·论著·

经颅磁刺激与人脐带间充质干细胞联合治疗通过抑制铁死亡促进脊髓损伤修复

华祚玉，王雅诗，孙师，张立新
（中国医科大学附属盛京医院康复中心，沈阳 110134）

摘要 **目的** 探讨经颅磁刺激（TMS）与人脐带间充质干细胞（hUC-MSCs）联合治疗对大鼠脊髓损伤（SCI）后铁死亡的影响。**方法** 采用Allen打击法建立大鼠SCI模型。将60只SD大鼠随机分为假手术组（sham组）、SCI组、TMS组、hUC-MSCs组、TMS+hUC-MSCs组，每组12只。采用运动功能评分（BBB评分）评估大鼠运动功能。取大鼠脊髓组织，采用HE染色观察组织损伤程度，采用尼氏染色观察神经元和尼式体变化，采用比色法检测亚铁离子（Fe^{2+}）和还原型谷胱甘肽（GSH）含量，采用透射电镜观察线粒体超微结构，采用Western blotting检测铁死亡相关蛋白SLC7A11、GPX4和ACSL4的表达。**结果** 与sham组相比，SCI组大鼠BBB评分降低，脊髓组织中Fe^{2+}含量和ACSL4蛋白表达水平升高，GSH含量和SLC7A11、GPX4蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）；脊髓组织线粒体嵴减少、外膜皱缩，神经元受损严重，尼式体不可见。与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组大鼠BBB评分升高，脊髓组织中Fe^{2+}含量和ACSL4蛋白表达水平降低，GSH含量和SLC7A11、GPX4蛋白表达水平升高（$P < 0.05$）；脊髓组织线粒体嵴数量增加、外膜结构完整，病理学损伤减轻，神经元形态恢复，尼式体清晰可见。**结论** TMS与hUC-MSCs联合治疗通过激活SLC7A11/GSH/GPX4通路抑制铁死亡，减轻SCI后继发性损伤，促进大鼠功能恢复和神经重塑。

关键词 脊髓损伤；铁死亡；经颅磁刺激；人脐带间充质干细胞
中图分类号 R74 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）07-0577-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1627.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.001

Transcranial magnetic stimulation combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells promotes spinal cord injury repair through inhibiting ferroptosis

HUA Zuoyu，WANG Yashi，SUN Shi，ZHANG Lixin
（Department of Rehabilitation，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110134，China）

Abstract **Objective** To investigate the effects of transcranial magnetic stimulation（TMS）combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells（hUC-MSCs）on ferroptosis following spinal cord injury（SCI）in rats. **Methods** Allen percussion was used to establish the SCI model. A total of 60 SD rats were randomly divided into sham，SCI，TMS，hUC-MSC，and TMS+hUC-MSC groups，with 12 rats in each group. Motor function was evaluated using the Basso-Beattie-Bresnahan（BBB）score. Spinal cord tissues were sampled and stained with hematoxylin and eosin（HE）as well as Nissl to observe tissue damage as well as the changes in neurons and Nissl bodies，respectively. The colorimetric method was used to detect the contents of ferrous ions（Fe^{2+}）and reduced glutathione（GSH）. Transmission electron microscopy was applied to observe the ultrastructure of the mitochondria. Western blotting was performed to detect the expression levels of SLC7A11，GPX4，and ACSL4. **Results** The SCI group had lower BBB scores，higher Fe^{2+} and ACSL4 protein expression levels，and lower GSH，SLC7A11，and GPX4 protein expression levels than the sham group（$P < 0.05$）. The mitochondrial cristae reduced with membrane shrinkage，neuronal damage was severe，and Nissl bodies were absent in the SCI group. The TMS，hUC-MSC，and TMS+hUC-MSC groups had higher BBB scores，lower Fe^{2+} and ACSL4 protein expression levels，and higher GSH，SLC7A11，and GPX4 protein expression levels than the SCI group（$P < 0.05$）. The mitochondrial cristae increased with an intact membrane structure，the pathological damage was attenuated，neuronal morphology was restored，and Nissl bodies were clearly visible in TMS，hUC-MSC，and TMS+hUC-MSC groups. **Conclusion** TMS combined with hUC-MSC inhibits ferroptosis through activating the SLC7A11/GSH/GPX4 pathway，alleviates secondary injury after SCI，and promotes functional recovery and neural remodeling in rats.

Keywords spinal cord injury；ferroptosis；transcranial magnetic stimulation；human umbilical cord mesenchymal stem cell

基金项目：国家自然科学基金（81101462）；辽宁省自然科学基金（2022-YGJC-56）；
辽宁省重点研发项目（2024JH2/102500021）
作者简介：华祚玉（1995-），男，技师，本科.
通信作者：张立新，E-mail：zhanglx@sj-hospital.org
收稿日期：2025-04-16
网络出版时间：2025-07-07 10:25:39

脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）是指外伤或非外伤性因素导致脊髓结构或功能受损，从而导致损伤平面以下运动、感觉和自主神经功能障碍[1]。铁死亡是一种非凋亡性细胞死亡形式，其特征是铁依赖性脂质过氧化物积累[2]。铁死亡已被证明发生在多种神经退行性变中，最近研究[3]结果显示，铁死亡会加重SCI后继发性损伤，SCI患者脑脊液和血清中铁死亡标志物发生明显改变，SCI小鼠中参与铁累积、铁释放、谷胱甘肽（glutathione，GSH）代谢和脂质过氧化等过程的标志物表达发生改变，证明了SCI后铁死亡发生，且铁死亡抑制剂可改善SCI小鼠运动功能和继发性损伤，证实了铁死亡在SCI中的重要作用。

经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）是一种基于电磁感应的非侵入性局部脑刺激技术，其中变化的磁场在脑内诱导微小的颅内电流，从而调节脑内代谢并改变电生理及功能，可抑制或兴奋中枢神经系统，亦可调节皮层可塑性[4]。TMS已被广泛用于治疗SCI后运动功能障碍、神经性疼痛、痉挛、神经源性膀胱和呼吸功能障碍等并发症[5]。人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells，hUC-MSCs）在治疗SCI方面具有较好前景，hUC-MSCs可以分泌大量生长因子和神经营养因子来修复受损的神经元，促进神经组织再生，改善损伤部位的微环境[6]。本研究探讨了TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI的影响，以及铁死亡在这个过程中的作用，以期为SCI的临床治疗提供新的靶点。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物和细胞：选用8周龄SPF级雌性SD大鼠60只，体重200~240 g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司。hUC-MSCs，购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.1.2　主要试剂和仪器：戊巴比妥，购自美国Sigma-Aldrich公司；Fe^{2+}和还原型GSH比色法测试盒，购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）、溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）抗体，购自武汉博士德生物工程有限公司；长链酰基辅酶A合成酶4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）、β-actin抗体，购自武汉三鹰生物技术有限公司；CCY-Ⅰ型磁场刺激仪，购自武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司。

1.2　方法

1.2.1　SCI模型建立：大鼠腹腔注射1%戊巴比妥（50 mg/kg）麻醉，以T_{10}骨性标志点为中心切开，充分暴露脊柱，用血管钳咬除T_{10}及部分上下椎体棘突和两侧椎板，暴露脊髓背侧硬脊膜。采用改良Allen法（10 g砝码，10 mm高度）打击脊髓，以出现血肿、后肢痉挛性抽搐为造模成功标准。术后生理盐水冲洗，每日辅助排尿至大鼠建立正常排尿反射。各组大鼠于造模后4周行安乐死，取大鼠损伤部位脊髓组织。本研究获得中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准（伦理编号：2024PS057K）。

1.2.2　动物分组：将60只大鼠随机分为sham组、SCI组、TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组，每组12只。sham组仅在麻醉后咬除椎板，不做其他处理，其余4组建立SCI模型。TMS组在造模后第3天行TMS治疗，刺激参数：10 Hz，90%运动阈值，刺激、间歇时间各3 s，重复60次，总脉冲数1 800，5次/周，连续4周。hUC-MSCs组在造模完成后，在外科显微镜下，将5 μL细胞密度为1×10^6/μL的细胞悬液用微量注射器垂直缓慢注射于损伤脊髓中央。TMS+hUC-MSCs组在造模完成后，进行TMS和hUC-MSCs联合治疗。

1.2.3　运动功能评定：各组大鼠分别在造模前和术后1~4周进行运动功能（Basso-Beattie-Bresnahan，BBB）评分。将大鼠放置于半径为1 m的圆形观察台内，每次观察4 min，取2名评估者的评分均值作为最终得分。

1.2.4　苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色：取大鼠脊髓组织，4%多聚甲醛溶液固定24 h，石蜡包埋后切片。切片依次脱蜡，苏木素染色，无水乙醇分化，伊红染色，脱水透明，中性树胶封片后于200倍镜下观察脊髓组织的形态变化。

1.2.5　尼氏染色：取大鼠脊髓组织，4%多聚甲醛溶液固定24 h，石蜡包埋后切片。切片依次脱蜡，焦油紫染色，无水乙醇分化，脱水透明，中性树胶封片后于400倍镜下观察脊髓组织中神经元变化。

1.2.6　Fe^{2+}离子含量测定：取适量大鼠脊髓组织，剪碎后加入组织匀浆缓冲液，离心取上清液备用。取

不同浓度标准品和样本加入离心管中，设复孔，向各管中加入显色液，混合均匀，孵育，离心，取离心后上清液加入96孔板中，在酶标仪593 nm处测各孔吸光度值。根据样本的吸光度值，应用标准曲线计算样本中Fe^{2+}浓度。

1.2.7　还原型GSH含量测定：取适量大鼠脊髓组织，剪碎后加入组织匀浆缓冲液，离心取上清液置于冰上待测，留取部分上清液用于蛋白浓度测定。设不同浓度标准孔、测定孔和空白孔，按顺序加入工作液，在酶标仪405 nm处测定各孔吸光度值。根据样本的吸光度值，应用标准曲线计算样本中GSH含量。

1.2.8　透射电镜检测：取大鼠脊髓组织，截取约1 mm^3的组织块，于2.5%戊二醛固定液中固定24 h，乙醇梯度脱水后进行渗透、包埋、切片。切片在醋酸双氧铀和柠檬酸铅染色后，于透射电镜下观察。

1.2.9　Western blotting：取大鼠脊髓组织，剪碎后加入含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液，冰上裂解30 min，离心取上清液，得到蛋白质样品。采用BCA法测定样品蛋白浓度。按照每组30 μg蛋白量上样，进行SDS-PAGE，转膜，脱脂奶粉封闭，4 ℃一抗孵育过夜（稀释比例，GPX4、SLC7A11为1 ∶ 2 000，ACSL4、β-actin为1 ∶ 5 000），随后二抗室温孵育1 h，加入ECL发光液，用凝胶成像系统曝光显影，采用ImageJ软件对蛋白进行定量。

1.3　统计学分析

采用ImageJ和GraphPad Prism 10.0软件进行数据分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用t检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI大鼠运动功能的影响

BBB评分结果显示，TMS和hUC-MSCs治疗可以改善SCI大鼠运动功能，且联合治疗的改善作用优于单一治疗。术后1周，与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组BBB评分升高，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。术后2周，与SCI组相比，TMS组和hUC-MSCs组BBB评分升高，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；TMS+hUC-MSCs组BBB评分明显高于SCI组（$P < 0.05$）。术后3周，与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组BBB评分明显升高（$P < 0.01$）；且TMS+hUC-MSCs组BBB评分明显高于TMS组和hUC-MSCs组（$P < 0.01$）。术后4周，与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组BBB评分明显升高（$P < 0.01$），且TMS+hUC-MSCs组BBB评分明显高于TMS组和hUC-MSCs组（$P < 0.01$）。见表1。

表1　各组大鼠BBB评分

Tab.1　BBB scores of rats in each group

Group	n	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Sham	6	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00
SCI	6	21.00 ± 0.00	1.33 ± 0.52	3.00 ± 0.89	4.17 ± 0.75	5.83 ± 1.17
TMS	6	21.00 ± 0.00	1.33 ± 0.52	3.50 ± 0.55	4.83 ± 0.98[1)]	7.33 ± 1.21[1)]
hUC-MSCs	6	21.00 ± 0.00	1.33 ± 0.52	3.50 ± 0.55	5.33 ± 0.82[1)]	7.33 ± 0.82[1)]
TMS+hUC-MSCs	6	21.00 ± 0.00	2.17 ± 0.41	4.33 ± 0.82[1)]	6.33 ± 1.03[1),2),3)]	11.00 ± 1.10[1),2),3)]

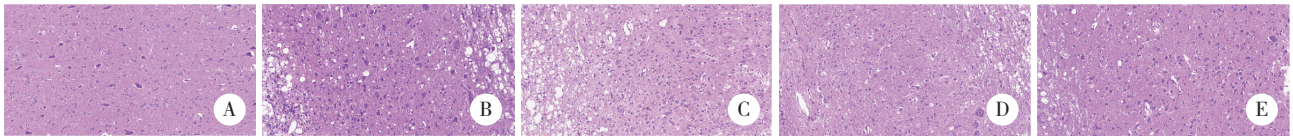
1) $P < 0.05$ vs. SCI group; 2) $P < 0.05$ vs. TMS group; 3) $P < 0.05$ vs. hUC-MSCs group.

2.2　TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI大鼠脊髓组织形态的影响

HE染色结果显示，sham组大鼠脊髓结构完整，神经元形态正常；SCI组大鼠脊髓组织损伤严重，空洞形成，神经元形态异常，炎症浸润显著；与SCI组相比，TMS组和hUC-MSCs组大鼠脊髓组织结构和神经元形态恢复，损伤空洞面积减少，炎症减轻；TMS+hUC-MSCs组大鼠神经元形态进一步改善，可见新生血管和神经元，炎症细胞浸润减少，组织结构完整、形态清晰。见图1。

尼氏染色结果显示，sham组大鼠脊髓组织完整，神经元形态正常，尼式体深染且数量较多；SCI组大鼠脊髓组织结构损伤严重，出现大面积空洞，神经元皱缩、破损，尼式体不可见；TMS和hUC-MSCs组

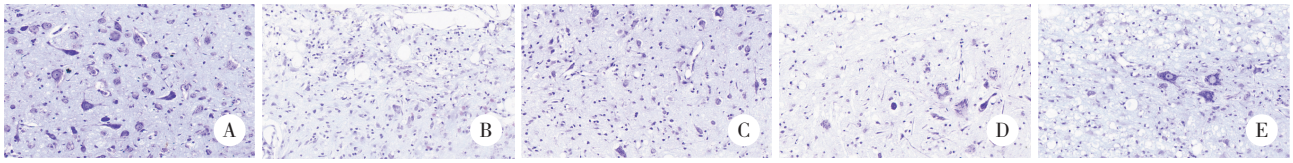
大鼠脊髓组织结构恢复，神经元形态改善，数量增加，可见少量尼式体；TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织结构有较大程度恢复，可见新生神经元和清晰深染的尼式体。见图2。



A，sham group；B，SCI group；C，TMS group；D，hUC-MSCs group；E，TMS+hUC-MSCs group.

图1　HE染色观察TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI大鼠脊髓组织形态的影响　×200

Fig.1　Effect of TMS combined with hUC-MSCs therapy on spinal cord tissue morphology in rats with SCI detected by HE staining × 200



A，sham group；B，SCI group；C，TMS group；D，hUC-MSCs group；E，TMS+hUC-MSCs group.

图2　尼氏染色观察TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI大鼠脊髓组织形态的影响　× 400

Fig.2　Effect of TMS combined with hUC-MSCs therapy on spinal cord tissue morphology in rats with SCI detected by Nissl staining ×400

2.3　TMS与hUC-MSCs联合治疗抑制脊髓组织中Fe^{2+}的表达

与sham组相比，SCI组大鼠脊髓组织中Fe^{2+}含量明显升高（$P<0.01$）；与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中Fe^{2+}含量明显下降（$P<0.01$）；与TMS组和hUC-MSCs组相比，TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中Fe^{2+}含量进一步下降，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表2。

表2　各组大鼠脊髓组织中Fe^{2+}、GSH含量和铁死亡相关蛋白的表达

Tab.2　Contents of Fe^{2+} and GSH and expressions of ferroptosis-related proteins in spinal cord tissue of rats in each group

Group	n	Fe^{2+} (μmol/kg)	GSH (mmol/g prot)	GPX4	SLC7A11	ACSL4
Sham	3	136.62 ± 30.30	39.24 ± 1.72	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
SCI	3	274.90 ± 11.25[1)]	13.62 ± 0.11[1)]	0.39 ± 0.05[1)]	0.26 ± 0.08[1)]	5.51 ± 0.81[1)]
TMS	3	184.69 ± 5.33[2)]	20.20 ± 1.19[2)]	0.59 ± 0.11[2)]	0.60 ± 0.14[2)]	4.38 ± 0.78
hUC-MSCs	3	176.88 ± 5.97[2)]	20.42 ± 0.58[2)]	0.73 ± 0.07[2)]	0.64 ± 0.16[2)]	4.39 ± 1.03
TMS+hUC-MSCs	3	157.78 ± 8.43[2)]	31.00 ± 1.74[2),3),4)]	0.86 ± 0.10[2)]	0.76 ± 0.19[2)]	2.30 ± 0.56[2)]

1）$P<0.05$ vs. sham group；2）$P<0.05$ vs. SCI group；3）$P<0.05$ vs. TMS group；4）$P<0.05$ vs. hUC-MSCs group.

2.4　TMS与hUC-MSCs联合治疗促进大鼠脊髓组织中GSH的表达

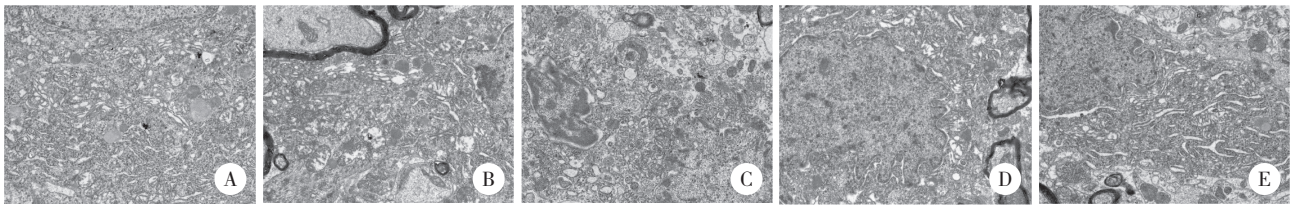
与sham组相比，SCI组大鼠脊髓组织中GSH含量明显降低（$P<0.01$）；与SCI组相比，TMS组、hUC-MSCs组和TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中GSH含量明显升高（$P<0.01$）；与TMS组和hUC-MSCs组相比，TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中GSH含量明显升高（$P<0.01$）。见表2。

2.5　TMS与hUC-MSCs联合治疗抑制SCI后铁死亡

透射电镜结果显示，SCI组大鼠脊髓组织线粒体形态异常、线粒体嵴减少且结构模糊，基质固缩、外膜皱缩；TMS组、hUC-MSCs组大鼠脊髓组织线粒体嵴减少较SCI组有所改善，膜密度降低；TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织外膜结构完整，线粒体嵴数量增加、清晰可见，趋于正常。见图3。

Western blotting结果显示，与sham组相比，SCI组大

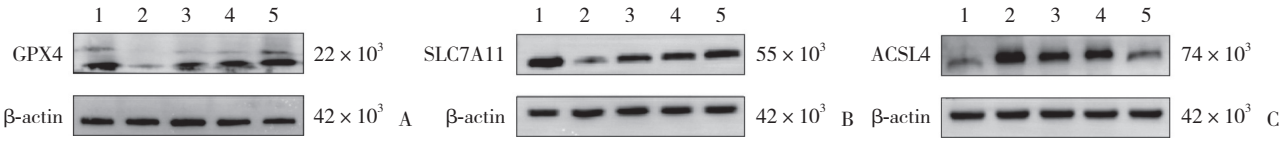
鼠脊髓组织中GPX4和SLC7A11蛋白表达水平明显降低，ACSL4蛋白表达水平明显升高（$P < 0.01$）；与SCI组相比，TMS组大鼠脊髓组织中GPX4、SLC7A11蛋白表达水平明显升高（$P < 0.05$），ACSL4蛋白表达降低，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；与SCI组相比，hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中GPX4、SLC7A11蛋白表达水平明显升高（$P < 0.05$），ACSL4蛋白表达降低，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；与SCI组相比，TMS+hUC-MSCs组大鼠脊髓组织中GPX4和SLC7A11蛋白表达水平明显升高（$P < 0.01$），ACSL4蛋白表达水平明显降低（$P < 0.01$）。见图4、表2。



A，sham group；B，SCI group；C，TMS group；D，hUC-MSCs group；E，TMS+hUC-MSCs group.

图3　透射电镜观察各组大鼠脊髓组织线粒体形态　×5 000

Fig.3　Mitochondrial morphology in spinal cord tissues of rats in each group observed under transmission electron microscopy　×5 000



A，GPX4 protein；B，SLC7A11 protein；C，ACSL4 protein. 1，sham group；2，SCI group；3，TMS group；4，hUC-MSCs group；5，TMS+hUC-MSCs group.

图4　各组大鼠脊髓组织中铁死亡相关蛋白表达

Fig.4　Expression of ferroptosis-related proteins in spinal cord tissues of rats in each group

3　讨论

SCI后原发性损伤是指损伤瞬间发生的由外力导致的脊髓受压、撕裂或横断，往往不可逆。继发性损伤是原发性损伤的延续和发展，是一种复杂的级联放大反应，涉及多种病理改变，包括脊髓血管痉挛导致缺血再灌注损伤、小胶质细胞激活、炎症反应、细胞凋亡、谷氨酸兴奋毒性、胶质瘢痕形成等多种病理改变[7]。由于原发性损伤的不可逆性，应重点处理级联的继发性损伤，刺激轴突再生，防止自发性神经元死亡和退化。本研究结果显示，TMS与hUC-MSCs联合治疗能够促进SCI修复，改善SCI大鼠运功功能，促进神经元重塑，且这一过程中铁死亡具有重要作用。

TMS是一种非侵入性神经调控技术，利用脉冲磁场刺激特定脑组织，诱导神经细胞产生电活动，从而调节大脑功能[4]。本课题组前期研究[8]采用经颅间歇性θ爆发式刺激（intermittent theta-burst stimulation，iTBS）治疗SCI，结果显示，iTBS可以激活脑和脊髓神经元，调节神经免疫微环境，防止神经元损伤和凋亡，通过重建运动通路恢复自主运动功能。干细胞移植促进SCI后功能恢复的5种最常见的机制包括神经保护、免疫调节、轴突再生、神经元中继形成和髓鞘再生[9-10]。本研究采用TMS与hUC-MSCs联合治疗SCI，结果表明，TMS与hUC-MSCs联合治疗相较于TMS或hUC-MSCs单一治疗，能够显著提高SCI大鼠BBB评分，促进脊髓组织损伤修复、尼式体增加和神经元重塑，这些结果都提示联合治疗效果更为显著。

铁死亡是铁依赖性、由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式，其核心特征包括细胞内铁累积、GSH耗竭以及脂质活性氧过度生成，导致细胞膜系统氧化损伤和崩解[2]。SCI后，损伤部位铁累积可能来源于损伤的组织出血、水肿导致红细胞破裂释放的大量游离铁，从受损中枢神经系统释放的铁，以及细胞铁稳态失调，这些都导致SCI后大量铁累积，

铁过载激活大量活性氧导致氧化应激，增加谷氨酸兴奋性毒性，脂质过氧化物清除不足，最终发生铁死亡[11]。本研究结果显示，TMS和hUC-MSCs治疗可以降低Fe^{2+}含量而增加GSH的表达，从而抑制SCI后铁死亡。SLC7A11/GSH/GPX4通路是铁死亡经典调节通路，SLC7A11是重要的跨膜转运蛋白，主要参与细胞内胱氨酸和谷氨酸交换，是调控胱氨酸代谢、抗氧化和铁死亡的关键蛋白[12]。GPX4是一种关键的抗氧化酶，能够利用GSH将细胞中脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇，保护细胞膜免受氧化损伤，起到抗铁死亡作用[13]。ACSL4是一种关键的脂质代谢酶，通过促进多不饱和脂肪酸酯化，增加脂质过氧化，从而驱动铁死亡[14]。本研究结果显示，TMS和hUC-MSCs治疗可以上调SLC7A11和GPX4蛋白表达、下调ACSL4蛋白表达，证明了TMS与hUC-MSCs联合治疗可能是通过激活SLC7A11/GSH/GPX4通路抑制铁死亡，从而改善SCI后功能，减少SCI继发性损伤。因此，探讨铁死亡在SCI中的作用具有重要意义，这可能为SCI的临床治疗提供新的思路和靶点。

本研究首次报道了TMS与hUC-MSCs联合治疗在抑制SCI后铁死亡中的潜在作用，但仍存在一些局限性。首先，在治疗方法上，在炎性微环境中hUC-MSCs的植入率难以保证，未来需要研究和开发更高效的植入和治疗方案。此外，铁死亡是一个复杂的细胞程序性死亡形式，涉及多条通路与调控机制，本研究仅局限于SLC7A11/GSH/GPX4这条抗氧化通路，TMS与hUC-MSCs联合治疗对铁死亡的影响还需进一步研究验证。早期干预和康复可以最大限度改善功能，但目前尚无完全修复脊髓的方法，未来研究的重点应集中在神经重塑和功能重建方面。

综上所述，本研究结果表明，TMS与hUC-MSCs联合治疗通过激活SLC7A11/GSH/GPX4通路抑制铁死亡，减轻SCI继发性损伤，促进大鼠功能恢复和神经重塑。TMS与hUC-MSCs联合治疗对SCI恢复具有一定的积极作用，未来应对铁死亡在TMS与hUC-MSCs联合治疗SCI中的作用进行更深入的机制研究，为临床治疗提供新的靶点。

参考文献：

[1] WIDERSTRÖM-NOGA E. Neuropathic pain and spinal cord injury: management, phenotypes, and biomarkers [J]. Drugs, 2023, 83 (11): 1001-1025. DOI: 10.1007/s40265-023-01903-7.

[2] DIXON SJ, OLZMANN JA. The cell biology of ferroptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25 (6): 424-442. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5.

[3] RYAN F, BLEX C, NGO TD, et al. Ferroptosis inhibitor improves outcome after early and delayed treatment in mild spinal cord injury [J]. Acta Neuropathol, 2024, 147 (1): 106. DOI: 10.1007/s00401-024-02758-2.

[4] JANNATI A, OBERMAN LM, ROTENBERG A, et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation [J]. Neuropsychopharmacology, 2023, 48 (1): 191-208. DOI: 10.1038/s41386-022-01453-8.

[5] WANG Y, DONG T, LI X, et al. Research progress on the application of transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury rehabilitation: a narrative review [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1219590. DOI: 10.3389/fneur.2023.1219590.

[6] SONG QF, CUI Q, WANG YS, et al. Mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, and transcranial magnetic stimulation for ferroptosis after spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2023, 18 (9): 1861-1868. DOI: 10.4103/1673-5374.367838.

[7] 马玲，吴超，姜山. 基于GFAP/STAT3通路探讨夹脊电针对脊髓损伤修复的作用[J]. 中国医科大学学报，2024，53 (10)：900-906. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.006.

[8] LIU JL, WANG S, CHEN ZH, et al. The therapeutic mechanism of transcranial iTBS on nerve regeneration and functional recovery in rats with complete spinal cord transection [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1153516. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153516.

[9] ZHANG Y, ZHUANG H, REN X, et al. Therapeutic effects of different intervention forms of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1246504. DOI: 10.3389/fcell.2023.1246504.

[10] RAHIMI DAREHBAGH R, SEYEDOSHOHADAEI SA, RAMEZANI R, et al. Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives [J]. Eur J Med Res, 2024, 29 (1): 386. DOI: 10.1186/s40001-024-01987-1.

[11] HUANG Y, BAI J. Ferroptosis in the neurovascular unit after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2024, 381: 114943. DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.114943.

[12] SU Z, LIU Y, WANG L, et al. Regulation of SLC7A11 as an unconventional checkpoint in tumorigenesis through ferroptosis [J]. Genes Dis, 2024, 12 (1): 101254. DOI: 10.1016/j.gendis.2024.101254.

[13] LIU Y, WAN Y, JIANG Y, et al. GPX4: the hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878 (3): 188890. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188890.

[14] DING K, LIU C, LI L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136 (21): 2521-2537. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002533.

（编辑　陈　姜）