

· 临床经验 ·

陆付耳教授“从毒论治”糖尿病的对药经验

陈 广¹ 龚敏敏² 黄文雅¹ 闫忠卿³ 熊欣雨¹

陆付耳教授是华中科技大学同济医学院中西医结合研究所副所长，二级教授、主任医师，第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师，在中医药治疗内分泌及代谢性疾病方面学术造诣颇深，临床经验丰富，尤其擅长使用对药治疗 2 型糖尿病。笔者有幸作为陆教授的学生和学术经验继承人，长期随诊学习，聆听教诲。现将吾师“从毒论治”2 型糖尿病的学术思想在临床中使用对药的经验进行总结，拟为各位同行提供临证参考。

1 陆付耳教授治疗 2 型糖尿病的“从毒论治”思想

2 型糖尿病是以多饮、多尿、多食为主要表现的慢性代谢性疾病，发病机制复杂，胰岛 β 细胞的分泌功能受损和胰岛素抵抗是其主要特征。2 型糖尿病属于中医学“消渴”范畴。在中医学中，关于 2 型糖尿病病因病机的记载最早源于《内经》。《素问·奇病论》有云：“肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴”，此为胃肠积热。《灵枢·五变》中“怒则气上逆，胸中蓄积，血气逆流，髀皮充肌，血脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘅”，此为血瘀转为热毒。中医学“毒”的概念可以追溯到《内经》，历代医家也有多种阐释，现在一般理解为一切对机体有伤害的有形或无形的物质^[1]。陆付耳教授曾提出“从毒论治”2 型糖尿病，认为 2 型糖尿病的“消渴症”的“毒”多为内生之“毒”，属于“慢毒”“热毒”^[2]。陆教授认为 2 型糖尿病“毒源”有三：一是过食肥甘厚腻之品致胃肠燥热而生热毒；二是七情不

畅、气血为之瘀滞转为热毒；三是外感六淫之邪入里化为热毒^[3]。除热毒外，疾病演变过程中，由于脏腑功能失常、气血津液代谢紊乱，产生了痰浊、瘀血等病理产物，而痰浊、瘀血与热毒胶着又可化为痰湿毒和血瘀毒。因此，痰瘀、浊毒等病理产物既可由脏腑气血津液失调的病机产生，也会反过来加剧脏腑亏损和气、血、精、津液的代谢紊乱，正虚邪愈盛，邪盛正愈虚，这种恶性循环逐渐加重病情。热毒主要表现为消谷善饥，大便秘结，小便短赤等症，舌红绛，苔少，脉细数。痰毒和瘀毒主要表现为热毒夹痰或夹瘀，在舌脉上，内生痰毒表现为舌红苔黄腻，脉弦滑，可伴汗液垢浊有味。瘀毒表现为舌暗红有瘀点瘀斑，脉弦涩。陆付耳教授指出 2 型糖尿病发病之热毒、痰毒、瘀毒，贯穿 2 型糖尿病整个发病过程，在治疗过程中当注意把握主证。

祝湛予先生曾创立糖尿病血瘀学说，提出糖尿病瘀毒病机和活血化瘀的治法^[4]。针对热毒、痰毒、瘀毒之不同，施法也各异，或清热解毒，或祛痰化毒，或化瘀解毒，或芳香化浊解毒，终令邪去正安，阴阳得平。关于芳香化浊解毒法治疗消渴，早在《素问·奇病论》已提到：“此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。治之以兰，除陈气也”。而“痰瘀并存，痰瘀同治”的治法则由朱丹溪提出并广泛运用，朱丹溪开创了痰瘀致病之说，率先提出“自气成积，自积成痰，痰挟瘀血，遂成窠囊”^[5]。他认为治痰不可一味燥湿化痰，“善治痰者，必先治气，同时也要治血”，应当将痰浊与血瘀一同化解^[6]。结合前人的思想、理论及个人的临床经验，陆付耳教授临证时，针对患者的病因病机，辨证施策，灵活应对。

2 “从毒论治”2 型糖尿病对药经验

陆付耳教授根据临床实际，随证选用相应对药，如针对痰毒及瘀毒的具有祛痰化瘀功效之对药、针对热毒与气虚的具有清热解毒益气功效之对药、针对热毒与阳虚的具有清热解毒扶阳功效之对药、针对热毒与阴虚的具有清热解毒养阴功效之对药等。

2.1 黄连配人参

基金项目：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养项目（No. 国中医药人教函[2019]128 号）

作者单位：1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科（武汉 430030）；2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所（武汉 430030）；3. 天津医科大学朱宪彝纪念医院老年病科（天津 300000）

通讯作者：陈 广，Tel: 027-83663532, E-mail: guangchen@tjh.tjmu.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210802. 088

《本草汇言》有言：“黄连，沉静而凉，阴寒肃清之药也。均属火热内甚，阳盛阴衰之症，非此不治”^[7]。在消渴症中，七情之火聚而不散，或胃肠积热结而不舒，故用黄连祛邪散热、荡涤肠胃。黄连苦寒，入心泻火，又恐其伤阴，故而佐以人参，益气养阴。人参补脾益肺，生津养血。黄连与人参，一者清热解毒，一者健脾益气。可化热毒，又可助脾之健运，防止痰湿的产生。此对药多用于糖尿病早期，热毒伤及气分，补泄兼用，不至于闭门留寇。黄连因抗炎、抗菌、降糖等作用显著，近年来一直是研究的热点。小檗碱是黄连的主要提取物，研究表明，不论是对于 2 型糖尿病细胞、动物模型，还是临床试验，小檗碱均有显著降糖作用^[8,9]。另外，人参中的人参皂苷 Rg1 是其主要成分，有显著的抗凋亡特性，研究发现其可通过减少 db/db 小鼠视网膜神经节细胞层和核内层细胞凋亡来预防早期糖尿病视网膜病变^[10]，体现了人参皂苷对 2 型糖尿病并发症的预防和治疗作用。陆付耳教授认为在临床运用时，可根据患者情况，热毒明显可偏重于泻火解毒；若气虚明显，可偏重于补气健脾，养阴生津；对本虚明显的患者可适当减少黄连的用量，以保其正气。

2.2 黄连配生地

黄连与生地配伍为黄连丸，源自于名医孙思邈。生地味甘，《本草征要》言其合地之坚凝，得土之正色，为补肾要药，益阴上品，禀仲冬之气，故凉血有功^[11]。黄连入心泻火，生地凉血补阴，二者相互为用，补泄兼施。患者久病，热毒损及肾阴，致骨蒸潮热，腰膝酸软明显时可用此对药，清热凉血，补益肾阴。黄连与生地配合，主治五心烦热，腰膝酸软，盗汗等阴虚火旺之症。近年来有较多对黄连丸复方及其单药的研究，黄连丸对链脲霉素诱导的糖尿病大鼠具有明显的降糖作用，其可抑制糖尿病大鼠肠道双糖酶活性^[12]。梓醇是生的主要提取物，研究发现梓醇可通过作用于腺苷酸激活蛋白激酶 [adenosine 5' monophosphate (AMP) activated protein kinase, AMPK] / 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4) / 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositol-3 kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路改善糖尿病小鼠的肝脏胰岛素抵抗^[13]。热毒损及津液，脾失健运，可使痰浊内生。生地补益肾阴的同时，亦可祛痰。正如朱丹溪所言，久病阴火上升，津液生痰不生血，宜补血以制相火，其痰自除^[14]。痰为百病之源，陆教

授认为祛痰尤为重要，但是不能只着重于加大燥湿之药的用量，要注意攻补兼施，故生地在此作用显著，补血生津，痰浊自除。

2.3 黄连配肉桂

黄连与肉桂合为交泰丸。《本草新编》有言：“以黄连泻火者，正治也；以肉桂治火者，从治也”^[15]。黄连与肉桂同用，则心肾交于顷刻。此对药主治糖尿病心肾不交所致失眠，耳鸣，心悸诸症。课题组前期研究发现不同配伍比例的交泰丸均对糖尿病大鼠有治疗作用，但以黄连与肉桂配比 2:1 的作用效果最佳^[16]。近期一项 Meta 分析表明肉桂可降低糖尿病及糖尿病前期患者的空腹血糖^[17]，体现了肉桂在临床上重要的降糖作用。肉桂醛是肉桂的主要提取物，研究发现肉桂醛可通过激活核因子 NF-E2 相关因子 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路抑制氧化应激，从而缓解血管功能障碍，保护肾功能^[18]。黄连与肉桂，一入心，一入肾，心肾相交，水火始得既济。患者形寒肢冷，小便清长，腰膝酸软明显，为慢毒损及肾阳之故。肉桂入肾经，补益肾阳。黄连与肉桂，前者入心泻火，后者补肾养阳。陆付耳教授认为，黄连可去肉桂之燥热，使肉桂更易发挥补肾阳之功效，在糖尿病肾脏病患者的使用中尤为重要。

2.4 丹参配瓜蒌

情绪不畅、气滞血瘀转为热毒，热毒与血瘀又结为瘀毒，或热毒致脏腑亏损，脾失健运，痰湿内生，又与热毒相结，致痰毒内扰。“初为气结在经，久则血伤入络”，此时需化痰祛湿散瘀。丹参与瓜蒌主治口渴、发热、心烦、大便干结、皮肤紫斑等血热瘀滞之症，是治疗胸痹心痛的常用配伍，为活血化瘀之良药。有研究发现丹参可通过抑制糖尿病大鼠肾组织及肾小球系膜细胞的无翅型 MMTV 整合位点家族成员 4 (wingless-type MMTV integration site family member 4, WNT4), β -连环蛋白 (β -catenin) 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路从而保护肾组织^[19]。丹参在临床前期试验及临床试验中均有较好的大血管及微血管功能障碍的治疗作用，且可通过 TSP-1/TGF- β_1 /STAT3, JNK/PI3K/Akt 等多个途径抑制凋亡及炎症^[20]。此外，瓜蒌凝集素也可通过 LOX1/NF- κ B/Caspase-9 通路缓解糖尿病大鼠的肾损伤^[21]。《本草汇言》有言：“丹参，善治血分，去滞生新，调经顺脉之药也”^[7]。丹参活血通经，可散血热之瘀。而瓜蒌，味苦气寒，入肺胃两经。《本草新编》言其：“最能下气涤秽，尤消

郁开胃，能治伤寒结胸，祛痰”^[15]。最能下气涤秽之瓜蒌与丹参合用，二者相辅相成，凉血活血，化痰祛瘀。此阶段为久病之故，痰毒瘀毒之邪留恋不散，丹参与瓜蒌化痰驱邪，却又不致妄泄而伤阴。陆付耳教授认为，久病患者即便没有瘀毒之症，也可加用丹参，凉血活血，调经顺脉。

2.5 桑叶配桑白皮

桑叶甘酸辛寒。此处，若热毒损及肺阴，可致患者咳嗽，盗汗，五心烦热。桑叶可清金敛神，清金即清肺之虚火，敛神即止盗汗。而桑白皮泻肺平喘，利水消肿。《本草纲目》言：“桑白皮，甘以固元气之不足而补虚，辛以泄肺气之有余而止嗽”^[22]。桑叶、桑白皮对药主治肺热津伤，肺气失宣，咳逆上气等症。桑叶提取物可有效降低糖尿病大鼠的血糖及血脂，且其信号通路与胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) /PI3K/葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 相关^[23]。桑叶与桑白皮皆可清泄肺热，止咳平喘，二者相辅相成，共奏清肺泄热，补益肺阴之效。此对药一般为方中佐药，在清热祛瘀的同时，补肺养阴。陆付耳教授认为，高糖会影响全身各个系统，不管是疾病初期，还是久病损及阴阳，皆可用适量桑叶与桑白皮，补养肺阴。

3 典型案例

患者张某，男，48 岁。2020 年 5 月 6 日初诊。发现血糖升高 3 年余。一直口服恩格列净 10 mg，每日 1 次。诉血糖、糖化血红蛋白控制大体满意。伴周身骨痛，睡眠差，注意力不集中，头晕，四肢乏力，腰膝酸软，口渴多饮，耳鸣，视力变差。大便干结，小便频数。舌质淡红，舌有裂纹，苔薄白，脉细。入院测得空腹血糖 8.2 mmol/L，糖化血红蛋白 7.0%。西医诊断为：2 型糖尿病。中医诊断：消渴症，证属气阴两虚，热毒内蕴，肾阳亏损；治宜滋阴补气，清热泻火，补肾养阳。处方：黄连 6 g 肉桂 6 g 人参 6 g 炙甘草 10 g 大枣 10 g 女贞子 15 g 葫芦巴 20 g 淫羊藿 15 g 菟丝子 15 g 酒萸肉 20 g 益智仁 10 g 酸枣仁 30 g 茯神 15 g 决明子 20 g 五味子 10 g 红花 10 g 桃仁 10 g 丹参 20 g。共 7 剂。仍服恩格列净，10 mg，每日 1 次。患者 5 月 21 日复诊，诉血糖控制平稳，头晕、腰膝酸软、睡眠质量较前明显好转，测得空腹血糖 6.9 mmol/L。中医诊断：消渴症，证属气阴两虚，热毒内蕴，肾阳不足。前方去淫羊藿，红花、桃仁、丹参量减半，再服 7 剂。

按：本例患者多饮多尿，血糖升高，诊断为消渴

症。肾气不足，摄纳无权，故小便频数，腰膝酸软。胃肠积热内化为热毒，故大便干结。热毒日久损及肾阳，可致耳鸣、腰膝酸疼。头晕、乏力均为气虚之象。阴虚内热则口渴多饮。治疗上需滋阴补气，清热解毒，补益肾阳。方中黄连、肉桂正是此意，又加入淫羊藿、女贞子、酒萸肉、益智仁、葫芦巴和菟丝子等补肾之药，同时人参补气，红花、丹参、桃仁活血化瘀，茯神、酸枣仁安神助眠，决明子清热明目，甘草和大枣调和诸药。全方攻补兼施，以清热补肾为重，滋阴活血为辅，共奏清热祛瘀补肾之效。

参 考 文 献

- [1] 于智敏. “毒”的本义和引申义考辨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11 (2): 101-102.
- [2] 陆付耳, 王智明, 郭爱群. 糖尿病从“毒”论治探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8 (5): 15-17.
- [3] 王智森, 陆付耳. 中藏医对糖尿病病因病机的认识[J]. 中西医结合研究, 2011, 3 (6): 313-316.
- [4] 梁晓春. 祝湛予教授治疗糖尿病的经验及贡献[J]. 中国临床医生, 2008, 36 (5): 68-70.
- [5] 元·朱震亨撰. 局方发挥[M]. 北京: 北京人卫出版社, 1993: 43.
- [6] 宋家欣, 侯丽辉, 吴效科. 浅谈历代医家论治痰病[J]. 时珍国医国药, 2008, 4 (2): 491-492.
- [7] 明·倪朱谟编著; 戴慎, 陈仁寿, 虞舜点校. 本草汇言[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 35.
- [8] Zhang H, Wei J, Xue R, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression[J]. Metab Clin Exp, 2010, 59 (2): 285-292.
- [9] Chang W, Chen L, Hatch GM. Berberine as a therapy for type 2 diabetes and its complications: From mechanism of action to clinical studies[J]. Biochem Cell Biol, 2015, 93 (5): 479-486.
- [10] Gao Y, Ji Y, Luo Y, et al. Ginsenoside Rg1 prevents early diabetic retinopathy reducing retinal ganglion cell layer and inner nuclear layer cell apoptosis in db/db mice[J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (5): 232.
- [11] 明·李中梓原著. 丁甘仁增撰, 耿鉴庭重订. 重订本草征要[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1986: 15.
- [12] Deng Y, Zhang X, Shi Q, et al. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144 (2):

- 425–432.
- [13] Yan J, Wang C, Jin Y, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway[J]. Pharmacol Res, 2018, 130: 466–480.
- [14] 李超, 樊巧玲. 丹溪补血制火化痰论析疑[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(3): 207–208.
- [15] 清·陈士铎著. 本草新编[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 99.
- [16] 汪健红, 陆付耳, 董慧, 等. 不同配伍比例交泰丸对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2271–2276.
- [17] Deyno S, Eneyew K, Seyfe S, et al. Efficacy and safety of cinnamon in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes patients: A meta-analysis and Meta-regression [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 156: 107815.
- [18] Wang P, Yang Y, Wang D, et al. Cinnamaldehyde ameliorates vascular dysfunction in diabetic mice by activating Nrf2[J]. Am J Hypertens, 2020, 33(7): 610–619.
- [19] Xiang X, Cai HD, Su SL, et al. *Salvia miltiorrhiza* protects against diabetic nephropathy through metabolome regulation and WNT/ β -catenin and TGF- β signaling inhibition [J]. Pharmacol Res, 2019, 139: 26–40.
- [20] Jia Q, Zhu R, Tian Y, et al. *Salvia miltiorrhiza* in diabetes: a review of its pharmacology, phytochemistry and safety [J]. Phytomedicine, 2019, 58: 152871.
- [21] Lu J, Peng J, Xiang M, et al. *Trichosanthes kirilowii* lectin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting the LOX1/NF- κ B/caspase-9 signaling pathway [J]. Biosci Rep, 2018, 38(5): BSR20180071.
- [22] 明·李时珍著. 本草纲目[M]. 北京: 中国文联出版社, 2016: 706.
- [23] 蔡晟宇, 李佑生. 桑叶提取物调控 IRS-1/PI3K/GLUT4 通路影响 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制研究[J]. 新中医, 2020, 52(1): 1–6.
- (收稿: 2020–08–01 在线: 2021–10–11)
责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》再次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2021 年 12 月 27 日, 中国科技论文 2020 年统计结果在京发布。中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的 20 余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。根据 2020 年引证报告, 《中国中西医结合杂志》被收录为“中国科技核心期刊”, 《中国中西医结合杂志》再次荣获“百种中国杰出学术期刊”。

2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来, 连续第 18 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

感谢长期以来广大作者、读者以及专家对中国中西医结合杂志社的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志社愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。

(本刊讯)