IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۱۴۹-۱۳۵

مقاله مروری

مروری بر فیزیوپاتولوژی آسیب نخاعی و مدل‌های ایجاد کننده آن در حیوانات آزمایشگاهی

فاطمه عباس زاده[۱]، معصومه جرجانی[۲*]

۱. گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۹ شهریور ۱۴۰۰ پذیرش: ۹ آبان ۱۴۰۰

چکیده

آسیب نخاعی یک بیماری عصبی ناتوان‌کننده است که علیرغم پیشرفت‌های بالینی اخیر در روش‌های تشخیص، میزان بقاء و رفاه بیماران مبتلا به آسیب هنوز در حیطه درمان اختلالات عصبی و عملکردی این بیماران چالش‌های جدی وجود دارد. این کندی پیشرفت عمدتاً ناشی از پیچیدگی فیزیوپاتولوژی آسیب نخاعی و تغییرات گسترده و متعدد بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی است که در نخاع آسیب دیده رخ می دهد. به همین دلیل در چند دهه اخیر تلاش‌های قابل‌توجهی توسط پژوهشگران برای شناسایی پاتوفیزیولوژی آسیب نخاعی و کشف مکانیسم‌های سلولی و مولکولی تخریب و ترمیم بافت در نخاع آسیب‌دیده انجام شده است. در انجام این تحقیقات، از مدل‌های حیوانی مختلفی برای ایجاد آسیب اولیه و ثانویه آسیب نخاعی و مطالعه روند پیشرفت آن استفاده شده است. در این مقاله، ابتدا مروری بر پیشرفت‌های اخیر در درک فیزیوپاتولوژی آسیب نخاعی خواهیم داشت. سپس به ارائه مدل‌های حیوانی موجود که برای شناسایی مکانیسم‌های آسیب نخاعی و ایجاد استراتژی‌های درمانی برای این بیماری استفاده شده است، پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، فیزیوپاتولوژی، مدل‌های حیوانی

مقدمه

آسیب نخاعی[۱] یا به طور اختصار SCI یک اختلال حسی و حرکتی است که با ناتوانی موقت یا دائمی و کاهش امید به زندگی همراه است. بروز سالانه آسیب نخاعی در دنیا ۱۳/۱ تا ۱۶۳/۴ مورد در هر یک میلیون نفر متغییر بوده است [۱] که این عدد در ایران به ۱/۲ تا ۱۱/۲ مورد در هر ده هزار نفر است که بیشترین علت آن نیز تصادفات جاده‌ای است [۲]. ضربه ناگهانی به ستون فقرات که باعث شکستگی، دررفتگی، له‌شدگی یا تحت فشار قرار گرفتن مهره‌ها شود ممکن است باعث آسیب طناب نخاعی ناشی از ضربه شود. همچنین اصابت گلوله یا زخم چاقو ممکن است طناب نخاعی را قطع کند. بیماری‌هایی مانند آرتروز، سرطان، التهاب، عفونت‌ها یا ساییدگی دیسک مهره‌های ستون فقرات از جمله علل آسیب‌های غیرضربه ای نخاع هستند. نتایج بالینی آسیب نخاعی به شدت و محل ضایعه بستگی دارد و ممکن است شامل از دست دادن جزئی یا کامل عملکرد حسی و یا حرکتی در زیر سطح آسیب باشد [۳]. آسیب نخاعی به‌طورمعمول سطح گردنی نخاع (۵۰٪) را تحت تأثیر قرار می دهد که سطح شایع آن مهره پنج گردنی است [۴]. از دیگر آسیب‌ها می‌توان به سطح سینه‌ای (۳۵٪) و ناحیه کمری (۱۱٪) اشاره کرد. ضایعات پایین مهره‌های سینه‌ای می‌تواند باعث پاراپلژی[۲] شود در حالی که ضایعات در سطح مهره های گردنی با کوادری پلژی[۳] مرتبط است. با پیشرفت‌های اخیر در اقدامات پزشکی و مراقبت از بیمار، بیماران آسیب نخاعی اغلب از این آسیب‌های ضربه‌ای جان سالم به در می‌برند و دهه‌ها پس از آسیب اولیه زندگی می‌کنند [۵]. امید به زندگی بیماران آسیب نخاعی، بسیار به

[1] Spinal cord injury (SCI)

[2] Paraplegia
[3] Quadriplegia

* نویسنده مسئول مکاتبات: msjorjani@sbmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-4790-4747)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

سطح آسیب و عملکردهای حفظ شده بستگی دارد. به‌عنوان‌مثال، بیماران با مقیاس آسیب دیدگی ASIA درجه D که برای فعالیت‌های روزانه به صندلی چرخدار احتیاج دارند، حدود ۷۵٪ امید به زندگی طبیعی دارند، در حالی که بیمارانی که به صندلی چرخدار احتیاج ندارند، می‌توانند امید به زندگی بالاتر تا ۹۰٪ داشته باشند [۶]. توضیح اینکه میزان آسیب نخاعی طبق مقیاس درجه‌بندی انجمن آسیب‌های نخاعی آمریکا (ASIA)[4] که شدت آسیب را توصیف می‌کنند، درجه‌بندی می‌شوند. این مقیاس بر اساس حروف (A, B, C, D, E) درجه‌بندی می‌شود [۷] (جدول ۱).

در بیشتر کشورهای در حال توسعه، اکثر بیماران را جوانان بزرگسال (۴۰-۲۰ ساله) تشکیل می‌دهند، بنابراین بار زیادی را به این کشورها تحمیل می‌کنند. مردان چهار برابر بیشتر از زنان در معرض این بیماری هستند [۸]. فقدان درمان‌های موثر برای آسیب نخاعی ناشی از پیچیدگی فیزیوپاتولوژی و مکانیسم‌های درگیر در پیشرفت ضایعه می‌باشد. به‌همین‌دلیل انجام تحقیقات در زمینه شناسایی رخدادهای سلولی و مولکولی که منجر به آسیب عملکردی می‌شوند ضرورت داشته و می‌تواند راه‌حل‌های جدید درمانی را مطرح نماید. مدل سازی در حیوان آزمایشگاهی یکی از روش‌های پژوهشی برای شناسایی مکانیسم‌های آسیب نخاعی و یافتن روش‌های درمانی جدید میباشد. پژوهش‌های قابل‌توجهی در سراسر جهان برای ایجاد مدل‌های حیوانی انجام شده است، و برآن‌اساس استراتژی‌های درمانی زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مقاله، ما انواع مدل‌های حیوانی ضایعه نخاعی را بررسی و مزایا و معایب آن‌ها را برای مطالعات بیشتر مورد ارزیابی قرار می‌دهیم.

مراحل پیشرفت آسیب نخاعی

۱ مرحله اولیه آسیب نخاعی

آسیب نخاعی معمولاً ناشی از ضربه ناگهانی به ستون فقرات است که باعث شکستگی یا دررفتگی مهره‌ها می‌شود. آسیب ناشی از نیروهای مکانیکی اولیه که در زمان آسیب به نخاع وارد می شوند، به عنوان آسیب اولیه شناخته می شود که در آن "قطعات استخوان جابجا شده، دیسک و یا رباط‌ها در بافت نخاع دچار پارگی می شوند".

بسیاری از آسیب‌های وارده منجر به به قطع کامل نخاع نمی‌شود. چهار حالت اصلی آسیب اولیه عبارتند از: (۱) ضربه به همراه ایجاد فشار مداوم بر بافت نخاع، (۲) ضربه با اعمال فشار گذرا، (۳) قطع ناقص نخاع و (۴) قطع نخاع. شایع‌ترین شکل آسیب اولیه، ضربه به همراه ایجاد فشار مداوم است که به طور معمول در اثر شکستگی قطعات استخوان، نخاع را تحت فشار قرار می‌دهد [۹]. صرفنظر از نوع آسیب اولیه، این نیروها مستقیماً به مسیرهای صعودی و نزولی نخاع آسیب می‌رسانند و عملکرد عروق خونی و غشای سلول را مختل می‌کنند که باعث شوک نخاعی، افت فشار خون سیستمیک، وازواسپاسم، ایسکمی، عدم تعادل یونی و تجمع میانجی‌های عصبی می‌شود [۱۰]. تا به امروز، موثرترین درمان بالینی برای کاهش آسیب بافتی پس از آسیب اولیه، برداشتن فشار از روی نخاع آسیب‌دیده از طریق جراحی (ظرف کمتر از ۲۴ ساعت پس از آسیب) است [۱۱]. به‌طورکلی، میزان آسیب اولیه، شدت آسیب نخاعی را تعیین می‌کند [۱۲].

۲ مرحله ثانویه آسیب نخاعی

آسیب ثانویه در عرض چند دقیقه پس از آسیب اولیه شروع می‌شود و هفته‌ها یا ماه‌ها ادامه دارد و باعث آسیب تدریجی بافت نخاع در اطراف محل ضایعه می‌شود. مفهوم آسیب نخاعی ثانویه برای اولین بار در سال ۱۹۱۱ توسط آلفرد رجینالد آلن[5] مطرح شد. آلن هنگام مطالعه آسیب نخاعی در سگ‌ها مشاهده کرد که حذف هماتومیلیای[6] پس از آسیب نتیجه عصبی را بهبود می‌بخشد. وی فرض کرد که وجود برخی از "عوامل بیوشیمیایی" در ضایعه هموراژیک باعث آسیب بیشتر به نخاع می‌شود [۱۳]. اصطلاح آسیب ثانویه به مجموعه‌ای از پدیده‌های سلولی، مولکولی و بیوشیمیایی گفته می‌شود که به‌دنبال خود تخریبی بافت نخاع را از بین می‌برند و مانع بهبودی عصبی به دنبال آسیب نخاعی می‌شوند [۱۴].

آسیب ثانویه را می‌توان به سه مرحله حاد، تحت حاد و مزمن تقسیم کرد. مرحله حاد بلافاصله پس از آسیب نخاعی شروع می‌شود و شامل آسیب عروقی، عدم‌تعادل یونی، تجمع میانجی‌های عصبی (سمیت ناشی از تحریک بیش از حد[7])، تشکیل رادیکال‌های آزاد، ورود مقادیر بالای کلسیم،

[4] American Spinal Cord Injury Association (ASIA)

[5] Alfred Reginald Allen
[6] Hematomyelia
[7] Excitotoxicity

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

جدول ۱- مقیاس درجه‌بندی انجمن آسیب های نخاعی آمریکا

ASIA	میزان آسیب	ویژگی عملکردی
A	آسیب کامل	بدون عملکرد حسی و حرکتی
B	ناکامل حسی	حس اندک اما بدون هیچ عملکرد حرکتی
C and D	ناکامل حرکتی	آسیب ناقص حرکتی AISA D حرکت بیشتری نسبت به AISA C دارد.
E	نرمال	عملکرد حسی و حرکتی طبیعی

پراکسیداسیون لیپیدی، التهاب، ادم و مرگ سلولی نکروتیک است. با پیشرفت آسیب، مرحله تحت حاد آسیب آغاز می‌شود که شامل آپوپتوز، دمیلیناسیون آکسون‌های باقیمانده، تخریب والرین، دژنراسیون رو به عقب آکسونی[8]، و تشکیل اسکار گلیال در اطراف محل آسیب است. تغییرات در مرحله مزمن آسیب شامل تشکیل یک حفره کیستیک، دژنراسیون رو به عقب و پیش‌رونده آکسونی و بزرگ و بالغشدن اسکار گلیال است [۱۴]. در ادامه، مراحل اصلی آسیب ثانویه را که در فیزیوپاتولوژی آسیب نخاعی نقش دارند، مرور خواهیم کرد.

۲-۱- آسیب عروقی و ایسکمی بافت نخاع

اختلال عروقی نخاع و کاهش خون رسانی از پیامدهای اولیه آسیب نخاعی است. عروق بزرگتر مانند شریان قدامی ستون فقرات معمولاً دست نخورده باقی می‌مانند، در حالی که پارگی عروق کوچکتر که در معرض آسیب‌های ضربه‌ای هستند، منجر به تراوش لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز خون می‌شود. افزایش فشار بافتی در نخاع آسیب‌دیده و وازواسپاسم ناشی از خونریزی در عروق سالم، جریان خون به نخاع را بیشتر مختل می‌کند [۱۶، ۱۵]. در مدل‌های آسیب نخاعی موش سفید آزمایشگاهی[9] و میمون، در چند ساعت اول پس از آسیب، کاهش تدریجی جریان خون در مرکز ضایعه وجود دارد که تا ۲۴ ساعت پایین باقی می‌ماند [۱۷]. ماده خاکستری در مقایسه با ماده سفید بیشتر در معرض آسیب ایسکمیک قرار دارد زیرا تراکم بسترهای مویرگی در ماده خاکستری پنج برابر بیشتر بوده است. خونریزی و ایسکمی در نهایت منجر به مرگ سلول و تخریب بافت از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله کمبود اکسیژن، از دست رفتن آدنوزین تری فسفات[10]، عدم تعادل یونی، تشکیل رادیکال‌های آزاد و مرگ سلولی می‌شود. نکروز سلولی و انتشار محتوای سیتوپلاسمی باعث افزایش سطح گلوتامات خارج سلولی می‌شود که باعث بروز سمیت ناشی از گلوتامات می‌شود. علاوه‌براین، برقراری مجدد جریان خون در بافت ایسکمیک منجر به آسیب بیشتر ازطریق تولید رادیکال‌های آزاد و پاسخ التهابی می‌شود [۱۹، ۱۸].

۲-۲- عدم تعادل یونی، آسیب اکسیداتیو وسمیت تحریک بیش از حد عصبی

چند دقیقه پس از آسیب نخاعی اولیه، رخدادهایی چون آسیب مستقیم سلولی و ایسکمی/هیپوکسی باعث افزایش قابل‌توجه گلوتامات خارج سلولی،(میانجی عصبی اصلی تحریکی) در سیستم عصبی مرکزی می شود [۱۴]. گلوتامات به گیرنده‌های یونوتروپیک (NMDA[11]، AMPA[12]) و گیرنده‌های کاینیت[13] و همچنین گیرنده‌های متابوتروپیک متصل می‌شود و منجر به ورود مقادیر بالای کلسیم به داخل سلول‌ها می‌شود. اثر گلوتامات فقط به سلول‌های عصبی محدود نبوده و با اتصال به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های گلیال و اندوتلیال گستره وسیعی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲۰]. ازسوی‌دیگر با افزایش سطح کلسیم درون سلولی، آستروسیت‌ها می‌توانند گلوتامات اضافی را به خارج از سلول رها کنند. کاهش توانایی آستروسیت‌های فعال شده برای جذب مجدد گلوتامات از فضای بینابینی به دلیل پراکسیداسیون لیپیدها منجر به تجمع بیشتر گلوتامات در محیط آسیب نخاعی می‌شود [۱۵]. براساس مطالعه پانتر[14] و همکارانش، افزایش گلوتامات در ۲۰-۳۰ دقیقه اول پس از آسیب نخاعی مشاهده شده و پس از ۶۰ دقیقه به

[8] Dieback
[9] Rat
[10] Adenosine triphosphate (ATP)

[11] N-methyl-D-aspartate (NMDA)
[12] α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)
[13] Kainate
[14] Panter

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

سطح پایه برمی‌گردد [۲۱]. در ماده سفید، مسمومیت ناشی از تحریک گلوتامات به واسطه ی بروز عدم تعادل یونی در ماده سفید ایجاد می‌شود، اما در ماده خاکستری، این فرایند تا حد زیادی با فعالیت گیرنده‌های NMDA مرتبط است [۲۲]. در موش سفید آزمایشگاهی، به نظر می رسد فعال شدن گیرنده‌های NMDA و درنتیجه اضافه بار کلسیم باعث القاء مسیرهای آپوپتوتیک ذاتی[۱۵] در سلول‌های عصبی و الیگودندروسیت‌ها و در ادامه مرگ سلول در هفته اول آسیب نخاعی شود [۲۳]. تجویز MK-801[۱۶] (آنتاگونیست گیرنده NMDA)، در فاصله زمانی اندکی پس از آسیب نخاعی، با بهبود عملکرد و کاهش ادم همراه بوده است [۲۴]. در سلول‌های عصبی، در طی مسمومیت با تحریک ناشی از گلوتامات، فعالیت بیش از حد گیرنده NMDA منجر به اضافه‌بار کلسیم در میتوکندری می شودکه این خود می‌تواند باعث مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) یا نکروز شود. میتوکندری نقشی اساسی در مرگ عصبی وابسته به کلسیم دارد. اندکی پس از آسیب نخاعی، کلسیم وارد میتوکندری می‌شود [۲۶، ۲۵]. تجمع کلسیم در میتوکندری، مانع تنفس میتوکندری و در نتیجه کاهش ATP و وقفه فعالیت پمپ Na^+/K^+ ATPase و نهایتا افزایش سدیم داخل سلولی می‌شود [۲۷]. علاوه بر این، مقدار بیش از حد، سدیم درون سلولی فعالیت پمپ تعویض‌کننده کلسیم/سدیم را معکوس نموده که در نتیجه ورود بیشتر مقادیر بالایی از کلسیم را به همراه خواهد داشت. دپولاریزاسیون سلولی، کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را فعال می‌کند و ورود یون کلر و آب به همراه Na^+ باعث تورم و ادم سلولی می‌شود [۲۸]. افزایش غلظت سدیم بیش از حد فعالیت پمپ تعویض Na^+/H را زیاد کرده که باعث افزایش H^+ داخل‌سلولی، اسیدوز سلولی افزایش نفوذپذیری غشاء به یون کلسیم می‌شود که این موضوع عدم تعادل یونی ناشی از آسیب را تشدید می‌کند [۲۹]. آکسون‌ها به‌دلیل غلظت بالای کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در گره‌های رانویه، بیشتر در معرض آسیب‌های ناشی از عدم‌تعادل یونی قرار دارند [۱۴]. بر اساس گزارشات، تجویز یک مسدودکننده کانال سدیم مانند ریلوزول[۱۷] از اثرات گلوتامات جلوگیری می‌کند و موجب کاهش آسیب بافتی و بهبود عملکرد پس از آسیب نخاعی می‌شود. این اثر نشان می‌دهد که سدیم یک عامل اصلی در مکانیسم ایجاد آسیب ثانویه نخاعی است [۳۰].

آسیب نخاعی هم‌چنین باعث تولید رادیکال‌های آزاد و اکسید نیتریک[۱۸] می‌گردد. ورود کلسیم بیش از حد به میتوکندری باعث فعال شدن NADPH[۱۹] اکسیداز (NOX)[۲۰] و تولید سوپراکسید توسط زنجیره انتقال الکترون (ETC)[۲۱] می‌شود. گونه‌های اکسیژن فعال و نیتروژن (ROS [۲۲]و RNS)[۲۳] (RNS)[۲۳] تولیدشده توسط فعالیت NOX و ETC باعث فعال شدن آنزیم پلیADP پلیمراز (PARP)[۲۴] می‌گردد که باعث ازبین‌رفتن NAD^+ و نقص در گلیکولیز، کاهش ATP و مرگ سلولی می شود. علاوه بر این، فعالیت PARP، باعث آزادشدن فاکتور القاء کننده آپوپتوز[۲۵] از میتوکندری شده و مرگ سلولی را القاء می‌کند [۲۶].

ازطرف‌دیگر، اسیدوز ناشی از آسیب نخاعی منجر به آزادسازی آهن داخل سلول از فریتین و ترانسفرین می‌شود. اکسیداسیون خود به خود Fe^{2+} به Fe^{3+} باعث ایجاد بیشتر رادیکال‌های سوپراکسید می‌شود. پس از آن، واکنش بین Fe^{3+} و پراکسید هیدروژن باعث تولید رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار واکنش‌پذیر می‌شود. ROS و RNS حاصل با لیپیدها در غشای سلول واکنش نشان می‌دهد [۳۱، ۱۵]. از آنجایی که رادیکال‌های آزاد مدت کوتاهی باقی می‌مانند و ارزیابی آن‌ها دشوار است، اندازه‌گیری فعالیت و محصولات نهایی آن‌ها مانند مالون دی آلدئید (MDA)[۲۶] که نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی است، به دنبال آسیب نخاعی قابل اطمینان‌تر است. شواهد موجود نشان می دهد که سطح MDA در طول ۱ ساعت و تا یک هفته پس از آسیب نخاعی افزایش می‌یابد [۳۲].

اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب ثانویه به‌دنبال آسیب نخاعی است. پراکسیداسیون لیپیدها هنگامی شروع می‌شود که مولکول‌های ROS با

[15] Intrinsic apoptotic
[16] MK-801
[17] Riluzole

[18] Nitric oxide (NO)
[19] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)
[20] NADPH oxidase (NOX)
[21] Electron transport chain (ETC)
[22] Reactive oxygen species (ROS)
[23] Reactive nitrogen species (RNS)
[24] Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)
[25] Apoptosis inducing factor (AIF)
[26] Malondialdehyde (MDA)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

اسیدهای چرب اشباع نشده در غشای سلول واکنش نشان داده و لیپیدهای واکنشی را تولید می‌کنند که پس از واکنش با رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، رادیکال‌های لیپید پراکسید را تشکیل می‌دهند. هر رادیکال لیپید پراکسید می‌تواند با یک اسید چرب مجاور واکنش داده، آن را به یک لیپید فعال تبدیل و یک واکنش زنجیره ای آغاز کند که تا زمانی که دیگر لیپیدهای اشباع نشده در دسترس نباشد، ادامه می‌یابد. محصولات نهایی این مرحله پراکسیداسیون لیپیدی، ۴- هیدروکسی ۲- نوننال[27] و ۲-پروپنال[28] است که برای سلول‌ها بسیار سمی است. پراکسیداسیون لیپیدها نیز یکی از دلایل اصلی عدم تعادل یونی از طریق غشاهای سلولی مانند غشای سیتوپلاسمی و شبکه آندوپلاسمی است [۳۳]. علاوه‌براین، پراکسیداسیون لیپید منجر به اختلال عملکرد پمپ Na^+/K^+ ATPase می شود که اضافه بار سدیم داخل سلولی را تشدید می‌کند. علاوه بر پراکسیداسیون چربی‌ها با ROS، اسیدهای آمینه نیز در معرض آسیب اکسیداتیو مرتبط با RNS به دنبال آسیب نخاعی هستند. مولکول‌های RNS (حاوی ONOO–) می‌توانند باقیمانده اسید آمینه تیروزین را نیتراته کرده و ۳-نیتروتیروزین (3-NT)[29] تشکیل دهند. اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها به دنبال آسیب نخاعی پیامدهای زیانباری در سطح سلولی از جمله نارسایی تنفسی و متابولیکی میتوکندری و همچنین تغییر DNA دارد که درنهایت منجر به مرگ سلول می‌شود [۳۴]. متیل پردنیزولون[30] یک کورتیکواستروئید و رایج‌ترین داروی تجویزی در درمان آسیب نخاعی است که علاوه بر اثر ضدالتهابی ، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و ازطرفی با کاهش هجوم کلسیم و کاهش پراکسیداسیون چربی، جریان خون نخاع را افزایش می‌دهد [۳۵].

۳-۲- مرگ سلولی به دنبال آسیب نخاعی

مرگ سلولی یک رویداد مهم در مکانیسم‌های آسیب ثانویه است که پس از آسیب نخاعی بر سلول‌های عصبی و گلیا تأثیر می‌گذارد. مرگ سلول می‌تواند با مکانیسم‌های متعدد و در پاسخ به واسطه‌های مختلف ناشی از آسیب رخ دهد. نکروز و آپوپتوز در اصل به عنوان دو مکانیسم اصلی مرگ سلولی به دنبال آسیب نخاعی شناخته شدند [۳۶]. به‌دنبال آسیب نخاعی، سلول‌های عصبی و گلیال در اثر آسیب مکانیکی ناشی از آسیب اولیه که تا مراحل حاد و تحت حاد نیز ادامه دارد، از طریق نکروز می‌میرند. نکروز سلولی به دلایل زیادی از جمله تجمع مواد سمی خون، سمیت ناشی از تحریک بیش‌ازحد با گلوتامات و عدم تعادل یونی، کاهش ATP، انتشار سیتوکین‌های پیش‌برنده پیش‌التهابی توسط نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد اتفاق می‌افتد [۳۷].

آپوپتوز بعد از آسیب نخاعی اصلی‌ترین مکانیسم برای مرگ سلولی است. آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که در عرض چند ساعت پس از آسیب اولیه شروع می‌شود. در روند آپوپتوز، سلول کوچک می‌شود و در نهایت بدون ایجاد پاسخ التهابی، فاگوسیته می‌شود. به‌طورمعمول آپوپتوز در نواحی دورتر از محل آسیب و به‌صورت تاخیری رخ می‌دهد و بیشتر روی الیگودندروسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. در آسیب نخاعی در موش سفید آزمایشگاهی، آپوپتوز از ۴ ساعت پس از آسیب شروع شده و طی۷ روز به اوج خود می‌رسد [۳۹، ۳۸]. در محل آسیب اکثر الیگودندروسیت‌ها ظرف ۷ روز پس از آسیب نخاعی از بین می‌روند. با این حال، آپوپتوز می‌تواند برای هفته‌ها پس از آسیب نخاعی با روند آهسته‌تری ادامه دارد [۴۰]. سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت نیز دچار آپوپتوز می‌شوند. در آسیب نخاعی، آپوپتوز در درجه اول ناشی از هجوم مقادیر بالای کلسیم ناشی از آسیب است که کاسپازها و کالپین (آنزیم‌هایی که در تجزیه پروتئین‌های سلولی نقش دارند) را فعال می‌کند [۱۴]. علاوه‌براین، اعتقاد بر این است که مرگ نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها در مناطق دور از مرکز ضایعه می‌تواند از طریق سیتوکین‌هایی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا[31]، آسیب رادیکال‌های آزاد و سمیت ناشی از تحریک ایجاد شود چرا که، کلسیم رها شده از سلول‌های آسیب دیده در محل ضایعه به سختی به این مناطق دور دست می‌رسد.

آسیب نخاعی همچنین منجر به یک اتوفاژی نامنظم می‌شود. به‌طورمعمول، اتوفاژی با کمک به چرخه پروتئین‌ها و اندامک‌ها، نقش مهمی در حفظ هومئوستاز سلول‌ها دارد. در اتوفاژی، سلول‌ها از طریق مکانیسم وابسته به لیزوزومی، پروتئین‌ها و اندامک‌های سیتوپلاسمی مضر، معیوب یا

[27] 4-hydroxy-2-nonenal
[28] 2-propenal
[29] 3-Nitrotyrosine
[30] Methylprednisolone
[31] Tumour necrosis factor α (TNF-α)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

غیرضروری را تخریب می‌کنند. روند اتوفاژی با تشکیل اتوفاگوزوم در اطراف پروتئین‌ها و اندامک‌هایی که برای اتوفاژی برچسب‌گذاری شده‌اند شروع می‌شود. در مرحله بعدی، هم‌جوشی فاگوزوم با لیزوزوم، یک اتولیزوم تشکیل می‌دهد که روند بازیافت را آغاز می‌کند. در پاسخ به آسیب سلول و استرس شبکه آندوپلاسمی، اتوفاژی فعال‌شده و با از بین بردن پروتئین‌های سمی و میتوکندری آسیب دیده باعث زنده ماندن سلول می‌شود [۴۱].

٤-۲- اسکار گلیالی

متعاقب آسیب نخاعی یک بافت اسکار گلیالی در اطراف مرکز آسیب تشکیل می‌شود. آستروسیت‌های فعال شده نقش اصلی را تشکیل اسکار گلیال دارند. سلول‌های تشکیل‌دهنده اسکار یک منطقه سلولی و بیوشیمیایی ناهمگن را در داخل و اطراف ضایعه ایجاد می‌کند [۴۲]. سلول‌های التهابی با تولید سیتوکین‌ها (به‌عنوان‌مثال، اینترلوکین‌های IL-1β و IL-6)[۳۲] و کموکاین‌ها و آنزیم‌هایی که سلول‌های گلیال را فعال می‌کنند و یا سدخونی-نخاعی را مختل می‌کنند، به روند فعال‌شدن گلیال و تشکیل اسکار کمک می‌کنند [۴۳]. میکروگلیا/ماکروفاژهای فعال آنزیم‌های پروتئولیتیکی مانند متالوپروتئینازهای ماتریس(MMP)[۳۳] را تولید می‌کنند که باعث نفوذپذیری بیشتر عروق و اختلال بیشتر در سدخونی-نخاعی می‌شوند [۴۴]. مهار آنزیم‌های باعث بهبود حفاظت نورونی و بهبود عملکرد در مدل‌های حیوانی آسیب نخاعی می شود. علاوه برسلول‌های گلیالی، فیبروبلاست ها، پیش‌سازها و سلول‌های اپندیمال نیز در ساختار اسکار گلیال وجود دارند. فیبروبلاست‌ها به تولید فیبرونکتین، کلاژن و لامینین در ماتریکس خارج‌سلولی نخاع آسیب دیده کمک می‌کنند. ردیابی این سلول‌ها نشان داده است که سلول‌های اطراف عروق و فیبروبلاست‌ها به محل آسیب مهاجرت کرده و یک هسته فیبروتیک درمحل زخم تشکیل می‌دهند که طی ۲ هفته پس از آسیب، بالغ می‌شود. در اسکار گلیال بالغ، میکروگلیا/ماکروفاژهای فعال داخلی‌ترین قسمت نزدیک به مرکز آسیب را اشغال می‌کنند درحالی‌که آستروسیت‌های واکنشی در محل دورتری قرار دارند و یک سد سلولی تشکیل می‌دهند [۴۳]. در انسان، اسکار گلیال در اولین ساعات پس از آسیب نخاعی شروع به شکل‌گیری می‌کند که مدت‌ها بعد از آن باقی می‌ماند [۴۵]. به‌طوری‌که وجود اسکار گلیال تا ۴۲ سال پس از آسیب در نخاع انسان آسیب دیده گزارش شده است [۴۳].

چنان که در بالا بیان شد، آستروسیت‌های فعال نقش اصلی را در تشکیل اسکار گلیال به‌عهده دارند. به‌دنبال آسیب، آستروسیت‌ها بیان پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال[۳۴]، نستین[۳۵] و وایمنتین[۳۶] را افزایش می‌دهند و دچار هیپرتروفی می‌شوند. آستروسیت‌های واکنشی تکثیر شده و به محل آسیب می‌روند و شبکه‌ای مانند ساختارهای رشته ای درهم تنیده در اطراف مرکز آسیب ایجاد می‌کنند. نشان داده شده است که اسکار گلیال آستروسیتی مانند یک سد محافظتی از گسترش سلول‌های ایمنی نفوذی[۳۷] به بخش‌های مجاور جلوگیری می‌کند. آستروگلیوز واکنشی نیز برای بازسازی سد خونی-مغزی ضروری است و مهار این روند منجر به تشدید نفوذ لکوسیت‌ها، مرگ سلولی، آسیب به میلین و کاهش بهبود عملکرد می‌شود. علی رغم نقش محافظتی اسکار گلیال آستروسیتیکی در مرحله حاد آسیب نخاعی، تکامل و تداوم آن در مراحل تحت حاد و مزمن آسیب عامل مهارکننده قوی برای ترمیم و بازسازی نخاع می‌باشد. بنابراین، دستکاری اسکار آستروسیتیکی به عنوان یک استراتژی درمانی امیدبخش، دردرمان آسیب نخاعی دنبال می‌شود [۴۶]. مینوسیکلین[۳۸] به‌عنوان یک عامل نوروپروتکتیو با تعدیل عملکرد میکروگلیا، نوتروفیل‌ها ،ماکروفاژها و سایتوکین‌های ترشح‌کننده آن‌ها مانند اینترلوکین‌ها و TNF-α، نقش ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند. این ترکیب همچنین سطح سایتوکاین‌های ضدالتهابی را تنظیم نموده و با جلوگیری از التهاب عصبی و مرگ سلولی [۳۵] می‌تواند به‌عنوان یکی از درمان‌های احتمالی آسیب نخاعی محسوب گردد.

همچنین اثرات ضدالتهابی، ضدآپوپتوزی و آنتی‌اکسیدانتی ترکیبات طبیعی نظیر آستازانتین و پلی فنول‌های طبیعی (چای سبز، زردچوبه، کورکومین، رزماری، زیتون، و غیره) به خوبی در مطالعات حیوانی گزارش شده است [۴۱]. پیوند سلولی نیز

[32] Interleukin (IL)
[33] Matrix metalloproteinas (MMP)

[34] Glial fibrillary acidic protein (GFAP)
[35] Nestin
[36] Vimentin
[37] Infiltrating
[38] Minocycline

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

یکی از امیدوارکننده‌ترین راهبردهای درمانی برای آسیب نخاعی در نظر گرفته می‌شود [۳۵].

استراتژی‌های درمانی متناسب با مرحله آسیب نخاعی متفاوت است. اگر آسیب نخاعی در مرحله حاد باشد، درمان‌های مبتنی بر دارو توصیه می‌شود و اگر در مرحله پیشرفته‌تر باشد، درمان پیشنهادی شامل استفاده از سلول‌های عصبی و یا عوامل نوروتروفیک می‌باشد [۴۷]. درمجموع، علیرغم پیشرفت چشمگیر در زمینه درمان، هنوز درمان مناسبی برای آسیب نخاعی وجود ندارد. لذا نیاز به شناخت بهتر مکانیسم‌های مسئول در مراحل مختلف آسیب و پیشرفت آن و نیز پاتوبیولوژی آسیب نخاعی وجود دارد. جهت درک بهتر این مکانیسم ها، مدل‌های حیوانی گوناگونی ارائه شده است، هر کدام از این مدل‌ها در تطبیق با آسیب نخاعی انسان، دارای معایب و مزایایی هستند که در ادامه این مقاله به آن‌ها پرداخته می‌شود.

موقعیت آناتومیکی و محل آسیب

بین آسیب نخاعی در مدل تجربی و بالینی تفاوت‌هایی وجود دارد. در هر دو نوع آسیب نخاعی تجربی و بالینی، کوفتگی و ایجاد فشار بر روی بافت نخاع متداول است. با این حال، در مدل‌های آسیب در حیوانات آزمایشگاهی، این آسیب اغلب در ناحیه پشتی و قسمت سینه ای ایجاد می‌شوند، درحالی‌که بیشتر آسیب‌های بالینی در نخاع انسان در ناحیه قدامی و گردنی نخاع رخ می‌دهد. آسیب نخاعی در انسان بیشتر بر شریان قدامی ستون فقرات تأثیر می‌گذارد که سه چهارم بافت طناب نخاعی را تأمین می‌کند، در حالی که در آسیب نخاعی تجربی بیشتر شریان‌های پشتی تحت تأثیر قرار می‌گیرند [۵۰-۴۸].

مدل‌های حیوانی آسیب نخاعی

حیوانات آزمایشگاهی که تاکنون برای مطالعه آسیب نخاعی استفاده شده است، به‌طورعمده شامل جوندگان سگ، خرگوش، خوک و پستانداران بزرگتر، به ویژه پریمات‌ها می‌باشند که به لحاظ اندازه، نوروآناتومی و فیزیولوژی به انسان نزدیک هستند [۵۱، ۵۰]. هر چقدر جثه حیوان آزمایشگاهی بزرگتر باشد، بستر تحقیقاتی مناسب‌تری برای معرفی اثر بخشی داروها، کشف و نوآوری مهندسی زیستی، مطالعات الکتروفیزیولوژیک و توان بخشی فراهم می‌گردد. استفاده از جوندگان به‌عنوان مدل آسیب نخاعی مزایای بی‌شماری دارد. از جمله این که این حیوانات کوچک نسبتاً ارزان هستند و برای نگهداری آن‌ها نیاز به امکانات محدودی است که به‌راحتی در اکثر مراکز تحقیقاتی در دسترس پژوهشگران قرار دارد. تغییرات ژنتیکی را به‌سادگی می‌توان در این حیوانات ایجاد کرد. مدل‌های جوندگان امکان درک نحوه تغییر مدارهای عصبی پس از آسیب نخاعی و چگونگی بهبودی را فراهم می‌کند.

بنا به دلایل پیشگفت، قبل از شروع آزمایش‌های طولانی و گران قیمت بالینی، یک مدل حیوانی آسیب نخاعی که حد واسط خصوصیات و مدل جوندگان و آسیب نخاعی انسان باشد، منبع تحقیقاتی ارزشمندی برای ارزیابی پیش بالینی درمان‌های جدید خواهد بود. مدل حیوانی ایده‌آل باید شرایط زیر را داشته باشد: (۱) آسیبی را شبیه‌سازی کند که شبیه آسیب نخاعی بالینی است. (۲) کنترل شده ، قابل تکرار و پایدار باشد. (۳) تکنیک اجرای آن ساده و مطالعه آن آسان باشد. (۴) تجهیزات مورد استفاده برای ساخت مدل ساده باشند.

مدل‌های حیوانی آسیب نخاعی متنوع بوده و شامل مدل آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد نخاع، آسیب تروماتیک نخاع، آسیب نخاعی ناشی از عامل فتوشیمیایی، مدل قطع عرضی بافت نخاع به صورت کامل و یا نیمه‌کامل می باشد. مدل آسیب نخاعی ناشی از کوفتگی و اعمال فشار بر روی بافت در مدل‌های بالینی آسیب نخاعی در انسان بیشتر مشاهده می‌شود. برخی از این مدل‌ها برای بررسی مکانیسم‌های فیزیوپاتولوژیکی و برخی دیگر برای بررسی روش‌های مهندسی بافت و بازسازی نخاع استفاده می‌شوند [۵۱، ۵۰] (شکل ۱).

۱. مدل آسیب نخاعی اعمال ضربه با وزنه (Contusion)

در انسان، عمده‌ترین علت آسیب به نخاع، سقوط از ارتفاع یا ضربه فیزیکی است که ستون مهره‌ها را خرد می‌کند و قسمت‌های استخوانی باعث فشرده‌سازی بیشتر نخاع می‌شود [۵۲]. در حیوانات آزمایشگاهی، این نوع آسیب، برای اولین بار در سال ۱۹۱۱ با استفاده از انداختن وزنه بر بافت نخاع ایجاد شد [۱۳] و بعداً این روش به‌عنوان یک مدل آزمایشی استاندارد آسیب کوفتگی نخاع[39] درنظر گرفته شد. این مدل آسیب نخاعی را می‌توان با کمک دستگاه‌های مختلف ایجاد کرد.

[39] Contusion

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

یکی از روش های ایجاد این مدل، واردآوردن ضربه با استفاده از پرتاب وزنه توسط NYU MASCIS[40] است که اولین بار در سال ۱۹۹۲ معرفی شد [۵۳]. ضربه NYU به‌وسیله یک میله فلزی ۱۰ گرمی از یک ارتفاع خاص بروی نخاع ایجاد شد. با تغییر ارتفاع میله می‌توان شدت ضربه و در نتیجه آسیب وارده را تغییر داد. پارامترهایی مانند زمان، سرعت اعمال ضربه و پاسخ بیومکانیکی بافت را می‌توان برای تجزیه و تحلیل ثبت کرد. از معایب این روش عدم‌کنترل ضربه برگشتی[41] است که می‌تواند تأثیرات متعددی ایجاد کند [۵۴]. مدل دیگر استفاده از ایمپکتورهای(Infinite Horizon (IH[42] است که با استفاده از موتورهای مرحله‌ای نیرو را بهتر می‌توان کنترل نمود و از ضربه برگشتی هم جلوگیری می‌شود. با استفاده از یک نرم‌افزار و برنامه کامپیوتری نیروی وارده به نخاع تنظیم شده و پس از انتقال نیروی دلخواه، بلافاصله میله فلزی توسط برنامه کامپیوتر برداشته می‌شود. با ایمپکتور IH می‌توان نیرو را در سطوح مختلف تنظیم کرد تا آسیب نخاعی خفیف، متوسط و شدید در حیوان آزمایشگاهی ایجاد شود. یکی از محدودیت‌های موجود در استفاده از این دستگاه، عدم اطمینان از عملکرد گیره‌های دستگاه در محکم نگه‌داشتن ستون فقرات در هنگام ضربه است که می‌تواند باعث آسیب بافت پارانشیمی و نقص عصبی شود [۵۴]. از دیگر انواع ایمپکتورها می‌توان به مدل ایمپکتور دانشگاه ایالتی اوهایو (OSU)[43] که یک ایمپکتور الکترومغناطیسی با کامپیوتر است اشاره نمود که به‌صورت الکترومغناطیسی کنترل می‌شود و بنابراین از ضربات متعدد جلوگیری می‌شود. بااین‌حال، به‌دلیل عدم‌توانایی تعیین دقیق نقطه تماس اولیه با نخاع ناشی از جابجایی مایع نخاعی CSF[44] استفاده از این دستگاه، محدود شده است. علیرغم محدودیت‌های فوق الذکر، تا به امروز از دستگاه‌های NYU MASCIS ، IH و OSU به‌طور گسترده و موفقیت‌آمیز برای القای آسیب نخاعی استفاده شده است. این دستگاه‌ها برای ایجاد مدل در تمامی حیوانات کوچک و بزرگ مانند جوندگان (رت و مایس)، گربه و خوک در دسترس است [۵۵، ۵۴].

[40] New York University, Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study (NYU MASCIS)
[41] Weight bounce
[42] Infinite Horizon (IH)
[43] Ohio State University (OSU)
[44] Cerebrospinal fluid (CSF)

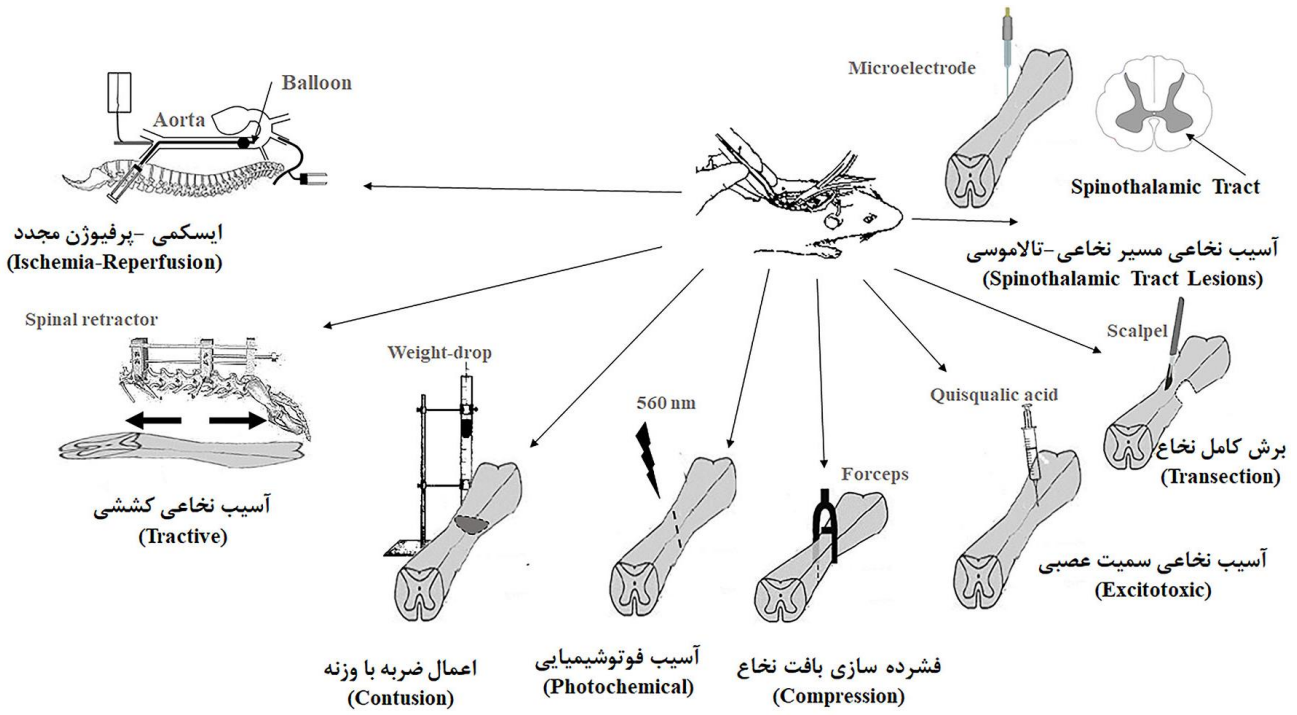
۲. مدل آسیب ناشی از فشرده سازی بافت نخاع (Compressive)

در مدل‌های آسیب نخاعی فشاری، فشار وارده معمولاً با گیره اعمال می‌گردد، اما آسیب‌های پنس کالیبره‌شده (فورسپس) و بالون (جایی که یک بالون کوچک به کانال نخاع وارد می‌شود و برای ایجاد فشار بر نخاع منبسط می‌شود) و بستن نخاع (استراپینگ stripping) نیز استفاده شده است.

فشرده‌سازی با کلیپس که متداول‌ترین مدل ایجاد فشرده‌سازی آسیب نخاعی است، اولین بار توسط ریولین[45] و تاتور[46] در سال ۱۹۷۸ معرفی شد [۵۶]. دراین‌مدل، به‌دنبال لامینکتومی، یک کلیپ آنوریسم اصلاح‌شده با یک نیروی کالیبره‌شده برای مدت زمان مشخصی (معمولاً ۱ دقیقه) به نخاع اعمال می‌شود تا آسیب فشاری ایجاد شود. شدت آسیب را می‌توان با تنظیم نیروی گیره و مدت زمان فشرده‌سازی کالیبره و اصلاح کرد [۵۴]. به‌عنوان‌مثال، استفاده از یک گیره ۵۰ گرمی به مدت ۱ دقیقه به‌طورمعمول یک آسیب نخاعی شدید ایجاد می‌کند، درحالی‌که یک گیره ۳۵ گرمی با همان مدت زمان، آسیب‌دیدگی متوسط ایجاد می‌کند [۵۷]. کلیپ‌های آنوریسم در ابتدا برای استفاده در آسیب نخاعی موش سفید آزمایشگاهی طراحی شده بودند، بااین‌حال، در سال‌های اخیر کلیپس‌های کوچکتر و بزرگتری ساخته شده است تا بتواند از آن در موش سوری [۵۸] و خوک [۵۹] استفاده کرد. مدل فشرده‌سازی کلیپس در مقایسه با مدل‌های کوفتگی مزایای مختلفی دارد. این روش هزینه کمتری دارد و انجام آن آسان‌تر است [۵۴]. نکته مهم آن که، برخلاف آسیب ضربه‌ای که کوفتگی فقط در ناحیه پشتی نخاع اعمال می‌شود، مدل فشرده‌سازی با کلیپس، کوفتگی و فشرده‌سازی را همزمان درناحیه پشتی و شکمی اعمال می‌کند. ازاین‌رو، مدل فشرده-سازی با کلیپس شباهت بیشتری با الگوی آسیب نخاعی در انسان دارد، که در درجه اول ناشی از دررفتگی و شکستگی‌های مهره‌ها است [۵۷]. علیرغم این مزیت‌ها، در مدل فشرده‌سازی با کلیپس، متغیرهایی مانند سرعت بسته‌شدن کلیپس و نیروی واقعی وارده بر بافت نخاع دقیقاً قابل اندازه‌گیری نیست [۵۴]. از اعمال نیروی فشار با پنس کالیبره‌شده نیز برای القای SCI در جوندگان استفاده شده است.

[45] Rivlin
[46] Tator

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]



شکل ۱- مدل‌های آسیب نخاعی.

این مدل اعمال فشار ساده و ارزان برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ برای القای آسیب نخاعی در خوکچه هندی مورد استفاده قرار گرفت [۶۰].

نوع دیگر مدل فشرده‌سازی، مدل استفاده از بالون است که به‌طور گسترده در پستانداران و حیوانات بزرگتر مانند سگ و گربه استفاده شده است [۵۴]. در این مدل، یک کاتتر با بالون بادی در فضای اپیدورال یا ساب دورال قرار داده می‌شود. افزایش حجم بالون با هوا یا نمک در مدت زمان مشخص، آسیب نخاعی را ایجاد می‌کند. به‌طورکلی، محدودیت و اشکال تمام مدل‌های فشرده سازی (کلیپس، پنس و بالون) عدم قابلیت اندازه‌گیری سرعت و مقدار نیرو است [۶۱].

روش دیگر ایجاد آسیب نخاعی، بستن نخاع (مدل SC-Strapper)[47] است که برای بستن از دستگاه مکانیکی استفاده می‌شود. در این روش از یک سوزن جراحی متصل به نخ بخیه استفاده می‌شود. با کمک سوزن و بدون برداشتن مهره، نخ بخیه در اطراف سطح خاصی از نخاع در فضای اپیدورال پیچیده می‌شود. فشرده‌سازی به مدت ۱ دقیقه اعمال می‌شود. این یک روش غیرتهاجمی است و با خطر عفونت کمتری همراه است [۶۲].

به‌طورکلی، در حالی که مدل‌های حیوانی موجود همه جنبه‌های بالینی SCI انسان را تامین نمی‌کند، مدل‌های فشرده‌سازی و کوفتگی با این‌که نمی‌تواند اطلاعات کافی در مورد رژنراسیون آکسونی که برای ارزیابی عملکرد اندام ضروری است فراهم کنند، به‌عنوان مهمترین و معمولترین روش برای درک مکانیسم آسیب ثانویه و توسعه درمانی برای SCI در نظر گرفته می‌شوند [۵۴].

۳. مدل آسیب نخاعی کششی (Tractive)

برای ایجاد مدل حیوانی آسیب نخاعی کششی در موش سفید آزمایشگاهی، لیو[48] و همکاران با کمک رتراکتورهای خاص، نخاع را به‌صورت طولی تحت کشش قرار دادند [۶۳]. مدل آسیب نخاعی کششی یک مدل حیوانی قابل اطمینان برای مطالعه مکانیسم‌ها و اهداف جدید درمان آسیب نخاعی کششی است [۶۴].

٤. مدل آسیب برش کامل نخاع (Transection)

در برخی مطالعات، از برش جراحی برای قطع تمام یا

[47] SC-Strapper

[48] Liu

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

قسمتی از نخاع استفاده شده است. ایجاد این مدل نسبتاً آسان است. عموماً با استفاده از قیچی، تیغ و چاقوی جراحی ظریف انجام می‌شود. این مدل مشابهت کمتری را با آسیب نخاعی در انسان دارد، زیرا قطع کامل نخاع به ندرت اتفاق می‌افتد، لیکن به طور خاص برای مطالعه روند ترمیم و بازسازی آکسون یا تولید داربست‌های مواد بیولوژیکی[49] و اثرات ارتباط بین بخش‌های پروگزیمال و دیستال نخاع قطع شده مناسب هستند [۵۴]. به‌دلیل برش و قطع کامل ارتباط با مراکز حرکتی بالاتر، این مدل هم چنین برای مطالعه نقش موتورهای حرکتی و مدارهای حسی در بهبود حرکت متعاقب آسیب نخاعی مناسب است. از این مدل در اکثر مطالعات مربوط به بهبود حرکتی متعاقب آسیب نخاعی در موش سفید آزمایشگاهی (۶۵٪) و در گربه (۲۳٪) یا موش سوری (۱۲٪) استفاده کرده‌اند [۶۵، ۵۴].

مدل‌های ترانسکشن یک‌طرفه[50] و آسیب ستون پشتی[51] از دیگر انواع مدل‌های ترانسکشن است. این مدل‌های ترانسکشن جزئی برای بررسی پیوند عصب، پلاستیسیتی و جایی که مقایسه بین مسیرهای آسیب دیده و غیرآسیب‌دیده در همان حیوان مورد نیاز است، ارزشمند هستند [۵۴]. در مجموع، این مدل‌ها منجر به آسیب دیدگی کمتری می‌شود و اغلب با بهبودی خود به خودی همراه هستند. به‌همین‌دلیل برای مطالعه مکانیسم آسیب ثانویه، و معرفی اهداف و روش‌های درمانی چندان مناسب نیستند [۶۶].

۵. ایسکمی-پرفیوژن مجدد (Ischemia-Reperfusion)

جریان خون نخاعی نقش مهمی در حفظ عملکرد ستون فقرات دارد. آئورت‌های سینه‌ای و شکمی مسئول تامین جریان خون نخاع هستند. آسیب به نخاع ممکن است باعث کاهش یا قطع جریان خون و ایسکمی نخاع شود. ایسکمی گذرا به خودی خود باعث آسیب نخاع نمی‌شود، بلکه پرفیوژن مجدد پس از ایسکمی باعث آسیب می‌شود. این مدل‌های حیوانی از طریق انسداد آئورت با بستن آئورت نزولی و یا از طریق توراکوتومی جانبی به مدت ۳۰ دقیقه ایجاد می‌شوند. واکوئرو[52] و همکاران برای ارزیابی دقیق آسیب ایسکمیک نخاع، از کاشت اندوپروتز[53] در آئورت سینه ای-شکمی استفاده کردند [۶۷]. مدل‌های ایسکمی بیشتر جهت ارزیابی اثرات داروها و یا فاکتورهای رشد استفاده می‌شود [۶۸].

۶. ایجاد آسیب ایسکمی نخاعی به وسیله پرتوهای فوتوشیمیایی (Photochemical)

در این روش، یک رنگ حساس به نور، رز بنگال[54]، به نخاع تزریق شده و تابش نوری با طول موج ۵۶۰ نانومتر بر سطح پشتی نخاع باعث واکنش فتوشیمیایی می‌شود. این واکنش منجر به استازیس[55] عروق، ادم، انفارکتوس پارانشیم، نکروز هموراژیک ماده خاکستری و در نهایت فلج حیوان می‌گردد [۶۹]. هائو[56] و همکاران (۱۹۹۱) یک مدل آسیب نخاعی ناشی از فتوشیمیایی ایجاد کردند که در آن به موش‌های سفید آزمایشگاهی ماده به صورت داخل وریدی اریتروسین B[57] تزریق شد و مهره T10 با پرتوی لیزر به مدت یک، پنج یا ۱۰ دقیقه تحت تابش قرار گرفت. بزرگترین مزیت این روش این است که آسیب ناشی از آن ضربه مکانیکی به نخاع ایجاد نمی-کند، زیرا نیازی به لامینکتومی نیست. این روش‌ها یک واکنش فتوشیمیایی داخل عروقی را شروع کرده و منجر به آسیب نخاعی ایسکمیک می‌شود [۷۰]. ترومبوز عروقی، ناشی از یک واکنش فتوشیمیایی داخل عروق، ظرف چند روز منجر به آسیب بافت می‌شود، که"حفره ضایعه[58] نامیده می‌شود. این مدل آسیب ممکن است محیط مناسبی را برای درک بهتر مشکلات سیرنگومیلیای[59] پس از آسیب نخاعی در انسان فراهم کند [۷۱].

۷. مدل آسیب نخاعی سمیت عصبی (Excitotoxic Models)

تزریق داخل نخاعی برخی از توکسین‌های تحریکی مانند کویسکوالیک اسید[60] یا سایر اسیدهای آمینه تحریک‌کننده (گلوتامات ، N-متیل آسپارات و اسید کاینیک)، باعث ایجاد درد

[49] Biomaterial
[50] Unilateral transection or hemi-section
[51] Dorsal column lesions
[52] Vaquero
[53] Endoprosthesis
[54] Rose Bengal
[55] Stasis
[56] Hao
[57] Erythrosine B
[58] Lesion cavity
[59] Syringomyelia
[60] Quisqualic acid

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

خودبه‌خودی طولانی مدت، آلودینیای مکانیکی وهیپرآلژزی حرارتی در موش سفید آزمایشگاهی و موش سوری می‌شود [۷۳، ۷۲]. به‌دنبال تزریق، ازبین‌رفتن نورون، تشکیل کیست، فعالیت آستروسیت‌ها و التهاب رخ می‌دهد. مزیت این مدل این است که درصد حیواناتی که پس از آسیب‌دیدگی، رفتارهای مربوط به درد را نشان می‌دهند، بیشتر از مدل‌های دیگر است. آلودینیای مکانیکی القاء شده در مدل آسیب کوفتگی ۶۷٪ بود [۷۴]. درحالی‌که در مدل‌های حیوانی برانگیخته با توکسین عصبی، تقریباً ۱۰۰٪ حیوانات درجات مختلفی از حساسیت به محرک‌های مکانیکی و حرارتی را ایجاد می‌کنند [۷۳].

۸. مدل آسیب نخاعی مسیر نخاعی-تالاموسی (Spinothalamic Tract Lesions)

مسیر نخاعی-تالاموسی، مسیر اصلی درد در نخاع است. در این مدل با استفاده از میکروالکترودی از جنس تنگستن فقط در ناحیه نخاعی-تالاموسی ضایعه ای به‌صورت یک طرفه ایجاد می‌شود علیرغم آسیب یکطرفه،هایپرآلژزیای و همچنین آلودینیای دو طرفه ایجاد می‌شود که می‌تواند هفته‌ها ادامه یابد. این ویژگی‌ها شبیه آلودینیا وهایپرآلژزیایی است که در انسان‌های مبتلا به سندرم درد مرکزی متعاقب آسیب نخاعی تجربه می‌شود. بنابراین، این مدل می‌تواند به افزایش درک و فهم ما در مورد مکانیسم‌های اصلی بیولوژیکی درد متعاقب آسیب کمک کند [۷۶، ۷۵].

علی‌رغم مزیت استفاده از مدل‌های حیوانی مطرح شده در شناسایی مکانیسم آسیب نخاعی و لذا شناسایی راهکار و اهداف درمانی، واقعیت نامطلوب این است که نتایج مطالعات در مدل‌های حیوانی، نتوانسته‌اند در آزمایشات بالینی کارآیی قانع‌کننده‌ای را نشان دهند. این موضوع ممکن است به دلیل ناهمگنی آسیب نخاعی انسان و چالش‌های موجود در اندازه‌گیری عملکرد عصبی در محیط بالینی باشد. نکته مهم‌تر آن‌که، ممکن است تفاوت در اندازه، آناتومی و نوع پاسخ‌های فیزیوپاتولوژیکی به آسیب، علت عدم امکان تعمیم کامل نتایج مطالعات حیوانی در انسان مبتلا به آسیب نخاعی باشد به‌نحوی که ترجمه مستقیم نتایج حاصل از مطالعه در حیوانات به موارد بالینی درانسان به دلیل تفاوت عملکرد عصبی و تشریحی بین این دو گونه دشوار است.

نتیجه‌گیری

درک عمیق ما از مکانیسم‌های اولیه وثانویه آسیب نخاعی منجر به توسعه روش‌های مناسب درمان آسیب نخاعی می‌شود. طراحی مدل‌های حیوانی مناسب، کمک شایان توجهی به درک بهتر مسیرهای مولکولی درگیر وتدوین استراتژی‌های درمانی موثر برای آسیب‌های نخاعی می‌نماید. هیچکدام از مدل‌های حیوانی آسیب نخاعی ارائه شده تا کنون نمی‌تواند الگوی دقیق آسیب نخاعی بالینی باشد. برخی از مدل‌های حیوانی آسیب نخاعی، از جمله مدل‌های آسیب کوفتگی، فشاری، کششی، فتوشیمیایی، آسیب التهابی و مدل‌های آسیب ایسکمی-پرفیوژن بیشتر برای بررسی پاتوفیزیولوژی آسیب نخاعی استفاده شده است. در حالی که از مدل‌های آسیب نخاعی همراه با قطع بافت نخاع، معمولاً برای مهندسی بافت و بازسازی نخاع استفاده می‌شود. علیرغم مطالعات گسترده و ارائه مدل‌های مختلف، هنوز هم چند مشکل عمده در درک آسیب نخاعی وجود دارد که عبارتند از: (۱) فقدان هماهنگی و شباهت کافی آناتومیکی و فیزیوپاتولوژی بین آسیب نخاعی تجربی و آسیب نخاعی بالینی (۲) عدم همخوانی پاتوبیولوژی آسیب نخاعی بین گونه‌ها و نژادهای مختلف (۳) مشکل در تفسیر نتایج اندازه‌گیری شده در حیوانات. در هنگام انتخاب مدل حیوانی مناسب برای حل مشکلات خاص پژوهشی، لازم است عوامل مختلفی چون نوع حیوان، سن، اندازه و جنسیت حیوانات و امکان ارزیابی عملکرد حسی و حرکتی آن‌ها در نظر گرفته شود. نیاز به پژوهش‌های بیشتر درخصوص استانداردسازی گونه و نژادهای مناسب حیوانی برای آسیب نخاعی و جود دارد. فراهم‌سازی شرایط محیطی مناسب می‌تواند برخی از مشکلات مربوط به انجام و تفسیر آزمون‌های رفتاری را کاهش داده و به بهبود مقایسه بین مطالعات منجر شود. استانداردسازی روش‌های آزمایشگاهی برای گونه‌ها و نژادهای مختلف نیز ممکن است اختلاف بین پارامترهای بیوشیمیایی نخاع طبیعی و آسیب دیده را کاهش دهد.

ملاحظات مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.ع.: طراحی و نگارش؛ م.ج.: طراحی، نظارت و ویرایش.

فهرست منابع

[1] Kang Y, Ding H, Zhou H, Wei Z, Liu L, Pan D, Feng S, Epidemiology of worldwide spinal cord injury: a literature review. ***J Neurorestoratology*** 6 (2018) 1-9.

[2] Haddadi K, Yosefzadeh F, Epidemiology of traumatic spinal injury in north of iran: a prospective study. ***Iran J Neurosurg*** 1 (2016) 11-14.

[3] Chen Y, Tang Y, Vogel L, DeVivo M, Causes of spinal cord injury. ***Top Spinal Cord Inj Rehabil*** 19 (2013) 1-8.

[4] Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG, Assessment and management of acute spinal cord injury: from point of injury to rehabilitation. ***J Spinal Cord Med*** 40 (2017) 665-675.

[5] Middleton J, Dayton A, Walsh J, Rutkowski S, Leong G,Duong S, Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. ***Spinal Cord*** 50 (2012) 803-811.

[6] Shavelle RM, Paculdo DR, Tran LM, Strauss DJ, Brooks JC, DeVivo MJ, Mobility, continence, and life expectancy in persons with ASIA impairment scale grade D spinal cord injuries. ***Am J Phys Med Rehabil*** 94 (2015) 180-191.

[7] Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, Ditunno Jr JF, Donovan WH, Ducker TB, Garber SL, Marino RJ, Stover SL, Tator CH, International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. ***Spinal Cord*** 35 (1997) 266-274 .

[8] DeVivo MJ, Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. ***Spinal Cord*** 50 (2012) 365-372.

[9] Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG, Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. ***Neurosurg Focus*** 25 (2008) E2.

[10] Figley SA, Khosravi R, Legasto JM, Tseng Y-F, Fehlings MG, Characterization of vascular disruption and blood–spinal cord barrier permeability following traumatic spinal cord injury. ***J Neurotrauma*** 31 (2014) 541-552.

[11] Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, Arnold PM, Mroz TE, Shaffrey C, Harrop JS, Chapman JR, Casha S, Skelly AC, Timing of decompression in patients with acute spinal cord injury: a systematic review. ***Global Spine J*** 7 (2017) 95S-115S.

[12] Wilson JR, Hashimoto RE, Dettori JR, Fehlings MG, Spinal cord injury and quality of life: a systematic review of outcome measures. ***Evid Based Spine Care J*** 2 (2011) 37-44.

[13] Allen AR, Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: a preliminary report. ***JAMA*** 57 (1911) 878-880.

[14] Oyinbo CA, Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. ***Acta Neurobiol Exp (Wars)*** 71 (2011) 281-299.

[15] Couillard-Despres S, Bieler L, Vogl M, Pathophysiology of traumatic spinal cord injury. In: Weidner N., Rupp R, Tansey K, eds, Neurological Aspects of Spinal Cord Injury**.** Switzerland, Springer 2017: 503-528.

[16] Tator CH, Koyanagi I, Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. ***J Neurosurg*** 86 (1997) 483-492.

[17] Rivlin AS, Tator CH, Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. ***J Neurosurgy*** 49 (1978) 844-853.

[18] Hayashi N, Green B, Mora J, Gonzalez-Carvajal M, Veraa R, Simultaneous measurement of local blood flow and tissue oxygen in rat spinal cord. ***Neurol Res*** 5 (1983) 49-58.

[19] Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH, Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. ***Front Cell Neurosci*** 10 (2016) 98.

[20] Xu G-Y, Hughes MG, Ye Z, Hulsebosch CE, McAdoo DJ, Concentrations of glutamate released following spinal cord injury kill oligodendrocytes in the spinal cord. ***Exp Neurol*** 187 (2004) 329-336.

[21] Panter SS, Yum SW, Faden AI, Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. ***Ann Neurol*** 27 (1990) 96-99.

[22] MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL, NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. ***Nature*** 321 (1986) 519-522.

[23] Li S, Stys P, Na^{+}–K^{+}-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na+-dependent transport in spinal cord white matter. ***Neuroscience*** 107 (2001) 675-683.

[24] Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niiyama T, Sakou T, Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. ***J Neurosurg Spine*** 91 (1999) 98-104.

[25] Pivovarova NB, Andrews SB, Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. ***FEBS Lett*** 277 (2010) 3622-3636.

[26] Duchen MR, Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease. ***Pflugers Arch*** 464 (2012) 111-121.

[27] Jia ZQ, Li G, Zhang ZY, Li HT, Wang JQ, Fan ZK, Lv G, Time representation of mitochondrial morphology and function after acute spinal cord injury. ***Neural Regen Res*** 11 (2016) 137.

[28] Regan R, Choi D, Glutamate neurotoxicity in spinal cord cell culture. ***Neuroscience*** 43 (1991) 585-591.

[29] Agrawal SK, Fehlings MG, Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na+, Na (+)-K (+)-ATPase, the Na (+)-H+ exchanger, and the Na (+)-Ca2+ exchanger. ***J Neurosci*** 16 (1996) 545-552.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

[30] Nagoshi N, Nakashima H, Fehlings MG, Riluzole as a neuroprotective drug for spinal cord injury: from bench to bedside. ***Molecules*** 20 (2015) 7775-7789.
[31] Bains M, Hall ED, Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. ***Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*** 1822 (2012) 675-684.
[32] Christie SD, Comeau B, Myers T, Sadi D, Purdy M, Mendez I, Duration of lipid peroxidation after acute spinal cord injury in rats and the effect of methylprednisolone. ***Neurosurg Focus*** 25 (2008) E5.
[33] Hall ED, Wang JA, Bosken JM, Singh IN, Lipid peroxidation in brain or spinal cord mitochondria after injury. ***J Bioenerg Biomembr*** 48 (2016) 169-174.
[34] Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D, Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. ***Pharmacol Rev*** 53 (2001) 135-159.
[35] Fakhri S, Abbaszadeh F, Jorjani M, On the therapeutic targets and pharmacological treatments for pain relief following spinal cord injury: A mechanistic review. ***Biomed Pharmacother*** 139 (2021) 111563.
[36] Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Wu YP, Chen W-S, Inflammation & apoptosis in spinal cord injury. ***Indian J Med Res*** 135 (2012) 287.
[37] Liu M, Wu W, Li H, Li S, Huang LT, Yang YQ, Sun Q, Wang CX, Yu Z, Hang CH, Necroptosis, a novel type of programmed cell death, contributes to early neural cells damage after spinal cord injury in adult mice. ***J Spinal Cord Med*** 38 (2015) 745-753.
[38] Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC, Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. ***J Neurotrauma*** 17 (2000) 915-925.
[39] Masoudi A, Dargahi L, Abbaszadeh F, Pourgholami MH, Asgari A, Manoochehri M, Jorjani M, Neuroprotective effects of astaxanthin in a rat model of spinal cord injury. ***Behav Brain Res*** 329 (2017) 104-110.
[40] McTigue DM, Wei P, Stokes BT, Proliferation of NG2-positive cells and altered oligodendrocyte numbers in the contused rat spinal cord. ***J Neurosci*** 21 (2001) 3392-3400.
[41] Abbaszadeh F, Fakhri S, Khan H, Targeting apoptosis and autophagy following spinal cord injury: Therapeutic approaches to polyphenols and candidate phytochemicals. ***Pharmacol Res*** 160 (2020) 105069.
[42] Yuan Y-M, He C, The glial scar in spinal cord injury and repair. ***Neurosci Bull*** 29 (2013) 421-435.
[43] Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, Lang BT, Tran A, Silver J, Functional regeneration beyond the glial scar. ***Exp Neurol*** 253 (2014) 197-207.
[44] Noble LJ, Donovan F, Igarashi T, Goussev S, Werb Z, Matrix metalloproteinases limit functional recovery after spinal cord injury by modulation of early vascular events. ***J Neurosci*** 22 (2002) 7526-7535.
[45] Huang L, Wu ZB, ZhuGe Q, Zheng W, Shao B, Wang B, Sun F, Jin K, Glial scar formation occurs in the human brain after ischemic stroke. ***Int J Med Sci*** 11 (2014) 344.
[46] Okada S, Hara M, Kobayakawa K, Matsumoto Y, Nakashima Y, Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury. ***Neurosci Res*** 126 (2018) 39-43.
[47] Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, Manivasagam G, Sen D, Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. ***Cell Tissue Res*** (2019) 1-27.
[48] De La Torre J, Spinal cord injury. Review of basic and applied research. ***Spine*** 6 (1981) 315-335.
[49] Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB, Animal models in spinal cord injury: a review. ***Rev Neurosci*** 19 (2008) 47-60.
[50] Kjell J, Olson L, Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. ***Dis Model Mech*** 9 (2016) 1125-1137.
[51] Nardone R, Florea C, Höller Y, Brigo F, Versace V, Lochner P, Golaszewski S, Trinka E, Rodent, large animal and non-human primate models of spinal cord injury. ***Zoology*** 123 (2017) 101-114.
[52] Friedli L, Rosenzweig ES, Barraud Q, Schubert M, Dominici N, Awai L, Nielson JL, Musienko P, Nout-Lomas Y, Zhong H, Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. ***Sci Transl Med*** 7 (2015) 302ra134-302ra134.
[53] Stokes BT, Experimental spinal cord injury: a dynamic and verifiable injury device. ***J Neurotrauma*** 9 (1992) 129-134.
[54] Cheriyan T, Ryan D, Weinreb J, Cheriyan J, Paul J, Lafage V, Kirsch T, Errico T, Spinal cord injury models: a review. ***Spinal Cord*** 52 (2014) 588-595.
[55] Petteys RJ, Spitz SM, Syed H, Rice RA, Sarabia-Estrada R, Goodwin CR, Sciubba DM, Freedman BA, Design and testing of a controlled electromagnetic spinal cord impactor for use in large animal models of acute traumatic spinal cord injury. ***J Clin Neurosci*** 43 (2017) 229-234.
[56] Rivlin A,Tator C, Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. ***Surg Neurol*** 10 (1978) 38-43.
[57] Poon PC, Gupta D, Shoichet MS,Tator CH, Clip compression model is useful for thoracic spinal cord injuries: histologic and functional correlates. ***Spine*** 32 (2007) 2853-2859.
[58] Joshi M, Fehlings MG, Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 1. Clip design, behavioral outcomes, and histopathology. ***J Neurotrauma*** 19 (2002) 175-190.
[59] Lee JH, Jones CF, Okon EB, Anderson L, Tigchelaar S, Kooner P, Godbey T, Chua B, Gray G, Hildebrandt R, A novel porcine model of traumatic thoracic spinal cord injury. ***J Neurotrauma*** 30 (2013) 142-159.
[60] Blight AR, Morphometric analysis of a model of spinal cord injury in guinea pigs, with behavioral evidence of delayed secondary pathology. ***J Neurol Sci*** 103 (1991) 156-171.
[61] Fukuda S, Nakamura T, Kishigami Y, Endo K, Azuma T, Fujikawa T, Tsutsumi S, Shimizu Y, New canine spinal cord injury model free from laminectomy. ***Brain Res Protoc*** 14 (2005) 171-180.
[62] da Costa ESA, Carvalho AL, Martinez AMB, De-Ary-Pires B, Pires-Neto MA, de Ary-Pires R, Strapping the spinal cord: an innovative experimental model of CNS injury in rats. ***J Neurosci Methods*** 170 (2008) 130-139.
[63] Liu L, Chi LT, Tu ZQ, Sheng B, Zhou ZK, Pei FX, Observation and establishment of an animal model of tractive spinal cord injury in rats. ***Chin J Traumatol*** 7 (2004) 372-377.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

[64] Wang W, Yang T, Lei M, Pei F, Liu L, Establishment of tractive spinal cord injury model in rats with a novel spinal distractor. ***Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*** 25 (2011) 705-710.

[65] Barbeau H, McCrea DA, O'Donovan MJ, Rossignol S, Grill WM, Lemay MA, Tapping into spinal circuits to restore motor function. ***Brain Res Rev*** 30 (1999) 27-51.

[66] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S, Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. ***Front Neurol*** 10 (2019) 282.

[67] Vaquero C, Arce N, Agudo J, Martinez R, Garjal C, Diago MV, Evaluation of ischemic injury of the spinal cord following endoprosthesis implantation in the thoraco-abdominal aorta on a rat model. ***Rev Port Cir Cardiotorac Vasc*** 14 (2007) 33-37.

[68] Lafci G, Gedik HS, Korkmaz K, Erdem H, Cicek OF, Nacar OA, Yildirim L, Kaya E, Ankarali H, Efficacy of iloprost and montelukast combination on spinal cord ischemia/reperfusion injury in a rat model. ***J Cardiothorac Surg*** 8 (2013) 64.

[69] Watson BD, Prado R, Dietrich WD, Ginsberg MD, Green BA, Photochemically induced spinal cord injury in the rat. ***Brain Res*** 367 (1986) 296-300.

[70] Hao JX, Xu XJ, Aldskogius H, Seiger Å, Wiesenfeld-Hallin Z, Allodynia-like effects in rat after ischaemic spinal cord injury photochemically induced by laser irradiation. ***Pain*** 45 (1991) 175-185.

[71] Bunge MB, Holets VR, Bates ML, Clarke TS, Watson BD, Characterization of photochemically induced spinal cord injury in the rat by light and electron microscopy. ***Exp Neurol*** 127 (1994) 76-93.

[72] Fairbanks CA, Schreiber KL, Brewer KL, Yu C-G, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Grocholski BM, Shoeman DW, Kehl LJ, Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 97 (2000) 10584-10589.

[73] Yezierski R, Liu S, Ruenes G, Kajander K, Brewer K, Excitotoxic spinal cord injury: behavioral and morphological characteristics of a central pain model. ***Pain*** 75 (1998) 141-155.

[74] Xu XJ, Hao JX, Aldskogius H, Seiger Å, Wiesenfeld-Hallin Z, Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. ***Pain*** 48 (1992) 279-290.

[75] Wang G, Thompson SM, Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. ***J Neurosci*** 28 (2008) 11959-11969.

[76] Naseri K, Saghaei E, Abbaszadeh F, Afhami M, Haeri A, Rahimi F, Jorjani M, Role of microglia and astrocyte in central pain syndrome following electrolytic lesion at the spinothalamic tract in rats. ***J Mol Neurosci*** 49 (2013) 470-479.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

Review paper

A review of the physiopathology and animal models of spinal cord injury

Fatemeh abbaszadeh[1], Masoumeh Jorjani[2*]

1. Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran
2. Department of Pharmacology and Neurobiology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 31 August 2021 Accepted: 31 October 2021

Abstract

Spinal cord injury is a debilitating neurological disease. Despite recent clinical advances in diagnostic methods and survival of patients, there are still challenges in the treatment of patients with SCI. This lack of appropriate treatment is mainly due to the complexity of physiopathology and the various biochemical changes in spinal cord injury. In recent decades, remarkable studies have been reported to identify the physiopathology of spinal cord injury and to discover the cellular and molecular mechanisms of tissue destruction and repair in the damaged spinal cord. Various animal models have been used to study the primary and secondary phases of spinal cord injury and its progression. In this review, we discuss recent advances in understanding the physiopathology of spinal cord injury. We also describe the SCI animal models to define the mechanisms of spinal damage and the treatment strategies.

Keywords: Spinal cord injury, Pathophysiology, Animal models

Please cite this article as follows:

Abbaszadeh F, Jorjani M, A review of the physiopathology and animal models of spinal cord injury. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 135-149.

*Corresponding author: msjorjani@sbmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-4790-4747)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]