Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Neuroinflammation after Acute Traumatic Spinal Cord Injury

Noushin Gashmardi[1], Mohammad Amin Edalatmanesh[2*]

[1]Department of Basic Science, Farhangian University, Bushehr, Iran
[2]Department of Physiology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **15 Oct 2018** ***Revised:*** **16 Mar 2019** ***Accepted*****: 10 Jul 2019**

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury (SCI) following traumatic events is associated with the limited therapeutic options and sever complications, which can be partly due to inflammatory response. Therefore, this study aims to explore the role of inflammation in spinal cord injury. The findings showed that the pathological conditions of nervous system lead to activation of microglia, astrocyte, neutrophil, and macrophages. It is also may be mediated by glial and lead to neuronal injury and death through production of proinflammatory factors, such as cytokines (key factors in the onset, progression and suppression of inflammation) and chemokines. Inflammation is a major component of spinal cord injury; although it is possible that inflammation has beneficial effects, such as phagocytosis of apoptotic cells and pathogens clearance. However, this could contribute to spreading, amplifying, and chronicity of tissue damage, via production of neurotoxic factors. ***Conclusion:*** It seems that inflammation has a major role in the injured spinal cord. Identifying effective cells in the inflammatory responses as well as their numbers, nature of their actions, and types of released inflammatory factors, along with the discovery of appropriate coping strategies against them, will increase the hope to repair spinal cord injuries in future.

Key words:

1. Spinal Cord Injuries
2. Inflammation
3. Astrocytes
4. Cytokines
5. Chemokines

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در التهاب عصبی به دنبال ضایعات نخاعی حاد ترومایی

نوشین گشمردی[۱]، محمدامین عدالت منش[۲*]

[۱]گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، بوشهر، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۳ مهر ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۲۵ اسفند ۱۳۹۷ **پذیرش:** ۱۹ تیر ۱۳۹۸

چـــــکیده

مقدمه: آسیب طناب نخاعی ناشی از حوادث ترومایی با گزینه‌های درمانی محدود و عوارض بالایی همراه است که می‌تواند تا حدودی به دلیل پاسخ التهابی باشد. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی نقش التهاب در آسیب طناب نخاعی است. یافته‌ها نشان داد که حالات پاتولوژیکی در سیستم عصبی موجب فعال‌سازی میکروگلیا، آستروسیت، نوتروفیل و ماکروفاژها می‌شود. همچنین، ممکن است آسیب و مرگ سلول گلیال و نورونی را از طریق تولید فاکتورهای پیش التهابی مانند سایتوکین‌ها (عوامل کلیدی در شروع، پیشرفت و سرکوب التهاب) و کموکاین‌ها میانجی‌گری کنند. التهاب جزء اصلی آسیب طناب نخاعی است؛ اگرچه ممکن است که التهاب اثرات مفیدی همچون فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوزی و کلیرانس پاتوژن را داشته باشد. اما این می‌تواند با تولید فاکتورهای نوروتوکسیک به گسترش، تقویت و مزمن شدن آسیب بافت کمک کند. ***نتیجه‌گیری:*** به نظر می‌رسد که التهاب، نقش زیادی در آسیب طناب نخاعی داشته باشد. شناسایی سلول‌های مؤثر در پاسخ‌های التهابی و همچنین تعداد آن‌ها، ماهیت عملشان و نوع فاکتورهای التهابی مترشحه به همراه کشف راهکارهای مقابلهٔ مناسب در برابر آن‌ها، امید ترمیم آسیب‌های نخاعی را در آینده افزایش خواهد داد.

کلید واژه‌ها:

۱. آسیب‌های طناب نخاعی
۲. التهاب
۳. آستروسیت‌ها
۴. سایتوکین‌ها
۵. کموکاین‌ها

* **نویسنده مسئول:** محمدامین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

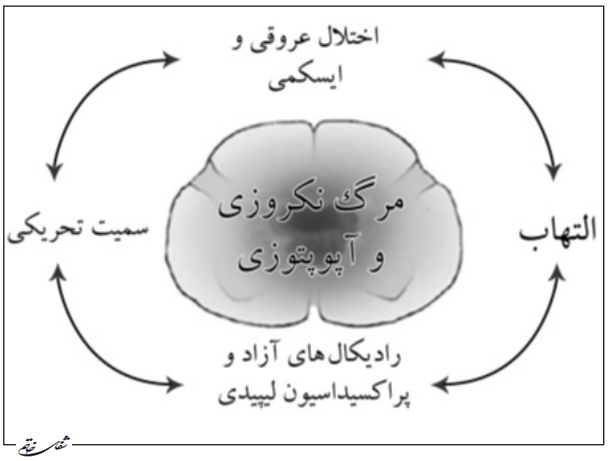
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

مقدمه

آسیب نخاعی (SCI)[1] ترومایی، یک مشکل سلامت عمومی بوده که با از دست دادن ناگهانی عملکردهای حسی و حرکتی همراه می‌باشد. این ضایعه، اتفاق فاجعه‌باری است که عمیقاً می‌تواند مسیر زندگی بیمار را با تأثیر بر جنبه‌های اجتماعی، فرهنگی و اقتصادی تحت تأثیر قرار دهد (۳-۱). بر اساس گزارش‌های جهانی، سالانه قریب به ۲۵۰ تا ۹۰۶ مورد در هر میلیون نفر دچار آسیب نخاعی می‌گردند که در وقوع این حادثه، متأسفانه عوامل مختلفی از جمله؛ تصادفات موتوری، سقوط، خشونت، جنگ و فعالیت‌های ورزشی نقش دارند (۴). در ایران نیز آمارهای نگران‌کننده‌ای در خصوص آسیب نخاعی به صورت سالیانه گزارش می‌گردد؛ مطالعهٔ انجام شده توسط جزایری و همکاران در سال ۲۰۱۵، نشان داد که شیوع آسیب نخاعی در ایران ۳۱۸/۴۸ در هر میلیون نفر بوده است (۵) و گزارش دیگری که مربوط به سال ۲۰۰۹ می‌باشد، حاکی از این است که وضعیت آسیب نخاعی در شهر تهران حدود ۱/۲ تا ۱۱/۴ نفر در هر ده هزار نفر می‌باشد (۶)، همچنین سطح آسیب در مقاطع نخاع؛ به صورت ۱۳ درصد گردنی، ۶۳ درصد سینه‌ای و ۲۴ درصد کمری بیان گردیده است (۷).

از نظر پاتولوژی، ضایعهٔ نخاعی ناشی از ضربه و کانتیوژن؛ مجموعه‌ای از مکانیزم‌های مرتبط را ایجاد می‌کند که به آسیب‌های اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند (۹، ۸) که آسیب اولیه دقایقی بعد از ضربه آغاز می‌شود و می‌تواند روزها تا ماه‌ها به طول انجامد (۱۰). اختلال فیزیکی مستقیم و فوری نورون‌ها، سلول‌های گلیال و رگ‌های خونی باعث آسیب اولیه می‌گردد. آسیب ثانویه به نوبهٔ خود نیز شامل آبشاری از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مخرب است که آسیب اولیه را تشدید می‌کند و منجر به وسعت ناحیهٔ ترومما می‌شود (۱۱). در آسیب ثانویه اختلال عروقی، نفوذپذیری سد خونی-نخاعی، عدم تعادل یونی، ادم، افزایش غلظت کلسیم درون سلولی، سمیت تحریکی گلوتامات، پراکسیداسیون لیپید، واکنش التهابی و آپوپتوز رخ می‌دهد (۱۲) که در نهایت مجموع این فرایندها؛ باعث مرگ سلولی، دمیلینه شدن و دژنراسیون آکسونی در مرکز آسیب و نواحی مجاور می‌گردد، به نظر می‌رسد که احتمالاً کاهش دامنهٔ آسیب ثانویه، تا حد زیادی می‌تواند موجب ترمیم مکانیسم‌های مؤثر بر بازگشت عملکرد سیستم عصبی گردد (تصویر ۱)-(۱۳).

شایان ذکر است که در آسیب نخاعی، واکنش التهابی از



تصویر ۱- فلوچارت فرایندهای پاتوفیزیولوژیک حاد بعد از آسیب نخاعی. ترومای اولیه؛ فرایندهای مختلفی را آغاز می‌کند که در نخاع به مرگ نکروزی و آپوپتوزی سلول‌ها کمک می‌کند. این فرایندها وابسته بهم می‌باشند، به گونه‌ای که اغلب بازخورد مثبتی بر روی یکدیگر برای وخیم‌تر شدن آسیب دارند (۱۰).

طریق سلول‌های میکروگلیا و لوکوسیت‌های گردش خون که بعد از مدت زمان کوتاهی پس از آسیب به محل ضایعه هجوم می‌آورند، شکل می‌گیرد (۱۵، ۱۴)، از این رو التهاب را شرکت‌کنندهٔ اصلی در مرگ سلولی ثانویه بعد از آسیب نخاعی بیان داشته‌اند. از طرفی هم در سیستم عصبی مرکزی؛ به علت محدودیت در ظرفیت ترمیم آکسون و جایگزینی نورون‌های آسیب‌دیده و سلول‌های گلیال، اثرات مضر التهاب در این سیستم نسبت به دیگر بافت‌ها بیشتر است و این امر موجب برگشت‌ناپذیری عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌گردد (۱۶)، بنابراین، نتیجهٔ التهاب در آسیب و ترمیم بافت عصبی آسیب‌دیده، دارای نقش اساسی و مهمی است (۱۷) و مطالعه بر روی این موضوع، رویکرد ارزشمندی جهت افزایش حفاظت عصبی و محدود نمودن نقص‌های عملکردی در آسیب نخاعی قلمداد می‌گردد؛ چرا که مطالعهٔ این عوامل می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی بالقوه‌ای جهت کاهش فرایندهای دژنراسیونی که بعد از آسیب رخ می‌دهند و افزایش بهبود عملکردی مد نظر قرار گیرد. به همین جهت هدف این پژوهش نیز، بررسی التهاب ایجاد شده به وسیلهٔ آسیب نخاعی و مطالعهٔ مکانیسم‌های سلولی-مولکولی درگیر در آن می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ حاضر از نوع مروری است که به بررسی التهاب ایجاد شده به وسیلهٔ آسیب نخاعی و مطالعهٔ مکانیسم‌های سلولی-مولکولی در گیر در آن می‌پردازد. داده‌های موجود در این مقالهٔ مروری با استفاده از جستجوی کلید واژه‌هایی مانند؛ آسیب نخاعی، التهاب[2]، پاسخ‌های التهابی[3]، سایتوکین[4]، آستروسیت[5]، میکروگلیا[6] و عوامل التهابی[7] و یا ترکیبی از آن‌ها،

[1] Spinal cord injury
[2] Inflammation
[3] Inflammatory response
[4] Cytokine
[5] Astrocyte
[6] Microglia
[7] Inflammatory factors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

در پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و جهانی مانند؛ SID، PubMed، Google Scholar، Springer، Elsevier، Scopus و Science Direct بدون در نظر گرفتن محدودیت زمان انتشار پژوهش، جمع‌آوری و دسته‌بندی شدند. البته کلید واژه‌ها در MeSH استانداردسازی گردید. در این مطالعه، به شکل گلوله برفی به‌منظور دستیابی به مقالات بیشتری که با موضوع مورد مطالعه مرتبط بودند، منابع و رفرنس‌های مقالات اخذ شده نیز مورد بررسی قرار گرفت. به‌منظور حذف مقالات تکراری و استفادهٔ بهینه از زمان، کاهش سوگرایی و خطا در جمع‌آوری داده‌ها، لیستی از عناوین و خلاصه‌ای از چکیده مقالات یافت شده توسط محققین به طور مستقل در نرم‌افزار Office Excell تهیه گردید. کیفیت پایین مقالات جمع‌آوری شده با استفاده از چک لیستی مورد ارزیابی قرار گرفت. تمامی مطالعات جستجو شده در نرم‌افزار End Note ویرایش 8X ذخیره گردید. مضافاً اینکه معیار ورود به مطالعه عبارت بود از؛ کلیهٔ مطالعات مشاهده‌ای که به زبان فارسی و انگلیسی تولید شده بودند، مقالاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس بود، ارتباط موضوعی مقالات با موضوع پژوهش مورد نظر و معیار خروج از مطالعه؛ مطالعاتی بود که از حیث روش کار، روش‌شناسی[8] نامشخصی داشتند، مقالات تکراری و مقالاتی که اطلاعات کافی را بیان نمی‌داشتند و یا بی‌کیفیت بودند و همچنین مطالعات غیر مرتبط با موضوع مورد پژوهش؛ این‌گونه مقالات از روند و چرخهٔ مطالعه خارج گردیدند و مورد تحلیل قرار نگرفتند.

یافته‌ها

در ابتدا ۲۰۳ عنوان مقاله یافت شد که در این مطالعهٔ مروری ۱۲۰ عنوان مقاله که مرتبط با موضوع التهاب و التهاب در آسیب نخاعی و همچنین مکانیسم‌های سلولی مولکولی درگیر در آن بودند، مورد استفاده قرار گرفت و سایر مقالات که مرتبط با موضوع مورد مطالعه نبودند و به مقولاتی دیگری می‌پرداختند از مطالعه حذف گردیدند که در اینجا، آنچه که برآیند بررسی و مطالعهٔ حاضر می‌باشد، به آن پرداخته خواهد شد (تصویر ۲).

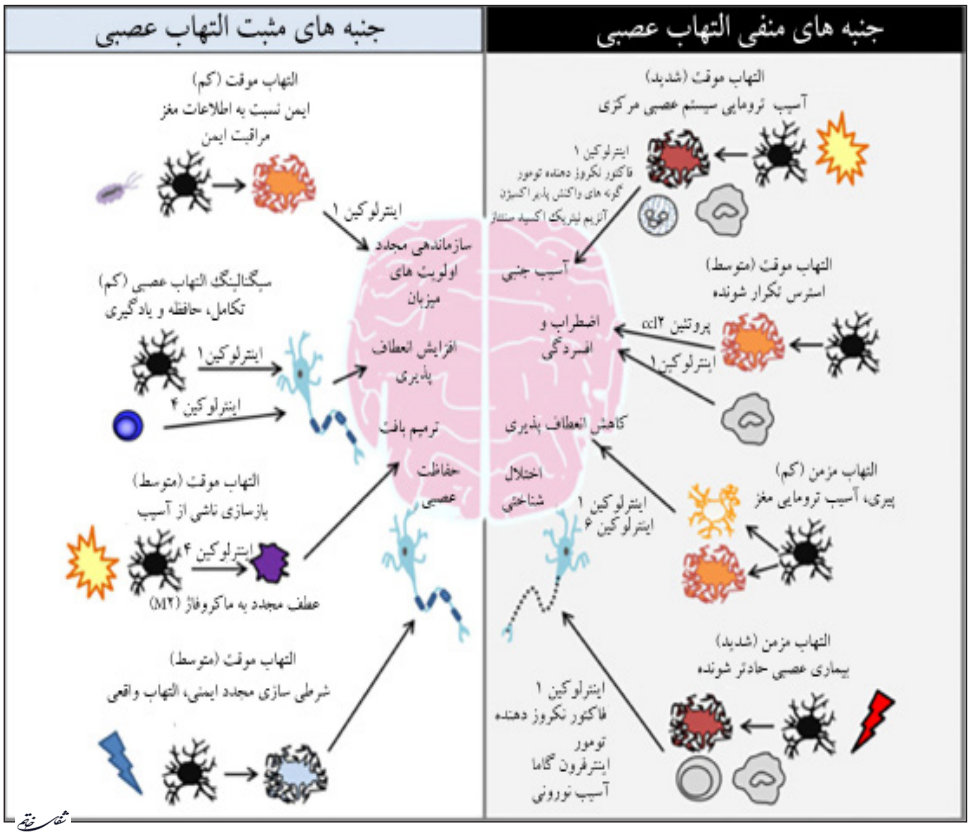
پاسخ‌های التهابی پس از آسیب عصبی

تصور می‌شود که التهاب ناشی از آسیب ثانویهٔ نخاعی، فاکتور مؤثری برای نوروپاتولوژی و نکروز ثانویه‌ای باشد که بعد از ضایعهٔ نخاعی اتفاق می‌افتد (۱۸). با این حال، ضایعه در آغاز، طی یک دورهٔ زمانی چند دقیقه تا چند ساعت، با القاء مرگ سلولی نکروزی به صورت مرکزگرایانه گسترش پیدا می‌کند (۱۹). این اتفاقات ممکن است که به وسیلهٔ حضور سلول‌های التهابی و سایتوکین‌های پیش التهابی تشدید شود (۲۲-۲۰). پاسخ‌های التهابی ممکن است منجر به آپوپتوز نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها و نیز تشکیل جوشگاه و در نهایت کاهش عملکرد عصبی شوند (۲۳). البته، میزان التهاب عصبی بستگی به زمینه، طول مدت و محرک‌های اولیه و یا میزان آسیب دارد. به‌عنوان مثال، التهاب می‌تواند باعث به‌کارگیری سلول‌های ایمنی، ادم، صدمهٔ بافتی و به طور بالقوه مرگ سلولی شود. آنچه که برآیند مطالعات می‌باشد این است که التهاب هم می‌تواند اثرات مفید و هم می‌تواند اثرات مضری در پی داشته باشد که اثر مفید یا مضر التهاب احتمالاً بستگی به واسطه‌گرهای التهابی آزاد شده در مراحل خاصی از التهاب به دنبال آسیب عصبی دارد (تصویر ۳)-(۲۴).

تصویر ۲- فلوچارت فرایند بررسی و جستجوی مقالات.

[8] Methodology

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]



تصویر ۳- فلوچارت جنبه‌های مثبت و منفی التهاب عصبی. شدت و مدت التهاب برای اینکه آیا سیگنال‌های ایمنی، حمایت‌کننده و یا مخرب برای سیستم عصبی مرکزی هستند، محاسبه می‌شود. سمت چپ، نمونه‌هایی از پاسخ‌های التهابی مختصر و کنترل شده را نشان می‌دهد که به طور کلی برای ارگانیسم‌های میزبان مفید در نظر گرفته می‌شوند. به‌عنوان مثال، سیگنال‌های سیستم ایمنی به مغز پس از عفونت، منجر به سازماندهی مجدد اولویت‌های میزبان و القاء رفتارهای بیماری می‌شود. علاوه بر این، نقش اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۴ در یادگیری و حافظه مهم به نظر می‌رسد. در آسیب‌های تروماتیک سیستم عصبی مرکزی، ثابت شده است که ریلاریزاسیون مشتق از اینترلوکین ۴ ماکروفاژ (۲) ، در ارتقاء بهبود و رشد مجدد آکسونی بسیار مؤثر است. در مقابل، سمت راست، واکنش‌های ناهنجار التهابی مختلف را نشان می‌دهد. التهاب مزمن کنترل نشده با افزایش تولید سایتوکین‌ها (اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز دهندهٔ تومور)، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و دیگر واسطه‌گرهای التهابی (آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز) مشخص می‌شود. این نشانگرها به دنبال تروماي سیستم عصبی مرکزی بسیار مشهود هستند و با به‌کارگیری و انتقال قابل توجه ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به محل آسیب همراهی می‌شوند. التهاب موقتی بعد از تنش نیز منجر به استفاده از مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌شود که عامل اضطراب و افسردگی است. علاوه بر این، پاسخ التهابی سطح پایین و مزمن ناشی از اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶ با مرحلهٔ حاد تروماي سیستم عصبی مرکزی دنبال می‌شود و منجر به کاهش انعطاف‌پذیری عصبی و اختلالات شناختی می‌گردد. یک درجه بالاتر از التهاب مزمن تا حد زیادی به سیستم عصبی آسیب رسانده و بیماری‌های دژنراتیو عصبی را ایجاد می‌نماید (۲۵).

عوامل ایجاد کنندهٔ التهاب بعد از آسیب نخاعی

عوامل متعددی در ایجاد آبشارهای التهابی سلولی و مولکولی ناشی از آسیب نخاعی نقش دارند که در اینجا می‌توان به عواملی مانند فعالسازی و تکثیر میکروگلیاها و آستروسیت‌ها؛ ارتشاح سلول‌های ایمنی داخل گردش خون از جمله نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها (۲۶) و لنفوسیت‌ها؛ افزایش سنتز و آزادسازی داخل نخاعی سایتوکین‌ها، کموکاین‌ها (۲۷) و دیگر مواد وازواکتیو (به‌عنوان مثال هیستامین و مکمل پروتئین‌ها) توسط انواع سلول‌های عصبی (میکروگلیاها و آستروسیت‌ها) و غیر عصبی (سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ایمنی) اشاره نمود (۲۸). این عوامل؛ عواقب ایمنی، فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و روانی پاسخ التهاب عصبی هستند. از طرفی ماتریکس خارج سلولی، داربستی متشکل از پروتئین‌های مترشحه و قندهای پیچیده‌ای است که عملکرد و بقاء سلول را حمایت می‌کند.

پس از آسیب، ماتریکس خارج سلولی تخریب می‌شود و تغییرات ساختاری می‌یابد. برخی از مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی به طور غیر عادی بیان می‌شوند، در حالی که بقیه به صورت قطعات فعال زیستی شکاف می‌خورند و به‌عنوان الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPs)[9] و یا آلارمین‌ها شناخته می‌شوند. این مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی می‌توانند از طریق توانایی خود برای اتصال به انواع مختلف گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs)[10]، فنوتیپ و دامنهٔ التهاب را تحت تأثیر قرار دهند (۲۹، ۳۰). با توجه به اینکه ماتریکس خارج سلولی می‌تواند التهاب را از طریق؛ آزادسازی آلارمین‌ها، تامین فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها و اثر بر مهاجرت سلول‌های التهابی تنظیم نماید (۳۱)؛ بنابراین تغییر ماتریکس خارج سلولی به صورت افزایش پاسخ تعدیل ایمنی یا ضد التهابی و کاهش تشکیل اسکار گلیال می‌تواند

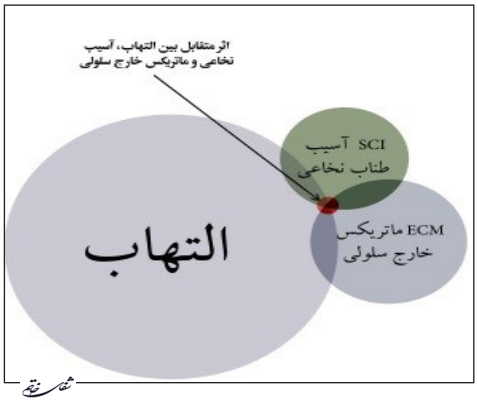
[9] Damage-associated molecular patterns
[10] Pattern recognition receptors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

حفظ بافت را بهبود بخشد و رشد آکسون را افزایش دهد، به طوری که دستکاری ماتریکس خارج سلولی ممکن است به‌عنوان روش جدیدی برای کنترل التهاب قلمداد گردد. علاوه بر این، واسطه‌گرهای التهابی و آنزیم‌های ترشح شده توسط سلول‌های ایمنی، ترکیب ماتریکس خارج سلولی را تغییر می‌دهند. شایان ذکر است ارتباط بین ماتریکس خارج سلولی و التهاب عصبی به‌ویژه در زمینهٔ آسیب نخاعی به میزان کمی شناخته شده است (تصویر ۴). دستکاری تجربی در ترکیب ماتریکس خارج سلولی ضایعه، می‌تواند سیگنال‌های التهابی و ترشح بعدی سایتوکین‌ها یا فاکتورهای رشد را که بر مکانیسم‌های ترمیم سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارند، تحت تأثیر قرار دهد. در مقابل، هدف قرار دادن مستقیم سلول‌های التهابی می‌تواند ترکیب ماتریکس خارج سلولی (مخلوطی از مولکول‌هایی که اجازهٔ رشد آکسون می‌دهند یا که اثرات مضر التهاب را سرکوب می‌کنند) را بهبود بخشد (۳۲).

سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت در التهاب پس از آسیب نخاعی

سلول‌های گلیال نقش اصلی در شروع التهاب عصبی ایفاء می‌کنند. با آسیب نخاعی، میکروگلیا و آستروسیت‌های نزدیک به محل ضایعه فعال می‌شوند، تکثیر می‌یابند و سایتوکین‌های التهابی (۳۳)؛ مثل اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا (TNF-α)[11] را ترشح می‌کنند و باعث گسترش حساسیت مرکزی به دنبال التهاب می‌گردند (۳۴).



تصویر ۴- بررسی اثر متقابل بین التهاب، آسیب نخاعی و ماتریکس خارج سلولی در مطالعات انجام شده. پژوهش‌های منتشر شدهٔ محدودی با تمرکز بر درک اثر متقابل بین التهاب، آسیب نخاعی و ماتریکس خارج سلولی وجود دارد. نتایج بررسی‌های نظام‌مند در پایگاه اطلاعاتی کتاب‌شناختی PubMed، برای کلمات «التهاب»، «آسیب نخاعی» و «ماتریکس خارج سلولی»، به تنهایی و در ترکیب نشان داد که برای «التهاب» تقریباً ۴۱۸۰۰۰؛ «آسیب نخاعی» حدوداً ۵۰۰۰۰ و «ماتریکس خارج سلولی» تقریباً ۸۰۰۰۰ مقاله وجود دارد، اما برای ترکیب سه اصطلاح مذکور، فقط ۱۹ نتیجه به دست آمد. اندازهٔ دایره‌ها و همپوشانی‌ها، متناسب با تعداد کل استنادهای حاصل از هر جستجو است. با این تفاسیر در زمینهٔ آسیب نخاعی و ارتباط آن با التهاب و ماتریکس خارج سلولی، اطلاعات زیاد کشف نشده‌ای هنوز وجود دارد که محققان باید بر روی آن تمرکز نمایند (۳۲).

میکروگلیاها وظیفهٔ پاسخ به سیگنال‌های التهابی، تنظیم ایمنی ذاتی و پاسخ‌های ایمنی را دارا می‌باشند. همچنین، این سلول‌ها در شروع و تداوم التهاب نقش دارند (تصویر ۵). مطالعات نشان داده است که فعالیت ترشحی میکروگلیاهای نخاع به‌سرعت در طی ۳ ساعت بعد از آسیب نخاعی در پاسخ به تغییرات پاتولوژیک تحریک می‌شود، در حالی که نفوذ سایر لوکوسیت‌ها در ۱۲ ساعت بعد از آسیب نخاعی به اوج می‌رسد (۳۶، ۳۵). لوکوسیت‌هایی که به محل آسیب نفوذ می‌کنند، با ایجاد ارتباط بین سلول‌های ایمنی یا سلول‌های میکروگلیالی؛ سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها را تولید می‌کنند و باعث تقویت کموتاکتیو و نفوذ بیشتر لوکوسیت‌ها به محل آسیب می‌گردند (۳۷). از طرفی عمل فاگوسیتوز میکروگلیا و ماکروفاژها می‌تواند التهاب را تشدید کند. بقایای سلولی و میلین، سیگنال‌های التهابی قوی هستند که می‌توانند در نزدیکی محل آسیب برای همیشه به دلیل فاگوسیتوز ناکارآمد و مختل شده، باقی بمانند (تصویر ۵)-(۳۸).

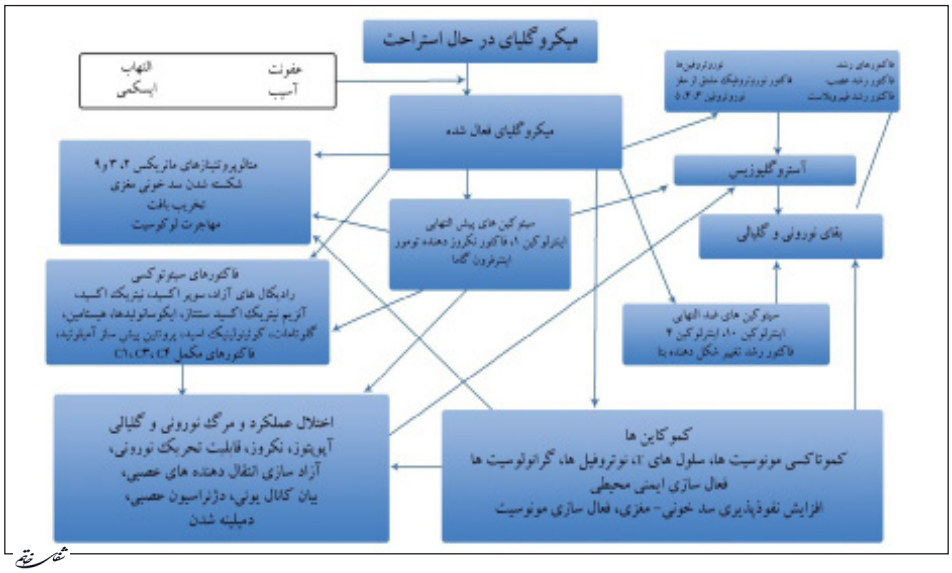
آستروسیت‌های بالغ نیز در التهاب عصبی به دنبال آسیب سیستم عصبی مرکزی فعال می‌شوند و احتمالاً فعالیت این سلول‌ها برای پایداری و ادامهٔ پاسخ‌های ایمنی و بازسازی مجدد سد خونی -مغزی و تقلیل مرگ بیشتر نورون‌ها ضروری می‌باشد (۳۹). علاوه بر این، آستروسیت‌های مجاور ضایعه، یک اسکار گلیال غنی از ماتریکس را تشکیل می‌دهند که میزان آسیب هموراژیک و مهاجرت لوکوسیت و نیز انعطاف‌پذیری آکسون را محدود می‌کند (۴۰). همچنین، آستروسیت‌ها گیرنده‌هایی شبه Toll مانند TLR2، TLR3 و TLR4 را بیان می‌کنند که با تحریک آن‌ها قادر به تولید سایتوکین‌های پیش التهابی بالقوه سیتوتوکسیک هستند. این سلول‌ها علاوه بر سایتوکین‌های پیش التهابی مانند میکروگلیاها، قادر به تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن می‌باشند و در شرایط پاتولوژیک موجب استرس اکسیداتیو شده و در مرگ سلولی نقش مهمی دارند (۴۱). این سلول‌ها در وضعیت‌های پاتولوژیکی و التهاب عصبی فعالیت خود را از یک سلول حامی به یک سلول ایمنی تغییر می‌دهند و نقش عمده‌ای در پاسخ التهاب عصبی دارند (۴۲).

منبع و نقش سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها

سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها، گروهایی از پروتئین‌ها می‌باشند (۴۴) که علاوه بر نقشی که در رشد، تمایز و فعالیت سلولی دارند، می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ذاتی را نیز تنظیم کنند (۴۵). این واسطه‌گرهای محلول از طریق اتساع عروق، ادم و سنتز مولکول‌های چسبنده در اندوتلیال (۴۶)، موجب به‌کارگیری و فعالسازی سلول‌های ایمنی محیطی و انواع سلول‌های سیستم عصبی مرکزی

[11] Tumor necrosis factor-alpha

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]



تصویر ۵- نقش مرکزی میکروگلیا در التهاب عصبی (۴۳).

برای شروع و حفظ پاسخ التهابی می‌گردند (۴۷)، به طوری که اختلال موضعی بافت‌ها و عروق خونی، به علت پاتوژن‌ها یا تروما، ماکروفاژهای بافت را برای ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی و کموکاین‌ها تحریک می‌کنند (۴۶).

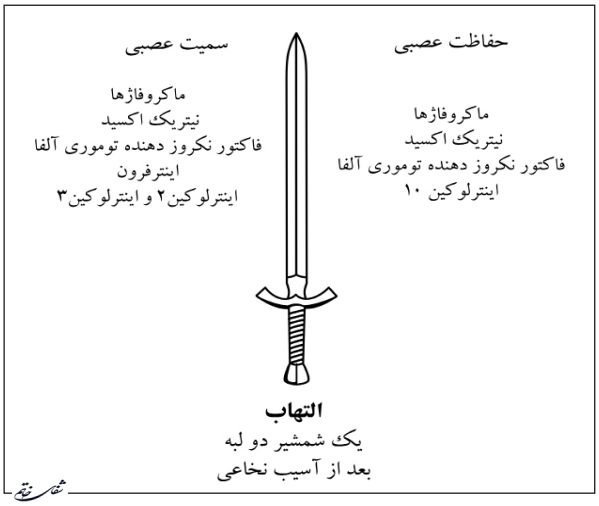
سایتوکین‌ها مجموعه‌ای از پروتئین‌های پیام‌رسان[12] کوچک هستند که تقریباً فرایندهای بیولوژیکی از جمله؛ تکامل جنینی، بیماری، پاسخ غیر اختصاصی به عفونت‌ها، عملکردهای شناختی، پیری، رشد سلولی، بقاء و تمایز را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴۵). سایتوکین‌ها می‌توانند به‌عنوان پپتیدها، پروتئین‌ها و یا گلیکوپروتئین‌ها طبقه‌بندی شوند که اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها، خانوادهٔ کموکاین‌ها، خانوادهٔ فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، آدیپوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مزانشیمی را شامل می‌شوند (۴۸)، همچنین، آن‌ها در فعالیت‌های التهابی نیز نقش مؤثری دارند (۴۹، ۵۰). گزارش شده است که افزایش بیان سایتوکین‌های پیش التهابی در نخاع آسیب‌دیده در انسان‌ها و مدل‌های حیوانی؛ ۳۰ دقیقه پس از تروما رخ می‌دهد و طی ۶ تا ۲۴ ساعت، یعنی قبل از ورود سلول‌های ایمنی از گردش خون محیطی، به اوج خود می‌رسد (۵۱)، به نظر می‌رسد که احتمالاً سلول‌های سیستم عصبی همچون آستروسیت‌ها و میکروگلیال‌ها در تولید سایتوکین‌ها نقش داشته باشند (۵۲).

مشاهده شده است که در فاز حاد آسیب نخاعی، تغییرات شدیدی در بیان ژن‌های مرتبط با سایتوکین‌های پیش التهابی؛ از جمله اینترلوکین ۱ بتا، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، از ۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت بعد از آسیب رخ داده است (۵۳، ۳۴)، فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا توسط تعدادی از جمعیت‌های سلولی مختلف، از جمله نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و میکروگلیا، آستروسیت‌ها و سلول‌های T تولید می‌شود (۵۴). افزایش ورود این فاکتور به سیستم عصبی مرکزی دارای الگوی دوفازی می‌باشد که اوج اولیه بلافاصله پس از آسیب و اوج ثانویه نیز در روز سوم شروع می‌گردد (۵۵). این فاکتور به‌سرعت در محل آسیب نخاعی تجمع می‌یابد (۵۶). انتشار سریع آن پس از آسیب، مهاجرت بیشتر لوکوسیت‌های فعال شدهٔ منتقله از راه خون را به نخاع افزایش داده و می‌تواند تولید سایتوکین اضافی را تحریک نماید. علاوه بر این، این سایتوکین نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال را تغییر می‌دهد و به سد خونی-نخاعی آسیب می‌زند. همچنین قادر است فعالیت سایتوتوکسیکی نسبت به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها اعمال کند و موجب دمیلینه شدن آکسون‌ها شود که این امر می‌تواند منجر به از دست دادن عملکرد حسی و حرکتی گردد. از طرفی، فاکتور مذکور تکثیر و هیپرتروفی آستروسیت‌ها را تحریک می‌کند و به این ترتیب باعث ایجاد جوشگاه فیبروگلیالی می‌شود که به‌عنوان یک مانع برای بازسازی احتمالی سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌گردد (۵۸، ۵۷). فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا دارای اثرات مفید و مضری است که احتمالاً بستگی به مدت زمان آزاد شدن آن پس از آسیب و نیز جمعیت‌های سلولی که بر روی آن‌ها عمل می‌کند، دارد. این فاکتور می‌تواند باعث افزایش حساسیت نورونی، افزایش تحریک‌پذیری نورونی و تداوم التهاب در سیستم عصبی مرکزی شود (۵۹). در مطالعات حیوانی هر دو خاصیت نوروتوکسیک و محافظت نورونی این فاکتور نشان داده شده است. به‌عنوان مثال، مهار فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا پس از آسیب سیستم عصبی مرکزی به کمک آنتی‌بادی‌ها و یا سایر سایتوکین‌ها، افزایش بهبود عملکردی را نشان می‌دهد که این امر

[12] Signaling

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

نقش سایتوتوکسیک آن را تایید می‌نماید (۶۰). در مقابل، برخی مطالعات انجام شده در in vitro ، فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا را به‌عنوان محافظت نورونی در برابر مرگ اگزوتوکسیک نشان داده است (۶۱). عملکردهای متناقض شرح داده شده از این فاکتور، آگاهی‌های رو به رشدی را منعکس می‌کند که نگاه به التهاب به‌عنوان فرایند نورتوکسیک مضری که می‌بایست به وسیلهٔ عوامل ضدالتهابی مانند کورتیکواستروئیدها مهار گردد، یک تصور و نگاه نادرست می‌باشد (تصویر ۶)-(۶۲).



تصویر ۶- عناصر حفاظت نورونی و نوروتوکسیک پاسخ التهابی. پاسخ التهابی را می‌توان یک شمشیر دو لبه، با هر دو خاصیت نوروتوکسیک عصبی و حفاظت عصبی در نظر گرفت. برخی از عناصر التهابی، مانند فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، ماکروفاژها و نیتریک اکساید، هر دو اثرات مفید و مضر دارند؛ به احتمال زیاد به مدت زمانی که آن‌ها بعد از آسیب نخاعی بیان می‌شوند و بر نوع سلول‌هایی که عمل می‌کنند، بستگی دارند (۶۲).

اینترلوکین‌ها نیز در برقراری التهاب نقش دارند (۶۳)، به طوری که اینترلوکین ۱ آلفا به‌عنوان یک عامل مهم در ایجاد پاسخ التهابی محسوب می‌شود و نفوذپذیری عروقی و به‌کارگیری لنفوسیت را افزایش می‌دهد، همچنین اینترلوکین ۱ بتا، می‌تواند موجب مهار انتقال گلوتامات آستروسیتی گردد. این فاکتور در غلظت‌های پایین، مولکول‌های چسبنده را تحریک می‌کند، بیان نوروتروفین را افزایش می‌دهد و فعالسازی لوکوسیت را میانجی‌گری می‌نماید. در غلظت‌های بالا هم بیان $NF_K\beta$، AP1، ATF، COX-2، iNOS و پروتئازهای پیش التهابی را در آستروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و میکروگلیا فعال می‌کند (۶۴). در جوندگان، بیان اینترلوکین ۱ بتا در ۱۲ ساعت بعد از آسیب نخاعی به اوج می‌رسد که علت آن می‌تواند سلول‌های آستروسیت و میکروگلیال باشد (۶۵). در انسان‌ها، بیان این فاکتور می‌تواند، ابتدا در نورون‌ها در ۳۰ دقیقه بعد از آسیب و سپس در نورون‌ها و میکروگلیا در ۵ ساعت بعد از آسیب مشخص شود. در دورهٔ اولیه، اینترلوکین ۱ بتا مانند فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، احتمالاً در به‌کارگیری و فعالسازی سلول‌های ایمنی محیطی و فعالسازی سلول‌های سیستم عصبی مرکزی (آستروسیت‌ها و میکروگلیا) دخیل می‌باشد (۵۱). قابل ذکر است که بیان اینترلوکین ۱ بتا، در زمان ورود سلول‌های ایمنی محیطی به نخاع به میزان اولیه کاهش می‌یابد که این نشان می‌دهد که احتمالاً اثرات مضر سلول‌های ایمنی محیطی از طریق مکانیسمی غیر از اثرات مستقیم این سایتوکین باشد (۵۵).

اینترلوکین ۶ نیز یکی از سایتوکین‌های پیش التهابی اساسی به شمار می‌آید که نقش‌هایی در تنظیم مراحل گوناگون واکنش‌های التهابی مانند؛ فعالسازی و نفوذ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها ایفاء می‌کند (۶۶). مطالعات نشان داده است که با تزریق اینترلوکین ۶ در یک روز بعد از ضایعه به محل‌های آسیب، به‌کارگیری و فعالسازی سلول‌های میکروگلیال، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد و تحویل ترکیب پروتئین IL-6/sIL-6R به محل‌های آسیب، نیز افزایش شش برابری نوتروفیل‌ها، افزایش دو برابری ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیال و گسترش ناحیهٔ آسیب‌دیده را القاء می‌کند (۶۷).

کموکاین‌ها هم، یک خانواده از سایتوکین‌های کوچک با وزن مولکولی بین ۸ تا ۱۴ کیلو دالتون هستند. کموکاین‌ها بسته به وجود و موقعیت سیستئین انتهای آمینی به چهار گروه (CC، CX، CX3C و CXC) تقسیم می‌گردند (۶۸). آن‌ها مهم‌ترین مولکول‌های پیش التهابی هستند که در پاسخ به تروما یا بیماری سیستم عصبی مرکزی سنتز می‌شوند (۶۹)، همچنین، آن‌ها نقش مهمی در به‌کارگیری سلول‌های ایمنی به محل آسیب در بیشتر بافت‌ها از جمله سیستم عصبی مرکزی دارند (۷۰). این سایتوکین‌ها، گلبول‌های سفید را از جریان خون به محل‌های التهاب یا آسیب میرسانند. نوتروفیل‌ها در عرض چند ساعت و حداکثر ۱ روز پس از آسیب وارد محل می‌شوند. مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T نیز ۲ تا ۳ روز بعد از آسیب شروع به ظاهر شدن می‌کنند و برای چندین هفته ادامه می‌یابند (۷۱). گزارش گردیده است که تزریق پروتئین التهابی ماکروفاژ ویروسی دو (vMIPII) که یک آنتاگونیست گیرنده‌های کموکاین می‌باشد، نفوذ ماکروفاژ به نخاع را در یک هفته بعد از آسیب کاهش داده و منجر به کاهش مرگ سلولی و آستروگلیوزیس می‌شود (۷۰). همچنین، میزان mRNA برخی از کموکاین‌ها، مانند پروتئین التهابی ماکروفاژ ۱ (MIP-1a و MIP-1b)، پروتئین التهابی ماکروفاژ ۲ (MIP-2)، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1) و پروتئین القاء شده با اینترفرون (IP10 یا CXC10L) در نخاع در مدت ۳۰ دقیقه پس از آسیب و حداکثر در ۶ ساعت تنظیم افزایشی می‌شود (۷۲). میزان MCP-1، MIP-1a و IP-10 تا روز هفتم در نخاع، بالا باقی می‌مانند و در روز ۱۴ به سطح پایه می‌رسند (۷۳).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در آسیب نخاعی

در واکنش تهاجمی سلولی در آسیب ثانویه، نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های التهابی هستند که به محل آسیب در بافت‌های غیر عصبی و عصبی وارد می‌شوند. آن‌ها قادر به حذف باقیماندهٔ بافت و بازگرداندن هومئوستاز هستند. نوتروفیل‌ها ۴ تا ۶ ساعت پس از آسیب نخاعی در محل ظاهر می‌شوند و در ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از آسیب، تعداشان به اوج می‌رسد و در طی ۵ روز ناپدید می‌گردند (۷۴)، تجمع نوتروفیل‌ها پس از آسیب به وسیلهٔ فعالیت میلوپراکسیداز (MPO)[13] اندازه‌گیری می‌شود که این فاکتور به طور قابل توجهی در عرض ۳ ساعت در محل آسیب ظاهر و تا ۳ روز بعد از آسیب نخاعی نیز افزایش می‌یابد (۷۵)؛ میلوپراکسیداز آنزیم اکسیداتیوی است که به فراوانی توسط نوتروفیل‌ها و دیگر فاگوسیت‌ها بیان میگردد، این آنزیم با تولید اسید هیپوکلروس، پاتوژن‌ها را از بین می‌برد، ولی باعث آسیب بیشتر به بافت‌های اطراف میگردد (۷۶). از دیگر آنزیم‌های مضر اکسیداتیو تولید شده توسط سلول‌های التهابی، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات است که آنیون سوپر اکسید تولید می‌کند (۷۷). فعالیت این آنزیم نیاز به زیر واحد کاتالیزوری به نام gp91phox در غشای سلولی دارد، نشان داده شده است که gp91phox به‌عنوان یک نشانگر عالی فعالیت اکسیداتیو در نخاع موش صحرایی عمل می‌کند (۷۸).

به طور کلی نوتروفیل‌ها با تولید آنزیم‌های اکسیداتیو و پروتئولیتیک، ناحیهٔ آسیب‌دیده را استرلیزه می‌کنند و آن را برای ترمیم «بعدی» آماده می‌نمایند، اما تعداد زیادی از نوتروفیل‌ها نیز می‌توانند آسیب بافتی «دایمی» ایجاد کنند (۷۹)، نوتروفیل‌ها در تعدیل آسیب ثانویه از طریق انتشار پروتئازهای نوتروفیل و گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن نقش دارند. همچنین، نوتروفیل الاستاز آنزیمی است که قادر به آسیب رساندن به سلول‌های اندوتلیال می‌باشد که افزایش نفوذپذیری عروق را به دنبال دارد. در همین راستا در مطالعه‌ای مشخص گردیده که خونریزی بعد از تروما در داخل نخاع، به طور قابل توجهی توسط مهار کنندهٔ نوتروفیل الاستاز کاهش یافته است که این موضوع می‌تواند تایید نماید که خونریزی ممکن است به علت آسیب سلول اندوتلیال ناشی از نوتروفیل الاستاز باشد (۸۰).

در نخاع آسیب دیده؛ ماکروفاژها از مونوسیت‌ها و میکروگلیاها مشتق می‌شوند (۸۱)؛ به طوری که در گزارش تجربی بیان گردیده است که ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌ها، می‌توانند در ۲ روز بعد از آسیب نخاعی در مدل حیوانی به محل آسیب نفوذ کنند و بالاترین تراکم خود را در ۵ تا ۷ روز به دست آورند و برای هفته‌ها تا ماه‌ها باقی بمانند (۷۱). میکروگلیاها نیز در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از آسیب نخاعی فعال شده و به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند (۸۲). ماکروفاژها با ایجاد واکنش التهابی و پاتولوژیک ثانویه در نخاع آسیب‌دیده، می‌توانند از طریق آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی؛ به‌عنوان مثال فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۱۰، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن، اکسید نیتریک و پروتئازها، به آسیب بیشتر بافت و توسعهٔ ضایعه کمک کنند (۸۴-۸۲). حضور طولانی مدت ماکروفاژ و میکروگلیای فعال در بافت سیستم عصبی مرکزی، در مقایسه با سیستم عصبی محیطی، دارای اثرات زیان‌آور و هم سودمندی است (۸۵)؛ به‌عنوان مثال، انتشار طولانی مدت سایتوکین‌های پیش التهابی توسط میکروگلیا و یا ماکروفاژها، ممکن است به تخریب بیشتر کمک کند (۸۶).

لنفوسیت T و لنفوسیت B در التهاب نخاعی

در داخل نخاع سالم، تعداد کمی از لنفوسیت‌های T و به صورت پراکنده وجود دارد. اما پس از وقوع آسیب، به موازات با فعالسازی میکروگلیا و نفوذ ماکروفاژهای محیطی در اولین هفته و عمدتاً در مرکز آسیب، تعداد آن‌ها به طور تصاعدی به‌منظور ایجاد واکنش‌های التهابی افزایش می‌یابد (۸۸، ۸۷)، اگرچه واکنش‌های ایمنی در برابر آسیب نخاعی نسبت به بافت‌های محیطی ضعیف‌تر به نظر می‌رسد، اما رویدادهای التهابی قابل توجهی پس از ضایعهٔ نخاعی رخ می‌دهد (۸۹). میکروگلیا علاوه بر بسیاری از عملکردهای پیش التهابی و ضد التهابی، می‌توانند به‌عنوان منابع قوی عوامل نوروتروفیک برای افزایش ترمیم عصبی بعد از تروما عمل کند (۹۰). مطالعات نشان داده‌اند که نورون‌زایی[14] و الیگودندروژنز ناشی از میکروگلیا با در معرض قرار گرفتن با اینترلوکین ۴ و اینترفرون C اتفاق میافتد (۹۱). از آنجا که اینترفرون C و اینترلوکین ۴ به ترتیب به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T کمک‌کنندهٔ ۱ و ۲ تولید میشوند، این موضوع به طور یقین اشاره دارد که محرک‌های خاص فعالسازی نقش مهمی در تعیین فنوتیپ‌های میکروگلیال ایفاء کنند، به‌خصوص به این دلیل که اینترلوکین ۴ باعث تحریک فعالسازی متناوب میکروگلیا میگردد (۹۲)، همچنین در محل آسیب، سلول‌های T کمتری نسبت به ماکروفاژها وجود دارند؛ اما با این وجود، تعداد هر چند کم آن‌ها هم می‌توانند برای هماهنگی آبشارهای التهابی نقش داشته باشد. از طرفی نیز سلول‌های T فعال از طریق ایجاد ارتباطات متقابل با دیگر سلول‌ها؛ از جمله ماکروفاژهای سیستم عصبی مرکزی یا از طریق ترشح سایتوکین‌ها و فاکتورهای نوروتروفیک، می‌توانند موجب آسیب به هدایت آکسونی، آسیب عروق کوچک و تحریک سمیت عصبی گردند. علاوه بر این، سلول‌های

[13] Myeloperoxidase
[14] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

T فعال، سایتوکین‌هایی مانند اینترفرون g یا اینترلوکین ۱۰ نیز تولید می‌کنند که می‌توانند عملکرد ماکروفاژ را رو به بالا یا پایین تنظیم نمایند (۹۸-۹۳).

پس از آسیب نخاعی با مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی، پروتئین‌های سیستم عصبی مرکزی آزاد می‌شوند که در پی آن جمعیت سلول T واکنش‌پذیر به پروتئین پایهٔ میلین (MBP)[15] نسبت به گروه آسیب‌ندیده افزایش می‌یابد (۸۷). هنگامی که آنتی ژن‌های سیستم عصبی مرکزی مانند پروتئین میلین پایه در مقادیر زیادی بعد از ترومای عصبی آزاد شدند، پدیده‌ای به نام اتوایمنی ناشی از آسیب نخاعی اتفاق می‌افتد (۹۹). آنتی ژن‌های سرمی درون اندام‌های لنفوییدی مانند گره‌های لنفاوی یا طحال (۱۰۰)، به جایی که در آن‌ها سلول‌های دندریتیک قادر به پردازش و ارائهٔ اپیتوپ‌ها به لنفوسیت‌های T و سپس شروع فعالسازی می‌باشند، کشیده می‌شوند (۱۰۱). در تایید این موضوع می‌توان گفت که در شرایط تجربی با استفاده از مدل‌های حیوانی دارای آسیب نخاعی نیز نشان داده شده است که سلول‌های T واکنش‌پذیر به پروتئین پایهٔ میلین وسعت ضایعه را افزایش می‌دهند و اختلالات عملکردی را تشدید می‌کنند (۱۰۲). همچنین، در مطالعهٔ مشابهی با تزریق سلول‌های T واکنش‌پذیر به پروتئین پایهٔ میلین گرفته شده از موش‌های صحرایی دارای آسیب نخاعی، موجب فلج موقتی و التهاب سیستم عصبی مرکزی در موش‌های صحرایی سالم گردیده است (۱۰۳).

نفوذ لنفوسیت T به نخاع آسیب‌دیده، دو فازی و وابسته به زمان میباشد و با فازهای مجزای پاتولوژی ثانویه و بهبود نورولوژیکی همزمان می‌باشد (۱۰۴). اولین موج نفوذ می‌تواند مسئول آغاز پاسخ‌های حفاظتی به آسیب و همچنین آغازکنندهٔ لنفوسیت‌های T خود واکنشی باشد. در مقابل، دومین اوج تهاجم لنفوسیت T ممکن است اتوایمنی ناشی از آسیب نخاعی قلمداد گردد (۱۰۵). در طول اولین هفته بعد از آسیب، حداکثر هجوم سلول T با افزایش تولید سایتوکین پیش التهابی، نفوذپذیری سد خونی -نخاعی، افزایش فعالسازی ماکروفاژ سیستم عصبی مرکزی و مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی همراه است (۱۰۹-۱۰۶، ۱۳) و بعد از دو هفته، تعداد سلول‌های T داخل نخاعی کاهش می‌یابد، به طوری که بین هفته‌های سه و چهار پس از آسیب، جریان ثانویهٔ سلول‌های T در داخل و در مجاورت محل آسیب‌دیده مشهود است (۱۱۰). پاسخ تأخیری سلول T با برگشت ثانویهٔ نفوذپذیری سد خونی -نخاعی همراه می‌باشد، از دیگر پاسخ‌ها هم می‌توان به فعالسازی تأخیری میکروگلیا در سراسر مادهٔ سفید سالم، تکثیر اجداد الیگودندروسیت، دمیلینه شدن تأخیری، سنتز مولکول‌های ماتریکس برون سلولی (به‌عنوان مثال، لامینین)، تشکیل مجدد عروق در بافت‌های سالم و جوانه‌زنی آکسونی اشاره کرد (۹۳).

لنفوسیت‌های T علاوه بر نقش خود در اتوایمنی ناشی از آسیب نخاعی، معمولاً در اطراف مناطق فیبروزی مشاهده می‌شوند (۱۱۱). مطالعات با استفاده از موش‌هایی دارای کمبود اینترلوکین‌های ۱۰ و ۱۲ نشان داده است که فیبروز بافت به‌شدت با پیشروی پاسخ لنفوسیت‌های T کمک‌کنندهٔ ۲ مرتبط می‌باشد (۱۱۲). در مقابل، اینترفرون C تولید شده به دنبال پاسخ‌های لنفوسیت T کمک‌کنندهٔ ۱ به طور کامل تشکیل فیبروز را کاهش می‌دهد (۱۱۳). همچنین، آسیب نخاعی تعادل بین افکتورهای ایمنی و سلول‌های تنظیمی را مختل می‌کند و اجازه می‌دهد آنتی‌ژن‌های خاص سلول‌های $CD4^+T$ فعال شوند و به آسیب بافتی بیشتر کمک کنند (۱۱۴). گرچه عملکرد لنفوسیت $CD4^+T$ به فیبروز ناشی از آسیب نخاعی کمک می‌کند، اما نقش اصلی آن‌ها کنترل فعالسازی و به‌کارگیری ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها در مرکز آسیب، تولید کموکاین‌ها و سایتوکین‌های پیش التهابی و ترویج فنوتیپ پیش التهابی در ماکروفاژها است (۱۱۵، ۱۰۷)، شواهد اخیر نشان می‌دهد که لوکوسیت‌ها، به‌خصوص لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، به نخاع آسیب‌دیده نفوذ می‌کنند و به طور مستقیم در بیماری‌زایی[16] و گسترش آسیب نخاعی دخالت می‌نمایند (۱۱۶).

در حالی که عملکرد لنفوسیت‌های B در داخل سیستم عصبی مرکزی در مقایسه با لنفوسیت‌های T کمتر شناخته شده است، اما در مطالعات تجربی، مشاهدهٔ کاهش میکروگلیا و ماکروفاژها، افزایش رشد آکسونی و بهبود میلین‌سازی مجدد پس از آسیب نخاعی در موش‌هایی با فقدان لنفوسیت T و B نشان می‌دهد که پاسخ‌های خود ایمنی لنفوسیت B در حقیقت مضر هستند (۱۱۷)؛ زیرا آسیب نخاعی باعث ایجاد اختلال مشخصی در عملکرد لنفوسیت B ناشی از تخریب بافت میانجی شده با اتوایمنی می‌گردد (۱۱۸). در نخاع آسیب‌دیده، لنفوسیت‌های B تجمع یافته و آنتی بادی‌هایی تولید می‌کنند که به آنتی ژن‌های هسته‌ای متصل می‌شوند و می‌توانند واکنش تقاطعی با آنتی ژن‌های عصبی دهند و با تولید آنتی بادی‌های پاتوژن، بهبود پس از آسیب نخاعی را دچار مشکل نمایند. در ضمن این انباشتگی سلول‌های B فعال شده در نخاع آسیب‌دیده، می‌تواند به طور نامحدودی هم ادامه پیدا کند (۱۱۹). مطالعات تجربی نیز اثبات کرده است که موش‌های فاقد لنفوسیت‌های B ترمیم بهتری پس از آسیب نخاعی داشته‌اند که تأکیدکنندهٔ اثرات مضر آنتی بادی‌های تولید شده در موش‌های مدل آسیب نخاعی است (۱۲۰، ۱۱۹).

در همین راستا می‌توان بیان داشت که در آسیب مغزی نیز حجم ضایعه و آپوپتوز پس از ضایعه در موش‌هایی

[15] Myelin basic protein
[16] Pathogenicity

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

با فقدان لنفوسیت‌های B و T کاهش یافته است (۱۱۵) و همچنین در موش‌های فاقد لنفوسیت‌های T و B، بهبود عملکرد حرکتی بهتری پس از آسیب نخاعی مشاهده گردیده است (۱۱۷).

بحث و نتیجه‌گیری

آسیب نخاعی یک فرایند التهابی است که با اختلال در غشای سلول و اندوتلیوم عروق، مرگ سلولی، مهاجرت سلول‌هایی همچون لوکوسیت‌ها و ترشح سایتوکین‌ها مشخص می‌شود. بعد از آسیب، نفوذ سلول‌های التهابی (مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و فعالسازی میکروگلیا آغاز می‌شود. این سلول‌ها به همراه آستروسیت‌های واکنشی که به آسیب در محل ضایعه پاسخ می‌دهند، تعداد زیادی سایتوکین‌های التهابی و نوروتوکسین‌هایی که منجر به مرگ بیشتر سلول‌های عصبی و دژنراسیون بافت می‌شود (همچون فاکتور نکروز دهندهٔ تومور، اینترلوکین ۱ بتا و نیتریک اکساید) آزاد می‌سازند. این عوامل باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و شروع آبشاری از واکنش‌های التهابی در محل ضایعه می‌شوند. از طرفی، افزایش فعالیت‌های پیش التهابی سلول‌ها و آزاد شدن واسطه‌گرهای التهابی همچون سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌تواند آسیب بافتی را تشدید نماید.

پاسخ التهابی پس از تروما، با به‌کارگیری نوتروفیل‌ها صورت می‌گیرد. سپس ماکروفاژهای مشتق از خون و میکروگلیاهای فعال شدهٔ ساکن سیستم عصبی مرکزی، در واکنش التهابی غالب هستند و لنفوسیت‌ها نیز در تعداد کم ظاهر می‌شوند. اگرچه آستروسیت‌ها نیز دیده می‌شوند. به عبارتی بعد از نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها به نخاع آسیب‌دیده به دلیل کینتیک تمایزی مولکول‌های چسبندهٔ عروقی و سنتز کموکاین در طول پاسخ التهابی، مهاجرت می‌کند. واکنش التهابی به آسیب در سیستم عصبی مرکزی که توسط میکروگلیا میانجی‌گری می‌شود و ممکن است در مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی نورون‌ها و اولیگودندروسیت‌ها ضروری باشد. اولین پاسخ پیش التهابی، آسیب ثانویهٔ سلولی و بافت را موجب می‌شود. اما به دلیل توانایی بسیار محدود در ترمیم آکسون‌های آسیب‌دیده و تشکیل مجدد نورون‌های از دست رفته، آسیب بافتی می‌تواند منجر به از دست دادن دایمی عملکرد در سیستم عصبی مرکزی شود. لنفوسیت‌ها نیز شدت پاسخ التهابی را تعدیل می‌کنند. این سلول‌ها از طریق فعالسازی سلول‌های ایمنی و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی موجب آسیب و تخریب بافت عصبی و نیز گسترش ضایعه می‌شوند.

از طرفی، آسیب نخاعی پاسخ ایمنی قوی ناشی از سنتز سایتوکین‌ها، کموکاین‌ها و نفوذ لوکوسیت‌های محیطی به ناحیهٔ آسیب‌دیده می‌باشد. فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا، اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۶، سایتوکین‌های پیش التهابی و میانجی‌گرهای قطعی واکنش التهابی پس از تروما می‌باشند. ماکروفاژها، سایتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا تولید می‌کنند که این فاکتور نقش مهمی در فعالسازی میکروگلیا دارد. میکروگلیاها نیز سایتوکین‌های پیش التهابی همچون اینترلوکین ۱ آزاد می‌سازد. از طرفی سلول‌های اندوتلیال برای سنتز بیشتر مولکول‌های چسبنده و فاکتورهای کموتاکتیک تحریک می‌شوند که همه به‌کارگیری لوکوسیت را تسهیل می‌کنند. محصولات فعالسازی حاد ماکروفاژ، باعث آسیب به بافت‌های سالم مجاور می‌شود. بنابراین، آسیب غیر اختصاصی یک مشخصهٔ فعالسازی سلول ایمنی ذاتی در طول التهاب حاد قلمداد می‌گردد. همچنین، تغییرات در سیستم ایمنی نیز در افراد مبتلا با آسیب نخاعی به فرایند التهاب کمک می‌کند. به طوری که افزایش فعالیت‌های پیش التهابی سلول‌های ایمنی و متابولیت‌های سمی آزاد شده از سلول‌های آسیب‌دیده، می‌تواند آسیب بافتی را تشدید نموده و اگر پاسخ التهابی به موقع خاتمه نیابد یا به محل آسیب محدود نشود، این آسیب‌ها می‌تواند گسترش یابد.

از آنجا که میکروگلیاها از جملهٔ سلول‌های مؤثر در شروع و تداوم التهاب می‌باشند؛ بنابراین احتمالاً کاهش فعالیت سلول‌های میکروگلیالی می‌تواند باعث کاهش نفوذ نوتروفیل‌ها و در نتیجه کاهش شدید پاسخ التهابی در آسیب نخاعی شود. از این رو، توقف به موقع سلول‌های التهابی در ضایعهٔ سیستم عصبی مرکزی می‌تواند جایگزینی برای راهبردهای ضد التهابی باشد که می‌تواند بر کاهش ارتشاح لوکوسیت در محل ضایعه اثرگذار باشد. از طرفی در میان سایتوکین‌های التهابی، اینترلوکین ۶ علاوه بر اثر التهابی، در گسترش نواحی آسیب نیز نقش داشته؛ از این جهت مهار پیام‌رسانی اینترلوکین ۶ احتمالاً می‌تواند پاسخ التهابی را سرکوب کند و آسیب ثانویه بعد از آسیب نخاعی را به حداقل برساند.

بیشتر سایتوکین‌ها نقش دو گانه در محدودهٔ بین مفید و مضر، بسته به زمان و سلول‌های به‌کارگیری شده در آسیب ثانویهٔ ناشی از آسیب نخاعی دارند. پاسخ التهابی کنترل نشده و بیش از حد بعد از آسیب نخاعی، موجب پیش افتادن سایتوکین‌های آسیب‌رسان نسبت به سایتوکین‌های ضد التهابی و دارای فاکتور رشد که اثر ترمیمی دارند، می‌گردند که در این راستا تعادل بین اثرات پیش التهابی و ضد التهابی این مولکول‌ها، نقش مهمی در پیشرفت فرایندهای پاتولوژیک دارد.

التهاب به طور معمول با مکانیسم‌های تنظیمی فعال کنترل می‌شود. عدم رفع التهاب منجر به تغییر غیر عادی بافت و اختلال عملکرد اندام‌ها میگردد. در نتیجه، ترمیم مؤثر و بهبود زخم نیاز به التهاب سازمان‌یافته با رفع به موقع آن دارد. نقش التهاب پس از آسیب نخاعی با توجه به نکات ذکر شده، متناقض به نظر می‌رسد. از

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

یک طرف، سایتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۶ در فعالسازی و جذب لوکوسیت‌ها به محل آسیب مفید هستند و از سوی دیگر، این سایتوکین‌ها، می‌توانند بیان ژن‌های نوروتوکسیک و پروتئازهای پیش التهابی در سلول‌های مختلف هدف را تحریک کنند. با توجه به نقش دو گانهٔ اکثر عوامل مؤثر در التهاب، شاید به طور دقیق نتوان بیان داشت که کدام مؤثرترند، اما با مطالعات انجام شده می‌توان بر فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا تاکید کرد. این فاکتور به طور قابل توجهی سریع‌تر از سایر سایتوکین‌های پیش التهابی آزاد می‌شود. مهم است که توجه داشته باشیم که این فاکتور، عامل اصلی دژنراسیون والرین نیز می‌باشد، زیرا جذب ماکروفاژ را به محل آسیب را تسهیل می‌نماید.

در پایان می‌توان بیان داشت که کلیهٔ فرایندهای پاتولوژیکی (پاسخ‌های ایمنی، عروقی و بیوشیمیایی) که بعد از آسیب نخاعی رخ می‌دهد، باید برای مدیریت کامل آسیب نخاعی در نظر گرفته شود. همچنین، در راهبردهای درمانی بایستی ویژگی‌های سایتوکین‌ها، کموکاین‌ها و سایر عوامل مؤثر در التهاب و زمان عملکردها آن‌ها مد نظر قرار گیرد، به طوری که به نظر می‌رسد انسداد جنبه‌های مختلف آبشار التهابی می‌تواند بعد از آسیب نخاعی نتایج مفیدی در بر داشته باشد. در اجرای درمان‌های مبتنی بر التهاب در آسیب نخاعی نیاز است که به مکانیسم‌های پیچیده‌ای که عملکردهای آسیب‌رسان و ترمیم‌کنندهٔ جمعیت‌های سلول ایمنی اختصاصی در نخاع آسیب دیده را کنترل می‌کنند، توجه گردد. شناخت هرچه بیشتر عوامل ایجادکنندهٔ التهاب و عواقب آن می‌تواند در راهبردهای تصمیم‌گیری در بهبود یا درمان این مسئله و عوارض آن بسیار مفید باشد. با این حال، باید تحقیقات اساسی بیشتری برای بررسی نقش پاتوفیزیولوژیک التهاب بعد از آسیب نخاعی صورت پذیرد تا رویکرد جدیدی برای درمان آسیب نخاعی از طریق تغییر پاسخ التهابی در آسیب نخاعی پیشنهاد شود.

منابع

1. Gashmardi N, Mehrabani D, Hosseini S, Edalatmanesh M, Khodabandeh Z. The healing of bone marrow-derived stem cells on motor functions in acute spinal cord injury of mice. Armaghane Danesh. 2016; 21(7): 669-81.

2. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. Neurosurgery. 2017; 80(3S): S9-S22.

3. Spitzbarth I, Bock P, Haist V, Stein VM, Tipold A, Wewetzer K, et al. Prominent microglial activation in the early proinflammatory immune response in naturally occurring canine spinal cord injury. J Neuropathol Exp Neurol. 2011; 70(8): 703-14.

4. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. Clin Epidemiol. 2014; 6: 309-31.

5. Jazayeri SB, Ataeepour M, Rabiee H, Motevalian SA, Saadat S, Vaccaro AR, et al. Prevalence of spinal cord injury in Iran: a 3-source capture-recapture study. Neuroepidemiology. 2015; 45(1): 28-33.

6. Rahimi-Movaghar V, Saadat S, Rasouli MR, Ganji S, Ghahramani M, Zarei MR, et al. Prevalence of spinal cord injury in Tehran, Iran. J Spinal Cord Med. 2009; 32(4): 428-31.

7. Esteghamat Hanzai SS, Moghadami Monaghi S, Gorji A. prevalence of overweight and obesity in patients with spinal cord injury. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 65-70.

8. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2011; 71(2): 281-99.

9. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. J Neurosurg. 1997; 86(3): 483-92.

10. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. Spine J. 2004; 4(4): 451-64.

11. Dalbayrak S, Yaman O, Yılmaz T. Current and future surgery strategies for spinal cord injuries. World J Orthop. 2015; 6(1): 34-41.

12. Profyris C, Cheema SS, Zang D, Azari MF, Boyle K, Petratos S. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. Neurobiol Dis. 2004; 15(3): 415-36.

13. Gashmardi N, Hosseini SE, Mehrabani D, Edalatmanesh MA, Khodabandeh Z. Impacts of Bone marrow stem cells on caspase-3 levels after spinal cord injury in mice. IJMS. 2017; 42(6): 593.

14. Popovich PG, Jones TB. Manipulating neuroinflammatory reactions in the injured spinal cord: back to basics. Trends Pharmacol Sci. 2003; 24(1): 13-7.

15. David S, Greenhalgh AD, López-Vales R. Role of phospholipase A 2 s and lipid mediators in secondary damage after spinal cord injury. Cell Tissue Res. 2012; 349(1): 249-67.

16. Silver J, Schwab ME, Popovich PG. Central nervous

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(3): a020602.

17. Bastien D, Landete VB, Lessard M, Vallières N, Champagne M, Takashima A, et al. IL-1α gene deletion protects oligodendrocytes after spinal cord injury through upregulation of the survival factor Tox3. J Neurosci. 2015; 35(30): 10715-30.

18. Bartholdi D, Schwab ME. Expression of pro-inflammatory cytokine and chemokine mRNA upon experimental spinal cord injury in mouse: An in situ hybridization study. Eur J Neurosci. 1997; 9(7): 1422-38.

19. Casha S, Yu W, Fehlings M. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. Neuroscience. 2001; 103(1): 203-18.

20. Beattie MS. Inflammation and apoptosis: linked therapeutic targets in spinal cord injury. Trends Mol Med. 2004; 10(12): 580-3.

21. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, et al. Control of synaptic strength by glial TNFα. Science. 2002; 295(5563): 2282-5.

22. Popovich PG. Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. Prog Brain Res. 2000; 128: 43-58.

23. Shen LF, Cheng H, Tsai MC, Kuo HS, Chak KF. PAL31 may play an important role as inflammatory modulator in the repair process of the spinal cord injury rat. J Neurochemistry. 2009; 108(5): 1187-97.

24. Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. Exp Neurol. 2008; 209(2): 378-88.

25. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. J Neurochem. 2016; 139(S2): 136-53.

26. Mabon PJ, Weaver LC, Dekaban GA. Inhibition of monocyte/macrophage migration to a spinal cord injury site by an antibody to the integrin αD: a potential new anti-inflammatory treatment. Exp Neurol. 2000; 166(1): 52-64.

27. Stoll G, Jander S, Schroeter M. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. Adv Exp Med Biol. 2002; 513: 87-113.

28. Gashmardi N, Edalatmanesh MA. Perspective on cellular and molecular mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in spinal cord injuries. Shefaye Khatam. 2016; 5(3): 51-61.

29. Husemann J, Loike JD, Anankov R, Febbraio M, Silverstein SC. Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system. Glia. 2002; 40(2): 195-205.

30. Chen C-J, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. Nat Med. 2007; 13(7): 851.

31. Gill S, Wight TN, Frevert CW. Proteoglycans: key regulators of pulmonary inflammation and the innate immune response to lung infection. Anat Rec. 2010; 293(6): 968-81.

32. Gaudet AD, Popovich PG. Extracellular matrix regulation of inflammation in the healthy and injured spinal cord. Exp Neurol. 2014; 258: 24-34.

33. Pineau I, Sun L, Bastien D, Lacroix S. Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion. Brain Behav Immun. 2010; 24(4): 540-53.

34. Gashmardi N, Mehrabani D, Khodabandeh Z, Hosseini SM. Effect of Bone marrow-derived mesenchymal stem cells on changes of serum levels of tnf-α and locomotor function after spinal cord injury in mice. J Med Sci. 2016; 16(1-2): 16-24.

35. Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Kumamaru H, Harada A, Okano H, et al. The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury. Am J Pathol. 2010; 176(5): 2352-66.

36. Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S. Age-related differences in cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury. J Cell Physiol. 2012; 227(4): 1335-46.

37. Letellier E, Kumar S, Sancho-Martinez I, Krauth S, Funke-Kaiser A, Laudenklos S, et al. CD95-ligand on peripheral myeloid cells activates Syk kinase to trigger their recruitment to the inflammatory site. Immunity. 2010; 32(2): 240-52.

38. Vallières N, Berard JL, David S, Lacroix S. Systemic injections of lipopolysaccharide accelerates myelin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

phagocytosis during Wallerian degeneration in the injured mouse spinal cord. Glia. 2006; 53(1): 103-13.

39. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. Glia. 2002; 40(2): 140-55.

40. Wanner IB, Anderson MA, Song B, Levine J, Fernandez A, Gray-Thompson Z, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. J Neuroscience. 2013; 33(31): 12870-86.

41. Vafaee F, Hosseini M, Hassanzadeh Z, Edalatmanesh MA, Sadeghnia HR, Seghatoleslam M, et al. The effects of Nigella sativa hydro-alcoholic extract on memory and brain tissues oxidative damage after repeated seizures in rats. Iran J Pharm Res. 2015; 14(2): 547-57.

42. Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. Curr Opin Immunol. 2005; 17(4): 359-65.

43. Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. Mediators Inflamm. 2013; 2013(480739): 1-21.

44. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2014; 1843(11): 2563-82.

45. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. Eur J Immunol. 2007; 37(S1): 34-45.

46. Jones T, McDaniel E, Popovich P. Inflammatory-mediated injury and repair in the traumatically injured spinal cord. Curr Pharm Des. 2005; 11(10): 1223-36.

47. Ulndreaj A, Chio JC, Ahuja CS, Fehlings MG. Modulating the immune response in spinal cord injury. Expert Rev Neurother. 2016; 16(10): 1127-9.

48. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 519-50.

49. Bethea JR. Spinal cord injury-induced inflammation: a dual-edged sword. Prog Brain Res. 2000; 128: 33-42.

50. Bastien D, Landete VB, Lessard M, Vallières N, Champagne M, Takashima A, et al. IL-1α gene deletion protects oligodendrocytes after spinal cord injury through upregulation of the survival factor Tox3. J Neurosci. 2015; 35(30): 10715-30.

51. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR, Manavis J, Sarvestani GT, Ghabriel MN. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α in human traumatic spinal cord injury. Spine. 2004; 29(9): 966-71.

52. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2014; 9(20): 1787-95.

53. Blesch A, Tuszynski MH. Transient growth factor delivery sustains regenerated axons after spinal cord injury. J Neurosci. 2007; 27(39): 10535-45.

54. Baziyar Y, Edalatmanesh MA, Hosseini SA, Zar A. The effects of endurance training and gallic acid on bdnf and tnf-a in male rats with Alzheimer. J Appl Biomech. 2016; 5(4): 45-54.

55. Pan W, Kastin AJ, Bell RL, Olson RD. Upregulation of tumor necrosis factor α transport across the blood-brain barrier after acute compressive spinal cord injury. J Neurosci. 1999; 19(9): 3649-55.

56. Bethea JR, Nagashima H, Acosta MC, Briceno C, Gomez F, Marcillo AE, et al. Systemically administered interleukin-10 reduces tumor necrosis factor-alpha production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. J Neurotrauma. 1999; 16(10): 851-63.

57. McPhail LT, Oschipok LW, Liu J, Tetzlaff W. Both positive and negative factors regulate gene expression following chronic facial nerve resection. Exp Neurol. 2005; 195(1): 199-207.

58. Probert L, Eugster H-P, Akassoglou K, Bauer J, Frei K, Lassmann H, et al. TNFR1 signalling is critical for the development of demyelination and the limitation of T-cell responses during immune-mediated CNS disease. Brain. 2000; 123(10): 2005-19.

59. Sorkin L, Xiao W-H, Wagner R, Myers R. Tumour necrosis factor-α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. Neuroscience. 1997; 81(1): 255-562.

60. Lavine SD, Hofman FM, Zlokovic BV. Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury. J Cereb Blood Flow Metab. 1998; 18(1): 52-8.

61. Barger SW, Hörster D, Furukawa K, Goodman Y, Krieglstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca2+ accumulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92(20): 9328-32.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

62. Lazarov-Spiegler O, Rapalino O, Agranov G, Schwartz M. Restricted inflammatory reaction in the CNS: a key impediment to axonal regeneration? Mol Med Today. 1998; 4(8): 337-42.

63. Okada S, Nakamura M, Renault-Mihara F, Mukaino M, Saiwai H, Toyama Y, et al. The role of cytokine signaling in pathophysiology for spinal cord injury. Inflamm Regen. 2008; 28(5): 440-6.

64. Trivedi A, Olivas AD, Noble-Haeusslein LJ. Inflammation and spinal cord injury: infiltrating leukocytes as determinants of injury and repair processes. Clin Neurosci Res. 2006; 6(5): 283-92.

65. Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. J Comp Neurol. 2007; 500(2): 267-85.

66. Van Wagoner NJ, Benveniste EN. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. J Neuroimmunol. 1999; 100(1-2): 124-39.

67. Lacroix S, Chang L, Rose-John S, Tuszynski MH. Delivery of hyper-interleukin-6 to the injured spinal cord increases neutrophil and macrophage infiltration and inhibits axonal growth. J Comp Neurol. 2002; 454(3): 213-28.

68. David S, López-Vales R, Yong VW. Harmful and beneficial effects of inflammation after spinal cord injury: potential therapeutic implications. Handb Clin Neurol. 2012; 109; 485-502.

69. McTigue DM, Tani M, Krivacic K, Chernosky A, Kelner GS, Maciejewski D, et al. Selective chemokine mRNA accumulation in the rat spinal cord after contusion injury. J Neurosci Res. 1998; 53(3): 368-76.

70. Ghirnikar R, Lee Y, Eng L. Chemokine antagonist infusion attenuates cellular infiltration following spinal cord contusion injury in rat. J Neurosci Res. 2000; 59(1): 63-73.

71. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in sprague-dawley and lewis rats. J Comp Neurol. 1997; 377(3): 443-64.

72. Rice T, Larsen J, Rivest S, Yong VW. Characterization of the early neuroinflammation after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol. 2007; 66(3): 184-95.

73. Lee Y, Shih K, Bao P, Ghirnikar R, Eng L. Cytokine chemokine expression in contused rat spinal cord. Neurochem Int. 2000; 36(4-5): 417-25.

74. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doty K, Dossett L. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. Exp Neurol. 1998; 151(1): 77-88.

75. Chatzipanteli K, Yanagawa Y, Marcillo AE, Kraydieh S, Yezierski RP, Dietrich WD. Posttraumatic hypothermia reduces polymorphonuclear leukocyte accumulation following spinal cord injury in rats. J Neurotrauma. 2000; 17(4): 321-32.

76. Bao F, Chen Y, Weaver L. Early anti-inflammatory treatment reduces lipid peroxidation and nitrotyrosine after spinal cord injury in rats. J Neurochem. 2004; 88(6): 1335-44.

77. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. Cardiovasc Res. 2005; 65(1): 16-27.

78. Bao F, Dekaban GA, Weaver LC. Anti-CD11d antibody treatment reduces free radical formation and cell death in the injured spinal cord of rats. J Neurochem. 2005; 94(5): 1361-73.

79. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, et al. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. Neuroscience. 1997; 79(4): 1177-82.

80. Taoka Y, Okajima K. Role of leukocytes in spinal cord injury in rats. J Neurotrauma. 2000; 17(3): 219-29.

81. Popovich PG, Guan Z, Wei P, Huitinga I, van Rooijen N, Stokes BT. Depletion of hematogenous macrophages promotes partial hindlimb recovery and neuroanatomical repair after experimental spinal cord injury. Exp Neurol. 1999; 158(2): 351-65.

82. Popovich P, Guan Z, McGaughy V, Fisher L, Hickey W, Basso D. The neuropathological and behavioral consequences of intraspinal microglial/macrophage activation. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(7): 623-33.

83. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. Exp Neurol. 1997; 143(1): 141-52.

84. Ghirnikar R, Lee Y, He T, Eng L. Chemokine expression in rat stab wound brain injury. J Neurosci Res. 1996; 46(6): 727-33.

85. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. Physiol Rev. 1996; 76(2): 319-70.

86. David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. Nat Rev

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

Neurosci. 2011; 12(7): 388-99.

87. Jones TB, Hart RP, Popovich PG. Molecular control of physiological and pathological T-cell recruitment after mouse spinal cord injury. J Neurosci. 2005; 25(28): 6576-83.

88. Popovich PG. Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. Prog Brain Res. 2000; 128: 43-58.

89. Hausmann O. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury. Spinal Cord. 2003; 41(7): 369-78.

90. Bessis A, Béchade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. Glia. 2007; 55(3): 233-8.

91. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. Mol Cell Neurosci. 2006; 31(1): 149-60.

92. Ponomarev ED, Maresz K, Tan Y, Dittel BN. CNS-derived interleukin-4 is essential for the regulation of autoimmune inflammation and induces a state of alternative activation in microglial cells. J Neurosci. 2007; 27(40): 10714-21.

93. Satzer D, Miller C, Maxon J, Voth J, DiBartolomeo C, Mahoney R, et al. T cell deficiency in spinal cord injury: altered locomotor recovery and whole-genome transcriptional analysis. BMC Neuroscience. 2015; 16(1): 74-87.

94. Lodge PA, Sriram S. Regulation of microglial activation by TGF-β, IL-10, and CSF-1. Curr Pharm Des. 1996; 60(4): 502-8.

95. Naparstek Y, Cohen IR, Fuks Z, Vlodavsky I. Activated T lymphocytes produce a matrix-degrading heparan sulphate endoglycosidase. Nature. 1984; 310(5974): 241-4.

96. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. Front Cell Neurosci. 2016; 10(98): 1-24.

97. Ishii H, Jin X, Ueno M, Tanabe S, Kubo T, Serada S, et al. Adoptive transfer of Th1-conditioned lymphocytes promotes axonal remodeling and functional recovery after spinal cord injury. Cell Death Dis. 2012; 3(8): e363.

98. Held KS, LaneTE. Spinal cord injury, immunodepression, and antigenic challenge. Semin Immunol. 2014; 26(5): 415-20.

99. Ankeny DP, Popovich PG. Mechanisms and implications of adaptive immune responses after traumatic spinal cord injury. Neuroscience. 2009; 158(3): 1112-21.

100. Ling C, Sandor M, Fabry Z. In situ processing and distribution of intracerebrally injected OVA in the CNS. J Neuroimmunol. 2003; 141(1): 90-8.

101. Karman J, Ling C, Sandor M, Fabry Z. Initiation of immune responses in brain is promoted by local dendritic cells. J Immunol. 2004; 173(4): 2353-61.

102. Lü H-Z, Xu L, Zou J, Wang Y-X, Ma Z-W, Xu X-M, et al. Effects of autoimmunity on recovery of function in adult rats following spinal cord injury. Brain Behav Immun. 2008; 22(8): 1217-30.

103. Popovich PG, Horner PJ, Mullin BB, Stokes BT. A quantitative spatial analysis of the blood-spinal cord barrier: I. Permeability changes after experimental spinal contusion injury. Exp Neurol. 1996; 142(2): 258-75.

104. Sroga JM, Jones T, Kigerl KA, McGaughy VM, Popovich PG. Rats and mice exhibit distinct inflammatory reactions after spinal cord injury. J Comp Neurol. 2003; 462(2): 223-40.

105. Bowes AL, Yip PK. Modulating inflammatory cell responses to spinal cord injury: all in good time. J Neurotrauma. 2014; 31(21): 1753-66.

106. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. J Neurosurg. 1997; 86(3): 483-92.

107. Mukhamedshina YO, Akhmetzyanova ER, Martynova EV, Khaiboullina SF, Galieva LR, Rizvanov AA. Systemic and local cytokine profile following spinal cord injury in rats: a Multiplex analysis. Front Neurol. 2017; 8(581): 1-7.

108. Dusart I, Schwab M. Secondary cell death and the inflammatory reaction after dorsal hemisection of the rat spinal cord. Eur J Neurosci. 1994; 6(5): 712-24.

109. Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. Nat Med. 1999; 5(8): 943-6.

110. Travlos A, Anton HA, Wing PC. Cerebrospinal fluid cell count following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1994; 75(3): 293-6.

111. Kigerl KA, Mcgaughy VM, Popovich PG. Comparative analysis of lesion development and intraspinal inflammation in four strains of mice following spinal contusion injury. J Comp Neurol. 2006;

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]

494(4): 578-94.

112. Hoffmann KF, Cheever AW, Wynn TA. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis. J Immunol. 2000; 164(12): 6406-16.

113. Oldroyd SD, Thomas GL, Gabbiani G, El Nahas AM. Interferon-γ inhibits experimental renal fibrosis. Kidney Int. 1999; 56(6): 2116-27.

114. Jones TB. Lymphocytes and autoimmunity after spinal cord injury. Exp Neurol. 2014; 258: 78-90.

115. Fee D, Crumbaugh A, Jacques T, Herdrich B, Sewell D, Auerbach D, et al. Activated/effector CD4+ T cells exacerbate acute damage in the central nervous system following traumatic injury. J Neuroimmunol. 2003; 136(1-2): 54-66.

116. Oropallo MA, Goenka R, Cancro MP. Spinal cord injury impacts B cell production, homeostasis, and activation. Semin Immunol. 2014; 26(5): 421-7.

117. Wu B, Matic D, Djogo N, Szpotowicz E, Schachner M, Jakovcevski I. Improved regeneration after spinal cord injury in mice lacking functional T-and B-lymphocytes. Exp Neurol. 2012; 237(2): 274-85.

118. Ankeny DP, Guan Z, Popovich PG. B cells produce pathogenic antibodies and impair recovery after spinal cord injury in mice. J Clin Invest. 2009; 119(10): 2990-9.

119. Ankeny DP, Lucin KM, Sanders VM, McGaughy VM, Popovich PG. Spinal cord injury triggers systemic autoimmunity: evidence for chronic B lymphocyte activation and lupus-like autoantibody synthesis. J Neurochem. 2006; 99(4): 1073-87.

120. Ankeny DP, Popovich PG. B cells and autoantibodies: complex roles in CNS injury. Trends Immunol. 2010; 31(9): 332-8.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.29252/shefa.7.4.89]