

·临床研究·

本文引用: 陈江, 潘渴, 凌云, 张冲, 吴曾涵, 邝高艳, 邝涛. 加味独活寄生合剂联合体外冲击波对腰椎间盘突出症患者的临床疗效及其对 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1510-1516.

加味独活寄生合剂联合体外冲击波对腰椎间盘突出症患者的临床疗效及其对 NF- κ B 信号通路的影响

陈江, 潘渴, 凌云, 张冲, 吴曾涵, 邝高艳, 邝涛*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

[摘要] **目的** 观察加味独活寄生合剂联合体外冲击波对寒湿痹阻型腰椎间盘突出症的临床疗效, 及对 NF- κ B 信号通路的影响。**方法** 将湖南中医药大学第一附属医院 68 例寒湿痹阻型腰椎间盘突出症患者按入组顺序随机分为试验组与对照组, 每组 34 例。对照组予体外冲击波治疗, 试验组在体外冲击波的基础上给予加味独活寄生合剂治疗, 两组均治疗 2 周。采用疼痛视觉模拟 (visual analogue scale, VAS) 评分、Oswestry 功能量化指数 (oswestry disability index, ODI) 评分及日本骨科协会评分 (Japanese orthopaedic association, JOA) 评估两组患者的疗效; 用 ELISA 检测治疗前后血清 NF- κ B 信号通路指标 (p50、p65)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 表达含量。**结果** 治疗后, 两组患者 NF- κ B 信号通路指标 (p50、p65)、IL-8、TNF- α 与治疗前比较均降低 ($P < 0.01$), IL-10 明显升高 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者 JOA 评分、ODI 评分与治疗前比较均显著改善 ($P < 0.01$); 且试验组效果优于对照组 ($P < 0.01$)。两组患者 VAS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 加味独活寄生合剂联合体外冲击波治疗腰椎间盘突出症可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活从而影响下游炎症因子表达, 减轻 LDH 患者异常炎症反应, 改善腰椎功能。

[关键词] 腰椎间盘突出症; 加味独活寄生合剂; 体外冲击波; 临床疗效; NF- κ B 信号通路

[中图分类号] R274

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.08.023

Clinical efficacy of Jiawei Duhuo Jisheng Mixture combined with extracorporeal shock wave therapy on patients with lumbar disc herniation and its effects on NF- κ B signaling pathway

CHEN Jiang, PAN Ke, LING Yun, ZHANG Chong, WU Zenghan, KUANG Gaoyan, KUANG Tao*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of Jiawei Duhuo Jisheng Mixture (JWDHJSM) combined with extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on lumbar disc herniation (LDH) of cold dampness impediment pattern, as well as its effects on NF- κ B signaling pathway. **Methods** Sixty-eight LDH patients with cold-dampness impediment pattern in the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine were randomly divided into experimental group and control group according to the order of enrollment, with 34 cases in each group. The control group was treated with ESWT, while the experimental group was treated with JWDHJSM on the basis of ESWT. Both groups were treated for two weeks. The visual analogue scale (VAS)

[收稿日期] 2024-04-12

[基金项目] 湖南省中医药管理局重点项目基金 (C2022022); 湖南中医药大学中医学一流学科建设课题 (2021ZYX16); 伤科青年医师创新发展项目 (GSKQNJ-2023-019)。

[通信作者] * 邝涛, 男, 主任医师, E-mail: 995711640@qq.com。

scores, Oswestry Disability Index (ODI) scores, and Japanese Orthopaedic Association (JOA) scores were used to evaluate the efficacy of the two groups. ELISA was used to examine the expression levels of serum NF- κ B signaling pathway indicators (p50, p65), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of NF- κ B signaling pathway indicators (p50, p65), IL-8, and TNF- α in both groups were lower than those before treatment ($P<0.01$), while IL-10 increased significantly ($P<0.01$). The JOA scores and ODI scores of both groups were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.01$), and the effects of experimental group were better than those of the control group ($P<0.01$). There was no significant difference in VAS scores between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** JWDHJSM combined with ESWT for LDH may affect the expression of downstream inflammatory factors by inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway, thereby reducing abnormal inflammatory responses of LDH patients and improving lumbar function.

[**Keywords**] lumbar disc herniation; Jiawei Duhuo Jisheng Mixture; extracorporeal shock wave therapy; clinical efficacy; NF- κ B signaling pathway

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)为临床常见疾病和多发疾病,其在椎管疾病中发病率排第1位^[1]。中医学对腰椎间盘突出(intervertebral disc degeneration, IVDD)所致的LDH相关记载散见于“腰痛”“痹病”“腰腿痛”等范畴。LDH临床症状主要表现为腰部活动受限、下肢疼痛伴感觉障碍等,其发病受多种危险因素影响,如年龄、性别、职业等^[2-4],限制了患者的日常生活和社会活动^[5-6],若未能及时治疗严重者甚至可能丧失活动能力^[7]。目前,手术治疗的明确效果以获得临床认可,但手术所导致的术后并发症、远期效果不明确等缺点也不容忽视。研究表明,术后约20%的患者仍存在腰腿痛症状,且该术后失败综合征发生率高达7%~15%^[8]。因此,保守治疗仍是大多数患者的首要选择^[9]。体外冲击波(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)作为一种无创伤的治疗手段,也被应用于LDH的治疗中并取得良好效果。目前ESWT治疗LDH的作用机制,主要包括镇痛效应、代谢激活效应、热效应、机械力效应、空化作用、机械痛觉神经感受器(mechanical nociceptors)的抑制作用等^[10-17]。加味独活寄生合剂为湖南中医药大学第一附属医院院内制剂^[18],由《备急千金要方》中的独活寄生汤为基础加味制成,研究表明,加味独活寄生合剂能有效治疗颈肩腰腿痛等退行性病变^[18-20]。也有研究证实,加味独活寄生合剂可以通过调节炎症因子的表达和释放,对LDH的免疫炎症反应产生一定的抑制作用^[21]。然而,其对于LDH的具体调控机制仍不明确。

IVDD通常被认为是导致LDH的关键因素,炎症反应是IVDD的标志之一,而核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路是导致炎症反应的重要环节,在髓核(nucleus pulposus, NP)细胞退变过程中扮演了十分关键的角色^[22]。通过对动物实验中退

变腰椎间盘突出模型的观察研究以及对人体退变腰椎间盘突出髓核细胞组织的临床研究,发现退变的髓核细胞组织中NF- κ B呈现高阳性表达,而NF- κ B的激活能调控免疫相关受体及炎症相关基因,其中以白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达最为突出^[23-25]。既往研究表明,炎症反应与IVDD密切相关,平衡炎症反应可以改善椎间盘的生理功能^[26]。本研究采用临床研究方法,利用疼痛视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分、日本骨科协会(Japanese Orthopaedic Association, JOA)评分、Oswestry功能障碍指数(oswestry disability index, ODI)评分等指标观察LDH患者治疗前后症状的改善程度,评估疗效及安全性,并应用ELISA检测治疗前后患者血清NF- κ B通路指标及致炎/抑炎因子指标,在此基础上探析加味独活寄生合剂联合体外冲击波对炎症因子调控的影响,希望为LDH的治疗提供新的治疗策略和理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有病例资料均出自2022年1月至2023年12月就诊于湖南中医药大学附属第一临床医院脊柱骨科门诊的患者68例。本研究已通过湖南中医药大学附属第一临床医院医学科研伦理委员会审核批准(编号:HN-LL-KY-2022-008-01)。将符合纳入标准的68例寒湿痹阻型LDH患者,按入组先后顺序用随机数字表法分为试验组和对照组,每组34例,各组予以对应治疗方案,观察2周。

其中试验组其中1名患者拒绝第2次体外冲击波治疗,1名患者因疼痛难忍在试验期间住院治疗。

对照组 3 位患者因疼痛在试验期间口服塞来昔布胶囊及甲钴胺,1 位在外出差拒绝返院复查,均符合剔除及脱落标准的情况,已予以剔除或脱落。余 62 例患者均按时进行抽血化验及治疗,顺利完成全部疗程及评估,依从性良好。

试验组年龄 25~65 岁,平均(43.66±13.01)岁;女性 17 例,男性 15 例;病程 0.5~6 年,平均(3.13±1.12)年;对照组年龄 22~64 岁,平均(43.07±12.22)岁;女性 18 例,男性 12;病程 0.6~5 年,平均(3.06±1.04)年;两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$) (详见表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

组别	例数	性别/[例(%)]		年龄/岁	病程/年
		女/%	男/%		
试验组	32	17(53.12)	15(46.88)	43.66±13.01	3.13±1.12
对照组	30	18(60.00)	12(40.00)	43.07±12.22	3.06±1.04
χ^2/t		0.39		-1.937	0.352
P		0.59		0.855	0.726

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 西医诊断参考 2020 年中华医学会骨科学分会《腰椎间盘突出症诊疗指南》^[27]制定的 LDH 诊疗依据以及治愈的标准,对本病的诊断标准制定如下:

(1)临床标准:①腰痛,或者伴有下肢神经分布区的放射性疼痛和皮肤感觉麻木;②在棘突旁有明显的压痛感,或者向同侧臀部和下肢放射;③腰部活动受限,直腿抬高试验呈阳性,加强试验呈阳性;④出现肌肉萎缩、肌力减弱、感觉异常和反射改变等四种神经功能障碍中的两种体征。

(2)影像学标准:①腰椎 X 片,腰椎正侧位片腰椎棘突偏斜,椎间隙变窄(前窄后宽);②腰椎 CT 或 MRI 见腰椎间盘突出或膨出,单侧或双侧侧隐窝狭窄。

(3)确诊标准:临床标准 1~4 中有两项异常者,符合影像学标准,且临床症状与影像学检查水平一致即可明确诊断为 LDH。

中医辨证分型参照国家中医药管理局发布的《中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》^[28],制定分型方式:本病的内因主要为年老体衰,外因为外感六淫邪气,病机主要为肝肾亏虚,筋骨失养,不荣则痛;外邪侵袭痹阻经脉,导致气血运

行不畅,不通则痛等。辨病:椎间盘突出症在中医属于“腰痛”“痹病”范畴,最早见《素问·脉要精微论篇》“腰者肾之府,转摇不能,肾将惫矣”,《素问·五常政大论篇》“湿气下临,肾气上从,当其时反腰痛,动摇不便也”。腰痛、活动不便伴下肢感觉运动异常者。寒湿痹阻型^[28]:(1)主症为腰背部酸胀、疼痛;(2)次症为肢体畏寒,口腻;腰部转摇受限;伴有腰腿麻木、痉挛;舌淡或淡红,苔白或腻,脉或濡或沉;阴雨及寒冷天气症状加重。

1.2.2 纳入标准 (1)符合 LDH 西医诊断标准及中医辨证分型者;(2)年龄 18~65 岁,愿意接受保守治疗者;(3)未服用与试验相关或其他对于干扰试验的药物;(4)依从性好,配合完成相关中医治疗者;(5)自愿接受调查及诊疗方案,签署知情同意书;(6)能严格遵循医嘱并且能够顺利完成随访者。

1.2.3 排除标准 (1)不符合上述诊断标准者;(2)1 周内服用与试验相关药物或采用其他治疗方式干扰试验者;(3)依从性差,不遵循医嘱影响疗效判定者;(4)存在其他相关的骨关节疾病(包括脊柱肿瘤、腰椎峡部裂、重度骨质疏松症、脊柱结核等)及风湿或类风湿性关节炎者;(5)经期、妊娠期及哺乳期的妇女;胃肠道出血或穿孔病史等出血倾向的患者;(6)严重的心脑血管疾病、肝肾功能不全以及精神病患者;(7)重度心力衰竭或安装心脏起搏器者,或体内有其他金属异物者;(8)对中药过敏、腰背部皮肤破损或疾患者。

1.2.4 剔除和脱落病例标准 (1)未按规定进行治疗,导致疗效无法评估者;(2)资料不全者影响安全性判断以及疗效评价者;(3)治疗过程中因各种原因致使无法继续治疗者;(4)患者在治疗过程中依从性差,不配合随访及治疗者;(5)治疗过程中症状加重或出现手术指征且同意手术治疗者。

1.3 治疗方案

基础治疗:两组治疗前各组均进行 LDH 健康宣教,嘱患者以卧床休息为主、保持脊柱的稳定性,配合腰背肌功能锻炼^[29](每天 1 次),方法:(1)拱桥式法:仰卧,用头部、双肘及双足支撑起全身,使背部尽量悬空后伸,保持 5 s 后放下。(2)飞燕式法:俯卧,抬起头部离开床面,而上肢向背后伸,双膝伸直,从床上抬起两腿,保持 10~20 s。若临床试验期间患者疼痛难忍,可口服塞来昔布胶囊(苏立葆,规格 0.2 g×12 粒;江苏正大清江制药有限公司,国药准字:H20190314)

治疗(1 次 1 粒,每天 1 次)、甲钴胺胶囊(奇信)(扬子江药业集团,国药准字:H20052315)治疗(1 次 1 粒,每天 2 次)并予以剔除。

试验组:采用放散式体外冲击波治疗机实施治疗(瑞士 Storz Medical 公司,MASTERPULS MP100 型号),每周 2 次(间隔 3 天治疗 1 次),共 4 次,同时口服加味独活寄生合剂(250 mL);服用方式:每次(62.5±2.5) mL,每日 2 次(上午 8 点和下午 8 点),温服 2 周。最终纳入的 32 例患者自入组当天起开始,连续治疗 2 周,观察 2 周后治疗效果。

对照组:仅采用放散式体外冲击波治疗机实施治疗,每周 2 次(间隔 3 天治疗 1 次),共 4 次,观察 2 周后治疗效果。

加味独活寄生合剂(250 mL):桑寄生 18 g,独活 6 g,杜仲 12 g,黄芩 6 g,川牛膝 6 g,细辛 3 g,肉桂 3 g,秦艽 6 g,制南星 6 g,党参 12 g,甘草 3 g,茯苓 12 g,当归 12 g,川芎 6 g,白芍 10 g,熟地黄 15 g,木瓜 12 g,威灵仙 12 g,防风 6 g(湖南中医药大学附属第一医院药剂科提供,生产批号:湘药制备字 Z20210394000)。体外冲击波:根据体表解剖标志结合痛点的方法选择腰部冲击点,局部涂抹适量耦合剂,使用 6 kV 电压和 15 Hz 频率的冲击波来治疗,注意,避免直接作用于棘突。治疗过程中,冲击压力在 1.5~3 bar 之间(冲击能量为 0.16 MJ/mm²),以 1 cm/s 匀速移动,每次冲击 2 000 点。根据患者的反应情况,可以在允许范围内调整冲击强度和点数(±200 点)。两组 ESWT 治疗均由相同医师进行操作。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患者疼痛评分 VAS 疼痛指数评定 采用目测类比定级法(VAS),即为一条 10 cm 长的直线两端分别代表无痛和剧痛,患者在其中标出疼痛程度^[30]。

1.4.2 两组患者 JOA 采用评定 JOA 制定的下腰痛评分标准包括主观症状(9 分)、临床症状(6 分)、日常活动受限(14 分)和膀胱功能(-6~0 分)四个方面,总分为 29 分。总分越低,功能障碍越突出^[31]。

1.4.3 两组患者 ODI 采用 ODI 评分评价患者的功能改善程度及对日常活动的影响。疼痛程度(腰背疼痛或腿疼痛)、日常生活自理能力、搬运重物能力、行走、坐、站立、睡眠质量、性生活质量、社交活动和出行。每一项有 6 个备选答案,评分 0~5 分,0 分表示完全无疼痛,5 分表示极度疼痛和最严重的功

能障碍。得分计算方法:实际得分/50(最高可能得分)×100%;如果有一个问题没有回答,则得分计算方法为:实际得分/45(最高可能得分)×100%,得分越高表示功能障碍越严重^[32]。

1.4.4 实验室检测指标 采集两组受试对象治疗前后静脉血,应用 ELISA 试剂盒检测:NF-κB 信号通路主要指标(p50、p65)、IL-8、IL-10、TNF-α 的表达含量。

1.5 统计方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验;分析得到的计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,如符合正态性,那么在组间进行对比的时候,符合方差齐性可以使用独立样本 t 检验,否则使用 t' 检验组,组内比较采用配对样本 t 检验,不符合正态性组内比较用 Wilcoxon 符号秩和检验,组间比较用 Mann-Whitney U 检验。所有数据比较结果以 $P<0.05$ 表示显著性差异。

2 结果

2.1 两组疗效比较

试验组和对照组治疗有效率分别为 96.90%和 83.30%,两组疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 两组疗效比较[例(%)]
Table 2 Comparison of efficacy between the two groups [case(%)]

组别(n)	完成	治愈	显效	有效	无效	有效率/%
试验组	32	3(9.4)	18(56.2)	10(31.3)	1(3.1)	96.9 [▲]
对照组	30	1(3.3)	11(36.7)	13(43.3)	5(16.7)	83.3

注:与对照组相比,▲ $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较

治疗前,对照组和试验组 VAS 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组 VAS 评分较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.01$);两组组间比较评分差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 VAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of VAS scores between the two groups before and after treatment (points, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
试验组	32	4.69±0.82	2.28±0.73**
对照组	30	4.67±0.80	2.37±0.81**

注:与本组治疗前相比,* $P<0.001$ 。

2.3 两组患者治疗前后 JOA 评分比较

两组治疗前 JOA 评分采用秩和检验, $P=0.315>0.05$, 具有可比性; 治疗后, 两组 JOA 评分较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P<0.001$); 组间比较, 治疗后两组评分差值具有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 JOA 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of JOA scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
试验组	32	10.75±2.17	21.06±1.80**▲
对照组	30	11.37±1.63	19.97±1.40**

注: 与本组治疗前相比, ** $P<0.01$; 与对照组相比, ▲ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 ODI 评分比较

两组治疗前 ODI 评分采用 *t* 检验, $P=0.753>0.05$, 说明治疗前两组 ODI 评分具有可比性; 治疗后, 两组 ODI 评分较前降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 组间比较, 治疗后两组评分差值具有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 ODI 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of ODI scores between the two groups before and after treatment (points, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
试验组	32	22.25±2.20	19.09±1.35**▲
对照组	30	22.43±2.37	21.07±2.02**

注: 与本组治疗前相比, ** $P<0.001$; 与对照组相比, ▲ $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后血清 NF-κB 相关指标含量比较

试验组和对照组在治疗前各指标含量对比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。治疗后, 两组 p50、p65 含量均明显降低 ($P<0.01$), 并且试验组下降更显著 ($P<0.01$)。详见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清 NF-κB 相关指标含量比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of serum NF-κB related indicators before and after treatment between the two groups (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	p50		p65	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	32	22.84±2.11	13.39±2.82*	4.40±0.33	2.65±0.55**▲▲
对照组	30	23.33±2.31	15.75±2.13*	4.22±0.32	3.18±0.42**

注: 与本组治疗前相比, * $P<0.01$; 与对照组相比, ▲▲ $P<0.001$ 。

2.6 两组患者治疗前后血清炎症因子含量比较

试验组和对照组在治疗前各炎症因子含量对比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 均具有可比性。治疗后, 两组 IL-10 均较治疗前明显上升 ($P<0.01$), 两组 IL-8、TNF-α 均较前明显降低 ($P<0.01$); 运用加味独活寄生合剂联合体外冲击波的治疗组中 IL-8 ($P<0.05$)、TNF-α ($P<0.01$) 较对照组相比降低明显, 且 IL-10 较对照组上升更显著 ($P<0.01$)。详见表 7。

3 讨论

LDH 的发生发展是多因素共同参与、多途径共同导致的结果, 致炎/抑炎因子的失衡以及 NF-κB 信号转导通路的活化, 致使腰椎间盘突出发生病理生理的改变。随着年龄的增长和日常活动的影响, 腰椎间盘的结构会发生退行性变化^[33]; PG 含量减少, NP 结合水的能力减弱, 导致 NP 内部压力减小, 高度丢失, 椎体的压力负荷更多的作用于纤维环而向外膨出。此外, 纤维环内部 Collagen II 逐渐被 Collagen I 取代, 使得构成 NP 的软骨细胞被纤维细胞替代, 加速了髓核组织纤维化的进程^[34]。LDH 的发展还与椎间盘组织退变过程中发生的免疫炎症反应密切相关。当纤维环发生退行性改变时, 椎间盘内的胶原纤维会受到破坏, 细胞外基质的降解产物如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和炎症细胞因子(如 IL-1β、TNF-α、IL-8 等)会释放到椎间盘周

表 7 两组患者治疗前后血清炎症因子含量比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of serum inflammatory factors before and after treatment between the two groups (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8		IL-10		TNF-α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	32	228.49±24.88	129.2±31.97**▲▲	82.85±7.35	114.88±11.77**▲▲	388.45±38.11	222.05±46.66**▲
对照组	30	222.71±20.09	158.64±24.06**	81.63±8.78	104.63±8.40**	372.75±43.15	261.44±42.32**

注: 与本组治疗前相比, * $P<0.01$; 与对照组相比, ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.001$ 。

围的组织中,同时抗炎因子(如 IL-10)以及转换生长因子(TGF- β 1)的表达受到抑制^[35-36],导致局部组织水肿、血管扩张、细胞浸润等病理改变,破坏纤维环内部结构,发生黏液性变甚至破裂,椎间盘受压能力和承重性能减弱,进而影响软骨终板及周围韧带导致钙化,椎间盘组织内物质转运受阻,失去正常生理功能,加剧了 LDH 的进程。

NF- κ B 家族作为经典信号通路,它在调节免疫细胞以及炎症细胞的发育、存活和增殖过程中起着关键作用。正常情况下该家族 p50、p52、p65、c-Rel 及 RelB 5 位成员以无活性的状态存在于细胞质中, p50 和 p65 是其中最主要的两个 Rel 家族蛋白,可形成同源或异源二聚体以参与调控。其激活途径涵盖经典和非经典 2 种。多数情况下, NF- κ B 的活化主要以经典激活途径,通过 I κ B 激酶复合体(I κ B kinase, IKK)的磷酸化作用,降低 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)的表达含量,使 NF- κ B 二聚体(p50/p65)得以释放。而另一部分,则是在 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK)的作用下,通过 p100 到 p52 的加工处理,合成具有活性的 p52/Rel 二聚体的非经典激活途径。

加味独活寄生合剂为笔者所在医院院内制剂,由《备急千金要方》中的独活寄生汤为基础加味制成,能有效治疗颈肩腰腿痛等退行性病变。基础研究表明,加味独活寄生合剂可以通过调节炎症因子的表达和释放^[20,37],其对于 LDH 的具体调控机制仍不明确。近年对 ESWT 治疗 LDH 的临床应用及作用机制开展的深入研究,为 LDH 的非手术治疗提供依据。林忠华等^[38]在对 61 例 L4~5 LDH 患者临床观察中发现,发散式冲击波治疗 LDH 的临床疗效明显高于对照组。胡玉婷等^[39]运用隔姜灸联合发散式体外冲击波治疗慢性腰肌劳损,能有效减轻炎症反应,疗效显著。

结果显示,加味独活寄生合剂联合体外冲击波治疗能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活从而影响下游炎症因子表达,下调 IL-8、TNF- α ,上调 IL-10 水平,平衡致炎/抑炎因子表达,减轻 LDH 患者异常炎症反应,改善腰椎功能,提高生命质量。结果显示两组患者治疗前后疼痛 VAS 评分、JOA 评分及 ODI 评分变化,证实加味独活寄生合剂和体外冲击波均能有效改善 LDH 患者的临床症状,且两者联合使用

能提高临床疗效,改善患者腰椎功能,提升生命质量。但在比较疼痛 VAS 评分治疗后的差异时,两组数据无统计学差异,考虑 VAS 评分的主观性较强,患者以自身疼痛感受位依据打分,在经 2 周系统治疗后,身体功能改善,主观感觉良好,两组患者均自觉疼痛改善,差异没有显著性。加味独活寄生合剂和体外冲击波均能显著降低 LDH 患者血清中 IL-8、TNF- α 水平,升高 IL-10,平衡抗炎及促炎因子,并且能显著降低 p50、p65 等基因表达水平,从而抑制 NF- κ B 信号通路的活化,改善患者的临床症状,二者联合应用的疗效更佳。因此,加味独活寄生合剂联合体外冲击波能够通过平衡 LDH 患者血清抗炎/促炎因子和抑制 NF- κ B 信号转导通路活性,有效改善 LDH 症状。

参考文献

- [1] SHIGA Y. The essence of clinical practice guidelines for lumbar disc herniation, 2021: 1. epidemiology and natural course [J]. Spine Surgery and Related Research, 2022, 6(4): 319-321.
- [2] 崔学军, 梁倩倩. 腰椎间盘突出症中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 945-952.
- [3] DING Y, LV S Q, LI G R, et al. Scheuermann's disease as a risk factor for lumbar disc herniation recurrence[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons: Pakistan, 2020, 30(6): 584-589.
- [4] DORAISAMY R, RAMASWAMI K, SHANMUGAM J, et al. Genetic risk factors for lumbar disc disease[J]. Clinical Anatomy, 2021, 34(1): 51-56.
- [5] 吕静, 邢英茹. 温针灸联合中医定向透药治疗腰椎间盘突出症(寒湿痹阻证)对患者炎症因子水平、功能恢复和疼痛状况的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2914-2917.
- [6] KILPIKOSKI S, HÄKKINEN A H, REPO J P, et al. The McKenzie Method versus guideline-based advice in the treatment of sciatica: 24-month outcomes of a randomised clinical trial[J]. Clinical Rehabilitation, 2024, 38(1): 72-84.
- [7] ZHANG A S, XU A, ANSARI K, et al. Lumbar disc herniation: Diagnosis and management[J]. The American Journal of Medicine, 2023, 136(7): 645-651.
- [8] MASUDA S, FUKASAWA T, TAKEUCHI M, et al. Erratum to: Reoperation rates of microendoscopic discectomy compared with conventional open lumbar discectomy: A large-database study[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2024, 482(3): 569.
- [9] 苏天霞, 王玺. 腰椎 Modic 改变源性下腰痛的中西医临床治疗研究进展[J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(4): 138-140.

- [10] MAIER M, AVERBECK B, MILZ S, et al. Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003(406): 237–245.
- [11] WU T, WANG D, ZHANG X, et al. Comparison of pain relief and limb function improvement after extracorporeal shock wave therapy and thermomagnetic therapy in the treatment of low back pain[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2023, 39(1): 268–273.
- [12] 杨帆. 体外分散式冲击波调控 Bach1 促进体外血管生成[D]. 北京: 中国医科大学, 2022.
- [13] JI H M, KIM H J, HAN S J. Extracorporeal shock wave therapy in myofascial pain syndrome of upper trapezius[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2012, 36(5): 675–680.
- [14] ANWAR N, LI S Y, LONG L, et al. Combined effectiveness of extracorporeal radial shockwave therapy and ultrasound-guided trigger point injection of lidocaine in upper trapezius myofascial pain syndrome[J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14(1): 182–196.
- [15] NOTARNICOLA A, IANNONE F, MACCAGNANO G, et al. Chondrocytes treated with different shock wave devices[J]. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 2017, 7(1): 152–156.
- [16] 兰晓飞, 樊成虎, 肖正军, 等. 体外冲击波配合中药热敷治疗腰椎间盘突出症[J]. *实用医药杂志*, 2017, 34(4): 314–317.
- [17] SPEED C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: Focusing on the evidence[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2014, 48(21): 1538–1542.
- [18] 曾凡, 陈柏屹, 王康, 等. 基于网络药理学探究加味独活寄生合剂对膝关节炎作用机制及实验验证[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(2): 340–347.
- [19] 陈树源, 卢敏. 卢敏教授治疗肩袖损伤学术经验及思想总结[J]. *光明中医*, 2023, 38(12): 2276–2280.
- [20] 蒋浩波, 段嘉豪, 刘恩旭, 等. 基于网络药理学和实验验证研究加味独活寄生合剂治疗腰椎间盘突出症的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(11): 2081–2091.
- [21] 邝涛, 张易, 沈浮, 等. 加味独活寄生合剂对膝关节炎肝肾亏虚证患者血清代谢组学影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(11): 23–28.
- [22] KIRNAZ S, CAPADONA C, WONG T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration[J]. *World Neurosurgery*, 2022, 157: 264–273.
- [23] 原野, 赵静, 李永民, 等. 核因子 κ B/基质金属蛋白酶 3 在退变椎间盘组织中的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(22): 4111–4114.
- [24] 吴庆能, 雷刚刚, 钟青山, 等. 退变椎间盘中 NF- κ B、MMP-13 的表达及意义[J]. *实用临床医学(江西)*, 2009(2): 5–7, 10.
- [25] LU B J, CHEN X L, CHEN H, et al. Demethoxycurcumin mitigates inflammatory responses in lumbar disc herniation via MAPK and NF- κ B pathways in vivo and in vitro[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 108: 108914.
- [26] 郭佑峰, 胡韬, 吴德升. 炎症因子在椎间盘退变中作用的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32(4): 379–384.
- [27] 中华医学会骨科分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(8): 477–487.
- [28] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准: ZY/T001.1–001.9–94[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 214.
- [29] 梁飞凡, 詹红生. 腰背肌功能锻炼治疗腰椎间盘突出症研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(6): 566–568.
- [30] FAIZ K W. VAS-visual analog scale [J]. *Tidsskrift for Den norske laegeforening*, 2014, 134(3): 323.
- [31] SHIRADO O, ARAI Y, IGUCHI T, et al. Formulation of Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guideline for the management of low back pain—the revised 2019 edition[J]. *Journal of Orthopaedic Science*, 2022, 27(1): 3–30.
- [32] ZIGLER J E, DELAMARTER R B. Oswestry disability index[J]. *Journal of Neurosurgery—spine*, 2014, 20(2): 241–242.
- [33] VERGROESEN P P A, VAN DER VEEN A J, VAN ROYEN B J, et al. Intradiscal pressure depends on recent loading and correlates with disc height and compressive stiffness[J]. *European Spine Journal*, 2014, 23(11): 2359–2368.
- [34] 魏晓宁, 王艳, 裴飞. 腰椎间盘结构、盘内压力及不同载荷的影响: 生物力学研究进展[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(20): 3242–3247.
- [35] SØNDERGAARD J N, POGHOSYAN S, HONTELEZ S, et al. DC-SCRIPT regulates IL-10 production in human dendritic cells by modulating NF- κ Bp65 activation[J]. *Journal of Immunology*, 2015, 195(4): 1498–1505.
- [36] HOBBS S, REYNOSO M, GEDDIS A V, et al. LPS-stimulated NF- κ B p65 dynamic response marks the initiation of TNF expression and transition to IL-10 expression in RAW 264.7 macrophages[J]. *Physiological Reports*, 2018, 6(21): e13914.
- [37] 曹寅生, 邝高艳, 危建文, 等. 加味独活寄生合剂对兔膝关节炎模型软骨 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(7): 1273–1277.
- [38] 林忠华, 李小梅, 郭进华, 等. 分散式冲击波疗法治疗 L4~5 椎间盘突出症的临床观察[J]. *福建医药杂志*, 2015, 37(1): 17–19.
- [39] 胡玉婷, 秦小怡, 姜玘, 等. 隔姜灸联合分散式体外冲击波治疗慢性腰肌劳损效果观察[J]. *中国乡村医药*, 2024, 31(3): 5–7.

(本文编辑 苏维)