

综述

颈髓损伤动物模型的研究进展

Research progress of animal models of cervical spinal cord injury

许卢春,杨永栋,赵赫,熊洋,仲文庆,俞兴

(北京中医药大学东直门医院骨科 100700 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.09.10

中图分类号:R683.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2023)-09-0836-07

颈髓损伤是一种致残率高、死亡率高的中枢神经系统疾病,其危害严重且发病率正在逐年攀升^[1,2]。颈髓损伤的治疗一直是临床难点,为攻克此难点,相关的动物和细胞模型应运而生,其中动物模型更能反应损伤和治疗后的整体状况^[3,4]。多年来,学者们通过构建颈髓损伤动物模型来探索颈髓损伤后系列病理变化及有效的干预措施。与传统的胸髓损伤模型相比,颈髓损伤动物模型死亡率更高、护理更为困难,故在脊髓损伤的基础实验研究中,颈髓损伤的基础研究开展远少于胸髓损伤^[5,6]。然而,颈髓与胸髓在生理结构、损伤后病理改变与损伤后修复再生等方面均有着一定区别,故针对颈髓的研究也需大量开展^[7]。如何构建标准化程度高、死亡率低、简便易行且与临床相关性强的颈髓损伤动物模型是近些年各国学者研究的热点。笔者就目前颈髓损伤动物模型研究进展情况综述如下,以期颈髓损伤后神经保护及修复的临床前实验提供坚实基础。

1 急性颈髓损伤动物模型

1.1 急性颈髓挫伤模型

颈髓挫伤是人类颈髓损伤中最常见的一种形式,挫伤模型通过脊髓打击器将暴力传导至动物颈髓产生急性的、瞬时的损伤,模拟人类颈髓挫伤的病理生理特点,其在所有颈髓损伤模型中应用最为广泛,常用于各种治疗方式修复颈髓损伤的研究,对临床转化性应用的帮助较大^[8,9]。根据挫伤模型构建时所用的相应技术,可将颈髓挫伤模型分为重物坠击模型、无限视界(infinite horizon, IH)打击器打击模型及电磁打击器打击模型。

颈髓重物坠击模型指将一定重量的坠击物从高处坠落至颈髓造成特定节段损伤的模型,此模型可以通过调整坠击物的重量和高度造成不同程度的颈髓损伤^[10]。自 Allen^[11]于 1911 年首次报道以来,模型不断进行改良,在 Allen 的基础上设计制作了能够更加精确控制打击重量和

高度的 NYU(New York University)打击器^[12],后更名为多中心动物脊髓损伤(multi-center animal spinal cord injury study, MASCIS)撞击器,可构建标准化的颈髓挫伤,至今仍为应用最广泛的脊髓损伤动物模型之一^[13]。重物坠击模型最早用于胸髓节段,后也用于颈髓,损伤节段多位于 C3~C7^[14,15]。

虽然重物坠击法标准化程度高,但打击器落下后可能因为反弹造成对颈髓的二次伤害^[16]。在重物坠击法基础上产生的 IH 打击器通过电机和计算机控制冲击力打击颈髓,在达到设定好的打击力量后打击头会直接回撤从而避免二次伤害^[17]。在 IH 打击器颈髓造模的节段主要为 C5~C7,以 C5 节段最为常见^[18-21]。

尽管 IH 打击器能够有效避免二次损伤,但无法模拟临床上颈髓挫伤的挤压过程^[22]。而位移控制系统的电磁打击器能够很好地克服这个缺点,其能精准地控制打击位移模拟挤压过程,更加符合临床^[23,24]。电磁打击器能够建立打击力度-速度-深度的三维调控打击模型,但由于颈髓在夹持的过程中易出现移位,与冲击器的距离较难保持完全稳定,故打击深度可能出现偏差,且造模成本较高,未来需继续改进。

挫伤型颈髓损伤是最常见的急性颈髓损伤,构建出稳定的模型显得尤为重要。此模型采用的实验动物多以常见的大鼠、小鼠与家兔为主^[14,21,24]。由于颈髓损伤后会产生较严重的并发症,如四肢功能障碍、血压调节障碍甚至呼吸衰竭,为了减少实验动物的死亡率,挫伤模型的构建应以损伤单侧颈髓为主,如需造成双侧损伤的模型则使用的暴力不可过度。目前现有的挫伤模型都有着自身一定的优点与局限,为了建立出更具优势的模型,针对各种已有模型的改良及新型挫伤模型的建立正逐步被开发,这是未来需继续努力的目标。

1.2 急性颈髓压迫损伤模型

颈髓急性压迫模型通过压迫物对实验动物颈髓进行一定时间的挤压从而产生损伤,以此来模拟人类脊柱受到暴力后椎管容积改变,颈髓受到椎板、椎间盘、韧带等挤压后损伤的病理生理特点,其在颈髓急性损伤模型中的应用频率仅次于颈髓挫伤模型^[25,26]。此类模型与颈髓挫伤模型

基金项目:国家自然科学基金(81973882)

第一作者简介:男(1995-),博士研究生在读,研究方向:脊髓损伤
电话:(010)84013140 E-mail:xuluchun1995@sina.com

通讯作者:俞兴 E-mail:yuxing34@sina.com

相比特点在于挤压时间较长,故常用于验证颈髓的挤压时间对损伤程度的影响以及减压手术对损伤后神经恢复的作用。模型主要分为动脉瘤夹钳夹损伤模型和球囊压迫模型,另外还有一些其他的压迫模型,由于劣势明显目前应用较少。

动脉瘤夹钳夹损伤模型是最为常用的颈髓急性压迫损伤模型,模型应用率超过急性压迫损伤模型的一半^[27,28]。该模型通过可调节压力动脉瘤夹对颈髓进行一定时间的钳夹,制备出不同损伤程度的模型来进行损伤机制以及相关治疗的探索^[29]。该模型优势较多,但在进行初始钳夹及松开钳夹的过程中容易产生颈髓继发性损伤,学习曲线陡峭。

通过使置入椎板和硬膜之间的球囊急性膨胀来压迫颈髓的模型称球囊急性压迫模型^[30]。自 Tarlov 等^[31]在 1953 年首次报道以来,多种实验动物被用于此模型的构建,除最常用的啮齿动物与家兔之外,一些便于球囊置入操作和术中影像学观察的实验动物也被进行研究,如椎管较粗的山羊^[30,32,33]。球囊急性压迫模型破坏脊柱结构较少,具有优势,但其由于量化较难及损伤程度的难以统一,目前应用不够广泛。除动脉瘤夹钳夹损伤模型和球囊压迫模型之外,有学者^[34]使用金属棒手动压迫颈髓的方式进行造模,另有学者^[35]使用螺钉拧入椎管急性压迫颈髓造成损伤的方式建立模型。这些造模方式由于致伤能量无法量化且损伤程度无法精确控制,故标准化程度低,目前均少有应用。

颈髓急性压迫作为一种常见的损伤机制,目前现有模型均需要继续的改良,如动脉瘤夹在钳夹开始和解除钳夹的过程中,可以使用相应的脊柱稳定装置来减少继发性损伤发生;再如球囊压迫模型可以通过有限元的方式分析球囊在椎管内的压迫程度与球囊膨胀速率的相关性,从而使颈髓的损伤能够进行量化。相信经过一系列改良之后,能够建立出一种可靠的颈髓急性压迫模型。

1.3 急性颈髓横断损伤模型

颈髓横断损伤模型通过将颈髓分离使得颈髓的头尾两端失去生理联系和解剖连续,以此来模拟临床上人类颈髓受到刀、枪伤后断裂的情况^[36]。但此损伤机制临床较为罕见,故使用此模型进行神经保护性治疗探索的意义不大。然而此模型的颈髓分离特性为研究颈髓轴突再生提供了极为有利的环境,故此模型广泛用于细胞移植及各种生物组织工程技术对颈髓轴突的再生性治疗研究^[37]。颈髓横断损伤模型可分为颈髓全横断、部分横断模型。

颈髓全横断模型分为高位横断和低位横断,由于颈髓高位全横断会使得膈肌运动完全受到抑制,故主要用于膈神经移位吻合术重塑膈肌呼吸功能的有效性分析^[38]。低位颈髓全横断术后呼吸循环抑制现象发生较少,长期生存率较高,常用于进行轴突再生的研究。另外,颈髓损伤后易并发低钠血症,其发生率与颈髓损伤程度呈正相关,故低位颈髓完全横断还可用以建立了颈髓损伤后水钠代谢紊乱模型^[39]。

颈髓部分横断以颈髓的半横断为主,虽然此模型较全切模型建立更为复杂,但能够进行两侧的对比研究。高位颈髓损伤导致永久性呼吸功能不全,C2 的半切模型为评估膈肌功能恢复和呼吸功能重塑的重要模型,也是该领域中记录最多的临床前模型^[40]。另外,还可以根据不同的研究目的选择颈髓相应的部分进行横断,如皮质脊髓束切断术^[41]。此类模型可以对相应部位的修复再生进行针对性较强的研究,但操作难度较大。

颈髓横断性损伤的分离特性非常适用于神经再生的相关性研究。此模型的常用动物较挫伤和压迫模型更为丰富,除啮齿动物、家兔以外,在猪、猫等实验动物上皆有使用^[42-45]。全横断模型操作简便,模型标准化程度高,但在制作全横断模型时需要注意将颈髓完全切断,以避免导致残留轴突被误认为新生轴突干扰对颈髓损伤修复的判断^[46]。颈髓部分横断模型神经再生研究针对性强,实验动物存活率高,但操作难度较大,标准化程度不高,未来可以对部分横断工具进行改良设计使其更为精确地对需要损伤的部位进行横断和分离,降低操作难度和学习曲线。

1.4 急性骨折脱位型颈髓损伤模型

上述三种模型常用于神经保护和再生性治疗的研究,脊柱结构基本上较为稳定,这与临床上的一些由于强大暴力所导致的脊柱骨折脱位后的颈髓损伤机制不尽相同。基于此,骨折脱位型颈髓损伤模型开始逐步在啮齿动物、家兔等动物上被建立,在犬等大型实验动物上也得到了验证^[47-50]。

目前最常用的骨折脱位型颈髓损伤模型建立方式为牵拉错位法造模,暴露椎板后将头、尾部的椎夹分别置于上、下位颈椎,确认椎夹无松动后进行牵拉使颈椎产生错位损伤。Choo 等^[47]首次对此模型进行了报道,其在 1000mm/s 的速度下对大鼠产生了不同程度移位,造成了轻、重度骨折脱位型颈髓损伤。后有学者通过降低错位速度以及减少移位程度,在成功模拟建立骨折脱位型颈髓损伤模型的基础上降低了大鼠的术后死亡率^[48]。

此外还有一些模型也旨在模拟临床骨折脱位型颈髓损伤,任先军等^[49]在切断犬的椎体周围韧带及关节囊后,通过撞击锤施以屈曲暴力作用于犬的棘突建立颈椎小关节脱位伴颈髓损伤的动物模型。刘汝专等^[50]在暴露椎板后用骨凿造成椎板骨折,破碎的骨折片向腹侧凹陷移位损伤颈髓建立模型,但手动打击的力度无法控制,标准化程度较低,如果将打击从手动更换为能够控制力度的打击器来进行操作,可能会带来更高的可重复性。

通过骨折脱位型颈髓损伤模型,可以进一步了解人体受到强大暴力导致颈椎骨折脱位后颈髓损伤的具体发病机理,研究此状态下颈髓的病理生理改变,对于临床上此种机制所造成的骨折伴颈髓损伤的修复治疗提供良好的基础。由于此模型所造成的严重脊柱破坏导致了其不适用于单纯神经再生的研究。

1.5 急性无骨折脱位型颈髓损伤模型

无骨折脱位型颈髓损伤是指在颈部受到创伤后,影像学检查未伴有骨折脱位的颈髓损伤^[51,52]。现有的颈椎牵张损伤、前后钳夹损伤和挥鞭样损伤模型均符合此种损伤机制。颈椎牵张损伤模型通过夹具对颈椎纵向牵拉造成颈髓损伤,其主要模拟医源性的颈髓牵拉伤^[47]。前后钳夹损伤模型通过椎体前方打入螺钉产生颈髓慢性压迫后,再通过前路球囊急性扩张造成颈髓前后钳夹样损伤,模拟临床中原有椎管狭窄的患者受到轻微外伤所致颈髓严重损伤的病理机制^[53]。挥鞭样损伤模型通过摆锤撞击绑在椅背的实验动物,以此来模拟高速车祸后的挥鞭样损伤的临床患者^[54]。

导致无骨折脱位型颈髓损伤的原因较多,最主要是患者原先存在椎管狭窄,在遭受外部创伤后颈椎前后摆动,使得原来已经狭窄的椎管更加狭窄,颈髓受到椎管前后挤压导致急性颈髓损伤。钳夹损伤模型更加符合此类损伤的机制,但由于椎体前方打入螺钉造成逐渐的慢性压迫需要进行多次手术,实验动物的死亡率可能增加,采用慢性可膨胀材料代替螺钉造成颈髓的慢性压迫可能更合适。且以上三种模型均存在量化损伤和造模标准化的问题。

1.6 急性颈髓缺血损伤模型

将供应颈髓的血管中断,使颈髓发生局部缺血性损伤的模型称为颈髓缺血损伤模型,这类模型常用于颈髓缺血再灌注损伤的研究。常用的脊髓机械缺血损伤模型为阻断主动脉缺血法,如果需单纯造成颈髓的缺血性损伤,可以采用脊髓前动脉+椎动脉阻断法造模,通过此模型可以研究单纯颈髓缺血所致神经损伤的影响,排除胸腰段的干扰^[55,56]。光化学缺血制备法采用静脉注射光敏剂,再通过特异波长的光线将其在特定的区域激发,释放出的光敏物质破坏血管内皮形成血栓阻塞供应颈髓的血管,造成缺血性损伤^[57]。此方式无需对椎体及椎旁组织产生破坏,操作较为简便,可重复性较高,为一种优秀的缺血损伤模型。缺血损伤模型对临床损伤机制研究意义不大,主要用于缺血再灌注的研究及促血供药物的开发。

1.7 急性颈髓化学注射损伤模型

颈髓化学注射损伤模型指在颈髓内部注射一些化学物质导致颈髓出现相应损伤的模型。为了研究在没有严重机械损伤的情况下颈髓内出血对颈髓功能的影响,应用立体定位技术将胶原酶注射入颈髓灰质,通过胶原酶消化血管基底层中胶原蛋白从而破坏血管造成无机械创伤情况下的出血性颈髓损伤^[58]。另外,在颈髓内注射神经毒药物海人酸能够导致颈髓神经元的死亡,此模型能够产生无颈髓外形改变的颈髓神经元缺失,可以给神经元的移植性实验研究提供良好的环境^[59]。颈髓注射损伤模型同样对临床损伤机制研究意义不大,但对颈髓损伤的特殊病理与治疗的研究有着一定的意义,特定试剂的注射可造成特殊的颈髓损伤,给相关实验研究提供合适的环境。

2 慢性颈髓损伤动物模型

2.1 螺钉压迫损伤模型

螺钉压迫模型通过将螺钉拧入椎管造成椎管占位,使颈髓因螺钉的慢性压迫从而发生损伤。此模型可以通过前路经椎体或后路经椎板的不同方式模拟颈髓前方或后方所带来的压迫,根据需要模拟的疾病选择合适的入路方式^[60,61]。

螺钉压迫模型作为最早用于研究的慢性颈髓损伤模型,具有压迫程度可调可控的优点。然而由于该模型对于压迫深度的改变需要通过多次再手术调整,导致了感染率和死亡率的增加,且操作不当易造成急性损伤,目前的应用相对较少。如何在减少动物感染和死亡率的基础上控制螺钉压迫深度,是重新扩大此类模型应用的重点。

2.2 可膨胀材料压迫损伤模型

可将膨胀材料置入椎管,随着材料的膨胀逐渐对颈髓产生压迫的模型称为可膨胀材料压迫损伤模型。目前,此模型在慢性颈髓损伤领域使用最广,许多可膨胀材料被应用其中,早期的膨胀材料有甲基纤维素-聚丙烯腈化合物^[62]、尿烷化合物^[63]、聚氨酯材料^[64]等,随着技术的进步,各种吸水和保水性较好的水凝胶成了使用最多的压迫物,如聚乙烯醇-聚丙烯酰胺互穿网络水凝胶^[65]。另外,部分学者通过将缓释膜包裹在可膨胀材料表面的方式控制材料膨胀的速率,提高了此模型的可控性,取得了比较好的实验效果^[66]。

可膨胀材料压迫模型的优点较多,首先,造模一次手术即可;其次,手术破坏颈椎结构较少,实验动物成活率高;最后,可膨胀材料的逐渐膨胀压迫比较符合慢性颈髓损伤的病理特征。但此模型也有着膨胀速率等方面的些许不足,但相信随着材料技术的进一步发展,此模型将会成为慢性颈髓损伤领域的代表性动物模型。

2.3 自体骨回植压迫损伤模型

自体骨回植压迫损伤模型是指将实验动物棘突及部分椎板切除制成碎骨粒后回植原处诱导骨赘形成,逐渐增生的骨赘慢性压迫颈髓导致损伤的模型^[67]。有学者对此模型进行评价,发现在造模 10 周左右可以形成再生椎板以及产生明显的椎管狭窄,16 周左右会导致明显的行为学评分下降,这都符合慢性颈髓损伤的病理表现^[68]。

自体骨回植法对慢性病理进程能很好模拟,且具有死亡率低、模型制作周期短等优点。然而由于椎板的再生可能会导致硬膜后方骨性屏障的形成,阻碍骨赘压迫颈髓,造模成功率和标准化程度不如其他模型。

2.4 肿瘤压迫损伤模型

肿瘤压迫模型是将肿瘤细胞系植入硬脊膜外,通过肿瘤细胞浸润生长对颈髓产生压迫的模型。其植入的方式较多,如肿瘤细胞定向椎体节段注射移植、肿瘤细胞硬膜外间隙移植等^[69,70]。此模型通过肿瘤细胞不断增殖的特性实现对颈椎椎管的侵占,产生对颈髓的慢性压迫损伤。

虽此模型有着一定的易行性,但是缺点较多。首先,肿瘤组织有直接侵犯颈髓影响神经功能的可能,可靠性不

高;其次,肿瘤细胞生长方式不能控制,可重复性差;最后,肿瘤细胞生长速度快,易导致亚急性的损伤,故此模型目前已不再被应用。

2.5 转基因技术动物模型

Tiptoe-walking Yoshimura (Twy)小鼠基于转基因技术所培养,随着年龄增长,会出现自发性的颈椎钙盐沉积增加,从而逐渐压迫颈髓形成慢性损伤,符合慢性颈髓损伤的病理特点^[71]。转基因技术动物模型是仅有的无创的慢性颈髓损伤模型,具有诸多优势,但由于颈髓压迫程度的无法人为调控和费用的问题,故应用较少。

2.6 新型电子压迫装置压迫损伤模型

还有学者^[72]采用体外遥控调节的压迫装置建立模型,此装置主体结构为聚醚醚酮(PEEK)材料,内装马达和金属推杆。将压迫装置置入颈椎间隙,使推杆与颈髓相贴,通过体外遥控的方式控制体内推杆逐渐、缓慢、匀速地压迫

颈髓形成损伤^[72]。

此模型通过体外遥控的方式实现了对压迫损伤的精确控制,很好地解决了可控性的问题,是一种慢性损伤颈髓的新尝试,但目前使用的微型马达使得 MRI 检查存在困难,对于颈髓不同压迫程度的 MRI 评估影响较大。且手术难度较大,造模成本较高,未来可以对其进行优化以便此模型的推广应用。

3 总结与展望

建立颈髓损伤模型的目的主要有两个,其一是模拟临床颈髓损伤的致病机制,对致病机制或神经保护性治疗进行探索;其二是通过模型获得实验所需要的环境,对轴突再生等研究意义重大。急性颈髓损伤主要动物模型优缺点比较见表 1,慢性颈髓损伤主要动物模型优缺点比较见表 2。实验前需根据模型的各种优缺点选择适合自己研究

表 1 急性颈髓损伤主要动物模型优缺点比较

模型	优点	缺点
挫伤模型		
(1)重物坠击法 ^[12-15]	标准化程度高;简单易行;经济性尚可	坠击物反弹可能造成二次损伤
(2)IH 打击器打击法 ^[17-21]	标准化程度高;可避免二次伤害	无法模拟人类颈髓挫伤时的短暂颈髓挤压过程
(3)电磁打击器打击法 ^[23,24]	标准化程度高;能够建立打击力度-速度-深度的三维调控打击模型,临床相关性强	脊髓夹持过程中易出现移位,造模成本高
急性压迫损伤模型		
(1)钳夹损伤法 ^[27-29]	标准化程度高;可很好的保证硬膜完整性	操作不当易引起颈髓继发性损伤,学习曲线较长
(2)球囊急性压迫法 ^[30-33]	可以减少其他损伤因素带来的干扰;更明确的反应在颈髓损伤与症状的相关性	压迫的程度不好进行量化;标准化程度不高,急性损伤的程度较难统一
颈髓横断损伤模型		
(1)全横断法 ^[38,39]	操作简便;标准化程度高;适合轴突再生的研究	损伤机制临床罕见
(2)部分横断法 ^[40,41]	能够进行健侧及伤侧的对比研究;可以进行特定部位神经修复的针对性研究	操作难度较大,学习曲线较长;标准化程度不高
骨折脱位型颈髓损伤模型 ^[47-50]	能够模拟遭受强大暴力所致脊柱骨折脱位患者的颈髓损伤的机制	严重的破坏脊柱的稳定性,不适用于单纯神经再生的研究
无骨折脱位型颈髓损伤模型 ^[53,54]	能够模拟临床各种原因所致无骨折脱位型颈髓损伤的机制	损伤难以进行量化,标准化程度不高
缺血再灌注损伤模型 ^[56,57]	适用于颈髓缺血再灌注损伤的研究与促血供恢复药物的开发	对临床中外伤所致颈髓损伤的病理改变研究意义不大
颈髓化学注射损伤模型 ^[58,59]	利用试剂的不同性能造成特殊损伤,给相关实验的研究提供合适的环境	对临床常见原因所导致的颈髓损伤相关研究意义不大

表 2 慢性颈髓损伤主要动物模型优缺点比较

模型	优点	缺点
螺钉压迫损伤模型 ^[60,61]	压迫程度可调可控	需要多次手术,操作难度较大;感染和死亡率较高;操作不当易导致急性颈髓损伤
可膨胀材料压迫损伤模型 ^[62-66]	造模仅需一次手术;感染和死亡率较低;比较符合慢性颈髓损伤的病理特征	材料膨胀程度、速率、方向及稳定性较难人为控制
自体骨回植压迫损伤模型 ^[67,68]	可很好的模拟慢性颈髓损伤的病理进程,感染和死亡率低;模型制作周期短	造模成功率和标准化程度较低
肿瘤压迫损伤模型 ^[69,70]	造模简单	可靠性不高;可重复性差;易引起亚急性损伤
转基因技术动物模型 ^[71]	唯一无创的模型;病理进程符合临床;易行性高;可靠性强	颈髓压迫程度无法人为控制;模型购买费用高
新型电子压迫装置压迫损伤模型 ^[72]	可以精确控制压迫程度	手术操作难度较大;不能进行 MRI 评估,造模成本较高

内容的动物模型。但是就目前而言,每种模型都有着其自身的局限性,如何降低甚至消除模型局限性为颈髓损伤动物模型改良及开发的重点以及难点,也是颈髓损伤基础研究和临床前实验有效开展的前提和保障。故今后需不断在模型的标准程度、临床相关度、易行性与经济性等多个维度上提升,夯实颈髓损伤临床转化性应用的基础。本文对现阶段已有的颈髓急、慢性损伤模型建立进行系统报道和总结评价,希望能为将来更多颈髓损伤基础实验的动物模型选择提供参考,为更多标准化的、临床相关度高的、易行的、经济的颈髓损伤模型构建提供思路和启发。

4 参考文献

- Bertels H, Vicente-Ortiz G, El Kanbi K, et al. Neurotransmitter phenotype switching by spinal excitatory interneurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5): 617-629.
- Chen R, Liu X, Han S, et al. Current epidemiological profile and features of traumatic spinal cord injury in Heilongjiang province, Northeast China: implications for monitoring and control[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(4): 399-404.
- Pitonak M, Aceves M, Kumar PA, et al. Effects of biological sex mismatch on neural progenitor cell transplantation for spinal cord injury in mice[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5380.
- Valošek J, Labounek R, Horák T, et al. Diffusion magnetic resonance imaging reveals tract-specific microstructural correlates of electrophysiological impairments in non-myelopathic and myelopathic spinal cord compression [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(11): 3784-3797.
- Shen H, Xu B, Yang C, et al. A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury [J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121279.
- Goulão M, Ghosh B, Urban MW, et al. Astrocyte progenitor transplantation promotes regeneration of bulbospinal respiratory axons, recovery of diaphragm function, and a reduced macrophage response following cervical spinal cord injury [J]. *Glia*, 2019, 67(3): 452-466.
- Webb AA, Muir GD. Sensorimotor behaviour following incomplete cervical spinal cord injury in the rat [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 165(2): 147-159.
- Grumbles RM, Thomas CK. Motoneuron death after human spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(3): 581-590.
- Li Y, Lei Z, Ritzel RM, et al. Impairment of autophagy after spinal cord injury potentiates neuroinflammation and motor function deficit in mice[J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5364-5388.
- Ko WK, Kim SJ, Han GH, et al. Transplantation of neuron-inducing grafts embedding positively charged gold nanoparticles for the treatment of spinal cord injury[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(3): e10326.
- Allen AR. 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(11): 878-880.
- Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 1992, 9(2): 123-126.
- Wen MH, Lee KZ. Diaphragm and intercostal muscle activity after mid-cervical spinal cord contusion in the rat [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(3): 533-547.
- Lee KZ. Neuropathology of distinct diaphragm areas following mid-cervical spinal cord contusion in the rat [J]. *Spine J*, 2022, 22(10): 1726-1741.
- Walker MJ, Walker CL, Zhang YP, et al. A novel vertebral stabilization method for producing contusive spinal cord injury[J]. *J Vis Exp*, 2015, (95): e50149.
- Romero-Ramírez L, Wu S, de Munter J, et al. Treatment of rats with spinal cord injury using human bone marrow-derived stromal cells prepared by negative selection [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 35.
- Chen J, Chen YQ, Shi YJ, et al. VX-765 reduces neuroinflammation after spinal cord injury in mice[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(9): 1836-1847.
- Reinhardt DR, Stehlik KE, Satkunendrarajah K, et al. Bilateral cervical contusion spinal cord injury: a mouse model to evaluate sensorimotor function[J]. *Exp Neurol*, 2020, 331: 113381.
- Schneider LE, Henley KY, Turner OA, et al. Application of the rat Grimace scale as a marker of supraspinal pain sensation after cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(21): 2982-2993.
- Hou J, Nelson R, Mohammad N, et al. Effect of simultaneous combined treadmill training and magnetic stimulation on spasticity and gait impairments after cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(18): 1999-2013.
- Aguilar RM, Steward O. A bilateral cervical contusion injury model in mice: assessment of gripping strength as a measure of forelimb motor function[J]. *Exp Neurol*, 2010, 221(1): 38-53.
- Huang Z, Li R, Liu J, et al. Longitudinal electrophysiological changes after cervical hemi-contusion spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 664: 116-122.
- 刘雅普, 苏圆圆, 刘祺, 等. 三羟乙基芦丁对大鼠颈脊髓损伤的抗氧化应激作用[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(36): 5868-5874.
- 刘俊豪, 姚欣强, 黄祖成, 等. 兔颈脊髓半侧挫伤模型的建立及其 MRI 和组织学表现的研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(1): 31-36.
- Wu YQ, Xiong J, He ZL, et al. Metformin promotes microglial cells to facilitate myelin debris clearance and accelerate nerve repairment after spinal cord injury[J]. *Acta Phar*

- macol Sin, 2022, 43(6): 1360–1371.
26. Zhang H, Wu C, Yu DD, et al. Piperine attenuates the inflammation, oxidative stress, and pyroptosis to facilitate recovery from spinal cord injury via autophagy enhancement [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 438–451.
 27. Zhang H, Younsi A, Zheng G, et al. Sonic Hedgehog modulates the inflammatory response and improves functional recovery after spinal cord injury in a thoracic contusion–compression model[J]. *Eur Spine J*, 2021, 30(6): 1509–1520.
 28. Badner A, Vidal PM, Hong J, et al. Endogenous interleukin-10 deficiency exacerbates vascular pathology in traumatic cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2298–2307.
 29. Forgione N, Chamankhah M, Fehlings MG. A mouse model of bilateral cervical contusion–compression spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(6): 1227–1239.
 30. Krupa P, Stepankova K, Kwok JC, et al. New model of ventral spinal cord lesion induced by balloon compression in rats[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 477.
 31. 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(6): 813–819.
 32. Yang C, Yu B, Ma F, et al. What is the optimal sequence of decompression for multilevel noncontinuous spinal cord compression injuries in rabbits[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 44.
 33. 黄轩, 陈智, 王琨, 等. 经皮硬膜外置管法建立绵羊急性颈脊髓损伤模型[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(4): 398–402.
 34. 高坡, 江海龙, 靳磊, 等. 低压低氧环境对脊髓损伤大鼠呼吸及运动功能的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(8): 816–820.
 35. 蔡贤华, 施立奇, 严华, 等. 丹参酮对上颈髓损伤后过氧化物及半胱氨酸蛋白酶的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(4): 787.
 36. Jesus I, Michel–Flutot P, Deramaut TB, et al. Effects of aerobic exercise training on muscle plasticity in a mouse model of cervical spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 112.
 37. Li Z, Zhao T, Ding J, et al. A reactive oxygen species–responsive hydrogel encapsulated with bone marrow derived stem cells promotes repair and regeneration of spinal cord injury[J]. *Bioact Mater*, 2022, 19: 550–568.
 38. 张咏, 周许辉, 叶晓健, 等. 副神经移位膈神经后高位颈髓损伤大鼠血气分析指标变化特点研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(2): 127–130.
 39. 刘洋, 贾堂宏, 龚维明, 等. 颈脊髓损伤后大鼠水钠代谢紊乱动物模型的建立[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2009, 47(3): 53–55.
 40. Michel–Flutot P, Mansart A, Deramaut TB, et al. Permanent diaphragmatic deficits and spontaneous respiratory plasticity in a mouse model of incomplete cervical spinal cord injury[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 284: 103568.
 41. Weidner N, Ner A, Salimi N, et al. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3513–3518.
 42. 姜树东, 洪毅, 张军卫, 等. 植入式膈神经刺激器在兔颈脊髓半切损伤模型的应用研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(2): 175–180.
 43. Urban MW, Ghosh B, Block CG, et al. Protein tyrosine phosphatase σ inhibitory peptide promotes recovery of diaphragm function and sprouting of bulbospinal respiratory axons after cervical spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(3): 572–579.
 44. Cerro PD, Barriga–Martín A, Vara H, et al. Neuropathological and motor impairments after incomplete cervical spinal cord injury in pigs[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(21): 2956–2977.
 45. Côté MP, Hanna A, Lemay MA, et al. Peripheral nerve grafts after cervical spinal cord injury in adult cats[J]. *Exp Neurol*, 2010, 225(1): 173–182.
 46. 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(5): 635–639.
 47. Choo AM, Liu J, Liu Z, et al. Modeling spinal cord contusion, dislocation, and distraction: characterization of vertebral clamps, injury severities, and node of Ranvier deformations [J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 181(1): 6–17.
 48. 姜杰, 丁寅, 周剑, 等. 大鼠颈椎骨折错位致脊髓损伤模型的继发性损伤研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2013, 31(2): 165–169.
 49. 任先军, 张峡, 王卫东, 等. 颈椎小关节脱位与闭合性椎动脉损伤的相关性研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2005, 13(22): 1700–1702.
 50. 刘汝专, 潘汉升, 唐晓菊, 等. 血府逐瘀汤对兔颈髓急性损伤减压术后神经元及血管灌注的干预效果 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(19): 53–55.
 51. Cao B, Li F, Tang Y, et al. Risk factors for poor prognosis of spinal cord injury without radiographic abnormality associated with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1572341.
 52. Qi C, Xia H, Miao D, et al. The influence of timing of surgery in the outcome of spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA)[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 223.
 53. 姜洪专, 刘乃杰, 叶保国, 等. 无骨折脱位型颈脊髓损伤模型的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(5): 444–446.
 54. 李颀. 无骨折脱位型颈脊髓挥鞭伤的基础与临床研究[D]. 河北医科大学, 2018.
 55. Sun F, Zhang H, Shi J, et al. Astragalgin protects against spinal cord ischemia reperfusion injury through attenuating oxidative stress–induced necroptosis [J]. *Biomed Res Int*,

- 2021, 2021: 7254708.
56. 孙其志. 急性兔颈髓前部供应动脉阻断致颈髓缺血性损伤的实验研究[D]. 第三军医大学, 2005.
57. 周柏玉, 迟丽屹. 光化学局灶性颈髓缺血损伤诱导大鼠 NOS 的表达[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(9): 795-798.
58. Hong JY, Kim SH, Seo Y, et al. Self-assembling peptide gels promote angiogenesis and functional recovery after spinal cord injury in rats [J]. *J Tissue Eng*, 2022, 13: 20417314221086491.
59. Nishida F, Sisti MS, Zanuzzi CN, et al. Neurons of the rat cervical spinal cord express vimentin and neurofilament after intraparenchymal injection of kainic acid [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 643: 103-110.
60. Hukuda S, Wilson CB. Experimental cervical myelopathy: effects of compression and ischemia on the canine cervical cord[J]. *J Neurosurg*, 1972, 37(6): 631-652.
61. Schramm J. A model for chronic spinal cord compression in cats[J]. *Neurochirurgia(Stuttg)*, 1982, 25(4): 113-115.
62. Arbit E, Galicich W, Galicich JH, et al. An animal model of epidural compression of the spinal cord[J]. *Neurosurgery*, 1989, 24(6): 860-863.
63. Kim P, Haisa T, Kawamoto T, et al. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(4): 503-511.
64. Dhillon RS, Parker J, Syed YA, et al. Axonal plasticity underpins the functional recovery following surgical decompression in a rat model of cervical spondylotic myelopathy [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 89.
65. Yao M, Li G, Pu PM, et al. Neuroinflammation and apoptosis after surgery for a rat model of double-level cervical cord compression[J]. *Neurochem Int*, 2022, 157:105340.
66. Long HQ, Li GS, Lin EJ, et al. Is the speed of chronic compression an important factor for chronic spinal cord injury rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 545: 75-80.
67. 杨宇, 夏建龙, 陈刚, 等. 益气活血方对大鼠慢性脊髓压迫后脊髓功能恢复的影响[J]. *西部中医药*, 2017, 30(4): 16-19.
68. 周磊, 李明, 刘培来, 等. 椎板切除碎骨粒回植法制作腰椎管狭窄动物模型[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2007, 25(6): 660-664.
69. Ushio Y, Posner R, Posner JB, et al. Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm[J]. *Neurology*, 1977, 27(5): 422-429.
70. Fu T, Aoki Y, Maruo S, et al. A study of compressed spinal cord by confocal laser scanning microscopy using potential-sensitive molecular probes and electron probe X-ray microanalysis[J]. *Pathophysiology*, 1994, 1(Suppl 1): 489.
71. Altun I. An experimental study of histopathologic effects of hemostatic agents used in spinal surgery[J]. *World Neurosurg*, 2016, 90: 147-153.
72. 李梓赫, 张有余, 刘杉杉, 等. 体外遥控压迫装置构建羊慢性颈脊髓压迫模型[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29(5): 449-456.

(收稿日期:2022-12-27 末次修回日期:2023-03-15)

(本文编辑 李伟霞)