

基于伏邪理论探讨调控晚期糖基化终末产物改善糖尿病 大血管病变

成林¹, 高泓^{2*}, 袁海波², 刘桠²

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 高血糖的长期存在导致代谢记忆效应的出现是糖尿病大血管病变形成的原因, 尽早控制代谢记忆为防治糖尿病及其并发症的关键所在。晚期糖基化终末产物的过度形成不仅是引起代谢记忆的重要因素, 也是引发糖尿病大血管病变的核心机制。中医认为, 伏邪是糖尿病大血管病变形成的关键病机, 而尽早采用祛邪通络之法则是防治该病的必要手段。伏邪理论在春秋战国时已现萌芽, 后经不断发展, 于明清处得以成熟。所谓伏邪, 即伏而不即发之邪。伏邪之说首见于《黄帝内经》, 原指伏气温病, 随后其含义不断扩展, 现指一切伏而不即发的邪气。作为诸多疾病的病因病机, 伏邪理论被广泛用于临床, 并指导疾病的治疗。在机体内部, 随着晚期糖基化终末产物的不断蓄积, 可诱发体内的后续级联效应, 最终促进糖尿病大血管病变的生成发展。这与中医内因痰瘀伏邪藏匿体内, 而诱导机体出现代谢紊乱并产生疾病的过程极为类似。因此, 在伏邪理论的指导下, 解析晚期糖基化终产物阻断代谢记忆、防治糖尿病大血管病变的作用机制, 一方面将为探索伏邪理论通过调控晚期糖基化终末产物的生成而影响糖尿病大血管病变的疾病进程提供科学依据; 另一方面也能为伏邪理论在糖尿病大血管病变中的发生发展提供物质变化基础。

[关键词] 代谢记忆; 晚期糖基化终末产物; 伏邪; 糖尿病大血管病变

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0211-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201975

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1551.013.html>

[网络出版日期] 2020-7-24 16:52

Discussion on Regulating AGEs to Improve Diabetic Macrovascular Disease Based on Fu-xie Theory

CHENG Lin¹, GAO Hong^{2*}, YUAN Hai-po², LIU Ya²

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

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] The long-term existence of hyperglycemia leads to the occurrence of metabolic memory effect, which is an important reason for the formation of diabetic macrovascular disease, so the early control of metabolic memory is the key to the prevention and treatment of diabetes and its complications. The excessive formation of advanced glycation end products (AGEs) is not only an important factor to cause metabolic memory, but also the core mechanism for diabetic macrovascular disease. It is believed in traditional Chinese medicine (TCM) that Fu-xie (incubative pathogen) is the key pathogenesis of the formation of diabetic vascular diseases, and it is necessary to adopt the principle of removing pathogenic factors and opening collaterals as early as possible to prevent and cure the disease. During the Spring and Autumn Period and the Warring States Period, the theory of Fu-xie was germinated, and got mature in the Ming and Qing dynasties after the continuous development. The so-called Fu-xie means that the pathogens are of a potential nature but not cause diseases

[收稿日期] 20200302(011)

[基金项目] 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018JC015)

[第一作者] 成林, 在读硕士, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的研究, E-mail: 350592996@qq.com

[通信作者] *高泓, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的研究, E-mail: cdgh@163.com

immediately. The theory of Fu-xie first appeared in *Huangdi Neijing*, with an original meaning of epidemic febrile disease occurring after incubation, and then its meaning continues to expand, now referring to all potential pathogenic factors that would not immediately cause diseases. As the cause and pathogenesis of many diseases, the theory of Fu-xie is widely used in clinical practice to guide the treatment of diseases. In the body, the accumulation of AEGs can induce the subsequent cascade effect in the body, and finally promote the formation and development of diabetic macrovascular diseases. This is very similar to the process of inducing metabolic disorder and disease in TCM due to the accumulation of phlegm and silt. Therefore, under the guidance of Fu-xie theory, the mechanism of AEGs in blocking metabolic memory and preventing and treating diabetic macrovascular disease was analyzed in this paper. On the one hand, it will provide a scientific basis for the exploration of Fu-xie theory affecting the disease course of diabetic macrovascular disease by regulating the generation of AEGs. On the other hand, it can also provide the material change basis for the development of Fu-xie theory in the occurrence and development of diabetic macroangiopathy.

[Key words] metabolic memory; advanced glycation end products (AGEs); Fu-xie theory; diabetic macrovascular disease

糖尿病(DM)在临床上的突出表现为高血糖状态,这是胰岛素分泌异常或功能障碍的结果。相关数据显示,世界范围内成人糖尿病患者的人数已高达4.25亿,值得注意的是,我国成人糖尿病的患者数量已高居世界首位,达到1.14亿^[1]。长期的高血糖状态可引发DM患者并发多种病变,其中尤以大血管病变最为多见。高血糖的长期存在会对机体产生不良刺激,即使后期血糖控制良好,依旧会造成机体的持续性损伤,这一现象称为代谢记忆。现代医学普遍认为,代谢记忆与DM及其并发症的发生密切相关^[2],但对于其具体机制的解读观点众多,而晚期糖基化终末产物(AGEs)参与代谢记忆效应的形成则是主流观点之一^[3]。现代中医学者从传统中医理论出发,认为“伏邪”理论是形成DM及其并发症的关键病机^[4]。面对同一疾病,中、西医对其发病机制有着各自不同的表述。因此,运用中医伏邪理论对AGEs作出相应阐释并探析二者间的关系,不仅能为DM大血管病变的防治提供新的思路与方法,也能推动中医药的现代化进程。

DM大血管病变主要包括DM并发心脑血管疾病和肢体动脉损伤等,是诱发DM患者死亡和残疾的主要原因^[5]。尽管当前中医药学者对于本病治疗所选用的方药略有差异,但大多以益气活血为基本治则,且疗效明显^[6-9]。研究证实,与基础治疗组比较,中药复方联合基础降糖方案治疗DM大血管的效果更为显著^[10]。在高糖状态下,AGEs更易形成和积累,因经其修饰的胶原蛋白难以降解,故可长期保留在DM患者大血管内。因此,即便对血糖实现了良好控制,AGEs仍可作为反映累积性DM暴露

的标志物存在^[11]。本文以伏邪理论为基础,试着对AGEs在DM大血管病变中的发展进程进行阐述,以期今后在伏邪理论的指导下运用中医药调控AGEs,阻断代谢记忆,防治DM大血管病变提供理论依据。

1 AGEs与DM大血管病变

DM大血管病变的主要表现为DM合并心血管并发症,据相关统计结果显示,DM患者并存心血管并发症的概率高达50%~80%,其中,因该并发症而死亡的患者比例达到70%左右,与此同时,其患外周动脉疾病的概率也相应增加3~5倍^[12]。大中动脉的粥样硬化改变是其病理基础^[13],病变的早期发病和进展快速是其特点,可引发血管的广泛受累,动脉粥样硬化(AS)的弥漫性扩散,血管腔变狭窄,远端病变增多,血管重建困难,诱发AS斑块破碎、出血,形成血栓,进而导致心、脑血管意外,威胁生命。

1.1 AGEs是代谢记忆介导DM大血管病变的重要原因 代谢记忆与DM及其慢性并发症的发生发展关系紧密。所谓代谢记忆,主要指DM的早期阶段,因持续的高糖状态而对机体产生的不良效应^[14]。诸多体内外实验证实,处于高糖环境内的细胞或动物在血糖控制良好的情况下仍可继续出现血管损伤的现象^[15]。这些现象表明,高糖状态的长期存在易引发代谢记忆效应,即便对血糖进行强化控制,该效应仍会持续损伤血管,最终诱发DM大血管病变^[16]。作为解释代谢记忆的主要观点之一的AGEs^[17],可在DM患者体内异常增高,并随病程的进展不断积累,造成血管的持续损伤,进而引发DM大血管病变。

代谢记忆是慢性DM并发症产生的病理生理学基础,其第一个定义来源于数项研究。这些研究证实,若实现对血糖的早期和充分控制,那么因高血糖引起的微循环变化是相对可逆的。大规模研究表明,早期强化血糖控制可降低DM微血管并发症的风险^[18-20]。代谢记忆的第一项假设性研究来源于ENGERMAN等1987年的报告^[21],该报告评估了通过改善血糖控制可以阻止DM视网膜病变的发展程度。随后的DM临床试验也提供了更多关于代谢记忆现象的细节。在DM控制和并发症试验(DCCT)中,1型DM患者以传统治疗或强化治疗进行分组,来检测不同干预方式对其慢性并发症发生发展的影响。结果显示,强化治疗组患者的DM微血管并发症发病率明显减少,说明强化血糖控制对减少DM微血管并发症的发生有益^[22]。作为DCCT的后续研究的DM干预和并发症流行病学(EDIC)实验开展了长期随访,其结果表明,尽管该试验的所有受试者均采取了血糖强化治疗,但既往强化治疗组患者出现其他并发症的概率要明显低于常规治疗组,其原因可能为之前常规治疗组平均延迟6.5年才开展强化治疗。并由此推断出机体对高血糖存在代谢记忆现象^[23]。目前看来,对于高血糖代谢记忆效应的产生机制仍有争论,但大多数人认为其与过度增加的氧化应激、硝化应激以及AGEs等的形成有关,这些都可能与“代谢记忆”效应的产生相关^[24]。AGEs的过度形成不仅是导致DM并发症发生的最重要机制,同时也是引发代谢记忆效应的重要因素^[25]。

1.2 AGEs可通过多种机制参与DM大血管病变的病理进程 作为稳定化合物的AGEs是由大分子物质的游离氨基与还原糖醛基产生非酶促反应而形成的^[26]。其来源主要由两部分组成,除了内源性方式外,还能通过平日里的食物向人体摄入AGEs^[27]。外源性AGEs的主要来源为日常饮食,尤以经高温加工的食物为主。内源性AGEs主要来自于人体的非醇糖基化反应(也称为Maillard反应),其大分子物质和还原糖在缺乏酶催化的作用下经过亲和加成反应促进席夫碱(Schiff bases)的产生^[28]。高速和反应可逆是其特征,同时,体内葡萄糖的浓度决定其生成数量。不稳定是席夫碱的化学性质,其分子重排的进行往往在数天后发生,进而促进相对稳定的酮胺化合物(Amadori产物)的形成,这些化合物均积累在蛋白质上。这一过程虽然缓慢,但仍比逆反应快,可以在几周内达到平衡。最后,此化合物

经过一系列缩合、脱氢、重排等一系列反应形成高活性的基化合物,即AGEs^[29]。除此以外,糖、脂肪以及氨基酸的氧化反应通过与蛋白质的共价结合,生成整类活性化合物,参与形成AGEs^[30]。AGEs的生成速率取决于3个因素:高血糖浓度、修饰后靶蛋白的再生速率和组织微环境的氧化特性。在正常生理条件下,机体内AGEs的含量极低,但其含量可随年龄的增长而上升迟缓。然而,在DM患者中,血糖升高加速了Maillard反应的过程,导致体内持续自发生成AGEs。AGEs一旦生成便不可逆,主要依赖单核巨噬细胞的吞噬将其分解为低分子糖基化终末产物而进行清除,随后由肾脏排出。

大量研究证实,在DM患者中,AGE水平的增长与心血管疾病存在相关性^[31]。在对339位1型DM患者的12年随访研究中发现,心血管事件与基线循环AGE水平相关。

目前认为,AGEs在DM大血管病变形成和发展中的作用机制主要包括以下几个方面。首先,蛋白及核酸的功能因非酶促糖化反应而丧失;其次,AGEs通过受体及非受体的方式引发单核巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等出现功能障碍^[32],进而导致AS进程的加快。AGEs可经受体和非受体途径造成血管内皮细胞的损伤、细胞外基质功能的改变、加速血管平滑肌细胞的增殖、提高血小板的聚集速度等诱发大中动脉的粥样硬化性改变。相关研究表明,AGEs可通过对脂蛋白的修饰而作用于细胞外基质或经受体介导途径形成AS^[33]。在血液内,随着AGEs的逐渐增长导致脂蛋白因被修饰而延缓清除速率,从而增加了炎性细胞对脂蛋白的摄取,降低了肝细胞对低密度脂蛋白的清除能力,进而促进了AS的形成^[34]。而在DM患者体内,因AGEs的不断累积引起机体炎症反应,同时随着不断升高的组胺和缓激肽水平,诱发了血管通透性的增加和AS。与此同时,AGEs与其受体的结合也是导致DM大血管病变的重要机制,而糖基化终末产物受体(RAGE)在能与AGEs结合的受体中起着最重要的作用。

1.3 调控AGEs可改善DM大血管病变 AGEs的过度形成不仅是导致DM并发症发生的最重要机制,同时也是引发代谢记忆效应的重要因素^[35]。AGEs参与代谢记忆,诱发DM并发AS的观点不但对大血管病变的发病机制进行了更新,同时也为DM大血管病变的防治提供了新的思路。

目前,针对AGEs的靶向药物主要是通过抑制

AGEs产生、破坏AGEs的交联结构以及阻断AGEs与受体的结合来发挥作用的。数项实验结果表明,降低AGEs水平有助于预防和制止DM合并AS的发生^[36-37]。多种化合物已被证明可通过阻断形成或增加清除来减少AGEs的积累。

研究表明,氨基胍,吡哆胺,ALT-711,噻唑烷二酮以及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂等AGEs靶向药物可降低DM及其并发症的发生率^[38]。多项实验结果表明,氨基胍能通过减少AGEs的生成而发挥防治DM并发症的作用^[39-41]。然而,因其存在低生物利用度、肾脏清除率快及易对人类产生不良反应等缺陷,目前已退出临床研究^[42];吡哆胺又被称为后Amadori抑制剂(post-Amadori抑制剂),主要依靠对Amadori后续的反应发挥功效。不仅能延缓1型DM大鼠的肾病进程,还能降低高脂血症和明显的氧化还原失衡^[43]。

综合来看,目前可用于AGEs调控的方式包括减少饮食中AGEs的摄入、体育锻炼以及AGEs抑制剂。然而,由于大多数DM患者难以实现良好的血糖管理,导致体内的高糖状态得以长久保持,而在这一状态下,AGEs更易生成发展,因此改善DM患者体内的AGEs水平就显得愈加困难;此外,DM及其并发症可引发肾功能障碍,致使体内积累的AGEs无法及时清除;最后,虽然已有的AGEs靶向药物能够抑制其活性,但大多数药物因不良反应较多或研究处于动物实验阶段而无法在临床应用;而中医药在DM及其慢性并发症的防治方面优势明显。因此,充分发挥中西医各自优势,探索中西医结合之路是治疗本病的必然选择。

2 伏邪是DM大血管病变形成的核心病机

中医并无DM大血管病变之名,但依据其临床表现可类比为“脉痹”,若因先天禀赋不足、饮食不节、情志不畅、劳欲过度等诱发机体代谢失常,引发痰浊、瘀血阻滞脉络,进而形成DM大血管病变^[44]。“伏邪理论”隶属温病学理论体系,主要从病因及发病学角度对临床疾病开展研究。朴春丽等^[45]提出DM及其并发症的始发因素为始终贯通于疾病的“伏毒”;认为伏邪在体内更多的是伏而不发的过程,即在体内主导下伏邪的量的不断积蓄,进而引发疾病的质变。

2.1 伏邪理论的溯源 伏邪指的是潜藏于体内,不立即发病的病邪^[46]。最初来源于《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》中“冬伤于寒,而春病温”之说,隶属伏气温病之范畴,起初仅指人体被邪气侵袭致使

正气被遏,无法鼓邪外出,使得邪气伏匿;随后,其含义不断扩展成为广义伏邪,即指一切伏而不即发的邪气^[47]。伏邪理论奠基自《黄帝内经》《伤寒杂病论》则在此基础上首提“伏气”之名,并详细阐述了伏邪致病的过程;直至明末,吴又可才于《瘟疫论》内明确提出了“伏邪”的概念;晚清刘吉人进一步扩充了伏邪的病因,并将其含义拓展为广义伏邪。

伏邪为疾病发生之源,正所谓“伏邪之气,疾病之源也”。伏邪留而不去,匿伏待发,无论其藏于何处,皆为疾病传变的关键因素。若慢性疾病经久不愈,病邪入络,日耗正气,则结痰成瘀,因而并发他病^[48]。

2.2 正虚络空、脏腑不调为伏邪产生之本 传统医学认为,气阴两虚为本,脉络瘀阻为标是DM大血管病变的基本病机,湿、痰、瘀是诱发其血脉瘀阻的病理因素,本病属本虚标实之证^[49]。“虚”是DM及其大血管并发症的先决条件,脉络则是伏邪在体内潜伏的关键部位。

久食肥甘厚味,致使脾胃运化失调,痰湿、积热内生,逐日损津耗液,终致水亏浊停,引发消渴;与此同时,痰浊互搏,损伤脉壁,黏附脉道,致使脉厚坚硬且道窄,气流通更加受阻。情志失调,气机郁滞,气为血之母,气机郁滞则血气难行,使血液运行失其常度,久之则脉道不利,化生脉痹;气郁久积化火,火性炎热炽盛,损伤肺、胃、肾阴,久而久之则阴虚火旺以成消渴;或因父母阴虚致后代先天禀赋不足,倘热邪侵袭损伤津液,则先天阴弱者,体质遂成阴虚内热,加之后天调治失职,更易形成消渴,与此同时,可因虚变生血瘀,还可因内热灼津成痰,以致痰瘀内结,从而诱发脉搏坚病^[50]。由此可见,若五脏任一脏腑功能失衡,则可致气血精津液生化障碍,伏邪内生,引发消渴及其变证。

2.3 痰瘀内结为病情深化的潜在病理因素 “痰饮”及“瘀血”病名的首次明确提出源于东汉张仲景,并在《金匮要略》中详细描述了瘀血内停的症状。即“师曰:胸满,唇痿舌青,口燥,但欲漱水,不欲咽,无寒热,脉微大来迟,腹不满,其人言我满,为有瘀血。”^[51]

中医认为,痰浊和瘀血均为人体代谢紊乱所形成的病理产物。邪气伏络,可耗伤正气,使络脉虚损,同时诱发络脉气血受阻,气机升降失调,血败脉损,脏腑失衡;津液代谢紊乱,加之气化无力则致津凝结痰;荣卫行涩,血脉不通,以致络阻瘀滞^[48]。痰浊、瘀血互为因果,若二者潜藏于内,则“痰夹瘀血,

遂成窠囊”，伏邪更加隐匿难去。牟宗毅^[52]认为滞留血脉的痰瘀伏邪是急性心血管事件产生的关键致病因素。依上可知，痰、瘀二者不仅可作为慢性疾病进程中的病理产物存在，同时也是病情深化的关键因素，尤其在DM及其血管并发症的病理过程中，可进一步加速病情进展^[53]。

2.4 脉络受损是血管病变的中心环节 “经络”“经气”概念的首次提出源于《黄帝内经》，一如《黄帝内经·灵枢·经脉》中所言：“经脉者，所以能决生死，处百病，调虚实，不可不通”，更加突显了经脉在疾病进程中的重要地位。《伤寒杂病论》则明确提出了“脉络”的概念。

DM因“糖毒”长期滞留体内，致使络脉空虚，邪气趁虚而入并由浅入深羁伏于机体深部，即“初病在气，久必入血”^[54]。加上深部络脉狭小迂曲的特性^[55]，若气血散布，流速缓慢，则更易致瘀阻，使得伏邪易入难出，水液运化失调，邪气显现成形，痰凝瘀阻，脉络损伤，引发恶性循环，甚则变生他病。

2.5 “脉搏坚病”是伏邪引发的直接恶果 DM大血管病变的基本病理表现是大中动脉的粥样硬化性改变，中医对此并无明确论述。但在《黄帝内经·素问·脉要精微论》内所记载的脉象“搏击”“搏动”“坚硬”“挺直”的五脏搏坚脉症候特征与AS的特点极为相似。因此，衡先培等^[56]提出“脉搏坚病”和AS内涵相似，可将其联系用以论述。

若人体长期处于消渴状态，邪气则会潜伏扎根，伺机而发，伏邪痼瘀，络脉阻滞，必定阻碍气血津液正常运行，引诱痰浊、瘀血等伏邪产生。又因其质重形厚易滞留血管，久之则致使脉道不利，脉络痹阻，从而变生搏坚，使病情更加复杂。

3 伏邪与AGEs的关系

现代医学看来，AGEs的过度形成不仅是DM患者代谢记忆效应形成的关键所在，同时也是DM合并心血管疾病患者AS，即DM大血管病变形成的关键因素^[57]。除此之外，AGEs的过度形成会对血管壁的炎症、氧化应激、信号调节和形成易损斑块起到促进作用^[58-61]。目前认为，可以通过与特异性受体的结合、对正常分子构象的破坏、促进交联、改变酶活性以及损害受体识别功能等机制来影响血管的正常功能。

中医伏邪理论认为，正气亏虚是DM及其大血管并发症的前提条件，痰浊、瘀血是邪气潜伏的物质基础，脉络为邪气潜伏及损伤的主要部位，疾病过程主要表现为“伏”和“发”2种状态。“伏”指的是

内因诱发的邪气量的积累，若其积累到特定程度，就会产生质变诱发疾病。作为解释代谢记忆普遍观点的AGEs，因其化学性质稳定、不易降解，故即便体内的高血糖状态得以纠正，但位于血管内的AGEs仍可持续蓄积，最终诱发氧化应激、炎症反应等后续效应，造成大血管损伤的严重后果，此效应和中医伏邪理论引发疾病的机制极为类似。因此，现代医学中因AGEs诱发的AS与中医内由伏邪引发的脉痹具有共同之处。DM大血管病变的发生与多种危险因素关系紧密，大量研究表明，单纯强化对血糖的控制并不能有效阻止大中动脉的粥样硬化性改变^[62-64]。有鉴于此，对于本病的诊治不仅应充分控制相关危险因素，同时也要重视个体间的用药差异；而整体观念和辨证论治向来为历代医家所重视；除此之外，中医药对于DM及其慢性并发症具有突出、显著的效果，因此在本病的治疗过程中，更应注重对于中医药的运用。

4 DM大血管病变治当益气养阴、活血化瘀、祛邪通络

在DM大血管病变的疾病进程中，诸多医家认为痰浊、瘀血作为潜伏的病邪，在血管病变尚未发生前就已在脉络中潜伏，并随潜伏过程不断蓄积，造成脉络的持续损伤。本病的病理过程为因机体气阴两虚致使痰浊瘀血内生，并随病程而逐日积累，终至血运不畅，发为消渴脉痹。

成都中医药大学谢春光教授以伏邪理论为指导，并针对DM大血管病变的病机特点，拟定了具有养阴益气活血功效的参芪复方。多项临床观察表明，参芪复方能发挥调控血糖，改善胰岛素抵抗以及氧化应激指标等作用，对DM大血管病变具有明确的防治作用^[65-67]。从动物实验来看，参芪复方可阻断代谢记忆效应，抵抗DM大血管病变^[68-70]。广州中医药大学熊曼琪教授提出DM及其并发症的病机为气阴两虚、痰热互结，并据此开发出加味桃核承气汤应用于临床，且疗效显著^[71]。古玉梅等^[72]的实验表明，加味桃核承气汤可通过抑制PI3K/Ak信号通路及其蛋白表达而防治DM大血管病变。

因此，益气养阴理应作为DM大血管病变的基础治疗之法，补已损之正气，使正气存内，邪不可干；同时佐以活血化瘀、祛痰通络之法，除隐匿之痰瘀，驱成形之病邪，以实现邪去正安的目的；二者合用具备益气养阴活血之功，且祛邪不伤正，扶正不敛邪，扶正祛邪共用，以奏标本兼治之效，驱散伏匿体内的痰瘀之邪，进而恢复脏腑功能^[73]。

5 小结

伏邪是诱发DM大血管病变的关键因素。消渴患者因正气亏虚而易受邪气侵袭,正如《黄帝内经·灵枢·五变》中所言:“五脏皆柔弱者,善病消瘵”。正虚络空,脏腑不调便生伏邪,邪气伏络,损耗正气,引发气血阻滞,脉络受损;伏邪长期隐匿于内,导致津液代谢失调,气化不行而内生痰浊瘀血,且痰浊瘀血因质重形厚滞留血管,久之则脉道不利,变生搏坚,形成DM大血管病变。伏邪潜藏体内,逐渐积累而致病的过程与AGEs不断蓄积引发DM大血管病变的发病机制具有一致性。DM大血管病变的防治应以益气养阴为主,同时辅以活血化瘀、祛痰通络之法使得伏邪消散,恢复脏腑功能,进而改善DM大血管病变。

以伏邪理论为基础,立足于AGEs这一靶点将为DM大血管病变的防治提供新的途径与方式。目前来看,虽然对于AGEs在DM及其慢性并发症病程内作用机制的研究众多,但关于AGEs与伏邪之间的相互作用却研究甚少。因此,利用现代医学技术手段探究中医药如何对AGEs进行调控,将为伏邪理论提供更多的科学依据和物质变化基础。

[参考文献]

- [1] 母义明,贾伟平. 中国糖尿病研究进展专辑简介[J]. 中国科学:生命科学,2018,48(8):807-809.
- [2] BEREZIN A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: achieving and perspectives [J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(2 Suppl 1): S176-S183.
- [3] HIRAKAWA Y, TANAKA T, NANGAKU M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Invest, 2017, 8(3):261-271.
- [4] 王珍,王耀献,刘玉宁. 从伏邪论治糖尿病肾病的思路与方法[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7):635-636.
- [5] 于婷,李雷,许飞,等. Nox4在糖尿病及慢性并发症中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 2016-2022, 2028.
- [6] 邱惠琼. 参芪复方辨证加味对T2DM大血管病变患者GLP-1和Gg表达影响的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [7] 牛楠. 活血通络方加减联合西药治疗血瘀型糖尿病下肢血管病变的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [8] 傅玲玲. 络脉通对糖尿病合并颈动脉粥样硬化的临

- 床干预研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.
- [9] 沈学然. 益气养阴中药治疗2型糖尿病血管病变[J]. 吉林中医药, 2015, 35(2):147-149.
- [10] 郭仪,石岩. 中药复方治疗糖尿病大血管病变临床疗效及对血糖、血脂影响的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6):1369-1375.
- [11] SHOICHE Y, NOBUTAKA N, TAKANORI M. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: a perspective on the concept of metabolic memory[J]. J Diabetes, 2017, 9(2):141-148.
- [12] 任路平,宋光耀. 2型糖尿病大血管并发症防治[J]. 临床荟萃, 2016, 31(9):949-952.
- [13] 覃群婷,路文盛. 血糖波动对糖尿病大血管并发症发生机制的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(25): 110-112.
- [14] 周秀娟,高泓,富晓旭,等. 外泌体介导的信号传导参与糖尿病代谢记忆机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(11):1192-1195.
- [15] 汤茜,陈松,高向东. 基于“代谢记忆”的糖尿病并发症发生机制及其治疗药物研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(5):622-628.
- [16] ASCHNER P J, RUIZ A J. Metabolic memory for vascular disease in diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(Suppl 1):S68-S74.
- [17] 李俊贤,谢春光,卓玉敏,等. 养阴益气活血法阻断糖尿病大血管病变代谢记忆的机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2):402-404.
- [18] NATHAN D M, CLEARY P A, BACKLUND J Y C, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [J]. N Engl J Med, 2005, 353(25):2643-2653.
- [19] NATHAN D M, BAYLESS M, CLEARY P, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. [J]. Diabetes, 2013, 62(12):3976-3986.
- [20] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. Long-Term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359(15):1565-1576.
- [21] ENGERMAN R L, KERN T S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control [J]. Diabetes, 1987, 36(7):808-812.
- [22] Diabetes Control and Complications Trial Research Group a, a complete listing of the DCCT Research Group is available from National Technical Information Service, PB, DCCT Research Group, et al. Effect of intensive diabetes treatment on the

- development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. diabetes control and complications trial research group[J]. *J Pediatr*, 1994, 125(2):177-188.
- [23] CONTROL W T F, GROUP C. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2002, 287 (19) : 2563-2569.
- [24] 高玮,李春霞. 糖尿病视网膜病变"代谢记忆"与氧化应激的相关性研究现状[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(3):327-330.
- [25] CHILELLI N C, BURLINA S, LAPOLLA A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycooxidation-centric" point of view [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(10):913-919.
- [26] ASADIPOOYA K, UY E M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(10):1799-1818.
- [27] BETTIGA A, FIORIO F, DI M F, et al. The modern western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): an overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1748.
- [28] KOSMOPOULOS M, DREKOLIAS D, ZAVRAS P D, et al. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(3):611-619.
- [29] 杨洁,孙捷,王晓静. 晚期糖基化终末产物抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2019, 29(5):398-406.
- [30] 吴丽丽. 晚期糖基化终产物介导血管内皮细胞内质网应激及其机制[D]. 广州:南方医科大学, 2013.
- [31] FISHMAN S L, SONMEZ H, BASMAN C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):2545-2559.
- [32] 龚冬火,代杨,丁风华,等. 晚期糖基化终末产物促进糖尿病动脉粥样硬化形成的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2017, 44(6):326-328, 333.
- [33] 张黎,任锦丽,张召锋. 晚期糖基化终末产物与糖尿病血管并发症[J]. *中国食物与营养*, 2017, 23(7):76-79, 83.
- [34] ZHANG Q, AMES J M, SMITH R D, et al. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease [J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(2):754-769.
- [35] LV X, LV G H, DAI G Y, et al. Food-advanced glycation end products aggravate the diabetic vascular complications via modulating the AGEs/RAGE pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(11):844-855.
- [36] WATSON A M, LI J, SAMIJONO D, et al. Quinapril treatment abolishes diabetes-associated atherosclerosis in RAGE / apolipoprotein E double knockout mice [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):444-448.
- [37] MENINI S, IACOBINI C, RICCI C, et al. Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by *D*-carnosine-octylester: effects of early vs late inhibition of advanced glycation end-products in Apoe-null mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4):845-853.
- [38] 黄焱,郑卫东,修惠平,等. 吡哆胺对糖尿病大鼠视网膜晚期糖基化终产物及其受体的影响[J]. *福建医科大学学报*, 2012, 46(1):11-14.
- [39] 侯凯健,郑杰洪,郑映苗,等. 三七总皂苷联合氨基胍治疗对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2020, doi: 21.1546.R. 20191210.1412.094.
- [40] 张军,张琦,吴艳艳,等. 黄芩素、氨基胍干预下糖尿病大鼠表皮样生长因子结构蛋白-7脑组织表达变化的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(3):272-276.
- [41] 李潮生,王振花,谭振宇,等. 氨基胍抑制氨基胍敏感性胺氧化酶活性对糖尿病大鼠血管并发症的预防作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12):1213-1219.
- [42] SCHALKWIJK C G, MIYATA T. Early and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: the search for therapeutics [J]. *Amino Acids*, 2012, 42(4):1193-1204.
- [43] DEGENHARDT T P, ALDERSON N L, ARRINGTON D D, et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat [J]. *Kidney Int*, 2002, 61(3):939-950.
- [44] 晁俊,谢春光,方传明,等. 从"伏邪"理论探讨糖尿病大血管病变的防治[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(11):1084-1087.
- [45] 朴春丽,杨叔禹,仝小林,等. 早期干预糖尿病策略重视"伏毒伤肝"的思考[C]//中华中医药学会. 第四届国际中医糖尿病大会论文汇编. 中华中医药学会:中华中医药学会糖尿病分会,北京,2009:158-164.
- [46] 李经纬. 中医大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,

- 2009;635.
- [47] 高泓,谢春光,郭宝根,等. 从伏邪理论对糖尿病大血管病变代谢记忆的理论探讨[J]. 时珍国医国药, 2013,24(9):2203-2204.
- [48] 高泓,谢春光,赵旭. 糖尿病大血管病变的中医病机分析[J]. 时珍国医国药,2009,20(6):1314-1315.
- [49] 杨晓晖,吕仁和. 试论络脉病变是早期糖尿病心脏病的病理基础[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(3):85-87.
- [50] 张仲景. 金匱要略[M]. 于志贤,张智基,点校. 北京:中医古籍出版社,1997:30.
- [51] 朱建伟,周秀娟,冷玉琳,等. 基于“痰瘀伏络”理论的糖尿病大血管病变发病机制探讨[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1437-1439.
- [52] 牟宗毅. 急性冠脉综合征与“痰瘀伏邪”的相关性[J]. 中国老年学杂志,2015,35(2):294.
- [53] 崔家康,姜泉. 痰瘀互结证在风湿性疾病中的临床特征及治疗策略[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(7):903-904,930.
- [54] 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.
- [55] 刘玉宁,王耀献. 肾小球疾病从络辨治的络病病机探讨[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2011年学术年会暨2011年国际中西医结合肾脏病学术会议论文汇编,北京,2011:461-462.
- [56] 衡先培,黄国良,修玲玲. 糖尿病大血管病变[M]. 北京:人民军医出版社,2011:4.
- [57] SERGIO R R, BRUNO K R, DOBARRO B P, et al. Fluorescent advanced glycation end products and their soluble receptor: the birth of new plasmatic biomarkers for risk stratification of acute coronary syndrome[J]. PLoS One,2017,8(9):e74302.
- [58] YOSHIFUMI F, HIROYUKI D, TAKESHI M, et al. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS Sub-study[J]. Cardiovasc Diabetol,2013,12(1):5.
- [59] SINGH V P, BALI A, SINGH N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2014,18(1):1-14.
- [60] OTT C, JACOBS K, HAUCKE E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling[J]. Redox Biol,2014,2:411-429.
- [61] BASTA G, SCHMIDT A M, DE C R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. Cardiovasc Res,2004,63(4):582-592.
- [62] PRESCOTT A, BAILEY J E, KELLY K J, et al. The effectiveness and cost of single and multi-factorial cardiovascular risk factor modification to guideline targets in type 2 diabetes[J]. Prim Care Diabetes, 2012,6(1):67-73.
- [63] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-Year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15):1577-1589.
- [64] DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2009,360(2):129-139.
- [65] 富晓旭,谢春光. 参芪复方加减治疗2型糖尿病大血管病变患者57例临床观察[J]. 中医杂志,2013,54(15):1297-1330.
- [66] 叶广华,温卫东,薛颖妍,等. 参芪复方对糖尿病血管病变患者血清脂联素、瘦素、抵抗素影响的临床研究[J]. 内蒙古中医药,2014,33(8):5-6.
- [67] 张愿,谢红艳,嫣然,等. 参芪复方加味治疗脾虚型2型糖尿病及防治糖尿病大血管病变的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2125-2127.
- [68] 富晓旭,谢春光. 养阴益气活血法对糖尿病大血管病变KKAy小鼠Epb4.1基因超甲基化的抑制作用[J]. 时珍国医国药,2015,26(11):2605-2609.
- [69] 李俊贤,谢春光,卓玉敏,等. 养阴益气活血法阻断糖尿病大血管病变代谢记忆的机制探讨[J]. 中华中医药杂志,2014,29(2):402-404.
- [70] 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.
- [71] 熊曼琪,梁柳文,林安钟,等. 加味桃核承气汤治疗II型糖尿病的临床和实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1992,12(2):74-76,67.
- [72] 古玉梅,朱章志,许帅,等. 加味桃核承气汤对糖尿病大鼠血糖、血脂及大血管病变的影响[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(5):583-587.
- [73] 杨婵,谢子妍,唐诗韵,等. 从“伏邪”理论探讨糖尿病认知功能障碍[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1040-1042.

[责任编辑 张丰丰]