

成海燕,杨琛,何燕,等. 神经根型颈椎病动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 91-97.

Cheng HY, Yang C, He Y, et al. Advances in animal models of cervical spondylotic radiculopathy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1): 91-97.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.01.011

神经根型颈椎病动物模型研究进展

成海燕¹,杨琛²,何燕¹,段利冬¹,徐霞^{2*}

(1. 甘肃中医药大学护理学院,兰州 730030;2. 甘肃省中医院,兰州 730050)

【摘要】 神经根型颈椎病(cervical spondylotic radiculopathy,CSR)是由颈椎小关节紊乱或颈椎间盘退行性改变而压迫神经根的一种疾病,典型症状表现为神经根支配区的颈肩部和上肢放射痛或麻木,严重影响着患者的生活质量。为深入研究该疾病病因病机、发展过程、健康防护和药物治疗等,正确地选择和建立符合疾病临床特征的动物模型是解决问题至关重要的环节之一。本文查询国内外相关文献报道,将 CSR 动物模型的制备归纳总结为单纯压迫模型(血管钳钳夹法、丝线结扎法、L 形钢柱压迫法、硅胶片压迫法、自体骨压迫法、尼龙鱼线压迫法)、联合刺激模型(钳夹法联合铬制肠线压迫法、福尔马林定量滤纸刺激法、药物介导联合动静失衡法)和无创性干预模型(低头屈曲固定法)三类。将 CSR 动物模型制备进行总结概述,分析其特点和优劣势,以期为临床前研究选择适宜的动物模型和探索理想模型提供重要参考依据。

【关键词】 神经根型颈椎病;动物模型;颈椎病;实验动物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 01-0091-07

Advances in animal models of cervical spondylotic radiculopathy

CHENG Haiyan¹, YANG Chen², HE Yan¹, DUAN Lidong¹, XU Xia^{2*}

(1. Nursing College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China. 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050)

Corresponding author: XU Xia. E-mail: 540713843@qq.com

【Abstract】 Cervical spondylotic radiculopathy (CSR) is a disease caused by cervical facet joint disorder or cervical disc degeneration, which compresses nerve roots. CSR is characterized by radiating pain or numbness in the cervical shoulder and upper limbs innervated by nerve roots and severely affects patients' quality of life. To further study the etiology, pathogenesis, developmental process, prevention, and drug treatment of the disease, the correct selection and establishment of animal models in line with the clinical characteristics of the disease are crucial. In the writing of this paper, relevant literature reports from China and abroad were consulted. The preparation of CSR animal models is summarized to include simple compression models (vascular forceps clamping method, wire ligation method, L-shaped steel column compression method, silica gel compression method, autologous bone compression method, and nylon fishing line compression method), combined stimulation models (clamping method and chrome intestinal wire compression method, formalin quantitative filter paper stimulation method, and drug-mediated and kinetic imbalance method), and a non-surgical intervention model (low head flexion fixation method). The preparation of CSR animal models is summarized, and their characteristics, advantages, and disadvantages are analyzed to provide an important reference for those selecting appropriate animal models for preclinical research.

【Keywords】 cervical spondylotic radiculopathy; animal model; cervical spondylosis; experimental animal

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目] 国家自然科学基金(81960916)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81960916).

[作者简介] 成海燕(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医护理研究。Email:754679814@qq.com

[通信作者] 徐霞,女,硕士,副主任护师,研究生导师,研究方向:中医护理和循证护理的研究。Email:540713843@qq.com

神经根型颈椎病 (cervical spondylotic radiculopathy, CSR) 是颈椎间盘退行性病变和小关节紊乱导致出现骨赘增生、韧带钙化等病理改变,可直接或间接刺激神经根,使受累神经根支配区出现颈肩部钝痛、放射痛或麻木等异常感觉,后期主要表现为上肢肌力减退、活动受限和功能改变等^[1-3]。颈椎病的发病率在我国高达 17.6%,其中 CSR 是最常见的类型,约占 60% ~ 70%^[4]。CSR 存在发病率高、治愈率低、复发率高、低龄化等问题,严重影响患者的生活质量并带来沉重的经济负担^[5]。鉴于此,了解 CSR 的病因及发病机制,探寻诊疗方法,对于预防和治疗 CSR 具有重要的临床意

义。疾病动物模型是研究人类疾病病理机理、疾病诊治、药物疗效和健康防护不可或缺的部分^[6],建立理想的动物模型需尽可能满足与人类疾病比较的“三性”特征,即发病机制同源性、行为表象一致性和药物治疗预见性^[7]。

目前文献报道的 CSR 动物模型各具特点,本文根据 CSR 的发病机制和动物模型制备特点,将现有 CSR 动物模型分析归纳为单纯压迫模型、联合刺激模型和无创性干预模型(见图 1),并将模型制备方法进行详尽描述,以期临床前研究选择适宜的动物模型和探索理想模型提供重要参考依据。

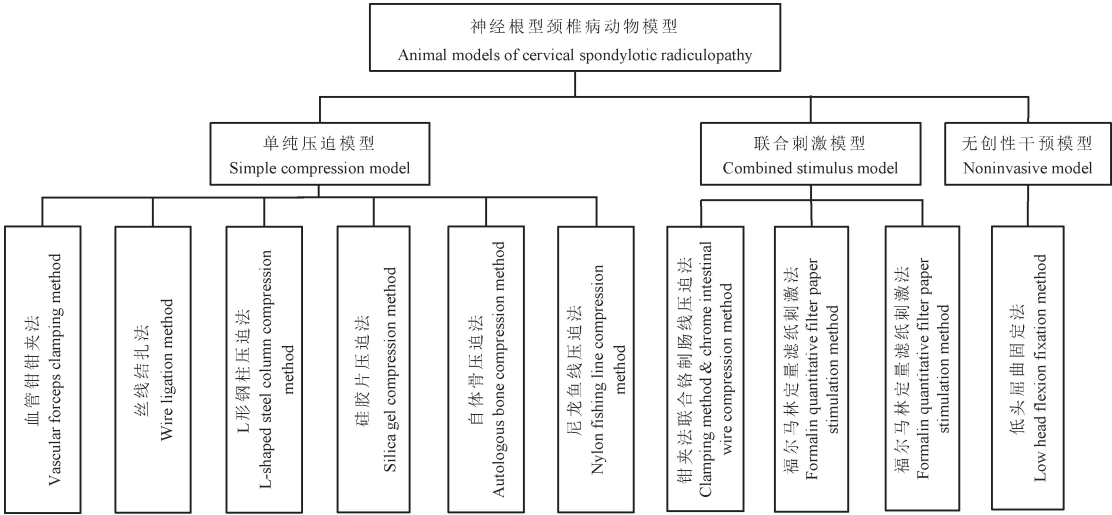


图 1 常见神经根型颈椎病动物模型的造模方法
Figure 1 Modeling methods of common animal models of CSR

1 单纯压迫模型

1.1 血管钳钳夹法

Hubbard 等^[8]研究描述了一种暂时性颈神经根压迫的大鼠模型,将大鼠俯卧位,从颅底至 T2 棘突处纵行切开皮肤,逐层分离肌肉和韧带以暴露右侧 C6-C7 椎板,切除其半椎板和部分小关节,暴露 C7 神经根,用微血管钳钳夹 15 min 后取出,研究结果显示,大鼠双侧前肢持续 7 d 出现痛觉超敏反应,脊髓胶质细胞激活增加可能与行为敏感性有关,并可能调节颈神经根性疼痛。为研究施加压迫的负荷和持续时间对大鼠的影响,Guarino 等^[9]通过给大鼠神经根施加不同的压力负荷(10 gf 和 60 gf)和压迫时间(3 min 和 10 min)进行实验,结果显示负荷曲线、机械性痛觉反应和星形胶质细胞激活均对压迫时间敏感,但对压迫的负荷不敏感,因此操作中对

压迫时间的掌控是影响造模成功与否的关键因素之一。CSR 的临床病理改变是一个慢性持续过程,这与此模型瞬时压迫所造成的损伤存在差异。综上该模型具有造模周期短、可重复性强、经济成本低等优势,国外有较多的文献报道中用血管钳钳夹法造模^[10-11]。

在国内的文献报道中也有相似的钳夹法造模,具体方法:选用雄性 Wistar 大鼠,暴露臂丛神经根,采用前端带有软塑料套的眼科显微止血钳各钳夹 C4-T1 神经根 1 次,扣紧 1 扣,持续约 30 s。梅荣军等^[12]采用此种方法从颈后、颈前锁骨上、颈前锁骨下三种不同的手术入路造模,根据造模过程中的难易程度和观察大鼠的成活率和形态改变,得出颈前锁骨下入路操作简单、用时短、损伤相对较小、科学合理,符合 CSR 实验研究需要。但该模型压迫臂丛神经根,这与临床 CSR 病变最常受累的是 C6-C7 神

经根存在差异,因此适用范围较小。

1.2 丝线结扎法

该模型参照 Dominguez 等^[13]制备腰椎神经受损动物模型而建立颈神经根持续压迫损伤模型,具体方法:在 SD 大鼠项部正中中线行纵行切口,分离软组织充分暴露右侧 C6-C7 椎骨,并钳除其半椎板,暴露 C7 神经根,然后用 6-0 丝线紧密结扎背根神经节远端的 C7 神经根,术后大鼠前爪出现退缩、舔舐或痉挛表现^[14]。由于颈椎比腰椎更接近大脑,施加相同损伤造成的影响有差异或者会引起更严重的反应,因此不能简单地将腰椎神经根受损的模型应用于颈椎^[15]。另外,人为结扎丝线存在松紧不一的问题,很难确保复制模型的损伤程度保持一致。

1.3 尼龙鱼线压迫法

尼龙鱼线压迫法是国内 CSR 保守治疗研究中常应用的一种模型^[16-18]。窦夏睿等^[19]将 Wistar 大鼠俯卧位,从 T2 向上沿项部正中中线做 3 cm 左右切口,逐层钝性分离组织和肌群至 C6-T2 左侧椎弓充分暴露,清除术野韧带组织,钳开 C7 左侧椎弓暴露脊髓,然后沿脊髓纵轴在 C7-T1 神经根腋下放置 1 根用酒精和多聚赖氨酸浸泡过的长 1.5 cm、直径 0.5 mm 尼龙鱼线。造模后大鼠感觉神经系统功能受到影响,出现痛觉过敏和诱发电位传导时间延长现象,病理检查显示胶质细胞激活增生、炎性物质释放导致雪旺细胞增生等异常状态。动物死亡率 1 周之内在 5% 以内,1 月之内在 20% 以内。该模型的优点在于操作简单、成模迅速、死亡率低、行为学异常改变突出等。用多聚赖氨酸浸泡过的尼龙鱼线增强对组织的粘附性,有效控制鱼线移位错位现象。但由于单根鱼线的卡压损伤较轻,而大鼠自我修复能力较快,因此只适用于 CSR 急性期。为克服该模型卡压较轻的局限性,谢炜等^[20]对此进行改良,以两根长 8 mm、直径 0.55 mm 的尼龙鱼线压迫神经根,两根鱼线部分重合一定程度加重损伤,这一方法值得推广应用。

1.4 L 形不锈钢柱压迫法

在实际生活中 97.5% 的 CSR 患者受到神经根性疼痛 (cervical radiculopathic pain, CRP) 的困扰,比运动功能障碍更常见,极难治疗^[21]。研究发现,神经根和背根神经节同时压迫才会导致 CRP^[22],而血管钳瞬时钳夹、鱼线压迫、丝线结扎等模型可能无法反映临床颈部背根神经节或神经根慢性压迫引起的 CRP 的病理过程^[23]。Liu 等^[24]描述一种稳定

机械压迫背根神经节的 CSR 模型,沿着 SD 大鼠的颈椎左侧切开皮肤,分离肌肉组织,清晰暴露左侧 C6-C7 椎骨和 C7-T1 椎间孔,用 L 形不锈钢柱 (角度 60°, 长 3 mm, 直径 0.63 mm) 插入 C6-C7 和 C7-T1 椎间孔内,以 90° 角向背侧中线的头侧方向稳定压迫背根神经节。大鼠前爪表现出强烈的机械超敏反应、热痛觉过敏和自发痛行为,背根节的胞体释放大量的神经递质炎症因子,提示成功建立 CSR 动物模型。该模型的优势是反映临床颈部背根节或神经根慢性压迫所引起的 CRP 的病理生理过程。

1.5 硅胶片压迫法

椎间盘具有较大弹性和韧性的特点,具有缓冲震动作用,而用鱼线、丝线、钢柱等材料制作神经根压迫模型并不能完全模拟出颈椎间盘这一特性,因此有研究者将硅胶片应用于 CSR 模型制备,具体方法以大鼠的 C7 棘突为标志,沿项部正中中线向上行 4 cm 左右切口,切开皮下组织钝性分离各层肌肉,暴露左侧 C6 椎板,咬除其椎板和部分关节突,充分暴露神经根,将特制的硅胶片置于左侧 C6 神经根与硬膜囊交界处的位置,造成背根节神经压迫^[25-26]。通过光学显微镜、透射电镜、HRP (辣根过氧化物酶) 标记、ELISA (酶联免疫吸附测定) 法及 TUNEL (原位末端标记) 法等观察结果发现神经根压迫损伤后出现一系列病理改变。该模型所用的硅胶片压迫物具有一定的弹性、韧性、组织相容性、免疫反应小且价格低廉等优点。

1.6 自体骨压迫法

实验动物模型制备应尽可能地模拟临床疾病的发生发展过程,而以上压迫模型用植入异物材料模拟自体组织压迫,产生混杂因素,存在一定局限性。若采用自体骨压迫,有效解决排异性,更接近临床病变特征。杨大志等^[27]建立一种自身骨性增生造成神经根慢性嵌压损伤的动物模型,其方法:选择家猫为造模对象,在下颈段做后正中纵行切口,分离皮下肌肉和韧带组织,显露右侧 C7 和 C8 神经根及其椎间孔内口,用牙髓钻破坏椎间孔周围骨皮质后,将咬除的棘突剪成 3 mm×10 mm 骨条并对折呈“V”形骨块,直视下从椎间孔内口向外,沿骨壁嵌于神经根通道内及侧隐窝后方。造模后影像学检测显示椎间孔均有不同程度狭窄,造成神经根管狭窄模型。观察发现家猫神经功能障碍有逐渐加重的现象,说明对神经根可产生持续性压迫作用,因此成功建立神经根慢性病理损伤模型。该模

型优势在于采用自体骨压迫模拟疾病渐进的病理改变过程,更接近于临床病变,但对手术的精细度要求较高,增加了操作的难度系数,更适用于像猫、狗等体型较大的实验动物,从经济性考虑成本较高。

2 联合刺激模型

2.1 钳夹法联合铬制羊肠线压迫法

该模型的制备方法是在 Hubbard 等^[8]微血管夹瞬时压迫的基础上改进,在暴露大鼠右侧 C7 神经根后,除了用微血管钳对其加压 15 min,还在神经根上额外放置 4 条 3-0 铬制羊肠线,模拟出微血管钳单纯机械压迫和铬制羊肠线化学刺激的双重作用。Rothman 等^[28]对大鼠 C7 神经根分别进行微血管钳压迫、铬制羊肠线刺激和两者联合干预,使用 GFAP (胶质纤维酸性蛋白) 和 OX-42 (小胶质细胞特异性标记物) 作为星形胶质细胞和小胶质细胞的标记物,通过免疫组织化学方法评估机械性异常疼痛,并检测脊髓组织中的胶质细胞反应性。结果显示,联合干预产生持续的双侧超敏反应、持续的同侧脊髓星形胶质细胞激活和迟发性双侧脊髓小胶质细胞激活。联合干预的效果不仅优于单一干预,且更加接近疾病发病机制。

2.2 福尔马林定量滤纸刺激法

炎症反应的介导在神经根症状的发生发展中具有重要的意义^[29],该模型通过物理化学双重刺激模拟 CSR 急性期的病理表现,明确反映颈神经根炎症因子的变化过程。具体方法为:以 SD 大鼠 T2 棘突为标志,以 C7 为中心,沿棘突纵行切开皮肤,分离皮下组织暴露 C6-C7 左侧椎板,逐渐剔除椎板至完全暴露 C6-C7 神经根,再将浸有福尔马林的定量滤纸片放至 C6-C7 神经根腋下。病理学观察到模型组大鼠与假手术组相比 SP (P 物质)、PGE₂ (前列腺素 E₂)、TXB₂ (血栓素 B₂) 和 6-酮-PGF1 α (6-酮前列腺素 F1 α) 的含量均具有显著性差异^[30]。该模型的特点是滤纸不易吸收,可进行持续的压迫,具有操作简单、造模周期短、可重复性强等优势。

2.3 药物介导联合动静失衡法

CSR 最常见的原因是颈椎骨性关节炎导致椎间孔变窄和椎间盘退行性改变^[31]。Butler 等^[32]认为关节突关节炎和椎间盘退变存在一定的相关性。基于此金哲峰等^[33]采用药物介导联合动静失衡法构建 CSR 动物模型。具体方法:在 SD 大鼠项部正中行 4 cm 纵行切口,依次切开皮肤及皮下组织,显

露两侧的关节突关节,先用输液泵以 4 μ L/min 的速度将配制好的胶原蛋白酶 (10 U/ μ L) 缓慢注入 C5-C6、C6-C7 关节突关节,用 34 号钝圆针头每个关节注入 5 μ L。然后切断颈背部深肌群颈夹肌和头、颈、寰最长肌,完全切除颈髂肋肌与头半棘肌,再依次切断 C2-C7 棘上和棘间韧带。大鼠行为学出现异常变化,术后 2 个月影像学显示椎间隙变窄、骨赘形成、椎间孔变小等椎间盘退变表现,神经根中可见大量炎性细胞浸润,神经传导速度明显慢于对照组。已有研究表明,胶原蛋白酶可使构成关节软骨的网状支架遭到破坏,加速骨性关节炎病程^[34],金哲峰等首先假设 II 型胶原蛋白酶注入颈椎关节突关节可出现类骨性关节炎变化。再通过破坏大鼠颈背部伸肌群使后肌力减弱,屈肌群力相应增强,动物保持屈颈状态,模拟出因长期低头工作而诱发的椎间盘退变。该模型是由关节突关节炎和椎间盘退变因素复加构建而成,操作不直接刺激神经根,动物成活率高,注射药物定量规范,可重复性强。

3 无创性干预模型

颈椎病的发生与颈椎长期处于异常应力环境有关,上班族长期伏案工作和低头族不良的电子设备使用习惯等导致颈椎生理曲度改变且长时间处于受力失衡状态^[35-36]。根据这一特征研究者建立低头屈曲固定法动物模型,将家兔置于特制的固定架上,颈椎处于低头屈曲 45°,每天 5 h,结束后笼中自由饲养,两个月完成造模^[37]。杨开洋等^[38]用此法造模后观察肌电图 F 波传导速度较正常家兔的传导速度明显减慢,提示造模成功。该模型是以颈部力学失衡和机械性压迫为病理基础建模,余家阔等^[39]应用家兔低头的姿势来改变其颈部的正常应力应变分布,观察对颈椎组织结构的影响,结果发现受应力应变的程度和作用时间不仅影响颈椎骨的形态学改变,而且使颈部软组织也发生相应改变。软组织的改变又使颈椎的应力应变异常而导致骨质增生,进而又刺激神经根等软组织,形成恶性循环。此模型避免了麻醉药物对动物的影响,具有操作技术简便和对动物损伤小等优势,但其病变的程度与干预的时间有关,相比直接刺激神经根的造模法,造模时间较长。

4 讨论

目前关于 CSR 发病机理有诸多不同的学说,认

同度较高的是机械压迫学说、化学性神经根炎学说和生物力学不稳学说。本文根据疾病的发病机制结合模型制备的方法流程,将现有 CSR 动物模型制备分为三类:单纯压迫模型、无创性干预模型和联合刺激模型。单纯压迫模型通过物理机械压迫使神经根受到压迫刺激,局部血管的渗透性增高和循环障碍,出现粘连、水肿、纤维化等病理改变^[40],导致动物出现神经根症状。无创性干预模型使颈伸肌群长期保持低头位而出现颈椎退行性改变,这与已证实的颈椎病好发因素长期低头工作相似^[41]。生物化学物质和神经肽类可直接激发疼痛和降低痛阈,在发生炎症时各种化学介质能诱使血管对蛋白质的通透性增加,组胺大量释放诱发根性疼痛^[42]。在联合刺激模型中利用物理方法结合化学方法直接刺激神经根亦或是药物联合动静失衡法间接刺激神经根,CSR 的发生发展是复杂多样的过程,采用多因素联合造模的方法,更贴合临床疾病的病理机制。其中福尔马林定量滤纸刺激法和钳夹联合铬制肠线压迫法都模拟物理压迫和化学刺激的双重影响,前者的机械压迫来源于定量滤纸对神经根产生压迫,而后者是微血管钳夹产生瞬时压迫,由于铬制羊肠线质量很小且极易被吸收,在与之接触时并没有产生直接的压迫,因此铬酸处理过的羊肠线只发挥化学刺激的作用,并且铬制羊肠线易被机体吸收,吸收后它所含的化学物质可使得大鼠产生与人类相似的炎性疼痛反应^[43]。相比于低头屈曲固定法借助外力使大鼠低头,药物介导联合动静失衡法中采用不可逆地过多破坏肌群的方法制备椎间盘退变模型对临床的指导意义较小,而自发性椎间盘退变模型与人类病理改变较为相似^[44],可借鉴创新。

CSR 实验动物模型在探讨疾病的病因或发病机制以及预防和改进治疗方法中发挥重要作用,尽管目前仍没有一种动物模型能完全呈现 CSR 的临床和病理特征,但可供选择的 CSR 模型种类较多且各具特点。研究者需结合实验设计,从模型制备的实用、技术、经济和周期等因素考量,选择适宜的动物模型。随着现代科学技术的发展,可将基因组学、蛋白质组学和转录组学等研究技术应用到模型的评价中增加模型的可信度^[45]。在未来的实验研究中,可借鉴前人模型研究的优势和劣势,应用新技术、新方法在原有的基础上改进或者进一步创新制作理想可行的 CSR 动物模型。

参 考 文 献 (References)

- [1] 刘迪, 郭辉, 于天源, 等. 于天源“四步六法”治疗神经根型颈椎病理论探析 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 901-904.
Liu D, Guo H, Yu TY, et al. Theoretical analysis of YU Tian-yuan's 'four steps and six methods' in treating cervical spondylotic radiculopathy [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(2): 901-904.
- [2] Sheng SR, Wang K, Nisar M, et al. A novel technique for cervical facet joint hyperplasia-spondylotic radiculopathy by laminar and lateral mass screw cofixations [J]. World Neurosurg, 2018, 110: e490-e495.
- [3] Chen C, Dubin R, Kim MC. Emerging trends and new developments in regenerative medicine: a scientometric update (2000-2014) [J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(9): 1295-1317.
- [4] Chen B, Zhang C, Zhang RP, et al. Acupotomy versus acupuncture for cervical spondylotic radiculopathy: protocol of a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e029052.
- [5] 陈伟健, 陈泽华, 吴佳涛, 等. 新型肌肉定量评估仪评估神经根型颈椎病患者两侧肩颈肌肉的性能失衡 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(3): 430-434.
Chen WJ, Chen ZH, Wu JT, et al. Imbalance of mechanical properties about bilateral shoulder and neck muscle in patients with cervical spondylotic radiculopathy using MyotonPRO [J]. Chin J Tis Eng Res, 2022, 26(3): 430-434.
- [6] 王辉昊, 詹红生. 颈椎病中医实验动物模型的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3335-3339.
Wang HH, Zhan HS. Research progress of animal models of cervical spondylosis in traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 37(6): 3335-3339.
- [7] 薛丽香, 张凤珠, 孙瑞娟, 等. 我国疾病动物模型的研究现状和展望 [J]. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(9): 851-861.
Xue LX, Zhang FZ, Sun RJ, et al. Research status and perspective of disease animal models in China [J]. Chin Sci: Life Sci, 2014, 44(9): 851-861.
- [8] Hubbard RD, Winkelstein BA. Transient cervical nerve root compression in the rat induces bilateral forepaw allodynia and spinal glial activation: mechanical factors in painful neck injuries [J]. Spine, 2005, 30(17): 1924-1932.
- [9] Guarino BB, Winkelstein BA. Transient nerve root compression load and duration differentially mediate behavioral sensitivity and associated spinal astrocyte activation and mGluR5 expression [J]. Neurosci, 2012, 209: 187-195.
- [10] Kartha S, Weisshaar CL, Philips BH, et al. Pre-treatment with meloxicam prevents the spinal inflammation and oxidative stress in DRG neurons that accompany painful cervical radiculopathy [J]. Neurosci, 2018, 15, 388: 393-404.
- [11] Quindlen-Hotek JC, Kartha S, Winkelstein BA. Immediate

- inhibition of spinal secretory phospholipase A2 prevents the pain and elevated spinal neuronal hyperexcitability and neuroimmune regulatory genes that develop with nerve root compression [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(15): 1084–1089.
- [12] 梅荣军, 高新, 武亮, 等. 推拿治疗神经根型颈椎病的动物模型研究 [J]. *中医药信息*, 2007, 24(5): 58–59, 4.
Mei RJ, Gao X, Wu L, et al. Research on animal models of cervical nerve root disease treated by massage [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2007, 24(5): 58–59, 4.
- [13] Dominguez E, Rivat C, Pommier B, et al. JAK/STAT3 pathway is activated in spinal cord microglia after peripheral nerve injury and contributes to neuropathic pain development in rat [J]. *J Neurochem*, 2008, 107(1): 50–60.
- [14] Zheng N, Liu X, Zhang R, et al. Jingshu Keli attenuates cervical spinal nerve ligation-induced allodynia in rats through inhibition of spinal microglia and Stat3 activation [J]. *Spine J*, 2018, 18(11): 2112–2118.
- [15] Winkelstein BA, Rutkowski MD, Weinstein JN, et al. Quantification of neural tissue injury in a rat radiculopathy model: comparison of local deformation, behavioral outcomes, and spinal cytokine mRNA for two surgeons [J]. *J Neurosci Methods*, 2001, 111(1): 49–57.
- [16] 李宏龙, 马培. 毫刃针配合美式整脊治疗神经根型颈椎病临床观察 [J]. *临床研究*, 2022, 30(8): 132–135.
Li HL, Ma P. Clinical observation of blade needle and American chiropractic in the cervicalspondylotic radiculopathy [J]. *Clin Res*, 2022, 30(8): 132–135.
- [17] 李强, 杜思邈, 李秋芬, 等. 芪麝丸对气虚血瘀神经根型颈椎病大鼠证型变化的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(4): 118–121.
Li Q, Du SM, Li QF, et al. Effect of Qishe pill on syndrome changes of cervical spondylosis of nerve root type in rats with qi deficiency and blood stasis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2013, 29(4): 118–121.
- [18] 林媛媛, 栗胜勇, 许铭杨, 等. 麦粒灸对神经根型颈椎病大鼠脊髓背角 Beclin-1/GRP78 表达的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42(5): 533–539.
Lin YY, Su SY, Xu YY, et al. Effect of wheat-grain moxibustion on the expression of Beclin-1/GRP78 in spinal dorsal horn in rats with cervical spondylotic radiculopathy [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2022, 42(5): 533–539.
- [19] 窦夏睿, 孙建宁, 王威, 等. 急性期神经根型颈椎病模型的建立 [J]. *北京中医药大学学报*, 2006, 29(5): 332–334, 343, 361.
Dou XR, Sun JN, Wang W, et al. Establishment of model of acute cervical spondylotic radiculopathy [J]. *J Beijing Univ Chin Med Univ*, 2006, 29(5): 332–334, 343, 361.
- [20] 谢炜, 赵伟宏, 于林, 等. 川芎提取物对神经根型颈椎病模型大鼠根性疼痛的保护作用研究 [J]. *广东药学院学报*, 2008, 24(5): 496–499.
Xie W, Zhao WH, Yu L, et al. Study on effects and mechanism of extract of *Rhizoma Chuanxiong* on radicular neuralgia in rats with cervical spondylotic radiculopathy [J]. *J Guangdong Coll Pharm*, 2008, 24(5): 496–499.
- [21] Schoenfeld AJ, George AA, Bader JO, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009 [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2012, 25(1): 17–22.
- [22] 孔微微. 小鼠 CCD 模型和颈椎神经根性病变模型建立及机制研究 [D]. 温州: 温州医学院; 2011.
Kong WW. Animal models of low back pain and cervical radiculopathy: chronic compression of dorsal root ganglia in lumbar region in genetic mice and in cervical region in rats [D]. Wenzhou: Wenzhou Medical College; 2011.
- [23] Liu DL, Wang X, Chu WG, et al. Chronic cervical radiculopathic pain is associated with increased excitability and hyperpolarization-activated current (I_h) in large-diameter dorsal root ganglion neurons [J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917707127.
- [24] Liu DL, Lu N, Han WJ, et al. Upregulation of I_h expressed in IB4-negative A δ nociceptive DRG neurons contributes to mechanical hypersensitivity associated with cervical radiculopathic pain [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16713.
- [25] Tang ZY, Shu B, Cui XJ, et al. Changes of cervical dorsal root ganglia induced by compression injury and decompression procedure: a novel rat model of cervical radiculoneuropathy [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(2): 289–295.
- [26] 唐占英, 周泉, 李晨光, 等. 大鼠颈神经背根节压迫性损伤模型的设计与建立 [A]. 第十六届全国中西医结合骨伤科学术研讨会论文汇编 [C]; 2008.
Tang ZY, Zhou Q, Li CG, et al. Design and establishment of compression injury model of cervical nerve dorsal root ganglion in rats [A]. *Proceedings 16th National Symposium Integrated Medicine Orthopedics and Traumatology* [C]; 2008.
- [27] 杨大志, 王坤正, 陈君长, 等. 神经根慢性嵌压损伤的动物模型建立 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2004, 14(5): 34–38, 67.
Yang DZ, Wang KZ, Chen JC, et al. The animal model of chronic compressive injury of spinal nerve roots [J]. *Chin J Spine Spinal Cord*, 2004, 14(5): 34–38, 67.
- [28] Rothman SM, Winkelstein BA. Chemical and mechanical nerve root insults induce differential behavioral sensitivity and glial activation that are enhanced in combination [J]. *Brain Res*, 2007, 1181: 30–43.
- [29] 卜寒梅, 王平, 杨光, 等. 神经根型颈椎病根性疼痛疗效评价方法研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(3): 380–384.
Bu HM, Wang P, Yang G, et al. Research progress on evaluation methods of curative effect of radicular pain in cervical spondylotic radiculopathy [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2021, 41(3): 380–384.
- [30] 张军, 孙树椿. 神经根型颈椎病(急性期)动物模型的建立 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2000, 8(1): 12–26.
Zhang J, Sun SC. A acute stage model of the nerve root cervical

- spondylosis [J]. Chin J Tradit Medicinal Traumatol Orthop, 2000, 8(1): 12-26.
- [31] Nguyen C, Sanchez K, Roren A, et al. Anatomical specificities of the degenerated cervical spine; a narrative review of clinical implications, with special focus on targeted spinal injections [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2016, 59(4): 276-281.
- [32] Butler D, Trafimow JH, Andersson GB, et al. Discs degenerate before facets [J]. Spine, 1990, 15(2): 111-113.
- [33] 金哲峰, 徐凡平, 朱立国, 等. 慢性神经根型颈椎病动物模型的建立 [J]. 天津中医药, 2015, 32(9): 558-562.
- Jin ZF, Xu FP, Zhu LG, et al. Establishment of chronic animal model of the nerve root cervical spondylosis [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2015, 32(9): 558-562.
- [34] Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits [J]. Osteoarthritis Cartilage, 1998, 6(3): 177-186.
- [35] 孙圆圆, 徐霞, 王亚洁, 等. 气血亏虚型神经根型颈椎病中医辨证施护疗效评价的 Meta 分析 [J]. 西部中医药, 2022, 35(5): 54-61.
- Sun YY, Xu X, Wang YJ, et al. Meta analysis of effects evaluation of TCM syndrome differentiation and nursing on cervical spondylotic radiculopathy of qi-blood deficiency pattern [J]. West J Tradit Chin Med, 2022, 35(5): 54-61.
- [36] 侯琳, 张若冰, 王詠. 颈肩推拿降低 II 型颈型颈椎病员工疼痛和抑郁水平 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(8): 1141-1144.
- Hou L, Zhang RB, Wang Y. Massage decreases pain and depression of employees with cervical spondylosis (type II) [J]. Basic Clin Med, 2018, 38(8): 1141-1144.
- [37] 应航, 陈立, 詹红生, 等. 实验性无创兔颈椎间盘退变模型的建立 [J]. 中国骨伤, 2004, 17(8): 466-470.
- Ying H, Chen L, Zhan HS, et al. Establishment of rabbits experimental model for cervical intervertebral disc degeneration [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2004, 17(8): 466-470.
- [38] 杨开洋, 席莉, 刘智斌. 角度牵引对神经根型颈椎病家兔肌电图 F 波传导速度影响的实验研究 [J]. 陕西中医, 2012, 33(10): 1425-1427.
- Yang KY, Xi L, Liu ZB. Experimental study on the effect of angle traction on F wave conduction velocity of electromyography in rabbits with cervical spondylotic radiculopathy [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2012, 33(10): 1425-1427.
- [39] 余家阔, 吴毅文, 汪发贵, 等. 实验性颈椎应力应变分布改变对颈椎组织结构的影响 [J]. 中华外科杂志, 1993, 31(8): 456-459.
- Yu JK, Wu YW, Wang FG, et al. Effect of experimental changes in stress and strain distribution of cervical spine on cervical tissue structure [J]. Chin J Surg, 1993, 31(8): 456-459.
- [40] Shedid D, Benzel EC. Cervical spondylosis anatomy: pathophysiology and biomechanics [J]. Neurosurgery, 2007, 60(1): S7-S13.
- [41] 王拥军, 施杞, 李家顺, 等. 大鼠退变颈椎间盘组织基因表达谱的研究 [J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(12): 1335-1338, 1393.
- Wang YJ, Shi Q, Li JS, et al. Gene expression pattern of cervical intervertebral disc degeneration in rats [J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2002, 23(12): 1335-1338, 1393.
- [42] Van Zundert J, Harney D, Joosten EAJ, et al. The role of the dorsal root ganglion in cervical radicular pain: diagnosis, pathophysiology, and rationale for treatment [J]. Reg Anesth Pain Med, 2006, 31(2): 152-167.
- [43] Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, et al. Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. Pain, 1993, 54(1): 57-69.
- [44] 颜昊, 贾永伟, 翟伟峰. 椎间盘退变动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 387-392.
- Yan H, Jia YW, Zhai WF. Advances in animal models of intervertebral disc degeneration [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 387-392.
- [45] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.
- Li L, Liu JX, Ren JG, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104-110.

[收稿日期] 2022-08-29