

# 基于“营卫承制调平”理论探析消渴痹证的防治

张欢<sup>1</sup>, 张效科<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学临床医学院, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 610075; 2. 陕西中医药大学)

**摘要** 以中医学益气生肌、益气生脉、活血通络等气血理论为基础, 以“营卫承制调平”理论为核心, 系统阐述益气活血中药防治消渴痹证的作用及机理。重点介绍“营血-血管内皮-益气生脉”“卫气-血管平滑肌-益气生肌”与消渴痹证的相关性, 为营卫气血关系、益气生肌/生脉、活血通络等理论提供研究思路和方法, 进而丰富营卫气血理论的科学内涵及外延。

**关键词** 益气生肌; 益气生脉; 营卫承制调平; 消渴痹证

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 归属于中医学消渴痹证范畴<sup>[1]</sup>, 是由慢性高血糖和微血管病变引起的, 以“凉、麻、痛、痿”为特点的对称性多神经病变<sup>[2]</sup>。约半数糖尿病患者会发展成 DPN<sup>[3]</sup>, DPN 继续发展会导致足溃疡甚至截肢, 增加疼痛、跌倒、致残风险, 降低患者生活质量, 因此, 在 2 型糖尿病确诊时及 1 型糖尿病诊断后 5 年内都应进行神经检查和体格检查以评估 DPN 的发生<sup>[4]</sup>。

DPN 患者可出现腓肠神经血管基底膜增厚, 内皮细胞增生、肥大等微血管病变<sup>[5]</sup>, 加之周围神经血液供应不同于中枢神经系统, 容易遭受缺血性损害, 且高血糖状态又会进一步加重血管损伤并影响血管修复和侧支血管形成, 因此, 应努力促进患者神经缺血病变状态下血管再生及侧支循环的形成, 改善神经血液供应, 防治糖尿病血管神经病变的发生。内皮细胞的迁移、增殖在血管再生中起关键作用, 我们前期研究证实了益气活血中药可通过上调磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶信号通路 (PI3K/Akt/eNOS) 相关蛋白促进高血糖环境下作为内皮细胞前体细胞的内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 迁移-归巢及官腔形成, 促进血管再生<sup>[6]</sup>。本文着重从益气生肌、益气生脉、“营卫承制调平”<sup>[7]</sup>及“脉络-血管系统”等气血关系出发, 结合内皮细胞和血管平滑

肌细胞的相互作用, 探析中医药防治消渴痹证的内在机理, 为丰富和发展中医“益气生肌”“益气生脉”和“营卫承制调平”理论提供思路与方法。

## 1 中医学对消渴痹证的认识

《金匱要略》设消渴病专篇, 涉及的消渴病与消渴症同义; 唐代甄立言《古今录验方》曰“渴且饮水多, 小便数、甜者, 皆为消渴病”, 此时消渴病已是独立病名, 基本等同于现代医学的糖尿病。消渴病病机是本虚标实, 虚是气阴两虚, 实是燥热炽盛, 以“三多一少 (多饮、多食、多尿、体重下降)”伴尿甜、乏力为主要临床表现, 继续发展则会出现诸如失明 (糖尿病视网膜病变)、坏疽 (糖尿病足)、中风 (糖尿病脑血管病变)、肢体麻木疼痛无力 (糖尿病周围神经病变) 等变证, 严重者阴竭阳脱昏迷死亡<sup>[8]</sup>。消渴日久, 阴伤气耗, 损伤血脉经络, 影响营卫气血循行输布; 气虚无力推动血行则瘀, 阴液津血同源, 脉管空虚, 虚则致瘀, 瘀血阻滞, 血脉经络循行不畅, 可出现肢体麻木、腿膝枯细、肢凉无力、骨节酸痛等类似周围神经病变的消渴痹证表现, 证实了叶天士“初则在经在气, 久则入络入血”之说。消渴痹证的发病以气虚为本, 瘀血为标, 气血营卫循行输布异常贯穿始终, 治疗以益气活血、通络止痛为基本大法。

## 2 血管病变在消渴痹证发生中的关键作用

当前研究认为, 消渴痹证的发病机制可能与高糖环境下多元醇通路激活, 糖基化终末产物 (AGE) 堆积, 氧化应激, 微血管结构变化和血管

基金项目: 国家自然科学基金 (81774304)

\* 通讯作者: zhangxiaoke12340@163.com

活性因子改变,脂代谢、维生素含量异常,神经营养因子缺乏等有关<sup>[8]</sup>,其中血管病变在消渴痹证的发生中起关键作用。

在周围神经系统中,神经组织由神经内膜、神经纤维束和神经外膜构成,神经纤维的功能正常,不仅与神经细胞结构的完整密切相关,还与神经纤维的血液供应分不开。神经的血液供应来自邻近动脉和内部的血管吻合网,神经组织自身调节血液供应的能力有限,缺乏自主调节的能力,仅神经内膜和神经周围的血管具有自主调节能力,容易遭受缺血性损害。通过对腓肠神经活组织检查和血管超声研究发现,无论是轻度还是重度 DPN 患者均存在神经内膜微血管病变,只是病变严重程度不同而已<sup>[9]</sup>。组织病理学研究显示,小动脉和毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞肿胀、增生、透明变性,糖蛋白沉积,管腔狭窄,血管阻力增加等引起神经组织低灌;中膜的平滑肌舒张功能受损,对血管活性因子如氮氧化物、内皮素的敏感性下降,导致神经纤维缺血、缺氧和功能异常,进而发生神经变性坏死<sup>[10]</sup>。微血管内皮细胞对缺血特别敏感,一旦微血管发生病变,将引起缺氧形成恶性循环,导致微血管损伤,加重缺氧和微血管病变。神经病变和微血管病变是糖尿病患者的主要并发症,两者常常同时或先后发生。高血糖是其共同的危险因素,高血糖导致神经供血的血管出现病变、闭塞,阻碍侧支血管的形成与修复,使得依赖微循环供血的周围神经系统灌注不足、缺血缺氧,神经传导速度减慢。由此可见,血管病变在消渴痹证的发生过程中起关键作用。

### 3 “营卫承制调平”理论指导血管病变的治疗

人身之气源于饮食水谷,经胃的受纳、脾的运化、肺的宣降、肝的疏泄布散四周,灌溉五脏六腑。气中精微部分为营气,彪悍部分为卫气。营气注于脉内化为血液,又称营血,具有濡润、调和、充脉的作用;卫气行于脉外或并脉而行,具有推动、固护、统摄作用。营属阴卫属阳,营行脉内卫行脉外(或并脉而行),营卫气血相互影响,周流不休相伴而行,温煦滋养四肢百骸,营卫和谐方能维持机体正常的生理活动和功能。诸气中营卫之气与血管病变的关系最为密切,当外界物质打破了血管自身的平衡状态(承),甚至在代偿调节(制)后仍无法维持血管平衡,则会导致阴阳失和,营卫失调,脏腑气机紊乱,气血失于条达,气血津液的

代谢废物蓄积于脉络血管,产生痰浊瘀毒,损伤脉络,引发或加重血管病变。在通络和补虚治疗(调)下,重新恢复血管自身的平衡(平),符合“营卫承制调平”理论,也符合中医整体观念。消渴痹证应在“营卫承制调平”理论的指导下,使超出正常功能(承)或代偿调节(制)的血管在益气生肌、益气生脉、活血通络作用的中药干预下(调)达到气血调达、营卫和谐(平)的状态。

### 4 “营血-血管内皮-益气生脉”“卫气-血管平滑肌-益气生肌”与消渴痹证的相关性

血管是运送血液的循环管道,从解剖结构来看由内到外依次是内膜、中膜和外膜。内膜位于管壁的最内层,主要由内皮细胞(endothelial cells, ECs)组成,ECs作为血管的内衬,发挥屏障、内分泌作用,能调节管壁通透性,维持血管张力,保持血液正常流动,影响血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的生长发育、形态结构、增殖等功能<sup>[11]</sup>。血管中膜主要由平滑肌构成,VSMCs作为血管的主要结构主体,决定了血管活性和血管构型。VSMCs在结构上主要呈现两种形态:收缩表型,发挥收缩和舒张作用;合成表型,促进平滑肌细胞的增生。实际上血管的收缩舒张反应就是VSMCs的收缩与舒张,而血管壁增厚、顺应性下降主要是源于VSMCs的肥大、增生、产生和分泌的细胞外基质增加等。通过舒缩运动调节血量分配,推动血液的运行,是贮藏血液和调节血量分配直接的、基本的物质基础<sup>[12]</sup>。ECs和VSMCs是构成血管壁的主要细胞成分,ECs的管腔面与血流直接接触,又借细胞外基质与VSMCs相邻;VSMCs是ECs的周细胞,通过分泌信号分子和细胞因子对ECs的形态结构、生理功能、再生和修复发挥重要影响。与ECs联合培养后,VSMCs的整合素 $\beta 1$ 表达增加,骨架蛋白F-actin重组增快,黏着斑(FAs)的聚集度增高,促进了VSMCs的黏附、铺展和迁移<sup>[13-14]</sup>;VSMCs通过释放生长因子激活ECs的p-Akt信号通路,促进HDAC6、paxillin、ERK的磷酸化表达进而诱导ECs的黏附、迁移、增殖<sup>[15-17]</sup>,两者交互调控是血管壁自身结构、功能稳定性得以维持的关键。传统观点认为,血管病变是血管内部至外部的反应<sup>[18]</sup>,有研究<sup>[19]</sup>提示,内膜内皮细胞和中膜血管平滑肌细胞在血管病变的发生发展中均发挥重要作用。高血糖可以导致ECs损伤、功能障碍及内皮依赖性动脉舒张功能障碍

碍<sup>[2]</sup>；与此同时，VSMCs 出现异常增殖迁移和表型改变<sup>[2]</sup>，通过抑制 VSMCs 钾离子通道的活性，导致大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流，促使 VSMCs 表现出高反应性<sup>[2]</sup>，诱导 VSMCs 凋亡。ECs 功能失调或损伤又会促进中膜平滑肌细胞的增殖，进而加重血管病变<sup>[2]</sup>。

现代医学的血管概念类似于中医学的脉、血脉、血络、脉络。《黄帝内经》中的“脉”既是经络系统运行血液的通道，又是独立的空腔脏器，符合奇恒之腑藏而不泻的特点，与血管结构和功能相似。中医历代文献中关于气血理论的论述不仅有“气为血之帅，血为气之母”“气能生血行血，血能载气养气”“补气活血，活血化瘀”等，也有“益气生血、生肌、生脉、摄脉”“补气生肌，活血生肌”等论述，其中的“生脉”及“生肌”理论，包含了“血管内皮和平滑肌”的再生<sup>[2]</sup>。因此，我们推测，具有益气生肌、益气生脉、活血通络作用的中药可能具有促进血管新生、改善神经传导速度的作用。《灵枢·五乱》曰“营卫相随，气血已和。”脉外或并脉而行的卫气通过推动作用使脉内的营血持续、规律、有节奏的运行；通过固护、统摄、约束作用使脉内的营血在其轨道内运行，不溢于脉外<sup>[2]</sup>。脉内的营血通过自身的“吸引力”使脉外的卫气与其相伴而行，发挥其推动、约束营血的作用。这里的“吸引力”与内皮细胞分泌血管活性因子如内皮素、一氧化氮等收缩舒张因子类似，引起血管平滑肌的收缩和舒张。营卫之间的相互影响作用与 ECs-VSMCs 之间的相互调控作用有高度的相关性，可以用益气生脉、益气生肌理论指导防治。营行脉内，血管内皮即血管最内层，能够分泌一氧化氮、前列环素等活性物质舒张血管；也可以分泌内皮素、血管紧张素Ⅱ等调节因子收缩血管；还可以分泌与凝血、纤溶有关的物质以保证血液的正常运行；更能调节血管的生理活动，类似于营血的作用，在益气生脉理论指导下，通过促进 ECs 的迁移、增殖达到血管新生的目的。卫行脉外，是脏腑气化、肌肉运动的基础。肌肉运动依赖卫气，平滑肌收缩舒张异常导致卫气失常，影响其发挥推动、固护营血的作用，通过改变平滑肌细胞的构型，保护平滑肌正常的结构和功能，符合益气生肌的思想。

## 5 小结

我们应当重视机体营卫相互影响的自稳调控能力，亦要重视益气生肌、益气生脉中医交互的科学

内涵。从“营卫承制调平”理论出发，以血管病变中血管结构（或内皮细胞和平滑肌细胞交互模式）作为研究对象，运用益气生肌、益气生脉治则进行干预，以恢复机体正常的自稳状态为治疗目的。研究揭示了“营血-血管内皮-益气生脉”“卫气-血管平滑肌-益气生肌”之间的相关性，为中医气血关系、益气生肌/生脉、活血通络等理论提供了思路与方法。

## 参考文献

- [1] 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, 5(2): 260-264.
- [2] TEFAYE S, SELVARAJAH D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl 1): 8-14.
- [3] SINGH R, KISHORE L, KAUR N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions [J]. Pharmacol Res, 2014, 80: 21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
- [4] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [5] MALIK RA, TEFAYE S, THOMPSON SD, et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy [J]. Diabetologia, 1993, 36(5): 454-459.
- [6] 袁敏惠, 张效科, 袁有才, 等. 消渴通痹颗粒含药血清对高糖环境下 EPCs PI3K/Akt/eNOS 分子信号通路的影响 [J]. 四川中医, 2018, 36(10): 42-46.
- [7] 张延群. 消渴病定义及辨证分型规范化探讨 [J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(1): 25-27.
- [8] 董琪, 李全民. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(2): 20-22.
- [9] YAGIHASHI S. Pathology of diabetic neuropathy; a review from the updated literature of the last 10 years [J]. Nihon Rinsho, 2002, 60(Suppl 10): 204-208.
- [10] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 络病学说的核心理论: 营卫承制调平 [J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 3-7.
- [11] 王春梅. 黄连素对 2 型糖尿病血管内皮功能障碍的保护作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [12] 田进文. 从细胞到人体的阴阳五脏之演化及肝藏生理病理的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2003.
- [13] 王汉琴, 曲明娟, 严志强, 等. 内皮细胞对血管平滑肌细胞整合素  $\beta 1$  表达的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2009, 27(2): 204-207.
- [14] 王汉琴. 切应力抑制内皮细胞诱导的血管平滑肌细胞迁移及 PI3K/Akt 的调控作用 [D]. 上海: 上海交通大学

学, 2007.

[5] 姜晓华, 姚庆萃, 姜隽, 等. 切应力与血管平滑肌细胞对内皮细胞增殖的影响及 TGF $\beta$ 1 与 p-Akt 信号通路在其中的作用 [J]. 医用生物力学, 2010, 25(5): 316-320.

[6] 王燕华. 生理切应力对与血管平滑肌细胞联合培养的内皮细胞迁移的影响及其细胞骨架机制 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.

[7] 姜宗来, 陈双红, 张炎, 等. 与平滑肌细胞联合培养的内皮细胞的形态学和生长增殖 [J]. 解剖学报, 2000, 31(3): 274-276.

[8] 刘子懿, 孔炜. 血管外膜在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 生理科学进展, 2010, 41(3): 177-182.

[9] SIOW RC, MALLAWAARACHCHI CM, WEISSBERG PL. Migration of adventitial myofibroblasts following vascular balloon injury: insights from in vivo gene transfer to rat carotid arteries [J]. Cardiovasc Res, 2003, 59(1): 212-221.

[20] TAKENOUCHI Y, KOBAYASHI T, TAGUCHI K, et al.

Gender differences in endothelial function in aortas from type 2 diabetic model mice [J]. J Pharmacol Sci, 2009, 111(1): 91-99.

[21] 李艳平, 李新荣, 邓湘蕾, 等. 糖尿病大鼠血管平滑肌细胞体外培养方法的探讨 [J]. 东南大学学报(医学版), 2005, 23(3): 186-189.

[22] BARANOWSKA M, KOZLOWSKA H, KORBUT A, et al. Potassium channels in blood vessels: their role in health and disease [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2007, 17(61): 596-605.

[23] 杨向红, 孙东辉, 董玉兰, 等. 血管内皮细胞的活化或损伤诱导平滑肌细胞的增生和凋亡 [J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(5): 60-61.

[24] 张效科, 袁有才, 邓翀, 等. 从益气生脉摄脉探析糖尿病周围神经病变防治之理 [J]. 四川中医, 2014, 32(12): 26-28.

[25] 丁元庆. 有关血脉理论几个问题的探讨 [J]. 山东中医杂志, 2015, 34(4): 245-247.

## Discussion on the Prevention and Treatment of Consumptive Thirst *Bi* Syndrome Based on the Theory of “Balance of Nutrient *Qi* and Defensive *Qi* Inhibition and Restraining”

ZHANG Huan<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoke<sup>2</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. Shaanxi University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** Based on *qi* and blood theories such as benefiting *qi* for promoting granulation, benefiting *qi* for generating vessels, promoting blood circulation for removing obstruction in collaterals in traditional Chinese medicine (TCM), and the core theory of “balance of nutrient *qi* and defensive *qi* inhibition and restraining”, this paper systematically explained the role and mechanism of Chinese herbal medicine for benefiting *qi* for promoting blood circulation in preventing and treating consumptive thirst *bi* syndrome. The emphasis is on the correlation between “nutrient blood-vascular endothelial-benefiting *qi* for generating vessels”, “defensive *qi*-vascular smooth muscle-benefiting *qi* for promoting granulation” and consumptive thirst *bi* syndrome, so as to provide research ideas and methods for TCM theories of nutrient *qi*, defensive *qi*, *qi* and blood relationship, benefiting *qi* for promoting granulation, benefiting *qi* for generating vessels, promoting blood circulation for removing obstruction in collaterals, and then enrich the scientific connotation and extension of nutrient *qi*, defensive *qi*, *qi* and blood theory.

**Keywords** benefiting *qi* for promoting granulation; benefiting *qi* for generating vessels; balance of nutrient *qi* and defensive *qi* inhibition and restraining; consumptive thirst *bi* syndrome

(收稿日期: 2019-06-09; 修回日期: 2019-07-25)

编辑: 黄健