

基于“虚-瘀-毒”态靶辨治探讨 糖尿病下肢动脉病变防治策略

程新¹,冷锦红²

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:糖尿病下肢动脉病变致残率高,其病理特征为长期高糖环境诱导的下肢动脉结构性损伤与功能障碍,临床表现为缺血性疼痛、溃疡、坏疽甚至截肢,严重威胁患者生命质量。现代研究揭示其以动脉粥样硬化为主要病理基础,始于血管内皮细胞的糖脂毒性损伤,继而引发代谢紊乱、微循环障碍、炎症级联反应及氧化应激等多维度病理改变,中医对该病的认识遵循“整体失衡”病机观,认为其核心病机为“本虚标实,脉络瘀阻”,具体呈现“虚-瘀-毒”动态演变的病理态势。“态靶辨治”是强调宏观调态与微观打靶相统一的整体调控思维,在此背景下,以现代医学对糖尿病下肢动脉病变认识及药理学研究成果为依据,结合其“虚-瘀-毒”各态特点及演变过程,选出“病靶”“症靶”“标靶”“靶方”“靶药”,完成中医证候要素与现代病理指标的对接,实现“宏观调态改善内环境-微观打靶阻断病理链”的双重干预路径,构建糖尿病下肢动脉病变的态靶辨治理论体系,以期提供更精准有效的防治新思路。

关键词:糖尿病下肢动脉病变;动脉粥样硬化;中医药;态靶辨证;虚-瘀-毒

中图分类号:R255.4

文献标志码:A

DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2026.03.028

Prevention and Treatment of Diabetic Mellitus-Lower Extremity Arterial Disease Based on “Deficiency-Stasis-Toxin” State-Target Approach

CHENG Xin¹, LENG Jinhong²

(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2.Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Diabetic mellitus-lower extremity arterial disease (DM-LEAD) is associated with a high disability rate. Its pathological features are structural damage and functional impairment of the lower extremity arteries induced by a long-term hyperglycemic environment, and its clinical manifestations include ischemic pain, ulcers, gangrene, and even amputation, which seriously endangers the quality of life of patients. Modern research has revealed that it is primarily based on atherosclerosis as its pathological foundation, originating from glucolipotoxic damage to vascular endothelial cells, and subsequently triggering multidimensional pathological changes such as metabolic disorders, microcirculatory disturbances, inflammatory cascade reactions, and oxidative stress. In traditional Chinese medicine (TCM), the understanding of this disease follows the pathogenesis concept of “holistic imbalance”. It is believed that the core pathogenesis is “deficiency in the root and excess in the superficial, with collateral stasis and obstruction”, and the pathological state is specifically manifested as a dynamic evolution of “deficiency-stasis-toxicity”. “State-target differentiation and treatment” emphasizes a holistic regulation approach that integrates macroscopic syndrome modulation with microscopic target intervention. Against this backdrop, it is based on modern medicine's understanding of DM-LEAD and the research findings in pharmacology. Based on the characteristics and evolutionary process DM-LEAD of its “deficiency-stasis-toxicity” stages, “disease targets” “symptomatic targets” “molecular target” “target prescriptions” and “target medicines” are selected to achieve the alignment between TCM syndrome elements and modern pathological indicators, thereby realizing a dual intervention pathway of “macroscopic syndrome modulation to improve the internal environment and microscopic target intervention to block the pathological chain”. The state-target differentiation and treatment theoretical system for DM-LEAD is constructed, aiming to provide a more precise and effective new approach for prevention and treatment.

Keywords: diabetic mellitus-lower extremity arterial disease; atherosclerosis; traditional Chinese medicine; state-target syndrome differentiation; deficiency-stasis-toxin

糖尿病下肢动脉病变(diabetic mellitus-lower extremity arterial disease, DM-LEAD)属多阶段、多因素综合作用下复杂的病理过程,是2型糖尿病

(T2DM)患者常见的严重并发症,主要特征为动脉粥样硬化引发的下肢动脉狭窄或闭塞,严重时可引起下肢缺血、坏疽甚至截肢^[1]。DM-LEAD因其早

基金项目:国家中医药管理局张静生国医大师传承工作室项目(国中医药人教函〔2022〕245号);辽宁省教育厅重点攻关项目(LJKMZ20221332);沈阳市科委公共卫生研发专项(22-321-33-39)

作者简介:程新(1998-),女,辽宁大连人,硕士在读,研究方向:中医药防治糖尿病及其血管并发症。

通讯作者:冷锦红(1974-),女,辽宁凌海人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治神经内分泌系统疾病。

E-mail:1577292550@qq.com.

期症状隐匿,缺乏灵敏检测手段,漏诊率高,致使患病率持续上升。所以,早期精准诊断是降低其发病率的关键^[2]。现代医学针对DM-LEAD多采用介入及药物治疗,可在短期内改善血管状态,但介入创伤大、术后再狭窄风险高,且药物有一定不良反应。中医学秉持整体观念、辨证论治及内外同治等方法进行个体化治疗,不良反应小,且从根本上调整机体状态,在预防病情反复等方面具有一定的优势。

目前,DM-LEAD的诊断主要基于临床症状、体征和影像学检查,但传统的影像学检查成本较高、操作复杂,且对患者存在一定的辐射风险。因此,开发安全、简便且无创的生物标志物,实现早期精准筛查,是降低发病率及截肢风险的关键突破口。

随着中医学与现代医学的交融,催生出“态靶因果”临床辨治模式。该模式扎根于中医整体观,以“调态”为治疗核心,精准针对疾病复杂态靶,为复杂疾病的治疗提供了新的思路。近年来,全小林院士提出了“态靶医学”的概念,后又完善为“态靶因果”,其中“态”强调机体整体的病理趋势,是对疾病发生、发展过程中整体态势的综合概括。“靶”则是指具体的病变部位、病理环节或病理产物等。通过中医理论与现代科学机制有机结合辨识疾病的整体状态,明确治疗靶点,运用中药的特性加以纠偏,助力机体重归阴阳和谐之态,达到消除病理环节的目的^[3-4]。

本文从“态靶辨治”理论出发,以DM-LEAD临床表现与病性变化为依据,归纳总结DM-LEAD的核心病机与发展规律(图1),探讨DM-LEAD生理、病理与症状之间的内在联系,重视“虚-瘀-毒”三态在DM-LEAD病机演变中的作用,进而处方施治,一方面能通过中药处方有效改善DM-LEAD的血管环境,另一方面相关中药单体可以作用于相关信号通路和因子,抑制DM-LEAD的发生、发展,同时为防治本病提供了靶向用药的新思路。

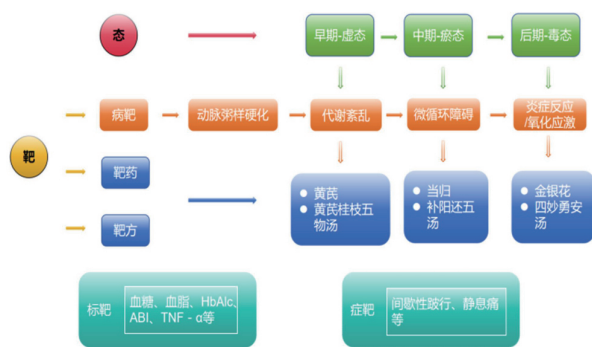


图1 糖尿病下肢动脉硬化病机演变图

Fig. 1 Pathogenesis evolution diagram of DM-LEAD

1 找靶——现代医学对DM-LEAD的认识

1.1 病靶

病靶是强调直击疾病的根本,从本质上解决病证。糖尿病不同动脉并发症的病理学表现存在显著共性,其中包含多种病理变化,例如内皮功能障碍、动脉粥样硬化和微循环障碍相互作用^[5]。而对于DM-LEAD而言,其病靶即为动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是一个复杂的慢性炎症过程,也是DM-LEAD发生、发展的关键病理基础。其起始于血管

内皮损伤,在高血糖、氧化应激等因素作用下,受损内皮释放黏附分子,吸引单核细胞和T细胞黏附并浸润血管壁。低密度脂蛋白(LDL)通过受损内皮进入血管内膜,被氧化为氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)。随后被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞,堆积成脂质核心,早期标志为“脂纹”^[6-7]。随着病情发展,炎症反应不断加剧,单核细胞分化为巨噬细胞,释放细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)^[8]。持续的炎症和细胞死亡促进坏死核的形成,同时基质金属蛋白酶(MMPs)削弱斑块稳定性^[9-10]。当纤维帽变薄、脂核增大或斑块内出血时,斑块极易破裂。其暴露的胶原和脂质,激活血小板聚集,形成血栓,导致血管狭窄甚至堵塞^[11],引发DM-LEAD相关症状。

1.2 症靶

“症靶”指特定的临床症状或体征。大多数DM-LEAD患者起病隐匿,症状多样,神经病变时皮肤感觉异常,肢端麻木、感觉减退或缺失,呈袜套样改变,行走时有踩棉絮感;下肢缺血时患者可出现间歇性跛行、静息痛,缺血处易溃疡或坏疽,部分伴局部感染。查体可见皮肤营养不良、毫毛稀少、肌肉萎缩,皮肤干燥、弹性欠佳,双足(趾)皮温降低,严重者足趾皮肤青紫,足背、胫后动脉搏动减弱或消失。

1.3 标靶

“标靶”是指在疾病发生、发展过程中,具有关键作用且可作为治疗靶点的特定分子、细胞或病理生理过程甚至差异代谢物等。研究认为DM-LEAD与血糖、血脂代谢情况密切相关,其中糖化血红蛋白(HbA1c)及低密度蛋白胆固醇(LDL-C)水平是反映DM-LEAD血管狭窄程度的严重指标^[12]。踝肱指数(ABI)、趾肱指数(TBI)及足背动脉血管内径、血流量、峰值流速、经皮氧分压(TcPO₂)等指数均是反映周围血管病变高特异性、高敏感性的无创筛查关键手段^[13]。相关研究指出,众多因子参与DM-LEAD的病理过程,如TNF- α 、IL-6、同型半胱氨酸(Hcy)及高敏C-反应蛋白(hs-CRP)等因子的波动,均参与动脉粥样硬化形成,进而诱导DM-LEAD发生^[14]。因此,尽早发现并调控以上指标的异常变化,延缓中医证型的进展,或将有效防治DM-LEAD的病情演变,充分彰显出中医“治未病”理念的独特优势。

2 态象探赜——中医学对DM-LEAD的认识

“态”同于候,比证更为宏观,是对疾病整体认识过程中的概念,这是个连续、动态的过程。以态为“基”,思考、归纳疾病不同阶段的核心病机为“本虚标实,脉络瘀阻”,在此状况下,机体所处病理状态并非单一,而是多种病态复合。根据DM-LEAD临床特点和进展规律,按照全小林“慢病十态”^[15]理论,DM-LEAD可概括为虚、瘀、毒三态交缠。

2.1 虚为本

“虚”在DM-LEAD中主要体现为气血阴阳的不足。《医林改错》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”糖尿病属于“消渴”范畴,基本病机是阴虚燥热,久病会导致气阴两虚,甚至阴阳两虚。元气亏虚则血行无力,卫外不固,肢体失于温煦濡养;阴液不足则脉道干涩,血行迟滞;脾虚气血生化乏源,肾虚气化无权,下肢失于精微充养,发为

肢冷、麻木、肌肉萎缩。如《景岳全书》所言:“气血不足……血脉不行。”长期高血糖环境下,人体正气逐渐被耗损,为下肢动脉病变的发生、发展埋下隐患。

2.2 瘀为枢

“瘀”贯穿于DM-LEAD的始终。高糖浊邪内蕴,与气血相搏,凝滞成瘀,高血糖引发的血管内皮损伤,中医学认为是脉络受损,气血运行受阻。从现代医学角度看,血管壁的增厚、粥样斑块的形成,都与中医的“瘀”病理状态相契合。气虚推血无力,阴虚血黏成瘀,肢体远端血运受阻,见间歇性跛行、静息痛;痰湿与瘀血胶着,闭塞脉络,加重组织缺血、缺氧,与现代医学的微循环障碍不谋而合。《血证论》云:“瘀血在经络脏腑之间,则周身作痛。”下肢动脉的瘀血阻滞,不仅导致下肢疼痛、发凉,更是溃疡、坏疽形成的重要因素。

2.3 毒为变

“毒”的产生源于“虚”与“瘀”,气血亏虚,瘀久蕴热,湿热毒邪壅遏脉络,终致血肉败坏。此“毒”并非单一之邪,涵盖了现代医学中炎症因子、糖基化终末产物等一系列复杂病理产物。从微观层面看,“毒邪”侵蚀下肢动脉及周围组织,致使内皮细胞损伤、凋亡增加,激活炎症信号通路,加剧血管壁炎症反应。宏观上,“毒邪”侵蚀下肢动脉周围组织,阻碍局部新陈代谢与修复,使溃疡难愈,坏疽风险显著升高。毒邪炽盛还可引发全身症状,危及生命。中医认为“毒不除,病难愈”,有效清除毒邪、截断其致病路径,是扭转DM-LEAD不良预后、控制病情进展的关键所在,亦是中医治疗DM-LEAD的核心环节之一。

3 态靶结合——DM-LEAD的古今碰撞

态靶结合,通过辨“态”把握疾病整体趋势,瞄“靶”直击关键病理、症状、生理环节,实现宏观辨证与微观辨病的统一。结合现代医学,高血糖致血管内皮损伤、氧化应激、炎症因子释放等病理过程,恰与中医“虚-瘀-毒”病机链高度呼应。

3.1 中医“虚”态与代谢紊乱及血管内皮功能障碍

“虚”态为疾病治疗之根本,在DM-LEAD的预防、发生、发展、预后阶段都处于重要地位。中医“虚”态与DM-LEAD的联系,本质是“虚-瘀-毒-毒”的链式反应,气血阴阳失序为虚态核心,其中气虚是基础。《素问·阴阳应象大论篇》云:“气主煦之,血主濡之。”《金匱要略》云:“血弱气尽,腠理开,邪气因入。”气虚表现为脏腑功能减退,如脾胃运化无力、肺气不足等,导致气血生化不足,进一步引发痰湿、血瘀等病理产物积聚,形成“虚气留滞”状态。结合病机来看,长期高血糖状态下糖毒性、脂毒性导致线粒体氧化应激,胰岛素抵抗增加,糖利用障碍,能量代谢失衡,恰似中医气虚无力推动机体物质代谢的过程^[16],“阳虚失煦”造成内皮细胞损伤,气血亏虚,津液代谢失常,可酿生痰湿等病理产物,促进黏附因子、趋化因子及炎症介质的合成及释放,炎症信号通路被激活;“阴虚脉涩”致使糖基化终产物(AGEs)蓄积、一氧化氮(NO)合成减少,导致血管舒缩功能障碍^[17],介导血栓形成引发动脉粥样硬化斑块;同时“血虚失养”,高血糖致神经轴突变性、微血管缺血,发生神经营养障碍,加重肢体麻木、冷

感^[18],中医理论有“久病必虚”之说,疾病发展至后期可出现脾肾两虚,肢体失养,与DM-LEAD疾病后期存在局部微循环障碍等遗留问题相似。

3.2 中医“瘀”态与微循环障碍

在中医理论中,“瘀”既是病理产物,也是致病因素,涵盖血液瘀滞、脉络不通、组织损伤等病理状态。《医林改错》言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”微循环作为人体组织器官进行物质交换的重要场所,在DM-LEAD中极易受累,糖尿病患者体内存在凝血系统激活和纤溶系统抑制的状态,高血糖引发内质网应激,激活核因子- κ B(NF- κ B)通路,促进炎症因子(如IL-6、TNF- α)释放,引发炎症反应和血小板聚集;血小板活化、纤维蛋白原升高导致血液高凝、红细胞变形能力下降,诱发微血栓形成,即中医“血瘀致瘀”的病理加重、气血运行不畅的具象化表现;毛细血管基底膜增厚、血流动力学异常,致组织氧合不足,从而出现麻木、疼痛等症状,与中医“瘀”态下气血瘀滞、脉道不利,致使肢体失养的病理演变相呼应。更为重要的是,微循环障碍又会反过来加重瘀血状态,如此形成恶性循环,极大地加速了DM-LEAD的恶化进程。中医强调“瘀瘀化毒”加速易损斑块的形成,而现代医学揭示氧化应激与感染可加重组织坏死,二者从“宏观态”与“微观靶”双维度诠释了疾病从代谢紊乱到血管闭塞的动态演变,为“化痰祛瘀通络”与“抗炎调脂稳斑”的中西医协同干预提供了理论依据。

3.3 中医“毒”态与炎症反应及氧化应激

中医的“毒”态涵盖了多种对人体具有强烈损害作用的病理因素。“毒”可分为内生之毒与外感之毒,在DM-LEAD中,内生之毒更为常见。中医认为“毒邪”具有热性、秽浊之性,其侵袭人体后,易腐肉败血,这与炎症反应中炎症介质导致血管通透性增加、血浆渗出、组织水肿、局部出现红肿热痛等表现相呼应。《素问·生气通天论篇》言:“阴不胜其阳,则脉流薄疾,并乃狂……阳强不能密,阴气乃绝”,阐明阴阳失衡致毒邪内生,蚀伤血脉之机。《医学入门》云:“痰毒流注经络,则痈疽疮疡”,痰瘀郁久,热毒始生,巨噬细胞浸润、促炎因子持续释放,引发细胞程序性坏死,促进斑块破裂及溃疡形成,加速组织损伤;《血证论》言:“瘀血在经络脏腑之间,被火热煎熬,则为干血,干血久蓄,化为毒虫”,毒邪与瘀血互结,致使活性氧(ROS)过度生成,破坏细胞膜及DNA,斑块纤维帽变薄,脂质核心扩大;《外科启玄》谓:“毒气深入,蚀筋伤骨”,湿毒浸淫,蚀脉溃脓,斑块破裂,血栓形成,缺血组织继发细菌感染,释放内毒素,诱发坏疽。

4 基于态靶辨治的DM-LEAD防治体系

DM-LEAD发展过程当属“虚-瘀-毒”递进演变,互为因果,贯穿整个疾病的发生、发展过程,虚致血行无力而生瘀,瘀阻脉络则气血不达而虚愈甚;瘀毒互结耗损正气,毒邪肆虐反加重虚瘀,终成“虚瘀毒胶结”之顽症。临床中,DM-LEAD患者因自身特点而呈现不同的证候特征,在明确其态势的基础上,有针对性地审证论治,并随症酌加靶药,力求精准治疗。《黄帝内经》云:“上工治未病,不治已病”,结合态靶辨治的精准干预,DM-LEAD的治疗体系应包

括早期预防、中期干预和晚期治疗。具体而言,又分为以下三级防治体系。

4.1 一级防治

《医学心悟》载:“补正以去邪,去邪以安正”,此乃虚态干预之精髓。疾病早期的预防以虚态为关键,调控代谢紊乱与血管内皮功能障碍,以阻断“高糖毒性→内皮损伤”链条的发展为靶目标。从代谢紊乱角度而言,需调节糖脂代谢,稳定血糖、血脂水平,避免血管壁硬化及血脂异常升高对血流动力学的不良影响。在改善血管内皮功能方面,应抑制高糖引发的炎症反应,修复受损的内皮细胞,恢复其正常功能。大多数DM-LEAD患者病程早期呈现气阴两虚之态,与胰岛素抵抗、 β 细胞功能减退相关,即“不荣则痛”,主要表现为下肢痿软无力,行走时酸胀感明显,休息后缓解,形体逐渐消瘦,肢端麻木呈对称性,触觉减退,伴有蚁行感,皮肤干燥脱屑,皮温降低,足背动脉搏动减弱,疲乏无力,自汗盗汗,舌红少苔,脉细数无力。治以益气养阴;后期患者可呈现阳虚之态,多见于病变进展期,与微循环障碍、动脉粥样硬化加重相关,体现“不通则痛”,主要表现为下肢冷痛剧烈,遇寒加重,得温稍缓,夜间痛甚,畏寒肢冷,尤其以足趾为甚,小便清长,肢体麻木如裹,感觉迟钝,痛觉过敏,皮肤苍白或发绀,皮温显著降低,趾甲增厚变形,趺阳脉象搏动无力,舌淡胖苔白滑,脉沉迟或细涩,治以温阳散寒。

4.1.1 靶药

黄芪为补气诸药之最,具有补气固表的功效,可改善气虚乏力的症状。研究发现,黄芪多糖可通过激活5'-单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)信号通路,增强胰岛素敏感性和降糖活性,抑制肝糖的生成^[19]。在糖尿病等代谢相关性疾病中,无翅型小鼠乳房肿瘤病毒整合位点1(Wnt1)信号通路处于激活的状态,APS是中药黄芪的主要活性成分之一,可通过抑制Wnt1信号转导,抑制糖尿病大鼠氧化应激、升高胰腺线粒体膜电位、降低肝脂质沉积及肝和胰腺细胞凋亡率^[20],从而改善内皮细胞的过度炎症反应。血清和肝脏整体综合代谢组学研究发现,黄芪提取物(AME)可正向调节T2DM发生过程中多个代谢途径紊乱相关的17种潜在代谢标志物^[21]。

4.1.2 靶方

研究表明,气阴两虚、脉络瘀阻型糖尿病足可采用生脉散合血府逐瘀汤加减治疗。临床上对82例患者的研究显示,在甲钴胺治疗基础上加用生脉饮合血府逐瘀汤加减,可显著改善肢体血流速度、溃疡愈合、踝肱指数及血清环氧合酶水平,疗效优于单用甲钴胺的对照组^[22-23]。此外,生脉散可改善T2DM大鼠的胰岛素抵抗,降低血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,并通过调节肠道菌群结构调控糖脂代谢,从而降低血糖水平^[24]。生脉散由人参、麦冬、五味子组成,人参补肺气、益心气,麦冬养肺、心阴,五味子敛肺止汗、生津止渴。三者合用,益气养阴,调节心肺功能,气足则血行有力,阴充则脉道得养,为后续改善血脉瘀滞状态奠定基础。黄芪桂枝五物汤首载于《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》:“血痹阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之。”此方

由黄芪、桂枝、白芍、生姜、大枣五味药组成,以益气温经、和血通痹为要旨。清代尤在泾在《金匱要略心典》中评曰:“此方专为血痹而设,血痹者,血虚而络脉不暢,风邪乘虚入中,故身体不仁。”其病机与糖尿病下肢血管病变的“气血不达,脉络瘀阻”高度契合。黄芪为君,甘温补气,固表实卫,《本经》谓其“主补中益气,利阴气”,可增强血管修复能力;桂枝辛温通阳,《伤寒论》言其“外证得之,解肌和营卫”,温通血脉以散寒凝;白芍酸寒敛阴,《本草纲目》载其“益血补血”,与桂枝相伍调和营卫;生姜、大枣为佐使,调和脾胃以化生气血,《金匱要略》原方生姜倍用,取其辛散通络之效。临床研究表明,加味黄芪桂枝五物汤可以有效改善T2DM下肢血管病变患者的血糖水平,提高ABI和足背动脉平均血流速度^[25-26]。杨泽慧等^[27]应用加味黄芪桂枝五物汤联合西医常规疗法治疗T2DM下肢血管病变,结果显示加味黄芪桂枝五物汤可明显改善股动脉、腘动脉及胫后动脉内径增幅,斑块降幅,血脂及血液流变学指标,其调节血脂、改善血液循环、扩张血管等作用能缓解患者下肢麻木等症状。田林涛等^[28]应用加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病下肢血管病变患者发现,研究组血糖、血脂、炎症因子、氧化应激等多项指标及神经传导速度优于对照组,其机制可能通过抗炎、抗氧化、上调内脏脂肪组织源性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)水平、下调视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平以调节糖脂代谢紊乱、减轻神经损伤及保护血管内皮、抑制动脉粥样硬化等有关。黄芪桂枝五物汤还可通过调节大鼠缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子(HIF-1 α /VEGF)信号通路、抑制局部炎症反应及改善内皮细胞功能,促进糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(DIASO)大鼠下肢血管的修复和重建^[29]。黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病下肢血管病变,溯源于《金匱》血痹之法,融汇“治痿求本”“通络为先”之思想。临床应用时,需辨证加减,方能效如桴鼓。正如《临证思辨录》所言:“治下肢者,贵在通阳益气,使血行脉利,则诸症自平。”

4.2 二级防治

在DM-LEAD的瘀态进展期,核心病机为“本虚标实,痰瘀闭络”,本质是“气虚运血无力,痰瘀胶结脉道”的虚实夹杂状态,对应现代医学的动脉粥样硬化斑块形成、微循环障碍及血液高凝状态。此阶段需通过多靶点干预阻断“炎症-凝血-内皮损伤”的级联反应,延缓血管闭塞进程,降低截肢风险。其典型症状为下肢静息痛或间歇性跛行,痛如针刺,夜间加重,皮肤紫暗或苍白,肤温降低,甚至出现网状青斑,足背动脉搏动减弱或消失,肌肉萎缩;全身表现为神疲乏力,气短懒言,自汗,口干不欲饮,肢体麻木沉重;舌质紫黯或有瘀斑,舌苔白腻或黄腻,舌下络脉迂曲或增粗,色紫黑,脉涩或弦涩或脉沉细无力。治以活血化瘀、化痰通络,兼以益气扶正。

4.2.1 靶药

当归作为DM-LEAD使用频率最高的药物,其性温,味甘辛,《长沙药解》中记载:“养血滋肝,清风润木,起经脉之细微,回肢节之逆冷”。对于DM-LEAD瘀态进展期来说,由于气虚无力推动血液正常运行,或血虚导致脉道滞涩难通,导致血容量减

少、血管狭窄、血管血栓形成、微循环障碍。当归具有显著的活血化瘀功效,研究表明,当归的有效成分FA具有抗炎、抗动脉粥样硬化以及免疫刺激等特性,可促进血液循环。实验发现,当归可降低内皮素-1(ET-1)含量、增加NO含量,通过抗炎、抗氧化,抑制血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和超敏C反应蛋白生成,提高超氧化物歧化酶(SOD)等水平,从而舒张血管、降低血压。此外,当归还能调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路以调节糖脂代谢紊乱,其部分成分可通过抗炎途径发挥镇痛作用,抑制神经生长因子(NGF)促进炎症因子分泌、诱导神经元敏化和增强疼痛程度的过程^[30]。对于DM-LEAD患者而言,有助于缓解血瘀症状,促进下肢血液正常流动。当归还能补血养血,药理学研究表明,当归可通过多种机制提升机体造血功能、增加血容量。在恢复造血干细胞的功能上,可以通过抑制异常T细胞免疫^[31]途径阻止线粒体凋亡。李惠莹等^[32]发现当归可增加血虚小鼠血红蛋白含量,维持血栓素与6-酮前列腺素F1 α 、血清组织型纤溶酶原激活物与纤溶酶原激活物抑制物的动态平衡以达到补血作用。综上所述,当归可多途径提升造血功能,改善机体贫血状态,这对于因DM-LEAD瘀态导致的局部组织缺血、缺氧症状有一定改善作用。同时,当归还能调节机体的免疫功能,增强抵抗力,有助于患者整体病情的改善。

4.2.2 靶方

DM-LEAD瘀态进展期为瘀与虚的恶性循环,补阳还五汤针对的核心病机即为气虚血瘀,脉络阻滞。补阳还五汤其虽在控糖、调脂方面与常规治疗无明显差异,但能改善缺血症状,降低截肢和再狭窄发生率。有研究在糖尿病常规治疗的基础上联合补阳还五汤治疗,结果显示观察组下肢动静脉及血液实验室指标改善均显著优于对照组;同时超声学检查证实,该方可显著改善糖尿病合并下肢缺血患者的临床指标,优化下肢血流、减少动脉血栓形成,对糖尿病下肢血管病变疗效确切^[33]。补阳还五汤可通过Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路和PI3K/AKT/NF- κ B信号通路抑制NF- κ B以及下游的TNF- α 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,从而达到抗动脉粥样硬化的作用^[34]。下肢动脉瘀态进展期,发病的根本常为正气不足,推动无力,血行滞缓,形成瘀血。补阳还五汤重用生黄芪,剂量可达四两,其性温味甘,归脾、肺经,大补脾胃之气,气行则血行,从根源上解决因气虚导致的血行不畅问题,为后续活血化瘀创造有利条件。瘀血一旦形成,便会积聚于下肢脉络之中,导致脉络痹阻不通。下肢的气血运行受阻,无法正常滋养下肢组织器官,即“不通则痛”。患者往往会感到下肢刺痛、胀痛等;还会由于气血不能濡养神经末梢出现麻木感;气血无法温煦肢体而下肢皮肤发凉;严重时出现间歇性跛行,行走一段距离后下肢疼痛加剧,不得不停下休息,这都是脉络痹阻的典型表现。补阳还五汤中的当归尾、赤芍、川芎、桃仁、红花等药物,共同发挥活血化瘀的功效。当归尾活血而不伤血,赤芍清热凉血、散瘀止痛,川芎为血中气药,活血行气、祛风止痛,桃仁、红花活血化瘀之力较强,

诸药合用,可有效消散脉络中的瘀血,使阻滞的脉络重新通畅,让气血能够顺利运行至下肢,缓解疼痛、麻木等不适症状。随着下肢动脉瘀态进展期病情的发展,筋脉失去充足的气血滋养,就会逐渐变得萎缩无力,肌肉也会因缺乏营养而消瘦,甚至活动受限,严重影响日常生活。补阳还五汤通过补气活血,使气血通畅运行至下肢,重新为筋脉肌肉提供充足的营养,从而改善下肢功能,促进肢体功能的恢复。

4.3 三级防治

在DM-LEAD病理过程中,糖毒、脂毒、高表达的炎症因子、粥样硬化斑块都属于“毒”,这些病理产物不仅直接阻塞脉道,导致缺血、缺氧,加重内皮细胞损伤、激活氧化应激和促炎信号,形成“毒损脉络-瘀阻加重”的恶性循环。因此,有效逆转“炎症-感染-坏死”进程成为挽救患者肢体、提高生存质量的关键。其典型症状为肢体局部皮肤可见红肿热痛,皮温升高,病情进展会出现静息痛,夜间加重,痛如刀割,严重时出现水疱、溃疡,脓性分泌物与异味,坏疽时皮肤变黑干枯,还伴有发热、口渴、烦躁、乏力、食欲不振等,重者神昏气促;舌质紫黯或绛红,苔黄燥或焦黑;舌下络脉迂曲怒张,色紫黑;脉弦数或细涩无力。治以解毒化瘀、生肌通络。

4.3.1 靶药

金银花作为清热解毒类代表中药,味甘,性寒,其活性成分绿原酸、木犀草素及其他成分通过多靶点调控炎症、感染及氧化应激。绿原酸可通过调控AMPK/SIRT1信号通路诱导泡沫化细胞自噬并下调TNF- α 、IL-6的过表达,上调IL-10表达,这可能是绿原酸抗动脉粥样硬化的作用机制之一^[35]。大量的临床实践证实,金银花在治疗足肿胀方面效果显著,能有效减轻炎症,还能抑制由角叉菜胶引发的浮肿,与皮炎平或地塞米松相似,对急性炎症有良好的疗效^[36]。在二甲苯致小鼠耳肿胀及醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性实验中发现金银花提取物可降低毛细血管通透性、逆转醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性升高,证明金银花提取物具有抗炎作用,此外对内毒素也有一定的抑制作用,可缓解小鼠的发热症状^[37]。金银花可通过激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)通路,上调SOD、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶,减轻氧化反应^[38],同时抑制高糖诱导的高血糖大鼠及四氧嘧啶糖尿病大鼠的血糖。

4.3.2 靶方

四妙勇安汤出自《验方新编》,金银花、玄参、当归、甘草四药被列于君药。本方能够有效清除下肢脉络中的热毒邪气,消散痈肿,精准针对DM-LEAD毒态中的热毒之症。玄参味咸苦甘,性微寒,清热凉血、滋阴解毒,辅助金银花强化清热解毒,滋养热毒损伤之阴液,缓解DM-LEAD患者的阴液亏虚,改善局部营养,助力受损组织修复。当归味甘性温,养血活血、通络止痛,改善血脉瘀滞,助金银花、玄参药力达病所,为受损组织提供气血滋养,促进血液循环恢复。甘草调和诸药、清热解毒、缓和药性,协同各药发挥更好疗效,缓解局部热毒不适。研究显示^[39],槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇是四妙勇安汤治疗糖尿病足的关键成分,前列腺素内过氧化物合酶

2 (PTGS2)、雌激素受体1 (ESR1)是重要靶点。山柰酚调节VEGF表达,抑制异常血管生成并维持血管正常功能;ESR1可促进血管新生,改善血管病变,使血脉通畅,阻止热毒进一步与瘀血相互胶结,同时山柰酚诱导G蛋白偶联雌激素受体(GPER)表达的上调,继而进一步激活PI3K/AKT/核因子E2相关因子通路,抑制炎症反应,阻断动脉粥样硬化。这不仅调节了细胞增殖、凋亡及周期,还增强了机体的抵抗力,在清除热毒的同时,扶助正气,使人体自身的防御功能恢复,有利于阻断DM-LEAD进一步恶化。PTGS2参与炎症信号调控,四妙勇安汤通过调节PTGS2,抑制炎症反应,缓解糖尿病足局部的红肿热痛等症状。四妙勇安汤通过清热解痉、活血化痰以及一定程度的利湿化痰作用,打破这种复杂的病理状态,使热毒得清、瘀血得散、痰湿得化,从而改善DM-LEAD局部的病理环境,促进病情的好转。

5 结语

本文基于“态靶辨治”理论,深入探讨DM-LEAD的发生、发展过程,以中医“虚-瘀-毒”三态为核心,结合现代医学对疾病的认识,构建了DM-LEAD的防治体系。通过对不同阶段的态靶分析,提出了针对性的三级防治策略,早期以虚态主导期,运用益气养阴及温阳散寒方等改善代谢与内皮功能;进展期以瘀态为主,采用活血化瘀、化痰通络之法延缓血管闭塞;后期以毒态为主,以解毒化痰、生肌通络之方逆转病情。目前对于防治DM-LEAD仍面临诸多挑战。未来需要进一步开展基础研究,明确中医药的具体作用机制,优化联合治疗方案,提高治疗效果。同时,通过大规模临床研究验证其安全性和有效性,推动中医药防治DM-LEAD在临床的广泛应用,从而降低心血管疾病的发病率和致死率,提高患者的生活质量和健康水平。

参考文献

- [1] FENG F, CHEN Y, WANG G, et al. Correlation of serum CysC, IMA, and LP-PLA2 levels with type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease[J]. *Frontiers in Surgery*, 2022, 9: 846470.
- [2] 杨宇祥,史壮志,张甫,等. 糖尿病下肢动脉病变诊断方法的现状与展望[J]. *中国生物医学工程学报*, 2022, 41(4): 473-484.
- [3] 全小林. 态靶医学——中医未来发展之路[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(1): 16-18.
- [4] 张莉莉,薛崇祥,周凌,等. 由靶及态之现代中西医结合医学模式探析[J]. *中医杂志*, 2023, 64(22): 2269-2274.
- [5] ZHOU X, YU L C, ZHAO Y H, et al. Panvascular medicine: an emerging discipline focusing on atherosclerotic diseases[J]. *European Heart Journal*, 2022, 43(43): 4528-4531.
- [6] POTHINENI N V K, SUBRAMANY S, KURIAKOSE K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. *European Heart Journal*, 2017, 38(43): 3195-3201.
- [7] 何欣,顾宁. 免疫细胞与动脉粥样硬化斑块研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7): 629-634.
- [8] DA ROCHA R F, DE BASTIANI M A, KLAMT F. Bioinformatics approach to evaluate differential gene expression of M1/M2 macrophage phenotypes and antioxidant genes in atherosclerosis[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, 70(2): 831-839.
- [9] LOUBOUTIN J P, AGRAWAL L, REYES B A S, et al. HIV-1 gp120-induced injury to the blood-brain barrier: role of metalloproteinases 2 and 9 and relationship to oxidative stress[J]. *Journal of Neuro pathology and Experimental Neurology*, 2010, 69(8): 801-816.
- [10] BORBOREMA M E A, CROVELLA S, OLIVEIRA D, et al. Inflammasome activation by NLRP1 and NLR4 in patients with coronary stenosis[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151940.
- [11] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 692-702.
- [12] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [13] 谷涌泉,冉兴无,郭连瑞,等. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(11): 1287-1296.
- [14] MASTERS S L, DUNNE A, SUBRAMANIAN S L, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(10): 897-904.
- [15] 张莉莉,王蕾,周毅德,等. 全小林“慢病十态”之调态方略简析[J]. *中医杂志*, 2021, 62(11): 934-938, 942.
- [16] 郭啸华,刘志红,李恒,等. 高糖高脂饮食诱导的2型糖尿病大鼠模型及其肾病特点[J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(5): 290-294.
- [17] 信如娟. 非诺贝特改善糖尿病小鼠血管内皮功能及其机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2015.
- [18] 董君. 黄连素改善糖尿病大鼠神经病理性疼痛的作用及机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2021.
- [19] ZHANG R X, QIN X Z, ZHANG T, et al. Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2711.
- [20] 武洁,刘旭光,冯晓辞,等. 黄芪多糖调控Wnt1信号对糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱影响机制研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(11): 43-51.
- [21] 甘络雯,秦艳,张倩,等. 基于代谢组学评价黄芪提取物对2型糖尿病小鼠代谢紊乱的调节作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2024, 38(6): 82-91, 100.
- [22] 赵璐瑶,郑浩东,陈心雨,等. 生脉散治疗糖尿病的临床应用进展[J]. *糖尿病新世界*, 2023(8): 189-194.
- [23] 梁卡军. 生脉饮加减治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症疗效及对下肢动脉血流的影响[J]. *国医论坛*, 2018, 33(5): 38-39.
- [24] 吴小慧,刘菲,段忠心. 生脉散对2型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞NF- κ B/I κ B及VEGF表达的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(48): 45-48.
- [25] 徐凯丽. 加味黄芪桂枝五物汤对2型糖尿病下肢血管病患者血糖水平及足背动脉平均血流速度的影响[J]. *名医*, 2024(8): 168-170.
- [26] 贾琳,申小娜,田琳. 黄芪桂枝五物汤加减对2型糖尿病下肢血管病患者踝肱指数血流动力学的影响[J]. *中国药物与临床*, 2024, 24(22): 1435-1438.
- [27] 杨泽慧,解子其,杜蔚青,等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症患者的疗效及其对内皮功能的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(7): 1371-1376.
- [28] 田林涛,王新梅,郭笑丹,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临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(23): 3262-3267.
- [29] 王培宇,贾振,赵钢. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症大鼠动脉粥样硬化的作用及其机制研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2025, 31(1): 117-122.
- [30] 牟春燕,殷越,沈子芯. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2024, 43(5): 544-551.
- [31] CHEN Z, CHENG L, ZHANG J, et al. Angelica sinensis polysaccharide prevents mitochondrial apoptosis by regulating the Treg/Th17 ratio in aplastic anemia[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20(1): 192.
- [32] 李惠莹,唐云丽,钟文,等. 当归不同极性部位提取物5个成分含量测定及补血药效学研究[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(6): 1019-1028.
- [33] 姜学颖. 补阳还五汤加味治疗糖尿病下肢血管病变的研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(3): 118-119.
- [34] 李万寿. 基于PI3K和TLR4信号转导通路交叉对话研究补阳还五汤抗动脉粥样硬化的机制[D]. 延吉:延边大学,2022.
- [35] 李媛,邓海平. 低强度激光对糖尿病及其并发症的影响[J]. *中国康复*, 2015, 30(2): 143-145.
- [36] 张家燕. 中药金银花的药用成分及药理作用分析[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(17): 177-178.
- [37] 刘玉峰,李鲁盼,马海燕,等. 金银花化学成分及药理作用的研究进展[J]. *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2018, 45(3): 255-262.
- [38] 于红红,姚佳倩,杨韵琪,等. 绿原酸调控AMPK/SIRT1通路对ox-LDL诱导的泡沫细胞自噬及炎症反应的影响[J]. *中药材*, 2025, 48(2): 462-467.
- [39] 董华燕. 蜂胶金银花复方对四氧嘧啶致糖尿病小鼠的作用研究[D]. 福州:福建农林大学,2014.