

神经营养因子与脊髓损伤*

岳峰¹ 蔡艳华² 叶超群^{3,4}

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)后局部微环境的改变导致轴突再生困难、患者功能恢复有限,因而,再生策略成为目前该领域的研究热点。常用的再生策略包括:局部神经营养因子(neurotrophic factor,NTF)及轴突生长抑制因子阻滞剂的应用、细胞移植、免疫治疗、组织工程等。其中,NTF因能促进轴突生长而备受关注。本文对脊髓损伤后脊髓组织内常见的几种NTF:神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor,GDNF)及其受体的表达情况,以及现阶段应用神经营养因子促进脊髓损伤修复的策略进行综述,为进一步研究和临床应用提供基础。

1 NTF及其受体在脊髓损伤后的表达与作用

NTF是一类多肽类生长因子,不仅与神经细胞的生长、发育、分化及功能维持有密切关系,而且可保护受损神经元的存活,促进其生长,故在脊髓损伤后的修复过程中起着非常重要的作用。研究显示,中枢神经系统损伤后,原已封闭的NTF受体纷纷重新暴露,表明损伤段神经元的再生需要NTF的支持^[1-2]。中枢神经系统损伤后,NTF在损伤的组织处出现一定量的表达,这对于预防由于微环境改变而导致的继发性损伤具有积极作用,然而这种表达很有限。在大鼠脊髓损伤后3h,NTF的表达开始增加,并于伤后72h达到高峰。7d内维持相对较高的水平,14d后开始明显减弱,各种神经营养因子表达趋势大致相同^[3]。

1.1 NGF及其受体在脊髓损伤后的表达与作用

NGF是神经营养因子家族的主要成员之一,对神经元的发育和生存、轴突的重构和功能恢复起着重要作用^[4]。NGF的功能和作用机制取决于它的效应细胞,NGF的效应细胞是指表达NGF受体,并在NGF作用下产生某种生物效应的细胞。NGF受体可以分为高亲和力受体和低亲和力受体,近年来发现原癌基因Trk的表达产物是一种NGF的高亲和力受体,它们是受Trk基因编码的一组具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,现已分离出三种:TrkA、TrkB和TrkC。TrkA基因产物P¹⁴⁰

TrkA是NGF的受体(NGF receptor,NGFR)。无论在发育过程还是在成年,大鼠脊髓运动神经元上均有NGFR mRNA表达,但成年表达水平较低,致使完整的脊髓不可能对NGF产生应答^[5]。Brunello等^[6]利用Northern斑点杂交法分析中胸段脊髓损伤的大鼠脊髓总RNA发现:伤后4d,伤区脊髓NGFR mRNA明显升高;伤后7dNGFR mRNA量达高峰,为未损伤组的5—7倍;伤后14—28d,仍为对照组的4倍。脊髓局部受损,可导致整个脊髓节段的NGFR表达增加,其原因与髓内运动及感觉神经的长传导通路受损有关。

脊髓损伤后NGF的表达增加可能有保护神经元减轻损伤的作用^[7]。李培建、胥少汀^[8]应用神经生长因子结合肌基膜管移植修复脊髓横断性损伤,发现肌基膜管移植结合NGF能修复脊髓横断性损伤,神经轴突能越过移植区到达远端。ZangDawei等^[9]在研究脊髓损伤后神经营养因子及神经干细胞对治疗轴突再生的影响中发现,NGF可以促进轴突的再生,对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用,认为其有可能成为脊髓损伤后组织修复的理想用药之一。

1.2 BDNF及其受体在脊髓损伤后的表达与作用

BDNF主要在中枢神经系统表达,是脑内不同部位最广泛分布的神经营养因子。在中枢神经系统中,BDNF主要在神经元内合成,通过特异性受体作用于靶组织发挥作用。研究发现,TrkB是BDNF的高亲和力受体。BDNF与靶组织上的受体结合后,促进TrkB同源二聚体的形成,激活受体,诱导Trk受体特异位点自磷酸化,从而激活细胞内信号转导,发挥其生物学效应。Ikeda等^[10]认为,SCI后早期,由神经元和星形胶质细胞合成的BDNF对损伤的脊髓起神经保护作用;而在SCI后晚期,由小胶质细胞/巨噬细胞分泌的BDNF则可促进神经轴突的修复,起神经趋向性作用。其表达与损伤时间的延长具有明显的相关性^[11]。

脊髓损伤后,BDNF能够通过多种机制减少氧自由基的产生,促进脊髓前角运动神经元存活^[12],拮抗脊髓损伤后迟发性的神经元凋亡。Jin等^[13]在成年母鼠脊髓半切损伤4—5周后,将基因修饰的能表达BDNF的成纤维细胞植入受伤部

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.09.028

* 基金项目:北京市教委科技计划面上项目(2007100029003)

1 首都体育学院研究生部,北京 100088; 2 首都体育学院保健康复教研室; 3 北京军区总医院骨科; 4 通讯作者

作者简介:岳峰,男,硕士研究生; 收稿日期:2009-07-01

位,移植4—5周后观察轴突再生情况,网状脊髓束轴突的生长距离是对照组的1.8倍,红核脊髓束和前庭脊髓束轴突的生长距离是对照组的4倍。可见,BDNF有很强的促进轴突再生功能。BDNF在脊髓损伤后神经功能恢复方面也发挥着重要作用。李立新等^[14]采用甲基强的松龙和BDNF联合治疗脊髓损伤大鼠,发现联合治疗对大鼠脊髓损伤后的再髓鞘化和功能恢复有明显的促进作用。

1.3 GDNF及其受体在脊髓损伤后的表达与作用

GDNF是近年发现的一种属于转化生长因子 β 超家族成员的新型神经营养因子,是目前发现的活性最强的运动神经元营养因子。GDNF家族受体由两类组成,分别是胶质细胞源性神经营养因子受体- α (GFR α s)和受体酪氨酸激酶Ret亚基,其中GFR α s又包括四个亚型。GDNF在大部分脊髓组织中有广泛的分布。应用免疫组织化学方法检测正常的脊髓组织,可发现在脊髓后角中GDNF有较强的免疫活性。然而,在前角区细胞中则出现较弱的免疫活性。虽然实验说明GDNF在前角神经元的表达程度较低,但其受体亚基Ret和GFR α 1的mRNAs有较高的表达,并且在相应的骨骼肌中有GDNF的表达,因此认为GDNF在骨骼肌中产生,通过轴突逆行运输到达前角而发挥作用^[15]。

脊髓损伤后,GDNF的mRNA及其蛋白在背根神经元、神经根部的雪旺细胞、星形细胞和靠近损伤区的脑膜细胞上合成增加。通过反转录聚合酶链反应分析挫伤后的成年大鼠脊髓,发现转录的GDNF mRNA在伤后30min内开始上升,伤后3h到达顶峰,在第4周时又回到了基础水平^[16]。研究显示,脊髓损伤局部应用外源性的GDNF能减少神经元死亡,抑制胶质瘢痕的形成,促进轴突生长。Chou等^[17]通过制造脊髓缺血损伤大鼠模型,将含有GDNF基因的腺病毒载体植入受伤部位后,GDNF可在该部位持续释放达28天,而且使释放峰值维持达2—7天。该实验组结果与对照组相比较,下肢的运动功能显著改善。Iannotti等^[18]对大鼠脊髓挫伤模型灌注GDNF后发现,34%—42%的受损害脊髓功能可以恢复,10%—13%的白质恢复,损伤部位远近端神经元的数量提高,这些神经元的轴突还可跨过损伤部位支配下段的脊髓。GDNF在脊髓损伤后促进神经功能恢复方面也起着重要作用。

2 应用NTF促进脊髓损伤修复

虽然脊髓损伤后局部NTF或其受体表达可以上调,并具有不同程度的促进脊髓修复作用,但由于其上调程度有限,导致其促进修复和神经功能恢复作用有限。因此,广大学者尝试利用外源性NTF或促进内源性NTF来进一步促进脊髓损伤修复。

2.1 给予外源性NTF

研究显示,在脊髓损伤后,应用外源性神经营养因子可促进轴突再生,保护受损的神经元^[19—20]。常用的方法有:

2.1.1 全身用药:全身用药是临床上最常用的方法,包括静脉、腹腔、肌肉及皮下注射。经此途径给药,血浆NTF浓度降低较快,且NTF经血脑屏障的通透性有限,真正到达损伤神经元胞体及轴突的量较小,还可能产生相应抗体,故效果尚不理想。而且,还有研究显示,分别经腹腔注射、尾静脉注射、肌肉注射给予神经生长因子对脊髓损伤大鼠的神经再生和功能恢复无明显差异,因此,临床可考虑选取较简便的肌肉注射为常规治疗方式^[21]。

2.1.2 局部用药:由于全身用药时存在血浆NTF浓度降低较快,且NTF经血脑屏障的通透性有限等问题,越来越多的研究尝试局部用药,其方法主要有:

①损伤局部给药:将外源性NTF用于神经损伤处,使其在轴突损伤处被摄取,经逆行轴浆运输至胞体而发挥作用。吴斗等^[22]在外源性GDNF对周围神经损伤大鼠脊髓运动神经元的保护作用实验中,应用硅胶管套接神经断端的方法在造模后即可给予GDNF溶液25 μ l,并在实验后得出外源性GDNF能防止成年大鼠神经损伤后运动神经元的退行性变死亡,对脊髓运动神经元有保护作用。应用此途径给药克服了常规给药方式的弊端,NTF在局部可形成高浓度,有利于神经元的存活。但也会遇到NTF在体内的活性仅能维持数小时至数天,一次给药后NTF又很快降解等问题。

②蛛网膜下腔给药:常见大鼠蛛网膜下腔给药方式主要有3种:分别为腰部穿刺给药^[23]、经枕骨大孔蛛网膜下腔置管给药^[24]、腰部蛛网膜下腔置管给药^[25]。腰部穿刺给药适用于单次给药,如需长期给药,由于多次穿刺可引起局部组织增生,则不宜广泛应用。经枕骨大孔蛛网膜下腔置管给药较腰部蛛网膜下腔置管给药而言,由于其置管的长度较长,也存在早期死亡率较高和对脊髓影响较大等问题。潘世鹏等^[26]在经腰部蛛网膜下腔置管局部应用GDNF对脊髓前角运动神经元的保护作用研究中,在造模后当天,应用微量进样器注入外源性GDNF并连续注射10天。发现通过蛛网膜下腔注入外源性GDNF对脊髓运动神经元有保护作用。而在此实验中也出现了由于留置管的存在,导致无法对到达腰膨大神经元的有效神经营养因子准确估量的问题。然而在一些实验中,学者也尝试在脊髓损伤部位附近的蛛网膜下腔置管给药。王钢等^[27]应用成年Wistar大鼠,造成T10脊髓损伤,并在T8处蛛网膜下腔插入导管,末端通脊髓损伤区。利用微泵进行为期14d的NGF给药治疗(24h给药1次),此实验中药能直接作用于脊髓损伤区,最大程度的发挥NGF的生物学活性。

③微泵皮下给药:将微泵置于皮下,通过与微泵相连的导管持续地将药注入神经损伤处。此法可长时间持续给药,使局部NTF的活性维持一定的水平。秦晓东等^[28]建立新的给药模型,即将微泵置于急性脊髓损伤大鼠皮下,经与之相连的导管持续不断地将外源性NGF注入损伤区域的蛛网膜下腔,进行了为期1周的持续性给药,CBS评分提示脊髓损伤4

周后给药组大鼠神经功能较对照组明显改善。但是由于微泵的工作寿命比较短(一般为两周左右),价格比较昂贵,植入和取出时有一定的创伤性,因此多用于短期的动物实验。

2.1.3 转基因治疗:NTF 转基因治疗是指将有功能的目的基因导入原发病灶细胞或其他相关类型移植细胞,使目的基因产物大量表达,以达到治疗目的。根据基因转移的方式分两类:体内转基因治疗,将 NTF 目的基因通过载体(病毒、质粒)直接导入神经损伤处,常用载体有逆转录病毒、腺病毒等;体外转基因移植,将靶细胞取出体外培养,导入 NTF 目的基因,再将靶细胞回植于神经损伤处,常用的靶细胞有雪旺细胞、成纤维母细胞、神经干细胞及成肌细胞等。曹莉等^[29]在 GDNF 基因修饰嗅鞘细胞治疗成年大鼠脊髓全横断损伤的实验中,证明局部移植 GDNF 基因修饰的嗅鞘细胞可以减轻脊髓全横断损伤后引起的逆行性神经元损害,促进皮质脊髓束再生,并促进脊髓损伤后运动功能的恢复。另外近年来,也有国内学者应用基因转染技术在体外构建基因修饰细胞进行脊髓损伤的修复治疗^[30-31]。

2.2 促进内源性 NTF 的分泌

虽然应用外源性 NTF 可促进轴突修复作用,但各种给药途径都存在的问题,因此,利用各种手段增强内源性 NTF 的分泌引起了广大学者的关注。

2.2.1 电针治疗:电针治疗脊髓损伤的实验与临床研究已经取得了一定的进展。陈育春等^[32]观察电针治疗后急性脊髓损伤大鼠脊髓组织神经生长因子及其受体 TrkA 的变化,结果显示,脊髓损伤大鼠经电针治疗 30d 后,电针治疗组神经生长因子及其受体的表达以及 TrkA 阳性细胞数较损伤对照组高,并且,治疗组大鼠的行为功能恢复较对照组好。

许佳年等^[33]在针刺对脊髓损伤大鼠 NGFmRNA 表达影响的研究中发现,脊髓损伤后第 7 天,损伤对照组和电针组均出现了 NGFmRNA 的表达增加,尤以脊髓前角最为显著,第 15 天时已明显下降,第 30 天时进一步下降,但电针组 NGFmRNA 阳性细胞数量明显高于对照组。说明电针能明显促进 NGFmRNA 的表达,促进神经再生。虽然电针治疗可促进 NTF 表达,但其促进中枢神经再生机制可能是多途径的。

2.2.2 中医药治疗:在脊髓损伤的药物中,中药存在着其独特的优势,大量实验表明,许多中药不仅可改善脊髓血液循环、抑制继发性损伤,而且可促进脊髓局部 NTF 的表达。黄纯海^[34]在实验银杏叶提取物、三七总皂甙对大鼠脊髓全横断后 NGF 及 BDNF 表达的影响中发现,三七总皂甙不仅能抑制炎症反应、改善微循环、抗血栓形成,减轻脊髓全横断后的继发性损害;而且可明显提高脊髓损伤后伤区脊髓内源性 NGF 及 BDNF 的表达水平,维持损伤脊髓腹角一定数量的运动神经元存活。

周赞^[35]在川芎嗪对大鼠急性损伤模型神经营养因子表达影响的实验中发现,川芎嗪具有防止脊髓继发性损伤作用,

这种神经保护作用可能与其能促进大鼠脊髓急性损伤模型损伤段脊髓神经营养因子(NGF、BDNF、NT-3)的表达相关。经川芎嗪治疗的大鼠在术后的各个时间点神经营养因子的表达均较正常和安慰剂对照组要多,其中,NGF 因子在术后第 7 天时表达最高;BDNF 和 NT-3 因子在术后第 3 天时表达最高。

2.2.3 康复训练:康复训练可增强脊髓的可塑性,这是脊髓损伤患者神经功能恢复的基础。神经营养因子是介导康复训练促进脊髓可塑性的机制之一。

杨戈^[36]在自主性早期运动对大鼠脊髓损伤的影响中发现,运动可促进脑源性神经营养因子在大鼠脊髓、脑部海马区及纹状体区中表达升高;但早期运动对于压迫性脊髓损伤所引起的大鼠脑部海马区及纹状体区脑源性神经营养因子表达的降低没有显著的影响。

孟步亮^[37]利用大鼠制作脊髓右侧半横断模型,在术后第 4 天开始应用特制的塑料瓶固定大鼠,把大鼠右后肢的脚掌固定在旋转平台上利用平台带动大鼠右后肢进行直径 4cm 的环转运动训练,方案为 18r/min,30min/次,1 次/天,5 天/周,共 2—10 周;结果显示:环转运动训练组大鼠损伤侧脊髓 BDNF 阳性细胞增多最为显著,BBB 评分提示训练组患肢功能恢复有稳定的上升趋势。

上述三种手段均可促进内源性 NTF 的分泌,进而使受损神经得到功能恢复和再生。近些年来有学者在脊髓损伤康复的研究中发现,磁刺激是治疗脊髓损伤非常有潜力的无创康复治疗手段^[38]。然而在其作用机制中,磁刺激与 NTF 表达的相关性还有待研究。

3 小结

脊髓损伤后,无论是给予外源性的 NTF 还是利用各种措施促进的内源性 NTF 的表达,均对实验动物的运动和感觉神经功能的恢复有一定的促进作用。但由于脊髓损伤后的病理变化是错综复杂的,单纯应用 NTF 的效果有限。因此,如何应用科学的手段使 NTF 与其他方法联合应用,正成为目前的重要研究方向。

参考文献

- [1] Arthur B, Mary JR, Lynne CW. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord[J]. *Exp Neurol*, 2004, 188(1): 115—127.
- [2] Qiao L, Vizzard MA. Up-regulation of tyrosine kinase(Trka, Trkb) receptor expression and phosphorylation in lumbosacral dorsal root ganglia after chronic spinal cord (T8-T10) injury[J]. *Comp Neurol*, 2002, 449(3): 217—230.
- [3] Kasahara K, Nakagawa T, Kubota T. Neuronal loss and expression of neurotrophic factors in a model of rat chronic compressive spinal cord injury[J]. *Spine*, 2006, 31(18): 2059—2066.

- [4] Tirassa P, Manni L, Aloe L, et al. Cholecystokinin and nerve growth factor: two endogenous molecules working for the upkeep and repair of the nervous system [J]. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2002, 1(5): 459—510.
- [5] Koliatsos VE, Shelton DL, Mobley WC, et al. A novel group of nerve growth factor receptor immunoreactive neurons in the ventral horn of the lumbar spinal cord [J]. Brain Research, 1991, 541(1): 121—128.
- [6] Brunello N, Reynolds M, Wrathall JR, et al. Increased nerve growth factor mRNA in contused rat spinal cord [J]. Neurosci Lett, 1990, 118(2): 238—240.
- [7] 罗伟. 大鼠脊髓半横断损伤后神经生长因子、脑源性神经营养因子及神经营养因子-3的表达变化 [J]. 中国临床康复医学杂志, 2006, 10 (48): 126—128.
- [8] 李培建, 胥少汀. 神经生长因子及其结合肌基膜管移植修复脊髓横断性损伤的组织学观察 [J]. 中华神经外科杂志, 2000, 16(6): 367—370.
- [9] Zang Dawei, Liu Juan, Surindar Cheema. Effect of neurotrophic factor and stem cell therapy on alregeration after spinal cord injury [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineer Research, 2007, 11(14): 2787—2791.
- [10] Ikeda O, Murakami M, Ino H, et al. Acute up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression resulting from experimentally induced injury in the rat spinal cord [J]. Acta Neuropathol, 2001, 102(3): 239—245.
- [11] 李群, 李明, 杨晓华. 大鼠脊髓全横断后脊髓内 BDNF 表达的变化 [J]. 神经解剖学杂志, 2005, 21(6): 661—663.
- [12] Koda M, Murakami M, Ino H, et al. Brain derived neurotrophic factors suppress delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2002, 19(6): 777—786.
- [13] Jin Y, Fischer I, Tessler A, et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF, promote axonal regeneration from supraspinal neurons following chronic spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2002, 177(1): 265—275.
- [14] 李立新, 徐启武, 付震, 等. 甲基强的松龙和脑源性神经生长因子联合治疗促进大鼠脊髓损伤后髓鞘再生和功能恢复 [J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(7): 420—422.
- [15] Kawamoto Y, Nakamura S, Matsuo A, et al. Immunohistochemical localization of glial cell line-derived neurotrophic factor in the human central nervous system [J]. J Neurosci, 2000, 100 (4): 701—712.
- [16] Iannotti C, Li H, Yan P, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-enriched bridging transplants promote propriospinal axonal regeneration and enhance myelination after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2003, 183(2): 379—393.
- [17] Chou AK, Yang LC, Wu PC, et al. Intrathecal gene delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorated paraplegia in rats after spinal ischemia [J]. Brain Res, 2005, 133 (2): 198—207.
- [18] Iannotti C, Zhang PY, Shieds CB, et al. A neuroprotective role of glial cell line-derived neurotrophic factor following moderate spinal cord contusion injury [J]. Exp Neurol, 2004, 189(2): 317—322.
- [19] 许家军, 何成, 宋田斌, 等. 周围神经损伤后外源性神经生长因子及睫状神经营养因子对神经元的保护作用 [J]. 中华显微外科杂志, 1997, 20(1): 32—35.
- [20] 郝雅斌, 王蓬文. NGF 与细胞凋亡 [J]. 国外医学·老年医学分册, 2003, 23(2): 72—75.
- [21] 张磊, 梅元武. 不同途径给予神经生长因子对大鼠脊髓损伤后的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(1): 55—57.
- [22] 吴斗, 陈君长, 等. 外源性胶质细胞源性神经营养因子对周围神经损伤大鼠脊髓运动神经元的保护作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(45): 57—59.
- [23] 林献忠, 李继勇, 陈冀衡, 等. 大鼠经皮穿刺鞘内给药方法在疼痛基础研究中的应用 [J]. 福建医科大学学报, 2004, 38(2): 185—186.
- [24] Yakshil, Rudyta. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space [J]. Physiol Behav, 1976, 17 (3): 1031—1036.
- [25] Størkson RV, Kjorsvik A, Tjøisen A, et al. Lumbar catheterization of the spinal subarachnoid space in the rat [J]. J Neurosci Methods, 1996, 65(2): 167—172.
- [26] 潘世鹏. 经蛛网膜下腔置管局部应用 GDNF 对脊髓前角运动神经元的保护作用研究 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(2): 122—124.
- [27] 王钢, 刘世清, 王石顺. 蛛网膜下腔应用神经生长因子对鼠脊髓神经生长相关蛋白-43 mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验外科杂志, 2005, 22(1): 78—79.
- [28] 秦晓东, 王道新, 等. 外源性神经生长因子对脊髓损伤后运动神经功能的影响 [J]. 江苏医药, 2006, 32(11): 1034—1036.
- [29] 曹莉, 路长林, 何成. GDNF 基因修饰嗅鞘细胞治疗成年大鼠脊髓全横断损伤 [C]. 中国组织工程、干细胞与神经再生学术会议论文集. 南通. 2004.
- [30] 丁继固, 丁文杰, 李光, 等. 胶质源性神经营养因子体外诱导小鼠胚胎中脑神经干细胞分化的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(4): 341—343.
- [31] 肖向建, 刘卫刚, 李敏, 等. 胶质细胞源性神经营养因子对肌萎缩侧索硬化症培养模型的保护作用 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(6): 506—507.
- [32] 陈育春, 齐伟力, 孔抗美. 电针干预急性脊髓损伤大鼠神经生长因子及其受体的表达变化 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(11): 129—131.
- [33] 许佳年, 肖达, 唯久红, 等. 针刺对大鼠损伤脊髓组织神经生长因子 mRNA 的影响 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(2): 59—60.
- [34] 黄纯海. 银杏叶提取物、三七总皂甙对大鼠脊髓全横断后 NGF 及 BDNF 表达的影响 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2004, 5.
- [35] 周赞. 川芎嗪对大鼠急性损伤模型神经营养因子表达影响 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2007, 5.
- [36] 杨戈. 自主性早期运动对大鼠脊髓损伤的影响 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2003, 03.
- [37] 孟步亮. 康复训练修复大鼠脊髓半横断损伤的实验研究 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2005, 05.
- [38] 潘钰, 宋为群, 王茂斌. 磁刺激在脊髓损伤康复中的研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(1): 88—90.