

基于葡萄糖激酶的功能探讨从“郁”论治 2 型糖尿病*

王孟龙¹, 王彤瑞², 陈雪莹¹, 谷峰¹

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110034

摘要:葡萄糖激酶分布在肝、脾中, 当其功能下降, 肝脾功能也随之下降, 导致木郁土壅, 精微不得布散, 郁积于人体血脉脏腑, 故木郁土壅是 2 型糖尿病发病的核心因素。随着“郁”的加重, 出现土木之气衰败, 肝脾之精“泄而不得藏”, 进而“糖郁体内”, 导致 2 型糖尿病发病加重。临证时, 应以“木郁达之, 土郁夺之”为治疗大法, 使脾散精的功能恢复, 则多余的糖重新通过脾的散精功能成为营养物质而被人体利用, 并在肝藏血的作用下重新合成糖原, 则糖尿病自可解除。

关键词:2 型糖尿病; 从“郁”论治; 葡萄糖激酶; 木郁土壅

DOI:10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2024. 02. 048

中图分类号:R255. 4 **文献标志码:**A **文章编号:**1674 - 8999(2024)02 - 0282 - 04

Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 from Perspective of "Depression" Based on Function of Glucokinase

WANG Menglong¹, WANG Tongrui², CHEN Xueying¹, GU Feng¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning China 110847; 2. The Second Affiliated Hospital to Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning China 110034

Abstract: Glucokinase is distributed in the Liver and Spleen. When its function decreases, the function of the Liver and Spleen also decreases, leading to the Qi stagnation of Wood and Earth, and the Essence can not be dispersed but accumulated in the blood vessels as well as the Zang and Fu organs of the human body. Therefore, the stagnation of Wood and Earth is the core factor for the onset of diabetes mellitus type 2 (T2DM). With the aggravation of "depression", the Qi of Wood and Earth declines, and the Essence of Liver and Spleen would "leak yet not be hidden inside", which leads to "depression of sugar in the body", leading to the aggravation of T2DM. At the time of clinical diagnosis and treatment, we should take the method of "relieving the Qi stagnation of Wood and Earth" to restore the function of Spleen Essence dispersing, so that the excess sugar can be used by the human body again through the function of Spleen Essence dispersing, and the glycogen can be synthesized again under the function of Liver storing blood, so that diabetes can be relieved.

Key words: diabetes mellitus type 2; treatment from perspective of "depression"; glucokinase; Qi stagnation of Wood and Earth

葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是目前在糖尿病药物研发领域的一个热点研究对象, GK 主要分布的位置在人体的肝脏和胰腺中, 其能促进胰岛素分泌和加速体内葡萄糖的分解代谢, 有调节人体内血糖平衡的功能^[1]。2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 的特征是两种组织中葡萄糖利用缺陷, 因此改善 GK 的功能对 T2DM 有治疗作用^[2]。GK 是葡萄糖代谢的第一个限速酶^[3], 是血糖调节的关

键, 激活 GK 功能的治疗与中医“治病求本”相似。中医“肝”具有疏泄、促进消化吸收和藏血的功能, 脾为脾之副脏, 它分泌的胰液能体现出脾主运化的功能。现代医学认识到, 从肝脾论治 T2DM 与 GK 有关^[4], 但少有结合 GK 探讨其证治的机理。通过中西医结合解释 GK 失活导致 T2DM 发病的可能性是比较合理的。本文以《黄帝内经》中的五郁理论为基础, 以 GK 与中医肝脾生理功能的联系为切入点, 结合 GK 失活, 从木郁和土壅发展为毒郁来论述糖尿病的病机过程, 尝试建立“木郁达之”“土郁夺之”“毒者解之”与激活 GK 等治疗理念相同的现代医学观, 为中

* 基金项目: 国家中医药管理局第四批优秀人才 (中医基础类) 研修项目 (10010244B10038)

医治疗 T2DM 提供一定的思路与研究方向。

1 郁证与 T2DM

1.1 郁证溯源 《说文解字》言：“郁，右扶风郁夷也。从邑，有声。”比喻草木丛生的样子，同时，也有郁积、阻滞之意。中医之郁的论述，始见于《素问·六元正纪大论》中，文中虽然没有郁证的病名，但初步论述了中医对郁的理解，也就是五郁学说。五郁学说从中医五运六气的角度阐发，重点强调了运气中之郁结，研究了天时的规律以及自然气候的变化对人民的健康以及疾病发生规律的影响，根据“天人相应”学说，人体脏腑、气机相应地产生郁结，从而出现木、火、土、金、水五郁之证。《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证并治》与《金匱要略·妇人杂病脉证并治》中记载了与郁证相关的百合病、梅核气以及脏躁三种病症，此三种病皆与气机郁滞有关。金元医家朱震亨总结诸多医家的理论，提出“六郁”学说，宋代医家陈无择又提出了内因均归为人之七情的情郁思想。基于此，郁是引起内伤杂病的重要因素。

1.2 “郁”是 T2DM 的病机 T2DM 在中医称为消渴，其为内伤杂病。T2DM 是一个由血糖升高而引起的动态病变过程，古人对 T2DM 认识不足，称其为“消渴”，人体出现“三多一少”，当属糖尿病重症。然现代 T2DM 患者常没有消渴的症状，多数通过体检发现血糖升高而确诊。因此，古代对于消渴的认识已无法满足现代医学对于 T2DM 的诊疗，因其不同阶段有不同的症状，消渴只是 T2DM 病程阶段的一种表现形式。现代医家在中医药治疗 T2DM 的临床实践研究中，从郁、热、虚、损的角度构建学术观点^[5]。有学者基于此，结合临床提出，T2DM 早期以气郁、食郁为先导^[6]，进而出现痰、湿、火、血郁等其他郁证。也有学者据于五郁理论发挥，演变成朱丹溪提出的六郁，然后提出情志之郁是 T2DM 发生、发展的一个重要因素^[7]。因此，“郁”是 T2DM 的一个重要病机。

综合来看，不管是六郁，还是情志郁结，都是木郁、土郁的变化而成。肝木之郁则容易产生情志郁结，与气郁常在病因上互为因果；土郁则可导致痰郁、湿郁、食郁等引起脾不运化而产生体内代谢问题的壅滞之郁，最终随病情进展郁而不通，发生火（热）郁，血气留滞或热灼血络，变生血郁（血管病变）。抓住核心病机是治疗的关键，GK 广泛分布于肝脏和胰岛，具有调节和维持人体血糖稳定的功能，从中医角度来说，它与中医的肝脾功能是极其相似的，基于上述观点，论述如下。

2 中医肝脾功能与 GK 的相关性

中医学所述的肝主疏泄和肝藏血、脾统血的作

用，与 GK 调节血糖的作用机理有异曲同工之妙。

2.1 肝与 GK 的关系

2.1.1 肝的疏泄功能与 GK 的关系 GK 分布于肝脏，通过参与合成肝糖原及分解、糖酵解等作用，使血糖保持稳态^[8]。中医理论中，肝主疏泄，能够促进消化吸收，正如《素问·经脉别论》所载：“食气入胃，散精于肝。”五谷入于胃中，其所化生出的一部分精微物质能够通过脾的散精功能输送到肝中，而这部分精微物质主要是葡萄糖^[9]。GK 大量分布于肝脏，有促进葡萄糖转化为肝糖原的作用，可看作是肝主疏泄，促进消化吸收的一个微观体现。当人通过饮食摄取葡萄糖时，GK 通过化学变化，增加活性，促使体内多余的葡萄糖通过脾“散精”作用，转化为肝糖原，储存在肝脏中，以调节血糖的稳态，正合“脾散精”之意。

2.1.2 肝的藏血功能与 GK 的关系 葡萄糖随水谷精微入心化赤而生血，即为人体血液的生成。肝藏血的功能，也可视为肝糖原贮存释放的功能。唐代王冰指出：“肝藏血……人动则血运诸经，人静则血归肝也。”人一旦活动，身体消耗能量的来源是体内的葡萄糖，当身体消耗葡萄糖后，血糖降低，GK 的功能也随之降低，此时肝糖原转化为葡萄糖，同时促使胰岛分泌胰高糖素，使血糖维持能量供给^[8]。反之，人静则消耗减少，此时人体血糖浓度高，GK 又会被激活，促进肝糖原合成，这可以看作是 GK 在肝藏血功能的一个体现。

2.2 脾（胰）与 GK 的关系

2.2.1 胰是脾功能的体现 在现代医学中，脾是淋巴器官，主运化是中医脾的功能，其实是由消化器官如胰脏、小肠等共同完成的。正如《难经·四十二难》中记载：“脾重二斤三两，扁广三寸，长五寸，有散膏半斤。”近代中医名家张锡纯《医学衷中参西录》言：“胰为脾之副脏”，亦称其为散膏，同时还明确提出血糖是饮食的精华。葡萄糖是水谷精微的一部分，由脾通过运化的作用提炼转化而来，正常代谢时进入血液中，以维持人体所需的能量，也就是《黄帝内经》中所说“变而赤是为血。”而后，在肺朝百脉的作用下输送周身，对人体起到营养作用。GK 除了肝脏外，还分布在胰岛以及肠道内，其在胰腺中的功能即可看做是中医脾功能的体现之一。

2.2.2 脾的功能与 GK 的关系 胰为脾之副脏，人体中血糖的稳态平衡主要是靠其胰岛 β 细胞和胰岛 α 细胞分泌的胰岛素和胰高血糖素来调节，而这两种激素的分泌也受到血糖浓度反馈调节。GK 具有葡萄糖传感器的能力，当饮食进入人体化成精微后，人体血糖浓度升高，葡萄糖被转运到胰岛 β 细

胞并激活 GK,进而刺激胰岛素分泌,参与血糖调节,将多余的血糖合成糖原储存在细胞中^[8],参与营养全身功能。这与中医脾亦可将水谷精微运输,通过脏腑功能的联合布散周身相似,即《素问·经脉别论》中“饮入于胃……脾气散精。”另外,GK 亦少量分布肠道,当葡萄糖增加的时候,能促使肠内的细胞分泌出葡萄糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1),从而促进胰岛素的分泌。GLP-1 又可以刺激细胞中的 GK 活性,使得胰岛素分泌进一步提高,从而发挥降血糖的作用^[8],故肠道的 GK 是脾运化与散精功能的又一个体现。

2.3 肝脾的相互作用与 GK 的联系 肝中的 GK 受到基因与胰岛素的调节,胰岛素可以通过诱导肝细胞中的 GK 基因表达来调控 GK 的活性^[10],肝木疏泄、脾土散精功能相互结合,气机得以条畅,脾的运化得以促进。脾的运化功能正常,营养吸收良好,有利于肝疏泄功能的发挥。结合 GK 功能理解,水谷入胃后,脾运化及散精功能可把多余的精微通过肝藏血功能的协同作用储于肝内,血糖浓度升高以后,脾之副脏胰腺分泌胰岛素,诱导肝内 GK 基因的表达来激活 GK,进而促进肝中糖原的合成,即为疏泄与运化的相互作用,符合 GK 功能的体现。此外,当人体血糖浓度较低时,肝内 GK 活性下降,促使胰高血糖素释放^[8],肝糖原被分解成葡萄糖释放入血液之中,这是 GK 在肝脾调节血液功能中的体现。

3 基于 GK 功能下降探讨“郁”对 T2DM 的影响

3.1 GK 功能下降而成本郁土壅 研究发现,T2DM 患者存在 GK 功能和表达受损的情况^[11]。因前文论述 GK 生理功能是中医肝脾功能的体现,GK 受损会使机体对血糖的感知能力下降,故 GK 表达受损可从中医理解为肝脾功能下降。肝的功能减退,导致促进消化吸收的功能减退,进而对脾的运化功能产生影响;脾运化散精功能减退,胰岛 GK 表达受损,胰岛素分泌减少,又导致肝中 GK 功能活化下降,肝脾生理功能无法正常发挥而出现水谷入体无法散精输布周身而郁积,即成本郁土壅。正如《素问·奇病论》中:“有病口甘者……岐伯曰:此五气之溢也,名曰脾瘅……甘者令人中满……转为消渴”所提及,脾胃中满而郁,发为脾瘅,终致消渴。木郁土壅,水谷精微代谢失常则滞留体内,脾无力运化多余的水谷之精,又不能将水谷精微散精于肝,最后不仅化成膏状,还会使人肥胖,水谷之精中的葡萄糖在人体内郁结,导致血糖上升而成 T2DM。

3.2 木郁土壅日久而肝脾之精外泄 五脏之精藏

而不泄,郁结日久,肝脾虚弱,泄出本精。有研究表明^[12],胰岛功能衰竭的主要原因是 β 细胞失去其特异性的细胞表型和功能,向较原始的、具有多分化能力的前体细胞分化和向 α 等其他胰岛细胞转化,使 β 细胞失去了特性,即脾运无力,土气衰败。同时,胰岛 β 细胞转为 α 细胞,会导致胰高糖素分泌增加,原本储存的肝血(糖原)释放,糖调节异常,此为木气衰败,肝不藏血的表现。

原本在血糖升高时,GK 可通过抑制胰岛 α 细胞分泌胰高糖素来调节血糖^[13],如功能继续受损,无法抑制 α 细胞分泌胰高糖素,最终血糖紊乱,肝藏血功能进一步失常。肝内精血外泄,即肝糖原分解而内源性葡萄糖增多,木气衰败。同时,肝助脾运化功能进一步下降,可致土壅加重而土气衰败,此时脾运化无力,且散精功能失常,出现“脾精外溢”的现象^[14],即葡萄糖无法正常代谢营养周身,郁于体内。人体“误以为”营养不足,只能再消耗肝血来化精(肝糖原分解为葡萄糖)进一步补充,最终则成为“精(糖)不断郁积”的紊乱状态。《素问·脉要精微论》云:“夫脉者,血之府”。有研究认为,水谷入体,若不能正化精微为体所用,最终会瘀浊于内而生壅滞成毒^[15-16]。脉道受高糖之毒影响,郁结日久,暗耗气血,腐化形质,损伤脉络;又因其有形之物受损,用之无形必虚,继而体损而郁重,体用失常加重,病情恶化,终成瘀血,变生他证。

4 基于 GK 功能从郁论治 T2DM

研究发现,GK 的激活将可能成为治疗 T2DM 的一个新靶点^[17]。葡萄糖激酶激活剂(glucokinase activators,GKA)在 T2DM 患者 GK 基因突变或者功能受损的情况下,可加强胰岛素分泌及肝脏对葡萄糖的摄入,减少肝脏葡萄糖的输出^[18],这种功能可理解为助脾运化,以及助肝藏血。故应用 GKA 的治疗思路与中医解郁积之法类似,如张介宾云:“达,畅达也。即木郁要使其畅达,以帮助其功能恢复。”陈士铎《石室秘录·夺治法》云:“夺治者,乃土气相滞而不能……必夺门而出”,故激活 GK 的治疗思路,乃为解肝脾之郁也。

目前研究的 GKA 有两大类,一类是肝脏和胰腺的 GK 同时激活,另一类是肝脏选择性激活。第一种可以看作是解土木之郁积的一种体现,如吴倩等^[19]从肝脾功能失和的角度对糖尿病进行辨证论治。而第二种看似疏肝,实则肝气疏则脾气自当运化,土壅消解。冯兴中认为,肝疏泄功能减退,导致的肝郁为消渴发生的核心因素之一,从肝论治亦有疗效^[20]。因肝中的 GK 被激活后,能抑制胰岛 α 细

胞分泌胰高糖素,促进肝糖原合成,胰高糖素分泌减少,脾散精于肝功能加强。毒则需解,多数医家治疗糖尿病也重视解毒之法^[21],单味中药选用黄连所占频率最高^[22]。黄连不仅厚肠胃,且具备解毒之功效。黄连素对 GK 有激活作用^[23],可降低糖异生转化率。故基于以上观点可知,木郁达之、土郁夺之配合,解人体内因郁积日久而成之毒是糖尿病的治疗思路。脾散精功能得到恢复,多余的糖重新通过脾的散精作用成为营养物质被人体所利用,并在“散精于肝”作用下重新合成糖原,则糖自可以解除。

5 结语

综上所述,中医的肝、脾不能等同于现代医学的肝脏及脾脏。GK 分布在肝、脾中,当 GK 功能下降,即为肝脾的功能下降,导致土木郁积、木郁土壅,精微不得布散,郁积人体血脉脏腑。故本文试以“郁”理论为切入点,联系 GK 与中医肝、脾的生理功能,认为木郁、土郁(GK 的功能减退)为 T2DM 发病的核心因素。随着郁的加重,出现土木之气衰败,肝脾之精“泄而不得藏”,进而“糖郁体内”,T2DM 发病加重。在治疗上,应“木郁达之,土郁夺之”,这与西医激活肝胰内的 GK 有相似理念。中医治病求本,通过激活 GK,改善血糖,符合中医治病求本的思想。故本文将 GK 的失活与土木之郁联系起来,结合 GK 功能的激活,分析中医治疗理念,以期能从肝脾治疗的中药中找到更多可以替代 GKA 的药物,为中医治疗 T2DM 提供一定的思路。

参考文献:

[1]刘慧丽,席守民.以葡萄糖激酶为靶点治疗 2 型糖尿病的实验研究进展[J].河南科技大学学报(医学版),2014,32(4):317-320.

[2]王福银,潘紫曜,李昌祁.新型降糖药物葡萄糖激酶激动剂治疗 2 型糖尿病[J].药品评价,2016,13(1):28-31,56.

[3]MASSA M L,GAGLIARDINO J J,FRANCINI F. Liver glucokinase:an overview on the regulatory mechanisms of its activity[J]. IUBMB Life,2011,63(1):1-6.

[4]宋秋敬,王娟.从肝脾论治 2 型糖尿病中西医研究[J].神经药理学报,2022,12(2):58-64.

[5]全小林.糖络杂病论[M].北京:科学出版社,2020.

[6]于少丽,李娜,樊杰.《内经》六郁致消学说下消渴病机分析及开郁法体会[J].四川中医,2019,37(8):11-13.

[7]张娜,付星,营在道,等.基于“郁热虚损”探讨情志因素与糖尿病的关系[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(8):1234-1235,1358.

[8]汪玲,沈依敏,任跃忠.葡萄糖激酶在调控血糖稳态中的

作用[J].现代实用医学,2020,32(9):1025-1027.

[9]袁华.从谷精运化视角构建糖尿病中医辨治体系[J].中华中医药杂志,2023,38(2):493-496.

[10]朱林强,朱雄.小分子葡萄糖激酶激活剂研究进展[J].海峡药学,2018,30(8):1-5.

[11]李杰,陈晓菲,徐子寒,等.葡萄糖激酶激活剂治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2023,34(1):102-106.

[12]冷玉琳,谢子妍,高泓,等.从“脾主运化”探讨中医药调节糖尿病胰岛细胞命运的作用机制[J].中医杂志,2022,63(16):1520-1524.

[13]官滨斌,刘礼斌.葡萄糖激酶激动剂对胰岛 α 细胞胰升糖素分泌的影响[J].福建医科大学学报,2017,51(3):155-158.

[14]王艳梅,张久亮.基于《黄帝内经》对谷物精微转化的阐述探究糖尿病的病机[J].中华中医药杂志,2021,36(12):6963-6966.

[15]吴深涛.糖尿病病机的启变要素:浊毒[J].上海中医药大学学报,2004,18(1):24-26.

[16]吴深涛,王斌,章清华,等.论糖尿病从“脾不散精”到“浊毒内蕴”之病机观[J].中医杂志,2018,59(22):1920-1924.

[17]焦雪花,马向华,卢姗,等.胃旁路术对非肥胖 2 型糖尿病大鼠肝脏葡萄糖激酶表达的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(8):1066-1069.

[18]LOH W J,DACAY L M,TAN C S H,et al. Glucokinase activating mutation causing hypoglycaemia diagnosed late in adult who fasts for Ramadhan [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep,2021:10043.

[19]吴倩,倪青.糖尿病肝脾失和病机与四逆散现代新用[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(5):701-703.

[20]高慧娟,冯兴中.冯兴中“从肝论治”糖尿病经验总结[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4066-4068.

[21]田晓玲,华川,赵勇,等.基于浊毒理论探析消渴病的发病机制与治法[J].上海中医药杂志,2022,56(10):41-44.

[22]郑景辉,陈旋,黄飞剑,等.脾瘵郁热阶段医案用药规律数据挖掘:基于《脾瘵新论:代谢综合征的中医认识及治疗》[J].中医杂志,2021,62(9):755-763.

[23]徐行仙,何新康.黄连素对实验性糖尿病大鼠肝糖原的影响[J].中国中医药科技,2016,23(2):161-162,174.

收稿日期:2023-08-15

作者简介:王孟龙(1988-),男,吉林延吉人,博士研究生,主治医师,研究方向:《黄帝内经》的多学科研究。

通信作者:谷峰,男,教授,博士研究生导师,研究方向:《黄帝内经》的多学科研究。E-mail:46724238@qq.com

编辑:孙铮