

专家论坛

胰岛 β 细胞功能保护的中医认识与对策全小林¹ 赵 昱² 陈 良³

全小林(1956~),男,北京中医药大学博士研究生导师,北京大学医学部教授。中国中医科学院广安门医院副院长及国家中医药管理局内分泌重点学科带头人,中华中医药学会糖尿病分会主任委员。1991~1994年在日本熊本大学任客座教授;回国后任中日友好医院中医糖尿病科主任。提出糖尿病发展的四大阶段——郁、热、虚、损;提出“肥、糖、络并治”;治疗肥胖运用“消膏转浊法”;降糖运用“辛开苦降”、“苦酸制甜”并提倡“及早治络”的理念;提出关注“无消渴糖尿病”病因病机及治法;阐述了“血糖难控因素”的概念并对肥胖从中医角度进行了虚实分型研究。曾获中华中医药科技进步奖,发表论文 200 余篇。

主题词 胰岛/病理学 胰岛/病理生理学 @ 胰岛 β 细胞功能

保护胰岛 β 细胞功能,维持胰岛素的正常分泌是治疗 2 型糖尿病的最根本原则。近年来,对 β 细胞功能的生理、病理研究及保护胰岛 β 细胞在 2 型糖尿病防治中的作用越来越受到重视,根据英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)显示,患者在被诊断为糖尿病时 β 细胞功能只剩下正常人的 50%,其后胰岛 β 细胞功能每年以 4%~5% 的速度下降。以此推算在糖尿病诊断前 10~15 年 β 细胞功能已开始逐渐下降。目前认为,胰岛 β 细胞功能的异常和胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的发生中皆起着举足轻重的作用。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的始动因素,而胰岛 β 细胞功能则是 2 型糖尿病是否发生的决定因素^[1,2]。

1 中医对胰岛 β 细胞功能的认识

1.1 β 细胞功能的中医归属

胰腺从功能上分为外分泌腺和内分泌腺,胰岛 β 细胞即是胰腺的内分泌细胞。中医古籍中没有“胰”的概念,但从现代医学胰腺的生理功能看,胰腺属中医“脾”的范畴。而脾之运化功能有赖于肝之疏泄功能的调达,故与肝、脾关系十分密切。食物中的糖、脂肪、蛋白以及各种微量元素等营养物质,必须经过胰腺外分泌细胞分泌的胰淀粉酶、胰脂肪酶、胰蛋白酶消化后,才能被机体吸收利用,正如脾之运化水谷精微的功能。反之,就会出现气血生化不足的脾虚现象。

β 细胞分泌的胰岛素是人体能源利用的原动力,又是糖原分解与合成的始动环节,胰岛素抵抗或缺乏,均可导致糖不能利用,脂肪和蛋白质的分解增加,乳酸堆积,酮体产生,出现一派热象。此现象我们称之为“胃强”及“胃热”。胃热与肠热在临床中常伴见。脾消化吸收水谷精微的升清功能和胃受纳腐熟排泄的降浊功能,二者相辅相成,升降协调,相当于胰腺的内、外分泌功能和谐统一,而各种消化酶和胰岛素是实现其作用的主要物质基础。实验研究证实,胰岛细胞激素分泌活动失常与脾虚证有密切关系。而益气健脾方药能增加胰岛 β 细胞的数目,恢复胰岛 β 细胞的功能,提高胰岛素敏感性,改善高胰岛素血症,反证了脾虚是糖尿病的病机之一。

降糖西药和胰岛素的出现,使糖尿病的自然病程发生了很大变化,糖尿病的病型古今迥异,中医传统上以阴虚燥热病机为基础的“三消”论治,已不符合本病在现代生活中发展变化的本质。我们在多年临证实践中发现,糖尿病的发生、发展及其部分并发症与肝、脾胃功能失调有密切的关系,脾弱胃强,寒热虚实夹杂,脾胃升降失调为 2 型糖尿病的基本病机。脾胃运化失司及升降失调可致气化功能失常,中焦大气不转,从而影响到气、血、津液的新陈代谢,影响食物的消化吸收,影响汗液、尿液和粪便等排泄,从而出现各种代谢异常之病,如糖代谢和脂代谢异常^[4,5]。

1.2 β 细胞功能演变的中医认识

从非糖尿病人群(NGT)进展至糖尿病低减期(IGT)、2 型糖尿病的过程中,机体 β 细胞功能的改变可分四期^[1]。糖代谢紊乱的程度随着 β 细胞功能的演变进展而逐渐加重。我们经过多年临床实践,总结出对于肥胖的 IGT 和(或)2 型糖尿病按照病程及严重程度分阶段论治,亦分为四阶段:郁、热、虚、损。两者之间有着惊人的对应关系,阐述如下^[6~8]:

第一期(代偿期): β 细胞数量增多以代偿胰岛素抵抗,分泌足够的胰岛素来维持正常血糖水平。尽管可能有 β 细胞肥大,但其功能正常,可能存在的潜在的功能异常使葡萄糖刺激 β 细胞分泌的设定点略有下调,这样可以分泌更多的胰岛素。这一阶段,临床可以没有

1 中国中医科学院广安门医院,北京市宣武区北线阁(100053)

2 中国中医科学院广安门医院,China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

3 北京中医药大学

收稿日期:2006-08-01

任何症状, 仅仅表现为肥胖或体检中发现 IGT。我们认为, 以食郁为先导的六郁是这一阶段主要的病理基础。在这一阶段, 对以郁为主的病例选用越鞠丸治疗, 肝胃郁热用大柴胡汤, 三焦俱热用防风通圣丸。本阶段, 由于不同的遗传背景及环境等因素, 在不同的人中表现为不同的病程, 短则 3~5 个月, 长则多达数年。这一阶段对于防止 2 型糖尿病的发生有着十分重要的意义, 如果治疗及时配合饮食及运动, 病情是可以逆转的。

第二期(轻度失代偿期): 此期 β 细胞数量无法再增加以满足代偿需求, 血糖开始升高, 空腹血糖(FPG)在 5.6mmol/L 左右或达到糖尿病诊断水平。当 FPG 达 6.4mmol/L 时, 葡萄糖诱导的急性时相胰岛素分泌消失, 但对其它刺激物(如精氨酸等)诱导的分泌反应仍然存在, 第二相胰岛素分泌尚部分存在。 β 细胞的分化作用丧失, 胰岛素 mRNA 水平尚正常。这一阶段在临床上表现为血糖升高或不稳, 可认为是空腹血糖受损(IFB)、IGT 或 2DM 早期。临床症状表现为: 面色隐红、口干便秘、急躁易怒、舌苔厚腻等。我们认为, 六郁之后热势渐盛, 此阶段为以肝胆胃肠为核心的热的阶段。根据病位不同选择不同的主方加减: (1) 肝胆热: 大柴胡汤或龙胆泻肝丸; (2) 胃热: 玉女煎; (3) 肠热: 葛根芩连汤、三承气汤; (4) 肺热: 白虎汤、麻杏石甘汤; (5) 热毒: 三黄汤或牛黄解毒汤。这一阶段病程在不同人群中长短也不同, 与年龄、血糖、血脂控制情况有关。通常为发病后的 5~8 年, 尚未有并发症出现, 本阶段治疗重点在于清理脏毒、保护血管。

第三期(严重失代偿期): β 细胞肥大, 但胰岛形态尚正常。血糖继续升高, 葡萄糖诱导的胰岛素分泌反应消失, 对精氨酸等非糖刺激物的分泌反应亦受损。 β 细胞脱颗粒, 胰岛素储备减少, 胰岛素 mRNA 水平下降, 合成减少, 但仍有一定量的 β 细胞和功能, 分泌一定的胰岛素以防止严重高血糖和酮症的发生。这一阶段开始出现糖尿病并发症, 临床表现为血糖较难控制, β 细胞功能显著下降, 血浆胰岛素含量在空腹和餐后均减少。临床症状复杂多样。我们认为, 此阶段为郁热日久耗伤正气, 进入气、血、阴、阳亏虚阶段。虚的阶段亦从病程上分为气阴两虚、阴阳两虚及至以阳虚为主 3 个阶段。气阴两虚阶段的代表方可选当归六黄汤或连梅饮。阴阳两虚阶段代表方为黄连阿胶汤合金匱肾气丸。阳虚阶段, 此阶段常出现并发症糖尿病肾病, 代表方可选金匱肾气丸、附子理中丸、大黄附子汤。本阶段应以中西医结合治疗为宜, 中药调整体质, 控制并发症, 西药对症治疗, 速降血糖、血脂。

第四期(失代偿并且伴结构损害期): 胰岛形态结

构发生改变, 有胰淀粉样蛋白沉积, 糖原和脂滴沉积, 胰岛纤维化, β 细胞凋亡的速率增快。这一阶段进入糖尿病的晚期, 出现众多并发症, β 细胞功能衰竭, 血浆胰岛素含量在空腹和餐后均极低。此阶段为损的阶段, 包括脉损和络损。代表方为: 在上述治虚主方的基础上合用抵当汤(丸)、大黄䟽虫丸。此阶段的治疗应以胰岛素替代为主, 辅以中药改善症状、控制并发症。

2 胰岛 β 细胞功能保护的中医对策

2.1 中药对糖尿病前期——IGT 干预的积极意义

近年来, 我国 2 型糖尿病发病率明显升高, 而糖尿病前期——IGT 发病也逐渐增多, 有报道认为与 2 型糖尿病发病率接近, 而这些人群中有 30% 将在 5 年内发展成为 2 型糖尿病。IGT 患者的 β 细胞功能处于代偿期, 损害程度较轻, 尚没有出现 β 细胞形态和结构的明显改变, 所以对 IGT 患者积极干预是完全有可能恢复 β 细胞的, 这在我们的研究工作中亦得到了证实。

我们运用以小陷胸汤为基础的降糖 0 号对 IGT 患者进行干预, 经降糖 0 号治疗后, IGT 患者一相胰岛素分泌总量及峰值均增加, 从而使 β 细胞功能恢复, 血糖下降, 通过 1 个月的治疗, 基本上可以使 IGT 患者 2 小时血糖恢复到正常水平, 1PH 与负荷后 2 小时血糖相关性 Pearson 相关分析表明, 两者相关性明显 ($P < 0.05$)。说明 IGT 患者一相分泌功能的恢复是影响 IGT 患者血糖恢复正常的直接原因。分析其恢复 IGT 患者一相分泌功能的作用可能与减少胰岛素抵抗, 特别是改善胰岛细胞自身的胰岛素抵抗有关。胰岛细胞胰岛素抵抗指胰岛细胞上同样存在胰岛素受体及其下游信号转导通路, 胰岛细胞不仅是胰岛素的分泌细胞, 同时也是胰岛素作用的靶细胞, 同外周组织一样, 胰岛细胞的胰岛素信号途径中任何环节的障碍均可导致胰岛素抵抗, 这就是在胰岛细胞水平上的胰岛素抵抗, 直接导致了胰岛细胞功能的障碍, 许多学者认为, 胰岛细胞胰岛素抵抗是连接外周胰岛素抵抗、 β 细胞功能不全的重要环节^[9]。

有研究报道, 在糖尿病前期, 胰岛素分泌的缺陷已经发生, 一相释放消失可预测 IGT 和 2DM 的发生。有学者发现, 在糖尿病患者的后代中, 一相胰岛素分泌显著低于对照组, 尽管胰岛素敏感性有所增加, 但胰岛素分泌不足占主导地位^[10]。一相胰岛素分泌下降, 与 2DM 的发生直接相关^[11]。

我们认为, IGT 患者诸多症状的核心是肥胖, 在肥胖基础上的胰岛素抵抗导致了高胰岛素血症, 出现糖、脂代谢紊乱, 所以我们把腹型肥胖比做树根, 高胰岛素血症是树干, 而糖、脂肪、嘌呤的代谢紊乱是树枝。减肥

消脂是 IGT 患者治疗的核心。中医认为,升降出入的平衡是代谢正常的关键,气机升降与诸多脏腑关系密切,如:胃、肠主降,脾主升;肝胆主升主疏泄;肺主宣发肃降;肾与膀胱主蒸腾气化。而肥胖 IGT 患者具有痰、瘀、热、湿的特点,以小陷胸汤为基础的降糖⁰号具有辛开苦降痰瘀并治的功效,能够清热利尿通腑,加快代谢,通过二便把病理产物排泄掉,给邪实以出路。毒素的排出,使体内的内环境得以改善,使细胞功能得以恢复^[12]。

2.2 2 型糖尿病 β 细胞功能保护的中医治疗思路及方法

对于 2 型糖尿病早、中期具有高胰岛素血症的患者,我们采取减少胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性、降血糖的办法来达到保护 β 细胞功能的目的。2 型糖尿病早、中期患者 β 细胞功能处于代偿期及轻度失代偿期。中医辨证以肝胃郁热证多见。

我们在临床工作中用大柴胡汤加减方开郁清胃颗粒对具有肝胃郁热证的不同血糖水平的 2 型糖尿病患者进行治疗,并用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)数据(5 个时间点)评估 β 细胞分泌功能(包括早相分泌功能)。结果对 $\text{PBG} < 16.7 \text{ mmol/L}$ 患者在开郁清胃颗粒治疗前后各点胰岛素(INS)水平呈下降趋势,体重及腰、臀围,血糖,血脂明显改善,胰岛素敏感指数增加,而 Homa β 细胞功能指数(HBCI)及反映 β 细胞早相分泌的指标 $\Delta\text{I}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$ 升高,胰岛素曲线下面积(INSAUC)减少,说明开郁清胃颗粒可通过降糖、降脂、增加胰岛素敏感性以改善患者 β 细胞功能,而当 $\text{PBG} > 16.7 \text{ mmol/L}$ 时高浓度葡萄糖抑制胰岛素分泌,表现出葡萄糖毒性作用, β 细胞功能受损明显, β 细胞功能恢复较困难。

对葡萄糖反应的敏感性是 β 细胞维持正常血糖的前提,但长期高血糖可抑制 β 细胞分泌胰岛素。葡萄糖毒性指慢性高血糖加重胰岛素分泌缺陷及胰岛素抵抗,从而加重糖尿病。高血糖不但是 β 细胞出现功能障碍所导致的“果”还是进一步加重 β 细胞功能障碍的“因”。葡萄糖毒性假说认为, β 细胞在长期高血糖的影响下,可发生对葡萄糖刺激的不敏感并出现不可逆的损伤,从而形成高血糖 $\rightarrow$ β 细胞功能下降 $\rightarrow$ 高血糖间的恶性循环。

开郁清胃颗粒方中以柴胡、黄芩疏泄少阳郁滞,宣透邪热;枳实、黄连、大黄疏泄胃肠,清泻阳明邪热;清半夏与 1 号配伍,辛开苦降,开畅中焦。方中辛苦合拟,含有辛开苦降之法,辛则升清,苦则降浊,辛开苦降调畅中焦大气,宣泄三焦气机,全方配伍可疏肝郁,清胃

热、肠热,健脾胃,从而使气机升降有序,气化正常,气、血、津、液等体内物质代谢(糖、脂肪等)归于正常。开郁清胃颗粒有效的降糖减毒作用,打破了上述恶性循环的链条,可起到保护 β 细胞功能、减缓糖尿病的发展和稳定病情的作用^[13]。

对于 2 型糖尿病中、晚期患者, β 细胞功能处于严重失代偿期或伴结构损害。胰岛素分泌绝对不足。中医辨证属于虚、损阶段。我们主张及时补充胰岛素,同时辅以中药改善症状、控制并发症。补充胰岛素对于保护 β 细胞功能有重要意义。现在有人提出 β 细胞休息理论,以延缓糖尿病自然病程的进展和稳定糖尿病病情的作用^[14]。据此有人主张,在临床中减少促泌剂的应用,而主张应用胰岛素增敏剂和补充外源性胰岛素。

综上所述,对 IGT 及 2DM 患者积极采取有效中药保护 β 细胞功能对于延缓糖尿病的发生和控制糖尿病病程的进展有十分重要的意义。

参考文献

- Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, et al. Insulin resistance and Insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*, 2001, 24(1): 89~94.
- Matsumoto K, Sakamaki H, Izumino K, et al. Increased insulin sensitivity and decreased insulin secretion in offspring of insulin-sensitive type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 2000, 49(9): 1219~1223.
- 周迎生, 阚瑛, 李铭, 等. 2 型糖尿病病程与胰岛 β 细胞功能的演变. *天津医药*, 2003, 31(1): 6~8.
- 全小林. 消渴六论. *中医杂志*, 2001, 42(4): 252~253.
- 全小林. 降糖心得. *中国医药学报*, 2004, 19(1): 36~37.
- 柳红芳, 全小林, 朴信映. 肝胃郁热证在消渴病治疗中的辨识. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(3): 65~67.
- 谢杜红, 全小林, 徐远. 糖尿病从肝胃辨治论. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(2): 7~8.
- 全小林, 段军. 清泻肝郁胃热法在消渴病治疗中的地位和作用. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(4): 8.
- 李秀钧. 胰岛自身的胰岛素抵抗—2 型糖尿病发病机理的新认识. *国外医学内分泌学分册*, 2004, 24(4): 264~265.
- Bonadonna RC, Stumvoll M, Fritsche A, et al. Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase beta-cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes: studies with a minimal model to assess beta-cell function. *Diabetes*, 2003, 52(2): 470~480.
- Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17(3): 164~174.
- 全小林, 段军. 代谢综合征的中医认识和治疗. *中日友好医院学报*, 2002, 16(5~6):
- 赵昱, 全小林, 刘素宾. 开郁清胃颗粒对 2 型糖尿病 β 细胞功能的影响. *中华实用中西医杂志*, 2005, 16(8): 712~715.
- Balme JF. Beta cell rest and recovery does it help patients with latent autoimmune diabetes in adults to euglycemia? *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 958: 89~98.