

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.11.1432

马尾神经综合征的基础研究进展

孔庆捷, 史建刚*

第二军医大学长征医院脊柱二科, 上海 200003

[摘要] 马尾神经综合征涉及一系列病理过程,包括神经细胞坏死凋亡、组织水肿和神经纤维华勒变性,从而导致相应的运动、感觉、括约肌功能障碍。临床手术治疗往往只能解除马尾神经的压迫,减少继发性损伤,为马尾神经的功能恢复提供有限的空间环境,并不能取得理想的治疗效果,而基础研究将有可能改变这一局面。神经科学的发展改变了既往神经损伤后轴突不可再生的观点,为神经损伤的修复拓宽了新局面,细胞移植技术、分子技术的引入为高效修复马尾神经损伤带来了希望。本文综述了马尾神经综合征的发病机制、动物模型、神经损伤修复等基础研究领域的主要进展,在此基础上,对马尾神经综合征的治疗前景进行展望。

[关键词] 马尾神经综合征;细胞移植;分子治疗;病理机制;动物模型

[中图分类号] R 745.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)11-1432-07

Advance in basic research of cauda equina syndrome

KONG Qing-jie, SHI Jian-gang*

Department of Spine Surgery(II), Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Cauda equina syndrome involves a series of pathological processes, including nerve cell necrosis and apoptosis, tissue edema and Wallerian degeneration of nerve fibers, and leads to dysfunction of the corresponding motors, sensations and sphincters. Surgical treatment can relieve the cauda equina compression and reduce secondary injuries, only providing limited space for recovery of the cauda equina function, but not achieving a satisfactory result. However, the advances in basic research may lead to breakthrough. Neural science development has broken the traditional theory that axons are not reproducible after nerve injury, which has created a new situation for the repairment of injured nerve. The development of cell transplantation technique and molecular technique has brought a new hope for efficiently repairing injured cauda equina. This review focuses on the basic research progresses of pathological mechanism, animal model, nerve injury and repairment of cauda equina syndrome, and discusses the potential for therapies for cauda equine syndrome.

[Key words] cauda equina syndrome; cell transplantation; molecular therapeutics; pathological mechanism; animal models

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(11): 1432-1438]

马尾神经综合征(cauda equina syndrome, CES)是因马尾神经损伤导致的以腰痛、坐骨神经痛,下肢感觉运动功能障碍,二便、性功能及鞍区感觉功能障碍为典型临床症状和体征的一组症候群^[1],是临床较为常见的一种疾病。马尾神经是脊髓与周围神经的桥梁,连接背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)假单极神经元和脊髓神经元,因其

特殊的解剖结构,生理上易受到机械性损伤。而一旦出现鞍区感觉缺失、肠道功能紊乱、性功能障碍等症状后,手术治疗的预后效果差,多数患者残留有膀胱或肛门括约肌功能障碍^[2],给患者及其家属带来沉重的精神压力和经济负担。目前临床上采取的手术治疗只能解除马尾神经的压迫,减少继发性损伤,为马尾神经功能恢复提供有限的空间环境,预后效

[收稿日期] 2017-05-24 **[接受日期]** 2017-09-06

[基金项目] 国家自然科学基金(81271351)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81271351)。

[作者简介] 孔庆捷, 博士生, 主治医师。E-mail: 15900558565@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81885631, E-mail: shijiangang616@163.com

果不佳, 同样, 药物对症治疗也未取得良好的效果。随着神经科学的不断发展, 各种新技术、新概念的使用使 CES 的基础研究取得一定的进展, 有望为 CES 的治疗开辟新的局面。

1 CES 的发病机制

马尾神经与周围神经不同, 周围神经外层由神经外膜、神经束膜、神经内膜等多层连续结缔组织组成, 而马尾神经仅有一层神经内膜, 缺乏相应的保护组织, 其营养来源于脑脊液和血液, 且供给马尾神经的脊髓动脉和根动脉在吻合部存在一个相对贫血区, 因而马尾神经更容易因机械压迫发生失代偿反应。在因椎间盘突出或其他原因造成的椎管内压迫、无代偿空间的极限状态下, 马尾神经发生急性损伤, 血供、轴浆运输障碍, 出现广泛的组织水肿。压迫神经纤维可造成神经纤维华勒变性和脱髓鞘。血管受压屈曲、狭窄, 特别是压迫小静脉造成淤血, 将引起毛细血管逆行淤积, 发生组织缺血、缺氧、炎症反应。缺血、压迫造成的毛细血管通透性升高使得液体和大分子物质进入神经组织, 进而发生离子失衡、轴浆分离、液压升高, 而由于坚韧的神经鞘膜包裹, 液压升高反过来又加重神经内血管受压。这一恶性循环导致压迫部位在短时间内严重受阻, 这种急性阻滞难以代偿, 继而发生逆行反馈, 导致骶髓前角细胞在较短的时间内发生凋亡, DRG 内的感觉神经元敏感, 亦出现大量细胞凋亡^[3-4]。Ohlsson 等^[5]对 CES 模型的形态学研究也证实了这一病理变化过程, 他们观察到腰骶脊神经受损后会导致脊神经华勒变性, 被较小的有髓轴突和无髓轴突填充, 同时上行脊髓前角运动神经元退化缺失, 并且激活前角的星形胶质细胞。凋亡早期的细胞是可逆的, 因此提示临床早期诊断、尽早手术尚可以逆转病情, 而晚期凋亡不能逆转, 这可能是 CES 逾期手术效果不理想的重要原因之一^[6]。

马尾神经受到直接机械压迫产生损伤后, 继发性的炎症反应、氧化应激会使马尾神经在短时间内发生不可逆性损伤。研究表明, 氧化应激导致的神细胞凋亡在中枢系统疾病发生、发展过程中具有重要作用^[7], 其对受损神经细胞造成二次损害, 也会损伤初次未受损的正常神经组织^[8]。在 CES 的发病过程中, 体内产生过多的高活性分子, 造成过度氧

化状态。马尾神经受压达到一定程度时, 顺行性、逆行性和跨细胞性凋亡在短时间内发生并迅速扩散, 而跨细胞性凋亡与马尾神经受压后产生的炎症反应密切相关^[1], 氧化应激是炎症反应导致损伤的重要机制之一^[9]。此外, 大量研究也证实了包括 5-羟色胺、热休克蛋白 70、前列腺素 E1、一氧化氮合酶等炎症介质参与形成 CES 的症状^[10-12], 但缺乏对这些炎症介质具体作用机制的深入研究。

2 动物模型

CES 的病理生理机制复杂, 为了寻求新的、有效的治疗方法, 更透彻地阐明 CES 所涉及的复杂机制, 更有效地评估 CES 预后干预手段的效果, 研究者根据不同类型的解剖结构和神经功能变化, 设计了不同类型的 CES 模型, 总体分为压迫损伤模型和脊神经撕脱模型两类。

2.1 压迫损伤模型

压迫损伤模型一般可分为静力性压迫和动力性压迫两类, 压迫技术可通过气囊、动脉钳夹、螺钉拧入和硅胶材料填充等完成压迫。通过压迫马尾神经, 造成受压节段的血液、脑脊液营养供给障碍, 造成局部组织缺血缺氧, 加上机械压迫的原发作用而导致马尾神经损伤。史建刚等^[13]采用加压螺钉模型, 成功模拟了 CES 的临床症状, 且发现螺钉加压深度愈深、加压节段愈多, 马尾神经损伤愈加严重。但螺钉置入深度需通过术后 X 线片衡量, 人为操作的螺钉置入难以保证每只大鼠的马尾压迫程度相同。Fu 等^[14]和 Khan 等^[15]均采用硅胶条压迫模型, 该方法较加压螺钉模型操作简易, 且可根据置入硅胶条的大小决定马尾压迫的程度, 便于做到多只动物模型压迫程度的均一性。Arbit 等^[16]采用一种特殊的可膨胀材料甲基纤维素多聚丙烯腈复合物植入大鼠椎管, 随着材料缓慢膨胀, 可连续观察马尾神经受压的过程。Iwamoto 等^[17]研究设计了小鼠的慢性进行性压迫模型, 术后小鼠随着生长发育, 椎管出现进行性狭窄, 该模型组织学改变与人类脊柱退行性变的过程相似, 具有良好的临床相关性, 但实验周期跨度大。刘宪民等^[18]将微型胶囊和导管置入椎管, 术后每周通过导管向胶囊内注射液体模拟马尾神经的慢性损伤。Tan 等^[19-20]在研究中采用多重马尾压缢模型, 但此种模型采用结扎线环形束缢, 难以严格精确控制马尾束缢的程度,

且临床 CES 多以单方向压迫致伤为主,因此该模型并不能准确反映大多数患者 CES 的状况。

2.2 脊神经撕脱模型 Havton 课题组通过将 L₅~S₂ 神经根在脊髓分出处撕脱来模拟 CES 症状^[5,21],因 L₆、S₁ 水平含有脊髓中间外侧核的节前副交感神经元、脊髓背外侧核和背内侧核的躯体运动神经元,它们控制着下肢肌肉、尿道外括约肌、肛门括约肌,撕脱损伤不仅导致神经根发生失神经性损伤,还会顺行和逆行导致脊髓临近神经组织的退变。Ohlsson 等^[5]、Chang 和 Havton^[22] 分别通过单侧 L₅~S₂ 神经根的撕脱处理,模拟出不完全 CES 的临床症状。Hoang 等^[21] 通过 L₅~S₂ 双侧神经根的撕脱,模拟出完全 CES 的临床症状。这些模型可以很好地模拟完全或不完全 CES 的临床症状,但由于致伤机制不同,难以模拟临床上导致 CES 的常见致病因素——腰椎间盘突出,也就无法模拟出减压手术治疗 CES 的临床干预以及预后效果的相关基础研究。

理想的 CES 模型应具备临床相似性、可调控性、可重复性、经济实用性。因大鼠价格便宜、容易管理,目前大多数学者选择大鼠作为实验动物。这在实验初期阶段是个不错的选择,其操作简易、易于做到实验的整体均一性,利用硅胶条压迫造成的压迫损伤模型成为近年来国内外学者广泛采用的 CES 模型。然而,啮齿类动物与人类的生理功能和解剖结构存在差别,大鼠的实验结果可供参考的价值有限,因此,随着后期实验接近成功,应趋向于应用大动物。已有学者开始研究大动物的 CES 模型,如应用犬^[20]、羊^[23]、猪^[24] 等。这些大动物的神经电生理、组织形态学、影像学等各方面参数更接近于人类,最为理想的大动物是灵长类动物,但因其价格昂贵,且伴有复杂的伦理道德问题,很难大规模、重复进行实验。

3 神经损伤修复的基础研究

围绕 CES 后的修复问题主要体现在两方面:(1)如何使能够存活并且具有生长潜能的神经细胞替代已损伤的神经细胞;(2)如何为神经损伤修复提供一个良好的微环境,以促进神经纤维生长、延伸、连接和功能重建。目前基础研究主要包括细胞移植、神经营养因子(neurotrophic factor, NTF)的应

用、分子治疗等方面。

3.1 细胞移植 细胞移植是通过移植的细胞替代损伤的细胞,同时分泌外源性细胞因子,以改善神经损伤局部的微环境,促进神经结构的重建。在中枢神经系统损伤修复中常采用的移植细胞主要包括周围神经、胚胎干细胞、成体干细胞 3 大类,但目前尚未见胚胎干细胞在马尾神经损伤中的应用。

3.1.1 周围神经 杨有庚等^[25] 探讨了坐骨神经移植修复马尾神经损伤的可行性,在移植术后 6~8 周,观察到典型的再生形式,可见大量的轴突再生,同时围绕轴突的施万细胞大量增殖,提示马尾神经损伤后用周围神经移植促进神经再生是可行的。之后,Havton 课题组^[21,26-27] 尝试用腰骶神经根移植治疗马尾神经损伤,发现在腰骶神经根撕脱损伤模型建成后,重新将腰骶神经根移植到同水平的脊髓上可以促进泌尿系统功能及排尿反射的恢复,且组织学检查可见节前副交感神经元和运动神经元存活数量上升,损伤移植处可见大量有髓轴突形成,膀胱壁固有层和上皮层的厚度恢复到正常水平,表明该治疗方法对自主神经及运动神经元起到保护作用,可促进损伤神经的修复,具有重要的临床价值。

3.1.2 成体干细胞 目前运用较多的成体干细胞包括嗅鞘细胞、施万细胞、骨髓间充质干细胞和神经干细胞。神经干细胞因具备自我更新、迁移和分化成各种类型的成熟神经系统细胞的能力,一直被作为神经系统损伤修复的关键治疗策略进行研究。神经干细胞的移植不仅有助于维持整个神经系统的完整性,而且可以促进分泌多种神经生长因子、NTF 而激活体内的神经保护修复机制^[28]。Fu 等^[14] 将神经干细胞经鞘内注射到 CES 模型中,结果发现由新生大鼠 DRG 分离培养出的神经干细胞在 CES 大鼠脑脊液中成功分化成少突胶质细胞,而没有分化成神经元和星形胶质细胞,且行为学测试结果提示大鼠的感觉运动功能并未改善。这可能是因为少突胶质细胞需要更长的时间才能形成轴突再生,且分化新生的少突胶质细胞可能因为同种异体排斥反应而被免疫细胞清除,因此,进一步的研究可以尝试将神经干细胞与免疫抑制剂联合使用。Calancie 等^[29] 设计了一种由自体施万细胞接种的引导通道,在灵长类动物马尾神经离断损伤模型中残端神经的近端和远端完成引导通道的移植连接,结果显示引发损伤

模型下肢肌电图反应的电刺激阈值比正常完整神经的阈值低,且经组织病理学检查,在引导通道中间可观察到大量轴突髓鞘化改变,说明残端神经轴突再生,且模型下肢肌肉重新获得神经支配。

神经系统的移植术早已成为促进神经修复的重要措施之一,目前国内对脑组织、脊髓移植已经做了较多的研究,然而对马尾神经移植的研究并不多。嗅鞘细胞、骨髓间充质干细胞等成体干细胞和胚胎干细胞的移植仍具有促进 CES 修复的巨大潜力而有待研究人员挖掘。然而单一干细胞移植在动物模型体内存活率较低,定向分化为神经细胞的能力有限,因而接下来的研究方向应同时注意尝试多种干细胞的共同移植,使用 NTF 或药物的联合移植,以便干细胞能较多地并且定向分化为 CES 修复所需要的神经细胞。Wen 等^[30]研发出一种以马尾神经衍生的细胞外基质为基础的纳米支架,该支架更有利于施万细胞的生存和 DRG 的体外增殖,且均匀排列的纤维可以通过调节细胞定位来调控细胞的形态学特征,由此提示,神经组织工程技术的引入,很可能成为突破神经移植术治疗 CES 瓶颈的关键点。

3.2 NTF 的应用 NTF 是指机体产生的能够影响神经细胞存活、轴突生长、突触可塑性和神经传递的一类蛋白质因子,现已发现数十种 NTF,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),其最具运动神经元营养活性。目前认为, BDNF 能促进神经细胞生长,具有神经保护、缓解炎症痛和神经痛的作用^[31-32]。Tan 等^[19]研究发现马尾神经损伤后,相应下腰骶髓和 DRG 神经元群体内 BDNF 表达上调;而相应节段马尾神经、DRG 内相关结构也可见 BDNF 阳性表达。此现象提示在急性重度 CES 早期, BDNF 表达上调。进一步提示 BDNF 是脊髓和早期重度 CES 的一个生存因子,可能在维持神经元蛋白的完整性并阻止神经元变性方面起到保护神经元的作用,此外,还可能参与持续性炎症和神经痛的发生、发展。他们在随后的研究中将可生物降解的纳米微球 BDNF 通过鞘内注射到 CES 的犬模型中,发现 BDNF 可有效抑制 DRG 的变性坏死,且受损 DRG 内感觉神经元包浆可见不同程度的 BDNF 免疫反应性,提示 DRG 内初级感觉神经元不仅是 BDNF 的效应细胞,其自身也表达 BDNF^[20]。估计 BDNF 与支配神经元轴突末梢膜上

的受体结合后逆行运输至胞体产生生物效应;同时 BDNF 也可经胞体顺行运输至轴突末端并释放,被次级神经元摄取和利用,参与突触可塑性^[33]。结果提示 BDNF 在治疗急性重度 CES 的犬模型中疗效明显,但 BDNF 的具体作用机制有待进一步研究。考虑到整个马尾神经损伤的复杂性,不可能单纯依托 BDNF 的作用修复所有马尾神经损伤后造成的病理变化,然而,不可否认的是 BDNF 仍然是一种可以有效治疗 CES 的潜在方法。

3.3 分子治疗 分子治疗的常用方法是应用特定的外源性抗体、阻断剂或激动剂等治疗手段影响造成神经损伤的各种因素发生,通过从分子层面促进神经生长和轴突再生来治疗马尾神经损伤,恢复马尾神经功能。

3.3.1 激活或阻断影响神经损伤的分子和通路 研究证实磷脂酶 A2 衍生的促炎性脂质介质与脊髓损伤的病理变化有关^[34],Khan 等^[15]将细胞内磷脂酶 A2 的抑制剂用于 CES 研究,结果提示细胞内磷脂酶 A2 在马尾受压后的组织损伤和疼痛的发生过程中起重要作用,且抑制剂可以有效降低有害的脂质水平,减轻疼痛,改善功能缺陷,并对马尾神经损伤起保护作用。5-羟色胺 1A 受体在神经支配下的尿路功能中起重要作用,Chang 和 Havton^[22]将 5-羟色胺 1A 受体激动剂用于不完全 CES 动物模型的治疗,结果提示受损的排尿反射功能得到显著改善。Ma 等^[35]发现马尾受压后 p53 上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)基因表达增加,表明神经元受压导致轴突损伤的过程中可能通过不正常的能量代谢引发了线粒体相关的凋亡通路,且发现 PUMA 可能通过 p53 通路促进了马尾受压后的细胞凋亡,因此,PUMA 作为分子治疗靶点具有重要意义。Ohlsson 和 Havton^[36]研究腰骶神经根撕脱损伤模型时发现补体系统的激活对运动神经元的死亡过程起到重要作用,且免疫组化染色显示大量运动神经元受到裂解膜攻击复合物的破坏,剩余存活的运动神经元中可见膜攻击复合物抑制剂高表达,因此,推测膜攻击复合物抑制剂可能是治疗 CES 的潜在药物,但是缺乏后续的研究报道证实。

3.3.2 保护宿主神经元和胶质细胞,阻止马尾神经继发性损伤 马尾神经受损后,继发性的炎症反应、

氧化应激损伤是导致马尾神经细胞短时间内不可逆性损伤的重要机制之一,在脊髓损伤中已经有研究证实抑制炎症反应、降低氧化应激可以保护宿主神经元和胶质细胞^[37]。甲泼尼龙作为目前临床上广泛应用的急性神经损伤保护药物,其作用机制就是抑制炎症物质的产生、降低脂质氧化水平从而减轻神经的继发性损伤^[38],但大剂量、长期应用甲泼尼龙会导致诸多不良发应且价格昂贵。辛伐他汀具有抗炎、抗氧化、神经保护等多重功效,Shunmugavel等^[39]将辛伐他汀应用于 CES 模型,结果提示辛伐他汀不仅可以促进马尾受压后运动功能恢复、减轻疼痛,还可以减少受压后神经元凋亡、促进轴突再生、抑制炎症细胞浸润。Liu 等^[40]发现硫化氢(H₂S)可增加神经元的还原活性、具有抗氧化应激功能的特性;将 H₂S 应用于大鼠 CES 模型中,发现其能够减轻大鼠 CES 的组织病理变化,降低体内氧化应激水平,从而减轻神经细胞的凋亡,发挥对马尾神经的保护作用。管正茂等^[41]在研究氢生理盐水对大鼠急性 CES 的功能影响时也得出了类似结论,然而这些实验仅证明药物的保护作用,并且没有同时观察到马尾神经损伤后双下肢运动功能、感觉功能、括约肌功能的全面恢复,往往遗留有部分难以逆转的症状,其中具体的病理生理学、细胞学、免疫学机制及药理作用有待进一步研究。

3.4 其他 CES 的病理机制复杂,除了细胞移植、分子治疗等技术的研究,也有学者尝试了其他方法。Su 等^[42]尝试了低剂量放射疗法治疗 CES,发现低剂量放疗可以减轻硬膜外纤维化,并阻止纤维化导致的神经根病,且没有因放疗导致的其他神经结构破坏。Sekiguchi 等^[43]研究发现西洛他唑可以提高马尾受压后的神经传导速度和血流量,Shirasaka 等^[44]发现前列腺素 E1 衍生物也具有改善受压马尾神经血流的作用,认为它们是治疗 CES 的潜在药物,可能改善神经源性间隙性跛行,但之后未见这些药物可以改善 CES 的运动功能和组织病理学改变的研究报道。Hoang 等^[45]研究了米诺环素对 CES 的神经保护作用,结果表明其可以保护修复退化的运动神经元而对自主神经没有作用。

4 小结和展望

CES 是一个由多种分子、多种细胞共同参与的

复杂过程,目前其病理机制及动物模型的研究已取得很大的进步,细胞移植、分子治疗的引入给 CES 的研究带来了曙光。然而相比中枢神经系统,马尾神经的研究仍然处于初级阶段,其损伤的具体机制到底如何,哪种治疗方法最具治疗效果,将现行的研究应用于临床是否可行等一系列问题都需要我们深入研究探讨。此外,我们应该尝试基因工程技术、组织工程技术的引入,相信多种治疗方式的联合应用将会成为未来治疗 CES 的重中之重。

[参考文献]

- [1] TARULLI A W. Disorders of the cauda equina[J]. Continuum (Minneapolis), 2015, 21(1 Spinal Cord Disorders): 146-158.
- [2] SHI J, JIA L, YUAN W, SHI G D, MA B, WANG B, et al. Clinical classification of cauda equina syndrome for proper treatment [J]. Acta Orthop, 2010, 81: 391-395.
- [3] 史建刚,贾连顺,李家顺,蔡凯华,刘颜玲,倪灿荣,等. 实验性马尾神经综合征家兔骶髓前角细胞凋亡的观察[J]. 第二军医大学学报,2003,24:83-86.
- [4] SHI J G, JIA L S, LI J S, CAI K H, LIU Y L, NI C R, et al. Observation of anterior horn cell apoptosis of conus medullaris in rabbits with cauda equina syndrome[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2003, 24: 83-86.
- [5] 史建刚,贾连顺,袁文,叶晓健,谭军,贾宁阳. 马尾神经损害导致鞍区感觉障碍的病理机制(英文)[J]. 中国临床康复,2004,8:2156-2157.
- [6] OHLSSON M, NIETO J H, CHRISTE K L, HAVTON L A. Long-term effects of a lumbosacral ventral root avulsion injury on axotomized motor neurons and avulsed ventral roots in a non-human primate model of cauda equina injury [J]. Neuroscience, 2013, 250: 129-139.
- [7] 史建刚,贾连顺,袁文,叶晓健,陈德玉,倪斌,等. 腰骶神经损害致马尾神经综合征的临床分期及早期诊断[J]. 中国矫形外科杂志,2005,13:491-493.
- [8] JIA Z, ZHU H, LI J, WANG X, MISRA H, LI Y. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention[J]. Spinal Cord, 2012, 50: 264-274.
- [9] YOUSUF S, ATIF F, KESHERWANI V, AGRAWAL S K. Neuroprotective effects of

- Tacrolimus (FK-506) and Cyclosporin (CsA) in oxidative injury[J]. *Brain Behav*, 2011, 1: 87-94.
- [9] CAO Y, LI G, WANG Y F, FAN Z K, YU D S, WANG Z D, et al. Neuroprotective effect of baicalin on compression spinal cord injury in rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1357: 115-123.
- [10] SEKIGUCHI M, KONNO S, KIKUCHI S. Effects of 5-HT_{2A} receptor antagonist on blood flow in chronically compressed nerve roots[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2004, 9: 263-269.
- [11] CÍZKOVÁ D, LUKÁCOVÁ N, MARSALA M, KAFKA J, LUKÁČ I, JERGOVÁ S, et al. Experimental cauda equina compression induces HSP70 synthesis in dog[J]. *Physiol Res*, 2005, 54: 349-356.
- [12] BREDET D S, SNYDER S H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 682-685.
- [13] 史建刚, 贾连顺, 李家顺, 蔡凯华, 刘颜玲, 贾宁阳. 压迫马尾神经致马尾神经综合征模型的建立[J]. *中华实验外科杂志*, 2003, 20: 82-83.
- [14] FU Z Y, SHI J G, LIU N, JIA L S, YUAN W, WANG Y. Differentiation of neonatal dorsal root ganglion-derived neural stem cells into oligodendrocytes after intrathecal transplantation into a cauda equina lesion model[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12: 6092-6102.
- [15] KHAN M, SHUNMUGAVEL A, DHAMMU T S, MATSUDA F, SINGH A K, SINGH I. Oral administration of cytosolic PLA2 inhibitor arachidonyl trifluoromethyl ketone ameliorates cauda equina compression injury in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 94. doi: 10.1186/s12974-015-0311-y.
- [16] ARBIT E, GALICICH W, GALICICH J H, LAU N. An animal model of epidural compression of the spinal cord[J]. *Neurosurgery*, 1989, 24: 860-863.
- [17] IWAMOTO H, KUWAHARA H, MATSUDA H, NORIAGE A, YAMANO Y. Production of chronic compression of the cauda equina in rats for use in studies of lumbar spinal canal stenosis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20: 2750-2757.
- [18] 刘宪民, 张颖, 祖启明, 龚旭生. 兔马尾神经慢性压迫后微血管改变的实验研究[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2002, 1: 199-201.
- [19] TAN J M, WU J W, SHI J G, SHI G D, LIU Y L, LIU X H, et al. Brain-derived neurotrophic factor is up-regulated in severe acute cauda equina syndrome dog model[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6: 431-437.
- [20] TAN J, SHI J, SHI G, LIU Y, LIU X, WANG C, et al. Changes in compressed neurons from dogs with acute and severe cauda equina constrictions following intrathecal injection of brain-derived neurotrophic factor-conjugated polymer nanoparticles [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 25: 233-243.
- [21] HOANG T X, PIKOV V, HAVTON L A. Functional reinnervation of the rat lower urinary tract after cauda equina injury and repair[J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 8672-8679.
- [22] CHANG H H, HAVTON L A. Serotonergic 5-HT_{1A} receptor agonist (8-OH-DPAT) ameliorates impaired micturition reflexes in a chronic ventral root avulsion model of incomplete cauda equina/conus medullaris injury[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239: 210-217.
- [23] CHEN W T, ZHANG P X, XUE F, YIN X F, QI C Y, MA J, et al. Large animal models of human cauda equina injury and repair; evaluation of a novel goat model[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10: 60-64.
- [24] RYDEVIK B L, PEDOWITZ R A, HARGENS A R, SWENSON M R, MYERS R R, GARFIN S R. Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and structure. An experimental study of the pig cauda equina[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1991, 16: 487-493.
- [25] 杨有庚, 李春根, 郭鹏, 任宪盛. 大鼠周围神经移植修复马尾神经损伤的早期形态学观察[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2001, 11: 168-170.
- [26] HOANG T X, NIETO J H, DOBKIN B H, TILLAKARATNE N J, HAVTON L A. Acute implantation of an avulsed lumbosacral ventral root into the rat conus medullaris promotes neuroprotection and graft reinnervation by autonomic and motor neurons [J]. *Neuroscience*, 2006, 138: 1149-1160.
- [27] CHANG H Y, HAVTON L A. Surgical implantation of avulsed lumbosacral ventral roots promotes restoration of bladder morphology in rats [J]. *Exp Neurol*, 2008, 214: 117-124.
- [28] DE FEO D, MERLINI A, LATERZA C, MARTINO G. Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders: from cell replacement to neuroprotection[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25: 322-333.

- [29] CALANCIE B, MADSEN P W, WOOD P, MARCILLO A E, LEVI A D, BUNGE R P. A guidance channel seeded with autologous Schwann cells for repair of cauda equina injury in a primate model[J]. *J Spinal Cord Med*, 2009, 32: 379-388.
- [30] WEN X, WANG Y, GUO Z, MENG H Y, HUANG J X, ZHANG L, et al. Cauda equina-derived extracellular matrix for fabrication of nanostructured hybrid scaffolds applied to neural tissue engineering [J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21: 1095-1105.
- [31] 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: 2059-2066.
- [32] OBATA K, NOGUCHI K. BDNF in sensory neurons and chronic pain[J]. *Neurosci Res*, 2006, 55: 1-10.
- [33] TONRA J R, CURTIS R, WONG V, CLIFFER K D, PARK J S, TIMMES A, et al. Axotomy upregulates the anterograde transport and expression of brain-derived neurotrophic factor by sensory neurons[J]. *J Neurosci*, 1998, 18: 4374-4383.
- [34] LINKOUS A, YAZLOVISTSKAYA E. Cytosolic phospholipase A2 as a mediator of disease pathogenesis [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12: 1369-1377.
- [35] MA B, SHI J, JIA L, YUAN W, WU J F, FU Z Y, et al. Over-expression of PUMA correlates with the apoptosis of spinal cord cells in rat neuropathic intermittent claudication model [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e56580. doi: 10.1371/journal.pone.0056580.
- [36] OHLSSON M, HAVTON L A. Complement activation after lumbosacral ventral root avulsion injury [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 394: 179-183.
- [37] COLAK A, KELTEN B, SAĞMANLIGIL A, AKDEMİR O, KARAOĞLAN A, SAHAN E, et al. Tauroursodeoxycholic acid and secondary damage after spinal cord injury in rats[J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15: 665-671.
- [38] UHLER T A, FRIM D M, PAKZABAN P, ISACSON O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum[J]. *Neurosurgery*, 1994, 34: 122-127.
- [39] SHUNMUGAVEL A, MARTIN M M, KHAN M, COPAY A G, SUBACH B R, SCHULER T C, et al. Simvastatin ameliorates cauda equina compression injury in a rat model of lumbar spinal stenosis[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8: 274-286.
- [40] LIU X, FU Z, WU Y, HU X Jr, ZHU T Jr, JIN C Jr. Neuroprotective effect of hydrogen sulfide on acute cauda equina injury in rats[J]. *Spine J*, 2016, 16: 402-407.
- [41] 管正茂, 孙学军, 史建刚, 贾连顺. 腹腔注射氢生理盐水对急性马尾综合征大鼠神经功能的影响及相关机制初探[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2013, 23: 537-545.
- [42] SU W R, LEE J S, CHEN H H, WANG L C, HUANG Y H, JUNG Y C, et al. Neurophysiological and histopathological evaluation of low-dose radiation on the cauda equina and postlaminotomy fibrosis: an experimental study in the rat [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34: 463-469.
- [43] SEKIGUCHI M, AOKI Y, KONNO S, KIKUCHI S. The effects of cilostazol on nerve conduction velocity and blood flow: acute and chronic cauda equina compression in a canine model [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33: 2605-2611.
- [44] SHIRASAKA M, TAKAYAMA B, SEKIGUCHI M, KONNO S, KIKUCHI S. Vasodilative effects of prostaglandin E1 derivate on arteries of nerve roots in a canine model of a chronically compressed cauda equina [J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9: 41. doi: 10.1186/1471-2474-9-41.
- [45] HOANG T X, AKHAVAN M, WU J, HAVTON L A. Minocycline protects motor but not autonomic neurons after cauda equina injury[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 189: 71-77.

[本文编辑] 商素芳