

• 基础研究 •

交感神经及其递质在椎动脉型颈椎病中的调控机制

张军, 孙树椿, 于栋, 张淳, 武震

(中国中医研究院骨伤科研究所, 北京 100700)

摘要 目的: 验证交感神经因素在椎动脉型颈椎病发病中对椎动脉供血不足的调控机制。方法: 将 40 只家兔随机分为两组: 模型组和对照组, 每组各 20 只, 在造模当日及造模后 4 周, 分别检测每组的 SPNs 放电次数及 NA 的含量。结果: 模型组胸髓侧角的 SPNs 放电次数 57.45 ± 7.89 , 56.60 ± 7.44 ; 对照组胸髓侧角的 SPNs 放电次数 10.08 ± 2.26 , 10.00 ± 2.24 。两组比较, $P < 0.001$ 。模型组血浆中 NA 含量 (5.48 ± 0.46) pmol/ml, (5.36 ± 0.43) pmol/ml; 对照组血浆中 NA 含量 (3.31 ± 0.43) pmol/ml, (3.30 ± 0.32) pmol/ml。两组比较, $P < 0.001$ 。结论: 交感神经因素在椎动脉型颈椎病发病中对椎动脉的供血不足起到重要的调控作用。

关键词 交感神经因素; 椎动脉型颈椎病; 椎动脉供血不足; 动物, 实验

Adjustment mechanism of sympathetic nerve and neurotransmitters in vertebral artery type of cervical spondylosis ZHANG Jun, SUN Shuchun, YU Dong, ZHANG Chun, WU Zhen. Institute of Orthopedics and Traumatology, China Academy of TCM, Beijing, 100700, China

Abstract Objective: To evaluate the adjustment mechanism of sympathetic factor to the the blood supply for the vertebral artery. **Methods:** 40 domestic rabbits were equally divided into model and control group randomly. Each group was detected SPNs discharge frequency and the content of NA at the day of making model and 4 weeks later respectively. **Results:** The SPNs discharge frequency in lateral horn of thoracic spinal cord of the model group was 57.45 ± 7.89 , 56.60 ± 7.44 ; and the control group was 10.08 ± 2.26 , 10.00 ± 2.24 . There was significant difference between model group and control group ($P < 0.001$). The content of NA in blood plasma of the model group was (5.48 ± 0.46) pmol/ml, (5.36 ± 0.43) pmol/ml; and the control group was (3.31 ± 0.43) pmol/ml, (3.30 ± 0.32) pmol/ml. There was significant difference in the two groups ($P < 0.001$). **Conclusion:** Sympathetic factor of vertebral artery type of cervical spondylosis has important adjusting role for the blood supply deficiency of vertebral artery.

Key words Sympathetic factor; Cervical spondylosis of vertebral artery type; Vertebrobasilar insufficiency; Animals, laboratory

在椎动脉型颈椎病(cervical spondylosis of vertebral artery type, CSA)发病中交感神经因素起着重要作用, 交感神经兴奋可能是引发椎动脉(vertebral artery, VA)供血不足的主要原因^[1,2]。颈部交感神经纤维起源于胸髓侧角的交感节前神经元(sympathetic preganglionic neurons, SPNs), 胸髓侧角 SPNs 的电活动可以直接反映 CSA 中交感神经的兴奋情况; 去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)作为人体内直

接体现交感神经兴奋的指标, 可能是 CSA 发病中的重要体液因素之一。所以, 通过检测 SPNs、NA 可以对交感神经的兴奋情况加以准确反映。从而验证交感神经因素在 CSA 发病中对 VA 供血不足的调控机制。

1 材料和方法

1.1 动物模型及分组 家兔 40 只, 平均体重 2.5 kg, 雌雄各半, 由中国中医研究院动物中心提供。采用 SAS 8.0 统计分析软件产生随机数字, 将动物随机分为两组: 模型组和对照组, 每组各 20 只, 参考以往文献^[1,2]制作 CSA 动物模型。具体方法如下:

基金项目: 国家科技部重点课题(编号: 96901-01-87)

通讯作者: 张军 Tel: 010-64014411-2531 E-mail: zhangJunMD@163.com

将家兔平放在手术台上, 在下颌骨与肩胛冈上均分 3 个点, 向左侧旋转颈椎, 至下颌骨与肩胛冈接触时, 用 7 号线将下颌骨上均分的 3 个点与肩胛冈上均分的 3 个点缝合在一起, 通过外载荷力的作用, 完成造模。两组动物均在同样的环境中饲养, 自由饮水, 摄食, 饲料由中国中医研究院动物中心提供。

1.2 实验仪器 SEN-3201 型电子刺激器、MEZ-8201 型微电极放大器、SS-302 型隔离器、VG-10 型示波器、AVB-10 型生物物理放大器(以上均为日本光电公司生产)。高效液相色谱仪: Waters 510 泵、Waters 460 型电化学检测器、Waters 745 积分仪均为日本 Waters 公司生产。

1.3 样本制备 NA 样本制备如下: 在造模当日和造模 4 周, 各组动物均从股静脉取血 2 ml, 肝素抗凝后, 离心, 取血浆。SPNs 样本制备如下: 大耳白兔在腹腔注射氯醛糖(50 mg/kg) 与乌拉坦(500 mg/kg) 混合液麻醉。气管插管, 人工正压呼吸。行椎板切除术, 暴露 T₂₃ 脊髓。分离 T₂₃ 段交感神经干并暴露延脑, 以备鉴定 SPNs。实验过程滴注 5% 葡萄糖生理盐水(6~8 滴/min), 静脉注射 2% 三碘季胺酚(1 ml/h) 以制动。最后将大白兔固定于立体定位仪上, 剪开硬脊膜、软脊膜, 滴石蜡油(37℃~39℃) 形成油槽。

1.4 观察方法

1.4.1 鉴定 SPNs 在 T₄ 表面下 1000~2600 μm 之间边刺激 T₂₃ 交感干边寻找 SPNs。刺激参数: 频率 1 Hz, 强度 1 mA, 波宽 200 μs。所记录的神经元需符合逆向鉴定标准。

1.4.2 记录 SPNs 电活动 将灌以 0.5 M 醋酸钠(内含 2% 膀胱天兰) 的玻璃微电极由 PF-5 型微电极推进器沿 T₄ 背外侧沟垂直缓慢插入, 电极尖端直径约 1.5 μm, 电阻 10~30 MΩ, 胞外记录 SPNs 电活动。所获电信号经微电极放大器(MBZ-8201)、生物物理放大器(AVB-10) 二级放大后输入, 经 Power Lab 系统采样及分析。

1.4.3 检测 NA 的含量 用高效液相色谱法观察血浆中 NA 的含量, 测量结果直接从打印机输出。在造模当日及造模后 4 周, 分别检测每组各 10 只动物。

1.5 实验程序 首先鉴定出 SPNs, 待其稳定 15 min 后, 在 10 min 内记录 3 次放电频率, 以其平均值为对照值。尔后才开始分别记录模型组及对照组 SPNs 放电脉冲数。

1.6 组织学定位 实验完毕后记录电极通以阴极

电流 5~20 μA, 时间 10~15 min 后, 取下 T₁₋₅ 节段, 浸入 10% 甲醛溶液中固定, 冰冻切片约 30~60 μm 厚, 克紫染色, 镜检电极尖端位置, 剔除定位不准的细胞(图 1)。

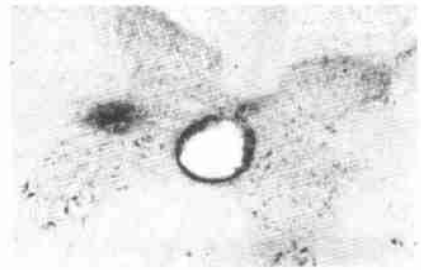


图 1 胸髓侧角神经细胞的组织学定位。克紫染色 20×10
Fig.1 Histological orientation of the neurocyte in lateral horn of thoraco-spinal cord. Cresylviolet stain 20×10

1.7 统计学处理 本实验采用单因素二水平设计, 胸髓侧角的 SPNs 放电结果及血浆中 NA 的含量变化以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SAS 8.0 统计软件进行 t 检验分析。

2 结果

2.1 胸髓侧角 SPNs 放电变化 在造模当日, 模型组胸髓侧角 SPNs 放电次数 57.45±7.89(图 2); 对照组胸髓侧角的 SPNs 放电次数 10.08±2.26(图 3), 模型组与对照组比较, $t = 18.948, P < 0.001$, 差异具有非常显著性意义。造模后 4 周, 模型组胸髓侧角的 SPNs 放电次数 56.60±7.44; 对照组胸髓侧角的 SPNs 放电次数 10.00±2.24。模型组与对照组比较, $t = 18.966, P < 0.001$, 差异具有非常显著性意义。

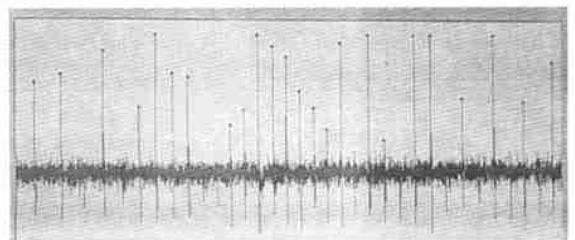


图 2 模型组 SPNs 的电活动(造模当日)
Fig.2 SPNs discharge frequency in the model group at the day of making model

2.2 血浆中 NA 的含量变化 在造模当日, 模型组血浆中 NA 含量(5.48±0.46) pmol/ml, 对照组血浆中 NA 含量(3.31±0.43) pmol/ml, 两组比较, $t = 10.850, P < 0.001$, 差异具有非常显著性意义。造模后 4 周, 模型组血浆中 NA 含量(5.36±0.43) pmol/ml,

对照组血浆中 NA 含量(3.30 ± 0.32) pmol/ml, 两组比较, $t = 12.117, P < 0.001$, 差异具有非常显著性意义。

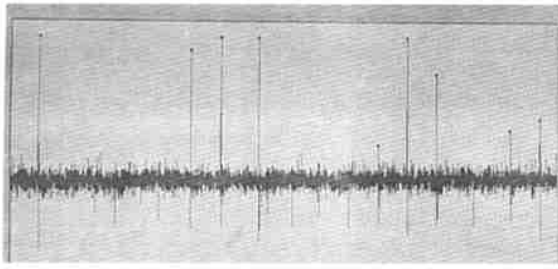


图3 对照组 SPN_s 的电活动(造模当日)

Fig. 3 SPN_s discharge frequency in the control group at the day of making model

以上结果说明在 CSA 动物模型中 SPN_s 的放电次数增多, 血浆中 NA 含量增高, 交感神经处于兴奋状态, 符合 CSA 中交感神经兴奋, 对 VA 产生了刺激, 导致 VA 痉挛供血不足。

3 讨论

颈部交感神经纤维起源于胸髓侧角的 SPN_s, 交感神经兴奋的信息可通过胸髓侧角的 SPN_s 电活动来反应, 在 CSA 中交感神经受到刺激是引发 VA 供血不足的主要原因^[1-3]。VA 是椎-基底动脉系统的主干动脉, 是供应小脑、脑干及大脑枕部主要血液来源。在 CSA 供血不足发病中, VA 直接受压或是刺激了攀附在 VA 表面上的椎神经而致 VA 受刺激。有学者^[4,5]通过观察发现在刺激颈上神经节、颈中神经节、颈下神经节时, 基底动脉血流量与基线血流比较都呈负向变化, 说明交感神经在受到刺激后, 对 VA、椎-基底动脉血流系统的作用主要是使其血流量减少。

NA 是周围和中枢神经系统的主要神经递质, 是体现交感神经兴奋直接的指标。交感神经活动加强, NA 的释放量增加, 相反则 NA 释放量减少。由此可见, 这种机制在正常生理状态下迅速以一种反馈性的方式调节 NA 的合成速率。总的看来, 由于任何刺激增加交感神经的活性, 都将增加 NA 的释放量, 可能降低神经元胞浆儿茶酚胺的水平。这种降低可能减弱终末产物的抑制, 从而促进 NA 的合成。另一方面降低 NA 的释放量, 或从贮存的囊泡中释放 NA 到胞浆中, 这样都会引起神经元内自由儿茶酚胺增加, 产生 NA 合成的抑制性影响^[2,3]。

本实验镜检 SPN_s 在 T₄ 中的分布, 符合上述结

果。T₄ 脊髓侧角神经元为交感神经系统低级中枢, 发出的节前纤维组成颈部交感神经干和神经节, 节前神经纤维在交感神经节内换元后发出节后神经纤维分布于颈椎结构。胸髓侧角内神经元兴奋可引起交感神经末梢兴奋。因此, 颈部交感神经兴奋的改变可通过局限的脊髓反射通路脊髓反射和广泛的脊髓上通路传导到胸髓侧角神经元。同时临床研究也指出 CSA 患者的症状与颈椎骨赘的大小不呈平衡性, 对于 VA 走行异常、存在血管扭曲的患者, 经 VA 周围交感神经剥离或颈椎稳定性植骨后, 血管扭曲及骨赘虽无改变, 但术后症状减轻或消失; 对 CSA 患者行星状神经节封闭治疗取得了较满意的效果^[2]。主要机制可能在于交感神经受到刺激后, 增加了 NA 的释放量, 使 VA 产生反射性痉挛, 导致脑部供血量的急剧减少, 从而出现眩晕、共济失调及突发性晕厥等临床症状^[2,6-8]。

我们在实验中模拟 CSA 发病机制, 即骨源性因素和软组织因素同时存在, 其中神经因素可能是起主要的调节作用, 建立了 CSA 动物模型。指出 VA 本身的牵拉扭曲可能是 CSA 发病的骨源性因素, 颈部的肌紧张程度可能是 CSA 发病的诱发因素, 二者之间的联系是通过神经及神经体液因素的参与, 从而导致 CSA 的发病。从两组动物胸髓侧角的 SPN_s 放电次数可知, 模型组胸髓侧角的 SPN_s 放电次数、血浆中 NA 的含量变化与对照组比较, 差异均具有非常显著性意义, 从而说明交感神经因素在 CSA 发病中起着重要的调控作用。

参考文献

- 1 梁文. 正骨手法配合枝川注射疗法治疗椎动脉型颈椎病 89 例. 中国中医骨伤科杂志, 2002, 10(1): 31.
- 2 张军, 齐越峰, 孙树椿. 家兔颈椎两侧肌肉平衡失调对椎动脉血流的影响. 中国骨伤, 2002, 15(5): 280.
- 3 于腾波, 夏玉军, 周秉文. 交感神经因素对椎-基底动脉血流影响的实验研究. 中国脊柱脊髓杂志, 2000, 10(3): 157.
- 4 贺俊民, 陈忠和, 韦贵康, 等. 刺激家兔颈交感神经节及椎动脉对血压影响的实验观察. 中国骨伤, 2000, 13(3): 144.
- 5 魏占东. 交感神经颈上节的定位应用研究. 解剖学杂志, 1998, 21(5): 250.
- 6 袁斌, 王歌, 庞天赐, 等. 刺激大脑皮层体感 I 区和大脑脚对大鼠脊髓背角神经元伤害感受性反应的影响. 生理学报, 1993, 45(1): 26.
- 7 林庆光, 赵新建, 冯宗权. 颈性眩晕及其手术治疗机制的探讨. 中国脊柱脊髓杂志, 1998, 8(5): 249.
- 8 Paxinos A, Owman CH, West KA. Peripheral sympathetic innervation and serotonin cells in the hebemular region of the rat brain. Zellforsch, 1992, 127: 570.

(收稿日期: 2004-11-10 本文编辑: 李为农)