

仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法对颈椎间盘突出症患者症状及血清p-P38MAPK水平的影响

董良杰¹, 王勤俭¹, 王单一², 释延医³, 释延无³

1. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院) 骨病二科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学针灸推拿学院, 河南 郑州 450008

3. 少林药局, 河南 登封 452400

摘要: 目的 研究仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法对颈椎间盘突出症(CIDS)症状改善及血清磷酸化-P38 丝裂原活化蛋白激酶(p-P38MAPK)水平的影响。方法 选取2016年4月—2018年9月河南省中医院收治的156例CIDS患者, 简单随机化法分为两组, 各78例, 对照组给予常规西医治疗, 试验组给予仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法, 比较两组总有效率、治疗前后田中靖久颈椎病症状量表20分法评分、血清免疫炎症因子[免疫球蛋白G(IgG)、IgA、IgM、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1]、p-P38MAPK 通路蛋白表达[血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、p-P38MAPK、MMP-9]、血清疼痛介质[一氧化氮(NO)、5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 E₂(PEG₂)]水平。结果 试验组总有效率94.87%高于对照组76.92%($P<0.001$); 两组治疗后症状、体征、工作和生活能力、手功能评分高于治疗前, 疼痛评分低于治疗前($P<0.05$); 治疗后试验组症状、体征、工作和生活能力、手功能评分高于对照组, 疼痛评分低于对照组($P<0.001$); 两组治疗后IgG、IgA、IgM、TNF- α 、IL-1、IL-6水平均低于治疗前($P<0.001$); 治疗后试验组IgG、IgA、IgM、TNF- α 、IL-1、IL-6水平低于对照组($P<0.001$); 两组治疗后VEGF水平均低于治疗前, MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9水平均高于治疗前($P<0.001$); 治疗后试验组VEGF低于对照组, MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9水平高于对照组($P<0.001$); 两组治疗后NO、PEG₂、5-HT水平低于治疗前($P<0.05$); 治疗后试验组NO、PEG₂、5-HT低于对照组($P<0.05$)。结论 仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法治疗CIDS, 能减少血清疼痛介质释放, 明显改善患者疼痛等临床症状, 抑制机体炎症反应, 疗效显著, 其机制可能与调控p-P38MAPK信号通路有关。

关键词: 仙鹿芪葛汤; 调督针刺疗法; 颈椎间盘突出症; 磷酸化-P38 丝裂原活化蛋白激酶; 血管内皮生长因子

中图分类号: R287.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)09-2139-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.019

Effect of Xianlu Qige Decoction combined with acupuncture on improvement of cervical intervertebral disc symptoms and serum p-P38MAPK level

DONG Liang-jie¹, WANG Qin-jian¹, WANG Dan-yi², SHI Yan-yi³, SHI Yan-wu³

1. Orthopedics Department, Henan Traditional Chinese Medicine Hospital (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou 450000, China

2. College of Acupuncture and Massage, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

3. Shaolin Medicine Bureau, Dengfeng 452400, China

Abstract: Objective To study the effects of Xianlu Qige Decoction combined with acupuncture on the improvement of cervical intervertebral disc symptoms (CIDS) and serum phosphorylation-P38 mitogen-activated protein kinase (p-P38MAPK). **Methods** A total of 156 patients with CIDS admitted to our hospital from April 2016 to September 2018 were enrolled. The patients were randomly divided into two groups, 78 cases for each. The control group was given conventional Western medicine treatment. The observation group was given the combination of Xianlu Qige Decoction and acupuncture. The acupuncture therapy was supervised, by comparing the total effective rate of the two groups before and after treatment. The Tianzhong Jingjiu cervical spondylosis symptom scale 20 points score, serum immunoinflammatory factors [immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1, p-P38 MAPK pathway protein expression [vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3),

收稿日期: 2019-01-29

基金项目: 中国医学气功学会资助基金项目(YXQG2015005)

作者简介: 董良杰(1976—), 男, 研究生, 副主任医师, 研究方向为中医骨伤少林伤科(推拿)。E-mail: vf514jn1722@163.com

p-P38MAPK, MMP-9], serum pain medium [nitrogen monoxide (NO), serotonin (5-HT), and prostaglandin E₂ (PEG₂)] levels were compared. **Results** The total effective rate of the experimental group was 94.87% higher than that of the control group of 76.92% ($P < 0.001$). After treatment the scores of symptoms, signs, work and life ability and hand function of the two groups were higher than those before treatment, and the scores of pain were lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms, signs, work and life ability and hand function in the experimental group were higher than those in the control group, and the scores of pain were lower than those in the control group ($P < 0.001$); the levels of IgG, IgA, IgM, TNF- α , IL-1 and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.001$); the levels of IgG, IgA, IgM, TNF- α , IL-1 and IL-6 in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.001$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in both groups were lower than those before treatment, and the levels of MMP-3, p-P38MAPK and MMP-9 were higher than those before treatment ($P < 0.001$); after treatment, the levels of VEGF in the experimental group were lower than those in the control group, and the levels of MMP-3, p-P38MAPK and MMP-9 were higher than those in the control group ($P < 0.001$). After treatment, the levels of NO, PEG₂ and 5-HT in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$); After treatment, the levels of NO, PEG₂ and 5-HT in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianlu Qige Decoction combined with acupuncture in the treatment of CIDS can reduce the release of serum pain media, significantly improve the clinical symptoms such as pain, and inhibit the inflammatory response of body, and its curative effect is significant. The mechanism may be related to the regulation of p-P38MAPK signaling pathway.

Key words: Xianlu Qige Decoction; acupuncture treatment; cervical disc herniation; p-P38MAPK; vascular endothelial growth factor

颈椎间盘突出症 (cervical intervertebral disc syndrome, CIDS) 约占脊柱椎间盘病变 40%, 指由髓核向后突出压迫脊髓、血管、周围神经、软组织引起一系列临床综合征^[1]。相关统计资料显示, 近年来 CIDS 发病率逐渐升高, 且呈现出年轻化趋势, 其诱发活动受限、胸闷、眩晕、疼痛、步态失稳等症状极大影响患者生活质量^[2]。CIDS 首选保守疗法。西医常根据症状给予镇静止痛药物, 给药方法简便, 能在一定程度上缓解临床症状; 中医学具有独特理论基础, 近年来受到人们普遍关注, 且越来越多证据表明其治疗 CIDS 具有临床应用优势。但中医学博大精深, 治疗方法丰富多样, 如何选取更优化组合方案目前尚未形成统一标准^[3]。本研究选取 CIDS 患者, 从疗效、症状改善、磷酸化-P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-P38MAPK) 通路等角度探讨仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法治疗 CID 的疗效, 为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 4 月—2018 年 9 月河南省中医院收治的 156 例 CIDS 患者, 简单随机化法分为对照组和试验组, 各 78 例, 两组患者年龄、病程、性别、体质量、饮酒史、吸烟史、病因、疾病严重程度、病变位置、疾病分型、合并疾病等资料均衡可比 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经河南省中医院伦

理委员会审核批准。

1.2 纳入标准

西医符合《颈肩腰腿痛应用诊疗学》^[4]CIDS 诊断标准: ①伴有颈部疼痛、上肢放射痛, 腱反射活跃; ②X 线检查可见颈椎畸形, 可伴有椎间隙狭窄或 CT 检查见突出节段或脊髓造影提示突出节段平面存在充盈缺损, 完全或部分梗阻; 中医符合《中医病证诊断疗效标准》^[5]中颈椎病气滞血瘀阳虚诊断标准: ①肩颈背部放射痛, 功能受限, 上肢无力、麻木、沉重, 颈椎发僵; ②发作间歇期查体无症状; ③发作时疼痛可放射至颈部或肩部; ④症见病久屡发, 颈肩部疼痛, 活动不利, 畏寒肢冷、大便溏薄、小便清长、脉沉微无力; 无颈部肿瘤; 自愿签署知情同意书; 未合并结核、脊髓炎。

1.3 排除标准

合并椎间盘炎者; 合并明显脊髓压迫症状如大小便失禁、肢体瘫痪等; 胸廓出口综合征者; 脊柱椎体滑脱者; 伴有精神疾病者; 脊柱椎体骨折者; 合并认知障碍者; 哺乳期、妊娠期患者; 肝肾功能严重衰竭者。

1.4 方法

对照组: 给予常规西医治疗, 口服双氯芬酸钠缓释片 (北京诺华制药有限公司, 规格 75 mg/片, 批号 X0732) 75 mg/次, 每天 1 次。试验组: 采用仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法。(1) 仙鹿芪葛汤组

表 1 两组临床资料对比

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

组别	例数	年龄/岁		病程/年		性别/例		体质量/kg		饮酒史		吸烟史	
		范围	均值	范围	均值	女	男	范围	均值	例	占比/%	例	占比/%
对照	78	31~70	59.91±4.96	1~5	2.75±0.81	47	31	42~76	63.36±6.29	6	7.69	9	11.54
试验	78	30~68	60.15±3.87	1~5	2.81±0.85	50	28	44~77	64.09±6.41	8	10.26	6	7.69
组别	例数	病因/例 (占比/%)				疾病严重程度/例 (占比/%)		病变位置/例 (占比/%)					
		劳累	退行性病变	直接或间接暴力	不良生活习惯	轻度	中度	C3~4	C4~5	C5~6	C6~7		
对照	78	11 (14.10)	36 (46.15)	23 (29.49)	8 (10.26)	46 (58.97)	32 (41.03)	41 (52.56)	19 (24.36)	13 (16.67)	5 (6.41)		
试验	78	9 (11.54)	39 (50.00)	20 (25.64)	10 (12.82)	49 (62.82)	29 (37.18)	38 (48.72)	20 (25.64)	14 (17.95)	6 (7.69)		
组别	例数	疾病分型/例 (占比/%)			合并疾病/例 (占比/%)								
		中央型	侧方型	旁中央型	心脏病	糖尿病	高脂血症	高血压					
对照	78	42 (53.85)	20 (25.64)	16 (20.51)	4 (5.13)	5 (6.41)	3 (3.85)	3 (3.85)					
试验	78	37 (47.44)	26 (33.33)	15 (19.23)	2 (2.56)	7 (8.97)	6 (7.69)	5 (6.41)					

疾病严重程度根据 CT 检查确定, 轻度突出节段 1.0~2.5 mm, 中度 2.6~3.5 mm

The severity of the disease was determined by CT examination, the slight protrusion segment was 1.0—2.5 mm and the moderate protrusion segment was 2.6—3.5 mm

方: 仙灵脾 18 g、桑枝 12 g、全鹿片 15 g、白芍 15 g、炙黄芪 30 g、蜈蚣 2 条、葛根 30 g、川芎 10 g、红花 9 g、桃仁 15 g、甘草 6 g, 加水煎煮 (药材均由河南省中医院统一采购并煎煮), 每剂 300 mL, 每日早晚分服, 每天 1 剂。(2) 调督针刺疗法: 取神庭、大椎、百会、阿是穴、陶道、完骨、风池、天柱、曲池、夹脊穴 (C3~C7)、后溪穴, 颈背疼痛加天柱、肩中俞、肩外俞; 头晕、头痛加头维、太阳; 胸闷心悸、恶心欲呕加内关; 手指麻木加外关; 肩臂疼痛加肩髃、肩髃、臂臑。患者根据穴位取坐位、俯伏位, 应用 0.30 mm×40 mm 毫针, 神庭、百会平刺, 大椎、阿是穴、陶道、随症配穴实施平补平泻手法, 完骨、天柱斜刺刺入 16~26 mm, 风池向鼻尖斜刺 26~40 mm, 曲池直刺 33~50 mm, 夹脊穴沿脊柱方向以 75° 倾斜刺入 10~16 mm, 后溪穴直刺 16~33 mm, 进针至目标深度后行快频率小幅度提插捻转, 得气后留针 30 min, 期间间隔 10 min 行针 1 次, 每天 1 次。两组疗效观察周期均为 12 d。

1.5 标本采集与检测

分别于治疗前及治疗后采集 4 mL 空腹静脉血, 实施离心处理, 以酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1、5-羟色胺 (5-HT)、前列腺素 E₂ (PEG₂)、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、p-P38MAPK、MMP-9、免疫球蛋白 G (IgG)、IgA、IgM 水平, 以硝酸还原酶法测定血清一氧化氮 (NO)

水平。

1.6 疗效评定

根据患者治疗前后症状变化划分疗效, 治愈: 颈肩疼痛、麻木等症状消失, 上肢及颈肩功能恢复正常, 日常工作、生活恢复正常; 有效: 临床症状明显缓解, 上肢及颈肩功能明显改善, 日常工作、生活受轻度 (可忍受) 影响; 无效: 临床症状无明显好转, 颈肩与上肢功能受限, 不能耐受日常工作、生活^[6]。

总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数

1.7 观察指标

(1) 比较两组总有效率。(2) 比较两组治疗前后症状变化: 以田中靖久颈椎病症量表 20 分法进行评估, 包含 4 个维度与 1 个 VAS 法疼痛评分尺, 前者包含症状 (共 9 分)、体征 (共 8 分)、工作和生活能力 (共 3 分)、手功能 (-2~0 分), 均为分值越高, 对应症状越轻, 后者取分范围 0~10 分, 分值越高, 疼痛越明显。(3) 比较两组治疗前后免疫炎症因子水平: IgG、IgA、IgM、TNF-α、IL-1、IL-6。(4) 比较两组治疗前后血清 p-P38MAPK 通路蛋白表达情况: VEGF、MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9。(5) 比较两组治疗前后血清疼痛介质 (NO、PEG₂、5-HT) 水平。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料组

间比较采用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 疗效比较

两组总有效率相比, 试验组 94.87% 高于对照组 76.92% ($P < 0.001$)。见表 2。

2.2 症状变化

两组治疗后症状、体征、工作和生活能力、手功能评分高于治疗前, 疼痛评分低于治疗前 ($P <$

0.05); 治疗后试验组症状、体征、工作和生活能力、手功能评分高于对照组, 疼痛评分低于对照组 ($P < 0.001$)。见表 3。

2.3 免疫炎症因子水平比较

两组治疗后 IgG、IgA、IgM、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平均低于治疗前 ($P < 0.001$); 治疗后试验组血清 IgG、IgA、IgM、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.001$)。见表 4。

表 2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy of two groups

组别	例数	治愈		有效		无效		总有效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
对照	78	9	11.54	51	65.38	18	23.08	76.92
试验	78	47	60.26	27	34.62	4	5.13	94.87***

与对照组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs control group

表 3 两组症状变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes in symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	各项评分值				
			症状	体征	工作和生活能力	手功能	疼痛
对照	治疗前	78	3.81 $\pm$ 0.47	3.62 $\pm$ 0.53	1.05 $\pm$ 0.16	-0.98 $\pm$ 0.13	4.29 $\pm$ 0.31
	治疗后	78	6.11 $\pm$ 0.27 [#]	6.86 $\pm$ 0.23 [#]	1.94 $\pm$ 0.16 [#]	0.51 $\pm$ 0.12 [#]	0.95 $\pm$ 0.24 [#]
试验	治疗前	78	3.73 $\pm$ 0.55	3.59 $\pm$ 0.51	1.01 $\pm$ 0.14	-0.96 $\pm$ 0.15	4.32 $\pm$ 0.28
	治疗后	78	7.91 $\pm$ 0.29 ^{####}	8.02 $\pm$ 0.16 ^{####}	2.79 $\pm$ 0.11 ^{####}	0.23 $\pm$ 0.10 ^{####}	0.31 $\pm$ 0.12 ^{####}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.001$, 下同

[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$ vs pre-treatment of same group; *** $P < 0.001$ vs post-treatment of control group, same as below

表 4 比较两组免疫炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of immunoinflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IgG/(g·mL ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	IL-6/(μ g·L ⁻¹)	IL-1/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	78	17.34 $\pm$ 3.82	4.88 $\pm$ 1.17	3.97 $\pm$ 0.54	6.50 $\pm$ 1.46	140.15 $\pm$ 47.02	24.87 $\pm$ 4.09
	治疗后	78	15.65 $\pm$ 2.27 ^{###}	2.89 $\pm$ 0.79 ^{###}	2.76 $\pm$ 0.45 ^{###}	4.99 $\pm$ 0.97 ^{###}	91.14 $\pm$ 8.68 ^{###}	18.68 $\pm$ 2.99 ^{###}
试验	治疗前	78	16.55 $\pm$ 4.06	4.91 $\pm$ 1.16	3.94 $\pm$ 0.56	6.41 $\pm$ 1.59	136.67 $\pm$ 49.91	25.06 $\pm$ 4.11
	治疗后	78	14.06 $\pm$ 2.31 ^{#####}	2.12 $\pm$ 0.81 ^{#####}	1.72 $\pm$ 0.43 ^{#####}	4.12 $\pm$ 0.95 ^{#####}	65.09 $\pm$ 9.76 ^{#####}	13.05 $\pm$ 3.24 ^{#####}

2.4 p-P38MAPK 通路蛋白水平比较

两组治疗后 VEGF 水平均低于治疗前, MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9 水平均高于治疗前 ($P < 0.001$); 治疗后试验组 VEGF 水平低于对照组, MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9 水平高于对照组 ($P < 0.001$)。见表 5。

2.5 疼痛介质水平比较

两组治疗后 NO、PEG₂、5-HT 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后试验组 NO、PEG₂、5-HT 水平

低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

双氯芬酸钠缓释片是一种非甾体抗炎药物, 能通过抑制环氧化酶活性阻碍花生四烯酸转化为前列腺素 (PEG), 从而减少炎症因子分泌, 改善疼痛敏感性, 缓解 CIDS 临床症状。王金财等^[7]研究以双氯芬酸钠缓释片治疗 CIDS, 总有效率为 72.90%, 本研究对照组总有效率为 76.92%, 略高于以上研究, 但均未达临床预期, 且任博文等^[8]报道指出,

表 5 两组 p-P38MAPK 通路蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of protein expression of p-P38MAPK pathway in both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	p-P38MAPK/(μg·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	78	44.74 ± 7.96	26.05 ± 4.79	0.19 ± 0.13	52.76 ± 8.05
	治疗后	78	31.17 ± 8.61 ^{###}	28.73 ± 4.81 ^{###}	0.48 ± 0.19 ^{###}	58.81 ± 3.67 ^{###}
试验	治疗前	78	42.25 ± 10.64	25.11 ± 5.83	0.21 ± 0.12	51.15 ± 7.68
	治疗后	78	25.06 ± 8.61 ^{####}	32.15 ± 4.26 ^{####}	0.61 ± 0.22 ^{####}	63.34 ± 4.95 ^{####}

表 6 两组血清疼痛介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum pain media levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NO/(μmol·L ⁻¹)	PEG ₂ /(μg·L ⁻¹)	5-HT/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	78	25.91 ± 6.28	34.97 ± 7.05	0.86 ± 0.13
	治疗后	78	14.49 ± 5.48 [#]	18.53 ± 2.55 [#]	0.66 ± 0.12 [#]
试验	治疗前	78	26.11 ± 6.37	36.22 ± 6.81	0.84 ± 0.16
	治疗后	78	10.83 ± 3.75 ^{####}	12.14 ± 2.36 ^{####}	0.29 ± 0.10 ^{####}

双氯芬酸钠缓释片不良反应发生率可达 15.56%。因此临床期待更为安全有效治疗策略。CIDS 在中医学中属于“项痹病”“痹证”等。《症因脉治》载有，“痹者，闭也，经络闭塞，麻木不仁，或攻注作疼，或凝结关节，或重着难移，手足偏废”；《素问》载有“痹在于骨则重，在于脉则血凝而不流”；《类证治裁》载有痹久“必有浊痰败血，瘀滞经络”。血凝可导致气滞，气滞又加重血瘀，从而闭阻经络，形成恶性循环，最终血瘀固结，着筋伏骨。且《素问》载有“骨痹不已，复感于邪，内舍于肾”；《黄帝内经》载有“肾主骨”，可见 CIDS 亦与肾阳不足有关。因此气滞血瘀阳虚是 CIDS 常见病因与证型，治疗上应以活血化瘀、温阳益气为主。

仙鹿芪葛汤由仙灵脾、桑枝、鹿片、白芍、炙黄芪、蜈蚣、葛根、川芎、红花、桃仁、甘草多种中药组成，其中仙灵脾祛风除湿、补肾壮阳、强筋健骨；桑枝祛湿通络、生津利水、祛风养血；鹿片补肾温阳；白芍缓中止痛、养血柔肝；炙黄芪补气、益中、养血；蜈蚣熄风镇痉、通络止痛、解毒散结；葛根升发清阳、舒筋解痉；川芎行气开郁、活血祛瘀、祛风止痛；红花活血通经、散瘀止痛；桃仁活血祛瘀；甘草清热解毒，诸药合用，可共达活血化瘀、温阳益气之功。现代药理研究表明，仙鹿芪葛汤含有植物甾醇、仙灵脾苷、磷脂、氨基酸、黄芪总苷、胆碱、苦味素、甜菜碱等多种有效成分，可改善微循环，降低炎症因子水平，减少疼痛介质在神经根聚集^[9-11]。动物实验表明，黄芪总苷可降低颈椎病大鼠 IL-6、TNF-α 炎症因子水平^[12]。郭文乾

等^[13]以加味葛根汤治疗 CIDS，发现患者疼痛、颈部功能有所改善。但本院以往大量临床探索经验发现，单一以活血化瘀、温阳益气为主治疗 CIDS，存在一定比例患者不能取得满意疗效，尤其是头目昏眩、麻木等症状改善欠佳。

从病位角度出发，颈椎位于督脉循行之所，《素问》载有“督脉者，起于少腹，以下骨中央……其络循阴器……贯脊属肾，与太阳起于目内眦，上额交巅上，入络脑，还出别下项，循肩膊内，夹脊抵腰中，入循膂络肾”，为阳脉之海，若失温煦，则经络痹阻，脑、肾功能均失所司，出现头目昏眩、麻木等症状，故应重视从督脉论治 CIDS。本研究联合应用调督针刺疗法，取神庭、大椎、百会、阿是穴、陶道、完骨、风池、天柱、曲池、夹脊穴（C3~C7）、后溪穴等穴，其中神庭为“智慧之所”，针刺可调神；大椎为诸阳之会，百会为三阳五会，合刺之可振奋阳气，通督解痉；阿是穴为辅助穴位，刺之可疏导经络，散解瘀结、调和气血；陶道为督脉、足太阳之会，刺之可安神定志、镇痛解表；完骨属足少阳胆经，刺之可祛风活络止痛；风池为手足少阳经与阳维脉交会，刺之可祛风止痛、升阳通络；天柱属足太阳膀胱经，刺之可行气止痛；曲池属手阳明大肠经，刺之可清热解表、疏经通络、消肿止痛；后溪为八脉交会之一，刺之可疏通经络、强化督脉阳气；夹脊穴（C3~C7）介于督脉、膀胱经之间，刺激可振奋二经之阳气，活血通络，同时本研究还根据病证加减，可通调督脉，使经脉顺畅气机调达。从现代医学角度讲，针刺可通过神经、神经-

体液等途径发挥众多作用,如能降低交感神经紧张度、反射性血管扩张、减轻组织水肿与压迫等,亦存在较多机制尚未明确,仍处于不断探索中^[14]。卢岩等^[15]建立 CIDS 大鼠模型,以 HE 染色大鼠颈椎间盘后进行观察,发现形态结构不规则,髓核细胞数量减少,而针刺风池、天柱、完骨穴位后,颈椎间盘形态结构与正常大鼠接近。刘建梁等^[16]报道针刺颈椎病患者大椎、夹脊穴、天柱、后溪穴,发现总有效率为 80%。与以上学者不同的是,本研究选择督脉多个具有特殊意义穴位进行配伍,并联合应用仙鹿芪葛汤,结果显示治疗组总有效率 94.87% 高于对照组 76.92% ($P < 0.001$),提示仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法治疗 CIDS 疗效显著。且治疗组治疗后症状、体征、工作和生活能力、手功能评分高于对照组,NO、PEG₂、5-HT、疼痛评分低于对照组 ($P < 0.05$),提示 2 种方法联合应用能减少血清疼痛介质释放,明显改善患者疼痛等临床症状。

目前已明确 p-P38MAPK 信号通路是 MAPKs 家族成员,可参与细胞生长、发育等多个生理过程^[17-18]。国外相关研究指出, p-P38MAPK 信号通路能通过转录因子磷酸化改变椎间盘突出组织新生血管化状态,调控细胞外基质代谢平衡,参与椎间盘细胞凋亡^[19-20]。高春鹏等^[21]通过建立 CIDS 大鼠模型发现, P38MAPK 可通过调控 TNF- α 等炎症因子水平参与破裂性椎间盘重吸收过程。部一等^[22]研究以酶联免疫吸附法测定 P38MAPK 表达,结果显示退变腰椎间盘髓核组织中 P38MAPK 水平明显高于健康对照者。VEGF 为目前已知最强血管诱导因子,樊成虎等^[23]报道显示, VEGF 在脊髓型颈椎病动物模型椎间盘组织中呈高表达状况,可见其与 CIDS 病变发生有关;基质金属蛋白酶 (MMPs) 几乎能降解细胞外基质中各种蛋白成分,可促进 CIDS 病变消退,而 MMP-3、MMP-9 是 MMPs 主要成员^[24]。本研究在以往研究基础上发现,治疗组治疗后 VEGF 水平低于对照组, MMP-3、p-P38MAPK、MMP-9 水平高于对照组 ($P < 0.001$),提示仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法可调控 p-P38MAPK 信号通路表达,这可能是两者发挥良好疗效机制之一。另既往大量研究证实, CIDS 发生与免疫炎症反应密切相关,控制或减轻炎症反应,能减轻患者疼痛感^[25-26]。IgG、IgA、IgM 为体液免疫应答效应分子抗体,对免疫级联反应具有较强激活作用,能诱发过度免疫,损伤颈椎间盘组织^[27-28]; TNF- α 、IL-1、IL-6 为常见

炎症因子,可刺激软骨细胞,加速破骨细胞溶骨作用,破坏椎间隙,且能增加血管内皮通透性,加重炎性细胞浸润与组织水肿^[29-31]。本研究发现,治疗组治疗后 IgG、IgA、IgM、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平低于对照组 ($P < 0.001$),说明仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法可抑制机体炎症反应,有利于缓解患者症状。值得注意的是,本研究入组患者辨证分型均为气滞血瘀阳虚,仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法对其他辨证分型如痰湿阻络、风寒湿痹等是否可取得相似疗效仍有待后续深入探讨。

综上所述,仙鹿芪葛汤联合调督针刺疗法治疗 CIDS,能减少血清疼痛介质释放,明显改善患者疼痛等临床症状,抑制机体炎症反应,疗效显著,其机制可能与调控 p-P38MAPK 信号通路有关。

参考文献

- [1] Jacobs L J, Chen A F, Kang J D, *et al.* Reliable magnetic resonance imaging based grading system for cervical intervertebral disc degeneration [J]. *Asian Spine J*, 2016, 10(1): 70-74.
- [2] Huang M, Guo Y, Ye Q, *et al.* Correlation between T2* (T2 star) relaxation time and cervical intervertebral disc degeneration: An observational study [J]. *Medicine*, 2016, 95(47): e4502.
- [3] 吴文刚, 孙丽华, 吴北峰, 等. 颈椎复位配合经筋推拿法治疗颈椎间盘突出症 52 例 [J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31(5): 54-56.
- [4] 邵福元, 邵华磊. 颈肩腰腿痛应用诊疗学 [M]. 郑州: 河南科技出版社, 2009.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [6] 孙树椿. 中医临床诊疗指南释义 (骨伤病分册) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [7] 王金财, 李江平, 李智. 补肾祛瘀法在老年腰椎间盘突出症中的应用观察 [J]. *陕西中医*, 2017, 38(3): 334-336.
- [8] 任博文, 杨豪. 杨氏蕲麻分清饮和桂枝加葛根汤加减治疗寒湿型腰椎间盘突出症临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(6): 13-15.
- [9] Kong L, Liu J, Wang J, *et al.* Icaritin inhibits TNF- α /IFN- γ induced inflammatory response via inhibition of the substance P and p38-MAPK signaling pathway in human keratinocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 401-407.
- [10] 樊成虎, 王玉泉, 兰晓飞, 等. 基于脊髓型颈椎病发病机制研究黄芪总苷对大鼠模型椎间盘中相关因子表达的影响 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2016, 33(4): 15-20.

- [11] 张志颀, 孙佳明, 牛晓晖, 等. 鹿血化学成分及其药理作用研究 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 61-63.
- [12] 丁海霞, 樊成虎, 王玉泉, 等. 黄芪总苷对脊髓型颈椎病大鼠模型椎间盘细胞因子 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 西部中医药, 2017, 30(7): 20-25.
- [13] 郭文乾, 姚海英, 王贵玲, 等. 龙氏治脊疗法、PNF 技术联合加味葛根汤治疗颈椎间盘突出症 124 例 [J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(3): 288-289.
- [14] 王浩然, 贾红玲, 张永臣. 颈椎病针刺机制研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(6): 576-578.
- [15] 卢 岩, 沈庆思, 田 梦, 等. 针刺“项七针”穴组对颈椎间盘退变大鼠颈椎间盘 Delta 样配体 4 及发状分裂相关增强子 1 表达的影响 [J]. 针刺研究, 2017, 42(4): 290-295.
- [16] 刘建梁, 景福权, 牛相来, 等. 针刺结合火龙灸法治疗 40 例神经根型颈椎病的疗效观察 [J]. 颈腰痛杂志, 2016, 37(5): 451-453.
- [17] Wang Y, Xia C, Lv Y, *et al.* Crosstalk influence between P38MAPK and autophagy on mitochondria-mediated apoptosis induced by anti-fas antibody/actinomycin D in human hepatoma Bel-7402 cells [J]. *Molecules*, 2017, 13(10): e1006671.
- [18] 陈 莎, 王诗忠, 邓德万. 身痛逐瘀汤对腰椎退变模型大鼠纤维环细胞 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. 康复学报, 2015, 25(4): 22-26.
- [19] Han B, Zhao J Y, Wang W T, *et al.* Cdc42 promotes schwann cell proliferation and migration through Wnt/ β -Catenin and p38 MAPK signaling pathway after sciatic nerve injury [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(5): 1317-1324.
- [20] Khan A I, Heit B, Andonegui G, *et al.* Lipopolysaccharide: A p38 MAPK-dependent disrupter of neutrophil chemotaxis [J]. *Microcirculation*, 2015, 12(5): 421-432.
- [21] 高春鹏, 朱 宇, 张 鹏, 等. 破裂型椎间盘突出重吸收过程中 P38MAPK 信号通路的作用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(10): 938-945.
- [22] 部 一, 赵 静, 原 野, 等. 磷酸化 P38MAPK 在退变的腰椎间盘髓核中的表达 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(9): 1283-1286.
- [23] 樊成虎, 唐晓栋, 肖正军, 等. VEGF 在脊髓型颈椎病动物模型椎间盘组织中的表达及意义 [J]. 西部中医药, 2016, 29(11): 132-134.
- [24] Deng B, Ren J Z, Meng X Q, *et al.* Expression profiles of MMP-1 and TIMP-1 in lumbar intervertebral disc degeneration [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 19080-19086.
- [25] Ma C J, Liu X, Che L, *et al.* Stem cell therapies for intervertebral disc degeneration: Immune privilege reinforcement by Fas/FasL regulating machinery [J]. *Current Stem Cell Res Ther*, 2015, 10(4): 285-295.
- [26] 康玉南, 刘华水. 炎症在椎间盘退行性病变中的研究 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(12): 188-189.
- [27] Muthana S M, Xia L, Campbell C T, *et al.* Competition between serum IgG, IgM, and IgA anti-glycan antibodies [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119298.
- [28] 吕晓东, 周 玲, 郭 珍, 等. 恶性血液病患者侵袭性念珠菌病中 1,3- β -D 葡聚糖、甘露聚糖及其抗体联合检测的临床价值 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(1): 84-88.
- [29] Xu F, Gao F, Liu Y, *et al.* Bioinformatics analysis of molecular mechanisms involved in intervertebral disc degeneration induced by TNF- α and IL-1 β [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2925-2931.
- [30] 杨筱青, 赵莉莉, 郭华峰, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血浆及胎盘组织中 TNF- α 和 VCAM-1 的表达 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(1): 135-137.
- [31] Liu C, Fei H D, Sun Z Y, *et al.* Bioinformatic analysis of the microarray gene expression profile in degenerative intervertebral disc cells exposed to TNF- α [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(18): 3332-3339.