

刘海峰,王斌,赵斌. 急性机械性脊髓损伤动物模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 551-556.

Liu HF, Wang B, Zhao B. Research progress in the establishment of animal models of acute spinal cord injury[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 551-556.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.04.017

急性机械性脊髓损伤动物模型研究进展

刘海峰^{1,2}, 王斌^{1,2*}, 赵斌^{1,2*}

(1. 山西医科大学第二医院骨科, 太原 030001; 2. 骨与软组织损伤修复山西省重点实验室, 太原 030001)

【摘要】 急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI) 是一种致残率高、后果严重的中枢神经系统性损伤, 给个人、家庭以及社会带来了沉重的负担。目前仍没有治疗脊髓损伤的有效方法, 但包括: 干细胞、药物、组织工程的不同治疗手段已经在多种动物模型中进行了应用, 并取得一定的效果。动物模型的受伤机制、有效性以及完整性是否可以模拟临床所见, 类似的问题依然存在。本文通过阐述几种常见的急性机械性脊髓损伤动物模型的应用及其优缺点, 同时也包括常用动物种类和损伤节段的选择, 旨在为今后选择更为有效的动物模型提供参考。

【关键词】 急性脊髓损伤; 动物模型; 机械性损伤

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 04-0551-06

Research progress in the establishment of animal models of acute spinal cord injury

LIU Haifeng^{1,2}, WANG Bin^{1,2*}, ZHAO Bin^{1,2*}

(1. Department of Orthopaedic, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China.

2. Shanxi Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030001)

Corresponding author: WANG Bin. E-mail: wangbin_pku@163.com; ZHAO Bin. E-mail: zzb2005@163.com

【Abstract】 Acute spinal cord injury is a central nervous system injury with a high disability rate and serious consequences, which brings a heavy burden to individuals, families and society. No effective treatments exist for spinal cord injuries, but different therapies, including stem cells, drugs and tissue engineering have been used in various animal models with some success. Similar questions remain as to whether the mechanism of injury, effectiveness, and integrity of animal models can mimic what is seen clinically. This paper describes the application, advantages, and disadvantages of several common animal models of acute mechanical spinal cord injury, as well as the selection of common animal types and injury segments, to provide references for selecting more effective animal models.

【Keywords】 Acute spinal cord injury; animal model; mechanical injury

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性脊髓损伤是由于外伤、肿瘤、血肿及感染等原因所致的脊髓受压^[1], 可导致完全或不完全的感觉运动能力的丧失, 合并有较高的死亡率^[2]。目前我国脊髓损伤年患病率为 13 ~ 60 人次/100 万,

并且有逐年增高的趋势, 其原因多为高处坠落、交通事故等^[3]。利用动物模型可以更好地模拟临床中的急性机械性脊髓损伤, 如急性钝挫伤模型的建立主要是为了研究神经保护治疗后的创伤后损伤过

【基金项目】 国家自然科学基金(81802204), 山西省自然科学基金(201801D22117)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81802204), and Natural Science Foundation of Shanxi (201801D22117)。

【作者简介】 刘海峰(1996—), 硕士在读, 研究方向: 脊柱外科治疗及脊髓损伤修复基础研究。Email: lhf7037@163.com

【通信作者】 赵斌, 男(1970—), 主任医师, 医学博士, 硕士生导师。研究方向: 脊柱外科手术治疗。Email: zzb2005@163.com;

王斌, 男(1984—), 主治医师, 医学博士, 硕士生导师。研究方向: 骨关节炎相关研究。Email: wangbin_pku@163.com。

* 共同通信作者

程和修复过程^[4];脊髓横断/半横断动物模型可用来观察脊髓损伤后神经纤维及轴突的再生情况;钳夹及压迫伤模型可以反映损伤和压迫程度的关系以寻求手术减压时间窗。现笔者就急性机械性脊髓损伤模型的研究进展综述如下。

1 实验动物的选择

1.1 大鼠

大鼠具有易获取、种系内纯合度高、再生能力与抗感染能力强、管理饲养方便、行为学评估方法成熟、损伤后在电生理及病理学改变上与人类相似等优势^[5],成为建立急性脊髓损伤模型最常用的动物。但大鼠在解剖结构上与人类有所差异,其皮质脊髓束几乎都位于背侧,而人类的皮质脊髓束则位于后外侧白质部分。同时,皮质脊髓束的损伤会对人类的运动功能造成比较严重的影响^[6],而在大鼠模型中却不明显,反而其他的脊髓传导通路,如红核脊髓束以及 5-羟色胺通路的损伤会对大鼠的运动功能造成较大影响^[7]。在基因研究领域,虽然转基因大鼠在近年来取得了一定的发展,仍无法替代小鼠在该领域的应用^[8]。

1.2 小鼠

小鼠多在基因工程中使用^[9],其遗传背景较为明确,体内微生物可比较稳定地控制、性状遗传稳定,通常用来观察相关基因及其表达的蛋白质对于脊髓损伤的作用。但小鼠体形小,不易于手术操作,术后由于细胞增生形成纤维化瘢痕连接脊髓损伤的两侧断端^[10],与人或是大鼠中形成充满液体的囊腔样改变或者空洞样改变不同,有研究表明在脊髓完全横断的情况下小鼠的脊髓会有一定程度的再生^[11],而在人或者大鼠中则没有这样的表现。

综上所述,鼠类动物往往仅应用于脊髓损伤初步研究,尽管已有部分研究在鼠类模型中取得一定结果,但仍需进一步将其转化于大型动物模型中来确保安全性及有效性。

1.3 大、中型哺乳动物

包括兔、犬、猪、猫、山羊等动物,它们体型较大,容易操作。这类动物在解剖特征上与人类较为相似,可应用于测试新疗法的潜在疗效,以确保可用于临床。其中兔常用作脊髓缺血损伤模型的建立,其血管结构比较简单,从腹主动脉尾侧到肾动脉起源之间很少有分支血管,仅阻断腹主动脉便可以有效地造成脊髓的缺血损伤^[12],该模型不足之处

在于大多数抗体来源为兔来源,限制了对于该模型的检测^[13]。犬类除了在解剖结构与人类相似之外,一定程度也会同人类一样会受到自发性疾病的影响,例如肌营养不良、肿瘤、脊髓损伤等^[14]。值得注意的是,犬类动物胸段椎间盘的突出可能是导致其脊髓自发性损伤的主要原因^[15],因此犬类常作为研究椎间盘压迫导致脊髓损伤的动物模型^[16]。猫的中枢神经系统较为发达,常被用来研究脊髓运动神经元细胞之间的相互联系^[17],且猫的脊髓平均长度(34 cm)与人的脊髓长度(平均 40 ~ 45 cm)较为接近,使其在评估脊髓再生潜能方面具有一定优势^[18]。猪也可用于脊髓损伤模型的制作,其 miRNA 表达谱与小鼠相比更接近于人类,其中已知的有 45% 的序列与人类同源,而在小鼠中只有 16%,使得猪成为研究脊髓损伤后转录水平变化的理想模型^[19]。山羊的脊椎、脊髓结构与人类相似,其中枢神经系统的研究在电生理学领域已经取得进展,且山羊容易进行行为学功能的训练以及损伤功能恢复的观察^[20]。但出于较高的饲养费用、严格的监管要求以及伦理方面的考虑,并没有广泛地应用于急性脊髓损伤的造模中。

1.4 非人灵长类动物

非人灵长类动物的脊髓组织与人类最接近^[21]。Friedli 等^[22]人发现灵长类动物的下行皮质脊髓束包括来自双侧的轴突,在脊髓半切损伤模型中未损伤侧的轴突可以代偿性地长入对侧损伤平面以下的部分从而促进双侧脊髓功能的恢复,而大鼠脊髓损伤模型中却没有这样的表现,这个发现强调了灵长类动物在物种间研究及治疗脊髓损伤的研究起到了重要的作用。同样由于饲养费用较高、伦理要求严格等,也没有广泛地应用于急性脊髓损伤的造模中。

1.5 其他种类动物(爪蟾等)

爪蟾用于脊髓损伤模型的建立有以下优势:(1)爪蟾的受精卵体积大约是大鼠的 2300 倍,只需将体外构建的基因改造工具微注射到卵子或受精卵胚胎中便能够方便地在脊髓发育成熟前进行基因工程的改造;(2)由于受精卵是透明的,在胚胎发育阶段可以直接看到脊髓发生的变化;(3)其脊髓结构比较简单,容易进行组织及细胞间的分析;(4)其脊髓再生潜能十分巨大,容易寻找促进再生的因素^[23]。且爪蟾拥有独特的再生能力常被用来研究新型的治疗策略,但由于其属于非哺乳类动物,研

究所取得的结果有待进一步的证实。

2 损伤节段的选择

临床中脊髓损伤中最为常见的节段是颈段,然而动物模型常选择胸腰段进行造模。原因可能包括以下几点:(1)脊髓的灰质损伤会导致较难辨认的功能丧失,而白质不同于灰质,选择胸段进行造模可以较好地选择损伤白质,对于功能的恢复比较容易观察;(2)造模时损伤节段越高,伤后越易出现呼吸、心血管等系统并发症,死亡率越高。颈段的脊髓损伤容易导致呼吸功能的受损,这可能是在颈段进行造模时容易切断膈运动神经元导致膈肌受损进而造成呼吸功能受限有关^[24];(3)胸腰段脊髓处椎板咬除较方便,能够降低操作难度和避开骶髓排便中枢^[24];(4)在颈段只能进行单侧半切损伤模型或者脊髓挫伤的建立,因为颈髓完全横断损伤会造成严重的四肢瘫痪以及较高的死亡率,这样的做法在伦理方面是不允许的。

3 急性机械性脊髓损伤模型的用途

3.1 急性挫伤模型

在临床中大多数的脊髓损伤是由外伤导致脊髓受压或挫伤造成的,因此为了研究脊髓损伤后的病理生理变化,首选挫伤和/或压迫模型。Allen 首次采用垂直打击显露硬脊膜致急性脊髓挫伤的方法,此法简单易行,制作成本低,易于复制,但是打击的精准度难以保持一致,后人不断对其进行改进^[25]。目前常用的包括以下几种打击器:纽约大学打击器(New York University (NYU) impactor)^[26]、水平打击器(infinite horizon (IH) impactor)^[27]、俄亥俄州立大学打击器(Ohio State University (OSU) impactor)^[28]、空气打击器(air gun impactor)^[29]。除此之外,还有许多研究者不断研发新型打击器和改进部分配件,如:打击头、椎体固定装置等,其目的都是为了尽可能模拟临床中常见脊髓损伤以及减少不必要的副损伤。

Squair 等^[30]建立胸 3 节段严重脊髓挫伤模型来研究米诺环素对于交感兴奋性神经的保护作用、减轻自主神经功能障碍以及其对于脊髓损伤后血流动力学的调控。Hara 等^[31]发现星形胶质细胞的表型转变在小鼠脊髓挫伤模型中对于胶质瘢痕的形成具有重要的调控作用,并通过蛋白组学等方法寻找在这个过程的主要调控分子对其进行干扰以

观察小鼠的运动功能恢复指标以及胶质瘢痕的形成情况。大多数研究对于脊髓损伤过程血管组织的观察都是采用组织切片或者免疫荧光染色等,都是基于一种二维的观察模式,Hu 等^[32]在大鼠挫伤模型中使用 Micro-CT 追踪在川芎嗪治疗脊髓损伤后微血管的 3D 形态变化,并探讨其对于血管再生的影响。Brakel 等^[33]注意到在部分大鼠完成脊髓损伤的造模后会出现类似于抑郁症的一些行为学表现,主要为饮食习惯的改变、运动功能的进一步降低以及穴居行为的减少等,也发现在出现上述行为改变的同时动物模型的心功能也发生了改变,因此他们通过建立脊髓挫伤模型来观察抑郁症行为与心功能之间的联系从而探寻有关脊髓损伤后抑郁症出现的发病机制。

3.2 急性压迫模型

急性压迫模型主要是模拟临床中患者椎管狭窄闭塞或者外伤导致脊髓受压损伤的情况,用来研究压迫造成的影响以及寻求一种减压的时机。压迫模型最为常见的是微血管夹/动脉瘤夹直接钳夹硬脊膜表面对其造成损伤。Führmann 等^[34]使用一种改进的动脉瘤夹以 21 g 的力度钳夹脊髓表面 1 分钟造成脊髓损伤来研究硫酸软骨素酶 ABC 联合神经上皮细胞治疗对损伤后组织再生效果。Soubeyrand 等^[35]使用 35 g 的力度的动脉瘤钳夹脊髓表面 1 分钟以构建大鼠脊髓损伤模型,通过超高分辨超声(very high resolution ultrasound, VHRS)来探测脊髓血管出血的情况,并通过组织学的方法进行验证,证实了 VHRS 可以实时定量地判断脊髓损伤急性期和亚急性期的出血情况,既往认为脊髓遭受损伤后会伴随血管破裂导致髓内出血^[2],而血管的破裂往往在早期不易检查。使用钳夹方式造成损伤使其在重复性、一致性上得到保证,但该方法仍需咬除椎板,对于脊柱后方结构完整性有较大影响,该方式也同人体中常见脊髓损伤有一定的区别。

另外一种压迫造模方式是使用球囊导管对脊髓造成压迫,该造模方式只需在椎板上钻孔即将球囊导管送至损伤位点,对于脊柱后部结构有较好的保护。1953 年,Tarlov 等^[36]首次描述了球囊压迫模型,通过球囊的不同体积以及不同的停留时间可以较好地调控损伤程度。Gong 等^[37]使用导管对脊髓造成压迫损伤后,通过留置的导管可以直接注射药物。Zheng 等^[38]使用球囊导管的膨胀程度(根据球囊占椎管前后径的比值)来对山羊造成

压迫损伤,并使用 X 线和 CT 观察球囊的位置,计算球囊充气的大小和椎管内脊髓受压的程度。但由于球囊导管无法固定,损伤位点的一致性无法得到保证。

3.3 急性横断模型

急性横断模型是指使用显微器械进行完全/不完全脊髓横断。与脊髓挫伤、压迫模型不同,脊髓横断损伤模型能够尽可能排除损伤区域残留的神经纤维对实验结果造成的影响,可以有效地观察外源性因素对于脊髓损伤修复的调控作用。横断模型目前主要应用于组织工程材料治疗脊髓损伤中,适合于研究再生、退化、组织工程策略或神经可塑性。Yao 等^[39]采用脊髓节段背侧半切的造模方式来验证水凝胶支架对于大鼠脊髓损伤后轴突再生以及运动功能恢复的影响。Lukovic 等^[40]比较详尽地叙述了脊髓横断模型的建立的过程,认为该模型在观察细胞移植对于脊髓再生潜能的影响方面具有独特的优势。Kumar 等^[41]发现在脊髓完全损伤的情况下会增加褥疮出现的机率、降低皮肤愈合能力,且这种情况大多发生在损伤平面以下,这可能与伤口闭合和修复所需的各种细胞过程活性降低有关。戴建武团队首次建立了比格犬脊髓完全横断模型,并对这种模型进行评价,认为其评估神经再生的情况是十分可靠的,同时也提出了脊髓完全横断模型由于其本身损伤较为严重可导致一些并发症的出现,如压迫性溃疡、深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)、骨质疏松、肌肉痉挛、尿路感染和呼吸系统并发症等,建立了一套详细的术后护理方案^[42]。但是这种损伤的情况在临床中十分罕见,并不能真正地反映脊髓损伤后的病理改变。因此该模型更多应用在验证生物材料、细胞治疗对脊髓再生修复的作用。

3.4 急性牵拉/脱位损伤模型

急性椎体脱位造成脊髓损伤是临床中常见的损伤机制之一,大约占脊髓损伤患者的 32% ~ 58%^[43]。脱位模型是基于椎体移位对脊髓造成损伤,而牵拉模型则是通过椎体的轴向运动对脊髓施加轴向作用力造成拉伸损伤。Wu 等^[44]设计了一种椎体牵拉造成脊髓损伤的家兔模型,按照家兔的脊髓长度比例来造成损伤可以有效地模拟临床损伤的机制,并且这种方法可以很好地避免损伤脊髓血供减少其带来的其他损伤。目前已经大量的动物模型证实尽早进行减压手术可以缓解由脊髓受压

引起的神经症状^[45],但是当这一结果应用于临床中却存在较大差异,早期手术有时并没有取得明显的疗效^[46],考虑其原因可能是因为在临床前动物模型中使用的生物力学变量与临床损伤中发生的生物力学条件之间存在差异,Speidel 等^[47]建立一种新型的大鼠椎体脱位模型来探讨压迫时间和损伤时的速度与脊髓损伤预后之间的关系,从而寻找一种最佳的手术减压时机。Bhatnagar 等^[48]则是通过比较脊髓挫伤模型和椎体脱位造成脊髓损伤的方法首次尝试量化不同损伤过程脊髓的形态变化,希望通过这样的方法来解释当机械因素发生改变时是如何改变下游生物信号。

4 动物模型的局限性

急性脊髓损伤模型研究发展迅速,但鉴于人类脊髓损伤的复杂性,实验动物模型与临床中人的脊髓损伤有很大差异。目前尚没有一种模型可以完全模拟人类急性脊髓损伤,每种脊髓损伤模型都有其局限性。临床中常见损伤为闭合性损伤,而在动物模型的制备中常有剥离椎旁肌肉、椎板及韧带咬除等情况,这样不仅会造成局部的损伤,也会导致脊柱稳定性的丢失,同时这些结构的移除也可能对脊髓损伤后的病理生理改变造成一定影响;另一方面,在临床中对病人进行感觉功能恢复的评估,但在动物模型中无法进行准确评估。

综上,大鼠是目前造模最常见的动物,然而为了更好地进行临床前研究向临床的转化,选择与人类更为相似的动物模型已成为必然趋势,同时也应当根据自己的研究目的来选择最合适的动物模型。为了能够更深层次地研究当前脊髓损伤领域的研究热点以及不断出现的新观点、新机制,对于动物模型的探索研究仍需继续发展和改进,使其更加标准化、量化、智能化,为推进脊髓损伤治疗研究奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] 杨俊松,郝定均,刘团江,等. 急性脊髓损伤的临床治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28(4): 368-373.
Yang JS, Hao DJ, Liu TJ, et al. Clinical treatment of acute spinal cord injury [J]. Chin J of spinal cord, 2018, 28(4): 368-373.
- [2] 唐玺和,范益民,蓝胜勇. 细胞与生物材料联合治疗脊髓损伤的研究现状[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(6): 127-130.
Tang XH, Fan YM, Lan SY. A review on the treatment of spinal cord injury based on combining cell transplantation and

- biomaterial therapy [J]. *Chin J Comp Med*, 2018, 28(6): 127–130.
- [3] 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(2): 143–150.
- Chen XY, Chen D, Chen CH, et al. The epidemiology and disease burden of traumatic spinal cord injury in China: a systematic review[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2018, 18(2): 143–150.
- [4] 唐涛, 马小翠, 姚冰, 等. 大鼠脊髓挫伤模型对比及行为学评价[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2): 84–88.
- Tang T, Ma XC, Yao B, et al. Comparison and behavioral evaluation of rat models of spinal cord contusion [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(2): 84–88.
- [5] 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.
- [6] Nathan PW. Effects on movement of surgical incisions into the human spinal cord[J]. *Brain*, 1994, 117 (Pt 2): 337–346.
- [7] Filli L, Engmann AK, Zorner B, et al. Bridging the gap: a reticulo-proprio-spinal detour bypassing an incomplete spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40): 13399–13410.
- [8] Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies[J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(10): 1125–1137.
- [9] 付明阳, 王春芳, 李宵, 等. Mir-31 转基因小鼠的构建及其在组织器官的表达[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(1): 1–7.
- Fu MY, Wang CF, Li X, et al. Establishment of a mir-31 transgenic mouse and its expression in tissues and organs [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(1): 1–7.
- [10] Goritz C, Dias DO, Tomilin N, et al. A pericyte origin of spinal cord scar tissue[J]. *Science*, 2011, 333(6039): 238–242.
- [11] Inman DM, Steward O. Ascending sensory, but not other long-tract axons, regenerate into the connective tissue matrix that forms at the site of a spinal cord injury in mice[J]. *J Comp Neurol*, 2003, 462(4): 431–449.
- [12] Mazensky D, Flesarova S, Sulla I. Arterial blood supply to the spinal cord in animal models of spinal cord injury. A review[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300(12): 2091–2106.
- [13] Simon FH, Erhart P, Vcelar B, et al. Erythropoietin preconditioning improves clinical and histologic outcome in an acute spinal cord ischemia and reperfusion rabbit model[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(6): 1797–1804.
- [14] Spitzbarth I, Bock P, Haist V, et al. Prominent microglial activation in the early proinflammatory immune response in naturally occurring canine spinal cord injury[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(8): 703–714.
- [15] Wang-Leandro A, Hobert MK, Kramer S, et al. The role of diffusion tensor imaging as an objective tool for the assessment of motor function recovery after paraplegia in a naturally-occurring large animal model of spinal cord injury [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 258.
- [16] 王雪乔, 饶宇腾, 吴伟澎, 等. 犬椎间盘脱出模型的建立及其脊髓微循环与组织学变化观察[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(6): 22–26.
- Wang XQ, Rao YT, Wu WP et al. Establishment of a dog model of intervertebral disc extrusion and observation of the histological and microcirculatory changes in the spinal cord [J]. *Chin J Comp Med*, 2014, 24(6): 22–26.
- [17] Johnson MD, Kajatz E, Cain CM, et al. Motoneuron intrinsic properties, but not their receptive fields, recover in chronic spinal injury[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(48): 18806–18813.
- [18] Cote 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.
- [19] Tigchelaar S, Streijger F, Sinha S, et al. Serum MicroRNAs reflect injury severity in a large animal model of thoracic spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1376.
- [20] Wilson S, Abode-Iyamah KO, Miller JW, et al. An ovine model of spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2017, 40(3): 346–360.
- [21] 田肇隆, 王小华, 许亚超, 等. 恒河猴脊髓半断模型行脑和脊髓 fMRI 检查麻醉方案的实验研究[J]. *中国比较医学杂志*. 2013, 23(3): 39–41.
- Tian ZL, Wang XH, Xu YC, et al. Experimental study of continuous intravenous anesthesia for fMRI of Rhesus monkey [J]. *Chin J Comp Med*, 2013, 23(3): 39–41.
- [22] Friedli L, Rosenzweig ES, Barraud Q, et al. Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302): 302ra134.
- [23] Borodinsky LN. *Xenopus laevis* as a model organism for the study of spinal cord formation, development, function and regeneration [J]. *Front Neural Circuits*, 2017, 11: 90.
- [24] Lane MA, Fuller DD, White TE, et al. Respiratory neuroplasticity and cervical spinal cord injury: translational perspectives[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(10): 538–547.
- [25] 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.
- [26] Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 1992, 9(2): 123–126, 126–128.
- [27] 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.
- [28] Stokes BT. Experimental spinal cord injury: a dynamic and verifiable injury device[J]. *J Neurotrauma*, 1992, 9(2): 129–131, 131–134.
- [29] Marcol W, Slusarczyk W, Gzik M, et al. Air gun impactor--a novel model of graded white matter spinal cord injury in rodents [J]. *J Reconstr Microsurg*, 2012, 28(8): 561–568.
- [30] Squair JW, Ruiz I, Phillips AA, et al. Minocycline reduces the

- severity of autonomic dysreflexia after experimental spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(24): 2861–2871.
- [31] Hara M, Kobayakawa K, Ohkawa Y, et al. Interaction of reactive astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin-N-cadherin pathway after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 818–828.
- [32] Hu J, Cao Y, Wu T, et al. Micro-CT as a tool to investigate the efficacy of tetramethylpyrazine in a rat spinal cord injury model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(16): 1272–1278.
- [33] Brakel K, Aceves AR, Aceves M, et al. Depression-like behavior corresponds with cardiac changes in a rodent model of spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2019, 320: 112969.
- [34] Führmann T, Anandakumaran PN, Payne SL, et al. Combined delivery of chondroitinase ABC and human induced pluripotent stem cell-derived neuroepithelial cells promote tissue repair in an animal model of spinal cord injury[J]. *Biomed Mater*, 2018, 13(2): 024103.
- [35] Soubeyrand M, Badner A, Vawda R, et al. Very high resolution ultrasound imaging for real-time quantitative visualization of vascular disruption after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(21): 1767–1775.
- [36] Tarlov IM, Keener EB. Subarachnoid hemorrhage and tumor implants from spinal sarcoma in an infant[J]. *Neurology*, 1953, 3(5): 384–390.
- [37] Gong Y, Wang S, Liang Z, et al. Label-free spectral imaging unveils biochemical mechanisms of low-level laser therapy on spinal cord injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 1127–1142.
- [38] Zheng YH, Fang Z, Cao P, et al. [A model of acute compression spinal cord injury by a mini-invasive expandable balloon in goats][J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(23): 1591–1595.
- [39] Yao S, Yu S, Cao Z, et al. Hierarchically aligned fibrin nanofiber hydrogel accelerated axonal regrowth and locomotor function recovery in rat spinal cord injury [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 2883–2895.
- [40] Lukovic D, Moreno-Manzano V, Lopez-Mocholi E, et al. Complete rat spinal cord transection as a faithful model of spinal cord injury for translational cell transplantation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9640.
- [41] Kumar S, Yarmush ML, Dash BC, et al. Impact of complete spinal cord injury on healing of skin ulcers in mouse models[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(6): 815–824.
- [42] Han S, Li X, Xiao Z, et al. Complete canine spinal cord transection model: a large animal model for the translational research of spinal cord regeneration[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(1): 115–117.
- [43] Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 26(24 Suppl): S2–S12.
- [44] 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.
- [45] Batchelor PE, Wills TE, Skeers P, et al. Meta-analysis of pre-clinical studies of early decompression in acute spinal cord injury: a battle of time and pressure[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72659.
- [46] Wilson JR, Voth J, Singh A, et al. Defining the pathway to definitive care and surgical decompression after traumatic spinal cord injury: Results of a Canadian population-based cohort study[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(10): 963–971.
- [47] Speidel J, Mattucci S, Liu J, et al. Effect of velocity and duration of residual compression in a rat dislocation spinal cord injury model[J]. *J Neurotrauma*, 2020; 37(9):1140–1148.
- [48] Bhatnagar T, Liu J, Yung A, et al. In vivo measurement of cervical spinal cord deformation during traumatic spinal cord injury in a rodent model[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(4): 1285–1298.

[收稿日期] 2020-02-09