

· 综 述 ·

中药治疗脊髓型颈椎病作用机制的研究进展

卞正航, 许金海, 叶洁, 方仪德, 张书铭, 陈诚, 莫文

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘 要 脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是一种慢性退行性疾病,其临床症状重、致残率高,治疗不及时或得不到有效的治疗可严重影响患者的生活质量。中药治疗 CSM 具有独特优势,尤其是在缓解患者临床症状、改善患者生活质量方面。但中药治疗 CSM 的作用机制较为复杂,至今尚未完全明确。本文概述了中医对 CSM 的认识和 CSM 的病理生理学特征,对中药治疗脊髓型颈椎病作用机制的研究进展进行了综述。

关键词 颈椎病;脊髓;中药;作用机制;综述

脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是一种因颈椎椎骨间连接结构退变,导致脊髓受压或脊髓缺血,从而引发脊髓功能障碍的疾病^[1]。该病起病隐匿且缓慢,好发于中老年人^[2]。但随着人们工作方式和生活方式的改变,颈椎曲度异常的发生率不断增高,最终导致 CSM 不断年轻化^[3]。目前,CSM 的治疗在医学界仍是一个具有挑战性的课题。手术并不是所有患者的首选治疗方法,尤其是当症状较轻或可以通过非手术方法缓解症状时。研究显示,对于轻中度 CSM 患者,手术的远期疗效并不一定优于非手术治疗^[4]。近年来,中药治疗在缓解轻中度 CSM 患者症状、促进术后康复和减少术后并发症等方面,展现出了明显的优势^[5]。但中药治疗 CSM 的作用机制较为复杂,至今尚未完全明确。本文就中药治疗 CSM 作用机制的研究进展进行了综述,以期临床和科研工作者提供参考。

1 中医对 CSM 的认识

CSM 的常见临床表现为手足麻木乏力、手部精细动作受限、行走不稳、“踩棉感”、“胸腹束缚感”等,病情严重时会出现四肢肌力减退、行走受限,甚至二便失常、四肢瘫痪。该病属中医“项强”“痿证”“痹证”“痉证”等范畴。CSM 的病位在脊髓,而脊髓与骨髓、脑髓统称为髓。中医认为,髓是由先天之精所化,为后天之精所充养。《灵枢·五癯津液别》曰:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”《诸病源候论·虚劳伤筋骨候》云:“肝主筋而藏血,肾主骨而生髓。虚劳损血耗髓,故伤筋骨也。”督脉总督一

身之阳气,为“阳脉之海”,与脑、脊髓有着密切的联系。《医学入门》曰:“诸髓者皆属于脑,下至尾骶,皆精髓升降之道路也。”人到中年以后,肝肾渐亏,督脉失养,从而导致脊髓失养而发病;督脉之气虚损,或因外力损伤,使得气滞血瘀、痰湿凝聚,痰瘀互结于项背及枕后,进而阻滞项脊督脉,引发颈椎病^[6]。国医大师施杞教授认为,CSM 是由于慢性劳损、六淫外邪入侵及脏腑功能失调,导致气血失和、痰瘀互结、经脉不畅而发病^[7];还提出“动力失衡为先,静力失衡为主”是颈椎病发病的力学基础,倡导“从痹论治”“恢复筋骨平衡”等治疗原则,并从痉、痿论治 CSM^[8]。陆洋等^[9]基于“肾主骨生髓”理论,认为补肾益髓之法可延缓 CSM 患者椎体骨质疏松及椎间盘退变进程。综上所述,CSM 的常见病因可大致归为禀赋不足、外邪侵袭和慢性劳损,且总的病机归为督脉瘀阻、脊髓失养、气血不和^[10],与肾、肝、脾三脏(肾主骨、肝主筋、脾主肉)关系密切。

2 CSM 的病理生理学特征

目前 CSM 尚未有确切的病理生理学解释,但大部分学者认为,CSM 的发病与脊髓受到慢性压迫有关^[1]。导致脊髓受压的主要因素包括静态、动态 2 个方面。静态因素包括先天性椎管狭窄以及颈椎间盘突出、后纵韧带钙化、黄韧带肥厚、椎体后缘骨质增生等一系列退行性改变,这些改变会压迫供应脊髓的血管或神经,进而导致脊髓缺血、神经元变性、内环境改变等^[11]。动态因素主要源于颈椎的不稳定。当颈椎过曲、过伸运动时,会引起椎体的平移和成角,或黄韧带褶皱^[12],产生“钳夹效应”,这些情况会对脊髓形成持续的动态刺激,从而引发脊髓局部的炎症反应、血

管痉挛及脊髓缺血失能。此外,CSM 与单纯脊髓缺血的组织病理学变化在某些方面相似。当血管在椎间盘或椎体上延伸时,脊髓前动脉和神经根动脉的血液流量会减少,最终导致血管依赖性的少突触细胞凋亡和继发神经脱髓鞘^[13]。因此,脊髓缺血也可被视为 CSM 的一个病理生理学特征。

3 中药治疗 CSM 的作用机制

3.1 改善脊髓血供

3.1.1 促进脊髓微血管再生 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,具有促进血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。脊髓受压迫损伤后,组织缺血、缺氧的刺激会导致 VEGF 的表达增加。陈锋等^[14]的研究结果显示,采用益气化瘀利水方治疗 CSM 后,患者脊髓微血管面积显著增大,VEGF 的表达明显增加。这提示该方能促进 VEGF 的表达和血管修复、再生,从而可改善脊髓血供。唐彬等^[15]研究发现,益肾养髓方能促进脊髓组织修复和局部微血管再生,改善脊髓微循环,促进脊髓功能恢复。中药活血方能够促进脊髓 VEGF 的表达及脊髓微血管增生,增加脊髓血液供应,改善脊髓血供^[16]。

3.1.2 缓解局部血管痉挛 血管内皮素(endothelin, ET)是一种具有强烈收缩血管作用的活性多肽,在许多疾病的发病过程中发挥着至关重要的作用。CSM 患者的临床症状严重程度与 ET 水平呈正相关。脊髓受压后,血管内皮细胞受到刺激并通过旁分泌方式释放 ET,这会导致局部血管痉挛,加重脊髓缺血、缺氧和水肿,进而促使脊髓受压程度加剧,形成恶性循环,最终导致脊髓神经功能的损害^[17]。曲安龙^[18]研究认为,益肾通络汤能降低 CSM 患者血清 ET 的表达水平,缓解血管痉挛,改善局部血供。一氧化氮是内皮源性舒张因子,具有促进血管平滑肌细胞松弛和血管舒张的作用,但高浓度的一氧化氮会产生神经毒性作用。欧传双^[19]研究发现,补阳还五汤能降低 CSM 术后患者血液中 ET、 β -淀粉样蛋白和一氧化氮的浓度,促进神经功能恢复。李志强等^[20]研究发现,脊髓损伤后一氧化氮处于高浓度状态,三七总皂苷可减少细胞内 Ca^{2+} 的蓄积而抑制一氧化氮合酶的活性,从而减少一氧化氮的生成,使一氧化氮发挥正常的血管舒张功能,起到减轻局部血管痉挛和保护脊髓损伤神经细胞的作用。

3.2 抑制炎症反应

3.2.1 降低颈椎间盘白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 表达水平 在 CSM 的发病过程中,炎症反应发挥了重要作用。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种具有广泛生物学活性的促炎因子,在炎症反应和免疫反应相关的多种病理过程中起着关键作用。白细胞介素(interleukin, IL)是指由白细胞产生并在白细胞之间发挥调节作用的细胞因子,具有多种生物学效应,积极参与机体免疫反应、应激反应及炎症反应。周思启^[21]研究发现,CSM 患者椎间盘中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量较高,而这些炎症因子会促进炎症细胞的聚集,进而加速颈椎间盘退变。王洪流等^[22]研究认为,花椒毒酚可抑制大鼠血清及颈椎间盘关节液中的炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达,从而延缓 CSM 的病理进程(抑制作用呈剂量依赖性)。周龙云^[23]研究发现,参芪麝蓉丸及其有效成分麝香酮、松果菊苷等能有效下调颈髓受压部位 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体相关蛋白的表达及核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号分子磷酸化水平,减轻神经炎症。杨家祥等^[24]研究发现,丹红提取物可降低 CSM 大鼠模型颈椎间盘组织中 IL-6 和 TNF- α 水平,减轻局部炎症;并且能提高椎间盘内 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)基因的表达,减少细胞凋亡。丁海霞等^[25]的研究结果显示,黄芪总苷可有效降低 CSM 大鼠模型颈椎间盘中细胞因子 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的含量,抑制局部炎症反应,促进神经功能恢复。

3.2.2 降低脊髓中磷脂酶 A2、前列腺素 E2 表达水平 磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)是一种重要的炎症介质,也是前列腺素和白三烯等炎症介质产生的重要限速酶。前列腺素 E2 是一种重要的炎症介质,同时也是一种有效的血管扩张剂;它能增加血管通透性,导致组织水肿,并在炎症过程中产生疼痛;此外,还对机械性和化学性刺激均有明显的痛觉增敏效应^[26]。杨宇^[27]的研究结果显示,益气活血方能显著降低 CSM 模型脊髓组织内前列腺素 E2、PLA2 的表达水平。这表明益气活血方能抑制受损脊髓组织内炎症介质的产生,从而抑制炎症反应,减轻水肿、缓解局部疼痛症状和促进脊髓功能恢复。

3.3 减轻脊髓神经损伤

3.3.1 调节氧化应激 氧化应激是指体内氧化与抗

氧化作用失衡的一种状态(倾向于氧化)。机体自由基产物生成过多,无法被及时清除,就会导致细胞正常结构和功能受损,其发生的病理条件通常是组织细胞内产生大量的反应活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)或自身抗氧化防御机制下降^[28]。氧化应激因子介导的神经损害在继发性脊髓损伤的发病过程中占有重要地位^[29]。脊髓受压缺血、缺氧条件下,脊髓组织局部氧自由基蓄积、ROS 积累过多,会引发脂质过氧化反应损伤细胞膜(流动性、通透性改变),最终导致脊髓血管痉挛、闭塞、水肿,甚至引起神经细胞变性、坏死。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质氧化物的最终产物,通常作为氧化应激的标记物^[30]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是机体细胞天然高效的抗氧化剂。通过联合测定组织中的 MDA 和 SOD 的含量,可以间接反映氧自由基的含量和机体受损程度^[31]。杨宇^[27]研究认为,益气活血方可有效提高受损脊髓组织细胞中氧自由基的清除率,促进脊髓功能的恢复。乙酰化蛋白 3 能激活 SOD 和过氧化氢酶等抗氧化蛋白,提高其活性,从而清除 ROS,防止氧化代谢产物进一步损伤组织^[32]。田子睿^[33]研究认为,参芪麝蓉丸能提高大鼠颈脊髓压迫部位乙酰化蛋白 3 水平,激活 SOD2,提高抗氧化能力,保护神经组织。

3.3.2 减少神经细胞凋亡和坏死 脊髓受到慢性持续性的压迫后,会导致脊髓局部缺血、缺氧,以及由此继发的一系列病理变化,最终导致神经细胞损伤,出现细胞凋亡和坏死的现象^[34]。BCL-2 是一种细胞凋亡的抑制因子。Tracy 等^[35]研究发现,在 CSM 大鼠模型中,胶质细胞凋亡现象严重,同时与凋亡相关的基因 BCL-2 的表达量也出现了下降。韦贵康等^[36]研究认为,中药脊髓康能减小颈脊髓慢性持续受压后的神经细胞损害,具有减少神经细胞坏死、凋亡和保护脊髓神经功能的作用。慢性压迫性脊髓损伤能导致神经细胞凋亡,而 BCL-2 的表达可促进神经系统的修复^[37]。徐远坤^[38]研究发现,中药“健身丹”能促进大鼠受压节段脊髓中神经细胞抗凋亡基因 BCL-2 mRNA 的表达,减少神经细胞凋亡。

3.4 促进脊髓神经修复

3.4.1 促进神经细胞轴突再生 星形胶质细胞在构成脊髓的胶质细胞中占比最高,具有维持血脑屏障、营养神经细胞、调节突触功能等作用。脊髓在缺血、

缺氧条件下,星形胶质细胞会出现增殖反应,容易形成胶质瘢痕,而胶质瘢痕细胞所分泌的大量硫酸软骨素蛋白聚糖会对轴突的再生产生抑制作用^[39]。秦晓宽等^[40]研究认为,CSM 患者脊髓中存在星形胶质细胞过度活化增殖的现象,而益肾养髓方可抑制 CSM 大鼠脊髓中星形胶质细胞过度活化增殖,进而减少胶质瘢痕形成,有利于轴突再生,促进损伤脊髓的恢复。Herrmann 等^[41]研究认为,信号转导器和转录激活剂(sinal transducer and activator of transcription, STAT)3 是反应性星形胶质细胞增生和瘢痕形成的关键调节因子。

3.4.2 促进神经营养因子表达 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是目前研究最为透彻的神经细胞生长调节因子,在脊髓损伤后的神经再生、组织重塑和功能恢复中起着重要作用^[42]。神经营养因子 3(neurotrophic factor 3, NT3)有类似 NGF 的氨基酸序列,能作用于皮质脊髓束,促进细胞轴突生长^[43]。胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)具有广谱的神经营养作用,能促进神经细胞轴突生长,减少神经细胞凋亡。唐彬等^[44]研究发现,益肾养髓方能显著提高脊髓中 NGF、NT3、GDNF mRNA 的表达量及脊髓前角神经细胞中 NGF 的表达量,起到促进神经修复的作用。谢兴文等^[45]研究发现,益气化瘀补肾方能增加慢性脊髓损伤后脊髓组织中 NGF mRNA 和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 的表达量,促进脊髓功能恢复。

3.5 延缓椎间盘退变 椎间盘细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞产生并构成细胞生存的微环境,其成分的稳定和平衡是椎间盘保持正常生理功能和维持生物力学稳定的重要基础。ECM 降解酶的表达水平与椎间盘退变的程度呈正相关^[46]。金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMPs)是降解酶-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的天然抑制剂,它通过双向调节机制来抑制 MMPs 的活性^[47]。退变颈椎间盘中 MMPs 与 TIMPs 的比例失调反应了 ECM 的合成与降解失调。施杞等^[48]研究认为,益气化瘀补肾方及拆方可明显降低 I 型、Ⅲ型、X 型胶原和 MMP-13 mRNA 的过度表达,从而延缓椎间盘退变。椎间盘中 I 型胶原蛋白与 II 型胶原蛋白比值的改变与椎间盘退变的

严重程度呈正相关。李具宝等^[49]研究认为,益气化痰补肾方可通过调节胶原蛋白和蛋白聚糖的表达来抑制椎间盘细胞退化,从而延缓椎间盘退变。赵飞等^[50]研究发现,淫羊藿苷可上调 II 型胶原蛋白和 TIMP1 的表达、下调降解酶 MMP-13 的表达,从而延缓椎间盘退变。

3.6 调控相关信号通路 中药治疗具有多靶点、多机制的特点。近年来,随着分子生物学技术的发展,研究者已逐渐揭示了中药治疗 CSM 的一些作用信号通路。然而,目前关于中药治疗 CSM 的作用信号通路研究仍处于初始阶段,尚需进一步深入探讨。宋永嘉^[51]研究发现,参芪麝蓉丸能通过调控 BDNF/酪氨酸激酶受体 B 信号通路,抑制神经细胞凋亡,起到保护神经细胞和促进神经功能恢复的作用。Cheng 等^[52]研究发现,抑制 Notch-1 的表达会延缓脊髓解压模型大鼠的运动功能恢复。此研究结果表明,激活 Notch-1 信号通路可能在压迫性脊髓损伤后的运动功能恢复过程中起到积极作用。此外,环状 RNA 通过关键基因表达对 CSM 的 NF- κ B 信号通路具有显著调控效果^[53],抑制这些关键基因的表达对延缓 CSM 的进展具有重要意义。

脊髓损伤是 CSM 发病的重要病理因素。Liu 等^[54]的研究表明,抑制无菌 α 和 Toll 白介素受体基序蛋白 1 可促进脊髓损伤中期的神经细胞再生,而在早期这种抑制作用能下调 NF- κ B 信号通路来减轻神经炎症,这可能与热休克蛋白 70 的上调有关。脊髓损伤后 Toll 样受体 4 被激活,可促进 lncRNA-F630028O10Rik 的表达,进而激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,增强脊髓损伤后小胶质细胞焦亡,产生神经炎症^[55]。Wang 等^[56]研究发现,雷帕霉素机械靶蛋白信号通路参与炎症、细胞凋亡、自噬和脊髓损伤后氧化应激等病理过程。脊髓损伤后炎症相关信号通路及自噬相关信号通路是目前研究的热门方向。炎症相关信号通路包括 NF- κ B、Janus 激酶/STAT、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulate, ERK) 等信号通路。Wang 等^[57]研究发现,姜黄素可通过抑制 I κ B 激酶的活性,有效阻断 NF- κ B 的活化和抑制 STAT3 的活化,从而减少受损脊髓中活化小胶质细胞的数量以及 IL-1 β 和一氧化氮的含量,起到减轻脊髓局部炎症、保护神经组织的作用。

自噬相关通路包括腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、MAPK/ERK1/2/mTOR 等信号通路。Meng 等^[58]研究发现,白藜芦醇可通过激活脊髓损伤后 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬来促进神经功能恢复,同时还具有减轻神经炎症的作用。此外,Wnt/Notch/转化生长因子 β /Smads 等信号通路在神经损伤与修复过程中也起着重要作用^[59],值得深入研究。

4 小结

目前,中药治疗 CSM 的研究已经取得了一定的成果。从中药复方的应用研究到中药单体的深入研究,都有助于揭示中药治疗 CSM 的相关作用机制。然而,现阶段中药治疗 CSM 的研究主要集中在动物实验、临床观察以及基本的药理药效学方面,对其作用机理的研究尚不够深入。未来,我们可以运用基因、蛋白质组学等新兴研究技术,深入挖掘中药治疗 CSM 的作用机制及靶点,以提高中药治疗 CSM 的疗效。同时,我们还应开展大样本随机对照研究、规范中医辨证分型和优化中医诊疗方案,以充分发挥中医药的独特优势,为中药治疗 CSM 的发展奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] MCCORMICK J R, SAMA A J, SCHILLER N C, et al. Cervical spondylotic myelopathy: a guide to diagnosis and management[J]. J Am Board Fam Med, 2020, 33(2): 303 - 313.
- [2] DONNALLY C J 3rd, PATEL P D, CANSECO J A, et al. Current management of cervical spondylotic myelopathy[J]. Clin Spine Surg, 2022, 35(1): E68 - E76.
- [3] 段寒, 谭洪宇, 张杨, 等. 颈椎曲度与脊髓型颈椎病的关系研究[J]. 中医正骨, 2022, 34(1): 8 - 12.
- [4] KADAŇKA Z, BEDNARÍK J, NOVOTNY O, et al. Cervical spondylotic myelopathy: conservative versus surgical treatment after 10 years[J]. Eur Spine J, 2011, 20(9): 1533 - 1538.
- [5] 陈印磊, 夏建龙, 蔡平. 中医对脊髓型颈椎病的认识及治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(10): 1957 - 1961.
- [6] 嵇汉杰, 周英杰, 王少纯, 等. 从“督”论治脊髓型颈椎

- 病[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(2): 57-60.
- [7] 睦顺姬, 叶秀兰, 姚敏, 等. 中医药治疗脊髓型颈椎病的机理研究概况[J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 222-224.
- [8] 莫文, 王拥军, 吴毅, 等. 施杞运用中医药治疗颈椎病的经验[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(11): 1-5.
- [9] 陆洋, 谢林. 基于“肾主骨生髓”辨治脊髓型颈椎病的经验[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(12): 30-32.
- [10] 中国中西医结合学会骨伤科分会, 莫文, 袁文. 脊髓型颈椎病中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国骨伤, 2022, 35(8): 790-798.
- [11] 文天林, 孙天胜. 脊髓型颈椎病的病理演变和治疗研究进展[J]. 人民军医, 2017, 60(1): 75-76.
- [12] MORISHITA Y, FALAKASSA J, NAITO M, et al. The kinematic relationships of the upper cervical spine[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(24): 2642-2645.
- [13] DOPPMAN J L. The mechanism of ischemia in anteroposterior compression of the spinal cord[J]. Invest Radiol, 1975, 10(6): 543-551.
- [14] 陈锋, 施杞, 韦贵康, 等. 脊髓型颈椎病脊髓微循环改变及中药效应观察[J]. 中医正骨, 2004, 16(10): 3-4.
- [15] 唐彬, 朱立国, 陈忻, 等. 益肾养髓方对脊髓型颈椎病大鼠受损脊髓微血管再生的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5): 51-55.
- [16] 陈锋, 黄有荣, 崔伟, 等. 活血方对脊髓型颈椎病脊髓微循环的影响[J]. 广西中医药, 2014, 37(3): 75-77.
- [17] 王羽丰. 补肾活血方治疗脊髓型颈椎病疗效及与内皮素关系的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [18] 曲安龙. 益肾通络汤对脊髓型颈椎病患者 ET 表达水平的影响及疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(5): 601-602.
- [19] 欧传双. 补气通络法对脊髓型颈椎病术后 A β 蛋白、血浆内皮素、一氧化氮表达的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [20] 李志强, 袁尚荣, 陈泽斌. 三七总皂甙对大鼠脊髓损伤后一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2001, 11(4): 197-198.
- [21] 周思启. 脊髓型颈椎病患者颈椎间盘 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平与 JOA 评分的相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2007.
- [22] 王洪流, 董又坤, 廖志刚, 等. 花椒毒酚对大鼠脊髓型颈椎病的治疗作用及机制[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 917-923.
- [23] 周龙云. 参芪麝蓉丸抑制线粒体过度分裂干预脊髓型颈椎病神经炎症反应的机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [24] 杨家祥, 杨环玮, 董军格, 等. 丹红提取物对脊髓型颈椎病的治疗机制初探[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(8): 710-712.
- [25] 丁海霞, 樊成虎, 王玉泉, 等. 黄芪总苷对脊髓型颈椎病大鼠模型椎间盘细胞因子 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(7): 20-25.
- [26] 唐占英, 王拥军, 胡志俊, 等. 益气化痰补肾方对压迫和减压后大鼠背根节神经元 PLA2、PGE2 表达影响[J]. 四川中医, 2012, 30(9): 36-39.
- [27] 杨宇. 益气活血方治疗大鼠脊髓型颈椎病的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [28] ASHOK A, ANDRABI S S, MANSOOR S, et al. Antioxidant therapy in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases; role of nanoparticle-based drug delivery systems in clinical translation[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 408.
- [29] KANG Y, LI Q, ZHU R, et al. Identification of ferroptotic genes in spinal cord injury at different time points; bioinformatics and experimental validation[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(9): 5766-5784.
- [30] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533.
- [31] WILSON J X, GELB A W. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2002, 14(1): 66-79.
- [32] CHEN Y, ZHANG J, LIN Y, et al. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS[J]. EMBO Rep, 2011, 12(6): 534-541.
- [33] 田子睿. 参芪麝蓉丸治疗脊髓型颈椎病的机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [34] KLINEBERG E. Cervical spondylotic myelopathy: a review of the evidence[J]. Orthop Clin North Am, 2010, 41(2): 193-202.
- [35] TRACY J A, BARTLESON J D. Cervical spondylotic myelopathy[J]. Neurologist, 2010, 16(3): 176-187.
- [36] 韦贵康, 陈锋, 韦坚, 等. 中药“脊髓康”内服治疗脊髓型颈椎病 32 例临床观察与实验研究[J]. 广西中医学院学报, 2001, 4(4): 86-88.
- [37] CHEN D F, SCHNEIDER G E, MARTINOU J C, et al. Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS[J]. Nature, 1997, 385(6615): 434-439.
- [38] 徐远坤. “健身丹”对脊髓型颈椎病神经细胞凋亡相关基

- 因表达影响的研究[D]. 贵阳:贵阳中医学院,2007.
- [39] GAUDET A D, FONKEN L K. Glial cells shape pathology and repair after spinal cord injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3):554-577.
- [40] 秦晓宽, 银河, 杨博文, 等. 益肾养髓方对脊髓型颈椎病大鼠脊髓中星形胶质细胞过度增殖的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(2):173-179.
- [41] HERRMANN J E, IMURA T, SONG B, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury[J]. *Neurosci*, 2008, 28(28):7231-7243.
- [42] WANG Y, LAI X, WU D, et al. Umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate spinal cord functional recovery through the miR-199a-3p/145-5p-mediated NGF/TrkA signaling pathway in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):117.
- [43] XU Z X, ZHANG L Q, ZHOU Y N, et al. Histological and functional outcomes in a rat model of hemisectioned spinal cord with sustained VEGF/NT-3 release from tissue-engineered grafts[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1):362-376.
- [44] 唐彬, 银河, 杨博文, 等. 益肾养髓方对脊髓型颈椎病大鼠脊髓中神经营养因子表达的影响及其神经修复作用研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(35):4447-4456.
- [45] 谢兴文, 施杞, 王拥军. 益气化痰补肾方对大鼠慢性脊髓损伤后影响的实验研究[J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(8):61-63.
- [46] LIANG H Z, LUO R J, LI G C, et al. The proteolysis of ECM in intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1715.
- [47] GREENE J, WANG M, LIU Y E, et al. Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase 4[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(48):30375-30380.
- [48] 施杞, 王拥军, 李晨光, 等. 益气化痰补肾方及拆方影响椎间盘细胞外基质胶原和代谢酶 mRNA 表达的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(2):142-146.
- [49] 李具宝, 赵红云, 赵永见, 等. 益气化痰补肾方对退变椎间盘细胞蛋白聚糖和 X 型胶原 mRNA 表达的影响[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(10):1138-1144.
- [50] 赵飞, 王其友. 淫羊藿苷对大鼠腰椎间盘退变影响的实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(10):36-38.
- [51] 宋永嘉. 参芪麝蓉丸调控 BDNF/TrkB 信号通路对大鼠颈髓双节段双侧慢性压迫模型神经功能恢复的研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [52] CHENG X, YU Z, XU J, et al. Pathophysiological changes and the role of Notch-1 activation after decompression in a compressive spinal cord injury rat model[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:579431.
- [53] 劳泽辉, 凌国伟, 华国花. circRNAs 调控 NF- κ B 信号通路在脊髓型颈椎病中的作用及机制研究[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(12):24-28.
- [54] LIU H, ZHANG J, XU X, et al. SARM1 promotes neuroinflammation and inhibits neural regeneration after spinal cord injury through NF- κ B signaling[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9):4187-4206.
- [55] XU S, WANG J, JIANG J, et al. TLR4 promotes microglial pyroptosis via lncRNA-F630028O10Rik by activating PI3K/AKT pathway after spinal cord injury[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8):693.
- [56] WANG X, FU Y, BOTCHWAY B O A, et al. Quercetin can improve spinal cord injury by regulating the mTOR signaling pathway[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:905640.
- [57] WANG Y F, ZU J N, LI J, et al. Curcumin promotes the spinal cord repair via inhibition of glial scar formation and inflammation[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 560:51-56.
- [58] MENG H Y, SHAO D C, LI H, et al. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):2237-2244.
- [59] 敬聪, 王志刚, 王君, 等. 脊髓损伤相关信号通路在脊髓损伤修复过程中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(16):52-55.

(收稿日期:2023-09-24 本文编辑:时红磊)