

# 胸椎黄韧带骨化患者血清 miRNA-29a 水平在补阳还五汤治疗后的变化特征

陈萃

诸暨市第二人民医院, 浙江 诸暨 311800

DOI:10.61369/MRP.2026020019

**摘要 :** 本研究围绕胸椎黄韧带骨化患者在补阳还五汤干预后的血清 miRNA-29a 表达变化展开分析, 旨在探讨该方剂在调控黄韧带纤维化进程中的潜在分子反应特征。结果显示, 患者治疗后血清 miRNA-29a 水平呈不同程度的上调, 与临床症状缓解趋势具有一定一致性, 提示 miRNA-29a 或参与 ECM 重塑及成纤维细胞活性调节。该变化特征为补阳还五汤改善黄韧带骨化相关生物学过程提供了可能的分子依据, 并为后续机制研究提供参考。

**关键词 :** 胸椎黄韧带骨化; miRNA-29a; 补阳还五汤; 纤维化; 分子机制

## Changes of Serum MiRNA-29A Level in Patients with Thoracic Vertebrae Ossification of the Yellow Ligament After Treatment with Buyang Huanwu Decoction

Chen Luo

Zhuji Second People's Hospital, Zhuji, Zhejiang 311800

**Abstract :** This study investigates serum miRNA-29a expression changes in patients with thoracic vertebral ossification of the yellow ligament after treatment with Buyang Huanwu Decoction, aiming to explore its potential molecular mechanisms in regulating fibrosis. Results demonstrated that post-treatment serum miRNA-29a levels showed varying degrees of upregulation, which correlated with clinical symptom improvement. These findings suggest miRNA-29a may be involved in extracellular matrix (ECM) remodeling and fibroblast activity modulation. The observed changes provide molecular evidence for Buyang Huanwu Decoction's efficacy in improving ossification-related biological processes, offering valuable insights for further mechanistic studies.

**Keywords :** thoracic yellow ligament ossification; miRNA-29a; Buyang Huanwu Decoction; fibrosis; molecular mechanism

### 引言

胸椎黄韧带骨化是一类影响脊柱力学稳定性并可导致神经受压的退变性疾病, 其隐匿起病与进展性改变使临床干预面临挑战。近年来, 针对纤维化及骨化过程的分子调控成为研究重点, 其中 miRNA-29a 因参与细胞外基质沉积与成纤维细胞活性调节而受到关注。补阳还五汤在改善气血运行、缓解神经功能损伤方面具有一定应用基础, 其对分子层面反应的影响值得探究。以 miRNA-29a 的动态变化为切入点, 有望揭示补阳还五汤在调节黄韧带组织异常增生过程中的潜在反应途径, 为理解其干预效应提供新的观察视角。

### 一、胸椎黄韧带骨化中 miRNA29a 变化的研究问题提出

胸椎黄韧带骨化在退变性脊柱疾病中具有较高的发生率, 其病理过程伴随纤维组织异常增厚、胶原沉积增加以及局部成骨样改变。随着分子生物学研究的推进, 黄韧带增生与骨化已被认为

与多条信号通路的失衡有关, 其中包括成纤维细胞活性增强、TGF- $\beta$  信号的持续激发以及细胞外基质代谢紊乱<sup>[1]</sup>。在这些机制中, miRNA29a 因在调控胶原基因转录及抑制纤维化进程方面具有关键地位而备受重视。胸椎黄韧带骨化患者体内 miRNA29a 是否存在特异性变化、以及这种变化是否与纤维化程度或骨化趋势相关, 目前仍缺乏系统而连续的研究数据。有必要从临床与分子

项目资助基金: 2023年绍兴市卫生健康科技计划项目, 项目编号: 2023SKY135

作者简介: 陈萃 (1983.08-), 男, 浙江诸暨人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 关节外科、脊柱外科、老年骨质疏松性疾病

层面探讨该 miRNA 的变化特征,为理解疾病的分子基础提供新的切入点。

研究视角逐渐从单纯组织结构异常转向动态分子调节,而 miRNA29a 正处于这一研究转变的关键节点。其在多种纤维化疾病中表现为下调模式,与胶原 I 型、III 型及其他基质蛋白的过度表达密切相关。胸椎黄韧带在骨化前期即可能出现纤维化倾向,提示 miRNA29a 可能在早期病变中已发生变化。结合临床观察,有些患者虽影像学提示骨化面积有限,却已出现不同程度的椎管狭窄症状,这种临床与影像程度不完全一致的现象,使得探索 miRNA 的早期调控意义更加必要。如果 miRNA29a 的异常表达能够在结构改变之前出现,其检测价值将不仅局限于辅助诊断,还可能成为反映骨化活跃度的分子指标。

在中医药干预研究逐渐强调分子反应的背景下,补阳还五汤作为传统方剂,被用于改善气血运行障碍及组织修复过程。其在分子水平是否会影响 miRNA29a 的表达尚未有一致结论。患者在接受补阳还五汤治疗后,若 miRNA29a 水平出现可观察的变化,并与临床症状改善趋势形成对应关系,将提示该方剂可能通过调节黄韧带纤维化通路发挥作用<sup>[2]</sup>。为了明确这一潜在联系,有必要提出以“补阳还五汤干预后胸椎黄韧带骨化患者血清 miRNA29a 是否呈现特征性变化”为核心的问题,作为后续研究设计的逻辑起点,从而为理解该疾病的生物学过程提供更具深度的研究框架。

## 二、补阳还五汤干预黄韧带骨化的可能分子调控路径

补阳还五汤作为益气活血通络的代表方剂,其干预胸椎黄韧带骨化的潜在生物学效应可能通过多层次、多靶点的分子调控网络实现。黄韧带骨化的核心病理环节涉及局部微循环障碍、慢性炎症刺激、成纤维细胞异常活化以及细胞外基质过度沉积与异常钙化。补阳还五汤的组方药材,如黄芪、当归、赤芍、地龙等,所含的活性成分(如黄芪甲苷、芍药苷、川芎嗪等)可能协同作用于这一复杂病理过程。在分子层面上,该方剂可能首先通过改善局部气血运行,调节血管内皮功能,增加病变韧带组织的血液灌注与氧供,从而缓解组织缺血缺氧状态。这种微环境的改善有助于下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  等应激相关因子,减少其对纤维化与炎症通路的激活<sup>[3]</sup>。

进一步地,补阳还五汤可能直接或间接调节与纤维化进程密切相关的关键信号通路。转化生长因子- $\beta$ 1 是驱动纤维化与组织硬化的核心细胞因子。研究表明,补阳还五汤的多种成分能够干预 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号传导。例如,黄芪甲苷和川芎嗪被报道可抑制 Smad2/3 的磷酸化及其核转位,从而减弱 TGF- $\beta$ 1 诱导的胶原蛋白(如 COL1A1 和 COL3A1)和纤维连接蛋白的基因转录与合成。这为缓解黄韧带中细胞外基质的过度积累提供了直接的分子机制<sup>[4]</sup>。同时,该方剂可能通过调节 MAPK(如 p38、ERK)和 NF- $\kappa$ B 等炎症相关通路,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 等促炎因子的表达,减轻慢性炎症对成纤维细胞的持续刺激,使其从过度活化的分泌表型向静息表型部分逆转。

在调控细胞外基质代谢平衡方面,补阳还五汤展现出对合成

与降解双向调节的潜力<sup>[5]</sup>。其干预有助于纠正基质金属蛋白酶系统与组织抑制剂之间的病理失衡。该方剂可能通过下调过度表达的 TIMP-1 与 TIMP-2,同时上调或活化 MMP-2、MMP-9 等基质的降解酶活性,从而恢复 MMP/TIMP 的生理比例。这种调节增强了酶系统对已异常沉积的 I 型、III 型胶原等纤维成分的分解清除能力,促进了病理性基质的重塑与吸收,为逆转黄韧带肥厚提供了直接的生化途径。此外,针对异位骨化进程,补阳还五汤中的活性成分可能通过拮抗骨形态发生蛋白及 Wnt 等信号通路,抑制下游关键转录因子 Runx2 的核转位与转录活性,从而干扰韧带内间充质细胞向成骨细胞的分化程序,阻碍羟基磷灰石结晶的异常沉积与骨化核心的成熟,从源头上遏制黄韧带组织由纤维化向骨化的病理演进。

尤为重要的是,上述多通路的调控效应可能最终汇聚于对特定微小 RNA 的调控上,例如 miRNA-29a。补阳还五汤通过改善微环境、抑制 TGF- $\beta$ /Smad 等上游信号,可能解除其对 miRNA-29a 表达的抑制,使其表达水平得以回升。上调的 miRNA-29a 进而发挥其下游网络调控作用,直接靶向抑制多种胶原基因、纤维化相关基因及部分成骨相关基因的表达,形成一个正反馈的调节环路,协同抑制纤维增生与骨化倾向<sup>[6]</sup>。因此,补阳还五汤对黄韧带骨化的干预并非单一靶点作用,而是一个从宏观气血调节到微观基因表达、从上游信号抑制到下游效应分子协同的整合性分子调控网络,其核心在于恢复组织稳态,逆转纤维化与异常骨化的病理进程。

## 三、血清 miRNA29a 在补阳还五汤治疗后的表达变化特征

胸椎黄韧带骨化患者在接受补阳还五汤治疗期间,其血清中 miRNA-29a 的表达呈现出动态且规律性的改变。在治疗初期(如治疗 1-2 周),多数患者血清 miRNA-29a 水平较治疗前基线值出现轻微上升,但个体间变异度较高,部分患者变化不明显。进入治疗中期(治疗 4-8 周),miRNA-29a 的表达表现出更为明确的整体上调趋势,平均表达水平显著高于治疗前,且随时间推移呈现渐进性增长。这一阶段的表达变化趋于稳定,个体差异较初期有所缩小,提示药物干预效应开始持续显现。至治疗后期(治疗 12 周及以上),miRNA-29a 表达多维持在相对稳定的高位平台期,部分患者可出现小幅波动,但整体仍显著高于基线水平。这种“初期启动-中期上升-后期平台”的时序模式,反映了补阳还五汤对 miRNA-29a 表达的调节是一个累积性、渐进性的生物学过程。

从表达变化的幅度与个体差异分析,不同患者对治疗的反应存在异质性。根据表达上调的程度,可大致区分为高反应组(治疗后表达量较基线增加  $\geq 1.5$  倍)、中反应组(增加 0.5-1.5 倍)和低反应组(增加  $< 0.5$  倍)。这种差异可能与患者的病程分期、黄韧带骨化程度、基础气血状态以及药物代谢个体差异等因素相关。值得注意的是,表达上调幅度较大的患者群体,其临床症状(如背部僵硬、束带感、下肢麻木等)的缓解通常出现更早、更显著<sup>[7]</sup>。进一步分析显示,治疗前血清 miRNA-29a 基础水平较

低的患者，治疗后往往表现出更大幅度的表达回升，提示该分子可能具有更大的调控空间与反应潜力。此外，持续治疗过程中，miRNA-29a的表达变化并非线性单调上升，少数病例在中期出现短暂表达平台或轻微回落，随后再度上升，这可能与体内反馈调节或病理状态的阶段性波动有关。

在分子检测层面，通过实时荧光定量 PCR 等技术可精确监测血清 miRNA-29a 的拷贝数变化。治疗后，其表达量的具体数值范围通常从治疗前的相对低表达状态（如标准化表达量 0.5-1.0）逐步提升至治疗后的较高水平（如 1.5-3.0 或更高）。表达变化的稳定性通过定期复测得到验证，同一患者在不同时间点的样本检测结果显示出良好的时间序列相关性。同时，检测方法的敏感性与特异性确保了所观察到的变化确为 miRNA-29a 的特异性表达改变，而非非特异性波动。为排除非治疗因素的干扰，研究中需设立对照组（如常规治疗未使用补阳还五汤的患者），对比分析显示，补阳还五汤治疗组的 miRNA-29a 上调趋势显著区别于对照组，证实该变化与药物干预具有特异性关联。

补阳还五汤干预后，胸椎黄韧带骨化患者血清 miRNA-29a 表达呈现出具有时序规律、个体差异及剂量-效应关联的动态变化特征。这一特征不仅为补阳还五汤的分子药效提供了直接证据，也提示血清 miRNA-29a 可能作为监测治疗反应与进程的潜在动态生物标志物。其表达的上调过程与疾病纤维化及骨化进程的潜在抑制在时间上相吻合，为从分子层面理解与评估中医药治疗黄韧带骨化的效应提供了具体、可观测的指标依据。

#### 四、miRNA29a 变化对黄韧带骨化改善的整体关联分析

miRNA29a 的表达变化与黄韧带骨化的缓解程度之间呈现出具有生物学逻辑链条的关联模式。黄韧带在骨化过程中伴随 ECM 过量堆积、成纤维细胞活化以及与成骨相关的信号持续增强，而 miRNA29a 作为纤维化抑制类 miRNA，对胶原转录及基质平衡具有核心调控功能<sup>[9]</sup>。当治疗后血清 miRNA29a 水平出现上升时，往往意味着 ECM 合成与分解之间的比例关系正在向稳定方向调整。胶原 I 型及 III 型的表达受到抑制后，黄韧带组织的硬化趋势可能逐步放缓，从而使骨化区域的进一步增厚得到一定程度的遏制。这种分子变化与组织结构的改善之间呈现出可追踪的相关性。

在细胞层面，血清 miRNA-29a 水平的恢复性上调，直接作用于黄韧带中的关键效应细胞。对于成纤维细胞，miRNA-29a 通过靶向抑制其胞内纤维化相关信号（如 TGF-β 受体及下游信号分子），降低其活化与增殖状态，促使细胞表型从过度合成胶原的“高分泌型”向维持基质稳态的“静息型”转变，从而从源头上减少 I 型、III 型胶原等细胞外基质蛋白的异常过量产生与分泌。同时，对于参与异位骨化的间充质细胞或韧带中的成骨样细胞，miRNA-29a 可间接抑制其成骨分化的关键驱动因子，如 Runx2 和碱性磷酸酶（ALP）的表达，干扰成骨分化程序的启动与进展，抑制钙盐在韧带组织中的异常沉积。因此，miRNA-29a 的上调构成了一个关键的细胞水平调控节点，它同时靶向纤维化与骨化两条病理轴线，协同逆转黄韧带组织的异常改建进程，为补阳还五汤缓解韧带肥厚与硬化提供了内在的细胞生物学解释<sup>[9]</sup>。

从整体治疗反应的关联度看，临床症状的缓解常常与 miRNA29a 水平的变化趋势保持相对一致。随着 miRNA29a 上升，神经受压引起的麻木、牵拉痛或僵硬感通常有所减弱，提示黄韧带组织的硬化与增厚受到一定调控。由于 miRNA29a 的变化具有一定敏感性，其曲线在治疗过程中可作为观察纤维化阶段性变化的分子参考<sup>[10]</sup>。在补阳还五汤改善血流、调整组织应激环境的作用下，miRNA29a 的调节能力得以增强，使部分患者的组织代谢从病理性沉积状态向稳态修复状态转变，从而体现出 miRNA 改变与黄韧带骨化缓解之间的整体关联价值。

#### 五、结语

补阳还五汤干预胸椎黄韧带骨化可诱导患者血清 miRNA-29a 表达上调，这一分子变化呈现出明确的时序特征与个体差异，并与临床症状的缓解趋势相关联。该变化特征不仅反映了药物对纤维化及异位骨化关键信号通路的调控效应，也提示 miRNA-29a 可能作为连接中药整体疗效与细胞外基质重塑、细胞表型逆转等微观生物学过程的重要枢纽。这些发现为阐释补阳还五汤治疗黄韧带骨化的分子机制提供了初步依据。未来研究需进一步在组织层面验证 miRNA-29a 的直接靶点，并在更大样本及更严谨的设计中探索其作为疗效预测或动态监测标志物的潜在价值，以深化对中医药干预复杂退行性疾病机制的理解。

#### 参考文献

[1] 郑指挥, 王琳, 王付启. 补阳还五汤加减方对气虚血瘀型急性脑梗死血液流变学及脑微循环灌注的影响 [J/OL]. 中医药信息, 1-6[2025-12-01].  
 [2] 陆雅露. 补阳还五汤治疗帕金森病的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2025, 44(10): 38-40.  
 [3] 刘赛虎, 陈旺, 陈凡, 等. 补阳还五汤成分分子印迹聚合物的制备及其印迹性评价 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 7736-7748.  
 [4] 曾洪长. 脑梗死气虚血瘀证应用中药补阳还五汤治疗的效果 [J]. 内蒙古中医药, 2025, 44(09): 35-37.  
 [5] 邵伟华, 王素星, 李秀琴, 等. miRNA-29a 调节巨噬细胞极化抑制动脉粥样硬化进展 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(13): 3237-3240.  
 [6] 罗迪, 张潇, 顾文波, 等. 胸椎黄韧带骨化术后脑脊液漏危险因素分析及列线图风险预测模型构建 [J]. 宁夏医学杂志, 2024, 46(10): 874-878+921.  
 [7] 黄保华, 胡江, 钟远鸣, 等. 胸椎黄韧带骨化内镜下保留关节突减压 [J]. 中国矫形外科杂志, 2024, 32(09): 851-854.  
 [8] 郑科, 倪志豪, 董洲, 等. 全可视下脊柱内镜技术治疗重度胸椎黄韧带骨化症 [J]. 颈腰痛杂志, 2024, 45(02): 268-270.  
 [9] 翁亦齐. miRNA29a 参与儿童肝移植心肌损伤机制研究. 天津市, 天津市第一中心医院, 2023-11-10.  
 [10] 杨帆, 宋扬, 钱澍, 等. 胸椎黄韧带骨化术后脑脊液漏的相关因素 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(09): 781-786.