

基于“伏毒损络”理论探讨糖尿病大血管病变的病机及治疗

梁清芝¹, 冷玉琳¹, 陈正涛¹, 蔡梦圆¹, 张泽华¹, 高泓^{1,2}, 谢红艳^{1,2}, 谢春光^{1,2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075)

[摘要] 糖尿病大血管病变的基本病理改变是动脉粥样硬化, 高血糖“代谢记忆”会对大血管造成持续损害。氧化应激反应是糖尿病及其慢性并发症的共同机制, 也是“代谢记忆”持续损伤大血管的发病基础, 抗氧化治疗可延缓糖尿病大血管病变发生发展。中医认为“伏毒”致病具有隐匿、缠绵、痼结的特点。结合络病证治, 继承发展中医血脉系统, 以络病学说、伏毒理论为指导, 总结糖尿病大血管病变的病理变化是“伏邪潜藏-糖脂痰瘀内生-蓄积成毒-毒损脉络-脉搏坚”, 核心病机是“伏毒损络”, 基本病理改变是“脉搏坚”, 病理产物及致病关键是糖毒、脂毒、痰毒、瘀毒。基于此运用活血通络、豁痰清络、流气畅络、解毒顺络等法选方遣药, 可通过抑制活性氧生成, 影响氧化酶系活力, 增强抗氧化能力, 从而调控机体氧化应激反应, 保护血管内皮功能, 减少糖尿病大血管损伤, 延缓疾病进展, 在指导临床和研究有重要意义, 为中医药防治糖尿病大血管病变提供新思路。

[关键词] 伏毒损络; 糖尿病大血管病变; 代谢记忆; 氧化应激; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R22;R242;R856.5;R2-031;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0194-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221499

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220530.1205.009.html>

[网络出版日期] 2022-05-31 10:49

Pathogenesis and Treatment of Diabetic Macroangiopathy Based on Theory of Hidden Pathogen Damaging Collaterals

LIANG Qingzhi¹, LENG Yulin¹, CHEN Zhengtao¹, CAI Mengyuan¹, ZHANG Zehua¹,

GAO Hong^{1,2}, XIE Hongyan^{1,2}, XIE Chunguang^{1,2*}

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

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

[Abstract] The basic pathological change of diabetic macroangiopathy is atherosclerosis, and the metabolism legacy effect of hyperglycemia will cause continuous damage to the large vessels. Oxidative stress is a common mechanism for diabetes and its chronic complications and it is also the basis of the metabolism legacy effect which keeps damaging the large vessels. Anti-oxidant therapy can delay the course of diabetic macroangiopathy. According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), the pathogenicity of hidden pathogen is concealing, lingering, and refractory. On the basis of the syndrome and treatment of collateral diseases, vessel-collateral theory, and hidden pathogen theory of TCM, the pathological changes of diabetic macroangiopathy are summarized as pathogen concealment-accumulation of sugar and lipids leading to phlegm and blood stasis-accumulation of toxins-damage to vessels and collaterals-hardening vessels. The core pathogenesis is the hidden pathogen damaging the collaterals, and the basic pathological change is vessel hardening. The toxins of sugar, lipid, phlegm, and stasis are the pathological products and the key to be treated.

[收稿日期] 2021-12-21

[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);四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0385);四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0022)

[第一作者] 梁清芝,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:1034437049@qq.com

[通信作者] * 谢春光,博士,教授,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

According to this theory, the medicinal materials with the functions of activating blood to dredging collaterals, resolving phlegm to clearing collaterals, Promoting qi to unblocking collaterals and removing toxins to shunting collaterals can be selected for prescription. These medicinal materials can inhibit the generation of reactive oxygen species, affect the oxidase activity, and enhance the antioxidant capacity, thereby regulating the oxidative stress response, protecting the vascular endothelial function, reducing the damage of the large blood vessels, and slowing down the progression of the disease. Such therapy is of great significance in clinical practice and research, providing a new idea for the prevention and treatment of diabetic macroangiopathy.

[Keywords] hidden pathogen damaging collaterals; diabetic macroangiopathy; metabolism legacy effect; oxidative stress; atherosclerosis

糖尿病大血管病变主要损伤主动脉、冠状动脉、脑血管、肢体动脉等大中动脉,病理实质是动脉粥样硬化(AS),目前认为其发生主要与内皮细胞功能损害、氧化应激增强、脂代谢紊乱、线粒体功能异常、糖基化终末产物(AGEs)生成等因素相关^[1-2]。长期的高糖状态会使机体产生“代谢记忆”,即使后期强化血糖控制,仍会对大血管造成持续损害,促进大血管病变^[3]。氧化应激是引发多种糖尿病慢性并发症的共同通路,是糖尿病大血管病变的主要发病机制,是产生及维持“代谢记忆”的基础。中医认为“代谢记忆”与“伏毒损络”均具有“伏而不觉”的特征。“伏毒”具有蛰伏、隐匿、缠绵、痼结、暗耗的特点,在疾病发生发展过程中,“伏邪”是“内毒”产生的前提,“伏邪蓄积成毒”,糖毒、脂毒、痰毒、瘀毒是病理产物,“毒损”是关键环节,“伏毒损络”乃其核心病机^[4],“脉搏坚”是基本病理改变^[5]。基于此理论确立活血通络、豁痰清络、流气畅络^[6]、解毒顺络等治法可有效调控氧化应激反应,延缓疾病进展,在指导临床和研究有重要意义,为中医药防治糖尿病大血管病变提供新思路。

1 “伏毒损络”理论述要

何谓“络”?“人体气血运行通路之旁支”,谓之“络”。“络”奠基于《黄帝内经》,发展于东汉仲景,辉煌于叶天士^[7-8]。叶天士提出疾病“久病入络”“久痛入络”的病机特点,善用叶类、枝类、根类等植物药,虫类及血肉有情之品等动物药治疗络病^[8-9],将病程较长、疼痛反复发作,迁延难愈的一类疾病归于络病。现多认为络有广义、狭义之别^[10]。狭义之络即经络的脉络部分,而广义之络可分为行气之经络和运血之脉络,共同发挥“行气血营阴阳”的功能。吴以岭院士构建了“络病证治”体系,提出“脉络-血管系统病”的概念,指导了中西医结合治疗血管系统疾病的研究^[11]。《黄帝内经·素问·生气通天论》曰:“虽有大风苛毒,弗之能害。”首将“毒邪”概括为疾

病病因。毒可由外感,亦可内生^[12],内生之毒因脏腑功能失调,病理产物蓄积而成^[13],《金匱要略·心典》言:“毒,邪气蕴结不解之谓。”有病邪亢盛、病情深重、病势多变之意^[14]。“伏”者,伏匿藏也,潜伏、隐藏之谓也。“伏毒”首见于《时病论》“伏毒自内而出,表里皆热”^[15],常认为是外感疾病病因,周仲瑛教授则认为其亦可用于内伤杂病的辨证,同样具有“伏而不觉,发时始显”之特点^[16]。

“伏毒”多始于微而成于著,内伤病因作用于机体致脏腑功能失常,气血运行失调,初觉不显,暗耗正气,正虚无力祛邪外出,邪气伏藏,阻滞气血运行,日久蓄积成毒,“蓄毒伤人”“久病入络”^[17-18],具有易入难出、难治多发、易滞易瘀易积的特征。一旦伏毒入络,脉络难通,“病络”初显,痰毒、瘀毒渐成,损伤脉络,“络病”即成,以疼痛、出血、瘀血为主要临床表现^[19]。

2 氧化应激与糖尿病大血管病变关系密切

糖尿病大血管病变的基本病理改变是AS。氧化应激不仅是形成AS的关键环节,也是AS进展、血栓形成和斑块破裂的促炎激发物,能通过一系列代谢途径,导致血管功能障碍、通透性改变及血管内皮细胞损伤致使血管发生病变^[7]。高糖状态下,细胞内活性氧(ROS)生成增加,抑制一氧化氮合酶(NOS)活性,导致内皮源性信号分子NO生成受阻,ROS与抗氧化系统活性氮簇的平衡受到破坏,抗氧化防御功能下降,机体促氧化能力高于抗氧化能力,致氧化应激发生^[7]。高糖诱导ROS增多,氧化应激增强,除了参与低密度脂蛋白(LDL)的促AS血栓形成,还可使高活性反应分子的产生和抗氧化作用失衡导致血管内皮损伤,启动AS,逐渐形成糖尿病大血管病变^[20]。研究显示,高糖刺激诱导内皮细胞中核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)、醌氧化还原酶1(NQO1)、B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)、TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TIGAR)介导

的氧化应激,而这种应激导致了细胞记忆效应,是“代谢记忆”发生的基础^[21]。

糖尿病大血管病变与高糖“代谢记忆”、AS密切相关,氧化应激是细胞记忆效应产生及维持的基础,是AS的关键起始途径。抗氧化应激可从多途径抑制过氧化进程,减少ROS生成,保护血管内皮细胞,避免氧化损伤,阻断“代谢记忆”效应,延缓糖尿病大血管病变进程^[22-23]。目前西医对糖尿病大血管病变的治疗多是早期强化血糖控制,并发症出现后对症处理,这仅能延缓进展,并不能改变疾病终点。中医强调辨证论治,强调“未病先防”“已病防变”“既病防渐”,在大血管病变不同时期、针对不同内毒分别治之,祛除毒邪,通畅脉络。

3 “伏毒损络”是糖尿病大血管病变的核心病机

“伏毒”始于微而成于著。先天禀赋异常、饮食不节、情志失调、劳欲过度等内伤病因作用于机体,暗耗正气,邪气伏藏,遇感而发,正所谓“邪之所凑,其气必虚”^[24]。肾乃先天之本,藏精,主水。先天禀赋不足,《黄帝内经·灵枢·五变》言:“五脏皆柔弱者,善病消瘴”;劳欲过度,《外台秘要》曰:“房室过度,致令肾气虚耗,下焦生热”。肾精不足,阴津亏虚,阴精耗竭,燥热偏盛,虚火内生,火热其性燔灼,易伤阴津,津液代谢障碍,水谷精微运行不畅,涩滞脉络,暗耗气血,聚而成毒,酿为“糖毒”,浸淫脉络^[25]。岳仁宋教授认为当精微物质不能渗灌五脏六腑,滋养全身,致气血运行受阻,脏腑受损,“离经之精便是浊”,此时“精”即“浊”,亦可谓“糖毒”,提出“糖毒致损”的病机学说,以“毒”概括出糖尿病难治、难愈,累及多脏器、多系统的特点^[25-26]。《黄帝内经·素问·经脉别论》:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精。”脾乃后天之本,主运化,为胃行其津液。饮食不节,嗜食肥甘厚腻之品,《黄帝内经·素问·痿证篇》所言:“饮食自倍,肠胃乃伤”;情志不节,忧愁思虑过度,《景岳全书·虚损》载:“然思生于心,脾必应之,故思之不已,则劳伤在脾。”脾失运化,气机升降失常,水谷精微失于布散,聚而成浊,酿为“糖毒”,津液稠厚形成膏脂^[27],膏脂久聚,脂浊内生,壅滞脉络,积聚不去,酿为“脂毒”^[28-29]。“糖脂二毒”伏于机体,阻滞气机运行,气不行水,津液停滞,水滞为湿,湿聚成痰,影响脏腑气机升降、气血津液运行,代谢产物排出困难,蓄积于脉络,久而难祛,郁而化毒,形成“痰毒”。“糖毒”“脂毒”“痰毒”伏于脉络,脉络不畅,影响血行,血行失度,血滞为瘀,瘀阻血行^[30]。瘀久难消,瘀郁毒生,瘀著毒显,“瘀

毒”渐成。“糖脂痰瘀”交织为病,互为因果,损伤脉络,致脉络狭窄,甚则闭塞,致脉搏坚病,再致糖尿病大血管病变。“脉络”蜿蜒缠绕、遍布全身,乃血行之通路,其形态及生理功能与人体的血管相似^[31]。糖尿病大血管病变属消渴之变证,如脉痹、胸痹、中风等病,其病情重、病势多变与“毒”的致病特点相吻合;其病程长、难治愈的疾病特点与叶天士提出的“久病入络”的发生发展过程相契合。脏腑功能失调,邪自内生,内邪犯里,缠绵难祛,蓄积成毒,邪之深重者为毒,毒损脉络,络病由此而生,以疼痛、出血、瘀血为主要临床表现。结合“脉络”的生理功能,“络病”的病理表现,“毒”的致病特点,总结疾病病理变化为“伏邪潜藏-糖脂痰瘀内生-蓄积成毒-毒损脉络-脉搏坚”,病机为“伏毒损络”。

氧化应激增强造成AS的形成与“伏毒损络”致脉搏坚关系密切。氧化应激是“代谢记忆”产生和维持的基础,细胞记忆效应即中医所认为的“伏邪”。中医将影响机体正常生理功能的物质称为“毒”^[32],高糖诱导过量的ROS在体内生成即邪蓄成毒,氧化反应增强,造成血管内皮损伤,促进AS启动及进展,即脉搏坚,最终形成糖尿病大血管病变。基于脉络学说、伏毒理论概括“伏毒损络”为糖尿病大血管病变核心病机,“伏邪潜藏-糖脂痰瘀内生-蓄积成毒-毒损脉络-脉搏坚”乃其病理变化,与现代西医学“高糖代谢记忆-氧自由基过生-氧化应激增强-血管内皮损伤-AS”的发病机制有相似之处,见图1。

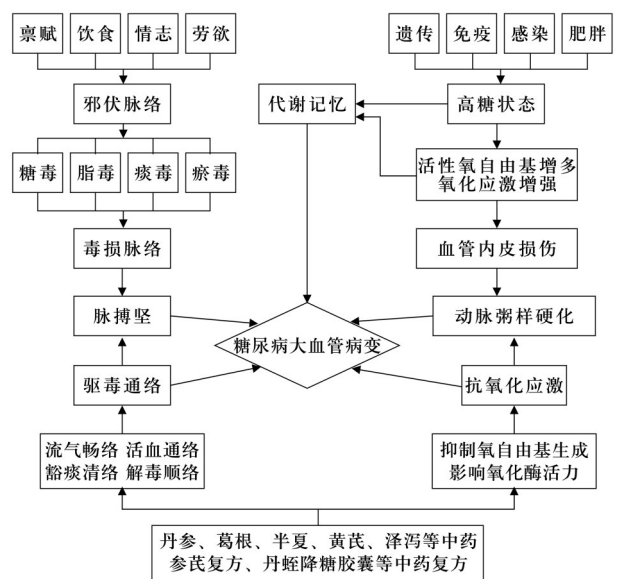


图1 糖尿病大血管病变中医病机及西医认识
Fig. 1 Traditional Chinese medicine (TCM) pathogenesis and western medicine understanding of diabetic macroangiopathy

4 基于“伏毒损络”抗氧化应激调治糖尿病大血管病变

“伏毒损络”“久病入络”，“病络”渐成“络病”，故“通络”之法乃基础治法，伴随疾病全程，可根据内毒的不同选择通络、清络、畅络、顺络。疾病初期，“糖脂”毒邪显现，“痰毒”“瘀毒”伏藏，耗气伤阴，血管病变不显，治以降糖调脂、益气养阴，以补为通，流气畅络；病至中期，“痰毒”渐显，血管并发症初现，“驱邪”辅“解毒”，治以“豁痰清络”祛除毒邪，清畅脉络；疾病后期，“瘀毒”痼结脉络，毒邪深重，此期毒邪可累及各脏腑，出现糖尿病大血管病变，“解毒”辅“驱邪”，治以“活血通络”，辅以“解毒顺络”。基于“伏毒损络”理论，因证立法，随法选方，据方施药，相关研究证实中药复方均可通过抗

氧化应激调治糖尿病大血管病变。

4.1 单味药抗氧化应激调治糖尿病大血管病变

“络病”伴随疾病全程，可随证加味葛根、藜芦等根类药，银杏叶、益母草等叶类药，水蛭、全蝎、蜈蚣等虫类药以达通络之效。邪气初伏，耗气伤阴，宜用人参、太子参、黄芪等药流气畅络；“痰毒”初现，胶结难解，可选陈皮、半夏、泽泻、藜芦等豁痰清络；病至后期，“瘀毒”痼结深络，毒邪深重，宜丹参、姜黄、银杏叶等活血通络，葛根、黄连等解毒顺络。中药提取物及有效成分抗氧化应激主要通过清除ROS，调节转录因子，抑制氧化酶活性，增强抗氧化酶活性，从而影响氧化酶系活力，提高抗氧化能力，减少氧化应激损伤，保护血管内皮。中药提取物及有效成分抗氧化应激机制见表1。

表1 中药提取物及有效成分抗氧化应激机制

Table1 Antioxidative mechanism of extracts from Chinese herbal medicine and its effective components

功效	中药	有效成分/提取物	作用机制	参考文献
活血通络	水蛭		降低血清同型半胱氨酸(Hcy)，升高过氧化氢酶(CAT)的活性，减轻氧化损伤；下调氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及其受体LOX-1表达水平	[33]
	丹参	丹参酮II _A	抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(Nox)、热休克蛋白90(HSP90)、三磷酸鸟苷环化水解酶1(GTPCH1)和二氢叶酸还原酶(DHFR)及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径，恢复高糖诱导的eNOS解偶联，升高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、NO含量，降低丙二醛(MDA)、ox-LDL	[34-35]
		丹酚酸B	抑制氧化应激敏感的转录核因子- κ B(NF- κ B)核移位，提高NO水平，减少MDA堆积	[36]
豁痰清络	川芎	川芎嗪	抑制ROS产生、细胞脂质过氧化，降低MDA、减少LDH释放，增加SOD、GSH-Px的活性及胞浆磷脂酶A2(cPLA2)磷酸化以及花生酰磷脂胆碱含量	[37]
	姜黄	姜黄素	激活PI3K/蛋白激酶B(Akt)信号通路，减轻MDA表达，抑制环氧合酶-2(COX-2)、NF- κ B和蛋白激酶C(PKC)活性，增强CAT、GSH-Px、SOD、eNOS活性，促进NO生成及表达	[38]
	藜芦	白藜芦醇	诱导Nrf2，下调Nox，抑制ROS生成，防止eNOS解偶联，增加eNOS的表达和活性，提高NO的生物利用度	[39]
流气畅络	半夏	半夏生物碱	降低MDA，升高GSH	[40]
	泽泻		增强SOD活性，降低MDA含量，增强抗氧化能力	[41]
	黄芪	黄芪多糖 黄芪甲苷	调控SOD2酶表达水平，抑制ROS生成 抑制Nox4的过度表达，降低MDA水平，提升SOD、GSH-Px活力，减少细胞内ROS生成，下调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、磷酸化(p)-Smad2/3、Nox4蛋白的表达	[42] [43]
解毒顺络	人参	人参皂苷	降低ROS水平，抑制单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的过表达	[44]
	葛根	葛根素	调节NF- κ B，抑制Nox2和Nox4介导的氧化应激，提高GSH-Px活力，促进内源性NO的生成和释放	[45]
	黄连	小檗碱	升高CAT、GSH活性	[46]

4.2 中药复方抗氧化应激调治糖尿病大血管病变

以“伏毒损络”理论为依据，参“伏毒”致病的特点，立辨治大血管病变之治则，据疾病不同时期特征确立治法。前期多项研究表明参芪复方可通过减少Nox亚基p22phox和p47phox的mRNA表达，减少Nox的活化，进而减少ROS的产生，降低

ox-LDL、MDA，升高GSH-Px、SOD，降低机体氧化应激的水平^[47-48]。若痰毒、脂毒较盛，郭建恩等^[49]用瓜蒌薤白半夏汤和涤痰汤治疗痰浊闭阻型胸痹，治疗组MDA水平升高，GSH-Px、SOD水平降低，可改善氧化应激指标。楼定进等^[50]运用益气化痰豁痰方，方中重用黄芪、白术流气畅络，川芎、当归、丹参

活血化痰通络,半夏、陈皮、瓜蒌、薤白豁痰清络,对血瘀痰阻,痰瘀互结型AS大鼠可提高SOD、CAT的抗氧化作用,降低ROS、MDA过氧化物的表达。通心络主要由土鳖虫、蜈蚣、水蛭等虫类通络药为主,辅以降香、赤芍等行气化痰,达化痰通络、搜风通络之效。多项研究表明通心络治疗糖尿病合并冠心病可抑制Nox亚基p22phox和p47phox表达而减少ROS的产生,上调SOD表达和GSH-Px活性,降低MDA含量,增加ROS的清除,减少脂质过氧化,在多个环节上抑制氧化应激反应^[51]。

5 小结

本文根据中医辨治及现代医学探讨糖尿病大血管病变。基于络病证治,继承发展中医血脉系统,以络病学说,伏毒理论指导大血管病变的辨治,结合“伏毒损络”,“伏邪”是“毒损”产生前提,糖毒、脂毒、痰毒、瘀毒既是病理产物亦是致病因素,“毒损脉络”是关键环节,现代研究证实以活血通络、豁痰清络、流气畅络、解毒顺络为治法的相关中药及复方可多通路抑制ROS生成,影响氧化酶系活力,增强抗氧化能力,减少氧化应激损伤,保护血管内皮,并可通过影响细胞“代谢记忆”从糖尿病早期减少血管损伤。目前根据祛除各类毒邪、恢复脉络通畅从而抗氧化应激消除细胞记忆,保护血管避免早期损伤的具体通路尚未明确,有待未来建立“糖脂痰瘀”各类致病因子的动物模型,进行相关实验研究,确定不同毒邪的致病靶点,不同通络药的治疗靶点,从糖尿病早期防范大血管并发症的发生。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] JAHAN H, CHOUDHARY M I. Gliclazide alters macrophages polarization state in diabetic atherosclerosis *in vitro* via blocking AGE-RAGE/TLR4-reactive oxygen species-activated NF- κ B nexus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 894: 173874.
[2] OSMENDA G, MATUSIK P T, SLIWA T, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase p22phox subunit polymorphisms, systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(5): 447-454.
[3] CERIELLO A, IHNAT M A, THORPE J E. Clinical review 2: The "metabolic memory": Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:

410-415.

[4] 苏文全,杜雅薇,吴圣贤. 从脉郁毒损论治动脉粥样硬化[J]. *中医学报*, 2021, 36(5): 960-963.
[5] 衡先培. 糖尿病大血管病变[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 5-10, 35.
[6] 吴晓莉. 通络方药防治动脉粥样硬化的作用机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2015.
[7] 吴以岭. 络病学说形成与发展的三个里程碑(一) [J]. *疑难病杂志*, 2004, 3(2): 89-91.
[8] 吴以岭. 络病学说形成与发展的三个里程碑(二) [J]. *疑难病杂志*, 2004, 3(3): 149-151.
[9] 任凤蛟,张玉娜. 从“取类比象”探究叶天士络病用药特点[J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(5): 442-444.
[10] 王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2005(3): 1-6.
[11] 常成成,魏聪,常丽萍,等. 络病理论研究概述及对当前临床的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1432-1434.
[12] 李雅文,常丽萍,秘红英,等. 基于络病学说探析慢性冠脉综合症的病机及治疗[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 196-202.
[13] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 1997(4): 195-196.
[14] 李大勇,刘艳玲. “伏毒”与糖尿病性难愈溃疡发病关系的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 812-814.
[15] 雷丰. 时病论[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 10.
[16] 叶吉晁. 周仲瑛教授“伏毒”学说初探[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2006, 4(10): 4-7.
[17] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 1997(4): 195-196.
[18] 杨仓良,杨佳睿,杨涛硕. 中医毒邪学说的形成与发展[J]. *新中医*, 2020, 52(10): 9-13.
[19] 张岗,王发渭. 络病与血管性痴呆的微观病机[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(9): 2081-2083.
[20] CANUGOVI C, STEVENSON M D, VENDROV A E, et al. Increased mitochondrial NADPH oxidase 4 (NOX4) expression in aging is a causative factor in aortic stiffening [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101288.
[21] EL-OSTA A, BRASACCHIO D, YAO D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10): 2409-2417.
[22] AGUIRRE R, MAY J M. Inflammation in the vascular bed: Importance of vitamin C [J]. *Pharmacol Ther*,

- 2008, 119(1):96-103.
- [23] SABHARWAL A K, MAY J M. alpha-Lipoic acid and ascorbate prevent LDL oxidation and oxidant stress in endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 309(1/2):125-132.
- [24] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:383-384.
- [25] 岳仁宋,曹立虎,齐方洲,等. 小议“糖毒”[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(7):1286-1287.
- [26] 刘蕊蕊,岳仁宋,赵雯雯,等. 糖毒新识[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(1):26-27.
- [27] 王新东. 冠心病伏毒损脉病机理论与应用浅析[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(1):8-12.
- [28] 刘佳宁,孙子林. 脂毒与糖尿病微血管并发症相关性研究进展 2018[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2018, 10(2):4-11.
- [29] 周明学,徐浩,陈可冀. 中医脂毒、瘀毒与易损斑块关系的理论探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(10):737-738.
- [30] 李俊贤,谢春光. 基于伏毒理论研究糖尿病代谢记忆效应的中医机制[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(5):1177-1179.
- [31] 李红蓉,秘红英,孙颖,等. 基于络络学说对动脉粥样硬化病因病机的认识[J]. *中医杂志*, 2017, 58(16):1359-1363, 1367.
- [32] 胡芳,沈金峰,刘中勇. 基于“伏毒学说”探讨冠心病的病因病机[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(6):1409-1411.
- [33] 胡耀红. 水蛭调脂及抗动脉粥样硬化作用机制的研究[D]. 天津:天津医科大学,2014.
- [34] 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.
- [35] 李恒华,杨炆,黄文涛,等. 丹参-葛根药对对糖尿病大鼠血管内皮保护作用及机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4):851-855.
- [36] 赵梦秋,任尤楠,陶善珺,等. 丹酚酸B对糖尿病大鼠血管舒张功能、NF- κ B活化及炎症因子表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(3):481-487.
- [37] 刘彩霞,邓常清. 中药及复方改善血管内皮细胞氧化应激损伤的研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(1):151-158.
- [38] 籍胤玺,金毅,金文波. 姜黄素对糖尿病大鼠的心脏保护作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(3):271-274.
- [39] XIA N, FÖRSTERMANN U, LI H. Effects of resveratrol on eNOS in the endothelium and the perivascular adipose tissue [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1403(1):132-141.
- [40] 段凯,唐瑛. 半夏总生物碱对帕金森病大鼠的学习记忆及氧化应激反应的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(2):49-53.
- [41] 路帅,郭建利,彪雅宁,等. 丹参、泽泻对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激和血管内皮的影响[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(10):37-40.
- [42] 孙奇林,鞠婧,王浩,等. 黄芪多糖干预糖尿病心肌氧化应激的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(2):196-203.
- [43] YIN Y, QI F, SONG Z, et al. Ferulic acid combined with astragaloside IV protects against vascular endothelial dysfunction in diabetic rats [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(4):217-226.
- [44] 金若晨,黄琦. 人参皂苷对波动性高糖大鼠MCP-1和TNF- α 表达的影响[J]. *新中医*, 2017, 49(10):12-15.
- [45] LI W, ZHAO W, WU Q, et al. Puerarin improves diabetic aorta injury by inhibiting NADPH oxidase-derived oxidative stress in STZ-induced diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:8541520.
- [46] 马冬影,刘继平,吉薇薇,等. 小檗碱对糖尿病脑病大鼠海马组织氧化应激及BDNF表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5):39-41.
- [47] 张琨,谢春光. 参芪复方对GK大鼠2型糖尿病大血管病变氧化应激的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4):1084-1088.
- [48] 张翕宇,王鹤亭,富晓旭,等. 养阴益气活血法对糖尿病GK大鼠氧化应激和硝化应激损伤的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8):2066-2069.
- [49] 郭建恩,米树斌,闫秀川,等. 瓜蒌薤白半夏汤对ApoE小鼠血脂代谢、氧化应激和主动脉Lox-1表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(4):752-757.
- [50] 楼定进,丁谦谦,何小花. 益气化痰豁痰方对动脉粥样硬化大鼠的抗炎抗氧化应激作用研究[J]. *新中医*, 2020, 52(14):6-9.
- [51] 吴璇. 基于络络学说论通心络对冠心病治疗的研究进展[C]//中华中医药学会络病分会. 第十五届国际络病学大会论文集. 北京:出版者不详,2019:60-62.

[责任编辑 王鑫]