从湿热论治新诊断 2 型糖尿病的理论依据和研究述评

魏军平　晏蔚田　韦茂英　李　俊　肖　瑶

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师、教授、博士生导师,兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员。从事糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床及基础研究。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金资助项目等课题 36 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 3 项,中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项,首都职工优秀技术创新成果奖 1 项,中国中医药研究促进会一等奖 1 项。主编、参编书籍 30 余部,发表科研学术论文 139 篇。

中图分类号　R2,R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.001

新诊断 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)指明确诊出 1 年内未使用任何口服降糖药或胰岛素治疗的 T2DM。近年来我国糖尿病发生率急剧增加,流行趋势更加严峻。根据国际糖尿病联盟(IDF)最新数据显示,中国据估计有 1.164 亿成年人患有糖尿病,居世界首位,且以 T2DM 为主,严重危害居民身体健康[1]。目前越来越多研究表明,在现代饮食结构、生活方式、社会压力等因素的作用下,新诊断 T2DM 患者多无典型“三多一少”表现,以超重和肥胖居多,湿邪、热邪是其关键病理因素,病理属性虚实夹杂,以实证为主。以“湿热”为治疗靶点,中医药干预新诊断 T2DM 取得明显效果,现将其理论依据和研究进展阐释如下。

一、湿热是新诊断 T2DM 的病机核心

1.消渴病源于湿热:T2DM 属于传统医学“消渴病”范畴,众多医家在经典理论基础上,历经千年实践逐步形成了较为一致的“阴虚燥热”基本病机。然而,随着现代医疗检测技术的发展、医学常识的普及和大众健康意识的提高,T2DM 的早期诊断增加,临床上许多新诊断 T2DM 患者并没有典型多饮、多食、多尿和消瘦的症状,“阴虚火旺”之象不明显,取而代之的是形体肥胖、体重指数及腰臀围比的升高。中医认为,食物精华的转输离不开脾胃的正常运化。现代人由于不良生活习惯如饮食不节、嗜酒无度等导致脾胃运化失司,一方面,水谷不能正常化作精微物质,聚湿生痰;另一方面,脾胃作为气机运转的枢纽,一旦功能失常便会影响气机的升降出入,导致湿浊代谢不利,久蕴化热,最终湿热胶结难解。故多数新诊断 T2DM 患者表现为超重或肥胖,食欲亢进,脘腹痞满,或伴有口中甜腻。《素问·奇病论篇》中记载:“有病口甘者,病名为何?何以得之?……此五气之溢也,名曰脾瘅……此肥美之所发也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,对脾瘅的病位、病因、病机及其转归进行了阐述。唐代王冰注释道:“瘅,谓湿热也”。因此,根据新诊断 T2DM 的临床表现和所处阶段,认为湿热是新诊断 T2DM 的病机核心。

2.“湿热致消”的现代病理机制研究:“湿热致消”,新诊断 T2DM 患者以湿热居多。研究发现,新诊断 T2DM 患者实证证素中“湿”和“热”的等级分布最高[2]。湿热体质是 T2DM 患者较为常见的状态。刘香春等[3]研究显示,T2DM 中 95% 以上为肥胖患者,以痰湿和湿热体质多见。T2DM 湿热证候具有高发、早发的特点。刘志龙等[4]对 327 例 T2DM 患者进行观察,筛选证型中湿热证患者占 27.8%,并且此型患者的病程最短,约 2 年左右。T2DM 发生的根本在于胰岛素作用及分泌缺陷,“湿热”病机符合新诊断 T2DM 的现代病理机制。

胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是由于各种因素引起机体组织对胰岛素敏感度下降所导致的全面或部分胰岛素代谢抵抗的状态。IR 作为 T2DM 发生、发展的重要危险因素,在 T2DM 发病前 10~20 年就已经存在,贯穿于疾病的始终,并且与湿热密切相关。姜维娜等[5]通过研究 T2DM 常见中医证型与 IR

基金项目:国家卫生和计划生育委员会保健局中央保健科研基金资助项目(W2017BJ43);北京市自然科学基金资助项目(7202172);中国中医科学院“中医药一带一路合作专项”基金资助项目(GH201907)

作者单位:100053　北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:魏军平,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:weijunping@126.com

及胰岛β细胞功能关系发现,湿热困脾证患者体重超标、腹型肥胖以及IR程度较严重。T2DM患者由于体内脂肪的堆积,导致机体对胰岛素敏感度降低,出现高胰岛素血症以及组织对葡萄糖的低利用率,多余的脂肪和葡萄糖带来的脂毒性和糖毒性又会影响β细胞功能,造成其分泌障碍,这既体现了热邪易消耗人体正气的特点,也与湿性氤氲黏滞、病情缠绵难愈有共通之处。

近年来研究表明,活性氧(reactive oxygen species,ROS)和氧化应激参与T2DM发生、发展的趋势越来越明显。生理情况下产生的ROS能够起到抗感染、调节血管舒缩性等作用,当机体受到外界刺激或处于病理状态时,活性氧大量产生并蓄积,导致生物膜、蛋白质、DNA的氧化损伤,即氧化应激。有研究通过检测糖调节受损(impairedglucoseregulation,IGR)和新诊断T2DM患者氧化应激水平和胰岛β细胞功能发现,IGR患者有明显IR,但胰岛β细胞功能正常,而此阶段血糖的升高已经引起氧化应激水平的增加和(或)抗氧化应激系统的损伤,从而导致胰岛β细胞功能受损,加剧IR,最终导致T2DM的发生[6]。可见在T2DM早期,氧化应激也是重要的病理机制。李菁菁等[7]通过分析新诊断T2DM患者湿热困脾证与氧化应激水平发现,与正常对照组比较,新诊断T2DM患者存在氧化应激,且湿热困脾证患者相较气阴两虚证患者更加严重,表明新诊断T2DM患者多与湿热困脾有关且氧化应激损伤严重。

二、清热祛湿治法在新诊断T2DM治疗中的应用

清热祛湿中药兼具攻除热邪及湿邪的功效,临床医家往往根据湿热证候的不同来配伍运用。湿属于六淫之一,作为一种无形邪气而弥漫周身,因此湿邪致病可发生于身体各处脏腑组织。清热祛湿法根据主要作用部位和机制可分为清热化湿、清热燥湿以及清热利湿。

1. 清热化湿:化湿之品多气味芳香而辛散走窜,具有宣畅气机、醒脾化浊等功效,主要治疗气分湿热、湿热困脾类证候,患者往往表现为湿重于热。湿热在气分可见身热不扬,面色淡黄。湿热蕴脾证患者主要表现为脘痞腹胀,肢困体乏,心胸烦闷,小便黄赤,大便不爽,舌红苔黄腻,脉滑数。脾为阴土,喜燥而恶湿。芳香化湿的单味药皆性偏温燥,故多与他药配伍而共同起到清热化湿的效果。此类单味药包括藿香、佩兰、白蔻仁、苍术、厚朴等,中药复方有三仁汤、藿朴夏苓汤、藿香正气散、王氏连朴饮、平胃散等加减。中药汤剂消渴清以白蔻仁、薏苡仁、杏仁“三仁”为君,能够渗湿健脾,宣畅三焦,臣药法半夏以行气化湿,加之茯苓、苍术而健脾,佐通草、竹叶清利下焦,配合黄芩、黄连、黄柏清三焦之热,共同起到清热化湿、健运脾土的功效。杨威等[8]观察消渴清联合短期皮下持续注射胰岛素(CSII)治疗前后新诊断T2DM湿热困脾型患者的证候变化,发现消渴清联合短期CSII治疗患者总有效率明显高于单纯CSII治疗对照组。岳仁宋等[9]从佩兰芳香化湿中获得以苦辛运中法治疗新诊断T2DM的思路,选用葛根芩连汤合平胃散为基本方加减,苦辛并进调升降,运脾化湿除氤氲,治疗新诊断T2DM湿热困脾证患者疗效确切。有研究认为,新诊断T2DM的病理基础即受损的胰腺β细胞功能当归属于中医“脾”的范畴,进而指出中焦运化失司是新诊断T2DM发病的重要环节,治疗新诊断T2DM主张健脾清胃,其经验方以佩兰醒脾化湿为君,再以黄连、黄芩配玄参、葛根、石斛,于清热之中鼓舞脾胃清阳升发,达到生津止渴的效果[10]。

2. 清热燥湿:清热燥湿类药物性味苦寒而沉降,苦能坚阴厚肠,降以通利和胃,故适用于湿热结于肠胃或热毒炽盛的新诊断T2DM。胃肠湿热证患者往往形体肥胖,主要表现为大便黏滞不爽或臭秽难闻,脘腹痞满,口干不渴,或有口臭,舌红,舌体胖大或边有齿痕,苔黄腻,脉滑数。单味药诸如黄芩、黄连、黄柏和经典方剂葛根芩连汤、黄连解毒汤等在临床均获良效。仝小林根据多年临证经验,总结出T2DM早期阶段的核心病机为“中满内热”,临床中以葛根芩连汤作为T2DM胃肠湿热证的基础用药并取得了显著疗效[11]。李明哲等[12]在临床中体会到,消渴病因湿热中阻胃肠结热者不在少数,以病程短、青壮年发病为特点,大都体态丰腴,通常的治法滋阴清热不能奏效,反恐因药物滋腻而助湿生热,最终导致湿热胶结难愈。主张用葛根芩连汤加减治疗新诊断T2DM,起到清热燥湿、升津柔润的功效。纪文娟等[13]从肥胖导致机体处于“低度炎症状态”的角度出发,认为肥胖型初发T2DM的病因病机为热毒蕴伏三焦、气液运化失常,治以清热解毒、通利三焦为主,对黄连解毒汤加味颗粒(黄连、黄芩、黄柏、栀子、干姜)联合基础胰岛素治疗肥胖型初发T2DM的临床疗效进行观察,结果显示黄连解毒汤加味颗粒在改善血糖水平、炎性细胞因子方面优于基础胰岛素对照组,且安全性好。

3. 清热利湿:湿为阴邪,其性趋下,湿热往往容易

盘踞下焦。清热利湿中药具有通利小便的作用,从而发挥因势利导的优势,帮助湿热迅速从体内排出。单味中药主要包括车前子、通草、滑石、茵陈、玉米须、白茅根、荷叶等。肝胆湿热证患者多有口干口苦、心烦易怒、胸胁疼痛、目睛黄染、大便干结、脉弦滑数等表现,伴随转氨酶等指标的异常,治疗以清利肝胆湿热的药物为主,以龙胆泻肝汤、茵陈蒿汤化裁使用。若湿热累及肾和膀胱可见小便短黄或有膏脂,可伴有尿频、尿急、尿痛、尿道灼热,治以清热通淋之品,方用八正散、猪苓汤等加减。若湿热侵及下肢出现萎软无力、难以行走或红肿热痛时,可在四妙散基础上加用清热利湿药物进行治疗。茵陈为清利肝胆湿热之良药,陈启显认为 T2DM 是由于湿邪入侵导致肾亏脾虚,加之肝郁不舒的体质,导致患者出现肾膀胱经热毒症状,中药茵陈对于肾膀胱经的利湿排毒有一定功效,采用茵陈单方制汤治疗 T2DM 患者疗效显著[14]。

三、清热祛湿类中药作用机制研究

由于诊断及时,新诊断 T2DM 患者以代谢紊乱为主,部分患者伴有慢性并发症。短期内降低患者的血糖水平对生命质量的提高大有裨益。清热祛湿中药的降糖作用具有多靶点、多途径、多向性等特点。

1. 清热祛湿类中药复方:葛根芩连汤能通过多条途径改善 IR、调节糖脂代谢、调节肠道菌群等来治疗 T2DM。范尧夫等[15]将 70 例新诊断 T2DM 患者随机分为葛根芩连汤观察组及二甲双胍对照组,研究葛根芩连汤对新诊断 T2DM 患者 IR 的影响,8 周疗程结束,两组患者的 FPG、FINS、HOMA - IR、GA、LDL - C、hs - CRP 均较治疗前明显改善,表明葛根芩连汤能显著提高胰岛素敏感度,有效改善 IR,调节糖脂代谢,改善患者生活质量。冯新格等[16]采用葛根芩连汤对 110 例 T2DM 湿热证患者进行干预,结果表明葛根芩连汤对 T2DM 患者血糖的改善作用与调节肠道菌群相关。

邢渊等[17]采用黄连解毒汤加减对 T2DM 患者进行干预,对照组予二甲双胍和胰岛素治疗,观察组在对照组基础上予黄连解毒汤加减治疗,治疗 2 周,结果显示黄连解毒汤加减在降低 T2DM 患者的血糖水平、改善 IR、增加胰岛素敏感度方面具有一定优势。黄绍鹏等[18]探讨中西医结合疗法对肥胖型初发 T2DM 患者炎性细胞因子的影响,对照组接受常规西医治疗,试验组采用中西医结合疗法(黄连解毒汤 + 二甲双胍),3 个月后比较两组患者的情况,结果表明黄连解毒汤联合二甲双胍对肥胖初发 T2DM 疗效显著,能有效降低血清炎性细胞因子水平。杨文军等[19]研究发现,黄连解毒汤能够改善 T2DM 引起的 T 细胞亚群表达异常,提高脾脏指数,表明黄连解毒汤可能通过调节细胞免疫功能,缓解自身炎症,从而对胰岛 β 细胞起到保护作用。综上所述,黄连解毒汤主要的降糖机制包括抗炎、改善 IR 以及保护胰岛 β 细胞功能。

2. 清热祛湿类单味药及其有效成分:车前子性寒,味甘,主清热利湿,被广泛应用于热淋涩痛、水湿肿满、暑湿泄泻、咳嗽痰多等病症。有研究发现,车前子多糖对实验性四氧嘧啶糖尿病小鼠具有抗氧化效应及清除自由基的作用[20]。京尼平苷是车前子中含量最高的环烯醚萜类化合物。可能在一定程度上通过抑制肝糖原磷酸化酶和葡萄糖 - 6 - 磷酸化酶的活性,减少肝糖原分解及肝内葡萄糖生成来发挥治疗效果[21]。

玉米须是药食同源的一味中药,含多种成分,如玉米须多糖、黄酮、甾醇、氨基酸等。研究发现玉米须水提物能明显提高四氧嘧啶和肾上腺素诱导的高血糖小鼠的胰岛素分泌水平,并能够逐渐恢复小鼠的 β 细胞功能[22]。Sabiu 等[23]研究显示玉米须水提物可以抑制 α - 淀粉酶和 α - 糖苷酶的活性,降低淀粉水解速率,从而显著降低血糖水平。Guo 等[24]研究表明玉米须多糖能调控 PI_3K/AKT 信号通路,促进 GLUT4 向质膜转运,增强大鼠成肌细胞对葡萄糖的摄取。近年来研究表明,玉米须水提物还能通过调节糖尿病大鼠肠道菌群的结构而使短链脂肪酸的含量增加进而发挥降糖作用[25]。

自古黄连就是一味治疗消渴病的良药。Zhang 等[26]研究认为黄连素可能通过调节 MAPK 和 GnRh - GLP - 1 通路来改变回肠局部的基因表达,从而上调 GLP - 1 的表达水平。Zhong 等[27]研究发现黄连素能够激活磷酸二酯酶,加速细胞内 cAMP 降解,从而下调环磷腺苷效应原件结合蛋白磷酸化和下游糖异生基因的表达来阻断肝胰高血糖素通路,达到降糖的效果。

虎杖药用历史悠久,具有清热解毒、利湿退黄等功效。有研究发现,虎杖提取物能改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢和 IR 情况[28]。郑晓媛等[29]研究了虎杖总提取物和不同组分对 α - 糖苷酶活性的影响,发现虎杖总提取物及 30% 醇洗脱物能显著抑制 α - 糖苷酶活性。另外,虎杖化学成分虎杖苷属于 O - 芳基糖苷化合物,与现有研究较多的一类钠 - 葡萄糖同向转运

蛋白－2(sodium－glucosecotransporter 2, SGLT2)抑制剂结构相似,O－芳基糖苷类抑制剂通过与转运蛋白的葡萄糖结合端竞争性结合,阻断近曲小管对葡萄糖的重吸收,从而增加尿葡萄糖的排泄,达到降糖减重的目的。有研究发现,虎杖苷及其衍生物在体外实验中能较好地抑制 SGLT2 活性[30]。

综上所述,清热祛湿类中药可通过改善 IR、抑制糖异生、促进糖原生成、延缓糖类吸收、促进胰岛素分泌和保护胰岛 β 细胞等来发挥治疗作用。

四、展　望

目前,新诊断 T2DM 的湿热证治已获得众多研究者的认同,在临床当中也获效显著。将来还需借助现代科学技术进一步探究清热祛湿中药干预早期 T2DM 的机制,有助于提高中医药治疗 T2DM 的临床疗效,可为清热祛湿中药在糖尿病方面的开发应用提供重要依据。

参考文献

1 International Diabetes Federation. Diabetes Atlas[M]. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019

2 王丹玮. 新诊断 2 型糖尿病中医证素与胰岛功能相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019

3 刘香春, 苏文博, 蒲蔚荣, 等. 消渴病湿热致病机理与治法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(8): 1121－1122

4 刘志龙, 李锡杰, 丁萍, 等. 2 型糖尿病中医证型的筛选研究[J]. 新中医, 2008, 40(12): 23－24

5 姜维娜, 马尧. 2 型糖尿病常见中医证型与胰岛素抵抗及胰岛功能的关系研究[J]. 中西医结合研究, 2018, 10(6): 286－289

6 姜少琼, 荣莹. 糖调节受损与新诊断 2 型糖尿病患者氧化应激与抗氧化状态研究[J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(1): 27－30

7 李菁菁, 高天舒, 马饶, 等. 新诊断 2 型糖尿病湿热困脾证与氧化应激的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 83－84

8 杨威, 高天舒. 清热祛湿法对 2 型糖尿病湿热证疗效评价研究[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 26(3): 57－58

9 岳仁宋, 杨彩虹, 王帅. 苦辛运中法治疗新诊断 2 型糖尿病(湿热困脾型)的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 887－889

10 赵进东, 刘剑, 吴吉萍, 等. 方朝晖教授从脾诊治新诊断的 2 型糖尿病患者的临床经验[J]. 山西中医学院学报, 2016, 18(2): 45－46, 48

11 王涵, 顾成娟, 吴学敏, 等. 葛根、黄连、黄芩治疗 2 型糖尿病胃肠湿热证——仝小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2019, 39(12): 1569－1572

12 李明哲, 王欣宇, 辛彩虹, 等. 谈中西医结合分阶段治疗新诊断 2 型糖尿病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(2): 63－65

13 纪文娟, 杨文军. 黄连解毒汤联合基础胰岛素治疗肥胖型初发 2 型糖尿病 30 例临床研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(5): 28－30

14 陈启显. 中药茵陈治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 包头医学院学报, 2015, 33(5): 98－99

15 范尧夫, 曹雯, 胡咏新, 等. 葛根芩连汤对新发 2 型糖尿病胰岛素抵抗的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 115－117, 121

16 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1110－1112

17 邢渊, 付小龙, 辛燏, 等. 黄连解毒汤加减对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者的临床效果观察[J]. 甘肃医药, 2017, 36(11): 941－942, 968

18 黄绍鹏, 周全, 陈小燕. 中西医结合治疗对初发肥胖 2 型糖尿病炎性因子影响的探讨[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 639－641

19 杨文军, 赵兴国, 蔡欣蕊, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠脾脏 T 细胞亚群的干预[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 57(1): 170－172, 189

20 张然, 袁从英, 冯娜, 等. 车前子多糖对糖尿病小鼠氧化应激的影响[J]. 天津医药, 2011, 53(3): 253－255

21 Wu SY, Wang GF, Liu ZQ, *et al*. Effect of geniposide, a hypoglycemic glucoside, on hepatic regulating enzymes in diabetic mice induced by a high－fat diet and streptozotocin[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(2): 202－208

22 Guo J, Liu T, Han L, *et al*. The effects of corn silk on glycaemic metabolism[J]. Nutr Metab (Lond), 2009, 6: 47

23 Sabiu S, O'Neill FH, Ashafa AOT. Kinetics of α－amylase and α－glucosidase inhibitory potential of Zea mays Linnaeus (Poaceae), Stigma maydis aqueous extract: an in vitro assessment[J]. JEthnopharmacol, 2016, 183: 1－8

24 Guo Q, Chen Z, Santhanam RK, *et al*. Hypoglycemic effects of polysaccharides from corn silk (Maydis stigma) and their beneficial roles via regulating the PI_3K/Akt signaling pathway in L6 skeletal muscle myotubes[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 121: 981－988

25 陈丽艳, 夏延, 陈鹏, 等. 玉米须水提物对糖尿病大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(12): 1382－1386

26 Zhang Q, Xiao X, Li M, *et al*. Berberine moderates glucose metabolism through the GnRH－GLP－1 and MAPK pathways in the intestine[J]. BMC Complement Altern, 2014, 14: 188

27 Zhong Y, Jin J, Liu P, *et al*. Berberine Attenuates hyperglycemia by inhibiting the hepatic glucagon pathway in diabetic mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6210526

28 赵宏宇, 王玉, 刘新宇, 等. 虎杖提取物对 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂的影响[J]. 中药材, 2016, 39(7): 1647－1650

29 郑晓媛, 杜俊蓉, 杨芳, 等. 虎杖提取物对 α－葡萄糖苷酶的抑制作用[J]. 中草药, 2007, 38(5): 735－738

30 史永恒, 张玲钰, 姚东风, 等. 虎杖苷及其衍生物抑制 SGLT2 降血糖活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1684－1688

(收稿日期: 2020－06－09)
(修回日期: 2020－06－15)