

基于“亢害承制”理论探讨内皮功能障碍对糖尿病大血管病变的影响

张泽华¹, 冷玉琳¹, 杨婵², 袁海波¹, 谢红艳^{1,3}, 高泓^{1,3}, 谢春光^{1,3*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 四川大学华西医院, 成都 610041;

3. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075)

[摘要] 血管内皮细胞功能的正常发挥是维持血管通透性、限制血管壁炎症活动、平衡凝血与纤溶系统的重要基础。血管内皮在病理因素持续性损伤下引起的血管内皮功能障碍被认为是糖尿病大血管病变的早期和突出事件。“亢害承制”中医经典理论最初是对自然界生克制化、更替演变规律的高度概括,揭示了事物稳健运行的内在调控机制,而后逐渐演变为阐释人体生理现象、病理机制及指导治疗遣方的重要法则。人与自然界相应,机体内在稳态环境也需在承制规律调控下达到脏腑功能充沛、气血生化不竭状态。糖尿病大血管病变的发病过程即“承者失制,亢者为害”的过程。五脏承制不及,气化无力,气血津液不得布散,壅塞脉道而成痰凝血瘀,糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、血液高黏等痰瘀之邪不得化,反亢而为害,侵损脉道,血管内皮细胞功能障碍,变生糖尿病大血管病变。在“亢害承制”理论指导下,运用“调和脏腑、驱邪化浊”治法选方遣药,乘而制之,平其所亢,可有效调控血管内皮细胞功能,进而在防治糖尿病大血管病变方面发挥积极作用。其机制可能与减轻氧化应激、抑制炎症反应、限制血管平滑肌增殖、降低血小板黏附等有关。

[关键词] 亢害承制; 糖尿病大血管病变; 内皮功能障碍; 发病机制; 治疗原则

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220222

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211112.1232.001.html>

[网络出版日期] 2021-11-12 17:46

Influence of Endothelial Dysfunction on Diabetic Macroangiopathy: A Perspective from Theory of "Restraining Excessiveness to Acquire Harmony"

ZHANG Ze-hua¹, LENG Yu-lin¹, YANG Chan², YUAN Hai-po¹, XIE Hong-yan^{1,3}, GAO Hong^{1,3},
XIE Chun-guang^{1,3*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;

2. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China)

[Abstract] The normal function of vascular endothelial cells is an important foundation for maintaining vascular permeability, restricting inflammatory activities of the vascular wall, and balancing the coagulation and fibrinolytic system. Endothelial dysfunction caused by persistent damage from pathological factors is considered as an early and prominent event of diabetic macroangiopathy. In traditional Chinese medicine, the classical theory of "restraining excessiveness to acquire harmony" was originally a condensed generalization of the rule of

[收稿日期] 20211017(011)

[基金项目] 四川省中医药管理局重大疾病中医药、中西医结合临床循证评价研究项目(2020ZD001);四川省科技厅国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目(2020YFH0165);四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0385);四川省科技厅项目(2021JDRC0150);成都中医药大学青年教师创新项目(ZRQN2020015)

[第一作者] 张泽华,在读硕士,从事中医药防治内分泌代谢性疾病的临床研究,E-mail:3217344392@qq.com

[通信作者] * 谢春光,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治内分泌代谢性疾病的临床及基础研究,E-mail:xiectg@cdutcm.edu.cn

generation, restriction, replacement and evolution in the natural world, revealing the internal regulation mechanism of the stable operation of things. Then it gradually evolved into an important rule to explain the physiological phenomena and pathological mechanism of human body and guide the treatment. Corresponding to the nature, the body homeostasis also requires to achieve a state of strong viscera function and inexhaustible Qi and blood generation under the rule of restriction and generation. The pathogenesis of diabetic macroangiopathy is the process of "the predominant one failing to restrict and the hyperactive one becoming harmful". The loss of restriction and generation of the five organs leads to powerless Qi transformation and, as a result, the Qi, blood and body fluid cannot be dispersed. Therefore, the Qi, blood and body fluid turn into phlegm and blood stasis, such as glucose and lipid metabolism disorder, oxidative stress, inflammatory response and high blood viscosity, and finally block the veins. Excessive phlegm and blood stasis cannot be resolved, instead they become harmful and invade the blood vessel, causing endothelial dysfunction and further resulting in diabetic macroangiopathy. Under the guidance of the theory of "restraining excessiveness to acquire harmony", the method of "harmonizing viscera, eliminating pathogen and removing turbidity" can effectively regulate the function of vascular endothelial cells, thus playing a positive role in preventing and treating diabetic macroangiopathy. The mechanism may be related to reducing oxidative stress, inhibiting inflammation, limiting vascular smooth muscle proliferation, and reducing platelet adhesion.

[Keywords] restraining excessiveness to acquire harmony; diabetic macroangiopathy; endothelial dysfunction; pathogenesis; treatment principles

糖尿病大血管病变是糖尿病的重要并发症之一,主要表现为动脉粥样硬化病变,糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等多因素共同参与下诱发大血管损伤^[1-2]。糖尿病大血管病变范围涉及主动脉、冠状动脉、外周动脉、脑动脉等多处大血管,引起糖尿病性心脏病、糖尿病足、脑卒中等多种并发症,流行病学调查显示,60%~70%的糖尿病患者死于糖尿病大血管病变,其高致死率、高致残率的特点,严重影响患者生活质量^[3-5]。血管内皮细胞功能障碍作为糖尿病大血管病变的早期和突出事件,被视为血管病变发生发展的始动病理环节,在其进程中起关键作用^[6]。目前针对糖尿病大血管并发症,西医治疗方案以控制血糖、调控血脂、改善微循环、抗氧化应激为主。然而现有降糖药物存在引起胃肠道不良反应、降低维生素B₁₂浓度、诱发泌尿系感染等可能^[7];前列腺地尔注射液是改善微循环、抑制血小板聚集的常用药物,但老年患者血管弹性差,对药物化学性刺激耐受能力下降,易产生静脉炎及注射部位疼痛等不良反应^[8-10]。同时,即使后期血糖得到良好控制,早期高糖状态下产生的活性氧簇、氧化应激因子、炎症因子、糖基化终末产物等代谢记忆因子依然存在,仍然会对大血管产生持续性损伤,难以有效阻止糖尿病大血管病变进展^[11-12]。中医药具有多角度、多途径、多靶点干预的整体协同调控优势,可在防治糖尿病大血管病变方面发挥积极

作用。

糖尿病大血管病变属于祖国医学“脉痹”范畴,根据该病不同发病部位,又包括“胸痹”“脱疽”“中风”等病证^[13]。“亢害承制”理论肇始于《黄帝内经》,乃中医运气学说的核心内容之一,认为自然界存在的相互制约的自稳态调控机制是万物生化的客观规律,随后经历代发展逐渐演变为阐释人体生理现象、病理机制及指导治疗遣方的重要法则。本文以“亢害承制”理论为视角,认为血管内环境与内皮细胞功能间相互作用机制恰与糖尿病大血管病变病因病机的“亢害承制”过程相契合。以调控血管内皮细胞功能为靶向,运用“亢害承制”理论指导糖尿病大血管病变防治具有科学意义,可丰富临床论治思路。

1 “亢害承制”溯源澄流

《黄帝内经·素问·六微旨大论》载:“亢则害,承乃制。制则生化,外列盛衰;害则败乱,生化大病”,乃唐代王冰将师藏秘本大论补入而成,指出自然界某一气偏盛时,必然有所不胜之气起而制之,以此维持五运六气循环流转、周而复始稳态运行的内在平衡,此即“亢害承制”理论的最早记载,是五运六气变化中出现太过或不及的一种自我调节机制。《类经》亦注解曰:“亢者,盛之极也。制者,因其极而抑之也。盖阴阳五行之道,亢极则乖,而强弱相残矣。故凡有偏盛,则必有偏衰,使强无所制,则强

者愈强,弱者愈弱,而乖乱日甚。所以亢而过甚,则害乎所胜,而承其下者,必从而制之,此天地自然之妙。”指出“亢害承制”乃自然之道,譬犹至热而雨之,炎夏化凉秋,六气中某一方过亢,则会出现相反力量调控,如此强弱相互抗衡,则亢而自制,盈虚消长,生化不竭。若一气亢而失制或承制不及,相互制约的承制关系被打破,则殃而为害,诚如《黄帝内经·素问·五运行大论》所载:“气有余,则制己所胜而侮所不胜;其不及,则己所不胜,侮而乘之,己所胜,轻而侮之。”

人与天地相参,人体脏腑机能亦需在承制规律调控下稳序进行、生化有度,以达五脏调和、六腑通利之态,倘若这种先决条件失衡,胜复失其常,则气血周流悖乱,百变由生。故先贤刘完素有人体“皆备五行,递相济养,是谓和平;交互克伐,是谓衰盛;变乱失常,患害由行”之训。元代王履《医经溯洄集·亢则害承乃制论》于前人诸论奠基上精辟阐发,其谓“亢害承制”乃造化之枢纽,是机体生命活动务必遵循的规律与常理,人体存在“有制之常”生理调控与“无制之变”病理紊乱,以“亢而有制”为前提条件的生命活动可除气化逆乱之患,如是则“元气周流,滋营一身,凡五脏六腑四肢百骸九窍,皆藉焉以为动静”,反之机体自我调节的“自制”功能紊乱,则“邪气恣横,正气耗散,凡五脏六腑四肢百骸九窍,举不能遂其运用之常也”,此时宜采取“汤液、针石、导引之法”制其亢而除其害,以助承制生化之机,王履将自稳态调控机制与临证感悟交汇融合,丰富了“亢害承制”理论内涵与临证应用。

综上,“亢害承制”法则初为先贤在意象思维下对自然气象变化常理的揭示,乃对五行胜复、六气更替、生克制化演变哲学思想的高度概括,在该思想启迪下,历代医家见解延伸,其内涵得以深化扩展,在阐释内在生理病理机制及指导临证遣方施治中发挥重要作用。

2 血管内皮功能障碍是糖尿病大血管病变发生的始动环节

血管内皮细胞是具有生物活性的血管内层,是控制血管及器官功能的重要场所。内皮细胞产生多种调节介质及细胞因子,进而在调节血管张力与通透性,限制白细胞黏附和血管壁的炎症活动,抑制血小板黏附和聚集,平衡凝血与纤溶系统等多方面发挥积极作用^[14]。一氧化氮(NO)由内皮细胞经一氧化氮合酶(NOS)将L-精氨酸转化为L-瓜氨酸而产生,是一种极其重要的内皮衍生介质,具有扩

张血管、抗血小板凝集、限制血管平滑肌增殖、降低血管渗透性和抗炎等特性。内皮功能障碍是正常内皮功能的改变,特点是血管舒张因子尤其是NO的生物利用度减低,伴或不伴血管收缩因子的增加^[15],表现为与白细胞、平滑肌增殖、血管收缩、纤溶活性降低、血管炎症、血栓形成和动脉粥样硬化交互作用的增加^[16],该病理机制不仅存在于动脉粥样硬化的早期,而且在其进展中起到不可忽视的作用。

糖尿病状态下,糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等危险因素协同作用于内皮细胞,使内皮细胞处于持续进行性的损伤状态。内皮细胞中高糖及代谢产物的积累诱导活性氧簇(ROS)的过量产生,提高多元醇通路活化、蛋白酶C激活、晚期糖基化终末产物生成等多通路的表达^[17],多效应叠加不仅直接导致血管内皮细胞受损,引起生物膜脂类过氧化,细胞结构破坏,凋亡增加,而且降低NOS表达,使NOS解耦联,NO生成障碍且被消耗氧化为过氧亚硝酸盐而失活,ROS与NO的相互作用形成恶性循环,导致内皮细胞进一步损伤、激活和炎症^[18],表现出血管平滑肌增殖,纤溶潜能下降,白细胞黏附,血管舒张功能受阻,内皮细胞功能障碍。糖脂代谢紊乱等各种因素诱发的慢性低度炎症信号可提高促炎因子及细胞黏附分子表达,诱导促凝活性,抑制抗凝途径,刺激炎症细胞趋化、黏附并渗入动脉内膜转化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬沉积在动脉壁内膜及内膜下的脂蛋白,形成泡沫细胞,伴随中膜平滑肌细胞移行至内膜下并增殖,导致内膜增厚,介导动脉粥样斑块的发生^[16-17],最终导致管壁增厚、弹性减弱、管腔狭窄,成为糖尿病大血管病变发生发展的内在机制。可见,血管内皮在各种因素作用下持续性损伤表现出的内皮功能障碍被认为是糖尿病大血管病变的早期和突出事件,并促使糖尿病及其并发症的进展。

3 血管内皮功能障碍致“亢害承制”体系失常乃糖尿病大血管病变病理本质

生理状态下,阴阳脏腑调和通顺,气血津液生化有源,水谷精微输布流畅,形体官窍柔和灵敏,血糖、游离脂肪酸等精微物质在承制有序的环境下循脉道输送至五脏六腑,为脏腑器官生理活动提供必要的能量支持,此时即使偶生痰瘀邪气欲打破机体协调状态,机体随即便调动监控承制能力而将邪气清除于萌芽状态,以除痹阻脉络,侵损脉道之后患,使其不致亢而为害,此即人体阴阳和调之稳态承制

调控体系,正如张介宾《类经图翼·运气》所言:“造化之机,不可无生,亦不可无制。无生则发育无由,无制则亢而有害”,机体只有生中有制,制中有生,才能运行不息,相反相成。倘若五脏失其运化常态,气血津液生化乏源,血糖、脂肪酸等水谷精微布达无力,反壅塞脉道留滞为痰浊之邪,五脏承制不及,无以化津行血,津停血瘀,痰瘀之邪不得化,脉道不利,久而为火成毒,燔灼脉络,侵损内皮细胞交接而成的脉道,脉道不得濡养反受痰瘀亢害所累,消渴脉痹变见,脏腑之气不复,痹阻之邪不除,消渴脉痹便不断进展。

3.1 五脏不和,脉道不利,承制失常乃发病之基

《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》云:“五脏安定,血脉和利,精神乃居”,指出五脏坚固、血脉调和是正常生命活动的先决条件。本病部位在脉,然脉道之充盈通畅及柔韧完整,均有赖五脏功能的有序发挥。《黄帝内经·素问·奇病论》曰:“肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。脾胃升清降浊,化生气血津液以滋养脉道,灌溉上下,过食肥甘阻碍脾胃斡旋之机,湿热内蕴,燔灼脾阴,耗伐脾气,脾运无力,津亏液少,脉失所养,糖脂敷布失常,痰浊不得散,脉络滞涩。《医学纲目·消瘴门》载:“盖肺藏气……肺病则津液无气管摄,而精微者亦随洩下……筋骨血脉无津液以养之,故其病成,渐形瘦焦干也”,肺为四脏之华盖,其朝百脉以助心行血,或年老体虚,或燥灼肺阴,终致肺失宣肃,难布津液,难运精血,难养血脉,脉道不畅。《医林改错》曰:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”肾为先天之本,内寄元阴元阳,蒸腾气化失职,温煦推动无力,肾不制水,水泛为痰,血停成瘀,痹阻脉道。《血证论·脏腑病机论》载:“肝属木,木气冲和条达,不致遏郁,则血脉得畅”,肝主疏泄,为风木之脏,情志不遂,郁怒伤肝,疏泄不及,气郁化火,炼液灼血,津血失于畅达,血脉不和。心藏血脉之气,心阴不足,气血补充,脉管舒缩无力,脉道迟缓。

可见,奇恒之腑“脉”的充盈通畅及柔韧舒缩与五脏功能的正常行使密切相关,各种致病因素致使脏腑气阴亏虚、津液耗劫,血糖脂肪酸等水谷精微不得布散,留滞血脉而成痰瘀之邪,机体御邪无力,承制不及,不化浊瘀反助其痹阻之势,脉道不利,此为消渴脉痹发病之基。

3.2 邪势鸱张,痹阻脉络,亢而有害乃病进之由

有形实邪痰瘀乃脏腑不和、津液失布、脉道不利

的病产物,又作为致病因素进一步阻滞气血津液流通,损伤脏腑及脉道,形成恶性循环,使病情加重而迁延不愈。痰瘀亢而有害的程度决定了糖尿病大血管病变的轻重及预后。痰瘀郁闭轻浅,脉络受损不甚,则病变进展缓慢,积极施治平其所亢,预后尚可。若痰瘀郁闭严重,气血津液输布不畅,顽痰死血痼结不去,痰瘀郁久化火成毒,邪势鸱张,脉络持续性损伤,则病情缠绵,预后不良。

《丹溪心法》记载“痰挟瘀血,遂成窠囊”,阐明了痰浊与瘀血相互胶结,附于脉络,破坏血管内环境稳态而共同为患的病机。痰浊与瘀血属于继发性致病因素,是人体脏腑气血功能异常在疾病过程中形成的病产物。现代研究认为,痰浊致病主要表现在脂代谢紊乱、粥样斑块形成等方面,瘀血致病主要表现在血管内膜增厚、血液流变学异常、红细胞黏附等方面^[19]。脂代谢紊乱过程中产生的氧化低密度脂蛋白颗粒能形成不稳定的氧自由基,降低NO的生物利用度,抑制内皮型NOS的表达,促使细胞炎症反应,损害血管内皮细胞结构及功能^[20]。血液流变学异常使机体处于高黏、高凝、高聚状态,进而使血液流动阻力增高,血流速度变慢,引起组织的缺血缺氧而致微循环障碍,加重糖尿病大血管损伤。可见,痰瘀互结,氧化应激、炎症反应、脂代谢紊乱、血液动力学异常等病理因素亢而有害,痹阻脉络,侵损脉道,引发持续性血管内皮损伤是消渴脉痹病进之由。

3.3 血管内皮功能障碍是“亢害承制”悖乱的微观体现

血管内皮功能障碍导致糖尿病大血管病变的病理生理过程恰为“亢害承制”理论在机体中的具体体现。生理状态下,血管内皮细胞通过分泌多种生物活性分子来调控血管及器官的功能。此时机体生命代谢中产生的过多氧自由基及致炎因子诱发的炎症活动等病理因素(亢),可被内皮细胞产生的多种介质及细胞因子而调节,起到清除氧自由基、平衡氧化与抗氧化系统、限制细胞黏附和血管壁炎症活动的作用(有制),从而维持血管内皮细胞功能,新陈代谢生命活动得以有序进行、生生不息,此即“亢而有制”规律调控下的脏腑调和、生化有度、阴平阳秘之态。

在糖尿病病理状态下,糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等危险因素作用于内皮细胞(亢),使内皮细胞处于进行性损伤状态,内皮细胞产生的活性分子如内皮型NOS表达降低,NO生成障碍且被消耗氧化为过氧亚硝酸盐而失活,不能发挥其正常

的生物功能(失制),反而与ROS相互作用形成恶性循环,诱发内皮细胞进一步损伤与炎症因子释放(害),进而表现出血管平滑肌增殖,纤溶能力下降,白细胞黏附,内皮细胞功能障碍,最终介导糖尿病大血管病变动脉粥样斑块的形成。糖尿病大血管内皮障碍引起的稳态失衡又进一步促使糖脂代谢紊乱持续、氧化应激加重、炎症因子积累,形成“亢而失制反受其害”生化失常的恶性循环状态。

4 “亢害承制”理论下调控血管内皮功能防治糖尿病大血管病变的治则

4.1 调和脏腑,承而制之 《黄帝内经·灵枢·五变》曰:“五脏皆柔弱者,善病消瘵”,五脏六腑相互依存,不可分割,糖尿病及其并发症的发生亦与各脏腑密切相关。治疗时应明辨脏腑偏颇与虚实盛衰,酌选方药,调偏颇之脏,复痹阻之脉,助其承制之

力。若以肺热伤津为主,可选麦冬、天花粉、葛根、石斛、桑白皮等品以补肺润肺、清热生津;若以脾虚湿邪中阻为主,可以薏苡仁、茯苓、白术、山药、扁豆等类以健脾除湿和中,佐以木香、佩兰芳香醒脾;若以肝郁气滞为主,可用香附、木香、川楝子等疏肝行气,辅以乌梅、白芍、酸枣仁柔肝敛阴,体用并调;若以心阴不足为主,可以莲子心、竹叶心、栀子、生地黄、苦瓜等清心除烦;若以肾虚虚为主,可以附子、肉桂、干姜等以温肾助阳化气。总以辨证论治为总则,辨阴阳盛衰,视脏腑虚实,实者泻之,衰者彰之,以药石之力平调脏腑、助脉调畅,复生化承制之序。现代药理研究表明,上述调和五脏之中药可通过抗细胞凋亡、减轻氧化应激、抑制炎症反应、抑制血管平滑肌增殖等多途径发挥改善血管内皮细胞功能,作用机制见表1。

表1 “调和脏腑”中药提取物及有效成分改善血管内皮细胞功能作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) extracts and effective components for harmonizing viscera in improving vascular endothelial cell function

功效分类	中药	有效成分/提取物	作用机制
清热润肺生津	麦冬	麦冬皂苷D	上调细胞色素P450表氧化酶2J2表达,催化花生四烯酸,增加环氧二十碳三烯酸含量,抑制c-Jun氨基末端激酶通路激活,抗炎、抗氧化、抗凋亡 ^[21]
	葛根	葛根素	激活雌激素受体介导的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt),钙/钙调素依赖性蛋白激酶II(CaMK II)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路,促进内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化和NO产生,改善内皮功能 ^[22]
	铁皮石斛	铁皮石斛多糖	抑制内质网应激及核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路表达,保护血管内皮依赖性舒张功能,增强血管内皮B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达,抑制Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达,抑制血管内皮细胞凋亡,增强内皮细胞活性,增加高糖下内皮细胞产生NO含量,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α),细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平 ^[23-25]
健脾除湿和中	茯苓	茯苓提取物	上调miRNA-649表达,下调丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt1)蛋白表达,抑制血管平滑肌细胞(VSMC)异常增殖、迁移和侵袭,发挥抗动脉粥样硬化作用 ^[26]
	山药	山药多糖	上调缺氧诱导因子-1 α 表达,诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达 ^[27]
疏肝柔肝敛阴	酸枣仁	酸枣仁皂苷A	下调Toll样受体/NF- κ B炎症通路表达,升高VEGF及6-酮-前列腺素F1 α 表达,降低血清内皮素-1(ET-1),血栓烷B ₂ ,血管性血友病因子水平,纠正血管内皮功能障碍 ^[28]
清热养心除烦	莲子心	莲子心生物碱	提高NOS水平,促进血管内皮细胞NO释放,减少血管内皮细胞损伤 ^[29]
	地黄	地黄梓醇	上调VEGF,血管内皮生长因子受体2表达,促进血管内皮新生 ^[30]
温肾助阳化气	附子	附子多糖	下调miRNA-135b-5p表达,抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移 ^[31]
	肉桂	肉桂酸	抑制NF- κ B活化,减少NF- κ B抑制蛋白(I κ B)降解,下调内皮细胞组织因子表达 ^[32]

4.2 驱邪化浊,平其所亢 痰浊瘀血作为消渴的病理产物,其性质属标实,既可单独为病,又能相兼为患。痰浊日久,气机阻滞,血行不畅,酿为血瘀;血瘀气滞,津液运行受阻,又聚而成痰。治疗应以驱化浊邪、制其所亢为总则,若以痰湿内阻为主,可用苍术、半夏、厚朴、陈皮等味以燥湿化痰,兼痰郁化热,可加用瓜蒌、竹茹、黄连等清热化痰;若以痰瘀互结为主,可在化痰药味基础上加用桃仁、红花、丹

参、川芎、鸡血藤以活血化瘀通络;若顽痰死血胶结不去者,可选用虫类药以破血行血、化痰散结,如僵蚕、地龙等类,但应注意体质虚弱或年老者应减少用量,中病即止,并适当增加扶正之品。现代研究表明,化痰中药可调节脂质代谢、改善血管内中膜厚度、抑制平滑肌迁移增殖,活血化瘀中药可降低血小板黏附、改善血流动力学,同时发挥抗炎、抗氧化、保护血管内皮细胞的作用,作用机制见表2。

表2 “驱邪化浊”中药提取物及有效成分改善血管内皮细胞功能作用机制

Table 2 Mechanism of TCM extracts and effective components for driving away evil and removing turbidity in improving vascular endothelial cell function

功效分类	中药	有效成分/提取物	作用机制
燥湿化痰	半夏	半夏提取物	降低血脂及炎症水平,降低ET-1水平,抑制血管内膜增生,促进VEGF,eNOS表达,促进损伤内膜再内皮化,促进血管修复 ^[33-35]
	厚朴	和厚朴酚	促进人脐静脉血管内皮细胞增殖,增加Bcl-2/Bax,下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达,降低ROS及丙二醛(MDA)水平,升高超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶,谷胱甘肽水平,抑制蛋白激酶样内质网激酶(PERK)/真核起始因子2 α (eIF2 α)/C/EBP同源蛋白(CHOP)通路,阻断NF- κ B活化,抑制VSMC迁移增殖及细胞外基质沉积,抑制内皮细胞凋亡、氧化应激及内质网应激 ^[36-37]
	陈皮	陈皮总黄酮	下调硫酸软骨素蛋白聚糖5(Cspg5)基因表达,抑制硫酸软骨素合成,上调硫酸乙酰肝素葡糖胺3-O-磺基转移酶3B1(Hs3st3b1)基因表达,促进硫酸乙酰肝素合成,干预VSMC的糖胺聚糖代谢,发挥抗动脉粥样硬化作用 ^[38]
清热化痰	瓜蒌	瓜蒌皮提取物	上调eNOS mRNA表达,下调原癌基因Fos家族c-Fos mRNA,MyC家族c-MyC mRNA表达,抑制VSMC由G ₀ /G ₁ 期进入S期而控制增殖,降低非对称二甲基精氨酸,MDA,TNF- α 水平,升高NO水平及二甲基精氨酸二甲胺水解酶活性 ^[39-42]
活血化痰	桃仁	桃仁提取物	改善血流速率,降低全血黏度,增强Bcl-2蛋白表达,抑制血管内皮细胞凋亡 ^[43-44]
	红花	羟基红花黄色素A	降低血液黏度,抑制血小板聚集,下调细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)通路,抑制VSMC增殖,抑制肿瘤坏死因子 α 受体1(TNFR1)/NF- κ B信号通路,抑制ICAM-1和E选择素mRNA表达 ^[45-47]
	丹参	丹参酮II _A	抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/p70核糖体S6蛋白激酶(P70S6K)信号通路,抑制VSMC迁移增殖,增加NO释放及SOD活性,抑制氧化应激 ^[48-49]
		丹参酚酸B	激活AMPK通路,降低血管超氧阴离子水平,增加NO水平,改善血管内皮依赖性舒张功能 ^[50]
	川芎	川芎提取物	升高SOD水平,降低过氧化水平,抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路及Caspase-3细胞凋亡通路 ^[51]
破血通络	地龙	蚓激酶	抑制血小板聚集,调节纤溶系统,降低血液黏度,调控脂代谢紊乱,降低ET-1水平,修复血管内皮细胞损伤 ^[52-54]

5 总结与展望

“亢害承制”经典中医理论揭示了人体内在的稳态调节机制,糖尿病大血管病变的发病过程即“承者失制,亢者为害”的过程。五脏承制不及,气化无力,脉道不利,气血津液不得布散,壅塞脉道而成痰凝血瘀,糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、血液高黏等痰瘀之邪不得化,反亢而有害,侵损脉道,血管内皮细胞功能障碍,变生消渴脉痹。立足“亢害承制”理论,以调控血管内皮细胞功能为靶向,明辨脏腑虚实盛衰,调和脏腑承制浊邪,融合中医传统认识及现代药理研究选方遣药,有助于丰富诊治思路,指导临床诊治实践。关于中药单药及复方调控血管内皮细胞功能防治糖尿病大血管病变的疗效及深入机制有待于基于现代循证医学的进一步高质量临床研究及科学严谨的实验研究加以探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] KATAKAMI N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25 (1) :

27-39.

[2] MADONNA R, PIERAGOSTINO D, BALISTRERI C R, et al. Diabetic macroangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage[J]. Vascu Pharmacol, 2018, doi: 10.1016/j.vph.2018.01.009.

[3] VIIGIMAA M, SACHINIDIS A, TOUMPOURLEKA M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18 (2): 110-116.

[4] RAHMAN S, RAHMAN T, ISMAIL A A, et al. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(6): 767-780.

[5] 彭聪. 2型糖尿病住院患者血糖控制现状及慢性并发症的流行病学调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(21): 3153-3155, 3158.

[6] JAMWAL S, SHARMA S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflamm Res, 2018, 67(5): 391-405.

[7] BAYE A M, FANTA T G, SIDDIQUI M K, et al. The genetics of adverse drug outcomes in type 2 diabetes: a systematic review[J]. Front Genet, 2021, doi: 10.3389/fgene.2021.675053.

- [8] 纪立伟,邢丽秋,周冰,等. 前列地尔注射液的不良
反应/不良事件评价[J]. 中国新药杂志, 2014, 23
(5): 610-614.
- [9] 彭婕. 34例前列地尔所致不良反应分析[J]. 中国新
药杂志, 2006, 15(1): 65-67.
- [10] 杨桂玲. 前列地尔注射液的不良反应临床分析[J].
中国处方药, 2017, 15(9): 40-41.
- [11] BIANCHI C, MICCOLI R, DEL PRATO S .
Hyperglycemia and vascular metabolic memory: truth
or fiction? [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13 (3) :
403-410.
- [12] ZHANG E, WU Y. Metabolic memory: mechanisms
and implications for diabetic vasculopathies [J]. *Sci
China Life Sci*, 2014, 57(8): 845-851.
- [13] 高泓,谢春光. 中医药对糖尿病大血管病变治疗机
制的研究方向探讨[J]. 新中医, 2009, 41(2): 3-
4, 8.
- [14] SCHALKWIJK C G, STEHOUWER C D. Vascular
complications in diabetes mellitus: the role of
endothelial dysfunction[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109
(2): 143-159.
- [15] CARRIZZO A, IZZO C, OLIVETI M, et al. The
main determinants of diabetes mellitus vascular
complications: endothelial dysfunction and platelet
hyperaggregation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10) :
2968.
- [16] VAN DEN OEVER I A M , RATERMAN H G,
NURMOHAMED M T, et al. Endothelial
dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes
mellitus[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, doi: 10.1155/
2010/792393.
- [17] 蒋荣,杜宏. 2型糖尿病血管并发症发生机制及中药
干预作用的研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(9):
665-669.
- [18] 杨扬,占敏霞,杜伟,等. 糖尿病大血管病变内皮功
能障碍的作用机制及现代中药的研究进展[J]. 中药
药理与临床, 2018, 34(5): 177-181.
- [19] 贾连群,杨关林. 动脉粥样硬化中医痰浊血瘀证候
的现代生物学基础研究[J]. 中西医结合心脑血管病
杂志, 2010, 8(1): 95-96.
- [20] 陈海兰,高宇. 血脂异常与糖尿病心血管疾病的研
究进展[J]. 承德医学院学报, 2014, 31(5) :
430-432.
- [21] 黄小燕,王宇光,王怡,等. 麦冬皂苷D通过上调
CYP2J2/EETs抗 Ang II 诱导的内皮细胞凋亡[J]. 中
国中药杂志, 2018, 43(2): 377-384.
- [22] HWANG Y P, KIM H G, HIEN T T, et al. Puerarin
activates endothelial nitric oxide synthase through
estrogen receptor-dependent PI3-kinase and calcium-
dependent AMP-activated protein kinase [J]. *Toxicol
Appl Pharmacol*, 2011, 257(1): 48-58.
- [23] 钟惠娟,陈璐,周洁,等. 铁皮石斛多糖对高糖诱导
的血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中国新药杂
志, 2017, 26(12): 1443-1449.
- [24] 张贝贝,刘文洪,李俊峰,等. 铁皮石斛多糖对高糖
诱导的血管内皮细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中
国药理学通报, 2015, 31(1): 64-70.
- [25] 丁艳. 铁皮石斛对高糖环境下人脐静脉内皮细胞产
生 NO、TNF- α 和 ICAM-1 的影响[D]. 衡阳: 南华大
学, 2013.
- [26] 姚卫,黄伟,张斌. 茯苓提取物以 miR-649/Akt1 通
路调控 Ang II 诱导血管平滑肌细胞的增殖、迁移和侵
袭机制[J]. 河北医药, 2021, 43(5): 655-660.
- [27] 唐群,吴华,雷久士,等. 山药多糖对肾缺血再灌注
损伤大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长
因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014,
21(2): 56-58, 62.
- [28] 朱建丽,张娜娜,刘小菊. 酸枣仁皂苷 A 下调 TLR/
NF- κ B 通路改善高脂肥胖幼鼠血管内皮功能障碍
[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(6): 374-380.
- [29] 张玉玲,杨光明,李萍,等. 四种莲子心生物碱对
H₂O₂ 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国生
化药物杂志, 2015, 35(3): 1-5.
- [30] 周霞,张文倩,刘炬,等. 从血管内皮生长因子及其
受体调控角度探讨地黄梓醇促血管新生作用及分子
机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28
(2): 64-68.
- [31] 刘雪琼,黄会芳. 附子多糖调控 miR-135b-5p 对脂多
糖诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中成
药, 2021, 43(5): 1180-1185.
- [32] 李小飞,文志斌,何晓凡,等. 肉桂酸对肿瘤坏死因
子诱导血管内皮细胞组织因子表达的作用及其机制
[J]. 血栓与止血学, 2004, 10(4): 148-151.
- [33] 杨广,江巍,张敏州,等. 化痰中药半夏及山慈菇抗
动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中药新药与临床
药理, 2013, 24(3): 230-233.
- [34] 卢海克,戴颖仪,陶青,等. 半夏在动脉粥样硬化颈
动脉内膜增生中的修复机制研究[J]. 热带医学杂
志, 2020, 20(10): 1283-1287, 1402.
- [35] 黄志新,陶青,刘新通. 半夏在动脉粥样硬化颈动
脉血管内膜损伤中的修复作用研究[J]. 现代医院,
2017, 17(7): 1053-1056.
- [36] 朱为勇,唐元升,盖延红,等. 和厚朴酚对 ox-LDL
诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究
[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1079-
1083.

- [37] ZHU X, WANG Z, HU C, et al. Honokiol suppresses TNF- α -induced migration and matrix metalloproteinase expression by blocking NF- κ B activation via the ERK signaling pathway in rat aortic smooth muscle cells[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(4): 588-595.
- [38] 陈琼, 付远飞, 刘惠婷, 等. 陈皮总黄酮干预血管平滑肌细胞糖胺聚糖代谢的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(2): 179-183.
- [39] 杨征, 宋森, 陈强, 等. 瓜蒌皮提取物对 Ang II 诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(1): 44-46.
- [40] 杨征, 邱敏, 郭晓华, 等. 瓜蒌皮提取物对 PDGF-BB 所致血管平滑肌细胞增殖周期的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(10): 899-902.
- [41] 刘韵. 瓜蒌皮提取物对低密度脂蛋白所致血管内皮功能障碍的保护作用与 DDAH/ADMA 途径的关系[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [42] 谭斌, 刘韵, 谷彬, 等. 瓜蒌皮提取物对大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(9): 9-11.
- [43] 以敏, 邓家刚, 郝二伟, 等. 桃仁对血液循环障碍大鼠内皮细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14): 178-182.
- [44] 以敏, 邓家刚, 郝二伟, 等. 桃仁提取物对不同病因所致大鼠血液循环障碍的影响[J]. *中草药*, 2013, 44(7): 858-862.
- [45] 董文彬, 叶小弟, 程敏, 等. 羟基红花黄色素 A 抗心肌缺血作用研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(9): 1001-1005.
- [46] 赵京山, 郭浅好, 赖少鸿, 等. 羟基红花黄色素 A 可抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(8): 728-731.
- [47] 刘金连, 王海芳, 马淑惠, 等. 羟基红花黄色素 A 通过抑制动脉内皮细胞中 TNFR1/NF- κ B 信号通路而发挥抗炎作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(7): 945-948.
- [48] 董宜旋, 李静. 丹参酮 II_A 抑制同型半胱氨酸诱导的大鼠主动血管平滑肌细胞增殖和迁移及其机制研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(22): 3072-3076.
- [49] 胡海燕, 李跃艳, 李春霞, 等. ATP 敏感钾通道在丹参酮 II_A 对抗高糖诱导血管内皮功能损伤中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 174-176.
- [50] 侯霖芯, 王丹, 阚竞宇, 等. 丹参酚酸 B 上调 AMPK 改善糖尿病小鼠血管内皮功能[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(20): 3367-3371.
- [51] 张一凡, 张林. 川芎对 PM2.5 诱导的人脐静脉血管内皮细胞损伤的保护作用和机制[J]. *中药材*, 2019, 42(7): 1652-1655.
- [52] 许超千, 焦军东, 孙宏丽, 等. 蚓激酶对实验动物血栓及相关血液学指标的影响[J]. *中草药*, 2005, 36(9): 91-93.
- [53] 杨丽娜. 蚓激酶对糖尿病并发症患者血脂及血液流变学指标的影响[J]. *山东医药*, 2007, 47(17): 64.
- [54] 李璐, 王永香, 王秀海, 等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 227-234.

[责任编辑 张丰丰]