

## 实验性脊髓损伤模型的研究进展

Research progress of experimental spinal cord injury model

吴 狄, 郑 超, 伍 骥, 黄蓉蓉

(中国人民解放军空军总医院骨科 100142 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.11.13

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2016)-11-1037-05

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 在美国以 10000 人/年的速度递增, 法国 1000 人/年, 德国 2000 人/年<sup>[1]</sup>。SCI 可由多种不同原因的损伤机制引起<sup>[2]</sup>。一个多世纪以来, 各国学者对 SCI 进行了大量研究, 涌现出了各种新的治疗措施, 脊髓再生实验也带来了令人鼓舞的前景, 这些成绩的取得主要归结于实验性 SCI 模型的建立和发展<sup>[3]</sup>。为此, 笔者就有关实验性 SCI 模型的研究进展综述如下。

## 1 实验动物的选择

实验研究 SCI 至今, 已有不少种类动物被选入实验<sup>[4]</sup>。

### 1.1 大鼠

其脊髓结构近似于人类, 经济、来源广泛。现有的实验观察标准, 如功能评分及形态定量, 都首先建立在大鼠的实验模型上<sup>[5-11]</sup>。大鼠被认为是研究 SCI 的一种有效的、合理的、较为理想的实验动物<sup>[6]</sup>。但大鼠并非灵长类动物, 其神经解剖与人类有较大差别, 导致实验结果的变异性较大。

### 1.2 兔

虽然兔的中枢神经不如猫发达, 但其脊髓的解剖结构与其他动物相比存在着重要差别。兔的腰段脊髓为 7 个节段, 较粗大, 一直延伸到骶管内。这些解剖特点造成了脊髓较易受缺血机制的影响<sup>[12]</sup>。同时兔的脊髓血管类似于人

类, 侧支循环较猫和鼠的变异少, 相对恒定<sup>[13]</sup>。血管结构简单, 呈节段分布, 缺血后病理变化规则, 重复性好, 特别适用于脊髓缺血性损伤模型<sup>[13-15]</sup>。

### 1.3 猫

猫的中枢神经较为发达, 是较为理想的实验动物。但猫的脊髓侧支循环较多, 不恒定。在肾动脉以上的主动脉常有一到数支动脉分支供应腰段和骶段脊髓, 压迫腹主动脉常不能导致下段脊髓的缺血性损伤<sup>[16]</sup>, 故不适合制作脊髓缺血性损伤模型。另外, 猫不如大鼠及兔经济和来源广泛<sup>[16]</sup>。

### 1.4 其他

除以上最常用的实验动物外, 还有犬、猴、猪等被选入作为实验动物建立实验性 SCI 模型, 它们中有的中枢神经系统虽然更接近于人类, 但受到动物来源及经费等因素的限制, 难以获得足够的样本量<sup>[17, 18]</sup>。

## 2 机械性实验性 SCI 的模型

根据临床上各式各样的创伤性 SCI, 有学者模拟了相应的机械性实验性 SCI 模型, 包括动力负荷模型 (dynamic load model) 和静力负荷模型 (static load model)<sup>[6]</sup>。

### 2.1 动力负荷模型

**2.1.1 脊髓背侧撞击模型** Allen<sup>[19]</sup> 的重物坠击 (weight dropping, WD) 技术首先引进了定量的概念, 人们从此把它看成是实验性 SCI 的标准技术。但是, Allen 的 WD 技术中尚有一些问题正在受到许多学者的批评。

(1) 技术问题。WD 技术中最严重的问题就在于 SCI 的瞬时脊柱和脊髓的不稳定和脊髓的侧向偏移, 导致了 SCI 的不对称, 损伤范围不恒定, 症状出现与否以及程度

第一作者简介: 男 (1991-), 大连医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)66928362 E-mail: wdnjmu@163.com

通讯作者: 伍骥 E-mail: bjwuji@sina.com

functional recovery of spinal cord injury[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(6): 2153-2157.

43. Xiao Z, Tang F, Tang J, et al. One-year clinical study of NeuroRegen scaffold implantation following scar resection in

complete chronic spinal cord injury patients [J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(7): 647-655.

(收稿日期: 2016-09-12 修回日期: 2016-10-29)

(本文编辑 彭向峰)

和持续时间均有较大的变异<sup>[20]</sup>。针对存在的问题,有学者将撞击杆的脊髓端做成凹面,以符合脊髓背面的形状,在一定程度上防止了脊髓的偏移<sup>[21]</sup>。Oliveira 等<sup>[22]</sup>将标有刻度的 Teflon 管连接在金属椎鞍(Vertebra saddle)上,保证了 Teflon 管的稳定,按照 200、300、400gm/cm 的力分别复制出了分级性 SCI 的病理表现和相应症状。

为了减少实验性 SCI 中脊髓/胸廓单位的位移,进一步稳定脊柱和脊髓,不少学者分别通过脊柱的附件、椎旁肌、棘间韧带等结构对脊髓施加稳定<sup>[6, 23-25]</sup>,有的将一弯曲的钢板放置于脊髓的腹侧,以提供坚硬的一面<sup>[26]</sup>。这些措施在一定程度上减轻了 SCI 的变异,提高了重复性和控制能力,所以近年来在动力负荷型实验性 SCI 中,均将如何稳定脊柱作为一种常规技术<sup>[13, 25, 27]</sup>。

另外,WD 模型中撞击物和脊髓相互之间作用时间较长,并且伴有连续性的撞击,严重地影响了 SCI 的定量研究<sup>[6, 27]</sup>。为此,不少学者纷纷采取措施,使脊髓组织仅接受单一的撞击,并使互相接触时间控制在 WDMsec 以内,这样保证了损伤程度的均一性,提高了损伤的可重复性<sup>[26-28]</sup>。

(2)gm/cm 参数。gm/cm 并不是一个真正的物理单位却一直被用来确定 SCI 的程度<sup>[19, 21, 22, 26-28]</sup>。在随后的各种改良 WD 模型中,用应力计量器以曲线的形式记录损伤强度,并用三种方法加以测量,即冲量(impulse)、峰力(peak force)和平均力(average force),分别与脊髓定量的组织学损伤范围相比较,其相关系数分别为 0.5898、0.4407、0.4278,表明在 WD 模型中损伤量的测定以冲量表示最为准确<sup>[23, 29, 30]</sup>。

(3)可变因素。传统 Allen 的 WD 模型中,撞击的速度、深度、时间都是 SCI 程度的决定因素,而现有的各种变异 WD 模型都不能独立地控制这些可变因素<sup>[25]</sup>。Shahrokni 等<sup>[25]</sup>采用能独立控制速度、深度、时间等可变量的气动撞击装置(pneumatic impactor),以 25%、35%、50%和 65%的脊髓直径的压迫深度,并结合 1.5m/s~6m/s 5 个不同等级的速度对白鼯脊髓进行损伤,结果发现 65%的压迫结合上述的各种速度或是 6m/s 的速度结合各种不同深度的压迫均可产生不可恢复的体感诱发电位(soaotosensory evoked potential, SEP),SEP 变化和病理评分与速度-压迫深度的乘积(velocity-compression product)具有很好的相关性,而不是分别和速度或压迫深度相关。

(4)其他因素。动物个体之间的脊髓具有一定的差异,可导致 WD 模型中脊髓的位移<sup>[24]</sup>。除此之外,脊髓的连接组织和支持结构还可导致 WD 技术的变异<sup>[23]</sup>。损伤力的动量将受到脊髓粘弹性的影响,出现各种不同的减速度<sup>[27]</sup>。损伤力应该是单位面积上所承受的能量,缺乏标准大小的撞击器可能是导致某些实验结果变异的原因<sup>[27, 31]</sup>。

动力负荷型 WD 模型中所存在的机械性、技术性以及动物等几方面的因素,导致了不同的实验室或同一实验室的不同动物之间实验结果的差异,从而使模型可重复性降低<sup>[23, 24]</sup>。为了提高 WD 模型的可靠性、可重复性和可分级

性,有部分学者利用位移传感器(displacement transducer)、力传感器(force transducer)及反馈控制撞击装置(feedback-controlld impactation device),对传递到脊髓上的力进行准确定量,并对脊髓的位移进行记录,对于实验装置机械力方面的变化,动物个体间脊髓生物学的不同(如脊髓粘弹性之间的差异)和动物不同种类间的差异均能进行评价,并可以复制轻、中、重分级性 SCI<sup>[23]</sup>。由于脊髓本身不同的生物变异性,诸如脊髓血供参数的不同等<sup>[24]</sup>,动力负荷模型仍需要不断的改进和发展。

**2.1.2 脊髓腹侧撞击模型** 2012 年, Jones 等<sup>[30]</sup>设计了低位撞击的动力负荷型脊髓腹侧撞击模型,认为达到了预期的结果。其方法为:将一直角钩置于动物脊髓腹侧硬膜外,并固定在撞击器上,调节杠杆,使之平衡,利用犹如跷跷板的杠杆原理,将重量坠击于杠杆的一端,另一端则将挂在脊髓腹侧的直角钩向上提拉,达到撞击脊髓腹侧的目的。随后,有学者在拉钩的另一端经滑轮和杠杆与砝码相连接,所给予的损伤量以砝码的重量和时间来决定,对损伤有了更好的定量控制<sup>[7]</sup>。

腹侧撞击模型的病理改变主要集中在脊髓的腹侧,位于灰质前角和白质侧索部位,这是由于在腹侧撞击时伤及了脊髓前动脉,从而造成脊髓缺血和坏死。这种和背侧撞击模型如 WD 模型显然不同的损伤机制更接近于临床的实际损伤情景<sup>[24, 25, 30, 32]</sup>。同时此模型还可以消除脊柱偏斜,稳定势能,平衡冲量<sup>[30]</sup>。

## 2.2 静力负荷模型

动力负荷技术只近似于人类脊髓瞬间挫伤情形,对于移位的脊柱、骨折碎片和外伤血肿等因素造成的 SCI 的研究而言,此模型显然不太适合。静力负荷技术是利用各种压迫物致使脊髓组织受压变形,以实现分级性的 SCI<sup>[9]</sup>。

**2.2.1 脊髓背侧压迫模型** Carpenter 等<sup>[6]</sup>使用传感器来测量球囊的压力,借助微型马达将压迫物按 0.5mm/s 的速度下降,以及利用磁控机械夹断装置、数字式磁控仪等,保证了脊髓和压迫物的准确接触和一致的压力,使实验的关键过程更加客观化和分级定量,结果也显示动物运动功能和病理变化均与损伤负荷有显著相关关系。然而,上述静力负荷技术的脊髓背侧压迫模型要求椎板切除,使脊髓处于“开放”状态,这显然与临床的实际情形不符合<sup>[9]</sup>。故有学者采用“闭合”式的脊髓压迫模型,即将同一直径但不同长度的螺钉置入动物椎管背侧,旋进螺钉维持不同时间,发现螺钉进入的长度和维持时间均与神经功能障碍有显著相关性,并有分级神经功能障碍<sup>[33]</sup>。

**2.2.2 脊髓腹侧压迫模型** 临床上,来自于脊髓前方的压迫比来自于后方的压迫多见。Bozynski 等<sup>[34]</sup>使用不同的硬膜外装置造成了犬的颈段脊髓前方受压,结果发现受压处脊髓前动脉和脊髓中央动脉的供血不足,SEP 出现与损伤程度相平行的变化。Johnson 等<sup>[35]</sup>使用空气动力脊柱移位装置(pneumatically powered vertebral displacement device)造成犬 L1 和 L2 间的脱位,脱位的脊椎造成脊髓损

伤,其情形更近似于临床所见。Müller 等<sup>[10]</sup>用 316L 医用不锈钢做成不同规格的“前路”压迫物并置于椎板切除平面上上一节段的脊髓前方,接近于“闭合性”SCI,具有较好的复制性和分级性。最近, Sledge 等<sup>[36]</sup>将变异的 DeBakey 主动脉瘤夹的其中一臂加工成直径为 2mm 的光滑的脊髓加压臂,放置于腰椎体的腹侧并逐渐增加压力,造成脊柱骨折,进而引起脊髓的损伤,这样更符合人类的损伤机制。

综上,动力和静力模型复制出的 SCI 有着不同的损伤机制。动力型属于机械性损伤,静力型既有机械因素也有血管因素,静力型模型可以导致较恒定的损伤,可复制性较好,具有更为合理的量-效曲线<sup>[2,37]</sup>。动力负荷模型造成的中央型损伤病理与人类相似;而静力型负荷技术的损伤病理机制不大符合人类损伤情形,负荷、时程、功能评分和病理改变等相互间的相关性较差<sup>[9]</sup>。动力模型的生物力学、组织病理学和功能评分之间的相关性较好,是研究脊髓创伤较好的模型,而静力模型只适合于亚急性和慢性脊髓压迫的实验研究<sup>[38]</sup>。

### 3 SCI 的数学模型

Neckel 等<sup>[39]</sup>用非线性回归 (nonlinear regression) 建立了预测大鼠 SCI 后功能评定的数学模型,根据负荷和时程,通过非线性回归可做出 SCI 后的功能状况定量评价。Kobayakawa 等<sup>[40]</sup>使用多元线性回归 (multiple linear regression) 来估计损伤以后 8 周内的动物脊髓功能情况,发现负荷的回归系数 (regression coefficient) 具有显著的统计意义 ( $P < 0.001$ ),不仅可以预测伤后运动功能,还可以推导实验的量-效曲线,同时有助于理解 SCI 以后的病理生理变化和试验治疗模式,还可以结合其他的损伤模型并对有关的因素加以分析。

### 4 牵张性 SCI 模型

2016 年 Wu 等<sup>[41]</sup>采用自行设计的动物脊柱撑开器,建立了可复制、可分级的牵张性 SCI 模型,该模型通过脊柱撑开器对实验家兔 T12~L4 节段分别进行 0、10%、20%、30% 的撑开,将皮质躯体感觉诱发电位、神经功能、生化、免疫组化、体视学等作为复制牵张性 SCI 的结果,加以定性和定量的评价,结果表明,此模型不仅属“闭合性”损伤,其损伤方式近似于人类临床情形,具有较好的损伤定量能力和分级性的复制损伤结果,且方便、可靠、创伤较小,适合研究牵张性 SCI 模型的损伤机制和治疗方法<sup>[41]</sup>。

牵张性 SCI 模型主要用于有关牵张性 SCI 机制和预防的研究,但是,该模型的发展历史和研究过程及深度尚不及动力负荷模型和静力负荷模型,还未形成公认的模型。如何准确计算作用于脊髓上的负荷以及如何达到分级损伤等,均还有待探索。

### 5 缺血性 SCI 模型

Saito 等<sup>[42]</sup>将型号为 12-060-2F 的 Fogarty 球管经过

家兔的右侧股动脉进入主动脉,使球囊的尖端位于 L3 水平,即左肾动脉起点的下方,向 Fogarty 球管注入不同量的生理盐水并维持不同的时间,可以造成不同程度的脊髓缺血。Luehr 等<sup>[43]</sup>将 10 周龄的同种近亲大鼠作为受体,在 T3 平面将供体完全离断,此时上半身的脊髓处于完全缺血状态,通过吻合下半身血管以控制缺血时间为 60、90、120min,期间评价前肢的运动功能变化。该模型主要用于各种慢性缺血性 SCI 的实验,并可以进行分级性损伤,但技术复杂,需要实验者有显微外科的手术技术,动物的手术成功率不高,可重复性不高<sup>[43]</sup>。Erkut 等<sup>[44]</sup>的腹主动脉夹闭方法被认为是一种较为理想的缺血性 SCI 模型。

除此之外,还有电凝脊髓的前动脉、后动脉和根动脉,造成可逆性和非可逆性的完全性脊髓缺血性损伤,适用于研究脊髓前动脉损伤缺血引起的脊髓损伤或脊髓前动脉综合征的病理变化<sup>[45]</sup>。

### 6 其他实验性 SCI 模型

除了以上几类主要的研究和应用较为广泛的 SCI 模型以外,不少学者还建立了一些脊髓相关病种的实验模型。

#### 6.1 切割性 SCI 模型

利用锐利刀片横行切断脊髓,伤口整齐,出血少,继发病变也小<sup>[4]</sup>。此模型主要用于脊髓再生方面的研究,以观察切断的轴索的再生情况。还有只切除脊髓的后柱,造成脊髓的部分缺损,用于外周神经的移植研究。但该模型的 SCI 损伤情形远离实际临床。

#### 6.2 肿瘤性 SCI 模型

肿瘤性 SCI 模型更接近于临床,但较绝大多数的人类肿瘤进展快得多,常侵入脊髓甚至于波及多个节段,发生远距离的转移,在相对短的时间内就会导致肿瘤宿主动物的死亡,故重复性差,分级能力低,定量差,难以做较长时间的研究<sup>[46]</sup>。为此, Morris 等<sup>[46]</sup>建立了模拟肿瘤性的 SCI 模型,将一个化学复合体(甲基纤维素-聚丙烯腈, methyl cellulose polyacrylonitrile)置于动物脊髓硬膜外,当复合体接触 37.5℃ 左右的体温时,在 6d 内逐渐扩张到原有体积的 11 倍,给脊髓造成类似肿瘤性压迫,此模型在探索脊髓硬膜外压迫的病理生理和治疗方式上有明显的优势。此外,还有利用不同浓度的木瓜凝乳蛋白酶 (chymo-papain) 注入脊髓硬膜囊内导致 SCI;染料-光相互作用引起光化学反应以及使用微波照射造成 SCI 等模型<sup>[47]</sup>。硬膜外脓肿所致的 SCI 模型用于模拟脓肿和肿瘤性 SCI 研究<sup>[48]</sup>。这些模型都能定量控制,复制性好,创伤性小。

### 7 总结

随着脊柱外科、神经外科以及相关学科的迅速发展,人们不断地建立了各种 SCI 模型。实验模型一旦建立,又在很大程度上推动了以上学科的发展。尽管如此,目前的 SCI 模型仍然存在不少亟待解决的问题,如模型和临床实

际的致伤方式和机制间有一定的差距;与人类 SCI 最近似的模型应该是所谓的“闭合性模型”,而目前绝大多数是属于“开放性模型”,即使“闭合性模型”目前也难确定是否能产生可重复和可分级的 SCI;尽管不少学者将 Allen 的 WD 技术视为“标准技术”,但近来受到了越来越多的挑战,故尚缺乏公认的标准模型;实验模型可分级能力和可复制能力仍然不恒定等。因此,建立理想的 SCI 模型任重道远。

## 8 参考文献

- Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, et al. Traumatic spinal cord injury in the United States[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2236–2243.
- Curt A. The translational dialogue in spinal cord injury research[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(5): 352–357.
- Ma Z, Zhang YP, Liu W, et al. A controlled spinal cord contusion for the rhesus macaque monkey [J]. *Exp Neurol*, 2016, 279(5): 261–273.
- 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.
- Kurt G, Yildirim Z, Cemil B, et al. Effects of curcumin on acute spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20(4): 464–470.
- Carpenter RS, Kigerl KA, Marbourg JM, et al. Traumatic spinal cord injury in mice with human immune systems [J]. *Exp Neurol*, 2015, 271(9): 432–444.
- Sjovold SG, Mattucci SF, Choo AM, et al. Histological effects of residual compression sustained for 60 minutes at different depths in a novel rat spinal cord injury contusion model[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(15): 1374–1384.
- Moonen G, Satkunendrarajah K, Wilcox JT, et al. A new acute impact-compression lumbar spinal cord injury model in the rodent[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(3): 278–289.
- McDonough A, Monterrubio A, Ariza J, et al. Calibrated force-cps model of spinal cord compression injury [J]. *J Vis Exp*, 2015, 98(4): 317–328.
- Müller CW, Decker S, Thietje R, et al. Emergency closed reduction of a c4/5 fracture dislocation with complete paraplegia resulting in profound neurologic recovery[J]. *Case Rep Orthop*, 2013, 2013: 272865.
- Sledge J, Graham WA, Westmoreland S, et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp instruments relevant to human injuries [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(4): 747–748.
- Kara H, Degirmenci S, Ak A, et al. Neuroprotective effects of sildenafil in experimental spinal cord injury in rabbits [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2015, 15(1): 38–44.
- Moon SM, Kim W, Chung JY, et al. Neuroprotective effects of adipose-derived stem cells are maintained for 3 weeks against ischemic damage in the rabbit spinal cord[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 55(11): 519–530.
- Herlambang B, Orihashi K, Mizukami T, et al. New method for absolute spinal cord ischemia protection in rabbits [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(4): 1109–1116.
- Panthee N, Ono M, Morota T, et al. Paraplegia prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1732–1738.
- Maiman DJ, Coats J, Myklebust JB. Cord/spine motion in experimental spinal cord injury[J]. *J Spinal Disord*, 1989, 2(1): 14–19.
- Zhou L, Wang X, Xue W, et al. Beneficial effects of hydrogen-rich saline against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. *Brain Res*, 2013, 1517: 150–160.
- Zurita M, Aguayo C, Bonilla C, et al. The pig model of chronic paraplegia: a challenge for experimental studies in spinal cord injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 97(3): 288–303.
- Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: a preliminary report[J]. *JAMA*, 1911, 57: 878.
- Slovinska L, Szekiova E, Blasko J, et al. Comparison of dynamic behavior and maturation of neural multipotent cells derived from different spinal cord developmental stages: an in vitro study[J]. *Acta Neurobiol Exp(Wars)*, 2015, 75(1): 107–114.
- Palumbo MA, Shah KN, Eberson CP, et al. Outrigger rod technique for supplemental support of posterior spinal arthrodesis[J]. *Spine J*, 2015, 15(6): 1409–1414.
- Oliveira AL, Sousa EC, Silva NA, et al. Peripheral mineralization of a 3D biodegradable tubular construct as a way to enhance guidance stabilization in spinal cord injury regeneration[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 23(11): 2821–2830.
- Rooney GE, Vaishya S, Ameenuddin S, et al. Rigid fixation of the spinal column improves scaffold alignment and prevents scoliosis in the transected rat spinal cord [J]. *Spine*, 2008, 33(24): E914–919.
- Wen J, Sun D, Tan J, et al. A consistent, quantifiable, and graded rat lumbosacral spinal cord injury model[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(12): 875–892.
- Shahrokni M, Zhu Q, Liu J, et al. Design and biomechanical evaluation of a rodent spinal fixation device[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(7): 543–547.
- Cunningham BW, Hallab NJ, Hu N, et al. Epidural application of spinal instrumentation particulate wear debris: a comprehensive evaluation of neurotoxicity using an in vivo animal model[J]. *J Neurosurg Spine*, 2013, 19(3): 336–350.
- Fernagut PO, Tison F. Animal models of multiple system atrophy[J]. *Neuroscience*, 2012, 211(1): 77–82.
- Viano DC, Hamberger A, Bolouri H, et al. Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(1): 213–226.
- Zhivolupov SA, Odinak MM, Rashidov NA, et al. Impulse

- magnetic stimulation facilitates synaptic regeneration in rats following sciatic nerve injury[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7 (17): 1299–1303.
30. Jones CF, Lee JH, Kwon BK, et al. Development of a large-animal model to measure dynamic cerebrospinal fluid pressure during spinal cord injury: laboratory investigation[J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 16(6): 624–635.
31. Olson L. Combinatory treatments needed for spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2013, 248(8): 309–315.
32. 熊春翔, 宗少晖, 曾高峰, 等. 大鼠 Allen's 脊髓损伤模型的建立及评价[J]. *广西医科大学学报*, 2011, 28(2): 215–217.
33. Salegio EA, Bresnahan JC, Sparrey CJ, et al. A unilateral cervical spinal cord contusion injury model in non-human primates (*Macaca mulatta*) [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33 (5): 439–459.
34. Bozynski CC, Vasquez L, O'Brien DP, et al. Compressive myelopathy associated with ectasia of the vertebral and spinal arteries in a dog[J]. *Vet Pathol*, 2012, 49(5): 779–783.
35. Johnson P, Beltran E, Dennis R, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of suspected vertebral instability associated with fracture or subluxation in eleven dogs[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2012, 53(5): 552–559.
36. Sledge J, Graham WA, Westmoreland S, et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp instruments relevant to human injuries [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(4): 747–748.
37. 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(3): 329–335.
38. Izzo R, Guarnieri G, Guglielmi G, et al. Biomechanics of the spine. Part I: spinal stability[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(1): 118–126.
39. Neckel ND, Dai H, Bregman BS. Quantifying changes following spinal cord injury with velocity dependent locomotor measures[J]. *J Neurosci Methods*, 2013, 214(1): 27–36.
40. Kobayakawa K, Kumamaru H, Saiwai H, et al. Acute hyperglycemia impairs functional improvement after spinal cord injury in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 256(6): 237–256.
41. Wu J, Xue J, Huang R, et al. A rabbit model of lumbar distraction spinal cord injury[J]. *Spine J*, 2016, 16(5): 643–658.
42. Saito T, Tsuchida M, Umehara S, et al. Reduction of spinal cord ischemia/reperfusion injury with simvastatin in rats [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(3): 565–571.
43. Luehr M, Salameh A, Haunschild J, et al. Minimally invasive segmental artery coil embolization for preconditioning of the spinal cord collateral network before one-stage descending and thoracoabdominal aneurysm repair [J]. *Innovations (Phila)*, 2014, 9(1): 60–65.
44. Erkt B, Onk OA. Effect of N-acetylcysteine and allopurinol combination to protect spinal cord ischemia/reperfusion injury induced by aortic cross-clamping in rat model[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2015, 10: 95.
45. Nishida K, Kakutani K, Maeno K, et al. Efficacy of hemostasis for epidural venous plexus and safety for neural structure using soft coagulation system in spinal surgery: a laboratory investigation using a porcine model[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2013, 26(7): E281–285.
46. Morris SH, El-Hawary R, Howard JJ, et al. Validity of somatosensory evoked potentials as early indicators of neural compromise in rat model of spinal cord compression[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(5): 1031–1036.
47. Fratini M, Bukreeva I, Campi G, et al. Simultaneous submicrometric 3D imaging of the micro-vascular network and the neuronal system in a mouse spinal cord[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8514.
48. Klironomos G, Karadimas S, Mavrakis A, et al. New experimental rabbit animal model for cervical spondylotic myelopathy[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(11): 1097–1102.

(收稿日期:2016-06-02 修回日期:2016-10-07)

(本文编辑 李伟霞)