

基于体素的磁共振形态学腰椎间盘突出症慢性下肢痛模型大鼠的实验研究

赵继荣¹, 薛旭¹, 袁毓喆², 陈祁青¹, 陈文¹, 张海清¹, 赵宁¹, 马同¹, 张天龙³, 杨涛³

1. 甘肃省中医院脊柱骨科, 甘肃 兰州 730050; 2. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210000; 3. 甘肃中医药大学研究生院, 甘肃 兰州 730030

【摘要】目的:利用基于体素的磁共振形态学(VBM)和疼痛行为学观察腰椎间盘突出症(LDH)慢性下肢痛大鼠模型脑结构及形态改变的相关性及特点,揭示LDH慢性下肢痛的脑机制。**方法:**选用SD雄性大鼠24只,6~8周龄,体质量(250±20)g,随机分为3组,即正常组(Normal组)、假手术组(Sham-LDH组)和模型组(LDH组),采用自体髓核移植法建立LDH慢性下肢痛模型大鼠。各组分别于建模前和建模后第2、7、14、21、28天行疼痛行为学测定,主要包括机械缩足反射阈值(MWT)及热缩足反射潜伏期(TWL)的测定。每组随机选取4只大鼠分别于建模前和建模后第14、28天行T₂加权结构图像和VBM图像采集,采用重复测量方差分析对灰质体积进行统计学分析。**结果:**3组大鼠建模前MWT比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Sham-LDH组大鼠MWT建模后第2、7、14、21、28天分别与Normal组大鼠比较,差异无统计学意义($P>0.05$);LDH组大鼠MWT从建模后第2天至第14天显著降低,建模后第14天至28天,MWT稳定;LDH组大鼠MWT建模后第2、7、14、21、28天分别与Normal组大鼠和Sham-LDH组大鼠比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。TWL分析结果与MWT分析结果相似。3组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互作用,差异具有统计学意义($P<0.05$),具体表现为左下丘脑、左海马下托、右次级运动皮层、右纹状体、右隔区、右海马、胼胝体及双侧皮质下灰质、双侧小脑分子层这些脑区的灰质体积减少。**结论:**成功建立自体髓核移植型LDH慢性下肢痛大鼠模型,造模后产生一个长时程的MWT和TWL的降低,出现痛觉过敏,造模成功。利用VBM能够确切地发现LDH慢性下肢痛模型大鼠脑结构发生了形态学改变。

【关键词】腰椎间盘突出症;磁共振形态学;机械缩足反射阈值;热缩足反射潜伏期;疼痛

【中图分类号】R318;R683.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)07-0820-06

Chronic lower extremity pain due to lumbar disc herniation: an experimental study in rats using voxel-based magnetic resonance morphometry

ZHAO Jirong¹, XUE Xu¹, YUAN Yuzhe², CHEN Qiqing¹, CHEN Wen¹, ZHANG Haiqing¹, ZHAO Ning¹, MA Tong¹, ZHANG Tianlong³, YANG Tao³

1. Department of Spine Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China; 3. Graduate School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

Abstract: Objective To study the correlation and characteristics of brain structural and morphological changes in rat models of chronic lower limb pain due to lumbar disc herniation (LDH) using voxel-based magnetic resonance morphometry (VBM) and pain behavioral observation, thereby revealing the brain mechanism of LDH chronic lower limb pain. **Methods** Twenty-four SD male rats aging 6-8 weeks old, with a body weight of (250±20) g, were selected as the research objects and randomly divided into 3 groups, namely Normal group, Sham-LDH group and LDH group; and the rat model of LDH chronic lower limb pain was established by the transplantation of autologous nucleus pulposus. The pain behavioral observation was performed in each group before modeling and on the 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th days after modeling, mainly including the measurements of mechanical withdrawal threshold (MWT) and thermal withdrawal latency (TWL). Four rats in each group were randomly selected to collect T₂-weighted structural images and VBM images before modeling and on the 14th and 28th days after modeling. Repeated measures analysis of variance was used for the statistical analysis of gray matter volume. **Results** There was no significant difference in MWT among 3 groups before modeling, without statistical differences ($P>0.05$). The MWT in Sham-LDH group and Normal group

【收稿日期】2021-02-15

【基金项目】国家自然科学基金(81760877);兰州市人才创新创业专项(2018-RC-99)

【作者简介】赵继荣,主任医师,主要从事中医药治疗退行性腰椎疾病的临床与基础研究,E-mail: zhaojirong0709@163.com

【通信作者】薛旭,E-mail: 1975938420@qq.com

was similar on the 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th days after modeling ($P>0.05$). In LDH group, MWT decreased significantly from the 2nd day to the 14th day after modeling, and then remained stable from the 14th day to the 28th day after modeling. On the 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th days after modeling, the MWT in LDH group was statistically different from that in Normal group and Sham-LDH group ($P<0.05$). The comparison results of TWL were similar to those of MWT. There were interactions between the rat brain structures of 3 groups at different time points, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Gray matter volume was reduced in some brain regions, specifically, left hypothalamic region, left hippocampus subiculum, right secondary motor cortex, right striatum, right septal region, right cornu ammonis, corpus callosum and associated subcortical gray matter, molecular layer of the lateral cerebellum. **Conclusion** A rat model of LDH chronic lower limb pain is successfully established after the transplantation of autologous nucleus pulposus. Long-term reductions of MWT and TWL emerge and the hyperalgesia occurs after the modeling. The morphological changes in the brain structures of rat models of LDH chronic lower limb pain can be found using VBM.

Keywords: lumbar disc herniation; magnetic resonance morphometry; mechanical withdrawal threshold; thermal withdrawal latency; pain

前言

腰椎间盘突出症(Lumbar Disc Herniation, LDH)是因在外力作用下或椎间盘自身退变后纤维环破裂,髓核突出,刺激或压迫脊髓、脊神经根和马尾神经而引起腰部疼痛伴双下肢疼痛、麻木的一系列证候群^[1]。LDH是脊柱外科的常见病和多发病,也是引起腰腿痛的最主要原因,随着人们生活方式和社会节奏的改变,LDH的发病率不断上升且呈年轻化态势。Jordon等^[2]报道LDH在普通人群中的发病率为1%~3%,以20~50岁的人群患病率最高。Matsumoto等^[3]发现人体椎间盘自20岁开始出现蛋白多糖含量下降、髓核水分丢失、弹性纤维密度降低,并出现裂隙和不规则空洞等退变。LDH后期出现的慢性疼痛、脊柱畸形、马尾综合征等严重影响人们的生活质量与工作能力,给家庭和社会带来沉重的负担^[4]。

慢性腰腿痛是LDH患者就医的最主要原因之一,缓解疼痛是患者最主要的诉求。目前LDH的治疗方法主要有保守治疗和手术治疗这两大疗法。保守治疗因无法从根本上解除致病因素而易致症状反复,迁延难愈。手术治疗因对脊柱结构破坏和巨大的心理创伤而不易被患者接受。无论是保守治疗还是手术治疗,远期疗效都不尽人意。究其原因,可能与LDH疼痛机制尚未完全阐明有很大关系。目前人们普遍接受的LDH疼痛机制主要有:机械压迫机制、炎症化学刺激机制、自身免疫反应机制。然而这3大机制不能完全解释LDH的所有临床表现,现有的针对这3种机制的治疗方法也缺乏有效的响应。因此,研究LDH致痛机制,寻找治疗LDH的新途径和新靶点,切实提高临床疗效,具有深远的临床意义和社会价值。

近年来,随着脑形态学检测和脑功能成像技术的进步,大脑在疼痛中的作用日益受到重视。有研

究发现慢性痛患者的大脑存在多个脑区的异常激活和功能连接的改变,甚至结构的改变^[5-9]。基于体素的磁共振形态测量学(Voxel-based Magnetic Resonance Morphometry, VBM)是使用最广泛的方法,VBM是以体素为基础的局部容积测量方法,是目前磁共振在脑形态学测量上的最主要应用手段之一,经过计算机后处理及对影像资料特殊分析以后,对于发现普通磁共振难以发现的慢性疼痛的脑形态及结构的变化具有重要价值^[10]。VBM已广泛应用于阿尔茨海默病、特发性全身性癫痫、注意力缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病等领域的研究,同时VBM对于三叉神经痛、偏头痛、带状疱疹后神经痛、膝骨性关节炎、慢性腰背痛等慢性疼痛的研究也屡见不鲜;但关于LDH慢性下肢痛的VBM研究尚不多见。本研究基于VBM分析了LDH慢性下肢痛模型大鼠脑结构及形态改变的相关性及特点,揭示了LDH慢性下肢痛的脑机制。

1 方法

1.1 实验动物及分组

选用SD雄性大鼠24只,6~8周龄,体质量(250±20)g,由南京医科大学医药实验动物中心提供,动物合格证:SCXK(苏)2011-0003。实验伦理编号:1ACUC-1905020。按照随机数字表法分为正常组(Normal组)、假手术组(Sham-LDH组)、模型组(LDH组),每组8只。

1.2 主要仪器和试剂

电子VonFrey测痛仪(美国IITC Life Science公司)、热板痛觉测试仪(美国IITC Life Science公司)、7.0 T动物专用核磁(德国Bruker公司)、大鼠麻醉机(北京友诚生物科技有限公司)、电子天平等;异氟烷。

1.3 LDH组及Sham-LDH组模型建立

参照Shamji等^[11]采用自体髓核移植法建立LDH慢性下腰痛模型大鼠。以5%水合氯醛($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹腔内注射麻醉。麻醉生效后,剃毛器剔除大鼠尾椎至腰椎毛发,范围约 $5\text{ cm}\times 4\text{ cm}$,取俯卧位固定于解剖台上,碘伏棉球以L4~L6为中心皮肤消毒3遍,取后正中纵行切口约 2.5 cm ,止血钳轻提棘突旁肌肉,切开皮肤,自棘突右侧用组织剪逐层分离皮肤、筋膜层、肌肉层,眼科镊清理椎旁肌肉组织,充分暴露L5右侧椎板及乳状突,弯头止血钳侵蚀法咬除L5右侧椎板、横突及乳状突,暴露硬膜外腔及L5神经根,眼科镊轻触L5神经根诱发出右下肢神经痛体征后,湿盐水纱布块填盖切口。快速在距离大鼠肛门 1 cm 处断尾,使用3-0尼龙缝线单层闭合尾部切口,依次切开髓核环,取出3个尾椎髓核放置于刮匙中备用。再将取出的尾椎髓核压迫于L5神经根侧方,逐层缝合。Sham-LDH组仅暴露至硬膜外腔及L5神经根处,不断尾,不放入髓核,逐层缝合切口。

1.4 疼痛行为学测定

1.4.1 机械痛阈值检测 检测方法参照Cunha等^[12]采用的方法进行。分别于建模前和建模后第2、7、14、21、28天共6个时间点检测。将大鼠置于电子VonFrey测痛仪的半透明有机玻璃箱中,底为 $0.5\text{ cm}\times 0.5\text{ cm}$ 孔径铁丝网,实验前适应 15 min ,然后用刚性测试头刺激大鼠右足底中部,大鼠出现缩足、舔足行为即为阳性反应,记录阳性反应读数为机械缩足反射阈值(Mechanical Withdrawal Threshold, MWT),每只大鼠同一时间点测量5次,每次测量间隔 5 min ,去掉1个最高值和1个最低值,取其平均值。

1.4.2 热痛阈值检测 检测方法参照Hargreaves等^[13]采用的方法进行。分别于建模前和建模后第2、7、14、21、28天共6个时间点检测。设置热板痛觉测试仪的恒定温度为 $49\text{ }^{\circ}\text{C}$,将大鼠放置于热板痛觉测试仪的半透明有机玻璃箱中,开启记时按钮,大鼠出现抬足、逃避、舔足视为阳性反应,记录开始至出现阳性反应的时间为热缩足反射潜伏期(Thermal Withdrawal Latency, TWL),截至时间为 30 s ,避免大鼠热损伤。每只大鼠同一时间点测量5次,每次测量间隔 5 min ,去掉1个最高值和1个最低值,取其平均值。

1.5 VBM图像采集

大鼠采用吸入性异氟烷混合气体麻醉的方式,待麻醉生效后通过调节大鼠头部固定器的活动齿杆和耳杆将大鼠放置并固定于磁共振立体定位平台上,之后以 $0.1\text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持麻醉,保持动物处于镇静状态。应用生理测量仪监测其生命体征,呼吸频

率保持在 $40\sim 50$ 次/min,维持在生理状态下。应用Bruker公司7.0 T动物MRI扫描仪进行检查,选用 20 cm 的梯度线圈。扫描参数如下:体素大小($0.5\times 0.5\times 0.5$) mm^3 , $\text{TE}=15\text{ ms}$, $\text{TR}=2\text{ s}$,层厚= 1 mm ,层数= 50 ,阵大小 64×64 , $\text{FOV}=(3\times 3)\text{ cm}^2$,使用GE EPI序列。 T_2 加权结构像采集使用MDEFT序列。

1.6 统计学分析

本研究所得数据均采用SPSS 25.0软件进行统计学描述和推断,其中服从正态分布的计量资料采用均值 \pm 标准差表示,完全随机设计组间比较采用单因素方差分析,重复测量设计组间比较采用重复测量方差分析,存在交互作用时采用简单效应分析,并采用GraphPad Prism7软件进行作图,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。影像学数据采用重复测量方差分析,存在交互作用时采用事后检验分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组大鼠基线资料比较

3组大鼠间体质量和鼠龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示具有可比性。详见表1。

表1 3组大鼠基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of baseline data among 3 groups of rats ($\text{Mean}\pm\text{SD}$)

分组	<i>n</i>	体质量/g	鼠龄/周
Normal组	8	249.03 ± 16.33	7.25 ± 0.71
Sham-LDH组	8	250.50 ± 11.59	6.88 ± 0.99
LDH组	8	240.81 ± 17.69	6.88 ± 0.84
<i>F</i> 值	-	0.917	0.516
<i>P</i> 值	-	0.415	0.604

2.2 3组大鼠不同时间点MWT比较

经重复测量方差分析,结果通过Mauchly球形度检验($P=0.152$)。采用球形度检验结果,因分组与时间点存在交互作用($F_{\text{组别}\times\text{时点}}=43.488$, $P<0.001$),所以再采用简单效应进行分析。详细结果见表2。其中, $F_{\text{组别}}/F_{\text{时点}}$ 代表组别和时间点两个因变量经过重复测量方差分析的峰值,即 F 值; $P_{\text{组别}}/P_{\text{时点}}$ 代表组别和时间点两个因变量经过重复测量方差分析的Sig.值,即 P 值。

3组大鼠建模前MWT比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Sham-LDH组大鼠MWT建模后第2、7、14、21、28天分别与Normal组大鼠比较,差异无统计学意义($P>0.05$);LDH组大鼠MWT从建模后第2天至第14天显著降低,建模后第14天至28天,MWT稳定;LDH组大鼠MWT建模后第2、7、14、21、28天分别与Normal组大鼠和Sham-LDH组大鼠比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 3组大鼠不同时点 MWT 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mechanical withdrawal threshold in 3 groups of rats at different time points (Mean±SD)

时间点	Normal 组	Sham-LDH 组	LDH 组	$F_{\text{组别}/F_{\text{时点}}}$	$P_{\text{组别}/P_{\text{时点}}}$
建模前	38.72±4.83	37.96±3.85	39.63±2.63	1 044.772/43.092	<0.001/<0.001
建模后第 2 天	38.24±2.84 ^a	34.89±2.04 ^a	30.31±4.53		
建模后第 7 天	38.04±2.68 ^a	35.75±2.17 ^a	18.63±1.89		
建模后第 14 天	38.44±1.62 ^a	36.32±2.55 ^a	11.88±1.88		
建模后第 21 天	38.03±2.81 ^a	37.85±2.63 ^a	11.45±1.22		
建模后第 28 天	38.37±2.05 ^a	38.09±2.12 ^a	11.58±3.67		

a 表示与 LDH 组比较, 差异具有统计学意义, $P<0.05$

2.3 3 组大鼠不同时间点 TWL 比较

经重复测量方差分析, 结果通过 Mauchly 球形度检验 ($P=0.263$)。采用球形度检验结果, 因分组与时

间点存在交互作用 ($F_{\text{组别} \times \text{时点}}=18.966, P<0.001$), 所以再采用简单效应进行分析。详细结果见表 3。可见 TWL 分析结果与 MWT 分析结果相似。

表 3 3组大鼠不同时点 TWL 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of thermal withdrawal latency in 3 groups of rats at different time points (Mean±SD)

时间点	Normal 组	Sham-LDH 组	LDH 组	$F_{\text{组别}/F_{\text{时点}}}$	$P_{\text{组别}/P_{\text{时点}}}$
建模前	18.78±2.52	18.93±2.32	18.58±1.96	595.871/24.632	<0.001/<0.001
建模后第 2 天	17.89±1.49 ^a	16.04±2.49 ^a	12.02±1.58		
建模后第 7 天	18.09±1.28 ^a	16.58±1.71 ^a	8.62±1.41		
建模后第 14 天	18.64±1.96 ^a	17.58±0.86 ^a	5.91±1.24		
建模后第 21 天	18.34±1.27 ^a	17.81±2.52 ^a	6.11±1.43		
建模后第 28 天	18.06±2.13 ^a	17.86±1.20 ^a	6.03±1.03		

a 表示与 LDH 组比较, 差异具有统计学意义, $P<0.05$

2.4 3 组大鼠不同时间点 VBM 比较

3 组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互作用, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。本研究结果显示灰质体积减少的脑区有左下丘脑、左海马下托、右次级运动皮层、右纹状体、右隔区、右海马、双侧小脑分子层、胼胝体及双侧皮质下灰质。详细结果见表 4 和图 1。

3 讨论

3.1 动物模型的意义与疼痛机制评价

LDH 疼痛机制的研究与动物模型的成功建立密不可分。Mixer 等^[14]于 1934 年提出椎间盘纤维环破、髓核组织突入椎管刺激和压迫神经根引起的慢性下肢痛是 LDH 引起疼痛的神经解剖学基础, 形成了 LDH 致痛机制学说之一的机械压迫机制。对小鼠、大鼠、兔、狗、绵羊、猪等多种动物实现机械压迫机制理论指导的 LDH 模型建立均获得成功复制^[15]。然而临床实例证明机械压迫机制并不是 LDH 慢性疼痛产生的唯一机制。相当一部分病例影像学提示有明显的 LDH 但并未产生下肢神经根症状, 也有一部

表 4 3组大鼠不同时间点灰质体积减少的脑区报告

Tab.4 Report on brain regions of gray matter volume decreasing at different time points in 3 groups of rats

脑区	MNI 坐标			体素大小	F 值
	x	y	z		
右次级运动皮层	1.65	2.40	6.15	78 267	82.792 4
左下丘脑	-1.50	-3.00	-2.85	652	40.144 2
右纹状体	4.80	-0.90	1.80	304	32.675 9
右隔区	1.20	-0.45	1.35	160	38.568 6
左海马下托	-3.75	-6.00	3.45	948	37.124 2
右海马	3.45	-5.40	3.90	919	39.656 7
右小脑分子层	4.80	-13.50	4.05	234	46.366 6
左小脑分子层	-4.95	-13.20	3.90	889	52.735 5
胼胝体及右侧皮质下灰质	2.70	0	4.05	1 429	63.267 6
胼胝体及左侧皮质下灰质	-2.55	0.15	4.05	563	48.452 3

分病例影像学未见椎间盘突出神经根造成压迫的征象却产生严重的下肢根性痛。正常髓核组织位于纤

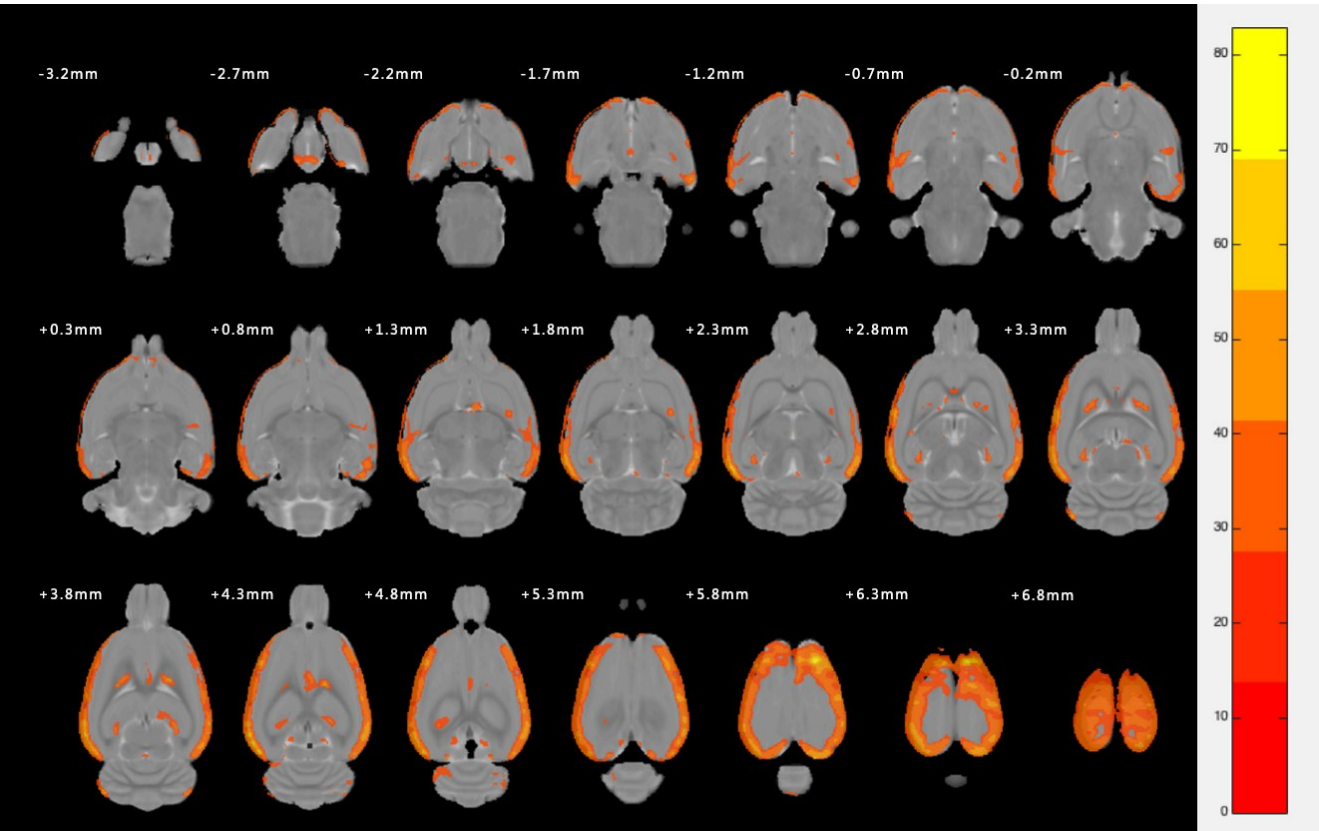


图1 3组大鼠不同时间点灰质体积减少的脑区域图

Fig.1 Brain regions of gray matter volume decreasing at different time points in 3 groups of rats

维环和终板之间,闭合系统内呈液体胶冻状形态,无血液供应,其主要营养物质来源依赖于终板的弥散功能,因此基于椎间盘特殊的解剖结构,认为突出椎间盘具有自身免疫作用,当髓核与盘外组织接触时引起连锁的体液免疫反应和细胞免疫反应^[16-17]。此外 Shamash 等^[18]报道椎间盘组织可自身分泌炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 α/β 、IL-6 和 IL-17 等,这些炎性细胞因子促进椎间盘内有效生化成分降解,趋化因子产生和细胞形态改变^[19]。国内外学者采用物理方式诱导、化学方式诱导、基因修饰技术等多种手段实现以炎症化学刺激和自身免疫反应为理论基础的建模方法^[20-21]。为更好地模拟临床中椎间盘源性诱发慢性下肢痛的产生及疼痛的维持,更贴近临床中 LDH 的病理形式,本实验采用机械压迫与炎症刺激共存的致痛机制,通过大鼠自体髓核移植法,将大鼠自体尾椎髓核直接移植压迫于 L5 神经根,有效的动物模型成为研究 LDH 慢性疼痛发生机制及脑功能改变的基础与保证。

3.2 动物模型的验证与评估

对神经根直接压迫和尾椎髓核组织所分泌的炎性细胞因子对大鼠背根神经节造成炎性浸润的双重致痛效果。使得 LDH 组大鼠在术后产生一个长时程的 MWT 和 TWL 的降低,即出现了痛觉过敏,造模成

功。有研究发现背根神经节造成的机械压迫对动物模型的机械痛觉与热痛觉均会产生影响,痛觉过敏的产生时间的迟早和维持时程的长短与动物类型的选择、手术方式和术后干预手段联系密切^[22-23];也有文献报道,机械痛觉过敏和热痛觉过敏有时并非同时存在^[24]。本研究中的结果与多数研究者证实的机械痛阈值和热痛阈值均下降并疼痛持续产生相一致。Kawakami 等^[25]发现采用自体髓核移植方法但对硬膜外腔及神经根不造成压迫的情况下同样会诱发机械痛阈值和热痛阈值降低。痛觉过敏作为神经损伤后的特征,弱刺激通过有髓鞘的粗神经纤维上低阈值感受器诱发强烈疼痛,通过测量疼痛的阈值来间接量化疼痛的程度。综上,本实验通过自体髓核移植法建立的 LDH 慢性下肢痛大鼠模型在建模后产生了长时程的痛觉过敏现象,这与临床上 LDH 慢性下肢痛患者的表现和疼痛发生的病理形式相符合,并且疼痛行为学检测进一步验证模型的可行性,另外大鼠能耐受手术创伤,模型具有很好的可复制性。

3.3 VBM 结果分析

利用 VBM 脑形态学分析显示,3 组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互作用,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。脑图结果显示灰质体积 (Gray

Matter Volume, GMV)减少的脑区有左下丘脑、左海马下托、右次级运动皮层、右纹状体、右隔区、右海马、双侧小脑分子层、胼胝体及双侧皮质下灰质。纹状体是大脑基底神经节之一,是锥体外系的组成部分,主要的机能是调节肌肉张力、协调各种精细复杂的运动。大量的证据表明,基底神经节独特参与丘脑-皮质-基底神经节回路以整合慢性疼痛对于运动、情绪、自主神经和认知反应等方面的痛觉信息^[26]。次级运动皮层的损伤或者失活会导致运动或运动学习过程产生障碍,但并不会影响机体的基本运动机能^[27]。但Bishop等^[28]认为慢性骨骼肌疼痛是一种影响中枢神经系统结构的疾病,该团队使用VBM及牛津大学脑功能磁共振结构神经成像技术(FMRIB's Software Library, FSL)确定慢性骨骼肌疼痛患者外侧前额叶皮层以及次级运动皮层GMV减少。海马是介导疼痛应激反应的重要脑区,慢性疼痛可使海马出现细胞数目减少、细胞萎缩、体积减小等多种神经元可塑性受损的表现,同时伴随抑郁、焦虑等情绪^[29]。Jia等^[30]基于VBM研究雄性大鼠偏头痛引起的结构性脑部改变,发现在海马、胼胝体、基底节及感觉皮层等区域的GMV减少。大量研究证实慢性疼痛可导致大脑区域形态或结构改变,这对疼痛的感知和加工至关重要。疼痛不仅被理解为功能状态的改变,而且还被理解为中心神经系统可塑性的结果。因此,LDH慢性下肢痛作为慢性疼痛的一种,会导致LDH模型大鼠脑部特定区域灰质的改变,本研究有望能初步阐明LDH慢性痛脑部形态学改变,揭示LDH慢性痛的脑机制,发现治疗新靶点。

【参考文献】

- [1] 贾连顺. 现代脊柱外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 812-813.
- [2] JIA L S. Modern spine surgery[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2007: 812-813.
- [3] JORDAN J, KONSTANTINOU K, DOWD J. Herniated lumbar disc[J]. BMJ Clin Evid, 2009, 20(9): 1118.
- [4] MATSUMOTO M, OKADA E, TOYAMA Y, et al. Tandem age-related lumbar and cervical intervertebral disc changes in asymptomatic subjects[J]. Eur Spine J, 2013, 22(3): 708-713.
- [5] WAHLSTRÖM J, BURSTRÖM L, NILSSON T, et al. Risk factors for hospitalization due to lumbar disc disease[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(15): 1334-1339.
- [6] DUKE HAN S, BUCHMAN A S, ARFANAKIS K, et al. Functional connectivity networks associated with chronic musculoskeletal pain in old age[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2013, 28: 858-867.
- [7] BALIKI M N, MANSOUR A R, BARIA A T, et al. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106133.
- [8] XIE P, QIN B, SONG G, et al. Microstructural abnormalities were found in brain gray matter from patients with chronic myofascial pain[J]. Front Neuroanat, 2016, 10: 122.
- [9] FRITZ H C, MCAULEY J H, WITTFELD K, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study[J]. J Pain, 2016, 17(1): 111-118.
- [10] KREGEL J, MEEUS M, MALFLIET A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(2): 229-237.
- [11] EMERSON N M, ZEIDAN F, LOBANOV O V, et al. Pain sensitivity is inversely related to regional grey matter density in the brain[J]. Pain, 2014, 155(3): 566-573.
- [12] SHAMJI M F, ALLEN K D, SO S, et al. Gait abnormalities and inflammatory cytokines in an autologous nucleus pulposus model of radiculopathy[J]. Spine, 2009, 34(7): 648-654.
- [13] CUNHA T M, VERRI W J, VIVANCOS G G, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice[J]. Braz J Med Biol Res, 2004, 37(3): 401-407.
- [14] HARGREAVES K, DUBNER R, BROWN F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. Pain, 1998, 32(1): 77-88.
- [15] MIXTER W J, BARR J S. Rupture of the lumbar intervertebral disk: an etiologic factor for so-called "sciatic" pain[J]. Ann Surg, 1934, 106(4): 777-787.
- [16] ALINI M, EISENSTEIN S M, ITO K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration? [J]. Eur Spine J, 2008, 17(1): 2-19.
- [17] SUN Z, ZHANG M, ZHAO X H, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(6): 1009-1014.
- [18] LIU Z H, SUN Z, WANG H Q, et al. FasL expression on human nucleus pulposus cells contributes to the immune privilege of intervertebral disc by interacting with immunocytes[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(8): 1053-1060.
- [19] SHAMASH S, REICHERT F, ROTSHENKER S, et al. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , and interleukin-1 β [J]. J Neurosci, 2002, 22(8): 3052-3060.
- [20] RISBUD M V, SHAPIRO I M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc-content[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(1): 44-56.
- [21] JIN L, BALIAN G, LI X. Animal models for disc degeneration-an update[J]. Histo Histopathol, 2018, 33(6): 543-554.
- [22] 李慧莹, 单志婧, 翟志超, 等. 腰椎间盘突出症动物模型的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 64-66.
- [23] LI H Y, SHAN Z J, QU Z C, et al. Research progress on animal models of lumbar disc herniation[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2015, 21(1): 64-66.
- [24] GOZARIU M, CADDEN S W, LE BARS D. Animal models of nociception[J]. Pharmacol Rev, 2001, 53: 597-652.
- [25] GREENSPAN J D, TAYLOR D. Thresholds for the perception of sharpness and mechanical pain[J]. Somatosens Mot Res, 1991, 8(2): 137-147.
- [26] ONTTONEN T, PERTOVAARA A. The mechanical antihyperalgesic effect of intrathecally administered MPV-2426, a novel alpha2 adrenoceptor agonist, in a rat model of postoperative pain [J]. Anesthesiology, 2000, 92: 1740-1745.
- [27] KAWAKAMI M, TAMAKI T, HAYASHI N. Mechanical compression of the lumb nerve root alters pain-related behaviors induced by the nucleus pulposus in the rat[J]. J Orthop Res, 2000, 18(2): 257-264.
- [28] LUCHTMANN M, STEINECKE Y, BAECKE S, et al. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90816.
- [29] 林惠敏. 小鼠次级运动皮层长程投射类神经元解剖学形态的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [30] LIN H M. Anatomical morphology of long-range projection neurons in the secondary motor cortex of mice [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018.
- [31] BISHOP J H, SHPANER M, KUBICKI A, et al. Structural network differences in chronic musculoskeletal pain: beyond fractional anisotropy[J]. Neuroimage, 2018, 11(15): 441-455.
- [32] KIM H, CHEN L, LIM G, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression[J]. Clin Invest, 2012, 122(8): 2940-2954.
- [33] JIA Z, TANG W, ZHAO D, et al. Volumetric abnormalities of the brain in a rat model of recurrent headache[J]. Mol Pain, 2018, 14(12): 1744-1752.

(编辑:谭斯允)