

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.008

前列地尔联合针灸对椎动脉型颈椎病家兔血液流变学、一氧化氮、血浆内皮素的影响*

田风¹,杨秀翠^{1△},张洁²

(1. 重庆市黔江中心医院,重庆 409000; 2. 四川省科学医学院·四川省人民医院 <东院> 中医科,四川 成都 610101)

摘要:目的 探讨前列地尔注射液联合针灸对椎动脉型颈椎病兔模型椎-基底动脉血液流变学及血清一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET)含量的影响。方法 选取健康成年雄性清洁级家兔80只,按随机数字表法分为空白模型组、模型组、针刀组、前列地尔组及联合组,各16只。除空白模型组外,其他各组均进行造模,并采用对应干预治疗。干预治疗4周后,对各组家兔进行经颅多普勒(TCD)检测,并比较家兔血流动力学、血液流变学改善情况,以及血清NO及血浆ET表达水平。结果 建模后,模型组、针刀组、前列地尔组及联合组左侧椎动脉速度、右侧椎动脉速度、基底动脉血流速度血液流变学指标、血清NO及血浆ET表达水平均优于空白模型组($P < 0.05$);治疗后,针刀组、前列地尔组及联合组以上指标均优于本组治疗前($P < 0.05$),联合组以上指标明显优于针刀组及前列地尔组($P < 0.05$),针刀组与前列地尔组比较无显著差异($P > 0.05$)。结论 前列地尔注射液联合针灸可改善椎动脉型颈椎异常家兔的血流动力学及血液流变学,且能有效改善血清NO及血浆ET的表达水平,增加脑供血状态。

关键词:前列地尔注射液;针灸;椎动脉型颈椎病模型;椎-基底动脉血液流变学;血清一氧化氮;血浆内皮素

中图分类号:R965;R2-031

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)03-0028-03

Effects of Alprostadil Combined with Acupuncture on Hemorheology, NO and ET in Rabbits with VACS

TIAN Feng¹, YANG Xiucui¹, ZHANG Jie²

(1. Qianjiang Central Hospital, Chongqing, China 409000; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital < East Hospital >, Chengdu, Sichuan, China 610101)

Abstract: Objective To investigate the effects of alprostadil injection combined with acupuncture on vertebrobasilar hemorheology and serum nitric oxide (NO) and plasma endothelin (ET) levels in rabbit model of vertebro-arterial cervical spondylosis (VACS). **Methods** Eighty healthy adult male clean rabbits were selected and divided into the blank model group, model group, acupuncture group, alprostadil group, and combined group according to the random number table method, 16 rabbits in each group. Except for the blank model group, the four other groups were modeled and treated with corresponding interventions. After 4 weeks of intervention, the rabbits underwent transcranial Doppler (TCD) detection, and the improvements of hemodynamics and hemorheology, serum NO expression level and plasma ET expression level were compared. **Results** After modelled, the hemorheological indexes such as the left vertebral artery velocity, right vertebral artery velocity and basilar artery blood flow velocity, as well as the expression levels of serum NO and serum ET in the model group, acupuncture group, alprostadil group, combined group were significantly better than those in the blank model group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes and levels in the acupuncture group, alprostadil group, and combined group were significantly better than before treatment ($P < 0.05$); the improvements in the combined group were better than those in the acupuncture group and alprostadil group ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference between the acupuncture group and alprostadil group ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of alprostadil with acupuncture can improve the hemodynamics and hemorheology in abnormal VACS in rabbits, effectively improve the expression levels of serum NO and plasma ET and increase the state of blood supply to the brain.

Key words: alprostadil injection; acupuncture; vertebro-arterial cervical spondylosis model; vertebrobasilar hemorheology; serum nitric oxide; serum endothelin

颈椎病是因颈椎间盘发生退行性病变,颈椎骨质增生及颈椎损伤等原因引起脊柱平衡失调,对生物机体颈神经根、椎动脉、脊髓、交感神经造成刺激或压迫而造成的综合征^[1]。颈椎病包括颈型颈椎病、神经根型颈椎病及椎动脉型颈椎病等,以颈部疼痛僵硬、头痛及头晕等症状为主要临床症状,多发于中老年人^[2]。随着现代生

活方式的不断改变,颈椎病的发生率逐渐升高,发病人群呈现低龄化趋势^[3]。针刀治疗是在中医针灸基础上采用西医手术刀的切割松解作用的一种临床新兴治疗手段。本研究选取家兔进行造模,分析前列地尔注射液联合针灸对椎动脉型颈椎病兔模型椎-基底动脉血液流变学及血清一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET)含量的

*基金项目:四川省卫生厅科研项目[120036]。

第一作者:田风,男,土家族,大学本科,副主任中医师,主要从事慢性疼痛的针灸推拿治疗工作,(电子信箱)308778825@qq.com。

△通信作者:杨秀翠,女,土家族,大学本科,副主任中医师,研究方向为针灸学,(电子信箱)2371054518@qq.com。

影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试剂

动物:选取健康成年雄性清洁级家兔 80 只,体质量(2.95 ± 0.45)kg,年龄(5.95 ± 0.44)岁,由南华大学医学院实验动物中心提供,动物合格证号为 04063。本研究方案经四川省科学医学院动物委员会批准,符合美国国立卫生研究院动物使用和护理指南。

仪器:针刀(北京卓越华友医疗器械公司,规格为 4 号);ACUSON X300PE 型彩色多普勒超声仪(德国西门子公司)。

试剂:脱毛剂(南京亿迅生物科技有限公司,规格为 10 mL);前列地尔注射液(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字 H20100179,规格为每支 2 mL:10 μg);硝酸还原酶法试剂盒(南京建成生物工程研究所);放射免疫试剂盒(北京普尔伟业生物科技有限公司)。

1.2 方法

按随机数字表法将家兔分为空白模型组、模型组、针刀组、前列地尔组及联合组,各 16 只。均于实验开始前于四川省科学医学院动物饲养室内适应环境 1 周,饲养室温度不超过 25 ℃,相对湿度保持在 55% 左右,12 h 亮黑循环(6:00 ~ 18:00 为照明时间),分笼放置,其笼应确保实验兔能自由活动,并对动物房进行常规紫外照射消毒,确保充足饲料及饮水,并定期清理粪便。

除空白模型组外,其他 4 组均进行造模,采用《注射硬化剂制作家兔椎动脉型颈椎病动物模型》^[4]中造模方法。于各组家兔左侧颈椎 C₃ ~ C₅ 横突侧面注射硬化剂消痔灵注射液 10 mL 进行造模,于第 2,4 周重复注射,导致家兔椎动脉周围形成无菌性炎症及瘢痕组织,进而造成其椎动脉受压的动物模型。

模型组家兔造模结束后进行常规饲养,不采取干预治疗。针刀组家兔造模结束后采取针刀干预治疗(第 1 步为定点,将实验兔固定于治疗台上,采用脱毛剂脱去颈部皮毛,暴露实验兔皮肤,触诊颈部,寻找颈部棘突两侧肌肉的硬结及条索状物,无明显阳性反应的实验兔可选取 C₃ ~ C₆ 棘突旁开 1.5 cm 处,并于两侧分别选取 3

个治疗点,采用龙胆紫记号笔进行标记与常规消毒;第 2 步为定向,让针刀刃口与实验兔肌纤维走向平行,将刃口置治疗点上;第 3 步为加压分离,实验兔定位准确后,将针刀抵于皮肤上稍加压力使进针点形成凹陷;第 4 步为刺入,刺破实验兔皮肤,在病变部位小幅度切割 3 次后出针,出针后采用干棉球进行按压针孔。7 d 1 次,共干预 4 次。前列地尔组家兔造模结束后,采用前列地尔注射液进行干预治疗,对实验兔采用前列地尔注射液 10 μg,加入 10 mL 0.9% 氯化钠注射液,1 次/天,疗程为 4 周。联合组家兔造模结束后采用前列地尔注射液联合针刀进行干预治疗,具体操作同针刀组与前列地尔组。

1.3 观察指标

对 5 组实验兔均匀涂上介质,采用彩色多普勒超声进行检测,探头对准实验兔颈椎侧面测定两侧椎动脉血流,频率为 10 MHz,与椎动脉血液流向呈 30° ~ 40°,聚焦深度 40 ~ 60 mm;探头对枕外隆突后方枕窗测定实验兔基底动脉血流,频率为 2 MHz,与基底动脉血流呈 30°,聚焦深度 70 ~ 80 mm;检查者于实验兔右侧将探头置其动脉对应位置,检测并记录相关指标。抽取 4 组实验兔空腹静脉血,采用全自动血液流变仪检测血液黏度、全血黏度(低切、中切、高切)及红细胞聚集指数。分别于治疗前后抽取实验兔耳缘清晨空腹静脉血,加二钠溶液混匀后离心,采用硝酸还原酶法试剂盒检验血清 NO,采用放射免疫试剂盒检验血浆 ET,操作均按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行正态性和方差齐性检验,组间采用单因素方差分析,两两比较采用 snk - q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 和表 2。

3 讨论

椎动脉颈椎病的病因及病机目前尚不明确,既往研究表明,可能由 1 种或多种因素共同作用导致^[4-5]。祖国医学认为,椎动脉颈椎病发病原因有 2 个方面:一是肝脾肾

表 1 各组家兔左、右椎动脉血流及基底动脉血流的变化比较($\bar{X} \pm s$, cm/s, n = 16)

组别	左椎动脉血流		右椎动脉血流		基底动脉血流	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空白模型组	27.85 ± 3.79	27.35 ± 3.67	26.41 ± 3.25	26.45 ± 3.31	40.23 ± 4.22	40.31 ± 4.31
模型组	17.28 ± 3.82 ^①	17.29 ± 3.88	17.45 ± 5.62 ^①	17.39 ± 4.94	22.94 ± 5.22 ^①	23.00 ± 5.12
针刀组	17.34 ± 3.75 ^①	22.03 ± 3.66 ^{②③}	17.35 ± 4.22 ^①	21.33 ± 3.85 ^{②③}	22.88 ± 5.25 ^①	30.55 ± 4.23 ^{②③}
前列地尔组	17.85 ± 3.79 ^①	21.85 ± 3.76 ^{②③}	17.44 ± 3.95 ^①	20.25 ± 4.33 ^{②③}	22.92 ± 5.25 ^①	31.22 ± 4.52 ^{②③}
联合组	17.41 ± 3.64 ^①	26.33 ± 3.72 ^②	17.52 ± 3.53 ^①	24.93 ± 3.27 ^②	23.22 ± 5.05 ^①	39.11 ± 3.25 ^②

注:与空白模型组相比,^① $P < 0.05$;与本组治疗前相比,^② $P < 0.05$;与联合组治疗后相比,^③ $P < 0.05$ 。下表同。

表2 各组家兔不同时间各项检测指标比较($\bar{X} \pm s, n = 16$)

组别	时间	血液流变学(cm/s)					血清 NO($\mu\text{mol/L}$)	血浆 ET(pg/mL)
		全血黏度(低切)	全血黏度(中切)	全血黏度(高切)	血浆黏度	红细胞聚集指数		
空白模型组	治疗前	35.61 ± 3.51	22.31 ± 2.51	18.21 ± 1.31	4.14 ± 0.19	9.61 ± 1.29	100.49 ± 17.22	50.22 ± 8.25
	治疗后	35.59 ± 3.48	22.29 ± 2.48	18.19 ± 1.33	4.16 ± 0.21	9.59 ± 1.31	100.55 ± 17.14	50.25 ± 8.15
模型组	治疗前	25.55 ± 3.52 ^①	12.35 ± 2.46 ^①	8.25 ± 1.25 ^①	2.21 ± 0.19 ^①	7.39 ± 1.33 ^①	65.66 ± 18.14 ^①	72.51 ± 8.22 ^①
	治疗后	25.33 ± 3.49	12.24 ± 2.44	8.31 ± 1.31	2.19 ± 0.21	7.41 ± 1.41	65.59 ± 18.24	72.44 ± 8.14
针刀组	治疗前	25.61 ± 3.49 ^①	12.33 ± 2.52 ^①	8.22 ± 1.29 ^①	2.18 ± 0.21 ^①	7.41 ± 1.29 ^①	65.69 ± 18.07 ^①	72.55 ± 8.12 ^①
	治疗后	22.42 ± 3.58 ^{②③}	9.41 ± 2.31 ^{②③}	7.19 ± 1.31 ^{②③}	1.98 ± 0.15 ^{②③}	6.69 ± 1.33 ^{②③}	85.27 ± 17.23 ^{②③}	63.75 ± 8.05 ^{②③}
前列地尔组	治疗前	25.64 ± 3.44 ^①	12.29 ± 2.49 ^①	8.20 ± 1.32 ^①	2.19 ± 0.22 ^①	7.42 ± 1.31 ^①	65.33 ± 18.82 ^①	72.42 ± 8.32 ^①
	治疗后	22.34 ± 3.64 ^{②③}	9.34 ± 2.29 ^{②③}	7.22 ± 1.29 ^{②③}	1.99 ± 0.15 ^{②③}	6.66 ± 1.29 ^{②③}	86.31 ± 19.03 ^{②③}	63.25 ± 8.11 ^{②③}
联合组	治疗前	25.59 ± 3.39 ^①	12.28 ± 2.55 ^①	8.18 ± 1.33 ^①	2.23 ± 0.19 ^①	7.39 ± 1.29 ^①	65.45 ± 18.35 ^①	72.45 ± 8.11 ^①
	治疗后	20.29 ± 3.54 ^②	8.22 ± 2.45 ^②	6.31 ± 1.29 ^②	1.94 ± 0.21 ^②	5.92 ± 1.31 ^②	100.61 ± 17.11 ^②	49.95 ± 8.31 ^②

脏腑亏虚,生物机体气血生化不足,不能濡养其筋骨,不荣则痛;二是生物机体气滞、血瘀及痰湿痹阻经络,不通则痛。现代医学认为,椎动脉颈椎病发病原因考虑与年龄、性别、生活习惯及职业等因素具有相关性^[6-8]。

颈椎病患者通常存在不同程度的颈动脉狭窄、压迫及痉挛、血液流变学改变,造成生物机体血液循环障碍,而血液循环障碍会进一步加重生物机体的临床症状,且不同程度的疼痛会导致生物机体的椎动脉交感神经敏感性进一步增加,进而导致其血流动力学紊乱,病情加重形成血液循环障碍。针刀治疗能缓解生物机体的肌肉痉挛,增加局部血液循环,通过调节颈椎小关节紊乱,具有活血化瘀、疏通经络的效果^[9]。前列地尔注射液具有抑制血小板聚集,改善红细胞膜功能、血液流变学、血管内皮功能等作用,抑制氧化物质生成、降低血液黏滞度^[12-31]。

本研究结果显示,针刀组、前列地尔组及联合组对椎动脉型颈椎病兔模型椎动脉血液流变学均有一定疗效,其中联合组疗效较好,提示前列地尔注射液联合针灸能有效改善椎动脉型颈椎病兔模型的血液流变学。

LUO 等^[10]研究显示,椎动脉型颈椎病患者血清 NO 及血浆 ET 表达水平与其病情存在一定相关性。本研究结果显示,针刀组、前列地尔组及联合组实验兔血清 NO 含量均有不同程度升高及血浆 ET 含量有不同程度降低。可见,3 种不同治疗方案均能有效降低血浆 ET 含量,收缩血管,升高血清 NO 含量,舒张椎动脉型颈椎病实验兔血管,从而增加实验兔颈部的血流量,达到改善椎-基底动脉的供血、增加脑部供血及缓解眩晕症状的目的。

综上所述,前列地尔注射液联合针灸能有效提高椎动脉型颈椎病兔模型椎-基底动脉血流速度,且能有效改善血清 NO 及血浆 ET 的表达水平。

参考文献:

[1] NISHIKAWA H, MIYA F, KITANO Y, et al. Positional Occlusion

of Vertebral Artery Due to Cervical Spondylosis as Rare Cause of Wake-up Stroke: Report of 2 Cases[J]. World Neurosurgery, 2017, 98(3): 877-879.

[2] 杨璐, 刘同生, 吴大斌. 丹参酮 II_A 磺酸钠联合前列地尔对椎动脉型颈椎病血液流变学及血清炎症因子的影响[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(2): 236-238.

[3] 闫茹玉, 刘青敏, 孙秋月. 大株红景天联合前列地尔治疗后循环缺血疗效及对相关指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(8): 830-832.

[4] 朱明双, 郑重, 黄勇, 等. 注射硬化剂法制作家兔椎动脉型颈椎病动物模型[J]. 中医正骨, 2000, 12(12): 11-13.

[5] DUDLIS, ENNS-BRAY W, PAUCHARD Y, et al. Larger vertebral endplate concavities cause higher failure load and work at failure under high-rate impact loading of rabbit spinal explants[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2018, 80(5): 104.

[6] LEE JS, DONG WS, SU HL, et al. The Predictable Factors of the Postoperative Kyphotic Change of Sagittal Alignment of the Cervical Spine after the Laminoplasty[J]. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2017, 60(5): 577-583.

[7] GUI XH, MA CY, TANG L, et al. Efficacy of Modified Acupuncture Method at Renying (ST 9) for Patients with Cervical Spondylosis of Vertebral Artery Type and Its Impact on Velocity of Cervical Blood Flow[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2017, 42(2): 163-167.

[8] 姜蓉, 赵凯. 前列地尔联合牵引治疗椎动脉型颈椎病的疗效观察[J]. 中国康复, 2017, 32(4): 311-312.

[9] 程伟宁, 李小林, 黄龙虎, 等. 疏通注射液联合前列地尔治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2804-2807.

[10] LUO X, PENG W, ZHE L, et al. Evaluation of a granulated formula for the nerve root type and vertebral artery type of cervical spondylosis: a multicenter, single-blind, randomized, controlled, phase III clinical trial[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 37(2): 193-200.

(收稿日期: 2019-07-06)