DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.12.024

糖尿病心脏自主神经病变中医药研究进展

徐梦珠[1],吴坚[2],郝娟[2]
(1.上海中医药大学,上海 200082;2.上海中医药大学附属上海市中西医结合医院,上海 200082)

摘要: 糖尿病心脏自主神经病变(cardiac autonomic neuropathy of diabetes mellitus, DCAN)是糖尿病慢性并发症之一,其发病率逐年增高,但因无特异性症状及体征,故诊断率低。临床常可见静息性心动过速、运动不耐受、体位性低血压、沉默性心肌缺血等症状,严重DCAN时可出现恶性心律失常、心肌梗死和心源性猝死,大大增加了糖尿病患者的死亡风险。西医目前尚无有效的治疗措施,主要从降糖、营养神经、抗氧化和改善微循环等方面入手。中医学对DCAN的探索历史悠远,对其病因病机的论述颇多,各家侧重点虽有不同,但普遍认为与心的气血阴阳亏虚有关。治疗方面多从益气温阳,滋阴通脉,活血化瘀,宁心定悸,调和营卫等出发。通过使用经方、验方、中成药、针灸推拿、贴敷等显著改善了DCAN患者临床症状及其评价指标。文章就糖尿病心脏自主神经病变的中医药研究现状,包括病因病机、辨证论治、内治、外治等方面做一浅述。

关键词: 糖尿病心脏自主神经病变;中医;病因病机;辨证论治;综述
中图分类号: R587.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2021) 12-0115-06

Research Progress of Traditional Chinese Medicine on Cardiac Autonomic Neuropathy of Diabetes Mellitus

XU Mengzhu[1], WU Jian[2], HAO Juan[2]
(1.Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China; 2.Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract: Cardiac autonomic neuropathy (DCAN) is a kind of frequent but underdiagnosed chronic complication of diabetes mellitus. It has strong influence on various cardiac disorders including resting tachycardia, exercise intolerance, orthostatic hypotension, silent myocardial infarction (ischemia) and serious cardiac arrhythmias. DCAN can lead to severe morbidity and mortality and increase the risk of sudden cardiac death. Traitional Chinese medicine can relieve symptoms well by classical prescriptions, proprietary Chinese medicine, acupuncture, Tuina and acupoint sticking. This paper reviewed the progress on diabetic cardiac autonomic neuropathy in traditional Chinese medicine, including the etiology and pathogenesis, syndrome differentiation and treatment, inside governance and outside governance.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy of diabetes mellitus; traditional Chinese medicine; etiology and pathogenesis; syndrome differentiation and treatment; review

糖尿病心脏自主神经病变(cardiac autonomic neuropathy of diabetes mellitus, DCAN)属于糖尿病微血管并发症(diabetic microangiopathy, DMAP)中的一种自主神经病变,是指支配心脏和血管的自主神经纤维受损,导致交感与副交感神经失衡,导致心率和血液动力学异常[1]。DCAN的病因、发病机制复杂,与自身免疫因素、遗传因素及高血糖介导的多种代谢紊乱相关,基本病理变化是慢性神经元缺血和神经细胞死亡。临床上以静息性心动过速、不耐受运动、直立性低血压、心功能障碍与心肌病为特征[2]。

心率变异性(heart rate variability, HRV)[2]是指R-R间期的变异性,HRV水平降低是DCAN早期表现之一,故将HRV作为早期诊断和预测糖尿病患者是否伴有心脏自主神经病变的方法之一。HRV包含时域指标与频域指标,时域指标包括正常RR间期的标准偏差(SDNN)、每5 min正常RR间期的标准均差(SDANN)、连续差异均方根(RMSSD)等。频域指标有极低频(VLF)、低频(LF)、高频(HF)等。SDNN、SDANN、VLF代表交感神经和副交感神经调节作用,LF调节交感神经,RMSSD、HF调节副交感神经。

治疗方面,西医以对症治疗为主,一般从控制血糖,减轻胰岛素抵抗,改善生活方式,加强运动,抗氧化,营养神精等方面着手,尚缺乏特异性治疗[3]。目前中医中药对DCAN的研究取得一定成果,通过使用经方、验方、中成药、针灸推拿、功法锻炼等内治、外治法较好缓解DCAN症状,提高临床有效率,为治疗DCAN提供了有益参考。本文就糖尿病心脏自主神经病变的中医药研究进展进行概述。

1 中医对糖尿病心脏自主神经病变的认识

中医学对糖尿病心脏病探索较多,却无明确命

基金项目: 国家自然科学基金(81803874);上海市卫生健康委员会科研课题面上项目(202040406);上海市虹口区卫生健康委员会中医药建设项目(HKQ-ZYY-2020-09);上海市虹口区"国医强优"三年行动计划(HGY-YSZK-2018-13)
作者简介: 徐梦珠(1995-),女,山东临沂人,硕士研究生,研究方向:中医药防治糖尿病慢性并发症。
通讯作者: 吴坚(1966-),女,江苏镇江人,教授、主任医师,博士,研究方向:中西医结合诊治内分泌代谢疾病。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

名，医家大多根据其临床症状将其归属消渴病合并“心悸、怔忡、眩晕、胸痹”等范畴[4]。糖尿病心脏自主神经病变，因患者常自觉心中动悸，不能自主，表现为心律失常，现代医家将其归为“消渴病·心悸怔忡”。《景岳全书·杂症谟》中指出：“怔忡之病，心胸筑筑振动，惶惶惕惕，无时得宁者是也。此证惟阴虚劳损之人乃有之，盖阴虚于下，则宗气无根，而气不归源”，说明病机多为素体禀赋不足，病性多为本虚标实，以心的气血阴阳亏虚为本，寒凝、血瘀、痰阻、水停为标，多与肾、脾、肺相关[5]。治疗多从益气温阳，滋阴通脉，活血化瘀，宁心定悸，调和营卫等方面入手。

2　病因病机

2.1　气阴不足，血瘀阻脉

DCAN早期，由于机体阴虚火旺，耗损阴液致使心阴不足，阴津亏损，虚火上炎，循经上扰心神，可出现心悸、怔忡、手足心热等症状，即《伤寒杂病论》所云：“厥阴之为病，消渴，气上撞心，心中疼热”。DCAN进展中也可因伤阴耗气导致心气不足，从而心主血脉的推动调控作用失司，气不载血，心脉失养而出现心悸，即《伤寒明理论·悸》所云：“其气虚者，由阳气内弱，心下空虚，正气内动而为悸也”。综上，由于气虚无力运血，阴虚不能行血，气阴不足最终导致血脉滞涩不行，从而因虚致瘀，故DCAN患者往往出现心脉痹阻的症状[4]。

2.2　心阳不振，痰瘀互结

DCAN病变后期，心脉痹阻加剧，阴损及阳，心阳亏虚不振，不能温煦全身，温通血脉，水谷精微腐熟运化、水液代谢作用失调，出现水湿潴留，饮邪内停，累及肺肾，从而表现为胸闷、喘息、尿少、水肿、眩晕等症[6-7]，即《素问·痹论篇》所云：“心痹者，脉不通，烦则心下鼓，暴上气而喘”。心阳极度衰减时可致寒凝、瘀血、痰湿交阻不化，痹阻心脉，则出现“不通则痛”，甚则发展为真心痛。

2.3　久病入络，瘀热互结

DCAN在进展中，逐渐耗损机体的气血津液，导致机体经脉失养，血脉涩滞，日久瘀血痹阻于心，表现为瘀热互结，出现消渴病胸痹症状，使得病情更加复杂，这与清代医家叶香岩论述的“久病入络”理论相吻合，与国医大师周仲英的“三热”理论也相符合[8]。周仲英将糖尿病病机归为“三热”，湿热、燥热、瘀热，瘀热因湿热、燥热长期郁结，煎熬津液，使得血液黏滞，瘀郁化热，久病入络，而致络热血瘀。说明瘀热互结在DCAN后期病机中发挥重要作用[4]。

3　辨证论治

3.1　分型论治

倪青[9]总结历代医家辨证论治要点，结合苏诚炼、胡东鹏及林兰教授学术经验将糖尿病心脏自主神经病变概括为五型论治：①心气亏虚型：治以益心气、养心阴，方药选用珍珠母丸加味；②心血不足型：治以补血宁神，方药选用归脾汤加味；③心肾阴虚型：治以养心益肾，方药选用补心丹合六味地黄丸加减；④肾精不足型：治以补益肾精，方药选用知柏地黄丸加味；⑤脾肾阳虚型：治以温补脾肾，回阳散寒，方药选用通脉四逆汤加味。

3.2　分期论治

杨晓晖等[10]认为DCAN属于消渴病心脏病早期阶段，多出现呼吸及立卧位心率差，乏氏指数、30/15比值等改变和其他如汗出异常、胃肠蠕动减慢等症状。倪青[9]认为糖尿病心脏病早期主要病理改变是心脏自主神经病变和心肌、心内微血管病变，DCAN属于轻度病变，归纳总结为阴虚血瘀证和心脾两虚证，分别采用参芪麦味地黄汤合四物汤和归脾汤加减来滋阴活血，健脾养心。

3.3　体质论治

黄家桓等[11]为探讨不同中医体质老年糖尿病患者心率变异性与自主神经功能的关系，将糖尿病患者按9种体质分类，研究显示总偏颇体质患者SDNN、SDANN、RMSSD、LF和HF值均低于平和质患者，表明偏颇体质的糖尿病患者HRV降低，交感神经张力增大，迷走神经张力降低。此外，气虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质患者自主神经损伤程度较高，血瘀质最为突出，阴虚质患者交感与副交感神经失衡明显。

4　内治法研究

检索近年来治疗DCAN的经方、验方及中成药，根据治则治法分类归纳总结为以下几方面进行论述。

4.1　益气养阴，活血化瘀

4.1.1　生脉散加味

生脉散由人参、麦冬、五味子三味药物组成，有益气养阴，敛汗生津之功。麦冬和人参均具有改善心肌缺血及心室功能的作用，故生脉散可对抗缺血早期的心室重构而改变血流动力学，达到对缺血心肌的保护作用。倪青[12]通过实验发现，生脉散丹参饮合剂可以有效地缓解糖尿病心肌病的心肌纤维化进程，对抗心肌细胞凋亡及心室重塑发生，减轻心肌细胞的丢失。翟取等[13-14]通过动物实验发现生脉散能够上调心肌过氧化物酶体增殖物激活受体（PPARα）表达，此外可能通过调节心脏钙转运蛋白，抑制左心室心肌组织受磷蛋白（PLB）过度表达，增加PLB磷酸化、肌浆网钙泵ATP酶（SERCA2a）、钠钙交换体（NCX1）表达，增强肌浆网钙回摄，保护糖尿病大鼠心脏收缩功能。

临床上气阴两虚、气虚血瘀型DCAN较为常见，以心悸怔忡、善惊易恐、胸闷心烦、气短自汗、失眠多梦、口干舌燥、腰酸耳鸣等为主证，常治以生脉散加减，极大改善DCAN患者临床症状及相关心脏自主神经功能。谢瑜等[15]将110例DCAN患者随机分组，治疗组55例于基础治疗上使用生脉散加减，对照组55例予一般对症治疗。治疗2个疗程后，治疗组的总有效率为87.27%，明显优于对照组65.45%，提示治疗组临床症状明显好转；此外治疗组服用药物后心脏自主神经功能评价指标较治疗前及对照组差异显著，且具有统计学意义。李坚等[16]同样发现使用生脉散后试验组HRV 7项指标均较对照组明显升高且临床疗效更为显著（总治愈率88% vs 68%），试验组治疗后空腹血糖、餐后血糖、甘油三酯、总胆固醇下降程度显著大于对照组。李蔚等[17]发现通过应用加味葛红汤（生脉散加葛根、红花、川芎、丹参、当归、赤芍、菊花、羌活）治疗DCAN患者，可显著改

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

善中医症状评分，在胸闷气短、面色晦暗、口唇紫暗方面尤其明显。

4.1.2 参松养心胶囊

参松养心胶囊的基础配方为生脉散，主要成分是人参、麦冬、山茱萸、丹参、炒酸枣仁、桑寄生、赤芍、土鳖虫、甘松、黄连、南五味子及龙骨，诸药合用共奏益气养阴、活血通络、养心安神之功。从其主要成分的药理作用、经典方剂作用等方面皆证实参松养心胶囊可通过改善心肌缺血，稳定心肌细胞电生理作用，调节心肌细胞膜的多种离子通道和非离子通道，降低冠状动脉阻力，减轻氧化应激，改善微循环等环节来治疗2型糖尿病心率变异性降低[18]。

刘岩等[19]使用参松养心胶囊治疗DCAN，结果显示其有效率明显优于常规治疗组（80.4% vs 33.25%），并能够提高HRV，改善患者心脏自主神经功能。王红[20]采用参松养心胶囊与腺苷钴胺分别对研究组和对照组进行干预，研究发现两组治疗后SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF及LF/HF较治疗前均显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$），但两组间比较则差异无统计学意义（$P>0.05$），说明参松养心胶囊在治疗DCAN方面能够达到与腺苷钴胺相似的临床疗效，并且发现两组治疗前后血糖、血脂、尿白蛋白排泄率、糖化血红蛋白等比较，差异无统计学意义，说明使用参松养心胶囊不会影响患者的糖脂水平。周行力等[21]通过研究发现，在有效地控制DCAN患者血糖、血脂、血压基础上加用依帕司他联合参松养心胶囊明显提高DCAN患者HRV时域及频域指标，改善患者心率变异性，并无明显不良反应，安全性好。

4.1.3 参红宁心胶囊

参红宁心胶囊药物组成有人参、藏红花、三七，是李秋雨[7]及其导师团队根据DCAN血脉不畅、瘀血阻络的病机特点研制的一种中成药制剂，具有益气活瘀血、通络止痛的功效。通过对30例气虚血瘀型DCAN患者应用参红宁心胶囊观察12周后发现，治疗组临床症状较对照组明显改善，中医证候积分下降，与对照组相比，两组用药后有效率有显著差异（93.3% vs 66.7%），并且有效提高患者HRV指标，改善心脏自主神经功能。

4.1.4 稳心颗粒

稳心颗粒主要由党参、黄精、三七、琥珀、甘松等组成，有益气养阴、定悸复脉、活血化瘀之功。稳心颗粒可能通过抑制交感神经张力，相对提高迷走神经张力来治疗DCAN。刘岩等[22]将78例DCAN患者随机分为对照组36例静脉滴注硫辛酸，治疗组36例在对照组基础上口服稳心颗粒，结果显示治疗组总有效率明显高于对照组（80.56% vs 41.66%），治疗组HRV指标SDNN、SDANN等均明显提高（$P<0.05$或$P<0.01$），QT离散度（QT-d）指标较前改善（$P<0.05$），说明稳心颗粒对DCAN患者的心脏自主神经功能活动有明显改善作用。

4.1.5 木丹颗粒

木丹颗粒由黄芪、延胡索（醋制）、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤组成，诸药共奏益气活血、祛瘀生新、通络止痛之功。木丹颗粒可能通过改善山梨醇代谢、修复神经损伤和神经保护等机制来改善糖尿病神经病变[23]。叶翔等[24]研究发现木丹颗粒能降低DCAN患者的中医证候积分及自主神经病变体征积分，改善临床症状，比弥可保具有更好的疗效，其机制可能与后血小板选择蛋白（P-selectin）、内皮细胞选择素（E-selectin）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1）等黏附分子水平有关。郑能愔等[25]通过研究发现木丹颗粒可明显改善患者自主神经症状量表分值和HRV指标（$P<0.05$），减轻自主神经损害。高倩等[26]研究发现与甲钴胺单药相比，木丹颗粒联合甲钴胺可提高DCAN患者QT离散度（QTd）、T波峰末期值（Tp-e）及Tp-e/QT水平，有助于减少心律失常的发生。

4.1.6 益心胶囊

益心胶囊主要成分是麦冬、人参、五味子、当归、知母、石菖蒲等，具有益气养阴、通脉宁心的功效[27]。陈立平[28]根据DCAN患者心率快、心烦、口苦等症状，通过6个月益心胶囊治疗后，症状改善情况明显优于一般西药治疗，说明益心胶囊在治疗DCAN方面有十分显著的作用。

4.2 调和营卫，清热解毒

4.2.1 桂枝汤加减

桂枝汤由桂枝、芍药、生姜、大枣、甘草组成，有解肌发表、调和营卫之功。DCAN进展中可出现热毒伤络，营卫不调，从而耗伤心神，导致心之阴阳失调，致使交感神经紊乱。诸多研究表明桂枝汤能通过调节失衡自主神经状态来改善DCAN患者症状。姜月华、李晓等通过对链脲佐菌素（STZ）诱导的糖尿病大鼠研究发现，大鼠心脏中酪氨酸羟化酶（TH）表达增加，胆碱乙酰氨基转移酶（ChAT）表达降低，TH/ChAT升高，表明STZ大鼠心脏交感神经支配增加而迷走神经支配降低[29-30]。服用桂枝汤后，ChAT表达增加，TH降低，表明桂枝汤可调整心脏交感神经与迷走神经间的支配状态，并可以通过减少神经生长因子（NGF）的过度表达来抑制交感神经过度增生，增加睫状神经生长因子（CNTF）来增加迷走神经的活性[31]，表明桂枝汤在维持心脏自主神经平衡作用方面疗效显著。姜萍等[32]通过桂枝汤调和营卫的作用来改善自发性糖尿病大鼠（GK大鼠）的微循环状态，抑制多种炎症因子产生，降低GK大鼠心肌中白介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平，从而达到保护心肌的作用。

马度芳等[33]将心脏交感神经与迷走神经的协同、拮抗、转化关系与营卫之气的对立、互根互用、互藏互化、昼夜调节规律联系起来，使用调和营卫的桂枝汤来治疗DCAN，明显提高患者HRV，减轻患者自主神经症状。白琳[34]应用桂枝汤治疗DCAN，与口服甲钴胺片的对照组相比，两组的总有效率分别为94.87%、76.92%，观察组的心悸、胸闷、胸痛、眩晕、疲倦乏力、便秘、口干口苦等主症、次症治疗效果皆优于对照组，结果显示桂枝汤加减治疗DCAN的疗效更佳。王松耀[35]应用桂枝汤加减方有效改善DCAN患者中医症状，在调节自主神经功能，改善迷走神经张力，降低患者血糖水平、炎症因子白介素-6（IL-6）、TNF-α水平方面作用显著。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4.2.2　调心饮

调心饮药物组成有黄芪、桂枝、白芍、黄连、黄芩、栀子、炙甘草，是在桂枝汤合黄连解毒汤基础上加减而来，有调和营卫、益气清热解毒之功。刘昕烨等[36]对治疗组51例DCAN患者应用调心饮治疗，对照组49例DCAN予甲钴胺片口服，疗程为8周，两组有效率分别为82.35%、63.27%，患者胸闷气短、心悸失眠、倦怠乏力、自汗盗汗、五心烦热、口渴喜饮、多食易饥等症状明显改善，同时两组治疗后SDNN、SDANN、RMSSD及HF、LF均增高，与治疗前比较差异有统计学意义（$P<0.05$），且两组之间差异也有统计学意义（$P<0.05$），说明调心饮可能通过提高HRV时域和频域指标来调整交感神经与迷走神经失衡状态，改善DCAN预后。

4.2.3　安心方类

安心方由党参、淫羊藿、薤白、延胡索、酸枣仁、丹参、檀香、川芎、茯苓、黄连、麦冬等药物组成，有温润心肾、宁心通络之功。张传清等[37]通过安心方治疗12周，结果显示治疗组胸痛、心悸、气短等症状明显改善，同时患者心脏自主神经功能状态得到改善。和营安心方由西洋参、桂枝、白芍、丹皮、茯苓等组成，该方具有调和营卫、活血利水的功效。冯亭亭等[38]通过动物实验发现，和营安心方可通过其药理作用提高H_2O_2损伤心肌细胞的过氧化氢酶（CAT）和超氧化物歧化酶（SOD）含量，降低一氧化氮（NO）和心肌细胞内钙离子浓度，减缓心肌细胞内钙超载，减轻心肌细胞损伤。活血安心方组成有黄芪、人参、川芎、丹参、当归、三七、麦冬、银杏叶等，张云等[39]应用活血安心方可显著下调大鼠心肌组织诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的活力，上调内皮型一氧化氮合酶（eNOS）的活力，调节iNOS/eNOS表达失衡，减轻大鼠心肌过氧化损伤，从而提高心功能。

4.3　温补心阳，安神定悸

4.3.1　桂枝甘草龙骨牡蛎汤

桂枝甘草龙骨牡蛎汤由桂枝、甘草、龙骨、牡蛎组成，全方有温补心阳、安神定悸之功。DCAN患者由于久病耗气伤阳，卫阳不固，从而致使心阳受损，表现为心阳不振证。徐志勇等[40]、徐春芳[41]在治疗DCAN患者中，重视阳气的作用，选用桂枝甘草龙骨牡蛎汤进行加减，结果显示，在降低血糖、提高心率变异性方面较口服弥可保的对照组有明显优势，并且可明显改善患者胸闷气短、心慌心悸、夜寐不安等症状。

4.3.2　炙甘草汤加减

炙甘草汤由炙甘草、人参、地黄、桂枝、阿胶、麦冬、火麻仁、生姜、大枣和清酒组成，全方共奏通阳复脉、滋阴养血之功。现代药理研究表明，炙甘草汤对临床多种心律失常、心肌病等具有明显的治疗作用[42]。胡鹏飞等[43]通过研究发现炙甘草汤能降低糖尿病心肌病模型大鼠血清B型利钠肽水平，升高左室射血分数，同时通过抑制心肌细胞凋亡，调整相关蛋白表达，增强心肌细胞自噬，改善大鼠心功能。王永成等[44]应用炙甘草汤治疗证属气阴两虚型心律失常病人，结果提示炙甘草汤可明显提高心律失常患者的临床疗效，升高HRV指标，使心脏自主神经功能趋于平衡，同时能通过抑制炎症因子，降低IL-6、超敏C反应蛋白水平来减轻心肌损伤，改善患者临床症状。王翠霞等[45]研究发现炙甘草汤可改善DCAN患者SDNN、SDANN、RMSSD等心率变异性指标，表明炙甘草汤对DCAN有确切临床疗效，可明显改善心脏自主神经功能。

5　外治法研究

5.1　针灸疗法

有研究[46]表明针刺在调节交感与副交感神经平衡状态方面作用显著，当自主神经出现病变时，可通过针刺穴位来恢复交感与副交感神经平衡，使机体达到阴阳平衡。祝恩智等通过针刺2型糖尿病大鼠发现针刺可明显减轻大鼠心脏自主神经纤维损害程度，良性调节大鼠右心房心肌中TH、ChAT、NGF等含量[46]。闫鏐等[47]将60例DCAN患者随机分为观察组30例，予针刺双侧内关，对照组30例针刺双侧悬钟穴，研究发现内关穴可特异性地影响DCAN患者的HRV水平，提高HF水平，增强迷走神经活性。徐敏等[48]认为针刺灵台、神道穴产生的刺激可以通过5、6胸神经后支传入相应的脊髓节段，作用于自主神经中枢，进一步调节心血管活动，改变自主神经的张力。通过针刺DCAN患者灵台、神道穴后，明显升高LF、HF水平，降低LF/HF比值，增强自主神经活性和平衡性。

5.2　推拿疗法

《内经》中有关于推拿治疗胸痹心痛的论述，《素问·举痛论篇》云："寒气客于背俞之脉，则脉泣，脉泣则血虚，血虚则痛，其俞注于心，故相引而痛。按之则热气至，热气至则痛止矣。"从生理层面看，心脏的神经支配是由交感和副交感神经来调节的，其中交感神经节前纤维是起自胸髓测角，一部分在上胸部交感神经节交换神经元，一部分上升，终止于颈上、中、下交感神经节。节后纤维组成心上、中、下神经和胸心神经丛，分布到心脏，起到提高心脏传导系统的兴奋性，使心搏加速、冠状动脉舒张的作用。说明推拿治疗可通过刺激摩擦穴位、敏感痛点或胸壁，利用经络的传导增加心肌供血和纠正心脏功能而治疗胸痹心痛。刘博通等[49]通过Meta分析认为推拿结合贴敷是治疗冠心病胸痹的较好治疗方法，其中"膏摩"疗法作为推拿中一种独特的治疗方式，其对冠心病的疗效尚需要进一步探索。目前，明确关于推拿治疗DCAN的文章并不多见，对于改善DCAN症状和心率变异性指标尚未有报道。

5.3　贴敷疗法

通过特定药物贴敷于特定穴位，使药物通过皮肤吸收，将药物治疗与穴位治疗结合在一起。陈琳等[50]通过聚类分析，得出结论，治疗胸痹常用穴位有膻中、内关、心俞、至阳等，常用药物为川芎、丹参、冰片、乳香、没药等，通过发挥穴位、药物的双重作用达到扩张血管、增加冠状动脉血流量、减少心肌耗氧、营养心肌等作用，从而改善患者胸闷、气短、心律不齐等症状。陈琳等[51]使用巴布剂穴位贴敷治疗能明显缓解气滞血瘀型胸痹患者的心绞痛症状，改善中医证候，并降低患者甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白，升高高密度脂蛋白。刘丽莎等[52]发现贴敷可以通过穴位刺激影响心区体表代谢来缓解胸痹患者胸闷、肢冷、乏力等中医症状。目前贴敷疗法

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

广泛应用于胸痹患者的治疗中，将贴敷疗法应用到DCAN的治疗中，观察对各项评价指标的改善情况，可能是一项有益的尝试。

6 小结与展望

DCAN作为糖尿病的慢性并发症之一，广泛存在于1型及2型糖尿病患者中。由于其前期症状的隐匿性，临床常被忽视，故大大增加了糖尿病患者心血管死亡风险。有学者[53]通过对北京市2048名糖尿病患者进行回顾性分析，发现DCAN患病率高达63%。Lacigova等[54]研究者随访发现，DCAN患者死亡风险为非DCAN患者的1.48~4.38倍，故DCAN的有效治疗至关重要。中医对DCAN治疗尝试较多，通过经方、验方、中成药、针灸、推拿、贴敷等皆取得不错效果，为临床治疗DCAN提供了有益参考。基于中医辨证论治，目前尽管有涉及DCAN分期和辨证分型的研究，但往往样本量小，缺乏客观的辨病辨证标准，局限性明显。朱文锋教授[55]提出的“证素辨证体系”是依据采集到的临床证候，辨别出病位、病性证素，然后由证素组合成证名。这种辨证体系有一定的客观规律性，且临床适用性强。朱子勤等[56]通过“证素辨证体系”发现，在糖尿病冠心病证素分布中，病位证素主要集中在肾、肝、心、脾，病性证素分布在气虚、阴虚、瘀、痰、湿、阳虚、热，为我们下一步探讨DCAN证素分布规律提供了有益参考。所以通过归纳DCAN证候探讨DCAN患者的证素分布规律，进一步归纳分析得出证型，从而更好地辨证施治是我们努力的方向所在。◆

参考文献

[1] Agashe Shruti, Petak Steven. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus[J]. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 2018, 14(4): 251–256.

[2] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1599–1605.

[3] Ferenc Sztanek, Éva Jebelovszki, Balázs Gaszner, et al. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy[J]. Akadémiai Kiadó, 2019, 160(35): 1366–1375.

[4] 伦中恩. 糖尿病(消渴病)临床常见慢性并发症的中医文献研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.

[5] 吴以岭, 高怀林, 贾振华, 等. 糖尿病合并心脏病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(5): 455–460.

[6] 徐荣鹏. 《黄帝内经》“病机十九条”理论与应用研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.

[7] 李秋雨. 参红宁心胶囊治疗糖尿病心脏自主神经病变(气虚血瘀型)临床观察[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.

[8] 娄妍, 汪悦. 浅议周仲瑛教授治疗糖尿病的“三热论”[J]. 环球中医药, 2016, 9(11): 1394–1395.

[9] 倪青. 糖尿病心脏病中医诊断与治疗[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2019: 95–203.

[10] 杨晓晖, 吕仁和. 糖尿病心脏病的中医分期辨治探讨[J]. 北京中医, 2006, 25(7): 403–405.

[11] 黄家桓, 朱文欣, 夏清, 等. 不同中医体质糖尿病患者自主神经系统交感神经活性与迷走神经活性及其平衡协调的关系[J]. 广州医药, 2019, 50(3): 80–83.

[12] 倪青. 糖尿病心肌病心室重塑与细胞凋亡的关系及中医药干预前景[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(11): 1–3.

[13] 翟取, 孙明杰, 崔海峰, 等. 生脉散对糖尿病大鼠心脏钙转运蛋白的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(5): 601–604, 665.

[14] 翟取, 孙明杰, 崔海峰, 等. 生脉散对糖尿病大鼠心脏收缩功能的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2818–2823.

[15] 谢瑜, 杨柳清, 吴艺, 等. 益气养阴、活血化瘀法治疗糖尿病心脏自主神经病变的疗效观察[J]. 光明中医, 2011, 26(2): 245–247.

[16] 李坚, 覃永泉. 益气养阴活血法对2型糖尿病心脏自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. 北方药学, 2015, 12(8): 115–117.

[17] 李蔚, 傅松波, 杨瑞, 等. 加味葛红汤治疗气虚血瘀型糖尿病合并心脏自主神经病变42例[J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1146–1148.

[18] 刘海立, 连书光. 参松养心胶囊治疗2型糖尿病心率变异性降低的研究现状[J]. 中医临床研究, 2016, 8(15): 73–75.

[19] 刘岩, 韩易言, 郑曲. 参松养心胶囊治疗糖尿病心脏自主神经病变随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 50–51, 58.

[20] 王红. 糖尿病心脏自主神经病变采用参松养心胶囊治疗对患者心率变异性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 221–223.

[21] 周行力, 王文锐. 依帕司他联合参松养心胶囊对糖尿病CAN患者HRV的影响及安全性评价[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(3): 237–241.

[22] 刘岩, 韩易言, 郑曲. 稳心颗粒治疗糖尿病心脏自主神经病变随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 41–43.

[23] 谢玉芳, 刘洪艳. 木丹颗粒联合疏血通注射液对糖尿病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. 上海医药, 2015, 36(17): 39–40, 57.

[24] 叶翔, 张太阳, 李淑兵. 木丹颗粒治疗糖尿病并自主神经病变的临床疗效及机制探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(14): 100–103.

[25] 郑能愕, 谢文娟. 木丹颗粒治疗糖尿病性自主神经病疗效观察[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(8): 710–712.

[26] 高倩, 贾荣梅, 杨丽梅, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺对糖尿病心血管自主神经病变患者心电图T波峰末期的影响[J]. 北京医学, 2020, 42(4): 352–354.

[27] 韩文生, 谭子新, 阎英杰, 等. 中药益心胶囊治疗糖尿病心脏自主神经病变患者52例临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(13): 164–165.

[28] 陈立平. 中药益心胶囊治疗糖尿病心脏自主神经病变患者50例临床观察[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(15): 45–46.

[29] 李晓, 姜萍, 姜月华. 桂枝汤对糖尿病大鼠右心房自主神经重构的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1991–1993.

[30] 姜萍, 李晓, 姜月华. 桂枝汤对自发性糖尿病大鼠炎症因子及心肌损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 116–119.

[31] 姜月华, 姜萍, 杨金龙, 等. 桂枝汤对糖尿病模型大鼠心脏自主神经重塑的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 62–66.

[32] 姜萍, 李晓, 姜月华. 桂枝汤对自发性糖尿病大鼠炎症因子及心肌损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 116–119.

[33] 马度芳, 李晓. 基于“损其心者, 调其营卫”理论防治心脏自主神经重构[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1944–1947.

[34] 白琳. 桂枝汤加减治疗糖尿病心脏自主神经病变78例临床观察探讨[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(4): 26.

[35] 王松耀. 桂枝汤加减对糖尿病心脏自主神经病变患者中医证候疗效、炎症因子的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1419–1423.

[36] 刘昕烨, 王燕, 杨金龙, 等. 调心饮治疗糖尿病心脏自主神经病变临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(9): 30–32.

[37] 张传清, 王晓磊, 别还兵. 安心方治疗糖尿病心脏疾病的临床疗效观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 197–198, 232.

[38] 冯亭亭, 李永民, 贺伟, 等. 和营安心方中人参皂苷Rg1与丹参酮ⅡA的含量测定及其抗氧化作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 274–277.

[39] 张云, 王阶, 郭丽丽, 等. 活血安心方减轻急性心肌梗死大鼠心肌过氧化损伤的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1356–1360.

[40] 徐志勇, 杨军. 桂枝汤类方在糖尿病治疗中的应用[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(12): 917–918.

[41] 徐春芳. 益气温阳法治疗糖尿病心脏自主神经病变的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

[42] 王擎擎, 姚魁武, 冯潇潇. 从炙甘草汤临床应用来看中西医结合的疗效优势[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 56–58.

[43] 胡鹏飞, 陆明, 杨明, 等. 炙甘草汤对糖尿病性心肌病模型大

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.12.025

基于网络药理学和生物信息学探讨补中益气汤治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制

张倩[1],吕晓东[1],庞立健[2],臧凝子[2],张浩洋[1]
(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:目的 运用网络药理学和生物信息学的方法探讨补中益气汤治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索补中益气汤的有效成分及相关靶点;检索GeneCards、人类在线孟德尔遗传数据库(OMIM)、PharmGkb、药物靶点数据库(TTD)、DrugBank数据库,获取COPD的疾病靶点,并于基因表达综合数据库(GEO)中下载并分析芯片GSE148004,筛选出健康人与COPD患者的差异基因。将药物与疾病的交集靶点(关键靶点)导入Cytoscape 3.7.2软件中并分析出补中益气汤治疗COPD的核心成分;运用STRING数据库构建蛋白互作(PPI)网络并分析出该网络的核心靶点;运用R3.7.2软件对核心靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 共获得补中益气汤182个有效成分,药物靶点213个,疾病靶点7732个,交集靶点(关键靶点)202个;补中益气汤治疗COPD的核心成分包括槲皮素、山柰酚、豆甾醇、异鼠李素、柚皮素等,PPI网络中核心靶点有STAT3、MAPK1、MAPK3、TP53、AKT1等;GO功能富集分析得到生物过程(BP)2464个,细胞成分(CC)88个,分子功能(MF)239个;KEGG通路富集分析结果主要涉及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素17(IL-17)通路及Th17细胞分化等。**结论** 该研究初步探讨了补中益气汤治疗COPD的作用机制,体现了其具有多成分、多靶点、多通路特征,可为今后相关研究提供思路和依据。

关键词: 补中益气汤;慢性阻塞性肺疾病;网络药理学;生物信息学
中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2021) 12-0120-06

Mechanism of Buzhong Yiqi Decoction (补中益气汤) in Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Network Pharmacology and Bioinformatics

ZHANG Qian[1], LYU Xiaodong[1], PANG Lijian[2], ZANG Ningzi[2], ZHANG Haoyang[1]
(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2.Affiliaed Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: ***Objective*** To study the mechanism of Buzhong Yiqi Decoction (补中益气汤) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by network pharmacology and bioinformatics. ***Methods*** TCMSP database was used to search the effective components and related targets of Buzhong Yiqi Decoction; The databases of Genecards, OMIM, PharmGKB, TTD and Drugbank were searched to

基金项目: 辽宁省"兴辽英才计划"高水平创新创业团队(XLYC1808011)
作者简介: 张倩(1993-),女,河北衡水人,硕士研究生,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床研究。
通讯作者: 吕晓东(1966-),女,辽宁沈阳人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床研究。

鼠心功能的影响[J].浙江中西医结合杂志,2020,30(6):444-448.
[44] 王永成,马度芳,李晓.炙甘草汤对心律失常气阴两虚证患者心率变异性及炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(11):165-170.
[45] 王翠霞,赵立杰,尉西岗,等.炙甘草汤对糖尿病性心肌病心律失常发生率和心率变异性及QT离散度的影响[J].河北医药,2015,37(2):221-223.
[46] 陈芷枫,赵芸芸,汪杏,等.基于心率变异性分析针刺对自主神经功能调节作用研究近况[J].上海针灸杂志,2016,35(6):754-757.
[47] 闫鏐,孙炜,王长春,等.针刺内关穴对糖尿病性心脏自主神经病变患者心率变异性的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(5):34-36.
[48] 徐敏,郭丽,崔华峰,等.针刺灵台、神道穴对糖尿病心脏自主神经病变患者心率变异性的影响[J].上海针灸杂志,2019,38(6):588-591.
[49] 刘博通,张明雪.基于贝叶斯网状Meta分析的中医皮部疗法治疗冠心病胸痹的优化研究[J].中华中医药学刊,2020,38(6):99-104.
[50] 陈琳,钟佳,刘开英.穴位贴敷治疗胸痹选穴及用药规律分析[J].湖南文理学院学报(自然科学版),2020,32(3):54-58.
[51] 陈琳,龙丽,钟佳,等.穴位贴敷在气滞血瘀型胸痹患者中的应用[J].中医临床研究,2020,12(29):51-53.
[52] 刘丽莎,谷忠悦,王淑娟,等.中药穴位贴敷对中老年胸痹心痛患者红外热成像及中医临床疗效与评价影响的研究[J].辽宁中医杂志,2021,48(6):198-201.
[53] PAN Q, LI Q M, DENG W, et al. Prevalence and Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Beijing, China: A Retrospective Multicenter Clinical Study[J]. Front Neurosci,2019,25(13):1144.
[54] Lacigova Silvie, Brozova Jitka, Cechurova Daniela, et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2016,160(1):111-117.
[55] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008:88-259.
[56] 朱子勤,詹会霞,项磊,等.基于临床文献的糖尿病冠心病中医证候分布规律研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(3):465-470.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net