

# 实验性无创兔颈椎间盘退变模型的建立

应航<sup>1</sup>, 陈立<sup>1</sup>, 詹红生<sup>2</sup>, 井夫杰<sup>1</sup>, 吕荣坤<sup>3</sup>

(1. 浙江中医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 上海中医药大学骨伤研究所; 3. 浙江大学)

**摘要** 目的:观察长时间异常应力环境下兔颈椎间盘的组织形态、基质生化成分和生物力学性能变化,为防治颈椎病的研究提供动物模型和实验依据。方法:选取 35 只家兔,随机分为对照组(20 只)、模型组(15 只),造模家兔颈椎处于低头屈曲 45 度异常应力环境下 5 h/d。动物处死后:颈椎间盘光镜和电镜下观察组织形态学变化;免疫组化和生化方法测定基质胶原和蛋白聚糖(proteoglycan, PG)含量和成分的变化;功能节段生物力学性能测试。比较各组间可能存在的差异。结果:对照组颈椎间盘组织形态、基质胶原和 PG 含量和成分及生物力学性能无明显变化;模型组颈椎间盘发生软骨细胞变性、坏死,髓核皱缩,纤维环胶原纤维变性、排列紊乱,软骨终板钙化、断裂,胶原纤维排列紊乱等组织形态学改变。髓核和软骨终板中 PG 总量、硫酸软骨素(chondroitin sulphate, CS)含量和 I 型胶原表达下降,纤维环中 II 型胶原表达增加,椎间盘压缩、扭转生物力学性能下降,并随着异常应力作用时间的延长而表现更为显著。结论:长时间处于异常应力环境下能使兔颈椎间盘组织形态、基质生化成分及生物力学性能均发生明显退行性改变,成功建立家兔颈椎间盘退变模型。

**关键词** 椎间盘; 退变; 模型,动物; 应力,物理

**Establishment of rabbit s experimental model for cervical intervertebral disc degeneration** YING Hang, CHEN Li, ZHAN Hong-sheng, JING Fu-jie, LÜ Rong-kun. Zhejiang Chinese Traditional Medicine College (Zhejiang Hangzhou, 310053, China)

**Abstract Objective:** To establish a new cervical intervertebral disc degeneration animal model by characterizing the changes of cervical intervertebral disc histopathology, biochemistry and biomechanics associated with disc degeneration through keeping the rabbits cervical spine into forty-five-degree flexion for five hours once a day. **Methods:** Thirty-five Japanese white rabbits were randomly divided into control and model groups. Rabbits of the model group were kept at forty-five-degree flexion for five hours once a day. After sacrificed: Observing the histopathological changes under light microscopy and transmission electronic microscopy; Determining collagen type I, II and proteoglycan (PG) components content; The regular biomechanical test made on the function of spinal unit. **Results:** Rabbits in the control group showed no histopathological, biochemical and biomechanical changes on cervical intervertebral disc; In the model group, the pathological changes of the intervertebral disc including: Spilt of the annulus fibrosis, dehydration of pulposus nucleus, derangement of the collagen of the annulus fibrosis, calcification, ossification and separation of the cartilage endplate; PG content in the pulposus nucleus and the cartilage endplate decreased significantly, while collagen type I expression increased. Biomechanical test showed a significant decrease of resist-compression character of the intervertebral disc. The longer the flexion time, the more significant the results were. **Conclusion:** A new in vivo animal model was established by keeping the cervical spine into the abnormal stress condition.

**Key words** Intervertebral disc; Degeneration; Models, animal; Stress, mechanical

防止或延缓颈椎间盘退变的发生有助于从根本上防治颈椎病。椎间盘退变的发生是多种因素综合作用的结果,近来对颈椎病的大规模流行病学调查和颈椎的生物力学研究显

示:异常生物力学因素是促进颈椎间盘退变的主要因素之一,颈椎病的发生与人类颈椎长时间处于异常应力环境有关<sup>[1]</sup>。因此,根据这一原理制作颈椎间盘退变动物模型,则能够较好地显示与人颈椎间盘退变类似的动态过程,适合进行颈椎间盘退变机制及防治方法与作用机制的研究。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 选用 35 只清洁级成年日本大耳白家

基金项目:浙江省教育厅资助项目(No. 20010018)

浙江省中医药管理局资助项目(No. 2002 - 46)

通讯作者:应航 Tel:13034204641 E-mail:yinghang1001@sohu.com

兔, 6 个月龄, 体质量 2.0~3.0 kg, 性别不限, 按体质量编号, 用随机抽签法分为 2 组。模型组 ( $n=15$ ): 家兔固定于特定的低头位架子上, 使其颈椎处于低头屈曲 45° 位。每天固定时间为每次 5 h, 松懈后笼中自由饲养。分别于固定造模开始后 1, 2, 3 个月各处死 5 只动物。对照组 ( $n=20$ ): 家兔固定于相同的架子上, 但允许其颈部自由活动。固定时间同造模组, 分别于固定前及固定后 1, 2, 3 个月各处死 5 只动物。

## 1.2 观察指标与方法

**1.2.1 放射影像学变化** 各组动物同等条件下摄颈椎正侧位片 (额定电压 55 KV)。观察有无颈椎生理弧度改变、椎间隙狭窄及骨质增生。比较各组间存在的差异。

**1.2.2 组织形态学变化** 动物处死后完整取下 C<sub>4,5</sub> 椎间盘, 4% 多聚甲醛固定, 5% 硝酸脱钙, 常规处理后石蜡包埋, 正中矢状切面切片, HE 染色, Olympus BH2 型光学显微镜下观察。并计算髓核活细胞数目、排列及软骨终板内软骨下骨内血窦数目的变化, 以个/mm<sup>2</sup> 表示, 以每组 10 张切片计算, 对所得均数行 *t* 检验。

**1.2.3 超微结构观察** 取 C<sub>6,7</sub> 椎间盘的下软骨终板, 4% 戊二醛溶液中固定, 10% EDTA-2Na (pH7.4) 溶液脱钙后, 将软骨终板中央部位剪成 1 mm × 1 mm 大小的组织块, 1% 锇酸 PBS 固定液固定, 乙醇梯度脱水, 环氧树脂包埋, LKB-700 Å 超薄切片机制片, H-500 透射电镜观察。

**1.2.4 基质胶原和蛋白聚糖 (proteoglycan, PG) 含量、成分的分析测定**

(1) 基质胶原的免疫组化测定: 取 C<sub>5,6</sub> 椎间盘, 4% 多聚甲醛固定 4 d (96 h), 0.1 M PBS 漂洗, 10% EDTA-2Na

(pH7.4) 溶液中脱钙, 石蜡包埋, 连续纵向切片, 用 ABC 法观察椎间盘组织内 I、II 型胶原的表达。

(2) PG 含量及成分的测定: 取 C<sub>5,6</sub> 椎间盘, 液氮速冻, -70℃ 保存后集中进行。PG 的提取: 用稀碱水解法和蛋白水解法提取<sup>[2]</sup>。椎间盘基质 PG 总量测定: 阿利新蓝 (Alician blue) 法, 结果换算成 μg/mg 湿重, 进行统计学分析。

硫酸软骨素 (chondroitin sulphate, CS) 的测定: 用己糖醛酸的地衣酚法定量测定, 将结果换算成 μg/mg 湿重。硫酸角质素 (keratan sulphate, KS) 测定: 测定半乳糖含量可获得 KS 含量, 换算成 μg/mg 湿重, 以 CS/KS 比值进行统计分析。

透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 测定: 用 HA 放免分析测定盒 (上海海军医学研究所) 测定。

**1.2.5 颈椎间盘的生物力学性能测定** 取材 C<sub>3,4</sub> 完整的脊柱功能节段, 剔除周围肌肉, 切断棘上韧带和棘间韧带, 断开关节突关节的连接, 保留前纵韧带、后纵韧带和椎间盘, YR-5 型静态电阻应变仪及合作研制的微扭矩传感器, 记录 M-φ 扭转特性曲线, 比较单位面积上的断裂强度, 观察断裂时的损伤类型; 用 WDS-100 型材料试验机对椎间盘描记压缩特性曲线, 比较分析抗压强度、破坏时的最大形变。

**1.3 统计学处理** 计算资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 造模和对照组之间用 *t* 检验, 多样本之间用方差分析, 双侧  $P < 0.05$  为显著性差异。

## 2 结果

**2.1 放射影像学变化** 各时间点两组家兔颈椎均未见明显生理弧度改变、椎间隙狭窄、椎体前后缘及上下关节突骨质增生等改变 (图 1-a-d)。

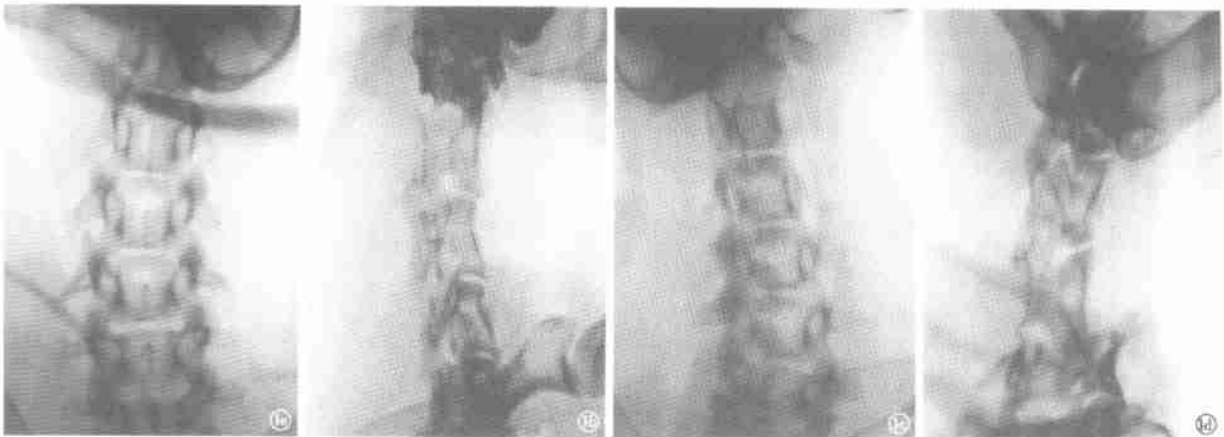


图 1 颈椎正侧位 X 线片 a. 对照组正位片; b. 对照组侧位片; c. 模型组正位片; d. 模型组侧位片。各组均未见明显生理弧度改变、椎间隙狭窄、椎体骨质增生等现象

Fig. 1 X-ray film of the rabbit's cervical spine a. Anteroposterior X-ray film of the control group; b. Lateral X-ray film of the control group; c. Anteroposterior X-ray film of the model group; d. Lateral X-ray film of the model group

## 2.2 组织形态学变化

**2.2.1 光镜下组织病理学改变** 对照组处理前家兔正常椎间盘由纤维环、髓核和上下缘的软骨终板组成, 纤维环环绕四周、包绕髓核, 其纤维呈致密板层状排列, 前厚后薄, 髓核居中, 其纤维排列较为疏松, 纤维环和髓核之间有明显界限。终板软骨结构完整, 由关节软骨和生长软骨组成, 关节软骨与髓核连

接, 分为钙化层与非钙化层, 两层之间有潮标 (tidemark) 分布, 生长软骨呈柱状排列, 紧贴椎体。自然增龄过程 1~3 个月时家兔椎间盘组织形态学表现基本相似, 纤维环呈整齐完整的板层状结构, 终板完整, 髓核居中。

与对照组相比, 模型组则有明显不同表现: 造模 1 个月时, 纤维环结构尚完整, 胶原纤维毛糙, 呈轻度玻璃样变性, 胶

原纤维间成纤维细胞表达增多,髓核轻度皱缩,终板关节软骨钙化层增厚,潮标向软骨表层推进。造模 2 个月时,纤维环外层致密板层状结构消失,纤维肿胀、断裂,排列无序,内层出现微小放射状裂隙,髓核沿该裂隙有轻微向后突出趋势,终板关节软骨钙化层进一步增厚,仅剩一薄层透明关节软骨,生长软骨下骨硬化,骨板增厚,软骨细胞退变,细胞核出现固缩、碎裂、溶解。造模 3 个月时,纤维环出现多个较大放射状裂隙,与软骨终板部分脱离,髓核有明显向纤维环后部突出趋势,终板结构明显破坏,与椎体部分脱离,生长软骨出现明显裂隙,透明关节软骨消失。

2.2.2 终板关节软骨下骨髓腔单位面积内血管芽数目变化  
由表 1 可见,对照组在自然增龄过程中关节软骨骨髓腔血管芽数目变化并不显著 ( $P > 0.05$ ),而模型组血管芽数目则呈明显下降趋势;与对照组比,2,3 个月模型组血管芽数目明显为低 ( $P < 0.05$ )。

表 1 异常应力环境下终板血管芽数目变化 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 1 Change in the amount of blood vessel of endplate under abnormal stress condition ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	1 个月	2 个月	3 个月
对照组	41.33 ± 16.29	39.33 ± 7.20	33.20 ± 17.81
模型组	22.50 ± 12.79	24.00 ± 7.69 <sup>*</sup>	8.56 ± 4.06 <sup>*</sup>
t 值	1.73	2.89 <sup>*</sup>	3.13 <sup>*</sup>

注: \* 两两比较 t 检验,  $P < 0.01$

2.3 超微结构观察 对照组可见大量呈椭圆形的正常软骨细胞结构,核膜完整,核染色质均匀分布,线粒体无肿胀,空泡变性细胞少见,软骨陷窝存在,胶原纤维排列紧密整齐。自然增龄过程中各时间点软骨细胞结构表现基本相似。模型组: 1 个月时,大部分软骨细胞基本显示正常结构,软骨陷窝存

在,有少量软骨细胞变性;胶原纤维排列基本规整,仅有少量胶原纤维排列紊乱。2 个月时有大量软骨细胞发生空泡变性、轻度固缩;胶原纤维排列紊乱、松散。3 个月时空泡变性软骨细胞数目增多,出现大量固缩软骨细胞,甚至溶解消失;胶原纤维排列极不规整,甚为松散,大量胶原纤维溶解。

2.4 胶原和 PG 分子含量、分布和成分的变化

2.4.1 胶原含量与分布的免疫组化检测

(1) 型胶原含量和分布: 对照组: 型胶原在纤维环外层呈弱阳性信号表达,胶原纤维呈规则排列,髓核中未见明显型胶原表达,椎体、骨骺有棕黄色强阳性信号表达(图 2-a)。模型组: 1 个月时纤维环外层呈弱阳性信号表达,椎体、骨骺有棕黄色强阳性信号表达; 2,3 个月时纤维环外层阳性表达信号有逐渐增强趋势(图 2-b); 3 个月时纤维环型胶原呈松散排列,外层呈明显阳性表达信号,椎体、骨骺有棕黄色强阳性信号表达,但髓核中未见有表达(图 2-c)。

(2) 型胶原的含量与分布: 对照组各时间点含量和分布基本相似,髓核、软骨终板及纤维环内层呈强阳性表达(图 3-a)。模型组: 1 个月时髓核、软骨终板及纤维环内层呈阳性表达; 2,3 个月时髓核、软骨终板及纤维环内层阳性表达程度逐渐减弱(图 3-b); 3 个月时髓核、软骨终板及纤维环内层呈微弱阳性表达。与同期对照组比较,模型组型胶原阳性表达程度明显为弱(图 3-c)。

2.4.2 PG 含量、成分的变化

(1) 纤维环和髓核: 表 2 显示,对照组各时间点 PG 含量与成分未见显著差异 ( $P > 0.05$ )。模型组 PG 总量呈明显下降趋势。同一时间点模型组 PG 总量显著低于对照组 ( $P < 0.001$ )。CS/ KS 值早期与对照组无明显差异,后期明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。HA 含量早期有一定升高,随后即显著下降 ( $P < 0.001$ )。

表 2 纤维环和髓核各时间点 PG 含量和成分变化 ( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Change in the contents and components of PG in the annulus fibrosus and nucleus pulposus in different time ( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

类别	处理前	1 个月		2 个月		3 个月	
		对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组
PG 总量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 湿重)	49.63 ± 3.24	50.31 ± 1.93	39.8 ± 1.530 <sup>*</sup>	47.79 ± 2.17	27.75 ± 4.52 <sup>*#</sup>	48.15 ± 0.73	20.93 ± 1.15 <sup>*#</sup>
CS/ KS 值	1.96 ± 0.32	1.89 ± 0.16	2.19 ± 0.58	1.92 ± 0.12	1.26 ± 0.27 <sup>#</sup>	1.66 ± 0.21	1.22 ± 0.07
HA 总量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 湿重)	28.76 ± 4.26	26.78 ± 3.75	36.48 ± 2.45	27.65 ± 0.92	26.33 ± 2.29 <sup>#</sup>	29.22 ± 4.25	18.05 ± 3.37 <sup>*#</sup>

注: \* 与同一时间点对照组比较,  $P < 0.001$ , # 与前一时间点模型组比较,  $P < 0.05$

(2) 软骨终板: 表 3 显示,对照组家兔颈椎间盘软骨终板 PG 总量和各成分比例组成在自然增龄 3 个月过程中未见明显变化 ( $P > 0.05$ ); 模型组 PG 总量总体呈下降趋势,与对照组相比,早期未见显著性差异,后期则明显为低 ( $P < 0.05$ )。CS/ KS 比值在实验早期有一定程度升高,随后直线下降,明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。模型组 HA 含量在各时间点均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

以上胶原和 PG 分子含量和成分的免疫组化和生化测定

分析表明,对照组家兔自然增龄过程胶原和 PG 无明显变化,而模型组颈椎间盘纤维环外层型胶原表达增加,髓核、软骨终板和纤维环内层型胶原表达逐渐减弱;髓核和终板 PG 含量减少明显,主要以 CS 减少为主。

2.5 颈椎间盘生物力学性能的变化

2.5.1 颈椎间盘压缩力学特性改变 对照组颈椎间盘在自然增龄过程中抗压断裂强度稍有减少趋势,模型组则呈明显下降趋势,尤其在 2,3 个月时递减幅度高达 70%, 35%。



图 2 I 型胶原免疫组化染色 a. 对照组软脊终板(endplate, EP)、椎体(vertebral body, VB)有棕黄色强阳性信号表达,纤维环(annulus fibrosis, AF)外层有弱阳性信号表达,髓核(nucleus pulposus, NP)中未见 I 型胶原纤维; b. 造模 2 个月,纤维环外层有弱阳性信号表达加强; c. 造模 3 个月,纤维环外层有阳性表达信号(IHCS×40)

Fig.2 Staining of collagen type I was more pronounced in the outer annulus fibrosis in three months experimental group(c) than that in two months experimental group(b) and control group (Immunohistochemical staining, IHCS×40)



图 3 II 型胶原 a. 对照组生长板软骨,透明软骨层,髓核及纤维环内层呈强阳性表达; b. 造模 2 个月,生长板软骨,透明软骨层,髓核及纤维环内层呈阳性表达; c. 造模 3 个月,生长板软骨,透明软骨层,髓核及纤维环内层呈弱阳性表达(IHCS×100)

Fig.3 Collagen Type II of the intervertebral disc a. Collagen Type II was strong expressed in nucleus pulposus and cartilage endplate in control group; b. Collagen Type II was expressed in nucleus pulposus and cartilage endplate in two months experimental group; c. Collagen Type II was weakly expressed in nucleus pulposus and cartilage endplate in three months experimental group. (IHCS×40)

表 3 软骨终板各时间点 PG 含量及成分变化 (n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Change in the contents and components of PG in the endplate in different time (n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

类别	处理前	1 个月		2 个月		3 个月	
		对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组
PG 总量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 湿重)	19.43 $\pm$ 1.34	17.08 $\pm$ 1.28	16.58 $\pm$ 1.08	19.92 $\pm$ 2.73	13.37 $\pm$ 2.22 #	20.19 $\pm$ 3.49	8.71 $\pm$ 2.14 * #
CS/ KS 值	2.26 $\pm$ 0.47	2.41 $\pm$ 0.69	2.98 $\pm$ 0.65	2.88 $\pm$ 0.32	2.09 $\pm$ 0.42 #	2.01 $\pm$ 0.38	1.19 $\pm$ 0.34 #
HA 总量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 湿重)	18.42 $\pm$ 2.04	17.02 $\pm$ 0.45	14.42 $\pm$ 1.13	16.78 $\pm$ 1.27	10.00 $\pm$ 2.33 #	15.71 $\pm$ 1.09	11.27 $\pm$ 1.20

注: \*与同一时间点对照组比较,  $P < 0.001$ ; #与同一时间点对照组比较,  $P < 0.01$ ; 与同一时间点实验组比较,  $P < 0.05$ ; #与前一时间点实验组比较,  $P < 0.05$

随着家兔的自然增龄同时造模进程的深入,1 个月实验周期,对照组与模型组的抗压强度、断裂时最大形变几乎无差异,但到 2,3 个月时,对照组和模型组家兔颈椎间盘抗压强度均有不同程度的减小,但模型组较对照组显著(见表 4)。

表 5 显示,对照组家兔颈椎间盘断裂时的最大形变与时间无明显关系,而模型组则随着时间的延长,表现最大形变的减小。

2.5.2 颈椎运动节段的扭转力学特性 对照组颈椎间盘在自然增龄过程中单位面积抗扭强度并无减少趋势,反而在 3 个月时有略微升高,模型组则呈明显下降趋势,尤其在 2,3 个

月时递减幅度高达 70%,32%(见表 6)。

表 4 椎间盘各时间点抗压强度变化 (n=5,  $\bar{x} \pm s, N$ )

Tab.4 Changes in the renitency intensity of the intervertebral disc in different time (n=5,  $\bar{x} \pm s, N$ )

组别	1 个月	2 个月	3 个月
对照组	340 $\pm$ 30	207 $\pm$ 83	180 $\pm$ 20
模型组	320 $\pm$ 40	102 $\pm$ 24	65 $\pm$ 10
t	0.55	6.23	3.82

注:1 个月组  $P > 0.05$ ; 2,3 个月组  $P < 0.05$

表 5 终板断裂时最大形变变化 (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ , mm)

Tab. 5 Changes in the maximal distortion of broken endplate in different time (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	1 个月	2 个月	3 个月
对照组	4.4 ± 1.1	4.5 ± 0.7	4.3 ± 1.0
模型组	4.3 ± 1.5	3.7 ± 0.9	3.4 ± 0.1
t	0.33	2.76	3.21

注: 1 个月组 P > 0.05; 2, 3 个月组 P < 0.05

表 6 椎间盘单位面积抗扭强度变化 (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ , N · m / mm<sup>2</sup>)

Tab. 6 Change in the anti-torsion intensity of the intervertebral disc in different time (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ , N · m / mm<sup>2</sup>)

组别	1 个月	2 个月	3 个月
对照组	1.20 ± 0.67	1.35 ± 0.25	1.57 ± 0.31
模型组	2.11 ± 1.20	0.609 ± 0.03	0.412 ± 0.20
t	0.29	2.99	12.5

注: 1 个月组 P > 0.05; 2, 3 个月组 P < 0.05

另外,对颈椎间盘扭转断裂时的损伤类型观察发现,对照组的断裂部位均出现在上椎体下软骨下骨与软骨终板之间,为光滑撕脱;而模型组断裂部位则一致地出现在上椎体下软骨终板,软骨终板分别被斜、纵、横型撕裂。

### 3 讨论

异常力学环境致使 PG 丢失和胶原断裂、软骨细胞功能减退及椎间盘独特的营养生理因素是导致其退变的主要原因。

椎间盘细胞代谢受多种因素的影响, Lotz 等<sup>[3]</sup>研究发现,椎间盘细胞凋亡的数目与所受应力负荷的大小和时间成正比,在高应力负荷长时间下,凋亡细胞广泛发生在髓核中。本实验中终板关节软骨细胞的电镜观察充分证明了这一点。过高应力负荷可引起纤维环内层和中层的纤维板层结构变得紊乱,髓核中成簇的脊索细胞变的分散,型胶原的表达在异常压力水平受到明显抑制。过高或过低的应力不但可使细胞化生、代谢障碍甚至死亡,还可诱导基质溶解酶类如金属蛋白酶和 NO 等细胞因子的产生,它们可作用于蛋白多糖和胶原,促进基质的降解<sup>[4]</sup>。

椎间盘的营养生理研究<sup>[5]</sup>表明终板是椎间盘营养代谢的主要途径,从本实验中可以观察到,终板关节软骨及软骨下骨髓腔血管亦是退变过程中最早出现病理改变的部位,表现为终板关节软骨不断钙化、软骨下骨髓腔血管数目明显减少,管腔变细。Robert 等<sup>[6]</sup>认为营养物质与代谢产物通过终板转运的最重要因素是钙化软骨的厚度和完整性及软骨下血管的数量、大小和与终板直接毗邻的骨髓腔多少。Balduni 等<sup>[7]</sup>通

过对 PG 合成途径的研究发现,CS 和 KS 都是由己糖通过尿苷二磷酸 (UDP) 途径合成的。己糖转变成半乳糖合成 KS 时不需消耗氧分,而 CS 的合成则必须有氧的消耗才能把己糖转变成糖醛酸。从一定意义上说,KS 是缺氧条件下 CS 的功能性替代产物,CS/ KS 比值反映了颈椎间盘内部氧分的变化。软骨终板钙化加厚,软骨下血管数目减少,将使氧分、葡萄糖等营养物质的渗透减少。椎间盘内营养物质的减少及代谢产物的淤积,将使细胞代谢障碍,基质(胶原和 PG)合成能力减退;同时可激活各种基质降解酶类,结果必然是颈椎间盘细胞的不断坏死和基质含量的不断下降,PG 成分中 CS/ KS 比值逐渐下降<sup>[8]</sup>。

建立颈椎间盘退变模型是慢性非创伤性损害,同时造成动、静力性力学环境异常,病理损害指标明确、稳定、易检测、可定量,能够满足应用基础研究的需要。实验性颈椎间盘退变模型的基本病理特征:颈椎间盘的生物力学性能下降,软骨终板和纤维环内层部分纤维断裂、髓核脱水、固缩、终板关节软骨下骨髓腔内血管芽数目减少、电镜下可见软骨细胞变性、胶原断裂。从而得出异常应力环境导致颈椎间盘退变的机制可能是 PG 丢失和胶原的断裂导致椎间盘立体网状的功能结构遭到破坏,软骨细胞功能减退,终板损害引起营养与代谢环境恶化。

### 参考文献

- 1 王拥军,施杞,彭宝淦. 颈椎病危险因素的病例对照研究. 中国中医骨伤科杂志, 1997, 5(6): 11-15.
- 2 张惟杰. 复合多糖生化研究技术. 上海: 上海科学技术出版社, 1987. 63-299.
- 3 Lotz J C, Colliou O K, Chin J R, et al. Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: An in vivo mouse model and finite-element study. Spine, 1998, 23(23): 2493-2506.
- 4 Liu G Z, Ishihara H, Onda R, et al. Nitric oxide mediates the changes of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. Spine, 2001, 26(1): 134-141.
- 5 吕刚, 芮钢, 王星铎, 等. 椎体软骨终板血管芽的形态学研究实验. 中华骨科杂志, 1998, 18(12): 722-724.
- 6 Robert S, Urban J P G, Evans H. Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification. Spine, 1996, 21(4): 415-420.
- 7 Balduni C, Deluca G C, Passi A, et al. The effect of oxygen and lactate concentration on keratan sulfate and chondroitin sulfate biosynthesis in bovine cornea. Biochimica Biophysica Acta, 1992, 1115(2): 187-191.
- 8 Robert S, Caterson B, Menage J, et al. Matrix metalloproteinase and aggrecanase: Their role in disorders of the human intervertebral disc. Spine, 2000, 25(23): 3005-3013.

(收稿日期: 2004 - 01 - 09 本文编辑: 李为农)

## · 书讯 ·

《中国手法治疗骨折彩色图谱》由陕西省中医药骨伤研究院院长、骨伤科专家袁郁教授编著。本书是通过 10000 多例骨折病案的治疗、全过程的随访总结和研究编撰而成。

《中国骨伤治疗彩色图谱》全书包括彩色照片 2000 余幅,是第一本全方位、系统介绍骨伤科治疗手法的权威性彩色图谱。

北京科学技术出版社其他骨科图书:《急症骨科学》作者金鸿宾,定价 54.00;《腕关节损伤》作者闻善乐,定价 36.00;《新编临床骨科学(上下册)》作者陶天遵,定价 308.00;《椎间盘髓核病与脊髓病诊断治疗学》作者郑丕舜,定价 80.00;《刘柏龄治疗脊柱病经验摘要》作者刘柏龄,定价 28.00;《陈渭良骨伤科临床精要》作者钟广玲,定价 120.00;《皮神经卡压综合征》作者董福慧,定价 60.00

北京科学技术出版社(西直门南大街 16 号 邮编 100035 电话: 010-66137380)