

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.03.014

基于“开玄通络”法探讨桂枝汤防治糖尿病足理论依据^{*}

安 娣¹ 龚光明²

¹成都中医药大学临床医学院,成都 610072

²成都中医药大学附属医院内分泌科,成都 610075

关键词 玄府;桂枝汤;糖尿病足

中图分类号 R255.4 **文献标志码** A

桂枝汤是调和营卫的基础方剂,最早用于伤寒太阳中风证;经过历代医家的补充与发挥,被称为“能内能外”之方。现代医学研究表明,桂枝汤含有黄酮类、三萜皂苷类、单萜类、甾体类等多种有效成分,近年来被广泛运用于免疫系统、循环系统、神经系统、内分泌系统等疾病的治疗^[1]。糖尿病足是由持续病理性高糖状态引起的神经血管病变和免疫功能障碍,中医学认为其基本病机为血脉瘀阻,治疗以开玄通络、祛邪扶正为主。桂枝汤具有祛内外邪气、健中焦脾胃、利血脉、行气液、开玄府的作用,现代药理研究显示其具有抗炎、抗菌、镇痛、保护血管神经、降低血糖等作用,凸显其在防治糖尿病足方面的可行性。因此,本文通过查阅和学习桂枝汤相关文献,对桂枝汤有效化学成分及其治疗糖尿病足的效应机制进行梳理,总结桂枝汤在抗菌抗炎、抗氧化应激、降低血糖等方面的药理作用,旨在为其治疗糖尿病足提供依据,现介绍如下。

1 中医学对糖尿病足的认识

糖尿病足系糖尿病患者踝关节以远的皮肤及其深层组织破坏,常合并感染和(或)下肢不同程度的动脉闭塞症,严重者累及肌肉和骨组织;没有足结构的破坏但存在发展为糖尿病足的高危因素,称为糖尿病足前期或高危足^[2]。糖尿病足的高危因素包括视网膜病变、肾病、周围神经病变、血糖较高或波动较大、病程较长、吸烟等^[3]。

糖尿病足患者的临床表现为足趾的麻木、疼痛、肤凉、足背动脉搏动微弱,甚至表现为病变处的干黑、破溃、流脓等。根据糖尿病足的不同表现,中医将其称之为“脱疽”“脱痛”“脱骨疽”等。

《黄帝内经》记载:“发于足趾,名脱痛,……治之

不衰,急斩之,不则死矣。”由此可见,古代医家会根据病情严重程度,及时截肢以保全患者性命。《外科精要》将“加减八味丸”作为其预防药品,以滋肾水、清心火针对消渴本病,并辅以桂枝通其经络,预防脱疽。可见宋代医家已经认识到脱疽之病与消渴之间的密切联系。《外科发挥》对此病的可治、不治之判断做了进一步描述,认为患处红肿疼痛,尚可医治,若患处呈现黑紫色,则治愈希望渺茫。《景岳全书》将脱疽的病机总结为饮食不节,或不慎房劳,或元气虚弱、损伤脾胃,治以隔蒜灸、解毒药、补剂,渴者则滋阴降火。《冯氏锦囊秘录》补充了景岳的观点,认为脱疽病位处于肢体末节,本就气血稍欠,药力不足,故治疗当以托补气血为主。现代中医学家认为,消渴日久不愈,外邪侵袭人体,正不胜邪,邪气壅塞脉道,营血滯涩不行,经脉、肌肤、毛发失养,外邪瘀久化热,热盛肉腐,发为脱疽。此认识全面总结了历代医家的观点,概括了脱疽的基本病机为正虚邪实导致的血脉瘀阻。基于脱疽的病机,糖尿病足的防治原则即为扶正祛邪、温通经脉,不予邪气入侵及留滞人体的机会。

2 关于桂枝汤“开玄通络”的认识

2.1 玄府学说概述

玄府学说为金元四大家之一的刘完素首创,其于《素问玄机原病式》中提出:“玄府者,谓玄微府也。”认为玄府遍布全身,为气出入升降之门户,若玄府闭塞,则脏腑、血脉、筋骨、关节不能为用,病情轻重随郁结微甚。

在刘完素之前,玄府多等同于腠理、汗孔。《黄帝内经》中提到:“所谓玄府者,汗空也。”《黄帝内经太素》认为玄府即是腠理,《三因极一病证方论》认为玄府即是汗孔。故刘完素提出的玄府理论,是根于历代医家经验而有所创新并对玄府的进一步认识。

^{*} 四川省中医药管理局科技项目(No. 2022CP3296)

在现代医家的研究下,玄府的含义更加深刻,被称为“一种遍布人体、网络全身、沟通内外的孔道状微观结构,是构成人体气血津液精神升降出入、流行运转的微观结构基础”^[4]。故玄府的主要病变为由外邪、气郁、痰瘀或流通于玄府的气血津液精神不足导致的“玄府郁滞”或“玄府闭塞”。

2.2 糖尿病足与玄府学说

糖尿病足的基本病机为正虚邪实导致的血脉瘀阻,即消渴日久,中焦脾胃运化无权,精微不得正化,继而生湿、生热、生痰、生瘀。这些病理产物导致消渴进一步加重,并发症逐渐产生。此时再遇外邪侵袭,则加重血脉之阻塞,遂成脱疽之病。

外邪侵袭足部,机体恰为正虚之体,玄府失润失养,卫气出入不利,故无力抗邪。邪气留滞经络,郁结玄府,影响玄府的正常开阖,则气血津液等升降出入进一步受阻。机体本有湿热痰瘀等病理产物,邪气入侵之时,玄府又开阖不利,遂气行不畅而气郁玄府,津不行则凝,血不行则瘀,痰凝血瘀,进一步阻滞玄府的通利。玄府不利,精血津液不养,遂致玄府因虚致实,又因实致虚,而成恶性循环,故当以祛邪通络为要务。糖尿病高危足则尚未感受外邪,故以开玄通络为要务,可兼顾扶正祛邪。

2.3 开玄通络之桂枝汤

桂枝汤首见于《伤寒论》,由桂芍、姜枣、甘草组成。据《伤寒杂病论》记载,桂枝汤既可用于太阳中风证,也可用于脾胃失和证。后世医家在实践中对桂枝汤的应用进行不断补充:金代医家刘完素于《素问病机气宜保命集》中将桂枝汤用于泻痢;清代医家郑钦安在《医法圆通》中将桂枝汤用于治疗胸腹背痛、通身寒冷、角弓反张、脑后生疮、周身皮肤作痒等;近代医家曹颖甫《经方实验录》认为桂枝汤可以“促进血运,温和肠胃”,既可以消内病,又可以祛外邪。

《本草纲目》记载:“发散以辛甘为主,桂枝辛热,故以为君。”并认为芍药为臣,甘草为佐,姜枣为使,平以辛苦,以甘缓之,以酸收之,又为脾胃行其津液而和营卫。故桂枝辛热发散,用以发散开玄,开通全身上下内外之玄府,鼓舞气血流通,促进气液畅行,解血脉之瘀滞。生姜辛温,温化痰饮,走脾肺以开玄通水道,解痰湿之郁滞。芍药酸苦,通顺血脉,走肝脾以泄热柔肝,可清热而养血,滋养玄府而使之开阖自如。大枣补脾之精而化胃之气,“疗脾胃衰损,调经脉虚耗”,维持玄府功能的正常。甘草甘平,入脾胃二经,培补脾胃,养育四旁,调济气血,调和诸药以养玄府。桂芍相配,开闭相合,顺应玄府开阖之性。姜枣相配,健中

焦脾胃,养玄府以修护玄微结构。故桂枝汤可通过开玄通络以发散祛邪、健运脾胃、通利血脉,可作为基础方运用于糖尿病足的防治,根据病机侧重点的不同而随证加减。

3 桂枝汤治疗糖尿病足的作用机制

糖尿病足系由神经血管病变、反复压力和创伤损害等导致的疾病,其伤口愈合分为炎症、细胞增生、瘢痕形成 3 个阶段。成熟肉芽组织形成障碍和创面抗张强度降低相关的炎症持续状态是糖尿病足溃疡的主要特点^[5]。研究证实,桂枝汤具有多重功效,可多靶点、多途径干预糖尿病足的发生发展,在防治糖尿病足中具有较高应用价值。

①桂枝汤具有抗炎抗菌作用。在糖尿病足溃疡中培养出的频率较高的细菌为金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠埃希菌等,均属于肤表常驻微生物菌属^[6]。研究表明,桂枝汤中的桂枝^[7]、甘草^[8]、生姜^[9]对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等具有较好的抑制作用。陈璐琳^[10]制备小鼠炎症模型对桂枝汤体外抗炎活性进行评价,发现 34 个桂枝汤组分具有一定抗炎活性。同时,在服用桂枝汤的小鼠中发现髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、白细胞介素-1 受体相关激酶 4(interleukin-1 receptor associated kinase 4, IRAK-4)表达水平显著降低^[11]。MyD88 和 IRAK-4 是转导白细胞介素-1 受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)和 T 淋巴细胞样受体家族(Toll like receptors, TLRs)信号的关键节点,抑制此信号传导通路,可减弱糖尿病足的过度炎症反应^[12-13]。故桂枝汤可以通过抗炎抗菌的途径干预糖尿病足的发展。

②桂枝汤具有镇痛、抗焦虑抑郁作用。糖尿病足及糖尿病高危足患者因局部缺血缺氧,常出现足部疼痛症状。疼痛易破坏局部微循环,延长创面愈合时间。持续疼痛易造成患者焦虑抑郁情绪,导致胰岛素敏感性降低,加重糖尿病病情^[14]。研究发现,桂枝汤中的芍药苷对原发、继发性痛觉过敏以及内脏、中枢神经疼痛具有镇痛作用,并通过促进脑脊液中 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)分泌及降低海马一氧化氮(nitric oxide, NO)含量发挥抗抑郁、焦虑作用^[15]。故桂枝汤通过上述作用,能有效预防糖尿病足及糖尿病高危足患者病情进展,改善生活质量。

③桂枝汤具有保护血管的作用。糖尿病足发病的危险因素之一是周围动脉硬化或狭窄。研究发现,桂枝汤可以改善小鼠的单核细胞免疫异常及肠道

菌群失衡,抑制动脉粥样硬化斑块形成,延缓其向血管闭塞不良结局的发展^[16]。桂枝汤中的桂皮醛可以延长出血和凝血时间,降低血栓形成的概率及血栓重量,同时桂枝的醇提物可以通过下调 Rho 相关激酶(Rho-associated kinase,ROCK)信号通路来实现舒张血管的作用^[17],即从抗血小板、抗凝、扩张血管的角度起到干预糖尿病足危险因素的作用。因此,桂枝汤有望成为保护血管的有效方剂。

④桂枝汤具有降低血糖的作用。糖尿病患者血糖控制不佳也是糖尿病足的重要危险因素之一,维持良好的血糖水平可以有效预防糖尿病足的发生发展。予以链脲佐菌素诱导糖尿病的小鼠口服桂枝浓缩提取物,发现桂枝可通过抑制超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性的降低或丙二醛(malondialdehyde,MDA)的升高而发挥抗糖尿病作用^[18]。动物实验表明,桂枝汤中发挥降糖作用的主要活性成分为桂皮醛,其相关机制可能是通过上调肝脏胰岛素信号通路 p-蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)、p-糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)磷酸化水平,抑制葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphate,G-6-P)、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(phosphoenolpyruvate carboxy kinase,PEPCK)基因表达发挥降血糖作用^[19]。

⑤桂枝汤具有神经保护作用。周围神经病变导致的感觉减退、活动受限容易使患者不自觉间出现足部破损。桂枝汤中的苷类化合物具有抗神经炎症活性、抗氧化作用,具有良好的神经保护活性^[20]。进一步研究发现,甘草甜素,即苷类化合物之一,可以促进神经再生,减轻神经继发性损伤^[21]。芍药苷可以显著抑制高糖诱导的雪旺细胞氧化应激,降低雪旺细胞凋亡,从而对糖尿病周围神经病变具有一定的保护效果^[22]。故桂枝汤有望对糖尿病高危足及糖尿病足的病情进展起到一定的防治作用。

4 结语

糖尿病足基本病机为正虚邪实导致的血脉瘀阻,治疗方法为开玄通络以发散祛邪、健运脾胃、通利血脉。桂枝汤为开玄通络之方,可顺应玄府开阖之性,修护玄府之微结构。目前研究证实,桂枝汤药效广泛,涉及内分泌、神经、循环、免疫等多个系统,其抗菌抗炎、保护血管神经、降低血糖等多种作用,是促进糖尿病足创面愈合的重要机制,具有一定的治疗优势和广阔的应用前景。但中药汤剂成分复杂,药物之间的影响机制尚不明确,其具体作用机制、作用途径、作用

靶点需进一步研究。因此,未来关于桂枝汤的研究应深入考虑靶点、通路等的交互影响,并进行大样本验证,以期为糖尿病足的防治提供参考与规范。

参 考 文 献

[1] 袁海建,李卫,金建明,等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(23):4556-4564.

[2] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学会,中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. 中华糖尿病杂志,2019,11(2):92-108.

[3] Rossboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes-a systematic review[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4(1):e00175.

[4] 王明杰,罗再琼. 玄府学说[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:51-52.

[5] Mponponsuo K, Sibbald RG, Somayaji R. A comprehensive review of the pathogenesis, diagnosis, and management of diabetic foot infections[J]. Adv Skin Wound Care,2021,34(11):574-581.

[6] 杨光耀,鞠上,邓莉娟,等. 糖尿病足患者感染病原微生物分布及耐药性规律分析[J]. 中国中西医结合外科杂志,2022,28(6):775-779.

[7] 徐锋,王德健,王凤,等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4653-4657.

[8] 刘一. 甘草提取物及有效成分的抗菌活性研究[D]. 延吉:延边大学,2013.

[9] 黎晓菊,虞呈杰,黄之镨,等. 生姜中 6 个姜辣素类成分的抗菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(2):220-225.

[10] 陈璐琳. 桂枝汤化学成分液相色谱—质谱分析及其抗炎活性研究[D]. 杭州:浙江大学,2015.

[11] Fu YJ, Yan YQ, Qin HQ, et al. Effects of different principles of Traditional Chinese Medicine treatment on TLR7/NF- κ B signaling pathway in influenza virus infected mice[J]. Chin Med,2018,13:42.

[12] 胡玉懿,陈朴,郭玮,等. 髓样分化因子 88 多态性的研究进展[J]. 检验医学,2020,35(4):380-386.

[13] 余竞成,董正川,穆瑞旭,等. 白细胞介素-1 受体相关激酶 4 小分子抑制剂的研究进展[J]. 药学学报,2023,58(1):27-38.

[14] 杨佳,任玲,葛正懿,等. 糖尿病足截肢患者生活质量现状调查及与疼痛评分、应对方式和焦虑抑郁的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2021,21(7):1305-1309.

损,故发为泄泻。腹泻、神疲皆为脾虚湿困所致;舌质淡、舌苔白、脉细因脾气亏虚,一不能腐熟水谷、化生精气,二则水谷精微不能靠脾气的转输而布散全身、发挥滋养功能。结合四诊信息,胡爱民教授用参苓白术散进行治疗,方中党参、白术、茯苓、山药、莲子健脾益气,助中轴气之升降,一气周流;砂仁、藿香芳香醒脾,与薏苡仁、扁豆合用达祛湿之效;石榴皮、芡实涩肠止泻;桔梗为诸药舟楫,载药上行,使中轴之湿得以上行;诸药合用,共奏补中土,畅气机,调四象之功效。首诊服用 7 剂后,二诊时患者腹泻次数明显减少,达到正常,然仍有大便稀软黏腻,此为湿邪渐去但仍在的缘故。患者不欲饮食,考虑可能为脾气亏虚、运化不足而食滞,故加用炒麦芽、炒谷芽、鸡内金以健胃消食和中。三诊时患者大便正常,看似湿邪已去,脾气恢复,但患者口中有异味,乏力,提示仍有脾胃虚损,湿气困脾。患者诉腰痛,故治疗宜健脾止泻,兼以温肾。故在一诊用方上加以补骨脂温肾健脾,川牛膝活血通经、祛风除湿。

4 结语

现代医学往往不能从根本上治愈糖尿病性腹泻,而中医通过望闻问切和辨证论治能获得奇佳效果。基于“一气周流”理论,胡爱民教授认为糖尿病性腹泻的病机为脾胃亏虚、气机升降失司,故从中焦脾土入手,使人体气机升降得宜,一气周流,循环往复,临床收效显著,值得借鉴。

参 考 文 献

[1] Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenter-

(上接第 204 页)

[15] 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.

[16] 袁晓雯,姜楠,柏冬,等. 桂枝汤调控免疫和肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):24-29.

[17] Kang YH, Shin HM. Vasorelaxant effect of Cinnamomi ramulus ethanol extract via rho-kinase signaling pathway[J]. Am J Chin Med,2011,39(5):867-878.

[18] He K, Li X, Chen X, Et al. Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3):1135-1142.

[19] 黄链莎,刘铜华,孙文,等. 桂皮醛对糖尿病小鼠血糖水平

opathy[J]. Neurogastroenterol Motil,2008,20(1):8-18.

[2] Gregersen H, Liao D, Drewes AM, et al. Ravages of diabetes on gastrointestinal sensory-motor function: implications for pathophysiology and treatment[J]. Curr Gastroenterol Rep,2016,18(2):6.

[3] 刘志梅,肖长国.《四圣心源》“一气周流”理论探讨[J]. 山东中医杂志,2011,30(6):365-366.

[4] 欧国森,游德森,张霖浩,等. 参苓白术散治疗脾虚型功能性腹泻的肠道微生态机制探讨[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(11):2232-2236.

[5] 鄢伟伦,王帅帅,任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 山东中医杂志,2011,30(6):417-419.

[6] 范嘉裕,叶伟锋. 糖尿病性腹泻应用参苓白术散治疗的效果评估与分析[J]. 中外医学研究,2017,15(10):131-133.

[7] 郭杏斐. 附子理中汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 实用中医药杂志,2020,36(11):1386-1387.

[8] 林志勤,施岚尔,郑美思,等. 附子理中汤治疗 2 型糖尿病的网络药理学机制[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(4):791-796.

[9] 温馨,崔鹏. 基于“火神派”从附子理中汤论治糖尿病性腹泻[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(4):70-72.

[10] 张旭飞,蒋志滨,高洁,等. 基于 5-HT 信号系统探讨痛泻要方治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中医学报,2021,36(10):2116-2121.

[11] 杨象松. 痛泻药方治疗腹泻型功能性肠病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2019,17(30):229-230.

[12] 冯文林,伍海涛. 探析痛泻要方的双向调节[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(3):570-572.

(收稿日期:2023-01-11)

的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):95-100.

[20] 魏冠华. 乌拉尔甘草化学成分及其神经保护活性研究[D]. 兰州:兰州大学,2021.

[21] 郭艳峰,周涛,戴巧英,等. 甘草甜素对周围神经损伤模型大鼠神经再生的干预效果及其可能机制[J]. 广西医学,2020,42(14):1855-1858,1874.

[22] Yang X, Yao W, Shi H, et al. Paeoniflorin protects Schwann cells against high glucose induced oxidative injury by activating Nrf2/ARE pathway and inhibiting apoptosis[J]. J Ethnopharmacol,2016,185:361-369.

(收稿日期:2023-02-04)