

体外遥控压迫装置构建羊慢性颈脊髓压迫模型

李梓赫, 张有余, 刘杉杉, 刘忠军, 韦 峰

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

【摘要】目的:使用一种体外遥控的压迫装置制作羊慢性颈脊髓压迫模型,以实现可数字化精确调控的压迫过程。**方法:**压迫装置由椎间压迫装置和体内皮下控制模块两部分组成,整个装置由体外安卓手机遥控控制。12只成年小尾寒羊随机分成3组,每组4只,分别为对照组(A组),压迫10周组(B组)和压迫20周组(C组)。将压迫装置置入到C2/3椎间隙并固定,将控制模块置入皮下。A组在手术后推杆不推进,B组和C组动物在清醒状态下遥控推杆每两天推进0.1mm,观察术后1周、5周、10周、15周、20周各组动物Tarlov评分;术后1周、5周、10周、15周、20周行CT扫描并计算椎管内侵占率(ER);术后即刻、1周、10周、20周时进行电生理检查;实验终止时,取C2/3节段脊髓切片,分别进行HE染色、尼氏体染色及TUNEL检测,观察组织学改变。用Pearson相关系数及一般线性回归分析B、C组ER与时间(t)的关系,用Pearson相关系数分析ER与Tarlov评分的关系。**结果:**实验过程中,B组1只羊的皮下控制模块出现故障,经再次手术更换后故障排除。A组动物术后20周内Tarlov评分未观察到变化,均为5分;实验终止时,B组动物中两只为5分,两只为4分;C组动物中3只为3分,1只为2分;C组在实验终止时的行为学评分与A组终止时存在显著性差异($P<0.05$)。实验终止时,B组动物ER为 $(33.0\pm1.8)\%$,C组动物ER为 $(64.8\pm1.9)\%$,B组及C组动物ER与t的Pearson相关系数 $r=0.998$ ($P<0.001$);ER与t的线性回归方程为 $ER=3.197t$ 。ER与Tarlov评分呈负相关($r=-0.862$, $P<0.001$)。手术过程中及术后即刻,全部动物潜伏期和波幅都未发生明显改变;术后即刻、术后1周时,B组和C组动物的SEP潜伏期及波幅与A组比较无显著性差异,但10周及20周时较A组潜伏期明显延长($P<0.001$),波幅明显下降($P<0.001$)。实验终止时,A组观察到形态正常的前角运动神经元和皮质脊髓束神经纤维结构;B组切片中观察到前角运动神经元细胞萎缩,尼氏体减少,皮质脊髓束轴索出现脱髓鞘病变和空泡变性等,此情况在C组中更加明显,各组间异常形态细胞比例存在显著性差异($P<0.001$);TUNEL检测观察到荧光阳性细胞数目随着压迫时间增加而显著增加($P<0.001$)。**结论:**应用该体外遥控的压迫装置可以建立羊的可靠、精准可控的慢性颈脊髓压迫模型。

【关键词】颈脊髓压迫;慢性;动物模型;数字化调控

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.10

中图分类号:R681.5,R-332 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2019)-05-0449-08

A sheep model of chronic cervical compressive myelopathy via an in-vitro control compression device/LI Zihe, ZHANG Youyu, LIU Shanshan, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2019, 29(5): 449-456

【Abstract】 Objectives: This study applied an in-vitro control compression device to sheep model of chronic cervical compressive myelopathy to make the compression digitalized and precisely controllable. **Methods:** The compression device consisted of two parts, intervertebral compression part and percutaneous control part, and was controlled by an Android phone in vitro. 12 male small tailed han sheep were divided into 3 groups randomly on average, control group (A), 10 weeks group (B) and 20 weeks group (C). The compression device was implanted into intervertebral space of C2/C3 and fixed. Control part was implanted subcutaneously. The control group (A) ran no compression after surgery. Group B and group C were pushed 0.1mm every two days while awake. Tarlov score was assessed in each group before and after push. The Tarlov score was recorded at 1 week, 5, 10, 15 and 20 weeks after surgery. CT scan was performed immediately, 1, 5, 10, 15 and 20

基金项目:北京大学生物医学工程联合研究基金

第一作者简介:男(1987-),医学博士,主治医师,研究方向:脊柱外科

电话:(010)82267368 E-mail:skyhealth@qq.com

通讯作者:韦峰 E-mail:weifeng@bjmu.edu.cn

weeks after surgery and the spinal canal encroachment rate was calculated at the same time. Electrophysiology examination (SEP) was performed immediately, 1, 10 and 20 weeks after surgery. The spinal cord specimens at C2/3 level were collected, and HE, Nissl and TUNEL test were performed to observe the histology results at the end of experiment. Pearson correlation coefficient (r) and general linear regression was used for the analysis of the encroachment rate (ER) of group B and C and time (t , week). The relationship between ER and Tarlov score was analysed with Pearson correlation coefficient (r). All results were analyzed via SPSS software.

Results: One control part of sheep in group B broke down and was repaired after reoperation. No behavioral changes were noted in group A and all Tarlov scores were 5. The final Tarlov score was 5 in 2 sheep and 4 in 2 sheep of group B, 3 in 3 sheep and 2 in 1 sheep of group C. The results of Tarlov score showed significant difference ($P<0.05$). The final radiological findings showed that the average spinal canal encroachment rate was $(33.0\pm1.8)\%$ in group B and $(64.8\pm1.9)\%$ in group C. Pearson correlation coefficient (r) of ER of group B&C with time (t , week) was $r=0.998$ ($P<0.001$). The linear regression equation of ER and time (t , week) was $ER=3.197t$. ER and Tarlov score showed negative correlation ($r=-0.862$, $P<0.001$). The latency and amplitude of SEP during and immediately after surgery showed no obvious changes. The electrophysiology results revealed that there was no statistically difference between group B, C and A both for amplitude and latency immediately and 1 week after surgery, while the animals in group B&C showed obvious prolongation of latency and decrease of amplitude at 10 and 20 weeks. The histological results of group A showed normal structure of neuron and nerve fiber. The pathological examination of group B showed atrophy of anterior horn motor neurons and reduction of Nissl body. There were also mild demyelination and vacuolar degeneration of corticospinal tract in group B, while more remarkably in group C. The proportion of abnormal cell of three groups demonstrated significant difference ($P<0.001$). The amount of TUNEL positive cell obviously increased with the prolongation of compression time ($P<0.001$). **Conclusions:** This compression device can be used to establish a reliable and precisely controllable sheep model of chronic cervical compressive myelopathy.

[Key words] Cervical spinal cord compression; Chronic; Animal model; Digital control

[Author's address] Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China

脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是引起成人脊髓功能障碍的最常见疾病。目前对 CSM 的最为广泛接受的发病机制是脊髓压迫理论,而慢性脊髓压迫主要与椎间盘突出、骨质增生、韧带肥厚和骨化等有关^[1,2]。目前对慢性脊髓压迫的研究主要基于动物模型,常用的慢性脊髓压迫的动物模型有螺钉置入压迫模型^[3]、吸水材料膨胀模型^[4-7]、压力球囊模型^[8,9]、诱导骨化压迫模型^[10]、肿瘤压迫模型^[11]以及 MRI 引导下聚焦超声压迫模型^[12]等,但这些压迫模型均存在着可控性差、手术创伤及感染风险较大和可重复性差等问题。由于缺少可靠的动物模型,限制了对 CSM 发病机制的进一步深入研究。本研究中使用一种体外可遥控的压迫装置,体外控制系统通过蓝牙调控体内椎间压迫装置实现可控压迫,以构建慢性颈脊髓压迫的动物模型。

1 材料和方法

1.1 压迫装置

脊髓机械压迫装置由椎间压迫装置和体内皮

下控制模块两部分组成(图 1)(发明专利号:CN103083108A)。

椎间压迫装置大小为 $8\times14\times23\text{mm}$,主体结构材料为聚醚醚酮(PEEK),内部装有微型减速马达、橡胶头部的金属推杆、传动引线以及弹簧。减速马达连接传动引线,引线拉动滑道内的推杆可以使推杆伸出,有效行程 13mm,头部挤压半径 2mm,马达停止时系统自锁,当马达反转时弹簧推力可使推杆缩回。椎间压迫装置和体内皮下控制模块通过导线连接,接收体外控制系统的控制信号。整个压迫装置由生物相容性良好的硅胶薄膜进行密封。使用特制的钢板(316L 不锈钢)及螺钉将压迫装置固定于椎间隙内。

体内皮下控制模块由集成电路构成。体内皮下控制系统同样由硅胶膜密封,由导线与压迫装置连接,皮下控制模块术中固定在颈部外侧的皮下。使用一块磁铁扫过皮肤表面可启动控制模块。使用无线充电器可对皮下装置进行充电。体外控制系统为一台有蓝牙功能的安卓系统手机,并装有自编软件。通过输入电流脉冲数量控制推进距

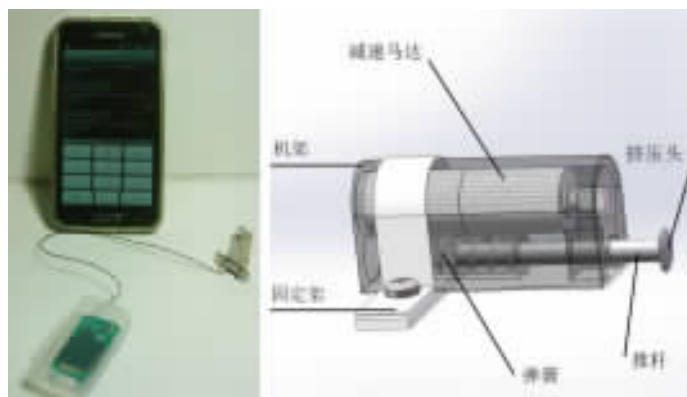


图1 脊髓压迫装置:由椎间压迫装置和体内皮下控制模块两部分组成,使用手机蓝牙功能控制压迫装置

Figure 1 A silicone sealed compression device includes intervertebral compression part and percutaneous control part. It is controlled via an Android cellphone in vitro

离。整个压迫装置使用硅胶密封,采用环氧乙烷灭菌器灭菌。

1.2 实验动物

成年小尾寒羊 12 只,体重 45kg,雄性。随机分为 3 组,每组 4 只;A 组为对照组,B 组为压迫 10 周组,C 组为压迫 20 周组。实验动物术前禁食 24h,禁水 12h,术中及术后 7d 每日 1 次肌注青霉素 G 钾 30000IU/kg;术后注意饲养环境的卫生清洁,铺放柔软草垫,预防跪卧皮损,饲喂易消化的饲料和清洁饮水。3 组动物均手术放置压迫装置。A 组术后不进行压迫装置推进操作;B 组及 C 组每 2d 触发推进压迫装置一次,每次推进 0.1mm。本研究已通过北京大学生物医学伦理委员会实验动物福利伦理分会的实验动物福利伦理审查。

1.3 手术放置压迫装置

静脉麻醉后,将羊固定于仰卧位,右侧纵切口颈前入路,达颈椎椎体前。术中 X 线片确认 C2/3 椎间隙,切除椎间盘直至椎体后缘,刮除两侧终板。使用刮匙和磨钻将该间隙扩至压迫装置大小,于椎间隙缺损处放置压迫装置,并将压迫装置的上下侧翼嵌插在相邻椎体内以固定压迫装置。透视下确定推杆头部在椎间隙内的位置,体外遥控将推杆头部推进至椎体后缘。将体内控制模块埋在皮下,关闭伤口。术后使用热塑型材料的围领保护颈部,直至实验结束。

1.4 术中及术后电生理检查

在术后即刻、1 周、10 周、20 周时进行电生理检查。动物麻醉后检查体感诱发电位(SEP);使用 Nicolet Viking IV (Nicolet Biomedical, USA) 电生理仪,使用针电极 (13R25, Dantec, Denmark) 刺激和记录;左前肢为地极,刺激部位是右前肢远端皮内,阴极于近端,阳极于远端,相距 1.0cm,刺激强度 50~60V,频率 3.7Hz,持续 0.2ms;记录电极位

于左耳根内侧 1cm 处皮内,参考电极为前额正中部皮内,叠加 512 次。测定 N1-P1-N2 波的潜伏期及波幅。记录 3 次,取平均值。

1.5 行为学观察及影像学检查

术前和术后即刻、1 周、5 周、10 周及 20 周进行行为学评估用于数据分析,按 Tarlov 评分法^[3,13]评分,Tarlov 评分标准:0 分,无任何自主活动;1 分,针刺肢体可见肌肉收缩;2 分,可见关节活动但不能负重;3 分,能负重但不能跳跃;4 分,能跳动但有跛行;5 分,正常跳动姿态。每次推进操作均观察 Tarlov 评分,排除单次推进造成的急性损伤,每次压迫操作后记录 Tarlov 评分。术前及术后即刻行颈椎 X 线片、CT 检查。在术后 1 周、5 周、10 周、15 周、20 周进行颈椎 CT 扫描并计算椎管内侵占率。

1.6 组织学检查

B 组动物在 10 周时取材,A 组及 C 组动物在 20 周时取材。使用 4%多聚甲醛灌注固定液心脏灌注,以 C2/3 脊髓节段为中心切取 8mm 脊髓组织块,横切片厚度 10 μ m,每块切取 10 片。分别行 HE 染色、尼氏体染色观察脊髓前角区域及皮质脊髓束区域变化,20 倍镜下随机选取 5 个视野进行细胞计数,统计各组动物异常形态细胞比例。TUNEL 法检测皮质脊髓束神经纤维细胞凋亡情况,20 倍镜下对皮质脊髓束区域随机选取 5 个视野进行荧光阳性细胞计数。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。Tarlov 评分的组间比较使用秩和检验;椎管侵占率(encroachment rate, ER)与时间的关系使用 Pearson 相关系数及一般线性回归分析,ER 与 Tarlov 评分的关系使用 Pearson 相关系数分析;SEP 结果、组织学异常形态细胞比例、TUNEL 检

测阳性细胞数的组间比较使用 t 检验。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

所有动物术中未出现死亡;术后未出现感染、吞咽困难、食管气管漏、装置松动等并发症。实验过程中,B 组中 1 只动物在术后 24d 时,皮下控制模块出现故障,无法连接手机,在术后 26d 进行了二次手术,对皮下的控制模块进行更换,故障排除。

2.1 行为学观察

所有动物均在术后 1~2d 内恢复行为学功能。A 组动物术后 20 周内 Tarlov 评分未观察到变化,均为 5 分。实验终止时,B 组动物中 2 只为 5 分,两只为 4 分;C 组动物中 3 只为 3 分,1 只为 2 分。C 组在实验终止时的行为学评分与 A 组终止时存在显著性差异($P<0.05$,表 1)。

2.2 影像学观察

实验终止时,B 组动物 ER 为 $(33.0\pm 1.8)\%$,C 组动物 ER 为 $(64.8\pm 1.9)\%$ (图 2,表 2)。B 组及 C 组动物 ER 与时间的 Pearson 相关系数 $r=0.998$

($P<0.001$);ER 与时间(t)的线性回归方程为 $ER=3.197t$ (图 3)。ER 与 Tarlov 评分呈负相关,Pearson 相关系数 $r=-0.862$, $P<0.001$ 。

2.3 电生理监测

手术过程中及术后即刻,全部动物潜伏期和波幅都未发生明显改变;术后即刻、术后 1 周时,B 组和 C 组动物的 SEP 潜伏期及波幅与 A 组比较无显著性差异,但 10 周及 20 周时,B 组和 C 组动物的潜伏期出现延长($P<0.001$),波幅较 A 组明显的下降(表 3)。

2.4 组织学检查

所取脊髓切片均形态完好,硬膜囊无破损表

表 1 术后不同时间点 A、B 和 C 组的行为学 Tarlov 评分
($\bar{x}\pm s$, $n=4$, 分)

	A组 Group A	B组 Group B	C组 Group C	P值 P value
1周 1 week	5.00±0.00	5.00±0.00	5.00±0.00	1.000
5周 5 weeks	5.00±0.00	4.75±0.43	5.00±0.00	0.368
10周 10 weeks	5.00±0.00	4.50±0.50	4.25±0.43	0.111
15周 15 weeks	5.00±0.00	—	3.50±0.50	0.013
20周 20 weeks	5.00±0.00	—	2.75±0.43	0.011

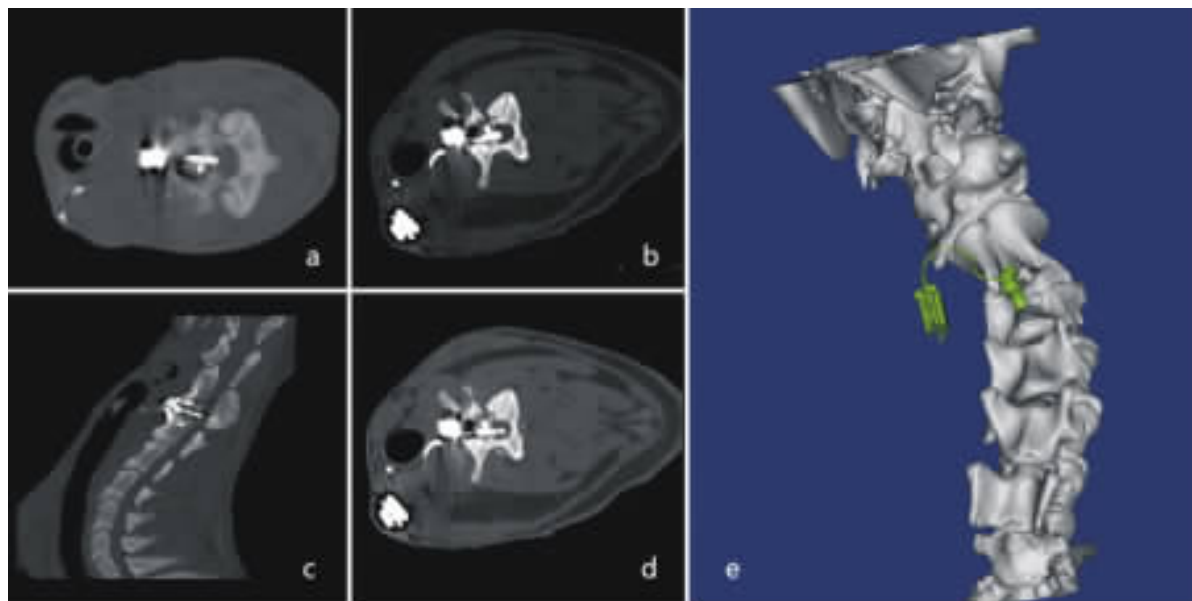


图 2 C 组动物 CT 检查图像:a,1 周时轴位 CT 影像,推杆头部未明显侵入椎管;b,5 周时轴位 CT 影像,可见推杆头部对脊髓造成一定压迫;c,15 周时矢状位 CT 影像,可见推杆头部明显侵入椎管,对脊髓造成一定压迫;d,20 周时轴位 CT 影像,可见推杆头部严重侵入椎管,对脊髓造成严重压迫;e,置入压迫装置后的三维影像

Figure 2 CT-scan of group C: a, axial CT-scan 1 week after surgery, the push rod hardly reached the spinal canal; b, axial CT-scan 5 weeks after surgery, the push rod mildly compressed spinal cord; c, sagittal CT-scan 15 weeks after surgery, the push rod encroached the spinal canal and compress spinal cord moderately; d, axial CT-scan 20 weeks after surgery, the push rod compressed spinal cord severely; e, 3D image of compression device after implantation

现。在 A 组动物的脊髓切片观察到正常的前角运动神经元和皮质脊髓束神经纤维结构, B 组切片中观察到前角运动神经元出现萎缩, 神经元数目减少, 神经元周围间隙增宽, 尼氏体减少; 皮质脊髓束轴索出现脱髓鞘病变和空泡变性等, 这种情况在 C 组中更加明显, 且运动神经元胞体在挤压

方向上变扁(图 4)。TUNEL 染色观察到荧光阳性细胞数目随着压迫时间增加而显著增加(图 4)。各组异常运动神经元细胞比例及 TUNEL 检测阳性细胞数存在显著性差异($P<0.001$)(图 5)。

3 讨论

慢性颈脊髓压迫动物模型是研究 CSM 的重要工具^[14]。Jiang 等^[13]研究的螺钉压迫动物模型中, 通过 CT 测量拧进螺钉之后的椎管侵占率控制压迫程度, 在该动物模型中, 每次拧进螺钉都需要再次手术, 再次创伤会增加手术感染的风险。压力球囊模型可以通过控制注入球囊内的液体量控制压迫程度, 但球囊压迫的效果类似于急性性水肿或者水肿压迫, 与 CSM 疾病过程的机械性压迫有一定区别, 且使用过程中很难精确控制压迫程度。本研究使用了电脉冲控制的微型马达装置, 同时在皮下置入压迫装置控制模块, 在体外对压迫装置进行遥控, 以实现压迫装置的无创精确控制。

小尾寒羊颈椎与人颈椎在解剖结构、运动特点、椎骨密度及生物力学等诸多方面有很多相似性, 非常适合进行颈椎相关疾病的研究^[15]。但羊为四足动物, 羊颈椎受力情况与人不同, 有研究通过人工间盘动物模型发现, 人颈椎终板与假体之间应力远小于羊动物模型, 且人颈椎活动度明显小于羊颈椎活动度^[16]。因此本研究中, 除了使用特制钢板固定 C2/3 椎体, 还使用了热塑型围领限制试验动物颈椎活动, 直至实验终止。

ER 常被用于描述椎管狭窄或脊髓受压的程度^[9,17]。Kim 等^[6]将聚氨酯材料放入椎管内, 聚氨酯材料洗吸水后膨胀并维持 16d, 从而形成对脊髓的慢性压迫, 但膨胀材料对脊髓的压迫很难在压迫过程中准确评估和调控。Karadimas 等^[10]通过促进局部钙磷沉积和新骨形成, 模拟了黄韧带骨化形成对颈脊髓压迫从而导致 CSM 的病理过程, 术

表 2 B 组和 C 组的椎管侵占率 ($\bar{x}\pm s, n=4, \%$)

Table 2 Encroachment rate of group B and C

	B组 Group B	C组 Group C
1周 1 week	2.8±0.4	2.4±0.6
5周 5 weeks	15.8±0.9	15.6±0.8
10周 10 weeks	33.0±1.8	31.2±1.3
15周 15 weeks	—	46.9±1.4
20周 20 weeks	—	64.8±1.9

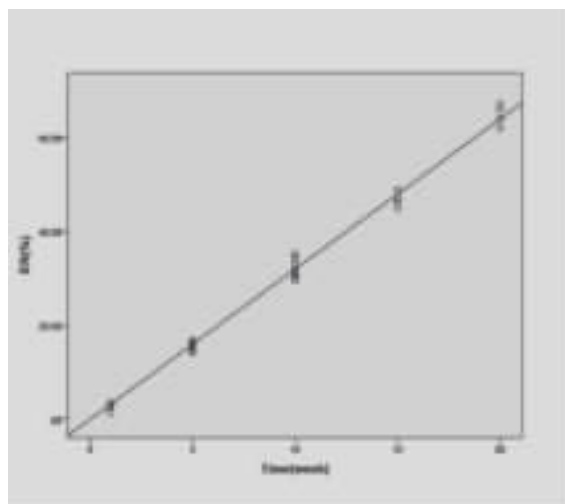


图 3 B 组及 C 组动物椎管侵占率 (ER) 与时间 (t) 的 Pearson 相关系数 $r=0.998$ ($P<0.001$), ER 与 t 的线性回归方程为 $ER=3.197t$

Figure 3 Pearson correlation coefficient (r) of the encroachment rate (ER) of group B&C with time (t, week), $r=0.998$ ($P<0.001$). The linear regression equation of ER and time (t, week): $ER=3.197t$

表 3 SEP 潜伏期和 SEP 波幅

Table 3 Latency and amplitude of SEP

术后 Postoperative	潜伏期 Latency (ms)			波幅 Amplitude (μV)		
	A组 Group A	B&C组 Group B&C	P值 P value	A组 Group A	B&C组 Group B&C	P值 P value
即刻 Immediately	12.33±1.63	12.55±1.6 (n=8)	0.828	2.80±0.41	2.90±0.54 (n=8)	0.758
1周 1 week	12.59±1.61	13.56±1.42 (n=8)	0.141	2.63±0.63	2.56±0.29 (n=8)	0.174
10周 10 weeks	12.33±1.84	19.59±1.23 (n=8)	<0.001	2.86±0.37	1.37±0.20 (n=8)	<0.001
20周 20 weeks	12.15±1.62	23.78±2.71 (n=4)	<0.001	2.67±0.53	0.99±0.22 (n=4)	<0.001

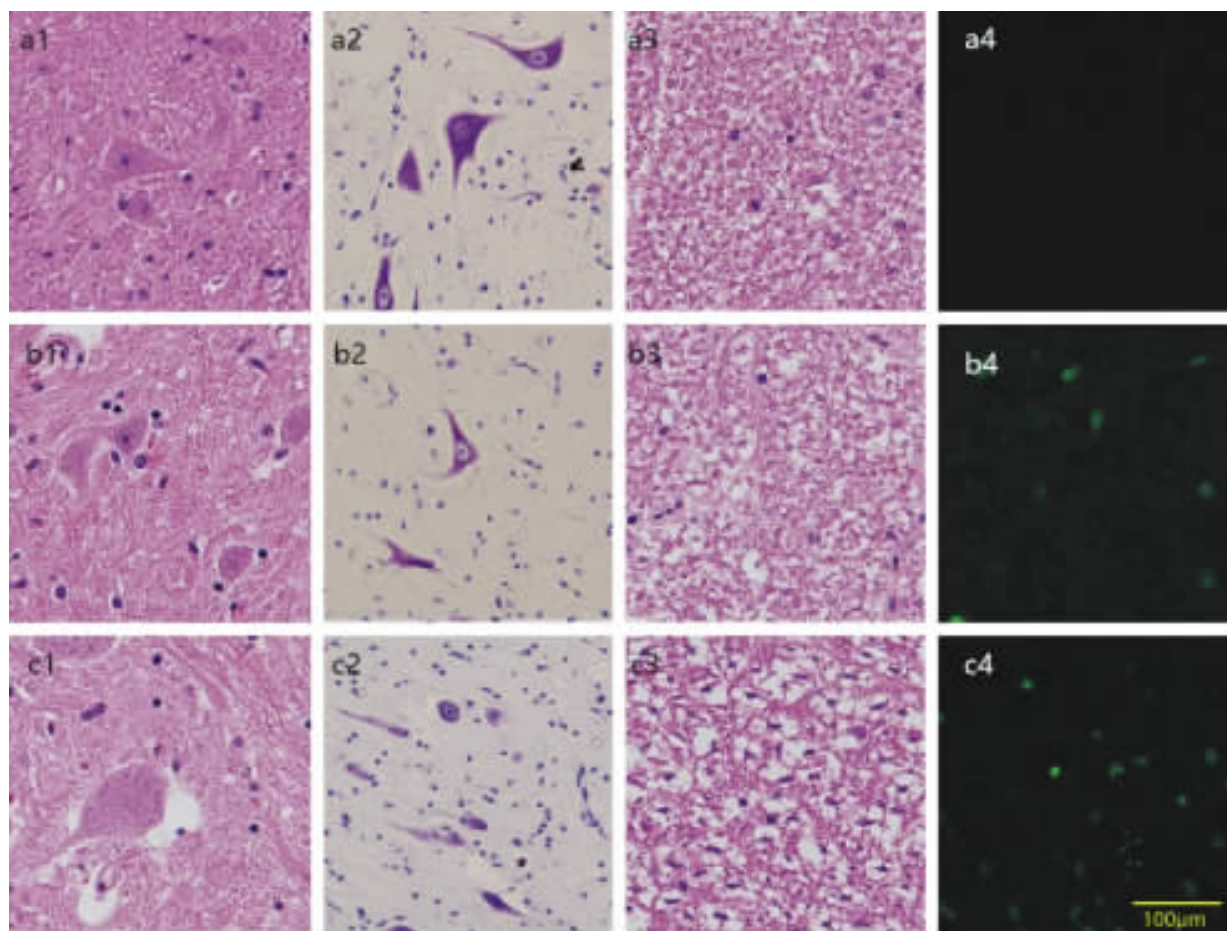


图 4 3 组动物 C2/3 脊髓切片组织学检查结果(a1、a3、b1、b3、c1、c3 均为 HE 染色,a2、b2、c2 为尼氏体染色):a1~a3,A 组动物的脊髓切片观察到正常的神经元和神经纤维结构($\times 20$);a4,A 组动物 TUNEL 检测荧光阳性细胞极少;b1~b3,B 组中可观察到神经元萎缩,神经元细胞减少,神经元周围间隙增宽,神经纤维轻度脱髓鞘病变和空泡变性($\times 20$);b4,B 组动物 TUNEL 检测荧光阳性细胞数量明显增加;c1~c3,C 组动物神经元细胞体变性萎缩,胞体在挤压方向上变扁,尼氏体减少,神经纤维出现广泛脱髓鞘和变性改变($\times 20$);c4,C 组动物 TUNEL 检测出现大量荧光阳性细胞,较 B 组动物明显增加

Figure 4 Histological results of C2/3 spinal cord in 3 groups: a1~a3, normal structure of neuron and nerve fiber in group A(HE/Nissl $\times 20$). a4, Few TUNEL positive neuron in group A. b1~b3, neuronatrophy, reduction in the number of neuron, increased gap around the neurons, mildly demyelinated and vacuolar degeneration in group B(HE/Nissl $\times 20$). b4, Significant increase in number of TUNEL positive neuron in group B. c1~c3, Significant degeneration and atrophy of nerve cell body, flattening of the cell body in the compression direction, reduction in number of Nissl body and severe demyelination and degeneration of nerve fiber in group C(HE/Nissl $\times 20$). c4, A large number of TUNEL positive neuron in group C, much more than group B

后第 10 周通过 MRI 评估脊髓压迫率;但这种诱导骨化材料造成的压迫是不可调控的,而且不同实验动物之间诱导骨化的过程缺乏一致性和重复性,可能会造成实验结果的误差。本研究中,术后 1 周时,各组实验动物行为学评分未发生变化,随着术后逐渐增加压迫程度,B 组及 C 组动物的行为学评分开始出现下降,C 组动物至实验结束时已出现较明显的神经功能损害表现,而对照组 A

组并未出现行为学评分变化。我们发现椎管侵占率与神经功能损害的程度呈负相关($r=-0.862, P<0.001$)。在影像学观察中,B 组和 C 组动物的椎管侵占率随时间增加而逐渐增大,且与时间 t 呈良好的线性关系($r=0.998$),这提示研究者使用该动物模型时,给予的电脉冲次数或时间 t 可有效控制压迫程度,从而减少实验过程中的影像观察及麻醉次数,降低实验费用,同时也降低了多次手术

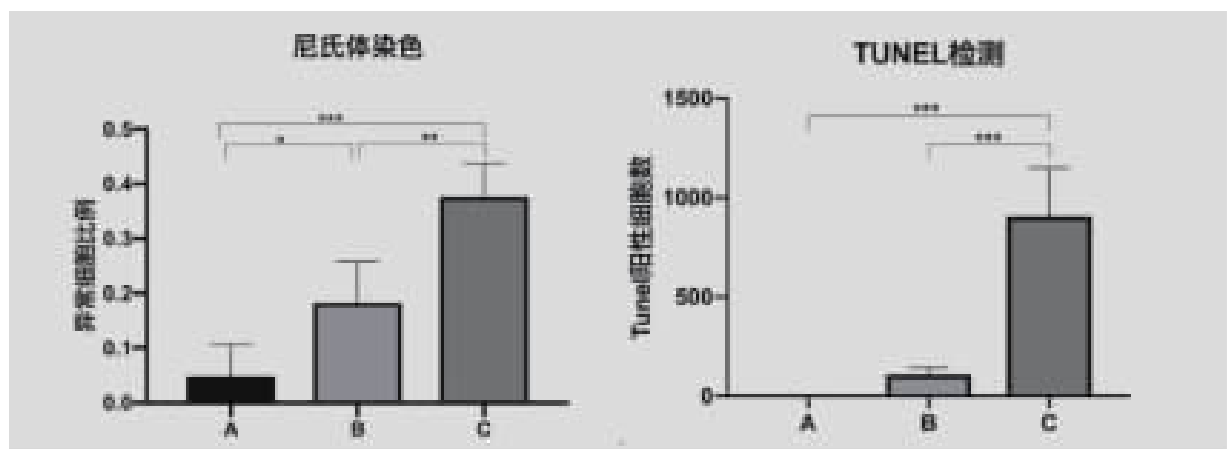


图5 组织学检查细胞统计结果:B组(10周组)及C组(20周组)尼氏体染色观察的脊髓前角区域形态异常的运动神经元细胞比例较A组显著增加(t 检验, $P < 0.001$),C组(20周组)观察到TUNEL检测荧光阳性细胞数较A组和B组显著增加(t 检验, $P < 0.001$)

Figure 5 Statistical results of histological examination: the results of Nissl staining of group B(10 weeks) and group C(20 weeks) show that the proportion of abnormal motor neuron in the ventral horn of spinal cord significantly increases. The TUNEL positive neuron in group C is much more than group A and B(t test, $P < 0.001$)

对实验结果可能的影响。

SEP常用于CSM诊断和恢复效果评估^[18,19]。在过去较多动物实验中SEP也常被作为一项观察指标,脊髓损伤的实验动物通常出现波幅降低及潜伏期延长的改变^[9,20]。本研究中,随着压迫程度进展,潜伏期出现明显延长,波幅亦出现下降。但是由于测量时间点较少,潜伏期及波幅随压迫程度及压迫时间变化的关系有待进一步的研究。组织学观察,我们注意到随着压迫程度的增加,B组出现神经元萎缩,神经元数目减少,神经元周围间隙增宽,神经纤维轻度脱髓鞘病变和空泡变性;而C组中神经元细胞体明显变性萎缩,尼氏体减少,神经纤维出现广泛脱髓鞘和变性改变,胞体在挤压方向上变扁。同时随着压迫程度增加,TUNEL检测的荧光阳性细胞数量增加,提示细胞凋亡数量可能与压迫程度正相关。既往的多个研究均报道过类似观察结果^[3,12,21],提示该模型可产生CSM的病理损害。这种损害表现与压迫时间、程度的关系以及压迫减轻后的改善情况仍有待进一步研究。

体外遥控的慢性颈脊髓压迫动物模型是数字化动物模型的一种新尝试,在模拟脊髓受压过程时,具有可控性好、可重复性高、无需二次手术的特点,此外制作该压迫装置的材料易于获取,制造成本低,易于推广。但目前使用的微型马达装置置入椎间隙后,进行MRI检查存在困难,可能会影

响其在影像学研究中的应用。

4 参考文献

1. Tetreault L, Goldstein CL, Arnold P, et al. Degenerative cervical myelopathy: a spectrum of related disorders affecting the aging spine[J]. Neurosurgery, 2015, 77(Suppl 4): S51-67.
2. Karadimas SK, Gatzounis G, Fehlings MG. Pathobiology of cervical spondylotic myelopathy [J]. Eur Spine J, 2015, 24 (Suppl 2): 132-138.
3. Jiang H, Wang J, Xu B, et al. A model of acute central cervical spinal cord injury syndrome combined with chronic injury in goats[J]. Eur Spine J, 2017, 26(1): 56-63.
4. Yoshizumi T, Murata H, Yamamoto S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves motor function in rats developing compression myelopathy [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(23): E1380-E1387.
5. Ijima Y, Furuya T, Koda M, et al. Experimental rat model for cervical compressive myelopathy[J]. Neuroreport, 2017, 28 (18): 1239-1245.
6. Kim P, Haisa T, Kawamoto T, et al. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord[J]. Ann Neurol, 2004, 55(4): 503-511.
7. Yamamoto S, Kurokawa R, Kim P. Cilostazol, a selective Type III phosphodiesterase inhibitor: prevention of cervical myelopathy in a rat chronic compression model [J]. J Neurosurg Spine, 2014, 20(1): 93-101.
8. Morris SH, Howard JJ, El-Hawary R. Comparison of motor-evoked potentials versus somatosensory-evoked potentials as early indicators of neural compromise in rat model of spinal cord compression [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2017, 42 (6):

综述

小胶质细胞在脊髓损伤病理生理中作用的研究进展

The research progress of microglia in the pathophysiology of spinal cord injury

王伟恒, 薛敏涛, 徐 宁, 叶晓健

(第二军医大学附属长征医院脊柱微创中心 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.11

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-05-0456-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种临床常见的严重创伤,一直以来因其高致残率而被视为医学界的一大难题^[1,2]。SCI 后的病理生理过程错综复杂,至今仍未十分明确^[3,4]。纵观整个 SCI 后的病理过程,小胶质细胞在其中起到了重要的作用^[5,6]。一方面,小胶质细胞在 SCI 后被

迅速激活,并释放大量的炎症因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素 1β (interleukin, IL- 1β)、IL-6 等,从而导致炎症级联瀑布反应,加重 SCI 的损伤程度^[6]。另一方面,小胶质细胞作为中枢神经系统内的单核巨噬细胞,有着不同的分型(M1 和 M2),而不同类型的小胶质细胞在脊髓中功能不同,且不同类型的小胶质细胞可以相互转化^[7],M2 型小胶质细胞可以抑制 M1 型细胞导致的炎症级联反应^[8]。因此研究小胶质细胞在 SCI 后的不同病理阶段的作用及促进小胶质细胞不同类型的相关转化可能成为治疗 SCI 的一个有希望的方向。笔者就小胶质

基金项目:上海市申康项目(SHDC1201310)

第一作者简介:男(1989-),主治医师,研究方向:脊柱外科

电话:(021)81885651 E-mail:wangweiheng@smmu.edu.cn

通讯作者:叶晓健 E-mail:xjyspine@smmu.edu.cn

E326-E331.

9. Cao P, Zheng Y, Zheng T, et al. A model of acute compressive spinal cord injury with a minimally invasive balloon in goats[J]. J Neurol Sci, 2014, 337(1-2): 97-103.
10. Karadimas SK, Moon ES, Yu WR, et al. A novel experimental model of cervical spondylotic myelopathy(CSM) to facilitate translational research[J]. Neurobiol Dis, 2013, 54: 43-58.
11. Manabe S, Tanaka H, Higo Y, et al. Experimental analysis of the spinal cord compressed by spinal metastasis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1989, 14(12): 1308-1315.
12. Oakden W, Kwiecien JM, O'Reilly MA, et al. A non-surgical model of cervical spinal cord injury induced with focused ultrasound and microbubbles [J]. J Neurosci Methods, 2014, 235: 92-100.
13. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs [J]. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1954, 71(3): 271-290.
14. Sharif-Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al. Animal models of spinal cord injury: a systematic review[J]. Spinal Cord, 2017, 55(8): 714-721.
15. 张阔, 孙海明, 田枫, 等. 实验用小尾寒羊脊柱外科手术围手术期管理的探讨[J]. 动物医学进展, 2018, 39(1): 112-116.
16. Wang L, Wang Y, Shi L, et al. Can the sheep model fully represent the human model for the functional evaluation of

cervical interbody fusion cages [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2019, 18(3): 607-616.

17. Zhou SY, Yuan B, Qian C, et al. Evaluation of measuring methods of spinal canal occupation rate in thoracic ossification of ligamentum flavum[J]. World Neurosurg, 2018, 110: e1025-e1030.
18. Nardone R, Holler Y, Brigo F, et al. The contribution of neurophysiology in the diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy: a review[J]. Spinal Cord, 2016, 54(10): 756-766.
19. Morishita Y, Hida S, Naito M, et al. Evaluation of cervical spondylotic myelopathy using somatosensory-evoked potentials [J]. Int Orthop, 2005, 29(6): 343-346.
20. 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[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(7): 1440-1447.
21. Kubota M, Kobayashi S, Nonoyama T, et al. Development of a chronic cervical cord compression model in rat: changes in the neurological behaviors and radiological and pathological findings[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(3): 459-467.

(收稿日期:2019-01-06 末次修回日期:2019-04-08)

(英文编审 孙浩林/贾丹彤)

(本文编辑 李伟霞)