

黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的研究进展

李 冲, 王 钰, 张文静, 韩冰冰*, 张义敏*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘 要: 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是指糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关症状的慢性并发症, 是足部溃疡、感染和截肢的高危因素。临床主要采用疼痛管理、控制血糖和营养神经的药物治疗, 多产生耐药性和不良反应, 治疗效果并不理想。研究发现黄芪桂枝五物汤 (Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, HGD) 在防治 DPN 方面具有较好的效果, 通过对 HGD 治疗 DPN 的药效基础、临床应用及相关作用机制进行综述, 为 HGD 治疗 DPN 的进一步开发利用提供理论依据和参考。

关键词: 黄芪桂枝五物汤; 糖尿病周围神经病变; 药效物质基础; 降血糖; 抗炎镇痛; 抗氧化应激

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)12-4235-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.030

Research progress on treatment of diabetic peripheral neuropathy by Huangqi Guizhi Wuwu Decoction

LI Chong, WANG Yu, ZHANG Wenjing, HAN Bingbing, ZHANG Yimin

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a chronic complication of diabetes mellitus in which patients develop symptoms related to peripheral nerve dysfunction, and it is a high-risk factor for foot ulcers, infections and amputations. Clinical treatments mainly use pain management, blood glucose control and nutritive nerve medications, which mostly produce drug resistance and adverse reactions, and the therapeutic effect is not satisfactory. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (黄芪桂枝五物汤, HGD) was found to have better effect in preventing and treating DPN. By reviewing the pharmacodynamic basis, clinical application and related mechanism of action of HGD in treating DPN, it will provide theoretical basis and reference for further development and utilization of HGD in treating DPN.

Key words: Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; diabetic peripheral neuropathy; pharmacodynamic material basis; hypoglycemic; anti-inflammatory and analgesic; anti-oxidative stress

随着人口老龄化, 糖尿病患病率持续上升, 最新数据显示全球大约有 5.366 亿人患有糖尿病 (患病率 10.5%), 预计到 2045 年患病人数将达到 7.832 亿 (患病率 12.2%)^[1]。随着时间的推移, 大约 50% 的糖尿病患者会发展为糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN)^[2]。DPN 是一种以感觉神经病变为主, 并累及自主神经系统的神经退行性疾病, 表现为远端肢体对疼痛、温度、

振动和本体感觉的丧失^[3], 是下肢截肢和致残性神经病理性疼痛的主要原因^[4]。高血糖、血脂异常、微血管损伤、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs)、神经营养因子缺失等在 DPN 中具有重要作用。目前, 治疗 DPN 的主要目的是缓解症状和疼痛管理^[5], 针对 DPN 的疼痛管理, 主要应用抗抑郁药物、抗惊厥药物和阿片类镇痛药物, 通

收稿日期: 2023-12-24

基金项目: 山东省自然科学基金项目 (ZR2020KH003); 济南市高校院所创新团队项目 (2020GXRC012); 山东中医药大学青年创新团队项目 (2020-54-19)

作者简介: 李 冲, 硕士研究生, 研究方向为温病经典理论和中医防治脑卒中合并糖尿病。E-mail: 2021110048@sutcm.edu.cn

*通信作者: 张义敏, 硕士生导师, 从事温病经典理论和基于温病理论的感染学应用研究。E-mail: 13863137955@163.com

韩冰冰, 女, 教授, 硕士生导师, 从事缺血性脑血管病的中医药防治研究。E-mail: sumusu@163.com

过抗氧化应激、改善微循环、纠正代谢紊乱、营养神经、缓解疼痛等机制减轻 DPN 症状。临床上大多数被批准用于治疗 DPN 的药物如硫辛酸、依帕司他、阿米替林、丙米嗪、加巴喷丁等,虽能有效减轻疼痛,但存在作用途径单一、耐药性差,容易出现头晕、嗜睡、恶心、失眠、视力模糊等不良反应。此外,目前没有新的治疗疼痛性 DPN 的疗法被批准,临床最有效的一线药物或联合用药尚不清楚^[6]。因此,寻找新的治疗 DPN 的药物刻不容缓。

黄芪桂枝五物汤 (Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, HGD) 作为经典名方之一,由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成,具有益气活血、和营通脉的疗效^[7],对缓解 DPN 引起的疼痛、麻木等症疗效显著,被广泛用于 DPN 的治疗,具有良好的研究价值和发展前景。本文就 DPN 的发病机制、HGD 治疗 DPN 的药效基础、临床研究及作用机制进行综述,为 HGD 治疗 DPN 的临床应用提供科学依据和理论基础。

1 DPN 的发病机制

DPN 是糖尿病患者常见的严重并发症之一,目前其发病机制尚未完全明确,是由多种病理因素相互作用的结果。以高血糖参与的异常代谢通路为基础,包括多元醇通路、AGEs 堆积、己糖胺通路、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路、内质网应激等^[8],这些异常的代谢通路可引起炎症反应、血管内皮增生、神经纤维损伤、破坏线粒体稳态,产生大量活性氧和活性氮自由基,导致氧化应激反应,造成组织损伤。此外活性氧的增加还会激活聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 信号通路,导致神经血管损伤,诱发氧化应激,而氧化应激又会对通路形成正反馈,造成恶性循环。

除了高血糖引起的异常代谢通路外,脂代谢异常、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 及神经营养不足、胰岛素抵抗等^[9]也与 DPN 的发生发展密切相关。研究发现,糖尿病患者血浆游离饱和脂肪酸的浓度通常会升高,而长链饱和脂肪酸,如棕榈酸酯和硬脂酸酯,会阻碍线粒体的功能及其运输,导致感觉背根神经节的神经元凋亡^[10]。脂代谢异常会生成二酰甘油,刺激多元醇通路和 PKC 通路,细胞内的游离脂肪酸还能够激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),诱发炎症反应,刺激产生活性氧,破坏线粒体,加剧氧化应激反应^[11]。NGF

能促进中枢和外周神经元的生长、发育、分化、成熟,维持神经系统的正常功能,加快神经系统损伤后的修复^[12]。有研究发现,在糖尿病动物皮肤中,NGF 的产生受到抑制^[13]。胰岛素信号传导也可能是引起 DPN 的原因之一,胰岛素不仅是一种激素,同时也是一种具有神经营养作用的神经保护因子^[14]。

炎症反应主要通过释放炎症因子参与 DPN 的发生和发展,细胞间黏附因子促进白细胞的迁移和活化,在趋化因子的影响下,单核细胞和巨噬细胞等吞噬细胞到达 DPN 受损组织并激活,然后分泌包括白细胞介素 (interleukin, IL) 在内的多种炎症因子,如 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等^[15]。这 3 种炎症因子可以影响 DPN 神经损伤,破坏雪旺细胞与轴突之间的沟通^[16-17],DPN 的发生和严重程度与 TNF- α 在内的炎症因子相关联,炎症因子参与疼痛和痛觉过敏的产生,并增加血神经屏障的渗透性,将 TNF- α 注射到坐骨神经可诱导炎症性脱髓鞘或轴索变性^[18]。

氧化应激被认为是导致 DPN 多种代谢途径受损的共同引发因素,大量研究表明高血糖可导致氧化应激的产生,并对周围神经中的神经元和雪旺细胞产生损伤^[19]。引发氧化应激的原因是活性氧的过量产生,氧化还原平衡被打破导致抗氧化系统失调^[20],最终造成组织损伤。高血糖引起的异常代谢通路:多元醇通路、AGEs 通路、PARP 通路等最终都会引起细胞内氧化应激反应,多元醇通路和 PARP 通路中消耗了大量的还原性辅酶,导致胞内活性氧清除能力不足,AGEs 代谢过程中产生大量活性氧,导致氧化应激反应。

综上,DPN 的发病机制十分复杂,其病理生理学的核心是神经代谢受损和生物能衰竭^[9],高血糖及异常代谢通路、胰岛素抵抗、脂代谢异常、NGF 缺失、炎症反应、氧化应激等机制相互影响,造成恶性循环,损伤周围神经组织,最终导致 DPN 的发生。

2 HGD 治疗 DPN 的方证基础和药效基础

2.1 方证基础

在中医理论中并未记载 DPN 病名,但根据其肢体麻木、疼痛等症状可归属于中医“痹证”“痛证”“痿痹”等范畴^[21]。《素问·奇病论》中提出“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”消渴患者病因多为饮食不节、情志失调等,燥热内盛,煎熬阴液,气血滞而不行。《黄帝内经·素问·痹论》^[22]

曰：“病久入深，荣卫之行涩，经络时疏，故不痛，皮肤不营，故为不仁。”消渴日久，但见手足麻木，肢体如冰。DPN 病机多因消渴日久，气阴损耗，阴虚邪热内生，精华内涸，导致血气凝滞，络脉不通，不能外输四肢而发病，属本虚标实，瘀血贯穿了疾病的始终。

倪青教授认为，该病主要病机可总结为虚、瘀，虚即气阴亏虚，瘀为瘀血阻络，因虚致瘀，虚瘀相兼，虚为本，瘀为标，贯穿 DPN 的始终^[23]。全小林院士认为 DPN 属于糖尿病“郁、热、虚、损”4 大阶段中的虚、损阶段，脏腑热、经络寒，总以脾虚为本，通补兼施、寒热并用是全院士辨治 DPN 的治疗大法^[24]。《素问·逆调论》^[22]云：“营气虚则不仁，卫气虚则不用。”肌肉筋骨失于濡养，故见手足麻木、感觉减退，犹如风痹之状；气阴两虚迁延不愈，阴损及阳，阳虚失煦，故四肢厥冷；气血阴阳俱虚，血行缓滞因热成瘀，痹阻脉络，不通则痛，故见皮肤肌肉刺痛，入夜尤甚；久病肝肾脾胃虚弱，聚湿成痰，痰瘀互结，肢体脉络失荣，故见肌肉日渐萎缩、软弱无力。

张仲景在《金匮要略》中对血痹虚劳进行了论述，认为血痹、虚劳都是由于气血不足引起的慢性虚损性疾病，因此，DPN 与血痹虚劳具有相关性^[25]。HGD 出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证治篇》，是治疗素体营卫不足，外受风邪所致血痹的常用方。方中黄芪补气，为君药。桂枝既能扶助卫阳以祛风邪，又能温通血脉以行血滞，与黄芪相伍，共奏益气扶阳，和血通痹之效。芍药养血，与桂枝相伍，共奏调和营卫，和血通痹之效，2 药共为臣药。生姜、大枣养血益气，助芪、芍之力，又能调和营卫，扶阳祛风，共为佐使。诸药相伍，共奏补气温阳，和血通痹之功。

2.2 药效基础

现代药理实验证明，HGD 的主要活性成分为黄酮类和苷类，如毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮和刺芒柄花素，可促进胰岛素释放而发挥降糖作用^[26]。网络药理学预测 HGD 可以通过抗氧化应激、抗炎、阻止胆碱能神经信号传递、降低内质网应激水平等^[27]，直接或间接地发挥保护神经纤维、减轻疼痛、促进能量代谢及神经修复的作用。

黄芪性甘，微温，有敛疮生肌、益卫固表、补气升阳的作用^[28]。药理实验和临床研究表明，黄芪在抗炎、抗氧化、改善微循环、降血糖、增强免疫

等方面疗效显著^[29-31]。黄芪皂苷 IV 是黄芪的主要活性成分之一，《中国药典》2020 年版将黄芪皂苷 IV 确定为黄芪质量控制的重要指标。研究发现，黄芪皂苷 IV 24 mg/kg 可有效提高 DPN 大鼠腓总神经运动传导速度，降低血糖浓度和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, GHb) 水平，减少神经细胞中 AGEs 的积累，从而有效抑制 DPN 大鼠有髓纤维面积的减少和节段性脱髓鞘的增加^[32]。Yin 等^[33]通过构建 DPN 大鼠模型和 DPN 雪旺细胞损伤模型发现，黄芪皂苷 IV 80 mg/kg 能够通过增强自噬，减轻雪旺细胞凋亡引起的 DPN 髓鞘损伤，改善神经功能。Ben 等^[34]应用黄芪皂苷 IV 60 mg/kg 连续 12 周干预 DPN 大鼠模型，发现黄芪皂苷 IV 能够改善 DPN 大鼠背根神经节中线粒体的损伤，显著减少 DPN 大鼠的机械性异常疼痛，提示黄芪皂苷 IV 在治疗 DPN 中有着巨大潜力。

桂枝具有散寒解表、温通经脉的功效，临床常用于镇痛、抑菌、抗过敏及促进血管舒张、抗血小板聚集等^[35-36]。目前 DPN 的发病机制被认为与胰岛素缺乏或胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常有关^[6]，桂枝提取物不仅具有降血糖的作用^[37-38]，还可以减少肠道对胆固醇和脂肪酸的吸收^[39]。现代药理研究发现，桂枝主要含有挥发油类和有机酸类化合物成分^[40]，其中挥发油中的主要药效成分为肉桂醛。Chun 等^[41]通过构建肉桂醛调控的编码基因对周围神经变性影响的生物信息学分析发现，肉桂醛能够通过影响雪旺细胞氧化应激反应而抑制周围神经变性。背根神经节神经元对高葡萄糖浓度应激的易感性与 DPN 的发生发展有关，是 DPN 损伤的靶细胞^[42]。Shi 等^[43]通过构建高糖诱导的背根神经节神经元细胞模型发现，肉桂醛 100 nmol/L 能够通过抑制 NF- κ B 通路，从而起到保护背根神经节神经元作用，减少细胞凋亡。另有研究发现，肉桂醛 20、40 mg/kg 可显著降低糖尿病大鼠的血糖水平，逆转糖尿病大鼠的神经炎症反应和神经递质水平的变化，提示肉桂醛在防治 DPN 方面具有巨大潜力^[44]。

现代药理研究发现，白芍化学成分主要有单萜及其苷类、三萜类、黄酮类等，具有抗炎、镇痛、抗血栓、抗氧化、降血糖等作用^[45-46]。Huang 等^[47]通过大鼠坐骨神经受损实验发现，白芍提取物能显著增强神经突起的生长及其生长相关蛋白和突触素的表达，有助于促进周围神经再生，提示白芍提取物可能是一种潜在的神经生长促进因子。《中国药典》

2020 年版中将芍药苷定量控制作为对白芍的含量测定项,表明芍药苷是白芍的重要质量标志物。研究发现,芍药苷 100 $\mu\text{mol/L}$ 具有显著的抗氧化应激作用,可以通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路保护雪旺细胞免受高糖诱导的氧化损伤^[48]。朱晏伯等^[49]通过观察芍药苷对高糖环境下雪旺细胞线粒体动力学的影响,发现芍药苷 100 $\mu\text{mol/L}$ 能促进高糖环境下雪旺细胞线粒体融合,降低分裂,维持线粒体动力学平衡,改善线粒体形态与功能,降低雪旺细胞凋亡。邢琪昌等^[50]构建了芍药苷-疾病-靶点网络分析,结果得出芍药苷具有降血糖、抗氧化、减轻神经炎症和疼痛等功效,在治疗 DPN 中具有潜在的应用价值。

生姜是一种广泛使用的药食同源类中药,具有辛温解表、温里散寒的功效^[51],现代药理研究表明生姜具有抗炎镇痛、抗糖尿病、增强免疫力等作用^[52]。生姜可通过促进外周血葡萄糖的利用,纠正受损的肝肾糖酵解,限制糖异生物质的形成,从而有效地控制组织糖原含量^[53]。此外,炎症反应与 DPN 的发生发展密切相关^[54],生姜提取物还能够显著抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,减轻白细胞浸润或水肿的形成,起到保护神经的作用^[55]。Shen 等^[56]通过构建 DPN 大鼠模型,并用生姜提取物进行治疗,发现生姜提取物不仅可以减轻疼痛,还可以调节 DPN 大鼠肠道菌群微生物的组成,表明生姜提取物靶向肠道微生物群可能是治疗 DPN 的一种新治疗策略。6-姜烯酚是生姜中的重要生物活性化合物之一^[57],已广泛用于治疗多种疾病。Nurrochmad 等^[58]研究发现,6-姜烯酚 15 mg/kg 和生姜提取物 400 mg/kg 能够降低血糖,减轻糖尿病神经疼痛小鼠模型的热痛和机械疼痛,减轻坐骨神经微结构受损程度,提示 6-姜烯酚和生姜提取物对糖尿病神经疼痛小鼠具有抗痛觉过敏和神经保护作用。

大枣具有增强免疫、抗氧化的功效^[59]。小胶质细胞激活介导的神经炎症在 DPN 神经病理性疼痛中起着重要作用^[60]。大枣提取物对小胶质细胞的激活有抑制作用,可减轻小胶质细胞一氧化氮释放的增加,同时降低促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达,改善神经性疼痛^[61]。另有研究证实,大枣提取物还能促进神经末梢乙酰胆碱释放,刺激胰腺细胞促进胰岛素释放,起到降低血糖的作用^[62]。Kaeidi

等^[63]将大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞作为 DPN 体外模型,研究大枣提取物对 PC12 细胞中葡萄糖诱导的神经毒性的神经保护作用,发现大枣提取物 300 $\mu\text{g/mL}$ 可降低高葡萄糖诱导的细胞毒性,并阻止活性氧的生成,抑制神经细胞凋亡,表明大枣提取物具有减轻 DPN 的治疗潜力。

上述研究为阐明 HGD 是治疗 DPN 的标准方剂提供了有力证据。药效基础研究发现,5 味中药能够通过降血糖、抗炎、抗氧化、修复受损神经、调节肠道微生物群、改善线粒体形态与功能等多种途径防治 DPN 的发生发展。然而关于 HGD 全方治疗 DPN 的研究尚缺乏相关模型的入血成分、药动学分析,因此利用现有中药分析技术明确其药效物质基础,特别是 HGD 体内外化学成分分析及量效关系研究,在治疗 DPN 方面具有重要意义。

3 HGD 治疗 DPN 的临床研究

近年来,临床研究证明使用 HGD 可有效治疗 DPN,通过增减药味,或联合化学药、其他方剂及外用疗法,达到治疗疾病,改善患者生活质量的目标。

3.1 原方应用

在临床治疗中,因为患者年龄、病程、症状严重程度等不同,所以直接采用原方剂量治疗的案例比较少。胡宗华^[64]将 90 例 DPN 患者分为对照组和观察组,对照组给予甲钴胺片治疗,观察组给予 HGD 治疗,结果显示观察组空腹血糖、餐后血糖、血液流变学指标均低于对照组。雷琳丽^[65]应用 HGD 治疗 DPN 患者发现,HGD 组空腹血糖、感觉神经传导速度、下肢振动感觉阈值均优于甲钴胺组,总有效率达 93.33%。这 2 项临床研究表明 HGD 对于缓解 DPN 患者的血糖及症状方面效果显著。

3.2 复方加减联合化学药

HGD 加减和甲钴胺联合应用,可明显改善患者四肢麻木、烧灼、疼痛、针刺感等临床症状^[66],降低血清 TNF- α 炎症因子,提高超氧化物歧化酶水平^[67]。HGD 加减与盐酸法舒地尔注射液组合可以降低 DPN 患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c、总胆固醇等指标,显著改善感觉神经传导速度和运动神经传导速度^[68]。在一项为期 12 周治疗 DPN 的研究中^[69],HGD、依帕司他、长春西汀注射液三者联合治疗,周围神经传导速度显著提高,中医证候积分较治疗前显著降低且优于对照组,血糖得到明显改善。

根据以上临床研究,发现 HGD 加减联合化学

药可有效降低患者血糖水平，抑制炎症反应发生及发展，改善氧化应激，减轻麻木、疼痛等临床症状，进而提升了患者的生活质量。可总结以下用药加减规律：若舌脉以血瘀为主，临床症状以刺痛为主，则加用当归、川芎、桃仁、三七等活血类药物；若患者肢体疼痛以刺痛且有定处为主，则加用鸡血藤、

红花、牛膝、丹参等活血祛瘀止痛类药物；若患者肢体疼痛加重，出现入夜痛甚，则加用全蝎、地龙、没药、乳香等以痛经活络消痹止痛；若患者肢体出现水肿，则加用苍术、薏苡仁、木瓜等利水除湿、通络除痹。目前常用的化学药有甲钴胺、依帕司他、阿司匹林肠溶片、盐酸法舒地尔等药物。见表1。

表1 HGD联合化学药治疗DPN的临床应用
Table 1 Clinical application of HGD combined with western medicine in treatment of DPN

基础方药	联用药物	疗程	比例（总有效率/%）	文献
黄芪 30 g、桂枝 12 g、白芍 20 g、生姜 12 g、大枣 12 枚、苏木 10 g、桃仁 6 g、酸枣仁 30 g、夜交藤 30 g、杜仲 15 g、山萸肉 15 g	盐酸法舒地尔	12 周	40：42（95.24）	68
黄芪 40 g、桂枝 15 g、赤芍 15 g、大枣 3 枚、鸡血藤 40 g	长春西汀注射液、依帕司他	12 周	43：48（89.60）	69
黄芪 30 g、桂枝 12 g、白芍 12 g、生姜 8 g、大枣 10 g、丹参 12 g、鸡血藤 12 g、牛膝 8 g、乳香 8 g、甘草 6 g	甲钴胺、硫辛酸	4 周	29：30（96.67）	70
黄芪 9 g、桂枝 9 g、白芍 9 g、生姜 18 g、大枣 12 枚、鸡血藤 15 g、苏木 9 g	甲钴胺	8 周	26：30（86.66）	71
黄芪 40 g、桂枝 15 g、白芍 15 g、生姜 10 g、大枣 3 枚、鸡血藤 15 g、红花 10 g、花粉 15 g、牛膝 10 g、乳香 10 g	甲钴胺、维生素 B ₁ 、阿司匹林肠溶片	12 周	46：58（79.31）	72
黄芪 30 g、桂枝 15 g、白芍 20 g、大枣 5 枚、鸡血藤 30 g、当归 20 g、川芎 15 g、红花 6 g、甘草 6 g	甲钴胺、硫辛酸	4 周	29：30（96.67）	73
黄芪 40 g、桂枝 12 g、白芍 12 g、生姜 10 g、大枣 12 g、鸡血藤 15 g、红花 15 g、牛膝 10 g、乳香 10 g、甘草 6 g、鸡血藤 15 g、地龙 12 g、伸筋草 15 g、木瓜 10 g	甲钴胺、阿司匹林肠溶片、维生素 B ₁	8 周	58：60（96.70）	74
黄芪 30 g、桂枝 10 g、白芍 12 g、生姜 10 g、大枣 4 枚	硫辛酸、甲钴胺	4 周	47：50（94.00）	75
黄芪 30 g、桂枝 15 g、赤芍 15 g、大枣 3 枚、生地黄 15 g、丹参 10 g、红花 10 g、乳香 6 g、没药 6 g	甲钴胺	6 周	43：46（93.48）	76
黄芪 30 g、桂枝 3 g、赤芍 30 g、生姜 25 g、大枣 4 枚、甘草 3 g、当归 10 g、鸡血藤 30 g、桔梗 12 g、丹参 10 g、川芎 10 g、地龙 10 g	甲钴胺、硫辛酸	2 周	79：82（96.30）	77
黄芪 30 g、白芍 15 g、桂枝 10 g、生姜 5 g、大枣 10 g、鸡血藤 15 g、丝瓜络 15 g、花粉 15 g、乳香 10 g、没药 10 g、牛膝 10 g	甲钴胺	20 d	37：40（92.50）	78

3.3 复方加减联合其他方剂

相比于单独应用和联合化学药应用，HGD 联合当归四逆汤、补阳还五汤、桃红四物汤等方剂治疗 DPN，也取得良好的疗效。HGD 联合当归四逆汤治疗 DPN 患者后，患者肢体冰冷、疼痛和麻木等临床症状大幅减轻，神经系统反射基本恢复正常^[79]，患者肢体血流速度得到改善^[80]。HGD 和补阳还五汤组合治疗总有效率达 92%，临床症状明显缓解，神经传导速度增幅较高，密歇根糖尿病审计病变积分明显低于对照组^[81]。连珍珍等^[82]应用 HGD 合桃红四物汤加减治疗 DPN 研究显示，患者治疗前后血糖、HbA1c、中医证候积分、密歇根糖尿病审计病变积分、神经传导速度均有好转。

当归四逆汤温经散寒、养血通脉，主治血虚寒厥证。补阳还五汤具有补气、助阳、通络化瘀的功效，主治气虚血瘀之证。桃红四物汤养血活血，主治血虚兼血瘀证。HGD 联合补阳还五汤、当归四逆汤、桃红四物汤等方剂治疗 DPN，能够有效减轻患者肢体冰冷、疼痛麻木等临床症状，改善神经传导速度，降低血糖。DPN 的病因病机复杂多样，但以虚为本、瘀为标，肌肉筋骨失于濡养，致使手足麻木、厥冷、痹阻脉络、不通则痛。因此在临床治疗中，应补气补血补阳、活血化瘀通络。

3.4 复方加减联合针灸

在临床中，HGD 还可以联合针灸治疗 DPN。在孟凡冰等^[83]的临床研究中，服用 HGD，同时联合

针灸治疗，血液黏度、多伦多临床评分均下降，神经传导速度也显著提升。赵荣等^[84]研究发现，经 HGD 联合针灸治疗 DPN 后，患者肢体麻木、疼痛、无力的症状明显好转，中医证候积分量表较治疗前下降，对比患者治疗前后血常规、肝肾功能、心电图指标，差异无统计学意义，表明 HGD 联合针灸治疗 DPN 临床疗效确切且安全性较高。

相较于单用 HGD 加减治疗，联用针灸后，临

床症状缓解方面疗效更佳。部分穴位如三阴交、太溪和内关穴下有神经走行，针灸针对神经直接刺激后，可明显提高对神经功能的良性调节作用。四肢关节以下的腧穴，如足三里、三阴交、曲池、内关等，能够起到疏通局部经络气血的作用。针对 DPN 的关键病机，辅以关元穴、肾俞穴、胰俞穴、脾俞穴等，能达到补虚培元、调和脏腑的功效。见表 2。

表 2 HGD 联合针灸治疗 DPN 的临床应用
Table 2 Clinical application of HGD combined with acupuncture in treating DPN

基础方药	穴位/足浴汤	疗程	总有效率/%	文献
黄芪 9 g、芍药 9 g、桂枝 9 g、生姜 18 g、大枣 4 枚	脾俞穴、肾俞穴、关元穴、气海穴、足三里穴、三阴交穴、曲池穴、太冲穴、合谷穴	4 周	95.00	84
黄芪 30 g、白芍 50 g、补骨脂 15 g、地龙 15 g、川牛膝 15 g、山药 15 g、当归 15 g、党参 15 g、桂枝 12 g、赤芍 12 g、川芎 12 g、白附子 10 g、桑枝 9 g、生姜 6 g、大枣 3 枚	曲池穴、肾俞穴、胰俞穴、脾俞穴、三阴交穴、血海穴、关元穴、足三里穴	4 周	95.24	85
生黄芪 30 g、当归 15 g、桂枝 15 g、川芎 15 g、丹参 15 g、丹皮 15 g、甘草 5 g、红花 5 g	气海穴、血海穴、膈俞穴、足三里穴、三阴交穴、内关穴、曲池穴、太溪穴、太冲穴、尺泽穴、阳陵泉穴、然谷穴、胰俞穴、脾俞穴、胃俞穴、肾俞穴、肝俞穴	10 d	95.00	86
黄芪 40 g、鸡血藤 40 g、丹参 20 g、当归 20 g、白芍 20 g、生姜 20 g、桂枝 20 g、大枣 20 g、甘草 6 g	足三里穴、曲池穴、肾俞穴、脾俞穴、肝俞穴、内关穴、血海穴、三阴交穴、关元穴	8 周	96.67	87
生黄芪 30 g、白芍 15 g、桂枝 15 g、当归 15 g、丹皮 15 g、丹参 15 g、川芎 15 g、甘草 5 g、红花 5 g	血海穴、气海穴、膈俞穴、曲池穴、太溪穴、内关穴、尺泽穴、肾俞穴、三阴交穴、足三里穴、阳陵泉穴、太冲穴	4 周	91.30	88
鸡血藤 40 g、黄芪 40 g、白芍 20 g、丹参 20 g、当归 20 g、生姜 10 g、大枣 10 g、桂枝 10 g、甘草 6 g	足三里穴、三阴交穴、曲池穴、肾俞穴、关元穴、脾俞穴	60 d	97.50	89
鸡血藤 40 g、黄芪 40 g、当归 20 g、丹参 20 g、白芍 20 g、桂枝 10 g、生姜 10 g、大枣 10 g、甘草 6 g	关元穴、足三里穴、三阴交穴、曲池穴、肾俞穴、胰俞穴、脾俞穴、血海穴	8 周	97.78	90

3.5 复方加减联合其他疗法

此外，HGD 还可以联合中药足浴、穴位敷贴、高压氧等疗法共同治疗 DPN。一项临床实验显示^[91]，口服 HGD 联合中药足浴（丹参、艾叶、红花、凤仙透骨草、皂角刺各 20 g，肉桂、川椒各 10 g），临床疗效优于对照组。HGD 配合涌泉穴穴位贴敷治疗 DPN 后，患者全血高切比黏度、全血低切比黏度、血浆黏度水平均明显下降，有效改善了患者的血糖水平^[92]。

以上临床实验表明，HGD 治疗 DPN 效果显著，有单独应用、联合化学药、针灸、中药足浴和穴位贴敷等用法，有效改善 DPN 患者糖脂代谢、血液流变学，降低患者血糖水平、氧化应激指标，抑制炎症反应，降低中医证候积分，提高神经传导速度，减轻 DPN 患者疼痛、麻木、四肢厥冷等临床症状。

4 HGD 治疗 DPN 的机制研究

4.1 降低血糖，改善糖脂代谢

高血糖是糖尿病前期、糖尿病前期神经病变、DPN 的主要危险因素^[93]，不仅会直接损伤神经，其介导的多种异常代谢途径，如多元醇通路、AGEs 通路、己糖胺通路，会通过激活炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍等造成神经屏障破坏、周围微血管损伤，最终累及神经。除高血糖激活的异常代谢途径，最近的研究表明血脂异常也在 DPN 发生发展中起着重要作用^[11]。刘曼曼等^[94]研究发现 HGD 可有效降低 DPN 患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c，患者肢体神经传导速度、麻、凉、痛等症状得到改善。林云梅等^[95]采用 HGD 治疗 DPN 患者，检测患者血糖、血脂水平发现，治疗组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度

脂蛋白胆固醇均显著下降。这 2 项研究表明 HGD 能够有效调节 DPN 患者机体血糖、血脂水平,改善受损神经组织。

4.2 抑制异常代谢通路

4.2.1 抑制 AGEs 通路 在糖尿病患者中,神经组织被过度糖化,导致蛋白质、脂质、核酸等与还原糖类发生非酶促反应生成 AGEs^[96]。糖尿病患者皮肤和周围神经存在大量 AGEs,特别是神经元、雪旺细胞、神经内膜和神经外膜微血管中^[97]。AGEs 与晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合后引起内皮功能障碍、氧化应激和促炎信号的传导^[98]。方颖等^[99]通过高脂饲养联合 ip 链脲佐菌素建立 DPN 大鼠模型,经 HGD 干预后,发现 DPN 大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 炎症因子的含量显著降低,其作用机制可能与减少 AGEs 蓄积,阻断 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号有关。

4.2.2 调节内质网应激,抑制细胞凋亡 高血糖能够扰乱蛋白质稳态并上调未折叠的坐骨神经蛋白^[100],而内质网腔内未折叠或错误折叠蛋白的积累会诱导内质网应激^[101],最终激活环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, Chop) 导致细胞凋亡^[102]。张岩等^[103-104]通过构建 DPN 大鼠模型发现,经 HGD 组干预后,DPN 大鼠 Chop 蛋白表达显著降低,HGD 可以通过调节内质网应激途径抑制细胞凋亡。此外,HGD 还能够显著降低坐骨神经细胞凋亡相关 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12 蛋白的表达,抑制坐骨神经细胞凋亡并改善和修复糖尿病大鼠坐骨神经损伤。内质网应激介导 Chop 凋亡蛋白的同时,也激活了 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[105],JNK 可以抑制髓鞘蛋白的产生,诱导雪旺细胞去分化,从而导致脱髓鞘和神经损伤的发生^[106]。肖凡等^[107]研究发现,HGD 给药组 DPN 小鼠神经纤维和髓鞘出现再生,空腹血糖、鼠尾热痛觉敏感程度、坐骨神经传导速度、坐骨神经组织病理状态均显著优于模型组,JNK 蛋白表达也显著减少,推测 HGD 可能通过抑制内质网应激水平来改善 DPN 大鼠坐骨神经功能、减轻坐骨神经组织损伤。

4.3 抗炎镇痛

DPN 与炎症反应密切相关,炎症标志物的水平可以预测 DPN 的发生和发展^[108]。多项临床研究证明,HGD 可以有效降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子水

平,改善神经传导速度^[109-110]。miR-146a 是一种短链非编码 RNA 分子,miR-146a 与糖尿病慢性并发症间存在独立的负相关关系^[111],在长期高血糖的情况下,miR-146a 的表达下降,NF- κ B 的抑制减弱,导致 IL-1 β 和 TNF- α 炎症因子表达水平升高^[112]。郭咏梅等^[113]研究发现,HGD 可以上调 DPN 大鼠模型 miR-146a 基因表达,降低 DPN 大鼠血清中炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平,以及机械痛阈值,提高神经传导速度,推断 HGD 治疗 DPN 的机制与抑制炎症反应有关。周雯等^[114]研究发现,HGD 能够呈剂量相关性降低 DPN 大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 水平,减轻周围神经组织炎症损伤。

4.4 抗氧化应激

氧化应激被认为是导致 DPN 多种代谢途径受损的共同引发因素,过多的活性氧除造成轴突变性外,还会导致神经纤维的功能减退,与 DPN 的发生发展密切相关^[115]。经 HGD 干预后 DPN 大鼠血糖、丙二醛水平显著下降,血清谷胱甘肽水平升高,提示 HGD 具有抗氧化作用^[116]。硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 是一种广泛存在于生物体内的氧化还原调节蛋白,不仅可以通过清除活性氧来抵抗细胞内的氧化应激,还可以作为一种生长因子促进细胞的生长^[117],而硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 是 Trx 的生理抑制剂,能下调 Trx 表达。张文妮等^[118]通过研究 HGD 对 DPN 大鼠周围神经组织 Trx 及 TXNIP 表达的影响,发现 HGD 可明显提高 Trx 的表达,降低 TXNIP 的表达,进一步表明 HGD 可通过抗氧化应激来治疗 DPN。

4.5 营养神经修复

NGF 在外周神经纤维重建和中枢神经系统的营养维持中具有重要作用^[119],有研究发现 NGF 可明显缩短神经再生和髓鞘再生时间^[120]。多项实验研究表明 HGD 可有效改善 DPN 大鼠坐骨神经传导速度和上调 NGF 的表达^[121-122]。李静等^[123]发现给予 HGD 治疗 6 个月后,DPN 患者神经传导速度显著提高,疼痛、麻木等症状有效缓解,血清检测发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 均显著高于对照组,表明 HGD 通过提高神经相关性生长因子水平起到治疗 DPN 的作用。

4.6 改善微循环

微循环障碍是 DPN 发生的重要病理生理基础

之一,高血糖可导致内皮功能障碍、血管通透性增加、神经内膜毛细血管异常和基底膜增厚等血管结构改变^[124],进而引发能量代谢障碍、氧化应激造成 DPN 的发生发展^[9]。张百亮等^[125]应用 HGD 治疗后发现,患者足背动脉搏动指数、踝肱指数、足背动脉平均血流速度均高于治疗前,血糖水平、氧化应激指标均有改善。马丽^[126]通过患者服用 HGD 前后主要症状、甲襞微循环、血液流变学的变化发现,HGD 对 DPN 患者甲襞微循环的管袢形态、血液流态、袢周状况均有改善作用,其中使管袢清晰度增加、减少畸形管袢,加快血流速度、降低血液黏稠度、使细胞解聚、减少周围渗出的作用尤为明显,血浆黏度、血沉、红细胞压积等血液流变学指标也有明显改善。

4.7 调节肠道菌群

最近的研究发现,肠道菌群在胰岛素抵抗、代谢综合征、2 型糖尿病和周围神经病变中起着重要作用^[127-128]。肠道菌群的失调会导致葡萄糖摄取受损、肝脏糖异生增加、脂肪组织脂解及炎症增加,最终导致机体的能量代谢改变,加剧糖尿病的病理^[129]。另有研究发现,变形菌门和梭杆菌门等肠道菌群的增加可能与糖尿病神经病变的发病机制有关^[130]。Zhang 等^[131]通过构建小鼠 DPN 模型,整合血浆代

谢组学和肠道菌群来探讨 HGD 干预 DPN 的机制,研究发现,在 DPN 小鼠中乳酸菌、拟普雷沃菌属、拟杆菌门丰度降低,脱硫弧菌属丰度增加,而 HGD 可显著逆转菌群失调。此外,经 HGD 干预后 DPN 小鼠的周围神经结构、血浆血脂和 NGF 水平显著改善,表明 HGD 可能通过调节肠道菌群来治疗 DPN。

综上,HGD 可以通过降低血糖、改善糖脂代谢、抑制 AGEs 通路、调节内质网应激、抑制细胞凋亡、抗炎镇痛、抗氧化应激、营养神经修复、改善微循环和调节肠道菌群途径,在治疗 DPN 中发挥治疗作用(图 1)。值得注意的是,高血糖、糖脂代谢、炎症反应是导致 DPN 发生发展的重要因素。分析相关文献发现,HGD 能够显著降低血糖并调节糖脂代谢,但对于相应的具体机制研究不足。炎症反应参与疼痛和痛觉过敏的产生,导致周围神经损伤,因此抑制炎症反应可以改善周围神经损伤。在 HGD 介导的炎症反应调节机制中,通过 NF- κ B 核心通路调节上游靶点及炎性因子的表达,以抑制促炎因子的释放参与炎症反应,但对于调控抑炎因子的释放,HGD 相关的研究较少。大量研究表明,肠道菌群参与了 DPN 的发生发展,有望成为治疗 DPN 及相关代谢疾病的新靶点,因此探索 HGD 通过调节肠道菌群治疗 DPN,不乏是一条有效的治疗途径。

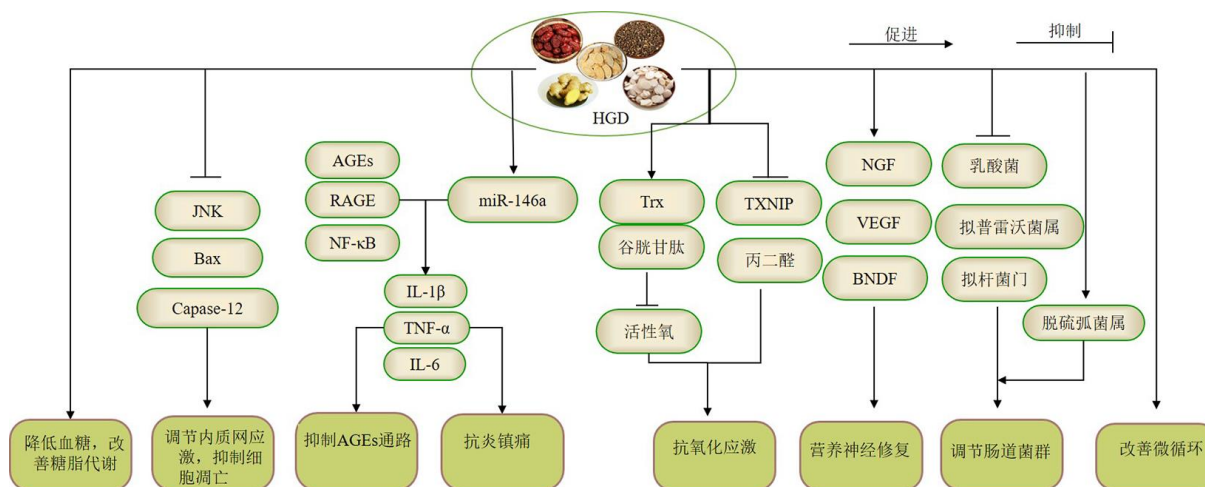


图 1 HGD 治疗 DPN 的作用机制

Fig. 1 Mechanism diagram of HGD in treatment of DPN

5 结语与展望

近年来 DPN 发病率及致残率大幅提高,严重影响患者的生活质量。在中医理论中,DPN 病机多因阴虚邪热内生,导致血气凝滞、络脉不通,不能外输四肢而发病,属本虚标实。HGD 补气温阳,和血

通痹,符合 DPN 的病机。各种临床研究表明,HGD 具有降低血糖、调节血脂、改善神经传导速度的作用,能够有效缓解 DPN 患者疼痛、麻木、四肢厥冷等临床症状。同时,随着研究的深入,基础实验研究发现 HGD 可以通过降低血糖、改善糖脂代谢、

抑制 AGEs 通路、调节内质网应激、抑制细胞凋亡、抗炎镇痛、抗氧化应激、营养神经修复、改善微循环和调节肠道菌群多种途径防治 DPN。HGD 以其多靶点、多成分、多通路的特点,在治疗 DPN 方面展现了良好的治疗优势,弥补了化学药作用机制单一、不良反应大、耐药性等问题。

由于 DPN 发病机制的复杂性,目前关于 HGD 治疗 DPN 方面仍存在一些不足:(1) HGD 药效基础及质量控制体系研究尚有很多挖掘空间,HGD 全方治疗 DPN 的药效物质基础及体内化学成分分析有待进一步研究。(2) 在临床研究方面,样本数量较少,缺乏大样本、多中心、更加规范化的临床实验研究资料。因此,未来需要增大临床研究的样本量,制定更加规范化的诊疗标准。(3) 在基础实验研究中,研究较为浅薄,尚不清楚 HGD 调控血糖以及脂代谢的具体机制,靶点及通路尚不明晰。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂是降低血糖的新研究方向,今后的研究应着重关注。此外,HGD 能够优化 $\beta 3$ 肾上腺素能受体介导的棕色脂肪组织产热达到减肥的目的^[132],HGD 能否介导脂肪产热来改善脂代谢延缓 DPN 的发生发展,有待进一步的研究。在抑制多元醇通路中,醛糖还原酶抑制剂的研发是抗糖尿病并发症药物的主流^[133],HGD 能否充当醛糖还原酶抑制剂也有待进一步研究。(4) HGD 相关的毒理机制和安全性研究较少。相较于 DPN 发病周期,目前临床和基础实验研究周期较短,未来需要增加对 HGD 疗效的长期观察,加大毒理及安全性方面的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] Abbott C A, Malik R A, van Ross E R E, *et al.* Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2220-2224.
- [3] Zheng Y J, Yang F, Han L, *et al.* Efficacy of Chinese herbal medicine in the treatment of moderate-severe painful diabetic peripheral neuropathy: A retrospective study [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 4035861.
- [4] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: Advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12): 938-948.
- [5] Kaur M, Misra S, Swarnkar P, *et al.* Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 215: 115723.
- [6] Yang K, Wang Y, Li Y W, *et al.* Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112717.
- [7] 汤书婉, 李新亮, 马莉, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和 LC-Q-TOF/MS 的加味黄芪桂枝五物汤化学成分研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 711-721.
- [8] 李纪新, 张旭明, 王文茹, 等. 口服中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5677-5695.
- [9] Eid S A, Rumora A E, Beirowski B, *et al.* New perspectives in diabetic neuropathy [J]. *Neuron*, 2023, 111(17): 2623-2641.
- [10] Tang H Y, Jiang A J, Ma J L, *et al.* Understanding the signaling pathways related to the mechanism and treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(9): 2119-2127.
- [11] Piya M K, McTernan P G, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: The role of glucose, lipids and endotoxin [J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(1): T1-T15.
- [12] Sofroniew M V, Howe C L, Mobley W C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1217-1281.
- [13] Schmidt R E, Dorsey D A, Beaudet L N, *et al.* Effect of NGF and neurotrophin-3 treatment on experimental diabetic autonomic neuropathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60(3): 263-273.
- [14] Mielke J G, Wang Y T. Insulin, synaptic function, and opportunities for neuroprotection [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 98: 133-186.
- [15] Conti G, Scarpini E, Baron P, *et al.* Macrophage infiltration and death in the nerve during the early phases of experimental diabetic neuropathy: A process concomitant with endoneurial induction of IL-1 β and p75NTR [J]. *J Neurol Sci*, 2002, 195(1): 35-40.
- [16] Doups J, Lyons T E, Wu S, *et al.* Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6): 2157-2163.
- [17] Skundric D S, Dai R J, James J, *et al.* Activation of IL-1 signaling pathway in Schwann cells during diabetic neuropathy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 958: 393-398.

- [18] Baka P, Escolano-Lozano F, Birklein F. Systemic inflammatory biomarkers in painful diabetic neuropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(10): 108017.
- [19] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [20] Pang L, Lian X, Liu H Q, *et al*. Understanding diabetic neuropathy: Focus on oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9524635.
- [21] 庞国明, 闫镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 260-264.
- [22] 佚名. 黄帝内经素问 [M]. 傅景华, 陈心智点校. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 17.
- [23] 张芳, 倪青. 倪青临证诊治糖尿病周围神经病变案辨析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4125-4127.
- [24] 赵锡艳, 余秋平, 刘阳, 等. 全小林辨治糖尿病周围神经病变经验 [J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 882-883.
- [25] 张键, 李玲, 崔志华, 等. 《金匱要略·血痹虚劳病》对辨治糖尿病周围神经病变的启示 [J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(15): 84-87.
- [26] 田晓玲, 华川, 张艳, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 58-62.
- [27] 戚金凤, 杜盼, 陶金正, 等. 基于网络药理学探讨黄芪桂枝五物汤防治糖尿病周围神经病变作用机制 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(2): 13-18.
- [28] 薛倩倩, 李爱平, 李科, 等. 黄芪的质量评价研究概述及质量标志物研究策略初探 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2459-2463.
- [29] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [30] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
- [31] Li D, Liu Y T, Qin X M. Rapid quantitative analysis of 12 chemical constituents in wild-simulated and cultivated *Astragali Radix* based on UHPLC-MS [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3): 464-469.
- [32] Yu J X, Zhang Y D, Sun S, *et al*. Inhibitory effects of astragaloside IV on diabetic peripheral neuropathy in rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2006, 84(6): 579-587.
- [33] Yin Y D, Qu H, Yang Q N, *et al*. Astragaloside IV alleviates Schwann cell injury in diabetic peripheral neuropathy by regulating microRNA-155-mediated autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153749.
- [34] Ben Y, Hao J, Zhang Z H, *et al*. Astragaloside IV inhibits mitochondrial-dependent apoptosis of the dorsal root ganglion in diabetic peripheral neuropathy rats through modulation of the SIRT1/p53 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1647-1661.
- [35] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
- [36] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111-114.
- [37] Silva M L, Bernardo M A, Singh J, *et al*. Cinnamon as a complementary therapeutic approach for dysglycemia and dyslipidemia control in type 2 diabetes mellitus and its molecular mechanism of action: A review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2773.
- [38] Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas M M, *et al*. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 549-556.
- [39] Shen Y, Fukushima M, Ito Y, *et al*. Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(12): 2418-2425.
- [40] Liu J, Zhang Q, Li R L, *et al*. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Cinnamomi ramulus*: A review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(3): 319-342.
- [41] Chun Y L, Park K H, Pallavi B, *et al*. Novel cinnamaldehyde derivatives inhibit peripheral nerve degeneration by targeting schwann cells [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1846.
- [42] Sharma D, Singh J N, Sharma S S. Effects of 4-phenyl butyric acid on high glucose-induced alterations in dorsal root ganglion neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 635: 83-89.
- [43] Shi Y, Liang X C, Zhang H, *et al*. Combination of quercetin, cinnamaldehyde and hirudin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(9): 663-671.
- [44] Jawale A, Datusalia A K, Bishnoi M, *et al*. Reversal of diabetes-induced behavioral and neurochemical deficits by cinnamaldehyde [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(9): 923-930.
- [45] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951-1969.
- [46] 王振贤, 王立哲. 白芍总苷对糖尿病大鼠心肌氧化应激和细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 498-503.
- [47] Huang K S, Lin J G, Lee H C, *et al*. *Paeoniae Alba Radix* promotes peripheral nerve regeneration [J]. *Evid Based*

- Complement Alternat Med, 2011, 2011: 109809.
- [48] Yang X W, Yao W J, Shi H T, *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.
- [49] 朱晏伯, 李潇, 朱筋悦, 等. 芍药苷对高糖环境下雪旺细胞线粒体动力学的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(3): 214-220.
- [50] 邢琪昌, 陈佳, 李伟, 等. 基于网络药理学研究芍药苷治疗糖尿病周围神经病变作用机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 725.
- [51] 王欢欢, 孔巧丽, 郭琴, 等. 生姜的古代文献沿革分析及现代药理研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1582-1590.
- [52] 谭玉梅, 江洪波, 高梦祥, 等. 生姜现代药理学特性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(15): 4908-4916.
- [53] Abdulrazaq N B, Cho M M, Win N N, *et al.* Beneficial effects of ginger (*Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(7): 1194-1201.
- [54] Zhou J Y, Zhou S W. Inflammation: Therapeutic targets for diabetic neuropathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 536-546.
- [55] Bischoff-Kont I, Fürst R. Benefits of ginger and its constituent 6-shogaol in inhibiting inflammatory processes [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(6): 571.
- [56] Shen C L, Wang R, Elmassry M, *et al.* Dietary ginger root extract supplementation mitigated diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by modulating gut microbiota [J]. *Curr Dev Nutr*, 2021, 5: 1179.
- [57] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [58] Nurrochmad A, Fajrin F, Nugroho A, *et al.* The improvement of pain behavior and sciatic nerves morphology in mice model of painful diabetic neuropathy upon administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) extract and its pungent compound, 6-shogaol [J]. *J Nat Sc Biol Med*, 2019, 10(2): 149.
- [59] 吴国泰, 何小飞, 牛享惠, 等. 大枣的化学成分、药理及应用 [J]. 中国果菜, 2016, 36(10): 25-28.
- [60] Inoue K, Tsuda M. Microglia and neuropathic pain [J]. *Glia*, 2009, 57(14): 1469-1479.
- [61] Li X Y, Wu G Z, Li M Y, *et al.* Oleanolic acid administration alleviates neuropathic pain after a peripheral nerve injury by regulating microglia polarization-mediated neuroinflammation [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(22): 12920-12928.
- [62] Hsu J H, Wu Y C, Liu I M, *et al.* Release of acetylcholine to raise insulin secretion in Wistar rats by oleanolic acid, one of the active principles contained in *Cornus officinalis* [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 404(1/2): 112-116.
- [63] Kaeidi A, Taati M, Hajializadeh Z, *et al.* Aqueous extract of *Zizyphus jujuba* fruit attenuates glucose induced neurotoxicity in an *in vitro* model of diabetic neuropathy [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(3): 301-306.
- [64] 胡宗华. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的临床应用效果观察及应用价值分析 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(18): 183-184.
- [65] 雷琳丽. 黄芪桂枝五物汤辅助治疗糖尿病周围神经病变的效果及对神经传导速度的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1): 40-41.
- [66] 许晶晶, 邹萍, 方庆霞. 加味黄芪桂枝五物汤治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7): 950-952.
- [67] 吴瑞敏. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变患者炎症反应和抗氧化能力影响观察 [J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(3): 72-73.
- [68] 代芳, 王增梅, 刘飞, 等. 气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者应用黄芪桂枝五物汤治疗的效果探究 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(19): 9-13.
- [69] 杨晓琴. 黄芪桂枝五物汤与依帕司他联用对 2 型糖尿病周围神经病变的有效性探究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 687-689.
- [70] 党红转. 黄芪桂枝五物汤在糖尿病周围神经病变中的治疗效果 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(13): 179-182.
- [71] 温庆华, 周亚林, 胡淑云, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 宜春学院学报, 2021, 43(12): 21-25.
- [72] 华逸. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(7): 76-78.
- [73] 沈玉亭. 黄芪桂枝五物汤加减治疗糖尿病周围神经病变的效果及安全性 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(11): 36-37.
- [74] 姜亮. 黄芪桂枝五物汤辅助治疗糖尿病周围神经病变效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2020, 27(14): 37.
- [75] 赵峰, 宋宗良. 黄芪桂枝五物汤改善糖尿病周围神经病变症状及神经传导作用观察 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(6): 1084-1086.
- [76] 张波. 黄芪桂枝五物汤干预糖尿病周围神经病变的疗效分析 [J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(10): 171-172.
- [77] 徐长青, 付小燕. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 山西中医, 2019, 35(3): 44.
- [78] 王智新, 杨晓军, 刘巍. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿

- 病周围神经病变的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(1): 41-42.
- [79] 王慧. 黄芪桂枝五物汤和当归四逆汤加减治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(13): 164-165.
- [80] 张代喜. 探讨黄芪桂枝五物汤和当归四逆汤加减治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(9): 181-182.
- [81] 蒋金灵, 张瑞林, 张瑞萍. 补阳还五汤与黄芪桂枝五物汤联合西药治疗消渴病周围神经病变的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(5): 840-842.
- [82] 连珍珍, 杨英武, 刘海立. 黄芪桂枝五物汤合桃红四物汤加减治疗糖尿病周围神经病变 (DPN) 的临床研究 [J]. 新疆中医药, 2023, 41(3): 23-25.
- [83] 孟凡冰, 熊海涛, 孙海玲. 黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 四川中医, 2017, 35(6): 100-103.
- [84] 赵荣, 张鼎, 刘艳, 等. 黄芪桂枝五物汤联合温针灸治疗糖尿病周围神经病变 (气虚血瘀证) 的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(3): 5-9.
- [85] 修咏梅. 糖尿病周围神经病变气虚血瘀证行针灸与黄芪桂枝五物汤联合治疗的效果分析 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(7): 26-29.
- [86] 王洪博. 针灸联合黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变疗效分析 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(24): 13-16.
- [87] 谭柳心. 黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(6): 33-34.
- [88] 孙添才. 探讨黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变 (DPN) 气虚血瘀证的临床疗效 [J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 80-81.
- [89] 柴海彦, 胡佳慧, 杨震霖. 黄芪桂枝五物汤联合针灸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, 2019, 19(64): 185-186.
- [90] 白国梁, 庞莹. 黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变疗效探究 [J]. 药品评价, 2019, 16(6): 33-35.
- [91] 陈卫. 黄芪桂枝五物汤配合中药足浴治疗糖尿病周围神经病变的临床效果分析 [J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(6): 113-114.
- [92] 陈榕, 鄢明焱, 刘锦婷. 黄芪桂枝五物汤加减配合涌泉穴位贴敷治疗早期糖尿病周围神经病的效果 [J]. 蛇志, 2021, 33(4): 419-421.
- [93] Elafros M A, Andersen H, Bennett D L, *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: Clinical presentation, pathogenesis, and new treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 922-936.
- [94] 刘曼曼, 冯珍凤, 姜健, 等. 黄芪桂枝五物汤不同剂量治疗糖尿病周围神经病变临床研究 [J]. 河南中医, 2022, 42(3): 343-347.
- [95] 林云梅, 梁琼, 罗春燕. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的药学分析 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(6): 187-190.
- [96] Tuleta I, Frangogiannis N G. Diabetic fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(4): 166044.
- [97] Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy [J]. *Transl Res*, 2012, 159(5): 355-365.
- [98] Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augé N, *et al.* Hyperglycemia and glycation in diabetic complications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(12): 3071-3109.
- [99] 方颖, 王亚东, 周雯, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.
- [100] Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, *et al.* Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 944-952.
- [101] Sekine Y, Takeda K, Ichijo H. The ASK1-MAP kinase signaling in ER stress and neurodegenerative diseases [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(1): 87-97.
- [102] Xiong Z Y, Jiang R, Li X Z, *et al.* Different roles of GRP78 on cell proliferation and apoptosis in cartilage development [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21153-21176.
- [103] 张岩, 龙泓竹, 王曦鹏, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经内质网应激 IRE1 α /CHOP 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 43-51.
- [104] 张岩, 龙泓竹, 王曦鹏, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经细胞凋亡相关 Bax 和 Caspase-12 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 58-64.
- [105] Yi S Y, Chen K, Zhang L H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is involved in stress-induced hypothalamic neuronal injury in rats via the PERK-ATF4-CHOP and IRE1-ASK1-JNK pathways [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 190.
- [106] Jiao Y, Yu Y, Li B, *et al.* Protective effects of hydrogen-rich saline against experimental diabetic peripheral neuropathy via activation of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel channels in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 282-290.
- [107] 肖凡, 周聪, 曹淼, 等. 黄芪桂枝五物汤通过调节内质网应激对 MKR 小鼠糖尿病周围神经病变的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 1-8.
- [108] Forbes J M, Cooper M E. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 137-188.
- [109] 孙剑, 谈晓琴, 徐霖, 等. 黄芪桂枝五物汤加减在糖尿

- 病周围神经病变患者中的应用效果研究 [J]. 中国医药导刊, 2021, 23(9): 676-679.
- [110] 刘梦宇. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(3): 342-344.
- [111] Barutta F, Corbetta B, Bellini S, *et al.* MicroRNA 146a is associated with diabetic complications in type 1 diabetic patients from the EURODIAB PCS [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 475.
- [112] Feng Y H, Chen L, Luo Q, *et al.* Involvement of microRNA-146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2018, 12: 171-177.
- [113] 郭咏梅, 钟兆怡, 王明哲, 等. 加味黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠神经行为学及 miR-146a 炎症通路的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 186-189.
- [114] 周雯, 方颖, 储全根, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、NGF 和坐骨神经 NGF mRNA 的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 67-71.
- [115] Lu S C. Glutathione synthesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3143-3153.
- [116] 边秀娟, 王兴华. 加味黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变模型大鼠血清 MDA、GSH 水平的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 78-79.
- [117] 董文甫, 李艳红, 岳文斌. 硫氧还蛋白研究进展 [J]. 草食家畜, 2006(4): 4-6.
- [118] 张文妮, 韩玉生, 王超, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病大鼠周围神经组织 Trx 及 Txnip 表达的影响 [J]. 中医药学报, 2017, 45(4): 57-59.
- [119] Raphael A R, Perlin J R, Talbot W S. Schwann cells reposition a peripheral nerve to isolate it from postembryonic remodeling of its targets [J]. *Development*, 2010, 137(21): 3643-3649.
- [120] Li R, Li D H, Wu C B, *et al.* Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration [J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1649-1677.
- [121] 齐峰, 邱昌龙, 朱亮, 等. 黄芪桂枝五物汤对 STZ 诱发糖尿病大鼠周围神经保护作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(6): 631-633.
- [122] 李芊绵, 王超, 范越, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠 NGF mRNA 和 VEGF mRNA 表达的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(5): 42-44.
- [123] 李静, 朱海慧, 庞雅玲, 等. 黄芪桂枝五物汤加减治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(5): 470-475.
- [124] Thrainsdottir S, Malik R A, Dahlin L B, *et al.* Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man [J]. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2615-2622.
- [125] 张百亮, 杨丽娟, 黎文琴, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗 2 型糖尿病下肢血管病变 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(1): 48-51.
- [126] 马丽. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变微循环障碍的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 140-141.
- [127] Zhang J W. Microbial stars: Shedding light on gut microbes' role in insulin resistance and innovative diabetes therapies [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2307581.
- [128] Corriero A, Giglio M, Inchingolo F, *et al.* Gut microbiota modulation and its implications on neuropathic pain: A comprehensive literature review [J]. *Pain Ther*, 2024, 13(1): 33-51.
- [129] Chaudhary R, Bansal S, Goel A, *et al.* Unravelling the crosstalk between estrogen deficiency and gut-biota dysbiosis in the development of diabetes mellitus [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, doi: 10.2174/0115733998275953231129094057.
- [130] Hasani M, Asadi Pilerud Z, Kami A, *et al.* Association between gut microbiota compositions with microvascular complications in individuals with diabetes: A systematic review [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, doi: 10.2174/0115733998280396231212114345.
- [131] Zhang K H, Peng P, Huang J H, *et al.* Integrating plasma metabolomics and gut microbiome to reveal the mechanisms of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction intervene diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117301.
- [132] 吕穆杰, 田子芳, 王苏童, 等. 黄芪桂枝五物汤对肥胖小鼠棕色脂肪组织产热的优化作用 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2838-2842.
- [133] 韩忠飞, 李佳卉, 徐子路, 等. 新型喹啉酮结构的多功能醛糖还原酶抑制剂设计合成与活性评价 [J]. 化学研究与应用, 2023, 35(3): 691-697.

[责任编辑 赵慧亮]