

· 综 述 ·

中药复方干预椎间盘退变的实验研究进展

刘汝专¹, 张磊², 潘汉升¹, 唐晓菊¹, 黄立¹, 龚德飞¹, 魏纪湖¹, 王智群², 班正涛²

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011;

2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘 要 椎间盘退变主要与年龄相关。目前临床上主要针对椎间盘退变引起的腰腿痛等一系列临床症状进行治疗, 而不能从根本上延缓椎间盘的退变。大量的实验研究发现, 中药复方可通过延缓椎间盘髓核细胞凋亡、降低椎间盘细胞外基质的降解、抑制椎间盘炎症因子的表达以及保护椎间盘软骨终板, 起到干预椎间盘退变的目的, 达到治疗脊柱相关疾病的效果。本文从中药复方对椎间盘髓核细胞和细胞外基质的影响、对椎间盘软骨终板的影响及对椎间盘炎症因子的影响 3 个方面, 对中药复方干预椎间盘退变的实验研究进展进行了综述。

关键词 椎间盘退行性变; 中草药; 复方; 综述

腰腿痛在临床较为常见, 研究发现椎间盘退变是引起颈椎病、腰椎间盘突出症等疾病的根本原因^[1], 而椎间盘退变的患病率在中老年人群中达 90% 以上^[2], 因此预防或延缓椎间盘退变是治疗此类疾病的关键。目前临床上主要针对椎间盘退变引起的腰腿痛等一系列临床症状进行治疗, 而不能从根本上延缓椎间盘的退变^[3]。中药复方对椎间盘退变具有良好的延缓作用, 主要表现为保护椎间盘髓核细胞、抑制细胞凋亡、减少椎间盘细胞外基质的降解、抑制椎间盘炎症因子的表达以及保护椎间盘软骨终板等。现就中药复方干预椎间盘退变的实验研究进展进行综述。

1 中药复方对椎间盘髓核细胞及细胞外基质的影响

椎间盘是由椎间盘细胞和细胞外基质组成。髓核细胞是椎间盘的主要细胞之一, 而蛋白聚糖和胶原是髓核细胞合成基质的主要成分。髓核细胞的凋亡以及细胞外基质合成的减少与降解过快是椎间盘退变的主要因素^[4-5]。刘汝银等^[6]探讨了四环素联合桂枝加葛根汤(由葛根、桂枝、芍药、生姜、甘草、大枣、麻黄组成)对髓核细胞增殖和相关因子表达的影响; 结果表明四环素联合桂枝加葛根汤可有效促进椎间盘髓核细胞的增殖, 上调蛋白聚糖和Ⅱ型胶原蛋白的表达和降低诱导型一氧化氮合酶的水平, 进而下调基

质金属蛋白酶 13 的合成, 抑制椎间盘细胞外基质的降解, 有效延缓椎间盘的退变。徐无忌等^[7-9]研究证实, 六味地黄丸(由熟地黄、泽泻、茯苓、丹皮、山药、山萸肉组成)可通过保护椎间盘髓核细胞, 减缓椎间盘髓核细胞凋亡, 以及延缓蛋白多糖和胶原蛋白含量的下降, 在一定程度上延缓椎间盘退变的进程。周红海等^[10]研究发现, 益气活血方(由黄芪、当归、地龙、木瓜、威灵仙组成)含药血清可上调非破裂型腰椎间盘突出退变髓核细胞中Ⅱ型胶原、聚集蛋白聚糖的表达水平, 改善退变腰椎间盘突出组织的胶原和蛋白聚糖变化, 发挥对非破裂型突出腰椎间盘的退变的防治作用。谢林等^[11]通过透射电镜下检查椎间盘退变模型大鼠椎间盘髓核细胞超微结构的变化, 发现芪麝颈康丸(由由麝香、黄芪、川芎、骨碎补等组成)可减缓椎间盘髓核细胞的退变, 改善髓核细胞的功能, 延缓椎间盘的退变过程。

2 中药复方对椎间盘软骨终板的影响

椎间盘软骨终板是椎间盘的重要组成部分, 其主要生理功能是保护椎体、椎间盘以及营养椎间盘^[12]。由于椎间盘无血液供应^[13], 其营养物质与代谢产物的交换和代谢主要是通过软骨终板进行, 而软骨终板的钙化和退变所导致的椎间盘组织营养物质供应的减少及代谢产物的堆积是引起椎间盘退变的重要机制之一^[14-15]。朱立国等^[16]应用补肾活血方(由杜仲、补骨脂、川牛膝、丹参组成)干预自然增龄的沙鼠椎间盘退变模型, 结果显示补肾活血方可增加软骨终板血管芽数量, 减轻软骨终板钙化程度, 提高椎间盘

髓核组织的营养供应以及改善椎间盘微环境,发挥延缓椎间盘退变的作用。吕存贤等^[17-19]通过异常应力负荷及椎间失稳的方法建立兔椎间盘退变模型,并给予补阳还五汤(由生黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成)干预治疗;结果发现补阳还五汤能提高退变椎间盘软骨终板中蛋白多糖含量,促进退变椎间盘软骨终板中血管芽再生,改善软骨终板血液供应以及抑制退变椎间盘软骨终板中 Fas/FasL 基因的过度表达,抑制软骨终板内细胞凋亡,发挥防治椎间盘的作用。刘汝专等^[20-21]通过应用溶髓方(由当归、白芍、赤芍、乳香、没药、田七、鸡血藤、秦艽、五加皮、川续断、牛膝、延胡索、甘草组成)干预颈椎间盘退变大鼠模型的实验研究发现,该方能降低退变椎间盘软骨终板中白细胞介素(interleukin, IL) - 1 β 含量,抑制软骨终板凋亡细胞的增加,以及减缓软骨终板细胞凋亡的速度,延缓椎间盘退变过程。王拥军等^[22]通过大鼠实验发现,益气化痰方(由黄芪、麝香、川芎等组成)可以增加退变椎间盘软骨终板中血管芽数量以及血管内皮细胞生长因子的表达,促进血管修复、再生,增加椎间盘组织有氧血液供应和营养物质的传输,起到延缓椎间盘退变的作用。王艺儒等^[23]探讨了桃仁-红花药对对动静力失衡性大鼠退变椎间盘软骨终板细胞老化及凋亡的影响,结果表明桃仁-红花药对可以有效抑制老化相关基因 P21 的表达以及椎间盘软骨细胞的凋亡,发挥抑制椎间盘软骨终板退变的作用。牛凯等^[24]也通过桃仁-红花药对含药血清干预体外培养的 IL - 1 β 诱导退变的椎间盘软骨终板细胞,发现桃仁-红花药对能抑制软骨终板细胞凋亡,促进软骨终板细胞增殖,以及上调 Aggrecan、Col2 α 1 和 SOX9mRNA 的表达,同时下调 Col10 α 1 和 IL - 6mRNA 的表达,抑制 IL - 1 β 诱导的椎间盘软骨终板的退变。肖志锋等^[25]通过摘除小鼠双侧卵巢,建立由雌激素缺失促使椎间盘软骨终板骨化重塑和空隙增加所导致的椎间盘退变模型,并给予阿伦磷酸钠联合肾骨安(由熟附子、淫羊藿、仙茅、巴戟天、丹参等组成)干预治疗;结果表明阿伦磷酸钠联合肾骨安能更好地改善椎间盘软骨终板的结构、功能和椎间盘的代谢,促进 II 型胶原的合成,延缓椎间盘的退变,为防治绝经后妇女椎间盘退变提供部分理论和实验依据。

3 中药复方对椎间盘炎症因子的影响

3.1 肿瘤坏死因子 - α 肿瘤坏死因子(tumor nec-

rosis factor, TNF) - α 是最有效的促炎细胞因子之一,主要由纤维细胞、巨噬细胞以及单核细胞等分泌^[26]。TNF - α 在腰椎间盘退变组织中的表达较高,并且涉及椎间盘退变的多个病理过程,包括椎间盘基质的破坏、炎症反应及细胞凋亡、自噬和增殖,通过抑制 TNF - α 的表达能有效减轻椎间盘的退变程度^[27]。刘仁等^[28]通过补肾活血汤(由熟地黄、杜仲、补骨脂、菟丝子、当归尾、没药、山茱萸、红花、独活、肉苁蓉、枸杞子组成)对 D - 半乳糖致衰老大鼠椎间盘退变模型进行干预,以 Elisa 法检测大鼠椎间盘组织中 TNF - α 的含量,结果发现补肾活血汤能够通过抑制退变椎间盘中 TNF - α 的表达来延缓椎间盘退变。仇湘中等^[29]通过实验研究发现,补肝健腰方(由炒枣仁、当归、川芎、延胡索、白芍、熟地黄、木瓜、杜仲、蜈蚣、全蝎、甘草组成)可通过抑制大鼠退变腰椎间盘髓核组织中 TNF - α 、IL - 1 β 的合成和分泌,延缓椎间盘的退变。孙江涛等^[30]通过大鼠实验发现,枳壳甘草汤(由枳壳、甘草、当归、丹参、三棱、莪术、牵牛子等组成)能在一定程度上降低突出髓核组织中磷脂酶 A2 活性值,并且通过抑制退变髓核内阳性细胞 TNF - α 和 IL - 6 的表达,下调 MMPsd 的表达,发挥延缓椎间盘退变的作用。黄晓涛等^[31]采用血府逐瘀汤(由桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、牛膝、枳壳、柴胡、桔梗、甘草组成)干预家兔椎间盘退变的实验研究发现,该方能通过抑制椎间盘组织中 TNF - α 的水平,发挥抑制和延缓椎间盘退变的作用。

3.2 白细胞介素 IL 是具有控制免疫细胞及炎症反应的一类细胞因子。目前至少发现了 38 种 IL,其中引起椎间盘退变的 IL 主要有 IL - 1、IL - 2、IL - 4、IL - 6 等,而以 IL - 1 为主^[32]。IL - 1 家族中已经有 11 个成员被鉴定出,在这些成员中 IL - 1 β 是 IL - 1 家族中被研究最多的成员,被认为是最重要的细胞因子,在介导自身炎症疾病中起重要作用^[33-34]。通过抑制 IL - 1 β 可以促进椎间盘细胞基质的修复和阻止椎间盘的退变^[35]。冯帅华等^[36]应用 D - 半乳糖建立腰椎间盘退变大鼠模型,并给予补肾活血方(由熟地黄、杜仲、枸杞子、补骨脂、菟丝子、当归、没药、山茱萸、红花、独活、肉苁蓉片组成)干预,结果表明补肾活血汤可通过降低 IL - 1 β 、TGF - β 1 的表达来延缓大鼠椎间盘的退变。刘汝专等^[20]通过溶髓方(同上)干预大鼠椎间盘退变的实验研究发现,溶髓方能够降低

椎间盘软骨终板中 IL-1 β 含量,对椎间盘具有保护作用。陈荣国等^[37]通过体外培养原代软骨终板细胞的实验研究发现,中药雷公藤的提取物雷公藤红素可有效抑制 IL-1 β 介导的软骨终板细胞退变。谭务华等^[38]人的研究表明,痰湿方(由钩藤、两面针、木瓜、茵陈、茯苓、僵蚕、鹿衔草、薏苡仁、白芍、石斛、甘草组成)能有效降低椎间盘组织中 IL-1、IL-6 的含量,减轻椎间盘炎症,有助于延缓椎间盘退变的速度。周桦等^[39]应用独活寄生汤(由独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂、防风、川芎、党参、甘草、当归、白芍、熟地黄组成)对针刺诱导的椎间盘退变家兔模型进行干预,并用 Elisa 检测椎间盘髓核组织中的 IL-1 β 含量,结果表明独活寄生汤可通过下调椎间盘髓核组织中 IL-1 β 、前列腺素 E2 的水平,延缓和抑制椎间盘退变。

4 小 结

目前中药复方干预椎间盘退变的实验研究已取得了一定的成绩和进展。众多学者采用不同的研究方法,从不同的作用机理对中药复方治疗椎间盘退变的作用进行了大量的实验研究,并证实了中药复方治疗椎间盘退变的功效,揭示了其发挥作用的部分机制。中药复方主要通过抑制椎间盘细胞凋亡、保护细胞外基质以及抑制椎间盘炎症因子的表达等,达到延缓椎间盘退变的目的。但是,仍有一些问题需要重视:①椎间盘纤维环的退变、破裂是引起椎间盘退变的重要原因之一,中药复方是否对椎间盘纤维环的退变具有延缓作用,目前尚缺乏这方面的实验研究;②众多实验采用或通过直接针刺实验动物椎间盘造成椎间盘退变模型或通过切除实验动物椎体关节突、横突、韧带等方法诱导椎间盘退变,但引起实验动物椎间盘退变的时间均较快,与人类经过长时间活动引起慢性损伤诱发的椎间盘退变相比有一定的差异,且实验动物均属于四肢爬行动物,不能很好地体现重力因素对椎间盘的影响,因此在实验动物的选择及造模方式上还有待进一步改进。

5 参考文献

- [1] ZHENG C J, CHEN J. Disc degeneration implies low back pain[J]. *Theor Biol Med Model*, 2015, 12:24.
- [2] KENNETH C, JARO K, HO D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty - three individuals[J]. *Spin(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(9): 934 - 940.
- [3] PENNICOOKE B, MORIGUCHI Y, HUSSAIN I, et al. Biological treatment approaches for degenerative disc disease: a review of clinical trials and future directions[J]. *Cureus*, 2016, 8(11): e892.
- [4] LEE K I, MOON S H, KIM H, et al. Tissue engineering of the intervertebral disc with cultured nucleus pulposus cells using atelocollagen scaffold and growth factors[J]. *Spine*, 2012, 37(6): 452 - 458.
- [5] SUN Z Y, YIN Z M, LIU C, et al. IL - 1 β promotes ADAMTS enzyme - mediated aggrecan degradation through NF - κ B in human intervertebral disc [J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10:159.
- [6] 刘汝银, 彭晓艳, 岳宗进, 等. 四环素联合桂枝加葛根汤对髓核细胞增殖和相关因子表达的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(5): 463 - 469.
- [7] 徐无忌, 杨康, 刘思华. 六味地黄丸对椎间盘体外退变模型椎间盘细胞外基质组分的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(16): 2495 - 2501.
- [8] 郑先波, 徐无忌. 六味地黄丸对兔椎间盘退变模型髓核细胞 p38MAPK 信号级联 JNK 通路的影响[J]. *中医药导报*, 2017, 23(2): 11 - 16.
- [9] 王乐. 六味地黄丸对兔椎间盘退变模型椎间盘细胞外基质组分的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [10] 周红海, 姜宏, 俞振翰. 益气活血方对非破裂型腰椎间盘突出退变髓核细胞 Col II、Aggrecan 及 TIMP - 1 mRNA 的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(4): 368 - 371.
- [11] 谢林, 施杞, 沈培芝, 等. 芪麝颈康丸对颈椎间盘髓核细胞超微结构的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2003, 11(2): 12 - 15.
- [12] 劳杨骏, 王继涛, 徐涛涛, 等. 椎间盘退变前驱因素终板退变研究现状[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4098 - 4101.
- [13] JIA H, MA J, LV J, et al. Oestrogen and parathyroid hormone alleviate lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats and enhance Wnt/ β - catenin pathway activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27521.
- [14] PENG B, HOU S, SHI Q, et al. The relationship between cartilage end - plate calcification and disc degeneration: an experimental study [J]. *Chinese Medical Journal*, 2001, 114(3): 308 - 312.
- [15] LOTZ J C, FIELDS A J, LIEBENBERG E C. The role of the vertebral end plate in low back pain[J]. *Global Spine J*, 2013, 3(3): 153 - 164.

- [16] 朱立国,张平,宋庆慧,等. 补肾活血方对沙鼠增龄过程中腰椎软骨终板钙化干预作用的初步研究[J]. 中国骨伤, 2017, 30(10): 926-932.
- [17] 吕存贤,吴永琴. 补阳还五汤对兔腰椎间盘退变模型中软骨终板的影响[J]. 海峡药学, 2011, 23(3): 39-41.
- [18] 吕存贤,吴永琴. 补阳还五汤对兔退变椎间盘软骨终板血管芽的影响及意义[J]. 海峡药学, 2012, 24(2): 33-34.
- [19] 吕存贤,吴永琴. 补阳还五汤对兔退变椎间盘软骨终板 Fas/FasL 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 214-215.
- [20] 刘汝专,刘金浪,郭艳军,等. 溶髓方对大鼠椎间盘退变中软骨终板 IL-1 β 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1284-1287.
- [21] 刘汝专,潘汉升,唐晓菊,等. 溶髓方对颈椎间盘退变大鼠软骨终板细胞凋亡的影响[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(2): 7-10.
- [22] 王拥军,施杞,周重建,等. 益气化瘀方对大鼠颈椎间盘软骨终板内血管的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2002, 10(4): 3-6.
- [23] 王艺儒,梁倩倩,唐德志,等. 桃仁-红花药对对动静力失衡性大鼠椎间盘软骨终板细胞老化及凋亡的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 497-501.
- [24] 牛凯,李晨光,袁松,等. 桃仁-红花药对抑制 IL-1 β 诱导椎间盘软骨终板细胞发生退变的体外实验研究[J]. 中国药学, 2016, 25(8): 590-597.
- [25] 肖志锋,林定坤,苏国义,等. 阿伦磷酸钠联合肾骨安对去势小鼠终板结构和椎间盘退变的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 18(12): 1128-1134.
- [26] 张潇潇,姜宏,张志刚,等. 肿瘤坏死因子与腰椎间盘退变的相关性研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(12): 79-82.
- [27] WANG C, YU X H, YAN Y G, et al. Tumor necrosis factor - α : a key contributor to intervertebral disc degeneration[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2017, 49(1): 1-13.
- [28] 刘仁,吴官保,冯帅华,等. 补肾活血汤对腰椎间盘退变大鼠 TNF- α 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(3): 144-145.
- [29] 仇湘中,蒋盛昶,张信成,等. 补肝健腰方对腰椎间盘退变大鼠髓核组织 TNF- α 、IL-1 β 干预作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(4): 17-19.
- [30] 孙江涛,李宇卫,沈晓峰,等. 枳壳甘草汤对腰椎间盘突出模型大鼠炎症及退变的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1488-1492.
- [31] 黄晓涛,马镇川,吕存贤,等. 血府逐瘀汤对兔椎间盘退变模型软骨组织中 TNF- α 的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(8): 468-469.
- [32] 林向全,郑忠,李超雄,等. 细胞因子在椎间盘退变中的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(12): 185-188.
- [33] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annual Review of Immunology, 2009, 27: 519-550.
- [34] PALOMO J, DIETRICH D, MARTIN P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family - Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 76(1): 25-37.
- [35] GENEVAY S, FINCKH A, MEZIN F, et al. Influence of cytokine inhibitors on concentration and activity of MMP-1 and MMP-3 in disc herniation[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(6): R169.
- [36] 冯帅华,刘仁,吴官保,等. 补肾活血汤对 D-半乳糖致腰椎间盘退变大鼠模型 IL-1 β 、TGF- β 1 表达的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(4): 11-13.
- [37] 陈荣国,孙强,曾怿,等. 雷公藤红素对 IL-1 β 致软骨终板退变的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1629-1632.
- [38] 谭务华,熊惠秀,谢志明,等. 痰湿方对慢性咽炎及痰湿阻络型颈椎病模型兔炎症因子及椎间盘退变的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1467-1471.
- [39] 周桦,卢建华. 独活寄生汤对椎间盘内紊乱兔模型髓核组织中 IL-1 β 及 PGE₂ 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 665-667.

(收稿日期:2019-01-07 本文编辑:时红磊)