

· 综 述 ·

活血化瘀法防治糖尿病血管病变作用机制的研究进展

王景尚¹ 殷惠军² 陈可冀²

糖尿病是继肿瘤、心血管疾病之后发病率居世界第 3 位的慢性病,严重威胁人类的健康和生命^[1]。2007-2008 年,中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)组织进行的糖尿病流行病学调查结果估计我国 20 岁以上成年人糖尿病发病率为 9.7%,总数达 9 240 万,我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[2]。血管病变是糖尿病的主要并发症之一,分为微血管病变与大血管病变,前者主要包括糖尿病性视网膜病变和糖尿病性肾病;后者以冠状动脉疾病和外周血管疾病为主,是导致糖尿病患者高病死率、致残率的重要原因^[3]。我国 CDS 慢性并发症调查组报告及相关研究显示,在三甲医院中住院的 2 型糖尿病患者并发症发病率分别为:视网膜病变 35.7%、糖尿病肾病 34.7%、脑血管病 12.6%、高血压病 34.2%、心血管病 17.1%、下肢血管病 5.2%,防治糖尿病血管疾病所需的医疗支出,已成为糖尿病医疗费用的最主要部分^[4]。如何更加有效遏制糖尿病患者血管并发症的发生和发展,已成为国内外亟待解决的重大科学问题。现代医学对于糖尿病血管病变的防治策略,主要强调生活方式改善及早期筛查,强化降糖、控制危险因素(高血压、高血脂等)、抗血小板以及其他相关对症治疗,尽管取得一定成效,但是仍然存在诸如患者症状改善不佳、医疗费用过高等问题。中医药在糖尿病防治方面具有自己的优势,而且这种优势更多的表现在其对于糖尿病并发症的防治及临床症状的改善,尤其是在血管并发症方面^[5]。

辨证论治的中医学特色决定了证候研究的核心地位,而病证结合的临床诊疗特色是中西医结合发展的必然趋势。糖尿病血管病变的临床表现以及以“浓、黏、凝、聚”为特点的血液流变性改变和血管功能异常

与中医学“血瘀证”极为相似。因此,基于辨证论治法则和病证结合理论,活血化瘀法广泛应用于糖尿病血管病变的预防与治疗。本文就糖尿病血管病变与血瘀证的病机渊源、两者病理基础及活血化瘀中药防治糖尿病血管病变的相关研究进行如下综述。

1 糖尿病血管病变与血瘀证的病机渊源

糖尿病属中医学“消渴”范畴,基本病机为阴虚燥热,以阴虚为本,燥热为标。随着病程延长,阴虚可致阳伤、可致气耗,最终形成气阴两伤、阴阳俱虚的病理局面,其病理结局必然是气血运行失调,脉络瘀阻,筋脉失养,脏腑受损,进而出现一系列痹症、痿症、中风、胸痹等合并症。因此,由气阴两伤所致的脉络瘀阻是消渴后期血管并发症的基本病机^[6]。

血瘀证是中医临床常见证型,见于多种疾病。在《黄帝内经》血脉理论的基础上,清末医家王清任对血瘀证的病因、病机、症状及治疗进行了详尽阐述,为血瘀证理论的形成奠定了坚实基础。血瘀证的形成与“血”“脉”密切相关,血与脉互为依存、密切相关、共同构成血行,“血行失度”或“血脉不通”则成“血瘀”。目前,血瘀证被认为是一种由各种病因所引起的临床综合征,其共同的病理生理学特点在于“血行失度”与“血脉不通”,即血在脉中的循行失去其正常之度,使身体组织和器官或得不到足够的血液灌注,或形成全身或局部瘀血,从而引起全身或局部组织和器官的代谢紊乱和功能活动障碍。

消渴与血瘀关系密切。早在《黄帝内经》就有相关论述,认为五志过极、情志失调是糖尿病的发病原因之一,而情志不畅、气郁不达,日久血行涩滞而成血瘀。之后,唐容川在《血证论》中明确提出“瘀血发渴,瘀血去则不渴”的论断,为消渴病“从瘀论治”提供了理论基础。随着消渴病与血瘀证相关性研究的深入,瘀血不仅被认为是一种病理产物,根于阴虚燥热,贯穿于消渴病始末;同时,也是一种致病因素,使血行不畅、经脉失养,进而导致血管病变的发生。由此可见,血瘀是消渴病慢性血管并发症的重要病理机制^[7]。

2 糖尿病血管病变血瘀证病理基础

血瘀证一直是中西医结合领域的研究热点之一。不少学者对血瘀证证候实质进行了大量有益探索。近

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81202777)

作者单位:1.首都医科大学附属北京妇产医院中医科(北京 100026);2.中国中医科学院西苑医院心血管中心(北京 100091)

通讯作者:殷惠军, Tel: 010-62835629, E-mail: huijunyin@aliyun.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.11.1397

40 年来,陈可冀院士领导的课题组对血瘀证和活血化瘀进行深入研究,不仅发展了血瘀证理论,而且还揭示了血瘀证的科学内涵。血瘀证不等同于西医学某方面指标的变化,而具有其相对特定的规律与特征,具体包括血液流变性异常、微循环障碍、血流动力学障碍、血小板聚集活化、凝血及纤溶活性异常等。而糖尿病血管病变发生、发展的病理机制与血瘀证科学内涵极为相似。特别表现在与血瘀证形成密切相关的“血”和“脉”两方面,即以血液流变性、血流动力学和血液成分异常为表现的“血的异常”以及血管功能紊乱和血管狭窄为表现的“脉的异常”。

2.1 血的异常

2.1.1 血液流变性和血流动力学 血液流变学和血流动力学异常在糖尿病微血管并发症的发展过程中起重要作用,前者主要表现为血液高凝状态、血流速度减慢和微血栓形成;后者以微血管血流量增加、压力增高为特征,突出表现为微血管基底膜增厚和血管壁滤过屏障功能受损,进而影响血管内皮功能。随着微循环结构的不断破坏,最终发生微循环缺血缺氧,微循环功能衰竭^[8]。有学者发现糖尿病患者存在四高状态,即:高凝状态-纤维蛋白溶解酶活性减低;高聚状态-血沉加快,低切变速度下全血黏度升高;高浓度状态-血浆纤维蛋白原增加;高黏状态-血黏度、全血黏度升高。并且这“4 种状态”使微血流状态出现明显障碍,血液中易形成网状结构,易于形成血瘀及血栓倾向,进而导致血管并发症发生^[9]。糖尿病视网膜病变者红细胞聚集指数、全血比黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原及血沉均明显增加,视网膜中央动脉的收缩峰值血流速度、加速度、舒张末期血流最大速度均减慢,提示 2 型糖尿病视网膜病变存在血流动力学的改变^[10]。这种糖尿病高糖情况下的“凝、聚、黏、浓”状态正是血瘀证的外在表现。

2.1.2 血小板活化 血小板黏附、聚集于内皮损伤部位,释放生长因子,促进平滑肌增殖,导致动脉粥样硬化的发生,从而引起糖尿病大血管病变。同时,血小板的高黏附、高聚集状态可以造成微循环瘀滞,进而导致组织缺氧引起糖尿病的微血管病变。高糖状态下血小板功能异常具体表现在:(1)内皮细胞损伤后释放血管假性血友病因子(vWF)和内皮下暴露的胶原纤维增加了血小板的黏附性;(2)血小板对各种诱聚剂敏感性增加而对抗血小板聚集的前列环素和一氧化氮反应性降低导致血小板聚集功能亢进;(3)血小板释放反应增强;(4)血小板促凝活性增强^[11]。有学者以 2 型糖尿病血瘀证患者为研究对象,从血小板聚

集性、血小板活化标志分子两方面对糖尿病血管并发症血瘀证实质进行了研究,发现血瘀证患者血小板聚集率较无血瘀证患者显著升高^[12];血瘀证患者血小板膜糖蛋白 CD62P 和 CD63 高表达,提示 2 型糖尿病血瘀证患者血小板处于高活化状态^[13];并发现 CD62P 在 2 型糖尿病血管病变患者呈高表达^[14]。P 选择素与血小板活化、内皮细胞与白细胞黏附密切相关,血小板活化因子(PAF)是迄今发现的最强血小板聚集诱导剂,参与血栓形成病理生理过程。有研究者以血清可溶性 P-选择素和 PAF 为靶点,观察其在 2 型糖尿病患者大血管病变中的表达,结果发现,两者在 2 型糖尿病大血管病变组均高表达,且呈正相关^[15]。

2.1.3 凝血与抗凝功能以及纤溶平衡失调 凝血及抗凝功能异常以及由此引起的血栓形成亦是糖尿病大血管并发症的主要病理机制之一。正常情况下血液的凝血、纤溶系统及各种激活和抑制因子保持着动态平衡。而高糖状态下血小板活化,血液中与瘀血相关的因子含量或活性增高,与抗凝有关的因子含量或活性降低,最终导致血液呈高凝状态。血小板与内皮细胞在促凝与抗凝调节方面起着重要作用,两者功能失调是血瘀证形成的内在机制之一。

2.2 脉的异常

2.2.1 血管内皮细胞功能紊乱 内皮功能异常是糖尿病血管病变的病理生理学基础^[16]。正常的内皮细胞通过生成 NO 和前列环素等介质,降低血管紧张性,减少血小板的聚集和抑制炎症细胞的招募及活性对维持血管壁的健康发挥了重要作用^[17]。然而,在高血糖状态下内皮细胞功能异常主要表现为:损伤内皮祖细胞分化,进而影响内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化、减少 NO 生物利用度,最终损伤内皮细胞^[18];受损的内皮细胞可释放出多种血管活性物质,通过改变血管张力及血流动力学,激活凝血系统和血小板活化,增加血管通透性进而造成一系列病理变化^[19];另外,内皮细胞凋亡不仅造成血管内皮结构的损害,还严重影响内皮细胞的正常功能,促进血管病变的发生,是引起糖尿病大血管病变的始动因素^[20]。这种内皮细胞损伤以及由此引起的生物活性物质释放、血流动力学异常是对血瘀证形成理论中脉异常的阐释。

2.2.2 血管狭窄 血管狭窄是糖尿病血管病变终末期的主要病理表现,同时也是导致糖尿病患者下肢疼痛、生活质量下降以及致死、致残的重要原因。动脉粥样硬化的发生是糖尿病心血管并发症发生发展的重要病理生理基础。随着动脉血管内粥样硬化斑块的不形成、增长,管腔内径逐渐缩小,血管狭窄程度逐

渐加重,造成血流动力学改变,出现血流“不通”,导致脏腑器官及远端供血不足,进而出现瘀阻疼痛的表现,该过程契合“不通则痛”的中医学理论。

3 活血化瘀与糖尿病血管病变防治

血瘀证是糖尿病血管病变的重要中医证型,根据辨证论治法则及病证结合理论,现代许多医家基于前人的经验总结及自身的临床实践,在“从瘀论治”糖尿病血管病变方面取得了重要进展,活血化瘀疗法获得良好疗效。近代名医祝谌予教授将修瑞娟教授的血液微循环研究理论用于观察糖尿病患者,最先明确提出“用活血化瘀为主治疗糖尿病”,提倡采用活血化瘀法治疗糖尿病尤其是合并慢性血管、神经病变者^[21]。实验研究表明,活血化瘀中药具有扩张血管、加快血流、增加血流量,抑制纤维组织增生、纠正并改善血液流变性、消除微循环障碍作用,广泛应用于改善糖尿病患者脂代谢、预防或减轻多种血管并发症并取得良好疗效^[22]。

3.1 调节内皮细胞功能 内皮细胞是血液和血管平滑肌之间的重要屏障,其分泌的多种活性物质处于精密的平衡状态,维持着血管正常的生理功能。而高糖状态使内皮细胞功能紊乱、分泌活性物质失调进而造成血管病理改变。实验研究表明,活血化瘀复方、单体或单味中药可不同程度改善高糖状态下内皮细胞损伤。活血化瘀中药姜黄可通过调节血浆内皮素、血浆血栓素和前列腺素水平,减轻血管痉挛,改善血管舒张与收缩状态,进而达到保护实验性糖尿病大鼠血管内皮细胞功能的作用^[23]。

3.2 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的病理生理基础,也是糖尿病血管并发症发生发展的机制之一。大量临床和基础研究证实,活血化瘀中药可通过调节脂质代谢、抑制炎症反应,进而改善高血糖状态下的胰岛素抵抗。有学者通过分析糖尿病时胰岛素水平与无症状性心肌缺血的病理关系,探讨了活血化瘀中药复方开心胶囊(由川芎、蒲黄、五灵脂、香附、山楂等组成)的有关机制。结果显示,糖尿病合并心肌缺血的大鼠血浆胰岛素水平明显升高;而开心胶囊可降低模型大鼠的全血浆胰岛素水平^[24]。应用加味桃核承气汤能降低糖尿病及正常大鼠空腹血糖浓度,促进 B 细胞分泌内源性胰岛素,抑制胰及胰外组织分泌胰高血糖素,对胰岛素内分泌细胞有一定的修复功能,同时能够增加胰岛 B 细胞的分泌颗粒,刺激肝糖元合成,抑制肝糖元分解^[25]。借助 2 型糖尿病大鼠模型,研究发现活血化瘀复方制剂速效救心丸、地奥心血康和复方丹参滴丸灌胃治疗,均可不同程度降低大鼠空腹血糖水平、改善糖耐

量、降低血清胆固醇和甘油三酯水平,进而改善脂代谢、纠正胰岛素抵抗^[26]。

3.3 抑制血小板活化 高糖状态下出现的血小板活化以及由此引起的细胞因子分泌与释放,不仅加剧炎症级联反应,同时引起血管内皮损伤,两者均是糖尿病心血管并发症的始动环节。既往研究表明,活血化瘀中药具有抑制血小板黏附、聚集和释放功能,预防和溶解血栓,从而改善血液循环和微循环的效应^[27]。全胜麟等^[28]观察了丹红注射液对糖尿病血管病变患者血小板活化标志物 P-选择素的影响,结果发现,糖尿病合并血管病变患者的血小板呈高凝状态,而丹红注射液能使血小板活化功能显著降低。

3.4 改善血液流变性及微循环 全血高切黏度反映了红细胞的变形能力与刚性指数,人体血浆黏度与血浆纤维蛋白原的浓度呈正比。研究表明,复方血栓通胶囊能显著改善高血糖引起的视网膜血流量的变化,从而改善因微循环异常所致的视网膜病变^[29]。葛根素和灯盏细辛注射液对糖尿病肾病血液黏稠度具有明显改善作用,其中灯盏细辛注射液在降低全血低切黏度和降低血小板聚集率方面作用显著^[30]。脉络宁能够显著改善老年糖尿病患者的血流变指标和甲皱微循环,同时还可降低血清 C 反应蛋白水平^[31]。

4 展望

糖尿病是严重影响人类健康和生命的慢性病之一,其血管并发症是糖尿病致死、致残的重要原因。然而,目前现代医学尚无针对血管并发症的特效药物,手术治疗适应范围较小且复发几率较高是困扰临床治疗的主要问题。中医药以其独特优势在几千年的临床诊疗中积累了丰富的经验,认为糖尿病早期就有血瘀证的表现,并随着病程延长,尤其在糖尿病并发症阶段表现更为突出。瘀血既是糖尿病血管病变过程中的病理产物,同时也是致病因素,对糖尿病的发展及转归具有重要作用。同时,基于活血化瘀防治糖尿病及其血管并发症指导思想,提出并运用大量有效的活血化瘀复方、单味药和单体制剂,为临床治疗糖尿病提供了有力的指导。因此,以中医理论为出发点,充分利用现代分子生物学先进技术,从基因、蛋白及分子水平佐证活血化瘀中药的有效性,防治糖尿病血管并发症中药新药的研发以及糖尿病血瘀证证候指标群的建立将是未来研究方向。

参 考 文 献

- [1] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes

- in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (18): 1343–1350.
- [2] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12): 1090–1101.
 - [3] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (3): 298–304.
 - [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20 (1): S1-S36.
 - [5] 喻秀兰. 中医对糖尿病微循环障碍的认识和治疗 [J]. *微循环学杂志*, 2013, 23 (2): 5–6, 9.
 - [6] 闰景漠, 缠双鸾. 活血化瘀法在糖尿病治疗中的作用 [J]. *河南中医*, 2010, 30 (7): 716–717.
 - [7] 李振中, 尹翠梅. 痰浊瘀血与糖尿病血管病变理论探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 11 (3): 983–985.
 - [8] 袁申元, 武宝玉. 微循环障碍与糖尿病慢性并发症 [J]. *中国微循环*, 2002, 4 (2): 73–75.
 - [9] 许成群. 活血化瘀治疗糖尿病的机理 [J]. *陕西中医学院学报*, 2001, 24 (4): 13–15.
 - [10] 徐刚. 糖尿病微血管病变血瘀证病理和活血化瘀疗法探析 [J]. *湖北中医学院学报*, 2001, 62 (3): 10–12.
 - [11] Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes [J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2005, 2 (1): 16–23.
 - [12] 职小飞, 吴敏, 卞茸文, 等. 2 型糖尿病血瘀证与血流动力学改变的相关性研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2007, 9 (3): 10–11.
 - [13] 姜兆顺, 张胜兰, 寇天芹, 等. 2 型糖尿病血瘀证患者血小板 CD62P、CD63 测定意义探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19 (9): 527–528.
 - [14] 高桂琴, 李敬会, 黄明炜, 等. 超敏 C 反应蛋白、血小板活化与 2 型糖尿病血管并发症的关系 [J]. *中国微循环*, 2005, 5 (9): 349–350.
 - [15] 王芳, 赵学礼. 2 型糖尿病大血管病变与 P-选择素、血小板活化因子及超敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *北京医学*, 2010, 32 (1): 60–61.
 - [16] Ajjan R, Grant PJ. Coagulation and atherothrombotic disease [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186 (2): 240–259.
 - [17] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders [J]. *Blood*, 1998, 91 (10): 3527–3561.
 - [18] Chen YH, Lin SJ, Lin FY, et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitors cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (6): 1559–1568.
 - [19] Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Inflammation and micro-albuminuria in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Kidney Int*, 2000, 58 (4): 1703–1710.
 - [20] Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (1): 420–426.
 - [21] 祝湛予. 历史的使命—我看中西医结合研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2001, 22 (3): 4–6.
 - [22] 王秀芝. 活血化瘀法治疗糖尿病慢性并发症浅析 [J]. *河北中医*, 2010, 32 (3): 368–369.
 - [23] 孙鸿郎, 褚伟, 陈晓峰, 等. 中药姜黄对实验性糖尿病大鼠血管病变的影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2008, 30 (4): 9–10.
 - [24] 李学军, 杨叔禹. 从瘀论治胰岛素抵抗的研究现状 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7 (7): 79–80.
 - [25] 熊曼琪. 加味桃核承气汤治疗 II 型糖尿病的临床和实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1992, 12 (2): 74.
 - [26] 郭建茹, 李焕彬, 梁楚燕, 等. 3 个活血化瘀复方治疗 2 型糖尿病大鼠的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 20 (18): 220–223.
 - [27] 柳吉玲. 活血化瘀药抗血栓作用的研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20 (35): 15–17.
 - [28] 全胜麟, 屈晓雯. 丹红注射液对糖尿病血管病变患者 GMP-140 及血液流变学的干预作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8 (11): 1318–1319.
 - [29] 何伟珍, 王洁婷, 蔡晓华, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病视网膜病变眼动脉血流动力学的影响 [J]. *临床医学*, 2005, 25 (2): 51–52.
 - [30] 李瑞娟, 王燕, 马继伟, 等. 葛根素和灯盏细辛注射液对糖尿病肾病血液流变学的影响 [J]. *中医研究*, 2010, 7 (23): 39–41.
 - [31] 宁静. 活血化瘀在老年糖尿病患者的临床应用 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2004, 14 (3): 356–357.

(收稿: 2013-04-15 修回: 2014-08-07)