

中国科学院学部 科学与技术前沿论坛简报 第 107 次

学部工作局学术与文化处 编报
《中国科学》杂志社

2020 年 11 月 日

“中枢神经再生与临床转化研究”论坛综述

一、国内外研究现状

脑损伤或脊髓损伤往往伴随神经元的丢失和脑内空洞的形成，最终导致患者的感觉运动功能缺失、认知功能障碍、情感紊乱和癫痫等，是世界性重大医学难题。脑卒中是一种急性脑血管疾病，可分为缺血性和出血性脑卒中，常导致永久性脑损伤和功能丧失，已成为我国成年人致死率和致残率最高的疾病，不但导致患者终身残疾，还会给家庭和社会带来沉重的负担。因此，中枢神经损伤修复已被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要》的重点领域及优先主题。

针对中枢神经创伤的治疗，国内外目前主要采用两种方法，一是使用神经保护药物，二是移植外源性细胞，如胚胎干细胞、基因修饰细胞及其他种类的细胞进行治疗，都取得了一定的进展。2010 年美国 FDA 批准的应用胚胎干细胞治疗脊髓损伤的临床试验已宣布终止。

中枢神经损伤无法治愈的根本原因在于神经元不能再生。研究证明，包括人类在内的成年哺乳类中枢神经系统中，终生存在着一些通常处于静息状态的神经干细胞，这为利用成体内源性神经干细胞修复

脑和脊髓损伤提供了物质基础。然而，与中枢神经发育期的环境不同，成年中枢神经系统中存在着诸多抑制神经发生的因素。一旦发生损伤，这些内源性神经干细胞就会被激活进而分化为神经胶质细胞，参与胶质瘢痕的形成，而不倾向于分化为神经元。因此，改善损伤局部的微环境（物理、化学、生物等因素），引导内源性神经干细胞增殖并高比例地向神经元分化，是解决中枢神经损伤再生的关键科学问题。

随着组织工程学的发展，生物材料可以被制作成具有特定空间结构的支架，不但可以向周围组织长时程递送神经营养分子，而且可以通过表面修饰控制细胞的附着、迁移、增殖和分化，以创造一个有利于再生的微环境。因此，通过调控损伤局部微环境，激活中枢神经系统内源性神经发生来修复脑和脊髓损伤是今后的发展方向。同时，也需要注重脊髓损伤后残留神经轴突的保护和利用。

然而，解决这一科学难题有两个必要的前提，一是熟悉中枢神经发育、损伤与再生的病理生理学过程，二是能够制作出理想的生物材料支架。

近年来，中枢神经系统损伤后的修复和再生已经成为研究热点，吸引了中国诸多研究机构加入其中，并已取得一系列原创性成果，居于国际前沿或领先水平。例如，首都医科大学/北京航空航天大学李晓光教授带领的医工交叉研究团队在国家“863计划”和国家自然科学基金重点项目等的支持下，在国际上首次报道了采用生物材料介导神经营养素激活并引导内源神经干细胞分化为新生神经元，重建成年哺乳类大鼠 5 mm 完全缺损的神经网络修复脊髓损伤。国际公认的美国“迈阿密截瘫治愈计划项目”专家组通过独立第三方验证，证实 NT3 壳聚糖植入物可激发与电生理信号和后肢功能改善有关的神经发生，具有治疗脊髓损伤的潜力。诺奖获得者 Thomas C. Südhof 对此给予高度评价。

进一步，他们又在国际上首次破解了高等灵长类-成年猕猴皮质脊

髓束（CST）长距离（15 mm）再生（美国仅 0.5 mm）的难题。由于猕猴与人类高度相似，该成果为临床治愈截瘫患者带来了更大的希望。这一原创成果颠覆了 100 多年前神经科学大师 Cajal 提出的“成年哺乳类中枢神经不能再生”的论断，为中枢神经损伤的治疗开创了全新的研究方向。

暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院苏国辉院士团队的陈功教授应用重编程技术，诱导神经胶质细胞转分化为新生神经元。转化后的神经元能够发放动作电位、与周围神经元建立功能性突触连接、整合入大脑环路之中。该项工作具有临床应用治疗中枢神经系统疾病的潜力。

上述研究成果为推进临床治疗中枢神经损伤患者奠定了基础。然而，在向临床应用转化过程中遇到了一系列新的科学和技术问题。例如，如何鉴别急性完全性脊髓损伤？如何界定慢性脊髓损伤瘢痕边界并最大限度保护正常的神经组织？这些问题制约了新技术的临床应用。

最新研究也发现，康复训练能够加强新生神经环路的连接，并促进脊髓损伤动物的功能恢复；基于脑机接口的脑机融合康复训练方法能够促使神经网络从无功能状态向高度功能性和适应性状态转变。

总而言之，要攻克中枢神经损伤这一世界难题，实现基础研究成果从实验室到临床应用，除了突破中枢神经再生的关键科学问题——神经元再生以外，还需要多学科交叉的长期研究，是一项十分艰巨的任务。因此，必须要加强神经科学基础理论对于临床实践的指导作用，加强多学科交叉的新技术的应用，集中优势，统筹兼顾，才有希望攻克这一世界难题。

中枢神经损伤修复和功能重建，从科学角度看是世界级尚未解决的重大医学难题，从医学角度看是众多脑损伤患者的急切需求。同时，历次战争所导致的中枢神经损伤不但造成重大伤亡，而且也严重削弱

了部队的战斗力。中国如果在脊髓损伤修复的临床治疗方面取得突破，不仅有可能使数千万的中枢神经损伤患者重新站起来，同时还可能使中国在相关研究的国际竞争中抢得制高点，其社会效益和历史意义不可估量。

本次论坛以“中枢神经再生与临床转化研究”为主题，借助中国科学院学部平台的学术影响力和组织号召力，充分听取多个学科领域专家学者的先进学术成果和学术观点，对目前中枢神经发育与再生、生物材料功能化的发展现状进行了深入讨论，对中枢神经再生的关键科学问题、诊断标准的制定及临床转化研究等的融合方式和发展路径等进行了全面梳理。论坛进一步促进了多学科的交叉和思想碰撞，将有利于推动基础研究与临床应用的相互融合与共同发展，并为国家层面上进行相关领域的跨学科发展的决策提供具有前瞻性与可行性的规划，特别是为实施“中枢神经再生与临床转化研究”这一重大战略进一步凝练目标、凝聚共识。

二、论坛概况

2020年10月24~25日，“中枢神经再生与临床转化研究”科学与技术前沿论坛在中国科学院学术会堂举行。中国科学院院士、暨南大学粤港澳中枢再生研究院院长苏国辉担任论坛执行主席。杨雄里院士、韩济生院士、张旭院士、赵继宗院士、赵沁平院士、刘昌胜院士以及来自中国科学院、北京大学、复旦大学、暨南大学、首都医科大学、北京协和医院、中山大学第三附属医院等多个科研院所及医院的神经科学、康复医学、材料科学等领域的近百位专家应邀参加论坛。21位知名专家学者作了学术报告，就中枢神经损伤再生修复的基础机理研究、临床转化所面临的问题、多种新诊疗策略和技术的可行性与应用等进行了广泛深入的交流，使与会者深受启发。

本次论坛由中国科学院学部主办，中国科学院生命科学和医学学部、中国科学院学部学术与出版工作委员会承办，首都医科大学、北

京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心和《中国科学》杂志社协办。

三、论坛的目的和意义

近年来，在应用特定的生物材料调控内源性神经发生修复脊髓损伤的研究及其机理探索方面取得了重要的成果，为中枢神经损伤的治疗开创了全新的研究方向。但在向临床转化的过程中，仍存在许多亟待解决的重大基础、临床及技术问题。基于此，本次论坛汇集了我国神经再生及相关领域的一批优秀学者和临床医生，就中枢神经再生与临床转化这一重要的前沿科学问题进行了深入研讨。会上明确了中枢神经再生与临床转化的核心问题，凝练了相关基础和转化研究过程中所面临的具体科学问题、未来的发展方向和针对性的研究策略，为推动中枢神经损伤的治疗提供了思路 and 方向。除此之外，我国在中枢神经系统原位再生技术、调控脑可塑性恢复脊髓损伤功能障碍技术、应用小分子药物促进中枢神经再生技术，以及中枢神经系统发育的病理机制、治疗脑卒中偏瘫后遗症以及脊髓损伤的诊断治疗和康复等方面取得的进展也值得关注。

四、报告内容

（一）主题评述报告

暨南大学粤港澳中枢再生研究院院长苏国辉院士：中枢神经损伤修复研究概况及最新进展

报告指出，中枢神经损伤后的再生修复是世界性难题，如脊髓损伤、脑损伤、视神经损伤等。中国的人口基数大、社会经济建设快速发展，因此这些疾病带来的社会压力尤其突出。脊髓损伤是一种严重的致残性损伤，往往造成患者不同程度的截瘫。脊髓损伤包括了急性期原发性的机械脊髓损伤和由炎症所介导的继发性脊髓损伤，目前临床上尚无特异性针对脊髓损伤的有效疗法。尽管早期的手术复位固定

和脊髓内外减压可以稳定脊柱、减少继发损伤，但是其疗效有限，无法从根本上改善受损脊髓神经的信息传导功能。因此，脊髓损伤修复是目前最具挑战性的医学难题。为解决这一世纪难题，近年来国内外的再生医学科学家们围绕神经元内因和外因两个方面开展了诸多工作；同时，新的技术和新的理论突破也为脊髓再生修复提供了新策略和新视角。目前，不仅“传统”的减缓损伤进程的药物、神经营养因子的基因疗法、生物材料和干细胞移植有望成为安全可行的治疗策略，而且“新兴”的脊髓功能电刺激和人机接口闭环电刺激也能够通过精准定向定时的神经电刺激技术，帮助脊髓损伤患者恢复对肌肉的控制，改善患者的运动功能。另外，还需要注重脊髓损伤后残留神经轴突的保护和利用。脊髓损伤、脑损伤、视神经损伤后的修复工作面临一些共性问题，探索一种疾病的治疗措施可以拓展应用到其他疾病之中。小动物模型、大动物模型与临床试验一体化研究，以及综合治疗措施的探索研究，将有助于寻找到中枢神经再生修复的有效策略。

首都医科大学/北京航空航天大学李晓光教授：中枢神经损伤治疗的新思路——调控内源性神经发生修复脑和脊髓损伤

报告首先指出，前期的观点认为中枢神经损伤无法治愈的根本原因在于成体神经元不能再生。然而，最新的神经科学成果证明了包括人类在内的成年哺乳类中枢神经系统终生存在着大多数处于静息状态的神经干细胞，这些神经干细胞有能力分化为神经元。相关结果对早期的观点提出了挑战。报告详细阐述了中枢神经损伤后无法再生的关键因素——损伤区域恶劣的微环境。由于微环境的负面作用，导致成年中枢神经损伤后，内源神经干细胞将高比例分化为神经胶质细胞形成瘢痕组织，而不会分化为神经元。因此，调控损伤局部微环境、激活内源神经干细胞迁移至损伤区并高比例分化为成熟神经元重建神经网络是修复中枢神经损伤亟待解决的关键问题。李晓光教授团队应用单纯生物材料和缓释调控技术，激活成年内源神经干细胞高比例分化

为新生神经元，首次实现了成年哺乳类大鼠 5 mm 完全缺损的神经网络修复脊髓损伤，并采用全基因转录组分析揭示了材料修复脊髓损伤的三个关键因素：（1）诱导内源神经发生；（2）促进血管形成；（3）抑制炎症反应。报告还展示了应用上述技术可诱导高等灵长类（成年猕猴）皮质脊髓束（CST）跨过脊髓损伤区远端长距离（15 mm）再生（美国的细胞移植治疗仅再生 0.5 mm），这一研究成果为临床治愈截瘫患者带来了希望。

（二）专家报告

议题一：实现脊髓损伤后神经再生与功能重建研究：从基础向临床的转化

同济大学孙毅教授：脊髓损伤再生的分子机理及临床转化过程中需要解决的重大基础问题

报告指出，传统研究认为中枢神经系统中的神经轴突无法长距离再生，导致脊髓损伤难以治愈，而他们的研究发现脊髓的中间神经元构成的神经网络可以通过“神经可塑性”，以神经传导“中继站”的模式呈递不完全脊髓损伤后运动、感觉等长距离神经传导信号，重建功能。近年来该团队报道了脊髓完全损伤缺失后，内源性神经干细胞（NSC）被激活（增殖、分化、迁移），通过生物活性材料（如 NT3-Chitosan）提供抗炎及神经营养的微环境，NSC 会分化为大量新生神经元，进一步成熟形成新生神经网络，并与截断的上下行神经轴突连接，以“中继站”模式呈递感觉运动信号，恢复脊髓重要功能。同时，前期转录组数据已经阐明 NT3-Chitosan 促进脊髓损伤修复的分子机制在于神经保护及促神经元新生，抗炎及促血管再生。报告最后建议，新生神经元的来源及其如何形成神经网络，如何完成“中继站”与残存神经环路对接，并保障正确投射及其分子机制应是未来研究工作的重点。

暨南大学粤港澳中枢再生研究院吴武田教授：脊髓损伤的病理改

变及修复策略

报告指出，脊髓损伤的病理变化极其复杂，且损伤后功能难以恢复存在多方面的原因。目前存在有待攻克的主要问题及解决方案有：首先轴突损伤后中枢神经元再生能力不足，可通过基因调节、提供神经营养因子、中和抑制分子及脑机接口等方法促进轴突再生或功能恢复；其次，损伤部位复杂的病理改变严重影响了可能的轴突再生，通过干细胞移植、原位细胞转化技术及生物材料植入替代坏死神经元或促进轴突再生是合理的治疗策略；最后，对脊髓损伤后残留功能的保护至关重要。报告认为，脊髓损伤的治疗方法不可能是单一的，综合治疗才有治愈的可能。在目前众多的尝试方案中，应用生物材料修复脊髓损伤是最有可能转化到临床应用的方法。生物材料的可塑性能有效地填补损伤造成的不规则空洞，起到消炎、搭桥、促再生、重塑损伤内环境等作用。使用生物材料不会引起免疫反应，能够与其他修复措施同时使用。动物实验表明生物材料修复能较好地恢复功能，建议尽快做临床实验，争取早日转化到临床应用，造福脊髓损伤的病人。

中国科学院深圳先进技术研究所/武汉精密测量物理研究院徐富强研究员：中枢神经损伤功能性神经网络的重建——从靶器官到脑

报告探讨了中枢神经损伤后,生物活性材料激活内源性神经发生恢复受损神经功能的神经环路机理，即在大鼠胸段完全性脊髓损伤模型或小鼠吸除性脑皮层（M1区）损伤模型上，将逆行跨多突触病毒PRV局部注射在脊髓损伤大鼠的膀胱壁、后肢骨骼肌或脑皮层损伤的小鼠前肢骨骼肌，检测活性生物材料能否重建脊髓损伤后的排尿反射神经环路或脊髓损伤和脑皮层损伤后的运动通路，进而促进膀胱功能和运动功能恢复。病毒示踪结果显示活性生物材料不仅可以诱导损伤区内新生神经元中继损伤区头尾两端的信息,重建排尿反射神经环路,进而促进完全性脊髓损伤大鼠膀胱功能的恢复，其具体表现为可降低最大排尿压、改善膀胱过度活动、减少逼尿肌-括约肌失协调和增加排

尿效率。还可重建运动通路且诱导脑皮层损伤后产生新生神经元并使其整合到前肢运动通路中，促进受损肢体的运动功能恢复。此外，报告还介绍了 AAV-HSV/AAV-VSV 等其他病毒策略在神经损伤中的应用，并指出应用环路结构和功能研究工具是分析神经修复分子、细胞和环路机理的重要工具。

首都医科大学杨朝阳教授：活性生物材料激活成年神经发生修复创伤性脑损伤及脑卒中的研究

在成年 Wistar 大鼠创伤性脑损伤模型及成年雄性 Balb/C 小鼠大脑中动脉末端栓塞模型中植入壳聚糖-神经营养因子 3 缓释生物活性材料，能够诱发损伤脑区血管再生和神经发生，同时能抑制免疫和炎症反应。报告提出，活性生物材料可抑制炎症反应、促进血管再生、改善损伤局部的微环境，同时可大量激活并募集海马齿状回及脑室下区的神经干/祖细胞增殖迁移至损伤区，分化为神经元，并且新生神经元与宿主脑组织重建功能性神经环路，最终导致脑损伤或缺血性脑卒中动物的行为障碍的改善。报告认为，该研究成果为活性生物材料治疗脑损伤或缺血性脑卒中的临床应用提供了理论基础和实验依据。

北京大学第三医院周方主任：脊髓损伤修复的临床转化试验研究——受试者选择标准及手术方式的探讨

报告首先指出脊髓损伤的治疗，尤其完全性脊髓损伤，一直是世界医学难题。当前临床主要治疗方法包括手术和康复治疗两种，虽然能够有效地减轻损伤程度同时挽救部分功能，但却无法实现脊髓神经组织的完全修复与再生。李晓光教授团队研制的生物活性材料在国际上首次证明可激活成年哺乳类动物体内处于休眠状态的神经干细胞并分化为成熟的神经元，从而促进截瘫肢体功能恢复，极具临床转化潜力。报告认为，将生物活性材料的相关研究成果进行临床转化时应先解决以下问题：（1）急性脊髓完全性损伤的早期鉴别及正常与坏死脊髓的界限识别；（2）陈旧性脊髓损伤胶质瘢痕边界术中精确定位。报

告提出，对于急性脊髓完全性损伤的早期鉴别，由于临床查体不准确、未过脊髓休克期等原因导致 ASIA 分级判断并不确切。因此，拟进行一项前瞻性队列临床研究，结合神经查体、影像学及电生理检查等方法，为今后各种脊髓损伤建立一个标准化、规范化的早期评价方法。而对于陈旧性脊髓损伤，希望通过结合术中显微镜观察和术中电生理结果、MRI 与 CT 图像融合、术中实时导航等技术，建立术中探查胶质瘢痕边界的方法，以实现胶质瘢痕的准确切除。

北京航空航天大学饶家声博士：急性脊髓完全性损伤的鉴别诊断和慢性脊髓损伤胶质瘢痕边界精准定位研究

报告首先指出，针对脊髓损伤急性期和慢性期的不同病理生理学特点，神经再生治疗面临着不同难题。随后，报告提出，在脊髓损伤急性阶段应采集脊髓神经宏观结构与微结构的影像学量化数据、获取脊髓传导功能的电生理指标、收集脊髓损伤的感觉运动功能临床表现，运用人工智能技术挖掘上述多模态数据的变化规律及相关关系，并与患者长期功能恢复结局进行关联，从而最终明确脊髓损伤急性期结构完全断裂、不具有自发再生恢复潜力的患者的多模态特异性指标，为生物材料介入治疗的患者筛选提供鉴别方法与判定标准。报告进一步展示了在脊髓损伤慢性期的相关研究成果，利用常规核磁图像联合弥散张量成像等多模态影像学数据与人工智能技术，基于大鼠脊髓砸伤模型，构建了胶质瘢痕的分类算法，实现了瘢痕范围的无创鉴别与定位，准确率达到 90%，将其应用于患者数据，准确率也已达到 80%。然而，面对临床脊髓损伤患者普遍的内固定植入导致弥散张量数据由于金属伪影无法使用的难题，目前正在开展胶质瘢痕无创鉴别的临床应用转化研究，依据人类患者数据对算法进行优化设置，以期为临床准确切除胶质瘢痕提供技术基础。报告从工程学的角度进一步补充了脊髓损伤急慢性受试者选择标准方面的建议。

中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科廖利民主任：脊髓损伤

患者膀胱和肛肠功能评定及研究进展

脊髓损伤后膀胱尿道以及肛肠失去高级神经中枢的控制，从而引发顽固性尿失禁等症状及各种严重并发症，不但影响患者生命质量，还严重威胁患者的长期生存。报告认为，脊髓损伤后对膀胱尿道功能及肛肠功能早期评定很重要，建立客观、科学的评估方法也是评价各种新疗法的需要。脊髓损伤患者膀胱和肛肠功能评定主要包括三个方面：（1）原发脊髓损伤的评定；（2）下/上尿路功能障碍以及泌尿系统并发症的评定；（3）肛肠功能的评定。随着神经再生、组织工程、干细胞、基因工程、神经再支配等新技术在脊髓损伤患者中的应用，关于膀胱尿道功能和肛肠功能的评定方法和工具也不断被开发与完善，以客观、科学地评估这些新技术为膀胱尿道功能和肛肠功能带来的改善。

北京大学第三医院刘小璇主任：电生理技术应用于脊髓损伤患者的诊断与治疗后的评价

针对未来的脊髓再生技术在临床上的应用，需制定一系列临床和电生理指标，以确定脊髓损伤的界限和程度，并对一个或两个脊髓节段的恢复进行可靠监测。报告简要介绍了目前电生理技术应用于脊髓损伤急性期结构完全性损伤和恢复期的诊断和治疗价值，随后重点介绍了常用的电生理指标如运动诱发电位（MEP）、感觉诱发电位（SEP）及肌电图的临床应用和不足，深入探讨了不同节段的损伤电生理指标的评价效度和临床应用前景以及目前较新的电生理技术在脊髓损伤临床诊断方面的应用可行性，以期对脊髓急性损伤及恢复期的患者提供持久的可重复性的功能检测，为制定该部分的指南提供可选的方案和依据。

中山大学附属第三医院戎利民院长：脊髓损伤临床研究存在的问题及解决方案

报告首先介绍了当前全球脊髓损伤临床研究的概况，随后，对既

往脊髓损伤研究存在的问题进行了梳理，认为前期的研究普遍存在如下几个方面的问题：（1）基础研究成果与临床疗效不匹配——基础研究提供的多种新药、技术在临床的效果不明确或不及预期；（2）细胞移植治疗的细胞种类、生产方法、移植剂量、多细胞联合应用、多方式结合应用等问题仍有待深入探索；（3）临床研究标准不规范、设计不合理、目标不匹配、缺少临床试验指南等困扰相关试验研究。对于上述问题，报告认为应从以下几方面开展工作：（1）继续深入开展脊髓损伤治疗的基础研究，重点关注多技术的联合使用；（2）继续开展临床试验，并在恰当的时候进入 III 期随机对照试验阶段；（3）探索并解决细胞移植治疗相关的一系列技术问题；（4）制定脊髓损伤临床试验指南，设计规范、合理、严谨的临床研究方案。

北京大学第三医院刘楠主任：脊髓损伤精准康复评定与治疗

报告指出，脊髓损伤后除了肢体感觉异常和瘫痪等感觉运动功能障碍外，还存在着由自主神经功能障碍所引起的呼吸、循环、排汗、膀胱、肠道和性功能等障碍。精准康复评定是评价脊髓损伤程度和功能水平、判断预后及反映干预措施疗效的必要手段。除了目前应用于临床领域的宏观评定以外，还需要用于科学研究的多种精细评定方法。报告认为，针对脊髓损伤后神经功能障碍的康复治疗应在早期介入，在急性期的过渡治疗阶段应以防治各类并发症、稳定病情为主要目的，而在急性期以后的阶段则应以功能恢复治疗为主，借助基于活动的康复治疗方案，以多种康复方式对患者进行系统的治疗，提高患者的功能独立性。

复旦大学附属华山医院吴毅主任：脊髓损伤运动功能康复治疗与神经网络功能恢复的评定

报告首先展示了多例临床脊髓损伤病例的神经查体表现、多种功能障碍结果和影像诊断图像，指出脊髓损伤后运动障碍、感觉障碍、二便障碍、性功能障碍、交感/副交感紊乱等严重的并发症不仅会延迟

或者掩盖功能的恢复，甚至还会影响患者的生命。随后，报告全面详细地介绍了脊髓损伤后的康复评定检测手段，包括近红外检测、步态分析评估技术、常规肌电图手段和表面肌电图测量等多种评定检测方法的适用范围、临床效果以及优缺点。报告进一步详细阐述了临床脊髓损伤后运动-感觉障碍的相关治疗工作，提出可以通过多种功能训练方法或基于工程学的生物电刺激策略，重新激活并调节残存的神经环路，以实现不同功能障碍的恢复。

西安交通大学徐光华教授：神经可塑性增强的脊髓损伤脑控康复训练与功能重建技术

报告认为，脊髓损伤康复的本质是针对脊髓神经的功能缺失，采用特定训练设备和手段促进运动环路的损伤神经重建，从而实现其功能的恢复。针对神经可塑性的调控可以依赖突触功能重建的赫伯学习法则，使用神经时效反馈控制来增强神经康复的效果。报告指出，脑-机接口技术作为大脑和外部双向交互的直接通讯创新交互技术，可以感知大脑神经运动中枢信息实现动作意念解码，并通过驱动外部运动辅助设备实现运动神经同步感知反馈，实现运动神经环路可塑性的同步诱发与时序控制增强。使用随机共振系统，可以增强再生神经细胞和运动神经环路的兴奋性，进而提升中枢残留神经的调控能力，有望成为细胞再生与功能重建的新途径。

议题 2：中枢神经系统损伤后功能修复的新策略的探索

复旦大学附属华山医院徐文东副院长：“一侧半球管双侧”——治疗脑卒中偏瘫后遗症新策略

报告介绍了其团队提出的偏瘫治疗的全新方案：避开损伤半球，通过显微外科手术将瘫痪肢体神经换接到同侧半球，给瘫痪肢体“换中枢”，让同侧健康半球在支配健侧手的同时，支配瘫痪手，实现一侧半球同时支配双侧上肢。报告认为，神经可塑性是重建中枢功能的另一个维度，通过神经接换术可以定向诱导中枢的可塑性，实现可控的

神经可塑性，从而开发大脑的潜能，最终实现中枢的功能修复。报告指出，研究结果显示神经的可塑性可以发生在皮层、皮质脊髓束、脊髓前角及神经肌肉接头等各个层面，充分利用神经可塑性对于治疗中枢疾病具有重要意义，是一个全新的研究方向，也对研究神经科学的基本问题具有重要的科学意义。

首都医科大学基础医学院张晨院长：中枢神经环路损伤的功能重塑之探索

报告介绍了其课题组利用清醒动物的双光子钙离子成像技术和压电振动感受器行为学记录技术，探索自闭症小鼠初级视觉皮层（L2/3）神经微环路水平神经元对编码视觉信息影响的工作。报告展示了自闭症小鼠的初级视觉通路长程连接正常，但是视觉批次神经元分支增多、形态复杂的现象，指出只在初级视觉皮层敲除 *Fmr1* 基因就可以导致视觉超敏感现象以及视觉皮层更强的高阶相关性。报告认为，初级视觉皮层的异常在自闭症致病机理上存在重要意义，基因治疗或局部表达 *Fmr1* cDNA 可以纠正脆性 x 染色体综合征小鼠模型的视觉异常。

南通大学于彬教授：通过调控 KCC2 重新激活损伤脊髓休眠中继环路

报告首先展示了经过小分子药物的筛选得到的 KCC2 激动剂 CLP290 对于持续性功能恢复的促进作用。随后表明了脊髓损伤后重新激活神经元中 KCC2 可重新调整脊髓内兴奋性与抑制性的平衡，并将其效果与 GABA 受体激动剂的作用进行了比较，证明脊髓内兴奋性中间神经元的直接兴奋不能诱导持续性的功能恢复，而微调抑制性中间神经元的兴奋性可有效促进功能恢复。报告认为，这一发现颠覆了传统脊髓损伤后促进功能恢复机制研究的思路，将研究方向和重点从传统的加强神经元的兴奋性刺激，聚焦到平衡神经元的兴奋性上，使之成为了研究脊髓损伤机制的一个重要方向以及治疗脊髓损伤病人的新靶点，为脊髓损伤的病患神经功能恢复治疗提供了理论基础。

上海大学校长刘昌胜院士：材料生物学：组织再生的机遇与挑战

报告指出，生物材料是实现组织再生的重要元素之一，生物材料的组成、结构和性能对其生物学功能的发挥有重要作用。报告特别提到，近年的研究表明，从植入体内开始，材料对于机体的免疫响应、创伤部位及周围组织中的相关细胞行为、组织重建过程等都会产生影响，进而影响再生修复效果。在体内通过生物材料激发机体自身修复潜力，有望实现原位组织再生。报告认为，尽管材料的生物学效应正逐渐被发现，但目前的研究仍主要集中在对材料表观状态的表征以及对最终修复效果的评价，对于植入材料在体内微环境中如何参与组织修复的过程仍缺乏系统、深入和精细的认识。这些认识上的盲区直接制约着组织再生材料的构建工作，还需要深入探索组织再生过程中材料学特性与生物功能的关联性，阐明材料对细胞、组织/器官及整个生物体不同层面的生物学功能的影响规律及相关机制，为揭示材料参与和促进组织再生提供理论依据。

中国科学院遗传与发育生物学研究所许执恒教授：中枢神经系统发育与病理修复机制

报告介绍了脊髓和脑的神经发育过程，详细阐述了发育过程中的细胞增殖和分化、神经元迁移和形态发生、突触形成与修剪、神经网络的形成与重塑等过程，为中枢神经损伤修复过程中的形态结构变化提供了重要参考。报告指出，在成年低等脊椎动物中，中枢神经系统损伤后（如脊髓完全性横断后），动物可以通过类似胚胎期的神经和胶质细胞的发育过程实现完美再生，从而恢复缺失的功能。低等动物的神经发育研究为近年来干细胞和组织修复研究打下了良好的基础，比如 IPS 和非神经细胞向神经元转化的转分化研究等。如何利用神经发育生物学知识，促进哺乳动物在损伤后的神经干/前体细胞的增殖与神经发育过程，包括神经网络的形成和功能修复是神经科学面临的巨大挑战。

暨南大学粤港澳中枢再生研究院陈功教授：中枢神经系统原位神经再生技术的开发与应用

报告围绕“中枢神经系统原位神经再生”这一核心技术，开发了以腺相关病毒为载体，*NeuroDI* 为转化基因的新型原位神经再生的基因疗法，实现了由胶质细胞转化成神经元的过程，并且转化后的神经元能够发放动作电位、与周围神经元建立功能性突触连接、整合入大脑环路之中。目前，该团队已经成功地运用神经再生型基因疗法，在小鼠的脑中风模型和亨廷顿舞蹈症模型动物上取得了显著的治疗效果。此外，该报告还展示了首次报道的成年灵长类的大脑内星型胶质细胞原位转分化为神经元的工作。上述工作有望为临床治疗各种中枢神经损伤与退行性疾病，包括脊髓损伤和老年痴呆症等，开辟全新的途径。

昆明同仁医院朱辉教授：神经再生技术在临床转化中的问题

报告系统介绍了目前临床处理脊髓损伤患者的治疗策略及术后康复训练对患者运动、排便等功能的改善效果。报告提出步行康复训练的一个基本机制是对脊髓损伤后负责功能性运动的残存脊髓回路进行“再训练”。经过长期临床探索，该团队提出“昆明步行训练”方法：通过调整脊髓损伤手术患者术后训练时间、训练强度等，在术后 15 天的初次训练、主动和负重训练后建立昆明步行训练计划。报告展示了昆明步行训练的良好康复效果，经过专门的训练之后，1% 的患者能达到完全康复，恢复接近正常的运动和感觉功能。此外，报告还提出应从神经再生与血管再生的方面重点关注脊髓损伤修复的效果，并建议在当前影像学、病理观测和临床效果等评价指标的基础上再开发新的更直接有效的评价指标和方法，以促进临床脊髓损伤治疗研究的发展。

五、共识和建议

会议期间，与会专家围绕“实现脊髓损伤后神经再生与功能重建

研究：从基础向临床的转化”和“中枢神经系统损伤后功能修复的新策略的探索”两个议题就国内外研究进展现状展开了深入的分析讨论，达成以下共识：

(1)脑和脊髓损伤难以治愈的根本原因在于成年哺乳动物中枢神经元不能再生，攻克这一世界重大医学难题需要多学科交叉的长期研究，是一项十分艰巨的任务。

(2)要实现脊髓损伤后功能的显著修复，必须要通过多学科的研究途径。利用生物活性材料促进关键的内源性神经元和轴突再生是中枢神经系统修复的一条重要途径，应予以重点支持。除此之外，还需要对以下研究给予足够的重视：脊髓损伤后对残留神经组织的保护研究、非神经元转分化/重编程促进神经再生、神经保护药物(营养因子)、炎症控制相结合的综合性治疗方案、基于人工智能的脑机接口、硬膜外刺激和经颅磁刺激(TMS)在康复训练及促进神经功能恢复中的作用等。

(3)考虑到目前国内在这方面已有的研究基础，特别是应用特定生物材料调控内源性神经发生修复脊髓损伤方面所取得的创新性成果，我国在这方面的研究已经具备了向临床转化的条件，应当积极推进。同时在临床转化过程中继续加强相关的基础研究和临床研究，包括患者入组标准、前期诊断和评价标准的建立等。

(4)为了推进脊髓损伤修复临床转化研究，建议国家有关部门将中枢神经损伤修复列为国家战略目标，由国家科技部或卫生健康委员会牵头组织实施重大科技攻关。通过顶层设计，形成系统的研究计划与方案，汇集国内相关领域的优势力量，通过原始创新、合力研究，抢占这一领域的国际制高点。

六、与国外同领域研究相比较的优势和劣势

相比于国外脊髓损伤治疗的研究现状，我国脊髓损伤治疗研究的特点较为突出，在通过生物活性材料技术、胶质细胞转分化技术和重

编程技术等治疗脊髓损伤方面具有明显的优势。相对于国外广泛开展的细胞/药物治疗而言，诱导成体内源性神经干细胞分化为新生神经元重建损伤的神经网络来修复中枢神经损伤是未来研究的重点方向之一。我国在“调控内源性神经发生促进脊髓损伤再生和功能重建”方向取得了重大突破，奠定了推进临床应用治疗脊髓损伤患者的基本条件。

长期以来，全世界医学界普遍认为成年哺乳类中枢神经元不能再生。我国学者历时二十余年，提出了“成年内源性干细胞孵化假说”，在国际上率先解决了成年中枢神经再生的核心问题——神经元再生，通过生物材料介导一系列神经营养因子，为成年脑和脊髓中处于静息状态的内源性神经干细胞提供适宜的微环境，引导神经干细胞增殖分化为新生神经元。该技术避免了免疫排斥、伦理纠纷和肿瘤形成的风险，是兼具重要理论意义和应用价值的系统性原创成果，为中枢神经损伤治疗开辟了新途径。在该思路的指导下，我国学者应用生物材料激活内源性神经发生，成功修复了成年哺乳类动物大鼠和恒河猴的脊髓损伤，为临床脊髓损伤患者的治疗打下了良好的基础。

值得注意的是，脊髓损伤的治疗并非单一领域的研究工作，相关成果的临床转化涉及到了生物学、材料学、神经科学、临床医学、康复学、影像学、计算机科学、仪器科学以及统计学等诸多领域。国外在相关领域的研究持续时间较长，尤其是在临床转化的多学科综合调配、管理以及系统性地应用方面具有深厚的积累，针对脊髓损伤这样多学科交织的复杂研究工作具有丰富的经验。目前，我国在脊髓损伤治疗的转化研究方面仍存在临床研究纳入和排除标准不合适、临床主要/次要结局指标设计不合理、临床试验指南/路径缺乏等问题，多学科综合管理的方式仍处于探索阶段，与国外同领域相比存在一定差距，阻碍了相关基础研究成果向临床应用的转化。

七、其他特色与创新之处

与会专家还就如何进一步推动我国中枢神经损伤修复工作的发展

进行了充分的讨论，提出建设性意见：（1）提升中枢神经损伤修复的战略地位，通过顶层设计，形成系统的研究计划与方案。以重大研究计划为抓手，联合国内相关领域优势力量合力攻关；（2）深化与国际高水平医疗研究机构的合作，以临床试验为依托，深度融合国际与国内研究团队，实现中枢神经损伤治疗的国际化和标准化。本次论坛为中枢神经损伤修复领域的学者提供了一个学术思想交流碰撞的平台。

（作者：李晓光，首都医科大学/北京航空航天大学教授；苏国辉，中国科学院院士，暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院院长、研究员）

联系方式：中国科学院学部工作局学术与文化处，010-59358366