

# 中药治疗血-脊髓屏障损伤的机制进展

张瑜<sup>1</sup> 周逸敏<sup>1,2\*</sup> 张俐<sup>1△</sup>

[关键词] 脊髓损伤;血-脊髓屏障;中药;综述

[中图分类号] R681.2 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2021)10-0081-03

血-脊髓屏障作为一种调控血液和脊髓组织之间物质转运的生物屏障,其病理机制与脊髓损伤密切相关,脊髓损伤往往会造成血-脊髓屏障的破坏,导致其通透性增高,紧密连接破坏,致使脊髓微环境发生改变,是继发性脊髓损伤的重要因素之一,不利于脊髓的修复<sup>[1]</sup>。虽然人们在脊髓损伤的治疗上进行了大量研究,但脊髓损伤后神经功能的康复仍是一个难题。随着现代中医药的运用与发展,有不少研究证实中药对治疗脊髓损伤有独特优势,发现从降低血-脊髓屏障的通透性以及减少血-脊髓屏障的破坏等方面入手,能促进脊髓神经的再生与修复,改善脊髓损伤后的运动和感觉功能<sup>[2]</sup>。故本文围绕中药在血-脊髓屏障损伤的防治作用和相关机制加以阐述,以期今后的实验研究或临床用药提供理论依据和新思路。

## 1 血-脊髓屏障

血-脊髓屏障的结构与血-脑屏障类似,主要由内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞和一些附属结构组成,这些构建块的互相协同作用使血-脊髓屏障具有调节和保护脊髓的作用<sup>[3]</sup>,主要是限制脊髓外的有害分子进入脊髓实质,为维持脊髓神经细胞的正常生理功能提供一个稳定的微环境<sup>[4-6]</sup>。血-脊髓屏障受损,脊髓组织会出现水肿、缺血缺氧现象,其通透性的增高会造成脊髓组织中涌入血液中的各种分子(包括有利的和有害的),从而导致脊髓疾病的发生<sup>[1,7]</sup>。

## 2 血-脊髓屏障与脊髓损伤

脊髓损伤主要指神经元和轴突的破坏导致运动和感觉功能障碍,甚至瘫痪<sup>[8-9]</sup>。通常由机械或外力直接

作用于脊髓导致的局部损伤(包括损伤部位的神经细胞、轴突及血管等),属于原发性损伤;原发性损伤之后,随着血-脊髓屏障的受损,通透性增高,脊髓实质进入大量的有害因子,造成脊髓组织出现水肿、缺血低氧等现象,加速细胞死亡,造成严重的继发性损伤,说明血-脊髓屏障损伤的病理变化关系着继发性损伤的严重程度<sup>[4,10]</sup>。而一般成年哺乳动物的轴突和神经元再生较差,外力损伤等因素造成的原发性脊髓损伤无法复原,因此,脊髓损伤早期的治疗策略应以修复血-脊髓屏障和减少继发性损伤为主<sup>[11-12]</sup>。

## 3 中药治疗血-脊髓屏障损伤和脊髓损伤的相关作用机制

在祖国医学中,脊髓损伤归于“痿证”“体惰”等病证范畴,认为伤其脊骨为其表象,督脉瘀阻才是其基本的发病机理,瘀血阻滞督脉,使气血、经络、脏腑气机失调,从而导致脊髓损伤后各种临床症状的出现<sup>[13]</sup>。因此,中药治疗脊髓损伤和血-脊髓屏障受损多采用活血化瘀、疏通督脉为主,又因气能行血、气能生血,治以活血通督的同时,添加补气药效果更佳。在损伤后期,机体肝肾阴虚、筋骨失养严重,治疗则以强筋壮骨、益精填髓为主<sup>[13-14]</sup>。由此可知,中药的应用拓宽了脊髓损伤和血-脊髓屏障损伤的治疗思路,也为实验研究以及临床用药提供了方向。

目前,治疗血-脊髓屏障损伤的中药中,研究较多的是益气、活血、化瘀类中药及中药提取物,并有大量研究证明中药能降低血-脊髓屏障的通透性、抑制炎症反应,产生神经保护作用、调节相关蛋白的表达水平和减少胶质瘢痕形成,从而促进脊髓的修复。

### 3.1 降低血-脊髓屏障的通透性

脊髓损伤后,血-脊髓屏障通透性的升高会导致有害因子对脊髓组织的大量侵袭,造成严重的继发性损伤,因此,尽早重建血-脊髓屏障的稳定性,对于脊髓损伤的修复至关重要。刘娅妮等<sup>[15]</sup>发现脊髓损伤后大豆苷通过抑制内质网应激的过度激活,增加连接蛋白

基金项目:国家自然科学基金项目(82074474)

福建省卫生教育联合攻关计划项目(2019-WJ-30)

<sup>1</sup> 厦门医学院(福建 厦门,361023)<sup>2</sup> 长春中医药大学

△通信作者 E-mail:ZHANGLIL626@163.com

\* 共同第一作者

质的表达,有利于血-脊髓屏障的通透性降低,促进大鼠运动功能恢复。Yu等<sup>[16]</sup>发现姜黄素能显著提高脊髓损伤后 ZO-1 和 Occludin 蛋白的表达,减少 Evans-Blue 的渗漏,降低血-脊髓屏障通透性,从而保护脊髓神经。周冰等<sup>[17]</sup>将  $\beta$ -七叶皂苷钠静脉注入急性挤压脊髓损伤的大鼠,发现血-脊髓屏障通透性下降和脊髓组织水肿减轻,说明  $\beta$ -七叶皂苷钠能潜在治疗急性脊髓损伤。黄芪甲苷经聚己内酯膜处理(AST-PCL)可抑制血-脊髓屏障通透性的升高,减少脊髓损伤大鼠的细胞凋亡,修复组织损伤并恢复脊髓的各项功能<sup>[18]</sup>。苑文超等<sup>[2]</sup>研究大黄水溶液浓度对大鼠脊髓损伤后血-脊髓屏障的保护作用的影响,得出中剂量组大黄的保护作用最佳。曾欢欢等<sup>[19]</sup>发现大黄素能减少血-脊髓屏障的破坏,缓解急性脊髓损伤后的脊髓水肿症状,其机制为减少水通道蛋白-4(AQP-4)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达。

### 3.2 抑制炎症反应

炎症反应在脊髓继发性损伤中起关键作用,脊髓损伤后,随着血-脊髓屏障破坏,包括细胞因子和趋化因子在内的促炎性介质(如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )以级联形式释放到脊髓实质中,从而引发继发性损伤<sup>[20]</sup>。

汪今朝等<sup>[21]</sup>采用活血通督汤治疗脊髓损伤大鼠,发现炎性分子相关蛋白 NLRP3 的表达被抑制,大鼠的炎症反应减轻,这可能是活血通督汤的作用机制。有研究者用芸香苷对脊髓损伤小鼠模型进行干预,发现芸香苷对创伤性脊髓损伤小鼠损伤脊髓有保护作用,其机制可能与抑制炎症反应、激活 Nrf2/HO-1 途径相关<sup>[22]</sup>。张南等<sup>[23]</sup>利用川芎嗪治疗脊髓损伤大鼠,大鼠的脊髓损伤症状得到缓解,检测得到脊髓中的 IL-17 和 pSTAT3 的表达显著下调,这可能是因为 STAT3 活性被川芎嗪所抑制,导致 IL-17 的含量显著下降<sup>[24]</sup>。邵为等<sup>[25]</sup>实验表明银杏叶提取物(EGb761)通过降低局部脊髓中 IL-1 $\beta$  含量以及减少 ICAM-1 的合成,达到保护血-脊髓屏障的效果。董宝铁等<sup>[26]</sup>建立大鼠 T<sub>9</sub> 脊髓损伤模型,发现 CB1 大麻素受体激动剂能减少脊髓损伤大鼠血-脊髓屏障的破坏,这可能与脊髓组织基质金属蛋白酶 9(MMP9)的表达下调有关。朱双龙等<sup>[27]</sup>研究不同浓度的柴胡皂苷 a 对脊髓损伤大鼠脊髓组织及血清中 TNF- $\alpha$  及 IL-6 的表达水平的影响,发现中剂量组(10 mg/kg)的抑制效果最佳,进而减轻脊髓神经的炎症反应。

### 3.3 神经保护作用

在脊髓损伤中,神经元及神经胶质细胞的死亡是继发性脊髓损伤后细胞凋亡的结果,由于多数原发性损伤的不可逆性,因此如何减少继发性脊髓损伤中细胞凋亡,促进对神经的保护作用成为治疗脊髓损伤的

关键<sup>[27]</sup>,而在现有的研究中,发挥神经保护作用的多为单味中药的提取物。

白果内酯能够通过抑制细胞凋亡、促进细胞自噬,从而减少急性脊髓损伤大鼠神经元细胞坏死<sup>[28]</sup>。红花黄素(SY)能够调节脊髓损伤后的氧化应激水平,抑制脊髓神经元细胞的凋亡,促进脊髓损伤的恢复,这是阻碍 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的结果<sup>[29]</sup>。人参皂苷 Rd(GSRd)能够发挥减少氧化应激损伤、恢复线粒体功能、减轻炎症反应等作用修复脊髓损伤,起到神经保护作用<sup>[30]</sup>。三七总皂苷具有改善修复神经的微环境、促进轴突再生、抑制细胞凋亡的作用,从而减轻脊髓损伤<sup>[31]</sup>。枸杞多糖(LBP)可在脊髓神经元遭受辐射损伤时起到保护作用,其作用机制可能是 LBP 可以增加自噬相关蛋白 LC3 II/I 表达<sup>[32]</sup>。芍药苷可阻碍 IKK/NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制细胞凋亡,减少脊髓损伤后炎症因子的释放,起神经保护作用<sup>[33]</sup>。王卫国<sup>[34]</sup>发现使用山茱萸提取物能够促进脊髓损伤大鼠的神经修复和再生,对脊髓受损神经具有保护作用。

### 3.4 其他

脊髓损伤后,相关蛋白的表达改变以及胶质瘢痕形成同样是不利于脊髓组织修复的重要因素,如茶晓锋等<sup>[35]</sup>发现黄芪多糖通过调整大鼠自噬相关蛋白 Bcl-2、Bax、Beclin1、LC3 的表达水平,控制神经元细胞的自噬,使其增强后减弱,有助于脊髓损伤的康复。张毅等<sup>[36]</sup>基于网络药理学研究发现川芎可能主要通过调节氧化应激反应、恢复线粒体功能、帮助血管微环境重建、调节能量代谢、刺激相关神经递质合成、减少炎症反应等方面来治疗脊髓损伤。贺亚军等<sup>[37]</sup>在脊髓损伤后应用甘草甜素(GL)抑制 HMGB1 的表达,可以降低损伤脊髓中 GFAP 以及 CSPG 的表达,胶质瘢痕不易形成,有利于脊髓损伤大鼠的康复,GL 可能通过 HMGB1/NF- $\kappa$ B 途径抑制胶质瘢痕形成。张谢等<sup>[38]</sup>研究表明碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对大鼠脊髓损伤后血-脊髓屏障的破坏有修复作用,这是促进黏附连接蛋白与紧密连接蛋白的表达实现的。张立才<sup>[39]</sup>发现从当归中提取的阿魏酸能够抑制脊髓损伤大鼠 mTOR 和 PI3K/Akt 所介导的细胞自噬,抑制细胞凋亡,减轻脊髓损伤。

## 4 总结

简而言之,中药治疗脊髓损伤和血-脊髓屏障损伤的机制主要包括降低血-脊髓屏障的通透性、抑制炎症反应、神经保护作用、调节相关蛋白的表达水平和减少胶质瘢痕形成等方面,以上的作用机制相互联系促进血-脊髓屏障的修复和脊髓损伤后各项功能的改善。

虽然中药具有多环节和多靶点的作用特点,对治疗脊髓损伤和修复血-脊髓屏障损伤具有一定的优势,

但其多环节改善神经系统微环境和多靶点修复脊髓损伤深层次的作用机制还未完全清楚,且大多数研究为动物实验,临床研究较少,而实验研究能否较好应用于临床治疗尚不确定,限制了临床应用。因此,在以后的研究中,加强中药的多中心、大样本、多团队联合研究的必要性显而易见,并且根据循证医学的要求,开展更多具有中医药特点的临床随机对照实验可作为今后的研究方向。

总之,在中药治疗脊髓损伤中血-脊髓屏障损伤的作用机理、临床实验及治疗方案的探索方面,仍需进行更深入的全面研究。

# 参考文献

- [1] BARTANUSZ V, DSC D J, ALAJAJIAN B B, et al. The blood-spinal cord barrier: morphology and clinical implications[J]. *Annals of Neurology*, 2011, 70(2): 194-206.
- [2] 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.
- [3] AUBE B, LEVESQUE S A, PARE A, et al. Neutrophils mediate blood-spinal cord barrier disruption in demyelinating neuroinflammatory diseases[J]. *Journal of Immunology*, 2014, 193(5): 2438-2454.
- [4] 刘明明, 程建, 马勇, 等. 脊髓损伤后血脊髓屏障病变机制研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(12): 1827-1830.
- [5] 余奇劲, 黄锦秀, 胡霁. 脊髓缺血再灌注时血脊髓屏障损伤机制及远端缺血预处理对其作用的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(9): 68-71.
- [6] 余正然, 王晓波, 龙厚清. 血-脊髓屏障修复在脊髓损伤治疗中作用的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29(2): 179-184.
- [7] 邢晓辉, 李力仙. 血-脊髓屏障与临床疾病的关系[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(2): 91-93.
- [8] 孙剑渊, 顾琦, 吴勤峰, 等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者的临床疗效观察[J]. *中国康复*, 2019, 34(6): 303-306.
- [9] 张素, 华臻, 邵阳, 等. 单味中药及其提取物治疗脊髓损伤机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11): 227-234.
- [10] PAN Y L, YANG G, YONG M, et al. Aquaporin-4 expression dynamically varies after acute spinal cord injury-induced disruption of blood spinal cord barrier in rats[J]. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 2019, 39(3): 181-186.
- [11] YAO Y T, XU J Y, YU T T, et al. Flufenamic acid inhibits its secondary hemorrhage and BSCB disruption after spinal cord injury[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4181-4198.
- [12] 杨杰, 丁明甫. 脊髓损伤治疗的进展与策略[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(8): 1134-1136.

- [13] 孙岩, 占达, 谭明生. 从疏通督脉论治脊髓损伤[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(2): 64-66.
- [14] 王伟群, 池伟东, 吴俊哲. 中西医治疗脊髓损伤研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(11): 960-963.
- [15] 刘娅妮, 张伟琪, 季梦楚, 等. 大豆甾减轻内质网应激导致血脊髓屏障破坏有益于脊髓损伤恢复[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(9): 1111-1120.
- [16] YU D S, CAO Y, MEI X F, et al. Curcumin improves the integrity of blood-spinal cord barrier after compressive spinal cord injury in rats[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 346(1/2): 51-59.
- [17] 周冰, 汤押庚, 冯虎.  $\beta$ -七叶皂甙钠对大鼠实验性急性脊髓挤压损伤后血脊屏障通透性改变的保护作用[J]. *徐州医学院学报*, 2004, 24(3): 247-250.
- [18] ZHANG D, WANG Q, WANG S, et al. Astragaloside IV loaded polycaprolactone membrane repairs blood spinal cord barrier and recovers spinal cord function in traumatic spinal cord injury[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2019, 15(4): 799-812.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 汪今朝, 张俐. 活血通督汤抑制脊髓损伤后炎症反应的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(7): 1-5.
- [22] 万海山, 代伟宏, 黄泽晓, 等. 芸香苷对小鼠创伤性脊髓损伤的神经保护作用及机制研究[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(10): 1791-1797.
- [23] 张南, 赵茗, 孙亚澎. 川芎嗪对大鼠脊髓损伤后运动功能恢复的影响及机制[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1): 60-63.
- [24] 杨俊锋, 顾晓林, 王建伟. 中医药治疗脊髓损伤的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(10): 1431-1433.
- [25] 邵为, 花曼曼, 龚凯, 等. EGb761 对急性大鼠脊髓损伤后血脊髓屏障的保护作用及其机制研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(2): 131-135.
- [26] 董宝铁, 李泓, 费良健, 等. CB1 大麻素受体激动剂抑制基质金属蛋白酶参与脊髓损伤后血-脊髓屏障通透性调节[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(9): 906-908.
- [27] 朱双龙, 陈旭义, 段会全, 等. 柴胡皂苷 a 影响大鼠急性脊髓损伤后机体炎症水平表达的实验研究[J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(4): 300-303.
- [28] 林昱, 王振宇, 陈刚, 等. 白果内酯对急性脊髓损伤的神经保护作用[J]. *社区医学杂志*, 2020, 18(11): 787-791.
- [29] 王大伟, 胡培, 吴迎爽, 等. 红花黄素对脊髓损伤大鼠的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(6): 1313-1319.