

· 综述 ·

中药抑制椎间盘退变的分子机制研究

苑珍珍, 杨 召*, 许海委

(天津市天津医院骨科, 天津 300211)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是一系列脊柱退行性疾病的病理基础, 发病率高, 严重影响患者的生活。中药治疗椎间盘退变临床应用广泛, 疗效较好, 对其作用机制研究也越来越深入。本文就单味药、复方以及中成药治疗 IVDD 的实验药理学机制研究进行了归纳和总结, 为临床提供参考。

关键词: 中药, 椎间盘退变, 分子机制

中图分类号: R681.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 01-0044-04

Molecular mechanism of traditional Chinese medicine in the inhibition of intervertebral disc degeneration // YUAN Zhen-zhen, YANG Zhao, XU Hai-wei. Department of Orthopaedics, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IVDD) is a pathological basis for a series of degenerative diseases of the spine, which has a high incidence and seriously affects people's lives. Traditional Chinese medicine is widely used in the treatment of IVDD with better outcomes. In this paper, the experimental pharmacological mechanism of single medicine, compound medicine and Chinese patent medicine in the treatment of IVDD were summarized, which can provide reference for clinical practice.

Key words: traditional Chinese medicine, intervertebral disc degeneration, molecular mechanism

椎间盘突出症是引起颈腰痛的常见病因, 约影响全球 80% 的人口, 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是其发病的病理基础。椎间盘主要由外周纤维环、中央髓核组织及上下终板软骨构成, 是连接各椎体的“柔性接头”, 起着承载应力、减轻震荡、维持脊柱前后左右弯曲及旋转等运动功能^[1]。椎间盘退变的原因主要包括生物力学因素、生物化学因素等^[2]。目前, 对于中药治疗椎间盘退变的机制已经研究到分子层面, 现归纳为以下几个方面:

1 促进椎间盘细胞增殖

椎间盘细胞主要包括髓核细胞、纤维环细胞和终板软骨细胞, 椎间盘细胞数量减少是导致椎间盘退变的重要因素之一。髓核细胞为类软骨样细胞, 主要功能是产生蛋白多糖和 Collagen II 等细胞外基质, 并维持这些基质成分稳定, 是椎间盘功能的主要执行者^[3]。Li 等^[4]研究表明, 柚皮苷培养人退变椎间盘

髓核细胞可以增加髓核细胞数量, 并促进细胞外基质的分泌。陈江等^[5]研究表明, 益肾活血通络方通过调控 NF- κ B 通路促进髓核细胞增殖活性和 Collagen II 蛋白的表达。纤维环位于椎间盘周缘, 包绕髓核组织, 横切面呈同心圆状排列, 相邻环因为斜度不同相互交叉。陈少清等^[6]研究显示, 不同浓度的芍药苷对椎间盘纤维环细胞有促增殖作用。杜文喜等^[7]研究表明, 淫羊藿苷可增加兔纤维环细胞 S 期细胞数, 促进细胞增殖。椎间盘的营养主要通过位于椎间盘上下表面的软骨终板扩散而来, 随着年龄的增长, 终板软骨不断变薄, 出现不同程度的钙化, 导致椎间盘的营养供给减弱, 加重椎间盘组织退变。刘志超等^[8]研究表明, 益气活血方通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路提高终板软骨细胞增殖率, 抑制其坏死和凋亡, 延缓椎间盘退变。

2 抑制椎间盘细胞的老化及凋亡

2.1 抑制椎间盘细胞的老化

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.08

作者简介: 苑珍珍, 副主任医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱疾病, (电话)13602033507, (电子信箱)yuanzhenzhen2013@126.com

* 通信作者: 杨召, (电话)13662101201, (电子信箱)anny.allan@126.com

细胞老化是随着生物体年龄增加而发生退变的自然过程,主要表现为数量减少、形状改变、体积缩小、代谢下降、功能减退等细胞活性降低过程^[9]。王艺儒等^[10]研究表明,桃仁-红花可以显著降低大鼠退变椎间盘软骨终板细胞老化相关基因 P21 mRNA 的表达,加速细胞周期,改善细胞老化过程。

2.2 抑制椎间盘细胞的凋亡

细胞凋亡是由基因调控的程序化细胞死亡过程,主要包括 Fas/FasL 通路、线粒体通路和内质网通路等,并受到上游相关基因及通路的调节。椎间盘细胞凋亡率上升,相关凋亡因子释放增加是导致椎间盘退变的重要原因之一^[11]。大量研究表明,中药能够有效降低退变椎间盘髓核细胞、终板软骨细胞等凋亡。何升华等^[12]研究显示,腰突颗粒可以抑制兔腰退变椎间盘髓核细胞 Fas、FasL 基因的表达,并随着灌药浓度增高, Fas mRNA、FasL mRNA 表达量逐渐降低,通过 Fas/FasL 通路抑制髓核细胞凋亡,进而抑制椎间盘退变。苑珍珍等^[13, 14]研究显示,柚皮苷通过 Wnt 通路、Fas/FasL 通路、线粒体通路抑制人退变椎间盘髓核细胞的凋亡, 20 $\mu\text{g/ml}$ 是其最佳浓度。周文明等^[15]研究显示,补肾壮督方可以降低大鼠退变椎间盘髓核细胞 Caspase-3、cytC 和 Bax 蛋白表达,增加 Bcl-2 蛋白表达,通过线粒体通路抑制髓核细胞凋亡。徐永明等^[16]研究表明,淫羊藿素通过 Hedgehog 信号通路抑制终板软骨细胞凋亡。

3 促进椎间盘细胞自噬

细胞自噬 (autophagy) 又称自体吞噬,通过降解受损蛋白质或细胞器,将分解后的底物进行循环利用,调节细胞的代谢过程^[17]。椎间盘细胞的过度凋亡是导致椎间盘发生退变的一个重要因素,但在一定条件下自噬可以对凋亡产生抑制作用,保护椎间盘细胞,延缓椎间盘退变。自噬分为经典的 mTOR 通路依赖性自噬和非 mTOR 通路依赖性自噬^[18]。姚啸生等^[19]研究表明,活血补肾方通过抑制 mTOR 依赖性信号通路,提高椎间盘组织自噬水平,延缓大鼠椎间盘退变。万俊锋等^[20]研究表明,姜黄素能显著增加人髓核细胞内的自噬颗粒数,促进细胞自噬关键蛋白 LC3 II 和 Beclin 1 的水平升高并降低 P62 蛋白水平,促进细胞自噬,抑制椎间盘退变。

4 抑制炎症因子释放与细胞外基质的降解

4.1 抑制炎症因子释放

现代医学对炎症因子调节椎间盘退变机制的研究较为深入,发现肿瘤坏死因子家族 (TNF)、白介素家族 (IL) 及金属基质蛋白酶 (MMP) 在椎间盘退变过程中起着重要作用^[21]。白介素家族种类很多,其中 IL-1 及 IL-6 等在椎间盘退变过程中起重要作用, IL-1 β 不但可以直接启动椎间盘细胞凋亡过程,还能促进其他与椎间盘退变有关的细胞因子及酶的分泌。刘汝专等^[22]研究表明,溶髓方能够抑制大鼠退变椎间盘软骨终板 IL-1 β 的表达,降低炎症反应及细胞外基质的降解,延缓退变过程。王先海等^[23]研究表明,通经定晕丸通过 NF- κ B 通路降低 IL-1 β 、IL-6 的表达抑制大鼠颈椎间盘退变。TNF 家族主要包括 TNF- α 及 TNF- β , 在退变椎间盘组织中, TNF- α 含量较高,可以刺激 IL-1、IL-6 的分泌,加重炎症反应。刘仁等^[24]研究表明,补肾活血汤可以抑制腰椎间盘退变大鼠 TNF- α 的表达,减缓椎间盘退变。佟德民等^[25]研究表明,身痛逐瘀汤可以下调大鼠髓核 TNF- α 、IL-1 β 的含量,减少细胞外基质的降解,改善椎间盘炎症环境。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 可以分解多种细胞外基质,其中在退变椎间盘中 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 等含量升高,是重要的细胞外基质降解酶。杨彬等^[26]研究显示,黄芪多糖能够抑制大鼠纤维环组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达,从而抑制 MMPs II 型胶原的降解,减缓椎间盘退变。Liang 等^[27]研究表明,复方芪麝片可以升高大鼠腰椎间盘组织 II 型胶原水平,降低基质金属蛋白酶 MMP-3、MMP-13 和白介素 IL-1 β mRNA 的表达,抑制椎间盘炎症反应及细胞外基质降解,改善椎间盘环境,减缓退变。

4.2 抑制细胞外基质的降解

椎间盘细胞外基质主要为胶原和蛋白多糖,胶原纤维构成椎间盘的网架,使组织具有高度的抗张和抗刚强度,蛋白聚糖位于网架结构中,亲水性较强,可以维持髓核组织水分含量及静水压。I 型和 II 型胶原是构成椎间盘内胶原网的主要成分,其中纤维环以 I 型胶原为主,髓核以 II 型胶原为主^[28]。Liu 等^[29]研究表明,独活寄生汤通过 CXCR4/NF- κ B 途径抑制 SDF-1 诱导的退行性髓核细胞炎症和基质降解,增加 II 型胶原与蛋白多糖含量,改善椎间盘环境,减缓椎间盘退变。Li 等^[4]研究表明,柚皮苷通过增加蛋白多糖、骨形态发生蛋白 BMP2 的表达,抑制 TNF- α 和 MMP-3 的表达,促进人退变椎间盘髓核细胞增殖,抑制椎间盘炎症反应,改善细胞外基质环

境, 成为一种可能治疗椎间盘退变的替代药物。

5 改善椎间盘营养代谢

椎间盘组织水分子含量丰富, 且主要富集在髓核, 可占总重量的80%, 大量的水分子在维持椎间盘高度、柔韧性及生理代谢过程中发挥着重要作用。含水量的下降是椎间盘退变的一个重要特征。水通道蛋白(aquaporins, AQP)是一种细胞跨膜蛋白, 介导水分子的快速转运, 研究发现, 在退变椎间盘组织中, AQP基因及蛋白表达均低于正常椎间盘^[30]。夏雄智等^[31]研究表明, 补肾中药可以上调AQP1、AQP3基因及蛋白表达, 恢复水代谢的调节, 增加椎间盘组织含水量, 抑制椎间盘退变。

6 小结

中医将腰椎间盘退变归结为腰痛范畴, 多由肝肾亏虚、腰府失养或跌扑损伤等导致, 病机可归结为肾虚为本, 风寒湿热痰饮等外邪为标, 本虚标实, 应补肾益精、祛风除湿、行气活血止痛。中药用于腰椎间盘退变的治疗较为广泛, 已取得较好的疗效, 对其机制的研究也逐步增多。本文对部分中药单体及组方治疗椎间盘退变的机制进行部分总结, 为椎间盘退变的治疗提供理论基础。文献显示中药治疗椎间盘类疾病虽已取得明确的研究成果, 但仍存在动物实验资料过少、指标单一、药理学研究不足、创新度欠佳等问题, 尚有待进一步大样本量、多中心的深入研究。

参考文献

- [1] Dowdell J, Erwin M, Choma T, et al. Intervertebral disk degeneration and repair [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80 (3S): S46-S54.
- [2] Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, et al. Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: a review [J]. *Gene Ther*, 2018, 25 (2): 67-82.
- [3] Wang F, Cai F, Shi R, et al. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24 (3): 398-408.
- [4] Li NH, Whitaker C, Xu ZW, et al. Therapeutic effects of naringin on degenerative human nucleus pulposus cells for discogenic low back pain [J]. *Spine J*, 2016, 16 (10): 1231-1237.
- [5] 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.
- [6] 陈少清, 林建平, 王诗忠, 等. 芍药苷促椎间盘纤维环细胞增殖的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17 (2): 254-258.
- [7] 杜文喜, 谢健, 夏臣杰, 等. 淫羊藿苷对兔椎间盘纤维环细胞生物学特性的影响 [J]. *山西中医学院学报*, 2015, 16 (3): 13-14, 18.
- [8] 刘志超, 祝永刚, 肖辉灯, 等. 益气活血方对静水压下兔椎间盘软骨细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *环球中医药*, 2019, 12 (10): 1470-1475.
- [9] Basso M, Cavagnaro L, Zanirato A, et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: causes and molecular pathways [J]. *Musculoskelet Surg*, 2017, 101 (2): 93-104.
- [10] 王艺儒, 梁倩倩, 唐德志, 等. 桃仁-红花药对动静力失衡性大鼠椎间盘软骨终板细胞老化及凋亡的影响 [J]. *环球中医药*, 2018, 11 (4): 497-501.
- [11] Zhang F, Zhao XL, Shen HX, et al. Molecular mechanisms of cell death in intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (6): 1439-1448.
- [12] 何升华, 赖居易, 王业广, 等. 腰突颗粒调节椎间盘退变模型兔 Fas/FasL 基因的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (32): 5140-5145.
- [13] 苑珍珍, 杨召, 金鸿宾, 等. 柚皮苷通过 Fas 膜受体通路调控髓核细胞凋亡的机制研究 [J]. *天津中医药*, 2018, 35 (6): 466-469.
- [14] 苑珍珍, 杨召, 范桐顺, 等. 柚皮苷通过 Wnt/ β -连环蛋白通路调控人髓核细胞凋亡的机制 [J]. *中华实验外科*, 2018, 35 (11): 2003-2005.
- [15] 周文明, 林一峰, 张震, 等. 补肾壮督方对大鼠退变椎间盘细胞线粒体凋亡通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (19): 25-31.
- [16] 徐永明, 徐宏光, 高智, 等. 淫羊藿素通过抑制 Hedgehog 信号通路保护终板软骨细胞退变 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22 (4): 373-380.
- [17] Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: the spotlight for cellular stress responses [J]. *Life Sci*, 2017, 188 (1): 53-67.
- [18] Yurube T, Ito M, Kakiuchi Y, et al. Autophagy and mTOR signaling during intervertebral disc aging and degeneration [J]. *JOR Spine*, 2020, 3 (1): e1082.
- [19] 姚啸生, 王禹, 荆涛, 等. 活血补肾方对大鼠退变椎间盘 mTOR 通路依赖性自噬的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21 (7): 1384-1392.
- [20] 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.
- [21] Liu S, Yang SD, Huo XW, et al. 17 β -Estradiol inhibits intervertebral disc degeneration by down-regulating MMP-3 and MMP-13 and up-regulating type II collagen in a rat model [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (sup2): 182-191.
- [22] 刘汝专, 刘金浪, 郭艳军, 等. 溶髓方对大鼠椎间盘退变中软骨终板 IL-1 β 的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (6): 1284-1287.
- [23] 王先海, 李珍斌, 李小妹, 等. 通经定晕丸阻断颈椎大鼠 NF- κ B 激活 MCP-1/CCR2 通路及 TNF- α 及 IL-1 β 、IL-6 表达的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23 (4): 370-376.
- [24] 刘仁, 吴官保, 冯帅华, 等. 补肾活血汤对腰椎间盘退变大鼠

- TNF- α 表达的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2017, 33 (3): 144-145, 156.
- [25] 佟德民, 孙凤杰, 冯福盈, 等. 身痛逐瘀汤对大鼠中重度退变腰椎间盘突出髓核内 TNF- α 、IL-1 β 的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28 (4): 603-606.
- [26] 杨彬, 黄俊卿, 张继伟, 等. 黄芪多糖对颈椎病模型大鼠颈椎间盘纤维环 MMP2 和 MMP9 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34 (10): 1876-1883.
- [27] Liang QQ, Xi ZJ, Bian Q, et al. Herb formula "fufangqishe-pill" prevents upright posture-induced intervertebral disc degeneration at the lumbar in rats [J]. Spine J, 2016, 16 (10): 1231-1237.
- [28] Li XC, Tang Y, Wu JH, et al. Characteristics and potentials of stem cells derived from human degenerated nucleus pulposus: potential for regeneration of the intervertebral disc [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18 (1): 242.
- [29] Liu ZC, Wang ZL, Huang CY, et al. Duhuo Jisheng Decoction inhibits sdf-1-induced inflammation and matrix degradation in human degenerative nucleus pulposus cells in vitro through the CXCR4/NF- κ B pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39 (6): 912-922.
- [30] Taş U, Caylı S, Inanır A, et al. Aquaporin-1 and aquaporin-3 expressions in the intervertebral disc of rats with aging [J]. Balkan Med J, 2012, 29 (4): 349-353.
- [31] 夏雄智, 吴少鹏, 邓崇礼, 等. 补肾法对人腰椎间盘退变中水通道蛋白 AQP1、AQP3 表达的影响 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12 (4): 281-283.

(收稿:2020-12-08)

(本文编辑:宁桦)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

郑重声明

——《中国矫形外科杂志》编辑部将依法追究
冒充编辑部开设网站、征集稿件、乱收费的相关机构和个人

近期,《中国矫形外科杂志》编辑部多次接到读作者的电话和 Email,发现有多个网站利用《中国矫形外科杂志》名义非法征稿及骗取有关费用,要求作者将费用汇入指定账户等方式骗取作者钱财,侵犯了广大作者的合法权益。《中国矫形外科杂志》编辑部在此提醒广大读作者,本刊编辑部从未委托任何代理机构为《中国矫形外科杂志》征稿。

为了确保作者的合法权益不受侵害,请广大读作者注意辨明真伪,谨防上当受骗。《中国矫形外科杂志》编辑部将依法追究冒充编辑部开设网站、征集稿件、乱收费的相关机构和个人。

请作者注意:

(1)《中国矫形外科杂志》网址: ZJXS.chinajournal.net.cn; Http://jxwk.ijournal.cn 为本刊唯一在线投稿系统,其他均为冒充者,稿件上传后自动生成编号,稿号为: 2021-xxxx。其他冒充者的稿件编号五花八门,多很繁琐,请广大作者注意辨别。

(2)稿件上传后需邮寄审稿费 100 元整,本刊不收取审稿费和中国知网论文查重检测费等。

(3)有关版面费和审稿费均需通过邮局汇款至:山东省泰安市泰山大街 366 号山东第一医科大学第二附属医院中国矫形外科杂志编辑部,邮局汇款为本刊唯一收取款项的方式,其他支付方式如网上支付、支付宝、网银转账、微信、汇款至个人账户等均为诈骗行为,请广大作者严防上当。

(4)本刊办公电话: 0538-6213228。专用电子信箱: jiaoxingtougao@163.com; jxwk1994@126.com; 财务专用信箱: jiaoxingwaikecaiwi@163.com; 邮编: 271000

特此公告!

《中国矫形外科杂志》编辑部