

引用:申娇,赵伟,李光美,韦婷婷. 基于浊毒理论探讨化浊解毒法改善 2 型糖尿病胰岛 β 细胞的作用[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(11): 104-107.

基于浊毒理论探讨化浊解毒法 改善 2 型糖尿病胰岛 β 细胞的作用

申娇¹, 赵伟², 李光美¹, 韦婷婷¹

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳, 550002;

2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳, 550003)

[摘要] 基于“浊毒”理论探讨化浊解毒法改善 2 型糖尿病(T2DM)胰岛 β 细胞功能的作用。人体在长期高糖高脂(糖毒性和脂毒性)的环境下会导致胰岛 β 细胞功能受损,即胰岛 β 细胞分泌绝对/相对减少或胰岛细胞凋亡加快,最终导致 T2DM 及其并发症的发生发展。T2DM 归属于中医学“消渴”病,而其糖毒性及脂毒性的形成过程和作用与由浊至毒生变的实质类似,属中医学的“浊毒”范畴。化浊解毒法可通过调节 T2DM 的糖毒性及脂毒性继而改善胰岛 β 细胞功能,对 T2DM 治疗有效,即化浊解毒法可能是改善 T2DM 胰岛 β 细胞功能的有效方法。

[关键词] 2 型糖尿病;胰岛 β 细胞功能;糖毒性及脂毒性;浊毒;化浊解毒法

[中图分类号]R259.871 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.028

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病,由自身免疫、遗传因素、环境等多种因素引起,使患者胰岛 β 细胞功能下降导致体内糖脂代谢紊乱,血糖水平持续升高,从而引发糖尿病。T2DM 呈流行性趋势,我国糖尿病患病率已达 12.8%^[1],其中胰岛细胞功能异常(胰岛 β 细胞数目减少及功能降低甚至丧失)是糖尿病形成的关键因素^[2-3],与体内血糖和血脂含量的升高密切相关,其发生的根本原因是高糖高脂环境下产生的糖毒性和脂毒性影响了胰岛素的分泌^[4]。目前大部分的研究一致认为高血糖和脂质代谢紊乱是导致 β 细胞功能受损甚至衰竭的主要原因,慢性糖毒性及脂毒性是诱发和加重 T2DM 的重要因素^[5-8],而改善胰岛 β 细胞功能是治疗 T2DM 的关键。T2DM 属于中医学“消渴”范畴,“浊毒”是中医学的一种致病因素,它不仅是一种对人体脏腑经络、气血阴阳产生不同程度损害的致病因素,也是机体

脏腑功能紊乱、气血运行失常产生的不能及时排出体外而蓄积于人体内的病理产物^[9]。根据浊毒理论,“糖毒”“脂毒”可归属于浊毒范畴。研究显示,T2DM 的形成和发展与浊毒密切相关^[10-11],浊毒可能是导致胰岛 β 细胞功能衰竭的重要原因。因此,笔者分析国内外文献,结合课题组长期关于浊毒机制与 T2DM 的相关研究及临床实践^[12],在糖尿病及其并发症的中医治疗中取得了良好疗效,故基于此初步探讨“浊毒”与胰岛 β 细胞功能的关系及化浊解毒法对 T2DM 胰岛 β 细胞功能的影响。

1 浊毒与 T2DM 的关系

1.1 浊毒理论 浊毒理论是 T2DM 病因病机启变的关键要素,也是 T2DM 慢性并发症的核心病机^[13]。中医病因病机学中最早对“浊毒”的认识是分开陈述的,《素问·阴阳应象大论》曰:“清阳出上窍,浊阴出下窍;清阳发腠理,浊阴走五脏;清阳实

基金项目:国家自然科学基金项目(81760813,82260875);贵州中医药大学第二附属医院内科研课题(GZEYK[2020]8号)

第一作者:申娇,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌代谢性疾病

通信作者:赵伟,男,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治内分泌代谢性疾病,E-mail:doctorzhaowei@126.com

四肢,浊阴归六腑。”《金匱要略心典·百合狐惑阴阳病脉证治》载:“毒,邪气蕴蓄不解之谓”。《说文解字》曰:“毒,厚也,人之草。”又谓,毒者,害人也。浊有浊质,毒有毒性。浊邪由于其性趋下黏滞,易导致脉络结滞、气机阻滞,使得疾病难以痊愈,酿致毒性。而毒邪伤人,其性多变、暴戾、多发,同时又容易化热伤阴、耗气,其发病特点极其危险、古怪、复杂;由于“浊”和“毒”的属性相近,所以很容易互相滋长,相互助长为害,因而被合称为“浊毒”^[14]。浊毒病理属性兼具“浊”与“毒”的特点,其病机广泛,危害性大,变证多端、缠绵难愈。如果浊毒在体内持续时间长,无法清除,进入络或深伏在体内,继续渗透蔓延,则会再次劫耗脏腑气血、人体经络,最终会导致疾病虚实交杂,顽固而迁延不愈,更甚者还可变为坏病,这与糖尿病及其慢性并发症的临床特征相符合^[14-15]。

1.2 发病基础 中医学将 T2DM 归属于消渴病。消渴一名,首见《黄帝内经》,如《素问·奇病论》言:“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。治之以兰,除陈气也。”其中所谓“上溢”之气已非清气,而是内壅之滞气,滞留于体内,与机体内痰湿、水饮等相合,不能及时排出而日久化热耗气伤阴,又酿生毒性,损害机体脏腑组织气血;周祥等^[16]认为,随着人们生活方式的改变,长期嗜食肥甘厚味可导致脾胃运化功能失调,湿浊内生,加之体质因素,以致水液代谢失常,水谷精微壅滞而瘀生血浊,浊邪本为害清之邪气,加之其壅滞之性与毒相类,日久可酿生毒性。罗宇磊等^[17]提出浊毒由气血津液蕴结所致,为消渴病机。消渴病进展过程中亦会产生浊毒,又复加病邪,故而浊毒贯穿整个消渴病的发展过程,既为致病因素,亦为病理产物。因此本病在后期可因浊毒壅滞的部位不同而使消渴变证丛生。

1.3 核心病机 基于浊毒与消渴病的密切关系,“浊毒内蕴-浊毒损络”可能是消渴病及其慢性并发症多发性、反复性及难治性的关键所在。魏凯善等^[18]从“玄府-浊毒-络脉”视角提出浊毒日久损络是糖尿病微血管并发症的共同病机,即糖毒、脂毒等“滞浊”之邪日久积聚而相互胶着,留滞络脉,可

致浊毒损络之证,即叶天士所云“久病入络”。《圣济总录·消渴门》云:“消渴者……久不治,则经络壅涩。”即消渴病者日久体内痰浊、瘀血等浊毒产生,日久导致体内的“浊毒化”,形成“浊毒内蕴”之势,不能得到及时排除,病久入络,闭阻经脉气血而“不通则痛”,以及久病耗伤正气,肢体经脉失其濡养,即“不荣则痛”。因此消渴病患者后期的主要表现有肢体疼痛、麻木、伴有蚁行感、灼热等感觉异常及四肢发凉等症状。

2 浊毒与糖毒性及脂毒性的关系

中医学中并无“胰”和“胰岛素”的相关文献记载,《难经·四十二难》中载:“脾重二斤三两……长五寸,有散膏半斤”;张锡纯在《医学衷中参西录·治消渴方》中云“脾为脾之副脏”,“散膏”及“脾”均为现代解剖学中的胰脏,在功能方面,脾主要为运化水谷精微、水液和输布精气,与现代医学的胰腺功能十分相似,因此“胰脏”可归属于中医学消化系统“脾”的范畴。消渴病发病的本质原因为脾的功能失调,脾运化水湿受阻,水谷精微运行受损,逐渐堆积以致体内水湿、痰饮、瘀血内生^[19],而水湿、痰饮、瘀血是人体内最为常见的浊毒前体物质,其在体内聚积日久均可变生浊毒^[9],日久导致体内“浊毒化”,形成“浊毒内蕴”之势,若不能得到及时排除,则化生成对机体有毒害作用的病理产物,进一步诱发和/或加重 T2DM 病情。

T2DM 患者多伴有高血糖特征,长期高血糖所致的毒性反应可引起胰岛细胞凋亡,进而引起脂质代谢紊乱,导致血脂水平升高,加重患者病情,形成恶性循环,导致糖尿病及其并发症^[20]。血糖和血脂本为机体所需之水谷精微物质,其作用是“变化而赤为血”,失常异化则清浊混淆而瘀生浊邪。若血糖和血脂在人体内不断堆积,因其胶着黏滞之性而与毒相类,黏滞于血分瘀败腐化必酿毒性,形成浊毒之邪。其胶着壅滞和损害之性可再阻滞脏腑气机,耗劫气血阴阳,损害脏腑组织。因此,T2DM 糖毒性及脂毒性的形成过程和作用与由浊至毒生变的实质类似,故属中医“浊毒”范畴。

3 糖毒性及脂毒性与 T2DM 胰岛 β 细胞功能的关系

胰岛 β 细胞功能是指 β 细胞可以帮助调节血

糖的含量,即在葡萄糖刺激下分泌胰岛素以维持血糖水平稳定的功能,胰岛 β 细胞功能的异常是T2DM发病的中心环节^[21],而目前公认的主要病理机制是脂毒性和糖毒性导致细胞功能受损甚至衰竭^[22-23]。糖毒性是指过量的葡萄糖对胰岛 β 细胞造成毒性损伤。胰岛 β 细胞具有代偿能力,当其失代偿时表现为空腹血糖升高,此时如不加以控制,高糖毒性会进一步加重胰岛 β 细胞功能损害,直至衰竭^[8];脂毒性的主要原因是由于游离脂肪酸在早期刺激分泌胰岛素增加,从而引起高胰岛素血症。而长期的影响会导致更多的 β 细胞凋亡和坏死,降低细胞数量^[7,24]。两者的最终结果都是导致胰岛 β 细胞功能持续下降,使胰岛素的分泌出现紊乱,血糖增高,进而诱发T2DM,而T2DM的发生又会加剧高血糖和高血脂,形成恶性循环。长此以往,机体其他脏器也会受到糖脂毒性的作用,最后引起糖尿病慢性并发症的发生^[25]。研究发现,T2DM患者体内常伴有糖脂代谢紊乱,而胰岛分泌和糖脂代谢有着密不可分的联系^[26]。糖脂代谢紊乱会加重胰岛分泌负担,最终加重胰岛 β 细胞受损甚至衰竭,因此在长期高糖高脂(糖毒性和脂毒性)环境下会导致胰岛 β 细胞功能受损即胰岛 β 细胞分泌绝对/相对减少或胰岛细胞凋亡加快。根据浊毒理论,过量的葡萄糖及脂质可归属于中医学的“浊毒”范畴,而化浊解毒法可通过调节归属于中医学“浊毒”范畴的糖毒性及脂毒性,继而改善胰岛 β 细胞功能。因此,浊毒是导致T2DM胰岛 β 细胞功能下降的重要原因。

4 化浊解毒法可改善T2DM胰岛 β 细胞功能

目前,基于浊毒理论,化浊解毒法改善胰岛 β 细胞功能的研究正逐渐引起关注,而佩兰是化浊解毒法里面的重要代表药物,其味微苦、辛,性平,归脾、胃、肺经,具有芳香化湿、醒脾开胃、发表解暑等功效^[27]。有诸多研究报道,佩兰可以有效治疗由浊毒引起的疾病,如苗耀东等^[28]通过运用化浊解毒理论分析糖尿病组方用药规律得出,佩兰为临床运用化浊解毒法治疗糖尿病的核心用药;薛超等^[29]认为,根据脂代谢紊乱的病因病机及临床特点,可将其归属于“痰浊”范畴,运用佩兰能够使血脂明显降低;王爱军等^[30]运用以佩兰为君药的佩兰合七味白

术散治疗T2DM患者,发现该方可显著改善患者的临床症状和体征,同时发挥降低血糖和调节血脂的效果,且可改善血清C肽水平和胰岛素水平。因此,佩兰可能是通过调节糖脂水平,减轻糖毒性及脂毒性,从而改善胰岛 β 细胞功能的。黄连是“化浊解毒法”的另一代表性药物,运用于治疗消渴(糖尿病)已有1400多年的历史^[31],研究表明,中药黄连治疗能有效控制血糖水平,改善患者血脂状况,减轻糖毒性及脂毒性的作用,促进胰岛功能恢复^[32-34]。同时化浊解毒法在改善糖脂毒性方面疗效确切,经化浊解毒法治疗后有利于胰岛 β 细胞恢复分泌功能,即促进更多胰岛素分泌降低血糖水平,从而减轻糖毒性^[35];何百川等^[36]通过运用化浊解毒方发现其可有效提升高脂饲料联合链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠的血糖、血脂和胰岛素水平。张仲景所创白虎加人参汤治疗消渴病,已含有胃肠热毒炽盛之病机,杨金伟等^[37]通过研究发现,白虎加人参汤可以明显改善由高糖引起的大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1)细胞损伤和凋亡,并提高胰岛细胞的胰岛素分泌功能。另外本研究组发现,基于化浊解毒法创制的中药复方浊毒清对糖尿病鼠(db/db小鼠)进行干预,发现浊毒清对胰岛 β 细胞具有保护作用^[38]。因此,结合自身研究及文献研究表明,具有化浊解毒功效的中药及中药复方可通过解除长期高血糖及高血脂所致的葡萄糖毒性及脂毒性,改善胰岛 β 细胞功能,以防治糖尿病及其并发症。

5 小 结

糖毒性及脂毒性与T2DM胰岛 β 细胞功能的发生发展密切相关,浊毒对T2DM胰岛 β 细胞功能发生发展也有着至关重要的作用,其中“浊毒内蕴”是T2DM胰岛 β 细胞功能受损的重要病机,化浊解毒法可改善胰岛 β 细胞功能,对2型糖尿病的治疗有效,且可能是通过改善糖毒性及脂毒性,减轻对胰岛 β 细胞的损害,从而改善胰岛 β 细胞功能,这可能是解毒化浊法改善T2DM胰岛 β 细胞功能的重要机制。但目前关于化浊解毒法改善胰岛 β 细胞功能的具体机制尚未明确,仍需进一步研究,为临床应用化浊解毒法改善胰岛 β 细胞功能提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369(12):16504-16510.
- [2] 尤强,董砚虎,张磊. 2 型糖尿病患者胰腺 β 细胞功能与血糖波动的关系[J]. *青岛医药卫生*, 2016, 48(3):169-171.
- [3] POITOUT V, AMYOT J, SEMACHE M, et al. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1811(3):289-298.
- [4] 曹泽标,刘闯,王保华,等. 从“亢害承制”理论探讨糖脂毒性下 β 细胞损伤及其 ceRNA 调控网络[J]. *中医杂志*, 2020, 61(5):406-409.
- [5] 谭惠文,赵乃倩,余叶蓉,等. 糖脂毒性对肥胖大鼠 β 细胞功能和凋亡的影响研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2017, 48(1):71-75.
- [6] 郑翔宇,付宗强,张艳敏,等. 下调 lncRNA NONRATT021972 调控 TLR4 对糖脂毒性诱导的胰岛 β 细胞炎症反应[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(11):1150-1157.
- [7] 刘鹏,张晓雷,张胜兰. 脂毒性作用与胰岛 β 细胞功能损伤[J]. *山东医药*, 2005(4):70-71.
- [8] POITOUT V, ROBERTSON RP. Glucolipotoxicity: Fuel excess and B-cell dysfunction [J]. *Endoc Rev*, 2008, 29(3):351-366.
- [9] 姚硕硕,魏晓娜,籍大为,等. 基于国医大师李佃贵“浊毒理论”治疗慢性肾衰竭的应用研究[J]. *陕西中医*, 2019(4):519-521.
- [10] 杜悦凤,王洪武. 从浊毒论治糖尿病[J]. *国医论坛*, 2016, 31(3):10-12.
- [11] 吴深涛,王斌,章清华,等. 论糖尿病从“脾不散精”到“浊毒内蕴”之病机观[J]. *中医杂志*, 2018, 59(22):1920-1924.
- [12] 赵伟. 2 型糖尿病慢性并发症“浊毒损络”病理机制研究及解毒化浊法的干预作用[D]. 贵阳:贵阳中医学院, 2014.
- [13] 吴深涛. 糖尿病病机的启变要素-浊毒[J]. *上海中医药大学学报*, 2004, 18(1):24-26.
- [14] 赵伟. 浊毒略论[J]. *四川中医*, 2010, 28(1):34-35.
- [15] 吴深涛. 糖尿病之浊毒论治[J]. *药品评价*, 2009, 6(12):474-476.
- [16] 周祥,王斌,吴深涛. 分期运用化浊解毒法治疗糖尿病心得[J]. *中医杂志*, 2014, 55(23):2055-2056.
- [17] 罗宇磊,陈秋. 从“浊毒”论治消渴病[J]. *新中医*, 2014, 46(7):232-233.
- [18] 魏凯善,魏静,罗敏,等. 从“玄府-浊毒-络脉”角度再识糖尿病及其微血管并发症[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(6):731-733, 795.
- [19] 赵璐,赵逸菲,宋纯东. 名老中医袁占盈运用经方“同病异治”治疗消渴病经验[J]. *光明中医*, 2019, 34(4):537-539.
- [20] 苏青. 二甲双胍降糖作用的分子机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(9):716-722.
- [21] GERASI E. 胰岛素分泌及 2 型糖尿病:问题的核心在于 β 细胞[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(3):194-198.
- [22] YKI-JARVINEN H. Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1998, 14:S45-S50.
- [23] MORAN A, ZHANG H J, OLSON L K, et al. Differentiation of glucotoxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line [J]. *HITT15, J Clin Invest*, 1997, 99(3):534-539.
- [24] 钟丽红,丘创华,彭紫元,等. 脂毒性应激对 Bel-2 蛋白诱导胰岛 β 细胞凋亡的调节作用[J]. *检验医学*, 2022, 37(3):274-280.
- [25] CNOP M, FOUFELLE F, VELLOSO LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(1):59-68.
- [26] 王久香. 茯苓泽泻汤对肾阴亏虚型 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛细胞功能的影响[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(6):139-141.
- [27] 曾庆明,曾方兴,张海宇,等. 佩兰的临床应用及其用量探究[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(8):1086-1089.
- [28] 苗耀东,杜梦凡,张雅楠,等. 化浊解毒理论治疗糖尿病组方用药规律分析[J]. *北京中医药*, 2020, 39(3):286-289.
- [29] 薛超,何百川,韩一益,等. 佩兰对 2 型糖尿病合并脂代谢紊乱大鼠肝脏肌醇必需酶 1a 表达的影响[J]. *天津中医药*, 2017, 34(3):186-189.
- [30] 王爱军,韩一益,袁艳红. 佩兰合七味白术散治疗 2 型糖尿病[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(1):75-79.
- [31] WANG H, MU W, SHANG H, et al. The antihyperglycemic effects of *Rhizoma Coptidis* and mechanism of actions: A review of systematic reviews and pharmacological research [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:798093.
- [32] 马永会. 中药黄连治疗 2 型糖尿病临床研究[J]. *光明中医*, 2019, 34(6):827-830.
- [33] 张红. 中药黄连在糖尿病治疗中的应用[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(26):207-208.
- [34] 詹玫琦,周珊珊,万晓刚. 黄连对 2 型糖尿病大鼠胰腺脂毒性及内质网应激相关蛋白表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(1):123-129.
- [35] 吴深涛,武娜杰,张翌,等. 化浊解毒法对 2 型糖尿病葡萄糖毒性作用的临床观察[J]. *天津中医药*, 2005, 22(2):9-12.
- [36] 何百川,章清华,薛超,等. 基于代谢组学对化浊解毒方治疗 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5):1897-1900.
- [37] 杨金伟,马志辉,赵灿,等. 白虎加人参汤含药血浆对高糖环境下 SD 大鼠胰岛细胞增殖、凋亡及氧化应激水平的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60(22):1951-1956.
- [38] 李光美,邓春艳,赵伟,等. 浊毒清对 db/db 小鼠胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞保护作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(12):2840-2843.