中药单体调控相关信号通路防治脊髓损伤研究进展*

祁晨旭[1]，刘承梅[2]，杜开颜[1]，曹静钰[1]，陈蒙[1]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000

摘要：中药单体治疗脊髓损伤具有多途径、多靶点、不良反应少等优势，主要是通过调控 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）、核因子 - κB（nuclear factor - κB，NF - κB）、核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 - 1（nuclear factor E2 related factor/heme oxygenase - 1，Nrf2/HO - 1）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen - activated protein kinase，MAPK）、磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phoinositide 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）、Wnt/β - catenin 等信号通路，发挥降低炎症因子表达、抑制氧化应激反应、促进轴突再生、减少细胞凋亡等作用，从而修复脊髓损伤。但现有研究仍存在一些不足，如中药单体对脊髓损伤的有效性缺乏临床试验数据佐证，基础实验中脊髓损伤模型病证单一，信号通路及靶点上下游通路蛋白间的相互作用机制尚未阐明等，今后可借助分子生物技术、多组学技术、网络药理学等进一步明确中药单体修复脊髓损伤的作用机制，同时挖掘中医药更多潜在的分子标志物，为新药研发提供靶点。

关键词：脊髓损伤；中药单体；信号通路；JAK/STAT；NF - κB；Nrf2/HO - 1；MAPK；PI3K/Akt；Wnt/β - catenin
DOI：10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 01. 029
中图分类号：R285　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2025)01 - 0155 - 08

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Monomer Regulating Signal Pathways to Treat Spinal Cord Injury

QI Chenxu[1]，LIU Chengmei[2]，DU Kaiyan[1]，CAO Jingyu[1]，CHEN Meng[1]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046；2. The Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000

Abstract：Herbal monotherapy for spinal cord injury has the advantages of multi - pathway，multi - target and less adverse effects，mainly through the regulation of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription（JAK/STAT），nuclear transcription factor -（JAK/STAT），nuclear factor - κB（NF - κB），nuclear factor E2 related factor/heme oxygenase - 1（Nrf2/HO - 1），mitogen - activated protein kinase（MAP），and other activators of transcription（MAP）. activated protein kinase（MAPK），phosphatidylinositide 3 - kinase/protein kinase B（PI3K/Akt），Wnt/β - catenin and other signaling pathways，which play the role of reduce the expression of inflammatory factors，inhibit oxidative stress，promote axonal regeneration，and reduce apoptosis，to repair spinal cord injury. However，there are still some shortcomings in the existing studies，such as the lack of clinical data to support the effectiveness of TCM monomers on spinal cord injury，a single spinal cord injury model in the basic experiments，the signaling pathway and the target upstream and downstream interactions between the pathway proteins have not yet been elucidated，and so on. In the future，we can use molecular biotechnology，multi - histology technology，network pharmacology，etc.，to further define the mechanism of the role of the TCM monomers in the repair of spinal cord injury，and at the same time，we can explore more potential molecular mechanisms of Chinese medicine. In the future，we can use molecular biotechnology，multi - omics technology and network pharmacology to further clarify the mechanism of action of TCM monomers in repairing spinal cord injury，and at the same time，we can explore more potential molecular markers of TCM，which can provide targets for the development of new drugs.

* **基金项目**：河南省高等学校重点科研项目（22A360011）

Key words: spinal cord injury; TCM monomers; signaling pathway; JAK/STAT; NF - κB; Nrf2/HO - 1; MAPK; PI3K/Akt; Wnt/β - catenin

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是指由于外在直接或间接危险因素过度损害,伴随损伤平面以下肢体运动功能和感觉功能丧失的一种神经损伤性疾病[1]。临床多表现为肢体运动功能和感觉功能障碍,严重影响患者日常生活。此外,脊髓损伤极易引起患者泌尿系统、呼吸系统、心血管系统等多系统并发症,长期存在的并发症不仅影响神经功能恢复,也是危及患者生命安全的主要因素[2]。一项流行病学调查显示,发展中国家脊髓损伤平均年发病率为 55.95/100 万,且趋于年轻化[3]。因此,脊髓损伤的治疗仍是当前医学领域研究的热点和难点。

西医治疗脊髓损伤主要采用手术联合大剂量甲基强的松龙,这种治疗方式在短时间即可收获明显成效,但长期使用糖皮质激素类药物会抑制人体内源性肾上腺激素分泌,降低免疫功能,诱发感染、骨质疏松、高血压等的发生[4]。手术治疗作为一种侵入性操作方式,更易带来胃肠功能紊乱、二次感染、术后复发的风险[5],在临床实际应用过程中效果不甚理想。近年来,中药因其长期治疗效果显著、毒副作用小、多靶点调控整体的特点被广泛关注。中药单体是传统中药中化学结构较为稳定的活性成分,大量学者以中药单体成分为着眼点,开展中药单体对脊髓损伤治疗效果和作用机制的实验研究。本文对中药单体修复脊髓损伤的作用机制进行归纳总结,以期为脊髓损伤治疗药物的研发与临床应用提供参考。

1　中医学关于脊髓损伤的认识

中医治疗脊髓损伤历史悠久,但在传统医学书籍中并无关于其病名的明确记载。《灵枢·寒热病》载:"身有所伤,血出多……四支懈堕不收,名曰体堕。"《儒门事亲·风痹痿厥近世差互说》载:"四末之疾……弱而不用为痿。"与脊髓损伤后出现的肢体瘫痪、半身不遂以及后期所致肌肉萎缩表现相似度极高。中医学根据脊髓损伤的病症表现将其归属于"体堕""痿证"范畴。关于本病的病因病机,历代医家各有论述,主要为脊髓损伤后,筋脉离断,经络受损,血行之道不得宣通,瘀血凝滞,脏腑气机紊乱,气血运行不畅,筋骨肌肉因缺少气血濡养而致萎软无力,迁延日久,阴阳俱亏,终至全身气血紊乱。在治法治则方面,多注重疏通经络、协调气血,兼顾补精益髓、通腑行气,以促进脊髓运动及神经功能的恢复。

2　中药单体调控相关信号通路改善脊髓损伤

2.1　JAK/STAT 信号通路　JAK/STAT 信号通路是新发现的一条细胞因子刺激信号转导通路,在细胞增殖和分化等生物学过程中扮演重要角色[6]。在正常生物条件下,JAK/STAT 处于非磷酸化状态。当脊髓内环境稳态遭受破坏,不同类型的细胞因子和生长因子大量释放,这些物质成为激活 JAK/STAT 通路的信使,引起下游炎症级联反应,导致脊髓损伤进一步加重[7]。因此,阻断靶蛋白的酪氨酸残基磷酸化,抑制 JAK/STAT 信号通路胞内外信号转导,被认为是修复脊髓损伤的一种新的靶点。

黄芩苷是传统中药黄芩的有效成分之一,属黄酮类单体化合物,在代谢疾病、眼部疾病、神经系统疾病等全身疾病中具有潜在的治疗价值[8]。许大勇等[9]通过实验发现黄芩苷可显著增强脊髓损伤大鼠磷酸化的 Janus 激酶 1(phospho - JAK1,p - JAK1)和磷酸化的转录激活因子 6(phospho - STAT6,p - STAT6)蛋白表达水平。增强抗炎因子白细胞介素 - 4(interleukin 4,IL - 4)、白细胞介素 - 10(interleukin - 10,IL - 10)的表达,抑制促炎因子白细胞介素 - 12(interleukin - 12,IL - 12)和肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α,TNF - α)表达,刺激巨噬细胞向 M2 型转化,该结果说明黄芩苷可通过调控 JAK1/STAT6 信号通路参与脊髓损伤的修复过程,为黄芩苷在脊髓损伤治疗中的应用提供了科学的理论依据。

雷公藤内酯醇从中药雷公藤中提取而得,具有抗炎、抗肿瘤、神经保护等多种药理作用[10]。研究表明,雷公藤内酯醇作用于脊髓损伤大鼠后,与对照组相比,炎症相关因子 TNF - α、小胶质细胞标志蛋白(ionized calcium binding adapter molecule - 1,Iba - 1)阳性细胞数表达降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)及过氧化氢酶(catalase,

CAT)的表达水平升高,磷酸化的 Janus 激酶 2(phospho - JAK2,p - JAK2)和磷酸化的转录激活因子 3(phospho - STAT3,p - STAT3)蛋白表达降低。雷公藤内酯醇可通过调节 JAK2/STAT3 信号通路发挥抗炎、抑制氧化应激反应、促进脊髓损伤后神经功能恢复的作用[11]。

毛蕊异黄酮是经典传统草药黄芪中含量最丰富的异黄酮类化合物,具有抗癌、抗氧化、免疫调节和神经保护等多种药理活性[12]。宋颖军等[13]通过原代分离大鼠脊髓星形胶质细胞,发现毛蕊异黄酮可通过抑制 JAK2/STAT3 通路磷酸化提高脊髓星形胶质细胞的抗氧化能力,并抑制其凋亡。

2.2　NF - κB 信号通路　NF - κB 是一组影响细胞周期、免疫反应、肿瘤转化等生命过程中基因表达的核转录因子[14]。当脊髓受到创伤时,中枢神经系统出现一系列的炎症反应,使组织微环境发生改变,IL - 1β、IL - 8、TNF - α 等炎症介质基因过度表达,往往会激活 NF - κB 通路,引起炎症级联放大反应,导致脊髓损伤持续性加重[15]。研究发现,抑制 NF - κB 信号通路可以调节脊髓损伤后细胞凋亡和炎症反应,是促进神经元恢复的重要治疗靶点[16]。

川芎嗪是从川芎生物碱类成分中提取的中药单体。一项临床试验表明,川芎嗪注射液能改善脊髓损伤患者运动和神经功能[17]。在基础实验层面,Zhang 等[18]研究发现川芎嗪能够抑制脊髓损伤大鼠 NF - κB 信号通路的激活,降低促炎因子 TNF - α、IL - 1β 表达水平,提高脊髓损伤后血 - 脊髓屏障中紧密连接蛋白的表达,从而保护血 - 脊髓屏障的完整性。

山柰酚是一种黄酮醇类化合物,广泛存在于多种草药和植物科中,具有抗菌、抗癌、抗炎等多种生物作用[19]。Liu 等[20]用山柰酚干预脊髓损伤大鼠时,发现山柰酚可以促进脊髓损伤大鼠前肢运动功能和神经功能恢复。进一步的细胞研究发现,山柰酚能够下调 BV - 2 小胶质细胞中 NADPH 氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase4,NOX4),减少活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成,降低与 NF - κB 转录激活有关的促炎因子 IL - 1β 和 IL - 8,为山柰酚在临床中的应用提供科学的实验依据。

红景天苷是从珍贵的补益中药红景天中分离出的有效化合物之一,具有抗炎、抗氧化、免疫调节的作用[21]。李福春等[22]在运用红景天苷治疗脊髓损伤大鼠时,发现红景天苷可呈剂量依赖性降低脊髓组织中的 Bcl - 2 关联 X 的蛋白(Bcl - 2 associated X protein,Bax)、NF - κB、一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase,iNOS)和环氧合酶 2(cyclooxygenase,COX - 2)mRNA 水平,增加抑凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 - 2(B - cell lymphoma - 2,Bcl - 2)的 mRNA 的表达,通过抑制脊髓细胞凋亡,减轻神经炎症,发挥促进大鼠脊髓功能恢复的作用。

红花黄素[23]、异嗪皮啶[24]均能下调脊髓损伤后大鼠脊髓组织中 NF - κB 的蛋白表达,同时提高 SOD 的活性,降低氧化应激对正常细胞的损伤程度。此外,瑞香素[25]、木瓜提取物[26]干预后,脊髓损伤大鼠组织中炎症因子 TNF - α、IL - 1β 和白细胞介素 - 6(interleukin - 6,IL - 6)含量显著下调,其抗炎作用机制主要与抑制 NF - κB 信号转导相关。

2.3　Nrf2/HO - 1 信号通路　Nrf2 是亮氨酸拉链家族成员中具有强氧化还原活性的转录因子,当机体受到氧化损伤时,Nrf2 发挥基因转录和调控的作用,维持氧化还原稳态平衡[27]。研究表明,Nrf2/HO - 1 信号通路是激活脊髓损伤后氧化应激防御系统的重要路径。该通路激活时,可以抑制脊髓损伤后脂质过氧化物累积和炎症反应的发生,促进神经元细胞存活,而给予 Nrf2 抑制剂之后,以上结果出现逆转[28]。

桑色素是从桑科植物树皮提取而得的一种黄酮类色素。Jin 等[29]构建 PC12 细胞的氧糖剥夺模型,发现桑色素能够上调细胞中 Nrf2 和 HO - 1 蛋白水平,降低 ROS 水平,减轻氧化应激。提高损伤细胞 ACE 微管蛋白/TYR 微管蛋白比率(A/T 比率),保持微管的稳定性,促进轴突再生。因此,桑色素被认为是脊髓损伤的潜在治疗药物。

三七总皂苷从五加科植物三七的干燥根中提取而得,三七皂苷 R1 是三七总皂苷的主要化学和药理成分,对心血管疾病、糖尿病、癌症等均具有较好疗效[30]。罗鸿波等[31]通过构建脊髓损伤大鼠模型,发现三七总皂苷 R1 能够抑制氧化应激产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)在受损脊髓组织中的表达,促进患者四肢运动功能康复,其主要作用机制是通过激活 Nrf2/HO - 1 信号通路来实现的。

芸香苷又名芦丁、苦参素,是从植物芸香中提取的绿黄色针状晶体,具有抗病毒、抗痉挛、维持血管

活性等诸多药理作用[32]。有研究表明,芸香苷作用于脊髓损伤大鼠后,可以上调 Nrf2 和 HO－1 的蛋白表达,降低 IL－1β、TNF－α、IL－6 含量,减少神经细胞凋亡,使脊髓组织免受继发性损伤[33],为芸香苷成为临床治疗脊髓损伤新型药物提供理论依据。

木犀草素是一种存在于木犀草中的黄酮类化合物。吴兵等[34]通过基础实验发现木犀草素能够显著改善脊髓损伤模型大鼠的运动功能,减少神经元丢失并抑制脊髓组织中的细胞凋亡,提升 SOD 的活性,可能是通过激活 Nrf2/HO－1 信号途径,发挥抗氧化、抗凋亡、修复脊髓损伤的作用。

2.4　MAPK 信号通路　MAPK 是哺乳动物体内广泛存在的一组高度保守的激酶,参与多种生物调节过程[35]。脊髓损伤后,大鼠脊髓组织中细胞外信号调节激酶(extracellular signal－regulated kinase,ERK)、c－Jun N 末端激酶(c－Jun N－terminal kinase,JNK)、p38 磷酸化水平增高,磷酸化的 MAPK 信号通路可产生促炎效应,多种炎症因子会破坏组织微环境稳态,加重脊髓继发性损伤[36]。因此,MAPK 信号通路在脊髓损伤的病理变化过程中起重要调节作用。

甘草苷是从甘草中提取的一种黄酮类化合物,具有免疫调节、抗炎及降低血糖水平等药理作用[37]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)是一种含血红素的过氧化物酶,在中性粒细胞中表达,可介导炎症反应的发生。脊髓损伤后,中性粒细胞聚集,释放 MPO 入血。邵杨等[38]对甘草苷作用于脊髓损伤小鼠进行了研究,发现甘草苷减轻了脊髓组织中 ERK、p38 MAPK 和 JNK 蛋白磷酸化水平,降低了 MPO 活性,说明甘草苷可通过阻断 MAPK 信号通路减轻炎症细胞浸润,从而发挥神经保护作用。

雷公藤甲素是从卫矛科雷公藤根部提取的一种环氧二萜内酯化合物,因其具有免疫抑制、抗骨质疏松、抗炎等丰富的药理活性,在临床上获得较高的关注度[39]。Zhu 等[40]在实验中发现雷公藤甲素通过抑制 MAPK/ERK1/2 信号通路可显著降低 Bax 和半胱氨酸蛋白酶－3(cysteinyl aspartatespecific protease－3,Caspase－3)蛋白的表达,增加 Bcl－2 的表达,减轻细胞凋亡,防止神经元的丢失,促进神经功能的恢复。此外,雷公藤甲素还可上调自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 B(light chain 3 beta,LC3B),下调 p62,通过调节自噬水平发挥保护脊髓的作用。

甜叶悬钩子苷是一类具有抗过敏、抗氧化、降血糖等丰富药理作用的二萜糖苷化合物。炎症反应是脊髓继发性损伤过程的主要病理改变之一,炎症级联反应可诱导大量神经细胞凋亡,加重脊髓功能障碍[41]。杨爽等[42]通过脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)诱导 BV－2 小胶质细胞建立神经炎症细胞模型,发现甜叶悬钩子苷可下调细胞中 p38、JNK 和 ERK 的磷酸化水平,降低促炎因子 COX－2、iNOS、IL－1β 和 TNF－α 表达,从而发挥较强的抗炎作用,说明甜叶悬钩子苷可通过抑制 MAPK 信号通路活化发挥作用。

乙酰紫堇灵是从罂粟科多年生草本植物紫堇中提取的生物碱活性成分,具有抗炎、抗感染、神经保护等作用[43]。孙洋等[44]通过研究证明乙酰紫堇灵可通过调控 MAPK 通路抑制脊髓组织关键蛋白表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和 p38 的磷酸化水平,降低脊髓组织中促炎因子 TNF－α、IL－6、IL－1β 的水平,减少脊髓空洞面积,防止脊髓继发性损伤。

2.5　PI3K/Akt 信号通路　PI3K 是体内重要的脂质激酶,Akt 是 P13K 下游通路中主要的效应靶点。机体的异常状态会刺激 P13K、Akt 活化,而活化的 Akt 可作用于下游多种信号分子,发挥调控细胞增殖、分化、自噬等生理功能[45]。PI3K/Akt 对脊髓损伤的影响具有两面性,一方面,P13K/Akt 的活化加速反应性星形胶质细胞的增殖,抑制轴突再生,不利于脊髓神经功能的恢复;另一方面,激活的 PI3K/Akt 信号通路可以促进脊髓损伤后新血管生成,平衡损伤部位微环境的变化,修复损伤血管[46]。

人参皂苷提取自中药人参的须根,属三萜类糖苷化合物,其中人参皂苷 Rg1 是研究较多的人参单体成分之一。Xu 等[47]使用人参皂苷 Rg1 干预脊髓损伤大鼠,发现其可通过调节 PI3K/Akt 信号通路,下调胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)和硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans,CSPGs)的表达,上调神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、碱性成纤维细胞生长(basic fibroblast growth factor,BFGF)、胶质细胞源神经营养因子(glial cell－derived neurotrophic factor,GDNF)3 种细胞黏附因子的表达,促进受损神经修复和轴突再生长,对脊髓损伤起到治疗作用。

中药淫羊藿最早记载见于《神农本草经》，其味辛、甘，性微温，具有补益肝肾、强筋健骨等功效。有研究表明，淫羊藿提取物—淫羊藿苷能够下调内质网应激相关蛋白转录活化因子 6（activating transcription factor 6，ATF6）、肌醇需求酶 1α（inositol - requiring enzyme - 1α，IRE1α）、葡萄糖调节蛋白 78（glucose - regulated protein 78，GRP78）等，改善脊髓损伤大鼠神经运动功能，而这一作用在体外实验中被 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 所抵消[48]。

槲皮素是从苜蓿、槐花、银杏叶等中药中提取的一种黄酮类化合物，具有抗病毒、抗痉挛、维持血管活性等诸多药理作用[49]。有研究表明，槲皮素作用于脊髓损伤大鼠后，PI3K/Akt 信号通路被激活，脊髓小胶质细胞炎症小体 NLRP3 和炎症细胞因子 IL - 1β、IL - 18 的表达下调，小胶质细胞凋亡减少[50]。然而，槲皮素介导 PI3K/Akt 信号通路发挥修复受损脊髓的具体机制仍需进一步探索。

2.6　Wnt/β - catenin 信号通路　Wnts 是参与神经细胞修复与再生的糖蛋白家族，当中枢神经系统受损后，Wnt 信号通路被激活，Wnt 信号通路中主要的信号分子 β - catenin 在细胞内积累并实现核移位，促进下游靶基因的转录，启动脊髓损伤后的自我修复机制[51]。深入了解 Wnt/β - catenin 信号调节通路将有助于发现脊髓损伤新的治疗靶点。

白藜芦醇是一种存在于花生、大豆、葡萄等植物中的二苯乙烯类多酚，以其抗氧化活性受到学者的广泛关注[52]。Xiang 等[53]研究显示，白藜芦醇能够升高脊髓组织中 Wnt3a、β - catenin 蛋白和 mRNA 表达水平，通过激活 Wnt/β - catenin 信号通路促进轴突再生，抑制氧化应激，减轻脊髓损伤大鼠运动功能障碍。

蛇床子素是从伞形科植物蛇床子提取而得香豆素类化合物[54]。邹德峰等[55]的研究结果表明，蛇床子素可通过激活 Wnt/β - catenin 信号通路抑制细胞凋亡，减缓继发性脊髓损伤的病理发展，从而恢复脊髓功能。

丹参酚酸 B 是从中药丹参中提取的水溶性酚酸类物质，经验证，丹参酚酸 B 具有拮抗血小板黏附、清除氧自由基、调节细胞凋亡等作用[56]。Zhou 等[57]通过构建脊髓损伤大鼠模型发现，丹参酚酸 B 可增强脊髓损伤后脊髓神经元中糖原合酶激酶 3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK3β）的磷酸化和 β - catenin 的表达，激活 Wnt/β - catenin 信号通路，抑制脊髓损伤后的神经元凋亡，促进轴突再生，改善脊髓功能。

2.7　其他信号通路　转化生长因子 - β（transforming growth factor - β，TGF - β）是一种具有多种生理功能的细胞因子，在人类的各种组织中均有表达，Smad 蛋白是 TGF - β 信号通路中调控细胞内外转导的“中间器”[58]。田立歌[59]研究发现，芹黄素对脊髓损伤具有治疗效果，其作用机制主要是抑制 TGF - β/Smad 信号通路，降低 1 型胶原（collagen type 1，Colla1）、纤维黏连蛋白（fibronectin，FN）等纤维化相关指标，减少纤维瘢痕形成，促进脊髓组织修复。

环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）、蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）是神经重塑重要调节因子。赵曼云等[60]在益母草碱治疗脊髓损伤大鼠的实验中发现，益母草碱能够抑制 Caspase - 3 活性，减少脊髓神经细胞凋亡，有助于损伤后神经组织再生。经益母草碱干预后，脊髓组织中 PKAc、cAMP、BDNF 的蛋白及 mRNA 水平升高，证明益母草素可通过抑制 cAMP/PKA 信号通路发挥促进脊髓损伤大鼠运动功能恢复的作用。

B 细胞淋巴瘤 - 2 蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白 1（B - cell lymphoma - 2 - interacting myosin - like coiled - coil protein 1，Beclin - 1）是自噬起始阶段的关键调节因子，自噬相关基因 5（autophagy - related protein 5，Atg5）是诱导自噬体形成的重要基因，自噬相关通路 Beclin1 - Atg 5 通路在脊髓损伤的病理发展过程中起着关键调控作用[61]。何剑波[62]研究发现，脊髓损伤大鼠经番茄红素治疗后，组织中 Beclin1、Atg5 的 mRNA 和蛋白表达水平均升高，后肢运动功能得到明显改善。因此，番茄红素对脊髓损伤的保护作用可能是通过上调 Beclin1 - Atg 5 信号通路，启动受损细胞发生自噬，进而促进脊髓损伤区域组织形态学恢复。

3　小结和展望

综上，黄芩苷、雷公藤内酯醇、毛蕊异黄酮可通过调节 JAK/STAT 信号通路，抑制炎症反应，提高机体抗氧化能力，促进脊髓功能的恢复。川芎嗪、山柰酚、红景天苷等能够抑制 NF - κB 信号通路介导的炎症反应和细胞凋亡，改善血 - 脊髓屏障通透性。

桑色素、三七皂苷 R1、芸香苷、木犀草素等可以通过激活 Nrf2/HO－1 信号通路，促进神经元再生，减少脂质过氧化和炎症反应，改善脊髓损伤后运动和神经功能。甘草苷、雷公藤甲素、甜叶悬钩子苷、乙酰紫堇灵等可通过抑制 MAPK 相关信号通路，减少炎症介质释放，调控自噬水平，从而改善脊髓功能。人参皂苷 Rg1、淫羊藿苷、槲皮素可通过调节 PI3K/Akt 信号通路，阻止神经细胞的凋亡，治疗脊髓损伤。白藜芦醇、蛇床子素、丹参酚酸 B 主要通过激活 Wnt/β－catenin 信号通路抑制脊髓损伤诱导的细胞凋亡水平，修复轴突脱髓鞘病变，调节脊髓损伤后的恢复过程。芹黄素、益母草碱、番茄红素分别可通过调控 TGF－β/Smad、cAMP/PKA、Beclin1 － Atg 5 信号通路减少细胞凋亡，调控细胞自噬，促进神经组织修复，从而发挥改善脊髓功能的作用。此外，本文提到的中药单体多数具有增补阳气、调活气血的功效，与中医学中关于脊髓损伤“督脉受损、肾阳不足、气血不畅”的病机描述相契合。今后，应在现有研究的基础之上，进一步加深中医药对于脊髓损伤修复机制的认识，为临床治疗脊髓损伤提供新的思路和参考。

目前，中药单体治疗脊髓损伤的作用机制研究仍存在一些不足：(1)大多数研究通过基础实验证明了中药单体治疗脊髓损伤的有效性，但缺乏临床试验数据来佐证其长期的安全性和疗效，推动中药单体的应用从基础实验到临床应用转化是未来重要的研究方向；(2)临床诊治讲究辨证用药，而基础实验中脊髓损伤模型病证单一，应在中医理论的指导下，进一步开展病证结合动物模型的制备与研究，以期为临床治疗脊髓损伤提供更加科学的依据；(3)多种分子信号参与脊髓损伤发生与发展的病理过程，但目前学者大多集中于一个或者两个通路开展研究，信号通路之间、靶点上下游通路蛋白之间的相互作用机制尚未完全阐明。在未来，应借助分子生物技术、多组学技术、网络药理学等进一步探索中药单体修复脊髓损伤的作用机制，同时挖掘中医药更多潜在的分子标志物，为新药的研发提供靶点。

参考文献：

[1] QUADRI S A, FAROOQUI M, IKRAM A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. Neurosurg Rev, 2020, 43(2): 425－441.

[2] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533.

[3] GOLESTANI A, SHOBEIRI P, SADEGHI－NAINI M, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in developing countries from 2009 to 2020: a systematic review and meta－analysis[J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(4): 219－239.

[4] CHIO J C T, XU K J, POPOVICH P, et al. Neuroimmunological therapies for treating spinal cord injury: evidence and future perspectives[J]. Exp Neurol, 2021, 341: 113704.

[5] BADHIWALA J H, WILSON J R, WITIW C D, et al. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(2): 117－126.

[6] HUANG I H, CHUNG W H, WU P C, et al. JAK－STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1068260.

[7] FAKHRI S, ABBASZADEH F, MORADI S Z, et al. Effects of polyphenols on oxidative stress, inflammation, and interconnected pathways during spinal cord injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8100195.

[8] LI K W, LIANG Y Y, CHENG A, et al. Antiviral properties of baicalin: a concise review[J]. Rev Bras Farmacogn, 2021, 31(4): 408－419.

[9] 许大勇，李云朋，魏景梅，等. 黄芩苷通过调控巨噬细胞 M2 极化对脊髓损伤大鼠炎症反应的抑制作用[J]. 吉林大学学报：医学版，2021，47(1)：158－167.

[10] GAO J, ZHANG Y F, LIU X H, et al. Triptolide: pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives[J]. Theranostics, 2021, 11(15): 7199－7221.

[11] 马斌祥，何万庆，周广超，等. 雷公藤内酯醇改善大鼠脊髓损伤后的运动障碍[J]. 中国组织工程研究，2021，25(5)：701－706.

[12] GONG G W, ZHENG Y Z, YANG Y, et al. Pharmaceutical values of calycosin: one type of flavonoid isolated from Astragalus[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9952578.

[13] 宋颖军，李旭，刘小舟，等. 毛蕊异黄酮介导 GP130/JAK/STAT 通路对脊髓星形胶质细胞氧化损伤的影响[J]. 中国老年学杂志，2023，43(9)：2145－2150.

[14] NAPETSCHNIG J, WU H. Molecular basis of NF－κB signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42: 443－468.

[15] FEI M, LI Z, CAO Y W, et al. MicroRNA－182 improves spinal cord injury in mice by modulating apoptosis and the inflammatory response via IKKβ/NF－κB[J]. Lab Invest,

2021,101(9):1238 - 1253.

[16]XIE X K,XU Z K,XU K,et al. DUSP19 mediates spinal cord injury - induced apoptosis and inflammation in mouse primary microglia cells via the NF - κB signaling pathway [J]. Neurol Res,2020,42(1):31 - 38.

[17]吴贤良,王小勇,黄建军. 川芎嗪对急性脊髓损伤患者术后神经功能恢复的影响[J]. 山东医药,2019,59(29):67 - 69.

[18]ZHANG L S,LU X Y,GONG L H,et al. Tetramethylpyrazine protects blood - spinal cord barrier integrity by modulating microglia polarization through activation of STAT3/SOCS3 and inhibition of NF - κB signaling pathways in experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. Cell Mol Neurobiol,2021,41(4):717 - 731.

[19]PERIFERAKIS A,PERIFERAKIS K,BADARAU I A,et al. Kaempferol: antimicrobial properties,sources,clinical,and traditional applications[J]. Int J Mol Sci,2022,23(23):15054.

[20]LIU Z Y,YAO X Q,SUN B H,et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia - mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs - NF - κB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. Free Radic Biol Med,2021,168:142 - 154.

[21]ZHANG X M,XIE L,LONG J Y,et al. Salidroside: a review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties[J]. Chem Biol Interact,2021,339:109268.

[22]李福春,李超,邓瑀. 红景天苷通过 NF - κB 途径调节小胶质细胞极化并减轻大鼠脊髓损伤后的神经炎症的机制[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(18):1920 - 1924.

[23]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.

[24]王世馨. 异嗪皮啶对脊髓损伤的神经保护作用研究[D]. 兰州:兰州大学,2022.

[25]吴军,关涛,田峰,等. 瑞香素对脊髓损伤大鼠运动功能改善作用的 TRL4/NF - κB 信号通路机制研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(4):84 - 90.

[26]杨彬,黄俊卿,张继伟. 基于 HMGB1/TLR4/NF - κB 信号通路考察木瓜提取物对脊髓损伤大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(15):167 - 175.

[27]HE F,RU X L,WEN T. NRF2,a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci,2020,21(13):4777.

[28]LI D Y,TIAN H,LI X,et al. Zinc promotes functional recovery after spinal cord injury by activating Nrf2/HO - 1 defense pathway and inhibiting inflammation of NLRP3 in nerve cells[J]. Life Sci,2020,245:117351.

[29]JIN H M,QI F Z,CHU F F,et al. Morin improves functional recovery after spinal cord injury in rats by enhancing axon regeneration via the Nrf2/HO - 1 pathway[J]. Phytother Res,2021,35(10):5754 - 5766.

[30]LIU H,YANG J Q,YANG W Q,et al. Focus on notoginsenoside R1 in metabolism and prevention against human diseases[J]. Drug Des Devel Ther,2020,14:551 - 565.

[31]罗鸿波,周明建,陈宇鑫. 三七皂苷 R1 对大鼠脊髓损伤后线粒体功能和神经炎症的作用及相关机制研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2022,32(9):823 - 833.

[32]FARHA A K,GAN R Y,LI H B,et al. The anticancer potential of the dietary polyphenol rutin: current status,challenges,and perspectives[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2022,62(3):832 - 859.

[33]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.

[34]吴兵,生梦飞,张想旺,等. 木犀草素对脊髓损伤大鼠 Nrf2/HO - 1 通路的影响[J]. 中国药师,2021,24(10):1833 - 1837.

[35]YUE J C,LOPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(7):2346.

[36]KO W K,KIM S J,JO M J,et al. Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. Mol Neurobiol,2019,56(1):267 - 277.

[37]ZHANG M T,WANG B,JIA Y N,et al. Neuroprotective effect of liquiritin against neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice[J]. Biomedecine Pharmacother,2017,95:186 - 198.

[38]邵杨,安丹蔷,杨杨,等. 脊髓损伤小鼠中甘草苷通过抑制 MAPK 通路抑制炎症和神经元凋亡[J]. 中国医科大学学报,2022,51(6):518 - 523,547.

[39]LI X J,JIANG Z Z,ZHANG L Y. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology[J]. J Ethnopharmacol,2014,155(1):67 - 79.

[40]ZHU N,RUAN J W,YANG X M,et al. Triptolide improves spinal cord injury by promoting autophagy and inhibiting apoptosis[J]. Cell Biol Int,2020,44(3):785 - 794.

[41]KHISTE S K,LIU Z J,ROY K R,et al. Ceramide - rubusoside nanomicelles,a potential therapeutic approach to target cancers carrying p53 missense mutations[J]. Mol Cancer

Ther,2020,19(2):564 – 574.
[42]杨爽,董明鑫,姜新,等. 甜叶悬钩子苷通过 NF – κB 和 MAPK 信号通路抑制小鼠神经炎症细胞模型炎症反应[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(4):616 – 622.
[43]LIU Y,SONG M,ZHU G F,et al. Corynoline attenuates LPS – induced acute lung injury in mice by activating Nrf2[J]. Int Immunopharmacol,2017,48:96 – 101.
[44]孙洋,许轶博,肖林雨,等. 乙酰紫堇灵促进大鼠脊髓损伤后的功能恢复:基于调控 EGFR/MAPK 信号通路抑制小胶质细胞活化[J]. 南方医科大学学报,2023,43(6):915 – 923.
[45]NEPSTAD I,HATFIELD K J,GRONNINGSTER I S,et al. The PI3K – Akt – mTOR signaling pathway in human acute myeloid leukemia(AML) cells[J]. Int J Mol Sci,2020,21(8):2907.
[46]WANG X H,JIANG C,ZHANG Y Y,et al. The promoting effects of activated olfactory ensheathing cells on angiogenesis after spinal cord injury through the PI3K/Akt pathway[J]. Cell Biosci,2022,12(1):23.
[47]XU L,TANG Y Y,BEN X L,et al. Ginsenoside Rg1 – induced activation of astrocytes promotes functional recovery via the PI3K/Akt signaling pathway following spinal cord injury[J]. Life Sci,2020,252:117642.
[48]LI H T,ZHANG X R,QI X,et al. Icariin inhibits endoplasmic reticulum stress – induced neuronal apoptosis after spinal cord injury through modulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Int J Biol Sci,2019,15(2):277 – 286.
[49]DI PETRILLO A,ORRU G,FAIS A,et al. Quercetin and its derivates as antiviral potentials:a comprehensive review[J]. Phytother Res,2022,36(1):266 – 278.
[50]HU Z X,XUAN L N,WU T T,et al. Taxifolin attenuates neuroinflammation and microglial pyroptosis via the PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury[J]. Int Immunopharmacol,2023,114:109616.
[51]GAO J M,LIAO Y,QIU M S,et al. Wnt/β – catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. Neuroscientist,2021,27(1):58 – 72.
[52]RAUF A,IMRAN M,BUTT M S,et al. Resveratrol as an anti – cancer agent:a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2018,58(9):1428 – 1447.
[53]XIANG Z M,ZHANG S,YAO X D,et al. Resveratrol promotes axonal regeneration after spinal cord injury through activating Wnt/β – catenin signaling pathway[J]. Aging,2021,13(20):23603 – 23619.
[54]罗宗源,任丹,刘思言,等. 蛇床子素衍生物的结构、合成与生物活性研究进展[J]. 中国药物化学杂志,2022,32(4):314 – 322.
[55]邹德峰,杨晓松,卜繁旺,等. 蛇床子素激活 wnt/β – catenin 信号通路抑制急性脊髓损伤大鼠神经细胞凋亡[J]. 解剖科学进展,2020,26(3):303 – 306.
[56]HE G N,CHEN G F,LIU W D,et al. Salvianolic acid B:a review of pharmacological effects,safety,combination therapy,new dosage forms,and novel drug delivery routes[J]. Pharmaceutics,2023,15(9):2235.
[57]ZHOU H M,LIU Y,SUN L,et al. Salvianolic acid B activates Wnt/β – catenin signaling following spinal cord injury[J]. Exp Ther Med,2020,19(2):825 – 832.
[58]TZAVLAKI K,MOUSTAKAS A. TGF – β signaling[J]. Biomolecules,2020,10(3):487.
[59]田立歌. 芹黄素通过抑制 TGFβ/smad 通路减轻脊髓损伤后纤维瘢痕形成的机制研究[D]. 济南:山东大学,2021.
[60]赵曼云,郭蔚虹,张霞. 益母草碱通过调节 cAMP/PKA 信号通路抑制脊髓损伤大鼠神经细胞凋亡[J]. 中成药,2022,44(7):2315 – 2319.
[61]XU H D,QIN Z H. Beclin 1,bcl – 2 and autophagy[J]. Adv Exp Med Biol,2019,1206:109 – 126.
[62]何剑波. 补肾活血方通过 Notch 通路促进血管新生对脊髓损伤的修复作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2020.

收稿日期:2024 – 07 – 23
作者简介:祁晨旭(1997 –),女,河南安阳人,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的研究。
通信作者:刘承梅(1962 –),女,河南郑州人,硕士研究生导师,主要从事中西医结合治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的研究。E – mail:lcm0428@163.com

编辑:吴楠