

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.50.018 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

杨彬, 李洲进, 邓志, 吴官保. 独活寄生汤对腰椎间盘突出症兔前列腺素E₂的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(50): 9407-9413.

独活寄生汤对腰椎间盘突出症兔前列腺素E₂的影响★

杨彬¹, 李洲进¹, 邓志¹, 吴官保²

文章亮点: ①实验结果验证了利用造模器造模法可以成功制备兔腰椎间盘突出症动物模型。②前列腺素E₂在腰椎间盘突出症中起重要作用,能介导体内炎性反应。③独活寄生汤能调控腰椎间盘突出症模型兔体内前列腺素E₂的表达,从而起到治疗作用。④独活寄生汤的抗炎作用与非类固醇类解热镇痛药扶他林相当。

关键词: 独活寄生汤;腰椎间盘突出症;前列腺素E₂;扶他林;椎间盘;髓核;纤维环;炎性反应;抗炎;治疗

摘要

背景: 独活寄生汤是中医药治疗腰椎间盘突出症的基本方,但其具体的作用机制尚不明确。

目的: 观察独活寄生汤对腰椎间盘突出症模型兔椎间盘局部组织及血浆前列腺素E₂的影响。

方法: 采用造模器造模法建立腰椎间盘突出症新西兰家兔模型,于造模后1周行CT检查确定造模成功后,分别给予13.8 g/kg独活寄生汤、2.3 mg/kg扶他林或等量生理盐水进行灌胃,2次/d,连续灌胃2周。并以正常及假手术兔作为对照。

结果与结论: ①苏木精-伊红染色显示腰椎间盘突出症模型兔病变髓核及纤维环组织内可见肉芽组织长入、新生血管形成及大量炎性细胞浸润,经灌胃独活寄生汤及扶他林后,可见炎性细胞浸润明显减轻。②ELISA结果显示,腰椎间盘突出症模型兔局部软组织及外周血浆中的前列腺素E₂含量明显增加,给予独活寄生汤或扶他林后其含量明显下降($P < 0.01$),而独活寄生汤组和扶他林组比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。说明前列腺素E₂在腰椎间盘突出症中起重要作用,能介导体内炎性反应;独活寄生汤能通过调控腰椎间盘突出症模型兔体内前列腺素E₂的表达,从而起到治疗作用,且其在抗炎方面的作用与非类固醇类解热镇痛药扶他林相当。

¹ 湖南中医药大学研究生院,湖南省长沙市 410007;
² 湖南省中医药研究院附属医院,湖南省长沙市 410006

杨彬★,男,1985年生,重庆市人,土家族,2011年湖南中医药大学毕业,硕士,主要从事脊柱脊髓疾病的研究。
yangbin85121@163.com

通讯作者: 吴官保,博士,主任医师,湖南省中医药研究院附属医院,湖南省长沙市 410006
yhywgb@126.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2012)50-09407-07

收稿日期:2012-09-11
修回日期:2012-11-09
(20110826007/
WLM·W)

Duhuoqisheng decoction effects on prostaglandin E₂ in rabbit models of lumbar disc herniation

Yang Bin¹, Li Zhou-jin¹, Deng Zhi¹, Wu Guan-bao²

Abstract

BACKGROUND: Duhuoqisheng decoction is a basic prescription of Chinese medicine for treatment of lumbar disc herniation, but its mechanism is yet unclear.

OBJECTIVE: To study the effect of Duhuoqisheng decoction on prostaglandin E₂ in rabbits with lumbar disc herniation.

METHODS: Models of lumbar disc herniation were established in New Zealand rabbits using molding device, and verified successfully through CT examination at 1 week after modeling. The model rabbits were randomly divided into model group (treated with normal saline), voltaren group (treated with 2.3 mg/kg voltaren) and Duhuoqisheng decoction group (treated with 2.3 mg/kg Duhuoqisheng decoction). The treatment was done twice a day, continued 2 weeks. Normal rabbits and rabbits undergoing sham operation were used as controls. nucleus pulposus and annulus fibrosus tissue visible

RESULTS AND CONCLUSION: ①Hematoxylin-eosin staining results showed that granulation tissue ingrowth, neovascularization and massive infiltration of inflammatory cells were visible in nucleus pulposus and annulus fibrosus tissue after successful modeling of lumbar disc herniation. However, there was a remarkable relief in inflammatory cell infiltration after intragastric administration of Duhuoqisheng decoction and voltaren. ②The results of enzyme linked immunosorbent assay showed that prostaglandin E₂ levels in local soft tissues and peripheral plasma were increased significantly after modeling, and then decreased after administration of Duhuoqisheng decoction and voltaren ($P < 0.01$). However, there was no difference in prostaglandin E₂ levels after administration of Duhuoqisheng decoction and voltaren ($P > 0.05$). These findings indicate that prostaglandin E₂ plays a critical role in lumbar disc herniation, mediating *in vivo* inflammatory reaction. Duhuoqisheng decoction can cure lumbar disc herniation through regulation of prostaglandin E₂ expression, and its anti-inflammatory mechanism is similar to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as voltaren.

¹Graduate School, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China;
²Affiliated Hospital, Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan Province, China

Yang Bin★, Master, Graduate School, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China
yangbin85121@163.com

Corresponding author: Wu Guan-bao, Doctor, Chief physician, Affiliated Hospital, Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan Province, China
yhywgb@126.com

Received: 2012-09-11
Accepted: 2012-11-09

Yang B, Li ZJ, Deng Z, Wu GB. Duhuojisheng decoction effects on prostaglandin E2 in rabbit models of lumbar disc herniation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(50): 9407-9413.

0 引言

腰椎间盘突出症是指由于腰椎间盘退行性变,纤维环破裂、髓核突出刺激或压迫神经根、马尾神经或局部炎症因子刺激神经引起的以腰痛及麻木、无力等为主要症状的综合征,为骨科的常见病、多发病。其发病机制为:在椎间盘退行性变的基础上^[1],经外伤、负重、受寒等因素而诱发椎间盘突出,椎间盘突出后压迫神经根引起一系列炎症、免疫反应^[2]。前列腺素E2对这一系列炎症、免疫反应起到重要的介导作用^[3]。

作者通过网上检索近5年来运用中医药治疗腰椎间盘突出症的医学文献,统计其辨证分型及用药,得出独活寄生汤是中医药治疗本病的常用方、基本方。国内外学者研究证实独活寄生汤具有镇痛、抗炎、改善血液循环等作用^[4],但对于独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的具体机制尚缺乏直接研究。因此,实验采用造模器造模法建立腰椎间盘突出症新西兰家兔模型,观察独活寄生汤干预后,腰椎间盘突出症模型兔椎间盘局部组织及血浆前列腺素E2的表达及椎间盘组织形态的改变。

1 材料和方法

设计:随机对照动物观察。

时间及地点:于2010年10月至2011年3月在湖南中医药大学动物实验中心完成。

材料:

实验动物:健康普通级四五个月新西兰家兔40只,雌雄不限,体质量1.5-2.0 kg,由湖南中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(湘)2009-0012。

独活寄生汤超微颗粒:成分包括独活9 g、桑寄生6 g、秦艽6 g、防风6 g、川芎6 g、当归6 g、赤芍6 g、生地6 g、细辛3 g、肉桂心6 g、茯苓6 g、杜仲6 g、牛膝6 g、人参6 g、甘草6 g,所用药物均制成超微颗粒,每克超微配方颗粒含生药4.5 g,其药物浓度为含生药0.4 g/mL,

由湖南省中医药研究院附属医院药剂科提供。

检测独活寄生汤对腰椎间盘突出症模型兔椎间盘形态改变及体内前列腺素E2表达所用主要试剂:

试剂	来源
体积分数3%戊巴比妥钠、 苏木精-伊红染液	上海西唐科技公司
前列腺素E2试剂盒	长沙丽欣生物技术有限公司
扶他林(双氯芬酸钠肠溶片; 批号:x0495)	北京诺华制药有限公司
液体石蜡	河南平顶山市制药厂

实验方法:

腰椎间盘突出症动物模型制备:参照沈为栋^[5]所使用的造模器造模法。造模器制作采用上海埃师埃医械塑料制品有限公司生产的外径为1.6 mm上颌窦穿刺针管一个,将其远端加工为平口,并加工为斜面在外的锋利的圆刃平口,内衬芯选用2根,一根加工为平头,一根加工为斜刃口,斜刃口内衬芯刃口锋利,其长度为当内衬芯头卡于针管头部的凹槽时,穿刺针芯刚好位于穿刺针管管口外,斜面高约1 cm;平头内衬芯与穿刺针管套合时恰好等长,见图1。

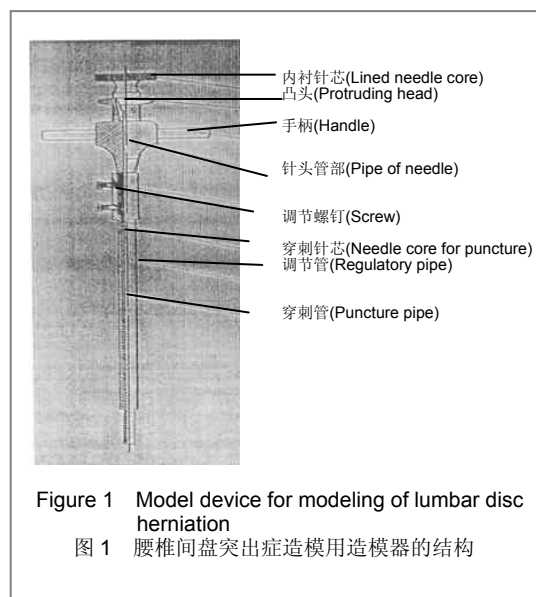


Figure 1 Model device for modeling of lumbar disc herniation

图1 腰椎间盘突出症造模用造模器的结构

将直径1.6 mm的上颌窦穿刺针改制为腰椎间盘突出症动物病理模型造模器,建立腰椎间盘突出症病理模型。选用清洁级健康新西兰家兔20只,麻醉药物选用体积分数3%戊巴比妥

钠, 按3 mL/kg由耳缘静脉麻醉, 常规消毒、铺巾, 在无菌条件下, 取左下腹旁正中切口, 显露椎间隙前方的前纵韧带及椎间隙后, 用造模器于L₆₋₇椎间隙取45°斜位向右刺入7.8–8.0 mm, 然后固定针管, 用平头针芯将针管内椎间盘组织推至后纵韧带的前方, 造成L₆₋₇椎间盘右侧突出的动物模型, 见图2。



a: Exposure of transverse process and intervertebral space
b: Model device was used to establish a model of lumbar disc herniation

Figure 2 Establishing a model of lumbar disc herniation in rabbits

图2 兔腰椎间盘突出症模型的建立

假手术组按照相同入路, 显露椎间隙前方的前纵韧带及椎间隙后逐层缝合。造模1周后行椎间盘CT扫描, 确定造模是否成功, 见图3。



注: 椎体后缘可见高密度影(箭头)

Figure 3 CT film of lumbar disc herniation in rabbits

图3 腰椎间盘突出症兔椎间盘CT表现

实验动物分组: 将40只大白兔编号后, 按照随机数字表法进行分组, 取其中20只用于制备腰椎间盘突出症模型, 造模成功后随机分为独活寄生汤组、扶他林组、模型对照组及模型基线组, 每组5只; 另20只大鼠中取10只不进行干预, 并按取材时间的不同分为基线对照及正常对照组, 另外10只进行假手术, 并按取材时间的不同分为假手术基线及假手术对照组, 每组5只。

给药方法: 独活寄生汤组自造模后1周开始予以独活

寄生汤13.8 g/kg灌胃, 扶他林组给予临床治疗腰椎间盘突出症的非类固醇类解热镇痛药伏他林2.3 mg/kg灌胃, 模型对照组、假手术对照组及正常对照组给予等量生理盐水灌胃, 2次/d, 连续灌胃2周。

标本制备: 模型基线组于造模后1周取材; 基线对照组于造模前取材; 假手术基线组于假手术后1周取材; 其余组给药2周后取材。经耳中动脉抽取全血5 mL(取血失败者改用心脏取血), 离心, 吸取上清液(血浆), 置于-80 °C低温冰箱保存待检测; 取血后处死新西兰家兔, 取完整腰椎, 剔除椎体周围软组织, 经L_{6/7}椎间隙取出椎间盘局部组织, 取少量经匀浆后离心取上清液, 置于-80 °C低温冰箱保存待检测; 余下部分用40 g/L多聚甲醛固定48 h, 体积分数5%盐酸甲酸脱钙, 正中矢状面连续切片, 片厚5 μm, 制备包含上下椎体的椎间盘组织切片。

苏木精-伊红染色观察椎间盘髓核的病理改变: 石蜡切片经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 用过滤的苏木精染色, 经水洗后再用盐酸乙醇分化, 水洗至细胞核呈鲜明的蓝色, 胞浆及背景无色之后, 再用伊红染胞浆, 染成深浅不同程度的粉红色或红色。伊红染色时间, 以苏木精对细胞核着色的程度为标准, 以求达到对比鲜明。光学显微镜观察。

ELISA法检测兔局部及血浆中前列腺素E2的含量: 在酶标包被板上设标准品孔10孔, 稀释后各孔加样量均为50 μL, 浓度分别为480, 320, 160, 80, 40 ng/L。分别设空白孔、待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液40 μL, 然后再加待测样品10 μL。用封板膜封板后置37 °C温育30 min。小心揭掉封板膜, 弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置30 s后弃去, 如此重复5次, 拍干。每孔加入酶标试剂50 μL, 空白孔除外。置37 °C温育30 min, 洗涤。每孔先加入显色剂A 50 μL, 再加入显色剂B 50 μL, 混匀, 37 °C避光显色15 min。每孔加终止液50 μL, 终止反应。以空白孔调零, 630 nm波长下依序测量各孔的吸光度值。测定在加终止液后15 min内进行。

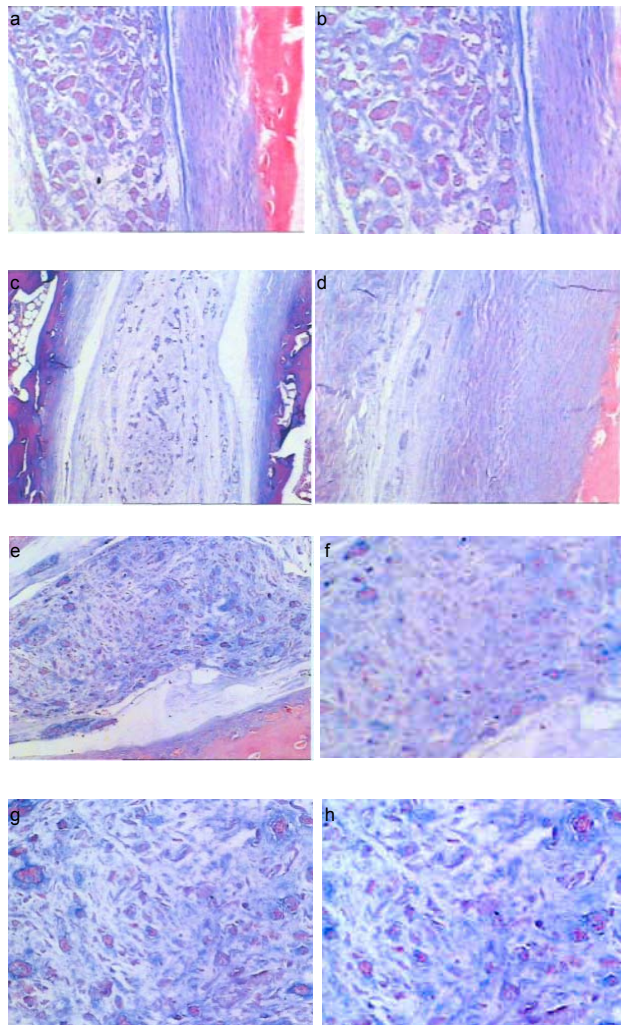
主要观察指标: 独活寄生汤对腰椎间盘突出症模型兔椎间盘局部组织及血浆前列腺素E2表达的影响; 兔椎间盘组织形态学的改变。

统计学分析: 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较若方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法进行方差分析和两两比较, 组内比较采用t检验。所有数据均用SPSS 16.0软件进行处理, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验共纳入40只大白兔, 均进入结果分析。

2.2 独活寄生汤及扶他林灌胃改善腰椎间盘突出症兔髓核的病理形态 见图4。



注: 正常对照组(a, $\times 100$)和基线对照组(b, $\times 100$)细胞形态正常, 排列有序。模型基线组(c, $\times 40$)髓核退变, 细胞变性, 数量减少; 模型对照组(d, $\times 40$)纤维化, 细胞数量减少。独活寄生汤组(e, $\times 40$)细胞数量增加, 体积变大, 退变减轻; 扶他林组(f, $\times 40$): 细胞数量增加, 退变减轻; 假手术基线组(g, $\times 100$)和假手术对照组(h, $\times 100$)细胞数量无明显减少, 形态大小正常。

Figure 4 *Duhuoqisheng* decoction effect on morphology of rabbit lumbar disc (Hematoxylin-eosin staining)

图4 独活寄生汤对腰椎间盘突出兔腰椎间盘组织形态的影响(苏木精-伊红染色)

图4可见, 正常兔髓核组织中未见肉芽组织长入、新生血管形成及炎性细胞浸润; 而腰椎间盘突出症兔髓核组织中见肉芽组织长入、新生血管形成及大量炎性细

胞浸润; 假手术兔仅术后2周时见纤维环边缘少量炎性细胞浸润; 给予独活寄生汤及扶他林灌胃后, 腰椎间盘突出症兔局部炎性细胞浸润明显减轻, 但能存在, 其程度与假手术组大致相同。

2.3 突出椎间盘局部前列腺素E2含量的改变

2.3.1 造模前后椎间盘局部前列腺素E2含量的变化 ELISA结果显示, 造模成功后, 模型基线组[(18.39 $\pm$ 3.23)ng/g]椎间盘局部组织前列腺素E2含量较基线对照组[(5.12 $\pm$ 0.89) ng/g]明显增加($P < 0.01$), 而假手术基线组[(6.31 $\pm$ 0.67) ng/g]与造模前(基线对照组)无明显变化($P > 0.05$)。

2.3.2 独活寄生汤及扶他林灌胃后兔椎间盘局部组织前列腺素E2含量的变化 ELISA结果显示, 灌胃独活寄生汤和扶他林后, 腰椎间盘突出症兔椎间盘局部组织内的前列腺素E2含量明显降低($P < 0.01$), 表明独活寄生汤和扶他林均可以通过降低椎间盘局部组织内的前列腺素E2含量来缓解腰椎间盘突出症引起的症状。独活寄生汤组与扶他林组比较, 二者椎间盘局部组织内的前列腺素E2含量差异无显著性意义($P > 0.05$), 表明独活寄生汤与扶他林均对腰椎间盘突出症有治疗作用, 独活寄生汤与扶他林的作用相当, 其原因可能与样本量较小有关。与模型基线组比较, 模型对照组椎间盘局部组织内前列腺素E2的含量明显降低($P < 0.05$), 表明突出椎间盘局部组织内的前列腺素E2含量随时间的推移有下降的趋势。实验中独活寄生汤组、扶他林组与模型对照组比较差异均有显著性意义($P < 0.01$), 可以排除新西兰家兔体内前列腺素E2自行下降的影响, 见表1。

表1 独活寄生汤对腰椎间盘突出兔椎间盘局部前列腺素E2含量的影响
Table 1 Effects of *Duhuoqisheng* decoction on prostaglandin E2 levels in local rabbit lumbar disc following lumbar disc herniation ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, ng/g)

Group	After modeling	After administration
Normal control	5.12 $\pm$ 0.89	5.01 $\pm$ 1.27
Sham operation	6.31 $\pm$ 0.67	5.52 $\pm$ 0.63
<i>Duhuoqisheng</i> decoction		5.51 $\pm$ 1.77 ^{ab}
Voltaren	18.39 $\pm$ 3.23	5.57 $\pm$ 1.12 ^{ab}
Model		16.10 $\pm$ 6.78

^a $P < 0.01$, vs. 造模成功后, ^b $P < 0.01$, vs. 模型对照组; 正常对照组、假手术对照组对应的造模成功后即为实验设计的基线对照组和假手术基线组; 独活寄生汤组、扶他林组、模型对照组对应的造模成功后均为模型基线组。可见灌服独活寄生汤或扶他林可降低兔椎间盘局部组织前列腺素E2的含量。

2.4 外周血浆中前列腺素E2含量的改变

2.4.1 造模前后外周血浆前列腺素E2含量变化 ELISA结果显示, 造模成功后, 模型基线组

[(62.05±11.85) ng/g]血浆内前列腺素E2含量较基线对照组[(35.50±1.82) ng/g]明显增加($P < 0.01$), 而假手术基线组[(36.76±2.86) ng/g]与造模前(基线对照组)无明显变化($P > 0.05$)。

2.4.2 独活寄生汤及扶他林灌胃后兔血浆前列腺素E2含量的变化 ELISA结果显示, 灌胃独活寄生汤和扶他林后, 腰椎间盘突出症兔血浆前列腺素E2含量明显降低($P < 0.01$), 表明独活寄生汤和扶他林均可以通过降低血浆前列腺素E2的含量来缓解腰椎间盘突出症引起的症状。独活寄生汤组与扶他林组比较, 二者血浆前列腺素E2含量差异无显著性意义($P > 0.05$), 表明独活寄生汤与扶他林均对腰椎间盘突出症有治疗作用, 独活寄生汤与扶他林的作用相当, 其原因可能与样本量较小有关。与模型基线组比较, 模型对照组血浆前列腺素E2含量有下降趋势, 但二者差异无显著性意义($P > 0.05$); 实验中独活寄生汤组、扶他林组与模型对照组比较差异均有显著性意义($P < 0.01$), 可以排除新西兰家兔体内前列腺素E2自行下降的影响, 见表2。

表2 独活寄生汤对腰椎间盘突出兔血浆前列腺素E2含量的影响

Table 2 Effects of *Duhuojisheng* decoction on prostaglandin E2 levels in rabbit peripheral plasma following lumbar disc herniation ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, ng/g)

Group	After modeling	After administration
Normal control	35.50±1.82	34.98±1.63
Sham operation	36.76±2.86	34.91±5.40
<i>Duhuojisheng</i> decoction		35.92±5.09 ^{ab}
Voltaren	68.09±5.92	38.11±6.10 ^{ab}
Model		62.05±11.85

^a $P < 0.01$, vs. 造模成功后, ^b $P < 0.01$, vs. 模型对照组; 正常对照组、假手术对照组对应的造模成功后即为实验设计的基线对照组和假手术基线组; 独活寄生汤组、扶他林组、模型对照组对应的造模成功后均为模型基线组。可见灌服独活寄生汤或扶他林可降低兔血浆前列腺素E2的含量。

3 讨论

腰椎间盘突出症引起腰腿痛等临床症状的主要机制为局部机械压迫^[6-7]、化学物质引起的神经根炎症^[8-9]、椎间盘自身免疫等因素相互作用所致^[10-11], 其病理基础为椎间盘退变^[12], 在组织形态学上表现为髓核组织中见肉芽组织长入、新生血管形成及大量炎性细胞浸润, 髓核正常细胞变性, 数量减少。樊守刚等^[13]通过研究兔退变椎间盘模型中髓核细胞的凋亡发现退变后的椎间盘内髓核细胞明显少于正常。屈开钦等^[14]对退变兔椎间盘细胞培养显示退变椎间盘内细胞贴壁后呈短梭形, 胞浆

内可见空泡, 折光性差, 表现出细胞老化的趋势, 坏死细胞增多。腰椎间盘突出经过有效治疗后, 椎间盘局部炎症减轻, 苏木精-伊红染色可见炎性细胞浸润减轻, 正常细胞数量增加, 体积变大, 退变减轻。

在椎间盘退变的病理过程中, 前列腺素E2起重要作用。研究表明, 在炎症过程中前列腺素E2的作用最强^[15], 除介导炎症反应外, 还可通过提高组织对致痛因子的敏感性, 造成痛觉过敏, 增强和延长组织胺、5-羟色胺、缓激肽等致痛因子对感觉神经末梢的作用而起到致痛作用^[16]。Kang等^[17]对盘源性下腰痛的病变椎间盘进行了分析, 发现大量前列腺素E2的存在。退变的椎间盘中不断产生前列腺素E2^[18], 作为一种媒介出现在椎间盘退变的一些炎症中。但完整的纤维环可以提供一些保护以防止这些刺激^[19-21]。实验结果显示在退变的椎间盘组织中存在大量的前列腺素E2。其原因为受压移位的髓核组织可以产生白细胞介素1, 并刺激髓核细胞分泌各种细胞因子, 包括前列腺素E2, 前列腺素E2的大量释放可刺激椎间盘组织, 使血管扩张、渗出增加、炎症加速发展, 同时提高组织对致痛因子的敏感性而使疼痛加重, 并可抑制软骨、椎间盘组织中蛋白多糖的合成, 刺激蛋白酶产生, 影响这些组织中胶原的构成和性能, 从而加速椎间盘退变^[22-23]。实验中, 造模成功后, 兔腰椎间盘突出症模型兔局部组织内及外周血浆内前列腺素E2含量明显增高, 前列腺素E2能介导局部炎症反应而出现腰椎间盘突出症的临床腰腿痛症状。王文岳等^[24]发现腰椎间盘突出症紧贴神经根部分髓核组织前列腺素E2含量较远离神经根的椎间盘组织高, 且腰椎间盘突出症患者坐骨神经痛程度与前列腺素E2含量有关, 疼痛评分6分以上的患者前列腺素E2含量明显增高。说明前列腺素E2在腰椎间盘突出及坐骨神经痛方面起着重要作用。

独活寄生汤具有祛风散寒、蠲痹止痛、补益气血、滋养肝肾、舒通筋络的功效^[25], 是中医药治疗腰椎间盘突出症的常用方、基本方, 通过研究显示其具有抑制免疫、抗炎、改善微循环的功能^[26]。独活寄生汤中独活、桑寄生、秦艽、细辛、当归、赤芍、川芎、牛膝、杜仲、茯苓具有镇痛、镇静作用, 其中桑寄生、杜仲可以促进骨细胞成熟、软骨细胞及骨质生长、软骨破坏的修复, 起到阻止类风湿性关节炎骨质侵蚀的作用, 且独活、秦艽、当归、赤芍、地黄、甘草能抑制或消除神经根周围组织的无菌性炎症^[27]; 独活、秦艽、当归、川芎等可改善或解除机械压迫神经根所造成的周围血液循环受阻, 增强血液循环, 消除周围组织充血、水肿^[28]。杨健松

等^[29]研究发现,骨关节炎患者经中药治疗后关节组织中前列腺素E2含量降低;高东等^[30]通过临床研究发现,地塞米松、甘露醇可通过抑制炎症递质白三烯、前列腺素等的生成,消除神经根的炎症和水肿,缓解腰神经根痛症状,同时明显降低体内前列腺素E2的含量。实验中模型基线组髓核局部及外周血浆内的前列腺素E2含量较独活寄生汤组、扶他林组明显增高,证实独活寄生汤能降低前列腺素E2的含量而产生治疗作用。

扶他林为非类固醇类解热镇痛药,其主要成分为双氯芬酸钠,主要镇痛机制为通过抑制环氧化酶,减少前列腺素合成,从而减轻炎症反应和疼痛^[31]。环氧化酶是花生四烯酸生成前列腺素过程的第1个催化酶,人体有2个环氧化酶异构体:环氧化酶1和环氧化酶2。环氧化酶1为结构酶,是存在于多种组织的人体正常成分,其诱导产生的前列腺素E等有保护胃黏膜的作用。而环氧化酶2则是炎症诱导产生的,存在于炎症部位的诱导酶,其诱导产生的前列腺素导致炎症递质释放,诱发疼痛和炎症^[32-35]。显然,对环氧化酶2选择性强的抑制剂是较为理想的抗炎镇痛药。研究中,灌服独活寄生汤与扶他林组外周血以及椎间盘局部组织中的前列腺素E2含量变化一致,且相互比较差异无显著性意义,可以认为独活寄生汤通过抑制环氧化酶,减少前列腺素的合成,从而减轻腰椎间盘突出引起的腰腿痛。其作用机制与非类固醇类解热镇痛药类似。

综上所述,结合实验结果可以认为前列腺素E2在腰椎间盘突出症中起重要作用,能介导体内炎症反应,独活寄生汤能调控腰椎间盘突出症模型体内前列腺素E2的表达,从而起到治疗作用,其在抗炎方面的作用机制与非类固醇类解热镇痛药扶他林类似。

4 参考文献

- [1] Zhu XL, Yan JH. Henan Zhongyi. 2008;28(12):44-46. 朱溪麟,烟建华.《内经》“肾主骨”理论与港人腰椎间盘突出症[J].河南中医,2008,28(12):44-46.
- [2] Feng HJ, Li WY, Yang MT. Hebei Zhongyi. 2005;27(10):793-795. 冯海军,李文银,杨明庭.腰椎间盘突出症发病机制的研究进展[J].河北中医,2005,27(10):793-795.
- [3] Xue R, Miao YF, Yang JC, et al. Shengli Xue Jinzhan. 2011;42(3):165-168. 薛瑞,苗一非,杨吉春,等.前列腺素E2对免疫细胞及炎症相关疾病的调控作用[J].生理科学进展,2011,42(3):165-168.
- [4] Wang AW, Liu Y, Luo Q, et al. Zhongguo Shiyang Fangji Xue Zazhi. 2008;14(12):61-64. 王爱武,刘娅,雒琪,等.独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(12):61-64.
- [5] Shen WD. Changsha: Zhongnan Daxue. 2004. 沈为栋.腰椎间盘突出症动物新模型的建立及其病理机制的实验与临床研究[D].长沙:中南大学,2004.
- [6] Wang HW, Li CQ, Zhou Y. Zhongguo Jiaoxing Waikexue. 2011;20(7):1832-1835. 王洪伟,李长青,周跃.腰椎间盘突出症疼痛发生机制的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2011,20(7):1832-1835.
- [7] Karamouzian S, Eskandary H, Faramarzee M, et al. Frequency of lumbar intervertebral disc calcification and angiogenesis, and their correlation with clinical, surgical, and magnetic resonance imaging findings. Spine. 2010;35(8):881-886.
- [8] Burke JG, Watson RW, McCormack D, et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. J Bone Joint Surg Br. 2002;84(2):196-201.
- [9] Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2007;53(5):4-18.
- [10] Sang H, Gao ZX, Ren WL, et al. Hebei Zhongyiyao Xuebao. 2011;26(3):46-48. 桑辉,高朝霞,任伟亮.中西医结合治疗腰椎间盘突出症研究进展[J].河北中医药学报,2011,26(3):46-48.
- [11] Pan HP, Wang J, Feng H, et al. Hainan Yixueyuan Xuebao. 2008;14(6):761-764. 潘化平,王健,冯慧,等.腰椎间盘突出症的疼痛发生机制与进展[J].海南医学院学报,2008,14(6):761-764.
- [12] Xu BS, Yang Q, Xia Q. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2):335-338. 徐宝山,杨强,夏群.腰椎间盘退变的分子病理学变化及发病机制[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(2):335-338.
- [13] Fan SG, Wu XT, Wang YT, et al. Dongnan Daxue Xuebao: Yixue Ban. 2010;29(1):62-65. 樊守刚,吴小涛,王运涛,等.兔退变椎间盘模型中髓核细胞凋亡的实验研究[J].东南大学学报:医学版,2010,29(1):62-65.
- [14] Qu KT, Xu YQ, Wang F. Jing Yaotong Zazhi. 2008;29(5):403-407. 屈开钦,徐永清,王非.退变兔椎间盘软骨终板细胞培养及其形态学和生物学特征[J].颈腰痛杂志,2008,29(5):403-407.
- [15] Li CG, Zhou Q, Tang ZY, et al. Zhongguo Yaowu yu Linchuang. 2008;8(9):689-692. 李晨光,周泉,唐占英,等.复方芪灵片对腰椎间盘突出症模型大鼠抗炎镇痛机制的研究[J].中国药物与临床,2008,8(9):689-692.
- [16] Flodgren GM, Crenshaw AG, Alfredson H, et al. Glutamate and prostaglandin E2 in the trapezius muscle of female subjects with chronic muscle pain and controls determined by microdialysis. Eur J Pain. 2005;9(5):511-515.
- [17] Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. Spine (Phila Pa 1976). 1996;21(3):271-277.
- [18] Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. Spine (Phila Pa 1976). 1997;22(10):1065-1073.
- [19] O'Donnell JL, O'Donnell AL. Prostaglandin E2 content in herniated lumbar disc disease. Spine (Phila Pa 1976). 1996;21(14):1653-1656.

- [20] Takahashi H, Suguro T, Okazima Y. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine*. 1996;21(2): 218-224.
- [21] Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2007;53(5):4-18.
- [22] Qi H, Zhao DH, Tian W. *Zhongguo Jizhu Jisui Zazhi*. 2010; 20(1): 69-72.
綦惠,赵丹慧,田伟.基质金属蛋白酶与椎间盘退变研究的新进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2010,20(1):69-72.
- [23] Aota Y, An HS, Imai Y, et al. Comparison of cellular response in bovine intervertebral disc cells and articular chondrocytes: effects of lipopolysaccharide on proteoglycan metabolism. *Cell Tissue Res*. 2006;326(3):787-793.
- [24] Wang WY, Liu JH, Zhou Q, et al. *Guizhou Zhongyi Xueyuan Xuebao*. 2005;27(2):25-28.
王文岳,刘金华,周强,等.腰椎间盘突出症与前列腺素E2的相关性研究[J].贵阳中医学院学报,2005,27(2):25-28.
- [25] Liu JL. *Beijing: Zhongguo Zhongyi Kexueyuan*. 2008.
刘建玲.独活寄生汤对豚鼠膝关节炎早期干预的研究[D].北京:中国中医科学院,2008.
- [26] Li XH, Zhang Y, Ye HZ, et al. *Zhongyi Zhenggu*. 2012;24(1): 68-71.
李西海,张翼,叶蕪芝,等.独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝关节炎的机制[J].中医正骨,2012,24(1):68-71.
- [27] Li F, Zhang QY, Ren SY, et al. *Xiandai Zhongxiyi Jihe Zazhi*. 2009;18(6):635-636.
李非,张青叶,任叔阳,等.独活寄生汤加减治疗膝关节骨性关节炎肝肾不足阳虚寒凝证临床观察[J].现代中西医结合杂志,2009, 18(6):635-636.
- [28] Tu CC. *Zhongguo Zhongyiyao Xinxizazhi*. 2004;11(11):1013.
涂成昌.独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症体会[J].中国中医药信息杂志,2004,11(11):1013.
- [29] Yang JS, Hu BJ, Wu ZQ. *Zhongguo Zhongyi Gushang Zazhi*. 2011;20(4):26-27.
杨健松,胡栢均,伍中庆.骨关节炎补肾方对肝肾亏虚型膝关节炎关节液中PGE2、NO的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2011, 20(4):26-27.
- [30] Gao D, Zeng Z, Chen XZ, et al. *Linchuang Shenjingbingxue Zazhi*. 2002;15(6):357.
高东,曾志,陈显智,等.地塞米松和甘露醇治疗腰椎间盘突出引起的根性疼痛[J].临床神经病学杂志,2002,15(6):357.
- [31] Zhao J, Ye TH, Luo AL. *Zhongguo Linchuang Kangfu*. 2002; 6(16): 2350-2352.
赵晶,叶铁虎,罗爱伦.镇痛药物及其应用[J].中国临床康复, 2002, 6(16): 2350-2352.
- [32] Armstrong RA. Investigation of the inhibitory effects of PGE2 and selective EP agonists on chemotaxis of human neutrophils. *Br J Pharmacol*. 1995;116(7):2903-2908.
- [33] Fang JQ, Shao XM, Liu F, et al. *Zhongguo Zhongyiyao Keji*. 2009;16(6):429-431.
方剑乔,邵晓梅,刘芳,等.电针对气囊炎症模型大鼠前炎症细胞因子诱导COX-2表达的影响[J].中国中医药科技,2009,16(6): 429-431.
- [34] Shiqing TNL, Wang JB, Li HY, et al. *Zhongguo Shiyan Zhenduanxue*. 2010;14(7):1078-1079.
斯庆图娜拉,王江滨,李红艳,等.瑞巴派特对胃粘膜组织PGE2含量的影响[J].中国实验诊断学,2010,14(7):1078-1079.
- [35] Zhu CL, Li Y, Zhang R, et al. *Zhonghua Weishengwuxue he Mianyixue Zazhi*. 2010;30(12):1133-1136.
祝成亮,李艳,张蕊,等.脂多糖对白细胞介素27的调节作用及其与环氧酶2及前列腺素E2之间的相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(12):1133-1136.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 第一作者和通讯作者进行实验设计, 所有作者参与实验实施, 第一作者收集资料并成文, 通讯作者审核并对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

文章概要:

文章要点: ①腰椎间盘突出症患者体内前列腺素 E2 含量升高。②独活寄生汤可通过调节前列腺素 E2 的含量而对腰椎间盘突出症产生治疗作用。

关键信息: ①目前对于独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的机制仍属于临床推理阶段, 本研究通过实验给予了证实。②实验结果为腰椎间盘突出症的机制研究提供了分子生物学依据。

研究的创新之处与不足: ①使用动物模型研究独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的机制。②研究中统计标本偏少, 统计结果可能出现偏移。③未进一步研究前列腺素 E2 的作用路径。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。