

川芎嗪改善脊髓完全横断大鼠血液流变学指标的动态观察

刘港¹, 邓博文¹, 蒋昇源¹, 徐林¹, 范筱^{1,2}, 陶经纬¹, 张厚君¹, 贺丰¹, 赵毅¹, 穆晓红¹

<https://doi.org/10.12307/2022.1003>

投稿日期: 2021-11-18

采用日期: 2021-12-20

修回日期: 2022-04-16

在线日期: 2022-05-12

中图分类号:

R459.9; R274.9; R318

文章编号:

2095-4344(2023)02-00282-05

文献标识码: B

文章快速阅读: 川芎嗪干预脊髓完全横断大鼠不同时间节点血液流变学的变化

文章特点一

△从血液流变学的角度, 观察脊髓损伤后血液黏度、红细胞相关指数的动态变化, 探索微循环障碍的影响因素;
△川芎嗪对脊髓损伤后全血黏度和血浆黏度具有明显的改善作用, 能够促进微循环修复。



假手术组

模型组

川芎嗪组

7 d

14 d

28 d

血液流变学检测:

- (1) 全血黏度 (低切);
- (2) 全血黏度 (中切);
- (3) 全血黏度 (高切);
- (4) 血浆黏度;
- (5) 红细胞压积;
- (6) 红细胞聚集指数;
- (7) 红细胞变形指数;
- (8) 红细胞刚性指数;
- (9) 红细胞电泳指数。

数据分析
得出结论

文题释义:

川芎嗪: 为川芎的有效活性成分之一, 在治疗脊髓损伤方面具有改善微循环障碍、抑制炎症反应、调控神经细胞凋亡等作用。

血液流变学: 研究范围包括血液的流动性、黏滞性、凝固性以及细胞的变形性等病理生理变化, 对于疾病的诊断、预防、治疗具有重要意义。

摘要

背景: 脊髓损伤后血液流变学指标的改变会引起微循环障碍, 诱导组织缺血缺氧, 加剧脊髓组织继发性损伤。

目的: 观察川芎嗪干预脊髓完全横断大鼠后不同时间节点血液流变学指标的变化。

方法: 将54只8周龄雌性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、川芎嗪组, 每组18只。假手术组仅行椎板切除术, 模型组、川芎嗪组采用自制双刃显微剪刀T₁₀脊髓完全横断, 缺损间隙2 mm, 川芎嗪组在模型制备后给予200 mg/(kg·d)盐酸川芎嗪注射液腹腔注射, 连续5 d。分别于造模术后7, 14, 28 d进行腹主动脉取血, 检测全血黏度(低、中、高切边率)、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、红细胞刚性指数、红细胞电泳指数。

结果与结论: ①脊髓损伤后第7, 14, 28天, 模型组全血黏度(低、高、中切变率)和血浆黏度均显著高于假手术组($P < 0.05$); 第14天, 模型组红细胞压积显著高于假手术组($P < 0.05$), 红细胞刚性指数、红细胞电泳指数显著低于假手术组($P < 0.05$); ②脊髓损伤后第7天, 川芎嗪能够显著降低全血黏度(低、高、中切变率)和血浆黏度($P < 0.05$); 第14天川芎嗪能够升高红细胞变形指数($P < 0.05$), 一定程度上也能改善血液黏度相关指标, 但差异无显著性意义($P > 0.05$); 第28天川芎嗪能够显著改善全血黏度(低切)和血浆黏度($P < 0.05$); ③脊髓损伤后, 全血黏度及血浆黏度均会升高, 红细胞相关指数也会出现不同程度的变化, 川芎嗪的使用能够改善早期血液流变学指标的恶化, 对于改善微循环障碍具有一定的促进作用。

关键词: 川芎嗪; 脊髓损伤; 血液流变学; 微循环障碍; 血管新生; 内皮细胞

Tetramethylpyrazine improves hemorheological indexes in rats with complete spinal cord transection: a dynamic observation

Liu Gang¹, Deng Bowen¹, Jiang Shengyuan¹, Xu Lin¹, Fan Xiao^{1,2}, Tao Jingwei¹, Zhang Houjun¹, He Feng¹, Zhao Yi¹, Mu Xiaohong¹

¹Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ²Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China
Liu Gang, Master candidate, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: Mu Xiaohong, MD, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract

BACKGROUND: Hemorheological changes following spinal cord injury can cause microcirculation disorder, induce tissue ischemia and hypoxia, and aggravate the secondary injury to spinal cord tissue.

OBJECTIVE: To observe the changes in hemorheological indexes at different time points after tetramethylpyrazine intervention in rats with complete spinal cord transection.

METHODS: Fifty-four 8-week-old female Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups ($n=18$ per group): sham operation group, model group, and tetramethylpyrazine group. Only laminectomy was performed in the sham operation group, while the T₁₀ segment was completely transected with a

¹北京中医药大学东直门医院, 北京市 100700; ²青岛市市立医院, 山东省青岛市 266000

第一作者: 刘港, 男, 1997年生, 山东省菏泽市人, 汉族, 北京中医药大学在读硕士, 主要从事脊髓损伤、脊柱退行性病变及脑性瘫痪的中西医结合治疗。

通讯作者: 穆晓红, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京中医药大学东直门医院, 北京市 100700

<https://orcid.org/0000-0002-6014-7261> (刘港)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(81874467), 项目负责人: 穆晓红

引用本文: 刘港, 邓博文, 蒋昇源, 徐林, 范筱, 陶经纬, 张厚君, 贺丰, 赵毅, 穆晓红. 川芎嗪改善脊髓完全横断大鼠血液流变学指标的动态观察 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(2):282-286.



2 mm defect gap in the model and tetramethylpyrazine groups by a self-made double-edge microshear. After model preparation, tetramethylpyrazine group was given intraperitoneal injection of tetramethylpyrazine hydrochloride, 200 mg/kg per day, for 5 consecutive days. Abdominal aorta blood samples were taken 7, 14, and 28 days after operation for measuring whole blood viscosity (low, high and medium shear rates), plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformability index, erythrocyte rigidity index, and erythrocyte electrophoresis index.

RESULTS AND CONCLUSION: The whole blood viscosity (low, high, and medium shear rates) and plasma viscosity in the model group were significantly higher than those in the sham group at 7, 14, and 28 days after spinal cord injury ($P < 0.05$). Hematocrit was significantly higher but erythrocyte rigidity index and erythrocyte electrophoresis index were significantly lower in the model group than the sham group at 14 days after spinal cord injury ($P < 0.05$). Tetramethylpyrazine significantly reduced whole blood viscosity (low, high, and medium shear rates) and plasma viscosity at 7 days after spinal cord injury ($P < 0.05$). Tetramethylpyrazine significantly increased erythrocyte deformability index ($P < 0.05$) and certainly but not significantly improved blood viscosity at 14 days after spinal cord injury ($P > 0.05$). Tetramethylpyrazine significantly improved whole blood viscosity (hyposhear) and plasma viscosity at 28 days after spinal cord injury ($P < 0.05$). To conclude, after spinal cord injury, the whole blood viscosity and plasma viscosity can increase and erythrocyte indexes can also change to varying degrees. The use of tetramethylpyrazine can improve the deterioration of early hemorheological indexes and improve microcirculation disorders.

Key words: tetramethylpyrazine; spinal cord injury; hemorheology; microcirculation disorder; angiogenesis; endothelial cell

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81874467 (to MXH)

How to cite this article: LIU G, DENG BW, JIANG SY, XU L, FAN X, TAO JW, ZHANG HJ, HE F, ZHAO Y, MU XH. Tetramethylpyrazine improves hemorheological indexes in rats with complete spinal cord transection: a dynamic observation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(2):282-286.

0 引言 Introduction

脊髓损伤是一类致残率极高的疾病，死亡率也在逐年递升，据统计，全世界每年每百万人中有 10.4-83 例脊髓损伤患者，给家庭以及社会带来了严重的医疗经济负担^[1-2]。脊髓损伤后，微血管结构受损、残存血管广泛痉挛等病理改变会导致缺血缺氧微环境，加剧微循环障碍，进一步引起脊髓内血流动力学、血液流变学等相关生物化学指标改变，这些因素相互作用，形成恶性循环，最终导致不可逆性损伤^[3]。

微循环的完整性是保障组织器官发挥正常生理功能的前提^[4]。血液流变学指标与微循环密切相关，包括血管壁、血细胞状态、血液流态以及血管周围任意结构的变化，均会引起微循环的改变^[5]。研究发现，脊髓损伤后血液呈现高凝状态，血浆黏度、全血黏度均会不同程度升高^[6-7]。因此，通过调控血液流变学相关指标，对于改善微循环障碍、促进脊髓损伤后神经功能恢复可能会具有重要意义。

川芎为“血中之气药”，既能活血祛瘀通络又能行气开郁止痛，具通达气血之独特功效^[8]，其有效活性成分川芎嗪在治疗脊髓损伤方面具有多靶点、多途径的特点。研究发现，川芎嗪治疗脊髓损伤的机制主要包括改善微循环障碍、抑制炎症反应等^[9-11]，其改善微循环的途径主要包括抑制内皮素生成、调控血管内皮细胞凋亡、拮抗钙离子内流^[12]，目前关于川芎嗪是否能够调节脊髓损伤后血液流变、血细胞的变形能力的相关研究较少。

基于此，实验通过川芎嗪干预脊髓完全横断大鼠模型，旨在评价川芎嗪对脊髓损伤后不同时间节点血液流变学指标的影响，初步探索其改善脊髓损伤后微循环障碍的机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验，符合正态分布、方差齐性的计量资料采用单因素方差分析；正态分布、方差不齐或非正态分布的计量资料采用非参数检验。

1.2 时间及地点 实验于 2021 年 7-9 月在中国中医科学院基础研究所动物实验室完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 健康 SPF 级 8 周龄雌性 SD 大鼠 54 只，体

质量 220-240 g，购于中国中医科学院骨伤研究所，动物合格证编号：SCXK(京)2021-0008。造模前所有动物均于标准动物实验环境下适应性喂养 1 周，温度 22 °C，湿度 40%-50%，12 h 光 / 暗循环，标准饲料饮食，不限制活动。实验方案经北京中医药大学动物实验伦理委员会批准，动物伦理批件号：BUCM-2021040802-2029。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。

1.3.2 实验试剂与仪器 全自动血流变仪 (北京普利生仪器有限公司)；TG16 台式高速离心机 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司)；注射用盐酸川芎嗪 (哈尔滨三联药业)；戊巴比妥 (北京科奥科技有限公司)；青霉素 (北京拜尔迪生物技术有限公司)；明胶海绵 (江西省祥恩医疗科技发展有限公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 分组、造模及给药 将 54 只大鼠按照体质量大小从 1 编号至 54，使用随机数字表进行完全随机分组，分为假手术组、模型组和川芎嗪组，每组 18 只。造模方法参考作者所在团队既往文献^[13]。术前所有大鼠禁饮食 12 h，经腹腔注射 0.3% 戊巴比妥 (30 mg/kg) 麻醉后，备皮消毒，俯卧位固定于操作台上。以 T₉/T₁₀ 骨性标志点为中心，使用 15 号尖刀片沿棘突纵行切开皮肤、筋膜，剥离并用撑开器撑开两侧椎旁肌，咬骨钳咬除 T₉、T₁₀ 棘突，暴露椎板骨面及关节突关节内侧缘，深入椎板间隙咬除 T₉、T₁₀ 椎板，暴露脊髓。

假手术组仅行椎板切除；模型组与川芎嗪组采用 4-0 缝合线沿椎管侧壁进入，对侧穿出，缝线轻微提起脊髓，使用自制显微双刃剪离断脊髓，离断长度 2 mm，明胶海绵填塞止血，见图 1。生理盐水冲洗伤口，依次缝合各层组织。术后每天 20×10⁴ U 青霉素皮下注射，连续 3 d。大鼠 4 只 / 笼饲养，室温保持 22 °C，每日早、中、晚 3 次按摩膀胱排尿。

川芎嗪组造模术后 30 min 腹腔注射盐酸川芎嗪注射液，注射剂量 200 mg/(kg·d)，其他两组均经相同途径给予同剂量生理盐水，连续治疗 5 d。给药方式、剂量均参考既往文献报道，并依据人和动物间接体表面积折算的等效剂量比值以及不同给药方式药品利用度换算获得^[14]。

1.4.2 血液流变学检测 于造模术后第 7, 14, 28 天每组随

组织工程实验动物造模过程中的相关问题

造模目的	观察川芎嗪对脊髓完全横断大鼠血液流变学指标的动态影响
选择动物的条件	8 周龄雌性 SD 大鼠, 体质量 220-240 g
模型与所研究疾病的关系	通过对脊髓损伤大鼠模型血液流变学检测, 观察川芎嗪对脊髓损伤后微循环障碍的影响
动物来源及品系	健康 SPF 级雌性 SD 大鼠 54 只, 由中国中医科学院骨伤研究所提供
造模技术描述	将大鼠麻醉后, 备皮消毒, 俯卧位固定于操作台上。以 T ₉ /T ₁₀ 骨性标志点为中心, 使用 15 号尖刀片沿棘突纵行切开皮肤、筋膜, 剥离并用撑开器撑开两侧椎旁肌, 咬骨钳咬除 T ₉ 、T ₁₀ 棘突, 暴露椎板骨面及关节突关节内侧缘, 深入椎板间隙咬除 T ₉ 、T ₁₀ 椎板, 暴露脊髓。假手术组仅行椎板切除; 模型组与川芎嗪组采用 4-0 缝合线沿椎管侧壁进入, 对侧穿出, 缝线轻微提起脊髓, 使用自制显微双刃剪离断脊髓, 离断长度 2 mm, 明胶海绵填塞止血, 生理盐水冲洗伤口, 依次缝合各层组织
动物数量及分组方法	将 54 只大鼠按照体质量大小 1-54 编号, 完全随机分组分为假手术组、模型组和川芎嗪组, 每组 18 只
造模成功评价指标	大鼠脊髓损伤节段以下运动及感觉功能完全丧失即为造模成功
造模后观察指标	全血黏度 (低、中、高切边率)、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、红细胞刚性指数、红细胞电泳指数
造模后动物处理	川芎嗪组造模术后 30 min 腹腔注射盐酸川芎嗪注射液, 注射剂量 200 mg/(kg·d), 假手术组和模型组均经相同途径给予同剂量生理盐水, 连续治疗 5 d
伦理委员会批准	实验方案经北京中医药大学动物实验伦理委员会批准, 动物伦理批件号: BUCM-2021040802-2029

机选取 6 只大鼠, 经腹腔注射 0.3% 的戊巴比妥 (30 mg/kg) 麻醉后, 仰卧位固定于鼠板, 依次剪开下腹部皮肤、皮下组织, 充分暴露腹主动脉, 采用 7# 号采血针取动脉血 5 mL。

全血黏度检测: 将肝素抗凝全血 1 mL 置于全自动血流变仪内, 以高、中、低切变率测量不同切变率下的全血黏度。

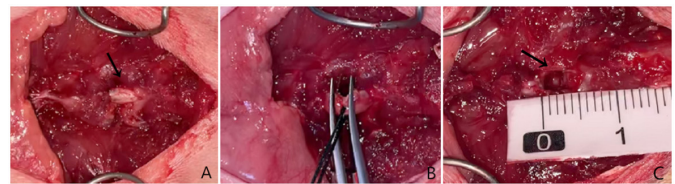
血浆黏度检测: 以 2 500 r/min 离心 10 min 获得血浆, 使用全自动血流变仪检测。

红细胞压积检测: 玻璃毛细管吸取肝素抗凝全血, 下端封闭, 以 12 000 r/min 离心 5 min 后置于红细胞压积读取器, 读取红细胞压积值。

红细胞聚集、变形、刚性、电泳指数检测: 红细胞相关 4 项指数为基于其他指标的数学公式计算得出。

1.5 主要观察指标 ①全血黏度 (高、中、低切); ②血浆黏度; ③红细胞压积; ④红细胞聚集指数; ⑤红细胞变形指数; ⑥红细胞刚性指数; ⑦红细胞电泳指数。上述为血液流变学相关指标, 对于反映血液及成分流动性和变化规律具有重要意义。

1.6 统计学分析 文章统计学方法已经通过北京中医药大学生物统计学专家审核。采用 SPSS 25.0 统计分析软件对数据进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 符合正态分布、方差齐性的计量资料采用单因素方差分析; 正态分布、方差不齐或非正态分布的计量资料采用非参数检验。P < 0.05 为差异有显著性意义。



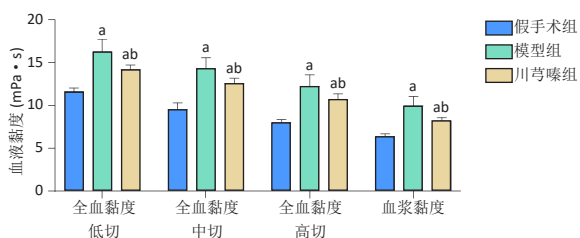
图注: 图 A 为假手术组造模, 椎板咬除后暴露脊髓 (箭头); B 为采用自制双刃剪精准切除 2 mm 脊髓; C 为脊髓全横断 (箭头) 模型示意图
图 1 | 脊髓全横断损伤大鼠模型建立

Figure 1 | Establishment of a spinal cord transverse injury model in rats

2 结果 Results

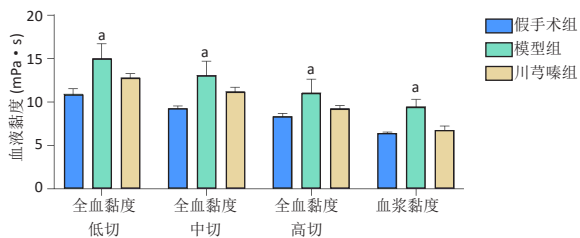
2.1 实验动物一般情况 54 只大鼠于造模当天开始, 每日早、中、晚 3 次人工辅助排尿, 排尿后 0.5% 医用碘伏消毒外阴周围。术后 2 d 内, 有 12 只大鼠出现血尿, 皮下注射青霉素 (40×10⁴ U, 1 mL) 抗感染后血尿消失。川芎嗪组大鼠腹部注射后, 均出现精神不振、嗜睡等情况, 未出现其他明显不适。所有大鼠术后均存活良好。

2.2 各时间点血液黏度相关指标组间对比 在造模后第 7, 14, 28 天, 模型组全血黏度 (高、中、低切) 和血浆黏度均显著高于假手术组 (P < 0.05)。第 7 天, 川芎嗪对上述指标具有显著改善作用 (P < 0.05); 第 14 天, 川芎嗪对上述指标也具有一定改善作用, 但差异无显著性意义 (P > 0.05); 第 28 天, 川芎嗪对全血黏度 (低切) 和血浆黏度具有显著改善作用 (P < 0.05), 见图 2-4。



图注: 与假手术组比较, ^aP < 0.05; 与模型组比较, ^bP < 0.05
图 2 | 脊髓损伤后第 7 天各组大鼠血液黏度相关指标对比

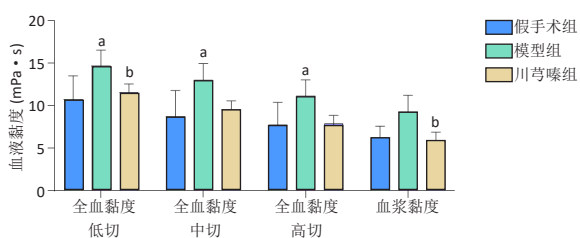
Figure 2 | Blood viscosity indexes of rats at 7 days after spinal cord injury



图注: 与假手术组比较, ^aP < 0.05

图 3 | 脊髓损伤后第 14 天各组大鼠血液黏度相关指标对比

Figure 3 | Blood viscosity indexes of rats at 14 days after spinal cord injury



图注: 与假手术组比较, ^aP < 0.05; 与模型组比较, ^bP < 0.05

图 4 | 脊髓损伤后第 28 天各组大鼠血液黏度相关指标对比

Figure 4 | Blood viscosity indexes of rats at 28 days after spinal cord injury

2.3 各时间点红细胞相关指标组间对比 造模后第7天, 模型组红细胞聚集指数、电泳指数显著低于假手术组 ($P < 0.05$); 川芎嗪的使用升高了红细胞电泳指数 ($P < 0.05$), 见表1。

表1 | 脊髓损伤后第7天各组大鼠红细胞相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$, %)
Table 1 | Comparison of erythrocyte indexes of rats among groups at 7 days after spinal cord injury

血流变参数	假手术组	模型组	川芎嗪组	检验值	P 值
红细胞压积	48.56±1.75	52.12±3.58	47.80±4.18	$F=2.864$	0.088
红细胞聚集指数	1.45±0.27	1.33±0.03 ^a	1.33±0.76 ^a	$F=12.248$	0.001
红细胞刚性指数	0.51±0.15	0.46±0.17	0.63±0.12	$F=1.987$	0.172
红细胞变形指数	0.17±0.05	0.16±0.05	0.21±0.03	$F=2.140$	0.150
红细胞电泳指数	3.00±0.13	2.56±0.20 ^a	2.80±0.33 ^b	$Z=7.345$	0.025

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$

造模后第14天, 模型组红细胞压积高于假手术组 ($P < 0.05$), 刚性指数、变形指数、电泳指数低于假手术组 ($P < 0.05$); 川芎嗪能改善红细胞变形指数, 同时也会提高红细胞刚性指数和电泳指数 ($P < 0.05$), 见表2。

表2 | 脊髓损伤后第14天各组大鼠红细胞相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$, %)
Table 2 | Comparison of erythrocyte indexes of rats among groups at 14 days after spinal cord injury

血流变参数	假手术组	模型组	川芎嗪组	检验值	P 值
红细胞压积	52.71±0.58	63.07±3.99 ^a	55.07±3.20	$Z=12.573$	0.002
红细胞聚集指数	1.31±0.06	1.36±0.06	1.37±0.09	$F=1.890$	0.185
红细胞刚性指数	0.58±0.06	0.26±0.16 ^a	0.67±0.12 ^b	$F=20.125$	0.000
红细胞变形指数	0.19±0.02	0.09±0.05 ^a	0.21±0.03 ^b	$F=23.559$	0.000
红细胞电泳指数	2.48±0.14	2.17±0.22 ^a	2.52±0.13 ^b	$F=7.870$	0.005

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$

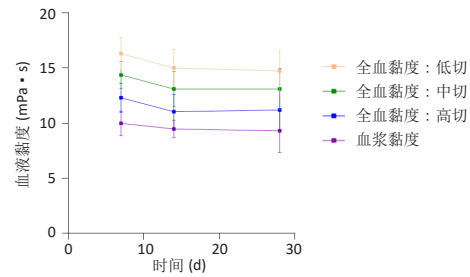
造模后第28天, 3组之间各指标相比差异无显著性意义, 见表3。

表3 | 脊髓损伤后第28天各组大鼠红细胞相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$, %)
Table 3 | Comparison of erythrocyte indexes of rats among groups at 28 days after spinal cord injury

血流变参数	假手术组	模型组	川芎嗪组	检验值	P 值
红细胞压积	54.37±2.78	51.77±8.03	55.08±3.76	$Z=0.378$	0.828
红细胞聚集指数	1.40±1.22	1.33±0.98	1.48±0.07	$Z=4.994$	0.082
红细胞刚性指数	0.41±0.25	0.41±0.10	0.60±0.07	$Z=5.942$	0.051
红细胞变形指数	0.14±0.07	0.14±0.03	0.20±0.02	$Z=5.942$	0.051
红细胞电泳指数	2.58±0.30	2.62±0.50	2.69±0.15	$F=1.146$	0.865

2.4 模型组各时间点相关指标对比 模型组7, 14, 28天全血黏度(高、中、低切)和血浆黏度有整体下降的趋势, 但差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见图5。

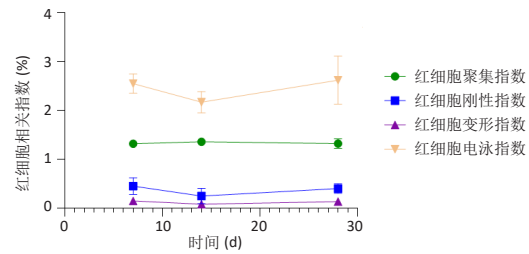
模型组3个时间点红细胞聚集指数、刚性指数、电泳指数差异均无显著性意义 ($P > 0.05$); 红细胞压积呈现先升高再降低的趋势, 7d与14d相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 14d与28d相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 红细胞变形指数呈现先降低再升高的趋势, 7d与14d相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 14d与28d相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 见图6。



图注: 模型组第7, 14, 28天全血黏度(高、中、低切)和血浆黏度有整体下降的趋势, 但差异无显著性意义 ($P > 0.05$)

图5 | 模型组大鼠血液黏度相关指标不同时间的变化

Figure 5 | Changes in blood viscosity indexes of rats in model group at different time



图注: 模型组3个时间点红细胞聚集指数、刚性指数、电泳指数差异均无显著性意义 ($P > 0.05$); 红细胞变形指数呈现先降低再升高的趋势

图6 | 模型组大鼠红细胞相关指数不同时间的变化

Figure 6 | Changes in erythrocyte indexes of rats in model group at different time

3 讨论 Discussion

脊髓损伤通常会导致损伤平面以下完全或不完全性感觉、运动、反射等正常生理功能障碍或缺失^[15-16], 是医学领域亟需解决的难题^[17]。脊髓原发性损伤会直接破坏血管组织和神经, 导致神经功能障碍; 原发性损伤后所出现的缺血缺氧、微循环障碍、炎症反应、氧化应激损伤、神经元凋亡等一系列组织级联反应属于继发性损伤^[18-20], 其中由血管事件所引发的二次神经病理损伤是脊髓损伤的重要环节, 也是神经修复治疗策略的基本出发点^[21]。脊髓损伤后, 损伤部位的局部微血管被破坏, 随后的病理改变包括内皮细胞和周细胞坏死、凋亡, 血脊髓屏障通透性增大, 炎症细胞和因子通过损伤部位进入神经系统, 导致中枢神经系统继发性炎症损伤的扩散和加重^[22]。因此, 改善脊髓损伤后微循环障碍对于促进神经功能恢复具有重要意义。

血液流变学是研究血液及其成分流动性和变化规律的方法, 其能反映血液循环系统内在环境的变化, 对病情的监测具有重要的临床意义。有学者认为, 微循环障碍与血液流变学的改变密切相关, 脊髓损伤后, 血液流变学指标与血小板活化因子均会出现不同程度的改变, 早期的监测与干预具有较高的临床价值^[5]。张俐等^[23]研究发现, 脊髓缺血性损伤后全血黏度短期内逐渐升高, 其认为脊髓组织缺血缺氧后, 机体内ATP过量消耗, 导致红细胞变形能力下降, 进而导致血液黏度升高, 阻塞微血管, 加剧了微循环障碍。齐英娜等^[24]通过球囊压迫大鼠脊髓发现, 脊髓损伤后24h内, 血液呈现

高凝状态。但上述研究仅局限于早期的血液流变学指标的观察,缺乏长期系统的评估。因而,此次研究通过构建大鼠脊髓完全横断模型,分别于术后 7, 14, 28 d 三个时间节点动态观察血液流变学的变化情况,系统地评估了脊髓损伤后血液、血细胞的变化规律。通过实验结果作者发现:脊髓损伤后,全血黏度与血浆黏度短期内会大幅度升高,但随着时间的延长,整体存在下降的趋势,这说明脊髓损伤后机体存在一定的代偿能力;红细胞压积在脊髓损伤后的第 14 天升高至峰值,在第 28 天下降幅度较大,考虑大鼠在脊髓损伤晚期可能存在贫血等症状;脊髓损伤后,红细胞变形指数早期持续性降低,至 28 d 时基本恢复至正常水准,这说明机体在代偿红细胞相关性方面能力较强,而血液黏度的改变不单纯由红细胞自身性质改变诱发,还可能还存在其他方面的因素。

川芎嗪属酰胺类生物碱,是一种从中药川芎中提取的生物活性单体,作为常见的活血化瘀类药物,其具有抗血栓、扩张血管等作用,临床中多用于治疗心脑血管疾病^[8]。川芎嗪治疗脊髓损伤的研究已有报道,其主要作用机制仍集中于改善微循环障碍、促进血管新生等方面。HU 等^[14]通过构建脊髓打击损伤模型发现川芎嗪能够调控血管内皮细胞凋亡,促进血管重塑。后续研究认为川芎嗪能够改善脊髓损伤后微循环障碍,促进血管新生,调控神经再生微环境^[25]。中药川芎改善血液流变学的作用已被证实^[26],但目前关于川芎嗪改善脊髓损伤后血液流变学指标的研究鲜有报道,因此在此次研究中选择川芎嗪作为干预药物,血液流变学作为结局指标,旨在从血液流变性质的角度验证川芎嗪改善微循环障碍的作用。

全血黏度是血液流变学的重要检测指标,黏度的高低主要受血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数等因素影响,高切变率下的全血黏度主要反映红细胞的变形能力,而低变率下的全血黏度反映红细胞的聚集性。川芎嗪在早期改善各切变率条件下的全血黏度效果显著,这与川芎嗪早期调控红细胞聚集能力、变形能力等结果是一致的。血浆黏度受体内生物大分子(纤维蛋白原、球蛋白、血脂等)数量的影响,血浆黏度的升高同样会导致红细胞聚集,从而引起全血黏度的升高。与调节全血黏度效应类似,川芎嗪在早期可以大幅降低血浆黏度,改善微循环障碍。从研究结果中发现,川芎嗪在改善血液黏度方面的能力主要体现于脊髓损伤的早期,随着时间延长调节作用不断下降,这可能与给药时间有一定的关系。正常情况下,血液中红细胞的数量及性质保持在一个相对稳定的状态,脊髓损伤后,机体内环境稳态的失衡势必会引起红细胞数量与性质的改变。此次研究与红细胞相关的指标出现了相应改变,但川芎嗪干预后变化幅度并不明显,甚至包括红细胞刚性指数、电泳指数等指标出现了一定程度的负反馈,这说明血液黏度的改变并非仅由红细胞的数量、性质决定,川芎嗪对脊髓损伤后血液黏度的调节作用可能存在其他机制。

综上所述,川芎嗪能够改善脊髓损伤后血液的高凝状态,促进微循环的修复,一定程度上可以避免脊髓损伤后下肢深静脉血栓等并发症的发生。此次研究中川芎嗪的干预效果随

着时间延长而降低,这可能与较短的干预周期有关,关于川芎嗪的干预周期仍需进一步明确与验证。

作者贡献: 此次研究为第一作者和通讯作者共同设计,全体作者参与实验,第一作者对结果数据进行分析、成文及修改,通讯作者审核。
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中不存在利益冲突。
版权声明: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。
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。
出版规范: 该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。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。

4 参考文献 References

- [1] KARSY M, HAWRYLUK G. Modern Medical Management of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(9):65.
- [2] KUMAR R, LIM J, MEKARY RA, et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume. *World Neurosurg.* 2018;113:e345-e363.
- [3] LI X, LUO D, HOU Y, et al. Sodium Tanshinone IIA Sulfate Exerts Microcirculation Protective Effects against Spinal Cord Injury In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:3949575.
- [4] YUAN X, WU Q, TANG Y, et al. Systemic microcirculation dysfunction after low thoracic spinal cord injury in mice. *Life Sci.* 2019;221:47-55.
- [5] 齐英娜,王威,吴鑫杰,等. 脊髓损伤后微循环的变化及微循环障碍的药物治疗进展 [J]. *中医正骨*,2017,29(10):47-49.
- [6] 徐春林,黄伟,冯石萍. 脊髓损伤患者手术前后大脑血流指标及血流变的变化规律研究 [J]. *海南医学院学报*,2013,19(1):41-43+46.
- [7] 陈博,林勋,詹红生,等. 温阳通督中药结合理筋手法对颈脊髓机械性压迫损伤家兔模型血液流变学的影响 [J]. *上海中医药大学学报*,2011,25(1):49-52.
- [8] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中国现代中药*,2017,19(9):1341-1349.
- [9] 李东哲. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤后微血管及胶原成分的影响 [D]. 长沙:中南大学,2014.
- [10] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(4):1287-1291.
- [11] SHIN JW, MOON JY, SEONG JW, et al. Effects of tetramethylpyrazine on microglia activation in spinal cord compression injury of mice. *Am J Chin Med.* 2013;41(6):1361-1376.
- [12] 蒋昇源,邓博文,徐林,等. 川芎嗪修复脊髓损伤的作用及机制 [J]. *中国组织工程研究*,2022,26(11):1886-1892.
- [13] 贺丰,俞兴,穆晓红,等. 新型脊髓完全横断缺损模型大鼠的建立 [J]. *中国组织工程研究*,2016,20(5):635-639.
- [14] HU J, CAO Y, WU T, et al. Micro-CT as a Tool to Investigate the Efficacy of Tetramethylpyrazine in a Rat Spinal Cord Injury Model. *Spine.* 2016;41(16):1272-1278.
- [15] ASHAMMAKHI N, KIM HJ, EHSANIPOUR A, et al. Regenerative Therapies for Spinal Cord Injury. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(6):471-491.
- [16] COWAN H, LAKRA C, DESAI M. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *BMI.* 2020;371:m3596.
- [17] HU XC, LU YB, YANG YN, et al. Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord injury: how many questions remain unanswered? *Neural Regen Res.* 2021;16(3):405-413.
- [18] ALIZADEH A, DYCK SM, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol.* 2019;10:282.
- [19] TRAN AP, WARREN PM, SILVER J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiol Rev.* 2018;98(2):881-917.
- [20] FAN B, WEI Z, YAO X, et al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury. *Cell Transplant.* 2018;27(6):853-866.
- [21] 谭荣镑,魏波,李广盛. Nrf2-ARE 调控神经-血管交互作用参与脊髓损伤后的神经修复 [J]. *中国组织工程研究*,2021,25(35):5694-5701.
- [22] DUAN YY, CHAI Y, ZHANG NL, et al. Microtubule Stabilization Promotes Microcirculation Reconstruction After Spinal Cord Injury. *J Mol Neurosci.* 2021;71(3):583-595.
- [23] 张俐,安国尧,张文光,等. 丹参酮 II A 磺酸钠对脊髓缺血再灌注损伤 NF- κ B、VCAM-1 和血液流变性的影响 [J]. *中国骨伤*,2012,25(12):1016-1020.
- [24] 齐英娜,王延雷,吴鑫杰,等. 改进球囊导管法构建大鼠急性压迫型上颈脊髓损伤模型及模型大鼠伤后早期血液流变学指标观察 [J]. *中医正骨*,2017,29(11):26-32.
- [25] HU JZ, WANG XK, CAO Y, et al. Tetramethylpyrazine Facilitates Functional Recovery after Spinal Cord Injury by Inhibiting MMP2, MMP9, and Vascular Endothelial Cell Apoptosis. *Curr Neurovasc Res.* 2017;14(2):110-116.
- [26] 刘剑刚,史大卓. 影响血液流变学的活血化瘀中药药物研究 [J]. *中国血液流变学杂志*,2004,14(1):133-137.

(责任编辑: GD, ZN, ZJP)