

补阳还五汤治疗2型糖尿病研究进展

张林军¹, 刘军¹, 常超², 封利广³, 常风云^{4*}

(1. 河北体育学院人体科学系, 石家庄 050061; 2. 邯郸市第一医院, 河北 邯郸 056002; 3. 河北省鹿泉市李村中心卫生院, 河北 鹿泉 050223; 4. 河北医科大学中西医结合学院, 石家庄 050091)

[摘要] 对补阳还五汤治疗2型糖尿病及合并症的现状进行文献整理和分析。以补阳还五汤和糖尿病为主题词对CNKI和万方数据自1979年以来的文献进行检索,对检索的350余篇相关文献就益气活血法治疗糖尿病的历史沿革、临床应用和动物实验进行了归纳分析。气虚血瘀是糖尿病的主要病因病机之一。补阳还五汤临床治疗糖尿病及合并症疗效满意的原因是抓住了气虚血瘀这一主要矛盾。如病机以肾阳不足/阴虚燥热等为主要矛盾时,应据证另选良方,否则不顾病机而名方滥投亦难取效。动物实验从分子水平初步揭示了补阳还五汤治疗糖尿病及合并症的机制,但在基因水平的研究还有待深入,今后应注重该方治疗糖尿病作用环节/靶点的研究,深入研究该方治疗糖尿病的有效成分及提取方法,为研制治疗糖尿病新药奠定理论基础。

[关键词] 补阳还五汤; II型糖尿病; 气虚血瘀

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0243-04

Research and Development for Buyang Huanwu Tang in Treating Type 2 Diabetes

ZHANG Lin-jun¹, LIU Jun¹, CHANG Chao², FENG Li-guang³, CHANG Feng-yun^{4*}

(1. Hebei Physical Educational Institute Human Science, Shijiazhuang 050061, China; 2. The First Hospital of Handan, Handan 056002, China; 3. Hebei Luquan Licun Center Health Hospital, Luquan 050223, China; 4. Hebei Medical University Combine Traditional Chinese and Western Medicine Institute, Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] The diabetes complications and rearrange and analysis Buyang Huanwu Tang in the treating II Diabetes. To Buyang Huanwu Tang and diabetes and ten thousand to give priority to captioned CNKI the data from 1979 the literature retrieval. Of the 350 papers to retrieval offliterature and blood-activation therapy for diabetes history, clinical application and animalexperiments are analyzed. Qi difficiency and blood stasis are the main causes and mechanism of diabetes. Buyang Huanwu Tang soup in the treatment of diabetes complications and clinical results were satisfactory reason is caught qi difficiency and blood stasis the main contradiction. If kidney Yang deficiency in pathogenesis or Yin scorching as the main contradiction, should according to card swap cures, regardless of the pathogenesis and square or bad shots take effect also difficult. Animal experiments from molecular level initially revealed Buyang Huanwu Tang soup in the treatment of diabetes and the mechanism of complications. ,But in the level of gene are to be further discussed. We should pay attention to his own in the treatment of diabetes link or targets of research, deep inside his own research in the treatment of diabetes of the effective components and extraction method, developed new drugs for the treatment of diabetes theoretical basis.

[Key words] Buyang Huanwu tang; type 2 diabetes; Qi difficiency and blood stasis

[收稿日期] 20110719(004)

[第一作者] 张林军, 副主任医师, 从事仲景学说及消化系统疾病的研究, Tel: 0311-85337844, E-mail: zhlj1998@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 常风云, 教授、主任医师, 硕士生导师, 从事糖尿病及其并发症的研究, Tel: 0311-86265446

补阳还五汤出自清代医家王清任的《医林改错》，是治疗气虚血瘀的代表方剂，由黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙组成。近些年来，在临床以补阳还五汤为主治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 疗效满意，现将有关文献进行介绍。

1 益气化瘀治疗糖尿病的历史沿革

糖尿病 (DM) 属于中医消渴病等范畴，传统观点认为阴虚燥热是消渴病基本病因病机，然而近几十年来，随着现代医学普及糖尿病的防治，中医临床以阴虚燥热为主的病例逐渐减少，目前中医药主要在糖尿病降糖效果不佳及合并症治疗方面发挥着重要作用，气虚血瘀为主要病因病机之一。

消渴病与瘀血的关系可追溯到《黄帝内经》，在《灵枢·五变篇》中曰：“血气逆留，髓皮充肌，血脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘠。”至清代唐容川在《血证论》中更明确提出：“瘀血在里则口渴，所以然者，血与气本不相离，内有瘀血，故气不得通，不能载水津上升，是以为渴，名曰血渴，瘀血去则不渴矣。”至于消渴与气虚的关系在《金匮要略·消渴小便不利淋病脉证并治第十三》“寸口脉浮而迟，浮即为虚，迟即为劳，虚则卫气不足，劳则荣气竭”。熊曼琪教授注释说：寸口脉候肺，肺主气属卫，心主血属营；浮为阳虚、卫气不足之象；迟为营血虚亏之候，浮迟并见，表明消渴病本虚的实质。这里“为劳”“为虚”，不仅解释浮迟并见脉象的病机是气血不足，而且寓消渴病属虚劳病范畴，元气不足是消渴病的重要病因病机之一^[1]。明代戴元礼在《证治要诀·消渴》中云：“三消……久久不治，气尽虚，则无能为力矣。”并专用黄芪饮 (黄芪、甘草) 加减治疗三消，把益气放在治疗的首位，后世医家用药颇受影响。清代张锡纯在《医学衷中参西录》中指出：“消渴起于中焦”，病机为“元气亏虚”、“脾气不升”，治疗重用黄芪“助脾气上升”，配鸡内金、生山药敛脾涩精，固涩精微，创玉液汤、滋萃饮等，至今仍广泛应用于临床。

20 世纪施今墨先生认为 DM 多有气短神疲、不耐劳累、虚胖无力或日渐消瘦等正气虚弱征象，施老在大量临床实践的基础上提出了气阴两虚说^[2]，70 年代末祝谌予首先提出了活血化瘀治疗 T2DM 并创立了益气养阴活血方，提出在临床出现血瘀证之前就出现血液流变学指标的异常，提出及早应用活血化瘀法以“防患于未然”的观点^[3]。祝老认为 DM 临床虽可分为阴虚、气阴两虚、阴阳两虚、血瘀等不同证型，但血瘀证可存在于临床各型之中；此后的 30 多年，T2DM 血瘀证的研究及活血化瘀法的运用始终是中医、中西医结合 T2DM 领域研究的热点^[4]。吕仁和认为 T2DM 及其并发症的发生确实存在血脉瘀滞，并发病乃消渴病久治不愈，久病人络，典型病变实在于络脉^[5]。熊曼琪临床观察发现气阴两虚、瘀痰阻滞是 T2DM 衰老的基本病机，并与心血管功能障碍密切相关^[6]。翁维良观察到 T2DM 患者紫舌者占一半以上，并有头痛、胸痛、肢痛等瘀血表现^[7]。陈泽霖观察 200 例 T2DM 患者发现 59.5% 的具有舌脉粗张迂曲、色泽紫黑的瘀血见证^[8]。尹德海、梁晓春等通过观察 557 例 T2DM 发现有 89.9% 的患者兼夹瘀血^[9]。另有资料显示气虚证发生率

64.6%，血瘀证 68.8%，并指出气虚血瘀是 T2DM 的主要病因病机^[10]。赵璐认为气虚是 T2DM 不愈的根本，血瘀是产生并发症的关键^[11]。胡梅芳认为瘀血既是 T2DM 病因又是病理产物，贯穿始终^[12]。

2 补阳还五汤治疗 T2DM

何刚用本方治疗老年性 T2DM 33 例，总有效率 87.88%，提示能降空腹血糖 (FBG)，消除/减轻症状，可有效防治慢性并发症^[13]。刘也华^[10]用本方加味治疗 T2DM 56 例，对照组 40 例用玉泉片。治疗组降 FBG，24 h 尿糖定量，降脂及总有效率 89.3% 优于对照组 ($P < 0.01/0.05$)。提示能控制血糖、改善脂质代谢，其疗效优于养阴清热的治法。赵璐治疗 T2DM 34 例，偏阴虚者加生熟地黄、玄参，热盛加石膏、知母，痰湿盛加茯苓、瓜蒌、薤白。对照组 33 例用六味地黄汤。治疗组总有效率 88.2% 及降 FBG 均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论在改善症状和降糖方面优于六味地黄汤单纯从肝肾阴虚论治^[11]。王志新用本方合生脉散治疗 T2DM 28 例，对照组 26 例服格列美脲。停药后治疗组 FBG 及糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 未升高或升高缓慢，疗效持久稳定，而对照组 FBG 瞬即恢复治疗前水平 ($P < 0.01$)。本方合生脉散乃标本兼治之法，远期疗效优于单纯西药降糖^[14]。唐治丽治疗 T2DM 35 例，偏气阴两虚加党参、黄芪加至 60 g，阴虚燥热加天花粉、麦冬，痰浊血瘀重者加法半夏、丹参、郁金。FBG、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、HbA_{1c} 及总有效率 94.2% 均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组出现 3 例低血糖反应，提示加用本方后应根据血糖水平调整达美康用量^[15]。唐东辉等用本方加白术、鸡内金、葛根、山楂治疗糖耐量降低 (IGT) 伴胰岛素抵抗 (IR) 患者 54 例，对照组 51 例不服药物。FBG、2 h PG、胰岛素浓度 (Fins) 和胆固醇 (TC)，低密度脂蛋白下降均优于对照组 ($P < 0.05/0.01$)，升高胰岛素敏感指数 (ISI)、高密度脂蛋白优于对照组 ($P < 0.01$)。提示能有效改善 IGT 患者的血糖、血脂及胰岛素抵抗状况^[16]。李雪梅等用本方加味治疗 T2DM 50 例，降 FPG, Fins, ISI、血脂及血流变指标优于对照组 ($P < 0.01/0.05$)。本方能改善脂代谢紊乱、血液黏稠度及提高胰岛素敏感性，对 T2DM 的慢性血管并发症有良好的预防作用^[17]。

胡梅芳用本方合七味白术散治疗肥胖 T2DM 的 IR 64 例，总有效率 87.5% 明显好于对照组 62.5%，身体质量指数，2 h PG, TC, TG, Fins, ISI 下降均优于对照组 ($P < 0.05$)。提示本方通过促进新陈代谢、恢复胰岛素分泌、降低胰岛素抵抗从而达到降糖目的^[12]。李琳等用本方加水蛭、黄连治疗 T2DM 的 IR 35 例，FBG, Fins, FIns/FBS、胰岛素抵抗指数 (InsRI) 下降和 ISI 升高均优于对照组 ($P < 0.05/0.01$)。本方能改善胰岛素抵抗，增强胰岛素效应，对防止胰岛 β 细胞功能衰竭、保护胰岛 β 细胞功能、防止 DM 血管并发症具有一定的作用^[18]。

3 补阳还五汤治疗 T2DM 并发症

董学芳等用本方合生脉汤治疗 DM 合并冠心病 32 例，总有效率 93.75% 优于对照组 78.1% ($P < 0.01$)^[19]。方懿

珊等治疗 DM 并发急性脑梗死 65 例,治疗后较治疗前血清脂质和铁蛋白均下降,对照组改变不明显($P < 0.01$);总有效率 89.1% 优于对照组($P < 0.01$)。提示通过减轻脂质过氧化物对血管内皮的损伤,提高抗氧化酶活性,改善神经细胞的缺血缺氧状态促进神经功能缺损恢复^[20]。孙洪宽等用本方治疗 78 例糖尿病周围神经病变患者,对照组 56 例。结果治疗组双侧肱二头肌、肱三头肌反射以及踝反射的改善率及感觉神经传导速度、腓总神经运动神经传导速度明显优于对照组($P < 0.05/0.01$),治疗组患者中医证候总有效率为 84.6% 明显优于对照组的 67.8% ($P < 0.01$)^[21]。叶仁群等治疗 DN 患者 30 例,症状积分、尿白蛋白定量及血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(Flt-1)、血管生成素受体(Tie-2)较对照组明显减少($P < 0.05/0.01$),VEGF,Flt-1 与尿蛋白呈正相关,本方可能通过下调 VEGF 及 Flt-1, Tie-2 水平发挥肾保护作用^[22-23]。唐爱华等治疗单纯型糖尿病视网膜病变(DR)30 例,总有效率 82.14%,提示本方通过改善高凝状态促进血液循环,有效减少微血管瘤,促进眼底渗出、出血吸收而改善患者视力^[24-25]。

谢铮伟用本方加(鸡血藤、莪术)治疗 36 例糖尿病闭塞性动脉硬化症。气血两虚重者黄芪加至 90 g、当归至 30 g,瘀滞重者莪术加至 30 g,虚寒盛者加附子,总有效率 91.7%。血糖,TC, TG, 载脂蛋白 A₁, 载脂蛋白 B₁₀₀ 等指标显著改善($P < 0.05/0.01$)。提示补阳还五汤加味通过调节机体血糖和血脂的异常而发挥其防治效用^[26]。

4 补阳还五汤对 T2DM 大鼠的实验研究

肖柳英等经动物实验提示本方抑制 FBG、口服葡萄糖 10 g·kg⁻¹ 2 h 后血糖和空腹血清血糖的升高作用($P < 0.01$),提高 SOD 活性具有抗氧化作用^[27]。常庚等经气虚血瘀证 T2DM 大鼠模型证实本方降血糖、血脂,使 PPAR α / γ mRNA 表达上调从而改善胰岛素抵抗^[28]。刘中文等经实验大鼠证实本方有效改善视网膜微血管改变,减轻视网膜各层结构水肿、坏死情况,使超微结构改变,抑制 VEGF 过表达。提示抑制 VEGF 过表达可能是改善视网膜微血管病变的途径之一^[29]。王秀芬等经糖尿病大鼠实验提示肾组织基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达及活性水平上升($P < 0.01$),纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)表达下降($P < 0.01$)^[30]。常风云等经气虚血瘀证糖尿病大鼠实验提示本方合二甲双胍能降低肾脏细胞间黏附分子(ICAM-1)表达,从而对微血管病变起到延缓和治疗作用^[31]。

5 小结

自《黄帝内经》、《金匱要略》以来就强调了瘀血和气虚在消渴病发病和发展过程中的重要性,尤其是 20 世纪 70 年代末以来对气虚和瘀血在糖尿病不同时期的研究成为热点。林兰发现以气虚证候为主兼有阴虚者……占糖尿病的 75.2%,且是糖尿病的基本证型,为糖尿病病情演变的主要枢纽^[32];祝谌予提出血瘀存在于糖尿病的各型中^[4],可见 T2DM 病人发生气虚证和血瘀证具有相当的普遍性,气虚血瘀是 T2DM 的主要病因病机^[10]。而补阳还五汤是清代名医

王清任以气虚血瘀立论的名方,王清任论曰“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,方中重用黄芪大补元气,含气旺血行,瘀去络通之意,与小剂量活血药当归尾、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙相伍,共奏补气活血通络之功,切中了糖尿病的主要病因病机。动物实验已证实补阳还五汤不仅具有降血糖、改善胰岛素抵抗、抗氧化、降血脂的作用,而且通过降低 ICAM-1, VEGF 的表达改善微血管病变,通过调节 MMP-9, PAI-1 表达而减少肾小球系膜区、基底膜、肾小管基底膜及间质等部位 ECM 聚集,从分子水平初步揭示了补阳还五汤治疗 DM 及合并症的机制。但在基因水平上的研究还有待深入和发展,我们要紧密联系分子生物学方法,利用国内外有关先进技术深入研究补阳还五汤治疗 DM 及合并症的作用环节/靶点,加强对本方治疗 DM 有效成分及提取方法的研究,为研制治疗糖尿病的新药奠定理论基础。

在今后的临床治疗过程中,应通过辨证首先抓住 TD2M 及并发症的气虚血瘀这一主要矛盾,这是采用补阳还五汤的首要条件;其次在中医整体观、恒动观和辨证观的理论指导下,辨别气虚、瘀血证的主次,根据矛盾的主次要方面调整黄芪与活血药的剂量,从而更好地解决主要矛盾;再次根据兼夹的阴虚、燥热、阳虚、痰湿等次要矛盾随证加减,以便为解决主要矛盾奠定基础,亦提高了 DM 及合并症的临床疗效。如病机表现为肾阳不足/阴虚燥热等为主要矛盾时,应据证另选良方,否则不顾病机而名方滥投亦难取效。

[参考文献]

- [1] 熊曼琪,朱章志. 仲景论消渴病的理论探讨[J]. 广州中医学院学报, 1994, 11(3): 121.
- [2] 祝谌予. 施今墨临床经验集[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982.
- [3] 梁晓春. 学贯中西德艺双馨的一代宗师祝谌予教授[J]. 环球中医药, 2008, 2(2): 49.
- [4] 梁晓春. 祝谌予教授治疗糖尿病的经验及贡献[J]. 中国临床医生杂志, 2008, 36(5): 68.
- [5] 吕仁和,赵进喜,王世东. 糖尿病及其并发症的临床研究[J]. 新中医, 2001, 33(3): 3.
- [6] 熊曼琪,林安钟,方永奇,等. 非胰岛素依赖型糖尿病辨证分型与老化度关系探讨[J]. 中国医药学报, 1994, 9(3): 11.
- [7] 翁维良. 对糖尿病人瘀血的研究[J]. 中医杂志, 1982, 23(1): 26.
- [8] 陈泽霖. 200 例糖尿病患者舌象检查分析[J]. 浙江中医杂志, 1986, 3(9): 137.
- [9] 尹德海,梁晓春,朴元林. 2 型糖尿病患者中医证型分析及其与糖尿病慢性并发症关系的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 506.
- [10] 刘也华. 补阳还五汤加减治疗 II 型糖尿病[J]. 中医药学报, 1996, 24(3): 10.

- [11] 赵璐. 补阳还五汤加味治疗 II 型糖尿病临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(7): 8.
- [12] 胡梅芳. 七味白术散合补阳还五汤治疗肥胖 2 型糖尿病及改善胰岛素抵抗的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(22): 3415.
- [13] 何刚. 补阳还五汤加减治疗老年性糖尿病 33 例 [J]. 甘肃中医学院学报, 1998, 15(4): 24.
- [14] 王志新. 生脉散合补阳还五汤治疗糖尿病远期疗效观察 [J]. 中医药临床杂志, 2007, 19(3): 223.
- [15] 唐治丽. 补阳还五汤加减治疗 2 型糖尿病 35 例疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(3): 58.
- [16] 唐东辉, 李俐, 冯森坚. 补阳还五汤加味治疗糖耐量降低患者 IR 的临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2006, 39(3): 15.
- [17] 李雪梅, 孙晓杰. 补阳还五汤加减对 2 型糖尿病患者血脂、血液流变学及胰岛素抵抗的影响 [J]. 河北中医, 2009, 31(4): 556.
- [18] 李琳, 陈百先. 加味补阳还五汤治疗 2 型糖尿病 [J]. 上海铁道大学学报, 1999, 20(11): 41.
- [19] 董学芳, 王寿海. 生脉汤联合补阳还五汤治疗糖尿病合并冠心病 32 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(10): 1280.
- [20] 方懿珊, 林小燕, 陈邦士. 补阳还五汤对糖尿病并发脑梗死的治疗作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(7): 598.
- [21] 孙洪宽, 田园. 补阳还五汤加味治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 北京中医药, 2009, 28(7): 541.
- [22] 叶仁群, 林国彬, 谢嘉嘉, 等. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血管生成素 1 及其受体 Tie-2 的影响 [J]. 新中医, 2009, 41(7): 19.
- [23] 叶仁群, 谢嘉嘉, 林国彬. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血管内皮生长因子及其受体 Flt-1 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(2): 138.
- [24] 唐爱华, 李凌云, 周卫惠. 加味补阳还五汤对单纯型糖尿病视网膜病患者血液流变学影响 [J]. 河北中医, 2007, 29(10): 929.
- [25] 唐爱华, 李凌云, 李双蕾, 等. 补阳还五汤化裁为主治疗单纯型糖尿病视网膜病变 30 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(2): 32.
- [26] 谢铮伟. 补阳还五汤加味对糖尿病闭塞性动脉硬化症的临床观察 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2004, 3(2): 11.
- [27] 肖柳英, 潘竞锵, 韩超, 等. 补阳还五汤阻断糖尿病大鼠高血糖和抗氧化的作用研究 [J]. 广东药学, 2002, 12(3): 41.
- [28] 常庚, 潘莉, 王菊素, 等. 补阳还五汤对 2 型糖尿病大鼠模型 PPAR α/γ 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(3): 358.
- [29] 刘中文, 杨涛, 谭洪辉, 等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠视网膜病变的干预研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(3): 173.
- [30] 王秀芬, 赵苍朵, 顾连方, 等. 加减补阳还五汤对早期糖尿病肾病的临床疗效及作用机制探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(5): 280.
- [31] 常风云, 常庚, 申晓光, 等. 补阳还五汤合二甲双胍对 2 型糖尿病气虚血瘀证大鼠模型肾脏 ICAM-1 表达的影响 [J]. 中成药, 2010, 32(6): 921.
- [32] 林兰. 中医药在糖尿病治疗中的作用 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(4): 14.

[责任编辑 邹晓翠]