

舒筋活血汤对兔腰椎椎板切除后硬膜外瘢痕形成的影响^①

陈宣煌¹, 吴峰², 蔡涵华¹, 陈金辉³, 黄漫为², 郑锦清²

- (1. 莆田学院附属医院骨科, 福建 莆田 351100 E-mail: 1552279981@qq.com;
2. 莆田学院附属医院康复医学科, 福建 莆田 351100;
3. 莆田学院附属医院中医骨伤科, 福建 莆田 351100)

摘要:目的 探讨舒筋活血汤对兔腰椎椎板切除术后硬膜外瘢痕形成的影响及意义。方法 选取60只健康成年新西兰大白兔, 随机分为舒筋活血汤组和空白对照组, 每组30只。所有动物建立腰椎椎板切除模型, 术后次日开始舒筋活血汤组给予舒筋活血汤灌胃, 空白对照组腹腔注射生理盐水, 剂量均为10 mg/(kg·d)。分别于术后12周取材, 进行组织学光镜观察并图像分析, 用统计学方法比较各组数据差异。结果 术后12周, 舒筋活血汤组硬膜外瘢痕少, 纤维组织粘连很轻; 空白对照组硬膜外瘢痕组织生长明显, 硬膜外有大量纤维组织。舒筋活血汤组改良 Nussbaum 标准组织学评分及硬脊膜瘢痕外周长度/硬膜囊周径比值低于空白对照组($P < 0.01$)。结论 舒筋活血汤能有效减少腰椎术后硬膜外瘢痕形成, 有可能改善临床病例手术后导致的症状。

关键词: 舒筋活血汤; 瘢痕; 椎板切除术

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2018)04-0315-04
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.04.006

Effects of Shujin Huoxue Decoction on epidural scar formation after rabbit lumbar laminectomy

Chen Xuanhuang¹, Wu Feng², Cai Hanhua¹, Chen Jinhui³, Huang Manwei², Zheng Jinqing²

- (1. Department of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China E-mail: 1552279981@qq.com; 2. Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China; 3. Department of Orthopedics and Traumatology, the Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects and significance of Shujin Huoxue Decoction on epidural scar formation after rabbit lumbar laminectomy. **Methods** Sixty healthy adult New Zealand rabbits were randomly assigned to Shujin Huoxue Decoction group and blank control group ($n = 30$ per group). All rabbits were used to establish models of lumbar laminectomy. On the next day after surgery, rabbits in the Shujin Huoxue Decoction group were intragastrically administered with Shujin Huoxue Decoction. Rabbits in the blank control group were intraperitoneally injected with physiological saline. All the dose was 10 mg/(kg·d). Samples were collected 12 weeks after surgery for histological observation under the light microscope and image analysis. Statistical comparison of data was performed. **Results** Twelve weeks after surgery, epidural scar was less and fibrous tissue adhesion was light in the rabbits of the Shujin Huoxue Decoction group. Epidural scar tissues grew obviously and a large number of epidural fibrous tissues were found in the rabbits of the blank control group. Modified Nussbaum Standard Histology Score and the ratio of peripheral length of epidural scar to diameter of epidural sac were lower in the Shujin Huoxue Decoction group than in the blank control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Shujin Huoxue Decoction can effectively reduce the formation of epidural scar after lumbar laminectomy, and may improve the symptoms after clinical surgery.

Key words: Shujin Huoxue Decoction; scar; laminectomy

① 基金项目: 福建省自然科学基金项目(2016J01604); 福建省莆田市科技局项目(2018S3F003)

预防术后硬膜外瘢痕粘连其实际目的是调控椎管内瘢痕组织的形成过程,进而减少形成瘢痕的数量,并且避免其与神经根和硬膜发生粘连接触。二次手术能切除瘢痕或松解粘连,但由于粘连与纤维化在每次腰椎术后都会再次产生,结果使这类手术患者症状改善不明显甚至逐渐加重^[1]。所以对术后发生硬膜外瘢痕粘连导致症状的患者,反复手术有弊无益。本文以中药经方舒筋活血汤对椎板切除后硬膜外瘢痕粘连动物实验研究来判断硬膜外瘢痕粘连治疗的可能性,结合中医药传统理论,应用现代医学研究其病理过程,阐明腰椎术后临床症状复发的中医发病机制,为非手术疗法治疗腰椎术后硬膜外瘢痕粘连开辟新的思路和方法。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物:健康6月龄新西兰大白兔60只,雌雄不拘,空腹体质量2.0~2.5 kg,由上海医用动物实验中心提供,合格证书:SCXK(沪)2015-7711。实验用药舒筋活血汤由莆田学院附属医院中药房提供,药方组成:红花、荆芥、枳壳、羌活各12 g,杜仲、牛膝、独活、防风、五加皮各19 g,续断、当归各18 g,青皮10 g,加水煎熬过滤为混悬液,含生药0.4 g/ml。

1.2 动物分组 将60只大白兔随机抽样编号,分为对照组、舒筋活血汤组2组,每组30只。两组均制备兔腰椎椎板切除术后硬膜外瘢痕形成模型,椎板切除术后次日,舒筋活血汤组灌胃舒筋活血汤,剂量为10 mg/(kg·d),连续用药12周;对照组腹腔注射等剂量生理盐水。

1.3 造模方法 应用腰椎椎板切除术制备硬膜外瘢痕形成动物模型。按10 ml/kg剂量腹腔注射10%水合氯醛麻醉新西兰大白兔,麻醉成功后,以L4棘突为参考中点,每只动物均取后正中腰部切口,约4 cm长度,逐层切开皮肤、脂肪层、深筋膜,钝性分离竖脊肌,逐层显露并辨认L3至L5椎体间隙,仔细用髓核钳咬除椎板间隙内及外部的软组织,彻底止血,使上下位椎板得到清晰显露。用咬骨钳去除L3、L5棘突及不同厚度椎板咬骨钳咬除其相应椎板骨质,去除部分内侧缘关节突,尽可能保留小关节突关节,全层切除黄韧带,暴露硬膜外间隙,去除其外面脂肪,硬膜前侧方纤维环用刀尖锐性划伤,L3、L5术野以L4棘突及椎板隔开。充分止血、冲洗、逐层缝合切口。

1.4 术后处理 动物麻醉苏醒后于同一条件下饲养,术后每天用络合碘消毒液擦拭手术切口1次,连续7 d,并且随时注意观察动物术后存活情况及动物的心跳、呼吸有无异常改变,四肢活动是否正常,记录饮食、二便变化,以及有无发生脑脊液漏及背部手术切口感染。

1.5 主要指标观察

1.5.1 观察大体标本 用空气栓塞法于术后12周时处死每组动物,死亡后立即取出动物手术脊柱段,包括椎旁肌在内,对完整的大体标本进行肉眼观察,观察手术后生成的纤维瘢痕数量,大概范围,致密性及硬膜完整性,解剖过程中椎板残端骨组织生长情况。然后立即用体积分数4%甲醛溶液固定手术段标本,以便病理切片制作。

1.5.2 组织学光学显微镜观察 甲醛溶液固定标本48 h后,体积分数10%的硝酸再脱钙48 h。均等取实验区的腰椎标本分为2段,乙醇逐级脱水,石蜡包埋,按10 μm的厚度横断切片,苏木精-伊红染色后光学显微镜观察。观察瘢痕在硬膜外粘连范围、所占面积比,形成胶原纤维大小情况,按组织学上的改良Nussbaum标准给予评分^[2]。

1.5.3 计算机图像软件分析 采用Image-pro Plus 5软件^[3]分析图像。病理切片以体视显微镜摄像后,分别测量图像中硬膜囊的周径和硬膜外发生粘连的瘢痕外周长度,求取两者比值。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0软件统计处理数据,改良Nussbaum标准得分及硬脊膜瘢痕外周长度/硬膜囊周径比值用($\bar{x} \pm s$)表示,对组间数据的比较进行t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物存活情况及分析 实验过程中无动物死亡,均存活至取材,60只新西兰大白兔均进入数据统计分析。

2.2 观察瘢痕组织标本结果 舒筋活血汤组动物瘢痕在硬膜外生长少,神经根及硬膜囊粘连不明显,周围间隙清晰。对照组瘢痕组织在硬膜外明显生长,向椎管内延伸,通过椎板缺损处与硬膜囊发生粘连。

2.3 组织学观察结果 术后12周,舒筋活血汤组动物硬膜外见散在稀疏的纤维组织,纤维组织粘连很轻,成纤维细胞和炎性细胞浸润少,硬膜外间隙存在(见图1A);而对照组硬膜外见明显的炎症反应,见致密结构,硬膜外粘连严重,有大量肉芽组织及纤维组织充填,这些组织压迫硬膜囊,导致硬膜囊变形,椎板与硬膜囊之间间隙因瘢痕填充而完全消失(见图1B)。两组改良Nussbaum标准组织学评分比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见表1。

2.4 计算机图像分析结果 在病理切片中对硬脊膜瘢痕外周长度与硬膜囊的周径进行测量,并求其比值。舒筋活血汤组大白兔硬脊膜瘢痕外周长度/硬膜囊周径比值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

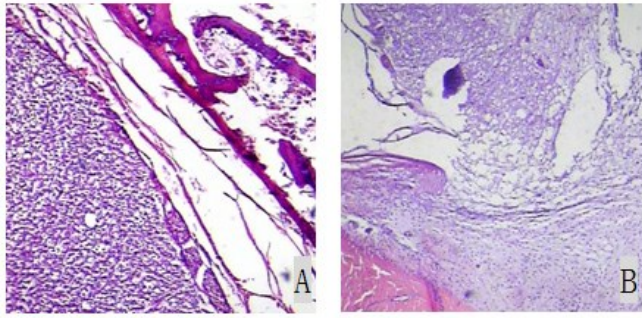


图1 椎板切除后12周两组免硬脊膜瘢痕组织病理学变化(苏木精-伊红染色, $\times 40$)

注:A为舒筋活血汤组,可见散在稀疏的纤维组织,纤维组织粘连很轻,成纤维细胞和炎性细胞浸润少,硬膜外间隙存在;B为对照组,可见大量纤维组织,炎症反应明显,硬膜粘连严重,结构致密,硬膜囊与椎板之间间隙完全消失

表1 椎板切除后12周两组免硬脊膜瘢痕组织学评分及计算机图像分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	改良 Nussbaum 标准组织学评分	硬脊膜瘢痕外周长度/硬膜囊周径
舒筋活血汤组	30	0.600 ± 0.592	0.148 ± 0.040
对照组	30	2.476 ± 0.522	0.296 ± 0.058
t		13.019	11.505
P		<0.001	<0.05

3 讨论

腰椎术后发生硬膜外瘢痕形成是手术后在硬膜外腔一个必然的自我修复过程,这种反应在人体对手术干预后出现是正常的。术后硬膜外腔存在局部损伤,修复要通过增生的纤维组织来完成,而不能再生出解剖结构。当纤维组织替代正常的硬膜外脂肪时,瘢痕组织在硬膜外的粘连就会发生。

近年来硬体材料、软体材料及半流体材料等各种人工材料被广泛研究和应用来预防硬膜外瘢痕粘连。王博^[2]使用木醋杆菌制备了细菌纤维素薄膜,观察了薄膜的体外生物相容性,并应用日本大耳白兔为动物模型,验证了细菌纤维素薄膜预防硬膜外因椎板切除术后生成瘢痕导致粘连的效果和薄膜在体内的组织相容性,最后证实该防粘连薄膜具有良好的力学性能和生物相容性,预防硬膜外瘢痕粘连效果可靠。李彦明等^[4]报道了生物蛋白胶和聚乙丙交酯薄膜(PLGA)联合应用预防椎板切除术后瘢痕形成所致的硬膜外及神经根发生粘连的作用,其预防效果优于单用聚乙丙交酯或单用生物蛋白胶,且不影响切口愈合。王晓庆等^[5]的临床试验中,81例行腰椎板切关闭成形的患者被分为2组,单纯组腰椎板切开后仅行椎管成形,联合组成形术的同时喷洒含透明质酸钠成分的凝胶,采用腰椎MRI测量比较两组椎管矢状径、硬膜囊形态改变,联合组硬膜囊面积优于单纯组,差异有显著性意义

($P < 0.05$),证实腰椎板切开成形术联合应用透明质酸钠凝胶比单独手术预防椎管内粘连效果更好,能够进一步减轻椎管内粘连。但这些材料的应用还存在局限性,因为材料的预防置入会嵌入椎管内可能压迫硬膜囊和神经根,具有较大的副作用^[6];有些材料不能被机体降解吸收,作为异物长期留在体内,可产生机械刺激^[7-8]。

预防外科术后在硬膜外发生瘢痕粘连的保守治疗方法包括放疗、激光治疗、压迫疗法、硅胶片疗法、冷冻疗法以及药物疗法等,其中药物疗法是一个重要的治疗手段。目前有种类繁多的治疗瘢痕药物,临床已发现有疗效的药物主要有抗增殖类、皮质激素、抗痛风类、抗过敏类、抗氧自由基类、抗代谢药物、免疫调节药物、钙通道阻滞剂、生物制剂、酶类、中医方药等,如有研究者在动物实验中证实局部应用辛伐他汀或他克莫司能预防椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连^[9-10]。但这些药物中大部分因未完全证实的可靠性及不同程度的不良反应而使其应用受到一定的限制^[11-12]。因此,一种无损伤,不良反应小,治疗瘢痕粘连效果可靠的药物必将符合临床医生迫切抗瘢痕粘连的需要。中医药预防瘢痕粘连不同于西医采用硬膜外放置隔离物的方法,前者排除了异物毒副作用、组织相容性等因素,其物美价廉的特点,在取得较好疗效同时,有利于减少医疗费用,往往成为研究上广为考虑的方法之一。椎板切除术后硬膜外形成瘢痕粘连属中医学“痹证”的范畴,病机为手术致肾肝亏损、血滞气阻、筋脉不畅,不畅则不通致痛;经脉缺乏养濡,肢体功能活动欠灵。所谓“离经之血积为瘀血”“跌仆闪挫,瘀血阻络”,治应补肝肾、通筋利脉、活血通经止痛。

舒筋活血汤是《伤科补要》记载的知名方药,原为跌打损伤疾患中期用药,症见筋络受损、活动不利、局部疼痛、屈伸不灵而设,多用于脱位后治疗。方中牛膝、红花、杜仲、当归,续断强筋壮骨、舒络通筋,佐以羌活、防风、五加皮、荆芥除风祛湿、舒筋去痛,其中青皮、枳壳又能胜湿通气,各药配伍,通经络、除风湿,筋肉疼痛自解。临床上有应用舒筋活血汤治疗或辅助治疗急性踝关节扭伤、顽固性网球肘、肩周炎的报道,均取得了良好的疗效^[13-15]。舒筋活血汤也有应用于关节炎、肩周炎及椎间盘突出治疗的报道。刘福东^[16]报道了舒筋活血汤对人工膝关节置换后近期功能及生存质量的临床研究,发现术后2周,1、3个月舒筋活血汤组HSS及SF-36量表评分均优于对照组($P < 0.05$),说明舒筋活血汤具有活血化瘀、疏经通络、止痛的效果,应用于人工全膝关节置换术后能够缓解疼痛、促进功能恢复,明显改善患者术后近期生存质量。龚自祥等^[17]应用舒筋活血汤联合西药治疗腰椎间盘突出症

68例,以西药治疗的67例为对照组,治疗3个月后,治疗组有效率为97.06%,明显优于对照组82.09%,因此,作者认为中西医结合治疗能有效控制椎间盘突出症状,促进突出的椎间盘回位,疗效满意。翟建国等^[18]观察了舒筋活血汤预防显微外科手术修复肌腱后手部屈肌腱粘连效果,术后随访6~24周,屈肌腱的疗效评定为优92例、良9例、可19例,优良率84.2%,提示显微外科技术联合舒筋活血汤可有效预防手部屈肌腱粘连。虽然还有一些应用于肩周炎、跟痛症等的报道^[19-20],但未检索到舒筋活血汤应用于腰椎术后的研究。

作者此次实验研究了舒筋活血汤用于预防腰椎术后硬膜外瘢痕粘连的效果,目的在于发现、精选效果良好的传统方药^[21],以便为保守治疗腰部外科手术术后发生瘢痕粘连的硬膜外并发症寻找新的方法和依据。结果发现腰椎术后应用舒筋活血汤,能有效减少兔腰椎术后硬膜外瘢痕的形成,减少硬膜粘连,有可能改善临床病例手术后导致的症状。而以舒筋活血汤对椎板切除后硬膜外瘢痕粘连动物实验来判断硬膜外瘢痕粘连的治疗可能性,复习相关文献尚未见同类方法。

参考文献:

- [1] Kim HS, Eun JP, Park JS. Intradural migration of a sequestered lumbar disc fragment masquerading as a spinal intradural tumor [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, 52(2):156-158.
- [2] 王博. 细菌纤维素防硬膜外粘连薄膜的研究[D]. 北京:中国人民解放军总医院, 2015.
- [3] 唐经励, 石展英. 保留残端纤维与剩余束支重建前交叉韧带的再血管化研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(3):336-338.
- [4] 李彦明, 李明, 杨明园. 聚乙丙交酯膜联合生物蛋白胶预防硬膜外粘连的实验研究[J]. *大连医科大学学报*, 2015, 37(2):114-118.
- [5] 王晓庆, 王晓莉, 常彦海, 等. 腰椎板切开成形术联合透明质酸钠凝胶注射预防硬膜外粘连的临床疗效[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(6):715-716, 725.
- [6] McGirt MJ, Ambrossi GL, Dato G, et al. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(2):338-344.
- [7] Du XH, Liu JQ, Xin K, et al. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(4):344-348.
- [8] 冯明宣, 洪盾. 腰椎板切除术后硬膜外粘连预防方法的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2015, 18(11):1064-1068.
- [9] 孙钰. 辛伐他汀诱导成纤维细胞凋亡预防硬膜外瘢痕粘连的作用及机制研究[D]. 南京:南京医科大学, 015.
- [10] Pei XW, Liang YH, Zhang H, et al. Evaluations of computed tomography images and lumbar specimens in mimic operations of transverse rotation laminoplasty for lumbar spinal stenosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(2):191-196.
- [11] Sae-Jung S, Jirattanaphochai K. Prevention of peridural fibrosis using a cyclooxygenase-2 inhibitor (nonsteroidal anti-inflammatory drug) soaked in absorbable gelatin sponge: an experimental comparative animal model [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(16):E985-991.
- [12] Akesson WH, Massie JB, Huang B, et al. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis [J]. *Spine J*, 2005, 5(2):180-190.
- [13] 党芙蓉, 张晓娜. 舒筋活血汤治疗急性踝关节扭伤临床效果观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(8):1119-1121, 1138.
- [14] 刘进录. 自制舒筋活血汤治疗小儿踝关节扭伤32例[J]. *中医正骨*, 2009, 21(7):46-47.
- [15] 谢文铿, 杨楚徐. 舒筋活血汤配合围刺法治疗顽固性网球肘46例[J]. *河南中医学院学报*, 2005, 20(4):70.
- [16] 刘福东. 舒筋活血汤对人工膝关节置换术后近期功能及生存质量的临床研究[D]. 郑州:河南中医学院, 2015.
- [17] 龚自祥, 龚飞跃. 舒筋活血汤联合西药治疗椎间盘突出症疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(29):6999-7000.
- [18] 翟建国, 金海龙, 周硕霞, 等. 显微外科手术联合舒筋活血汤预防手部屈肌腱粘连效果观察[J]. *山东医药*, 2014, 54(4):66-67.
- [19] 陈立. 体外冲击波联合舒筋活血汤治疗跟痛症60例疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(4):84-85.
- [20] 詹运开. 舒筋活血汤配合肩痛散外敷治疗肩关节周围炎31例[J]. *湖南中医杂志*, 2011, 27(2):44-45.
- [21] 陈壮. 中医药治疗脑血栓的研究近况[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(1):100-101.

收稿日期:2018-07-23;修回日期:2018-08-13