

杜仲腰痛丸对大鼠非压迫性髓核突出神经根损伤的组织形态学研究

赵继荣¹, 张思胜²

(1. 甘肃省中医院骨科, 甘肃 兰州 730050 2. 兰州市城关区中医骨伤科医院骨科)

【摘要】 目的: 观察杜仲腰痛丸对大鼠非压迫性髓核突出神经根损伤的组织形态学变化。方法: 取健康雄性 Wistar 大鼠 50 只, 随机分为假手术组 (A 组)、模型组 (B 组)、伸筋丹组 (C 组)、杜仲腰痛丸高低剂量组 (分别为 D、E 组), 每组 10 只。将大鼠自身的尾椎髓核取出移植于左侧 L₅、L₆ 神经根背侧, 造成大鼠非压迫性髓核突出模型, 观察 2 周时神经根组织形态学变化。**结果:** B、C、D、E 组神经根均产生明显可见的组织形态改变, 但 C、D、E 组改变程度较 B 组减轻。**结论:** 杜仲腰痛丸可减轻非压迫性髓核突出神经根损伤所导致的组织形态病理学改变, 改善或抑制炎症反应, 有保护神经根的作用。

【关键词】 杜仲腰痛丸 髓核突出; 非压迫性突出; 神经根; 组织学

Effect of Duzhongyaotong pill (杜仲腰痛丸) on histologic changes of nerve root injury induced by the non-compressive nucleus pulposus protrusion in rat ZHAO Ji-rong*, ZHANG Si-sheng.* Department of Orthopaedics, the Hospital of TCM of Gansu Province, Lanzhou 730050 Gansu, China

ABSTRACT Objective To observe the effect of *duzhongyaotong* pill (杜仲腰痛丸) on histologic changes of nerve root injury induced by the non-compressive nucleus pulposus protrusion in rat. **Methods** Fifty normal Wistar male rats were randomly divided into five groups: the sham operation group (A), model group (B), *shenjindan* capsule (伸筋丹胶囊) group (C), high dose and low dose group of *duzhongyaotong* pill (D and E) with 10 rats in each group. Autogenous nucleus pulposus was removed from the coccygeal vertebrae and placed into the back of left L₅, L₆ nerve root; thus the model of the non-compressive nucleus pulposus protrusion was made. After 2 weeks, the histologic changes of nerve root of the rats were observed. **Results** There were significant difference on histologic changes of nerve roots in the group B, C, D, E, but it is lighter in group C, D, E than group B. **Conclusion** *Duzhongyaotong* pill can lighten histologic changes of nerve root induced by the non-compressive nucleus pulposus protrusion, ameliorate or restrain inflammation reaction which can protect nerve root.

Key words *Duzhongyaotong* pill Nucleus pulposus herniation Non-compressive protrusion Nerve roots Histology
Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma 2007, 20(1): 34-36 www.zggzsz.com

腰椎间盘突出是导致根性神经痛常见的原因, 传统的髓核突出机械压迫并不能满意地解释与髓核相关的所有现象, 髓核的生物化学和(或)免疫反应作用损伤神经根和根性神经痛有密切的关系。杜仲腰痛丸是几经临床实践衍变而成的, 经临床实践结果表明, 对腰椎间盘突出症 (protrusion of the lumbar intervertebral PLD) 有着较好的疗效。为了揭示该药的作用机制, 本研究将大鼠的自体髓核组织移植到腰椎硬膜外, 建立髓核非压迫性突出模型, 观察其对髓核损伤神经根后的组织形态学变化。

1 实验材料

1.1 实验动物 成年健康雄性 Wistar 大鼠 50 只, 体重 250~300 g 由兰州大学实验动物中心提供。

1.2 实验药品

1.2.1 杜仲腰痛丸 由杜仲、当归、川芎、赤芍、川牛膝、土鳖虫等组成, 功效为活血化瘀、消肿止痛、补肾壮腰、温经通络。规格: 每瓶 40 g 生药每粒 0.2 g 甘肃省中医院制剂室生产。

1.2.2 伸筋丹胶囊 由地龙、制马钱子、红花、乳香 (醋炒)、没药 (醋炒)、骨碎补 (沙烫)、防己、五加皮等组成, 功效为舒筋通络、活血祛瘀、消肿止痛。规格: 0.15 g/粒 (浙江新光药业有限公司生产, 批号: 国药准字 Z33020230)。

2 实验方法

2.1 动物分组 50 只大鼠随机分为 5 组: 假手术组 (A 组), 模型组 (B 组), 伸筋丹组 (C 组), 杜仲腰痛丸高剂量组 (D 组), 杜仲腰痛丸低剂量组 (E 组), 每组 10 只。

2.2 模型制备 动物称重后, 1% 戊巴比妥钠 (40 mg·kg⁻¹) 腹腔内注射麻醉, 于尾根部距肛门约 1 cm 处切断鼠尾并缝合伤口。在切断鼠尾前, 用橡皮条结扎切口的近端以减少出血。

基金项目: 甘肃省科委科学事业费科研项目 (编号: QS-C33-017)
通讯作者: 赵继荣 Tel 0931-2335211-2127

无菌条件下,于背部正中切开皮肤(长约 2 cm)、皮下组织,从左侧棘突上钝性分离椎旁肌,切除 L₅、L₆的棘突、左侧椎板和关节突,在手术显微镜下暴露左侧的硬脊膜,确认出左侧的 L₅、L₆神经根,取前切下的鼠尾部的呈胶冻样椎间盘髓核 5个(约 10 mg)轻放于左侧 L₅、L₆神经根背侧周围,注意不造成机械性压迫。由于髓核组织具有很强的黏性,无须特别固定,逐层缝合伤口, A组仅切断鼠尾并缝合伤口。术后 3 d内,各组大鼠均腹腔注射青霉素钠 4×10⁵ U,每天 1次,以预防感染。

2.3 给药及给药途径 术后第 2天开始灌胃,每日 1次,连续 2周。按人/大鼠体表面积换算等效剂量法计算后, C组用伸筋丹胶囊,灌胃剂量 10 ml·kg⁻¹ (0.225 g·kg⁻¹); D、E组用杜仲腰痛丸,灌胃剂量 10 ml·kg⁻¹ (D组为含生药 0.8 g·kg⁻¹, E组为含生药 0.4 g·kg⁻¹); A、B组用 0.9%生理盐水注射液 10 ml·kg⁻¹灌胃。

2.4 取材和组织形态学观察 所有动物造模后第 15天, 1%戊巴比妥钠 (40 mg·kg⁻¹)腹腔内注射麻醉,仰卧位固定,打开胸腔,于主动脉近心处置线,剪开左心室置管入主动脉升部,结扎固定,剪开右心耳, 0.1 mol/L PBS磷酸盐缓冲液 (pH = 7.4) 400 ml灌洗,继而用 4%多聚甲醛 0.1 mol/L PBS磷酸盐缓冲液 (pH = 7.4) 400 ml灌注固定 30 min后取左侧 L₅、L₆神经根。将取出的神经根组织,在 0.1 mol/L PBS磷酸

盐缓冲液 (pH = 7.4)中室温下固定 4 h,脱水后,石蜡包埋,常规切片(片厚 3 μm),切片脱蜡至水, HE染色,常规脱水、透明、树胶封片,观察神经根组织形态学变化^[1]。

3 结果

A组神经根神经纤维排列规律,大小基本一致,髓鞘圆形位于周围呈网状结构,轴突位于中央(图 1)。B组神经根轴突部分或完全消失,髓鞘肿胀或崩解消失,遗留坏死轮廓(图 2)。C组神经根神经纤维大小不等,水肿变粗,轴突部分消失,髓鞘肿胀,部分有脱髓鞘改变(图 3)。D组神经根神经纤维水肿变粗,大小不一,髓鞘肿胀,少量轴突消失(图 4)。E组神经根神经纤维粗细不等,轴突髓鞘肿胀,轴突少量消失(图 5)。

4 讨论

PLID是导致根性腰腿痛的常见原因。突出的椎间盘髓核对神经根的机械性压迫并不是引起患者根性神经痛与功能障碍的惟一原因。例如:①经 CT或 MRI证实某些 PLID患者神经根受压并不严重,而疼痛却表现十分剧烈;另一些患者神经根受压严重,而疼痛却相对较轻;临床的研究结果表明, PLID患者的神经根受压程度与患者临床症状和疼痛程度并无直接关系。②通过保守治疗,虽然突出的髓核并未改变,但临床症状可以获得改善甚至消失终身不再发作。③手术摘除压迫神经根的突出髓核,部分患者疼痛的症状改善不明显,甚

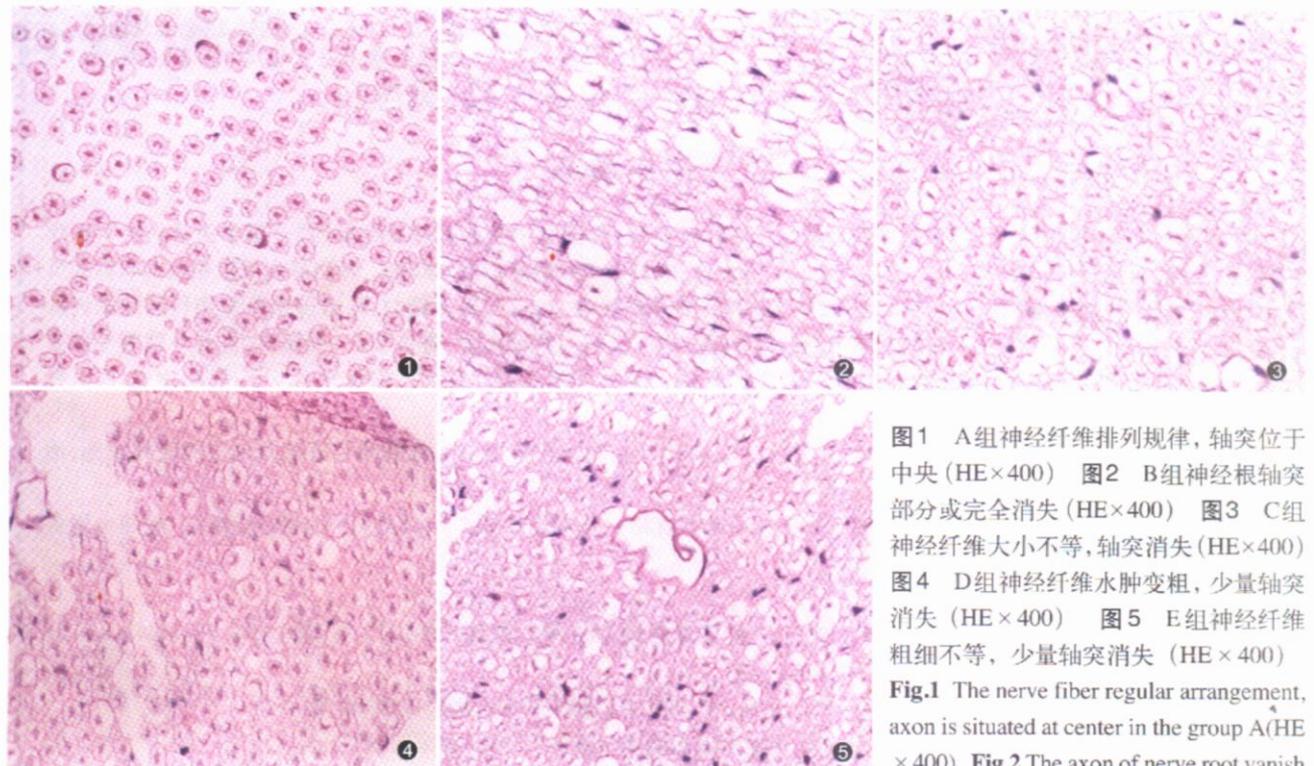


图 1 A组神经纤维排列规律,轴突位于中央(HE×400) 图 2 B组神经根轴突部分或完全消失(HE×400) 图 3 C组神经纤维大小不等,轴突消失(HE×400) 图 4 D组神经纤维水肿变粗,少量轴突消失(HE×400) 图 5 E组神经纤维粗细不等,少量轴突消失(HE×400)

Fig.1 The nerve fiber regular arrangement, axon is situated at center in the group A(HE × 400) Fig.2 The axon of nerve root vanish partly or completely in the group B(HE × 400) Fig.3 The size of nerve fiber is incqable and axon vanish in the group C(HE × 400) Fig.4 The nerve fiber coarsen with hydropic and less axon vanish(HE × 400) Fig.5 The caliber of nerve fiber is inequable and less axon vanish(HE × 400)

Fig.1 The nerve fiber regular arrangement, axon is situated at center in the group A(HE × 400) Fig.2 The axon of nerve root vanish partly or completely in the group B(HE × 400) Fig.3 The size of nerve fiber is incqable and axon vanish in the group C(HE × 400) Fig.4 The nerve fiber coarsen with hydropic and less axon vanish(HE × 400) Fig.5 The caliber of nerve fiber is inequable and less axon vanish(HE × 400)

至反而加重。近年来椎间盘源性根性神经痛机制的临床和基础研究结果表明,髓核导致的炎症对神经根的损伤在 PLID 的发病中起着重要的作用。这种炎症表现为无菌性炎症。而炎症的出现必然导致对神经根的损伤。研究炎症最直接的方法是观察组织的形态学变化。

突出髓核的生物化学和(或)免疫作用对脊神经根所造成的损伤可导致其组织结构病理学的改变,表现为炎症介导的一系列病理过程^[2]。贺石生等^[3,4]在大鼠硬膜外移植自体髓核后,在无明显机械压迫的情况下,能产生明显的痛觉过敏、马尾神经传导速度减慢及神经根组织形态学的改变,光镜下可见髓核移植组出现明显的神经内膜间隙水肿充血,神经纤维有崩溃及脱髓鞘改变;电镜下可见神经膜细胞核固缩,胞质肿胀,细胞器消失,胞膜断裂,髓鞘板层状结构崩解,轴突密度不均,轴突旁可见多形核巨噬细胞出现,而对照组无此改变。

临床我们观察到,急性 PLID 的患者,在卧床休息 1 个月左右腰腿痛可自行缓解或消失。陆志东等^[5]将大鼠自体尾椎髓核混悬液注射到腰椎硬膜外腔,观察到 3~20 d 神经根明显的组织形态学改变,30 d 左右神经根组织形态学改变基本恢复正常。说明在 PLID 的发病过程中临床症状的发展变化过程与突出髓核对神经根的损伤导致的组织形态学变化趋势是基本一致的,所以本研究在将大鼠的自体尾椎髓核无压

迫下移植于 L₅、L₆ 神经根背侧周围后 2 周这一神经根表现较为明显的时间取材。实验显示 A 组大鼠神经根无明显的组织形态学变化,髓核移植各组(B、C、D、E)神经根均出现明显的组织形态学改变,说明移植髓核能够损伤神经根,导致其组织结构病理学的改变。

实验中观察到 2 周时灌服中药的 3 组(C、D、E)神经根的组织形态学改变程度较 B 组为轻, D、E 两组较 C 组较轻,说明杜仲腰痛丸有减轻非机械压迫性髓核对神经根损伤后所导致组织形态病理学改变,改善或抑制炎症反应,保护神经根的作用。这可能与其中药抑制致痛生化炎症因子的释放和调节免疫反应等作用有关,需要进一步研究探讨。

参考文献

- 1 党双锁,刘利兵,洛文田,等.医学常用实验技术精编.陕西:世界图书出版西安公司,2004:36-37.
- 2 张思胜,赵继荣,赵健雄.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.中国骨伤,2005,18(11):702-703.
- 3 贺石生,侯铁胜,单晓巍,等.大鼠硬膜外移植自体髓核对疼痛相关行为的影响.第二军医大学学报,2000,21(1):74-76.
- 4 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.
- 5 陆志东,金群华,陈志荣.髓核对大鼠脊神经节非压迫性损伤的组织形态学研究.颈腰痛杂志,2004,25(1):23-25.

(收稿日期:2006-03-22 本文编辑:连智华)

中国中医科学院望京医院骨伤科、风湿科 进修招生通知

中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所)为国家中医药管理局批准的“全国中医骨伤专科医疗中心”、“全国重点骨伤学科”单位。全院共有床位 500 余张,其中骨伤科床位近 300 张。骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名,博士生导师 8 名,硕士生导师 15 名,具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力,是全国中医骨伤科医师培训基地。开设创伤、脊柱、骨关节、关节镜及推拿等专科,在颈椎病、腰椎间盘突出症、骨关节病、创伤骨折、外翻等专病方面的治疗独具特色,部分专病的治疗在国内居领先水平,在国际上享有盛誉。每周三安排知名专家授课,为中、西医骨科医师培训提供充裕的理论学习与临床实践的机会。

风湿免疫科为国家中医药管理局风湿病重点专病建设单位,具有较深厚的风湿病研究基础及先进的研究设施,治疗风湿类疾病有独特疗效。

我院每年 3、9 月招收两期进修生(要求具有执业医师资格),每期半年或 1 年(进修费 3 600 元/年)。欢迎全国各地中、西医医师来我院进修学习。

<http://www.wjhospital.com.cn>

地址:北京市朝阳区花家地街中国中医科学院望京医院医务处。邮编:100102。电话:(010)64721263(010)64711199-4032。传真:(010)64721263。联系人:苏霞。

乘车路线:404、416、420、701、707、710、952 运通 101、107、201 路等到望京医院(花家地街)下车。

北京站:乘 420 路公共汽车可直达;乘 403 至丽都饭店换 404 路望京医院(花家地街)下车。

北京西客站:823 路公共汽车至东直门换 404 路至望京医院。