

2 型糖尿病肾阴虚证家族聚集性分析

顾刘宝^{1,2} 卞茸文¹ 吴 敏² 姜青林¹ 解雨春¹ 夏 晖¹ 欧阳晓俊¹

摘要 **目的** 分析 2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)肾阴虚证的家族聚集性和遗传倾向。**方法** 收集南京地区 T2DM 阴虚证患者(先证者)32 例, 32 个家系共 141 例,运用家系分析的方法对肾阴虚的患病特征进行遗传分析,包括计算先证者一级亲属患病率、遗传度;并运用多因素回归分析的方法评估肾阴虚家族史在肾阴虚发生中的作用。**结果** T2DM 肾阴虚先证者一级亲属肾阴虚患病率为 33.71%,运用 Falconer 公式计算肾阴虚证的遗传度为 80.6%。多因素 Logistic 回归拟合结果显示肾阴虚家族史在肾阴虚的发病中占有重要地位($OR = 5.61, P = 0.001$),而 T2DM 本身并非肾阴虚的独立发病危险因素。**结论** T2DM 肾阴虚证具有家族聚集倾向和遗传倾向,遗传因素与肾阴虚的发生有一定的关系;家系研究的方法是开展中医证候与遗传因素关系研究较好的工具。

关键词 2 型糖尿病;肾阴虚证;家系研究;遗传倾向

Familial Pedigree Analysis of Shen-Yin Deficiency Syndrome in Families with Type 2 Diabetes Mellitus GU Liu-bao, BIAN Rong-wen, WU Min, et al *Department of Endocrinology and Metabolism, Jiangsu Official Hospital of the Provincial Organization, Jiangsu Institute of Geriatrics, Nanjing (210026)*

Abstract **Objective** To analyse the familial aggregation and genetic predisposition of Shen-yin deficiency syndrome (SYDS) in families with diabetes mellitus type 2 (DM2). **Methods** One hundred and forty-one DM2 patients were collected from 32 family lines in Nanjin area, in which the probands were differentiated as DM2 with SYDS. On them, genetic analysis on the characteristics of SYDS was conducted using pedigree analysis, morbidity and heritability of the first-degree relatives of the probands were calculated, and the action of familial SYDS factor on the genesis of the syndrome was assessed by multiple factors regression analysis. **Results** The morbidity rate of SYDS in the first-degree relatives of the probands was 33.71%, and the heritability, calculated by Falconer formula, was 80.6%. The fitting result of regression analysis showed that familial factor played an important role in SYDS genesis ($OR = 5.61, P = 0.001$), but DM2 itself is not an independent risk factor for it. **Conclusion** DM2 with SYDS shows the tendency of familial aggregation and genetic predisposition, genetic factor is associated with the genesis of the syndrome. Pedigree research is a good method for exploring the relationship between syndrome and genetic factor.

Key words diabetes mellitus type 2; Shen-yin deficiency syndrome; pedigree research; genetic predisposition

中医学认为肾阴虚是 2 型糖尿病(消渴)中医辨证的常见证候。肾精是源于父精母血的生殖之精,《灵枢·本神篇》谓“生之来,谓之精”,肾精,即肾之阴阳,与遗传物质可能有一定的同一性。2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)是一种多基因遗传疾病,在发

病上有家族聚集的倾向^[1], T2DM 肾阴虚证在发生上是否也具有家族聚集及遗传倾向,目前还不明确。本研究于 2003 年 7—12 月收集了南京地区 32 例阴虚证 T2DM 患者(先证者)32 个 T2DM 家系,运用家系分析(pedigree analysis)方法对肾阴虚证的发病特点进行遗传学分析。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30100086);江苏省自然科学基金资助项目(No. BK-2001159)

作者单位:1. 江苏省省级机关医院,江苏省老年医学研究所(南京 210026);2. 南京中医药大学第一临床医学院

通讯作者:顾刘宝, Tel: 025-83729214 转内分泌实验室, E-mail: abobgu@hotmail.com

资料与方法

1 临床资料 以有糖尿病家族史者,且中医辨证为肾阴虚证的 T2DM 患者为先证者,得到 2 型糖尿病家系 32 个共 141 例个体(其中男 62 例,女 79 例)。T2DM 家系收集标准:家族中至少有 2 名同胞是糖尿

病患者,并至少有 1 名正常同胞,父母中仅 1 人患病。一级亲属指双亲和子女以及同胞之间,其基因有 1/2 的可能性是相同的;二级亲属指 1 个人与其叔、伯、姑、舅、姨、祖父母和外祖父母之间,其基因有 1/4 的可能性是相同。T2DM、糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)、包括糖耐量低减(impaired glucose tolerance, IGT)和空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)的诊断按照 1999 年 WHO 专家咨询报告^[2]进行;中医肾阴虚证的诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]中医分型原则进行。肾阴虚证:主症:(1)腰膝酸软;(2)五心烦热。次症:(1)眩晕;(2)耳鸣或耳聋;(3)口燥咽干;(4)潮热盗汗或骨蒸发热;(5)形体消瘦;(6)失眠;(7)健忘;(8)齿松发脱;(9)遗精或早泄;(10)经少或经闭;(11)舌质红、少津、少苔或无苔;(12)脉细数。肾阴虚证需具备主症 2 项,次症 2 项以上者;或具备主症 1 项,次症 4 项以上者即可确诊。

2 调查方法 所有入选的家系成员均填写 2 型糖尿病家系调查表和中医辨证表收集流行病学资料,进行中医肾阴虚辨证,同时行 75g 口服葡萄糖耐量试验以明确糖代谢状态。主要调查内容包括年龄、性别、吸烟、饮酒、饮食状况、糖尿病病史、高血压病史等。体格检查主要参数为身高(m)、体重(kg)、血压(mmHg)、腹围(cm)、臀围(cm);体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²(kg/m²)。

实验室检查:血清空腹胰岛素(Fins)及餐后胰岛素(2h-ins),使用化学发光法(Beckman Coulter Access 分析仪)测定;血清空腹血糖(FBG)及餐后血糖(2h-PBG),使用葡萄糖氧化酶终点法(日立 7060 Automatic Analyzer)测定;血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),使用全自动生化分析仪(日立 7060 Automatic Analyzer)测定。稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛素分泌指数(HOMA-B): $HOMA-IR = Fins \times FBG / 22.5$, $HOMA-B = 20 \times Fins / (FBG - 3.5)$ 。

3 统计学方法 使用 EPIDATA 2.0 建立数据库,双重录入数据并逻辑检错无误后采用 SPSS 10.0 进行统计分析。Fins、2h-ins、HOMA-IR 及 HOMA-B 取自然对数变换使正态化后分析。组间计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

绘制家系图谱:对肾阴虚证进行家系分析,采用 Falconer 公式 $h^2 = b/r$, $b = (X_g - X_r)/a$ 计算^[4]肾阴虚证遗传度(Heritability)。注:式中 h^2 为遗传度; X_g 为一般群体易患性平均值与阈值之间的标准差数; X_r 为

肾阴虚证患者亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数; a 为一般群体易患性平均值与一般群体中患者易患性平均值之间的标准差数; X_g 、 X_r 、 a 均可根据肾阴虚证的患病率查表求得; r 为亲属系数。

以肾阴虚患病与否为因变量,以肾阴虚家族史等研究因素为自变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析,采用前进法逐步选择有主要作用的影响因素。

结 果

1 家系中糖代谢异常情况 32 个 T2DM 家系共 141 例,包括先证者 32 例,先证者的一级亲属 89 例,二级亲属 20 例,其中已知 T2DM 患者 42 例(包括 32 例先证者);糖尿病平均发病年龄为 (52.7 ± 13.6) 岁。99 例既往无糖尿病病史的家族成员中,新检出糖代谢异常者 34 例(34.34%);其中明确诊断为 T2DM 8 例(8.08%)、IGT 13 例(13.13%)、IFG 7 例(7.07%)、IGT + IFG 6 例(6.06%)。所有家系人群中 T2DM 的总患病率为 35.46%(50/141),IGR 患病率为 18.44%(26/141),糖代谢异常的总患病率达 53.90%(76/141)。

2 家系人群肾阴虚患病率 见表 1。141 例中有 64 例经中医辨证分型为肾阴虚证,肾阴虚患病率为 45.39%。结果显示,65 例正常糖耐量(NGT)正常者,肾阴虚患病率为 29.23%,IGR 肾阴虚患病率为 34.62%,T2DM 肾阴虚患病率为 72.00%,肾阴虚患病率 T2DM > IGR > NGT,肾阴虚的患病率随糖代谢的恶化而上升,三者间比较差异有显著性($\chi^2 = 22.348, P < 0.01$)。

表 1 T2DM 家系人群肾阴虚患病率分析 [例(%)]

组别	NGT	IGR	T2DM	总计
肾阴虚	19(29.23)	9(34.62)	36(72.00)	64(45.39)
非肾阴虚	46(70.77)	17(65.38)	14(28.00)	77(54.61)

3 肾阴虚与非肾阴虚组临床和生化指标比较 见表 2。结果显示肾阴虚组患者年龄及 FBG、2h-PBG 均明显高于非肾阴虚组,组间比较差异有显著性($P < 0.01$)。肾阴虚组 HOMA-B 明显低于非肾阴虚组($P < 0.05$)。

4 一级亲属肾阴虚患病率和遗传度 32 个家系肾阴虚证先证者的 89 例一级亲属中,有 30 例为肾阴虚证患者,患病率为 33.71%。由 Falconer 公式计算肾阴虚证的遗传度: $h^2 = b/r$, $b = (X_g - X_r)/a$ 。根据一级亲属其基因有 1/2 可能性是相同的,故 $r = 1/2$ ^[5]。按肾阴虚证一般群体患病率^[6]查得 $X_g = 1.080$, $a = 1.590$,再根据一级亲属患病率查得 $X_r = 0.440$,代入

表 2 肾虚组与非肾虚组临床及生化指标比较

指标	肾阴虚组	非肾阴虚组	t 值	P 值
例数(男/女)	64(23/41)	77(39/38)	—	—
年龄(岁)	55.7±11.9	40.0±15.7	6.563	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.8±2.9	23.1±3.3	0.653	0.515
SBP(mmHg)	121.1±21.1	118.6±18.0	0.732	0.466
TC(mmol/L)	4.89±0.97	4.68±1.06	1.203	0.231
TG(mmol/L)	1.63±1.21	1.85±2.66	0.593	0.554
HDL-C(mmol/L)	2.71±0.62	2.64±0.59	0.697	0.487
LDL-C(mmol/L)	1.60±0.35	1.48±0.27	1.565	0.120
FBG(mmol/L)	6.64±1.86	5.76±1.35	3.216	0.002
2h-PBG(mmol/L)	10.97±7.59	7.83±3.02	3.259	0.001
Fins(IU/ml)*	2.06±0.73	2.07±0.56	0.111	0.911
2h-ins(IU/ml)*	3.83±0.81	4.03±0.86	1.359	0.177
HOMA-B*	4.05±0.85	4.38±0.75	2.438	0.016
HOMA-IR*	0.81±0.78	0.69±0.59	1.025	0.307

注：* 标记数值取自然对数后分析

公式求得： $b = 0.403$ ， $h^2 = 80.6\%$ 。结果表明肾阴虚证的遗传度为 80.6%。

5 Logistic 回归分析结果 以是否是肾阴虚为因变量，肾阴虚家族史、糖尿病发病情况以及调查所得临床及实验室指标为自变量，采用前进法逐步选择有主要作用的影响因素，见表 3。在调整年龄、性别等其它主要因素影响之后，肾阴虚家族史仍是肾阴虚证的主要危险因素(OR = 5.611)，而糖尿病家族史并未进入最终所得的回归模型。

表 3 肾阴虚证发病危险因素的非条件 Logistic 回归模型

自变量	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald 统计量	P 值	相对危险度(OR)
年龄	0.072	0.017	17.520	<0.001	1.075
性别	0.904	0.443	4.157	0.041	2.469
肾阴虚家族史	1.725	0.531	10.560	0.001	5.611
餐后血糖	0.143	0.063	5.111	0.024	1.154
似然比(G) = 51.056 df = 4 P < 0.001					

讨 论

家族聚集性是遗传性疾病的发病特征之一，在多种具有明显遗传倾向的多基因疾病如糖尿病^[7]、冠心病^[8]中均存在明显的家族聚集性。一般观点认为中医证候可能存在遗传物质基础^[9]，但中医证候是否具有基因遗传“病证”的特征，目前却还未进行深入研究。本研究对 T2DM 肾阴虚证进行家族聚集性分析，并分析遗传因素在其发生中所起的作用。结果显示 T2DM 家系人群中肾阴虚总体患病率为 45.39%，T2DM 肾阴虚证患者一级亲属患病率为 33.71%，均明显高于自然人群 3.44%^[10]和疾病人群的 14.0%^[6]，表现出一定的家族高发性。

在多基因遗传疾病中，疾病易患性的高低受遗传因素和环境因素共同作用影响，其中遗传因素在某疾

病中所起作用的大小通常用遗传度来反应。一般认为，若某种疾病遗传度超过 60%，即可认为遗传因素在该疾病的发生中有重要作用。本研究中为了平衡糖尿病家系的疾病背景带来的影响，遗传度的计算中以疾病人群发病率作为对照，结果 T2DM 肾阴虚证的遗传度达到 80.6%，此研究结果提示 T2DM 肾阴虚证的发生具有家族聚集性倾向，其发生中除了环境因素的影响外，遗传因素亦发挥较大的作用。进一步的多因素回归分析结果显示肾阴虚家族史是肾阴虚诸多促发病因素中相对危险度最高的危险因素，肾阴虚证家族史阳性个体其罹患肾阴虚的可能性是无家族史者的 5.61 倍，提示遗传因素在肾阴虚发病中占重要地位。

T2DM 患者群体肾阴虚发生率明显高于糖耐量正常和 IGT 人群，肾阴虚的患病率随糖代谢状况的恶化而呈现上升的趋势。在对肾阴虚及非肾阴虚组临床和实验室指标特征分析中亦得到进一步的证实，肾阴虚组人群 FBG、2h-PBG 明显高于非肾阴虚组人群。这些研究结果均提示糖代谢的情况影响肾阴虚的发生，那么本研究所采用的 T2DM 家系背景中 T2DM 及糖代谢紊乱的聚集现象是否会造成 T2DM 肾阴虚证家族聚集性的“伪阳性”，夸大遗传因素在肾阴虚发生中所发挥的作用呢？在其后进行的多因素回归分析中校正了年龄、性别等影响因素之后，糖尿病发病与否并未进入最终的回归模型，说明 T2DM 并非发生肾阴虚的独立危险因素。这可能是因为 T2DM 及糖代谢紊乱与肾阴虚同属老年性疾病，其群体肾阴虚发生率升高可能通过年龄等因素影响间接产生。此结果提示 T2DM 的发生情况实际并未对家系中整体肾阴虚的发生和分布情况产生不良影响。

医学遗传学认为，遗传性疾病发病常具有家族聚集倾向，患者亲属发病率高于群体发病率。本研究中 T2DM 肾阴虚先证者一级亲属肾阴虚患病率为 33.71%，运用 Falconer 公式计算肾阴虚证的遗传度为 80.6%。多因素 Logistic 回归拟合结果显示遗传因素在肾阴虚的发病中占有重要地位，同时 T2DM 本身并非肾阴虚的独立发病危险因素。综上所述，T2DM 肾阴虚证具有家族聚集和遗传倾向，同时家系研究方法是开展中医证候与遗传因素关系研究较好的工具。

参 考 文 献

1 邹世品,田 鄂,李 萍,等.糖尿病家族聚集性和遗传流行病学研究.疾病控制杂志 1998;2(1):27—28.
Zhou SP, Tian E, Li P, et al. A study on familial aggregation and genetic epidemiology of diabetes. J Dis Control Prev

1998;2(1):27—28.

2 WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999

3 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388—390.

Zheng XY. Guiding principle of clinical research on traditional Chinese medicine new drug. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 388—390.

4 王培林. 遗传病学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 321—324.

Wan PL. Textbook of heredopathia. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 321—324.

5 左 级, 张克雄. 医学遗传学. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 80—93.

Zuo J, Zhang KX. Medical Genetics. Shanghai: Shanghai Medical University Publishing House, 1998: 80—93.

6 罗 仁, 陈宝田, 陈 健, 等. 疾病人群中肾虚证的临床研究: 附 140 例肾虚证分析. 辽宁中医杂志 1994; 21(2): 51—53.

Luo R, Chen BT, Chen J, et al. Clinical investigation of kidney deficiency in disease population: Analysis of 140 cases. J Liaoning TCM 1994; 21(2): 51—53.

7 Thomas F, Balkau B, Vauzelle -Kervroedan F, et al. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. Diabetes 1994; 43(1): 63—67.

8 North KE, Howard BV, Welty TK, et al. Genetic and environmental contributions to cardiovascular disease risk in American Indians: the strong heart family study. Am J Epidemiol 2003; 157(4): 303—314.

9 宋为民, 王明艳, 徐 力. 基因组学是中医现代化的最佳切入点. 南京中医药大学学报 1999; 15(4): 193—195.

Song WM, Wang MY, Xu L. Genomescience is the best entrance of traditional chinese medicine modernization. J Nanjing Univ TCM 1999; 15(4): 193—195.

10 罗 仁. 肾虚证流行病学调查报告. 第一军医大学学报 1992; 12(4): 357—358.

Luo R. Report of epidemiological investigation on Shen-deficiency syndrome. J First Military Med Univ 1992; 12(4): 357—358.

(收稿: 2004-10-20 修回: 2005-01-16)

中西医结合治疗胎盘植入 8 例

王建华¹ 朱立珍²

2000 年 1 月—2004 年 10 月我们采用中西医结合保守治疗胎盘植入 8 例, 均成功保全了患者的子宫, 现报告如下。

临床资料 在妇产科分娩及中晚孕引产者共 5 681 例, 其中胎盘植入 12 例, 4 例行次全子宫切除术, 8 例行中西医结合保守治疗。8 例患者年龄 24~39 岁, 平均(30.13±5.30)岁; 孕周 20~41 周, 平均(218.75±52.96)天; 初产 6 例, 经产 2 例; 孕次 2~7 次, 平均 3.4 次; 中晚孕引产 3 例, 分娩 4 例, 剖宫产 1 例; 术中直视胎盘不能剥离, 胎盘植入面积: 4cm×5cm~16cm×16cm; 产后出血: 300~1 000ml, 平均(575±212.13)ml; 血 β-绒毛膜促性腺激素(β-HCG): 5 231~15 688U/L; 彩色超声多普勒超声示: 宫内实性团块, 胎盘蜕膜板不清, 与肌层相邻处血运丰富。8 例患者肝、肾功能, 凝血功能检查均正常。

治疗方法 7 例彩色超声多普勒监测下用甲氨喋呤(MTX)75mg 加注射用水 20ml, 取胎盘与肌壁交界处多点注射, 另 1 剖宫产经脐静脉根部注入 MTX 75mg 加注射用水 40ml, 同时口服米非司酮 25mg, 每天 2 次, 连服 9~12 天。中药(当归 20g 赤芍 15g 川芎 10g 桃仁 15g 丹参 30g 益母草 30g 金银花 30g 连翘 15g 天花粉 30g 三棱 15g 莪术 15g 香附 12g 降香 10g 虻虫 9g 甘草 10g), 每天 1 剂, 10 天为 1 个疗程。动态检测血 β-HCG, 若下降不明显, 间隔

15 天可再次注射 MTX 50mg 加注射用水 20ml, β-HCG 明显下降后停用。

结 果 1 周后 8 例患者血 β-HCG 均明显下降, 16~31 天后血 β-HCG<5 U/L。5 例产后 1.5~3 个月自然完整娩出变性胎盘组织, 2 例 B 超监测下行宫腔残留物钳刮术, 术中、术后出血不多, 1 例剖宫产于产后 4 个月行宫腔镜下胎盘组织电切术加钳夹术, 术中发现胎盘植入部位已大部修复, 出血少于 50ml。出院后随访 0.5 年, 8 例患者于胎盘植入部分取出后 1~3 个月恢复月经周期, 经量少于以往月经量, 规律, 未见妊娠。用药中, 2 例患者转氨酶轻度异常, 于停药 15 天后恢复正常。

讨 论 中医学认为胎盘植入病在冲任、胞宫, 变化在气血, 属胞衣不下之癥瘕。本组 8 例为气血凝滞胞衣不下均属血瘀证。中药方中香附、降香行气降气; 丹参、赤芍、桃仁、虻虫活血化瘀; 天花粉杀胚; 三棱、莪术消癥散结; 当归、益母草养血活血, 去瘀生新; 金银花、连翘清热解毒, 甘草调和诸药。MTX 是抗代谢类化疗药物, 能干扰脱氧核糖核酸的生物合成, 使滋养细胞变性、坏死、脱落; 米非司酮在受体水平对抗孕酮, 使绒毛膜受损, 脱落组织萎缩坏死, 导致胎盘坏死。

注意事项: 治疗时 B 超定位准确, 减少 MTX 用量。彩色超声多普勒观察胎盘周围血运, 及时调整用药。

本组 8 例采用本法治疗, 避免了子宫切除, 保留了患者的生育能力, 且价格低廉, 不良反应轻, 值得临床推广应用。

(收稿: 2005-03-04 修回: 2005-04-22)

作者单位: 1. 山东省莱阳中心医院妇产科(山东 265200); 2. 山东省莱阳市妇幼保健院