

单味中药提取物治疗脊髓损伤的研究进展

郑刚¹, 王想福², 张万乾¹, 陈伟国², 赵恒², 游翔宇¹, 杨焕莹¹, 桑廷瑞¹, 张超¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要 脊髓损伤临床较为常见, 具有致残率高等特点。目前脊髓损伤的治疗尚未完全实现脊髓再生的目标, 西医多采用手术及激素类药物等方法治疗, 但长期应用激素类药物会引起严重不良反应。中医治疗脊髓损伤, 主要治疗方法为活血化瘀、疏通督脉, 可以将中草药的多成分作用于多靶点, 从而达到促进脊髓功能恢复的目的。本文简要总结了中医学对脊髓损伤的认识, 并对单味中药提取物治疗脊髓损伤的研究进展进行了综述。

关键词 脊髓损伤; 单味药; 提取物; 综述

脊髓损伤常由创伤、肿瘤、结核等直接或间接因素引起, 临床常表现为肢体感觉与运动功能障碍、腱反射消失、二便功能障碍等, 具有致残率高等特点。近年来, 脊髓损伤的发生率呈逐渐增高趋势, 早期进行合理治疗有利于改善预后^[1]。西医治疗脊髓损伤, 多采用手术及激素类药物等, 但长期应用激素类药物会引起严重不良反应。中医治疗脊髓损伤, 主要治疗方法为活血化瘀、疏通督脉, 可以在促进脊髓功能恢复的同时提高患者的生活质量。本文对单味中药提取物治疗脊髓损伤的研究进展进行了综述。

1 中医学对脊髓损伤的认识

脊髓损伤的病因和症状特点与中医学“痿痹”的发病机制和证候特点类似, 因此可归属于“痿痹”范畴。《黄帝内经》载: “身有所伤, 血出多……若有所堕坠, 四肢懈惰不收, 名曰痿痹。”根据脊髓损伤的病位和表现特点, 可按照督脉受损论治。督脉沿脊柱里面上行, 具有调节全身阳经气血的功能。若督脉受损, 则气血失调, 从而造成瘀血留滞。瘀血贯穿于脊髓损伤的全过程, 因此脊髓损伤的治疗应以活血化瘀、疏通督脉为主, 并辅以补肝肾、强筋骨^[2]。

2 单味中药提取物在脊髓损伤治疗中的应用

2.1 川芎嗪 川芎嗪是中药川芎的有效成分之一。Wang 等^[3]研究发现, 川芎嗪可通过激活蛋白激酶 B/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor2, Nrf2)/血红素氧合酶 1 信号通路降低炎症因子水平, 从而改善脊髓组织微环境, 有利于促进受损脊髓的功能恢复。周源^[4]研究发现, 川芎嗪可以

通过降低血脊髓屏障的通透性减少炎症和氧化应激反应, 从而促进机体运动功能恢复; 也可通过抑制血管内皮细胞凋亡增加受损脊髓的血容量, 从而改善局部微循环、促进受损脊髓的血管新生。濮琦琳等^[5]研究发现, 川芎嗪可以通过提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性、抑制丙二醛生成改善脊髓组织的微环境, 能够预防或延迟脊髓二次损伤。张男等^[6]研究发现, 川芎嗪能抑制脊髓损伤大鼠的信号转导及转录活化因子 3 活性、降低白细胞介素 (interleukin, IL) -13 水平, 从而减轻炎症反应, 促进受损脊髓的功能恢复。

2.2 丹参酮 丹参酮是中药丹参的有效成分之一。杨永栋等^[7]研究发现, 丹参酮 II A 可以通过抑制炎症反应促进受损脊髓的功能恢复。Fu 等^[8]研究发现, 丹参酮 II A 可以通过调控核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 的表达, 从而减轻受损脊髓的损伤程度。韦理等^[9]研究发现, 丹参注射液可以缓解受损脊髓组织的水肿及出血症状, 能减轻继发性损伤。

2.3 三七总皂苷 三七具有祛瘀止血、消肿镇痛的功效, 其主要有效成分为三七总皂苷。李花等^[10]研究发现, 三七总皂苷可通过作用于谷氨酰胺合成酶抑制谷氨酸兴奋性毒性, 能够减少神经损害、促进受损脊髓的运动功能恢复。此外, 三七总皂苷还能抑制脊髓星形胶质细胞活化, 可以减少炎症递质对神经元的直接损害, 有利于受损脊髓神经的修复^[11]。

2.4 黄芪多糖 黄芪具有益气补虚的功效, 黄芪多糖是其有效成分之一。罗俊普等^[12]研究发现, 黄芪

可通过提高 SOD 活性抑制胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达,从而预防或减轻继发性脊髓损伤。张洁妹等^[13]研究发现,大剂量黄芪注射液可以减轻脊髓损伤大鼠的脊髓水肿程度、改善其脊髓神经功能。杨立利等^[14]研究发现,黄芪注射液可提高脊髓损伤大鼠的外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞数量,能够改善细胞反应低下情况,有利于促进脊髓功能恢复。

2.5 人参皂苷 人参皂苷是中药人参的主要有效成分之一。Wang 等^[15]研究发现,人参皂苷可以抑制氧化应激反应、减少蛋白质羰基化、降低巯基水平,对受损脊髓组织有保护作用,能够防止继发性脊髓损伤。孙建忠等^[16]研究发现,人参皂苷 Rg1 能够提升细胞活力、加速损伤神经元生长、抑制神经元凋亡,对受损脊髓神经有保护作用。

2.6 姜黄素 姜黄素是存在于姜黄等中药内的物质,具有利胆、抗菌等作用。马鹏程等^[17]研究发现,姜黄素可以上调脊髓损伤模型小鼠 Nrf2 表达、抑制其 IL-6 及 TNF- α 表达,对受损脊髓神经有保护作用。王笑音^[18]研究发现,姜黄素可以改善受损脊髓组织的微环境,有利于促进神经生长因子表达。曹文鹏等^[19]研究发现,姜黄素可能通过降低细胞氧化应激水平抑制 GFAP 表达,从而改善受损脊髓的运动功能。

2.7 柴胡皂苷 柴胡皂苷是中药柴胡的有效成分之一,具有镇静、抗炎、调节免疫等作用^[20]。朱双龙等^[21]研究发现,柴胡皂苷 a 可通过影响急性脊髓损伤早期炎症因子的表达减轻继发性炎症反应,从而改善机体的免疫功能,能够减轻脊髓损伤后的继发性损伤。

2.8 大黄素 大黄素具有抗炎、抗菌、抗氧化、调节免疫等作用^[22]。曾欢欢等^[23]研究发现,大黄素对急性脊髓损伤大鼠的神经细胞有保护作用,其机制可能与激活 Nrf2/抗氧化反应元件通路、抑制 NF- κ B、IL-6 及 TNF- α 表达、提高神经胶质抗原 2 表达等有关。

2.9 其他 肖雪飞等^[24]研究发现,天麻素可以抑制脊髓星形胶质细胞活化、保护神经元,有利于改善脊髓损伤大鼠的肢体运动功能。祝志强等^[25]研究发现,虎杖苷可改善急性脊髓损伤大鼠的运动功能,作用机制可能是虎杖苷能抑制氧化应激反应和炎症反应。熊殷等^[26]研究发现,山楂叶总黄酮能够抑制脊

髓损伤大鼠的炎症反应、改善其肢体运动功能。乔苏迟等^[27]研究发现,刺五加皂苷可通过上调神经元内脑源性神经营养因子和神经生长因子的表达修复受损的脊髓神经元。李志君等^[28]研究发现,银杏叶提取物可通过抑制急性脊髓损伤后勿动蛋白-A 的表达促进神经功能恢复。冯仲锴等^[29]研究发现,芍药苷可通过 Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路介导的抗炎和抗凋亡机制达到保护受损脊髓神经的目的。

3 小 结

脊髓损伤的治疗目前仍是世界性难题,损伤部位出现的继发性病理改变是导致脊髓损伤难以治愈的主要原因。手术、应用激素类药物、干细胞移植及康复训练是脊髓损伤的常用疗法,可以减轻脊髓水肿、促进脊髓功能恢复^[30-33]。中医药治疗脊髓损伤具有多靶点、多途径等优势,可以改善临床症状、延缓病情进展、提高生活质量。目前有关单味中药提取物治疗脊髓损伤的研究多为动物实验研究,缺少足够的循证医学证据,因此不利于此类药物的推广应用。此外,单味中药提取物治疗脊髓损伤的作用机制目前尚未完全清楚,未来仍需进行高质量研究进一步探讨。

参考文献

- [1] JAZAYERI S B, BEYGI S, SHOKRANEH F, et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review[J]. Eur Spine J, 2015, 24(5): 905-918.
- [2] 王玲洁,王子礼,杜俊龙,等. 中医对脊髓损伤的认识及治疗探析[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2016, 33(4): 62-64.
- [3] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(4): 1287-1291.
- [4] 周源. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤后血管新生及微血管三维形态的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [5] 濮琦琳,于雪峰,朱燕,等. 川芎嗪注射液对大鼠急性脊髓损伤后脊髓组织中 MDA 和 SOD 水平的影响[J]. 今日药学, 2017, 27(2): 96-98.
- [6] 张男,赵茗,孙亚澎. 川芎嗪对大鼠脊髓损伤后运动功能恢复的影响及机制[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(1): 60-63.
- [7] 杨永栋,俞兴,高誉珊. 丹参酮 II A 磺酸钠静脉注射对脊髓损伤大鼠神经功能恢复的影响[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(6): 412-418.
- [8] FU J, HUANG H, LIU J, et al. Tanshinone IIA protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage

- and apoptosis [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 568 (1 - 3): 213 - 221.
- [9] 韦理, 张俐. 丹参注射液对急性脊髓损伤大鼠突触素和突触素的作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1870 - 1872.
- [10] 李花, 陈安, 李亮, 等. 三七总皂苷对大鼠脊髓损伤后 GS 的表达及运动功能恢复的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(1): 23 - 26.
- [11] 李花, 赵子进, 潘丁, 等. 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.
- [12] 罗俊普, 王志国, 吴一凡. 黄芪对脊髓损伤大鼠 SOD 活性及 GFAP 表达的影响及意义[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(31): 6267.
- [13] 张洁妹, 唐扣明. 黄芪注射液对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(24): 7 - 10.
- [14] 杨立利, 贾连顺, 苟三怀, 等. 黄芪注射液对大鼠急性脊髓损伤细胞免疫调节作用影响的实验研究[J]. 中国骨与关节外科, 2010, 3(2): 142 - 148.
- [15] WANG W, SHEN H, XIE J J, et al. Neuroprotective effect of ginseng against spinal cord injury induced oxidative stress and inflammatory responses[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3514 - 3521.
- [16] 孙建忠, 刘欣伟, 管华鹏, 等. 人参皂甙 Rg1 对脊髓神经元细胞增殖的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(7): 1003 - 1007.
- [17] 马鹏程, 黄芳芳, 付立新, 等. 不同剂量姜黄素对急性脊髓损伤模型小鼠神经功能的保护作用[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1472 - 1475.
- [18] 王笑音. 姜黄素对大鼠脊髓损伤后神经元 GAP-43 表达变化的影响[J]. 中外医学研究, 2018, 16(5): 171 - 172.
- [19] 曹文鹏, 高帆, 余资江, 等. 姜黄素对大鼠脊髓损伤后氧化应激及胶质纤维酸性蛋白表达的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(7): 2655 - 2659.
- [20] 张列亮, 应俊, 华福洲, 等. 柴胡皂苷 A 通过 cAMP/CREB 信号通路对脑损伤大鼠认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(5): 484 - 487.
- [21] 朱双龙, 陈旭义, 段会全, 等. 柴胡皂苷 a 影响大鼠急性脊髓损伤后机体炎症水平表达的实验研究[J]. 天津医科大学学报, 2017, 23(4): 300 - 303.
- [22] 陈素领, 周杰超, 张杰, 等. 大黄素通过抑制 FOXO1 活性减轻 NO 对神经细胞的损伤[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(11): 1076 - 1085.
- [23] 曾欢欢, 黄英如, 李子健, 等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后氧化应激和炎症反应的影响研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1886 - 1893.
- [24] 肖雪飞, 李娟娟, 黄辉, 等. 天麻素对脊髓损伤模型大鼠神经功能恢复和胶质纤维酸性蛋白表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4): 558 - 563.
- [25] 祝志强, 李佳, 孙晴, 等. 虎杖苷对急性脊髓损伤大鼠氧化应激反应和炎症反应影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(4): 435 - 438.
- [26] 熊殷, 付雯雯, 邓贵营, 等. 山楂叶总黄酮对脊髓损伤大鼠运动功能和炎症反应的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(4): 516 - 519.
- [27] 乔苏迟, 陈晓, 李诚, 等. 刺五加皂苷对急性脊髓损伤后脊髓内 BDNF 和 NGF 表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(6): 666 - 669.
- [28] 李志君, 王庆华, 慈元, 等. 银杏叶提取物对大鼠急性脊髓损伤后运动功能恢复及 Nogo-A 蛋白表达的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2017, 21(5): 476 - 480.
- [29] 冯仲锴, 孙永强, 刘汝银, 等. 芍药苷对大鼠脊髓损伤的神经保护机制[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(5): 376 - 381.
- [30] 吴明莉, 王磊, 任亚锋, 等. 伸筋丸联合康复训练治疗脊髓损伤后下肢痉挛的临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(24): 118 - 121.
- [31] 李季, 蔡锦芳, 邹林, 等. 骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤模型大鼠 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 147 - 151.
- [32] 李惠民, 申才良. 干细胞治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 662 - 666.
- [33] 丛芳, 崔尧. 脊髓损伤水疗康复中国专家共识[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(1): 34 - 43.

(收稿日期: 2021-07-14 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 62 页)

- [25] DESMOULIN G T, PRADHAN V, MILNER T E. Mechanical aspects of intervertebral disc injury and implications on biomechanics[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2020, 45(8): E457 - E464.
- [26] 徐宏光, 邱贵兴. 椎体软骨终板在脊柱退行性疾病及脊柱侧凸发病中的作用[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(8): 507 - 510.
- [27] FALDINI C, PAGKRATI S, GRANDI G, et al. Degenerative lumbar scoliosis: features and surgical treatment[J]. J Orthop Traumatol, 2006, 7(2): 67 - 71.
- [28] 丁文元, 吴海龙, 申勇, 等. 退变性脊柱侧凸椎间盘 - 终板退变与骨性结构参数的相关性研究及意义[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(12): 1123 - 1127.

(收稿日期: 2021-08-07 本文编辑: 李晓乐)