

中药黄连—乌梅治疗腹泻型糖尿病肠病 药理研究进展

陈可,张效科

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:腹泻型糖尿病肠病(diabetic enteropathy, DE)是糖尿病常见的慢性并发症之一,多见于长期血糖控制不佳的糖尿病患者,腹泻以顽固性、无痛性为主,或腹泻与便秘交替出现,严重时腹泻每日可达数次至十数次,甚则出现完谷不化、大便失禁等胃肠症状。黄连—乌梅作为治疗腹泻型糖尿病肠病的常用药,具有清热利肠、生津止渴、涩肠止泻之功效,同时也符合疾病后期寒热错杂、本虚标实的病理机制。通过查阅相关文献,得知中药黄连—乌梅具有广泛的药理作用,可发挥抗氧化、调节肠道炎症、调节肠道菌群、保护肠道黏膜屏障、改善胃肠功能紊乱、降血糖等作用,该药对通过多靶点、多效应、多途径、多组方治疗腹泻型DE,可有效缓解病情发生发展状态,在腹泻型DE治疗中疗效显著。该文阐释了黄连—乌梅药对中有有效成分治疗腹泻型DE的药理机制,以期对黄连—乌梅治疗腹泻型DE的未来研究方向提供参考。

关键词:黄连—乌梅;腹泻型糖尿病肠病;药理机制;研究进展

中图分类号: R289.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.09.012

Pharmacological Study Mechanism of Traditional Chinese Medicine Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus) in the Treatment of Diarrhea-type Diabetic Enteropathy

CHEN Ke, ZHANG Xiaoke

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

Abstract: Diarrhea-type diabetic enteropathy (DE) is one of the common chronic complications of diabetes, which is more common in long-term diabetes mellitus with poor blood sugar control, diarrhea is mainly intractable and painless, or diarrhea and constipation alternately, and in severe cases, diarrhea can reach several to more than ten times, and even gastrointestinal symptoms such as incontinence and incontinence. As a commonly used medicine for the treatment of diarrhea-type DE, Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus) has the effects of clearing heat and relieving the intestines, quenching thirst, and astringency and stopping diarrhea, and is also in line with the pathological mechanism of mixed cold and heat in the later stage of the disease. By consulting the relevant literature, it is known that the traditional Chinese medicine Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus) has a wide range of pharmacological effects, which can play the role of antioxidant, regulating intestinal inflammation, regulating intestinal flora, protecting the intestinal mucosal barrier, improving gastrointestinal dysfunction, lowering blood sugar, etc., and the traditional Chinese medicine can effectively alleviate the occurrence and development of diarrhea through multi-target, multi-effect, multi-pathway, and multi-group formulas, and has significant efficacy in the treatment of diarrhea-type DE. This article illustrates the pharmacological mechanism of the active ingredient in Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus) in the treatment of diarrhea-type DE, in order to provide a reference for the future research direction of Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus) in the treatment of diarrhea-type DE.

Keywords: Huanglian (Coptidis Rhizoma)–Wumei (Mume Fructus); diarrhea-type diabetic enteropathy; pharmacological mechanisms; research progress

腹泻型糖尿病肠病(diabetic enteropathy, DE)属糖尿病胃肠功能紊乱性疾病,也属糖尿病慢性并发症之微血管病变,流行病学调查显示,其临床总发病率约占糖尿病并发症的10%~22%^[1-2],常见于血糖控制不佳或不稳定的患者,早期临床症状多不明显,以顽固性和无痛性为主,粪质稀薄如水样或糊状,多发于夜间及清晨,严重时腹泻每日可达数次至十数次,甚则完谷不化、大便失禁,严重影响患者的

生活质量^[3]。目前对于本病的发病机制尚不十分明确,有学者指出可能与糖尿病微循环障碍所致的氧化应激、炎症因子、肠道微生态紊乱、肠壁结构、激素释放、胃肠功能紊乱及免疫系统调节紊乱等多种因素共同参与有关,致肠黏膜屏障功能受损、胃排空时间延长、小肠通过时间延缓、菌群及肠道激素分泌异常,最终造成胃肠功能失调^[4-7]。目前对本病的预防和治疗都面临着极大挑战,至今尚无特异性的

基金项目:国家自然科学基金项目(81774304);西安市卫生健康委员会中医学术流派传承工作室建设项目

作者简介:陈可(1996-),女,四川达州人,硕士在读,研究方向:中西医结合内分泌。

通讯作者:张效科(1963-),男,陕西韩城人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病。

针对疗法,现代医学采用对症治疗为主,收效甚微,虽可控制腹泻症状,但易进一步加重肠功能紊乱及菌群紊乱,且长期反复使用会产生耐药性,增加复发率,尤其是对于长期高糖腹泻患者,可能会引起体内离子交换失衡、酸碱平衡失调,而出现脱水,甚至死亡等危重病证^[8-9]。至此亟需有效的解决方法以满足实际的临床需要,中医学博大精深,积累了丰富的治疗经验,本文通过查阅多方文献证实中药黄连、乌梅及合方对治疗腹泻型DE有明显的疗效,在临床治疗上不仅具有很好的实用性,且绿色安全,可减少药物对机体的损坏,起到减毒增效的作用。

1 中药药对黄连—乌梅的解读

黄连—乌梅作为乌梅丸方中一组经典药对,最早载于《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》338条:“蛔厥者乌梅丸主之。又主久利”,被广泛运用于临床各科杂病治疗中。

黄连属蓴箕科黄连属的植物,常以根茎部入药,入中焦脾、胃,兼入大肠,为清热止痢的常用药^[10]。《名医别录》言黄连“微寒,无毒。主治五藏冷热,久下泄瀉、脓血、止消渴、除水,调胃,厚肠等”^[11],《本草衍义》载:“今人多用治痢,盖执以苦燥之义”。由此可知黄连具有泻火坚阴、厚肠止痢之功。《伤寒论》收录葛根芩连汤,亦阐明了黄连的功效,乃以治中焦邪热下利、口干作渴为主。乌梅属蔷薇科植物梅的干燥成熟果实,始载于《神农本草经》,味酸涩,性温,归肝、脾、肺、大肠经^[12]。《本草求真》言:“乌梅酸涩而温似有类于木瓜,入肠则涩,治久泻久痢,使下脱治也;亦止口渴,时珍曰,人之舌下有四窍,两窍通胆液,食梅则津生者。”^[13]《本草纲目》言乌梅“所主诸病,皆取酸收之义”,如李中梓在治泻九法中便以酸收法治久泻者;又言:“大丞梁庄肃公亦痢血,应之用胡黄连、乌梅、灶下土等分为末,茶调服亦效。盖血得酸即敛,得寒则止,得苦则涩故也”。《中华人民共和国药典》也论述了乌梅生品可生津止渴,用于消渴日久、口干烦渴;乌梅炭善于涩肠止泻,用于久泻不止、滑肠久痢^[14]。《临证指南医案》中乌梅治腹泻下痢占到了10.23%,大便不利占到了5.11%^[15]。所以黄连—乌梅作为典型药对,符合临床配伍法则,酸苦互济,取乌梅之酸收和黄连之苦寒,酸敛柔肝、清热燥湿,泻热而不伤阴,清热而兼柔阴,达酸苦泄热之效,两药相互依存、相互制约,协同增效。王庆国教授^[16]对于临床上的各种胃肠证候,尤其是辨证属厥阴寒热错杂者,常使用黄连—乌梅药对配伍组方乌梅丸加减进行治疗,疗效甚佳,王老认为:“久利则虚,调其寒热,扶其正气,酸以收之,其利自止”。

2 腹泻型DE的中医认识

在中医领域虽无腹泻型DE之名,但可根据证候将其归属于中医学“消渴”及“泄泻病”中“久泻”的范畴。本病首载于《内经》,《素问·气交变大论篇》中曾有“鹜溏”“飧泄”“注下”等病名^[17]。本病病机复杂多样,中医认为此病病理发展状态主要是在消渴病的基础上逐渐发展而成,乃是消渴日久失治、误治或病情迁延进展后期邪入厥阴所致;一可归于木克土,土不制水而下寒,清阳不升,浊阴不下,运化失司,太阴脾虚运化无力,三焦津液转枢受阻,一可因肝气肝阳郁而化火,厥阴肝失疏泄,犯胃

冲心而上热,脾虚及肾,命门火衰,无以温煦,清阳不升,浊阴不降而下寒矣。水湿停滞肠中,既是阳虚的必然产物,又可阻滞气机,使阳气失其畅达,久之,恶性循环,上热下寒、寒热湿邪错杂交着,难以疏达,乃本病难治之所在^[18-19]。《临证指南医案》曰:“木能疏土而脾滞以行。”《类经·卷十三》载:“木强则侮土,故善泄也。”肝脾疏泄运化互用,若肝疏泄失常,横逆犯脾,脾运失司则发泄泻。此病病位在肠,病理因素乃体内水湿调节失衡,与肝、脾密切相关,法当寒热并用,温涩互举,以达清热燥湿、涩肠止泻之目的。

3 现代医学对黄连—乌梅的药理研究

现代医学认为黄连—乌梅所含化学成分不胜枚举,本篇通过网络药理学、反向分子对接、数据挖掘、药物成分及各名老中医用药规律的深入研究,发现黄连—乌梅用于腹泻型DE的防治,已被证实具有多种药理活性成分。黄连含生物碱(如小檗碱,即黄连素)、黄连碱、木脂素类、黄酮类等活性物质^[20];乌梅则包含有机酸、萜类、甾醇、生物碱、脂类、黄酮类等化学成分^[21],二者多元的化学组成是黄连—乌梅临床应用广泛的重要药理基础,现代药理研究显示,黄连主以抗炎、抗氧化及改善肠道功能之功^[22-24],乌梅主以调节肠道菌群、保护肠道黏膜、“扶正”之效^[25-26],两者皆可通过抗氧化、抗炎、调节血糖等防治肠病的发生。下文便是通过阅读大量临床及实验研究文献,归纳总结了黄连—乌梅药理作用及其治疗腹泻型DE的作用机制。

3.1 抗氧化应激

因过量活性氧引起的氧化应激是糖尿病引起肠神经元变性的潜在机制,也是腹泻型DE发生的重要病理因素,所以在治疗与干预上抗氧化应激是不可或缺的重要部分^[27]。GROVER M等^[28]发现,先天性免疫失调和氧化应激介质是腹泻型DE核心发病机制之一,可造成Cajal间质细胞及肠神经系统其他组成部分的损伤而延长小肠的通过时间;同时也有研究证实,在持续反复高糖环境下氧化应激通路AMPK-Cx43-NLRP3被激活时,DE大鼠胃平滑肌细胞外基质重塑过程受阻,同时高糖造成的持续应激状态会使核因子E2相关因子2(Nrf-2)活性受到影响,甚至是降低,导致清除体内氧化应激产物能力下降,机体内活性氧(ROS)清除能力下降,而发生氧化应激反应^[29]。SAMPATH C等^[30]通过动物模型实验证实,乌梅提取物可通过激活Nrf-2,抑制氧化应激,预防成年小鼠初级肠道神经元中由于高血糖引起的凋亡,还可缓解链脲佐菌素(STZ)诱导的雌性小鼠胃排空延迟,改善由高血糖引起的肠病;乌梅所含有机酸也具有抗氧化作用,邓婉婷等^[31]通过提取优化后的乌梅总有机酸的成分,发现乌梅总有机酸提取液具有清除DPPH自由基的能力,并能影响抗氧化酶的活性,降低超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性,同样通过激活Nrf2-ARE信号通路,修复氧化损伤。王子苗等^[32]通过乌梅丸拆方研究发现,乌梅酸涩而温、黄连苦涩而寒,两者不仅可以降低血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平用于糖脂代谢异常中,还可以通过上调胃窦组织胃泌素(GAS)含量,下调血管活性肠肽

(VIP)含量,提高患病小鼠胃排空率、小肠推进率,此外,在Nrf-2/Keap-1信号通路的Western Blot实验研究中,进一步揭示酸味及苦味药皆可上调Nrf-2、下调胃窦组织Keap-1蛋白表达,借此修复氧化损伤,发挥抗氧化应激功效。许宗颖等^[6]基于网络药理学实验通过调节AKT1、MMP9、SRC、NOS2等关键靶点表达,表明乌梅丸可介导抗炎、抗氧化应激和神经保护作用,进一步对腹泻型DE产生一定的治疗作用。

3.2 调节肠道炎症反应

炎症反应是极为复杂且重要的生理性反应,在感染环境中,坏死细胞会释放大量炎症物质,使巨噬细胞活化,活化的巨噬细胞通过激活核因子 κ B (NF- κ B)信号通路,进一步促进ROS、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子的产生,形成一个正反馈循环,加剧了炎症反应和胰岛素抵抗^[33-34]。在腹泻型DE中,因其处于高糖环境下,致使ROS过量表达,刺激氧化应激,促使大量IL-6、C反应蛋白(CRP)和TNF- α 等炎症介质释放,尤其是IL-6可通过细胞免疫和体液免疫,诱发炎症细胞的浸润与活化,产生炎症反应^[35],长期慢性炎症状态会上调炎症因子表达,进一步损伤肠道内环境,致肠道菌群失调,肠黏膜的通透性改变,诱发炎症性肠病的发生,该病发病机制较为复杂,确切病理机制目前尚不完全明确,但通过黄连-乌梅来治疗腹泻型DE有坚实的理论及临床实践基础。多项研究证实,乌梅丸中乌梅不仅适用于糖尿病引发的肠病和其他胃肠疾病,还可降低糖尿病大鼠IL-10、TNF- α 等炎症因子的水平,调节血糖及胰岛素抵抗、改善肠道菌群^[36-37]。潘海敏等^[38]在前期的研究和预实验中通过建立体外炎症细胞模型发现,脂多糖又名内毒素(LPS)刺激巨噬细胞后,可诱导TNF- α 、IL-6、IL-1 β 大量分泌,通过提取物24 h的干预后,随着黄连-乌梅提取物浓度的增加,细胞TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的分泌也受到了显著的抑制,由此得出黄连-乌梅提取物联合使用时具有强大的抗炎作用,按照黄连:乌梅=5:12的比例联合使用,DE小鼠的抗炎效果较二者单独使用更为显著,可有效减轻肠病炎症反应。郑进保等^[39]通过滤纸片实验也发现,黄连及乌梅水提液均可以有效抑制致病菌的生长,尤其是对金黄色葡萄球菌的生长,效如桴鼓,为潜在的“益生元”。

3.3 调节肠道菌群

保持肠道内微生物环境的稳定性至关重要,其不仅能调节免疫系统,还可上调炎症因子。当肠道微生物平衡被打破,菌群会通过多种方式,如能量的吸收、内毒素入血引发血症、短链脂肪酸和胆汁酸的代谢,以及脑肠轴等,对宿主健康产生影响^[40]。一些代谢性疾病如糖尿病、肥胖等与肠道微生物存在很大关联,当机体受到外界侵袭,如内毒素为革兰氏阴性细菌细胞壁的主要组成成分,死亡溶解后体内的LPS会被释放进入到血液中,血液中的LPS与结合蛋白(LBP)结合,下游的炎症反应通路被激活,被大量释放入血的炎症因子,如TNF、IL-1和IL-6等,会使周边组织胰岛素信号传递受阻,产生胰岛素抵抗^[41-42],糖分解受阻,使机体处于一种慢性低度

炎症反应状态,进而使肠黏膜屏障受损,通透性增加,肠液分泌增多,以致腹泻^[9]。肠道菌群中的双歧杆菌是肠道中主要的益生菌,研究显示双歧杆菌其数量与葡萄糖的耐受情况及胰岛素水平呈显著的正相关,与LPS、促炎症因子水平呈显著负相关,说明糖尿病的炎症水平与肠道中双歧杆菌存在关联^[43]。陈玲玲等^[44]研究发现双歧杆菌数量在糖患组中显著减少,LPS及TNF- α 水平显著增高,而使用黄连素后,糖尿病患者肠道双歧杆菌的数量明显增加,同时体内的炎症因子水平也得到抑制。ZGNAG X^[45]也发现黄连小檗碱在菌群调节作用上不仅可以平衡菌群的丰度及多样性,还能降低有害菌群的数量,减少炎症因子释放,保护肠道黏膜,降低肠道的通透性,缓解内毒素血症。有学者^[46]通过肠道菌群实验研究发现,黄连-乌梅可改善小鼠肠道菌群内部占比结构,使肠道系统紊乱得以消除,恢复肠道系统平衡。邹忠杰等^[47]在动物实验中发现黄连总生物碱可以缓解大鼠脂质和糖代谢异常,调节大鼠肠道菌群;李逸飞等^[48]通过实验研究认为不同剂量乌梅可介导各类益生菌,通过肺-肠-脑轴发挥对胃肠道炎症、代谢疾病和神经系统疾病的防治作用,被证实对糖尿病肠病菌群失调确有优化作用。陈晗等^[49]通过黄连-乌梅药对研究发现,其提取物不仅可以增加肠道优势菌群,调控肠道微生物群整体结构和丰度,还可抑制潜在致病菌,达到改善干预LPS后引起的宿主肠道菌群失调的现象。

3.4 保护肠壁结构

既往研究发现,随糖尿病病程的不断发展,小肠壁在周轴方向上的硬度会随着时间的推移而逐渐增加,同时小肠壁的黏弹性也会发生显著变化^[50],在高脂饮食、炎症刺激、氧化应激等病理因素作用下,过久的疾病状态,会对肠黏膜的结构和功能造成不同程度的损伤,尤其是对于顽固性腹泻而言,肠黏膜屏障受损是不可避免的。西医治疗并没有确切的方案,常以对症治疗为主。而中药乌梅在保护肠道屏障作用机制上,可以维持上皮屏障功能,以改善机体的代谢紊乱。WU X H等^[51]通过建立小鼠慢性结肠炎模型,发现乌梅汤可以促进阻滞素、阻断带-1和E-钙黏素的表达,从而维持肠上皮黏膜屏障功能。GUAN Z W等^[52]通过大鼠实验也证明乌梅汤有恢复受损的肠道结构及保护肠道屏障完整性的作用。张博荀^[53]通过动物模型实验,认为小檗碱可以通过调控TLR-4/TRIF/NF- κ B和TNFR-1/NF- κ B通路,增加胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)的分泌,从而抑制肠道组织炎症反应及氧化应激,促进GLP-2释放而修复肠道黏膜及免疫屏障,抑制内毒素“渗漏”^[54-55],且高剂量效果最佳。

3.5 促进肠功能恢复

肠道的主要功能是有选择地吸收营养,同时防止病原体入侵,抵御感染^[56],而对于高糖患者而言,不仅会损伤自主神经,到后期神经细胞还会出现糖基化病变,在一定程度上影响到胃肠道的正常运动,造成胃肠神经末梢的轴突病变和萎缩,致使肠动力学发生不同程度的改变,肠蠕动减慢,小肠排空时间延长,脂肪吸收不良,肠腔内细菌繁殖增加从而引起腹泻。临床上腹泻型DE患者不仅会影响机体所

需营养物质的摄入和吸收,还会影响降糖药物的吸收,导致营养不良和血糖控制欠佳,两者存在相互促进、共同诱导疾病发生的可能^[41]。杨红莲等^[57]通过胃排空实验和小肠推进实验得出,对于正常大鼠而言,不同剂量黄连均展现出对胃蠕动的适度抑制作用,但针对因长期久泻导致正气亏虚的脾虚大鼠研究中,发现中、高剂量的黄连发挥了显著的调节效应。这些剂量的黄连能够有效改善脾虚大鼠胃蠕动减缓及肠蠕动加速的病理状态,从而展现出其在调节胃肠功能方面的积极作用。有学者^[18]在黄连对胃肠运动功能影响的实验中证明,黄连水提物和生物碱部位皆可抑制正常小鼠的胃排空动力和小肠推进功能。谢更钟等^[58]更是通过临床试验及药理研究发现,黄连—乌梅可调节胃肠激素水平,使胃肠道平滑肌的兴奋性得到抑制,进而延缓胃排空状态,减少小肠的通过时间,使糖尿病患者肠病症状得到缓解^[59]。闫曙光^[60]经动物实验研究证明,乌梅丸中主药乌梅可以通过MYD88依赖途径抑制TLR4/NF- κ B信号通路的转导,以提高大鼠小肠的推进率,促进大鼠胃肠功能的恢复。

3.6 调节血糖水平

长期高血糖的反复发作所产生的氧化应激损伤、晚期糖基化终产物形成的增加等都是腹泻型DE的重要病理损伤机制,不仅会产生肠道炎症反应,同时也会增加胰岛素抵抗,导致肠道神经病变,损伤平滑肌细胞,致肠黏膜通透性增加,肠道功能紊乱,发生腹泻^[42];另外当体内血糖升高时,机体内的胰高血糖素也会同胃泌素、胃动素等一同进入小肠,协同抑制上皮细胞对肠道水分的吸收运转功能,而出现腹泻等症状^[61]。所以通过控制血糖来防治慢性病的发生也不失为一种治疗手段。中药乌梅所含有的柠檬酸、苹果酸等成分具有明显降糖功效,可调节血糖至正常范围。王璐等^[62]通过动物实验对乌梅进行现代药理学研究,结果表明其作用机制可能与乌梅内所含的2-羟基丁二酸和柠檬酸(CA)有关,通过作用于三羧酸循环,使与胰岛素相关的Akt信号通路得到改善,同时乌梅所含的齐墩果酸与熊果酸对肝脏内糖异生和蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)具有抑制作用,可以提高胰岛素的敏感性,从而达到降血糖功效^[63],与此同时张君成等^[21]也同样对乌梅药理作用进行研究,认为乌梅中富含的三萜类成分已被证实可通过作用于三羧酸循环,有效提升细胞膜上葡萄糖转运蛋白的表达与活性,这一过程不仅能够优化胰岛素介导的Akt信号通路,还能有效抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)信号通路,进而加速细胞对葡萄糖的吸收与利用,提升胰岛素的敏感性。谢更钟等^[58]认为乌梅降糖止泻方不仅可以延缓胃排空状态,还可调控血糖,稳定胃肠激素水平,以缓解腹泻症状。韩晓梅等^[64]开展临床试验研究,将102例2型糖尿病患者随机分为对照组与联合组,对照组患者仅接受二甲双胍作为治疗方案,联合组则在二甲双胍的基础上加用乌梅汤进行联合治疗,结果显示,相较于对照组,联合组血糖水平的调控以及胰岛功能的改善均展现出了更为显著的优势。赵泓彰等^[65]在动物模型实验中也用小檗碱和二甲双胍联用,发现小檗碱一方面可以增加外周组

织对胰岛素的敏感性,降低血糖;另一方面还能减轻二甲双胍的不良反应,达到减毒增效的作用。

4 小结与展望

综上所述,黄连—乌梅在治疗腹泻型DE方面疗效显著,且具有一定药理价值,本文归纳总结黄连—乌梅治疗腹泻型DE的药理机制,表明于西药而言,中药治疗腹泻型DE具有独特显著优势,通过网络药理学研究、分子对接技术、数据挖掘、药物成分分析、临床研究、动物实验、名老中医用药规律研究发现,无论是单用其药或与配伍使用都可发挥抗氧化应激、调节肠道炎症反应、恢复肠道菌群失衡、保护肠壁结构、改善肠动力功能等功效。但虽有大量相关研究表明此中药在治疗腹泻型DE中具有一定疗效,却仍存有一些问题亟待解决,如在治疗腹泻型DE所涉及的调控信号通路机制较为复杂,各通路又相互交错,致使关键调控靶点尚不明确,缺乏系统的机制梳理分析;此外通过查阅相关文献发现,黄连—乌梅在治疗腹泻型DE的动物及细胞实验中与实际临床研究观察存在互异,这或与动物及细胞实验的造模过程与人体疾病的发生、发展存在一定差异,在实际临床中需开展更多临床研究实验,以进一步验证黄连—乌梅治疗的有效性。另由于黄连—乌梅的活性物质种类繁多,本病发病机制及病理研究复杂,至今尚无一个完备的药理系统模式来阐释该病通路的相关性,所以在后续的实验研究及临床中,可以将传统中药与现代制药技术联合,致力于探索高效提取和利用这两种药物中有效成分的新途径,同时深入分析不同提取方法对这些药物中各类有效成分析出率所产生的影响,为黄连—乌梅的全面开发利用和其在腹泻型糖尿病肠病治疗中的功效提供新的研究思路。◆

参考文献

- [1] 陶赞臻,赵晓秋,任素霞,等. 依帕司他与匹维溴铵辅助治疗糖尿病性肠病的效果及对血清GLP-1、MTL、SP水平的影响[J]. 河北医药,2023,45(12):1798-1802.
- [2] FELDMAN M, SCHILLER L R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med, 1983,98(3):378-384.
- [3] PATEL K, HORAK H, TIRYAKI E. Diabetic neuropathies[J]. Muscle Nerve,2021,63(1):22-30.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学,2007,12(8):488-495.
- [5] 刘武,崔满德,滕健竣,等. 二甲双胍联合鲑鱼降钙素治疗糖尿病性骨质疏松近期疗效及对肠道菌群、IGF-1和瘦素的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(13):2734-2736.
- [6] 许宗颖,张冬梅,陆瑞敏,等. 基于网络药理学探讨乌梅丸治疗糖尿病肠病的作用机制[J]. 海南医学院学报,2021,27(7):513-524.
- [7] MELDGAARD T, OLESEN S S, FARMER A D, et al. Diabetic enteropathy: from molecule to mechanism-based treatment[J]. Diabetes Res,2018,2018:3827301.
- [8] 梁震. 隔姜灸疗法治疗脾肾阳虚型糖尿病肠病的疗效观察[D]. 唐山:华北理工大学,2021.
- [9] 陶运霞. 基于网络药理学研究腹泻型糖尿病肠病核心方的挖掘和机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:316-317.
- [11] 陶弘景. 名医别录[M]. 尚志钧,辑校. 北京:人民卫生出版社,1986:116-118.
- [12] 顾观光. 神农本草经[M]. 杨鹏举,校注. 北京:学苑出版社,2014:200.

- [13] 黄宫绣. 本草求真[M]. 赵贵铭, 点校. 太原: 山西科学技术出版社, 2012: 76.
- [14] 王洪云, 李智辉. 百味中药历代炮制辑要[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2023: 543-553.
- [15] 肖静. 《临床指南医案》中乌梅及乌梅丸运用规律探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [16] 欧阳欢, 李刚, 唐雪纯, 等. 王庆国教授“法酸收”临证运用乌梅药对经验浅谈[J]. 环球中医药, 2023, 16(7): 1386-1388.
- [17] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 155-161, 261-266.
- [18] 李洪基, 石岩, 杨宇峰. 糖尿病的中医认识及其研究进展[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 34-35.
- [19] 唐成玉, 林玉平, 何柳, 等. 乌梅丸治疗久病消渴的理论初探[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 319-321.
- [20] 王倩琳, 邢志华, 周游. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 黑龙江农业科学, 2024(3): 102-109.
- [21] 张君成, 梁华, 王燕, 等. 乌梅药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 122-126.
- [22] 蒋丽施, 李潇戎, 罗曦, 等. 黄连的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 97-109.
- [23] 陈维萍, 南楚, 刘怡伽, 等. 黄连素通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路治疗各科疾病的药理机制研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1707-1714.
- [24] ZHANG Q, XIAO X H, FENG K, et al. Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 924851.
- [25] 朱月, 袁静, 孙文波, 等. 乌梅药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 155-159.
- [26] 姜毅, 袁艳, 董江川. 乌梅治疗慢性腹泻药理作用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(1): 185-188.
- [27] STAVELY R, OTT L C, RASHIDI N, et al. The oxidative stress and nervous distress connection in gastrointestinal disorders[J]. Biomolecules, 2023, 13(11): 1586.
- [28] GROVER M, FARRUGIA G, STANGHELLINI V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment[J]. Gut, 2019, 68(12): 2238-2250.
- [29] SONG B H, ZHANG G Y, BAO Y, et al. Involvement of oxidative stress-AMPK-Cx43-NLRP3 pathway in extracellular matrix remodeling of gastric smooth muscle cells in rats with diabetic gastroparesis[J]. Cell Stress Chaperones, 2024, 29(3): 440-455.
- [30] SAMPATH C, RAJU A V, FREEMAN M L, et al. Nrf2 attenuates hyperglycemia-induced nNOS impairment in adult mouse primary enteric neuronal crest cells and normalizes stomach function[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2022, 322(3): G368-G382.
- [31] 邓婉婷, 管淑玉, 李瑶, 等. 乌梅总有机酸的提取优化工艺及其抗氧化活性研究[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(2): 171-175.
- [32] 王子苗, 陈溢, 严玥, 等. 乌梅丸及拆方对糖尿病胃轻瘫模型小鼠的治疗作用及对氧化应激因子表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(10): 2778-2787.
- [33] BOSHTAM M, ASGARY S, KOUHPAYEH S, et al. Aptamers against pro- and anti-inflammatory cytokines: a review[J]. Inflammation, 2017, 40(1): 340-349.
- [34] YAZDI A S, GHORESCHI K. The interleukin-1 family[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 941: 21-29.
- [35] TZIASTOUDI M, STEFANIDIS I, HADJIGEORGIOU G M, et al. A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and the immune system in diabetic nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(3): 293-300.
- [36] 阮泓莅, 邹欣蓉, 刘琼, 等. 乌梅制剂对2型糖尿病作用的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1145-1148.
- [37] 周国佩, 吴帆, 朱金华, 等. 乌梅丸对2型糖尿病模型大鼠肠道菌群、炎性因子及短链脂肪酸的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 8-15.
- [38] 潘海敏, 许洪玲, 陈晗, 等. 黄连乌梅提取物联合使用抑制脂多糖诱导的细胞炎症反应及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(3): 42-48.
- [39] 郑进保, 何宁, 卢英华, 等. 黄连和乌梅水提液对肠道菌体外生长的影响[J]. 精细化工, 2008, 25(8): 758-761, 765.
- [40] JANSSEN A W F, KERSTEN S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. FASEB J, 2015, 29(8): 3111-3123.
- [41] HOTAMISLIGIL G S, PERALDI P, BUDAVARI A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance[J]. Science, 1996, 271(5249): 665-668.
- [42] SIEBLER J, GALLE P R, WEBER M M. The gut-liver-axis: endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH[J]. J Hepatol, 2008, 48(6): 1032-1034.
- [43] CANI P D, NEYRINCK A M, FAVA F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [44] 陈玲玲, 陆文松, 廖水玉, 等. 黄连素对2型糖尿病患者血清炎症因子水平及肠道双歧杆菌的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2028-2031.
- [45] ZHANG X, ZHAO Y F, ZHANG M H, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42529.
- [46] 史悦华, 范汇森, 刘晓, 等. 基于化学成分与肠道菌群探讨消癌解毒方中黄连-乌梅药对的配伍机制[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 199-204.
- [47] 邹忠杰, 龚梦鹃, 谢媛媛, 等. 黄连总生物碱对乙醇致大鼠胃黏膜损伤保护作用的代谢组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 807-810.
- [48] 李逸飞, 马婉婷, 曹园, 等. 乌梅对抗生素所致小鼠肠道菌群失调的改善作用[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 717-726.
- [49] 陈晗, 周静, 许洪玲, 等. 黄连乌梅提取物对LPS所致炎症小鼠的影响及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 46-51.
- [50] 赵静波, JENS BRØNDUM FRØKJØR, ASBJØRN MOHR DREWES, 等. 糖尿病性上消化道感觉和运动功能异常[J]. 医学综述, 2008, 14(23): 3537-3542.
- [51] WU X H, CHEN H M, GAO X, et al. Natural herbal remedy Wumei decoction ameliorates intestinal mucosal inflammation by inhibiting Th1/Th17 cell differentiation and maintaining microbial homeostasis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2022, 28(7): 1061-1071.
- [52] GUAN Z W, ZHAO Q, HUANG Q W, et al. Modified Renshen Wumei decoction alleviates intestinal barrier destruction in rats with diarrhea[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(9): 1295-1304.
- [53] 张博荀. 基于“肠道菌群-黏膜屏障”研究“黄芩-黄连”药对治疗T2DM的疗效机制及配伍效应[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [54] GONG J, HU M L, HUANG Z Y, et al. Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type 2 diabetic rats[J]. Front Pharmacol, 2017; 8: 42.
- [55] SHAN C Y, YANG J H, KONG Y, et al. Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in Berberine-treated type 2 diabetic rats[J]. J Endocrinol, 2013, 218(3): 255-262.
- [56] HALLORAN K, UNDERWOOD M A. Probiotic mechanisms of action[J]. Early Hum Dev, 2019, 135: 58-65.
- [57] 杨红莲, 段玉红, 钱笑音. 不同剂量黄连水煎液对正常和脾虚大鼠胃肠运动功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(1): 14-17.
- [58] 谢更钟, 李惠林, 张志玲, 等. 乌梅降糖止泻方佐治上热下寒型糖尿病伴顽固腹泻患者的效果及对胃肠动力指标的影响[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(7): 91-95.
- [59] 王智云, 孙玉刚, 王麟, 等. 乌梅的药理活性研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 200-202.

针灸治疗卒中后失眠基础与临床研究进展

韦冈良¹, 粟胜勇^{1,2}, 许智迤¹, 李晓明¹, 黄颖¹, 尹莉莉¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要:该文对近些年针灸治疗卒中后失眠(post-stroke insomnia, PSI)的国内外机制研究和临床研究进行梳理,结果表明针灸治疗PSI疗效显著,在一定程度上能够改善患者的临床症状及生活质量。针灸治疗PSI是多水平、多通路的共同作用,以调节整个神经-内分泌-免疫系统,其作用机制主要包括调控相关神经递质、调节炎症因子、增高生物钟基因蛋白表达水平、调节内源性激素水平、增加脑源性神经因子、改善脑肠轴失衡状态、改善脑血流动力学等。目前,临床上常用的针灸治疗方法包括常规针刺、电针、头针、腹针、穴位埋针联合针刺、针刺结合耳穴压豆、针刺结合放血拔罐、针灸结合中药等。尽管针灸治疗PSI的机制和临床研究已取得一定进展,但针灸治疗PSI的作用机制尚未完全明确。该文旨在进一步分析疾病发生、发展的病理机制和针灸治疗的作用机制,概括现有的针灸治疗方案,提出可行性建议,为临床上针灸治疗PSI提供更好的思路与方法。

关键词: 针灸; 中风; 失眠; 研究进展

中图分类号: R245; R256.23 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.09.013

Basic and Clinical Research Progress of Acupuncture and Moxibustion in Treating Insomnia after Stroke

WEI Gangliang¹, SU Shengyong^{1,2}, XU Zhiyi¹, LI Xiaoming¹, HUANG Ying¹, YIN Lili¹

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: This paper reviews the domestic and foreign mechanism research and clinical research of acupuncture in the treatment of post-stroke insomnia (PSI) in recent years. The results show that acupuncture has a significant effect in the treatment of PSI, which can improve the clinical symptoms and quality of life of patients to a certain extent. Acupuncture and moxibustion treatment of PSI is a joint action of multi-level and multi-channel to regulate the entire neuro-endocrine-immune system. Its mechanism of action mainly includes regulating related neurotransmitters, regulating inflammatory factors, increasing the expression level of circadian clock gene proteins, regulating endogenous hormone levels, increasing brain-derived nerve factors, improving the imbalance of brain gut axis, improving cerebral hemodynamics and other prevention and treatment of PSI. At present, the commonly used acupuncture treatment methods in clinic include conventional acupuncture, electroacupuncture, scalp acupuncture, abdominal acupuncture, acupoint embedding needle combined with acupuncture, acupuncture combined with ear acupoint beans pressing, acupuncture combined with bloodletting cupping, acupuncture combined with traditional Chinese medicine, etc. Although the mechanism and clinical research of acupuncture and moxibustion in the treatment of PSI have made some progress, the mechanism of acupuncture and moxibustion in the treatment of PSI has not been completely clear. This paper aims to further analyze the pathological mechanism of disease occurrence and development and the mechanism of acupuncture treatment, summarize the existing acupuncture treatment schemes, and put forward feasible suggestions, so as to provide better ideas and methods for the clinical treatment of PSI with acupuncture.

Keywords: acupuncture and moxibustion; stroke; insomnia; research progress

基金项目:国家自然科学基金(82160934);广西中医药重点学科建设项目(GZXK-Z-20-38);广西中医药大学桂派杏林拔尖人才项目(2022C017)

作者简介: 韦冈良(2000-),男,广西来宾人,硕士在读,研究方向:针灸推拿理论与应用研究。

通讯作者: 粟胜勇(1976-),男,广西桂林人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:针灸治疗痛症和脑病。

- [60] 闫曙光. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子、炎性介质及TLR4/NF- κ B信号通路影响的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [61] 马千惠. 针刺联合健脾固肠汤治疗糖尿病肠病临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(6): 120-122.
- [62] 王璐, 张红宇, 王莉. 乌梅及其不同炮制品的药理作用比较[J]. 中药材, 2010, 33(3): 353-356.
- [63] CHEN Z G, LU J R. Simultaneous and direct determination of oxalic acid, tartaric acid, malic acid, vitamin C, citric acid, and succinic acid in Fructus mume by reversed-phase high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr Sci, 2002, 40(1): 35-39.
- [64] 韩晓梅, 张丽丽. 乌梅汤联合二甲双胍对2型糖尿病患者糖代谢和胰岛素抵抗指数的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24): 70-72, 75.
- [65] 赵泓彰, 白敏, 汪湛东, 等. 大黄-黄连调控AMPK/ULK1/Beclin1通路改善db/db小鼠肝脏胰岛素抵抗的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 9-16.