heterologous spinal cord transplantation in man[J]. *Surg Neurol Int*, 2021, 12: 295.
- [66] AUSMAN JI. Is it time to perform the first human head transplant? Comment on the CSA (cephalosomatic anastomosis) paper by Ren, Canavero, and colleagues[J]. *Surg Neurol Int*, 2018, 9: 27.
- [67] LAWRENCE DG, KUYPERS HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions[J]. *Brain*, 1968, 91(1): 1-14.
- [68] LAWRENCE DG, KUYPERS HG. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways[J]. *Brain*, 1968, 91(1): 15-36.
- [69] BUCY PC, KEPLINGER JE, SIQUEIRA EB. Destruction of the "pyramidal tract" in man[J]. *J Neurosurg*, 1964, 21: 285-298.
- [70] HAN Q, CAO CS, DING YT, et al. Plasticity of motor network and function in the absence of corticospinal projection[J]. *Exp Neurol*, 2015, 267: 194-208.
- [71] BAKER SN, ZAAIMI B, FISHER KM, et al. Pathways mediating functional recovery[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218: 389-412.
- [72] LARUELLE L. La structure de la moelle épinière en coupes longitudinales[J]. *Rev Neurol(Paris)*, 1937, 67: 697-711.
- [73] NATHAN PW, SMITH MC. Fasciculi proprii of the spinal cord in man[J]. *Brain*, 1959, 82: 610-668.
- [74] NATHAN PW, SMITH M, DEACON P. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man[J]. *Brain*, 1996, 119 (Pt 6): 1809-1833.
- [75] LLOYD DPC. Activity in neurons of the bulbospinal correlation system[J]. *J Neurophysiol*, 1941, 4(1): 115-134.
- [76] LLOYD DPC. Mediation of descending long spinal reflex activity[J]. *J Neurophysiol*, 1942, 5(6): 435-458.
- [77] FLYNN JR, GRAHAM BA, GALEA MP, et al. The role of propriospinal interneurons in recovery from spinal cord injury[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(5): 809-822.
- [78] BAREYRE FM, KERSCHENSTEINER M, RAINETEAU O, et al. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(3): 269-277.
- [79] 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.
- [80] COURTINE G, SONG BB, ROY RR, et al. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2008, 14(1): 69-74.
- [81] COWLEY KC, ZAPOROZHETS E, SCHMIDT BJ. Propriospinal neurons are sufficient for bulbospinal transmission of the locomotor command signal in the neonatal rat spinal cord[J]. *J Physiol*, 2008, 586(6): 1623-1635.
- [82] SASAKI S, ISA T, PETTERSSON LG, et al. Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(5): 3142-3147.
- [83] ALSTERMARK B, PETTERSSON LG, NISHIMURA Y, et al. Motor command for precision grip in the macaque monkey can be mediated by spinal interneurons[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 106(1): 122-126.
- [84] ALSTERMARK B, ISA T. Circuits for skilled reaching and grasping[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 559-578.
- [85] JANG SH, CHANG CH, LEE J, et al. Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients[J]. *Stroke*, 2013, 44(4): 1099-1104.
- [86] CHOE AS, BELEGU V, YOSHIDA S, et al. Extensive neurological recovery from a complete spinal cord injury: a case report and hypothesis on the role of cortical plasticity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 290.
- [87] SLEDGE J, GRAHAM WA, WESTMORELAND S, et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp instruments relevant to human injuries[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(4): 747-748.
- [88] CHANG WC, HAWKES E, KELLER CG, et al. Axon repair: surgical application at a subcellular scale[J]. *Wiley Interdiscip*

- Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2010, 2(2): 151-161.
- [89] REIBOLD M, PAUFLER P, LEVIN AA, et al. Carbon nanotubes in an ancient damascus sabre[J]. Nature, 2006, 444(7117): 286.
- [90] MCCARTHY CT, HUSSEY M, GILCHRIST MD. On the sharpness of straight edge blades in cutting soft solids: part I - indentation experiments[J]. Eng Fract Mech, 2007, 74(14): 2205-2224.
- [91] REYSSAT E, TALLINEN T, LE MERRER M, et al. Slicing softly with shear[J]. Phys Rev Lett, 2012, 109(24): 244301.
- [92] ISA T. The brain is needed to cure spinal cord injury[J]. Trends Neurosci, 2017, 40(10): 625-636.
- [93] FENRICH KK, ROSE PK. Spinal interneuron axons spontaneously regenerate after spinal cord injury in the adult feline[J]. J Neurosci, 2009, 29(39): 12145-12158.
- [94] CONTA AC, STELZNER DJ. Differential vulnerability of propriospinal tract neurons to spinal cord contusion injury[J]. J Comp Neurol, 2004, 479(4): 347-359.
- [95] TATLOW DK. Doctor's plan for full-body transplants raises doubts even in daring China[N]. New York Times, 2016-06-11 (Section D: 3).
- [96] SARR MG, BEHRNS KE. Preface[J]. Surgery, 2016, 160(1): 3-4.
- [97] SARR MG, BEHRNS KE. Editors' note[J]. Surgery, 2018, 163: 975.

责任编辑:王荣兵