

活血化瘀法治疗 2 型糖尿病的理论及临床研究进展

刘德亮, 李惠林, 肖小惠

广州中医药大学深圳临床医学院 (深圳市中医院), 广东 深圳 518033

[关键词] 2 型糖尿病; 活血化瘀; 研究进展

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 07-0204-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.094

血液循环障碍往往贯穿糖尿病的始终, 因而活血化瘀法的应用, 也应该贯穿于糖尿病的治疗。笔者将活血化瘀法治疗 2 型糖尿病的理论及临床研究进展, 概述如下。

1 理论研究

中医学对糖尿病的认识始于《黄帝内经》, 其中记载的“消渴”、“消瘴”、“脾瘴”等病与现代糖尿病相似, 现代医家也多以这几个病论治糖尿病。《黄帝内经》中明确记载了血瘀是导致消渴病发生的重要机制之一, 如《灵枢·五变》曰: “其心刚, 刚则多怒, 怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留, 髓皮充肌, 血脉不行, 转而为热, 热则消肌肤, 故为消瘴”, 明确提出血瘀于体内, 瘀而化热, 导致消渴病的发生。《儒门事亲》中也有论述: “内有瘀血, 则气为血阻……是以发渴。”表明血瘀于内, 阻遏气机, 导致水津不升, 进而出现消渴的症状。中医学理论认为血瘀与消渴的关系密切, 不仅血瘀可以导致消渴的发生, 而消渴日久以后, 也会导致血瘀的发生。此两者互为因果, 相互作用, 形成恶性循环, 使病情不断恶化。因此在治疗消渴的过程中, 需时时运用活血化瘀的治法, 以疏通血脉。

2 现代实验及临床研究

中医学所说的血瘀, 与现代医学血液黏度增加、血液高凝状态、微循环障碍等类似。以上这些病理变化在糖尿病的发生与发展过程中, 经常可以被发现, 因此, 现代研究为消渴和血瘀的关系, 以及活血化瘀法的应用提供了充分的理论依据。

2.1 胰岛局部微循环障碍与胰岛功能及胰岛素分泌 糖尿病的发生与胰岛密切相关, 因为胰岛分泌的胰岛素是体内唯一一个具有降低血糖作用的激素。然而, 胰岛分泌胰岛素, 不仅需要正常健康的 β 细胞功能, 同时还需要丰富的微循环血供^[1]。胰腺中, 胰岛体积仅占约 1% [2], 而胰岛毛细血管密度与外分泌腺相比, 增加了近 5 倍, 使其血流量占整个胰腺的 10% [2]。正是这种特殊的结构为胰岛提供了充足的氧气和营

养物质供应, 使其对体内血糖的变化具有高度敏感性。只有这样, 在受到血糖刺激时, 胰岛才能及时释放胰岛素入血, 并迅速运送至胰岛素靶器官, 促进葡萄糖的利用, 从而起到调节血糖稳态的作用^[3]。若胰岛微血管生成障碍, 则胰岛局部微循环灌注不足, 可能导致胰岛素分泌障碍。如 Kostromina E 等^[4]的研究发现, 信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通过调节血管内皮生长因子 A(VEGF-A)的表达, 而对胰岛微血管网络的形成起重要作用, 在 STAT3 基因敲除小鼠体内, 胰岛微血管床明显减少、微血管密度降低、胰岛形态发生改变, 并表现出糖耐量受损, 同时, 葡萄糖刺激的胰岛素分泌也受损。但是, 此种小鼠的骨骼肌、肝脏等胰岛素靶器官对胰岛素的敏感性均无变化。而离体胰岛细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌与正常对照组无明显差异。因此即使胰岛 β 细胞功能并无异常, 但若胰岛微循环障碍, 也会引起糖耐量受损和葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少^[5]。Yuan L 等^[6]的研究发现, 血管紧张素 2(ACE2)缺乏的动物体内, 高脂饮食造成 VEGF-A 表达下调, 导致胰岛微血管生成减少, 引起 β 细胞功能损伤及凋亡, 并形成恶性循环。从以上研究的结果中可以得出结论: 即使 β 细胞功能正常, 如果没有胰岛局部微循环的支持, 同样可能出现胰岛素分泌不足, 糖耐量受损的现象。因此, 胰岛局部微循环环境对于胰岛功能、胰岛素分泌等具有重要意义。

2.2 胰岛素靶器官局部微循环障碍与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是指靶器官对胰岛素敏感性降低, 胰岛素信号转导障碍。然而, 无论靶器官胰岛素信号转导是否畅通, 胰岛素若要发挥作用, 首先必须被转运至局部并作用于靶细胞。若胰岛素的转运发生延迟, 必然会影响其发挥作用, 并最终导致胰岛素抵抗^[7]。而在胰岛素转运至靶器官的过程中, 局部血流的畅通与否则起到至关重要的作用。如在骨骼肌, 胰岛素只有先从循环血液中转运到骨骼肌组织间隙后, 才能作用于骨骼肌细胞, 因此, 骨骼肌微循环灌注决定了胰岛素是否能正常转运至骨骼肌

[收稿日期] 2014-01-11

[作者简介] 刘德亮 (1985-), 男, 在读博士研究生, 主要从事中医药治疗内分泌及代谢性疾病的临床和基础研究工作。

[通讯作者] 李惠林, E-mail: szcmlhl@163.com。

组织间隙,并进一步对其发挥的作用造成影响^{[12][13]}。有研究表明,胰岛素本身就能够增加骨骼肌微循环灌流,而促进自身转运至骨骼肌间隙发挥作用^[14]。在肥胖患者体内,胰岛素此种作用受到抑制,从而更容易出现胰岛素抵抗^[15]。近年来,对骨骼肌微循环肾素-血管紧张素系统(RAS)的研究也表明,抑制具有收缩血管作用的血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)活性,使骨骼肌微循环灌流量大幅增加后,骨骼肌葡萄糖及胰岛素的摄取量显著增加,明显改善由脂肪乳剂注射诱导的大鼠胰岛素抵抗,但是,若同时阻断具有舒张血管作用的血管紧张素Ⅱ2型受体(AT2R)活性,则上述增加骨骼肌葡萄糖及胰岛素摄取量的作用明显被抑制^[16]。以上各研究足以表明,胰岛素靶组织局部微循环的畅通对胰岛素的摄取和葡萄糖的利用具有重要意义。从以上的研究结论不难看出,血瘀这一病理变化广泛存在于胰岛素抵抗的病理过程中,因此,在运用中药治疗胰岛素抵抗时,活血法的应用也很重要。

以上文献不难看出,全身血液循环障碍是糖尿病及其并发症发生发展过程中重要的病理过程,所以,在运用中医药治疗时,正确应用活血化瘀法往往能取得较好的疗效。如本课题组前期研究发现,运用具有活血作用的方药活血降糖饮治疗2型糖尿病大鼠5周后,空腹血糖、血脂明显降低,胰岛素敏感指数升高,血浆过氧化脂质水平降低,超氧化物歧化酶活性升高。

3 糖尿病血瘀证的辨证论治

治疗上,中医治疗疾病讲究辨证论治,由于糖尿病发病的病因病机复杂,血瘀证有可能是主要证候,也有可能只是其中一个兼夹证,因此,明确辨证后,才能进行有效的对证治疗。临床上用于糖尿病血瘀证的主要治法包括以下几个。

3.1 活血化瘀法 适用于以血瘀证为主的糖尿病患者,其症见:肢体麻木,疼痛,肌肤甲错,口唇紫暗,面色晦暗,健忘心悸,心烦失眠,舌紫暗、有瘀斑、舌下脉络青紫迂曲,脉弦,或沉涩。名老中医祝谌予教授观察30例糖尿病患者,发现均有舌紫暗、或有瘀点、瘀斑者,并且发现对糖尿病合并冠心病的患者,用活血化瘀法治疗时,首先是血糖下降,尿糖转阴;据此,他根据患者面色晦暗,两颊散在赤丝等,辨证为血瘀证,应用具有活血化瘀作用的方药膈下逐瘀汤(生黄芪、天花粉、茵陈各一两,玄参八钱,山药、苍术、丹参各五钱,川芎、赤芍、白芍、当归、桃仁、五灵脂、香附、枳壳、红花、没药、玉竹各三钱),治疗糖尿病获得满意疗效,通过4月的治疗,患者症状明显减轻,空腹血糖降低,24h尿糖定量阴性^[17]。在治疗糖尿病并发症方面,活血化瘀法的应用也有很好疗效,本课题组前期研究应用基础治疗加自拟活血通络方(处方:黄芪、鸡血藤、白芍各30g,当归15g,赤芍、桃仁、红花、生地黄、桂枝各10g)治疗糖尿病周围神经病变,以基础治疗加弥可保作为对照,治疗8周后,患者症状明显改善,有效率达93.0%,明显优于对照组的73.8%($P < 0.05$),尺神

经、腓总神经、腓肠神经传导速度明显加快,优于对照组($P < 0.05$)^[18]。

中药治疗糖尿病并发症不仅可以内服,还可以外用,也能取得不错疗效,本课题组应用基础治疗加温经通络熏洗方(处方:当归、桃仁、红花、川牛膝、威灵仙、桂枝各20g,鸡血藤30g,花椒5g)治疗糖尿病周围神经病变,以基础治疗加口服弥可保为对照组,治疗2月后,患者症状明显改善,总有效率达92.5%,优于对照组的75.0%($P < 0.05$),患者红细胞醛糖还原酶降低、红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性升高,疗效均优于对照组^[19]。

3.2 清热活血法 部分糖尿病的发病是由于胃热灼伤津液,产生阴虚燥热而致病,热邪煎熬血液,导致血液浓缩,黏稠,影响血行,形成瘀血。此类患者可用清热活血法治疗,常用方剂有黄连丸、玉女煎等加活血化瘀中药。陈宽生^[20]应用清热活血法(处方:白花蛇舌草、益母草各30g,蒲公英、麦门冬各20g,知母、黄柏、生大黄、赤芍、泽兰各10g,车前子、川牛膝、山药、土茯苓各15g,生地黄18g)治疗2型糖尿病患者,30天为1疗程,患者症状较治疗前明显改善($P < 0.05$),总有效率达88.2%。

3.3 益气养阴活血法 益气养阴活血法适用于糖尿病气阴两虚兼有瘀血的患者,糖尿病日久,易导致气阴两虚,气虚推动无力,导致血行不畅,阴虚津液匮乏,津亏则血少,易产生血瘀证,常选用生脉散、七味白术散加活血化瘀药物治疗。本课题组前期研究发现,应用自拟益气养阴活血方剂活血降糖饮(处方:黄芪、丹参、太子参各30g,生地黄20g,五味子、麦冬各15g,淮山、牡丹皮、川红花各12g,黄精15g,大黄16g,桃仁10g)治疗2型糖尿病,治疗5周后,患者临床症状明显减轻,血糖、血脂、全血黏度、红细胞聚集指数等反映血液流变学的指标较治疗前明显改善($P < 0.01$)^[21]。

3.4 化痰活血法 现代2型糖尿病患者体型肥胖者较多,胖人多痰湿,痰湿容易阻碍气机运行,气滞则血停。另外,痰湿久聚容易化火,燔灼津血,导致津亏血少,血液运行不畅,引起血瘀。此证患者宜使用化痰活血法治疗,常选用参苓白术散、二陈汤等加活血化瘀药物治疗。冯建华等^[22]采用胰苏灵方(处方:黄芪、瓜蒌、益母草、荔枝核各30g,茯苓、丹参、炒白术各15g,制半夏、佩兰、红花各9g)治疗2型糖尿病,以二甲双胍为对照组,治疗8周后,患者症状改善明显,总有效率达86.7%,优于对照组的70%($P < 0.01$),空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白均明显降低,胰岛素抵抗指数降低、敏感性增高,全血黏度降低,纤维蛋白原降低,效果优于对照组($P < 0.01$)。

4 结语

由以上各实验及临床数据不难看出,中西医理论表述虽不一样,但是对于糖尿病和血瘀关系的认识却有着惊人的相似,都认为血瘀——即血液循环障碍这一病理过程广泛存在于糖尿

病及其并发症的发生与发展过程中,因此,临床上应用中医药治疗糖尿病及其并发症时,需要灵活运用活血化瘀法,方能取得较好疗效。

不足之处在于,活血化瘀法应用于糖尿病治疗的实验研究仍不够深入,多是停留于一些表面症状的改善,而没有深入探讨其药理机制,如活血化瘀中药改善局部微循环和机制的文献仍较少,今后应深入开展活血化瘀法治疗糖尿病,改善局部和整体微循环的机制这一类研究。

[参考文献]

- [1] Ballian N, Brunicardi FC. Islet vasculature as a regulator of endocrine pancreas function[J]. *World J Surg*, 2007, 31(4): 705-714.
- [2] Han W, Chuang KH, Chang YT, et al. Imaging metabolic syndrome[J]. *EMBO Mol Med*, 2010, 2(6): 196-210.
- [3] Bonner-Weir S, Orci L. New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat[J]. *Diabetes*, 1982, 31(10): 883-889.
- [4] Jansson L. The regulation of pancreatic islet blood flow[J]. *Diabetes Metab Rev*, 1994, 10(4): 407-416.
- [5] Brunicardi FC, Stagner J, Bonner-Weir S, et al. Microcirculation of the islets of Langerhans. Long beach veterans administration regional medical education center symposium[J]. *Diabetes*, 1996, 45(4): 385-392.
- [6] Konstantinova I, Lammert E. Microvascular development: learning from pancreatic islets[J]. *Bioessays*, 2004, 26(10): 1069-1075.
- [7] Kostromina E, Gustavsson N, Wang X, et al. Glucose intolerance and impaired insulin secretion in pancreas-specific signal transducer and activator of transcription-3 knockout mice are associated with microvascular alterations in the pancreas[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(5): 2050-2059.
- [8] Kostromina E, Wang X, Han W. Altered islet morphology but normal islet secretory function in vitro in a mouse model with microvascular alterations in the pancreas[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e71277.
- [9] Yuan L, Wang Y, Lu C, et al. Angiotensin-Converting enzyme 2 deficiency aggravates glucose intolerance via impairment of islet microvascular density in mice with high-fat diet[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 405284.
- [10] Yuan L, Li Y, Li G, et al. Ang(1-7) treatment attenuates beta-cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(11): 931-937.
- [11] Castillo C, Bogardus C, Bergman R, et al. Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(1): 10-16.
- [12] Miles PD, Levisetti M, Reichart D, et al. Kinetics of insulin action in vivo. Identification of rate-limiting steps[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8): 947-953.
- [13] Chiu JD, Richey JM, Harrison LN, et al. Direct administration of insulin into skeletal muscle reveals that the transport of insulin across the capillary endothelium limits the time course of insulin to activate glucose disposal[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 828-835.
- [14] Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, et al. Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(1): E123-E129.
- [15] Clerk LH, Vincent MA, Jahn LA, et al. Obesity blunts insulin-mediated microvascular recruitment in human forearm muscle[J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1436-1442.
- [16] Wang N, Chai W, Zhao L, et al. Losartan increases muscle insulin delivery and rescues insulin's metabolic action during lipid infusion via microvascular recruitment[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(5): E538-E545.
- [17] 祝谔予. 用活血化瘀法为主治疗糖尿病病例报告[J]. *新医学杂志*, 1978(5): 8-9.
- [18] 刘雪梅, 赵恒侠, 李惠林. 自拟活血通络方治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. *中医药学报*, 2008(6): 56-57.
- [19] 李金花, 李惠林, 赵恒侠, 等. 温经通络熏洗方治疗 DPN 疗效观察及机理探讨[J]. *世界中西医结合杂志*, 2010(1): 51-53.
- [20] 陈宽生. 清热活血法治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013(1): 592-593.
- [21] 张志玲, 李惠林, 董彦敏, 等. 活血降糖饮对 2 型糖尿病代谢及血液流变学的疗效观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004(7): 70-71.
- [22] 冯建华, 徐云生. 化痰活血法治疗 2 型糖尿病 30 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2004(3): 191-194.

(责任编辑: 马力)