

· 综 述 ·

补阳还五汤治疗脊髓损伤作用机制的研究进展

苏文硕¹, 安忠诚², 陈晨¹, 樊光亚¹, 魏浩², 董黎强²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

摘 要 脊髓损伤是一种致残率极高的疾病, 目前仍为世界医学难题。西医治疗脊髓损伤的方法主要是手术治疗、药物治疗和康复训练, 但这些方法并不能从根本上解决神经细胞再生的问题。补阳还五汤具有补气活血通络的功效, 是临床上治疗脊髓损伤最为常用的中药方剂之一。该方治疗脊髓损伤具有较好的临床疗效, 但其具体作用机制尚未明确。本文从改善脊髓组织缺血状态、抑制炎症反应、减少神经细胞死亡、改善轴突再生的微环境、抑制胶质瘢痕的形成以及抑制脂质过氧化反应 6 个方面对补阳还五汤治疗脊髓损伤作用机制的研究进展进行了综述。

关键词 脊髓损伤; 补阳还五汤; 综述

脊髓损伤是由各种原因引起的脊髓结构、功能的损害, 造成损伤水平以下运动、感觉、自主神经功能障碍, 严重者可出现四肢瘫痪, 甚至死亡。据统计, 全球每年有 25 ~ 50 万人发生脊髓损伤^[1]。脊髓损伤不仅给患者及其家属带来巨大的心理和经济负担, 也给社会带来巨大的压力^[2-3]。脊髓损伤后会出现脊髓缺血、脂质过氧化反应、神经细胞凋亡、轴突脱髓鞘、胶质瘢痕形成等复杂的病理变化, 使得脊髓在受伤后难以再生和自我修复^[4-7]。目前, 西医治疗脊髓损伤的方法主要是手术治疗、药物治疗和康复训练, 但这些方法并不能从根本上解决神经细胞再生的问题。随着中医药事业的蓬勃发展, 中医药也逐渐被用于脊髓损伤的治疗中。补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》, 具有补气活血通络的功效, 用于治疗气虚血瘀所致半身不遂、口眼歪斜、语言蹇涩等症。中医学认为, 脊髓损伤所致的偏瘫、截瘫、肢体痿软等症属于督脉损伤、瘀血阻络, 加之患者元气大伤且久卧伤气, 多属气虚血瘀证, 所以临床上采用该方治疗脊髓损伤具有较好的临床疗效, 但其具体作用机制尚未明确。本文就补阳还五汤治疗脊髓损伤作用机制的研究进展进行综述, 以期能为临床治疗该病提供参考。

1 改善脊髓组织缺血状态

脊髓损伤后在一段时间内, 损伤区会出现缺血、缺氧等, 因此改善损伤区血液循环被认为是延缓脊髓

继发性损伤的重要环节之一。血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 是一种具有广泛生物活性的磷脂类递质, 具有血小板活化的作用, 可促进血小板聚集, 形成血栓, 加重脊髓继发性损伤。齐英娜等^[8]研究发现, 补阳还五汤可以降低脊髓组织中 PAF 的表达, 改善大鼠血液循环及四肢运动功能, 减轻脊髓继发性损伤。缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 在组织缺氧时能通过调节机体代谢来改善机体缺氧情况^[9]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子, 可以促进血管内皮细胞迁移、增殖, 从而促进血管形成, 改善受损组织缺血和缺氧的情况^[10]。乔若飞等^[11]研究发现, 补阳还五汤可以促进 HIF-1 α 、VEGF 的表达, 改善脊髓损伤节段缺血、缺氧状态, 减轻因缺血缺氧造成的脊髓继发性损伤, 从而促进神经功能恢复。可见, 补阳还五汤可以通过抑制 PAF 的表达和促进 HIF-1 α 、VEGF 表达来改善脊髓损伤后脊髓组织的缺血状态。

2 抑制炎症反应

脊髓损伤往往伴随着炎症反应, 因此抑制炎症反应也被认为是延缓脊髓继发性损伤的重要环节之一。红细胞分布宽度 (red cell volume distribution width, RDW) 是反映红细胞体积大小异质性的参数, 被认为可以反映体内慢性炎症状态及氧化应激状况^[12]。徐道志等^[13]研究发现, 补阳还五汤可降低脊髓损伤患者的 RDW, 减少 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症因子的产生和释放。近年来有研究^[14]发现, 脊髓损伤患者的 RDW 与心肺适能 (cardiorespi-

基金项目: 浙江中医药大学自然科学青年探索项目 (2021JKZKTS052B)

通讯作者: 董黎强 E-mail: dlq58@126.com

ratory fitness, CRF) 存在极强的负相关性, 脊髓损伤节段越高的患者临床上 RDW 升高的发生率越高, 这可能与 CRF 降低有关。水通道蛋白 -4 (aquaporin protein -4, AQP -4) 是在中枢神经系统中表达的主要水通道蛋白, 可影响水跨膜转运。脊髓损伤后 AQP -4 的增加可导致脊髓水肿。有研究^[15]发现, 补阳还五汤能够抑制脊髓损伤后 AQP -4 的表达, 从而减轻脊髓水肿程度, 抑制炎症反应。可见, 补阳还五汤可减小 RDW 和减少 CRP 等炎症因子的产生和释放, 从而抑制炎症反应。

3 减少神经细胞死亡

脊髓损伤会导致神经细胞的坏死和凋亡, 其中细胞凋亡是脊髓损伤后神经细胞死亡的主要方式。有研究^[16]发现, 脊髓神经细胞受损后, 炎性小体被激活可加快细胞焦亡, 与细胞凋亡共同加重脊髓继发性损伤。NOD 样受体蛋白 (NOD - like receptor protein 1, NLRP1)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -1 (cysteine - containing aspartate - specific proteases - 1, Caspase - 1) 是细胞焦亡通路之一^[17]。李亚锋等^[18]的研究结果显示, 补阳还五汤能改善大鼠运动功能, 其机制可能是通过抑制 NLRP1/Caspase - 1 通路以减少细胞焦亡。丁洁等^[19]也通过动物实验证实, 补阳还五汤能够抑制脊髓损伤后 NLRP3 炎性体的表达, 同时下调 Caspase - 1 蛋白的表达。Caspase - 1 不仅与细胞焦亡通路有关, 在细胞凋亡中也起着重要作用, 它是一种参与并执行细胞凋亡的蛋白酶。补阳还五汤可以降低 Caspase - 3 蛋白的表达, 抑制损伤神经细胞的凋亡, 起到保护神经细胞和促进运动功能恢复的作用^[20]。齐英娜等^[21]研究发现, 补阳还五汤可能是通过下调 Caspase - 12、Caspase - 9 和 Caspase - 3 蛋白的表达, 抑制过度的内质网应激反应而发挥对脊髓受损细胞修复的作用。VEGF 除了可以促进血管生成外, 还可以保护神经细胞, 抑制细胞凋亡。补阳还五汤可增强 VEGF 的表达, 从而发挥延缓脊髓继发性损伤的作用^[22]。细胞凋亡是多基因调控的结果, 其中 Bax 的表达能够促进细胞凋亡, 相反 Bcl - 2 的表达将会抑制细胞凋亡。董贤慧等^[23]的实验表明, 补阳还五汤能够改善脊髓损伤大鼠的运动功能, 其机制可能是通过上调 Bcl - 2 蛋白的表达、下调 Bax 蛋白的表达来发挥保护神经细胞的作用。自噬性细胞死亡也是神经组织损伤的一种类型, 细胞自噬对神经细胞来

说既有益处也有弊端。自噬可以清除衰老的细胞, 促进新陈代谢, 但自噬过度可能会引起细胞凋亡。自噬过程中的相关蛋白 Beclin - 1、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule - associated protein 1 light chain 3, LC3) 以及 P62 能够反映自噬发生情况。补阳还五汤能够调节 Beclin - 1、LC3 以及 P62 的表达, 双向调节细胞自噬, 既能促进自噬清除衰老、受损的细胞, 又能防止自噬过度, 减少细胞凋亡的发生, 从而起到保护神经细胞的作用^[24]。

综上所述, 补阳还五汤可以通过抑制 NLRP1/Caspase - 1 细胞焦亡通路、下调 Caspase - 12、Caspase - 9 和 Caspase - 3 蛋白的表达, 抑制过度的内质网应激反应来修复受损的神经细胞; 还能增强 VEGF 和 Bcl - 2 蛋白的表达, 同时下调 Bax 蛋白的表达以及调节 Beclin - 1、LC3 和 P62 的表达来发挥保护神经细胞的作用。

4 改善轴突再生的微环境

脊髓损伤可导致神经细胞轴突出现脱髓鞘改变, 使神经冲动传导受阻, 进而出现肢体功能障碍。因此, 脊髓损伤后抑制轴突脱髓鞘改变, 促进轴突再生是脊髓功能恢复的关键。少突胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 唯一的髓鞘形成细胞, 能表达大量成熟蛋白促进髓鞘发生, 围绕轴突进行髓鞘化, 其中髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 是髓鞘所特有的蛋白, 具有高度特异性。血清中的 MBP 含量可以反映脊髓损伤后神经组织受损情况。裴冬阳^[25]研究发现, 补阳还五汤能减少血清中 MBP 的含量, 抑制轴突脱髓鞘改变, 促进神经功能恢复。近年来有研究^[26]认为, 神经轴突生长抑制因子 (neurite outgrowth inhibitor, Nogo) 是阻碍脊髓损伤后脊髓神经功能恢复的一个重要因素。Nogo - A 是 Nogo 蛋白分子的最主要形式, 主要表达于有髓轴突、少突胶质细胞胞体和突起的表面^[27]; 已被证实是脊髓损伤后抑制轴突再生的最主要髓磷脂相关性轴突生长抑制蛋白, 其在与受体结合后会导致轴突生长锥回缩、塌陷, 破坏轴突生长锥的稳定性, 从而起到抑制轴突生长的作用^[28]。脑源性神经营养因子 (brain - derived neurotrophic factor, BDNF) 是人体内含量最多的营养因子, 主要表达于中枢神经系统, 它能够诱导损伤部位轴突延伸、髓鞘形成和突触连接, 促进脊髓损伤大鼠神经功能的恢复^[29]。裴俐锋等^[30-31]研究发

现,补阳还五汤能显著增加 BDNF 的表达,减少 Nogo - A 的表达。这说明补阳还五汤可能是通过上调 BDNF 的表达和抑制 Nogo - A 的表达来改善轴突再生的微环境,促进神经功能恢复。 Ca^{2+} 是人体各项生理活动不可或缺的离子,脊髓损伤后细胞膜的 Ca^{2+} 通道受到缺血、缺氧影响而导致 Ca^{2+} 内流,增加神经细胞凋亡的敏感性,从而导致神经细胞凋亡。有研究^[32]发现,补阳还五汤可以阻断 L 型钙通道活动、降低细胞内钙离子浓度、抑制细胞内钙超载、减少神经细胞的凋亡,从而有利于神经细胞修复。脊髓损伤往往还伴随着血管和微循环障碍,这会导致脊髓损伤处的血液供应受阻,影响神经修复与轴突再生,而 I 型和 IV 型胶原蛋白能够促进脊髓损伤后血管和微血管的重建。林晓敏等^[33]研究发现,补阳还五汤能促进大鼠肢体功能的恢复,可能是通过上调 I 型和 IV 型胶原蛋白的表达而实现的。脊髓损伤后,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通道的相关蛋白表达,会使星形胶质细胞(astrocyte, AS)分化增加,胶质瘢痕形成,抑制轴突再生。补阳还五汤能抑制 BMP 信号通道相关蛋白的表达,降低骨成型蛋白受体(bone morphogenetic protein receptor, BMPR) I a、BMPR II 的表达,促进残存轴突再髓鞘化,从而促进脊髓神经的恢复^[34]。

综上所述,补阳还五汤不仅能通过减少血清中 MBP 的含量来抑制轴突脱髓鞘改变,也可以通过上调 BDNF 的表达、抑制 Nogo - A 的表达来改善轴突再生的微环境,还能够通过阻断 L 型钙通道活动、降低细胞内钙离子浓度来促进神经细胞修复,同时也可以上调 I 型和 IV 型胶原蛋白的表达、抑制 BMP 信号通道相关蛋白和 BMPR I a、BMPR II 的表达共同发挥促进轴突再生的功能。

5 抑制胶质瘢痕的形成

脊髓损伤会引起 AS 分化增多,轴突脱髓鞘,胶质瘢痕形成,阻碍神经功能的恢复与再生。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是中枢神经系统 AS 的重要组成,能影响 AS 的形态和功能。巢蛋白参与神经组织的生长和发育。有研究^[35]发现,补阳还五汤可以下调 GFAP 的表达,减少胶质瘢痕的形成,上调巢蛋白的表达,促进受损神经组织修复与再生。赵鹏等^[36]的研究结果表明,补阳还五汤可以抑制 MBP2/4 的活性和表达,促进少突胶质前体细胞

(oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 向少突胶质细胞分化,抑制其向 AS 分化,从而促进轴突残存再髓鞘化,抑制胶质瘢痕形成。补阳还五汤也可以直接促进 OPCs 分化为少突胶质细胞^[37]。可见,补阳还五汤可以通过下调 GFAP 的表达、上调巢蛋白的表达以及抑制 MBP2/4 的活性和表达来发挥抑制胶质瘢痕形成的作用。

6 抑制脂质过氧化反应

脊髓损伤产生的脂质过氧化反应会引起脊髓神经组织变性坏死,造成脊髓继发性损伤。丙二醛(malondialdehyde, MDA)能够反映体内自由基的水平,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是氧自由基清除物,其含量代表了清除氧自由基的能力。补阳还五汤具有抗氧化作用,可以增加血清中 SOD 的含量,降低血清中 MDA 的含量,抑制脂质过氧化反应,减少氧自由基对神经组织的损伤,从而延缓继发性脊髓损伤的发生^[38-39]。可见,补阳还五汤可以通过增加血清中的 SOD 含量、降低血清中 MDA 的含量、降低脂质过氧化物以及减少氧自由基的产生来发挥抑制脂质过氧化反应的作用。

7 小 结

目前临床上治疗脊髓损伤的方法主要以手术治疗、药物治疗和康复训练为主,虽然这些方法对缓解继发性损伤和促进神经功能恢复有一定的作用,但治疗脊髓损伤的长期疗效并不乐观。随着中医药事业的蓬勃发展,许多中药复方和单味中药被发现用于治疗脊髓损伤具有明显的疗效^[40-43]。目前研究显示,补阳还五汤在治疗脊髓损伤方面有确切疗效,但其具体作用机制尚不清楚,还有待进一步研究。相信随着广大研究者对补阳还五汤研究的不断深入及对脊髓损伤病理机制的逐步认识,定能明确补阳还五汤治疗脊髓损伤更深层次的作用机制,为补阳还五汤治疗脊髓损伤提供更有力的参考依据。

参考文献

- [1] KHORASANIZADEH M, YOUSEFIFARD M, ESKIAN M, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta - analysis [J]. J Neurosurg Spine, 2019, 15: 1 - 17.
- [2] BACKX A P M, SPOOREN A I F, BONGERS - JANSSEN H M H, et al. Quality of life, burden and satisfaction with care in caregivers of patients with a spinal cord injury during and after rehabilitation [J]. Spinal cord, 2018, 56 (9):

- 890 – 899.
- [3] KATOH H, YOKOTA K, FEHLINGS M G. Regeneration of spinal cord connectivity through stem cell transplantation and biomaterial scaffolds [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:248.
 - [4] GE L, ARUL K, IKPEZE T, et al. Traumatic and nontraumatic spinal cord injuries [J]. *World Neurosurg*, 2018, 111: e142 – e148.
 - [5] ANJUM A, YAZID M D, DAUD M F, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): 7533.
 - [6] CHEN X, CHEN H, HE Y, et al. Proteomics – guided study on buyang huanwu decoction for its neuroprotective and neurogenic mechanisms for transient ischemic stroke: involvements of EGFR/PI3K/Akt/Bad/14 – 3 – 3 and Jak2/Stat3/Cyclin D1 signaling cascades [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (10): 4305 – 4321.
 - [7] 冯雪枫, 李慢中, 詹宇, 等. 补阳还五汤促进脑缺血大鼠脑组织微结构重塑的作用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44 (6): 500 – 509.
 - [8] 齐英娜, 谭明生, 王延雷, 等. 补阳还五汤对大鼠急性上颈脊髓损伤后血小板活化因子的影响 [J]. *中国骨伤*, 2018, 31 (2): 170 – 174.
 - [9] BARTOSZEWSKI R, MOSZYNSKA A, SEROCKI M, et al. Primary endothelial cell – specific regulation of hypoxia – inducible factor (HIF) – 1 and HIF – 2 and their target gene expression profiles during hypoxia [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (7): 7929 – 7941.
 - [10] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryo*, 2018, 59 (2): 455 – 467.
 - [11] 乔若飞, 李俊杰, 梁舒涵, 等. 补阳还五汤对 SD 大鼠脊髓损伤后 HIF – 1 α 、VEGF 表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24 (14): 30 – 34.
 - [12] SALVAGNO G L, SANCHIS – GOMAR F, PICANZA A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52 (2): 86 – 105.
 - [13] 徐道志, 王茜, 杨铁柱, 等. 补阳还五汤对颈髓损伤患者红细胞分布宽度及急性生理与慢性健康状况评分系统 II 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29 (3): 498 – 500.
 - [14] NIGHTINGALE T E, BHANGU G S, BILZON J L J, et al. A cross – sectional comparison between cardiorespiratory fitness, level of lesion and red blood cell distribution width in adults with chronic spinal cord injury [J]. *J Sci Med Sport*, 2020, 23 (2): 106 – 111.
 - [15] 吴晓光. 补阳还五汤对脑出血大鼠 PI3K/AKT 信号通路及 AQP4 水通道蛋白表达的影响 [J]. *神经药理学报*, 2018, 8 (6): 34.
 - [16] LIN W P, XIONG G P, LIN Q, et al. Heme oxygenase – 1 promotes neuron survival through down – regulation of neuronal NLRP1 expression after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 (1): 52.
 - [17] TAN C C, ZHANG J G, TAN M S, et al. NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling – induced rat model [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12 (1): 18.
 - [18] 李亚锋, 王延雷, 宋继鹏, 等. 补阳还五汤对急性脊髓损伤大鼠 NOD 样受体蛋白 1/半胱氨酸蛋白酶 – 1 细胞焦亡通路的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28 (4): 6 – 9.
 - [19] 丁洁, 徐天睿, 范筱. 补阳还五汤调控脊髓损伤后 NLRP3 炎症体介导炎症反应的机制 [J]. *国际中医中药杂志*, 2020, 42 (6): 552 – 556.
 - [20] 董贤慧, 谢红林, 贺小平, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织 Caspase – 3 表达的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (1): 55 – 57.
 - [21] 齐英娜, 谭明生, 王延雷, 等. 补阳还五汤对急性脊髓损伤大鼠内质网应激相关因子影响的研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26 (2): 8 – 12.
 - [22] 诸葛陆杰, 方燕, 金华倩, 等. 补阳还五汤上调 miR – 199a – 5p 表达促进脑缺血大鼠神经发生和血管生成 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2020, 49 (6): 687 – 696.
 - [23] 董贤慧, 贺小平, 孙淑红, 等. BYHWD 对脊髓损伤大鼠脊髓组织 Bcl – 2 和 Bax 表达的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30 (6): 677 – 682.
 - [24] 郭晓辉, 卜保献, 李艳侠, 等. 补阳还五汤对脊髓缺血再灌注损伤后细胞自噬相关蛋白影响的研究 [J]. *新中医*, 2020, 52 (7): 33 – 36.
 - [25] 裴冬阳. 补阳还五汤对急性脊髓损伤患者血清 MBP 含量影响的临床研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
 - [26] CHEN K, MARSH B C, COWAN M, et al. Sequential therapy of anti – Nogo – A antibody treatment and treadmill training leads to cumulative improvements after spinal cord injury in rats [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 135 – 144.
 - [27] 陈恬恬, 马丙祥, 张晰, 等. 中药基于髓鞘相关抑制因子促神经再生作用靶点的研究进展 [J]. *中国药房*, 2020,

- 31(13):1654-1658.
- [28] JOSET A, DODD D A, HALEGOUA S, et al. Pincher-generated Nogo-A endosomes mediate growth cone collapse and retrograde signaling [J]. J Cell Biol, 2010, 188 (2): 271-285.
- [29] LIU S, SANDNER B, SCHACKEL T, et al. Regulated viral BDNF delivery in combination with Schwann cells promotes axonal regeneration through capillary alginate hydrogels after spinal cord injury [J]. Acta Biomater, 2017, 60:167-180.
- [30] 裴俐锋. 联合应用游泳训练和补阳还五汤对大鼠全横断脊髓损伤后 Nogo-A、BDNF 及 VEGF 表达的影响 [D]. 锦州:锦州医科大学, 2018.
- [31] 刘建春, 张红珍, 郭文娟, 等. 补阳还五汤对自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠神经保护作用的机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 55-61.
- [32] 范瑜洁, 聂颖, 陈安, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠红核神经元 L-型钙通道的影响 [J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 26-29.
- [33] 林晓敏, 潘伟滨, 吴玉琼, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤后 I 型胶原蛋白和 IV 型胶原蛋白表达的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(31): 4986-4991.
- [34] 李俊杰, 林斌, 彭奇, 等. 补阳还五汤对大鼠脊髓损伤后 BMPRIa、II 表达的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(4): 7-11.
- [35] 邹礼梁, 王奎, 满夏楠, 等. 补阳还五汤对大鼠脊髓损伤修复与运动功能康复的作用研究 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(4): 1-5.
- [36] 赵鹏, 饶耀剑, 崔泽升, 等. 补阳还五汤对 BMP2/4 介导轴突再髓鞘化的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(3): 144-145.
- [37] 罗金鑫, 黄勇. 补阳还五汤含药血清对少突胶质前体细胞分化的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(6): 1073-1078.
- [38] 巫芳华, 刘玉莲, 高宇容, 等. 补阳还五汤通过甲酰胺受体 2 减轻大鼠脑缺血再灌注后氧化应激损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 9-15.
- [39] 范婷婷, 万彩云, 卢青青, 等. 补阳还五汤改善脊髓损伤的抗氧化功能及作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(12): 1818-1823.
- [40] 邵阳, 杨俊锋, 马勇, 等. 中药复方脊髓康促进脊髓损伤大鼠神经功能恢复的实验研究 [J]. 环球中医药, 2020, 13(9): 1479-1483.
- [41] 汪今朝, 张俐. 活血通督汤抑制脊髓损伤后炎症反应的实验研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(7): 1-5.
- [42] 刘杨, 高玉亭, 苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后源性神经营养因子及胰岛素样生长因子-1 表达的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2018, 38(3): 272-275.
- [43] 魏桂财, 吴伟芳, 郑忠, 等. 姜黄素对小鼠急性创伤性脊髓损伤后神经功能影响研究 [J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 16-19.

(收稿日期: 2021-09-14 本文编辑: 时红磊)

(上接第 48 页)

- [11] GUO J, XU L, ZHANG H, et al. Clinical analysis of magnetic nanoparticle contrast agent in the diagnosis of occult fracture by multislice spiral CT and MRI [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(10): 6568-6576.
- [12] 蔡金玉, 钟海燕, 杨璐丹, 等. 多层螺旋 CT 三维重建技术在隐匿性微小骨折诊断中的应用 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(11): 1493-1495.
- [13] YAVUZ İ A, YILDIRIM A O, OKEN O F, et al. Is It an overlooked injury? Magnetic resonance imaging examination of occult talus lesions concomitant to tibial shaft fracture [J]. J Foot Ankle Surg, 2019, 58(3): 447-452.
- [14] SHARMA U K, DHUNGEL K, POKHREL D, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of musculoskeletal diseases of ankle and foot [J]. Kathmandu Univ Med J, 2018, 16(61): 28-34.
- [15] 朱亚敏, 殷向辉, 朱昕怡, 等. CT 与 MRI 扫描三维重建在四肢骨关节隐匿性骨折诊断中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(22): 4344-4347.
- [16] 陈雅倩, 张卫国, 何博. MRI 在膝关节隐匿性骨折诊断中的应用 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(5): 154-156.
- [17] 何绪成, 宁春芳, 周广金, 等. 多层螺旋 CT 联合磁共振成像在踝关节处隐匿性骨折中的诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(4): 680-683.
- [18] 吴发财, 杨东辉, 陈琦, 等. 不同影像学方法诊断踝关节隐匿性骨折的准确率比较 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(2): 140-142.

(收稿日期: 2022-04-29 本文编辑: 吕宁)