

·综述·

电刺激在脊髓损伤康复中的研究进展

孙 欣¹ 潘红霞¹ 黄礼义¹ 魏 全^{1,2}

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是青壮年长期残疾的主要原因。一项基于人群的回顾性研究报告称,2011—2020年每百万人中约有27人患有SCI。SCI最常见原因包括跌倒、暴力、道路交通事故和运动^[1]。SCI通常会导致生产力下降、生活质量下降和高昂的医疗保健费,从而给个人和公众带来沉重的经济负担。然而,由于其复杂的病理生理机制,目前尚无可用于SCI恢复的最佳治疗方法。因此,寻找安全有效的治疗手段促进功能恢复仍是治疗的关键。电刺激已被广泛用于SCI后的康复训练。本文总结近年来电刺激在SCI中应用的最新进展,为后续相关研究提供理论依据。

1 电刺激

电刺激是一种应用电流或电压来刺激生物体组织的技术,通过向生物体内部传递电流来引发神经、肌肉或其他组织的反应。它通常通过电极与生物体的接触来实现,电流会在生物体内部沿着神经或肌肉纤维传播,从而产生各种生理效应。电刺激的参数包括电流强度、频率、脉冲宽度和波形形状。电流强度通常以安培(A)为单位,频率以赫兹(Hz)表示,脉冲宽度以微秒(μ s)计算^[2]。不同的参数组合可以导致不同的生理反应,如刺激肌肉收缩、神经传导或疼痛减轻等。电刺激在康复医学中扮演着重要角色,用于恢复运动功能、减轻疼痛以及改善神经功能。例如,对于脑卒中患者,电刺激可促进受损的神经再生和运动恢复。另外,经皮电刺激和脊髓电刺激等技术可以通过干扰疼痛信号的传递来减轻疼痛感觉,提供一种非药物的疼痛缓解方法。脑深部电刺激已被用于治疗帕金森病、抑郁症和强迫症等神经精神疾病。通过在特定的脑区域提供电刺激,可以调节异常神经活动,从而缓解症状^[3]。电刺激被广泛应用于神经科学研究中,以探索大脑功能和神经网络^[4]。电刺激在中枢神经系统损伤后的应用也已有半个多世纪,20世纪60年代电刺激的最早应用之一是利用电流刺激腓神经,以启动肌肉功能并在偏瘫的情况下纠正足下垂^[5]。从那时起,各种类型的电刺激被开发出来并用于保护生理系统的功能。近年来,电刺激也被用于脊髓损伤的治疗,如通过电刺激,可以激活脊髓中的运动神经元,促进肌肉收缩和运动,还可以应用于脊髓损伤后的膀

胱和肠道的相关神经,促进排尿和排便的控制等。脊髓电刺激、神经肌肉电刺激、周围神经刺激、功能性电刺激以及其他形式的刺激也在SCI后有应用。

2 不同形式电刺激在SCI中的应用

2.1 脊髓电刺激

脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是一种用于治疗神经性疼痛的神经调节技术,研究报道其具有阻止疼痛信号通过伤害性神经纤维进入背角的传输效果。SCS是通过在脊柱上方皮肤上的经皮电极或植入脊髓背侧的硬膜外电极^[6]。越来越多的证据表明,脊髓硬膜外刺激会触发交替的节律性肌肉活动模式,可能通过SCI后的神经可塑性改善运动功能^[7-9]。此外,这些研究还报告了瘫痪肢体的自主运动幅度增加以及不完全性脊髓损伤患者的痉挛减少^[10]。在完全或不完全性脊髓损伤下激活运动活动可能与多种神经调节机制介导的运动池兴奋性增加有关,包括增强的脊髓和残余脊髓上输入到运动神经元池。经皮SCS的优点包括其无创应用、经济实惠以及与传统刺激设备的兼容性。SCS的最新进展包括基于步态运动学和运动性能的时空刺激传递^[11-13]。然而,在可预见的未来,这项技术将需要植入,以针对脊髓的特定区域,并以精确的时间刺激独特的肌肉,可以应用复杂时空模式的植入装置已经重现了严重瘫痪患者对运动的自主控制。

2.2 神经肌肉电刺激

神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)是在皮肤表面施加电流,涉及直接刺激目标神经以收缩麻痹的肌肉并增加肌肉力量^[14]。NMES是一种非侵入性技术,并且通常具有良好的耐受,电极通常被放置在支配运动的肌肉上面,被认为是通过突触相互抑制来改善痉挛状态,其中一块肌肉的激活会产生对拮抗肌群的抑制^[15]。当NMES用于直接完成功能性任务时,称为功能性电刺激。主要针对神经的低强度电刺激的应用,称为经皮电刺激神经疗法(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS),通常用于疼痛管理,并有可能改善神经退行性疾病患者的运动功能,TENS通常用于缓解2—10Hz低频或超高频率的疼

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.12.021

1 四川大学华西医院康复医学中心/康复医学研究所,康复医学四川省重点实验室,成都,610041; 2 通讯作者
第一作者简介:孙欣,女,初级治疗师; 收稿日期:2023-07-31

痛。NMES通常以20—50Hz的频率产生肌肉收缩,可用于逆转肌肉质量损失并改善运动功能恢复。一项临床试验发现脊髓损伤患者12周的伸膝肌群高强度NMSE训练可以增加股四头肌的横截面积并减轻肌肉痉挛^[16]。最近的一项系统评价评估了NMSE和FES对SCI患者不同身体成分参数的影响,包括肌肉横截面积、去脂体重、肌肉质量、脂肪质量等^[17]。该系统评价共纳入46项研究共414例患者,结果发现患者的肌肉横截面积较训练前平均增加了26%,其中变化最显著的就是直接刺激的肌肉如股四头肌、腓绳肌、臀肌等。另外,最近的临床指南中也指出NMSE可以延缓SCI患者肌肉质量的损失^[18]。

2.3 周围神经刺激

周围神经刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)是通过使用电流刺激周围神经来进行的,它通常作为辅助治疗用于慢性神经病理性疼痛的治疗。PNS的神经调节作用于1965年首次被探索,但其原理与针灸和TENS相似,在PNS发明之前,这些技术长期以来一直用于控制疼痛^[19]。SCI后的PNS的应用对运动、自主神经和神经性疼痛等结果显示出一些改善。对损伤6个月内的22例患者进行的一项研究中,当受试者尝试收缩目标肌肉时,对单侧腓总神经施加经皮刺激(100Hz,每天30min,每周5天,持续6周)。该研究显示短期PNS的应用改善了SCI引起的运动功能障碍^[20]。双侧胫骨神经刺激(10Hz,20min)显著改善了15例SCI后神经源性逼尿肌过度活动^[21]。也有研究表明经过1周的PNS治疗可以缓解SCI患者的肩痛^[22]。

2.4 功能性电刺激

功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)是NMES的一种类型,主要是对麻痹的神经或肌肉施加电刺激以诱导肌肉收缩以完成功能性任务^[23]。传统的FES已被广泛用于神经康复,以完成划船或骑自行车等一些具体任务^[24—25]。例如,对于颈椎脊髓损伤患者,恢复手部功能是他们的首要任务。使用FES的神经假体提供了最有前途的方法,可以显著提高该人群的手和手臂功能。可以协调肌肉收缩以产生协调的抓握打开和关闭;拇指打开、关闭和定位;手腕伸展/屈曲;前臂旋前。另外神经假体可以与肌腱相结合,以最大限度地发挥功能^[26]。还有研究表明FES似乎在改善SCI后肌肉痉挛方面有一定效果^[27]。

3 电刺激促进脊髓损伤后功能恢复的可能机制

3.1 促进神经可塑性

脊髓内的神经可塑性是电刺激研究最多的机制之一。大直径传入神经在脊髓中广泛分布,这意味着电刺激可以在多个位置发挥调节作用。这些传入突触作用于腹侧灰质中的 α 运动神经元,从而直接影响运动活动^[28]。它们还可以通

过多突触神经元间连接间接参与拮抗肌的激活^[29]。因此,大直径传入神经可以通过激活激动肌和抑制拮抗肌来影响运动功能。本体感受传入也可以通过它们对中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)的输入影响运动活动。事实上,刺激大直径传入神经可以触发这种内在回路并在整个运动过程中调节CPG活动。最后,本体感受传入通过背柱内侧丘系通路将感觉信息传递到脊髓上中枢。具体可能通过以下几个方面:①电刺激可能促进局部神经可塑性,增强来自传入或下行输入的运动神经元激活。②电刺激也可能促进下行神经通路的重组。③电刺激可能促进轴突再生以及促进更多的脊髓上神经回路控制。④电刺激可能会提高脊髓兴奋性,使损伤后的神经回路对微弱的残余脊髓上输入做出反应并恢复功能。

损伤下神经回路的下行输入的可能来源是残留的脊髓上连接,这些连接在创伤事件中幸存下来并保留了部分损伤以外的连接^[30]。虽然SCI后存在残余下行通路,但它们被认为“功能不活跃”,并且在没有干预的情况下无法产生有意义的运动。电刺激可能会提高脊髓回路的兴奋性,以促进运动恢复^[31]。对于SCI患者来说,来自残余脊髓上连接的输入无法达到引发功能反应所需的阈值。然而,电刺激可以提供基础水平的兴奋,使脊髓上输入达到该阈值并影响功能,这可能是通过促进刺激立即改善功能的关键机制。电刺激可能会诱传入纤维、中间神经元和运动神经元之间的局部神经可塑性。这些神经元之间的突触发生可能会导致来自传入更多的运动神经元激活,从而改善肌肉募集。研究发现FES可能显著增加了不完全SCI患者的H反射兴奋性,同时,电刺激可以增强脊髓内传入纤维和抑制性中间神经元之间的突触传递。因此,电刺激可能通过加强对中间神经元和运动神经元的传入来改善肌肉功能,从而允许更多的肌肉募集和对拮抗肌的更强有力的抑制。

3.2 上调神经营养因子

通过电刺激进行的脊髓重塑可能是和神经营养因子的上调有关。一些研究描述了电刺激后上调的神经营养因子。例如,一项基础研究表明在啮齿动物T10挫伤SCI模型中,功能性电刺激(100Hz,1h/d,14d)后观察到脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)显著升高^[32]。经皮刺激(每周5天,持续4周)显著增加了病变部位的BDNF阳性细胞^[33]。周围神经电刺激在坐骨神经损伤后会显著增加前角脊髓神经元内的BDNF的表达^[34]。因此,电刺激可能会上调BDNF表达,这可能会促进神经可塑性和改善运动功能。增加的BDNF表达可能通过几种信号通路促进脊髓重塑。释放后,BDNF主要与TrkB受体结合以发挥下游细胞作用^[35]。磷脂酰肌醇3激酶(PI-3激酶)和Akt通路的激活与神经元内的促存活信号相关。BDNF可以促进磷脂

酶C(PLC)信号通路激活,从而导致钙信号传导并影响突触可塑性。最后,BDNF可以促进细胞外信号调节激酶的上调,后者对分解cAMP的磷酸二酯酶4具有抑制作用^[36]。cAMP可能通过多个下游级联信号影响脊髓重塑^[37]。cAMP激活PKA,后者可以启动促进轴突生长的蛋白质转录,增加的cAMP表达可能会阻碍通常限制轴突生长的髓鞘相关蛋白(Nogo-A、MAG和OMgp)的抑制作用^[38]。髓磷脂相关抑制剂主要作用于Nogo受体,并通过RHO-ROCK信号级联限制轴突生长^[38]。cAMP对PKA的激活对RHO有抑制作用,限制了髓磷脂对轴突生长的抑制。因此,BDNF和cAMP下游过程可能会减少髓鞘抑制并促进生长因子的转录,从而促进电刺激后的脊髓重塑。

3.3 调节神经胶质细胞和神经炎症

胶质细胞在脊髓内发挥多种作用,对支持神经元功能至关重要。SCI后,神经胶质细胞会显著影响继发性损伤级联反应^[39]。脊髓损伤后少突胶质细胞死亡会导致脱髓鞘和轴突传导受阻。小胶质细胞、星形胶质细胞和外周免疫细胞也有助于产生神经炎症反应,从而扩大组织损伤并恶化结果。适当的髓鞘形成对于信号转导和功能恢复是必要的。一些证据表明,电刺激可能会提高少突胶质细胞的存活率并减少SCI后的髓鞘丢失。最近一项研究观察了FES对大鼠T10脊髓挫伤后少突胶质细胞的影响^[40]。与仅SCI组动物相比,电刺激显著增加了髓鞘碱性蛋白表达,减少了白质内凋亡细胞的TUNEL染色,并显著增加了CNPase(一种由少突胶质细胞表达的酶)的mRNA蛋白水平。研究表明FES疗法还可以促进腰椎脊髓内少突胶质细胞的增殖。在T9损伤后3周对腓神经进行FES治疗,他们观察到在脊髓损伤后36d,腰椎脊髓中Brd-U标记的祖细胞显著增加。在SCI后43d,祖细胞减少,新生APC阳性的少突胶质细胞增加。因此,他们认为FES疗法可能促进祖细胞在腰椎脊髓内成熟为少突胶质细胞,从而促进功能恢复。也有证据表明,电刺激可能会增加少突胶质细胞数量和髓鞘形成^[40]。促进少突胶质细胞存活/分化和髓鞘形成通常被认为对SCI后有益。脱髓鞘轴突的信号转导受损,影响功能并使轴突容易受到离子失衡的进一步损害^[41]。因此,增加少突胶质细胞数量和髓鞘形成可能有助于改善功能。

电刺激也可能影响神经炎症反应。Ayanwuyi等^[42]观察到坐骨神经刺激可以调节T12脊柱脱髓鞘模型中的巨噬细胞/小胶质细胞极化。脊髓内的ED-1阳性巨噬细胞/小胶质细胞表现出更高的促修复分子Arginase-1表达和TNF- α 表达减少,TNF- α 通常被认为是一种促炎细胞因子。此外,电刺激可能调节神经炎症反应以促进脊髓损伤后的组织存活。例如,在严重的T12挫伤SCI模型中,损伤后5周,单次30min的双侧高频经皮神经电刺激显著减少了背侧和腹侧

灰质区域小胶质细胞的激活,这与治疗后的痉挛暂时减轻有关^[43]。电刺激也可能影响炎症细胞因子的循环浓度。18例SCI患者进行10周的FES后,CRP、IL-6和TNF- α 的血浆水平显著降低^[44]。此外,Bakkum等发现在16周的FES联合自行车运动方案后,慢性脊髓损伤患者的CRP和IL-6浓度以及IL-6/IL-10比率显著降低^[45]。虽然这些研究的局限性在于它们无法识别脊髓本身的炎症变化,但它们确实表明电刺激可能会影响临床人群的炎症水平。这些结果表明,电刺激可能通过调节神经炎症促进损伤修复。

3.4 减少继发性损伤

电刺激可能通过调节神经胶质细胞和神经炎症来减少继发性损伤。有研究发现FES可以减少SCI后7天白质内的细胞凋亡^[40]。然而,髓鞘形成和神经炎症仅占多方面继发性损伤的一小部分。缺血、出血和血脊髓屏障通透性在SCI后继发性组织损伤中发挥着重要作用,也是治疗的主要目标。然而,这些急性和亚急性过程却很少受到关注。这些损伤反应可能有助于阐明电刺激是否可以通过神经炎症的机制进一步减少继发性损伤。SCI后的急性电刺激可能会降低血脊髓屏障的完整性,这可能会影响结果并为早期治疗带来障碍。尽管如此,这需要在SCI模型内进行评估来验证。目前研究中的刺激时间点可能限制了我们对此一机制的理解。电刺激研究通常纳入慢性SCI个体的长期康复方案。然而,SCI急性期和慢性期脊髓微环境的差异可能会影响其具体的细胞和分子机制。SCI后急性刺激可能会影响继发性损伤过程的高峰,以减少继发性组织损伤并保留功能。因此,必须考虑SCI后急性期进行电刺激的可能阻碍,特别是对于需要手术植入的侵入性设备。尽管如此,减少组织继发性损伤仍可能是急性电刺激在SCI后应用的关键机制。

4 小结

SCI后电刺激在一些动物实验和临床试验中初步显示出一定的治疗作用,但需要更多的多中心随机对照试验来证实其临床价值。虽然其细胞和分子机制仍有待完全阐明,但目前的研究表明电刺激可能在脊髓的神经可塑性重塑、神经营养生长因子的上调、髓鞘再生和神经炎症的调节方面都有不同的作用,这些机制可能相互协同作用以改善患者功能并减轻疼痛。另外SCI后应用电刺激设备还面临以下方面的问题。首先,这些设备必须具有成本效益才能易于使用,特别是对于侵入性较小的设备。另外,还必须考虑临床使用电刺激的一些潜在风险。最后需要进行更多临床研究来评估其疗效,目前缺乏关于刺激参数的明确指南。未来的研究重点应该是优化刺激设备和参数或利用组合治疗来最大化改善电刺激的临床效果。

参考文献

- [1] Barbiellini Amidei C, Salmaso L, Bellio S, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study[J]. *Spinal Cord*,2022,60: 812—819.
- [2] Chu XL, Song XZ, Li Q, et al. Basic mechanisms of peripheral nerve injury and treatment via electrical stimulation[J]. *Neural Regeneration Research*,2022,17: 2185—2193.
- [3] Juckett L, Saffari TM, Ormseth B, et al. The effect of electrical stimulation on nerve regeneration following peripheral nerve injury[J]. *Biomolecules*,2022,12,1856.
- [4] Zuo KJ, Gordon T, Chan KM, et al. Electrical stimulation to enhance peripheral nerve regeneration: Update in molecular investigations and clinical translation[J]. *Experimental Neurology*,2020,332: 113397.
- [5] Karamian BA, Siegel N, Nourie B, et al. The role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury[J]. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*,2022,23: 2.
- [6] Gilbert JE, Zhang T, Esteller R, et al. Evaluating optimized temporal patterns of spinal cord stimulation (SCS) [J]. *Brain Stimulation*,2022,15: 1051—1062.
- [7] Wenger N, Moraud EM, Raspopovic S, et al. Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury[J]. *Science Translational Medicine*,2014,6: 255ra133.
- [8] Lavrov I, Musienko PE, Selionov VA, et al. Activation of spinal locomotor circuits in the decerebrated cat by spinal epidural and/or intraspinal electrical stimulation[J]. *Brain Research*,2015,1600: 84—92.
- [9] Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury[J]. *Brain*,2014,137: 654—667.
- [10] Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans[J]. *Brain*,2014, 137: 1394—1409.
- [11] Capogrosso M, Wagner FB, Gandar J, et al. Configuration of electrical spinal cord stimulation through real-time processing of gait kinematics[J]. *Nature Protocols*,2018,13: 2031—2061.
- [12] Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury[J]. *Nature*,2018,563: 65—71.
- [13] Wenger N, Moraud EM, Gandar J, et al. Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury[J]. *Nature Medicine*,2016,22: 138—145.
- [14] Greve KR, Joseph CF, Berry BE, et al. Neuromuscular electrical stimulation to augment lower limb exercise and mobility in individuals with spastic cerebral palsy: A scoping review[J]. *Frontiers in Physiology*,2022,13: 951899.
- [15] Dolbow DR, Gorgey AS, Johnston TE, et al. Electrical stimulation exercise for people with spinal cord injury: A healthcare provider perspective[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023,12,3150.
- [16] Bochkezanian V, Newton RU, Trajano GS, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in people with spinal cord injury[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*,2018,50: 1733—1739.
- [17] Bekhet AH, Jahan AM, Bochkezanian V, et al. Effects of electrical stimulation training on body composition parameters after spinal cord injury: A systematic review[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2022, 103: 1168—1178.
- [18] Guo X, Feng Y, Sun T, et al. Clinical guidelines for neurorestorative therapies in spinal cord injury (2021 China version) [J]. *Journal of Neurorestoratology*,2021,9: 31—49.
- [19] Lin T, Gargya A, Singh H, et al. Mechanism of peripheral nerve stimulation in chronic pain[J]. *Pain Medicine (Malden, Mass)*,2020,21: S6—12.
- [20] Lee M, Kiernan MC, Macefield VG, et al. Short-term peripheral nerve stimulation ameliorates axonal dysfunction after spinal cord injury[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2015, 113: 3209—3218.
- [21] Kamboonlert K, Panyasriwanit S, Tantisiriwat N, et al. Effects of bilateral transcutaneous tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injury: a urodynamic study[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*,2021,102: 1165—1169.
- [22] Mehech D, Mejia M, Nemunaitis GA, et al. Percutaneous peripheral nerve stimulation for treatment of shoulder pain after spinal cord injury: A case report[J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*,2018,41: 119—124.
- [23] Marquez-Chin C, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review[J]. *Biomedical Engineering Online*,2020,19: 34.
- [24] Atkins KD, Bickel CS. Effects of functional electrical stimulation on muscle health after spinal cord injury[J]. *Current Opinion in Pharmacology*,2021,60: 226—231.
- [25] van der Scheer JW, Goosey-Tolfrey VL, Valentino SE, et al. Functional electrical stimulation cycling exercise after spinal cord injury: a systematic review of health and fitness-related outcomes[J]. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*,2021,18: 99.

- [26] Inanici F, Brighton LN, Samejima S, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury[J]. IEEE transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2021, 29: 310—319.
- [27] Sivaramakrishnan A, Solomon JM, Manikandan N. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional electrical stimulation (FES) for spasticity in spinal cord injury: A pilot randomized crossover trial[J]. The Journal of Spinal Cord Medicine, 2018, 41: 397—406.
- [28] Shen X, Wu Y, Lou X, et al. Central pattern generator network model for the alternating hind limb gait of rats based on the modified Van der Pol equation[J]. Medical & Biological Engineering & Computing, 2023, 61: 555—566.
- [29] Eisdorfer JT, Sobotka-Briner H, Schramfield S, et al. Chemogenetic modulation of sensory afferents induces locomotor changes and plasticity after spinal cord injury[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2022, 15: 872634.
- [30] Dorrian RM, Berryman CF, Lauto A, et al. Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2023, 17: 1095259.
- [31] Malone IG, Nosacka RL, Nash MA, et al. Electrical epidural stimulation of the cervical spinal cord; implications for spinal respiratory neuroplasticity after spinal cord injury[J]. Journal of Neurophysiology, 2021, 126: 607—626.
- [32] Ghorbani M, Shahabi P, Karimi P, et al. Impacts of epidural electrical stimulation on Wnt signaling, FAAH, and BDNF following thoracic spinal cord injury in rat[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235: 9795—9805.
- [33] Hayashi N, Himi N, Nakamura-Maruyama E, et al. Improvement of motor function induced by skeletal muscle contraction in spinal cord-injured rats[J]. The Spine Journal, 2019, 19: 1094—1105.
- [34] Li X, Zhang T, Li C, et al. Electrical stimulation accelerates Wallerian degeneration and promotes nerve regeneration after sciatic nerve injury[J]. Glia, 2023, 71: 758—774.
- [35] Casarotto P, Umemori J, Castrén E. BDNF receptor TrkB as the mediator of the antidepressant drug action[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2022, 15: 1032224.
- [36] Bazzari AH, Bazzari FH. BDNF Therapeutic Mechanisms in Neuropsychiatric Disorders[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23, 8417.
- [37] Guijarro-Belmar A, Viskontas M, Wei Y, et al. Epac2 elevation reverses inhibition by chondroitin sulfate proteoglycans in vitro and transforms postlesion inhibitory environment to promote axonal outgrowth in an ex vivo model of spinal cord injury[J]. The Journal of Neuroscience, 2019, 39: 8330—8346.
- [38] Hannila SS, Filbin MT. The role of cyclic AMP signaling in promoting axonal regeneration after spinal cord injury[J]. Experimental Neurology, 2008, 209: 321—332.
- [39] Munteanu C, Rotariu M, Turnea M, et al. Main cations and cellular biology of traumatic spinal cord injury[J]. Cells, 2022, 11, 2503.
- [40] Li G, Fan ZK, Gu GF, et al. Epidural spinal cord stimulation promotes motor functional recovery by enhancing oligodendrocyte survival and differentiation and by protecting myelin after spinal cord injury in rats[J]. Neuroscience Bulletin, 2020, 36: 372—384.
- [41] Plemel JR, Keough MB, Duncan GJ, et al. Remyelination after spinal cord injury: is it a target for repair? [J]. Progress in Neurobiology, 2014, 117: 54—72.
- [42] Ayanwuyi L, Tokarska N, McLean NA, et al. Brief electrical nerve stimulation enhances intrinsic repair capacity of the focally demyelinated central nervous system[J]. Neural Regeneration Research, 2022, 17: 1042—1050.
- [43] Hahm SC, Yoon YW, Kim J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2015, 29: 370—381.
- [44] Griffin L, Decker MJ, Hwang JY, et al. Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury[J]. Journal of Electromyography and Kinesiology, 2009, 19: 614—622.
- [45] Bakkum AJ, Paulson TA, Bishop NC, et al. Effects of hybrid cycle and handcycle exercise on cardiovascular disease risk factors in people with spinal cord injury: A randomized controlled trial[J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 47: 523—530.