

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.09.013

证候 · 诊断

糖尿病前期中医证型分布与演变规律的多中心临床研究

任明¹, 霍达², 孙晓¹, 郭利平^{2*}

(1. 天津中医药大学附属保康医院, 天津市南开区玉泉路 88 号, 300193; 2. 天津中医药大学)

摘要 目的 探讨糖尿病前期中医证型分布及证型演变规律。方法 纳入糖尿病前期患者 360 例, 采用系统聚类分析法将其症状进行聚类, 根据聚类结果结合专家意见判定为相应证型, 并根据患者意愿纳入其中 77 例患者进行证型演变规律研究。77 例患者根据干预情况分为暴露组和非暴露组, 其中暴露组 39 例, 非暴露组 38 例。在生活方式教育基础上分别给予金芪降糖片和金芪降糖片模拟剂治疗, 连续服用 12 个月, 停药后再随访 12 个月。于入组前及入组第 12、24 个月收集糖尿病前期症状信息, 分别统计两组患者入组前及入组第 12、24 个月证候转变情况。结果 通过聚类分析得出糖尿病前期证型有阴虚燥热证、阴虚证、阳虚证、血瘀痰凝证、湿热蕴脾证、气阴两虚证、气虚证、脾虚湿阻证及肝郁脾虚证。入组第 12 个月时暴露组证型转变 12 例 (30.8%), 非暴露组证型转变 21 例 (55.3%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。入组第 24 个月时暴露组证型转变为 27 例 (69.2%), 非暴露组证型转变为 28 例 (73.7%), 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 糖尿病前期本虚标实特征明显, 本虚以气虚、阴虚为主, 或兼阳虚; 标实或有湿阻, 或痰凝, 或血瘀。证型的自然演变有化热趋势, 金芪降糖片的干预可减缓该趋势。

关键词 糖尿病前期; 证型分布; 证候演变规律; 多中心研究

糖尿病是严重威胁人类健康的慢性终身性疾病, 糖尿病前期是进展为 2 型糖尿病的必经阶段, 是一个可控、可逆的阶段, 是防止和延缓糖尿病发生的重要时期, 对糖尿病前期进行有效的干预具有十分重要的意义^[1]。本研究通过观察糖尿病前期患者的中医证型分布, 探讨糖尿病前期患者证型转变规律, 为今后糖尿病前期的辨证论治提供支持。本研究经过中国注册临床试验伦理审查委员会审核批准 (伦理批件号 ChiECT-20090009)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

采用美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 制订的糖尿病 2009 临床诊治指南糖尿病前期的诊断标准^[2-3]。

1.2 纳入及排除标准

符合上述诊断标准: 年龄 ≥ 30 岁; 签署知情

同意书的患者。

排除既往有糖尿病病史 (除外妊娠期糖尿病) 者; 近期有心血管事件者; 精神病患者; 严重肝肾功能不全者。

1.3 纳入患者一般资料

证型分布规律研究: 以横断面研究的方法, 收集第四军医大学西京医院、北京大学第一医院、天津代谢病医院、天津中医药大学第二附属医院、广西中医药大学第一附属医院就诊的糖尿病前期患者 360 例, 其中男 170 例, 女 190 例, 平均年龄 (54.50 ± 8.79) 岁。

证型演变规律研究: 根据患者意愿, 纳入 77 例患者, 根据干预情况分为暴露组和非暴露组, 暴露组 39 例, 其中男 19 例, 女 20 例, 平均年龄 (56.31 ± 7.61) 岁; 非暴露组 38 例, 其中男 18 例, 女 20 例, 平均年龄 (55.42 ± 7.55) 岁。

2 方法

2.1 糖尿病前期症状信息采集

参照《中医内科学》^[4] 及 2011 年中华中医药

基金项目: 中医药行业专项 (201107006); 天津市科技计划项目 (15ZXLCSY00020)

* 通讯作者: lpgtjn@163.com

学会糖尿病学会制定的《糖尿病中医诊疗标准》^[8]制定糖尿病前期症状信息采集表,共 19 项 88 个条目,包含形体(肥胖、消瘦、中等),精力(精力极差、精力一般、神疲乏力、精力充沛、气短懒言),情绪(情绪稳定、心烦急躁、郁闷不舒),饮食(多食易饥、饮食旺盛、饮食减少、饮食正常),头目(目赤干涩、头晕目眩、视力模糊、视力正常),寒热(形寒肢冷、怕热心烦、手足心热、正常),胸腹(胸胁疼痛、胸脘痞闷、无胸腹不适),腰膝酸软(偶有发生、持续发生、无),睡眠(睡眠时间短、嗜睡、失眠、睡眠正常),浮肿(眼睑浮肿、下肢浮肿、全身浮肿、无浮肿),汗液(自汗、盗汗、正常),饮水(口渴喜饮、口淡不渴、饮水正常),口味(口干、口苦、口淡、口黏腻、正常),大便(大便溏、大便干、大便正常),小便(清长、短赤、夜尿频多、尿混浊如膏),舌质(舌淡、舌红、舌绛、舌紫暗、有瘀斑、正常、其他),舌形(舌胖、舌瘦、有裂纹、边有齿痕、正常、其他),舌苔(苔薄白、苔白腻、苔薄黄、苔黄厚、少苔、无苔、苔腻、苔滑、苔干少津、其他),脉象(脉细数、脉数、脉细、脉濡、脉缓、脉滑、脉虚、脉弦、脉涩、其他)。

2.2 证型分布规律分析

应用聚类分析方法,将 360 例糖尿病前期患者的症状归纳为相应证型,再由 2 位主任医师对聚类分析结果进行分析确认其是否符合临床实际。

2.3 证型演变规律分析

将 77 例糖尿病前期患者分为暴露组和非暴露组,两组患者在生活方式教育基础上分别给予金芪降糖片(批号:090615624)和金芪降糖片模拟剂(批号:090615622)治疗,均由天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂提供。连续服用 12 个月,停药后再随访 12 个月。统计入组前及入组第 12、24 个月糖尿病前期患者证型转变例数,并计算相应百分比,计算证候转变率。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理,对患者的主要症状进行描述分析以频数、百分比做描述性分析,组间比较采用确切概率法 χ^2 检验;运用系统聚类的 Ward 法进行聚类分析,选择平方欧氏距离作为空间。

3 结果

3.1 360 例糖尿病前期患者中医症状分布

纳入患者所出现的症状共 48 种,前 3 位为舌

胖、自汗、神疲乏力,详见表 1。

3.2 360 例糖尿病前期患者症状聚类分析

48 个症状聚为 9 类,神疲乏力、气短懒言、自汗、边有齿痕、舌胖为第 1 类(气虚证);心烦急躁、郁闷不舒、胸胁疼痛、口苦、舌有裂纹、脉弦为第 2 类(肝郁脾虚证);多食易饥、饮食旺盛、目赤干涩、头晕目眩、手足心热、睡眠时间短、失眠、盗汗、口干、小便短赤、少苔脉细数、形体消瘦、腰膝酸软、口渴喜饮、大便干、舌瘦、舌绛,脉细数为第 3 类(阴虚燥热证);饮食减少、嗜睡、口淡、口黏腻、形体肥胖、大便溏、口淡不渴,舌边有齿痕、苔白腻、脉濡为第 4 类

表 1 360 例糖尿病前期患者症状分布

症状体征	例数	百分比 (%)	症状体征	例数	百分比 (%)
舌胖	127	35.3	脉滑	59	16.4
自汗	120	33.3	盗汗	56	15.6
神疲乏力	115	31.9	少苔	56	15.6
夜尿频多	101	28.1	郁闷不舒	55	15.3
小便清长	100	27.8	失眠	53	14.7
心烦急躁	99	27.5	口干	53	14.7
舌边有齿痕	99	27.5	嗜睡	49	13.6
形体肥胖	89	24.7	苔薄黄	45	12.5
口渴喜饮	87	24.2	气短懒言	44	12.2
腰膝酸软	81	22.5	口黏腻	43	11.9
怕热心烦	78	21.7	形体消瘦	42	11.7
舌瘦	78	21.7	口淡	41	11.4
睡眠时间短	77	21.4	脉濡	38	10.6
多食易饥	70	19.4	大便溏	37	10.3
脉细数	69	19.2	胸胁疼痛	34	9.4
目赤干涩	67	18.6	脉数	31	8.6
口苦	66	18.3	舌紫暗	27	7.5
手足心热	65	18.1	舌有瘀斑	21	5.8
胸脘痞闷	65	18.1	眼睑浮肿	20	5.6
小便短赤	65	18.1	形寒肢冷	19	5.3
苔白腻	65	18.1	舌有裂纹	17	4.7
脉细	62	17.2	苔黄厚	15	4.2
饮食减少	60	16.7	脉涩	14	3.9
脉弦	60	16.7	舌绛	12	3.3

表 2 360 例糖尿病前期患者中医证型分布

中医证型	例数	百分比 (%)
气虚证	98	27.2
阴虚证	72	20.0
脾虚湿阻证	61	16.9
肝郁脾虚证	35	9.7
血瘀痰凝证	22	6.1
湿热蕴脾证	21	5.8
阴虚燥热证	20	5.6
气阴两虚证	18	5.0
阳虚证	13	3.6
合计	360	100

表 3 两组糖尿病前期患者不同时间中医证型分布 [例 (%)]

分组	时间	阴虚燥热	阴虚	阳虚	血瘀痰凝	湿热蕴脾	气阴两虚	气虚	脾虚湿阻	肝郁脾虚
暴露组 (39 例)	入组时	2 (5.1)	8 (20.5)	1 (2.6)	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)	11 (28.2)	7 (18.0)	4 (10.3)
	第 12 月	3 (7.7)	5 (12.8)	0	2 (5.1)	4 (10.3)	3 (7.7)	14 (35.9)	7 (18.0)	1 (2.6)
	第 24 月	10 (25.6)	4 (10.3)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	13 (33.3)	6 (15.4)	1 (2.6)
非暴露组 (38 例)	入组时	2 (5.3)	8 (21.1)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)	10 (26.3)	6 (15.8)	5 (13.2)
	第 12 月	2 (5.3)	9 (23.7)	0	3 (7.9)	2 (5.3)	3 (7.9)	11 (29.0)	5 (13.2)	3 (7.9)
	第 24 月	13 (34.2)	0	0	3 (7.9)	7 (18.4)	11 (29.0)	0	1 (2.6)	3 (7.9)

表 4 入组前至入组第 12 个月两组糖尿病前期患者证型演变情况 (例)

组别	例数	阴虚燥热 不变	阴虚燥热→ 阴虚	阴虚不变	阴虚→ 阴虚燥热	阳虚不变	血瘀痰凝 不变	湿热蕴脾 不变	湿热蕴脾→ 湿阻	气阴两虚→ 阴虚燥热
暴露组	39	0	2	5	3	1	2	0	2	0
非暴露组	38	2	0	2	6	1	2	2	0	2

组别	例数	气阴两虚→ 阴虚	气阴两虚→ 气虚	气虚不变	气虚→ 阴虚燥热	气虚→ 气阴两虚	脾虚湿阻 不变	脾虚湿阻→ 湿热蕴脾	脾虚湿阻→ 气虚	肝郁脾虚 不变
暴露组	39	1	1	11	0	0	4	0	3	4
非暴露组	38	0	0	2	1	7	1	5	0	5

表 5 入组第 12 个月至入组第 24 个月两组糖尿病前期患者证型演变情况 (例)

组别	例数	阴虚燥热 不变	阴虚燥热→ 阴虚	阴虚燥热→ 气阴两虚	阴虚燥热→ 脾虚湿阻	阴虚不变	阴虚→ 阴虚燥热	阴虚→ 气虚	血瘀痰凝 不变	湿热蕴脾 不变	湿热蕴脾→ 脾虚湿阻
暴露组	39	0	1	1	1	2	0	3	2	1	3
非暴露组	38	1	0	0	1	0	9	0	3	2	0

组别	例数	气阴两虚→ 阴虚燥热	气阴两虚 不变	气阴两虚→ 气虚	气虚不变	气虚→ 阴虚燥热	气虚→ 阴虚	气虚→ 气阴两虚	脾虚湿阻 不变	脾虚湿阻→ 湿热蕴脾	脾虚湿阻→ 气虚	肝郁脾虚 不变
暴露组	39	0	1	2	3	10	1	0	2	0	5	1
非暴露组	38	2	1	0	0	1	0	10	0	5	0	3

(脾虚湿阻证); 形寒肢冷、眼睑浮肿、夜尿频多、舌胖为第 5 类 (阳虚证); 怕热心烦、胸脘痞闷、口苦、口黏腻、小便短赤、大便溏、苔黄厚、脉濡为第 6 类 (湿热蕴脾证); 怕热心烦、盗汗、手足心热、腰膝酸软、舌瘦、有裂纹、脉细数为第 7 类 (阴虚证); 夜尿频多、舌绛、舌紫暗、舌有瘀斑、脉数、脉涩为第 8 类 (血瘀痰凝证); 神疲乏力、气短懒言、口渴喜饮、失眠、自汗、盗汗、小便短赤、大便干、少苔、脉细为第 9 类 (气阴两虚证)。结合专家咨询意见, 得出糖尿病前期气虚证、阴虚证、脾虚湿阻证、肝郁脾虚证、血瘀痰凝证、湿热蕴脾证、阴虚燥热证、气阴两虚证和阳虚证 9 个证型, 位于前 5 位的证型累计百分比占 80%, 详见表 2。

3.3 77 例糖尿病前期患者中医证型演变规律研究

表 3 示, 纳入证型演变规律研究的 77 例糖尿病前期患者不同时间中医证型分布。表 4 示, 两组患者入组前至入组第 12 个月时暴露组证型转变 12 例 (30.8%), 非暴露组证型转变 21 例 (55.3%), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 0.006, P < 0.05$)。表 5 示, 两组患者入组第 12 个月至入组第 24 个月

时暴露组证型转变为 27 例 (69.2%), 非暴露组证型转变为 28 例 (73.7%), 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.665, P > 0.05$)。

4 讨论

糖尿病前期属于中医学“脾瘅”范畴, 其核心病机是脾(气)虚有热, 治疗以清热益气为主。金芪降糖片由 3 味中药组成, 黄连为君, 黄芪、金银花为臣, 具有清热益气、生津止渴之功效。临床研究^[6-7]报道, 采用金芪降糖片治疗糖尿病前期患者, 其降血糖作用和缓而持久, 副作用小, 胃肠道反应小, 不易产生耐药性, 易被患者接受, 适合长期服用。

本研究通过聚类分析方法将糖尿病前期归为 9 类证型, 即阴虚燥热证、阴虚证、阳虚证、血瘀痰凝证、湿热蕴脾证、气阴两虚证、气虚证、脾虚湿阻证及肝郁脾虚证。从糖尿病前期症状与证型分布结果可见, 自汗、神疲乏力等代表气虚证的证型较为突出, 提示气虚证在糖尿病前期患者中占有主导地位, 进一步说明气虚是该病最主要的病机, 与既往研究相一致^[8-9]。此外由于现代工作压力大, 人们长期从事脑力劳动, 缺乏体力活动, 休作无序, 久则伤气, 所以许多糖尿病前期患者在未发现其他

症状时先自觉有神疲乏力、怕风自汗等气虚症状。

研究发现,未予中药干预的患者其证型有化热趋势,如阴虚证、气阴两虚证多向阴虚燥热证转变,化热化燥的趋势明显,脾虚湿阻证向湿热蕴脾证的转化趋势也比较明显。而予以中药干预的患者有热象减低、湿浊减轻的趋势。如湿热蕴脾证易向脾虚湿阻证转变,脾虚湿阻证易向气虚证转变,阴虚燥热证易向阴虚证转变。从给药组的变化规律可以从一定程度上反映金芪降糖片的临床证候改善效果,同时也提示我们针对糖尿病前期患者,适宜的药物治疗可以影响和改善疾病证候的演变规律,进而改变疾病进程,提高患者的生存质量。

本研究虽然在全国范围内完成了 360 例糖尿病前期证候调查,初步明确此类患者的证候学特征,但纳入 24 个月全病程证候演变规律研究的患者仅有 77 例,所得到的结论支撑仍受样本量小的局限,今后需要进一步扩大样本量,设计全国的多中心进行证候演变规律的研究,以抓住糖尿病前期的病机和证候变化特点,给临床合理辨证用药提供支持。

Multi-center Clinical Study on Distribution and Evolution Rules of Chinese Medicine Syndrome in Pre-diabetes REN Ming¹, HUO Da², SUN Xiao¹, GUO Liping²

(1. Baokang Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the distribution and evolution rules of Chinese medicine syndromes in pre-diabetes. **Methods** A total of 360 patients with pre-diabetes were enrolled in this study. The clustering analysis was used to cluster their symptoms. According to the clustering results combined with expert opinions, the corresponding syndromes were determined. Seventy-seven patients were included in the study according to patients' wishes. Seventy-seven patients were divided into exposed or non-exposed groups according to interventions, of which 39 were exposed and 38 were non-exposed. On the basis of lifestyle education, *Jinqi Jiangtang Tablets* (金芪降糖片) and *Jinqi Jiangtang Tablets mimetics* (金芪降糖片模拟剂) were administered for 12 months, and 12 months follow-up visit after discontinuation. Pre-diabetic symptom information was collected before admission and at the 12th and 24th month of enrollment, and the changes of syndromes before and after the enrollment of the two groups were recorded.

Results The results of cluster analysis showed that pre-diabetes syndromes included Yin deficiency and dryness-heat syndrome, Yin deficiency syndrome, Yang deficiency syndrome, blood stasis phlegm coagulation syndrome, dampness heat accumulation in the spleen syndrome, Qi and Yin deficiency syndrome, Qi deficiency syndrome, spleen deficiency and dampness obstruction syndrome, liver depression and spleen deficiency syndrome. At the 12th month after admission, syndromes of 12 cases (30.8%) in the exposure group were transformed and 21 cases (55.3%) in the non-exposed group. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). At the 24th month after admission, syndromes of 27 cases (69.2%) in the exposure group were transformed, and 28 cases (73.7%) in the non-exposed group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The characteristics of root causes deficiency and manifestation excess in the pre-diabetic period are obvious. The root causes deficiency is mainly Qi deficiency and Yin deficiency, or accompanied with Yang deficiency. Manifestation excess is marked with dampness obstruction, or phlegm coagulation, or blood stasis. The natural evolution of syndromes has a tendency of heat transformation, and the intervention of *Jinqi Jiangtang Tablets* can slow this trend.

Keywords pre-diabetes; syndrome distribution; syndrome evolution law; multi-center study

参考文献

- [1] 方朝晖,全小林,段俊国,等. 糖尿病前期中医药循证临床实践指南 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 268-272.
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2006 [J]. Diabetes Care, 2006, 29 (Suppl 1): S4-S42.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): S62-S69.
- [4] 张伯臾,董建华,周仲瑛,等. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 316-322.
- [5] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病中医诊疗标准 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [6] 梅超红,王德惠. 金芪降糖片干预单纯型 IFG 的临床疗效观察 [J]. 现代中医药, 2012, 32(1): 21-22.
- [7] 彭金兰,邓红艳,印媛,等. 中药金芪降糖片治疗糖调节受损的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 991-996.
- [8] 陶枫,朱蕴华,陆灏. 空腹血糖受损人群中医证候调查 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(6): 21-24.
- [9] 朱蕴华,陶枫. 134 例糖耐量低减人群中医证候和证型特点调查 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 36-37.

(收稿日期: 2017-11-01; 修回日期: 2018-02-14)

编辑: 焦爽