

电刺激促进脊髓损伤修复的研究进展

郑诗浩, 郝嘉淳, 梁锦基, 潘皓烨, 高建超, 封红青*

中国科学院大学材料科学与光电技术学院, 北京 101408

* 联系人, E-mail: fenghongqing@ucas.ac.cn

国家自然科学基金(批准号: 82322037)资助

收稿日期: 2026-01-14; 接受日期: 2026-03-13

摘要 脊髓损伤(SCI)是一种严重的中枢神经系统疾病。传统观点认为 SCI 修复极其困难, 但近年来脊髓电刺激治疗在促进 SCI 修复方面展现出巨大的潜力。本文系统阐述了三种主流的脊髓电刺激方案的发展历程和调控机制。振荡电场刺激(OFS)在损伤平面上施加周期性反转电场以促进轴突再生; 硬膜外电刺激(EES)通过激活损伤节段以下的感觉-运动环路, 在恢复行走与改善部分生理功能方面取得突破; 髓内微电极刺激(ISMS)通过微针电极刺激髓内特定位点来实现精准的肌肉调控。电刺激可通过微观(调节微环境、促进轴突再生与干细胞迁移分化)、介观(激活中枢模式发生器)和宏观(重塑神经环路)多层次机制协同促进修复。未来的脊髓电刺激研究需聚焦个性化参数、新型生物相容电极及多学科联合策略, 以推动其临床应用, 最终挑战 SCI“不可逆”的固有认知。

关键词: 脊髓损伤 振荡电场刺激 硬膜外电刺激 髓内微电极刺激

脊髓损伤 (Spinal cord injury, SCI) 是指各种原因导致的脊髓形态和结构的破坏, 会导致损伤节段以下的感觉、运动和自主神经的功能障碍, 是一种严重致残性疾病。脊髓损伤主要由高坠、跌倒和交通事故引起, 被认为是全球健康的重点问题^[1]。据世界卫生组织(World health organization, WHO)估计, 全球每年大约新增 25 万至 50 万的脊髓损伤患者^[2]。《中国脊髓损伤者疾病负担及生活质量最新调研报告 2023 版》显示, 中国现存脊髓损伤患者约 374 万人, 每年新增脊髓损伤患者约 9 万人^[3]。虽然有部分脊髓损伤患者在损伤后表现出一些自发恢复, 但大多数脊髓损伤程度严重的患者会具有永久性症状, 继而给他们的生活带来长期的负面影响^[4]。脊髓损伤不仅会给患者和家庭造成护理和心理方面的巨大压力, 而且还会因为生产力的损失和高昂的医疗康复费用为社会带来沉重负担^[5]。

脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统损伤。在中枢神经系统中, 神经元的再生与功能恢复是相当困难的。在损伤处的早期愈合会形成胶质瘢痕, 严重阻碍轴突的再生及其与靶细胞的重新连接, 最终导致损伤平面以下神经功能的丧失。中枢神经损伤一度被认为不可恢复, 但近二十年来, 越来越多的研究发现中枢神经的损伤后修复也有可能发生^[6]。基于神经对电场具有高敏感性, 电刺激是被寄予厚望的脊髓损伤治疗手段, 而近年来电刺激确实在脊髓损伤的临床研究方面取得重要突破, 为治疗带来了曙光。

本文总结了几十年来电刺激在治疗脊髓损伤方面的主要研究方向和重要进展。主要包括振荡电场刺激(Oscillating field stimulation, OFS)、硬膜外电刺激(Epidural electrical stimulation, EES)以及髓内微电极刺激(Intraspinal microstimulation, ISMS)这三大类方案(图 1)。并总结了电刺激促进脊髓损伤修复的生物学机制, 为开发更为先进的脊髓损伤电刺激治疗方案提供参考。

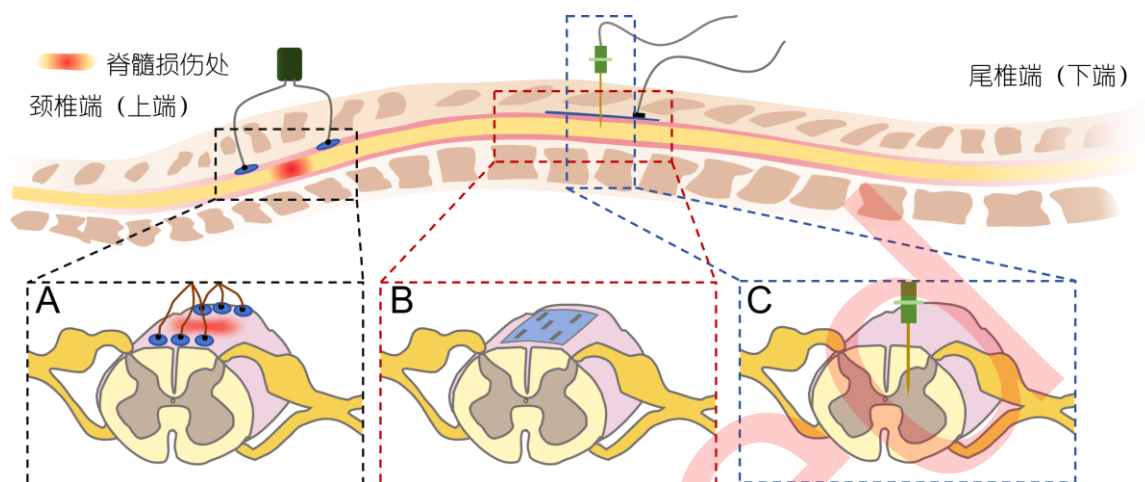


图 1 适用于脊髓损伤治疗的三种电刺激方案示意图. A) OFS 电极位于脊髓损伤平面的上下两端, 以促进损伤处神经再生为目标; B) EES 的桨状电极包括柔性基底和一系列金属触点电极, 插入脊髓损伤平面下端的硬膜外, 通过触点电极刺激脊髓驱动下肢运动; C) ISMS 使用针状电极, 插入脊髓损伤平面下端的髓腔内的特定位置处, 进行精准的脊髓点位电刺激来驱动下肢运动

Figure 1 Schematic diagram of the three electrical stimulation strategies for SCI treatment. A) OFS electrodes are placed above and below the injury site to promote neural regeneration; B) EES uses a flexible paddle with multiple-contact electrodes placed in the epidural space below the injury level to activate lower limb motor circuits; C) ISMS employs micro-needle electrodes inserted into a specific site of the spinal cord to elicit precise muscle movements

1 在脊髓损伤平面上下两端施加电刺激的治疗方案——振荡电场刺激 OFS

该方案起源于 1950 年前后, Marsh G 等一批研究者所开展的工作^[6]. 他们发现在 50-1000mV/mm 的直流电场下, 爪蟾、鸡胚等多个物种的离体神经元细胞轴突都会特异性地向电场的阴极生长, 并有更多的神经突形成^[7-10]. 1980 年后, 以 Borgens RB 教授为代表的研究者们, 在豚鼠、犬等动物体内, 进行了多例直流电刺激促进脊髓损伤修复的在体实验, 证明直流电场在体内可以显著促进损伤后脊髓神经元轴突的分支形成和向阳极的生长, 实现体内的神经再生, 而且部分实验动物实现了皮肤躯干肌反射功能以及感觉、运动功能的恢复^[11-14]. 在 1990 年前后, 研究者们发现将电刺激器的阴极置于豚鼠的脊髓损伤病灶的头端, 在施加电场治疗后可以恢复皮肤触觉刺激后的皮节肌反射^[15]. 但单纯的直流电场刺激只能在阴极方向产生促进神经再生的作用, 为了更好地让电场在体内更好地促进脊髓双向神经通路的修复, 研究者们又设计出了 OFS 用于动物实验^[16]: 每 15 分钟改变一次直流电场方向, 以确保脊髓中上行和下行的神经元轴突再生都得到有效的促进. 科研人员进行了多种犬类实验后发现, 接受了 OFS 的组别在五项神经功能检查中均获得了最高的评分, 包括浅表疼痛感知、深度疼痛感知、本体感觉定位、行走能力以及脊髓诱发电位测量的神经信号传导这五项指标^[17,18]. 这一结果不仅验证了 OFS 对多项神经功能有促进作用, 也标志着脊髓损伤修复研究从局部反射恢复向系统功能重建的递进. 2001 年, OFS 被批准在脊髓损伤病人中进行 I 期临床试验, 应用于 10 位急性创伤性脊髓损伤的病人^[19]. 具体地, 刺激电极被植入脊髓损伤平面上下两端的椎旁肌处, 营造出 500 μ V/mm 的直流电场; 该电场每 15 分钟转换一次正负极方向. 病人在受伤后 3 周之内植入了 OFS 设备, 在经过 15 周的治疗后, 除一人失去联系外, 其余 9 人的感觉敏感性测试得分与无治疗组的历史数据相比均有极为显著的提高; 其中 7 人在运动能力的测试中表现出了明显的改善. 之后又有 4 位新的病人被纳入临床实验, 治疗效果与上一批非常一致^[20]. 但该实验由于设计问题引发了一些争议, 包括未设置同期对照组, 而是以历史数据为基准进行比较, 以及未能排除抗炎激素药物的影响等^[21]. 此后, 基于 OFS 的治疗又继续发展出一些改良的方案, 包括经皮电刺激^[22]、夹脊电针^[23]等. 例如在 2024 年, Rossini PM 团队证明了经皮脊髓电刺激有助于促进对损伤部位的运动神经元的神经调控, 实现了对颈脊髓损伤患者的手指运动功能的改善^[24]. 该方向重要的研究节点和事件总结如图 2 所示.

在上述两次临床实验之后, OFS 方法的治疗在动物模型中也进行了一些更加深入的研究. 脊髓挫伤大鼠的运动功能可在无干预情况下有一定程度的自发恢复, 但恢复效果会随时间而停滞^[25]. 在 2022 年, Bai JZ 等对脊髓挫伤的大鼠进行了 12 周的 OFS 治疗, 发现 OFS 组的 SCI 大鼠后肢运动功能和运动诱发电位在每个时间点都持续改善, 但这需要 OFS 的治疗时间达到 6 周以上才能实现^[26]. 在 2023 年, Lu BT 等将一种面积仅为 1cm² 的仿生 z 型摩擦纳米发电机植入到鼠的右肘关节后侧附近, 并将关节屈伸的动能转化为电能, 产生的电流被传递到脊髓损伤的两端, 同时还并联刺激双下肢的坐骨神经, 以类似 OFS 的方式来刺激损伤部位和坐骨神经, 实现了脊髓损伤大鼠的脊髓再生和运动功能的加速恢复^[27].

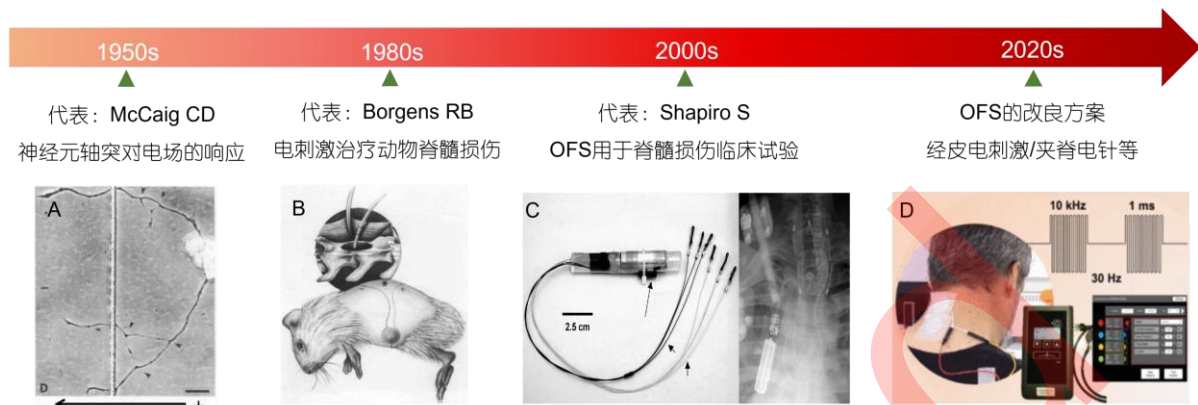


图2 采用振荡电场刺激 OFS 方案进行脊髓损伤治疗的主要发展历程(所有图片已授权使用). A) 1950 年代研究者发现在直流电场下轴突生长速度明显加快, 且定向阴极生长(图片引用自文献[10], 已获 The Company of Biologists 版权许可). B) 1980 年代研究者使用直流电场和 OFS 在动物体内治疗脊髓损伤(图片引用自文献[12], 已获 John Wiley and Sons 版权许可). C) 2000 年代植入式 OFS 装置用于临床试验(图片引用自文献[19], 已获 Journal of Neurosurgery Publishing Group 版权许可). D) 2020 年代, 越来越多的 OFS 改良方案出现(图片引用自文献[22], 开放获取).

Figure 2 The milestones in the development of OFS for SCI (all the images are authorized for use). A) 1950s: axonal growth acceleration and cathodal orientation under DC electric fields (Adapted from ref. [10] with copyright permission from The Company of Biologists. B) 1980s: DC and OFS applied in animal models of SCI (Adapted from ref. [12] with copyright permission from IEEE). C) 2000s: implantable OFS devices used in clinical trials (Adapted from ref. [19] with copyright permission from Journal of Neurosurgery Publishing Group). D) 2020s: emergence of modified OFS approaches such as transcutaneous stimulation (Adapted from ref. [22], Open Access).

2 在脊髓损伤平面下端施加电刺激的治疗方案——硬膜外电刺激 EES

EES 作为一种脊髓相关疾病的治疗方法, 其早期的应用主要集中在疼痛管理领域^[28]. 自 20 世纪 70 年代 Shealy CN 等研究者^[29]通过椎板切除术将电极放置于脊髓蛛网膜下腔进行高频电刺激以缓解难治性疼痛以来, EES 技术不断发展. 1978 年, 第一个依据美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)“用于缓解疼痛的植入式脊髓刺激器”的标准提出并最终确定方案的硬膜外神经电刺激器获得生产批准, 它是由硬膜外电极导线和刺激器构成的^[30]. 1989 年, 临床上第一次使用完全植入式的硬膜外神经电刺激器, 这是标志着 EES 技术在临床应用上的重要一步^[31]. EES 通过硬膜外穿刺针或局部小切口将一根或多根绝缘导线, 插入硬膜外腔, 在导线上裸露的电极点之间产生电脉冲, 向脊髓神经发送电刺激. 随着时间的推移, EES 电极发展为在柔性基底上通过印刷电路等方式制备裸露电极触点和封装电路的桨状电极, 进一步提高了电刺激的精确性和安全性.

2.1 硬膜外电刺激 EES 通过激活运动功能促进脊髓损伤修复

在镇痛方面的应用之外, 研究者们逐渐发现, EES 还能重新构建肌肉运动所需的神经-运动神经环路. 脊髓中原有的神经-运动神经环路由上行的感觉信息和由脑下达的运动指令构成, 但脊髓损伤会中断脊髓和脊髓上位中枢之间的神经信号传递, 造成运动障碍; 而在损伤部位下端进行 EES 可以重新激活这些回路, 从而改善运动功能^[1].

2017 年, 美国路易斯维尔大学的 Harkema S 团队报道, 在经过 3 年多的 EES 和运动训练后, 一名慢性完全脊髓损伤患者实现了在不借助 EES 的情况下自主的下肢站立和运动^[32]. 2018 年 9 月, 美国梅奥医疗中心的 Gill ML 教授团队报道了为患者的两腿设置独立的电极和刺激参数, 以 20Hz 左右交替的模式对患者实施 EES, 实现对患者双腿肌肉独立精细化控制, 让完全性脊髓损伤患者在康复训练和 EES 作用下实现独立行走^[33]. 2018 年 10 月, 瑞士洛桑联邦理工学院的 Courtine G 教授团队报道, 他们采用具有时间-空间特异性的 EES 参数, 并结合减重的下肢运动康复训练, 使 3 例因脊髓损伤导致下肢部分或完全瘫痪的患者获得了在 EES 辅助下自主行走的能力^[34]. 由此开始了 EES 治疗脊髓损伤的研究热潮.

随后, Courtine G 团队又为 9 名患者实施 EES 治疗, 恢复或提高了患者行走的能力, 并且在为期五个月的 EES 治疗停止后, 部分患者能够保持所获得的运动能力^[35]. 2022 年, 他们还通过电刺激腰骶段中参与腿部和躯干运动的背根神经集合, 使三名脊髓损伤患者在 1 天内就恢复站立、行走、骑车和游泳等运动能力^[36]. 这些 EES 治疗, 都注意到了在空间上精准靶向控制特定肌肉的脊髓神经后根(如控制腕关节、膝关节和踝关节的不同节段), 以及在上位中枢与步态周期中的不同阶段(如支撑期、推进期和摆动期)同步^[34]. 这种“时”与“空”的匹配, 使得 EES 能够增强运动神经元的兴奋性, 同时与残存的来自大脑的下行指令和自然感觉反馈协同作用, 从而恢复更为自然和可控的运动. 到了 2023 年, Courtine 团队通过最新的解码程序, 研制出脑-脊髓接口(Brain-Spine Interface, BSI), 实现大脑和脊髓的数字化连接, 这种新型的脑脊接口技术使患者可以通过意志来控制肌肉活动时间和幅度, 恢复对站立和行走的控制^[37]. 这一突破性进展意味着患者无需佩戴额外的运动传感器, 即可完成运动意图的检测并刺激脊髓驱动下肢运动, 在

开启装置数分钟后即可在患者体内产生效果，为脊髓损伤患者的康复提供了更为便利和自然的治疗选择。2024 年，我国苏州大学刘耀波团队报道了一种增强型 EES，通过结合 EES 和肌肉刺激，在 10~20Hz 的刺激频率下能够更加有效地促进神经回路重塑和神经轴突再生，使得脊髓神经环路更容易被激活，为 EES 治疗脊髓损伤提供了一种新的研究模型^[38]。

2.2 硬膜外电刺激的额外增益——对生理系统的影响

脊髓损伤病人的运动以及感觉功能严重受损，而如果他们自身还有基础性疾病，如高血压等心血管疾病以及糖尿病、胰岛素抵抗等代谢相关疾病，那么患者的病理负担会进一步加重，这也是造成脊髓损伤病人群体死亡的重要原因^[39]。先前有报告称，慢性脊髓损伤患者难以维持足够的全身血压，他们会因为血压失调而导致他们无法正常地进行独立活动^[40]。但是，腰骶脊髓的 EES 可以增加人体的外周血流量和血压^[41,42]，并能维持完全性脊髓损伤患者的正常血压^[43]。此外，Aslan SC 等人还证明了 EES 可以促进具有心血管功能障碍的脊髓损伤患者在站立时的血压保持正常水平^[44]。同样地，脊髓损伤患者因为对下尿道的意志控制几乎完全受损，所以他们的泌尿系统功能往往也会失调。Herrity AN 等人通过优化电刺激的各项参数，有效的促进了反射性膀胱排空，然后将这些刺激参数应用于其他四名患者，进一步证实了 EES 有能力提高中枢神经系统的兴奋性，从而控制包括泌尿系统在内的多项身体功能^[45]。后来，他们还通过结合运动功能恢复训练和硬膜外电刺激，成功地改善了膀胱容量、逼尿肌压力等生理参数^[46]。此外，还有许多课题组报道了 EES 能够改善肠道消化功能、性功能以及自主呼吸功能等^[47-49]。Creasey G 发现 EES 可以增强肠道蠕动，帮助粪便向直肠移动，并在刺激间歇期，肛门括约肌放松时，肠道平滑肌仍维持收缩压力，从而继续促进排便^[50]。此外，电刺激还能显著改善慢性便秘，缩短排便时间，减少人工辅助排便(如手挖、灌肠)的需求^[50]。这也进一步说明 EES 不仅有恢复运动功能的作用，而且还存在改善其它生理功能的额外增益，且可以通过优化刺激参数来增强这些效应^[51,52]。

总体而言，EES 作为一种神经电调控技术，在脊髓损伤治疗的研究史中脱颖而出(图 3)，在将来广泛应用于临床的康复治疗远景中也展现出巨大的潜力。随着技术的不断进步和临床试验的深入，EES 可以为脊髓损伤和神经系统疾病导致的感觉、运动和多种生理功能障碍的治疗提供新的希望和更多的可能性。

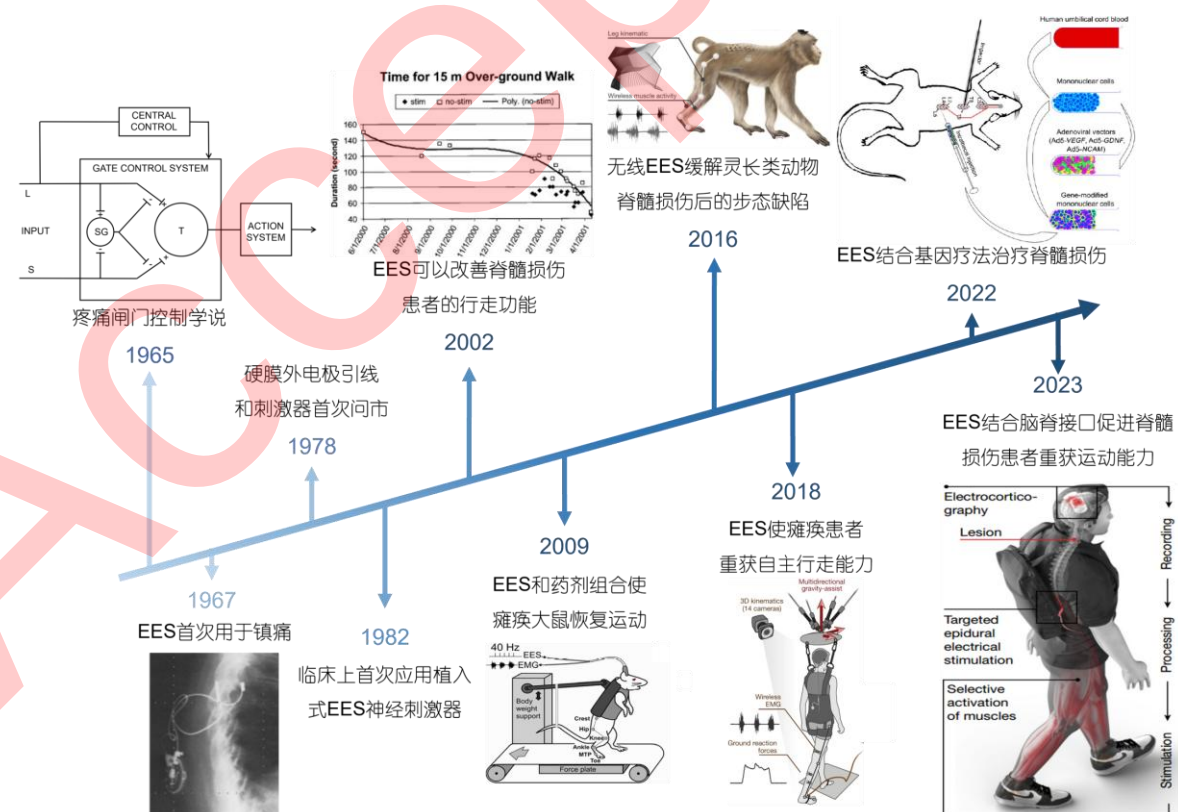


图 3 采用硬膜外电刺激方案进行脊髓损伤电刺激治疗的主要发展历程(所有图片已授权使用). 1965 年，疼痛闸门控制学说论证了电刺激会减轻疼痛(图片引用自文献[28]，已获 American Association for the Advancement of Science 版权许可). 1967：EES 首次用于临床镇痛(图片引用自文献[29]，已获 Wolters Kluwer Health 版权许可). 1978：第一种硬膜外电极引线和刺激器在 FDA 制定的标准下批准生产^[30]；1982：临床上第一次应用完全植入式的 EES 神经刺激器^[31]；2002：报道 EES 可以改善脊髓损伤病人的行走功能(图片引用自文献[53]，已获 Springer Nature 版权许可). 2009：发现通过 5-羟色胺能激动剂和 EES 组合使瘫痪大鼠恢复运动(图片引用自文献[54]，已获 Springer Nature 版权许可). 2016：通过脑-脊柱界面减轻灵长类

动物脊髓损伤后的步态缺陷^[53](图片引用自文献[55], 已获 Springer Nature 版权许可).2018: 在 EES 辅助下使 3 例瘫痪患者重获自主行走能力^[34](图片引用自文献[34], 已获 Springer Nature 版权许可).2022:EES 结合基因疗法治疗脊髓损伤, 明显改善了大鼠的膝关节运动功能(图片引用自文献[56], 开放获取).2023: 新型脑-脊髓接口可以快速识别患者的运动意图, 并自然地控制患者的腿部运动(图片引用自文献[37], 已获 Springer Nature 版权许可).

Figure 3 The timeline of key advances in the EES treatment for SCI (all the images are authorized for use). In 1965, gate control theory of pain was proposed by Melzack et al.^[28] (Adapted from ref. [28] with copyright permission from American Association for the Advancement of Science). In 1967, EES was used for the first time in clinical analgesia (Adapted from ref. [29] with copyright permission from Wolters Kluwer Health). In 1978, first epidural electrode leads and stimulators were approved for production under FDA-established standards^[30]; First clinical application of a fully implantable EES system^[31] in 1982; EES was reported to improve walking in SCI patients^[54] in 2002 (Adapted from ref. [53] with copyright permission from Springer Nature). Restoration of locomotion in paralyzed rats through a combination of serotonin agonists and EES^[55] in 2009 (Adapted from ref. [54] with copyright permission from Springer Nature). The brain-spine interface was shown to alleviate gait deficits in primates^[55] in 2016 (Adapted from ref. [55] with copyright permission from Springer Nature). EES enabled independent walking in three paralyzed individuals^[34] (Adapted from ref. [34] with copyright permission from Springer Nature). EES combined with gene therapy improved motor function in rats^[56] in 2022 (Adapted from ref. [56], Open Access). In 2023, a novel brain-spinal cord interface was reported to rapidly identify patients' motor intentions and naturally control their leg movements^[37] (Adapted from ref. [37] with copyright permission from Springer Nature).

3 在脊髓椎管内施加电刺激的方案——髓内微电刺激 ISMS

ISMS 是另一种激活脊髓网络的电刺激类型, 它也在脊髓损伤电刺激治疗的研究历史中得到了长时间的广泛关注(图 4). EES 对脊髓的刺激虽然在临床上有效, 但存在刺激部位不精准的问题, 要想重建脊髓损伤患者步态的协调性, 需要非常复杂的电极触点和参数程控才能实现. 而 ISMS 是将直径几十微米的微型电极刺入脊髓内部进行电刺激的方案, 它可以对脊髓的某个特定部位进行精准电刺激, 进而能够更加精确地控制生物体的肢体运动. 早在 1940 年, Renshaw B 就首次利用髓内微电极技术测量了猫的 α -运动神经元的突触延迟时间^[57]. 后来, Zimmermann M 等人又使用 ISMS 技术检测神经纤维的兴奋性^[58]. 在 1991 年, Bizzi E 等人使用 ISMS 研究了控制肢体运动的脊髓神经回路, 提出了“运动基元”假说^[59]. 由于不同的肌肉运动单元的激活需要在脊髓的不同位置进行靶向刺激, 因此有越来越多的科学家们详细地研究了这些运动反应, 得到了一系列触发不同躯体运动的有效参数. 在 2007 年, Leblond H 等研究者发现 ISMS 诱导的猫的运动特征随刺激脊髓节段的不同而不同, 且低强度(20–90 μ A)和低频率(2–6Hz)的电刺激参数是诱导猫持久运动的最佳选择^[60]. 同年, Grahn PJ 等研究者将 ISMS 系统植入至大鼠 L2–L4 节段, 在每个刺激电极位置, 脉冲宽度和频率分别设为 0.2ms 和 25Hz, 刺激幅度从 10 μ A 至 100 μ A 线性增加, 直到通过无线电刺激激活预定的目标后肢运动^[61]. 2017 年, Borrell JA 等研究者通过髓内微电极对脊髓内部的 16 个位点进行靶向刺激, 刺激由三个双相脉冲序列组成, 以 300Hz 的频率输出 0.2ms 的方波脉宽, 每次刺激之间间隔 1s, 随后, 电流强度从 0 μ A 开始, 以 1 μ A 的梯度增加, 直到每次刺激都引起一致的运动, 最终以此方法系统性地构建了脊髓位点-运动功能映射图谱, 其中涵盖多种下肢关节运动、上肢远端精细运动(手指屈伸)以及躯干稳定性的神经调控位点和特征参数^[62]. 此外, Mercier LM 等研究者发现 ISMS 还可以有效刺激膈肌肌肉, 缓解大鼠颈部脊髓损伤后的呼吸困难^[63]. 但是, ISMS 毕竟是一种有创操作, 会对脊髓产生额外损伤. 例如电极插入脊髓会引起相应部位的炎症, 随后还可能造成组织纤维化; 也会导致生物电子界面的电阻抗增加, 从而造成电极性能的逐步削弱乃至失效. 在 2010 年时, Mushahwar V K 等人证实一些髓内微电极的植入有一定的组织耐受性^[64]; 但是电极材料的安全性和有效性的平衡统一始终是推动 ISMS 实现临床应用必不可少的一道难题. 在 2019 年, Vara H 等人为补偿微小型电极的高阻抗、低电流等问题开发了一种新型的由导电聚合物涂层包裹的碳微纤维电极^[65], 这种电极在降低对脊髓有创损伤的同时能够延长使用寿命, 提高电刺激疗效. 未来, 科研工作者需要进一步开发更加安全和高效的髓内微电极以及更加合理的电极髓内固定策略, 为该方法在脊髓损伤治疗的临床应用奠定基础.

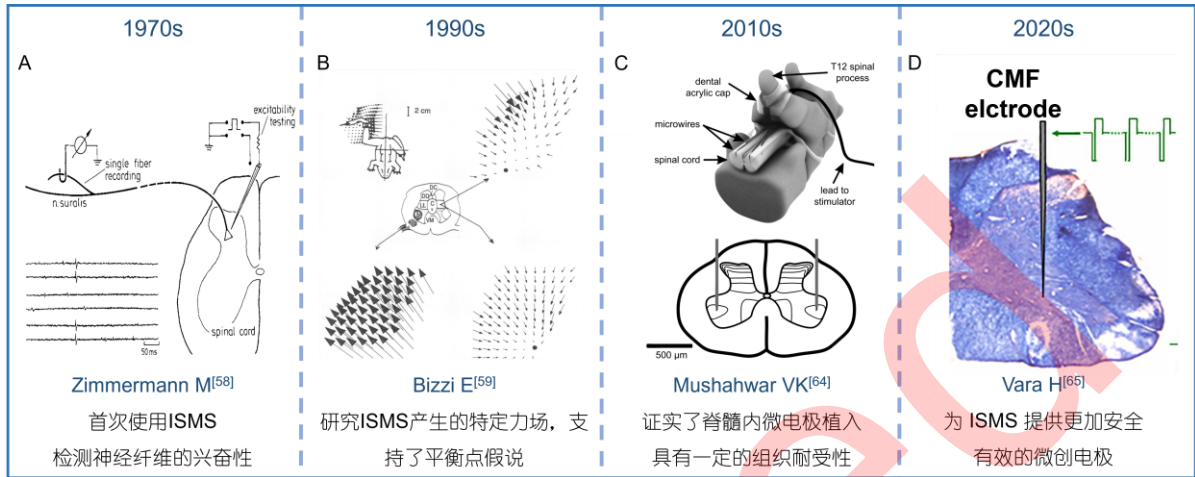


图 4 采用 ISMS 进行脊髓损伤治疗的主要发展历程(所有图片已授权使用). A) 1970s: 首次使用 ISMS 检测神经纤维的兴奋性^[58](图片引用自文献[58], 已获 Springer Nature 版权许可). B) 1990s: 研究 ISMS 产生的特定力场, 支持了平衡点假说^[59](图片引用自文献[59], 已获 American Association for the Advancement of Science 版权许可). C) 2010s: 证实了脊髓内微电极植入具有一定的组织耐受性^[64](图片引用自文献[64], 已获 Elsevier 版权许可). D) 2020s: 为 ISMS 提供更加安全有效的微创电极^[65](图片引用自文献[65], 开放获取).

Figure 4 The historical progression of the ISMS research for SCI (all the images are authorized for use). A) In the 1970s, ISMS was used to assess nerve fiber excitability^[58] (Adapted from ref. [58] with copyright permission from Springer Nature). B) In the 1990s, studies on ISMS-induced force fields supported the equilibrium-point hypothesis^[59] (Adapted from ref. [59] with copyright permission from American Association for the Advancement of Science AAAS). C) Tissue tolerance to implanted microelectrodes^[64] was demonstrated in the 2010s (Adapted from ref. [64] with copyright permission from Elsevier). D) In the 2020s, safer and more effective minimally-invasive electrodes for ISMS was developed^[65] (Adapted from ref. [65], Open Access).

4 电刺激促进脊髓损伤后功能恢复的治疗机制

严重的脊髓损伤会中断大脑向下行通路发出的指令, 从而无法激活控制人体运动的神经元, 最后导致瘫痪. 而电刺激在促进损伤后的神经修复和运动功能恢复方面展现了强大的能力. 因此, 电刺激促进脊髓损伤修复和患者康复的作用机制, 也是大家非常感兴趣的问题. 本文将从微观、介观和宏观三个层面讨论电刺激促进脊髓损伤修复的机制. 在微观层面, OFS 可调控膜电位与离子通道活性, 引导轴突定向生长并促进其再生甚至穿过胶质瘢痕; 还能募集内源或外源性干细胞, 促进其向损伤部位迁移和增殖来促进修复^[66-68]; 同时, OFS 还可减轻继发性炎症反应与氧化应激, 抑制胶质瘢痕形成, 创造有利的再生微环境^[69]. 在介观层面, EES 可以激活脊髓中控制节律运动的中枢模式发生器(Central pattern generator, CPG), 从而促进功能恢复. 在宏观层面, EES 通过激活脊髓中的特定中间神经元群体, 重塑神经环路, 从而促进脊髓损伤修复^[35,70]. 因此, 电刺激为脊髓损伤修复提供了多层次的干预机制.

4.1 微观机制: 电刺激通过促进神经再生以及改善再生微环境促进脊髓损伤修复

在微观层面, 脊髓电刺激可以通过诱导轴突再生和定向生长来促进修复, 也可以调节膜电位与离子通道活性、调控基因的表达等方式, 影响神经元的电生理特性和分子生物学行为, 改善神经元的再生能力. 这是作用于损伤部位的 OFS 促进脊髓损伤修复的主要机制. EES 虽然没有直接作用在损伤部位, 但在这个方面也有一些报道.

从早期直流电场到如今的 OFS, 一直有文献报道电场能够促进神经细胞的定向生长、迁移和轴突再生, 从而有利于重建神经连接、促进修复. 在 1986 年, Borgen RB 等人在成年豚鼠的脊髓背柱部分切断后, 植入直流电场刺激装置(阴极位于损伤处头侧), 持续施加约 40 μ V/mm 的电场, 发现电场处理组的轴突能够长入胶质瘢痕, 甚至绕过损伤区进入头侧脊髓段, 而对照组轴突则终止于损伤区尾侧, 未见再生. 这在哺乳动物中枢神经系统中证明弱电场可以诱导轴突再生^[12]. 后来, 他们使用罗丹明标记的葡聚糖进行轴突追踪, 结合激光共聚焦显微镜, 观察电场对豚鼠脊髓半切模型中轴突再生的影响. 研究发现电场不仅可以促进轴突绕过损伤区, 还能诱导其分支增多、路径更复杂, 甚至有细支穿过瘢痕进入头侧段(图 5a), 而对照组仍无类似再生现象^[71]. 此外, OFS 也可以有效降低星形胶质细胞的增殖活性并诱导细胞呈现有序线性分布特征, 减少星形胶质细胞的交织, 抑制神经胶质瘢痕的形成, 从而为轴突再生提供空间并促进其穿越瘢痕^[16,26].

另一方面,电刺激还可以调控基因表达、募集干细胞迁移分化从而促进神经元发育,在促进脊髓损伤修复方面表现出巨大潜力^[72]。Samaddar S等发现在损伤处的原位电刺激能够提高神经生长因子和脑源性神经生长因子的分泌,促进干细胞和祖细胞向脊髓损伤部位的增殖和迁移,并分化为神经元细胞,进而帮助损伤修复^[73]。Shen CL等发现 OFS 通过下调 miR-124 表达并增加 Tal1 含量,从而促进神经干细胞增殖分化产生新生神经元^[74]。Fang C 等发现 OFS 也可能通过 Wnt 信号通路促进神经干细胞向神经元和少突胶质细胞分化,并可以增强轴突再生、髓鞘修复和运动功能恢复^[75](图 5b)。此外,Patil N 等发现尾神经电刺激可以促进移植至大鼠体内的脊髓源性干细胞(sNPC)更多的分化为少突胶质细胞,还能合成分泌促进轴突形成髓鞘的髓磷脂碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP),并且还能促进 sNPC 从注射部位向损伤部位迁移以及轴突和树突的长距离延伸生长^[76,77]。Li G 等证明了 EES 通过抑制脊髓损伤后 BMP4-Smad1/5/9 信号通路,可以减少脊髓中少突胶质细胞和髓磷脂的损失,增强脊髓白质中少突胶质细胞的分化^[78],从而尽可能地保证少突胶质细胞能够用髓鞘包裹轴突,起到供养、保护和促进轴突再生的作用^[79]。由此可见,电刺激可以通过调控相关基因和蛋白的表达,达到募集干细胞迁移和诱导其分化、促进轴突再生以及保护髓鞘的目的,从而实现了对脊髓损伤的修复。

在微环境方面,神经炎症是脊髓损伤后主要的继发性变化之一,在调节急性和慢性脊髓损伤的病理进展中发挥着重要的作用^[80]。而氧化应激反应作为脊髓损伤之后主要的次级病理机制^[81],它的发生和炎症反应密切相关。在脊髓损伤的急性期,活性氧和活性氮等自由基水平升高,这些自由基来源于受损的线粒体和炎症细胞^[82]。因为脊髓中存在许多对脂质氧化应激敏感的多不饱和脂肪酸,它们对脂质衍生的氧化应激,特别是脂质过氧化过程非常敏感^[83]。因此,活性氧与膜表面的多不饱和脂肪酸反应,产生高细胞毒性化合物并直接破坏细胞膜功能,导致离子失衡,从而加速细胞死亡^[84,85]。Huo XL 等人^[69]报道 OFS 可以显著降低脊髓损伤后 48 小时内基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和巨噬细胞抑制因子互变异构酶(Macrophage inhibition factor, MIF)的活性,从而减少继发性炎症反应对脊髓恢复的影响。Mu ZP 等^[86]探索了通过结合间充质干细胞和 EES 在脊髓损伤恢复方面的协同作用,结果表明,在急性炎症期间这种结合治疗可以显著控制炎症反应,抑制小胶质细胞极化,并能减少纤维化瘢痕的形成。上述研究表明,电刺激可以通过调节炎症和氧化应激反应来改善损伤部位的微环境,从而保护神经细胞免受炎症损伤。

4.2 介观机制:电刺激通过激活中枢模式发生器促进脊髓损伤修复

在脊髓中,存在被称为“中枢模式发生器(Central pattern generator, CPG)”的特定神经网络,可自主产生节律性的运动模式,在脊髓里主要位于颈膨大和腰膨大区域,通过独立于感觉输入和大脑调控的神经网络机制,分别驱动上肢运动和下肢行走的节律性传出。而 EES 可通过刺激颈膨大和腰膨大部位的神经,激活 CPG 促进上肢或下肢节律性运动的产生^[87]。

CPG 在动物中的存在是大家普遍公认的。CPG 是一个脊内神经网络,控制着动物的节律性运动行为^[88,89]。2012 年,Zhong GS 等在新生小鼠脊髓中研究了在虚拟运动过程中出现的“运动删除”现象。他们发现大多数“删除”属于“非重置型”,并在此基础上提出 CPG 具有两级结构:节律生成层与模式形成层^[90]。2022 年,Chalif JI 等证实 CPG 中的腹侧脊髓小脑束神经元是驱动小鼠在新生儿期和成年期产生和维持运动行为的必要且充分的核心成分^[89]。CPG 在人类脊髓中是否存在,有一些学术争议。很多进行 EES 研究的学者支持 CPG 的存在。Minassian K 及其同事在对一名完全性胸段脊髓损伤的患者施加 EES 后发现,EES 能够诱导产生类似正常步行的节律模式(如屈肌-伸肌交替和左右交替模式),之后发现胫骨前肌(屈肌)活动突然消失,但其他肌肉仍在活动,然而一段时间后屈肌的运动频率又恢复正常节律,这与在动物中发现的 CPG 的关键特征——节律生成层和模式形成层的可分离性高度契合,为人类脊髓中存在 CPG 提供了重要支持^[81](图 5c)。特定频率的 EES 激活腰骶段 CPG,使其在缺乏上位中枢输入时仍然能产生节律性输出。Harkema S 等将 EES 电极植入到脊髓损伤患者的 L1~S1 节段,通过刺激腰骶段脊髓的背根传入纤维,从而提升脊髓运动神经元和中间神经元的兴奋性,使 CPG 能够对来自站立和踏步的感觉输入作出反应^[70]。在患者站立时,下肢双侧负重引发了持续性肌电活动,而在踏步时交替负载和髌膝踝屈伸引发了节律性交替的肌电活动^[70]。这些研究成果表明 EES 可重启 CPG 对于本体感觉传入的响应能力从而帮助完全性脊髓损伤患者重拾运动功能。

4.3 宏观机制:电刺激通过重塑神经环路促进修复

在激活 CPG 之外,EES 还能通过激活原本沉默的神经元、建立新的神经环路的机制来实现脊髓损伤后的功能重建。脊髓的挫伤中断了来自损伤平面上方的胸段和颈段的神经元、红核以及运动皮层中几乎所有神经元的投射,而只有位于前庭核、中缝核、锥体束以及腹侧巨细胞网状核的一部分投射神经元可能保留了与腰椎节段的连接^[92]。换言之,在非完全截瘫的脊髓损伤患者体内,巨细胞网状核神经元能将来自运动皮质神经元的信号传递到腰椎脊髓,保留了调节下肢肌肉活动的功能。

Courtine G 教授课题组的研究发现施加 EES 激活运动皮层神经元能够即时提高患者的抬步高度,提升下肢运动能力^[35],这种改善与兴奋性腰椎脊髓中间神经元群体(SC^{Vsx2::Hoxa10})密切相关。他们进一步发现,在 EES 后,大直径传入神经元与 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元之间的 vGluT1 突触数量显著增加。这表明 EES 增强了感觉输入到这些关键神经元的突触连接,是神经环路重建的直接证据。同时,网状脊髓神经元投射到 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元的数量显著增加。这表明 EES 恢复了从脑干到脊髓的下行通路,进一步支持了神经环路的重塑(图 5d)。因此,EES 能够通过招募大直径传入神经来恢复行走,而这些位于背根神经节的大直径传入神经元和网状脊髓神经元的直接突触投射都会汇聚到 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元上。经过 EES 治疗后,

SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元的转录活性增加了一倍左右, 投射密度增加了两倍^[35]。光遗传学方法证明了这种中间神经元(SC^{Vsx2::Hoxa10})的正常发育是中度脊髓损伤后功能自发恢复的必要条件, 选择性抑制 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元可完全阻断该恢复进程。而在健康小鼠中, 抑制 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元活性后, 其基础运动功能不会受到影响^[35], 表明该神经元群体在生理条件下并不参与运动调控, 其功能激活为损伤病理条件下的特异性代偿机制。这种可贵的功能代偿机制, 成为脊髓损伤修复过程中感觉运动功能重建的关键靶点。

综上, 目前研究证实了, EES 可以加强皮质-脊髓连接并调节本体脊髓神经网络中的神经可塑性, 激活脊髓中潜伏的神经元群体, 重塑从脊髓到脑的宏观神经环路, 帮助患者重建感觉运动功能。

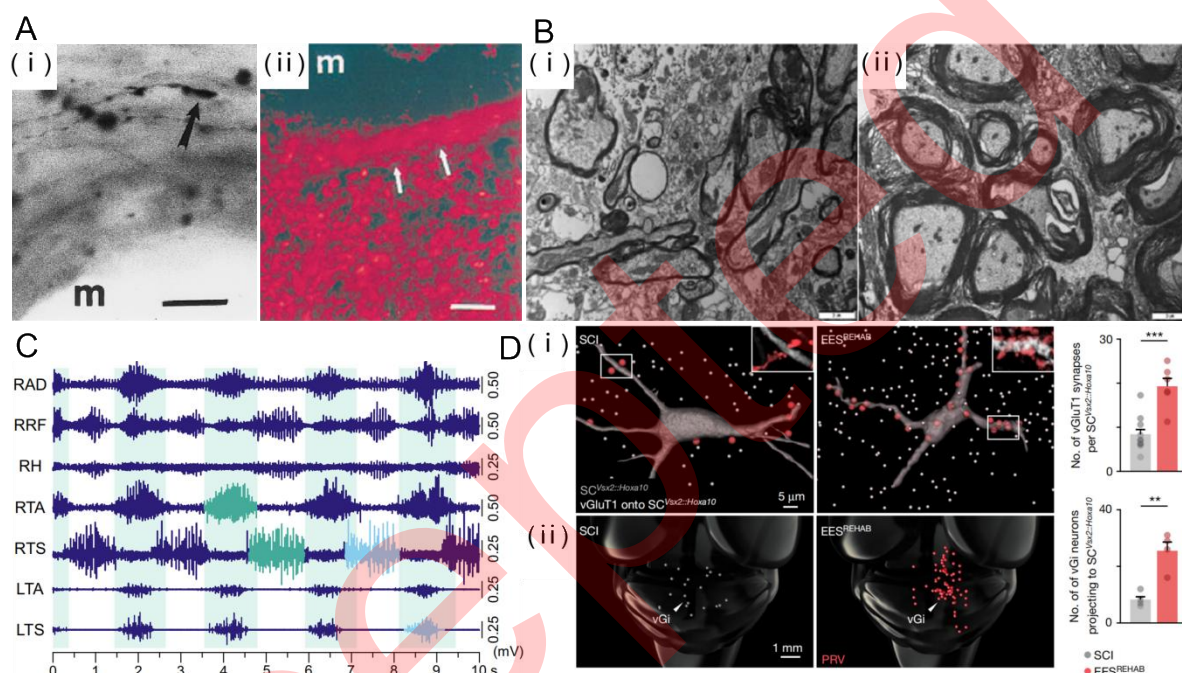


图 5 电刺激促进脊髓损伤修复的机制(所有图片已授权使用)。A) 微观机制: 直流电场刺激促进脊髓损伤处的轴突再生。i) 在直流电刺激治疗组的脊髓中发现很多细长的新生轴突围绕着损伤标记处 m 生长, 并具有膨大的末端(黑色箭头; 比例尺 40 μ m); ii) 直流电刺激促进轴突长入脊髓损伤标记处 m, 并分支出许多小突起(白色箭头; 比例尺 10 μ m)^[71](图片引用自文献[71], 已获 Elsevier 版权许可)。B) 微观机制: OFS 促进脊髓损伤后髓鞘的数量和厚度增加; i) 对照组; ii) OFS 组; (比例尺 2 μ m)^[75](图片引用自文献[75], 开放获取)。C) 介观机制: EES 能够激活 CPG 来调控下肢运动功能, 在一名瘫痪患者体内诱发了下肢的节律性运动模式, 在肌肉激活的两个不同阶段之间有明显的交替, 即同腿的拮抗肌肉(绿色波形)和双腿的一些同源肌肉(浅蓝色波形)的互反活动^[91](图片引用自文献[91], 开放获取)。D) 宏观机制: EES 通过重塑宏观神经环路促进对脊髓运动功能的修复。i) EES 增加了来自大直径传入神经元与脊髓中 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元之间形成的 vGluT1 兴奋性突触的数量; ii) EES 增加了从网状脊髓神经元投射到 SC^{Vsx2::Hoxa10} 神经元的突触密度^[35](图片引用自文献[35], 开放获取)。

Figure 5 The mechanisms of electrical stimulation in promoting SCI repair (all the images are authorized for use). A) the microscopic mechanism: the DC electric field enhances axonal regeneration at the injury site. i) Newly regenerated axons (black arrows) extend around the lesion; ii) axonal ingrowth (white arrows) and branching (red) into the lesion area^[71] (Adapted from ref. [71] with copyright permission from Elsevier). B) the microscopic mechanism: OFS promotes the migration of spinal neural progenitor cells toward the injury site. i) Control group; ii) OFS group^[75] (Adapted from ref. [75], Open Access). C) the mesoscopic mechanism: EES can activate the CPG to regulate lower limb motor function, inducing rhythmic locomotor patterns in the lower limbs of a paralyzed patient, i.e., the reciprocal activity of antagonistic muscles within the same limb (green waveforms) and certain homologous muscles between the two limbs (light blue waveforms)^[91] (Adapted from ref. [91], Open Access). D) the macroscopic mechanism: EES promotes the restoration of spinal motor function by remodeling macroscopic neural circuits. i) EES increases the number of vGluT1-positive excitatory synapses formed between large-diameter afferent neurons and SC^{Vsx2::Hoxa10} neurons in the spinal cord; ii) EES increases the density of synaptic projections from reticulospinal fibres onto SC^{Vsx2::Hoxa10} neurons^[35] (Adapted from ref. [35], Open Access).

5 总结与展望

脊髓损伤恢复是一个难度极大的课题,长期以来,研究人员尝试用各种方法来促进脊髓神经的再生和功能的恢复.电刺激作为一种符合神经生理和病理特征的治疗手段,在动物实验和人体实验中都表现出巨大的应用前景.电刺激治疗基于神经-肌肉系统的电响应特性,以及易于介入人体而且参数精准可控等性质,相比药物和生物疗法具有独特的优势.目前电刺激已成为脊髓损伤康复领域的重要突破口.从 OFS 的早期探索到 ISMS 的精准调控,再到 EES 的临床突破,技术迭代不断拓展治疗边界.未来,随着电子工程学、材料科学与神经分子生物学的交叉融合,电刺激技术有望从实验室走向更加广泛的临床应用,帮助更多患者重建运动功能、改善生活质量.

以这三种技术的发展历程来看, OFS 是从促进脊髓损伤处神经再生这一最直接的思路入手,而且是一个经典的由实验室发现推进到临床实验的治疗方案.其优势不仅体现在可促进双向神经再生和调节胶质瘢痕形成,还在于其技术路径具备一定的非侵入或微创化潜力,例如经皮电刺激、夹脊电针等改良方案,这为在避免手术相关风险方面提供了可能.然而该方案虽然在细胞实验层面具有充分的依据,且在多种动物体内也展现出了很好的治疗效果,但在临床实验中没有展现明显的优势,这说明了人体治疗的复杂性和打破常规思路的必要性.究其原因,可能是由于电场在人体内因组织尺寸与异质性发生衰减与分布不均造成的.需进一步研制与人体脊髓组织更加适配的电极和电源装置,并探索更加适宜的电刺激参数.

EES 原本用于镇痛,而后逐渐被发现能够在脊髓损伤之后,重新激活损伤下端的“感觉-运动回路”,使患者重新获得下肢运动的能力.通过精准的电学刺激、脑脊液接口硬件以及干细胞、基因疗法等措施的有效结合, EES 有望帮助更多患者恢复运动功能,改善生活质量.除了在恢复行走功能方面的突破, EES 还被证实能够协同改善心血管调节、泌尿功能、肠道蠕动乃至呼吸节律等多种自主神经功能,体现出多系统功能协同恢复的独特优势.这也为神经科学研究开辟了新的道路.另一方面,尽管 EES 在促进脊髓损伤后的功能恢复方面展现出了巨大潜力,但其仍有一些局限性.例如,不同患者对 EES 参数的反应存在显著差异,即治疗的个体差异性.这可能与损伤的程度、位置以及个体的神经生物学状态有关.目前, EES 的临床实验都是小规模实验,通常使用具有相似参与者特征的小样本量.将来拓展到大规模的临床样本时,需要为不同的患者制定个性化的治疗方案和刺激参数,会使整个康复治疗过程的费用相当可观,存在既耗时又费力的现象.需设法从生物学角度探究不同患者治疗个体差异的原因,例如是否存在某些对电刺激特异性响应的基因或者神经投射通路,明确 EES 在临床有效的适用指征,提升患者群体的治疗有效性.

ISMS 代表了电刺激向精准化发展的重要方向.其出于和 EES 相同的目的,都是为了激活损伤下端的“感觉-运动回路”,使患者重拾运动能力和进行康复训练. ISMS 最大优势在于极高的空间分辨率,能够实现对脊髓内部神经核团的精准定位刺激,从而实现对单一肌肉或精细动作的控制.通过系统性的脊髓内“功能图谱”绘制, ISMS 为理解运动控制的脊髓内部组织提供了重要工具.此外,它能减少 EES 的电流弥散、无法精准刺激靶位点的问题.然而,其强烈的侵入性导致了不可忽视的二次损伤风险:微电极的长期植入易引发慢性炎症反应、胶质增生及纤维化包裹,导致电极阻抗升高、刺激效能衰退;电极材料的机械可靠性与生物相容性尚未得到充分解决,且目前研究仍主要停留在临床前阶段,向人体试验转化的路径依然漫长.未来需要研制与脊髓组织弹性模量和界面阻抗相适配的柔性电极,并解决电极的生物黏附问题,来推动 ISMS 进入临床应用.

此外, EES 虽然相较于 ISMS 不会对脊髓本身产生太大的伤害.但是,植入硬膜外电刺激阵列电极时需要侵入性的外科手术,包括椎板切除术或椎板切开会^[83],这就会导致椎骨部分的永久损伤.并且对脊髓损伤患者进行的大部分椎板切除术以实现功能恢复是在 T10~L1 椎体水平进行的,该椎体水平是一个具有大量周围肌肉骨骼支撑结构的脊柱区域^[49],这可能会导致脊柱的稳定性下降以及术后感染风险的增加^[84].

综上, OFS、EES 与 ISMS 分别从“再生引导”、“环路激活”与“精准调控”三个维度推动了脊髓损伤电刺激治疗的发展.目前, EES 因其相对成熟的临床证据与多功能恢复潜力,最接近临床应用; OFS 需在电场优化与机制明确上寻求突破; ISMS 则寄望于电极材料与微创植入技术的革新.未来,这三类技术并非彼此替代,而可能趋向于互补与融合.通过跨学科协作与个性化治疗策略的构建,电刺激有望在脊髓功能重建领域发挥更加系统与深远的作用.这些研究成果可为治疗脊髓损伤等疾病提供重要的理论和实践指导,为脊髓损伤治疗开辟全新篇章,最终改写“不可逆损伤”的医学认知.

参考文献

- [1] FORMENTO E, MINASSIAN K, WAGNER F, et al. Electrical Spinal Cord Stimulation Must Preserve Proprioception to Enable Locomotion in Humans with Spinal Cord Injury [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(12): 1728-+.
- [2] FEHLINGS M G, TETREAULT L A, WILSON J R, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope [J]. *Global Spine Journal*, 2017, 7: 84S-94S.
- [3] 丁明甫. 中国脊髓损伤者生活质量及疾病负担调研报告 2023 版 [J]. 2023.DING M F. Report on Quality of Life and Disease Burden of Spinal Cord Injury Patients in China: 2023 Edition [J]. 2023.
- [4] BRADBURY E J, MCMAHON S B. Opinion - Spinal Cord Repair Strategies: Why Do They Work? [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7(8): 644-53.
- [5] ALIZADEH A, DYCK S M, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10.
- [6] MARSH G, BEAMS H W. In Vitro Control of Growing Chick Nerve Fibers by Applied Electric Currents [J]. *Journal of cellular and comparative physiology*, 1946, 27: 139-57.
- [7] JAFFE L F, POO M M. Neurites Grow Faster Towards the Cathode Than the Anode in a Steady Field [J]. *The Journal of experimental zoology*, 1979, 209(1): 115-28.
- [8] PATEL N, POO M M. Orientation of Neurite Growth by Extracellular Electric Fields [J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 1982, 2(4): 483-96.
- [9] HINKLE L, MCCAIG C D, ROBINSON K R. The Direction of Growth of Differentiating Neurones and Myoblasts from Frog Embryos in an Applied Electric Field [J]. *The Journal of physiology*, 1981, 314: 121-35.
- [10] MCCAIG C D. Nerve Branching Is Induced and Oriented by a Small Applied Electric Field [J]. *Journal of cell science*, 1990, 95 (Pt 4): 605-15.
- [11] BORGES R B, JAFFE L F, COHEN M J. Large and Persistent Electrical Currents Enter the Transected Lamprey Spinal-Cord [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*, 1980, 77(2): 1209-13.
- [12] BORGES R B, BLIGHT A R, MURPHY D J, et al. Transected Dorsal Column Axons within the Guinea-Pig Spinal-Cord Regenerate in the Presence of an Applied Electric-Field [J]. *Journal of Comparative Neurology*, 1986, 250(2): 168-80.
- [13] BORGES R B. Imposed Electrical Fields and Mammalian Spinal-Cord Regeneration; proceedings of the 1991 Annual International Conf of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Soc, Orlando, FL, F Oct 31-Nov 03, 1991 [C]. 1991.
- [14] BORGES R B, BLIGHT A R, MCGINNIS M E. Behavioral Recovery Induced by Applied Electric Fields after Spinal Cord Hemisection in Guinea Pig [J]. *Science (New York, NY)*, 1987, 238(4825): 366-9.
- [15] BORGES R B, BLIGHT A R, MCGINNIS M E. Functional Recovery after Spinal-Cord Hemisection in Guinea-Pigs - the Effects of Applied Electric-Fields [J]. *Journal of Comparative Neurology*, 1990, 296(4): 634-53.
- [16] MORIARTY L J, BORGES R B. An Oscillating Extracellular Voltage Gradient Reduces the Density and Influences the Orientation of Astrocytes in Injured Mammalian Spinal Cord [J]. *Journal of Neurocytology*, 2001, 30(1): 45-57.
- [17] BORGES R B, TOOMBS J P, BLIGHT A R, et al. Effects of Applied Electric Fields on Clinical Cases of Complete Paraplegia in Dogs [J]. *Restorative neurology and neuroscience*, 1993, 5(5): 305-22.
- [18] BORGES R B, TOOMBS J P, BREUR G, et al. An Imposed Oscillating Electrical Field Improves the Recovery of Function in Neurologically Complete Paraplegic Dogs [J]. *Journal of neurotrauma*, 1999, 16(7): 639-57.
- [19] SHAPIRO S A, BORGES R, PASCUZZI R, et al. 778 Phase 1 Trial of Oscillating Electrical Field Stimulation in Human Complete Spinal Cord Injury [J]. *Neurosurgery*, 2004, 55(2): 479.
- [20] SHAPIRO S. A Review of Oscillating Field Stimulation to Treat Human Spinal Cord Injury [J]. *World Neurosurgery*, 2014, 81(5-6): 830-5.
- [21] HAWRYLUK G W J, ROWLAND J, KWON B K, et al. Protection and Repair of the Injured Spinal Cord: A Review of Completed, Ongoing, and Planned Clinical Trials for Acute Spinal Cord Injury [J]. *Neurosurgical Focus*, 2008, 25(5).
- [22] INANICI F, BRIGHTON L N, SAMEJIMA S, et al. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Restores Hand and Arm Function after

- Spinal Cord Injury [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29: 310-9.
- [23] SUN Z, LUAN Y, YIN H, et al. Research Progress on Mechanism of Jiaji Electroacupuncture in the Treatment of Spinal Cord Injury by Regulating Cell Death [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(4): 2213-5.
- [24] PIERANTONI L, VECCHIO F, MIRAGLIA F, et al. Effects of Cervical Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation on Spinal Excitability [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2024, 168: 95-103.
- [25] YOU S W, CHEN B Y, LIU H L, et al. Spontaneous Recovery of Locomotion Induced by Remaining Fibers after Spinal Cord Transection in Adult Rats [J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2003, 21(1-2): 39-45.
- [26] WANG Y X, BAI J Z, LYU Z, et al. Oscillating Field Stimulation Promotes Axon Regeneration and Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury [J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(6): 1318-23.
- [27] LU B T, JIA S J, WANG Z Y, et al. Sensory-Motor Coupling Electrical Stimulation Driven by a Bionic Z-Structured Triboelectric Nanogenerator Improves Functional Recovery from Spinal Cord Injury [J]. *Nano Energy*, 2023, 107.
- [28] MELZACK R, WALL P D. Pain Mechanisms - a New Theory [J]. *Science*, 1965, 150(3699): 971-+.
- [29] SHEALY C N, MORTIMER J T, RESWICK J B. Electrical Inhibition of Pain by Stimulation of Dorsal Columns - Preliminary Clinical Report [J]. *Anesthesia and Analgesia Current Researches*, 1967, 46(4): 489-&.
- [30] HO J S, POON C, NORTH R, et al. A Visual and Narrative Timeline Review of Spinal Cord Stimulation Technology and Us Food and Drug Administration Milestones [J]. *Neuromodulation*, 2024, 27(6): 1020-5.
- [31] BUCHHAAS U, KOULOUSAKIS A, NITTNER K. Experience with Spinal Cord Stimulation (Scs) in the Management of Chronic Pain in a Traumatic Transverse Lesion Syndrome [J]. *Neurosurgical review*, 1989, 12 Suppl 1: 582-7.
- [32] REJC E, ANGELI C A, ATKINSON D, et al. Motor Recovery after Activity-Based Training with Spinal Cord Epidural Stimulation in a Chronic Motor Complete Paraplegic [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7.
- [33] GILL M L, GRAHN P, CALVERT J S, et al. Neuromodulation of Lumbosacral Spinal Networks Enables Independent Stepping after Complete Paraplegia [J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1677-+.
- [34] WAGNER F B, MIGNARDOT J B, LE GOFF-MIGNARDOT C G, et al. Targeted Neurotechnology Restores Walking in Humans with Spinal Cord Injury [J]. *Nature*, 2018, 563(7729): 65-+.
- [35] KATHE C, SKINNIDER M A, HUTSON T H, et al. The Neurons That Restore Walking after Paralysis [J]. *Nature*, 2022, 611(7936): 540-+.
- [36] ROWALD A, KOMI S, DEMESMAEKER R, et al. Activity-Dependent Spinal Cord Neuromodulation Rapidly Restores Trunk and Leg Motor Functions after Complete Paralysis [J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 260-+.
- [37] LORACH H, GALVEZ A, SPAGNOLO V, et al. Walking Naturally after Spinal Cord Injury Using a Brain-Spine Interface [J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 126-+.
- [38] ZHOU K, WEI W, YANG D, et al. Dual Electrical Stimulation at Spinal-Muscular Interface Reconstructs Spinal Sensorimotor Circuits after Spinal Cord Injury [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1).
- [39] CHOPRA A S, MIYATANI M, CRAVEN B C. Cardiovascular Disease Risk in Individuals with Chronic Spinal Cord Injury: Prevalence of Untreated Risk Factors and Poor Adherence to Treatment Guidelines [J]. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 2018, 41(1): 2-9.
- [40] CARLOZZI N E, FYFFE D, MORIN K G, et al. Impact of Blood Pressure Dysregulation on Health-Related Quality of Life in Persons with Spinal Cord Injury: Development of a Conceptual Model [J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 94(9): 1721-30.
- [41] HUBER S J, VAGLIENTI R M, HUBER J S. Spinal Cord Stimulation in Severe, Inoperable Peripheral Vascular Disease [J]. *Neuromodulation*, 2000, 3(3): 131-43.
- [42] YAMASAKI F, USHIDA T, YOKOYAMA T, et al. Artificial Baroreflex - Clinical Application of a Bionic Baroreflex System [J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 634-9.
- [43] HARKEMA S J, WANG S Q, ANGELI C A, et al. Normalization of Blood Pressure with Spinal Cord Epidural Stimulation after Severe Spinal Cord Injury [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2018, 12.
- [44] ASLAN S C, DITTERLINE B E L, PARK M C, et al. Epidural Spinal Cord Stimulation of Lumbosacral Networks Modulates Arterial

- Blood Pressure in Individuals with Spinal Cord Injury-Induced Cardiovascular Deficits [J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9.
- [45] HERRITY A N, WILLIAMS C S, ANGELI C A, et al. Lumbosacral Spinal Cord Epidural Stimulation Improves Voiding Function after Human Spinal Cord Injury [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8.
- [46] HERRITY A N, ASLAN S C, UGILWENEZA B, et al. Improvements in Bladder Function Following Activity-Based Recovery Training with Epidural Stimulation after Chronic Spinal Cord Injury [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 14.
- [47] DARROW D, BALSER D, NETOFF T I, et al. Epidural Spinal Cord Stimulation Facilitates Immediate Restoration of Dormant Motor and Autonomic Supraspinal Pathways after Chronic Neurologically Complete Spinal Cord Injury [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2325-36.
- [48] HACHMANN J T, GRAHN P J, CALVERT J S, et al. Electrical Neuromodulation of the Respiratory System after Spinal Cord Injury [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2017, 92(9): 1401-14.
- [49] PETTIGREW R I, HEETDERKS W J, KELLEY C A, et al. Epidural Spinal Stimulation to Improve Bladder, Bowel, and Sexual Function in Individuals with Spinal Cord Injuries: A Framework for Clinical Research [J]. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 2017, 64(2): 253-62.
- [50] CREASEY G. Electrical Stimulation of Sacral Nerves and Roots for Control of the Neurogenic Bladder and Bowel [J]. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 2023, 39: 102131.
- [51] HERMAN R, HE J, D'LUZANSKY S, et al. Spinal Cord Stimulation Facilitates Functional Walking in a Chronic, Incomplete Spinal Cord Injured [J]. *Spinal Cord*, 2002, 40(2): 65-8.
- [52] DORRIAN R M, BERRYMAN C F, LAUTO A, et al. Electrical Stimulation for the Treatment of Spinal Cord Injuries: A Review of the Cellular and Molecular Mechanisms That Drive Functional Improvements [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17.
- [53] CAPOGROSSO M, MILEKOVIC T, BORTON D, et al. A Brain-Spine Interface Alleviating Gait Deficits after Spinal Cord Injury in Primates [J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 284-+.
- [54] HERMAN R, HE J, D'LUZANSKY S, et al. Spinal Cord Stimulation Facilitates Functional Walking in a Chronic, Incomplete Spinal Cord Injured [J]. *Spinal Cord*, 2002, 40(2): 65-8.
- [55] COURTINE G, GERASIMENKO Y, VAN DEN BRAND R, et al. Transformation of Nonfunctional Spinal Circuits into Functional States after the Loss of Brain Input [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(10): 1333-U167.
- [56] FADEEV F O, BASHIROV F V, MARKOSYAN V A, et al. Combination of Epidural Electrical Stimulation with Ex Vivo Triple Gene Therapy for Spinal Cord Injury: A Proof of Principle Study [J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(3): 550-60.
- [57] RENSHAW B. Activity in the Simplest Spinal Reflex Pathways [J]. *J Neurophysiol*, 1940, 3(5): 373-87.
- [58] CARSTENS E, TULLOCH I, ZIEGLGANSBERGER W, et al. Presynaptic Excitability Changes Induced by Morphine in Single Cutaneous Afferent C-Fibers and a-Fibers [J]. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 1979, 379(2): 143-7.
- [59] BIZZI E, MUSSAIVALDI F A, GISZTER S. Computations Underlying the Execution of Movement - a Biological Perspective [J]. *Science*, 1991, 253(5017): 287-91.
- [60] BARTHÉLEMY D, LEBLOND H, ROSSIGNOL S. Characteristics and Mechanisms of Locomotion Induced by Intraspinal Microstimulation and Dorsal Root Stimulation in Spinal Cats [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(3): 1986-2000.
- [61] GRAHN P J, LEE K H, KASASBEH A, et al. Wireless Control of Intraspinal Microstimulation in a Rodent Model of Paralysis [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(1): 232-42.
- [62] BORRELL J A, FROST S B, PETERSON J, et al. A 3d Map of the Hindlimb Motor Representation in the Lumbar Spinal Cord in Sprague Dawley Rats [J]. *J Neural Eng*, 2017, 14(1).
- [63] MERCIER L M, GONZALEZ-ROTHI E J, STREETER K A, et al. Intraspinal Microstimulation and Diaphragm Activation after Cervical Spinal Cord Injury [J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(2): 767-76.
- [64] BAMFORD J A, TODD K G, MUSHAHWAR V K. The Effects of Intraspinal Microstimulation on Spinal Cord Tissue in the Rat [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(21): 5552-63.
- [65] VARA H, COLLAZOS-CASTRO J E. Enhanced Spinal Cord Microstimulation Using Conducting Polymer-Coated Carbon Microfibers [J]. *Acta Biomater*, 2019, 90: 71-86.

- [66] HODGKIN A L, HUXLEY A F. Resting and Action Potentials in Single Nerve Fibres [J]. *Journal of Physiology-London*, 1945, 104(2): 176-95.
- [67] KAJI M, SHIRAI O, KITAZUMI Y, et al. Generating Change in Membrane Potential by External Electric Stimulation and Propagating the Change by Using Nerve Model Cell Systems [J]. *Electrochimica Acta*, 2018, 282: 89-96.
- [68] YE H, STEIGER A. Neuron Matters: Electric Activation of Neuronal Tissue Is Dependent on the Interaction between the Neuron and the Electric Field [J]. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2015, 12.
- [69] HUO X L, ZHANG G H, WU C Z, et al. Electric Field Stimulation Protects Injured Spinal Cord from Secondary Inflammatory Response in Rats; proceedings of the 39th Annual International Conference of the IEEE-Engineering-in-Medicine-and-Biology-Society (EMBC), null, SOUTH KOREA, F Jul 11-15, 2017 [C]. 2017.
- [70] 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 [J]. *Lancet*, 2011, 377(9781): 1938-47.
- [71] BORGES R B, BOHNERT D M. Responses of Mammalian Spinal Axons to an Applied Dc Voltage Gradient [J]. *Exp Neurol*, 1997, 145(2): 376-89.
- [72] WANG H, WU T Z, ZENG Q, et al. A Review and Perspective for the Development of Triboelectric Nanogenerator (Teng)-Based Self-Powered Neuroprosthetics [J]. *Micromachines*, 2020, 11(9).
- [73] SAMADDAR S, VAZQUEZ K, PONKIA D, et al. Transspinal Direct Current Stimulation Modulates Migration and Proliferation of Adult Newly Born Spinal Cells in Mice [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2017, 122(2): 339-53.
- [74] FANG C, SUN J, QIAN J, et al. Oscillating Field Stimulation Promotes Neurogenesis of Neural Stem Cells through Mir-124/Tal1 Axis to Repair Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18(4): 895-900.
- [75] FANG C, SUN J, WEI L F, et al. Oscillating Field Stimulation Promotes Recovery from Spinal Cord Injury in Rats by Regulating the Differentiation of Endogenous Neural Stem Cells [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(3).
- [76] PATIL N, KORENFELD O, SCALF R N, et al. Electrical Stimulation Affects the Differentiation of Transplanted Regionally Specific Human Spinal Neural Progenitor Cells (Snpcs) after Chronic Spinal Cord Injury [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2023, 14(1).
- [77] WAKE H, ORTIZ F C, WOO D H, et al. Nonsynaptic Junctions on Myelinating Glia Promote Preferential Myelination of Electrically Active Axons [J]. *Nat Commun*, 2015, 6.
- [78] LI G, FAN Z K, GU G F, et al. Epidural Spinal Cord Stimulation Promotes Motor Functional Recovery by Enhancing Oligodendrocyte Survival and Differentiation and by Protecting Myelin after Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(4): 372-84.
- [79] BAUMANN N, PHAM-DINH D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System [J]. *Physiological Reviews*, 2001, 81(2): 871-927.
- [80] FREYERMUTH-TRUJILLO X, SEGURA-URIBE J J, SALGADO-CEBALLOS H, et al. Inflammation: A Target for Treatment in Spinal Cord Injury [J]. *Cells*, 2022, 11(17).
- [81] LU Y, YANG Y Y, ZHOU M W, et al. Ketogenic Diet Attenuates Oxidative Stress and Inflammation after Spinal Cord Injury by Activating Nrf2 and Suppressing the Nf-Kb Signaling Pathways [J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 683: 13-8.
- [82] ZHOU X, HE X J, REN Y. Function of Microglia and Macrophages in Secondary Damage after Spinal Cord Injury [J]. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(20): 1787-95.
- [83] HALL E D. Lipid Peroxidation [J]. *Adv Neurol*, 1996, 71: 247-57; discussion 57-8.
- [84] HALL E D. Antioxidant Therapies for Acute Spinal Cord Injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(2): 152-67.
- [85] CUZZOCREA S, RILEY D P, CAPUTI A P, et al. Antioxidant Therapy: A New Pharmacological Approach in Shock, Inflammation, and Ischemia/Reperfusion Injury [J]. *Pharmacological Reviews*, 2001, 53(1): 135-59.
- [86] MU Z P, QIN J D, ZHOU X H, et al. Synergistic Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells/Neural Stem Cells and Epidural Electrical Stimulation on Spinal Cord Injury Rehabilitation [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1).
- [87] 刘帅祎, 赵晓璇, 李奇, 邢政, 李庆雯, 褚晓蕾. 中央模式发生器在脊髓损伤后下肢运动恢复中作用的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2024, 1004-406X: 1092-8. LIU S Y, ZHAO X X, LI Q, XING Z, LI Q W, CHU X L. Research progress on the role of central pattern generator in lower limb motor recovery after spinal cord injury [J]. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*, 2024, 1004-406X:

- [88] GOLUBITSKY M, STEWART I, BUONO P L, et al. Symmetry in Locomotor Central Pattern Generators and Animal Gaits [J]. *Nature*, 1999, 401(6754): 693-5.
- [89] CHALIF J I, MARTÍNEZ-SILVA M D, PAGIAZITIS J G, et al. Control of Mammalian Locomotion by Ventral Spinocerebellar Tract Neurons [J]. *Cell*, 2022, 185(2): 328-+.
- [90] ZHONG G S, SHEVTSOVA N A, RYBAK I A, et al. Neuronal Activity in the Isolated Mouse Spinal Cord During Spontaneous Deletions in Fictive Locomotion: Insights into Locomotor Central Pattern Generator Organization [J]. *Journal of Physiology-London*, 2012, 590(19): 4735-59.
- [91] MINASSIAN K, BAYART A, LACKNER P, et al. Rare Phenomena of Central Rhythm and Pattern Generation in a Case of Complete Spinal Cord Injury [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1).
- [92] ASBOTH L, FRIEDLI L, BEAUPARLANT J, et al. Cortico-Reticulo-Spinal Circuit Reorganization Enables Functional Recovery after Severe Spinal Cord Contusion [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(4): 576-+.
- [93] CALVERT J S, GRAHN P J, STROMMEN J A, et al. Electrophysiological Guidance of Epidural Electrode Array Implantation over the Human Lumbosacral Spinal Cord to Enable Motor Function after Chronic Paralysis [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2019, 36(9): 1451-60.
- [94] CHAHOUD J, KANAFANIF Z, KANJ S S. Surgical Site Infections Following Spine Surgery: Eliminating the Controversies in the Diagnosis [J]. *Frontiers in Medicine*, 2014, 1.

Recent advances in Electrical stimulation to promote spinal cord injury repair

ZHENG ShiHao, HAO Jiachun, LIANG Jinji, PAN Haoye, GAO Jianchao, Feng Hongqing*

College of Materials Science and Opto-Electronic Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 101408, China

**Corresponding author, E-mail : fenghongqing@ucas.ac.cn*

Spinal cord injury (SCI) is a severe disorder of the central nervous system. Traditional views hold that SCI repair is extremely challenging; however, in recent years, spinal cord electrical stimulation therapy has shown great potential in promoting SCI repair. This article systematically reviews the development history and regulatory mechanisms of three mainstream spinal cord electrical stimulation approaches. Oscillating field stimulation (OFS) applies a periodically reversing electric field across the injury site to promote axonal regeneration. Epidural electrical stimulation (EES) activates the sensory-motor circuitry below the level of injury, achieving breakthroughs in restoring walking and improving certain physiological functions. Intraspinal microstimulation (ISMS) employs microneedle electrodes to stimulate specific intraspinal sites for precise muscle control. Electrical stimulation facilitates repair through synergistic multi-level mechanisms: at the microscopic level (modulating the microenvironment, promoting axonal regeneration, and promoting stem cell migration and differentiation), at the mesoscopic level (activating the central pattern generator), and at the macroscopic level (remodeling neural circuits). Future research on spinal cord electrical stimulation should focus on personalized parameters, novel biocompatible electrodes, and multidisciplinary combination strategies to advance its clinical application and ultimately change the common cognition that SCI is irreversible.

Keywords: Spinal cord injury, Oscillating electric field stimulation, Epidural electrical stimulation, Intraspinal microstimulation

封红青，中国科学院大学材料科学与光电技术学院教授、博士生导师，国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者。长期从事电活性生物材料和电刺激治疗研究，包括骨科和脊髓损伤的修复材料、电刺激系统以及治疗新方案。在 Nature Communications, Advanced Materials, Science Bulletin, Biomaterials 等期刊发表 SCI 论文 80 余篇，引用 5000 余次，H 指数 34。

