

从胰岛微循环探索“脾气散精”环节对血糖稳态的调节机制

富晓旭, 高泓, 刘桢, 周秀娟, 周明阳, 谢春光*
(成都中医药大学 临床医学院/附属医院, 成都 610072)

[摘要] 减少血糖波动是目前干预糖尿病和预防并发症的重点,也是中医药在糖尿病治疗中的优势所在。越来越多的研究表明,胰岛微循环障碍是胰岛功能下降进而引发血糖波动的关键病理环节,而胰岛微循环局部肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的过度激活作为胰岛功能失代偿的使动环节,与胰岛内分泌细胞功能密切相关,是研究胰岛功能的关键靶点。中医学认为糖尿病血糖波动与“脾气散精”障碍密切相关,脾不散“精”(血糖),精滞为浊,浊邪壅塞,是血糖稳态失衡的使动环节,亦为糖尿病全程的关键病机。通过补益“脾”气以促进“胰”中精微物质的布散能够恢复糖调节激素间的平衡,从而减少血糖波动。目前,“脾气散精”对血糖波动的调节机制尚不明确。作者基于以往的临床和科研工作基础,提出“脾气散精”环节通过促进机体胰岛微循环从而发挥其改善胰岛功能、调节血糖稳态的作用,其机制可能与抑制胰岛微循环局部 RAS 的激活状态相关。RAS 系统在胰岛微循环中各信号通路的相互拮抗关系,与中医理论中脾气散精与固精作用的对立制约关系相类似。因此“脾气散精”环节对血糖波动的调节机制有必要从胰岛微循环 RAS 整体调控的角度进行探索,以此揭示中医药调节机体内环境稳态,减少糖尿病患者血糖波动的科学内涵。

[关键词] 糖尿病; 血糖波动; 脾气散精; 胰岛微循环

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)02-0214-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20182214

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180827.1733.010.html>

[网络出版时间] 2018-08-28 16:51

Explore Regulation Mechanism of “Spleen Qi to Dispersing Essence” on Blood Glucose Homeostasis from Microcirculation of Pancreatic Islet

FU Xiao-xu, GAO Hong, LIU Ya, ZHOU Xiu-juan, ZHOU Ming-yang, XIE Chun-guang*
(School of Clinical Medicine/Affiliated Hospital, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Reducing glycemc excursion is of great importance to the successful practice for diabetes intervention and complication prevention. This is also an advantage of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of diabetes. More and more studies have shown that the dysfunction of islet microcirculation is the key pathological link for glycemc excursion caused by decrease of islet function. The over-activation of local renin-angiotensin system (RAS) in islet microcirculation is a key ring to the islet decompensation, intimately related to the functionality of islet endocrine cells, and has gradually become the focus in the study of islet functionality. In TCM, it is believed that glycemc excursion in diabetes mellitus is closely related to the incapability of “spleen Qi to dispersing essence”. If spleen fails to disperse essence, the essence will be accumulated in the body and become harmful stuffs. The stuffs further break the blood glucose homeostasis, acting as the key pathogenesis of diabetes. By supplementing the “spleen” Qi and promoting the dispersion of nutrient substance (hormone) in “pancreas”,

[收稿日期] 20180426(009)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81703953,81503566);四川省中医药管理局中医药科技专项(2018LC016)

[第一作者] 富晓旭,博士,讲师,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的实验研究, E-mail: fxxtcm@foxmail.com

[通信作者] *谢春光,博士,教授,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床与基础研究, Tel: 028-87783242, E-mail: xcg718@aliyun.com

the balance between sugar-regulated hormones can be restored and therefore glycemic excursion can be reduced. However, the regulation mechanism of “spleen Qi to dispersing essence” on glycemic excursion remains unclear at present. Based on the previous clinical and scientific work, the following ideas were proposed by the authors: the effects of “spleen Qi to dispersing essence” on the improvement of islet function and the regulation of glycemic excursion may be achieved by promoting islet microcirculation, and its mechanism may be related to inhibiting the activation status of local RAS in islet microcirculation. It is important to note that the mutual antagonistic relationship between the signal pathways of RAS in islet microcirculation is similar to the antagonistic relationship between “spleen Qi to dispersing essence” and spermatozoa in TCM. Thus, the mechanism of “spleen Qi to dispersing essence” on the regulation mechanism of blood glucose fluctuations needs to be further explored from the perspective of the overall regulation of RAS in islet microcirculation, so as to reveal the scientific connotation of TCM on regulating the body’s environmental homeostasis and reducing glycemic excursion in diabetic patients.

[**Key words**] diabetes mellitus; glycemic excursion; spleen Qi to dispersing essence; islet microcirculation

糖尿病患者由于胰岛功能下降,血糖调节机制受损,出现波动性高血糖^[1],而血糖波动对死亡率的影响远大于单纯高血糖^[2],不论临床还是基础研究均支持血糖波动是独立于糖化血红蛋白(HbA1c)以外的糖尿病慢性并发症的重要预测因素^[3-7]。因此,调节血糖稳态,是目前干预糖尿病慢性并发症,降低糖尿病患者致残率、病死率的关键问题^[8]。

中医学认为糖尿病是津液代谢异常所致的消渴,“脾气散精”是机体津液代谢过程的关键环节,而中医五脏体系中脾的散精作用包含了胰脏的生理功能^[9],胰脏内分泌细胞所分泌的激素(胰岛素等)属于脾气散“精”的物质基础。因此,在糖尿病的治疗中,助脾散精是调节血糖波动的主要思路^[10]。

目前“脾气散精”对血糖波动的调节机制尚不明确。吴以岭院士研究发现,健脾生津可以保护胰岛内分泌细胞的功能^[11],而运脾津与通脾络法合用不仅能够增强对胰岛细胞的修复,更能显著增加胰岛血流量,改善胰岛微血管内皮功能损伤^[12],该研究建立了津液代谢中“脾气散精”过程与胰岛微循环之间的联系。作者在以往的临床与科研工作中也发现,助脾散精的方药能够通过恢复脾转输精微物质(激素)的正常功能,纠正胰岛素和胰高糖素在输布过程中的不平衡状态,起到减少血糖波动的疗效^[13]。本文将从胰岛微循环的角度深入探讨机体“脾气散精”环节对血糖稳态的调节机制。

1 胰岛微循环障碍是糖尿病血糖波动的重要机制

1.1 胰岛微循环障碍是胰岛功能下降进而引发血糖波动的关键病理环节 胰腺是人体血管化最高的器官,胰岛细胞恰位于胰腺中的高血管化地带^[14]。

研究表明,一个完整的胰岛循环系统对于维持正常的胰岛细胞功能至关重要^[15],胰岛微循环障碍能够直接阻碍胰岛素的分泌,降低机体葡萄糖耐受能力,从而导致糖尿病及其并发症的发生^[16]。糖尿病早期,胰岛功能负荷代偿性增加,胰岛微循环出现高灌注,进而引起胰岛微血管高压及胰岛内皮细胞损伤,内皮功能损伤又进一步导致胰岛血流调节异常,最终使得胰岛微循环灌注不足,胰岛功能失代偿,从而出现明显的血糖波动^[17]。动物实验发现,糖尿病小鼠平均胰岛微循环血液灌注减少,胰岛微血管收缩舒张的幅度及频率显著下降,胰岛血流相对灌注速度减少 69%^[18]。

研究发现,胰岛微循环局部肾素-血管紧张素系统(RAS)参与调节胰腺血流的分布^[19],干扰 RAS 系统的药物通过调节胰岛内皮细胞功能促进胰岛微循环改善了糖尿病大鼠胰岛血流灌注,对胰岛素分泌和血糖耐受能力发挥了巨大的促进作用^[20],提示降低微循环 RAS 系统的过度激活是保护胰岛功能的重要途径。晚期氧化蛋白产物(AOPPs)能够通过激活大鼠胰岛 RAS 系统抑制胰岛素分泌,引起内皮细胞凋亡^[21]。Leung 等^[22]提出了机体中存在 RAS-胰高血糖素样肽-1(GLP-1)-2 型糖尿病(T2DM)轴, GLP-1 通过降低活性氧簇(ROS)水平抑制 Poly[ADP-ribose] polymerase-1(PARP-1)/诱导型一氧化氮合酶(iNOS)/一氧化氮(NO)通道^[23-24],抑制 AOPPs 诱导的糖基化终产物受体表达^[25],减少细胞凋亡^[26],提高细胞活性^[27],恢复氧化还原平衡,保护胰岛微血管内皮细胞^[28-29],从而缓解 T2DM 胰岛微循环损害^[30]。总之,胰岛微循环与胰岛的内分泌状态紧密交织,并受到多个信号通路及活性因子的

影响,其中胰岛微循环 RAS 系统是大部分调节途径的中心环节。

1.2 胰岛微循环局部 RAS 系统的过度激活作为胰岛功能失代偿的使动环节,与胰岛内分泌细胞功能密切相关,是研究胰岛功能的关键靶点 RAS 的过度激活是糖尿病进展的重要原因,胰岛局部 RAS 可影响胰岛血流量、氧分压及胰岛素的生物合成,促进活性氧的生成,诱导氧化应激,促进胰岛 β 细胞凋亡和纤维化^[19]。此外,RAS 系统基因检测发现,RAS 系统基因变异如 AGT M235T, ACE I/D, AT1R A1166C 是糖尿病的危险因素^[31]。

血管紧张素转换酶 2 (ACE2)-Ang (1-7)-Mas 轴与 ACE-Ang II-血管紧张素受体 I 型(AT1R)轴是 RAS 系统中两个相互对立的机制,ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴可拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴的有害作用,维持葡萄糖稳态^[32-36]。研究表明,ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴可通过多种途径改善胰岛微循环。ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴可调节蛋白激酶 B/磷脂酰肌醇 3 激酶/胰岛素受体底物-1/c-Jun 氨基末端酶(Akt/PI3K/IRS-1/JNK)胰岛素信号通路改善胰岛素抵抗^[37],提高胰岛内皮细胞的修复功能^[38],增加 cAMP 浓度,提高胰岛 β 细胞功能^[39]。ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R 轴对维持 RAS 的平衡发挥着重要作用,这与中医强调的“以平为期”,纠偏救弊相类似。

综上,胰岛 RAS 各通路之间的动态平衡对维持胰岛微循环正常灌注状态十分重要。因此,胰岛微循环局部 RAS 系统及其相关通路的调节方式与相互作用是研究糖尿病机体胰岛功能的关键靶点。

2 “脾气散精”是中医理论中调节血糖波动的重要环节

2.1 “脾气散精”是津液代谢中的重要生理环节
《黄帝内经·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。”津液在机体的代谢过程需要上、中、下三焦的协调配合,而“脾气散精”是其他脏腑发挥通调和气化功能的基础^[40]。

2.2 血糖波动异常是津液代谢失常的外在表现
糖尿病,中医称之为消渴,属于津液代谢障碍所致的疾病,由脏腑失于对津液的疏布和利用所致口渴、多尿等症。西医以血糖异常作为糖尿病的诊断标准。而血糖这种液态的精华,属中医津液的范畴,由脾胃化生和疏布,并参与肾对水液的蒸腾气化的作用(重吸收)。葡萄糖在血中蓄积过多,波动不定,

引起口渴和多尿等症状,反映了机体津液代谢的紊乱。

2.3 “脾气散精”障碍是机体血糖调节失衡的核心病机 无论从致病因素、诱发因素还是临床症状的角度,都反映出“脾气散精”障碍是糖尿病的核心病机,中国古人对此早有认识。《黄帝内经·灵枢·本脏》记载“脾脆则善病消瘵”;《黄帝内经·素问·奇病论》云:“津液在脾,故令人口甘也”;《医学衷中参西录》谓:“消渴一证古有上中下之分,谓其证皆起于中焦而及于上下”,并提及糖尿病胰脏受损是由于脾气不能散精所致^[41]。近代名医施今墨先生指出:“血糖者,饮食所化之精微也,若脾失健运,血中之精就不能疏布脏腑”^[42],明确提出血糖是脾气散“精”的物质基础。

当代医家对血糖波动的病机研究十分丰富,但论述中总不离乎脾的散精功能失常。著名中医学者何绍奇指出:“糖尿病病在胰,胰归属于脾,故绝大多数病人从脾论治,治脾即是治胰,脾的运化恢复才是真正的降糖之道。”^[43]王德惠等^[44]研究发现,不论任何直接或间接原因,只要影响脾气“散精”功能,就会导致糖尿病。“脾不散精”或“散精障碍”不仅是糖尿病的始发因素,更是决定糖尿病发生发展及病理演变的重要因素,并贯穿糖尿病全过程。岳仁宋等^[45]认为脾失健运、脾不正化是糖尿病的基本病机,治疗应以助脾散精为总则,采用补脾气、滋脾阴等治法。刘桎等^[9]从脾胰同源的角度认识糖尿病,认为脾气亏虚、阴虚血瘀是糖尿病血糖波动的主要病机,健脾益气、养阴生津是治疗糖尿病血糖波动的基本法则。钟文等^[46]建立了“脾-肌肉-糖调节”轴,认为高血糖的根本病机在于脾虚不能运化及布散水谷精微,并认为“参芪复方”是促进脾气散精,增加血糖吸收与利用代表方剂。李敬林提出脾虚是糖尿病的根本病机,在疾病进展过程中,由于“脾土虚弱,清者难升,浊者难降”,常夹杂痰浊、瘀血等病理产物,因此治疗时应补脾调气并举^[47]。焦东方等^[48]采用该法治疗糖调节受损患者取得了显著的临床疗效。

总之,脾不散“精”(血糖),精滞为浊,浊邪壅塞,是血糖稳态失衡的使动环节,亦为糖尿病全程程的关键病机。

3 以胰岛微循环为窗口有望阐释“脾气散精”理论的科学内涵

目前,大量的实验在西医框架内研究中医药治疗糖尿病的作用机制,发现许多中药单体及复方可

通过提高 GLP-1 水平、恢复氧化还原、改善胰岛微循环等途径保护胰岛细胞及其功能,防治糖尿病及其并发症^[49-51]。少数学者从“脾气散精”入手,对健脾法干预糖尿病进行了一定的机制探索。如师林等^[52-53]用健脾化湿的中药复方对糖尿病胰岛素抵抗大鼠进行干预,发现健运脾胃、芳化湿浊法可以良性调节大鼠骨骼肌 PI3K/Akt 通路;陈龙辉等^[54]采用小样本的基因芯片探索了脾虚型的 T2DM 患者机体免疫功能紊乱的状态;还有学者从肠道菌群的角度研究脾虚与糖尿病的关联^[55]。然而,直接探讨脾对胰岛散精功能的调节机制,还主要停留在理论探讨方面^[44-47,56],鲜有学者在分子生物学层面进行深入的实验研究。

近年来,以胰岛微血管内皮细胞为主的胰岛微循环屏障系统日渐受到关注,胰岛内皮细胞对胰岛微循环的屏障作用及其对胰岛内分泌功能的调节作用不容小觑^[57],胰岛内皮细胞受损可影响胰岛素的分泌,并降低机体的葡萄糖耐受能力^[58]。胰岛微循环高灌注引起的微血管高压被认为是胰岛内皮细胞受损的始动环节,RAS 的过度激活在其中扮演着重要角色,其中 ACE-Ang II-AT1R 轴与 ACE2-Ang (1-7)-Mas轴之间的相互拮抗对维持胰岛微循环 RAS 平衡,保护胰岛细胞至关重要。

RAS 系统在胰岛微循环中的调控机制类似中医理论中脾气散精与固精作用的对立制约调节。中医中药对于调节机体平衡,维持内环境的稳态有着独特的优势^[59]。中医所指的“阴平阳秘”与西医所言“内环境稳态”均是通过相似的机体自身调节机制实现的,前者通过阴阳消长达到,后者通过反馈控制完成^[60]。中医理论认为血糖等水谷精微需通过脾气散精而疏布脏腑百骸,同时依赖气的固精作用摄纳封藏,一旦机体所需,则所用有源。一固一散保障着人体血糖正常代谢过程。西医认为,血糖的平衡稳定靠降糖激素(胰岛素)和升糖激素(胰高血糖素、肾上腺激素、生长激素等)的协调作用完成。只有当胰岛细胞处于血供充足的状态,两组激素才能协同配合。而胰岛 RAS 系统内各通路间的平衡协调恰为胰岛微循环发挥其充养胰岛细胞,使胰岛有序分泌降糖、升糖激素的基础条件。

综上所述,“脾气散精”障碍是糖尿病血糖波动的根本病机,“助脾散精”是中医药控制血糖波动的治疗总则,胰岛微循环是中医助脾散精法改善糖尿病患者胰岛功能关键靶点,其中胰岛微循环 RAS 的调控是研究“脾气散精”环节对血糖波动的调节机

制的良好切入点,在此理论基础上的实验研究有望揭示中医药调节机体内环境稳态,减少糖尿病患者血糖波动的科学内涵。

[参考文献]

- [1] Basu A, Dalla Man C, Basu R, et al. Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 866-872.
- [2] Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 1-7.
- [3] 谢亮,刘挺松,宫剑滨. 血糖波动异常致心血管不良预后的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(1): 44-47.
- [4] Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, et al. Impact of glucose fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(3): 309-314.
- [5] JIAO X M, ZHANG X G, XU X U, et al. Blood glucose fluctuation aggravates lower extremity vascular disease in type 2 diabetes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(14): 2025-2030.
- [6] WANG C, SONG J, MA Z, et al. Fluctuation between fasting and 2-H postload glucose state is associated with chronic kidney disease in previously diagnosed type 2 diabetes patients with HbA1c $\geq 7\%$ [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102941.
- [7] Kumar H K, Kota S, Basile A, et al. Profile of microvascular disease in type 2 diabetes in a tertiary health care hospital in India[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2012, 2(2): 103-108.
- [8] Ceriello A, Kilpatrick E S. Glycemic variability: both sides of the story [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Supplement 2): S272-S275.
- [9] 刘樨,康健,高泓. 从“脾胰同源”论血糖波动的中医辨治思路[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(7): 1246-1247.
- [10] 岳仁宋,陈源,王帅,等. 试论助脾散精法治疗糖尿病[J]. *新中医*, 2011, 43(2): 155-156.
- [11] 庞洁,高怀林,王宏涛,等. 津力达对糖尿病大鼠血糖调节激素及胰岛细胞功能干预作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(5): 605-607,648.
- [12] 庞洁,梁俊清,王志鑫,等. 津力达联合通心络对高糖诱导胰岛微血管内皮细胞损伤干预作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(3): 430-435.

- [13] 富晓旭. 养阴益气活血法阻断糖尿病 GK 大鼠“代谢记忆”的分子机制探索[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [14] Reinert R B, Brissova M, Shostak A, et al. Vascular endothelial growth factor- α and islet vascularization are necessary in developing, but not adult, pancreatic islets [J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 4154-4164.
- [15] Richards O C, Raines S M, Attie A D. The role of blood vessels, endothelial cells, and vascular pericytes in insulin secretion and peripheral insulin action [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3): 343-363.
- [16] WU L, Olverling A, Fransson L, et al. Early intervention with liraglutide improves glucose tolerance without affecting islet microcirculation in young Goto-Kakizaki rats [J]. *Regul Peptides*, 2012, 177(1/3): 92-96.
- [17] Iwase M, Nakamura U, Uchizono Y, et al. Nateglinide, a non-sulfonylurea rapid insulin secretagogue, increases pancreatic islet blood flow in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 518(2/3): 243-250.
- [18] LIU M, ZHANG X, LI A, et al. Insulin treatment restores islet microvascular vasomotion function in diabetic mice [J]. *J Diabetes*, 2016, 15(2): 117-134.
- [19] Leung P S. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system; novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in Type 2 diabetes [J]. *Diabetic Med*, 2007, 24(2): 110-116.
- [20] Olverling A, HUANG Z, Nyström T, et al. Acute regulation of pancreatic islet microcirculation and glycaemia by telmisartan and ramipril: discordant effects between normal and type 2 diabetic rats [J]. *Clin Sci*, 2013, 125(9): 433-438.
- [21] LAN K C, CHIU C Y, KAO C W, et al. Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF- κ B-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124418.
- [22] Leung P S. *Current research of the RAS in diabetes mellitus* [M]. *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas*. Springer Netherlands, 2010: 131-153.
- [23] LIU Q F, ZHANG L X, GONG L, et al. Glucagon-like peptide 1 protects microvascular endothelial cells by inactivating the PARP-1/iNOS/NO pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 339(1): 25-33.
- [24] YAN F, ZHANG G, FENG M, et al. Glucagon-like peptide 1 protects against hyperglycemic-induced endothelial-to-mesenchymal transition and improves myocardial dysfunction by suppressing poly (ADP-ribose) polymerase 1 activity [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 15-25.
- [25] ZHANG Z, YANG L, LEI L, et al. Glucagon-like peptide-1 attenuates advanced oxidation protein product-mediated damage in islet microvascular endothelial cells partly through the RAGE pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1161-1169.
- [26] SUN L, WANG C, DAI Y, et al. Coumestrol, a novel long-acting GLP-1 analog, inhibits β -cell apoptosis *in vitro* and invokes sustained glycemic control *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 767(11): 211-219.
- [27] Prentki M, Roduit R, Susini S, et al. GLP-1 promotes DNA synthesis, activates PI3-kinase and increases PDX-1 DNA binding activity in beta (INS-1)-cells [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(8): 856-864.
- [28] WANG R, LU L, GUO Y, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on high-glucose-induced oxidative stress and cell apoptosis in human endothelial cells and its underlying mechanism [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(2): 135-140.
- [29] LIAO P, YANG D, LIU D, et al. GLP-1 and ghrelin attenuate high glucose/high lipid-induced apoptosis and senescence of human microvascular endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1842-1855.
- [30] LIN W, Anna O, ZHEN H, et al. GLP-1, exendin-4 and C-peptide regulate pancreatic islet microcirculation, insulin secretion and glucose tolerance in rats [J]. *Clin Sci*, 2012, 122(8): 375-384.
- [31] Mehri S, Koubaa N, Hammami S, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a *Tunisian population* [J]. *Life Sci*, 2010, 87(1): 49-54.
- [32] Sakarya Y, Bruce E, Morgan D, et al. Diminazene aceturate attenuates obesity and promotes a balance of the renin-angiotensin system in fat and muscle tissue in young and aged rats on high fat diet [J]. *Faseb J*, 2016, 30(1 Supplement): 717.
- [33] Bossi F, Bernardi S, De N D, et al. Angiotensin 1-7 significantly reduces diabetes-induced leukocyte recruitment both *in vivo* and *in vitro* [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 121-130.
- [34] Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S, et al. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice [J]. *Am J Physiol-Endoc Meta*, 2015, 309(7): E621-E631.
- [35] HE J, YANG Z, YANG H, et al. Regulation of insulin

- sensitivity, insulin production, and pancreatic β cell survival by angiotensin-(1-7) in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus [J]. *Peptides*, 2015, 64(2): 49-54.
- [36] Dominici F P, Burghi V, Muñoz M C, et al. Modulation of the action of insulin by angiotensin-(1-7) [J]. *Clin Sci*, 2014, 126(9): 613-630.
- [37] CAO X, YANG F Y, XIN Z, et al. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis can inhibit hepatic insulin resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1/2): 30-38.
- [38] Jarajapu Y P R, Bhatwadekar A D, Caballero S, et al. Activation of the ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1258-1269.
- [39] Sahr A, Wolke C, Maczewsky J, et al. The angiotensin-(1-7)/mas axis improves pancreatic β -cell function *in vitro* and *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(12): 4677-4690.
- [40] 黄从强, 朱章志. “脾虚致消”学说对糖尿病治疗的意义及思考 [J]. *广州中医药大学学报*, 2001, 18(4): 324-327.
- [41] 张锡纯. *医学衷中参西录* [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 47.
- [42] 庞博, 赵进喜, 王世东, 等. 施今墨诊疗糖尿病学术思想与临证经验 [J]. *世界中医药*, 2013, 8(1): 60-63.
- [43] 沈桂祥. 何绍奇谈糖尿病的中医治疗——纪念著名中青年中医学家何绍奇先生逝世一周年 [J]. *中医药通报*, 2006, 5(6): 25-26.
- [44] 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 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(22): 1906-1908.
- [45] 岳仁宋, 白富彬, 廖秋双, 等. 2型糖尿病血糖波动从脾论治的思路探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(5): 892-893.
- [46] 钟文, 谢春光, 高鸿, 等. 基于“脾主肌肉”从脾论治消渴及糖尿病性肌萎缩的相关性探讨 [J]. *新中医*, 2017, 49(1): 196-199.
- [47] 王莉, 李敬林. 李敬林教授从脾虚痰瘀论治糖尿病临床经验总结 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(10): 15-17.
- [48] 焦东方, 刘爱华, 孙晓泽, 等. 健脾舒胆降浊方治疗胆郁脾虚兼浊瘀型糖调节受损疗效评价及对脂联素, TNF- α , IL-6 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 189-193.
- [49] 孙颖, 刘红利, 崔雯雯, 等. 中药对胰岛 β 细胞的保护机制研究概述 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(18): 215-219.
- [50] 孙颖, 金鑫, 郭勇英, 等. 津力达颗粒联合通心络胶囊对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织自噬的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23): 92-96.
- [51] 邢冬杰, 孙永显, 陈桂玉, 等. 杜仲叶黄酮对糖尿病大鼠的血糖控制及对胰岛细胞的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(13): 148-151.
- [52] 师林, 柯斌, 罗晓莉. 从脾虚痰湿角度探讨 2 型糖尿病胰岛素抵抗的中医研究思路 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(2): 336-338.
- [53] 师林, 杨玉彬, 黄颖娟, 等. 健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 530-534.
- [54] 陈龙辉, 杨泽民, 陈蔚文, 等. 2 型糖尿病脾虚证免疫与物质代谢相关基因差异表达的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3634-3638.
- [55] 刘小溪, 李小娟, 石岩, 等. 益气补脾法配合二甲双胍干预脾虚证 2 型糖尿病患者肠道菌群的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11): 2311-2313.
- [56] 隋华, 战丽彬, 黄一卓. 脾阴学说发展中医文献源流探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 39-42.
- [57] Geevarghese A, Herman I M. Pericyte-endothelial crosstalk: implications and opportunities for advanced cellular therapies [J]. *Transl Res*, 2014, 163(4): 296-306.
- [58] Richards O C, Raines S M, Attie A D. The role of blood vessels, endothelial cells, and vascular pericytes in insulin secretion and peripheral insulin action [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3): 343-363.
- [59] 王辉燊. 阴阳平衡与内环境稳态 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(5): 14-16.
- [60] 黄建华, 卞琴, 李文伟, 等. 稳态作为中医“证”研究的新思路的依据和意义 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(1): 111-114.

[责任编辑 张丰丰]