

跑台运动训练对脊髓损伤大鼠肺功能及HMGB-1表达的影响

王志涛¹,陈源¹,王凤霞¹,陈彦¹,王先斌^{1,2},吴霜^{1,2}

【摘要】目的:探讨跑台运动训练对脊髓损伤(SCI)后大鼠肺功能及高迁移率族蛋白B1(HMGB1)表达的影响。

方法:选取96只SD雌鼠,随机分成4组,即正常组、假手术组、脊髓损伤非训练组、脊髓损伤训练组。脊髓损伤训练组大鼠于术后第3天开始进行跑台运动训练。分别在术后第3天、术后第14天检测4组大鼠动脉血气分析,肺组织湿/干重比值、大鼠肺损伤评分及肺组织中HMGB1的表达情况。**结果:**动脉血气分析结果显示术后第14天,脊髓损伤训练组血氧分压值(PaO_2)显著高于SCI非训练组、二氧化碳分压值(PaCO_2)显著低于SCI非训练组($P<0.05$);术后第14天SCI训练组肺组织湿/干重比值较SCI非训练组明显降低($P<0.05$)。肺组织HE染色结果显示,与SCI非训练组相比,术后第14天SCI训练组肺损伤评分明显降低($P<0.05$)。免疫组化结果显示SCI非训练组与SCI训练组术后第3天肺组织中HMGB1表达水平均显著增加($P<0.05$);术后第14天,与SCI非训练组相比,SCI训练组HMGB1表达水平显著降低($P<0.05$)。**结论:**跑台运动训练可改善脊髓损伤后大鼠肺功能障碍,其机制可能与抑制HMGB1的表达有关。

【关键词】 跑台运动训练;脊髓损伤;肺损伤;高迁移率族蛋白B1

【中图分类号】 R49;R683.2 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.05.001

Effects of treadmill training on pulmonary function and HMGB-1 expression after spinal cord injury in rats Wang Zhitao, Chen Yuan, Wang Fengxia, et al. Department of Rehabilitation Medicine, affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China

【Abstract】 Objective: To explore the effect of treadmill training (TT) on lung function and high-mobility group box-1 protein (HMGB1) expression in rats after spinal cord injury (SCI). **Methods:** Ninety-six SD female rats were randomly divided into four groups: normal group, sham operation group, SCI group and SCI+TT exercise group. The rats in SCI+TT group began TT on the 3rd day after operation. Arterial blood gas analysis was performed, and lung wet/dry weight ratio (wet/dry), lung injury score and the expression of HMGB1 in lung tissue were measured on the 3rd day and 14th day after operation. **Results:** Arterial blood gas analysis showed that PaO_2 in SCI+TT group was significantly higher than that in SCI group and PaCO_2 was significantly lower than that in SCI group on the 14th day after operation, and wet/dry in lung tissue in SCI+TT group was significantly lower than that in SCI group on the 14th day after operation. The HE staining results showed that compared with the SCI group, the lung injury score of the SCI+TT group was significantly reduced after 14 days ($P<0.05$). Immunohistochemical results showed that the level of HMGB1 expression in the lung tissues of the SCI group and the SCI+TT group increased significantly after 3 days ($P<0.05$). Compared with the SCI group, the expression level of HMGB1 of the SCI TT group significantly decreased at 14 days after operation ($P<0.05$). **Conclusion:** TT can improve lung dysfunction in rats with SCI in the thoracic segment, and the mechanism may be related to the inhibition of HMGB1 expression.

基金项目:国家自然科学基金委员会地区项目(82060419);贵州省卫生健康委科学技术项目(gzwjkj 2019-1-155);贵州省科技厅项目(黔科合LG字[2017]7025号)

收稿日期:2020-06-29

作者单位:1.贵州医科大学附属医院康复医学科,贵阳 550000;2.贵州医科大学,贵阳 550000

作者简介:王志涛(1987-),男,主治医师,主要从事脊髓损伤后康复研究。

通讯作者:吴霜,wus212@sina.com

【Key words】 treadmill training; spinal cord injury; lung injury; high-mobility group box-1 protein

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后肺不张、呼吸衰竭等严重并发症是造成SCI患者高死亡率的主要原因^[1-2]。除高位脊髓损伤可造成严重的神经源性呼吸动力障碍之外,脊髓损伤后继发的肺损伤也是导致脊髓损伤患者呼吸功能障碍,甚至致死的重要原因。有研究发现,在肺损伤大鼠肺组织中检测到的高迁移率族蛋白B1 (high-mobility group box-1 protein, HMGB1)较正常对照组明显升高,通过抑制HMGB1的表达和分泌,可明显减轻大鼠肺损伤程度,提高大鼠的存活率^[3]。而跑台运动训练作为肺康复的主要康复训练方法,被广泛应用于SCI、脑卒中等疾病的康复治疗中^[4-5]。研究证实通过跑台运动训练能够提高全身各肌群包括呼吸肌群的肌力和肌耐力,并改善1秒用力呼气量(FEV1)等多项肺功能指标,改善心肺储备功能^[5-6]。但其对脊髓损伤后继发的肺损伤会造成何种影响,目前未见明确报道。本实验通过对胸段SCI大鼠进行跑台运动训练后的带氧能力、肺组织病理学改变、HMGB1表达水平变化等指标的检测以探究跑台运动训练对胸段脊髓损伤后大鼠肺功能,及肺组织内HMGB1表达的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 SPF级6周龄SD雌性大鼠,200±20g,实验动物来源:贵州医科大学附属医院实验动物中心,质量合格证编号SYXK(黔)2018-0001;本动物实验经贵州医科大学附属医院实验动物伦理委员会审查通过。适应性喂养1周后,按随机数字表法分为正常组、假手术组、脊髓损伤非训练组、脊髓损伤训练组,每组各24只。实验过程中动物处置均符合贵州医科大学附属医院动物实验伦理委员会标准。

1.2 方法 ①动物模型制备及术后护理:大鼠用10%的水合氯醛(300 mg/kg)腹腔注射麻醉。俯卧位四肢外展固定于手术台,常规术区备皮、消毒,铺无菌孔巾。以T10棘突为中心,沿棘突做纵行切口约2 cm,切开皮肤及浅筋膜,并皮下游离。尖刀片紧贴棘突骨面两侧(以减少因切开肌肉所致肌间出血)做椎旁肌纵行切开,显微撑开器撑开两侧椎旁肌,暴露术野,咬除T10棘突,显露椎板,蚊式止血钳横向轻轻钳夹摩擦椎板直至显露硬膜囊外间隙。由尾侧向头侧咬除椎板直至两侧椎弓根,完整暴露脊髓。参考赵雪燕等^[7]方法,眼科手术刀于T10节段处连同硬脊膜和脊髓一同快速切断,可见大鼠后肢痉挛性抽搐数次后软瘫,切除2 mm宽脊髓组织,并以弯头显微镊轻抬起脊髓两断端,直视下两人证实脊髓完全横断。创口敷洒庆大霉素。逐层缝合肌肉、筋膜、皮肤,术毕。假手术

组仅剥离椎板,不伤及脊髓,其他处理均同脊髓横断组。大鼠分笼饲养,室温(23±2)℃,相对湿度(50±10)%,明暗12h交替,饮食水自由摄取。术后常规每日庆大霉素(2~4)×104 U/kg腹腔注射。每天按摩、挤压膀胱协助排尿2~3次。为预防肠梗阻和压疮的发生,每日轻揉大鼠腹部及双后肢2次并保持皮毛干燥。脊髓损伤非训练组和脊髓损伤训练组在造模过程中各有3只于术后2~24h死亡,予以及时补充。②干预方法:脊髓损伤后运动组大鼠于术后第3天开始跑台运动训练,训练过程中根据大鼠前肢运动情况选择跑台内置的声音、光照刺激及跑道与大鼠足趾接触处给与电流刺激,保证大鼠维持在跑道上的持续运动,每日早晚各训练1次,每次训练时间为15min,速度为15m/min^[8]。

1.3 评定标准

1.3.1 大鼠运动功能评价 分别在造模前、造模后即刻、造模后第3天及第14天对所有大鼠采用双盲法用BBB评分表进行运动功能评价^[9],该评分表分值为0~21分,0分表示无可见后肢运动,21分表示活动正常。

1.3.2 动脉血气分析 对各组大鼠于术后第3天、第14天经大鼠腹主动脉取动脉血1.5ml做动脉血气分析,观察并记录动脉氧分压值(partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉二氧化碳分压值(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)。

1.3.3 肺组织湿/干重比检测 各组大鼠分别于术后第3d、14d经水合氯醛腹腔注射麻醉,取大鼠整肺,用滤纸吸干表面水分,在电子天平上称重,得到肺湿重,将肺组织放到65℃烘箱中72h烘干至恒重,在电子天平上称重,得到肺干重,计算二者之比。

1.3.4 肺组织HE染色及肺损伤评分 各组大鼠分别于术后3d、14d经水合氯醛腹腔注射麻醉,自左心室插管后剪开右心耳,快速灌注生理盐水冲洗,待流出的液体清亮后,用4%多聚甲醛经心内灌注,取出右下叶肺组织,在4%多聚甲醛中固定12 h,入30%蔗糖磷酸盐缓冲液至组织块下沉为止。石蜡切片制作15 μm厚切片以备做HE染色及免疫组织化学染色。取各组大鼠肺组织切片进行HE染色,切片在二甲苯(I)、(II)中各脱蜡10min。顺次将切片移入无水乙醇2min、95%、90%、80%乙醇各1min,蒸馏水洗2min。苏木素染色5min,自来水冲洗。使用0.5%盐酸乙醇(70%乙醇配制)分化,提插数下。自来水浸泡15min。使用0.5%伊红染液染色2min。依次移入80%、90%、95%及无水乙醇中各1min进行脱水。二甲苯透明2次,各5min。中性树脂封片。最后在光镜下观察,并用图像采集系统留取图片。

1.3.5 肺损伤评分 分别对各组大鼠肺组织进行肺损伤评分^[10],取组内评分,平均值作为各组大鼠的肺组织损伤程度评分。肺损伤评分标准为:①肺泡充血和间质水肿:无异常为0分,轻度异常为1分,中度异常为2分,重度异常为3分;②肺内出血:无红细胞为0分,极少数为1分,较多数为2分,充满肺泡腔为3分;③肺泡腔或血管壁中性粒细胞浸润或聚集:无白细胞为0分,极少数为1分,较多数为2分,充满肺泡腔为3分;④肺泡壁增厚和透明膜形成:无透明膜形成为0分,<20%肺泡出现透明膜为1分,20%~50%肺泡出现透明膜为2分,>50%肺泡出现透明膜为3分。

1.3.6 免疫组织化学染色 取各组大鼠肺组织切片投入PBS缓冲液,经抗原修复液95℃存放20 min,缓冲液清洗2次,再入3%H₂O₂溶液内,室温20 min,以消除内源性过氧化物酶。然后,切片孵育在10%山羊血清溶液中1 h,以减少非特异性反应。一抗Anti-HMGB1(兔单克隆抗体)经1%山羊血清与0.15%Triton X100缓冲液配制。每片滴加100μl一抗Anti-HMGB1(1:200,货号:ab79823,Abcam公司)后,在4℃孵育过夜,次日经缓冲液洗涤3次后,加相应抗兔二抗(1:400,货号:ab6721,Abcam公司)溶液,室温孵育1 h,缓冲液洗涤3次。底物呈色反应剂采用DAB(货号:CDLG-4456,北京中杉金桥生物技术有限公司)。呈色反应后,切片经逐级脱水并中性树脂封片。每例标本测5张切片。HMGB1阳性率的计算采用阳性着色细胞计数法。在40倍光镜下,随机选择不重叠的10个视野,人工计数阳性着色细胞和视野内的总细胞数,每组5张不同动物组织切片,取被检各切片之均值。HMGB1阳性率=HMGB1阳性细胞数/细胞总数×100%。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS 23.0统计软件进行分析。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对所有数据进行Kolmogorov-Smirnov和Shapiro-Wilk检测,判断其是否呈正态分布。实验后数据进行两因素析因方差分析,计量资料采用重复测量方差分析,并用Least Significant Difference(LSD)-t检验进行两两比较,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BBB评分 正常组和假手术组大鼠BBB评分术前、术后第3天、第14天均为21分;SCI非训练组和SCI训练组BBB评分术前均为21分,术后第3天评分均为0分,术后第14天评分均为0~1分。术后14天SCI非训练组和SCI训练组BBB评分差异无统计学意义。

2.2 动脉血气分析 术后第3天,正常组与假手术组

比较,PaO₂、PaCO₂差异无统计学意义;与正常组及假手术组比较,SCI非训练组、SCI训练组PaO₂均显著降低,PaCO₂均显著升高(均P<0.05);SCI非训练组与SCI训练组比较,PaO₂、PaCO₂差异无统计学意义。术后第14天,正常组与假手术组比较,PaO₂、PaCO₂差异无统计学意义;与正常组及假手术组比较,SCI非训练组、SCI训练组PaO₂均明显低于正常组及假手术组,PaCO₂均明显高于正常组及假手术组(均P<0.05)。组内术后第14天分别与术后第3天比较,SCI非训练组和SCI训练组PaO₂均明显升高,PaCO₂均明显降低(均P<0.05),且SCI训练组较SCI非训练组PaO₂升高更显著,PaCO₂下降也更显著(P<0.05)。见表1。

表1 4组大鼠PaO₂、PaCO₂术后比较 mmHg, $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间(d)	PaO ₂	PaCO ₂
正常组	6	3	93.20±1.13	40.10±0.72
	6	14	92.71±1.02	41.30±0.81
假手术组	6	3	93.05±0.98	42.15±1.05
	6	14	92.62±0.75	41.32±0.98
SCI非训练组	6	3	68.60±1.35 ^a	65.30±0.82 ^a
	6	14	81.27±0.94 ^{ac}	56.97±1.22 ^{ac}
SCI训练组	6	3	70.35±1.21 ^a	58.61±1.32 ^a
	6	14	88.50±0.75 ^{abc}	47.33±0.95 ^{abc}

与假手术组比较,^aP<0.05;与SCI非训练组比较,^bP<0.05;与组内3d比较,^cP<0.05

2.3 肺组织湿/干重比 术后第3天,正常组与假手术组肺组织湿/干重比值差异无统计学意义;SCI非训练组、SCI训练组肺组织湿/干重比值均显著高于假手术组(均P<0.05);SCI非训练组与SCI训练组肺组织湿/干重比值差异无统计学意义。术后第14d,正常组与假手术组肺组织湿/干重比值差异无统计学意义;SCI非训练组肺组织湿/干重比值明显高于假手术组(P<0.05);与SCI非训练组比较,SCI训练组肺组织湿/干重比值明显降低(P<0.05)。见表2。

表2 4组大鼠肺组织在不同时间点湿/干重比值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间(d)	湿/干重比值
正常组	6	3	4.36±0.45
	6	14	4.38±0.42
假手术组	6	3	4.43±0.36
	6	14	4.37±0.36
SCI非训练组	6	3	6.16±0.59 ^a
	6	14	5.90±0.36 ^a
SCI训练组	6	3	6.06±0.34 ^a
	6	14	4.81±0.24 ^{bc}

与假手术组比较,^aP<0.05;与SCI非训练组比较,^bP<0.05;与组内3d比较,^cP<0.05

2.4 肺组织HE染色 HE染色结果显示,正常组和假手术组各时间点肺泡结构完整,无红细胞渗出及炎性细胞浸润,正常组和假手术组无明显差别,见图1;

SCI 非训练组和 SCI 训练组大鼠损伤 3d 后肺组织中毛细血管扩张充血, 肺泡壁增厚及肺间质可见红细胞、炎性细胞浸润, 肺泡破裂, 部分肺泡腔融合, 见图 2(A、C); 与术后第 3 天比较, 术后第 14 天 SCI 非训练组、SCI 训练组红细胞、炎性细胞浸润、肺泡破裂, 部分肺泡腔融合等程度均有所减轻, 且 SCI 训练组较 SCI 非训练组减轻更加明显, 见图 2(B、D)。肺损伤评分结果如表 3 所示。各组大鼠术后第 14 天, 正常组与假手术组肺损伤评分, 差异无统计学意义; SCI 非训练组、SCI 训练组肺损伤评分均显著高于假手术组(均 $P < 0.05$), 且 SCI 训练组显著低于 SCI 非训练组($P < 0.05$)。术后第 14 天, 与假手术组比较, SCI 非训练组、SCI 训练组肺损伤评分均显著增高(均 $P < 0.05$); 且 SCI 训练组显著低于 SCI 非训练组($P < 0.05$)。与术后第 3 天比较, 术后第 14 天 SCI 非训练组、SCI 训练组肺损伤评分均显著降低($P < 0.05$)。且 SCI 训练组肺损伤评分显著低于 SCI 非训练组($P < 0.05$)。

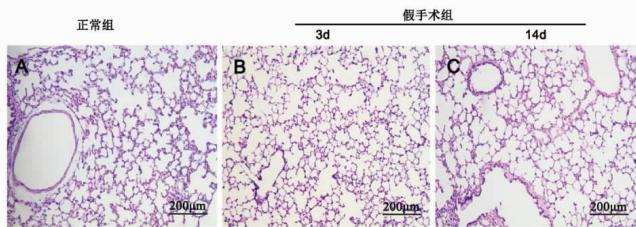


图 1 A~C 肺组织形态学; A. 正常组 14dHE 染色结果; B. 假手术组术后 3d 染色结果 C. 假手术组术后 14dHE 染色结果; 比例尺=200 μm

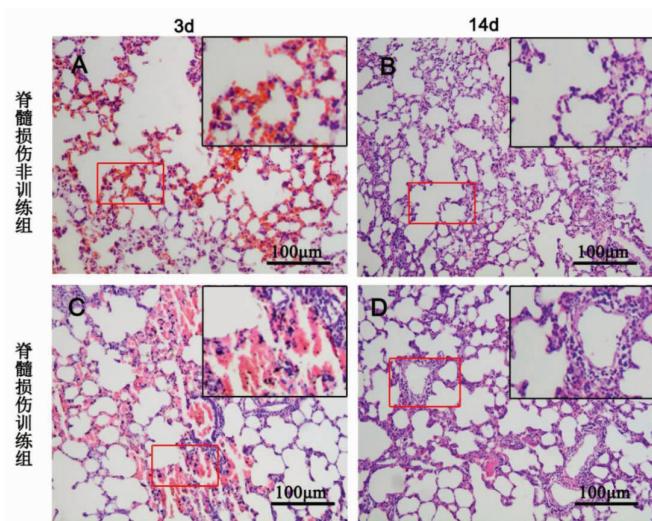


图 2 A~D 肺组织形态学及肺损伤评分结果; A. 非训练组术后 3d HE 染色结果; B. 非训练组术后 14d HE 染色结果; C. 训练组术后 3d HE 染色结果; D. 训练组术后 14d HE 染色结果; 比例尺=100 μm

表 3 4 组肺损伤评分结果比较

组别	n	时间(d)	肺损伤评分
正常组	6	3	0
	6	14	0
假手术组	6	3	0
	6	14	0
SCI 非训练组	6	3	9.50±1.05 ^a
	6	14	6.33±1.03 ^{a,c}
SCI 训练组	6	3	9.18±1.12 ^a
	6	14	4.81±0.24 ^{a,b,c}

与假手术组比较,^a $P < 0.05$; 与 SCI 非训练组比较,^b $P < 0.05$; 与组内 3d 比较,^c $P < 0.05$

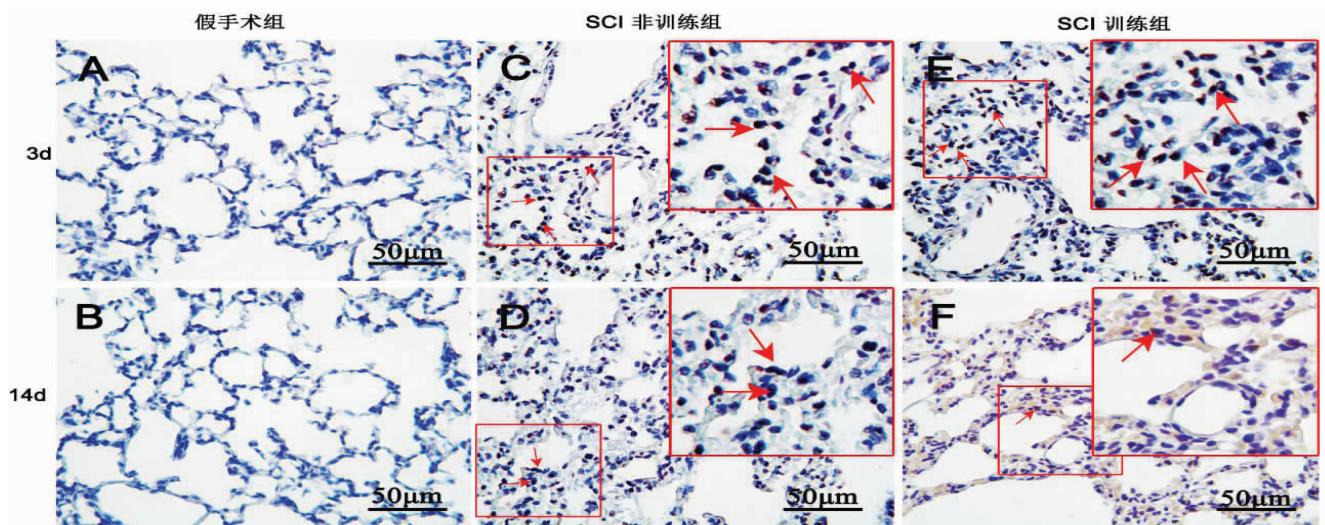


图 3 A~F 各组肺组织 HMGB1 蛋白免疫组化检测结果; HMGB1 蛋白阳性如红色箭头所示。A. 假手术组, 术后 3d; B. 假手术组, 术后 14d; C. 脊髓损伤非训练组, 术后 3d; D. 脊髓损伤非训练组, 术后 14d; E. 脊髓损伤训练组, 术后 3d; F. 脊髓损伤训练组, 术后 14d。比例尺=50 μm 。

2.5 肺组织 HMGB1 蛋白免疫组化检测 各组肺组织 HMGB1 蛋白免疫组化检测结果见图 3A~F。术后第 3 天,与假手术组比较,SCI 非训练组和 SCI 训练组肺组织中 HMGB1 蛋白的表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$);SCI 非训练组与 SCI 训练组比较,肺组织中 HMGB1 蛋白的表达水平无明显变化,差异无统计学意义。术后第 14 天,与假手术组比较,SCI 非训练组和 SCI 训练组肺组织中 HMGB1 蛋白的表达水平均显著升高($P < 0.05$);但 SCI 训练组 HMGB1 表达量显著低于 SCI 非训练组($P < 0.05$);且 SCI 训练组组内比较,术后第 14 天 HMGB1 的表达水平明显低于术后第 3 天时 HMGB1 的表达水平($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 4 组 HMGB1 阳性率结果比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间(d)	HMGB1 阳性率
假手术组	6	3	12.79 ± 5.03
	6	14	9.84 ± 5.21
SCI 非训练组	6	3	57.32 ± 5.21 ^a
	6	14	45.19 ± 4.37 ^{ac}
SCI 训练组	6	3	55.92 ± 6.33 ^a
	6	14	22.80 ± 4.74 ^{abc}

与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 SCI 非训练组比较,^b $P < 0.05$;与组内 3d 比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

脊髓损伤不仅导致损伤平面以下的运动、感觉等功能障碍,还将继发多种并发症,呼吸功能障碍就是其中致死率最高的一种^[11]。目前研究认为 SCI 后发生继发性肺损伤的机制主要包括以下两方面:①SCI 后全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS):SCI 后早期不仅会引起损伤脊髓局部的炎症,还会导致全身炎症反应综合征,造成多器官功能障碍,而肺是 SCI 后全身炎症反应作用的主要靶器官,SCI 后循环炎症细胞激活并向肺、肝、肾等远隔器官迁移,在多种细胞因子的参与下,最终导致继发性肺损伤^[12];②神经源性肺水肿:神经源性肺水肿是以中枢神经系统严重损害后肺水肿急性发作作为主要特征的一种临床综合征,可由脊髓损伤引起^[13]。有研究已证实了以上两种假说,如 Bo 等^[1]用改良 Allen 法建立大鼠 T10 水平脊髓挫伤模型,结果发现 SCI 后 12h,肺组织病理切片可见出血性病变,尤其是双肺下叶,伤后 24h 出现肺水肿,伤后 3d 出血、水肿达高峰,伤后 7d 水肿明显减轻,14d 后仍可见明显出血。Wu 等^[12]用打击法建立大鼠 T10 水平 SCI 模型,伤后 3d 肺组织病理切片出现充血、水肿、肺泡结构破坏等肺损伤表现。这些研究表明,大鼠胸段脊髓损伤将会引起肺损伤,其机制可能即存在远隔器官的炎症反应,也存在神经源性的肺水肿。本研究结果显示,T10 水

平损伤的大鼠 SCI 非训练组及 SCI 训练组,损伤后第 3 天肺组织病理切片显示毛细血管扩张充血,肺泡及肺间质红细胞、炎性细胞浸润,肺泡破裂,部分肺泡腔融合,肺组织湿/干重比值升高,PaO₂ 下降,PaCO₂ 升高,结果同以往研究一致。本实验还发现,在第 14 天时 SCI 及 SCI 训练组肺组织病理程度均较前减轻,肺组织湿/干重比值降低,PaO₂ 较前上升,PaCO₂ 较前降低,提示大鼠 SCI 后的肺损伤可能存在一定的自限性。

大量研究证明,跑台运动训练可保护脊髓损伤后的骨骼肌质量和脊柱四肢的残余力量,还可能参与调节脊髓损伤后抑制性递质的水平,如 GABA 和甘氨酸^[14~15]。而早期跑台运动训练可能通过减轻损伤脊髓水肿、减轻炎症反应、降低细胞凋亡、减少相关信号通路对神经干细胞增殖分化的抑制作用,从而改善 SCI 后大鼠运动功能^[16]。大鼠脊髓损伤节段以上的呼吸肌群作为跑台运动中提供有氧代谢的动力,在运动功能得到改善的同时也可得以加强。Ching 等^[17]的研究发现跑台运动可减轻糖尿病大鼠内毒素血症时肺组织病理损伤,同时使 PaO₂ 升高,PaCO₂ 下降,降低内毒素血症大鼠死亡率。本实验结果显示经过 14d 跑台训练的 SCI 训练组大鼠各项肺功能指标均显著优于 SCI 非训练组,我们推测跑台运动训练可能有利于大鼠胸段脊髓损伤后肺损伤的恢复,但其机制不明。

HMGB1 作为一种新的炎症介质参与炎症反应的调节,如参与了脑卒中、急性心肌梗死、关节炎、哮喘等多种疾病的發生^[18~21]。与 CXCL12 结合的完全还原的 HMGB1,在组织损伤的初始阶段介导炎性细胞的募集,从而诱导单核细胞的迁移,并调节中性粒细胞的黏附和迁移功能^[22]。HMGB1 还可介导 TNF / IL-1, IL-6, IL-8, CCL2, CCL3, CCL4 和 CXCL10 等细胞因子/趋化因子的释放,从而参与炎症反应的调节^[23, 25]。目前认为在原发性的肺损伤的发生发展中,HMGB1 可能发挥着重要的作用,研究证实在大鼠肺损伤后,大鼠 HMGB-1 mRNA 在肺组织中的表达明显升高^[25]。Liu 等^[26]的研究指出肺损伤大鼠服用芍药醇后可通过抑制 HMGB1 的表达和分泌,从而使肺损伤大鼠的存活率得到提高。本实验通过对脊髓损伤后大鼠进行跑台运动训练,明显抑制了大鼠肺组织内 HMGB1 的表达,大鼠肺功能和肺组织损伤程度均较 SCI 非训练组获得明显改善,提示 HMGB1 可能参与并介导了 SCI 后肺损伤的发生,跑台运动训练可能通过下调炎症介质 HMGB1 的表达,从而减轻了全身炎症反应所致的肺损伤。

通过跑台运动训练可明显减轻大鼠 SCI 后肺损

伤程度，并下调 HMGB1 的表达，改善 SCI 后大鼠肺功能。具体机制还需进一步实验研究，有望为临床指导治疗脊髓损伤后肺损伤提供新的理论依据。

【参考文献】

- [1] He B, Nan G. Pulmonary edema and hemorrhage after acute spinal cord injury in rats[J]. Spine J., 2016, 16(4): 547-551.
- [2] 刘俊, 高峰, 李建军. 创伤性脊髓损伤患者的流行病学及住院费用影响因素研究[J]. 中国康复, 2020, 35(3): 139-142.
- [3] Lamkanfi M, Sarkar A, Vande WL, et al. Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia[J]. J Immunol, 2010, 185(7): 4385.
- [4] Alajami R, Alqahtani AS, Liu W. Effect of Body Weight-Supported Treadmill Training on Cardiovascular and Pulmonary Function in People With Spinal Cord Injury: A Systematic Review[J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil, 2019, 25(4): 355-369.
- [5] Hardy TA, Chadwick MR, Davies MJ. Mechanisms of improved exercise capacity following respiratory muscle training in athletes with cervical spinal cord injury[J]. J Physiol, 2019, 597(23): 5531-5532.
- [6] Gee CM, Williams AM, Sheel AW, et al. Respiratory muscle training in athletes with cervical spinal cord injury: effects on cardiopulmonary function and exercise capacity[J]. J Physiol, 2019, 597(14): 3673-3685.
- [7] 赵雪燕, 石萍, 孙煜浩, 等. 大鼠完全脊髓横断损伤膀胱功能障碍模型的建立及评价[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 027(2): 99-102.
- [8] Younsi A, Zheng G, Scherer M, et al. Treadmill Training improves Survival and Differentiation of transplanted Neural Precursor Cells after Cervical Spinal Cord Injury[J]. Stem cell research, 2020, 45(5): 101812.
- [9] Wells JE, Rice TK, Nuttall RK, et al. An adverse role for matrix metalloproteinase 12 after spinal cord injury in mice[J]. J Neurosci, 2003, 23(31): 10107-10115.
- [10] Lin YC, Lai YS, Chou TC. The protective effect of alpha-lipoic Acid in lipopolysaccharide-induced acute lung injury is mediated by heme oxygenase-1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 20(4): 590363-590374.
- [11] 郭佳宝, 朱毅. 吸气肌训练的临床研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(9): 888-892.
- [12] Jiang W, Li M, He F, et al. Protective Effects of Asiatic Acid Against Spinal Cord Injury-Induced Acute Lung Injury in Rats[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 1853-1861.
- [13] Sedy J, Zicha J, Nedvidkova J, et al. The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats[J]. J Appl Physiol (1985), 2012, 112(1): 1-8.
- [14] Jakeman LB, Hoschuer EL, Basso DM. Injured mice at the gym: Review, results and considerations for combining chondroitinase and locomotor exercise to enhance recovery after spinal cord injury[J]. Brain Res Bull, 2011, 84(4-5): 326.
- [15] Peterson CA, Murphy RJ, Dupont-Versteegden EE, et al. Cycling exercise and fetal spinal cord transplantation act synergistically on atrophied muscle following chronic spinal cord injury in rats [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2000, 14(2): 85-91.
- [16] 李萌, 陈银海, 张慧, 等. 早期运动训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能影响及相关机制研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(4): 318-323.
- [17] Ching H H, Po C H, Jann I T, et al. Therapeutic Ultrasound and Treadmill Training Suppress Peripheral Nerve Injury - Induced Pain in Rats[J]. Phys Ther, 2016, 96(10): 1545-1553.
- [18] Krzyzaniak M, Cheadle G, Peterson C, et al. Burn-Induced Acute Lung Injury Requires a Functional Toll-Like Receptor 4 [J]. Shock, 2011, 36(1): 24-29.
- [19] Patel VS, Sitapara RA, Gore A, et al. High Mobility Group Box - 1 Mediates Hyperoxia-Induced Impairment of Pseudomonas aeruginosa Clearance and Inflammatory Lung Injury in Mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(3): 280-287.
- [20] Rong J, Ye S, Wu ZK, et al. Controlled oxygen reperfusion protects the lung against early ischemia-reperfusion injury in cardiopulmonary bypasses by downregulating high mobility group box 1 [J]. Exp Lung Res, 2012, 38(4): 183-191.
- [21] 张铭, 邓蓉, 聂淑科, 等. 缺血性脑卒中的炎性机制及研究进展 [J]. 中国康复, 2013, 28(1): 68-71.
- [22] Schiraldi M, Raucci A, Munoz LM, et al. HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4[J]. J Exp Med, 2012, 209(3): 551-563.
- [23] Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1 [J]. Mol Med, 2003, 9(1-2): 37-45.
- [24] Youn JH, Oh YJ, Kim ES, et al. High mobility group box 1 protein binding to lipopolysaccharide facilitates transfer of lipopolysaccharide to CD14 and enhances lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha production in human monocytes[J]. J Immunol, 2008, 180(7): 5067-5074.
- [25] Zhang Y, Zhang M, Wang CY, et al. Ketamine alleviates LPS induced lung injury by inhibiting HMGB1-RAGE level[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(6): 1830-1836.
- [26] Liu X, Xu Q, Mei L, et al. Paeonol attenuates acute lung injury by inhibiting HMGB1 in lipopolysaccharide-induced shock rats [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61(5): 169-177.

