

· 综 述 ·

中医药治疗脊髓损伤的研究进展

杨俊锋¹ 顾晓林¹ 王建伟²

脊髓损伤多由外伤引起,常导致脊髓或马尾神经发生不同程度损害,造成其受损平面以下的运动、感觉、反射及括约肌功能障碍,是造成截瘫的主要原因。现代医学研究指出脊髓损伤主要分为原发性损伤和继发性损伤^[1]。原发性损伤多见于脊柱骨折或脱位压迫、撞击、牵拉或切割脊髓,造成神经细胞坏死和轴索中断,而继发性损伤是原发性损伤启动的一系列细胞和分子水平的生化级联反应,导致组织缺血、水肿、细胞凋亡、微循环障碍、脂质过氧化反应、轴突脱髓鞘等。由于原发性损伤常为不可逆改变,目前西医治疗主要通过手术复位固定、药物抗炎脱水、基因敲除技术、干细胞移植、巨噬细胞干预及人工高压氧灌流等积极预防继发性损伤。由于脊髓损伤病理机制复杂,临床治疗困难,单纯西医治疗效果仍欠理想。为此,近年来中医药治疗脊髓损伤已成为国内外研究新热点。大量研究表明,中药能有效干预脊髓继发性损伤,改善轴突生长微循环,干预 Nogo-NgR 信号通路,抑制 Nogo 蛋白表达,促进脊髓修复^[2-5]。

1 病因病机

中医学认为脊髓损伤属“体惰”和“痿证”范畴,被认为是对脊髓损伤的最早病名记载。督脉为阳脉之海,诸阳之会,有统摄元阳、振奋督率全身阳经的功能,而且督脉与任冲阳维脉皆有联系,可调节全身之气血,在全身经络系统中处于中心地位,督脉之解剖部位走行及生理功能与脊髓相似。根据病变损伤部位和督脉的生理功能,中医学认为本病的病机为督脉受损,导致督脉和其他经络、督脉和脏腑、督脉和气血之间的功能紊乱。脊髓损伤后所产生的各种临床症状,皆因瘀血阻滞督脉,枢机统率失职,三阳经气血逆乱而致。其病因为“瘀血”,病机为“督脉枢机不利”^[6]。

2 治则治法

中医学治疗脊髓损伤注重整体观念,多从气血辨证入手。故脊髓损伤的内治法必须以活血化瘀,通络复髓为要点。同时,患者长期卧床,易久卧伤气,筋骨痿软,又气为血之帅,气行则血行,气虚则无力推动血行,气滞则血瘀,故活血化瘀同时应注重行气补气、养血益肾填精。总之,中药治疗脊髓损伤应以活血祛瘀、疏通督脉为大法,兼顾补益气血、强筋壮骨、益肾填精。

3 中药治疗脊髓损伤

中药的应用极大地拓宽了脊髓损伤的治疗思路,为综合治疗脊髓损伤、促进脊髓修复提供了新的措施,也为临床试验和用药提供了新方向。目前治疗脊髓损伤中研究较多的中药及中药提取物有:β-七叶皂苷钠、黄芪、三七总皂甙、川芎嗪、人参皂甙、汉防己甲素等;临床经方、验方有:复方丹参注射液(由丹参、降香组成)、补阳还五汤(由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁组成)、脊髓康(由生黄芪、丹参、川芎、赤芍、当归、水蛭、蜈蚣、制大黄、泽泻、茯苓、枳实、厚朴、肉苁蓉、仙灵脾、车前子组成)、醒髓汤(由大黄、厚朴、泽泻、木通、三七、当归、川芎、桃仁、红花、黄芪等组成)等。大量研究表明:中药能有效保护神经细胞,促进轴突生长,改善微循环,干预 Nogo-NgR 信号通路,抑制 Nogo 蛋白表达,促进脊髓修复,在实验和临床中均取得了显著的疗效。

3.1 抑制炎症反应,改善微循环

脊髓损伤后能大量释放各种炎症介质和神经毒性物质,如细胞间黏附因子-1、白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子、一氧化氮等,加重脊髓损伤,促进脊髓空洞和瘢痕的形成。有研究发现,β-七叶皂甙钠能明显降低脊髓缺血期血浆血管紧张素Ⅱ,减轻脊髓病理学损害^[7]。王建伟等^[2]通过对脊髓损伤小鼠腹腔血管通透性、棉球肉芽肿重量观测,发现“脊髓康”具有明显的抗急性炎症作用。水通道蛋白-4 主要在脊髓组织中表达,调节脊髓内水转运,参与脊髓水肿的病理生理过程。补阳还五汤可明显抑制脊髓损伤后脊髓中水通道蛋白-4 的表达,改善微循环,抑制脊髓损伤后脊髓水肿^[8]。

3.2 抑制细胞凋亡,保护神经细胞

脊髓损伤后的继发性损伤主要包括细胞坏死和细

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(No.BK2011180);江苏省 2013 年度普通高校研究生科研创新计划项目(No.CXZZ13-0614)
作者单位:1. 南京中医药大学研究生院(南京 210000);2. 江苏省无锡市中医医院骨科 南京中医药大学骨伤研究所(江苏 214000)
通讯作者:王建伟, Tel: 13093000801, E-mail: wangjianwei1963@126.com

胞凋亡。神经元及神经胶质细胞死亡是继发性细胞凋亡的结果。由于原发性损伤的不可逆性,所以脊髓损伤治疗的关键在于减少神经细胞的凋亡,有效阻断继发性损伤。周鹏等^[3]采用 **Hochest** 荧光染色法对脊髓损伤区进行细胞凋亡的检测,采用氢清除法测量脊髓血流量(**SCBF**)变化,发现三七、川芎注射液能明显抑制细胞凋亡并提高脊髓血流量。罗春山等^[9]发现汉防己甲素可通过增加 **bcl-2** 表达和降低 **bax** 表达来抑制急性脊髓损伤后神经细胞的凋亡,有益于脊髓组织的保护,促进运动功能的恢复。

3.3 促进轴突再生作用

轴突损伤是脊髓损伤后出现功能障碍的主要原因,因此脊髓损伤的修复,关键在于改善轴突生长的微环境,促进轴突的生长。有研究表明,用含补阳还五汤的血清培养大鼠胚胎早期海马神经祖细胞,发现实验组神经祖细胞的突起长度比对照组长,并且各神经纤维蛋白的阳性率也较对照组高,表明补阳还五汤可以促进神经和轴突的生长,促进神经修复^[4]。张晓艳等^[10]将放射性¹²⁵碘标记的辣根过氧化物酶(¹²⁵I-DRP)500 μ L 注入大鼠横断型脊髓损伤模型同侧远端神经根,然后取近端脊髓组织应用放射免疫 γ -计数器进行组织放射性同位素强度的测定,发现三七、川芎注射液可以改善脊髓损伤后神经功能并可以促进损伤轴突的再生。

3.4 干预 Nogo-NgR 网状信号通路

中枢神经髓磷脂蛋白主要有 3 种:Nogo 蛋白、髓磷脂相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)和少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(oligodendro-cytemyelin glycoprotein, OMgp),它们是脊髓损伤后轴突再生过程的主要抑制因子^[11]。这 3 种髓磷脂蛋白与其相关受体 NgR 结合后,能够抑制成熟中枢神经元轴突再生及诱导生长锥溃变,有碍于脊髓损伤的修复。Nogo-A 是 Nogo 蛋白中最主要的存在形式,其与 NgR 结合后,具有较强的抑制神经再生的作用。因此干预 Nogo-NgR 网状通路可以影响 Nogo 蛋白、MAG 和 OMgp 对轴突生长的抑制作用,有利于脊髓损伤的修复^[12]。

大量研究表明,中医中药可有效改善脊髓损伤轴突生长微循环,干预 Nogo-NgR 信号通路,抑制 Nogo 蛋白表达,促进轴突再生,促进脊髓修复。冷向阳^[13]制备大鼠脊髓损伤模型,发现鹿茸多肽可以通过抑制 Nogo 蛋白的表达,调控凋亡基因的表达,利于轴突再生,促进损伤脊髓的修复。中药验方髓复康^[5,14]治疗脊髓半横断恒猴研究表明,髓复康能创造有利于神经细胞修复和轴突再生的微环境,能促进神经运动功能恢复,能有效抑制 Nogo-

A 和 NgR 的表达,减轻其对轴突生长的抑制作用,但其具体作用途径及机制,尚需进一步实验研究。张继平等^[15]通过采用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测大鼠脊髓损伤模型血小板活化因子受体(PAF-R) mRNA 表达水平,研究了补阳还五汤对大鼠脊髓组织 PAF-R mRNA 表达的影响。研究表明,补阳还五汤对损伤脊髓的保护作用机制主要为显著抑制 Nogo-A 和 NgR 的表达,从而减少 PAF-R 数目,抑制 PAF2R 活性,从而阻断 PAF 发挥损伤效应。

此外,大量研究表明,中药尚能在诱导干细胞分化、抑制兴奋性氨基酸毒性、抑制脂质过氧化物和自由基产生、抑制星形胶质细胞作用以及抑制血小板聚集、激活等方面发挥重要作用,从而有效阻断继发性脊髓损伤,促进脊髓修复^[16-20]。

4 问题与展望

脊髓损伤作为世界性难题,目前治疗除了外科手术、预防继发性损伤方面取得了一定的进展,而对于原发性损伤方法不多,且对其损伤机制、影响因素等方面仍有许多未知领域需要去探索。

中医学由于其独特的整体观念、辨证论治理论指导,中医中药在改善中枢神经系统微环境,促进轴突生长等方面前景喜人,对脊髓损伤修复效果明显。但是,也应该看到很多中药验方、自拟方纳入标准及评估标准缺如或不规范,不利于交流;临床研究缺乏大样本支持,缺乏长期的临床观察;机制研究缺乏深层次的实验支持等。

因此,考虑到脊髓损伤后影响因素较多,损伤机制复杂多变,可尝试积极探索中西医结合,发挥各自优势,尤其可在发挥中医中药特色基础上,注重结合现代生物学技术,探讨中药制剂在细胞分子水平甚至基因水平上对脊髓损伤的干预作用,提取中药有效成分,探讨中药的作用机制,争取在中医中药治疗脊髓损伤方面寻找新的突破,为彻底治愈脊髓损伤带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Fehlings MG, Sekhon LHS. Cellular, ionic and biochemical mechanisms of the injury process. In: Tator CH, Benseal EC. Contemporary management of spinal cord injury: from impact to rehabilitation[M]. New York: American Association of Neurological Surgeons, 2000: 33-50.
- [2] 王建伟, 吴毛, 马勇. 自拟中药方治疗脊髓损伤的实验及临床观察[J]. 中国临床康复, 2006, 10(35): 16-19.
- [3] 周鹏, 张晓艳, 朱超, 等. 三七、川芎注射液对脊髓损伤后神经细胞凋亡及脊髓血流量变化的影响[J]. 中国中

- 医骨伤科杂志, 2008, 16(4): 29-34.
- [4] Sun J, Bi Y, Guo L, et al. Buyang Huanwu Decoction promotes growth and differentiation of neural progenitor cells: using a serum pharmacological method[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 113(2): 199-203.
 - [5] 杜长青, 苏衍萍, 王慧, 等. 中药髓复康对恒河猴脊髓半横断后凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2010, 26(2): 135-139.
 - [6] 王明新, 汪茜, 姚共和. 中医对脊髓损伤病机的认识[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(6): 7-11.
 - [7] 汪晖, 陈卫国. β -七叶皂甙对脊髓缺血损伤保护作用的实验研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2000, 5(3): 172-173.
 - [8] 王伟, 谢杰, 方坚, 等. 补阳还五汤对实验性脊髓损伤大鼠水通道蛋白-4 表达的影响[J]. 中国康复, 2005, 20(1): 3-5.
 - [9] 罗春山, 田晓滨, 汪雷, 等. 汉防己甲素对大鼠急性脊髓损伤后 bcl-2 和 bax 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(12): 1321-1324.
 - [10] 张晓艳, 周鹏, 朱超. 三七、川芎对脊髓损伤后行为学变化及轴突再生影响[J]. 中国民族民间医药, 2009, 20(10): 4-5.
 - [11] GrandPré T, Nakamura F, Vartanian T, et al. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a reticulon protein[J]. Nature, 2000, 403(6768): 439-444.
 - [12] Fouad K, Klusman I, Schwab ME. Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset *Callitrix jacchus*. after spinal cord lesion and treatment with the anti-Nogo-A antibody IN-1 [J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(9): 2479-2482.
 - [13] 冷向阳. 鹿茸多肽对脊髓损伤大鼠的保护作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2000.
 - [14] 何爽, 张万强, 朱嘉, 等. 中药髓复康对恒河猴急性脊髓损伤后脊髓组织勿动蛋白-A 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(5): 551-554.
 - [15] 张继平, 林爱华, 李蜀光, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织血小板活化因子受体 mRNA 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(3): 256-259.
 - [16] 张俐, 刘蔚楠, 林翔, 等. 丹参酮调控谷胱甘肽、ATP 酶改善脊髓缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(11): 1321-1324.
 - [17] 程鹏, 冯斌, 鞠躬. β -七叶皂苷早期应用对大鼠脊髓损伤的保护作用[J]. 神经解剖学杂志, 2011, 27(2): 119-123.
 - [18] 祁文, 黄有荣, 刘汝专. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤 NOS 和 IL-1 β 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(8): 7-11.
 - [19] 李花, 赵子进, 潘丁. 三七总皂苷对脊髓损伤后的保护作用及 GFAP 相关机制[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(10): 1825-1827.
 - [20] 崔晓军, 谢华, 蔡雪彦. 补阳还五汤联合神经干细胞移植对脊髓损伤大鼠后肢功能恢复的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(2): 134-136.

(收稿:2012-12-19 修回:2013-06-25)

第六次全国中西医结合变态反应学术会议在天津召开

2013 年 5 月 16—18 日第六次全国中西医结合变态反应学术大会在天津胜利召开。来自 19 个省和直辖市的 170 余名专家和学者参加了学术大会,会议共收到了 200 余篇稿件,主要内容涉及变态反应性疾病的基础理论、基础研究及其诊断治疗,尤其是疑难疾病的诊断治疗原则和专家共识。本次学术大会特邀演讲 15 篇,大会发言 29 篇,大会书面交流 150 余篇,进行大会交流共有 170 余人次。演讲者精心准备,获得与会代表一致好评。

中国中西医结合学会第二届变态反应专业委员会全体委员在涂彩霞教授主持下召开了工作会。会议内容有:(1)张玉环主任委员做了工作报告。回顾了第二届委员会的工作和取得的成绩,介绍了此次学术大会的筹备工作和换届情况,并对参会、听会做了具体详细的要求;(2)陈宏教授宣读了中国中西医结合学会变态反应专业委员会的积分考核办法;(3)会议还商讨了下届学术大会将于 2015 年举行。

大会召开了中国中西医结合学会第三届变态反应专业委员会第一次全体委员会,与会委员投票选举产生了新一届专业委员会。