

· 综 述 ·

椎动脉型颈椎病动物模型的研究进展

任伟峰¹, 刘晋闽², 章明², 王维佳²

(1. 浙江省上虞市人民医院, 浙江 上虞 312352; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

关键词 颈椎病 椎底动脉供血不足 模型, 动物 综述

椎动脉型颈椎病(cervical spondylosis of vertebral artery type, CSA)是颈椎病的常见类型, 又称颈性眩晕症、椎-基底动脉缺血综合征。临床表现以发作性眩晕为主, 可伴有头昏、头痛、失眠、耳鸣、视物不清、恶心、呕吐甚至突然猝倒等症状, 还可伴颈肩部或枕颈部痛。本病的发病比例在颈椎病中约占 10%, 而且约 70% 的颈椎病患者合并椎动脉受累^[1]。但其病因病机至今尚未完全明确。而在实验动物上复制 CSA 来揭示其病因和发病机制等, 是目前对颈椎病研究的重要途径之一。根据指导原则不同, 目前 CSA 动物模型主要可分为: 直接损害或压迫模型、颈部交感神经刺激模型、血瘀证模型、力学平衡失调模型, 但都不很完善。现就 CSA 动物模型的研究进展综述如下。

1 CSA 的解剖基础

椎动脉从解剖上通常分为 4 段: 第 1 段是自锁骨下动脉发出后, 穿入颈椎横突孔以前的部分; 第 2 段是穿经颈椎横突孔的部分; 第 3 段是位于枕下三角的部分; 第 4 段是进入颅腔的部分。近年来, 多数学者接受了仲生海等人^[2]的理论, 认为只有第 2 段与 CSA 有关, 第 1、第 3、第 4 段病变引起的椎-基底动脉供血不足不能等同于 CSA, 且椎动脉位于横突孔的内侧, 占据 1/3 的空间。兔的椎动脉颅外段无明显分支与人类相近, 其供血受侧支循环影响较小, 有利于实验研究。

2 CSA 的发病机制

CSA 的发病机制复杂且尚未完全明确, 但归纳起来主要有 3 个方面。①椎动脉本身的因素: 动脉管壁硬化、弹性降低是一重要因素; 其次是椎动脉本身的发育畸形, 如狭窄、变异、一侧缺如等, 直接导致了椎-基底动脉供血不足。②神经体液调节因素: 通过交感神经兴奋或激惹引起的椎动脉痉挛所致的供血不足^[3]。③椎动脉外在因素: 其中的机械性压迫因素包

括增生的钩椎关节、突出的椎间盘、发育异常的横突孔、颅底发育异常、寰椎椎动脉沟环综合征等; 而在压迫因素存在的情况下, 由颈椎旋转引起的动力性血管迂曲、狭窄, 可产生一过性的脑缺血表现。

椎动脉外的发病机制主要包括机械压迫学说和颈椎不稳学说。①机械压迫学说: 横突孔骨性狭窄或先天发育纤细以及钩椎关节增生之骨赘或颈椎不稳机械性压迫椎动脉, 造成椎动脉狭窄, 长期的压迫造成管壁的压力持续增高, 从而使椎动脉缺血、缺氧, 内皮细胞产生大量血浆内皮素释放入椎动脉, 使椎动脉持续收缩, 当超过人体的代偿能力时, 就造成椎-基底动脉缺血而出现一系列临床症状。②颈椎不稳学说: 颈椎不稳可造成横突间的移动, 刺激椎动脉, 兴奋血管壁上的某些受体, 再通过生化机制引发此病; 或颈椎不稳刺激椎动脉周围交感神经的兴奋引起椎动脉的痉挛、缺血。

3 CSA 的动物模型

3.1 直接损害或压迫模型

3.1.1 结扎一侧椎动脉法 结扎一侧椎动脉, 直接导致了椎-基底动脉供血不足, 从而出现眩晕等症状。蔡增林等^[4]通过结扎家兔单侧椎动脉而造成脑干缺血, 来建立椎动脉受压的动物模型。张清等^[5]通过对大鼠单侧的椎动脉结扎引起脑缺血系列症状, 实验从细胞自身调控的角度研究 CSA 对脑缺血损伤的机制, 不仅对 CSA 脑缺血的机制有新的认识, 而且对如何减轻 CSA 对脑缺血性损伤提供了思路。

3.1.2 横突孔周围植骨法 王欢等^[6]经兔颈前正中入路, 于 C₅~C₆ 横突间骨膜下椎动脉内侧植入骨块, 来建立椎动脉受压的动物模型。此模型后来被许多学者成功复制^[7-8]。该造模方法的缺点是: 横突孔周围植骨的位置难以把握以及植骨块固定困难, 即使局部融合后也很难刺激到椎动脉。

3.1.3 注射组织硬化剂法 朱双明等^[9]于家兔单侧

颈椎横突部位注射组织硬化剂 775 注射液,造成单侧椎动脉纤维化阻滞、单侧颈椎肌肉纤维化挛缩,来建立慢性 CSA 的动物模型。该方法简单、可靠,符合 CSA 的发病机理,为 CSA 的基础研究提供了可靠的手段,具有很高的研究价值。该造模方法的缺点是:造模成功后,物理硬化后的动脉靠药物来扭转恐怕难以让人信服。

3.2 血瘀证模型 杨松涛等^[10]采用兔坐姿低头体位模拟人颈椎病发病过程,并给予静脉注射高分子右旋糖酐建立血瘀证颈椎病的动物模型。该模型动物经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)检查表现出基底动脉、左侧椎动脉、右侧椎动脉血流速度明显减慢,通过组织病理学检测发现家兔颈部软组织退变及椎动脉狭窄,证实了 CSA 模型的建立。赵聚凯等^[11]也成功复制了该模型。利用瘀血阻络的方法可建立一种新型的家兔 CSA 模型, TCD 可动态观察模型形成、发展、变化过程,该模型形成时间短,可维持至第 6 周,具有方法简便、安全、可操作性强的特点,符合实验动物模型的要求。该模型的缺点是:血瘀证模型是造成全身血液黏稠,导致血流速度变慢,而这只是少部分 CSA 发病的原因。

3.3 颈交感神经刺激模型 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),交感神经兴奋的信息可通过胸髓侧角的 SPNs 电活动来反映,在 CSA 中交感神经受到激惹是引发椎动脉(vertebral artery, VA)供血不足的主要原因。张军等^[12]将家兔平放在手术台上,在其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,通过外载荷的作用,完成造模。在造模当日及造模 4 周分别检测每组的 SPNs 放电次数及去甲肾上腺素的含量。结果证实交感神经因素在 CSA 发病中对椎动脉的供血不足起到重要的调控作用。贺俊民等^[13]通过实验研究发现,在刺激兔颈上神经节、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激惹后,对 VA、椎-基底动脉血流系统的作用主要是使其血流量减少。于腾波等^[14]对 30 只家兔分组进行颈上、颈中、颈下神经节电刺激和(或)神经节阻滞,用激光多普勒血流计测定椎-基底动脉血流量变化。结果颈下和颈中神经节对椎-基底动脉系统血流量的调节起主要作用,认为交感神经因素可能是造成椎-基底动脉缺血的主要

发病机制之一。

3.4 力学平衡失调模型

3.4.1 静力性平衡失调 彭宝淦等^[15]通过切除兔颈椎棘上、棘间韧带和分离椎旁两侧肌肉建立颈椎病模型。取兔颈背部一长 7~8 cm 的正中纵向切口(从寰枕关节至第 2 胸椎棘突处),钝性分离直至充分暴露棘突。将脊柱两侧附着于棘突椎板及小关节的肌肉全部分离,然后依次切除 C₁~C₇ 的棘上及棘间韧带。这种造模方式,不破坏椎间盘,但能逐渐造成颈椎间盘退变;由于损伤了动物颈后部软组织结构,使动物有易于低头倾向,这符合长期从事坐位工作或学习者易患颈椎病的流行病学调查病因;从 X 线表现与病理学研究结果看,与人类颈椎病的表现一致。该模型的缺点是:静力性平衡失调由于不破坏椎间盘,切除 C₁~C₇ 的棘上及棘间韧带,其自我修复能力强,很快又会达到新的稳定模型。

3.4.2 动力性平衡失调 郝永强等^[16]通过手术直接损伤大鼠颈背部的浅层、深层及全层肌群,建立了大鼠颈椎动力平衡失调程度不同的动物模型。该研究表明,颈椎动力平衡失调可加速颈椎间盘退变,并在颈椎病发病机制及防治中意义重大。该实验模型设计的优点为:切除大鼠颈背部伸肌群导致伸颈功能丧失,动物始终呈屈颈状态,造模方法相对简单,易于复制,创伤小,造模成功率高。其缺点为:单纯地切断浅、深两组肌群后,肌肉之间会形成瘢痕,而且脊柱的前、中、后柱均完好,故很难造成颈椎不稳模型。

4 小结

目前,尚无一种非常准确又简单易行且能被医学界普遍认可的 CSA 动物模型。以上模型的缺点概括为:造模复杂,时间长,动物在术中容易死亡,复制率不高等。过去认为 CSA 是由于椎动脉直接受钩椎关节增生骨赘的机械压迫,使其管径变小导致脑供血不足而出现临床症状。但后来有学者通过基础和临床试验否定了这一说法^[17]。对 CSA 的认识也从单纯压迫的原因转向颈椎不稳。顾韬等^[18]通过临床研究发现,大部分 CSA 患者并没有明显的钩椎关节骨赘增生,而这些患者都存在不同程度的颈椎不稳或椎间盘变性突出,且颈椎不稳主要发生在 C₄₋₅ 和 C₅₋₆,行常规颈前路减压植骨融合内固定术切除变性椎间盘和固定不稳节段后,患者术前眩晕等复杂症状可获明显改善(优良率 87.5%),这提示颈椎不稳和椎间盘变性突出与颈性眩晕有着密切关系,也从另一方面说明了钩椎关节增生不是颈性眩晕的唯一发病因素。卢

天祥等^[19]采用颈托外固定加中医疗法治疗 CSA 患者,取得了良好的效果(有效率 87.5%),认为不能把钩椎关节增生和椎动脉狭窄扭曲作为诊断 CSA 的唯一依据。在临床上,椎动脉缺血症状与骨赘大小不平行,大的骨赘不一定产生明显椎动脉供血不足的症状,小的骨赘甚至无骨赘却症状明显。何海龙等^[17]指出阻断双侧椎动脉不会引起椎动脉供血区域慢性缺血性损害,因而推测椎动脉受压引起脑组织供血不足并非是 CSA 的主要发病机制。所以,目前已有许多研究认为引起椎动脉痉挛、缺血的原因是由于颈椎不稳造成横突间的移动,刺激椎动脉,兴奋血管壁上的某些受体,再通过生化机制引发该病或刺激椎动脉周围交感神经的兴奋点。杨学良等^[20]研究发现,出现颈性眩晕的患者,经核磁共振检查并未发现椎动脉孔有明显的骨刺形成,也无明显椎动脉狭窄,但椎间盘却有不同程度变性或突出;X 线检查测量大部分患者有颈椎不稳,而经颈前路减压植骨融合术增加颈椎稳定性后,椎动脉缺血症状完全消失,说明颈椎不稳是 CSA 发病的重要原因。中医治疗 CSA 也有很好的效果。刘晋闽等^[21]研究认为,中医多途径综合疗法能明显改善椎动脉型颈椎病的主要症状及体征,且疗效确切,起效迅速。

颈椎不稳对椎动脉的刺激比直接压迫更为重要。颈椎的稳定主要依靠颈椎的动静力系统协同作用而维持,动力系统失衡后引起由颈部椎体-韧带-椎间盘组织构成的静力平衡系统的失衡,最终导致整个颈椎系统生物力学功能的紊乱。基于对 CSA 的新的认识,今后我们可以通过前路破坏前纵韧带及部分椎间盘来破坏颈椎的静力平衡系统,通过切断颈后部的浅、深肌肉群,影响颈椎的动力平衡系统,但后柱结构包括棘上和棘间韧带给予保留,来建立 CSA 的动物模型。该模型的机理为:①颈椎不稳可造成横突间的移动,刺激穿行其间的椎动脉,兴奋血管壁上的受体,再通过生化机制引发 CSA;②颈椎不稳刺激椎动脉周围的交感神经兴奋而引起椎动脉的痉挛、缺血;③颈椎不稳的模型建立后,在头部过度旋转或伸屈时,由于椎体的水平位移或旋转位移刺激椎神经,引起椎动脉痉挛、血流量减少,从而引起脑部缺血而发生猝倒。该模型的优点为:造模时间短,模型稳定,符合 CSA 的发病机制。今后可以采用该造模方法在实验动物上复制 CSA 的动物模型,应值得推广。

5 参考文献

[1] 孙宇,陈琪福. 第二届颈椎病专题座谈会纪要[J]. 中华

外科杂志,1997,13(8):47.

- [2] 仲生海,鲁厚横,张进路,等. 椎动脉颅外段的形态学研究[J]. 北京第二医学院学报,1985,6(3):185-186.
- [3] 刘景臣,高忠礼,尹飞,等. 对椎动脉型颈椎病和交感神经型颈椎病、椎动脉缺血综合征的再认识[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2003,13(4):207-209.
- [4] 蔡增林,倪健强,许丽珍,等. 家兔椎基底动脉供血不足动物模型的 BAEP 变化[J]. 中风与神经疾病杂志,2004,21(2):109-111.
- [5] 张清,杨克新,王尚全,等. 流式细胞仪检测椎动脉型颈椎病动物模型脑神经细胞凋亡[J]. 中国骨伤,2004,17(11):689-690.
- [6] 王欢,李雷,王海义. 椎动脉受压动物模型[J]. 中国医科大学学报,1997,26(2):156-158.
- [7] 李俊华,潘子毅. 椎动脉受压动物模型血浆内皮素的变化[J]. 中国中医骨伤科杂志,2003,11(5):16-18.
- [8] 皮全民,谢明夫,梁帮领. 椎动脉型颈椎病动物模型的建立[J]. 当代医学,2008,(7):30-31.
- [9] 朱明双,郑重,黄勇,等. 注射硬化剂法制作家兔椎动脉型颈椎病动物模型[J]. 中医正骨,2000,12(12):11-13.
- [10] 杨松涛,胡晓梅,郑重,等. 一个新的椎动脉型颈椎病家兔动物模型的建立[J]. 中药药理与临床,2005,21(6):49-51.
- [11] 赵聚凯,陈庆平,高梁斌,等. 活血化瘀对颈椎病动物模型局部血流量与组织的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2002,12(11):683-684.
- [12] 张军,孙树椿,于栋等. 交感神经及其递质在椎动脉型颈椎病中的调控机制[J]. 中国骨伤,2005,18(7):413-415.
- [13] 贺俊民,陈忠和,韦贵康,等. 刺激兔颈交感神经节及椎动脉对血压影响的实验观察[J]. 中国骨伤,2000,13(3):144-146.
- [14] 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[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2000,10(3):157-159.
- [15] 彭宝淦,施杞,沈培芝,等. 一个新的实验性颈椎病动物模型[J]. 中国中医骨伤科杂志,1996,4(5):10-12.
- [16] 郝永强,施杞,吴士良. 颈椎动力平衡失调大鼠椎间盘蛋白多糖的观察[J]. 中国骨伤,1999,12(1):11-13.
- [17] 何海龙,贾连顺,李家顺,等. 椎动脉阻断对小脑后下叶功能影响的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2002,12(1):23-26.
- [18] 顾韬,袁文,王新伟,等. 颈前路减压植骨融合内固定术在治疗颈性眩晕中的作用[J]. 颈腰痛杂志. 2007,28(1):3-6.
- [19] 卢天祥,杨华,汤海峰,等. 外固定配合练功治疗椎动脉型颈椎病[J]. 中医正骨,2008,20(10):23-24.
- [20] 杨学良,孙建民. 颈椎不稳在椎动脉型颈椎病发病中的意义[J]. 中国骨伤,2009,22(5):352-353.
- [21] 刘晋闽,张洁,任伟峰,等. 椎动脉型颈椎病中医多途径治疗的临床观察[J]. 中医正骨,2009,21(12):7-9.

(2010-09-20 收稿 2010-10-27 修回)