

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.17.008

基于“脾气散精”理论探讨调节胰岛微循环及血糖波动的方法

周秀娟¹, 张攀², 朱建伟¹, 雷远洪¹, 富晓旭¹, 谢春光^{*}

(1. 成都中医药大学临床医学院, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 610075; 2. 成都中医药大学针灸推拿学院; 3. 成都中医药大学附属医院)

摘要 胰岛微循环障碍是糖尿病患者血糖波动的关键病理环节。中医学认为, 血糖为饮食所化之精微, 脾气散精功能失常则血糖等精微物质不能输布五脏六腑, 聚而为害, 阻于脉络, 并及于上下, 导致糖尿病及其并发症的发生发展。通过补脾虚、通脾络可促进脾气散精功能, 改善胰岛微循环障碍, 从而减少血糖波动。

关键词 脾气散精; 糖尿病; 胰岛微循环; 血糖波动

目前糖尿病已成为全球范围内的一个主要的、不断升级的公共健康问题^[1]。糖尿病血糖波动危害远大于单纯高血糖^[2], 胰岛微循环是胰岛赖以生存的环境基础, 而胰岛微循环障碍则是血糖波动的关键环节。我们试从中医“脾气散精”理论探究糖尿病血糖波动的中医机理, 为深入认识和防治糖尿病血糖波动提供理论支持。

1 血糖波动是导致糖尿病及其并发症发生的重要因素

随着不良生活方式的影响, 2 型糖尿病 (T2DM) 患病率已呈逐年上升趋势, 据估计, 全世界现约有 3.47 亿糖尿病患者^[3]。作为反映平均血糖控制情况的主要指标糖化血红蛋白 (HbA1c) 长期被用于指导临床糖尿病的血糖优化^[4], 然而糖尿病控制及并发症试验 (diabetes control and complications trial, DCCT) 结论显示, HbA1c 并不能全面地反映血糖情况^[5]。多项研究表明, 血糖波动是糖尿病并发症的独立危险因素, 尤其是糖尿病心血管疾病^[6-7]。2 型糖尿病患者日内平均血糖波动幅度 (MAGE) 和日间血糖平均绝对差 (MODD) 分别高达 5.98mmol/L 和 1.95mmol/L, 是正常人群的 3 倍和 2.4 倍^[8]。

目前关于血糖控制较为矛盾的一点是, 虽然目

标 HbA1c 值为 7% 或更低可使血管并发症的风险降低^[9], 但严格的血糖控制会增加低血糖的风险^[10]。所以减少血糖波动是实现最佳血糖控制的重要策略。血糖波动是由于胰岛功能下降, 导致血糖调节机制受损所引起^[11], 因此, 降低血糖波动的根本措施是改善胰岛功能。

2 胰岛微循环障碍是血糖波动的关键环节

胰腺是一个高度血管化的器官, 胰岛微循环是胰岛赖以生存的环境基础。胰岛微循环障碍可影响血糖调节激素如胰岛素、胰高血糖素的分泌及功能^[12], 导致糖尿病及其并发症的发生发展。肾素血管紧张素系统 (RAS) 可维持胰岛微循环的血流灌注, RAS 的过度激活是 T2DM 病程进展的重要原因, 影响胰岛血流量、氧分压及胰岛素的生物合成, 促进活性氧的生成, 诱导氧化应激, 促进胰腺 β 细胞凋亡和纤维化^[13]。此外, RAS 系统基因检测发现, RAS 系统基因变异如 AGT M235T、ACE I/D、AT1R A1166C 是 T2DM 的独立危险因素^[14-15]。过度激活的 RAS 可减少胰腺组织血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的含量^[16], ACE2 缺乏将导致胰岛 β 细胞质量下降, 影响 β 细胞的增殖, 引起病理性血糖升高^[17]。

ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R 轴是 RAS 系统中两个相互对立的机制, ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴可拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴的有害作用, 维持葡萄糖稳态^[18-19]。研究表明, ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴可通过多种途径改善胰岛微循

基金项目: 国家自然科学基金 (81703953, 81202690); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDXZ2015212); 四川省中医药管理局中医药科研专项 (2018LC016)

* 通讯作者: cdxszyx@163.com

环, 同时也可调节 Akt/PI3K/IRS-1/JNK 胰岛素信号通路而改善胰岛素抵抗^[24], 提高胰岛内皮祖细胞的修复功能^[24], 增加 cAMP 浓度, 提高胰岛 β 细胞功能, 从而调节胰岛素分泌^[21]。此外, ACE2/Ang (1-7) /Mas 轴在人体胚胎发育时期胰岛器官的形成过程中发挥了关键作用, 并可调节新生儿胰腺发育、胰岛素分泌, 以及预防病理性代谢障碍的发生^[23]。综上, 通过调节 ACE2/Ang(1-7) /Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R 轴的相互平衡, 抑制 RAS 系统的过度激活, 保护胰岛细胞功能, 改善 β 细胞分泌功能, 延缓 T2DM 的发展进程。

3 脾气散精功能失常是血糖波动的关键病机

脾为后天之本, 气血生化之源。《脾胃论》曰“脾胃平则万物安。”糖尿病属于中医学“消渴”范畴,《灵枢·本脏》曰“脾脆则善病消瘵易伤”。脾主运化水谷精微,“脾气散精”功能与津液代谢密切相关, 正如《素问·经脉别论》所曰“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”。脾气散精是代谢过程的重要生理环节, 若脾气虚、脾阴虚、脾络损则会导致脾气散精功能障碍, 脾气散精功能失常则精微不能输布五脏六腑, 聚而生成痰、湿、瘀、浊, 阻于脉络, 并及于上下, 导致糖尿病及其并发症的发生发展。

3.1 饮食不节、情志失调、禀赋不足是血糖波动的重要诱因

饮食不节是糖尿病的重要病因,《素问·奇病论》云“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。此人必素食甘美而多肥也。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴”。五味入胃, 津液在脾, 若过食肥甘, 肥者味厚, 助阳生热; 甘者性缓, 留驻中焦, 则易损伤太阴脾土, 脾失健运, 脾不散精或散精障碍导致血糖等精微物质无法敷布是糖尿病血糖波动的核心病机。

另外, 精神刺激也是糖尿病的重要诱因,“心境愁郁, 内火自燃, 乃消症大病”。若思虑过度或精神压力太大则伤脾; 怒伤肝, 肝郁则乘脾, 均可导致脾失运化及脾气散精功能障碍。先天禀赋不足, 五脏失养是消渴的重要病因, 与现代医学所提倡的糖尿病遗传易感因素相吻合。肾为先天之本, 内藏元阴元阳, 若先天肾精不足, 则无法滋润、温煦后天脾胃, 使脾的运化功能失司, 脾不散精, 导

致血糖等精微物质无法敷布, 积而为害, 从而诱发糖尿病。

3.2 太阴脾土受损, 津液运化失司是血糖波动的发病基础

脾居中宫, 为后天之本, 滋先天, 濡五脏, 太阴脾土强健则脾主运化功能正常, 水谷精微才得以正常的消化、吸收和转化。若内因或外因导致太阴脾土受损, 或脾气虚, 或脾阴虚, 或湿困脾等, 均可导致脾的运化功能紊乱, 脾失运化则气、血、津液代谢异常^[23], 导致胰岛素相对或绝对不足及“功能缺陷的胰岛素”的产生, 血糖就会产生一定程度的波动。若脾气运化水谷受损, 气血生化乏源, 则会出现消谷善饥、形体消瘦的症状; 脾不散精或散精障碍, 精微不能上归于肺, 下则直驱于肾或膀胱, 则会出现口渴欲饮、小便频多的症状; 脾虚生化乏源, 后天不足以滋养先天, 导致先天肾气不足, 二便不固, 精微下流, 则会出现腰酸膝软、骨节酸疼、小便多而浊的症状。因此, 脾土受损, 运化失司, 是血糖波动的发病基础。

3.3 脾络损伤, 痰湿瘀阻, 变证百出是血糖波动的最终结局

中医学所描述的“络脉”与现代医学的微血管具有相似之处, 络脉作为脏腑结构的重要组成部分, 发挥着濡润脏腑、交换气血的重要作用。胰岛有丰富的毛细血管网, 胰岛微血管损伤可导致胰岛 β 细胞分泌不足或者胰岛素抵抗, 影响脾络发挥脾气散精的功能。糖尿病是一种慢性复杂性疾病, 久病入络,“络虚邪瘀”是糖尿病的发展趋势^[24]。内外因素引起脾气散精功能障碍, 可导致血糖等精微物质无法输布五脏六腑, 聚而生成痰、湿、瘀、浊, 加之络脉本身较为细小迂曲, 痰瘀易阻易滞, 则损伤脾络。脾络损伤可进一步阻碍精微物质的输布, 形成恶性循环, 使“中央土以灌四旁”的生理功能无法发挥。一方面痰瘀阻于脉络, 上不能散精于肺, 中不能为胃行其津液, 下不能充养先天肾精, 使五脏失养; 另一方面, 痰瘀阻滞, 内热自生, 耗气伤阴, 进一步加重五脏虚损, 正气虚损无以抗疾, 从而变生百证。正如《脾胃论》所云:“内伤脾胃, 百病由生”。

4 脾气散精与胰岛微循环的关系

血糖是反映机体代谢情况的重要指标, 目前广泛用于糖尿病等代谢性疾病的临床诊疗。现代医学认为, 血糖来源于食物、肝糖原分解、脂肪和蛋白

质的转化, 血糖调节与胰岛素、胰高血糖素等血糖调节激素的合成、分泌、功能实现的协调统一密切相关。中医学认为, 血糖是人体气、血、津、液的一种表现形式, 与脾主运化功能密切相关。血糖为饮食所化之精微^[23], 脾气散精功能正常则血糖等精微物质得以正常输布, 使五脏得养。

基于“脾胰同源”理论, 中医“脾”的功能也包含了现代医学“胰”的生理功能^[24], 脾气散精功能是胰腺内分泌细胞所分泌的激素如胰岛素、胰高血糖素等发挥作用的功能基础。吴以岭院士研究发现, 健脾生津法可以保护胰岛内分泌细胞的功能, 从而建立了脾气散精与胰岛微循环的关系^[25]。研究发现, 胰岛微循环 RAS 的过度激活是 T2DM 进展的重要因素, RAS 系统中 ACE2/Ang (1-7)/Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R 轴对维持胰岛微循环 RAS 的平衡发挥着重要作用, 中医治疗强调“以平为期”, 纠偏救弊, 使机体恢复阴平阳秘的状态, 中医中药对于调节机体平衡, 维持内环境的稳态有着独特的优势。

5 糖尿病血糖波动治当补脾虚、通脾络

脾气散精功能的发挥, 必须依靠健全的脾土以运化水谷精微, 通畅的脾络以濡养五脏六腑。各种内外病因导致的脾土损伤、脾络不通或者二者的病理交叠都会导致脾气散精功能障碍, 使血糖等精微物质无法输布, 聚而为害, 痰瘀交阻, 及于上下, 变证百出, 导致糖尿病及其并发症的发生发展。在糖尿病的防治中, 尤其应注意脾气散精功能障碍这一重要病机, 临床诊治过程中, 应注重“助脾土、通脾络”, 以恢复脾气散精功能。治疗消渴的经典方如白虎加入参汤、参苓白术饮、七味白术散、滋脾饮等均注重调理脾土, 或补脾气, 或滋脾阴, 或清脾热, 或化脾湿。脾失运化, 痰瘀丛生, 阻滞脾络, 临床当佐以三七、丹参、当归、川芎、鸡血藤等活血化瘀, 地龙、僵蚕、水蛭、蜈蚣等搜风通络, 以通为补, 寓补于通, 使脾土健、脾络通, 以恢复脾气散精功能, 使精微得布, 五脏得养。

综上所述, 胰岛微循环障碍是血糖波动的关键, 降低血糖波动的根本措施在于改善胰岛微环境。中医学脾气散精功能是胰腺内分泌细胞所分泌的激素如胰岛素、胰高血糖素等发挥作用的功能基础, 脾气散精功能失常可能是血糖波动的关键病机。糖尿病临床诊治中, 应注重补脾土、通脾络, 以恢复脾气散精功能, 改善胰岛微循环障碍, 降低

血糖波动。

参考文献

- [1] MARUTHUR NM. The growing prevalence of type 2 diabetes: increased incidence or improved survival? [J]. Curr Diab Rep, 2013, 13(6): 786-794.
- [2] TORIMOTO K, OKADA Y, MORI H, et al. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1): 1. doi: 10.1186/1475-2840-12-1.
- [3] SANTIAGO JV. Lessons from the diabetes control and complications trial [J]. Diabetes, 1993, 42(11): 1549-1554.
- [4] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial [J]. Diabetes, 1997, 46(2): 271-286.
- [5] BROWNLEE M, HIRSCH IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1707-1708.
- [6] HIRSCH IB, BROWNLEE M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? [J]. J Diabetes Complications, 2005, 19(3): 178-181.
- [7] ESPOSITO K, GIUGLIANO D, NAPPO F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. Circulation, 2004, 110(2): 214-219.
- [8] 周健, 喻明, 贾伟平, 等. 应用动态血糖监测系统评估 2 型糖尿病患者日内及日间血糖波动幅度 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(3): 286-288.
- [9] LACHIN JM, GENUTH S, NATHAN DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited [J]. Diabetes, 2008, 57(4): 995-1001.
- [10] Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia [J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1245-1249.
- [11] BASU A, DALLA MAN C, BASU R, et al. Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism [J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 866-872.
- [12] GEEVARGHESE A, HERMAN IM. Pericyte-endothelial crosstalk: implications and opportunities for advanced cellular therapies [J]. Transl Res, 2014, 163(4): 296-306.

- [3] LEUNG PS. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110–116.
- [4] JOYCE-TAN SM, ZAIN SM, ABDUL SATTAR MZ, et al. Renin-angiotensin system gene variants and type 2 diabetes mellitus: influence of angiotensinogen [J]. *J Diabetes Res*, 2016: 20161376. doi: 10.1155/2016/20161376.
- [5] MEHRI S, KOUBAA N, HAMMAMI S, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population [J]. *Life Sci*, 2010, 87(1/2): 49–54.
- [6] JARAJAPU YP, BHATWADEKAR AD, CABALLERO S, et al. Activation of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1258–1269.
- [7] YUAN L, LU CL, WANG Y, et al. Ang(1–7) protects islet endothelial cells from palmitate-induced apoptosis by AKT, eNOS, p38 MAPK, and JNK pathways [J]. *J Diabetes Res*, 2014: 391476. doi: 10.1155/2014/391476.
- [8] SAHR A, WOLKE C, MACZEWSKY J, et al. The Angiotensin-(1–7)/Mas axis improves pancreatic β -cell function in vitro and in vivo [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(12): 4677–4690.
- [9] SHOEMAKER R, YIANNIKOURIS F, THATCHER S, et al. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(7): E621–E631.
- [20] CAO X, YANG FY, XIN Z, et al. The ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis can inhibit hepatic insulin resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1): 30–38.
- [21] WANG L, LIANG J, LEUNG PS. The ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis regulates the development of pancreatic endocrine cells in mouse embryos [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128216. doi:10.1371/journal.pone.0128216.
- [22] SANTOS SH, FERNANDES LR, MARIO EG, et al. Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism. [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 340–347.
- [23] 冯晓桃, 刘毅, 王文健. 从“脾主化”理论论治 2 型糖尿病 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(12): 2973–2974.
- [24] 吕晓东, 庞立健, 刘创, 等. 慢性复杂性疾病“络虚邪瘀”病机发微 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 525–527.
- [25] 周明阳, 杨兰, 富晓旭, 等. 血糖变化与中医升降出入理论的关系 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(18): 1612–1613.
- [26] 晁俊, 刘桢, 钟文, 等. 基于“脾胰同源”理论从脾论治糖尿病 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(17): 1458–1461.
- [27] 庞洁, 魏聪, 高怀林, 等. 络病学说指导 2 型糖尿病胰岛微血管病变防治 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(12): 1011–1014.

Discussion on the Methods of Regulating Islet Microcirculation and Glycemic Excursion: Based on “Spleen Qi to Disperse Essence”

ZHOU Xiujuan¹, ZHANG Pan², ZHU Jianwei¹, LEI Yuanhong¹, FU Xiaoxu¹, XIE Chunguang³

(1. Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Islet microcirculation disorder is a key pathological part of glycemic excursion in diabetic patients. Chinese medicine believes that blood sugar is the essence transformed from diet, the dysfunction of spleen *qi* to disperse essence will cause blood sugar and subtle substances failing to transport five *zang* and six *fu* viscera. The accretion is harmful, blocking meridians and collaterals, and affecting upward and downward, as well as leading to the occurrence and development of diabetes. Through tonifying the spleen deficiency, unblocking the spleen collaterals could improve the functions of the spleen *qi* to disperse essence, improve the islet microcirculation disorder, and thus reduce glycemic excursion.

Keywords Spleen *qi* to disperse essence; diabetes; islet microcirculation; glycemic excursion

(收稿日期: 2018-04-23; 修回日期: 2018-05-10)

编辑: 黄 健