

细胞联合生物材料应用于脊髓损伤治疗的研究进展

周甜甜¹, 苏文杰², 廖维靖¹

【关键词】 脊髓损伤; 细胞移植; 生物材料; 结构重建; 功能修复

【中图分类号】 R49; R681 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.06.013

流行病学统计发现, 脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)的全球发病率约为 236~1 009/百万人, 男女比例接近 5:2^[1-2], 造成了劳动力的大量丧失。虽然已有诸多临床指南推荐利用神经营养药物、物理治疗、辅助支具等策略来改善 SCI 患者的功能, 但其临床治疗效果并不一致。又由于 SCI 复杂的病理生理特点, 使得在动物实验中有效的干预手段, 并不能在患者身上得到结果重现, 极大地限制了 SCI 的治疗进展。近年来, 随着对细胞治疗领域的不断探索, 尤其是 2006 年诱导多潜能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cell, iPSC)的发现^[3], 利用细胞或其制品治疗 SCI 的概念得到空前的发展。而生物材料的应用, 从一定程度上又能增强细胞移植治疗 SCI 的效果^[4-5], 现将围绕这两个方面的研究结果阐述其在 SCI 治疗中的应用。

1 SCI 的病理生理

按时间顺序, SCI 可分为急性期, 亚急性期以及慢性期三个阶段^[6-7]。其病理机制主要包括: 血运障碍、再灌注损伤、神经兴奋毒性、钙超载、电解质紊乱、免疫炎性损伤、细胞凋亡和线粒体功能紊乱等^[8]。①急性期: a. 主要病理变化: 血管破坏、出血、缺血; 兴奋毒性; 自由基的过量产生; 炎症反应; 血脑屏障的破坏。b. 影响: 钙离子的过载→线粒体功能障碍和细胞质一氧化氮合酶和磷脂酶 A₂ 的激活→微血管损伤和后续缺血^[9-11]; 兴奋性神经递质(谷氨酸, 天冬氨酸)过度活化→神经元和神经胶质细胞(尤其是少突胶质细胞)的凋亡; 自由基的过量产生→脂质过氧化→膜损伤, 细胞裂解, 细胞器功能障碍, 细胞内离子稳态失调; 内皮细胞的破坏, 星形胶质细胞功能的丧失, 各种炎性细胞因子引起的通透性增加→血脑屏障的破坏。②亚急性期: a. 主要病理变化: 吞噬反应; 星形胶质细胞的反应性增殖。b. 影响: 星形胶质细胞的反应性增殖→星形

细胞胶质瘢痕形成→阻碍轴突再生。③慢性期: a. 主要病理变化: 瘢痕形成; 脱髓鞘; Wallerian 变性; 神经细胞表面的离子通道持续性受损。b. 影响: 阻碍髓鞘和轴突的再生。目前, 多数学者认为减轻或修复 SCI 后的继发性病理损害是其治疗的首要目标^[6]。

2 细胞移植与 SCI

由于神经元再生能力有限, 在发生神经系统损伤后, 极易遗留不可恢复的神经功能障碍。虽然经过甲强龙或神经营养药物、规范的康复治疗等手段, SCI 后神经功能恢复的程度依然有限。因此, 还需要探索新的治疗方法, 以促进 SCI 后的功能恢复。数十年前, 已有研究利用细胞移植治疗中枢神经系统疾病^[9], 随着近年来细胞分化技术、移植手段等的发展, 细胞移植应用于 SCI 治疗也备受行业关注。

目前, 用于 SCI 治疗的细胞主要包括: 嗅鞘细胞(Olfactory Ensheathing Cell, OEC)、施旺氏细胞(Schwann Cell, SC)、少突胶质细胞、星形胶质细胞、单核细胞和巨噬细胞、造血干细胞和间充质干细胞(Mesenchymal Stem cell, MSC), 以及胚胎干细胞(Embryonic Stem Cell, ESC)或 iPSC 来源的前体细胞等。多项研究表明, 细胞移植可能是安全而且有效的 SCI 治疗方法, 对 SCI 后的运动、感觉或自主神经功能恢复都有一定的效果^[12-15]。尽管这些细胞在移植入损伤脊髓后的确切作用机制尚不清楚, 但抑制凋亡活动、免疫调节作用、释放脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(Glialcelline-Derived Neurotrophic Factor, GDNF)等神经营养因子、促进血管再生、促进内源性干细胞再生、移植胶质疤痕的形成、调节生物酶活动或促进轴突功能等机制可能与 SCI 后的功能恢复密切相关^[16]。而移植不同类型的细胞对 SCI 的治疗发挥的作用又有所不同, 对逆转 SCI 后的病理变化意义重大, 可能为 SCI 的损伤修复提供新的靶点。

3 生物材料与 SCI

SCI 是个复杂的病理生理过程。SCI 发生后, 不

收稿日期: 2019-07-09

作者单位: 1. 武汉大学中南医院神经康复科, 武汉 430071; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院康复医学科, 福建 泉州 362000

作者简介: 周甜甜(1994-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事神经康复方面的研究。

仅破坏了原有的神经结构,对功能也有不同程度的损害。因此,要想重建和修复 SCI 后的结构和功能,至少需要移植细胞的三维结构重建这一结构基础,而现有的单纯细胞移植方法并不能实现这一目标。生物材料的应用恰能解决这一难题,有望为移植的细胞提供支持、营养等作用,已引起了足够重视。

目前使用的比较多的生物材料有透明质酸、藻酸盐、琼脂糖、壳聚糖、基质胶、胶原蛋白或纤维蛋白及合成聚合物,如聚乳酸(Poly(D, L-lactic acid), PLA)、聚乙醇酸(poly-glycolic acid, PGA)、聚乳酸-羟基乙酸复合高聚物(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)、聚甲基丙烯酸 2-羟乙酯(Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), pHEMA)或聚丙交酯(Poly(lactide-co-glycolide), PLG)^[17-18]。生物材料不仅可以桥接受损区域,促进轴突延伸和细胞迁移,还可以作为神经营养或调节药物的载体,甚至与细胞联合治疗 SCI 时,对移植细胞有一定的营养和保护作用,以实现细胞治疗功能^[19]。研究发现,将具有单轴通道的琼脂糖支架植入受损的大鼠脊髓中^[20],琼脂糖支架可以很好地整合到宿主组织中,并且在手术后 1 个月观察到轴突生长。在一项兔 SCI 模型中,将胶原细丝移植到兔脊髓中,也观察到轴突再生,且与未治疗的对照组相比,移植组中观察到兔运动功能的改善^[21]。在犬 SCI 实验中,神经再生胶原支架能够减少损伤面积,引导神经纤维有序再生^[22-24]。不仅如此,Wen 等^[25]将携带生长因子(血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)与 BDNF)的聚乳酸微球置入管状的透明质酸支架中治疗 SCI 大鼠,也取得了明显的治疗作用。

4 生物材料结合细胞移植治疗 SCI

单纯的细胞移植治疗 SCI 在阐明细胞修复机制中发挥了重要作用,然而,实际的应用中,还需要解决移植细胞低生存率,不受控制的分化和细胞植入后功能恢复有限的问题^[26]。这些问题与 SCI 后形成的不利微环境有关,目前对于损伤微环境形成的机制尚不清楚,主要与神经细胞的死亡,神经损伤部位促进再生的营养因子缺乏,阻碍神经再生的瘢痕组织及某些化学分子的形成,神经再生抑制因子的作用等有关^[27-28]。生物材料支架不仅可以桥接病变的间隙,为移植的细胞植入提供物理支持,并将植入的细胞与宿主组织分离,从而为细胞分化和增殖提供独立的微环境;还可以作为传送细胞和生物分子的载体,改变受损部位的微环境^[29]。生物材料支架还可以调节细胞分化成所需的细胞^[30]。正是因为生物材料支架的多种

优势,研究人员将细胞嵌入各种生物材料中,以探究生物材料结合细胞移植的协同作用。Chen 等^[31]发现非细胞生物支架可以提高骨髓间充质干细胞的存活率,促进其迁移和分化,还可以减少神经细胞凋亡,从而保护宿主组织以及促进 SCI 后的功能修复。Zhou 等^[32]将载有活化的许旺氏细胞和诱导多能干细胞衍生的神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)的聚己内酯支架用于治疗 SCI 大鼠,结果表明细胞在支架上生长良好且该方法缩小了病变腔的体积,促进了大鼠运动功能的恢复。Ferrero 等^[33]用接种了来源于脂肪的干细胞和 OECs 的新型血清衍生的白蛋白支架治疗 SCI 大鼠,45d 后发现该支架在填充病变腔和减少神经胶质瘢痕的形成具有重要作用。用人脐带血间充质干细胞接种的非细胞生物支架能够桥接脊髓腔并促进 SCI 大鼠的轴突再生和功能恢复^[34]。因此生物材料支架结合细胞移植可能具有以下优点:在特定生物材料支架的背景下,细胞及损伤灶周围的神经细胞的存活率可能会更高,移植的细胞可受到不同生物材料的结构、材料生化特性等影响,其分化受到调控^[4-5, 35]。

4.1 胶原结合细胞移植 胶原蛋白是哺乳动物中最常见的细胞外基质蛋白,已被广泛用作支架研究,以促进啮齿动物 SCI 后的轴突再生^[36]。研究发现,将接种了大鼠神经干细胞的胶原支架植入完全性 SCI 大鼠中,结果发现损伤部位空腔的体积明显缩小,即重建了部分损伤的脊髓结构^[37]。Zhao 等^[38]将带有人脐带血的间充质干细胞的胶原支架植入 8 名慢性完全性 SCI 患者中,通过 1 年的随访,并未观察到不良事件(包括感染,发热,头痛,过敏反应,休克,围手术期并发症,神经系统状态加重或癌症),甚至在一些患者中观察到功能的改善(包括躯干稳定性增强,排便感觉和自主神经功能恢复)。Xiao 等^[39]也报道了骨髓间充质干细胞联合胶原支架治疗 2 例急性 SCI 患者的案例,同样未记录到相关的副作用,但对 2 名患者的感觉和运动功能的恢复都有促进作用。

4.2 藻酸盐水凝胶结合细胞移植 藻酸盐是从棕色海藻中提取的水溶性多糖,通常作为一种黏合剂或者稳定剂,配合其它治疗方法使用。Günther 等^[4]将藻酸盐水凝胶和骨髓基质细胞联合应用于 SCI 大鼠中,结果表明,藻酸盐支架可以为 SCI 大鼠中的轴突再生提供物理连接,并且促进轴突再生;急性期研究也证实了其联合应用的有效性,术后 6 周的结果提示 BBB 评分可较单独细胞移植组提高 70%,较单独材料组提高 40%^[40]。

4.3 聚乳酸-羟基乙酸复合高聚物(PLGA)结合细胞移植 PLGA 是一种高分子材料。在一项研究中^[41],

将接种了胚胎大鼠的神经干细胞的 PLGA 支架植入完全性 SCI 大鼠中,一个月后,与单独植入支架组相比,可以观察到更多的轴突,而且支架能有效提高 NSCs 的存活率。在更具临床相关性的 SCI 模型中,Pritchard 等^[41]将接种了人的神经干细胞的 PLGA 支架植入非洲绿猴受损的脊髓中,结果表明植入受试者中的支架至少可以持续 40d,这为植入的神经干细胞提供了足够的时间来分裂和分化。

4.4 其它生物材料结合细胞移植 壳聚糖、琼脂糖、纤维蛋白等在 SCI 的治疗中也显示了显著的作用。硬膜外压迫损伤后 3 周,实验组大鼠脊髓中植入由神经干细胞和前体细胞接种的壳聚糖支架,对照组直接将细胞注射到受损的脊髓中。移植 6 周后,与细胞注射组相比,支架植入组损伤部位存活的神经干细胞数量更多^[42]。在一项研究中^[43],将骨髓基质细胞联合琼脂糖置入大鼠受损的脊髓中,结果显示损伤部位神经轴突出现生长。纤维蛋白水凝胶不仅能为细胞移植创造良好的环境,改善与宿主组织的整合,还能减少瘢痕组织的形成^[44]。还有一些研究表明 PLA 和透明质酸也是良好的生物材料^[45-46]。

5 结论

功能恢复是 SCI 治疗的初级目标,要想实现 SCI 后的结构重建,对其治疗也提出了更高的要求。利用细胞移植结合生物材料治疗 SCI,从一定程度上可以兼顾二者,正越来越受到研究者的关注。但鉴于当前的研究结果多数来自动物实验,人与动物解剖结构的差异,SCI 后损伤与修复同时存在,并且人与动物的自我修复能力的差别等,目前将两者应用于临床的研究不多,所以如何更好地将动物研究转化成临床仍然是一个具有挑战性的问题。此外还有一些亟待解决的问题,首先是细胞移植的安全性,尤其是一些数据表明 iPSCs 具有导致肿瘤的风险,神经干细胞可能会导致畸胎瘤的形成,而用于治疗脊髓损伤最广泛的骨髓间充质干细胞,尚缺乏其能分化成功能性神经元的证据^[47-48]。其次是生物材料支架和细胞移植的时机,如果在急性期就干预,可能会放大治疗效果,因为无法评估患者的自然恢复程度。最后是移植方法,细胞移植包括鞘内注射、静脉注射、病灶移植、自体移植等,不同的移植方法可能对结果产生不同的影响。SCI 的修复是个极其复杂的过程,随着生物工程、基因工程的发展,生物材料结合细胞移植的研究有力地促进了 SCI 的治疗向联合的道路前进。

【参考文献】

[1] Cripps RA, Lee BB, Wing P, et al. A global map for traumatic spinal

cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention[J]. *Spinal Cord*, 2011,49(4):493-501.

- [2] Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, et al. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study[J]. *Spinal Cord*, 2000,38(11):697-701.
- [3] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006,126(4):663-676.
- [4] Gunther MI, Weidner N, Muller R, et al. Cell-seeded alginate hydrogel scaffolds promote directed linear axonal regeneration in the injured rat spinal cord[J]. *Acta Biomater*, 2015,27:140-150.
- [5] Somaiah C, Kumar A, Mawrie D, et al. Collagen Promotes Higher Adhesion, Survival and Proliferation of Mesenchymal Stem Cells[J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e145068.
- [6] Kim YH, Ha KY, Kim SI. Spinal Cord Injury and Related Clinical Trials[J]. *Clin Orthop Surg*, 2017,9(1):1-9.
- [7] Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. *Cell Tissue Res*, 2019 Aug;377(2):125-151.
- [8] 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.
- [9] K. A R, S. D O, C. S C. Chapter 13 - Spinal Cord Injury[M]. New York: Academic Press, 2019,321-343.
- [10] Shultz RB, Zhong Y. Minocycline targets multiple secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2017,12(5):702-713.
- [11] Donovan J, Kirshblum S. Clinical Trials in Traumatic Spinal Cord Injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2018,15(3):654-668.
- [12] Anderson KD, Guest JD, Dietrich WD, et al. Safety of Autologous Human Schwann Cell Transplantation in Subacute Thoracic Spinal Cord Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017,34(21):2950-2963.
- [13] Vaquero J, Zurita M, Rico MA, et al. Repeated subarachnoid administrations of autologous mesenchymal stromal cells supported in autologous plasma improve quality of life in patients suffering incomplete spinal cord injury[J]. *Cytotherapy*, 2017,19(3):349-359.
- [14] Bansal H, Verma P, Agrawal A, et al. Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells in Spinal Cord Injury[J]. *J Stem Cells*, 2016,11(1):51-61.
- [15] Zhu H, Poon W, Liu Y, et al. Phase I-II Clinical Trial Assessing Safety and Efficacy of Umbilical Cord Blood Mononuclear Cell Transplant Therapy of Chronic Complete Spinal Cord Injury[J]. *Cell Transplant*, 2016,25(11):1925-1943.
- [16] Katoh H, Yokota K, Fehlings MG. Regeneration of Spinal Cord Connectivity Through Stem Cell Transplantation and Biomaterial Scaffolds[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019,13(6):248-256.
- [17] Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial Approaches to Enhancing Neurorestoration after Spinal Cord Injury: Strategies for Overcoming Inherent Biological Obstacles[J]. *Biomed Res Int*, 2015,20(7):52-57.
- [18] Liu S, Schackel T, Weidner N, et al. Biomaterial-Supported Cell Transplantation Treatments for Spinal Cord Injury: Challenges and Perspectives[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018,11(7):430-437.

- [19] Raspa A, Pugliese R, Maleki M, et al. Recent therapeutic approaches for spinal cord injury[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2016,113(2):253-259.
- [20] Stokols S, Tuszynski MH. Freeze-dried agarose scaffolds with uniaxial channels stimulate and guide linear axonal growth following spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2006,27(3):443-451.
- [21] Yoshii S, Ito S, Shima M, et al. Functional restoration of rabbit spinal cord using collagen-filament scaffold[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2009,3(1):19-25.
- [22] Chen B, Xiao Z, Zhao Y, et al. Functional biomaterial-based regenerative microenvironment for spinal cord injury repair[J]. *Natl Sci Rev*, 2017(4):530-532.
- [23] Zhao Y, Xiao Z, Chen B, et al. The neuronal differentiation microenvironment is essential for spinal cord injury repair[J]. *Organogenesis*, 2017,13(3):63-70.
- [24] Han S, Li X, Xiao Z, et al. Complete canine spinal cord transection model: a large animal model for the translational research of spinal cord regeneration[J]. *Sci China Life Sci*, 2018,61(1):115-117.
- [25] Wen Y, Yu S, Wu Y, et al. Spinal cord injury repair by implantation of structured hyaluronic acid scaffold with PLGA microspheres in the rat[J]. *Cell Tissue Res*, 2016,364(1):17-28.
- [26] Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, et al. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury[J]. *J Clin Invest*, 2010,120(9):3255-3266.
- [27] Shrestha B, Coykendall K, Li Y, et al. Repair of injured spinal cord using biomaterial scaffolds and stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014,5(4):91-95.
- [28] Fuhrmann T, Anandakumaran PN, Shoichet MS. Combinatorial Therapies After Spinal Cord Injury: How Can Biomaterials Help? [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017,6(10):1130-1133.
- [29] Wang J, Zou W, Ma J, et al. Biomaterials and Gene Manipulation in Stem Cell-Based Therapies for Spinal Cord Injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2019,28(4):239-257.
- [30] Li H, Koenig AM, Sloan P, et al. In vivo assessment of guided neural stem cell differentiation in growth factor immobilized chitosan-based hydrogel scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2014,35(33):9049-9057.
- [31] Chen J, Zhang Z, Liu J, et al. Acellular spinal cord scaffold seeded with bone marrow stromal cells protects tissue and promotes functional recovery in spinal cord-injured rats[J]. *J Neurosci Res*, 2014,92(3):307-317.
- [32] Zhou X, Shi G, Fan B, et al. Polycaprolactone electrospun fiber scaffold loaded with iPSCs=NSCs and ASCs as a novel tissue engineering scaffold for the treatment of spinal cord injury[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018,13(10):6265-6277.
- [33] Ferrero GA, Menendez MY, Alvarez VM, et al. New serum-derived albumin scaffold seeded with adipose-derived stem cells and olfactory ensheathing cells used to treat spinal cord injured rats[J]. *Histol Histopathol*, 2013,28(1):89-100.
- [34] Liu J, Chen J, Liu B, et al. Acellular spinal cord scaffold seeded with mesenchymal stem cells promotes long-distance axon regeneration and functional recovery in spinal cord injured rats[J]. *J Neurol Sci*, 2013,325(1-2):127-136.
- [35] Yang XB, Bhatnagar RS, Li S, et al. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation[J]. *Tissue Eng*, 2004,10(7-8):1148-1159.
- [36] Sakiyama ES, Johnson PJ, Hodgetts SI, et al. Scaffolds to promote spinal cord regeneration[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012,10(9):575-594.
- [37] Cholas RH, Hsu HP, Spector M. The reparative response to cross-linked collagen-based scaffolds in a rat spinal cord gap model[J]. *Biomaterials*, 2012,33(7):2050-2059.
- [38] Zhao Y, Tang F, Xiao Z, et al. Clinical Study of NeuroRegen Scaffold Combined With Human Mesenchymal Stem Cells for the Repair of Chronic Complete Spinal Cord Injury[J]. *Cell Transplant*, 2017,26(5):891-900.
- [39] Xiao Z, Tang F, Zhao Y, et al. Significant Improvement of Acute Complete Spinal Cord Injury Patients Diagnosed by a Combined Criteria Implanted with NeuroRegen Scaffolds and Mesenchymal Stem Cells [J]. *Cell Transplant*, 2018,27(6):907-915.
- [40] Olson HE, Rooney GE, Gross L, et al. Neural stem cell- and Schwann cell-loaded biodegradable polymer scaffolds support axonal regeneration in the transected spinal cord[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009,15(7):1797-1805.
- [41] Pritchard CD, Slotkin JR, Yu D, et al. Establishing a model spinal cord injury in the African green monkey for the preclinical evaluation of biodegradable polymer scaffolds seeded with human neural stem cells [J]. *J Neurosci Methods*, 2010,188(2):258-269.
- [42] Bozkurt G, Mothe AJ, Zahir T, et al. Chitosan channels containing spinal cord-derived stem/progenitor cells for repair of subacute spinal cord injury in the rat[J]. *Neurosurgery*, 2010,67(6):1733-1744.
- [43] Gao M, Lu P, Bednark B, et al. Templated agarose scaffolds for the support of motor axon regeneration into sites of complete spinal cord transection[J]. *Biomaterials*, 2013,34(5):1529-1536.
- [44] McCreedy DA, Wilems TS, Xu H, et al. Survival, Differentiation, and Migration of High-Purity Mouse Embryonic Stem Cell-derived Progenitor Motor Neurons in Fibrin Scaffolds after Sub-Acute Spinal Cord Injury[J]. *Biomater Sci*, 2014,2(11):1672-1682.
- [45] Xiong Y, Zeng YS, Zeng CG, et al. Synaptic transmission of neural stem cells seeded in 3-dimensional PLGA scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2009,30(22):3711-3722.
- [46] Ballios BG, Cooke MJ, Donaldson L, et al. A Hyaluronan-Based Injectable Hydrogel Improves the Survival and Integration of Stem Cell Progeny following Transplantation [J]. *Stem Cell Reports*, 2015,4(6):1031-1045.
- [47] Nagoshi N, Tsuji O, Nakamura M, et al. Cell therapy for spinal cord injury using induced pluripotent stem cells[J]. *Regen Ther*, 2019,13(1):75-80.
- [48] Volarevic V, Erceg S, Bhattacharya SS, et al. Stem cell-based therapy for spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2013,22(8):1309-1323.