

· 基础研究 ·

补阳还五汤对大鼠急性上颈脊髓损伤后血小板活化因子的影响

齐英娜¹, 谭明生², 王延雷², 王威², 吴鑫杰², 郝庆英², 移平², 杨峰², 唐向盛²
(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院脊柱上颈椎中心, 北京 100029)

【摘要】 目的: 观察补阳还五汤对大鼠急性上颈脊髓损伤(SCI)模型大鼠脊髓组织血小板活化因子(DAF)表达的影响。方法: 将 SPF 级别 3 月龄 Wistar 大鼠 60 只, 雌性, 随机分成假手术组、模型组、甲强龙组、补阳还五汤组(即中药组), 每组 15 只。造模后第 1 天, 甲强龙组经尾静脉注射治疗共 24 h, 首剂量 30 mg/kg, 之后剂量 5.4 mg/kg·h, 每 4 h 给药 1 次; 中药组以中剂量补阳还五汤颗粒剂, 配制含颗粒剂 2.00 g/ml 的水溶液, 每日 3.5 g/kg 灌胃, 相当于成人用量的 1 倍; 模型组和假手术组予等体积生理盐水灌胃, 均每日 2 次, 用药 2 周。治疗后第 1、3、7、14 天分别以 BBB 分级法评价神经功能恢复情况; 采用双抗体夹心法(ELISA 法)于术后 1、7、14 d 检测脊髓损伤节段 PAF 的表达。结果: 治疗后第 1 天, 模型组、甲强龙组和中药组 BBB 评分明显降低, 与假手术组比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 但 3 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第 7、14 天评分结果, 中药组与甲强龙组大鼠四肢运动功能评分明显高于模型组($P < 0.01$), 而中药组与甲强龙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7、14 d, 中药组与甲强龙组大鼠 PAF 值与模型组比较明显下降($P < 0.01$), 而中药组与甲强龙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 急性上颈脊髓损伤后以补阳还五汤治疗, 可以改善 SCI 大鼠四肢运动功能, 其作用机制可能与通过降低脊髓组织中 PAF 表达明显有关。

【关键词】 脊髓损伤; 中草药疗法; 血小板活化因子; 大鼠

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.015

Effect of Buyanghuanwu (补阳还五) decoction on the expression of platelet activating factor after acute spinal cord injury in rats QI Ying-na, TAN Ming-sheng*, WANG Yan-lei, WANG Wei, WU Xin-jie, HAO Qing-ying, YI Ping, YANG Feng, and TANG Xiang-sheng. *Department of Spine Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and mechanism of Buyanghuanwu decoction on platelet activating factor expression in spinal cord tissue of model of acute upper cervical spinal cord injury in rats. **Methods:** Sixty SPF grade 3-month-old female Wistar rats were randomly divided into sham operation group, model group, methylprednisolone group and Buyanghuanwu decoction (Traditional Chinese Medicine group, TCM), with 15 rats in each group. The first day after the modeling, the methylprednisolone group were treated by injection of the tail vein for a total of 24 h, the first dose of 30 mg/kg, followed by a dose of 5.4 mg/kg·h, and 1 time per 4 h. The traditional Chinese medicine group was prepared with a medium dose of Buyanghuanwu decoction granules which were prepared into a solution containing 2 g/ml of granules, 3.5 g/kg per day gavage, was equivalent to 1 time the amount of adult consumption. The model group and the sham operation group were given equal volume of normal saline for 2 times a day for 2 weeks. The recovery of nerve function was evaluated by BBB classification at 1, 3, 7, 14 days after treatment. The expression of PAF in the segment of spinal cord injury was detected by double antibody sandwich (ELISA) method at 1, 7, and 14 d postoperatively. **Results:** At the first day after treatment, BBB score in model, TCM and methylprednisolone groups were lower than that of sham operation group ($P < 0.01$), but there was no difference among the three groups ($P > 0.05$). At 7, 14 days after treatment, BBB score in TCM and methylprednisolone groups were higher than that of model group significantly ($P < 0.01$); but there were no significant difference between TCM group and methylprednisolone group ($P > 0.05$). PAF expression in TCM group and methylprednisolone group were lower than that of model group at 7, 14 day after treatment significantly ($P < 0.05$); but there were no significant difference between TCM group and methylprednisolone group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Buyanghuanwu decoction treatment after acute upper cervical spinal cord injury can significantly improve locomotor recovery by inhibiting the expression of PAF.

KEYWORDS Spinal cord injuries; Herb therapy; Platelet activating factor; Rats

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(2): 170-174 www.zggszz.com

基金项目: 北京市科技计划首都临床特色应用研究项目(编号: Z16110000516009)

Fund program: Beijing Municipal Science & Technology Commission Award(No. Z16110000516009)

通讯作者: 谭明生 E-mail: zrtanms@sina.com

Corresponding author: TAN Ming-sheng E-mail: zrtanms@sina.com

继发性脊髓损伤^[1](spinal cord injury, SCI) 部分可逆, 脊髓组织缺血、缺氧, 血小板活化因子(platelet activating factor, PAF) 作为血小板激活物, 刺激血小板致微循环障碍, 形成血栓。目前研究^[2-3]发现急性脊髓损伤后呈动态改变: 急性脊髓损伤后 2~5 d, 血及受损脊髓组织中 PAF 的含量均明显增加, 尤以伤后第 5 天达高峰后逐渐下降。全血 PAF 含量增高幅度与损伤程度成正相关, PAF 含量与预后关系的分析中发现, 颈髓损伤后期(14 d) 全血 PAF 恢复至正常水平者, 其预后往往较好, 而呈持续增高状态者, 预后较差。研究发现^[4-6]补阳还五汤可明显改善脊髓损伤大鼠后肢运动功能, 减少脊髓损伤大鼠内源性 PAF 含量, 说明 PAF 受体拮抗剂具有潜在的临床治疗价值。利用中药复方整体治疗优势以及多途径、多靶点的药物作用机制, 能够有效改善脊髓神经功能, 达到治疗脊髓损伤的目的。本研究从脊髓损伤大鼠脊髓组织和全血 PAF 含量角度, 探讨补阳还五汤对损伤脊髓的防治机制, 为传统中药复方的临床应用提供了新的实验依据, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级别 3 月龄 Wistar 大鼠 60 只, 随机分成 4 组, 每组 15 只: 假手术组, 模型组, 甲强龙组, 补阳还五汤组(简称中药组)。体质量 260~300 g, 军事医学科学院实验动物中心提供, 实验动物许可证号 SCXK-(军) 2012-0004。

1.2 实验药物及试剂

戊巴比妥钠(美国 Sigma 公司, 批号 20160925, 规格 5 g); 甲强龙(辉瑞公司, 批号 H20060052, 规格 0.5 g); 血小板活化因子(Rat PAF)ELISA 试剂盒(Cusabio, CSB-E07930r)。

1.3 实验仪器

球囊压迫系统由经缠绕改良后的 SPL25012X 球囊导管(Medtronic, 规格 2.5 mm×12 mm), 4×10 缝合针和铜丝, 压力泵(美国 Medtronic 公司, 型号 Everest, 规格 30 atm), 三通, Everest 手推压力泵(Medtronic, 规格 30 atm) 组成。Fresco 低温冷冻离心机(Thermo); 电动组织匀浆(Fluka); 电热恒温水浴锅(上海科恒, HHW21-420); 酶标仪(Thermo, MK3)。

1.4 实验方法

1.4.1 造模方法 在前期^[7]大鼠急性上颈段球囊压迫型脊髓损伤模型制作的基础上进行改良。除假手术组外各组大鼠均以 2% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 颈前垫枕, 维持颈椎中立位, 低头俯卧位固定。术前定位 C₁ 后结节, 用 70% 乙醇和碘伏对手术区域进行剃毛和消毒。在 C₀-C₃ 区域进行中

线切口, 颈后正中入路, 逐层分离肌肉, 暴露寰枕间隙及 C₁-C₂ 间隙。以 2 ml 注射器自制神经剥离子和圆刀分离寰枕覆膜及寰、枢椎间黄韧带。在铜丝与调整后弧度为 15° 的缝合针引导下经寰枕间隙置入椎管内, 球囊位于 C₁ 后弓下, 硬脊膜外。球囊头端于寰椎后弓下缘和枢椎椎板上缘间隙穿出, 留置于 C₂ 和 C₄ 椎板外。以温盐水彻底冲洗术区, 逐层缝合, 将留在体外的导管固定于大鼠头顶部及背部皮上。术前肌肉注射青霉素 80 万单位, 术后每天肌注青霉素 80 万单位。模型组、甲强龙组和中药组大鼠术后 24 h 以手推压力泵向球囊内注射生理盐水至球囊内压力达 300 kPa, 使球囊匀速膨胀, 对颈脊髓产生急性压迫。持续压迫 48 h 后, 以手推压力泵将球囊抽成负压并取出球囊导管, 无须再次打开切口。单笼饲养, 定期行膀胱按摩协助排尿。术中出现脑脊液漏、麻醉复苏半小时后不能正常站立行走的动物废弃, 同时补充实验动物, 保证每组实验动物数量。共废弃并补充大鼠 5 只。

1.4.2 给药方法 补阳还五汤按《中华人民共和国药典》及规定剂量范围内的临床常用剂量, 并参照徐志华等^[8]用剂剂量称取组成, 药物如下: 生黄芪 60 g, 当归尾 10 g, 地龙 10 g, 赤芍 10 g, 川芎 10 g, 桃仁 10 g, 红花 10 g。大鼠给药量按照《药理实验方法学》^[9], 选择按体重计算方法计算给药剂量。动物给药量的换算公式: B 种动物的剂量(mg/kg)=W×A 种动物的剂量(mg/kg) (B 为大鼠每天每千克体重灌药量, A 为成人每天每千克用药量)。成人与大鼠的折算系数为 6.25, 以成人 60 kg, 成人每天每千克用药量为 2 g/kg, 故大鼠每天每千克体重灌药量为 12.5 g/kg。造模成功后, 中药组以中剂量每天 25 g/kg 灌胃, 相当于成人用量的 1 倍。于中国中医科学院附属望京医院中药配方颗粒药房以中药配方颗粒自动化调配系统配制, 黄芪 6 g 相当于原药材 60 g, 赤芍 2 g 相当于原药材 10 g, 当归 3 g 相当于原药材 10 g, 地龙 1.5 g 相当于原药材 10 g, 川芎 1.66 g 相当于原药材 10 g, 红花 1.66 g 相当于原药材 10 g, 桃仁 1 g 相当于原药材 10 g。颗粒剂混匀后等剂量换算为 3.5 g/kg 灌胃, 用 100 °C 蒸馏水配制成 2 g/ml 的水溶液。模型组和假手术组予等体积生理盐水灌胃, 均为每日 2 次, 各组均用药 2 周。甲强龙组: 造模后第 1 天经尾静脉注射甲强龙注射液治疗共 24 h, 首剂量为 30 mg/kg, 之后剂量 5.4 mg/kg·h, 每 4 h 尾静脉注射给药 1 次。

1.4.3 标本制作方法 取材及处理: 各组大鼠术后第 1、7、14 天, 每组随机抽取大鼠 5 只, 2% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 腹腔麻醉后, 显露脊髓损伤区。取 C₁

节脊髓组织 0.4~0.5 cm, 预冷 RIPA 蛋白抽提试剂, 加入蛋白酶抑制剂 (磷酸化蛋白需要同时加入磷酸酶抑制剂)。在蛋白抽提开始前加入 0.1 M PMSF 母液, PMSF 终浓度 1 mM。称取组织重量以重量:裂解液体积=1:9 比例加入裂解液, Fluka 电动组织匀浆器 15 000 r/min 转速进行匀浆, 每次 10 s, 间隔 10 s, 进行 3 次匀浆。匀浆时 EP 管需要浸入冰水混合物中进行降温。匀浆完成后在冰上孵育 20 min, 4 °C 离心, 13 000 r/min, 20 min。离心完成后取上清, 分装保存, 待测。

1.5 观察项目与方法

1.5.1 行为学检测 BBB 分级法 (the Basso, Beattie, the Bresnahan locomotor rating scale)^[10]评分是一项评价脊髓损伤大鼠后肢运动功能的评分标准, 本研究参考 BBB 评分分别对大鼠肢体造模前和治疗后 1、3、7、14 d 对所有大鼠进行 BBB 评分。评分者为 2 名熟悉评分标准的非本专业人员, 评分观察期为 4 min, 2 人分别记录各组评分结果, 评分取平均值。

1.5.2 脊髓组织 PAF 测定 严格按照大鼠 PAF 双抗体夹心 ELISA 法说明书进行操作。简要实验步骤: (1)将标准品梯度稀释后加入酶标板设定的标准品孔中; 并将待测样品加入酶标板样品孔; 每孔 100 μl, 用封板胶纸封住反应孔, 37 °C 孵育 2 h。(2)洗板 5 次。(3)加入生物素化抗体工作液, 每孔 100 μl, 用封板胶纸封住反应孔, 37 °C 孵育 1 h。(4)洗板 5 次。(5)加入酶结合物工作液, 每孔 100 μl, 用封板胶纸封住反应孔, 37 °C 避光孵育 40 min。(6)洗板 5 次。(7)加入显色液 (TMB), 每孔 100 μl, 37 °C 避光孵育 15 min。(8)加入终止液, 每孔 100 μl, 混匀后即刻检测 OD450 值 (3 min 内)。(9)保存数据, 分析结果。以 OD 值为纵坐标, 以标准品浓度为横坐标, 绘制标准曲线。根据样品的 OD 值可在标准曲线上查出其浓度。PAF = 标准曲线上查出的浓度 × 稀释倍数 / 50 000。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组大鼠干预后各时间点 BBB 评分和脊髓组织内 PAF 值采用重复测量数据的方差分析, 其余定量资料采用单因素方差分析, 两两比较时采用方差分析中 LSD-t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠 BBB 评分结果

在术后 1~14 d 内, 假手术组大鼠肢体运动功能 BBB 评分无明显变化 (表 1); 而中药组与甲强龙组评分随时间变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与假手术组及模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。各时间点组间比较结果: 术后第 1 天, 模型组、甲强龙组和中药组 BBB 评分明显降低, 与假手术组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但 3 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 7~14 d, 各模型组大鼠后肢运动功能逐渐恢复, 模型组大鼠四肢运动功能恢复不明显, 中药组与甲强龙组大鼠四肢运动功能恢复明显, 与模型组同时间点比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而中药组与甲强龙组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠脊髓组织 PAF 检测结果

在术后 1~14 d 内, 假手术组大鼠脊髓组织 PAF 值无明显变化 (表 2); 而中药组与甲强龙组评分随时间变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与假手术组及模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。各时间点组间比较结果: 术后第 1 天, 模型组、甲强龙组和中药组脊髓组织 PAF 值升高, 与假手术组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但 3 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 模型组治疗后 7 d PAF 值高于 1 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 14 d PAF 值低于 7 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 7~14 d, 中药组与甲强龙组大鼠 PAF 值明显下降, 与模型组

表 1 各组大鼠治疗后各时间点 BBB 功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab.1 Comparison of BBB score of rats on 1, 3, 7 and 14 days after treatment among all groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	鼠数	1 d	3 d	7 d	14 d
假手术组	15	21.00 ± 0.00 ^{###}	21.00 ± 0.00 ^{###}	21.00 ± 0.00 ^{###}	21.00 ± 0.00 ^{###}
模型组	15	9.00 ± 1.00 ^{**}	12.00 ± 1.00 ^{**}	14.33 ± 1.16 ^{**}	16.33 ± 0.58 ^{**}
甲强龙组	15	9.67 ± 0.58 ^{**}	15.33 ± 0.58 ^{**##}	18.00 ± 0.00 ^{**##}	19.33 ± 0.58 ^{**##}
中药组	14	8.33 ± 1.53 ^{**}	14.67 ± 1.16 ^{**##}	18.33 ± 0.58 ^{**##}	20.00 ± 1.00 ^{**##}
F 值	-	118.79	64.46	54.07	29.07
P 值	-	0.00	0.00	0.00	0.00

注: $F_{时间} = 213.05, P = 0.00; F_{组间} = 186.41, P = 0.00; F_{交互} = 28.02, P = 0.00$ 。与假手术组比较, ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{##} $P < 0.01$

Note: $F_{time} = 213.05, P = 0.00; F_{group} = 186.41, P = 0.00; F_{interactive} = 28.02, P = 0.00$. Compared with the sham operation group, ^{**} $P < 0.01$; compared with the model group, ^{##} $P < 0.01$

同时间点比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而中药组与甲强龙组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠治疗后各时间点脊髓组织 PAF 表达比较
($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Tab.2 Comparison of PAF in spinal cord tissue of rats on 1, 3, 7 and 14 days after treatment among all groups
($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	鼠数	1 d	7 d	14 d
假手术组	15	3.11±0.41 ^{##}	3.13±0.36 ^{##}	3.16±0.46 ^{##}
模型组	15	7.22±1.43 ^{**}	21.37±5.31 ^{**}	9.83±2.11 ^{**}
甲强龙组	15	7.55±0.96 ^{**}	6.54±0.56 ^{**##}	4.38±0.56 ^{**##}
中药组	15	7.35±1.47 ^{**}	5.71±1.00 ^{**##}	5.09±0.96 ^{**##}
F 值	-	20.05	406.31	55.77
P 值	-	0.00	0.00	0.00

注: $F_{\text{时间}}=179.37, P=0.00; F_{\text{组间}}=149.94, P=0.00; F_{\text{交互}}=181.59, P=0.00$ 。与假手术组比较, $**P < 0.01$; 与模型组比较, $##P < 0.01$

Note: $F_{\text{time}}=179.37, P=0.00; F_{\text{group}}=149.94, P=0.00; F_{\text{interactive}}=181.59, P=0.00$ 。Compared with the sham operation group, $**P < 0.05$; compared with the model group, $##P < 0.05$

3 讨论

3.1 补阳还五汤对大鼠急性脊髓损伤的治疗作用及其机制

继发性脊髓损伤早期 PAF^[11]在组织创伤局部, 由于组织血管受损, 血小板、内皮细胞等在受到凝血酶、胶原等刺激时释放 PAF, PAF 在损伤局部引起血管通透性增高和微血栓形成, 从而导致创伤局部的软组织淤血、肿胀等病理生理改变。张继平等^[12]发现补阳还五汤改善 SCI 大鼠后肢运动功能和体质量降低, 与其降低脊髓组织 PAF 含量、减轻 PAF 对脊髓组织的继发性损伤有关。脊髓损伤造模的部位多选择在低位颈椎、胸椎及高位腰椎, 脊髓损伤后大鼠表现为后肢运动功能障碍, 故多数研究中只观察了大鼠后肢的运动功能, 且张继平等^[12]研究中只有治疗后第 14 天脊髓组织内的 PAF 表达, 并未对单纯脊髓损伤及治疗后 PAF 的动态变化进行观察。本研究分别于以补阳还五汤治疗后 1、7、14 d 测量 C₁ 节段脊髓组织内 PAF 的表达, 发现上颈脊髓损伤后 1 d 受损脊髓组织中 PAF 即开始增加, 术后 7 d 达高峰后逐渐下降。经甲强龙和补阳还五汤治疗后, 脊髓组织中 PAF 逐渐下降, 14 d 稍高于正常, 符合脊髓组织内 PAF 的动态变化规律^[3]。补阳还五汤可明显改善 SCI 大鼠前肢和后肢运动功能, 并明显减少大鼠脊髓组织内 PAF 含量, 发挥对损伤脊髓的保护作用, 其降低大鼠脊髓组织中 PAF 含量与改善其肢体运动功能相关。说明脊髓组织 PAF 含量在一定程度

上可以反应脊髓损伤程度和脊髓神经恢复状态^[13]。

从中药传统复方中发掘抗 PAF 的方剂是开发抗 PAF 药物的一条重要途径。中医学对脊髓损伤并无专著阐释, 根据症状、体征可归于“体惰”“痿证”范畴。补阳还五汤拮抗 PAF 的作用是以其所含多种活性成分通过多途径、多靶点的药物作用机制而产生整体综合调节作用对脊髓损伤后的中枢神经保护的结果^[14]。

3.2 中药饮片颗粒剂与中药汤剂的比较

中药饮片和中药免煎颗粒均是临床中常用的中药剂型, 中药免煎颗粒是以中药饮片为原料, 经过提取、浓缩、干燥、制粒等工序, 最后制成颗粒剂。中药配方颗粒是对中药饮片的继承、发展和创新, 是传统中药与时俱进的产物, 存在以下优点: (1) 组方灵活, 随证加减, 起效快、易吸收。(2) 既保留中药材原有的功效和质量^[15], 满足中医辨证论治、随证加减的需要, 又符合“三效”(高效、速效、长效), “三小”(剂量小、毒性小、副作用小), “三便”(贮存、携带、服用方便) 的现代化成品剂型方向改进。但存在中药配方颗粒的包装规格单一且规格不统一, 使医师在随证用药加减方面受限, 且价格偏高、品种不全。从疗效上来分析, 因为中药本身含有多种化学成分, 复方共煎时发生成分间的增溶、助溶、吸附等复杂的物理化学反应^[16]。颗粒剂采用“单味提取、混合冲服”而不具备这些特点, 另中药饮片颗粒剂多以原生药为原粒, 炮制品的品种较少^[17]。因此, 中药配方颗粒的冲泡与中药饮片合煎的疗效是否相同尚未取得统一认识。关于补阳还五汤水煎剂与颗粒剂的对比研究, 目前较少, 麻淑磊等^[18]研究发现补阳还五汤传统饮片汤剂中盐酸川芎嗪含量明显高于配方颗粒汤剂, 当归等诸药共煎的过程中可能会发生了一系列的化合、络合、共溶等化学变化, 使盐酸川芎嗪的溶解度增加。周夏慧等^[16]分析比较补阳还五汤传统饮片与免煎颗粒中黄芪甲苷的含量, 结果表明与传统饮片比较, 补阳还五汤配方颗粒中黄芪甲苷的含量更高。从单味中药的活性成分考察, 一定程度说明免煎颗粒优于传统饮片。

本实验中采用与饮片等量的各味药的颗粒剂混匀, 用 100 °C 蒸馏水配制成含颗粒剂 2 g/ml 的水溶液, 每日 2 次灌胃, 实验中贮存、携带、服用方便, 观察大鼠行为学及脊髓组织中 PAF 表达, 急性上颈脊髓损伤后以补阳还五汤治疗, 改善 SCI 大鼠四肢运动功能并明显降低脊髓组织中 PAF 表达, 表明颗粒剂治疗有效。但目前仍缺乏补阳还五汤中药饮片颗粒剂与中药汤剂的等效性研究, 实验需进一步从化学成分、药理药效、临床疗效等方面进行系统科学的

对比研究。另本研究中给予的补阳还五汤灌胃为中剂量,尚需要进一步进行低剂量、中剂量和高剂量补阳还五汤治疗脊髓损伤的对比研究。

总之,急性上颈脊髓损伤后以补阳还五汤治疗,改善 SCI 大鼠四肢运动功能,其作用机制可能通过降低脊髓组织中 PAF 表达明显有关。

参考文献

- [1] Piran S, Schulman S. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: a retrospective study[J]. *Thromb Res*, 2016, 147: 97-101.
- [2] 范志勇, 李秀荣, 张华, 等. 大鼠急性脊髓损伤后血小板活化因子的变化及甲基强的松龙对其的影响[J]. *河北医药*, 2009, 31(14): 1705-1707.
FAN ZY, LI XR, ZHANG H, et al. The change of platelet activating factor after acute spinal cord injury in rats and the effect of methylprednisolone on the changes[J]. *He Bei Yi Yao*, 2009, 31(14): 1705-1707. Chinese.
- [3] 范志勇, 张华, 李秀荣, 等. 急性脊髓损伤患者血小板活化因子的动态变化及其临床意义[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(14): 1263-1264.
FAN ZY, ZHANG H, LI XR, et al. The change and clinical significance of platelet activating factor after acute spinal cord injury in rats[J]. *Lin Chuang Hui Cui*, 2009, 24(14): 1263-1264. Chinese.
- [4] 张继平, 王志彬, 林爱华, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织病理学的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(3): 274-277.
ZHANG JP, WANG ZB, LIN AH, et al. Effects of *Buyanghuanwu* decoction on histopathological changes in spinal cord tissue of rats with spinal cord injury[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Wai Ke Za Zhi*, 2014, 20(3): 274-277. Chinese.
- [5] 张亚, 饶耀剑. 补阳还五汤加减治疗急性颈髓损伤临床研究[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(2): 21-22.
ZHANG Y, RAO YJ. Clinical research on treating acute spinal cord injury with the *Buyanghuanwu* decoction[J]. *Zhong Yi Lin Chuang Yan Jiu*, 2014, 6(2): 21-22. Chinese.
- [6] 张继平, 林爱华, 李蜀光, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织血小板活化因子受体 mRNA 表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2009, 26(3): 256-259.
ZHANG JP, LIN AH, LI SG, et al. Effects of *Buyanghuanwu* decoction on platelet activating factor receptor mRNA in spinal cord tissue of rats with spinal cord injury[J]. *Guang Zhou Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2014, 20(3): 274-277. Chinese.
- [7] 谭明生, 齐英娜, 姜良海, 等. 球囊导管构建大鼠督脉瘀阻型上颈脊髓损伤模型的研究[J]. *中医正骨*, 2016, 28(12): 1-5.
TAN MS, QI YN, JIANG LH, et al. A governor-vessel-blockade-type upper cervical spinal cord injury rat model created using Foley's tube[J]. *Zhong Yi Zheng Gu*, 2016, 28(12): 1-5. Chinese.
- [8] 徐志华, 余勤, 白月双, 等. 补阳还五汤联合鞘内注射间充质干细胞治疗脊髓损伤的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(12): 2726-2845.
XU ZH, YU Q, BAI YS, et al. *Buyanghuanwu* decoction combined with mesenchymal stem cell intrathecal injection for treating spinal cord injury in rats[J]. *Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Kan*, 2012, 30(12): 2726-2845. Chinese.
- [9] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202-203.
XU SY, BIAN RL, CHEN X. *Methodology of Pharmacological Experiment*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House (PMPH), 2002: 202-203. Chinese.
- [10] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. *J Neurotrauma*, 1995, 12(1): 1-21.
- [11] 林爱华, 张继平. 脊髓损伤后血小板活化因子的变化及作用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(9): 719-721.
LIN AH, ZHANG JP. The changes and effects of platelet activating factor on spinal cord injury[J]. *Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi*, 2007, 17(9): 719-721. Chinese.
- [12] 张继平, 王志彬, 林爱华, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织血小板活化因子含量的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(11): 46-48.
ZHANG JP, WANG ZB, LIN AH, et al. Effect of *Buyanghuanwu* decoction on the content of platelet activating factor in spinal cord tissue of rats with spinal cord injury[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xin Xi Za Zhi*, 2011, 18(11): 46-48. Chinese.
- [13] 张继平, 香卫红, 蔡丽云. 血小板活化因子在脊髓损伤中的作用及防治研究进展与前景[J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, 9(10): 83-85.
ZHANG JP, XIANG WH, CAI LY. Progress and prospect of platelet activating factor in prevention and treatment of spinal cord injury[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xin Xi Za Zhi*, 2002, 9(10): 83-85. Chinese.
- [14] Bae JY, Kim CY, Kim HJ, et al. Differences in the chemical profiles and biological activities of *Paeonia lactiflora* and *Paeonia obovata*[J]. *J Med Food*, 2015, 18(2): 224-232.
- [15] 庄俊嵘, 徐德生, 刘力, 等. 中药配方颗粒的优势与劣势分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(7): 8-10.
ZHANG JR, XU DS, LIU L, et al. Analysis of superiorities and inferiorities of Chinese medicine dispensing granula[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xin Xi Za Zhi*, 2014, 21(7): 8-10. Chinese.
- [16] 周夏慧, 陈晓城, 李章平, 等. 补阳还五汤配方颗粒与传统饮片黄芪甲苷的含量比较[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(2): 272-273.
ZHOU XH, CHEN XC, LI ZP, et al. Comparison of the content of astragaloside IV in formula granule and traditional decoction pieces of *Buyanghuanwu* decoction[J]. *Zhongguo Ji Ceng Yi Yao*, 2015, 22(2): 272-273. Chinese.
- [17] 陈坤全, 陈益强. 中药饮片颗粒剂与中药汤剂的比较[J]. *河北医药*, 2003, 25(10): 775.
CHEN KQ, CHEN YQ. Comparison of granules of Chinese herbal medicine and Chinese medicine decoction[J]. *He Bei Yi Yao*, 2003, 25(10): 775.
- [18] 麻淑磊, 邹艳君, 陈晓城, 等. 补阳还五汤配方颗粒和传统饮片汤剂中盐酸川芎嗪含量的比较[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(2): 170-171.
MA SL, ZOU YJ, CHEN XC, et al. Comparison of the content of ligustrazine hydrochloride in formula granules and traditional decoction pieces of *Buyanghuanwu* decoction technology[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Ke Ji*, 2016, 23(2): 170-171. Chinese.

(收稿日期: 2017-11-16 本文编辑: 连智华)