

脊髓损伤后肌痉挛发病机制及治疗的研究进展

魏斌兴, 李琦哲综述, 颜海健, 李 青审校

[摘要] 脊髓损伤(SCI)常引发肌痉挛这一长期后遗症,其表现为肌张力异常增高和随意运动的严重障碍,这些症状通常伴随患者一生。肌痉挛的发生与突触抑制的减弱和脊髓反射的过度兴奋密切相关。SCI后某些关键蛋白的下调,这些蛋白的靶向治疗已被证实可有效缓解肌痉挛症状。最近,细胞移植已成为治疗SCI后肌痉挛的研究热点之一。该方法通过重建突触抑制回路和增强神经抑制作用,有助于降低运动神经元的兴奋性,从而减轻痉挛。目前,SCI后肌痉挛的治疗方法仍然有限,为了更好地理解SCI后肌痉挛的具体发病机制,文章就SCI后肌痉挛的发生、发展及治疗前景进行综述。

[关键词] 脊髓损伤;肌痉挛;细胞移植; γ -氨基丁酸

[中图分类号] R681

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0091-06

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.015

Advances in pathogenesis and management of muscle spasticity following spinal cord injury

WEI Binxing, LI Qizhe reviewing, YAN Haijian, LI Qing checking

(Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) often leads to a long-term sequelae, namely muscle spasticity, which is characterized by abnormally high muscle tone and severe impairment of voluntary movement, and these symptoms are usually lifelong. The occurrence of muscle spasm is closely related to the reduction of synaptic inhibition and the overexcitation of spinal reflex. The downregulation of certain key proteins after SCI, and targeted therapy of these proteins has been proven to be effective in alleviating muscle spasticity symptoms. Recently, cell transplantation has become one of the research hotspots in the treatment of muscle spasm after SCI. This approach helps to reduce the excitability of motor neurons by reconstructing synaptic inhibition circuits and enhancing neural inhibition, thereby alleviating spasticity. At present, the management of post-SCI muscle spasticity is still limited. In order to better understand the specific pathogenesis of post-SCI muscle spasticity, this article reviews the occurrence, development and management prospects of post-SCI muscle spasticity.

[Key words] spinal cord injury; spasticity; cell transplantation; gamma-aminobutyric acid

0 引 言

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后约75%的患者伴有反射反应加剧、拮抗肌的共同收缩和不自

主运动等肌痉挛症状,对患者后期生活质量造成严重影响^[1]。在肌痉挛的研究中,大多认为运动神经元和中间神经元高兴奋性,加之抑制性脊髓机制的减弱为主要发病机制^[2-3]。其中钾-氯协同转运蛋白2(potassium-chloride cotransporter 2, KCC2)和钠-钾-氯协同转运蛋白1(sodium-potassium-chloride cotransporter 1, NKCC1)介导的氯离子(Cl⁻)平衡在调节突触抑制水平中起着关键作用^[4]。SCI后,运动神经元呈低KCC2和高NKCC1蛋白水平,尽管 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)和 γ -氨基丁酸A受体(gamma-aminobutyric acid type A receptor,

基金项目:国家自然科学基金(82160249)

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学附属医院急诊医学科(魏斌兴、李琦哲、颜海健、李 青)

通信作者:李 青, E-mail: liq168@gmc.edu.cn

GABAAR) 结合使得受体通道开放, 但 Cl^- 受限于电化学驱动力的影响, 无法进入细胞内, 最终导致 GABA 系统无法发挥突触抑制效应^[5]。因此, KCC2 和 NKCC1 是未来治疗肌痉挛的可能新靶点^[6]。目前巴氯芬作为治疗 SCI 后肌痉挛最有效的药物^[7], 但在长期临床用药评价中巴氯芬导致潜在的严重不良反应^[8], 进一步加重运动功能障碍。肉毒素和功能性电刺激在肌痉挛治疗中效果显著^[9-10], 患者需要持续治疗缓解症状。此外, 手术治疗并不能取得预期效果^[11]。最近针对关键蛋白的靶向治疗^[4]和细胞移植^[12]作为对因治疗, 并且已经在基础研究中初见成效, 有望成为未来治疗 SCI 后肌痉挛的最佳方法。本文主要就 SCI 后肌痉挛发生的主要可能机制和治疗策略的研究进展作一综述。

1 脊髓损伤后肌痉挛的发病机制

当前, SCI 后肌痉挛的发生机制尚不完全清晰。过去认为 γ 运动神经元的兴奋性变化在疾病发生发展中更为重要^[13], 但近年来较为公认的机制主要是 α 运动神经元 (motor neurons, MN)、中间神经元兴奋性改变和突触抑制减弱两个方面。

1.1 MN 和中间神经元高兴奋性

1.1.1 MN 分布于脊髓前角的 MN 是指令骨骼肌进行随意运动的终末中枢, 肌肉的收缩频率取决于 MN 的兴奋性。SCI 后可导致 MN 的过度兴奋, 这种过度兴奋大致归因于神经递质受体和离子通道的功能和丰度^[14]。Ji 等^[14]发现, 大鼠 MN 在 SCI 后早期阶段, 离子型谷氨酸受体 (AMPA receptor, AMPAR) 和 5-羟色胺受体 (5-HT receptor, 5-HTR) 中 (5-HT1AR 和 5-HT2BR) 的转录编码成倍增加且 GABAAR 和甘氨酸受体 (Gly receptor, GlyR) 的显著降低。上调的受体在突触后膜形成持续性兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP), 直接或间接介导通道活性、数量和离子浓度等形式诱导持续性内向电流 (persistent inward current, PIC) 增强, 包括 L 型钙和持续性钠电流 (INaP)。因此, SCI 后 MN 更加倾向于接收来自兴奋信息的输入。除离子型谷氨酸受体的作用外, SCI 后代谢型谷氨酸受体 (mGlu receptor, mGluR1 和 mGluR5) 转录水平升高, 此前已被证明它们也能介导钙浓度的上升引发细胞去极化^[15]。目前, 已有研究证实 CaV1.3 参与 PIC 的形成^[16], 仍尚不明确何种钠离子通道参与 AP 的形成, 通过基因转录学分析显示 SCI 后 Nav1.1 和 Nav1.6 呈高表达状态^[14]。突触后电位则是负责受体与 PIC 之间的信息传递。在感觉诱发痉挛时, MN 中

EPSP 表现出更长的兴奋时间以招募缓慢激活的 PIC, 这些 PIC 在很大程度上介导了不自主肌肉痉挛期间 MN 长达数秒的激活^[17]。然而, 最新研究表明, 痉挛爆发期间 EPSP 的振幅或其电导在动物群体中并无差异, 但结果提示 EPSP 激活的运动神经元 PIC 增加^[2], 这可能与 SCI 后上调的兴奋性受体持续作用密切相关。

1.1.2 中间神经元 如前文所述, EPSP 是诱发 PIC 的基础, 是 MN 接收上行信息并整合表达的关键局部电位。此前, Bellardita 等^[18]在 SCI 小鼠研究中发现, 相较于 SCI 急性期表现, 细胞钙成像显示慢性 SCI 期间中间神经元更加活跃, 兴奋性中间神经元与 MN 建立恒定的 EPSP 输入, 为痉挛的形成提供持续性神经电活动。Thaweerattanasin 等^[19]发现, 慢性 SCI 期间, 由于 5-HT 系统慢性丢失提供给脊髓深背角中间神经元爆发概率, 从而激活其持续的内向电流以驱动肌肉痉挛。通过光遗传学沉默 (V3) 兴奋性中间神经元时, 小鼠体内外实验均证实了感觉诱发的痉挛受到抑制^[20]。因此, SCI 后肌痉挛发生时, MN 持续接受上行神经元的调控从而作出积极的应答。

运动形成接受来自于上行中间神经元、MN 自身突触受体、离子通道等多因素调节, 这是机体复杂的信息整合过程。SCI 后这一机制被破坏, 导致 MN 兴奋和抑制失衡。然而, 诱导 MN 兴奋的 PIC 各离子通道类型和上行中间神经元异常兴奋机制尚不完全清晰。因此, 仍需深入研究以加深人们对 MN 兴奋机制的认识, 获得靶向药物的目标位点, 为 SCI 后肌痉挛治疗提供新方向。

1.2 突触抑制减弱 过去的经典治疗中, 巴氯芬通过激活假定位于相同末端 γ -氨基丁酸 B 受体 (Gamma-aminobutyric acid type B receptor, GABABR), 这些受体的激活延缓了钙离子流入末端从而减少兴奋性氨基酸和可能其他递质的诱发释放以缓解肌痉挛^[21]。值得注意的是, Mahrous 等^[2]发现, SCI 前后 MN 接受的兴奋性输入并无改变, 反之肌痉挛是由于突触抑制减弱和 MN 获得兴奋优势导致的。正如前文所述, SCI 后伴随着大量抑制性受体下调^[14]。这样看来巴氯芬作用的机制似乎与 SCI 后肌痉挛的发生略有不同, 尽管结局控制了肌肉兴奋状态, 但从长远看来抑制兴奋性输入后阻碍了运动恢复甚至造成肌肉麻痹等一系列后果^[8]。因此, 恢复突触抑制是近年来研究的热点。成熟中枢神经系统中, GABA 和 Gly 作为主要抑制性神经递质, 其中 GABA 通过与 GABAAR 结合使得 Cl^- 由细胞外流向胞内, 在突触后膜形成超极化突触后电位 (inhibitory postsynaptic

potential, IPSP), 从而发挥突触抑制作用。然而, Cl^- 的细胞内外浓度又是由 KCC2 和 NKCC1 共同决定的^[3]。

1.2.1 KCC2 决定作用 KCC2 和 NKCC1 作为 SCL12 阳离子氯离子协同转运蛋白家族成员^[22], KCC2 因 N 端不同可分为 KCC2a 和 KCC2b 两种亚型。在脊髓中, 这两种亚型表达水平相似。而 NKCC1 在神经胶质细胞中的表达相较于神经元中更为丰富, 这意味着 SCI 后肌痉挛的发生, KCC2 可能是更为重要的角色, 因为既往的研究中发现 KCC2 主要分布于 MN 质膜上^[3]。Talifu 等^[4]发现, 生理状态下, NKCC1 将 Cl^- 转运到细胞内, 而 KCC2 将 Cl^- 转运出细胞, 以维持细胞内低 Cl^- 而胞外高 Cl^- 的动态水平, 从而建立发挥突触抑制的离子可能。GABAAR 是配体门控的 Cl^- 渗透性离子通道, 当 GABA 穿过突触前膜结合到 GABAAR 使得受体通道开放, 细胞外 Cl^- 进入细胞内, 由此在突触后膜形成 IPSP 进而发挥突触抑制的作用。相反, SCI 后细胞处于低 KCC2 高 NKCC1 蛋白水平, Cl^- 在细胞内大量蓄积, 当 GABA 与 GABAAR 结合后由于受到 Cl^- 电化学驱动力的影响不仅无法形成 IPSP, 反而出现 MN 兴奋性增加的现象。因此, KCC2 和 NKCC1 通过调节氯离子参与的病理生理过程, 从而可进一步调节 GABA 能系统。如前文所述, SCI 后 GABAAR 数量的显著下降, 也是突触抑制减弱的重要原因。此外, 大量基础研究证实了 KCC2 和 NKCC1 在突触抑制中的重要性。Bilchak 等^[6]发现, 增强大鼠 KCC2 的蛋白活性后 H 反射速率依赖性抑制得到提高, 有效缓解了肌肉强直性收缩。抑制性突触的主要支架蛋白(Gephyrin)控制血浆 KCC2 的聚集, Gephyrin 的丢失会损害 KCC2 的功能^[23], 这一现象可能是 SCI 后 GABA 神经元丢失而导致的。继发性损伤期间发生的氧化应激是 GABA 神经传递受损的重要原因之一, 活性氧会改变 GABAAR 门控 Cl^- 通道的功能导致 Cl^- 运输失败从而 Cl^- 电化学驱动力降低^[24], 这样由受体通道引发的 Cl^- 运输障碍, 可能还协同了 SCI 后低 KCC2 的原因。因此, KCC2 介导的 GABA 能机制的相对缺陷是导致痉挛的重要原因^[25]。

1.2.2 KCC2 上游机制 调控 KCC2 上游机制包括 WNK、PKC、BDNF 及其受体 TrkB、Shh 等信号通路。Furukawa 等^[26]发现, 在神经元未成熟阶段, 激活的 WNK-SPAK/OSR1 信号上调 NKCC1 和下调 KCC2, 导致 GABA 介导的去极化。成熟神经元中, WNK1 活性降低, KCC2 得到蓄积, GABA 系统得以发挥抑制效应。当阻断 WNK 信号后, 发现小鼠体内外降低了

KCC2 的磷酸化从而增强了 KCC2 的活性, 结果提示降低了癫痫发生的频率和数量^[27]。尽管大多数研究主要集中于癫痫这一疾病, GABA 能系统受到来自于 WNK 信号介导的 KCC2 间接调节^[28]。PKC 通路是 KCC2 的有利上游信号, 过去研究中, Lee 等^[29]发现, PKC 和谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)及谷氨酸水平共同调节 KCC2 的活性。细胞内 PKC 通过诱导 Ser940(KCC2 抗体)的磷酸化间接增强 KCC2 活性, 这样的结果取决于细胞膜表面 KCC2 的内吞作用下降。然而, 高水平的谷氨酸和 NMDAR 活性增强会刺激 Ser940 去磷酸化, 进一步诱导蛋白磷酸酯酶 1 清除其残基中的磷酸基团, 从而加速 KCC2 在细胞表面稳定性被破坏^[28]。如前文所述, SCI 后兴奋性神经递质占据主导并 NMDAR 上调, 这也进一步证实了病理条件下 PKC 信号介导的 KCC2 增加被阻断^[30]。值得注意的是, BDNF-TrkB 信号对 KCC2 的调节呈现出截然相反的结果。Chen 等^[31]发现, BDNF-TrkB 激活下游环磷腺苷效应元件(camp-response element binding protein, CREB)磷酸化, CREB 与细胞核内转录机制结合后成功诱导 KCC2 活性增强从而改善 SCI。然而, Zhao 等^[32]发现, 随着 BDNF 和 TrkB 的表达量降低, KCC2 表达增加缓解了神经性疼痛。这样的结果可能取决于 SCI 后 GABAAR 的数量和关键亚基的活化程度掩盖了 KCC2 下调的结局^[33]。Shh 信号在中枢神经系统中对神经干细胞增殖和分化发挥着至关重要的作用。Delmotte 等^[34]发现, 随着中枢神经系统的发育过程中, 神经元从未成熟到成熟的转变也伴随着 GABA 系统从兴奋到抑制的切换, 这是 Smo(Shh 信号受体)介导的 KCC2 活化增强所决定的。

突触抑制的形成中, 关键蛋白 KCC2 占据核心地位。同时, SCI 后突触抑制的维持有利于降低 MN 的兴奋性输入。然而, SCI 后, KCC2 接受来自不同上游机制的病理性调控, 突触后膜上受体的类型、数量、活性等条件性改变影响从而抑制丧失, 如何逆转受体表达和维持内源性关键蛋白的数量和活性尚不明确, 有待进一步研究。

2 脊髓损伤后肌痉挛治疗现状

2.1 临床治疗策略 当前, SCI 后肌痉挛无法彻底根治, 临床工作中往往被迫选择姑息性治疗, 同时也不同程度地缓解了患者痉挛症状, 主要集中在以下几个方面。

2.1.1 药物治疗 过去数十年间, 巴氯芬是缓解这一症状的经典用药, 至今仍作为首选的药物治疗

方案。根据痉挛的部位和严重程度,可口服或鞘内给药^[35](intrathecal baclofen therapy, ITB)。最近, Hilton 等^[36]发现,SCI 后巴氯芬培养的背根神经节(DRG 神经元)与对照组相比有更强大的轴突再生能力,因此巴氯芬还可能通过重建抑制性突触发挥治疗肌痉挛的可能。尽管如此,巴氯芬通过抑制轴突末端兴奋性神经递质的释放从而降低 MN 的兴奋性,为 SCI 肌痉挛患者带来了诸多不利的并发症,如 ITB 植入所致导管感染、药物过量导致的骨骼肌麻痹无力等^[8]。A 型肉毒杆菌毒素(BoNT/A)由肉毒梭菌产生,是一种金属酶,通过在神经末梢中以蛋白水解方式裂解突触体相关蛋白 25(SNAP-25),从而抑制突触囊泡与突触前膜的融合,进一步抑制神经递质释放的方式降低下行兴奋性^[37]。尽管 BoNT/A 是唯一推荐用于治疗中风和脑瘫痉挛的药物治疗方法,但近年来临床工作中也将 BoNT/A 用于 SCI 后肌痉挛的辅助治疗且取得了较好的疗效^[9]。

2.1.2 电刺激疗法 经脊髓直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tsDCS)和经脊髓脉冲电流刺激(transcranial pulse current stimulation, tsPCS)是当前电刺激疗法中用于治疗 SCI 后一系列的并发症最有前景的康复疗法^[38]。过去, Pereira 等^[39]发现, tsDCS 用于治疗临床受试者研究显示对脊髓运动回路没有影响。但在基础研究中, Malloy 等^[40]发现,接受 tSCS 治疗的 SCI 大鼠中有效防止了 KCC2 的下调并增加了 H 反射的速率依赖性抑制从而改善了痉挛症状。此外,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可不同程度的激活 GABA 能系统,且该方法正逐步在临床工作中得到推广及应用^[41]。因此,电刺激是一种理想的物理治疗方法,为 SCI 后肌痉挛患者治疗提供了不错的应对方案。

2.1.3 手术治疗 当药物和物理治疗不能有效控制痉挛时,可能需要手术干预。其中包括选择性周围神经切断术(selective peripheral neurotomy, SPN)、选择性背神经根切断术(selective dorsal rhizotomy, SDR)、ITB 等。根据患者受累区域、肌肉群的数量和痉挛的程度可选择相应的术式,如局部痉挛用 SPN、区域痉挛用 SDR、全身性痉挛则选择 ITB^[11]。总之,当前临床治疗方案在缓解患者症状、精神压力和提高患者生活质量上带来了有益影响,但患者常面临药物的不良反应、终身维持治疗和创伤性手术打击。

2.2 分子生物学前景 更有效的治疗方法将源于对痉挛背后病理生理机制的深入探索,目标是针对病因而不是简单地缓解症状。因此引发了广泛的

研究,主要是以下几个方面。

2.2.1 抑制运动神经元兴奋性 如前文所述,SCI 后导致 MN 的过度兴奋归因于神经递质受体和离子通道的功能和丰度, PIC 的增强得益于 L 型钙和钠通道的通道活性^[14]。Kerzonkuf 等^[1]发现,SCI 后钙蛋白酶 1 可被激活并上调 Nav1.6 和下调 KCC2,基因层面敲低钙蛋白酶 1 后,痉挛症状明显改善。Jiang 等^[16]发现,药浴以 Ca 通道负变构调节剂和尼莫地平后抑制了 CaV1.3 的平台电位,减少了细胞内电流输入引起的 MN 放电。此外,条件性阻断星形胶质细胞 RAC1 信号及其下游因子时缓解了 SCI 诱导的痉挛状态,这得益于 MN 生理性脊柱形态的重塑^[42-43],恢复了细胞间的信息交流,其机制还可能与 MN 兴奋性恢复密切相关。因此,进一步的研究还应当关注 SCI 后 MN 异常激活的确切离子通道和脊髓中 MN 与周围胶质细胞的相互作用。

2.2.2 恢复突触抑制 过去大量研究已经证实 KCC2 和 NKCC1 通过平衡 Cl⁻ 稳态从而调控 GABA 能系统,恢复突触抑制中具有至关重要的作用。低强度聚焦超声通过激活脊髓神经回路和增加 KCC2 的表达有效缓解了 SCI 大鼠的痉挛状态^[44]。TrkB-IgG (BDNF 受体抗体)给药后消除了训练诱导的 KCC2 上调以及对痉挛和异常性疼痛的有益影响,证实 TrkB 信号介导的 KCC2 上调缓解了肌痉挛^[45]。此外,一些药物如布美他尼^[46]、尼莫地平^[47]和电刺激疗法^[40]等也能通过调节 NKCC1 和 KCC2 的水平改善肌痉挛。因此,SCI 后不同干预策略所致关键蛋白水平逆转,有利于恢复突触抑制,为以氯离子为中心的痉挛新治疗策略铺平道路。

2.2.3 细胞移植重建 GABA 能系统 脊髓中抑制性 GABA 能神经元广泛分布,在 SCI 早期阶段,细胞外 GABA 的早期激增可能与脊髓休克的发生有关,而后期阶段 GABA 能机制的相对缺陷可能是导致肌痉挛的原因^[25]。因此,GABA 能系统可纠正受损脊髓网络中兴奋和抑制之间的倾斜平衡。Zheng 等^[48]发现,人类多能干细胞(hPSC)衍生的脊髓 GABA 神经元移植到 SCI 猕猴脊髓组织中存活了长达 7.5 个月,并在其存活期间维持内在特性和发出轴突与宿主形成突触连接。同时研究人员还证实移植这类细胞有效缓解了 SCI 大鼠的痉挛样反映,表明移植的 GABA 能神经元整合到了局部神经回路中^[12]。此外,一些类型的细胞移植后也被证实缓解了 SCI 后肌痉挛,如神经干细胞、胚胎干细胞诱导分化的 GABA 能前体细胞^[49]、骨髓间充质干细胞等^[50]。因此,除靶向调控 NKCC1 和 KCC2 的活性外,通过细胞移植重建

GABA 能系统,恢复突触抑制也不可失为一种理想疗法。

3 结语与展望

肌痉挛是 SCI 后的常见并发症,给患者生存带来精神和生活上的严重困扰。临床治疗肌痉挛取得一定效果,但仍存在着众多弊端,如不良反应带来的运动障碍加剧、终身维持治疗以及无法避免的手术创伤打击等。当前,SCI 后肌痉挛的治疗前景是广阔的,靶向抑制 SCI 后异常激活的离子通道、恢复关键蛋白水平和补充丢失的抑制神经元是理想方法,并引发了广泛关注。然而,仍然需要解决以下问题:参与 SCI 后 MN 兴奋性升高的确切受体和通道类型,当抑制 MN 高兴奋性时如何避免治疗带来的诱导麻痹。通道抑制剂具有普遍抑制效能,如何规避对机体其他系统带来的严重不良反应等。既往大量的基础研究已经证实 KCC2 和 NKCC1 在 SCI 后痉挛和运动功能恢复方面具有显著的治疗潜力并可能成为未来治疗的关键靶点。但是如何实现内源性激活和蛋白水平可维持性是使其应用于临床工作中最大的难题。细胞移植是一种替代疗法,为治疗该疾病提供了坚实的研究基础,一是移植的 GABA 能神经元能够存活并在动物体内维持其突触抑制功能,其次是观察到突触重建并缓解了痉挛症状,但是未来应用于临床的前提是确保其安全性、维持治疗的时效性以及可靠的细胞来源。总之,随着细胞移植、基因靶向药物的开发,相信在不久的将来可以为 SCI 后肌痉挛患者治疗提供理想的方法。

【参考文献】

- [1] Kerzonkuf M, Verneuil J, Brocard C, *et al.* Knockdown of calpain1 in lumbar motoneurons reduces spasticity after spinal cord injury in adult rats[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(4):1096-1109.
- [2] Mahrous A, Birch D, Heckman CJ, *et al.* Muscle Spasms after Spinal Cord Injury Stem from Changes in Motoneuron Excitability and Synaptic Inhibition, Not Synaptic Excitation[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(1):e1695232023.
- [3] Pressey JC, de Saint-Rome M, Raveendran VA, *et al.* Chloride transporters controlling neuronal excitability [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2):1095-1135.
- [4] Talifu Z, Pan Y, Gong H, *et al.* The role of KCC2 and NKCC1 in spinal cord injury: From physiology to pathology [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:1045520.
- [5] Kahle KT, Khanna A, Clapham DE, *et al.* Therapeutic restoration of spinal inhibition via druggable enhancement of potassium-chloride cotransporter KCC2-mediated chloride extrusion in peripheral neuropathic pain [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5):640-645.
- [6] Bilchak JN, Yeakle K, Caron G, *et al.* Enhancing KCC2 activity decreases hyperreflexia and spasticity after chronic spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2021, 338:113605.
- [7] Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity [J]. *Lancet*, 1985, 2(8447):125-127.
- [8] Dietz N, Wagers S, Harkema SJ, *et al.* Intrathecal and Oral Baclofen Use in Adults With Spinal Cord Injury: A Systematic Review of Efficacy in Spasticity Reduction, Functional Changes, Dosing, and Adverse Events [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(1):119-131.
- [9] Palazón-García R, Benavente-Valdepeñas AM. Botulinum Toxin: From Poison to Possible Treatment for Spasticity in Spinal Cord Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4886.
- [10] Fang CY, Lien ASY, Tsai JL, *et al.* The Effect and Dose-Response of Functional Electrical Stimulation Cycling Training on Spasticity in Individuals With Spinal Cord Injury: A Systematic Review With Meta-Analysis [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:756200.
- [11] Hurth H, Morgalla M, Heinzel J, *et al.* Surgical procedures for treatment of spasticity [J]. *Nervenarzt*, 2023, 94(12):1116-1122.
- [12] Gong C, Zheng X, Guo F, *et al.* Human spinal GABA neurons alleviate spasticity and improve locomotion in rats with spinal cord injury [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(12):108889.
- [13] 卫波, 李建军. 脊髓损伤后肌痉挛机制与治疗 [J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 12(7):559-562.
- [14] Ji B, Wojtaś B, Skup M. Molecular Identification of Pro-Excitogenic Receptor and Channel Phenotypes of the Deafferented Lumbar Motoneurons in the Early Phase after SCT in Rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11133.
- [15] Yu W, Sohn JW, Kwon J, *et al.* Enhancement of dendritic persistent Na⁺ currents by mGluR5 leads to an advancement of spike timing with an increase in temporal precision [J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1):67.
- [16] Jiang MC, Birch DV, Heckman CJ, *et al.* The Involvement of CaV1.3 Channels in Prolonged Root Reflexes and Its Potential as a Therapeutic Target in Spinal Cord Injury [J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15:642111.
- [17] Norton JA, Bennett DJ, Knash ME, *et al.* Changes in sensory-evoked synaptic activation of motoneurons after spinal cord injury in man [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 6):1478-1491.
- [18] Bellardita C, Caggiano V, Leiras R, *et al.* Spatiotemporal correlation of spinal network dynamics underlying spasms in chronic spinalized mice [J]. *Elife*, 2017, 6:e23011.
- [19] Thaweerattanasinp T, Birch D, Jiang MC, *et al.* Bursting interneurons in the deep dorsal horn develop increased excitability and sensitivity to serotonin after chronic spinal injury [J]. *J Neurophysiol*, 2020, 123(5):1657-1670.
- [20] Lin S, Li Y, Lucas-Osma AM, *et al.* Locomotor-related V3 interneurons initiate and coordinate muscles spasms after spinal cord injury [J]. *J Neurophysiol*, 2019, 121(4):1352-1367.
- [21] Kent CN, Park C, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(12):1740-1755.
- [22] Zhang S, Meor Azlan NF, Josiah SS, *et al.* The role of SLC12A

- family of cation-chloride cotransporters and drug discovery methodologies[J].*J Pharm Anal*, 2023, 13(12):1471-1495.
- [23] Al Awabdh S, Donneger F, Goutierre M, *et al.* Gephyrin Interacts with the K-Cl Cotransporter KCC2 to Regulate Its Surface Expression and Function in Cortical Neurons[J].*J Neurosci*, 2022, 42(2):166-182.
- [24] Sah R, Galeffi F, Ahrens R, *et al.* Modulation of the GABA(A)-gated chloride channel by reactive oxygen species[J].*J Neurochem*, 2002, 80(3):383-391.
- [25] Mazzone GL, Mohammadshirazi A, Aquino JB, *et al.* GABAergic Mechanisms Can Redress the Tilted Balance between Excitation and Inhibition in Damaged Spinal Networks[J].*Mol Neurobiol*, 2021, 58(8):3769-3786.
- [26] Furukawa T, Fukuda A. Maternal taurine as a modulator of Cl-homeostasis as well as of glycine/GABA receptors for neocortical development[J].*Front Cell Neurosci*, 2023, 17:1221441.
- [27] Lee KL, Abiraman K, Lucaj C, *et al.* Inhibiting with-no-lysine kinases enhances K⁺/Cl⁻-cotransporter 2 activity and limits status epilepticus[J].*Brain*, 2022, 145(3):950-963.
- [28] McMoneagle E, Zhou J, Zhang S, *et al.* Neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 as a promising drug target for epilepsy treatment[J].*Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(1):1-22.
- [29] Lee HHC, Walker JA, Williams JR, *et al.* Direct protein kinase C-dependent phosphorylation regulates the cell surface stability and activity of the potassium chloride cotransporter KCC2[J].*J Biol Chem*, 2007, 282(41):29777-29784.
- [30] Kfir A, Awasthi R, Ghosh S, *et al.* A Cellular Mechanism of Learning-Induced Enhancement of Synaptic Inhibition:PKC-Dependent Upregulation of KCC2 Activation[J].*Sci Rep*, 2020, 10(1):962.
- [31] Chen M, Lin Y, Guo W, *et al.* BMSC-Derived Exosomes Carrying miR-26a-5p Ameliorate Spinal Cord Injury via Negatively Regulating EZH2 and Activating the BDNF-TrkB-CREB Signaling[J].*Mol Neurobiol*, 2024, 61(10):8156-8174.
- [32] Zhao S, Wang F, Wang L, *et al.* Involvement of the BDNF-TrkB-KCC2 pathway in neuropathic pain after brachial plexus avulsion[J].*Brain Behav*, 2022, 12(3):e2464.
- [33] Cao T, Chen H, Huang W, *et al.* hUC-MSC-mediated recovery of subacute spinal cord injury through enhancing the pivotal subunits $\beta 3$ and $\gamma 2$ of the GABA_A receptor[J].*Theranostics*, 2022, 12(7):3057-3078.
- [34] Delmotte Q, Hamze M, Medina I, *et al.* Smoothed receptor signaling regulates the developmental shift of GABA polarity in rat somatosensory cortex[J].*J Cell Sci*, 2020, 133(20):jcs247700.
- [35] de Sousa N, Santos D, Monteiro S, *et al.* Role of Baclofen in Modulating Spasticity and Neuroprotection in Spinal Cord Injury[J].*J Neurotrauma*, 2022, 39(3-4):249-258.
- [36] Hilton BJ, Husch A, Schaffran B, *et al.* An active vesicle priming machinery suppresses axon regeneration upon adult CNS injury[J].*Neuron*, 2022, 110(1):51-69.
- [37] Bagues A, Hu J, Alshantqi I, *et al.* Neurobiological mechanisms of botulinum neurotoxin-induced analgesia for neuropathic pain[J].*Pharmacol Ther*, 2024, 259:108668.
- [38] Rahman MA, Tharu NS, Gustin SM, *et al.* Trans-Spinal Electrical Stimulation Therapy for Functional Rehabilitation after Spinal Cord Injury:Review[J].*J Clin Med*, 2022, 11(6):1550.
- [39] Pereira M, Fernandes SR, Miranda PC, *et al.* Neuromodulation of lower limb motor responses with transcutaneous lumbar spinal cord direct current stimulation[J].*Clin Neurophysiol*, 2018, 129(9):1999-2009.
- [40] Malloy DC, Côté MP. Multi-session transcutaneous spinal cord stimulation prevents chloride homeostasis imbalance and the development of hyperreflexia after spinal cord injury in rat[J].*Exp Neurol*, 2024, 376:114754.
- [41] 高玉玲, 张丽欢, 刘 勇. 经颅磁刺激治疗脊髓损伤痉挛的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(5):543-549.
- [42] Benson CA, Olson KL, Patwa S, *et al.* Conditional Astrocyte Rac1KO Attenuates Hyperreflexia after Spinal Cord Injury[J].*J Neurosci*, 2024, 44(1):e1670222023.
- [43] Kauer SD, Benson CA, Carrara JM, *et al.* PAK1 inhibition with Romidepsin attenuates H-reflex hyperexcitability after spinal cord injury[J].*J Physiol*, 2024, 602(19):5061-5081.
- [44] Liao YH, Chen MX, Chen SC, *et al.* Low-Intensity Focused Ultrasound Alleviates Spasticity and Increases Expression of the Neuronal K-Cl Cotransporter in the L4-L5 Sections of Rats Following Spinal Cord Injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16:882127.
- [45] Li X, Song X, Fang L, *et al.* Body Weight-Supported Treadmill Training Ameliorates Motoneuronal Hyperexcitability by Increasing GAD-65/67 and KCC2 Expression via TrkB Signaling in Rats with Incomplete Spinal Cord Injury[J].*Neurochem Res*, 2022, 47(6):1679-1691.
- [46] Caron G, Bilchak J, Côté MP. Bumetanide increases postsynaptic inhibition after chronic SCI and decreases presynaptic inhibition with step-training[J]. *J Physiol*, 2023, 601(8):1425-1447.
- [47] Guo F, Zheng X, He Z, *et al.* Nimodipine Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Rats[J].*Front Pharmacol*, 2021, 12:733420.
- [48] Zheng X, Zhu B, Xu J, *et al.* Human spinal GABA neurons survive and mature in the injured nonhuman primate spinal cord [J].*Stem Cell Reports*, 2023, 18(2):439-448.
- [49] Bhagwani A, Chopra M, Kumar H. Spinal Cord Injury Provoked Neuropathic Pain and Spasticity, and Their GABAergic Connection[J].*Neurospine*, 2022, 19(3):646-668.
- [50] Abolghasemi R, Davoudi-Monfared E, Allahyari F, *et al.* Systematic Review of Cell Therapy Efficacy in Human Chronic Spinal Cord Injury[J].*Tissue Eng Part B Rev*, 2024, 30(2):254-269.

(收稿日期:2024-07-16; 修回日期:2024-09-14)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:邵荣青)