

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.016

· 医学传薪 ·

陆付耳教授治疗糖尿病的中医交泰思想^{*}

陈 广¹ 王增四³ 黄文雅¹ 成 哲¹ 刘 琮² 陆付耳^{2△}

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹中西医结合科,²中西医结合研究所,武汉 430030

³华中科技大学同济医学院附属武汉市中西医结合医院肾病内科,武汉 430030

关键词 糖尿病;交泰思想;水火既济

中图分类号 R563.1 **文献标志码** A

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,多饮、多食、多尿为其主要表现,其病机复杂,且发病率逐年上升,难以治愈,成为世界性难题。陆付耳教授为华中科技大学同济医学院附属同济医院二级教授、主任医师、博士生导师,第六批全国老中医药专家学术经验继承工作导师,多年从事内分泌及代谢性疾病的中西医结合诊疗的临床与基础研究,成果颇丰。经过长期的临床实践,陆教授根据中医对糖尿病的认识,结合现代糖尿病的发病特点,在国内首次提出糖尿病“从毒论治”“寒热并用”以及“解毒扶阳”等独具特色的临床诊疗指导思想,得到了同行的认可及广泛关注。陆付耳教授治疗糖尿病常以交泰思想为指导,他认为交泰丸中各味药寒热配伍得当,切合糖尿病的治疗法则,是发挥较好疗效的关键。笔者有幸作为陆教授的学术经验继承人,较为系统地学习了有关学术思想,现将陆教授以交泰丸治疗糖尿病的临证思想总结点滴,以供各位同仁参考。

1 中医交泰思想及交泰丸

“交泰”一词最早见于《周易·泰》,象曰:“天地交,泰”“天地交而万物通也”。《周易》之泰卦,上坤下乾,乾应天属阳而在下,坤乃地属阴而在上,其意为阴升而阳降,天阳地阴方始通,万物遂相生相长。以《周易》“天地交”思想为指导,中医形成了“水火既济”“阴阳相交”“心肾相交”的理论,认为人身阴阳水火也应相交。故《内经》云:“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离绝,精气乃绝”。阴阳在具体事物中所呈现出一种相反相

成的状态,阴阳虽然对立但更互根于对方。“阴阳和”是中医药思维的重要理念,深刻指导着临床医生认识与治疗疾病,这一点充分体现在辨证论治过程中。在中医临床实践中,疾病的本质和现象可能不尽相同。因此,当正治法的“热者寒之,寒者热之”无法解决问题时,就要把握疾病的本质,用相反相成的思维来治疗疾病。一览历代著名方剂,以相反相成配伍的经方临床疗效确切,现今仍备受关注与推崇。经典中医方剂相反相成的配伍思想基于阴阳理论,组方时需考虑到如何调和阴阳的关系以达最佳疗效,一如张介宾《景岳全书》中写道:“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷;善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭。”以上阴阳辨证关系之论,皆以阴阳互根为思路。补法如此,攻邪之法亦然,“善清热者,必加温药佐之,则热去而阳不损;善温寒者,必加凉药助之,则寒散而阴不伤”。中医理论巧妙地将这一方法运用到方剂配伍中,把事物的对立特征作为一个整体,不仅不产生相互抵消的作用,而且形成了最佳的配伍效果。方剂配伍思想的实质是调节阴阳,使之平和。因此,相反相成的方剂配伍理论是调节机体阴阳平和状态的巧妙思路。

根据中医阴阳理论,心属阳而应天,肾属阴而应地,心阳下降而照肾之水,肾水上升以润心之火,故心肾相交,即阴阳相交,此为交泰之意。张介宾于《类经·摄生类》谈到:“坎为月为水,在人为肾,肾藏精,精中有正阳之气,炎升于上;离为火为日,在人为心,心藏血,血中有真一之液,流降于下,此言坎离相交之交构也。”李梴在《医学入门》中写道:“人之百病,皆由水火不交,故以后天坎离继之。”正常情况下,心阳下交肾阴、肾阴上济于心阳为宜,阴阳协调才能更好地维持正常的生命活动。若阴阳升降失调,就会出现心烦、失眠、健忘或遗精等症状。治疗这类疾病,最好用心

△通信作者,Corresponding author,E-mail:felu@tjh.tjmu.edu.cn

^{*}第六批全国老中医药专家学术经验继承项目(No. 国中医药人教发[2017]29号);全国中医药创新骨干人才培训项目(No. 国中医药人教函[2019]128号)

肾同治法,使阴阳结合,以解病症。历代众多著名医家均以“交泰”交互和而安定生为理念,纷创交泰之方,旨在求得人体之“康泰”。世人编创的“交泰丸”方剂有 9 首,根据心肾相交的理论,最符合“交泰”之意的,当属明代韩懋所著的《韩氏医通》,曰:“火分之病,黄连为主……生用为君,佐官桂少许,煎百沸,入蜜,空心服,能使心肾交于顷刻。”是方虽为韩懋所创,然未命此名。“交泰丸”一名始于清代医家王士雄所著《四科简要方》一书,曰:“生川连五钱,肉桂心五分……治心肾不交,怔忡无寐,名交泰丸”。至此韩懋之交泰丸方更为完备,沿袭至今。后代医家根据自身临证经验,结合该方交通心肾之理,在临床上广泛使用交泰丸。

2 交泰思想指导糖尿病诊治的中医理论特色

糖尿病属于中医学“消渴病”范畴,其病机包括脾胃虚弱论、阴虚燥热论、肝郁肝火论、血瘀论、痰湿浊毒论等。《素问·奇病论》谈及“肥者令人内热……转为消渴”,指出消渴的病机与内热密切相关。而《灵枢·五变篇》中也写道:“其心刚,刚则多怒,怒则气上逆……血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘅”,表明心火亢盛可反侮肝木,肝木气逆,气火不行,则致血脉运行不畅,发为消渴病。刘河间在《三消论》中描述:“然消渴之病,本湿寒之阴气极衰,燥热之阳气太盛故也。治当补肾水阴寒之虚,而泻心火阳热之实”,提示本病的病机为心火阳热、肾水阴寒。明代何柏斋《医学管见》云:“造化之机,水火而已……交则为既济,不交则为未济……消渴证不交,火偏盛也”,强调消渴的病机是水火不济,治疗原则是清火补水、平衡阴阳。因此,基于异病同治理论,交泰丸具有治疗病机属“水火未济”的消渴病的理论基础。当代学者认为,热毒是糖尿病的重要病因之一,并提出清热解毒的治疗方法,兼顾肾水阴虚之寒。交泰丸与糖尿病的寒热兼性是其疗效较好的重要原因。

交泰丸中黄连治疗糖尿病引起陆教授的重视,是因为魏晋时期《名医别录》中就有“黄连止消渴”的记载,其后流传至今治疗“消渴病”的方剂中,很多都有黄连的记载,20 世纪 80 年代《药学报》进一步报道了黄连降糖的动物实验研究^[1]。鉴于当时学术界普遍认为糖尿病是一种慢性炎症性疾病,陆教授凭借其早期清热解毒法治疗炎症性疾病的研究经验,敏锐地意识到黄连有可能是通过缓解炎症来治疗糖尿病、肥胖症等代谢性疾病。随后他带领团队开展了一系列用黄连及其主要成分小檗碱治疗糖尿病等代谢性疾

病的研究。在多项国家自然科学基金的资助下,陆教授团队取得了许多出色的研究成果。恩师数十年孜孜不倦,终将基础研究成果,创造性地应用于临床。

陆教授发现肉桂可以降糖,源于他在临床中观察到有患者说吃了卤鸡蛋血糖就降低了,而卤鸡蛋中重要的佐料就是肉桂。随即他马上查阅文献,同一时期国际著名杂志《Diabetes Care》报道了一项临床研究,肉桂可以治疗糖尿病。这一发现让陆教授非常兴奋,对中医深有研究的他,很快就把肉桂和交泰丸联系起来。他曾这样对我说,由黄连和肉桂组成的交泰丸,心肾同治,一阴一阳,寒温相济,可以弥补黄连苦寒的不足,更符合现代糖尿病患者多为阳虚的特点。

黄连在交泰丸中为寒性苦药,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,善于泻心、肝、胃之火,使火降而气和,治心火亢盛甚佳。欲使水上火下,需佐以肉桂,以其性辛甘大热,主入肾经,引火归原之因,滋补肾水。《本草经疏》载:“肉桂,辛以散之,热以行之,甘以和之,故能入血行血,润肾燥”。虽肉桂辛热,但少佐黄连之苦寒,使心火泻而无凉遏之弊,同时亦兼温补肾阳肾水,取“阳中求阴”之意。二药配伍,可使水火相济,气畅血和,百病不生,因此,交泰丸在中医治疗糖尿病方面有着坚实的理论基础。

3 交泰思想指导糖尿病诊治的相关基础研究

药理实验研究^[2-3]证实,黄连和肉桂均有良好的降血糖作用。改善胰岛素抵抗和调节 β 细胞功能与黄连的降糖效应息息相关^[4]。研究^[5]发现,黄连改善胰岛素抵抗的作用是由于其能够降低血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)4 水平,增加葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)4 水平;另一方面,黄连可提高蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC) ζ 、腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)以及蛋白激酶 B 底物蛋白的磷酸化水平,在胰岛素抵抗状态下促进靶细胞对葡萄糖的摄取^[6-7]。有文献报道^[4]黄连可能直接刺激 HIT-T15 细胞株及原代小鼠胰岛 β 细胞分泌胰岛素而降低血糖。此外,黄连的降血糖作用可能与其调节血脂、抗炎、改善氧化应激和内质网应激环境有关^[8]。而对于单味药材肉桂,目前研究发现其提取物具有降低血糖的作用,药理研究^[9]发现肉桂提取物通过保护和刺激胰腺 β 细胞从而提高血清胰岛素水平;另外肉桂提取物通过刺激脂肪细胞自身的磷酸化胰岛素受体,增加葡萄糖的吸收、糖原合成酶的活性,同时降低糖原合成酶激酶-3 的活性,继而改善胰岛素

敏感性和胰岛素抵抗^[10-11];此外还有研究^[3]发现,肉桂亦具有清除自由基、抗脂质过氧化以及胰岛素类似物效应。

笔者及同门当年有幸在恩师陆教授的指导下,在国内较早开展了有关交泰丸治疗糖尿病的基础研究^[12-17]。我们从交泰丸的配伍规律到体内的药代动力学,从其疗效到作用机制等等,都进行了深入研究,发现黄连配伍肉桂可以促进肉桂主要成分肉桂醛和肉桂酸的吸收,肉桂配伍黄连可以促进黄连主要成分小檗碱的吸收,同时小檗碱、肉桂醛和肉桂酸也是各味草药起降血糖作用的主要有效成分。此外,我们还发现交泰丸以不同比例配伍所产生的不同降糖效应与其血中小檗碱含量密切相关^[17]。这些研究成果从药代动力学的角度阐明了交泰丸治疗糖尿病的配伍优势。因此,我们从交泰丸 2 型糖尿病大鼠异位脂肪沉积、骨骼肌 PI3-GLUT4 蛋白表达等方面,阐述了交泰丸治疗糖尿病的活体实验基础,实验结果也证明了交泰丸在降糖和防治其并发症方面的优势。早前亦有文献^[18]报道交泰丸联合低剂量链脲佐菌素可降低以高脂高糖饲料喂养的 2 型糖尿病模型大鼠的血糖及甘油三酯水平,继而发现交泰丸可保护胰岛的形态,减少脂肪在胰腺组织中的沉积,继而减少胰岛细胞凋亡^[19];同时有学者发现交泰丸及其单味药联合低剂量链脲佐菌素治疗,对高脂高热量饲料喂养 2 型糖尿病大鼠有降低胰岛素抵抗指数和改善口服葡萄糖耐量的效应,且其中交泰丸的作用均优于其单味药。此外,进一步研究^[20]表明,交泰丸能降低 2 型糖尿病 db/db 小鼠的血糖和体重,减轻糖尿病,其机制可能与通过上调肝脏 GLUT4 蛋白的表达和激活 AMPK 抑制糖异生有关。

4 交泰思想指导治疗糖尿病诊治的临床运用

陆教授每每临证,常以交泰思想为指导,在经典名方“交泰丸”的基础上,根据临床兼证进行加减,收效良好。现列举典型病例供同道参考。

梁某,女,53 岁,患 2 型糖尿病 10 年,微量白蛋白尿 1 年。初次就诊时自述尿频、下肢沉重、畏寒肢冷、神疲乏力、牙龈肿痛且舌尖、口腔溃疡频发,舌淡苔白,脉细无力。检验结果:尿蛋白(+),尿微量白蛋白 208 mg/24 h,肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)88 mL/(min·1.73 m²)。处方如下:胡芦巴 30 g,黄连 6 g,肉桂 6 g,牛膝 20 g,上 4 味配成免煎颗粒,每日 1 剂。1 个月后复诊,可见神清气爽,诉服药后明显身轻、腿脚得力,夜尿频数得以改善,睡眠质

量渐佳,白天精神变好,牙龈肿痛及口腔溃疡无再犯,舌淡暗苔白腻,脉沉细。复查尿蛋白转阴,GFR 97.1 mL/(min·1.73 m²)。继续按上方加减,以 2 个月为巩固疗效,嘱定期复查。

5 结语

陆付耳教授认为,“热毒”为糖尿病的重要病因,治以清热解暑兼以温补肾阳肾水。陆教授临证治疗糖尿病常以交泰思想为指导,交泰丸中各味药寒热配伍得当,可使水火相济,气畅血和,切合糖尿病的治疗法则,是发挥较好疗效的关键。

参 考 文 献

- [1] 陈其明,谢明智.黄连及小檗碱降血糖作用的研究[J].药学学报,1986,21(6):401-406.
- [2] 赵炎,陆付耳.小檗碱治疗糖尿病的研究进展[J].中西医结合研究,2010,2(6):307-311.
- [3] 汪健红,陆付耳,董慧.肉桂治疗糖尿病的研究进展[J].中西医结合研究,2011,3(1):25-27,41.
- [4] Leng SH,Lu FE,Xu LJ. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion[J]. Acta Pharmacol Sin,2004,25(4):496-502.
- [5] Zhang W,Xu YC,Guo FJ,et al. Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin Med J(Engl),2008,121(21):2124-2128.
- [6] Turner N,Li JY,Gosby A,et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action[J]. Diabetes,2008,57(5):1414-1418.
- [7] Liu L,Cheung SC,Lan LL,et al. Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,317(1-2):148-153.
- [8] 李爱云,杨京,张昕宇,等.小檗碱治疗 2 型糖尿病降血糖机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(22):219-226.
- [9] Kim SH,Hyun SH,Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice[J]. J Ethnopharmacol,2006,104(1-2):119-123.
- [10] Qin B,Nagasaki M,Ren M,et al. Cinnamon extract(traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats[J]. Diabetes Res Clin Pract,2003,62(3):139-148.

- [11] Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Am Coll Nutr, 2001,20(4):327-336.
- [12] 陈广,陆付耳,董慧,等. 肉桂与黄连不同配伍比例对交泰丸水煎剂中肉桂醛溶出率的影响[J]. 中医杂志,2013,54(8):694-696.
- [13] 陈广,陆付耳,李伶俐,等. 肉桂与黄连不同配伍比例对交泰丸中小檗碱含量的影响[J]. 医药导报,2013,32(3):353-355.
- [14] 陈广,陆付耳,徐丽君,等. 不同肉桂与黄连配伍比例对交泰丸中肉桂酸含量的影响[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(4):267-269.
- [15] 陈广,陆付耳,王芳,等. 黄连配伍提高肉桂效应成分肉桂酸生物利用度的研究[J]. 中国药理学杂志,2008,43(9):696-699.
- [16] Dong H, Wang JH, Lu FE, et al. Jiaotai pill enhances insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in skeletal muscle of diabetic rats[J]. Chin J Integr Med, 2013,19(9):668-674.
- [17] Chen G, Lu F, Xu L, et al. The anti-diabetic effects and pharmacokinetic profiles of berberine in mice treated with Jiao-Tai-Wan and its compatibility[J]. Phytomedicine, 2013,20(10):780-786.
- [18] 陆雄,袁琳,陆灏,等. 交泰丸降糖作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(9):1327-1328.
- [19] 胡娜,袁琳,刘志强,等. 交泰丸对 2 型糖尿病大鼠胰岛形态的影响[J]. 中国中医药科技, 2011,18(5):387-389,368.
- [20] Hu N, Yuan L, Li H, et al. Anti-diabetic activities of Jiao-taiwan in db/db mice by augmentation of AMPK protein activity and upregulation of GLUT4 expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013,2013:1-9.

(收稿日期:2021-03-02)

(上接第 269 页)

- [25] 李彦俐. 电针对 IVF-ET 周期的 PCOS 患者卵泡液 LIF 和卵细胞质量的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.
- [26] 李晓清,史晓林. 艾灸治疗排卵障碍临床观察[J]. 中国针灸,1999,19(12):23-24.
- [27] 陈俞儒. 艾灸子宫穴在多囊卵巢综合征诱发排卵中的临床研究[J]. 中国实用医药,2017,12(13):117-118.
- [28] 余玲玲,郭乐,尚姝. 益精养肾孕子方联合艾灸对多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕患者性激素水平及卵巢血流动力学的影响[J]. 湖北中医杂志,2020,42(9):13-15.

(收稿日期:2020-03-09)