

基于“脾主肌肉”从脾论治消渴及糖尿病性肌萎缩的相关性探讨

钟文^{1,2}, 谢春光², 高鸿², 晁俊², 方传明², 富晓旭²

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610061; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

[摘要] 中医学自古有从脾论治消渴的理论和临床实践, 又有脾主肌肉理论及健脾生肌治法。现代科学越来越多研究肌肉与糖尿病的关系。本文旨在从中西医角度探讨中医从脾论治消渴的潜在机制, 建立“脾-肌肉-糖调节”轴心, 探索从脾论治消渴及糖尿病性肌萎缩的相关性。

[关键词] 2型糖尿病; 糖尿病性肌萎缩; 脾主肌肉; 糖代谢; “脾-肌肉-糖调节”轴

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 01-0196-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.01.065

2型糖尿病患病率高, 并发症多且危害大, 一直是学术界研究的热点。骨骼肌是摄取血液中葡萄糖及储存糖原的主要器官, 是胰岛素抵抗的主要部位^[1], 同时也是高血糖危害的靶器官之一, 而肌肉病变进一步加重胰岛素抵抗。目前, 越来越多学者认识到骨骼肌在2型糖尿病的发生、发展过程中的重要作用。中医学自古就有从脾立论治疗消渴的认识, 但是其机制并没有完全阐明。中医学有“脾主肌肉”的理论, 提示脾脏的糖调节系统与肌肉的天然联系。本文旨在基于健脾法治疗消渴的理论基础上, 探讨其中西医内在机制, 建立“脾-肌肉-糖调节”轴心, 提出维护肌肉微观结构、功能及宏观肌量以改善糖代谢的治疗方法。

1 消渴根本病机

脾主运化水谷精微, 《素问·经脉别论篇》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。”正常情况下, 食物入口, 经过胃的腐熟、小肠转化, 形成精微物质, 通过脾的作用布散、转输到全身。葡萄糖属于精微物质, 也通过此途径进入血液循环, 其中大部分转化为肌糖原储存。

脾与胰同源。中医学的脾脏包含了现代医学解剖意义上的胰腺。如《难经·四十二难》中论脾“扁广三寸, 长五寸, 有散膏半斤, 主裹血”, 其中所言之“散膏”, 即扁鹊《难经》所谓脾有散膏半斤也。中医学的脾(胰脏)在结构上是与脾连在一起的, 为其副脏。许多脾虚症状包括了胰腺分泌功能低下等相关病理表现, 证明了两从结构到功能的密切关系。

脾虚是消渴的基本病机。在《灵枢·本脏》记载: “脾脆则善病消瘠”; 《素问·脏气法时论》也有: “脾病者, 身重善

饥”的记载。脾虚, 运化及布散水谷精微的能力减弱, 血糖不能正常运达靶器官及有效利用, 累积于血液循环中则发为高血糖。既往有学者认为阴虚燥热是消渴病机, 值得商榷。脾虚不能布散水津, 则发为口渴, 有阴虚之表象; 燥热也是痰浊水瘀等病理产物不能有效排出体外, 郁而化热的结果。因此, 消渴最根本的病机仍然在于脾虚。

脾又主肌肉, 《素问·痿论》有: “脾主身之肌肉”; 《素问·太阴阳明论篇》中所述: “四支皆禀气于胃, 而不得至经, 必因于脾, 乃得禀也”。肌肉(尤其是四肢骨骼肌)营养来源于脾布散的水谷精微。如脾气健运, 则肌肉丰盈而有力; 若脾失运化, 精微物质不能荣养四末, 则肌肉萎缩不用。因而《素问·太阴阳明论》言: “脾病……筋骨肌肉皆无气以生, 故不用焉。”

由此可见, 在古老的中医理论中, 已经发现“脾-肌肉-糖调节”的天然联系。高血糖及肌肉病变都属于疾病表相, 其根本病机在于脾虚不能运化及布散水谷精微。因此中医学有健脾法治疗消渴的传统, 但尚未有人深入研究及阐释其中的潜在的机制。

2 从脾论治消渴

从脾论治消渴理论起源于《黄帝内经·素问》, 后世医家多有阐发。李东垣的《兰室秘典》记载了7首相关方剂, 多从升举脾阳、助其布散的角度出发治疗消渴。张锡纯^[2]指出“消渴一证皆起于中焦而及于上下”及“固中焦病, 而累及于脾也。……致脾气不能散津达肺则津液少, 不能通调水道, 则小便无节, 是以渴而多饮多溲也”, 其创制的玉液汤用黄芪、山药补脾益气。施今墨擅长使用药对治疗消渴, 如黄芪与山药的

[收稿日期] 2016-08-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81273749); 成都中医药大学校基金 (ZRQN1623)

[作者简介] 钟文 (1984-), 女, 主治医师, 研究方向: 内分泌代谢疾病及老年慢性疾病中西医防治。

[通讯作者] 谢春光, E-mail: 331888898@qq.com.

组合,前者益气健脾生肌,后者健脾运滋脾阴,效如桴鼓^[3]。

现代医家在前人的基础上进一步探讨从脾论治消渴。如岳仁宋等^[4]以健脾法治疗消渴,扭转脾不散精,减少血糖波动、改善糖代谢。刘桢等^[5]创制参芪复方,人参、山药等主药内寓健脾之意,尤其黄芪既有补气健脾之用、又可生肌,治疗消渴屡试不爽。许月梅^[6]总结消渴以脾虚为根本病机,以四君子汤为主方益气健脾,配合应用化湿清热、化痰祛瘀通络,取得满意的临床疗效。李士瑾等^[7]以甘润之缓药,自拟健脾消渴饮,以参芪为主药健脾养阴。王德惠等^[8]认为“脾不散精”或“散精障碍”是糖尿病发病之本,是其基本病机,并贯穿糖尿病全过程,而“阴虚燥热”是病理产物痰、湿、瘀、浊久蕴化热的结果,为糖尿病发病之标,因此也提议治疗消渴当从脾入手。

近代的中药药理研究也揭示健脾中药所具有的降糖成分和作用,证明了脾与糖尿病病因病机的关联性。虽然从脾论治消渴有丰富的临床经验,但由于技术条件限制、认识水平局限,尚没有深入研究其机制,也并没有明确地将其与肌肉病变相联系。

3 糖尿病与骨骼肌病变的现代研究

目前越来越多学者研究糖尿病与骨骼肌的关系。骨骼肌是调节糖代谢的重要组织,研究表明,在葡萄糖灌注后75%由骨骼肌摄取,骨骼肌既是胰岛素作用的靶组织,也是胰岛素抵抗的主要部位^[9]。此外,骨骼肌也是高血糖损害的靶器官。糖尿病可以加速肌量丢失,减少肌糖原合成,从而影响糖调节平衡,最终加剧高胰岛素血症及胰岛素抵抗^[10]。

糖尿病骨骼肌病变又称为糖尿病性肌萎缩。1956年,Stener首先报道了糖尿病肌病,其主要表现为肌肉萎缩、乏力、甚至肌痛、局部肿胀等。糖尿病肌病的临床流行病学资料并不丰富,是一种容易被忽视的糖尿病并发症。由于临床医生的不重视,明确诊断需要侵入性检查,患者难以接受,尤其是在疾病的早期。因此其漏诊、误诊率高,多发生在病程长、血糖控制不佳的患者^[11]。大部分糖尿病肌病患者并没有肌肉肿胀、疼痛的典型症状,早期仅仅表现为下肢乏力、甚至无症状,但骨骼肌微观损害已经存在,病情隐匿使其患病率严重被低估。

4 糖尿病性肌萎缩的病理基础

糖尿病性肌萎缩的主要表现是骨骼肌肌纤维萎缩、肌容积缩小等病理改变^[12]。致病机制可能为糖尿病所致微循环障碍及大血管动脉粥样硬化,肌肉组织慢性缺血缺氧,产生一系列炎症免疫反应致其坏死,当病变范围扩大到一定程度则出现临床症状。其具体机制有以下几个方面,且因素交互作用,形成网状关系,恶性循环,逐步加剧胰岛素抵抗、肌肉病变、糖代谢异常。

4.1 低度炎症反应及氧化应激 慢性低度炎症反应是糖尿病和肌肉病变的共同病理环节。促炎性细胞因子IL-1(interleukin-1)、IL-6(interleukin-6)、TNF- α (tumour

necrosis factor- α)、interferon- γ 和抗炎性细胞因子IL-4(interleukin-4)、IL-12(interleukin-12)、IL-15(interleukin-15)之间失去平衡。其中,IL-1 β 抑制胰腺 β 细胞的功能,并促使其凋亡^[13]。IL-6增加胰岛素抵抗。急性病期,急性时相蛋白消耗肌肉中储存的氨基酸而合成,因而系统性炎症(即使是低度炎症)加速肌肉蛋白分解。IL-1及TNF- α 均与肌量减少、肌力减弱相关^[14]。氧化应激可启动使肌肉受损以及肌肉修复受阻的级联放大反应^[15]。

4.2 胰岛素抵抗 肌肉可以摄取血流中的葡萄糖合成肌糖原,因此肌肉组织是维持糖调节稳定的重要器官。肌少症患者胰岛素抵抗更甚于非肌少症患者。反之,在Lee CG等^[16]的研究发现胰岛素抵抗患者其肌量丢失甚于非胰岛素抵抗者。这是因为胰岛素本身具有促进肌肉蛋白合成抑制其分解的作用,胰岛素抵抗必然导致肌肉蛋白水解增强。胰岛素抵抗还可能损害细胞内能量生成,使肌肉收缩无力^[17]。

4.3 神经性因素 运动终板是维持肌量以及协调肌肉收缩的必备要素,其损失必定影响肌肉功能。糖尿病相关的周围神经病变导致运动终板继发减少^[18]。周围神经支配肌肉,同时提供多种神经生长因子以及物质,然而高血糖影响神经传导速度,其诱发的氧化应激还可以进一步加重神经损伤,最终损及肌肉的正常结构和功能。例如,外源性神经营养因子3(NT-3)可以通过刺激运动神经元分化和促进其存活来恢复肌量^[19]。

4.4 肌肉脂质代谢 糖脂代谢紊乱往往相伴而生,肌肉脂质代谢紊乱会影响糖代谢,甚至可能是肌肉胰岛素抵抗的起源^[20]。随着增龄过程,肌肉组织中脂质浸润相应增加^[21]。脂肪细胞可分泌促炎性因子和瘦素,它们可以刺激骨骼肌的分解代谢以及加速肌量丢失的进程^[22]。

4.5 激素失衡 激素对肌肉有直接的影响。胰岛素样生长因子(ILGF-1)和睾酮促进肌肉蛋白合成。而糖尿病患者血清ILGF-1及睾酮水平均下降^[23],肌肉蛋白合成相应减少。糖尿病患者维生素D(VitD)水平偏低,而VitD水平与肌量及肌力密切相关。

4.6 微循环障碍 糖尿病微血管病变导致基底膜增厚,氧弥散和代谢物质交换障碍,肌肉组织缺氧和损伤加重。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)表达下降,使得肌肉内新生血管减少,影响肌肉生长发育、损伤后修复^[24]。糖尿病致终末糖基化产物(AGE)增加,而后者通过增加炎症因子和影响血管内皮功能而导致骨骼肌微循环障碍^[25]。终末糖基化的蛋白质修饰过程还可以使肌球蛋白的收缩力下降,这与葡萄糖的剂量呈正相关^[26]。

4.7 葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)缺乏 在骨骼肌细胞中的葡萄糖载体GLUT4无论是基础状态或在胰岛素刺激下,都对葡萄糖转运起着决定性的作用。研究发现,糖尿病大鼠骨骼肌细胞中GLUT4 mRNA含量明显低于正常,GLUT4表达减少,导致骨骼肌细胞转运和摄取葡萄糖的能力降低^[27]。

4.8 线粒体损伤 线粒体是细胞能量代谢中心, 糖尿病肌组织中的线粒体形态异常, 主要表现为扩张, 同时可见嵴断裂、基质溶解、空泡形成, 甚至结构完全破坏等^[28]。线粒体损伤后, 代谢障碍, 脂质堆积, 加上大量脂肪酸氧化后聚集的代谢产物, 导致细胞内酶系统活性降低, 最终导致肌组织的变性、崩解^[29]。

5 治疗

目前, 西医虽然有多种降糖药物, 但是没有特效药治疗糖尿病性肌萎缩, 主要是控制血糖、血脂, 加强营养, 必要时止痛等。中医学治疗直指病本, 用益气健脾之法, 助脾运化水谷精微, 葡萄糖得到妥善的吸收利用则不会留于血脉中为患, 同时四肢肌肉得到营养不会出现肌萎缩、肌营养不良等症, 肌肉健康则不至于加剧胰岛素抵抗。目前, 从脾论治的机制研究并不多见。谢氏参芪复方以益气健脾为主方, 重用人工参益气, 黄芪健脾生肌。研究表明, 参芪复方可以改善糖脂代谢紊乱^[30~31], 上调骨骼肌葡萄糖转运体 4(GLUT4)蛋白水平, 缓解胰岛素抵抗^[32], 减少炎症因子水平^[33]及氧化应激水平^[34], 改善高血糖所致骨骼肌萎缩、水肿、断裂以及炎细胞浸润的情况, 对骨骼肌起到保护作用^[35], 打破糖代谢紊乱与骨骼肌病变的恶性循环。由此可见, 建立“脾-肌肉-糖调节”轴是符合临床实践的, 可帮助人们更好地理解中医理论, 值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] DeFronzo RA. DeFronzo RK Lilly lecture 1987: The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM [J]. *Diabetes*, 1988, 37(6): 667-687.
- [2] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 山西: 山西科学技术出版社, 2009: 47-48.
- [3] 李智, 齐铮. 从施今墨药对浅析消渴病病机[J]. *北京中医药*, 2012, 31(1): 28-29.
- [4] 岳仁宋, 白富彬, 廖秋双, 等. 2型糖尿病血糖波动从脾论治的思路探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(5): 892-893.
- [5] 刘桢, 龚光明, 高泓, 等. 从脾肾亏虚论治2型糖尿病血糖波动[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(6): 505-507.
- [6] 许月梅. 浅谈从脾论治糖尿病[J]. *吉林中医药*, 2006, 26(12): 3-5.
- [7] 李士瑾, 冯志海, 徐立然, 等. 浅谈从脾论治糖尿病[J]. *四川中医*, 2003, 21(8): 13-15.
- [8] 王德惠, 吴贤顺, 李晋宏, 等. 从脾虚“脾不散精”或“散精障碍”探讨糖尿病的中医病机[J]. *中医杂志*, 2014, 55(22): 1906-1908.
- [9] Bloomgarden ZT. The New York Diabetes Association's 48th Annual Scientific Meeting, the American Diabetes Association's 48th Annual Advanced Postgraduate Course, and the meeting of the Naomi Berry Diabetes Center of Columbia University [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(7): 1280-1285.
- [10] Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(suppl1): 261-267.
- [11] 殷剑, 张华. 糖尿病肌病综述[J]. *药品评价*, 2012, 9(25): 35-41.
- [12] 蒙碧辉. 糖尿病骨骼肌病变[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2002, 22(5): 336-338.
- [13] Larsen CM. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1517-1526.
- [14] Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(12): 877-882.
- [15] Aragno M, Mastrocola R, Catalano MG, et al. Oxidative stress impairs skeletal muscle repair in diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2004, 53(4): 1082-1088.
- [16] Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, et al. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(7): 1217-1224.
- [17] Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction [J]. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15(10): 890-895.
- [18] Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies [J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(5): 550-566.
- [19] Shinoda M, Hoffer BJ, Olson L. Interactions of neurotrophic factors GD: NF and NT-3, but not BD-NF, with the immune system following fetal spinal cord transplantation [J]. *Brain Res*, 1996, 722(1-2): 153-167.
- [20] Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, et al. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(6 Pt 1): 1130-1141.
- [21] Perkisas S, Chong YM, Vandewoude M. Intramuscular adipose tissue and survival in geriatric inpa-

- tients [J]. EUR GERIATR MED, 2014, 5 (suppl 1): S198- S199.
- [22] Reuben DB, Judd- Hamilton L, Harris TB, et al. MacArthur Studies of Successful Aging: The associations between physical activity and inflammatory markers in high- functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging [J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51: 1125- 1130.
- [23] Morley JE. Androgens and aging [J]. Maturitas, 2001, 38(1): 61- 71, discussion 71- 73.
- [24] 王争, 张纪蔚, 张柏根, 等. 糖尿病足动脉缺血患者骨骼肌血管内皮生长因子基因表达[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(7): 505- 507.
- [25] Payne GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: Impact on skeletal muscle blood flow control[J]. Microcirculation, 2006, 13: 343- 352.
- [26] Ramamurthy B, Jones AD, Larsson L. Glutathione reverses early effects of glycation on myosin function [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 285 (2): 419- 424.
- [27] Holmes BF, Kurth- Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'- AMP- activated protein kinase increases GLUT- 4, hexokinase, and glycogen in muscle[J]. J Appl Physiol, 1999, 87(5): 1990- 1995.
- [28] Ozaki K, Matsuura T, Narama L. Histochemical and morphometrical analysis of skeletal muscle in spontaneous diabetic WBN/Kob rat [J]. Acta Neuropathol, 2001, 102(3): 264- 270.
- [29] Goodpaster BH, He J, Watkins S, et al. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance- trained athletes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86(12): 5755- 5761.
- [30] 马晖, 谢春光. 参芪复方降血糖实验研究[J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 2006, 25(2): 87- 89.
- [31] 王芬, 何华亮, 张红敏, 等. 参芪复方对 GK 大鼠脂代谢异常的实验研究[J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 507- 508.
- [32] 殷丽平, 杜联, 谢春光, 等. 参芪复方对实验性 2 型糖尿病大血管病变胰岛素抵抗的干预作用[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(3): 54- 56.
- [33] 张红敏, 陈世伟, 谢春光, 等. 参芪复方对 GK 大鼠炎症标志物的影响及机理探讨[J]. 中药材, 2006, 29(3): 249.
- [34] 张琨, 谢春光. 参芪复方对 GK 大鼠 2 型糖尿病大血管病变氧化应激的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1084.
- [35] 朱海燕, 高泓, 郭保根, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病大血管病变小鼠糖脂代谢及骨骼肌病变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 124- 128.

(责任编辑: 冯天保)