

论浊毒与糖尿病糖毒性和脂毒性的相关性

吴 深 涛*

摘要 从浊毒的涵义、由浊致毒的生变过程、病理特性、糖毒性和脂毒性的相关性进行了探讨。据此提出浊毒是贯穿糖尿病病变之始终的启变要素的假说。

主题词 糖尿病/病理学 @ 浊毒 @ 糖毒性

浊毒在中医中是泛指对机体有不利影响的物质。其中浊与毒内涵有所不同。浊字本义为不清,可分为内浊和外浊,作为致病因素的内生之浊,其内涵如《丹溪心法》中所述“浊生湿热、有痰、有虚”。亦有谓其有害清之邪气。毒者,害人者。《金匱要略心典》中载“毒,邪气蕴结不解之谓”。今人亦有邪盛谓毒、邪久入深为毒等的观点。毒邪自古亦分为“外毒”和“内毒”,外毒系指外感之毒,如“疫毒”、“温毒”等。而内生之毒与浊作为病邪,既是机体内的代谢产物不能及时排出,蕴积体内而产生的病理和有害物质,又是对人体脏腑经络及气血阴阳都能造成严重损害的致病因素,且其内涵不断为后世学者所丰富。浊与毒邪间,因性质类同而极易相生互助为虐,且常由浊邪酿生毒害之性。可见浊毒亦属于病邪的范畴,其内涵应是代表一种病因病理的过程。

1 糖尿病浊毒之成因及病理特点

1.1 浊毒之成因:临床有许多糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)患者早期无任何症状,但常具有小便时泡沫多,尿液粘稠和舌苔浊腻等体征。而泡沫、粘稠与浊腻均源于血中之高糖,在中医的病邪性质当属于“滞浊”,也就是说升高的血糖已不再是精微,而成为了血中浊邪。其原因虽复杂多样,但与“饮食忧患之失节”等因素关系密切,其本质是机体气机代谢失常,水谷不化清微,反生壅滞之气内瘀血分而酿生的具有毒害作用的病理物质。如《素问·奇病论》所述:“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。”《灵枢·五变》篇中亦有“怒则气上逆,胸中蓄积,血气逆留,腠充皮肤,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘅”。论中所谓“上溢”之气既为壅滞之气而非清气,若不得及时疏解,则生胃热脾浊,继而“逆留”血分便瘀而成血浊。与叶桂的“湿与温

合”之浊邪害清理论源异而机同。而浊邪胶着粘滞之性又决定了其蕴于阴血之中则极易化热酿致毒邪,并常相挟为患。此外,外毒之伤害也是当今人类糖尿病发病率显著上升的一个重要使然因素,如病毒感染、化学污染等外界毒邪常与其内毒合而为害。

1.2 浊毒之特性:浊有浊质,毒有毒性。浊质粘腻导致浊邪为病,多易结滞脉络,阻塞气机,缠绵耗气,胶着不去而易酿毒性;而毒邪伤人,其性烈善变,损害气血营卫。两者相合则因毒借浊质,浊挟毒性,多直伤脏腑经络。如浊毒蕴热既可灼肺津,劫胃液,耗肾水,继而耗气伤阴。亦可扰入血络,壅腐气血;或毒瘀火结,灼伤血脉。浊毒的这些特性也是张仲景之白虎加人参汤、《千金方》中黄连丸等治疗消渴病之泻火解毒法产生的病理基础。浊毒之临床表现主要为口干苦粘腻,乏力和头身困重,大便不爽或干燥,舌暗红、苔黄腻或燥,血糖多居高不下。或伴皮肤及外阴瘙痒,或伴疔疮肿痛,或伴潮热。如果浊毒日久不清,毒火痰湿瘀互结,入络或深伏于内,则变证丛生,败坏形体。因此,决定了临床以虚实夹杂为常见的病机特点和病情缠绵顽固难愈的临床特点。此外,浊毒亦可因耗气而伤阳,或阴损及阳,导致阳虚或阴阳两虚,而现寒热错杂或寒证。

2 关于糖毒性和脂毒性的现代研究

2.1 关于糖毒性:现代医学相关理论中广义的葡萄糖的毒性作用系指长期的高血糖对全身众多组织细胞的损伤作用,如持续高血糖状态下的非酶糖化和氧化的毒性等;而狭义的毒性作用,专指对胰岛 β 细胞特异的损伤作用^[1]。目前认为其作用机理为:(1)高血糖抑制 β 细胞的葡萄糖转运载体 2(Glut-2)基因的表达,使细胞膜上的 Glut-2 数目减少,使血中葡萄糖主动转运入细胞内受阻。(2)高血糖使 β 细胞膜上 ATP 依赖性 K^+ 通道关闭发生障碍,直接影响含胰岛素颗粒的胞溢作用而致胰岛素分泌缺陷。(3)长期高血糖使 β 细胞内葡萄糖代谢障碍,己糖激酶活性降低,使 6-磷酸葡萄糖形成减少,直接影响 ATP 的产生, K^+ 通道的关闭和胰岛素的释放。(4)高血糖直接抑制胰岛素基因表达,使胰岛素的生物合成量降低。(5)高血糖可致 β 细胞凋亡增加^[2]。胰岛素抵抗(IR)是 2 型 DM 发病的重要机理,胰岛素(INS)受体前、受体和受体后水平缺陷均导致 IR^[3]。而高血糖又是加重受体后水平缺陷而致 IR 的主

* 天津中医学院第一附属医院内分泌代谢病中心,天津市南开区鞍山道 314 号(300193)
收稿日期:2004-02-16

要因素。

2.2 关于脂毒性:脂毒性是指增高的循环游离脂肪酸(FFAs)浓度或增高的细胞内脂含量在致糖尿病形成和发展中的作用。2001年美国糖尿病学会(ADA)年会上 McGarry 教授指出,脂代谢障碍为DM及其并发症的原发病理生理改变,并提出可将2型DM称作“糖脂病”而愈加关注。FFAs可在多个层面影响葡萄糖代谢,可引起细胞对葡萄糖的摄取、转运、磷酸化、糖原合成、氧化等方面的缺陷,抑制胰岛素介导的糖原合成,减少胰岛素介导的葡萄糖摄取^[4]。并已证明FFAs升高与IR和 β 细胞功能障碍均有关系,FFAs升高,可通过增强肝糖异生和糖原分解以及抑制胰岛素通路而产生肝IR。而骨骼肌细胞内脂质沉积时,FFAs可能通过影响胰岛素信号途径,使骨骼肌内葡萄糖转运受损,致剂量依赖性葡萄糖摄取障碍,从而产生IR^[5]。而脂毒性导致的IR又进一步导致INS的抗脂解作用降低,因此血游离脂肪酸增加,沉积于 β 细胞,使 β 细胞凋亡。可见FFAs水平升高不仅与IR和胰岛细胞分泌功能障碍均有明确关系,也可能是2型DM发生的始动因素。

不仅如此,长期而持续的高血糖本身对机体许多组织来说是一种“中毒状态”,长期而持续的高血糖和脂代谢的紊乱可以广泛地引起全身微血管、大血管、肌肉、胰岛 β 细胞等组织结构和功能方面的改变,导致一系列并发症的产生^[1]。其中尤其以DM糖毒性和脂毒性主导参与了多种并发症的形成和发展。

3 浊毒与糖尿病糖毒性和脂毒性的相关性

3.1 由浊致毒之演变与糖毒性的相关性:首先,糖耐量低减与糖尿病早期阶段时血糖尿糖升高所致的尿混多沫、粘稠和舌苔浊腻等病理变化,与中医学认为作为糖尿病起始因素的浊邪内瘀血分的病性相符。并随着高血糖的持续,特别是2型DM过程中当外周组织对胰岛素敏感性和反应性降低时,胰岛 β 细胞经历由胰岛素代偿性分泌增高到失代偿分泌缺陷过程^[6],临床开始显现包括“三多一少”在内的各种症状,糖毒性也逐渐产生。这一过程的中医学病机就是气机壅滞,血浊内瘀,继而酿生毒性。浊毒内蕴则耗气伤阴,致虚实夹杂之证。既是由浊致毒的过程,可见两者存在着共同的病理学基础。

当胰岛组织长期与异常高葡萄糖浓度相接触后,导致葡萄糖毒所致胰岛 β 细胞受损^[7],加重胰岛素的分泌缺陷和IR。高血糖又加重受体后水平缺陷而致IR。两者常相生互助为虐,再伤脏腑气血、脾肾具耗之病理变化规律相近,也是导致DM虚实夹杂而顽固难

愈的症结。而且资料统计表明,以清热解毒为主要功效的药物例如黄连、玄参、卫矛等相关药味以及黄连素在糖尿病的治疗中使用率很高。有关改善IR药物的研究亦多集中于黄连、大黄、黄芪等药。也说明此毒与彼毒确有其内在的关联性,而且由浊致毒的变化与糖毒性的形成,对于机体都是一种渐进性损害的病理过程。

3.2 浊毒与脂毒性的相关性:DM之浊邪的生变,既于《内经》中所谓“五气之溢”和“津液在脾”。是因病人脾弱而不能散精,升清降浊失司,水谷精微壅滞而化生的血浊等病理产物。有研究亦证实,胰岛 β 细胞的分泌功能及胰岛素的生化效应低下等均与中医学之脾脏及脾虚特别是与脾失健运关系密切^[8]。现已确认脂代谢的紊乱为2型DM中糖代谢紊乱的原因之一。并证明FFAs升高与IR和 β 细胞功能障碍均有关系。血脂异常可能是2型DM发生的始动因素,即脂毒性。而浊邪本为害清之邪气,加之其粘滞之性与毒相类,粘滞于血分瘀败腐化必酿毒性。因此,其生变的实质与糖尿病脂毒性的形成过程和作用可谓源同而名异。

而且作为浊毒之邪,其胶着壅滞和损害之性可再阻滞脏腑气机,耗劫气血阴阳,特别是具滞耗脾气的特点,与脂毒性导致IR和胰岛素抗脂解作用降低,血游离脂肪酸增加而加重胰岛损伤的病理特性相似。如浊毒滞损脾胃肌腠及其“血脉不行,转而为热,热则消肌肤”之病机与脂毒性所致的肌肉脂肪等组织中胰岛素受体缺陷等具有相关性。陈霞波等观察了降浊合剂对肥胖型2型DM血糖及IR的影响并取得明显疗效^[9],也证明由浊致毒的生变过程与DM脂毒性和IR等的产生和发展过程具有物质上的对应关系。

3.3 浊毒与糖、脂毒性在发生并发症中的相关性:糖毒性和脂毒性加速了DM进展和糖尿病并发症的产生。除了如“糖基化”、“多元醇产路激活”等糖毒性的重要作用外。研究表明,在DM脂代谢紊乱状态下,肾小球内脂质沉积促进了系膜细胞增生;脂质沉积在肾小管上,则近端小管上皮细胞重吸收功能减低,导致白蛋白尿的形成和肾脏损害^[10];而心肌细胞内过多的脂质沉积,也可诱导心肌纤维变性和心肌细胞凋亡。此外,高脂还可通过改变血流动力学、肾素血管紧张素系统等多方面促进高血压形成^[11,12]。而中医学的浊毒对身体的损害也是多方面的,并常与它邪相兼为病。如与瘀血、痰湿相兼则变瘀毒、痰毒等。并随其损伤脏腑脉络之部位不同而并发症丛生,如浊毒瘀损肾络,使肾不固藏,精微泄漏,或肾损积甚则致关格;若浊毒壅滞血脉,则毒损心脉,或热毒犯脑,或毒害目络、肌肤等。与前述糖、脂毒性之广泛性的损害具有相似的病理作用机制。

而且化浊解毒法抗糖毒性、脂毒性,及其治疗 DM 周围神经病变、DM 肾病等并发症的有效实践^[13,14],也都证明了浊毒为患的理论是具有其病理生理学基础的。

4 结语

综上所述,DM 糖毒性和脂毒性的形成及实质,与中医学由浊致毒为基础的病理过程、特性之间存在明显的相关性。不仅如此,有时在 DM 相应的阶段中,浊毒作为病变的主要矛盾主导着病机的变化,并影响和决定着 DM 病理变化的规律。据此提出浊毒是贯穿 DM 病变之始终的启变要素的假说。但这种相关性和假说尚需大量的工作去研究,以期对 DM 浊毒之诊断指标提供可能的客观依据,并有助于 DM 病机理论和治疗法则的创新。

参考文献

- 1 胡仁明. 高血糖损伤胰岛素 β 细胞的分子机制. 内分泌代谢病临床新技术. 北京:人民军医出版社,2002:448—453.
- 2 罗敏. 葡萄糖毒性和脂肪毒性作用. 中国糖尿病杂志,2000,8(增刊):31.
- 3 李秀钧,钱荣立. 胰岛素抵抗及其临床意义,中国糖尿病杂志,1999,7(3):163—164.
- 4 Boden G. Free fatty acids, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Proc Assoc Am Physicians,1999,111(3):241—248.

- 5 石海燕,董砚虎. 脂毒性与 2 型糖尿病的研究进展. 国外医学内分泌学分册,2003,23:(1)63—65.
- 6 刘树琴. 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗与葡萄糖毒性分析. 中国慢性病预防与控制,2002,10(6):281—282.
- 7 Flatt PR, Abdel-Wahab YH, Boyd AC. Pancreatic B-cell dysfunction and glucose toxicity in non-insulin-independent diabetes. Proc Nutr Soc,1997,56(1B):243—262.
- 8 张超,张军,韦新宇,等. 从脾论治糖尿病的研究近况. 河南中医,2003,23(12):85—87.
- 9 陈霞波,王晖. 降浊合剂对肥胖型 2 型糖尿病血糖及胰岛素抵抗的影响. 中医杂志,2002,13(11):845—846.
- 10 Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. Diabetes Metab,2000,26(4):251—264.
- 11 Dytar D, Eppenberger-Eberhardt M, Maedler K, et al. Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes. Diabetes,2001,50(9):2105—2113.
- 12 Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. Trends Endocrinol Metab,2001,12(5):225—230.
- 13 吴深涛. 化浊解毒对抗糖尿病高血糖的毒性. 中国中医药报,2003,3:13(6).
- 14 孙新宇,王宏,南红梅,等. 降糖益肾解毒汤治疗消渴肾病 60 例临床疗效观察与实验研究. 第三届糖尿病(消渴病)国际学术会议论文集,2002. 北京:国际文化出版公司,2002:200—204.

《中医杂志》将从 2004 年第 10 期起进行栏目调整

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医研究院联合主办的国家级中医药学术期刊。创刊于 1955 年,现为月刊,是建国以后我国中医界创刊最早、发行量最大、最具权威和影响的中医药学术刊物。根据广大读者的要求,《中医杂志》将从 2004 年第 10 期对期刊栏目设置做如下调整。

1. 新增设栏目:(1)专家论坛:每期将约请有关专家就中医药学术发展的热点问题发表见解。(2)学术争鸣:将定期刊载内容选题广泛的争鸣文章,增加作者读者间的交流。(3)当代名医:主要介绍 20 世纪 90 年代以来由国家两部一局认定的名老中医的学术思想和经验。(4)医经研读:中国古代医学经典研讨。(5)海外中医:海外中医学者研究成果及发展信息。(6)验案采撷:中医临床疑难验案解析。(7)经验方荟萃:经方及个人验方的应用体会。(8)中医与写作:约请名家分析中医科技论文的写作技巧。

2. 栏目名称变动:(1)“学术探讨”改为“理论探讨”:内容为中医现代化研究、中医病证研究、中医现代医家的学术思想研究等。(6)“针灸经络”改为“针灸推拿”:内容为针灸推拿临床经验总结、理论研究等。

3. 调整栏目内容:(1)临证心得:老中医经验或普通作者个人临床经验总结。(2)专题笔谈:除中药应用专题以外,将陆续推出中医病证专题、中医治法专题等。

“专题笔谈”栏目征稿

本刊从 2004 年第 10 期起,“专题笔谈”栏目除中药应用专题以外,将陆续推出中医病证、中医治法专题等。现征集中医病证专题稿件,病名如下:反流性食管炎、胃炎、消化性溃疡、胃肠道功能紊乱(以上病名可进一步根据现代医学细分)。包括:病因病机、辨证分型、治则治法、方药加减、典型病例等。内容要有别于教科书,要有个人独到的心得体会。字数请限制在 4000 字之内,本刊恕不退稿,不予回执。投稿邮箱:北京东直门内南小街 16 号《中医杂志》编辑部 2 号编辑收,邮编:100700。

“海外中医”栏目征稿

本刊从第 2004 年第 10 期起将增设“海外中医”栏目,欢迎有关人员提供以下内容的稿件:(1)海外中医药、针灸的发展情况;(2)各国有关中医药、针灸的法律、法规;(3)各国中医师、针灸师的从业情况;(4)中药在海外的市场现状与发展前景;(5)中医从业人员在海外的从业经验;(6)海外中医教育等。稿件要求:未曾公开发表,内容翔实、准确,字数请限制在 4000 字之内。本刊恕不退稿,不予回执。投稿邮箱:北京东直门内南小街 16 号《中医杂志》编辑部 8 号编辑收,邮编:100700。