

· 综述 ·

从阴虚血瘀论治糖尿病血管炎症损伤的研究进展^{*}徐林诗¹ 何卫东^{2▲}

摘 要 祖国医学将糖尿病的基本病机归纳为阴虚燥热,但随着研究进展,发现血瘀也始终贯穿于糖尿病病程,故阴虚血瘀是糖尿病的重要病机。相关研究表明,炎症损伤在糖尿病血管病变中扮演着重要角色。笔者通过整理、研究近 10 年相关文献,发现滋阴活血法可通过促血管新生,达到减轻炎症损伤的目的,对防治糖尿病血管炎症损伤起到重要作用。

关键词 糖尿病;阴虚血瘀;滋阴活血;炎症;血管新生

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用缺陷而引起的以慢性血糖水平升高为特征的代谢疾病群。我国糖尿病主要以 2 型糖尿病为主,1 型糖尿病及其他类型糖尿病相对较少见。参照我国 8 次全国性糖尿病流行病学调查的情况,可发现糖尿病患病率呈上升趋势,且发病趋于年轻化^[1]。阴虚血瘀是糖尿病的重要病机,与糖尿病的发生、发展密切相关。滋阴活血是防治糖尿病血管炎症损伤的有效方法,可通过促保护性因子的释放,抑制炎症因子表达,促进内皮祖细胞归巢、血管新生,从而改善血管炎症损伤。

1 糖尿病血管炎症损伤的机制

1.1 糖尿病与炎症损伤的关系 糖尿病是一种由机体代谢紊乱所引发的慢性炎症性疾病。众多临床研究^[2]显示,2 型糖尿病常伴有多种炎症因子浓度的升高,而炎症标志物如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 等能够预测 2 型糖尿病的发生,提示糖尿病与炎症反应密切相关。既往研究表明,糖尿病早期即出现血管分泌物质异常及血管内皮损伤,内皮细胞和/或巨噬细胞被激活,在高血糖、氧化应激等因素的作用下,大量炎症因子被释放,从而损伤血管内皮细胞。随着糖尿病病程的进展,长期的高糖环境,通过一系列分子途径刺激机体分泌大量炎症因子,使炎症因子的表达上调,激活炎症反应,导致机体长期处于慢性炎症反应状态,直接或间接地对血管产生损伤^[3]。以上研究提示炎症反应参与了糖尿病血管内皮炎症

损伤。

1.2 炎症损伤与动脉粥样硬化的关系 动脉粥样硬化与持续性的血糖升高、高胰岛素血症、动脉壁内皮细胞损伤等密切相关。陈比特^[4]研究证实,多种炎症因子如可溶性细胞间黏附分子-1 (SICAM-1)、C 反应蛋白 (CRP)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 等均参与糖尿病动脉粥样硬化的一系列病理过程。研究表明炎症因子的表达导致内皮损伤及功能不良,黏附分子表达增加,趋化因子释放,单核细胞募集,白细胞黏附及迁移,氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 被巨噬细胞摄取,巨噬细胞活化,提取大量的 ox-LDL,泡沫细胞形成,巨噬细胞吞噬大量的 ox-LDL,诱导 Toll 样受体 4/Toll 样受体 6 二聚体组装,上调核转录因子 (NF- κ B)。活化的单核细胞释放一系列细胞因子,平滑肌细胞迁移和增殖,最终形成动脉粥样硬化。此外,炎症因子还可以通过增加胰岛素抵抗、抑制血管内皮功能,从而引起动脉粥样硬化、斑块形成^[5]。

2 中医病因病机

糖尿病属中医学“消渴”病范畴,多由饮食不节、禀赋不足、情志失调、劳欲过度等因素导致,其病机主要为阴津亏耗、燥热偏盛,以阴虚为本,燥热为标。阴虚津液耗伤,燥热偏盛,灼耗津液,二者互为因果,阴虚愈甚则燥热愈甚,燥热愈甚则阴虚愈甚^[6]。血为阴液,且津血同源,津液亏损,血液易有所耗损,不能充盈脉络,故致脉络枯涸。消渴日久,津液耗伤,则血亦耗伤,故致血行不畅,血脉瘀滞^[7]。消渴以阴虚为本,久病入络,伤津耗血;阴虚亦可生内热,灼耗津液,使血行不畅,血脉瘀滞。阴虚耗伤津血,阴血缓慢聚集而成血瘀,故致阴虚血瘀,以阴虚为本,血瘀为标。李红阁^[8]研究证实,阴虚患者可见红细胞聚集性及全血

^{*}基金项目 福建省自然科学基金 (No. 2019J01488)

[▲]通讯作者 何卫东,男,副主任医师。研究方向:中医老年病。E-mail: hwd968@126.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学 (福建 福州 350122); 2. 福建中医药大学附属人民医院 (福建 福州 350004)

黏度升高,易致各脏腑、器官微血栓形成,故阴虚与血管循环障碍有一定的相关性。

3 以滋阴活血为治疗大法

王行宽^[9]在临床工作及研究中证实,滋阴类药物如麦冬、天冬、熟地黄等可改善胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性。彭婉^[10]、曾玉凡^[11]研究证实,麦冬可有效增强免疫力,并增加胰岛素敏感性,其提取物麦冬多糖可长效控制血糖。吕景娣^[12]等通过分析单味中药的作用特点,发现部分活血类药物如牡丹皮、丹参、益母草等多是从扩张血管、改善缺血、减轻炎症反应角度达到控制血糖的目的。其中牡丹皮中的丹皮酚对炎症有显著的抑制作用;川芎、红花、桃仁的提取物川芎嗪、红花黄色素以及桃仁提取液均被证实能有效扩张血管,增加血流量,改善微循环,减轻缺血情况^[13-15]。滋阴活血法防治糖尿病已被证实是切实可行的。

对于糖尿病导致血管炎症损伤,单纯西药治疗效果较不理想,西药联合中药治疗是目前的研究热点。马强^[16]通过测定空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白等指标,发现桃红四物汤可有效降低阴虚血瘀型糖尿病患者的血糖水平,提示滋阴活血法对阴虚血瘀型糖尿病疗效确切。肖明珠^[17]、詹晓旭等^[18]研究进一步证实,滋阴活血法对阴虚血瘀型糖尿病患者有显著疗效,不仅能改善临床证候,对血糖的调控也有较好的作用。王志敏等^[19]研究发现,在糖尿病常规治疗的基础上予活血益气滋阴方,可有效降低核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP 3)炎性小体及下游炎症因子的表达水平,达到控制炎症反应的目的。戴鹏^[20]研究发现,通过影响血管炎症因子水平可有效降低动脉血管炎症反应,起到改善血管损伤的目的。符宇^[21]、王文平等^[22]也证实了阴虚血瘀是老年 2 型糖尿病的主要病机,符合糖尿病血管损伤的病理改变,滋阴活血法在临床上有较好的疗效。

4 基于血管新生探讨滋阴活血法改善糖尿病炎症损伤

目前关于炎症与糖尿病的关系已较为明确,已有较多相关研究证实通过抑制炎症因子的表达,可减轻炎症反应。为寻求其他能够减轻炎症反应、控制血糖的方法,Ghadge SK 等^[23]基于促血管新生以减轻炎症反应进行研究,结果提示糖尿病血管炎症反应可导致局部组织缺血、缺氧,缺血组织可促进内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化,从而加快内皮干细胞回到缺血组织,机体自身通过上调保护性因子以抑制炎症因

子的表达,证实促血管新生可减轻机体炎症反应,达到改善血管损伤、控制血糖的目的。

血管内皮生长因子(VEGF)为一种常见的血管保护因子,与其抗体被认为是最重要的调控血管发育的信号^[24]。VEGF 是刺激血管新生的主要因子之一,其为低氧诱导因子(HIF)最主要的靶基因。郭庆敏等^[25]通过回顾性研究发现,在由于缺氧导致糖尿病眼底病变的患者中,若缺氧情况持续存在,HIF-2 α 会持续表达,诱导血管新生,同时可激活并上调 VEGF 的表达。VEGF 可促进血管内皮细胞等的生成和表达;还可通过正反馈调节 VEGF 等因子的合成和分泌,从而促进血管生成,营养神经,改善血管炎症损伤^[26]。陈瑞雪等^[27]研究发现,滋阴活血类方剂可改善糖尿病导致的 VEGF 表达下调,使其趋于正常。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)为新发现的血管保护因子,与其趋化因子受体 4(CXCR 4)结合可形成 SDF-1/CXCR 4 轴,促进胚胎发育、介导炎症与免疫反应、参与体循环造血及血管的新生等。通过调节 SDF-1/CXCR 4 轴,可改善糖尿病引起的血管损伤^[28-29]。樊兆廷^[31]、刘雪莲等^[30]研究表明,SDF-1 可抑制炎症反应,同时通过改善局部组织缺血、缺氧,对血管产生保护作用。Li LX 等^[32-33]用 ox-LDL 诱导形成的血管平滑肌细胞(VSMCs)的动脉粥样硬化模型进行实验,分别给予 SDF-1 及 CXCR 4 的抑制剂,结果发现两组蛋白激酶 C 和 NF- κ B 信号表达水平均明显降低,且细胞凋亡减少,提示 SDF-1 可通过促进 ox-LDL 诱导的平滑肌细胞的增殖,起到改善血管炎症损伤的作用。此外,SDF-1/CXCR 4 轴不仅能减少骨髓干细胞凋亡,上调 SDF-1 的表达,还可直接刺激 VEGF,VEGF 作用于表达在血管内皮细胞表面的 CXCR 4 受体,并增强其表达,上调 SDF-1 的表达^[34],从而抑制炎症因子,诱导新生血管形成。张涵君等^[35]研究发现益气养阴活血方可上调糖尿病脑梗死患者血浆 SDF-1 表达,影响血液流变,起到改善脑血管的作用。

消渴久病阴虚,阴虚生内热,灼耗阴液,血脉瘀滞,而致阴虚血瘀,其治法为滋养阴液,活血通络,使血脉通畅;SDF-1、VEGF 等血管保护性因子通过促血管新生,可抑制炎症因子表达,改善血流,二者作用机制上具有相似性。现代研究发现滋阴药物对防治糖尿病有显著作用,许多滋阴类药物可增强机体免疫力,从而促进机体自身修复。活血类药物多可以有效改善血流动力学,促内皮祖细胞归巢,诱导血管新生,从而达到减轻炎症损伤的目的。故滋阴活血为糖尿

病血管炎症损伤的重要治法。

5 小结与展望

动脉粥样硬化是糖尿病血管炎症损伤的始动环节,其生理病理基础为血糖升高引起的炎症反应以及多种炎症因子的释放。阴虚、血瘀贯穿于糖尿病病程的始终,也是糖尿病血管炎症损伤的重要病机。故滋阴活血法是防治糖尿病血管炎症损伤的基本大法,适用于糖尿病治疗的全过程。目前血管新生改善糖尿病血管炎症损伤的机制已较为明确,通过促进机体血管新生来减轻血管炎症反应是目前的研究热点。但中医药干预对促血管新生减轻炎症反应,及其对相关保护性因子的影响及与糖尿病血管炎症损伤的关系仍处于探索阶段,其更为详细的作用机制尚不十分清晰,仍需要不断地进行探讨、研究。因此,未来可进一步开展相关基础研究,明确其作用机制,为临床研究提供依据,同时为糖尿病血管病变的防治提供新思路。

参考文献

- [1]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [2]李枫,傅晓敏,王伟.炎症因子同2型糖尿病关系研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):895-896.
- [3]张黎明,高凌.炎症细胞因子在2型糖尿病发病机制中的研究进展[J].重庆医学,2016,45(8):1113-1116.
- [4]陈比特.老年2型糖尿病合并高血压患者的心脑血管病变相关危险因素分析[J].黑龙江医药科学,2018,41(2):71-72.
- [5]张立功,王立俊,刘海燕,等.OxLDL/LOX-1系统及NF- κ B通路在糖尿病血管内皮功能障碍中的作用机制[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(7):589-592.
- [6]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:408-409.
- [7]黄有伟.血瘀与2型糖尿病关系探析[J].长春中医药大学学报,2010,26(3):354-355.
- [8]李红阁.活血化瘀方对肝肾阴虚瘀血阻络型肝病血液流变学的影响[J].吉林中医药,2015,35(7):684-686.
- [9]熊韬,喻嵘,吴勇军.全国名中医王行宽治疗消渴(糖尿病)的数据挖掘[J].湖南中医药大学学报,2021,41(5):720-724.
- [10]彭婉,马骁,王建,等.麦冬化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(2):477-488.
- [11]曾玉凡,李思瑶,石锴.麦冬多糖的药理研究进展[J].海峡药学,2018,30(1):55-57.
- [12]吕景娣,苗艳艳,苗明三.单味中药降血糖作用特点分析[J].中医学报,2012,27(10):1314-1318.
- [13]岳珑,盛松,王景尚,等.基于网络药理学预测川芎嗪、芍药苷干预糖尿病血管并发症的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(1):35-40.
- [14]赵亚男.丹皮酚对大鼠糖尿病心肌病的保护作用及其氧化应激信号转导机制研究[D].承德:承德医学院,2019.
- [15]侯君,李枚聪,魏来,等.桃仁红花煎对2型糖尿病大鼠血糖和

血脂代谢及肾损伤的影响[J].中国临床研究,2020,33(11):1473-1477.

- [16]马强.桃红四物汤治疗阴虚血瘀证2型糖尿病的疗效观察[J].实用糖尿病杂志,2020,16(2):67-68.
- [17]肖明珠.益气滋阴活血方治疗糖尿病的效果研究[J].中医临床研究,2020,12(28):123-125.
- [18]詹晓旭.滋阴活血方治疗2型糖尿病阴虚血瘀的临床研究分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(1):178.
- [19]王志敏,李建欣,白艳.自拟活血益气滋阴方对糖尿病周围神经病变患者NLRP3炎性小体及下游炎症因子水平的影响[J].光明中医,2020,35(19):2988-2992.
- [20]戴鹏.益气滋阴、活血化痰法对冠心病血管炎症因子及血管功能指标影响的研究[D].南京:南京中医药大学,2011.
- [21]符宇,邵明义,燕树勋,等.基于“脉积学说”论糖尿病大血管病变[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(4):463-465.
- [22]王文平,张玉璞,徐胜珍,等.糖尿病下肢血管病变中医辨证与血瘀证相关性研究[J].环球中医药,2013,6(10):733-736.
- [23]GHADGE SK,MÜHLSTEDT S,OZCELIK C,et al.SDF-1 α as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction[J].Pharmacol Ther,2011,129(1):97-108.
- [24]谭道富,富士峰,唐友琼.通窍活血汤加减联合尤瑞克林对急性脑梗死合并糖尿病患者的疗效及VEGF的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(3):143-146.
- [25]郭庆敏,孟旭霞,胡迭,等.缺氧诱导因子-2 α 在增生型糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用[J].中华眼底病杂志,2020,36(2):110-115.
- [26]HU J,ZHU M,LI D,et al.VEGF as a Direct Functional Regulator of Photoreceptors and Contributing Factor to Diabetes-Induced Alteration of Photoreceptor Function[J].Biomolecules,2021,11(7):988.
- [27]陈瑞雪,董福生,刘莉,等.滋阴活血方剂对实验性糖尿病大鼠牙周组织中VEGF表达的影响[J].现代口腔医学杂志,2014,28(3):150-154.
- [28]李伟.自体骨髓移植联合SDF-1 α 局部注射对糖尿病周围神经病变的影响[D].武汉:华中科技大学,2013.
- [29]KIM KW,PARK SH,LEE SH,et al.Upregulated stromal cell-derived factor 1(SDF-1)expression and its interaction with CXCR4 contribute to the pathogenesis of severe pterygia[J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2013,54(12):7198-7206.
- [30]樊兆廷.老年2型糖尿病患者血清SDF-1、血管内皮功能与血脂水平变化和临床意义分析[J].当代临床医刊,2019,32(4):335-336.
- [31]刘雪莲,谢丽华,王丽华.糖尿病合并下肢大血管病变患者血浆FGF-21、SDF-1、Lp(a)水平变化及其临床意义[J].临床医学,2020,40(4):63-65.
- [32]LI LX,ZHANG XF,BAI X,et al.SDF-1 promotes ox-LDL induced vascular smooth muscle cell proliferation[J].Cell Biol Int,2013,37(9):988-994.
- [33]CITRO A,PELLEGRINI S,DUGNANI E,et al.CCL2/MCP-1 and CXCL12/SDF-1 blockade by L-aaptamers improve pancreatic islet engraftment and survival in mouse[J].Am J Transplant,2019,19(11):3131-3138.
- [34]HOLMES DAVID. Diabetes: SDF-1 dysregulation mediates diabetic stem cell mobilopathy[J].Nature Reviews Endocrinology,2015,11(6):318.
- [35]张涵君,熊佩华.益气养阴活血方对糖尿病脑梗死患者SDF-1水平影响的研究[J].中国地方病防治杂志,2017,32(7):797-798.

(收稿日期:2021-08-16)

(本文编辑:黄明愉)