

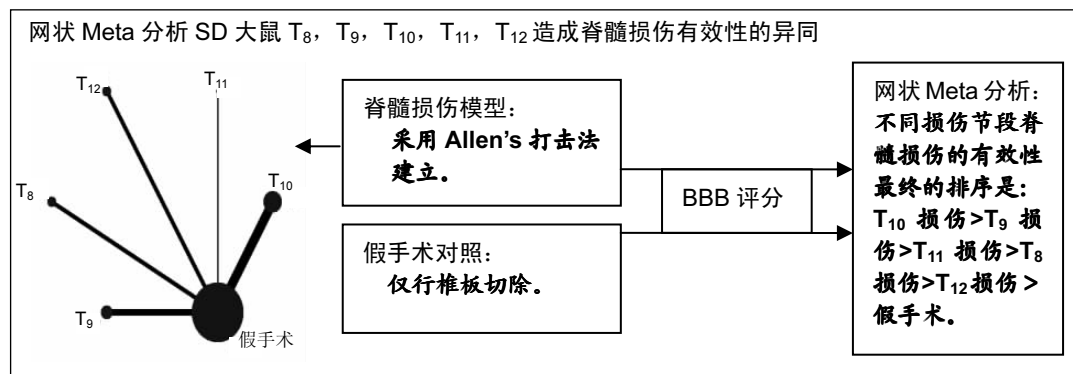
# 脊髓损伤模型大鼠损伤节段的选择：网状Meta分析

魏卫兵<sup>1</sup>, 邹旨龙<sup>1</sup>, 周宾宾<sup>2</sup>, 李波霖<sup>2</sup>, 覃镜羽<sup>1</sup>, 冯振奋<sup>1</sup>, 李建男<sup>1</sup>, 叶良英<sup>1</sup>, 吴荣密<sup>1</sup> (1广西中医药大学, 广西壮族自治区南宁市 530000; 2广西中医药大学第一附属医院康复科教研室, 广西壮族自治区南宁市 530000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1047

ORCID: 0000-0001-6069-4997(魏卫兵), 0000-0002-4962-7600(邹旨龙)

文章快速阅读:



魏卫兵, 男, 1989 年生, 江西省丰城市人, 汉族, 广西中医药大学在读硕士, 主要从事颈椎病的诊治与研究的工作。

并列第一作者: 邹旨龙, 男, 1993 年生, 江西省瑞金市人, 汉族, 广西中医药大学在读硕士, 主要从事骨关节炎等骨病研究。

通讯作者: 周宾宾, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院康复科教研室主任, 广西壮族自治区南宁市 530000

文题释义:

网状 Meta 分析: 主要是借助间接比较技术对处于同一个证据体的所有干预措施同时进行综合评价并排序。间接比较的思想为: 想要评价两种不同干预措施的效果, 但又找不到它们之间直接比较的临床证据, 此时就必须“借助”其他的力量(已开展的其他处理因素的相关研究)对两种干预的效能进行评价。

循证医学(Evidence-based medicine, EBM): 意为“遵循证据的医学”, 又称实证医学。其核心思想是医疗决策(即患者的处理, 治疗指南和医疗政策的制定等)应在现有的最好的临床研究依据基础上作出, 同时也重视结合个人的临床经验。

摘要

背景: 目前 Allen's 打击法已经发展成为一种安全性和有效性相对较好的造模方式, 脊髓损伤节段的选择也是建立理想的脊髓损伤模型非常重要的因素。

目的: 运用网状 Meta 分析的方法, 比较对 SD 大鼠胸 T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub> 造成脊髓损伤有效性的异同, 为脊髓损伤大鼠模型损伤节段的选择提供有力证据。

方法: 计算机检索 PubMed、中国知网(cnki)、重庆维普(VIP 网)、万方数据库。英文检索主题词: “spinal cord injuries”, “rats”, “Models, Animal”, 中文检索主题词: “脊髓损伤模型”, “大鼠”, “BBB 评分”。检索国内外所有截止时间 2018 年 6 月 5 日公开发表的所有文献。入选的文献均为 Allen's 打击法建立脊髓损伤大鼠模型, 损伤量以 25 g·cm 为标准, 以仅进行椎板切除的大鼠为假手术组, 采用 Basso Beattie Bresnahan(BBB)下肢运动功能评分为观察 3, 7, 14, 28 d 时间点评分。网状 Meta 分析比较 T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub> 不同节段脊髓损伤有效性的排序。

结果与结论: ①最终纳入研究 19 篇, 共 703 只大鼠纳入研究; ②在 3, 7, 14, 28 d 时间点不同损伤节段脊髓损伤后的 BBB 评分较假手术组明显下降( $P \leq 0.05$ ); ③T<sub>10</sub> 节段脊髓损伤对下肢功能 BBB 评分影响最大、有效性最高; ④不同损伤节段脊髓损伤的有效性最终的排序是: T<sub>10</sub> 损伤 > T<sub>9</sub> 损伤 > T<sub>11</sub> 损伤 > T<sub>8</sub> 损伤 > T<sub>12</sub> 损伤 > 假手术。

关键词:

脊髓损伤; 大鼠; 损伤节段; 网状 Meta 分析; 脊髓损伤模型大鼠

主题词:

脊髓损伤; 模型; 动物; Meta 分析

中图分类号: R446; R318

基金资助:

国家自然科学基金面上项目(84160746), 项目负责人: 周宾宾

## Selection of injury segments in a rat model of spinal cord injury: network meta-analysis

Wei Weibing<sup>1</sup>, Zou Zhilong<sup>1</sup>, Zhou Binbin<sup>2</sup>, Li Bolin<sup>2</sup>, Qin Jingyu<sup>1</sup>, Feng Zhenfen<sup>1</sup>, Li Jiannan<sup>1</sup>, Ye Liangying<sup>1</sup>, Wu Rongmi<sup>1</sup> (1Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Wei Weibing, Master candidate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zou Zhilong, Master candidate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Wei Weibing and Zou Zhilong contributed equally to this work.

Corresponding author: Zhou Binbin, Professor, Chief physician, Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Allen's weight-drop method has become a safe and effective modeling method, and choosing the injury segments of the spinal cord is an important factor for establishing ideal animal models of spinal cord injury.

**OBJECTIVE:** To compare the similarities and differences in the effectiveness of spinal cord injury at T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, and T<sub>12</sub> in Sprague-Dawley rats by network meta-analysis, thus providing evidence for the selection of lesion segments in rat models of spinal cord injury.

**METHODS:** PubMed, CNKI, VIP and WanFang databases were searched with the keywords of "spinal cord injuries, rats, models, animal, BBB scores" in English and Chinese, respectively for the literature published before June 5, 2018. The inclusion criteria were as follows: the modeling method of spinal cord injury was Allen's weight-drop (25 g·cm) method, rats only undergoing laminectomy were included in sham operation group, and low extremity function was assessed by Basso Beattie Bresnahan scores at 3, 7, 14 and 28 days. The order of the effectiveness of spinal cord injury at T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, and T<sub>12</sub> was compared by network meta-analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) Nineteen studies were included, involving 703 rats. (2) Basso Beattie Bresnahan scores in the spinal cord injury rats at different segments at 3, 7, 14 and 28 days were significantly decreased compared with the sham operation group ( $P \leq 0.05$ ). (3) Spinal cord injury at T<sub>10</sub> showed largest effect on Beattie Bresnahan scores. (4) The order of effectiveness of spinal cord injury at different segments was: T<sub>10</sub> > T<sub>9</sub> > T<sub>11</sub> > T<sub>8</sub> > T<sub>12</sub> > sham operation.

**Subject headings:** Spinal Cord Injuries; Models, Animal; Meta-Analysis

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 84160746 (to ZBB)

## 0 引言 Introduction

随着中国经济的飞速发展,带动交通、建筑、体育事业的迅速发展,脊髓损伤的发病率同时也在逐年增高,在中国脊髓损伤年患病率是37人次/100万<sup>[1]</sup>,在爱尔兰是11.5-13.3/100万<sup>[2]</sup>,而全世界范围内年脊髓损伤年发病率是10.5-40/100万<sup>[3]</sup>。据统计,脊髓损伤患者一生的治疗康复费用最多可达300万美元以上,在美国每年对脊髓损伤患者的花费超过40亿美元<sup>[4-5]</sup>。多数脊髓损伤患者将被终生困扰,给患者身心、家庭及社会造成沉重的负担。针对脊髓损伤的治疗一直是全球关注的热点课题,研究者希望通过建立理想的动物模型以期脊髓损伤患者的康复找到方法。

自1991年Allen AR使用重物垂直下落打击法制作脊髓损伤模型以来,经过学者不断的改进、验证,目前Allen's打击法已经发展成为一种安全性和有效性相对较好的造模方式。以往研究者的关注重点是针对研究选取合适的造模方式,但是关于脊髓损伤节段的选择往往被忽略,甚至对损伤节段交代的含糊不清(例如:选取T<sub>8-10</sub>节段为损伤部位),目前研究者选择较多的节段是T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub>。其实早在2006年van Hedel等<sup>[6]</sup>已经提出不同节段水平脊髓损伤对下肢功能评分产生影响,与人体脊髓一样,不同脊髓节段支配的浅表皮肤感觉、肌肉、肌群都不一样,脊髓损伤后对下肢功能的影响自然不一样。因此脊髓损伤节段的选择也是建立理想的脊髓损伤模型非常重要的因素。

网状Meta分析通过设立共同对照,可以同时进行直接与间接证据的比较,文章通过运用网状Meta分析的方法,整合截止2018年6月5日国内外所有关于脊髓损伤的文献,找到以Allen's打击法为损伤方式的文章,再以纳入和排除标准挑选出不同的损伤节段的文章,比较不同脊髓损伤节段对大鼠下肢功能影响的有效性的优劣,以期脊髓损伤大鼠模型损伤节段的选择提供最有力的证据。

## 1 资料和方法 Data and methods

1.1 检索策略 计算机检索PubMed、中国知网(cnki)、重

庆维普(VIP网)、万方数据库。英文检索主题词:"spinal cord injuries", "rats", "Models, Animal", 中文检索主题词:"脊髓损伤模型", "大鼠", "BBB评分"。检索国内外所有截止时间2018年6月5日公开发表的所有文献。

### 1.2 纳入及排除标准

**纳入标准:** ①选取SD大鼠, SPF级, 体质量180-220 g; ②脊髓损伤方式选择Allen's打击法; ③选择损伤量以25 g·cm为标准; ④对照组统一选择假手术组(仅进行椎板切除术); ⑤观察指标选择Basso Beattie Bresnahan(BBB)下肢运动功能评分 ⑥选择随机对照试验。

**排除标准:** ①非SD大鼠为造模对象; ②非Allen's打击法其他方法至脊髓损伤; ③非假手术为对照组; ④采用非BBB评分的各种评分标准。

1.3 数据资料提取及质量评价 依据Cochrane协作网制定的偏倚风险评价标准,针对所有纳入研究文献进行质量评价,若7项风险偏倚均为低偏倚风险,则文献质量A级;若有1项或以上为中偏倚风险,则记为B级;只要有1项或以上为高偏倚风险,则记为C级<sup>[7]</sup>。文章最终纳入文章19篇,不存在高度偏倚风险,但都有1项或者以上中度偏倚,没有文章为7项均为低偏倚,最终质量评价为B级。文献筛选及数据提取由魏卫兵、邹旨龙共同完成: ①通过阅读文献标题和摘要排除明显与文章研究不符的文献,剩下的文献通过全文阅读根据纳入/排除标准排除文献; ②数据提取:先由魏卫兵将数据提取并且录入表格中,再由邹旨龙对提取数据核对以确保准确性; ③文献筛选和数据提取阶段若有分歧或存在争议交由通讯作者裁决。纳入文献一般资料,包括第一作者、年份、损伤节段、损伤量、各组大鼠数量、性别、观察结局指标、损伤后记录评价的时间、文献质量,见表1。

1.4 统计学分析 运用EndnoteX8对检索文献进行排重、分类等管理,运用Stata14.0及Winbug软件对纳入文献进行网状Meta分析。对于二分类变量采用风险差异(RD),对于连续型变量使用标准化均数差(SMD)及95%可信区间(Confidence Interval, CI),运用等级概率图(Rank Probability

表 1 纳入研究的基本资料

Table 1 Basic data of the included studies

纳入文献	损伤节段	性别	损伤量	数量(实验/对照)	结局指标	评价时间(d)	研究类型	文献质量
宋佳 2013	T <sub>8</sub>	不限	25 g · cm	18/18	BBB 评分	3, 7	RCT	B
郭磊 2016	T <sub>8</sub>	雌	25 g · cm	32/32	BBB 评分	3, 7, 14, 28	RCT	B
Jia 2015	T <sub>8</sub>	雌	25 g · cm	12/12	BBB 评分	7, 14	RCT	B
白登彦 2013	T <sub>9</sub>	雄	25 g · cm	12/12	BBB 评分	7, 14, 28	RCT	B
王波 2012	T <sub>9</sub>	雄	25 g · cm	15/15	BBB 评分	7, 14, 28	RCT	B
焦杰君 2010	T <sub>9</sub>	雌	25 g · cm	30/30	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B
许争光 2015	T <sub>9</sub>	雌	25 g · cm	16/16	BBB 评分	3, 7	RCT	B
曾欢欢 2018	T <sub>10</sub>	雄	25 g · cm	36/36	BBB 评分	3, 7, 14, 28	RCT	B
贺晓玉 2013	T <sub>10</sub>	不限	25 g · cm	8/8	BBB 评分	7, 14	RCT	B
蒋松鹤 2015	T <sub>10</sub>	雌	25 g · cm	16/16	BBB 评分	7, 21	RCT	B
郭杨 2014	T <sub>10</sub>	雌	25 g · cm	8/8	BBB 评分	3, 7, 14, 28	RCT	B
Long 2014	T <sub>10</sub>	各半	25 g · cm	24/24	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B
Kang 2015	T <sub>10</sub>	雄	25 g · cm	6/6	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B
李兵奎 2012	T <sub>11</sub>	雌	25 g · cm	18/18	BBB 评分	7, 14, 28	RCT	B
杨琪	T <sub>11</sub>	雌	25 g · cm	20/20	BBB 评分	7, 14, 28	RCT	B
吕越昌	T <sub>11</sub>	雌	25 g · cm	60/10	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B
李康森 2016	T <sub>12</sub>	雌	25 g · cm	20/20	BBB 评分	3, 7	RCT	B
付俊文 2012	T <sub>12</sub>	雌	25 g · cm	6/7	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B
刘海润 2011	T <sub>12</sub>	不限	25 g · cm	18/20	BBB 评分	3, 7, 14	RCT	B

Plot)来表示各造模方式的排序。进行网状Meta分析时以潜在标尺缩减参数(Potential Scale Reduced Factor, PSRF)反映各纳入研究之间的收敛性, (d.DZZ.T8, d.DZZ.T9, d.DZZ.T10, d.DZZ.T11, d.DZZ.T12)的RSPF值均为1.00说明聚合度较好,同时Inconsistency Factors的Median值接近于0,证明一致性较好,各数据之间可以合并。

## 2 结果 Results

2.1 文献纳入结果 依据本文纳入和排除标准,共检索出4 287篇文章,通过Endnote软件排除重复文献397篇,剩下的3 890篇文章通过阅读标题和摘要排除不符合该纳入标准的文献3 564篇,剩下326篇文章通过全文精读全文排除文献307篇,最终共纳入文章19篇<sup>[8-26]</sup>,文献筛选流程图见图1。

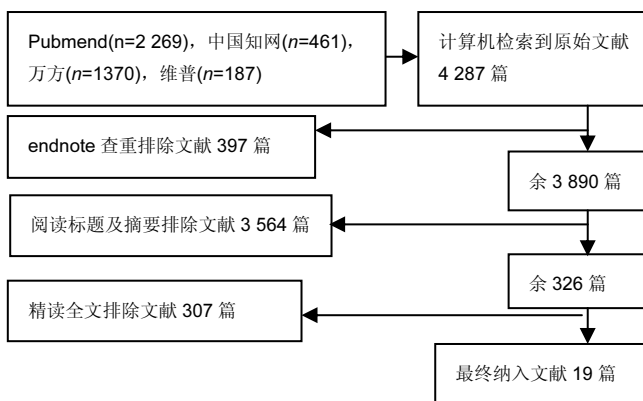
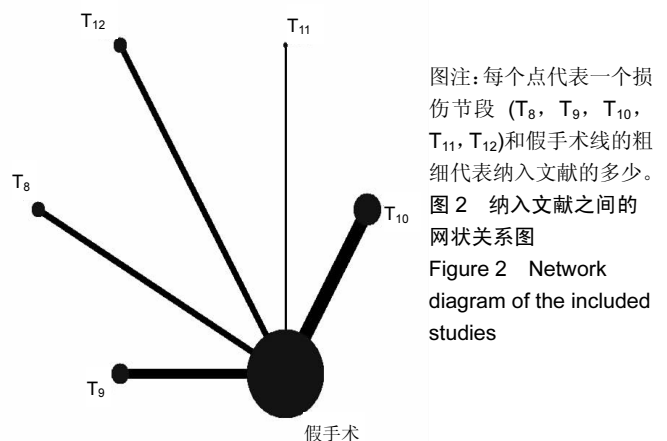


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of the literature screening

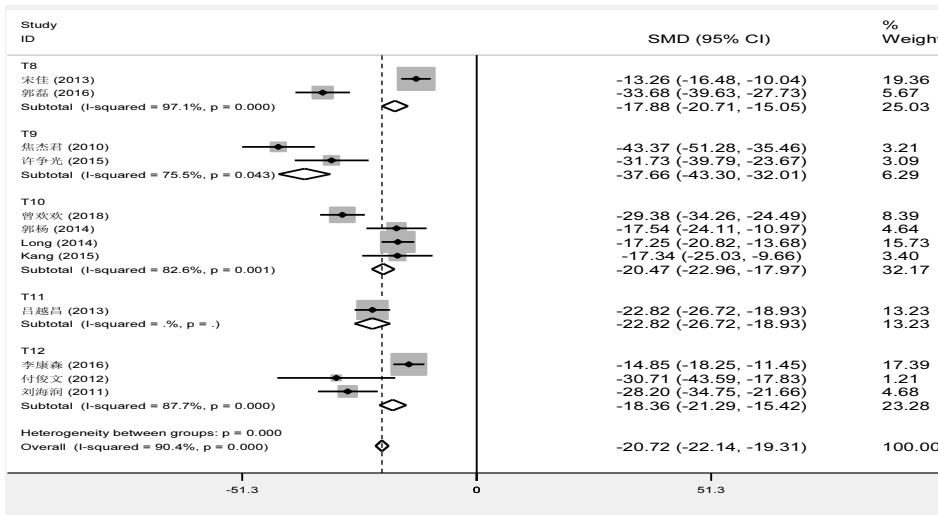
2.2 纳入研究的特征 最终纳入研究19篇,共703只大鼠纳入研究,其中T<sub>8</sub>损伤3篇, T<sub>9</sub>损伤4篇, T<sub>10</sub>损伤6篇, T<sub>11</sub>损伤3篇, T<sub>12</sub>损伤3篇。网状关系图见图2。



图注:每个点代表一个损伤节段 (T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub>)和假手术线的粗细代表纳入文献的多少。  
图 2 纳入文献之间的网状关系图  
Figure 2 Network diagram of the included studies

## 2.3 网状Meta分析结果

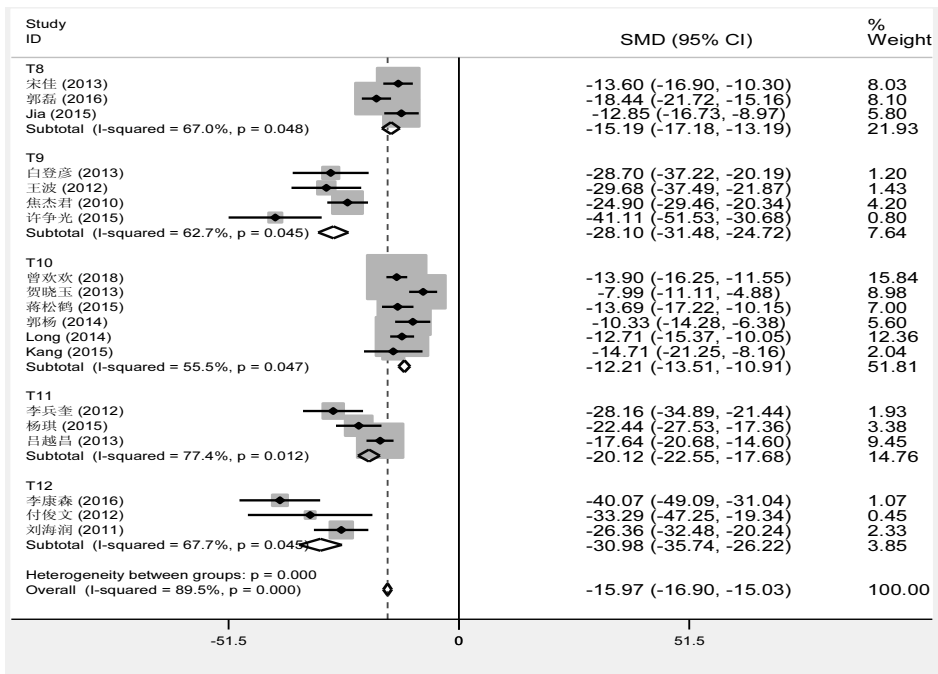
2.3.1 运用Stata软件对T<sub>8</sub>损伤、T<sub>9</sub>损伤、T<sub>10</sub>损伤、T<sub>11</sub>损伤、T<sub>12</sub>损伤与假手术组在造模后BBB评分的比较 以造模后的BBB评分评价造模方式的有效性(纳入文献中采用双人双盲进行观察,观察者为非本实验人员,以免产生主观偏倚)。在纳入的文献当中,3, 7, 14, 28 d包含所有造模方式的BBB评分,故评价时间点选择造模后第3, 7, 14, 28天,见图3-6。图4, 5分别显示脊髓损伤后第7, 14天BBB评分比假手术组差异显著,不同损伤节段脊髓损伤较假手术组有效,由于数据合并后存在异质性,故采用随机效应模型,同时进行亚组分析;图3, 6显示第3, 28天脊髓损伤组相较假手术组差异显著,各损伤节段脊髓损伤较假手术组有效(P ≤ 0.05)。



图注: 脊髓损伤后第3天, 各个损伤节段对比假手术的 BBB 评分的比值比较均未越过 0 线, 证明各损伤节段与假手术的 BBB 评分比较差异明显。

图3 脊髓损伤造模后第3天不同节段组与假手术组 BBB 评分比较

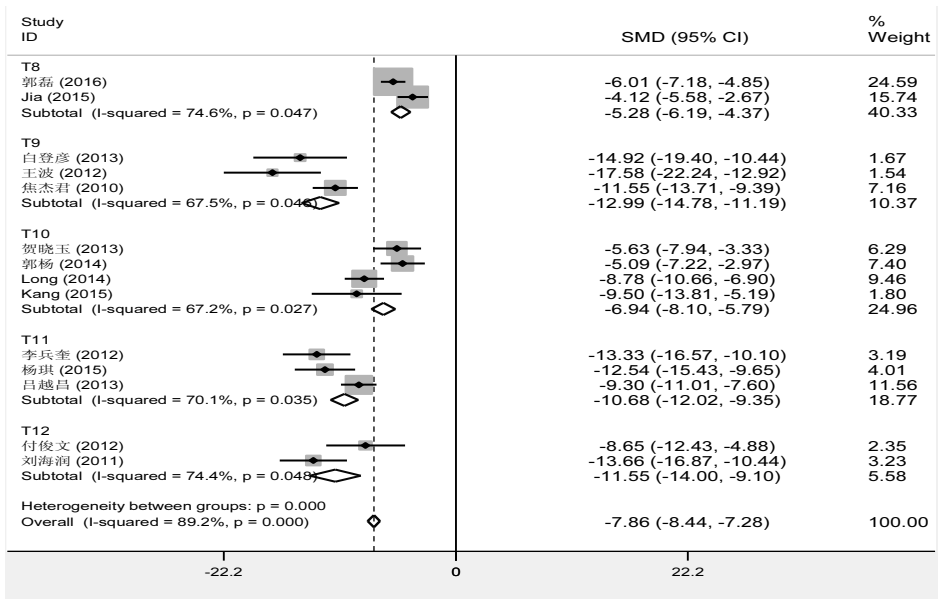
Figure 3 Comparison of Basso Beattie Bresnahan scores between different injury segments and sham operation groups at 3 days after spinal cord injury



图注: 脊髓损伤后第7天, 各个损伤节段对比假手术的 BBB 评分的比值比较均未越过 0 线, 证明各损伤节段与假手术的 BBB 评分比较差异明显。

图4 脊髓损伤造模后第7天不同节段组与假手术组 BBB 评分比较

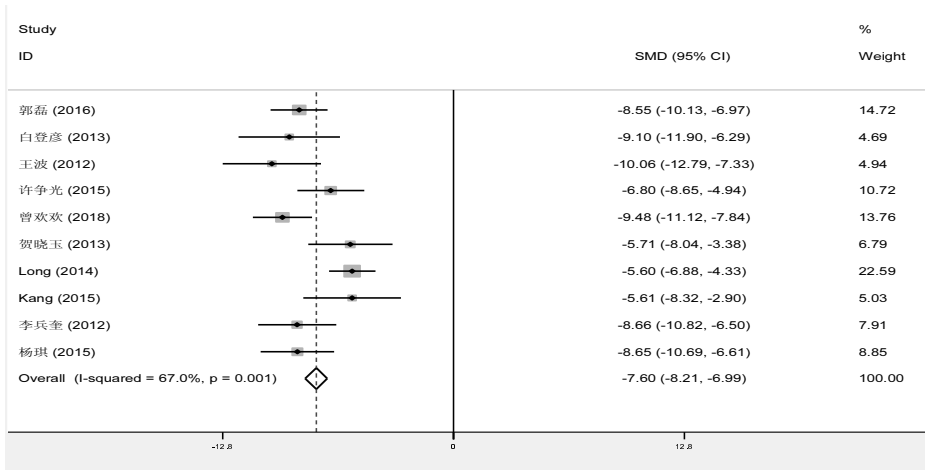
Figure 4 Comparison of Basso Beattie Bresnahan scores between different injury segments and sham operation groups at 7 days after spinal cord injury



图注: 脊髓损伤后第14天, 各个损伤节段对比假手术的 BBB 评分的比值比较均未越过 0 线, 证明各损伤节段与假手术的 BBB 评分比较差异明显。

图5 脊髓损伤造模后第14天不同节段组与假手术组 BBB 评分比较

Figure 5 Comparison of Basso Beattie Bresnahan scores between different injury segments and sham operation groups at 14 days after spinal cord injury



图注: 脊髓损伤后第 28 天, 各个损伤节段对比假手术的 BBB 评分的比值比较均未越过 0 线, 证明各损伤节段与假手术的 BBB 评分比较差异明显。

图 6 脊髓损伤造模后第 28 天不同节段组与假手术组 BBB 评分比较  
Figure 6 Comparison of Basso Beattie Bresnahan scores between different injury segments and sham operation groups at 28 days after spinal cord injury

2.3.2 运用 Winbug 软件对各纳入文献数据进行网状 Meta 分析 不同损伤节段之间有效性网状分析结果:  $T_8$  损伤、 $T_9$  损伤、 $T_{10}$  损伤、 $T_{11}$  损伤、 $T_{12}$  损伤与假手术将比较 95% 效应区间大于 0, 不同损伤节段脊髓损伤后比假手术组有效, 见表 2。

具体不同损伤节段有效性之间排序比较, 数据分析显示关于脊髓损伤节段造模有效性,  $T_{10}$  损伤排名第 1 的概率是 46%,  $T_9$  损伤排名第 2 的概率是 44%,  $T_{11}$  排名第 3 的概率是 48%,  $T_8$  排名第 4 的概率是 36%,  $T_{12}$  排名第 5 的概率是 49%, 假手术排名第 6 的概率是 100%, 所以不同损伤节段脊髓损伤的有效性最终的排序是:  $T_{10}$  损伤 >  $T_9$  损伤 >  $T_{11}$

损伤 >  $T_8$  损伤 >  $T_{12}$  损伤 > 假手术, 见表 3 及图 7。

表 3 不同脊髓损伤节段有效性排序

Table 3 Order of effectiveness of spinal cord injury at different segments

损伤节段	Rank1	Rank2	Rank3	Rank4	Rank5	Rank6
$T_8$	0	0.42	0.36	0.14	0.06	0.12
$T_9$	0	0.03	0.09	0.22	0.44	0.22
$T_{10}$	0	0.06	0.19	0.03	0.25	0.46
$T_{11}$	0	0.01	0.03	0.48	0.20	0.16
$T_{12}$	0	0.49	0.33	0.12	0.05	0.04
假手术	1	0	0	0	0	0

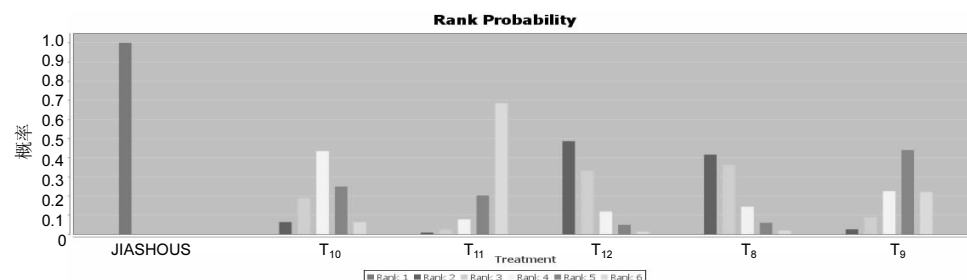
表注: 不同脊髓损伤节段有效性排序:  $T_{10}$  >  $T_9$  >  $T_{11}$  >  $T_8$  >  $T_{12}$  > 假手术组。

表 2 第 3, 7, 14, 28 天不同损伤节段 BBB 评分影响的网状 Meta 分析

Table 2 Network meta-analysis of Basso Beattie Bresnahan scores at different injury segments at 3, 7, 14 and 28 days after spinal cord injury

损伤节段的对比	3 d	7 d	14 d	28 d
$T_8$ vs. $T_9$	0.32(-1.41, 2.15)	-1.96(-5.63, 1.61)	-2.95(-20.49, 15.5)	-3.10(-21.31, 14.9)
$T_8$ vs. $T_{10}$	-1.61(-2.85, 0.37)	-1.18(-4.58, 2.17)	1.01(-15.5, 18.14)	0.93(-15.54, 17.3)
$T_8$ vs. $T_{11}$	-	-3.24(-8.74, 2.29)	-3.48(-27.7, 20.98)	-3.89(-27.8, 20.4)
$T_8$ vs. $T_{12}$	-1.89(-3.56, -0.23)	0.71(-3.71, 4.12)	-6.07(-25.18, 14.6)	-
$T_8$ vs. 假手术	19.58(18.38, 20.90)	15.63(12.85, 18.32)	10.97(2.5, 22.56)	10.95(2.95, 24.98)
$T_9$ vs. $T_{10}$	-0.83(-2.43, 0.72)	0.8(-2.21, 3.84)	3.84(-10.66, 18.05)	3.92(-10.14, 18.38)
$T_9$ vs. $T_{11}$	-	-1.25(-6.58, 4.12)	-0.71(-22.96, 22.4)	-0.79(-2.36, 22.4)
$T_9$ vs. $T_{12}$	-1.55(-3.14, 0.13)	2.14(-1.47, 5.78)	-3.10(-21.5, 14.83)	-
$T_9$ vs. 假手术	19.24(17.97, 20.48)	17.58(15.21, 19.92)	13.92(2.55, 24.78)	13.98(2.72, 25.51)
$T_{10}$ vs. $T_{11}$	-	2.03(-3.10, 7.24)	-4.65(-25.87, 17.2)	-4.72(-26.2, 16.65)
$T_{10}$ vs. $T_{12}$	-0.72(-2.03, 0.76)	-1.18(-4.58, 2.17)	-7.1(-23.5, 9.51)	-
$T_{10}$ vs. 假手术	18.41(17.44, 19.35)	16.78(14.84, 18.74)	9.97(1.09, 18.98)	10.06(1.17, 18.57)
$T_{11}$ vs. $T_{12}$	-	-3.40(-8.78, 2.10)	-2.19(-27.1, 21.39)	-
$T_{11}$ vs. 假手术	-	18.81(13.99, 23.57)	14.66(5.23, 24.21)	14.84(5.11, 25.5)
$T_{12}$ vs. 假手术	17.69(16.70, 18.81)	15.45(12.72, 18.16)	17.02(3.30, 31.27)	-

表注: -代表没有数据。



图注: 不同脊髓损伤节段有效性排序:  $T_{10}$  >  $T_9$  >  $T_{11}$  >  $T_8$  >  $T_{12}$  > 假手术组。  
图 7 不同脊髓损伤节段有效性排序  
Figure 7 Order of effectiveness of spinal cord injury at different segments

### 3 讨论 Discussion

脊髓损伤作为全球关注的重大课题,其损伤及伤后恢复的病理生理解剖的机制改变尚不清楚,建立理想的动物模型是研究的基础。Allen's打击法制作的脊髓损伤大鼠模型最接近人类的脊髓损伤病理生理特性<sup>[27]</sup>,具有临床相似度高的特点,同时Allen's打击法损伤节段可选择、损伤量可控,因此该研究选择Allen's打击法为脊髓损伤造模方式。2006年, van Hedel等<sup>[6]</sup>提出脊髓损伤大鼠下肢功能评分受损伤节段的影响,然而以往的很多研究往往都忽略了损伤节段对下肢功能的影响,有些文章对损伤节段交代的含糊不清,部分文章甚至对损伤节段没有交代,这是非常不严谨的做法,科学不该如此。那么脊髓损伤节段对下肢功能的影响到底如何,作为初学者如何对脊髓损伤节段进行选择,哪个脊髓节段最适合作为造模节段。Meta分析作为循证医学最高级别之证据,作者希望通过该本文为脊髓损伤模型损伤节段的选择提供最有力的证据。

该文以国际上高度标准化的下肢功能评分BBB评分为造模有效的评价标准,通过对纳入的703只大鼠进行网状Meta分析。以假手术组作为共同对照组,以消除研究的不一致性。通过对不同脊髓损伤节段进行亚组分析,传统Meta分析结果显示在3, 7, 14, 28 d时间点不同损伤节段脊髓损伤后的BBB评分较假手术组明显下降( $P \leq 0.05$ ),证明不同节段脊髓损伤较假手术组有明显差异。网状Meta分析结果显示, T<sub>10</sub>节段脊髓损伤对下肢功能BBB评分影响最大、有效性最高,甚至似乎可以提出越靠近T<sub>10</sub>节段损伤对下肢功能评分影响更大的假想。原发性脊髓损伤后数小时内可发生继发性脊髓损伤,其损伤机制主要是脊髓组织发生着进行性的变化、直至坏死,导致脊髓循环微环境的改变,最终直接导致功能障碍。同时, West等<sup>[28]</sup>在研究中提出造成不同脊髓损伤节段对下肢功能影响不同的原因可能是损伤后某些炎性因子的刺激导致损伤处微循环的改变,神经前体细胞分化迁移等因素参与到脊髓损伤的再生和修复当中,最终可导致不同节段损伤程度不同,至于其具体生理病理机制的改变目前尚未明确,有待于进一步的研究。此外,脊髓损伤模型需具备临床相似度较高的特点,临床上胸段为脊髓损伤最为常见的部位,所以目前国内外对于选择脊髓损伤节段多以胸椎节段为主,其更为符合人类脊髓损伤病理生理的改变,同时胸段椎体椎板咬除相对较方便,也能避免在咬除骶椎时损伤排便中枢导致术后护理困难及术后高死亡率的风险<sup>[29]</sup>,因此首先选择胸椎节段为脊髓损伤模型的损伤节段;大鼠的第2胸椎棘突最为明显突出,是作为大鼠的体表定位标志<sup>[30]</sup>,但是损伤大鼠具有脊髓损伤节段越高伤后死亡率越高的特点<sup>[31]</sup>,因此T<sub>2</sub>节段只是作为体表标志,不作为损伤节段的选择;在T<sub>5-6</sub>棘突之间有后正中血管走行入脊髓,如节段选择在T<sub>4-7</sub>

脊髓节段容易导致出血量大、死亡率高的风险,需对血管神经走行非常清楚,操作要求高,不符合脊髓损伤模型易复制的特点,因此也不作为损伤节段常用的选择;循着T<sub>2</sub>节段往下摸可以发现第9、10、11胸椎棘突距离很近,且仅仅T<sub>10</sub>节段棘突是水平方向<sup>[32]</sup>,依此T<sub>10</sub>节段也同样可作为大鼠重要体表标志,方便于造模时进行节段选择。另外T<sub>10</sub>节段术后BBB评分各时间点差距相对较大,更有利于观察其下肢功能评分的变化,所以T<sub>10</sub>节段应该是脊髓损伤大鼠损伤节段最好的选择。

不足之处,①该文只纳入中文和英文文献的相关研究,其他语种的脊髓损伤的研究尚未纳入;②该文只对PubMed进行检索,全面检索应当再检索Embase、Cochrane Library等相关数据库,但是PubMed收录来自Mendline、Oldmedline、Record in process、Record supplied by publisher等数据库的资料,仅Mendline收录覆盖率达92.3%<sup>[33]</sup>,也有文献显示在做干预性的系统评价时仅检索PubMed和同时检索PubMed、Embase、Cochrane library的误差率 < 2%,在可接受范围以内<sup>[34]</sup>;③关于脊髓损伤节段还包括T<sub>7</sub>,但是非常少也是非常久远的研究有涉及,目前已经摒弃选择T<sub>7</sub>作为脊髓损伤节段,因此未纳入该文研究;④总的来说关于脊髓损伤模型损伤节段的研究还是较少,不同节段伤后生理病理机制改变的研究,还需要广大研究者们辛劳工作进行大量的基础实验。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者设计文章,所有作者参与资料收集,第一作者成文,通讯作者审核。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金面上项目(84160746)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] 陈星月,陈栋,陈春慧,等.中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):143-150.

- [2] Smith E, Fitzpatrick P, Murtagh J, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Ireland, 2010-2015. *Neuroepidemiology*. 2018; 51(1-2):19-24.
- [3] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurg*. 2018; 113():e345-e363
- [4] Krueger H, Noonan VK, Trenaman LM, et al. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic Dis Inj Can*. 2013; 33(3):113-122.
- [5] Varma AK, Das A, Wallace G 4th, et al. Spinal cord injury: a review of current therapy, future treatments, and basic science frontiers. *Neurochem Res*. 2013; 38(5):895-905.
- [6] van Hedel HJ, Curt A. Fighting for each segment: estimating the clinical value of cervical and thoracic segments in SCI. *J Neurotrauma*. 2006; 23(11):1621-1631.
- [7] Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol*. 2008; 8:22.
- [8] 曾欢欢, 黄英如, 李子健, 等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后继发脊髓水肿的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(4):378-384.
- [9] 李康森, 黄帅, 黄子祥, 等. 美金刚对急性脊髓损伤大鼠运动功能的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(3):373-379.
- [10] Jia YF, Gao HL, Ma LJ, et al. Effect of nimodipine on rat spinal cord injury. *Genet Mol Res*. 2015; 14(1):1269-76
- [11] 郭磊. 大鼠脊髓损伤后 $\beta$ 淀粉样蛋白的表达变化及作用机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.
- [12] 许争光, 杨峻, 吕志平, 等. 芫花根醇提颗粒联合甲基泼尼松龙对脊髓损伤大鼠BDNF、NMDA表达及行为学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8):1004-1010.
- [13] 蒋松鹤, 林海燕, 何蓉, 等. 督脉、夹脊电针对脊髓损伤大鼠功能康复的影响[J]. 中华针灸电子杂志, 2015, 4(1):7-12.
- [14] 郭杨, 马勇, 潘娅岚, 等. 脊髓康对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(8):701-708.
- [15] Kang N, Hai Y, Yang J, et al. Hyperbaric oxygen intervention reduces secondary spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(2):1141-53
- [16] Long Y, Liang F, Gao C, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces apoptosis after spinal cord injury in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(11):4073-81
- [17] 白登彦, 张海军, 袁治国. 局部转染Ngn2基因对大鼠实验性急性脊髓损伤运动功能影响的研究[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(9):55-57.
- [18] 贺晓玉. 大鼠胸段脊髓打击损伤程度与脊髓功能变化的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(17):23-25.
- [19] 宋佳, 齐慧慧, 贾连顺. 原花青素对大鼠急性脊髓损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(8):794-798.
- [20] 王波, 方以群, 张存海. 高压氧对大鼠脊髓损伤后局部炎症因子的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(5):388-389+393.
- [21] 李兵奎, 曾彬, 常巍, 等. 督脉电针对大鼠脊髓损伤后神经功能恢复的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(7):619-622.
- [22] 吕越昌. Neuroserpin对大鼠急性脊髓损伤后神经功能的修复作用及其机制的初步研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [23] 杨棋, 常巍, 李东升, 等. 大鼠脊髓挫伤模型的建立及其意义[J]. 医学临床研究, 2015, (8):1471-1473, 1474.
- [24] 付俊文. Butin对大鼠急性脊髓损伤后肢运动功能及NF- $\kappa$ B、Caspase-3因子表达的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [25] 刘海润. BMS-345541对大鼠脊髓损伤后粒细胞浸润及运动功能影响的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- [26] 焦杰君, 蒋建农, 都斌, 等. 银杏叶提取物EGb761对大鼠脊髓损伤后神经损伤恢复的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(15):5-8.
- [27] Ropper AE, Zeng X, Anderson JE, et al. An efficient device to experimentally model compression injury of mammalian spinal cord. *Exper Neurol*. 2015; 271:515-523.
- [28] West H, Richardson WD, Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes. *Development*. 2005, 132(8):1855-62
- [29] 张富强, 刘玮玮, 王克平, 等. 行为学评价大鼠急性脊髓损伤模型脊髓节段选择的研究[J]. 世界科技研究与发展, 2015, 37(5):579-583.
- [30] 尚云龙, 李一帆, 宁云峰, 等. 大鼠脊髓损伤模型的解剖学参考定位[J]. 解剖学研究, 2013, 35(6):412-414+481.
- [31] 秦峰, 董大明. 脊髓损伤模型进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(4):436-439.
- [32] 张大威, 李一帆, 朱丹. 急性大鼠脊髓损伤模型的建立与评估[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(4):325-327.
- [33] Bramer WM, Giustini D, Kramer BM. Comparing the coverage, recall, and precision of searches for 120 systematic reviews in Embase, MEDLINE, and Google Scholar: a prospective study. *Syst Rev*. 2016; 5:39.
- [34] Halladay CW, Trikalinos TA, Schmid IT, et al. Using data sources beyond PubMed has a modest impact on the results of systematic reviews of therapeutic interventions. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68(9):1076-1084.