

中药治疗糖尿病微血管病变的研究进展

丁浚峰¹, 涂珺^{1,2*}

(1. 江西中医药大学 中医基础理论分化发展研究中心, 江西省中医病因学重点实验室, 南昌 330004;
2. 江西省中药药理重点实验室, 南昌 330004)

【摘要】 糖尿病及其并发症病是全世界关注的重大公共卫生问题。糖尿病微血管病变是糖尿病虚损夹血瘀形成的血管并发症,以微循环障碍并伴有透明样物质沉积为基本病理改变特征,糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变最为常见。糖尿病微血管病变可追溯到糖尿病前期,随着糖尿病发生发展动态演进不断加重,需及早干预。临床在降糖、降脂、降压的基础治疗上,多选择抗氧化应激、抗炎、改善微循环和抗血管新生的药物治疗糖尿病微血管并发症。糖尿病微血管病变属于中医“络病”的概念,中药治疗糖尿病微血管病变的核心是在降糖的基础上保护“孙络-微血管”,组方多为补气滋阴、清热活血药味配伍而成。该文基于糖尿病微血管病变的中西医认识及治疗原则,简要概述针对不同证型治疗糖尿病微血管病变的常用方剂,如白虎加人参汤、玉液汤、四妙勇安汤、葛根芩连汤、六味地黄丸及一些现代制剂,同时概述方剂常用药味,如人参、黄芪、地黄、枸杞子、三七、丹参、金银花、葛根的研究进展,以期对中药治疗糖尿病微血管病变提供临床依据和理论指导。

【关键词】 中药; 糖尿病; 微血管病变; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病周围神经病变

【中图分类号】 R2-0;R33;G353.11;R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2023)06-0260-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20222441

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221202.1535.004.html>

【网络出版日期】 2022-12-02 18:10:42

Chinese Medicine Treats Diabetic Microangiopathy: A Review

DING Junfeng¹, TU Jun^{1,2*}

(1. *Research Center for Differentiation and Development of Traditional Chinese Medicine (TCM) Basic Theory, Jiangxi Province Key Laboratory of TCM Etiopathogenesis, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;*
2. *Key Laboratory of TCM Pharmacology of Jiangxi Province, Nanchang 330004, China*)

【Abstract】 Diabetes and its complications are major public health issues of worldwide concern. Diabetic microangiopathy is a vascular complication of diabetes caused by blood stasis and deficiency, characterized by impaired microcirculation with hyaline deposits. Diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic neuropathy are the most common types of diabetic microangiopathy, which can be traced back to the pre-diabetes period and is aggravated by the dynamic evolution of diabetes. Therefore, early intervention is required. Anti-oxidative, anti-inflammatory, and microcirculation-improving drugs should be chosen to treat diabetic microangiopathy based on hypoglycemic, lipid-lowering, and hypotensive treatment in clinical practice. Diabetic microangiopathy belongs to the theoretical concept of "collateral disease" in traditional Chinese medicine (TCM). The core of the treatment of diabetic microangiopathy with Chinese medicine is to protect "tertiary collateral vessels-microvascular", and Chinese medicines with Qi-replenishing, Yin-nourishing, heat-

【收稿日期】 2022-07-18

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81960809,82160838);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划项目(CXTD22007);江西中医药大学中西医结合一级学科(江西省双一流学科)项目

【第一作者】 丁浚峰,在读硕士,从事中西医结合基础研究,E-mail:903664157@qq.com

【通信作者】 *涂珺,教授,从事中西医结合基础及药理研究,E-mail:jtu2012@163.com

clearing, and blood-activating effect are used for compatibility in Chinese medicine prescriptions. Based on the understanding and treatment principles of TCM and western medicine for diabetic microangiopathy, this review briefly summarized the research progress of commonly used prescriptions such as Renshen Baihutang, Yuye Tang, Simiao Yongantang, Gegen Qilientang, Liuwei Dihuangwan, and modern Chinese medicine preparations for the treatment of diabetic microangiopathy. Moreover, the research progress of Chinese medicines including Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix, Rehmannia Radix, Lycii Fructus, Notoginseng Radix et Rhizoma, Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Lonicera Japonica Flos, and Puerariae Lobatae Radix were outlined. This review is expected to provide the clinical basis and theoretical guidance for the treatment of diabetic microangiopathy with Chinese medicine.

[Keywords] Chinese medicine; diabetes microangiopathy; diabetic kidney disease; diabetic retinopathy; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病及其并发症病是全世界重大公共卫生健康问题之一,越来越受到重视。糖尿病微血管并发症是糖尿病引起的血管病变,由于人体内肾脏和眼睛微小血管分布最为丰富,神经滋养也主要靠毛细血管,所以糖尿病肾病(DKD)、糖尿病视网膜病变(DR)和糖尿病周围神经病变(DPN)最为常见。糖尿病微血管病变可追溯到糖尿病前期,随着糖尿病发生发展动态演进过程不断加重,如果不能及早干预,DKD易导致慢性肾衰,DR易导致失明。中国糖尿病患者中20%~40%合并DKD,24.7%~36.5%合并DR^[1],由于肾小球和视网膜在遗传背景、发育途径及生理功能等方面相近,约26.7%糖尿病患者同时存在DKD和DR^[2]。DPN在微血管并发症中发病比例高,包括初期的糖尿病性大疱病(BD)及更严重的糖尿病足(DF),其中BD发病率0.5%~1%,但长期不能有效干预,也可转变为DF,而DF的截肢率和死亡率都很高,给患者带来了沉重的健康和经济负担^[3]。糖尿病微血管并发症病因病机非常复杂,且治疗手段有限,值得深入研究。本文简要概述中西医对糖尿病微血管病变的认识和治疗原则,重点介绍临床常用中药复方及单味药的适用范围和作用机制。

1 糖尿病微血管病变的中西医认识

机体持续高血糖激活多种信号途径,诱导氧化应激和炎症反应。短期内即可导致血管内皮细胞生长因子(VEGF)激活,破坏血管通透性,造成内皮细胞损伤,长期可导致晚期糖基化终末产物(AGEs)、多元醇旁路、蛋白激酶C/A(PKC/PKA)、己糖胺途径(HBP)、肾素-血管紧张素系统(Ang II)等激活,促进微血管病变的发生发展^[4]。视网膜、肾脏和外周神经系统的微血管病变是糖尿病微血管特异性表现,以微循环障碍、微血管瘤生成和微血

管基底膜增厚并伴透明样物质沉积为基本病理改变特征^[5]。因此在降糖、降脂、降压的糖尿病基础治疗上,应选择具有抗氧化应激、抗炎且改善微循环的药物来治疗糖尿病微血管并发症。

微血管即中医之“孙络”,《黄帝内经·灵枢·脉度》云:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”。糖尿病微血管病变在中医消渴的理论基础上亦属于中医“络病”的概念,吴以岭院士认为使用通络药物保护“孙络-微血管”是治疗脉络病变的关键共性机制^[6]。中医专家共识认为糖尿病病程可分为郁热虚损4个演变阶段,糖尿病微血管病变在糖尿病郁、热阶段难以主观察觉,如若不重视并及早防治,将发展成为大血管并发症^[7]。糖尿病微血管病变均存在血液不同程度的黏稠度、凝集性改变、微血管壁通透性增高、渗出、水肿乃至出血,属中医理论的离经之血,即“阴虚瘀血”的辨证范畴^[8]。中医文献分析气阴两虚、瘀血内阻及肝肾阴虚是DR发病频率前3位^[9],结合DKD与DR的高度相关性,印证以补气滋阴、清热活血为主的治法正是治疗糖尿病微血管病变的重要中医组方原则。除DKD、DR外,BD分为脾虚湿盛型(自发无痛紧张性,疱液清晰)、湿热雍滞型(疱液浑浊)及血热湿阻型(血疱)。DF即中医之“脱疽”,脱疽形成过程中,血瘀是关键因素,瘀则脉络不通,久生郁毒,导致重要脏腑和下肢末端失养,发为坏疽^[10]。

2 治疗糖尿病微血管病变的中医理论基础

在糖尿病微血管病变中医临床中,把握疾病变化中的关键病因病机,在不同进程中形成清泻和补养相结合的治疗方法,把握好攻伐和补益的比例,达到“扶正祛邪”目的。“补法”补益人体气血阴阳不足,以达到恢复人体阴阳平衡,但过度补益同样会产生多种不良反应。“清法”根据糖尿病微血管病变临床

症型灵活运用,可分为清实热或虚热、清营凉血、清热解毒等,而“补法”多为滋阴为主,针对消渴阴虚的本病病机。

针对遗传与环境等多因素复合病因的糖尿病治疗中,单靶点西药长期服用易诱发不良反应,因而成分配伍频见于降糖西药研发中,药味配伍常应用于降糖中药^[11]。中医临床防治糖尿病及其血管并发症,清补结合加活血通络治则贯穿其中,在郁热为主的早前期,主要为气、血、痰、瘀导致的郁热,以清热燥湿(黄连、黄芩等)、补脾益气(白术、人参等)为主;病程发展到虚阶段,全身阴阳气血亏损,更注重补肾阴(山药、枸杞子、熟地黄、山茱萸等),辅以清脏腑虚热(知母、黄柏、地骨皮)等;发展为“损”的阶段,脉络损伤而脏腑虚衰,加之病理产物堆积,状态更为复杂,是糖尿病并发症发展严重期,配伍需要添加针对并发症的药味。糖尿病微血管病变多为脉络疾病,血瘀既是病因也是病理状态,故更注重活血通经中药的使用(三七、丹参、水蛭、蒲黄等),在兼具溃疡时,多用清热解毒药物抗感染(金银花、连翘、蒲公英等)、排脓生肌敛疮药物以恢复溃面(黄芪、天花粉等)。

3 糖尿病微血管病变临床常用中药复方

依据糖尿病微血管病变机制及临床病变证型,结合2020年版的中国2型糖尿病防治指南收录的中医名方或中药制剂,以下对遴选清泻补益相结合的临床常用复方简要概述。

3.1 白虎加人参汤—清实热,补气阴 白虎加人参汤出自《伤寒论》,由粳米、甘草、石膏、知母、人参五味药组成汤剂,原治伤寒吐下后表证初解,里热伤津。白虎加人参汤抑制血管内皮细胞损伤,调节血管收缩与舒张,调节一氧化氮(NO)、乙酰胆碱(ACh)、苯肾上腺素(Phe)、前列环素(PGI₂)及内皮超极化因子,改善血管内皮细胞功能^[12]。此外,白虎加人参汤激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)通路,治疗糖尿病转基因小鼠创面感染,抗氧化并保护 β 细胞^[13]。

3.2 玉液汤—清营凉血,补阴润燥 玉液汤出自近代中西汇通派医家张锡纯《医学衷中参西录》,由生山药、生黄芪、生鸡内金、知母、葛根、五味子、天花粉7味药组成。临床实验显示玉液汤治疗早期DKD及DR疗效显著^[14-15]。玉液汤降低糖尿病大鼠视网膜葡萄糖调节蛋白78(GPR78)缓解可缓解内质网过度应激,延缓DR发生发展^[16];上调足细胞蛋白Nephrin和Podocin蛋白保护肾脏^[17]。玉液汤加

减方改善糖尿病足部血液循环,降低血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、VEGF等,改善中医证候^[18]。

3.3 四妙勇安汤—清热解毒,补血消肿 四妙勇安汤首载于《华佗神医秘传》,后由清代鲍相璈整理收录于《验方新编》,由金银花、玄参、当归、甘草4味药组成,可治疗DR、BD(血疱型)和DF。四妙勇安汤可改善糖尿病足血液循环和溃疡,促进创面愈合与血管新生^[19]。四妙勇安汤激活外因子(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,促进糖尿病溃疡愈合^[20];加速人脐静脉内皮细胞的生长周期,并减少血管内皮素-1(ET-1)与血管紧张素转换酶含量,修复血管内皮细胞^[21]。

3.4 葛根芩连汤—清热燥湿,养阴通络 葛根芩连汤是张仲景《伤寒论》中的经典名方,针对湿热蕴脾及阴虚病机,新用于临床治疗糖尿病及其并发症^[22]。DKD患者口服葛根芩连汤后,蛋白尿排泄缓解,外周VEGF下降^[23]。葛根芩连汤对糖尿病早期视网膜病变效果显著,对2型糖尿病患者合并下肢血管病变,改善脂类代谢和炎症反应,减少血管内皮细胞损伤^[24-25]。动物研究显示葛根芩连汤保护DKD大鼠肾功能,抑制血清炎症因子释放^[26],加味葛根芩连汤改善肾小球足细胞焦亡,并上调胰岛素受体底物1(IRS1)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB/Akt)信号通路^[27]。

3.5 六味地黄丸—滋肾阴,清虚热 六味地黄丸出自宋代钱乙《小儿药证直诀》,由熟地黄、酒萸肉、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻组成,三补三泻共奏大补肾阴、益精填髓、清泻相火之功。随机双盲对照循证研究显示六味地黄丸改善DKD症状及尿蛋白^[28]。六味地黄丸可保护DKD大鼠足细胞、减少尿蛋白,升高血浆白蛋白,抑制肾脏肥大^[29]。六味地黄丸加银杏叶防治早期DR和DKD,降低尿肌酐比、颈动脉内膜中层厚度、微量尿蛋白等指标^[30]。六味地黄丸改善机体能量代谢,抑制PI3K/Akt/雷帕霉素受体靶蛋白(mTOR)通路,并激活沉默调节蛋白1(SIRT1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),改善糖尿病大鼠DKD症状^[31]。

3.6 其他 不少现代复方制剂运用在糖尿病微血管并发症的临床治疗上,如复方血栓通胶囊改善DR和早期DKD^[32-33]、芪明颗粒主治DR也辅助改善DKD^[34-36]等。此外,滋脾饮、内托生肌散、当归补血汤、糖宁通络、渴络欣、黄葵胶囊、芪蛭降糖胶囊等也常运用于糖尿病微血管病变的临床治疗。以上

概述的经典复方及现代制剂的干预指标及相关药理机制详见于表1。

表1 中药复方治疗糖尿病微血管病变的临床作用及药理机制
Table 1 Clinical effects and pharmacological mechanisms of Chinese herbal formula for treatment of diabetic microangiopathy

复方(药味)	用法用量	临床治疗	药理机制	文献
白虎加人参汤 ¹⁾ (石膏、知母、炙甘草、粳米、人参)	10:3:1:5:3	DR、DKD	Phe ↓、PGI ₂ ↓、肿瘤坏死因子-α(TNF-α) ↓、白细胞介素(IL)-1β ↓、Nrf2/HO-1 ↑、IL-6 ↓、SOD ↑、NO ↓	[12-13]
玉液汤(山药、黄芪、天花粉、鸡内金、知母、葛根、五味子)	10:5:3:2:6:1.5:3	DKD、DR	GPR78 ↓、Nephrin 和 Podocin ↓、IL-12 ↓、VCAM-1 ↓、TGF-β ₁ ↓、VEGF ↓	[14-18]
四妙勇安汤(金银花、玄参、当归、甘草)	3:3:2:1	DR、BD、DF	碱性成纤维细胞生长因子(bFGF) ↑、表皮细胞生长因子(EGF) ↑、VEGF ↑、ET-1 ↓、C反应蛋白(CRP) ↓、TNF-α ↓、β-catenin ↑、GSK-3β ↓、ACE ↓、内皮型一氧化氮合酶(eNOS) ↑	[19-21]
葛根芩连汤 ¹⁾ (葛根、黄连、黄芩、炙甘草)	8:3:3:3:2	DKD、DR、DF	VEGF ↓、胱天蛋白酶(Caspase)-1 ↓、NOD样受体蛋白3(NLRP3) ↓、IRS1/PI3K/Akt ↑、甘油三酯(TG) ↓、IL-1β ↓、消皮素D(GSDMD)-N ↓	[23-27]
六味地黄丸 ¹⁾ (熟地黄、酒萸肉、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻)	8:4:4:3:3:3	DKD、DR	Rho GTP 酶A(RhoA) ↓、PI3K/Akt/mTOR ↓、Rho激酶1(ROCK1) ↓、SIRT1 ↑、AMPK ↑	[29-31]
复方血栓通(三七、黄芪、玄参、丹参)	3粒/次,3次/d	DKD、DR	IL-6 ↓、IL-8 ↓、CRP ↓、空腹血糖(FBG) ↓、餐后2 h 血糖(P2 hBG) ↓、Nephrin ↓、糖化血红蛋白(HbA1c) ↓、尿白蛋白肌酐比值(UACR) ↓	[32-33]
芪明颗粒 ¹⁾ (黄芪、葛根、地黄、枸杞子、决明子、茺蔚子、水蛭、蒲黄)	1袋/次,3次/d	DR、DKD	细胞间黏附分子(ICAM) ↓、TNF-α ↓、hs-CRP ↓、胱抑素C(Cys C) ↓、同型半胱氨酸(HCY) ↓、β ₂ -微球蛋白(β ₂ -MG) ↓、24 h 尿蛋白(24 hUTP) ↓	[34-36]

注:¹⁾为中国2型糖尿病防治指南(2020年版)收录中医名方或中药制剂;↓下降;↑升高

4 治疗糖尿病微血管病变的常用药味

除常见的配伍用药外,单味中药如人参、黄芪、丹参、红花、葛根、银杏叶、灯盏花等注射剂,可用于临床辅助治疗。以下依据补气、滋阴、活血、清热的药味类别分别简要概述。

4.1 补气类中药

4.1.1 人参一大补元气、生津止渴 人参为补气要药,可多方面改善糖尿病及其并发症。人参皂苷Rg₁改善足细胞自噬减轻损伤^[37];上调miR-26a、下调细胞外调节蛋白激酶(ERK)和Wnt/β-catenin通路,缓解DR炎症损伤^[38]。人参皂苷Rh₂下调盘状蛋白结构域受体1,抑制糖DKD肾纤维化和细胞凋亡^[39]。人参皂苷Rg₃减轻DR大鼠视网膜的氧化应激,激活PI3K/Akt通路,下调VEGF与ICAM,抑制视网膜细胞凋亡^[40]。

4.1.2 黄芪—补气升阳、敛疮生肌 黄芪改善DKD大鼠肾氧化应激,减少蛋白尿,减轻肾损伤,还有抗炎、抗上皮间质转化(EMT)作用,并抑制Wnt/β-catenin信号通路,改善高糖所致的肾损伤^[41-42]。黄芪甲苷抑制PI3K/Akt/叉头转录因子1(FoxO1)信号通路,增加肾细胞自噬活性,延缓DKD进程^[43]。黄芪多糖改善高糖诱导的代谢记忆,并调节

miR-204/SIRT1轴,减轻视网膜色素细胞内质网应激^[44]。黄芪多糖结合组织工程化皮肤,模拟细胞外基质的超微结构,可改善皮肤微循环,进而促进创伤面愈合^[45]。

4.2 滋阴类中药

4.2.1 地黄—滋阴补肾、益精填髓 生地黄、熟地黄在降糖方剂中应用广泛,其中梓醇是主要降糖活性成分,梓醇上调磷酸化AMPKα,调节脂质及糖代谢紊乱,缓解胰岛素抵抗,降低血糖^[46]。梓醇抑制TLR4/NF-κB炎症通路,减轻肾小球内皮损伤^[47]。梓醇改善AGEs导致的肾小球系膜细胞内质网应激,从而减轻炎症和细胞损伤^[48]。地黄多成分抑制AGEs诱导视网膜细胞缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)表达,保护视网膜^[49]。

4.2.2 枸杞子—平补阴阳、益精明目 枸杞多糖保护胰岛β细胞,抑制α-葡萄糖苷酶,抑制肝糖异生及增强脂肪细胞葡萄糖消耗^[50]。枸杞子上调SOD,降低丙二醛(MDA),升高NO保护血管内皮细胞^[51]。枸杞多糖降低高糖诱导的猴视网膜内皮细胞VEGF表达,抑制血管新生;改善DKD足细胞凋亡,减少足突的融合与基底膜的增厚,并拮抗足蛋白Nephrin下调保护肾脏^[52-53]。

4.3 活血类中药

4.3.1 三七—活血化瘀,消肿定痛 三七缓解肾小管损伤及肾微血管减少,防治肾纤维化^[54]。三七总皂苷抑制NF- κ B p65的活性,降低肾脏炎症因子^[55]。三七总皂苷调节环氧酶和花生四烯酸代谢、改善胃黏膜前列腺素E₂(PGE₂)代谢,调节VEGF-A、bFGF、PI3K和Akt表达,抗血小板凝集,抑制氧诱导的DR小鼠视网膜血管新生^[56-57]。

4.3.2 丹参—活血祛瘀,凉血通经 丹参口服液能够有效改善视网膜微循环,多环节延缓糖尿病肾病,改善糖尿病周围神经病变症状^[58]。丹参可明显抑制DKD大鼠肾脏TGF- β ₁通路,延缓肾损伤^[59]。丹参酮II_A能够调控PI3K/Akt/mTOR通路,诱导自噬,抗氧化应激,保护血管内皮,促进AMPK活化,降低高糖下细胞的渗透性,从而减轻人视网膜色素上皮屏障损伤^[60-61]。丹酚酸B抑制单核细胞附着于血管损伤部位,减缓其分化成巨噬细胞保护血管^[62]。

4.4 清热类中药

4.4.1 金银花—清热解毒,凉血消痈 金银花醇提取物可以降低炎症因子表达及活性氧簇(ROS)生成,抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2),下调NO和PGE₂,发挥抗炎保护神经及血管作用^[63]。金银花水提取物通过抑制糖尿病小鼠视网膜NF- κ B p65的核转位调控炎症通路,也抑制早期生长反应因子-1(Egr-1)通路,抑制神经小胶质细胞活化,减缓视网膜炎症损伤^[64]。

4.4.2 葛根—清热生津,升阳通络 葛根素注射液临床常用于治疗单纯性DR与DKD。葛根素抑制AGEs淤积在视网膜组织中,缓解DR大鼠病理损害^[65];上调SOD,抑制晚期糖基化终末产物受体(RAGE)与VEGF,减缓DR病情进展^[66]。葛根素上调HO-1和SIRT1介导的自噬,保护肾小球足细胞;下调TLR4/NF- κ B p65通路表达,减少炎症因子,缓解DKD肾损伤^[67-68]。治疗糖尿病微血管病变的常见配伍药味及机制见表2。

表2 治疗糖尿病微血管病变的配伍药味及其作用机制

Table 2 Mechanism of Chinese medicine for diabetic microangiopathy

药味	功效	作用机制	参考文献
人参	大补元气,生津止渴	AMPK/mTOR/PI3K $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、miR-26a $\uparrow$ 、盘状蛋白结构域受体1(DDR1) $\uparrow$ 、ERK和Wnt/ β -catenin $\downarrow$ 、VEGF与ICAM-1 $\downarrow$	[37-40]
黄芪	补气升阳,敛疮生肌	抗氧化应激、Wnt/ β -catenin $\downarrow$ 、PI3K/Akt/FoxO1 $\downarrow$ 、miR-204 $\downarrow$ 、SIRT1 $\uparrow$ 、促进创面愈合	[41-46]
地黄	滋阴补肾,益精填髓	p-AMPK α 1/2 $\uparrow$ 、TLR4/NF- κ B $\downarrow$ 、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶/内切核糖核酸酶肌醇需要酶1(IRE1) $\downarrow$ 、HIF-1 α $\downarrow$	[47-49]
枸杞子	平补阴阳,益精明目	保护胰岛 β 细胞、SOD $\uparrow$ 、MDA $\downarrow$ 、NO $\uparrow$ 、保护视网膜、Nephrin $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$	[50-53]
三七	活血化瘀,消肿定痛	NF- κ B p65 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、EGF2 $\downarrow$ 、抑制视网膜血管新生	[54-57]
丹参	活血祛瘀,凉血通经	TGF- β ₁ $\downarrow$ 、PI3K/Akt/mTOR $\uparrow$ 、减轻视网膜屏障损伤、p-AMPK(Thr172) $\uparrow$	[58-62]
金银花	清热解毒,凉血消痈	应激活化蛋白激酶(JNK)、ERK 1/2、p38 MAPKs、PI3K/Akt、酪氨酸激酶蛋白(JAK)、IL- β 、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及ROS $\downarrow$ 、iNOS、COX-2、NO及前列腺素E ₂ (PEG ₂) $\downarrow$ 、NF- κ B和Egr-1 $\downarrow$	[63-64]
葛根	清热生津,升阳通络	AGEs $\downarrow$ 、SOD $\uparrow$ 、RAGE和VEGF $\downarrow$ 、HO-1和SIRT1 $\uparrow$ 、TLR4/NF- κ B $\downarrow$ 、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6 $\downarrow$	[65-68]

5 小结与展望

糖尿病是病因病机复杂的慢性代谢性疾病,早在糖尿病前期,微血管疾病风险就开始显现,并随糖尿病发生发展演进。根据糖尿病临床分型的新进展,严重胰岛素缺乏型糖尿病患者易早发DR,而严重胰岛素抵抗型糖尿病患者易早发DKD^[69],若不及早防治,即使临床降糖达标,也难以逆转前期微血管病变带来的损害。目前糖尿病微血管病变的

确切发病机制尚未完全阐明,但已有的广泛科学共识是血管内皮受损、氧化应激、AGEs、PKC激活和多元醇代谢异常等多因素相互协作形成,共同的风险因素是糖尿病病程、血糖控制不良(包含血糖波动)、高血脂、高血压,而在降糖降脂降压的基础治疗外,防治糖尿病微血管病变的核心是保护血管内皮细胞。微血管保护剂羟基苯磺酸钙药物在临床上可有效治疗DKD和DR,其共性机制是抗炎抗氧

化,保护血管内皮细胞,改善血管通透性,同时抑制 VEGF 过表达,维持血管内皮细胞生理作用,抗新生血管生成,因而在 DKD 和 DR 中均发挥较好的微血管保护功能。羟基苯磺酸钙在多种微血管病变的广泛临床应用提示基于共性机制的药物重定位(即异病同治)。

清代名医叶天士认为初病在经,久痛入络,以经主气,络主血。糖尿病早期及糖尿病期患者中医辨证多为脾虚、阴虚相交杂,可从脾论治,多用入气分药味,微血管病变的风险随病程持续增高,到后期“络病”阶段则更要配伍入血分药味。中医“络病”理论同现代医学治疗策略均是保护微血管,两者基于营气与血管内皮细胞、卫气与血管外膜及神经体液调节功能的多维时空动态演变复杂网络,从“孙络-微血管”角度辨证施治,补虚通络,选用益气养阴、活血清热的药味配伍为清泻补益方剂,有效运用于 DR、DKD 和 DPN 的临床治疗^[70]。针对复杂病因的糖尿病并发症治疗,单一成分西药不良反应大,难以长期持续用药,中药及复方具有多成分多靶点多通路的优势,长期用药较为安全有效,也符合 DEFRONZO 等^[71]提出基于病理生理的糖尿病机制治疗策略。基于清泻补益研发的津力达颗粒由人参、葛根、黄连、丹参、葛根和地骨皮等共 17 味中药配伍而成,临床研究显示在 DR 治疗中发挥由调致平的系统效应^[72]。此外,改善肠道菌群失调防治糖尿病微血管病变也是未来大有前景的研究方向。肠道菌群影响胰岛素抵抗、肠屏障、代谢性内毒血症、炎症等多种糖尿病及微血管相关风险因素,清泻补益类中药虽然不是严格意义上的益生元,但不少药味可有效调节肠道菌群平衡,改善血管炎症及高渗状态,保护微血管功能,值得深入研究^[73]。

随着精准医学带来糖尿病临床分型的发展,在中医病因病机的理论指导下,对糖尿病微血管病变进行早期防治,结合对症中药效应机制的解析,挖掘中医“攻补兼施,阴阳平衡”的特点,发挥更好的疗效并提高机体用药安全性,糖尿病微血管病变的中医临床治疗大有所为。

[参考文献]

[1] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学部,江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021 年版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2021,13(6):16-38.

[2] 成海梅,张利,陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜

病变的相关性研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志,2019,8(2):85-90.

- [3] 王爱红,薛婧,许樟荣. 糖尿病足临床治疗进展与展望[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(7):643-649.
- [4] POPESCU M, BOGDAN C, PINTEA A, et al. Antiangiogenic cytokines as potential new therapeutic targets for resveratrol in diabetic retinopathy[J]. Drug Des Devel Ther,2018,12:1985-1996.
- [5] SORRENTINO F S, MATTEINI S, BONIFAZZI C, et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: Microangiopathy versus endothelial dysfunction [J]. Eye (Lond),2018,32(7):1157-1163.
- [6] 吴以岭,贾振华,常丽萍,等. 络病学说营卫理论指导血管病变防治研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):1-10.
- [7] 中华中医药学会. 中医糖尿病临床诊疗指南[M]. 北京,中医药出版社,2020:2.
- [8] 刘建帅,何卫东. 从阴虚血瘀论治糖尿病及其血管病变研究进展[J]. 亚太传统医药,2022,18(3):200-203.
- [9] 赵艳青,李青松,项敏泓,等. 糖尿病视网膜病变中医证候分布规律及症状相关性研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(14):2796-2801.
- [10] 陈龙云,钟鹏飞. 糖尿病足的中医病因病机探讨[J]. 中国医学创新,2010,7(26):179-181.
- [11] 吴青华,李冰涛,涂珺. 复方中药治疗糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(6):1104-1109.
- [12] 史艳萍,丁选胜,戴德哉. 人参白虎汤对链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠血管舒缩功能的影响[J]. 中国药科大学学报,2004,35(4):344-348.
- [13] 刘旭,钟国威,刘天晟,等. 白虎加人参汤对 MKR 转基因 2 型糖尿病小鼠创面感染的作用[J]. 中草药,2022,53(10):3032-3043.
- [14] 常快乐,郑龙,高永利. 玉液汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用医药杂志,2019,36(5):398-401.
- [15] 周樱,祖冬梅,王丕进,等. 玉液汤对糖尿病性黄斑水肿的疗效观察及机制探讨[J]. 世界中医药,2016,11(11):2267-2270.
- [16] 胡雯婷. 基于内质网应激中的 GRP78 表达探讨玉液汤对糖尿病大鼠视网膜病变防治作用的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.
- [17] 程玥,张雪,陈淑娴,等. 玉液汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):20-22.
- [18] 哈团结,李中南,孙丽丽,等. 玉液汤加减治疗糖尿病周围血管病变对促进足部血流循环、保护血管内皮的效果研究[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(6):88-91.
- [19] 陈啸,李梅,王兆伟,等. 四妙勇安汤促进糖尿病足

- 溃疡创面血管新生的运用分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 62-64.
- [20] 赵亚男, 刘明, 张玥, 等. 四妙勇安汤对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 79-85.
- [21] 李娜, 曲晓波, 叶豆丹, 等. 四妙勇安汤对 H₂O₂ 致内皮细胞 ECV304 损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5510-5511.
- [22] LU J Z, YE D, MA B L. Constituents, pharmacokinetics, and pharmacology of Gegen-Qinlian decoction [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 668418.
- [23] 邓妍妍, 张立波, 叶婷婷, 等. 葛根芩连汤加减对糖尿病肾病血管内皮细胞因子及尿蛋白排泄率的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 109-111, 115.
- [24] 郭志伯, 马李娜, 刘丹阳. 葛根芩连汤对糖尿病肾病大鼠肾组织的保护作用[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(1): 46-49, 41.
- [25] 王美子, 岳丽军, 万毅刚, 等. 葛根芩连汤加味方改善糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4471-4479.
- [26] 吴奇志. 葛根芩连汤对糖尿病早期视网膜病变患者的 VEGF 水平及预后的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(7): 991-993.
- [27] 郭美珍, 赵二梅, 孙友荣. 葛根芩连汤加味对 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者的临床效果及作用机制[J]. 江西中医药, 2021, 52(11): 43-44.
- [28] SHI R, WANG Y, AN X, et al. Efficacy of co-administration of Liuwei Dihuang pills and *Ginkgo biloba* tablets on albuminuria in type 2 diabetes: A 24-month, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial [J]. Front Neuroendocrin, 2019, 10: 100.
- [29] 贾评评, 宋丹, 宋纯东, 等. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 RhoA/ROCK1 表达的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1636-1640.
- [30] ZHAO Y, YU J, LIU J, et al. The role of Liuwei Dihuang pills and ginkgo leaf tablets in treating diabetic complications [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 7931314.
- [31] 陶鹏宇. 六味地黄丸通过 PI3k/mTOR/Akt 通路防治糖尿病肾病的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [32] 周莉. 复方血栓通联合视网膜激光光凝治疗非增殖期糖尿病视网膜病变效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(5): 743-745.
- [33] 刘雪芳, 夏碧文, 熊静妮, 等. 复方血栓通胶囊对早期糖尿病肾病患者肾功能、尿足细胞及 Nephron 蛋白的影响[J]. 新中医, 2022, 54(6): 119-124.
- [34] 方健, 吕红, 张晓丹, 等. 芪明颗粒治疗非增殖性糖尿病性视网膜病变临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(8): 97-99.
- [35] 罗向霞, 冯玉沛, 贾琼, 等. 芪明颗粒对气阴两虚型糖尿病视网膜病变患者早期肾损害指标的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 130-133.
- [36] 贾琼, 冯玉沛, 罗向霞, 等. 从氧化应激角度探讨芪明颗粒对气阴两虚型糖尿病微血管病变眼肾合病患者血清 Cys-C、Hsy 的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1664-1667.
- [37] SHI Y, GAO Y, WANG T, et al. Ginsenoside Rg₁ alleviates podocyte EMT passage by regulating Akt/GSK3 β / β -Catenin pathway by restoring autophagic activity [J]. Evid Based Compl Alt, 2020, 2020(2): 1-11.
- [38] SHI Q, CHEN X, SUN G, et al. Ginsenoside Rg₁ protects human retinal pigment epithelial ARPE-19 cells from toxicity of high glucose by up-regulation of miR-26a [J]. Life Sci, 2019, 221: 152-158.
- [39] 沈炳香, 王法财, 周艺, 等. 人参皂苷 Rh₂ 调控盘状结构域受体 1 对糖尿病大鼠肾纤维化和细胞凋亡的影响[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1107-1113.
- [40] 王皎皎, 胡燃燃, 张丹, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对糖尿病视网膜病变大鼠 PI3K-Akt/PKB 通路和血管内皮生长因子、细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1): 20-25.
- [41] 马可可, 鞠营辉, 陈青青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74-81.
- [42] 高文, 王增四, 陈菁, 等. 黄芪通过阻断内质网应激改善糖尿病肾病大鼠蛋白尿的研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 133-136, 289.
- [43] WANG E, WANG L, DING R, et al. Astragaloside IV acts through multi-scale mechanisms to effectively reduce diabetic nephropathy [J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104831.
- [44] PENG Q, TONG P, GU L, et al. Astragalus polysaccharide attenuates metabolic memory-triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR-204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells [J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20192121.
- [45] YANG Y, WANG F, YIN D, et al. Astragalus polysaccharide-loaded fibrous mats promote the restoration of microcirculation in/around skin wounds to accelerate wound healing in a diabetic rat model [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 136: 111-118.
- [46] BAO Q, SHEN X, QIAN L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2016, 20(2): 153-160.

- [47] 化宝军,赵世莉,苏妍妍,等. 梓醇对急性肾损伤大鼠TLR4/NF- κ B通路及肾小球内皮损伤的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(12): 1042-1046, 后插1.
- [48] 杜秋,戴国英,许惠琴,等. 生地黄特征成分梓醇对肾系膜细胞内质网应激的保护作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 101-104, 后插22.
- [49] 刘思妍,王芯,潘奕璇,等. 基于视网膜Müller细胞的地黄调节AGEs干预下HIF-1 α 表达的谱效关系研究[J]. 中成药, 2020, 42(1): 217-221.
- [50] 李朝晖,马晓鹏,吴万征. 枸杞多糖降血糖作用的细胞实验研究[J]. 中药材, 2012, 35(1): 124-127.
- [51] 吴伟,薛妹婧,朱玲勤,等. 枸杞多糖通过抗氧化及抗凋亡作用对过氧化氢致血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1047-1049.
- [52] ZHU Y, ZHAO Q, JIANG Y. Lycium barbarum polysaccharides attenuates high glucose-induced diabetic retinal angiogenesis by rescuing the expression of miR-15a-5p in RF/6A cells [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114652.
- [53] 张晓速,常玲玲,王颖. 枸杞多糖对糖尿病肾病兔足细胞形态结构和nephrin蛋白的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 358-361.
- [54] 李娜,王风云,高小玲,等. 中药三七防治肾纤维化的研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(11): 2974-2978.
- [55] 杜月光,章科娜,姜雪儿,等. 三七皂苷对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞保护作用及其机制研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(9): 647-653.
- [56] 王文婷,薛梅,杨琳,等. 三七总皂苷基于花生四烯酸代谢通路保护胃黏膜和增强阿司匹林抗血小板作用的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(9): 1315-1320.
- [57] 彭芬,李翠洁,吴素英,等. 三七总皂苷通过长链非编码RNA对氧诱导视网膜病变小鼠新生血管的抑制作用[J]. 武汉大学学报:医学版, 2019, 40(4): 529-533.
- [58] 罗丹,王宏艳. 丹参及其化合物对血管新生中血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体通路调控作用研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(10): 1054-1057.
- [59] 罗琼,李琴,石秀祯,等. 复方丹参滴丸对糖尿病大鼠肾脏转化生长因子 β_1 /Smads信号通路表达的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 222-227.
- [60] LI Y H, XU Q, XU W H, et al. Mechanisms of protection against diabetes-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by Tanshinone II_A [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850 (4): 813-823.
- [61] GUO Z, LI Y, LIU X et al. Sodium Tanshinone II_A silicate alleviates high glucose induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium through the reduction of NF- κ B activation via the ampk/p300 pathway[J]. Curr Eye Res, 2020, 45(2): 177-183.
- [62] STUMPF C, FAN Q, HINTERMANN C, et al. Anti-inflammatory effects of danshen on human vascular endothelial cells in culture [J]. Am J Chinese Med, 2013, 41(5): 1065-1077.
- [63] KWON S H, MA S X, HONG S I, et al. *Lonicera japonica* Thunb. extract inhibits lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses by suppressing NF- κ B signaling in BV-2 microglial cells [J]. J Med Food, 2015, 18(7): 762-775.
- [64] 周玲玉,余增洋,帕丽达·阿不力孜,等. 金银花水提物对小鼠糖尿病视网膜膜的改善作用[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1710-1714.
- [65] 刘靖芳,张瑶,汤旭磊,等. 葛根素对糖尿病大鼠的视网膜中糖基化修饰蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 2195-2198.
- [66] CHEN F, ZHANG H Q, ZHU J, et al. Puerarin enhances superoxide dismutase activity and inhibits RAGE and VEGF expression in retinas of STZ-induced early diabetic rats [J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(11): 891-896.
- [67] LI X, ZHU Q, ZHENG R, et al. Puerarin attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy in podocytes [J]. Front Physiol, 2020, 11: 73.
- [68] XU Y, XIONG Y, XU C, et al. Standard puerarin prevents diabetic renal damage by inhibiting miRNA-140-5p expression [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 3947-3958.
- [69] 涂珺,许文华. 糖尿病临床分型及治疗药物的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 557-564.
- [70] 陈慧楠,林敏. 糖尿病肾病从络病论治研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 265-271.
- [71] DEFRONZO R A, FERRANNINI E, GROOP L, et al. Type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15039.
- [72] 位庚,邢玉微,曹柳,等. 津力达颗粒联合通心络胶囊治疗糖尿病视网膜膜病变的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 170-174.
- [73] 黄凤连,袁慧娟. 肠道菌群与糖尿病微血管病变关系的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(3): 282-285.

[责任编辑 孙丛丛]