

Đánh giá tính an toàn và tác dụng cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình động vật gây thoái hóa cột sống

Assessment of safety and amelioration of locomotion of bee venom acupuncture on rat model of disc degeneration

Lê Văn Quân*, Cấn Văn Mão*,
Nguyễn Cẩm Thạch**

*Học Viện Quân y,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình động vật thực nghiệm gây thoái hóa cột sống. **Đối tượng và phương pháp:** Xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận và so sánh tầm vận động, khả năng vận động và khả năng phối hợp vận động trước và sau điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên chuột gây thoái hóa cột sống. **Kết quả:** Xét nghiệm đánh giá chức năng gan và chức năng thận nằm trong giới hạn bình thường. Sau điều trị, góc gấp khớp háng trong đánh giá tầm vận động giảm, tốc độ vận động và quãng đường vận động tăng trong đánh giá khả năng vận động và thời gian chuột rơi xuống trên bài tập trụ quay trong đánh giá khả năng phối hợp vận động tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. **Kết luận:** Nghiên cứu đã chứng minh thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng cải thiện vận động trên động vật thực nghiệm gây thoái hóa cột sống.

Từ khóa: Mô hình thoái hóa cột sống, cải thiện vận động, thủy châm chế phẩm chứa nọc ong.

Summary

Objective: To investigate effects of the bee venom acupuncture to amelioration of locomotor in rat model of degenerative spine. **Subject and method:** Comparing motion ranges of hip joints, locomotion abilities and coordination of locomotion of rats before and after bee venom acupunctures. **Result:** After treatments, motion ranges of hip joints decreased significantly while motion velocities and distance travels in the open field test and riding time in rotarod test increased significantly compared to before treatments. **Conclusion:** Bee venom acupunctures induced amelioration of locomotor in rat model of degenerative spine.

Keywords: Rat model of degenerative spine, amelioration of locomotor, bee venom acupunctures.

Ngày nhận bài: 24/10/2018/, ngày chấp nhận đăng: 08/11/2018

Người phản hồi: Nguyễn Cẩm Thạch, Email: nguyencamthach1973@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Thoái hóa cột sống là nguyên nhân hàng đầu gây đau lưng mạn tính, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh gây viêm, đau và hạn chế vận động cho người bệnh [1]. Chính điều này gây suy giảm khả năng lao động, thậm chí gây tàn phế. Từ đó, gây ra gánh nặng cho gia đình và xã hội. Do đó, thoái hóa cột sống là một trong những vấn đề y tế được quan tâm của không chỉ ngành y tế mà là của toàn xã hội.

Hiện nay, điều trị thoái hóa cột sống nói riêng và thoái hóa khớp nói chung chủ yếu bằng các thuốc chống viêm, giảm đau steroid và non-steroid. Tuy nhiên, khi sử dụng liều cao và kéo dài có thể gây các tác dụng phụ nghiêm trọng trên người bệnh như viêm loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa hay thậm chí là thủng dạ dày tá tràng [2]. Vì vậy, phát triển các phương pháp điều trị mới vừa có tác dụng điều trị vừa ít gây tác dụng phụ là hết sức cần thiết.

Nọc ong đã được sử dụng từ lâu như là một bài thuốc quý và gần đây, người ta chứng minh nọc ong có chứa nhiều thành phần có tác dụng chống viêm mạnh [3]. Do đó, nọc ong có thể sử dụng trong điều trị bệnh thoái hóa khớp nói chung và thoái hóa cột sống nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tính an toàn và tác dụng cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình thực nghiệm gây thoái hóa cột sống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng là 90 chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh (trọng lượng từ 180 - 230g) được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi trong điều kiện thoáng mát với chu kỳ sáng tối là 12 giờ và không hạn chế thức ăn và nước uống. Mọi quy trình nghiên cứu tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng và chăm sóc động vật trong thí nghiệm của Học viện Quân y.

2.2. Phương pháp

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm nghiên cứu: Nhóm 1 (n = 15): Nhóm chứng, không gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng nước

muối sinh lý. Nhóm 2 (n = 15): Nhóm bệnh, gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng nước muối sinh lý. Nhóm 3 (n = 15): Gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng thủy châm nọc ong liều 0,5mg/Kg. Nhóm 4 (n = 15): Gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng thủy châm nọc ong liều 1,0mg/Kg. Nhóm 5 (n = 15): Gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng thủy châm nọc ong liều 1,5mg/kg. Nhóm 6 (n = 15): Gây thoái hóa cột sống, điều trị bằng thủy châm thuốc mobic liều 1,0mg/kg.

Phương pháp gây thoái hóa

Gây mô hình thoái hóa cột sống bằng tiêm chất gây thoái hóa CFA vào ổ khớp liên đốt sống L4-5 theo phương pháp của Lee và cộng sự (2013): Gây mê chuột bằng ketamin (liều 30mg/kg). Bộc lộ ổ khớp cột sống L4-5. Tiêm vào ổ khớp cột sống L4-5 10μl CFA (chuột nhóm gây thoái hóa) và 10μl nước muối sinh lý (nhóm chứng). Sau khi tiêm, các lớp cân, cơ và da vùng cột sống được khâu kín.

Phương pháp thủy châm điều trị

Chuột được thủy châm nước muối sinh lý, nọc ong và thuốc mobic vào huyết cạnh sống tương đương với khoảng liên đốt L4-5, thời gian điều trị là 2 lần/ tuần × 3 tuần.

Các chỉ tiêu đánh giá

Đánh giá tính an toàn của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong: Thông qua định lượng ALT, AST, ure và creatinin huyết tương trước và sau thủy châm chế phẩm chức nọc ong ở nhóm chứng và nhóm gây thoái hóa.

Đánh giá tầm vận động của chuột ở các thời điểm trước điều trị và sau điều trị 1 tuần và 3 tuần: Chân sau của chuột được kéo căng (gối duỗi) và gấp về phía bụng (gấp khớp háng) đến khi con vật phát ra tiếng kêu thì dừng lại. Xác định góc giữa thân mình và đuôi của con vật (Hình 1). Thực hiện test liên tục 3 lần trong mỗi một thời điểm, tính giá trị trung bình.

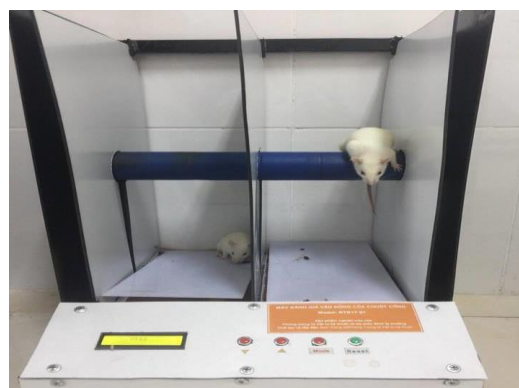


Hình 1. Phương pháp xác định tầm vận động trên chuột

Đánh giá khả năng vận động trên chuột: Sau 3 tuần điều trị, chuột được cho vào môi trường mở (open field) là một hộp hình tròn có kích thước 60cm × 60cm × 100cm (rộng × dài × cao) và được cho làm quen trong vòng 5 phút. Quay phim quá trình vận động của chuột trong 5 phút. Các thông số về vận động của chuột sẽ được phân tích tự động bằng phần mềm thương mại Anymaze (Stoeling, Mỹ).

Đánh giá khả năng phối hợp vận động sử dụng hệ thống rotarod tại 3 thời điểm trước điều trị và sau điều trị 1 tuần và 3 tuần: Chuột được đặt trên hệ thống trụ quay rotarod (Hình 2) với thanh nằm ngang được quay với tốc độ 10 lần/ phút. Xác định thời gian từ khi đặt

chuột lên đến khi rơi xuống. Nếu quá 300 giây mà chuột vẫn bám trên thanh ngang thì thời gian vẫn được xác định là 300 giây.



Hình 2. Phương pháp xác định khả năng phối hợp vận động của chuột

2.3. Phân tích số liệu

Các chỉ tiêu nghiên cứu nói trên được phân tích bằng thuật toán so sánh phương sai hai nhân tố có lặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định với $p < 0,05$. Mọi giá trị trong nghiên cứu này được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$.

3. Kết quả

3.1. Đánh giá tính an toàn của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong

3.1.1. Đánh giá chức năng gan

Nồng độ ALT huyết tương

Bảng 1. Nồng độ ALT huyết tương trước và sau điều trị

Chi số Thời gian	Nhóm 1 U/L (a)	Nhóm 3 U/L (b)	Nhóm 4 U/L (c)	Nhóm 5 U/L (d)	p
Trước (1)	113,2 ± 13,49	115 ± 37,22	110,4 ± 12,47	103,4 ± 10,28	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$
Sau 1 tuần (2)	117,8 ± 26,63	118 ± 7,09	120 ± 8,29	107,4 ± 7,32	
Sau 2 tuần (3)	112,6 ± 6,66	110,3 ± 11,06	112,2 ± 5,69	107,8 ± 11,43	

Sau 3 tuần (4)	111,8 ± 12,93	119,8 ± 18,95	113 ± 6,43	110,78 ± 13,85	
p	$p_{(a-b)} > 0,05$, $p_{(a-c)} > 0,05$, $p_{(a-d)} > 0,05$				

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ALT huyết tương giữa trước và sau điều trị ở tất cả các nhóm nghiên cứu.

Nồng độ AST huyết tương

Bảng 2. Nồng độ AST huyết tương trước và sau điều trị

Chỉ số Thời gian	Nhóm 1 U/L (a)	Nhóm 3 U/L (b)	Nhóm 4 U/L (c)	Nhóm 5 U/L (d)	p
Trước (1)	82 ± 12,28	66,6 ± 9,08	67,6 ± 7,82	74,2 ± 14,33	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$
Sau 1 tuần (2)	77,2 ± 10,61	71,75 ± 19,02	74,2 ± 16,17	74,8 ± 17,33	
Sau 2 tuần (3)	84 ± 6,44	72 ± 9,94	72,6 ± 9,58	68,2 ± 10,69	
Sau 3 tuần (4)	80,6 ± 13,22	70,25 ± 9,05	76,6 ± 18,15	74,33 ± 7,85	
p	$p_{a-b} > 0,05$, $p_{a-c} > 0,05$, $p_{a-d} > 0,05$				

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ AST huyết tương giữa trước và sau điều trị ở tất cả các nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.2. Đánh giá chức năng thận

Nồng độ ure huyết tương

Bảng 3. Nồng độ ure huyết tương trước và sau điều trị

Chỉ số Thời gian	Nhóm 1 mmol/l (a)	Nhóm 3 mmol/l (b)	Nhóm 4 mmol/l (c)	Nhóm 5 mmol/l (d)	p
Trước (1)	5,86 ± 1,41	5,16 ± 1,18	5,48 ± 0,83	5,55 ± 0,93	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$
Sau 1 tuần (2)	6,38 ± 1,36	6,15 ± 0,82	6,04 ± 1,01	5,74 ± 1,09	
Sau 2 tuần (3)	6,36 ± 1,43	5,15 ± 1,02	5,94 ± 0,45	5,94 ± 0,61	
Sau 3 tuần (4)	6,26 ± 1,53	6,05 ± 0,52	5,79 ± 0,82	6,08 ± 0,75	
p	$p_{a-b} > 0,05$, $p_{a-c} > 0,05$, $p_{a-d} > 0,05$				

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số ure huyết tương giữa trước và sau điều trị ở tất cả các nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$) cũng như giữa các nhóm ở tất cả thời điểm ($p > 0,05$).

Nồng độ creatinin huyết tương

Bảng 4. Nồng độ creatinin huyết tương trước và sau điều trị

Chỉ số Thời gian	Nhóm 1 mmol/l (a)	Nhóm 3 mmol/l (b)	Nhóm 4 mmol/l (c)	Nhóm 5 mmol/l (d)	p
-----------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------

Trước (1)	66 ± 5,78	64,5 ± 11,79	65,6 ± 7,73	66,5 ± 8,36	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{1-4}>0,05$
Sau 1 tuần (2)	65,6 ± 17,24	63,11 ± 8,51	65,6 ± 7,19	67,77 ± 5,51	
Sau 2 tuần (3)	60,4 ± 8,53	65,12 ± 8,04	67 ± 6,03	66,66 ± 4,33	
Sau 3 tuần (4)	64,7 ± 36,11	63,34 ± 25,57	61,4 ± 4,88	67,12 ± 6,33	
p	$p_{a-b}>0,05, p_{a-c}>0,05, p_{a-d}>0,05$				

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về lượng huyết sắc tố giữa trước và sau điều trị ở cả 4 nhóm nghiên cứu ($p>0,05$) cũng như giữa các nhóm nghiên cứu ở cả 4 thời điểm trước và sau điều trị ($p>0,05$).

3.2. Tác dụng cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong

3.2.1. Tầm vận động của chuột

Bảng 5. Góc gấp khớp háng trước và sau điều trị (độ)

Nhóm	Trước điều trị (1)	Sau 1 tuần (2)	Sau 3 tuần (3)	p
Nhóm 1	71,06 ± 3,16	70,12 ± 4,71	74,25 ± 5,16	>0,05
Nhóm 2	108,13 ± 4,22	107,11 ± 4,83	98,02 ± 6,32	>0,05
Nhóm 3	99,05 ± 11,01	87,13 ± 13,37	71,36 ± 3,16	<0,01
Nhóm 4	109,02 ± 9,94	96,01 ± 8,43	72,22 ± 6,32	<0,01
Nhóm 5	98,11 ± 7,88	80,03 ± 11,55	73,31 ± 6,75	<0,01
Nhóm 6	90,12 ± 9,43	84,11 ± 5,16	70,25 ± 8,16	<0,01

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về góc gấp khớp háng trung bình giữa trước và sau điều trị ($p>0,05$). Ở nhóm gây thoái hóa cột sống, góc gấp khớp háng trung bình của chuột cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Không tìm thấy sự khác biệt về góc gấp khớp háng giữa trước và sau điều trị ở nhóm gây thoái hóa cột sống. Ở các nhóm điều trị thủy châm nọc ong, góc gấp khớp háng giảm mạnh sau 1 tuần và sau 3 tuần điều trị và kết quả này tương tự như nhóm điều trị thủy châm mobic ($p<0,01$).

3.2.2. Khả năng vận động của chuột

Bảng 6. Vận động của chuột trước và sau điều trị

Nhóm	Tốc độ vận động trung bình (m/gy)	Quãng đường vận động (m)
Nhóm 1	0,021 ± 0,012	5,78 ± 4,31
Nhóm 2	0,009 ± 0,009	2,82 ± 2,76
Nhóm 3	0,019 ± 0,012	6,51 ± 3,41
Nhóm 4	0,020 ± 0,010	6,49 ± 3,66
Nhóm 5	0,017 ± 0,009	5,03 ± 2,70

Nhóm 6	$0,019 \pm 0,016$	$6,08 \pm 4,73$
p	<0,05	<0,05

Nhận xét: Tốc độ vận động và quãng đường vận động ở nhóm gây thoái hóa cột sống giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Tốc độ vận động và quãng đường vận động cải thiện rõ rệt sau khi được điều trị bằng thủy châm nọc ong với cả 3 liều nọc ong 0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự với điều trị thủy châm mobic.

3.3. Khả năng phối hợp vận động

Bảng 7. Thời gian chuột đứng trên trụ quay (giây)

Nhóm	Trước điều trị (1)	Sau 1 tuần (2)	Sau 3 tuần (3)	p
Nhóm 1	$11,3 \pm 8,79$	$12 \pm 7,45$	$10,5 \pm 7,12$	$>0,05$
Nhóm 2	$4 \pm 1,63$	$3,8 \pm 1,48$	$4,1 \pm 0,99$	$>0,05$
Nhóm 3	$4,2 \pm 1,31$	$10,7 \pm 2,75$	$14,2 \pm 7,68$	$<0,01$
Nhóm 4	$4,7 \pm 2,21$	$11,9 \pm 8,09$	$12,5 \pm 9,90$	$<0,01$
Nhóm 5	$4,4 \pm 1,57$	$10,0 \pm 4,42$	$11,2 \pm 4,34$	$<0,01$
Nhóm 6	$4,4 \pm 2,01$	$10,9 \pm 8,17$	$13,4 \pm 10,18$	$<0,01$

Nhận xét: Thời gian chuột rơi xuống ở nhóm gây thoái hóa cột sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ở cả trước và sau điều trị ($p < 0,01$). Ở cả nhóm chứng và nhóm gây thoái hóa cột sống, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian chuột rơi xuống trước và sau điều trị ($p > 0,05$). Ở các nhóm thủy châm điều trị bằng nọc ong và mobic, thời gian chuột rơi xuống tăng dần từ sau điều trị 1 tuần đến sau điều trị 3 tuần và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau điều trị ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy tác dụng cải thiện khả năng phối hợp vận động trên động vật thực nghiệm của thủy châm nọc ong liều 0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg là tương đương với thủy châm điều trị bằng mobic.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá tính an toàn và tác dụng cải thiện chức năng vận động của chuột trước và sau điều trị thủy châm chế phẩm nọc ong. Về tính an toàn, chúng tôi tiến hành đánh giá sự thay đổi chức

năng gan và thận trước và sau điều trị. Về tính an toàn, chúng tôi đánh giá qua 3 thông số tầm vận động, khả năng vận động và khả năng phối hợp vận động của chuột tăng rõ rệt sau 1 tuần và 3 tuần điều trị. Kết quả thu được bàn luận như sau:

Về tính an toàn: Kết quả nghiên cứu cho thấy, thủy châm chế phẩm chứa nọc ong ở 3 liều 0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg không làm thay đổi nồng độ AST và ALT huyết tương (đánh giá chức năng gan) cũng như nồng độ ure và creatinin huyết tương (đánh giá chức năng thận) sau 3 tuần điều trị. Kết quả này cho thấy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong với 3 liều nói trên là an toàn trên động vật thực nghiệm. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Lee và cộng sự (2015) [4]. Nhóm tác giả khẳng định với liều nọc ong tiêm một liều duy nhất 1,0mg trên chuột là an toàn.

Về sự thay đổi tầm vận động, chúng tôi sử dụng bài tập kéo căng chân chuột để đánh giá. Bài tập này đã được một số nghiên cứu trên thế giới sử dụng như là một bài tập chuẩn để đánh

giá sự thay đổi tầm vận động của chuột khi được gây mô hình thoái hóa cột sống cũng như đánh giá hiệu quả của biện pháp điều trị [5]. Sử dụng bài tập này trong nghiên cứu này cho thấy tầm vận động của nhóm chuột gây viêm giảm rõ rệt so với nhóm chứng biểu hiện bằng góc gấp khớp háng (được xác định bằng góc giữa chân và thân mình) cao hơn so với nhóm chứng. Giá trị này tương đương với nhóm điều trị nọc ong trước khi thủy châm. Sau khi được thủy châm góc gấp khớp háng giảm rõ rệt so với chuột cùng nhóm trước thủy châm. Điều đó cho thấy, tác dụng cải thiện tầm vận động rõ rệt của thủy châm nọc ong trên chuột.

Chúng tôi tiếp tục tham khảo nghiên cứu trước đây của các tác giả trên thế giới và thấy rằng sử dụng bài tập vận động mở là phù hợp để đánh giá chức năng vận động của chuột [6]. Có hai chỉ số quan trọng để đánh giá chức năng vận động của chuột là tốc độ vận động và thời gian vận động của chuột trong vùng đáy của môi trường mở. Trong nghiên cứu hiện nay chúng tôi thấy tốc độ vận động của chuột đều giảm khi gây thoái hóa cột sống và được cải thiện rõ rệt khi được điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong.

Tương tự, chúng tôi cũng đánh giá về khả năng phối hợp vận động bằng bài tập hành vi trên trụ quay Rotarod theo các nghiên cứu trước đây [7]. Bài tập này có thể đánh giá tương đối chính xác về khả năng phối hợp vận động của chuột. Để duy trì đứng lâu trên trụ quay, chuột cần phải phối hợp thăng bằng của cơ thể, vận động chân trước và chân sau phải thật nhịp nhàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy chỉ số nghiên cứu là thời gian từ khi chuột được đặt lên trụ quay đến khi chuột rơi xuống để đánh giá. Thời gian này càng dài chứng tỏ khả năng phối hợp vận động của chuột càng tốt. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy, thời gian rơi xuống ngắn hơn ở nhóm gây thoái hóa cột sống so với nhóm chứng và ngược lại thời gian này tăng lên khi điều trị bằng thủy châm chứa nọc ong. Như vậy, có thể thấy khả năng phối hợp vận động của

chuột tăng lên khi được thủy châm chế phẩm chứa nọc ong.

5. Kết luận

Thủy châm chế phẩm chứa nọc ong không ảnh hưởng đến chức năng gan và thận. Sau 1 và 3 tuần điều trị bằng thủy châm chế phẩm nọc ong với 3 liều 0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg, góc gấp khớp háng của chuột giảm, quãng đường vận động, thời gian vận động và thời gian chuột đứng trên trụ quay tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Như vậy, thủy châm chế phẩm chứa nọc ong là an toàn và có tác dụng cải thiện vận động rõ rệt trên mô hình động vật gây thoái hóa cột sống.

Tài liệu tham khảo

1. Hoy D, March L, Brooks P (2014) *The global burden of low back pain: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study*. Ann Rheum Dis 73: 968-974.
2. Henry DA (1988) *Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Baillieres Clin Rheumatol 2(2): 425-54.
3. Sok Cheon Pak (2017) *Chemical composition of bee venom*. Bee Products - Chemical and Biological Properties: 279-285.
4. Lee KH, Yu J, Sun S and Kwon K (2015) *Intravenous single dose toxicity of sweet bee venom in sprague-dawley rats*. J Pharmacopuncture 18(3): 49-56.
5. Kim JS, Ahmadinia K, Li X et al (2015) *Development of an experimental animal model for lower back pain by percutaneous injury-induced lumbar facet joint osteoarthritis*. J Cell Physiol 230(11): 2837-2847.
6. Tatem KS, Quinn JL, Phadke A et al (2014) *Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases*. J Vis Exp 91: 51785.
7. Carter RJ, Morton J, Dunnett SB (2001) *Motor coordination and balance in rodents*. Curr Protoc Neurosci 8: 8-12.

