

单味中药及其提取物治疗脊髓损伤机制研究进展

张素¹, 华臻², 邵阳², 杨俊锋², 王建伟^{1,2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210023;

2. 南京中医药大学无锡附属医院, 江苏无锡 214071)

[摘要] 脊髓损伤多由外伤引起,常导致受损平面以下的运动、感觉、反射及括约肌功能障碍,是造成截瘫的主要原因。随着现代社会交通、工业的不断发展,脊髓损伤的发病率正呈现逐年增高趋势,但目前却仍然缺乏较为理想的治疗药物。因此,寻找疗效显著、安全可靠的药物治疗脊髓损伤是当今基础和临床研究的热点之一。中药具有经济安全、副作用少等特性,被用于临床治疗脊髓损伤历史悠久。近期研究指出一些单味中药及其提取物能够有效减轻或改善局部血管功能紊乱、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、轴突脱髓鞘、胶质瘢痕形成等继发性脊髓损伤病变,并从机制上肯定了其治疗脊髓损伤的科学性。本文对上述研究中单味中药及其提取物促脊髓损伤修复的作用机制进行了归纳总结,包括中药可通过调节水通道蛋白-4(AQP-4)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)等表达改善脊髓水肿、缺血缺氧,调控炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 等抑制炎症反应,抗氧自由基损伤及脂质过氧化,抑制神经细胞凋亡,促进神经细胞修复再生,抑制胶质瘢痕形成等多方面减轻脊髓组织病理损害、促进神经功能恢复。说明中药具有多靶点、多途径、多层次等独特治疗优势,其用以治疗脊髓损伤、改善预后具有广阔研究前景。

[关键词] 脊髓损伤; 中药; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R289;G353. 11;R744 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)11-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201137

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200313.1658.001.html>

[网络出版日期] 2020-3-14 09:55

Research Progress of Single Traditional Chinese Medicine and Its Extract in Treatment of Spinal Cord Injury

ZHANG Su¹, HUA Zhen², SHAO Yang², YANG Jun-feng², WANG Jian-wei^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuxi 214071, China)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) is mostly caused by severe trauma, which often leads to motor, sensory, reflex and sphincter dysfunction from the injury plane. It is the main cause of paraplegia. With the development of transportation and industry in modern society, the incidence of SCI is increasing year by year, but there is still a lack of ideal treatment drugs. Therefore, finding effective, safe and reliable drug treatment for spinal cord injury is one of the hotspots in basic and clinical research. Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of cheapness and less side effects, and it has a long history to be used in clinical treatment of spinal cord injury. Recent studies have shown that some single TCM and their extracts can effectively alleviate or improve secondary spinal cord injury, such as local vascular dysfunction, inflammation, oxidative stress, cell apoptosis, axonal demyelination, glial scar formation, and confirm the scientific nature of their treatment of spinal cord injury. This paper summarized the mechanism of single TCM and its extracts in promoting the repair

[收稿日期] 20190907(013)

[基金项目] 无锡市临床医学中心科研项目(LCZXJS003);无锡市卫健委科研项目(Q201945)

[第一作者] 张素,在读硕士,从事创伤与关节病研究,E-mail:1335818144@qq.com

[通信作者] *王建伟,博士,教授,博士生导师,从事中西医结合治疗骨关节病,E-mail:wangjianwei1963@126.com

of spinal cord injury, including improving spinal cord edema, ischemia and hypoxia by regulating the expression of aquaporin-4 (AQP-4), hypoxia-inducing factor (HIF)-1 α , and vascular endothelial growth factor (VEGF), inhibiting inflammation by regulating tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , inhibiting anti-oxygen free radical damage and lipid peroxidation. Chemicals, inhibit neuronal apoptosis, promote nerve cell repair and regeneration, inhibit the formation of glial scars and other aspects to alleviate pathological damage of spinal cord and promote the recovery of nerve function. It shows that traditional Chinese medicine has unique advantages such as multi-target, multi-channel and multi-level. It has broad research prospects for treating SCI and improving prognosis.

[Key words] spinal cord injury; traditional Chinese medicine; mechanism of action; research progress

脊髓损伤(SCI)是一种破坏性的中枢神经系统创伤,常导致损伤节段以下的运动、感觉、反射及括约肌功能障碍,是造成截瘫的主要原因。随着现代社会交通、工业的发展,其发病正呈增高趋势^[1]。但是,由于SCI病理机制的复杂性,现今仍缺乏较为理想的治疗药物。目前临床上治疗SCI的药物以甲基强的松龙(MP)应用最为广泛,MP起效迅速、疗效确切,而长期、大量地使用MP副作用较大,远期效果难以衡量。此外,神经营养因子、神经节苷脂、氧自由基清除剂和抗氧化剂等药物也常被用于SCI的治疗中,但这些药物作用较单一,效果亦不能令人满意。因此,寻找疗效显著、安全可靠的药物治疗SCI是当今基础和临床研究的热点之一。传统中药具有经济安全、副作用少等特性,被用以治疗SCI历史悠久。近期大量研究亦表明,传统中药如姜黄、丹参、大黄、淫羊藿等及其提取物在治疗局部血管功能紊乱、炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、轴突脱髓鞘、胶质瘢痕形成等SCI继发性病变及改善预后方面具有独特优势,并且很多研究从机制上肯定了其作用。本文综述了近5年来以单味中药及其提取物治疗SCI的相关研究,并将其作用机制部分总结归纳如下,以期对进一步的实验研究有所启示。

1 减轻脊髓水肿、缺血缺氧

SCI发生后,原发性损伤不但可以引起神经坏死和神经纤维断裂,同时还会引起一系列脊髓血管病变,致使脊髓出血水肿、脊髓内压不断增高,加剧脊髓内微循环障碍、神经元缺血、缺氧,甚至造成损伤局部液化坏死^[2]。因此,在急性损伤后及时地改善脊髓水肿及缺血缺氧状况,对保护残存的神经细胞、减轻继发性病理损害具有重要意义。

1.1 减轻脊髓水肿

1.1.1 血-脊髓屏障 血-脊髓屏障(BSCB)是血液和脊髓的神经组织之间隔着一层功能性解剖结构,

在生理状态下介导血管和神经组织之间氧气、营养物质与代谢废物交换,并保护中枢系统免受血液中有毒物质及免疫细胞的影响^[3]。SCI后,损坏的血管或炎症反应可破坏BSCB,导致脊髓出血、水肿和氧化应激等继发性损伤^[4],BSCB的修复可促进SCI后脊髓形态的重建和功能的恢复^[5]。苑文超等^[6]研究表明,大黄可有效降低大鼠SCI后BSCB的通透性,减轻脊髓水肿,对受损神经组织具有明显的保护作用。曾欢欢等^[7]实验发现,大黄素能够下调水通道蛋白-4(AQP-4)和基质金属蛋白酶(MMPs)-2表达,减轻炎症反应,保护BSCB,改善急性SCI后水肿状况。

1.1.2 AQP-4与脊髓水肿 AQP-4主要分布于星形胶质细胞的终足和血管内皮细胞,对维持机体的水平衡起着重要作用,是脊髓水肿形成的重要参与蛋白^[8]。研究发现SCI后AQP-4大量表达可导致急性脊髓水肿,而抑制AQP-4蛋白表达可减轻细胞中毒和脊髓水肿指数^[9]。朱双龙等^[10]以柴胡皂苷 α 治疗SCI模型大鼠,发现柴胡皂苷 α 对急性SCI后AQP-4表达具有明显抑制作用,并推测该机制可能与抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路有关。张晨等^[11]通过实验表明,藏花醛亦可通过诱导下调AQP-4表达继发性脊髓水肿程度,具有一定的神经保护作用。

1.2 改善脊髓缺血缺氧 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是维持机体细胞内氧稳态的最重要调控因子之一,只有在低氧条件下才能稳定表达,可以提升组织细胞对缺氧环境的耐受能力^[12];血管内皮生长因子(VEGF)是HIF-1 α 的重要靶基因,可在血管内皮细胞发生损伤时抑制其凋亡,并对其产生强烈的促增殖作用,从而促进新生血管形成,改善损伤局部缺血缺氧的状态,促进损伤的修复愈合^[13]。有研究认为HIF-1 α 与VEGF在SCI后神经功能恢复的过程

中亦发挥重要作用^[14]。刘杨等^[15]以SCI模型大鼠作为实验对象,证明丹参注射液可通过诱导上调HIF-1 α 和VEGF的表达改善脊髓损伤局部的缺血缺氧环境,并指出该机制可能与磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路相关。

2 调控炎症因子,抑制炎症反应

SCI过程中伴有炎症因子的生成和释放、炎性细胞在脊髓组织中的浸润聚集、微血管内皮功能障碍、黏附分子表达升高,这些因素会引发炎症的级联反应,进一步加重脊髓组织损伤^[16-17]。因此,调控炎症因子表达可以降低炎症反应,减轻局部的组织损伤,促进损伤脊髓功能的恢复。

2.1 致炎因子与抗炎因子 炎性因子主要由脊髓损伤局部缺血坏死的神经元、胶质细胞释放产生,目前研究较多的炎性因子包括有致炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1 β 及IL-10等。TNF- α 是一个关键的炎症因子,介导上游和下游多条炎症反应信号通路^[18]。SCI后,TNF- α 可促进微血管内皮细胞黏附分子的表达,诱导中性粒细胞和单核细胞趋化因子的产生,导致白细胞聚集、黏附,从毛细血管迁移到组织损伤区而加剧炎症反应,而保持一定浓度的TNF- α 可以刺激神经突触产物,诱导生长因子的分泌,帮助组织重构促进神经功能的恢复^[19]。IL-1 β 是一种具有免疫调节作用、尤其是调节急性期反应的细胞因子,可以和TNF- α 产生协同作用,增加炎症细胞的浸润,加重损伤区的炎症反应^[20]。IL-10是具有免疫调节功能的抗炎细胞因子,能够抑制TNF- α ,IL-1等致炎因子合成进而抑制炎症细胞激活以及向损伤区域迁移,还可以降低星形胶质细胞产生的细胞因子和小胶质细胞激活时向外递呈的抗原,能够降低SCI后炎症的严重程度,对SCI引起的继发性损伤具有潜在的治疗作用^[21]。

高枫等^[22]研究证实,姜黄素可通过下调Notch信号通路降低IL-6和TNF- α 表达,减轻炎症反应,从而对损伤神经组织起保护作用。孙建忠等^[23]报道指出,人参皂苷Rg₁能够下调IL-1 β 表达、上调IL-10表达,对抑制SCI后炎症反应具有一定治疗效果。熊殷等^[24]研究认为,山楂叶总黄酮能够显著降低SCI大鼠脊髓组织IL-1 β ,IL-10和TNF- α 水平,通过减轻炎症反应,减轻继发性损伤带来的炎症影响,促进SCI大鼠脊髓神经功能恢复。张晨等^[11]研究表明,藏花醛可以在SCI后显著诱导下调IL-1 β 和TNF- α 的表达而上调IL-10的表达,有助于保护受

损的脊髓神经。都芳涛等^[25]对90例SCI患者进行了随机对照试验,发现应用川芎嗪干预后,患者脑脊液中TNF- α 与IL-1 β 的表达降低,证明川芎嗪可改善SCI后的炎症反应。

2.2 NF- κ B与炎症反应 NF- κ B主要产生于神经系统内,是促炎症信号通路上的主要调控者,其激活可导致炎症反应扩大,加重组织细胞损伤^[26]。有研究指出^[27],SCI后产生的氧自由基等可激活神经细胞、微血管内皮细胞和胶质细胞中NF- κ B,NF- κ B活化后进入胞核与靶序列结合,诱导下游相关致炎因子如TNF- α ,IL-1 β ,IL-6等大量表达,引发损伤区的炎症反应,增加组织损害程度。因而在脊髓损伤的早期抑制NF- κ B的激活可减轻炎症反应,有利于损伤后神经的修复。郝琴等^[28]用姜黄素对SCI大鼠进行干预,发现姜黄素可以显著降低NF- κ B的活性,可以从抑制炎症反应方面发挥保护神经作用。曾欢欢等^[29]研究表明,大黄素亦可抑制NF- κ B的激活,从而减少TNF- α ,IL-1 β ,IL-6表达,减轻炎症反应,促进SCI后运动功能的恢复。

3 抗氧化自由基损伤及脂质过氧化

一般情况下,人体组织含有内少量活性氧自由基以行使免疫和信号转导等生理功能,但过多的活性氧自由基生成就会导致人体正常细胞和组织的损伤。SCI发生后,氧自由基大量产生,其引起的氧化应激是直接和随后导致细胞损伤的关键因素^[30]。脊髓组织中不饱和脂肪酸含量较高,对氧自由基引起的脂质过氧化反应尤为敏感,自由基对细胞膜双磷脂结构进行过氧化作用,生成多种脂质过氧化物,能够加剧细胞膜的损伤,并引起溶酶体及线粒体的破裂。丙二醛(MDA)是脂质过氧化反应的终产物,会引起核酸、蛋白质等生命大分子的交联聚合,具有细胞毒作用^[31-32]。超氧化物歧化酶(SOD)是超氧自由基的特异性清除酶,能明显减少自由基介导的脂质过氧化损伤,稳定溶酶体膜,从而对细胞起保护作用^[33]。因此,机体内MDA和SOD的表达可以准确反映氧自由基损伤及脂质过氧化情况。

程斌等^[34]研究认为,人参皂苷Rb₁干预可提升SCI大鼠脊髓组织中SOD及细胞色素C氧化酶(COX)活性、减少MDA生成,从而减轻脊髓缺血再灌注损伤后神经细胞线粒体损伤。孙建忠等^[23]报道指出,人参皂苷Rg₁能够下调MDA表达、上调SOD表达,有效抑制SCI后氧化应激。任宪盛等^[35]在以淫羊藿苷治疗SCI大鼠,发现淫羊藿苷可明显降低MDA含量并提高SOD活性,减轻脂质过氧化

损伤。濮琦琳等^[36]研究认为,川芎嗪注射液能提高脊髓组织中SOD活性且抑制MDA的生成,有明显的抗自由基损伤能力,对大鼠急性脊髓损伤早期具有保护作用。

4 抑制神经细胞凋亡,促进神经细胞修复再生

神经细胞的过度凋亡与氧化应激、炎症反应等多种继发性损伤有关,是SCI过程中重要的病理改变,而在之后的康复中,神经细胞的再生能力较弱,不利于脊髓功能的重建^[37]。因而抑制神经细胞凋亡、促进神经细胞修复再生是目前临床上治疗SCI,促进脊髓功能恢复的重要手段之一。

4.1 调控凋亡相关蛋白 组织细胞凋亡与半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族和B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族密切相关^[38]。Caspase-3为Caspase族的关键酶,在凋亡信号传导中常作为公共凋亡效应分子发挥最后的枢纽作用,被称为“死亡执行蛋白酶”^[39]。Bcl-2是主要的抗凋亡基因,可以抑制多种途径的凋亡,Bcl-2相关X蛋白(Bax)属于Bcl-2家族,是Bcl-2的拮抗基因,能够直接和线粒体膜结合,形成线粒体跨膜通道,促进细胞色素C释放,激活Caspase系统,进而促使细胞发生凋亡^[40]。

郝琴等^[28]研究发现,姜黄素可以显著降低Caspase-3及Bax的表达同时促进Bcl-2的表达,具有保护神经作用。ZHAO等^[41]以脊髓缺血再灌注损伤大鼠为实验对象,证明人参皂苷Rb₁可减少Caspase-3表达、降低Bax/Bcl-2比值,能够有效减少脊髓神经细胞凋亡。卢国良等^[42]经实验指出,人参皂苷Rg₁能促进细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2),p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),c-Jun氨基末端激酶(JNK),Janus蛋白酪氨酸激酶/转录活化因子(JAK/STAT)等信号通路的激活,调控Bax/Bcl-2比值,对脊髓压迫损伤模型大鼠病灶中促凋亡/抗凋亡的平衡具有调节作用。张晨等^[11]研究表明,藏花醛亦可有效调控Bax和Bcl-2的表达,抑制神经细胞凋亡。

4.2 促神经营养因子表达 神经营养因子(NTFs)是一类对神经细胞的发育、分化、存活、执行功能以及凋亡起重要作用的多肽类生长因子,可以在神经细胞损伤后发挥修复及抑制凋亡的作用,对于SCI后的神经组织修复过程具有重要影响^[43]。既往研究发现,多种中药单体及复方能够促进NTFs表达^[44-45],目前这一发现亦被运用于中药治疗SCI的相关实验中。

乔苏迟等^[46]研究认为,刺五加皂苷能够促进脊

髓组织中脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)表达,利于损伤神经细胞的修复,对大鼠急性损伤的脊髓具有保护作用。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)也是一类明确具有神经保护作用的NTFs,与其受体IGF-1R结合后可进一步启动胞内信号转导机制,从而抑制神经细胞凋亡、促进轴突的再生及生长^[47]。刘杨等^[48]通过实验证实,丹参注射液能够显著提升SCI大鼠脊髓组织内IGF-1及BDNF浓度,可以促进损伤局部的修复,并推测丹参注射液的有效成分丹酚酸B发挥了主要治疗作用。

4.3 修复轴突脱髓鞘病变 少突胶质细胞是中枢神经系统中髓鞘的主要组成部分,SCI发生早期,多种原因导致少突胶质细胞凋亡,引起轴突脱髓鞘改变,而髓鞘的缺失将会抑制神经冲动的传导,最终影响神经功能正常发挥^[49]。近期实验研究表明,中药干预对于SCI后脱髓鞘病变具有一定保护作用,有利于受损脊髓神经功能的恢复。蒋锦等^[50]报道指出姜黄素能够明显减轻鞘膜水肿,使大多数神经纤维的髓鞘趋于正常。郑利强等^[51]研究发现,黄芪多糖治疗亦可改善SCI后脱髓鞘状态,并促使病变后疏松的髓鞘排列更为紧凑。

4.4 诱导干细胞定向分化 神经干细胞(NSCs)是一种存在于神经系统中具有分化功能的细胞,能够被诱导分化成神经元,对损伤的脊髓神经组织具有一定的修复治疗作用^[52]。SCI发生后,促内源性NSCs增殖、分化为神经元是改善脊髓神经功能的重要环节,对治疗SCI具有重要意义^[53]。赵然等^[54]研究发现,中药丹参可以激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),诱导NSCs增殖、分化为神经元,mTOR被激活后,又可调节性地升高PI3K/Akt/mTOR等多条信号转导通路的活性,并进一步促进其下游的其他靶蛋白因子表达,从而有助于脊髓组织损伤的修复和功能的重建。孙建忠等^[55]将人参皂苷Rg₁与大鼠NSCs共培养,结果显示人参皂苷Rg₁能够显著增加NSCs的增殖率,同时促进移植神经干细胞内BDNF的表达而降低转化生长因子-β的表达,表明人参皂苷Rg₁对大鼠NSCs具有一定的促进增殖和保护作用。

4.5 促轴突生长及再生 SCI后神经功能恢复的基础是轴突通过发芽、生长、延伸等方式与靶细胞重建联系,实现神经再支配、功能再恢复的过程。而影响这一过程的因素不仅是神经细胞再生修复能力较弱,还与损伤区域出现大量炎症介质、过氧化物、钙离子及神经生长抑制因子有关^[56]。髓磷脂

相关抑制物 Nogo-A 被认为是最主要的髓磷脂相关轴突生长抑制蛋白,能够与受体结合启动信号级联反应,引起生长锥溃变,从而抑制轴突再生^[57-58]。李志君等^[59]报道指出,银杏叶提取物可以抑制急性 SCI 后 Nogo-A 蛋白表达,对 SCI 的早期修复具有促进作用。脊髓组织内突触分化诱导基因 1 (SynDIG1) 是近年来新发现的与突触相关的一种跨膜蛋白,其功能与调节 AMPA 受体及 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体有关,通过操控神经细胞中的 SynDIG1 表达水平,可以改变突触的数量和质量,能够在突触的重塑过程中发挥重要作用^[60]。孙丹华等^[61]研究发现虫草素可促使 SynDIG1 大量表达,从而调节神经突触分化、发育及兴奋性传递作用,显著改善损伤区域的微环境。

5 抑制胶质瘢痕形成

脊髓损伤后,脊髓内神经传导通路遭到破坏,损伤部位周围的星形胶质细胞反应性活化增生,同时内源性神经干细胞增殖分化成星形胶质细胞并迁移到损伤处,形成胶质瘢痕^[62]。胶质瘢痕不仅是限制神经元再生及轴突延伸的物理屏障,还能产生抑制因子影响神经元存活和轴突生长^[63]。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是星形胶质细胞的标志性蛋白,有研究表明,降低 GFAP 表达可抑制星形胶质细胞生长与胶质瘢痕形成,从而促进神经功能恢复^[64-66]。曹文鹏等^[67]研究发现姜黄素可明显降低 SCI 模型大鼠脊髓组织内 GFAP 表达,表明姜黄素可抑制抑制星形胶质细胞的过度活化。于宝龙等^[68]对丹参酮 II_A 抑制星形胶质细胞增殖的相关机制进行研究,指出 MAPK 信号通路的 JNK 通路是丹参酮 II_A 实现对星形胶质细胞增殖调控的依赖性途径。肖雪飞等^[69]通过实验证明,天麻素可以显著降低 GFAP 表达、维持脊髓形态、减少 Nissl 小体崩解,提示天麻素可以在 SCI 后抑制星形胶质细胞活化、减轻脊髓结构损伤及神经元破坏。

6 总结与讨论

现代中医学者认为^[70],SCI 后一系列病理改变多由督脉受损,瘀血留著,枢机统率失职,三阳经气血逆乱所致,而“血瘀”贯穿于 SCI 的全过程,为其基本病机。故中医治疗 SCI 多以活血化瘀为大法,另据其病症差异,辅以行气、养血、补肾等综合治疗。在目前应用单味中药及其提取物治疗 SCI 的相关研究中,以活血化瘀类药物为实验主体的研究亦占据主导地位,这一定程度上印证了中医治疗 SCI 重视以“血瘀”为病机的观点。与此同时,具有活血化瘀

作用而尚未经研究的中药还有很多,说明利用中药治疗 SCI 还有极大的探索空间。

SCI 发生后,除创伤造成的直接损伤外,损伤部位级联放大式的继发性病理改变亦是导致 SCI 难以治愈的重要原因。上述研究证明了单味中药及其提取物能够通过减轻脊髓水肿及缺血缺氧、抑制炎症反应、抗氧自由基损伤及脂质过氧化、抑制神经细胞凋亡、促进神经细胞修复再生、抑制胶质瘢痕形成等多种方式有效干预 SCI 继发性病变,达到减轻脊髓组织病理损害、促进神经功能恢复的目的,取得了较大的成就。单味中药及其提取物相较于中药复方,优点是显效主体明确,更具有研究潜力;而中药与化学药物相比,则又具有多靶点、多途径、多层次等明显治疗优势,在发挥作用上整体性更佳,其用以治疗 SCI,促进脊髓功能恢复、改善预后的前景十分广阔。

目前以单味中药及其提取物治疗 SCI 的研究还存在诸多不足:①探讨药物作用机制的研究以单一通路/靶点为主,对通路/靶点之间的主次关系、相互影响认识不够立体;②对于药物在宏观上对机体作用情况、体内代谢途径及周期等研究较少;③基础实验占据主导,缺乏一定数量的临床研究支持,实验结论说服力小。因此,应联合现代生物学技术,进一步厘清各通路/靶点相互关联,构建完整调控网络,增加药物代谢动力学研究,分析药物构效关系,寻找生物利用率更高的衍生物或代谢物,依照循证医学要求,开展更多的临床随机对照研究,将实验对象由动物模型转向人体,都可作为今后的研究发展方向之一。

【参考文献】

- [1] 陈星月,陈栋,陈春慧,等. 中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(2):143-150.
- [2] BORGENS R B, LIU-SNYDER P. Understanding secondary injury [J]. Q Rev Biol, 2012, 87 (2) : 89-127.
- [3] 许兵,张俞,杜久林. 血脑屏障的研究进展[J]. 生理学报,2016,68(3):306-322.
- [4] OUDEGA M. Molecular and cellular mechanisms underlying the role of blood vessels in spinal cord injury and repair [J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(1) : 269-288.
- [5] HAGGERTY A E, MALDONADO-LASUNCIÓN I, OUDEGA M. Biomaterials for revascularization and

- immunomodulation after spinal cord injury [J]. *Biomed Mater*, 2018, 25, 13(4):044105.
- [6] 苑文超,张华,黄桂成,等. 大黄对大鼠脊髓损伤后血-脊髓屏障的保护作用[J]. *广东医学*, 2017, 38(10):1481-1484.
- [7] 曾欢欢,黄英如,李子健,等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后继发脊髓水肿的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(4):378-384.
- [8] OKLINSKI M K, SKOWRONSKI M, SKOWRONSKA A T, et al. Aquaporins in the spinal cord[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):E2050.
- [9] LIU X, WANG Y, YANG J, et al. Anti-edema effect of melatonin on spinal cord injury in rats [J]. *Biomed Pap*, 2015, 159(2):220-226.
- [10] 朱双龙,段会全,刘英富,等. 柴胡皂苷 a 对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用与机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(7):825-829.
- [11] 张晨,吕雷锋,李苗,等. 藏红花通过抗凋亡、抗炎和抗水肿机制发挥对大鼠脊髓损伤模型的神经保护作用[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2017, 38(2):280-289.
- [12] 廖红兴,张志辉,刘展亮,等. 低氧诱导因子 1 α 与骨形态发生蛋白 6 协同过表达骨髓间充质干细胞在低氧环境下的成骨和成血管效应[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17):2644-2650.
- [13] LONG H Q, LI G S, CHENG X, et al. Role of hypoxia-induced VEGF in blood-spinal cord barrier disruption in chronic spinal cord injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18(5):293-295.
- [14] CHEN H, LI J, LIANG S, et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor signaling pathway on spinal cord injury in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3):861-866.
- [15] 刘杨,高玉亭,苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后低氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(8):110-115.
- [16] WANG H, LIU C, MEI X, et al. Berberine attenuated pro-inflammatory factors and protect against neuronal damage via triggering oligodendrocyte autophagy in spinal cord injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58):98312-98321.
- [17] MUKHAMEDSHINA Y O, AKHMETZYANOVA E R, MARTYNOVA E V, et al. Systemic and local cytokine profile following spinal cord injury in rats: a multiplex analysis[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:581.
- [18] ZHANG X, SHI L L, GAO X, et al. Lentivirus-mediated inhibition of tumour necrosis factor- α improves motor function associated with PRDX6 in spinal cord contusion rats[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8486.
- [19] 赵梦滢,朱钰文,黄立丹,等. 肿瘤坏死因子- α 与脊髓损伤的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(2):155-156, 176.
- [20] TEH D B L, PRASAD A, JIANG W, et al. Transcriptome analysis reveals neuroprotective aspects of human reactive astrocytes induced by interleukin 1 β [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13988.
- [21] ZHANG H, WU F, KONG X, et al. Nerve growth factor improves functional recovery by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury [J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):130.
- [22] 高枫,赵琳,杨彦玲. 姜黄素通过 Notch 信号通路对 H₂O₂ 诱导的脊髓星形胶质细胞损伤的影响研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(2):165-169.
- [23] 孙建忠,马台,丁任,等. 人参皂苷 Rg₁ 对脊髓损伤 SD 大鼠血清 MDA、SOD、IL-1 β 及 IL-10 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(1)27-29, 33.
- [24] 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.
- [25] 都芳涛,方继峰,李兴晶,等. 川芎嗪通过抗氧化及抗炎作用改善脊髓损伤[J]. *中医药学报*, 2018, 46(6):95-98.
- [26] PEDRUZZI L M, STOCKLER-PINTO B M, LEITE M, et al. Nrf2-keap1 system versus NF- κ B: the good and the evil in chronic kidney disease[J]. *Biochimie*, 2012, 94(12):2461-2466.
- [27] 王涛丽,顾兵,李华南,等. 急性脊髓损伤后的炎症反应及其抗炎治疗[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(4):452-457.
- [28] 郝琴,王会伟,俞茜,等. 姜黄素对大鼠脊髓损伤后后肢功能恢复的作用机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(5):441-444.
- [29] 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.
- [30] 宋岳,孙永明,周越. 脊髓缺血再灌注损伤的发生机制及其防治[J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(5):449-454.
- [31] ZADEH-ARDABILI P M, RAD S K, RAD S K, et al. Palm vitamin E reduces locomotor dysfunction and morphological changes induced by spinal cord injury and protects against oxidative damage [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14365.
- [32] WANG X, WU X, LIU Q, et al. Ketogenic metabolism inhibits histone deacetylase (HDAC) and reduces

- oxidative stress after spinal cord injury in rats [J]. *Neuroscience*, 2017, 366:36-43.
- [33] 张月娥,许灿,蔺静,等. 脊髓继发性损伤大鼠脊髓组织中丙烯醛表达、SOD活性及MDA含量变化[J]. *山东医药*, 2015, 55(39):28-29.
- [34] 程斌,杨峰,李锋涛,等. 人参皂苷Rb₁通过减轻线粒体损伤对大鼠脊髓缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(6):629-633.
- [35] 任宪盛,丁巍,杨小玉. 淫羊藿苷可减轻大鼠脊髓损伤后的脂质过氧化[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(6):711-715.
- [36] 濮琦琳,于雪峰,朱燕川,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.
- [37] NEWCOMBE R E, FINNIE J W, LEONARD A V, et al. Apoptosis in human compressive myelopathy due to metastatic neoplasia [J]. *Spine*, 2015, 40(8):450-457.
- [38] REN J X, LIU S, SUN Y, et al. The effect of new tumor statin on the inhibition of C6 glioma cells [J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(19):4705-4706.
- [39] 宋影,李三强,李明,等. Bax和Caspase-3在小鼠急性酒精性肝损伤过程中的表达变化[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15):1600-1602.
- [40] SUI T, GE D W, YANG L, et al. Mitomycin C induces apoptosis in human epidural scar fibroblasts after surgical decompression for spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(4):644-653.
- [41] ZHAO D X, ZHANG M L, YUAN H P, et al. Ginsenoside Rb₁ protects against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats by down regulating the Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 and p-Ask-1 levels [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(3):229-235.
- [42] 卢国良,潘耀成,曾志超. 人参皂苷Rg₁对脊髓压迫损伤模型大鼠病灶中促凋亡/抗凋亡平衡的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(13):1740-1743.
- [43] ZHANG N, KANG T, XIA Y, et al. Effects of salvianolic acid B on survival, self-renewal and neuronal differentiation of bone marrow derived neural stem cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 697(1/2/3):32-39.
- [44] 邓朔,宓为峰,徐意,等. 巴戟天寡糖对抑郁症患者血浆BDNF, GDNF, VEGF和IGF-1水平的影响[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(20):2454-2458.
- [45] 江颖,王凯华,方兴,等. 中药通窍活血汤对脑缺血再灌注大鼠神经营养因子及氧自由基的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(7):3085-3093.
- [46] 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.
- [47] MOGHADDAM A, SPERL A, HELLER R, et al. Elevated serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with neurological remission after traumatic spinal cord injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0159764.
- [48] 刘杨,高玉亭,苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后脑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.
- [49] 苟杨,刘丹彦,刘金凤,等. 骨髓间充质干细胞移植对急性脊髓损伤脱髓鞘病变的保护作用[J]. *生物工程学报*, 2018, 34(5):761-776.
- [50] 蒋锦,孙善全. 姜黄素对脊髓压迫性损伤脱髓鞘病变的保护作用[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2014, 32(4):437-441.
- [51] 郑利强,伍亚民,石永江,等. 黄芪多糖对大鼠脊髓损伤后运动功能和脊髓病理的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(11):1269-1275.
- [52] 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.
- [53] WANG D, ZHANG J. Effects of hypothermia combined with neural stem cell transplantation on recovery of neurological function in rats with spinal cord injury [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3):1759-1767.
- [54] 赵然,宋春阳,王会新,等. 丹参与脊髓损伤后神经自我修复机制的实验研究[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(9):1280-1282.
- [55] 孙建忠,刘欣伟,管华鹏,等. 人参皂苷Rg₁与神经干细胞共培养的促增殖和保护作用[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(10):1580-1584.
- [56] 邓斌,李俊钢,张颖,等. 轴突生长抑制因子NogoA及其抗体在脊髓损伤修复中的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(5):531-534.
- [57] BROGGINI T, NITSCH R, SAVASKAN N E. Plasticity-related gene 5 (PRG5) induces filopodia and neurite growth and impedes lysophosphatidic acid and Nogo-A mediated axonal retraction [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(4):521-537.
- [58] 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.
- [59] 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.

- [60] 徐纪伟,孙丹华,陈旭东,等. 大鼠脊髓半切损伤后 SynDIG1 对神经的修复作用[J]. 免疫学杂志,2016,32(1):44-48.
- [61] 孙丹华,陈旭东,徐纪伟. 脊髓损伤后虫草素增强突触分化诱导基因 1 的表达[J]. 解剖学杂志,2018,41(3):293-296,302.
- [62] SILVA N A, SOUSA N, REIS R L, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury[J]. Prog Neurobiol. 2014,114(3):25-57.
- [63] VOGELAAR C F. Extrinsic and intrinsic mechanisms of axon regeneration: the need for spinal cord injury treatment strategies to address bothV[J]. Neural Regen Res,2016,11(4):572-574.
- [64] YANG Z, WANG K K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker [J]. Trends Neurosci, 2015, 38 (6) : 364-374.
- [65] WANG L, LI P. Expressions of nestin and glial fibrillary acidic pro-te in rat retina after optic nerve transection [J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(10) : 1510-1515.
- [66] SINGH K, TRIVEDI R, DEVI M M, et al. Longitudinal changes in the DTI measures, anti-GFAP expression and levels of serum inflammatory cytokines following mild traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2016,275(3):427-435.
- [67] 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.
- [68] 于宝龙,李瑞峰,李文选. 丹参酮 II_A对大鼠脊髓损伤后星形胶质细胞增殖的 MAPK 通路的影响[J]. 中国生物制品学杂志,2019,32(5):535-537.
- [69] 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.
- [70] 高玉亭,刘杨,赵雨薇,脊髓损伤中医基本病机探讨 [J]. 中医研究,2016,29(12):4-6.

[责任编辑 孙丛丛]