

基于 p38MAPK 信号通路分析咪达唑仑对腰椎间盘突出症模型大鼠疼痛的影响

刘建¹, 叶玉军², 刘树民¹, 刘爽³

(1. 开滦总医院赵各庄医院麻醉科, 河北 古冶 063101; 2. 唐山市中医医院麻醉科, 河北 唐山 063000; 3. 开滦总医院赵各庄医院外科, 河北 古冶 063101)

【摘要】 目的: 探究基于 p38MAPK 信号通路分析咪达唑仑对腰椎间盘突出症模型大鼠疼痛的影响。方法: 选取 50 只 SPF 级别 SD 健康大鼠, 雌雄各半, 随机分为正常组, 模型组, 低、中、高剂量组, 模型组和低、中、高剂量组先建立腰椎间盘突出症模型。正常组、模型组大鼠腹腔注射生理盐水, 低、中、高剂量组大鼠腹腔注射咪达唑仑, 分别按 30、60、90 mg/kg 给药。采用酶联免疫吸附检测大鼠血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP)、P 物质 (substance P, SP)、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 水平, 采用 Western blot 检测各组大鼠组织中 p38 MAPK, 基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP3) 蛋白表达。结果: 模型组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、 β -EP 水平较正常组高, 5-HT 水平低于正常组 ($P < 0.05$); 低、中、高剂量组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、 β -EP 水平较模型组下降, 5-HT 水平升高 ($P < 0.05$)。模型组大鼠较正常组 SP、NPY 水平上升 ($P < 0.05$); 低、中、高剂量组较模型组大鼠 SP、NPY 水平下降 ($P < 0.05$)。模型组较正常组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达上升 ($P < 0.05$), 低、中、高剂量较模型组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达下降 ($P < 0.05$)。结论: 咪达唑仑可以改善腰椎间盘突出症模型大鼠的免疫炎症反应, 可能是通过 p38MAPK 信号通路调控来实现的。

【关键词】 p38MAPK 信号通路; 椎间盘移位; 免疫; 炎症; 腰椎; 疼痛

中图分类号: R971+3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.01.010

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Analysis of the effect of midazolam on pain in a rat model of lumbar disc herniation based on the p38 MAPK signaling pathway

LIU Jian¹, YE Yu-jun², LIU Shu-min¹, LIU Shuang³ (1. Department of Anesthesiology, Kailuan General Hospital Zhaogezhuang Hospital, Guzhi 063101, Hebei, China; 2. Department of Anesthesiology, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei, China; 3. Department of Surgery, Kailuan General Hospital Zhaogezhuang Hospital, Guzhi 063101, Hebei, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of midazolam on pain in lumbar disc herniation model rats based on p38 MAPK signaling pathway. **Methods** Fifty SPF-grade Sprague-Dawley healthy rats, half male and half female, were selected and randomly divided into normal group, model group, and low-dose, medium-dose, high-dose groups. Model group and low-dose, medium-dose, high-dose groups were initially modeled for lumbar disc herniation. Intraperitoneal injection of saline was performed in rats of normal and model groups; and in the low-dose, medium-dose, and high-dose groups, intraperitoneal injection of midazolam was performed with doses of 30, 60, and 90 mg/kg, respectively. Interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), 5-hydroxytryptamine (5-HT), β -endorphin (β -EP), substance P (SP), neuropeptide Y (NPY) were detected in the serum of rats by enzyme-linked immunoassay. The expression of p38 MAPK and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) protein were detected by Western blot in the tissues of rats of each group. **Results** The levels of TNF- α , IL-1 β and β -EP were higher and the level of 5-HT was lower in the model group than in the normal group ($P < 0.05$); the levels of TNF- α , IL-1 β and β -EP were lower and the level of 5-HT was higher in the low-dose, medium-dose and high-dose groups than in the model group ($P < 0.05$). The levels of SP and NPY increased in the model group compared with the normal group ($P < 0.05$) and the levels of SP and NPY decreased in the low-dose, medium-dose and high-dose groups compared with the model group ($P < 0.05$). The expression of p38 MAPK and MMP-3 increased in the model group compared with the normal group ($P < 0.05$);

基金名称: 河北省医学科学研究计划 (编号: 20201290)

Fund program: Hebei Medical Science Research Program (No. 20201290)

通讯作者: 叶玉军 E-mail: xxhq3n@163.com

Corresponding author: YE Yu-jun E-mail: xxhq3n@163.com

the expression of p38 MAPK and MMP-3 decreased in the low-dose, medium-dose and high-dose compared with the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** Midazolam may ameliorate the immune inflammatory response in rats with a model of lumbar disc herniation, possibly regulated through the p38MAPK signaling pathway.

KEYWORDS p38MAPK signaling pathway; Intervertebral disk displacement; Immunity; Inflammation; Lumbar vertebrae; Pain

腰椎间盘突出症又称腰椎纤维环破坏症,是临床常见疾病。随着社会经济发展和人口老龄化增加,其发病率呈逐年上升趋势,对患者生活质量及身体健康造成了严重影响^[1-2]。腰椎间盘突出症发病机制较为复杂,相关研究指出,该病可能是由于外力导致了腰椎关节错位,从而对脊神经、脊髓产生了刺激,也可能是关节错位等造成神经根移位与椎间盘卡压从而诱发了一系列腰椎活动障碍和下肢放射性疼痛^[3]。临床常用的治疗手段以药物治疗、手术治疗为主,但治疗效果并不明显。研究指出^[4],在相关腰椎间盘突出大鼠模型实验中,基于 p38MAPK 通路的激活基本条件需要 p38MAPK 蛋白的磷酸化或结合 GTP 信号,且 p38MAPK 信号转导通路参与应急条件下细胞炎症反应、细胞凋亡和免疫调节等生理过程。随着炎症的增加,可能会加重腰椎间盘突出症的疼痛程度,所以预想 p38MAPK 信号转导通路与疼痛程度有一定的关联。除此之外,咪达唑仑属于强力镇静剂,具有良好镇静效果、肌松及抗焦虑抑郁效果,但有关缓解腰椎间盘突出症疼痛情况的研究鲜有报道^[5]。为探究 p38MAPK 信号通路、咪达唑仑在腰椎间盘突出症模型大鼠应用效果,本研究建立腰椎间盘突出症模型,通过 p38MAPK 信号通路分析咪达唑仑对腰椎间盘突出症模型大鼠疼痛的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 50 只 SPF 级别 SD 健康大鼠,雌雄各半;动物来源于晨光生物科技集团股份有限公司,使用许可证号:SYXK(冀)2020-013;年龄 9~13(11.1±1.7)个月;体质量 210~242(226.1±13.6)g。保持喂养环境温度在(23.4±1.4)℃,湿度 35%~40%,12 h 光照昼夜交替照明饲养 1 周,给予标准鼠科动物饲料,不限制饮水、饮食。本文研究获得我院伦理委员会批准(批号:2021-R271)。

1.2 实验试剂和药物

兔抗大鼠 TNF- α 和 IL-1 β 抗体(R&D 公司,货号:KFS230),大鼠抗兔 5-HT 和 β -EP 抗体(Gibco 公司,货号:XY-R031)。p38 MAPK、基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase-3, MMP3)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)、

P 物质(substance P, SP)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。咪达唑仑(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字 H20020156;规格:15 mg)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物造模及分组 大鼠饲养 1 周,选取其中 10 只为正常组,参考师振予等^[6]研究建立腰椎间盘突出症大鼠模型,余下 40 只大鼠建立腰椎间盘突出症模型(分为模型组和咪达唑仑低、中、高剂量组)。在建模前禁食 12 h,不禁水,腹部注射 2% 巴比妥钠麻醉。选取近肛门约 1 cm 处切断大鼠尾椎,断尾前使用橡皮条对切口近端结扎,避免大量出血。选取尾椎中任一椎间盘髓核,并对两侧椎旁肌钝性分离,切除椎体棘突、左侧椎板、关节突。使左侧硬脊膜充分暴露,置入之前取出的髓核组织,使其对神经根产生压迫,并依次缝合。实验过程中,观察各组大鼠行为变化,以左后肢出现拖曳、跛行及行走时完全避免左后肢负重等行为改变证实造模成功。建模过程中死亡 2 只,成功 38 只,其中模型组、高剂量组各 10 只,中、低剂量组各 9 只。

1.3.2 药物干预 按照 Meeh-Rubner 公式^[7]计算体表面积($A = k \times W^{2/3} / 10\,000$,式中 A 为体表面积,以 m^2 计算),计算大鼠给药剂量。对低、中、高剂量组分别按照 30、60、90 mg/kg 腹腔注射咪达唑仑,正常组和模型组采用同等剂量生理盐水进行注射。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 病理学观察 术后 21 d 采用断头法处死大鼠,取血 6 ml,使用 2 000 r/min 的离心机处理 20 min,离心半径 5 cm,分离上清液,置于-70℃温度下保存。同时取大鼠腰椎组织放入液氮中干预,行常规石蜡包埋及 3 μ m 连续切片。切片烤干后行脱蜡处理,后顺序置于不同浓度乙醇中各复水 3 min。使用苏木精染色 15 min 后清洗 3 次,使用盐酸乙醇分化处理 30 s,充分清洗后以 1% 伊红染色,使用乙醇脱水处理后脱蜡包埋,封片后于显微镜下观察。

1.4.2 血清学检查 采用酶联免疫吸附法测定 IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、 β -EP、SP、NPY 水平。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 各组大鼠 p38 MAPK 和 MMP-3 表达 对标本以磷酸盐缓冲盐水(phosphate buffered saline, PBS)冲洗后,行 30 min 裂解后对蛋白浓度进行测定。选

择 20 μg 蛋白质,添加完成蛋白缓冲液后进行 10 min 电泳,后将电转膜浸泡在 10%的牛奶中,在常温下进行 90 min 封存。后结合多克隆抗体一抗(2.15 mg/μl)稀释,进行 1 d 孵育。取出以 TBST 液冲洗,后结合抗多克隆抗体二抗(2.15 mg/μl),保存 60 min 后开始清洗与显色,采用 Western blot 方法对细胞凋亡相关蛋白 p38 MAPK、MMP-3 表达进行检测。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的数据多组间比较采用单因素方差分析,对照组与建模后各组间大鼠统计学分析采用成组设计定量资料 *t* 检验,咪达唑仑不同剂量间比较采用 SNK 法单因素水平方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠腰椎病理学观察

正常组椎间盘结构完整,纤维环整齐排列、界限清晰。模型组出现不同程度退行性变化、核髓体积减小、类软骨细胞数量增加、局部突出、纤维化受压迫排列紊乱。咪达唑仑低剂量组与中剂量组见退行性变化、类软骨细胞数量减少;高剂量组几乎不见退行性变化、纤维化排列基本整齐、界限略模糊不清。见图 1。

2.2 各组大鼠血清 TNF-α、IL-1β、5-HT、β-EP 水平比较

与正常组相比,模型组和咪达唑仑低、中、高剂

量组大鼠 5-HT 下降, TNF-α、IL-1β、β-EP 水平上升($P < 0.05$);相比模型组,咪达唑仑低、中、高剂量组大鼠 5-HT 上升, TNF-α、IL-1β、β-EP 水平下降($P < 0.05$);相比低剂量组,咪达唑仑中、高剂量组大鼠 5-HT 上升, TNF-α、IL-1β、β-EP 水平下降($P < 0.05$);相比咪达唑仑中剂量组,高剂量组大鼠 5-HT 上升, TNF-α、IL-1β、β-EP 水平降低($P < 0.05$)。各组 TNF-α、IL-1β、5-HT、β-EP 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组大鼠血清 SP 和 NPY 水平变化

相比正常组,模型组及咪达唑仑低、中、高剂量组大鼠 SP、NPY 水平升高($P < 0.05$);与模型组相比,低、中、高剂量组大鼠 SP、NPY 水平降低($P < 0.05$);相比低剂量组,中、高剂量组大鼠 SP、NPY 水平较低($P < 0.05$);相比中剂量组,高剂量组大鼠 SP、NPY 水平较低($P < 0.05$)。各组 SP、NPY 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各组大鼠腰椎组织 p38 MAPK 和 MMP-3 蛋白表达对比

相比正常组,模型组及咪达唑仑低、中、高剂量组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达升高($P < 0.05$);相比模型组,低、中、高剂量组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达较低($P < 0.05$);相比低剂量组,中、高剂量组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达较低($P < 0.05$);相比中剂量组,高剂量组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达较低($P < 0.05$)。各组 p38 MAPK、MMP-3 表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3 和图 2。

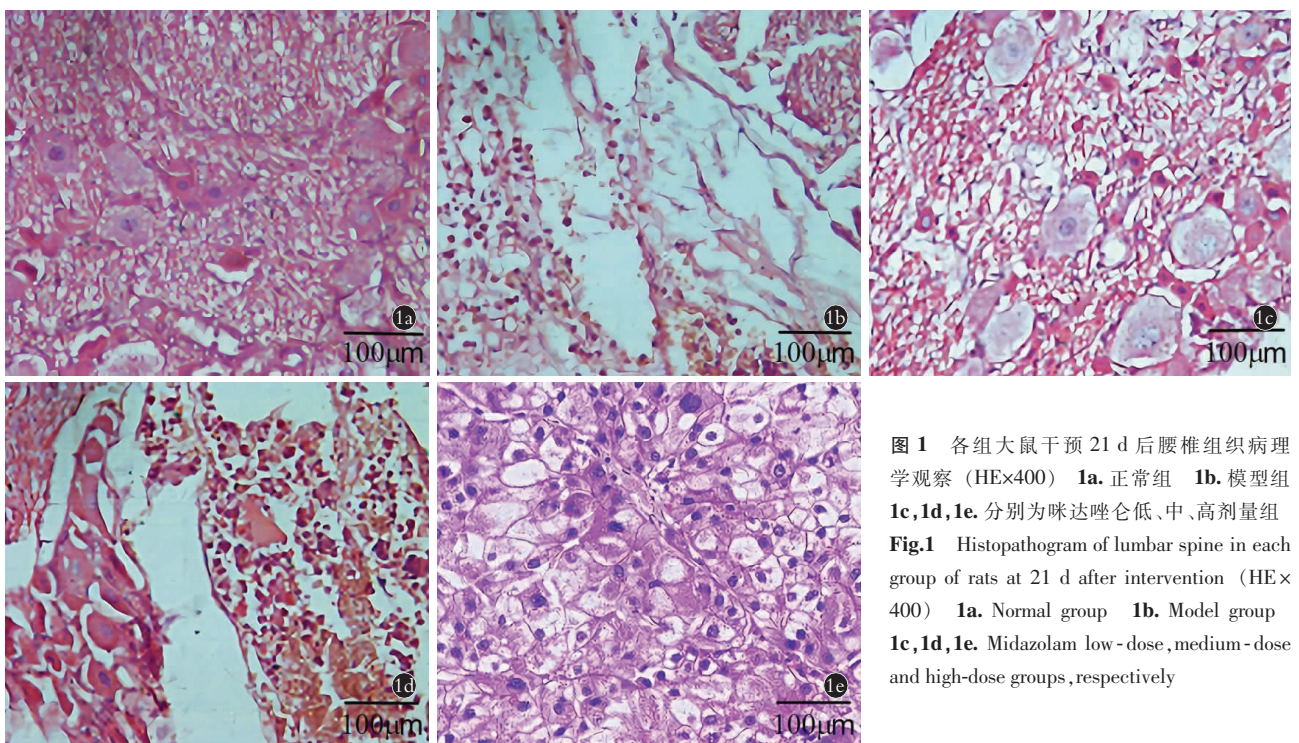


图 1 各组大鼠干预 21 d 后腰椎组织病理学观察(HE×400) 1a. 正常组 1b. 模型组 1c, 1d, 1e. 分别为咪达唑仑低、中、高剂量组
Fig.1 Histopathogram of lumbar spine in each group of rats at 21 d after intervention (HE×400) 1a. Normal group 1b. Model group 1c, 1d, 1e. Midazolam low -dose, medium -dose and high-dose groups, respectively

表 1 各组大鼠 TNF-α、IL-1β、5-HT、β-EP 水平比较(̄x±s)

Tab.1 Comparison of TNF-α, IL-1β, 5-HT and β-EP levels in rats among the groups(̄x±s)

组别	鼠数	TNF-α/(nmol·L ⁻¹)	IL-1β/(nmol·L ⁻¹)	5-HT/(ng·L ⁻¹)	β-EP/(ng·L ⁻¹)
正常组	10	1.08±0.14	1.67±0.29	6.17±0.80	42.61±8.20
模型组	10	2.67±0.15 ^a	3.24±0.61 ^a	4.89±0.81 ^a	56.94±11.11 ^a
低剂量组	9	2.22±0.16 ^{ab}	3.01±0.53 ^{ab}	5.14±0.72 ^{ab}	51.69±8.61 ^{ab}
中剂量组	9	1.94±0.14 ^{abc}	2.57±0.46 ^{abc}	5.42±0.66 ^{abc}	47.72±7.42 ^{abc}
高剂量组	10	1.43±0.13 ^{abcd}	2.12±0.45 ^{abcd}	5.89±0.80 ^{abcd}	44.02±6.71 ^{abcd}
F 值		188.198	17.681	4.869	4.010
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与低剂量组比较,^cP<0.05;与中剂量组比较,^dP<0.05。低、中、高剂量组为按照 30、60、90 mg/kg 腹腔注射咪达唑仑的各组。下同

表 2 各组大鼠血清 SP 和 NPY 水平比较(̄x±s)

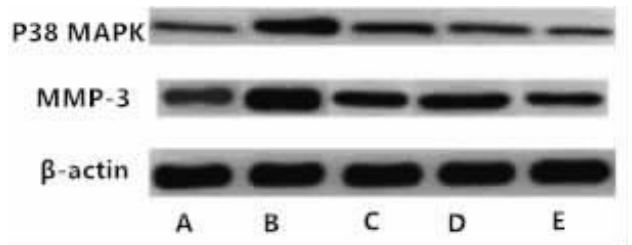
Tab.2 Comparison of serum SP and NPY levels in rats among the groups(̄x±s)

组别	鼠数	单位:ng/L	
		SP	NPY
正常组	10	52.13±6.23	112.65±9.52
模型组	10	89.53±10.31 ^a	180.36±12.95 ^a
低剂量组	9	71.26±7.62 ^{ab}	162.38±10.52 ^{ab}
中剂量组	9	65.26±5.95 ^{abc}	151.25±9.11 ^{abc}
高剂量组	10	58.69±3.02 ^{abcd}	132.31±6.15 ^{abcd}
F 值		41.076	70.496
P 值		<0.05	<0.05

表 3 各组大鼠 p38 MAPK、MMP-3 表达对比(̄x±s)

Tab.3 Comparison of p38 MAPK and MMP-3 expressions in rats among the groups(̄x±s)

组别	鼠数	p38 MAPK	MMP-3
正常组	10	0.21±0.05	105.29±12.38
模型组	10	0.68±0.10 ^a	258.26±16.94 ^a
低剂量组	9	0.56±0.07 ^{ab}	210.95±15.37 ^{ab}
中剂量组	9	0.43±0.04 ^{abc}	195.31±13.74 ^{abc}
高剂量组	10	0.32±0.05 ^{abcd}	143.91±17.28 ^{abcd}
F 值		193352.666	155.747
P 值		<0.05	<0.05



注:A、B、C、D、E 分别为正常组,模型组,咪达唑仑低、中、高剂量组

图 2 各组大鼠腰椎 p38MAPK、MMP-3 表达 Western blot 图

Fig.2 Western blot diagram of p38MAPK and MMP-3 expressions in lumbar spine of rats among the groups

方式建立动物模型对治疗效果进行研究^[11-12]。

3.2 咪达唑仑对腰椎间盘突出症的影响

IL-1β、TNF-α 作为临床常见炎症因子,均在腰椎退变髓核中呈现异常高表达。且 IL-1β、TNF-α 可促进椎间盘金属基质降解分泌,导致椎间盘退变速度加快^[13]。相关研究显示,IL-1β 通过促进一氧化氮的生成,对神经根性疼痛病理过程具有启动作用,且患者疼痛程度与髓核炎症因子水平呈正相关;高表达 TNF-α 对致痛物质的分泌具有促进作用,对神经根疼痛产生起到直接刺激作用,或增强神经根对缓激肽敏感性。因此,通过对腰椎间盘突出症患者 IL-1β、TNF-α 水平进行检测,能够直观准确对患者疼痛情况进行评估。本文研究结果显示,基于 p38MAPK 信号通路通过咪达唑仑对椎间盘突出症模型大鼠进行干预,IL-1β、TNF-α 水平降低,对大鼠机体炎症反应具有抑制作用。研究显示,在脓毒症等疾病中咪达唑仑发挥镇静效果的同时可降低交感神经兴奋性,有效减少茶酚胺释放,从而使得机体免疫应答及炎症反应降低,对患者器官功能产生保护作用^[14]。本研究中,给予椎间盘突出大鼠模型咪达唑仑干预,血清 IL-1β、TNF-α 有效降低。此结果提示,咪达唑仑对炎症因子水平具有调控作用,从而

3 讨论

3.1 腰椎间盘突出症的流行病学

腰椎间盘突出症作为临床常见腰腿疼痛病因,且发病率较高,对患者身体健康及生活质量造成严重影响^[8]。研究表明,椎间盘突出症作为自发性疾病,长期的应力磨损及椎间盘退化,使椎间盘内细胞变化受到改变,造成了疾病的发生^[9-10]。为探究药物对椎间盘突出症患者疼痛缓解情况,采取损伤性

减轻机体炎症反应,与上述内容相符。但目前咪达唑仑应用于腰椎间盘突出症的治疗报道较少,缺乏临床实效性,需要进一步探索。

3.3 咪达唑仑的调控机制

5-HT 为色氨酸代谢产物,主要分布于人体中枢及外周组织内,是神经系统参与镇痛的主要神经活性物质。相关研究表明,5-HT 与其受体结合通过不同途径作用于传递伤害信息的神经元,发挥抑制作用^[15]。本研究结果显示,基于 p38MAPK 信号通路对腰椎间盘突出症模型大鼠进行干预,5-HT 水平升高、 β -EP 水平降低。此结果提示,基于 p38MAPK 信号通路通过用咪达唑仑干预可有效改善大鼠疼痛情况。与上述内容相符。由此认为,疼痛缓解可能是咪达唑仑起到了镇静、抗焦虑效果。

SP 作为神经传导的经典性神经递质,其由脊神经节合成,随着轴浆送至神经末梢,广泛的分布于外周和中枢神经,同时可刺激肥大细胞、巨嗜细胞等释放其他致炎物质,形成“神经活性肽介导的炎症反应”,进而引起疼痛。临床研究显示,NPY 在正常感觉神经原呈低表达性,当神经损伤发生后 NPY 会出现大量表达,抗 NPY 治疗能够有效地缓解神经病理性疼痛^[15]。本研究发现,基于 p38MAPK 信号通路对腰椎间盘突出症模型大鼠进行干预,大鼠 SP、NPY 水平出现明显的降低,说明咪达唑仑能够改善大鼠疼痛程度。

相关研究表明,p38MAPK 在腰间盘退变过程中发挥重要作用,并对多种炎症反应、应激反应具有调控作用,p38MAPK 通路激活与炎症因子呈相互作用,IL-1 β 通过释放细胞外刺激信号激活 p38MAPK 信号通路,同时对腰间盘蛋白多糖降解产生促进作用,并对其合成产生抑制,参与椎间盘炎症反应^[16]。本研究结果显示,p38MAPK 信号通路参与 MMPs 表达,与腰间盘突出重吸收关系密切,由此可见,p38MAPK 磷酸化可能会加速细胞外基质降解,由此促进腰间盘突出重吸收。

综上所述,通过 p38MAPK 信号通路分析咪达唑仑对腰椎间盘突出症模型大鼠的进行干预,有效降低免疫炎症反应,改善疼痛情况及椎间盘退行性变,为临床治疗腰椎间盘突出症提供理论依据。

虽然本研究发现,通过 p38MAPK 信号通路分析咪达唑仑对腰椎间盘突出症模型大鼠的进行干预,能够改善大鼠炎症反应,改善疼痛程度,但本研究中选取大鼠只数较少,存在着一定的局限性,不排除存在一定的偏差,所以仍需进一步研究确认。

参考文献

- [1] BENZAKOUR T, IGOUMENOU V, MAVROGENIS A F, et al. Current concepts for lumbar disc herniation[J]. Int Orthop, 2019, 43(4):841-851.
- [2] 李莉, 刘勇, 周青, 等. 急性腰椎间盘突出症选择性神经根阻滞成功预后的预测因子[J]. 颈腰痛杂志, 2020, 41(5):608-611. LI L, LIU Y, ZHOU Q, et al. Predictors of successful prognosis of selective nerve root block for acute lumbar disc herniation[J]. J Cervicodynia Lumbodynia, 2020, 41(5):608-611. Chinese.
- [3] CUNHA C, SILVA A J, PEREIRA P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):251.
- [4] 林家民, 张伟凯, 李锋, 等. 帕罗昔布钠对急性腰椎间盘突出症患者机体微炎症状态、疼痛程度的治疗效果[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(5):473-476. LIN J M, ZHANG W K, LI F, et al. Efficacy of parecoxib sodium on the state of microinflammation and the degree of pain in patients with acute lumbar disc herniation[J]. Med Sci J Central South China, 2020, 48(5):473-476. Chinese.
- [5] ROGERSON A, AIDLEN J, JENIS L G. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options[J]. Int Orthop, 2019, 43(4):969-973.
- [6] 师振予, 郭亦杰, 曾嵘, 等. 腰椎间盘突出症大鼠模型的建立及病理动态研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1):28-33. SHI Z Y, GUO Y J, ZENG R, et al. Study on the establishment of a rat model of lumbar disc herniation and its pathological dynamics [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2020, 40(1):28-33. Chinese.
- [7] 迟云飞, 柴家科, 马丽, 等. 三维扫描技术精确控制大鼠烫伤面积动物模型的建立[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2011, 6(2):196-201. CHI Y F, CHAI J K, MA L, et al. Establishment of rat model of scalding with precise burn area by three-dimensional scanning technology[J]. Chin J Inj Repair Wound Heal Electron Ed, 2011, 6(2):196-201. Chinese.
- [8] KIM Y K, KANG D, LEE I, et al. Differences in the incidence of symptomatic cervical and lumbar disc herniation according to age, sex and national health insurance eligibility: a pilot study on the disease's association with work[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(10):E2094.
- [9] 范恒华, 杜俊杰, 刘泽民, 等. 经皮椎间孔镜在治疗中老年腰椎间盘突出症中的应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(10):721-725. FAN H H, DU J J, LIU Z M, et al. Percutaneous transforaminal endoscopic discectomy in treatment of lumbar disc herniation for middle-aged and elderly patients [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2020, 19(10):721-725. Chinese.
- [10] CARLSON B B, ALBERT T J. Lumbar disc herniation: what has the Spine Patient Outcomes Research Trial taught us[J]. Int Orthop, 2019, 43(4):853-859.
- [11] 李羽佳, 杨晓波, 安军明, 等. 温阳络络针灸结合推拿、康复治疗对腰椎间盘突出症患者腰椎功能及疼痛程度的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(26):150-152. LI Y J, YANG X B, AN J M, et al. Effects of Wenyang Tongluo acupuncture and moxibustion combined with massage and rehabilitation therapy on lumbar function and pain degree of patients with lumbar disc herniation [J]. Chin Res Paract, 2020, 5(26):150-152. Chinese.
- [12] 杨洪杰, 陈晓东, 赵海博, 等. 补气活血中药对腰椎间盘突出术后马尾神经综合征的临床疗效[J]. 中国中西医结合外科杂

志, 2020, 26(5): 955-958.

YANG H J, CHEN X D, ZHAO H B, et al. Study on the quantity effect of traditional Chinese medicine for invigorating qi and promoting blood circulation on the recovery of cauda equina syndrome after lumbar disc herniation[J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2020, 26(5): 955-958. Chinese.

[13] 徐昕, 唐丽玮, 金丹, 等. 氯胺酮对腰椎间盘突出根性痛大鼠脊髓炎症因子的影响及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2119-2121.

XU X, TANG L W, JIN D, et al. Effect of ketamine in spinal cord of rats with lumbar disc herniation and root pain and its mechanism [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(18): 2119-2121. Chinese.

[14] 赵千文, 吴海华, 谢玉萍. 舒芬太尼联合咪达唑仑对机械通气脓毒症患者镇静效果及炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1446-1449, 1469.

ZHAO Q W, WU H H, XIE Y P. Effect of sufentanil and midazolam on sedation and inflammatory factors in patients with me-

chanical sepsis[J]. J Clin Pulm Med, 2019, 24(8): 1446-1449, 1469. Chinese.

[15] 张蓝予, 左玲, 朱庆, 等. 外源性消褪素 D2 对大鼠非压迫性腰椎间盘突出症根性神经痛的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(6): 687-690.

ZHANG L Y, ZUO L, ZHU Q, et al. Effect of exogenous resolvin D2 on radicular pain in a rat model of non-compressive lumbar intervertebral disc herniation[J]. Clin J Anesthesiol, 2018, 38(6): 687-690. Chinese.

[16] 陈峰, 邹懿, 胡波, 等. 鼠神经生长因子对坐骨神经痛大鼠背根神经节磷酸化 p38MAPK 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(4): 411-417.

CHEN F, ZOU Y, HU B, et al. Effects of rat nerve growth factor on the expression of phosphorylated p38MAPK in dorsal root Ganglia of rats with sciatica[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(4): 411-417. Chinese.

(收稿日期: 2022-03-11 本文编辑: 王宏)

• 病例报告 •

脊柱内镜联合胸腔镜手术切除 Eden IV 型胸椎哑铃型肿瘤 1 例

纪昌宾, 刘玉铎, 杨克石, 李昆朋, 徐辉, 罗大伟

(聊城市人民医院骨科, 山东 聊城 252000)

关键词 脊柱内镜; 胸腔镜; 外科手术; 胸椎哑铃型肿瘤

中图分类号: R739.43

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.01.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Spinal endoscopic and thoracoscopic resection of Eden type IV thoracic dumbbell tumor: a case report

Ji Chang-bin, Liu Yu-duo, Yang Ke-shi, Li Kun-peng, Xu Hui, Luo Da-wei (Department of Orthopaedics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

KEYWORDS Spinal endoscopy; Thoracoscopy; Surgery; Thoracic spine dumbbell tumor

患者,女,52岁,胸背部及左侧肋弓处疼痛不适1年,对症止痛治疗,效果不佳,胸部CT检查发现胸椎哑铃型肿瘤,Eden IV型(肿瘤位于椎间孔及椎旁)。于2020年11月9日入院,患者既往体健。查体:左侧肋弓平面处皮肤感觉减退,余胸、腹部皮肤感觉正常,无大小便障碍,无下肢感觉异常及活动障碍。胸椎CT、MRI检查示胸椎椎间孔(T_{8,9}左侧)及椎旁占位性病变(考虑神经源性),肿瘤经椎间孔向椎旁生长并突入胸腔(图1a-1c)。完善术前评估,无手术禁忌,于2020年11月12日气管插管全身麻醉下

行脊柱内镜联合胸腔镜胸椎肿物切除术,术后恢复良好,术后病理为神经鞘瘤,术后随访1年,恢复良好,神经鞘瘤无复发。

手术方法:气管插管全身麻醉后,患者取俯卧位,腹部及前胸悬空。C形臂X线引导下穿刺针置于T₈椎板外下方,后正中线左侧旁开约2cm(正中侧旁开距离需根据透视结果确定,穿刺靶点位于椎板外上缘),取出穿刺针内芯,置入导丝。取长约7mm的皮肤切口,沿导丝依次置入逐级扩张导杆和工作套管(图1d-1e)。射频清理椎板外缘表面软组织(图1f),全可视化内镜下环锯切除椎板外上缘骨质后进入椎间孔(图1g),显露神经根及椎间孔区肿瘤(图1h),于肿瘤组织近脊髓端切断神经根(图1i),

通讯作者:罗大伟 E-mail:309776870@qq.com

Corresponding author: LUO Da-wei E-mail: 309776870@qq.com