

# 从“阳明有余”理论探讨“肠道-宿主免疫”失衡在糖尿病大血管病变中的作用

冯皓月<sup>1</sup>, 李慧<sup>2</sup>, 刘天一<sup>3</sup>, 许趁意<sup>1</sup>, 马喜桃<sup>1</sup>, 岳仁宋<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072;

2. 成都中医药大学附属医院针灸学校, 成都 610097;

3. 重庆市涪陵区人民医院, 重庆 408000)

**[摘要]** 糖尿病大血管病变是以大血管床内持续动脉粥样硬化(AS)为特点的糖尿病主要并发症之一。糖脂代谢紊乱诱发的大血管区域内皮损伤是糖尿病继发AS的始动因素,其与糖尿病和AS已知的共同病理基础——免疫炎症之间的相互作用是糖尿病大血管病变进程中的关键环节。人类饮食模式的转变,导致与能量稳态相关的糖尿病及其并发症发病率急剧增加。最近的研究表明,肠道微生物群的组成和功能及相关衍生分子的变化伴随着糖尿病继发AS,而“肠道-宿主免疫”失衡可能是诱发大血管并发症的重要途径。中医药对糖尿病及其并发症的研究已形成独特的理论和临床体系,其中“阳明”在分布及功能上与肠道微生态类似。糖尿病起于阳明炽盛,糖尿病大血管病变继发于糖尿病,始动之因亦在阳明,即肠道微生态系统。阳明失约,燥气亢盛,可能促使宿主免疫细胞增殖,释放大炎症介质弥漫脉道,阻碍血流运行,化生瘀血与脉中留滞的糖脂浊邪交织,最终形成斑块附着脉壁。因此,以《黄帝内经》“阳明有余,病脉痹”理论为切入点,从宏观及微观角度剖析肠道微生态与免疫炎症交互作用对糖脂代谢的影响,将有助于揭示中医药通过调控“肠道-宿主免疫”治疗糖尿病大血管病变的科学内涵并指导临床组方思路。

**[关键词]** 糖尿病大血管病变; 肠道微生态; 宿主免疫; 炎症反应; 糖脂代谢紊乱; 阳明有余

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0219-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212425

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211022.1244.002.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-22 15:20

## Role of Imbalance of "Gut-Host Immunity" in Diabetic Macroangiopathy: An Exploration Based on Theory of "Superabundance of Yangming"

FENG Hao-yue<sup>1</sup>, LI Hui<sup>2</sup>, LIU Tian-yi<sup>3</sup>, XU Chen-yi<sup>1</sup>, MA Xi-tao<sup>1</sup>, YUE Ren-song<sup>1\*</sup>

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. School of Acupuncture and Moxibustion, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610097,

China; 3. Chongqing Fuling People's Hospital, Chongqing 408000, China)

**[Abstract]** Diabetic macroangiopathy is one of the main complications of diabetes characterized by persistent atherosclerosis (AS) within the macrovascular bed. The endothelial injury in the macrovascular region induced by glucose and lipid metabolism disorders acts as the initiating factor of AS secondary to diabetes, and its interaction with immune inflammation, the known common pathological basis of diabetes and AS, is a vital link in the progression of diabetic macroangiopathy. Changes in human dietary patterns have significantly elevated the incidence of diabetes associated with energy homeostasis and its complications. As revealed by

**[收稿日期]** 20210906(023)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774279);四川省科学技术厅重点研发项目(2021YFS0037)

**[第一作者]** 冯皓月,在读博士,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床及基础研究,E-mail:971937505@qq.com

**[通信作者]** \*岳仁宋,博士,主任医师,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床及基础研究,Tel:028-87780521,E-mail:1580229694@qq.com

recent studies, the composition and function of intestinal microbiota and related derived molecules change with the progression of diabetes into AS, and the imbalance of "gut-host immunity" may be a critical route for inducing macrovascular complications. A unique theoretical and clinical system has been formed in research of traditional Chinese medicine (TCM) against diabetes and its complications. The distribution and function of "Yangming" are similar to those of intestinal microecology. Diabetes results from Yangming exuberance. Diabetic macroangiopathy is secondary to diabetes, implying that it is also related to Yangming, namely intestinal microecology. The dysfunction of Yangming and dryness Qi exuberance may trigger the proliferation of host immune cells and the release of a large number of inflammatory mediators to diffuse the vessel, thus blocking blood circulation. The interaction of the newly generated static blood with the stagnant glycolipid turbidity in the vessel will eventually result in plaque attached to the wall. Therefore, with the theory that "surplus of Yangming leads to vessel impediment" in *Huangdi's Internal Classic* 《黄帝内经》 as the entry point, this paper has microscopically and macroscopically analyzed the influence of the interaction between intestinal microecology and immune inflammation on glucose and lipid metabolism, which helps to reveal the scientific connotation of TCM in regulating "gut-host immunity" to alleviate diabetic macroangiopathy and guide the clinical formulation.

**[Keywords]** diabetic macroangiopathy; intestinal microecology; host immunity; inflammation; disorders of glucose and lipid metabolism; Superabundance of Yangming

糖尿病大血管并发症以大血管床内持续动脉粥样硬化(AS)为特点,包括冠状动脉疾病、外周动脉疾病和脑血管疾病<sup>[1]</sup>。不断进展的AS是糖尿病患者过早死亡的主要原因,不良心血管事件约占2型糖尿病(T2DM)患者死亡总数的70%<sup>[1]</sup>。与非糖尿病患者相比,T2DM患者的动脉斑块在形态和结构上并无明显差异,但不能否认的是糖尿病患者具有更高的不良心血管事件发生率<sup>[2]</sup>。越来越多的证据表明,糖尿病能加速并恶化AS,除了伴随高血压和血脂异常,血糖稳态受损对斑块的形成和传播有着直接影响<sup>[3]</sup>。一项汇总分析显示,糖尿病的存在与更大的AS负荷和动脉壁代偿性重构受损有关<sup>[4]</sup>。过去的几十年见证了人类饮食模式的根本转变,能量稳态的破坏导致代谢和心血管疾病发病率急剧增加<sup>[5]</sup>。最近的研究表明,肠道菌群组成的改变和肠道通透性的增加伴随着糖尿病和AS等生活方式相关的疾病<sup>[6-7]</sup>,常导致肠道代谢物过度泄漏进入循环<sup>[5,8]</sup>。

针对这些变化,不少中医学者认为中医“阳明”概念与肠道微生态具有相关性<sup>[9-10]</sup>,阳明胃肠偏亢也被认为是糖尿病中肠道菌群-炎症反应的核心病机<sup>[11]</sup>。糖尿病大血管病变继发于T2DM,有学者发现其肠道微生态存在更进一步的改变<sup>[12-13]</sup>,而免疫炎症作为糖尿病和AS已知的共同病理基础<sup>[2]</sup>,随着肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节得到证实<sup>[14]</sup>,认为肠道菌群及其代谢产物可能介导

了宿主免疫系统,进而加速大血管病变进程。本文以肠道微生态为靶点,系统的将中医“阳明”与之有机结合,剖析“阳明有余”与AS形成的相关性,进而探讨中医药靶向肠道微生态-免疫微环境治疗糖尿病大血管病变的组方思路,同时为中药指导临床防治糖尿病大血管并发症提供一个新的契机。

## 1 “肠道-宿主免疫”失衡在糖尿病大血管病变中的作用

### 1.1 糖脂代谢紊乱是大血管区域内皮损伤的始动因素

AS发展的病理事件链被认为是由局部内皮功能障碍引发,同样也是糖尿病大血管病变的始发事件<sup>[15]</sup>。胰岛素抵抗(IR),高血糖和高胆固醇等糖脂代谢异常可使内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)生物活性下降,致一氧化氮(NO)生成减少,血管内皮依赖性舒张功能减退,从而导致血管功能障碍<sup>[15-16]</sup>。多项流行病学证据支持高血糖与心血管风险增加之间的关联<sup>[17-18]</sup>。研究表明,糖化血红蛋白每增加1%,心血管事件就会增加11%~16%<sup>[19]</sup>。血糖、血脂紊乱常同时发生,脂质异常影响60%~70%的T2DM患者<sup>[20]</sup>,即使在血清低密度脂蛋白(LDL)浓度没有明显增加的情况下,LDL-胆固醇颗粒在糖尿病患者中也更容易引起AS<sup>[21]</sup>。可见,糖脂代谢紊乱是导致血管内皮功能障碍从而引发AS的重要原因。在载脂蛋白缺陷小鼠和LDL受体缺乏小鼠中使用链脲佐菌素诱导高血糖模型后出现的更为显著的AS病变<sup>[22]</sup>,同样证实了高血脂和高血糖这

两种危险因素的协同作用诱发AS形成的观点。

**1.2 糖脂代谢紊乱与免疫炎症互作是糖尿病继发AS的重要环节** 慢性低度炎症是糖尿病和AS的共同特征,免疫细胞和免疫炎症因子可通过多种途径诱发、加重大血管区域粥样斑块形成,引发糖尿病大血管病变<sup>[23]</sup>。基因组学研究发现,白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均可作为糖尿病大血管损伤的标志物<sup>[24-25]</sup>。目前认为,糖尿病大血管病变中炎症的加速进展可能与高血糖诱导的活性氧(ROS)过度产生有关<sup>[26]</sup>。血管细胞内葡萄糖通量的增加导致线粒体产生大量ROS,过量的超氧化物将早期糖酵解中间体分流至各致病信号通路,包括多元醇(Polyol),己糖胺(Hexosamine)及蛋白激酶C(PKC)和晚期糖基化终末产物(AGEs)多种通路的激活<sup>[27]</sup>,共同参与AS形成中关键分子相关的促炎途径<sup>[28]</sup>,其中核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是联系T2DM活化产物和AS反应的最后共同通路<sup>[15]</sup>。NF- $\kappa$ B活化促进白细胞介素(IL),黏附分子等炎症基因的表达<sup>[29]</sup>,这些促炎因子因趋化作用移行至内皮下间隙增殖分化为内膜的巨噬细胞,进而浸润、吞噬大量氧化的LDL(ox-LDL),促进了单核细胞迁移,并在泡沫细胞形成过程中增加ox-LDL的摄取<sup>[26]</sup>,从而成倍地放大了高糖高脂环境的原始破坏作用。

**1.3 糖尿病大血管病变存在肠道微生态失衡** 肠道微生态由一系列定殖在人类肠道中的微生物、相关代谢物和肠道黏膜屏障共同组成,与糖脂代谢密切相关<sup>[30]</sup>。长期高糖、高脂环境导致肠道生态失调,菌群比例的失衡及肠道屏障完整性的降低,使得肠道菌群-宿主共代谢产物变化进而影响大血管并发症的进程。在糖尿病合并心血管患者中,肠杆菌科 Enterobacteriaceae 的增加和普拉梭菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 的减少与血清氧化三甲胺(TMAO)水平的增加显著相关<sup>[31]</sup>;产丁酸盐的拟杆菌门 Bacteroidetes 减少,增加脂多糖(LPS)的变形菌门 Proteobacteria 增加也同样提示了肠道代谢物对糖尿病继发AS的影响<sup>[12,32]</sup>。糖尿病大血管病变的菌群特征与糖尿病和大血管病变的菌群特征并非完全一致,而相关研究均证实了这些异常菌群组成与空腹血糖、糖化血红蛋白和血脂之间的相关性<sup>[12-13]</sup>。由此推测,持续的糖脂代谢紊乱可能诱发更进一步的肠道微生态改变,而这些变化亦可干扰宿主生理信号通路,最终直接或间接地影响糖脂代谢,增加AS在糖尿病中的易感性。

**1.4 “肠道微生态-免疫炎症微环境”失衡介导糖脂**

代谢紊乱,进一步触发AS 肠道菌群可以直接作用免疫系统或通过产生代谢产物间接调节免疫细胞的增殖及炎症因子的释放,影响糖尿病大血管病变进程。ZHOU等<sup>[33]</sup>分别对胰岛素敏感和IR受试者的血液、粪便标本进行多组学对比,结果提示IR状态下的肠道微生物与宿主免疫和脂质代谢的交互作用模式被改变,也即是说肠道微生态、宿主免疫和糖脂代谢三者之间存在一定的关联性。一项研究在合并糖尿病的心血管病变患者血浆中发现促炎相关的人连蛋白(zonulin),IL-1 $\beta$ 水平显著升高,而IL-10和叉头蛋白P3(FOXP3)mRNA等抗炎标志物表达水平显著降低<sup>[31]</sup>;且肠道中脆弱拟杆菌 *Bacteroides fragilis* 丰度的减少与FOXP3 mRNA表达的降低相关,而FOXP3被认为参与调控调节性T(Treg)细胞的发育和功能,并具有AS保护作用<sup>[34]</sup>。

肠道菌群代谢产物是肠道菌群调节宿主免疫反应的重要媒介。多项研究揭示了血浆氧化三甲胺(TMAO)水平与糖尿病大血管疾病风险增加之间存在正相关<sup>[35-36]</sup>。TMAO可能引起脂肪组织炎症,破坏胰岛素信号通路;同时TMAO可增加B族清道夫受体(CD36)和清道夫受体-A1(SR-A1)的表达,通过更多地吸收巨噬细胞修饰的LDL而导致泡沫细胞形成,是糖尿病继发AS的重要因素<sup>[37]</sup>。KURITA等<sup>[38]</sup>发现由大肠杆菌等条件致病菌衍生的LPS可减弱抗生素对糖尿病大血管病变肠道微生物群调节的积极作用。肠道屏障受损,LPS大量渗漏入血,通过先天免疫细胞表面的Toll样受体4(TLR4)增加内皮ox-LDL蓄积,进而促进单核细胞NF- $\kappa$ B和趋化蛋白-1(MCP-1),IL-8的分泌<sup>[39]</sup>,释放的炎性细胞因子又进一步影响糖脂代谢<sup>[40]</sup>,加快AS进展。此外,LPS的含量与血尿酸(UA)水平呈正相关<sup>[41]</sup>,KANELLIS等<sup>[42]</sup>认为尿酸是循环系统疾病的直接原因,能够形成大量自由基、促进脂质氧化,导致内皮损伤。

这些结果均提示了继发的大血管并发症可能与肠道微生态和免疫系统的调节受损相关,炎症和糖脂代谢的交互作用又进一步加重了斑块形成。见图1。

**1.5 调控“肠道-宿主免疫”平衡可改善糖尿病大血管病变** 肠道微生态参与宿主免疫,相关分子和信号转导过程亦可辅助调节人体糖脂代谢,并非所有肠道微生物都会促进AS的发展。研究发现胆汁酸(BA)对T2DM患者的大血管内皮具有保护作用<sup>[43]</sup>,可能与G蛋白偶联胆汁酸受体5(TGR5)减少巨噬

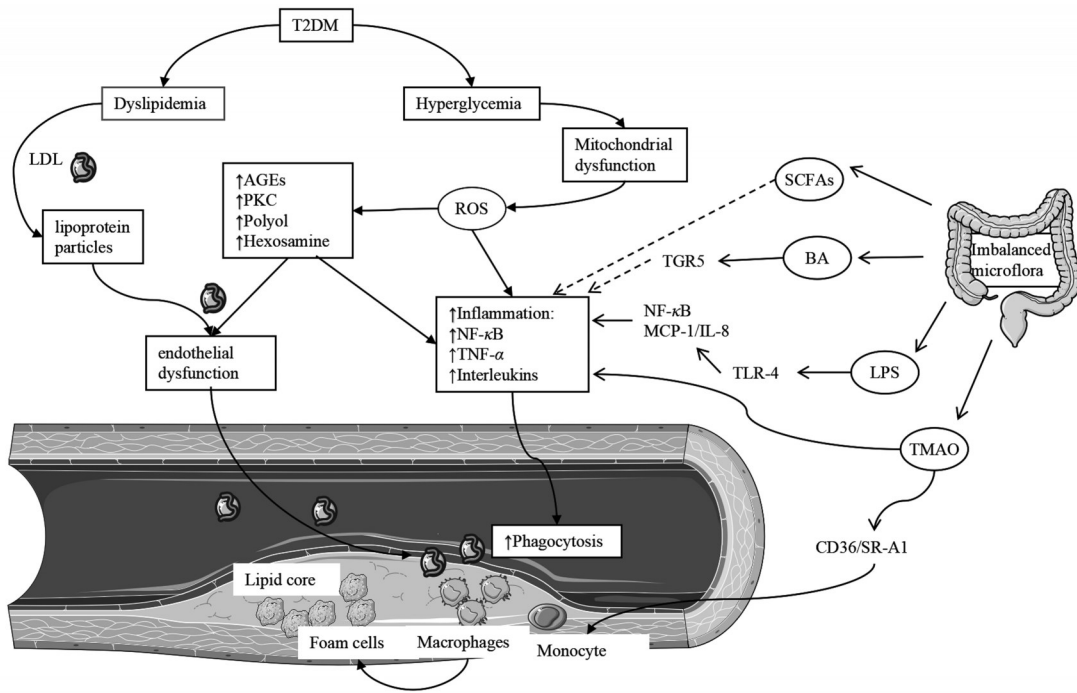


图 1 糖尿病继发 AS 的调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of atherosclerosis in diabetes

细胞炎症和脂质负荷、减缓血管损伤相关<sup>[44]</sup>。张静等<sup>[45]</sup>证实激活 TGR5 确能使大鼠心脏冠状动脉内皮细胞免于高糖诱导性损伤。短链脂肪酸(SCFAs)被认为是代谢和炎症的调节器,其中丁酸钠可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性,激活核因子 E2 相关因子 2 信号(NRF2)通路减轻糖尿病动脉内皮的氧化应激和炎性刺激<sup>[46]</sup>。TMAO 循环浓度的减少对防治糖尿病大血管病变同样有积极意义,敲除糖尿病 AS 小鼠体内产生 TMAO 的黄素单加氧酶 3(FMO3)可以明显改善胰岛素耐受性,预防高胆固醇血症和斑块形成<sup>[47-48]</sup>。

目前针对糖尿病大血管病变的靶向药物尚处于空白,肠道微生物的介入为该病的治疗提供了新的方向。尽管有报道增加益生菌的摄入和肠道代谢物的调控可以减少炎症和胰岛素抵抗,并与预防 AS 有关<sup>[26]</sup>,但大部分肠道菌群研究局限于动物模型及粪便微生物样本;常驻菌群的不稳定性及较大的个体差异也使常规有益菌如双歧杆菌 *Bifidobacterium* 的摄入不能达到预想疗效;而中医药在整体有机水平上调控宿主与肠道菌群、代谢关系上具有优势,可以通过重建肠道微生态,制之以衡达到治疗糖尿病大血管病变的目的。

## 2 《黄帝内经》“阳明有余,病脉痹”理论为糖尿病大血管病变发病的重要机制

### 2.1 肠道微生态与中医“阳明”职能范围一致 中

医学认为,消渴之患,源自过食膏粱厚味,起于中焦而极于上下,始于胃而极于肺肾,病变中心在“阳明”。早在《黄帝内经·灵枢·本输》即有“大肠、小肠,皆属于胃,是足阳明也”之说,中焦“胃”之古义非单指胃腑,实则是以“阳明”为广泛意指的包括现代医学中胃、大肠、小肠在内的消化系统,与现代医学肠道微生态的职能范围一致。以部位论,肠道菌群广泛分布于胃及小肠、大肠的多个部位,构成一个复杂的微生态系统,与中医“阳明”所司类似;从功能看,肠道微生态是宿主饮食介导相关疾病的重要环节,中医“阳明”亦为饮食受纳腐熟、受盛传导之关键。一旦饮食失宜,饮食-肠道菌群-代谢物轴受到影响,从中医角度观之,此归属于阳明运化腐熟水谷失职,肠道微生态与中医“阳明”受累,肠道屏障功能失守,导致肠道微生态-宿主调节失衡。

### 2.2 《黄帝内经》中“阳明有余,病脉痹”与糖尿病大血管病变 脉痹之名始见于《黄帝内经》,在《黄帝内经·素问·痹论》中曰:“痹……在于脉则血凝而不流”,故而血凝不流是脉痹的病机关键。中医脉痹与现代医学 AS 极为相似<sup>[49]</sup>,前者因于各种原因导致的血凝不流,后者主要为脂质浸润、内皮损伤等导致的管壁增厚、管腔缩小。刘素蓉等<sup>[50]</sup>通过比较中医诊断为脉痹、西医诊断为 AS 及正常人患者的血液脂质相关指标,发现中医脉痹和西医 AS 有着共同的病因病机,故在临床上以 AS 为主要病变特

征的糖尿病大血管病变可参考中医脉痹进行辨治。消渴脉痹继发于消渴,始动之因亦在阳明,即肠道微生态系统,《黄帝内经·素问·四时刺逆从论篇》言:“阳明有余,病脉痹”,大血管区域免疫炎症亢进是为有余,糖脂久滞成浊亦为有余。清·沈金鳌《杂病源流犀烛》在此病因论述的基础上,提出了“盖阳

明燥金之气,应脉燥,有余则伤血脉,故脉痹”。阳明者燥金之气,其合大肠与胃,肠道菌群及其代谢产物介导宿主免疫系统,燥气有余见炎症弥漫,加重血流动力学改变,久滞糖脂阴血渐成有余之形质,附于大血管壁,故病脉痹。相关的病机演变见图2。

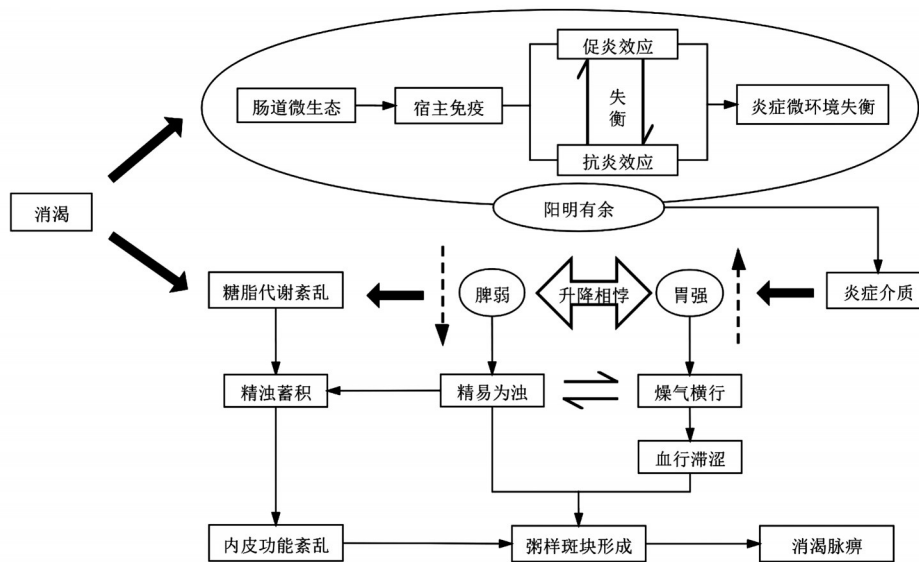


图2 从“阳明有余”探讨“肠道-宿主免疫”失衡在糖尿病大血管病变中的病机演变

Fig. 2 Analysis on pathogenesis of diabetic macroangiopathy mediated by "gut-host immunization" imbalance based on theory of "Superabundance of Yangming"

### 2.2.1 “阳明有余”致燥热难制,耗血为瘀附于脉壁

消渴之病多因“阳气悍而燥热郁甚之所成”,“阳明”为“两阳合明”,是为消渴之病阳气炽盛的根源。盖“酒面无节,酷嗜炙博……炎火上熏,脏腑生热,燥热炽盛”(《丹溪心法·消渴》),脾之为胃行津液的功能被燥热所约束,不得四布,只就州都,小便愈数,肠腑愈加燥竭。研究发现,阳明热证与机体免疫微环境稳态密切相关,而阳明腑实证更是存在严重的肠道屏障功能受损,肠道内内毒素、菌落及其他代谢产物都可以直接或间接激活宿主免疫系统,进而产生大量炎症介质<sup>[51-52]</sup>。因此,肠道微生态对宿主免疫系统调度不及(阳明有余),可能促进免疫细胞增殖、释放大量炎症介质(燥气)弥漫脉道。

消渴初期阳明燥气盛,只是阴液尚充,未及脾;随着病情发展,燥气进一步枯耗阴液致脾阴枯槁,散精功能受约,更无以抗衡偏亢之阳明。湿少润,燥亢干,阳明有余,故燥从阳化热,伤津耗液。病程日久,津液亏耗难以注之于脉、化以为血,加之血气生于阳明水谷之精,阳明腐熟太过,消烁饮食精微,由此气血生化乏源,津血更无以为续,必由津液亏竭渐至血液枯少,脉道难充;持续的炎症状态又会

促进巨噬细胞增殖和更多的血小板聚集,阻碍正常的血液流动,血行滞涩;诸因相合,脉道虚而阴水弱,是以化生瘀血附于脉壁。

### 2.2.2 “阳明有余”致精浊蓄积,燥毒加持而成脉痹

阳明有余,燥气偏盛,太阴难制阳明之亢,中焦运化失职,升降滞塞,故而水谷难化、精微难散、糟粕难排,此时相对或绝对过盛的糖脂由生理意义的浊阴浊气转变为病理意义的浊邪<sup>[53]</sup>。“精”易为“浊”,精浊蓄积,滞留脉道之中,阻碍血液循环,成为消渴继发脉痹之基础。脉中本有糖脂浊邪留滞,事实上,增加的葡萄糖摄取及AGEs的产生也可以再次驱动糖酵解和诱导高炎症巨噬细胞表型<sup>[45]</sup>,而“肠道-宿主免疫”失衡介导的大血管区域内LPS,炎症因子和血小板等均可作为一种炎性细胞扩大炎症级联反应,再次激活免疫系统<sup>[54]</sup>。此时大量炎症因子加持,阳明燥气蕴蓄不解,毒乘有形之浊而见证,炎症弥漫形成燥毒,加重血管损伤。燥毒寓于燥邪,其力更甚,愈加销铄津液,败坏脉道,所致瘀血与浊邪阻滞气机,津液不能随气升发,燥象愈炽,如此循环,终成脉痹。燥毒深伏痼结,难以祛除,日渐煎熬,血液衰耗,一旦无处疏泄极易化生内风,内舍

于心,发为心痹,危及生命。

### 3 基于“阳明有余”论治糖尿病大血管病变

“肠道-宿主免疫”失衡是糖尿病大血管病变的重要环节,为该病的治疗提供了新的切入点。目前中医药已经广泛运用于代谢疾病的治疗,中药进入胃肠道后,可通过调节肠道菌群结构、改善相关代谢途径、保护肠黏膜屏障等来维持肠道微生态与宿主免疫之间的平衡<sup>[55-56]</sup>。糖尿病大血管病变患者肠道微生态紊乱,阳明调度不及,燥气亢盛,燥则血涩,而气液为之凝滞;太阴湿土难以制约阳明燥气,燥湿不济亦致中焦大气不转,精化为浊,终致瘀浊填道,形成粥样斑块。

病起于阳明有余,中焦受累,“治中焦如衡,非平不安”(《温病条辨·治病法论》),恢复中焦功能是治疗消渴脉痹的首要条件。《黄帝内经·素问·至真要大论》有云:“阳明之复,治以辛温,佐以苦甘,以苦泄之,以苦下之”,选用目前已有大量研究数据支持对肠道菌群有明显调节作用的辛开苦降法代表方“半夏泻心汤”<sup>[57-58]</sup>。半夏泻心汤寒热同用和阴阳,辛苦并进调升降,补泻相兼顾虚实,可作用于阳明胃肠,靶向肠道菌群及其代谢产物;阳明燥气得太阴湿土,升降相调、纳运相依、燥湿相济,“肠道-宿主免疫”稳态得以恢复,糖脂瘀浊亦降泄有道而化生乏源。然病及脉痹之主要诱因在燥气有余,“阳明燥土,得阴自安”(《临证指南医案》),辛开苦降又每易伤胃阴、胃气,故仍需辅以甘平或甘凉濡润之剂,临证多用天花粉、玉竹、桑叶、麦冬、石斛等养胃生津之品;脉痹,血脉虚而阴气弱,应适当养血复脉,可予黄精、桑椹、枸杞子等味甘质滋、补而不燥之品;阴亏重者酌情佐以生熟地黄、当归、白芍助其阴长;瘀血甚者,又以牡丹皮、赤芍、丹参等凉血活血之品尤宜。辛开苦降与滋阴润燥同用,使其滋而不腻,运达阴药于周身以复脉,但无碍中焦运化之弊;润则血旺,戊土又不致偏燥,阴平阳秘,中土和煦,脾胃自然升降,而气液精微为之流通,脉痹当除。

### 4 展望

肠道微生物群及其相关代谢可以被认为是调节机体向慢性代谢疾病转变的一个闸门,肠道对宿主免疫的干预为肠道微环境干预糖尿病大血管病变提供了现代研究证据,中医“阳明”的概念则为该病的中医治疗方向提供了新的视角。但是如何证明“肠道-宿主免疫”失衡与中医“阳明有余”的直接联系,进而起到指导中西医治疗糖尿病并发症的作

用,仍需首先明确改变的肠道微生态是引起还是仅反映了糖尿病大血管病变,中药成分是否直接通过肠道菌群来干预血管斑块形成,糖尿病大血管病变的免疫炎症及血液流变是否会进一步减少肠道灌注,影响肠道黏膜屏障功能? 这些问题均是下一步研究的关键。

### [参考文献]

- [1] BECKMAN J A, CREAGER M A, LIBBY P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. JAMA, 2002, 287(19):2570-2581.
- [2] NILSSON J, BENGTTSSON E, FREDRIKSON G N, et al. Inflammation and immunity in diabetic vascular complications[J]. Curr Opin Lipidol, 2008, 19(5): 519-524.
- [3] BOYLE P J. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators[J]. Am J Med, 2007, 120(9 Suppl 2):S12-S17.
- [4] NICHOLLS S J, TUZCU E M, KALIDINDI S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(4):255-262.
- [5] TOMASOVA L, GRMAN M, ONDRIAS K, et al. The impact of gut microbiota metabolites on cellular bioenergetics and cardiometabolic health[J]. Nutr Metab (Lond), 2021, 18(1):1-16.
- [6] SINGH R K, CHANG H W, YAN D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health[J]. J Transl Med, 2017, 15(1):1-17.
- [7] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, ESPOSITO G, et al. Diagnostics and therapeutic implications of gut microbiota alterations in cardiometabolic diseases[J]. Trends Cardiovasc Med, 2019, 29(3):141-147.
- [8] ZHAO L J, LOU H X, PENG Y, et al. Elevated levels of circulating short-chain fatty acids and bile acids in type 2 diabetes are linked to gut barrier disruption and disordered gut microbiota[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108418.
- [9] 王晓谦,涂君平,蒋会会,等. 阳明腑实证动物肠道黏膜免疫机能变化的研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(1):77-80.
- [10] 王琦,秦大莲,熊玉霞. 肠源性内毒素血症与阳明腑实证的研究概况[J]. 北方药学, 2014, 11(4):76-77.
- [11] 陈源,张博荀,杨旭,等. 基于肠道菌群的2型糖尿病中医“胃强”理论探微[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5):975-976.

- [12] 陈茜,薛勇,宋晓峰,等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征[J]. 微生物学报, 2019, 59(9):1660-1673.
- [13] TIAN R, LIU H H, FENG S Q, et al. Gut microbiota dysbiosis in stable coronary artery disease combined with type 2 diabetes mellitus influences cardiovascular prognosis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(5):1454-1466.
- [14] 石春卫,陈毅秋,胡静涛,等. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10):1536-1540.
- [15] 魏聪,申铎,胡兵. 糖尿病大血管病变的研究进展[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30(10):1292-1296.
- [16] WANG C C L, HESS C N, HIATT W R, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes-mechanisms, management, and clinical considerations[J]. *Circulation*, 2016, 133(24):2459.
- [17] EEG-OLOFSSON K, CEDERHOLM J, NILSSON P M, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the swedish national diabetes register (NDR) [J]. *J Intern Med*, 2010, 268(5):471-482.
- [18] SARWAR N, GAO P, SESHASAI S R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative Meta-analysis of 102 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733):2215-2222.
- [19] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1577-1589.
- [20] PARHOFER K G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5):353-362.
- [21] RABBANI N, GODFREY L, XUE M, et al. Glycation of LDL by methylglyoxal increases arterial atherogenicity: a possible contributor to increased risk of cardiovascular disease in diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(7):1973-1980.
- [22] PIRRI D, FRAGIADAKI M, EVANS P C. Diabetic atherosclerosis: is there a role for the hypoxia-inducible factors? [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8):BSR20200026.
- [23] 杨婵,杨婧妃,谢子妍,等. 免疫细胞在糖尿病大血管病变中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3):98-102.
- [24] PAPAIOKONOMOU S, TOUSOULIS D, TENTOLOURIS N, et al. Assessment of the effects of 174G/C polymorphism on interleukin 6 gene on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1):e190- e191.
- [25] VENDRELL J, FERNANDEZ-REAL J M, GUTIERREZ C, et al. A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor-alpha gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167(2):257-264.
- [26] YUAN T, YANG T, CHEN H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis [J]. *Redox Biol*, 2019, doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025.
- [27] SHAH M S, BROWNLEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11):1808-1829.
- [28] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1835.
- [29] BASTA G, SCHMIDT A M, DE CATERINA R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(4):582-592.
- [30] 蒋丽艳,刘吉成. 肠道菌群调控2型糖尿病糖脂代谢的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(7):549-552.
- [31] SANCHEZ-ALCOHOLADO L, CASTELLANO-CASTILLO D, JORDÁN-MARTÍNEZ L, et al. Role of gut microbiota on cardio-metabolic parameters and immunity in coronary artery disease patients with and without type-2 diabetes mellitus [J]. *Front Microbiol*, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.01936.
- [32] 张爱敏. 女性2型糖尿病合并冠心病患者肠道菌群的特征性研究及相关因素分析[D]. 承德:承德医学院, 2021.
- [33] ZHOU W Y, SAILANI M R, CONTREPOIS K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes [J]. *Nature*, 2019, 569(7758):663-671.
- [34] HASIB L, LUNDBERG A K, ZACHRISSON H, et al. Functional and homeostatic defects of regulatory T cells in patients with coronary artery disease [J]. *J Intern Med*, 2016, 279(1):63-77.

- [35] SENTHONG V, WANG Z, FAN Y, et al. Trimethylamine N-oxide and mortality risk in patients with peripheral artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004237.
- [36] CROYAL M, SAULNIER P J, AGUESSE A, et al. Plasma trimethylamine N-oxide and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7): 188.
- [37] LEUSTEAN A M, CIOCOIU M, SAVA A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications [J]. *J Diabetes Res*, 2018, doi: 10.1155/2018/5205126.
- [38] KURITA N, YAMASHIRO K, KUROKI T, et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12): 2505-2520.
- [39] NIGHOT M, AL-SADI R, GUO S, et al. Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12): 2698-2710.
- [40] 汪慧卉, 吴柱国, 王颖. 2型糖尿病心血管并发症早期诊断生物标志物的研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25(20): 4080-4086, 4092.
- [41] 黄胜男, 林志健, 张冰, 等. 肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(7): 452-456.
- [42] KANELLIS J, KANG D H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease [J]. *Semin Nephrol*, 2005, 25(1): 39-42.
- [43] 朱蕾. 血清胆红素、胆汁酸水平与糖尿病大血管病变的关系研究 [J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(6): 11-13.
- [44] POLS T W, NOMURA M, HARACH T, et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 747-757.
- [45] 张静, 秦方, 付莉. G-蛋白偶联胆汁酸受体对高糖诱导大鼠冠状动脉内皮细胞功能的影响 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2019, 22(1): 79-85.
- [46] 武军锋. 丁酸钠在糖尿病导致动脉内皮氧化损伤中的保护作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [47] MIAO J, LING A V, MANTHENA P V, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms7498.
- [48] SHIH D M, WANG Z, LEE R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1): 22-37.
- [49] 杨丽娜, 李明, 董全伟, 等. 脉痹考辨 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1): 75-77.
- [50] 刘素蓉, 高艳琼, 王敏. 中医脉痹与动脉粥样硬化相关性的临床研究 [J]. *陕西中医*, 2006(11): 1315-1316.
- [51] 石琳, 李冰鹄, 张广梅, 等. 阳明病(阳明腑实证)欲解时 TNF- $\alpha$  的变化及大承气汤干预作用的实验研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(1): 46-51.
- [52] 于强, 崔乃强, 袁红霞, 等. 阳明热证患者血浆内毒素水平、TH1/TH2 细胞因子的变化及其临床意义 [J]. *天津中医药*, 2007(4): 348.
- [53] 刘蕊蕊, 岳仁宋, 赵雯雯, 等. 糖毒新识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(1): 26-27.
- [54] 詹妮, 崔文静, 金玉芬, 等. 肠道微生态失衡在代谢综合征发病机制中的研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(8): 1256-1259.
- [55] 杨春, 刘仲栋, 宋轶, 等. 中医药调节肠道菌群干预 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(4): 298-301.
- [56] 袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 等. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1932-1938.
- [57] 刘蕊蕊. 基于“共同土壤”学说探讨半夏泻心汤对 T2DM 患者肠道菌群及糖脂代谢的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [58] 王晶, 汪晓敏, 岳仁宋. 半夏泻心汤对 2 型糖尿病(脾弱胃强证)患者细胞免疫及其肠道菌群的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(9): 2163-2166.

[责任编辑 张丰丰]