

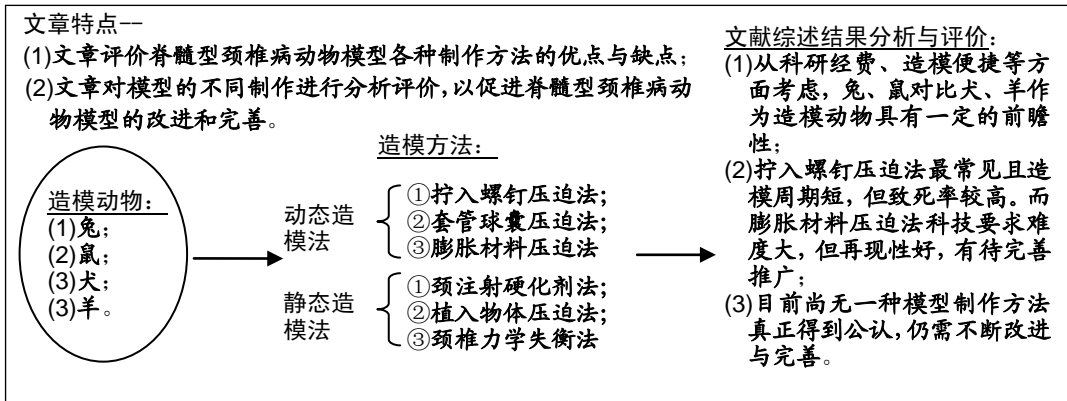
脊髓型颈椎病动物模型制作的关注热点

陈 盛¹, 刘建航², 刘本涛¹, 张兆剑¹, 李本澈¹, 张 帆¹, 李东飞¹ (¹广西中医药大学, 广西壮族自治区南宁市 530001; ²北海市中医医院(广西中医药大学附属北海医院)骨伤科, 广西壮族自治区北海市 536000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2709

ORCID: 0000-0002-3931-7326(陈盛)

文章快速阅读:



陈盛,男,1992年生,汉族,福建省漳州市人,广西中医药大学在读硕士,主要从事四肢关节及脊柱相关退行性疾病的研究。

通讯作者:刘建航,博士,主任医师,北海市中医医院(广西中医药大学附属北海医院)骨伤科,广西壮族自治区北海市 536000

文献标识码:A

投稿日期:2019-10-26

送审日期:2019-10-30

采用日期:2019-12-14

在线日期:2020-03-10



文题释义:

脊髓型颈椎病:指患者由于年老或外伤导致其颈部脊髓受压或局部血供不足引起的以颈痛为主,伴损伤平面以下感觉减退及运动功能障碍的综合征。

脊髓型颈椎病动物模型:通过模拟脊髓型颈椎病患者的发病机制,选取合适的实验动物作为造模对象,并以合理的制作方法完成造模。从而对模型进行跟踪观察和实验研究,以便为临床治疗提供更全面的数据分析。

摘要

背景:脊髓型颈椎病是颈椎病中最为严重的一种发病类型,而目前其组织病理学研究仍不十分明确,主要原因在于缺乏理想的动物模型。

目的:通过查阅文献回顾脊髓型颈椎病模型常用的制作方法,并对模型的不同制作进行分析评价,以促进脊髓型颈椎病动物模型的改进和完善。

方法:通过下列检索词:脊髓型颈椎病、颈脊髓压迫、动物模型, cervical spondylotic myelopathy、cervical spinal compression、animal model, 由第一作者检索中国知网、万方、维普、PubMed、Medline、Embase 数据库收录的从 2000 至 2019 年与脊髓型颈椎病动物模型制作相关的中、英文献,并筛选出来进行分析评价。

结果与结论:①当前脊髓型颈椎病动物模型的制作方法较多,大致可分为动态造模法和静态造模法两类,且各自优缺点并存;②拧入螺钉压迫法最为常见,具有可控性强、造模周期短的优点,但对于造模动物的颈髓损害较重且致死率高;而膨胀材料压迫法科技要求难度大,但成功率高、可靠性强,有待继续完善和推广;③文章结果证实,目前脊髓型颈椎病动物模型的各种制作方法仍存在着明显的不足,还需在先前学者造模的基础上不断完善,从而实现再现性好、可重复、可分级的动物模型,以便今后在临床上为脊髓型颈椎病的治疗提供更好的理论依据。

关键词:

脊髓型颈椎病; 颈脊髓压迫; 实验动物; 动物模型; 造模; 拧入螺钉; 膨胀材料; 研究进展; 评价

中图分类号: R459.9; R651; R318

基金资助:

广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017054), 项目负责人:刘建航; 广西青年智库研究会(GXQNZKA-1702), 项目负责人:刘建航; 2010 年度广西中医学院附属瑞康医院(RKZ201012), 项目负责人:刘建航; 广西中医药民族医药自筹科研课题(GZZC15-82), 项目负责人:刘建航; 中药壮瑶药制剂提升工程项目(GZZJ16-08), 项目负责人:刘建航; 广西教育科学“十二五”规划 2015 年度课题(2015B086), 项目负责人:刘建航

Chen Sheng, Master candidate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Liu Jianhang, MD, Chief physician, Department of Bone Traumatology, Beihai Hospital of Chinese Medicine (Beihai Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine), Beihai 536000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Hot spots of animal models of cervical spondylotic myelopathy

Chen Sheng¹, Liu Jianhang², Liu Bentao¹, Zhang Zhaojian¹, Li Benche¹, Zhang Fan¹, Li Dongfei¹ (¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Bone Traumatology, Beihai Hospital of Chinese Medicine (Beihai Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine), Beihai 536000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: Cervical spondylotic myelopathy is one of the most serious types of cervical spondylosis. The histopathological study of cervical spondylotic myelopathy is not very clear, mainly because of the lack of ideal animal models.

OBJECTIVE: To review the common methods of making cervical spondylotic myelopathy model, and analyze and evaluate the different methods of making the model, so as to promote the improvement and perfection of cervical spondylotic myelopathy animal models in the future.

METHODS: The “cervical spondylotic myelopathy, cervical spinal compression, animal model” in Chinese and English, respectively were used as keywords. The first author retrieved the literature concerning construction methods of cervical spondylotic myelopathy animal model in CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Medline and Embase databases from 2000 to 2019, and all data were filtered for analysis and evaluation.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) There are many construction methods of cervical spondylotic myelopathy animal model at present, which can be divided into two types: dynamic modeling methods and static modeling methods, and their advantages and disadvantages coexist. (2) Screw compression is the most common construction method of cervical spondylotic myelopathy animal models, which has the advantages of strong controllability and short modeling cycle, but the damage to cervical spinal cord of animals is more serious and has a high fatality rate. The technology of expansion material compression method is difficult, but it has a high success rate and high reliability. It needs to be further improved and promoted. (3) At present, the construction methods of cervical spondylotic myelopathy animal model still have many disadvantages, and need to be improved on the basis of previous modeling by researchers, so as to realize good reproducibility, repeatable and scalable animal model making and provide a better clinical theoretical basis for cervical spondylotic myelopathy in the future.

Key words: cervical spondylotic myelopathy; cervical spinal cord compression; experimental animal; animal model; modeling; screw in screws; expansion material; research progress; evaluation

Funding: the Development, Popularization and Application of Appropriate Medical Technology of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. S2017054 (to LJH); the Youth Zhiku Research Association of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. GXQNZKA-1702 (to LJH); the Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi College of Chinese Medicine in 2010, No. RKZ201012 (to LJH); the Guangxi Autonomous Research Project on Traditional Chinese Medicine and Ethnic Minority Medicine, No. GZZC15-82 (to LJH); the Preparation Upgrade Project of Chinese Medicine and Zhuang Yao Medicine, No. GZZJ16-08 (to LJH); the “Twelfth Five-Year” Plan 2015 Annual Project of Guangxi Education Science, No. 2015B086 (to LJH)

0 引言 Introduction

脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)又称瘫痪型颈椎病,发病率占所有颈椎病发病的10%-15%^[1],如今已逐渐呈低龄化趋势,愈来愈受到社会和医学界的重视^[2]。研究表明,颈椎间盘突出、颈椎后缘骨赘的形成、黄韧带的肥厚或钙化、椎管狭窄以及颈椎失稳等原因皆可直接或间接造成颈髓的慢性压迫或供血不足,这些是诱发脊髓型颈椎病常见的致病因素^[3]。而颈髓受压常伴有损伤平面以下出现的肢体麻木、肌张力不同程度的升高以及肌力减退等功能障碍,所以脊髓型颈椎病临床治疗难度较大,治疗效果也较差^[4]。

为了更好的对脊髓型颈椎病进行评估,建立理想的动物模型是研究该疾病的发病机制、寻求有效治疗手段的前提^[5]。目前,脊髓型颈椎病模型的制作主要通过通过对造模动物颈部脊髓进行持续、渐进性的物理压迫来实现。且根据指导原则的不同,其制作方法大体可分为两类:①动态造模法:通过对造模动物颈髓施加可变量、可控性的压迫实现造模,如拧入螺钉压迫法、套管球囊压迫法及膨胀材料压迫法;②静态造模法:对造模动物颈部进行一次手术干预或间接破坏其颈椎力学平衡,使模型颈髓持续承受一恒定程度的压力,如注射硬化剂法、植入物体压迫法和颈椎力学失衡法。以上各种方法均能成功完成脊髓型颈椎病动物模型的制备,但尚未有一种理想的模型制作方法真正得到公认。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以“脊髓型颈椎病”或“颈脊髓压迫”为中文检索关键词1,“动物模型”为中文检索关键词2,

“cervical spondylotic myelopathy”或“cervical spinal compression”为英文检索关键词1,“animal model”为英文检索关键词2,由第一作者检索2000年至2019年中国知网、万方、维普、PubMed、Medline、Embase数据库收录的与脊髓型颈椎病动物模型制作相关的文献资料。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①文章内容为与脊髓型颈椎病动物模型制作密切相关的动物实验研究;②模型制作为主要干预手段;③国内外杂志社在该领域发表的相关文章。

1.2.2 排除标准 ①文章内容重复;②文章内容、数据不全或与研究目的不相符。

1.3 数据的提取 纳入的文献实验造模数据由陈盛提取成文,提取内容为脊髓型颈椎病模型的制作方法及其造模动物种类的选择;刘本涛负责审核及修改,并最终通过刘建航主任审核。

1.4 文献质量评估 所选文献具有学科代表性且为近20年在核心、权威期刊公开发表过的文章,且内容与脊髓型颈椎病动物模型制作相关。

2 结果 Results

2.1 纳入文献基本情况 于中、英文数据库通过对在关键词1和关键词2中出现的检索词各任选其一,并进行关键词1和关键词2的随机组合,得出检索结果:中国知网文献26篇、维普文献13篇、万方文献31篇,外文文献116篇。通过全文阅读,排除内容重复及不符合脊髓型颈椎病动物模型制作的相关文献,经再次过滤并最终筛选出符合要求的文献43篇。文献筛选流程见图1。并对所纳

入的43篇文献中脊髓型颈椎病动物模型的制作方法进行归纳、总结及分析评价。

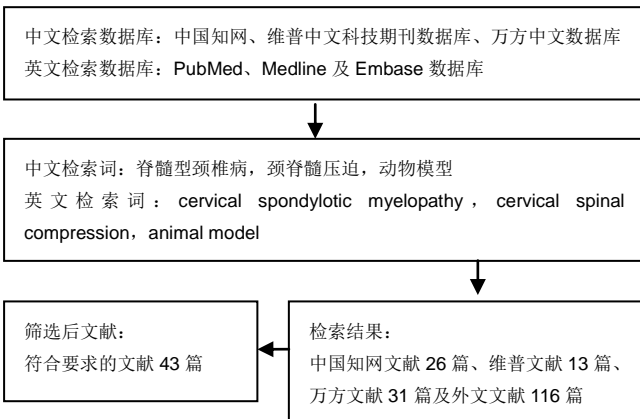


图1 文献筛选流程图

2.2 造模动物 兔、鼠、犬、羊为目前脊髓型颈椎病模型制作常选用的造模动物。为了保证动物模型制作的科学性、可比性和可重复性,根据实验需求选择标准化和与研究目的相适应的实验动物作为造模对象是制作疾病模型的一个重要前提^[6]。目前,兔、鼠在脊髓型颈椎病动物模型的选用上最为常见,具有价格低廉、数量多、体积小和易于获取等优点。尽管兔、鼠的颈椎等局部组织器官小而不稳定,且其生物学特性并不接近于人类。但因兔、鼠易于饲养,造模便捷,对于进一步了解和研究脊髓型颈椎病具有一定的前瞻性。

犬、羊的颈椎生理结构与人类较为接近且生命力顽强,有利于在进行颈髓压迫过程中的观察和跟踪。但碍于难于驯养、造模经费昂贵等诟病,故犬、羊则相对较少被选作脊髓型颈椎病动物模型的造模对象。

2.3 制作方法

2.3.1 拧入螺钉压迫法 为制作脊髓型颈椎病模型最常运用的一种造模方法。通过对造模动物的颈前路或颈后路拧入螺钉或类似螺钉的不锈钢材料,来穿透其颈部椎体或椎板并压迫硬脊膜以形成颈管内占位,从而实现模型颈髓的渐进性压迫。为了降低模型制作成本及提高造模的便捷性,大多数学者将此法应用于兔、鼠等中小型啮齿类动物上。考虑到颈前手术容易破坏造模动物的气管、食管及颈动脉等,国外早期学者对于脊髓型颈椎病模型的建立常选择在颈后路进行。如SCHRAMM等^[7]以家猫为造模对象,通过颈后路对其颈椎板钻孔并以固定频率、多次、缓慢拧入大小合适的不锈钢螺钉来实现造模。伴随着此种造模技术的日趋成熟以及螺钉压迫装置的不断改进,1996年蔡钦林等^[8]则采用经颈前路对23只家兔的C₄、C₅椎体前分别置入直径4 mm螺钉,每隔2-4周朝其颈髓腹侧拧入0.75-1.00 mm,连续行三四次,使家兔颈髓管侵占率的平均水平达54%(30%-78%),从而成功建立家兔的颈髓压迫模型。这是中国最早采用拧入螺钉压迫法实现的脊髓型颈椎病动物模型

制作。之后,有许多研究者皆参照蔡钦林的方法于大白兔的C₄、C₅椎体前置入螺钉^[9-15],并都成功完成了脊髓型颈椎病模型的构建。胡志俊等^[16]则应用3种不同螺距的平头不锈钢螺钉于大鼠C₄椎体前侧钻入,一次性压迫其颈髓腹侧以制作出轻、中、重3种不同程度的大鼠颈髓压迫模型,便于研究临床上脊髓型颈椎病发病过程中不同时期所对应的病理状态;并保留螺钉术后观察1个月,来对大鼠进行联合行为、运动诱发电位及组织病理学观察以检测模型是否制作成功。为了使置入的螺钉不易发生偏移及提高模型颈髓压迫可定量分级的准确性,国外一些学者就螺钉移位问题想出了通过在清洁级SD大鼠颈椎相应位置的上下两端行椎板切除,并在其C₂和T₂棘突钻孔而后插入压迫棒持续受压的方法来固定所置入的螺钉^[3, 17]。而有研究则分别通过于山羊颈前C₅椎板下和Wistar大鼠颈后C₄-C₆棘突之间采取植入特定不锈钢板的方式,来实现既稳固螺钉又加快脊髓型颈椎病模型制作进度的造模目标^[18-19]。近年来,许多拧入螺钉压迫法的模型制作打破了国内外传统的在造模动物C₄、C₅椎体前进行置入的模式,并对所使用的螺钉材料进行了改进。如张迪^[20]于家兔C₃椎体前置入显影树脂脊髓压迫钉,不仅避免了X射线检查时出现的螺钉金属伪影,更有利于拧入螺钉过程中X射线对模型颈髓压迫的观察和监测,从而尽可能实现脊髓型颈椎病动物模型制作的可定量分级。还有研究则分别于白兔C₂、C₃椎体前攻丝,后缓慢置入平头螺钉或骨水泥钉完成造模,从而更形象的模拟人类颈髓渐进性受压的病理过程^[21-22]。

拧入螺钉压迫法通常选用兔、鼠等小型啮齿类动物进行脊髓型颈椎病造模,所以具有一定的手术难度且对操作人员的外科技术要求较高^[3]。以上拧入螺钉压迫法造模共有的不足之处在于螺钉对模型颈髓产生的损害较重,造模成功率仍有待提升;更有学者指出螺钉压迫为非线性压迫,需要在颈髓电生理监测下的不同时间反复拧入螺钉,故造模过程中实验动物的感染率和死亡率较高。且每次螺钉拧入的方向和深度都需要进行X射线确认,而螺钉等金属物在X射线检查下又容易出现金属伪影,这明显增加了脊髓型颈椎病模型制作的难度。

2.3.2 套管球囊压迫法 分为弹性双套管压迫和可控球囊压迫两部分。是指将具有一定体外可控性的套管或球囊置入造模动物的颈椎体内或椎板下,通过人为调控,产生对其颈髓渐进性的压迫来实现造模。双套管压迫流行于国内早期,如何海龙等^[23]以10只成熟杂种犬为造模对象,通过在其C₅椎体前侧埋入自制弹性塑料双套管,并于术后每隔2-4周将内套管向其颈髓腹侧推入1.0 mm以实现对其颈髓的渐进性压迫,后用不锈钢细针锁定套管末端固定以完成造模。但由于多数学者认为推动内套管对于模型颈髓的压迫过程并非呈线性压迫,且套管在X射线下不显影、内套管缓慢推进的距离难以准

确实实现模型颈髓压迫的可定量分级;同时往往对造模动物产生亚急性颈髓损伤,故致死率高已被限制广泛应用。

目前,脊髓型颈椎病研究者多改用可控球囊压迫进行造模。是将一种带导管的球囊安装于造模动物的硬膜外椎板下,通过体外控制球囊体积大小以达到对模型颈髓的渐进性压迫。关于球囊的置入,一些中国学者选择不打开颈椎管的情况下通过暴露造模动物的颈椎间孔,将球囊置入其硬膜外椎间隙来实现脊髓型颈椎病模型颈髓压力系统的构建^[24-27]。其中,刘峰^[24]将直径为1, 2, 3 mm不同型号的导管球囊分别置入3组新西兰白兔C₆₋₇椎间盘水平,通过体外控制球囊一次性加压30 min,进而造成白兔颈髓轻、中、重3种不同程度的损伤来模拟脊髓型颈椎病病理过程中的3种状态。但部分学者认为,暴露颈椎间孔严重损害了模型的颈椎生理结构,不利于造模后期的观察与研究^[31-32]。因而,于向华^[28]、沈宝良等^[29]则通过颈前路分别于成熟杂种犬的C₅椎体前正中或成年崇明山羊的C₃椎体前正中钻孔至椎体后缘,后将导管球囊置入此骨性孔道内。不仅控制了球囊膨胀过程中出现的轻度位移,而且明显提高模型制作的重复性。温世锋^[30]则将球囊置于山羊C₄椎体水平的右后硬膜外腔,并于术后2周每2 d经导管缓慢注射泛影葡胺对比剂0.05 mL,总量不超3 mL,来进行山羊颈髓的渐进性压迫。考虑到模拟颈髓压迫过程中,球囊在X射线、MRI扫描下不易显影,一些学者以泛影葡胺对比剂或碘海醇对比剂为控制球囊体积变化的注入剂,取代了原先的生理盐水^[24, 27, 29-30],这样有利于脊髓型颈椎病造模过程中,研究者对球囊的监测及其对模型颈髓压迫的调控。

套管球囊压迫法的特点是通过体外控制内套管的推动距离或球囊的扩张大小,来模拟脊髓型颈椎病颈髓不同程度的压迫状态,具有可控性强、模型制作可定量分级高等优点,同时避免了重复手术对动物模型带来的急性损伤。因此,该脊髓型颈椎病模型制作一般选择犬、羊等颈部组织器官体积较大的动物作为造模对象,有助于模型制作过程中各种相关检查的进行。但是,套管球囊压迫法也存在一些不足:①所需造模动物体积要求较大,造模数量无法做到量产;②套管、球囊皆为异物,增加了造模动物感染的可能性;③球囊作为颈髓压力系统的构建和固定,仍面临着容易移位和对模型颈髓压迫不均匀等问题。

2.3.3 膨胀材料压迫法 利用植入材料短时间吸收模型颈部组织间液后体积的迅速增大,从而压迫颈髓完成脊髓型颈椎病的动物造模。随着科技的进步,越来越多的吸水性膨胀材料被广泛运用于颈髓压迫模型的制作中。如国外早期学者KIM等^[33]及WANG等^[34]通过显微手术,于大鼠C₅₋₆椎板下植入一薄层膨胀材料,利用材料

自身的吸水性,膨胀过程产生对大鼠颈髓的渐进性压迫,从而完成脊髓型颈椎病模型的制作。王军等^[35]则将大小不同的吸水性压迫材料分别植入到不同组SD大鼠的C₅₋₇椎板下,一次性制作出轻、中、重3种不同程度的颈髓受压动物模型,来模拟脊髓型颈椎病发病过程中的渐进性病理状态及研究其预后情况。以上膨胀材料,无论是聚乙烯醇丙烯酰胺互穿网络水凝胶、尿烷聚合物还是酪蛋白塑料物质等都有其膨胀速度过快的缺点,所制作的动物模型更接近为一种亚急性颈髓损伤的模型^[36],故用于研究脊髓型颈椎病慢性发病的病理过程有一定局限性。而理想的吸水膨胀材料应当具备一定的生物组织相容性,膨胀缓慢且对模型颈髓压迫是均匀的。根据上述几点,龙厚清^[37]及HU等^[36]学者想出了于膨胀材料表面包被一种生物性半透膜或缓释膜的方法。一方面可控制材料吸水膨胀的速度,更好的实现模型颈髓的持续、渐进性压迫;另一方面可避免材料与模型颈髓的直接接触,从而减少异物诱发模型感染的可能性。这为以后膨胀材料的改进提供了宝贵的经验。在此基础上, LONG等^[38]和CHENG等^[39]则利用相类似的膨胀材料(聚氨酯聚合物)对SD大鼠颈髓进行不同速率下的压迫,并对造模后的SD大鼠进行相关运动功能评定及其对颈髓进行相应的组织病理学观察,从而确定脊髓型颈椎病模型的建立。由于该模型制作再现性好且材料自然膨胀不易破坏模型的颈椎生理结构,符合脊髓型颈椎病患者的临床病变特征,已被越来越多的学者广泛应用于对脊髓型颈椎病进行行为学和解剖学等更进一步的研究^[40]。

这种通过将膨胀材料置于造模动物颈部硬膜外的特定位置来压迫颈髓的脊髓型颈椎病模型制作方法,对于造模动物的选择要求不高,具有造模便捷、造模周期短和成功率高等优点。根据以上原因,膨胀材料压迫法进行脊髓型颈椎病造模成为近年来人们关注的焦点。但是由于膨胀材料本身受目前科技水平的限制,不易通过人为操纵来准确调控其对模型颈髓的压迫程度及压迫速度。因此,随着科学的进步,膨胀材料压迫法对于脊髓型颈椎病动物模型的构建有待继续完善和推广。

2.3.4 颈注射硬化剂法 在X射线引导下,于造模动物颈部的相应位置注射骨形态发生蛋白/聚乙烯吡咯烷酮复合剂或其他化学制剂,通过诱导骨赘的形成,进而压迫模型颈髓以实现脊髓型颈椎病造模。如国内早期学者赵定麟等^[41]于家兔颈前路C_{4-C5}的椎间隙中部,深度为0.5-0.7 cm处注入1 mL的灭菌生理盐水,成功诱导其颈椎间骨赘的形成,造成家兔颈椎管的内占位,进而导致其颈髓的持续受压,从而完成脊髓型颈椎病模型制作。在此基础上,戎利民等^[42]和樊成虎等^[43]以豚鼠为造模对象,于颈前路在X射线引导下将4号空针插入其C_{4-C5}或C_{5-C6}椎间隙,后选择注入0.1 mL的骨形态发生蛋白/聚乙烯吡咯烷酮复合物完成造模。张红利等^[44]则选择于

兔的C₃-C₅颈椎横突双侧面注射10 mL的消痔灵来实现兔的脊髓型颈椎病模型制作,并于造模后取兔的血清通过酶联免疫吸附实验检测以便为临床上脊髓型颈椎病的发病提供评判指标。

对于脊髓型颈椎病模型制作,颈注射硬化剂法通常选择兔、鼠等中、小型啮齿类动物为造模对象,因而具有操作简单易行、可在非开放手术下进行造模和对动物模型损害较小等优点。但由于是颈椎内注射药物,可能影响术后脊髓型颈椎病模型进行生物化学检测的准确性。而且据目前数据表明,颈注射硬化剂法多用于制作椎动脉型颈椎病模型,故此法用于制作脊髓型颈椎病动物模型仍有待商榷。

2.3.5 植入物体压迫法 通过对造模动物的颈椎间隙植入固定体积的物体,使其颈髓持续承受恒定程度的压迫从而完成脊髓型颈椎病模型的构建。对于所植入的物体,可以是自体骨或同种异体骨,亦或者是人工合成材料^[45-46]。如中国早期学者都兴林等^[45]以SD大鼠为造模对象,并于其C₄-C₅颈椎间隙内放置硅胶颗粒(4.0 mm×1.5 mm×0.6 mm),并把颗粒用尾线固定在其附近的肌肉上,造成大鼠颈髓的持续性受压。而学者徐远坤等^[47]则选择同种异体骨作为植入物。通过手术离断SD大鼠的棘突,并在测量其C₃₋₄或C₄₋₅颈椎间隙长度的前提下,取相应直径的C₇颈椎棘突骨块植入此椎间隙,固定并尽量向SD大鼠颈椎管内嵌压,直到SD大鼠出现上肢肌肉反射性抽搐收缩为止。并在术后4周,对大鼠进行运动功能检测和组织学观察来检测模型的制作情况。随着科技水平的提升,国外学者KLIRONOMOS等^[46]于新西兰家兔C₆椎板下方植入一种芳香族聚醚化合物,利用该化合物具有吸收磷酸盐阴离子及促进组织钙化的能力,使C₆椎板背侧不断钙化堆积成骨,从而对模型颈髓造成持续性的压迫。此种动物模型是通过自身钙化来实现其颈髓的渐进性受压,符合脊髓型颈椎病的慢性发病过程。但由于该化合物的稳定性仍未明确且缺乏相应的仪器对其进行跟踪,故该造模法无法准确达到模型制作的可定量分级。

由此可知,植入物体压迫法对于脊髓型颈椎病模型的制作,手术操作简单,只需通过一次手术就能使造模动物颈髓受到一恒定程度的压力。但此法的缺点在于模型的可重复性较差,即植入物体大小不等,无法完全固定在模型颈髓相应的位置上进行压迫;同时所制作的模型并不适用于对脊髓型颈椎病的渐进性发病过程进行跟踪、观察与研究。

2.3.6 颈椎力学失衡法 是脊髓型颈椎病模型早期静态造模法中最为常用的。现代生物力学理论认为:骨骼和韧带对维持关节稳定平衡的作用称为静力平衡;而肌肉对保证相关关节能正常活动的作用则称为动力平衡。因此,颈椎力学失衡法对于脊髓型颈椎病动物模型的制作有2种途径:①通过长时间固定造模动物的低头位姿

势;②损伤或切除造模动物颈椎骨骼附着处的肌肉、周围韧带和(或)颈椎间盘等,使模型的颈部后伸无力来模拟人类长期低头的姿势,从而建立以颈椎间盘退行性变为主要表现的慢性颈髓压迫模型。余家阔等^[48]是中国最早以长时间固定模型低头位的方式来实现脊髓型颈椎病动物造模。通过将家兔放入低头位支架中饲养3个月,保持其每天2次低头,每次低头2 h,来模拟长期低头伏案工作的颈椎病患者,从而间接造成家兔颈髓的持续性压迫。在此基础上,近年来中国一些学者纷纷选择将家兔头部固定于特定的低头位固定架上来建立实验性无创的脊髓型颈椎病动物模型^[49-51],并通过X射线检测和组织病理学观察家兔颈椎间盘的组织形态、基质生化成分和生物力学性能在长时间异常应力环境下有无变化,以检测模型是否制作成功。考虑到长时间固定模型低头位的造模周期较长,而王拥军等^[52]和徐如彬等^[53]则发挥主观能动性,通过取SD大鼠颈背部正中纵向切口,横向切断其颈夹肌和头、颈、寰最长肌,切除SD大鼠颈髂肋肌与头半棘肌以及切除其C₂₋₇棘上和棘间韧带,使SD大鼠因颈部后伸无力导致其颈椎间盘发生退行性变,从而间接造成大鼠颈髓的持续性受压。

虽然在颈椎力学失衡法中,保持造模动物低头位姿势的脊髓型颈椎病模型制作更符合人体颈椎间盘慢性退行性变的客观规律,且创伤小、操作简单而易于复制。但对模型颈髓损伤的特征性并不十分明显,故对于脊髓型颈椎病的模型制作缺少针对性。因此,有部分学者选择沿用王拥军等^[52]的造模途径^[53-54]。通过损伤实验动物颈椎附着处的肌肉或周围韧带等结构,造成其颈椎不稳、颈部后伸无力,从而使其颈髓间接受压以完成造模。并于术后5个月通过对造模动物颈部进行影像学、生物力学及组织形态学等方面的检测,来确定脊髓型颈椎病模型的建立。但由于这种通过损伤造模动物颈椎局部组织结构,来打破其颈椎正常生物力学平衡的脊髓型颈椎病造模法,手术操作难度较大、模型致死率高,且造模目的常是对死去的模型颈髓组织进行实验研究。这与当前所要研究的动态观察脊髓型颈椎病动物模型颈髓渐进性受压的进展过程相违背,故该模型制作方法已被限制广泛使用。

3 小结 Conclusions

总之,理想的颈髓压迫动物模型应遵循脊髓型颈椎病的发病机制及其慢性发展的病理过程。即,对于模型颈髓施加的压迫程度不宜过早达到其自身所能承受的最大压力阈值^[55],而应该是缓慢而持续的。其次,在确保模型存活的前提下造成其颈髓的渐进性受压,且该压迫力度能够尽量符合线性改变的特点。同时,该造模法相同的干预手段作用于同种动物的相同部位,能复制出相近程度的颈髓损伤。最后能在综合考虑下,多选择中

表 1 各种脊髓型颈椎病动物模型的制作方法对比表

分类	造模方法	疾病再现性	模型可重复性	模型可定量分级	造模便捷性	造模周期	造模成功率
动态造模法	拧入螺钉压迫法 ^[3, 9-22]	中	低	中	高	短	低
	套管球囊压迫法 ^[23-30]	高	中	高	中	短	中
	膨胀材料压迫法 ^[33-40]	高	高	中	高	短	高
静态造模法	颈注射硬化剂法 ^[42-44]	中	中	低	高	长	中
	植入物体压迫法 ^[45-47]	中	中	低	中	长	中
	颈椎力学失衡法 ^[48-54]	低	低	低	中	长	中

表注：低、中、高的标准来源于表中参考文献

等体积大小的动物作为造模对象，以便提高模型制作的便捷性和实现造模过程中的动态观察。

尽管目前脊髓型颈椎病动物模型的制作方法多样，且根据制作思路的不同而大致分为动态造模法和静态造模法2类。但各种制作方法优缺点并存，仍未有一种理想的模型制作是真正得到公认的，详见表1。如何选择并完善一种合理可行、操作便捷，且造模过程能尽量模拟人类颈髓慢性受压的模型制作方法，成为推动当前脊髓型颈椎病相关研究和提高脊髓型颈椎病临床治疗的关键。

由表1可知，在造模周期、模型的可定量分级以及疾病的再现性方面，动态造模法要优于静态造模法。其中，拧入螺钉压迫法模型制作便捷、造模周期短，在造模过程中对所用仪器设备要求不高且有一定的操作可控性，故在脊髓型颈椎病动物模型的制作中最为常见。但由于螺钉对模型颈髓压迫损伤严重、致死率高，故不适用于体积较小的动物。而文中提到的膨胀材料压迫法，虽然对于模型颈髓压迫的可定量分级不易通过人为调控材料的膨胀大小来实现，且对造模技术及材料本身等问题要求条件较高，但考虑到该造模法的成功率高、再现性好以及可靠性强，如果能开发出一种可自由操控膨胀大小及膨胀方向的材料，同时该材料具有良好的生物组织相容性，且便于植入造模动物颈椎的任一节段进行膨胀压迫，将能制作出较理想的脊髓型颈椎病动物模型。因此，未来研究者们还需在先前学者造模的基础上不断完善，以实现再现性好、可重复、可分级的动物模型，从而为今后脊髓型颈椎病的治疗和研究提供更好的突破口。

作者贡献：文章的设计和构思为第一作者陈盛和通讯作者刘建航。资料搜集为第一作者陈盛、刘本涛、张兆剑、李本澈、张帆和李东飞。分析并解析数据为第一作者陈盛和刘本涛。第一作者陈盛成文。通讯作者刘建航最终审校。

经费支持：该文章接受了“广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017054)；广西青年智库研究会(GXQNZKA-1702)；2010年度广西中医学院附属瑞康医院(RKZ201012)；广西中医药民族医药自筹科研课题(GZZC15-82)；中药壮瑶药制剂提升工程项目(GZZJ16-08)；广西教育科学“十二五”规划2015年度课题(2015B086)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 谭明生,齐英娜,吴鑫杰.脊髓型颈椎病的外科治疗与从督论治的思考[J].中国骨伤,2018,31(1):1-4.
- [2] BUNYARATAVEJ K, MONTRIWIWATNCHAI P, SIWANUWATN R, et al. Localizing value of pain distribution patterns in cervical spondylosis. *Asian Spine J*. 2015;9(2): 210-217.
- [3] LEE J, SATKUNENDRARAHAJAH K, FEHLINGS MG. Development and characterization of a novel rat model of cervical spondylotic myelopathy: the impact of chronic cord compression on clinical, neuroanatomical, and neurophysiological outcomes. *J Neurotrauma*. 2012;29(5): 1012-1027.
- [4] HOFFMAN H, LEE SI, GARST JH, et al. Use of multivariate linear regression and support vector regression to predict functional outcome after surgery for cervical spondylotic myelopathy. *J Clin Neurosci*. 2015;22(9):1444-1449.
- [5] 钱军,孙正义,马维虎.脊髓慢性损伤模型的构建[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(28):175-178.
- [6] 王莉莎.本刊关注组织工程研究中动物造模的科学设计与真实描述[J].中国组织工程研究,2019,23(10):4.
- [7] SCHRAMM J. A model for chronic spinal cord compression in cats. *Neurochirurgia*.1982;25(4):113-115.
- [8] 蔡钦林,黄云钟,杨文,等.慢性压迫性颈脊髓病超微病理变化的实验研究[J].中国脊柱脊髓杂志,1996,6(6):254-256.
- [9] KANCHIKU T, TAGUCHI T, KANEKO K, et al. A new rabbit model for the study on cervical compressive myelopathy. *J Orthop Res*. 2001;19(4):605-613.
- [10] 王羽丰,邓晋丰,谭明生,等.肾骨安治疗脊髓型颈椎病疗效及其与血清内皮素关系的实验研究[J].中医正骨,2000,12(12):3-6.
- [11] 陈锋,施祀,韦贵康,等.脊髓型颈椎病脊髓微循环改变及中药效应观察[J].中医正骨,2004,16(10):3-4.
- [12] 韦坚,韦贵康,陈峰,等.补肾活血中药对兔慢性颈脊髓压迫的电生理影响[J].中国康复医学杂志,2007,22(1):75-76.

- [13] 葛鸿庆,林定坤,陈文治,等.补肾活血方对脊髓型颈椎病动物模型 VEGF及其mRNA表达的影响[J].新中医,2009,41(2):107-108.
- [14] 黄有荣,赵明明,张春松.芍药木瓜汤对脊髓受压实验兔血管内皮素与脊髓神经细胞凋亡的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2010,18(4):1-4.
- [15] 华凯,郭庆升,张善勇.脊髓慢性压迫减压后缺血再灌注损伤的蛋白质组学研究[J].中华全科医学,2015,13(6):875-877.
- [16] 胡志俊,卞琴,王拥军,等.大鼠脊髓慢性压迫性损伤动物模型的建立[J].脊柱外科杂志,2004,2(4):216-219.
- [17] MOON ES, KARADIMAS SK, YU WR, et al. Riluzole attenuates neuropathic pain and enhances functional recovery in a rodent model of cervical spondylotic myelopathy. *Neurobiol Dis.* 2014;62:394-406.
- [18] 吴叶,侯树勋,何海龙,等.颈脊髓慢性压迫模型的建立及其病理改变[J].中国脊柱脊髓杂志,2006,16(1):57-61.
- [19] NING B, ZHANG A, SONG H, et al. Recombinant human erythropoietin prevents motor neuron apoptosis in a rat model of cervical sub-acute spinal cord compression. *Neurosci Lett.* 2011;490(1):57-62.
- [20] 张迪.一种新的兔脊髓型颈椎病动物模型的建立[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [21] 施立奇,蔡贤华,严华,等.螺钉压迫致上颈髓损伤的动物模型建立及评价[J].中国矫形外科杂志,2014,22(12):1099-1103.
- [22] 赵玲,申勇,张迪,等.骨水泥压迫钉建立脊髓型颈椎病动物模型的研究[J].河北医药,2014,36(20):3054-3058.
- [23] 何海龙,贾连顺,李家顺,等.颈脊髓慢性压迫症实验模型的初步研究[J].颈腰痛杂志,2002,23(2):96-99.
- [24] 刘峰.诱发电位对脊髓压迫性损伤后神经功能的评价[D].济南:山东大学,2006.
- [25] 刘记存,刘怀军,徐英进,等.适合MRI研究的羊颈髓压迫损伤模型的制作[J].中国医学影像技术,2008,24(10):1526-1529.
- [26] 宗会迁.颈髓压迫性损伤的磁共振扩散张量成像实验和临床研究[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [27] 杨辰,张凤山,姜亮,等.绵羊慢性压迫性颈脊髓动物模型的建立及评估[J].中国脊柱脊髓杂志,2011,21(8):685-690.
- [28] 于向华.压力球囊置入法致颈脊髓慢性压迫实验模型的建立[D].北京:中国人民解放军军医进修学院,2003.
- [29] 沈宝良,李云飞,韩擎天,等.慢性压迫性颈脊髓病山羊模型的建立与评估[J].实用骨科杂志,2018,24(7):609-612.
- [30] 温世锋.3.0T MRI高信号DTI定量变化对脊髓型颈椎病转归的预测及其相应的病理机制[D].广州:南方医科大学,2013.
- [31] LIM JH, JUNG CS, BYEON YE, et al. Establishment of a canine spinal cord injury model induced by epidural balloon compression. *J Vet Sci.* 2007;8(1):89-94.
- [32] LEE JH, CHOI CB, CHUNG DJ, et al. Development of an improved canine model of percutaneous spinal cord compression injury by balloon catheter. *J Neurosci Methods.* 2008;167(2):310-316.
- [33] KIM P, HAISA T, KAWAMOTO T, et al. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord. *Ann Neurol.* 2010;55(4):503-511.
- [34] WANG J, RONG W, HU X, et al. Hyaluronan tetrasaccharide in the cerebrospinal fluid is associated with self-repair of rats after chronic spinal cord compression. *Neuroscience.* 2012; 210:467-480.
- [35] 王军,韦峰,汪辉亮,等.慢性颈脊髓压迫模型大鼠构建及评价[J].中国组织工程研究,2013,17(7):1196-1200.
- [36] HU Y, WEN CY, LI TH, et al. Somatosensory-evoked potentials as an indicator for the extent of ultrastructural damage of the spinal cord after chronic compressive injuries in a rat model. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(7):1440-1447.
- [37] 龙厚清,温春毅,胡勇,等.慢性压迫性脊髓症研究平台的建立及体感诱发电位功能评价的机制[J].中华骨科杂志,2010,30(4):427-432.
- [38] LONG HQ, LI GS, LIN EJ, et al. Is the speed of chronic compression an important factor for chronic spinal cord injury rat model? *Neurosci Lett.* 2013;545(25):75-80.
- [39] CHENG X, LONG HQ, CHEN WL, et al. Three-dimensional alteration of cervical anterior spinal artery and anterior radicular artery in rat model of Chronic Spinal Cord Compression by Micro-CT. *Neurosci Lett.* 2015;606:106-112.
- [40] 郭耀.大鼠颈脊髓慢性压迫后哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的表达[D].太原:山西医科大学,2016.
- [41] 赵定麟,杜晓冰.实验性颈椎病模型的设计[J].中华外科杂志,1993,31(8):453-455.
- [42] 戎利民,李佛保,蔡道章.脊髓型颈椎病动物模型的初步建立[J].解剖学研究,2001,23(4):313-315.
- [43] 樊成虎,王玉泉,兰晓飞,等.基于脊髓型颈椎病发病机制研究黄芪总苷对大鼠模型椎间盘中相关因子表达的影响[J].甘肃中医学院学报,2016,33(4):15-20.
- [44] 张红利,沈霖.颈椎病兔模型TNF- α 、SP、NPY、CGRP的变化及意义[J].数理医药学杂志,2012,25(4):410-412.
- [45] 都兴林,田伟,孔焕宇.丹参舒颈丸对抗脊髓型颈椎病模型大鼠氧自由基损伤[J].中国临床康复,2006,10(27):32-34.
- [46] KLIRONOMOS G, KARADIMAS S, MAVRAKIS A, et al. New experimental rabbit animal model for cervical spondylotic myelopathy. *Spinal Cord.* 2011;49(11):1097-1102.
- [47] 徐远坤,张燕,陈久毅.大鼠脊髓型颈椎病动物模型初探[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(3):19-21.
- [48] 余家阔,吴毅文,戴先进,等.颈椎病生物力学发病机制实验研究[J].安徽医科大学学报,1990,15(1):47-50.
- [49] 陈立,詹红生.颈复康冲剂对异常应力环境兔颈椎间盘蛋白聚糖水平的影响[J].广西中医学院学报,2002,5(4):4-6.
- [50] 杨豪,程少丹,郑福增.颈椎病动物模型发病过程中颈椎骨密度的动态变化[J].中国临床康复,2005,9(10):70-71.
- [51] 熊勇,夏数数,彭锐.无创兔颈椎间盘退变动物模型的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2010,18(3):8-10.
- [52] 王拥军,施杞,沈培芝,等.动静力失衡性大鼠颈椎间盘退变模型的动态观察[J].中国中西医结合杂志,2001,21(3):199-202.
- [53] 徐如彬,陈惠德,汤健.去势大鼠模型与颈椎病模型颈椎间盘及血清中的IL-6和TNF- α 的表达及意义[J].中国临床实用医学,2007,1(11):5-8.
- [54] 宋沛松,孔抗美,齐伟力,等.IL-1 β 在颈椎病大鼠颈脊髓的表达及意义[J].中医正骨,2006,18(2):3-5.
- [55] ZHANG W, SUN XF, BO JH, et al. Activation of mTOR in the spinal cord is required for pain hypersensitivity induced by chronic constriction injury in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;111:64-70.