

基于“脾气散精”理论对糖尿病相关性肌少症的病机探讨*

张慧漩, 周明阳, 冷玉琳, 胥 杰, 吴彦红, 谢春光, 高 泓**

(成都中医药大学附属医院 成都 610000)

摘 要:糖尿病相关性肌少症是目前糖尿病领域研究热点,肌少症是2型糖尿病的独立危险因素,引起多种不良事件,增加糖尿病患者再住院率及死亡率,2型糖尿病又反过来加重肌少症病情,二者相互影响,恶性循环,现代研究对肌少症与糖尿病之间的关系尚无确切认识。我们从中医理论出发,认为其病理发展经过“脾虚不运,四肢肌肉失养”、“郁热内生,热盛肉削”、“痰浊瘀滞,肌肉不用”3个阶段,总的病机演变概括为虚-热-瘀3个重点,但无论病理演变阶段如何,“脾不散精”都是糖尿病相关肌少症发生发展的基本所在,提示临床治疗方面应从恢复脾气散精功能入手,注重健脾助运,以恢复精微布散为首要,为糖尿病相关性肌少症的防治提供科研和临床干预思路。

关键词:糖尿病 肌少症 脾气散精 理论探讨

doi: 10.11842/wst.20210712010

中图分类号: R256.3

文献标识码: A

肌少症是Rosenberg教授提出的与年龄相关的骨骼肌肌肉质量、肌肉力量与功能渐进性下降的综合症^[1]。近年来研究发现,肌少症与2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)密切相关,现代医学研究显示,2型糖尿病患者中肌少症的合并患病率高达18%^[2],甚至有学者认为肌少症是T2DM的独立危险因素^[3],而T2DM又反过来加重肌少症的病情,二者相互影响,恶性循环。因肌少症可以引起糖尿病跌扑、骨折、失能等多种不良事件的发生,增加糖尿病再住院率及死亡率,为医疗及社会经济带来负担^[4-5],探索行之有效的治疗方法治疗糖尿病相关性肌少症是现代诸多糖尿病研究者关注的重点难点。

中医对糖尿病相关性肌少症的发生发展有清晰的认识,现代中医认为“脾不散精”是糖尿病血糖异常升高的重要环节^[6]。同时,脾主肌肉,人体外末四肢皆

有赖气血津液的充养,方可发挥其正常生理功能。而精血津液亦依赖于“脾不散精”方可运达敷布周身,故“脾不散精”是糖尿病相关性肌少症的核心病机,四肢不用是“脾不散精”的表现形式。本文对“脾不散精”导致糖尿病相关性肌少症的病机及演变规律进行探讨,以期对中医预防和治疗糖尿病相关性肌少症提供理论支撑。

1 西医学对糖尿病与肌少症的认识

1.1 骨骼肌是维持糖代谢平衡的重要基础

骨骼肌是人体维持血糖平衡的重要组织,占成人去脂体重的40%-50%,其完成餐后葡萄糖转运的80%。它是胰岛素作用的主要靶器官,在胰岛素抵抗的发生发展中起着重要作用,其质量下降将导致骨骼肌容量降低、胰岛素敏感性下降,进而使外周处理血

收稿日期:2021-07-12

修回日期:2022-01-13

* 国家自然科学基金委员会青年基金项目(8200153442):益气养阴活血法在糖尿病血糖维稳中对胰岛 α - β 环路交互作用的影响研究,负责人:谢红艳;四川省科技厅国际创新合作/港澳台科技创新合作项目(2020YFH0165):从线粒体功能探讨“脾气散精”环节对糖尿病大鼠骨骼肌保护作用的机制研究,负责人:高泓;四川中医药文化协同发展研究中心文化协同项目(2020WH051):以阴阳五行理论为基础的中医药与太极文化关系研究,负责人:高泓。

** 通讯作者:高泓,主任医师,主要研究方向:中医药防治内分泌及代谢疾病的临床与基础研究工作。

糖的能力减弱,增加T2DM的患病风险^[7]。根据肌肉纤维的形态及代谢机制,肌肉纤维主要分为I型、II型,不同类型的肌肉纤维组成的肌肉表现出血糖代谢的巨大差异。T2DM主要表现为有氧化为主的I型肌肉纤维减少,无氧酵解为主的II型肌肉纤维比例相应升高^[8]。研究发现,正常情况下骨骼肌中I型肌纤维葡萄糖转运体4(Glucose transporter 4, GLUT4)密度高于II型肌纤维^[9],因此,肌肉纤维类型变化也是T2DM患者糖代谢受损的重要原因之一。

1.2 糖尿病与肌少症相互影响

糖尿病与肌少症相互影响的确切机制尚不明确,研究认为多种机制参与了二者的病理进程。骨骼肌胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是肌少症与糖尿病之间最重要的联系:骨骼肌IR可能导致全身代谢异常,肌量丢失,原因可能是胰岛素或胰岛素样生长因子通路被抑制,阻断磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路,致使蛋白质合成代谢减少^[10-11];糖尿病过程中的多种异常代谢因子亦对肌肉细胞造成损伤:糖尿病患者血浆中升高的游离脂肪酸、炎症细胞因子会造成肌肉线粒体的氧化能力受损,导致脂肪氧化活性降低,使肌肉细胞内脂质增加,进而损害肌肉细胞^[12];此外合成代谢激素如胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)对脂质和葡萄糖稳态具有显著的影响,糖尿病时IGF-1水平降低,导致机体脂肪异位堆积,损害肌肉细胞,加重胰岛素抵抗^[13]。临床研究也提供了大量证据证明糖尿病与肌少症的相互影响:Kalyani等^[14]研究发现,老年人肌肉力量的水平与糖化血红蛋白水平密切相关:该研究纳入了984例受试者,根据血浆糖化血红蛋白水平分为4组,最终研究结果发现,随着糖化血红蛋白水平的升高肌肉质量(无论是数量还是力量)均有不同程度的降低。

综上所述,肌肉质量降低可作为糖尿病高风险的一个可靠指标,其在T2DM的发展进程中破坏糖代谢及糖调节平衡。而T2DM发展过程中多种因子可以降低肌肉质量。两者密切联系,互为因果,共同形成了糖尿病肌少症之间的“恶性循环”。

2 基于“脾气散精”理论认识糖尿病与肌少症

2.1 “脾不散精”是糖尿病的核心病机

2型糖尿病属于中医“消渴”、“脾瘅”范畴,现代中医认为“脾不散精”是糖尿病发生发展的核心病机^[15]。

“脾不散精”完整概括了体内精微物质的正常生产、运行过程。《素问·经脉别论》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”。水谷精微由脾胃运化而生,又由脾胃升降调节上输于肺以输精肌腠、皮毛、五脏;下输于肾以蒸腾气化,吸精排浊,在这一过程中,肺、脾、肾三者相互协调,共同输布精微,但脾居中央,灌溉四旁,是“精微”的关键脏腑:一方面水谷由脾吸收以生成精微;另一方面,脾主运化,将精微物质输布周身以充实脏腑肌肉,“脾主肌肉四肢”正是其散精之外应。

脾土受损,散精障碍,一方面精微不得上归于肺,可直驱下于肾及膀胱,出现口渴多饮、小便频数、血糖等精微不得化正而变生糖浊,使血糖异常升高,临床表现为糖尿病;另一方面,随着病程的进展,糖浊壅滞成瘀,随气升降,壅滞于五脏六腑、四肢百骸而变证百出。

2.2 浊瘀阻滞、四末失养是“脾不散精”的表现形式之一

肌少症与中医“消瘵”、“痿症”、“虚劳”有病症类似之处^[16],其发生发展亦与“脾不散精”息息相关。中医有“脾在体合肉”、“其充在肌”、“四肢为脾之外候”等认识,因人体四肢肌肉皆赖精血津液的充养方可发挥其正常生理功能,而精血津液依赖于“脾气散精”方可运达敷布周身。若脾失健运,脾不散精,则精血津液无以荣养四肢而表现为肌少症,正如《素问·太阴阳明论篇第二十九》所云:“四肢者,皆禀气于胃,而不得至经,必因脾乃得禀”。若脾病不能为胃行津液,则四肢无水谷精微濡养,脾病日久气血虚衰、脉道不通,则肌肉亦无源以生,日益衰萎。由此可见,“脾不散精”为现代糖尿病与肌少症的共同病理基础,“浊瘀阻滞,四末失养”则是“脾不散精”的外在表现:一方面脾之散精失常,水谷精微(血糖)无力以布散,四肢筋骨肌肉失于濡养,则肌肉日渐瘦削;另一方面,脾之散精功能失常,糖浊壅滞,聚而有害,留于四肢则四肢脉道不通,筋骨不利,肌肉不用。

3 基于“脾气散精”理论认识治疗糖尿病相关性肌少症

3.1 “助脾散精”治疗糖尿病相关性肌少症

脾不散精是糖尿病肌少症的核心病机,四肢不用是“脾不散精”的表现形式,在治疗上应以恢复脾气散

精的功能为核心。现代中医基于“脾不散精”认识,可以将糖尿病的发展与转归概括为:脾虚不散精为其始,中满内热为其化,气阴两虚为其常,痰瘀阻络为其变,故其发病进程可概括为虚-热-瘀^[15]。“脾不散精”贯穿糖尿病相关性肌少症的整个过程,亦伴随虚-热-瘀的病理变化,在糖尿病相关性肌少症的中医治疗上应紧扣病机,分期论治。

早期以“脾虚不运,精微不布”为主。脾主肌肉,脾气充盛则得以散精将水谷精微布散四肢以充养肌肉,脾气虚损,散精失司,水谷精微不得运化至四肢百骸,四末失养则变生肌病,正如《脾胃论》所言:“脾虚则肌肉削”。临床以四肢乏力、面色苍白、舌淡苔薄白,舌边有齿痕为主要症候表现,在选方上可选用参苓白术散、补中益气汤等益气健脾方化裁加减,在用药上可重用黄芪、人参、党参、白术等益气健脾之品。

随着糖尿病的进展,脾不散精,物不归正化留滞,郁生内热,热盛肉削,肌少症渐进加重,正所谓“热生痿”。临床以口渴多饮、多尿、四肢消瘦兼有发热、舌红、脉细数等为症候表现。在选方上可选用玉泉丸、玉液汤等益气养阴方化裁加减,《素问·刺法论》云:“欲令脾实……宜甘宜淡。”指出补脾宜用甘淡之品,在选药上可在益气健脾的基础上加用黄精、山药、甘草、茯苓、生地等甘淡养阴之品以滋养脾阴,加用天花粉、麦冬、芦根等甘寒之品清热生津。

在疾病后期,脾不散精,精微稽留,停痰瘀血,互相纠缠,日积月生,郁结成聚,随气升降,壅滞于四肢,络脉不通,肢体、肌肉、筋脉失于充养,则肌肉日渐萎缩,肢体痿弱无力加重,正所谓“气血失充”则痿,又因“气不至则麻”、“血不荣则木”、“不通则痛”,故随着糖尿病相关性肌少症的病程进展,常伴有四肢肌肉不同程度的麻木、刺痛等症状,临床以面色暗沉、舌暗或兼有瘀斑、脉细涩为主要症候表现,故在前期选方用药的基础上应重视活血通络药的应用,可加用补阳还五汤、黄芪桂枝五物汤等益气活血方加减化裁,在选药上可用大黄、丹参、川芎、桃仁等活血化瘀之品以通脾络,病情更重者可加用蜈蚣、地龙、水蛭等血肉有情之品以搜剔疏通脾络。

3.2 现代中医基于“脾气散精”认识对糖尿病相关性肌少症的治疗的研究进展

吾师公谢春光教授的团队基于“脾气散精”的理论认识,在临床上以养阴益气活血之参芪复方为基础

方加减化裁治疗糖尿病相关性肌少症,效果显著。参芪复方由人参、黄芪、山药、生地、山茱萸、天花粉、制大黄、丹参八味中药组成。方中以人参、黄芪共为君药,人参大补元气,黄芪甘温益气,参芪共用补脾益气,助脾散精;以山药、生地、山茱萸、天花粉共为臣药,滋阴精益脾体,体充则用健;君臣协力,养阴益气,大黄、丹参共为佐药,通运脾络,助脾布散,脾气旺而精得散,脾阴足而精自生,脾络和而气行健,八药共用,共奏补益脾土、助脾散精之效。同步对其作用机制进行了系列研究,发现参芪复方能降血糖、调节糖脂代谢紊乱的同时还可改善糖尿病大鼠骨骼肌细胞萎缩、水肿、断裂和炎症状况,减轻骨骼肌细胞的损伤^[17];可明显改善大鼠腓肠肌湿重、升高IGF-1含量,降低炎症因子TNF- α 、IL-1 β 含量而减轻高糖对糖尿病大鼠骨骼肌的损害^[18];可改善糖尿病大鼠骨骼肌线粒体肿胀、嵴结构不清、空泡状改变的状况,预防糖尿病大鼠骨骼肌早期病变^[19],从各个生理病理角度证明从“脾气散精”理论防治糖尿病相关性肌少症的科学性。

现代诸多医家对糖尿病相关性肌少症的治疗和研究侧重点各有不同,主流上总不离乎致力于恢复脾的散精功能。苗建英在临床中发现老年糖尿病相关性肌少症中脾虚气血不足者居多,用黄芪、党参、茯苓健脾益气,加当归、川芎、熟地、白芍补血调血,脾气旺则精得散,脾血足则精自充,临床效果显著^[20];陈颖颖等^[21]重用黄芪,臣以太子参、白术、千斤拔健脾补气,脾气健则脾精得散,在临床研究发现其能有效改善老年糖尿病肌少症患者的肌肉质量、肌肉力量、肌肉功能,并能明显降低胰岛素抵抗;申鑫惠等^[22]通过实验研究发现具益气健脾之四君子汤能调节2型糖尿病脂代谢紊乱的同时,琚星萌等^[23]发现四君子汤可提高脾虚之大鼠骨骼肌线粒体氧化磷酸化水平;方朝晖等^[24]发现具有益脾气养脾阴运脾络之丹蛭降糖胶囊能增加IR大鼠骨骼肌中GLUT4 mRNA的表达,从而改善了外周组织的胰岛素敏感性;王凌等^[25]发现具有益脾气健脾运通脾络之参地降糖颗粒能有效改善高糖大鼠骨骼肌的纤维成分,即增加I型肌肉纤维成分,减少II型肌肉纤维成分而达到改善高糖大鼠胰岛素抵抗的效果;王东等^[26]发现具有益气健脾之效的糖克煎剂能通过减少糖尿大鼠骨骼肌中炎症因子TNF- α 的和增加GLUT4的转位来改善胰岛素抵抗和保护糖尿病

大鼠骨骼肌。

4 小结

综上所述,糖尿病相关肌少症病理发展经过了“脾虚不运、精微不布,四肢肌肉失养”、“郁生内热,热盛肉削”、“痰浊瘀滞,肌肉不用”等3个阶段。总的病机演变亦可概括为虚-热-瘀3个重点,但无论病理演变阶段如何,“脾不散精”都是糖尿病相关肌少症发生发展的基本所在(图1)。因此,治疗方面应从恢复脾气散精功能入手,注重健脾助运,以恢复精微布散为首要。而现代中医学者通过健脾、助脾、运脾等多种方法,在糖尿病相关性肌少症的治疗方面取得了一定的疗效。从“脾不散精”为切入点,对糖尿病相关性肌少症的中医病因及病机演变规律进行系统探讨,将现代医学理论与传统中医理论有机结合,将为糖尿病相关性肌少症的防治提供科研和临床的新思路,充分体现中医药的优势。然而,现代研究对“脾不散精”与糖尿病相关性肌少症的研究仅停留在基础研究及临床

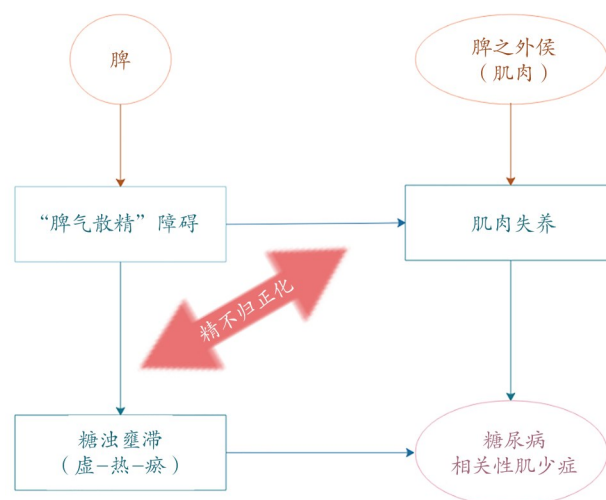


图1 脾气散精对糖尿病相关性肌少症的影响机制图

初步探讨阶段,基于“脾不散精”理论对糖尿病相关性肌少症的病机探讨及中医治疗需进一步行多中心、全方位、大样本的临床研究,为“脾不散精”法对糖尿病相关性肌少症的临床推广提供循证证据。

参考文献

- Rosenberg I H. Summary comments. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50(5): 1231-1233.
- Ai Y Q, Xu R X, Liu L P. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 93.
- Chan L C, Yang Y C, Lin H C, et al. Nutrition counseling is associated with less sarcopenia in diabetes: A cross-sectional and retrospective cohort study. *Nutrition*, 2021, 91-92: 111269.
- Kupisz-Urbańska M, Płudowski P, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D deficiency in older patients-problems of sarcopenia, drug interactions, management in deficiency. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1247.
- Schaap L A, van Schoor N M, Lips P, et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 73(9): 1199-1204.
- 富晓旭, 刘桢, 高泓, 等. “脾气散精”环节在机体糖调节中发挥核心作用的理论探讨. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(3): 398-399.
- Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(6): 1471-1479.
- 黄怡, 周越. 2型糖尿病下骨骼肌状态及影响肌卫星细胞增殖分化的因素. *生理科学进展*, 2018, 49(4): 270-274.
- Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, et al. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: Is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes*, 2001, 50(6): 1324-1329.
- Cleasby M E, Jamieson P M, Atherton P J. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*, 2016, 229(2): R67-R81.
- Cui C, Han S S, Shen X X, et al. ISLR regulates skeletal muscle atrophy via IGF1-PI3K/Akt-Foxo signaling pathway. *Cell Tissue Res*, 2020, 381(3): 479-492.
- Zechner R, Madeo F, Kratky D. Cytosolic lipolysis and lipophagy: Two sides of the same coin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(11): 671-684.
- Ahmad S S, Ahmad K, Lee E J, et al. Implications of insulin-like growth factor-1 in skeletal muscle and various diseases. *Cells*, 2020, 9(8): 1773.
- Kalyani R R, Metter E J, Egan J, et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 82-90.
- 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. *中医杂志*, 2014, 55(22): 1906-1908.
- 侍磊, 王文章. 糖尿病肌少症的中医药研究进展. *中医药临床杂志*, 2020, 32(8): 1588-1591.
- 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. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4): 124-128.
- 钟文, 谢春光, 刘桢, 等. 参芪复方对2型糖尿病大鼠腓肠肌病理形

- 态及血清炎症因子的影响. 中医杂志, 2017, 58(17): 1495-1498.
- 19 张海燕, 吴贤波, 丁若兰, 等. 参芪复方对2型糖尿病模型大鼠骨骼肌病变的影响. 中医杂志, 2021, 62(12): 1080-1085.
 - 20 吕红蕾, 苗建英, 李朝喧. 苗建英治疗老年糖尿病性肌少症经验探析. 中国民间疗法, 2021, 29(5): 32-33.
 - 21 陈颖颖, 何绪屏. 健脾补肾法改善老年糖尿病肌少症患者胰岛素抵抗的临床研究. 中国医药科学, 2020, 10(19): 214-216.
 - 22 申鑫惠, 杨宇峰, 石岩. 基于网络药理学探讨四君子汤治疗糖尿病作用机制. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 37-41.
 - 23 据星萌, 宋雅芳, 雷孝文, 等. 四君子汤对脾虚大鼠骨骼肌SDH活性及PGC-1 α 基因和蛋白表达的影响. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 802-804.
 - 24 方朝晖, 鲍陶陶, 王开成, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌葡萄糖转运体IV基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(6): 32-35.
 - 25 王凌, 李秋贵, 浦信行, 等. 参地降糖颗粒对高果糖大鼠胰岛素抵抗的影响. 中医杂志, 2001, 42(11): 686-688.
 - 26 王东, 李敬林, 姜良铎. 糖克煎剂对2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠TNF- α 及GLUT4在组织中表达的影响. 中华中医药杂志, 2007, 22(12): 884-888.

The Pathogenesis of Diabetes-associated Sarcopenia were Discussed Based on the Theory of "Temper Disperses Essence"

Zhang Huixuan, Zhou Mingyang, Leng Yulin, Xu Jie, Wu Yanhong, Xie Chunguang, Gao Hong
(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

Abstract: Diabetes-associated sarcopenia is currently a hot topic in the field of diabetes research. Sarcopenia is an independent risk factor for type II diabetes mellitus, which causes many adverse events and increases the rate of rehospitalization and mortality in diabetic patients. Type II diabetes mellitus, in turn, aggravates sarcopenia, and the two affect each other in a vicious circle. The relationship between sarcopenia and diabetes mellitus has not yet been clearly understood in modern research. From the theory of Chinese medicine, we believe that the pathological development of sarcopenia goes through three stages: "spleen deficiency, muscle weakness," "internal fever, muscles wasting," "phlegm and abdominal distension, muscle damaging." The overall pathological evolution is summarized as weakness-fever-bruising. However, regardless of the stage of pathological evolution, "spleen weakness" is the basic cause of the development of diabetes-related sarcopenia. This suggests that clinical treatment should start from restoring the spleen's function of energy transportation, focusing on spleen health, and restoring weakness and motility as the first priority, providing scientific research and clinical intervention ideas for prevention and treatment of diabetes-related sarcopenia.

Keywords: Diabetes, Sarcopenia, Spleen disperse essence, Theoretical discussion

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)