·综述·

创伤性脊髓损伤后炎症反应对呼吸功能的影响及康复研究进展

刘进修 雷倩 杨梦宇 陈和木
安徽医科大学第一附属医院康复医学科,合肥 230022
通信作者:陈和木,Email:chenhemu@ ahmu.edu.cn

【摘要】 脊髓损伤(SCI)后呼吸功能障碍是颈段及高位胸段损伤患者最常见且最致命的并发症之一。近年来研究发现,继发性损伤阶段的炎症反应在呼吸功能恶化进程中扮演核心角色。局部神经炎症通过释放促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)及白介素-6(IL-6)等]和激活特定免疫细胞(如小胶质细胞、巨噬细胞等),不仅能加剧神经元死亡及轴突再生抑制,还可通过"脑-肺轴"机制引发全身性炎症反应及远端肺组织损伤,从而进一步降低肺功能及增加感染风险。本文系统综述了炎症反应对呼吸中枢调控网络、呼吸神经通路、神经肌肉功能以及肺组织的影响机制,并评述了药物治疗、物理康复训练、神经调控技术、细胞/生物治疗等抗炎干预策略的最新进展,以期为临床诊疗提供参考。

【关键词】 脊髓损伤; 呼吸功能障碍; 炎症反应; 康复
基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(2022 AH051160)
Funding: Anhui Province University Natural Science Research Project (2022 AH051160)
DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20251202-01069

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)指因创伤或疾病导致的脊髓结构与功能破坏,临床表现为损伤平面以下的运动、感觉及自主神经功能丧失[1]。创伤性脊髓损伤主要由交通事故、高处坠落等外力因素导致,其中颈段脊髓损伤占比高达 20%~25%,具有极高的致残率和致死率[2]。患者不仅面临运动与感觉功能的长期丧失,更常伴有多种严重的并发症,对其生活质量及长期预后构成显著影响。相关流行病学数据显示,脊髓损伤的全球发病率约为每年 10.5/10 万人,由此导致全球每年新增病例数超过 76 万例,给社会及患者家庭带来沉重的经济与照护负担[3]。在诸多并发症中,呼吸功能障碍是颈段及高位胸段脊髓损伤后最常见且最致命的并发症之一,是导致患者早期死亡及再入院的重要原因[2]。脊髓损伤直接导致支配膈肌、肋间肌等主要呼吸肌的神经通路中断,引发呼吸肌麻痹、肺活量下降及有效咳嗽能力减弱,从而极大地增加了肺部感染、肺不张及呼吸衰竭的风险[4]。因此,针对呼吸功能的康复干预对脊髓损伤患者至关重要,临床亟需深入探索其病理机制以寻找有效的干预靶点。

既往研究多聚焦于损伤瞬间机械性冲击对脊髓神经组织的直接破坏作用。然而近年来有越来越多证据表明,继发于原发损伤、持续数周至数月的次级分子级联反应,才是导致神经功能进一步缺损及远端器官功能障碍的关键推手,而炎症反应在其中扮演了核心角色[5]。脊髓损伤后,局部小胶质细胞/巨噬细胞被激活,能释放大量肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1 beta,IL-1β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)等促炎因子,触发剧烈的神经炎症反应[6]。该炎症反应不仅加剧了局部神经元的死亡及轴突再生抑制,更可通过"脑-肺轴"等机制引发全身性炎症及远端肺部组织特异性炎性反应,直接导致肺损伤和呼吸功能恶化[6-7]。因此,从"损伤-炎症-功能障碍"这一整体视角审视脊髓损伤后的呼吸并发症,具有重要的理论价值及临床意义。本综述旨在系统梳理脊髓损伤后炎症反应影响呼吸功能的具体机制,并评述各类针对炎症环节的康复干预策略的最新进展,以期为研发改善脊髓损伤患者呼吸预后的新方法提供理论依据。

脊髓损伤后的炎症反应

一、原发性损伤与继发性损伤

脊髓损伤后的病理过程可分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段。原发性损伤由外部机械力直接引发,导致局部组织撕裂、血管破裂及细胞死亡,这一阶段通常不可逆[8]。继发性损伤则在原发性损伤后数分钟至数周内启动,涉及复杂的生化级联反应,包括炎症、氧化应激、兴奋性毒性和细胞凋亡等,进一步扩大了损伤范围[9]。其中,炎症反应被视为继发性损伤的核心驱动环节,相关免疫细胞及分子通路的激活能显著加剧神经组织损伤及功能障碍程度。有研究表明,继发性损伤的炎症机制涉及小胶质细胞及巨噬细胞的快速活化,以及促炎因子的大量释放,上述反应已在动物模型及临床样本中得到验证[10]。此外,继发性损伤的持续时间较长,为治疗干预提供了时间窗,例如通过靶向炎症通路以减缓神经退行性变[11]。近年来,单细胞转录组学和代谢组学分析进一步揭示了继发性损伤中炎症通路的动态演进,强调了早期抗炎干预的重要性。因此,针对继发性损伤的炎症调控已成为脊髓损伤治疗研究的主要焦点。

二、损伤局部的神经炎症反应

损伤局部的神经炎症反应涉及多种细胞及分子事件,共同驱动继发性损伤的进展。在细胞层面,脊髓损伤后小胶质细胞被迅速激活,并极化为促炎 M1 表型或抗炎 M2 表型;M1 表型

释放大量毒性介质，M2 表型则主要促进组织修复[12]；同时浸润的巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞进一步加剧炎症微环境，其中 CD4+ T 细胞数量的增加与慢性炎症状态密切相关[13]。星形胶质细胞虽可通过形成胶质瘢痕以限制损伤扩散，但过度瘢痕化反而会阻碍神经轴突再生[14]。在分子层面，促炎因子如 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著上调，进而激活 NF-κB 和 NLRP3 炎性小体等下游信号通路，形成炎症级联放大效应[15]。趋化因子则招募更多免疫细胞至损伤部位，与此同时，自由基的大量生成引发氧化应激及细胞凋亡反应[10]。因此，深入解析局部神经炎症的细胞及分子机制，对于开发精准抗炎疗法具有重要意义。

三、全身性炎症反应与“脑-肺轴”的远程调控机制

脊髓损伤不仅能引发局部神经炎症，还会导致全身性炎症状态，进而影响多个远端器官，其中肺部是最易受累的靶点之一。机体系统性炎症主要表现为循环中促炎细胞因子水平升高，以及免疫细胞分布改变，例如 B 细胞向记忆表型偏移和 T 细胞频率增加等[13]。这种全身反应部分源于脊髓自主神经调节的破坏，可导致脾萎缩、肝功能障碍及肠道屏障完整性受损，进而诱发细菌易位及全身性免疫抑制[16]。

近年来，“脑-肺轴”或“神经-免疫-呼吸轴”的概念被提出，用以解释中枢神经损伤如何远程影响肺部免疫环境。相关研究表明，脊髓损伤后肺免疫监视功能受损，具体表现为肺泡巨噬细胞减少、中性粒细胞浸润增加以及细胞因子表达上调，这些变化显著增加了肺炎或急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）的发生风险[17]。动物模型研究亦证实，T_9 水平脊髓损伤能显著增强脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）诱导的肺部炎症，提示脊髓损伤对全身免疫反应具有显著调节作用[17]。此外，膈神经功能障碍及呼吸肌无力能进一步加剧肺损伤，可导致肺通气不足及容易感染[18]。膈神经刺激（phrenic nerve stimulation，PNS）及间充质干细胞移植等干预策略已被证实可改善肺免疫功能和减少细菌易位。例如通过静脉移植羊膜来源的间充质干细胞可减轻肠道功能障碍和系统性炎症，进而保护肺组织[19]。总之，针对“脑-肺轴”的多器官调控策略为脊髓损伤综合治疗提供了新方向，强调在管理局部损伤的同时，还需关注全身性炎症并发症。

炎症反应对呼吸功能的影响机制

脊髓损伤后，炎症反应能通过多种机制损害呼吸功能，其影响范围涉及中枢调控网络、神经肌肉通路及肺部组织等。炎症介质如细胞因子、趋化因子和活性氧化物在损伤部位积聚，可触发级联反应，导致呼吸神经元凋亡、神经传导障碍及肺实质损伤[20]。相关研究表明，炎症不仅直接破坏呼吸中枢的完整性，还通过调控神经可塑性及免疫应答间接加重功能障碍程度[21]。此外，系统性炎症与局部微环境相互作用，易形成恶性循环，进一步阻碍呼吸功能恢复[22]。以下将分节详细探讨炎症对呼吸系统的影响机制。

一、对中枢呼吸调控网络的影响

炎症对中枢呼吸调控网络的损害主要表现为对上颈髓呼吸神经元及脑干呼吸中枢的直接毒性作用。当发生脊髓损伤后，小胶质细胞和星形胶质细胞被激活，能释放大量 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎因子，这些介质可直接诱导膈肌运动神经元（phrenic motor neuron，PhMN）凋亡，并抑制其电活动。相关研究发现，间歇性缺氧可通过 p38 MAPK 依赖性机制触发脊髓炎症，进而损害膈肌长期易化（long-term facilitation，LTF），最终导致呼吸运动可塑性丧失[20]。同时，炎症介质可扩散至脑干[23]，影响前包钦格复合体等呼吸节律发生器，进而干扰呼吸模式生成[24]。有研究显示，轻度系统性炎症（如 LPS 诱导）可通过脊髓腺苷积聚和 A2A 受体激活，抑制急性间歇性缺氧诱导的膈肌 LTF，凸显了炎症对中枢可塑性的负面影响[21]。此外，脑干血清素能神经元在炎症环境中功能受损，能削弱其对呼吸神经元的调节作用，进一步导致呼吸驱动不足[25]。神经炎症还可通过 NF-κB 信号通路上调诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）表达，产生过量一氧化氮，并引起神经元兴奋毒性反应[26]。有动物实验证实，抑制脊髓 sTNFα 可减轻交感神经亢进，改善呼吸中枢功能[27]。另一方面，抗炎干预（如红景天苷）可通过抑制 NF-κB 及 MAPK 通路，抑制星形胶质细胞释放 IL-1β 和 TNF-α，进而保护呼吸神经元[28]。氧疗法（如高压氧干预）亦能通过下调促炎基因表达，减轻颈髓损伤后的神经炎症，促进呼吸节律恢复[29]。值得注意的是，炎症对中枢网络的损害呈现时间依赖性，急性期炎症爆发可导致不可逆的神经元损伤，而慢性炎症则持续抑制神经可塑性[30]。因此，靶向中枢炎症已成为改善呼吸功能的重要策略。有研究发现，重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）可通过 GABA 能网络增强膈肌运动神经元的兴奋性，从而抵消炎症对神经元的抑制效应[31]。此外，Xu 等[32]研究亦发现 rTMS 可减轻促炎细胞因子诱导的炎症反应，进而减轻脊髓组织损伤并促进脊髓损伤后运动功能恢复。

二、对呼吸神经通路及神经肌肉功能的影响

炎症反应对呼吸神经通路及神经肌肉功能的影响涉及多个层面，包括膈神经脱髓鞘、神经再生抑制及呼吸肌萎缩等。发生脊髓损伤后，炎症环境通过促炎细胞因子激活小胶质细胞及星形胶质细胞，诱发氧化应激及脱髓鞘病变，进而引起膈神经传导速度下降及波幅降低[33]。有研究发现，在颈髓损伤患者中，膈肌移动度及增厚分数与炎症标志物呈负相关性，提示炎症能直接损害膈神经功能[34]。炎症还可通过抑制生长相关蛋白-43（growth associated protein-43，GAP-43）和 5-羟色胺（5-hydmxytryptamine，5-HT）表达，阻碍轴突再生及突触可塑性，从而限制呼吸功能的自发恢复。有动物实验指出，重复经脊髓磁刺激（repetitive trans-spinal magnetic stimulation，rTSMS）可通过上调脊髓损伤大鼠 GAP43 和 5-HT 表达，促进轴突再生并改善膈肌运动功能，但炎症环境可削弱上述治疗效应[1]。系统性炎症还可进一步诱发呼吸肌萎缩及无力。有研究报道，当发生脊髓损伤后，全身免疫抑制和交感神经过度反射可引起骨骼肌蛋白降解，促使膈肌纤维向快肌纤维类型转化，并导致肌耐力显著下降[35]。炎症介质（如 HMGB1）可通过 TLR4/NF-κB 通路上调肌肉萎缩相关基因表达，加剧膈肌功能障碍[6]。此外，神经源性炎症可通过激活 p38 MAPK 和 ERK 通路，抑制神经肌肉接头的传递效率，导致呼吸肌疲劳[31]。临床干预研究显示，呼吸训练可通过降低炎症因子水平，改善膈肌移动度及肺功能，但炎症环境可削弱上述训练效果[36]。虚拟现实呼吸训练和抗阻呼吸训练能部分逆转炎症引起的膈肌萎缩，增加膈肌厚度及移动度，但其疗效受基线炎症水平影响[33,37]。干细胞疗法可通过旁

分泌作用减轻局部炎症,促进膈神经再髓鞘化及功能恢复,但炎症微环境可能限制其疗效[38]。综上,炎症可能通过脱髓鞘、抑制可塑性及诱导肌萎缩等多种途径,全面损害呼吸神经通路及肌肉功能。因此,抗炎干预对脊髓损伤患者呼吸功能恢复具有重要价值。

三、对肺组织的直接及间接影响

炎症反应对肺部组织的影响包括直接损伤肺实质和间接通过免疫失调增加并发症风险。神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema,NPE)是脊髓损伤后的常见问题,其机制涉及系统性炎症及交感神经过度兴奋,后者导致儿茶酚胺大量释放,进而增加肺血管通透性并破坏肺泡毛细血管屏障,最终诱发 NPE[39]。相关研究显示,脊髓损伤能触发系统性炎症反应,导致 TNF-α 及 IL-1β 水平升高,破坏肺泡-毛细血管屏障,引发肺水肿和出血[22]。有临床回顾性研究指出,当颈部脊髓损伤患者合并膈肌功能障碍时,美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association,ASIA)评级 A 级、损伤平面在 C4 以上、气管切开及机械通气均是肺部感染的独立危险因素[40]。在分子层面,炎症环境还可通过上调高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein,HMGB1)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR-4)表达,激活 NF-κB 通路,促进 IL-6 及 TNF-α 释放,加重肺组织损伤及增加 ARDS 风险[6]。此外,血脊髓屏障被破坏使得炎症细胞及因子能侵入中枢神经组织,该过程可进一步加剧肺局部炎症反应[41]。抗阻训练等干预措施可改善膈肌移动度及肺功能,降低感染发生率[37]。膈肌起搏器联合高压氧治疗也能通过减少炎症细胞浸润,提高脱机成功率[42]。值得注意的是,全身性免疫功能障碍在脊髓损伤后肺炎的发病中具有核心作用,因此靶向神经免疫轴的治疗策略可改善肺防御功能[35]。综上,采用涵盖抗炎治疗及呼吸康复的多模态管理方案,对于治疗肺部并发症至关重要。

针对炎症反应的康复策略研究进展

一、药物治疗

在针对脊髓损伤后炎症反应的管理中,药物治疗策略主要通过抑制神经炎症、减少继发性损伤和促进神经修复来促进功能恢复。经典抗炎药物如大剂量甲基强的松龙(high-dose methylprednisolone,HDMP)和非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)已在临床长期应用,但其疗效仍存在一定争议。HDMP 虽在 NASCIS 试验中显示改善运动功能的效果,但容易出现感染、胃肠道出血等风险,近年来多数指南已不推荐其常规使用[43]。NSAIDs 如布洛芬可通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase,Cox)活性,减少前列腺素合成,从而减轻炎症反应。Park 等[44]研究发现,布洛芬可显著降低恢复期脊髓损伤患者 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)及 IL-6 水平,提示其具有系统性抗炎潜力。然而,NSAIDs 的疗效窗口期较短,主要用于缓解症状,无法从根本上扭转疾病进程。此外,HDMP 的核心争议在于其疗效与给药时间密切相关,如伤后 8 h 内使用可能有益,但超过该时限或长期使用反而增加并发症风险[43]。总体而言,经典抗炎药物在脊髓损伤治疗中需谨慎评估风险效益比,并根据患者实际情况制订个体化用药方案。

新型特异性抗炎靶点聚焦于调控细胞因子及小胶质细胞极化,以精确抑制神经炎症反应。目前,相关研究多集中于小分子药物调控小胶质细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化。如杜鹃素(farrerol)通过抑制 JAK2/STAT3 通路,促使巨噬细胞/小胶质细胞向 M2 方向极化,减少 TNF-α、IL-1β 等促炎因子释放,进而改善运动功能[45]。其他药物如山姜素(alpinetin)和连翘脂素(phillygenin)则分别靶向 JAK2/STAT3 和 TLR4/NF-κB 信号通路,抑制小胶质细胞活化并减少神经元凋亡[46-47]。肼酞嗪(hydralazine)则通过调节骨髓来源巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages,BMDMs)极化,促进表型修复,以减轻炎症及疼痛[48]。这些靶向策略通过干预多条信号通路,为脊髓损伤提供了更精准的治疗选择。此外,神经保护药物如米诺环素(minocycline)因兼具抗炎及神经保护作用,已成为脊髓损伤研究的热点。有动物实验发现,米诺环素能显著改善脊髓损伤大鼠运动功能,缩小病变体积,并促进神经轴突再生[49]。上述药物通过抗炎、抗氧化、抗凋亡等多重途径发挥治疗作用,凸显了多靶点治疗在脊髓损伤中的应用价值。未来研究应侧重于明确不同药物的最佳治疗时间窗、探索多药物联用时的协同效应,并推动基础研究成果向临床实践转化,最终制订出覆盖不同阶段、符合个体差异的精准治疗方案。

二、物理康复与神经调控技术

运动训练作为一种非药物干预手段,已被广泛证实具有全身性抗炎效应,并能通过多种分子机制减轻脊髓损伤后的继发性损伤。相关研究表明,跑台训练可通过抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路,显著降低肺组织及血清中促炎细胞因子含量,从而减轻神经炎症并促进运动功能恢复[6]。水中跑台训练被证实能通过抑制基质金属蛋白酶表达,保护血脊髓屏障完整性,减少炎性细胞浸润,同时促进血管再生[50]。此外,高强度间歇训练与神经干细胞移植联合应用,显示出协同改善运动功能及抑制神经胶质增生的积极作用[51]。另有研究发现,全身性混合训练(如功能性电刺激划船运动训练)亦能改善脊髓损伤患者肺功能,且其改善程度与系统性炎症标志物的降低幅度呈显著相关性[52]。上述研究均表明,规律运动可有效重塑损伤部位的炎症微环境,已成为脊髓损伤后综合康复管理的重要组成部分。

近年来研究发现,神经调控技术可通过调节特定神经通路有效抑制脊髓损伤后的神经炎症反应,如采用膈肌起搏器电刺激膈神经,不仅能帮助高位颈椎损伤患者脱离机械通气,且长期应用已被证实安全、有效,并能显著改善呼吸相关生活质量[53]。此外,低频(1 Hz)rTSMS 可通过抑制 TGF-β1/Smad2/3 信号通路[54]和 NLRP3 炎性小体激活[55],显著抑制小胶质细胞活化及促炎因子释放,进而促进运动功能恢复。rTMS 通过减轻血脊髓屏障破坏及下调 MMP-9、IL-1β 等炎症介质表达,亦具有神经保护作用[32]。间歇性 θ 爆发刺激(intermittent theta burst stimulation,iTBS)则可能通过调控 PDE1A-cAMP-PKA 信号通路,促进脊髓损伤后神经再生及突触重塑,进而改善神经功能障碍[56]。上述神经调控技术的共同特点在于能精准干预特定的促炎信号级联反应,为控制脊髓损伤后难以遏制的炎症反应提供了富有前景的新型治疗策略。

三、细胞/生物治疗

脊髓损伤后的炎症反应是阻碍神经再生的关键因素,而细胞治疗与生物材料联合策略近年来展现出良好的抗炎与免疫调节潜力。间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)通过

旁分泌机制释放外泌体、细胞因子等活性物质，能调节巨噬细胞极化、抑制促炎因子释放，进而改善损伤微环境[57]。在既往研究中，Morishima 等[58]发现 MSCs 来源的外泌体可通过递送 miR-125a-3p，抑制中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）形成，从而减轻继发性炎症。此外，Yuan 等[59]报道内皮祖细胞来源的外泌体通过 SOCS3/JAK2/STAT3 轴促进巨噬细胞向抗炎表型转化。Li 等[60]研究进一步揭示，BMSC 来源的外泌体中 miR-24-3p 可通过靶向 MAPK9 抑制 JNK/c-Jun/c-Fos 通路，进而抑制细胞凋亡及炎症反应。Delarue 等[23]研究还发现，移植到脊髓内的嗅鞘细胞（olfactory ensheathing cells，OECs）或 MSCs 能逆转脑部炎症反应，提示其具有系统性抗炎效应。上述发现均表明，MSCs 及其外泌体通过多靶点调控免疫细胞功能，为脊髓损伤后的炎症控制提供了新思路[61-62]。

生物材料支架作为局部药物递送工具，能实现抗炎因子的可控释放，进一步提高治疗效果。Albashari 等[63]开发了一种负载 H_2S 供体及牙髓干细胞的温敏性水凝胶，能在脊髓损伤区域实现可控释放，有效促进 M2 型巨噬细胞极化并抑制炎症反应。Zhang 等[64]构建了 ROS 响应型支架用于负载 MSC 来源的纳米囊泡，可在高氧化应激环境中智能释放活性成分，从而显著减轻局部炎症及氧化损伤。Yang 等[65]则利用装载 CSF1R 拮抗剂 PLX5622 的纳米颗粒选择性清除 M1 型小胶质细胞，成功将炎症微环境导向修复表型。

总之，细胞治疗与生物材料策略在调控脊髓损伤后炎症反应中展现出互补优势。MSCs 主要通过免疫调节和旁分泌作用发挥全身性抗炎效果，而生物材料则提供局部、可控的药物释放平台，优化损伤区域的微环境。未来研究应致力于开发更智能的材料系统，实现细胞与药物的协同递送，以期在时空维度上精准调控炎症进程，最终推动脊髓损伤修复。

结语

脊髓损伤后继发的炎症反应是导致呼吸功能障碍的重要原因。本文系统综述了炎症通过损伤呼吸中枢调控网络、干扰呼吸神经传导及神经肌肉功能、直接或间接损伤肺组织等多重途径，最终导致呼吸肌麻痹、肺顺应性下降及感染风险增加。当前研究表明，靶向炎症环节的康复策略（包括药物治疗、物理康复训练、神经调控技术以及细胞/生物材料治疗等）在动物模型中已展现出改善呼吸预后的潜力。然而，从基础研究向临床转化过程中仍面临关键挑战，如系统性抗炎可能干扰组织修复与免疫监视；现有动物模型与人类患者的病理差异在一定程度上限制了新疗法的临床验证；干细胞及生物材料疗法的安全性、可控性及长期效果还有待深入评估等。

针对上述问题，笔者认为未来研究应聚焦于以下几个关键方向。第一，应着力寻找精准、可靠的生物标志物，如血液或脑脊液中的胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）、IL-6、miRNAs 等，以用于实时评估炎症水平、预测疾病转归及指导个体化治疗等。第二，需积极探索联合干预策略，将抗炎药物/细胞疗法与物理康复训练、神经调控技术相结合，以期通过多模态协同作用尽可能促进功能恢复。最后要加强转化医学研究，利用大型动物模型进行临床前验证，并开展多中心协作的标准化临床试验，这是推动基础研究向临床实践转化的关键桥梁。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Liu H, Xiong D, Pang R, et al. Effects of repetitive magnetic stimulation on motor function and GAP43 and 5-HT expression in rats with spinal cord injury[J]. J Int Med Res, 2020, 48(12): e970765. DOI: 10.1177/0300060520970765.

[2] 刘瑞端，靳安民. 颈脊髓损伤后早期并发症的处理及其治疗的研究进展[J]. 华夏医学, 2021, 34(6): 116-120. DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2021-06-031.

[3] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic spinal injury: Global epidemiology and worldwide volume[J]. World Neurosurg, 2018, 113: e345-e63. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.02.033.

[4] Locke KC, Randelman ML, Hoh DJ, et al. Respiratory plasticity following spinal cord injury: perspectives from mouse to man[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(10): 2141-2148. DOI: 10.4103/1673-5374.335839.

[5] Hellenbrand DJ, Quinn CM, Piper ZJ, et al. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 284. DOI: 10.1186/s12974-021-02337-2.

[6] Tang D, Wang X, Chen Y, et al. Treadmill training improves respiratory function in rats after spinal cord injury by inhibiting the HMGB1/TLR-4/NF-κB signaling pathway[J]. Neurosci Lett, 2022, 782: 136686. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136686.

[7] 何坤睿. 荆防颗粒在小鼠急性脊髓损伤并发肺损伤的保护作用[D]. 暨南大学, 2022.

[8] Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: pathophysiology and therapies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1084101. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1084101.

[9] Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 245. DOI: 10.1038/s41392-023-01477-6.

[10] He X, Li Y, Deng B, et al. The PI3K/AKT signalling pathway in inflammation, cell death and glial scar formation after traumatic spinal cord injury: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13275. DOI: 10.1111/cpr.13275.

[11] Patel M, Deng AJ, Hasoon J, et al. A review of pathophysiology, molecular mechanisms, and omics approaches of spinal cord injury[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(16): 7895. DOI: 10.3390/ijms26167895.

[12] Xu A, Yang Y, Shao Y, et al. FHL2 regulates microglia M1/M2 polarization after spinal cord injury via PARP14-depended STAT1/6 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124: 110853. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110853.

[13] Freyermuth-Trujillo X, Segura-Uribe JJ, Salgado-Ceballos H, et al. Inflammation: a target for treatment in spinal cord injury[J]. Cells, 2022, 11(17): 2692. DOI: 10.3390/cells11172692.

[14] Clifford T, Finkel Z, Rodriguez B, et al. Current advancements in spinal cord injury research-glial scar formation and neural regeneration[J]. Cells, 2023, 12(6): 853. DOI: 10.3390/cells12060853.

[15] Darabniya A. The neuroinflammatory triumvirate: NF-κB, NLRP3, and mTOR in spinal cord injury[J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(10): 5769-75. DOI: 10.1007/s10787-025-01952-2.

[16] Disabato DJ, Marion CM, Mifflin KA, et al. System failure: systemic inflammation following spinal cord injury[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(1): e2250274. DOI: 10.1002/eji.202250274.

[17] Berk BC, Pereira A, Vizcarra VS, et al. Spinal cord injury enhances lung inflammation and exacerbates immune response following exposure to LPS[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1483402. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1483402.

[18] Fogarty MJ, Zhan WZ, Mantilla CB, et al. Cervical spinal cord hemisection impacts sigh and the respiratory reset in male rats[J]. Physiol Rep, 2024, 12(5): e15973. DOI: 10.14814/phy2.15973.

[19] Takamiya S, Kawabori M, Yamazaki K, et al. Intravenous transplantation of amnion-derived mesenchymal stem cells promotes functional recovery and alleviates intestinal dysfunction after spinal cord injury[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0270606. DOI: 10.1371/journal.pone.0270606.

[20] Huxtable AG, Smith SM, Peterson TJ, et al. Intermittent hypoxia-induced spinal inflammation impairs respiratory motor plasticity by a spinal p38 MAP kinase-dependent mechanism[J]. J Neurosci, 2015, 35(17): 6871-6880. DOI: 10.1523/jneurosci.4539-14.2015.

[21] Marciante AB, Mitchell GS. Mild inflammation impairs acute intermittent hypoxia-induced phrenic long-term facilitation by a spinal adenosine-dependent mechanism[J]. J Neurophysiol, 2023, 129(4): 799-806. DOI: 10.1152/jn.00035.2023.

[22] Huffman EE, Dong BE, Clarke HA, et al. Cervical spinal cord injury leads to injury and altered metabolism in the lungs[J]. Brain Commun, 2023, 5(2): fcad091. DOI: 10.1093/braincomms/fcad091.

[23] Delarue Q, Robac A, Semprez F, et al. Brain inflammation and cognitive decline induced by spinal cord injury can be reversed by spinal cord cell transplants[J]. Brain Behav Immun, 2025, 125: 388-397. DOI: 10.1016/j.bbi.2025.01.014.

[24] Seven YB, Allen LL, Ciesla MC, et al. Intermittent hypoxia differentially regulates adenosine receptors in phrenic motor neurons with spinal cord injury[J]. Neuroscience, 2022, 506: 38-50. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.10.007.

[25] Ciesla MC, Seven YB, Allen LL, et al. Daily acute intermittent hypoxia enhances serotonergic innervation of hypoglossal motor nuclei in rats with and without cervical spinal injury[J]. Exp Neurol, 2022, 347: 113903. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113903.

[26] Michel-Flutot P, Mansart A, Deramaudt TB, et al. Permanent diaphragmatic deficits and spontaneous respiratory plasticity in a mouse model of incomplete cervical spinal cord injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2021, 284: 103568. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103568.

[27] Mironets E, Fischer R, Bracchi-Ricard V, et al. Attenuating neurogenic sympathetic hyperreflexia robustly improves antibacterial immunity after chronic spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2020, 40(2): 478-492. DOI: 10.1523/jneurosci.2417-19.2019.

[28] 苏义基. 红景天苷干预 NF-κB 及 MAPK 信号通路影响大鼠脊髓损伤模型运动功能的研究[D]. 广西医科大学, 2017.

[29] Sunshine MD, Bindi VE, Nguyen BL, et al. Oxygen therapy attenuates neuroinflammation after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 303. DOI: 10.1186/s12974-023-02985-6.

[30] Agosto-Marlin IM, Nikodemova M, Dale EA, et al. BDNF-induced phrenic motor facilitation shifts from PKCθ to ERK dependence with mild systemic inflammation[J]. J Neurophysiol, 2023, 129(2): 455-464. DOI: 10.1152/jn.00345.2022.

[31] Michel-Flutot P, Zholudeva LV, Randelman ML, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation promotes long lasting phrenic motoneuron excitability via GABAergic networks[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2021, 292: 103704. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103704.

[32] Xu Q, Zhang Z, Zhai Y, et al. Transcranial magnetic stimulation through attenuating blood-spinal cord barrier disruption and reducing inflammatory response to improve motor function in rats with spinal cord injury[J]. Brain Res Bull, 2025, 226: 111385. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2025.111385.

[33] 杜宇鹏, 魏丽, 李晓东, 等. 虚拟现实呼吸训练对颈髓损伤患者膈肌功能影响研究[J]. 中国康复, 2021, 36(12): 721-724. DOI: 10.3870/zgkf.2021.12.004.

[34] 余凤立, 敖丽娟, 刘芳, 等. 不同平面脊髓损伤患者膈肌运动和肺功能的相关分析[J]. 中国康复, 2019, 34(1): 7-9. DOI: 10.3870/zgkf.2019.01.002.

[35] Jeffries MA, Tom VJ. Peripheral immune dysfunction: a problem of central importance after spinal cord injury[J]. Biology, 2021, 10(9): 928. DOI: 10.3390/biology10090928.

[36] 刘孟, 李雪明. 阈值压力负荷呼吸训练对创伤性颈部脊髓损伤气管切开患者肺功能的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(4): 328-332. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2023.04.008.

[37] 黎声芳, 刘红芳, 黄世敏, 等. 抗阻呼吸训练对颈段脊髓损伤患者呼吸功能和膈肌移动度的影响[J]. 中国护理管理, 2023, 23(5): 785-789. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2023.05.029.

[38] Stamegna JC, Sadelli K, Escoffier G, et al. Grafts of olfactory stem cells restore breathing and motor functions after rat spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(15): 1765-1780. DOI: 10.1089/neu.2017.5383.

[39] Lozada-Martínez ID, Rodríguez-Gutiérrez MM, Ospina-Rios J, et al. Neurogenic pulmonary edema in subarachnoid hemorrhage: relevant clinical concepts[J]. Egypt J Neurosurg, 2021, 36(1): 27. DOI: 10.1186/s41984-021-00124-y.

[40] 董旭, 冯涛, 刘庆, 等. 重症康复科颈脊髓损伤合并膈肌功能障碍患者并发肺部感染高危因素的回顾性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(6): 514-516. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2023.06.0514.

[41] 周天刚. Nafamostat 抑制凝血酶保护血脊髓屏障修复脊髓损伤的机制研究[D]. 天津医科大学, 2022.

[42] 陈黎新, 汪洋, 赖小勇. 高压氧联合体外膈肌起搏在急性颈髓损伤伴呼吸衰竭患者脱机治疗中的应用[J]. 中国当代医药, 2022, 29(26): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.26.013.

[43] Zhang Y, Al Mamun A, Yuan Y, et al. Acute spinal cord injury: pathophysiology and pharmacological intervention (review)[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6): 417. DOI: 10.3892/mmr.2021.12056.

[44] Park A, Anderson D, Battaglino RA, et al. Ibuprofen use is associated with reduced C-reactive protein and interleukin-6 levels in chronic spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2022, 45(1): 117-125. DOI: 10.1080/10790268.2020.1773029.

[45] Chen Y, Ren L, Xia J, et al. Farrerol confers neuroprotection in spinal cord injury by regulating macrophages/microglia polarization through the JAK2/STAT3 pathway[J]. Exp Neurol, 2025, 394: 115448. DOI: 10.1016/j.expneurol.2025.115448.

[46] Xiao S, Zhang Y, Liu Z, et al. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(4): 1094-1108.

DOI:10.1111/cns.14085.

[47] Zhang Y, Xiao S, Dan F, et al. Phillygenin inhibits neuroinflammation and promotes functional recovery after spinal cord injury via TLR4 inhibition of the NF-κB signaling pathway[J]. J Orthop Translat, 2024, 48:133-145. DOI:10.1016/j.jot.2024.07.013.

[48] Quan X, Yu C, Fan Z, et al. Hydralazine plays an immunomodulation role of pro-regeneration in a mouse model of spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2023, 363:114367. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114367.

[49] Lee JY, Park CS, Seo KJ, et al. IL-6/JAK2/STAT3 axis mediates neuropathic pain by regulating astrocyte and microglia activation after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2023, 370:114576. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114576.

[50] Ying X, Xie Q, Li S, et al. Water treadmill training attenuates blood-spinal cord barrier disruption in rats by promoting angiogenesis and inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 expression following spinal cord injury[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1):70. DOI:10.1186/s12987-020-00232-1.

[51] Keikhaei R, Abdi E, Darvishi M, et al. Combined treatment of high-intensity interval training with neural stem cell generation on contusive model of spinal cord injury in rats[J]. Brain Behav, 2023, 13(7):e3043. DOI:10.1002/brb3.3043.

[52] Yates BA, Brown R, Picard G, et al. Improved pulmonary function is associated with reduced inflammation after hybrid whole-body exercise training in persons with spinal cord injury[J]. Exp Physiol, 2023, 108(3):353-360. DOI:10.1113/ep090785.

[53] Labak CM, Herring EZ, Crooks E, et al. Diaphragmatic pacing after cervical spinal cord injury due to gunshot wound: a 14-year institutional experience[J]. Acta Neurochir, 2025, 167(1):253. DOI:10.1007/s00701-025-06678-2.

[54] Jiang G, Song H, Han X, et al. Low frequency of repetitive trans-spinal magnetic stimulation promotes functional recovery after spinal cord injury in mice through inhibiting TGF-β1/Smad2/3 signaling pathway[J]. Neurosci Lett, 2024, 836:137890. DOI:10.1016/j.neulet.2024.137890.

[55] Song H, Yang Y, Huang L, et al. Low-frequency(1 Hz) repetitive transspinal magnetic stimulation attenuates NLRP3-driven neuroinflammation and enhances motor recovery in spinal cord-injured mice[J]. J Inflamm Res, 2025, 18:11263-11284. DOI:10.2147/jir.S516006.

[56] Fu Y, Wang X, Chen X, et al. Transcranial iTBS combined with transspinal iTBS targeting PDE1A/cAMP/PKA axis regulates neural regeneration after spinal cord injury[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(7):e70525. DOI:10.1111/cns.70525.

[57] Du X, Kong D, Guo R, et al. Combined transplantation of hiPSC-NSC and hMSC ameliorated neuroinflammation and promoted neuroregeneration in acute spinal cord injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):67. DOI:10.1186/s13287-024-03655-x.

[58] Morishima Y, Kawabori M, Yamazaki K, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates spinal cord injury by regulating neutrophil extracellular trap formation through exosomal miR-125a-3p[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4):2406. DOI:10.3390/ijms25042406.

[59] Yuan F, Peng W, Yang Y, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes promote anti-inflammatory macrophages via SOCS3/JAK2/STAT3 axis and improve the outcome of spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1):156. DOI:10.1186/s12974-023-02833-7.

[60] Li D, Xie X, Ou Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal miR-24-3p alleviates spinal cord injury by targeting MAPK9 to inhibit the JNK/c-Jun/c-Fos pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2025, 769:110434. DOI:10.1016/j.abb.2025.110434.

[61] An J, Chen B, Zhang GR, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in spinal cord injury[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(1):1291-1315. DOI:10.1007/s12035-024-04490-0.

[62] Li M, Zhang T, Li P, et al. IL-4-primed human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles facilitate recovery in spinal cord injury via the miR-21-5p/PDCD4-mediated shifting of macrophage M1/M2 polarization[J]. Life Sci, 2025, 364:123441. DOI:10.1016/j.lfs.2025.123441.

[63] Albashari AA, He Y, Luo Y, et al. Local spinal cord injury treatment using a dental pulp stem cell encapsulated H(2)S releasing multifunctional injectable hydrogel[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(9):e2302286. DOI:10.1002/adhm.202302286.

[64] Zhang X, Cao J, Wu J, et al. Local delivery of mesenchymal stem cell-extruded nanovesicles through a bio-responsive scaffold for acute spinal cord injury treatment[J]. Int J Pharm, 2025, 671:125222. DOI:10.1016/j.ijpharm.2025.125222.

[65] Yang J, Ucakar B, Vanvarenberg K, et al. Nanoparticles loaded with a CSF1R antagonist selectively depletes microglial cells and modulates inflammation in spinal cord injury[J]. J Control Release, 2025, 386:114079. DOI:10.1016/j.jconrel.2025.114079.

(修回日期:2026-05-10)
(本文编辑:易 浩)

《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍 勇 蔡 斌 蔡西国 陈 翔 陈卓铭 丁旭东 何晓阔 黄 怀 贾 杰 江 山
康治臣 兰 月 李旭红 李 哲 刘雅丽 罗 春 舒 彬 宋振华 万春晓 王宏图
王红星 王永慧 温红梅 吴 涛 夏文广 项 洁 胥方元 徐光青 杨初燕 杨永红
余 波 张立新 周 云 朱美兰