The Key Role of Macrophages and Monocytes in Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches

Moosa Javdani*, Abolfazl Barzegar-Bafrouei

Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: **7 Jan 2020** ***Revised:*** **12 April 2020** ***Accepted*****: 15 Apr 2020**

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury (SCI) causes inflammation by activating innate immune responses. The process of secondary spinal cord injury involves oligodendrocyte apoptosis, myelin sheath degradation, axonal degeneration, and nerve cell death. The inflammatory microenvironment created by SCI affects nerve repair and recovery. In SCI, macrophage activation, accumulation, and persistent inflammation occur. Macrophages are heterogeneous cells with variable and extensive functions that some of their phenotypes play an important role in decreasing post-nerve injury recovery. After neurodegeneration, resident and peripheral immune cell-derived microglia participate in the inflammatory process and upregulate inflammatory cytokines. Other important issues include the role of monocytes as a source of macrophages in the process of spinal cord injury. Understanding the aspect and function of these cells can be helpful to design novel therapeutic strategies. ***Conclusion:*** Rapid infiltration of leukocytes into the injured spinal cord is involved in the pathogenesis of secondary spinal cord injury. Therapeutic approaches to inhibit leukocyte infiltration into the injured site enhance the recovery of nerve and white matter injuries after SCI. The first cells to invade the spinal cord are monocytes and neutrophils. Monocytes are the source of cytokines, inflammatory chemokines, and oxidative stress that infiltrate the injured site within the first 24 hours after SCI and reach their peak within 4 to 7 days after injury. This article reviews the different roles of macrophages and monocytes and their potential impacts in adopting novel therapeutic approaches in patients with SCI.

Key words:

1. Spinal Cord Injuries
2. Macrophages
3. Monocytes

Corresponding Author: **Moosa Javdani**

E-mail: *Javdani59@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

نقش کلیدی ماکروفاژها و مونوسیت‌ها در آسیب نخاعی؛ توسعهٔ رویکردهای درمانی جدید

موسی جاودانی*، ابوالفضل برزگر بفروئی

گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱۷ دی ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۲۴ فروردین ۱۳۹۹ **پذیرش:** ۲۷ فروردین ۱۳۹۹

چـــــکیده

مقدمه: آسیب نخاعی، به واسطه فعال شدن پاسخ‌های ایمنی ذاتی سبب التهاب می‌شود. فرایند آسیب‌های نخاعی ثانویه شامل آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها، تخریب غلاف میلین، انحطاط آکسونی و مرگ سلول‌های عصبی است. میکرومحیط التهابی ایجاد شدهٔ ناشی از آسیب‌های نخاعی، ترمیم و بهبود عصبی را متأثر می‌کند. در آسیب نخاعی فعال شدن ماکروفاژها، تجمع و التهاب پایا روی می‌دهد. ماکروفاژها، سلول‌های هتروژنی با عملکردهای متغیر و گسترده هستند که برخی از فنوتیپ‌های آن نقشی مهم در کاهش بهبود پس از رخداد آسیب عصبی دارند. بعد از رخداد آسیب عصبی، میکروگلیاهای مقیم و محیطی مشتق شده از سلول‌های ایمنی در فرایندهای التهابی و فرا تنظیمی سایتوکاین‌های التهابی مشارکت می‌کنند. از دیگر بحث‌های مهم می‌توان به نقش مونوسیت‌ها، به‌عنوان منبع ماکروفاژها، در فرایند آسیب نخاعی اشاره کرد. درک نقش و عملکرد این سلول‌ها راهبردهای درمانی نوین را می‌تواند رهنمود باشد. ***نتیجه‌گیری:*** نفوذ سریع لوکوسیت‌ها در نخاع آسیب‌دیده در بیماریزایی آسیب نخاعی ثانویه دخیل هستند. راهبردهای درمانی در مهار نفوذ لوکوسیت‌ها به محل آسیب‌دیده، بهبود آسیب‌های عصبی و مادهٔ سفید نخاع پس از آسیب نخاعی را افزایش می‌دهد. اولین سلول‌هایی که به نخاع حمله می‌کنند، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها هستند. مونوسیت‌ها منشأ سایتوکاین‌ها، کموکاین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو هستند که در طول ۲۴ ساعت اولیه پس از آسیب نخاعی به محل آسیب‌دیده نفوذ کرده و در طی ۴ تا ۷ روز پس از آسیب به حداکثر مقدار خودشان می‌رسند. این مقاله به مرور نقش‌های متفاوت ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و اثرات بالقوهٔ آن‌ها در اتخاذ رویکردهای درمانی جدید در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی می‌پردازد.

کلید واژه‌ها:

۱. آسیب‌های طناب نخاعی
۲. ماکروفاژها
۳. مونوسیت‌ها

* **نویسنده مسئول:** موسی جاودانی

آدرس الکترونیکی: *Javdani59@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

مقدمه

آسیب نخاعی، سالیانه در ۵۷/۸- ۱۲/۱ مورد در هر یک میلیون انسان در گسترهٔ جهانی بروز می‌کند و ناتوانی همیشگی و کاهش کیفیت زندگی فرد مبتلا را سبب می‌شود (۱). شاکلهٔ اصلی مطالعات گسترده در جوندگان، پریمات‌ها و انسان‌ها به آسیب نخاعی مربوط است که مبین یک پاسخ التهابی و متعاقب آن آسیب بافتی و انحطاط عصبی[1] می‌شود (۲). التهاب واجد اثرات مفید و مضر در آسیب نخاعی است. ماکروفاژها از طریق کانون نخاع آسیب‌دیده تجمع می‌یابند و این پاسخ التهابی ایجاد شده را سازمان‌دهی می‌کنند. ماکروفاژها خاصیت تغییرپذیری زیادی دارند و می‌توانند فنوتیپ و عملکرد خود را مطابق تغییرات محیط‌های میکروسکوپی تغییر دهند. از این‌رو، فهم مکانیسم‌های افزایندهٔ خواص ضد التهابی ماکروفاژها و کنترل تغییرپذیری فنوتیپ‌های آن‌ها، پیشنهادکنندهٔ راهبردهای درمانی نوین برای درمان بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی و دیگر شرایط مرتبط با آن است. در پاسخ به آسیب نخاعی، سلول‌های ایمنی مقیم فعال می‌شوند و مضافاً سلول‌های ایمنی با منشأ خونی در ناحیهٔ آسیب به کار گرفته می‌شوند (۳). از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است (۴). علاوه بر این، پاسخ‌های التهاب سیستمیک ناشی از القای آسیب نخاعی، سلول‌های ایمنی در گردش خون و بافت‌های ثانویه را افزایش می‌دهد و منجر به فعال شدن سلول‌های ایمنی و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌برندهٔ التهابی نیز می‌شود؛ همهٔ آن‌ها در آسیب ثانویهٔ ارگان‌های مختلف پس از بروز آسیب نخاعی، شرکت می‌کنند (۱). آسیب نخاعی می‌تواند سبب بروز پاسخ التهابی نیز شود که ارگان‌های تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). ماکروفاژها، سبب افزایش بیان سایتوکاین‌ها (اینترلوکین ۱- بتا(IL- 1β)[2] و اینترفرون گاما (IFN- γ)[3])، کموکاین‌ها، واسطه‌ها و گیرنده‌های التهابی و کاهش بیان ژن‌های تقویت‌کننده می‌شوند. چندین زیر مجموعه از ماکروفاژها و همچنین عملکردهای متفاوت آن‌ها گزارش گردیده که شامل ماکروفاژهای M_1 (ماکروفاژهای فعال‌شده به روش کلاسیک)، ماکروفاژهای M_2 (ماکروفاژهای فعال‌شده به روش جایگزین)، ماکروفاژهای تنظیمی[4]، ماکروفاژهای وابسته به تومور (TAM)[5]، سلول‌های سرکوب‌کنندهٔ مشتق‌شده از میلوئید (MDSC)[6] هستند (۵).

سایتوکاین‌های T هلپر ۱ (Th_1)[7] و $STAT_1$ القاءشده توسط LPS[8]، پیام‌هایی برای فعال شدن ماکروفاژها در بیان فنوتیپ کلاسیک آن‌ها (M_1) ارسال می‌کنند. ماکروفاژهای M_1، سایتوکاین‌های پیش‌برندهٔ التهابی همانند TNF-α و اینترلوکین ۱ (IL-1)، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[9] و نیتریک اکسید (NO) را تولید می‌کنند که این محصولات در التهاب و آسیب بافتی مشارکت می‌کنند. برخلاف آن، ماکروفاژهای M_2 به وسیلهٔ سایتوکاین‌های T هلپر ۲ (Th_2)، القاءشده که فاکتورهای ضد التهابی همانند اینترلوکین ۱۰ و فاکتور رشد تغییردهندهٔ بتا (TGF-β)[10] را تولید کرده و همچنین سبب کاهش ظرفیت تولید مولکول‌های پیش‌برندهٔ التهابی شده و بدین ترتیب در ترمیم جراحت و بازسازی بافتی مشارکت می‌کنند (۶). ماکروفاژهای M_2 می‌توانند حداقل در سه زیرگونهٔ مجزا بر پایهٔ نوع تحریک و متعاقب بیان مولکول‌های سطحی و سایتوکاین‌ها قرار گیرند. اینترلوکین ۳ و ۴ منجر به تولید ماکروفاژهای M_2a، مجموعه‌های ایمنی و آگونیست‌های گیرنده‌های شبه‌تول (TLRs)[11] می‌شوند که تولید زیر مجموعه‌های ماکروفاژهای M_2b را نیز تحریک می‌کنند؛ در حالی که اینترلوکین ۱۰، TGF-β یا گلوکوکورتیکوئیدها[12] تولید ماکروفاژهای M_2c را تحریک می‌کنند (۷). TLR-4، در سلول‌های میکروگلیا در سیستم اعصاب مرکزی بیان می‌شود که فعال شدن آن سبب تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. مهار ژن بیان‌کنندهٔ TLR-4، سبب کاهش معنی‌دار درد در حیوانات مبتلا به آسیب نخاعی می‌شود و نیز تولید واسطه‌های التهابی از سلول‌های میکروگلیاها را کاهش می‌دهد (۸).

ماکروفاژهای M_1 در مقایسه با ماکروفاژهای M_2، سطح بالایی از اینترلوکین ۱ بتا، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۲، اینترلوکین ۲۳، CCL_5[13]، TNF-α، اینترفرون گاما و iNOS[14] را تولید می‌کنند (۹، ۱۰) که اثرات مخربی در آسیب نخاعی دارند (۱۱، ۱۲). علاوه بر این نشان داده شده که ماکروفاژهای M_1 نسبت به ماکروفاژهای M_2، در سطوح بیشتری در لوکوترین B_4 (LTB_4)[15] و پروستاگلندین (PG)[16] بیان می‌شوند (۱۳). لوکوترین‌ها از متابولیزه شدن لیپیدهای زیست‌فعال و از مسیر سیکلواکسیژناز (COX)[17] و ۵ -لیپواکسیژناز (5-LOX)[18] تولید می‌شوند. لکوترین‌ها تنها واسطه‌های قوی التهابی و آسیب ثانویه در نخاع آسیب‌دیده نیستند (۱۴)، بلکه در اختلالات حسی

[1] Neurodegeneration
[2] Interleukin-1β
[3] Interferon- γ
[4] Regulatory macrophages
[5] Tumor associated macrophages
[6] Myeloid-derived suppressor cells
[7] T- helper-1 cytokines
[8] LPS-induced signal transducer and activator of transcription1
[9] Reactive oxygen species
[10] Transforming growth factor beta
[11] Agonists of toll-like receptors
[12] Glucocorticoids
[13] Chemokine (C-C motif) ligand 5
[14] Inducible nitric oxide synthase
[15] Leukotriene B4
[16] Prostaglandins
[17] Cyclooxygenase
[18] 5-lipoxygenase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

پاتولوژیک نیز مشارکت دارند (۱۶، ۱۵). مهار تولید لوکوترین‌ها از طریق لیکوفلون مهارکنندهٔ سیکلواکسیژناز و ۵ -لیپواکسیژناز[19]، منجر به افزایش فعالیت ضد التهابی در ناحیهٔ ضایعهٔ مزمن و کاهش ازدیاد حساسیت مکانیکی در موش‌های صحرایی چندین ماه پس از آسیب نخاعی شده است (۱۷). مهار یا سرکوب فعالیت ماکروفاژهای M_1، سبب کاهش بیان واسطه‌های التهابی M_1 می‌شود؛ این موضوع از یک رویکرد درمانی نوین و امیدبخش در درمان بیماران مبتلا به آسیب نخاعی خبر می‌دهد.

طبقه‌بندی ماکروفاژهای M_2، در نهایت وضعیت فعال شدن ماکروفاژها را نشان می‌دهد، اما اطلاعاتی در خصوص توزیع پیچیدهٔ ماکروفاژها در محیط‌های آزمایشگاهی در اختیار نمی‌گذارد. توجه شود که ماکروفاژ می‌تواند یک فنوتیپ جدید را ایجاد و عملکرد آن را در پاسخ به تحریکات مختلف، تغییر دهد (۱۸). آنالیز دقیق رونویسی ماکروفاژها، توزیعی ناهمگون از ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف نشان داد (۱۹). برای مثال، ماکروفاژهای تحریک‌شده با دبری غلاف میلین یا فسفولیپیدهای اکسیدشده، نشان داد که ممکن است یک فنوتیپ جدید و متفاوت از فنوتیپ‌های ماکروفاژهای M_1 و M_2 را ایجاد کند (۲۱، ۲۰). علاوه بر این، فاکتور پلاکتی ۴ (CXCL-4)[20] می‌تواند رونویسی از ژن ماکروفاژهایی منحصر به فرد را در زیر مجموعه‌ای از ماکروفاژها القاء کند. این ماکروفاژها از طریق کاهش CD163[21] و بیان دیگر گیرنده‌های رفتگر[22] و ظرفیت بیگانه‌خواری مشخص می‌شود (۲۳، ۲۲). بنابراین، طبقه‌بندی ماکروفاژها بر طبق عملکرد آن‌ها همانند دفاع میزبان، ترمیم زخم و تنظیم فعالیت ایمنی بدن صورت می‌گیرد (۱۸).

از بین بردن محیط‌های پیش‌التهابی در نخاع آسیب‌دیده، یک هدف درمانی مهم در کاهش مرگ سلولی ثانویه و تشویق بازسازی عصبی[23] است. رویکردهای درمانی متعددی به‌خصوص با هدف تأثیر بر ماکروفاژها در بسیاری از بیماری‌های همانند سرطان‌ها، تصلب شرایین[24]، دیابت‌ها و بیماری‌های التهابی طراحی شده‌اند (۲۴). از سری مکانیسم‌های مفید ماکروفاژها در آسیب‌های نخاعی می‌توان به مهار پاسخ‌های پیش‌برندهٔ التهابی، تحریک فرایند رگزایی[25]، فراهم آوردن فاکتورهای نوروتروپیک[26] و پاکسازی میلین تخریب‌شده[27] و سلول‌های آپوپتوز شدهٔ خطرناک همانند نوتروفیل‌ها در نخاع آسیب‌دیده اشاره کرد. راهکارهای درمانی با هدف تأثیر بر ماکروفاژها در چندین سطح به کار گرفته می‌شود که انواع سطوح مذکور شامل توقف به‌کارگیری مونوسیت‌های التهابی، مهار پرولیفراسیون ماکروفاژها، مهار مسیر فعال شدن ماکروفاژهای M_1، برنامه‌نویسی مجدد ماکروفاژها برای ایجاد فنوتیپ جدید در ماکروفاژهای M_2، تراکاشت[28] ماکروفاژهای مفید هستند. اگرچه برخی از این رویکردها برای درمان نخاع آسیب‌دیده به طور اختصاصی برای اثرگذاری بر ماکروفاژ طراحی نشده، اما این درمان‌ها به طور بالقوه فعال شدن و عملکرد ماکروفاژها را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۵). در ادامه روش‌های نوین در درمان آسیب‌های نخاعی، مبتنی بر این سلول‌های آماسی، شرح داده می‌شود.

مهار پرولیفراسیون، تمایز و بقای ماکروفاژها

در محل آسیب ایجادشده، پرولیفراسیون (تکثیر) ماکروفاژی برای افزایش جمعیت ماکروفاژها در بافت‌های ملتهب بسیار حیاتی و مهم است (۲۸-۲۶). تنظیم پرولیفراسیون ماکروفاژها، تمایز و بقای آن‌ها شدت، مدت و مشخصات ایمنی بافتی و پاسخ‌های هومئوستاتیک[29] را کنترل می‌کند (۲۹). آسیب نخاعی همچنین منجر به پرولیفراسیون بیش از حد میکروگلیاها و در نهایت ماکروفاژها در نخاع آسیب‌دیده می‌شود. گزارش شده که اغلب ماکروفاژهای تجمع یافته در نخاع آسیب‌دیده، ماکروفاژهای M_1 هستند (۱۲). محدود کردن پرولیفراسیون ماکروفاژهای M_1 در ناحیهٔ ضایعهٔ ایجادشده، یک رویکرد درمانی بالقوه در سرکوب ایمنی در نخاع آسیب‌دیده تلقی می‌شود.

چندین فاکتور رشد بر تمایز میلوئید اثرگذار هستند. سیگنالینگ فاکتور تحریک‌کنندهٔ کلونی ماکروفاژ (M-CSF)[30] از طریق فعالیت گیرندهٔ آن (M-CSFR)[31] به‌خصوص بر مغز استخوان، سبب مشارکت پیش‌سازها در تحریک مونوسیت/ ماکروفاژ، تشویق پرولیفراسیون و تمایز آن‌ها می‌شود (۳۰). مسدود شدن سیگنالینگ MCSF-MCSFR، پرولیفراسیون ماکروفاژها را متوقف می‌کند (۳۱). اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۴ و گیرندهٔ X کبدی (LXR)[32]، آگونیست مهارکننده‌های القاءکننده‌های M-CSF در تکثیر ماکروفاژها هستند (۳۵-۳۲). ترکیبات مذکور تنها سبب مهار پرولیفراسیون ماکروفاژها نمی‌شود؛ بلکه در فعال شدن فنوتیپ ماکروفاژهای M_2 نیز مشارکت می‌کنند (۳۷، ۳۶). این رویکردهای درمانی علاوه بر پرولیفراسیون ماکروفاژها، باعث می‌شوند تا در

[19] Leukotriene production by COX/5-LOX inhibitor licofelone
[20] C-X-C chemokine receptor type 4
[21] Cluster of differentiation 163
[22] Scavenger receptor
[23] Neuronal regeneration
[24] Atherosclerosis
[25] Angiogenesis
[26] Neurotrophic factors
[27] Clearance of myelin debris
[28] Transplantation
[29] Homeostatic responses
[30] Macrophage colony-stimulating factor signaling
[31] Macrophage colony-stimulating factor receptor
[32] Liver X receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

همـان هنـگام فعـال شـدن ماکروفاژهـای M_2 در جراحـات التهابـی، فعالیـت ضـد التهابـی آن‌هـا افزایـش یابـد. بـا ایـن حـال، مهـار سـیگنالینگ M-CSF می‌توانـد اثـری مضـر در حفاظـت از سـلول‌های عصبـی داشـته باشـد؛ زیـرا دیـده شـده کـه ایـن سـیگنالینگ در مدل‌هـای آسـیب عصبـی، ضربـه و بیمـاری آلزایمـر در مـوش سـوری سـبب تشـویق حفاظـت سـلول عصبـی (نورونـی) می‌شـود (۴۰-۳۸).

کاهش به‌کارگیری مونوسیت‌های التهابی

به‌کارگیـری مونوسـیت‌ها، کلیـدی در تأییـد تعییـن تعـداد ماکروفاژهـا در نواحـی ملتهـب و نیـز مشـارکت آن‌هـا در بیماریزایـی[۳۳] التهـاب اسـت. مونوسـیت‌ها حسـب بیـان آن‌هـا در گیرنده‌هـای کموکاییـن و تغییرشـان در مولکول‌هـای سـطحی خـاص بـه ۲ زیـر گـروه اولیـه تقسـیم می‌شـوند؛ مونوسـیت‌های التهابـی $Ly6C^{hi}CX3CR1^{lo}$[۳۴] (آنالـوگ مونوسـیت‌های انسـانی $CD14^{hi}CD16^{lo}$)[۳۵] کـه ماکروفاژهـای پیش‌برنـدۀ التهابـی را تولیـد کـرده و در سـطوح بالایـی در CCR_2[۳۶] بیـان می‌شـوند؛ در حالـی کـه مونوسـیت‌های غیـر التهابـی $CCR2^{lo}$[۳۷] (آنالـوگ مونوسـیت‌های انسـانی $CD14^{lo}CD16^{hi}$)[۳۸]، در بافت‌هـای غیـر ملتهـب بـه کار گرفتـه می‌شـوند (۴۱). بـر طبـق پیشـنهاد کمیتـۀ اتحادیـۀ بین‌المللـی ایمونولـوژی (IUIS)[۳۹] در فهرسـت نام‌هـای اختصاصـی، از اصطلاحـات تخصصـی مونوسـیت‌های التهابـی و مونوسـیت‌های مقیـم (سـاکن) بـرای جلوگیـری از سـردرگمی افـراد اسـتفاده می‌شـود (۴۲). همچنیـن بـرای بیـان مونوسـیت‌های $CD14^{++}$ کـه شـکل غالـب جمعیـت مونوسـیت‌های خونـی را بـه خـود اختصـاص می‌دهنـد، از اصطـلاح تخصصـی مونوسـیت‌های کلاسـیک[۴۰] و بـرای بیـان مونوسـیت‌های $CD16^{++}$ کـه در حـدود ۱۰ درصـد از جمعیـت مونوسـیت‌های خونـی را تشـکیل می‌دهنـد از اصطـلاح تخصصـی مونوسـیت‌های غیـر کلاسـیک[۴۱] اسـتفاده می‌شـود (۴۳، ۴۲).

کاهـش نفـوذ مونوسـیت‌های التهابـی فراینـد پیش‌رونـدۀ بیمـاری را در بیماری‌هـای انفارکتـوس قلبـی[۴۲]، تصلـب شـرایین و سـرطان در مـدل مـوش سـوری کـم می‌کنـد (۴۴). پروتئیـن ۱- جـاذب شـیمیایی ماکروفـاژ (MCP-1/CCL2)[۴۳]، یـک کموکاییـن قـوی در جـذب مونوسـیت‌های در سیسـتم عصبـی آسـیب‌دیده اسـت (۴۷-۴۵). CCR2 (گیرنـدۀ CCL2)، گیرنـدۀ معمـول کموکاینـی در مدل‌هـای بیمـاری انسـانی اسـت (۴۸). واکنـش بیـن CCL2 و CCR2 بـه پاسـخ ماکروفاژهـای M1 بسـتگی دارد. ایـن واکنـش فراخوانـی لوکوسـیت‌های $CCR2^{+}$ در سیسـتم اعصـاب مرکـزی را مدیریـت می‌کنـد. مشـخص شـده کـه در موش‌هـای سـوری فاقـد گیرنـدۀ CCR2 ($CCR2^{-/-}$) التهـاب در بسـیاری از مدل‌هـای بیمـاری کاهـش می‌یابـد.

مونوسـیت‌های $Ly6C^{hi}CCR2^{+}$، در آسـیب سیسـتم اعصـاب مرکـزی در بیماری‌هـای انحطاطـی دخالـت دارنـد (۵۰، ۴۹). بسـیاری از مدل‌هـای بیمـاری سیسـتم اعصـاب مرکـزی، از جملـه آسـیب نخاعـی، بـه گـردش و عبـور مونوسـیت‌های $Ly6C^{hi}/CX3CR1^{lo}/CCR2^{+}$ از سـد خونـی -مغـزی (BBB)[۴۴] (در پاسـخ بـه CCL2)، تنظیـم بیشـتر مولکول‌هـای التهابـی، بازسـازی و مهاجـرت مجـدد جمعیـت میکروگلیاهـا/ ماکروفاژهـای مقیـم به سیسـتم اعصاب وابسـته هسـتند (۵۴-۵۱، ۴۸). بنابرایـن، اتخـاذ رویکـرد درمانـی بـا هـدف CCR2، بـه تنهایـی موجـب مهـار به‌کارگیـری مونوسـیت‌های التهابـی بـه صـورت انتخابـی نمی‌شـود؛ بلکـه بایـد بـه فکـر مهـار فعالیـت ماکروفاژهـای M1 بـود کـه نتیجـۀ ماحصـل آن کاهـش التهـاب مضـر باشـد. تجویـز ترکیبـات مؤثـر بـر siCCR2 (siRNA کپسـوله شـده بـرای دسترسـی بـه CCR2) در مـدل آسـیب ری‌پرفیـوژن ایسـکمیک[۴۵]، منجـر بـه کاهـش تجمـع مونوسـیت‌ها/ ماکروفاژهـا در قلـب گردیـده و در نتیجـه سـبب کاهـش انـدازۀ انفارکتـوس می‌شـود. در مدل‌هـای تصلـب شـرایین در مـوش سـوری، درمـان بـا هـدف تأثیـر بـر siCCR2، سـبب کاهـش مونوسـیت‌های $LYC6^{hi}$ در پلاک‌هـای خونـی تصلـب شـرایین شـده و بنابرایـن منجـر بـه کاهـش انـدازۀ ضایعـه گردیـده اسـت. در بـاب مزایـای ایـن رویکـرد درمانـی همیـن بـس کـه ایـن رویکـرد درمانـی، فقـط بیـان CCR2 در مونوسـیت‌های $LYC6^{hi}$ را کاهـش داده و مونوسـیت‌های غیـر التهابـی را تحـت تأثیـر قـرار نمی‌دهـد. فلـذا، ایـن رویکـرد درمانـی را می‌تـوان در درمـان آسـیب نخاعـی بـرای جلوگیـری از نفـوذ مونوسـیت‌های التهابـی بـه کار گرفـت.

نشـان داده شـده کـه کاهـش CCR2 سـبب مهـار به‌کارگیـری مونوسـیت‌ها و انحطـاط میلیـن در ناحیـۀ آسـیب‌دیده در ۷ روز بعـد از آسـیب نخاعـی می‌شـود (۵۴). بـا ایـن حـال، گـزارش گردیـده کـه اینترلوکیـن ۱۰ تولیـد شـده از ماکروفاژهـای نفـوذی مشـتق شـده از مونوسـیت‌هایی کـه حاشـیه‌های ناحیـۀ ضایعـه قـرار دارنـد، در بهبـودی متعاقـب آسـیب نخاعـی مشـارکت می‌کننـد (۵۱). کاهـش مونوسـیت‌های $Ly6C^{+}CCR2^{+}$ بـه دنبـال آسـیب نخاعـی فراینـدی بـس پیچیـده اسـت؛ از جملـۀ ایـن فرایندهـا می‌تـوان بـه بازتـاب پاسـخ ماکروفاژهـای هتـروژن در کموکاین‌هـای دیگـر مولکول‌هـای سـیگنالینگ داخـل سـلولی پـس از آسـیب نخاعـی اشـاره کـرد.

مهار طریقۀ فعال شدن ماکروفاژ M_1

[40] Classical monocytes
[41] Nonclassical monocytes
[42] Myocardial infarction
[43] Macrophage chemoattractant protein-1
[44] Blood-Brain Barrier
[45] Ischemia-reperfusion

[33] Pathogenicity
[34] LY6ChiCX3CR1lo inflammatory monocytes
[35] Analogous to CD14hiCD16lo human monocytes
[36] C-C chemokine receptor type 2
[37] Noninflammatory monocytes are CCR2lo
[38] Analogous to CD14loCD16hi human monocytes
[39] International union for immunological societies

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

تشویق تغییر ماکروفاژهای M_1 به M_2، پاسخ التهابی را در نخاع آسیب‌دیده کاهش می‌دهد. TNF-α، در فعال شدن ماکروفاژهای M_1 مشارکت می‌کند و کاهش فعالیت TNF-α ممکن است قطبیت ماکروفاژهای M_1 را مهار کند. اگرچه اثرات مفید مهار TNF-α بر پایهٔ مدل‌های حیوانی بحث برانگیز است (۵۹-۵۵)، اما بسیاری از مطالعات حاکی از آن است که TNF-α در روند پاتولوژیک آسیب نخاعی مشارکت دارد و مهار فعالیت TNF-α به واسطهٔ خنثی کردن آنتی‌بادی‌ها و مهار آن‌ها، بهبودی نخاع را تقویت می‌کند (۶۱، ۶۰). سطوح TNF-α در مدت زمان کوتاهی پس از آسیب نخاعی افزایش می‌یابد و بنابراین، فعالیت TNF-α باید فوراً پس از آسیب نخاعی مهار شود تا بدینوسیله موجبات کاهش اثرات مضر القاء شدن به وسیلهٔ TNF-α فراهم آید. گزارش گردیده که تأخیر در مهار TNF-α محیطی، راهکار درمانی مؤثری پس از آسیب نخاعی نیست (۶۲).

خلاصه‌ای از راهبردهای درمانی پیشرفته در کاهش فعالیت TNF-α از جمله آنتی‌بادی‌ها، گیرنده‌های محلول[46]، پروتئین‌های باند شده با TNF-α[47]، پروتئین‌های چسبنده به گیرنده‌های TNF[48] و ترکیبات غیر اختصاصی (تالیدومید)[49] هستند (۶۰). تعدادی از این رویکردها در مدل‌های آسیب نخاعی مفید هستند (۶۳، ۶۰) که به‌عنوان مثال می‌توان به اینفلکسی‌مب (Infliximab)[50] (بلاک‌کنندهٔ TNF-α که یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه TNF-α[51] است) که فعالیت فاکتور هسته‌ای تقویت‌کنندهٔ زنجیرهٔ سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال‌شده (NF-κB)[52] را مهار می‌کند که به طریقهٔ قطبی شدن ماکروفاژ M_1 وابسته است (۲۴) و تقویت عملکرد لوکوموتور در موش‌های صحرایی مبتلا به آسیب نخاعی اشاره کرد (۶۴). اینفلکسی‌مب با متیل‌پردنیزولون (MP)[53] ترکیب شده و اثرات سینرژیستیک را بروز می‌دهد (۶۵). گزارش گردیده که آنتاگونیست TNF-α (اتانرسپت (etanercept))[54] سبب کاهش آسیب بافتی مرتبط با آسیب نخاعی، تقویت عملکرد لوکوموتور در اندام‌های حرکتی خلفی و تسهیل بازسازی میلین می‌شود (۶۵).

تراکاشت ماکروفاژهای تنظیم‌کننده

تراکاشت ماکروفاژها سبب تقویت بهبود عملکردی و تظاهرات رضایت‌بخشی در مدل‌های آسیب نخاعی شده است (۶۶-۶۸). تراکاشت در خارج از بدن موجود زنده که فعالیت ماکروفاژها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، باید به گونه‌ای طراحی شود تا آسیب را کاهش دهد و همچنین سبب تسهیل بازسازی عصبی شود. با این حال، انتقال انتخابی ماکروفاژهای قطبی M_2 ترزیق شده به موش‌های سوری مبتلا به آسیب نخاعی، ممکن است اثرات پیچیده‌ای را از خود بر جای گذارد. فاکتورهای مشتق شده از آسیب در آسیب نخاعی[55]، بر پیوند فنوتیپ ماکروفاژهای M_2a (هنگامی که ماکروفاژهای M_2 را حفظ یا القاء می‌کنند) اثر تنظیم کاهشی دارند (۱۲). تراکاشت ماکروفاژهای M_2a به وسیلهٔ اینترلوکین ۴ در نخاع آسیب‌دیده القاء شده که سبب تقویت بهبود عملکردی می‌شود.

نشان داده شده که نخاع آسیب‌دیده، ماکروفاژهای M_2 $LY_6CloCX_3CR_1hi$ را از طریق سد خونی مایع مغزی -نخاعی[56] و شبکهٔ کوروئید بطن‌های مغزی[57] به کار می‌گیرد (۱۱). مایع مغزی -نخاعی و شبکهٔ کوروئید، پروفایل ضد التهابی ماکروفاژهای M_2 را پس از آسیب نخاعی حفظ می‌کنند. تزریق مستقیم داخل بطن مغزی مونوسیت‌های $CD115^+$ جدا شده از مغز استخوان، اندازهٔ ضایعه را کاهش داده و عامل تقویت بهبود عملکرد است.

در مدل‌های کوفتگی آسیب نخاعی، به‌کارگیری کریستالین -آلفا B (CRYAB)[58] انسانی نوترکیب (که یک پروتئین شوک حرارتی کوچک ($HSPB_5$)[59] پاسخ التهابی در نخاع آسیب‌دیده را تنظیم می‌کند) منجر به افزایش نفوذ گرانولوسیت‌ها می‌شود. این افزایش در زمان کاهش به‌کارگیری ماکروفاژها صورت می‌گیرد. همچنین سبب بهبود بیشتر عملکرد حرکتی حتی در درمان تأخیری (۶ ساعت پس از بروز آسیب نخاعی) است (۶۹). اثرات مذکور در تنظیم ایمنی، پشتوانه‌ای در توانایی $HSPB_5$ در القای بیان اینترلوکین ۱۰ در ماکروفاژهای شبه تنظیمی با TLR1/2 و کورسپتور اندوزومی/ فاگوزومی CD_{14}[60] است (۷۰). گزارش گردیده که تراکاشت اندک اینترلوکین ۱۰ از ماکروفاژهای مشتق شده از مونوسیت، برخلاف تراکاشت ماکروفاژهای مضر در تشویق بهبود عملکرد مؤثر نیست (۵۲). مضافاً پیشنهاد می‌شود که سایتوکاین ضد التهابی اینترلوکین ۱۰ فاکتور ویژه‌ای در ایجاد بهبود عملکردی مفید پس از رخداد آسیب نخاعی است؛ بنابراین تراکاشت ماکروفاژهای مفید (ماکروفاژهای ضد التهابی با ظرفیت بیگانه‌خواری طبیعی[61]) می‌تواند سبب آزادسازی مستقیم مقادیر

[46] Soluble receptors
[47] TNF-binding proteins
[48] TNF receptor fusion proteins
[49] Thalidomide
[50] Infliximab
[51] Monoclonal antibody against TNF-α
[52] Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells
[53] Methylprednisolone
[54] (TNF)-α antagonist
[55] Injury-derived factors in the injured spinal cords
[56] Blood-cerebrospinal fluid (CSF) barrier
[57] Brain ventricular choroid plexus
[58] αB-crystallin (CRYAB)
[59] Small heat-shock protein (HSPB5)
[60] Endosomal/phagosomal coreceptor CD14
[61] Anti-inflammatory macrophages with intact phagocytic capacity

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

زیادی از اینترلوکین ۱۰ در نخاع آسیب‌دیده شود که در تشویق بهبود عملکردی بدون جلوگیری از پاسخ التهابی ماکروفاژها، مؤثر است.

عیار ماکروفاژهای تنظیمی به واسطهٔ توانایی آن‌ها در تولید سطوح بالایی از اینترلوکین ۱۰ و تعداد کم اینترلوکین ۱۲ قابل شناسایی در زیر واحدهای ماکروفاژی دیگر در پاسخ به مهار FcR γ[62] مشخص می‌شود (۷۱). علاوه بر این، دیگر فاکتورها همانند پروستاگلندین‌ها، سلول‌های آپوپتوزکننده، اینترلوکین ۱۰ و دیگر لیگاندهای مرتبط با گیرنده‌های متصل‌کنندهٔ پروتئین G[63] در مجموعهٔ ایمنی می‌توانند تمایز در ماکروفاژهای تنظیمی را تحریک کنند (۱۸). ماکروفاژهای تنظیم‌کننده در مقایسه با ماکروفاژهای M_2، مارکرهای ماکروفاژهای M_2 همانند آرژیناز ۱[64]، YM1، RELMα و سیگنالینگ وابسته به STAT6 را بیان نمی‌کنند (۷۲). مهار پاسخ ایمنی و محدود کردن آسیب بافتی در مدل‌های آسیب موش سوری همانند انسفالوپاتی‌های خودایمنی تجربی (EAE)[65] و شوک سپتیک[66]، نقش اصلی ماکروفاژهای تنظیم‌کننده قلمداد می‌شوند (۷۱).

برنامه‌نویسی مجدد در فنوتیپ ماکروفاژ M_2 یا ماکروفاژهای تنظیم‌کننده

برنامه‌نویسی مجدد ماکروفاژهای M_1 که سبب به‌کارگیری ماکروفاژهای M_2 یا فنوتیپ تنظیم‌کننده می‌شود، ممکن است در جهت کنترل و رفع التهاب پس از بروز آسیب نخاعی مفید قلمداد گردد. بسیاری از واسطه‌ها و مکانیسم‌ها همانند سیگنالینگ سایتوکاین‌های التهابی، اینترلوکین‌های ۴ و ۱۳، مجموعه‌های ایمنی و TLR سبب تنظیم فنوتیپ ماکروفاژها می‌شوند (۳۷). تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M_1 به M_2 یک درمان بالقوه در آسیب نخاعی به شمار می‌رود. در برنامه‌نویسی مجدد ماکروفاژها که به صورت مستقیم در نخاع آسیب‌دیده بروز می‌کند، داروهای تجویزشده بدین منظور باید توانایی عبور از سد خونی -مغزی را داشته باشند.

گیرندهٔ گامای فعال‌کنندهٔ پرولیفراسیون در پراکسی‌زوم

گیرندهٔ گامای فعال‌کنندهٔ پرولیفراسیون در پراکسی‌زوم (PPAR-γ)[67]، یک لیگاند وابسته به گیرندهٔ هسته‌ای است که نقشی اساسی و مؤثر در هومئوستاز کلسترول ماکروفاژ[68] و التهاب ایفاء می‌کند. فعال کردن PPAR-γ، به وسیلهٔ لیگاندهای طبیعی یا صناعی، هدف جدید رویکرد درمان ضد التهابی در بسیاری از بیماری‌های التهابی همانند ضربه و بیماری‌های انحطاط عصبی است (۷۳). لیگاند طبیعی PPAR-γ، ۱۵ -دی -پروستاگلندین جی -۲ (15d PGJ2)[69] و آگونیست برون‌زاد قوی[70] آن تیازولیدیندیون‌ها (Thiazolidinediones) ((TZDs)[71] هستند که سبب تشویق قطبیت ماکروفاژهای M_1 به فنوتیپ M_2 می‌شوند (۷۵، ۷۴). آگونیست‌های اختصاصی PPAR، به‌خصوص رزیگلیتازون[72] و پیوگلیتازون[73] اطمینان قوی‌ای را در درمان آسیب سیستم عصبی برای درمانگر فراهم می‌کنند؛ زیرا آن‌ها توانایی بهبود عملکردی و کاهش حجم ضایعات متعاقب آسیب را دارند (۷۶). این آگونیست‌های PPAR-γ، هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط بدن موجود زنده در آسیب نخاعی، ترومای جراحی و برخی از بیماری‌های انحطاط عصبی، اثرات حفاظت عصبی دارند (۸۴-۷۷).

از دیگر آگونیست‌های PPAR-γ، می‌توان به آتورواستاتین[74] اشاره کرد که فعالیت پاتولوژیک در شرایط آزمایشگاهی را تقویت و فوراً از سد خونی -مغزی عبور می‌کند. گزارش شده که آتورواستاتین، پاسخ التهابی را مهار، بهبود معنی‌دار رفتاری را القاء و اثر حفاظت عصبی را تقویت می‌کند (۸۵). اگرچه اثرات درمانی آگونیست‌های PPAR نتیجهٔ اثرات مستقیم آن‌ها بر فعالیت PPAR است، با این حال داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که برخی از اثرات ایجاد شده ممکن است از طریق مکانیسم‌های دیگری اثرگذار باشد (۷۶).

نقش سلول‌های بنیادین در تنظیم فنوتیپ ماکروفاژها

سلول‌های بنیادین مزانشیمی

سلول‌های بنیادین مزانشیمی (MSC)[75] مغز استخوان، پاسخ ایمنی را تنظیم و اثرات ضد التهابی را القاء می‌کنند. سلول‌های بنیادین مزانشیمی می‌توانند در نواحی زخم ساکن شوند؛ مسبب قطبی کردن ماکروفاژهای M_1 به فنوتیپ‌های ماکروفاژهای M_2 باشند و در سرکوب ایمنی و بازسازی بافتی مشارکت کنند (۸۸-۸۶). این خواص سلول‌های بنیادین مزانشیمی سبب شده تا آن‌ها کاندید سلول درمانی در بیماری‌های التهابی شوند. علاوه بر عملکرد ضد التهابی، از دیگر اثرات مفید درمان با MSC می‌توان به پتانسیل آن‌ها در تمایز عصبی، توانایی آن‌ها در سکنا گزیدن در نواحی آسیب‌دیده، فقدان اثرات جانبی و در دسترس بودن سلول‌های بنیادین مزانشیمی اتولوگ و آلوژنیک[76] اشاره کرد. اگرچه سلول‌های بنیادین مزانشیمی می‌توانند در گسترهٔ وسیعی از بافت‌های بالغ همانند عضلات اسکلتی، بافت چربی، ریه، کبد و مغز استخوان جدا

[62] Fc receptors gamma
[63] Ligands for G-protein coupled receptors
[64] Argenase-1
[65] Experimental autoimmune encephalomyelitis
[66] Septic shock
[67] Peroxisome proliferator-activated receptor- γ
[68] Macrophage cholesterol homeostasis
[69] 15d-prostaglandin J2
[70] Potent exogenous agonists
[71] Thiazolidinediones
[72] Rosiglitazone
[73] Pioglitazone
[74] Atorvastatin
[75] Mesenchymal stem cells
[76] Autologous and allogeneic MSCs

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

شوند (۸۹)؛ اما خون‌بند ناف (UCB)[77] منبع ذی‌قیمتی برای سلول‌های بنیادین مزانشیمی است. سلول‌های بنیادین مزانشیمی مشتق شده از خون‌بند ناف انسان (hUCB-MSCs)[78] از عملکردهای بالقوهٔ ضد التهابی و سرکوب ایمنی برخوردار هستند (۹۰، ۹۱). مطالعاتی نشان داده‌اند که تراکاشت سلول‌های بنیادین مزانشیمی به طور معنی‌داری سبب تقویت بهبود عملکردی متعاقب آسیب نخاعی به علت تحریک فرایند رگ‌زایی و حفاظت عصبی، می‌شود (۹۵-۹۲). گزارش شده که تراکاشت حاد سلول‌های بنیادین مزانشیمی انسانی پس از آسیب نخاعی در موش‌های صحرایی سبب افزایش رشد آکسونی و تقویت عملکرد لوکوموتور شده است (۹۶). گرافت اصلاح‌شدهٔ این سلول‌ها در محیط‌های التهابی سبب تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M_1 به M_2، کاهش TNF-α و اینترلوکین ۶ و افزایش اینترلوکین‌های ۴ و ۱۳ می‌شود. این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که استفاده از سلول‌های بنیادین مزانشیمی راهکاری درمانی ضد التهابی جدید و امیدبخش در تقویت بهبود عملکردی پس از بروز آسیب نخاعی و دیگر شرایط مرتبط با التهاب سیستم اعصاب مرکزی است.

سلول‌های بنیادین/ اجدادی عصبی

گزارش شده که سلول‌های بنیادین/ اجدادی عصبی (NS/PCs)[79] سبب تقویت بهبود عملکردی در هنگام تراکاشت آن‌ها در حین فاز تحت حاد آسیب نخاعی، می‌شوند (۹۷). این سلول‌ها در محیط‌های میکروسکوپی تغییر، در تبدیل ماکروفاژها به ماکروفاژهای M_2 کمک و به صورت سینرژیست با دیگر فاکتورها در تشویق رشد آکسونی و بهبود عملکردی فعالیت می‌کنند. با این حال، چنین به نظر می‌آید که زمان امری بسیار مهم در تعیین سرانجام نتیجهٔ استفاده از این سلول‌ها است. برای مثال، برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که تراکاشت سلول‌های بنیادین/ اجدادی عصبی در جراحات مزمن آسیب نخاعی بیشتر پابرجا نمی‌مانند یا دارای اثرات مفیدی است (۹۹-۹۷). ماکروفاژهای M_2 در فاز تحت حاد، به ناحیهٔ آسیب‌دیده نفوذ می‌کنند و ممکن است در عملکرد ترمیمی پس از تراکاشت این سلول‌ها مشارکت کنند.

بلاک اینترلوکین ۶ و تنظیم افزایشی اینترلوکین ۱۰

بلاک سیگنالینگ اینترلوکین ۶، سبب تقویت بهبود عملکرد به وسیلهٔ مهار فعالیت ماکروفاژهای M_1 و تشویق فعالیت ماکروفاژهای M_2 پس از بروز آسیب عصبی می‌شود (۱۰۰). گزارش شده که به‌کارگیری G-CSF در ۷۲ ساعت اولیه پس از رخداد آسیب عصبی می‌تواند سریعاً اثرات مضر التهاب را کاهش دهد و پاسخ ضد التهابی را با مهار فعالیت ماکروفاژهای M_1 و کمک به قطبیت ماکروفاژهای M_2 تشویق کند (۱۰۱). چنین گزارش شده که مادهٔ P[80] (که یک نوروپپتید[81] است و به‌عنوان انتقال‌دهندهٔ عصبی[82] و یک پیک ثانویه[83] عمل می‌کند) می‌تواند بیان اینترلوکین ۱۰ را تحریک و ماکروفاژهای M_2 را القاء کند (۱۰۲). بسیاری از داروهای دیگر باعث تغییر این پیش‌برنده‌های التهابی و سایتوکاین‌های ضد التهابی در نخاع آسیب‌دیده می‌شوند که از جملهٔ این داروها می‌توان به متیل پردنیزولون اشاره کرد که در درمان آسیب‌دیدگی نخاع در انسان به وفور استفاده می‌شود (۱۰۳).

نتیجه‌گیری

نتایج بسیاری از مطالعات به وضوح حاکی از آن است که استفاده از ماکروفاژها به‌عنوان یک راهکار درمانی بر پایهٔ سلول در آسیب‌های نخاعی مؤثر است. راهبردهای درمانی با هدف ماکروفاژها در مبارزه با آسیب نخاعی باید در رویکردهای یکپارچه بر مهار مهاجرت مونوسیت‌های التهابی و قطبی شدن ماکروفاژها به سمت M_2 و دیگر فنوتیپ‌های ماکروفاژهای مفید تمرکز کنند. با این حال، رویکردهای درمانی اتخاذ شده در آسیب نخاعی بر پایهٔ ماکروفاژ، هنوز در ابتدای امر خویش قرار دارد. فهم بهتر از مکانیسم‌های فعالیت ماکروفاژها و عملکردهای آن‌ها، پیشنهادکنندهٔ احتمال کشف درمان‌های جدید، مفید و مناسب در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی است. نوع و تعداد ماکروفاژها در آسیب‌های نخاعی، به تحلیل دقیق آن‌ها به وسیلهٔ مطالعهٔ بیشتر مارکرهای بهتر و اختصاصی‌تر نیاز دارد. به هر حال، مطالعات بسیاری بر فعال شدن ماکروفاژهای M_1/M_2 و عملکرد آن‌ها در موش سوری متمرکز شده‌اند. آسیب‌های مختلف در مدل موش سوری، سبب بروز پاسخ‌های التهابی و ایمنی بسیار مختلفی می‌شود که با انسان متفاوت است (۱۰۴). برای مثال، Ym1، FIZZ1 و آرژیناز ۱ مارکرهایی برای ماکروفاژهای M_2 در موش اما نه در ماکروفاژهای انسانی هستند (۱۰۵). با وجود این، درمان طولانی با استفاده از ماکروفاژهای M_2 یا ماکروفاژهای تنظیمی ممکن است علاوه بر اثرات ضد التهابی، اثرات سوء ناخواسته همانند فیبروز، اسکار و پیشرفت تومور را در پی داشته باشند (۵). بنابراین، مطالعات بعدی باید در جهت فهم مکانیسم‌های مفید در فعال شدن ماکروفاژهای M_2 در نائل شدن به بازسازی عصبی بدون اثرات جانبی ناخواسته در دورهٔ طولانی، برنامه‌ریزی شوند.

[77] Umbilical cord blood
[78] Human UCB-derived MSCs
[79] Neural stem/progenitor cells
[80] Substance P,
[81] Neuropeptide
[82] Neurotransmitter
[83] Neuromodular

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]
[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

منابع

1. Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. Effect of Selenium Nanoparticle Supplementation on Tissue Inflammation, Blood Cell Count, and IGF-1 Levels in Spinal Cord Injury-Induced Rats. Biol Trace Elem Res. 2018; 10(100): 1-10.

2. Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, Dekaban GA, Marcillo AE, Saenz AD, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords afer injury. Brain. 2006; 129(12): 3249-69.

3. Barzegar Bafruoei A, Javdani M. Interplays between Nociceptors and Immune Cells; Mast Cells. Shefaye Khatam. 2019; 7: 102.

4. Kaboutari Katadj J, Zendehdel M, Javdani M. The antinociceptive effect of Artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic& opioidergic systems. Korean J Pain. 2016; 32: 160-7.

5. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol. 2011; 11(11): 723-37.

6. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 451-83.

7. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. 2004; 25(12): 677-86.

8. Ghorbani R, Javdani M, Safdari F. Spinal cord neuropathic pain and key role TLR-4. Shefaye Khatam. 2019; 7: 116-7.

9. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage hreterogeneity. Nat Rev Immunol. 2005; 5(12): 953-64.

10. Bellora F, Castriconi R, Dondero A, Reggiardo G, Moretta L, Mantovani A, et al. The interaction of human natural killer cells with either unpolarized or polarized macrophages results in different functional outcomes. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(50): 21659-64.

11. Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. Immunity. 2013; 38: 555-69.

12. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two dis tinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. J Neurosci. 2009; 29(43): 13435-44.

13. Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. Blood. 2012: 120: e60-e72.

14. Liu NKL, Xu XM. Phospholipase A2 and its molecular mechanism after spinal cord injury. Mol Neurobiol. 2010; 41(2-3): 197-205.

15. Buczynski MW, Svensson CI, Dumlao DS, Fitzsimmons BL, Shim JH, Scherbart TJ, et al. Inflammatory hyperalgesia induces essential bioactive lipid production in the spinal cord. J Neurochem. 2010; 114(4): 981-93.

16. Noguchi K, Okubo M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain. Biol Pharm Bull. 2011; 34(8): 1163-9.

17. Dulin JN, Karoly ED. Wang Y, Strobel HW, Grill RJ. Licofelone modulates neuroinflammation and attenuates mechanical hypersensitivity in the chronic phase of spinal cord injury. J Neurosci. 2013: 33(2): 652-64.

18. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8(12): 958-69.

19. Gautier EL, Shay T, Miller J, Greter M, Jakubzick C, Ivanov S, et al. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages. Nat Rev Immunol. 2012; 13: 1118-28.

20. Kadl A, Meher AK, Sharma PR, Lee MY, Doran AC, Johnstoneet SR, al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2. Circ Res. 2010; 107(6): 737-46.

21. Bogie JFJ, Stinissen P, Hellings N, Hendriks JJA. Myelin-phagocytosing macrophages modulate autoreactive T cell proliferation. J Neuroinflamm. 2011; 8.

22. Gleissner CA, Shaked I, Little KM, Ley K. CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages. J. Immunol. 2010: 184(9): 4810-18.

23. Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, Bockler D, Katus HA, Ley K. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages. Circ. Res. 2010; 106(1): 203-11.

24. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012; 122(3): 787-95.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

25. Gensel JC, Donnelly DJ, Popovich PG. Spinal cord injury therapies in humans: an overview of current clinical trials and their potential effects on intrinsic CNS macrophages. Expert Opin Ther Tar. 2011; 15(4): 505-18.

26. Davies LC, Rosas M, Smith PJ, Fraser DJ, Jones SA, Taylor PR. A quantifiable proliferative burst of tissue macrophages restores homeostatic macrophage populations after acute inflammation. Eur J Immunol. 2011; 41(8): 2155-64.

27. Rosenfeld ME, Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. Arteriosclerosis. 1990; 10(5): 680-7.

28. Yang N, Isbel NM, Nikolic-Paterson DJ, Li Y, Ye R, Atkins RC, et al. Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. Kidney Int. 1998; 54(1): 143-51.

29. Xaus J, Comalada M, Valledor AF, Cardó M, Herrero C, Soleret C, et al. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis. Immunobiology. 2001; 204(5): 543-50.

30. Chitu V, Stanley ER. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. Curr Opin Immunol. 2006; 18(1): 39-48.

31. Hume DA, MacDonald KPA. Terapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling. Blood. 2012; 119(8): 1810-20.

32. O'Farrell AM, Liu Y, Moore KW, Mui ALF. IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and - independent pathways. EMBO J. 1998; 17(4): 1006-18.

33. O'Farrell AM, Parry DA, Zindy F, Roussel MF, Lees E, Moore KW, et al. Stat3-dependent induction of p19(INK4D) by IL-10 contributes to inhibition of macrophage proliferation. J Immunol. 2000; 164(9): 4607-15.

34. Arpa L, Valledor AF, Lloberas J, Celada A. IL-4 blocks M-CSF-dependent macrophage proliferation by inducing p21waf1 in a STAT6-dependent way.Eur. J Immunol. 2009; 39(2): 514-26.

35. Pascual-Garcia M, Carbo JM, León T, Matalonga J, Out R, Berkelet TV, et al. Liver X receptors inhibit macrophage proliferation through downregulation of cyclins D1 and B1 and cyclin-dependent kinases 2 and 4. J Immunol. 2011; 186(8): 4656-67.

36. Hong C, Tontonoz P. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors. Curr Opin Genet Dev. 2008; 18(5): 461-7.

37. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature. 2013; 496: 445-55.

38. Boissonneault V, Filali M, Lessard M, Relton J, Wong G, Rivest S. Powerful benefcial effects of macrophage colonystimulating factor on β-amyloid deposition and cognitive impairment in Alzheimers disease. Brain. 2009; 132(4): 1078-92.

39. Yagihashi A, Sekiya T, Suzuki S. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) protects spiral ganglion neurons following auditory nerve injury: morphological and functional evidence. Exp Neurol. 2005; 192(1): 167-77.

40. Berezovskaya O. Maysinger D. Fedoroff S. Colony stimulating factor-1 potentiates neuronal survival in cerebral cortex ischemic lesion. Acta Neuropathol. 1996; 92(5): 479-86.

41. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. Immunity. 2003; 19(1): 71-82.

42. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. Blood. 2010; 116(16): e74-80.

43. Yona S, Jung S. Monocytes: subsets, origins, fates and functions. Curr Opin Hematol. 2010; 17(1): 53-9.

44. Leuschner F, Dutta P, Gorbatov R, Novobrantseva TI, Sullivan J, Courties G, et al. Terapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. Nat Biotechnol. 2011; 29(11): 1005-10.

45. Ransohoff RM. Chemokines in neurological disease models: correlation between chemokine expression patterns and inflammatory pathology. J Leukoc Biol. 1997; 62(5): 645-52.

46. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. J Exp Med. 2007; 204(12): 3037-47.

47. Mildner A, Schmidt H, Nitsche M, Merkler D, Hanisch UK, Mack M, et al. Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. Nat Neurosci. 2007; 10(12): 1544-53.

48. Mahad D, Callahan MK, Williams KA, Ubogu EE,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

Kivisäkk P, Tucky B, et al. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood-brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. Brain. 2006; 129(1): 212-23.

49. Ricardo SD, Van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. J Clin Invest. 2008; 118(11): 3522-30.

50. King IL, Dickendesher TL, Segal BM. Circulating Ly-6C+ myeloid precursors migrate to the CNS and play a pathogenic role during autoimmune demyelinating disease. Blood. 2009; 113(14): 3190-7.

51. Tawer S, Mawhinney L, Chadwick K, de Chickera SN, Weaver LC, Brown A, et al. Temporal changes in monocyte and macrophage subsets and microglial macrophages following spinal cord injury in the lys-egfp-ki mouse model. J Neuroimmunol. 2013; 261(1): 7-20.

52. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. Plos Med. 2009; 6(7). doi: 10.1371/journal.pmed.

53. Longbrake EE, Lai W, Ankeny DP, Popovich PG. Characterization and modeling of monocyte-derived macrophages after spinal cord injury. J Neurochem. 2007; 102(4): 1083-94.

54. Ma M, Wei T, Boring L, Charo IF, Ransohoff RM, Jakeman LB. Monocyte recruitment and myelin removal are delayed following spinal cord injury in mice with CCR2 chemokine receptor deletion. J Neurosci Res. 2002; 68(6): 691-702.

55. Yin HZ, Hsu CI, Yu S, Shyam Raoc D, Linda Sorkind S, John Weissa H. TNF-alpha triggers rapid membrane insertion of Ca2+ permeable AMPA receptors into adult motor neurons and enhances their susceptibility to slow excitotoxic injury. Exp Neurol. 2012; 238: 93-102.

56. Neumann H, Schweigreiter R, Yamashita T, Rosenkranz K, Wekerle H, Barde YA. Tumor necrosis factor inhibits neurite outgrowth and branching of hippocampal neurons by a Rho-dependent mechanism. J Neurosci. 2002; 22(3): 854-62.

57. Sharma A, Sharma HS. Monoclonal antibodies as novel neurotherapeutic agents in CNS injury and repair. Int Rev Neurobiol. 2012; 102: 23-45.

58. 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.

59. Sullivan PG, Bruce-Keller AJ, Rabchevsky AG, Christakos S, Clair DK, Mattson MP, et al. Exacerbation of damage and altered NF-κB activation in mice lacking tumor necrosis factor receptors after traumatic brain injury. J Neurosci. 1999; 19(15): 6248-56.

60. Esposito E, Cuzzocrea S. Anti-TNF therapy in the injured spinal cord. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32(2): 107-15.

61. Huie JR, Baumbauer KM, Lee KH, Lee KH, Bresnahan JC, Beattie MS, et al. Glial tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) generates metaplastic inhibition of spinal learning. Plos One. 2012; 7.

62. Vidal PM, Lemmens E, Geboes L, Vangansewinkel T, Nelissen S, Hendrix S. Late blocking of peripheral TNF-alpha is ineffective after spinal cord injury in mice. Immunobiology. 2013; 218: 281-4.

63. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Paola RD, Muià C, Esposito E, et al. TNF-α blockage in a mouse model of SCI: evidence for improved outcome. Shock. 2008; 29(1): 32-41.

64. Wang X. Luo C, Li W, Ping W, Xiaoyang P, Zhengquan Xu, et al. Effect of infliximab combined with methylprednisolone on expressions of NF-kappa B, TRADD and FADD in rat acute spinal cord injury. Spine. 2013; 38(14): E861-9.

65. Chen KB, Uchida K, Nakajima H, Yayama T, Hirai T, Watanabe S, et al. Tumor necrosis factor-α antagonist reduces apoptosis of neurons and oligodendroglia in rat spinal cord injury. Spine. 2011; 36(17): 1350-8.

66. Schwartz M. Tissue-repairing' blood-derived macrophages are essential for healing of the injured spinal cord: from skin-activated macrophages to infiltrating blood-derived cells? Brain Behav Immun. 2010; 24(7): 1054-7.

67. Bomstein Y, Marder JB, Vitner K, Smirnov I, Lisaey G, Butovsky O, et al. Features of skin coincubated macrophages that promote recovery from spinal cord injury. J Neuroimmunol. 2003; 142(1-2): 10-6.

68. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Yoles E, Fraidakis M, et al. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. Nat Med. 1998; 4(7): 814-21.

69. Klopstein A, Santos-Nogueira E, Francos-Quijorna I, Redensek A, David S, Navarro X, et al. Beneficial effects of αβ-crystallin in spinal cord contusion injury. J Neurosci. 2012; 32(42): 14478-88.

70. van Noort J, Bsibsi M, Nacken P, Gerritsen WH, Amor S, Holtman IR, et al. Activation of an immune-regulatory macrophage response and inhibition of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

lung inflammation in a mouse model of COPD using heatshock protein alpha B-crystallin-loaded PLGA microparticles. Biomaterials. 2013; 34(3): 831-40.

71. Fleming BD, Mosser DM. Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy. Eur J Immunol. 2011; 41(9): 2498-502.

72. Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, Mosser DM. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. J Leukoc Biol. 2006; 80(6): 1298-307.

73. Bordet R, Ouk T, Petrault O, Gelé P, Gautier S, Laprais M, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. Biochem Soc Trans. 2006; 34(6): 1341-6.

74. Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs. Circ Res. 2010; 106(10): 1559-69.

75. Bouhlel MA, Derudas B, Rigamonti E, Dièvart R, Brozek J, Haulon S, et al. PPARγ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. Cell Metab. 2007; 6(2): 137-43.

76. Yonutas HM, Sullivan PG. Targeting PPAR isoforms following CNS injury. Curr Drug Targets. 2013; 14: 733-42.

77. Zhao Y, Patzer A, Herdegen T, Gohlke P, Culman J. Activation of cerebral peroxisome proliferator activated receptors gamma promotes neuroprotection by attenuation of neuronal cyclooxygenase-2 overexpression after focal cerebral ischemia in rats. The FASEB Journal. 2006; 20(8): 1162-75.

78. Pereira MP, Hurtado O, Cardenas A, Boscá L, Cas tillo J, Dávalos A, et al. Rosiglitazone and 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J 2 cause potent neuroprotection after experimental stroke through noncompletely overlapping mechanisms. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2006; 26(2): 218-29.

79. Park SW, Yi JH, Miranpuri G, Satriotomo I, Bowen K, Resnick DK, et al. Tiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation afer spinal cord injury in adult rats. J Pharmacol Exp Ther. 2007; 320(3): 1002-12.

80. McTigue DM, Tripathi R, Wei P, Lash AT. The PPAR gamma agonist Pioglitazone improves anatomical and locomotor recovery after rodent spinal cord injury. Exp Neurol. 2007; 205(2): 396-406.

81. Hyongn A, Jadhav V, Lee S, Tong W, Rowe J, Zhang JH, et al. Rosiglitazone, a PPAR gamma agonist, attenuates inflammation afer surgical brain injury in rodents. Brain Res. 2008; 1215: 218-24.

82. Zhao X, Zhang Y, Strong R, Grotta JC, Aronowski J. 15d-Prostaglandin J2 activates peroxisome proliferator-activated receptor-γ, promotes expression of catalase, and reduces inflammation, behavioral dysfunction, and neuronal loss after intracerebral hemorrhage in rats. J Cerebr Blood F Met. 2006; 26(6): 811-20.

83. Ou Z, Zhao X, Labiche LA, Strong R, Grotta JC, Herrmann O, et al. Neuronal expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARγ) and 15d-prostaglandin J2-mediated protection of brain after experimental cerebral ischemia in rat. Brain Res. 2006; 1096(1): 96-203.

84. Diab A, Deng C, Smith JD, Hussain RZ, Phanavanh B, Lovett-Racke AE, et al. Peroxisome proliferatoractivated receptor-γ agonist 15-deoxy-Δ12,14 prostaglandin J2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2002; 168(5): 2508-15.

85. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. J Neurotrauma. 2001; 28(8): 1545-88.

86. Zhang QZ, Su WR, Shi SH, Smith PW, Xiang AP, Wong A, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of M2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. Stem Cells. 2010; 28(10): 1856-68.

87. Spaggiari GM, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. Immunol Cell Biol. 2013; 91: 27-31.

88. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. Exp Hematol. 2009; 37(12): 1445-53.

89. Li M, Ikehara S. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for organ repair. Stem Cells Int. 2013; 2013: doi: 10.1155/2013/132642.

90. Greish S, Abogresha N, Abdel-Hady Z, Zakaria E, Ghaly M, Hefny M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells as treatment of adjuvant rheumatoid arthritis in a rat model. World J Stem Cells. 2012; 4: 101-9.

91. Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. Immunology. 2009; 126(2): 220-32.

92. Kim JW, Ha KY, Molon JN, Kim YH. Bone marrow

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]

derived mesenchymal stem cell transplantation for chronic spinal cord injury in rats: comparative study between intralesional and intravenous transplantation. Spine. 2013; 38(17): E1065-74.

93. Boido M, Garbossa D, Fontanella M, Ducati A, Vercelli A. Mesenchymal stem cell transplantation reduces glial cyst and improves functional outcome after spinal cord compression. World Neurosurg. 2012; 81(1): 183-90.

94. Quertainmont R, Cantinieaux D, Botman O, Selim Sid, Schoenen J, Franzen R. Mesenchymal stem cell graft improves recovery after spinal cord injury in adult rats through neurotrophic and pro-angiogenic actions. Plos One. 2012; 7.

95. Park SI, Lim JY, Jeong CH, Kim SM, Jun JA, Jeun SS, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy promotes functional recovery of contused rat spinal cord through enhancement of endogenous cell proliferation and oligogenesis. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012: doi: 10.1155/2012/362473.

96. Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, Watanabe S, Sugita D, Takeura N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2012; 29(8): 1614-25.

97. Nishimura S, Yasuda A, Iwai H, Takano M, Kobayashi Y, Nori S, et al. Time-dependent changes in the microenvironment of injured spinal cord affects the therapeutic potential of neural stem cell transplantation for spinal cord injury. Molecular Brain. 2013; 6.

98. Parr AM, Kulbatskin I, Tator CH. Transplantation of adult rat spinal cord s tem/progenitor cells for spinal cord injury. J Neurotrauma. 2007; 24(5): 835-45.

99. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Morshead CM, Fehlings MG. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury. J Neurosci. 2006; 26(13): 3377-89.

100. Guerrero AR, Uchida K, Nakajima H, Watanabe S, Nakamura M, EB Johnson W, et al. Blockade of interleukin-6 signaling inhibits the classic pathway and promotes an alternative pathway of macrophage activation after spinal cord injury in mice. Journal of Neuroinflammation. 2012; 9.

101. Guo Y, Zhang H, Yang J, S Liu, L Bing, J Gao, et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves alternative activation of microglia under microenvironment of spinal cord injury. Neuroscience. 2013; 238: 1-10.

102. Jiang MH, Chung E, Chi GF, Ahn W, Lim JE, Hong HS, et al. Substance P induces M2- type macrophages after spinal cord injury. Neuroreport. 2012; 23(13): 786-92.

103. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 1(1): doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2.

104. Mestas J, Hughes CCW. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. J Immunol. 2004; 172(5): 2731-8.

105. Martinez FO, Gordon S, Locati M, Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. J Immunol. 2006; 177(10): 7303-11.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-18]

[DOI: 10.29252/shefa.8.4.90]