

寒邪对大鼠腰椎间盘突出症机体影响的实验研究

徐丽¹,李孝林²,张朝驹¹,彭昌华¹,陈洪卫¹,吴磊磊¹,何川¹

(1.荆州市中医药研究所/荆州市中医医院骨科,湖北 荆州 434000;

2.长江大学医学院,湖北 荆州 434000)

摘要:目的 探讨寒邪在大鼠腰椎间盘突出症模型中的影响。方法 将30只SD级大鼠按照随机数字表法随机分为实验组、对照组和空白组,各10例。实验组和对照组通过自体髓核移植至L₄、L₅神经根建立大鼠腰椎间盘突出症模型,空白组不做处理,实验组和空白组连续7d每天12:00–16:00将大鼠置于温度为(4±0.5)℃、湿度为50%±2%的人工气候箱中饲养4h,其余时间按常规室温饲养。对照组放置于(25±0.5)℃、湿度为50%±2%的常温中标准化饲养1周。观察三组大鼠生存质量、髓核中PLA2含量、血清炎症因子TNF-α、IL-6含量变化、椎间盘病理切片情况。**结果** 造模完成后,三组大鼠全部存活,无死亡、瘫痪、感染案例,但于实验第3天,三组大鼠均有明显症状,神经功能评分均在3级以上。实验第7、14天,实验组神经功能评分均高于对照组和空白组($P<0.05$);实验组实验第14天与第7天神经功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而对照组、空白组实验第14天与第7天神经功能评分,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验第14天血清TNF-α、IL-6水平均低于实验第7天,但实验组实验第7、14天血清TNF-α、IL-6水平高于对照组和空白组($P<0.05$)。三组实验第14天大鼠髓核中PLA2含量均低于实验第7天,但实验组实验第7、14天大鼠髓核中PLA2含量高于对照组和空白组($P<0.05$)。**结论** 寒邪作用于大鼠腰椎间盘突出症模型能降低大鼠生存质量,提高髓核中PLA2含量及血清炎症因子TNF-α、IL-6表达,为腰椎间盘突出症的重要发病因素。

关键词:腰椎间盘突出症;寒邪;TNF-α;IL-6;PLA2

中图分类号:R681.5+3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.14.017

文章编号:1006-1959(2024)14-0090-06

Experimental Study on the Effect of Cold Pathogen on Lumbar Disc Herniation in Rats

XU Li¹, LI Xiao-lin², ZHANG Chao-ju¹, PENG Chang-hua¹, CHEN Hong-wei¹, WU Lei-lei¹, HE Chuan¹

(1.Orthopedics Department of Jingzhou Institute of Traditional Chinese Medicine/Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou 434000, Hubei, China;

2. Medical College of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of cold pathogen on rat model of lumbar disc herniation. **Methods** Thirty SD rats were randomly divided into experimental group, control group and blank group according to the random number table method, with 10 rats in each group. The experimental group and the control group were transplanted with autologous nucleus pulposus to L₄ and L₅ nerve roots to establish a rat model of lumbar disc herniation. The blank group was not treated. The experimental group and the blank group were placed at 12:00–16:00 every day for 7 consecutive days. The rats were raised in an artificial climate box with a temperature of (4±0.5)℃ and a humidity of 50%±2% for 4 h, and the rest of the time was raised at room temperature. The control group was placed in a room temperature of (25±0.5)℃ and a humidity of 50%±2% for standardized feeding for 1 week. The quality of life, the content of PLA2 in nucleus pulposus, the content of serum inflammatory factors TNF-α and IL-6, and the pathological section of intervertebral disc were observed in the three groups. **Results** After the completion of the modeling, all the three groups of rats survived without death, paralysis, and infection. On the third day of the experiment, the three groups of rats had obvious symptoms, and the neurological function scores were all above grade 3. On the 7th and 14th day of the experiment, the neurological function scores of the experimental group were higher than those of the control group and the blank group ($P<0.05$), there was no significant difference in neurological function score between the 14th day and the 7th day in the experimental group ($P>0.05$), while the neurological function scores of the control group and the blank group on the 14th and 7th days of the experiment were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum TNF-α and IL-6 on the 14th day of the experiment were lower than those on the 7th day of the experiment, but the levels of serum TNF-α and IL-6 on the 7th and 14th days of the experiment in the experimental group were higher than those in the control group and the blank group ($P<0.05$). The content of PLA2 in the nucleus pulposus of rats on the 14th day of the three groups was lower than that on the 7th day of the experiment, but the content of PLA2 in the

基金项目:1.全国名老中医专家传承工作室建设项目(编号:国中医药人教函〔2022〕75号);2.湖北省中医药管理局中医药科研面上项目(编号:ZY2023M051);3.荆州市中医药研究所自主选题项目(编号:ZZXT2021Y05)

作者简介:徐丽(1984.8–),女,湖北武汉人,本科,主治医师,主要从事慢性病的预防研究

通讯作者:何川(1982.8–),男,重庆人,硕士,主任医师,主要从事脊柱退行性疾病的机理研究

nucleus pulposus of rats on the 7th and 14th days of the experiment in the experimental group was higher than that in the control group and the blank group ($P<0.05$). **Conclusion** The cold pathogen acting on the rat model of lumbar disc herniation can reduce the quality of life of rats, increase the content of PLA2 in the nucleus pulposus and the expression of serum inflammatory factors TNF- α and IL-6, which is an important pathogenic factor of lumbar disc herniation.

Key words: Lumbar disc herniation; Cold pathogen; TNF- α ; IL-6; PLA2

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation)是由于椎间盘不同程度的退行性改变后,在外力因素的作用下,椎间盘的纤维环破裂,髓核组织从薄弱处突出累及椎管,导致相邻脊神经根遭受刺激或压迫,引起的腰痛、下肢放射痛、麻木等一系列症状,是临床多发病和常见病,发病率高达 20%~30%,全球约 9.4%的人群受其困扰^[1]。早在 1934 年, Mixter WJ 等^[2]就对腰椎间盘突出症做了相关报道,现如今已然成为世界性的公共卫生问题。近年来,国内外研究人员进行了大量实验,认为腰椎间盘突出症的发病机制主要与机械压迫学说、炎症刺激学说、自身免疫学说有关。随着人们生活方式的改变,腰椎间盘突出症的发病率也在逐年升高,一旦发生腰椎间盘突出症,将会严重影响人们的工作和生活质量。该疾病治疗方法较多,但大多只能不同程度的缓解症状,尚未发现能够根治本病的方法。腰椎间盘突出症属祖国医学“腰痹病”范畴,其发作多与受凉、受寒有关,其症状表现为腰腿部怕冷、畏风,受凉后症状加重。中医学认为这是外界寒邪作用的结果,因寒邪凝滞收引,易困阻脉络而引发疼痛。从疾病的本质来看,寒邪与腰痹病的致病机理、发病机制有待现代医学验证,目前缺乏中医致病因素高相关性及其可比性的腰椎间盘突出症动物模型,因此建立一种理想的动物模型对于研究本病与中医致病因素的关系具有重要意义,同时也为探索各种治疗方法提供良好的实验载体^[3]。本研究旨在通过建立腰椎间盘突出症的大鼠模型并给予外界寒邪刺激,探讨寒邪在腰椎间盘突出症发病中的机理,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠, 体重(200±20)g, 共 30 只。由长江大学医学院实验动物中心提供。本动物实验经荆州市中医医院伦理委员会审查通过。

1.2 试剂 注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司, 批号: 20200815); 10% 水合氯醛(青岛宇龙海藻有限公司, 批号: 20210303); 肿瘤坏死因子- α

(TNF- α) 检测试剂盒(深圳雷杜生命科学股份有限公司, 批号: 202103)。

1.3 仪器 MP5001 电子天平(上海舜宇恒平有限公司); Motic B5 显微摄像系统(麦克奥迪实业集团有限公司); SL 系列手术放大镜(SLE2542, 苏州捷美医疗器械有限公司); LEICA DMLB2 双目显微镜(德国 LEICA 公司); LG10-2.4A 高速离心机(北京医用离心机厂); Shandon325 型石蜡切片机(英国 Shandon 公司); RT-6000 酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 动物分组 30 只 SPF 级 SD 雄性大鼠按照随机数字表法分为实验组、对照组和空白组, 各 10 例。

1.4.2 造模 实验组和对照组大鼠参照自体髓核移植法^[4]进行造模, 适应性饲养 1 周后将大鼠称重后用腹腔注射 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg) 进行麻醉, 麻醉生效后俯卧位固定大鼠, L₄~L₆ 棘突偏右侧术前备皮, 沿 L₄~L₆ 棘突偏右侧纵行切口, 逐层分离皮肤、筋膜层, 钝性分离椎旁肌, 暴露 L₄、L₅ 乳状突、椎板, 行 L₄ 乳状突、后关节突、部分椎板与 L₅ 的乳状突、前关节突、部分椎板切除术, 暴露硬膜及 L₄、L₅ 背根神经节, 在伤口处覆盖浸有生理盐水的纱布保湿。在尾部距肛门 1 cm 处截断尾巴, 然后纵行切口切开尾部皮肤暴露尾椎, 切开纤维环共取 4 到 5 个髓核, 将髓核轻轻放置在 L₄、L₅ 背根神经节上形成压迫, 然后逐层缝合伤口, 再次消毒伤口, 造模后将大鼠放置在室温下复苏, 苏醒后单笼饲养。造模后, 连续 3 d 腹腔注射青霉素钠 20 万单位/(只·d) 以预防伤口感染。于造模术后第 3 天观察大鼠的行为表现, 观察精神, 有无烦躁, 后肢有无跛行, 饮食、饮水, 大便等。实验大鼠在造模前后及实验干预期间的进食, 精神状态, 休息等一般行为学指标为判定造模是否成功提供参考。采用神经功能判断六级分法^[5]进行评分(表 1), 神经功能评分超过 2 级提示造模成功。空白组同期饲养, 不做造模处理。

表 1 神经功能评分表

级别	行为表现	神经功能评分(分)
0	正常	2
1	后肢萎软,甩尾无力	4
2	后肢无力,行走时具有轻度困难	6
3	后肢无力,行走时具有明显不稳定性	8
4	站立不稳,但后肢能够移动	10
5	瘫痪,后肢无自主移动	12

1.4.3 模拟外寒影响实验 实验组:每天中午 12:00–16:00 将大鼠置于温度为 $(4\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 、湿度为 $50\%\pm 2\%$ 的人工气候箱中饲养 4 h,其余时间按常规室温饲养,连续 1 周。对照组:放置于 $(25\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 饲养,每天中午 12:00–16:00 将大鼠置于温度为 $(4\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 、湿度为 $50\%\pm 2\%$ 的人工气候箱中饲养 4 h,其余时间按常规室温饲养。连续 1 周。

1.4.4 标本采集 分别于实验第 7、14 天随机选取各组 5 只大鼠,使用 10%水合氯醛(3.5 ml/kg)进行腹腔内注射麻醉,麻醉完成后,按原手术位置逐层打开,暴露 L_4 、 L_5 背根神经节,将移植的髓核组织标本取出保存于 -80°C 的冰箱,样本在 60°C 水浴 30 min 后冷却,置 4°C 冰箱备用。实验组、对照组、空白组三组标本分开标注并保存。打开大鼠胸腔,暴露心脏行心脏采血 3~5 ml,放置于血浆抗凝管中,置于室温 30 min 后,用高速冷冻离心机 3000 r/min 离心 10 min,分离血清,放置于 -20°C 的冷藏柜中待用,实验组、对照组、空白组三组标本分开标注并保存。最后进行心脏灌注,用灌注针头(由 50 ml 针头改制)从心尖插入,通过左心室进入主动脉,固定针头,打开灌注装置(由输液器改制),剪开右心耳,先用灌注生理盐水至肺与肝脏颜色由深红逐渐变白,血色变淡,再灌注 400 ml 含 4%多聚甲醛的 0.1 mol/L 磷酸缓冲液(pH 约为 7.4)进行固定,先快速灌注,观察大鼠抽搐等情况,待抽搐结束,转为慢速滴入,灌注约 30 min。灌注结束后,大鼠躯体僵硬,按原手术位置逐层打开,暴露 L_4 、 L_5 背根神经节,将背根神经节、神经根、椎间盘取出后放入 4%多聚甲醛中常温保存备用,实验组和对照组两组标本分开标注并保存。

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能评分 实验组和对照组在术后第 3、7、14 天,空白组在实验的第 7、14 天参照神经功能

判断六级分法进行评分,评分由课题组 2 人完成,取平均值。

1.5.2 血清肿瘤坏死因子- α ($\text{TNF-}\alpha$)、白介素-6(IL-6)测定 严格按照 ELISA 法试剂盒说明书步骤测定三组大鼠血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 含量:将三组留存备用的血清标本用 RT-6000 酶标仪于 450 nm 波长测定血清样本吸光度值,根据标准品浓度及对应的吸光度值,计算标准曲线的直线回归方程,再根据样本的吸光度值,在回归方程上计算出对应的血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 含量。

1.5.3 髓核中磷脂酶 A_2 (PLA_2)含量 将三组留存备用的髓核标本取出,各取 2 只 25 ml 烧杯分别作为 A 管和 B 管。B 管加入 8 ml 底物缓冲液,1.1 ml 乙二胺四乙酸,样本 0.4 ml;8 ml A 管加入底物缓冲液,0.2 ml CaCl_2 溶液,样本 0.4 ml。 37°C 水浴后,B 管加入 0.2 ml CaCl_2 溶液,A 管再加入 1.1 ml 乙二胺四乙酸,混匀后以高灵敏度 pH 计测量 A 管、B 管的 pH 值,以微量吸枪吸取新标定的稀盐酸,将 B 管的 pH 滴定至与 A 管的相同的 pH 值, PLA_2 的活力通过所消耗的盐酸测定。

1.5.4 组织形态学观察 将三组标本在甲醛固定液中固定 48 h,各级酒精梯度脱水,石蜡包埋,石蜡切片机自神经根组织分叉近端开始切成厚度 $4\text{ }\mu\text{m}$ 石蜡切片,将切片置于 58°C 烤箱中烘烤 18 h,行 H-E 染色,中性树脂封片,光学显微镜下观察神经根组织的病理改变,用 Motic B5 显微摄像系统观察并摄影记录结果。

1.6 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验及方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况 造模完成后,模型组大鼠全部存活,无死亡、瘫痪、感染案例,均纳入结果统计分析,样本

无脱落。术后第 3 天,均有明显症状,神经功能评分均在 3 级以上。

2.2 三组大鼠神经功能情况比较 从行为表现上看,实验第 7 天,实验组和对照组大鼠均有乏力、站立不稳的情况,但实验组大鼠精神萎靡、目光呆滞、声音低微等情况更明显。实验第 14 天,对照组明显好转,活动度明显增加,后肢行走乏力、痿软;实验组后肢乏力,跛行明显,经常有舔舐后肢等动作。空白组实验第 7、14 天均无明确的行走受限,但第 7 天因寒冷环境下活动量减少,精神稍差。从具体评分来看,实验第 7、14 天,实验组神经功能评分均高于对照组和空白组($P<0.05$);实验组实验第 14 天与第 7 天神经功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而对照组、空白组实验第 14 天与第 7 天神经功能评分,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组大鼠神经功能情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	实验第 7 天	实验第 14 天
实验组	8.49±0.28	8.16±0.18
对照组	7.20±0.17	6.22±0.19
空白组	2.29±0.20	1.22±0.19

2.3 三组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 比较 三组实验第 14 天血清 TNF- α 、IL-6 水平均低于实验第 7 天,但实验组实验第 7、14 天血清 TNF- α 、IL-6 水平高于对照组和空白组($P<0.05$),见表 3、表 4。

2.4 三组大鼠髓核中 PLA2 含量比较 三组实验第 14 天大鼠髓核中 PLA2 含量均低于实验第 7 天,但实验组实验第 7、14 天大鼠髓核中 PLA2 含量高于对照组和空白组($P<0.05$),见表 5。

表 3 三组大鼠血清 TNF- α 比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	实验第 7 天	实验第 14 天
实验组	26.98±0.50	22.00±0.43
对照组	11.74±0.51	9.38±0.44
空白组	19.60±0.62	12.38±0.48

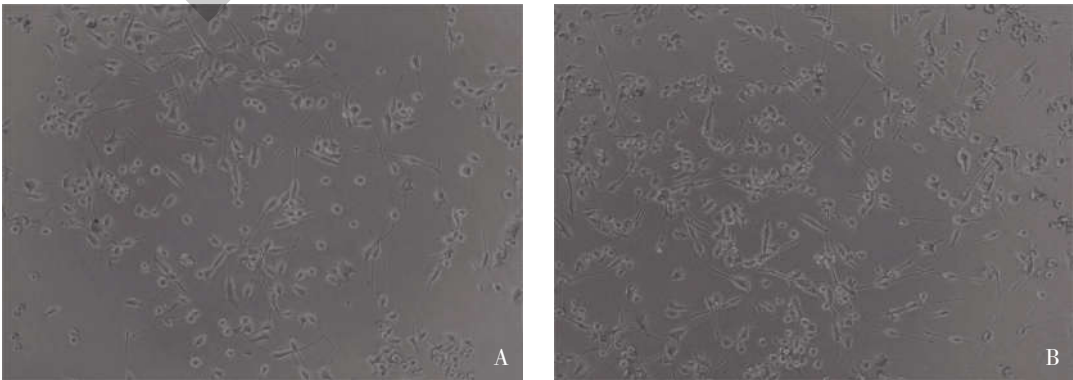
表 4 三组大鼠血清 IL-6 比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	实验第 7 天	实验第 14 天
实验组	6.06±0.21	4.22±0.49
对照组	2.58±0.18	2.16±0.15
空白组	3.62±0.31	2.18±0.13

表 5 三组大鼠髓核中 PLA2 含量比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	第 7 天	第 14 天
实验组	58.90±1.23	47.64±1.77
对照组	33.10±0.52	17.26±1.54
空白组	20.50±0.86	13.16±0.63

2.5 神经及神经节病理学改变 造模术后第 7 天,对照组神经节及神经根周围小血管扩张充血,神经组织内可见小静脉扩张充血,神经组织水肿,炎性细胞浸润,但未见神经束受压表现。实验组可见出血及炎症细胞细胞浸润,同时有神经受压表现。造模术后第 14 天时,对照组出血及炎症细胞细胞浸润明显好转,神经元轻度水肿;实验组显示较明显的炎性细胞浸润,浸润的炎性细胞以中性粒细胞、巨噬细胞为主,且神经组织肿胀明显、神经髓鞘肿胀、碎裂,轴突肿胀或消失,许旺氏细胞自溶、软化,见图 1。



注:A:对照组;B:实验组。

图 1 对照组和实验组显微镜下神经及神经节病理学对比图

3 讨论

腰椎间盘突出症是骨科临床中的常见病和多发病,是引起腰腿疼痛的主要病因,由于腰椎间盘的退行性改变导致脊柱内外生物力学失衡,在伴随损伤或不伴损伤条件下出现纤维环破裂,髓核组织向后突出刺激或压迫硬膜囊和神经根,引发一系列如腰部疼痛、下肢放射性疼痛、麻木、间歇性跛行等临床症状^[6-8]。中医学将腰椎间盘突出症归纳为腰痛、腰腿痛、痹证等范畴,《素问·刺腰痛篇》中记载:“衡络之脉令人腰痛,不可以俯仰,仰则恐仆,得之举重伤腰”。引起腰椎间盘突出症的病因复杂,椎间盘退行性改变是基本因素,外界因素是加剧椎间盘变性突出的诱发条件。《素问·痹论》云:“痛者,寒气多也”。寒邪所具有的凝滞致病特点而致气血运行不畅,同时寒属阴邪,易伤阳气,阳气损伤又可致内寒更甚,进而复伤阳气,机体阳气受损,不能温运,全身的气血津液则不能正常运行,这都导致气血凝结阻滞于筋脉,不通则痛,便可见四肢疼痛、麻木等表现。寒性收引而表现为所累肢体拘急不利,故而可见腰椎间盘突出症患者腰背屈伸不利、行走活动受限。以本实验结果可见,实验组和空白组大鼠在受寒后均不同程度表现后肢无力、行走不稳;从神经功能情况来看,实验组实验第7、14天神经功能评分高于对照组和空白组($P<0.05$),可见外界寒邪的刺激明显改变和加重大鼠的神经功能。寒邪凝滞、瘀血内生,瘀血又作为一种致病因素和寒邪叠加致使症状加重,这也是实验组神经功能评分较高的原因。瘀血一旦形成则较难去除,故可见实验组在实验第14天神经功能评分下降不明显,和对照组及空白组比较仍有统计学差异,这也为临床治疗寒邪所致腰椎间盘突出症在应用温经驱寒药物的同时要加用活血祛瘀药物提供了实验依据。

祖国医学没有腰椎间盘突出症这一病名,其属于“腰痹病”范畴,在临床诊治该病时,更注重的是其证型,其中寒凝血瘀证是该病的主要证型,其治疗方法较多,无论是内治还是外治都是从其寒凝的本质出发,标本同治、疗效显著,多能缓解患者症状,改善其生活质量。但基础研究尚显不足,尤其是用于实验研究的寒凝模型报道较少。本研究借鉴了其他疾病寒凝证动物模型的造模方法及腰椎间盘突出症的大鼠自体髓核移植造模方法,结合应用两种造模方

法,利用大鼠尾椎椎间盘髓核放置于腰椎神经根处模拟椎间盘突出致神经的机械压迫,同时利用低温寒凝刺激模拟外感寒邪^[9],综合作用而模拟腰椎间盘突出症的寒凝证,从造模后实验大鼠的神经学表现及神经功能评分来看,该方法是有效的,造模是成功的。该方法造模具有操作方便、可控性强、成功率高等特点,可被用于腰椎间盘突出症寒凝证的相关研究。临床研究发现^[10-13],腰椎间盘突出症患者体内血清 TNF- α 与 IL-1 β 、IL-6 等细胞炎性因子有不同程度的升高。通过大量的动物实验研究^[14-16],进一步表明腰椎间盘突出症的发病与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子有关。同时,P 物质和降钙素基因相关肽是痛觉传导的神经递质,有研究发现其在腰椎间盘突出症患者血清中含量升高^[17]。还有学者研究表明^[18,19],PLA2、IL-6、TNF- α 具有诱导髓核细胞凋亡,加速纤维环变性破坏,导致椎间盘突出。而寒冷环境下可以使血浆中 TNF- α 、IL-6 和 PLA2 等炎症因子的浓度升高。Nie Y 等^[20]将小鼠暴露于 4℃ 的低温环境中饲养 21 d,发现寒冷可以使血浆中 TNF- α 和 IL-6 水平升高;Sánchez-Gloria JL 等^[21]把大鼠分别置于(23.5 \pm 2)℃和(5.0 \pm 1℃)中 10 d,对比得出寒冷刺激会加重 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平升高;董彦文等^[22]研究寒冷刺激对急性心肌梗死患者内皮素、炎症因子的影响,结果表明寒冷刺激可导致 TNF- α 、IL-6 和 PLA2 等炎症因子水平增加。本实验研究中发现,实验组大鼠在寒邪模拟环境下髓核中 PLA2 含量较对照组和空白组升高,血清中 TNF- α 、IL-6 也较对照组和空白组升高,再次表明寒邪环境下可加速髓核变性突出。

本研究不足之处:本造模方法尚不能模拟单纯的寒凝所致的腰椎间盘突出症,虽然空白组大鼠在寒冷刺激后也表现出了一定的神经功能受损的表现,但缺乏腰椎间盘突出症髓核突出的直接依据;寒邪刺激的温度比较单一,尚未就不同温度作对比研究;未深入探讨寒邪促进 TNF- α 、IL-6 和 PLA2 等炎症因子表达的机制。

综上所述,寒邪作用于大鼠腰椎间盘突出症模型能降低大鼠生存质量,提高髓核中 PLA2 含量及血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达,为腰椎间盘突出症的重要发病因素。

参考文献:

- [1]王国基,王国军,彭健民,等.腰椎间盘突出症致病因素的流行病学研究[J].现代预防医学,2009,36(13):2401-2403.
- [2]Mixer WJ,Barr JS.Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal [J].New England Journal of Medicine,1934,211(5):210-215.
- [3]Ji D,Xing W,Li F,et al.Correlation of EYS POLYMORPHISMS with lumbar disc herniation risk among Han Chinese population[J].Mol Genet Genomic Med,2019,7(9):e890.
- [4]Kaneuchi Y,Sekiguchi M,Kameda T,et al.Temporal and Spatial Changes of μ -Opioid Receptors in the Brain, Spinal Cord and Dorsal Root Ganglion in a Rat Lumbar Disc Herniation Model[J].Spine (Phila Pa 1976),2019,44(2):85-95.
- [5]师振予,郭亦杰,曾嵘,等.腰椎间盘突出症大鼠模型的建立及病理动态研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):28-33.
- [6]田凤娟,郑艳,张敏.腰椎间盘突出术后家庭参与早期康复护理效果分析[J].河南外科学杂志,2023,29(4):182-184.
- [7]Shi R,Wang F,Hong X,et al.Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus microendoscopic discectomy for the treatment of lumbar disc herniation: a meta-analysis[J].Int Orthop,2019,43(4):923-937.
- [8]Shenoy K,Stekas N,Donnelly CJ 3rd,et al.Retrolisthesis and lumbar disc herniation: a postoperative assessment of outcomes at 8-year follow-up[J].Spine J,2019,19(6):995-1000.
- [9]杨士友,孙备,裴月梅,等.风寒表证和寒凝血瘀证动物模型的研究[J].中国中医基础医学,1997,3(1):54-56.
- [10]何川,庞启雄,陈洪卫,等.腰椎间盘突出症中医证型与血清炎症因子相关性分析[J].长江大学学报(自然科学版),2020,17(4):97-100.
- [11]杨小荣,周文来,吴良绍.微创和开放手术治疗腰椎间盘突出症的疗效及其炎症因子水平比较[J].临床骨科杂志,2017,20(3):297-300.
- [12]李洪涛,魏心然,孙晓伟,等.脊痛消胶囊对腰椎间盘突出症的疗效及对IL-1 β 、IL-6、TNF- α 因子的影响[J].中医药信息,2020,37(2):95-99.
- [13]焦锋,唐望,黄荷,等.消肿定痛合剂治疗急性腰椎间盘突出症90例临床观察及对肿瘤坏死因子- α 、 α -颗粒膜糖蛋白、白细胞-1 β 、MMP-3的干预作用[J].辽宁中医杂志,2020,47(2):117-120.
- [14]牛辉,鲍朝辉,张文明,等.基于c-JNK/CXCL1信号通路研究椎间盘九对腰椎间盘突出症大鼠脊髓炎症的抑制作用[J].中药新药与临床药理,2021,32(5):655-660.
- [15]杨文文,许兰,吴继新,等.针刺对腰椎后路减压融合内固定术大鼠的抑炎镇痛作用及Akt/NF- κ B通路的影响[J].中医药导报,2022,28(5):47-51.
- [16]冯涛,张丽萍.针刀松解法对腰椎间盘突出症根性神经痛模型大鼠镇痛与抗炎效果分析[J].广州中医药大学学报,2019,36(8):1213-1218.
- [17]顾敦星,孙翊,陈常玉,等.热敏灸联合腰大肌肌间沟神经阻滞对腰椎间盘突出症患者MRI影像特征及血清P物质、 β -内啡肽水平的影响[J].河北北方学院学报(自然科学版),2020,36(10):27-31.
- [18]张维国,姜才美,雷征.PLDD联合射频热凝术治疗腰椎间盘突出症的疗效及对血清6-keto-PGE1 α 、PLA2、M-ENK水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(19):2094-2097.
- [19]贾松涛,武佐元,乔兆辉,等.调督理筋针法联合揸针治疗腰椎间盘突出症的疗效及对血清白细胞介素6、白细胞介素17、肿瘤坏死因子 α 的影响[J].河北中医,2021,43(3):478-482.
- [20]Nie Y,Yan Z,Yan W,et al.Cold exposure stimulates lipid metabolism, induces inflammatory response in the adipose tissue of mice and promotes the osteogenic differentiation of BMMSCs via the p38 MAPK pathway in vitro [J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(9):10875-10886.
- [21]Sánchez-Gloria JL,Carbó R,Buelna-Chontal M,et al.Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6[J].Life Sci,2021,287:120091.
- [22]董彦文,牧骑,孙秀杰,等.寒冷刺激对急性心肌梗死患者内皮素、炎症因子的影响[J].心脑血管病防治,2018,18(2):126-127.

收稿日期:2023-08-18;修回日期:2023-09-01

编辑/杜帆