

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.06.006

思路与方法

基于营养素通路探讨 2 型糖尿病胰岛素抵抗的中医研究思路

师 林¹, 柯 斌^{2*}

(1. 南方医科大学珠江医院, 广东省广州市工业大道中 253 号, 510282; 2. 中山大学附属第一医院)

摘要 2 型糖尿病胰岛素抵抗的中医基本病机是在脾胃亏虚基础上产生痰浊、瘀血, 脾胃亏虚为本, 痰瘀互结为标。其与营养素通路关系密切, 且发病过程与营养素通路激活机理一致, 故改善营养素通路成为胰岛素抵抗等代谢性相关疾病新的治疗策略。针对目前糖尿病胰岛素抵抗中存在的指标选择不能体现病证结合、中医证候动物模型较少、缺乏大样本多中心临床随机对照研究等不足, 提出今后中医研究应从临床和动物实验两个方面、动物-细胞-分子三个水平、宏观与微观两个层次入手, 通过观察营养素通路的改变, 深入研究 2 型糖尿病胰岛素抵抗的发病机制。

关键词 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 营养素通路

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 2 型糖尿病的基本病理机制之一, 也是 2 型糖尿病的显著特征。随着生活水平的提高和人口老龄化, 2 型糖尿病的发病人数逐年增加, 发病年龄提前, 如何采取有效措施改善糖尿病 IR 已成为当今中医研究的热点课题。

目前中医学者围绕 2 型糖尿病 IR 的发病机制展开的研究中, 研究层面上包括受体水平、胰岛 β 细胞水平和外周组织, 如测定胰岛素受体数目和亲和力、胰岛 β 细胞功能、外周组织如肝脏糖原合成与分解、脂肪炎症等; 治疗方法包括清热解毒、益气养阴、温阳、疏肝、补肾、健脾、祛湿、化痰、祛瘀; 指标选择上, 有空腹血糖、胰岛素、游离脂肪酸、血脂、瘦素、脂联素、抵抗素、内脏脂肪素、炎症因子、信号分子等; 研究药物有复方中药、中成药和中药单体; 研究方法分在体研究和离体研究, 前者包括临床观察、动物实验, 后者包括细胞培养实验; 研究手段有药物疗法和非药物疗法, 前者包括中药、西药, 后者包括针灸、气功、热量限制疗法等。综合以上研究发现, 当前较多的 IR 研究主要集中在从某个方药对 IR 具体指标的改善方面来揭示该方药治疗 IR 的作用机理, 而这些

方药药理研究常常与中医理论脱节。所以选择与疾病机理关系密切又与中医理论契合的指标, 应成为中医研究糖尿病 IR 的关键环节之一。

1 从营养素通路研究 2 型糖尿病 IR 的依据

1.1 营养素通路与 2 型糖尿病 IR 密切相关

营养素通路即雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) /核糖体 S6 激酶-1 (S6K1) 通路, 营养物质摄入过多可激活 mTOR/S6K1 通路。哺乳动物 mTOR 属于磷脂酰肌醇相关蛋白激酶家族, 是 PI3K/Akt 信号通路下游的一个效应蛋白, 具有丝/苏氨酸激酶活性。近年研究发现, mTOR 具有感受细胞外营养成分含量、能源物质水平变化以及生长因子等信号的能力并通过激活其下游效应蛋白对细胞的生长、分化、生存以及蛋白合成等机体代谢过程进行调节^[1-2]。mTOR 具有营养感受器的作用, 当细胞外营养物质过剩时可通过激活 mTOR 信号传导通路, 活化后的 S6K1 可通过磷酸化 IRS-1 而抑制胰岛素的信号传导, 使 PI3K/Akt 信号通路失活, 葡萄糖转运能力下降, 引起 IR 及糖尿病的发生。另外, mTOR/S6K1 的激活还能导致过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 活性下降, 从而导致线粒体功能障碍、营养物质氧化代谢功能下降而引起肥胖和 IR^[3-4]。以高脂饮食喂养的 S6K1^{-/-}小鼠在体研究以及用 siRNA 技术去除 S6K1 基因表达在

基金项目: 国家自然科学基金(81302877)

* 通讯作者: jackhorn@163.com

细胞水平的研究,都表现出 AKt 磷酸化增加而保持胰岛素敏感^[1]。由此可见, mTOR/S6K1 营养通路与 2 型糖尿病 IR 的发生密切相关。

1.2 2 型糖尿病 IR 的发病过程与营养素通路激活机理一致

糖尿病可归属于中医“消渴”范畴。一般认为,消渴的病机以阴虚燥热为主,阴虚为本,燥热为标。随着现代中医学对消渴病研究的深入,当今学者提出的糖尿病“从脾虚痰湿论治”的观点为消渴病的病因病机理论提供了有力的补充,并提供了糖尿病治疗的新途径。研究证实,糖尿病 IR 发生的基础环节是脾胃功能失常^[5-8]。中医学认为,脾胃为后天之本,气血生化之源,脾司运化水谷,胃主受纳腐熟水谷,脾胃将水谷转化为精微,以化生气血营养全身,内润五脏六腑,外达四肢百骸,保持机体正常功能的发挥。饮食不节、劳逸太过,一方面使脾胃受伤、痰浊内生;另一方面也使脾胃气机升降失常,浊者不降,大肠腑气不通,加重脾胃受损,正如《医宗必读》所言“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,凝聚为痰”。因此,“脾虚痰湿”是糖尿病 IR 产生的重要原因,而糖尿病 IR 的中医基本病机是在脾胃亏虚基础上产生痰浊、瘀血,脾胃亏虚为本,痰瘀互结为标,本虚标实,虚实夹杂。

中西医对于饮食失节导致 2 型糖尿病 IR 的看法一致。中医认为,2 型糖尿病 IR 的发生与先天遗传和后天饮食不节、劳倦过度、静卧少动、情志失调、环境改变、他病久病影响等有关。饮食不节,长期偏食肥甘厚味,损伤脾胃,使水谷不能转化为精微物质,水湿痰饮等病理产物堆积于体内,导致肥胖、消渴。现代医学认为,长期摄入高脂肪、高热量食物(肥甘厚味)使血脂、血糖紊乱,导致肥胖、2 型糖尿病及 IR^[9]。因此,2 型糖尿病尤其脾虚痰湿型的发病过程与营养素通路激活理论类似,从营养素通路途径研究脾虚痰湿 2 型糖尿病 IR 符合中医理论,满足病证结合的要求,指标选择具有针对性,研究具有合理性、可行性。

2 改善营养素通路是 IR 治疗的新策略

IR 可以引起肥胖、高脂血症、糖尿病、高血压病、代谢综合征等代谢相关性疾病,这些疾病与长期不健康的生活方式、饮食不节关系密切。营养素通路是 2 型糖尿病 IR 中的关键通路,有望成为 IR 等代谢相关疾病新的治疗靶点,而能够改善营

养素通路、缓解 IR 的方法和药物为代谢相关疾病的防治提供了新的治疗策略。目前动物实验证实,有氧运动可能通过抑制 mTOR/S6K1 信号通路,增加 IR 小鼠骨骼肌的能量代谢从而改善 IR^[10];而临床研究也证实,通过限制饮食、服用健脾化湿中药也能起到改善糖尿病 IR 的效果^[11],但健脾化湿中药是否通过调节该通路而发挥作用仍待进一步研究。

3 2 型糖尿病 IR 中医研究中存在的问题及研究方向

3.1 当前研究中存在的问题

尽管当前研究从不同层次、不同水平深化了中医药对糖尿病 IR 病机的认识,促进了糖尿病 IR 中医药治疗的进步,但也存在一些问题。集中表现在:1) 指标选择不能体现病证结合:目前大多数研究选取的指标仅从现代医学糖尿病 IR 改善角度考虑,往往只符合“病”的属性,不能解释与对应的中医证候的关系,从而导致病与证脱节,欠缺中医特色。2) 糖尿病 IR 中医证候实验研究动物模型较少:虽然糖尿病 IR 发病过程中存在脾虚、肝郁、肾虚、痰瘀等,广大学者也对相关理论进行了较多论述,但是糖尿病 IR 上述证候模型却较少,不利于深入研究糖尿病 IR 的发病机制。3) 临床研究方面缺乏大样本、多中心、随机对照研究。目前糖尿病 IR 临床研究中大多局限于某个单位或几家单位,病例数偏少,缺乏高质量的研究,研究结果也无法得到国外同行的认可。

3.2 今后研究方向及注意事项

结合以上不足,今后基于营养素通路的 2 型糖尿病 IR 的中医研究可从临床研究和动物实验两个方面,动物-细胞-分子三个水平,宏观与微观两个层次展开。

临床研究需要注意:1) 选择合适的病例:肥胖患者比非肥胖患者更容易产生糖尿病及 IR,而脾虚痰湿患者在肥胖患者中又最为常见,因此,研究病例应选择肥胖的糖尿病患者。2) 收集临床样本:从研究的可靠性和实用性上,临床研究要优于动物实验研究,因此,临床研究可收集脾虚痰湿型糖尿病患者的血液、四诊资料,需要注意的是骨骼肌组织有一定的创伤性,取材前应征得患者的知情同意。3) 进行多中心、大样本临床研究:为了保证研究的代表性和结果的可靠性,可邀请全国规模较大的中医院一起参与完成病例的收集和数据的分享。

动物实验研究需要解决的关键问题:1) 动物疾病模型的复制:2 型糖尿病动物模型有多种造模

方式,如饮食诱导、药物诱导、饮食加药物诱导等,需注意糖尿病动物模型的复制要符合人类糖尿病发病原因,尽可能与临床发病过程保持一致,还要尽量缩短造模时间,节约实验成本。我们认为,选择高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素(STZ)药物的造模方式,采用长期摄入高脂饮食诱导 IR,药物部分破坏胰岛功能,符合 2 型糖尿病的发病原因和发病过程,是比较合理的模型制备方法。2) 中医证候模型的建立:辨证论治是中医的特色和优势,中医证候是中医疾病发展过程中最本质的概括。目前没有公认的糖尿病“脾虚痰湿”模型,其建立可以参考脾虚证、痰湿证的造模方法,以及脾虚证、痰湿证的评估标准,采用客观的评估方式,综合判断,以确定模型成功的标准。3) 相关蛋白的提取及分析:用 Western Blot 法测定骨骼肌中 mTOR、S6K1 和 PGC-1 α 蛋白时,可采用 1% NP-40 法提取骨骼肌蛋白,分析蛋白表达情况。

综上所述,营养素通路 2 型糖尿病 IR 的关系密切,从营养素通路入手,通过临床观察和动物实验研究 2 型糖尿病 IR,对阐明脾虚痰湿是 2 型糖尿病 IR 重要发病机理,推动中医证候规范化具有重要意义,同时亦可为其他代谢相关疾病如肥胖、高脂血症、高血压病、非酒精性脂肪肝等辨证分型提供参考和借鉴。

参考文献

[1] Liu X, Yuan H, Niu Y, et al. The role of AMPK/mTOR/S6K1 signaling axis in mediating the physiological process of exercise-induced insulin sensitization in skeletal muscle of

C57BL/6 mice [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822 (11): 1716-1726.

[2] Sarah C, Farrell D, Christos M, et al. Peroxisome proliferator activator receptor-coactivator-1 expression is reduced in obesity: potential pathogenic role of saturated fatty acids and p38 mitogen-activated protein kinase activation [J]. J Bio Chem, 2007, 282(21): 15439-15450.

[3] Nistala R, Sowers JR, Whaley-Connell A. Over-nutrition contributes to tubulointerstitial fibrosis by targeting nutrient-sensing kinases Role for the mTOR/S6K pathway [J]. Cell Cycle, 2012, 11(5): 831-832.

[4] Stadlbauer K, Brunmair B, Szöcs Z, et al. The effects of amino acids on glucose metabolism of isolated rat skeletal muscle are independent of insulin and the mTOR/S6K pathway [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297 (3): E785-E792.

[5] 张燕,王镁. 中医之脾在糖尿病中的发病机制浅探 [J]. 中医药信息, 2012, 29(2): 6-7.

[6] 柯斌,秦鉴. 2 型糖尿病胰岛素抵抗的中医认识及治疗进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(8): 978-979.

[7] 张俊杰,柯斌,秦鉴. 从线粒体功能障碍探讨脾虚与胰岛素抵抗关系 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2947-2949.

[8] 苑红,牛燕媚,刘彦辉,等. mTOR/S6K1 信号通路与有氧运动改善小鼠高脂饮食诱导胰岛素抵抗间的关系 [J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(4): 297-302.

[9] Chen DS, Bin KE, Huang YJ, et al. Effects of the modified Linggui Zhugan Decoction combined with short-term very low calorie diets on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetics [J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(3): 185-188.

TCM Research Ideas on Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Based on Nutrient Pathway

SHI Lin¹ KE Bin²

(1. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangdong Province 510282; 2. First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

ABSTRACT The traditional Chinese medicine (TCM) pathological mechanism of type 2 diabetes is that phlegm turbidity and blood stasis generated on the basis of spleen and stomach deficiency. Spleen and stomach deficiency is the root cause, and phlegm and static blood binding together is the branch cause. It is closely related to nutrient pathway. And its pathogenesis process is consistent with the activation mechanism of nutrient pathway. Therefore, to improve nutrient pathway becomes a new therapeutic strategy for insulin resistance and other related diseases. The following limitations exist in recent insulin resistance studies: selection of indicators does not reflect the combination of disease and syndrome; animal models of TCM syndrome in insulin resistance are not enough; and there are few large samples, multi-center, randomly controlled studies in clinical research. To solve these problems, this paper proposes that the future study should be carried out from two respects (clinical and animal experiments), three levels (animals, cell, and molecules), and two perspectives (macro and micro). The pathogenesis of insulin resistance in type 2 diabetes should be deeply studied through observing changes in nutrient pathway.

Keywords Type 2 diabetes; insulin resistance; nutrient pathway

(收稿日期: 2014-07-17; 修回日期: 2014-09-01)

编辑: 崔京艳