

·理论探讨·

本文引用: 张小琴, 朱智显, 陶旺, 黄湘宁, 黄家望, 喻嵘. 从“脾不散精, 毒损脉络”探赜代谢重编程驱动糖尿病大血管病变的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(12): 2358-2365.

从“脾不散精, 毒损脉络”探赜代谢重编程驱动 糖尿病大血管病变的机制

张小琴¹, 朱智显¹, 陶旺², 黄湘宁², 黄家望², 喻嵘^{2*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

[摘要] 糖尿病大血管病变是糖尿病致死致残的核心并发症, 传统降脂治疗难以改善代谢失衡。本文基于中医“脾不散精, 毒损脉络”理论, 提出“精微不布-浊邪内生-浊毒蕴结-蚀脉成斑”的病理轴, 并聚焦“代谢重编程”这一现代生物学枢纽, 揭示其连接“脾不散精”与“毒损脉络”的关键桥梁作用, 进而提出以助脾散精、祛毒通络法调节“代谢重编程-清除毒性产物-修复血管内皮”的干预新策略, 为糖尿病大血管病变的精准防治提供理论依据。

[关键词] 糖尿病大血管病变; 动脉粥样硬化; 脾不散精; 毒损脉络; 代谢重编程; 助脾散精; 祛毒通络

[中图分类号] R259

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.12.016

Mechanism of metabolic reprogramming driving diabetic macroangiopathy from the perspective of "spleen failing to disperse essence and toxins damaging the collaterals"

ZHANG Xiaoqin¹, ZHU Zhixian¹, TAO Wang², HUANG Xiangning², HUANG Jiawang², YU Rong^{2*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Diabetic macroangiopathy is a core complication of diabetes mellitus that leads to death and disability, and traditional lipid-lowering therapies find it difficult to ameliorate metabolic imbalances. Based on the TCM theory of "spleen failing to disperse essence and toxins damaging the collaterals," this paper proposes a pathological axis of "failure of refined substances distribution-endogenous generation of turbid pathogens-accumulation of turbid toxins-erosion of vessels and plaque formation." Focusing on "metabolic reprogramming," a pivotal hub in modern biology, it reveals its crucial bridging role connecting "spleen failing to disperse essence" and "toxins damaging the collaterals." Subsequently, a novel intervention strategy is proposed, which involves regulating "metabolic reprogramming-clearance of toxic products-repair of vascular endothelium" through the methods of assisting the spleen in dispersing essence and eliminating toxins to unblock the collaterals. This provides a theoretical basis for the precise prevention and treatment of diabetic macroangiopathy.

[Keywords] diabetic macroangiopathy; atherosclerosis; spleen failing to disperse essence; toxins damaging the collaterals; metabolic reprogramming; assisting the spleen in dispersing essence; eliminating toxins to unblock the collaterals

[收稿日期] 2025-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U21A20411); 湖南省自然科学基金创新研究群体项目(2024JJ1007, 2024JJ5303); 湖南省中医药科研项目(B2024003); 湖南省教育厅项目(24A0263); 湖南中医药大学学科建设“揭榜挂帅”项目(22JBZ002); 2023年度湖南中医药大学校院联合基金项目(2023XYLH036)。

[通信作者] * 喻嵘, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: yuron@21cn.com。

糖尿病大血管病变是糖尿病慢性并发症之一,主要表现为动脉粥样硬化快速进展,累及冠状动脉、脑动脉、外周动脉等大、中动脉,发展为心肌梗死、心绞痛、脑梗死、短暂性脑缺血发作、下肢动脉硬化闭塞症、糖尿病足等病。2024年,一项研究显示,1990年至2022年全球成年糖尿病患者人数从约2亿激增至8.28亿,而我国成年糖尿病患者人数约为1.48亿,占全球成人糖尿病总数的18%,位列全球第二^[1]。美国糖尿病协会《糖尿病医疗护理标准》指出:糖尿病患者发生动脉粥样硬化性疾病的风险是非糖尿病人群的2~4倍,尤其合并高血压或血脂异常时风险倍增^[2]。持续高血糖状态及胰岛素信号通路障碍致使线粒体功能障碍,细胞能量生成严重不足,启动糖酵解途径供能,呈现出以葡萄糖代谢途径紊乱、脂肪酸代谢失调、支链氨基酸分解代谢受阻与谷氨酰胺回补通路激活等为特征的代谢重编程^[3]。该病理过程能诱发基因表达变化和代谢终产物堆积,引起氧化应激、炎症和血管改变,常常累及心、脑、大血管,导致动脉粥样硬化,严重者可引起组织缺血坏死,成为糖尿病患者死亡的主要原因之一^[4-5]。国际糖尿病联盟在《2025全球糖尿病地图》(第11版)明确指出:2型糖尿病患者的心血管疾病风险升高,包括心脏病发作风险增加72%、卒中风险增加52%、心力衰竭风险增加84%。当前,他汀类药物虽能降低低密度脂蛋白水平,在一定程度上缓解动脉粥样硬化的进展,却无法有效改善血管微环境的代谢失衡,故突破传统降脂治疗,开发更有效的治疗策略已迫在眉睫。

中医学将糖尿病归属于“消渴病”范畴,糖尿病大血管病变作为“消渴病变证”之一,是由于消渴日久而引起的并发疾病,在中医学中属于“消渴病脉痹”“脾瘵-脉损”^[6]等范畴。临床上,可根据血管病变部位的不同,分别归属于“胸痹”“中风”“脱疽”等范畴。《素问·生气通天论篇》中提到“膏粱之变,足生大丁,受如持虚”,《素问·痹论篇》再次提及“肥贵人则膏粱之疾”,此处的“膏粱之变”或“膏粱之疾”指的是过食肥甘伤及脾运,导致“精微不归正化”而堆积于内,化生痰浊瘀血等病理代谢产物蓄于脉中,久则出现“血脉凝泣”或“血脉凝涩”。基于此,本文提出“脾不散精,毒损脉络”是糖尿病大血管病变的基本病机,脾失健运则水谷精微(葡萄糖、脂质)输布失常,蕴而化生浊毒(“糖毒”“脂毒”),毒性物质壅滞、损伤脉络,导致“脉道癥瘕”(斑块形成),发为本病。这一病理过程与代谢重编程所引起的机体组织能量供给

不足,代谢产物生成并堆积,损伤血管内皮形成动脉粥样斑块有着深度交叉。本文将以此为切入点,挖掘代谢重编程和“脾不散精,毒损脉络”理论的内在联系,以期为中西医结合防治糖尿病大血管病变提供新思路。

1 “脾不散精,毒损脉络”是糖尿病大血管病变的核心病机

1.1 “脾不散精”是始动环节:精微不布,浊邪内生

脾为后天之本,气血生化之源。《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”,首次确立脾主运化、布散精微的核心生理功能。“脾气散精”才能“中焦受气,取汁变化而赤”(《灵枢·决气》),变成气血精微(包括血糖、氨基酸、脂质、三磷酸腺苷等),或“散精于肝,淫气于筋”,或“浊气归心,淫精于脉”,维持“脉道以通,血气乃行”的生理状态。反言之,脾不散精,一方面导致“脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌内,皆无气以生,故不用焉”(《素问·太阴阳明论篇》)等气血虚损,脉道失其濡养,继而出现脉道不利。国医大师张学文认为,糖尿病动脉粥样硬化的病机在于脾虚气弱,则失其散精之职,气血生化失常,则致脉道空虚,心络敛缩窄闭^[7]。另一方面,“惟脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,痰而成痰”(《医宗必读·痰饮论》),此即水谷入体,脾失健运,水谷精微失于输布,堆积于内滋生病理之膏浊,浊性黏滞,入于血脉,与血相裹,易沉积或留滞,久而生湿、痰、瘀等“浊邪”,积聚伏于血脉之中,黏滞血脉,留而不去,壅滞于脉道而至脉道不畅。李真教授在论治糖尿病大血管病变时,首次提出“脉积”学说,在此基础上,其团队成员进一步认识到:脾不散精,精微留止,初期聚散无常,形成痰瘀等病理产物,即“陈气”;“陈气”聚而不散,沉积血脉日久,致使脉络运行不畅,形成“脉积”^[8-9]。可见,脾运失常、痰瘀互结是糖尿病大血管发病的基本病因病机,也是病情进展的共同土壤^[10]。

1.2 “毒损脉络”是关键环节:浊毒蕴结,蚀脉成斑

邪自生成至变化必有其物质基础,正如瘀基于血、湿基于水,而内毒则基于浊。浊质臃移易“腐秽生毒”之特性决定了其“由浊致毒”的病机规律,正如《诸病源候论·伤寒热毒利候》所言“正谷不化反浊秽为毒”。《金匮要略心典》言:“毒,邪气蕴结不解之谓。”其有病邪亢盛、易入难出、病情深重、难治多发、病势

多变、易滞易瘀易积的特征^[11]。消渴病尤为典型,其病因之“数食甘美”(《素问·奇病论篇》),引发痰湿、瘀血之浊壅滞,蕴酿致毒,继致浊毒内蕴伤脏损络而生复杂之变,糖尿病大血管病变即为如此。朱震亨在《格致余论·涩脉论》提及“或因厚味……气腾血沸,清化为浊,老痰宿饮,胶固杂糅,脉道阻塞,不能自行”,指出:过食肥甘厚味,精微不布,反而导致膏脂堆积,气血运行迟缓;膏脂壅滞日久,化生浊毒,浊毒又可碍气伤津、炼液成痰,痰浊阻滞脉络,则血行不畅、瘀滞内生。至此,膏脂、浊毒、痰瘀三者并非孤立存在,而是互为因果、胶结糅杂为一体,其性黏滞,浸淫脉管,壅塞脉道,终致脉络痹阻,发为动脉粥样硬化。国医大师仝小林认为,糖尿病大血管病变处于糖尿病的“虚损邪实”阶段,以正虚为本,膏、脂、痰、浊堆积,阻塞脉道,以各种邪气蕴结成毒为标,致使组织功能和/或结构失常,正气愈虚,邪气愈甚,加速“邪气成毒化”^[12]。毒损日久,病情加重,引起血管内皮功能受损,甚至形质受损,则不易干预和逆转。谢春光将糖尿病动脉粥样硬化的病理过程概括为“伏邪潜藏-糖脂痰瘀内生-蓄积成毒-毒损脉络-脉搏坚”,其核心病机是“伏毒损络”,认为“伏邪蓄积成毒”,包括“糖毒”“脂毒”“痰毒”“瘀毒”,毒损脉络,致脉络狭窄,甚则闭塞,致脉搏坚病,终致糖尿病大血管病变^[13]。可见,浊毒既是病理产物,又是致病因素,与脾不散精相互作用,形成恶性循环,成为本病的关键环节。

2 代谢重编程是糖尿病大血管病变的分子机制

2.1 糖代谢重编程驱动内皮功能障碍

糖尿病的关键特征之一是胰岛素抵抗,胰岛素受体传递阻塞,细胞无法对胰岛素作出反应,胰岛β细胞尝试通过增加胰岛素分泌进行代偿,最终导致葡萄糖的总体可用性降低,组织胰岛素敏感性下降,β细胞功能丧失,胰岛素分泌减少,进而导致血糖持续升高^[14]。巨噬细胞是负责监测机体微环境变化的关键前哨细胞,可以通过灵活改变其代谢途径迅速作出响应^[15]。当血糖持续升高时,巨噬细胞的葡萄糖转运蛋白快速从细胞质中的囊泡转位到细胞表面,或者表达上调增加细胞对葡萄糖的摄取^[16]。同时,巨噬细胞由静息态向M1型极化,在此转变过程中糖代谢发生重编程,表现为糖酵解增加、三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)减少,导致异常中间代谢产物的积累,最终导致血管内皮细胞功能的紊乱^[17-18]。此外,糖酵解限速酶基因[如己糖激酶2(hexokinase 2,

HK2)、6磷酸果糖2激酶/果糖2,6二磷酸酶3]表达显著上调,糖酵解明显增加,产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species, RNS),进一步增强了ROS自由基的产生,导致持续高血糖状态下的大血管内皮损伤^[19]。血管内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素,当发生血管内皮损伤时,黏附分子分泌明显增加,进而介导血液中促进巨噬细胞、单核细胞、T淋巴细胞、树突细胞、血小板、纤维蛋白与受损的内皮细胞黏附,黏附后的免疫细胞为适应局部微环境开始不断增殖、分化,通过加速糖代谢重编程满足骤然增长的能量需求,并诱导炎症因子释放,促进内皮损伤和动脉斑块雏形的形成^[20]。研究显示,糖尿病动脉粥样硬化斑块内平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)亚群代谢重编程显著,糖酵解相关基因HK2、乳酸脱氢酶表达升高3~5倍,呈现“瓦尔堡效应”特征^[21]。由此可见,糖代谢重编程在糖尿病动脉粥样硬化的发展过程中起着重要作用。

2.2 脂代谢重编程参与泡沫细胞形成

糖尿病患者的脂代谢重编程表现为脂肪酸氧化抑制与甘油三酯(triglyceride, TG)合成增强,多合并有血脂紊乱,主要表现在血清TG、极低密度脂蛋白-胆固醇(very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)升高,低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)轻度升高,高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低^[22]。一方面,高血糖通过激活固醇调节元件结合蛋白(steroid regulatory element binding protein, SREBP)通路,促进肝脏脂质合成,导致VLDL-C分泌增加;另一方面,高胰岛素血症可以增加脂蛋白合成,使富含TG的脂蛋白和LDL-C水平升高,而HDL-C水平下降^[23]。脂蛋白被晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)氧化修饰后形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL), ox-LDL被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞,堆积于血管内膜,形成脂质核心,是动脉粥样硬化斑块形成的核心物质^[24]。此外,胰岛素抵抗、肠道菌群代谢、巨噬细胞极化等导致FFA过度释放,抑制胆固醇反向转运和促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)生成,加重氧化应激和蛋白激酶C激活,进一步推动糖尿病大血管并发症的发生发展^[25]。

2.3 氨基酸代谢重编程促进斑块形成

氨基酸是构成蛋白质的基本组成单元,可作为

信号分子调节机体糖脂代谢发挥重要的生理功能。糖尿病大血管病变时,氨基酸代谢重编程表现为支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)异常积累和谷氨酰胺(glutamine, GLN)水解增加^[26]。BCAAs指的是 α 碳上含有分支侧链的人体必需氨基酸,包括缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸,BCAAs及其代谢中间产物升高与人类、啮齿类动物的糖尿病及并发症发病密切相关^[27]。糖尿病患者肝脏 BCAAs 产物支链 α -酮酸大量分解,促进肝脏糖异生,引起多种酰基肉碱积累,破坏线粒体 TCA 循环,导致不完全氧化产物积累,会造成血管内皮细胞的氧化损伤。与此同时,缬氨酸产生的 3-羟基异丁酸又可增加脂肪酸摄取,导致不完全氧化的脂质积累,加速粥样斑块的形成^[28]。GLN 作为一种非必需氨基酸,在核苷酸、蛋白质和脂质合成中发挥重要作用。在代谢重编程中,丙酮酸不进入 TCA 循环,优先被用于糖酵解供能或合成其他生物物质,导致细胞对 TCA 循环中间产物的需求显著增加,此时 GLN 被大量摄取后,通过谷氨酰胺酶水解为谷氨酸,进一步转化为 α -酮戊二酸以补充 TCA 循环,这一过程导致细胞内 GLN 消耗速率远高于合成速率,最终引发 GLN 相对减少^[29]。GLN 缺乏可上调固醇调节元件结合蛋白 1 和二酰基甘油酰基转移酶-1 的表达,促进 TG 合成,促进动脉粥样斑块形成^[30]。反之,外源性 GLN 补充能通过下调糖基化途径、抑制异常糖酵解、减轻氧化应激及抑制促炎信号通路,缓解糖脂代谢紊乱介导的动脉粥样斑块形成^[31-32]。此外,在糖尿病动脉粥样硬化微环境中,高糖加速细胞代谢使 GLN 消耗增加,同时胰岛素抵抗或高血糖抑制谷氨酰胺合成酶活性,导致 GLN 合成减少^[33-34]。这种“消耗增加-合成减少”的失衡引发 GLN 代谢紊乱,进而导致 ROS 堆积,造成斑块纤维帽变薄、炎症加剧及一氧化氮(nitric oxide, NO)合成异常,最终增加斑块不稳定性与破裂风险^[35]。

3 代谢重编程在“脾不散精,毒损脉络”中的桥梁作用

3.1 “脾不散精”是代谢重编程的触发机制

生理条件下,饮食经口入胃,经过消化分解为葡萄糖、脂质、氨基酸等营养物质,被小肠吸收收入血后经血液循环运往全身,经线粒体的 TCA 循环和 OX-PHOS 转化为机体功能活动所需的能量,即腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),这一能量代谢过程与“脾气散精”的生理过程有异曲同工之妙。脾

气散精之“精”,即为水谷精微物质,类同于葡萄糖、脂质、氨基酸等营养物质,经小肠分清泌浊后,清者由脾输布至全身,化生气血,维持人体正常的生命活动。当脾运失健,脾不散精,水谷精微留滞中焦,无法发挥其濡养全身的作用,如同“粮仓满溢而饥民遍野”,机体的葡萄糖、脂质、氨基酸营养物质得不到有效分解代谢而堆积于局部,形成“糖浊”(高血糖)、“脂浊”(高脂血症)、“蛋白浊”(尿微量白蛋白)。高糖高脂诱导线粒体损伤和碎片化加剧,线粒体融合/裂变平衡进入失代偿,导致线粒体功能障碍, TCA 循环抑制, ATP 产生减少,细胞能量供应严重不足,伴随 ROS 的堆积,诱导氧化应激和组织损伤,最终诱导糖尿病大血管并发症的发生^[36-37]。与此同时,为响应这种内环境的改变,机体组织细胞被迫改变代谢模式,触发代谢重编程,出现糖酵解增加、脂质代谢增加、氨基酸代谢异常等一系列改变^[38]。从能量代谢视角来看,“脾不散精”导致的线粒体功能障碍与现代医学中代谢重编程的触发机制存在高度契合的内在联系。现代研究表明,在脾不散精的状态下,胰岛素信号转导受阻,磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway, PI3K-Akt) 通路活性下降,进一步抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号,导致细胞能量感知与合成代谢失衡,触发细胞代谢重编程^[39-40]。且脾虚患者肠道菌群失调,可释放 LPS 等内毒素,激活 Toll 样受体 4/核因子- κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B, TLR4/NF- κ B) 信号通路,促使巨噬细胞向促炎表型极化,加速糖酵解代谢(即瓦尔堡效应)^[41-42]。同时,脾虚引起的脂质异位沉积可抑制 AMP 依赖的蛋白激酶[Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]活性,无法有效促进脂肪酸氧化与葡萄糖摄取,导致能量代谢从氧化磷酸化向糖酵解偏移,形成“代谢记忆”效应^[43]。此外,在糖尿病动脉粥样硬化的发生发展中,其代谢物改变还涉及脂代谢、氨基酸代谢、嘌呤代谢、线粒体脂肪酸延长、TCA 循环,均以能量代谢紊乱为主^[44-46]。“脾不散精”通过这些信号通路的异常共同促使细胞转向糖酵解为主的代谢模式,破坏机体代谢稳态,直接触发代谢重编程,参与糖尿病大血管病变的发生发展。

3.2 “毒损脉络”是代谢重编程的终末效应

脾虚失运引发代谢重编程,糖酵解、脂质合成、

氨基酸代谢等所产生的代谢产物急剧增加,则通过氧化应激、炎症激活及表观遗传修饰等机制,诱导血管内皮损伤和斑块不稳定性,最终表现为“毒损脉络”的病理结局。在中医理论体系中,“毒”泛指具有强烈致病性的病理产物,其微观实质可对应现代医学中的氧化应激产物(如 ROS)、炎症因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、转化生长因子(transforming growth factor, TNF)- α]、晚期糖基化终末产物(如 AGEs)等毒性代谢物,这些物质在代谢重编程过程中大量积累,直接损伤血管内皮,促进斑块形成与不稳定。所谓“脉络损伤”的病机演变,实为痰瘀浊毒、阻塞脉道的病理过程,与现代医学动脉粥样硬化的发展机制具有相通性——即从血管内皮功能障碍起始,经历脂质沉积、炎症反应、斑块形成,直至斑块破裂诱发血栓形成的终末事件,这一病理级联反应与中医学“浊邪蕴结-化热生毒-脉道壅遏-气血逆乱”的病机演进呈现出高度契合。糖酵解产物乳酸可直接驱动 T 细胞功能障碍和增加炎症细胞因子促进血管慢性炎症,也可以通过抑制 TCA 循环导致其中间产物——琥珀酸、延胡索酸积蓄并向外周释放,间接激活 RAS 信号通路引起还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 产生的线粒体氧化损伤,诱导缺氧诱导因子-1 α 和 TGF- β 促进血管内皮损伤^[38]。研究证明,高血糖环境下,线粒体代谢重编程导致 ROS 过量生成,破坏 DNA、蛋白质和脂质结构,直接损伤内皮细胞,引发血管舒张功能异常^[47]。ROS 可激活 NOD 样受体家族蛋白 3 炎症小体,促进 IL-1 β 等促炎因子释放,加剧血管炎症,ROS 还可以激活 NF- κ B 通路促进黏附分子(如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1)表达,加速单核细胞黏附及泡沫细胞形成^[24,48]。此外,氨基酸代谢也参与了巨噬细胞代谢重编程,其关键代谢副产物 NO 异常增高,引起氧化应激,加重血管内炎症反应,破坏血管内皮结构和功能,抑制血管舒张功能,从多种细胞和分子水平调控糖尿病大血管病变的形成^[49-50]。因此,动脉粥样硬化斑块内细胞代谢重编程与中医学“浊毒蕴结”的微观表现高度吻合,提示代谢重编程产物可能是“毒损脉络”的物质基础。

4 中医药通过调控代谢重编程论治糖尿病大血管病变

4.1 助脾散精,调控代谢重编程

“脾不散精”的核心在于脾失健运,导致精微物

质输布异常,引起细胞发生代谢重编程,进而推动糖尿病及大血管病变的发生和发展。而现代研究证实,健脾类中药和复方可通过调节糖脂和能量代谢网络恢复代谢稳态,发挥“助脾散精”的作用,从而达到防治糖尿病大血管病变的目的。茯苓具有健脾宁心、利水渗湿的功效,其主要成分茯苓多糖可以影响脂肪酸代谢、TCA 循环和胆汁酸代谢,促进脂质分解代谢,抑制脂质合成和堆积^[51]。白术被誉为“健脾补气第一要药”,可通过调节糖脂重代谢、降低炎症因子等途径,发挥降糖、调脂、改善胰岛素抵抗的作用,对预防和延缓大血管病变有积极意义^[52]。黄芪亦可以通过减少糖代谢重编程终产物的产生,降低炎症细胞因子水平,恢复细胞的葡萄糖代谢^[53]。补中益气汤是健脾益气经典方剂,其有效成分能够调节线粒体功能提高能量供应,还能通过调控 AMPK、过氧化物酶体增殖物激活受体等信号通路抑制脂肪合成、促进脂质分解,进而维持能量代谢和糖脂代谢平衡,对治疗糖尿病大血管动脉粥样硬化的发生发展具有显著疗效^[54]。石岩教授主张“脾虚致消”理论,并自拟中药复方益糖康(处方:茯苓 15 g,白术 10 g,黄芪 12 g,红参 10 g,黄精 9 g,黄柏 9 g,黄连 9 g,丹参 10 g,枸杞子 12 g,赤芍 9 g,葛根 9 g,三七 10 g,酒大黄 9 g,五味子 9 g)治疗消渴病及其并发症^[55]。研究证实,益糖康联合前列腺素 E1 可能通过上调 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化患者代谢性疾病相关基因——成纤维细胞生长因子-21,降低 FFA,改善血管内皮功能并增加下肢血流灌注量,进而缓解其动脉粥样硬化^[56-57]。谢春光教授认为,脾失健运是糖尿病血管病变的关键病机,临床论治常用具有健脾益气化浊之效的参芪复方,该方由人参、黄芪、山药、生地黄、天花粉、山茱萸、丹参、大黄构成,具有改善糖脂代谢紊乱及抗氧化应激损伤的作用,进而抑制代谢记忆引发的大血管病变^[58-59]。丹蛭降糖胶囊由牡丹皮、水蛭、泽泻、生地黄、太子参、菟丝子六味药物组成,具有补脾益肺、养阴生津之功效,通过调节氨基酸代谢、脂代谢,抑制氧化应激,保护 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞,减轻血管损伤程度,对治疗糖尿病大血管病变具有重要意义^[60-61]。可见,中医学“助脾散精”治法的核心是恢复脾的运化布精功能,既可从源头减少精微异常堆积,避免其聚浊化毒,阻断浊毒生成,又能为“祛毒通络”奠定前提,避免“毒去而复生”的困境,从根本上截断病机,此逻辑正体现中医学“治病求本”的治则。

4.2 祛毒通络,干预代谢终末损伤

基于“毒损脉络”的病机,临床采用祛毒通络法治疗糖尿病大血管病变。祛毒通络法能通过清除毒性代谢产物、抑制氧化应激和炎症反应、减轻血管内皮损伤、稳定斑块,进而靶向干预代谢重编程的终末效应,阻断“毒损脉络”的病理进程。以祛毒法治疗消渴病出自孙思邈《备急千金要方》,常用方剂为黄连丸。黄连解毒汤治疗糖尿病患者的成效显著,其功能在于可以调节糖代谢和脂代谢重编程,改善患者血管内皮功能,有效防治糖尿病大血管病变^[62]。葛根芩连汤出自张仲景《伤寒论》,有解表清里之功。研究表明,葛根芩连汤能明显缩小糖尿病下肢血管病变患者的动脉血管内径,降低踝肱指数、血脂、血糖、IL-1、C反应蛋白、MDA水平,升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,提示葛根芩连汤可通过调节糖脂代谢、减轻氧化应激而促进糖尿病下肢血管病变患者血管内皮细胞修复^[63]。化浊解毒方能通过多靶点、多环节显著降低糖尿病患者的血糖、血脂及FFA水平,减轻糖脂毒性,明显缓解糖尿病患者脂代谢紊乱的症状、体征,包括糖尿病引起的大血管病变^[64]。此外,鉴于其痰湿、瘀血等病理产物的“毒”性作用,亦可选用活血化瘀、利湿化痰的中药单体和复方以通脉止痛治疗糖尿病大血管病变。丹参的主要活性成分之一丹酚酸A可增加糖尿病模型小鼠血红素氧化酶1水平,降低丙二醛、三酰甘油、总胆固醇水平,降低血管内斑块及血栓形成的风险,同时丹参素能稳定线粒体膜电位,恢复线粒体功能,纠正能量代谢紊乱,是延缓糖尿病大血管病变的有效中药单体^[65-66]。丹斛通痹汤具有益气养阴、活血化瘀的功效,联合西医药物治疗可有效缓解2型糖尿病合并心绞痛患者的临床症状,明显改善糖脂重代谢和心功能水平,减轻血管内皮损伤程度,且不增加药物不良反应^[67]。痰瘀同治的丹瓜方通过调节胆汁酸代谢和尿素循环,调节氨基酸代谢重编程,降低糖脂代谢紊乱引起的大鼠餐后2h血糖、总胆固醇及TG,有利于阻碍糖尿病大血管病变的进程^[68]。因此,“祛毒通络”之法兼具双重作用,不仅能清除已蕴结的浊毒,疏通壅塞脉络,缓解“毒损脉络”病机,更是“助脾散精”的重要保障,能解除浊毒困脾之羁绊,为脾恢复“散精”功能、输布精微开辟通路,体现标本兼治的中医治则。

5 结语

糖尿病大血管病变作为“代谢-血管-炎症”恶

性循环的终末事件,其发病机制呈现“代谢重编程驱动病理损伤”的鲜明特征。本研究在中西医结合视角下,系统阐释“脾不散精,毒损脉络”理论与代谢重编程的内在关联,明确了代谢重编程产物的累积既是“脾不散精”的微观表现,也是“毒损脉络”的生物学基础。由此,揭示了两大关键科学问题:其一,脾失健运导致的精微输布障碍可触发细胞能量感知异常,诱导糖脂代谢重编程;其二,浊毒蕴结的微观本质涉及琥珀酸堆积、BCAAs代谢失衡等代谢记忆效应,其通过氧化应激、炎症反应、表观遗传修饰持续损伤血管稳态。这一发现不仅为“膏浊致毒”理论提供了现代生物学诠释,更提示中西医协同干预的潜在靶点——在抑制糖酵解亢进(解毒)的同时增强线粒体生物合成(复脾)。未来研究可聚焦三大方向:(1)构建“脾虚-代谢重编程-脉积”动态演化动物模型;(2)筛选具有调控代谢弹性的中药活性成分;(3)开发基于代谢组学动态监测的“分期辨靶”治疗方案。通过整合中医整体观与现代精准医学,有望为破解糖尿病血管并发症防治困境开辟新径。

参考文献

- [1] RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC) N C D. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants[J]. Lancet, 2024, 404(10467): 2077-2093.
- [2] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. 2. classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40.
- [3] NISHIKAWA T, EDELSTEIN D, DU X L, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. Nature, 2000, 404(6779): 787-790.
- [4] WANG Z H, FU W Q, HUO M L, et al. Spatial-resolved metabolomics reveals tissue-specific metabolic reprogramming in diabetic nephropathy by using mass spectrometry imaging[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(11): 3665-3677.
- [5] 高晓宇, 杨关林, 张哲, 等. 基于“脾虚生痰”探讨糖代谢重编程驱动巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5865-5868.
- [6] 方心怡, 王涵, 田佳星, 等. 全小林院士“脾瘕-脉损”防治经验[J]. 吉林中医药, 2023, 43(3): 271-275.
- [7] 董斌, 刘绪银, 姜良铎, 等. 国医大师张学文从虚、痰、瘀、毒辨治冠状动脉粥样硬化斑块[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(8): 1141-1145.
- [8] 远佳瑶, 符宇, 冯志海, 等. 基于“脾-陈气-脉积”探讨糖尿病早期动脉粥样硬化病因病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1210-1212, 1265.
- [9] 韩景辉, 杨海燕. 李真教授治疗糖尿病合并大血管病变经验[J].

- 中医研究, 2010, 23(2): 59-60.
- [10] 韩景辉, 辛珂, 杨海燕. 脾运失常、痰瘀互结、脉积形成是糖尿病血管病变发病的共同土壤[J]. 中医研究, 2020, 33(9): 10-13.
- [11] 李大勇, 刘艳玲. “伏毒”与糖尿病性难愈溃疡发病关系的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 812-814.
- [12] 彭雨婷, 刘添娇, 朴春丽. 基于“毒损”理论探讨“态靶结合”治疗糖尿病大血管病变[J]. 吉林中医药, 2023, 43(9): 997-1000.
- [13] 梁清芝, 冷玉琳, 陈正涛, 等. 基于“伏毒损络”理论探讨糖尿病大血管病变的病机及治疗[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 194-199.
- [14] KAHN S E, HULL R L, UTZSCHNEIDER K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.
- [15] 邵江涛, 齐俊愉, 韩泽旭, 等. 代谢重编程对巨噬细胞极化的影响研究进展[J]. 河北科技大学学报, 2025, 46(2): 196-206.
- [16] RUSSO S, KWIATKOWSKI M, GOVORUKHINA N, et al. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: The importance of metabolites[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 746151.
- [17] RYAN D G, O'NEILL L A J. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 289-313.
- [18] 王媛, 王钧左, 严溢泉, 等. 内皮细胞糖代谢在血管发育中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8): 1515-1520.
- [19] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 950.
- [20] WU W J, SUI W H, CHEN S Z, et al. Sweetener aspartame aggravates atherosclerosis through insulin-triggered inflammation[J]. *Cell Metabolism*, 2025, 37(5): 1075-1088.
- [21] PAN H Z, XUE C Y, AUERBACH B J, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human[J]. *Circulation*, 2020, 142(21): 2060-2075.
- [22] 魏碧玥, 梁梅花. 糖尿病引起动脉粥样硬化作用机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 85-87.
- [23] XUE C X, CHEN K Y, GAO Z Z, et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: Focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 298.
- [24] KHAN A W, JANDELEIT-DAHM K A M. Atherosclerosis in diabetes mellitus: Novel mechanisms and mechanism-based therapeutic approaches[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2025, 22(7): 482-496.
- [25] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174-1182.
- [26] LI Z X, REN Y H, JIANG F, et al. Unveiling biomarkers via plasma metabolome profiling for diabetic macrovascular and microvascular complications[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2025, 24(1): 341.
- [27] SEAH J Y H, HONG Y H, CICHOSKA A, et al. Circulating metabolic biomarkers are consistently associated with type 2 diabetes risk in Asian and European populations[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2022, 107(7): e2751-e2761.
- [28] JANG C, OH S F, WADA S, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(4): 421-426.
- [29] 杨尧, 闫明静, 徐昆, 等. 代谢重编程: 单核/巨噬细胞训练免疫参与动脉粥样硬化的新机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 199-204, 244.
- [30] 陈幸, 邓燕. 巨噬细胞的谷氨酰胺代谢重编程在心血管疾病中的作用[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(22): 3262-3267.
- [31] SHEN R X, ZHANG Y Y. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (Review)[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2025, 56(2): 120.
- [32] WU Y T, AVCILAR-KÜÇÜKGÖZE I, SANTOVITO D, et al. Amino acid metabolism and autophagy in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1557.
- [33] LI Y W, LIU Y F, LIU S W, et al. Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 152.
- [34] LECOUTRE S, MAQDASY S, RIZO-ROCA D, et al. Reduced adipocyte glutaminase activity promotes energy expenditure and metabolic health[J]. *Nature Metabolism*, 2024, 6(7): 1329-1346.
- [35] XIAO Q, HOU R Y, XIE L L, et al. Macrophage metabolic reprogramming and atherosclerotic plaque microenvironment: Fostering each other?[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2023, 13(5): e1257.
- [36] SHAN Z, FA W H, TIAN C R, et al. Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment[J]. *Aging*, 2022, 14(6): 2902-2919.
- [37] 周容, 罗巧翠, 董玉琳, 等. 基于“络学说”探讨线粒体动力学在糖尿病大血管病变中的作用[J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(5): 10-14.
- [38] 卜祥伟, 倪青. 代谢重编程与糖尿病关系及中医药干预的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(11): 869-872.
- [39] ACCILI D, DENG Z B, LIU Q L. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2025, 21(7): 413-426.
- [40] 陈婉珍, 邵长乐, 朱方石. 基于代谢组学技术的脾虚证研究进展[J]. 四川中医, 2018, 36(11): 182-184.
- [41] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [42] 黄家望, 俞赉丰, 黎柳, 等. 从“脾为之卫”理论探讨肠道菌群在代谢性炎症中的作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(8): 1518-1526.
- [43] GRAHAME HARDIE D. AMPK: A target for drugs and natural

- products with effects on both diabetes and cancer[J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2164–2172.
- [44] ZHENG Y S, LUO A Q, LIU X Q. The imbalance of mitochondrial fusion/fission drives high-glucose-induced vascular injury[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1779.
- [45] WITCOSKI JUNIOR L, DE LIMA J D, SOMENSI A G, et al. Metabolic reprogramming of macrophages in the context of type 2 diabetes[J]. *European Journal of Medical Research*, 2024, 29(1): 497.
- [46] THEODOROU K, BOON R A. Endothelial cell metabolism in atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2018, 6: 82.
- [47] JAYAKUMAR T, CHANG C C, LIN S L, et al. Brazilin ameliorates high glucose-induced vascular inflammation via inhibiting ROS and CAMs production in human umbilical vein endothelial cells[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014(1): 403703.
- [48] BAHADORAN Z, MIRMIRAN P, KASHFI K, et al. Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(7): 410.
- [49] 刘昱君, 单留峰, 车文生, 等. 中医药通过抑制氧化应激防治糖尿病大血管病变的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(12): 88–91.
- [50] HIGASHI Y. Roles of oxidative stress and inflammation in vascular endothelial dysfunction-related disease[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1958.
- [51] WANG J Y, ZHENG D, HUANG F J, et al. Theabrownin and Poria cocos polysaccharide improve lipid metabolism via modulation of bile acid and fatty acid metabolism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 875549.
- [52] GUO X X, WANG C, ZHANG R R, et al. Scrophulariae Radix-Atractylodes sinensis pair and metformin inhibit inflammation by modulating gut microbiota of high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 900021.
- [53] ZHANG Y Y, TAN R Z, ZHANG X Q, et al. Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway in vitro and in vivo[J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25: 1671–1678.
- [54] 俞济, 刘雅真, 周文, 等. 补中益气汤及其有效成分调控能量代谢的药理作用研究进展[J]. *中医临床研究*, 2024, 16(34): 133–138.
- [55] 张爽, 杨宇峰, 石岩. 基于“脾虚致消”理论探讨消渴心病的病机与治疗[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(7): 114–117.
- [56] 杨若荻, 李子恒, 刘军彤, 等. 基于中医血脉理论谈从脾论治糖尿病血管病变[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(5): 197–201.
- [57] 刘小溪, 李小娟, 宫成军, 等. 复方益糖康联合前列腺素E1对2型糖尿病下肢动脉粥样硬化病变气阴两虚兼瘀互结证患者血管内皮功能以及FGF-21、游离脂肪酸水平的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(12): 1693–1696.
- [58] 谢红艳, 李天浩, 高泓, 等. 以健脾升阳法探讨糖尿病血管病变的防治[J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(2): 89–90, 96.
- [59] 张愿, 谢红艳, 鄢然, 等. 参芪复方加味治疗脾虚型2型糖尿病及防治糖尿病大血管病变的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2125–2127.
- [60] 高家荣, 方朝晖, 庄星星, 等. 基于UPLC/QTOF-MS技术的丹蛭降糖胶囊防治2型糖尿病血管病变大鼠的血清代谢组学研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(11): 878–883.
- [61] 吴迪, 方朝晖. 丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病性大血管病变患者血管内皮炎症因子表达的影响[J]. *环球中医药*, 2022, 15(5): 883–887.
- [62] 闫海报. 二甲双胍联合黄连解毒汤治疗对2型糖尿病合并肥胖患者血管内皮功能的影响[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2025, 9(4): 110–112.
- [63] 张晶, 马强, 陈荣. 葛根芩连汤对2型糖尿病合并下肢血管病变的临床效果及作用机制[J]. *陕西中医*, 2018, 39(1): 86–88.
- [64] 刘亚丹, 郑洪恩, 陈佳慧, 等. 化浊解毒方治疗代谢性疾病的临床疗效与作用机制研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(17): 3340–3346.
- [65] WU P, YAN Y, MA L L, et al. Effects of the Nrf2 protein modulator salvianolic acid A alone or combined with metformin on diabetes-associated macrovascular and renal injury[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(42): 22288–22301.
- [66] 孙大伟, 陈海鹏, 吴晓翠, 等. 基于ATP5G3研究丹参素改善缺氧/复氧心肌细胞能量代谢障碍的作用机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(8): 729–734.
- [67] 郑丽丽, 陈艳. 丹斛通痹汤对2型糖尿病合并冠心病心绞痛患者糖脂代谢和心功能改善作用的研究[J]. *中华全科医学*, 2025, 23(2): 248–252.
- [68] 衡先培, 王志塔, 李亮, 等. 丹瓜方调节糖脂代谢紊乱大鼠氨基酸代谢研究[J]. *福建中医药*, 2022, 53(1): 12–16.

(本文编辑 匡静之)