论著

文章编号:1000-5404(2013)07-0630-05

氯化钴后处理对新生鼠缺氧缺血性脑损伤学习记忆的作用

李文迪[1,2],钟 敏[3],刘友学[2],陈 洁[2],程 茜[1],李廷玉[1],代 英[1] [400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:儿童保健科[1],儿童营养研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重点实验室,重庆市(儿童发育重大疾病诊治与预防)国际科技合作基地[2],神经内科[3]]

[**摘要**] **目的** 探讨氯化钴(cobalt chloride, $CoCl_2$)后处理对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠空间学习记忆的作用。**方法** 生后7日龄SD大鼠66只,分为假手术组($n=16$)、缺氧缺血组(HI组,$n=18$)、$CoCl_2$即刻干预组(C1组,$n=14$)、$CoCl_2$术后1 d干预组(C2组,$n=18$)。Western blot检测术后1、2、7 d脑组织HIF-1α蛋白的表达。大鼠生后7周行水迷宫观察$CoCl_2$对大鼠空间学习记忆的影响。**结果** HI组和C1组HIF-1α蛋白在术后第1、2天增多,第7天则不能检测到HIF-1α蛋白。而C2组第7天仍能检测到HIF-1α蛋白表达。水迷宫实验显示C2组较HI组3~5 d时平均潜伏时间明显缩短,穿越原平台区域的时间增加,空间学习记忆能力部分恢复($P<0.05$)。**结论** 在新生鼠缺氧缺血性脑损伤时,$CoCl_2$促进HIF-1α蛋白的持续表达,术后1 d干预可有效恢复大鼠的空间学习记忆能力。

[**关键词**] 缺氧诱导因子;氯化钴;缺氧缺血性脑损伤;空间学习记忆
[**中图法分类号**] R338.64; R743.31; R914.3 [**文献标志码**] A

Cobalt chloride post-conditioning improves spatial working memory in rats of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Li Wendi[1,2], Zhong Min[3], Liu Youxue[2], Chen Jie[2], Cheng Qian[1], Li Tingyu[1], Dai Ying[1] ([1]Department of Primary Child Healthcare, [2]Children's Nutritional Research Center, Key Laboratory of Developmental Diseases in Childhood of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorder, [3]Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of cobalt chloride ($CoCl_2$) post-conditioning on the spatial working memory in neonatal rats with hypoxic-ischemic induced brain damage (HIBD). **Methods** Sixty-six SD rats aged 7 d were randomly divided into sham operation group (N, $n=16$), hypoxia-ischemia group (HI, $n=18$), $CoCl_2$ administration immediately after surgery group (C1, $n=14$) and $CoCl_2$ administration 1 d after surgery group (C2, $n=18$). The left common carotid artery of rats were ligated after anesthesia followed by hypoxia. In the sham control group, the left common carotid artery was exposed but was not ligated or exposed to hypoxia. The brain tissues were harvested from the pups in each group at 1, 2 and 7 d after ligation. HIF-1α expression was detected by Western blot analysis. At age of 7 weeks, pups of each group were trained to do the Morris water maze test to evaluate their spatial learning and memory abilities. **Results** HIF-1α expression was up-regulated in HI, C1 and C2 groups at post operation days 1 and 2, then decreased, and even not detectable in the former 2 groups at postoperative day 7, but detectable in C2 group. Morris water maze training revealed that the rats in C2 group had significantly shortened average latency time at 3 to 5 d, and improved long-term reference memory compared with that in HI group ($P<0.05$). **Conclusion** $CoCl_2$ improves and maintains the expression of HIF-1α in newborn rats after hypoxic-ischemic induced brain damage. Post-conditioning with $CoCl_2$ at 1 d after hypoxic-ischemic damage exerts neuroprotection and restores spatial working memory.

[**Key words**] hypoxia-inducible factor; $CoCl_2$; hypoxic-ischemic brain damage; spatial working memory

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5068) and the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81000470). Corresponding author: Dai Ying, Tel:86-23-63631734, E-mail: daiying118@163.com

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5068);国家自然科学基金青年科学基金(81000470)
[**通信作者**] 代 英,电话:(023)63631734, E-mail: daiying118@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130321.1057.010.html(2013-03-21)

缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic induced brain damage,HIBD)是新生儿时期最常见的神经系统损伤性疾病,严重者可留有不同程度认知障碍,影响患儿生命质量。因此,寻找有效的治疗方法极为重要[1]。研究发现,在新生鼠HIBD时缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor 1α,HIF-1α)具有神经保护作用,可以通过调节下游基因的表达减少神经元凋亡,促进损伤修复[2]。因此,寻找能够调节内源性HIF-1α表达的药物,对探索HIBD治疗措施有很大意义。金属离子钴能模拟低氧状态诱导HIF-1α的表达,并阻止其降解。研究报道,铁离子螯合剂氯化钴($CoCl_2$)预处理能提高缺氧耐受,在缺氧缺血性脑损伤时具有神经保护作用,减少梗死面积和脑水肿,其作用可能通过调节HIF-1α表达实现[3]。然而,具有争议的是,也有研究通过$CoCl_2$来诱导神经损伤[4]。而且,HIBD的发生通常是不可预测的,$CoCl_2$后处理策略在临床上更有实际价值。目前$CoCl_2$后处理在新生儿HIBD中的作用还不十分清楚。本研究以新生大鼠HIBD模型为研究对象,探讨不同时间点$CoCl_2$后处理对HIBD新生大鼠远期空间学习记忆能力的调节作用,以期寻找治疗缺氧缺血性脑损伤的最佳时机。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

氯化钴(Sigma公司,美国),兔抗大鼠HIF-1 α单克隆抗体(Abcam公司,美国),蛋白提取和SDS-PAGE凝胶电泳试剂盒(凯基生物),Western blot检测试剂盒(凯基生物),ECL Imaging System(Syngene GBOX,英国),Morris水迷宫(MWM SLY-WMS 2.0)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 7日龄SD大鼠66只,雌雄不限,体质量10 ~ 18 g,由重庆医科大学实验动物中心提供。实验动物随机分为假手术组($n=16$)、缺血缺氧组(HI组,$n=18$)、$CoCl_2$即刻干预组(C1组,$n=14$)、$CoCl_2$术后1 d干预组(C2组,$n=18$)。

1.2.2 HIBD模型制备 参照Rice法建立HIBD动物模型,具体为大鼠经乙醚麻醉后取仰卧位固定,于颈部正中切口,分离左颈总动脉,用4-0丝线行双线结扎,缝合皮肤。手术结束后动物回窝恢复2 h,然后将其置于37 ℃水浴的密闭缺氧箱(容积10 L),持续充以氧氮混合气体(920 mL/L氮气,80 mL/L氧气),气流量0.5 L/min,维持2.5 h。缺氧完毕后,继续让动物在缺氧箱内休息15 min再放回窝中。假手术组只游离而不结扎左颈总动脉,亦不予缺氧处理。C1组于左颈总动脉结扎并缺氧2.5 h后即刻腹腔内注射$CoCl_2$(60 mg/kg),C2组于左颈总动脉结扎并缺氧2.5 h,术后1 d给予腹腔内注射$CoCl_2$(60 mg/kg)。各组大鼠均由母鼠代养。

1.2.3 标本采集 根据实验设计的4组,每组8只,造模后1、2、7 d,分别取2只经乙醚麻醉后,心脏灌注,开颅取脑,在冰袋上分离缺血侧皮质,迅速放入液氮冻存,备用。各组的另外2只于造模后7 d在开颅取脑后置于4%多聚甲醛固定,后脱水、石蜡包埋备用。

1.2.4 Western blot检测蛋白表达 将冻存新鲜脑组织放入细胞裂解液中彻底匀浆,取上清。用BCA蛋白定量检测试剂盒测蛋白水平。蛋白样品经电泳,转膜,脱脂牛奶封闭,用HIF-1α抗体(1∶400)孵育膜,4 ℃孵育过夜。加羊抗大鼠IgG-辣根过氧化物酶(1∶1 500)室温孵育,加化学发光物,ECL图像分析仪曝光。β-actin抗体(1∶400)检测作为蛋白定量内参。用Image J图像分析软件对图片中的条带做灰度值分析。

1.2.5 组织病理学观察 将用蜡块包埋的脑组织在海马区域连续切6张脑组织切片行HE染色。普通光学显微镜观察各组海马组织形态。

1.2.6 学习记忆能力测定 4组大鼠(假手术组8只,HI组10只、C1组6只、C2组10只)于出生后7周,以Morris水迷宫测试空间学习记忆能力。迷宫由圆形水池、自动摄像及分析系统组成,图像自动采集和处理系统主要由摄像机、计算机、图像监视器组成,动物入水后启动监测装置,自动记录大鼠运动轨迹,实验完毕后自动分析报告相关参数。实验过程中保证室内光线、参照物的位置等不变,实验时操作者远离动物视野范围,以免成为参照物之一,整个过程避免噪音。①定位航行试验:测量对水迷宫学习和记忆的获取能力。训练前1 d让大鼠自由游泳1 min,平台高出水面,可视。正式训练为连续5 d,每天上午训练4次,每次从不同点入水,记录大鼠寻找并爬上水面下2 cm隐藏的平台所需时间(即潜伏期)。如果大鼠在60 s内未找到平台,潜伏期为60 s。②空间探索试验:测量学会寻找平台后,对平台空间位置记忆的保持能力。5 d实验结束后,于次日上午撤除平台,选择第1象限池壁中点作为入水点,将大鼠面向池壁放入水中,记录在60 s内跨过原平台区域的时间。

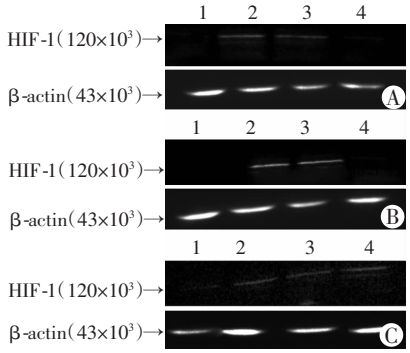
1.3 统计学处理

数据用$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 16.0统计软件进行组间比较方差分析。

2 结果

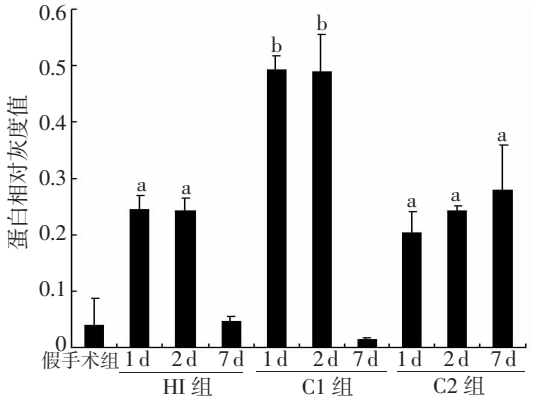
2.1 HIF-1α蛋白表达

各组大鼠脑组织HIF-1α蛋白的表达见图1、2。HIF-1α蛋白在假手术组表达极少。与假手术组比较,HI组HIF-1α蛋白在术后第1、2天表达增加($P<0.01$),但第7天HIF-1α蛋白的表达与假手术组无统计学差异($P>0.05$)。C1组HIF-1α蛋白的表达水平在术后第1、2天明显增加,且高于HI组($P<0.01$),不过到第7天HIF-1α蛋白的表达即与假手术组无统计学差异($P>0.05$)。而在C2组则表现不同的变化趋势,虽然HIF-1α蛋白表达量较HI组无显著增加($P>0.05$),但HIF-1α蛋白在术后第7天仍持续在较高水平($P<0.01$)。



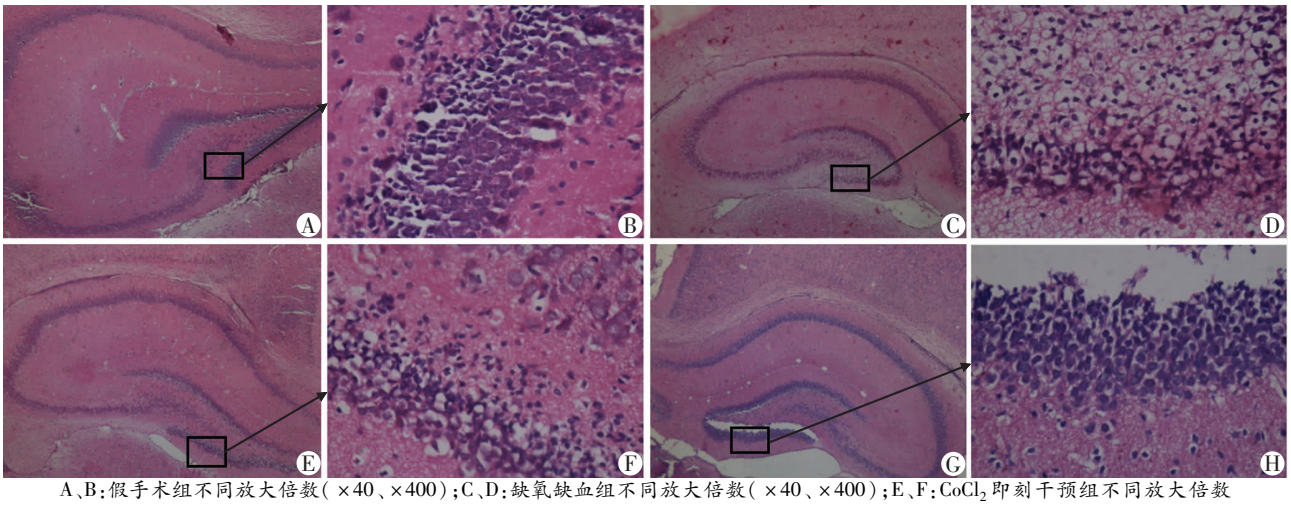
A:缺氧缺血模型 1~4:假手术组及缺氧缺血组造模后1、2、7 d;B:$CoCl_2$即刻干预模型 1~4:假手术组及$CoCl_2$即刻干预组造模后1、2、7 d;C:$CoCl_2$术后1 d干预模型 1~4:假手术组及$CoCl_2$术后1 d干预组造模后1、2、7 d

图1 Western blot检测各组大鼠脑组织HIF-1α蛋白的表达



a:$P<0.01$,与假手术组比较;b:$P<0.01$,与同时间HI组比较

图2 各组大鼠脑组织HIF-1α蛋白表达的半定量分析



A、B:假手术组不同放大倍数(×40、×400);C、D:缺氧缺血组不同放大倍数(×40、×400);E、F:$CoCl_2$即刻干预组不同放大倍数(×40、×400);G、H:$CoCl_2$术后1 d干预组不同放大倍数(×40、×400)

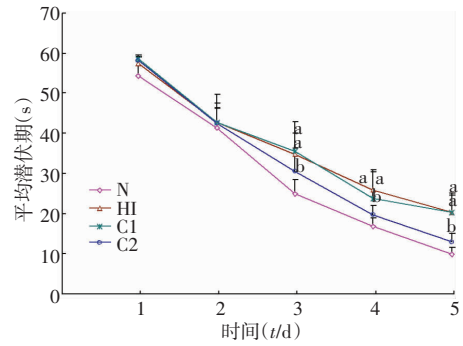
图3 光镜观察术后7 d各组大鼠海马组织形态变化 (HE)

2.2 组织病理学观察

各组术后7 d大鼠脑组织HE染色在光镜下可见假手术组[异常细胞百分比为(8.46±0.67)%]大鼠海马区结构层次完整,细胞多且形态正常。而HI组和C1组[异常细胞百分比分别为(77.17±1.26)%、(66.06±2.22)%]的大鼠海马区层次稍紊乱且较假手术组细胞数目减少($P<0.01$)。C2组[异常细胞百分比为(21.00±1.64)%]大鼠海马区病理学改变较HI组和C1组轻($P<0.05$,图3)。

2.3 行为学测试

2.3.1 定位航行实验 各组大鼠最初接触水迷宫,倾向于围绕池壁游行。在后来的训练过程中,因偶然发现平台而逐步开始探索池的内部区域。随着训练的进展,各组大鼠更倾向于直接寻找平台。各组大鼠平均潜伏期均明显缩短[$F(4, 190)=549.2$, $P<0.01$, 图4]。虽然第1、2天各组平均潜伏期无明显差异($P>0.05$),但是第3~5天,假手术组较HI组和C1组平均潜伏期缩短($P<0.01$),而C2组虽然平均潜伏期较假手术组长,但差异没有统计学意义($P>0.05$);从3 d起,C2组平均潜伏期明显短于HI组(第3天,$P<0.05$;第4天,$P<0.01$;第5天,$P<0.01$)。第1~5天,C1组平均潜伏期和HI组无差别($P>0.05$)。各组大鼠1~5 d游行速率差异无统计学意义($P>0.05$)。



N:假手术组;HI:缺氧缺血组;C1:$CoCl_2$即刻干预组;C2:$CoCl_2$术后1 d干预组 a:$P<0.01$,与假手术组比较;b:$P<0.05$,与缺氧缺血组比较

图4 水迷宫定位航行实验中各组大鼠的潜伏期变化

2.3.2 空间探索实验 通过大鼠在目标象限游行时间占总时间的百分比,判断各组大鼠在学会寻找平台且平台撤除后,对平台空间位置记忆的保持能力。假手术组大鼠显示出对原平台区域的集中搜寻,而HI组和C1组大鼠对原平台区域的搜寻并不精确,C2组大鼠对原平台区域的搜寻相对精确。HI组

和C1组[分别为(29.65±1.44)%、(30.76±1.31)%]明显少于假手术组[(44.44±1.18)%,$P<0.01$],C2组[(39.06±0.90)%]尽管较假手术组减少($P<0.05$),但比HI组却有明显增多($P<0.01$),提示空间记忆能力有一定程度的恢复。而C1组与HI组无统计学差别($P>0.05$)。

3 讨论

围产期缺氧窒息导致的缺氧缺血性脑损伤至今仍是一个难以解决的临床问题。缺氧诱导因子-1(HIF-1)是缺氧诱导的一种核转录调节因子,激活HIF-1α是脑对缺氧应答的关键步骤[5],但其调节发生于转录后水平,由降解率调节[6]。在正常氧分压、Fe^{2+}等离子和α-酮戊二酸存在的条件下,脯氨酸羟化酶催化HIF-1α发生羟基化反应,羟基化修饰后的HIF-1α迅速被降解。因此缺氧及Fe^{2+}类似物或螯和剂可阻碍羟基化,导致α亚单位积累,从细胞质转位至细胞核,并与β亚单位形成二聚体,与多种低氧反应基因的启动子/增强子中的低氧反应元件结合,启动100余种下游靶基因的表达[7],包括诱生一氧化氮合酶(iNOS)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素生长因子1(IGF-1)、血红素加氧酶(HO-1)等,参与血管发生、血管重塑、红细胞生成、细胞存活、细胞凋亡、细胞活动力、细胞骨架结构、细胞粘附、细胞增殖、糖酵解、核苷酸代谢、离子代谢以及pH调节等方面,从而维持组织的氧稳态平衡,以减轻机体缺氧缺血性损伤[8-9]。因此,铁离子螯合剂氯化钴在缺氧缺血性脑损伤中的作用是值得探讨的。

研究显示缺氧缺血性脑损伤模型本身即可激活HIF-1α蛋白,这与该模型颈总动脉结扎后血流减少、细胞缺氧的状态导致HIF-1α蛋白积累密切相关,也与其他研究者报道一致[10]。既往研究显示HIF-1α蛋白增加在缺氧暴露后3~4 h达峰,而这种升高的水平可持续到损伤后24 h[11]。本研究发现缺氧缺血性脑损伤模型所致的HIF-1α蛋白的升高可持续到术后48 h,但并没有观察到HIF-1α蛋白的峰值,这可能与检测时间点偏晚有关,可能已经错过了HIF-1α蛋白达峰的时间点。铁离子螯合剂氯化钴作为脯氨酸羟化酶抑制剂,既往研究显示在常氧压的情况下可以激活HIF-1α蛋白[12],$CoCl_2$预处理能诱导激活HIF-1α,并减轻缺氧缺血性新生大鼠神经细胞的损伤。但是HIBD的发生通常是不可预测的,$CoCl_2$后处理策略在临床上更有实用价值,但是目前尚少见$CoCl_2$在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后处理中运用的报道。本研究显示$CoCl_2$术后即刻干预可显著增加HIF-1α蛋白的表达,而$CoCl_2$术后1 d干预则可使缺氧缺血性脑损伤模型大鼠脑组织持续表达HIF-1α蛋白至术后7 d,说明$CoCl_2$的运用能够在大鼠脑组织缺氧缺血性脑损伤的状态下对HIF-1α蛋白的表达产生影响,并且不同运用时机产生不同的效果。

研究表明,海马齿状回的神经发生可保证具有正常数目的细胞能够有效地发育成熟,整合到局部神经环路中,参与学习记忆过程,是学习记忆的关键脑区。该区细胞结构的异常及其严重程度与空间学习记忆异常的严重程度呈现出相互平行变化的关系[13]。本研究结果显示,缺氧缺血处理后海马齿状回正常细胞数目减少,$CoCl_2$术后1 d干预可部分恢复海马齿状回正常细胞数目。为了进一步明确应用$CoCl_2$后处理对缺氧缺血性脑损伤大鼠学习记忆能力的影响,我们采用Morris水迷宫从行为学角度进行测试。为期5 d的定位航行实验显示HI组和C1组通过训练获得的学习能力均明显低于假手术组,而C2组的空间学习能力与假手术组之间无明显差别。空间探索实验结果显示假手术组大鼠寻找平台的目标性较强,游行轨迹主要在目标象限内,而HI组和C1组由于对原平台空间记忆能力减退,故游行轨迹分布于目标象限时间较少;C2组的空间记忆能力较HI组有所提高,但仍低于假手术组,提示$CoCl_2$后处理可以在一定程度上促进缺氧缺血大鼠远期学习记忆能力的提高。值得注意的是,缺氧缺血术后即刻运用$CoCl_2$并没有有效改善缺氧缺血大鼠远期学习记忆能力。C1组和C2组的差异提示脑损伤修复作用可能与$CoCl_2$运用的时机有关。有研究表明,在成年小鼠大脑中动脉闭塞后1 d或5 d接受慢性缺氧缺血处理,并在第43天通过MRI进行脑损伤评估,首次显示在大脑中动脉闭塞后晚期,即第5天,运用缺氧后处理可减少丘脑的萎缩,提出可能与HIF-1α及其靶基因有关[14]。不过,新生脑组织与成年脑组织在生理结构、功能、细胞组成和信号通路方面可能不同。本研究提示在新生大鼠缺氧缺血后1 d运用$CoCl_2$可以在一定程度上促进缺氧缺血大鼠远期学习记忆能力的恢复,术后即刻运用$CoCl_2$对改善缺氧缺血大鼠远期学习记忆能力作用有限,即使此组HIF-1α蛋白水平最高。其作用的机制可能与HIF-1α表达的水平和时程相关。研究显示HIF-1α蛋白正如"双刃剑",具有促进细胞损伤和修复的双重作用[2],过高的表达可能促进细胞凋亡。适量的HIF-1α蛋白的持续表达可能通过调节某些下游靶基因的表达而发挥脑损伤后学习记忆修复的作用,具体的机制有待进一步探讨。

总之,$CoCl_2$改善缺氧缺血新生大鼠的学习记忆能力,与$CoCl_2$所运用的时机密切有关。由于本实验仅研究了$CoCl_2$处理对缺氧缺血后的HIF-1α蛋白的影响,其靶基因水平的变化及是否有其他因素协同参与其神经保护作用还有待进一步研究。

参考文献:

[1] Sanders R D, Manning H J, Robertson N J, *et al*. Preconditioning and postinsult therapies for perinatal hypoxic-ischemic injury at term[J]. Anesthesiology, 2010, 113(1): 233-249.

[2] Chen W, Ostrowski R P, Obenaus A, *et al*. Prodeath or prosurvival: two facets of hypoxia inducible factor-1 in perinatal brain injury[J]. Exp Neurol, 2009, 216(1): 7-15.
[3] 邵国, 高翠英, 吕国蔚. 氯化钴预处理对缺氧预适应小鼠海马组织HIF-1α表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(3): 337-340.
[4] Tan X L, Huang X Y, Gao W X, *et al*. CoCl2-induced expression of p300 promotes neuronal-like PC12 cell damage[J]. Neurosci Lett, 2008, 441(3): 272-276.
[5] Dai Y, Xu M, Wang Y, *et al*. HIF-1alpha induced-VEGF overexpression in bone marrow stem cells protects cardiomyocytes against ischemia[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(6): 1036-1044.
[6] Chen L, Endler A, Shibasaki F. Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors *via* novel binding factors[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(12): 849-857.
[7] Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4): 398-412.
[8] Fan X, Heijnen C J, van-der-Kooij M A, *et al*. The role and regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha expression in brain development and neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Brain Res Rev, 2009, 62(1): 99-108.
[9] Ziello J E, Jovin I S, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia[J]. Yale J Biol Med, 2007, 80(2): 51-60.
[10] Thauerer B, Zur-Nedden S, Baier-Bitterlich G. Purine nucleosides: endogenous neuroprotectants in hypoxic brain[J]. J Neurochem, 2012, 121(3): 329-342.
[11] Chen H, Xiong T, Qu Y, *et al*. mTOR activates hypoxia-inducible factor-1α and inhibits neuronal apoptosis in the developing rat brain during the early phase after hypoxia-ischemia[J]. Neurosci Lett, 2012, 507(2): 118-123.
[12] Moroz E, Carlin S, Dyomina K, *et al*. Real-time imaging of HIF-1alpha stabilization and degradation[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5077.
[13] 黄涛, 徐波, 赵永才, 等. 运动对海马齿状回颗粒细胞下层神经发生的促进作用及其与学习记忆能力关系研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(6): 591-596.
[14] Leconte C, Tixier E, Freret T, *et al*. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse[J]. Stroke, 2009, 40(10): 3349-3355.

(**收稿**:2012-10-29;**修回**:2013-02-05)
(编辑 黄 超)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)07-0634-01

重复应用钩活术治疗脊髓型颈椎病1例

肖 克,吴悦维,毛希刚 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院疼痛科)

[**关键词**] 钩活术;脊髓型颈椎病
[**中图法分类号**] R681.531 [**文献标志码**] B

脊髓型颈椎病是最严重的颈椎病类型,其本质是颈椎管狭窄、颈髓受压,临床表现为脊髓损伤,主要为锥体束征,运动及感觉不同程度障碍,严重者出现瘫痪致残。目前骨科主张早期手术治疗以保护脊髓功能[1]。对部分病情较轻或者发病缓慢、有手术指征但是拒绝开放性手术、保守治疗病情稳定、延误了手术最佳时机、身体或者经济方面原因不能手术的患者,临床上往往缺乏有效的治疗手段。我国河北魏玉锁医师原创了"钩活术"治疗颈腰椎病,临床验证安全有效,2009年通过了中国中医药管理局组织的国家级技术鉴定并纳入"中医药适宜技术推广项目"。笔者2004年开始使用钩活术治疗颈腰椎病,验证了其见效快、损伤小、安全无并发症、费用低、患者易接受等优点。本科1例脊髓型颈椎病伴咀嚼无力患者重复3次钩活术治疗均有效,现报告如下。

1 临床资料

门诊患者,男性,42岁,因"行走困难伴腰胀痛及咀嚼无力5年"于2005年11月初诊,双足有踩棉花感,步态蹒跚,行走困难缓慢,颈软,腰部明显束带感、胀痛和僵硬,病情反复发作并逐渐加重,诉咀嚼明显无力,就诊时只能全流质饮食,行走极其困难,无发热,二便正常。查体慢性病容,面色发黑,神智清楚,双侧瞳孔等大等圆,伸舌居中,站立姿势时腹部前凸,弯腰受限,第3~7颈椎旁压痛,颈部活动受限,双下肢肌张力明显增高,肌萎缩不明显,四肢肌力Ⅳ级,膝反射亢进,Hoffmann征阳性。MRI:C3~4、C5~6椎间盘中央型突出,椎间隙变窄,C4~5、C5~6小关节前黄韧带增厚,硬膜囊及脊髓受压呈念珠状改变;MRI T2WI无后纵韧带骨化(OPLL)。根据患者典型的颈脊髓受压症状和体征,以及影像学特征表现诊断为脊髓型颈椎病伴咀嚼无力,疼痛视觉模拟评分(VAS)5分,参照日本骨科协会(JOA)17分评分法术前神经功能评分5分[2];无钩活术治疗禁忌证。门诊上午行第1次钩活术治疗后3 h患者即能自然行走、上街,咀嚼有力能吃面条,腰胀也明显减轻,晚上步行2 km,第2天好转更明显;疼痛VAS评分1分,JOA神经功能评分15分;治疗前后JOA评分神经功能改善率[(术后评分-术前评分)/(17-术前评分)×100%][2]"优"[(15-5)/(17-5)×100%=83.33%>75%],患者恢复正常工作。3年半后(2009年4月),上述所有症状复发,要求再行钩活术治疗;第2次钩活术治疗后1周时上述症状减轻,并恢复正常咀嚼和行走,疼痛VAS评分从治疗前5分下降到2分,JOA评分神经功能改善率"良"[(13-4)/(17-4)×100%=69.23%>50%],恢复了大部分工作。2年半后(2011年10月)上述症状再次反复,建议复查MRI。前后2次MRI比较发现,C3~4、C5~6椎间盘突

(下转643页)

[**通信作者**] 毛希刚,E-mail: pdmxg@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130319.1548.001.html(2013-03-19)