

## · 基础研究 ·

## 水中平板步行训练对脊髓损伤大鼠运动功能及脑源性神经营养因子、神经营养素-3 表达的影响

林海燕 屠文展 陶涛涛 刘怀霞 程博 蒋松鹤 Jike Lu

**【摘要】目的** 探讨水中平板步行训练在脊髓损伤 (SCI) 大鼠康复中的作用及其与脊髓可塑性的关系。**方法** 将 40 只成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠分为假模组、模型对照组、水疗训练组、减重平板训练组及水中平板训练组, 每组 8 只。建立大鼠脊髓挫伤模型, 各训练组于术后 1 周开始进行 8 周的康复训练。采用 BBB 评分、爬网试验评定大鼠后肢功能的恢复, 采用免疫组织化学方法检测大鼠脊髓中脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经营养素-3 (NT-3) 的表达。**结果** 水中平板训练组大鼠后肢运动功能较其他组明显改善 ( $P < 0.05$ )。3 个训练组大鼠脊髓前角神经元 BDNF 及 NT-3 的表达与模型对照组相比均显著增加 ( $P < 0.05$ )。BDNF 的表达在 3 个训练组之间两两比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。水中平板训练组 NT-3 的表达明显高于减重平板训练组 ( $P < 0.05$ ); 而水中平板训练组与水疗训练组相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 水中平板训练可能通过影响 BDNF 及 NT-3 的表达增强脊髓损伤大鼠脊髓可塑性, 促进后肢运动功能的恢复。

**【关键词】** 脊髓损伤; 水中平板步行训练; 脑源性神经营养因子; 神经营养素-3

**The effect of underwater partial body-weight-supported treadmill training on hindlimb locomotor function recovery and on the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in rats after spinal cord injury** LIN Hai-yan\*, TU Wen-zhan, TAO Tao-tao, LIU Huai-xia, CHENG Bo, JIANG Song-he, LU Ji-ke.

\* Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: JIANG Song-he, Email: jshwz@126.com

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy of underwater partial body-weight-supported treadmill training in repairing spinal cord injury (SCI) and its relationship with spinal nerve plasticity. **Methods** A total of 40 Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups; a sham model group, a model control group, an underwater training group, a partial body-weight-supported treadmill training (PBWSTT) group and an underwater PBWSTT group. A rat model of SCI was induced by contusion of the T<sub>10</sub> segment with a Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study (MASCIS) impactor. One week post-operation, different rehabilitation strategies, such as free exercise in water, BWSTT and underwater PBWSTT, were administered to the rats in the underwater training groups for 8 weeks. Those in the sham model group and model control group were given no training. The Basso, Beattie and Bresnahan (BBB) locomotor rating scale and a climbing test were used to evaluate the recovery of hindlimb locomotor function. The expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in the spinal cords was detected with immunohistochemical methods. **Results** Nine weeks post-operation, hindlimb locomotor function had improved significantly more in the underwater PBWSTT group than in underwater training group or the BWSTT group. The expression of BDNF in the 3 training groups was significantly higher than in the model control group, though there was no significant difference among the 3 training groups. The expression of NT-3 in the underwater PBWSTT group increased more significantly than in the BWSTT group, however there was no significant difference between the underwater PBWSTT group and the underwater training group. **Conclusion** Underwater PBWSTT can promote the recovery of hindlimb locomotor function in rats after SCI, probably through increasing the expression of BDNF and NT-3 and thus promoting neural plasticity in the spinal cord.

**【Key words】** Spinal cord injury; Underwater treadmill training; Brain-derived neurotrophic factor; Neurotrophin-3

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.12.002

基金项目:温州市科技局资助项目(Y20090197)

作者单位:325027 温州,温州医学院附属第二医院康复中心(林海燕、屠文展、陶涛涛、刘怀霞、程博、蒋松鹤); Department of Orthopaedic Surgery, Wagga Wagga Hospital, New South Wales, Sydney (Jike Lu)

通信作者:蒋松鹤, Email: jshwz@126.com

随着康复医学的发展,通过特殊形式的康复训练以促进潜伏通路或未损伤神经可塑性的研究受到了广泛的重视<sup>[1]</sup>。如以减重平板进行早期步行训练,通过水中运动降低肌张力、缓解肌痉挛等成了热门的研究方向。将减重平板与水中运动结合的水中平板步行训练,能否在缓解肌痉挛的基础上协同作用,进一步提高步行运动能力,为实现脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)康复的站立行走目标提供新的途径呢?本研究将大鼠水中跑台<sup>[2]</sup>应用于动物实验,旨在探讨水中平板步行训练对 SCI 大鼠功能恢复的影响及其中枢神经系统的修复机制,为临床康复提供实验依据。

## 材料与方法

### 一、动物分组

选择 40 只成年清洁级雄性 Sprague-Dawley 大鼠,由温州医学院实验动物中心提供,体重 200 ~ 250 g,平均 $(213 \pm 7.3)$ g,按完全随机分组方法分为假模组、模型对照组、水疗训练组、水中平板训练组及减重平板训练组,每组 8 只。

### 二、模型制备和术后处理

实验动物经 10% 水合氯醛(300 mg/kg 体重)腹腔注射麻醉后,常规消毒,定位棘突后以 T<sub>10</sub> 为中心作皮肤切口,长约 3 cm,剥离周围软组织后显露并咬除 T<sub>10</sub> 及部分 T<sub>9</sub>、T<sub>11</sub> 棘突和椎板,暴露脊髓背侧硬膜;应用脊髓打击器(MASCIS Impactor, W. M. Keck Center of Rutgers University, USA)制作 SCI 模型<sup>[3]</sup>(图 1),高度为 5 cm、重量为 10 g,打击重量为 5 cm × 10 g,自由落体打击大鼠脊髓;致伤后大鼠常规分层缝合。术后常规皮下注射庆大霉素预防感染,并根据伤情行膀胱挤压协助排尿。假模组仅行椎板切除术,未打击脊髓,其余操作同上。

### 三、康复训练方法

水疗训练组在装有恒温装置的水槽中进行水中自由运动训练,设定水温为 30 ℃;水中平板训练组大鼠置于自制的带有恒温装置的大鼠水中跑台中,设定水温为 30 ℃,将大鼠胸部悬吊、双前肢固定于步行双杠上,以减轻部分体重且能使双后肢在跑台上进行步行训练,跑台速度开始设为 2.0 ~ 5.0 m/min,然后依照大鼠的步行能力对减重量和速度进行调整(图 2);减重平板训练组大鼠同样置于自制的大鼠水中跑台中,但跑台中不加水,其余同水中平板训练组。各训练组于术后 1 周开始训练,每次 30 min,每周 6 次,共训练 8 周。模型对照组造模后不进行康复训练。

### 四、大鼠后肢功能恢复情况观察

采用 BBB(Basso, Beattie, and Bresnahan)运动功能评分法<sup>[4]</sup>,将动物放置于直径为 2 m 的圆形平台

上,观察并记录其后肢的行走及肢体活动情况。分别于伤后第 1 天、第 1 周、第 3 周、第 5 周、第 7 周、第 9 周进行评分,每次 3 人参加评分,取平均值,左右两侧评分不同时取平均值。术后第 9 周采用 Ramon-Cueto 等<sup>[5]</sup>设计的爬网格试验方法,对各组动物进行爬网格试验,在 5 min 内用后肢爬行长 75 cm、斜面为 45° 的网格坡道,观察大鼠后肢运动功能的恢复情况。

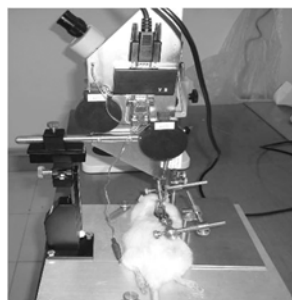


图 1 制作 SCI 模型



图 2 大鼠水中平板步行训练

### 五、取材、灌注固定和组织切片

于术后第 9 周取材,用 10% 水合氯醛(300 mg/kg 体重)腹腔麻醉大鼠,开胸后经左心室插管行心脏灌注固定;先快速灌注温生理盐水 100 ml,再灌注 4% 的多聚甲醛-0.1 mol/L 磷酸缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)200 ml(pH 值 7.2 ~ 7.4);1 h 后,取损伤区以下 2 cm 脊髓,置于 4% 的多聚甲醛-0.1 mol/L 的 PBS 液内后固定;石蜡包埋,每块组织连续切片,用于免疫组织化学检测。

### 六、免疫组织化学检测

组织切片于 64 ℃ 下烤 1 h 后脱蜡,抗原修复,用 3% 过氧化氢消化内源性活化酶 10 min;滴加封闭液,37 ℃ 下孵育 15 min;迅速滴加 1:50 稀释的兔抗脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)多克隆一抗(Santa Cruz Biotechnology 公司提供)和 1:200 稀释的兔抗神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)多克隆一抗(Abcam 公司提供),4 ℃ 下过夜;用 PBS 液冲洗后,滴加链霉亲和素-生物素化过氧化物酶复合物(SABC)试剂,37 ℃ 下孵育 15 min;二氨基联苯胺(DAB)显色,镜下控制显色时间;脱水、透明、封片,显微镜下观察。阴性对照:用 PBS 液代替一抗,余步骤同前。

### 七、数据处理及统计学分析

应用 Image-ProPlus 5.1 版图文分析系统对免疫组织化学检测结果进行计算机图像分析,每个组织取 5 张切片(×400),取前角为观察视野,进行阳性细胞计数及积分光密度(integrated optical density, IOD)值测定,所得数据均用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。所有数据经 SPSS 13.0 版统计软件处理,多组检测指标的组间比较采用

完全随机设计方差分析后进行 LSD 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、行为学观察

1. BBB 评分:5 组大鼠术前 BBB 评分均为 21 分,假模组术后 BBB 评分仍为 21 分;其余各组术后第 1 天 BBB 评分均为 0 分(图 3),术后第 1 周 BBB 评分为 0~3 分,各组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后第 3 周和第 5 周,3 个训练组大鼠 BBB 评分与模型对照组相比均明显增高( $P < 0.05$ ),且水中平板训练组 BBB 评分高于水疗训练组( $P < 0.05$ );术后第 7 周,与模型对照组相比,水中平板训练组和减重平板训练组 BBB 评分均明显增高( $P < 0.05$ );术后第 9 周,水中平板训练组 BBB 评分增高更为明显(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 爬网格试验:术后第 9 周,假模组大鼠均能攀上平台;模型对照组大鼠后肢无运动,只能依靠前肢拖行,该组无一只大鼠攀上平台;其他 3 个训练组大鼠均能不同程度地利用后肢攀爬,部分能用后肢支撑爬行,攀上平台的大鼠水疗训练组有 3 只,减重平板训练组有 4 只,水中平板训练组有 6 只。见图 4。

二、免疫组织化学检测

1. BDNF 在脊髓中的表达:在假模组脊髓灰质的前角可见 BDNF 阳性神经元, BDNF 蛋白主要位于神经元胞浆中,在胞核中分布很少, BDNF 免疫阳性产物呈棕黄色或红棕色阳性颗粒;另观察到脊髓后角也有 BDNF 表达。各组间 BDNF 阳性神经元数及总 IOD 值比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );模型对照组、水疗训练组、减重平板训练组和水中平板训练组 BDNF

阳性神经元数及总 IOD 值均大于假模组( $P < 0.05$ );与模型对照组相比,水疗训练组、减重平板训练组和水中平板训练组 BDNF 阳性神经元数及总 IOD 值均显著增高( $P < 0.05$ );水疗训练组、减重平板训练组及水中平板训练组之间两两比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2,图 5。

2. NT-3 在脊髓中的表达:在假模组脊髓前角、背角均有 NT-3 免疫反应阳性产物分布,胞浆染色,胞浆内可见明显棕黄色颗粒。各组间 NT-3 阳性神经元数及 IOD 值差异有统计学意义( $P < 0.05$ );模型对照组、水疗训练组、减重平板训练组和水中平板训练组 NT-3 阳性神经元数及总 IOD 值均大于假模组( $P < 0.05$ );与模型对照组相比,水疗训练组、减重平板训练组和水中平板训练组 NT-3 阳性神经元数及总 IOD 值均显著增高( $P < 0.05$ );水中平板训练组 NT-3 阳性神经元数及总 IOD 值均大于减重平板训练组( $P < 0.05$ );水中平板训练组与水疗训练组 NT-3 阳性神经元数及总 IOD 值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2,图 6。



图 3 SCI 大鼠(BBB 评分为 0 分)



图 4 爬网格试验

表 1 各组 BBB 评分随时间变化情况(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别     | 只数 | 第 1 天 | 第 1 周        | 第 3 周                      | 第 5 周                      | 第 7 周                      | 第 9 周                       |
|---------|----|-------|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 假模组     | 8  | 21    | 21.00 ± 0.00 | 21.00 ± 0.00               | 21.00 ± 0.00               | 21.00 ± 0.00               | 21.00 ± 0.00                |
| 模型对照组   | 8  | 0     | 1.75 ± 0.46  | 4.75 ± 1.49                | 7.00 ± 2.27                | 7.50 ± 2.27                | 7.50 ± 2.27                 |
| 水疗训练组   | 8  | 0     | 2.00 ± 0.76  | 8.13 ± 2.03 <sup>a</sup>   | 9.88 ± 2.17 <sup>a</sup>   | 10.50 ± 2.62               | 11.38 ± 2.72 <sup>a</sup>   |
| 减重平板训练组 | 8  | 0     | 2.38 ± 0.52  | 8.63 ± 2.45 <sup>a</sup>   | 11.00 ± 3.42 <sup>a</sup>  | 12.00 ± 4.07 <sup>a</sup>  | 12.88 ± 3.48 <sup>a</sup>   |
| 水中平板训练组 | 8  | 0     | 2.00 ± 0.76  | 10.63 ± 2.62 <sup>ab</sup> | 12.88 ± 3.29 <sup>ab</sup> | 14.88 ± 2.99 <sup>ab</sup> | 16.63 ± 4.06 <sup>abc</sup> |

注:与模型对照组相同时间点比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与水疗训练组相同时间点相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与减重平板训练组相同时间点相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$

表 2 各组脊髓前角 BDNF 和 NT-3 阳性细胞数及 IOD 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别     | 只数 | BDNF                       |                                     | NT-3                        |                                       |
|---------|----|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|         |    | 阳性细胞数(个)                   | IOD 值                               | 阳性细胞数(个)                    | IOD 值                                 |
| 假模组     | 8  | 7.86 ± 1.00                | 196 617.9 ± 38 139.64               | 5.51 ± 0.84                 | 196 392.68 ± 60 016.67                |
| 模型对照组   | 8  | 11.55 ± 2.25 <sup>a</sup>  | 320 942.2 ± 36 672.89 <sup>a</sup>  | 8.80 ± 1.49 <sup>a</sup>    | 372 891.05 ± 62 356.29 <sup>a</sup>   |
| 水疗训练组   | 8  | 14.49 ± 2.54 <sup>ab</sup> | 450 537.1 ± 30 237.25 <sup>ab</sup> | 14.76 ± 1.00 <sup>ab</sup>  | 534 343.23 ± 107 310.52 <sup>ab</sup> |
| 减重平板训练组 | 8  | 13.75 ± 2.03 <sup>ab</sup> | 445 034.4 ± 49 957.97 <sup>ab</sup> | 13.90 ± 1.53 <sup>ab</sup>  | 466 413.91 ± 66 685.92 <sup>ab</sup>  |
| 水中平板训练组 | 8  | 14.79 ± 1.82 <sup>ab</sup> | 482 319.1 ± 67 476.98 <sup>ab</sup> | 15.56 ± 0.83 <sup>abc</sup> | 583 924.89 ± 88 628.14 <sup>abc</sup> |

注:与假模组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与减重平板训练组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

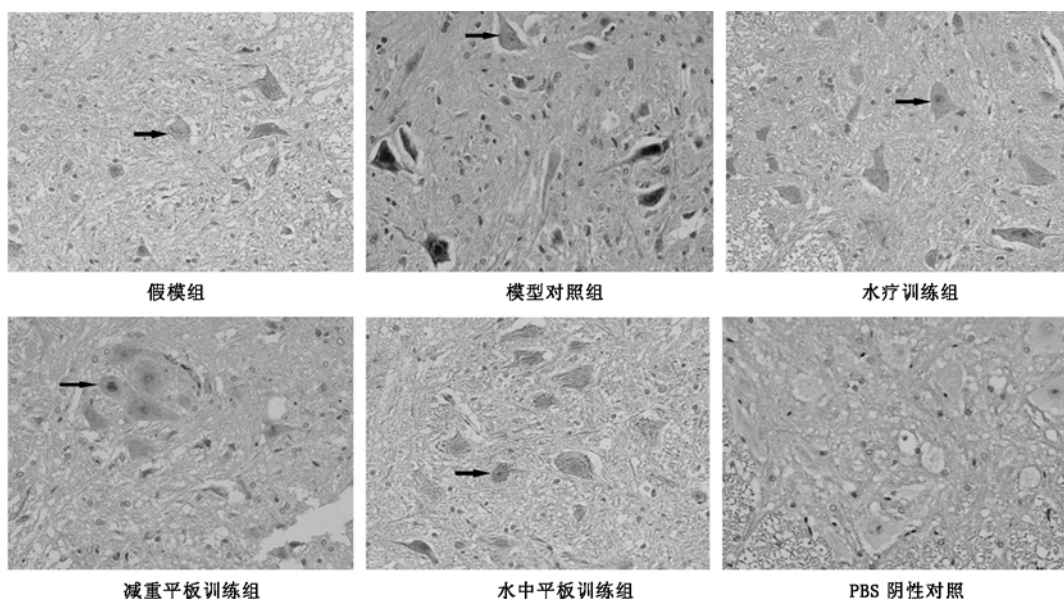


图 5 各组大鼠脊髓前角 BDNF 阳性反应神经元(SABC 染色、苏木素复染,  $\times 400$ )

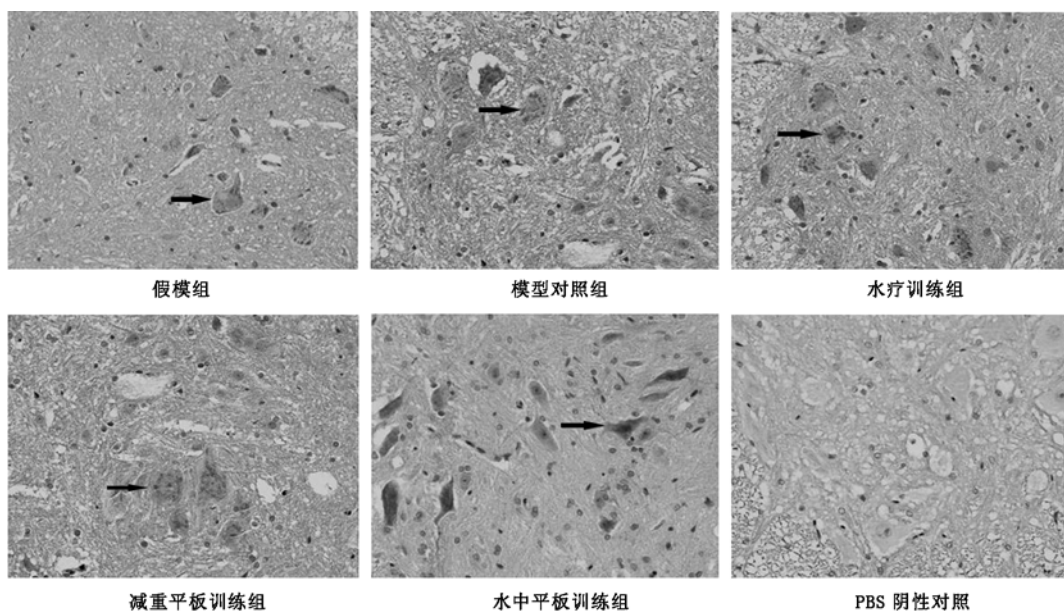


图 6 各组大鼠脊髓前角 NT-3 阳性反应神经元(SABC 染色、苏木素复染,  $\times 400$ )

## 讨 论

水中平板步行训练(underwater treadmill training), 是将水中运动和减重步行训练结合为一体的运动训练。Masumoto 等<sup>[6]</sup>研究了健康志愿者进行水中平板步行训练时表面肌电图的变化,发现在水中肌肉最大随意收缩程度较在陆地上相同心率情况下步行时低; Miyoshi 等<sup>[7]</sup>通过三维运动观察及肌电图检测发现,正常人使用机器人辅助的水中步态训练可保持髋、膝和足轨迹的角位移模式,使摆动期时胫前肌和站立期时股二头肌的肌电活动信号降低;叶超群等<sup>[8]</sup>报道了 20 例 SCI 患者进行水中步行训练的随机对照研究,发现

实验组患者肌张力、运动功能评分及步行能力等的改善程度均明显优于对照组。然而,由于 SCI 患者损伤平面及损伤程度个体差异极大,恢复周期长,故临床深入研究难度较大。为此,本研究设计了一种适用于动物实验研究的大鼠水中跑台:制作带有恒温水浴装置的密封容腔箱体,内置电动跑道,驱动电机安装于箱体的外侧以免进水,跑台两侧设有护栏以便添置悬吊减重装置<sup>[2]</sup>。本实验结果显示,术后第 9 周,水中平板训练组的 BBB 评分明显高于其余各组( $P < 0.05$ ),且水中平板训练组大鼠较少出现后肢痉挛,说明水中步行训练能有效地防止痉挛的发生,促进后肢运动功能的恢复。

BDNF、NT-3 是体内两种重要的神经营养因子,不仅具有促进轴突再生的作用,还可促进突触重组。Hutchinson 等<sup>[9]</sup>发现,脊髓挫伤模型大鼠脊髓和周围神经内 BDNF 基因表达下调,而 3 种不同的训练方案,如减重平板步行训练、游泳、站立(伤后第 4 天开始,每次 25 min,每日 1 次,每周 5 d,共 7 周),均可使动物脊髓内 BDNF 的表达上调,同时,减重平板步行训练还使 BDNF 在周围神经的表达恢复正常水平。Dougherty 等<sup>[10]</sup>发现,SCI 后,受损脊髓局部 BDNF 免疫反应阳性星形胶质细胞和小胶质细胞显著增加。BDNF 有阻止神经元死亡(神经营养性作用)和促进轴突再生(神经趋向性作用)等作用。在 SCI 急性反应期,BDNF 由神经元和星形胶质细胞共同合成,其主要作用是保护神经功能;而在 SCI 后期,BDNF 则由巨噬细胞和小胶质细胞表达,其主要作用是恢复神经功能<sup>[11]</sup>。Sasaki 等<sup>[12]</sup>采用荧光金逆行示踪技术进行研究,结果显示,与单纯人类间充质干细胞移植相比,BDNF 高分泌型的人类间充质干细胞移植更能促进 SCI 大鼠功能恢复,可能与其促进轴突出芽及增强对皮质脊髓束神经元的保护作用有关。本研究显示,水疗训练组、减重平板训练组和水上平板训练组脊髓 BDNF 阳性神经元数及 IOD 值均明显高于模型对照组( $P < 0.05$ ),说明运动训练能促进 BDNF 的表达,BDNF 可能参与其神经保护机制及神经元的回路重组。

NT-3 属于神经营养因子家族的成员,在体内和离体的情况下,都具有维持损伤脊髓神经元的存活、促进轴突延伸等功能,能提高神经细胞轴突的再生能力<sup>[13]</sup>。Zhang 等<sup>[14]</sup>的研究则显示,NT-3 基因修饰成纤维细胞导入 SCI 处后,表达的 NT-3 主要促进脊髓下行神经纤维再生及运动功能的恢复。本实验结果显示,水中平板训练组 SCI 大鼠损伤水平以下脊髓组织的 NT-3 阳性神经元表达明显高于减重平板训练组( $P < 0.05$ ),说明水中平板步行训练比单纯的减重步行训练更能促进 NT-3 的表达,NT-3 可能与水中平板步行训练促进 SCI 功能恢复的机制有关。

已有研究表明,SCI 后康复训练的机制可能与增强脊髓中枢模式发生器(central pattern generators)的可塑性及损伤水平以下神经元回路激活重组有关<sup>[15]</sup>。康复训练可影响脊髓内相关的反射通路,使损伤水平以下的低位脊髓中枢可塑性发生改变,产生相应的节律运动<sup>[16]</sup>。特殊的刺激,如减重平板步行训练能通过调节脊髓内的轴突导向分子、神经递质和神经营养因子的表达和分泌促进回路重组。本研究结果显示,SCI 大鼠经水中平板步行训练后,其运动功能得到一定的恢复,且脊髓中 BDNF、NT-3 阳性神经元较模型对照组明显增加。这提示水中平板步行训练促进 SCI 功能恢复

的机制可能与提高神经营养因子表达,从而促进神经元回路重组,增强脊髓可塑性有关。此外,本实验观察到水中平板步行训练组大鼠较少发生后肢痉挛,表明其对痉挛的预防及改善有一定的效果,但其具体疗效及机制,尚有待进一步研究。

致谢 本文经温州医学院基础学院病理生理教研室金可可副教授审阅,特此致谢

## 参 考 文 献

- [1] Schwab ME. Repairing the injured spinal cord. *Science*, 2002, 295: 1029-1031.
- [2] 屠文展,姜穗,蒋松鹤. 大鼠水中跑台. 发明专利号 ZL2009 1 0095261.5.
- [3] Young W. Spinal cord contusion models. *Prog Brain Res*, 2002, 137: 231-255.
- [4] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*, 1995, 12: 1-21.
- [5] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*, 2000, 25: 425-435.
- [6] Masumoto K, Takasugi S, Hotta N, et al. Electromyographic analysis of walking in water in healthy humans. *Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2004, 23: 119-127.
- [7] Miyoshi T, Hiramatsu K, Yamamoto S, et al. Robotic gait trainer in water: development of an underwater gait-training orthosis. *Disabil Rehabil*, 2008, 30: 81-87.
- [8] 叶超群,纪树荣,孟伶. 水中平板步行训练对脊髓损伤患者康复疗效的初步观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 221-223.
- [9] Hutchinson KJ, Gomez PF, Crowe MJ, et al. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain*, 2004, 127: 1403-1414.
- [10] Dougherty KD, Dreyfus CF, Black IB. Brain-derived neurotrophic factor in astrocytes, oligodendrocytes and microglia/macrophages after spinal cord injury. *Neurobiol Dis*, 2000, 7: 574-585.
- [11] Hiebert GW, Kodarahmi K, McGraw J, et al. Brain derived neurotrophic factor applied to the motor cortex promotes sprouting of corticospinal fibers but not regeneration into a peripheral nerve transplant. *J Neurosci Res*, 2002, 69: 160-168.
- [12] Sasaki M, Radtke C, Tan AM, et al. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2009, 29: 14932-14941.
- [13] Hagg T, Baker KA, Emsley JG, et al. Prolonged local neurotrophin-3 in fusion reduced ipsilateral collateral sprouting of spared cortico-spinal axons in adult rats. *Neuroscience*, 2005, 130: 875-887.
- [14] Zhang Y, Dijkhuizen PA, Anderson PN, et al. NT-3 delivered by an ad-viral vector induces injured dorsal root axons to regenerate into the spinal cord of adult rats. *Neurosci Res*, 1998, 54: 554-562.
- [15] Boulenguez P, Vinay L. Strategies to restore motor functions after spinal cord injury. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19: 587-600.
- [16] Stewart BG, Tarnopolsky MA, Hicks AL, et al. Treadmill training-induced adaptations in muscle phenotype in persons with incomplete spinal cord injury. *Muscle Nerve*, 2004, 30: 61-68.

(修回日期:2010-08-25)

(本文编辑:吴倩)