

· 益气活血药干预高糖诱导血管衰老的研究专题 ·

[编者按] 血管衰老既是一个自然生理过程,同时也是多种危险因素参与的病理过程,其中遗传、环境、生活方式等均参与血管衰老的调控。现研究发现,长期高血糖等病理状态会诱导血管衰老,促使血管结构和功能发生适应性改变,加速细胞衰老,并因此影响心脑血管系统的代谢,加重心脑血管组织损伤,是糖尿病心脑血管病变发生的重要诱因之一。数十年来,本团队持续开展益气活血药干预血管衰老的应用基础研究,实验发现益气活血药人参-三七-川芎提取物可通过抑制氧化应激通路延缓自然衰老大鼠、小鼠的血管衰老,并延缓血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)诱导的血管细胞衰老及内皮细胞、平滑肌细胞与成纤维细胞的复制性衰老;能够降低衰老大鼠胸主动脉、颈动脉血管细胞骨架蛋白纤维状肌动蛋白(F-actin)和球型蛋白单体(G-actin)的表达,改善衰老血管细胞骨架的完整性;通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)通路、线粒体自噬,降低衰老蛋白周期蛋白依赖激酶抑制因子2A(p16),周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A(p21),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达,能够延缓高糖高脂诱导的小鼠主动脉衰老和血管内皮细胞衰老。团队不仅成功构建了自然衰老的血管衰老动物模型和细胞模型,还构建了Ang Ⅱ,过氧化氢(H₂O₂),高血压、高糖高脂诱导的病理性血管衰老动物模型和细胞模型,证实益气活血药能够有效延缓血管衰老的发生。本专题通过建立糖尿病血管性病变模型,以益气活血药人参-三七-川芎提取物为干预药物,从降低小鼠随机血糖和体质量,降低衰老相关蛋白p16,p21,MMP-2,p53,p-p53表达,抑制炎症反应,改善平滑肌细胞表型转化,激活AMPK/mTOR通路等多角度、多靶点深入探讨益气活血药干预高糖诱导血管衰老的作用机制,为进一步深入研究血管衰老及其血管衰老相关性疾病如糖尿病血管性病变的研究拓展新方向。

益气活血方治疗糖尿病血管病变的研究进展

胡艳红¹, 杨静¹, 修成全¹, 王雪¹, 方靖漪², 王佳丽¹, 刘奕清¹, 刘逸南¹, 雷燕^{1*}

1. 中国中医科学院医学实验中心,北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室,北京 100700;
2. 广东药科大学中医药研究院,广东省代谢性疾病中西医结合研究中心,广州 510006)

[摘要] 糖尿病(DM)是以高血糖为特征的一种慢性代谢性疾病,其主要并发症如糖尿病血管病变已严重影响患者的生活质量,成为患者致死、致残的重要原因。糖尿病血管病变基础的病理变化为大血管病变和微血管病变:大血管病变主要累及胸主动脉、冠状动脉、颈动脉、脑动脉和周围血管等大血管,临床常见疾病是冠心病、脑卒中、周围神经性病变、下肢动脉硬化等;微血管病变主要累及心、脑、肾等微血管。现今社会各种新型口服降糖药和胰岛素在临床不断涌现,并广泛应用于临床。但中医药疗效稳定,副作用小,并可改善糖代谢、改善脂质代谢、改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、改善炎症因子表达、改善血管内皮损伤、改善微循环障碍、改善纤溶系统和凝血系统平衡、改善中医证候等,在防治糖尿病血管病变等方面也得到大家广泛认可和应用。中医学对糖尿病血管病变病因、病机、治法也有深刻的理解和认识,因此本文就中医学对糖尿病血管病变的认识及近3年来采用益气活血方治疗糖尿病血管病变的作用机制综述如下。

[关键词] 益气活血方;糖尿病血管病变;当归补血汤;丹蛭降糖胶囊;益气活血通络汤;气虚血瘀

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)08-0001-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20200705

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191218.1053.001.html>

[网络出版时间] 2019-12-18 14:37

[收稿日期] 20191103(015)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673822);中国中医科学院自主选题项目(ZZ2018014,ZZ2017011);北京市自然科学基金项目(7182120)

[第一作者] 胡艳红,在读博士,从事中西医结合心血管病研究,E-mail:huyanhong3737@163.com

[通信作者] *雷燕,首席研究员,博士生导师,从事中西医结合心血管病研究,E-mail:13651217893@163.com

Research Progress of Yiqi Huoxue Prescription in Treatment of Diabetic Angiopathy

HU Yan-hong¹, YANG Jing¹, XIU Cheng-kui¹, WANG Xue¹, FANG Jing-yi²,
WANG Jia-li¹, LIU Yi-qing¹, LIU Yi-nan¹, LEI Yan^{1*}

(1. China Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM) Medical Experimental Center, Beijing Key Laboratory of Basic Research on Prevention and Treatment of Major Diseases by TCM, Beijing 100700, China;
2. Chinese Medicine Research Institute of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Research Center for Integrative Medicine in Metabolic Diseases, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. Its main complications of diabetes, such as diabetic angiopathy, have seriously affected the quality of life for patients, and have become an important cause of death and disability. The underlying pathological changes include macrovascular lesions and microvascular lesions. Diabetic macrovascular lesions mainly involve thoracic aorta, coronary artery, carotid artery, cerebral artery and peripheral blood vessels, etc., and the common clinical diseases include coronary heart disease, stroke, peripheral neuropathy, lower extremity arteriosclerosis, etc. Diabetic microvascular lesions mainly involve the heart, brain, kidney and other microvessels. Nowadays, various new oral hypoglycemic agents and insulin have emerged in the society and are widely used in clinical practice. However, traditional Chinese medicines (TCMs) have stable curative effect, less side effect, and can improve glucose metabolism, lipid metabolism, insulin resistance, oxidative stress, expression of inflammatory cytokines, vascular endothelial injury, microcirculation disorders, balance of fibrinolysis system and blood coagulation system, and improve the syndromes of TCMs, etc. They have been widely recognized and applied in the prevention and treatment of diabetic angiopathy. A profound understanding on the etiology, pathogenesis and treatment of diabetic angiopathy has been formed in Chinese medicine. Therefore, in this paper, we would summarize the understanding on Chinese medicine for diabetic angiopathy and the mechanism of Yiqi Huoxue prescription in the treatment of diabetic angiopathy in the past three years.

[Key words] Yiqi Huoxue prescription; diabetic angiopathy; Danggui Buxue decoction; Danqi Jiangtang capsule; Yiqi Huoxue Tongluo decoction; Qi deficiency and blood stasis

国际糖尿病联盟数据统计显示^[1],2017 年全球糖尿病(DM)患病人数 4.51 亿,预计到 2045 年将达到 6.93 亿,患病人数之多、增长速度之快,给全球社会 and 经济发展带来沉重的负担。DM 血管病变作为 DM 危害最大的慢性并发症,约 80% 的 2 型 DM 患者死于大血管并发症,如心肌梗死、脑卒中等。DM 对应中医“消渴”,大量古籍文献记载 DM 病变涉及多个脏腑,影响广泛,气虚血虚即是病理因素也是病理产物,贯穿 DM 的始终。DM 血管病变发病率高,但发病机制尚不明确,因此越来越多国内外学者把目光关注到 DM 血管病变的基础和临床研究上。目前研究益气活血方治疗 DM 血管病变者较多,但研究主要集中在疗效观察和单一作用机制方面,对其深入研究和归纳总结还较欠缺。因此本文通过查阅和整理国内外相关文献资料,对中医学对 DM 血管

病变的认识及近 3 年来证实对 DM 血管病变有确定疗效的益气活血方的作用机制进行综述,以期为进一步 DM 的临床治疗提供服务。

1 中医学对 DM 血管病变的认识

1.1 DM 血管病变 DM 对应中医消渴、消瘴、三消、膈消、消中、肺消等病名,首见于《黄帝内经·素问·奇病论》曰:“有病口甘者,此五气之溢也,名曰脾瘴……此人必数食甘美而多肥,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”《古今录验》载:“渴而饮水多,小便数……甜者,皆是消渴病也。”随着消渴病病程的进展,常伴随各种变证的发生,古代对此有相关性论述。《金匮要略》记载:“消渴,气上撞心,心中热痛。”隋代·巢元方所著《诸病源候论·消渴候》载:“其病变多发痈疽”,“消渴重,心中痛”,首次阐述消渴并发痈疽,指出了消渴病的

并发症问题。唐·孙思邈《备急千金要方·消渴》记载：“消渴之人，愈与未愈，常须思虑有大痲。”宋·太医院《圣济总录》中记载：“消渴病久，肾气受伤，肾主水，肾气虚衰，气化失常，开阖不利，能为水肿。”金·刘完素《宣明论方·消渴总论》记载消渴“可变为雀目和内障。”金·张从正《儒门事亲·三消论》指出：“夫消渴者，多变聋盲、疮癬、瘰疬之类”，“或蒸热虚汗，肺萎劳嗽”。元·朱震亨《丹溪心法》载：“消肾肾虚受之，腿膝枯细，骨节酸疼。”元·罗天益《卫生宝鉴》消渴篇云：“夫消渴者，饮水百盏尚恐不足，若饮酒则愈渴，小便频数。味甘甜如蜜，是恶候也。病之久，或变为水肿，或足膝发恶掩，至死不救。”清·吴谦《医宗金鉴·消渴》亦云：“消渴病若不能食，湿多苔白滑者，病久则转变水肿，泄泻。”明·陈实功《外科正宗》认为消渴并发症的发病机制主要为“此因平昔厚味膏粮熏蒸脏腑，丹石补药消灼肾水，房劳过度，气焰精伤，致使经络阻塞、气血痰湿凝滞”。消渴病常病及多个脏腑，病变影响广泛，古人对此已有了深刻了解，为现代医家研究 DM 血管病变提供了丰富的理论依据。

1.2 气虚血瘀是 DM 血管病变的主要病机 中医理论认为气血是构成机体的基本物质，是维持生命活动的基础。气虚运血无力，则脉道涩滞，血行缓慢，形成瘀血，迁延日久，脏腑濡养失常，则功能减退，气血生化乏源，进一步导致气血失衡的恶性循环，循环以进，变证丛生。消渴病是一种慢性病，病久瘀血内生，阻滞脉络，则有肢体疼痛、麻木、瘙痒等症状，进一步可发展为各种血管并发症，故瘀血阻滞是 DM 血管病变发生发展的病理产物和致病因素，贯穿于 DM 血管病变的始终。消渴病迁延日久，阴虚伤气，燥热亦伤阴耗气，终致气阴两虚。气虚运化失常则精血无以生化，气虚失于固摄则精微物质由下穷。《黄帝内经·素问·生气通天论篇》曰：“气血以流，腠理以密，如是则骨气以精……长有天命。”宋·太医院《圣济总录》曰：“脾土也，土气弱则不能制水，消渴饮水过度，脾土受湿而不能有所制，则泛滥妄行于皮肤肌肉之间，聚为浮肿胀满而成水也。”指出气虚为消渴病重要病机。《黄帝内经·灵枢·五变篇》曰：“血气逆流，腠皮充肌，血脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘵”，指出了瘀血与消渴之间的关系。《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病》曰：“病者如热状，烦满，口干燥而渴，其脉反无热，此为阴伏，是瘀血也。”，“病人胸满，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。”提出瘀血可致消渴的理论。明·李健斋《医学入门·消渴》曰：“三消总皆肺被火灼，熏蒸日久，气血凝滞。”清·叶桂《临症指南医案》云：“三消一证……阴虚燥热，耗气伤阴，津血同源，津亏则血虚，血虚而成瘀，愈瘀愈虚，津血不得调畅，血不荣筋，而发疼痛、不仁。”清·唐容川《血证论·瘀血》论述：“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，是以发渴，名曰血渴，瘀血去则不渴矣。”综观历代医家观点，无论从气虚论述，还是瘀血阐明，都说明了消渴病病程中气虚与瘀血的重要作用，为益气活血方治疗消渴奠定了理论基础。故以气虚为本，血瘀为标，治 DM 血管病变以益气活血之法。

2 益气活血方治疗 DM 血管病变的作用机制

2.1 改善糖代谢 正常情况下，机体内血糖波动幅度不大，相对稳定。但 DM 患者胰岛素敏感性下降，对葡萄糖摄取、代谢或储存失去控制，致使血糖大幅度波动并持续性处于高水平状态。多数研究证明，高血糖参与 DM 血管病变的发生和发展，因此严格控制随机血糖及餐后血糖是减少 DM 血管病变发生及发展的重要举措^[2-3]。

方靖漪等^[4]研究发现人参-三七-川芎提取物可降低 DM 血管衰老小鼠模型的随机血糖，延缓血管老化。胡艳红等^[5-7]研究发现人参-三七-川芎提取物可通过调节 DM 小鼠颈总动脉、胸主动脉骨桥蛋白(OPN)，平滑肌 22 α 蛋白(SM22 α)表达，改善 DM 小鼠颈总动脉基质金属蛋白酶-2(MMP-2)，p16，p21， α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 runt 相关转录因子-2(Runx2)表达，减轻血管钙化，延缓血管老化。另外，研究还发现人参-三七-川芎提取物可通过降低 DM 小鼠随机血糖，抑制 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路相关蛋白表达，改善糖 DM 小鼠心脏老化。邱炳力等^[8]在硝苯地平缓释片与胰岛素注射治疗的基础上联合益气活血汤治疗老年高血压合并 2 型 DM 的临床疗效，30 d 后发现治疗组患者 60 例，总有效率为 96.67%，高于对照组总有效率 86.67%，患者血糖和血压明显降低。陈晨^[9]研究发现益气活血方治疗 DM 肾病 3 个月和 6 个月后，总胆固醇(TC)，血清甘油三酯(TG)，糖化血红蛋白(HbA1c)，空腹血糖(FBG)，餐后 2 h 血糖(2 h PBG)，尿白蛋白排泄率(UEAR)和血清肌酐(SCr)指标均较治疗前显著下降，肾小球滤过率(GFR)则升高，可改善患者糖脂代谢和肾脏功能。黄水霞等^[10]发现益气活血

方治疗 2 型 DM 可显著降低患者血糖指标。肖学秀^[11]将 120 例早期 DM 肾病患者随机分为对照组和试验组,试验组西药联合益气活血汤治疗后,患者 FBG, 2 h PBG 及 HbA1c 血糖指标明显降低,且肾功能恢复加快优于纯西药对照组。袁志超等^[12]用益气活血汤 + 二甲双胍治疗 92 例 2 型 DM 患者,结果对照组二甲双胍治疗患者总有效率 82.22% 低于研究组总有效率 95.74%,益气活血汤降糖效果显著。高永红等^[13]发现益气活血方通过降糖降脂抗炎等,对心脏血管起保护作用。杨志刚等^[14]采用丹瓜方联合枸橼酸西地那非片治疗 2 型 DM 勃起功能障碍,降低患者 2 h PBG, HbA1c, TC, TG 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平,促进患者恢复。许强等^[15]通过网络药理学预测加味桃核承气汤防治 2 型 DM 的作用靶点及相关信号通路,结果提示此方剂不仅可以降糖,还可以抗炎、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢,具有多靶点、多通路等复杂机制。吴茂青等^[16]发现二甲双胍缓释片联合加味桃核承气汤可改善 2 型 DM 患者血脂, HbA1c 及 C 反应蛋白 (CRP),提高临床疗效。

2.2 改善脂质代谢 脂代谢异常通常被认为继发于糖代谢紊乱之后。有人甚至提出脂代谢异常为 2 型 DM 原发性病理生理事件,提议将 DM 改为“糖脂病”^[17-18]。DM 患者脂代谢异常主要表现为 TG, TC 水平升高,可导致血管内皮损伤,增强氧化应激,促使血管壁通透性升高,斑块形成,最终导致心脑血管等血管性疾病的形成,因此改善 DM 患者脂代谢异常对减少血管并发症有重要意义^[19]。

邓九零等^[20]用益气活血方可明显升高 DM 大鼠的血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px),降低 FBG, HbA1c, TC 表达,改善肾脏病理,发挥肾保护作用。郭星等^[21]用益气活血化痰降脂方联合西药治疗 DM 并发脑梗死患者,连续治疗 4 周后发现治疗组 FBG, TC, TG, LDL-C 明显降低且优于阿司匹林对照组,临床疗效明显。吕自苹等^[22]用活血益气降糖汤治疗 DM 合并冠心病,可有效降低患者 TG, TC, LDL-C, 控制血糖,提高临床疗效。庾玲玲等^[23]研究发现益气活血经验方能显著改善 DM 周围神经病变患者 FBG, 2hPBG, HbA1c, TC, TG, LDL-C 等血糖、血脂水平,加速神经传导速度,临床效果明显。黄苏萍等^[24]采用腹腔注射链脲佐菌素联合高脂饲料喂养建立 DM 大鼠模型,模型成功后 FBG, TC, TG 显著升高,肝脏细胞结构紊乱、界限模糊、呈弥漫性脂肪样变,有大量炎症浸润及少量点状坏死并可见红色

脂滴,丹瓜方干预可改善大鼠糖脂代谢,缓解以上症状。邱皇勋等^[25]用降糖通脉胶囊联合格列喹酮可显著降低 2 型 DM 患者 FBG, CRP 及 HbA1c 水平,改善患者生活质量和临床症状。王海龙^[26]用益气活血汤联合西药治疗 50 例 DM 下肢血管病变,可改善 TC, TG 水平,缓解患者下肢血管病变。徐冬梅等^[27]探究发现丹蛭降糖胶囊能明显降低大鼠体质量和血清 TC, TG, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平,升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平,并通过降低细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2), c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 磷酸化和未磷酸化 mRNA 和蛋白表达水平,降低单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1),改善高脂饮食诱导的肝损伤及脂质沉积。

2.3 改善胰岛素抵抗 胰岛素是脂肪细胞生物学各个方面的关键调节剂,通过多种机制促进脂肪细胞甘油三酸酯的储存,包括促进前脂肪细胞向脂肪细胞的分化,刺激成熟的脂肪细胞中葡萄糖转运和甘油三酸酯合成以及抑制脂肪分解。胰岛素抵抗是指机体器官组织对胰岛素生物学反应降低,伴有胰岛 β 细胞功能失调,胰岛素对葡萄糖的摄取、代谢或储存有抵抗力。而 2 型 DM 的主要发病机制就是胰岛素抵抗以及胰岛 β 细胞功能缺陷,因此,胰岛素抵抗对于确定 2 型 DM 血管病变的风险和发展至关重要^[28]。众多医家认为减轻体质量、降低血压、降糖、降脂均可有效改善胰岛素抵抗,防治 DM 血管病变^[29]。

艾望等^[30]采用链脲佐菌素联合高脂高糖饲料建立大鼠 DM 模型,造模成功后,当归补血汤干预 5 周,免疫组化检测显示当归补血汤可通过促进蛋白激酶 C- ζ (PKC- ζ) 高表达,来达到改善胰岛素抵抗、调节血糖的作用。周珍等^[31-32]研究发现当归补血汤还可通过降低 DM 大鼠肝脏、骨骼肌中蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 蛋白和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 蛋白表达,增加胰岛素的敏感性来发挥降糖、改善胰岛素抵抗的作用。尹昀东等^[33]发现丹蛭降糖胶囊通过抑制 mTOR/S6K1 通路增强 LKB1/AMPK 通路表达,可升高 DM 大鼠肝脏胰岛素受体底物 (IRS) 1, 2 表达水平,减轻肝脏脂肪病变。邵江健^[34]采用丹瓜方含药血清能增加 IR-HepG2 细胞内葡萄糖消耗量及糖原含量,调节胰岛素受体 (InsR), 胰岛素受体底物-1 (IRS-1), 胰岛素样生长因子 1 (IGF-1), 胰岛素样生长因子-1 (PTPN1) 及瘦

素蛋白表达,减轻胰岛素抵抗损伤。

2.4 改善氧化应激 活性氧(ROS)对绝大多数细胞具有毒性作用,但在正常生理状态下,ROS 产生和清除处于平衡状态。很多研究证实,高糖通过自身氧化、葡萄糖代谢及蛋白糖基化等多种途径可以导致体内氧化与抗氧化稳态失衡,促使组织中 ROS 和自由基升高,引起细胞膜的脂质过氧化和细胞损伤、增加血管通透性,促进低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰,诱导血管结构和功能紊乱,加速大血管、微血管病变的发生和发展^[35];而改善氧化应激能减轻高糖对血管结构和功能的损害^[36]。因此,改善氧化应激对治疗 DM 血管病变意义重大。

王敏等^[37]发现当归补血汤能增强高脂饮食大鼠心肌抗氧化能力,降低心肌组织氧化应激水平,起心肌保护作用。任小旦等^[38]发现当归补血汤通过降低氧化应激标志物(p47phox)的 mRNA 和蛋白表达,上调内质网应激标志物(XBP1s)表达,调控内质网应激和抗氧化应激可保护高糖诱导的系膜细胞,延缓 DM 肾病进程。张思泉等^[39]实验发现当归补血汤通过抑制 ATF6/CHOP 途径,下调半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达,可减少内质网应激引起的细胞凋亡,发挥肾组织保护作用。沈鑫等^[40]实验表明当归补血汤可通过抑制 DM 肾病大鼠肾组织葡萄糖调节蛋白 78(GRP78),蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK),真核生物翻译起始因子 2 α (eIF2 α) mRNA 和蛋白表达,缓解内质网应激,发挥保护肾组织结构和功能作用。帅瑜等^[41]发现当归补血汤还可通过抑制高糖下肾组织 IRE1 α -JNK 通路表达,减轻内质网应激反应,保护肾组织。邢宇婷等^[42]发现丹蛭降糖胶囊通过提高 B 类 I 型清道夫受体(SR-B I)表达,降低血红素氧合酶-1(HO-1)表达,发挥抗炎、抗氧化应激、降糖调脂作用。崔杰等^[43]研究发现独活寄生汤能显著升高气虚血瘀型 DM 周围神经病患者血清一氧化氮(NO)水平,降低血浆内皮素-1(ET-1)水平。高泓等^[44]通过基因芯片观察参芪复方活血组分早期应用对 KKAY 小鼠主动脉内质网应激的调控,结果发现参芪复方活血组分也可通过调节内质网应激改善糖脂代谢来防治 DM 大血管病变的发生发展。

2.5 改善炎症因子表达 目前越来越多的临床和基础实验研究证明,CRP,纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),P-选择素(P-selectin)等多种炎症因子可导致细胞黏附分子异常、白细胞附壁等,在 DM 及其

血管病变中起到非常重要的作用^[45-46]。

吴文静等^[47]发现益气活血方通过抑制肾组织转化生长因子- β (TGF- β)蛋白及 mRNA 表达,可改善 DM 肾病病理改变,保护肾组织。侯治强等^[48]实验提示加味当归补血汤通过改善 DM 肾病患者血清免疫因子(CD4⁺,CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺)水平和炎症因子 IL-6,TNF- α ,CRP 水平,调节机体免疫功能,减轻机体炎症反应。陈晓亮等^[49]自拟益气活血汤剂治疗 DM 肾病合并高血压患者,能够有效降低患者血压、改善患者中医症候积分和炎症反应。鹿伟等^[50]采用当归补血汤辅助盐酸贝那普利片治疗 DM 肾病 8 周后,治疗组超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),TNF- α 和 IL-6 水平显著下降,且高于同期对照组,证明当归补血汤通过降糖、降脂、抗炎可改善肾脏血液循环,发挥肾保护作用。孙志红^[51]发现当归补血汤通过抗炎改善 DM 肾病患者炎症因子 IL-6,hs-CRP,TNF- α 表达,可促进肾功能转归。盖云等^[52]用益气软坚方联合针灸治疗 DM 肾病,可显著降低胱抑素 C(CysC),TGF- β_1 含量,改善患者肾功能。郭伟杰等^[53]用益气活血汤联合厄贝沙坦治疗早期 DM 肾病,结果发现治疗组炎症因子结缔组织生长因子(CTGF),TGF- β_1 的合成和表达降低,微循环障碍、蛋白尿等临床症状得以缓解。胡艳红等^[54]用链脲佐菌素联合高脂饲料诱导糖尿病小鼠模型,人参-三七-川芎提取物干预后,DM 小鼠心肌组织中 I 型胶原蛋白(Collagen I)和 III 型胶原蛋白(Collagen III)和 TGF- β_1 蛋白表达明显降低,心肌纤维化程度明显改善。

2.6 改善血管内皮损伤 血管内皮作为重要的内分泌器官,其损伤是血管病变的基础。当内皮细胞分泌的活性物质失衡时,可致使血管内皮舒张因子 NO,前列环素 2(PGI2),内皮源性舒张因子(EDRF),内皮源性超极化因子(EDHF),血栓素 A₂,和血管收缩物质血管收缩因子(DECFA),ET-1,血管紧张素 II(Ang II)紊乱,造成微血管及大血管的病理改变。近年来,人们逐渐认识到血管内皮损伤在高血压、血管老化、脑梗塞、动脉粥样硬化、心肌纤维化等多种 DM 血管病变中的重要作用,是 DM 血管病变的共同病因^[55],多发生在 DM 血管病变的始动环节^[56]。

董坤伦^[57]用丹蛭降糖胶囊治疗 49 例 2 型 DM 亚临床血管病变患者,其临床疗效明显,可显著减轻患者颈动脉内膜中层厚度,缩小斑块,降低血清 TGF- β_1 和核转录因子- κ B(NF- κ B)水平,减少血管

重构发生。尤良震等^[58]实验结果发现丹蛭降糖胶囊含药血清通过抑制线粒体介导的内部凋亡途径与死亡受体介导的外部凋亡途径,减少细胞凋亡,可改善高糖诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)损伤,从而改善血管内皮损伤程度。尤良震等^[59]还发现高脂高糖联合内皮型一氧化氮合酶抑制剂 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯(*L*-NAME)可诱导 DM 大鼠大血管病变模型,丹蛭降糖胶囊通过调节主动脉和血浆炎症因子表达,可发挥主动脉血管保护作用。陈勇^[60]研究发现高脂饮食可诱导大鼠胸主动脉内皮损伤,棕榈酸可诱导 HUVECs 出现氧化应激和内质网应激反应,丹蛭降糖胶囊通过减轻脂质沉积、炎症反应,降低氧化应激和内质网应激,可保护血管内皮细胞损伤。徐从书^[61]研究发现丹蛭降糖胶囊还可降低肾组织血管内皮祖细胞标志物(CD34, CD144, CD11b)和血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR-2)蛋白表达,降低炎症反应,改善肾小球系膜增生和肾小球纤维化,充分发挥保护早期 DM 肾病气阴两虚夹瘀证大鼠肾组织微血管损伤的作用。王雪等^[62-63]研究发现人参-三七-川芎提取物可提高细胞增殖能力,线粒体膜电位(MMP),微管相关蛋白 1 轻链 3-II(LC3B-II)表达,减少细胞 β -半乳糖苷酸(SA- β -gal)蓝染率和线粒体 ROS(mtROS)生成,降低 p16, p21, 磷酸化 H2AX(丝氨酸 139 位点)(p-H2AX(Ser139)), p62 表达,从而延缓高糖高脂诱导的血管内皮细胞衰老,发挥血管内皮保护作用。

2.7 改善微循环障碍 微循环是血液循环系统中最基础的结构和功能单位,通过神经和体液调节血管平滑肌舒缩影响血流量。微循环障碍是微循环管道、血流及其功能紊乱的总称,多在炎症反应、代谢障碍等病理情况下发生,表现为微血管血流减少、反应性降低,血管通透性升高,内皮细胞损伤以及白细胞黏附和迁移,与中医学“血瘀证”有着密切关系。微循环障碍涉及各个系统,好发于 DM^[64-65], 脑中风,冠心病,高血压病等疾病,因此积极改善微循环障碍对治疗 DM 血管病变意义重大。

宋跃朋^[66]用当归四逆汤合补阳还五汤加减治疗 DM 下肢血管病变,其中治疗组 56 例患者,连续治疗 2 周后治疗组患者彩超下肢血流图波形逐步恢复正常,临床疗效优于对照组,血流连续性、血管壁光滑性及血流波形评分均高于对照组,足背动脉血流量明显增加。陈焱等^[67]用当归四逆汤合补阳还五汤加减内服、外洗连续治疗 DM 下肢动脉粥样硬

化性病变 12 周后发现,观察组患者双下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度评分及总积分均低于对照组,全血黏度、血浆黏度,血沉(ESR), *D*-二聚体(*D*-D), 纤维蛋白原(FIB)和红细胞电泳时间等明显改善。黄家明等^[68]研究发现益气活血通脉汤联合甲钴胺可有效降低 2 型 DM 周围神经病变患者的全血高切、低切、还原黏度,提高血浆黏度,进而改善血液流变学指标,促进患者神经传导速度加快,改善患者临床症状。冯督^[69]用益气活血方联合羟苯磺酸钙治疗非增殖期 DM 视网膜病变,结果发现患者血液流变学指标明显改善,临床疗效较好。

2.8 改善纤溶系统和凝血系统平衡 研究发现 DM 血管病变主要与纤溶系统失衡状态^[70]等有关,纤溶酶原激活物(t-PA)是纤溶系统活化的始因子^[71],在血液中受纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)调节。DM 患者长期高血糖状态,PAI-1 增加,促使 t-PA 的合成及分泌减少,导致纤溶系统和凝血系统功能之间的紊乱,血小板大量激活、微血栓形成,累及周围神经组织、血管、肾脏及视网膜进而导致相应组织器官的病变^[72]。凝血酶原时间(PT),凝血酶原时间(TT),凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT),活化部分凝血活酶时间(APTT),FIB, *D*-D 是常见的评价凝血与纤溶功能的指标。

曹蓓等^[73]自拟益气活血方浴足配合西药治疗 2 型 DM 合并足背动脉硬化,发现治疗组 APTT, PT, TT 显著延长, FIB, *D*-D 水平降低, 不仅可延缓足背动脉硬化进程,还能改善凝血-纤溶功能,调节下肢血流动力学。冯定华等^[74]用益气活血化瘀汤联合厄贝沙坦治疗 62 例 DM 肾病患者,治疗 4 周后发现治疗组 FIB, SCr, 尿素氮(BUN), 24 h 尿蛋白定量(24 h PRO), *D*-D 均显著降低,可改善患者凝血指标及肾功能。武亚丹^[75]观察益气活血化瘀汤对临床期 DM 肾病患者的中医症状积分以及实验室指标的影响发现,在西医常规治疗基础上,运用益气活血化瘀汤治疗,可进一步改善中医证候积分,降低 FIB, *D*-D, 改善血液流变,控制蛋白尿、延缓肾小球滤过率下降,保护肾脏。孙新宇^[76]发现在西药常规治疗基础上加服益心通脉方可以降低 DM 性冠心病患者血浆 PAI-1 水平,升高 t-PA 水平,改善患者血浆纤溶系统。

2.9 改善中医证候 辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则,证、法、方、药四者之间的合理应用是辨证论治的核心内容。其中“方证相关”则是辨

证论治原理的逻辑基础, 现已成为中医药研究领域的热点^[77]。气虚血瘀证是 DM 血管病变一重要中医证候, 气虚血瘀既是致病因素, 也是病理产物在其并发症的发生发展过程中具有重要作用。因此深入开展益气活血方与气虚血瘀证相关的研究对于揭示中医辨证论治 DM 血管病变规律和用方规律, 具有重要的理论指导意义。

刘晓明等^[78]观察在常规西药和基础治疗上口服益气活血中药制剂化痰通脉颗粒的早期 DM 肾病患者, 治疗后 8 周发现消渴、尿浊、纳差、乏力、睡眠 5 项中医证候积分明显降低。鲍陶陶等^[79]发现丹蛭降糖胶囊可以显著改善老年 2 型 DM 患者中医证候积分, 提高患者生活质量。韦茂英^[80]研究发现益气活血中药糖痛方在治疗 2 型 DM 周围神经病变(气虚血瘀证)患者中, 能有效改善患者气虚血瘀

症状, 缓解局部不适。张婷婷等^[81]发现活血益气汤联合西药可降低中医证候评分及血脂指标, 改善 DM 合并冠心病患者心功能。张愿等^[82]研究发现参芪复方加味治疗 2 型 DM 脾虚型患者能明显提高证候疗效, 降低中医证候积分, 充分发挥防治 DM 大血管病变的作用。袁沙沙等^[83]收集 120 例符合中医学气虚血瘀型辨证标准的 DM 周围神经病变患者, 用益气活血法治疗后患者肢体麻木、刺痛、神疲乏力、舌质舌苔脉象等中医证候积分明显降低, 促进患者临床症状缓解。

3 总结

综上所述, DM 血管病变多以气虚为本, 血瘀为表, 气虚血瘀贯穿血管病变的始终, 在治疗上, 多以益气活血为主要治则, 用益气活血方辨证施治 DM 血管病变存在科学依据, 其作用机制整理见表 1。

表 1 益气活血方治疗 DM 血管病变的作用机制

Table 1 Mechanism of Yiqi Huoxue prescription in treatment of diabetic angiopathy

机制	益气活血方	组成	功效
改善糖代谢	人参-三七-川芎提取物	人参、三七、川芎	降低随机血糖和体质量, 降低 p16, p21, OPN, Runx2 表达, 增加 SM22 α , α -SMA 表达, 抑制 AMPK/mTOR 通路活化 ^[4-7]
	益气活血汤	黄芪、党参、茯苓、川芎、牛膝、当归、生地黄、丹参、红花、桃仁、葛根、生白术、天花粉、甘草	降低血糖 ^[8]
	益气活血方	黄芪、太子参、麦冬、玉竹、丹参、益母草	降低 FBG, 2 h PBG, HbA1c, TC, TG 表达 ^[9]
	益气活血方	党参、天冬、川芎、黄芪、赤芍、甘草、五味子、丹参、山药、大枣	降低 FBG, 2 h PBG, HbA1c 表达 ^[10]
	益气活血汤	黄芪、山药、玄参、白术、红花、麦冬、茯苓、泽兰、生地黄、车前子、太子参、丹参、当归、桃仁、甘草	降低 FBG, 2 h PBG, HbA1c 表达 ^[11]
	益气活血汤	蒲公英、山药、丹参、黄芪、白芍、枸杞子、党参、炒白术、蒲黄、赤芍、三棱、莪术	降低血糖 ^[12]
	益气活血方	黄芪、白术、茯苓、葛根、丹参、川芎、甘草	降糖降脂抗炎、抑制 ICAM-1 及 MCP-1 表达 ^[13]
	丹瓜方	丹参、瓜蒌、川芎、赤芍、法半夏	降低 2 h PBG, HbA1c, TC, TG 及 LDL-C 水平 ^[14]
	加味桃核承气汤	桃仁、大黄、桂枝、炙甘草、芒硝、黄芪、生地黄、玄参	降糖、抗炎、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢 ^[15]
	加味桃核承气汤	大黄、桂枝、芒硝、水蛭、甘草、桃仁	改善患者血脂, HbA1c, CRP 水平 ^[16]
改善脂质代谢	益气活血方	生黄芪、生地黄、川芎、葛根、天花粉	升高 GSH-Px, 降低 FBG, HbA1c, U-GLU, UAER, CREA, UA, CHOL 表达 ^[20]
	益气活血化痰降脂方	黄芪、山萸肉、当归、泽泻、白术、沙参、丹参、葛根、山药、甘草	降低 FBG, 2 h PBG, HbA1c, TC, TG, LDL-C 表达, 改善神经功能缺损 ^[21]
	活血益气降糖汤	丹参、黄芪、川芎、葛根、党参、麦冬、熟地黄、五味子、白芍、炙甘草	降脂、降糖 ^[22]

续表 1

机制	益气活血方	组成	功效
	益气活血经验方	生黄芪、川芎、当归、鸡血藤、川牛膝、桃仁、红花、伸筋草、桂枝、白芍	降低 FBG, 2 h PBG, HbA1c, TC, TG, LDL-C 表达, 促进神经传导速度 ^[23]
	丹瓜方	丹参、瓜蒌、薤白、川芎、赤芍、郁金、法半夏、白僵蚕	上调 LKB1 表达激活 AMPK 信号通路, 实现对 DM 大鼠模型糖脂代谢的调控 ^[24]
	降糖通脉胶囊	太子参、黄芪、黄精、天冬、麦冬、玄参、天花粉、苍术、知母、葛根、黄连、丹参	降低 FBG, CRP, HbA1c 水平 ^[25]
	益气活血汤	黄芪、人参、桃仁、红花、赤芍、牛膝、当归尾、地龙、水蛭	降低 TC, TG, ABI 水平, 改善患者下肢血管病变 ^[26]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、水蛭、生地黄、菟丝子、泽泻、牡丹皮	减少 ERK1/2, JNK, p-38 MAPK 磷酸化和未磷酸化 mRNA 和蛋白表达, 降低 MCP-1 蛋白表达 ^[27]
改善胰岛素抵抗	当归补血汤	黄芪、当归	促进肝脏、骨骼肌 PKC- ζ 高表达、降糖 ^[30]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、地黄、牡丹皮、泽泻、菟丝子、水蛭	降低 PTP1B 表达, 增强 GLUT4 表达, 增加胰岛素的敏感性 ^[31-32]
	丹瓜方	丹参、瓜蒌、薤白、川芎、赤芍、郁金、法半夏、僵蚕	调节 mTOR/S6K1 信号通路, LKB1/AMPK 信号通路表达, 升高 IRS1, IRS2 表达 ^[33]
改善氧化应激	当归补血汤	当归、黄芪	调节 InsR, IRS-1, SH2B2, IGF-1, PTPN1 及瘦素蛋白表达, 增加细胞胰岛素敏感性 ^[34]
	丹蛭降糖胶囊	水蛭、太子参、菟丝子、生地黄、泽泻、牡丹皮	降低心肌 MDA 水平, 提高 SOD 水平 ^[37]
	独活寄生汤	独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂、防风、川芎、人参、当归、甘草、赤芍、地黄	下调 p47phox 的 mRNA 和蛋白表达, 上调 XBP1s 表达 ^[38]
	参芪复方	人参、生黄芪、生地黄、天花粉、山茱萸、丹参、山药、制大黄	抑制 ATF6/CHOP 通路, 下调 Caspase-3 ^[39]
改善炎症因子表达	益气活血方	黄芪、鬼箭羽	降低 GRP78, PERK, eIF2 α 蛋白及 mRNA 表达 ^[40]
	加味当归补血汤	当归、黄芪、川芎、三七粉、丹参、水蛭	抑制 IRE1 α /JNK 通路表达 ^[41]
	益气温肾方	黄芪、白术、鬼箭羽、茯苓、木香、葛根、丹参、川芎	提高 SR-B I 表达, 下调 HO-1 表达 ^[42]
	益气温肾方	延胡索、川芎、红花、白芍、白术、桃仁、没药、乳香、当归、怀牛膝、黄芪、丹参、鸡血藤	升高血清 NO, 降低血浆 ET-1 水平 ^[43]
	当归补血汤	黄芪、当归	缓解 ERS, 调控主动脉内质网 UPR 通路及细胞凋亡通路 ^[44]
	当归补血汤	当归、黄芪、水蛭、川芎、三七粉	降低 TGF- β 蛋白及 TGF- β mRNA 表达 ^[47]
	益气软坚方	黄芪、白术、鬼箭羽、茯苓、木香、葛根、丹参、川芎	降低 24 h PRO, Scr, Cer 水平, 改善 CD4 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平, 降低 CRP, TNF- α , IL-6 表达 ^[48]
	益气活血方	黄芪、覆盆子、熟地黄、淮山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、丹参、芡实、桑螵蛸、当归、益智仁、鬼箭羽、川芎、桃仁、红花	降低 hs-CRP, IL-6, TNF- α 水平 ^[49]
	人参-三七-川芎提取物	人参、三七粉、川芎	降低 hs-CRP, TNF- α 和 IL-6 表达 ^[50]
			改善 IL-6, Hs-CRP, TNF- α 表达 ^[51]
			升高 HGF, 降低 Cys C, TGF- β_1 , Scr, BUN, UAER, β_2 -MG 含量, 以改善患者肾功能 ^[52]
			降低 CTGF, TGF- β_1 的合成和表达 ^[53]
			降低 TGF- β_1 表达 ^[54]

续表 1

机制	益气活血方	组成	功效
改善血管内皮损伤	丹蛭降糖胶囊	水蛭、太子参、生地黄、泽泻、牡丹皮、菟丝子	降低颈动脉内膜中层厚度, 缩小斑块, 降低 TGF- β_1 , NF- κ B 水平, 降低血管重构 ^[57]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭	抑制线粒体介导的内部凋亡途径与死亡受体介导的外部凋亡途径, 减少 HUVECs 凋亡 ^[58]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、生地黄、泽泻、牡丹皮、菟丝子、水蛭	降低主动脉和血浆 IL-6, IL-1 β , TNF- α mRNA, miRNA-21, miRNA-146a, miRNA-155 表达, 升高主动脉 miRNA-126 表达和血浆 HDL-C, NO 含量; 降低血浆 TC, TG, LDL-C, LDL-C, ET-1 水平 ^[59]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、泽泻、生地黄、牡丹皮、水蛭、菟丝子	改善 IL-1 β , TNF- α , NO, SOD, ET-1, MDA, FFA, T-AOC, ACC, XBP1s, IRE1 α , GRP78, CHOP, BAX, BCL-2 表达 ^[60]
	丹蛭降糖胶囊	太子参、泽泻、生地黄、牡丹皮、水蛭、菟丝子	降低 CD144, CD11b 表达, 增加 CD34, VEGFR-2 表达 ^[61]
改善微循环障碍	人参-三七粉-川芎提取物	人参、三七粉、川芎	促细胞增殖和 MMP-2, LC3B-II 表达, 减少细胞 SA- β -gal 染率 and mtROS 生成, 降低 p16, p21, p-H2AX (Ser139), p62 表达 ^[62-63]
	当归四逆汤合补阳还五汤	黄芪、当归尾、赤芍、川芎、地龙、桃仁、鸡血藤、红花、通草、细辛、川牛膝、白芍	提高患者血流连续性、血管壁光滑性、血流波形评分及足背动脉血流量 ^[66]
	当归四逆汤合补阳还五汤	当归、桂枝、细辛、甘草片、通草、大枣、黄芪、赤芍、白芍、地龙、川芎、红花、桃仁、银杏叶、川牛膝	改善血流动力学和血管内皮功能, 减轻动脉硬化和狭窄程度 ^[67]
	益气活血通脉汤	赤芍、水蛭、丹参、当归尾、桃仁、牛膝、生地黄、毛冬青、川芎、红花、黄芪	改善血液流变学指标, 促进患者神经传导速度加快 ^[68]
	益气活血方	人参、川芎、黄芪、石决明、当归、夏枯草、菊花	改善血液流变学指标 ^[69]
改善纤溶系统和凝血系统平衡	益气活血方	赤芍、川芎、桂枝、黄芪、当归、西红花、伸筋草、鸡血藤、山萸肉、茯苓、葛根	延长 APTT, PT, TT 表达, 降低 FIB, D-D 水平 ^[73]
	益气活血化瘀汤	黄芪(生)、丹参、杜仲(炙)、益母草、地黄(生)、泽泻、山茱萸、山药、枸杞子、菟丝子、水蛭、五味子、黄精	降低 Scr, BUN, D-D, FIB 表达 ^[74]
	益气活血化瘀汤	党参、生黄芪、白术、茯苓、当归、陈皮、泽泻、菟丝子、忍冬藤、黄柏、巴戟天、天龙、淫羊藿	降低 FIB, D-D 表达, 延缓肾小球滤过率下降、控制蛋白尿 ^[75]
	益心通脉方	黄连、当归、丹参、黄芪、生地黄、枸杞子	降低 PAI-1 表达, 升高 t-PA 表达 ^[76]
	化瘀通脉颗粒	丹参、党参、黄连、川芎、莪术、山楂、海藻、天麻、薏苡仁、郁金	降低中医证候积分, 提高临床疗效, 降低炎症因子水平 ^[78]
改善中医证候	丹蛭降糖胶囊	太子参、丹皮、水蛭、生地黄、菟丝子、泽泻	改善中医证候积分, 降低 FPG, Hb A1c 表达 ^[79]
	糖痛方	生黄芪、桂枝、白芍、细辛、土鳖虫、姜黄、川芎	改善患者气短乏力、自汗多汗、腰膝酸软、肢体麻木刺痛、肢端发凉、肌肤甲错等症状 ^[80]
	活血益气汤	黄芪、三七粉、当归、红花、桃仁赤芍、柴胡枳壳、牛膝茯苓、川芎、白芍、葛根、炙甘草	降糖, 改善心功能、中医证候评分及血脂指标 ^[81]
	参芪复方	人参、黄芪、山药、山萸肉、生地黄、天花粉、丹参、制大黄	降低中医证候积分, FPG, 2 h PBG, Hb A1C 表达, 改善氧化应激指标, 抑制代谢记忆 ^[82]
	益气活血汤	淮山药、当归、丹参、怀牛膝、生地黄、太子参、木瓜、白芍、麦冬、五味子、红花、桃仁、地龙、僵蚕、全蝎、三七粉	改善患者肢体麻木、刺痛、神疲乏力等中医证候积分 ^[83]

现代药理学和临床研究表明, 益气活血方治疗 DM 血管并发症是多成分、多途径、多靶点综合作

用,达到改善糖代谢、脂质代谢、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症因子表达、血管内皮损伤、微循环障碍、纤溶系统和凝血系统平衡、中医证候的作用,为中医工作者在研究益气活血方调控 DM 血管病变作用靶点和作用机制方面提供数据和理论支撑。然而目前仍有许多机制尚不清晰,中医工作者为探究益气活血方治疗 DM 血管病变的开发和应用,责任仍旧重大。

[参考文献]

[1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2018, 138: 271-281.

[2] XU F, LIU Y, ZHU X, et al. Protective effects and mechanisms of vaccarin on vascular endothelial dysfunction in diabetic angiopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4587.

[3] 杨雪,周飞,杨炆,等.葛根素联合丹参酮 II_A 对糖尿病血管病变大鼠 t-PA, PAI-1 及氧化应激的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(19): 46-54.

[4] 方靖漪,王雪,雷燕,等.人参-三七-川芎提取物延缓高糖诱导的小鼠血管衰老的机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 81-86.

[5] 胡艳红,杨静,修成奎,等.人参-三七-川芎提取物延缓高糖诱导的小鼠血管钙化的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 13-20.

[6] 胡艳红,方靖漪,王雪等.人参-三七-川芎提取物对高糖诱导小鼠血管老化后 α -SMA 和 Runx2 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 21-29.

[7] 胡艳红,修成奎,杨静,等.从 AMPK/mTOR 通路探讨人参-三七-川芎提取物对糖尿病小鼠心脏老化的保护作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 38-46.

[8] 邱炳力,董桂兰.益气活血汤治疗老年高血压合并 2 型糖尿病的疗效分析[J]. *中外医疗*, 2017, 36(10): 180-181, 184.

[9] 陈晨.益气活血中药治疗糖尿病肾病临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(2): 121-123.

[10] 黄水霞,骆玉玲,凌海英,等.益气活血疗法对于 2 型糖尿病患者血糖的影响[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(20): 38-39.

[11] 肖学秀.益气活血汤联合西药治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. *医学信息*, 2019, 32(2): 166-168.

[12] 袁志超,陈兰.益气活血汤 + 二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(72): 163.

[13] 高永红,张国杰.益气活血方对糖尿病大鼠心脏血管

保护功能的机制研究[J]. *中医药信息*, 2019, 36(4): 10-15.

[14] 杨志刚,程宛钧,谢瑜,等.丹瓜方联合枸橼酸西地那非片治疗痰瘀型 2 型糖尿病勃起功能障碍的临床观察[J]. *中西医结合研究*, 2019, 11(2): 93-95.

[15] 许强,黄宏羽,郑美思,等.基于网络药理学探讨加味桃核承气汤治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(22): 166-174.

[16] 吴茂青,魏育华,叶宇.综合分析加味桃核承气汤治疗糖尿病(2 型)患者的效果及对患者血糖水平的影响[J]. *海峡药学*, 2019, 31(7): 83-84.

[17] MCGARRY J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 7-18.

[18] TASKINEN M R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(6): 733-749.

[19] JI J, PETROPAVLOVSKAIA M, KHATCHADOURIAN A, et al. Type 2 diabetes is associated with suppression of autophagy and lipid accumulation in β -cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2890-2900.

[20] 邓九零,陈亮,寿旗扬,等.益气活血方对糖尿病 GK 大鼠肾脏保护作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(11): 2372-2377.

[21] 郭星,郭新春.益气活血化痰降脂方联合西药治疗糖尿病并发脑梗死(气阴两虚、瘀血阻络)随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(3): 24-26.

[22] 吕自苹,况斌.活血益气降糖汤在糖尿病合并冠心病患者治疗中的应用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(86): 164, 166.

[23] 虞玲玲,全毅红.益气活血经验方加减对糖尿病周围神经病变病人血糖、血脂及神经传导速度的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(10): 1338-1340.

[24] 黄苏萍,康文倩,刘永进,等.丹瓜方对糖尿病大鼠肝脏 LKB1、AMPK 及 SIRT1 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4003-4007.

[25] 邱皇勋,李扬.降糖通脉胶囊联合格列喹酮治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(9): 2782-2785.

[26] 王海龙.益气活血汤联合西药治疗糖尿病下肢血管病变(气虚血瘀)随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(9): 44-47.

[27] 徐冬梅,陈勇,方朝晖,等.基于 MAPK 途径探讨丹蛭降糖胶囊改善高脂血症大鼠肝损伤的机制[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14): 2953-2959.

[28] JOHNSON L A, TORRES E R, WEBER BOUTROS S, et al. Apolipoprotein E4 mediates insulin resistance-

- associated cerebrovascular dysfunction and the postprandial response[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2019, 39(5):770-781.
- [29] YARIBEYGI H, BUTLER A E, BARRETO G E, et al. Antioxidative potential of antidiabetic agents: a possible protective mechanism against vascular complications in diabetic patients[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2436-2446.
- [30] 艾望,周珍,张曼玲,等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肝脏、骨骼肌中 PKC- ζ 表达的影响[J]. *天津中医药*, 2018,35(11):854-857.
- [31] 周珍,王秀萍,张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018,27(26):2864-2868,2872.
- [32] 周珍,艾望,张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠肝脏、骨骼肌细胞膜上 GLUT4 的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018,36(11):2795-2798.
- [33] 尹响东,方朝晖,尤良震. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病 GK 大鼠肝脏胰岛素受体底物的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019,34(9):4033-4037.
- [34] 邵江健. 基于胰岛素受体信号转导通路探讨丹瓜方含药血清对胰岛素抵抗 HepG2 细胞的调控作用[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
- [35] ARIYANTI A D, ZHANG J, MARCELINA O, et al. Salidroside - pretreated mesenchymal stem cells enhance diabetic wound healing by promoting paracrine function and survival of mesenchymal stem cells under hyperglycemia[J]. *Stem Cell Transl Med*, 2019,8(4):404-414.
- [36] GOYCHEVA P, NIKOLOVA G, IVANOVA M, et al. Predictive value of some pro-oxidants in type 2 diabetes mellitus with vascular complications[J]. *Biosci Trends*, 2019,13(2):168-175.
- [37] 王敏,杨珍,刘宇宁,等. 当归补血汤对高脂饮食大鼠心肌的保护作用[J]. *湖北科技学院学报:医学版*, 2019,33(2):96-98,88.
- [38] 任小旦,徐梓辉,张莹雯,等. 当归补血汤对高糖条件下肾小球系膜细胞氧化应激及 XBP1s 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019,34(1):351-354.
- [39] 张思泉,张莹雯,帅瑜,等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠肾组织 ATF6、CHOP、Caspase-3 表达的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2018,52(4):91-95.
- [40] 沈鑫,张思泉,张莹雯,等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 PERK 通路的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2018,37(2):131-136.
- [41] 帅瑜,张思泉,沈鑫,等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织内质网 IRE1 α -JNK 通路的抑制作用[J]. *中华中医药学刊*, 2018,36(6):1372-1375.
- [42] 邢宇婷,李中南,程丽华,等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病模型大鼠血清 SR-B I 及 HO-1 影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018,20(4):39-41.
- [43] 崔杰,牛素贞,谈力欣,等. 独活寄生汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者一氧化氮和内皮素的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018,24(16):176-181.
- [44] 高泓,何力,谢春光,等. 参芪复方中活血组分早期应用调控 KKAy 小鼠糖尿病大血管病变内质网应激相关基因的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2019,30(7):1547-1551.
- [45] SAUMYA M, SUBIN E K, SUCHITHRA T V. Network analysis of MPO and other relevant proteins involved in diabetic foot ulcer and other diabetic complications[J]. *Interdiscip Sci*, 2019,11(2):180-190.
- [46] DALLAK M, AL-A N I B, KADER D H A, et al. Insulin suppresses type 1 diabetes mellitus-induced ventricular cardiomyocyte damage associated with the inhibition of biomarkers of inflammation and oxidative stress in rats[J]. *Pharmacology*, 2019,104(1/2):1-9.
- [47] 吴文静,傅强,王世东,等. 益气活血方对糖尿病肾病大鼠肾组织中糖基化终末产物、转化生长因子 β 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2018,59(24):2126-2132.
- [48] 侯治强,周琳. 加味当归补血汤治疗糖尿病肾病的临床效果及其对血清免疫因子水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019,4(20):110-112.
- [49] 陈晓亮,刘颖. 自拟汤剂联合西医治疗糖尿病肾病合并高血压的中医证候及炎症改善分析[J]. *内蒙古中医药*, 2018,37(4):48-50.
- [50] 鹿伟,李小梅. 当归补血汤治疗糖尿病肾病的临床疗效及其对炎症因子水平的影响[J]. *河北中医药学报*, 2018,33(1):22-25.
- [51] 孙志红. 当归补血汤治疗糖尿病肾病的临床疗效及其对炎症因子水平的影响分析[J]. *实用妇科内分泌杂志:电子版*, 2018,5(18):56-57.
- [52] 盖云,张彤,冯雯,等. 益气软坚方联合针灸治疗糖尿病肾病的疗效及对相关指标的影响[J]. *西北药学杂志*, 2018,33(4):524-527.
- [53] 郭伟杰,杜跃亮. 补肾益气活血法联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病尿 CTGF、TGF- β_1 水平及尿微量白蛋白的影响探讨[J]. *黑龙江中医药*, 2019,48(3):180-181.
- [54] 胡艳红,王雪,方靖漪,等. 人参-三七-川芎提取物对糖尿病小鼠心肌纤维化的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020,26(8):30-37.
- [55] XU F, LIU Y, ZHU X, et al. Protective effects and mechanisms of vaccarin on vascular endothelial dysfunction in diabetic angiopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(18):4587.

- [56] CHEN R F, CHANG C H, WANG C T, et al. Suppression of oxygen radicals protects diabetic endothelium damage and tissue perfusion in a streptozotocin-induced diabetes rodent model [J]. *Ann Plas Surg*, 2019, 82 (1S): S18-S22.
- [57] 董坤伦. 丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病亚临床血管病变患者血管重构的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33(9): 1644-1647.
- [58] 尤良震, 吴袁元, 尹昀东, 等. 丹蛭降糖胶囊对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡及线粒体途径与死亡受体途径的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3675-3680.
- [59] 尤良震, 于东东, 黄万秋, 等. 基于microRNAs与炎症因子相关性探讨丹蛭降糖胶囊对GK大鼠糖尿病大血管病变治疗作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(20): 4519-4528.
- [60] 陈勇. 丹蛭降糖胶囊对高脂血症血管内皮细胞损伤的保护作用和机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [61] 徐从书. 丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证大鼠肾组织血管内皮祖细胞的作用机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [62] 王雪, 方靖漪, 杨静, 等. 人参三七川芎提取物对高糖高脂诱导的衰老血管内皮细胞自噬的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(4): 52-56.
- [63] 王雪, 修成奎, 杨静, 等. 人参-三七-川芎提取物对高糖高脂诱导血管内皮细胞衰老的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 124-129.
- [64] LONG J, HE C J, DING H, et al. Effect of shock wave on vascular lesions in diabetic rats [J]. *Pain Physician*, 2019, 22: E505-E510.
- [65] LEE H, NA W, LEE S B, et al. Early detection of chronic kidney disease and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes using hemorheological indexes [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1062.
- [66] 宋跃朋. 当归四逆汤合补阳还五汤加加减治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(30): 110-111.
- [67] 陈焱, 白清, 孙新宇. 益气活血通脉法治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 103-108.
- [68] 黄家明, 王俊松, 周美秋. 益气活血通脉汤联合甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变效果观察[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(7): 735-737.
- [69] 冯督. 益气活血方联合羟苯磺酸钙治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35(6): 703-704.
- [70] CHAN K, CHEN S, CHEN P. Astaxanthin attenuated thrombotic risk factors in type 2 diabetic patients [J]. *J Funct Foods*, 2019, 53: 22-27.
- [71] OPDENAKKER G, EL-ASRAR A A. Metalloproteinases mediate diabetes-induced retinal neuropathy and vasculopathy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, doi: 10. 1007/ s00018-019-03177-3.
- [72] SUZANNE M. The Full spectrum of Alzheimer's disease is rooted in metabolic derangements that drive type 3 diabetes [J]. *Diabetes Mellitus*, 2019, doi: 10. 1007/ 978-981-13-3540-2_4.
- [73] 曹蓓, 李红, 戴强, 等. 自拟益气活血方浴足配合西药对2型糖尿病合并足背动脉硬化患者下肢血流动力学、凝血-纤溶系统的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(6): 597-601.
- [74] 冯定华, 林建军. 益气活血化痰汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效及对血糖代谢、肾功能指标的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(5): 1016-1018.
- [75] 武亚丹. 益气活血化痰汤治疗脾肾阳虚兼血瘀型糖尿病肾病的临床疗效观察[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [76] 孙新宇. 益心通脉方对糖尿病性冠心病患者纤溶系统的干预研究[J]. *山东中医杂志*, 2007, 26(7): 450-452.
- [77] 洪雨. 2型糖尿病病程与中医证候的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [78] 刘晓明, 王振国, 杨清峰, 等. 益气活血法治疗早期糖尿病肾病效果观察[J]. *山东医药*, 2018, 58(30): 24-27.
- [79] 鲍陶陶, 方朝晖. 丹蛭降糖胶囊对老年2型糖尿病患者生存质量的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(8): 1149-1151.
- [80] 韦茂英. 益气活血中药治疗糖尿病周围神经病变的临床与实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [81] 张婷婷, 沈玉国, 李惠. 活血益气汤对糖尿病并发CAD患者疗效及血浆CRP、HCY水平的影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(3): 138-141.
- [82] 张愿, 谢红艳, 鄢然, 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.
- [83] 袁沙沙, 徐颖博. 益气活血法治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *糖尿病新世界*, 2019, 22(2): 185-186.

[责任编辑 周冰冰]