

黄芪当归药对治疗糖尿病下肢血管病变研究进展

李昕统¹, 徐明月², 高丽君³, 姬翔³, 董峰³, 赵泉霖³

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 天津市武清区第二人民医院, 天津 301700; 3. 山东省中医院, 山东 济南 250014)

[摘要] 糖尿病下肢血管病变(DLEAD)主要表现为下肢动脉的狭窄或闭塞, 严重者出现糖尿病足、坏疽, 重者截肢。通过探讨糖尿病下肢血管病变的中医病因病机, 认为气虚血瘀为本病发病的关键, 而黄芪当归药对在治疗糖尿病下肢血管病变中发挥重要作用。从药理机制研究及中医病机探讨两方面, 分析黄芪当归药对治疗糖尿病下肢血管病变的作用途径, 为临床治疗提供理论参考。参考文献 35 篇。

[关键词] 黄芪; 当归; 药对配伍; 糖尿病下肢血管病变; 气虚血瘀; 益气活血; 作用途径

[中图分类号] R259.871

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2021)07-0774-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.07.022

Theoretical Study on Treatment of Diabetic Lower Extremity Arterial Disease with Huangqi(Astragali Radix)-Danggui(Angelicae Sinensis Radix) Drug Pair

LI Xintong¹, XU Mingyue², GAO Lijun³, JI Xiang³, DONG Feng³, ZHAO Quanlin³

(1. The First Clinical Medical School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. The Second People's Hospital of Wuqing District, Tianjin 301700, China; 3. Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Diabetic lower extremity arterial disease (DLEAD) is mainly characterized by the stenosis or occlusion of the lower extremity arteries, and amputation, diabetic foot, gangrene in severe cases. By exploring the etiology and pathogenesis of diabetic lower extremity arterial disease, it is realized that qi deficiency and blood stasis is the key pathogenesis of the disease, and Huangqi(Astragali Radix)-Danggui(Angelicae Sinensis Radix) drug pair plays an important role in the treatment of diabetic lower extremity arterial disease. From the study of pharmacological mechanism and TCM pathogenesis, to analyze the therapeutic pathway of Huangqi-Danggui drug pair in the treatment of diabetic lower extremity arterial disease, and to provide theoretical reference for clinical treatment. There are 35 references.

Keywords Huangqi(Astragali Radix); Danggui(Angelicae Sinensis Radix); drug pair compatibility; diabetic lower extremity arterial disease; qi deficiency and blood stasis; invigorate qi and promote blood circulation; pathways

糖尿病下肢血管病变(diabetic lower-extremity

arterial disease, DLEAD)是糖尿病(DM)常见的慢性并发症之一, 根据出现的患肢麻木、发凉、针扎样疼痛、间歇性跛行、静息痛等临床症状及体征, 可归属于中医学脉痹、血痹、痿症等范畴, 后期可发生下肢破溃、坏疽, 病变延伸至足部, 称之为脱疽^[1]。从中医辨证分析, 本病多为本虚标实之证, 以气血阴阳亏虚为本, 脉络瘀阻为标, 虚实交互为因, 使其呈现慢性、进行性发展的特征。从西医角度分析, 本病多为糖

[收稿日期] 2020-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81774254)

[作者简介] 李昕统(1995-), 女, 山东禹城人, 2018 年硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗内分泌疾病。邮箱: 1332025303@qq.com。

[通信作者] 赵泉霖(1965-), 男, 江苏徐州人, 博士研究生导师, 主任医师, 主要从事内分泌与代谢性疾病中医研究。邮箱: 2364465982@qq.com。

尿病基础上致下肢动脉闭塞引起。近年来在治疗 DLEAD 方面,黄芪当归药对应用广泛。在此浅析黄芪当归药对治疗 DLEAD 的理论机制,以期为该病的治疗提供参考。

1 糖尿病下肢血管病变中西医认识

1.1 西医认识

DLEAD 作为 DM 常见的并发症,其临床表现特异性强,加之多种辅助检查,临床诊断并不困难。其主要发病机制是胰岛素抵抗,引起脂质代谢紊乱、血管内皮活化以及炎症因子释放,进而促进动脉粥样斑块形成,引起下肢血管狭窄、堵塞。临床上患者会出现患肢麻木、发凉感、针扎样疼痛、间歇性跛行、静息痛,甚至皮肤溃疡、坏疽等症状,体格检查发现皮肤色泽发黑紫、皮温降低,皮肤脂肪变薄,触诊下肢动脉搏动减弱或消失,听诊可能存在杂音,踝肱指数(ABI)、趾肱指数(TBI)、彩色多普勒超声等均有助于诊断^[2]。目前,主要西医治疗方法有口服西药、介入治疗、血管搭桥、干细胞治疗等^[3]。

1.2 中医认识

1.2.1 病因探讨 消渴病久则入络,气血阴阳俱虚,气虚则血行无力,阴虚则血行涩滞,痰瘀交阻,脉道不利,发为脉痹^[4]。正如明代陈实功《外科正宗》云:“此因平昔厚味膏粱熏蒸脏腑,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”。陈立新等^[5]认为,本病“虚是本,邪是标,瘀是变,损是果”,发病根本在于气阴亏虚,阴阳失衡,同时又多兼血瘀、痰湿。庞鹤等^[6]认为,消渴患者本即气阴两虚,气虚致运化失司,化生痰浊,流于血脉,痰浊阻塞致血瘀而阻滞。由此可知本病根本病因责之于消渴气阴两虚及血瘀等实邪。

1.2.2 病机探讨 消渴病常累及多个脏腑,病位多为肺、脾、肾三脏,三脏之气血亏虚是致病根本,久之机体阴虚不能滋养脉络,脉络瘀阻甚至阳气受损,从而发病。黄静等^[7]认为本病病机演变分早、中、晚期,早期多因消渴病日久,脏腑虚弱,气阴两虚,气虚推动无力,阴虚津亏液少,血行不畅而致瘀;中期气阴两虚日久,瘀血阻络日久,郁久化热,热邪蕴久成毒,热毒阻滞脉络,“热盛则肉腐,肉腐则为脓”,即有肢体疼痛、肤色改变,甚至破溃;晚期阴虚久之,阴损及阳,阳气不达四末或阳虚寒凝,脉络瘀阻更甚,加重血管闭塞或延缓伤口愈合。张朝晖教授善从脾胃论治本病,认为脾主肌肉四肢,脾气健运,则四肢营养充足;平素饮食不节,损伤脾胃,脾胃运行不畅,精血化生乏源,气无力推动,痰湿停聚,则四肢不得禀受

精气之濡养,发为本病^[8]。胡艳红等^[9]指出,气虚血瘀为本病主要病机,瘀血阻滞是其主要病理产物和致病因素。综上研究,气虚血瘀为本病发病的关键病机,故临床治疗应以益气活血为基本大法,而益气活血之黄芪当归药对临床应用广泛。

2 黄芪当归药对的中西医认识

黄芪味甘,性微温,归肺、脾经,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌等功效^[10]。当归味辛、甘,性温,归肝、心、脾经,具有补血活血、调经止痛、润肠通便等功效^[11]。黄芪当归药对是补中益气、生血活血的经典药对。正如汪昂《医方集解·理血之剂》云:“当归为阴中之阴,能滋阴养血;黄芪乃补气之药,又有当归为引,则从之而生血矣。”当归、黄芪相伍,黄芪大补元气,使气旺血充,达到益气生血之效,还可益气摄血,则阴血自可归经;当归为血中气药,与黄芪配伍不仅补气生血,还不滞血,共奏益气活血之效^[12]。

现代研究表明,当归具有补血活血、抗动脉硬化、抗缺氧、调节机体免疫功能等功效^[13]。当归的有效成分阿魏酸可以通过抗血小板聚集,抑制血小板 5-羟色胺释放,抑制血栓素 A2 样物质的生物活性,增强前列环素活性,使血栓重量及长度减少,凝血酶原时间延长^[14]。黄芪具有抑制血栓形成及降低血小板黏附率的作用,经小鼠实验发现黄芪可使体外血栓长度减小,血栓干、湿重均减轻,血小板黏附率降低,从而改善血液流变学的异常^[15]。另有研究证实,黄芪和当归可不同程度的抑制碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对血管平滑肌细胞(VSMC)的去分化作用,还可抑制 bFGF 促 VSMC DNA 合成的作用,有效抑制 VSMC 增殖,从而达到中医学活血化瘀的功效^[16]。

3 黄芪当归药对治疗 DLEAD 的药理分析

3.1 抗动脉粥样硬化机制

药理研究表明,黄芪当归药对具有抗动脉粥样硬化的作用。黄芪、当归在不同配伍下均可降血脂和抗氧化损伤,减轻动脉粥样硬化病变,并可促进内皮祖细胞(EPC)增殖、迁移、黏附和成小管功能,促进 EPC 分泌功能和血管新生,这些作用可能通过磷脂酰肌醇三激酶/丝氨酸激酶(PI3K/Akt)通路调节 EPC 功能而实现^[17]。王勇等^[18]通过大鼠实验激活 Nrf2 通路,发现黄芪当归药对能够上调高血糖条件下 Nrf2 的表达、提高超氧化物歧化酶的活性,从而减少动脉粥样硬化的发生。宋婷等^[19]研究指出,黄芪、当归有抗自由基损伤和调节脂质代谢紊乱的作用,对动脉粥样硬化(AS)及其相关疾病如 DLEAD 具有良好的防

治作用。吕建军等^[20]通过研究证实,黄芪当归药对具有调节免疫系统、治疗动脉粥样硬化、保护心脑血管等多方面作用。因此,黄芪当归药对治疗 DLEAD 可通过抗动脉粥样硬化达到治疗效果。

3.2 保护血管内皮机制

黄芪中的黄芪皂苷、熊竹素等及当归中的阿魏酸、茴香酸等有效成分主要参与了 DM 的谷氨酸能突触传递、氨基酸代谢等代谢途径,以及内分泌系统、循环系统等多条信号转导反应,通过调节血浆内皮素(ET)及一氧化氮(NO)平衡、抗氧化应激、抗炎等药理作用达到保护血管内皮的功效,其治疗 DLEAD 的作用机制可能是通过精氨酸加压素受体(AVPR)信号通路,保护血管内皮来发挥的^[21-22]。另外黄芪当归药对尚可抑制球囊血管损伤模型大鼠血管局部的炎症反应,减缓血管内膜增生,保护血管内皮^[23]。郭良清等^[24]通过将黄芪当归药对按不同比例组成来进行糖尿病大鼠血管内皮损伤的早期干预比较,证实了黄芪当归药对对血管内皮损伤的保护作用,进而较好地治疗 DLEAD。因此,黄芪当归药对可以通过保护血管内皮机制上治疗 DLEAD。

4 中医学分析探讨

4.1 从黄芪当归药对配伍角度

黄芪当归药对相互配伍可益气生血、益气活血、益气摄血^[25]。王全兴等^[26]通过对 DLEAD 中医辨证分型及与理化指标的相关性分析,总结出 DLEAD 中医证型有血瘀阻络证、气阴两虚证及湿热困脾证,其中以血瘀阻络最具统计学意义,因此本病治疗上强调益气活血,黄芪当归药对配伍可以达到这一目的。有学者在治疗闭塞性周围动脉粥样硬化中予补阳还五汤,方中黄芪与当归之比为 10:1,通过益气活血,化瘀通络,改善动脉管壁病损,降低血液黏度,收到良好效果,同样证实了黄芪当归药对治疗本病的优势^[27]。DLEAD 最终可进展至坏疽,研究发现在坏疽治疗组方中,黄芪当归药对使用频率居于首位,因其气血兼顾,对治疗气血亏虚、瘀血阻滞之证尤为适宜,疗效可观^[28]。综之,从中医理论认识,黄芪当归药对配伍体现了补气生血之用药特点,DLEAD 患者病变日久,气血瘀滞,且久病耗伤人体气机,配伍后既可通利血脉而无耗血、动血之虞,又可补中益气,气行则血行,通则不痛,达到标本兼治的治疗目的。

4.2 从单味黄芪补益气血角度

《名医别录》中记载:黄芪“补丈夫虚损,五劳羸瘦,止渴,腹痛,泄痢,益气,利阴气”^[29]。而脉痹病机

多责之机体气阴两虚,邪气趁虚而入,阻滞血脉而成,黄芪可大补元气,既能补表气,又能补里气,气为血之帅,气行则血行,所以能行滞通痹,疗效显著^[30]。刘伟等^[31]通过运用自拟方养阴益气活血汤治疗 DLEAD 辨证属气阴两虚兼血瘀者,方中重用黄芪,突出强调养阴益气、活血通络治疗原则的重要性,临床疗效显著。另有学者通过研究益气活血方对糖尿病下肢血管病变的疗效,一方面与当归配伍可有效改善胰岛素抵抗,降低血糖;另一方面尚可改善氧化应激,总结出黄芪补益气血对于本病的重要意义^[32]。因此,从单味药黄芪角度看,首先取其大补元气功效以卫外固表,使阳气内存,而不浮越于外,正所谓留得一分阳气,便有一分生机,在治疗 DLEAD 过程中,可防止外邪进一步从坏疽之处侵袭,阻断传播途径;其次黄芪有益气补中之功效,脾为后天之本,DLEAD 患者久病阻滞经络,脾胃运化失利,因此可补养脾胃以资气血生化之源,促进机体康复,血液充盈以治疗坏疽之处;最后取其益气摄血之功效,DLEAD 患者耗伤人体气血,黄芪益气摄血,充斥内外,祛邪外出,顾护正气,达到治疗效果。

4.3 从单味当归活血化瘀角度

《素问·痹论》指出:“痹之为病……在于脉则血凝而不流。”脉痹病机总可归为气虚血瘀,瘀久而致痹病。当归为活血化瘀名药,使气血各有所归,调血和血,在脉痹治疗上可通畅脉道,使气血行。因此在治疗 DLEAD 时要标本兼顾,在益气养阴的同时,还要化痰浊、散瘀血,才能使经脉通畅^[33]。吴淑兰等^[34]通过对糖尿病下肢血管病变患者行临床试验观察疗效,证实当归等活血化瘀类中药在治疗 DLEAD 时可改善临床症状、改善血流动力学(血浆比黏度、全血黏度等等),疗效可观。谢滨等^[35]通过研究证实了独活寄生汤对 DLEAD 的治疗效果,方中当归养血和营,配伍他药达到补肝肾、益气血之效,使气血得充、标本同治。因此,从单味药当归的角度看,当归和营养血,DLEAD 患者病程日久,病变复杂,久则留瘀患处,血能载气,当归活血且不致阳气耗散,保护人体正气;同时当归活血又可补血,补血而不留瘀,可保证瘀血去而新血生,达到治疗目的。

5 总结

DLEAD 是糖尿病严重并发症之一,临床治疗常采用中西医结合方案。总结其以气虚血瘀为主要病机,消渴日久,阴液亏虚,气血阴阳失调,终致本病。中医治疗即以益气活血为根本,加滋阴调中之药,以

收其效。黄芪当归药对,从药理角度分析不仅具有抗动脉粥样硬化之功效,还可保护血管内皮等,在 DLEAD 治疗方面的重要性举足轻重。从中医理论分析,无论从单味药抑或是配伍角度,最终达到益气活血目的。综上,黄芪当归药对在 DLEAD 治疗上有明显优势,临床可广泛应用。但今后的研究也需更加深刻,例如在黄芪当归药对配比方面需进一步探讨总结何种比例对 DLEAD 治疗最佳;进一步明确黄芪、当归中是何种成分对 DLEAD 发挥疗效,具体药理机制等均有待于进一步证实。

[参考文献]

- [1] 陈思华,邓小敏,黄蓉,等. 糖尿病下肢血管病变的中医药治疗研究进展[J]. 中医药临床杂志,2019,31(3):399-402.
- [2] 左伟伟,王富军,邢娜,等. 糖尿病下肢血管病变的诊断与介入治疗[J]. 临床荟萃,2019,34(8):690-696.
- [3] 丁海霞,侯琳,邢娜,等. 论糖尿病下肢血管病变治疗策略的选择[J]. 临床荟萃,2019,34(8):681-685.
- [4] 周秀娟,张攀,雷远洪,等. 糖尿病大血管病变少阴枢机不利探微[J]. 中华中医药学刊,2019,37(3):602-605.
- [5] 王智慧,陈立新. 陈立新治疗糖尿病下肢血管病变经验[J]. 四川中医,2014,32(4):6-7.
- [6] 杨文利,张凡帆. 庞鹤教授治疗下肢动脉硬化性闭塞症经验[J]. 环球中医药,2015,8(11):1390-1391.
- [7] 黄静,倪青. 糖尿病下肢血管病变证结合诊疗思路与方法[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(5):583-585.
- [8] 李萌,徐强,张朝晖. 张朝晖教授从脾胃论治糖尿病下肢血管病变经验简介[J]. 内蒙古中医药,2018,37(9):32-34.
- [9] 胡艳红,杨静,修成奎,等. 益气活血方治疗糖尿病血管病变的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):9-20.
- [10] 杨慧洁,付娟,张海骏,等. 黄芪药材质量评价研究现状[J]. 药物分析杂志,2014,34(4):570-576.
- [11] 高立霞,潘韦韦,金美英,等. 当归的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药,2019,39(8):1013-1016,1020.
- [12] 许燕妮,吴江峰,丁舸. 当归-黄芪药对在方剂配伍中的意义[J]. 江西中医药,2018,49(7):73-74.
- [13] 巩瑞. 当归的药理作用研究进展[J]. 黑龙江科技信息,2015(17):111.
- [14] 谢玲,杨凌红,李晓惠. 当归药理作用研究进展[J]. 中医药研究,2000,16(6):56-58.
- [15] 韩玲,陈可冀. 黄芪对心血管系统作用的实验药理学研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(3):234-237.
- [16] 李琦,温进坤,韩梅. 黄芪和当归对血管平滑肌细胞表型标志基因表达和细胞增殖的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2004,12(2):147-150.
- [17] 彭买姣,唐蓉,罗堃,等. 不同配伍下黄芪—当归的药理研究进展[J]. 科技视界,2017(36):17,48.
- [18] 王勇,王浩,阴永辉. 芪归药对通过激活 Nrf2 通路干预气虚血瘀型 T2DM 大血管病变的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1694-1697.
- [19] 宋婷,陈维达. 中医药干预颈动脉粥样硬化的用药规律分析[J]. 中医药导报,2017,23(5):32-34.
- [20] 吕建军,李霞,郝瑞春,等. 基于中医传承辅助平台分析含黄芪-当归药对的中成药组方规律[J]. 亚太传统医药,2019,15(9):144-148.
- [21] 张倩楠,侯敏娜,彭修娟,等. 基于整合药理学的经典名方当归补血汤防治糖尿病的作用机制研究[J]. 中国药理学通报,2019,35(9):1314-1319.
- [22] 段峻青. 黄芪通脉汤辅助治疗 2 型糖尿病下肢动脉病变及对炎性因子和血管内皮功能的影响[J]. 陕西中医,2016,37(10):1377-1379.
- [23] 王玉涛,庞雪,孙庆. 基于中医传承辅助平台探讨张恒龙教授治疗糖尿病肢体动脉闭塞症的用药规律[J]. 河北中医,2019,41(7):969-972.
- [24] 郭良清,张丽君,孔畅,等. 不同配比黄芪当归对糖尿病大鼠血管内皮损伤的早期干预比较[J]. 山东中医杂志,2014,33(7):576-577.
- [25] 孔畅,陈东峰,宋振华,等. 芪归药对治疗糖尿病肾病的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(2):267-269.
- [26] 王全兴,郑晓军,白雅彬. 糖尿病下肢大血管病变中医辨证分型及其相关因素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(32):4045-4046.
- [27] 陈素银. 补阳还五汤临床应用举隅[J]. 山西中医,2014,30(5):39-40.
- [28] 王珊,刘文君,马建伟. 基于中医传承辅助平台分析治疗糖尿病足组方规律的研究[J]. 解放军医药杂志,2018,30(1):5-8.
- [29] 宋新超,于鹰. 黄芪及其配伍应用[J]. 山东中医杂志,2014,33(12):1025-1026.
- [30] 周聪,喻嵘,谭艳,等. 血痹病机与黄芪桂枝五物汤的理论探讨[J]. 中国医药导报,2020,17(9):127-129,133.
- [31] 刘伟,陈贞,朱慧君,等. 自拟养阴益气活血汤联合常规疗法治疗 2 型糖尿病下肢血管病变(气阴两虚兼血瘀证)的临床研究[J]. 中医药信息,2018,35(2):98-100.
- [32] 胡艳红,杨静,修成奎,等. 益气活血方治疗糖尿病血管病变的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):1-12.
- [33] 程艳,栾凯迪,丁洪燕,等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗老年 2 型糖尿病下肢血管病变的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):136-141.
- [34] 吴淑兰,汪承武,余箭,等. 桃红四物汤在治疗 2 型糖尿病下肢血管病变中的应用[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(3):389-391.
- [35] 谢滨,陈莉娜,马宁宁,等. 独活寄生汤治疗糖尿病下肢血管病变的疗效观察[J]. 中国医药导报,2012,9(8):102-103.