

• 综述 •

中药方剂干预糖尿病并发症研究进展与思考

陈冲^{1,2,3}, 邓思敏^{1,2,3}, 古文婷^{1,2,3}, 王淑美^{1,2,3}, 汤丹^{1,2,3}(¹广东药科大学中药学院, 广州 510006; ²国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点研究室, 广州 510006; ³广东省中药质量工程技术研究中心, 广州 510006)

摘要: 糖尿病会引发包括脑、肾、心、周围神经等多器官损伤, 严重者有致残致死的风险。目前西医临床实践中专科药物缺乏, 对症治疗存在诸多问题。文章首先对中药方剂治疗糖尿病代表性并发症及其机制进行综述, 发现中药方剂可通过调节糖脂代谢紊乱、缓解氧化应激、抑制炎症反应等途径发挥作用。同时, 本团队针对目前本领域药理研究中存在的与中医理论脱节的问题, 以糖尿病并发症“毒邪损络”病机为例, 提出了“内生毒邪”生物学基础的假说, 并以“从毒论治”为指导, 开展解毒类经典名方的相关基础研究, 以期为糖尿病并发症的治疗提供理论基础及科学依据。

关键词: 中药方剂; 糖尿病并发症; 毒邪损络; 内生毒邪; 从毒论治

Research progress and thinking on the intervention of diabetic complications with traditional Chinese medicine prescriptions

CHEN Chong^{1,2,3}, DENG Simin^{1,2,3}, GU Wenting^{1,2,3}, WANG Shumei^{1,2,3}, TANG Dan^{1,2,3}(¹School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; ²Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; ³Engineering Technology Research Center for Chinese Materia Medica Quality of Guangdong Province, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Diabetes mellitus can cause multiple organ damage including brain, kidney, heart and peripheral nerve, and even have the risk of disability and death. At present, there is a lack of safe and effective chemical drugs for the treatment of diabetic complications in clinical practices, and there are many problems in symptomatic treatment. This review firstly summarized the representative studies of traditional Chinese medicine prescriptions for the treatment of diabetic complications, and it is found that traditional Chinese medicine can exhibit beneficial effects by regulating glucose and lipid metabolism disorders, alleviating oxidative stress, and inhibiting the inflammatory response. Meanwhile, considering most pharmacological researches in this field were not according to the theory of traditional Chinese medicine, taking the pathogenesis of diabetic complications ‘the injury of collaterals by toxins’ as an example, this paper put forward the hypothesis of the biological basis of ‘endogenous toxin’, and carried out various researches on classical traditional Chinese medicine prescriptions with detoxification effects, in order to provide theoretical basis and scientific data for the treatment of diabetic complications.

Keywords: Traditional Chinese medicine prescriptions; Diabetic complications; Injury of collaterals by toxins; Endogenous toxin; Detoxification

糖尿病是一种以血糖升高为主要特征的糖脂代谢紊乱综合征。2021年全球成年糖尿病患者已达5.37亿。2011—2021年, 我国糖尿病患者人数由9 000万增加至1.41亿。另外, 我国还约

有1.7亿成人伴有糖耐量受损, 约2 700万成人伴有空腹血糖受损, 处于糖尿病前期。长期高血糖会导致血管受损并危及脑、肾、心、周围神经等多组织器官, 其并发症多达100多种, 是糖

基金资助: 国家自然科学基金项目(No.82074137), 广东省普通高校重点领域专项(No.2022ZDZX2032), 广东省基础与应用基础研究基金(No.2022A1515220068)

通信作者: 汤丹, 广东省广州市大学城外环东路280号广东药科大学中药学院, 邮编: 510006, 电话: 020-39352177

E-mail: tdpharm@126.com

王淑美, 广东省广州市大学城外环东路280号广东药科大学中药学院, 邮编: 510006, 电话: 020-39352177, E-mail: gdpuwsm@126.com

尿病患者致残、致死的主要原因。我国糖尿病及其并发症治疗总支出高居全球第2位,约80%用于并发症治疗^[1-2]。

血糖控制虽然是治疗糖尿病的金标准,但却并不能很好地干预糖尿病的各类并发症,临床也缺乏安全有效的专科特效药物。尽管高血压药物如血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)和血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)等(针对糖尿病肾病)和神经精神类镇痛药物如加巴喷丁(gabapentin, GBP)和普瑞巴林(pregabalin, PGB)(针对糖尿病神经病变)等被指南^[3]推荐,在一定程度上有效缓解了蛋白尿、神经疼痛等症状,但现有药物并未针对糖尿病并发症的发病机制,治标不治本,长期疗效并不令人满意,且不良反应较多。例如ACEI、ARB的升高血钾、肌酐等风险,钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂的泌尿感染、酮症酸中毒等诸不良反应一直困扰着临床应用^[4]。中医药对糖尿病(消渴)及其并发症的防治历史悠久,有完整的理论体系和丰富的临床实践经验,加上我国得天独厚的中药资源,发掘糖尿病并发症新药前景广阔。

理论研究

1. 中医药对2型糖尿病的认知 传统中医药认为,2型糖尿病属于“消渴”范畴,“消渴”一词最早出现在《素问·奇病论》,其言:“此肥美之所发也……转为消渴”。《灵枢·五变》曰:“五脏皆柔弱者,善病消瘵”,揭示了该病与五脏虚弱有关。中医认为人是一个有机整体,糖尿病日久之后引发机体其他器官的损伤。2型糖尿病并发症见于人体多个部位,涉及范围广,会导致多脏腑如脑、肾、心、周围神经等多器官损伤,出现多种临床相关疾病。鉴于中医药成分复杂,可同时作用于多个脏腑,通过多靶点、多途径发挥药效,因此在治疗胰岛素抵抗的同时对脏腑功能紊乱具有调节作用。综上,中医治疗2型糖尿病及其并发症具有可行性,并且基于辨证论治理论的中药方剂在2型糖尿病的防治中疗效显著,具有一定优势。

2. 现代理论对2型糖尿病及并发症的认知 糖尿病可引起慢性并发症,复杂的病理生理过程,涉及遗传、高血压、脂质代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激、炎症反应等多种因素^[5],最终导致多器官损伤。

目前,2型糖尿病并发症主要包括糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病脑病即糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive impairment, DCI)、糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)及糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)。2型糖尿病并发症发病机制多集中于非酶糖基化学说、炎症学说、脂质代谢紊乱学说等。非酶糖基化学说涉及的活性羰基化合物(reactive carbonyl species,

RCS)和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是机体内糖/脂代谢过程中产生的一类生化副反应毒性产物(糖/脂毒产物)^[6]。糖基化反应在糖尿病持续高血糖状态下的速度显著加快,AGEs也会明显增多。晚期糖基化终产物(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)在多个细胞表面都有表达,属于多配体受体,被认为是介导AGEs转导的关键受体。RAGE在血管损伤时表达量明显增加,在糖尿病血管病变如DCI、DN、DCM的发展过程中发挥重要作用^[7]。AGEs通过RAGE受体结合激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶氧化酶进而生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,促进炎症因子表达;ROS还可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,调控下游炎症通路;ROS还可诱导线粒体膜损伤,激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteine-specific proteinase, caspase)通路导致神经元凋亡。AGEs诱发氧化应激,而致血管内皮细胞损伤,是糖尿病并发症中关键的一步。氧化应激发生后ROS通过神经元、神经胶质和内皮细胞触发基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的释放,进而消化内皮基底层,损伤血脑屏障引发神经炎症^[8]。糖尿病并发症发病机制的非酶糖基化学说总结如图1。

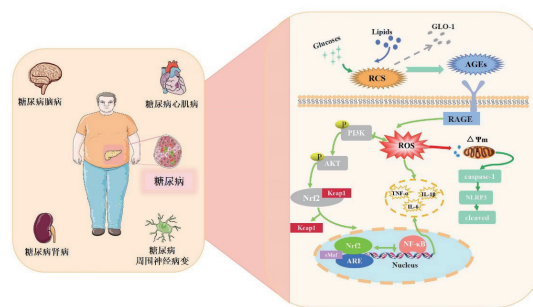


图1 糖尿病并发症发病机制的非酶糖基化学说示意图

注:葡萄糖(glucoses);血脂(lipids);乙二醛酶I(glyoxalase 1, GLO1);磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K);丝氨酸/苏氨酸激酶(protein kinase B, AKT);核因子红细胞来源2样2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2);KELCH样ECH关联蛋白1(kelch-like ech-associated protein 1, Keap1);抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE);肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α);白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β);炎症小体(cleaved/NLRP3/caspase1);线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)。

中药方剂治疗2型糖尿病并发症

1. DN DN在中医典籍的记载最早可追溯至《黄帝内经》,中医认为, DN病因多为消渴病未得到有效控制逐渐发展的恶性转归。南征根据《圣济总录》对“消肾”的记载,提出“消渴肾病”,并且提出“毒损肾络”理论,认为脂、痰、热、瘀诸毒是DN

的主要病理因素^[9-10]。吴以岭等^[11]提出“肾络瘀阻”是DN的主要发病机制“络脉瘀阻,津凝痰聚”是DN的主要病理环节。目前中医临床对糖尿病的论治多采用早中晚三期进行辨证论治,即早期的微量蛋白尿期、中期的持续蛋白尿期和晚期的尿毒症期^[12]。

现代理论认为, DN是糖尿病微血管病变的重要并发症之一,也是导致终末期肾病的重要原因。肾小球及其滤过屏障在DN的发展中也起着重要的作用。足细胞是维持肾小球滤过屏障的渗透选择性的主要决定因素^[13],足细胞功能障碍被认为是糖尿病肾小球疾病发展的主要因素^[14]。肾小球内皮在调节血浆蛋白和肾小球滤过方面扮演重要角色^[15]。肾小球内皮细胞与足细胞两者之间相互联系,肾小球内皮功能障碍可能导致邻近足细胞损伤,反之足细胞活化可能通过特定的旁分泌信号增加内皮细胞损伤的风险^[16]。高血糖过程中,被激活的途径包括AGEs的生成、多元醇途径、己糖胺途径和蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)的激活^[17],会加重肾脏和血管炎症,使其处于氧化应激状态,从而加重DN。研究发现,中药方剂可通过改善炎症反应、减少氧化应激、调节糖脂代谢紊乱等作用进行干预,目前干预治疗DN的中药方剂文献总结见表1。

2. DCI DCI中医称消渴脑病。李时珍提出:“脑为元神之府”;汪昂在《本草备要》中载:“人之记性,皆在脑中”,认为人的认知功能和脑有关。《圣济总录》载:“消渴病……健忘怔忡”。王旭提出“三热致消论”^[26],认为肝肾阴精、心脾气血亏虚为本虚之机,风、痰、瘀阻于脑络为标实之机。王永炎提出“毒损脑络”学说^[27],认为糖尿病气阴两虚日久致热毒肆生、血行不畅入络灼烧脑络而致DCI。

DCI以认知功能障碍为主要表现,严重者可发展成痴呆^[28]。糖尿病是痴呆的高危元素,有学者将阿尔兹海默病称为“3型糖尿病”。与糖尿病其他并发症不同的是,DCI在糖尿病

早期就会表现出认知功能下降,此时便有痴呆的风险^[29]。DCI的病理学特征与阿尔茨海默病相似,均存在大脑海马区内β淀粉样蛋白沉积和tau蛋白异常磷酸化,引起神经元和胶质细胞的异常,导致认知功能障碍甚至痴呆^[30]。DCI病因复杂,基于目前的研究,DCI的发病机制与炎症损伤、氧化应激、细胞凋亡、脑内代谢异常相关,其中氧化应激和炎症损伤在DCI的病理进程中起着不可忽视的作用,是现今基础和临床研究的热点。目前干预治疗DCI的中药方剂文献总结见表2。

3. DCM 中医典籍无明确记载DCM。《灵枢·邪气脏腑病形》言:“心脉微小为消瘠”。《诸病源候论》载:“消渴重,心中痛”。《灵枢·本藏》言:“心脆则善病消瘠热中”。郭淑贞提出从“瘀毒”入手通过“化瘀解毒”治疗DCM^[42]。孙光荣认为DCM主要由血瘀、郁热、痰毒导致,提出“瘀热毒结”理论^[43]。张军平提出“血脉心神”一体干预DCM的策略^[44]。

DCM主要表现为心肌肥大、纤维化重构,严重者会引起冠心病、心力衰竭^[45]。糖尿病的高糖会聚集于心肌组织,初始表现为炎症浸润、氧化应激、脂毒性、内质网应激、线粒体能量代谢障碍等。心肌细胞代偿性肥大以保障心脏功能,最终可引起心肌纤维化^[46]。其发病机制主要包括高血糖状态下AGEs积聚,促进炎症反应使心肌功能异常;胰岛素抵抗产生ROS激活AGEs通路;高血糖激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 系统,等一系列机制加重心脏损伤。所以减轻心肌纤维化、降低心脏脂毒性、抗炎抗氧化、调节线粒体代谢在DCM的治疗中至关重要^[47]。目前干预治疗DCM的中药方剂文献总结见表3。

4. DPN DPN在中医古籍中无记载,但是根据其线管症状有相关记载,如《秘传证治要诀及方·卷八·三消》曰:“三消日久……或手足偏废如风疾非风”^[57]。现代医家将其归于中医消渴日久继发“痹证”“血痹”“痿证”等疾病范畴,又称消渴痹

表1 中药方剂治疗DN的应用

中药方剂	模型/动物	剂量	作用特点	文献
补阳还五汤	STZ+高脂饲料/ICR小鼠	0.5、1、2 g/kg	抑制TGF-β1/Smad3和NF-κB通路激活,缓解炎症和纤维化	[18]
玉液汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	6.4、12.8、25.6 g/kg	抑制炎症反应,调节氧化应激	[19]
左归丸	db/db小鼠	1 g/kg	调节p38 MAPK通路,抑制氧化应激和足细胞凋亡	[20]
当归补血汤	STZ+高脂饲料/C57小鼠	4.7、9.4 g/kg	降低胰岛素抵抗,慢性炎症和脂质积累	[21]
真武汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	3 g/kg	调节NF-κB通路,缓解氧化应激,减少蛋白尿	[22]
六味地黄丸	db/db小鼠	6.75 g/kg	减轻氧化应激,抑制TGF-β/Smad2/3通路延缓纤维化	[23]
补肾活血汤	STZ+高脂饲料/C57小鼠	8.5、17、34 g/kg	抑制Rac1/PAK1/p38MAPK信号传导,改善足细胞上皮-间质转化	[24]
黄连解毒汤	db/db小鼠	2、8 g/kg	调节AGEs/RAGE/Akt/Nrf2通路和苯丙氨酸、色氨酸和鞘脂代谢	[25]

表2 中药方剂治疗DCI的应用

中药方剂	模型/动物	剂量	作用特点	文献
金匱肾气丸	STZ+高脂饲料/SD大鼠	1.25 g/kg	上调海马神经元Ng表达	[31]
六味地黄汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	2.33、9.32 g/kg	降血糖, 抗氧化, 增强神经营养因子表达, 改善大鼠海马组织病变	[32]
当归芍药散	db/db小鼠	1.6、6.4 g/kg	改善高脂血症、氧化应激、亚硝化应激、炎症反应, 改善ER α 的异常O-GlcNAc修饰	[33]
孔圣枕中丹	STZ+高脂饲料/SD大鼠	1.6、3.2、4.8 g/kg	降低A β 含量, 降低Tau蛋白的磷酸化, 改善海马神经元受损	[34]
七福饮	STZ+高脂饲料/SD大鼠	2.15、4.3 g/kg	降血糖, 改善胆碱能神经功能, 调节AGEs/RAGE/NF- κ B通路, 改善认知障碍	[35]
交泰丸	db/db小鼠	1.68、3.34、8.6 g/kg	改善胰岛素抵抗, 抑制tau蛋白过度磷酸化, 下调GSK-3 β 表达和上调p-Akt, p-GSK-3 β 表达, 改善认知功能障碍	[36]
葛根芩连汤	STZ/SD大鼠	0.435 g/kg	调节NF- κ B通路, 抑制海马炎症反应	[37]
黄连解毒汤	db/db小鼠	2、8 g/kg	调节甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、脂肪酸 β -氧化和谷胱甘肽代谢	[38]
黄连温胆汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	3、6 g/kg	抑制海马炎症, 修复胰岛素信号通路, 改善神经元损伤	[39]
柴胡疏肝汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	10 mL/kg	抑制海马神经元凋亡	[40]
益智解毒汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	0.9、1.8、3.6 g/kg	影响NLRP3炎症通路的激活、调控细胞凋亡	[41]

表3 中药方剂治疗DCM的应用

中药方剂	模型/动物	剂量	作用特点	文献
桂枝汤	STZ+高脂饲料/Wistar大鼠	4 g/kg	提高心肌胆碱乙酰转移酶, 降低心肌酪氨酸羟化酶, 改善迷走神经功能, 减轻自主神经损伤	[48]
补中益气汤加减	STZ+高脂饲料/SD大鼠	21 g/kg	降低心肌细胞FABP3蛋白表达, 增加PPAR γ 蛋白表达, 改善糖脂代谢紊乱	[49]
万金文武汤	STZ/SD大鼠	300、600 mg/kg	降低血糖, 调控HIF-1和下游的VEGF表达, 减少Bcl-2/Bax凋亡相关蛋白表达	[50]
生脉散	STZ+高脂饲料/SD大鼠	1.8 g/kg	激活AMPK α 通路, 抑制NOX通路	[51]
生脉饮	STZ/Wistar大鼠	3、6、12 mL/kg	降低心脏系数, 改善脂质代谢, 减少心肌胶原表达	[52]
抵挡汤	STZ+高脂饲料/C57小鼠	1.5、3、6 g/kg	抑制NLRP3炎症小体激活	[53]
四妙勇安汤	STZ/C57小鼠	12.29 g/kg	调节GLC/AMPK/NF- κ B和GLC/PPAR α /PGC-1 α 信号通路	[54]
加味桃核承气汤	STZ+高脂饲料/SD大鼠	11.7、23.4 g/kg	抑制NLRP3炎症小体激活	[55]
解毒通络方	STZ/Wistar大鼠	2.7、10.4 g/kg	上调心肌组织PPAR γ 抑制炎症, 调节糖脂代谢	[56]

表4 中药方剂治疗DPN的应用

中药方剂	模型/动物	剂量	作用特点	文献
当归四逆汤	STZ/Wistar大鼠	7.44 g/kg	增强GLO1活性, 提高坐骨神经神经传导速度	[64]
加味补肝汤	STZ/Wistar大鼠	28.6 g/kg	调节p38 MAPK/NF- κ B通路, 改善运动神经传导速度	[65]
筋脉通汤	STZ/SD大鼠	13.9、27.8 g/kg	改善机械痛阈值, 增加神经纤维密度, 修复坐骨神经脱髓鞘和轴突萎缩, 调节代谢紊乱	[66]

证, 认为DPN为消渴的变证, 主要由于素体阴虚, 日久失治, 外感六淫或饮食失宜等多种原因导致。本病以本虚标实为核心病机, 气阴两虚为本, 痰浊血瘀为标, 病位在脉络, 涉及五脏。张永文等^[58]认为DPN主要病机为阴虚血瘀, 虚和瘀为主。

DPN是最常见的糖尿病微血管并发症,表现为肢体感觉异常和神经性疼痛等,会增加患者下肢感染、截肢风险^[59-60]。DPN累及运动神经可出现肌无力、肌萎缩^[61-62]。持续高糖是DPN发病基础,可引发一系列代谢紊乱。多元醇通路、蛋白激酶C、多种代谢途径被激活,生成AGEs,在疾病状态下甲基乙二醛、AGEs在体内大量积累,激活下游相应基因和蛋白,使炎症因子水平升高,加重体内炎症反应。机体持续高血糖使非酶糖基化作用增强,产生的糖胺通过自身氧化,生成大量ROS,导致氧化应激^[63]。目前干预治疗DPN的中药方剂文献总结见表4。

小结

糖尿病并发症病因病机复杂、病程迁延难愈。鉴于目前西医临床实践中专科药物缺乏,对症治疗也存在诸多问题,因此,从中医理论中探索治疗方法是糖尿病并发症治疗的创新之路。综上所述,关于中药方剂在糖尿病并发症的机制研究虽已取得了一定的进展,但仍存在一些问题,如大部分药理研究仅关注了某一经典或热门的机制通路,而未能将中医理论有机结合。中医药关于糖尿病并发症的学说主要包括“气阴两虚”“三热致消论”“毒损脑络”“毒损肾络”“瘀热毒结”“肾络瘀阻”“痰浊血瘀”等诸家学说^[9-11,26-27,42-44,58]。由此可见,除“阴虚燥热”这一主流观点外,以“毒损脑络”和“毒损肾络”为代表的“毒邪损络”也是糖尿病并发症的中医病机。“毒邪”是糖尿病系列并发症病理发生发展的重要共同因素,贯穿于疾病的各个阶段,“病由毒生,变由毒起”。因此,以清除“内生毒邪”为指导的“从毒论治”理论是中医治疗糖尿病及其并发症的关键治则之一,是关于糖尿病并发症中医药“扶正”治疗思路的有益补充。本文总结的中药方剂治疗糖尿病并发症的思路主要以“扶正”为主,兼以“祛邪”,其中“解毒”类方剂也颇为常见,如黄连解毒汤、解毒通络方等。

《金匮要略心典》曰:“毒者,邪气蕴结不解之谓”,即邪气蕴结日久化为毒,其既可以是外感六淫侵袭机体后演化的病理产物日久化毒,也可以是内在饮食、七情内伤、脏腑功能失调等形成的内毒,可外感亦可内生,相兼共存。中医所说的“毒”有其生物学基础,“内生毒邪”从其物质属性来说,主要指机体代谢过程中产生的各种毒性代谢废物^[67-68]。本课题组采用中西医结合研究思路,将中医病因病机与西医病理机制相关联,独辟蹊径,创新提出以高血糖/高血脂在体循环内产生的RCS和AGEs等糖/脂毒产物(血中“内生毒邪”)以及肠道菌群在肠道内产生的内毒素和尿毒素等肠源性毒素(肠道“内生毒邪”)为始动因素^[25,38,69],以期阐释糖尿病并发症“毒邪损络”的科学内涵。并在此基础上,基于“从毒论治”思想,研究解毒系列代表经典名方如黄连解毒汤、四妙勇安汤等对糖尿病

并发症的作用效果及其解毒的作用机制,以方测证,力图阐释“毒邪损络”中医病机与“从毒论治”中医治则间的内在联系,为解毒法临床用于糖尿病并发症的治疗提供理论基础及科学依据。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119
- [2] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390
- [3] 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版). *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51
- [4] 郭立新. 2021年糖尿病领域年度重大进展回顾. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1): 1-8
- [5] 王晓磊, 田年秀, 全宇, 等. 通心络对自发性2型糖尿病KK-Ay小鼠肾小管重吸收功能的影响. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(7): 925-933
- [6] SCHALKWIJK C, STEHOUWER C D. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications and other age-related diseases. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 407-461
- [7] SCHALKWIJK C G, MIYATA T. Early- and advanced nonenzymatic glycation in diabetic vascular complications: The search for therapeutics. *Amino acids*, 2012, 42(4): 1193-1204
- [8] 张艾嘉, 王爽, 王萍, 等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 227-240
- [9] 刘世林, 李安冬, 姜斌, 等. 南征从“毒”论治消渴肾衰经验. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1438-1441
- [10] 于敏, 张波, 史耀勋, 等. 南征教授“毒损肾络”理论学说探析及临床运用. *中华中医药学刊*, 2010, 28(2): 243-246
- [11] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说探讨糖尿病肾病的病机. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(9): 659-660
- [12] 韩阳, 何学志, 生晓迪, 等. 糖尿病肾病中医辨证论治研究进展. *广西中医药*, 2018, 41(5): 77-80
- [13] NAGATA M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1221-1230
- [14] WOLF G, CHEN S, ZIYADEH F N. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1626-1634
- [15] SALMON A H, SATCHELL S C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: Albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathology*, 2012, 226(4): 562-574

- [16] ZOJA C,XINARIS C,MACCONI D.Diabetic nephropathy:Novel molecular mechanisms and therapeutic targets.Frontiers Pharmacol,2020,11:586892
- [17] WOODHANS L,SIM T F,CHALMERS L,et al.Diabetic kidney disease in type 2 diabetes:A review of pathogenic mechanisms,patient-related factors and therapeutic options.Peer J, 2021,9:e11070
- [18] WU W,WANG Y,LI H,et al.Buyang Huanwu Decoction protects against STZ-induced diabetic nephropathy by inhibiting TGF- β /Smad3 signaling-mediated renal fibrosis and inflammation.Chin Med,2021,16(1):118
- [19] 胡霞,唐宏图,戴红,等.玉液汤对2型糖尿病性肾病大鼠肾损害的保护作用研究.中药材,2020,43(2):464-468
- [20] ZHU B,FANG J,JU Z,et al.Zuogui Wan ameliorates high glucose-induced podocyte apoptosis and improves diabetic nephropathy in db/db mice.Front Pharmacol,2022,13:991-976
- [21] SUN L,YANG Z,ZHAO W,et al.Integrated lipidomics, transcriptomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of Danggui Buxue Decoction in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus.J Ethnopharmacol, 2022,283:114699
- [22] 徐中菊,张悦,舒适,等.真武汤对链脲佐菌素所致大鼠糖尿病肾病的保护作用.中国病理生理杂志,2014,30(9):1677-1681
- [23] SHU S,ZHANG Y,WANG Q,et al.Liuwei Dihuang Pill attenuates diabetic nephropathy by inhibiting renal fibrosis via TGF- β /Smad2/3 pathway.Comput Math Methods Med,2022,2022:5063636
- [24] WANG W,LONG H,HUANG W,et al.Bu-Shen-Huo-Xue Decoction ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting Rac1/PAK1/p38MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice.Front Pharmacol,2020,11:587663
- [25] TANG D,HE W J,ZHANG Z T,et al.Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on diabetic nephropathy through regulating AGEs/RAGE/Akt/Nrf2 pathway and metabolic profiling in db/db mice.Phytochemistry,2022,95:153777
- [26] 吕敏,王旭.消渴脑病的中医病机隐喻分析.中医学报,2021, 36(12):2487-2490
- [27] 宋福印,王永炎,黄启福.试论毒损脑络与糖尿病性脑病.北京中医药大学学报,2000,23(5):7-8
- [28] BIESSELS G J,DESPA F.Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus:Mechanisms and clinical implications.Nat Rev Endocrinol,2018,14(10):591-604
- [29] XUE M,XU W,OU Y N,et al.Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia:A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies.Ageing Research Reviews, 2019,55:100944
- [30] MCINTOSH E C,NATION D A.Importance of treatment status in links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease.Diabetes Care,2019,42(5):972-979
- [31] 陈伟燕,汪丽佩.金匱肾气丸增强2型糖尿病大鼠海马神经颗粒素表达的研究.中华中医药杂志,2015,30(1):252-254
- [32] 刘继平,马冬影,王书源,等.六味地黄汤有效部位对糖尿病脑病大鼠海马组织病理改变的影响.中药药理与临床,2012, 28(5):1-3
- [33] SHI J J,LIU H F,HU T,et al.Danggui-Shaoyao-San improves cognitive impairment through inhibiting O-GlcNAc-modification of estrogen α receptor in female db/db mice.J Ethnopharmacol, 2021,281:114562
- [34] 侯志涛,韩玉生,刘翼天,等.孔圣枕中丹对2型糖尿病大鼠认知功能的影响.中国中药杂志,2018,43(22):4506-4512
- [35] 刘继平,程玥,关建建,等.七福饮对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响.中药药理与临床,2015,31(5): 15-19
- [36] 李娟娥,姜小帆.交泰丸对糖尿病小鼠认知功能障碍的影响及机制.中国实验方剂学杂志,2019,25(17):23-27
- [37] 周莉萍,张效科,李桂梅,等.葛根芩连汤加减对糖尿病大鼠海马炎症因子的影响.中国实验方剂学杂志,2019,25(17):1-6
- [38] HE W J,CAO D M,CHEN Y B,et al.Explore of the beneficial effects of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on diabetic encephalopathy in db/db mice by UPLC-Q-Orbitrap HRMS/MS based untargeted metabolomics analysis.J Pharm Biomed Anal,2020,192:113652
- [39] LI Y B,ZHANG W H,LIU H D,et al.Protective effects of Huanglian Wendan Decoction against cognitive deficits and neuronal damages in rats with diabetic encephalopathy by inhibiting the release of inflammatory cytokines and repairing insulin signaling pathway in hippocampus.Chin J Nat Med,2016,14(11):813-822
- [40] 彭述珊,岳静.柴胡疏肝丸对糖尿病合并抑郁大鼠行为学表现及认知功能的影响.中国老年学杂志,2018,38(24): 6069-6071
- [41] 张健,谭丽,唐铭,等.益智解毒汤对糖尿病认知功能障碍大鼠NLRP3炎症途径及细胞凋亡的影响.中华中医药杂志, 2022,37(8):4423-4427
- [42] 杨德爽,黄力,姚睿祺,等.从瘀毒角度论述糖尿病心肌病的病因病机.北京中医药大学学报,2023,46(2):181-185
- [43] 曹柏龙,孙光荣.孙光荣辨证治疗糖尿病性心肌病的“瘀热毒结”理论.北京中医药,2014,33(2):106-108
- [44] 黄旭文,严志鹏,施琦,等.“血-脉-心-神”一体观辨治糖尿病心肌病思路探析.中华中医药杂志,2024,39(2):831-835
- [45] AVAGINMYAN A,POPOV S,SHALNOVA A.The pathophysiological basis of Diabetic Cardiomyopathy development.Curr Probl Cardiol,2022,47(9):101-156
- [46] 张艺馨,张效科.从“玄府-络脉”论治糖尿病周围神经病变.北京中医药大学学报,2021,44(11):1034-1038

- [47] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21–28
- [48] LI X, JIANG Y H, JIANG P, et al. Effect of Guizhi Decoction ([symbols; see text]) on heart rate variability and regulation of cardiac autonomic nervous imbalance in diabetes mellitus rats. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(7): 524–533
- [49] 刘军彤, 杨宇峰, 王仁和, 等. 补中益气汤加减对糖尿病心脏病大鼠心功能及心肌细胞FABP3, PPAR γ 蛋白表达的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12): 35–42
- [50] 宋宁, 崔荷英, 万金文武. 汤对大鼠糖尿病心脏病的保护作用机制. *时珍国医国药*, 2022, 33(2): 327–329
- [51] LU Y, ZHU S, WANG X, et al. ShengMai-San attenuates cardiac remodeling in diabetic rats by inhibiting NOX-mediated oxidative stress. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 647–657
- [52] 石佳娜, 叶佐武, 鲁春芳, 等. 生脉饮对糖尿病大鼠心肌病变及脂质代谢的作用研究. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(10): 878–881
- [53] 尚鑫, 任晓霞, 陈栋, 等. 抵挡汤对糖尿病心脏病小鼠NLRP3炎症小体的作用及机制. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(9): 19–25
- [54] LI L, CHEN X, SU C, et al. Si-Miao-Yong-An decoction preserves cardiac function and regulates GLC/AMPK/NF- κ B and GLC/PPAR α /PGC-1 α pathways in diabetic mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110817
- [55] 张亚楠, 丁英钧, 徐华洲, 等. 加味桃核承气汤对糖尿病心脏病大鼠NLRP3炎症小体的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 59–65
- [56] 王鑫焱, 常立萍, 邓悦. 解毒通络方对实验性糖尿病心脏病大鼠保护作用的初步研究. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(8): 669–676
- [57] 戴原礼. 秘传政治要诀及类方. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 120
- [58] 张永文, 韩康生, 程燕. 糖尿病周围神经病变的中医病因病机及证治. *吉林中医药*, 2014, 34(6): 561–564
- [59] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136–154
- [60] VAN BEEK M, GEURTS J W, SLANGEN R, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: Five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. *Diabetes Care*, 2018, 41(1): 32–38
- [61] BOULTON A J. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Medical Clinics of North America*, 2013, 97(5): 775–790
- [62] VAS P R J, EDMONDS M E. Early recognition of diabetic peripheral neuropathy and the need for one-stop microvascular assessment. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016, 4(9): 723–725
- [63] 程思宇. 基于NF- κ B信号通路探究当归四逆汤对糖尿病大鼠周围神经病变保护作用机制. 长春: 长春中医药大学, 2019
- [64] 周晓晶, 李晶, 于江波, 等. 当归四逆汤对大鼠糖尿病周围神经病变的防治作用及对乙二醛酶 I 的影响. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5302–5304
- [65] WANG Y, CHEN Z, YE R, et al. Protective effect of Jiawei bugan decoction against diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res*, 2013, 8(12): 1113–1121
- [66] ZHANG Q, SONG W, LIANG X, et al. A metabolic insight into the neuroprotective effect of Jin-Mai-Tong(JMT) Decoction on diabetic rats with peripheral neuropathy using untargeted metabolomics strategy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 221
- [67] 张翌蕾, 崔应麟. 毒邪学说研究进展. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 5074–5076
- [68] 赵昌林. 论毒邪病因学说. *中华中医药杂志*, 2010, 25(1): 80–83
- [69] ZHANG Z T, DENG S M, CHEN C, et al. Pterostilbene could alleviate diabetic cognitive impairment by suppressing TLR4/NF- κ B pathway through microbiota-gut-brain axis. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3522–3542

(收稿日期: 2023年5月22日)