



从脾论治改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的相关性研究

段艳蕊 李琦*

云南省中医药大学 云南昆明 650000

【摘要】目的 探讨从脾论治改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响和作用机制,为进一步科学的细化和深化这一有效的治疗方式提供依据,通过临床实验对糖尿病“从脾论治”的理论及指导临床的可行性作出科学论证。**方法** 本研究选择符合年龄 18-80 岁,男女不限,2 型糖尿病及中医“脾虚”证候诊断标准病例 88 例,随机分为治疗组和对照组,采用盲法,将两组进行对照治疗。通过观察两组病例治疗前后的证候积分变化、空腹血糖、餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白、空腹及餐后胰岛素水平、胰岛素分泌功能指数 (HOMA- β)、早期胰岛素分泌指数 (EISI) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 等指标,观察养健脾益气中药对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响。**结论** 临床研究表明,从脾论治法能够有效改善 2 型糖尿病脾虚型患者的症状、体征,并且能够改善患者的糖、脂代谢,减轻胰岛素抵抗及炎症反应,改善胰岛素早相分泌,通过减轻糖毒性、脂毒性、氧化应激作用及胰岛素抵抗,起到改善胰岛 β 细胞功能的作用。

【关键词】 从脾论治; 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞功能

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2019) 08-001-03

【基金项目】 课题: 云南省教育厅科研项目项目代码【2014Y235】

随着我国人民生活水平的不断提高,饮食条件改善,以及人口老龄化的加速,与之相伴的糖尿病发病率也逐年升高,糖尿病因其较高的致残、致死率及巨大的医药花费而严重影响人们的生活质量,故加强对糖尿病的研究刻不容缓,而保护 β 细胞功能是防治 2 型糖尿病的最重要环节。近年来,从脾论治糖尿病的理论不断完善,临床有效性也屡见报道。云南省名中医李琦教授具有独到的学术观点,强调凡病应以“健脾固本”为要。其以健脾益气法治疗 2 型糖尿病疗效确切,受到广泛好评。本研究即以李琦教授经验方为基础,以“健脾益气”为思想精髓,通过对 2 型糖尿病患者进行分组随机和对照研究,探讨从脾论治法对改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响和作用机制,为今后进一步的深入研究和新药开发奠定前期基础及循证依据,充分发挥中医药优势,能更好更广泛的服务于病患和现代临床。

1 对象与方法

1.1 对象

所有病例来源于 2015.7 - 2018.1 云南中医学院第一附属医院内分泌科及老年病科门诊及住院治疗的 2 型糖尿病患者 88 例。符合病例纳入标准: ①符合西医糖尿病诊断标准,确诊为 2 型糖尿病患者 (非胰岛素治疗患者); ②符合中医辨证标准,属脾虚证的患者; ③糖尿病病程 ≤ 10 年。所收集的病例随机分为中西医结合治疗组 (治疗组) 和西药治疗组 (对照组), 治疗组 43 例, 对照组 45 例。治疗组和对照组治疗前在年龄、性别及病程方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组资料具有可比性。见表 1

表 1: 两组病例一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)
治疗组	43	23/20	54.79 \pm 8.29	5.64 \pm 3.13
对照组	45	22/23	53.71 \pm 7.06	5.72 \pm 2.84

1.2 研究方法

对照组: 采用盐酸二甲双胍肠溶片 (北京利龄恒泰药业有限公司生产) 每次 0.5g, 每日三餐前半小时口服。

治疗组: 在对照组西药基本治疗的基础上加服健脾益气中药 (黄芪 30g, 山药 30g, 太子参 15g, 根葛 20g, 麦冬 15g, 五味子 8g, 苍术 15g, 川芎 15g, 丹参 10g 等为组方)。

每剂药加水 500ml 煎煮, 煎取 400ml, 每次 100-150ml, 2 次/天, 早晚分服, 1 剂/日。30 天为一疗程, 一般观察 2 个疗程。

1.3 观察指标

(1) 一般情况: 性别、年龄、病程、体重指数 (BMI)。

(2) 疗效性观察

①详细询问病史, 了解并记录患者中医症状、体征量化标准, 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

②空腹血糖 [FPG (mmol/L)]、口服 75g 葡萄糖后 30 分钟血糖 [0.5hPG (mmol/L)]、口服 75g 葡萄糖后 2 小时血糖 [2hPG (mmol/L)]。

③空腹胰岛素 [FINS (mU/L)]、口服 75g 葡萄糖后 30 分钟胰岛素 [0.5hINS (mU/L)]。

④糖化血红蛋白 (HbA1c)。

⑤ HOMA 胰岛素分泌指数 (HOMA- β): 采用 Hafner SM 等提出的 $HOMA-\beta = (20 \times FINS) / (FPG - 3.5)$

注: FINS 单位为 mU/L, FPG 单位为 mmol/L。

⑥ 早期胰岛素分泌指数 (EISI): $EISI = (0.5hINS - FINS) / (0.5hPG - FPG)$

注: FINS、0.5hINS 单位为 mU/L, FPG、0.5hPG 单位为 mmol/L。

⑦ HOMA 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR): 采用 Hafner SM 等提出的 $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$

注: FINS 单位为 mU/L, FPG 单位为 mmol/L。

以上项目实验前后各检查一次。

(3) 安全性观察

①一般体检项目检查;

②血、尿、便常规检查;

③肝、肾功能检查;

④可能出现的不良反应 (包括不良反应的表现、严重程度、消除方法)。

1.4 观察记录方法

(1) 按设计要求统一制成表格, 作出详细记录, 认真写好病历; (2) 对相应记录应做好治疗前后和两组之间疗效及实验指标观察, 并做统计学处理。

1.5 统计学方法

所有数据采用 SPSS19.0 统计软件处理, 计量资料先进行正态性分布检验及方差齐性检验, 若呈正态分布, 方差不齐,

* 通讯作者: 李琦



则行 t 检验, 否则行 t' 检验或秩和检验。计数资料用卡方检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后症候积分比较

两组治疗后证候积分均降低, 与治疗前相比均有统计学差异 (治疗组 $P < 0.01$, 对照组 $P < 0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组优于对照组, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2

表 2: 两组治疗前后症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前 (分)	治疗后 (分)
治疗组 (n=43)	22.89 ± 5.31	16.62 ± 5.77** Δ
对照组 (n=45)	23.69 ± 4.73	21.02 ± 4.75*

表 3: 两组治疗前后 FPG、0.5hPG、2hPG、HbA1c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FPG (mmol/L)	0.5hPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
治疗组	43	治疗前	8.51 ± 1.09	13.74 ± 1.20	15.43 ± 2.76	8.61 ± 0.82
		治疗后	6.07 ± 0.76** $\Delta\Delta$	9.57 ± 0.88** $\Delta\Delta$	11.24 ± 2.65** Δ	6.34 ± 0.73** Δ
对照组	45	治疗前	8.56 ± 1.18	13.82 ± 1.17	15.53 ± 2.88	8.59 ± 0.77
		治疗后	7.04 ± 0.95**	11.21 ± 1.00**	13.07 ± 2.97**	6.90 ± 0.78**

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后组间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 两组治疗前后空腹血糖 (FPG)、口服 75g 葡萄糖后 30 分钟血糖 (0.5hPG) 及 2 小时血糖 (2hPG) 及糖化血红蛋白 (HbA1c) 比较

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后组间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

两组治疗前后空腹血糖 (FPG)、口服 75g 葡萄糖后 30 分钟血糖 (0.5hPG) 及 2 小时血糖 (2hPG) 及糖化血红蛋白 (HbA1c) 比较

两组治疗后 FPG、0.5hPG、2hPG 及 HbA1c 与治疗前相比均明显降低, 均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后组间比较, 治疗组优于对照组, 有统计学差异 (FPG、0.5hPG 的 $P < 0.01$, 2hPG、HbA1c 的 $P < 0.05$)。见表 3

两组治疗后 FINS 与治疗前相比均明显降低, 均有统计学意义 ($P < 0.01$), 组间比较, 治疗组较对照组降低明显, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后 0.5hINS 与治疗前比较及组间比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4

表 4: 两组治疗前后 FINS、0.5hINS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FINS (mU/L)	0.5hINS (mU/L)
治疗组	43	治疗前	19.86 ± 3.88
		治疗后	13.85 ± 3.11** Δ
对照组	45	治疗前	20.07 ± 4.06
		治疗后	16.41 ± 3.82**

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后组间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 两组治疗前后空腹胰岛素 (FINS)、口服 75g 葡萄糖后 30 分钟胰岛素 (0.5hINS) 比较

两组治疗后 HOMA- β 与治疗前相比均明显升高, 有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组较对照组升高明显, 有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组治疗后 EISI 与治疗前比较均升高, 有统计学意义 (治疗组 $P < 0.01$, 对照组 $P < 0.05$), 治疗组较对照组升高明显, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后 HOMA-IR 与治疗前比较均明显降低, 有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组较对照组降低明显, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 BMI 与治疗前比较降低, 有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组 BMI 数值降低, 但与治疗前相比无统计学意义, 治疗后治疗组与对照组比较, BMI 降低明显, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5

表 5: 两组治疗前后 HOMA- β 、EISI、HOMA-IR、BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		HOMA- β	EISI	HOMA-IR	BMI
治疗组	43	治疗前	82.17 ± 7.62	8.27 ± 3.47	7.72 ± 2.56	26.74 ± 4.07
		治疗后	113.42 ± 29.83** $\Delta\Delta$	12.59 ± 4.48** Δ	4.05 ± 1.41** Δ	23.44 ± 3.52* Δ
对照组	45	治疗前	81.58 ± 11.24	8.09 ± 4.11	8.02 ± 2.37	27.35 ± 4.18
		治疗后	99.03 ± 18.96**	11.17 ± 5.32*	5.27 ± 1.87**	26.41 ± 4.36

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后组间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.4 两组治疗前后胰岛素分泌指数 (HOMA- β)、早期胰岛素分泌指数 (EISI)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及体重指数 (BMI) 比较

均无统计学意义 ($P > 0.05$), 由此可知, 对两组患者所进行的临床干预是安全的。见表 8

表 8: 两组治疗前后 ALT、AST、BUN、Cr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (umol/L)
治疗组	43	治疗前	18.20 ± 6.51	20.42 ± 6.08	5.87 ± 0.89	54.76 ± 12.02
		治疗后	18.31 ± 5.43	18.66 ± 5.23	5.82 ± 0.91	55.35 ± 10.62
对照组	45	治疗前	18.26 ± 6.48	18.82 ± 5.41	5.83 ± 0.92	54.87 ± 10.23
		治疗后	19.27 ± 5.37	18.98 ± 5.27	5.78 ± 0.90	55.26 ± 10.19

3 讨论

胰岛 β 细胞功能缺陷在糖尿病发生、发展中起重要作用, 是 2 型糖尿病发病的重要机制^[1]。2 型糖尿病在诊断时胰岛 β 细胞功能即已下降一半, 并且每年以 6% 的速度下降^[2]。因此, 在糖尿病的早期阶段积极进行改善 β 细胞功能的治疗可能更有意义。胰岛 β 细胞功能损伤分为狭义与广义两个方

面。 β 细胞因受到自身免疫、化学毒物、感染等因素的影响而遭到破坏, 数量减少, 最终致使胰岛素分泌减少, 从而影响血糖的稳定, 此为狭义的 β 细胞功能损伤。而从广义上讲, 可分为以下四方面内容: 对各种刺激物刺激引起的反应的改变; 胰岛的脉冲样分泌模式的改变; 分泌其他多肽的能力的改变; β 细胞的新生、增殖、凋亡及再生的改变^[3]。目前研



究认为,糖毒性、脂毒性、细胞因子介导的炎症、胰岛素抵抗、胰淀素等多种因素均可影响胰岛 β 细胞功能,使胰岛 β 细胞功能受损。糖毒性是指长期持续的高血糖能够诱导并加重胰岛 β 细胞功能的衰竭^[4]。高血糖有抑制胰岛素分泌的毒性作用,当T2DM患者的FINS超过10mmol/L时,胰岛素的分泌呈现低平的水平^[5]。长期高水平FFA可使 β 细胞数目减少,这可能与FFA水平长期升高能诱导 β 细胞凋亡和引起 β 细胞坏死有关^[6]。T2DM时,高血糖可使 β 细胞产生IL-1 β ,脂肪组织能够产生并分泌白细胞介素-6(IL-6)、瘦素、IL-1受体拮抗物及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),高水平FFA可增加TNF- α 、IL-6及瘦素的分泌,这些炎症介导体物都可以引起 β 细胞氧化损害,诱导 β 细胞凋亡^[7]。胰岛素抵抗长期存在可使 β 细胞的分泌负荷增加,致使 β 细胞功能进行性下降,由代偿期转入失代偿期,最终导致胰岛 β 细胞功能衰竭^[8]。近年来在胰岛 β 细胞和 α 细胞上均发现了胰岛素受体的存在, α 细胞数量增加,细胞膜上胰岛素受体数目相对减少,可导致胰岛素敏感性下降,产生 α 细胞的胰岛素抵抗,可能也是糖尿病的发病机制之一^[9、10]。

糖尿病属中医“消渴”范畴。中医学认为,脾为后天之本,气血生化之源,有升清、散精的作用,正如《素问·经脉别论》所述:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。而在当今,随着人们生活水平的提高,饮食不合理、运动量下降、肥胖、人口老龄化以及糖尿病患者长期服药等情况均是导致脾胃受损的因素。若脾气受损则其运化、升清、散精的作用不足,则血中精微不能输布脏腑,濡养四肢,积蓄过多则随小便露泄体外,发为消渴。脾胃病机在消渴病的发生中的重要作用中医先贤已早有认识,早在《内经》中就有:“此五气之溢也,名为脾瘕,夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也,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。”明确指出过食肥美,脾胃受伤,发生消渴的病理过程。李东垣有:“脾气不足,则津液不能升,故口渴欲饮”的论述,指出脾气不足,在消渴病的发生中的重要作用,在其所著的《脾胃论》中亦提到:“脾胃俱旺,能食而肥。脾胃俱虚,少食而肥”的论述。以上论述可以看出,古人认为消渴的病因为:饮食过度及各种原因所致的气血不和,这些均可归入脾病的范畴。同时也可以认为,糖尿病的主要诊断依据是血糖升高超过标准,而血糖本身属来源于脾胃受纳的水谷精微,精微积聚外泄当责之脾失运化。从中西医结合理论分析,中医学之“脾”的概念是一系统功能的概括,从解剖、生理、病理学方面,其中包括了现代医学“胰腺”的功能。中医学关于脾的论述早在《难经·四十四难》已有记载:“脾重二斤三两,扁广三寸,长五寸,有散膏半斤”,按秦汉时期度量衡制换算,《难经》其中“散膏”重约120g^[11]与现代解剖学胰腺基本相似。另外,脾主运化包括胰腺外分泌和内分泌功能,外属阳,内属阴。从现代消化观念来看,食物通过胃的初步消化为食糜后,其中的糖、蛋白质、脂肪以及各种微量元素等营养物质,必须经过胰腺分泌细胞分泌的胰淀粉酶、胰脂肪酶、胰蛋白酶等化学消化,被分解为小分子营养物质,才能被机体吸收,这与中医“脾主化生精微”的功能相对应。消化之后的小分

子营养物质通过小肠的吸收入血液循环并运达全身,而血液循环中的营养物质同样需要胰腺的内分泌功能,通过其分泌的胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽素等激素的作用下,调节葡萄糖、氨基酸等营养物质在机体内的吸收利用及代谢转化,而最终才能使营养物质为机体有效的利用,这与中医学“脾主运达升清”的功能相似。糖尿病因胰岛 β 细胞功能低下,胰岛素绝对或相对不足,相对于中医之脾运化水谷精微功能不足,脾“为胃行其津液”的物质基础匮乏,故产生以脾虚为主要表现的各种糖尿病症状。所以,“脾虚”是糖尿病发生发展的主要病机和使动环节,糖尿病当从“脾虚”论治。

本临床研究以糖尿病的主要病机——“脾虚”为基础,以健脾益气为治疗原则,结合云南省名中医李琦教授多年的临床经验拟健脾降糖方,从血糖、血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素分泌功能指数(HOMA- β)、早期胰岛素分泌指数(EISI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等方面,观察从脾论治法对2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响。临床研究表明,从脾论治法能够有效改善2型糖尿病脾虚型患者的症状、体征,并且能够改善患者的糖、脂代谢,减轻胰岛素抵抗及炎症反应,改善胰岛素早相分泌,通过减轻糖毒性、脂毒性、氧化应激作用及胰岛素抵抗,起到改善胰岛 β 细胞功能的作用。由于中药煎剂的化学成分复杂,其改善胰岛细胞功能和胰岛素抵抗的具体分子学作用机制尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 李光伟. 胰岛素抵抗和 β 细胞功能不良在2型糖尿病发病上的作用. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 3:250-251.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[S], 2007, 8-9.
- [3] 杨立勇. 胰岛细胞损伤的临床评估[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 3(6): 6-9.
- [4] Yki-Jarvinen H. Glucosetoxicity. Endocr Rev, 1992, 13:415.
- [30] 黄芳, 徐丽华, 郭建明, 等. 知母提取物的降血糖作用[J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(6):332-335.
- [5] 杨文英. 加强胰岛细胞胰岛素抵抗的研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(36):2521-2524.
- [6] 楼大钧, 杨文英. 脂毒性与细胞凋亡[J]. 国外医学内科学分册, 2006, 33(9): 401-405.
- [7] Clark A, Nilsson MR. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in type 2 diabetes?[J]. Diabetologia, 2004, 47(2):157-169.
- [8] Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Jun 10; 94(12):6474-9.
- [9] 李军, 李秀钧, 张杰, 等. 糖耐量受损大鼠 α 细胞胰高血糖素及神经肽Y的表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3):185-189.
- [10] 安雅莉, 李光伟, 刘雪丽, 等. 胰岛细胞抗体亚型与胰岛素、胰高血糖素分泌的关联[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3):190-192.
- [11] 段艳蕊, 杜义斌. 糖尿病肾病从脾论治机制初探[J]. 天津中医药, 2011, 28(5):399-400.