

张婧,董宝强,林星星,等. 非特异性腰痛动物模型述评[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(12): 1594-1605.

ZHANG Q, DONG B Q, LIN X X, et al. A review of animal models of non-specific lower back pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(12): 1594-1605.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.12.011

非特异性腰痛动物模型述评

张婧,董宝强*,林星星,刘紫薇,王垒钊,张峰,张丹凝,张凯旋

(辽宁中医药大学针灸推拿学院,沈阳 110847)

【摘要】 非特异性腰痛是临床常见疾病,其发病机制及致病原因尚不明晰,治疗方案的应用模式尚未达成共识。目前本病的研究多限于临床,亟需动物实验来剖析其内在机制。构建动物模型是研究非特异性腰痛发病进程以及探寻治疗方法的重要手段,但目前该病的模型建立存在一定局限性与滞后性。因此,本文对非特异性腰痛动物模型的动物选择、构建方法及相关指标的评价方法进行综述,并对当前各类模型的优缺点进行分析,理清本病目前基础研究所存在的问题路径,并尝试提供新思路,旨在为非特异性腰痛的机制研究及治疗策略的改进奠定理论基础。

【关键词】 非特异性腰痛;述评;造模方法;动物模型;评价方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 12-1594-12

A review of animal models of non-specific lower back pain

ZHANG Qiang, DONG Baoqiang*, LIN Xingxing, LIU Ziwei, WANG Leichao, ZHANG Feng,
ZHANG Danning, ZHANG Kaixuan

(School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Corresponding author: DONG Baoqiang. E-mail: peterbaoqiang@163.com

【Abstract】 Non-specific lower back pain is a common clinical disease whose pathogenesis and causes are still unclear, and the advantages and disadvantages of various therapeutic programs are controversial. Current research on this disease is mostly limited to clinical studies, and there is an urgent need to invest in a large number of animal experiments to analyze its underlying mechanisms. The construction of animal models is an important means to study the pathogenesis of non-specific lower back pain and to explore therapeutic method, but there are certain limitations and delays in the establishment of models for this disease. Therefore, this paper reviews the selection of animals, construction method, and evaluation method of relevant indexes of animal models of non-specific lower back pain, and the advantages and disadvantages of various models, to clarify existing problems in current basic research of this disease. We provide new research ideas and aim to lay a theoretical foundation for studies into the mechanisms of non-specific lower back pain and improved therapeutic strategies.

【Keywords】 non-specific low back pain; review; modeling method; animal model; evaluation methodology

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

【基金项目】 辽宁省“兴辽英才计划”科技创新领军人才项目(XLYC1902115),辽宁省科技厅重点研发项目(2019JH2/10300012),辽宁省教育厅重点项目(LJKZ0902),辽宁省科技厅创新能力提升联合基金项目(2022-NLTS-13-04),辽宁省重大重点科研项目团队培育项目(2024-JYTCB-053),辽宁省青创团队后备培育项目-育苗项目(2024-JYTCB-026)。

Funded by Liaoning Province “Xingliao Talent Program” Leading Talents in Science and Technology Innovation (XLYC1902115), Liaoning Provincial Department of Science and Technology Key Research and Development Project (2019JH2/10300012), Liaoning Provincial Department of Education Key Project (LJKZ0902), Liaoning Provincial Department of Science and Technology Joint Fund for the Enhancement of Innovative Capability Project (2022-NLTS-13-04), Team Cultivation Program for Major Key Scientific Research Projects in Liaoning Province (2024-JYTCB-053), Reserve Cultivation Program for Young Creative Teams in Liaoning Province-Seedling Program (2024-JYTCB-026).

【作者简介】 张婧,女,硕士,研究方向:针灸推拿结合运动康复防治疾病的机理与临床。Email: 1987250839@qq.com

【通信作者】 董宝强,男,博士,教授,研究方向:针灸推拿结合运动康复防治疾病的机理与临床。Email: peterbaoqiang@163.com

腰痛(low back pain, LBP)是指腰骶部的急性或慢性疼痛,伴或不伴有下肢放射性疼痛^[1]。据调查显示,该病是导致全球负担升高的 10 个关键病种之一,影响了全球约 5.68 亿人^[2]。LBP 具有特异性和非特异性之分,前者指由肿瘤、骨折、内脏病变、感染以及脊柱畸形等明确病因所引起的症状,约占腰痛患者 10%,大多数仍然属于非特异性腰痛(non-specific low back pain, NLBP),病因不明,病程长呈慢性且较难治疗^[3]。研究显示 NLBP 是全球最普遍和最致残的疾病之一,终生患病率可达 84%^[4],预计还将上升,严重威胁患者身心健康。迄今为止, NLBP 尚无统一的诊断标准,常通过详尽的病史采集与体格检查以排除特异性病因来确定。因此,建立高质量的动物模型来探索本病的发病机制进而发掘有效治疗方法,具有重要的现实意义与科学价值。

1 NLBP 模型动物选择

模型动物的选择是实验研究的重要基础工作。目前已有鼠、兔、犬、猪、羊以及灵长类等十余种动物被应用于构建 NLBP 动物模型^[5]。其中猴、猩猩等灵长类动物因其在生理构造和脊柱生物力学特性上与人类存在较高的相似性,被视为研究脊柱类疾病的理想模型动物。然而受动物来源、实验经费及伦理道德等多重因素的制约,且缺乏有效的疼痛行为监测,在模型成功的评估手段上也颇受掣肘,较少应用于动物实验。这也是其他大型哺乳动物的共性问题。兔和鼠等小型动物模型以其成本低、易饲养等优点在实验研究中发挥着越来越重要的作用。其中,实验兔关节病变过程中软骨生化指标与人类相似,且关节面宽度适中、取材量大、为手术操作提供了极大便利,更便于实验人员对椎间盘及小关节源性 NLBP 进行干预和检测研究。大鼠的生理学和解剖学特性与人类存在高度相似性,对各类干预方法的耐受性优良,被广泛用于建立各种临床前模型,也是本病最常见的模型动物。小鼠解剖组织相对较小,机械损伤性造模方法及手术操作易对周围组织造成严重破坏,影响实验的准确性,少见常规实验。但由于其拥有与人类基因 99% 相似度的基因特点,在基因敲除逐渐成为研究热点的当下,是其首选的模型动物,具有可控性强、稳定性好等优点。

综合来看,鼠和兔在 NLBP 模型建立中各有优

势。但人与四足动物行为活动方面存在明显差异,人的腰椎作为主要承重骨骼之一,长期受到轴向应力的影响,而四足动物则无此问题。故如何降低轴向应力的差异性问题是未来 NLBP 模型研究中要着重考量的部分。

2 NLBP 模型性质分析

中国疼痛研究协会在对 NLBP 的评估和管理共识中将 NLBP 的临床病理类型分为椎间盘源性腰痛、小关节源性腰痛和腰背肌软组织源性腰痛等^[6]。椎间盘源性腰痛并非由椎间盘突出症引发,而是源于椎间盘内部结构的改变。当椎间盘内部发生损伤,加之炎性介质和生物力学等多重因素,导致疼痛产生,但影像学检查多无神经根受压和椎间盘外部形态改变。小关节源性腰痛被认为是由腰椎小关节结构病变引起的疼痛。当腰椎小关节反复受压或累积性低水平创伤就会诱发局部炎症,引起关节囊扩张,刺激分布在小关节突关节上的神经末梢,引发疼痛反应。腰椎周围的肌肉、筋膜等软组织增强脊柱的稳定性、平衡性和灵活性方面发挥着重要作用。当骨骼肌受损出现纤维化、纤维转变和脂肪浸润等病理变化时,其支撑力量明显减弱,运动的协调性和控制能力也随之下落,易致使脊柱结构失稳,进而引发腰痛。腰痛又可诱发椎旁肌的保护性痉挛,减少活动,进一步加剧椎旁肌的易疲劳性。为了补偿原发部位病变后的功能障碍,对应肌肉会产生相应的适应性变化。长此以往,肌肉将由局部对应补偿调节逐渐演变为全面的系列补偿调节,损伤范围从点到面、从外到内、从筋到骨逐步扩大,形成恶性循环^[7]。

纵观当前的基础研究多集中在椎间盘源性腰痛和小关节源性腰痛,且具有较为成熟的动物模型^[5],主要是采用机械或化学手段造成椎间盘或小关节损伤以诱发 NLBP,但是经皮穿刺所致的软组织、血管及神经损伤等干扰需要进一步思考如何规避。而腰背肌软组织源性痛的基础研究较少,按其致病机制可归于肌筋膜疼痛综合征的范畴,但此类疾病的实验研究多选取的是下肢骨骼肌如股内侧肌^[8]、腓肠肌^[9]。王良夫^[10]参考肌筋膜疼痛综合征造模方法采用打击结合离心运动建立大鼠非特异性腰痛模型,镜下能观察到大量炎性细胞浸润,筋膜组织形态结构成结节样改变,但对于肌肉损伤的范围和深度无法精确控制,且由于部位的特殊性

和腰椎的脆弱度,腰椎前接脏腑,旁靠脊柱,主要呈柱状分布而非平面,故而造模方法的适用性以及打击的具体强度等量化标准还需要进行更深入的实验研究。笔者从骨骼肌损伤的角度入手进行相关文献检索,亦面临造模部位罕有腰部的问题。有研究通过布比卡因注射建立多裂肌损伤模型^[11],但多数仅针对骨骼肌损伤及修复机制进行研究,少有对其疼痛机制展开探讨。故此,在后续研究中应当重视腰背肌软组织来源性腰痛的基础研究,以完善本病的整体发生机制,对后续的治疗方案研究大有裨益。

3 NLBP 动物模型研究现状

3.1 自发模型

自发模型是指不予实验动物任何人为干预,通过自然衰老的方式形成的 NLBP。VINCENT 等^[12]对 150 只 3 ~ 23 个月大的小鼠进行观察,发现椎间盘高度随年龄的增长而下降,且与小鼠活动性及热痛觉过敏呈正相关。姚重界等^[13]选取 12 月龄老年大鼠建立自发模型,发现其与 2 月龄青年大鼠相比,运动能力低下,痛阈大幅降低,相关炎症因子水平也显著升高,此研究也符合中医肾虚腰痛模型特点。自发性模型操作简单、无创伤,但存在观察成本较高、模型的可控性差等弊端。

3.2 诱发模型

诱发模型易于控制模型的病理进程和稳定性,最常应用于动物实验,分为直接诱导模型和间接诱导模型。

3.2.1 直接诱导模型

直接诱导模型主要采用机械或化学方法直接破坏局部组织结构,诱导 NLBP 病理表现产生。

机械损伤模型多通过穿刺^[14]、打击^[15]等干预手段造成局部组织结构性损伤。由于其建模方法简单、成功率高,使用较为广泛。早期多为外科手术式建模,近些年随着科学技术的不断发展,CT 和超声等仪器逐渐成为造模的辅助手段,使造模部位更为精准和微创。如椎间盘源性腰痛自初期采用刀片刺入椎间盘以损伤纤维环^[16],到如今 X 线引导下椎间盘穿刺^[17]。也有学者^[18]通过向髂总动静脉和右髂腰静脉注射彩色灌注液,准确定位椎间盘,使穿刺位置直观,减少出血。但是这种破坏结构的干预方法并不能百分百产生疼痛。KIM 等^[19]采用纤维环穿刺法成功构建相应模型,发现损伤部

位的椎旁组织存在压力痛觉过敏,但大鼠后足并未出现异常疼痛。这可能表明,机械损伤着重于破坏解剖结构,而非绝对导致疼痛发生。

化学损伤模型则是通过向椎间盘、关节腔或椎旁软组织注射化学物质。常用的试剂有尿纤溶酶原激活物^[20]、碘乙酸钠溶液^[21]、完全弗氏佐剂^[22]等。REED 等^[23]在第 0 和 5 天在麻醉大鼠左侧第 5 腰椎棘突外 3 mm 处注射神经生长因子 50 μL ,造模后将 Von Frey 机械丝应用于患侧后爪及躯干,均出现机械超敏反应。化学损伤模型操作相对简单,造模时间较短、可重复性强。然而化学损伤模型虽然能够产生 NLBP 的病理特点,但与人类真实疾病发展不尽相同。且当前研究中注射剂量标准主要是按不同动物类别界定,少有按体重计算的精细标准,其实验过程可能存在个体差异性,提高动物死亡率,影响实验结果。同时,目前实验多采用单点注射,其对组织中分散浓度的掌控也值得进一步研究和思考。

3.2.2 间接诱导模型

间接诱导模型主要是通过机械载荷、腰椎失稳等力学改变而间接诱发,更符合人类体重负荷或长期劳损所导致的 NLBP。

机械负荷包括压缩应力^[24]、拉伸应力^[25]及剪切应力^[26],主要是在腰椎安装特殊器械,通过施加不同的力来改变腰椎的机械负荷。有学者对轴向加压的频率及压力强度进行探讨,发现当以较低频率或较高的压力条件干预后,髓核细胞中蛋白多糖含量上升,髓核和纤维环细胞的死亡率也相应提高^[27]。体外实验也表明应力能够对椎间盘细胞的生长、增殖和存活造成影响^[28]。过度负荷是 NLBP 形成的重要风险因素之一,机械负荷模型能够很好的模拟人体负重、扭转等不良姿势对腰椎压迫所引起疼痛的病程,具有很大应用前景。但是对负荷的大小、频率及持续时间都需要投入更为缜密的实验。当前的机械负荷模型主要研究单一应力对 NLBP 的影响,但腰椎在日常的生活中多承受复合载荷,单一应力的机械负荷模型与人类腰椎受力真实环境存在一定差异,如何模拟多种应力对 NLBP 的作用仍需进一步研究。

直立负荷模型从造模思路上来说也可归于加压模型范畴,通过构建模型动物被动站立,模拟人类脊柱负荷特点,使四足动物拥有与人类相似的应力环境,更贴近 NLBP 发病进程。早期研究对幼鼠

前肢进行截肢或结扎,通过调整饲料和水的位置,强迫直立行走^[29],此法在伦理上存在争议。后有学者进行改良,利用鼠天生畏水的特性,将小鼠置入有限的水中,诱导双足站立^[30],或将模型动物固定于直立管道中^[31],同样取得良好效果。BAI 等^[32]在强迫兔直立的同时,于其颈部额外增加 600 g 负重,可加快模型建立进程。但作者同时指出,尽管负重能够进一步增加腰椎轴向应力,但其负重额度和持续时间不宜过高,否则可能引发动物的愤怒、食欲减退及腹泻等不良反应。单纯被动直立可以作为模型建立的一个辅助干预方法,一方面能够降低模型动物与人类腰椎轴向压力的差异性,同时又能加强其他诱导方法的损伤程度,促进生物力学进一步失衡。

除了负荷模型之外,失稳模型也是诱导腰椎生物力学失衡的常用模型。脊柱稳定性源于其两大组成部分的协同作用:一是内源性稳定,涵盖椎体、椎间盘及韧带等关键结构,共同维系脊柱静态平衡;二是外源性稳定,主要由肌肉系统调节与控制,确保脊柱动态平衡得以维持。两者相辅相成,共同保障脊柱的稳定与功能。静力失稳模型是通过切除腰椎棘上韧带、棘间韧带和关节突关节的方式,破坏脊柱的静力平衡状态^[33];动力失稳模型则涉及多节段剥离骶棘肌和关节突附着肌肉,或直接切断竖脊肌,从而达到破坏椎旁肌动力平衡的目的^[34]。与静力失稳模型作用于骨关节和韧带相比,动力失稳模型干预部位更为表浅,相对创伤较小,但造模周期较长。有研究通过切除脊柱旁肌肉组织和韧带以及部分小关节以破坏腰椎静态和动态稳定。结果发现模型组机械痛阈和热痛阈均降低^[35]。

总的来说,直接诱导模型更偏向于从病理角度建立模型,机械干预可以模拟 NLBP 结构损伤,但未必引发疼痛,化学干预则多以诱发疼痛为主,不符合发病机制,故此类造模方法主要针对于其发病特征以及后续治疗研究。而间接诱导模型虽操作复杂、造模时间相对较长,且会由于术后感染等一系列并发症导致实验脱落率提高,但能够较好的模拟人类脊柱生理特性,更符合 NLBP 的病理进程,适用于对疾病本身的机制探索。

3.3 基因敲除模型

近年来,基因工程领域取得了显著进展,其中基因敲除技术的出现为基础研究提供了新的可能性。基因敲除模型主要利用基因技术对实验动物

的特定基因进行精确敲除,以便在单一分子水平上对 NLBP 的发病机制进行深入研究,并为本病的靶向治疗提供新思路。研究发现富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在椎间盘组织中存在阳性表达,能够通过干扰细胞外基质内环境中的合成与分解代谢平衡,最终影响细胞与细胞外基质的相互作用和细胞外基质的重塑,在椎间盘源性 NLBP 的基础研究中发挥重要作用^[36]。KAWARAI 等^[37]对 SPARC 基因敲除小鼠进行了疼痛行为测量,结果发现基因鼠与同龄野生型鼠相对比,对寒冷刺激更敏感,且 SPARC 基因敲除模型的多裂肌存在结缔组织增厚、炎性因子高表达等病理性改变^[38]。国外相关研究也证实了 *Wnt16*^[39]、*NFAT1*^[40] 等基因与 NLBP 的诱发关系密切。基因工程是新兴产业,目前各项条件尚不成熟,鉴于其涉及的病理改变主要由基因缺陷所引发,对于能否全面模拟人类 NLBP 的发病机制,仍然值得商榷,多用于靶向研究,不适宜作为工具模型大量使用。

3.4 中医模型

中医动物模型是指根据中医证型的特点和临床表现,遵循中医整体观念及辨证论治原则,结合中医病因病机理论,参照人类疾病模型构建方法,建立与中医证候临床表现相符的动物模型。中医肾包含现代医学的性腺功能,性激素水平下降可反映肾气的衰退,并且下丘脑-垂体-靶腺轴的功能紊乱是肾虚证的主要病理基础^[41]。故有学者采用去卵巢致肾虚原理,选择雌性小鼠或大鼠麻醉后切除双侧卵巢建立腰痛模型^[42]。雷鸣等^[43]使用玛福尔人工气候培养箱模拟寒湿环境,建立寒湿痹阻腰痛大鼠模型。总体来说,中医领域对腰痛的基础研究主要是对“病”的模型的复刻,而缺少对于证候的相关研究,所建立的模型未经详细的模型评价及比较,存在一定的局限性,而更具中医特色的“病-证”结合模型更是匮乏,不能较好的模拟中医理论指导下的辨证论治思路。专家认为可以参考脊柱类疾病的模型构建思路,如寒湿型颈型颈椎病模型是在疾病模型基础上改良,保证颈部前屈牵拉的同时于颈椎两侧敷上保湿冰袋^[44],以此建立“病-证”结合模型。相信随着中医药现代化研究的不断深化,会建立以中医理论为指导、充分体现中医特色的腰痛相关病因病机模型,将为中医干预手段在腰痛防治方面的应用提供更为坚实和可靠的理论支撑。

3.5 复合模型

由于单一因素造模的固有缺陷,以及 NLBP 的成因多样性,因此部分研究者根据研究需要,将多种因素相结合,以构建更稳定和更精准的动物模型。韩忠晓等^[45]对大鼠椎间盘采用机械穿刺的同时辅以炎性佐剂注射,保证了结构损伤和疼痛产生二者兼备,更符合 NLBP 致病特征,对比单一造模效果显著,且明显缩短造模周期。卢晶晶等^[46]采用垂直打击结合强迫长时坐位建立大鼠腰部慢性骨骼肌复合损伤模型,在损伤肌群同时结合人体工程力学更符合临床 NLBP 的发病进程。李源^[47]在完成腰椎失稳造模四周后驱使小鼠被动直立,发现造模小鼠痛敏增强,活动度降低,有效促进腰痛产生。除了强迫直立之外,离心运动^[101]等辅助方法也可应

用于 NLBP 的模型建立。近年来,随着对脊柱关节、肌肉组织生物力学的深入研究,人们对腰痛的认识已经由单纯的结构病理变化上升到“结构病理”与“功能病理”变化的平衡统一。临床研究显示 90% 以上的腰背疼痛源于关节、肌肉组织力学问题导致的脊柱“筋骨平衡”功能态异常^[48]。中医经筋理论也认为:“经筋拘急”可导致脊柱局部软组织应力异常,限制经筋“束骨而利机关”功能,诱发脊柱“筋骨平衡”功能态异常和疼痛。因此复合模型在近年来逐步应用于基础研究中,能够在腰部解剖结构损伤的基础上,致使力线进一步失稳,从而实现结构与功能的多位受损。但是刺激量的累加是否会造成反作用,还需要投入大量研究。

以上各模型的建模方法及特点见表 1。

表 1 非特异性腰痛建模方法及特点

Table 1 Non-specific low back pain modeling methods and characteristics

建模方法 Modeling method	优势 Dominance	不足 Deficiency	参考文献 Reference	
自发模型 Spontaneous model	自然衰老 Natural aging	操作简单、无创伤 Simple, non-invasive operation	观察成本较高、模型稳定性差 Higher observation costs and poor model stability	[12-13]
直接诱发模型 Direct evoked model	机械损伤 Mechanical damage	耗时短,操作简便,能够模拟 NLBP 病理特征 Time-consuming, easy to perform, and able to mimic NLBP pathologic features	不符合 NLBP 发病进程 Not consistent with NLBP pathogenesis	[14-18] [20-23]
诱发模型 Evoked model	施加机械负荷 Applying mechanical loads	能够模拟人体负重、扭转等不良姿势对腰椎压迫及力线失衡的发病过程 Able to simulate the pathogenesis of lumbar spine compression and force imbalance due to poor postures such as weight-bearing and torsion.	操作复杂、造模时间相对较长,且会由于术后感染等一系列并发症导致实验脱落率提高 Complicated operation, relatively long molding time, and increased experimental dropout rate due to a series of complications such as postoperative infections	[24-26] [29-32] [33-35]
间接诱发模型 Indirectly induced models	被动直立 Passive upright			
	腰椎失稳 Lumbar instability			
基因敲除模型 Knockout model	基因敲除 Gene knock-out	成功率高、耗时短、适用于靶向研究 High success rate, short time, suitable for targeted research	技术复杂、难以全面模拟本病的发病机制,不适宜作为工具模型大量使用 Technically complex, difficult to fully simulate the pathogenesis of the disease, unsuitable for extensive use as a tool model	[37-40]
中医模型 Chinese medicine model	双侧卵巢摘除 Bilateral ovary removal	能够模拟中医不同证型所导致的 NLBP Ability to simulate NLBP caused by different types of TCM certificates	单纯根据证候进行造模,疾病特异性低,且造模过程中易引发其他病症,可能对研究结果造成干扰 Modeling based on evidence alone has low disease specificity and is prone to cause other conditions during the modeling process, which may interfere with the results of the study	[42] [43]
	寒湿环境培养 Cultivation in cold and wet environments			
自发模型 Spontaneous model	自然衰老 Natural aging	操作简单、无创伤 Simple, non-invasive operation	观察成本较高、模型稳定性差 Higher observation costs and poor model stability	[12-13]

续表 1

	建模方法 Modeling method	优势 Dominance	不足 Deficiency	参考文献 Reference
	机械穿刺结合椎间盘注射 Mechanical puncture combined with intervertebral disc injection of			[45]
复合模型 Composite model	打击结合强迫坐位 Percussion combined with forced sitting	满足 NLBP 的成因多样性,更符合 NLBP 致病特征 Meet the diversity of NLBP causes and better characterize NLBP pathogenesis	刺激量的累加是否会造成反作用不明 Whether the cumulative amount of stimulation is counterproductive is unknown	[46]
	腰椎失稳结合被动直立 Lumbar spine instability combined with passive uprighting			[47]
	打击结合离心运动 Percussion combined with centrifugal motion			[10]

4 NLBP 动物模型评价方法

4.1 疼痛行为学检测

NLBP 最基本的特点是疼痛和运动受限,实验中通常利用疼痛行为学检测进行间接量化,分为痛阈检测和行为学检测。前者主要采用热缩足反射潜伏期^[49]、机械足反射阈值^[50]和丙酮激发实验^[51]等常规痛阈检测法评估模型的冷热痛和机械痛改变,但是缺乏部位特异性。有学者采用悬尾实验诱发大鼠轴性不适^[52],较常规的痛阈检查手段更具有针对性。但是由于受重量因素影响,可用于检测的模型动物多局限于实验鼠。随着压痛测试仪、软组织张力测定器^[53]的研发和应用,可以直接对病灶部位进行痛阈检测,使疼痛来源性更为准确。行为学检测多采用 Cat Walk 步态分析,通过观察实验动物步行速度、足底接触面积及足底压强改变,更客观的分析动物活动情况^[54]。受体积重量等多方面因素影响,疼痛行为学的检测仪器多局限于实验鼠等小型动物,大型动物只能采取一些客观性较弱的量表评分,此举也在一定程度上限制了本病的动物选择。故在后续研究中可以加强对相关检测仪器的研发操作,用来检查行为学变化,并使其能够量化。

4.2 分子生物学检测

动物对于痛觉敏感程度的个体差异性较大,研究者对于动物行为的判断也带有较多的主观色彩,故而相比于宏观层面对疼痛表征进行评价,微观层面对致病因子的检测更具备实验客观性。研究表明,白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)、肿瘤坏死因

子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)等炎症因子在 NLBP 模型中存在高表达^[55],P 物质和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在外周炎症与疼痛感知方面也具有重要作用^[56],可作为疼痛的“生物标记物”,通过酶联免疫吸附法检测相关因子含量^[57],Western Blot、PCR 等常规分子生物学检测也可观测致痛因子的表达^[13]。将其结果与疼痛行为学指标结合,可作为辅助鉴别疼痛模型的有效手段。同时,腰痛相关生物标记物在疾病的病理进程中亦存在差异。除了对疾病本身的评估外,还可以参与急性慢性期 NLBP 的鉴别^[58],对早期诊断、病情评估与疗效判断均起到重要作用,但是针对 NLBP 的特异性致痛因子仍需要投入更多基础研究进行测定和分析。

4.3 影像学检测

非特异性腰痛无影像学改变的论断具有一定滞后性。早年对 NLBP 腰椎行 X 线等检查确无椎间盘突出等明显骨性改变,而随着科技的不断发展,影像学技术也不断的广泛和精密,从主要对骨骼进行检测,逐渐覆盖到肌肉等软组织^[59],其在 NLBP 中的应用也日趋成熟。其中磁共振具有非侵入性、无辐射的优点,常用于对 NLBP 椎间盘的结构变化进行检测,可见模型大鼠椎间隙高度丢失、椎间盘信号的减低等特征,多作为椎间盘源性 NLBP 造模成功的鉴定标准^[45]。高级磁共振成像可通过椎旁肌和椎体骨髓脂肪定量椎旁肌功能评估等技术对整个层面的肌肉活动、功能代谢和肌肉形态的变化

进行观察^[52,59],使 NLBP 影像学研究不仅局限于对椎间盘和小关节等椎体本身的评估。肌骨超声等操作技术可以有效而客观地评估肌肉、筋膜厚度和横截面积,并对筋膜的弹性模量进行检测和分析^[60],有望在未来进一步打破桎梏,为 NLBP 肌肉骨骼病理改变非侵入性评估提供新手段。无论是临床还是实验,NLBP 的影像学检查都在不断创新和变革,但是影像学病理表现多存在于慢性 NLBP,且特异性表现依旧缺乏。故想要加强建议影像学检查在 NLBP 模型评价中的决策作用还有很长的研究道路要走。

4.4 组织形态学检测

在影像学检测相对局限的现状下,组织形态学常作为一个较为客观的检测手段用于佐证 NLBP 模型建立成功,这也是 NLBP 动物研究最常见的评价手段。最经典的苏木精-伊红(HE)染色在椎间盘^[45]、腰椎小关节软骨^[61]、椎旁肌^[62]乃至筋膜^[10]中均适用。番红 O 固绿染色颜色鲜明,对比清晰,便于区分椎间盘中各成分的变化情况,镜下可见纤维环裂隙生成,软骨样细胞增多,软骨终板高度降

低^[47]。也有研究采用 Masson 染色观察腰部骨骼肌纤维化情况^[63]。

4.5 电生理学检测

经过深入研究本病在临床中的常用检测手段,笔者发现肌电图可以从静态姿势和动态活动两方面入手,全面、深入地分析神经肌肉功能水平、肌肉疲劳程度以及协调性,在本病的诊断和疗效评估中得到了广泛应用,临床认同度较高^[64]。此类方法也已被成功应用于其他疾病的基础研究,其实施难度和成本均不高。鉴于此,建议在 NLBP 的研究中加强肌电图的应用,以期从电生理学的角度深入探索本病的发病机制,完善本病的基础研究。

以上各评价方法的优势和不足见表 2。

5 总结

疾病动物模型是疾病本质研究的有效工具,而模型的制备则是开展动物实验的关键前提。目前 NLBP 模型动物多以鼠和兔为主,但是作为四足动物,其脊椎生理构造及力学特性与人类相差甚远,故此可以采用被动直立等方法,使其模拟与人类腰

表 2 非特异性腰痛评价方法

Table 2 Non-specific low back pain assessment methods

评价方法 Evaluation method	测量指标 Indicators of measurement	优势 Dominance	不足 Deficiency	参考文献 References
机械刺激反应阈值测定 Measurement of mechanical stimulus response thresholds	后爪机械痛阈情况 Mechanical pain threshold condition of the hind paw			[49]
热刺激反应阈值测定 Measurement of thermal stimulus response thresholds	后爪热痛阈情况 Limbs grip, endurance, suspension ability	间接量化动物的痛觉敏化情况 Indirect quantification of nociceptive sensitization in animals	缺乏部位特异性 Lack of site specificity	[50]
疼痛行为学评价 Behavioral evaluation of pain	丙酮检测 Acetone testing	后爪冷痛阈情况 Cold pain threshold condition of the hind paw		[51]
	悬尾检测 Hanging tail detection	轴向痛阈情况 Axial pain threshold conditions	较常规的痛阈检测更具有疾病针对性 More disease-specific than routine pain threshold testing	
	步态分析 Gait analysis	步态参数 Gait parameter	受重量因素影响,可用于检测的模型动物多局限于实验鼠 More disease-specific than routine pain threshold testing 可用于检测的模型动物多局限于实验鼠 Model animals available for testing are mostly limited to laboratory rats	[52]
分子生物学评价 Molecular biology evaluation	酶联免疫吸附实验 ELISA	相关炎症因子和镇痛物质的表达情况 Expression of relevant inflammatory factors and analgesic substances	更客观的分析动物活动情况 More objective analysis of animal activity	[54]
		更符合实验客观性 More consistent with experimental objectivity	腰痛的“生物标记物”尚无标准 No standardized “biomarker” for low back pain	[57]

续表 2

评价方法 Evaluation method	测量指标 Indicators of measurement	优势 Dominance	不足 Deficiency	参考文献 References
磁共振成像 Magnetic resonance imaging	椎间盘退变情况、骨骼肌面积、质量、脂肪含量 Disc degeneration, skeletal muscle area, mass, fat content	准确度高、无辐射、软组织分辨率高 High accuracy, no radiation, high soft tissue resolution.	扫描时间长、设备成本高 Long scanning times and high equipment costs	[45, 52]
影像学评价 Imaging evaluation	肌肉及筋膜厚度和横截面积、筋膜的弹性模量 Muscle and fascia thickness and cross-sectional area, elastic modulus of fascia	能够清晰显示肌肉、韧带等浅表软组织结构 Ability to clearly display superficial soft tissue structures such as muscles and ligaments	对操作者依赖性较大,操作者的手下压强易对结果产生影响 It is highly operator-dependent, and the pressure under the operator's hands is prone to influence the results	[60]
苏木精-伊红染色 Hematoxylin-eosin stain	各组织形态学变化情况 Morphological changes in the tissues	简单易行,能够清晰地显示组织结构 Simple and easy to use, with the ability to clearly show organizational structure	不能提供特定蛋白质或分子的信息 Cannot provide information on specific proteins or molecules	[45, 61]
组织形态学评价 Histomorphometric evaluation	椎间盘中各成分的变化情况 Changes in the components of the intervertebral disc	色彩鲜艳,红绿颜色对比明显 Bright colors, contrasting red and green colors	对于某些特殊结构或细胞类型的详细描述相对较少 There are relatively few detailed descriptions of particular structures or cell types	[47]
番红 O 固绿染色 Saffron O solid green stain	腰部骨骼肌纤维化情况 Skeletal muscle fibrosis in the lumbar region	颜色对比鲜明,能较好地反映纤维组织的形态 Sharp color contrast, can better reflect the morphology of the fibrous tissue	染色结果的定量分析难度较大 Quantitative analysis of staining results is difficult	[63]
马松染色 Masson stain				

椎相似的应力环境,在一定程度上降低动物与人类腰椎轴向压力的差异性,或配合离心运动等辅助造模方法,提高生物力学在 NLBP 的重要作用,加快造模进程,但辅助造模方法的作用程度还需进行进一步研究。

对于 NLBP 动物模型的制备研究,其方法可以分为自发模型、诱发模型、基因调控模型、中医模型和复合模型 5 大类。在构建动物模型的过程中,各类方法表现出不同的造模周期、操作难度及模型稳定性,并在研究重点及实验经费方面存在显著性差异,优缺点并存。因此科研人员在选择和应用时,需要灵活选择,审慎思考,根据实验目标及可用资源,深入分析和比较各类方法的适用性,筛选更贴切自身研究方向的动物模型。当前国内外基础研究以诱发模型最为常见,造模部位多集中在椎间盘和小关节等内层骨面,忽略了对腰背肌软组织源性腰痛的研究,在一定程度上制约了对 NLBP 实质的全面揭示。同时在对内层骨面造模的逐层突破过程中不可避免对外层组织造成干扰性损伤。与之相似,在间接诱导模型中,无论是机械负荷模型

还是失稳模型,文中各样“剥离椎旁肌”“逐层分离”“充分暴露关节面”等操作描述,无疑说明其对椎旁软组织的高度破坏,对 NLBP 的来源性问题造成严重干扰,缺乏科研严谨性。有研究表明,行腰椎后路手术所导致的腰部肌肉的损伤是引起手术后腰痛的一个主要因素^[65-66],这也说明了对侵入式造模对外层组织的干扰性损伤并非空穴来风。因此不妨把从内向外的思路转换成从外向内,对肌肉筋膜层施以干预方法建立 NLBP 模型。最大程度排除手术创伤出血及炎症等干扰。同时也便于对本病整体的产生机制进行补充完善。

NLBP 的模型评价主要以疼痛行为学和组织形态学为主,缺乏“金标准”的评价方法,故应在后续研究中加强影像学的决策作用研究,同时增加电生理学的评估手段,旨在多角度多方位进行模型探索。此外,还应注重蛋白组学、分子生物学等多方面指标,以实现宏观表征与客观指标的联合运用及协同判定,致力于完善 NLBP 模型评价体系。

鉴于此,面对 NLBP 发病原因及干预起效机制不明等问题,应总结前人的优势经验,完善对本病

的来源性研究,减少侵入式造模的干扰因素,持续深化 NLBP 的基础研究,规范造模方法与评价标准,构建稳定的 NLBP 模型,并研发高效且可靠的治疗方案,无疑成为未来研究的迫切需求与核心方向。

参 考 文 献 (References)

- [1] KNEZEVIC N N, CANDIDO K D, VLAEYEN J W S, et al. Low back pain [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 78–92.
- [2] Gbd Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [3] KREINER D S, MATZ P, BONO C M, et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain [J]. *Spine J*, 2020, 20(7): 998–1024.
- [4] KUO A, LOURDESAMY J, NICHOLSON J R, et al. Assessment of the anti-hyperalgesic efficacy of J-2156, relative to clinically available analgesic/adjunct agents in a rat model of mild to moderate chronic mechanical low back pain (LBP) [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(12): 1912–1922.
- [5] 柯嵩, 徐钢, 李忠海. 慢性非特异性腰痛的动物模型相关研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(7): 629–633.
- KE S, XU G, LI Z H. Research progress in animal models of nonspecific low back pain [J]. *Orthop J Chin*, 2020, 28(7): 629–633.
- [6] MA K, ZHUANG Z G, WANG L, et al. The Chinese association for the study of pain (CASP): consensus on the assessment and management of chronic nonspecific low back pain [J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019: 8957847.
- [7] HODGES P W, DANNEELS L. Changes in structure and function of the back muscles in low back pain: different time points, observations, and mechanisms [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2019, 49(6): 464–476.
- [8] 刘阅阅, 郑林遥, 陈佳彦, 等. 电针干预远端穴位对肌筋膜疼痛综合征模型大鼠致痛物质、巨噬细胞及相关炎症因子的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 9(17): 1799–1806.
- LIU Y Y, ZHENG L Y, CHEN J Y, et al. Effect of electroacupuncture at proximal and distal acupoints on pain-inducing substances, macrophages and related inflammatory factors in myofascial pain syndrome model rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 9(17): 1799–1806.
- [9] 朱玉昌, 马健辉, 侯璐璐, 等. 针刺触发点对肌筋膜疼痛综合征大鼠痛阈改变的机制研究 [J]. *潍坊医学院学报*, 2023, 45(3): 169–173.
- ZHU Y C, MA J H, HOU L L, et al. Mechanism of acupuncture trigger point treatment on pain threshold changes in rats with myofascial pain syndrome [J]. *Acta Acad Med Weifang*, 2023, 45(3): 169–173.
- [10] 王良夫. 针刺结筋病灶点对非特异性腰痛大鼠胸腰筋膜 PI3K/AKT 信号通路的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2023.
- WANG L F. Effect of acupuncture at the focus of tendon knot on PI3K/AKT signal pathway in thoracolumbar fascia of rats with nonspecific low back pain [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2023.
- [11] 陈玉佩, 刘通, 邹德辉, 等. 局部注射布比卡因建立大鼠骨骼肌损伤模型的组织形态学评价 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(18): 2615–2621.
- CHEN Y P, LIU T, ZOU D H, et al. Histomorphological assessment of a rat model of skeletal muscle injury induced by local injection of bupivacaine [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2016, 20(18): 2615–2621.
- [12] VINCENT K F, BUNDOCK J, DONA C P G, et al. Loss of lumbar disc height with age and its impact on pain and sensitivity associated behaviors in mice [J]. *Eur Spine J*, 2023, 32(3): 848–858.
- [13] 姚重界, 黄瑞信, 汤程, 等. 按揉“肾俞”穴对自然衰老大鼠腰椎间盘退变及相关疼痛的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4360–4365.
- YAO C J, HUANG R X, TANG C, et al. Effects of acupressure at ‘Shenshu’ (BL 23) on lumbar intervertebral disc degeneration and related pain in aging rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(8): 4360–4365.
- [14] NAKAMURA A, RAMPERSAUD Y R, NAKAMURA S, et al. MicroRNA-181a-5p antisense oligonucleotides attenuate osteoarthritis in facet and knee joints [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 111–121.
- [15] 陈欢, 彭博, 李富运, 等. 电针对兔腰肌急性钝挫伤后组织修复与碱性成纤维细胞生长因子/细胞外信号调节激酶信号通路的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(3): 215–220.
- CHEN H, PENG B, LI F Y, et al. Effects of electroacupuncture on morphology repairment and basic fibroblast growth factor/extracellular signal-regulated kinase signal pathway of rabbits with acute lumbar muscle contusion [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2014, 20(3): 215–220.
- [16] LIPSON S J, MUIR H. 1980 Volvo award in basic science. Proteoglycans in experimental intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 1981, 6(3): 194–210.
- [17] 王鹏, 徐海孺, 骆国钢, 等. 经皮穿刺纤维环法诱导兔腰椎间盘退变模型 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2009, 19(11): 668–670.
- WANG P, XU H R, LUO G G, et al. Establishment of the lumbar intervertebral disk cataplasia model of rabbits by percutaneous puncturing the anulus fibrosus at surface allocation [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2009, 19(11): 668–670.
- [18] ZHANG L, DU G, TENG B, et al. Vascular anatomy-based localization of intervertebral discs assisting needle puncture for constructing a mouse model of mechanical injury-induced lumbar intervertebral disc degeneration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634: 196–202.

- [19] KIM J S, KROIN J S, LI X, et al. The rat intervertebral disk degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R165.
- [20] MONTERA M A, GOINS A E, ALLES S R A, et al. Urokinase-type plasminogen activator-induced mouse back pain model [J]. *J Vis Exp*, 2023(199): 1–10.
- [21] MARUYAMA T, NAKAMAE T, KAMEI N, et al. Development of a novel animal model of lumbar vertebral endplate lesion by intervertebral disk injection of monosodium iodoacetate in rats [J]. *Eur Spine J*, 2024, 33(5): 2116–2128.
- [22] MARCIANO C L, HILAND T A, JACKSON K L, et al. Soft tissue manipulation alters RANTES/CCL5 and IL-4 cytokine levels in a rat model of chronic low back pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14392.
- [23] REED N R, REED W R, SYRETT M, et al. Somatosensory behavioral alterations in a NGF-induced persistent low back pain model [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 418: 113617.
- [24] HONG S W, WANG K Z, ZHOU X C, et al. Manual therapy for a chronic non-specific low back pain rat model [J]. *J Vis Exp*, 2023, 198: 1–8.
- [25] YANG M, FENG C, ZHANG Y, et al. Autophagy protects nucleus pulposus cells from cyclic mechanical tension-induced apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 750–758.
- [26] MOON C S, LIM T H, HONG J, et al. Assessment of a discogenic pain animal model induced by applying continuous shear force to intervertebral discs [J]. *Pain Physician*, 2023, 26(3): E181-E189.
- [27] WALSH A J L, LOTZ J C. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading [J]. *J Biomech*, 2004, 37(3): 329–337.
- [28] 王超, 石志才, 李明. 应力对椎间盘细胞调控作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(7): 624–627.
WANG C, SHI Z C, LI M. Research progress in stress regulation of intervertebral disc cells [J]. *Orthop J Chin*, 2021, 29(7): 624–627.
- [29] CASSIDY J D, YONG-HING K, KIRKALDY-WILLIS W H, et al. A study of the effects of bipedism and upright posture on the lumbosacral spine and paravertebral muscles of the Wistar rat [J]. *Spine*, 1988, 13(3): 301–308.
- [30] LI M, XIE W Q, HE M, et al. Characterization of the subchondral bone and pain behavior changes in a novel bipedal standing mouse model of facet joint osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8861347.
- [31] 张超, 李宁宁, 胡朝晖. 间断直立位下兔椎间盘退变模型的影像及病理表现 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(4): 679–682.
ZHANG C, LI N N, HU Z H. Pathology and imaging performance of a rabbit intervertebral disc degeneration model induced by the intermittent upright position [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2012, 16(4): 679–682.
- [32] BAI X, WANG D, ZHOU M, et al. Noninvasive cumulative axial load may induce intervertebral disc degeneration—a potential rabbit model [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1438–1446.
- [33] LIU S, SUN Y, DONG J, et al. A mouse model of lumbar spine instability [J]. *J Vis Exp*, 2021, 170: 1–10.
- [34] 谢瑞. 基于筋伤理论探讨退行性腰椎失稳的力学、病理学机制及手法干预研究 [D]. 北京: 中国中医科学院; 2021.
XIE R. Based on JinShang theory to explore the mechanical and pathological mechanism of degenerative lumbar spinal instability and manipulation intervention study [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2021.
- [35] XIE W, LI F, HAN Y, et al. Calcitonin gene-related peptide attenuated discogenic low back pain in rats possibly via inhibiting microglia activation [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e25906.
- [36] 马云龙, 宋春雨, 刘晓光, 等. 富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白基因敲除动物模型在腰椎间盘退变所致下腰痛研究中的应用 [J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(8): 750–754.
MA Y L, SONG C Y, LIU X G, et al. Application of cysteine-rich secretory acidic protein gene knockout animal model in the study of low back pain caused by lumbar disc degeneration [J]. *Chin J Minim Invasive Surg*, 2020, 20(8): 750–754.
- [37] KAWARAI Y, JANG S H, LEE S, et al. Exercise attenuates low back pain and alters epigenetic regulation in intervertebral discs in a mouse model [J]. 2021, 21(11): 1938–1949.
- [38] JAMES G, KLYNE D M, MILLECAMPS M, et al. ISSLS Prize in Basic science 2019: Physical activity attenuates fibrotic alterations to the multifidus muscle associated with intervertebral disc degeneration [J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(5): 893–904.
- [39] WU C, YU J, XU G, et al. Wnt16 protects chondrocytes from lumbar facet joint osteoarthritis through the Wnt/ β -catenin pathway in low back pain patients [J]. *Somatosens Mot Res*, 2021, 38(4): 339–346.
- [40] WANG J, LU Q, MACKAY M J, et al. Spontaneous facet joint osteoarthritis in NFAT1-mutant mice: age-dependent histopathologic characteristics and molecular mechanisms [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104(10): 928–940.
- [41] 沈自尹. 从肾虚阳证的研究谈中医药走向世界 [J]. *中国中医药信息杂志*, 1997, 4(4): 5–6.
SHEN Z Y. Discussion on Chinese medicine going to the world from the study of kidney-Yang deficiency syndrome [J]. *Chin J Inf TCM*, 1997, 4(4): 5–6.
- [42] 肖志锋. 椎间盘退变与椎体骨质疏松的关系及补肾中药对其小鼠模型的干预作用 [D]. 广州: 广州中医药大学; 2018.
XIAO Z F. The correlation of intervertebral disc degeneration with vertebral osteoporosis and the interventional effect of Bushen herbs on its mouse model [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2018.
- [43] 雷鸣, 周杰, 王美元, 等. 腰痹舒胶囊对寒湿痹阻腰痛模型大鼠血液流变学等相关指标的影响 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30(11): 1936–1939.
LEI M, ZHOU J, WANG M Y, et al. Effect of yaobishu capsules on hemorheology and related indexes in rats with cold-dampness blockage of lumbar pain [J]. *J Emerg Tradit Chin*

- Med, 2021, 30(11): 1936-1939.
- [44] 李沅骋, 宋子琪, 万成雨, 等. 长期低头位与寒湿刺激建立颈型颈椎病动物模型的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 210-215, 279-282.
LI Y C, SONG Z Q, WAN C Y, et al. Establishment of an animal model for cervical spondylosis by prolonged low head position and cold-damp stimulation [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(10): 210-215, 279-282.
- [45] 韩忠晓, 欧雅滢, 庄薪晴, 等. 机械穿刺结合肿瘤坏死因子 α 及完全弗氏佐剂构建大鼠椎间盘源性腰痛模型 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11): 1672-1677.
HAN Z X, OU Y Y, ZHUANG X Q, et al. Mechanical puncture combined with tumor necrosis factor alpha and complete Freund's adjuvant to construct a rat discogenic low back pain model [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(11): 1672-1677.
- [46] 卢晶晶, 张弛, 张驰名, 等. 新型大鼠腰部慢性骨骼肌复合损伤模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1399-1407.
LU J J, ZHANG C, ZHANG C M, et al. Establishment of a novel composite rat model of chronic skeletal muscle injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1399-1407.
- [47] 李源. 过度应力通过上调软骨终板 BDNF 表达介导小鼠椎间盘退变及腰痛的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2023.
LI Y. Study on the mechanism of excessive stress mediating intervertebral disc degeneration and low back pain in mice by up-regulating the expression of BDNF in cartilage endplate [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2023.
- [48] BARREY C Y, LE HUEC J C, SURGERY F S. Chronic low back pain: relevance of a new classification based on the injury pattern [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2019, 105(2): 339-346.
- [49] 吕智桢, 朱清广, 孔令军, 等. 手法加载对慢性下腰痛模型大鼠降钙素基因相关肽和神经生长因子的影响 [J]. 中国骨伤, 2021, 34(3): 282-287.
LYU Z Z, ZHU Q G, KONG L J, et al. Effects of manual loading on calcitonin gene related peptide and nerve growth factor in rats with chronic low back pain [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2021, 34(3): 282-287.
- [50] JIAO Y, YUAN Y, LIN Y, et al. *Propionibacterium acnes* induces discogenic low back pain via stimulating nucleus pulposus cells to secrete pro-algesic factor of IL-8/CINC-1 through TLR2-NF- κ B p65 pathway [J]. J Mol Med, 2019, 97(1): 25-35.
- [51] 杨铠文. 康复运动改善盘源性腰痛椎旁肌肉脂肪浸润的功能磁共振研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2022.
YANG K W. Functional magnetic resonance imaging study of rehabilitation exercise in improving fat infiltration in paraspinal muscles of discogenic low back pain [D]. Kunming: Kunming Medical University; 2022.
- [52] 罗保发. 盘源性腰痛大鼠模型的建立及其椎旁肌改变的磁共振评估 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2022.
LUO B F. Establishment of rat model of discogenic low back pain and MRI evaluation of paravertebral muscle changes [D]. Kunming: Kunming Medical University; 2022.
- [53] 蒋全睿, 刘丹, 潘杰灵, 等. 不同部位按法对慢性疼痛激痛点大鼠模型的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 1008-1019.
JIANG Q R, LIU D, PAN J L, et al. Established a rat model of discogenic low back pain for evaluating the paravertebral muscle functional magnetic resonance dynamic changes [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(7): 1008-1019.
- [54] 吕智桢, 孔令军, 程艳彬, 等. 基于 Cat Walk 评价脊柱推拿干预慢性下腰痛模型大鼠步态行为 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3475-3479.
LYU Z Z, KONG L J, CHENG Y B, et al. Evaluation of spinal Tuina for gait behavior in chronic low back pain model rats based on Cat Walk [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(6): 3475-3479.
- [55] HENRY J L, YASHPAL K, VERNON H, et al. Lumbar facet joint compressive injury induces lasting changes in local structure, nociceptive scores, and inflammatory mediators in a novel rat model [J]. Pain Res Treat, 2012, 2012: 127636.
- [56] 蒋全睿, 吴琼, 匡小霞, 等. 按压对大鼠肌筋膜激痛点软组织张力的影响及其作用机制研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(5): 335-341.
JIANG Q R, WU Q, KUANG X X, et al. The effect of pressing on the soft tissue tension of myofascial trigger points in rats and its mechanism [J]. Chin J Pain Med, 2021, 27(5): 335-341.
- [57] 吕游, 王祖强, 侯树勋. 持续动态机械加压诱导腰椎关节突关节源性腰痛大鼠模型的建立和观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(11): 817-825.
LYU Y, WANG Z Q, HOU S X. Establishment and observation of a rat model of lumbar facet joint-derived low back pain induced by intraspinal persistent compressive injury [J]. Chin J Pain Med, 2022, 28(11): 817-825.
- [58] 郭美玉, 李忠海. 腰痛相关生物标记物的研究进展 [J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(9): 716-719.
GUO M Y, LI Z H. Research progress of related biomarkers for low back pain [J]. Chin J Bone Jt, 2018, 7(9): 716-719.
- [59] 张佳, 张洪, 蒋元明, 等. 不同强度运动后腰椎旁肌肉磁共振功能成像分析 [J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(7): 1393-1397.
ZHANG J, ZHANG H, JIANG Y M, et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of lumbar paravertebral muscles after different intensity exercises [J]. J Clin Radiol, 2020, 39(7): 1393-1397.
- [60] 于鹏, 李保卫, 杨智, 等. 剪切波弹性成像技术评价兔腰大肌激光消融灶的实验研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(11): 1038-1041.
YU P, LI B W, YANG Z, et al. Visualization of laser ablation treated lesions on rabbit psoas muscle using shear wave elastography [J]. Chin J Ultrasound Med, 2019, 35(11): 1038-1041.

- [61] 刘博, 高天君, 马远征, 等. 垂直振动对大鼠腰椎小关节退变及骨密度影响的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10): 1246-1250.
LIU B, GAO T J, MA Y Z, et al. An experimental study on the effects vertical vibration on lumbar facet joint degeneration and bone mineral density in rats [J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(10): 1246-1250.
- [62] 陈莉, 徐菁, 李霞, 等. 电针“委中”穴对腰多裂肌损伤大鼠血小板衍生生长因子 CC 及受体 α 表达的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46(5): 397-403.
CHEN L, XU J, LI X, et al. Effect of electroacupuncture at “Weizhong” (BL40) on expression of muscular PDGF-CC, PDGFR- α and MMP-1 in rats with lumbar multifidus muscle injury [J]. Acupunct Res, 2021, 46(5): 397-403.
- [63] 鲁曼, 徐菁, 李欣怡, 等. 电针“委中”穴对大鼠腰多裂肌损伤后 TGF- β 1、CTGF、Vimentin 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(3): 386-390.
LU M, XU J, LI X Y, et al. Effect of electro-acupuncture at Weizhong point on the expression of TGF- β 1, CTGF and vimentin in rats with lumbar polysplit muscle injury [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(3): 386-390.
- [64] CALATAYUD J, ESCRICHE-ESCUDE A, CRUZ-MONTECINOS C, et al. Tolerability and muscle activity of core muscle exercises in chronic low-back pain [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(19): 3509.
- [65] KAWAGUCHI Y, MATSUI H, TSUJI H. Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery. A histologic and enzymatic analysis [J]. Spine, 1996, 21(8): 941-944.
- [66] 高勇, 王哲亭, 罗继. 健步汤联合五点支撑法治疗 LDH 术后残余腰痛 23 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(9): 67-69.
GAO Y, WANG Z X, LUO J. Clinical observation on 23 cases of residual low back pain after LDH treated by Jianbu decoction combined with five-point support method [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2023, 39(9): 67-69.

[收稿日期] 2024-04-18

优化糖尿病肾病动物模型-来自 Meta 分析的启示

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种由糖尿病代谢异常引起的肾小球硬化,也是全身性微血管病变的一种表现。DKD 影响 20% ~ 40% 的 1 型或 2 型糖尿病患者,是终末期肾疾病的主要原因。糖尿病肾病的临床症状包括持续蛋白尿、血压升高和肾小球滤过降低。全球疾病负担调查显示,男性和女性的年龄标准化 DKD 患病率分别为 15.48/1000 和 16.50/1000。因此,建立理想的糖尿病肾病动物模型对于开发有效的治疗药物至关重要。本综述讨论了近 10 年来各类糖尿病动物模型的优缺点,并对未来糖尿病肾病模型的优化进行了展望。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023, 6(5):433-451. doi: 10.1002/ame2.12350)。