

·基础研究·

# 早期运动训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能影响及相关机制研究\*

李 萌<sup>1</sup> 陈银海<sup>1,2</sup> 张 慧<sup>1</sup> 黄玉琴<sup>1</sup>

## 摘要

**目的:**探讨早期运动训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能的影响及其相关机制。

**方法:**成年SD雄性大鼠75只,采用改良钳夹法建立大鼠T10损伤模型。术后随机分为假手术组(A组)、脊髓损伤组(B组)、脊髓损伤+跑台训练组(C组),术前3天及术后第2、3、7、14天采用BBB行为功能评定量表对大鼠后肢运动功能进行评分。术后第2、3、5、7天取损伤中心头尾端约1cm的脊髓组织进行脊髓含水量的测定,术后第3天行免疫组化检测脊髓组织损伤段半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)和髓过氧化物酶(MPO)的表达情况,行HE染色观察脊髓组织病理学改变。

**结果:**①术前各组大鼠后肢运动功能评分均为21分,术后B组和C组大鼠评分随着时间的延长而逐渐升高,第7天时3组之间差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。②A组大鼠脊髓含水量基本不变,脊髓损伤后第3天,水肿达到高峰,随后逐渐下降,到术后第7天脊髓含水量仍高于A组,且各个时间点差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。③术后第3天A组大鼠caspase-3少量表达,MPO基本不表达,B组大鼠caspase-3和MPO的表达均高于C组,3组相比差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。④B组脊髓组织病理学改变较C组重。

**结论:**早期运动训练可以促进脊髓损伤大鼠后肢运动功能的恢复,其机制可能与减轻脊髓损伤后水肿,减少细胞凋亡和炎症反应有关。

**关键词** 脊髓损伤;跑台训练;炎症;水肿;凋亡

**中图分类号:**R744, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-04-0318-06

Effects of early exercise training on hind limbs motor function in rats after spinal cord injury and the related mechanism/LI Meng, CHEN Yin Hai, ZHANG Hui, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(4): 318—323

## Abstract

**Objective:** To explore the influence of early exercise training on motor function of hind limbs in rats after spinal cord injury(SCI) and the related mechanism.

**Method:** Seventy-five adult male SD rats were used to establish the model of T10 injury in rats using the modified clamping method. They were randomly divided into sham operation group (group A), SCI group (group B) and SCI with treadmill training group (group C). On 3 days before operation and 2, 3, 7, 14 days after SCI, BBB scale was used to evaluate hind limbs function of rats. The spinal cord tissue at injury centre about 1cm length was taken off to determine the water content of spinal cord on 2, 3, 5 and 7 days after injury. The expressions of cysteine proteinase 3 (caspase-3) and myeloperoxidase (MPO) were detected by immunohistochemical technique and HE staining was used to observe pathological change of spinal cord tissue on the 3rd postoperative day.

**Result:** ①Before operation BBB scores of rats in 3 groups all were 21, after operation hind limbs motor func-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.04.002

\*基金项目:广东省科技计划项目(2010B080701020)

1 南方医科大学珠江医院门诊部,广州,510282; 2 通讯作者

作者简介:李萌,女,硕士研究生; 收稿日期:2014-11-04

tion BBB scores in group B and group C increased gradually with the extension of time. There were significant differences among three groups on the 7th postoperative day ( $P < 0.05$ ). ② The water content of spinal cord in group A basically remained unchanged, on the 3rd postoperative day, edema reached the peak and then gradually decreased, water content on the 7th postoperative day was higher than that in group A. At each time point the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ③ At the 3rd post operative day in group A caspase-3 had little expression and MPO had almost no expression. In group B caspase-3 and MPO expressions were higher than that of group C. In three groups the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). ④ In group B pathological change of spinal cord tissue was severer than that in group C.

**Conclusion:** Early exercise training can enhance the recovery of hind limbs motor function in rats after SCI. Its mechanism may be related to edema alleviating, apoptosis and inflammation reducing after SCI.

**Author's address** Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 510282

**Key word** spinal cord injury; treadmill training; inflammation; edema; apoptosis

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统损伤,常导致严重的或永久性残疾。我国目前约有200万脊髓损伤导致的截瘫患者,并且每年新增约5万人,给家庭和社会带来了巨大负担<sup>[1]</sup>。脊髓损伤的治疗一直是世界研究的热点和难点,其主要原因是脊髓损伤后发生复杂的病理生理反应。脊髓损伤后,改善和促进患者运动功能恢复是康复治疗的关键。近年来,大量临床观察显示早期运动训练可减少脊髓损伤并发症,有利于患者运动功能恢复<sup>[2]</sup>。动物实验研究表明,早期进行运动训练效果较好<sup>[3-5]</sup>,延迟训练可降低运动训练效果<sup>[6]</sup>,但其具体机制尚不明确。本实验通过对脊髓损伤大鼠进行早期运动训练,探讨早期运动训练对脊髓损伤大鼠运动功能的影响及相关机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要实验仪器与试剂

主要实验仪器:自制跑步训练器,动脉血管夹。主要试剂:兔抗caspase-3一抗(美国Abcam公司)、兔抗MPO一抗(美国Abcam公司)、SP免疫组化试剂盒、DAB显示试剂盒。

### 1.2 实验动物与分组处理

成年雄性SPF级SD大鼠75只,体质量为230—280g,由广东省医学实验动物中心提供。随机分成3组,分别为假手术组(A组)、脊髓损伤组(B组)、脊髓损伤+跑台训练组(C组)。A组只咬除椎板,不损伤脊髓。

### 1.3 模型的制作及术后护理

用动脉血管夹制作大鼠T10钳夹损伤模型。具体过程是大鼠以10%的水合氯醛(0.3ml/100g)腹腔

麻醉,俯卧位固定于手术台上。按肋骨确定椎体序列,以T9—T11棘突为中心,将周围的毛发剃去,碘酒消毒,酒精脱碘,以此为中心作后背部正中纵行切口,长约3cm,切开背部皮肤、皮下组织、椎旁肌肉及韧带,并充分止血,用直蚊式钳小心咬除T9—T11棘突、椎板及两侧关节突,充分暴露脊髓。采用改良动脉夹于椎管壁和脊膜之间垂直钳夹T10节段脊髓,快速释放动脉夹,使脊髓受到突然的钳夹,60s后将动脉夹取下,并可见钳夹处有一明显血肿标记。模型成功判断的标准:夹闭后大鼠尾巴出现痉挛性摆动,双下肢及躯体回缩样扑动,脊髓损伤处可见充血、水肿。假手术组只咬除椎板,不损伤脊髓。

术后将大鼠置于28℃左右的空调室内复苏,给予3ml的生理盐水腹腔注射,取代手术过程中丢失的血容量,脊髓损伤组的大鼠麻醉清醒后双下肢呈弛缓性瘫痪,假手术组的大鼠麻醉清醒后活动不受影响。术后大鼠腹腔注射青霉素钠20万单位,每天1次,连续3d。实验期间为防止大鼠出现互残行为,进行单笼饲养。自由进食水,若大鼠进食水较少,可补充适量的葡萄糖和生理盐水。脊髓损伤组的大鼠每日按摩膀胱2—3次,直至排尿反射恢复。

### 1.4 运动训练及行为学观察

在脊髓损伤前3天,将所有大鼠放入跑台训练器材内进行适应性训练。C组大鼠在脊髓损伤后第2天开始进行训练,参照相关文献<sup>[5]</sup>及本人预实验的情况,第1周设定跑台速度为350cm/min,30min/d,分3次进行,每次10min,中间隔10min,每周5次。第2周设定跑台速度为500cm/min,30min/d,分3次进行,每次10min,中间隔10min,每周5次。每次训练前都行膀胱排空,以免影响训练效果。造模前后

采用双盲法对所有大鼠进行BBB评分(Basso, Beattie and Bresnahan, BBB)<sup>[7]</sup>,该BBB评分是从0分到21分,0分代表完全瘫痪状态,21分代表正常状态。由了解BBB评分而不了解本实验的人员进行评分。分别于术前3天以及术后每周(共2周)进行评分。

### 1.5 脊髓组织含水量的测定

用干湿重法测定脊髓组织水肿的程度。于造模后第2天、3天、5天、7天每组各取4只大鼠,以损伤点为中心低温取出约1cm的脊髓组织,在高灵敏度的天平上称其湿重(可精确到0.00001g),然后置于80℃烤箱内干燥3d左右至恒重,称其干重,重复测量3次,分别取平均值。按Ellicot公式计算脊髓组织的含水量: $H_2O(\%) = [(湿重 - 干重) / 湿重] \times 100\%$ 。

### 1.6 标本的处理及免疫组化染色和HE染色。

用10%的水合氯醛(0.3ml/100g)对大鼠进行腹腔麻醉,打开胸腔,暴露心脏,将灌流针经心尖插入左心室直到主动脉,在右心耳处剪一个小口,以0.9%的37℃生理盐水250ml冲灌,直至体循环血液冲洗干净,流出清亮的液体为止,此时肝脏变白。然后换预冷的(4℃)4%多聚甲醛500ml灌流固定,最初的200ml的滴速稍快,以后速度放慢,直至大鼠肝脏变硬,四肢及尾巴僵硬为止。取出脊髓,用4%多聚甲醛固定24—48h,置于4℃冰箱保存。最后将固定好的组织进行常规石蜡包埋,连续切片,切片厚度为3μm,部分切片进行HE染色,显微镜下观察病理学改变,部分切片行免疫组化检测。

**1.6.1 免疫组化:**选取术后第3天的脊髓组织切片caspase-3、MPO各4张,按SP免疫组化试剂盒说明书进行操作,SP试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。具体步骤如下:①常规石蜡包埋切片;②石蜡切片常规脱蜡;③将切片浸入0.01mol/L枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)中进行抗原修复,冷却到室温后用0.01mol/L PBS洗涤3min×3次;④3%过氧化氢室温反应10min,阻断内源性过氧化物酶,0.01mol/L PBS洗涤3min×3次;⑤加正常山羊血清封闭液,室温下孵育20min后倾去血清,勿洗;⑥滴加一抗Caspase-3(1:500)和MPO(1:200),4℃孵育过夜,0.01mol/L PBS洗涤5min×3次;⑦滴加生物素标记山羊抗兔IgG,室温下反应20min,0.01mol/L PBS洗

涤5min×3次;⑧滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素(HRP)工作液,室温下反应15min,0.01mol/L PBS洗涤5min×3次;⑨DAB显色,苏木素复染,中性树脂封片。阳性细胞为胞浆或胞核染为棕黄色或棕褐色,在400倍显微镜下观察拍照,并对该标本的阳性细胞数进行方差分析。

**1.6.2 HE染色:**通过肉眼观察大鼠脊髓形态的改变,石蜡切片HE染色观察大鼠脊髓组织病理学改变。将切好的石蜡切片脱蜡;浸入苏木精溶液2min;1%盐酸酒精分化数秒;自来水冲洗碱化5min;0.5%的伊红溶液浸泡30s;自来水冲洗数秒,烘干、常规脱水、透明,树胶封固。

### 1.7 统计学分析

选用SPSS 13.0进行数据分析,所得数据以均值±标准差表示。组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD法或SNK法。

## 2 结果

### 2.1 术后并发症

麻醉意外死亡1只,尿路感染死亡2只,尿潴留死亡2只,肠胀气死亡3只。均予以及时补充。

### 2.2 运动功能评分

所有大鼠术前和A组大鼠的BBB评分均为21分,B组和C组的大鼠在术后即表现为完全性截瘫,BBB评分为0,这是造模成功的一个重要标志。随着时间的延长评分逐渐增加,且C组各个时间点的BBB评分均高于B组。B组和C组在各个时间点的BBB评分与A组相比均有显著性差异( $P < 0.05$ ),但1周前B组和C组之间没有显著性差异( $P < 0.05$ )。1周后,3组之间差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。说明早期运动训练有利于脊髓损伤大鼠后肢运动功能的恢复。见图1。

### 2.3 脊髓组织含水量的测定

A组脊髓含水量变化不大,B组和C组含水量在第3天时达到高峰,以后逐渐减少,损伤后第7天脊髓含水量仍高于A组水平,且B组含水量在各个时间点均高于C组。造模后第2、3、5、7天,3组相比差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。选择水肿高峰期第3天进行后续实验。见表1。

### 2.4 免疫组织化学染色



Caspase-3免疫组化结果:A组见少量阳性细胞表达,B组和C组可见阳性细胞表达,主要在胞浆或胞核表达,表达为棕黄色或棕褐色。C组阳性细胞的表达明显低于B组,两组差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),说明脊髓损伤后运动训练可以减少caspase-3表达。见图2—3。

MPO免疫组化结果:A组基本未见阳性细胞表达,B组和C组MPO主要在胞浆部位表达,表达为棕黄色或棕褐色,C组MPO的表达明显低于B组,两组差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),说明脊髓损伤后运动训练可以抑制MPO的表达。见图4—5。

## 2.5 HE染色观察大鼠脊髓组织病理学改变

标本大体形态观察:A组脊髓外形光滑,弹性好,无肿胀和出血。B组和C组损伤节段可见明显肿胀和出血,在钳夹处有一明显血肿标记。

石蜡切片HE染色光镜下观察结果:A组脊髓组织结构完整,灰质和白质分界清楚,灰质呈现典型的“H”型,脊髓中央有一细小的中央管,神经纤维排列整齐,神经细胞形态正常、尼氏小体结构清晰,无出血、炎细胞浸润及空洞等变化。B组和C组脊髓组织失去正常形态,损伤处脊髓组织膨出,灰质和白质分界不清,组织疏松、出血、水肿,并有大量炎症细胞

浸润,神经元细胞变少,残存神经元胞体变小变圆、胞核固缩、甚至消失。神经纤维溶解、消失,损伤区大量空洞形成,但C组上述改变较轻,残留神经元较多。见图6。

图1 脊髓损伤后不同时间点BBB评分

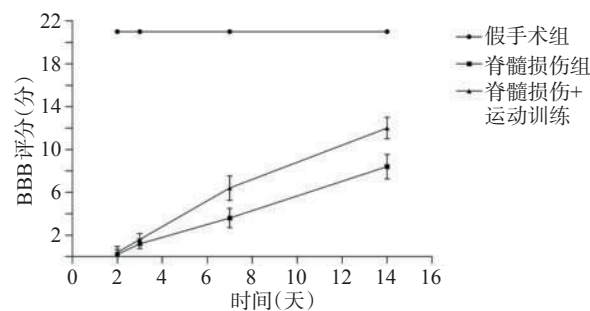


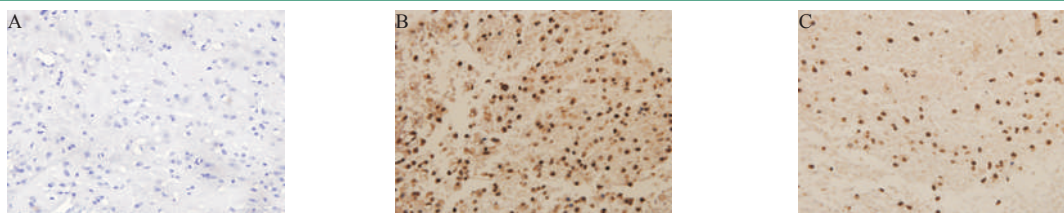
表1 脊髓损伤后不同时间点脊髓组织中含水量百分比 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

| 组别 | 例数 | 第2天                      | 第3天                      | 第5天                      | 第7天                      |
|----|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A组 | 4  | 70.18±0.07 <sup>②</sup>  | 70.14±0.10 <sup>②</sup>  | 70.20±0.14 <sup>②</sup>  | 70.13±0.07 <sup>②</sup>  |
| B组 | 4  | 74.06±0.55 <sup>①</sup>  | 77.21±0.92 <sup>①</sup>  | 75.66±0.40 <sup>①</sup>  | 74.13±0.27 <sup>①</sup>  |
| C组 | 4  | 73.40±0.42 <sup>①②</sup> | 75.84±0.71 <sup>①②</sup> | 73.89±0.29 <sup>①②</sup> | 73.02±0.19 <sup>①②</sup> |
| F  |    | 107.48                   | 124.43                   | 356.76                   | 443.64                   |
| P  |    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    |

与同时时间点假手术组相比:① $P < 0.05$ ;与同时时间点脊髓损伤组相比:② $P < 0.05$

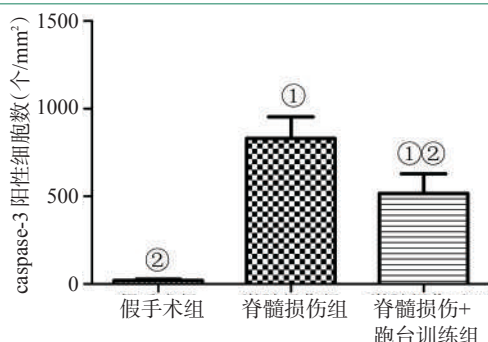
图2 大鼠脊髓组织caspase-3免疫组化

( $\times 400$ )



A假手术组;B脊髓损伤组;C脊髓损伤+跑台训练组

图3 大鼠脊髓组织caspase-3的阳性细胞计数



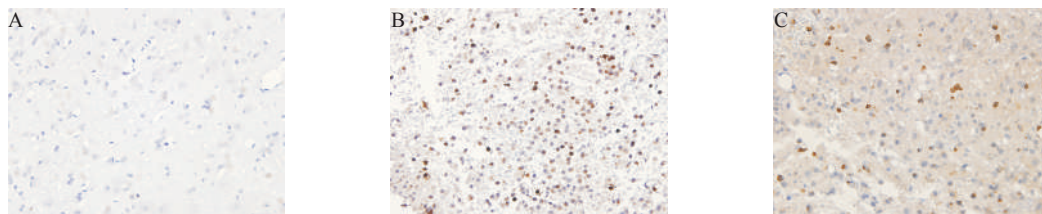
①与假手术组相比 $P < 0.05$ , ②与脊髓损伤组相比 $P < 0.05$

## 3 讨论

脊髓损伤的病理生理过程主要包括原发性损伤和继发性损伤两个阶段。脊髓损伤后,轴突立即发生机械性破坏,在原发性损伤数小时至数天,复杂的继发性损伤产生,主要包括脊髓出血、水肿、缺血再灌注、炎症反应、兴奋性中毒、细胞内外离子失衡、脂质过氧化、细胞凋亡、线粒体功能障碍等,其中炎症反应在脊髓继发性损伤中扮演了重要角色<sup>[8-11]</sup>。脊髓损伤后炎症反应导致血-脊髓屏障遭受破坏,血管的破坏导致原位或外源的炎症细胞募集加剧。原位的炎症细胞如小胶质细胞,外周浸润的细胞包括中

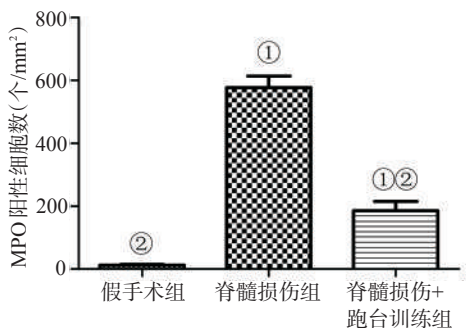
图4 大鼠脊髓组织MPO免疫组化

(×400)



A假手术组;B脊髓损伤组;C脊髓损伤+跑台训练组

图5 大鼠脊髓组织MPO的阳性细胞计数

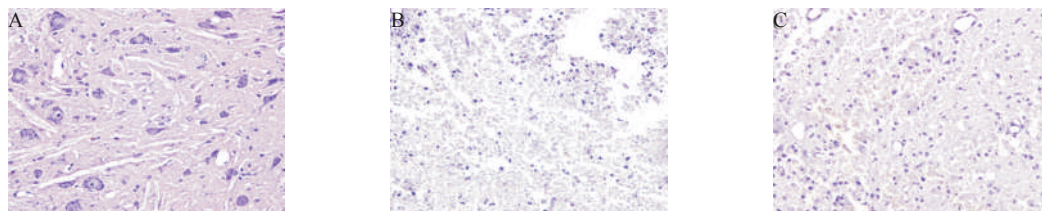


①与假手术组相比 $P<0.05$ , ②与脊髓损伤组相比 $P<0.05$

性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和NK细胞,均释放大量的炎症因子,这些炎症因子大多数具有致炎作用,它们启动一系列细胞反应,包括小胶质细胞、巨噬细胞和星形胶质细胞,导致这些细胞活化和迁移,诱导神经元损伤。损伤的神经元进一步活化炎症介导细胞,导致一系列炎症级联反应,引起更加严重的致炎因子释放,参与和促进多种继发性损伤的发生,这些继发性损伤最终导致损伤体积扩大,空洞和胶质瘢痕形成,成为阻碍神经功能远期恢复的重要因素。减轻SCI后早期炎症反应具有神经保护和促进功能恢复的作用<sup>[11-12]</sup>。

图6 大鼠脊髓组织病理学改变

(HE染色×400)



A假手术组;B脊髓损伤组;C脊髓损伤+跑台训练组

目前,脊髓损伤后的抗炎治疗主要以药物治疗为主,但是,由于药物不良反应的存在,使其临床运用受到一定限制。人和动物<sup>[13-15]</sup>的研究表明规律的运动训练可以产生抗炎特性。中性粒细胞(PMNL)是急性免疫炎症反应的主要炎症细胞,也是最早到达损伤组织的炎症细胞<sup>[8]</sup>。活化的中性粒细胞产生一系列炎症介质,包括蛋白酶、细胞因子,趋化因子,氧自由基等,这些介质释放导致各种继发性损伤发生,包括激活和募集其他炎症细胞,诱导神经元损伤以及胶质细胞活化。抑制中性粒细胞浸润可以起到神经保护和促进神经功能的恢复<sup>[16-17]</sup>。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)存在于PMNL的嗜天青颗粒中,PMNL激活时MPO释放。MPO是中性粒

细胞的功能标志和激活标志,可以敏感地反映出组织中性粒细胞浸润的程度<sup>[8]</sup>。研究发现规律的运动训练可减少白细胞释放过氧化物,提高机体抗氧化的能力<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,脊髓损伤后第3天,C组MPO的表达明显低于B组,说明早期运动训练可以降低大鼠SCI后脊髓组织中MPO的活性,减轻脊髓组织中中性粒细胞的浸润,发挥其抗炎作用。除此以外,运动训练还能改善脊髓组织可塑性,提高中枢神经系统中神经营养因子的表达,改善神经血管重塑,促进内源性神经干细胞的迁移和分化,能明显地促进脊髓损伤后运动功能的恢复。本实验行为学结果显示C组大鼠运动功能恢复明显优于B组,也说明早期运动训练可促进大鼠后肢运动功能恢复。

脊髓损伤后血-脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)受到破坏,导致一系列渗透性改变,包括脊髓出血,水肿和炎症,最终加重神经元缺血、缺氧,导致神经元坏死或凋亡,严重影响患者预后。脊髓水肿是继发性脊髓损伤的重要病理生理基础,因此,减轻脊髓水肿已成为研究关注的焦点。研究发现,脊髓水肿与运动功能障碍密切相关<sup>[19]</sup>。本实验的结果显示脊髓损伤后第3天水肿达到高峰期,通过早期运动训练,脊髓水肿的程度明显降低,且各组之间差异均有显著性意义,说明运动训练可以减轻脊髓水肿。

脊髓损伤后,上述一系列继发性改变最终导致细胞坏死或凋亡。caspase是一类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,caspase过表达和激活均可引起细胞凋亡,其中caspase-3是主要的效应分子。在正常情况下,caspase-3蛋白是以活性很低的酶原形式存在,当caspase-3被激活后导致蛋白酶级联反应放大,引起细胞迅速死亡,抑制其活性可以减少细胞死亡,促进功能恢复<sup>[20]</sup>。本实验免疫组化结果显示运动训练能够抑制caspase-3表达,说明早期运动训练可抑制细胞凋亡,起到神经保护的作用。

综上所述,早期运动训练可以促进大鼠后肢运动功能的恢复,其机制可能与减轻脊髓损伤后的脊髓水肿,减少细胞凋亡和炎症反应有关。但临床实验和动物实验仍然存在着一定的差距,探索脊髓损伤患者最佳运动训练的时间窗,尚待研究。

## 参考文献

- [1] 吴周睿,朱元贵,程黎明,等.脊髓损伤与修复的关键科学问题——第81期“双清论坛”综述[J].中国科学基金,2013,(3):147—153.
- [2] 陈银海,姚红华.早期康复对脊髓损伤患者ADL及功能独立性的影响[J].中国康复医学杂志,2007,22(3):252—253.
- [3] 周治来,陈银海,靳安民,等.运动训练对脊髓损伤大鼠Nogo-A、NgR mRNA表达的影响[J].中国康复医学杂志,2011,26(2):143—147.
- [4] 张鑫,陈银海.人脂肪间充质干细胞移植结合跑台训练对脊髓损伤大鼠运动功能的影响及机制[J].中国康复医学杂志,2014,29(6):504—510.
- [5] Multon S, Franzen R, Poirrier AL, et al. The effect of treadmill training on motor recovery after a partial spinal cord compression-injury in the adult rat[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(8):699—706.
- [6] Norrie BA, Nevett-Duchcherer JM, Gorassini MA. Reduced functional recovery by delaying motor training after spinal cord injury[J]. J Neurophysiol, 2005, 94(1):255—264.
- [7] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1):1—21.
- [8] Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, et al. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury[J]. Exp Neurol, 1998, 151(1):77—88.
- [9] David S, Zarruk JG, Ghasemlou N. Inflammatory pathways in spinal cord injury[J]. Int Rev Neurobiol, 2012, (106):127—152.
- [10] Schnell L, Fearn S, Klassen H, et al. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord[J]. Eur J Neurosci, 1999, 11(10):3648—3658.
- [11] Hausmann ON. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2003, 41(7):369—378.
- [12] Sanli AM, Serbes G, Sargon MF, et al. Methothrexate attenuates early neutrophil infiltration and the associated lipid peroxidation in the injured spinal cord but does not induce neurotoxicity in the uninjured spinal cord in rats[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(6):1045—1054.
- [13] Sasaki Y, Furusawa K, Tajima F, et al. Wheelchair marathon creates a systemic anti-inflammatory environment in persons with spinal cord injury[J]. Clin J Sport Med, 2014, 24(4):295—301.
- [14] Rosety-Rodriguez M, Camacho A, Rosety I, et al. Low-grade systemic inflammation and leptin levels were improved by arm cranking exercise in adults with chronic spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(2):297—302.
- [15] Hansen CN, Fisher LC, Deibert RJ, et al. Elevated MMP-9 in the lumbar cord early after thoracic spinal cord injury impedes motor relearning in mice[J]. J Neurosci, 2013, 33(32):13101—13111.
- [16] Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, et al. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat[J]. Neuroscience, 1997, 79(4):1177—1182.
- [17] Tonai T, Shiba K, Taketani Y, et al. A neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) reduces neurologic damage after spinal cord injury in rats[J]. J Neurochem, 2001, 78(5):1064—1072.
- [18] Niess AM, Dickhuth HH, Northoff H, et al. Free radicals and oxidative stress in exercise--immunological aspects[J]. Exerc Immunol Rev, 1999, (5):22—56.
- [19] Goldberg AL, Kershah SM. Advances in imaging of vertebral and spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2010, 33(2):105—116.
- [20] Wang HC, Yang TM, Lin YJ, et al. Serial serum leukocyte apoptosis levels as predictors of outcome in acute traumatic brain injury[J]. Biomed Res Int, 2014, (2014):720870.