

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.23.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 23-0078-07

综述

生长因子在椎间盘退变中的作用及 中医药干预研究进展*

杨正汉¹, 赵继荣¹, 马俊飞¹, 陈倩文¹, 张天龙², 蒋鹏¹, 赵宁²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 椎间盘退变为当今世界范围内患病率最高的疾病之一, 逐渐呈现低龄化的趋势。椎间盘退变的有效防治日益成为全球关注的焦点及临床研究的热点。椎间盘退变受营养状况、生物力学、免疫机制等因素的影响, 其中细胞凋亡及细胞外基质紊乱是目前公认影响椎间盘退变发展的主要病理机制。现代医学对椎间盘退变的研究已经深入分子免疫水平。研究发现相关生长因子在椎间盘退变的病理机制中扮演着重要角色, 其通过调控椎间盘细胞的凋亡及基质降解, 是调控椎间盘退变发生、发展的重要传导因子。转化生长因子- β 及胰岛素类生长因子的表达可抑制髓核细胞凋亡, 减少基质降解; 血管内皮生长因子促进新生血管的形成及椎间盘的重吸收; 碱性成纤维细胞生长因子保护椎间盘终板软骨细胞不受破坏, 延缓椎间盘退变进程。目前治疗椎间盘退变临床多使用非甾体抗炎药或阿片类药物进行治疗, 但长期服用会导致胃肠道不良反应。中医药治疗椎间盘退变有不良反应小、价廉效优等优势。不断深入的现代网络药理学及分子生物学等研究发现, 中医药可干预多种生长因子的表达, 进而调节椎间盘细胞外基质的稳定, 发挥治疗椎间盘退变的作用。该文阐述相关生长因子在椎间盘退变中的作用, 以及中医药调控相关生长因子的研究成果, 以期为中医药防治椎间盘退变提供参考和依据。

关键词: 椎间盘退变; 中医药; 生长因子; 细胞外基质

中图分类号: R681.57

文献标识码: A

Research progress on the role of growth factors in intervertebral disc degeneration and intervention of traditional Chinese medicine*

Yang Zheng-han¹, Zhao Ji-rong¹, Ma Jun-fei¹, Chen Qian-wen¹, Zhang Tian-long², Jiang Peng¹, Zhao Ning²

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: As one of the most prevalent diseases in the world, intervertebral disc degeneration (IVDD) is gradually showing a trend of younger age, and the effective prevention and treatment of intervertebral disc degeneration is increasingly becoming the focus of global attention and clinical research. Intervertebral disc degeneration can be affected by nutritional status, biomechanics, immune mechanism and other factors, among which apoptosis and disorder of extracellular matrix are currently recognized as the main pathological mechanisms affecting the development of IVDD. Along with the research on IVDD in modern medicine, it has been found that the related growth factors play an important role in the pathological mechanism of IVDD, and they play an important role in regulating the occurrence and development of IVDD by regulating the apoptosis of intervertebral disc cells

收稿日期: 2022-07-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81760877); 国家中医药管理局项目(No:GZY-FJS-2020-213); 甘肃省科技计划项目(重大项目)(No:21ZD4FA009); 甘肃省科技厅重点研发计划社会发展类项目(No:20YF3FA016); 兰州市创新人才项目(No:2018-RC-99)

[通信作者] 赵继荣, E-mail: 2747877169@qq.com

and matrix degradation. The expression of transforming growth factor β and insulin-like growth factor -1 could inhibit the apoptosis of nucleus pulposus cells and reduce matrix degradation. Vascular endothelial growth factor promotes neovascularization and disc reabsorption. Basic fibroblast growth factor protects the cartilage cells of the disc endplate from damage. Connective tissue growth factor can also inhibit the expression of pro-inflammatory factors and delay IVDD process. At present, non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioids are commonly used in the clinical treatment of IVDD, but long-term use will lead to gastrointestinal adverse reactions. Traditional Chinese medicine plays an important role in the treatment of IVDD due to its advantages of small adverse reactions, low cost and excellent effect. With the continuous development of modern network pharmacology and molecular biology, it is found that traditional Chinese medicine can interfere with the expression of a variety of growth factors, thus regulating the stability of extracellular matrix of intervertebral disc and playing a role in the treatment of IVDD. This paper will elaborate on the role of related growth factors in IVDD and the research results of TCM regulation of related growth factors, in order to provide reference and basis for TCM prevention and treatment of IVDD.

Keywords: intervertebral disc degeneration; traditional Chinese medicine; growth factor; extracellular matrix

近年来, 腰痛的发病率越来越高, 有研究显示, 其发病率为 12% ~ 30%, 其致残率居全球慢性疾病的第 2 位, 全世界大约 10% 的患者有慢性腰痛病史^[1]。据报道, 美国腰痛的直接医疗费用已达到 2 530 亿美元/年, 不仅给患者带来巨大痛苦, 而且造成了社会经济负担的加重及资源的浪费^[2]。其中椎间盘退变被认为是造成腰痛的最主要原因之一^[3]。椎间盘退变是由于椎间盘中合成代谢和分解代谢过程的不平衡, 导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的组成改变、髓核细胞丢失、过度氧化压力和炎症^[4]。有研究表明, 椎间盘的最初退变可能早在青春期就出现, 此时 20% 的年轻人有轻微的疾病症状^[5]。随着我国人口老龄化进程加剧, 椎间盘退变的患者数量逐渐增多, 这增加了医疗保险的支出成本, 给我国社会经济带来沉重负担。西医对椎间盘退变的治疗有一定治疗优势, 但其胃肠道不良反应多、依从性较差等问题不可避免^[6]。因此椎间盘退变的治疗方案一直是临床研究的热点。目前关于椎间盘退变的研究已深入到分子、免疫层面, 同时发现生长因子在椎间盘退变的发生、发展中有重要作用, 其通过调节 ECM、细胞代谢水平, 进而参与椎间盘细胞内部稳态。因此, 探讨生长因子在椎间盘中的作用对椎间盘退变的诊治尤为必要。椎间盘退变属中医学“腰腿痛”或“痹症”范畴, 中医药防治椎间盘退变历史悠久、疗效确切^[7]。近年来, 广大研究学者基于中医理论进行了大量研究, 结果证实, 中医药干预椎间盘退变相关生长因子表达作用明显。本文综述相关研究成果, 以期中医药应用于临床防治椎

间盘退变提供参考和依据。

1 转化生长因子- β

转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) 分为 TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3 3 个亚型, 它不仅可调节细胞增生、分化, 还可促进 ECM 形成, 调节免疫功能, 在椎间盘退变过程中起关键调控作用^[8]。国外研究表明, 衰老过程中椎间盘退变, TGF- β 活性降低, TGF- β 可能通过促进基质合成和抑制基质分解代谢、细胞丢失和炎症反应来保护椎间盘退变的修复^[9]。同时 ZHENG 等^[10]进一步发现 TGF- β 作用于蛋白聚糖的上游, 参与椎间盘退变的发展, 通过机械负荷诱导整合素介导的 TGF- β 激活, 反过来诱导生长因子的转录以增加基质蛋白多糖的产生, 以此来抑制椎间盘的退变。相关动物实验也进一步证实, 在椎间盘注射 TGF- β 可降低破损椎间盘一氧化氮表达, 降低椎间盘细胞凋亡数量, 限制 ECM 降解, 进而预防因细胞死亡导致的椎间盘退变^[11]。除此之外, TGF- β 可通过介导丝裂原激活的蛋白激酶和核因子 κ B 通路抑制椎间盘炎症反应和防止 ECM 降解^[12]。姜海娜^[13]也证实 TGF- β_1 主要用来调节细胞的生长和分化, 并且可以调节细胞趋化性、软骨诱导及软骨 ECM 的合成, 以此来防止椎间盘退变。于林等^[14]研究葛根提取物葛根素对椎间盘 ECM 的影响, 结果发现葛根素可能从增加 TGF- β_1 和降低基质金属蛋白酶-3 的角度, 影响椎间盘 ECM 合成和降解, 进而延缓椎间盘退变。徐立国等^[15]将丹参注射液注入到大鼠退变腰椎间盘中, 发现椎间盘退变得得到较好的抑制, 其主要在于改善椎间盘局部

缺氧及循环灌注不足,并促进TGF- β_1 表达增强。王兴国^[16]研究芍药苷对缓解椎间盘退变的机制研究,结果证实芍药苷可通过抑制Notch信号通路受体、配体的表达,减少了椎间盘退变组织TGF- β 的表达,延缓椎间盘退变。冯帅华等^[17]应用补肾活血汤干预D-半乳糖致腰椎间盘突出大鼠模型发现,中药组大鼠TGF- β_1 表达均低于模型组,提示补肾活血汤治疗椎间盘退变机制在于降低白细胞介素-1 β 和TGF- β_1 的表达来延缓大鼠椎间盘的退变。汪伯毅等^[18]探讨电针对椎间盘TGF- β_1 的影响,发现电针可以通过下调椎间盘髓核组织中白细胞介素-1 β 和TGF- β_1 的水平,降低炎症反应,延缓椎间盘退变进程。赖智君等^[19]运用祛湿除痹汤治疗椎间盘源性疼痛患者,治疗后椎间盘活动度及腰椎功能得到较大改善,其主要机制在于祛湿除痹汤可降低TGF- β_1 水平,预防椎间盘重构,以及降低白细胞介素-23、一氧化氮水平,抑制疼痛介质分泌。邓咪朗^[20]的研究发现补肝健腰方可下调椎间盘退变组织中TGF- β_1 的表达,促进椎间盘修复,提示补肝健腰方可能通过降低碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) mRNA表达及TGF- β_1 水平,进而影响椎间盘细胞的凋亡,防治椎间盘退变。综上所述,对于TGF- β 治疗椎间盘退变,中医药的治疗优势明显,但其缺乏大样本循证证据支持,今后的研究应借助现代科学技术加大对中医药的探究。

2 胰岛素类生长因子

胰岛素类生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是一种多功能细胞调控因子,在人体中广泛存在,主要通过内分泌、自分泌或旁分泌的方式作用于靶细胞,具有提高细胞生物活性、促进细胞分裂增殖、抑制细胞凋亡的作用^[21]。体外培养条件下,具有维持细胞表型、促进ECM合成、抑制细胞凋亡和促进细胞增殖作用^[22]。动物实验也进一步证实IGF具有明显抗细胞凋亡作用,可刺激髓核细胞蛋白聚糖的合成,缩短有丝分裂时间,抑制基质金属蛋白酶的生成增加,以此来抑制椎间盘的退变^[23]。有研究培养人退变椎间盘髓核细胞并用IGF刺激,发现细胞合成的聚集蛋白聚糖和II型胶原蛋白大量增加,这为IGF治疗椎间盘退变提供了较好的治疗依据^[24]。钟小明等^[25]研究白藜芦醇对椎间盘ECM的影

响,经治疗后退变椎间盘终板软骨细胞合成ECM成分增加,其机制为Akt磷酸化水平升高,经过IGF途径激活Akt信号转导通路治疗椎间盘退变。施征等^[26]研究针灸对椎间盘退变大鼠椎间盘IGF-1 mRNA表达及其形态学的影响,结果显示IGF-1可逆转由于bFGF引起的骨细胞纤维性变;在此基础上,针灸能够使IGF-1通过促进髓核中蛋白多糖的合成,从而保护髓核的生物成分及含水量,进而成为保持椎间盘生物性能的积极因素。王拥军等^[27]应用芪麝颈康丸治疗椎间盘退变,不仅证实了IGF能够减缓或阻止椎间盘细胞凋亡,而且还可以通过下调椎间盘组织内bFGF mRNA、上调IGF-1 mRNA表达治疗椎间盘退变。周泉等^[28]研究益气化痰方对退变椎间盘纤维环的影响,结果发现椎间盘细胞凋亡速度得到抑制,其机制可能在于中药血清有IGF-1样作用,增强Bcl-2表达而降低了Caspase-8的活性,阻断了Fas死亡信号的传导和执行。仲卫红等^[29]将桂枝加葛根应用到椎间盘受损纤维环中发现,桂枝加葛根上调IGF-1表达,促进ECM和椎间盘II型胶原的合成,以此来达到对椎间盘退变的修复作用。

3 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一类多功能细胞因子,可通过与受体特异性结合发挥作用。其主要功能有:促进血管发生及生成、改变ECM、增加血管通透性等^[30]。VEGF在正常椎间盘髓核组织存活中扮演重要角色,其通过自分泌或旁分泌方式作用于椎间盘细胞,诱导椎间盘细胞凋亡,从而形成恶性循环,加剧椎间盘退变^[31]。因此抑制VEGF表达对椎间盘退变的治疗尤为必要。研究显示,VEGF能通过P38/丝裂原激活的蛋白激酶信号通路促进椎间盘退变组织中骨髓间充质干细胞的增殖,发挥抗凋亡和抗炎的作用,同时还可上调ECM及II型胶原和蛋白聚糖的表达,促使ECM生成,参与椎间盘退变的治疗^[32]。同时软骨细胞是终板中VEGF的重要来源细胞,VEGF表达上调可促进终板下毛细血管生成,维持终板下血管网的数量,延缓椎体终板退变,从而保证椎间盘的营养供应^[33]。相关研究发现VEGF参与腰椎间退变及突出的发病过程,随着腰椎间突出的进展,VEGF的表达逐渐增高,进一步说明了VEGF

与椎间盘退变关系密切^[34]。同时在退变的椎间盘中发现 VEGF 增多,特别是椎间盘组织纤维环的血管化,可能因为改善了纤维环及髓核的营养状况,进而改变了髓核生活的微环境,使椎间盘细胞增殖加快、合成 ECM 增多,延缓甚至阻止椎间盘退变。侯宇龙等^[35]研究牛膝对椎间盘的作用机制,发现牛膝及其有效成分可通过 PI3K/Akt、TNF 等信号通路对表皮生长因子受体、VEGF 受体等相关靶点发挥抗细胞分化和凋亡、抗氧化应激、减少炎症反应和促进代谢等作用,这为椎间盘退变的防治提供了依据。刘振峰^[36]研究川芎对椎间盘的作用发现,川芎有效成分川芎嗪可通过抑制血小板聚集、改善移植的椎间盘与外周血液的接触,进而增强椎间盘 VEGF 的表达,增加新生血管生成,这为因营养障碍而导致的椎间盘退变提供了较好的治疗。郭义等^[37]的研究表明,血府逐瘀汤能够保护髓核免受椎间盘退变的影响,同时也是治疗椎间盘退变的潜在药物,其通过调节 VEGF 和 TGF 蛋白表达、增加微血管生成来治疗椎间盘退变。刘婷等^[38]的研究结果表明,通络益肾方可促进氧自由基的清除,其调节 VEGF、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)的表达,这可能成为治疗椎间盘退变的潜在药物。李玲慧等^[39]基于椎间盘退变兔子模型发现,治疗前退变椎间盘组织中 VEGF 表达上调,使用补肾活血方干预后 VEGF 表达下调、椎间盘退变减缓,其机制可能在于补肾活血方可在一定程度上抑制 VEGF 的过度表达,最终起到延缓椎间盘退变的作用。王拥军等^[40]探讨益气化痰方对椎间盘软骨终板内血管状态的影响,发现椎间盘组织内瘀血得到较好地处理、营养得到较好地补充,证实益气化痰方可增加血管芽数量和 VEGF 的表达,这为促进血管修复及再生、增加椎间盘营养供应、减缓椎间盘退变提供治疗参考。

4 成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)分布广泛,可作用于不同的靶细胞,具有细胞增殖、分化等多种生物学功能^[41]。FGF 在退变椎间盘组织中显著增高,被认为是可靠的退变标志物之一。在退变人椎间盘髓核细胞中,FGF 可明显促进软骨糖胺聚糖及 II 型胶原 mRNA 的表达,增加 ECM

中糖胺聚糖和 II 型胶原的含量。上述研究结果也得到进一步证实,HEGEWALD 等^[42]研究发现 FGF 处理纤维环细胞后, I、II、III 型胶原及基质金属蛋白酶-13 的合成增加,蛋白聚糖总量增加,这为 FGF 治疗椎间盘退变提供了证据支持。研究发现,FGF2 可通过激活 ERK 和 Akt 信号通路刺激椎间盘细胞的增殖,以减轻椎间盘细胞的凋亡来延缓椎间盘退变; FGF2 还可促进基质金属蛋白酶-13 和蛋白多糖降解酶(ADAMTS-4)的合成;同时 FGF 分布广泛,其作用的靶点及靶细胞较多,不仅可以促进体外培养的软骨细胞增生,还可以促进体外培养的椎间盘细胞增生和基质合成^[43]。翁习生等^[44]提取患者椎间盘组织进行体外实验,检测其 FGF mRNA 的表达,发现正常和退变椎间盘组织的 FGF mRNA 表达有差异,证实 bFGF 可能作为增生刺激因子促进椎间盘组织的软骨细胞增生和 ECM 合成。蒋盛昶等^[45]研究发现不同剂量的补肝健腰方在干预后的任何时间段都能够有效下调腰椎间盘退变大鼠椎间盘的 bFGF mRNA 表达。邓咪朗^[20]研究发现补肝健腰方不仅能下调退变腰椎间盘组织 TGF- β_1 的表达,并且能促使 bFGF 下调,进而延缓椎间盘退变。王拥军等^[27]使用芪麝颈康丸干预大鼠退变颈椎间盘发现,其 bFGF 表达下调,椎间盘退变得得到较好的控制,推测其主要通过下调椎间盘组织的 bFGF mRNA 表达、上调 IGF-1 mRNA 表达来达到治疗椎间盘退变的目的。

5 神经生长因子

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在椎间盘退变的发病机制中充当促分解代谢因子,其表达和活性在慢性腰痛中起重要作用^[46]。NGF 可增加许多组织和细胞的基质金属蛋白酶表达^[47]。同时相关研究表明,NGF 可上调 Len2 表达并增加纤维环细胞的基质金属蛋白酶表达的活性。因此抗 NGF 治疗可能有助于缓解疼痛及延缓纤维环组织退化,缓解甚至逆转椎间盘退变情况。王刚等^[48]研究展示 NGF 对软骨细胞及成骨细胞的增殖与表达具有较好的抑制作用,因此 NGF 及其受体在椎间盘细胞表达的作用机制可能与椎间盘细胞基质更新及细胞代谢相关,以此来实现治疗椎间盘退变的目的。研究证实,NGF 蛋白表达与椎间盘退变相关。李伟^[49]研究丹参有效成分——丹参酮 II A 对椎间盘细胞的调控

作用发现,经丹参酮干预后的 iNOS、COX-2 mRNA 表达被抑制,提示可能通过抑制细胞因子及 GNF、iNOS 和 COX-2 的表达,缓解因椎间盘退变引起的下腰痛。苏道静^[50]将电针结合循经点穴推拿治疗腰椎间盘突出症,治疗后患者血浆 NGF 含量明显降低,腰椎间盘突出疼痛症状好转。张俊锴等^[51]研究独活寄生汤对腰椎间盘突出症患者的 P 物质、神经肽、NGF 水平的影响,实验组比对照组相关因子水平低,这在

一定程度上降低了椎间盘退变的发生率,同时也减缓了椎间盘退变的速度,其主要机制在于降低血清疼痛物质及炎症反应递质 GNF、P 物质及神经肽水平,改善氧化应激反应,从而达到治疗的目的。

现有中医药治疗在干预 NGF 治疗椎间盘退变具有一定优势,但现有中药单体及复方干预 NGF 数量有限(见表 1、2)。因此,今后的研究应加强对中医药的开发,构建大数据的循证证据支持。

表 1 中药单体及其有效成分干预生长因子表达

中药单体	有效成分	生长因子	发生机制	参考文献
葛根	葛根素	TGF- β	增加 TGF- β_1 和降低基质金属蛋白酶-3 表达	[14]
芍药	芍药苷	TGF- β	抑制 Notch 通路受体、配体的表达及减少 TGF- β 表达	[15]
丹参	提取液	TGF- β	改善椎间盘缺氧及微循环促进 TGF- β_1 表达	[16]
白藜芦	白藜芦醇	IGF	上调 Akt 磷酸化水平,经 IGF 途径激活 Akt 信号	[21]
牛膝	皂苷钠	VEGF	抑制表皮生长因子受体、VEGF 受体的表达	[35]
川芎	川芎嗪	VEGF	增强 VEGF 在椎间盘中的表达,增加新生血管生成	[36]
丹参	丹参酮	NGF	抑制细胞因子以及 GNF、iNOS 和 COX-2 的表达	[49]

表 2 中药复方干预生长因子表达

中药复方	生长因子	发生机制	参考文献
补肾活血汤	TGF- β	降低 IL-1 β 和 TGF- β_1 的表达	[17]
祛湿除痹汤	TGF- β	下调椎间盘 IL-1 β 和 TGF- β_1 的水平,降低炎症反应	[18]
补肝健腰方	TGF- β	降低 bFGF mRNA 及 TGF- β_1 水平	[19]
补肝健腰方	FGF	下调椎间盘退变大鼠椎间盘中 bFGF mRNA 的表达	[20]
芪麝颈康丸	IGF	下调椎间盘组织的 bFGF mRNA 表达,上调 IGF-1 mRNA 表达	[27]
益气化痰方	IGF	IGF-1 样作用增强 Bcl-2 表达,降低 Caspase-8 的活性	[28]
桂枝加葛根	IGF	上调 IGF-1 表达,促进 ECM 和椎间盘 II 型胶原的合成	[29]
血府逐瘀汤	VEGF	调节 VEGF 和 TGF 蛋白表达,增加微血管生成	[37]
通络益肾方	VEGF	调节 VEGF、5-HT 的表达	[38]
补肾活血方	VEGF	抑制 VEGF 的过度表达	[39]
益气化痰方	VEGF	增加血管芽数量并调节 VEGF 的表达	[40]
独活寄生汤	FGF	降低炎症反应递质 GNF、P 物质及神经肽水平	[51]

6 结语

椎间盘退变的发生与 ECM 及调控的生长因子密切相关。中医药在椎间盘退变的控制与治疗方面发挥着重要作用,作为民族医学的重要组成部分,具有价廉物优、不良反应少、多通路、多靶点的显著优势。随着网络药理学及生物信息学的不断发展,中医药的有效成分在逐渐被挖掘,应用

中医药治疗椎间盘退变具有广阔前景。生长因子作为治疗的靶点,可被多种中药及复方所调控,同时生长因子可能是治疗椎间盘退变的重要机制。

本文通过综述大量研究学者以中医理论为指导进行的动物实验及临床研究成果,表明中医药通过干预椎间盘相关生长因子的表达,进而调节 ECM,保护椎间盘相关细胞,达到治疗椎间盘退变的目的。但是目前的研究多集中在动物实验领域,缺

乏大样本及循证证据的支持。与此同时, 中药单体及其复方数量庞大、机制复杂, 今后的研究应加强现代科学技术对其作用机制的研究, 进行多中心、大样本的随机对照试验, 加强其治疗的安全性、可靠性, 进一步扩大中药的使用规模, 进而发挥中医药治疗椎间盘退变的优势, 使其能进一步应用于临床治疗中。

参 考 文 献 :

- [1] DOWDELL J, ERWIN M, CHOMA T, et al. Intervertebral disk degeneration and repair[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S46-S54.
- [2] ROH E J, DARAI A, KYUNG J W, et al. Genetic therapy for intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1579.
- [3] KENNON J C, AWAD M E, CHUTKAN N, et al. Current insights on use of growth factors as therapy for intervertebral disc degeneration[J]. *Biomol Concepts*, 2018, 9(1): 43-52.
- [4] KRUT Z, PELLEDD G, GAZIT D, et al. Stem cells and exosomes: new therapies for intervertebral disc degeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2241.
- [5] CLOUET J, VINATIER C, MERCERON C, et al. The intervertebral disc: from pathophysiology to tissue engineering[J]. *Joint Bone Spine*, 2009, 76(6): 614-618.
- [6] 汪朋. 川芎治疗椎间盘退行性病变潜在作用机制的网络药理学分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(10): 5-9.
- [7] 徐彬, 丁伟国, 盛红枫, 等. 基于网络药理学分析当归-白芍药对治疗椎间盘退变的潜在靶点及机制[J]. *浙江临床医学*, 2021, 23(10): 1387-1390.
- [8] CHEN S, ZHAO L, DENG X Y, et al. Mesenchymal stem cells protect nucleus pulposus cells from compression-induced apoptosis by inhibiting the mitochondrial pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 9843120.
- [9] YOKOZEKI Y, UCHIDA K, KAWAKUBO A, et al. TGF- β regulates nerve growth factor expression in a mouse intervertebral disc injury model[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 634.
- [10] ZHENG L W, CAO Y, NI S F, et al. Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor- β to maintain intervertebral disc homeostasis during aging[J]. *Bone Res*, 2018, 6: 21.
- [11] ILLIEN-JÜNGER S, LU Y, PURMESSUR D, et al. Detrimental effects of discectomy on intervertebral disc biology can be decelerated by growth factor treatment during surgery: a large animal organ culture model[J]. *Spine J*, 2014, 14(11): 2724-2732.
- [12] CHO H, LEE S, PARK S H, et al. Synergistic effect of combined growth factors in porcine intervertebral disc degeneration[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(3): 181-186.
- [13] 姜海娜. β -catenin、TGF- β_1 在腰椎间盘退行性变中的作用及意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [14] 于林, 陈宝田, 谢炜, 等. 葛根提取物对大鼠退变颈椎间盘基质代谢的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12): 163-166.
- [15] 徐立国, 汤纪永, 刘彬, 等. 丹参注射液椎间盘内注射对大鼠退变腰椎间盘的 TGF- β_1 的表达影响[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(19): 56-57.
- [16] 王兴国. 芍药苷通过抑制 NOTCH 信号通路缓解兔椎间盘退变及相关机制研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2020.
- [17] 冯帅华, 刘仁, 吴官保, 等. 补肾活血汤对 D-半乳糖致腰椎间盘退变大鼠模型 IL-1 β 、TGF- β_1 表达的影响[J]. *中医药导报*, 2018, 24(4): 11-13.
- [18] 汪伯毅, 邹璟, 黄国付. "夹脊"电针对轴向加压致腰椎间盘退变模型兔 IL-1 β 、TGF- β_1 表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(5): 868-872.
- [19] 赖智君, 刘利涛, 李志, 等. 祛湿除痹汤联合针刺对寒湿痹阻型腰椎间盘突出症患者 TGF- β_1 、COX-2、IL-23、NO 及腰椎功能的影响[J]. *中医学报*, 2022, 37(4): 863-868.
- [20] 邓咪朗. 补肝健脾方对大鼠腰椎间盘退变组织 TGF- β_1 、bFGF 表达的影响的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [21] KRITSCHIL R, ZHANG Z Y, LEI C B, et al. Effects of suppressing bioavailability of insulin-like growth factor on age-associated intervertebral disc degeneration[J]. *JOR Spine*, 2020, 3(4): e1112.
- [22] LIU Z Q, ZHOU K H, FU W Q, et al. Insulin-like growth factor 1 activates PI3k/Akt signaling to antagonize lumbar disc degeneration[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 225-232.
- [23] 李大鹏, 吴燕, 岳佳伟, 等. 胰岛素样生长因子 1 通过 PI3K/Akt 信号通路促进髓核细胞聚糖蛋白聚糖及 II 型胶原的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(8): 1202-1208.
- [24] 许刚, 张长春, 朱坤, 等. 慢病毒介导的 IGF-1 与 PDGF 基因对人退变椎间盘髓核组织的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(7): 907-914.
- [25] 钟小明, 胡侦明, 沈皆亮, 等. 白藜芦醇激活 IGF-1R/Akt 通路对退变椎间盘终板软骨细胞合成细胞外基质的影响及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(12): 2533-2537.
- [26] 施征, 刘世敏, 吴焕淦, 等. 针灸对颈椎间盘退变大鼠椎间盘 IGF-1mRNA 表达及其形态学的影响[C]//全国针法灸法临床与科研学术研讨会论文集. 杭州, 2005-12-1, 2005: 30-35.
- [27] 王拥军, 施杞, 徐宇, 等. 芪麝颈康丸调控大鼠颈椎间盘碱性成纤维细胞生长因子及胰岛素样生长因子 mRNA 表达的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(S1): 233-236.
- [28] 周泉, 王拥军, 施杞, 等. 益气化痰方及其拆方对大鼠椎间盘纤维环细胞凋亡相关因子的作用[J]. *中西医结合学报*, 2005, 3(6): 466-469.
- [29] 仲卫红, 李宇涛, 郑其开, 等. 桂枝加葛根含药血清干预纤维环细胞的蛋白组学差异[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(11): 1718-1723.
- [30] SATO J, INAGE K, MIYAGI M, et al. Vascular endothelial growth factor in degenerating intervertebral discs of rat caudal vertebrae[J]. *Spine Surg Relat Res*, 2018, 2(1): 42-47.
- [31] YE Z Z, ZHAO S, LIU Z Q. Prevention of lumbar disc degeneration through co-manipulation of insulin-like growth factor 1 and vascular endothelial growth factor[J]. *Ann Transl*

- Med, 2021, 9(20): 1572.
- [32] 刘汝银, 岳宗进, 彭晓艳, 等. 血管内皮生长因子与转化生长因子的协同作用诱导兔骨髓间充质干细胞分化[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(15): 1755-1761.
- [33] 展嘉文, 朱立国, 王尚全, 等. 血管内皮生长因子及其受体在离体培养椎体终板退变过程中的表达[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(7): 7-10.
- [34] 龙涛, 李开南. 白细胞介素 8、血管内皮生长因子在椎间盘退变中作用的研究进展[J]. 中国医学创新, 2013, 10(23): 153-156.
- [35] 侯宇龙, 王晶石, 王旭凯. 牛膝治疗腰椎间盘突出症潜在作用机制的网络药理学分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2734-2739.
- [36] 刘振峰. 大鼠髓核重吸收机制及黄芪甲苷川芎嗪等影响其吸收过程的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2010.
- [37] 郭义, 林俊. 血府逐瘀汤影响退变椎间盘髓核组织内蛋白水解酶和微血管生成的机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4841-4846.
- [38] 刘婷, 付娟, 张莎. 通络益肾方联合针灸治疗腰椎间盘突出症对清除氧自由基能力分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 66-69.
- [39] 李玲慧, 李凯明, 龚浩, 等. 补肾活血方对兔退变椎间盘血管内皮生长因子表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 31-34.
- [40] 王拥军, 施杞, 周重建, 等. 益气化瘀方对大鼠颈椎间盘软骨终板内血管的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2002, 10(4): 1-11.
- [41] LU S, LIN C W. Lentivirus-mediated transfer of gene encoding fibroblast growth factor-18 inhibits intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 856.
- [42] HEGEWALD A A, ZOUHAIR S, ENDRES M, et al. Towards biological anulus repair: TGF- β 3, FGF-2 and human serum support matrix formation by human anulus fibrosus cells[J]. *Tissue Cell*, 2013, 45(1): 68-76.
- [43] 李新志. 碱性成纤维细胞生长因子在退变椎间盘组织中表达的研究进展[J]. 医师进修杂志, 2004, 27(16): 56-58.
- [44] 翁习生, 沈建中, 邱贵兴, 等. 退变椎间盘组织中碱性成纤维细胞生长因子的表达研究[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22(1): 7-10.
- [45] 蒋盛昶, 邓咪朗, 仇湘中, 等. 不同剂量补肝健腰方对大鼠椎间盘退变组织 bFGF mRNA 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(3): 166-168.
- [46] KAO T H, PENG Y J, TSOU H K, et al. Nerve growth factor promotes expression of novel genes in intervertebral disc cells that regulate tissue degradation: laboratory investigation[J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(4): 653-661.
- [47] KHAN K M F, FALCONE D J, KRAEMER R. Nerve growth factor activation of Erk-1 and Erk-2 induces matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(3): 2353-2359.
- [48] 王刚, 禰天航, 罗荣森, 等. NGF 及其受体 TrkA、P75 在腰椎间盘突出症患者椎间盘中表达及与腰腿痛关系[J]. 岭南现代临床外科, 2018, 18(5): 566-570.
- [49] 李伟. NF- κ B/p38/JNK 信号通路介导丹参酮IIA 抑制炎症反应和减轻神经根性痛的作用机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [50] 苏道静. 电针结合循经点穴推拿治疗腰椎间盘突出症的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [51] 张俊锴, 肖斌, 许啸. 独活寄生汤联合针刺治疗腰椎间盘突出症的临床效果[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1067-1070.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 杨正汉, 赵继荣, 马俊飞, 等. 生长因子在椎间盘退变中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 78-84.

Cite this article as: YANG Z H, ZHAO J R, MA J F, et al. Research progress on the role of growth factors in intervertebral disc degeneration and intervention of traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(23): 78-84.