

· 学术探讨 ·

2 型糖尿病中医药治疗的脏腑归属

夏城东

摘要 笔者在中医药“厥阴消渴”“肠肝相通”学说的基础上,结合现代医学肠—肝轴理论和 2 型糖尿病 (T2DM) 患者临床诊治实践,创新性提出:“肠热肝寒,厥阴枢机不利是 T2DM 的主要病机。”治以清肠热,温肝散寒,调和厥阴枢机,对乌梅丸进行化裁应用,创制连梅肉桂方 (黄连、乌梅、肉桂) 治疗 T2DM 患者取得较佳效果。本文从调节肠道菌群,改善肝脏胰岛素抵抗入手,进一步探讨 T2DM 中医学病理生理及中药药物作用机制。

关键词 2 型糖尿病; 肠热肝寒; 连梅肉桂方; 肠—肝轴

The Attribution of Zangfu Organs in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Chinese Medicine XIA Cheng-dong *Department of Endocrinology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Based on the theories about “consumptive thirst syndrome of Jueyin” and “Intestine-Gan connection” in Chinese medicine, together with the current knowledge of the gut-liver axis and the clinical treatments which were conducted on type 2 diabetes mellitus (T2DM), the author first proposed that T2DM patients were diagnosed as having syndrome of heat in intestine and cold in Gan, and treated with the method of clearing heat in intestine, warming cold in Gan and reconciling intestine and Gan. Lianmei Rougui Decoction, composed of *Fructus mume*, *Rhizoma coptidis* and *Cortex cinnamomi*, was used with good clinical effect. The pathogenesis of heat in intestinal and cold in Gan in T2DM could provide a new strategy for Chinese medicine in treatment of T2DM. The pathophysiology of Chinese medicine of T2DM patients and the associated mechanism of Lianmei Rougui Decoction would be further studied through regulation of intestinal flora and improving liver insulin resistance.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; syndrome of heat in intestine and cold in Gan; Lianmei Rougui Decoction; gut-liver axis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 属中医学“脾瘕”“消渴”范畴,目前中医药治疗大多依据阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两虚三型辨证立论^[1];或以郁、热、虚、损四阶段为 T2DM 早、中期阶段的核心病机^[2];近年对 T2DM 湿热证的治疗也多有报道^[3]。笔者在继承中医药“厥阴消渴”“肠肝相通”学说的基础上,结合现代医学肠—肝轴理论在 T2DM 病理生理机制中的作用,基于对 T2DM 患者的临床诊治实践,创新性提出:“肠热肝寒,厥阴枢机不利是 T2DM 的主要病机”,T2DM 主从肠热肝寒立论。

治以清肠热,温肝散寒,调和厥阴枢机,对乌梅丸进行化裁应用,创制连梅肉桂方 (黄连、乌梅、肉桂)。

1 中医学“厥阴消渴”“肠肝相通”理论渊薮

《伤寒论·厥阴病篇》及《金匮要略·消渴小便不利淋病脉证并治》均云:“厥阴之为病,消渴。”《医理真传》^[4]指出:“消证生于厥阴,风木主气,盖以厥阴下水而上火,风火相煽,故生消渴诸症。”《杂病源流犀烛》^[5]论述:“厥阴之为病消渴七字,乃消渴之大原。”均提示从厥阴病角度入手对糖尿病病机加以分析。

《灵枢·根结篇》及《素问·阴阳离合篇》也云:“太阳为开,阳明为合 (阖),少阳为枢。……太阴为开,厥阴为合 (阖),少阴为枢。”文中以“阳明、厥阴同属合 (阖)”,将阳明 (大肠、胃) 与厥阴 (肝、心包) 联系起来;《中国医籍考》^[6]录“孙氏思邈五

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No.81373581)

作者单位:中国中医科学院西苑医院内分泌科 (北京 100091)

Tel: 010-62835472, E-mail: xiacheongdong72@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210305. 068

藏旁通明鉴图,宋志一卷,佚;五藏旁通导养图,艺文略一卷,佚。”始见“五脏旁通”,惜已亡佚。《医学入门·脏腑条分篇》^[7]引“五脏穿凿论”云:“心与胆相通,肝与大肠相通,脾与小肠相通,肺与膀胱相通,肾与三焦相通,肾与命门相通,此合一之妙也。”并注曰:“肝病宜疏通大肠,大肠病宜平肝经为主。”足厥阴肝经与手阳明大肠经别相通,倡“肝肠相通”之论。肝主疏泄、调节气机、体阴用阳与大肠传导变化、排泄浊物之职互联,肝脏借助于大肠降泄浊气使肝保持正常的生理功能;而肝疏泄功能正常又能保证大肠的顺利降浊。肝失疏泄,气机不通,会影响大肠的开阖排浊功能;大肠排浊障碍,浊气上升,则会影响肝主疏泄,阴阳互用之功。诚《金匱要略·黄疸病脉证并治》所言:“病黄疸,……。然黄家所得,从湿得之。一身尽发热而黄,肚热,热在里,当下之。”以大黄通泻肠腑而清肝胆湿热。

土家族医药学将肠、胃和肝统一于水谷精微之化生之中元,说明肠、胃与肝共同完成水谷精微之化生转运以及肠肝相通^[8]。该学说认为:中元,又称腹元,主要包括肚(又称为胃)、肠、肝,共居腹内,为水谷出入之地,水精、谷精化生之处,如大地之长养万物,为三元供养之本。土家族医药还较为形象的阐释了“肠肝相通”,土家族医药把肠的作用比喻为一个蒸酒缸,能把进入到肠中的食物糊糊进行发酵,从而分出精微与糟粕两个部分。其中精微部分由肠吸收上注于肝,为人体所用;糟粕部分继续下移,形成粪便,经肛窍排出体外。肠病主要表现为腹胀、腹痛、腹泻、便秘,甚则完谷不化。肝主要功能为疏泄人体气机,促进水精、谷精的生成,为人体营养物质的发源地。肝有上下两管,下管与肠相通,上管与筋脉相连。肠中的精微沿下肝管输送至肝,在肝的作用下,生成水精与谷精,通过上肝管进入筋脉,流注于心,再依靠心气的作用,输布于全身,从而源源不断地供给三元、十窍、筋脉、肢节等组织器官各种所需的营养物质。肝病时则人体所需的营养物质匮乏,主要表现为面色萎黄,消瘦或虚肿,倦怠乏力等一系列病候^[8]。

《素问·经脉别论》载:“食气入胃,散精于肝”。饮食入于胃,经过胃的腐熟,小肠泌别清浊,将水谷精微疏布于肝。《素问·奇病论》云:“此五气之溢也,名曰脾瘅。夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也。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。”《素问·灵兰秘典论》:

“小肠者,受盛之官,化物出焉。大肠者,传导之官,变化出焉。”小肠主受盛化物,泌别清浊。受盛,接受,以器盛物之意;化物,变化、消化、化生之谓;泌,即分泌;别,即分别。清,即精微物质;浊,即代谢产物。小肠接受由胃腑下移而来的初步消化的饮食物,起到容器的作用,经胃初步消化的饮食物,在小肠内停留一定的时间,由小肠对其进一步消化和吸收,分别水谷精微和代谢产物,将水谷化为可以被机体利用的精微物质,糟粕则下输大肠。大肠的传导变化作用,是对小肠泌别清浊的承接,大肠接受由小肠下移的饮食残渣,再吸收其中剩余的水分和养料,使之形成粪便,经肛门而排出体外,属整个消化过程的最后阶段。《素问·五脏别论》“六腑者,传化物而不藏,故实而不能满也。所以然者,水谷入口,则胃实而肠虚。食下,则肠实而胃虚”。六腑的生理特性是受盛和传化水谷,具有通降下行的特性,以通为用,以降为顺,肠腑通降失常,以糟粕内结,壅塞不通为多,故有“肠道易实”之说。《素问·阴阳别论》云:“二阳结谓之消。”喜食甘美多肥之人,中焦热盛,二阳为阳明大肠及胃之脉,胃及大肠俱热结,大便干结,肠胃藏热则喜消水谷而为消;《景岳全书·三消干渴》^[9]云:“盖消者,消烁也,亦消耗也,凡阴阳血气之属日见消败者,皆谓之消。”《素问·六节藏象论》谓:“肝者,罢极之本。”肝者乃春阳发动之始,万物生长之源,故戒怒养阳,使先天之气,相生于无穷。肝乃阴之体,阳之用也。少火生气,壮火食气,胃肠热盛,日久伤气耗阳,肝阳不足而生内寒,肝用不及而为四肢乏力,疲倦等症;另一方面,肝中脏之气为风,厥阴至寒之经,以风动之,风动生寒,寒则凝滞,精微沉积,化为肝癖(类似肝脏脂肪沉积、脂肪肝,继而发生胰岛素抵抗)。

2 肠—肝轴与 T2DM 的关系

肝脏和肠道是消化系统中两个重要的组成部分,两者具有共同的胚胎起源即前肠,肠道相关淋巴细胞的前体也起源于发育中的肝脏。两者在解剖及功能上有着密切联系,肠道和肝脏通过胆管、门静脉、体循环等进行双向交流。盲肠、阑尾、升结肠、横结肠的静脉汇入肠系膜上静脉;降结肠、乙状结肠和直肠上1/3段的静脉血则汇入肠系膜下静脉,二者注入门静脉系统。门静脉系统是肝脏的功能血管,收集食管、胃、小肠、大肠和脾的静脉血,经肝门后部入肝。肝脏的血液供应约有75%来自门静脉,其特殊的解剖结构使得来自肠道的各种营养及有害物质均需通过门静脉到达肝脏最终进入体循环,这一结构奠定了肠

道病变对肝脏损伤的基础。肝脏将门脉系统带来的营养物质于肝细胞内加工处理,转化为人体可利用的物质,并对有毒的物质进行分解、解毒。肝脏又可以通过胆汁分泌和肠肝循环(enterohepatic circulation, EHC)影响肠道功能,胆汁酸通过肝细胞的主动分泌,随胆汁进入胆囊,再由胆囊进入肠道发挥它的消化功能,然后在回肠末端通过主动吸收或被动运输的方式经门静脉回到肝脏,在肝细胞内进行加工转化,然后同新合成的胆汁酸一起又被分泌入小肠。胆汁酸的这种肠肝循环过程每日循环 4~12 次,大约有 95% 的胆汁酸被回吸收利用。肠黏膜淋巴细胞可在两个器官间迁移从而防御病原体,穿过肠黏膜屏障到达肝脏,肠道来源的淋巴细胞和细胞因子可以通过门静脉进入肝脏,肝脏对肠道来源的免疫细胞和细胞因子具有一定的调节功能。肠道内的细菌和内毒素在肠道损伤后屏障功能受损时,移位进入到门脉系统,内毒素侵入门脉后随之激活肝脏内的巨噬细胞,释放出数目众多的炎性因子,从而使肠壁黏膜及肝脏受损。在生理状态下,肝脏拥有一系列天然的免疫耐受机制,可以在肠道抗原的攻击下保持免疫平衡;而当肠道稳态遭到破坏,过量的肠道抗原进入肝脏,肝脏的免疫耐受也被打破^[10]。

1992 年,Marshall JC 基于多器官功能衰竭诊治提出“肠—肝轴”的概念^[11],近年来,随着高通量 DNA 测序技术应用及计算技术的进展等,肠道菌群研究不断深入,“肠—肝轴”在肝病、T2DM 等疾病中的作用越趋突出。正常情况下肠道和肝脏的免疫系统可以抑制肠道对肠腔内食物或者肠道微生物的免疫反应;当肠道受到损伤时,肠道屏障破坏,肠道通透性增加引起肠道内微生物、有毒物质和食物抗原通过门静脉进入肝脏,激活肝脏炎症反应,引起肝脏炎症损伤;相反,肝脏炎症细胞释放一系列炎症因子,并引起胆汁酸代谢紊乱,通过肝—肠轴进一步加重肠道损伤,形成恶性循环。肠道菌群失调,其代谢产物,包括三甲胺、次级胆汁酸、短链脂肪酸、乙醇等,所导致的肠黏膜上皮、血管和免疫屏障功能障碍,细菌易位,免疫功能失调进而影响肝病的发生发展^[12]。“肠—肝轴”理论将肠道和肝脏紧密联系起来,两者之间互相影响,互为因果关系。肠道与肝脏疾病之间的密切关系引起了越来越多研究者的关注,并且为肠—肝病的治疗提供了新的治疗思路。从肠道菌群入手成为肝病、T2DM 等疾病研究的热点之一^[13]。

研究显示,肠道菌群失调可导致 T2DM 的发生发展^[14]。肠道菌群主要通过菌群结构、种类、数

目等变化,改变肠壁通透性,调节炎症因子及肠黏膜屏障功能,影响糖脂代谢、脂肪酸氧化合成和能量消耗[包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸(bile acids, BAs)、支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)、氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、4-甲酚等],调节肠源性激素分泌、机体免疫状态等多种机制来促进 T2DM 的发生发展^[15]。

肠道菌群可通过影响能量代谢及自身代谢产物变化[包括 SCFAs、BAs、TMAO 等及通过禁食诱导脂肪因子(fasting-induced adipose factor, Fiaf)、肝脏固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)与碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, chREBP)促进脂肪合成代谢等],肠道菌群失调,细菌易位,内毒素增多,肠道屏障功能障碍等,介导慢性炎症反应、激活肝脏细胞因子和炎症介质,影响肝脏脂肪积聚,能量代谢失衡以及炎症通路异常激活等导致肝脏胰岛素抵抗,最终促进 T2DM 的发生发展^[16]。

3 T2DM“肠热肝寒”理论的提出与实践

笔者基于多年的临床实践观察,发现很多 T2DM 患者“三多一少”症状并不一定典型,但大多有大便不调,或干或稀,多粘滞不畅,或有多食易饥等“热”之表征;也有神疲乏力,大腹便便,不想活动,手足欠温或大便稀薄等“寒”之表征。笔者继承中医“厥阴消渴”“肝肠相通”等学说,结合现代医学肠—肝轴理论,创新性提出:“肠热肝寒,厥阴枢机不利,是 T2DM 的主要病机”。治以清肠热,温肝散寒,调和厥阴枢机。清肠热可选药物:黄连、黄芩、黄柏、栀子、苦参、大黄、白头翁等;温肝散寒,可选药物:肉桂、附子、干姜、吴茱萸、小茴香、荔枝核等;调和厥阴枢机,酸以入肝,药用乌梅、山茱萸、五味子、白芍、山楂、桑椹等。笔者对乌梅丸进行化裁应用,创制连梅肉桂方治疗 T2DM 患者取得较佳效果(国家专利授权号:ZL201610834563.X)。方中黄连味苦性寒以清肠热,肉桂辛热温阳以除肝寒,乌梅酸敛助厥阴之合,复其枢机之职。三药共用,清肠热,温肝散寒,调和厥阴枢机。

初步研究表明,连梅肉桂方治疗 T2DM 患者降糖效果明显,对 86 例新诊断 T2DM 患者进行强化西药降糖治疗联合连梅肉桂方应用,诱导 T2DM 临床缓解(停止使用胰岛素及口服降糖药和连梅肉桂方,血糖维持正常)患者 67 例,临床缓解比率高达

78% (资料尚未发表)。动物实验也表明:(1)连梅肉桂方能明显降低 T2DM 模型 KK/Upj-AY2 小鼠血糖 ($P<0.01$), 明显改善肝脏脂肪浸润;(2)连梅肉桂方能明显降低 T2DM 模型 db/db 小鼠血糖和血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-Ch) 水平 (P 均 <0.01); 且高、中剂量连梅肉桂方能明显降低 db/db 小鼠体重 ($P<0.05$), 改善肝脏脂肪浸润, 调节 db/db 小鼠肠道菌群结构、种类及数量, 肠杆菌属、拟杆菌属和阿克曼氏菌属显著增加, 乳杆菌和普氏菌属显著减少, 阿克曼氏菌丰度明显增加;(3)连梅肉桂方能显著降低 T2DM 模型大鼠血糖 ($P<0.01$), 并从肝脏转录组水平 (mRNA、lncRNA 以及 microRNA) 改善肝脏胰岛素抵抗相关代谢调控通路 (上述资料尚未发表)。

综上所述, T2DM “肠热肝寒”理论的提出是对传统中医药理论的继承并基于现代医学进展所进行的理论与实践相结合的创新, 从调节肠道菌群, 改善肝脏胰岛素抵抗入手, 进一步揭示 T2DM 中医学病理生理及中药药物作用机制。

参 考 文 献

- [1] 闫秀峰, 倪青, 陈世波, 等. 对林兰糖尿病中医“三型辨证”理论的探讨 [J]. 中医杂志, 2005, 46 (12): 885-887.
- [2] 全小林, 刘文科, 王佳, 等. 糖尿病郁热虚损不同阶段辨治要点及实践应用 [J]. 吉林中医药, 2012, 32 (5): 442-444.
- [3] 赵进东, 郭娇, 陆付耳, 等. 中药复方治疗 2 型糖尿病湿热证研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31 (11): 2017-2020.
- [4] 清·郑钦安. 医理真传 [M]. 成都: 巴蜀书社, 1989: 193.
- [5] 清·沈金鳌. 杂病源流犀烛 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1962: 441-442.
- [6] 丹波元胤编. 中国医籍考 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 180.
- [7] 明·李梴著. 田代华, 金丽, 何永点校. 医学入门 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 164-165.
- [8] 赵敬华主编. 土家族医药学概论 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 12.
- [9] 明·张景岳. 景岳全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 227.
- [10] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy [J]. J Hepatol, 2020, 72 (3): 558-577.
- [11] Marshall JC. The gut-liver axis in multiple organ failure. In: Maurice Lamy, Lambert G. Thijs. Mediators of Sepsis [M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1992: 220-237.
- [12] Altay O, Nielsen J, Uhlen M, et al. Systems biology perspective for studying the gut microbiota in human physiology and liver diseases [J]. EBioMedicine, 2019, 49: 364-373.
- [13] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15 (7): 397-411.
- [14] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. Nat Genet, 2019, 51 (4): 600-605.
- [15] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.
- [16] Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance [J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1461 (1): 37-52.

(收稿: 2020-09-14 在线: 2021-03-16)

责任编辑: 汤 静