

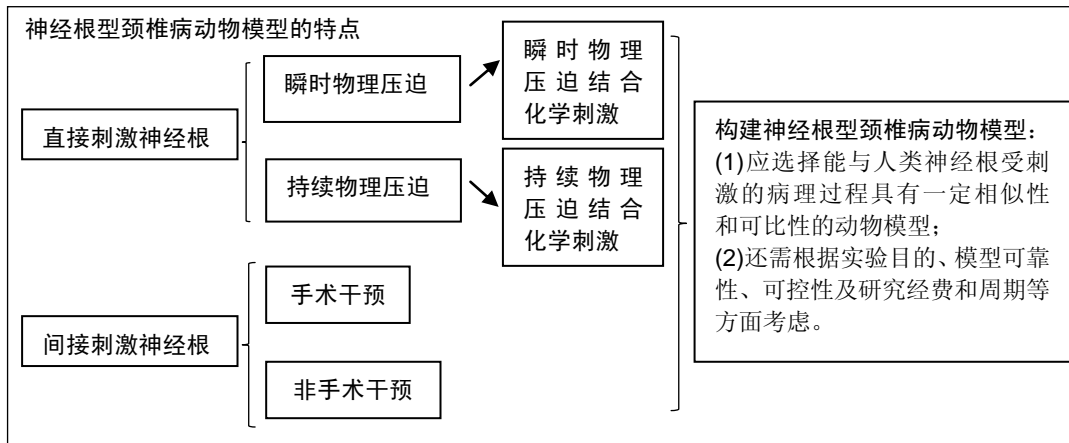
神经根型颈椎病动物模型的研究进展及评价

朱立国¹, 唐彬^{1,2}, 魏戌¹, 银河¹ (1中国中医科学院望京医院, 北京市 100102; 2北京中医药大学, 北京市 100029)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0579

ORCID: 0000-0003-1748-418X(朱立国)

文章快速阅读:



朱立国, 男, 1961年生, 黑龙江省牡丹江市人, 博士, 2011年天津中医药大学毕业, 主任医师, 博士生导师, 主要从事脊柱相关疾病的研究。

并列第一作者: 唐彬, 男, 1993年生, 广西壮族自治区柳州市人, 北京中医药大学在读硕士, 主要从事脊柱相关疾病的研究。

通讯作者: 魏戌, 博士, 硕士生导师, 中国中医科学院望京医院科研处, 北京市 100102

中图分类号:R459.9

文献标识码:A

稿件接受: 2018-08-28



文题释义:

神经根型颈椎病: 指椎间盘突出、椎后小关节增生退变压迫背根神经节及神经根, 以对应神经分布区域出现疼痛麻木等感觉障碍为主, 可有颈肩部疼痛僵硬等伴随症状。

神经根型颈椎病动物模型: 通过模拟神经根型颈椎病患者的发病因素及病理特点, 建立神经根型颈椎病的动物模型, 并应用于基础研究, 以便克服临床试验中无法解决的诸多问题。神经根型颈椎病动物模型较多, 且各有优劣。

摘要

背景: 颈椎病中发病率最高的是神经根型颈椎病, 理想的动物模型是神经根型颈椎病基础研究的前提, 但临床疾病完全转化为动物模型存在许多艰巨的问题, 这限制了神经根型颈椎病的发病及治疗的机制研究。

目的: 通过查阅文献回顾神经根型颈椎病常用的建模方法以及评价不同造模方法的优劣, 并促进动物模型未来的改进及完善。

方法: 以“cervical radiculopathy, cervical spondylotic radiculopathy, cervical nerve root compression, animal, model”为英文检索词; 以“神经根型颈椎病, 模型”为中文检索词, 由第一作者检索 Medline、PubMed、CNKI、万方、维普数据库从建库至 2017 年 12 月, 收集与神经根型颈椎病动物模型构建相关的动物实验或基础研究, 经过筛选最终纳入 41 篇文献进行综述。

结果与结论: ①目前神经根型颈椎病模型中动物种类和造模手段较多, 主要可分为对颈神经根的直接刺激和间接刺激两大类, 各自优缺点并存; ②直接刺激神经根模型可分为瞬时物理压迫、瞬时物理压迫结合化学刺激、持续物理压迫、持续物理压迫结合化学刺激, 其特点是可靠性、可控性较强、造模周期短, 但有一定手术操作难度; ③间接刺激神经根模型可分为手术干预、非手术干预, 其特点是符合人体慢性退变的病理过程, 操作难度较低, 但造模周期长、模型可靠性及可重复性差; ④在神经根型颈椎病的基础研究中, 应根据研究需求和目的、实验条件及经费, 选择合适的动物模型。未来从经济性、易行性、可靠性和可控性等综合角度出发, 进一步研究并创建更完善的神经根型颈椎病动物模型, 仍然是努力的目标。

关键词:

神经根型颈椎病; 动物模型; 实验动物; 应用评价; 临床特征; 组织工程实验造模

主题词:

颈椎; 神经根病; 模型; 动物; 组织工程

基金资助:

中国中医科学院“十三五”第二批重点领域科研项目(ZZ10-022), 课题名称: 延缓骨与关节退行性病变与临床及实验研究

缩略语:

神经根型颈椎病: cervical radiculopathy, CR

Zhu Ligu, MD, Chief physician, Doctoral supervisor, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Tang Bin, Master candidate, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Zhu Ligu and Tang Bin contributed equally to this paper.

Corresponding author: Wei Xu, MD, Master's supervisor, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Research progression and evaluation of an animal model of cervical radiculopathy

Zhu Ligu¹, Tang Bin^{1,2}, Wei Xu¹, Yin He¹ (1Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract

BACKGROUND: Incidence of cervical radiculopathy is highest in cervical spondylosis. The ideal animal model is the prerequisite for studies on cervical radiculopathy. However, there are many problems in the conversion of clinical diseases into animal models, which limits the research on the pathogenesis and treatment of cervical radiculopathy.

OBJECTIVE: To review the selection and construction methods of the cervical radiculopathy model, so as to improve an ideal animal model of cervical radiculopathy.

METHODS: A retrieval of Medline, PubMed, CNKI, WanFang and VIP databases was performed for the articles addressing experiments and basic studies of constructing cervical radiculopathy published before December 2017. The keywords were “cervical radiculopathy, cervical spondylotic radiculopathy, cervical nerve root compression, animal, model” in English and Chinese, respectively. Finally 41 eligible articles were included for result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) There are many kinds of animals used for constructing cervical radiculopathy models, and the modeling methods are various, which are divided into two categories: direct and indirect stimulation to cervical nerve roots. (2) The direct stimulation to cervical nerve root model is divided into instantaneous physical compression, transient mechanical stimulation combined with chemical stimulation, continuous physical compression, and transient mechanical stimulation combined with chemical stimulation. It is characterized by reliability, strong controllability, short cycle, but a certain difficulty in operation. (3) The indirect stimulation to cervical nerve root model is divided into surgical intervention and non-surgical intervention. Its characteristics are consistent with the pathological process of chronic degeneration of human body, simple operation, but long modeling period, poor reliability and repeatability. (4) In the basic research of cervical radiculopathy, appropriate animal models should be selected according to research requirements and purposes, experimental conditions and funds. It will be a goal to further create and study more perfect cervical radiculopathy animal models from economy, flexibility, reliability and controllability.

Subject headings: Cervical Vertebrae; Radiculopathy; Models, Animal; Tissue Engineering

Funding: the Second Batch of Key Research Projects in the “13th Five-Year Plan” of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, No. ZZ10-022

0 引言 Introduction

颈椎病近年来发病率逐年升高，而神经根型颈椎病(cervical radiculopathy, CR)占颈椎病的60%–70%^[1-2]。神经根性疼痛是神经根型颈椎病患者的典型症状，其发病率高于运动功能障碍^[3-4]。CR是因颈椎间盘突出、椎后小关节增生退变压迫脊神经节及神经根导致的^[5-6]。CR的发病机制仍然未完全阐释清楚，而建立符合CR病理改变的动物模型是该病开展基础研究的前提。

尽管CR中大部分的关于神经根性的知识已经从对腰椎的研究获得^[7-8]。然而，由于不同的定位和功能，颈神经根疼痛不能简单地被认为是在腰椎出现的类似版本^[9]。CR动物造模种类较多，按颈神经根的干预方式分类，可分为直接刺激和间接刺激2类。直接刺激是通过手术暴露肌肉、椎板后，用不同的物理或化学方式刺激相应节段的颈神经根，造成肢体感觉或运动功能的障碍；而间接刺激不暴露神经根，是以手术或非手术的方式造成颈椎动静力状态的失衡，使颈椎间盘退变、椎后小关节增生，进而压迫神经根。但目前为止仍未有一种理想的CR动物模型得到公认。针对CR模型的综述较少，文章对国内外文献报道的CR动物模型的研究发展进行了梳理和归类，并评价了各类造模手段的优点及不足，为CR基础研究中动物模型的选择提供自己的看法。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 通过对Medline、PubMed、CNKI、万方、维普数据库，检索时间为建库到2017年12月，以“cervical radiculopathy, cervical spondylotic radiculopathy, cervical nerve root compression, animal, model”为英文检索词；以“神经根型颈椎病，模型”为中文检索词。

模型”为中文检索词。选择国内外杂志相关文献，共纳入41篇文章。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①文献内容与CR的动物模型相关，干预方式为模型构建，观察结果为模型有效性和可行性分析；②该领域在国内外杂志上发表的相关文章。

排除标准: ①文献内容重复；②文献内容、数据不完整。

1.3 文献质量评估 所选文献杂志具有学科代表性，文献内容具有于CR模型相关。

1.4 数据提取 文献数据由3人分别提取，若有分歧，则通过商讨并决定争议文献是否被纳入；文献数据提取内容为CR动物模型构建方法及模式动物种类。

1.5 纳入文献基本情况 共纳入41篇文献，见图1。

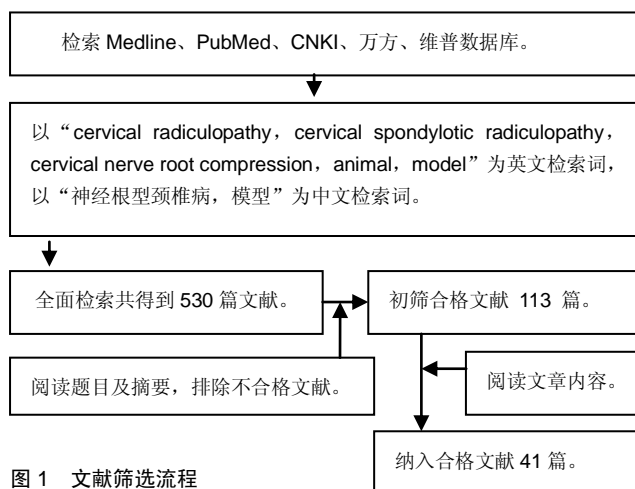


图1 文献筛选流程

其中直接干预神经根的动物模型相关文献共15篇^[10-24]，干预肌肉韧带的模型构建方法相关文献共4

篇^[26-29]。根据所纳入的相关文献,对CR动物模型的构建方法进行相应的归纳总结和分析评价。

2 结果 Results

2.1 直接刺激颈神经根

上肢疼痛、麻木、皮肤感觉障碍和肌力下降是CR患者就诊的主要症状,也是与其他类型颈椎病鉴别的要点。通过手术暴露直接刺激神经根,造成上肢感觉功能和运动功能的异常,是此类模型的主要手段。

2.1.1 瞬时物理压迫神经根

2005年Hubbard等^[10]将腰椎神经根压迫的方法运用到大鼠CR模型的研究中,首次通过微血管钳压迫,明确单纯机械刺激对CR中颈神经根的影响。手术分离大鼠颈后部肌肉及韧带,咬除部分C_{6/7}椎板及关节突,打开硬脊膜,暴露右侧C₇神经根,在靠近背根神经节的神经根处分别采用10 gf、60 gf的微血管钳压迫15 min后松开,对照组根据是否打开硬脊膜又分为2组,均未夹钳神经根。造模手术后,通过von Frey细丝刺激前爪掌面记录大鼠在不同压力时的缩足反射次数,检测机械性痛感过敏的程度,以评价大鼠造模成功。该研究发现10 gf和60 gf的压迫产生的缩足次数差异无显著性意义,因此认为短暂压迫颈神经根引起持续性疼痛的力度阈值 < 10 gf。后续Smith等^[11]使用该方法也验证了该模型的可靠性。模型术后1 d即可出现明显疼痛过敏现象,并持续7 d以上。其优点是造模周期短,压迫力度和体积均量化,可重复性强。瞬时压迫虽可产生持续的感觉功能异常,但与CR中椎间盘、小关节退变所致的持续物理刺激是否一样还存在争议。

类似的瞬时压迫干预在国内也有所报道,梅荣军等^[12]认为,因CR的根性症状多属于臂丛神经的支配范围,且C₅₋₈前支及T₁前支大部分汇聚为臂丛神经,故用眼科显微止血钳夹住大鼠臂丛神经根部的神经分支各1次,止血钳扣紧1扣,持续约30 s,以期模拟出CR的大鼠模型。并认为从颈前锁骨下入路对比颈后入路、颈前锁骨上入路,具有操作简便、创伤小、切口恢复快的优势。但文中未具体叙述采用何种感觉或运动功能检测的评价标准,以验证该CR模型造模方案是否成功;其次止血钳挟持力度无法定量控制。更重要的是,该方案压迫臂丛神经根更类似于臂丛神经卡压综合征,和临床中椎间盘突出或小关节增生压迫颈神经根造成CR的发病机制存在差异,该手术模型是否符合CR的发病机制有待商榷。

2.1.2 瞬时物理压迫结合化学刺激

2007年Rothman等^[13]利用铬酸处理后的羊肠线比普通肠线的组织吸收时间长,可持续且缓慢的引起炎症反应的特点,在Hubbard等^[10]研究的基础上,同样以大鼠为实验动物,进一步增加铬制羊肠线作为颈神经根的化学免疫刺激物。先采用10 gf微血管钳压迫C₇神经根模拟机械刺激,

后将4段2 mm长的3-0铬制羊肠线放置于紧挨C₇背根神经节的神经根上,模拟化学免疫刺激。与Hubbard等采用相同的动物行为评价方法,分别比较2种方法单独使用以及两者联用的差异。最后发现短暂机械压迫或化学刺激均能引起同侧的神经根型症状,且两者联用时根性疼痛及痛觉过敏的症状要显著高于单一方法。

此方案的优点是微血管钳的力度和时间、羊肠线的长度和规格均有明确定量,物理压迫及化学刺激等干预因素的一致性较强。羊肠线可一定程度弥补之前实验中微血管钳只能短暂压迫的缺点,但其可被组织吸收,仍无法完全模拟慢性持续压迫的病理特点;再者,羊肠线的异体免疫反应与椎间盘中髓核对神经根的炎性刺激是否类似,尚需进一步验证。

2.1.3 持续物理压迫

2006年窦夏睿等^[14]首次运用椎管插线法在大鼠上建立CR模型。暴露椎体后部肌肉韧带后,将长约1.5 cm,直径0.5 mm的尼龙渔线纵向放置于左侧C₇-T₁神经根腋下,从后方对颈神经根造成压迫,产生痛阈和体感诱发电位的改变。因该模型主要压迫的是支配感觉功能的脊神经后根和背根神经节,故大鼠运动功能未产生明显异常,这也符合临床中CR以疼痛麻木等感觉异常发生率最高的特点。随后被Sun等^[15]成功复制并验证了可行性。虽然实验中的尼龙线经过乙醇和多聚赖氨酸溶液处理后,可增加组织的黏附性,但仍不能保证尼龙线对颈神经根保持固定持续地压迫,而不产生位移使神经根压迫消失或造成脊髓压迫。因尼龙线卡压的程度较轻,同时大鼠神经的自身修复能力强,在2周左右感觉功能基本恢复,所以此方案只适合CR急性期的研究。

针对椎管插线法模型病程持续短,且存在自愈性等问题,谢炜等^[16]在该模型的基础上进行改良,增加为2根尼龙渔线,从头尾分别穿入,压迫对神经根,一定程度上解决了椎管插线法模型中前肢神经根性症状自愈的问题。

杨大志等^[17-18]最早于1998年采用自体骨卡压的方式,在猫上建立颈神经根持续受压的CR模型。手术暴露右侧C₇、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,在中间处对折呈V形骨块,直视下从椎间孔内口向外,嵌插到神经根通道的骨性管道内及侧隐窝后方,左侧做正常对照。通过运动诱发电位和体感诱发电位检测,及X射线片、CT、MRI等评价造模成功。该模型优点是运动及感觉功能均可出现异常,并可产生持续的神经根性症状,比较符合CR的临床特点,且自体骨排异性低,术后恢复快。但该模型需要取自体椎板加工成V型骨块,手术操作精细性较高,只适合猫等体型较大的实验动物,因此研究成本偏高。

孔微微^[19]、Liu等^[20-21]在大鼠上采用V或L型不锈钢

柱模拟椎间盘突出及椎后小关节增生的物理刺激,称为颈神经根疼痛模型。该模型基于经典大鼠疼痛模型中的慢性压迫背根神经节模型,但将其压迫部位由腰椎背根神经节换成了颈椎。其不锈钢柱表面光滑,直径0.63 mm、长4 mm(可由6号钝针头弯折相应角度后,裁剪而成),手术暴露后,对C₆/C₇和C₇/T₁椎间孔内的颈神经根及背根神经节进行持续压迫,可致大鼠同侧上肢出现显著的机械性痛敏和热痛敏。其感觉异常术后1 d即可出现,4 d达到最大值,可持续2周。不锈钢柱避免了自体骨块的加工过程,便于在老鼠等小型动物的运用。此方案中不仅可简化操作,还降低了实验费用,同时也能避免自体骨吸收等潜在问题,比较适合研究推广。

2.1.4 持续物理压迫结合化学刺激 1998年张军等^[22-24]首次在大鼠上采用甲醛定量滤纸片法模拟持续物理压迫和化学刺激。手术分离肌肉打开椎板,暴露脊髓及双侧C₆、C₇神经根后,将浸泡有甲醛的定量试纸压迫于双侧C₆、C₇神经根腋下。通过行为学评分、体感电刺激测定等方法证实模型成立。

此模型的优点是定量滤纸作不易吸收,可持续压迫神经根,甲醛对组织具有刺激性,能引起神经根的炎症反应,从物理和化学双重方面引起神经根症状较符合目前CR病理机制的主流学说。但方案中试纸的规格没有叙述,且试纸浸泡后所含甲醛溶液的浓度难以定量和统一。再者,甲醛对神经根造成的化学刺激是否与椎间盘突出及髓核的炎症刺激影响一样有待研究。虽然该模型存在一定问题,但经过后期实验推广,不断被其他人的相关研究采用并验证了可靠性。说明此模型在手术操作、实验费用方面有很大的优势,在国内的CR基础研究中有一定的地位。

2.2 模拟颈椎退变间接刺激颈神经根 CR发病多因工作学习等原因而长期采用的不良姿势和体位产生肌肉劳损,颈部肌肉力量减弱或力量分配不均,导致椎间盘突出及椎后小关节受力局部受力过大而突出或增生,进而压迫颈神经根^[25]。多项研究利用此原理,不直接刺激神经根,而通过相关手段调整肌肉力量,改变颈椎正常的生物力学特征,使椎间盘和小关节退变,为CR中神经根压迫提供外在基础,以此建立CR模型。

2.2.1 非手术干预肌肉韧带 2012年杨开洋等^[26]以“颈部力学平衡失调”为原则,将应航等^[27]的兔椎间盘退变造模方案应用于CR的研究中。将家兔固定于特制固定架,使兔颈椎低头屈曲45°,5 h/d,连续2个月。通过肌电图测量尺神经和正中神经的F波传导速度评价造模效果。研究中未进行动物行为学评定而仅进行肌电图检测,不能充分评价模型是否均出现感觉或运动功能异常等神经根性症状。且造模需要连续2个月每天对家兔进行操作,工作量较大。

2.2.2 手术干预肌肉韧带 2015年金哲峰等^[28]以“动静力失衡”为原则,在王拥军等^[29]椎间盘退变大鼠模型的基础上,增加使颈椎小关节突退变的干预手段。通过切断大鼠的颈背部深群颈夹肌和头、颈、寰最长肌,切除颈肋肋肌与头半棘肌,切断C₂-C₇棘上和棘间韧带,造成颈部后伸无力,模拟CR患者因长期低头产生的颈椎生理曲线改变和椎间盘退变突出。再采用II型胶原蛋白酶注射至椎后小关节,使关节突退变增生。2种手段模拟颈椎间盘及椎后关节突关节的双重退变,建立慢性CR的大鼠模型。手术后2个月观察大鼠烦躁、食欲、用嘴反复舔前爪、倦怠、易激惹、活动频繁等行为,并检测模型右侧正中神经的感觉、运动神经传导速度,评价该CR大鼠模型是否造模成功。

该CR模型从颈椎病发病过程的起始阶段开始,模拟了颈椎病中的颈椎曲度改变及椎后小关节退变,为神经根受压提供可能的条件。文章中并没有列举出现反复舔前爪等前肢症状的大鼠只数或比例,不能确保所有模型大鼠均出现上肢的神经根性症状。其次因没有针对特定颈神经根进行干预,故不能明确受压的颈神经节段及根性症状的神经分布区域,而文中未解释电生理只测量大鼠右侧正中神经的原因。

此类间接刺激神经根的造模方案通过手术或非手术模拟CR患者肌肉韧带的劳损,引起颈椎增生退变而压迫颈神经根。优点是符合颈椎病正常的发展过程,较真实地还原患者颈后部肌肉劳损、疼痛僵硬,椎间盘突出、小关节增生,颈椎生理曲度改变等临床表现。缺点首先是干预措施仅为神经根刺激提供了外在条件,而不能保证模型均发展成颈椎病中的神经根型,故还需采用更为完善地动物根性症状评价措施,进一步验证模型地可靠性;其次该方法造模周期较长,动物饲养成本较高,从时间和经济方面也限制了其应用。

3 结论 Conclusions

近年来,CR的发病率逐年上升,且呈现年轻化的趋势^[30],引起越来越多医生对该病的关注和重视。CR的临床治疗手段丰富,可分为手术治疗及非手术治疗^[31-41],主要从解除颈神经根卡压和粘连、消除局部无菌性炎症、减轻神经根水肿等角度,起到治疗疾病和改善症状的效果。但不同疗法的具体作用机制和效应靶点尚未明确,有待深入探索。在机制研究方面,动物实验相较临床研究,在经济性、操作性上具有优势,且更符合伦理要求。

但目前CR实验动物模型的制备尚无统一的方案,而且很多造模方案优缺点并存,详见表1。如何建立一种操作合理可行、且能模拟人类慢性退变所致颈神经根压迫的理想动物模型,成为推进当前CR相关研究和治疗问题的关键。

表 1 各类神经根型颈椎病造模方法比较表

分类	模型名称	疾病模拟性	模型可重复性	操作简易性	造模周期
直接刺激颈神经根	微血管夹法 ^[10-11]	低	高	中	短
	止血钳夹臂丛法 ^[12]	低	低	中	短
	微血管夹+羊肠线压迫法 ^[13]	中	高	低	短
	单尼龙鱼线插线法 ^[14-15]	中	中	中	短
	双尼龙鱼线插线法 ^[16]	高	中	中	短
	自体骨卡压法 ^[17-18]	高	中	低	短
	L型不锈钢棒颈神经根疼痛模型 ^[19-21]	高	高	中	短
颈椎退变间接刺激颈神经根	甲醛滤纸压迫法 ^[22-24]	中	中	中	短
	固定架退变法 ^[26]	低	低	中	长
	肌肉小关节退变法 ^[28]	低	低	中	长

从目前如何选择CR造模方案出发, 首先建议CR模型尽量采用单一干预手段, 以减少不可控的混杂因素, 提高实验可重复性; 其次认为, 背根神经节是脊神经的特殊部分, 是具有感觉神经元的细胞体, 作为外周神经与中枢神经联系的枢纽, 对机械刺激很敏感。直接刺激背根神经节和神经根的CR模型能明确干预颈神经根的节段和数量, 随后采用各类手段在相应神经的感觉和运动功能支配区域检测到差异, 以验证造模成功, 将更具说服力。故认为L型不锈钢柱压迫模型在符合CR发病机制及症状特点的前提下, 具有混杂因素较少, 可靠性及可控性强、手术操作较简便, 造模周期短和研究费用低等优势, 值得推广。同时作者认为, L型不锈钢柱压迫模型可进一步完善, 用细缝合针线将L型不锈钢棒尾部缝合固定于C₇棘突上, 能防止L型不锈钢棒的滑出、移位, 更有效地持续压迫颈神经根和背根神经, 提高模拟性和可重复性, 见图2。但具体造模方案的选择还要根据实验设计需求、研究条件等因素综合考虑。

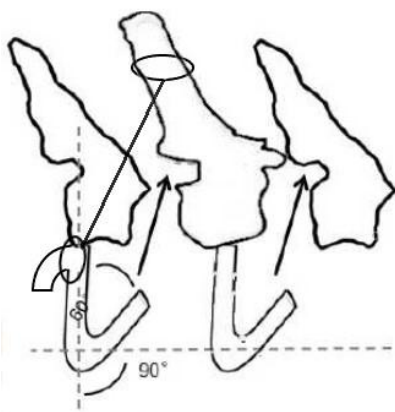


图 2 神经根型颈椎病模型示意图

图注: 将原来的“L”型钢棒(右)改进为“乙”型钢棒(左), 其增加的尾部弯折便于丝线打结, 将丝线另一端打结固定于最大的 C₇ 棘突, 防止钢棒因老鼠颈部活动而滑脱出椎间孔。

此外, 就选择造模动物的物种而言, CR动物种类基本为中型动物兔子和猫, 小型啮齿动物大鼠。中型动物其手术暴露的神经根及椎间孔等组织结构较清晰, 手

术操作的可行性好, 精确性高, 但购买和饲养成本高, 对占地和环境要求均较高。大鼠等小型啮齿动物对实验室和课题经费的门槛需求相对较低, 且大鼠的适应性强, 术后伤口恢复快。科研人员熟悉手术操作后, 一定程度上可减少体型小带来的操作困难。故平衡物种的经济性、易行性后, 基础研究中多以大鼠为实验动物, 但动物种类还需与对应的手术设计方案及实验目的相匹配。

随着对CR发病因素及病理过程等研究的不断深入, 应充分借助当前新兴学科的扩展和应用, 如基因遗传学、表观遗传学、高通量技术、计算机模拟技术等, 改良当前或构建新的动物造模方案, 为CR的研究寻求更好的突破口。

作者贡献: 文章设计为第一作者、并列第一作者和通讯作者, 第一作者和并列第一作者负责资料收集、数据提取和成文, 魏戊、银河参与校审。

经费支持: 该文章接受了“中国中医科学院“十三五”第二批重点领域科研项目(ZZ10-022)”的基金资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 文章无涉及伦理冲突的内容。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] 颈椎病诊治与康复指南[C].中国康复医学会颈椎病专业委员会眩晕学组成立大会暨首届眩晕多学科研讨会,2012.

- [2] Schoenfeld AJ, George AA, Bader JO, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009. *J Spinal Disord Tech*. 2012;25(1):17.
- [3] 魏戊,高云,张兴平,等.基于临床科研信息共享系统的神经根型颈椎病发病特征分析[J].*中医杂志*,2015,56(19):1663-1666.
- [4] Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy: A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain A J Neurol*. 1994;117 (Pt 2):325.
- [5] Corey DL, Comeau D. Cervical radiculopathy. *Med Clin North Am*. 2014;98(4):791-799, xii.
- [6] Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*. 2011; 11(1):64-72.
- [7] Berliocchi L, Maiaru M, Varano GP, et al. Spinal autophagy is differently modulated in distinct mouse models of neuropathic pain. *Mol Pain*. 2015;11:3.
- [8] Ogon I, Takebayashi T, Miyakawa T, et al. Attenuation of pain behaviour by local administration of alpha-2 adrenoceptor antagonists to dorsal root ganglia in a rat radiculopathy model. *Eur J Pain*. 2016;20(5):790-799.
- [9] Sung JY, Tani J, Hung KS, et al. Sensory axonal dysfunction in cervical radiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(6):640-645.
- [10] 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. *Spine*. 2005;30(17):1924-1932.
- [11] Smith JR, Lee J, Winkelstein BA. Nerve root compression increases spinal astrocytic vimentin in parallel with sustained pain and endothelial vimentin in association with spinal vascular reestablishment. *Spine*. 2017;42(19):1434.
- [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.
- [13] Rothman SM, Guarino BB, Winkelstein BA. Spinal microglial proliferation is evident in a rat model of painful disc herniation both in the presence of behavioral hypersensitivity and following minocycline treatment sufficient to attenuate allodynia. *J Neurosci Res*. 2009;87(12):2709-2717.
- [14] 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.
- [15] Sun W, Zheng K, Liu B, et al. Neuroprotective potential of gengtongping in rat model of cervical spondylotic radiculopathy targeting ppar- γ pathway. *J Immunol Res*. 2017;2017(2): 915-960.
- [16] 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): 496-498.
- [17] 杨大志,刘强.颈神经根嵌压伤的磁刺激运动诱发电位与组织病理学的相关性研究[J].*中华骨科杂志*,1998,18(8):492-496.
- [18] 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):290-294.
- [19] 孔微微.小鼠CCD模型和颈椎神经根性病模型建立及机制研究[D].温州:温州医科大学,2011.
- [20] Liu D, Lu N, Han W, et al. Upregulation of Ih expressed in IB4-negative A δ nociceptive DRG neurons contributes to mechanical hypersensitivity associated with cervical radiculopathic pain. *Sci Rep*. 2015;5:16713.
- [21] Liu DL, Wang X, Chu WG, et al. Chronic cervical radiculopathic pain is associated with increased excitability and hyperpolarization-activated current (Ih) in large-diameter dorsal root ganglion neurons. *Mol Pain*. 2017;13: 1744806917707127.
- [22] 张军,尚秀兰,孙树椿.中药治疗颈神经炎大鼠神经根内P物质含量的放免测定[J].*中国中医骨伤科杂志*,1998,6(2):4-6.
- [23] 张军,尚秀兰,孙树椿.颈椎 I 号治疗模拟颈神经根炎的电生理学研究[J].*中国中医骨伤科杂志*,1998,6(3):1-4.
- [24] 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):12-16.
- [25] Halvorsen M, Abbott A, Peolsson A, et al. Endurance and fatigue characteristics in the neck muscles during sub-maximal isometric test in patients with cervical radiculopathy. *Eur Spine J*. 2014;23(3):590-598.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Woods BI, Hilibrand AS. Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *J Spinal Disord Tech*. 2015; 28(5):E251-259.
- [31] 程俊杰,汪江涛,马原,等.颈椎人工间盘置换与前路减压融合修复单节段颈椎间盘突出症:3年随访[J].*中国组织工程研究*, 2015, 19(53):8529-8536.
- [32] Fritz JM, Thackeray A, Brennan GP, et al. Exercise only, exercise with mechanical traction, or exercise with over-door traction for patients with cervical radiculopathy, with or without consideration of status on a previously described subgrouping rule: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44(2):45-57.
- [33] Peolsson A, Oberg B, Wibault J, et al. Outcome of physiotherapy after surgery for cervical disc disease: a prospective randomised multi-centre trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:34.
- [34] Sun Y, Muheremu A, Yan K, et al. Effect of different surgical methods on headache associated with cervical spondylotic myelopathy and/or radiculopathy. *BMC Surg*. 2015;15(1):105.
- [35] Chung JY, Kim SK, Jung ST, et al. Clinical adjacent-segment pathology after anterior cervical discectomy and fusion: results after a minimum of 10-year follow-up. *Spine J*. 2014; 14(10):2290-2298.
- [36] 王艳国,郭秀琴,张琪,等.手法治疗神经根型颈椎病的系统评价[J].*中华中医药杂志*,2013,28(2):499-503.
- [37] 杨克新,孙武,朱立国,等.颈舒颗粒联合旋提手法治疗神经根型颈椎病的临床观察[J].*中国中医骨伤科杂志*,2017,25(10):11-13.
- [38] 于杰,朱立国,洪毅,等.中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的疗效评价与长期随访[J].*中国中医骨伤科杂志*,2016,24(9):11-13.
- [39] 周娅妮,黄月莲,易光强,等.分经针灸治疗神经根型颈椎病:随机对照研究[J].*中国针灸*,2016,36(6):587-590.
- [40] Zhu L, Gao J, Yu J, et al. Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:158453.
- [41] 魏戊,朱立国,高景华,等.经方治疗神经根型颈椎病的临床应用进展[J].*世界中西医结合杂志*,2017,12(2):149-152.