

## 补气通络法对脊髓型颈椎病术后 A $\beta$ 蛋白、ET 及 NO 表达的影响

陈晓东<sup>1</sup> 翟明玉<sup>1△</sup> 欧传双<sup>1</sup> 赵海博<sup>1</sup> 舒高<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**通过探讨补气通络法对脊髓型颈椎病术后 A $\beta$  蛋白、ET 及 NO 表达的影响,研究脊髓型颈椎病神经损伤病理变化及术后中医药对神经损伤修复的干预机制。**方法:**将 60 例确诊为脊髓型颈椎病患者,随机分为 A 组(对照组)及 B 组(治疗组)各 30 例,两组患者均采用手术治疗。A 组,术后常规治疗,B 组,术后第 2 天补阳还五汤口服+术后常规治疗。检测术后血液中不同时间点的 A $\beta$  蛋白、ET 及 NO 相关指标,颈椎 JOA 评分,术前与术后第 4 周肌电图检测神经根损伤情况;比较两组间治疗前后不同时间节点各个指标变化情况。**结果:**治疗组比较对照组,在术后第 1 周和第 4 周血液中 ET 和 NO 降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后 1 周血液中 A $\beta$  蛋白变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后第 4 周血液中 A $\beta$  蛋白降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后第 1 周、第 4 周颈椎 JOA 评分差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后第 4 周肌电图检测神经根损伤阳性情况:治疗组阳性患者 3 例,对照组阳性患者 10 例,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**采用中医补气通络法,口服补阳还五汤能够使髓型颈椎病术后患者血液中 ET 和 NO 降低,对血液中 A $\beta$  蛋白含量有动态调节作用;说明补阳还五汤对参与脊髓型颈椎病术后神经功恢复的理化因子有调节作用,对术后神经功能恢复有积极作用。

**[关键词]** 脊髓型颈椎病;补阳还五汤;血管内皮素;一氧化氮;A $\beta$  蛋白

**[中图分类号]** R681.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)04-0018-06

## Effect of Buqi Tongluo Method on A $\beta$ Protein, ET and NO Expression after Operation of Cervical Spondylotic Myelopathy

CHEN Xiaodong<sup>1</sup> ZHAI Mingyu<sup>1△</sup> OU Chuanshuang<sup>1</sup> ZHAO Haibo<sup>1</sup> SHU Gao<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong China.

**Abstract Objective:** To study the effect of Buqi Tongluo therapy on the expression of A $\beta$  protein, ET and NO after surgery of cervical spondylosis, and to investigate the pathological changes of nerve injury and the intervention mechanism of traditional Chinese medicine on nerve injury after operation. **Methods:** 60 cases of cervical spondylotic myelopathy were randomly divided into group A (control group) and group B (treatment group), 30 cases in each group. Both groups received surgery. Patients in group A were given postoperative routine treatment, while patients in group B were administered Buyang Huanwu decoction and postoperative routine treatment 2 days after surgery. The indexes such as A $\beta$  protein, ET and NO in the blood and cervical JOA score were measured at different time points after operation. The nerve root damage was detected by electromyography before and 4 weeks after operation. The changes of each index were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Compared with the control group, the blood ET and NO in the treatment group were decreased at 1 weeks and 4 weeks after the operation, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); 1 week after operation, the changes of A beta protein in the blood of the treatment group were not statistically significant ( $P>0.05$ ). After 4 weeks of operation, the A beta protein in the blood of the treatment group decreased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was significant difference in JOA score between two groups at 1 week and 4 weeks after the operation ( $P<0.05$ ). At 4 weeks after operation, electromyogram was used to detect the nerve root injury: there were 3 positive patients in the treatment group and 10 in the control group, with significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Administration of Buyang Huanwu decoction for Buqi Tongluo method can reduce ET and NO in blood of patients with cervical spondylotic myelopathy, and regulate A $\beta$ protein content in blood dynamically. It indicates that Buyang Huanwu decoction has

a regulatory effect on physical and chemical factors involved in neurological recovery, and has a positive clinical effect on postoperative neurological function recovery.

**Keywords:** cervical spondylotic myelopathy; Buyang Huanwu decoction; endothelin; nitric oxide; A $\beta$  protein

脊髓型颈椎病患者脊髓受压及手术治疗前后会导致脊髓神经一系列的病理变化,如颈椎管局部压迫导致脊髓处在缺血、缺氧的状态,局部组织损伤后产生氧化物和自由基,脊髓细胞通道改变,导致细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  增多,局部微循环的改变,无菌性炎症反应都将引起受压脊髓神经细胞的坏死、凋亡。上述病理改变都可能对血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)及 A $\beta$  蛋白的代谢产生影响<sup>[1]</sup>,也会影响到颈部脊髓神经损伤后的再生、修复过程。临床中,中医药对于脊髓型颈椎病引起的脊髓损伤的治疗法则主要以补法、通法为主,文献<sup>[2]</sup>认为补阳还五汤对于脊髓型颈椎病有良好的治疗效果,大量动物实验证明补阳还五汤对于神经细胞的修复及再生具有促进作用。但大部分研究局限于动物实验,并且补阳还五汤对于神经损伤的修复分子机制尚不完善。本研究通过探讨补气通络法对脊髓型颈椎病术后患者外周血液中血浆内皮素、一氧化氮、A $\beta$  蛋白表达的影响,研究人体脊髓型颈椎病脊髓损伤病理变化及术后中医药对脊髓损伤后再生、修复的干预机制,现报告如下。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究选取深圳平乐骨伤科医院自 2016 年 3 月至 2017 年 2 月确诊为脊髓型颈椎病,并且符合本次试验诊断标准及纳入标准的 60 例患者。

### 1.2 诊断标准

参照 1992 年第二届颈椎病专题座谈会制定的脊髓型颈椎病诊断标准。

临床指标:1)慢性颈项部疼痛,放射至枕部、肩部及肩胛骨之间;2)急性颈痛,间歇性反复发作;3)肩背部酸痛;4)上肢疼痛;5)上肢麻木;6)肩胛间区疼痛;7)颈肌僵硬,活动受限;8)上肢感觉异常,包括麻木、蚁走感或感觉过敏;9)手部精细动作减退;10)下肢轮替运动障碍;11)下肢腱反射活跃;12)动态 Hoffmann 征阳性;13)颈椎棘突或椎间隙压痛;14)下肢步态变化,步幅窄;15)性功能减退;16)下肢偶发无力。

影像学指标:1)颈椎生理前改变;2)颈椎屈伸活动度受限;3)颈椎骨性矢状径 $<11\text{ mm}$ ;4)颈椎椎管/椎体矢状径比 $<0.75$ ;5)颈椎椎间水平位移或动态位移 $>2.5\text{ mm}$ ;6)颈椎椎间角位移 $>9^\circ$ ;7)颈椎明显退变;8)颈椎磁共振检查提示脊髓在矢状位呈局限性或节段性狭窄;9)颈椎核磁共振检查提示颈椎间盘突出及骨赘形成并压迫硬膜囊。

### 1.3 纳入标准

1)符合脊髓型颈椎病的诊断标准;2)年龄 40~65 岁;3)自愿接受受试并签署知情同意书,保证完成试验者。

### 1.4 排除标准

1)不符合上述诊断标准及纳入标准;2)影像检查提示有颈椎肿瘤、结核、脊髓肿瘤、颈椎骨折等疾病;3)患者既往患有明显的肝肾疾病、心血管疾病、精神疾病等疾病需要综合治疗;4)不能配合临床观察和随访;5)年龄 $<40$  岁或 $>65$  岁。

### 1.5 剔除标准

1)试验过程中出现严重不良事件和严重并发症;2)试验过程中不配合用药治疗;3)治疗时间未达本次试验所需时间,随访数据不全;4)患者自行退出研究。

### 1.6 治疗方法

**1.6.1 术前处理** 1)入院明确诊断后完善术前检查,包括各项生化检查、心电图、胸片、颈椎 X 线、颈椎 CT、颈椎 MRI,观察颈椎管受压程度,了解全身情况,排除重要脏器疾病,排除手术禁忌症。2)术前外周血的采集,行血浆内皮素、一氧化氮、A $\beta$  蛋白血清分离,放入 $-80^\circ\text{C}$ 超低温储存柜;神经系统体格检查 JOA 评分;肌电图检测颈椎神经根损伤。3)常规使用二代头孢菌素类抗生素术前 30 min 静脉滴注。

**1.6.2 手术治疗** 两组患者手术均由本科同一组医师团队完成,麻醉方式采用插管全麻,记录手术时间,术中出血量。

**1.6.3 术后治疗** 治疗组术后常规治疗,第 2 天口服补阳还五汤;对照组术后常规治疗。常规治疗包括:使用头孢呋辛钠注射液抗感染治疗 3 d;20%甘露醇 125 mL 静滴脱水消肿,2 次/d,连续使用 3 d;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静滴,1 次/d,连续使用 3 d;以及补液等对症处理。两组患者根据伤口引流量情况术后 48 h 内拔出引流管;伤口定期换药;术后第 5~7 天视手术切口愈合情况予拆线。术后予以康复治疗指导:早期,术后第 2~7 天,患者佩戴颈托以床上训练为主;中期,术后第 7 天至 3 个月,颈托固定进行离床训练;后期,术后 3 个月以后,去除颈围,进行颈肩、四肢功能锻炼。

具体药物、用法及用量:补阳还五汤为黄芪 120 g,当归 6 g,赤芍 6 g,地龙 6 g,川芎 6 g,红花 6 g,桃仁 6 g。上述中药由煎药室同一工作人员用煎药机煎取 125 mL,1 剂/d,分早晚两次饭后服用。中药材均由深圳平乐骨伤科医院药房统一采购。

1.7 疗效评定方法

两组患者分别于术前入院当天、术后第1天、术后第1周、术后第4周采集试验标本。采集外周静脉血5 mL,行血浆内皮素、一氧化氮、Aβ蛋白血清分离,分离后放入-80℃超低温储存柜,收集标本后统一送至广州金域医学检验中心检测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测Aβ蛋白,采用Green法测定NO水平,放射免疫法(RIA)测定ET水平。入院当天、术后第1天、术后第1周及术后第4周进行神经系统体格检查JOA评分,术前和术后第4周进行神经根损伤肌电图检测,评价临床疗效。

1.8 统计学方法

采集数据,建立数据库,使用SPSS19.0软件进行数据整理分析,独立样本计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,对符合正态分布及方差齐的数据,计量资料采用 $t$ 检验;对不符合正态分布数据使用非参数检验或秩和检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义;重复测量计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用重复测量方差分析法,球形方差齐者采用单变量二因素方差分析,球形方差不齐者采用多变量单因素方差分析;分析组别主效应,采用Bonferroni检验进行组间两两比较, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入病例60例:男33例,女27例;治疗组30例,其中男性16人,女性14人;对照组30例,男性17人,女性13人。所有患者均完成整个试验研究,患者年龄范围40~65岁,平均年龄(54.02±6.26)岁。病程平均时间(12.09±10.00)个月。由表1可知,两组患者术前平均年龄、病程、性别差异无统计学意义,有可比性。

2.2 两组患者围手术期相关指标的比较

由表2可知,两组患者责任椎体数、平均手术时间及术中出血量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。

2.3 两组患者术前ET,NO及Aβ蛋白相关指标比较

由表3可知,两组患者术前ET,NO及Aβ蛋白含量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。

2.4 两组患者术后各测量时点ET指标组间比较

由表4和图1可知,经重复测量方差分析,分组与时间交互作用差异有统计学意义( $F=18.637,P<0.05$ )。进一步采用Bonferroni检验分析,与对照组比较,治疗组患者术后第1周及第4周平均血浆内皮素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组比较,治疗组患者术后第1天平均血浆内皮素水平差异无统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 两组患者年龄、性别、病程情况组间比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	性别比(男/女)	平均年龄(岁)	病程(月)
治疗组	30	16/14	54.80±6.43	12.78±10.66
对照组	30	17/13	53.20±6.08	11.40±9.44
检验值		$\chi^2=0.067$	$t=0.969$	$t=0.532$
$P$		0.795	0.336	0.597

表2 两组患者围手术期相关指标的比较

组别	例数	责任椎体数(个)			手术时间(min)	术中出血量(mL)
		1	2	3(或以上)	( $\bar{x}\pm s$ )	( $\bar{x}\pm s$ )
治疗组	30	19	9	2	188.10±31.32	118.27±86.57
对照组	30	20	8	2	182.47±30.25	127.17±102.22
检验值		$\chi^2=0.085$			$t=0.709$	$t=0.364$
$P$		0.959			0.481	0.717

表3 两组患者术前ET,NO及Aβ蛋白相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	例数	ET	NO	Aβ
治疗组	30	144.28±37.58	304.63±84.51	140.85±29.65
对照组	30	145.90±36.04	317.05±83.36	140.81±25.87
$t$		0.170	0.573	0.005
$P$		0.866	0.569	0.996

表4 两组患者术后各测量时点血浆内皮素(ET)指标组间比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	例数	术后第1天	术后第1周	术后第4周
治疗组	30	137.023±5.316	113.883±4.047	102.190±3.586
对照组	30	140.438±4.924	131.647±4.734	122.203±4.851
$t$		0.471	2.852	3.317
$P$		0.639	0.006	0.002

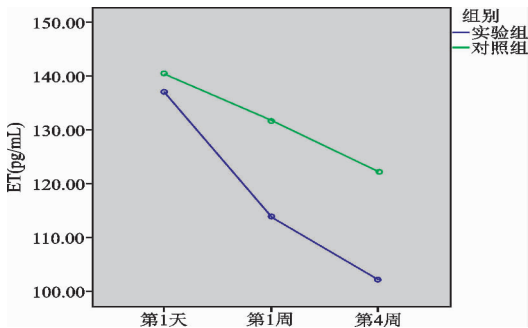


图 1 术后不同时间点两组患者血浆内皮素(ET)含量

2.5 两组患者术后各测量时点 NO 组间比较

由表 5 和图 2 可知:经重复测量方差分析,分组与时间交互作用差异有统计学意义( $F=11.677, P<0.05$ )。进一步采用 Bonferroni 检验分析,与对照组比较,治疗组患者术后第 1 周及第 4 周平均 NO 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组比较,治疗组患者术后第 1 天平均 NO 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

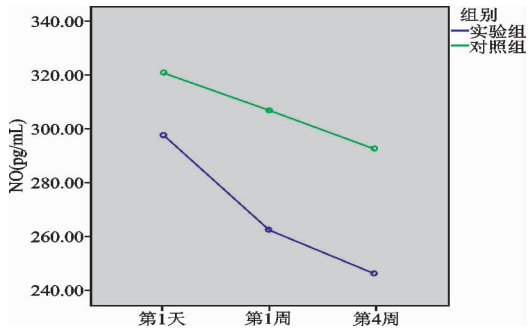


图 2 术后不同时间点两组患者一氧化氮含量

2.6 两组患者术后各测量时点 Aβ 蛋白组间比较

由表 6 和图 3 可知:经重复测量方差分析,分组与时间交互作用差异有统计学意义( $F=25.793, P<0.05$ )。进一步采用 Bonferroni 检验分析,与对照组比较,治疗组术后第 4 周平均 Aβ 蛋白水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组比较,治疗组患者术后第

1 天、术后第 1 周平均 Aβ 蛋白水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

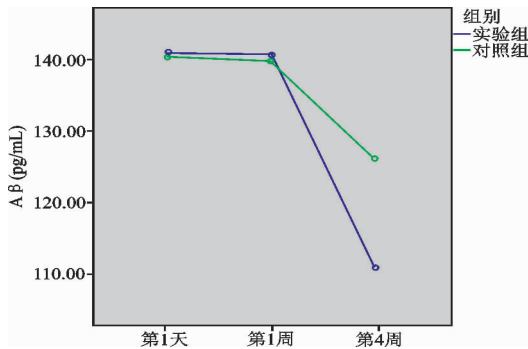


图 3 术后不同时间点两组患者 Aβ 蛋白含量

2.7 两组患者手术前后 JOA 评分组间比较

由表 7 及图 4 可知:经重复测量方差分析,分组与时间交互作用差异有统计学意义( $F=28.480, P<0.05$ )。采用 Bonferroni 检验分析,与对照组比较,治疗组患者术后第 1 周及第 4 周 JOA 评分差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组比较,治疗组患者术后第 1 天 JOA 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

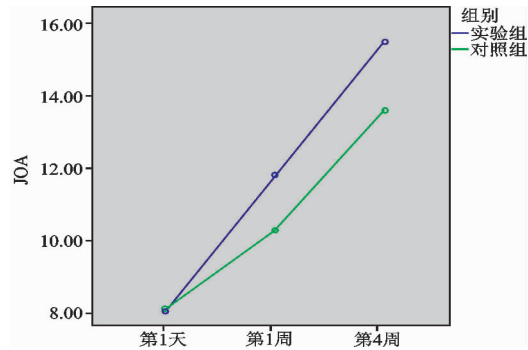


图 4 术后不同时间点两组患者 JOA 评分变化

2.8 两组患者术后第 4 周肌电图检测情况比较

由表 8 可知,治疗组和对照组术后第 4 周肌电图检测阳性差异有统计学意义( $\chi^2=4.812, P=0.028$ )。

表 5 两组患者术后各测量时点 NO 组间比较( $\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	例数	术后第 1 天	术后第 1 周	术后第 4 周
治疗组	30	297.801±13.945	262.232±12.712	245.637±13.031
对照组	30	321.252±13.942	307.251±13.709	292.786±13.160
<i>t</i>		1.190	2.408	2.546
<i>P</i>		0.239	0.019	0.014

表 6 两组患者术后各测量时点 Aβ 蛋白组间比较( $\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	例数	术后第 1 天	术后第 1 周	术后第 4 周
治疗组	30	140.440±5.222	140.278±5.253	109.264±3.637
对照组	30	140.069±4.703	139.444±4.610	125.225±4.357
<i>t</i>		0.053	0.119	2.812
<i>P</i>		0.958	0.905	0.007

表 7 两组患者手术前后 JOA 评分组间比较(̄x±s)

组别	例数	术后第 1 天	术后第 1 周	术后第 4 周
治疗组	30	8.067±0.126	11.833±0.180	15.500±0.171
对照组	30	8.133±0.115	10.300±0.145	13.600±0.189
<i>t</i>		0.391	6.635	7.443
<i>P</i>		0.697	<0.05	<0.05

表 8 两组患者术后第 4 周肌电图检测情况比较

组别	阳性	阴性
治疗组	3	10
对照组	27	20

2.9 临床不良反应分析

两组患者研究过程中一般情况及生命体征平稳,未发生明显手术不良反应并发症。服药后未发现明显过敏反应,均未发生呕血、便血等消化道出血症状。术后 48 h 内视引流量多少拔除引流管,予患者伤口换药,患者伤口未见明显感染不愈合;术后第 4 周行神经根损伤肌电图检测,两组患者检出阳性 13 例,颈椎脊髓神经损伤的临床症状都较术前改善。

3 讨论

补阳还五汤,原方出自王清任《医林改错》,由君药黄芪,臣药当归尾,佐药:赤芍、川芎、红花、地龙、桃仁七味药构成。本方病机为正气亏虚,瘀血内阻,正如王清任所说"因虚致瘀"。治宜大补元气,活血通络之法。方中重用黄芪,为君药,大补元气而起痿废,气足则血行,血行则瘀去,祛瘀而不伤正;当归尾为臣药,擅长于活血和血,具有化瘀不伤好血之妙;川芎、赤芍、桃仁、红花助当归尾活血祛瘀;地龙长于行散走窜,通经活络,配合黄芪力专而行走,周行全身,均为佐药。诸药合用,气旺则血行,瘀化则络通,诸症自可渐愈。本方是补气药与活血祛瘀药配伍的方剂,本方配伍特点:黄芪用量 5 倍于方中全部活血化瘀药的总量,大剂补气药配以少量活血通络之品。

脊髓型颈椎病术后辩证当属气虚血瘀型为主。在临床中往往可见脊髓型颈椎病术后患者的脊髓神经功能恢复时间之久,效果不佳。因此,脊髓型颈椎病术后患者治疗应以补气通络法,宜调理气血,当以补气为主,行气为先,气行则血通,筋脉疏通,选方补阳还五汤。脊髓型颈椎病术后患者使用补阳还五汤经验总结发现:补阳还五汤与脊髓神经组织有着密切关系,对脊髓神经损伤后有明显的修复作用和保护作用,明显改善脊髓神经因局部血液循环、炎症介质反应、兴奋性氨基酸、血浆内皮素、一氧化氮等因素引起的损伤<sup>[3]</sup>。

血浆内皮素具有强大的缩血管活性,缺血、缺氧及多种细胞因子均可增加 ET 的合成和释放<sup>[4]</sup>。脊髓型颈椎病患者脊髓由于长期因颈椎间盘突出、骨赘增生,黄韧带增生增厚,后纵韧带增生钙化而受压,导致颈椎脊髓的缺血、缺氧,通过各种细胞因子参与作用,导致血浆中 ET 升高。已有研究表明:血浆内皮素广

泛分布于神经系统,血浆内皮素作为一种神经递质,参与中枢神经系统的调节。目前采用放射免疫法,证明脑和脊髓中内皮素存在。有研究发现:在大鼠脊髓损伤模型中检测到含量明显增高的内皮素,同时内皮素浓度与脊髓损伤程度成正比关系<sup>[5]</sup>。本研究统计观察发现两组脊髓型颈椎病患者术前的血浆内皮素指标处在高水平状态,说明受压导致缺血、缺氧的颈椎脊髓,导致血浆中 ET 升高。在术前、术后第 1 天、术后第 1 周和术后第 4 周不同时间点检测同一组患者血浆内皮素指标水平发现,术前与术后第 1 周、第 4 周比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明通过对脊髓型颈椎病患者行手术治疗后患者颈椎管实现了充分的减压,相应节段受压的脊髓得到减压释放,缓解了受压颈椎脊髓缺氧、缺血的病理环境,血浆内皮素在术后第 1 周及第 4 周的水平较术前有明显下降趋势。本研究通过术后将采用口服补阳还五汤结合术后常规治疗与对照组进行对比,记录两组患者术前及术后不同时点的血浆内皮素指标,同时结合记录不同时点颈椎病神经功能 JOA 评分,术前和术后第 4 周神经根损伤肌电图检测,整体观察补阳还五汤对脊髓型颈椎病术后患者脊髓神经损伤再恢复的影响。经统计处理分析后发现:两组患者术后平均血浆内皮素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明治疗组使用补阳还五汤对术后血浆内皮素的整体影响大于对照组;与对照组比较,治疗组患者术后第 1 周及第 4 周平均血浆内皮素水平和颈椎病神经功能 JOA 评分差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),说明治疗组术后第 1 周及第 4 周平均血浆内皮素水平明显低于对照组,神经功能 JOA 评分高于对照组。说明补阳还五汤通过舒筋、活血、通络的功效改善脊髓型颈椎病病变部位微循环供血环境,使得脊髓部位的微循环血流量的增加,促进病变部位毛细血管数目增多,从而改善局部缺血、缺氧的病理环境,降低 ET 值,进一步阻断了脊髓缺血、缺氧,导致脊髓水肿,加重压迫,形成脊髓缺血缺氧的恶性循环,从而改善脊髓的病理变化。

一氧化氮是一种广泛存在于神经系统中有助于神经递质释放重要的信号介质,同时高浓度的一氧化氮又有巨大的细胞毒作用,对机体组织造成损害,故表现出一系列的临床症状和体征。研究表明,脊髓型颈椎病患者一氧化氮含量明显升高,由于颈椎间盘突出形成的机械压迫引发了颈部组织有氧代谢障碍和组织酸中毒,导致细胞内钙的利用率和一氧化氮合酶的活力

增强,使得钙离子-钙调蛋白所需的一氧化氮合酶激活了,触发了一氧化氮的合成<sup>[6]</sup>。同时有研究表明,颈椎脊髓型颈椎病的病理环境激活了机体内的血管紧张素系统,血浆内皮素升高,进一步促进内皮细胞释放一氧化氮。赵舒武等<sup>[7]</sup>研究显示,补阳还五汤药物血清对神经干细胞缺氧性损伤具有明显的保护作用,并可促进缺氧性神经干细胞的分化,对神经元有修复和保护作用。本研究观察发现,列入研究的 60 例脊髓型颈椎病患者术前的一氧化氮指标处在高浓度状态,说明脊髓型颈椎病患者处在一个脊髓损伤的病理环境中,一氧化氮起细胞毒的作用为主。本研究观察到,在术前与术后不同时间点检测同一组患者一氧化氮指标发现,该指标在术前与术后第 1 周及术后第 4 周均有明显差异,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明手术缓解脊髓受压的病理环境后,一氧化氮指标在术后第 1 周及第 4 周的水平较术前有下降趋势。同时本研究发现,两组患者在术后第 1 周及术后第 4 周的一氧化氮指标和颈椎神经功能恢复 JOA 评分有显著性差异,说明补阳还五汤对脊髓型颈椎病患者病理环境中的一氧化氮浓度具有调节作用。调节机制有可能是补阳还五汤对脊髓神经缺血、缺氧性损伤具有明显的保护作用,促进患者术后神经功能恢复作用。

脊髓型脊椎病脊髓神经损伤的修复可以通过改善局部微环境以增强神经元的再生能力,增强反射通路的重建和神经环路的连接,促进对靶细胞的神经支配的恢复<sup>[8,9]</sup>。脊髓型脊椎病由于颈椎脊髓受压缺血、缺氧导致的过氧化物和自由基的产生,局部炎症反应、细胞内外的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度改变、和微循环血液的改变,这些病理变化都会对  $\text{A}\beta$  蛋白的代谢产生影响<sup>[10-14]</sup>。当运动神经元中  $\text{A}\beta$  蛋白含量增高,其产生的神经毒性作用势必会对脊髓的神经功能造成影响。 $\text{A}\beta$  蛋白在神经轴突代谢中是一种具有相对标记性的物质,神经系统执行其功能的重要环节包括神经轴突活动和神经轴突代谢,在脊髓型颈椎病中神经纤维的再生与神经系统功能的恢复必然伴随轴突内代谢物质的变化。正常生理情况下, $\text{A}\beta$  蛋白在血液、脑脊液、神经细胞中均能检测到<sup>[15]</sup>。本研究中,在脊髓型颈椎病患者术前通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测到外周血液中的  $\text{A}\beta$  蛋白浓度术前与术后第 4 周的  $\text{A}\beta$  蛋白浓度水平有显著性差异,说明了脊髓型颈椎病患者的脊髓神经在缺血缺氧的病理环境中,通过过氧化物和自由基的产生,局部炎症反应等一系列的作用,对  $\text{A}\beta$  蛋白的代谢产生影响。两组患者术后第 4 周的  $\text{A}\beta$  蛋白浓度有显著性差异,说明治疗组术后通过补阳还五汤的药物作用,调节术后患者血液中  $\text{A}\beta$  蛋白浓度。结合两组患者术后第 1 周、术后第 4 周的颈椎神经功能恢复 JOA 评分均有显著性差异,可以说明治疗组术后通过使用补阳还五汤,对术后患者的神经功能恢复具有促进作用。

本研究通过对比两组脊髓型颈椎病患者行颈椎颈椎管减压手术后分别运用补阳还五汤结合术后常规治疗和术后常规治疗,观察术后神经损伤再修复相关理化因子变化情况。结果显示:补阳还五汤治疗组能调节脊髓型颈椎病术后患者血液中的血浆内皮素、 $\text{A}\beta$  蛋白及一氧化氮浓度,术后颈椎神经功能恢复 JOA 评分优于对照组,综合说明补阳还五汤有利于促进脊髓型颈椎病术后患者神经功能恢复。

由于研究经费不足和研究时间有限,本研究初步观察了补阳还五汤对脊髓型颈椎病术后神经功能恢复的临床疗效,但本研究尚存在研究样本量偏少,随访时间不足,研究对象局限于本院脊柱科患者等问题,同时病人体质、年龄、责任椎体数、病程时间等多种个体因素差异也会对颈椎脊髓神经功能恢复产生影响,进而对观察指标产生干扰,影响研究结论。虽然本课题通过病理观察补阳还五汤对脊髓型颈椎病术后神经恢复有积极的临床疗效,但对于补阳还五汤中有效成分对神经元的修复机制尚未研究,值得进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Zeigei W, Vetrivel KS, Buggia-Prevot V, et al.  $\text{Ca}^{2+}$  influx through store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels reduces alzheimer disease  $\beta$ -amyloid peptide secretion[J]. Biol chem, 2013, 288(37):2695-2696.
- [2] 刘柏炎,蔡光先,林琳,等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经干细胞影响的初步研究[J]. 中华神经医学杂志, 2008, 6(8):762-765.
- [3] 刘斌,费洪新,朴成玉,等. 补阳还五汤与神经组织关系的研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(5):136-138.
- [4] 刘碧波,黄伟,刘森. 一氧化氮和内皮素在脊髓型颈椎病中含量变化及其临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2004, 33(345):198-200.
- [5] Salzman SK, Acosta R, Beck G, et al. Spinal endothelin content is elevated after moderate local trauma in the rat to levels associated with locomotor dysfunction after intrathecal injection[J]. J Neurtrauma, 2008, 13(2):93-101.
- [6] Niwa K, Lindauer U, Villringer A. Blockade of nitric oxide synthesis in rats strongly attenuates the CBF (cerebral blood flow) response to extracellular acidosis[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2008, 13(3):535-539.
- [7] 赵舒武,汪涛,王晓玲,等. 补阳还五汤对神经干细胞缺氧性损伤护作用的实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(6):536-538.
- [8] Du M, Chen R, Quan R. A brief analysis of traditional chinese medical elongated needle therapy on acute spinal cord injury and its mechanism[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 20(13):75-82.
- [9] Sung TC, Chen Z, Thuret S. P45 from a complex with FADD and promotes neuronal cell survival following spinal cord injury [J]. Plos One, 2013, 8(7):69-86.

(上接第 23 页)

- [10] Fong TG, Jones RN, Marcantonio ER, et al. Adverse outcomes after hospitalization and delirium in persons with Alzheimer disease[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(12): 848-856.
- [11] Bernhardt R, Eugén J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(9): 974-1031
- [12] Bryan Sisneros AA, Fraser SP, Suh YH, et al. Toxic effect of the beta-amyloid precursor protein C-terminus fragment and  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  gradients[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(15): 3357-3360.
- [13] Li JM, Xue ZQ, Deng SH, et al. Amyloid plaque pathogenesis in 5XFAD mouse spinal cord: retrograde transneuronal modulation after peripheral nerve injury[J]. *Neurotox Res*, 2013, 24(1): 1-14.
- [14] Chen W, Gamache E, David J. Familial Alzheimer's mutations within APP<sup>TM</sup> increase  $\text{A}\beta$ -42 production by enhancing accessibility of  $\epsilon$ -cleavage site[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3037.

(收稿日期: 2017-07-11)