

综述

脊髓损伤模型损伤程度分级的研究进展

Research progress in injury grading scale based on spinal cord injury model

赵小华^{1,2}, 李敏^{1,2}, 王文春², 张安仁²

(1 成都中医药大学 610037 四川省成都市; 2 解放军西部战区总医院康复医学科 610083 四川省成都市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.09.14

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-09-0860-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是影响人类健康的重大疾病,目前尚无有效的治疗手段^[1-3]。建立相对稳定的实验动物模型是研究 SCI 机制和治疗方法的基础。目前常用的 SCI 模型多是通过造模设备不同参数来进行损伤程度分级,然而不同的造模设备参数表达各异,并且即使采用相同的造模设备也无明确的轻、中、重模型损伤程度分级的参数范围。组织学、行为学及神经电生理等普遍用于对 SCI 模型损伤程度分级进行量化评估,鉴于此笔者将从结构和功能层面对 SCI 模型的损伤严重程度分级的研究进展进行综述,希望为基础研究选择适宜的 SCI 模型提供参考。

1 SCI 模型损伤程度分级面临的问题

虽然目前有多种 SCI 模型被应用于基础研究,但相对切割伤、牵拉伤和缺血损伤等^[4,5]模型而言,脊髓挫伤模型和压迫损伤模型更能模拟临床上因暴力或慢性持续性压迫等因素导致的 SCI,因而在基础研究中最为常用。

1.1 脊髓挫伤模型损伤程度分级面临的问题

从 1911 年由 Allen 首次用重物撞击建立 SCI 动物模型以来便得到发展和广泛应用,其主要原理是通过重物自由下落产生的冲击力来造成 SCI,其打击参数通常采用重物与下落高度的乘积来表示 (g·cm)^[6,7]。此后经过不断改进,在 Allen's 打击器基础上先后研制出纽约大学冲击器(New York University impactor, NYU impactor)、俄亥俄州立大学冲击器(Ohio State University impactor, OSU impactor)、脊髓电磁式冲击器(Electromagnetic SCI Device, ESCID)三款脊髓挫伤打击器^[8-10],其原理与 Allen's 打击器相似,都是通过重物下落产生的冲击力来造成 SCI,但改进后对造模稳定性进行了精确控制。2002 年 Schef 等研制出一款精密系统脊髓损伤仪(Precision Systems & Instru-

mentation, Infinite Horizon, IH)^[11],与 Allen's 打击器不同之处在于该设备通过电机驱动造模,不需要考虑打击头的质量,主要通过设置打击力度进行 SCI 造模。然而上述脊髓挫伤设备所选用的造模参数各不相同,即使同为挫伤模型其损伤程度也无法进行比较。如 Allen's 和 NYU 模型造模参数用打击冲量(g·cm)来表示^[8,12],OSU 和 ESCID 模型主要通过脊髓压缩的位移(mm)来表示^[9,10,13],IH 模型则是通过打击力度(kdyn)来表示^[10,14]。在 Allen's 和 NYU 模型参数设置方面,有文献表明:以打击头质量为 10g,打击高度分别为 12.5mm、25mm、50mm 的打击冲量可建立不同严重程度的大鼠挫伤模型^[8,15,16];也有研究以质量为 30g、高度为 6cm 建立重度脊髓挫伤大鼠模型^[17]。在 OSU 和 ESCID 模型中,有文献使用 OSU/ESCID 打击器分别压缩脊髓组织 0.3mm、0.5mm、0.8mm 可建立不同严重程度的脊髓挫伤小鼠模型^[10,13];也有文献使用 ESCID 打击器压缩脊髓组织 1.5mm 建立中度脊髓挫伤大鼠模型^[9]。对于 IH 模型而言,有文献表明,在打击力度为 100kdyn 时建立的是轻度的 SCI 模型,打击力度在 300kdyn 时建立的是重度的 SCI 模型^[18];也有实验通过 100kdyn 建立重度 SCI 大鼠模型^[19];还有实验通过 200kdyn 的力度打击建立重度脊髓挫伤大鼠模型^[20]。

综上所述,在脊髓挫伤模型中,由于造模设备不同,无法仅通过造模参数进行损伤严重程度分级的比较,即便使用同一造模设备在参数选择上也有较大差异。具体在什么范围能产生轻、中、重的 SCI 模型仍无确切标准。

1.2 脊髓压迫损伤模型损伤程度分级面临的问题

目前在动物实验中,脊髓压迫损伤模型最常用的造模方法是钳夹法和气囊压迫法。钳夹法多使用固定钳夹力度的动脉瘤夹夹闭脊髓组织,并且通过控制夹闭时间来建立不同严重程度的 SCI 模型。有研究显示,分别以 30g、40g、50g 的动脉瘤夹夹闭 15min 能分别造成轻、中、重度 SCI 大鼠模型^[21]。另外也有研究显示钳夹时间 60s 时,20g 能造成中度 SCI,26g 造成中、重度损伤,35g 和 56g 将造成重度损伤^[22];还有研究证实使用 30g 的钳夹力,钳夹 1min、5min、10min 能造成不同严重程度的 SCI 大鼠模型^[22]。通过脊髓钳夹模型的参数设置可以看出,对于同种损伤程度参

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81674044)

第一作者简介:男(1993-),硕士研究生,研究方向:脊髓损伤康复的临床及基础研究

电话:(028)865714187 E-mail:1197548608@qq.com

通讯作者:张安仁 E-mail:1518526780@qq.com

数选择差异较大(如 40g、15min、20g、1min、30g、5min,都是表示中度损伤),同时在钳夹模型中钳夹力度与时间的关系和两者是否存在交互作用在实验中并未探讨。

气囊压迫法多是将球囊导管经腰骶关节插入硬膜外腔,经透视引导下在特定脊髓节段通过球囊充气方式压迫脊髓一段时间,达到造模的目的^[23]。其造模参数常用气囊充气量和压迫时间来表示,有研究表明,在胸段 SCI 中以 20 μ l 和 50 μ l 的充气量,停留时间为 10min 时,能分别建立中度和重度的 SCI 大鼠模型^[23]。然而另有研究显示,使用 200 μ l、10min 能造成中度 SCI^[24]。从气囊压迫模型可以看出,相同损伤程度但造模参数选择差异较大。

综上所述,在 SCI 模型中,不同的造模设备由于造模参数不同而无法进行损伤严重程度的比较,即使同种造模设备对于造模参数的选择仍有较大差异。因此,在进行 SCI 机制和治疗手段的研究中,很难对 SCI 模型损伤严重程度分级进行比较。

2 从结构和功能层面对 SCI 模型损伤程度进行分级

有文献指出,大量 SCI 研究使用两种或两种以上的结果评价方式,其中组织病理学检测和行为学评价是最常用的两种方式^[25]。在组织结构方面,通过计算 SCI 后损伤层面脊髓组织中灰、白质剩余面积所占百分比来进行损伤程度分级的量化评估。对于 SCI 后功能方面,多采用行为学来评价实验动物的运动功能损伤或恢复情况,进而通过运动功能评分来进行损伤程度分级;此外通过电生理检测脊髓组织中运动和感觉诱发电位的潜伏期和波幅,也可对 SCI 模型的损伤程度进行量化分级。

2.1 从脊髓组织结构层面对 SCI 模型损伤程度进行分级

组织病理学评价是判断 SCI 严重程度的重要方法之一,在 SCI 后灰质和白质都将不同程度地受到损伤,并且随着损伤程度加重,脊髓的损伤面积呈明显递增趋势^[26,27]。因此通过对 SCI 模型损伤层面灰、白质剩余面积所占百分比的量化评估,可能是实现 SCI 模型损伤严重程度分级的重要手段。

有研究表明,在颈段脊髓挫伤模型中,轻度损伤剩余脊髓组织面积所占百分比为 60%~70%、中度损伤为 50%~55%、重度损伤为 40%左右^[26,28]。另有研究指出,中度损伤剩余脊髓面积为 54%^[29]。还有研究指出,中度脊髓挫伤模型剩余脊髓面积为 48%~50%^[30,31]。通过查阅大量文献发现,在颈段脊髓挫伤模型中,轻度 SCI 后损伤层面剩余脊髓面积所占百分比超过 60%,中度为 40%~60%,重度多低于 40%,对于严重的脊髓挫伤模型,其损伤后剩余组织甚至低于 5%^[19,26,28-35]。在胸段 SCI 模型中,损伤后剩余脊髓组织面积所占百分比与颈段 SCI 模型具有相似的规律,即轻度 SCI 后损伤层面剩余面积所占百分比超过 60%,中度为 40%~60%,重度多低于 40%^[11,12,16,36-40]。同时在脊髓压迫损伤模型中也发现损伤后剩余脊髓组织面积所占百分比与挫伤模型有着相似的规律,即轻度 SCI 后损伤层面剩余面

积所占百分比超过 60%,中度为 40%~60%,重度多低于 40%^[12,21-24,41]。

然而,组织病理学检查需处死动物取材后才可观察,而在实验过程中,动物往往需要饲养一段时间,因此无法对损伤模型的严重程度进行早期判断,同时针对同一动物也无法进行损伤严重程度的前后对比,或持续性的疗效观察。因此在进行 SCI 模型的损伤程度分级时,还需要与其他评价手段结合分析。

2.2 从功能层面对 SCI 模型损伤程度进行分级

临床上 SCI 后将出现一系列严重的功能障碍,其中运动功能的恢复直接关系到患者的生存质量,因此目前多将运动功能保留情况作为判断 SCI 严重程度的重要指标(如 ASIA 分级)。而在基础研究中,运动功能的保留情况也是判断 SCI 模型损伤严重程度的重要指标^[25]。与此同时,电生理检测中的运动和感觉诱发电位检测也是间接评价 SCI 严重程度的重要方法之一。

2.2.1 从行为学角度对 SCI 模型损伤程度进行分级 目前用于 SCI 动物模型前肢运动功能评定的行为学方法主要有圆桶试验、梳理试验、水平阶梯试验和前肢运动功能评分等。对于后肢运动功能评价最常用 Basso-Beattie-Bresnahan(BBB)评分。有文献指出,在颈段 SCI 模型中的圆桶试验结果表明,轻度损伤患侧前肢使用率在 40%~50%,中度损伤在 20%~40%,重度损伤患侧前肢使用率低于 20%^[26,29,34-36,42,43]。梳理试验结果显示,轻度损伤模型患侧前肢梳理试验评分在 4~5 分,中度损伤在 3~3.9 分,重度损伤 0~2.9 分^[29,30,42,43]。不规则水平阶梯试验结果显示,轻度损伤模型患侧前肢滑落梯子的概率低于 20%,中度损伤为 20%~50%,重度损伤超过 50%^[26,29]。在胸段 SCI 模型中, BBB 评分 14~21 分为轻度损伤^[11,13,23,37,44],中度损伤为 8~13.9 分^[16,24,37-40,44-49],重度损伤为 0~7.9 分^[11,13,23,37,44,50]。

综上所述,在 SCI 研究中对动物模型所选择的行为学评价方法基本相同,并且在进行损伤程度分级方面,不同模型在行为学评分上也有明显相似性,即同一损伤严重程度的行为学评分范围具有一致性,这为实现不同损伤模型或不同造模参数之间损伤严重程度比较提供了方向。

然而单一的行为学评价仍然存在不足,圆桶试验主要用于评价患侧前肢的运动能力^[29,30,34-36],其可精确评价患侧前肢的使用情况,但需动物在站立时评定,不适用于伴有后肢运动障碍的动物模型。握力测试用于评价患侧前肢肌力^[30,31],其可精确评定患肢肌力,但需对实验动物进行反复训练,且需患肢有一定的抓握能力。不规则水平阶梯试验用于评价肢体运动及平衡功能^[26,29],在评定前需反复训练,且需前后肢有一定的抓握和协调能力。前肢运动功能评分用于评价前肢各关节的活动能力及步行功能^[35],主要对前肢粗大运动进行评价,无法进行前肢趾端精细功能评价。Irvine-Beatties-Bresnahan(IBB)评分用于评价前肢粗大和精细功能^[51],但需在站立条件下评定,且需具有一定的手部协调活动能力。而 BBB 评分广泛用于大鼠后肢功

能评定^[43-47]。Basso Mouse Scale(BMS)评分是通过 BBB 评分改良而来,主要用于小鼠后肢功能评价^[48]。BMS 和 BBB 评分皆是评价后肢各关节的活动能力和步行功能,但评价时需前后肢具有一定协调能力。目前研究多选择两种以上的行为学评价方法对损伤程度分级进行评价,从而减小实验误差。

2.2.2 从神经电生理角度对 SCI 模型损伤程度进行分级
目前动物实验中用于评价 SCI 后模型损伤程度的电生理检查主要有体感诱发电位和运动诱发电位。运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)主要通过刺激实验动物的运动皮质,并在对侧靶肌上记录肌肉运动的复合电位。目的是检测从皮质到肌肉的运动传导通路的整体完整性和同步性。而体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)是指由多种感觉,如机械、疼痛、触摸、震动等诱发的相应感觉刺激电位,主要通过将表面电极置于外周神经干,在感觉传入通路的不同水平及头皮的相应投射部位记录其诱发电位。MEP 和 SEP 的潜伏期和波幅是进行 SCI 模型损伤程度分级的重要指标之一,其可评估经脊髓传导的从外周神经到大脑半球所有节段的神经轴索,并间接判断 SCI 模型的运动和感觉功能^[52-54]。

有研究表明,在 SCI 模型中 MEP 和 SEP 随着损伤程度加重,其诱发电位的潜伏期延长,波幅降低^[53]。通过查阅大量文献发现,在轻度 SCI 模型中,MEP 和 SEP 的潜伏期延长为正常基线的 1~1.5 倍^[53-56];中度损伤时延长为正常基线的 1.6~3 倍^[53,55,57-59],而重度损伤时其潜伏期超过正常基线的 3 倍^[53,55,60,61]。同时 MEP 和 SEP 的波幅在轻度损伤时下降为正常基线的 60%~95%^[53-56];中度损伤时下降为正常基线的 30%~60%^[55,57,59,62,63];而重度损伤时波幅低于正常基线的 30%,甚至无法引出诱发电位^[53,55,60]。同时,在不同的 SCI 模型中,SEP 和 MEP 的潜伏期和波幅具有相似的规律^[60,62],并且不会因损伤节段的不同而出现较大的差异^[59,63]。因此神经电生理检测是进行 SCI 模型损伤程度分级的重要手段之一。

虽然电生理检测能持续观察动物模型的损伤或恢复情况,然而其检查过程中需要对大鼠进行麻醉,并且有文献指出麻醉对电生理检测有一定的影响^[64]。同时为了更为精确的检测还需在动物颅内安放电极^[61],因此对实验技术要求较高。

3 总结及展望

目前尚无文献明确 SCI 模型损伤程度分级的标准,因而无法实现不同造模设备之间模型严重程度的分级比较。组织学、行为学及神经电生理等检查广泛用于 SCI 模型损伤严重程度的评价,其可从结构和功能层面对 SCI 模型严重程度进行分级。SCI 模型的损伤程度可通过评定脊髓组织剩余面积所占百分比、行为学评分及 MEP、SEP 的潜伏期和波幅等进行量化分级,并且已有研究通过检测动物诱发电位波幅作为判断 SCI 严重程度的重要指标^[65],以

及在影像学介导下实时观察造模过程中脊髓组织的形态变化来判断 SCI 的严重程度^[66]。因此未来通过影像学观察组织形态,并结合行为学评价和神经电生理检查进行功能的实时检测,可能为实现更为精准的 SCI 模型损伤程度分级提供参考。

4 参考文献

1. Ihalainen T, Rinta Kiikka I, Luoto TM, et al. Traumatic cervical spinal cord injury: a prospective clinical study of laryngeal penetration and aspiration [J]. *Spinal Cord*, 2017(55): 979-984.
2. Spinal Cord Injury(SCI) 2016 Facts and Figures at a Glance [J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39(4): 493-494.
3. Yuan S, Shi Z, Cao F, et al. Epidemiological features of spinal cord injury in China: a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 683.
4. 吴狄, 郑超, 伍骥, 等. 实验性脊髓损伤模型的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(11): 1037-1041.
5. Minakov AN, Chernov AS, Asutin DS, et al. Experimental models of spinal cord injury in laboratory rats[J]. *Acta Naturae*, 2018, 10(3): 4-10.
6. Allen A. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: preliminary report[J]. *JAMA*, 1911, 57(11): 878-880.
7. Lin B, Xu Y, Zhang B, et al. MEK inhibition reduces glial scar formation and promotes the recovery of sensorimotor function in rats following spinal cord injury [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 66-72.
8. 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.
9. Jeong MA, Plunet W, Streijger F, et al. Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(3): 479-492.
10. Wu X, Zhang YP, Qu W, et al. A tissue displacement-based contusive spinal cord injury model in mice [J]. *J Vis Exp*, 2017, 124: 54988-54994.
11. 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(2): 179-193.
12. 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.
13. Ma M, Basso DM, Walters P, et al. Behavioral and histological outcomes following graded spinal cord contusion injury in the C57Bl/6 mouse[J]. *Exp Neurol*, 2001, 169(2): 239-254.
14. Muñoz-Galdeano T, Reigada D, Del Águila Á, et al. Cell specific changes of autophagy in a mouse model of contusive spinal cord injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 164-

- 190.
15. 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(3): 211–213.
16. Nout YS, Beattie MS, Bresnahan JC. Severity of locomotor and cardiovascular derangements after experimental high-thoracic spinal cord injury is anesthesia dependent in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(5): 990–999.
17. Liu D, Hua J, Dong QR, et al. X-ray therapy promotes structural regeneration after spinal cord injury in a rat model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 6–11.
18. Dunham KA, Siriphorn A, Chompoopong S, et al. Characterization of a graded cervical hemiconfusion spinal cord injury model in adult male rats[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(11): 2091–2106.
19. Talbott JF, Noutlomas YS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging characterization of white matter injury produced by axon-sparing demyelination and severe contusion spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(10): 929–942.
20. Jalan D, Saini N, Zaidi M, et al. Effects of early surgical decompression on functional and histological outcomes after severe experimental thoracic spinal cord injury[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 26(1): 62–75.
21. Šulla I, Balik V, Petrovicová J, et al. Rat spinal cord injury experimental model[J]. *Folia Vet*, 2016, 60(2): 41–46.
22. Kang BJ, Yu SH, Cho DC, et al. Neurologic and histological study of clip compression model for rat thoracic spinal cord injuries[J]. *Korean J Spine*, 2011, 8(1): 24–30.
23. 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.
24. Su YF, Lin CL, Lee KS, et al. A modified compression model of spinal cord injury in rats: functional assessment and the expression of nitric oxide synthases[J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(6): 432–435.
25. Sharif-Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al. Animal models of spinal cord injury: a systematic review[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(8): 714–721.
26. Dunham KA, Siriphorn A, Chompoopong S, et al. Characterization of a graded cervical hemiconfusion spinal cord injury model in adult male rats[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(11): 2091–2106.
27. Gensel JC, Tovar CA, Hamers FP, et al. Behavioral and histological characterization of unilateral cervical spinal cord contusion injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(1): 36–54.
28. Rana S, Sieck GC, Mantilla CB, et al. Diaphragm electromyographic activity following unilateral midcervical contusion injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 117(2): 545–555.
29. Lee JH, Streijger F, Tigchelaar S, et al. A contusive model of unilateral cervical spinal cord injury using the infinite horizon impactor[J]. *J Vis Exp*, 2012, 65. pii: 3313.
30. Chen K, Liu J, Assinck P, et al. Differential histopathology and behavioral outcomes eight weeks after rat spinal cord injury by contusion, dislocation, and distraction mechanisms [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(18): 1667–1684.
31. Lo TP, Cho KS, Garg MS, et al. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats[J]. *J Comp Neurol*, 2009, 514(5): 433–448.
32. Lam CJ, Assinck P, Liu J, et al. Impact depth and the interaction with impact speed affect the severity of contusion spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(24): 1985–1997.
33. Singh A, Krisa L, Frederick KL, et al. Forelimb locomotor rating scale for behavioral assessment of recovery after unilateral cervical spinal cord injury in rats [J]. *J Neurosci Methods*, 2014, 226(1): 124–131.
34. Jin Y, Bouyer J, Haas C, et al. Evaluation of the anatomical and functional consequences of repetitive mild cervical contusion using a model of spinal concussion[J]. *Exp Neurol*, 2015, 271(1): 175–188.
35. Mondello SE, Sunshine MD, Fishedick AE, et al. A cervical hHemi-contusion spinal cord injury model for the investigation of novel therapeutics targeting proximal and distal forelimb functional recovery[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(24): 1994–2007.
36. Farooque M. Spinal cord compression injury in the mouse: presentation of a model including assessment of motor dysfunction[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 100(1): 13–22.
37. Nishi RA, Liu H, Chu Y, et al. Behavioral, histological, and Ex vivo magnetic resonance imaging assessment of graded contusion spinal cord injury in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(4): 674–689.
38. Orr MB, Simkin J, Bailey WM, et al. Compression decreases anatomical and functional recovery and alters inflammation after contusive spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(15): 2342–2352.
39. Frost SB, Dunham CL, Barbay S, et al. Output properties of the cortical hindlimb motor area in spinal cord-injured rats [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(21): 1666–1673.
40. Walker CL, Fry CME, Wang J, et al. Functional and histological gender comparison of age-matched rats after moderate thoracic contusive spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(12): 1974–1984.
41. Forgione N, Karadimas SK, Foltz WD, et al. Bilateral contusion-compression model of incomplete traumatic cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(21): 1776–1788.
42. 李榕, 黄祖成, 黄志平, 等. 控制挫伤深度建立大鼠颈脊髓

- 半侧挫伤模型[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(10): 930-937.
43. Streijger F, Beernink TM, Lee JH, et al. Characterization of a cervical spinal cord hemiconfusion injury in mice using the infinite horizon impactor[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(10): 869-883.
 44. Jun YS, Nam HS, Won PS, et al. Development of a rat model of graded contusive spinal cord injury using a pneumatic impact device[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(4): 574-580.
 45. Barbour HR, Plant CD, Harvey AR, et al. Tissue sparing, behavioral recovery, supraspinal axonal sparing/regeneration following sub-acute glial transplantation in a model of spinal cord contusion[J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 106.
 46. Breyer BN, Fandel TM, Alwaal A, et al. Comparison of spinal cord contusion and transection: functional and histological changes in the rat urinary bladder [J]. *BJU Int*, 2017, 119(2): 333-341.
 47. Li LS, Yu H, Raynald R, et al. Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats[J]. *Peer J*, 2017, 5: e2865.
 48. Zhang J, Wang H, Zhang C, et al. Intrathecal decompression versus epidural decompression in the treatment of severe spinal cord injury in rat model: a randomized, controlled preclinical research[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 34-41.
 49. Chang CH, Lu KH, Lin WT, et al. Reversible spasticity suppression and locomotion change after pulsed radiofrequency on the dorsal root ganglia of rats with spinal cord injury [J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(1): 53-60.
 50. Cizkova D, Cubinkova V, Smolek T, et al. Localized intrathecal delivery of mesenchymal stromal cells conditioned media improves functional recovery in a rat model of contusive spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 870-883.
 51. Irvine KA, Ferguson AR, Mitchell KD, et al. A novel method for assessing proximal and distal forelimb function in the rat: the Irvine, Beatties and Bresnahan (IBB) forelimb scale[J]. *J Vis Exp*, 2010, 46. pii: 2246.
 52. 王雪菲, 张军卫. 脊髓损伤实验动物模型评价: 诱发电位的应用与研究进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18 (49): 8026-8030.
 53. Cheng XH, Zhang L, Fu J. Somatosensory evoked potential changes and decompression timing for spinal cord function recovery and evoked potentials in rats with spinal cord injury[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 146(1): 7-11.
 54. 程星, 龙厚清, 徐晶辉, 等. 缺氧诱导因子-1 α 与基质金属蛋白酶-2 在慢性压迫性颈脊髓损伤大鼠模型中的表达及意义 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(3): 258-264.
 55. 贾叙锋, 龙苗, 戢勇, 等. SD 大鼠脊髓损伤后微环境的模拟实验[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(5): 628-634.
 56. Liu Z, Zhang H, Xia H. CD8 T cell-derived perforin aggravates secondary spinal cord injury through destroying the blood-spinal cord barrier[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 367-372.
 57. 徐晶辉, 龙厚清, 陈文立, 等. 大鼠慢性压迫性颈脊髓症神经血管单元的超微结构[J]. *中华显微外科杂志*, 2016, 39(1): 52-57.
 58. 魏芬, 肖秀兰. 胰岛素样生长因子 1 诱导骨髓间充质干细胞转化为少突胶质细胞移植修复急性脊髓损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(23): 3419-3424.
 59. Xu J, Long H, Chen W, et al. Ultrastructural features of neurovascular units in a rat model of chronic compressive spinal cord injury[J]. *Front Neuroanat*, 2018, 11: 136.
 60. Gerald MJ, Bracchi-Ricard V, Ricard J. Continuous infusion of an agonist of the tumor necrosis factor receptor 2 in the spinal cord improves recovery after traumatic contusive injury [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(8): 884-893.
 61. Krishnan VS, Shin SS, Belegu V, et al. Multimodal evaluation of TMS-induced somatosensory plasticity and behavioral recovery in rats with contusion spinal cord injury [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(1): 387-396.
 62. Cheng X, Long H, Chen W. The correlation between hypoxia-inducible factor-1 α , matrix metalloproteinase-9 and functional recovery following chronic spinal cord compression [J]. *Brain Res*, 2019, 1718(1): 75-82.
 63. Teh DBL, Chua SM, Prasad A, et al. Neuroprotective assessment of prolonged local hypothermia post-contusive spinal cord injury in rodent model[J]. *Spine J*, 2017, 8(3): 507-514.
 64. Eero Väyrynen, Noponen K, Vipin A, et al. Automatic parametrization of somatosensory evoked potentials with chirp modeling[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2016, 24 (9): 981-992.
 65. Mattucci S, Speidel J, Liu J, et al. Development of a traumatic cervical dislocation spinal cord injury model with residual compression in the rat[J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 322(1): 58-70.
 66. Bhatnagar T, Liu J, Yung A, et al. Relating histopathology and mechanical strain in experimental contusion spinal cord injury in a rat model [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33 (18): 1685-1695.

(收稿日期:2019-04-08 末次修回日期:2019-08-11)

(本文编辑 李伟霞)