

Research Progress of Buyang Huanwu Decoction in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Sheng Xu¹, Wenjin Hua^{2*}

¹Wuxi Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi Jiangsu

²Department of Endocrinology, Wuxi Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuxi Jiangsu

Email: 294162174@qq.com, jim64@126.com

Received: Jan. 22nd, 2020; accepted: Feb. 18th, 2020; published: Feb. 28th, 2020

Abstract

Buyang Huanwu Decoction comes from the book named "Corrections on the Errors of Medical Works". It was written by Wang Qingren, a famous doctor in the Qing Dynasty. The original prescription is mainly used for the treatment of sequelae of qi deficiency and blood stasis. It has the effects of nourishing qi, promoting blood circulation and removing blood stasis. In recent years, with the in-depth study of this prescription by various medical doctors, it has been found that it has certain clinical application value in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Now, the research is carried out on this prescription. The clinical application and pharmacological effects of this prescription are also summarized.

Keywords

Buyang Huanwu Decoction, Diabetic Peripheral Neuropathy, Clinical Application, Pharmacological Action

补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变研究进展

徐 晟¹, 华文进^{2*}

¹南京中医药大学无锡中西医结合临床医学院, 江苏 无锡

²无锡市中西医结合医院内分泌科, 江苏 无锡

Email: 294162174@qq.com, jim64@126.com

*通讯作者。

收稿日期: 2020年1月22日; 录用日期: 2020年2月18日; 发布日期: 2020年2月28日

摘要

补阳还五汤出自清代名医王清任所著之《医林改错》，原方主要用于气虚血瘀之中风后遗症的治疗，具有益气、活血、化瘀的作用。近年来随着各医家对该方的深入研究，发现其在治疗糖尿病周围神经病变方面也有一定的临床运用价值，故现就其展开研究，对该方治疗糖尿病周围神经病变的临床运用进展及其药理作用进行归纳总结。

关键词

补阳还五汤, 糖尿病周围神经病变, 临床运用, 药理作用

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病患者后期最常发生的合并症之一, 临床常影响患者生活, 对患者造成了巨大困扰。其临床表现以发生四肢末端的感觉、运动障碍为主, 包括早期出现肢端麻木、疼痛、蚁行感, 继而发生肌肉萎缩, 反射功能减弱或消失, 晚期甚至出现溃疡等, 是导致糖尿病患者残疾, 并降低其生活质量的重要原因。由于糖尿病周围神经病变的发病机制至今仍未得出统一、明确结论, 目前多数医家认为高血糖是其重要原因, 故临床上大多使用营养周围神经的药物来改善症状, 其药物多具有依赖性和不良反应, 难以做到长期用药, 且西医缺乏根治方法。近年来临床辩证论治应用补阳还五汤治疗本病取得了一定进展并体现了其独特的临床优势, 本文对此方面的临床进展进行归纳总结。

2. 糖尿病周围神经病变病因病机

纵观中医古籍, 虽然古代对其没有明确的病名记载, 但是各医家对糖尿病周围神经病变的症状却早有描述, 并将本病变归为“痹症”、“血痹”、“麻木”、“萎证”等治疗范围, 认为本病属于消渴病变证, 临床以“麻、凉、痛、萎”为特点。患者消渴日久, 耗伤气阴, 真阴日益衰损继而及阳, 最终导致阴阳气血虚弱, 营卫失调, 阳虚则血行无力, 瘀血凝滞脉络, 阻碍气血正常运行, 使其不能上达四末而至脉络损伤。彭万年[1]也提出: “阳气是机体的根本, 机体是否阳虚则在糖尿病如何转归上起到了重要的影响, 而脾肾阳虚是其病机根本。”同时, 消渴日久, 气阴耗损, 气虚无力推动血行也会导致血瘀发生, 瘀血阻于脉络使络脉不通、血行不畅则更加重患者麻木、发凉、疼痛等症状。故其病机总属本虚标实, 本虚表现为气、阴、阳衰虚, 标实则是瘀血阻络, 故气虚是该病的发病基础, 阳虚是其进展的必然趋势, 瘀血则贯通疾病的始终[2]。故本病在临床治疗上离不开益气, 活血, 化瘀等治法。

3. 补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变

补阳还五汤具有益气活血行血, 化瘀通络止痛的作用, 据古书记载, 原方主要用于治疗气虚血瘀之

中风后遗症, 颇有奇效。方中重用黄芪补气, 用量五倍于其他活血化瘀药物, 意在使气行则血行, 血行则祛瘀通络, 是为君药, 且黄芪补气而无恋邪之弊, 故用于气虚血瘀者尤为合适。当归用为臣药, 擅补血活血, 能改善血瘀而不伤血, 与黄芪合用可做到祛瘀但不伤正。赤芍、川芎养血和营, 桃仁、红花活血化瘀, 共为佐药, 配合当归则增强活血化瘀之功; 地龙性善行走全身, 能起到通经活络, 增强药力的效果, 亦为佐药。现代研究发现, 本方在治疗糖尿病合并症周围神经病变方面亦有确切疗效与临床运用价值。唐红[3]主张糖尿病周围神经病变以“瘀血”为核心, 认为本病临床证型亦以气虚血瘀为主, 并形成了以益气活血为基础的治疗方法, 主张气虚血瘀型 DPN 可以补阳还五汤补气活血通络。魏子孝[4]则认为本病的发病机制主要责之于气虚血瘀和阳虚寒湿, 此两者均可导致体内血瘀形成, 最终阻滞经络。其还根据多年临证经验提出了本病以麻木、疼痛为主要表现者临床可按照“血痹”论治, 以补阳还五汤加减每获验效。

3.1. 补阳还五汤对糖尿病周围神经病变的实验研究

有研究认为, 血清核转录因子- κ B (NF- κ B)参与外伤性神经损伤后免疫、炎性病变等多种生理病理过程, 也是神经损伤后功能改变的重要调控因子[5], 糖尿病周围神经损伤病变后, 患者体内的 NF- κ B 表达水平普遍升高[6]。而罗贤红[7]通过实验证实补阳还五汤在针对糖尿病病变后的周围神经损伤修复过程中, 能抑制 NF- κ B 的生成, 减轻神经损伤, 改善微循环, 营养缺血神经, 改善神经功能。裴强[8]等通过研究发现, 血清前神经降压肽(proneurotensin, PNT)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)是评价糖尿病周围神经病变严重程度的指标, 血清 PNT 具有扩张血管、镇静、镇痛和降血压作用, IGF-1 可促进损伤神经元修复再生, 糖尿病患者体内的 PNT、IGF-1 水平明显低于正常人群, 而补阳还五汤可通过升高患者的血清 PNT、IGF-1 来改善受损的周围神经功能, 促进受损神经的修复与再生。贲莹[9]等认为补阳还五汤还能从血液流变学和神经生长因子这两个方面来改善糖尿病患者的周围血供, 促进神经修复, 减少细胞凋亡, 并降低血液黏稠度, 使神经生长因子 mRNA 的表达升高, 降低坐骨神经半胱氨酸天冬氨酸神经酶-3 (caspase-3)的活性。李俊[10]等亦认为补阳还五汤能降糖降脂, 从而改善微循环病变。

3.2. 补阳还五汤联合西药治疗 DPN

杨永庆[11]在甲钴胺基础上加用补阳还五汤对 76 例 DPN 患者进行疗效观察, 对照组以甲钴胺肌肉注射, 治疗组加服中药, 疗程为 3 个月, 结果显示观察组总有效率比对照组总有效率高 21.05%, 达 89.47%, 较单一运用甲钴胺更具优势, 实验表明补阳还五汤在改善 DPN 症状、降低血糖、提高机体抗氧化应激能力方面均有优势, 且未增加不良反应。刘剑钢[12]亦得出相似结论。赵华[13]予对照组患者注射 α -硫辛酸注射液, 一天两次, 给药两周, 观察组加服补阳还五汤, 结果发现其在血糖控制、神经传导、疼痛缓解等方面均具有明显优势, 表明该汤能修复周围受损神经功能, 加强对周围神经系统的保护。黄寅銮[14]等将受试者随机分为两组, 36 例对照组患者服用依帕司他, 36 例研究组患者加用该汤, 结果显示研究组在神经电生理测定、症状改善、血清炎症指标、氧化应激指标方面均有更好疗效。邹湘君等[15]以凯那(贝前列素钠)片合用补阳还五汤治疗 DPN 患者 50 例, 治疗组在基础用药上加用补阳还五汤, 有效率为 92%, 对预后具有积极意义。王麒又[16]将 DPN 患者分为西药组和中药组各 46 例, 对比组予阿托伐他汀, 联合组加用补阳还五汤, 结果显示中西医联合治疗组效果优于西药组, 其机理可能与补阳还五汤改善患者血运, 营养周围神经有关。综上所述, 补阳还五汤联合西药, 中西医结合治疗比单纯西药治疗更具疗效, 且未发现明显不良反应。

3.3. 补阳还五汤加减治疗 DPN

庄文琪[17]对 54 例 DPN 患者进行观察, 发现观察组服用甲钴胺联合补阳还五汤及金匮肾气丸的患者

有效率及显效率明显高于对照组单纯使用西药者, 且其不良反应率比对照组降低 14.33%, 仅为 7.89%, 具有临床推广价值。周国艳[18]等发现补阳还五汤合用刺五加临床疗效显著, 补阳还五汤中黄芪、当归、红花等益气活血药物能有效提高机体免疫, 并起到抗凝、溶解抑制血栓作用, 有效软化血管, 改善末梢神经微循环。刺五加则能扩张血管, 提高超氧化物歧化酶反应, 加速受损神经修复速度, 二者联用可改善患者末梢肢端麻痹。刘桂伶[19]等对补阳还五汤合增液汤治疗 DPN 进行观察, 其多伦多神经病变评分及中医证候评分均优于单纯使用甲钴胺、胰激肽原酶的单纯西药治疗。张冬冬[20]认为补阳还五汤联合阳和汤对 DPN 亦有一定疗效。白洪超[21]则认为使用葛根素联合补阳还五汤治疗 DPN 能缓解患者临床症状并提高患肢神经传导速度, 其机理可能与补阳还五汤能改善血液流变性, 减少微血栓形成, 促进毛细血管新生, 为受损神经提供血氧, 促进受损神经的恢复有关, 同时葛根素在提高机体对胰岛素敏感性的同时, 也能提高补阳还五汤对末梢神经的营养作用, 改善缺血缺氧状态。实验表明, 二者联用有效率达 90.65% 远高于单纯使用甲钴胺的 65.63%。程秀兰[22]等认为二陈汤合补阳还五汤对临床治疗气虚血瘀兼有痰浊的糖尿病周围神经病变亦有可观的效果。综上, 补阳还五汤加减对提高临床疗效意义重大。

3.4. 补阳还五汤其他疗法治疗 DPN

吴青[23]等使用补阳还五汤内服联合 VB_{12} 注射液穴位注射治疗 DPN, 下肢麻木者穴位选择两侧足三里, 上肢麻木者选择曲池穴, 缓慢进针后以小幅提插, 待患者得气后注入药液, 治疗周期 2 周, 结果显示总有效率为 90%, 显著优于对照组单纯运用硫辛酸静滴的 60%。实验表明, 穴位注射能有效刺激末梢神经, 营养周围神经血管, 延长腧穴治疗时间, 使受损神经所支配的肌肉功能达到一定程度的恢复, 与益气化痰通络之补阳还五汤合用, 能有效促进髓鞘形成, 对糖尿病周围神经病变产生的麻、凉、痛、异物感起到一定程度的缓解。王茂源[24]通过口服补阳还五汤化裁配合针刺治疗, 选择足三里、肝俞、关元、气海等为主穴, 上肢有病变者配合两侧合谷、曲池、手三里等穴, 下肢有病变者配合阳陵泉、三阴交、梁丘等穴, 临床疗效亦得到肯定, 其机制与针刺能提高周围神经敏感性有关。范晋文[25]等使用口服补阳还五汤配合中药足浴进行临床治疗, 足浴药方主要组成为黄芪、川牛膝、花椒、鸡血藤、桂枝、红花、当归、川芎、威灵仙、杜仲, 该疗法有养血活血, 祛瘀通络的作用, 可促进患者血液循环, 防止血栓形成, 并有效缓解患者的临床症状, 优化血液流变学指标。钟建林[26]亦通过实验得出相似结论, 证明该法治疗周围神经病变的可行性。

4. 补阳还五汤的现代药理作用

黄芪据《本草纲目》记载具有补中益气, 补气升提等功用。现代临床药理研究发现, 其化学成分含有黄芪多糖、黄芪甲苷、黄酮类化合物等多种活性成分, 具有增强免疫、控制血糖、改善血液循环等作用。其中, 黄芪多糖可改善胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性、调节脂代谢和糖代谢紊乱、抑制炎症反应, 能有效控制糖尿病发展并对其随后发生的神经病变有调控作用[27]。黄芪甲苷则被发现可改善糖尿病大鼠的神经脱髓鞘作用, 提高病变神经的传导速度和敏感性[28]。此外, 黄芪还有降压、保肝效果[29]。

赤芍性味为苦, 具有凉血、活血、祛瘀之效, 是具有止痛作用的传统中药。赤芍所含的赤芍总苷具有抗炎镇痛功效, 对内脏痛和中枢神经系统疼痛均有一定止痛效果, 这对 DPN 患者的疼痛研究具有重要意义[30]。同时芍药苷能在降低血糖的同时防止低血糖的发生, 起到保护作用[31]。

川芎活血祛瘀作用广泛, 其含有的川芎嗪在减轻血管内皮损伤, 降低凝血酶活性方面具有一定作用, 可有效抑制血小板凝集, 且所含的阿魏酸可扩张血管。另外, 此二者均可改善血液循环, 纠正患者周围神经损伤后的低血氧状态[32]。

当归具有补血调经、活血止痛之效, 是补血的要药, 临床上多用于血虚头晕心悸, 跌扑损伤等病症,

有“药王”之称。研究发现, 当归中所含的当归多糖有明显的抗凝血活性, 对内源性凝血系统作用显著, 这与 DPN 患者血瘀的治疗方向相一致。另外, 当归多糖能一定程度上抑制由于四氧嘧啶导致的血糖升高并修复受损的 β 细胞功能[33]。

地龙除抗炎镇痛的效果外, 还能抑制血栓形成并促进创伤愈合, 其对糖尿病的并发症微血管病变糖尿病肾病亦有预防和治疗作用[34]。

桃仁首载于《神农本草经》, 作为活血化瘀的重要药物, 其在《医林改错》中常用, 药理作用主要包括提高免疫力、抗凝血、抗血栓、抗炎、抗氧化等。由于桃仁具有扩张血管的作用, 且在一定程度上增加周围组织的血流量, 改善血循环障碍, 故对血瘀型周围神经病变有改善效果[35]。

研究发现, 红花中含有的红花黄色素能有效增加冠脉血流量并扩张冠状动脉, 且对周围血管也有明显的效果[36]。研究发现其注射液还能降低血瘀型大鼠的全血粘度, 抑制血小板聚集, 从而改善周围神经缺血缺氧环境, 为周围神经提供营养。红花提取物则可提高小鼠的痛阈并有抗炎作用, 其机制可能与该提取物能减少炎性渗出有关[37]。另外还有文献记载, 红花具有降脂、降压等作用[38], 这对延缓疾病的进展也有实际意义。

5. 结语

随着经济发展和人类生活水平的提高, 糖尿病的得病率逐年上升, 而其并发症周围神经病变也在日益影响患者的生活。在中医学中该疾病属于“痹症”、“痿症”、“血痹”、“麻木”等范围, 其病机多属本虚标实, 本虚多以气、阴、阳虚为主, 标实则多为瘀血阻络[39], 故临床可用益气活血化瘀之方治疗该病之气虚血瘀型。本文从各方面总结归纳了近年来运用补阳还五汤治疗该病的临床研究, 得出了肯定的结论, 证实了该方治疗本病的可行性, 指出该方可在提高机体免疫的同时, 有效降低血粘度, 抑制血小板聚集, 防止血栓形成, 改善微循环血流, 缓解受损神经的缺血缺氧状况。并且, 该方能有效修复受损神经, 在一定程度上缓解患者症状, 减少麻木、发凉、疼痛等临床不适感, 延缓病程进展, 降低患者残疾率, 为患者带来福音。故临床上只要辨证准确, 使用补阳还五汤往往能获得意想不到的效果。

参考文献

- [1] 许传华, 彭万年. 彭万年教授糖尿病周围神经病变阳虚学说浅议[J]. 中医药学报, 2011, 39(6): 50-51.
- [2] 张欢, 袁有才, 张效科. 中医防治糖尿病周围神经病变现状[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(5): 126-130.
- [3] 贝鹏剑, 徐艳红, 刘璐, 李晓华, 周建华, 唐红. 唐红教授治疗糖尿病性周围神经病变经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3686-3689.
- [4] 张北华, 魏子孝. 魏子孝治疗糖尿病周围神经病变经验[J]. 北京中医药, 2010, 29(1): 23-25.
- [5] 郭正纲, 米卫东. NF- κ B 信号通路和神经系统损伤关系的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2014, 15(2): 125-128.
- [6] 杨青青, 李全民, 王爽, 等. 外周血 NF- κ B 活性及血清 GSH 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系分析[J]. 浙江临床医学, 2015(8): 1265-1267.
- [7] 罗贤红, 卢敏, 李雄, 王蓉辉. 加味补阳还五汤治疗外伤性周围神经损伤脉络瘀阻证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 167-171.
- [8] 裴强, 吴阳, 王涛. 加味补阳还五汤对糖尿病周围神经病变患者血清 PNT, IGF-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 67-72.
- [9] 贲莹, 张凤华, 张冬, 方倩, 杜澍金. 不同黄芪用量补阳还五汤对糖尿病大鼠周围神经修复再生的影响[J]. 河北中医药学报, 2017, 32(2): 37-39.
- [10] 李俊, 张胤. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 45 例疗效观察[J]. 国医论坛, 2016, 31(2): 40-42.
- [11] 杨永庆, 邢登洲. 加味补阳还五汤联合甲钴胺治疗老年糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(10): 67-69.

- [12] 刘剑钢. 补阳还五汤加减治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(16): 113-114.
- [13] 赵华. 加味补阳还五汤联合 α -硫辛酸治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变[J]. 交通医学, 2019, 33(2): 152-154.
- [14] 黄寅玺, 曾纪斌, 许希雪, 林嘉妮, 龚丽, 曾超. 补阳还五汤加减联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(3): 442-445.
- [15] 邹湘君, 许汝娟. 凯那联合补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变 25 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3100-3101.
- [16] 王麒又. 补阳还五汤联合阿托伐他汀治疗糖尿病周围神经病变效果分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2017, 13(5): 42-43.
- [17] 庄文琪. 金匱肾气丸合补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(3): 168-169.
- [18] 周国艳, 王月华, 李青, 巫双, 黄霞. 补阳还五汤联合刺五加治疗糖尿病周围神经病变临床分析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(15): 147-148.
- [19] 刘桂伶, 商建军, 彭正发. 补阳还五汤合增液汤加减对糖尿病周围神经病变神经功能和氧化应激反应的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 968-971.
- [20] 张冬冬. 阳和汤合补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 承德医学院学报, 2015, 32(03): 220-221.
- [21] 白洪超. 葛根素联合补阳还五汤治疗 DPN 的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(6): 913-914.
- [22] 程秀兰, 程秀梅. 二陈汤合补阳还五汤加减治疗糖尿病周围神经病[J]. 光明中医, 2012, 27(2): 290-291.
- [23] 吴青, 毛奇, 陈永华, 赵伟, 陈文群. 补阳还五汤化痰方联合穴位注射治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 医学信息, 2018, 31(20): 142-144+147.
- [24] 王茂源, 刘国安, 吕鹏强. 针刺联合补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变 30 例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(6): 69-71.
- [25] 范晋文. 补阳还五汤配合中药泡脚治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(62): 164-165.
- [26] 钟建林. 补阳还五汤配合中药泡脚治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(6): 164-165.
- [27] 胡桂祯, 徐冰, 徐涛, 秦艳, 李亚娟. 黄芪多糖干预 2 型糖尿病机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(9): 95-100.
- [28] 李杨, 王凡, 贾宁. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(1): 96-97.
- [29] 王春辉, 常乐, 孟楠, 高长久. 中药黄芪的药理作用及临床应用效果观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 104-107.
- [30] 金英善, 陈曼丽, 陶俊. 芍药化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4): 745-750.
- [31] 武鸿萍, 樊献俄, 李来伟, 孙继福, 段银, 张伟. 芍药苷降糖作用研究[J]. 中南药学, 2017, 15(9): 1210-1212.
- [32] 卞敬琦, 牛雯颖, 冯月男, 张玉昆, 肖洪彬. 补阳还五汤对气虚血瘀模型血小板活化影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 43-46.
- [33] 周文博. 浅析当归在药理学中的应用研究[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(4): 1646.
- [34] 黄敬文, 高宏伟, 段剑飞. 地龙的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(12): 104-107.
- [35] 裴瑾, 颜永刚, 万德光, 莫书蓉, 梁颖. 桃仁油对动物血液流变学及微循环的影响[J]. 中成药, 2011, 33(4): 587-589.
- [36] 刘娟, 李建伟, 乔玉峰, 牛天增, 李明花. 红花临床应用研究进展[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(3): 91-94.
- [37] 刘宁, 刘媛, 潘蕾, 王琪. 红花的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(5): 527-530.
- [38] 田志伟. 红花药理分析及临床应用研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(80): 15833.
- [39] 段力, 武凤震, 梁庆顺, 夏亚情, 符宇, 范冠杰. 基于文献 2 型糖尿病周围神经病变中医证型规律及用药特点探讨[J]. 中医药导报, 2018, 24(10): 31-35.