

脊髓损伤动物模型研究进展

刘彦君,赵炜疆

摘要 脊髓损伤致死率和致残率高、治疗耗费大且发病年龄呈现低龄化。现有脊髓损伤的临床治疗效果并不理想,给社会和家庭带来沉重负担。为进一步改进临床治疗手段,延长并提高脊髓损伤患者的寿命及生活质量,进一步明确脊髓损伤的病理生理机制必不可少。脊髓损伤的动物模型可较好地模拟脊髓损伤发生、发展过程,用以探讨脊髓损伤发病和治疗机制。目前已有多种不同的脊髓损伤模型用于脊髓发病机制和实验性治疗研究,本文对脊髓挫裂伤、脊髓压迫伤和脊髓横断伤等模型的应用和相关研究进展进行总结,为脊髓损伤模型的选择与制备提供参考。

关键词 脊髓损伤;动物;模型

中图分类号 R741;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220325

本文引用格式:刘彦君,赵炜疆. 脊髓损伤动物模型研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(1): 37-40.

Research Progress of Animal Models of Spinal Cord Injury LIU Yanjun, ZHAO Weijiang. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Jiangsu 214122, China

Abstract Spinal cord injury (SCI) is characterized by high morbidity and mortality, high treatment cost, and young age of onset. The current clinical treatment effect is not ideal, causing a heavy burden to both society and family. In order to further improve the clinical treatment methods, and prolong and improve the life quality of patients with SCI, it is necessary to further clarify the pathophysiological mechanisms of SCI. The animal models of SCI can better simulate different stages of SCI, so as to facilitate the exploration of related pathophysiological mechanisms. Several different SCI models have been used to clarify the pathogenesis and experimental therapeutic treatment of SCI. This review summarizes the research progress and application of spinal cord contusion, spinal cord compression injury and spinal cord transection injury models, so as to offer a reference for a suitable choice and preparation of an SCI model.

Keywords spinal cord injury; animal; model

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由外伤、感染、肿瘤等直接或间接因素引起的中枢神经系统创伤性病变,并发症严重。2016年的相关研究数据显示,全球范围内已有约950万人因SCI致残^[1]。在我国,SCI的发病率也在过去十年中急剧上升,每年每百万人中约有37人次患病,平均患病年龄范围为34.7~54.4岁,且男性患病人数多于女性患病人数^[2]。SCI发生后,患者失去对骨骼肌的控制以及损伤节段以下的感觉并且体温调节、膀胱和肠道功能损害,生活质量严重恶化^[3]。目前,SCI的临床治疗方法有限,主要采用骨折复位固定,辅以高压氧治疗、康复治疗 and 药物治疗降低继发性SCI^[4]。进一步明确SCI发生、发展机制对于改进治疗方案,完善治疗方法意义重大。建立一个统一标准的SCI动物实验模型,是实施SCI基础研究的前提^[5],但目前SCI动物实验模型较多,并无统一分型^[6,7]。根据具体的研究目的和实验条件正确选择科学、恰当的SCI实验模型进行相应的发病机制和实验治疗研究就显得尤为重要。本文旨在总结目前脊髓挫伤、压迫伤及横断伤三种常见SCI类型的动物模型研究进展,并对各类模型的优缺点进行探讨,为SCI的动物实验模型选择提供参考,有助于进一步明确SCI发病机

制、探寻更有效的治疗方案并向临床转化。

1 SCI病理表现

临床和实验研究表明,SCI作为一种致残率、致死率高且伴有严重并发症的中枢神经系统疾病,可分为原发性和继发性两种损伤^[8,9]。原发性损伤是最初创伤事件物理作用力的结果,往往是损伤严重程度最重要的决定因素^[10]。这些物理作用力会造成脊髓挫伤、压迫伤和横断伤等损害,引起损伤部位神经元、轴突和血管损伤以及胶质细胞增生等病理改变^[11]。继发性损伤时,神经组织损伤的范围进一步扩大,神经功能缺陷与预后加重,出现脊髓血液供应阻断、炎症、神经细胞坏死与凋亡以及星形胶质细胞增生等病理变化^[11-13]。随着损伤部位炎症不断发展,细胞外基质重塑、胶质瘢痕逐渐形成^[14]。

2 实验动物选择

构建SCI动物模型时,动物的选择应当尽可能满足实验目的及要求,保证实验的稳定性、标准性以及可比性。目前,SCI实验中,常选用的实验动物主要包括灵长类动物和非灵长类动物两大类。猕猴、猿、大猩猩等灵长类动物,因在解剖学、生理学、

作者单位

江南大学无锡医学院

江苏 无锡 214122

基金项目

国家自然科学基金面上项目(硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPGs)结合肽联合激动型L1抗体治疗脊髓损伤实验研究,No. 8147127

9;激动型神经细胞粘附分子L1治疗小鼠脊髓损伤实验研究,No. 8117113

8);江苏省双创计划(基于关键靶蛋白筛选小分子化合物治疗阿尔茨海默病,No. JSSCRC 20

21533);江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目(神经调节蛋白2(NRG2)治疗小鼠脊髓损伤及相关机制研究,No. 20211

0295144Y)

收稿日期

2022-04-11

通讯作者

赵炜疆

weijiangzhao@

jjiangnan.edu.cn

病理学以及基因分子学上具有与人类高度同源性的优点,模拟效果与人类SCI一致性高,是构建SCI模型的理想实验动物^[15]。然而,选择灵长类动物构建SCI模型也存在诸多限制,例如复杂的伦理问题、严格的实验基础设施要求以及高昂的运营成本和护理成本,因此在实际SCI模型构建中,灵长类动物的使用并不普遍^[15,16]。非灵长类动物(如猪、犬、鼠等)也较常应用于SCI的模型构建。其中,猪的脊髓具有一些类似于人脊髓的解剖学特征,以此构建的模型能够用于测试硬膜外和鞘内注射物质的效果^[17]。诱导犬SCI也是较常用的实验方法,如利用软骨营养不良犬模型(自发性急性SCI)进行临床前试验,可为我们提供筛选潜在SCI治疗方法的机会。犬的SCI机制与人类患者相似,表现为脊椎骨折-脱臼和椎间盘突出,这两种损伤均会引起脊髓腹侧的混合挫伤-压迫性损伤,故利用犬构建SCI模型在病理学改变、功能评估以及结论方面都具有良好的与人类脊髓损伤的可比性^[18,19]。尽管猪、犬类模型曾被普遍应用于SCI研究,但随着技术和装置的发展,啮齿类动物SCI尤其是鼠类动物模型得到了极大的改进,并在近三十年来逐步完善,广泛应用。该类模型可以较好模拟SCI,且损伤后的病理表现标准化,具有较好重复性,已广泛应用于SCI相关研究^[15]。

3 SCI模型

3.1 脊髓挫伤模型

作为目前应用最多的造模方式,脊髓挫伤模型的损伤外力作用于脊髓的时间相对较短,可较好模拟临床上发生急、损伤作用时间短的SCI^[20],用于研究SCI后星形胶质细胞增生、炎症反应以及神经元的病理生理变化和再生规律^[21]。Allen首次采用重物坠击法构建此类模型^[22],即通过将质量不同的砝码自预先设定的高度垂直释放,产生的撞击力作用于事先暴露的目标脊髓节段硬脊膜从而构建脊髓挫伤模型。该类模型可以通过调整砝码下落的高度以及砝码的质量使脊髓受到不同程度的损伤,构建SCI的梯度损伤模型^[23]。在各类SCI模型中,利用重物坠击法制备的SCI模型因其与临床上由脊柱骨折脱位造成的SCI原理类似,且简单易操作,制作成本低,易于复制,接受度较高^[24]。但此模型的打击精度控制较难,一致性差,对于因椎体脱位或骨折脱位所致的SCI模拟性较低^[24,25]。后人在Allen基础上对重物坠击法构建的SCI模型进行了不断改进,目前常用的脊髓挫伤模型主要由以下几种打击器构建,见表1。

3.1.1 纽约大学(NYU)打击器 NYU打击器是Gruner于1992年首次设计并投入使用,又名MASCIS打击器^[26]。使用NYU打击器时,首先需要确定目标脊髓节段水平,并在该水平切除椎板,同时可借助钳夹来保证脊髓的稳定性,然后利用一根特定重量的撞击棒从预先设定的固定高度下落,造成对应程度的SCI。实验过程中,需要记录棒下落的高度、下落的时间以及撞击脊髓时的速度等关键参数^[21]。NYU打击器构建的脊髓挫伤模型简单,且接近人类SCI,广泛应用于相关研究,但此模型的不足之处在于撞击棒的反弹可能会对脊髓造成二次损伤。相关研究表明,撞击棒在脊髓上的附加弹跳对脊髓背侧的损伤大于

腹侧^[27]。

3.1.2 水平(IH)打击器 IH打击器是Scheff于2003年提出的^[28]。区别于NYU打击器采用从固定高度使重物下落致SCI,IH打击器则通过施加一个可以控制的力作用于对应的暴露脊髓造成SCI。该打击器通过与计算机相连接的电机在预先切除椎板暴露脊髓的既定部位施加可控撞击力后造成SCI,并可通过传感器直接测量脊髓组织与打击器间的撞击力^[21]。IH打击器与NYU打击器相比,其优点是撞击力可控,有效避免了二次反弹造成难以计算的损伤,且打击部位较为精确,可减少样本移动带来的误差,但此方法操作难度较大,施加力的范围较小。由于撞击力依靠电机来控制,达到预先设定的作用力后即刻收回,作用时间相对较短,无法持续,导致对临床上SCI的病理生理改变的模拟度较差,且构建梯度损伤的难度也较大^[29,30]。

3.1.3 空气打击器 空气打击器最早于2012年由Wieslaw Marcol等建立^[26]。该打击器可利用相应的计算机模块对作用于脊髓的打击力进行精确控制,通过定向精准的高压气流作用于脊髓,构建SCI模型。不同于NYU打击器和IH打击器,该方法无需切除椎板和棘突,因而避免对脊髓硬脊膜造成损伤,但该类打击器造模的稳定性和可否重复性仍需更多实验结果进行验证^[21]。

3.2 脊髓压迫伤模型

慢性压迫性SCI常见于颈椎病、腰椎间盘突出、椎管内肿瘤和后纵韧带骨化等疾病^[31-33]。目前,用于探究慢性SCI的动物模型主要有钳夹压迫模型、螺钉压迫模型、吸水性材料压迫模型、肿瘤植入模型和Twy小鼠模型等。其中,钳夹压迫模型作为一种应用最为广泛的模型,最早由Rivlin于1978年报道。该类模型使用特制的夹子直接钳夹脊髓,通过夹子上的弹簧可对夹闭时力的大小以及钳夹时间进行控制。此后,有研究发现,医用脑动脉瘤临时阻断夹钳夹力恒定为70 g,且阻断夹内面设计为无创结构,不会引起脊膜、脊髓锐性切割损伤,用其垂直钳夹脊髓可以建立一种钳夹力恒定且损伤小的脊髓压迫伤模型^[34]。螺钉压迫模型则可产生一种脉冲式的缓慢压迫,但是不能完全模拟脊髓慢性损伤的过程^[35,36]。吸水性材料大多在两周内产生压迫,但因其直接与脊髓接触,可产生脊髓压迫以外的其他影响,严重削弱了动物模型的质量^[37,38]。肿瘤细胞植入模型的优点是能够反映脊髓慢性压迫的过程,但是肿瘤细胞的侵袭可对脊髓造成直接影响^[39]。Twy小鼠因可逐渐形成颈椎体高度骨化和腰椎骨质疏松,是所有模型中最能模拟慢性SCI过程的动物模型,然而也存在造模不稳定、难以进行推广的问题^[40]。由此可见,针对慢性压迫性SCI的动物模型,虽然已有多种构建手段,但仍存在急需解决的问题,需继续探究并加以完善,见表2。

3.3 脊髓横断伤模型

3.3.1 完全横断模型 预先暴露目标脊髓节段以后,通过显微刀片完全切断脊髓来模拟SCI,可用于研究SCI后轴突的再生与重塑^[21]。相关研究表明脊髓完全横断后,残存的神经纤维也能够促进动物后肢的运动功能明显恢复,来源腹侧脊髓的神经纤维如果能够残存5%就可能使动物后肢的行走能力和负重能力

表1 三种打击器比较

	造模方式	优点	缺点
NYU打击器	重物撞击	简单、模拟性好	存在二次伤害
IH打击器	可控的力	可控、有效避免二次损伤、打击部位精确、误差小	操作难度大、参数设置范围小、模拟性较差、不易建立梯度损伤模型
空气打击器	高压气流	控制精准、可避免损伤硬脊膜、操作简便	稳定性和可重复性待验证

表2 脊髓压迫伤模型比较

	造模方式	造模时间	优点	缺点
钳夹压迫模型	特制夹子直接钳夹脊髓	可以调节,一般较短	力、时间可控,损伤小	--
螺钉压迫模型	不断旋紧螺钉施加逐渐增大的压迫力	每隔一定时间,旋紧一圈螺钉逐渐达到目标压迫程度,时间长,但可控	产生脉冲式的缓慢压迫	不能完全模拟损伤过程
吸水材料压迫模型	吸水材料(如聚乙烯醇海绵)吸收液体膨大(可至三倍),逐渐压迫脊髓组织	时间较长且不受人为调节	渐进式压迫	时间长、材料影响脊髓
肿瘤植入模型	注射肿瘤细胞至硬脊膜外,随肿瘤生长不断压迫脊髓组织	时间长且随肿瘤生长情况而定,不受人为控制	反应慢性压迫过程	肿瘤侵袭直接影响脊髓
Twy动物模型	Twy小鼠可于锥体后方或后外侧形成自发性钙化沉积压迫周围脊髓	时间更长,不受人为控制(4~6月龄较明显)	自发性,无创,无先天性神经异常,模拟性好	成模不稳定,成模时间过长

得到一定程度的恢复^[41]。因此,在完全横断模型的构建过程中必须确保目标节段的损伤完全、无未损伤神经纤维残留,方能确保相应结果的可靠性。作为一种重要的造模方式,完全横断模型可重复性高、操作简单^[29]。然而,由于完全横断脊髓,后续可引发动物较严重的并发症,造模后动物死亡率达到60%~70%,导致其应用范围受限,不能长时间观察脊髓功能的重塑与康复^[42]。

3.3.2 部分横断模型 与脊髓完全横断相比,临床上更常见的是脊髓部分横断的情况^[43]。脊髓部分横断时,可引起横断部分脊髓束对应的功能损伤甚至丧失。该模型制备方法与完全横断模型类似,均需提前暴露目标脊髓节段,并使用显微刀片将一侧脊髓切断。与完全横断模型强调脊髓必须全部切断,避免功能性神经纤维残留不同,部分横断模型只需要保证部分脊髓被切断。该类模型可辅助研究SCI后脊髓病变侧功能的缺陷和相应脊髓束的修复及运动功能恢复情况。相关研究表明,此类模型也可用于SCI后轴突再生能力、神经移植技术和脊髓功能恢复及突触重塑的实验研究^[43,44]。

4 总结

各类SCI模型均具有各自优点,但由于人类SCI机制复杂,目前尚无任何一种SCI动物模型能够完全模拟人类SCI的病理改变特点,具有较大局限性。本研究总结分析了脊髓挫伤、压迫伤以及横断伤三种类型SCI模型的特点,可为临床上常见急慢性SCI的机制及治疗研究提供动物模型的选择参考。SCI相关研究对于促进SCI患者神经功能恢复、延长患者寿命具有相当深远的意义,是当今医学研究领域的热点与焦点,因此,在动物

模型广泛应用于相关研究的过程中,仍需不断努力,构建理想模型,为探索SCI的发病和治疗机制提供新的方案,推进SCI治疗的临床转化。

参考文献

[1] GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18: 56-87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.

[2] 陈星月, 陈栋, 陈春慧, 等. 中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18: 143-150. DOI: CNKI:SUN:ZZXZ.0.2018-02-004.

[3] Karlsson AK. Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs[J]. Prog Brain Res, 2006, 152: 1-8. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)52034-X.

[4] Gu N, Niu JY, Liu WT, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates neuropathic hyperalgesia in rats and idiopathic trigeminal neuralgia in patients[J]. Eur J Pain, 2012, 16: 1094-105. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00113-X.

[5] 尚云龙, 李一帆, 宁云峰, 等. 大鼠脊髓损伤模型的解剖学参考定位[J]. 解剖学研究, 2013, 6: 412-414.

[6] Baydin A, Cokluk C, Aydin K. A new minimally invasive experimental spinal cord injury model in rabbits[J]. Minim Invasive Neurosurg, 2007, 50: 170-172. DOI: 10.1055/s-2007-985375.

[7] Fukuda S, Nakamura T, Kishigami Y, et al. New canine spinal cord injury model free from laminectomy[J]. Brain Res Brain Res Protoc, 2005, 14: 171-180. DOI: 10.1016/j.brainresprot.2005.01.001.

[8] Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury[J]. Brain Pathol, 1995, 5: 407-413. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619-X.

[9] McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury[J]. Lancet, 2002, 359: 417-425. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07603-1.

[10] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic Spinal Cord

- Injury-Repair and Regeneration[J]. Neurosurgery, 2017, 80: S9-S22. DOI: 10.1093/neuros.
- [11] O'Shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair[J]. J Clin Invest, 2017, 127: 3259-3270. DOI: 10.1172/JCI90608.
- [12] Yip PK, Malaspina A. Spinal cord trauma and the molecular point of no return[J]. Mol Neurodegener, 2012, 7: 6. DOI: 10.1172/JCI90608.
- [13] Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems[J]. J Neurotrauma, 2004, 21: 429-440. DOI: 10.1089/089771504323004575.
- [14] 宗委峰, 喻志源, 骆翔. 脊髓胶质瘢痕的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 649-652. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200227.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.008.
- [16] Cizkova D, Murgoci AN, Cubinkova V, et al. Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies[J]. Neurochem Res, 2020, 45: 134-143. DOI: 10.1007/s11064-019-02800-w.
- [17] Lee JH, Jones CF, Okon EB, et al. A novel porcine model of traumatic thoracic spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30: 142-159. DOI: 10.1089/neu.2012.2386.
- [18] Jeffery ND, Smith PM, Lakatos A, et al. Clinical canine spinal cord injury provides an opportunity to examine the issues in translating laboratory techniques into practical therapy[J]. Spinal Cord, 2006, 44: 584-593. DOI: 10.1038/sj.sc.3101912.
- [19] Lim JH, Jung CS, Byeon YE, et al. Establishment of a canine spinal cord injury model induced by epidural balloon compression[J]. J Vet Sci, 2007, 8: 89-94. DOI: 10.4142/jvs.2007.8.1.89.
- [20] Zhang N, Fang M, Chen H, et al. Evaluation of spinal cord injury animal models[J]. Neural Regen Res, 2014, 9: 2008-2012. DOI: 10.4103/1673-5374.143436.
- [21] 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: 274-277. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181205.
- [22] 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, 57: 878-880. DOI: 10.1001/jama.1911.04260090100008.
- [23] Nakae A, Nakai K, Yano K, et al. The animal model of spinal cord injury as an experimental pain model[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 939023. DOI: 10.1155/2011.
- [24] Vijayaprakash KM, Sridharan N. An experimental spinal cord injury rat model using customized impact device: A cost-effective approach[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2013, 4: 211-213. DOI: 10.4103/0976-500X.114607.
- [25] 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. DOI: 10.4142/jvs.2013.14.3.329.
- [26] Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat[J]. J Neurotrauma, 1992, 9: 123-126. DOI: 10.1089/neu.1992.9.123.
- [27] 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. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.06.018.
- [28] 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. DOI: 10.1089/08977150360547099.
- [29] 刘媛, 龙在云, 李森. 创伤性脊髓损伤动物模型研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2020, 4: 475-480. DOI: CNKI:SUN:LCSK.0.2020-04-020.
- [30] 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. DOI: 10.1089/neu.2012.2405.
- [31] Matsunaga S, Sakou T. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: etiology and natural history[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37: E309-314. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318241ad33.
- [32] Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review[J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 61-71. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1211.
- [33] Ando T, Yanagi T, Itoh T, et al. ["Dynamic" MR imaging of the cervical cord in patients with cervical spondylosis and ossification of the posterior longitudinal ligament--significance of dynamic cord compression] [J]. Rinsho Shinkeigaku, 1992, 32: 30-36.
- [34] 李经辉, 黄辉, 吴海鹰, 等. 钳夹型急性大鼠脊髓损伤模型的建立与评价[J]. 昆明理工大学学报, 2012, 37: 67-71, 75.
- [35] Gooding MR, Wilson CB, Hoff JT. Experimental cervical myelopathy. Effects of ischemia and compression of the canine cervical spinal cord[J]. J Neurosurg, 1975, 43: 9-17. DOI: 10.3171/jns.1975.43.1.0009.
- [36] Sun Y, Zhang L, Fu Y, et al. Establishment of a rat model of chronic thoracolumbar cord compression with a flat plastic screw[J]. Neural Regen Res, 2016, 11: 963-970. DOI: 10.4103/1673-5374.184496.
- [37] Yamaguchi K, Murakami M, Takahashi K, et al. Behavioral and morphologic studies of the chronically compressed cauda equina. Experimental model of lumbar spinal stenosis in the rat[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1999, 24: 845-851. DOI: 10.1097/00007632-199905010-00003.
- [38] Holly LT, Blaskiewicz D, Wu A, et al. Dietary therapy to promote neuroprotection in chronic spinal cord injury: Laboratory investigation[J]. J Neurosurg Spine, 2012, 17: 134-140. DOI: 10.3171/2012.5.SPINE1216.
- [39] 任恩惠. 慢性压迫性脊髓损伤动物模型构建以及神经细胞状态的探究[D]. 兰州大学, 2021. DOI: 10.27204/d.cnki.glzhu.2020.001003.
- [40] Baba H, Maezawa Y, Imura S, et al. Quantitative analysis of the spinal cord motoneuron under chronic compression: an experimental observation in the mouse[J]. J Neurol, 1996, 243: 109-116. DOI: 10.1007/BF02443999.
- [41] 贺丰, 俞兴, 穆晓红, 等. 新型脊髓完全横断缺损模型大鼠的建立[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20: 635-639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.05.005.
- [42] 李景德, 卢培刚. 脊髓3/4横断伤动物模型的建立及其电生理评价[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16: 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2012.02.015.
- [43] Alilain WJ, Horn KP, Hu H, et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury[J]. Nature, 2011, 475: 196-200. DOI: 10.1038/nature10199.
- [44] 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. DOI: 10.15252/embj.201490578.

(本文编辑:王晶)