

脊髓损伤炎症微环境形成机制和补阳还五汤 治疗脊髓损伤作用机制的研究进展

吴祥¹, 夏双琳², 付长龙¹, 叶锦霞¹, 黄云梅¹, 黄艳峰¹, 郑春松¹, 马德尊¹

(1. 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

2. 福建省中西医结合老年疾病重点实验室, 福建 福州 350122)

摘要 脊髓损伤是一种严重的中枢神经创伤性疾病。脊髓损伤会引起一系列的免疫应答, 进而在损伤部位形成炎症微环境, 阻碍损伤神经的修复。补阳还五汤是临床上治疗脊髓损伤的常用方剂。许多学者针对脊髓损伤炎症微环境的形成机制及补阳还五汤治疗脊髓损伤的作用机制进行了研究, 但目前这些机制均尚未完全明确。本文从脊髓损伤炎症微环境的形成机制及补阳还五汤治疗脊髓损伤的作用机制两个方面对相关研究进行了综述, 以期对补阳还五汤治疗脊髓损伤的深入研究提供参考。

关键词 脊髓损伤; 炎症; 补阳还五汤; 综述

脊髓损伤是一种严重的中枢神经创伤性疾病。我国现有脊髓损伤患者约 370 万例, 每年新增约 9 万例^[1]。脊髓损伤发生后, 损伤部位会形成复杂的炎症微环境, 严重阻碍损伤部位神经组织的再生和修复^[2]。脊髓损伤属中医学“痿证”“癱闭”范畴, 且脊髓损伤患者多因瘫痪久卧而耗气伤血。临床上常采用补阳还五汤治疗脊髓损伤^[3]。相关研究表明, 补阳还五汤治疗脊髓损伤与改善脊髓损伤部位炎症微环境密切相关^[4]。许多学者针对脊髓损伤炎症微环境的形成机制及补阳还五汤治疗脊髓损伤的作用机制进行了研究, 但目前这些机制均尚未完全明确。为此, 本文对脊髓损伤炎症微环境进行了概述, 并从脊髓损伤炎症微环境的形成机制及补阳还五汤治疗脊髓损伤的作用机制两个方面对相关研究进行了综述, 以期对补阳还五汤治疗脊髓损伤的深入研究提供参考。

1 脊髓损伤炎症微环境概述

脊髓损伤会激活多种炎症细胞及相关信号通路, 促进炎症因子释放, 进而在损伤部位形成复杂的炎症微环境, 影响脊髓损伤的修复^[5]。脊髓损伤可分为急性期(损伤后 2 d 内)、亚急性期(损伤后 2~4 d)和慢性期(损伤后 6 周至 6 个月)。在脊髓损伤急性期和亚急性期, 大量炎症细胞被激活, 并释放多种炎症因子, 在脊髓损伤部位形成炎症微环境, 导致细胞凋亡

并形成囊性空腔, 进而加重脊髓损伤的程度^[6-7]; 在脊髓损伤慢性期, 病灶周围大量沉积的细胞外基质与星形胶质细胞形成胶质瘢痕, 导致炎症微环境的持续, 并限制脊髓神经纤维及轴突的再生, 延缓脊髓损伤的修复^[6]。炎症微环境在脊髓损伤的各个时期对脊髓损伤修复均有重要影响, 其发生涉及多条信号通路、多种细胞和生物活性物质。

2 脊髓损伤炎症微环境的形成机制

2.1 脊髓损伤炎症微环境形成相关的信号通路

脊髓损伤通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK)、JAK 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 等多条信号通路介导炎症微环境的形成。TLR 是参与非特异性免疫的一类重要分子, 在脊髓损伤发生时通过激活下游髓样分化因子和 NF- κ B, 参与小胶质细胞激活、星形胶质细胞极化、炎症因子释放、内皮细胞损伤及神经突触修复抑制等生物过程^[8]。MAPK 信号通路在介导激活小胶质细胞诱发炎症反应, 促进星形胶质细胞过度增殖、肥大形成胶质瘢痕等过程中起重要作用^[9]。在脊髓损伤炎症微环境形成过程中, JAK/STAT 信号通路具有与 MAPK 信号通路类似的作用, 同时其激活还能够抑制神经轴突再生、阻碍损伤神经修复^[10]。脊髓损伤炎症微环境的形成涉及多条信号通路, 明确各通路的作用模式对于寻找合适靶点缓解脊髓损伤炎症反应有重要意义。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82301554)

通讯作者: 马德尊 E-mail: 2021025@fjtc.edu.cn

2.2 脊髓损伤炎症微环境形成相关的细胞

2.2.1 巨噬细胞 脊髓损伤后,巨噬细胞被激活并发生极化。极化的巨噬细胞根据其表面标志物和功能的不同可分为具有促炎作用的 M1 型巨噬细胞和具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞。脊髓损伤初期,大量巨噬细胞在损伤部位浸润,并以 M1 型巨噬细胞为主。M1 型巨噬细胞通过释放各类炎症因子和活性氧,促进炎症反应、消除髓鞘碎片、加重组织损伤^[11]。但同时 M1 型巨噬细胞可以促进星形胶质细胞增殖以及硫酸软骨素蛋白聚糖的形成,促进胶质瘢痕的形成,从而阻碍继发性损伤扩大^[12]。随着炎症进一步发展,部分 M1 型巨噬细胞开始向 M2 型巨噬细胞转化,M2 型巨噬细胞在损伤部位发挥抑制炎症反应、分泌生长因子和修复脊髓神经损伤等作用^[5]。脊髓损伤后,M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化发生异常将导致炎症期延长,阻碍脊髓神经损伤的修复^[13]。因此,在脊髓损伤初期调控巨噬细胞向 M1 型和 M2 型极化的比例将有助于改善脊髓损伤炎症微环境。

2.2.2 小胶质细胞 小胶质细胞是存在于脊髓中的免疫细胞。脊髓损伤发生后,小胶质细胞会极化为 M1 型和 M2 型。M1 型小胶质细胞会分泌集落刺激因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 等炎症因子,引起炎症反应、抑制神经元轴突再髓鞘化、加重神经元损伤^[5]。同时 M1 型小胶质细胞还会分泌高迁移率族蛋白 1,破坏血脊髓屏障及神经突触,阻碍脊髓神经损伤的修复^[14]。M2 型小胶质细胞又可分为 M2a、M2b 和 M2c 三种亚型,在脊髓损伤炎症微环境中起到不同的作用。M2a 型与 M2c 型小胶质细胞在 IL-4、IL-13、IL-10 等抗炎因子的作用下激活自身吞噬功能,吞噬受损的神经元碎片,促进神经元的修复和再生;M2b 型小胶质细胞能够分泌促炎性细胞因子和抗炎因子,进而对脊髓损伤炎症微环境起调节作用^[15]。在脊髓损伤炎症发生时,小胶质细胞活化的动态平衡往往会被打破,而调控小胶质细胞的极化方向,对于抑制炎症、促进神经和血管再生具有重要意义。

2.2.3 星形胶质细胞 星形胶质细胞是中枢神经系统中重要的胶质细胞,对神经元的分化、功能维护和创伤修复有重要影响。星形胶质细胞分为 A1 型和 A2 型^[16]。A1 型星形胶质细胞能够分泌 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及干扰素 γ 等炎症因子,具有加剧

炎症反应、抑制神经元突触修复、杀伤神经元等作用^[17-18]。A2 型星形胶质细胞能够分泌多种抗炎因子,与 M2 型巨噬细胞、M2 型小胶质细胞起协同抗炎作用,为脊髓神经的修复提供良好的微环境^[19]。脊髓损伤通过多条信号通路激活星形胶质细胞,其中由 IL-6 介导的 JAK2/STAT3 信号通路是激活星形胶质细胞的关键通路^[20]。活化后的 A1 型星形胶质细胞能够快速分裂增殖,且肥大的细胞体与神经细胞突起相接触,形成阻碍轴突生长的屏障;同时,活化后的 A1 型星形胶质细胞大量表达并分泌蛋白胶质纤维酸性蛋白(glialfibrillary acidicprotein, GFAP),与其他神经胶质细胞共同参与胶质瘢痕形成^[18,20]。胶质瘢痕的形成对脊髓损伤具有两面性:损伤早期,胶质瘢痕可限制损伤刺激、阻止炎症扩散,发挥保护性屏障作用;但进入损伤中后期,胶质瘢痕会分泌抑制轴突生长的化学成分,阻碍轴突的修复^[21]。因此,在脊髓损伤的不同时期对星形胶质细胞采取不同的调控策略,将有助于炎症的控制和神经损伤的修复。

2.3 脊髓损伤炎症微环境形成相关的生物活性物质

2.3.1 炎症因子 与脊髓损伤炎症微环境相关的炎症因子有 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-8 等。TNF- α 是一种多功能性的炎症因子,其受体包括肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)-1 和 TNFR-2 两种亚型。TNF- α 与 TNFR-1 结合,能够诱导半胱天冬氨酸蛋白酶产生,诱导细胞凋亡;而与 TNFR-2 结合,能够促进细胞活化、增殖^[22]。在脊髓损伤中,IL-6 一方面能够促进巨噬细胞的浸润和其他炎症因子的表达,进而加重炎症反应;另一方面还能够促进神经干细胞向神经胶质细胞分化,进而加速脊髓神经损伤的修复^[23]。IL-1 β 和 IL-8 可刺激星形胶质细胞增生,同时促进神经干细胞分化为胶质细胞,引起神经病理性疼痛,加重脊髓损伤^[24]。与脊髓损伤炎症微环境相关的抗炎因子主要有 IL-4、IL-10 和转化生长因子- β 等。IL-4 能够促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,进而缓解脊髓损伤部位的炎症反应,并能够抑制 TNF- α 的释放,限制炎症反应的进展^[25]。IL-10 能够通过下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-2 等多种炎症因子的表达缓解炎症反应^[26];还可为神经元提供营养支持,促进神经元的功能恢复^[27]。脊髓损伤炎症微环境涉及多种炎症因子和抗炎因子的表达。目前,这些因子的功能已基本明确,通过调控炎症因子和抗炎因子的表达

能够发挥改善脊髓损伤炎症微环境的作用。

2.3.2 P 物质 P 物质广泛分布于神经系统,是感觉神经纤维释放的具有传导神经信息、营养细胞、调节细胞因子释放等功能的生物活性物质。在脊髓损伤炎症微环境中,P 物质发挥调节作用,能够促进脊髓损伤的恢复;在脊髓损伤初期,脊髓后角的 P 物质水平显著降低,影响损伤脊髓神经的修复^[28]。然而,P 物质水平过高会促进 IL-1 β 的表达,进而通过激活 NF- κ B 信号通路促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达,抑制脊髓损伤的修复^[29]。因此,脊髓损伤后维持 P 物质处于合适的水平更有利于缓解炎症反应和促进神经修复。

2.3.3 血小板活化因子 血小板活化因子是一种具有强效致炎作用的磷脂类生物活性物质,由多种免疫细胞释放,并可进一步活化免疫细胞。血小板活化因子能够激活血小板,进而活化白细胞;而活化后的白细胞会释放大量的氧自由基及 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,导致损伤部位炎症细胞浸润^[30]。在脊髓损伤后,损伤部位的神经组织中血小板活化因子水平大幅上升,在引起炎症反应的同时还会导致损伤部位血管通透性增高,同时促进微血栓形成,引起脊髓损伤部位出现瘀血、肿胀^[31]。

2.3.4 C 反应蛋白 脊髓损伤后会引发血浆中 C 反应蛋白含量急剧上升,其可通过经典途径激活补体系统,进而产生大量的攻膜复合物和自由基,导致损伤部位血管痉挛和内皮细胞功能紊乱,引起损伤组织血管内膜损伤^[32]。C 反应蛋白还可以与单核细胞或粒细胞的 C 反应蛋白受体结合,促使这些细胞表达 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎症因子,加剧损伤部位的炎症反应^[33]。

3 补阳还五汤治疗脊髓损伤的作用机制

补阳还五汤由黄芪、当归、地龙、赤芍、川芎、桃仁、红花等七味中药组成,方中黄芪大补元气、以行气血,当归、地龙等通经活络。该方能够补血活血化瘀,是治疗脊髓损伤的代表方剂。补阳还五汤能够通过调节免疫细胞极化方向、减少胶质瘢痕形成、促进 P 物质表达、降低血小板活化因子表达、降低 C-反应蛋白水平等作用,改善脊髓损伤炎症微环境,促进神经修复,且其作用机制具有多通路、多靶点的特点^[4]。

3.1 调节免疫细胞极化方向

补阳还五汤能够调控巨噬细胞的极化方向,进而

改善脊髓损伤炎症微环境。李玉婷等^[34]采用脂多糖诱导建立 RAW246.7 巨噬细胞炎症模型,并采用补阳还五汤含药血清进行干预,结果显示,补阳还五汤能够下调 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,改善巨噬细胞炎症反应。现有研究表明,槲皮素是补阳还五汤中发挥治疗脊髓损伤作用的重要活性成分之一^[35]。卢桃利等^[36]构建小鼠脊髓损伤模型,并采用槲皮素进行干预,结果显示,槲皮素可以促进小鼠脊髓损伤后巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变,进而抑制炎症因子的表达,发挥保护神经的作用。

3.2 减少胶质瘢痕生成

脊髓损伤后期,胶质瘢痕会阻碍脊髓神经的修复。邹礼梁等^[37]建立大鼠脊髓损伤模型,并采用不同剂量的补阳还五汤进行灌胃干预,结果表明,补阳还五汤能够抑制 GFAP 表达,减少胶质瘢痕的形成,进而促进脊髓损伤的修复和运动功能的恢复。此外,补阳还五汤还能够通过抑制骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 2 和 BMP4 的表达,抑制少突胶质细胞前体细胞向星形胶质细胞分化,减少胶质瘢痕的生成,促进脊髓损伤修复^[3]。因此,减少胶质瘢痕生成是补阳还五汤治疗脊髓损伤的重要作用机制。

3.3 促进 P 物质表达

神经肽类物质是神经损伤修复的重要营养物质。虞琴等^[38]研究发现,补阳还五汤干预脊髓损伤大鼠模型,能够显著提高大鼠脊髓后角内 P 物质的表达,进而保护损伤的脊髓神经。但关于补阳还五汤促进脊髓损伤后 P 物质表达的相关研究较少,其具体作用机制仍需进一步深入研究。

3.4 抑制血小板活化因子表达

脊髓损伤会导致血小板活化因子释放量增加,进而在损伤部位引起强烈的炎症反应。齐英娜^[31]建立球囊压迫型上颈脊髓损伤大鼠模型,分别采用补阳还五汤和甲强龙进行干预,结果显示补阳还五汤干预组和甲强龙干预组大鼠脊髓组织中血小板活化因子表达量均低于模型组,且补阳还五汤干预组低于甲强龙干预组,提示补阳还五汤能够显著抑制脊髓损伤组织中血小板活化因子的表达。补阳还五汤具有活血通络、抗炎的功效,与其有效成分在改善血小板聚集、抑制炎症因子表达方面发挥重要作用关系密切^[39]。红

花黄色素是红花中的重要成分,能够抑制血小板活化因子引起的血小板聚集和炎症因子释放,进而能够缓解血栓形成和炎症反应,为脊髓损伤神经修复提供良好的微环境^[40]。

3.5 降低 C-反应蛋白水平

C-反应蛋白是脊髓损伤炎症微环境中重要的炎症因子之一,高水平的 C-反应蛋白会加剧炎症反应。徐道志等^[41]研究发现,补阳还五汤联合常规西医治疗颈髓损伤在降低 C-反应蛋白水平方面优于单纯常规西医治疗。Liu 等^[42]采用 Meta 分析系统性评价了补阳还五汤联合西医治疗和单纯西医治疗神经损伤在降低 C-反应蛋白水平的效果,结果显示补阳还五汤联合常规西医治疗降低 C-反应蛋白水平的优势更加明显,能够显著缓解炎症反应,为脊髓损伤修复提供良好的微环境。因此,降低 C-反应蛋白水平是补阳还五汤治疗脊髓损伤的重要作用机制之一。

4 小 结

脊髓损伤属于严重的中枢性神经系统损伤,其病理特点包括微循环障碍、脊髓缺血、炎症反应、胶质瘢痕形成和轴突脱髓鞘等。炎症微环境的形成阻碍了脊髓损伤的修复,其形成机制尚未完全明确。但现有研究表明,脊髓损伤炎症微环境的形成涉及巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等多种细胞及炎症因子、P 物质、血小板活化因子、C 反应蛋白等多种生物活性物质。此外,多条信号通路参与脊髓损伤炎症微环境的形成。补阳还五汤作为治疗脊髓损伤的常用中药方剂,能够通过调节免疫细胞极化方向、减少胶质瘢痕形成、促进 P 物质表达、抑制血小板活化因子表达、降低 C-反应蛋白水平等机制发挥治疗脊髓损伤的作用。但由于补阳还五汤治疗脊髓损伤涉及众多靶点和通路,其具体作用机制尚未完全明确,仍需更多研究进一步探索。

参考文献

- [1] GBD Spinal Cord Injuries Collaborators. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990 – 2019; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 1026 – 1047.
- [2] 梅继林,杨志新,李晓宁. 针灸通过介导炎症反应治疗脊髓损伤研究进展[J]. *针刺研究*, 2023, 48(7): 699 – 705.
- [3] 苏文硕,安忠诚,陈晨,等. 补阳还五汤治疗脊髓损伤作用机制的研究进展[J]. *中医正骨*, 2022, 34(8): 49 – 53.
- [4] 张刘波. 基于 Meta 分析和网络药理学探讨补阳还五汤治疗脊髓损伤的疗效和机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [5] 高煜,韩佳慧,葛新. 脊髓缺血再灌注损伤后的免疫炎症微环境[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(8): 1300 – 1305.
- [6] 杨云,许光旭. 脊髓损伤的神经修复与再生[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 44(4): 375 – 379.
- [7] LUKACOVA N, KISUCKA A, KISS BIMBOVA K. Glial-neuronal interactions in pathogenesis and treatment of spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13577.
- [8] 王庆峰,梁学刚,刘学起. TLR4/NF- κ B 信号通路在脊髓损伤中的作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(6): 531 – 535.
- [9] ASIH P R, PRIKAS E, STEFANOSKA K, et al. Functions of p38 MAP kinases in the central nervous system[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 570586.
- [10] 彭成,刘佩雷,陶钧,等. 急性脊髓损伤后炎症反应、自噬和凋亡相关因子的变化以及 JAK2/STAT3 信号通路研究[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(2): 83 – 88.
- [11] ZHANG C, GUO D, QIAO H, et al. Macrophage extracellular traps exacerbate secondary spinal cord injury by modulating macrophage/microglia polarization via LL37/P2X7R/NF- κ B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022: 9197940.
- [12] 杨明坤,张旭,党晓谦,等. 巨噬细胞的极化与脊髓胶质瘢痕形成的一般规律研究[J]. *实用骨科杂志*, 2021, 27(6): 522 – 527.
- [13] PENG P, YU H, XING C, et al. Exosomes-mediated phenotypic switch of macrophages in the immune microenvironment after spinal cord injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112311.
- [14] MO Y, CHEN K. The role of HMGB1 in spinal cord injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1094925.
- [15] 夏宇,丁璐,邓宇斌. 小胶质细胞在脊髓损伤中的作用机制研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18(10): 593 – 596.
- [16] LI X, LI M, TIAN L, et al. Reactive astrogliosis: Implications in spinal cord injury progression and therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 9494352.
- [17] GAJTKO A, BAKK E, HEGEDUS K, et al. IL-1 β induced cytokine expression by spinal astrocytes can play a role in the maintenance of chronic inflammatory pain[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 543331.
- [18] WANG J, CHENG C, LIU Z, et al. Inhibition of A1 astrocytes and activation of A2 astrocytes for the treatment of spi-

- nal cord injury[J]. Neurochem Res, 2023, 48(3):767-780.
- [19] 刘太聪,张海鸿. A1/A2 反应性星形胶质细胞活化在脊髓损伤中的作用及其机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(6):723-728.
- [20] 张留盼,王宇,夏璠晖,等. 中枢神经系统中星形胶质细胞活化机制的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(5):569-574.
- [21] LEE J Y, PARK C S, SEO K J, et al. IL-6/JAK2/STAT3 axis mediates neuropathic pain by regulating astrocyte and microglia activation after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2023, 370:114576.
- [22] 宋洁菲,周雨昕,张宇,等. 炎症因子及其相关信号通路在脊髓损伤调控机制中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(32):38-41.
- [23] 张晔,李媛,史文心,等. 脊髓损伤急性期 IL-6 的表达及其动态变化[J]. 中国实用医药, 2019, 14(32):195-196.
- [24] TU Z, LI Y, DAI Y, et al. MiR-140 /BDNF axis regulates normal human astrocyte proliferation and LPS-induced IL-6 and TNF- α secretion [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91:899-905.
- [25] ZHENG Z W, CHEN Y H, WU D Y, et al. Development of an accurate and proactive immunomodulatory strategy to improve bone substitute material-mediated osteogenesis and angiogenesis[J]. Theranostics, 2018, 8(19):5482-5500.
- [26] 任月乔,徐家淳,吴珺,等. 针刺调控脊髓损伤后免疫炎症微环境研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(7):80-84.
- [27] LI J, WANG P, ZHOU T, et al. Neuroprotective effects of interleukin 10 in spinal cord injury[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16:1214294.
- [28] YANG L, LI G, YE J, et al. Substance P enhances endogenous neurogenesis to improve functional recovery after spinal cord injury [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 89:110-119.
- [29] ZHENG Y, WANG N, CHEN Z, et al. Blocking SP/NK1R signaling improves spinal cord hemisection by inhibiting the release of pro-inflammatory cytokines in rabbits[J]. J Spinal Cord Med, 2022, 46(5):848-858.
- [30] 谢海洋,王治,蒋成,等. ICAM-1、HSP70 及 PAF 水平变化与脊髓损伤患者病情及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3):491-494.
- [31] 齐英娜. 补阳还五汤对督脉瘀阻型脊髓损伤内质网应激和血小板活化因子的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [32] 刘晓敏,王新芹,刘东声. Ig、CRP、Hcy 和 RF 联合检测在强直性脊柱炎诊断中的价值[J]. 系统医学, 2022, 7(18):78-81.
- [33] 杜青兰. 脊髓损伤后 TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平的变化及意义[J]. 基层医学论坛, 2012, 16(13):1715-1717.
- [34] 李玉婷,雷志强,游宇,等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路探讨补阳还五汤调控巨噬细胞极化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19):18-25.
- [35] 卜献忠,卜保献,张冠鹏,等. 补阳还五汤保护急性脊髓损伤的网络药理学分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(2):375-389.
- [36] 卢桃利,霍芳芳,翟中杰,等. 槲皮素促进小鼠脊髓损伤后巨噬细胞表型转变及功能恢复[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(5):686-691.
- [37] 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.
- [38] 虞琴,陈洪,王敦林. 补阳还五汤对大鼠脊髓损伤后 P 物质表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6):1500-1501.
- [39] 王紫艳,李磊,刘建勋,等. 补阳还五汤对多因素诱导急性血瘀证模型大鼠血小板功能及相关炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21):1-9.
- [40] 窦永青,马涛,李志杰,等. 补阳还五汤激活 PDGF 信号通路促进小鼠后肢缺血后动脉生成的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1):216-223.
- [41] 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.
- [42] LIU R, ZOU X, MA L, et al. Meta-analysis of the effect of conventional western medicine therapy supplemented with buyanghuanwu decoction on neurological function and condition improvement of patients with cerebral apoplexy in convalescence[J]. Altern Ther Health Med, 2023:AT9446.

(收稿日期:2023-12-24 本文编辑:吕宁)