

# 物理治疗调控脊髓损伤后小胶质细胞研究进展

翟晨元<sup>1,2</sup>, 伍琦<sup>3</sup>, 蔡吉利<sup>2</sup>, 王钰<sup>2</sup>, 王尊<sup>2</sup>, 方露<sup>2</sup>, 王彤<sup>2\*</sup>

1 南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院), 江苏 苏州 215008;

2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心, 江苏 南京 210029;

3 南华大学第一附属医院, 湖南 衡阳 421001

\* 通信作者: 王彤, E-mail: wangtong60621@163.com

收稿日期: 2024-02-23; 接受日期: 2024-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(82172541)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**摘要** 脊髓损伤(SCI)是由创伤、肿瘤或炎症等因素导致脊髓完整性和连续性破坏,进而引发严重的感觉、运动及自主神经功能障碍。小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,在SCI中发挥着至关重要的作用,并且是SCI后时空变化最显著的细胞群。因此,阐明SCI后小胶质细胞的时空变化,对寻找有效的SCI干预策略具有重要意义。近年来,通过物理治疗调控小胶质细胞的功能及状态以促进SCI功能恢复的研究逐渐增多。本文综述了SCI后小胶质细胞的时空变化及物理治疗调控小胶质细胞的研究进展,旨在为物理治疗改善SCI功能提供更有效的治疗策略。

**关键词** 脊髓损伤;小胶质细胞;神经炎症;物理治疗;神经调控

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由创伤、肿瘤、炎症、感染或退行性椎间盘疾病等导致的一种严重的中枢神经系统疾病,伴有严重的运动、感觉和自主神经功能障碍<sup>[1]</sup>。一项研究发现,全球SCI患者数量高达2 060万左右,每年约有90万新增病例<sup>[2]</sup>。根据2021年流行病学研究发现,中国创伤性SCI患者数量约有760 000名,每年有新增病例约66 000例<sup>[3]</sup>。SCI给患者及其家人带来了巨大的生理、心理和经济负担,并给社会公共卫生带来了巨大挑战<sup>[4]</sup>。

小胶质细胞是驻留在中枢神经系统的免疫细胞,在调节神经免疫反应中发挥中心作用。SCI发生后,小胶质细胞被迅速激活并变形为阿米巴样形态,其胞体增大、变圆,突起变大,被激活的小胶质细胞密切参与SCI后的病理过程<sup>[5]</sup>。小胶质细胞参与SCI后的病理过程是具有时空变化特性,研究发现小胶质细胞是SCI后动态变化最大的细胞类型<sup>[6]</sup>。因此,理解小胶质细胞参与SCI病理过程的动态变化有助于为SCI的治疗和干预提供新的思路。目前SCI后常见的物理治疗有运动训练、电刺激疗法、磁

刺激疗法等。已经有研究证明物理治疗能够通过调控小胶质细胞来改善SCI后的神经功能,然而,物理治疗对SCI后小胶质细胞的具体调控机制还需要进一步探究。本文对SCI后小胶质细胞的时空变化和物理治疗及通过调控小胶质细胞促进神经功能恢复的研究进展进行综述。

## 1 小胶质细胞在SCI中的作用

小胶质细胞对中枢神经系统的稳态至关重要。小胶质细胞作为常驻免疫细胞广泛分布在中枢神经系统,约占中枢神经系统细胞总数的10%,是神经系统的重要组成部分<sup>[7]</sup>。在正常状态下,小胶质细胞处于静息状态以感知和监测局部环境的变化,这种状态下的小胶质细胞具有维持微环境动态平衡、参与突触重塑和迁移、清除凋亡神经元的作用。小胶质细胞对于SCI的作用被认为是双面性的,小胶质细胞在SCI发生后,通过分泌炎症因子、神经生长因子及趋化因子,发挥吞噬功能参与SCI后的病理和生理过程<sup>[8]</sup>。此外,小胶质细胞携带大量的细胞表面受体,与神经元、星形胶质细胞、浸润性单核

引用格式: 翟晨元, 伍琦, 蔡吉利, 等. 物理治疗调控脊髓损伤后小胶质细胞研究进展[J]. 康复学报, 2024, 34(5): 523-528.

ZHAI C Y, WU Q, CAI J L, et al. Review on regulation of microglia after spinal cord injury through physical therapy [J]. Rehabil Med, 2024, 34(5): 523-528.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05012

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

和内皮细胞相互作用,促进动态、多方面的损伤反应<sup>[9]</sup>。

## 2 SCI后小胶质细胞时空变化

### 2.1 空间变化

生理状态下的小胶质细胞处于静息状态,“静息小胶质细胞”的细胞形态呈高度分支,细胞体较小,而分支较长。SCI后,小胶质细胞被激活会收缩突起,导致突起更粗、更短、细胞体更大,直到突起显著减少,这被称为阿米巴样<sup>[10]</sup>。小胶质细胞的功能与其细胞形态相关,被激活后呈阿米巴样的小胶质细胞能够更方便和更快速地通过吞噬作用吞噬和清除细胞碎片、髓鞘碎片,以此来改善微环境。但是,过度激活的小胶质细胞会通过分泌炎症因子和趋化因子对神经细胞产生毒性作用,从而加重脊髓继发性损伤<sup>[9]</sup>。除了在细胞形态方面的变化,小胶质细胞在SCI后不同损伤部位上也有空间差异性的分布。小胶质细胞在SCI后呈梯度分布,更多的小胶质细胞位于更靠近损伤中心的位置,并且随着SCI后胶质疤痕的不断形成和成熟,被激活后的小胶质细胞能够同星形胶质细胞和神经胶质抗原2 (glial antigen 2, NG2) 细胞一起在病灶周围形成致密的胶质疤痕。此外,与星形胶质细胞被排除在病变中心之外不同,小胶质细胞似乎更多地存在于病变中心<sup>[6]</sup>。但另一项研究发现,相较于病变周围,胶质疤痕中央的小胶质细胞相对数量会显著减少,并且这可能会导致损伤中心髓鞘碎片清除不足<sup>[11]</sup>。小胶质细胞在损伤后空间分布的差异性可能与损伤时间和胶质疤痕的形成有关,在损伤亚急性期胶质疤痕还未完全形成,损伤中心的小胶质细胞相对于病变周围的数量更少,但是随着SCI慢性期后胶质疤痕的成熟,胶质疤痕会形成物理屏障防止免疫细胞侵袭更多健康的组织<sup>[12]</sup>,同时也可以避免存在于胶质疤痕中央的小胶质细胞会分泌各种轴突再生抑制性分子,进而限制SCI的神经功能恢复<sup>[13]</sup>,这也体现了胶质疤痕对于SCI的双面性。BELLVER-LANDETE等<sup>[14]</sup>发现小胶质细胞也是保护性神经胶质疤痕形成的重要组成部分。SCI后,缺乏小胶质细胞会导致胶质疤痕形成的破坏,从而增加免疫浸润,降低神经细胞的存活并损害运动功能恢复。因此,根据小胶质细胞分布的位置不同,它在SCI病理过程的角色可能是不同的,未来可通过研究小胶质细胞在SCI后的空间变化并且更靶向地调节相应区域的小胶质细胞功能,从而通过合适的方式干预相应的部位来调节小胶质细胞,从而干预SCI的病理

过程,促进SCI的功能恢复。

### 2.2 时间变化

小胶质细胞会随着SCI的病理进程出现数量的变化,并且是SCI中动态变化最大的细胞类型。SCI后,小胶质细胞被激活后会迅速增殖分化,大量浸润的小胶质细胞会加剧损伤后的神经炎症,并且小胶质细胞的数量在SCI后长时间内都处在相对较高的水平,即使在慢性期内仍然会明显高于损伤前的水平,这表明SCI后造成的神经炎症会持续较长时间。在一项动物研究中发现,小胶质细胞数量在小鼠SCI后会出现2个峰值,一个为小胶质细胞数量在损伤后不断上升,第7天左右达到高峰;另一个则是在SCI 14 d后会出现小胶质细胞的再次激活和小胶质细胞数量上升。此外,与小胶质细胞数量的变化相似,SCI后的小胶质细胞在胶质细胞中的相对数量也会在损伤后第7天和第14天出现2次相对数量的峰值。这可能表明,在SCI后可能会出现2次炎症加剧的情况<sup>[6]</sup>。这提示,通过在SCI早期干预小胶质细胞的功能和状态可以更好地抑制损伤后继发性神经炎症和保护残存的神经组织。同时,小胶质细胞的时间变化反映了其在参与SCI病理过程中会在不同时间段承担不同的功能,因此理解小胶质细胞在SCI后的时间变化会更好地寻找调控小胶质细胞促进SCI恢复的治疗时间窗。

### 2.3 表型变化

SCI后的小胶质细胞的功能与其表型有关。小胶质细胞被认为具有2种不同细胞表型,即M1型和M2型。M1型小胶质细胞又称促炎型小胶质细胞,与组织损伤和促炎反应有关。M2型小胶质细胞被认为是抗炎型小胶质细胞,主要参与组织修复、炎症反应的调节<sup>[15]</sup>。但目前随着对小胶质细胞研究的深入,简单地将小胶质细胞分为M1型和M2型,逐渐被认为并不是完全正确的<sup>[16]</sup>,因为不同细胞表型的相关典型标记会在单个细胞中高度共表达,这可能代表着小胶质细胞表型存在连续性变化,而这种表型的连续性变化可能是由损伤的空间和时间因素以及损伤严重程度动态调节<sup>[6]</sup>。

BRENNAN等<sup>[17]</sup>发现,小鼠SCI后出现11种不同表型的小胶质细胞,并且可以通过参与控制增殖、蛋白质翻译、代谢活性、脂质代谢、免疫反应、吞噬等功能参与SCI的病理过程。并且在SCI后第7天和第28天后高表达的小胶质细胞表型存在差异。在SCI后第7天时,与增殖、非脂类吞噬和脂质加工相关表型的小胶质细胞显著增加,而在SCI后第

28天时,非脂类吞噬逐渐被脂质加工、侦查、铁代谢相关表型的小胶质细胞所取代。这体现了小胶质细胞在SCI后的功能变化,在SCI前期因为组织的受损以及细胞的死亡,小胶质细胞需要快速增殖以面对恶劣的脊髓微环境,快速清除受损的组织 and 死亡的细胞,在进入SCI慢性期后损伤会逐渐趋于稳定,小胶质细胞也逐渐向代谢和侦查相关的表型转化。此外,在SCI后有关脂质处理途径和病原体吞噬作用的小胶质细胞基因会在SCI后第7天和第28天相较于正常情况下表达都有所上升,这表明小胶质细胞可能会通过脂质的吞噬作用持续地参与到SCI的病理过程中<sup>[17]</sup>。在另一项研究中发现小胶质细胞的表型变化与损伤后的时间相关,损伤后4 h内,小胶质细胞几乎都为高表达趋化因子,具有很强的募集和趋化功能的亚群。在损伤1 d后,促炎表型小胶质细胞逐渐占据主导,并且在很长一段时间内促炎表型小胶质细胞都会持续表达。这说明小胶质细胞对损伤快速反应后,会迅速募集和趋化外周免疫细胞参与SCI后的神经免疫反应,并且小胶质细胞的持续存在也可能会加剧损伤后的神经炎症。同时,研究发现在SCI 35 d后的小胶质细胞主要高表达与AD相关的基因的亚群,如APOE、Spp1和Apoc1,这可能表明继发性SCI造成的慢性损伤长期存在<sup>[6]</sup>。最新的研究发现,新生小鼠的小胶质细胞具有一定的促进再生的作用<sup>[18]</sup>,然而在成年小鼠SCI后,表达再生相关基因的小胶质细胞表型在SCI后第7天才开始出现<sup>[6]</sup>。此外,研究发现低表达CD68且高表达P2ry12基因的小胶质细胞与SCI后的神经再生相关<sup>[18-19]</sup>,但是在SCI后,小胶质细胞的CD68的表达增加并且P2ry12的表达降低,表明损伤后小胶质细胞促进再生的能力受到抑制<sup>[6]</sup>。

因此,小胶质细胞对于SCI恢复的作用是多方面的,而对于康复医学来讲,通过选择合适的康复治疗方式调节小胶质细胞更多地向有利于SCI恢复以及病灶改善的表型转化也许能够更有效地改善SCI的功能,但是这需要我们更了解小胶质细胞在SCI的时空变化规律,继续深入探索康复治疗调节小胶质细胞改善SCI的机制,寻找更合适的治疗策略。

### 3 物理治疗调控小胶质细胞的研究进展

#### 3.1 运动训练

运动训练是SCI恢复的基石。运动训练如减重支撑平板训练、功能性电刺激、辅助下肢踏车、机器人下肢辅助训练、虚拟情境训练、强制性运动训练

等技术已经被证明可以显著促进SCI患者的功能恢复<sup>[20]</sup>。其机制可能是通过减少胶质疤痕形成,促进轴突再生,减轻神经炎症,促进神经生长因子表达以及抑制损伤后细胞凋亡等来促进SCI后的功能恢复<sup>[21]</sup>。

运动被看作为一种SCI免疫调控的治疗方法,运动训练能够影响小胶质细胞的功能变化,促进小胶质细胞向M2表型极化并抑制多种促炎细胞因子的表达,如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 等,运动训练也能够增加抗炎细胞因子IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 的表达<sup>[22]</sup>。同时,运动训练可以减少SCI后激活的小胶质细胞的数量,从而抑制炎症、脱髓鞘和神经元死亡和反应性氧化应激水平。此外,一项动物实验发现,运动能够通过AKT/mTOR途径增强小胶质细胞自噬,从而改善神经病理性疼痛<sup>[23]</sup>。另一项研究发现,平板运动预适应6周可以增强脑出血小鼠小胶质细胞吞噬作用,从而促进小鼠功能恢复<sup>[24]</sup>。运动训练除了可以影响小胶质细胞自身状态和数量以外,也可以促进小胶质细胞与其他神经细胞之间的串扰,如星形胶质细胞和神经元,以增强神经可塑性<sup>[25]</sup>。因此,运动训练对于小胶质细胞的调控是全面的。同时,运动训练时间、强度、方式都决定着康复效果,但是对于SCI尚没有研究能够确定在什么时间和强度下的运动训练能够更好地改善SCI患者运动神经功能。因此,小胶质细胞作为SCI后动态变化最大的细胞群,参考小胶质细胞的时空变化,以此来指导和优化运动训练处方的制定或许可以更好地改善SCI患者的运动神经功能。

#### 3.2 电刺激疗法

电刺激疗法是常用于SCI康复治疗的方法,其已经被证明在SCI患者中具有促进神经生长、改善步行能力、缓解痉挛、促进感觉功能恢复以及缓解疼痛的效果<sup>[26]</sup>。电刺激疗法在SCI中的应用非常广泛,常见的方式包括功能电刺激、神经肌肉电刺激、经皮电刺激、脊髓电刺激、经颅电刺激等。最近的研究发现,硬膜外电刺激能够通过激活特定神经元的功能显著改善SCI后的步行功能<sup>[27]</sup>,这无疑有利于电刺激疗法在SCI领域的应用。一项动物研究发现,硬膜外电刺激植入SCI大鼠脊髓后并不会引起小胶质细胞和星形胶质细胞的激活<sup>[28]</sup>,然而硬膜外电刺激是否能够通过调节小胶质细胞状态或功能从而影响SCI的功能恢复尚未得到研究验证。因此,未来可能需要进一步的研究来探究硬膜外电刺激是否可能通过影响小胶质细胞改善SCI功能恢复。此外,HAHM等<sup>[29]</sup>发现高频经皮肤电神经刺激通过

抑制活化的小胶质细胞减轻大鼠脊髓挫伤痉挛。同时,CHEN等<sup>[30]</sup>发现电针疗法通过影响CMPK2的表达和抑制NLRP3的激活调节小胶质细胞的极化和减轻SCI后的炎症反应。另一项动物实验也发现,电针可以调节小胶质细胞M1和M2表型促进SCI恢复<sup>[31]</sup>。目前电刺激疗法在SCI领域的研究中更多地专注到对于神经元的影响,而电刺激对于小胶质细胞的研究更多是在于炎症的抑制,缺少对于小胶质细胞功能和机制更进一步的研究。电刺激疗法通过调控小胶质细胞的生理状态促进SCI的机制可能是未来重要的研究方向。

### 3.3 磁刺激疗法

磁刺激作为一种非侵入性治疗方法已经被广泛用于SCI的康复,主要形式包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、Theta爆发式经颅磁刺激(Theta burst stimulation, TBS)和成对关联磁刺激(paired associative stimulation, PAS)。磁刺激已被证明有效促进SCI恢复,它能够改变细胞兴奋性,促进神经细胞再生和轴突再生,诱导轴突侧芽生长,抑制神经炎症,从而不同程度地改善SCI后的运动、疼痛、痉挛、二便功能障碍<sup>[32]</sup>。

磁刺激疗法被认为能够有效限制神经系统疾病导致的炎症反应。研究发现,rTMS能够通过减少小胶质细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子的分泌来促进脑缺血大鼠功能恢复<sup>[33]</sup>。使用iTBS可以通过抑制TLR4/NF $\kappa$ B/NLRP3信号通路促进脑缺血小鼠小胶质细胞向M2型极化<sup>[34]</sup>。磁刺激疗法在SCI中的应用和研究更多的集中在rTMS,并且在临床和动物研究中都已经证明了经颅磁刺激能够有效改善SCI的功能。rTMS对于SCI的治疗更多地是通过影响大脑和下行脊髓残存的连接通讯来间接影响损伤处的轴突再生和神经功能恢复。BOATO等<sup>[35]</sup>发现,HF-rTMS能够激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B-RAF典型下游效应分子丝裂原活化蛋白激酶1/2,促进小鼠SCI后皮质脊髓束轴突的再生和萌发。另一项研究发现,8周的25 Hz rTMS能够减少SCI大鼠约30%的小胶质细胞数量,并且减轻SCI后的疼痛<sup>[36]</sup>。但是TMS对于SCI中心处的作用是有限的,因受限于SCI内固定的限制,磁刺激治疗靶点需要尽量远离SCI中心。然而有趣的是,最近的几项动物实验发现,将磁刺激作用在SCI处能够有效改善SCI后的功能恢复。

CHALFOUH等<sup>[37]</sup>发现使用10 Hz rTMS能够促进SCI后神经元存活、轴突再生和运动功能恢复。LEYDEKER等<sup>[38]</sup>研究发现,连续4周的15 Hz的rTMS治疗能够通过提高磁刺激作用部位处兴奋性神经递质谷氨酸盐、放射性D-天冬氨酸水平促进SCI大鼠功能恢复。这几项动物研究为磁刺激疗法在SCI的应用提供了一个新的角度。随着内固定材料的发展,经脊髓磁刺激或许可以作为一种磁刺激的新应用方式。经脊髓磁刺激可能会在靶向地调控损伤处的小胶质细胞功能、促进SCI的功能恢复、抑制神经炎症和继发性损伤方面展现出较好的应用前景。

### 3.4 超声波疗法

超声波在1958年被发现能够调节猫视觉诱发电位,证明超声波能够调节神经功能活动,发展到现在其已经成为康复治疗的常规方式<sup>[39]</sup>。目前已经发现低强度聚焦超声可以通过激活脊髓神经回路和增加神经元K-CL协同转运体KCC2的表达来缓解SCI后的痉挛<sup>[40]</sup>。除此之外,超声波也可以通过调控小胶质细胞的功能和状态改善神经炎症。LI等<sup>[41]</sup>发现超声可以调节小胶质细胞的抗炎极化治疗缺血性脑卒中小鼠。CHANG等<sup>[42]</sup>发现应用低强度脉冲超声能够有效抑制脂多糖诱导的小胶质细胞产生TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6,抑制脂多糖诱导的Toll样受体-4的表达。CHEN等<sup>[43]</sup>发现低强度脉冲超声抑制阿尔茨海默病小鼠大脑中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的蛋白水平,并且抑制脂多糖诱导的TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号的激活和CREB/BDNF的表达而抑制神经炎症和诱导神经保护。并且,CHU等<sup>[44]</sup>发现rTMS结合超声治疗可以促进小胶质细胞吞噬淀粉样蛋白 $\beta$ 并改善AD小鼠的病理进展,这提示多种物理因子治疗的组合可以更好地调控小胶质细胞的功能,从而促进神经系统疾病的恢复。

以上研究结果提示,超声治疗作为一种无创、便捷的常规物理治疗手段在SCI中调节小胶质细胞功能方面具有巨大的潜力。通过深入研究超声波的机制和应用,能够开发出更为精准有效的治疗策略,为SCI患者带来更好的恢复机会。

## 4 展 望

SCI的病理机制呈现出显著的时空特征,不同机制之间相互关联、相互影响。神经免疫系统在SCI病理过程中发挥重要作用,特别是小胶质细胞在调控免疫反应方面扮演着核心角色<sup>[4]</sup>。小胶质细胞是SCI后动态变化最大的细胞群,深入了解小胶质细胞的时空变化有助于确定适当的治疗时窗,选

择更靶向性的治疗方式,制定更精准的治疗策略。根据损伤不同阶段制定不同的物理治疗方案,以干预和调控小胶质细胞的数量、形态和表型,能够更加精确有效地促进SCI的康复。然而,目前关于物理治疗如何通过调节小胶质细胞来促进SCI恢复的机制尚不完全清楚,这需要在未来继续深入探索物理治疗调节小胶质细胞改善SCI的机制并制定相应的治疗策略。

## 参考文献

- [1] MCDONALD J W, SADOWSKY C. Spinal-cord injury [J]. *Lancet*, 2002, 359(9304): 417-425.
- [2] COLLABORATORS G S C I. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 1026-1047.
- [3] JIANG B, SUN D L, SUN H X, et al. Prevalence, incidence, and external causes of traumatic spinal cord injury in China: a nationally representative cross-sectional survey [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 784647.
- [4] HU X, XU W, REN Y L, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 245.
- [5] GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841-845.
- [6] LI C, WU Z R, ZHOU L Q, et al. Temporal and spatial cellular and molecular pathological alterations with single-cell resolution in the adult spinal cord after injury [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 65.
- [7] VIDAL-ITRIAGO A, RADFORD R A W, ARAMIDEH J A, et al. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997786.
- [8] XU L T, WANG J Y, DING Y M, et al. Current knowledge of microglia in traumatic spinal cord injury [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 796704.
- [9] BROCKIE S, HONG J, FEHLINGS M G. The role of microglia in modulating neuroinflammation after spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9706.
- [10] LING E A, WONG W C. The origin and nature of ramified and amoeboid microglia: a historical review and current concepts [J]. *Glia*, 1993, 7(1): 9-18.
- [11] WANG X, CAO K, SUN X, et al. Macrophages in spinal cord injury: phenotypic and functional change from exposure to myelin debris [J]. *Glia*, 2015, 63(4): 635-651.
- [12] BRADBURY E J, BURNSIDE E R. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3879.
- [13] ZHANG Y, YANG S H, LIU C, et al. Deciphering glial scar after spinal cord injury [J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab035.
- [14] BELLVER-LANDETE V, BRETHEAU F, MAILHOT B, et al. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 518.
- [15] KIGERL K A, GENSEL J C, ANKENY D P, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435-13444.
- [16] RANSOHOFF R M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(8): 987-991.
- [17] BRENNAN F H, LI Y, WANG C K, et al. Microglia coordinate cellular interactions during spinal cord repair in mice [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4096.
- [18] LI Y, HE X L, KAWAGUCHI R, et al. Microglia-organized scar-free spinal cord repair in neonatal mice [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 613-618.
- [19] SCHAFER D P, LEHRMAN E K, KAUTZMAN A G, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner [J]. *Neuron*, 2012, 74(4): 691-705.
- [20] 王彤, 李向哲. 运动对脊髓损伤功能恢复影响机制的国内研究现状 [J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(12): 1322-1325.
- WANG T, LI X Z. Current situation of domestic research on the influence mechanism of exercise on functional recovery of spinal cord injury [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2017, 32(12): 1322-1325.
- [21] 潘璐, 谭波涛, 虞乐华, 等. 运动训练影响脊髓损伤后功能恢复机制的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(12): 1537-1541.
- PAN L, TAN B T, YU L H, et al. Research progress on the mechanism of exercise training affecting functional recovery after spinal cord injury [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2020, 35(12): 1537-1541.
- [22] WALSH C M, GULL K, DOOLEY D. Motor rehabilitation as a therapeutic tool for spinal cord injury: new perspectives in immunomodulation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 69: 80-89.
- [23] BAI J, GENG B, WANG X W, et al. Exercise facilitates the M1-to-M2 polarization of microglia by enhancing autophagy via the BDNF/AKT/mTOR pathway in neuropathic pain [J]. *Pain Physician*, 2022, 25(7): E1137-E1151.
- [24] KINOSHITA K, HAMANAKA G, OHTOMO R, et al. Mature adult mice with exercise-preconditioning show better recovery after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1861-1865.
- [25] LI C Q, WANG Y, XING Y, et al. Regulation of microglia phagocytosis and potential involvement of exercise [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 953534.
- [26] 张英健, 王国强, 安忠诚, 等. 脊髓损伤电刺激治疗的研究进展 [J]. *中华创伤杂志*, 2019, 35(11): 1044-1050.
- ZHANG Y J, WANG G Q, AN Z C, et al. Research progress of electrical stimulation therapy for spinal cord injury [J]. *Chin J Orthop Trauma*, 2019, 35(11): 1044-1050.
- [27] KATHE C, SKINNIDER M A, HUTSON T H, et al. The neurons that restore walking after paralysis [J]. *Nature*, 2022, 611(7936): 540-547.
- [28] WANG S, ZHANG L C, FU H T, et al. Epidural electrical stimulation effectively restores locomotion function in rats with complete spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(3): 573-579.
- [29] HAHM S C, YOON Y W, KIM J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(4): 370-381.

- [30] CHEN Y, WU L, SHI M T, et al. Electroacupuncture inhibits NLRP3 activation by regulating CMPK2 after spinal cord injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 788556.
- [31] ZHAO J G, WANG L K, LI Y H. Electroacupuncture alleviates the inflammatory response via effects on M1 and M2 macrophages after spinal cord injury [J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(3): 224–230.
- [32] 冯思宁, 张立新. 磁刺激在脊髓损伤康复治疗中的应用进展[J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(12): 1566–1572.  
FENG S N, ZHANG L X. Application progress of magnetic stimulation in spinal cord rehabilitation [J]. *Chin J Med Phys*, 2020, 37(12): 1566–1572.
- [33] LUO J, FENG Y, LI M Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves neurological function and promotes the anti-inflammatory polarization of microglia in ischemic rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 878345.
- [34] LUO L, LIU M X, FAN Y H, et al. Intermittent *Theta*-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 141.
- [35] BOATO F, GUAN X F, ZHU Y J, et al. Activation of MAP2K signaling by genetic engineering or HF-rTMS promotes corticospinal axon sprouting and functional regeneration [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(677): eabq6885.
- [36] KIM J Y, CHOI G S, CHO Y W, et al. Attenuation of spinal cord injury-induced astroglial and microglial activation by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(2): 295–299.
- [37] CHALFOUH C, GUILLOU C, HARDOUIN J, et al. The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: mechanisms and pathways underlying the effect [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 2069–2088.
- [38] LEYDEKER M, DELVA S, TSERLYUK I, et al. The effects of 15 Hz trans-spinal magnetic stimulation on locomotor control in mice with chronic contusive spinal cord injury [J]. *Electromagn Biol Med*, 2013, 32(2): 155–164.
- [39] RABUT C, YOO S, HURT R C, et al. Ultrasound technologies for imaging and modulating neural activity [J]. *Neuron*, 2020, 108(1): 93–110.
- [40] LIAO Y H, CHEN M X, CHEN S C, et al. Low-intensity focused ultrasound alleviates spasticity and increases expression of the neuronal K-Cl cotransporter in the L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> sections of rats following spinal cord injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 882127.
- [41] LI Y J, TENG X C, YANG C R, et al. Ultrasound controlled anti-inflammatory polarization of platelet decorated microglia for targeted ischemic stroke therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(10): 5083–5090.
- [42] CHANG J W, WU M T, SONG W S, et al. Ultrasound stimulation suppresses LPS-induced proinflammatory responses by regulating NF-κB and CREB activation in microglial cells [J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(8): 4597–4606.
- [43] CHEN T T, LAN T H, YANG F Y. Low-intensity pulsed ultrasound attenuates LPS-induced neuroinflammation and memory impairment by modulation of TLR4/NF-κB signaling and CREB/BDNF expression [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(4): 1430–1438.
- [44] CHU F X, TAN R X, WANG X, et al. Transcranial magnetoacoustic stimulation attenuates synaptic plasticity impairment through the activation of Piezo1 in Alzheimer's disease mouse model [J]. *Research*, 2023, 6: 130.

## Review on Regulation of Microglia after Spinal Cord Injury through Physical Therapy

ZHAI Chenyuan<sup>1,2</sup>, WU Qi<sup>3</sup>, CAI Jili<sup>2</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>, WANG Zun<sup>2</sup>, FANG Lu<sup>2</sup>, WANG Tong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Suzhou, Jiangsu 215008, China;

<sup>2</sup> The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

<sup>3</sup> The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

\*Correspondence: WANG Tong, E-mail: wangtong60621@163.com.

**ABSTRACT** Spinal cord injury (SCI) is a devastating central nervous system condition caused by factors such as trauma, tumors, or inflammation that lead to the destruction of the integrity and continuity of the spinal cord, resulting in severe sensory, motor, and autonomic dysfunction. Microglia, as inherent immune cells in the central nervous system, play an extremely important role in neuroimmune responses after SCI and are the most significantly changing cell population in terms of space and time after SCI. Therefore, clarifying the spatiotemporal changes of microglia after spinal cord injury has great significance for finding effective intervention strategies for spinal cord injury rehabilitation. In recent years, studies on regulating the function and state of microglia through physiotherapy to promote functional recovery after SCI have been gradually increasing. This paper reviews the spatial and temporal changes of microglia after SCI and the research progress of physiotherapy in regulating microglia, aiming to provide a more effective therapeutic strategy for physiotherapy to improve the function of SCI.

**KEY WORDS** spinal cord injury; microglia; neuroinflammation; physical therapy; neuroregulation

**DOI:**10.3724/SP.J.1329.2024.05012