

# 从脾弱胃强理论探讨经肠促胰素治疗糖尿病

郑柳涛<sup>1</sup> 刘婉琳<sup>2</sup> 马喜桃<sup>1\*</sup>

1 成都中医药大学附属医院 2 四川省人民医院

DOI:10.12238/ffcr.v2i4.10044

**[摘要]** 本文通过回顾肠促胰素的生理功能包含减少进食,调控血糖、血脂代谢,减轻内脏脂肪及皮下脂肪含量等作用,属于中医“脾主运化”的范畴,结合糖尿病临床表现重新审视该病的中医病机为“脾弱胃强”,因此“助脾散精”成为治疗糖尿病重要治法。通过该法应用于治疗糖尿病有助于改善血糖、血脂控制等代谢危险因素,同时显示中药汤剂对肠促胰素功能有改善作用。这一治法为中医防治糖尿病提供了新的思路。

**[关键词]** 肠促胰素; 糖尿病; 脾主运化; 脾弱胃强; 助脾散精

中图分类号: R587.1 文献标识码: A

## From the theory of weak spleen and strong stomach to explore the treatment of diabetes mellitus by incretin

Liutao Zheng<sup>1</sup> Wanlin Liu<sup>2</sup> Xitao Ma<sup>1\*</sup>

1 Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

2 Sichuan Provincial People's Hospital

**[Abstract]** This paper reviews the physiological functions of incretin, including reducing food intake, regulating blood glucose and lipid metabolism, and reducing visceral and subcutaneous fat. These functions align with the traditional Chinese medicine (TCM) concept of "the spleen governs transportation and transformation." By reassessing the pathogenesis of diabetes in TCM as "weak spleen and strong stomach" based on clinical manifestations, "assisting the spleen to disperse essence" is identified as an important therapeutic method for diabetes. Applying this method to diabetes treatment helps improve control over blood glucose, lipid levels, and other metabolic risk factors, and also demonstrates that traditional Chinese herbal decoctions have a positive effect on incretin function. This approach offers a new perspective for the prevention and treatment of diabetes in TCM.

**[Key words]** Incretins; Diabetes; Spleen Governs Transportation and Transformation; Weak Spleen and Strong Stomach; Assisting the Spleen to Disperse Essence

2型糖尿病是目前中国面临的主要重大慢性疾病之一。据数据显示,2020年中国2型糖尿病的发病率已经达到11.2%,目前国内确诊糖尿病人群总数已经达到1.5亿<sup>[1]</sup>。2型糖尿病的典型症状有多饮、多尿、多食、消瘦,中医认为糖尿病属于“消渴”范畴,既往认为其基本病机在于“阴虚为本,燥热为标”,即消渴早期主要为阴虚燥热,中期因燥热耗气,日久而致气阴两虚,晚期因阴损及阳而发展为肾阳亏虚或阴阳两虚。越来越多的临床研究和证据表明,2型糖尿病早期典型的“三多一少”症状并不明显,反而常见疲倦乏力、口干不欲饮水等症状;虽然易饥,但可能不伴多食,反而出现进食后腹部胀满不适。而且大部分患者在明确诊断时存在体型肥胖,尤其是腹部肥胖,大多还合并高脂血症、高尿酸血症等,并无明显消瘦症状。根据中医理论认为,肥人多痰湿,阴虚燥热一说与临床实际似乎不尽相符。针对此种情况,现代医家总结了中医治疗2型糖尿病的经验后提出了“脾弱

胃强”理论,该理论认为由于各种病理原因导致脾失运化、脾不散精,水谷精微物质在体内堆积,形成“糖毒”、“脂浊”等,郁而化热,导致消谷善饥、肥胖及消渴。近年来针对2型糖尿病的研究发现肠道的内分泌功能在糖尿病发生、发展和治疗中起着重要的作用,当前关于2型糖尿病的防治研究热点胃抑制肽GIP(gastric inhibitory peptide, GIP)和胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)等肠促胰素也从现代医学角度对前述中医理论提供了科学支持。肠促胰素GIP和GLP-1呈葡萄糖浓度依赖的方式释放,作用于胰腺、脑、肝脏等靶器官、组织的相关受体,参与调节饮食中的糖类与脂质等营养物质的代谢,可视为“脾主运化”的作用<sup>[2]</sup>。本文将从GIP/GLP-1在2型糖尿病的发病过程的角色探讨“脾弱胃强”对消渴病的诊治思路。

### 1 GIP/GLP-1的生理作用及2型糖尿病中的病理变化

GIP是一种由十二指肠和空肠的K细胞分泌的由42氨基酸组成的多肽。它以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素的分泌,同时调节胰高血糖素的释放,还可改善脂质代谢。GIP在中枢还能抑制食欲,减少能量摄入。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种由回肠远端和结肠的L细胞分泌的30氨基酸的多肽。它以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌,同时抑制胰高血糖素的释放。GLP-1还能作用于中枢神经系统,增加饱腹感,延缓胃排空,还可通过多种机制降低体重<sup>[3]</sup>。

GIP和GLP-1虽同属肠促胰岛素,但GIP发挥肠促胰岛素的功能更为强大,约占2/3。GIP和GLP-1协同增加能量消耗,并带来更明显的减重效果。GIP和GLP-1的不同点在于GIP还在白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中表达,激活后可以直接增强白色脂肪组织的代谢,提高胰岛素敏感性、调节血脂水平<sup>[4]</sup>。有研究表明,通过药物同时激动GIP和GLP-1受体,可以增加白色脂肪组织代谢,减少异位脂肪沉积。异位脂肪沉积于肝脏、胰腺、骨骼肌可导致胰岛素抵抗及能量代谢障碍。脂肪组织增多可导致胰岛素抵抗,过多的脂肪代谢产物在肝细胞内堆积,形成代谢性肝病,又可进一步加重胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。在糖尿病患者中,肝脏脂肪含量(liver fat content, LFC)及其他内脏脂肪(visceral adipose tissue, VAT)以及腹部皮下脂肪(abdominal subcutaneous adipose tissue, ASAT)均明显增加,此种情况不仅与胰岛素抵抗密切相关,还与心血管并发症风险密切相关<sup>[6]</sup>。

目前对肠促胰岛素的关注主要是因为其在2型糖尿病患者中,这些激素的作用显著减弱。在这些糖尿病患者中,GIP的分泌接近正常,但其对胰岛素分泌的影响,尤其在病程较长的2型糖尿病患者中,却严重受损。另一方面,尽管GLP-1分泌也受到影响,但其促胰岛素分泌和抑制胰高血糖素的功能仍然保留,只是其效果低于健康人群。因此,T2DM的发病机制涉及到这两种肠促胰岛素的功能障碍<sup>[7]</sup>。

经过GIP/GLP-1双激动剂治疗的2型糖尿病患者,糖化血红蛋白、糖化血红蛋白达标率、空腹血糖、餐后2小时血糖、血脂(胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇等)、内脏脂肪、皮下脂肪、胰岛素抵抗、体重等多个指标均有明显改善,且进食量较前下降<sup>[8]</sup>,提示肠促胰岛素对2型糖尿病具有重要的治疗价值。

## 2 脾弱胃强理论与糖尿病的发病

人体正常的水谷精微代谢途径,根据《素问·经脉别论篇》论及的过程是:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”,同时根据黄帝内经《素问·奇病论》中记载的“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人味甘也。此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,提示消渴病的病机在于饮食偏嗜及过食,导致脾弱,脾失健运,散精不力,脾不能为胃行其津液,水谷精微难以运化,以致清浊不分,血糖、血脂等精微物质停于中焦,中焦功能为腐熟水谷,精微物质蕴久则化热。“肥者令人内热”,则是精微停于中焦导致胃强生热的表现。“甘者令人中满”,则是脾弱运化无力,气机阻滞的表现,从而使患者出现神疲乏力

症状,以及食少却感觉饱胀,同时血糖血脂等精微物质难归正化,壅滞体内而成浊邪,使患者出现肥胖体型。而肥胖者营养成分过多堆积,也容易导致脾胃难以运化,使中满内生,日久郁而化热,进一步加重脾脏负担,从而形成恶性循环。

根据脾胃的生理功能,脾主升清,胃主和降。脾弱致津液不升,反而下降,故导致口渴及小便增多。胃强生热致中焦腐熟太过,则导致口干、消谷善饥。脾弱致脾主统摄功能下降,使得精微下失,小便频数,甚至精微物质随小便流失而出现泡沫尿及蛋白尿。脾胃运化失职,以致水谷精微难以运化,进一步导致气血生化无源,以及水谷精微经小便流失,故致形体消瘦<sup>[9]</sup>。

胃强则源于阳明有余。《灵枢·本输》提道:“大肠小肠,皆属于胃,是足阳明也”,阳明意为“两阳合明”,为多气多血之经,阳明有余,使燥热难受节制,故为胃强之本。《脾胃论》云:“善食而瘦者,胃伏火邪于气分则能食,脾虚则肌肉削,即食亦也。”胃为阳明燥土之腑,易阳亢而燥热。《丹溪心法》所云:“热蓄于中,脾虚受之,伏阳蒸胃,消谷善饥……小便数而甜,病属中焦。”《医学衷中参西录》言:“其证起于中焦,是诚有理,因中焦脾病,而累及于脾也,盖脾为脾之副脏。”“脾”即胰腺<sup>[10,11]</sup>。

通过梳理以上文献内容,“胃强”病机起于中焦,也可由“脾弱”所致。

有文献报导认为GIP/GLP的生理功能下降,从中医角度也是认为与脾失健运、脾不散精密切相关<sup>[12,13]</sup>,符合“脾弱胃强”的病机。

## 3 助脾散精法在治疗糖尿病的应用探讨

由于糖尿病的病机在于脾弱胃强导致的脾不散精,因此治疗的关键在于恢复脾的运化和散精功能,使水谷精微得输、精归正化,故治法以助脾散精为原则。《金匱要略·消渴小便利淋病脉症并治》中治疗消渴的处方中多配有人参、茯苓、白术、山药、泽泻、猪苓等药,体现了助脾散精之意。民国时期著名医家张锡纯所创制的玉液汤、滋脾饮等方剂以及当代名医施今墨治疗糖尿病所用的黄芪和苍术、山药相伍等药,都是用以恢复脾的散精功能<sup>[14,15]</sup>。脾不散精是脾弱胃强的结果,治法需抑强扶弱。

针对胃强,以清泻胃火之法,可予以黄连解毒汤、葛根芩连汤、大柴胡汤等加减。黄连解毒汤能够提高糖尿病大鼠的血浆和回肠中的GLP-1水平,增加胰岛素分泌,并降低空腹血糖<sup>[16]</sup>。葛根芩连汤则通过苦味受体途径促进db/db小鼠GLP-1的分泌<sup>[17]</sup>。大柴胡汤可提高糖尿病大鼠肝脏组织GIP含量,增加糖尿病大鼠胰腺和脂肪组织GIPR数量,临床观察中发现该方可促进2型糖尿病患者GLP-1分泌,调节总胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸等血脂指标,减轻胰岛素抵抗状态,改善糖脂代谢紊乱<sup>[18]</sup>。

针对脾弱,需对不同原因所致的脾弱进行辨证论治。辨证属脾气虚弱者治以健脾益气,可选用四君子汤加减,有报导显示四君子汤健脾补气可提高GLP-1的分泌,恢复脾主运化的功能<sup>[19]</sup>。辨证属脾阳虚衰者当治以温阳健脾,可选用理中汤合用肉桂等温阳药。有研究显示肉桂可显著增加糖尿病模型大鼠中GLP-1、GIP在血清中的含量,改善血脂、血糖<sup>[20]</sup>。辨证属脾阴不足者理当

滋阴健脾以助脾运,可以选用山药、当归、麦冬等药物。有研究显示滋阴类药物地黄、石斛等可在肥胖合并糖尿病的大鼠中促进其GLP-1、GIP的分泌,改善其糖脂代谢<sup>[21]</sup>。

若脾弱胃强两种病机同见,可用半夏泻心汤加减,方中人参、大枣、甘草、干姜温阳健脾以缓解脾弱,而黄连、黄芩清除胃热、消解胃强,半夏善开郁结,恢复中焦之气运转,更可助脾散精<sup>[22]</sup>。研究发现半夏泻心汤可提高新诊断的2型糖尿病患者的GLP-1及GIP的水平,发挥调节胃肠动力、改善胰岛功能、降低体重等作用<sup>[23,24]</sup>。

#### 4 小结

2型糖尿病是多发病,传统的“阴虚内热”理论和临床实际呈现了一定差异,“脾弱胃强”理论的提出与临床实际更契合。肠促胰岛素GIP/GLP-1参与营养物质的代谢,具有“脾主运化”的功能。糖尿病患者GIP/GLP-1功能下降,伴随有糖脂代谢紊乱,佐证了“脾弱”的理论,患者多食易饥,则是“胃强”的表现。通过改善GIP/GLP-1功能,患者血糖、血脂、内脏脂肪以及体重等都能改善,且食欲能得到抑制。另外,GLP-1还有促进胰岛β细胞再生、抑制凋亡的作用,符合“助脾散精”治法。经过中医辨证论治,采用中药方剂加减使得2型糖尿病的“脾弱胃强”病机得到了纠正,同时GIP/GLP-1也有不同程度的改善。因此在未来的中医药防治糖尿病的研究中,可根据“脾弱胃强”理论更加着重于关注GIP/GLP-1等新靶点。

#### [参考文献]

[1]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.

[2]牛晶晶,黄文瑾,沙雯君.GLP-1作用机制与糖尿病脾胃湿热证之间的关系[J].辽宁中医杂志,2013,40(10):2033-2036.

[3]Ricardo J.Samms; Matthew P. Coghlan; Kyle W. Sloop.How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?[J]Trends in Endocrinology & Metabolism.2020.31(6):410-421.

[4]Nauck,MA,Meier,JJ.The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes:physiology, pathophysiology,and response to therapeutic interventions.LANCET DIABETES ENDO.2016;4(6):525-36.

[5]El,K,Campbell,JE.The role of GIP in  $\alpha$ -cells and glucagon secretion.PEPTIDES.2019;125170213.

[6]Gastaldelli,A,Cusi,K,Fernández Landó,L,etal.Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3MRI):a substudy of the randomised, open-label,parallel-group,phase 3 SURPASS-3 trial.LANCET DIABETES ENDO.2022;10(6):393-406.

[7]Samms,RJ,Christe,ME,Collins,KA,etal.GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice.J CLIN INVEST.2021;131(12).

[8]Heise,T,Mari,A,DeVries,JH,etal.Effects of subcutaneous

tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial.LANCET DIABETES ENDO.2022;10(6):418-429.

[9]陈瑞仁,胡天赤.内经消渴病名机理撷英[J].中国民族民间医药,2022,31(02):11-13.

[10]管民俭.脾胃在糖尿病中的治疗地位及应用体会[J].光明中医,2005(04):12-13.

[11]黄晓芳,陈永华,倪洪岗,等.燥热化“毒”在消渴病病机中的作用分析[J].陕西中医,2020,41(5):656-659.

[12]刘芳钰,冷锦红.从脾论治脂肪组织参与肥胖型胰岛素抵抗[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(02):20-24.

[13]庞湃,马运涛.从“阳化气,阴成形”角度阐释肠促胰岛素在糖脂代谢中的作用[J].世界中医药,2022,17(11):1594-1599.

[14]岳仁宋,陈源,王帅.试论助脾散精法治疗糖尿病[J].新中医,2011,43(02):155-156.

[15]郭秋月,黄延芹,李捷.基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法通过TXNIP/miR-204/MafA信号通路防治IGT的机制研究设想[J].中医药学报,2021,49(09):1-4.

[16]夏敬胜,王倩,邹吉利,等.黄连素促进2型糖尿病大鼠胰高血糖素样肽分泌的分子机制[J].医药导报,2021,40(04):442-449.

[17]周丽嫦,徐艳燕,陈伟标,等.大黄素通过激活PPAR $\delta$ 促进胰高血糖素样肽1分泌的研究[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(21):142-144.

[18]化解毒方联合二甲双胍对2型糖尿病患者肠促胰岛素GLP-1的影响[J].天津中医药,2015,32(07):397-400.

[19]张旭.四君子汤对糖尿病前期大鼠GLP-1分泌障碍的改善作用及其机制[D].皖南医学院,2019.

[20]顾嘉琪,覃骊兰,苏榕,等.肉桂对糖尿病大鼠肠促胰岛素效应的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(12):104-111.

[21]刘赞,施红,林心君,等.石斛合剂调控老年糖尿病大鼠GLP-1的研究[J].天津中医药大学学报,2015,34(06):346-348.

[22]王晶,汪晓敏,王晓平.半夏泻心汤对2型糖尿病(脾弱胃强证)患者血糖及胰岛β细胞功能的影响[J].成都中医药大学学报,2021,44(01):81-85.

[23]谈钰濛.半夏泻心汤治疗2型糖尿病寒热错杂证疗效观察及GLP-1相关机制探讨[D].中国中医科学院,2021.

[24]杨海梅.半夏-黄连药对调控肠L细胞甜味受体信号通路改善GLP-1分泌的研究[D].南京中医药大学,2022.

#### 作者简介:

郑柳涛(1981--),男,四川成都人,博士,主治医师,研究方向:中医药治疗代谢性疾病。

马喜桃(1983--),女,山西太原人,博士,副主任医师,研究方向:中医药治疗代谢性疾病。