

综述

高压氧治疗脊髓损伤机制的研究进展

The progress of the mechanism of hyperbaric oxygen therapy for spinal cord injury

孙文志, 鲁世保

(首都医科大学附属北京朝阳医院骨科 100020 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.12.10

中图分类号: R683.2, R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-12-1116-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可分为原发性损伤和继发性损伤,手术治疗可解除脊髓受压等原发性损伤,但无法改变已经损伤脊髓的缺血缺氧、炎症等病理变化。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)能够减少 SCI 继发性损伤,最大限度地保留受损脊髓残存的结构和功能,有效促进脊髓功能恢复,缩短治疗时间,降低致残率,明显提高患者的生活质量,已成为综合治疗 SCI 不可或缺的重要方法^[1]。现就 HBO 治疗 SCI 机制的研究进展综述如下。

1 对炎症反应的影响

炎症反应在 SCI 后的系列变化中起重要作用,且过度的炎症反应可能阻碍了神经再生和修复的正常进行^[2]。王波等^[3]采用改良 Allen's 法制作大鼠不完全 SCI 模型,术后 14d 应用 ELISA 法测定局部损伤组织中炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、 γ -干扰素的含量显著增高。胥正泉等^[4]应用放射免疫检测技术测定 SCI 后 4h、12h、1d、3d 及 5d 大鼠外周血中 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 IL-10 的含量, TNF- α 伤后即显著升高,1d 后表达下降; IL-6、IL-8 在伤后 4h 显著升高,且在 1d 时达到一个较高的峰值; IL-10 则在伤后缓慢持续升高。Tai 等^[5]发现 HBO 治疗可显著减少 SCI 后 IL-1 和 TNF- α 产生,增加 IL-10 表达。

基质金属蛋白酶类(MMPs)为 Zn²⁺构成的肽链内切酶家族中的一员,其中 MMP-2 和 MMP-9 在继发性 SCI 后炎症反应中发挥着重要作用, MMP-9 含量在 SCI 后 6h 明显升高,24h 达到高峰^[6]。Yang 等^[7]研究发现 SCI 后 4h MMP-9 表达增多, HBO 治疗组 48h、72h、5d 其表达明显降低,而 HBO 对 MMP-2 有双向影响,说明 HBO 能够通过调控 MMP-2 及 MMP-9 表达,进而减轻继发性 SCI 后的炎症反应。研究发现,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是无菌性炎症或炎症反应中一种迟发性炎症介质,当炎症细胞被 TNF- α 等炎症因子激活后, HMGB1 便会从细胞核释放到细胞质,与受体结合促进糖基化终产物形成;核因子 κ B(NF- κ B)

为一种炎症反应的重要因子,其通过一系列信号传导通路被激活后,进而激活 TNF- α 、IL-1 及其他炎症因子^[8]。Yang 等^[9]将大鼠随机分为假手术组、假手术后 HBO 治疗组、SCI 组和 SCI 后 HBO 治疗组,分别在建模后 1d、3d、7d、14d 测量 HMGB1 及 NF- κ B 水平; SCI 组 HMGB1 及 NF- κ B mRNA 及蛋白质表达比假手术组明显升高; HBO 治疗后 HMGB1 mRNA 及蛋白质表达开始降低, 7d、14d 明显降低; SCI 后 HBO 治疗组 NF- κ B mRNA 及蛋白质表达在 3d、7d、14d 明显降低,说明 HBO 也可能通过减少 HMGB1 及 NF- κ B 表达来降低脊髓继发性损害。

一氧化氮(NO)是一种重要的信号传递分子,在哺乳动物生理及病理新陈代谢中起重要作用,同时与脊髓继发性损伤及炎症产生有关,而一氧化氮合酶(iNOS)与 NO 的产生密切相关^[9,10]。Huang 等^[10]将 36 只 SD 大鼠随机分为对照组、单纯 SCI 组、SCI 后 HBO 治疗组,使用逆转录酶-聚合酶链反应及免疫组化分别检测 iNOS mRNA 及蛋白质表达,重氮比色法测定血清中 NO 浓度,单纯 SCI 组 iNOS mRNA 及蛋白质表达、血清中 NO 浓度比对照组明显增多, SCI 后 HBO 治疗组比单纯 SCI 组明显降低, HBO 治疗可能通过影响 iNOS mRNA-iNOS-NO 信号转导来减少 NO 含量。薛磊等^[11]选取 70 只 SD 大鼠随机分为 SCI 组、SCI 后 2h HBO 治疗组、SCI 后 4h HBO 治疗组、SCI 后 6h HBO 治疗组、SCI 后 8h HBO 治疗组,均采用改良 Allen's 法制成 T8~T9 急性 SCI 模型, HBO 组行 HBO 治疗每日 1 次,连续 7d,在 HBO 治疗结束后 24h 内处死所有大鼠取材,取材后用重氮比色法测定 iNOS 表达量,用硝酸还原酶法测定 NO 含量,结果表明大鼠急性 SCI 后 8h 开始 HBO 治疗与损伤后 2h、4h、6h 开始 HBO 治疗相比,在抑制 iNOS 和 NO 的过量生成方面有更为突出的作用。

2 对细胞凋亡的影响

1997 年 Crowe 等^[12]报道成熟大鼠 SCI 后出现了典型的创伤性坏死,细胞凋亡发生在损伤后 6h~3 周,且脊髓白质区尤为明显;成熟猴子 SCI 后远程纤维束中发现了凋亡细胞。Liu 等^[13]用重物坠落法制作大鼠 SCI 模型,发现伤后 4h 出现以白质胶质细胞为主的凋亡,伤后 24h 达高峰期;

在伤后 7d 再次出现细胞凋亡高峰,此时主要是少突胶质细胞凋亡。王晓红等^[14]应用 TUNEL 方法标记 HBO 治疗的损伤脊髓细胞凋亡情况,结果显示凋亡细胞在伤后 6h 即出现在脊髓组织中,HBO 治疗组治疗后 12h、24h、72h TUNEL 阳性细胞显著减少。Lu 等^[15]将 SD 大鼠随机分为 HBO 预处理组、低压氧预处理对照组、正常气压对照组,分别行 SCI 且分别对损伤部位脊髓组织切片行免疫组织化学染色检验,发现 HBO 预处理可明显减少大鼠 SCI 后神经细胞的凋亡。

Bcl-2 基因是一种原癌基因,具有抑制细胞凋亡的作用,在 SCI 后其表达升高;而 Bax 具有促进细胞凋亡的作用,脑损伤时应用 HBO 治疗可促进脑组织中 Bcl-2 蛋白表达,有助于神经功能恢复^[16]。王岩峰等^[17]将雌性 Wister 大鼠随机分为假手术组、损伤组和实验组,采用 Allen's 法制作大鼠 SCI 模型,术后实验组进行 HBO 治疗,损伤组和假手术组动物常规饲养,分别于术后 8h、1d、3d、7d 取材,进行常规 HE 和免疫组织化学染色,观察脊髓组织学及 Bcl-2 蛋白表达情况,假手术组偶见 Bcl-2 阳性表达,损伤组和实验组均可见 Bcl-2 表达,实验组 Bcl-2 阳性表达较高,与损伤组相比有显著性差异($P<0.05$),证实 HBO 可能通过增加 SCI 后 Bcl-2 蛋白表达抑制神经细胞凋亡,从而对 SCI 起到治疗作用。也有研究^[18]发现在脊髓缺血再灌注损伤前应用 HBO 预处理可增加正常脊髓中过氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性和 Bcl-2 蛋白表达,可使神经元和胶质细胞对继发性缺血、缺氧产生耐受,可减少 SCI 后神经细胞的凋亡。张玉强等^[19]将雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组和 HBO 预处理组,其中模型组根据 Allen's 打击原理制作 SCI 模型,不做任何治疗,HBO 预处理组在 10d 内对大鼠进行 5 次、每次 1h 的 HBO(0.25MPa,纯氧)治疗后,再建立 SCI 模型,免疫组化检测显示假手术组大鼠脊髓组织中 Bcl-2 和 Bax 表达较少;模型组和 HBO 预处理组大鼠损伤脊髓组织中均可见不同程度的 Bcl-2 和 Bax 阳性表达,但经 HBO 预处理的大鼠损伤脊髓组织中 Bcl-2 表达增加($P<0.05$),而 Bax 表达减少($P<0.05$),提示 HBO 预处理能够增强 Bcl-2 的表达同时降低 Bax 的表达。

半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶家族(cysteine-aspartate specific protease, Caspase)各亚群对凋亡相关的活性蛋白有抑制或裂解作用,从而调控细胞凋亡^[20]。其中, Caspase-3 是多种凋亡途径的共同下游效应部分,是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路^[21]。刘芳等^[22]采用凋亡细胞检测法检测凋亡细胞,免疫组化法检测 Fas/FasL 和 Caspase-3 表达,光镜下观察并计数分析发现,SCI 后 Caspase-3 表达增多,于伤后第 3 天达到高峰,此后虽呈下降趋势,但在伤后第 14 天仍见表达,HBO 治疗可通过下调 Fas/FasL 来减少 Caspase-3 的表达,最终减少细胞凋亡,起到保护神经细胞的作用,同时发现 SCI 后干预细胞凋亡减少继发性损伤有一定的时间窗,HBO 治疗 SCI 以损伤后 3d 内开始治疗为最佳。

缝隙连接是相邻细胞的细胞质连接的细胞内通道,也是神经胶质网发挥功能必不可少的结构,其可允许离子、代谢物、第二信使通过。Connexin43(CX43)是构成中枢神经缝隙连接的主要蛋白,其在中枢神经系统损伤后表达增多,并在中枢神经系统损害中发挥一定作用^[23]。Liu 等^[24]对 SCI 后 SD 大鼠分别给予 HBO 及观察处理,取损伤处脊髓组织做蛋白印迹和即时聚合酶链反应后发现,HBO 组大鼠 CX43 及其 mRNA 水平在 SCI 后 3d 和 7d 时明显降低,说明 HBO 治疗可能通过抑制 CX43 表达来减少细胞凋亡和炎症反应,进而促进 SCI 后大鼠神经功能恢复。

3 对神经再生与修复的影响

研究表明,HBO 治疗对 SCI 后神经系统的康复有促进作用^[9,24];HBO 处理组 BBB 评分明显高于单纯 SCI 组。

HBO 预处理可以诱导巢蛋白高表达和星形胶质细胞增生^[25]。血管内皮生长因子(VEGF)为一种特异的多肽类蛋白,在 SCI 后星形胶质细胞中 VEGF mRNA 水平明显增高^[26]。越来越多的证据表明,VEGF-A 还具有营养神经、保护神经、促进神经再生的功能^[27]。Liu 等^[28]的研究表明,通过锌指蛋白转录因子激活 VEGF-A,能够治疗 SCI 及其他类型神经损伤。成年大鼠脑损伤后,VEGF 能够促进脑室下区神经祖细胞增殖和移行,促进纹状体神经再生和新生神经元成熟^[29]。Zheng 等^[30]对两组出生 7d 小鼠行左侧颈动脉结扎,然后 2h 低氧处理(8%O₂, 37℃),分别连续 3d 注射 VEGF 腺病毒载体和缓冲剂(PBS),两组体重及 VEGF 蛋白表达明显增多,VEGF 组 TUNEL 阳性细胞显著减少,神经功能恢复更好,这些结果均表明缺血性脑损伤后新生小鼠神经系统大量表达的 VEGF 具有保护神经系统和促进神经功能恢复的作用。对 SCI 后两组大鼠分别给予 HBO 治疗与观察处理,蛋白印迹和即时聚合酶链反应表明 HBO 组大鼠 VEGF 表达水平比对照组明显增高^[24,30]。说明 HBO 可能通过增加 VEGF 表达进而促进神经再生与修复。

此外,刘海等^[31]分别以 BrdU 和 Nestin 作为神经干细胞的增生标记物,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(neuro-specific enolase, NSE)作为神经干细胞分化的标记物,通过电镜及免疫组化检查发现,HBO 能使动物源性神经干细胞增殖、分化加强。神经生长相关蛋白(GAP-43)是神经组织特异性磷酸蛋白,分布于神经元、再生的雪旺细胞和神经胶质细胞,被认为是神经元轴突生长发育和可塑性的分子标志物^[32]。Brkic 等^[33]通过免疫组化发现 HBO 治疗能够诱导损伤区周围神经元 GAP-43 大量表达,进而促进神经生长修复。

4 对血管再生的影响

Serban 等^[34]报道 VEGF 可通过转录因子(HIF)-1 α /VEGF 信号通路促进血管再生。刘子生等^[35]将雌性 SD 大鼠分为 SCI 组、SCI 后 HBO 治疗组和假手术组,各组分别于

造模后 1d、1 周、2 周、4 周和 8 周取材,免疫组化染色及图像分析检测组织中 VEGF 含量,VEGF 在 SCI 后 1d 表达增多,受伤区中心的中央区 and 边缘区血管形成,血管密度在受伤区最高,1 周后下调,HBO 治疗后 VEGF 主要分布于损伤坏死组织周围并逐渐向坏死组织内生长,表达显著增强,这可能与 HBO 促进血管成纤维细胞的活动和分裂以及胶原纤维的形成从而促进侧支循环加快形成有关。

5 其他

5.1 对骨钙流失的影响

童敏等^[36]将 55 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组及高压氧组,其中假手术组仅行椎板切除术,其余两组行 T10 椎板水平脊髓完全横切术,模型组及假手术组均予常规护理,高压氧组于术后第 3h 给予高压氧治疗,10d 一个疗程,共 3 个疗程,分别于建模后 1~6 周末检测血钙、血磷及血清碱性磷酸酶改变,结果显示模型组及高压氧组血钙、血磷在术后 1、3 周高于假手术组,血清碱性磷酸酶术后 1、3 周低于假手术组,高压氧组血钙、血磷在术后 5、6 周低于模型组,而碱性磷酸酶有轻度升高趋势,从而证明 SCI 后 3h 行 HBO 治疗能降低 SCI 后血钙、血磷含量,对 SCI 后骨钙丢失有保护作用。

5.2 对脊髓水肿的影响

刘敏等^[37]将 55 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组及高压氧组,假手术组仅行椎板切除术,其余两组均行 T10 椎板水平脊髓完全横切术,HBO 组于术后 3h 行 HBO 治疗,分别于建模后 6 周末取材,观察各组受损脊髓节段组织含水量变化,结果示术后 6 周末,模型组受损脊髓节段组织含水量较假手术组明显增加,HBO 组受损脊髓节段组织含水量较模型组有所减少,证实 SCI 后 3h 行 HBO 治疗可减轻损伤脊髓组织水肿,对脊髓有保护作用。

5.3 对肌张力的影响

HBO 对 SCI 后肌张力过高的治疗效果的队列研究表明^[38],6 个疗程的 HBO 治疗后,HBO 组肌张力改善明显优于对照组,HBO 作为治疗 SCI 的重要方法应大力推广,但要保证足够 HBO 治疗疗程。

5.4 对脾脏的影响

张旭等^[39]观察 SCI 模型大鼠脾脏受损情况及 HBO 治疗对脾脏组织病理的影响,通过电子显微镜观察大鼠脾脏组织,从显微结构形态上直观地证实了 SCI 后脾脏组织继发性受损的情况及 HBO 治疗对 SCI 后大鼠脾脏组织的影响,认为 HBO 治疗在减轻 SCI 大鼠脾脏细胞继发性损伤方面具有保护作用。

6 展望

尽管治疗 SCI 的机制是减轻继发性损伤和促进损伤脊髓修复和再生,但 SCI 损伤机制具有复杂性、多元化的特点,目前对 SCI 的治疗仍处于动物实验和临床探索阶段,其中 HBO 为 SCI 后综合治疗方法之一,但其具体作用

机制尚不十分明确,故应进一步加强对 HBO 治疗 SCI 作用机制的研究探索,促进 HBO 治疗 SCI 的推广应用。

7 参考文献

1. 刘明,孙永明,苏朋,等. 高压氧综合治疗脊髓损伤的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(36): 4568-4570, 4574.
2. Stahel PF, Flierl MA. Targeted modulation of the neuroinflammatory response after spinal cord injury [J]. Am J Pathol, 2010, 177(6): 2685-2687.
3. 王波,方以群,张存海. 高压氧对大鼠脊髓损伤后局部炎症因子的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(5): 388-389, 393.
4. 胥正泉,孙永明,王海斌. 高压氧对大鼠脊髓损伤后炎症因子的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(10): 17-19.
5. Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(6): 1121-1127.
6. Jang JW, Lee JK, Kim SH. Activation of matrix metalloproteinases-9 after photothrombotic spinal cord injury model in rats[J]. Korean Neurosurg Soc, 2011, 50(4): 288-292.
7. Yang J, Wang GZ, Gao CJ, et al. Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expressions and spinal cord edema after spinal cord injury[J]. Life Sci, 2013, 93(25-26): 1033-1038.
8. Yang J, Liu XH, Zhou Y, et al. Hyperbaric oxygen alleviates experimental (spinal cord) injury by downregulating HMGB1/NF-kappaB expression[J]. Spine, 2013, 38(26): E1641-1648.
9. Dayan K, Keser A, Konyalioglu S, et al. The effect of hyperbaric oxygen on neuroregeneration following acute thoracic spinal cord injury[J]. Life Sci, 2012, 90(9-10): 360-364.
10. Huang H, Xue L, Zhang X, et al. Hyperbaric oxygen therapy provides neuroprotection following spinal cord injury in a rat model[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(7): 1337-1342.
11. 薛磊,张旭,古菁,等. 早期高压氧治疗对急性脊髓损伤大鼠诱导型一氧化氮合酶的影响及疗效评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(3): 167-171.
12. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys[J]. Nat Med, 1997, 3(1): 73-76.
13. Liu XZ, Xu XM, Hu R, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury[J]. J Neurosci, 1997, 17(14): 5395-5406.
14. 王晓红,邵彬,王琴,等. 高压氧治疗对脊髓损伤后大鼠神经细胞凋亡及行为学评分的影响[J]. 重庆医学, 2010, 39(8): 935-936.
15. Lu PG, Feng H, Yuan SJ, et al. Effect of preconditioning with hyperbaric oxygen on neural cell apoptosis after spinal cord injury in rats[J]. J Neurosurg Sci, 2013, 57(3): 253-258.

16. Li JS, Zhang W, Kang ZM, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis via mitochondrial pathway in rat brain [J]. *Neuroscience*, 2009, 159(4): 1309-1315.
17. 王岩峰, 秦光华, 杨明超, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后 Bcl-2 表达的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2013 42(4): 293-295, 300.
18. Wang L, Li W, Kang Z, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates early apoptosis after spinal cord ischemia in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(1): 55-66.
19. 张玉强, 李游, 曹阳, 等. 高压氧预处理损伤脊髓 Bcl-2/Bax 的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(46): 8018-8023.
20. Wang XY, Karlsson JO, Zhu CL, et al. Caspase-3 activation after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia[J]. *Biol Neonate*, 2001, 79(3-4): 172-179.
21. Mueller TH, Kienle K, Beham A, et al. Caspase 3 inhibition improves survival and reduces early graft injury after ischemia and reperfusion in rat liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(9): 1267-1273.
22. 刘芳, 陈佳, 苏华, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后 Fas/FasL 及 Caspase-3 表达与细胞凋亡的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2009, 16(6): 349-353.
23. Chew SS, Johnson CS, Green CR, et al. Role of connexin43 in central nervous system injury[J]. *Exp Neurol*, 2010, 225(2): 250-261.
24. Liu X, Zhou Y, Wang ZW, et al. Effect of VEGF and CX43 on the promotion of neurological recovery by hyperbaric oxygen treatment in spinal cord-injured rats[J]. *Spine J*, 2014, 14(1): 119-127.
25. Ho JJ, Metcalf JL, Yan MS, et al. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 29003-29020.
26. Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, et al. Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury[J]. *Neuroscience*, 2003, 120(4): 951-960.
27. Greenberg DA, Jin K. Review article from angiogenesis to neuropathology[J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 954-959.
28. Liu Y, Figley S, Spratt KS, et al. An engineered transcription factor which activates VEGF-A enhances recovery after spinal cord injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(2): 384-393.
29. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(8): 827-835.
30. Zheng XR, Zhang SS, Yang YJ, et al. Adenoviral vector-mediated transduction of VEGF improves neural functional recovery after hypoxia-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(4-5): 372-377.
31. 刘海, 王忠诚, 安沂华, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后内源性神经干细胞的诱导作用[J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 12(5): 369-371.
32. Hassiotis M, Ashwell KW, Marotte LR, et al. GAP-43 immunoreactivity in the brain of the developing and adult wallaby (*Macropus eugenii*) [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 2002, 206(1-2): 97-118.
33. Brkic P, Stojiljkovic M, Jovanovic T, et al. Hyperbaric oxygenation improves locomotor ability by enhancing neuroplastic responses after cortical ablation in rats [J]. *Brain Inj*, 2012, 26(10): 1273-1284.
34. Serban D, Leng J, Cheres D. H-Ras regulates angiogenesis and vascular permeability by activation of distinct downstream effectors[J]. *Circ Res*, 2008, 102(11): 1350-1358.
35. 刘子生, 卢培刚, 袁绍纪, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2009, 8(6): 484-487.
36. 童敏, 陈军, 蔡飞雄, 等. 超早期高压氧对脊髓完全横断损伤大鼠血液生化及后肢运动功能的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2010, 29(3): 212-215, 285.
37. 刘敏, 伍贤平, 童敏. 超早期高压氧治疗对脊髓全横断大鼠脊髓水肿及后肢运动功能的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(10): 2014-2017.
38. 卢爱兰, 张夏军, 许美飞. 高压氧对脊髓损伤肌张力控制的队列研究[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(9): 743-746.
39. 张旭, 黄怀, 陈辉强, 等. 高压氧治疗对脊髓损伤大鼠脾脏组织病理的影响[J]. *广州医学院学报*, 2013, 41(3): 35-37, 44.
- (收稿日期: 2014-03-11 末次修回日期: 2014-07-23)
(本文编辑 李伟霞)