

· 综 述 ·

# 中药促进周围神经再生的研究概况

王志永<sup>1</sup> 张卫光<sup>1</sup> 张培训<sup>2</sup> 田 琰<sup>1</sup> 秦丽华<sup>1</sup> 寇玉辉<sup>2</sup> 姜保国<sup>2</sup>

周围神经损伤在临床上常见,给患者的健康带来了巨大的损失。神经损伤常由外伤或疾病造成,因伤害的方式不同,神经损伤的程度各异,挤压伤或钝挫伤往往造成神经纤维的断裂而神经外膜完整,锐器伤或暴力伤则可使整根神经完全离断或缺损。周围神经损伤往往需要外科修复,根据损伤情况不同,修复方法多种多样,如神经外膜缝合、人工套管桥接缝合、神经自体移植或异体移植等等<sup>[1,2]</sup>,不一而足。外科修复保证了神经断端的物理连接,是神经再生的基础。但仅靠外科修复往往难以使结构和功能达到理想的恢复效果。神经再生过程是个涉及多因素多环节的复杂过程,往往需要结合其他方法进行综合治疗。传统中药作为多成分的混合物,因毒副作用小,作用靶点多,很好地契合了神经再生过程中多因子、多因素联合作用的生物特点<sup>[3]</sup>。大量研究表明,中药治疗周围神经损伤具有较好的疗效,有着广阔的应用前景。

## 1 中药对运动功能恢复的影响

### 1.1 中药对行为学恢复的影响

中药治疗周围神经损伤,表现出对行为学明显的改善作用。坐骨神经功能指数(sciatic functional index, SFI)是测量大鼠行为学的经典方法,此法在大鼠双侧后足涂以颜料,使其在一定长度的行走箱里行走,箱底铺以等长等宽的白纸,行走过后在纸上留下足印,对相关数据进行测量、计算和统计,得出行为学指标。多种中药在周围神经再生过程中,具有良好的促进 SFI 恢复的作用。银杏叶提取物、淫羊藿溶液、红芪减方、红芪提取液、复方红芪、人参茎叶皂苷、神经生长液、水蛭和理气补血汤等对坐骨神经损伤大鼠模型的行为学均有很好的改善作用<sup>[4-11]</sup>。行为学的改善是治疗神经损伤的落脚点,也是神经再生效果的最直接的反映。行为学的改善表明肌纤维结构和肌力的

恢复。

### 1.2 中药对肌纤维恢复的影响

运动的发生是肌肉收缩的结果,故肌纤维的恢复状况是反映运动功能的重要指标之一。中药治疗神经损伤过程中,既能够促进肌纤维结构的恢复,又能够改善肌力。

刘小君等<sup>[12]</sup>制作 ICR 小鼠坐骨神经钳夹损伤模型,采用牛膝提取物神经再生素腹腔注射进行治疗,结果显示,术后 21 天,腓肠肌细胞截面积随着用药剂量的增加而增加。光镜下腓肠肌细胞饱满且排列整齐。何振辉等<sup>[13]</sup>制作 Wistar 大鼠坐骨神经离断后原位缝合模型,采用补气通络方灌胃及腹腔注射治疗,结果小腿三头肌湿重及其恢复率明显增加。赵廷浩等<sup>[14]</sup>制作大鼠坐骨神经钳夹模型后灌胃给予回神颗粒,HE 染色腓肠肌组织,可见腓肠肌细胞的横截面积优于模型组,表明回神颗粒可缓解腓肠肌失神经支配后的萎缩。除基础研究外,临床应用中,中药也表现出了很好的恢复肌力的效果。李敏<sup>[15]</sup>据中医辨证理论,对坐骨神经损伤患者分别自拟相应中药方剂进行治疗,患者肌力得到很好的恢复。韩卢丽等<sup>[16]</sup>和王昭佩<sup>[17]</sup>均采用补阳还五汤分别治疗下肢神经损伤和腰椎间盘突出术后下肢麻痹,发现补阳还五汤均可明显提高肌力,患者运动功能明显改善。肌力的改善取决于肌纤维电位的变化,路来金等<sup>[18]</sup>制作大鼠坐骨神经离断后原位缝合模型,在术侧小腿三头肌注射鹿茸多肽,发现该药可有效促进小腿三头肌诱发电位的恢复。

肌力的恢复和肌纤维电位的改善有赖于相关神经纤维的再生和神经电位的改善,而神经纤维结构的恢复是神经冲动传播的基础,神经冲动传播至神经-肌肉接头处,引起乙酰胆碱的释放并作用于远侧肌肉的乙酰胆碱受体,才能引起肌肉的收缩。故肌纤维的改善反映了受损神经的再生状况。

## 2 中药对神经纤维恢复的影响

### 2.1 中药对纤维结构恢复的影响

神经结构恢复是其功能恢复的基础。中药对神经纤维数目、直径及密度等结构的恢复,表现出了积极的作用。冯凯等<sup>[9]</sup>采用人参茎叶皂苷治疗 Wistar 大鼠坐骨神经挫伤模型,有髓神经纤维的再生状况较对照

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81401007);北京自然科学基金资助项目(No. 7162098)

作者单位:1.北京大学基础医学院解剖教研室(北京 100191);  
2.北京大学人民医院创伤骨科(北京 100044)

通讯作者:王志永, Tel: 010-82801466, E-mail: zhiyong-wang9@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20171115. 283

组改善明显,纤维直径和密度均明显提高。孙永等<sup>[10]</sup>采用神经生长液(主要成分为当归、黄芪、红花、菟丝子、牛膝)治疗 SD 大鼠坐骨神经钳夹模型,发现有髓纤维计数显著大于非用药组。何振辉等<sup>[19]</sup>将 Wistar 大鼠坐骨神经切断后行外膜缝合,术后给予补气通络方治疗,发现轴突再生恢复率优于其他组。另外,理气补血汤、银杏叶提取物、回神颗粒、复方太子参颗粒、鹿茸多肽、牛膝提取物神经再生素和人参皂甙<sup>[11,12,14,18,20,21]</sup>在治疗大鼠坐骨神经损伤过程中,均可有效促进轴突和髓鞘再生。传统中药不仅用于神经钳夹和离断损伤,也可用于神经移植模型。胫神经离断后,将较细的腓总神经近端连接于远端的胫神经,制成神经放大模型,给予红芪减方、红芪提取液及地龙提取液治疗,再生有髓纤维计数及髓鞘厚度均明显大于未用药组<sup>[6,7,22]</sup>。另有研究报道,活血康元汤能同时促进坐骨神经损伤后感觉和运动纤维的恢复<sup>[23]</sup>。

神经纤维结构的恢复反映了神经再生状况,是检测神经再生效果的必要指标。中药能促进纤维数目、直径及密度等宏观结构的改善,那么,或许也能够促进神经纤维线粒体、高尔基体等超微结构的改变,有待继续研究。

## 2.2 中药对神经纤维传导速度的影响

神经传导速度常用来反映神经功能状况。神经传导是指动作电位沿着神经膜的不衰减传播,实质是神经膜两侧的离子沿着某一方向顺次内外流动的结果。对于有髓神经纤维,因有郎飞节存在,动作电位呈跳跃式传播,传导速度快于无髓纤维。传导速度的恢复一定程度上反映着神经功能的恢复。

中药在促进传导速度恢复方面有积极的作用。邵水金等<sup>[24]</sup>将 Wistar 大鼠坐骨神经切断后原位缝合,用补阳还五汤灌胃治疗,发现用药组神经传导速度明显高于非用药组。Yao ZS 等<sup>[25]</sup>采用补气通络方治疗 Wistar 大鼠坐骨神经离断模型,4、8 及 12 周后,神经传导速度明显高于其他组。另外,局部应用复方红芪、灌胃给予红芪减方、淫羊藿提取物、人参茎叶皂苷、神经生长液及复方太子参颗粒<sup>[5,8,9,10,20,26]</sup>治疗大鼠坐骨神经钳夹模型及离断模型,均可很好地促进神经传导速度的恢复。不仅如此,对神经移植模型,术后给予红芪减方、红芪提取液及地龙提取液治疗,神经传导速度均有显著提高,且优于非用药组<sup>[6,7,22]</sup>。

中药有效促进了神经结构和功能的恢复,从而使再生的纤维重新支配效应器(如肌肉),改善运动功能。那么,中药通过哪些因素影响神经再生呢?目前,对于中药促进神经再生的机制也有初步的探讨。

## 3 中药对神经纤维再生机制的影响

### 3.1 中药对雪旺细胞的影响

雪旺细胞是构成周围神经髓鞘的主要成分。伴随轴突的生长,雪旺细胞反复包绕轴突形成同心圆状的结构,即髓鞘。每个雪旺细胞形成的髓鞘段之间的连接处为郎飞节。运动纤维均有较厚的髓鞘,称厚髓纤维;部分感觉纤维有较薄的髓鞘,称薄髓纤维;部分感觉纤维没有髓鞘包绕,称无髓纤维。对于有髓纤维,损伤后的再生中雪旺细胞起着重要的作用。神经离断经外科修复后,雪旺细胞沿神经外膜由近向远生长,从而形成 Bugner 管,来诱导近端轴突向远端生长,直至长入远端的效应器。

中药在治疗神经损伤中,能够有效促进雪旺细胞的增殖和分化。任侠飞等<sup>[27]</sup>使用不同浓度的复方红芪提取液,培养新鲜切取的纯系 SD 大鼠坐骨神经,于培养后 24、48 和 72 h,观察雪旺细胞中蛋白激酶 A 的活性。发现蛋白激酶 A 活性显著增加,呈明显的时间负相关及浓度正相关,说明复方红芪可促进雪旺细胞的增殖。姜保国等<sup>[28]</sup>使用不同浓度的复方红芪提取液,培养新鲜切取的 SD 大鼠坐骨神经,于培养后 24、48 和 96 h,观察雪旺细胞中酪氨酸蛋白激酶的活性,发现用药组该酶显著增高,说明复方红芪可促进雪旺细胞的分化。胡晞棠等<sup>[29]</sup>采用人参皂苷 Rb-1 对大鼠进行实验,发现在一定浓度范围内该药可不同程度地促进雪旺细胞增殖。

中药从不同角度促进雪旺细胞的增殖和分化等功能,为有髓纤维的再生提供了结构基础,保证了再生纤维能够顺利地由近侧向远端生长,到达并支配效应器。

### 3.2 中药对神经元变化的影响

周围神经损伤后,受损的往往是神经纤维,即轴突,轴突是神经元胞体上长出的一根很长的突起,一端连胞体,一端连效应器或感受器。轴浆和神经元胞体的胞液相互连通,某些特定物质(如神经营养因子)朝特定方向流动,称为轴浆运输。轴突损伤后,中断了轴浆和胞体中胞液的联系,轴突缺少了胞体中特定营养因子的作用而生长受限。故神经元对神经再生具有重要的支持作用。而中药对神经元存活具有积极的作用。

潘树义等<sup>[30]</sup>研究了 9 种人参皂苷对体外培养鼠胚脊髓运动神经元和脊神经节感觉神经元生长的影响,发现人参皂苷 Rg1、Rb1、Re、Rf、Rh1 可明显提高神经元活力。薛锋等<sup>[31,32]</sup>采用银杏叶提取物 EGb761 治疗大鼠坐骨神经离断模型,发现 L<sub>4,5</sub> 脊神经节感觉神经元存活率及超微结构均明显改善。该作者同时研究了银杏叶提取物 EGb761 对运动神经元

的影响,发现该药能够使 L<sub>4-6</sub> 节段脊髓前角运动神经元数目及超微结构有明显的改善。张殿英等<sup>[33]</sup>采用复方红芪提取液治疗大鼠坐骨神经钳夹模型,发现该药可有效促进脊髓前角运动神经元数目。补阳还五汤在治疗周围神经损伤中能很好地促进神经元的恢复<sup>[24]</sup>。张艳军<sup>[34]</sup>以原代培养的鼠胚脊髓运动神经元为实验模型,培养液中分别加入单味中药如葛根、当归、黄芪、白术、山药、红花、牛膝、天门冬、知母、香附、枳实、陈皮、厚朴等进行培养,发现这些中药均可增强鼠胚脊髓运动神经元活力,对脊髓运动神经元有保护作用。中药不仅对脊髓神经元有很好疗效,对大脑神经元也具有积极作用。周鸣鸣等<sup>[35]</sup>采用中药合剂神经生长液培养胎鼠大脑皮质神经元,发现该药可促进大脑皮质神经元生长。

中药有效促进神经元结构和活力的恢复,保障了神经元轴浆运输的正常进行,进而使周围神经再生所需的相关营养因子顺利抵达相关区域,发挥其生物活性并促进纤维的有效再生。

### 3.3 中药对神经营养因子的影响

神经营养因子是一类具有促进神经生长作用的蛋白质,经轴浆运输到达相应部位发挥作用。神经再生中结构和功能的恢复,离不开神经营养因子的作用。目前已经证实,中药能促进神经营养因子的再生。杨德梅等<sup>[36]</sup>制作大鼠坐骨神经钳夹模型,采用红芪减方提取液灌胃治疗,发现坐骨神经中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达优于对照组。尹宗生等<sup>[37]</sup>制作大鼠坐骨神经挤压伤模型,术后灌胃给予丹参和复方神肌再生冲剂,发现坐骨神经组织中的 NGF 蛋白呈高表达状态。

神经营养因子的正常表达不仅有利于轴突的生长,也对相关神经所支配的肌肉具有营养作用,当肌肉失去神经的支配后,便随着时间的推移而逐渐出现萎缩,从而阻碍运动功能。某些中药通过促进神经营养因子的表达而促进神经纤维的再生,其深层的机制是个值得探讨的研究课题。

### 3.4 中药对其他方面的影响

张梅等<sup>[38]</sup>制作脑缺血损伤模型,术后给予黄芪注射液,发现 P53 基因的表达受抑制,同时增强 Bcl-2 基因的表达。可推测黄芪可能通过对相关基因的调控而促进神经再生。另外,中药也可通过调控相关酶类而促进神经再生。薛锋等<sup>[39]</sup>制作大鼠坐骨神经缺损模型,使骨骼肌失神经支配,腹腔注射银杏叶提取物 EGb761,测定小腿三头肌 Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATP 酶活性,

发现该酶活性优于对照组。中药还可通过调节血管状态而促进神经再生。淫羊藿防治大鼠急性肾衰的实验研究中,表明该药能扩张周围血管<sup>[40]</sup>。

## 4 前景与展望

中药治疗周围神经损伤取得了多方面的疗效,且因作用靶点多、作用机制丰富及无毒副作用等优势而逐渐受到基础研究和临床研究的重视。某些中药促神经再生的机制有了一定的探讨,取得了初步的成果。但从整体来说,中药促神经再生的机制仍不够明确和深入,分子水平、基因水平的作用机制在大多数中药仍然是未知数,值得探究。

再者,大多数中药有效成分不太确切。分析其有效的化学成分,有助于我们在后期临床应用中剔除其无效成分,从而将有效成分进行合理科学的配伍,增强疗效。

另外,大多数促神经再生的中药仅仅停留在基础研究阶段。加快基础研究的进程、使其尽早向临床研究转化、推动临床应用进程、真正解除患者病痛是较为迫切的事情。

中药种类繁多,名目复杂,在治疗周围神经损伤中蕴含着巨大的开发潜力和价值,这对研究工作者提出了更高要求。对具有治疗神经损伤潜在可能性的中药,有待继续开发、研究和利用。

## 参 考 文 献

- [1] Okui N, Yamamoto M, Fukuhira Y, et al. A new nerve coaptation technique using a biodegradable honeycomb-patterned film [J]. *Microsurgery*, 2012, 32(6): 466-474
- [2] Gu X, Ding F, Yang Y, et al. Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(2): 204-230.
- [3] 魏光如, 姜保国, 赵富强, 等. 复方红芪减方对周围神经再生影响的实验观察 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(7): 1310-1311.
- [4] 张烽, 顾玉东, 徐建光, 等. 银杏叶提取物促进大鼠坐骨神经再生的实验研究 [J]. *中华显微外科杂志*, 2000, 23(4): 279-281.
- [5] Kou YH, Wang ZY, Wu ZH, et al. Epimedium Extract promotes peripheral nerve regeneration in rats [J]. *Evid Complement Altern Med*, 2013: 954798.
- [6] Wang ZY, Zhang PX, Han N, et al. Effect of Modified Formula Radix Hedysari on the amplification effect during peripheral nerve regeneration [J]. *Evid Complement Altern Med*, 2013: 647982.

- [7] Wang ZY, Zhang PX, Kou YH, et al. Hedysari Extract improves regeneration after peripheral nerve injury by enhancing the amplification effect [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67921.
- [8] 姜保国, 党育, 徐海林, 等. 局部应用复方红芪对周围神经损伤修复后影响的实验研究[J]. *中华手外科杂志*, 2002, 18(1): 40-42.
- [9] 冯凯, 侯晓强. 人参皂苷对大鼠实验性坐骨神经损伤保护作用的研究[J]. *华北煤炭医学院学报*, 2001, 3(5): 543-544.
- [10] 孙永, 周鸣鸣, 邱一华, 等. 神经生长液促大鼠坐骨神经再生的实验研究[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(16): 2308-2309.
- [11] 汪宝军, 王和鸣, 王竹凤, 等. 理气补血汤促进周围神经损伤修复的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2002, 10(6): 24-27.
- [12] 刘小君, 程琼, 丁斐. 牛膝提取物神经再生素促小鼠坐骨神经再生的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(1): 16-18.
- [13] 何振辉, 姚珍松, 劳镇国, 等. 补气通络方对大鼠坐骨神经损伤后小腿三头肌湿重的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2001, 9(1): 10-13.
- [14] 赵廷浩, 卞景芝, 陈慧娟, 等. 回神颗粒对大鼠坐骨神经损伤后神经与骨骼肌组织形态学的影响[J]. *天津中医药*, 2006, 23(4): 320-323.
- [15] 李敏. 辨证治疗坐骨神经损伤性麻痹 183 例[J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(6): 58-59.
- [16] 韩卢丽, 张江涛. 补阳还五汤治疗下肢神经损伤 56 例[J]. *四川中医*, 2003, 21(7): 79-80.
- [17] 王昭佩. 补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症术后下肢麻痹的临床观察[J]. *中医药学报*, 2002, 30(3): 20-21.
- [18] 路来金, 王克利, 李立军, 等. 鹿茸多肽对周围神经再生的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22(12): 1458-1461.
- [19] 何振辉, 姚珍松, 劳镇国, 等. 补气通络方对大鼠坐骨神经轴突再生的影响[J]. *中国骨伤*, 2002, 15(8): 468-470.
- [20] 汪宝军, 王和鸣, 王竹凤. 复方太子参颗粒促进周围神经损伤后再生的实验研究[J]. *福建中医学院学报*, 2002, 12(4): 28-44.
- [21] 潘树义, 刘大庸, 余磊, 等. 人参皂甙对 NGF 引导的鼠胚脊髓神经节细胞轴突生长的影响[J]. *中国神经科学杂志*, 2000, 16(4): 345-348.
- [22] Zhang PX, Wang ZY, Kou YH, et al. Role of Lumbricus Extract in the nerve amplification effect during peripheral nerve regeneration [J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(6): 876-885.
- [23] 冯凯, 马建国, 李继安, 等. 活血康元汤对 Wistar 大鼠坐骨神经损伤保护作用的实验研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2000, 3(8): 859-861.
- [24] 邵水金, 单宝枝, 严振国. 电针、中药促进大鼠坐骨神经损伤的神经再生研究[J]. *中国针灸*, 2003, 23(7): 417-420.
- [25] Yao ZS, Liang D, He ZH. Effect of Buqi Tongluo Prescription on recovery of peripheral nerve conduction velocity of rats [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(19): 179-181.
- [26] 杨德梅, 杜婵, 党育, 等. 复方红芪减方提取液促进坐骨神经损伤后修复的实验研究[J]. *中华手外科杂志*, 2007, 23(5): 302-304.
- [27] 任侠飞, 姜保国, 蒋岩, 等. 复方红芪提取液对雪旺细胞增殖的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2002, 19(3): 281-282.
- [28] 姜保国, 蒋岩, 李平均, 等. 复方红芪提取液对许旺细胞分化的影响[J]. *中华显微外科杂志*, 2002, 25(1): 38-40.
- [29] 胡晞棠, 陈晓翔, 熊良俭, 等. 人参皂苷 Rb-1 促进大鼠雪旺细胞增殖的实验研究[J]. *中国修复重建外科学杂志*, 2003, 17(1): 26-29.
- [30] 潘树义, 刘大庸, 钟世镇, 等. 9 种人参皂苷对培养鼠胚脊髓神经元生长的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2000, 8(6): 331-333.
- [31] 薛锋, 顾玉东, 陈德松, 等. 周围神经损伤后银杏叶提取物 EGb761 对感觉神经元的保护作用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2002, 29(4): 251-254.
- [32] 薛锋, 顾玉东, 陈德松, 等. 银杏叶提取物对周围神经损伤后运动神经元的保护作用[J]. *中华手外科杂志*, 2002, 18(1): 46-48.
- [33] 张殿英, 姜保国, 徐海林, 等. 复方红芪提取液对坐骨神经损伤大鼠脊髓神经元保护作用的实验研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8(2): 82-84.
- [34] 张艳军. 增强原代培养鼠胚脊髓运动神经元活力的中药筛选[J]. *天津中医学院学报*, 2004, 23(2): 75.
- [35] 周鸣鸣, 丁斐, 强亮. 中药合剂神经生长液的促神经生长作用[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(13): 1912-1913.
- [36] 杨德梅, 阿丽娅, 魏光如, 等. 复方红芪减方提取液对坐骨神经损伤后表达 bFGF、NGF 和 Trk 的影响[J]. *中华手外科杂志*, 2006, 22(5): 308-310.
- [37] 尹宗生, 顾玉东, 顾映红, 等. 中药治疗对大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子蛋白表达的影响[J]. *中华手外科杂志*, 2003, 19(1): 55-57.
- [38] 张梅, 李平. 黄芪、川芎及其配伍对脑缺血后凋亡相关基因表达影响的实验研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(7): 16.
- [39] 薛锋, 李继峰, 顾玉东, 等. 银杏叶提取物 EGb761 对失神经骨骼肌  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性的影响[J]. *中华手外科杂志*, 2002, 18(2): 111-112.
- [40] 那宇, 罗健华, 胡秀丽. 淫羊藿防治大鼠急性肾衰的实验研究[J]. *中国厂矿医学*, 2000, 13(2): 81.

(收稿:2015-10-06 修回:2017-10-11)

责任编辑:李焕荣  
英文责编:张晶晶