

·综述·

大鼠脊髓损伤模型研究进展概述

魏荣志,王玉珏,闫景龙

作者单位

哈尔滨医科大学
附属第二医院脊
柱外科

哈尔滨 150086

收稿日期

2018-11-04

通讯作者

闫景龙

yanjinglonghmu@

163.com

摘要 脊髓损伤(SCI)是一种严重的神经系统损伤,具有较高的致死率及致残率,SCI动物模型有助于更好地理解SCI的机制,并评估治疗效果。目前尚无治愈SCI的方法,为进一步研究损伤机制及治疗方案,需要不断发展和完善动物模型。在实验性治疗中,大鼠SCI模型被广泛使用。使用不同的大鼠SCI模型来探讨不同疾病SCI时相应的损伤机制,主要分为挫伤、挤压伤、牵拉脱位、横断以及化学损伤模型等。这篇综述旨在探讨不同大鼠SCI模型的特点。

关键词 脊髓损伤;大鼠模型;挫伤;挤压伤;横断

中图分类号 R741;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20181205

本文引用格式:魏荣志,王玉珏,闫景龙.大鼠脊髓损伤模型研究进展概述[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):274-277.

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由高能量创伤引起脊柱骨折或脱位而导致的脊髓神经受损,目前世界范围内脊髓损伤导致的残疾达数百万人。损伤导致患者病损节段以下感觉、运动、自主神经功能缺失,造成社会和家庭沉重的负担^[1]。由于SCI后的病理生理机制复杂,目前疗效尚不理想。制作动物SCI模型来研究人类SCI机制及其治疗方法是现阶段研究SCI的主要手段。动物模型应反映人类SCI的临床病理过程和模式,并满足可重复、标准化的要求,也应允许进一步深入研究病理、生理及其他变化。本文系统全面地总结了大鼠SCI模型的种类及特点,首次阐述各模型的不足之处。

1 动物模型的选择及损伤部位选择

现阶段使用的动物模型为大鼠、小鼠、猫、犬、猪、灵长类动物等,使用频率最高的为小鼠。在SCI后小鼠与人类脊髓的病理学表现相似,都在损伤部位形成大的囊腔。小鼠不但脊髓解剖结构清楚,且局部感染相对少见,存活率高。此外,小鼠饲养成本低,易护理,功能分析技术成熟^[2]。由于这些原因,小鼠通常被用来进行SCI的病理学研究。小鼠因其基因与人类基因高度相似,常用于基因研究^[3]。灵长类动物的脊髓组织更接近人类脊髓,更适合SCI的研究,但因成本较高且涉及伦理问题,未能被普遍使用^[4]。猪、狗等大型动物是否可作为动物模型用于SCI的研究需进一步验证^[5]。

大鼠的颈髓及胸髓都可用于制作SCI模型,由于颈椎段脊髓损伤后死亡率较高^[6],且胸椎段脊髓切片较颈椎段切片便于染色观察灰质和白质的改变^[7],胸椎椎板咬除较方便,便于操作,所以SCI模型多选择胸段脊髓损伤。

2 大鼠SCI模型分类

出于不同的研究目的,通常有如下损伤模型:挫伤模型、挤压伤模型、牵拉与脱位模型、横断模

型、缺血模型、光化学模型、兴奋性毒性模型、电解质模型,见表1、图1。按照损伤形成的性质,可分为机械性损伤和化学损伤。

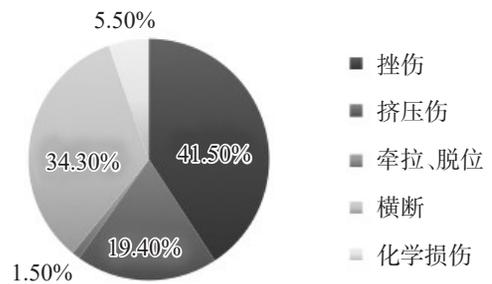


图1 常见SCI模型不同类型所占比例^[6]

2.1 机械性损伤

2.1.1 挫伤(contusion) 由于该模型和人SCI相似,故该模型常应用于研究人SCI后病理生理变化。实验性SCI研究的开始最早是在1911年由Allen采用重物坠击(Weight-dropping, WD)法,首次构建出SCI模型^[9]。此法简单易行,制作成本低,易于复制。常用于细胞移植、药物治疗及病理生理学研究,是最常用的大鼠SCI模型,其他撞伤所致的SCI也是依据Allen提出的损伤模型进行改进。缺点是落点不易精确确定,且不能很好地模拟由于椎体脱位或骨折后脱位所致的SCI^[10]。

①NYU/MASCIS 打击器(New York University impactor): NYU打击器是在1992年由Gruner首次设计使用^[11]。在目标节段水平进行椎板切除,用钳夹使脊髓稳定。将一根特定重量的棒(通常为10 g)从脊髓表面以上的预定精确高度下降,以造成相应程度的SCI。记录关键参数如高度、时间、撞击时的速度等。后来被Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study采用,更名为MASCIS打击器,并被广泛应用,在大鼠模型中产生了有效和可重复的损伤。该方法的不足之处在于撞击棒在最初的“重量反弹”后,会有在脊髓上的附加弹跳,导致进一步无法计算的影响,且对脊髓背侧的损伤大于腹侧^[12]。

表1 SCI模型的优缺点及适用研究类型

损伤模型	损伤装置/类别	优势	不足	适合研究类型
挫伤模型	NYU/MASCIS 打击器	模型简单,接近人类SCI	可造成二次损伤	挫伤模型研究SCI后神经元、神经胶质细胞的病理变化、再生规律和相互作用
	IH打击器	可控制力,避免二次损伤	操作难度大	
	气枪冲击器	微创,无需切除椎板和棘突,避免硬脊膜损伤	新技术,效果不确定	
挤压伤模型	钳夹伤	操作简单,设备便宜,能更好地模拟由骨折脱位引起的SCI	挤压瞬间实际施加的力以及和硬脊膜接触时的速度无法测定	挤压伤模型适合于脊神经再生和相关治疗性实验的研究
	脊髓捆绑术	不需要将椎板切除	新技术,效果不确定	
	脊髓压缩模型	设备便宜	缺乏SCI的急性成分	
	球囊压迫	简单且对周围结构造成损害小	缺乏SCI的急性成分	
牵拉、脱位模型	牵拉模型	再现医源性损伤	损伤程度不一致,操作复杂	研究脊髓牵张性损伤的发病机制
	脱位模型	再现脊柱脱位时损伤	损伤程度不一致,操作复杂	适合于研究脊柱脱位时SCI
横断模型	完全横断模型	操作简单,损伤较一致	模型与临床相关性差,重复性低,死亡率高	适用于轴突再生及重塑研究
	部分横断模型	操作简单,可进行两侧对比	易导致其他器官损伤	
缺血模型		制作简单,可重复性强	保持硬脊膜的完整性,甚至不必切开皮肤	研究脊髓的缺血及再灌注
光化学诱导模型		保持硬脊膜的完整性	临床相似性差,可能直接灼伤脊髓	损伤后分子机制研究
兴奋性毒性模型		保持硬脊膜的完整性	临床相似性差,不易控制损伤程度	研究SCI的病理生理学
电解伤模型		不需要将椎板切除	临床相似性差,不易控制损伤程度	研究中枢神经系统中神经元通路

此外,撞击棒打击时间没有得到精确控制。与所有的力学模型一样,如何精确地控制生物力学以产生一致和可复制的模型需要解决。

②IH打击器(Infinite horizon impactor): IH打击器最早由Scheff在2003年提出^[13],利用可控制的力来冲击,而非指定高度的重物下落来致伤。将步进电机与计算机相连接以施加可控的撞击,在预定的损伤部位进行椎板切除后,由打击器造成损伤,附加传感器直接测量打击器与脊髓组织之间的力。这将样本移动带来的误差降到最低。当预定的力阈值达到后,打击器立即自动取出尖端,并显示所传递的力的精确值,故该方法与NYU/MASCIS打击器相比优点是不会出现重量反弹现象^[14]。

③气枪冲击器(air gun impactor):气枪打击器是由Wiesław Marcol等在2012年建立的一种新型实验模型^[15]。它的原理是使用精确定向的高压气流产生SCI。方法是将胸10椎骨通过夹具固定在相邻椎骨上从而增加稳定性。使用口腔科磨钻在目标椎体的椎弓上开一个直径2 mm的孔,通过该孔插入和定位喷射器,使其接触硬脑膜,但不硬脑膜施加压力,然后“气枪”发射制造损伤。该方法借助计算机控制模块对损伤力进行精确控制,无需切除椎板和棘突,避免硬脊膜损伤。该方法的不足是由于技术较新,需更多实验来验证稳定性和可重复性。

2.1.2 挤压伤(Compression) 挤压伤模型是使用物体挤压脊髓,多使用动脉瘤夹。与挫伤相比,挤压伤使脊髓受相对略长时间的压迫,实质是一种挫伤-挤压模型,急性撞击后紧接着持续

压迫。这种损伤原理常见于骨折脱位和椎体爆裂性骨折引起的SCI。①钳夹伤(Clip compression):钳夹伤由Rivlin于1978年首次提出并使用,该方法使用动脉瘤夹来造成SCI^[16]。首先在脊柱的目标节段上进行椎板切除术,用动脉瘤夹在脊髓周围,用特定力闭合钳夹,产生急性损伤。不同闭合力的夹子产生不同的压力,从而造成不同程度的伤害。使用夹子的持续时间也可不同,产生不同程度的伤害。目的是复制临床上常见的持续脊髓压迫的效果,模型证明神经损伤的严重程度与压迫的严重程度和持续时间之间的关系。研究表明中等程度SCI模型能更好地评价运动功能恢复^[17]。钳夹伤模型的优点在于与临床上的急性SCI的病理生理更相似,适合于脊神经再生和相关治疗性实验的研究,同时可通过控制血管夹的压力和时间来对损伤进行分级,且模型制作成本较低^[18-20]。该方法的不足在于挤压瞬间实际施加的力以及和硬脊膜接触时的速度未知。②球囊压迫(balloon compression):球囊压迫最早由Tarlov在1958年用犬类制造SCI模型时首创使用^[21]。在目标脊柱水平进行椎板切除术,将一个连有气球的Fogarty导管穿过椎板切除区域,插入硬膜外或硬膜下间隙,然后通过导管向气球内注入空气或生理盐水。Khan和Griebel在1983年首次将该模型成功应用于大鼠^[22]。Wook-Hun等^[10]于2011年改良球囊压迫模型,无需切除椎板,闭合性损伤,接近大多数情况下人类SCI的机制。球囊压迫通常缺乏SCI的急性成分,可用来制造慢性的脊髓压迫模型,和临床上腰椎间盘突出症或椎管狭窄症的机制相似。该模型的优点是

简单且对周围结构造成最小损害^[23]。但其局限性在于难以标准化初始冲击,因为撞击时的速度及力不可记录,所以无法量化。

③脊髓捆绑术(spinal cord strapping method):脊髓捆绑是Da Costa在2008年率先使用的一种新技术^[24]。该方法通过椎间孔和硬膜外间隙插入一根弯曲的手术针,使其通过脊髓线前方,然后通过侧椎间孔并回到皮肤,使缝线缠绕在脊髓上。将脊髓压在黄韧带带上,一端缝合在实验装置的墙壁上,另一端通过一个简单的滑轮连接到悬吊的重量上,使重量下降造成压迫。该方法的优点是它不需要将椎板切除,此外,压缩力可以很容易地根据下降的重量来计算。但是由于是新兴模型,在损伤精确部位的持续重现性和伤害影响的程度还有待验证。④脊髓压缩模型(calibrated forceps-induced compression):脊髓压缩模型是Blight在1991年首次在豚鼠实验中使用校准钳来制造SCI^[25]。该方法首先对目标节段的椎板进行切除,然后使用一对改良的钳子将脊髓压缩到所需的厚度。脊髓压缩模型是一种简单且廉价的SCI模型,但是它缺乏钳夹压缩和挫伤模型所具有的急性冲击损伤的特质^[26]。因此,脊髓压缩模型无法再现人类急性SCI的机制,这限制了它的应用。

2.1.3 牵拉与脱位模型 ①牵拉模型(distraction):牵拉模型最早由Dabney等在2004年首次使用受控制的牵张力来模拟人类屈曲牵张SCI^[27]。牵拉模型与人类脊柱畸形矫正手术中使用矫形器械时可能造成脊髓牵张性损伤类似,为进一步研究脊髓牵张性损伤的发病机制及治疗奠定基础。该模型的不足之处是难以控制个体耐受性不一致所致的牵拉比率精确性。

②脱位模型(dislocation):脱位模型最早由Fiford在2004年提出,通过脊椎侧方移位使脊髓产生轴突和血管损伤,采用机电反馈控制装置将脊柱侧移对侧,通过电脑可以控制速度和侧移程度来控制损伤程度^[28]。损伤程度与机械位移相关,位移较大,导致较大的应变,从而导致更广泛的轴突和血管损伤。应用组织学和免疫组织学技术将力学参数与脊髓的病理损伤程度联系起来。该方法利用脊椎移动诱发SCI,这与临床中常见的脊椎脱位的发生机制相符合,适合此类疾病的研究。

2.1.4 横断模型 ①完全横断模型(full transection):在目标节段用显微刀片将脊髓完全横断,该模型确保损伤的绝对完全性,使评估干预措施对轴突再生和功能恢复的效果变得更容易。横断模型有助于研究神经营养因子、神经递质在SCI中的作用及电生理研究^[29],近年来也用于脊髓融合的研究^[30]。②部分横断模型(partial transection):在目标节段用显微刀片将脊髓部分横断,该模型模拟的损伤在临床上数量要比完全横断多,可用于检查不同脊髓束的运动功能和恢复,或在比较对侧和同侧病变时比较功能缺陷,可进行受损纤维和健康纤维的比较。该模型最近也被用于研究神经移植技术^[31],也常用于SCI后轴突再生能力和脊髓功能恢复及突触重塑的相关研究^[32]。

2.1.5 脊髓缺血模型(ischemic models) 大鼠缺血模型最早由LeMay在1987年建立^[33],切开胸骨前部后用动脉瘤夹夹主动脉造成主动脉短暂闭塞缺血,现已在灵长类动物、狗、猪、兔中建立脊髓缺血的实验模型。Moskowitz于2000年用此方法建立小鼠

脊髓缺血模型^[34]。主动脉弓加左锁骨下动脉交叉阻断引起脊髓缺血,为研究胸腹主动脉手术后SCI及其与并发症相关的潜在原因提供了模型。

2.2 化学损伤

2.2.1 光化学模型(photochemical models) 光化学诱导的缺血模型最早由Prado在1987年首次使用,该方法的优点在于无需对脊髓进行椎板切除或机械损伤。光化学损伤与挫伤和压迫性损伤有组织病理学上的相似之处,光化学损伤主要是由于微血管阻塞所致^[35]。最常用的是无毒的光敏染料二碘曙红,当二碘曙红被吸收到血流中,焦点光照激活局部染料时,自由基产生,这导致血管内皮损伤和血小板聚集,随后血管闭塞、水肿和组织坏死。在组织梗死的早期,脊髓表面和实质血管内的闭塞性血小板血栓直接抑制脊髓血流。该模型在神经损伤研究中发挥重要作用,虽然该模型与人SCI时的高能损伤模型有很大不同,但它可用于研究创伤后继发损伤,模拟创伤后的二级反应。该模型也成功地应用于小鼠,证明该模型的重复性和可靠性^[36]。

2.2.2 兴奋性毒性模型(excitotoxic models) 兴奋毒性模型最早由Yeziarski^[37]在1993年首次使用,通过向椎管内注射一些兴奋性毒素产生损伤。目前使用较多的是注射AMPA-代谢受体激动剂—使君子氨酸(quisqualic acid, QUIS)来制造模型,引起脊髓神经元丢失、空洞形成、星形细胞瘢痕形成和明显的炎症反应,与人SCI的病理表现类似^[38]。该方法不仅适合研究SCI的病理生理学,而且适合研究与损伤引起的感觉功能改变的中枢机制相关问题。

2.2.3 电解伤模型(electrolytic injury models) 电解伤模型最早由Wang等^[39]在2008年使用,在大鼠脊髓内插入一个精细的金属电极,通过大电流加热电极尖端来使目标区域的细胞加热而损伤,是用来研究中枢神经系统中神经元通路的模型。

3 大鼠模型的局限性

尽管目前SCI模型种类越来越多,但依旧在临床研究中具有局限性。人类SCI中受伤瞬间力量及速度均是未知的,伤者自身状况也存在明显差异。但是在动物研究中,要求尽量减少实验的变量,采用尽可能相同的重量、年龄、性别、遗传背景的动物,然后受到精确的生物力学损伤,并置于相同的条件下进行后期治疗和观察。实验动物模型与临床人类SCI的解剖位置有很大不同。实验性SCI部位多选择为胸部水平的脊髓,而在人类SCI中常为颈部^[40]。在动物模型中,很多模型需要切除椎板及周围肌肉韧带,造成额外损伤,但是人类SCI模型不涉及椎板切除,因此尚无法评估是否有继发脊柱畸形对脊髓的影响。实验模型的SCI后的功能评估主要通过运动评分来测定,如BBB评分只评估后肢功能,但无法测量疼痛、膀胱和胃肠功能。但人类很容易表达损伤所造成的疼痛和症状,同时胃肠道及泌尿系统的影响也便于检测。除此之外,SCI实验中常用的麻醉剂如戊巴比妥钠和异氟醚,已被证明可以减少缺血后的梗死体积,另一种常用麻醉剂氯胺酮已被证明能降低大鼠脑缺血损伤及组织病理学指标^[41],因此,在制作模型时需谨慎选择麻醉药品。

4 总结

动物模型对SCI的病理生理研究及药物研发具有重要意义。理想的SCI模型应具备以下4个方面的条件:临床相似性,即所用模型应尽量接近人类相应SCI的情况;可调控性,即可调整损伤强度;可操作性,即模型制作的步骤客观、易量化;可重复性,即可被他人复制模型,可信度高、可实施性强。SCI后脊髓的病理生理改变十分复杂,简化动物模型操作步骤,以准确、客观、定量复制出具有高度可重复性的动物SCI模型,从而能进一步加深对SCI机制的研究及相应治疗方法的研究。

参考文献

- [1] 董源基, 喻志源, 谢敏杰, 等. 脊髓损伤和炎症[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 142-145.
- [2] Shi P, Fang Y, Yu H. Bladder response to acute sacral neuromodulation while treating rats in different phases of complete spinal cord injury: a preliminary study[J]. *Int Braz J Urol*, 2015, 41: 1194-1201.
- [3] Munoz-Galdeano T, Reigada D, Del AA, et al. Cell Specific Changes of Autophagy in a Mouse Model of Contusive Spinal Cord Injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 164.
- [4] Kwon BK, Streijger F, Hill CE, et al. Large animal and primate models of spinal cord injury for the testing of novel therapies[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269: 154-168.
- [5] Mazensky D, Flesarova S, Sulla I. Arterial Blood Supply to the Spinal Cord in Animal Models of Spinal Cord Injury. A Review[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300: 2091-2106.
- [6] Li K, Nicaise C, Sannie D, et al. Overexpression of the astrocyte glutamate transporter GLT1 exacerbates phrenic motor neuron degeneration, diaphragm compromise, and forelimb motor dysfunction following cervical contusion spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 7622-7638.
- [7] Martin JH. Harnessing neural activity to promote repair of the damaged corticospinal system after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11: 1389-1391.
- [8] Sharif-Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al. Animal models of spinal cord injury: a systematic review[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55: 714-721.
- [9] Allen A. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: A preliminary report [J]. *J Am Med Assoc*, 1911, LVII: 878-880.
- [10] Chung WH, Lee JH, Chung DJ, et al. Improved rat spinal cord injury model using spinal cord compression by percutaneous method[J]. *J Vet Sci*, 2013, 14: 329-335.
- [11] Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 1992, 9: 123-126, 126-128.
- [12] Park JH, Kim JH, Oh SK, et al. Analysis of equivalent parameters of two spinal cord injury devices: the New York University impactor versus the Infinite Horizon impactor[J]. *Spine J*, 2016, 16: 1392-1403.
- [13] Scheff SW, Rabchevsky AG, Fugaccia I, et al. Experimental modeling of spinal cord injury: characterization of a force-defined injury device[J]. *J Neurotrauma*, 2003, 20: 179-193.
- [14] Streijger F, Beernink TM, Lee JH, et al. Characterization of a cervical spinal cord hemiconusion injury in mice using the infinite horizon impactor[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30: 869-883.
- [15] Marcol W, Slusarczyk W, Gzik M, et al. Air gun impactor--a novel model of graded white matter spinal cord injury in rodents[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2012, 28: 561-568.
- [16] Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat[J]. *Surg Neurol*, 1978, 10: 38-43.
- [17] 王玉珏, 梁华平, 刘晓奇, 等. 建立BALB/c小鼠脊髓钳夹伤后的运动学评价方法[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45: 229-233.
- [18] Khan M, Griebel R. Acute spinal cord injury in the rat: comparison of three experimental techniques[J]. *Can J Neurol Sci*, 1983, 10: 161-165.
- [19] Poon PC, Gupta D, Shoichet MS, et al. Clip compression model is useful for thoracic spinal cord injuries: histologic and functional correlates [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32: 2853-2859.
- [20] Chamankhah M, Eftekharpour E, Karimi-Abdolrezaee S, et al. Genome-wide gene expression profiling of stress response in a spinal cord clip compression injury model[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 583.
- [21] Tarlov IM, Klinger H, Vitale S. Spinal cord compression studies. I. Experimental techniques to produce acute and gradual compression[J]. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1953, 70: 813-819.
- [22] Khan M, Griebel R. Acute spinal cord injury in the rat: comparison of three experimental techniques[J]. *Can J Neurol Sci*, 1983, 10: 161-165.
- [23] Abdullahi D, Annuar AA, Mohamad M, et al. Experimental spinal cord trauma: a review of mechanically induced spinal cord injury in rat models[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28: 15-20.
- [24] Da CE, Carvalho AL, Martinez AM, et al. Strapping the spinal cord: an innovative experimental model of CNS injury in rats[J]. *J Neurosci Methods*, 2008, 170: 130-139.
- [25] Blight AR. Morphometric analysis of a model of spinal cord injury in guinea pigs, with behavioral evidence of delayed secondary pathology[J]. *J Neurol Sci*, 1991, 103: 156-171.
- [26] McDonough A, Monterrubio A, Ariza J, et al. Calibrated forceps model of spinal cord compression injury[J]. *J Vis Exp*, 2015, doi: 10.3791/52318.
- [27] Dabney KW, Ehrenshteyn M, Agresta CA, et al. A model of experimental spinal cord trauma based on computer-controlled intervertebral distraction: characterization of graded injury[J]. *Spine*, 2004, 29: 2357-2364.
- [28] Fiford RJ, Bilston LE, Waite P, et al. A vertebral dislocation model of spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21: 451-458.
- [29] Gossard JP, Delivet-Mongrain H, Martinez M, et al. Plastic Changes in Lumbar Locomotor Networks after a Partial Spinal Cord Injury in Cats [J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 9446-9455.
- [30] Kim CY, Sikkema W, Kim J, et al. Effect of Graphene Nanoribbons (TexasPEG) on locomotor function recovery in a rat model of lumbar spinal cord transection[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13: 1440-1446.
- [31] Alilain WJ, Horn KP, Hu H, et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury[J]. *Nature*, 2011, 475: 196-200.
- [32] Jacobi A, Loy K, Schmalz AM, et al. FGF22 signaling regulates synapse formation during post-injury remodeling of the spinal cord[J]. *EMBO J*, 2015, 34: 1231-1243.
- [33] LeMay DR, Neal S, Neal S, et al. Paraplegia in the rat induced by aortic cross-clamping: model characterization and glucose exacerbation of neurologic deficit[J]. *J Vasc Surg*, 1987, 6: 383-390.
- [34] Lang-Lazdunski L, Matsushita K, Hirt L, et al. Spinal cord ischemia. Development of a model in the mouse[J]. *Stroke*, 2000, 31: 208-213.
- [35] Prado R, Dietrich WD, Watson BD, et al. Photochemically induced graded spinal cord infarction. Behavioral, electrophysiological, and morphological correlates[J]. *J Neurosurg*, 1987, 67: 745-753.
- [36] Piao MS, Lee JK, Jang JW, et al. A mouse model of photochemically induced spinal cord injury[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 46: 479-483.
- [37] Yeziarski RP, Park SH. The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 157: 115-119.
- [38] Yeziarski RP, Liu S, Ruens GL, et al. Excitotoxic spinal cord injury: behavioral and morphological characteristics of a central pain model[J]. *Pain*, 1998, 75: 141-155.
- [39] Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions[J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 11959-11969.
- [40] Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB. Animal models in spinal cord injury: a review[J]. *Rev Neurosci*, 2008, 19: 47-60.
- [41] Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery[J]. *Anaesthesia*, 2004, 59: 954-959.

(本文编辑:王晶)