

非压迫性髓核致脊神经根和脊神经节损伤的实验研究进展

Experimental progress of non-compressive nucleus pulposus induced spinal nerve root and spinal ganglion injuries

张思胜¹, 赵继荣², 赵健雄³

ZHANG Si-sheng, ZHAO Ji-rong, ZHAO Jian-xiong

关键词 脊神经根; 脊神经节; 脊髓损伤; 综述文献
ganglia; Spinal cord injuries; Review literature

Key words Spinal nerve roots; Spinal

腰椎间盘突出核(nucleus pulposus, NP)突出引起下腰痛和坐骨神经痛的确切机制尚不清楚。临床和影像学资料表明腰椎间盘突出患者的神经根受压程度与患者的临床症状和疼痛并无直接关系,提示机械性压迫并非是唯一因素。近年来大量的研究提示:NP的炎症反应可能在根性神经痛的发生中起着重要作用。

1 非压迫性 NP 刺激脊神经根、神经节模型的制作方法

近年来随着对研究的不断深入,建立了多种非压迫 NP 损伤脊神经根(spine nerve root, SNR)、神经节(dorsal root ganglion, DRG)的动物模型。此类模型的制作方法多采用自体 NP 放置于硬膜外,与 SNR、DRG 紧密接触。Olmarker 等^[1]采用雄猪麻醉后,侧卧位经腹膜后暴露腰椎,切除 L_{3,4}椎间盘,收集 NP 组织备用。切除第二尾椎的两侧椎板,暴露硬膜,覆以自体 NP。Kayama 等^[2]则是用外科手术在犬椎间盘的纤维环上划一切口,造成 NP 组织的少量渗露,模拟 NP 突出的过程。但是由于这些动物受制作模型时麻醉和手术难度大,还有价格昂贵、饲养困难等原因,使研究工作受到限制。后来有些学者利用大鼠尾椎多、价格低廉等特点制造动物模型,借助显微外科技术将鼠尾截断,收集尾部的自体 NP,然后行腰部半椎板切除,暴露 SNR 和 DRG,将自体 NP 放置于相应的硬膜外腔^[3,4],较为理想,但移植 NP 时由于需借助显微外科技术操作,有一定的技术难度,技术不熟练者常因麻醉和手术时间过长,易导致失血过多而死亡。陆志东等^[5]将大鼠尾椎自体 NP 制成混悬液,用穿刺针行硬膜外穿刺将混悬液注射到硬膜外腔。此种模型方法简单、创伤小,对实验要求条件不高,但因所收集的 NP 呈半液态,有一定的黏弹性,故有不能很好定位的不足。

2 NP 对 SNR、DRG 损伤的组织形态病理学改变

NP 刺激后可在硬膜外腔产生肉眼可见的明显炎症反应,包括明显的组织水肿、纤维蛋白沉积及大量的多形核白细

胞浸润及少量的混合组织细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润,并可见肉芽组织形成。SNR 的损伤主要包括神经内膜间隙水肿充血、轴突肿胀、轴浆密度增加、髓鞘稀疏、劈裂,并有时可见雪旺细胞胞浆明显肿胀和稀疏、吞噬鞘磷脂、施密特-兰特曼切迹显著肿胀等^[2,6,7]。

自体髓核刺激可破坏血-神经屏障,导致 DRG、SNR 的神经内膜水肿,内膜下液压增加,引起间室综合征的发生^[3,8]。间室综合征可以引起 DRG、SNR 的血供下降,限制静脉的回流,使内膜下液压进一步增加,并形成恶性循环。长期的水肿又会导致纤维母细胞的活化,引起胶原的沉积,且以神经外膜明显,神经内膜的内外空间也可看到纤维母细胞活化。纤维化可能是炎症消除后疼痛仍然存在的原因之一。自体髓核刺激还可引起神经节与同侧后肢血流量下降^[8,9],其原因可能与自体髓核引起交感神经反应有关。自体髓核还具有神经毒性作用,可以抑制培养的神经节神经元的轴突生长^[10]。

3 NP 对神经电生理、神经行为的影响

多数学者的研究证实 NP 刺激可造成痛觉过敏,术后 3~14 d 出现机械刺激痛觉过敏,其中 5~9 d 最为明显,但对热刺激则很少出现痛觉过敏^[6]。有的学者还证实 NP 刺激造成痛觉过敏的基础上,如再给予机械性压迫,可使痛觉过敏的程度增加^[11]。

NP 引起的炎症刺激 SNR 及 DRG 使神经传导速度下降,术后 6~9 d 最为明显^[6,7]。另外 NP 还可以延长 SNR 异常放电时间,术后 4 周 SNR 异常放电的频率仍明显高于对照组与假手术组^[12]。Takebayashi 等^[13]发现硬膜外给予 NP 刺激后,DRG 神经元自发放电的频率逐渐增加,幅值也升高,同脂肪刺激组比较有明显的差异;而且在没有机械刺激的情况下,周期性放电与爆发性放电的现象比较常见,DRG 对机械刺激的敏感性也增加。

4 NP 组织中炎性介质与细胞因子的致炎性作用

现已证明突出的髓核中含有白细胞介素 1α(IL-1α)、白细胞介素 1β(IL-1β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、一氧化氮(NO)等细胞因子和磷脂酶 A₂(PLA₂)、前列腺素 E₂(PGE₂)等炎性介质,其中 IL-1α 能增加 PGE₂ 的产生,PGE₂ 具有极强的致炎作用,局部达到 10⁻⁶M 浓度就可以

基金项目:甘肃省科委科学事业基金项目(QS-C33-017)

1. 兰州市城关区中医骨伤科医院,甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院(现为甘肃中医学院在读硕士研究生); 3. 兰州大学中西医结合研究所

通讯作者:张思胜 Tel: 0931-3932217 E-mail: zhsshshl@163.com

直接致痛,即使在更小的浓度(约 10^{-8} M)也可使 SNR 对缓激肽、白三烯等其他炎性致痛物质的敏感性增加^[14]。IL-1 β 能使 DRG 释放 P 物质(substance P, SP)。SP 可直接作用于微循环并导致血浆外渗,刺激 PGE₂ 和胶原酶的释放而损伤 SNR^[15]。突出 NP 病理过程中有自身免疫机制的参与,IL-6 可通过调节免疫细胞的功能而促进免疫反应炎症,造成 SNR 的损伤^[16]。NO 可使 SNR 中毛细血管渗透性增加,神经传导速度下降,介导热痛觉过敏的产生^[17]。PLA₂ 作用于 SNR、DRG,一方面通过产生的炎症介质,使神经发生炎性改变,变得敏感;另一方面 PLA₂ 直接作用于神经的细胞膜,使其发生脱髓鞘改变。这些改变导致神经的电生理功能发生变化,神经变得敏感,对机械刺激的阈值降低,甚至在生理范围内的体力负重也引起下腰痛和坐骨神经痛^[18]。

以往的研究对 PLA₂ 的作用比较重视,目前,在 SNR 功能及病理作用的机制上,由于 TNF- α 与 NP 的病理效应极为相似而引起了人们的兴趣,现在 TNF- α 被认为在触发与维持神经源性疼痛的过程中是一个关键性病理因子。TNF- α 可以促进 PLA₂ 的释放,激活基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9),产生对基底膜的降解而损伤神经,可能使神经严重充血、水肿、外膜和束膜血管扩张^[7]。TNF- α 及 NP 中的其他细胞因子可以促进明胶酶 A 与 B 的表达,后者可以降解血管基底膜中的 IV 型胶原和层黏连蛋白,破坏血-神经屏障,引起巨噬细胞的侵入,进一步释放 TNF- α 等炎性因子,这种因子之间的相互作用使炎症反应放大,加重对 SNR 及 DRG 的损伤^[8]。TNF- α 还可引起轴索及髓鞘损伤、血管内凝血和增加血管通透性。此外, TNF- α 还具有神经毒性,能诱导疼痛行为变化。因此, TNF- α 对髓核诱发反应起着重要的作用^[19]。

5 神经肽的致炎作用

近年来研究发现 DRG 及椎间盘的纤维环外层、后纵韧带、小关节囊等部位富含 SP 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptid, CGRP)等神经肽,SP 和 CGRP 除了维持正常神经信息的传递、调控以及伤害性感受器感觉的神经递质和调节功能外,还可以引起炎症反应,即其本身也是一种炎性介质。SP 可直接作用于微循环并导致血浆外渗,还可通过促进组织胺的释放间接扩张血管,增加血流量和组织充血水肿;CGRP 也具有扩张血管的作用,并导致血管通透性增加和炎性渗出,这种现象被称为“神经活性肽介导的炎症反应”^[14,20]。SP 还可使内皮细胞释放弛缓因子,促进各种炎性介质如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)和花生四烯酸的释放。此外,这些神经肽还可直接刺激外周伤害性感受器,导致疼痛的产生和易化。SP 作用于 DRG 细胞可降低其细胞膜电位,使之对伤害性刺激更加敏感^[21]。

6 NP 刺激损伤的药物治疗

目前的研究结果表明非压迫髓核致 SNR、DRG 损伤主要的原因在于炎症,目前所用的实验性治疗主要是针对炎症用药,以减轻或阻断炎症的激联合反应。有些学者在试用抗 TNF- α 药物如环孢霉素、己酮可可碱、皮质类固醇类或 IL-10、TGF- β 等治疗根性神经痛^[22]。抗 TNF- α 药物可阻止背根神经节内神经内膜液压力升高,从而阻止了髓核诱发的 DRG 间隔

综合征。Brisby 等^[23]发现全身给予氨基胍(NOS 的抑制剂)后则可降低 NP 引起的 SNR 水肿,抑制神经传导速度的下降。王宸等^[24]报道外源性白细胞介素 1 受体拮抗剂(IL-1Ra)可抑制兔椎间盘髓核组织 PGE₂、PGF₁、5-HT 的产生,推测 IL-1Ra 能够对抗髓核突出对 SNR 的损伤,起到保护 SNR 的作用。贺石生等^[25,26]证实 PLA₂ 抑制剂阿的平、米帕林对大鼠硬膜外移植自体髓核后所致的后肢痛觉过敏和神经功能损害有明显的减轻和保护作用,但因具有明显的胃肠道等不良反应,临床上用来治疗椎间盘相关的神经功能损害尚比较困难。因此,研究开发有效实用的特异性炎症抑制剂有可能进一步提高腰腿痛患者的治疗。

7 问题与展望

压迫髓核致 SNR、DRG 损伤引起的神经源性疼痛机制非常复杂,炎症介质及细胞因子引起的非特异性炎症,神经肽引起的神经源性炎症和髓核作为抗原引起的免疫性炎症等之间可能形成一个复杂的网络,相互影响,共同参与炎症的形成而损伤 SNR、DRG,但其确切机制尚不清楚,因此,深入研究探讨尤其是从分子水平了解 NP 造成 SNR、DRG 形态和功能改变的机制,寻找有效的防治策略,可能是今后的方向。

参考文献

- 1 Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine*, 1993, 18: 1425-1432.
- 2 Kayama S, Konno S, Olmarker K, et al. Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular, and functional changes. *Spine*, 1996, 21: 2539-2543.
- 3 Yabuki S, Kikuchi S, Olmarker K, et al. Acute effects of nucleus pulposus on blood flow and endoneurial fluid pressure in rat dorsal root ganglia. *Spine*, 1998, 23: 2517-2523.
- 4 Kawakami M, Tamaki L, Hayashi N, et al. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop*, 1998, 351: 24F-25I.
- 5 陆志东, 金群华, 陈志荣. 大鼠非压迫性髓核突出模型的建立. *中国矫形外科杂志*, 2003, 11(19, 20): 1361-1363.
- 6 贺石生, 侯铁胜, 单晓巍, 等. 硬膜外移植自体髓核对大鼠神经根结构和功能的影响. *第二军医大学学报*, 2001, 22(5): 435-438.
- 7 陆志东, 金群华, 陈志荣. 硬膜外移植自体髓核对大鼠神经根功能和组织学的影响. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12(3, 4): 244-247.
- 8 Onda A, Yabuki S, Kikuchi S, et al. Effects of lidocaine on blood flow and endoneurial fluid pressure in a rat model of herniated nucleus pulposus. *Spine*, 2001, 26(20): 2186-2191.
- 9 Yabuki S, Igarashi T, Kikuchi S. Application of nucleus pulposus to the nerve root simultaneously reduces blood flow in dorsal root ganglion and corresponding hindpaw in the rat. *Spine*, 2000, 25(12): 1471-1476.
- 10 Lidslot L, Olmarker K, Kayama S, et al. Nucleus pulposus inhibits the axonal outgrowth of cultured dorsal root ganglion cells. *Eur Spine*, 2000, 9(1): 8-13.
- 11 Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N, et al. Mechanical compression of the lumbar nerve root alters pair related behaviors induced by the nucleus pulposus in the root. *J Orthop Res*, 2000, 18(6): 257-264.
- 12 Ozawa K, Atsuta Y, Kato T. Chronic effects of the nucleus pulposus applied to nerve roots on ectopic firing and conduction velocity. *Spine*, 2001, 26(24): 266F-266S.
- 13 Takebayashi T, Cavanaugh JM, Cuneyt OA, et al. Effect of nucleus pulposus on the neural activity of dorsal root ganglion. *Spine*, 2001, 26(8): 940-945.

14 彭宝淦, 贾连顺. 腰椎间盘突出炎症机理研究概述. 中华外科杂志, 1998, 36(12): 724-726.

15 Inoue A, Ikoma K, Morioka N, et al. Interleukin 1 beta induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase 2 system. J Neuro Chem, 1999, 73(5): 2206-2213.

16 刘松桥, 王宸. 白细胞介素 6 与腰椎间盘突出症. 现代医学, 2003, 31(2): 136-137.

17 唐家广, 侯树勋, 张伟佳, 等. 一氧化氮在神经根性疼痛中的作用. 中国矫形外科杂志, 2003, 11(21): 1484-1486.

18 张文煜, 郑祖根, 高铁民, 等. 磷脂酶 A2 在腰椎间盘突出症髓核中的表达及相关临床研究. 颈腰痛杂志, 2003, 24(1): 11-13.

19 杨洋, 王拥军, 施杞. 根性神经痛与 TNF- α . 中国中医骨伤科杂志, 2002, 10(1): 61-63.

20 Ryoya O, Satoh M, Fuji N. Calcitonin gene related peptide promotes mechanical nociception by potentiating release of substance P from the spinal dorsal horn in rats. Brain Research, 1987, 403: 350-354.

21 司军强, 李之望. P 物质对大鼠 DRG 神经元胞体膜的作用. 生理

学报, 1996, 48(1): 8-14.

22 Leithauser ML, Rob PM, Sack K. Pentoxifylline cyclosporine A, and taurolidine inhibit endotoxin stimulated or necrosis factor alpha production in rat mesangial cell cultures. Exp Nephrol, 1997, 5: 100-104.

23 Brisby H, Byord G, Olmarker K, et al. Nitric oxide as a mediator of nucleus pulposus induced effects on spinal nerve roots. Orthop Res, 2000, 18(5): 815-820.

24 王宸, 李强, 吴小涛, 等. 白细胞介素 1 受体拮抗剂对兔椎间盘髓核前列腺素和 5 羟色胺代谢的影响. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(1): 26-28.

25 贺石生, 侯铁胜, 蔡斌, 等. 磷脂酶 A₂ 在腰椎间盘突出相关坐骨神经痛发病中的作用. 现代康复, 2000, 4(6): 860-861.

26 贺石生, 侯铁胜, 崔毅, 等. 米帕林对硬膜外移植自体髓核大鼠马尾电生理损害的保护作用. 中国行为医学科学, 2002, 11(5): 485-487.

(收稿日期: 2004-12-22 本文编辑: 连智华)

• 短篇报道 •

孟氏外固定支架治疗外旋型踝关节骨折脱位 32 例

王振海, 孙乃明, 王翠萍
(潍坊市中医院, 山东 潍坊 261041)

我院骨科自 1988 年以来, 应用闭合复位孟氏支架固定治疗外旋型踝关节骨折脱位 32 例, 效果满意, 报道如下。

1 临床资料

本组 32 例, 男 20 例, 女 12 例; 年龄 18~62 岁, 平均 36 岁。致伤原因: 行走时摔倒扭伤 11 例, 运动损伤 6 例, 车祸伤 15 例。其中闭合性损伤 25 例, 开放性损伤 7 例。受伤时间: 最短 2 h, 最长 1 周。按 Laughr-Hansen 分类[赵定麟. 现代骨科学. 北京: 科学出版社, 2004. 497-499], 旋前外旋型 III 度 4 例, 旋前外旋型 IV 度 10 例, 旋后外旋型 III 度 5 例, 旋后外旋型 IV 度 13 例。

2 治疗方法

硬膜外麻醉或坐骨神经与股神经阻滞麻醉, 常规皮肤消毒, 铺巾。按胫骨结节骨牵引及跟骨骨牵引方法打入 2 枚 2.5 mm 或 3.0 mm 克氏针, 然后由两助手作纵向牵引, 术者按逆创伤机制复位法复位, 旋前外旋型将足内旋、踝关节内翻; 旋后外旋型则将足部内旋、踝关节外翻位。电视 X 线机证实复位良好后, 安装孟氏固定支架, 并调整、拧紧各螺母。开放性骨折先行清创缝合术再按上述方法整复固定骨折。术后固定 6~8 周后去除外固定支架, 改行超踝小夹板外固定, 8~12 周后去除外固定并进行踝关节功能锻炼, 配合中药熏洗, 并逐步负重行走。

3 结果

本组病例均获随访, 时间 1~15 年, 平均 5 年。参照 Leeds 分级[赵定麟. 现代骨科学. 北京: 科学出版社, 2004. 497-499]: 优, 步态正常, 踝关节无肿胀, 前胫腓韧带及三角韧带无压痛, 踝关节背伸和跖屈活动范围达到健侧的 75%, 旋前至旋后范

围 0°~10°, 足无畸形, 恢复原工作, X 线片前后位测量, 距腿角 (talocrural angle) 与健侧对比, 差别 $\leq 5^\circ$, 内侧清晰间隙 ≤ 4 mm, 距骨倾斜 ≤ 2 mm, 18 例; 良, 步态正常, 踝关节轻微肿胀, 前胫腓韧带及三角韧带轻度压痛, 踝关节背伸和跖屈活动范围达健侧 50%, 旋前至旋后范围 10°~20°, 有轻度扁平足或马蹄足畸形, 运动后可出现踝关节轻微肿痛, 易疲倦, X 线片测量同优, 11 例; 差, 跛行, 踝关节肿胀明显, 前胫腓韧带及三角韧带压痛明确, 踝关节背伸和跖屈活动范围达健侧 50% 以下, 旋前至旋后范围 $> 20^\circ$, 有明显扁平足或马蹄足畸形, 关节疼痛、僵直, 运动能力差, 不能胜任重体力工作, X 线片测量距腿角、内侧清晰间隙及距骨倾斜均异常, 3 例。

4 讨论

对非稳定性踝关节骨折脱位的治疗, 传统的方法是闭合复位、石膏或夹板固定, 由于整复后不能有效地对骨折加以固定或消肿后石膏松动造成骨折再移位。孟氏支架固定可通过调节两侧调节杆将足部固定于旋前或旋后位, 通过调节远侧滑杆以调整足的外旋或内旋位。对有后踝骨折、距骨向后脱位倾向者, 局部可放一纸压垫。对开放性骨折脱位, 可先将孟氏支架消毒, 待清创结束后, 再用支架固定, 可有效避免因内植物造成术后感染等并发症, 亦可避免因手术后取内固定物而带来的二次损伤问题。整复过程中应注意纠正距骨外移及踝关节脱位、半脱位状态, 注意外踝 (腓骨) 的力线, 维持踝穴的正常宽度。对高位外踝骨折 (腓骨远端骨折), 整复后不稳定者, 可于外踝部闭合穿针固定。

(收稿日期: 2005-04-05 本文编辑: 连智华)