

· 临床论著 ·

益气养阴活血中药结合西药改善成人缓慢进展型自身免疫性糖尿病胰岛 β 细胞功能的研究朱立群¹ 刘英华¹ 黄 曼² 魏 华¹ 刘振杰¹

摘要 目的 探讨益气养阴活血中药(简称中药)结合西药对成人缓慢进展型自身免疫性糖尿病(LADA)患者胰岛 β 细胞功能的改善作用。方法 将 84 例 LADA 患者随机分为 3 组,分别用磺脲类降糖药(A 组 20 例)、胰岛素(B 组 33 例)及胰岛素加中药(C 组 31 例)联合治疗,观察治疗前后血糖、糖化血红蛋白及胰岛 β 细胞功能的变化。结果 A 组患者胰岛 β 细胞功能的受损没有得到改善,C 肽分泌峰值仍然较低而且后延,而 B 组和 C 组患者口服葡萄糖耐量试验后的 C 肽分泌峰均有提前,表明 B、C 两组患者胰岛 β 细胞功能均有不同程度改善和恢复,但 C 组患者的效果最好。结论 中药具有一定程度的降低血糖和改善糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的作用,与胰岛素联用具有协同和增效作用。对于 LADA 患者,应尽早采用胰岛素或胰岛素与中药联合治疗。

关键词 益气养阴活血中药;成人缓慢进展型自身免疫性糖尿病;胰岛素;胰岛 β 细胞;血糖;糖化血红蛋白;C 肽

Study on Improvement of Islet β Cell Function in Patients with Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults by Integrative Chinese and Western Medicine ZHU Li-qun, LIU Ying-hua, HUANG Man, et al *Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou TCM University, Guangzhou (510120)*

Objective To study the effect of integrative Chinese and Western medicine (ICWM) on improvement of the islet β cell function in treating patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA). **Methods** Eighty-four patients of LADA were randomly divided into 3 groups (20 in A, 33 in B and 31 in C), they were treated respectively with sulfonylurea, insulin and combination of insulin and Chinese medicine. The changes before and after treatment in blood glucose, glycohemoglobin and islet β cell function were observed.

Results After treatment, the damaged islet β cell function in Group A was not improved, the secrete peak value of C-peptide was still low and delayed in Group A, but in Group B and C, it shifted earlier, suggesting that a certain degree of improvement and recovery of islet β cell function. The improving effect in Group C was better.

Conclusion Chinese herbal medicine had effect in lowering blood glucose and improving islet β cell function in patients with diabetes mellitus, and showed a synergistic and enhancing action when combined use with insulin. Early treatment of insulin or combination of insulin and Chinese medicine should be applied to patients with LADA.

Key words Chinese drugs of benefiting Qi, nourishing Yin, and activating the blood circulation; latent autoimmune diabetes mellitus in adults; insulin; islet β cell; blood glucose; glycohemoglobin; C-peptide

有研究发现^[1-3],在早期诊断为 2 型糖尿病的患者中有一部分属于缓慢进展型自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes mellitus in adults, LADA),其发病机制与经典的少年起病的 1 型糖尿病相似,但

起病较晚,最终需要依赖胰岛素治疗。已有研究初步认为,外源性胰岛素替代可给 LADA 患者胰岛 β 细胞提供休息机会,能减缓或阻止 β 细胞自身免疫破坏,使 β 细胞功能得以保护。免疫抑制剂及某些具有降糖作用的养阴清热、益气活血中药(尤其是有免疫调节作用的中药)可延缓 1 型糖尿病的出现。而对于 LADA 患者运用中药治疗的研究尚不多。近年来国外对 LADA

患者采用胰岛素进行治疗,取得了较好的临床疗效,但国内的研究较少,尚未见有关中西药结合治疗 LADA 的研究报道。为此,我们从 1999 年 5 月—2002 年 9 月对从 2 型糖尿病中鉴别出的 LADA 患者分组观察了磺脲类降糖药、单用胰岛素及胰岛素与益气养阴活血中药联合治疗等不同方法的临床疗效及胰岛 β 细胞功能改变的临床研究,以探索较好的治疗方法尽早应用于 LADA 患者。

临床资料

1 研究对象 从 387 例既往临床诊断为 2 型糖尿病的患者中,经胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)和谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)联合检测鉴别出的 LADA 患者共 84 例(其中双阳性者 23 例)。

2 一般资料 按入院先后顺序随机分为 3 组, A 组 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 35~61 岁,平均 41.6 岁,病程 2~9 年,平均 5.1 年,体重指数(BMI) 19.8 ± 4.3 kg/m²。B 组 33 例,男 18 例,女 15 例,年龄 33~56 岁,平均 39.8 岁,病程 4~9 年,平均 5.8 年, BMI 20.3 ± 3.6 kg/m²。C 组 31 例,男 15 例,女 16 例,年龄 32~59 岁,平均 40.5 岁,病程 3~8 年,平均 5.6 年, BMI 19.5 ± 3.9 kg/m²。3 组资料比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 3 组患者在观察治疗期间均进行饮食控制和适当的运动疗法。A 组仍坚持给予降糖药(格列吡嗪或达美康)口服治疗的患者,根据血糖情况调整用量。B 组和 C 组第 1~2 周以胰岛素强化治疗,即早、中、晚餐前 20~30min 予以诺和灵 R(天津诺和诺德公司生产)皮下注射,睡前予以诺和灵 N(天津诺和诺德公司生产)皮下注射,1~2 周后则改为诺和灵 30R 或 50R 于早、晚餐前 20~30min 皮下注射,用量根据血糖水平进行调整。C 组除接受胰岛素外,还加用益气养阴活血中药(生黄芪 30g 当归 20g 山药 20g 桑白皮 50g 桑叶 30g 桑枝 30g,由煎药机制成水煎剂,分装成 3 袋,每袋 100ml),每次 1 袋,每日 2~3 次餐前口服。3 组疗程均为 1 年。

2 观察项目

2.1 血糖测定 治疗前及治疗 1 年后患者的清晨空腹血糖(FBG)早餐 2h 血糖(P₂BG),用葡萄糖氧化酶法测定,疗程中一般病情监测采用美国强生公司 One Touch II 血糖仪测定末梢血糖,糖化血红蛋白

(HbA_{1c})测定用高压液相微柱法。

2.2 血清 C 肽测定 采用放射免疫法(FT-630G 10 探头 γ 测定仪,由北京 261 厂提供,药盒由天津九鼎生物公司提供)。

2.3 ICA、GADA 测定 采用酶联免疫定性法(由郑州博赛生物工程有限公司引进的荷兰 Biocell-02 型微孔酶标仪进行测定,药盒由郑州博赛生物工程有限公司提供)。

3 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

结 果

1 疗效标准 按文献^[4]标准,显效:FBG < 7.28 mmol/L 或降低 30% 以上, P₂BG < 8.4 mmol/L 或降低 30% 以上, HbA_{1c} 在 4%~8% 范围内。有效:FBG < 7.34 mmol/L 或降低 10%~29%, P₂BG 8.46~10.08 mmol/L 或降低 10%~29%, HbA_{1c} 在 8%~10% 范围内。无效:FBG 无变化或降低 $< 10\%$, P₂BG 无变化或降低 $< 10\%$, HbA_{1c} $> 10\%$ 。

2 3 组患者疗效 A 组 20 例,显效 6 例(30.0%),有效 9 例(45.0%),无效 5 例(25.0%),总有效率为 75.0%。B 组 33 例,显效 17 例(51.5%),有效 15 例(45.5%),无效 1 例(3.0%),总有效率为 97.0%。C 组 31 例,显效 22 例(71.0%),有效 9 例(29.0%),无效 0 例,总有效率为 100.0%。B、C 组与 A 组比较,差异均有显著性($P < 0.05$);B 组与 C 组比较差异无显著性。

3 3 组患者治疗前后血糖及 HbA_{1c} 水平测定结果 见表 1。治疗前 3 组 FBG、P₂BG 及 HbA_{1c} 水平比较差异无显著性,治疗后 3 组患者 FBG、P₂BG 及 HbA_{1c} 水平比治疗前均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),B 组、C 组 P₂BG 比 A 组下降更显著($P < 0.01$)。说明 B 组及 C 组应用胰岛素及胰岛素与中药联合治疗后,胰岛功能有所恢复,以 C 组效果最好。

表 1 3 组患者治疗前后血糖及 HbA_{1c} 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)	P ₂ BG (mmol/L)	HbA1c (%)
A 治疗前	20	9.4 ± 2.8	17.4 ± 3.5	8.7 ± 1.9
	治疗后	18 7.6 ± 2.4 *	14.8 ± 2.9 *	7.3 ± 1.6 *
B 治疗前	33	9.7 ± 3.2	18.2 ± 4.1	8.9 ± 2.4
	治疗后	30 6.9 ± 2.7 **	8.9 ± 3.4 ** △△	6.6 ± 2.1 **
C 治疗前	31	9.8 ± 4.5	18.9 ± 5.7	9.0 ± 2.6
	治疗后	29 6.2 ± 2.5 ** △	7.4 ± 4.6 ** △△▲	6.1 ± 1.8 ** △△

注 治疗后 3 组共丢失 7 例随访患者,均为失去联系,与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 A 组治疗后比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$;与 B 组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.05$

4 3 组患者治疗前后不同时间血清 C 肽水平测定结果 见表 2。3 组患者治疗前糖耐量试验后 C 肽

的分泌峰延后出现,说明患者存在β细胞功能的损伤。治疗1年后发现,继续口服降糖药的A组患者C肽分泌峰仍延迟出现,而且峰值有所下降($P<0.05$),表明β细胞功能进一步受损。B组和C组患者糖耐量试验后1h C肽的分泌比治疗前有明显恢复($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明患者β细胞功能有所恢复,其中以C组患者改善最为明显,表明胰岛素加中药治疗优于单纯胰岛素治疗。

表2 3组患者治疗前后不同时间血清C肽水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C肽(nmol/L)			
		0h	1h	2h	3h
A 治前	20	0.82±0.35	1.34±0.72	2.38±0.76	2.17±0.64
	18	0.94±0.42	1.29±0.65	2.07±0.82*	1.89±0.53*
B 治前	33	0.84±0.56	1.32±0.48	2.47±0.75	2.18±0.74
	30	1.12±0.62	1.53±0.72*△	2.45±0.72△	2.16±0.77
C 治前	31	0.87±0.54	1.28±0.69	2.38±0.71	1.97±0.84
	29	1.16±0.67*△	1.74±0.58**△△▲	2.39±0.73△	2.03±0.87

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与A组治疗后同期比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与B组治疗后同期比较,▲ $P<0.05$

讨 论

1997年美国糖尿病协会(ADA)关于糖尿病的诊断和分类一文中提出^[5],缓慢进展的1型糖尿病患者由于残存一部分胰岛β细胞功能使患者在几年内不发生酮症酸中毒,但随着病情的发展,最终需要依赖胰岛素治疗,并有发生酮症酸中毒的危险性,因此LADA患者在初诊时常被诊为2型糖尿病。本研究从387例临床诊断为2型糖尿病的患者中检出ICA阳性者48例,GADA阳性者84例,各占12.4%和21.7%,说明在2型糖尿病患者中有一部分患者属自身免疫性糖尿病,β细胞损伤进展缓慢,在一段时间内还维持有一定的胰岛素分泌^[6],故易被作为2型糖尿病进行治疗。

近年有研究认为^[7-10],糖尿病属内科难治性疾病之一,单用中药或西药治疗均有其局限性,而采用中西医结合为主的综合治疗措施已成为近年来临床研究的重要课题之一。运用中医药治疗可改善患者的胰岛β细胞功能,增强胰岛素的敏感性和降低血糖,并调节整体的免疫机能,起到标本兼治的作用。有研究发现,对LADA患者早期应用胰岛素治疗,可抑制自身免疫的进展并维持β细胞的功能,其机理可能是外源性胰岛素使β细胞处于休息状态,从而降低了β细胞对免疫损伤的敏感性,因而保护β细胞免于受破坏^[8-12]。

本研究对84例LADA患者分3组进行了1年治疗观察,发现A组患者的血糖控制明显不如B组和C组。另外,A组患者C肽分泌峰值比治疗前有所减低,而且仍然后移,说明口服磺脲类降糖药治疗不能阻

止LADA患者的胰岛β细胞功能进一步受损,而B组和C组患者治疗后血糖的下降均比A组明显,而且C肽分泌峰的出现均有所提前,表明两组患者的胰岛β细胞功能经应用胰岛素及胰岛素与中药联合治疗后有一定程度的恢复,说明LADA患者早期应用胰岛素治疗十分必要,同时配合益气活血和具有降糖作用的中药进行中西药结合治疗则效果更好。

本研究发现所观察病例均属非肥胖型的糖尿病患者(体重指数 <25),经中医辨证以“气阴两虚夹瘀”为共同特征。有研究认为^[13],糖尿病的本质为阴虚,病程在2年以上的患者,可出现病久耗气,气阴两虚或阴阳两虚及瘀血诸症,治疗应该用益气养阴活血法,并认为活血化瘀法治疗糖尿病可以直接或间接地纠正糖、脂肪和蛋白质的代谢紊乱及改善糖尿病的临床症状,因此我们选择具有益气活血兼有降糖作用的中药组方,方中黄芪、山药、当归具有益气活血和补益脾肾的作用。现代药理学实验证实这3味中药也具有一定程度的降血糖和增强胰岛素敏感性的作用;加入具有清热润燥作用的桑白皮、桑叶和桑枝以防当归、黄芪温燥伤阴,同时经现代医学药理实验证明还有一定降血糖和增强胰岛素敏感性的作用。因此上述诸药合用能够很好发挥降低糖尿病患者血糖和改善胰岛β细胞功能的作用^[8,11-14]。本研究结果表明,对于LADA患者采用胰岛素和(或)胰岛素加具有益气活血和降糖作用的中药进行治疗,均能使糖尿病患者的胰岛β细胞功能有明显恢复和改善,但以胰岛素与中药联合治疗的效果最好。

参 考 文 献

1 Groop L, Miettinen A, Groop PH, et al. Organ-specific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for β-cell destruction in patients with type II diabetes. Diabetes 1988 ;37 (1):99—103.

2 李玉钟,卢纹凯,高颖,等.成人迟发性自身免疫性糖尿病的临床特征.中国糖尿病杂志 1999 ;7(3):135—137.

Li YZ, Lu WK, Gao Y, et al. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults. Chin J Diabetes 1999 ;7(3):135—137.

3 吴艺捷,胡远峰,赵立,等.糖尿病患者胰岛自身抗体与β细胞功能的关系.中华内分泌代谢杂志 2003 ;19(1):1—3.

Wu YJ, Hu YF, Zhao L, et al. The relation between autoantibodies to islet cells and function of β-cells in patients with diabetes. Chin J Endocrinol Metab 2003 ;19(1):1—3.

4 胡绍文,郭瑞林主编.实用糖尿病学.北京:人民军医出版社,1998:109.

- Hu SW, Guo RL, editors. Practical diabetology. Beijing: People's Military Surgeon Publishing House, 1998:109.
- 5 American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183—1197.
 - 6 罗敏. 加强对成人晚发自身免疫性糖尿病的研究. 中华内科杂志 1997;36(3):151—152.
Luo M. Latent autoimmune diabetes mellitus in adult needs further study. Chin J Intern Med 1997;36(3):151—152.
 - 7 Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42(2):359—362.
 - 8 肖万泽, 李家庚(主编). 糖尿病中西医结合诊断与治疗. 北京: 中国医药科技出版社, 1999:229.
Xiao WZ, Li JG (editors). Diagnosis and treatment of diabetes by Chinese and Western Medicine. Beijing: China Medical-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1999:229.
 - 9 朱章志, 熊曼琪. 三黄降糖方对 2 型糖尿病患者外周胰岛素抵抗的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(10):590—593.
Zhu ZZ, Xiong MQ. Effect of Sanhuang Jiangtang recipe on insulin peripheral resistance in type II diabetes. Chin J Integr Tradit West Med 1997;17(10):590—593.
 - 10 王海强, 赵伯钦. 成人晚发自身免疫性糖尿病. 国外医学·内分泌学分册 1998;18(1):7.
Wang HQ, Zhao BQ. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults. Foreign Med Sci (Section of Endocrinol) 1998;18(1):7.
 - 11 沙悦, 王姬. 胰岛自身抗体与 1 型糖尿病. 国外医学·内分泌学分册 2001;21(3):116—119.
Sha Y, Wang J. Islet autoantibodies and type 1 diabetes. Foreign Med Sci (Section of Endocrinol) 2001;21(3):116—119.
 - 12 周宁, 彭葆坤, 吴弘等. 金芪降糖片治疗 2 型糖尿病临床疗效评价. 云南中医中药杂志 1999;20(1):15.
Zhou N, Peng BK, Wu H, et al. The evaluation of clinical effect of Jinqi Jiangtang tablet on the treatment of type 2 diabetes. Yunnan J Tradit Chin Med Herbal Med 1999;20(1):15.
 - 13 王崇新. IDDM 的早期预防. 国外医学·内分泌学分册 1999;19(3):134—136.
Wang CX. Early prevention of insulin dependent diabetes mellitus. Foreign Med Sci (Section of Endocrinol) 1999;19(3):134—136.
 - 14 潘明政, 郭赛珊, 梁晓春等. 中药仙贞片对气阴两虚、肾虚血瘀型糖尿病患者红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶等的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(1):13—16.
Pan MZ, Guo SS, Liang XC, et al. Effect of Xianzhen tablet on $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ of red blood cell membrane in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Chin J Integr Tradit West Med 1997;17(1):13—16.

(收稿 2003-09-23 修回 2003-12-30)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编 季钟朴

总编辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 陈维养(常务)

顾问 吴咸中 辛育龄 关幼波 邓铁涛 尚天裕 王永炎 侯 灿

编辑委员 马必生 王一涛 王书臣 王今达 王宁生 王 阶 王学美 王 佩 王宝恩

王硕仁 王雪苔 尹光耀 史大卓 史载祥 刘干中 刘建勋 刘耕陶 刘猷枋

危北海 匡调元 朱 兵 吕爱平 吕维柏 齐清会 孙 燕 李 恩 李乃卿

李大金 李玉光 李连达 李廷谦 李国贤 李国栋 李鸣真 李顺成 李恩宽

杨任民 杨秀伟 时毓民 陈士奎 陈小野 陈冬燕 陈香美 吴伟康 陆付耳

张大钊 张之南 张永祥 张伯礼 张国玺 张亭栋 张荣华 张家庆 张梓荆

林求诚 林志彬 林瑞超 郁仁存 周文泉 周 俊 周霭祥 金益强 赵伟康

唐由之 顾振纶 郭赛珊 徐治鸿 梁晓春 黄晓愚 曹小定 葛秦生 谢宗万

谢竹藩 董福慧 曾晓春 雷 燕 蔡定芳 裴正学 黎磊石 廖家桢 廖福龙

戴瑞鸿