

## 脊髓损伤及修复专题

【编者按】本期专题聚焦脊髓损伤修复的前沿进展,涵盖三大创新方向:RGD肽修饰水凝胶搭载脂肪间充质干细胞,为损伤微环境调控提供新策略;水凝胶时空递送生长因子的阶段性疗效研究,推动精准治疗优化;组蛋白修饰介导的表观遗传调控机制,揭示轴突再生新靶点。系列研究从微观调控到宏观干预层层递进,为临床转化提供多维度科学支撑,加速神经修复领域突破。

## RGD肽修饰水凝胶携带脂肪间充质干细胞 对大鼠脊髓损伤的治疗作用

张鑫瑞<sup>1</sup>,韩悦<sup>2</sup>,刘建宇<sup>1</sup>,雷蕾<sup>1</sup>,耿承奎<sup>3</sup>

**摘要** 目的:探讨脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)联合精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽修饰水凝胶对大鼠脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后再生修复的影响。**方法**:将50只SD大鼠随机分为5组,假手术组(Sham组)、模型组(SCI组)、脂肪间充质干细胞组(ADSCs组)、RGD肽修饰水凝胶组(p-Gel组)、脂肪间充质干细胞联合水凝胶组(ADSCs-pGel组),每组10只。使用横断法制备SCI模型,各组分别在脊髓损伤部位注射生理盐水、ADSCs、RGD肽修饰水凝胶ADSCs联合RGD肽修饰水凝胶混合溶液,各100 μL。在造模后第1、3、7、14、21、28天采用Basso Beattie Bresnahan(BBB)量表评对大鼠后肢运动功能进行评分;造模后第7天采用免疫荧光染色检测CD68(克隆ED-1)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经丝蛋白200(neurofilament-200, NF-200)的表达水平。**结果**:从第7天开始,ADSCs-pGel组的BBB评分开始高于SCI组( $P<0.05$ );从第14天开始,ADSCs-pGel组的BBB评分高于ADSCs组( $P<0.05$ ),p-Gel组和ADSCs组的BBB评分高于SCI组( $P<0.05$ )。各组的ED-1、GFAP荧光表达水平明显高于sham组( $P<0.001$ ),ADSCs-pGel组的ED-1、GFAP荧光表达水平明显低于pGel组和ADSCs组( $P<0.01$ );各组的NF-200荧光表达水平明显低于sham组( $P<0.001$ ),ADSCs-pGel组的NF-200荧光表达水平明显高于pGel组和ADSCs组( $P<0.001$ )。**结论**:ADSCs联合RGD肽修饰水凝胶移植到SCI部位后可促进大鼠后肢运动功能的恢复,且效果比单一应用ADSCs或RGD肽修饰水凝胶更显著。

**关键词** RGD肽修饰水凝胶;脂肪间充质干细胞;脊髓损伤;大鼠

**中图分类号** R741;R741.05;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20250020

**本文引用格式**:张鑫瑞,韩悦,刘建宇,雷蕾,耿承奎. RGD肽修饰水凝胶携带脂肪间充质干细胞对大鼠脊髓损伤的治疗作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2025, 20(6): 335-339.

**RGD Peptide Modified Hydrogel Carrying Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Spinal Cord Injury in Rats** ZHANG Xinrui<sup>1</sup>, HAN Yue<sup>2</sup>, LIU Jianyu<sup>1</sup>, LEI Lei<sup>1</sup>, GENG Chengku<sup>3</sup>. 1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Dehong Vocational College, Yunnan Dehong 678400, China; 3. Shenzhen Longhua District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China

**Abstract Objective:** To investigate the effect of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) combined with arginine-glycine-aspartic acid (Arg-Gly-Asp, RGD) peptide modified hydrogel on regenerative repair after spinal cord injury (SCI) in rats. **Methods:** Fifty SD rats were randomly divided into five groups: sham operation group (Sham group), model group (SCI group), adipose-derived mesenchymal stem cell group (ADSCs group), RGD peptide-modified hydrogel group (p-Gel group), and adipose-derived mesenchymal stem cell combined with hydrogel group (ADSCs-pGel group), with 10 rats in each group. The SCI model was established using a transection method, and each group was injected with 100 μL of normal saline, ADSCs, RGD peptide-modified hydrogel, or a mixture of ADSCs and RGD peptide-modified hydrogel at the site of spinal cord injury. The Basso Beattie Bresnahan (BBB) scale was used to score the motor function of the rats' hindlimbs on days 1, 3, 7, 14, 21, and 28 after modeling. On day 7 after modeling, immunofluorescence staining was used to detect the expression levels of CD68 (clone ED-1), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and neurofilament-200 (NF-200). **Results:** Starting from day 7, the BBB scores of the ADSCs-pGel group were higher than those of the SCI group ( $P<0.05$ ). From day 14 onwards, the BBB scores of the ADSCs-pGel group were higher than those of the ADSCs group ( $P<0.05$ ), and the BBB scores of the p-Gel group and ADSCs group were higher than those of the SCI group ( $P<0.05$ ). The fluorescence expression levels of ED-1 and GFAP in all

## 作者单位

1. 云南中医药大学  
昆明 650500
2. 德宏职业学院  
云南 德宏州 678400
3. 深圳市龙华区人民医院  
广东 深圳 518100

## 基金项目

云南省科技厅科技计划项目(基底膜基质胶携带脂肪基质干细胞移植治疗大鼠脊髓损伤, No. 202001AY070001-263)

## 稿件投审时间

投稿时间

2025-01-06

修回时间

2025-02-25

录用时间

2025-05-22

## 通讯作者

耿承奎

15877990976@163.

com

groups were significantly higher than those in the Sham group ( $P<0.001$ ), but the fluorescence expression levels of ED-1 and GFAP in the ADSCs-pGel group were significantly lower than those in the p-Gel group and ADSCs group ( $P<0.01$ ). The fluorescence expression level of NF-200 in all groups was significantly lower than that in the Sham group ( $P<0.001$ ), but the fluorescence expression level of NF-200 in the ADSCs-pGel group was significantly higher than that in the p-Gel group and ADSCs group ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** Transplantation of ADSCs combined with RGD peptide-modified hydrogel to the SCI site can promote the recovery of motor function in the hindlimbs of rats, and the effect is more significant than the single application of ADSCs or RGD peptide-modified hydrogel.

**Keywords** RGD peptide modified hydrogel; adipose-derived mesenchymal stem cells; spinal cord injury; rat

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)发生后,其原发性损伤不可逆<sup>[1]</sup>,在此基础上继发一系列分子级联反应<sup>[2]</sup>,导致损伤部位发生神经炎症、水肿、细胞凋亡、氧化应激、轴突断裂等二次损伤,又称继发性损伤,产生不利的微环境限制轴突生长、髓鞘再生和神经修复等<sup>[3]</sup>。全世界每年新增SCI患者约70万例<sup>[4]</sup>,但临床疗效不佳。

随着对干细胞研究的不断深入,使用干细胞移植治疗SCI成为了有潜力的治疗方法。间充质干细胞包括骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞和脂肪间充质干细胞等,目前被运用于多种疾病的治疗<sup>[5]</sup>。Zuk<sup>[6]</sup>最早从脂肪组织中分离出脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs),其在皮肤修复、糖尿病、免疫调节、视网膜相关修复<sup>[7]</sup>等方面得到了有效证实。与其他干细胞相比,ADSCs具有来源广泛、临床使用不涉及伦理问题等优势<sup>[8]</sup>,但单独应用细胞移植治疗SCI存在细胞存活率低、难以和待修复神经组织之间建立功能性连接等局限性<sup>[9]</sup>。因此,应用生物材料联合干细胞治疗脊髓损伤,是目前生物工程和再生医学的研究热点。

利用生物材料携带干细胞移植,不仅可以作为细胞的一个载体,还可以发挥细胞外基质的作用,为细胞存活于损伤部位提供生长空间,并抑制损伤局部所产生的不利微环境对移植细胞和受损组织的影响<sup>[10]</sup>。目前所使用的生物材料种类繁多,大部分可分为天然高分子生物材料和合成聚合物生物材料两类<sup>[11]</sup>。本实验将精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽修饰水凝胶与ADSCs联合应用,探讨联合注射对大鼠SCI后神经修复能力的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂与材料

1.1.1 实验动物 3~4周龄SD雌性大鼠2只,体质量为70~100 g;8周龄SD雄性大鼠50只,体质量280~300 g;购于北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证号:SCXK(京)2019-0008。饲养于云南中医药大学实验动物中心,造模前1周大鼠饲养于温度(24.0±

2.0)℃,湿度40%~70%,12 h光/暗循环的环境,分笼饲养,每笼5只,不限制活动和饮水,普通大鼠维持饲料。实验方法符合云南中医药大学伦理委员会要求(伦理审批号:R-062023193)。

1.1.2 主要仪器和试剂 间充质干细胞专用胎牛血清、DMEM/F12培养基、青霉素-链霉素溶液(购于道鹏生物科技有限公司),PBS缓冲液(购于兰杰柯生物技术有限公司)、I型胶原酶(购于Stemcell Technologies公司),小鼠抗大鼠ED-1(购于Novus公司),小鼠抗大鼠NF-200抗体(购于Proteintech公司),多聚甲醛、GFAP抗体、FITC-标记山羊抗兔、CY3-标记山羊抗鼠(购于赛维尔生物科技有限公司),CD90抗体、CD29抗体(购于BioLegend公司),CD45抗体(购于联科生物有限公司),RGD肽修饰水凝胶(购于The Well Bioscience公司),0.25%胰蛋白酶(购于赛默飞世尔科技公司);超净工作台(购于Airtech公司),流式细胞仪(购于Becton Dickinson公司),细胞培养箱(购于Thermo Fisher公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 ADSCs的分离培养 取3~4周龄SD雌性大鼠2只,取其腹股沟皮下脂肪,以PBS冲洗3次,将脂肪组织剪成细颗粒状,加入同等体积的I型胶原酶溶液(0.1%),于37℃摇床内消化30~60 min。终止消化时加入等量的完全培养基,在4℃,2000 rpm/min离心10 min,弃上清,用完全培养基进行重悬后进行过滤、离心,收集细胞沉淀,调整密度至 $1\times 10^6$ 个/mL,接种于25 cm<sup>2</sup>培养瓶中,置于37℃,5% CO<sub>2</sub>培养箱中,换液时在倒置显微镜下观察细胞形态的变化。原代细胞达80%融合度以上时用胰蛋白酶进行消化,1000 rpm/min离心5 min,弃上清,加入完全培养基,按照1:3的比例进行传代、继续培养,之后每2天换1次液,待细胞融合度达80%~90%时,重复操作。

1.2.2 流式细胞仪鉴定ADSCs的免疫表型 取所培养的第3代ADSCs细胞进行鉴定。将细胞制成细胞悬液,分别加入小鼠抗大鼠CD90-PE、小鼠抗大鼠CD29-FITC、小鼠抗大鼠CD45-APC抗体,用轻柔吹打

混匀细胞和抗体,避光孵育 30 min,低速离心后,弃上清,用 PBS 洗去未标记抗体,弃上清后加 PBS 重悬,制成单细胞悬液后用流式细胞仪检测。

**1.2.3 SCI 动物分组及模型制备** 将 50 只 8 周龄 SD 雄性大鼠随机分为 5 组,假手术组(Sham 组)、模型组(SCI 组)、脂肪间充质干细胞组(ADSCs 组)、RGD 肽修饰水凝胶组(p-Gel 组)、脂肪间充质干细胞联合水凝胶组(ADSCs-pGel 组),每组 10 只。术前所有大鼠禁饮食 12 h,麻醉后置于操作台,以大鼠背侧第 10 胸椎为中心,剪开脊柱周围的组织,咬骨钳咬除 T<sub>9</sub>-T<sub>11</sub> 节段棘突和椎骨板,暴露脊髓,sham 组仅切除椎板,不损伤脊髓;SCI 组进行 T<sub>10</sub> 脊髓的完全横断并在损伤部位注射 100 μL 生理盐水;ADSCs 组在脊髓横断后注射 100 μL ADSCs 溶液(第 3 代~第 6 代), $1 \times 10^6$  个细胞/只;p-Gel 组脊髓横断后注射 100 μL RGD 肽修饰水凝胶;ADSCs-pGel 组脊髓横断后注射 100 μL ADSCs 联合 RGD 肽修饰水凝胶混合溶液。

**1.2.4 大鼠后肢运动功能评分** 在 SCI 后第 1、3、7、14、21、28 天,采用 Basso Beattie Bresnahan(BBB)量表对大鼠后肢运动功能进行评分,主要观察损伤后大鼠恢复的关节活动范围、关节活动的次数、负重能力、步态能力等。由固定 3 名实验人员进行 BBB 评分,完全截瘫计 0 分,肢体活动正常计 21 分,最终取平均分进行统计学处理。

**1.2.5 大鼠脊髓组织免疫荧光** 在 SCI 后第 7 天随机抽取每组大鼠 4 只,取出的脊髓组织置于 4%多聚甲醛的磷酸缓冲液中,4 ℃保存。脊髓组织石蜡包埋,切片,按步骤进行抗体染色、抗荧光衰减封片剂封片,之后在显微镜下观察组织中所染抗体的各组变化。所用一抗为小鼠抗大鼠 CD68(克隆 ED-1)、兔抗大鼠神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、小鼠抗大鼠神经丝蛋白 200(neurofilament-200, NF-200)。荧光二抗为 FITC-标记山羊抗兔、CY3-标记山羊抗鼠,使用 OlyVIA 数字扫描浏览软件对切片进行图像采集,导入 Halo 数据图像分析系统直接计算每张图像的阳性面积占比得到具体数据,多组间数据结果进行单因素方差分析。

**1.2.6 主要观察指标** ①大鼠 ADSCs 的形态及免疫表型的鉴定;②各组大鼠后肢运动功能的 BBB 评分;③各组大鼠脊髓组织的免疫荧光(ED-1、GFAP、NF-200)表达量。

### 1.3 统计学处理

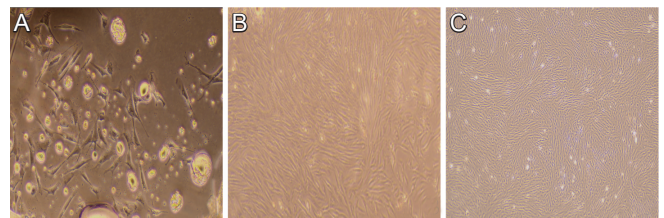
采用 SPSS 25.0 软件处理数据,使用 GraphPad

Prism 9.0 软件绘图。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ADSCs 原代的分离培养

ADSCs 接种到完全培养基并放入恒温培养箱中,24 h 后换液除去未贴壁细胞,在显微镜下观察有少量细胞已经贴壁,并呈短小的梭形,见图 1A;之后每 2 天换液 1 次,随着培养时间的增加,数量逐渐增加,细胞呈漩涡状排列生长。原代 ADSCs 培养 7 d 左右已基本达到较高的融合度,即可进行传代,传代后细胞约 2~3 d 后可再次进行传代,细胞形态逐渐稳定呈梭形,见图 1B、C。



注:(A)为原代培养 3 d 的大鼠 ADSCs,细胞开始贴壁,呈梭形(倒置显微镜,×100);(B)原代培养 7 d,大量细胞开始增殖,呈漩涡状(倒置显微镜,×40);(C)第 3 代大鼠 ADSCs,细胞呈现单层,类似成纤维样细胞形态(倒置显微镜,×40)

图 1 大鼠 ADSCs 形态学

### 2.2 流式细胞仪检测细胞表面标记物的表达

为了进一步确定从大鼠脂肪组织中所获得的细胞为 ADSCs,经过换液和传代后,使用流式细胞仪检测第 3 代细胞的免疫表型,CD90 和 CD29 为间充质干细胞标志物,在 ADSCs 高表达,而 CD45 为造血干细胞和白细胞标志物,在 ADSCs 低表达。本实验结果显示所提取的细胞 CD90、CD29 为阳性表达,CD45 为阴性表达,结果与相关文献结果一致<sup>[11]</sup>,符合 ADSCs 的免疫表型,见图 2。

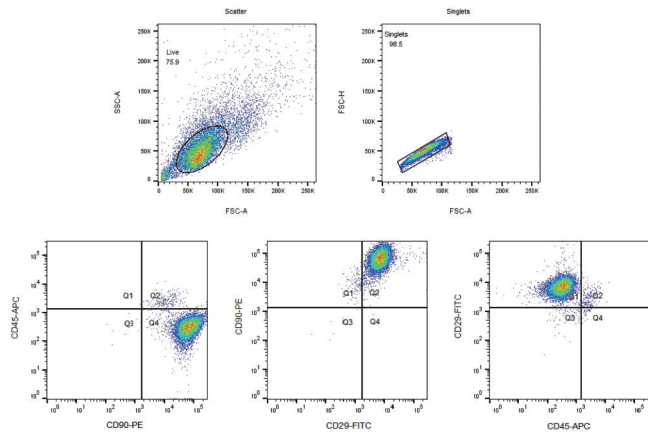
### 2.3 各组大鼠 BBB 运动功能评分

术前所有大鼠 BBB 评分均为 21 分,术后各组大鼠 2 次 BBB 评分均 < 2 分,证明 SCI 动物模型的造模成功。随着时间的增加,各组大鼠的后肢运动功能均显示不同程度的恢复,说明大鼠后肢有自发性恢复现象。sham 组术后各时间点的 BBB 评分都为 21 分,从第 7 天开始,ADSCs-pGel 组与 SCI 组和 p-Gel 组相比,运动功能明显增强( $P < 0.05$ );从第 14 天开始,ADSCs-pGel 组与 ADSCs 组相比,运动功能显著增强( $P < 0.05$ ),p-Gel 组和 ADSCs 组与 SCI 组相比,具有明

显的运动功能恢复( $P<0.05$ ),见图3。各组之间相比可知ADSCs-pGel组注射治疗对SCI的治疗效果较好,ADSCs组和p-Gel组注射对SCI有治疗作用,但效果不如联合治疗组。

### 2.4 脊髓组织免疫荧光染色

大鼠SCI后7 d,经过染色后的切片使用OlyVIA扫描浏览软件进行图像采集,其中DAPI染细胞核为蓝色,ED-1显出的阳性表达为绿色,GFAP显出的阳性表达为紫色,NF-200显出的阳性表达为红色。①各组ED-1表达水平比较:与sham组相比,各组ED-1的表达水平明显升高,其中SCI组荧光表达水平显著升高( $P<0.001$ ),ADSCs-pGel组与p-Gel组和ADSCs组相比,ED-1表达水平均降低( $P<0.001,P<0.01$ )。②各组GFAP表达水平比较:与sham组相比,SCI组GFAP表达显著升高( $P<0.001$ );进行相关治疗的其他3组与SCI组相比较,GFAP表达水平明显降低( $P<0.01$ )。③各组NF-200表达水平比较:与sham组相比,SCI组荧光表达明显降低( $P<0.001$ ),p-Gel组、ADSCs组和ADSCs-pGel组与SCI组相比,NF-200荧光表达显著升高( $P<0.001$ ),其中ADSCs-pGel组升高更明显。表明ADSCs-pGel组的治疗作用比pGel和ADSCs移植更强。

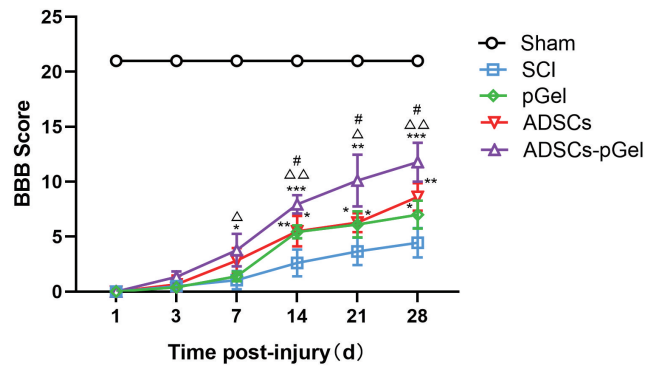


注:流式细胞仪所示第3代细胞高表达CD90和CD29,阳性率分别为99.7%和99.3%;低表达CD45,阳性率为2.23%

图2 第3代大鼠ADSCs免疫表型

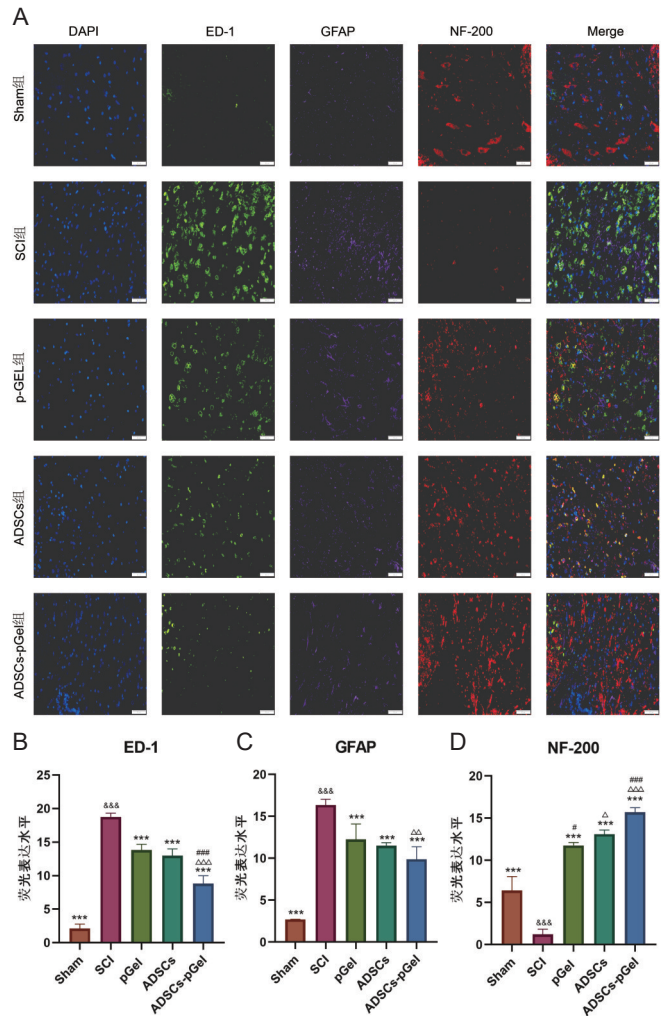
### 3 讨论

SCI发生后产生复杂的病理生理反应,造成神经再生修复的困难,阻碍瘫痪恢复<sup>[12]</sup>。患者损伤后长期卧床会出现各类并发症,如感染、疼痛、肌肉的萎缩和废用等<sup>[13]</sup>。SCI分为原发性损伤和继发性损伤,原发性损伤具有不可逆性,现有的治疗方法如手术减压<sup>[14]</sup>、药物治疗<sup>[15]</sup>、中医干预<sup>[16]</sup>等均针对继发性损伤,但临床效果甚微,寻找有效的治疗方法具有重要的临床意义<sup>[17]</sup>。



注:BBB量表评估各组大鼠后肢运动功能恢复。使用单因素方差分析进行统计分析(\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ , v.s. SCI group;  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ , v.s. p-Gel group; # $P<0.05$ , v.s. ADSCs group;  $n=6$ )

图3 大鼠后肢运动功能BBB评分



注:使用免疫荧光检测SCI后7 d各组大鼠脊髓T<sub>10</sub>损伤部位1~3 mm处的组织中ED-1、GFAP、NF-200因子表达水平。(A)为各组免疫荧光图;(B-D)为各组ED-1、GFAP、NF-200荧光表达水平分析。使用单因素方差分析进行统计分析(\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ , v.s. SCI group;  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ ,  $\Delta\Delta\Delta P<0.001$ , v.s. p-Gel group; # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , ### $P<0.001$ , v.s. ADSCs group; & $P<0.05$ , && $P<0.01$ , &&& $P<0.001$ , v.s. Sham group,  $n=4$ )

图4 大鼠脊髓组织ED-1、GFAP、NF-200因子表达免疫荧光检测

目前,干细胞移植疗法是SCI最有前景的治疗方法,已被证实对损伤后功能的恢复具有促进作用<sup>[18]</sup>。其中ADSCs被认为是治疗SCI的种子细胞,在研究中也取得了疗效<sup>[19]</sup>。运用ADSCs进行移植治疗,可以降低损伤部位的炎症反应和胶质瘢痕的形成,减少氧化应激反应等,并分泌神经营养因子对神经细胞起营养和保护作用<sup>[20]</sup>。但随着研究的不断深入,单纯的干细胞移植治疗存在一定的局限性,如细胞移植后难以限制在待修复区域,损伤所致的微环境导致细胞的存活率低,细胞和神经组织之间难以建立功能性连接等<sup>[21]</sup>。随着生物材料不断的发展,使用其模拟细胞外基质环境,携带细胞进移植,有望能够解决单纯细胞移植治疗的局限性<sup>[22]</sup>。

研究认为,在继发性损伤发生后,导致炎症,氧化应激,轴突断裂等病理变化,造成神经细胞的凋亡和神经纤维的破坏,因此在SCI早期进行干预治疗的效果要明显高于其他时期<sup>[23]</sup>。该研究选用RGD肽修饰水凝胶,因其可模拟细胞外基质,且不具有动物源性,其内组分可促进移植细胞的粘附,还可以抑制损伤部位不利的微环境对存活神经细胞的进一步影响等<sup>[24]</sup>。结果显示,与SCI组和p-Gel组治疗相比,ADSCs组治疗后,后肢运动功能有所改善,可减轻损伤部位巨噬细胞和小胶质细胞浸润,进而减轻炎症水平,并减少星形胶质细胞的活化和胶质瘢痕的形成,促进神经丝蛋白的生成,进而促进神经的再生修复。而联合移植治疗(ADSCs-pGel组)可以更好地改善大鼠后肢运动功能,较ADSCs组在减少损伤部位炎症细胞的浸润和胶质瘢痕的形成,促进神经纤维的再生,诱导神经细胞的再生等方面效果更显著。该研究发现,水凝胶联合细胞治疗比单一的细胞或水凝胶治疗效果显著,可以有效改善大鼠后肢运动功能,促进神经的修复再生。

综上所述,RGD肽修饰水凝胶联合ADSCs治疗SCI可以降低损伤部位所产生不利微环境对神经细胞的进一步损害,使移植细胞充分发挥作用。目前对ADSCs移植治疗SCI属于初步探索阶段,该研究为治疗SCI提供一个新思路,可以使用生物材料携带细胞对该疾病进行研究运用,但该研究仅在大鼠体内进行,到应用于临床还需要进一步的探讨其相关机制。

**【利益冲突】** 所有作者声明无利益冲突。

**【作者贡献】** 耿承奎、张鑫瑞负责实验设计;张鑫瑞、韩悦、刘建宇、雷蕾负责实验实施,文章撰写;耿承奎负责实验评估,文章审核;张鑫瑞、韩悦负责资料收集。

## 参考文献

- [1] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
- [2] Chaudhari LR, Kawale AA, Desai SS, et al. Pathophysiology of Spinal Cord Injury and Tissue Engineering Approach for Its Neuronal Regeneration: Current Status and Future Prospects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1409: 51-81.
- [3] Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853-866.
- [4] Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425-441.
- [5] 张彩玲, 兰月, 马媛媛. 干细胞疗法及神经调控技术在脊髓损伤中的研究进展[J]. *广州医药*, 2024, 55(7): 689-704.
- [6] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- [7] Finocchio L, Zeppieri M, Gabai A, et al. Recent Advances of Adipose-Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Retinal Diseases[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(22): 7015.
- [8] Rafiei Alavi SN, Madani Neishaboori A, Hossein H, et al. Efficacy of adipose tissue-derived stem cells in locomotion recovery after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis on animal studies[J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1): 213.
- [9] Cofano F, Boido M, Monticelli M, et al. Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury: Current Options, Limitations, and Future of Cell Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2698.
- [10] Wong JKU, Mehta A, Vū TT, et al. Cellular modifications and biomaterial design to improve mesenchymal stem cell transplantation[J]. *Biomaterials Science*, 2023, 11(14): 4752-4773.
- [11] 刘海琴, 马华根, 唐元瑜. 原代大鼠脂肪间充质干细胞的体外培养扩增及鉴定[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(19): 2953-2957.
- [12] Shao A, Tu S, Lu J, et al. Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 238.
- [13] Tollefsen E, Fondenes O. Respiratory complications associated with spinal cord injury [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012, 132(9): 1111-1114.
- [14] Badhiwala JH, Wilson JR, Witiw CD, et al. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): 117-126.
- [15] Otzel DM, Kok HJ, Graham ZA, et al. Pharmacologic approaches to prevent skeletal muscle atrophy after spinal cord injury[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60: 193-199.
- [16] 孙岩, 占达, 谭明生. 从疏通督脉论治脊髓损伤[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(2): 64-66.
- [17] Khan FI, Ahmed Z. Experimental Treatments for Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3409.
- [18] Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(5): 637-647.
- [19] Nagaoki T, Kumagai G, Nitobe Y, et al. Comparison of the Anti-Inflammatory Effects of Mouse Adipose- and Bone-Marrow-Derived Multilineage-Differentiating Stress-Enduring Cells in Acute-Phase Spinal Cord Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2023, 40(23-24): 2596-2609.
- [20] El Masri J, Fadlallah H, Al Sabsabi R, et al. Adipose-Derived Stem Cell Therapy in Spinal Cord Injury[J]. *Cells*, 2024, 13(17): 1505.
- [21] Ju D, Dong C. The combined application of stem cells and three-dimensional bioprinting scaffolds for the repair of spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1751-1758.
- [22] Papa S, Pizzetti F, Perale G, et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: focus on stem cells and biomaterials[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(10): 1203-1213.
- [23] 金元植, 戎鑫, 刘浩. 外伤性脊髓损伤不同时期行干细胞移植治疗的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2023, 37(6): 721-726.
- [24] Li N, He J. Hydrogel-based therapeutic strategies for spinal cord injury repair: Recent advances and future prospects[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 277(Pt 4): 134591.

(本文编辑:唐颖馨)