国家项目点击

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.006

中医对“脾在味为甘”的认识及甜味觉受体在T2DM作用的文献计量学分析

禹姗姗[1,2],朱连连[1,2],战丽彬[1,2]
(1.辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110847;
2.辽宁省中医脾脏象现代研究重点实验室,辽宁 沈阳 110847)

摘要:脾为后天之本,气血生化之源,脾气亏虚会导致机体运化失司,代谢失常从而引起2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)。课题组前期研究认为脾在味为甘,即脾通过甘味药物的干预,可以“藏精于脾”,从而改善T2DM的症状。已知在口腔中,甜味化合物激活味蕾中的甜味觉受体,为进一步挖掘甜味觉受体与应用脾在味为甘理论治疗T2DM的相关性,结合文献计量学系统梳理了甜味觉受体在T2DM中的作用,从甜味觉受体的角度阐释脾在味为甘的科学内涵,充分体现了基于甘入脾、脾在味为甘、脾欲甘、甘生脾、以甘治甘等理论的角度阐释从脾论治T2DM的应用基础。

关键词:脾在味为甘;甜味觉受体;2型糖尿病
中图分类号:R256.3 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0026-11

Understanding of “Spleen Related to Sweet Taste” in Traditional Chinese Medicine and Bibliometric Analysis of Role of Sweet Taste Receptors in T2DM

YU Shanshan[1,2],ZHU Lianlian[1,2],ZHAN Libin[1,2]
(1. Key Laboratory of TCM Viscera Theory and Application,Ministry of Education,
Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Liaoning Key Laboratory of Modern Research on Spleen Image of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China)

Abstract:Spleen is the acquired foundation and the source of Qi-blood biochemistry. Qi deficiency of spleen will lead to the dysregulation of body transportation and metabolic disorders,resulting in type 2 diabetes(T2DM). Previous studies of the research group believes that spleen is related to sweet taste,that is,spleen can “store essence in spleen” through the intervention of sweet drugs,so as to improve the symptoms of T2DM. It is known that sweet compounds activate sweet taste receptors in taste buds in the oral cavity. In order to further explore the correlation between sweet taste receptors and the application of spleen in the treatment of T2DM,the role of sweet taste receptors in T2DM was systematically reviewed by combining the bibliometrics method,and the scientific connotation of spleen in taste was explained from the perspective of sweet taste receptors. It fully embodies the application basis of treating T2DM from spleen from the perspective of the theories that sweet taste drugs can treat spleen diseases,spleen is related to sweet taste,sweet taste drugs can nourish spleen,sweet taste drugs can treat T2DM and so on.

Keywords:spleen related to sweet taste;sweet taste receptors;type 2 diabetes mellitus

《素问·阴阳应象大论篇》指出脾“在窍为口,在味为甘”,脾与甘味的密切关系,以及体现这一关系的部位在口。在《灵枢·邪气藏腑病形》中进一步讲明了其中原理:“……其气血皆上于面而走空窍……走唇舌而为味……”,而《素问·金匮真言论篇》亦有相近论述:“……入通于脾,开窍于口,藏精于脾,故病在舌本,其味甘……”,即脾运化水谷精微所产生的气血,会通过脾升清的功能上荣头面诸窍,而当气血充盈唇舌后则会产生味觉的感受;反过来,当脾运化失常,气血不能上荣唇舌,则味觉就会减退甚或消失,脱其味,进一步论证从甘味论治的重要意义。

脾在味为甘有多种不同的表述,《素问·宣明五气篇》有言:“甘入脾”,《素问·至真要大论篇》:“甘先入脾”,从这两处表述可以看出,甘味可以作用于与脾相关的功能或疾病,且优先于其余4味。《素问·五藏生成篇》云:“脾欲甘……此五味之所合也”,这则说明了脾对甘味需求迫切,且可以辅助脾作用于其他4味,从而达到五味相合的状态,《素问·阴阳应象

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274377);国家自然科学基金青年科学基金项目(82305066);国家中医药领军人才岐黄学者支持项目(国中医药人教函〔2022〕6号);辽宁省科技厅博士科研启动基金计划项目(2023-BS-143);辽宁中医药大学大学生创新创业训练计划项目(S202410162025)
作者简介:禹姗姗(1997-),女,辽宁沈阳人,博士在读,研究方向:脾脏象理论及其应用的现代研究。
通讯作者:战丽彬(1964-),女,辽宁大连人,教授,博士研究生导师,博士后合作导师,博士,研究方向:脾脏象理论及其应用的现代研究。E-mail:zlblibin2021@163.com。

大论篇》:“土生甘,甘生脾”的阐述,则表明了甘与脾相互依存的重要关系。

1 中医对脾在味为甘的认识

1.1 甘入脾

《素问·宣明五气篇》有言:“甘入脾”,明代张景岳《类经·五味之走各有所病》对其注释为:“甘入脾,脾主肉,故甘走肉。”《素问·五藏生成篇》云:“脾欲甘……此五味之所合也”,《素问·阴阳应象大论篇》亦有:“中央生湿,湿生土,土生甘,甘生脾,脾生肉,肉生肺,脾主口”。晋·皇甫谧《针灸甲乙经·五味所宜五脏生病大论》[1]中指出:“甘先走脾……甘者,令人柔润也”,明·张介宾《类经·五谷五味其走其宜其禁》[2]中对其论述为:“此下言脏病所宜之味也。脾属土,甘入脾,故宜用此甘物。”张志聪对其论述为“故味之甘者,入脾以养脾气……甘先入脾,故主生脾”。

1.2 甘走肉

《素问·宣明五气篇》有言:“……甘走肉,肉病无多食甘”。《灵枢·五味论》云:“其气外通于肉,故甘走肉”。《灵枢·九针论》亦有:“酸走筋,辛走气,苦走血,咸走骨,甘走肉,是谓五走也。”金·张从正《儒门事亲·刘河间先生三消论》[3]中提到:“甘入脾而养肌肉”,张志聪对其论述为“脾主肌肉,甘为土味,脾病而多食之,则反伤脾气”。

1.3 甘能补、能和、能缓

苷味具有补益、调和、缓急的作用,多用于正气虚弱、身体诸痛及阴阳失调等诸方面。《素问·藏气法时论篇》有言:“脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之,甘补之”。《素问·奇病论篇》云:“有病口甘者……津液在脾,故令人口甘也……甘者令人中满……转为消渴,治之以兰,以出陈气也。”宋·杨士瀛《仁斋直指方·附论》[4]中提到:“甘能缓火,劳者温之。”明·张景岳在《类经·二十五宣明五气》[2]提到:“甘能缓中”。清·吴谦《医宗金鉴·删补名医方论》[5]中指出:“以甘能缓急”;日本汉方医家丹波元坚《杂病广要·中湿》[6]中指出:“甘入脾能缓而养气,凡养气调中则相宜耳。”日本汉方学家汤本求真《皇汉医学·石膏之医治效用》[7]中指出:“甘能缓脾益气,生津止渴。”

2 脾在味为甘与 2 型糖尿病的关系

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)多属消渴、脾瘅范畴,且以上病证的致病因素又多与脾相关,而在与脾的诸多相关因素中,有关味的论述又与消渴、脾瘅的关系颇为密切,并且在五味中“甘”为脾的本味。《素问·奇病论篇》中论述:“有病口甘者……名曰脾瘅……津液在脾……转为消渴。”说明消渴患者发病的病因之一在于脾运化津液的能力,而《素问·调经论篇》“阴虚生内热奈何……有所劳倦,形气衰少,谷气不盛……故内热”的相关表述又说明了劳倦导致的脾虚会使人谷气不盛,有形与无形的营养精微物质亏少,从而使阴虚生热。元·朱丹溪《格致余论·养老论》[8]中:“夫老人内虚脾弱,阴亏性急,内虚胃热则易饥而食,脾胃难化则食已而再饱,阴虚难降则气郁而成痰。”由以上可知,脾虚伴随了消渴、脾瘅发病与病情进展等多个过程,说明了“脾在味为甘”理论在 T2DM 中的重要作用。

2.1 以“味”补虚

脾虚所造成的阴津生成不足在消渴、脾瘅的治疗上具有重要的意义。《灵枢·终始》云:“津液不化,脱其五味。”即说明了脾虚之后五味会受到严重的影响,达到了“脱”的程度,而《素问·生气通天论篇》“阴之所生,本在五味”的这段则又阐释了“味”在生阴方面有着重要的地位,是阴生成的根本。《素问·阴阳应象大论篇》则进一步指出了以“味”补阴的源流,以及脾虚应以“味”来治疗:“阴为味……味归形……形食味……味浓者为阴。”即脾虚后可以通过“食味”来补形,从而进一步滋阴,且所补之味当浓,这里的“浓”或可理解为含量丰富。

2.2 以“甘”治甘

在《灵枢·终始》中:“阴阳俱不足,补阳则阴竭,泻阴则阳脱……可以将以甘药。”记述了阴阳俱虚是可以从甘药论治,“阴竭”是阴虚的极端状态,“泻阴”亦是伤阴的一种形式,即在发病过程中若出现了伤阴的情况,则可以用甘药来治疗。而《灵枢·邪气藏腑病形》云:“小者,气血皆少……诸小者,阴阳形气俱不足……而调以甘药也。”则进一步描述了“阴阳俱不足的情况”为“气血皆少”、为“小”、为形气不足,而《素问·调经论篇》已经阐释了形气不足为阴虚的因素之一。臧凝子等[9]梳理了清代以前古籍文献中所载滋补脾阴复方,发现参苓白术散成方最早,后世多数方剂皆由参苓白术散加减变化而成,可见参苓白术散实乃滋补脾阴基础方。该方 10 味药中 8 味药属于甘味,并且参苓白术散发挥作用的有效成分是多糖类成分,体现了“以甘为治”的思想,综上所知脾虚发生后可从甘味入手进行治疗。

2.3 以“脾”扶正

《素问·经脉别论篇》所言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”,说明脾气得到固护后,可将精微布散全身,对糖尿病消渴全身精微亏少症状起到很好改善作用。《医学衷中参西录》[10]云:“迨至膵病累及于脾,致脾气不能散精达肺则津液少……是以渴而多饮多溲也。”亦可说明补脾扶正可以很好改善糖尿病。《施今墨临床经验集》[11]“糖尿病常使中焦不运”也说明了恢复脾胃功能的正常运行可以缓解糖尿病的症状。

由以上论述我们可得出从脾在味为甘论治 T2DM 的理论依据:从病属脾瘅、消渴,证属阴虚证的肥胖 T2DM 在发病过程中,脾虚扮演着重要的角色,当脾运化功能失常,形气津液生成不足时,即会出现阴虚;而脾虚津液不足不能上达头面充盈口、唇、舌时,则会脱其五味;而五味中甘味与脾关系密切,在味为甘,又是滋阴的关键,为生阴之根本。故从甘味论治 T2DM 具有重要意义。

3 基于文献计量学分析甜味觉受体在 T2DM 作用情况

使用 Web of Science Core Collection(WoSCC)进行了与 T2DM 和甜味觉受体的数据检索。检索策略是(TS = (diabetes)) AND((((TS = (Sweet taste receptor)) OR TS = (T1R2)) OR TS = (T1R3)) OR TS = (taste receptor)),出版日期的截止日期定为 2023 年 4 月 17 日,起始时间 1994.01.01—2023.04.17 不受限制。在排除综述后,选择 Web of Science 核心合集论文,项目组随后分析的其余 247 篇相关文章的信息作为 TXT 文件下载,所有的检索工作和数据收集工作均于 2023 年上半年完成。TXT 文件被导入到 R4.2.0 版的书目应用程序(Biblioshiny 文献计量工具)[12],该应用程序主要用于可视化来源、作者和文档的分析,并使用文献计量制软件包呈现概念、知识和社会结构。

获得年度科学产量和平均引文,分析该领域的总体趋势。活跃的国家、机构、期刊和作者大多是通过他们的生产和引用来估计的。采用布拉德福德定律[13]、Lotka 定律[14]和 h - index[15]等算法来寻找核心期刊和作者。项目组还可视化了国家之间的合作来评估国家之间的全球关系。为了检测热点,项目组在捕获高频关键词和重要文献后,建立同词和直接引文网络后,访问了该领域一些相关文章的具体内容,该领域的趋势主题来源于趋势主题图和直接引文网络。

3.1 年度发文量和引文量

第一篇 SCI 发表在 T2DM 和甜味觉受体研究方面,发表于 2001 年。从 2001—2023 年,共出版了 247 份相关文件(不包括评论和书籍)。图 1A 显示了每年已发布的 SCI 的数量。直到 2009 年的第一个小高峰,产量才有了明显的变化,每年逐渐增加。2018 年,出版的文件数量增加到 27 篇。值得注意的是,这个明显的峰值始于 2018 年,往后每年保持在 15 篇左右,这一趋势表明,甜味觉受体和 T2DM 研究相对稳定,在临床和基础实验中具有很大的发展潜力。

每年被引用文章的统计数据见图 1B。这两个高峰分别出现在 2007 年和 2009 年,这意味着取得了重要的研究成果。其中 2004 年诺贝尔生理学或医学奖“发现嗅觉受体和嗅觉系统的组织方式”为感觉的研究打开了大门,带来了 2007 年年平均引用次数的增加,并达到峰值。

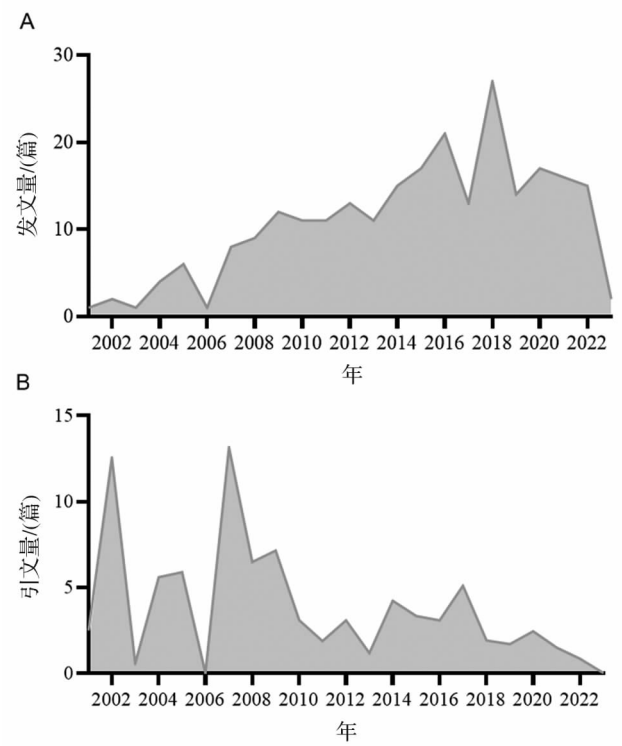


图 1 年度发文量和引文量

3.2 最具影响力的国家和机构

2001—2023 年,有 37 个国家参加了甜味觉受体和 T2DM 的研究。插页Ⅷ图 2A 描述了出版国家的分布和数量。这些国家的出版频率是根据通讯作者的国籍统计数字得出的。美国是最多产的国家(n = 73),其次是中国(n = 28)和日本(n = 17),说明了美国的绝对领先地位。然而,由于产量高,美国的引文总量高于其他国家总和(插页Ⅷ图 2B),强调了美国在这一领域的强大影响力。根据国家合作图,美国与其他主要出版国的联系最紧密,共有 45 次合作,全球共有 193 次合作,其中美国和英国之间的合作最多,总的来说,国家之间的联系线稀疏而分散,这符合单国出版物远远多于多国出版物的信息(表 1)。这些结果表明,应促进国家间的合作。

根据我们检索到的数据,有 336 家机构参与了肠道微生物群和创伤的研究。我们列出了前 10 个多产的机构(插页Ⅸ图 3),阿德莱德大学(n = 25)、宾夕法尼亚州立大学(n = 17)、庆熙大学(n = 15)。宾夕法尼亚州立大学、哈佛大学、莫内尔化学感官中心和西奈山医学院都来自美国,再次证明了美国在这一领域的显著成就。

表 1 在甜味觉受体与 T2DM 研究方面,排名前 20 位的国家/地区

序号	国家	文章/(篇)	文章占比/(%)	SCP/(篇)	MCP/(篇)	MCP 占比/(%)
1	美国	73	29.55	52	21	28.77
2	中国	28	11.34	21	7	25.00
3	日本	17	6.88	17	0	0.00
4	韩国	15	6.07	12	3	20.00
5	英国	12	4.86	10	2	16.67
6	澳大利亚	9	3.64	7	2	22.22
7	德国	6	2.43	5	1	16.67
8	意大利	6	2.43	4	2	33.33
9	比利时	5	2.02	2	3	60.00
10	土耳其	5	2.02	5	0	0.00
11	法国	4	1.62	3	1	25.00
12	巴西	3	1.21	3	0	0.00
13	丹麦	3	1.21	2	1	33.33
14	匈牙利	3	1.21	1	2	66.67
15	墨西哥	3	1.21	3	0	0.00
16	加拿大	2	0.81	1	1	50.00
17	印度	2	0.81	1	1	50.00
18	伊朗	2	0.81	2	0	0.00
19	荷兰	2	0.81	2	0	0.00
20	西班牙	2	0.81	0	2	100.00

注:SCP,单一国家出版物;MCP,多国出版物。

3.3 最具影响力的期刊和作者

3.3.1 最具影响力的期刊 使用出版物和引用来评估收集的 141 种期刊的影响力。2001 年—2023 年,前 20 家生产性期刊(表 2)共发表了 102 份文献,占所有文献的 41.30%。根据布拉德福德定律,排名前 14 位的高产期刊被列为核心期刊(插页Ⅹ图 4A)。如表 2 所示。Gastroenterology(n = 14)是最多产的期刊,紧随其后的是 DIABETES(n = 8),Diabetologia(n = 7),Physiology & Behavior(n = 7)和 Faseb Journal(n = 6)这 5 种期刊,Diabetologia 是最早的一个在这个领域发表文档,相比之下,《Gastroenterology》是发文量最大的一个,出版量呈快速增长(插页Ⅹ图 4B)。

被引用量根据参考文献列表计算,以衡量其对甜味觉受体和 T2DM 研究的影响,而总引文涉及到来自其他领域的关注。在高被引期刊排名中,《P Natl Acad Sci USA》以 331 次排名位列第一,《Diabetes》(279 次)和《NATURE》(224 次)紧随其后(插页Ⅹ图 4C)(表 2)。尽管有最高的产出,《Gastroenterology》的高被引量为 47,在所有期刊中排名 32。h 指数是评价期刊

的重要指标,《American Journal Of Physiology – Regulatory Integrative And Comparative Physiology》、《American Journal Of Clinical Nutrition》是前 2 种期刊(插页 X 图 4D),综上,《DIABETES》杂志在甜味觉受体和 T2DM 研究中属于质量较高的杂志。

表 2 与甜味觉受体和 T2DM 研究相关最多产的 20 种期刊

单位:篇

序号	来源	文章数量	总引文量	平均总引文量	高被引	高指数
1	Gastroenterology	14	5	0.36	47	1
2	Diabetes	8	174	21.75	279	4
3	Diabetologia	7	78	11.14	105	2
4	Physiology & Behavior	7	148	21.14	223	4
5	Faseb Journal	6	3	0.50	36	1
6	American Journal of Clinical Nutrition	5	529	105.80	212	5
7	American Journal of Physiology – Endocrinology And Metabolism	5	232	46.40	117	3
8	American Journal of Physiology – Regulatory Integrative And Comparative Physiology	5	206	41.20	186	5
9	Endocrinology	5	465	93.00	148	4
10	Nutrients	5	86	17.20	49	4
11	Biochemical And Biophysical Research Communications	4	54	13.50	56	3
12	Chemical Senses	4	58	14.50	152	4
13	Journal of Clinical Investigation	4	745	186.25	99	4
14	Plos One	4	357	89.25	147	4
15	Scientific Reports	4	93	23.25	46	3
16	Abstracts of Papers of The American Chemical Society	3	–	–	3	–
17	Biochip Journal	3	40	13.33	22	3
18	Cell Metabolism	3	805	268.33	64	3
19	Diabetes Obesity & Metabolism	3	195	65.00	35	2
20	Frontiers In Endocrinology	3	39	13.00	9	3

3.3.2 最具影响力的作者 自 2001 年以来,共有 1217 名作者发表了关于甜味觉受体和 T2DM 的相关文章。大约 80% 的作者只根据 Lotka's 定律发表了该领域的一篇文章(插页Ⅸ图 5A)。根据文献数量,确定了前 20 位相关作者(表 3),其中 HOROWITZ M 的工作效率最高($n = 18$),其次是 YOUNG RL($n = 14$)和 JANG HJ($n = 11$)。将时间轴与发表相结合,插页Ⅸ图 5 显示,在前 10 位相关作者中,HOROWITZ M、YOUNG RL、BLACKSHAW LA、MARGOLSKEE RF、HAJNAL A、COVASA M 是该领域第一个发表文献的作者,HOROWITZ M 是近 20 年来最活跃作者(插页Ⅸ图 5B)。不仅如此,MARGOLSKEE RF 是总被引用量和高被引量最高的作者(表 3),JANGHJ 是以 h 指数衡量的最具影响力的学者(表 3)。

3.4 热点分析

3.4.1 关键词分析 分析显示,插页Ⅺ图 6A 中显示的前 50 个高频关键词形成了两个大聚类。红色簇关注 GLP – 1,蓝色簇关注甜味觉受体和 T2DM 研究的表型(插页Ⅺ图 6A)。根据插页Ⅺ图 6A,我们列出了关键词排名前 10 的研究热点,见插页Ⅺ图 6B。

为了可视化关键词之间的相关性,通过 Biblioshiny 创建了网络共现(插页Ⅺ图 6C)。当两个关键字同时出现在一个或多个文档中时,存在由链接线表示的共现关系。此外,一个关键字与其他关键字一起出现的频率越高,其节点大小就越大。总共 49 个出现至少 6 次的词被分成 4 组(表 4),簇 1(红色)中,"food – intake""Obesity""insulin – resistance"是最大的节点,簇 2(蓝色)以"expression""glucagon – like peptide – 1""Secretion"为代表",是最大的簇群,强调表型、胰高血糖素样肽 – 1 和分泌物,它主要解释了单个节点对甜味觉受体和 T2DM 研究中重要的影响;簇 3(绿色)以"receptor"\"glucose"\"identification"为最大的节点;簇 4(紫色)以"|taste""cholecystokinin""nucleus – accumbens"为最大的节点。

表 3 与甜味觉受体和 T2DM 研究相关的最多产的 20 个作者

单位:篇

序号	作者	文章数量	总引文量	平均引文量	高被引	高指数
1	HOROWITZ M	18	507	28.17	48	6
2	YOUNG R L	14	309	22.07	36	4
3	JANG H J	11	975	88.64	91	9
4	RAYNER C K	11	513	46.64	52	7
5	BLACKSHAW L A	9	334	37.11	35	3
6	MARGOLSKEE R F	9	1654	183.78	117	6
7	HAJNAL A	8	243	30.38	20	8
8	KIM KS	8	202	25.25	31	7
9	COVASA M	7	188	26.86	17	7
10	CHIA B	6	144	24.00	12	2
11	EGAN J M	6	1094	182.33	84	5
12	MA J	6	275	45.83	27	3
13	RAYNER C	6	3	0.50	1	1
14	CHICHGER H	5	41	8.20	2	3
15	KIM K H	5	112	22.40	13	5
16	KYRIAZIS G A	5	86	17.20	10	3
17	MOSINGER B	5	1648	329.60	117	5
18	PRATLEY R E	5	86	17.20	10	3
19	RHOADS D B	5	135	27.00	12	4
20	SUTHERLAND K	5	148	29.60	23	2

3.4.2 热点趋势 为了预测这一领域未来的趋势主题,我们展示了过去 2005—2021 年的一些流行关键词(插页Ⅻ图 7)。在文献计量学工具中,单词的最小频率设置为 5,每年的单词数为 3,结果共包含了 28 个关键词,并描述它们的频率和流行时期。

2014—2016 年的关键词密度和频率高,其中 2016 年集中在以"expression""glucagon – like peptide – 1""Secretion"为代表的主题词,这也解释了为什么研究甜味觉受体和 T2DM 多从降低 GLP – 1 的机制入手。从 2017—2021 年,新关键词频率增加而丰度有所下降,表明研究主题在这一时期变得不集中,亟待发现新的关键词(插页Ⅻ图 8)。

4 讨论

中医对"脾在味为甘"的认识源远流长,且深入细致。从古代的医籍记载到现代的临床实践,中医都强调甘味与脾脏的紧密联系。甘味能够滋养脾气,有助于脾脏的运化功能,进而促进身体的健康。首先,中医理论认为,五味与五脏之间存在密切的对应关系,其中甘味主要归属于脾脏。甘味食物往往具有补中益气、健脾养胃的功效,适量食用能够增强脾胃功能,提高人体的消化吸收能力。其次,中医还强调甘味的适度摄入,过度食用甘味食物可能导致湿气内生,影响脾脏的运化功能,

甚至引发一系列疾病。因此,在饮食中应注意甘味的平衡,避免过量摄入。战丽彬教授多年来从事脾藏象及从脾论治代谢性疾病的相关研究[9,16-20],认为“脾虚痰湿”为肥胖型 T2DM 之中医关键病机,治则当以“健脾化湿”。《内经》曰:“五味所入……甘入脾”,“脾在味为甘”是中医脾藏象的重要理论内

表 4 甜味觉受体和 T2DM 研究中出现至少 6 次的关键词信息

关键词	聚类	介数	紧密度	页面等级
food - intake	1	38.359 069 310	0.011 627 907	0.025 609 468
obesity	1	11.067 943 680	0.012 048 193	0.025 434 573
insulin - resistance	1	8.266 402 975	0.011 627 907	0.017 185 153
sensitivity	1	18.353 316 020	0.010 989 011	0.019 050 259
diabetes - mellitus	1	14.119 820 560	0.011 111 111	0.020 434 821
rats	1	2.430 959 463	0.011 235 955	0.016 830 208
taste receptors	1	8.353 826 964	0.011 627 907	0.023 004 206
body - weight	1	9.679 399 524	0.011 904 762	0.023 475 462
taste receptor	1	0.528 817 555	0.010 869 565	0.012 319 290
consumption	1	17.191 457 420	0.010 989 011	0.022 528 191
artificial sweeteners	1	11.020 326 500	0.011 363 636	0.017 769 445
risk	1	2.940 958 642	0.009 708 738	0.011 238 330
type - 2 diabetes - mellitus	1	0.696 379 995	0.009 900 990	0.008 295 194
nonnutritive sweeteners	1	0	0.008 771 930	0.006 650 727
expression	2	299.493 976 000	0.015 873 016	0.086 430 249
glucagon - like peptide - 1	2	265.413 389 200	0.016 393 443	0.080 331 312
secretion	2	105.739 245 700	0.014 084 507	0.063 338 600
cells	2	25.908 449 190	0.012 658 228	0.0380 572 76
gustducin	2	102.046 053 700	0.013 513 514	0.045 749 761
sweet taste	2	40.783 285 040	0.012 500 000	0.032 267 080
receptors	2	7.102 715 658	0.011 904 762	0.022 796 517
gut	2	8.481 418 408	0.011 764 706	0.029 596 163
activation	2	3.142 386 031	0.010 638 298	0.013 806 896
glp - 1	2	5.071 778 057	0.011 764 706	0.026 055 610
bitter	2	4.058 404 134	0.011 627 907	0.021 999 823
mice	2	3.902 396 758	0.011 235 955	0.015 439 492
insulin - secretion	2	6.211 431 594	0.011 111 111	0.017 740 242
release	2	4.629 389 914	0.011 627 907	0.023 135 243
responses	2	1.721 099 035	0.010 752 688	0.010 009 117
insulin	2	0.941 854 259	0.010 638 298	0.012 123 340
family	2	0.785 566 984	0.011 111 111	0.013 081 571
transduction	2	4.141 774 419	0.010 869 565	0.018 288 713
absorption	2	0.460 771 345	0.011 235 955	0.014 608 544
gastrointestinal - tract	2	2.459 880 683	0.010 989 011	0.010 926 821
rat	2	0	0.009 090 909	0.004 157 728
alpha - gustducin	2	0.559 286 182	0.010 101 010	0.010 364 214
glycemic control	2	0	0.009 708 738	0.006 763 117
homeostasis	2	0.324 640 378	0.009 803 922	0.010 520 495
inhibition	2	0.373 269 262	0.009 803 922	0.007 152 756
regulate secretion	2	1.247 658 422	0.010 526 316	0.013 533 719
t1r3	2	0	0.009 345 794	0.006 314 843
receptor	3	5.400 688 418	0.010 638 298	0.012 318 548
glucose	3	2.060 849 859	0.009 345 794	0.008 648 177
identification	3	5.559 728 416	0.009 615 385	0.014 329 352
umami taste	3	9.420 486 937	0.010 869 565	0.018 496 977
mammalian sweet	3	2.416 514 615	0.010 309 278	0.011 467 378
taste	4	6.091 543 406	0.010 638 298	0.011 330 489
cholecystokinin	4	0.880 343 716	0.008 000 000	0.009 603 611
nucleus - accumbens	4	2.161 045 650	0.009 523 810	0.009 390 900

容,是脾脏生理、病理、治法要点的理论基础。①生理上,脾主运化,主气太阴湿土,而甘味属土,与脾相配,在运化水谷精微之中,脾最喜甘味;②病理上,甘味最易伤脾,而致中满,日久化热,伤及脾阴,而致消渴;③治疗上,甘味药多能补养脾胃中气,喻嘉言云:“脾胃者土也,土虽喜燥,然太燥则草木枯槁,土虽喜润,然太湿则草木湿烂,以补滋润之剂,使燥湿相宜”,即补脾胃者,当使润燥相济,以甘味为主,其中甘不仅指药食甜之口味,更指其和缓、补养、润燥之功效特点。通过甜味觉受体对脾在味为甘理论的研究,可以从分子生物学微观角度对中医“甘味”这一较宏观的概念进行认识,将现代医学对甜味食物、糖脂代谢过程、甜味觉受体分子的一系列认识与中医“甘”的内涵紧密联系起来,这一思路创新为脾藏象理论的纵深研究奠定了基础,为中医理论的现代化提供了良好范式。

越来越多的证据表明,甜味感受器在全身无处不在,包括胃肠道和下丘脑。STERNINI C 等[21]证明,肠腔内的内腔黏膜上特化上皮细胞(K、L 型内分泌细胞)是肠腔内的初级化学感受器,表达味觉受体及其味觉相关因子和糖转运体 SGLT - 1、GLUT - 2[22],同时调控肠道激素 GLP - 1 和 GLP 的分泌,进而影响葡萄糖在机体的吸收和利用。甜味受体 T1R2、T1R3 及下游信号通路发现于小肠 K - 型和 L - 型内分泌细胞,其中 L - 型内分泌细胞能够感知到小肠葡萄糖的水平,进而通过 GLP - 1 的负反馈作用刺激胰岛素的产生[23-26]。肠腔内容物可刺激肠道味觉受体细胞,味觉信号激活小肠至大脑间神经通路,从而调控胃肠道活动和食物摄取量。

甜味觉受体在很大程度上参与了营养感知,监测能量储存的变化,并触发代谢和行为反应,以维持能量平衡。这些途径受到外部和内部因素的调控,其中一个或多个通路的功能障碍可能引起肥胖和 T2DM。一方面,甜味觉受体能够感知食物中的甜味,进而调节胰岛素的分泌和血糖的代谢。当甜味觉受体功能异常时,可能导致胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗,从而引发血糖升高和 T2DM 的发生。另一方面,针对甜味觉受体的药物治疗也是 T2DM 研究领域的一个热点。通过调节甜味觉受体的表达和功能,有望改善 T2DM 患者的血糖控制情况,减少并发症的发生。在除口腔组织中,T1R2/T1R3 已被证明参与调节代谢过程,如糖感应、葡萄糖稳态和饱足激素释放。T1R2/T1R3 在肠道和胰腺中的功能证明了利用甜味觉受体作为潜在治疗靶点的可能。有研究表明,海藻糖、山梨糖醇等具有促肠源性激素分泌的功能,海藻糖、山梨糖醇通过激活甜味受体信号通路促进 GLP - 1 分泌[27]。

关于甜味觉受体在 T2DM 作用方面的文献计量学分析,近年来相关研究呈现逐年增长的趋势,甜味觉受体在 T2DM 的发病机制和治疗中扮演着重要角色。文献计量学的数据结果显示,甜味觉受体和 T2DM 研究相对稳定,在临床和基础实验中具有很大的发展潜力,美国在这一研究领域取得了显著成就,且与英国有着密切的合作;《DIABETES》杂志在甜味觉受体和 T2DM 研究中属于质量较高的杂志;自 2001 年以来,共有 1217 名作者发表了关于甜味觉受体和 T2DM 的相关文章。大约 80% 的作者只根据 Lotka's 定律发表了该领域的 1 篇文章,其中 MARGOLSKEE RF 是总被引用量和高被引量最高的作者,JANG HJ 是以 h 指数衡量的最具影响力的学者。通过关键词的聚类结果发现,2016 年关于 T2DM 研究的关键词集中在以

"expression""glucagon – like peptide – 1""Secretion"为代表"的主题词。通过文献计量学的数据分析,可以看出GLP – 1 是甜味觉受体研究中的重要关键词。GLP – 1 在动物和人类中均表现出肠促胰岛素样活性,可增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌[28 – 30]。这些发现随后证明 GLP – 1 抑制胰高血糖素分泌、食物摄入和胃排空,支持 GLP – 1 受体(GLP – 1R)激动剂的开发。GLP – 1 受体(GLP – 1R)激动剂已逐渐广泛应用于临床治疗 2 型糖尿病和肥胖。研究表明,GLP – 1 受体(GLP – 1R)激动剂与胰岛素不同,GLP – 1 受体(GLP – 1R)激动剂可降低心肌梗死、脑卒中和心血管死亡率,这将扩大其临床应用,并进一步增加人们对 GLP – 1 作用机制的研究兴趣。应用GLP – 1 治疗心血管疾病高危肥胖患者的长期安全性,是在非糖尿病人群中扩大 GLP – 1 治疗的一个重要挑战。下一步改进 GLP – 1 疗法需要更精确地了解细胞位点和作用机制,并更深入地了解中枢神经系统和外周组织中 GLP – 1 受体的信号控制。通过了解营养物质、细菌代谢物和微生物种群如何控制 EEC、GLP – 1 分泌方面取得的进展,可能使 GLP – 1 分泌素比二甲双胍更有效、耐受性更好。此外,多种新型基于 GLP – 1 的治疗药物,无论是小分子、多肽或者更大的杂交蛋白,仍在继续开发。因此,对 GLP – 1 作用机制的继续研究应专注于糖尿病、肥胖和相关并发症治疗,研究内容应和临床实际应用具有即时的转化性。

维持血糖在一个特定范围内被称为葡萄糖稳态。除了限制碳水化合物之外,改变直链淀粉与支链淀粉的比例或增加膳食脂肪和纤维含量的比例等方法可以降低碳水化合物的消化率,改变肠道平衡(包括胃肠激素、肠道菌群、胃肠免疫),促进葡萄糖从血液中转运,刺激 GLP – 1 的分泌。寻求优化餐后葡萄糖稳态的一个新兴研究领域涉及甜味刺激,这种策略的前提是,口腔中或者肠道中的甜味觉受体已被证明触发生理反应,为即将摄入的碳水化合物准备并调节葡萄糖稳态。因此,探索甜味觉受体与 T2DM 之间的联系以求进一步优化 T2DM 的治疗方案,依然是未来的研究热点。

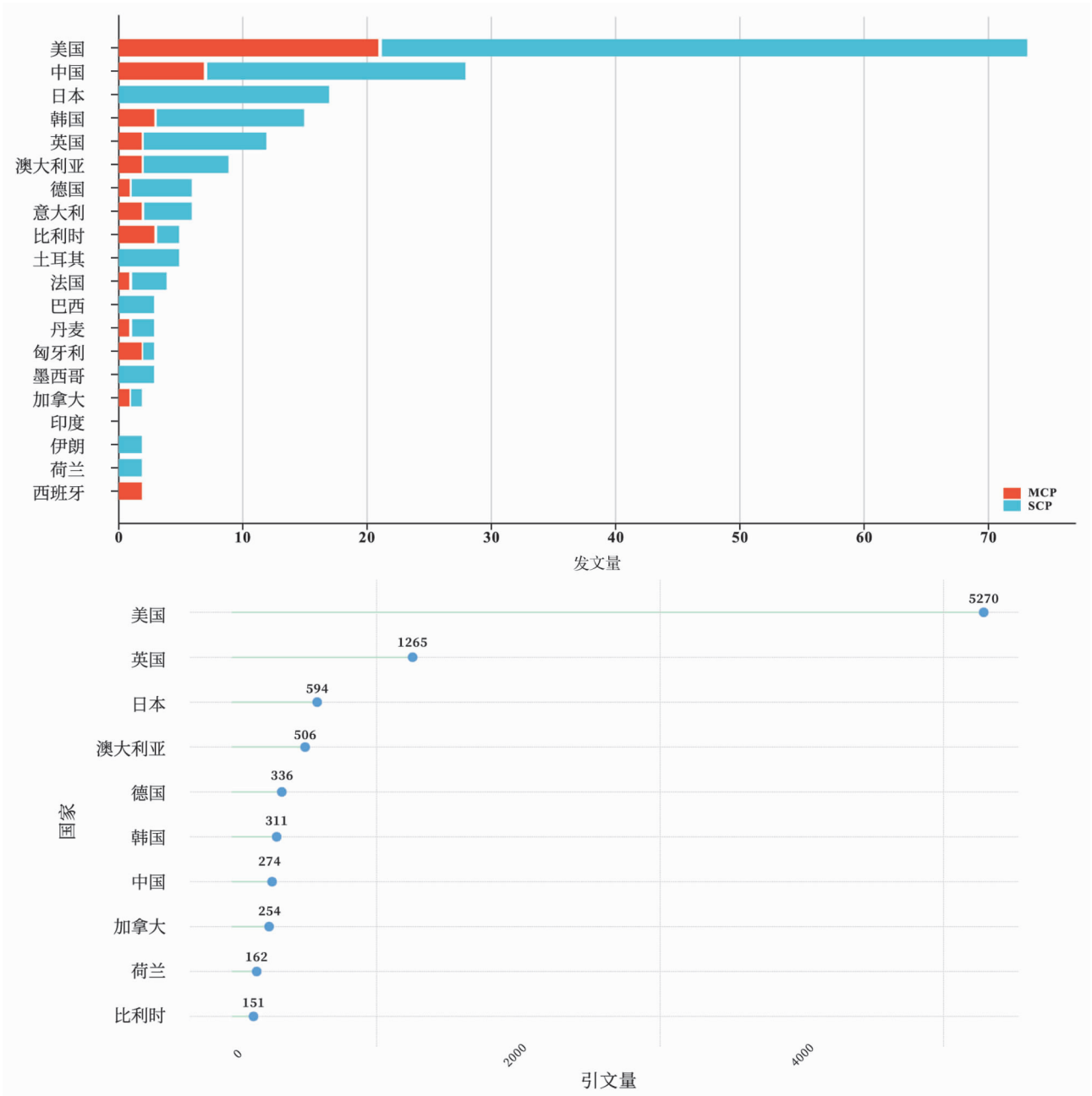
综上所述,中医对"脾在味为甘"的认识具有深刻的理论依据和临床实践基础,而甜味觉受体在 T2DM 发病机制和治疗中的作用也受到了广泛关注。未来,随着研究的深入和技术的进步,相信我们能够更好地理解甘味与脾脏、甜味觉受体与 T2DM 之间的关系,为临床预防和治疗 T2DM 提供更有力的支持。

参考文献

[1] 皇甫谧. 针灸甲乙经校释下[M]. 北京: 人民卫生出版社,1980: 828.
[2] 张介宾. 类经[M]. 北京: 人民卫生出版社,1965:319.
[3] 张从正. 儒门事亲卷 13 刘河间先生三消论[M]. 上海: 上海卫生出版社,1958:2.
[4] 杨士瀛. 仁斋直指方[M]. 北京: 中医古籍出版社,2016:319.
[5] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社,1973:36.
[6] 丹波元坚. 杂病广要·中湿[M]. 北京: 人民卫生出版社,1983: 391 – 414.
[7] 汤本求真. 皇汉医学[M]. 北京: 人民卫生出版社,1956:161.
[8] 朱震亨. 格致余论[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2018:579.
[9] 臧凝子,王世文,李品,等. 基于文献及计量学方法研究脾阴学说古今发展及参苓白术散滋补脾阴作用阐释[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):210 – 214,293.
[10] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 太原: 山西科学技术出版社,2009.
[11] 施今墨. 施今墨临床经验集[M]. 北京: 人民卫生出版社,1982.
[12] ARIA M,CUCCURULLO C. bibliometrix: An R – tool for comprehensive science mapping analysis [J]. Journal of Informetrics, 2017,11(4):959 – 975.
[13] BROOKES B C. Bradford's law and the bibliography of science[J]. Nature (London),1969,224(5223):953 – 956.
[14] PAO M L. Lotka's law A testing procedure [J]. Information Processing and Management,1985,21(4):305 – 320.
[15] HIRSCH J E. An index to quantify an individual's scientific research output [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2005,102(46):16569 – 16572.
[16] 任威铭,战丽彬,崔荣兴,等. 2 型糖尿病阴虚证小鼠模型生物节律变化及六味地黄汤对其影响[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2023,25(6):2061 – 2070.
[17] 杭天怡,战丽彬,孙铁锋,等. 参苓白术散对 2 型糖尿病 Zucker 大鼠甜味觉受体的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(2): 185 – 190,291.
[18] 朱连连,张琳,战丽彬,等. 基于高效液相色谱 – 质谱联用技术的脾阴虚糖尿病认知功能障碍大鼠血清代谢组学研究[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):119 – 125,268 – 272.
[19] 周雯,唐志娟,战丽彬. 中医"思""意"释义与"思伤脾,脾失藏意"致病摭拾[J]. 中华中医药杂志,2023,38(1):103 – 105.
[20] 李媛,周雯,冯芮琪,等. 滋补脾阴方药对糖尿病认知功能障碍大鼠海马乳酸及乳酸化修饰的影响[J]. 中药药理与临床, 2023,39(10):36 – 40.
[21] STERNINI C,ANSELMI L,ROZENGURT E. Enteroendocrine cells: a site of taste in gastrointestinal chemosensing[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2008,15(1):73 – 78.
[22] 王腾浩,石锦芹,邓少平,等. 肠道味觉受体细胞及其甜味感受[J]. 生命科学研究,2008,12(4):289 – 292.
[23] NAKAGAWA Y,NAGASAWA M,YAMADA S,et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta – cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion[J]. PLoS One,2009,4:e5106.
[24] MARGOLSKEE R F,DYER J,KOKRASHVILI Z,et al. TlR3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na + – glucose cotransporter [J]. Proc Natl Acad Sci U SA,2007,104(38): 15075 – 15080.
[25] KOKRASHVILI Z,MOSINGER BAND MARGOLSKEE R F. Tlr3 and alpha – gustducin in gut regulate secretion of glucagon – like peptide – 1[J]. Ann N Y Acad Sci,2009,1170:91 – 94.
[26] JANG Y Y, SHARKIS S J F. To adult stem cell transition: knocking Soxl 7 off[J]. Cell,2007,130(3):403 – 404.
[27] 田巧基,夏凯,段盛林,等. 功能糖通过甜味受体信号通路促进 GLP – 1 的分泌[J]. 中国食品学报,2021,21 (5): 108 – 116.
[28] DRUCKER D J,HABENER J F,HOLST J J. Discovery,characterization,and clinical development of the glucagon – like peptides[J]. The Journal of clinical investigation,2017,127(12):4217 – 4227.
[29] DRUCKER D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon – like peptide – 1[J]. Cell Metabolism,2018,27(4): 740 – 756.
[30] DRUCKER D J,YUSTA B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon – like peptide – 2[J]. Annual review of physiology,2014,76(1):561 – 583.

中医对“脾在味为甘”的认识及甜味觉受体在 T2DM 作用的文献计量学分析

（正文见 26－31 页）



注：A. 根据甜味觉受体和 T2DM 中通讯作者的国籍统计数据得出的前 19 个国家的生产和合作直方图。缩写：SCP. 单一国家的出版物。MCP. 多个国家的出版物。B. 在甜味觉受体和 T2DM 中被引用最多的 10 个国家。

图 2　最具影响力的国家和机构

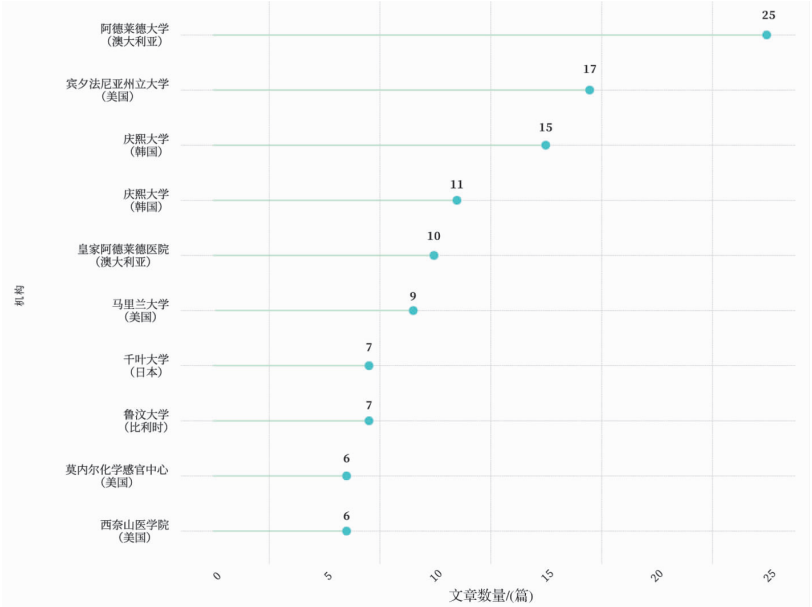
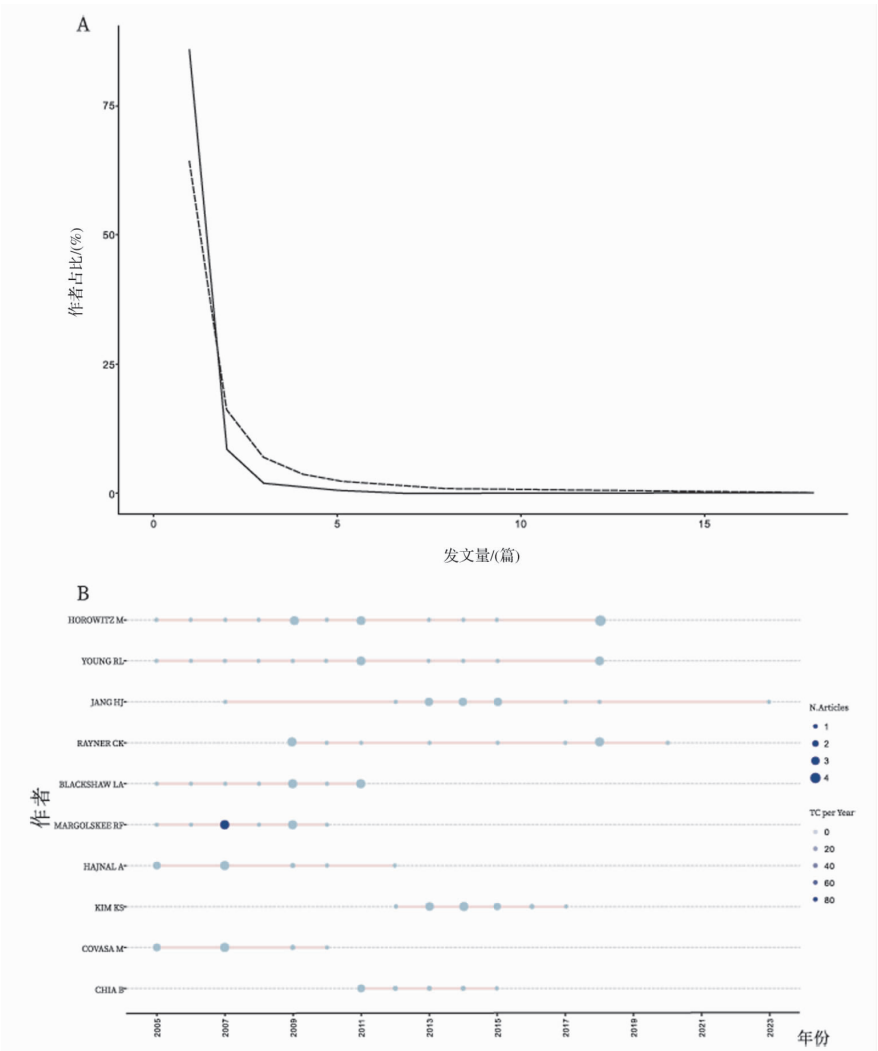
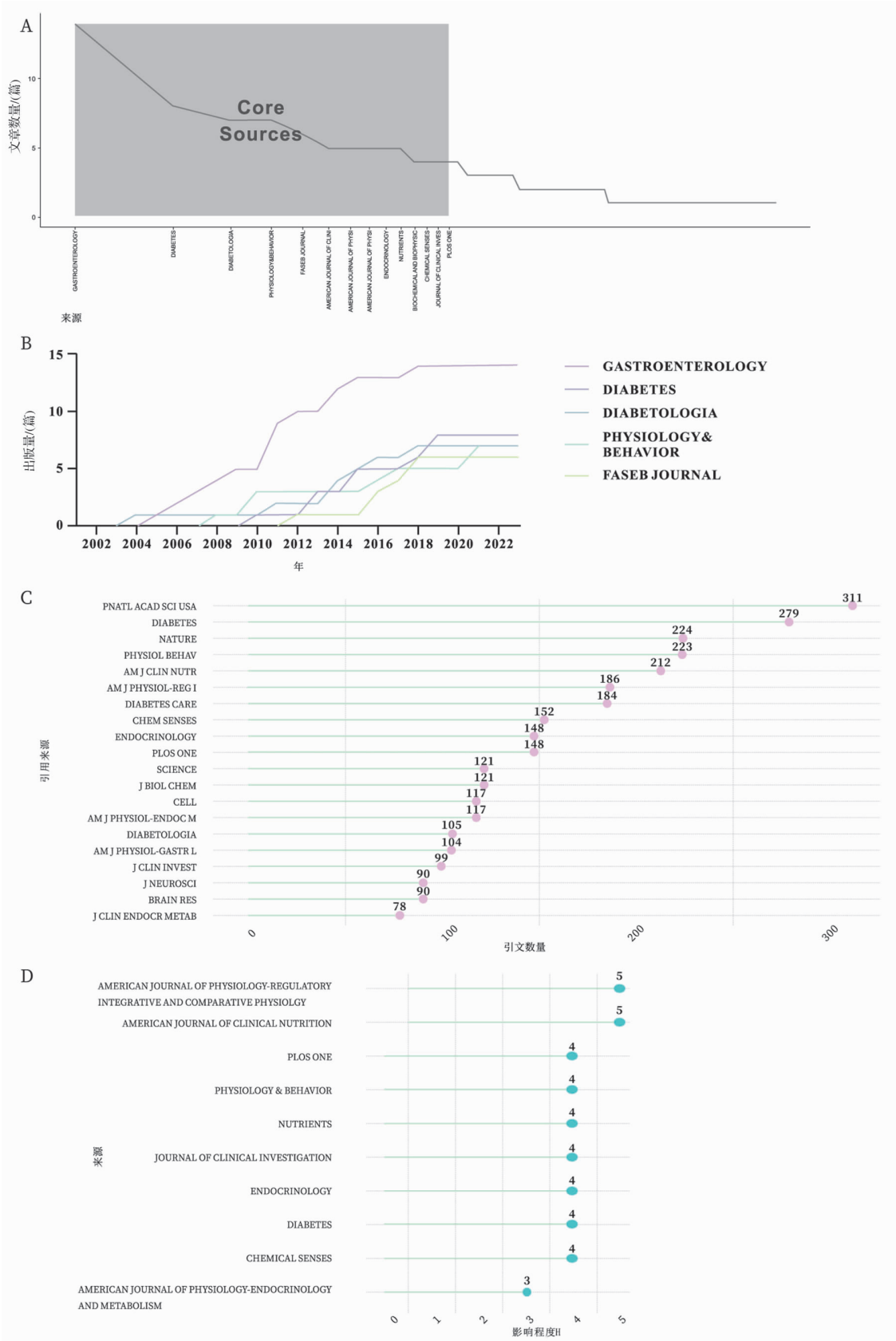


图 3 甜味觉受体和 T2DM 研究的 10 个机构



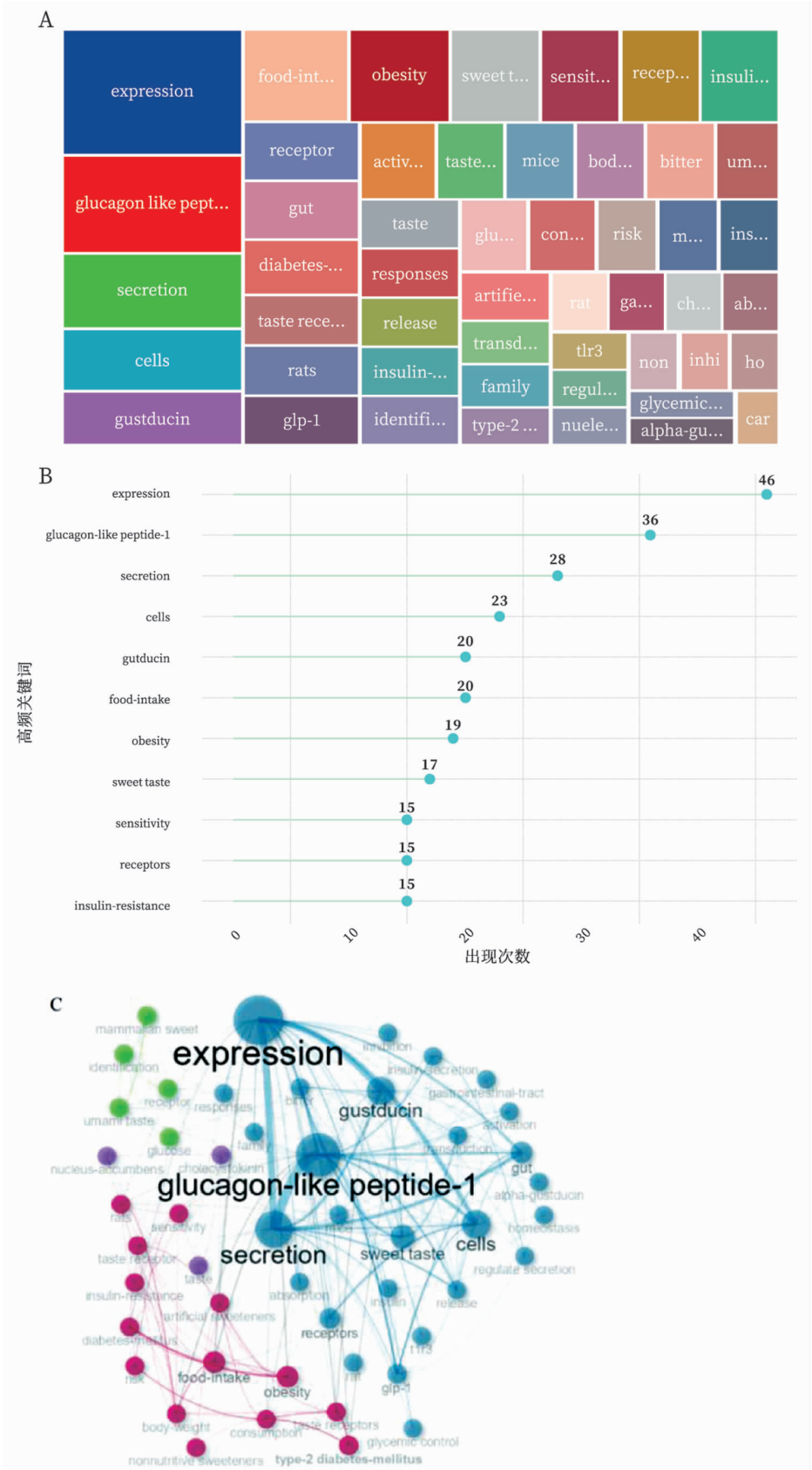
注：A. 根据洛特卡定律进行的甜味觉受体和 T2DM 研究中科学生产力的频率分布；B. 甜味觉受体和 T2DM 研究中前 10 位高产作者的产量。

图 5 具有影响力的作者



注:A. 根据布拉德福德定律,排名前 11 位的高产期刊被列为核心期刊。B. 在甜味觉受体和 T2DM 研究的前五大生产性期刊的出版物增长。C. 甜味觉受体和 T2DM 研究中的 20 本高被引期刊。D. 在甜味觉受体和 T2DM 研究中 h – index 排名前 10 的期刊。

图 4 具有影响力的期刊



注：A. 甜味觉受体和 T2DM 研究中最常见的前 50 个关键词的树状图。B. 甜味觉受体和 T2DM 研究中最常见的前 10 个关键词点棒图。C. 在甜味觉受体和 T2DM 研究中至少出现 6 次的关键词共现网络。

图 6 关键词分析

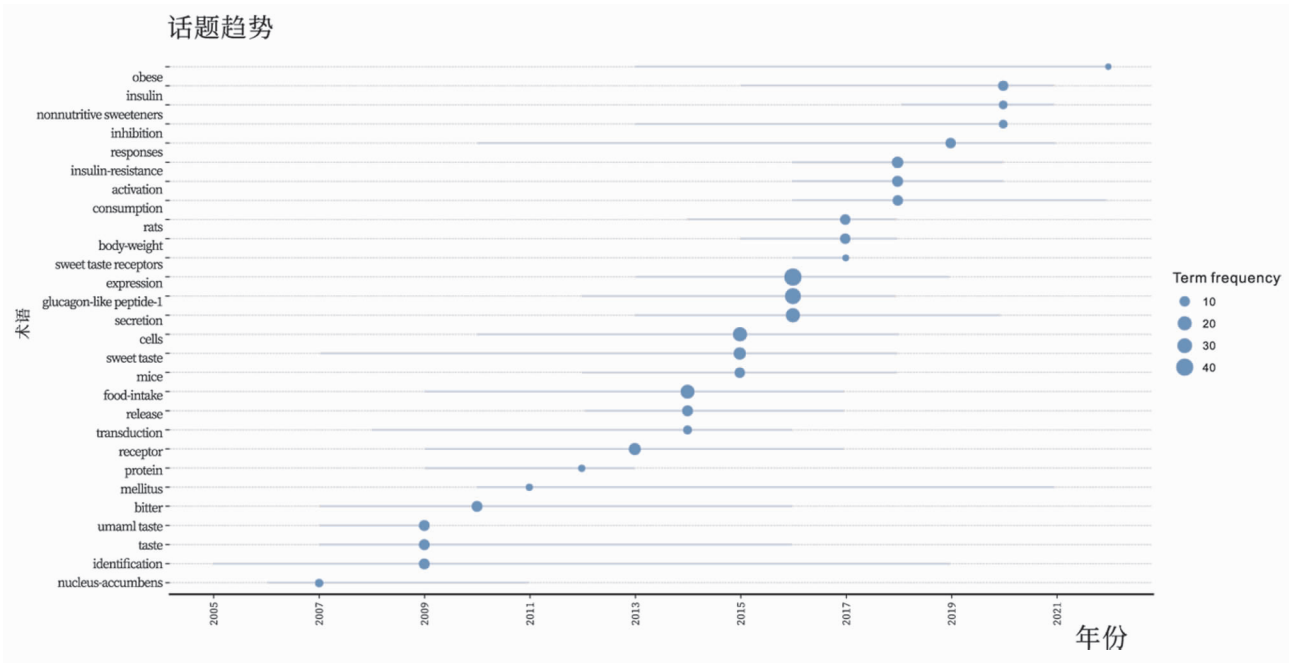


图 7 趋势主题分析

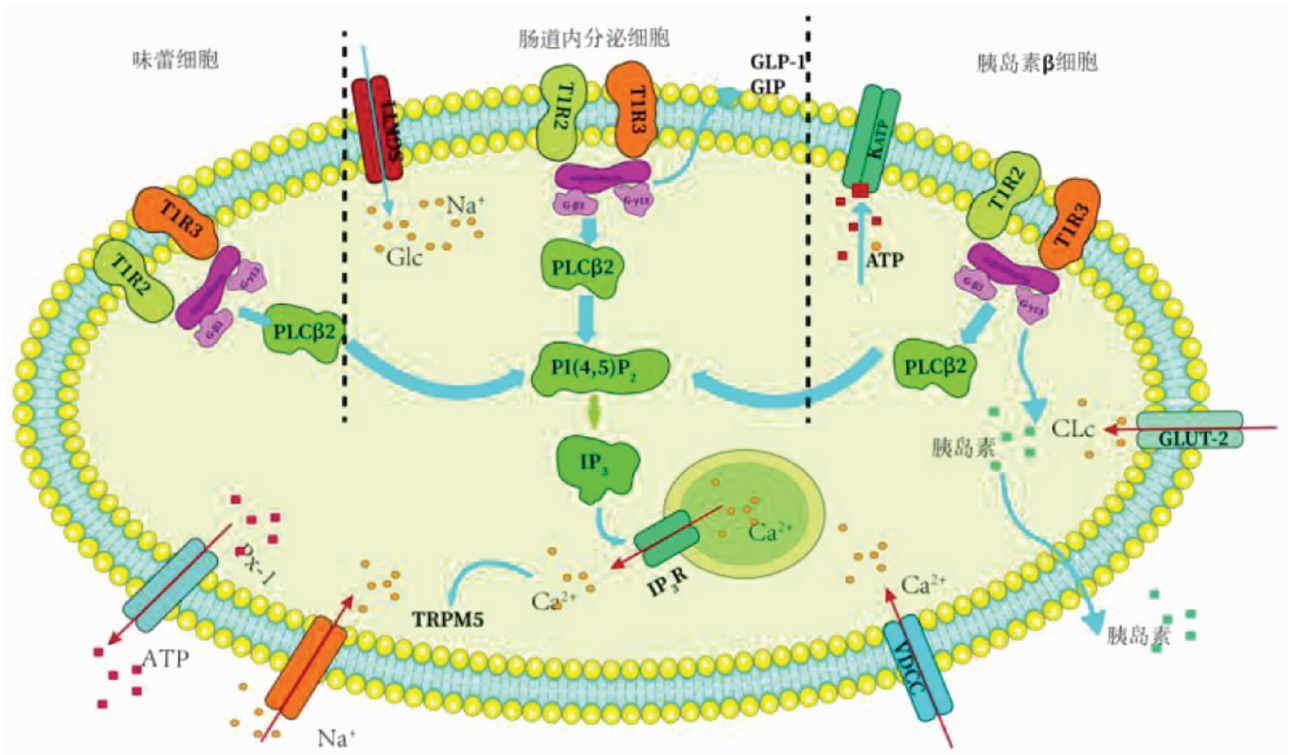


图 8 甜味觉受体在 T2DM 的作用机制