

## · 学术探讨 ·

# 基于代谢病肝病传脾探索早期干预 2 型糖尿病的新思路

衡先培 杨柳清 李 亮

**摘要** 能量过剩已经成为日益严峻的危害我国人群健康的主因。过剩的能量以甘油三酯的形式主要在肝脏、也可在胰腺等器官异位沉积,产生慢性氧化和硝基化应激(ONS)及脂毒性,导致胰岛素抵抗和胰岛功能受损,进而出现糖调节受损(脾瘅)。结合中医病因病机及证候分析,此一过程具有“肝病传脾”的特点。依据多项相关指南和临床实践,论证了痰瘀同治法是干预代谢病肝病传脾的治法。此思路有助于将主要代谢性疾病——非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和 2 型糖尿病的防治有机整合,提高中医药的临床效果和效率。

**关键词** 肝病传脾;糖尿病;非酒精性脂肪肝;预防与治疗

The New Idea about Early Intervention for Type 2 Diabetes Based on Gan Disease Transferring to Pi in Metabolic Diseases HENG Xian-pei, YANG Liu-qing, and LI Liang Department of Endocrinology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350004), China

**ABSTRACT** Excess energy has become a main reason for increasingly serious human health hazards. Excess energy, mainly ectopically deposits in the liver, pancreas and other organs in the form of triglycerides, and produces chronic oxidative, nitrosative stress (ONS), and fat toxicity, resulting in insulin resistance and impaired insulin secretion, and further impaired glucose regulation (Pidan). By combining Chinese medical pathogeneses and symptoms analyses, authors found this process has features of Gan disease transferring to Pi. Based on a number of related guidelines and clinical practice, we demonstrated treating sputum and stasis by the same method was one treatment method for intervening liver disease transferring to spleen in metabolic diseases. This idea helps to organic integrating prevention and treatment of major metabolic diseases including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus, which can improve clinical effectiveness and efficiency of Chinese medicine.

**KEYWORDS** liver disease transferring to spleen; diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; prevention and treatment

能量过剩是当今危害我国人民身体健康的关键。以糖脂代谢异常为核心,涉及非酒精性脂肪肝(NAFLD)、2 型糖尿病、高尿酸血症与痛风、高血压病、

冠心病及脑卒中等,都与能量过剩密切相关<sup>[1]</sup>。其中 2 型糖尿病和 NAFLD 是最为普遍和典型的能量过剩性疾病,也是心脑血管疾病的危险因素和病因。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81173179, 81473550, 81403329);福建省科技社会发展重点项目(No. 2012Y0037);福建省卫生厅中医药科研重点研究室基金(No. wztm 201304);陈可冀中西医结合发展基金资助项目(No. CKJ2009004);福建中医药大学重点学科专项(No. X2014037)

作者单位:福建中医药大学附属人民医院,福建省人民医院内分泌科(福州 350004)

通讯作者:衡先培, Tel: 13101424082, E-mail: hengxianpei@hotmail.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 06. 0746

我国糖尿病发病逐年加速上升,如今已成流行之势,1996 年我国 20 岁以上成人血糖异常人口接近 1 亿,但在 2010 年我国糖尿病现患率就达 11.6%,实际糖尿病人数 1.139 亿;糖尿病前期患病率 50.1%,实际患病人数高达 4.93 亿,血糖异常人口超过 6 亿<sup>[2-4]</sup>。发达国家 NAFLD 在普通人群中的患病率更高达 20%~30%,而在高脂、代谢综合征、糖尿病及肥胖者中高达 50%~88%<sup>[5,6]</sup>。Li Z 等<sup>[7]</sup> 对关于我国 NAFLD 发病率的 48 项研究进行 Meta 汇总分析,总

发病率为 20.9%, 其中男性 24.81% 远远高于女性 13.16%。据此估计,我国现有 NAFLD 患者应当超过 2 亿。我国代谢综合征的流行率 21.3%, 已经超过了 NAFLD 的流行率, 并且城市发病率显著高于农村<sup>[8]</sup>。可见以糖脂代谢异常为核心的能量过剩所致的 NAFLD 和 2 型糖尿病将是我国将来相当长时期, 威胁人民健康的重大障碍。

## 1 NAFLD 与糖尿病前期、2 型糖尿病的发生发展独立相关

2013 年在美国流行病学杂志 (AM J Epidemiol) 上发表的文章显示: 美国在 1988—1994 年间进行的第三届国家健康和营养调查中, 对 12 454 例成人进行了糖代谢和基于超声显相的 NAFLD 评估 (除外酒精性肝病)。结果发现肝脏脂肪变程度、NAFLD 与糖尿病、胰岛素抵抗独立相关<sup>[6]</sup>。在 2007 ~ 2011 年间, 韩国学者 (2013) 用脂肪肝指数 (一种评价非酒精性脂肪肝风险的数理模型) 系统地评价了 7 860 例正常生活的非糖尿病患者, 随访 4 年间, 457 例 (5.8%) 进展为 2 型糖尿病, 相关分析表明 2 型糖尿病的发病风险与 NAFLD 具有显著相关性, 脂肪肝指数同时可以显著预测 2 型糖尿病发病风险<sup>[9]</sup>。以色列 (2013) 进行了一项为期 7 年的前瞻性队列研究, 结果表明: 基线糖代谢正常者进展到糖尿病前期的发生率与脂肪肝及严重程度有显著相关性 (OR = 2.93, 95% CI 1.02 - 8.41)。在排除体力活动、食物摄入、年龄、性别、体重指数 (BMI) 等相关因素后, NAFLD 仍能显著独立地预测糖尿病前期的发生风险<sup>[10]</sup>。另一组韩国学者 (2013) 专门研究了不同程度的 NAFLD 对 2 型糖尿病发病风险的影响。通过对 25 232 例 NAFLD 者随访 5 年, 以 COX 模型进行评估。结果表明 2 型糖尿病的发生与 NAFLD 及其程度密切相关, 在调整其他多重因素后这种相关性仍然强烈 ( $P < 0.01$ )<sup>[11]</sup>。一项在印第安人中的流行病学调查 (2012) 结果显示, 2 型糖尿病发病风险模型也可独立地预测 NAFLD 的发病风险。在非糖尿病人群中调查发现, 糖尿病前期的发病风险与 NAFLD 具有强烈的独立相关性<sup>[12]</sup>。

我国学者雷永富等<sup>[13]</sup>观察了在 2005 - 2006 年以后的 5 年期间, 299 例非酒精性脂肪肝患者的糖尿病发病情况, 并与无 NAFLD 者对照。结果表明, NAFLD 者 2 型糖尿病的发病风险及胰岛素抵抗显著高于无 NAFLD 者, NAFLD 与 2 型糖尿病发病风险具有显著相关性。

## 2 糖脂代谢异常致病机制

人类的健康繁衍离不开能量代谢。糖、脂肪、蛋白

质三大物质都可为人体提供能量, 但以脂类和糖类为主。葡萄糖是直接供能的基本物质。如果人体糖类过剩, 它主要不是以糖类的形式在体内贮存, 而是转化为脂肪作为能量贮备来贮存。如果葡萄糖不足, 贮存的脂肪就不断地转化为葡萄糖以满足人体能量的需要。但脂肪通常需要转化为葡萄糖来高效供能, 在必要时脂肪也可在肝脏经过  $\beta$  氧化后进入三羧酸循环以提供能量, 不过脂肪的基本作用还是作为能量贮备。如果人体脂肪过量, 主要仍然以脂肪的形式首先在脂肪组织堆积。在脂肪组织的贮备功能达到极限时, 过多的脂肪则被转移到非脂肪组织沉积, 即所谓“异位沉积”<sup>[14]</sup>。脂肪的异位沉积会带来多种致病后果, 包括氧化应激、胰岛素抵抗、器官功能受损如胰岛功能下降、肝功能异常等, 称为“脂毒性”。肝脏是能量代谢和糖脂互相转化的主要场所, 也是异位脂肪沉积首当其冲的受害者。如果摄入的能量 (我国主要是糖类, 其次是脂类) 一时过剩, 肝细胞就将过多的能量转化为人体脂肪作为过剩热量在肝脏作为能量贮备而暂时贮存起来。如果长期能量的贮备大于利用, 肝脏贮备了过多的脂肪, 就会进展为不同程度的 NAFLD。脂肪肝通过增加额外的线粒体脂肪酸氧化和激活蛋白展开反应以触发氧化和氮化应激 (oxidative and nitrosative stress, ONS)。ONS 激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ , 使线粒体解偶联蛋白 2 表达, 导致细胞内贮存的 ATP 耗空, 此过程又加重 ONS 且损伤肝细胞, 并因脂毒性而产生胰岛素抵抗<sup>[15,16]</sup>。胰岛素抵抗导致高胰岛素血症, 反过来又增加食欲、抑制脂肪的分解并促进甘油三酯的合成, 从而加重脂肪肝。这时线粒体功能受损、ATP 合成减少和能量的消耗进一步下降<sup>[17]</sup>, 形成恶性循环。由于异位脂肪持续沉积, 不断挤压胞质空间, 影响重要细胞器的功能, 进而也影响细胞器结构, 即近年提出的所谓“容量应激”, 加重肝细胞病理性改变, 肝功能受损并进一步加重胰岛素抵抗 (IR) 等<sup>[16]</sup>。同时, 异位沉积在肝脏的脂肪还可分泌多种脂肪细胞因子, 如瘦素、脂联素、抵抗素、酰化刺激蛋白 (ASP)、网膜素 (omentin)、Visfatin、趋化素 (Chemerin) 及炎症细胞因素 (CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ ) 等, 引起极为复杂的病理生理改变, 为糖尿病及其后续慢性并发症的发生发展, 埋下了伏笔<sup>[18]</sup>。脂肪贮备过量产生脂毒性这一事件, 也可发生在其他器官, 如发生在胰腺就会导致胰岛功能受损<sup>[19,20]</sup>。脂肪肝和肝功能受损常伴游离脂肪酸水平升高, 进而通过神经酰胺或一氧化氮途径诱导  $\beta$  细胞凋亡<sup>[21,22]</sup>, 使胰腺合成和分泌胰岛素减少。葡萄糖分解供能必须要有充足的

胰岛素参与。在胰岛素抵抗致胰岛素的作用下降的情况下,胰岛功能减退又使胰岛素的供应量减少,这就导致葡萄糖得不到有效利用,而在血液中堆积起来,血中葡萄糖浓度逐渐升高。

从上述过程可以看出,是能量过剩导致脂肪肝,继而产生 IR、ONS 及胰岛功能受损。如果此过程未得到及时有效地干预,进一步发展则血糖调节失代偿,早期表现为糖调节受损(IGR,糖尿病前期),如仍未控制而继续进展则进入临床 2 型糖尿病。这一发展模式与上述流行病学调查结果相印证。

### 3 痰瘀是脂毒性的中医病机实质

在上述糖脂代谢异常致病过程中,脂毒性是介导 NAFLD 和 IGR 的关键环节。脂毒性的核心是氧化应激。北京中医药大学基础医学院王琦教授的团队研究发现,抗氧化能力减弱可能是痰湿体质形成的基础及其向代谢性疾病发展的条件,氧化应激的致病分子机制存在于痰湿体质中,同时痰湿体质也具有氧化应激的分子特征。提出早期干预氧化应激来预防痰湿体质和代谢性疾病<sup>[23]</sup>。临床研究发现,糖尿病合并高脂血症患者存在明显氧化应激,这种氧化应激状态临床表现为中医痰、瘀特征,采用含化痰祛瘀法的治疗,取得良效<sup>[24]</sup>。说明痰湿、瘀血与氧化应激是同一事件不同侧面的特征,反应在中医病机上是痰湿瘀血,而反应在客观检测指标上是氧化应激。辽宁中医药大学贾连群等<sup>[25]</sup>证实化痰祛瘀方药干预  $H_2O_2$  诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激具有显著保护作用,进一步证实痰瘀结滞是氧化应激的病机实质。另一方面,异位脂肪沉积产生的容量应激也是脂毒性的原因,容量应激同样通过诱导氧化应激途径致病。陈少东等<sup>[26]</sup>研究表明,祛湿化痰复方对游离脂肪酸干预的人肝癌细胞 HepG<sub>2</sub> 模型具有显著抑制细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌的作用。胰敏颗粒干预以氧化应激为核心的脂毒性胰岛细胞损伤,显著恢复了其胰岛素分泌<sup>[27]</sup>。吕雄等<sup>[28]</sup>认为痰湿瘀浊与脂毒性及葡萄糖耐量减低密切相关。笔者前期研究已经证实,痰瘀同治的丹瓜方对  $O^-$ 、 $OH^-$ 、 $ONOO^-$  等多种氧化应激自由基具有消除作用,对氧化应激导致的细胞损伤、细胞微丝微管解聚等都具有显著的保护效果<sup>[29-33]</sup>。这些研究均表明,脂毒性的中医病机本质是痰瘀为病,通过化痰活血消除氧化应激,减少异位脂肪沉积,是消除脂毒性的有效手段。

### 4 从 NAFLD 到 IGR 的过程,是“肝病传脾”的病理过程

中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指

南》<sup>[34]</sup>指出,NAFLD 的主要病机为肝失疏泄,脾失健运,湿热内蕴,瘀血阻滞。早期多以“六郁”的形式存在,最终形成痰瘀互结,痹阻于肝脏脉络而成。按照《中医临床疗效术语疾病部分》<sup>[35]</sup> NAFLD 属中医学“肝癖(痞)”,现代文献多诊断为“积聚”。虽然对病名诊断有所争议,但对其病因病机及临床证候的认识是一致的。患者常多脂肥胖,胁肋胀满,胁下痞块,舌胖紫暗,苔腻,脉细涩。中医辨证病位也在肝,属肝之实证。

《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[2]</sup>强调早期预防 2 型糖尿病应当以 2 型糖尿病前期 IGR 为重点,认为 IGR 是最重要的 2 型糖尿病高危人群,每年约有 1.5%~10.0% 的 IGR 患者进展为 2 型糖尿病。中华中医药学会发布《糖尿病中医防治指南》<sup>[36]</sup>指出,2 型糖尿病前期属中医学“脾瘅”,是在六郁的基础上化生痰浊而成。临床多表现为形体肥胖,腹凸腰粗,喜坐懒动,大便或溏或结,舌质多淡胖或有齿痕,苔薄白或腻。辨证病位在脾(胃)肝,病理性质属痰浊之实证,从而构成了脾瘅之痰浊困脾的基本病机。如果痰浊进而化热,则进展为消渴。《素问·奇病论》说:“有病口干者…此五气之溢也,名曰脾瘅。…此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也…故其气上溢,转为消渴”,此更明确了“脾瘅”是消渴前期。

综上所述,NAFLD 痰瘀阻于肝络为病,是肝实有余。脾为肝之“所胜”,肝实有余乘其“所胜”而致脾受其邪。同气相应,同类相从,脾为生痰之源。故阻滞肝脉之痰浊传脾而致痰浊困脾。脾主运化。脾受肝乘,失于运化,痰浊内生,使痰浊困脾加重而终成“脾瘅”(2 型糖尿病前期)。可见,从 NAFLD 到 2 型糖尿病前期的过程,就是肝病传脾的过程。

### 5 代谢病肝病传脾的基本治法探索

#### 5.1 “肝病传脾”治疗原则

《素问·五运行大论》曰:“气有余,则制己所胜,而侮所不胜”,提示肝病传脾的方式当是肝“制己所胜”(脾),因为五行中脾为肝之“己所胜”。可见在“肝病传脾”理论中,“肝病”为实邪,“传脾”之邪也为实邪。因此,肝病传脾的根本原因在于肝之邪气盛,而不在于脾之不足。这有别于脾虚肝气来犯之“土虚木乘”病机。“肝病传脾”既是实邪为病,必当祛邪为主;脾既不虚,实脾之法自不当用补,而当顺脾之性,以顺为实。中焦之性,脾喜温运,胃喜清润。因此,针对代谢病“肝病传脾”之“实脾”治疗,关键在于顺脾之性予运脾、暖脾以助其运化而消除壅塞之实邪;而不应用参、芪之类补脾而使实邪更加壅塞。



## 5.2 痰瘀同治法是针对代谢病“肝病传脾”的治法

NAFLD 的基本病机是痰瘀互结、痹阻于肝脏脉络。因此针对“肝病”治疗当以活血化瘀、祛痰通络为法,痰瘀同治。由于瘀性固着,其性难移;痰性淡荡而易于流动走窜。故损肝之痰瘀邪气中唯痰邪易传。同气相应,同类相从。脾主运化,为生痰之源。因此,NAFLD 肝病传脾重点是痰邪传脾。痰瘀同治既是针对了 NAFLD 痰瘀互结的病机,同时也是针对了肝病传脾的特点(痰邪传脾),并顺应了脾(主运化,为生痰之源)的功能特性而兼有实脾之效。因此,痰瘀同治法是针对 NAFLD 肝病传脾的治法。

脾瘕(消渴前期)的基本病机是痰浊困脾<sup>[36]</sup>。只要 NAFLD 肝之痰浊不传脾,痰瘀同治法又兼有实脾防痰之效,就可预防痰浊困脾之病机,以预防脾瘕的发生,从而实现早期预防 2 型糖尿病的效果。

## 5.3 痰瘀同治干预代谢病“肝病传脾”的处方用药思考

NAFLD“肝病传脾”的用药组方原则定为:痰瘀同治、化痰实脾。本课题组的经验方丹瓜方具体体现了这一治法。丹瓜方由丹参、栝蒌、郁金、赤芍、川芎、法半夏、薤白、僵蚕等组成,具有清润活血、化痰通络而兼实脾之效,痰瘀同治,因此体现了 NAFLD“肝病传脾”的用药组方原则。方中丹参性味苦、微寒,归肝、心、心胞经,活血化瘀又兼养营血;栝蒌性味甘、寒而润,归肺、胃、大肠经,具有利气化痰、润肠通便之效,走阳明而降浊之性向下,阳明与太阴相表里,可助太阴脾之升清功能,此升、降相因之理。以丹参、栝蒌为君,体现了痰瘀同治、治肝实脾,以防肝病传脾之思想。郁金、赤芍、川芎、法半夏为臣。郁金性味辛、苦、寒,归心、肝、胆经,功能活血、行气解郁、凉血清心、利胆退黄;赤芍性味苦、微寒,归肝经,功能清热凉血、祛瘀止痛;川芎性味辛、温,归肝、胆、心胞经,功能活血行气、祛风止痛。此 3 味均助君药丹参活血化瘀,且血行瘀散则痰不易生。法半夏性味辛、温,归脾、胃、肺经,功能除湿化痰、降逆、消痞、散结,既助太阴脾之运化,又顺阳明胃之通降,《药性论》谓法夏“开胃健脾”,可增栝蒌化痰、实脾之效。薤白为佐,其性味辛、苦、温,归肺、胃、大肠经,功能通阳散结、行气导滞。《别录》谓薤白能“温中”健脾而“散结气”;《日华子本草》认为其“耐寒,调中”而能治久痢冷泻,示薤白温中健脾,既助栝蒌、法半夏之化痰,又走阳明而助脾运化,且其通阳走窜之性有助于气津之流畅。僵蚕为使,其性味咸、辛、平,归肝、肺经,具有息风、化痰、解毒散结之效。其化

痰而走肝经,引栝蒌、法半夏走肝以化痰散结,与丹参、郁金、赤芍、川芎活血走肝之药形成合力,痰瘀同治。

总之,丹瓜方清润活血、化痰通络并可顾脾。其首重治肝病之本;通过法半夏直走太阴、栝蒌和薤白泄阳明而升太阴、及四味化痰走肺经之药清肃肺气以制脾之“所不胜”,共同达到“实脾”和防“肝病传脾”的效果,亦即实现既治疗 NAFLD,又预防了 IGR 的发生和发展。

NAFLD 和 2 型糖尿病作为主要的代谢性疾病,目前的干预方法是分别处理。虽然在病理机制上相互关联,但在干预手段上却完全把他们分割开来了。这种干预策略具有诸多缺陷。包括使用更多的药物和花费更多的资源,同时这种见指打指的干预策略不能给患者最大限度的获益。正如 ACCORD 研究所证实,更加积极的强化降糖至接近正常范围,糖尿病患者不但不能更多获益,反而显著增加全因死亡率<sup>[37,38]</sup>;更积极的强化降压、联合降脂,也不能带来更多获益<sup>[39,40]</sup>。对于 NAFLD,化学药物还没有针对性的治疗可供选择<sup>[41]</sup>。在干预代谢性疾病方面,虽然化学药物确能显著改善一些重要生化指标,但同时也具有不可克服的缺陷。其中,化学药物作用强大与治疗错位的矛盾、靶点多效性与阻断、激活无选择性的矛盾、疾病多因性与药物专效性的矛盾,这三大矛盾不可调和。因为产生这三大矛盾的根本原因在于现代科学的分析方法论和现代医学的疗效评价体系的缺陷。这些矛盾与缺陷决定了化学药物在进一步提高代谢性疾病治疗效果方面,面临巨大挑战。因此,另辟蹊径寻找干预策略势在必行。中医辨证论治强调整体观念,中药具有多靶点作用特点,治病求本(因),多层次调节,重视正气和患者的主观体验,克服了化学药物在实践中的矛盾现象。临床研究已经表明,丹瓜方对 2 型糖尿病有降糖、降脂作用,显示对糖脂代谢有益;降低患者血 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和尿中微量白蛋白水平,显示对糖尿病血管并发症有益;降低患者血透明质酸、层粘连蛋白水平,显示对脂肪肝及肝纤维化有益<sup>[42-45]</sup>。体外研究表明,丹瓜方具有很好的消除高糖细胞毒性、抗活性氧(ROS)、保护高糖干预下的内皮细胞周期,保护细胞微丝微管以维持骨架的稳定和再生等作用<sup>[29-32]</sup>;在体实验围绕氧化应激、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路、线粒体裂变等进行了系统研究,表明丹瓜方能调节糖脂代谢,增加胰岛素的敏感性;抗炎、抗自由基、协调内皮细胞功能等作用<sup>[33,46,47]</sup>。笔者在国家自然科学基金(No. 81173179)项目的实验研究中,进一步确证了丹瓜方痰瘀同治,能有效阻断

NAFLD 的发生和发展<sup>[48]</sup>。显示丹瓜方对 NAFLD 和 2 型糖尿病都具有良效。

### 参 考 文 献

- [1] 李秀钧主编. 代谢综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 10 - 30.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 9 - 11.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090 - 1101.
- [4] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948 - 959.
- [5] Alam S, Noor-E-Alam SM, Chowdhury ZR, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh[J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(5): 281 - 287.
- [6] Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 - 1994[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(1): 38 - 45.
- [7] Li Z, Xue J, Chen P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1): 42 - 51.
- [8] Xi B, He D, Hu Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: The China Health and Nutrition Survey in 2009[J]. *Prev Med*, 2013, 57(6): 867 - 871.
- [9] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Assessment of the fatty liver index as an indicator of hepatic steatosis for predicting incident diabetes independently of insulin resistance in a Korean population[J]. *Diabetes Med*, 2013, 30(4): 428 - 435.
- [10] Zelber-Sagi S, Lotan R, Shitolet O, et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up[J]. *Liver Int*, 2013, 33(9): 1406 - 1412.
- [11] Park SK, Seo MH, Shin HC, et al. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1378 - 1383.
- [12] Anbalagan VP, Venkataraman V, Vamsi M, et al. A simple Indian diabetes risk score could help identify nondiabetic individuals at high risk of non-alcoholic fatty liver disease (CURES-117) [J]. *J Diabetes Technol*, 2012, 6(6): 1429 - 1435.
- [13] 雷永富, 李敏. 299 例非酒精性脂肪肝病患者糖尿病发病情况 5 年随访[J]. *天津医药*, 2013, 41(2): 166 - 158.
- [14] Ali AT, Ferris WF, Naran NH, et al. Insulin resistance in the control of body fat distribution: a new hypothesis[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(2): 77 - 80.
- [15] Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(4): 841 - 856.
- [16] Reiniers MJ, van Golen RF, van Gulik TM, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: a molecular perspective on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the fatty liver[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(7): 1119 - 1142.
- [17] Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 379(1-2): 35 - 42.
- [18] Jorgacevic B, Mladenovic D, Ninkovic M, et al. Dynamics of oxidative/nitrosative stress in mice with methionine-choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(7): 701 - 709.
- [19] Shimabukuro M, Higa M, Zhou YT, et al. Lipopapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(49): 32487 - 32490.
- [20] McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 7 - 18.
- [21] Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity[J]. *Prog Lipid Res*, 2006, 45(1): 42 - 72.
- [22] Haber EP, Procopio J, Carvalho CR, et al. New insights into fatty acid modulation of pancreatic beta-cell function[J]. *Int Rev Cytol*, 2006, 248: 1 - 4.
- [23] 李玲儒, 王济, 李英帅, 等. 氧化应激机制在痰湿体质研究中的应用探索[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(1): 5 - 8.
- [24] 曾庆明, 张伟宁, 周晓, 等. 2 型糖尿病合并高脂血症患者氧化应激状态及清化消痰方干预作用研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11(7): 579 - 580.
- [25] 贾连群, 杨关林, 任路, 等. 化痰祛痰方药对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导

- 人脐带静脉内皮细胞氧化应激保护作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9): 44-46.
- [26] 陈少东, 胡义扬, 冯琴, 等. 基于均匀设计的祛湿化痰复方抗脂毒性作用的主效应中药分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 421-425.
- [27] 司亮, 程海波, 夏卫军, 等. 胰敏颗粒对体外培养大鼠脂毒性胰岛细胞分泌胰岛素的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(2): 17-19.
- [28] 吕雄, 陆璐, 卢红梅, 等. 浊毒瘀滞、糖一脂毒性与葡萄糖耐量减低的相关性[J]. 中医杂志, 2008, 49(11): 1052.
- [29] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Glucose endothelial cytotoxicity and protection by Dangua Fang, a Chinese herb prescription in HUVECs in hyperglycemia medium[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(5): 297-303.
- [30] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Anti-colchicine cytotoxicity enhanced by Dangua Fang, a Chinese herb prescription in ECV304 in mediums[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(2): 126-133.
- [31] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Toxicity features of high glucose on endothelial cell cycle and protection by Dangua Fang in ECV-304 in high glucose medium[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(8): 596-602.
- [32] 衡先培, 陈可冀, 洪振丰, 等. 高糖培养 ECV304 内 ROS 含量变化及丹瓜方影响的研究[J]. 光明中医, 2008, 23(5): 551-555.
- [33] 衡先培, 黄苏萍, 程心玲, 等. 丹栝方干预糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢及氧化应激研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 244-251.
- [34] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 153-155.
- [35] 国家技术监督局发布. 中华人民共和国国家标准·中医临床疗效术语疾病部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 2004: 13.
- [36] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 1-3.
- [37] Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5): 983-990.
- [38] ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 818-828.
- [39] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1575-1585.
- [40] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1563-1574.
- [41] 中华医学会肝病学分会. 脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.
- [42] 黄苏萍, 衡先培, 杨柳清, 等. 祛瘀化痰对 2 型糖尿病糖脂代谢影响临床研究[J]. 莆田学院学报, 2011, 18(2): 16-18.
- [43] 黄雯晖, 杨柳青, 衡先培. 痰瘀同治法治疗 2 型糖尿病痰瘀证患者血浆 TNF- $\alpha$ 、CRP 的临床观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(9): 1-3.
- [44] 衡先培, 褚克丹, 林青, 等. 丹瓜方对血糖控制不良 2 型糖尿病患者 TNF- $\alpha$  的干预研究[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(2): 9-12.
- [45] 翁苓, 衡先培, 郑海霞. 芎藭通脉方治疗 2 型糖尿病痰瘀证患者尿 MA 及血、尿  $\beta$ 2-MG 的临床观察[J]. 光明中医, 2010, 25(12): 2257-2259.
- [46] Lan YL, Huang XP, Heng XP, et al. Dangua Fang improves glycolipid metabolic disorders by promoting hepatic adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase expression in diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(3): 188-195.
- [47] 黄苏萍, 林如辉, 陈文列, 等. 丹瓜方对糖尿病大鼠胸主动脉超微结构影响的初步观察[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(2): 19-23.
- [48] 衡先培, 李亮, 黄苏萍, 等. 丹瓜方对 ApoE 糖尿病模型小鼠糖脂代谢及血管细胞黏附分子-1 及 mRNA 表达水平的影响. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1086-1095.

(收稿: 2014-01-20 修回: 2015-03-11)