

中医药治疗脊髓型颈椎病的机理研究概况

睦顺姬^{1,2} 叶秀兰¹ 姚敏¹ 施杞¹ 崔学军¹ 胡志俊¹ 唐占英¹ 王晶¹ 方娅贝³

(1 上海中医药大学附属龙华医院, 上海, 200032; 2 上海中医药大学, 上海, 201203;

3 上海市闸北区彭浦新村街道社区卫生服务中心, 上海, 200072)

摘要 文章总结近 10 年的脊髓型颈椎病的中医药治疗研究文献, 发现中药可以促进血液循环、消除炎症反应、清除自由基、减少内皮素(Endo Thelin, ET)、减少神经细胞坏死与凋亡、提高神经营养因子含量, 从而在脊髓型颈椎病的保守治疗及颈椎病的术后康复过程中发挥独特的优势。

关键词 脊髓型颈椎病; 中医药治疗; 机理

Mechanism Study on Cervical Spondylotic Myelopathy Treated with TCM

Mu Shunji^{1,2}, Ye Xiulan¹, Yao Min¹, Shi Qi¹, Cui Xuejun¹, Hu Zhijun¹, Tang Zhanying¹, Wang Jing¹, Fang Yabei^{1,3}

(1 Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3 Pengpu Village

Street Community Health Service Center, Shanghai 200072, China)

Abstract This paper is to review the literature on Chinese herbal medicine treating cervical spondylotic myelopathy in recent 10 years. It is found that Chinese herbal medicine has superior advantages in conservative treatment and postoperative rehabilitation, as it may promote blood circulation, eliminate inflammation, clear away radical, improve neurotrophic factor content, inhibit the release of ET, reduce neurons necrosis and prevent neurons apoptosis.

Key Words Cervical spondylotic myelopathy; Chinese medicine treatment; Mechanism

中图分类号: R274.9; R242 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.054

脊髓型颈椎病(Cervical Spondylotic Myelopathy, CSM)是由于颈椎骨质增生、韧带钙化, 颈椎间盘萎缩退化等改变, 刺激压迫脊髓、血管而产生相关的脊髓功能障碍性疾病。随着社会的发展伏案工作的时间越来越长, 加上不科学的生活习惯, 均促使颈椎病近年来的发病率较以往明显升高, 而且发病的人群越来越趋向于年轻化^[1]。该病在颈椎病中占 10%~15%, 症状重, 致残率高。痉挛步态是最早症状之一, 其次是上肢麻木和手的精细动作失去控制、颈部疼痛, 以及在肩部或肩胛下区疼痛严重者可引起四肢瘫痪和大小便失禁^[2-3]。脊髓型颈椎病的治疗, 以往国内外一般推荐确诊即手术, 外科的手术治疗主要针对脊髓的减压和颈椎生理结构的改变, 但手术治疗有严格的适应证, 同时也带来各种并发症, 因此对于初期和术后恢复的患者而言, 中医药保守治疗有极大的优势, 且疗效可靠, 兹将 10 年来中医治疗脊髓型颈椎病的机理综述如下。

1 中医药治疗机理

深化 CSM 的机理研究有助于临床的诊断与治疗。现代医学认为造成脊髓功能障碍的原因主要有其独特的病理生理学特征: 静态和动态因素、缺血^[4]。脊髓慢性损伤的机理有炎症反应、内皮细胞损伤和血脊髓屏障的破坏及细胞凋亡等^[5]。脊髓型颈椎病是中医学的“项强”“痹症”“血痹”“骨痹”“痿证”等范畴。对本病的病因病机认识早有记载, 如《素问·骨空论》:“督脉为病, 脊强反折”, 《素问·逆调论》:“肾不生则髓不能满”, 《灵枢·五癃津液别》曰:“五谷之精液, 和合而为膏者, 内渗入骨空, 补益脑髓”。因此认为与督脉、先天之肾经、后天之脾为气血密切相关^[6]。施杞教授在继承石氏伤科学术精髓的基础上, 总结自己多年临床实践经验, 认为脊髓型颈椎病是由于六淫外邪入侵, 慢性劳损, 脏腑功能失调, 导致气血失和, 痰瘀互结, 经脉不畅发病。根据其病因病机, 中医多从以下几方面发挥其

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81373666;81574041); 中医药行业科研专项(编号:201407001-2); 上海市卫生局中医药科研基金项目(编号:20121032A) 上海市科委中医重点项目(编号:14401970400)

作者简介: 睦顺姬(1981.4—)女, 硕士研究生在读, 住院医师, 研究方向: 脊柱退行性变研究, E-mail: mushunji@hotmail.com

通信作者: 叶秀兰(1965.4—)女, 研究生, 主任医师, 硕士研究生导师, 上海龙华医院康复科主任医师, 上海市名中医施杞工作室主要成员, 第四批全国老中医药专家学术经验继承人, 研究方向: 脊柱退行性病的研究, Tel: (021)64385700-8073, E-mail: yexiulan888@sina.com

优势:

1.1 促进血液循环 缺血是 CSM 主要发病机制。Brain 等^[7]通过动物研究第一次报道。脊髓前动脉供应脊髓 65% ~ 70% 的血液。由于慢性脊髓压破可能降低脊髓前动脉的血流量,并改变脊髓宏观和微血管结构。诱发细胞凋亡反应,使少突胶质细胞和神经元细胞死亡。此外,静脉血流障碍可能导致显著静脉瘀血,促进脊髓缺血。C5 至 C7 区域最易发生缺血^[8]。正常情况下血管内皮细胞不表达血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF),而缺血缺氧环境中 VEGF 成阳性表达。陈锋等^[9]发现用益气化瘀利水方(由川芎、黄芪、防己等组成)能增加脊髓受压兔子脊髓血管面积,上调受压脊髓 VEGF 表达,说明中药的利尿消肿可减轻脊髓内压、改善血液供应的作用。本研究还发现对于轻度压迫的实验兔用药效果更明显。葛鸿庆等人^[10]通过观察动物模型脊髓损伤部位 VEGF 及 mRNA 的表达,发现补肾活血方(熟地黄、熟附子、丹参、巴戟天、仙茅)可以有效地促进此类表达,加快局部新生血管的生成,并促进再生和保护其受损神经组织。闫素敏等^[11]通过建立慢性脊髓压迫性动物模型,发现用活血方(丹参 15 g、当归 12 g、川芎 15 g、黄芪 30 g)具有抗纤维化作用,中药活血软坚方(在活血方中加软坚化痰药防己 15 g、半夏 12 g、白芥子 12 g、莪术 15 g)能够使前列环素(Prostacyclin I₂, PGI₂)分泌增多,血浆血栓烷 B₂(Thromboxane B₂, TXB₂)生成相对减少,抑制微血管的血栓形成、血管紧张挛缩,从而达到舒张血管等调节血管、保护血管形态等作用。DAB 显色发现微血管密度与数量均有一定改善作用;根据 VEGF 染色的程度也证实中药促进 VEGF 表达,促进血管修复,血管再生方面有一定作用。

1.2 消除炎症反应 CSM 炎症反应过程相当独特因为它可以分成 2 个不同的部分组成:1)脊髓机械压迫直接导致的炎症反应。2)慢性脊髓缺血诱发的持续炎症反应^[12]。脊髓受压部位的小胶质细胞的激活和巨噬细胞的聚集受慢性脊髓受压的影响^[13]。近年来动物实验发现由于疾病的遏制和受压部位的恢复,剔除 CX3CR1 的大鼠中单核细胞演变的巨噬细胞和小胶质细胞聚集减少,而脊髓型大鼠中高表达^[14]。周军等^[15]用葛根汤做动物实验,发现葛根汤可下调退变颈椎间盘组织中前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)的含量,抑制 COX 活性,使炎症反应递质大量减少,从而改善其症状。林石明等^[16]用

动物实验发现,颈痛宁对变性髓核的炎症反应递质 PGE₂, 6-酮-前列腺素 F₁α, 及组胺(Histamine, HE)水平的产生有明显抑制作用。刘新宇等^[17]实验中发现,应用不同剂量参黄颈康片能明显降低大鼠肉芽肿模型组血清中炎症反应递质白介素-β、肿瘤坏死因子-α。提示参黄颈康片通过减少炎症反应递质的产生发挥其脊髓损伤的防治作用。

1.3 清除自由基 脊髓损伤后氧自由基的雪崩样增加可引起脊髓继发性损伤。氧自由基易与富含不饱和脂肪酸的脊髓组织脂质过氧化及共价结合,引起膜的通透性异常,膜的容量、ATP 生成等障碍。氧自由基的化学性质十分活跃不易测定,实验一般用其降解产物超氧化物歧化酶(Super Oxide Dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量判定氧自由基的活性。脂质过氧化物(Lipid peroxide, LPO)数量可反映自由基对细胞膜结构的氧化程度。张向阳等^[18]观察中医按摩、牵引和中药治疗前后血清中的 LPO 和 SOD 的变化发现,治疗后血清中 LPO 显著下降,而 SOD 活力明显提高。说明这些中医治疗可以很好地改善其缺血,清楚自由基的作用。都兴林等^[19]通过动物实验发现,丹参舒颈丸可以降低血和脊髓内 MDA 含量,增加 SOD 活性,认为此药的益气活血化痰作用可以提高免疫力,改善脊髓的供血供氧,减轻组织损伤程度,减少自由基的生成。同时此药物的活血作用可以使血流速度加快,促使氧自由基的排泄。施立奇等^[20]发现丹参酮注射液可以提高兔上神经损伤后 SOD 活性,降低 MDA 含量,抑制继发性损伤时过氧化反应。通过光镜和电镜观丹参酮注射液减轻脊髓损伤时过氧化物对神经髓鞘、轴突结构的破坏及细胞水中的程度,联合应用激素具有协同保护神经细胞作用。

1.4 减少 ET ET 是目前发现的人体内最强的血管收缩物质,是 CSM 的致病因子。脊髓损伤后 ET 和其特异性受体大量增加,产生强烈血管收缩,导致脊髓局部血管痉挛,减少供血;神经组织缺血缺氧刺激内皮素及其受体的合成,这种效应加重了血管收缩,形成恶性循环^[21]。王羽丰等^[22]研究表明,用补肾活血方(熟附子 10 g,仙茅 15 g,巴戟天 15 g,丹参 15 g)组的脊髓型颈椎病模型兔子 4 周及 8 周后,ET 值明显低于对照组。有效改善脊髓血液循环,减轻脊髓病变。黄有荣等^[23]通过动物实验发现芍药木瓜汤(川芎 10 g、白芍 30 g、木瓜 15 g、白芷 10 g、姜黄 15 g、当归 10 g,丹参 15 g、甘草 5 g)可以降低慢性脊髓受压实验兔的血管内皮素值,发现脊髓损伤

越重 ET 值越高,ET 值可反映脊髓的 CSM 的病变程度。中药组细胞内尼氏体稍有增加,神经细胞部分突起恢复,部分细胞核膜可见,白质髓鞘疏松区域减少,故认为中药对受压脊髓的功能恢复是有促进作用的。

1.5 减少神经细胞坏死与凋亡 CSM 神经细胞凋亡首先是由慢性缺血缺氧引起的。多发生在 CSM 后期。神经细胞和少突胶质细胞的凋亡在人类的 CSM 定义为主动细胞死亡介导损伤,引起严重的不可逆的功能障碍^[24]。徐远坤等^[25]通过分子学角度研究分析中药“健身丹”防治机理,发现此药能提高大鼠受压节段脊髓抗神经细胞抗凋亡基 Bc-l2mRNA 的表达,保护受压神经组织,减少神经细胞凋亡。施立奇等^[20]研究发现丹参酮注射液可以减少兔上神经损伤后神经细胞的凋亡数量,RT-PCR 和 Western-blot 检测结果表明提高 Bcl-2mRNA/BaxmRNA 比值,抑制了 Caspase-3 过量表达,从而减轻氧自由基损伤所介导的细胞凋亡作用。

1.6 提高神经营养因子(Nerve Growth Factor,NGF)含量 NGF 是神经元和胶质细胞分泌的神经营养素。可以抑制脊髓损伤后神经元凋亡,修复损伤神经元,促进神经再生及分化主要包括 NGF。脊髓慢性损害后其含量明显降低^[26-27]。姬军风^[28]等通过观察中药对实验性脊髓损伤大鼠影响,发现醒髓汤能明显提高 TARLOV 评分分值和受损脊髓组织细胞中 NGF 的含量和表达时间,有效的修复脊髓损伤。周赞等^[29]发现川芎嗪对脊髓急性损伤大鼠 EGB 有促进作用,使脊髓横断损伤后神经元数量增加,神经营养因子 NGF、BDNF 表达增加。

2 分析与展望

脊髓型颈椎病治疗现有 2 种不同的声音,一种观点认为起病后如果不及时治疗,虽经历缓解期,但最终也会出现恶化。所以确诊及手术这是现代大多数西医所认可的观点。另一种观点则认为 CSM 的神经功能障碍是一个长期处于静止状态或逐渐自行改善的过程。认为先保守、无效后再手术。对于早期症状轻的、术后恢复的、不愿意或者由于身体条件不适合手术的这些患者而言,中医药保守治疗有极大的优势,能够一定程度地防治其发展,且疗效可靠。CSM 发病过程是隐匿的,研究中发现很多患者症状和影像学表现不一致,掌握脊髓型颈椎病的发病机制十分重要,可为诊断和治疗提供重要依据。我们中医药将来研究不局限在验证方药的固有模式,通过确切疗效结合实验研究说明其用药机理,指

导临床用药。下一步开展大样本长期随访随机对照试验将使得中医治疗更加有科学性和说服力。

参考文献

- [1] 吴佳润,赵斌霞. 颈椎病易发群体发病率与主要发病原因的研究[J]. 当代体育科技,2015,5(23):26-27.
- [2] K. Gorter. Influence of laminectomy on the course of cervical myelopathy[J]. Acta Neurochirurgica,1976,33(3-4):333.
- [3] Vedantam A,Revanappa KK,Rajshekhkar V. Changes in the range of motion of the cervical spine and adjacent segments at ≥ 24 months after minimally invasive corpectomy for cervical spondylotic myelopathy[J]. Acta Neurochirurgica,2011,153(5):995-1001.
- [4] Karadimas SK,Erwin WM,Ely CG,et al. Pathophysiology and natural history of cervical spondylotic myelopathy[J]. Spine,2013,38(22S):S21-S36.
- [5] Takahashi K,Ozawa H,Sakamoto N,et al. Influence of intramedullary stress on cervical spondylotic myelopathy[J]. Spinal cord,2013,51(10):761-764.
- [6] 蓝蓼,姚敏,王晶,等. 颈椎病不同中医证候分型的研究概况[J]. 中国中医骨伤科杂志,2015,23(4):67-70.
- [7] Baptiste DC,Fehlins MG. pathophysiology of cervical myelopathy[J]. Spine J,2006,6(6 Suppl):190S-197S.
- [8] KalsiRyan S,Karadimas SK,Fehlins MG. Cervical spondylotic myelopathy:the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder[J]. Neuroscientist,2013,19(4):409-421.
- [9] 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.
- [10] 葛鸿庆,林定坤,邓晋丰,等. 补肾活血方对脊髓型颈椎病动物模型 VEGF 及其 mRNA 达的影响[J]. 新中医,2009,41(2):107-108.
- [11] 闫素敏. 活血软坚方对兔颈脊髓慢性受压纤维化微血管血供的影响[D]. 西宁:广西中医药大学,2014.
- [12] Yu WR,Liu T,Kiehl TR,Fehlins MG(2011) Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy[J]. Brain 134:1277-1292.
- [13] Baptiste DC,Fehlins MG. Pathophysiology of cervical myelopathy[J]. Spine J,2006,6(6 Suppl):190S-197S.
- [14] Karadimas SK,Moon ES,Yu WR,et al. A novel experimental model of cervical spondylotic myelopathy(CSM)to facilitate translational research[J]. Neurobiol Dis,2013,5(4):43-58.
- [15] 周军,方素萍,霍海如,等. 葛根汤对大鼠退变颈椎间盘组织前列腺素 E₂ 及环氧合酶的影响[J]. 中国骨伤,2002,12:26-28.
- [16] 林石明,许书亮,李兆文,等. 颈痛宁对颈椎间盘髓核炎症介质影响的实验研究[J]. 中医药学刊,2004,37(11):2043-2046,2054.
- [17] 刘新宇,刘春娜,张晓妍,等. 参黄颈康片镇痛抗炎作用及对炎症因子影响研究[J]. 中成药,2011,33(7):1223-1225.

二腑,且与心、肝密切相关,其本当属肾之虚,其机当为三焦之气化不利及膀胱之约束失司,其治当以补肾固本止遗为要,急则治其标,缓则治其本,常辨有下元虚寒、脾肺气虚、肝经湿热、心肾不交诸证,其下元虚寒者常以桑螵蛸散、缩泉丸治之,其脾肺气虚者常以补中益气汤治之,其肝经湿热者常以龙胆泻肝汤、泻黄散治之,其心肾不交者常以醒神强志方、交泰丸治之,其寒热虚实错杂者当据其因候而随证治之。此外,小儿遗尿者常有志意之病,神识糊涂,睡中难醒,醒后常生自卑之心,其治当佐以麻黄、石菖蒲、远志之属以开窍醒神,辅以心理疗法与行为疗法,常需其家人配合医者,以提高小儿睡中觉醒意识。专方成药之治有其便利之处,其用量少而疗效佳,口味尚可而患儿多愿服之,临证遣方用药多加之用之。

参考文献

[1] Kanaheeswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia[J]. J Pediatr Child Health,2003,39:118.
[2] 刘晓鹰,倪珠英. 中医儿科学[M]. 武汉:科学出版社,2014:131-136.
[3] 张海英,白亭文,阎兆君. 阎兆君治疗小儿遗尿经验[J]. 河南中医,2015,35(12):2911-2912.

[4] 张金龙. 张士卿教授运用桑螵蛸散合缩泉丸治疗小儿遗尿经验[J]. 中医儿科杂志,2009,5(3):1-2.
[5] 范辉. 俞景茂教授治疗小儿遗尿症经验[J]. 中医研究,2014,27(1):34-36.
[6] 李玉霞. 史正刚教授治疗小儿遗尿症经验[J]. 中医儿科杂志,2008,4(2):5-7.
[7] 赵扬扬,任献青. 任献青博士应用石菖蒲、远志治疗小儿遗尿经验[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(5):409-410.
[8] 田知音,余亮. 李秀亮教授治疗小儿遗尿经验[J]. 四川中医,2012,30(12):4-5.
[9] 彭玉,陈竹,冷丽. 黄建业名老中医“从心论治”小儿遗尿经验[J]. 中医儿科杂志,2014,10(1):10-12.
[10] 边圣景. 丁樱教授治疗小儿遗尿症经验[J]. 中医学报,2012,27(4):420-421.
[11] 尚东方,郑海涛,韩姗姗,等. 丁樱教授遗尿方中石菖蒲开窍作用浅谈[J]. 中国中西医结合儿科学,2014,6(4):305-306.
[12] 刘玉清,丁樱. 丁樱教授治疗小儿遗尿经验介绍[J]. 天津中医药,2012,29(5):427-428.
[13] 宋建蓉. 刁本恕运用中医多元法治疗小儿遗尿症经验[J]. 成都中医药大学学报,2011,34(2):20-22.
[14] 张雪荣,肖飞,向希雄,等. 小儿遗尿宁颗粒治疗肾气不足型小儿遗尿症 96 例临床试验[J]. 中国中西医结合儿科学,2009,1(5):478-480.

(2016-12-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 224 页)

[18] 张向阳,马玉玲,杨际平. 颈椎病、腰椎间盘突出症与自由基损伤的探讨[J]. 颈腰痛杂志,1995,(4):202-203.
[19] 都兴林,田伟,孔焕宇. 丹参舒颈丸对抗脊髓型颈椎病模型大鼠氧自由基损伤[J]. 中国临床康复,2006,10(27):32-34.
[20] 施立奇. 丹参酮对兔上颈髓早期继发性损伤细胞凋亡的干预研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
[21] 王辉,吕志宇,陈锋. 中医药治疗脊髓型颈椎病疗效机理研究概况[J]. 山西中医学院学报,2008,9(3):58-60.
[22] 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.
[23] 黄有荣,赵明明,张春松. 芍药木瓜汤对脊髓受压实验兔血管内皮素与脊髓神经细胞凋亡的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2010,18(4):14.
[24] Moussellard Hp, Meyer A, Biot D, et al. Early neurological recovery course after surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy: a

prospective study with 2-year follow-up using three different functional assessment tests[J]. Eur Spine J,2014,23(7):1508-1514.
[25] 徐远坤,陈久毅. 中药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[J]. 贵州医药,2009,33(6):490.
[26] Buf fum M, Buf fum JC. No steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly[J]. Pain Manag Nurs,2000,1(2):40.
[27] Ikeda O, Mu rakami M, Ino H, et al. Acute up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression result from experimentally induced injury in the rat spinal cord[J]. Acta Neuropathol,2001,102(3):239.
[28] 姬军凤,朱艳,张智慧,等. 醒髓汤对大鼠实验性脊髓损伤受损组织中 NGF 的影响[J]. 中医正骨,2006,18(5):11-12.
[29] 周赞,胡建中,吕红斌,等. 川芎嗪对脊髓急性损伤大鼠神经营养因子表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(9):1058-1060.

(2016-03-04 收稿 责任编辑:白桦)