

弘扬中医药团队协同创新精神 发挥慢性筋骨病防治特色优势

——记上海中医药大学附属龙华医院王拥军创新团队

■本报记者 潘峰

上海中医药大学附属龙华医院及上海中医药大学脊柱病研究所中医骨伤科创新团队在王拥军教授、施杞教授带领下,长期致力于中医药防治慢性筋骨病(骨退行性病变)的应用基础与转化医学研究,研究领域包括脊柱与椎间盘、骨与关节的退变性、代谢性、炎症性、免疫性、风湿性、肿瘤性等疾病。

(一)发挥中医药防治慢性筋骨病特色优势,临床疗效显著,研究成果不断推广应用,减轻了患者的痛苦及医疗费用。

该团队将中医气血、脏腑、津液、经络理论与细胞分子生物学、生物力学、生物化学、化学物理学、生物信息学等有机结合,形成了“以气为主,以血为先,痰瘀并祛,内外兼顾,筋骨并重,脏腑调摄,动静结合,身心同治”的学术思想体系,创立了“调和法”(调和气血、补益肝肾)和“调衡法”(调衡筋骨、恢复平衡)系列防治技术,阐明了慢性筋骨病发生与发展机制以及中医药作用规律。

近十年先后治疗慢性筋骨病 80 多万人次,93%以上的患者病症得到改善,并降低了手术率和复发率,降低了医疗费用。构建了“预防保健、诊断治疗、养生康复、转化推广”的健康与医疗服务体系,形成了中医药防治慢性筋骨病的临床规范化防治方案,在全国推广应用,在社会上形成了“中医药治疗慢性筋骨病到龙华医院”的良性反馈机制。

开发了“芪麝丸”、“参芪麝蓉丸”、“健腰密骨片”和“复方芪灵片”等 11 种中药新制剂和 13 种医院协定方,替代了非甾体类消炎止痛药并降低了胃肠道刺激等副作用。编制了“颈腰三步九法”、“整腰三步九法”、“颈椎保健操”、“脊柱侧弯体疗操”、“施氏 12 字养身功”和“筋骨平衡操”等。

近年来围绕国家中医临床研究基地、国家临床重点专科等建设,该团队制定了颈椎病、腰椎间盘突出症、胸腰椎骨质疏松性骨折等诊疗常规,并不断完善诊疗方案;制订了《中医骨伤科常见病诊疗指南》、《中医整脊常见病诊疗指南》、《颈椎病诊疗与康复指南》等,中医药防治“慢性筋骨病”综合防治体系已经在全国 1000 多家医院和社区推广应用。

(二)揭示了椎间盘退变的新机制,发现了颈腰椎间盘退变存在“三期变化规律”。证明“益气化痰补肾法防治椎间盘退变性疾病”的科学性,系统地研究了“中医药防治慢性筋骨病”的作用机理。

建立了 18 种椎间盘退变病理、病证结合及基因敲除动物模型。证明椎间盘退变早期椎间盘软骨终板钙化,椎体与软骨终板交界处微循环障碍,导致椎间盘营养供应降低;中期细胞外基质降解,PLA₂、PGE₂ 和 TNF- α 等炎性因子释放增加,胶原、蛋白多糖降解;后期椎间盘细胞外基质的降解及基质与细胞粘附功能减退,细胞内外相关信号转导降低,导致细胞凋亡。

证明骨退行性病变在物理性压迫的同时,化学性炎症反应也发挥重要作用,从而提出了“抑制炎症因子”和“增加细胞营养”的治疗方案,并提供了循证医学证据,建立了骨退行性病变非手术与手术序贯联合防治体系。率先提出椎间盘退变“炎症因子诱导学说”和“抗炎法治治疗颈腰椎间盘突出”的观点,第一次报道椎间盘退变与衰老并存,并率先发现椎间盘软骨终板肥厚性钙化,椎体骨赘形成来源于椎体软骨终板。31 篇原创性 SCI 论文发表在 Spine、JBMR 等国际专业期刊,被 Spine 主编誉为“首先从生物化学和分子生物学角度揭示了椎间盘退变内在规律”。获得国家杰出青年科学基金资助,获中华医学科技奖一等奖(中医药界目前唯一获得者)。

建立了大鼠脊髓、神经根“压迫性损伤”和“减压”模型(J Neurotrauma, 2009,26:1-7);并利用 TNF- α -tg、K/BxN 等模式小鼠,发现淋巴增生与炎症因子是关节炎病理变化的重要因素(Arthritis & Rheum, 2010,62:1881-89; 2011,63:2318-28)。Nature Review Rheumatology 主编评价“促进淋巴增生和减轻慢性炎症反应是治疗该类疾病的潜在靶点(2011,7:376)”。获国家自然科学基金重点项目资助,获中国中西医结合科学技术奖一等奖。

证明了中药新药“芪麝丸”通过改善椎间盘微循环、抑制 PLA₂ 及 PGE₂ 等炎症因子释放和 ECM 降解、调控 TGF- β /Smads、Wnt/ β -catenin 等信号转导过程,减缓椎间盘退变(J Pharmacol Sci, 2010,113:23-31)。发现麝香酮通过抑制炎症因子 IL-1 β 下游 ERK1/2 和 JNK 信号分子的磷酸化,抑制了椎间盘软骨细胞炎症因子和相关降解酶的表达,进而防止椎间盘软骨终板退变(Clin Orthop Relat Res, 2010,468:1600-10)。提出并证明“气虚血瘀、本虚标实”是骨退行性病变的病理基础,阐明了“益气化痰法”延缓骨退行性病变的细胞分子生物学机制。获得国家杰出青年科学基金以及长江学者奖励计划特聘教授计划项目等资助,“益气化痰中药防治椎间盘退变的细胞生物学机制研究”获国家科技进步奖二等奖。

(三)利用转基因和基因敲除等模式动物及 RNAi 等技术方法,发现骨代谢及骨退变性疾病新的调节机制,揭示了骨代谢与修复过程中新的信号转导通路与机制。

发现 Smurf1 诱导 Runx2 降解,调控 BMP 信号通路,证明了“骨赘来源于软骨细胞”(J Biol Chem, 2006,281:63569-76),被 Nature Medicine (2011,17:1594-601)引用,证明该成果有助于发展组织再生医学。首先发现并证实 Runx1、Runx3 及亚型 MASN1、MRIPV 在干细胞分化为骨细胞过程中具有直接的、连续的作用,并有时效、量效关系,发表在 JBMR (2005,20:1624-36; 2007,22:1260-70),被 Science (2012, 336:717-21)引用,证明本研究开拓了干细胞促进软骨修复新领域。发现 β -Catenin 和 Smad3 基因在调控骨与软骨代谢中的分子生物学机制(Arthritis & Rheumatism, 2008,



学术名片 >>

王拥军, 男, 49 岁。上海中医药大学教授, 研究员, 主任医师, 中国中医科学院客座研究员。硕士及博士生导师, 博士后指导老师。现任上海中医药大学脊柱病研究所所长, 上海中医药大学附属龙华医院副院长。

长期致力于中医药防治慢性筋骨病(骨退行性疾病)的基础与应用基础研究。先后成为国家“973”计划项目首席科学家、国家杰出青年科学基金获得者、国家自然科学基金重点项目获得者、教育部长江学者奖励计划特聘教授、国家教育部“创新团队”计划项目负责人、国家百千万人才工程国家级人选、国家“万人计划”百千万工程领军人才、全国先进工作者、全国优秀科技工作者、全国百篇优秀博士学位论文获得者导师、国家卫生部有突出贡献中青年专家、上海市科技精英、上海市劳动模范,也是国家重点学科学术带头人、省部共建教育部重点实验室主任、上海市“重中之重”临床医学中心主任、国家中医临床研究基地建设项目(骨退行性疾病)负责人。

58:2053-64; Arthritis Rheum, 2012,64:2611-23; Spine, 2009, 34: 1363-9),被 Nature Genetics (2011, 43: 121-8)引用,并在临床试验研究中得到证实。首次利用条件性基因敲除小鼠,鉴别出软骨细胞中 BMP2 在软骨内成骨过程中具有不可替代的作用,证明 β -catenin 信号过表达导致骨性关节炎(J Cell Sci, 2011,124:3428-30),被 Nature Medicine 引用(2013, 19:179-192),认为该发现为治疗骨髌平衡相关性疾病找到了干预靶标。该研究方向得到国家自然科学基金重点项目以及国家“973”计划项目等资助,确定了本团队在骨细胞代谢领域的国际学术地位。

(四)明确了补肾中药调节骨代谢的药效及机制,发展了中医“肾骨系统”“筋骨系统”“中枢—肾骨系统”“肾藏精系统”等脏象系统理论。

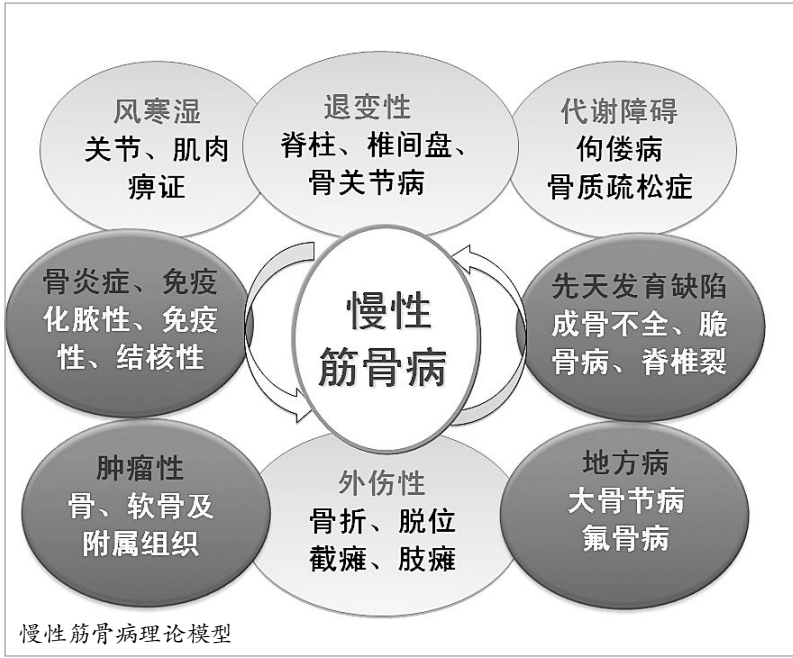
证明了原发性骨质疏松症以“肾阴虚”和“肾阳虚”为主,补肾阳中药可以有效缓解症状,提高生活质量,滋肾阴中药可以有效抑制骨丢失;并证明补肾中药(蛇床子、补骨脂、淫羊藿、女贞子等)及其有效组分(蛇床子素、补骨脂素、淫羊藿苷、齐墩果酸等)可以有效增加 OPG-/-、卵巢

切除等骨质疏松模型小鼠的骨量,其抑制骨丢失的机制部分与上调骨组织细胞中 BMP、 β -catenin 基因和蛋白表达,激活 BMP/Smad、 β -catenin/TCF 信号通路活性,促进骨髓间充质干细胞分化和成骨细胞功能,促进成骨有关;并通过调节 NFATC1、C-fos 的表达,抑制破骨细胞形成和功能,抑制骨吸收(JBMR, 2010,25: 1234-45; JBRC, 2011,405: 256-61; Front Biosci, 2012, 4: 1224-36)。获中华医学科技奖二等奖。

证明随着机体的生长衰老,骨代谢水平与“肾精”具有相似的变化规律和相关性;成体干细胞、微环境调控骨与椎间盘“生长衰老”全过程,“肾精亏虚”过程 BMSCs 数量和功能同步降低,并建立了评估与预测数学模型;“肾精”对骨代谢的调节作用,主要体现在对骨组织相关细胞微环境中神经—内分泌—免疫因素的系统调控作用;补肾益精法可以通过调控微环境中的神经—内分泌—免疫因素,调节骨组织细胞的功能;证明 BMP、 β -catenin 是“肾主骨”的部分物质基础;并率先提出中医“肾骨系统”以及“中枢—肾骨系统”。发表在 JBMR、Bone、Molecular cell、Menopause 等。得到国家“973”计划项目(基于“肾藏精”的脏象理论基础研究)支持,研究成果和理论创新为中医骨理论研究建立了新的模式。获得高等学校科学技术进步奖一等奖。

(五)创立了慢性筋骨病(骨退行性病变)中医药防治体系、转化应用模式以及学术思想体系,推动了临床疗效提高和学科发展。

开展了“芪麝丸”治疗神经根型颈椎病和“芪灵片”治疗腰椎间盘突出症的大样本多中心、随机双盲、安慰剂及莫比可对照临床试验研究,证明芪麝丸和芪灵片安全有效、复发率低,能够替代非甾体类消炎止痛药(Trials 2013, 14:322-27)。完成了“温肾阳颗粒”“滋肾阴颗粒”治疗骨质疏松症的大样本多中心、随机双盲、安慰剂对照临床试验研究与随访观察(Trials 2011, 12:187-92),证明补肾药可显著提高患者骨密度、缓解骨痛、改善生活质量。发现并证实了“筋伤为先,骨损为主”导致筋骨失衡的机制,创立了“恢复筋骨平衡”的法则,弘扬了中药、针灸、推拿、导引等传统疗法



■新药速递

Naloxegol 可治疗阿片类药物引发的便秘

《新英格兰医学杂志》近日在线发表的两项研究显示,一种新药 Naloxegol 可以减少非癌症疼痛患者阿片类药物引发的便秘的发生。该研究在美国和欧洲进行,共纳入近 1400 名成人患者。这些患者被随机分为 3 组,第 1 组服用 Naloxegol 12.5mg/天;第 2 组服用 Naloxegol 25mg/天(Naloxegol 是一种外周作用的 μ -阿片受体拮抗剂);第 3 组服用安慰剂;均连续服用 12 周。对试验有响应定义为每周 ≥ 3 次的自主排便,以及相较于基线的排便增加。在这两项研究中,与安慰剂组相比,25mg 组响应程度显著增高(约 40%对 30%)。12.5mg 组仅在一个试验中有较好的响应度。25mg 组中不良反应发生率最高,最常见的是胃肠道反应。(成洁)

FDA 批准首个提高性腺功能鼻用凝胶药物

FDA 近日批准了由加拿大生物技术公司 Trimel Pharmaceuticals 开发的用于治疗男性性腺功能低下症药物 Natesto。这也是首个获得批准的利用呼吸道作为给药途径的治疗此类疾病的药物。公司 CEO Tom Rossi 表示,Natesto 为患有男性性腺功能低下症的患者提供了一个更安全、快速的给药手段,保证能在短时间内提高患者睾酮水平。一直以来,睾酮都是治疗男性性腺功能低下症的主要药物,然而有研究表明过多摄入这一药物可能导致患者患上心脏病等疾病。因此,FDA 在批准这一产品时也着重提醒了这一潜在风险。不过分析人士认为 Natesto 的获批仍足以挽救 Trimel Pharmaceuticals,因为它向外界展示了公司所使用的鼻交凝胶给药系统的前景。(成洁)

■药学视野

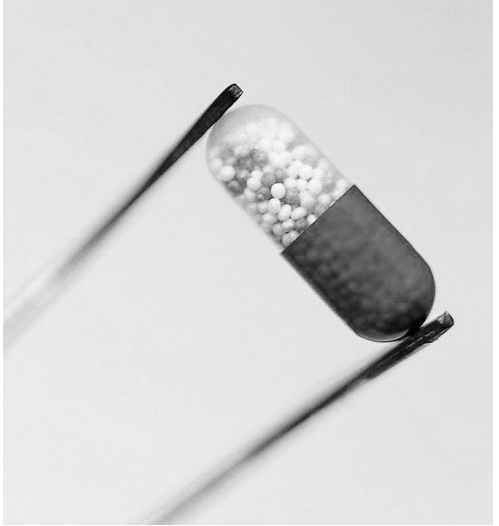
止痛药或能预防复发性尿路感染

大约 50%的女性会在她们一生中的某个时刻经历尿路感染。这些女性中的 20%~40%将会反复感染,这让她们处在肾脏和血液感染的风险之中。现在,新的研究表明非处方止痛药能帮助预防这种感染事件的发生。来自美国密苏里州圣路易斯华盛顿大学医学院的研究人员在美国微生物学会年会上发布了他们的新发现:通过抑制能够导致炎症反应的免疫蛋白——COX-2,能够消除小鼠反复尿路感染。研究团队解释称,包括布洛芬在内的非甾体抗炎药可抑制 COX-2。大部分的尿路感染由寄生在肠道的大肠杆菌引起。当然男性也会出现尿路感染,但女性尤其容易,因为她们的尿道短以至于细菌更容易进入膀胱,而且女性的尿道口非常接近能提供细菌来源的肛门和阴道。女性每发生一次尿路感染,复发性感染的几率就增大一点。严重感染时出现的脓毒血症甚至是致命的。



研究员 Thomas Hannan 主导的一项小鼠研究发现,初次感染过度激活免疫系统,暗示感染后的易感性增加。“我们过去认为对反复尿路感染的患者来说,他们的免疫反应太弱了,”Hannan 解释道,“但是现在我们开始明白过于强烈的免疫反应才是问题所在。”他和他的研究团队发现,免疫细胞中的中性粒细胞导致了女性和小鼠的重复感染。研究人员说,中性粒细胞在和感染对抗的过程中,使膀胱粘膜留下了可供入侵的途径。这样的损伤能为细菌提供一个抓住膀胱粘膜的“立足点”,引发严重感染。环氧合酶-2 抑制剂能降低反复感染的易感性。通过控制小鼠中性粒细胞反应的强度,以至于他们不会太弱或者太强,研究人员能治愈尿路感染且不增加未来感染的风险。他们发现,相比那些不容易重复感染的小鼠,那些反复感染易感性高的小鼠的膀胱有更多的炎性分子。然而,研究团队观察到,当用环氧合酶-2 抑制剂治疗这些小鼠后,他们的反复感染易感性显著降低。在测试环氧合酶-2 抑制剂在膀胱免疫反应的效应后,研究人员发现,虽然仍有大量的中性粒细胞进入膀胱,但是他们导致膀胱粘膜的损伤却显著地减少了。研究团队认为,环氧合酶-2 抑制剂能有选择性地针对炎症的不良反应,同时维持有益的反应。华盛顿大学女性传染病研究中心主任、资深作者 Scott Hultgren 表示,他们的这项研究结论鼓舞人心,同时希望他们能尽快地在大型临床试验中核实环氧合酶-2 抑制剂的潜在益处。Hannan 进一步评论道:如果我们能在临床试验中证实这个联系,很多人很快能从其中受益。但是目前,认识到尿路感染的严重性,并积极地应用抗生素治疗,是很重要的。患者不应该在没有得到医疗帮助的情况下自行治疗那些感染。(崔瑞编译)

二甲双胍属于双胍类药物。针对 2 型糖尿病患者,它可以通过降低人体对食物中葡萄糖的摄取并抑制肝脏合成葡萄糖,从而控制血糖水平。它也可以提高机体对胰岛素的自然响应。现在,一个由比利时荷语鲁汶天主教大学 Wouter De Haes 领导的研究团队发现,二甲双胍可能会阻止衰老进程。该团队在秀丽隐杆线虫(据该团队称,由于它仅有 3 周寿命,因此是一种研究衰老进程的理想模型)模型上进行了一系列实验。他们发现,二甲双胍增加了从这种线虫细胞中释放的有毒分子的数量,而这种现象令人惊讶地促进了虫体的长期强壮和长寿。“当它们衰老时,这种线虫会变小、起皱且活动度下降。然而,经二甲双胍处理后的该种线虫表现出极有限的尺寸减少且未起皱。它们不仅衰老得更慢,而且更持久地保持了更加健康的水平。”Haes 说到。不过,二甲双胍怎样发挥它的作用呢?该团队解释说,我们机体的细胞从线粒体(每个细胞的“动力室”,可触发小电流中获得能源。这个产能过程会产生高活性氧分子。这些分子对机体有害。它们会损伤蛋白质、



DNA 并干扰正常细胞功能。但该团队称,这些分子在少量的情况下也能起到有益作用。“只要这些有害的氧分子在细胞中被释放的量维持在少量状态,对细胞而言会产生一种长期的正面效果。在这些活性氧分子造成任何损伤之前,细胞会对它们的优势加以利用。”Haes 解释说。“二甲双胍引起了有害氧分子数量的轻微增加。我们发现这使得细胞变得更强并延长了它们的健康寿命。”该团队称,之前有研究表明有害的活性氧分子促进了衰老进程。而且,人们认为抗氧化剂有可能阻止这些分子对机体造成伤害。然而,这些研究人员注意到,抗氧化剂可能会抵消掉二甲双胍的抗衰老效果,因为他们发现这些有害氧分子需要存在于细胞中才能使该药起效。尽管这些在线虫体上的发现显示了其有希望作为一种有效的抗衰老策略,但 Haes 谈到需要开展进一步研究:“虽然我们应当保持谨慎,不要把该发现过度外推于人类,但该研究有望作为进一步研究的基础。”这项研究不是标示二甲双胍具有抗衰老潜力的唯一研究成果。去年,Medical News Today 报道了一项来自美国国立衰老研究所(NIA)的研究人员的相关研究,他们发现二甲双胍处理组的小鼠相比对照组有 5.83%的生命期延长。针对去年的那项发现,NIA 领导 Richard Hodes 谈到:“人们对具有某种用途的药物怎样可能被再开发而用于其他方面的探索表现出日益浓厚的兴趣。发现一种已知的人类安全且有效的药物或许能被进一步研究,从而有可能作为另一项用途用于健康的衰老,这是令人兴奋的。”(崔瑞编译)

糖尿病药物有望阻止衰老进程