

早期跑台及转轮训练对大鼠脊髓损伤后的功能恢复及 ED1 表达的影响

张立新 Tyler Aktins 张丽丽 Jay Oakes 路清波 张志强 徐晓明

【摘要】 目的 观察早期跑台及转轮训练对大鼠脊髓损伤后的功能恢复及 ED1 表达的影响。**方法** 选取 22 只 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组(8 只)、训练组(8 只)和假手术组(6 只)。对照组和训练组制备 T₉ 大鼠脊髓挫伤模型,假手术组只进行 T₉ 椎板切除术,而不损伤脊髓。去除死亡及造模失败大鼠,最终 17 只大鼠完成本研究并纳入统计分析,其中对照组 6 只、训练组 5 只、假手术组 6 只。术后第 2 天开始进行 BBB 评分,以后每周进行 BBB 评分。训练组术后第 2 天开始转轮及跑台训练,每周 5 次,持续 8 周;8 周后处死各组大鼠,用多聚甲醛心脏灌注固定,包埋后行冰冻切片,损伤处脊髓切片行尼氏染色、ED1 及 GFAP 免疫荧光染色检测脊髓空洞及损伤面积及炎症细胞表达。**结果** ①术后第 2 天,假手术组的 BBB 评分为(20.58±1.44)分,得分最高;对照组和训练组大鼠的后肢失去运动能力或仅残存一个或两个后肢关节轻微运动,2 组大鼠的 BBB 评分差异无统计学意义;评定后训练组开始治疗,术后 1 周与对照组相比,训练组显示更高的 BBB 评分($t_{2,29}=6.13, P<0.001$),而术后 3 周、5 周直到术后 8 周,组间差异均有统计学意义($P<0.05$);术后第 7 周和第 8 周时,训练组的 BBB 评分分别为(13.60±1.71)和(14.60±1.26)分,而对照组评分较低[(11.83±0.72)和(12.17±0.94)分];但术后 2 周和 4 周时,对照组与训练组相比,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。②组织形态学分析,显示脊髓挫伤会导致空洞,局部组织结构的丧失,损伤中心白质和灰质均发生变化,空腔会延伸几个毫米,尚存完好的组织淡染并显示部分脱髓鞘变化和小的空腔;假手术组脊髓很完整。与对照组相比,训练组能显著减小损伤面积($P<0.05$),但不能减小空洞面积($P>0.05$);脊髓损伤后 ED1 阳性细胞数明显增多[(1905.08±807.38)个],主要表达在空洞周围,与对照组相比,训练组的 ED1 阳性细胞数明显降低[(687.20±458.02)个],且组间差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 康复训练可以促进脊髓挫伤后大鼠运动功能的恢复,其可能机制与康复训练可以减少损伤面积及损伤处炎症有关。

【关键词】 脊髓损伤; 跑台训练; 功能恢复

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81101462)

Effects of early-stage exercise on functional recovery and ED1 expression after spinal cord injury Zhang Lixin*, Tyler Aktins, Zhang Lili, Jay Oakes, Lu Qingbo, Zhang Zhiqiang, Xu Xiaoming. * Rehabilitation Department of Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110022, China

Corresponding author: Zhang Zhiqiang, Email: zhangzq@sj-hospital.org

【Abstract】 Objective To observe the effects of early-stage exercise on function recovery and ED1 expression after spinal cord injury. **Methods** Twenty-two SD rats were randomly divided into a control group ($n=8$), an exercise group ($n=8$) and a sham-operated group ($n=6$). The control and exercise groups received T₉ spinal cord contusions. The sham-operated group received only T₉ laminectomy without spinal cord injury. Two rats died within 6 hours after the operation and 3 others were abandoned because of motor function recovery just after the spinal cord contusion. The remaining 17 were included in the statistical analysis: a control group of 6, an exercise group of 5 and a sham-operated group of 6. BBB scoring was conducted 2 days later and then weekly until 8 weeks after the operation. The exercise group began treadmill and wheel running exercise on day 2 and continued 5 times per week until the 8th week. After paraformaldehyde perfusion, fixation and embedding, frozen spinal cord slices were Nissl stained for ED1 and GFAP immunofluorescence measurements. **Results** Compared with the control group, the average BBB score of the exercise group was significantly higher at each week except weeks 2 and 4. By weeks 7 and 8, the exercised rats showed 13.60 and 14.60 BBB punctuation, which means that those animals took

frequent, consistent, weight-supporting plantar steps, consistent with FL-HL coordination. That motor behavior was not achieved by the control group even occasionally. In terms of the tissue morphology and immunohistochemical staining results, the empty area was not significantly reduced in the exercise group compared with the controls, but the damaged area was significantly reduced. In addition, ED1 positive cells in the lesioned area were significantly reduced in the exercised group compared with the controls. **Conclusions** Exercise can promote the recovery of motor function after spinal cord injury. The mechanism may involve reducing the lesioned area and inflammatory response.

【Key words】 Spinal cord injury; Treadmill exercise; Function recovery

Fund program: The Youth fund of the National Natural Science Foundation of China (grant 81101462)

脊髓损伤常常造成截瘫和四肢瘫痪、感觉丧失和自主神经功能障碍,脊髓损伤治疗的主要目的是使患者的神经传导重建和运动功能恢复。现已普遍认为,脊髓损伤后的康复训练是提高神经可塑性和促进运动功能恢复最有效和不可替代的方法^[1-4]。在动物不完全性脊髓损伤的实验中,重复性运动训练,如转轮、自行车或跑台训练等在功能和组织形态的恢复中非常有效^[5-9]。本研究通过Allen法^[10]制备临床最常见的大鼠脊髓损伤模型,观察早期运动康复训练对不完全性脊髓损伤大鼠功能恢复以及炎症细胞 ED1 表达的影响,旨在进一步探讨其作用机制。

材料与方 法

一、实验动物与分组

选取雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 22 只(由印第安纳大学医学院 Larc 动物中心提供),2~3 月龄,体重为 190~240 g,按随机数字表法分为对照组(8 只)、训练组(8 只)和假手术组(6 只)。

二、大鼠脊髓挫伤模型制备

将对照组和训练组大鼠制备大鼠 T₉ 不完全性脊髓损伤模型:腹腔注射 87.7 mg/ml 氯胺酮和 12.3 mg/ml 甲苯噻嗪混合液(60~80 mg/kg 体重)麻醉大鼠,后背部剃毛消毒,于背部最高棘突处切开 1 cm,切开皮下组织及肌肉,暴露 T₈~T₁₀ 棘突,用咬骨钳咬去 T₉ 棘突及椎板,暴露 T₉ 脊髓,用脊髓打击器(美国, IH-5.0 型)打击 T₉ 脊髓,设置打击深度为 800~1000 μm,打击力 0.002 N,打击成功后大鼠尾巴抽动,通过手术显微镜(德国, Carl Zeiss)看到脊髓表面瘀青,造模结束用 4-0 丝线逐层缝合关闭切口。假手术组只进行 T₉ 椎板切除术暴露 T₉ 脊髓后关闭切口,而不损伤脊髓。

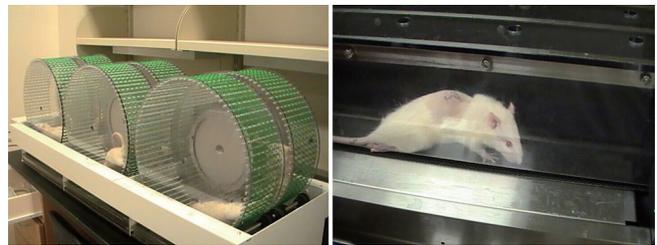
术后第 2 天开始进行运动功能 Basso Beattie Bresnahan (BBB) 评分^[11], BBB 评分在 0~2 分即为造模成功。本实验最终有 2 只大鼠脊髓损伤后 6 h 死亡,3 只大鼠术后即恢复后肢行走功能,说明造模失败,最终 17 只大鼠纳入统计分析,即对照组(6 只)、训练组(5 只)和假手术组(6 只);对照组和训练组

脊髓损伤模型大鼠 BBB 评分组间差异无统计学意义 ($P>0.05$),以后每周进行 BBB 评分。训练组术后第 2 天开始转轮及跑台训练,8 周后处死。每只大鼠造模成功后即放置于 37℃ 恒温垫上直至清醒,然后每天给予消炎药拜有利 (Baytril, 2.5 mg/kg 体重) 皮下注射预防感染直至术后 1 周。每日人工辅助大鼠排空膀胱 2~3 次直至恢复自然排尿。

本项目和所涉及的手术操作均由印第安纳大学动物护理及使用委员会和机构生物安全委员会所批准,并根据有关人性化护理和使用实验动物的公共健康服务政策及实验动物护理及使用指南进行动物护理和手术干预。

三、训练仪器及训练方案

采用 2 台运动训练仪器(图 1),一台是自动转轮系统(美国 Lafayette 仪器公司, 80800A/80805A 型),另一台是跑台系统(美国, Columbus Ohio)。



自动转轮系统

跑台系统

图 1 运动训练仪器

训练组于术前给予 5 min 转轮及跑台的适应性训练,术后第 2 天 BBB 评分后开始正式训练,开始 2 d 以速度 3 cm/s 在跑台及转轮训练各 5 min;然后每隔 2 d 逐渐上调速度(4~8 cm/s)和时间(10~20 min),直到大鼠可以慢慢移动后肢。1 周后,开始上午转轮和下午跑台训练各 20 min,每周训练 5 次,共 8 周;其余 2 组不给予任何治疗。8 周后处死各组大鼠。

四、灌注和组织制备

术后 8 周,所有大鼠用过量的氯胺酮和甲苯噻嗪深麻醉后经心脏灌注,先用 200 ml 的冷生理盐水冲净血液后,用 4% 多聚甲醛的 0.01 M 磷酸盐缓冲

液 (phosphate buffer saline, PBS) 灌注,直至大鼠四肢抽搐后调慢滴数约半小时至大鼠完全僵硬取材。完整取出整个脊髓,以损伤部位为中心取下 1.5 cm 脊髓,固定于 4 °C 4% 多聚甲醛 (paraformaldehyde, PFA) 中至少 24 h,然后放入 4 °C 30% 的蔗糖 PBS 缓冲液 (0.01 M) 中,直至组织下沉。蔗糖脱水后取出脊髓组织放入最佳切片温度 (optimal cutting temperature, OCT) 包埋剂 (美国国际威达优尔公司) 中,包埋固定后,置于恒冷冰冻切片中行冰冻切片,其中损伤部位脊髓作矢状切片,厚度为 20 μm。

五、神经行为学评估

采用 BBB 运动功能评分来评估后肢运动功能恢复情况,包括关节运动、踏步能力、协调性和躯干的稳定性,共 21 分,完全性后肢瘫痪为 0 分,运动正常为 21 分。这种评分主要是评估后肢运动和位置、足背或足底步行、前后肢协调、足趾廓清、躯干和尾巴的位置,以及其它的运动功能恢复的特点。分别由 2 位不知道实验分组的技术人员于手术前、术后第 2 天及术后 1、2、3、4、5、6、7 和 8 周对各组大鼠进行运动功能评定,出现分歧时记录的视频用于再次确认直至达成共识,若仍有分歧,则遵循取低不取高的原则。

六、免疫荧光法检测

取损伤部位脊髓纵轴冰冻切片,进行双标免疫荧光染色。参照说明书操作,室温下胎牛血清封闭 20 min,滴入一抗后 4 °C 过夜;PBS 漂洗 3 遍,每次 5 min;加入二抗室温下作用 5 h, PBS 漂洗 3 遍,每次 5 min;抗荧光淬灭封片液封片于荧光显微镜下观察。阴性对照组以 PBS 作为一抗。荧光显微镜下观察损伤区胶质瘢痕及炎症细胞聚集情况。ED1 阳性表达细胞 [一抗 (Millipore 公司) 1 : 200; 二抗 (Jackson 公司) 1 : 100] 染成红色,胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) [一抗 (Sigma 公司) 1 : 200; 二抗 (Abcam 公司) 1 : 100] 染成蓝色。根据 GFAP 染色标记损伤范围,采用 Neurolucida 软件 (MicroBrightfield 公司) 计数损伤范围内的 ED1 阳性细胞数。

七、损伤及空洞面积测量

行尼氏染色的脊髓组织切片,每只大鼠选取中间 3 个切片 (包含最大空洞的切片),层厚 20 μm,相距 15 片,总距离是 0.3 mm,采用 Neurolucida 软件 (MicroBrightfield 公司) 描记损伤、空洞及整个脊髓边界,相加后求出相对的损伤面积及空洞面积 (即分别计算出损伤面积及空洞面积占脊髓面积的比值)。

八、统计学方法

使用 Graphpad Prism 5.0 软件系统对所有参数进行统计学分析处理,双因素方差分析 (ANOVA) 用于多因素组间分析,单因素方差分析 (ANOVA) 用于比较单因素组间分析, Bonferroni 检验用于组间差异比较。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠不同时间点的 BBB 评分比较

假手术组术前及术后各时间点 BBB 评分变化不大,组内各时间点比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。训练组和对照组术后各时间点 BBB 评分均较术前有明显的降低 ($P < 0.01$),且训练组和对照组患者术后第 2 天的 BBB 评分最低,分别为 (0.67 ± 0.96) 分和 (0.58 ± 0.51) 分,且明显低于同时时间点的假手术组 [(20.58 ± 1.44) 分],组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。而随着损伤时间的延长, BBB 评分逐渐增加,尤其是术后第 1 周增加明显 ($P < 0.001$),训练组术后第 1 周时 BBB 评分明显高于对照组 ($t_{2,29} = 6.13, P < 0.001$),并达到了对照组第 3 周的水平,功能恢复明显提前。对照组术后第 3 周到第 8 周功能恢复进入平台期,而训练组 BBB 评分仍在逐渐增加,术后 3 周、5 周直到术后 8 周,对照组与训练组的组间同时时间点比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。术后第 7 周和第 8 周时,训练组大鼠的 BBB 评分分别为 (13.60 ± 1.71) 和 (14.60 ± 1.26) 分,而对对照组 BBB 评分则较低 [(11.83 ± 0.72) 和 (12.17 ± 0.94) 分]。而术后第 2 周和第 4 周时,对照组与训练组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间 BBB 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	术前	术后 2 d	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周	术后 4 周	术后 5 周	术后 6 周	术后 7 周	术后 8 周
假手术组	6	21.00±0.00	20.58±1.44	20.27±1.68	21.00±0.00	21.00±0.00	20.27±1.62	21.00±0.00	21.00±0.00	21.00±0.00	21.00±0.00
训练组	5	21.00±0.00	0.67±0.96 ^a	11.30±1.57 ^{abc}	12.20±1.40 ^{ac}	12.80±1.55 ^{abc}	13.20±0.79 ^{ac}	13.80±1.14 ^{abc}	13.80±1.69 ^{abc}	13.60±1.71 ^{abc}	14.60±1.26 ^{abcd}
对照组	6	21.00±0.00	0.58±0.51 ^a	8.17±1.27 ^{ac}	11.17±0.94 ^{acd}	11.08±0.79 ^{acd}	12.17±0.72 ^{acd}	11.83±0.72 ^{acd}	11.67±0.49 ^{acd}	11.83±0.72 ^{acd}	12.17±0.94 ^{acd}

注:与假手术组同时时间点比较,^a $P < 0.01$;与对照组同时时间点比较,^b $P < 0.01$;与组内术后 2d 比较,^c $P < 0.01$;与术后第 1 周比较,^d $P < 0.05$

二、各组大鼠组织形态学表现

脊髓损伤大鼠的脊髓挫压伤会导致空洞,局部组织结构的丧失,损伤中心白质和灰质均发生变化,空腔会延伸几个毫米,尚存完好的组织淡染并显示部分脱髓鞘变化和小的空腔,假手术组脊髓很完整。如图 2 所示。



图 2 各组大鼠脊髓形态学表现(尼氏染色,×10)

三、2 组脊髓损伤大鼠的损伤面积和空洞面积比较

对照组和训练组大鼠 T₉ 脊髓损伤后第 8 周时,与对照组相比,训练组的损伤面积显著减小,但不能减小空洞面积。术后第 8 周时,训练组的脊髓损伤面积比值(0.24±0.01)明显低于对照组(0.34±0.03),差异有统计学意义(P<0.05),而 2 组的空洞面积比值差异无统计学意义。详见表 2。

表 2 2 组脊髓损伤大鼠的损伤面积及空洞面积占脊髓面积比值($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	损伤面积/脊髓面积	空洞面积/脊髓面积
对照组	6	0.34±0.03	0.071±0.002
训练组	5	0.24±0.01 ^a	0.068±0.003 ^b

注:与对照组比较,^aP<0.05,^bP>0.05

四、脊髓损伤大鼠的 ED1 免疫组化染色

脊髓损伤后 ED1 阳性细胞表达明显增多,主要表达在空洞周围(图 3)。对照组和训练组大鼠 T₉ 脊髓损伤后第 8 周时,与对照组相比,训练组损伤区内 ED1 阳性细胞数明显降低(P<0.01)。具体数据详见表 3。

讨 论

大量研究表明^[1-4],脊髓损伤后神经再生能力受许多因素影响并随着时间的延长而降低,如轴索的脱髓

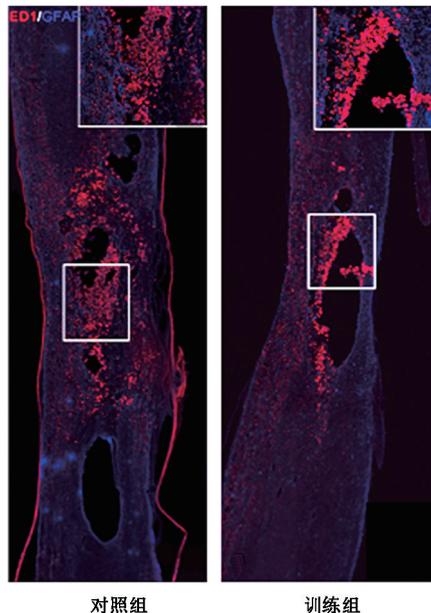


图 3 对照组和训练组脊髓损伤大鼠的 ED-1 表达比较(免疫荧光染色,×400)

表 3 2 组脊髓损伤大鼠损伤区内 ED1 阳性细胞数比较(个, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	损伤区内 ED1 阳性细胞数
对照组	6	1905.08±807.38
训练组	5	687.20±458.02 ^a

注:与对照组比较,^aP<0.01

鞘、损伤面积的扩大、神经元的丧失及胶质瘢痕的形成等,康复治疗可以改善脊髓损伤的运动功能,尤其是早期介入效果更佳^[12-14],但其具体的作用机制目前尚不清楚。Norrie 等^[13]研究认为,脊髓损伤后,早期的康复训练可在异常的反射连接形成之前增加突触的可塑性。临床上,早期多学科协作组是最好的治疗方案,在脊髓损伤或术后 1 周甚至更早即开始床边康复训练。因此,为了更好地证实早期康复训练的效果,本研究选用 Allen 法制备脊髓挫伤模型,更贴近临床脊髓损伤的形式,并于损伤术后第 2 天开始小剂量循序渐进且较为安全的康复训练计划^[15-16]。

本研究显示,对照组和训练组在脊髓损伤术后各时间点 BBB 评分均较组内术前有明显降低,且差异显著(P<0.01);术后第 2 天,2 组大鼠后肢失去运动能力或仅残存一个或两个后肢关节轻微运动,且 BBB 评分最低,分别为(0.58±0.51)分和(0.67±0.96)分,这与损伤状态基本一致,与假手术组的 BBB 评分[(20.58±1.44)分]比较,差异有统计学意义(P<0.01)。随着损伤时间的延长,BBB 评分明显增加,尤其是术后第 1 周增加明显(P<0.01),训练组术后第 1 周时的 BBB 评分明显高于同期对照组($t_{2,29} = 6.13, P < 0.001$),并达到了对照组第 3 周的水平,功能恢复明显提前。对照组术

后第 3 周到第 8 周功能恢复进入平台期,而训练组 BBB 评分仍在逐渐增加,术后 3 周、5 周直到术后 8 周,对照组与训练组的组间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。术后第 7 周和第 8 周时,训练组大鼠的 BBB 评分分别为 (13.60 ± 1.71) 和 (14.60 ± 1.26) 分,这意味着训练组大鼠均已获得持续负重能力和前后肢的协调步态,而对照组 BBB 评分则较低 [(11.83 ± 0.72) 和 (12.17 ± 0.94) 分],仍未达到这样的功能。但术后 2 周和术后 4 周时,对照组与训练组的 BBB 评分比较,组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),显然未经治疗的大鼠也有自发的运动功能恢复。尽管给予训练,相对于假手术组而言,术后 8 周时仍然有明显功能缺陷,表明早期训练可以改善大鼠脊髓损伤后 BBB 评分,而术后 1 周即显现出较好的 BBB 运动功能改善 ($P < 0.01$),这与以往的研究结果一致^[17-18],这种改善除术后 2 周和术后 4 周外,一直持续到术后 8 周,且与对照组相比,组间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。对照组术后也显示运动功能恢复,说明脊髓挫伤后在没有任何干预下也会有自发功能恢复,这支持 Leung 和 Wrathall^[19]的观点。

脊髓损伤包括原发性损伤和继发性损伤,由原发性损伤引起的继发性损伤的范围及严重程度远大于原发性损伤。继发性损伤过程中局部促炎细胞因子大量释放,组织水肿、出血、缺血、坏死等产生过度严重的炎症反应,导致损伤不断扩大,严重制约着神经功能恢复,因此在脊髓损伤后早期,调控和改善损伤局部微环境,减轻炎症反应,对防止损伤进一步加重、促进神经修复至关重要^[15]。与对照组 (0.34 ± 0.03) 相比,训练组损伤面积比值 (0.24 ± 0.01) 明显降低,但空洞面积降低不明显,也许与本实验动物数目较少有关,需要加大样本数的进一步研究。ED1 可标记小胶质细胞或巨噬细胞,因此,其表达可反映出炎症细胞的含量。本研究显示,训练后损伤区内 ED1 阳性细胞数 [(687.20 ± 458.02) 个] 明显低于对照组 [(1905.08 ± 807.38) 个],且差异有统计学意义 ($P < 0.01$),这表明训练可以减轻炎症反应,而炎症减轻有利于损伤面积缩小。Kasapis 等^[20]研究显示,单次训练即可引起炎前细胞因子释放的增加,而此因子与白细胞增多及血浆 C 反应蛋白浓度增加有关。这种急性训练引起的炎前反应往往伴随着氧化应激的突然增加,随之出现适应性的抗炎机制^[21]。脊髓损伤后因为出现轴索和细胞膜瓦解、细胞凋亡、白细胞游走和髓鞘的变性等一系列病理生理学变化,所以这种损伤是典型的炎症反应过程^[22-23]。有研究表明,训练具有增强机体对抗炎症的能力^[24-25]。这与本研究的结果一致。

综上所述,脊髓挫压伤后,早期康复训练既能降低损伤面积,又能减轻损伤后继发的炎症反应,进而为促

进运动功能恢复赢得宝贵的时间。总之,早期跑台和自动转轮训练是不错的选择。

参 考 文 献

- [1] Galea MP, Dunlop SA, Davis GM, et al. Intensive exercise program after spinal cord injury ("Full-On"): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2013, 14 (1): 291. DOI: 10.1186/1745-6215-14-291.
- [2] Behrman AL, Harkema SJ. Physical rehabilitation as an agent for recovery after spinal cord injury [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2007, 18 (2): 183-202. DOI: 10.1016/j.pmr.2007.02.002.
- [3] Harkema S. Neural plasticity after human spinal cord injury: application of locomotor training to the rehabilitation of walking [J]. *Neuroscientist*, 2001, 7 (5): 455-468. DOI: 10.1177/107385840100700514.
- [4] Knikou M. Plasticity of corticospinal neural control after locomotor training in human spinal cord injury [J]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 254948. DOI: 10.1155/2012/254948.
- [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): 669-706. DOI: 10.1089/089771503767869935.
- [6] Hutchinson KJ, Gómez-Pinilla F, Crowe MJ, et al. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats [J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 6): 1403-1414.
- [7] Nothias JM, Mitsui T, Shumsky JS, et al. Combined effects of neurotrophin secreting transplants, exercise, and serotonergic drug challenge improve function in spinal rats [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005, 19 (4): 296-312. DOI: 10.1177/1545968305281209.
- [8] Engesser-Cesar C, Ichiyama RM, Nefas AL, et al. Wheel running following spinal cord injury improves locomotor recovery and stimulates serotonergic fiber growth [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25 (7): 1931-1939. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05469.x.
- [9] Heng C, de Leon RD. Treadmill training enhances the recovery of normal stepping patterns in spinal cord contused rats [J]. *Exp Neurol*, 2009, 216 (1): 139-147. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.11.023.
- [10] Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. A preliminary report [J]. *JAMA*, 1911, 57 (10): 878-880. DOI: 10.1001/jama.1911.04260090100008.
- [11] 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. DOI: 10.1089/neu.1995.12.1.
- [12] Houle JD, Tessler A. Repair of chronic spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2003, 182 (2): 247-260. DOI: 10.1016/S0014-4886 (03) 00029-3.
- [13] 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. DOI: 10.1152/jn.00970.2004.
- [14] Dietz V, Curt A. Neurological aspects of spinal-cord repair: promises and challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5 (8): 688-694. DOI: 10.1016/S1474-4422 (06) 70522-1.
- [15] 李萌, 陈银海, 张慧, 等. 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 [J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30 (4): 318-323. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.04.002.

[16] 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. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.06.002.

[17] Miranda TA, Vicente JM, Marcon RM, et al. Time-related effects of general functional training in spinal cord-injured rats [J]. Clinics, 2012, 67(7): 799-804. DOI:10.6061/clinics/2012(07)16.

[18] Hayashibe M, Homma T, Fujimoto K, et al. Locomotor improvement of spinal cord-injured rats through treadmill training by forced plantar placement of hind paws[J]. Spinal Cord, 2015, 20. DOI: 10.1038/sc.2015.186.

[19] Leung PY, Wrathall JR. Local and distal responses to injury in the rapid functional recovery from spinal cord contusion in rat pups [J]. Exp Neurol, 2006, 202(1): 225-237. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.06.007.

[20] Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1563-1569.

[21] Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports [J]. Br J Sports Med, 2001, 35(3): 170-173.

[22] Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, et al. Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia [J]. Brain Res, 1994, 639(2): 283-299. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91742-6.

[23] Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, et al. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury [J]. J Physiol, 2001, 532(1): 241-250. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0241g.x.

[24] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise [J]. J Appl Physiol, 2005, 98(4): 1154-1162. DOI: 10.1152/jappphysiol.00164.2004.

[25] Mendham AE, Donges CE, Liberts EA, et al. Effects of mode and intensity on the acute exercise-induced IL-6 and CRP responses in a sedentary, overweight population [J]. Eur J Appl Physiol, 2011, 111(6): 1035-1045. DOI: 10.1007/s00421-010-1724-z.

(修回日期:2016-05-23)

(本文编辑:汪玲)

《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会组成名单

顾问: 许云影(加拿大) 吴宗耀 连倚南(中国台湾) 陈安民 南登崑 谭维溢

名誉总编辑: 郭正成

总编辑: 黄晓琳

副总编辑: 吴毅 李玲 郭铁成 顾新 窦祖林 燕铁斌

编辑委员: (按姓氏笔画排序)

- 尤春景 尹平 毛容秋 王伟 王刚 王彤 王强 王宁华 王冰水 王茂斌
 王亭贵(中国台湾) 王颜和(中国台湾) 邓复旦(中国台湾) 冉春风 冯珍 卢成皆(澳大利亚)
 刘宏亮 华桂茹 孙福成 朱珊珊 汤晓芙 牟翔 纪树荣 许晓冬 闫金玉 何成奇
 何成松 励建安 吴华 吴毅 宋为群 张长杰 张光宇 张志强 张继荣 张盘德
 李玲 李兴志 李红玲 李建军 李建华 李胜利 李晓捷 李常威(中国香港)
 朱愈(美国) 杨渝珍 肖农 陆再英 陈启明(中国香港) 周士枋 周谋望 岳寿伟
 林伟 范建中 郑光新 恽晓平 洪章仁(中国台湾) 倪国新 倪朝民 徐军 徐永健
 敖丽娟 袁华 贾子善 郭钢花 郭铁成 顾新 顾旭东 高晓平 梁英 梅元武
 黄真 黄东锋 黄晓琳 谢青 谢荣 谢欲晓 窦祖林 廖维靖 燕铁斌
 Bryan O'Young(美国) Sheila Purves(加拿大)