

· 基础研究 ·

脊复康对急性脊髓损伤大鼠行为影响的观察

赵永青 黄长胜 孙丛晓 韩凤岳

(中国中医研究院骨伤科研究所, 北京 100700)

【摘要】目的 探讨中药复方“脊复康”对急性脊髓损伤大鼠运动功能恢复的影响。**方法** 90 只雄性 SD 成年大鼠在无菌手术下, 造成第 12 胸髓右侧半横断损伤模型。术后随机分成 4 组, 即脊复康(J)组、激素(M)组、补阳还五汤(Y)组、空白对照(B)组。J 组术后经食管插管逐日灌喂脊复康颗粒剂溶液。M 组术后腹腔注射甲基强的松龙, 隔日 1 次, 共 5 次; Y 组灌喂补阳还五汤煎剂; B 组灌喂等量生理盐水。在术后 1 d、3 d、7 d、14 d、28 d, 采用 BBB 法对各组大鼠的运动功能进行评分。在 3 d、7 d、15 d, 从每组随机抽取 5 只, 做病理学检查。另取 6 只为正常对照(N)组。**结果** 在脊髓半横断损伤的实验中, 伤后 3 周, 损伤诱发的运动功能障碍, 可以在相当的程度上恢复达到正常水平。伤后 3 d J 组的 BBB 分值较 M 和 B 组的高($P > 0.05$); 伤后 7 d, J 组的 BBB 分值较 B 组高($P < 0.05$); 伤后 2 周时, J 组的 BBB 分值与 N 组没有差异, 而 M 和 B 组的与 N 组的有统计学差异。**结论** 在大鼠脊髓半横断损伤的实验中, 投给脊复康可以加速其运动功能的恢复, 其机制有待于进一步的探讨。

【关键词】 脊髓损伤; 病理学; 中草药

Experimental study of Chinese medicine on movement after acute spinal cord injury in rats ZHAO Yongqing, HUANG Changsheng, SUN Congxiao, et al. Institute of Orthopaedics and Traumatology, China Academy of TCM (Beijing, 100700, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of Chinese medicine formula, Jifukang, on motion function after acute spinal cord injury (ASCI) in rats **Methods** 90 SD rats with spinal cords injury at T₁₂ were randomly divided into four groups, Jifukang treating group (J), Methylprednisolone treating group (M), Buyanghuanwutang treating group (Y), and control group with no treatment (B). The rats in J, Y, and B groups were feed with Jifukang, buyanghwtuand and saline respectively, were the rats in M group were injected Methylprednisolone in peritoneal cavity. The BBB method is used to evaluate motion function after the injury for all groups at 1, 3, 7, 14 and 28 days. At 3rd, 7th and 15th day after the injury, 5 rats were randomly killed for pathological study from each group, and 6 rats were selected as normal control group (N). **Results** At 3rd week after spinal injury in rat, it is possible that movement defect induced by ASCI was distinctly recovered and its power was nearly achieved normal level. Although the $P > 0.05$, BBB score in J group was clearly higher than that in M, Y and B groups respectively. The score in J group was significantly higher than other groups ($P < 0.05$) at 7th day after the injury. At 14 day after the injury, the scores between J group and N group were not different ($P > 0.05$), but the score in M and B group is significantly low from N group ($P < 0.05$). **Conclusion** The results show that “Jifukang” can advance functional recovery in movement defect cause by spinal cord injury. However, its mechanism needs to be further studied.

【Key words】 Spinal cord injuries; Pathology; Drugs, Chinese herbal

急性脊髓损伤(Acute spinal cord injury, ASCI)的治疗是一个世界性的难题。目前, ASCI 的发病率逐年上升, 撞击伤、坠落伤和砸伤是 ASCI 的主要原

因。虽然许多学者在不懈地探索治疗 ASCI 的措施, 但是还没有确有疗效的药物问世。这应该引起政府的科研决策机构、有远见的企业家和脊髓损伤工作者等方面的重视和反思。在评价 ASCI 疗效时, 行为, 特别是运动能力的恢复是一个重要的参数。美

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30171189)

国脊髓损伤学会制定了临床脊髓损伤诊断和疗效标准^[1],正在被许多国家接受和采纳;1996 年 Bassc 等^[2]提出,评价实验动物行为功能恢复的标准(简称 BBB 法),在国外得到了普遍的认可^[2],但是在国内很少被应用。本实验室曾报道“脊复康”(JFK)治疗 ASCI 大鼠的实验研究^[3,4],本文拟采用 BBB 法评价 JFK 对 ASCI 大鼠行为功能的影响,并对 BBB 法做一简要介绍。

1 材料和方法

1.1 动物与分组 6 周龄的雄性 SD 大鼠 90 只(清洁级,购自北京实验动物中心),在无菌手术下造成脊髓右侧半横断损伤模型^[3],并采用双盲法随机分为 4 组,即脊复康组(J 组)25 只;补阳还五汤组(Y 组)20 只;激素组(M 组)20 只;空白对照组(B 组)25 只。另取 6 只设为正常对照组(N 组)。

1.2 喂药方法 J 组经胃管灌喂 JFK 溶液(由脊复康颗粒剂加水溶解而成,浓度相当于生药 2.5 g/ml),每次按 1 ml/kg 剂量,术后前 10 d 每日喂 2 次,11~30 d 每日 1 次。Y 组经胃管灌喂补阳还五汤煎剂(浓度相当于生药 2.5 g/ml)每次 1 ml/kg,喂药方法同 J 组。M 组术后腹腔注射甲基强的松龙(30 mg/kg),隔日 1 次,共 5 次。B 组及 N 组灌喂等量的生理盐水。第 1 次喂药是在术后 6 h 以内。脊复康是由生黄芪 20 g 川芎 10 g 赤芍 10 g 红花 10 g 牛夕 10 g 骨碎卜 10 g 当归 10 g 茯苓 10 g 8 味组成(由中国中医研究院中药研究所制剂室设计工艺并制成颗粒剂),按一定工艺流程制剂。

1.3 行为功能的评价 在术后 1 d、3 d、1 周、2 周、3 周、4 周时,用 BBB 法对每只大鼠进行评分。BBB 评分法简介如下:

1.3.1 适用范围 适用于动物的各种急性脊髓损伤模型,如撞击伤模型,半横断损伤模型等。

1.3.2 所需条件 在一个开放的环境中观察评价。本实验采用直径为 120 cm,高为 30 cm 底部光滑的塑料盆。大鼠在造模前,先暴露在实验环境中,每天 1 次,每次 30~60 min,共 10 d。或每天两次,共 5 d,使大鼠熟悉环境。

1.3.3 评价的方面和分期 BBB 法从 10 个方面评价,将恢复过程分为早、中、晚 3 个时期,共 22 分,即 0 分到 21 分。评价的 10 个方面:即①后肢的运动;②躯干的位置;③腹部的位置;④爪的位置;⑤爬行步态;⑥步态的协调;⑦趾与地面的间隙;⑧先行爪的位置;⑨躯干的稳定性;⑩尾巴的位置。早期包括 1~3 项,

即术后大鼠后肢弛缓性瘫痪和完全用前肢爬行期(0~7)。中期包括 4~6 项,从大鼠放置后爪的姿势起,到出现前后肢的协调运动(8~13)。后期包括 7~10 项,主要评价大鼠精细运动的情况(14~21)。

1.3.4 评分标准 见表 1。

表 1 BBB 评分标准一览表

分值	后肢各关节能完成的运动
0	无运动
1	1 或 2 个关节(髻和/或膝关节)有轻微运动。
2	1 个关节出现广幅运动,或同时伴有另一个关节的轻微运动。
3	2 个关节出现广幅运动。
4	3 个关节出现轻微运动。
5	1 个关节出现广幅运动,2 个关节出现轻微运动。
6	2 个关节出现广幅运动,1 个关节出现轻微运动。
7	3 个关节出现广幅运动。
8	全幅运动,但不持重;或爪跖面放置而不持重。
9	静止时爪呈跖位可持重,或偶尔、频繁或始终用爪背持重爬行,没有跖步。
10	偶尔出现持重的跖步,但前、后肢的运动不协调。
11	频繁或始终有持重的跖步,但是前、后肢的运动不协调。
12	频繁或始终有持重的跖步,偶尔出现前、后肢的协调运动。
13	频繁或始终有持重的跖步,频繁出现前、后肢的协调运动。
14	频繁或始终有持重的跖步,前、后肢的协调运动贯彻始终。
15	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,但是向前时脚趾与地面之间没(或偶)有间隙,脚趾不能用力抓地,开始触地时,爪的位置与身体平行。
16	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间常出现间隙,开始触地时,爪的位置与身体平行,后蹬离地时可有爪的扭转动作。
17	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间频繁地出现间隙,开始触地和离地时,爪的位置与身体平行。
18	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间始终保持间隙,开始触地时,爪的位置与身体平行,后蹬离地时有爪的扭转动作。
19	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间始终保持间隙,开始触地和离地时,爪的位置与身体平行,尾巴有时或始终下垂。
20	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间始终保持间隙,开始触地和离地时,爪的位置与身体平行,尾巴始终上翘,躯干不稳。
21	始终有持重的跖步,前、后肢运动协调,向前时脚趾与地面之间始终保持间隙,开始触地和离地时,爪的位置与身体平行,尾巴始终上翘,躯干稳定。

1.3.5 常用术语的定义 ①轻微运动(Slight):指关节能做部分运动,运动幅度不到正常幅度的一半。②广幅运动(Extensive):指关节运动超过正常运动幅度的一半,但未达全幅。③全幅运动(Sweeping):指后肢可以进行节律的运动,而且 3 个关节的运动都是广幅的,动物常侧卧,后爪的跖面可以或者不能

接触地面,后肢不持重。④无持重(No weight support):当后爪呈跖面放置时,后肢的伸肌没有收缩;或身体的后半部不能抬起。⑤持重(Weight support):当后爪呈跖面放置时,后肢的伸肌有收缩;或身体的后半部能抬起。⑥跖步(Plantar stepping):动物用后爪跖面着地并持重,向前爬后,后爪可重新建立跖面着地并持重的姿势。⑦背步(Dorsal stepping):在爬行周期中,用爪背面的某点支撑体重。⑧前后肢协调(FL-HL Coordination):即前肢的每一步都有后肢的配合,并且两后肢交替爬行。⑨偶尔(Occasional):即出现的频度少于或等于 50%。⑩频繁(Frequent):即出现的频度在(51~94)%之间。⑪始终(Consistent):指始终或接近始终出现,其频度在(95~100)%。⑫躯干不稳定(Trunk Instability):身体重心向一侧倾斜,爬行时步态蹒跚或躯干向侧方倾斜。

1.3.6 对观察人员的要求 ①至少有两个训练有素的人员进行观察。②观察时间一般为每只 4 min,如果同时观察两只大鼠则为 5 min。③在观察期间,应该鼓励大鼠进行连续运动。当停止运动超过 15~20 秒时,可用笔或其他东西碰触,令其运动。如果对上述刺激无反应,可从大鼠的前面提起把它放在中央,这样常引起动物的运动。不要碰触大鼠的尾巴或后半部,因为这种刺激将影响大鼠的运动功能。④在同时观察 1 对大鼠时,为了更准确的观察趾与地面的间隙、爪的放置姿势和前后肢的协调运动,观察的时间可以超过 5 min。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 软件单因素方差分析。

2 结果

ASCI 后,各组大鼠运动功能的 BBB 平均分见表 2。

表 2 各组大鼠各时间点 BBB 评分均值汇总表

时间(d)	J 组	M 组	Y 组	B 组	N 组
1	1.32±1.57 [◇] ★	1.40±1.39★	1.65±2.60★	0.84±0.99★	20.00±0.00 [▽]
3	5.76±3.26★	3.55±2.65★	4.10±3.55★	3.68±2.98★	20.00±0.00 [▽]
7	12.95±4.72★	11.73±4.02★	11.80±4.17★	8.90±3.75★ [▽]	20.00±0.00 [▽]
14	17.67±3.25	16.20±2.53 [▲]	15.30±4.50	16.60±3.16 [▲]	20.00±0.00
21	19.50±0.85	18.00±2.00	19.00±1.00	17.80±2.44	20.00±0.00
28	19.90±0.32	18.60±1.95	19.40±0.89	18.70±3.12	20.00±0.00

注:★表示与组内各时间点比较 $P < 0.05$,但是 M、Y 组 1 d 与 3 d 组比较 $P > 0.05$ [▽]表示组间各组之间比较 $P < 0.05$ [▲]表示与 N 组比较 $P < 0.05$

3 讨论

3.1 脊复康可以加速 ASCI 大鼠运动功能的恢复
在脊髓半横断损伤的实验中,伤后 3 周,损伤诱发的运动功能障碍,可以在相当的程度上恢复,达到正常水平。JFK 的效应主要表现为,在 ASCI 后 2 周内,能够加速运动功能的恢复。这反映在:①伤后 3 d 时,J 组的 BBB 分值比 B 组高;②伤后 7 d 时,J 组与 B 组 BBB 分值的差异具有显著性($P < 0.05$);③伤后 2 周时,J 组 BBB 分值与 N 组没有统计学差异,而 B 组与 N 组间仍有统计学差异。甲基强地松龙和补阳还五汤也有促进运动功能恢复的效应,但是其效应略低于 JFK。因为①伤后 3 d 时,J 组的 BBB 分值比 M 组和 Y 组高;②伤后 2 周时,J 组 BBB 分值与 N 组没有统计学差异,而 M 组与 N 组间有统计学差异。该结果从 BBB 法定量分析水平支持我们以前的报道^[3,4]。

3.2 ASCI 后运动功能障碍的发病机制 ASCI 后

发生运动和行障碍的原因,一方面是由于原发性脊髓损伤直接造成的,另一方面则是由继发性脊髓损伤所致,而且继发性损伤的危害远远超过了原发性损伤。近年对于诱发继发性脊髓损伤的机制有了进一步了解^[5],其中包括:①脊髓缺血缺氧:由于血管调节障碍,血流减慢,微循环障碍,导致脊髓损伤区周围脊髓组织水肿、缺血、缺氧而变性坏死;②膜离子通道紊乱:由于神经元细胞膜受到多种因素的攻击,使离子通道紊乱,致钙离子内流,钾离子外流,细胞内钙离子蓄积导致神经元变性坏死;③自由基蓄积:由于 SOD 减少和降解,过氧化物生成过多,导致脊髓内自由基的蓄积,并且攻击质膜,造成神经元的凋亡和坏死;④神经毒的损害作用:由于能量代谢障碍,造成兴奋性氨基酸和前列腺环素等神经毒性物质的大量释放和蓄积,导致神经元的凋亡和坏死;⑤基因调控机制异常:通过基因芯片^[6]和其它分子生物学技术检查,发现在大鼠 ASCI 后,有近百个基

因和细胞因子发生变化,其表达或上调或下调。因此,在 ASCI 后积极治疗原发性脊髓损伤的同时,必需注意预防和阻断继发性脊髓损伤的恶性循环。我们曾报道^[7,8],JFK 对于急性半横断损伤的脊髓,可以保持损伤局部毛细血管的完整性,可以促进水肿消退;该药还能抑制损伤诱发的星形胶质的增殖反应;并且能够对抗兴奋性氨基酸对于脊髓神经元的损伤,表现有脊髓保护作用(待发表资料)。上述作用可能是 JFK 疗效的主要机制。然而这些意见还有待于深入的研究。

3.3 BBB 法的优点 BBB 法对脊髓损伤后运动功能的恢复,进行了量化分析。由于该法使用的术语很清楚,简明易懂,这便于观察者的评判,同时,BBB 法提出相应的评分表,包括在恢复过程中观察的范围及指标,并且让观察者参与或分担了下一步的关键标志。Bassc 等^[2]有人提出 BBB 法具有以下优点:①脊髓损伤大鼠表现出单一上升的分值曲线;②根据最后的总分,可以判断出脊髓损伤中心区保存下来的脊髓组织;③这个评分法能够应用于各种

ASCI 模型,并且能够判断脊髓损伤的程度;④在熟练观察者之间,可能出现的系统误差是比较低的,这使 BBB 法的可信度明显地优于其他评分法。

参考文献

- 1 Ditunno JF. New spinal cord injury standards. Paraplegia, 1992, 30: 190-198.
- 2 Bassc DM, Beattie MS, Bresnahan JC, et al. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J Neurotrauma. 1995. 12(1):1-21.
- 3 韩凤岳,徐迎红,沈叶,等. 中药治疗大鼠脊髓损伤的实验研究,中国骨伤,1995,8(6):5-6.
- 4 苏静,韩凤岳. 用中西医结合观点探讨中药治疗急性脊髓损伤的机理. 美国中华骨科杂志,1998,4(3):298-300.
- 5 王道新,李翔. 急性脊髓损伤中继发性损伤的治疗进展. 临床骨科杂志,1999,2(3):235.
- 6 Guoqing Song, Cate Cechvala, Daniel K. Resnick, et al. GeneChip analysis after acute spinal cord injury in rat. J Neurochemistry, 2001, 79: 804-815.
- 7 韩凤岳,苏静,刘卫东,等. 中药脊髓 I 号对脊髓损伤大鼠背根节 CGRP 表达的影响. 首都医科大学学报,2000,21(1):12-15.
- 8 苏衍萍,韩凤岳,张平,等. 髓复康促进大鼠脊髓修复再生的超微结构研究. 中国骨伤,2000,13(7):389-392.

(收稿:2002-09-28 编辑:李为农)

· 短篇报道 ·

改良月牙刀经皮挑切腱鞘治疗“扳机指”

张正湘 杨玉珍

(博爱医院,陕西 西安 710065)

屈指肌腱狭窄性腱鞘炎又称“扳机指”,在手外科门诊中经常遇见。作者对 46 例 59 指采用改良月牙刀经皮挑切腱鞘治疗“扳机指”取得满意效果,现报告如下。

1 临床资料

46 例 59 指,男 15 例,女 31 例;年龄最大 56 岁,最小 21 岁。发生在拇指 9 例,其中双拇指 3 例;中指 27 例,其中双中指 6 例;食指 6 例,无名指 3 例,5 指同时发生 1 例。病程最长 5 年,最短 2 个月,平均 2 年零 3 个月。封闭在 3 次以上者占 76%。

2 刀具改良与操作

将普通月牙刀经砂轮磨制成为双刃、头尖体细长可双向运动的刀具。操作时在手指弹响最明显处消毒,用 2% 利多卡因 2~4 ml 作皮下局部浸润麻醉,将刀垂直插入腱鞘部位沿肌腱方向前后运动刀具。边切边屈伸手指达交锁症状完全消失为止。切口长约 0.3~0.5 cm,不需缝合。

3 治疗结果

3.1 疗效标准 痊愈:手指屈伸完全正常,无弹响及阻抗;显效:屈伸正常轻度弹响,2 个月恢复;好转:症状体征改善,2 个

月复发;无效:症状体征同术前,需二次手术。

3.2 结果 46 例 59 指,痊愈:42 指,显效:13 指,好转:3 指,无效:1 指。

4 讨论

手指屈肌腱腱鞘炎好发生于女性,中指、拇指多见。常由于肌腱与鞘管之间反复磨擦,使腱鞘发生慢性无菌性炎症,造成腱鞘狭窄及屈指肌腱局部肿大呈梭形,加之掌骨头的隆起,从而屈伸手指时受阻。治疗上反复局部封闭可引起肌腱粘连,手术切开腱鞘组织损伤大,后期也可导致粘连。作者采用上述方法,简单、安全、有效、痛苦小、无粘连及感染之患。还可用于其它部位腱鞘炎的治疗。

几个值得注意的问题:①定位要准,手指屈肌腱腱鞘炎多发生于掌骨头、掌横纹相对应处,扪之有结节感及跳动感,压之酸胀感;②进刀不宜太深和太靠近近侧,刀尖前后直线运动勿在组织中旋转,以免造成神经、血管及肌腱损伤;③术后立即在载荷状况下屈伸手指,使屈指肌腱始终保持弓弦状约两周,以免使已经完全切开的鞘管重新愈合而影响疗效。

(收稿:2002-04-08 编辑:李为农)