

中医药干预基质金属蛋白酶表达治疗椎间盘退变研究进展

赵继荣¹, 杨正汉^{1*}, 马俊飞¹, 陈倩文¹, 张天龙², 蒋鹏¹, 赵宁²

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 椎间盘退变是导致发生慢性腰痛常见原因之一,作为脊柱疾患的常见病,其临床症状主要以腰背部疼痛及功能受限为主,严重影响着人类的身心与健康。因其发病机制复杂,目前尚未充分阐明,对于椎间盘退变的治疗一直是科学工作者及临床工作者关注的焦点。目前关于椎间盘退变的治疗方式主要包括非手术疗法及手术疗法,这些治疗方式可在一定程度上减轻患者的临床症状,但易诱发新的并发症,难以将椎间盘恢复至正常生理功能。近年来,随着基质金属蛋白酶在椎间盘退变组织中的研究不断深入,发现基质金属蛋白酶可作为椎间盘分子治疗靶标,通过降解椎间盘细胞外基质的含量及成分,调节其在椎间盘组织中的表达水平,以此来达到减缓椎间盘退变的进程甚至逆转椎间盘退变的发生。此治疗方式有望延缓因细胞外基质成分或含量改变而造成的椎间盘退变发生。近年来随着网络药理学及生物信息学研究的不断发展,大量研究者对中医药治疗椎间盘退变进行探究,发现中医药可通过抑制基质金属蛋白酶的表达,以此来减少细胞外基质的降解,从而减轻椎间盘退变的症状及减缓椎间盘退变发病进程。笔者就中医药干预基质金属蛋白酶表达治疗椎间盘退变的研究进展作一综述,期为中医药应用于防治椎间盘退变提供参考和依据。

[关键词] 中医药; 基质金属蛋白酶; 椎间盘退变; 细胞外基质

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R33;R681.5+3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0272-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230595

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220812.0944.002.html>

[网络出版日期] 2022-08-12 14:50:03

Traditional Chinese Medicine Intervention in Intervertebral Disc Degeneration by Regulating Matrix Metalloproteinase Expression: A Review

ZHAO Jirong¹, YANG Zhenghan^{1*}, MA Junfei¹, CHEN Qianwen¹,
ZHANG Tianlong², JIANG peng¹, ZHAO Ning¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Intervertebral disc degeneration is one of the common causes of chronic low back pain. As a common spinal disease, its clinical symptoms are mainly low back pain and limited function, which seriously affects physical and psychological health. Because of its complex and unclear pathogenesis, the treatment of intervertebral disc degeneration has been the focus of scientific researchers and clinical workers. At present, the treatment of intervertebral disc degeneration mainly includes non-surgical therapy and surgical therapy, which can alleviate the clinical symptoms of patients to a certain extent, but easily induce new complications, and it is difficult to restore the normal physiological function of the intervertebral disc. In recent years, along with the advanced research on matrix metalloproteinases (MMPs) in the tissues of intervertebral disc degeneration, it has

[收稿日期] 2022-05-09

[基金项目] 甘肃省重大项目(21ZD4FA009);国家中医药管理局项目(GZY-FJS-2020-213);国家自然科学基金项目(81760877);兰州市创新人才项目(2018-RC-99);甘肃省科技厅重点研发计划社会发展类项目(20YF3FA016)

[第一作者] 赵继荣, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治脊柱退行性疾患的临床与基础研究, E-mail: 2747877169@qq.com

[通信作者] * 杨正汉, 在读硕士, 从事中医药防治脊柱疾患研究, E-mail: 947029561@qq.com

been found that MMPs can be used as molecular therapeutic targets. The expression of MMPs in the intervertebral disc tissues can be regulated by reducing the content and composition of the extracellular matrix of the intervertebral disc, so as to slow down intervertebral disc degeneration and even reverse the occurrence of intervertebral disc degeneration. This treatment is expected to delay intervertebral disc degeneration caused by changes in extracellular matrix composition or content. In recent years, with the continuous development of network pharmacology and bioinformatics research, a large number of researchers have explored the treatment of intervertebral disc degeneration by traditional Chinese medicine (TCM) and found that TCM can reduce the degradation of extracellular matrix by inhibiting the expression of MMPs, thus alleviating the symptoms of intervertebral disc degeneration and slowing down the progression of intervertebral disc degeneration. This paper reviewed the research progress of TCM intervention in MMP expression in the treatment of intervertebral disc degeneration, aiming at providing references for the application of TCM in the prevention and treatment of intervertebral disc degeneration.

[Keywords] traditional Chinese medicine; matrix metalloproteinase; intervertebral disc degeneration; extracellular matrix

腰痛作为临床常见症状,在全球慢性疾病致残率中居于第2位,据相关数据显示约有5.4亿人正遭受腰痛疾病的困扰^[1]。其终生患病率为60%~70%,不仅给患者带来极大痛楚,而且也造成社会经济负担加重及资源的浪费^[2]。其中椎间盘退变(IVDD)被认为是造成腰痛最主要原因之一^[3]。近年来研究发现IVDD的发展变化与椎间盘细胞外基质(ECM)的组成和含量的改变密切相关。其中ECM成分中的基质金属蛋白酶(MMPs)随着IVDD程度的不断增加,在ECM中的表达存在着较大的差异^[3]。同时相关研究显示MMPs的表达及活性增加,直接或间接参与IVDD过程^[4]。最新的研究证实,MMPs作为一类蛋白水解酶,可通过降解椎间盘的ECM含量及成分加速IVDD的进展^[5]。目前关于IVDD的治疗主要包括保守疗法、药物治疗及手术干预,但这些治疗方式难以恢复至正常椎间盘生理功能。因此,MMPs作为分子治疗靶标,可调节其表达水平,有望延缓因ECM成分改变造成的IVDD发展。近年来随着网络药理学及生物信息学的不断研究深入,大量研究者对中医药治疗IVDD进行探究,发现中医药能够干预MMPs表达,从而抑制ECM的降解,达到减缓IVDD的目的,本文通过对近年来中医药干预MMPs表达治疗IVDD的研究进展进行综述,以期对IVDD的治疗提供可行性依据。

1 ECM紊乱是IVDD的重要因素

ECM由蛋白多糖,胶原蛋白(Collagen)及弹性蛋白等不溶性结构成分构成,同时也包括相关的蛋白酶及细胞因子。胶原蛋白是椎间盘最主要的组成成分,与椎间盘相关的胶原种类有间质胶

原I、II、III,微量胶原VI、IX、XI等^[6]。其中椎间盘髓核中以II型胶原为主,可以使得髓核具有弹性记忆的功能,在缓解椎间盘压力负荷方面具有重要作用^[7]。纤维环主要含有I型胶原、II型胶原及含量较少的VI型、IX型、XI型胶原。正常椎间盘胶原分布,从内向外逐渐由II型胶原向I型胶原转变,但在退变的椎间盘中,原本在纤维环占据主导的I型胶原在髓核中表达增加^[8]。说明了由于胶原的变换导致椎间盘变硬,传导压力负荷作用降低,导致IVDD的发生。同时ECM的蛋白多糖成分聚集状蛋白含量的下降,可导致髓核细胞ECM的渗透压下降,最终结局会导致髓核含水量的下降,这是引起IVDD并导致椎间盘结构及生物力学改变的主要因素^[9]。除此之外弹性蛋白的作用更不能小觑,作为维持椎间盘形态、弹性及韧性的生化成分,在吸收外力震荡中发挥重要作用。当IVDD发生时,由弹性蛋白构成的原纤维会出现部分断裂,弹性蛋白分布密度明显下降,纤维出现磨损,甚至完全断裂^[10]。这就进一步影响椎间盘所受机械力的压力负荷,在长期外力冲击下,IVDD的概率就会增加。因此,ECM的成分及含量的改变,加速了ECM的降解,改变了椎间盘内部的微环境,加剧椎间盘内部成分的破坏,进而导致IVDD的发生。

2 椎间盘与MMPs

2.1 MMPs MMPs是参与全身各种组织的ECM降解的蛋白酶家族,截至目前共发现MMPs 24种^[11]。作为ECM最重要的一类,几乎可以分解所有的ECM的成分,是调节ECM的关键部分,其主要以无活性酶原形式而存在,其参与ECM的代谢过

程主要是通过激活 MMPs 发生级联放大反应。相关研究表明炎症因子、细胞因子、肿瘤坏死因子等变化,可以进而影响 MMPs 的分泌与激活^[12]。ECM 的降解不仅参与椎间盘细胞的修复及组织的重塑,而且还可以促进血管的生成。当 MMPs 的表达升高时,就会导致 ECM 的异常降解,这都是基于椎间盘的主要结构和组成均为 MMPs 的作用底物,可见随着 MMPs 活性不断升高,会加剧椎间盘退变^[13]。

2.2 MMPs 与 IVDD MMPs 表达的稳态主要基于直接抑制 MMPs 活化和增加 MMPs 组织抑制因子(TIMPs)通过与 MMPs 形成稳定复合体这两种方式。MMPs 内部平衡的丧失可导致椎间盘原有功能的丧失,最终导致腰背部疼痛^[14]。国外研究学者发现,髓核细胞和纤维环上观察到 MMPs 在内、外环异常表达,但在正常的组织上不表达,在退变椎间盘髓核细胞中 MMPs 的表达要高于正常的椎间盘^[15]。此证据进一步证实了 MMPs 与 IVDD 的相关性。目前关于 MMPs 与 IVDD 之间关系的研究主要集中在 MMP-1、MMP-3、MMP-19 及 MMP-13。临床报道了关于应用 MMPs 治疗 IVDD 的案例,主要是通过降低 MMPs 表达来抑制 ECM 的降解,从而达到改善和治疗 IVDD 的目的。

MMP-1 属于胶原酶范畴,可促进椎间盘 I、II 型胶原的变形,介导椎间盘组织的破坏,正常生理状况下,椎间盘中的 MMP-1 的表达较低,但在免疫性及自身缺陷性疾病中会上调^[16]。马振等^[17]研究探讨 MMP-1 在 IVDD 中的作用,认为髓核细胞 MMP-1 高表达,加速 ECM 的代谢及 II 型胶原降解,改变了椎间盘胶原结构,降低椎间盘弹性,最终导致 IVDD。研究发现,患有脊柱退行性疾病的患者行椎间盘摘除手术后,相应椎间盘内组分检测显示 MMP-1 的表达一定程度升高,进一步支持 MMP-1 参与 ECM 降解过程,从而导致 IVDD 的发生^[18]。

MMP-3 也称间质溶解素,可降解 ECM 中的蛋白聚糖、纤维蛋白、弹性蛋白及胶原蛋白 II、IX^[19]。叶雨辰等^[20]研究发现髓核细胞中上升的 MMP-3 是降解髓核 ECM 中的重要结构成分,促使椎间盘使其失去原有的弹性及韧性,最终导致 IVDD 的发生。同时 MMP-3 的表达也受基因表达的调控,个体中调控 MMP-3 表达的相关位点转录活性较高,MMP-3 的表达在轻微炎症刺激下上调,导致椎间盘 ECM 的降解进而加速 IVDD。相关研究证明 MMP-3 在对于椎间盘基质溶解的同时可激活不同种类的 MMPs 从而能加速 ECM 的降解。TIMP-1 作为 MMP-3 组

织特异性抑制剂,与 MMP-3 表达保持着相对的动力平衡,当腰椎间盘突出发生退变后,MMP-3 活性异常增高,TIMP-1 的表达也成反馈性增加,抑制 MMP-3 对椎间盘 ECM 的降解,从而延缓 IVDD^[20]。进一步说明了 MMP-3 在 IVDD 中介导基质降解及破坏椎间盘组织的作用。

MMP-9 属于明胶酶,主要来源于软骨细胞、单核巨噬细胞、T 细胞等。其具有直接降解胶原和蛋白多糖的作用,从而使多糖聚合体解聚。同时也作为生理和病理状态下 ECM 代谢的关键酶^[21]。因此过度的 MMP-9 表达使蛋白多糖、胶原等分解程度增加,从而导致椎间盘 ECM 的代谢失衡,进而导致 IVDD 的发生。MMP-9 作为 IVDD 发生的最终执行者之一^[22],在分解胶原纤维发挥破坏纤维结构过程中具有重要意义。卢家灵^[23]研究发现正常髓核内 MMP-9 表达处于正常水平,但在退变的椎间盘中 MMP-9 RNA 的表达呈成倍升高趋势,说明了在退变椎间盘髓核组织中 MMP-9 的代谢活跃,也进一步证实了 MMP-9 与 IVDD 的关系密切。MMP-9 在椎间盘 ECM 中的过度表达,会逐渐导致 IVDD 进程的加快,因此抑制 MMP-9 在髓核组织中的过度表达,在治疗 IVDD 过程中必不可少。

MMP-13 是胶原酶亚家族中的一种,又名胶原酶-3,是降解 II 型胶原的关键酶类之一,能减少蛋白多糖的分解^[24]。同时 MMP-13 对胶原分子具有较强的特异性,可分裂三维螺旋结构,是现临床对软骨研究中较多的胶原酶。研究发现,退变椎间盘损伤的原因与胶原抗体对软骨细胞、硫酸多糖、胶原等合成具有阻碍作用有关^[25]。而 MMP-13 作用底物主要表达于滑液及软骨中,可使 II 型胶原变性裂解,故相关学者认为 MMP-13 表达增高是 IVDD 损伤并形成恶性循环的原因之一^[26]。近期研究结果表明,MMP-13 在降解胶原的同时,也能降解蛋白聚糖分子,从而起到破坏 ECM 的双重作用^[27]。骆阳等^[28]研究发现可以分解 II 型胶原的三维螺旋结构,而且 MMP-13 还可以降解蛋白多糖,从而在椎间盘 ECM 降解中发挥双重作用,也意味着此作用在治疗 IVDD 中具有较好前景。进一步验证 MMP-13 的过度表达,会使椎间盘髓核 ECM 发生代谢失衡,最终导致 IVDD 的发生。

3 中医药干预 MMPs 表达治疗 IVDD

3.1 中药单体及其活性成分 中药单体随着网络药理学及分子生物信息学的不断发展,其应用治疗 IVDD 机制也日益清晰。郭丹青^[29]将三七总皂苷提

取液注射到3月龄SD雄性大鼠尾椎间盘穿刺IDD模型,观察经聚合酶链式反应(PCR)、免疫荧光检测三七总皂苷干预后MMP-13的表达水平,结果显示实验组中的MMP-13显著降低,表明三七可能通过对MMP-13的表达,抑制ECM的降解,达到保护椎间盘或缓解IVDD的目的。陈敏等^[30]以50只SD大鼠为研究对象,应用骨碎补总黄酮灌胃1个月,发现实验组骨碎补总黄酮抑制MMP-3表达明显低于模型组,其机制为抑制退变椎间盘中核转录因子(NF- κ B)信号通路激活及抑制MMP-3表达,保护椎间盘软骨细胞,延缓IVDD。芹菜具有益气养脉的功效,作为治疗IVDD食补与药补的最佳选择,柳根哲等^[31]在静水压加载系统下使用芹菜素和一氧化氮供体对髓核细胞进行干预,发现芹菜素可恢复MMP-3表达的动态平衡,以此来稳定ECM分解合成的平衡,防止IVDD的发生。QIN等^[32]研究发现丹参能够下调白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和MMP-3的表达,以此来抑制椎间盘大鼠椎间盘炎症反应,减缓IVDD的发生。谢炜等^[33]研究发现葛根素可调控IVDD中MMP-3和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)含量,结果显示葛根素能够有效降低MMP-3含量水平,提高TGF- β_1 含量以此来减缓IVDD速度,其发生机制主要是通过对MMP-3、TGF- β_1 含量的影响,从而调控椎间盘ECM的合成降解平衡。陈德胜等^[34]研究白藜芦醇对大鼠IVDD病理组织学改变及MMP-9表达的影响,实验结果展示椎间盘细胞组织脊索细胞及软骨样细胞减少,但比IVDD组退变程度轻,进一步说明了白藜芦醇具有减轻实验性腰椎间盘组织退变的作用,其发生机制可能为抑制MMP-9的表达。李文超等^[35]研究发现,鹿茸多肽能够上调II型胶原蛋白(Collagen II)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)基因的表达,下调MMP-13表达,从而抑制椎间盘软骨终板细胞的凋亡,促进椎间盘软骨的增殖,其治疗机制可能通过调控MMPs表达,达到对退变的椎间盘终板软骨细胞的保护作用。贺宪等^[36]研究淫羊藿苷对退变家兔腰椎间盘中MMP-13、TIMP-1的影响,连续灌胃8周后检测MMP-13、TIMP-1水平,结果展示MMP-13下调,TIMP-1上升,IVDD明显改善,其机制通过下调MMP-13表达,上调TIMP-1表达,起到防治腰IVDD的作用。梁智豪等^[37]研究发现人参皂苷Re可通过抑制NF- κ B通路降低MMP-3及相关炎症因子的表达,维持椎间隙高度,有效减轻大鼠IVDD程度。王杰栋^[38]研究发现薯蓣皂苷可阻断

MMP-3、MMP-13等MMPs的表达,保护髓核细胞免于氧化应激损伤减缓椎间盘的退变。FANG等^[39]研究发现汉黄芩素可抑制IL-1 β 诱导的炎症介质[诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素-6(IL-6)和环氧合酶2(COX2)]和基质降解蛋白酶(MMP-1、MMP-3、MMP-13)表达,有效缓解椎间盘ECM的降解,减缓IVDD的发生。NGUYEN等^[40]发现白藜芦醇椎间盘软骨组织具有保护作用,用呼吸道合胞病毒(RSV)孵育牛椎间盘细胞发现其能有效抑制IL-1 β 诱导的MMP-13表达,使椎间盘组织中蛋白聚糖含量增加,减少ECM的降解。SU等^[41]研究发现刺五加有效成分异嗪皮啶能够抑制IL-1 β 对MMPs(MMP-3和MMP-13)的诱导作用,减缓ECM的降解速度,能够有效缓解IVDD。金舒文等^[42]研究黄芩素对压力诱导的人髓核ECM的影响,研究发现黄芩素可降低MMP-3、MMP-13 mRNA及蛋白表达,减轻髓核ECM的降解,延缓IVDD的进程。万俊锋等^[43]发现姜黄素可显著提高髓核细胞中聚集蛋白聚糖(Aggrecan)和Collagen II的表达水平,同时也降低了MMP-3和MMP-13的表达水平,促进细胞自身的自噬水平,减缓椎间盘的退变。同时陈荣国等^[44]发现雷公藤红素能够抑制椎间盘软骨终板退变进程,其发生机制在于抑制MMP-1、MMP-3的表达,从而减缓IVDD进程。杨彬等^[45]将黄芪多糖放入到纤维环组织细胞进行原代细胞培养,实验发现实验组椎间盘纤维细胞胶原黏附作用增强IVDD的程度减轻,其机制在于黄芪多糖能够抑制椎间盘纤维环组织中MMP-9表达,调节ECM中MMPs与TIMPs的动态平衡,从而抑制MMPs对椎间盘基质中胶原的降解,达到治疗IVDD的目的。中药单体数量庞大在治疗IVDD中具有显著的治疗优势,但大多数研究对象多以动物实验为主,缺乏相应临床数据的支持,同时对中药单体的机制研究仍旧是目前研究的重点。因此在今后应用中中药治疗IVDD过程中,应当加强大数据、大样本及临床数据的支持,增加其治疗的可靠性及科学性。中药单体干预MMPs表达治疗IVDD的作用机制见表1。

3.2 中药复方 中药复方即联合各药物功效,能够放大其治疗作用,对于IVDD的治疗具有出色的治疗优势。孙凯等^[46]将壮腰通络方灌胃给IVDD大鼠模型中,采用免疫组化检测大鼠椎间盘组织MMP-13的表达,发现模型组MMP-13的表达较空白组的表达水平明显降低,结果证实壮腰通络方可有效延缓大鼠IVDD,其作用可能机制与上调

表1 中药单体干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制

Table 1 Mechanism of intervention of traditional Chinese medicine (TCM) monomer on MMPs expression in IVDD

药物	有效成分	作用机制	参考文献
三七	总皂苷	降低 MMP-13 的表达,抑制 ECM 的降解	[29]
骨碎补	总黄酮	抑制 NF- κ B 信号通路激活及 MMP-3 表达	[30]
芹菜	芹菜素	恢复 MMP-3 表达动态平衡,稳定 ECM 分解合成	[31]
丹参	提取物	下调 IL-1 β 和 TNF- α , MMP-3 的表达	[32]
葛根	葛根素	降低 MMP-3 含量水平,提高 TGF- β_1 含量	[33]
白藜芦	白藜芦醇	上调 Collagen II、Bcl-2 基因的表达,下调 MMP-13 表达	[34]
鹿茸	鹿茸多肽	上调 Collagen II、Bcl-2,下调 MMP-13 表达	[35]
淫羊藿	淫羊藿苷	下调 MMP-13 表达,上调 TIMP-1 表达	[36]
人参	人参皂苷	抑制 NF- κ B 通路降低 MMP-3 及相关炎症因子的表达	[37]
薯蓣	薯蓣皂苷	阻断 MMP-3、MMP-13 等 MMPs 的表达	[38]
黄芩	黄芩素	抑制 IL-1 β 诱导的炎症介质和 MMP-1、MMP-3、MMP-13 表达	[39]
白藜芦	白藜芦醇	抑制 IL-1 β 诱导的 MMP-13 表达	[40]
刺五加	异嗪皮啶	抑制 IL-1 β 对 MMP-3 和 MMP-13 的诱导	[41]
黄芩	黄芩素	降低 MMP-3、MMP-13 mRNA 及蛋白表达,减轻髓核 ECM 的降解	[42]
姜黄	姜黄素	提高 Aggrecan 和 Collagen II 表达,降低 MMP-3、MMP-13 的表达	[43]
雷公藤	雷公藤红素	抑制 MMP-1、MMP-3 的表达	[44]
黄芪	黄芪多糖	抑制 MMP-9 表达,调节 MMPs 与 TIMPs 的动态平衡	[45]

Aggrecan 表达,降低 MMP-13 表达水平有关。杨光露等^[47]发现,扶阳宣痹汤干预 IVDD 退变模型 4 周后,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测的椎间盘组织 MMP-9 和 MMP-13 的蛋白表达明显降低,表明其能够减缓 IVDD 是通过抑制 MMP-9 和 MMP-13 表达促进 COL2A1 及 Aggrecan 的合成来达到保护椎间盘的作用。宋圣阁^[48]研究发现,通络益肾方可显著地降低患者血清 IL-1 β 、MMP-3 及 TNF- α 水平,以此来抑制机体炎性减缓 IVDD,同时可消炎止痛,进一步促进腰椎功能恢复。刘汝银等^[49]研究发现桂枝加葛根汤在髓核细胞增殖具有较好优势,其主要通过抑制 iNOS 减少 MMP-13 mRNA 和蛋白的表达量,增加椎间盘细胞数量,为 IVDD 的发生具有较好的保护作用。沈兴潮等^[50]研究发现,五福饮可通过降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 的表达抑制 MMP-3 的表达,从而延缓椎间盘 ECM 的降解,达到防治 IVDD 的目的。仇湘中等^[51]研究补肝健腰方对 IVDD 的作用,研究发现补肝健腰方干预下的 IVDD 进程明显改善,其降低大鼠椎间盘 MMP-3、TIMP-1 表达,这可能是其防治 IVDD 疾病的作用机制。李玲慧等^[52]观察补肾活血方对兔退变椎间盘组织形态结构及 MMP-3 表达的影响,造模成功后 MMP-3 表达量显著上调,经补肾活血方干预后可抑制 MMP-3 的表

达,说明补肾活血方可在一定程度上起到延缓 IVDD 的作用。刘宗超等^[53]发现独活寄生汤延缓人椎间盘髓核细胞退变,其机制在于抑制 MMP-3 和 MMP-13 的表达,促进胞外基质合成减缓 IVDD。郭义等^[54]研究发现血府逐瘀汤可通过抑制炎症因子和 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 表达,调节血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和 TGF 蛋白表达,增加微血管生成,改善由 IL-1 β 诱导的髓核细胞中的炎症,从而减缓 IVDD。陈江等^[55]将益肾活血通络方含药血清加入到 IVDD 髓核组织中发现,含药血清组的髓核细胞活性增加,IVDD 程度明显改善,其发生机制可能与椎间盘髓核细胞 NF- κ B 信号通路通过促进 Collagen II、Caspase-3 表达及抑制 NF- κ B p65、解聚蛋白样金属蛋白酶-4 (ADAMTS-4)、MMP-13 表达有关。中药复方综合各个药物疗效,使得治疗效果充分放大,在治疗 IVDD 的过程中优势显著,能够较好地互补单体治疗方式,但中药复方在治疗过程中所研究的复方数量较少,今后要加强相关复方的研究,增加中药复方治疗的样本量,提升其治疗可靠度。中药复方干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制见表 2。

3.3 针灸治疗 针灸疗法在治疗 IVDD 中具有简便易行、疗效突出的优势。杨振等^[56]研究表明,针

表2 中药复方干预MMPs表达治疗IVDD的机制

Table 2 Mechanism of intervention of TCM on MMPs expression in IVDD

中药复方	作用机制	参考文献
壮腰通络方	上调 Aggrecan 表达,降低 MMP-13 表达	[46]
扶阳宣痹汤	抑制 MMP-9、MMP-13 表达,促进 COL2A1 及 Aggrecan 合成	[47]
通络益肾方	降低患者血清 IL-1 β 、MMP-3 及 TNF- α 水平	[48]
桂枝加葛根汤	抑制 iNOS 减少 MMP-13 mRNA 和蛋白的表达量	[49]
五福饮	降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 的表达及抑制 MMP-3 的表达	[50]
补肝肾腰方	低大鼠椎间盘 MMP-3、TIMP-1 表达	[51]
补肾活血方	抑制 MMP-3 的表达	[52]
独活寄生汤	抑制 MMP-3 和 MMP-13 的表达,促进胞外基质合成	[53]
血府逐瘀汤	抑制 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 表达,调节 VEGF、FGF 蛋白表达	[54]
益肾活血通络方	抑制 NF- κ B p65、ADAMTS-4、MMP-13 表达	[55]

刺八髎穴可明显降低腰椎间盘突出症患者血清 MMP-3、TGF- β_1 、前列腺素 E₂(PGE₂)水平,改善椎间盘免疫功能,同时可减轻患者疼痛,改善腰椎功能。多裂肌作为椎间盘稳定性的重要支撑,其损伤易造成椎间盘不稳从而诱发 IVDD 的发生。陈莉等^[57]研究发现电针委中穴能促进损伤多裂肌的修复,进一步稳定椎间盘生理功能其机制可能降低多裂肌中血小板衍生生长因子-CC(PDGF-CC)、血小板衍生生长因子受体- α (PDGFR- α)、MMP-1 的表达相关。蔡国伟^[58]运用电针联合偏振光治疗椎间盘疾患,发现电针可降低椎间盘病变局部血清 MMP-3,以此来改善椎间盘患者临床症状。孙卫强等^[59]研究针刺不仅能够降低大鼠 IVDD 组织中 VEGF、磷脂酶 A₂(PLA₂)和 PGE₂ mRNA 和蛋白质的表达,而且也能够抑制 MMP-1 和 MMP-3 的表达,从而降低 IVDD 大鼠炎症反应;同时也可通过抑制 I 型和 II 型胶原间的转移并延迟变性,调节椎间盘中的 ECM 系统来抑制椎间盘突出,从而达到延缓 IVDD 的目的。陈志礼等^[60]研究发现内热针能明显降低椎间盘血清 MMP-3 和 MMP-7 水平,改善患者腰部疼痛症状,提高生活质量。唐学等^[61]研究者,采用电针针刺颈 IVDD 大鼠模型夹脊穴,结果显示早期 IVDD 的程度改善,椎间盘软骨终板正常形态结构得到修复,其机制在于降低其椎间盘软骨细胞中 MMP-3 含量,抑制其对软骨 ECM 的降解,维持血窦-软骨终板界面弥散营养物质的能力,延缓或阻止 IVDD 的发生。黄国付^[62]发现夹脊电针可影响 ECM 调节因子的表达下调 MMP-13;上调抗分解代谢酶 TIMP-1 和合成代谢酶 BMP-2,进而纠正基质降解和合成代谢之间的失衡,从而改善 IVDD 程度。黄蕾^[63]通过电针治

疗大鼠颈 IVDD,研究其对 MMPs 的影响及细胞凋亡调控机制影响,结果显示 IVDD 减缓,主要通过减少颈椎间盘 MMP-1、MMP-3 的表达,来抑制颈椎间盘基质的降解。李艳^[64]基于肝主筋理论针刺阳陵泉穴治疗 IVDD,结果展示针灸组干预后的 IVDD 减缓,其在于可以抑制 MMP-13 表达,达到延缓腰 IVDD 的目的。针灸在治疗 IVDD 中临床疗效值得肯定,但尚且缺乏大数据、大样本的数据予以佐证,这将为今后的研究提供了方向。针灸治疗干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制见表 3。

3.4 针刀治疗 针刀治疗作为一种新的治疗方式,其应用机制与针灸治疗不同,是介于手术方法和非手术疗法之间的闭合性松解术,其操作简单,不受任何环境和条件的限制,治疗时切口小,不用缝合,在 IVDD 的治疗中优势显著。刘福水^[65]通过研究认为针刀松解颈周腧穴可以抑制 MMP-1、MMP-3 的表达,促进抑制剂 TIMP-1 的增加,来达到减缓 IVDD 的目的。金玉立^[66]研究针刀治疗 IVDD 疾患对其 ECM 的影响,结果证实针刀可增加 Aggrecan、Collagen 基因和蛋白的表达,降低 MMP-13 表达,使病变的软骨终板得以修复,防护椎间盘软骨终板结构,减缓 IVDD。田弯弯^[67]研究发现针刀干预能使椎间盘中蛋白多糖和 Collagen II 型表达升高,使 MMP-3 含量降低、TGF- β_1 含量升高,进一步说明针刀的治疗作用,其机制可能是通过对椎间盘内细胞因子、MMP-3 及相关代谢酶的良好调节,抑制 ECM 的降解,缓解甚至修复椎间盘的退变。第三腰椎横突肌肉作为椎间盘的稳定结构,其失稳后椎间盘局部结构紊乱,易导致 IVDD 的发生,因此治疗椎间盘第三腰椎横突肌肉也是不可忽视的环节。孔珉

表3 针灸治疗干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制

Table 3 Mechanism of acupuncture and moxibustion intervention on MMPs expression in IVDD

治疗方式	穴位	研究模型	作用机制	参考文献
针刺	八髎	患者	降低血清 MMP-3、TGF- β_1 、PGE ₂ 水平	[56]
电针	委中	兔子	降低 PDGF-CC、PDGFR- α 、MMP-1 的表达	[57]
电针	痛膪	大鼠	降低椎间盘 MMP-3 表达	[58]
针刺	痛膪	大鼠	抑制 MMP-1、MMP-3 的表达,抑制 I、II 型胶原变性	[59]
内热针	痛膪	患者	降低椎间盘血清 MMP-3 和 MMP-7 水平	[60]
电针	夹脊穴	大鼠	降低 MMP-3 含量,抑制其对软骨 ECM 的降解	[61]
夹脊电针	痛膪	大鼠	升高 Collagen 表达,降低 MMP-3 含量	[62]
电针	痛膪	大鼠	降低椎间盘 MMP-1、MMP-3 的表达	[63]
针刺	阳陵泉	大鼠	抑制椎间盘 MMP-13 表达	[64]

晶^[68]应用针刀松解法调节模型动物第三腰椎横突局部肌肉,结果展示针刀松解法能够调节肌肉组织匀浆中 Collagen、MMPs 和 TIMPs 的合成和代谢,在椎间盘 ECM 的降解及合成之间动态平衡方面具有较好的调节作用,其机制在于降低 MMP-1 及 TIMP-1 含量的变化而实现。刃针疗法是在小针刀的基础上派生出来的一种更加安全有效的方法,在治疗过程中具有

较好的优势。白建等^[69]研究认为刃针松解术有效缓解患者疼痛症状,提高腰椎活动功能,其发生机制在于降低血清 MMP-3、IL-6 水平。针刀治疗多用于治疗膝关节骨性关节炎,但在治疗 IVDD 过程中研究较少,针刀治疗具有简单易行、物优价廉的优势,今后应加强针刀在治疗 IVDD 的研究。针刀治疗干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制见表 4。

表4 针刀治疗干预 MMPs 表达治疗 IVDD 的机制

Table 4 Mechanism of acupuncture knife therapy intervening MMPs expression to treat IVDD

治疗方式	穴位	研究对象	作用机制	参考文献
针刀	痛膪	大鼠	升高 Collagen 表达,降低 MMP-3 含量	[65]
针刀	颈周膪穴	患者	抑制 MMP-1、MMP-3 的表达,促进 TIMP-1 的增加	[66]
针刀	痛膪	患者	增加 Aggrecan、Collagen 和蛋白表达,降低 MMP-13 表达	[67]
针刀松解	腰椎横突	患者	降低 MMP-1 及 TIMP-1 含量的变化	[68]
刃针	痛膪	大鼠	降低血清 MMP-3、IL-6 水平	[69]

3.5 正骨手法 中医正骨手法作为民族医学的特色疗法,具有价格低廉、作用突出的疗效优势,其在椎间盘的治疗上深受患者的信赖。黄萍萍^[70]通过运用捏脊疗法探讨对 IVDD 大鼠模型 ECM 及 MMPs 的影响,手法治疗 8 周后并进行免疫组织化学法检测椎间盘组织 MMP-1、MMP-3、MMP-13、TIMP-1 的表达含量,结果证实捏脊疗法能够有效抑制退变的大鼠椎间盘软骨细胞中 MMP-1、MMP-3 及 MMP-13 的表达,调节 MMPs/TIMPs 的平衡从而影响椎间盘软骨 ECM 的代谢,进而达到延缓颈 IVDD 的目的。HUANG 等^[71]将 40 只 IVDD 大鼠进行整脊治疗,总治疗 2 疗程,14 d 为 1 个疗程,治疗后椎间盘组织中 MMP-1、MMP-3、MMP-13 表达明显降低,大鼠 IVDD 程度改善,其机制在于抑制 MMP 的表达,进而调节椎间盘 ECM 系统达到改善大鼠 IVDD 的目的。陈少清^[72]等运用“三步五法”推拿手

法治疗 IVDD 大鼠模型,观察其分子水平变化,研究发现 MMP-1 表达水平降低,IVDD 明显改善,其机制为抑制 MMP-1 mRNA 的表达,调控椎间盘 ECM 系统的代谢平衡,从而抑制椎间盘的退变。黄黎珊等^[73]研究发现捏脊疗法能够减缓 ECM 的降解,以此来达到治疗 IVDD 的目的,其发生机制通过调节椎间盘 ECM 系统及抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-13 代谢酶表达,达到对 IVDD 的改善。李涛^[74]观察点穴手法对大鼠退变 IVDD 的影响,研究发现点穴能抑制腰椎间盘内 Wnt/ β -catenin 信号转导通路,从而降低 β -连环蛋白(β -catenin)和 MMP-13 的表达,改善腰 IVDD 模型大鼠的竖脊肌和腰 IVDD 状态。廖军^[75]研究捏脊疗法在治疗 IVDD 组织纤维环细胞的作用,研究证实捏脊疗法具有较好的实用意义,对退变椎间盘具有较好的保护作用,其主要通过下调退变椎间盘纤维环细胞 MMP-1、MMP-3 及上调纤

维环细胞中Akt、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)蛋白表达,来达到治疗IVDD的目的。杨永奇^[76]通过理筋正骨法进行治疗IVDD疗效评估,治疗后发现脊柱病变患者症状明显减轻,其主要降低血清SP、NPY及MMP水平,缓解症状,改善IVDD的预

后状况。但是目前手法治疗IVDD缺乏大样本的临床研究及更多循证证据的佐证,今后应加强在此方面的研究,以期手法治疗脊柱疾患提供科学性依据。正骨手法干预MMPs表达治疗IVDD的机制见表5。

表5 正骨手法干预MMPs表达治疗IVDD的机制

Table 5 Mechanism of bone setting manipulation in intervention of MMPs expression in treatment of IVDD

治疗手法	研究对象	作用机制	参考文献
捏脊疗法	大鼠	抑制椎间盘MMP-1、MMP-3、MMP-13的表达	[64]
整脊疗法	大鼠	抑制MMP的表达,调节椎间盘ECM系统	[65]
三步五法	大鼠	抑MMP-1 mRNA的表达,调控ECM系统平衡	[66]
捏脊疗法	大鼠	抑制MMP-1、MMP-3、MMP-13代谢酶表达	[67]
点穴手法	大鼠	抑制Wnt/ β -catenin信号转导,降低MMP-13的表达	[68]
捏脊疗法	大鼠	下调MMP-1、MMP-3及上调Akt、ERK1/2蛋白表达	[69]
理筋正骨法	患者	降低血清SP、NPY及MMP水平	[69]

4 小结

椎间盘ECM的紊乱是IVDD中的关键环节,其中MMPs在ECM降解中发挥重要作用,是IVDD ECM降解的关键酶,故抑制MMPs的表达能够达到防治IVDD的目的。目前治疗IVDD主要在于非甾体类抗炎药,仅限于缓解疼痛症状,不能有效防止椎间盘组织的破坏,同时手术治疗易诱发新的并发症,如加速相邻椎体的退变,加之我国IVDD发生率的愈加年轻化,采用更加经济高效的治疗方式是大势所趋。中医药具有疗效显著、不良反应发生率低的特点及多成分、多靶点、多通路的优势,运用中医药治疗慢性疾病具有广阔的前景,同时对我国的经济发展也有重要意义。

IVDD属于中医学“腰痛”范畴,随着现代网络药理学及生物信息学的不断发展,大批的研究学者积极采用现代化手段进行动物实验及临床研究进行大量探索,研究证实中医药能有效抑制MMP-1、MMP-3、MMP-9和MMP-13及相关因子的表达,抑制椎间盘ECM的降解进而达到减缓IVDD的目的。但目前治疗IVDD的研究大多以实验研究为主,缺乏大样本的临床研究及更多循证证据的佐证,同时中医药治疗的作用机制复杂,未来应基于现代科学技术加强对中医药作用成分及机制的研究,以期中医药在防治IVDD中提供依据。

[参考文献]

[1] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years

lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.

[2] PRINCE M J, WU F, GUO Y, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice [J]. Lancet, 2015, 385 (9967) : 549-562.

[3] KENNON J C, AWAD M E, CHUTKAN N, et al. Current insights on use of growth factors as therapy for intervertebral disc degeneration[J]. Biomol Concepts, 2018, 9(1): 43-52.

[4] INOUE N, ORÍAS A A E, SEGAMI K. Biomechanics of the lumbar facet joint [J]. Spine Surg Relat Res, 2020, 4(1): 1-7

[5] ISHINO H, SAKONJU I. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in degenerated and extruded intervertebral disks in chondrodystrophic dogs[J]. J Vet Med Sci, 2021, 83(4): 637-642.

[6] XIE G, LIANG C, YU H, et al. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: A Meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 616.

[7] [No authors listed]. Retraction: Silencing SUMO2 promotes protection against degradation and apoptosis of nucleus pulposus cells through p53 signaling pathway in intervertebral disc degeneration[J]. Biosci Rep, 2021, doi:10. 1042/BSR-20171523_RET.

[8] 张超. VDR及EMP-1在人退变腰椎间盘髓核组织中的表达研究[D]. 南充:川北医学院, 2017.

[9] WU Z L, CHEN Y J, ZHANG G Z, et al. SKI

- knockdown suppresses apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells via inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway and ameliorates disc degeneration. [J]. *Apoptosis*, 2022, 27 (1/2): 133-148.
- [10] 田章铨, 邹璟, 张焱坤, 等. 电针对模型兔退变椎间盘蛋白多糖、Netrin-1 表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(10): 186-190, 227.
- [11] 王家伦, 李大鹏, 黄永辉. 基质金属蛋白在椎间盘退变中的相关研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(27): 3568-3570.
- [12] 魏春, 徐杰. 腰椎间盘突出症患者外周血白细胞介素- β 、前列腺素 E_2 及基质金属蛋白酶-3 水平变化[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(1): 76-78.
- [13] KOU L, JIANG X, LIN X, et al. Matrix metalloproteinase inspired therapeutic strategies for bone diseases [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22 (4): 451-467.
- [14] 顾小华, 曹涤平, 陈小春, 等. 退变椎间盘组织中 PDCD5 表达量与细胞凋亡、炎症因子、MMPs/TIMPs 表达量的关系[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(22): 3047-3050.
- [15] HSU H T, YUE C T, TENG M S, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration [J]. *Spine J*, 2020, 20 (1): 124-137.
- [16] 冯习坤, 孙马玲, 曾昭池, 等. 椎间盘病变椎间盘髓核及纤维环 MMP-1 及 TIMP-1 表达变化及意义[J]. *局解手术学杂志*, 2017, 26(8): 573-576.
- [17] 马振, 李延坤, 翟凯, 等. 基质金属蛋白酶-1 在椎间盘退变中的表达与调节机制的研究进展[J]. *湖北民族学院学报: 医学版*, 2019, 36(1): 72-74, 79.
- [18] YAN Z, PAN Y, WANG S, et al. Static compression induces ECM remodeling and integrin $\alpha\beta_1$ expression and signaling in a rat tail caudal intervertebral disc degeneration model [J]. *Spine*, 2017, 42 (8) : E448-E458.
- [19] 李陆虎. 腰椎间盘突出症中医证型与退变椎间盘组织中 MMP-2、MMP-13 相关性研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2017.
- [20] 叶雨辰, 张长春, 朱坤. 基质金属蛋白酶 3 在椎间盘退变中的作用[J]. *安徽医学*, 2017, 38(5): 661-664.
- [21] 黄杰聪, 叶君健. 退变椎间盘髓核组织中转化生长因子- α 、基质金属蛋白酶-9 的表达及意义[J]. *福建医药杂志*, 2014, 36(1): 68-71.
- [22] 漆启华, 李晨, 肖强, 等. 吡咯烷二硫代氨基甲酯抑制 TNF- α 和 MMP-9 表达延缓大鼠颈椎间盘退变及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(10): 1393-1398.
- [23] 卢家灵. 基质金属蛋白酶(MMPs)与椎间盘退变相关性的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(16): 151-154.
- [24] 李熙阳. HOTAIR 与 COL II、MMP3 在椎间盘退变中的表达及相关性研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [25] 张培根, 张文, 解迪, 等. MMP-13、BMP-2 及 P16 在退变椎间盘髓核中的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(8): 1297-1300.
- [26] NIE T, CHEN D J, TANG B, et al. *In vivo* dynamic motion characteristics of the lower lumbar spine: L4-5 lumbar degenerative disc diseases undergoing unilateral or bilateral pedicle screw fixation combined with TLIF [J]. *J Orthopaed Surg Res*, 2019, 14 (3) : 502-504.
- [27] WANG Q, SUN C T. Characteristics and correlation analysis of spino-pelvic sagittal parameters in elderly patients with lumbar degenerative disease [J]. *J Orthopaed Surg Res*, 2019, 14(1): 268-269.
- [28] 骆阳, 齐璨, 罗鹏远, 等. 甲状旁腺素 $1,34$ 对卵巢切除大鼠椎间盘退变 MMP-1 及 MMP-13 表达的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(1): 29-33, 38.
- [29] 郭丹青. 从“祛瘀生新”法探究三七总皂苷延缓椎间盘退变的作用及分子机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [30] 陈敏, 赵凯, 王娟, 等. 骨碎补总黄酮抑制 NF- κ B 信号通路干预大鼠椎间盘退变[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2654-2659.
- [31] 柳根哲, 乔卫平, 徐林, 等. 芹菜素在静水压下对人体椎间盘髓核蛋白多糖核心蛋白基因表达的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(1): 46-49.
- [32] QIN R, DAI S, ZHANG X, et al. Danshen attenuates intervertebral disc degeneration via antioxidation in SD rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6660429.
- [33] 谢炜, 杜念念, 于林. 葛根素对大鼠退变颈椎间盘中 MMP-3 和 TGF- β_1 的影响[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11 (2): 134-136, 108.
- [34] 陈德胜, 李燕, 黄凌燕, 等. 白藜芦醇对大鼠椎间盘退变的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(12): 1150-1152.
- [35] 李文超, 林一峰, 沈国喜, 等. 鹿茸多肽对 IL- 1β 诱导退变的椎间盘终板软骨细胞保护作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(9): 47-51.
- [36] 贺宪, 曾展鹏, 郭淑芬, 等. 淫羊藿苷对家兔椎间盘退变的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36 (4) : 139-142.
- [37] 梁智豪, 陈智谦, 陈辰, 等. 人参皂苷 Re 对椎间盘退变性变的作用及机制[J]. *上海交通大学学报: 医学*

- 版,2020,40(10):1347-1353.
- [38] 王杰栋. 薯蓣皂苷在大鼠髓核细胞氧化应激中的保护作用及其机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [39] FANG W, ZHOU X, WANG J, et al. Wogonin mitigates intervertebral disc degeneration through the Nrf2/ARE and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 539-549.
- [40] NGUYEN C, SAVOURET J F, WIDERAK M, et al. Resveratrol, potential therapeutic interest in joint disorders: A critical narrative review [J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 45.
- [41] SU X, LIU B, GONG F, et al. Isofraxidin attenuates IL-1 β -induced inflammatory response in human nucleus pulposus cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13302-13309.
- [42] 金舒文,冯晶,刘伟. 黄芩素对压力诱导的人髓核细胞外基质退变的影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(3): 421-426, 461.
- [43] 万俊锋,阳波,郑佳状,等. 姜黄素对人椎间盘髓核细胞自噬和退变的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(25): 11-15, 封3.
- [44] 陈荣国,孙强,曾怿,等. 雷公藤红素对IL-1 β 致软骨终板退变的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(12): 1629-1632, 1642.
- [45] 杨彬,黄俊卿,张继伟. 黄芪多糖对颈椎病模型大鼠椎间盘纤维环MMP-2和MMP-9表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1876-1883.
- [46] 孙凯,魏戎,朱立国,等. 壮腰通络方对腰椎间盘退行性病变大鼠病理变化及血清炎症因子表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(7): 93-98.
- [47] 杨光露,郭杨,马勇,等. 扶阳宣痹汤对大鼠椎间盘退变及基质金属蛋白酶表达的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(4): 1-7.
- [48] 宋圣阁. 针灸联合中药治疗腰椎间盘突出症对患者血清IL-1 β 、MMP-3及TNF- α 水平的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(10): 2453-2456.
- [49] 刘汝银,彭晓艳,岳宗进,等. 四环素联合桂枝加葛根汤对髓核细胞增殖和相关因子表达的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(5): 463-469.
- [50] 沈兴潮,夏炳江,韦金忠,等. 五福饮对椎间盘退变大鼠模型血清及椎间盘炎症因子表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2020, 27(4): 525-528.
- [51] 仇湘中,刘栋,张信成,等. 补肝健腰方对椎间盘退变大鼠椎间盘MMP-3、TIMP-1表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(11): 940-945.
- [52] 李玲慧,魏戎,朱立国,等. 补肾活血方对兔退变椎间盘模型MMP-3表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(08): 8-11, 221.
- [53] 刘宗超,蒋燕,黄陈翼,等. 独活寄生汤延缓人椎间盘髓核细胞退变机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(13): 2764-2769.
- [54] 郭义,林俊. 血府逐瘀汤影响退变椎间盘髓核组织内蛋白水解酶和微血管生成的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(22): 4841-4846.
- [55] 陈江,肖辉灯,孙旗,等. 人椎间盘髓核细胞增殖活性与益肾活血通络方的干预调控[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(8): 1200-1206.
- [56] 杨振,马允,刘颖杰,等. 针刺八髎穴联合推拿对腰椎间盘突出症患者免疫功能及血清MMP-3、TGF- β_1 、PGE $_2$ 水平的影响[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(5): 685-688.
- [57] 陈莉. 电针“委中”穴对腰多裂肌损伤大鼠PDGFC-CC、PDGFR- α 、MMP-1表达的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [58] 蔡国伟,李静,李鹏飞,等. 电针结合偏振光对腰椎间盘突出症患者腰腿疼痛及血清MMP-3的影响[J]. *中国康复*, 2015, 30(5): 358-360.
- [59] 孙卫强,张光志. 针刺对颈椎间盘退变大鼠椎间盘VEGF、PLA2和PGE2和细胞外基质胶原、代谢酶表达的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(17): 1308-1313.
- [60] 陈志礼,卢锦钊,罗伟华,等. 内热针联合偏振光对腰椎间盘突出症患者腰腿疼痛及血清MMP-3、MMP-7的影响[J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(2): 164-166.
- [61] 唐学,肖靛宜,吴清明,等. 电针颈夹脊穴对颈型颈椎病模型兔椎间盘软骨细胞MMP-3、TGF- β_1 的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(6): 674-678.
- [62] 黄国付. 张唐法学术思想整理及夹脊电针对腰椎间盘退变的保护作用研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [63] 黄蔷. 电针对大鼠颈椎间盘退变基质金属蛋白酶的影响及细胞凋亡调控机制[D]. 上海:上海中医药大学, 2004.
- [64] 李艳. 基于“肝主筋”取穴针刺介导PGRN信号通路延缓大鼠腰椎间盘退变的作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2016.
- [65] 刘福水,赵梅梅,方婷,等. 针刀治疗对颈椎病兔椎间盘软骨细胞凋亡的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1579-1582, 1800-1802.
- [66] 金玉立. 针刀干预对颈椎病模型兔软骨终板聚集蛋白聚糖、II型胶原、基质金属蛋白酶13的影响[D]. 南昌:江西中医药大学, 2020.
- [67] 田弯弯. 针刀干预颈椎间盘退变模型兔的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.

- [68] 孔珉晶. 针刀松解法对第三腰椎横突综合征模型兔细胞外基质影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [69] 白建,吕世伟,亓鹏浩,等. 刃针松解术联合益气化痰汤对腰椎间盘突出症患者的临床疗效观察[J]. 中国医学创新,2021,18(20):105-110.
- [70] 黄萍萍. 捏脊疗法对颈椎病模型大鼠椎间盘软骨细胞外基质及基质金属蛋白酶的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2016.
- [71] HUANG L S, HUANG P P, TONG X B, et. al. Effects of chiropractics on intervertebral disk extracell matrix and metabolic enzymes in rats with cervical spondylosis[J]. Acup Res, 2017, 42(4):321-326.
- [72] 陈少清,林建平,林先钊,等. 通督强脊“三步五法”对椎间盘胞外基质系统 mRNA 表达的影响[J]. 中国保健营养:中旬刊,2013(12):209-210.
- [73] 黄黎珊,黄萍萍,童秀冰,等. 捏脊对颈椎病大鼠椎间盘细胞外基质及代谢酶的影响[J]. 针刺研究,2017,42(4):321-326.
- [74] 李涛. 点穴治疗腰椎间盘突出症的临床研究及对大鼠退变椎间盘 Wnt 通路的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
- [75] 廖军,谢巧瑜,张乐,等. 捏脊疗法对颈椎病模型大鼠纤维环细胞影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(5):611-614.
- [75] 杨永奇. 理筋正骨法配合针灸治疗腰椎间盘突出症的疗效[J]. 实用中西医结合临床,2017,17(11):26-28.

[责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

多元化管理对老年患者全身麻醉术后认知功能的影响 ——评《现代麻醉护理实践新思维》

全身麻醉(以下简称全麻)作为临床上最常用的麻醉方式,具有术中无知觉、安全、舒适、患者接受程度高等优点。但全麻患者,尤其是老年患者在行全麻手术后,其认知功能障碍的发生率较高。术后认知功能障碍是指患者在手术完成后的数天甚至是数周或更长时间内,发生人格、精神活动、认知能力及社交活动的变化。研究认为,患者年龄因素、吸入的麻醉药物影响、麻醉程度的不同、血氧饱和度及手术过程中血压波动等,均会导致患者术后早期出现不同程度的认知功能障碍。老年患者全麻术后认知功能障碍发生率高,给予患者多元化管理,术后在麻醉室复苏、密切监测各项指标并针对性的采取有效护理措施,对恢复患者术后认知功能有一定的促进作用。对此,课题组查阅相关资料和文献,针对多元化管理对老年患者全麻术后认知功能的影响展开了学习和探讨。

《现代麻醉护理实践新思维》为何绮月,方郁岚主编,由吉林科学技术出版社2020年12月出版。该书以培养及推动麻醉护理发展的交流与探讨为主要目的,采用案例分析以及麻醉护理思维导图的方式讲解各种术式中麻醉护理。该书结合有关全麻术后认知功能的相关知识,介绍并分析多元化管理对老年患者全麻术后认知功能的影响。全麻的患者在给予足够剂量的药物后产生中枢神经系统的暂时性抑制,即表现为意识模糊、全身感觉消失、骨骼肌和神经松弛。对患者中枢神经系统的抑制程度与血药浓度有关,当药物被代谢、从机体内排出后,中枢神经系统抑制消失,患者即可恢复术前状态。由于麻醉药物的残留,大部分患者即使完成手术,体内仍残留一部分麻醉药物,造成麻醉效果的持续,诱发多种并发症。其中,由于药物对中枢神经的抑制,患者神志不清、会导致认知功能的障碍。需采取有效的护理干预,及时帮助患者恢复正常状态,提高患者生活质量。多元化管理是从患者生理、安全、归属与爱、尊重需求4个方面进行干预,降低患者术后不良事件的发生,并尽快恢复机体各项功能,以达到改善患者生活质量的目的。生理需求是个体必须的需求,患者术后推入恢复室,此时患者麻醉仍未清醒,意识状态差,具有认知功能障碍,护理人员需告知患者手术流程及患者术后注意事项,协助患者取平卧位,检查各导管固定情况以及是否通畅,实时监测患者生命体征。安全需求是指患者术后出现跌倒、坠床等不良事件,护理人员需保证患者安全,降低不良事件的发生率。归属与爱的需求为人文关怀的体现,故护理的重点在情绪疏导及心理诉求。认知障碍的患者尤其需要心理干预,在精神上鼓励患者积极应对疾病,尽快恢复认知。通过建立互动平台加强患者对生活的感知,鼓励家属及亲友多陪伴患者,促进患者实现家庭、社会的回归。多元化管理从不同角度协助恢复全麻术后患者认知功能,遵循“以患者为中心”的理念,为患者提供个性化的服务。多元化管理将被动服务转变为主动服务,根据患者的实际情况,提供针对性的护理措施。多元化管理应用于麻醉术后的患者,可缩短患者苏醒的时间,并发症及苏醒期躁动的发生率显著降低。应用多元化管理的患者术后认知功能恢复时间较未采用多元化管理的患者短。这就提示多元化管理模式通过从不同角度满足患者需求从而保持患者生理及心理状态的稳定性,利于促进患者认知功能的恢复,并降低并发症,提高手术效果。

《现代麻醉护理实践新思维》该书对老年患者全麻术后进行多元化管理认知功能恢复的影响有积极作用,在显著提高患者的生活质量的同时,能促进患者更快的回归到正常的生理及心理状态。该书内容丰富,语言通俗易懂,结合案例、图片及思维导图,使得理论知识生动有趣,易被接纳和理解。非常适合麻醉护理专业学生、相关工作者,或想要在该领域深入研究、提升思维与专业能力的相关医师、护理人员研读,值得在临床上推广。

(作者苏亮,徐丽莹,长春市第964医院,长春 130062)