

代谢组学在脊髓损伤诊疗中的应用进展

许翰勋¹ 赵文海² 周逸敏¹ 李宗洋¹ 张俐^{3△}

【关键词】 脊髓损伤;代谢组学;生物标志物;应用进展;综述

【中图分类号】 R68 【文献标志码】 A 【文章编号】 1005-0205(2023)05-0083-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230517

脊髓损伤(SCI)是一种直接作用于中枢神经系统的严重全身性疾病,世界范围内每年约有 25 万~50 万的患者出现^[1],我国发病例数从 2 370 万至每百万人中 60 例不等^[2]。中医理论将其归类为“体堕”,最早记载于《灵枢经·寒热病》。代谢组包括生物样本中的全部小分子化学物质及各种化合物^[3],而代谢组学是对代谢组的系统研究,为发现生物标志物、病因病机,改善疾病监测、诊治、预后的判断等提供了新的工具^[4]。本文主要对代谢组学在脊髓损伤诊疗中的应用进展进行综述,希望能为脊髓损伤临床诊疗提供借鉴意义。

1 脊髓损伤病理及临床治疗的再认识

1.1 脊髓损伤的病理研究概况

人们对脊髓损伤的病理机制已有一定的认识,根据脊髓损伤的疾病进程,可分为原发性和继发性损伤^[5]。急性脊髓损伤常发生于脊柱突然性创伤从而导致骨折或脱位,而损伤后的最初阶段称之为原发性损伤,此时神经实质、轴突网络等组织被破坏,与继发性损伤相关的级联反应开始激活,继发性损伤对脊髓组织产生进一步的化学和机械损伤。而依据时间节点的差异性,继发性损伤可划分为三个阶段,即急性期、亚急性期及慢性期,不同的疾病阶段有着不同的病理反应^[6]。原发性损伤之后,急性继发性损伤以血管损伤、炎症反应、水肿和坏死等病理反应为特征,当血管损伤形成,免疫细胞聚集于损伤部位,压迫脊髓组织并进一步阻断血流^[6],而长时间的炎症、水肿反应导致大量坏

死形成。急性继发性损伤持续作用,则以神经元凋亡、沃勒变性和胶质瘢痕组织形成等为病理特征的亚急性继发性损伤期开始(神经元凋亡、轴突脱髓鞘、沃勒变性、轴突重塑和胶质瘢痕形成),由炎症、水肿等引起的谷氨酸受体激活、高活性氧及线粒体功能障碍等病理反应均可导致神经元细胞的凋亡^[7-8],在损伤数小时后,沃勒变性的产生也标志着轴突变性到了后期^[9],以星形胶质细胞为代表的胶质瘢痕组织开始形成^[10],而胶质瘢痕组织的成熟也将脊髓损伤的进程带入到慢性继发性损伤阶段^[11]。可见脊髓损伤不同时期的病理学特征有着较大不同,各阶段之间的病理反应也相互关联,对脊髓损伤病理学特点的掌握也成为后续治疗研究的基础,而继发性损伤因其可逆的特性成为目前脊髓损伤治疗的主要研究方向^[12]。

1.2 脊髓损伤的治疗研究概况

在实际治疗上已有多种治疗方法应用于临床,同时也有许多新的治疗方法正在研究中。在脊髓损伤的早期,手术治疗是恢复脊柱稳定性的首选治疗方案,充分的减压能够给脊髓提供充足的空间,为后续的治疗提供条件,而及时接受减压手术治疗,患者能够展现出更好的包括膀胱和肠道等在内的功能恢复^[13]。以甲泼尼龙为代表的糖皮质激素类药物能够起到抗炎作用^[14],而低温^[15]、运动^[16]等物理疗法也能对脊髓损伤的康复起到促进作用。在脊髓损伤的治疗上,中医药也有着巨大潜力,骨伤科专家张安桢教授经验方活血通督汤能够通过影响胶原蛋白表达等方面促进脊髓损伤后运动功能的恢复^[17],针灸^[18]及中药提取物^[19]亦能通过多种途径延缓脊髓损伤的疾病进展。虽然也有许多新的治疗方法如细胞疗法^[20]、生物材料^[21]等被广泛报道,但因为多种原因,这些治疗方法还无法在临床上大量应用。目前,脊髓损伤的具体致病机制、病理生理机制还未完全明晰,无法针对性地给出治疗方法,现有继发性脊髓损伤阶段的治疗方法无法完全满足临床

基金项目:国家自然科学基金项目(82074474)

国家新世纪百千万人才基金项目(NECT-09-0013)

¹ 长春中医药大学(长春,130117)

² 长春中医药大学附属医院

³ 福建生物工程职业技术学院

△通信作者 E-mail:ZHANGLIL626@163.com

需求,因此,找到脊髓损伤相关的生物标志物至关重要,一组有效的生物标志物能够为脊髓损伤的诊断和治疗带来巨大的进展。

2 代谢组学在脊髓损伤诊疗中的应用

2.1 代谢组学技术的研究进展

受基因组学和蛋白质组学等组学技术在新兴领域的推动,组学技术的潜力被逐渐认识到,代谢组学(见图 1)因其可以产生大量的数据,有助于理解分子功能^[22]并成为一个新的强有力的学科。随着技术的发展,以气相色谱-质谱(GC-MS)、液相色谱-质谱(LC-MS)、毛细管电泳质谱(CE-MS)和磁共振波谱(NMR)为代表的检测技术结合生物信息学^[23],已经为更好地理解代谢组学铺平了道路。但由于小分子的物理化学性质和生物系统的复杂性,单一的分析技术不足以确定整个代谢组,不同的技术并不相互竞争且能相互补充,所以在实际使用中常多种技术相结合^[24]。根据分析方法的不同,笔者将代谢组学分为非靶向代谢组学分析、靶向代谢组学分析、代谢轮廓分析、代谢指纹图谱分析等^[25]。不同的代谢组学技术根据其不同的特点适用于不同的研究目的,如非靶向代谢组学分析,可以对目标机体内的代谢物进行无偏向的筛查,类似于全局分析或全代谢组预测,可以与代谢组学库相比较,发现新的生物标志

物,这有助于药物靶点识别、通路分析和生理学理解。

虽然代谢组学技术得到充分的发展,但因为代谢物的固有特性使得在具体使用中仍然存在一些障碍,原因包括代谢物的结构复杂性不同,并且其在体内的浓度跨越了一个巨大的动态范围^[26],同时,代谢物的理化性质较 RNA 等分子要复杂许多,且代谢物的特性主要由各自的化学组成、原子间连通性及其在空间中的构象所决定^[27],笔者通过技术手段测量代谢物的质量、碰撞截面、保留时间等性质,并给予代谢物名称注释,但因为上述原因包括人体代谢组在内的探测带来了一定的难度。为了更准确地检测生物代谢组,研究人员从各个阶段着手优化实验方案。样品制备是开始代谢组检测的第一步,一个合适的制备方法也是能够更加全面检测代谢组的前提。目前,大多数方案采用液-液萃取(LLEs)来进行目标代谢物的提纯筛选,且多次使用甲醇、水和 MTBE 等性质不同的溶剂进行多次、联合提取,可以大幅度提高检测代谢物的覆盖率^[28]。而以离子迁移谱技术(IMS)^[29]、电喷雾电离(ESI)、大气压化学电离(APCI)和大气压光电离(API)^[30]等为代表的分离和质谱技术的应用,能够扩大代谢组检测覆盖范围^[31],也让代谢组学检测结果数据分析更加完善。

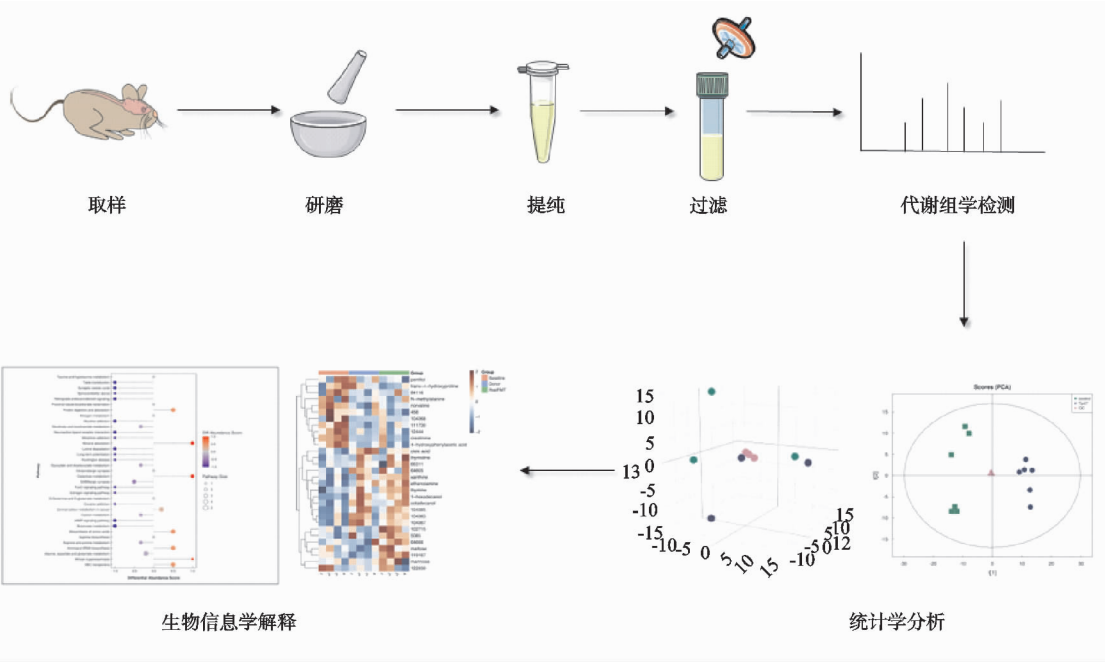


图 1 代谢组学基础流程图

2.2 代谢组学在脊髓损伤发病机制分析中的应用

充分了解疾病的发病机制不仅能够更好地理解脊髓损伤的走向,同时也能够为后续的研究创造更多的机遇,代谢组学技术的出现揭示了疾病不同于健康机体的代谢物变化。将代谢组学技术应用于脊髓损伤的

发病机制研究中,为脊髓损伤发病机制的研究探索出新思路和新方法。当通过代谢组学技术的发展和相关研究的逐渐深入,与脊髓损伤紧密相关的生物标志物也会被逐一发掘,Graham 等^[32]对目标小鼠的 T₉ 段脊髓进行横断损伤以建立脊髓损伤横断模型,分别在术

后 7 d(急性期)和 28 d(亚急性期)取腓肠肌进行气相飞行质谱代谢组学研究,主成分分析后显示 12 种代谢物在术后 7 d 及 28 d 产生了变化,其中 3 种与糖酵解相关分子和下游代谢物在急性期较亚急性期降低,此变化被认为与糖酵解相关蛋白表达的改变及单羧酸转运蛋白 4 基因表达的改变密切相关。确定脊髓损伤后并发症的生物标志物也是患者诊治的关键,如 Netrin-1 可能是认知损害的神经保护因子,可作为预测脊髓损伤后认知损害的血清标志物^[33],早期血清神经肽 FF 水平可独立地预测急性脊髓损伤后无神经障碍患者的认知能力^[34],而多种基因和 lncRNA 与脊髓损伤后神经性疼痛相关^[35]。同时, Li 等^[36]将 9 位合并脊髓损伤及 2 型糖尿病患者与单纯脊髓损伤患者的血清样本进行 LC-MS/MS 代谢组学分析,结果显示苯乙酰谷氨酰胺、谷氨酰胺、L-5-氧脯氨酸及 3-吡啶酚硫酸酯(IS)的水平明显高于正常糖耐量组,而 L-5-氧脯氨酸及 3-吡啶酚硫酸酯与苯乙酰谷氨酰胺被认为与心血管疾病密切相关^[37],这些结果能够帮助研究者们更好地理解脊髓损伤与后续并发症之间的关系,并为脊髓损伤的发病机制提供新的临床见解,为后续改善脊髓损伤患者的健康水平提供理论基础。

2.3 代谢组学在脊髓损伤诊断中的应用

当疾病发生时,及时并且准确的诊断可以为治疗创造良好的条件,现在脊髓损伤的诊断主要依靠影像学及患者临床症状,暂时还没有一个实验室检查能够起到精确诊断脊髓损伤的作用,代谢组学技术的出现或可改变这种状况。在诊疗疾病时,确定疾病的严重程度和发生时间是给出后续治疗方案的关键之一,如血清及脑脊液泛素羧基端酯酶 L1(UCH-L1)等多种细胞因子及基因均可起到预测脊髓损伤严重程度的作用^[38-41],而代谢组学技术能够让疾病严重程度的判断更加便捷。为了确认亚急性期脊髓损伤的生物标志物, Yang 等^[42]通过控制对大鼠脊髓的打击压力构建了 4 种不同损伤程度的脊髓损伤大鼠模型,在损伤 72 h 后取脑脊液、血浆和脊髓组织进行代谢组学平行研究与通用代谢组标准(UMS)分析后,发现了以磷胆碱、吡哆醇和胍乙酸为代表的与脊髓损伤严重程度密切相关的标志性代谢物及相关代谢通路,它们可以作为潜在的代谢物生物标志物用于脊髓损伤严重程度评估,这些神经化学生物标记物具有促进新疗法验证的潜力,并且对脊髓损伤的转化研究至关重要。在衡量脊髓损伤程度时,为了找到更加科学的参考标志物, Bykowski 等^[43]以 6 名脊髓损伤患者伤后和损伤 6 个月后的晨尿为样本,对其代谢组学进行¹H NMR 分析,然后对代谢通路进行推导,通过分析得出以咖啡因、L-缬氨酸、3-羟基扁桃酸等为代表的生物标志物可能具

有预测恢复结果的能力,并且酪氨酸、嘌呤的代谢途径有很大变化,其中嘌呤代谢是影响脊髓损伤恢复最显著的途径,而嘌呤及其衍生物已被证实在中枢神经系统损伤引起的病理反应中发挥作用^[44],这些结果表明,患者尿液代谢物反映了脊髓损伤的严重程度和恢复情况,并为精准医疗提供了潜在的脊髓损伤预后生物标志物。在对脊髓损伤进行诊断的同时,找到能够判断疾病预后的生物标志物可以有效指导后续的治疗,如神经生长抑制因子 A(Nogo-A)^[45]、血液胶质纤维酸性蛋白(GFAP)^[46]和脑脊液泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)^[41]均可成为预测脊髓损伤预后的生物标志物,为了能够在疾病初期准确预测脊髓损伤的疾病转归和预后, Koepke 等^[47]在探讨重组人 EPO(rhEPO)和氨甲酰化 EPO(cEPO-Fc)对小鼠脊髓损伤后转归的同时,使用液相色谱-串联质谱法检测血清鞘氨醇-1-磷酸(S1P)水平,结果发现无论治疗方式如何, BMS 和血清 S1P 浓度之间均存在相关性,脊髓损伤 24 h 后,在神经系统结局良好的动物中,血液 S1P 水平显著升高,可见脊髓损伤后早期的 S1P 高水平表达可能对后续神经功能预后至关重要。

2.4 代谢组学在脊髓损伤治疗中的应用

在脊髓损伤的治疗上,通过代谢组学技术能够更好的从小分子层面理解药物起效的机制,一方面可以更好地为药物提供科学支持并进行更深一步的研究,让脊髓损伤的治疗有了新的方法。随着中医现代化的进程,中医药疗法及相关中药提取物治疗脊髓损伤的效果已得到广泛认可^[19,48-51],丹参作为活血化瘀类中药,在骨科疾病中被广泛使用,其提取物能够促进脊髓损伤后的运动功能修复^[52],取血浆样本予代谢组学分析后得出以花生四烯酸代谢在内的 6 个主要代谢通路发生了改变,且丹参提取物对脊髓损伤的代谢谱有校正作用,这些结果将有助于了解脊髓损伤的机制,并为开发丹参提取物作为未来脊髓损伤治疗的潜在辅助药物提供基础。类似地,在观察黄芩苷对大鼠钳夹脊髓损伤模型的作用时发现^[53],黄芩苷可改善脊髓损伤大鼠活动功能并改善炎症反应,在使用¹H NMR 对黄芩苷治疗后大鼠血清进行代谢组学分析后发现,黄芩苷不仅能调节脊髓损伤导致的大鼠血清代谢紊乱,且得到以谷氨酰胺、3-OH-丁酸、谷胱甘肽等为代表的差异代谢物。熊果酸能够促进髓鞘再生和少突胶质细胞的成熟以保护神经系统^[54],为探究熊果酸修复神经系统和治疗脊髓损伤的具体机制, Rong 等^[55]对熊果酸灌胃治疗后的脊髓损伤大鼠组织样本进行代谢组学和肠道菌群分析,找到以谷氨酰胺、羟脯氨酸及甲硫氨酸等为代表的差异代谢物并探究其与肠道菌群的关系后得出,熊果酸可以通过改善肠道环境和体内代谢来缓

解脊髓损伤的疾病进展。对脊髓细胞代谢进行重构,以此来治疗脊髓损伤,Dolci 等^[56]给予脊髓损伤小鼠三羧酸循环中间体、辅因子、必需氨基酸和支链氨基酸等和氧化磷酸化、三羧酸循环、能量代谢等,对脊髓组织进行代谢组学分析后发现,代谢前体给药增强了脊髓的氧化代谢并防止了神经细胞凋亡,证明重构细胞代谢过程能对脊髓损伤起到治疗作用。通过代谢组学技术,不仅能够判断一些有希望的成分能否成为脊髓损伤的有效治疗方法,如使用 SS-31 后的代谢物并没有显示出不同组间的代谢组学模式^[57],从而排除了 SS-31 成为雄性小鼠幼崽中度胸廓挫伤脊髓损伤后的有效治疗方法的可能,也可以改善目前效果欠佳的治疗方案,在脊髓损伤治疗过程中,阿片类药物并不能完全消除神经性疼痛,Rodgers 等^[58]对不同组别大鼠分别注射吗啡、吗啡结合多巴胺调节剂和单独多巴胺调节剂,在对脊髓进行代谢组学分析后认为吗啡的响应能力与多巴胺代谢组的变化存在关联,从而认为辅助靶向多巴胺系统能够改善阿片类药物在治疗脊髓损伤后神经性疼痛效果欠佳的方法。由此可见,通过代谢组学技术并对相关数据进行整理,能够为脊髓损伤的治疗提供更多机遇。

综上所述,代谢组学技术从代谢物的角度理解脊髓损伤,还能够让诊疗更加精准化、个性化和高效化,但研究多局限于动物和小规模临床试验,且目前并未就发病机制达成共识,也未发现准确、可重复的诊断生物标志物。若需要应用于临床依然存在局限性,因此还需要进行多中心、标准化、大规模的临床研究,提高代谢组学对脊髓损伤的诊疗准确性并实现标准化。总之,通过代谢组学技术对脊髓损伤进行精细化诊疗将是今后的一个研究重点。

参考文献

- [1] RAHMAN M A, THARU N S, GUSTIN S M, et al. Trans-spinal electrical stimulation therapy for functional rehabilitation after spinal cord injury: review[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(6): 1550.
- [2] GUO W, ZHANG X, ZHAI J, et al. The roles and applications of neural stem cells in spinal cord injury repair[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10: 966866.
- [3] EID T. Harnessing metabolomics to advance epilepsy research[J]. *Epilepsy Currents*, 2022, 22(2): 123-129.
- [4] KOK M, MATON L, VAN DER PEET M, et al. Unraveling antimicrobial resistance using metabolomics[J]. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(6): 1774-1783.
- [5] KATOH H, YOKOTA K, FEHLINGS M G. Regeneration of spinal cord connectivity through stem cell transplantation and biomaterial scaffolds[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13: 248.
- [6] ALIZADEH A, DYCK S M, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 282.
- [7] JOHNSON J, MERCADO-AYON E, MERCADO-AYON Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2021, 702: 108698.
- [8] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(8): E1583.
- [9] FUNAKOSHI M, ARAKI T. Mechanism of initiation and regulation of axonal degeneration with special reference to NMNATs and Sarm1[J]. *Neurosci Res*, 2021: 34767875.
- [10] ZHANG C, KANG J, ZHANG X, et al. Spatiotemporal dynamics of the cellular components involved in glial scar formation following spinal cord injury[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 153: 113500.
- [11] TRAN A P, WARREN P M, SILVER J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury[J]. *Physiological Reviews*, 2018, 98(2): 881-917.
- [12] HASSANNEJAD Z, ZADEGAN S A, VACCARO A R, et al. Biofunctionalized peptide-based hydrogel as an injectable scaffold for BDNF delivery can improve regeneration after spinal cord injury[J]. *Injury*, 2019, 50(2): 278-285.
- [13] WUTTE C, KLEIN B, BECKER J, et al. Earlier decompression (< 8 Hours) results in better neurological and functional outcome after traumatic thoracolumbar spinal cord injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2019, 36(12): 2020-2027.
- [14] BI J, SUN P, FENG E, et al. Melatonin synergizes with methylprednisolone to ameliorate acute spinal cord injury[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 723913.
- [15] ZHU L. Hypothermia used in medical applications for brain and spinal cord injury patients[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1097: 295-319.
- [16] PERRET C, DE JAEGER J, VELSTRA I-M. Feasibility of an upper limb strength training program in persons with spinal cord injury during primary rehabilitation-an uncontrolled interventional study[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(22): 14743.
- [17] 汪今朝, 范筱, 张俐. 活血通督汤对大鼠脊髓损伤后 I 和 IV 型胶原蛋白表达的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(5): 1-5.
- [18] 何芬, 古柱亮, 郇婧毓, 等. 针灸联合补阳还五汤治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的疗效及对尿流动力学影响分析[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 224-227.

- [19] 郑刚,王想福,张万乾,等.单味中药提取物治疗脊髓损伤的研究进展[J].中医正骨,2022,34(2):63-65.
- [20] COFANO F,BOIDO M,MONTICELLI M,et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury:current options, limitations, and future of cell therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences,2019,20(11):E2698.
- [21] SOARES S,VON BOXBERG Y,NOTHIAS F. Repair strategies for traumatic spinal cord injury, with special emphasis on novel biomaterial-based approaches[J]. Revue Neurologique,2020,176(4):252-260.
- [22] MUSSAP M,NOTO A,PIRAS C,et al. Slotting metabolomics into routine precision medicine[J]. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, Taylor & Francis,2021,6(3):173-187.
- [23] JACOB M,LOPATA A L,DASOUKI M,et al. Metabolomics toward personalized medicine[J]. Mass Spectrometry Reviews,2019,38(3):221-238.
- [24] ANCILLOTTI C,ULASZEWSKA M,MATTIVI F,et al. Untargeted metabolomics analytical strategy based on liquid chromatography/electrospray ionization linear ion trap quadrupole/orbitrap mass spectrometry for discovering new polyphenol metabolites in human biofluids after acute ingestion of vaccinium myrtillus berry supplement [J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry,2019,30(3):381-402.
- [25] MUTHUBHARATHI B C,GOWRIPRIYA T,BALAMURUGAN K. Metabolomics: small molecules that matter more[J]. Molecular Omics,2021,17(2):210-229.
- [26] MIGGIELS P,WOUTERS B,VAN WESTEN G J P,et al. Novel technologies for metabolomics:more for less[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry,2019,120:115323.
- [27] MOCO S,BUESCHER J M. Metabolomics:going deeper, going broader,going further[J]. Methods in Molecular Biology,2023,2554:155-178.
- [28] SALEM M A,YOSHIDA T,PEREZ DE SOUZA L,et al. An improved extraction method enables the comprehensive analysis of lipids,proteins,metabolites and phytohormones from a single sample of leaf tissue under water-deficit stress[J]. The Plant Journal:For Cell and Molecular Biology,2020,103(4):1614-1632.
- [29] GABELICA V,MARKLUND E. Fundamentals of ion mobility spectrometry[J]. Current Opinion in Chemical Biology,2018,42:51-59.
- [30] KONDYLI A,SCHRADER W. Evaluation of the combination of different atmospheric pressure ionization sources for the analysis of extremely complex mixtures[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry,2020,34(8):e8676.
- [31] PEREZ DE SOUZA L,ALSEEKH S,SCOSSA F,et al. Ultra-high-performance liquid chromatography high-resolution mass spectrometry variants for metabolomics research[J]. Nature Methods,2021,18(7):733-746.
- [32] GRAHAM Z A,SIEDLIK J A,HARLOW L,et al. Key glycolytic metabolites in paralyzed skeletal muscle are altered seven days after spinal cord injury in mice[J]. Journal of Neurotrauma,2019,36(18):2722-2731.
- [33] MENG Y,SUN S,CAO S,et al. Netrin-1: a serum marker predicting cognitive impairment after spinal cord injury[J]. Disease Markers,2022:1033197.
- [34] SUN S,SUN S,MENG Y,et al. Elevated serum neuropeptide FF levels are associated with cognitive decline in patients with spinal cord injury [J]. Disease Markers,2021:4549049.
- [35] ZHAO J,YANG L,HUANG L,et al. Screening of disease-related biomarkers related to neuropathic pain (NP) after spinal cord injury (SCI) [J]. Human Genomics,2021,15(1):5.
- [36] LI J,MORROW C,BARNES S,et al. Gut microbiome composition and serum metabolome profile among individuals with spinal cord injury and normal glucose tolerance or prediabetes/type 2 diabetes[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation,2022,103(4):702-710.
- [37] NEMET I,SAHA P P,GUPTA N,et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. Cell,2020,180(5):862-877.
- [38] ABUHAMDAH S,SALEEM T H,ELSADEK B E M,et al. Circulating ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1 and neuroglobin levels in traumatic spinal cord injuries: relation to severity and outcomes[J]. International Journal of General Medicine,2022,15:5795-5805.
- [39] OGURCOV S,SHULMAN I,GARANINA E,et al. Blood serum cytokines in patients with subacute spinal cord injury:a pilot study to search for biomarkers of injury severity[J]. Brain Sciences,2021,11(3):322.
- [40] KYRITSIS N,TORRES-ESPÍN A,SCHUPP P G,et al. Diagnostic blood RNA profiles for human acute spinal cord injury[J]. The Journal of Experimental Medicine,2021,218(3):e20201795.
- [41] STUKAS S,GILL J,COOPER J,et al. Characterization of cerebrospinal fluid ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a biomarker of human acute traumatic spinal cord injury[J]. Journal of Neurotrauma,2021,38(15):2055-2064.
- [42] YANG H,ZHANG P,XIE M,et al. Parallel metabolomic profiling of cerebrospinal fluid,plasma, and spinal cord to identify biomarkers for spinal cord injury[J]. J Mol Neurosci,2022,72(1):126-135.
- [43] BYKOWSKI E A,PETERSSON J N,DUKELOW S,et al. Urinary biomarkers indicative of recovery from spinal cord injury:a pilot study[J]. IBRO Neuroscience Reports,2021,10:178-185.
- [44] BYKOWSKI E A,PETERSSON J N,DUKELOW S,et al. Urinary metabolomic signatures as indicators of injury severity following traumatic brain injury: a pilot study[J]. IBRO

Neuroscience Reports, 2021, 11: 200-206.

- [45] SHI H, XIE L, XU W, et al. Nogo-a is a potential prognostic marker for spinal cord injury[J]. Disease Markers, 2022; 2141854.
- [46] ABDELHAK A, FOSCHI M, ABU-RUMEILEH S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders[J]. Nature Reviews: Neurology, 2022, 18(3): 158-172.
- [47] KOEPKE L G, SCHWEDHELM E, IBING W, et al. Spinal stroke: outcome attenuation by erythropoietin and carbamylated erythropoietin and its prediction by sphingosine-1-phosphate serum levels in mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(17): 9558.
- [48] 蒋昇源, 邓博文, 徐林, 等. 川芎嗪修复脊髓损伤的作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(11): 1799-1804.
- [49] 王笑, 刘卿, 谷成旭, 等. 汉黄芩苷对大鼠脊髓损伤的修复效果[J]. 解剖学报, 2022, 53(2): 173-182.
- [50] 王雅欣, 林一臻, 郭伊诺, 等. 中医药调控细胞自噬治疗脊髓损伤的方法、技术及未来[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(13): 1-8.
- [51] 田秀燕, 覃业校, 朱世婷, 等. 近五年电针治疗脊髓损伤机制研究进展[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1380-1382.
- [52] ZHANG Q, LIU X, YAN L, et al. Danshen extract (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) attenuate spinal cord injury in a rat model: a metabolomic approach for the mechanism study[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2019, 62: 152966.
- [53] KANG S, LIU S, LI H, et al. Baicalin effects on rats with

spinal cord injury by anti-inflammatory and regulating the serum metabolic disorder[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(9): 7767-7779.

- [54] ZHANG Y, LI X, CIRIC B, et al. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(16): 9082-9093.
- [55] RONG Z J, CAI H H, WANG H, et al. Ursolic acid ameliorates spinal cord injury in mice by regulating gut microbiota and metabolic changes[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2022, 16: 872935.
- [56] DOLCI S, MANNINO L, BOTTANI E, et al. Therapeutic induction of energy metabolism reduces neural tissue damage and increases microglia activation in severe spinal cord injury [J]. Pharmacological Research, 2022, 178: 106149.
- [57] GRAHAM Z A, DEBERRY J J, CARDOZO C P, et al. SS-31 does not prevent or reduce muscle atrophy 7 days after a 65 kdynes contusion spinal cord injury in young male mice[J]. Physiol Rep, 2022, 10(10): e15266.
- [58] RODGERS H M, PATTON R, YOW J, et al. Morphine resistance in spinal cord injury-related neuropathic pain in rats is associated with alterations in dopamine and dopamine-related metabolomics[J]. J Pain, 2022, 23(5): 772-783.

(收稿日期: 2022-12-02)

(上接第 82 页)

- [15] 罗智博, 杨关林, 李思琦, 等. 论痰瘀同源[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(3): 376-379.
- [16] 于俊生. 略论痰瘀之间的相互转化关系[J]. 辽宁中医杂志, 1994(6): 247.
- [17] 傅梦薇, 李洪峥, 王阶. 痰瘀互结证之理论与研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2977-2980.
- [18] 赵文海. 天池伤科流派传薪: 国医大师刘柏龄伤科临证精

粹[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 33.

- [19] 赵文海, 冷向阳, 赵长伟. 天池伤科流派手法治疗图谱[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 25.
- [20] 赵文海, 赵长伟, 冷向阳. 国医大师刘柏龄/第二届国医大师临床经验实录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 3.

(收稿日期: 2022-10-01)