

2 型糖尿病血管病变中医证候积分与 细胞免疫状态的相关性

王文锐* 孙 平 王彩萍 何慧虹

(浙江省平湖市中医院内分泌科, 平湖市当湖西路 76 号, 314200)

基金项目: 浙江省平湖市科技局项目[2008(13) 60]

* 通讯作者: wangwenruidocor@163.com, 13750767081

[摘 要] **目的** 探讨 2 型糖尿病下肢血管病变气阴两虚兼血瘀证患者中医证候积分与细胞免疫状态的关系。 **方法** 根据中医证候积分分级标准, 将符合纳入标准的 74 例 2 型糖尿病下肢血管病变患者分为轻度、中度、重度 3 组, 另设 10 例健康志愿者为对照组, 观察各组 CD4、CD4%、CD8、CD8%、CD4/CD8 的变化情况并分析 CD4、CD8 与中医证候积分的相关性。 **结果** 3 组中轻、重度组间不同年龄段比较其差异有统计学意义($P < 0.05$), 轻、重度组间及中、重度组间诊断糖尿病时间比较其差异有统计学意义($P < 0.05$); 3 组间 CD4、CD8、CD4% 比较其差异有统计学意义($P < 0.05$); CD4 与气虚证积分、血瘀证积分、诊断糖尿病时间呈负相关($P < 0.05$), 与阴虚证积分、患者年龄无相关性($P > 0.05$); CD8 与阴虚证积分、血瘀证积分呈正相关($P < 0.05$), 与气虚证积分、患者年龄、诊断糖尿病时间无相关性($P > 0.05$)。 **结论** CD4 细胞数量的减少和 CD8 细胞数量的增加是 2 型糖尿病下肢血管病变气阴两虚兼血瘀证患者机体细胞免疫状态的重要特征; CD4 细胞数量的减少、CD8 细胞数量的增加与中医气虚血瘀证相关, 气、阴的失调及血瘀证的程度影响机体细胞免疫的状态。

[关键词] 2 型糖尿病; 下肢血管病; 中医证候; 细胞免疫

Correlation between TCM Syndrome Scores and Cellular Immune Status of Type II Diabetes Patients with Angiopathy

WANG Wenrui, SUN Ping, WANG Caiping, HE Huihong

(Pinghu Municipal TCM Hospital, Zhejiang Province 314200)

ABSTRACT **Objective** To study the correlation between TCM syndrome scores and cellular immune status of the type II diabetes patients with angiopathy of lower limbs who were differentiated as qi and yin deficiency accompanied with blood stasis syndrome. **Methods** Based on the grading criteria of TCM syndrome scores, the 74 patients enrolled were divided into mild, medium, and severe groups and 10 healthy volunteers were taken as the control group. The changes in CD4, CD4%, CD8, CD8%, and CD4/CD8 were observed and the correlation between CD4, CD8 and TCM syndrome scores was analyzed. **Results** Of the three groups, there was statistical difference in age between the mild and severe groups ($P < 0.05$), and there was statistical difference in the time of diagnosing diabetes between the mild and severe groups and between the medium and severe groups ($P < 0.05$). There was statistical difference in CD4, CD8, and CD4% among the 3 groups ($P < 0.05$). CD4 was negatively correlated with the scores of qi deficiency syndrome, blood stasis syndrome, and the time of diagnosing diabetes ($P < 0.05$), but was not related with the scores of yin deficiency syndrome, and the age of patients. CD8 was positively correlated with the scores of yin deficiency syndrome and blood stasis syndrome ($P < 0.05$), but was not related with the scores of qi deficiency syndrome, age of patients, and the time of diagnosing diabetes ($P > 0.05$). **Conclusion** The CD4 decrease and CD8 increase are the important characteristics of cellular immune status of type II diabetes patients with angiopathy of lower limbs in qi and yin deficiency accompanied with blood stasis syndrome, and they are related with the qi deficiency and blood stasis. Qi and yin dysfunction and the severity of blood stasis exert influence on the cellular immune status of the body. **Key Words** type II diabetes; angiopathy of lower limbs; TCM syndromes; cellular immunity

2 型糖尿病下肢血管病变以糖尿病发生发展过程中因下肢动脉硬化、狭窄而造成的肢体慢性缺血缺氧、营养障碍和神经损伤为主要临床特征, 是常见慢性大血管并发症之一, 具有发生早、进展快、远端重、截肢多的特点。气阴两虚兼血瘀证是 2 型糖尿病

下肢血管病变早中期患者的中医临床常见证型, 为进一步探讨该证型证候学特点及临床辨治规律, 我们观察了黏附分子免疫球蛋白超家族成员中 CD4、CD8 等免疫学指标的变化及其与临床症状评分、中医证候积分、糖尿病病程及患者年龄等因素的相关

性,兹将观察结果报告如下。

1 资料

1.1 西医诊断标准

糖尿病诊断标准按照 1999 年世界卫生组织 (WHO) 糖尿病专家委员会协商性报告制订^[1]。

糖尿病下肢血管病变诊断标准^[2]:①有糖尿病病史,并符合糖尿病诊断标准;②在糖尿病的发展及治疗过程中出现足背动脉搏动减弱和(或)下肢慢性缺血、营养障碍、血管神经损伤的临床表现,如肢体酸软无力,肢体麻木、疼痛、间歇性跛行、灼热、怕冷等;③多普勒超声检查显示,下肢动脉(股动脉、腘动脉、胫动脉及足背动脉)内径宽度减少,内-中膜增厚,血流速度下降,每搏血流量减少,动脉硬化伴斑块形成,管腔狭窄或闭塞性等改变。

1.2 中医诊断及辨证标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[3],凡具有口渴多饮,消谷易饥,尿多而甜,形体渐见消瘦等症状即可诊断。气阴两虚兼血瘀证辨证标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[3]和《中医内科学》^[4],并参考文献^[5],拟定中医辨证标准如下:①气虚主症:少气懒言、神疲乏力、肢体酸软、尿频量多、自汗或多汗;阴虚主症:形体消瘦、五心烦热、口渴思饮、两颧潮红、盗汗;血瘀主症:下肢肤色紫暗、皮肤瘀斑、肢体麻木、肢端发凉、刺痛或胀痛。②气虚次症:体胖身重,易患感冒,头晕动甚、精神不振或困倦、动则汗出;阴虚次症:口干咽燥、心烦失眠或多梦、两目干涩、眩晕、大便秘结;血瘀次症:唇甲紫暗、皮肤粗糙、趾甲肥厚、肢端欠温、蚁走感。凡同时满足 3 项主症和次症中的任意 1 项,结合舌脉符合舌体胖大,舌质紫暗、淡暗或有瘀斑、或舌下青筋暴露,苔薄白或少苔,脉细数、细涩、沉细涩或沉弱无力等征象者即为气阴两虚兼血瘀证。

1.3 纳入标准

- ①符合中医诊断及气阴两虚兼血瘀证标准者;
- ②符合糖尿病诊断标准,且糖尿病分型属于 2 型者;
- ③符合糖尿病下肢血管病变诊断标准者,糖尿病足分级标准(按照 Wagner 分类^[6])属于 0 级。

1.4 排除标准

- ①妊娠或哺乳期妇女;
- ②有严重心、脑、肾等并发症和(或)合并其他严重原发性疾病、精神病患者;
- ③近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒等代谢紊乱、以及合并急慢性感染者;
- ④近 1 个月内应用过甾体激素及免疫制剂者;
- ⑤患有肿瘤及其他自身免疫性疾病者。

1.5 一般资料

74 例皆为平湖市中医院 2008 年 8 月~2009 年 10 月住院的 2 型糖尿病下肢血管病变且中医辨证属气阴两虚兼血瘀证患者。其中男性 44 例,女性 30 例;年龄 44~89 岁,平均(66.5±9.8)岁;诊断糖尿病时间 2 个月~21 年,平均(8.4±6.6)年。另选 10 例经我院体检筛查的健康志愿者为正常对照组。

2 方法

2.1 研究方法

将符合纳入病例标准的 74 例 2 型糖尿病下肢血管病变患者根据中医症状分级量化评分结果分为轻、中、重 3 组,轻度组:总分≤36 分;中度组:总分 37~60 分;重度组:总分≥61 分。观察各组 CD4、CD4%、CD8、CD8%、CD4/CD8 的变化情况并分析 CD4、CD8 与中医证候积分的相关性。T 淋巴细胞亚群采用流式细胞仪单克隆免疫荧光法,由杭州迪安医学检验中心负责检测。

2.2 中医症状量化评分

参考文献^[5,7]并结合临床制定气阴两虚兼血瘀证评分标准如下:首先根据对该类患者临床症状的辨证归属分为气虚、阴虚、血瘀 3 组,再结合每组症候群中单一症状的辨证特异性分属为主要症状和次要症状两类,两类症状间的评分等级有所不同,所有收集症状依据患者近期主观感觉的轻重,量化为不同等级的评分。舌象、脉象符合者分别计 3 分,不符合者计 0 分,最后统计评分结果。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料比较采用 t 检验,多组计量资料采用方差分析,计数资料以 χ^2 检验法进行显著性检验,变量间关联性分析采用 Spearman 相关分析。

3 结果

3.1 3 组患者一般情况比较

表 1 示,3 组间病例数及性别差异比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;3 组间证候积分比较差异均有统计学意义($P<0.05$);轻度组和重度组年龄间比较差异有统计学意义($P<0.05$),而轻度组和中度组、中度组和重度组之间年龄差异无统计学意义($P>0.05$);诊断糖尿病时间方面与重度组比较,轻度组和中度组均有统计学意义($P<0.05$),而轻、中度组间比较无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	证候积分 (分)	诊断糖尿病 时间(年)
		男	女			
轻度组	22	13	9	63.5±8.9	25.3±9.2	5.2±3.6
中度组	27	17	10	66.1±9.5	51.7±8.5*	6.9±3.8
重度组	25	14	11	69.6±9.7*	65.5±9.9*△	10.6±8.9*△

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,△ $P<0.05$

3.2 CD4、CD8 与患者年龄、诊断糖尿病时间及证候积分相关性分析

分别以 CD4、CD8 为因变量,以气虚证积分、阴虚证积分、血瘀证积分、年龄、诊断糖尿病时间等为自变量行多元相关分析,发现 CD4 与气虚证积分、血瘀证候积分、诊断糖尿病时间呈负相关($P<0.05$),与阴虚证积分、患者年龄无相关性($P>0.05$);CD8 与阴虚证积分、血瘀证积分呈正相关($P<0.05$),与气虚证积分、患者年龄、诊断糖尿病时间无相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 CD4、CD8 与患者年龄、诊断糖尿病时间及亚组证候积分相关性分析

项目	CD4	CD8
气虚证积分	-0.283*	0.146
阴虚证积分	0.142	0.309*
血瘀证积分	-0.217*	0.236*
患者年龄	-0.102	0.141
诊断糖尿病时间	-0.264*	0.107

注:* $P<0.05$

3.3 3 组患者及对照组 T 细胞亚群比较

表 3 示,轻、中、重度组间 CD4、CD4%、CD8 比较差异均有统计学意义($P<0.05$);轻、重度组间及中、重度组 CD8% 比较差异有统计学意义($P<0.05$),而轻、中度组间 CD8% 比较差异无统计学意义($P>0.05$);中、轻度组及重、轻组间 CD4/CD8 比较差异有统计学意义($P<0.05$),而中、重度组间 CD4/CD8 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,轻、中、重 3 组 CD4、CD8 分别与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);中、重组 CD4%、CD8%、CD4/CD8 分别与对照组比较差异均

有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

T 淋巴细胞是机体最重要的免疫细胞群,CD4、CD8 分子均是 T 淋巴细胞重要的表面标志,CD4、CD8 的数量和适当的比例是免疫调节的关键,CD4、CD8 彼此相互调节,能表现辅助和抑制的作用,是免疫系统的核心^[8]。通过观察动脉粥样硬化(AS)不同阶段的损伤,Ross^[9]发现 T 淋巴细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞之间的网络关系决定了病变的发展方向。T 淋巴细胞在 AS 的过程中不断复制、增生,识别由巨噬细胞、平滑肌细胞递呈的抗原,在 AS 中发挥了极其重要的作用。细胞毒性 CD4 细胞及 C 反应蛋白(CRP)可以杀伤血管内皮细胞^[10]。CD8 细胞具有细胞毒作用可改变细胞表面人类白细胞抗原(HLA)分子结构,直接造成组织损伤,同时还可能介导胰岛 B 细胞的破坏过程^[11]。2 型糖尿病存在与正常个体不同的 T 细胞分化以及细胞因子分泌,Viardot 等^[12]发现用胰岛素刺激培养的 T 淋巴细胞后,T 淋巴细胞处于激活状态,其表面胰岛素受体的表达明显上调,并且胰岛素的刺激使 T 淋巴细胞趋向于分化为辅助型 T 细胞(Th),使 Th1 与 Th2 的比值下降 36%,同时出现细胞因子分泌的改变。

本研究结果显示,中医证候积分轻者其年龄分布偏低而证候积分重者其年龄分布偏大,中医证候积分低者较积分高者其诊断糖尿病时间要短,糖尿病失治、诊断糖尿病时间越长者其中医证候积分越高、自觉症状越重。中医证候积分的高低与其外周血 CD4、CD8 细胞数及 CD4%、CD8% 水平的高低有关,患者证候积分越高,其 CD4、CD4% 水平越低而 CD8、CD8% 水平越高。患者 CD4/CD8 值在标准参考值范围内波动较大,CD4/CD8 值在该类轻度患者中正常波动,中医证候积分高者较轻者 CD4/CD8 值下降明显。相关性分析发现 CD4 与气虚证积分、血瘀证候积分、诊断糖尿病时间呈负相关($P<0.05$),与阴虚证积分、患者年龄无相关性($P>0.05$);CD8 与阴虚证积分、血瘀证积分呈正相关($P<0.05$),与

表 3 3 组患者 CD4、CD4%、CD8、CD8% 及 CD4/CD8 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4(M/L)	CD4%	CD8(M/L)	CD8%	CD4/CD8
对照组	10	685.5±67.4	40.1±7.2	392.7±67.4	23.3±4.3	1.72±1.16
轻度组	22	657.6±60.6*	38.8±6.4	453.5±77.5*	23.9±4.7	1.45±1.61
中度组	27	596.8±55.8*△	35.4±5.7*△	573.8±85.3*△	25.1±5.2*	1.04±0.97*△
重度组	25	543.6±74.3*▲	33.6±4.7*▲	754.8±98.8*▲	29.7±7.6*▲	0.72±1.09*▲

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与轻度组比较,△ $P<0.05$;与中度组比较,▲ $P<0.05$

气虚证积分、患者年龄、诊断糖尿病时间无相关性 ($P>0.05$)。根据以上观察我们推测,CD4 细胞数量的减少和CD8 细胞数量的增加是2 型糖尿病下肢血管病变气阴两虚兼血瘀证患者机体细胞免疫状态的重要特征;CD4 细胞数量的减少与中医气虚血瘀证相关,而CD8 细胞数量的增加与中医阴虚血瘀证相关,机体气、阴失调及血瘀证的程度影响机体细胞免疫的状态。

参考文献

[1]钱荣立·关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]·中国糖尿病杂志,2000,8(1) :5-6.

[2]陈晓雯,王文锐,范淑允,等·糖敏康颗粒对2 型糖尿病下肢动脉血流动力学及血糖、血脂和血液流变性的影响[J]·南京中医药大学学报,2008,24(5) :309-312.

[3]国家中医药管理局·中医病证诊断疗效标准[S]·南京:南京大学出版社,1994:53.

[4]张伯臾·中医内科学[M]·5 版·上海:上海科学技术出版社,1985:4.

[5]王文锐,陈晓雯·2 型糖尿病下肢血管病变中医证候积分与炎症标记物相关性分析[J]·中华中医药学刊,2009,27(8) :1681-1683.

[6]Wagner FW· The dysvascular foot:a system for diagno-

sis and treatment[J]·Foot Ankle,1981,2(2) :64-122.

[7]王文锐,陈晓雯,范淑允,等·糖敏康颗粒治疗2 型糖尿病下肢血管病变的临床研究[J]·中国中医药科技,2009,16(2) :90-91.

[8]Keane WF, Lyle PA·Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAAL study [J]· Am J Kidney Dis, 2003, 41(3 Suppl 1) :22-25.

[9]Ross R· Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]· N Engl J Med, 1999, 340(2) :115-126.

[10]Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al· T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes[J]· Circulation, 2002, 105(5) :570-575.

[11]Hehmke B, Michaelis D, Gens E, et al· Aberrant activation of CD4⁺ T-cell and CD3⁺ T-cell subsets in patients with newly diagnosed IDDM [J]· Diabetes, 1995, 44(7) :1414-1418.

[12]Viardot A, Grey ST, Mackay F, et al· Potential anti-inflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype [J]· Endocrinology, 2007, 148(1) :346-353.

(收稿日期:2010-03-12,修回日期:2010-07-27)

[编辑:邓 媛]

香港浸会大学中医药学院

中医学硕士学位课程 / 中药学硕士学位课程 / 中医健康管理理学硕士课程

一年全日制课程 现正招生

中医学硕士学位课程		中药学硕士学位课程		中医健康管理理学硕士课程	
入学要求*	(1) 具备中医学学士学位或中药学学士学位;或 (2) 具备与上述中医学学士或中药学学士学位同等学历者	(1) 具备中药学学士学位或中医学学士学位;或 (2) 具备与上述中药学学士或中医学学士学位同等学历者	(1) 香港政府注册之医疗护理从业员,并具备学士学位者 ^(注1) ;或 (2) 具备学士学位者 ^(注1) ;或 (3) 具备与上述中医学学士或中药学学士学位同等学历者;或 (4) 通过香港注册中医师考试,成为注册中医师者 注1: 指非中医学或中药学学士学位者,必须曾修读相关中医药基础科目或正式入学前修毕「限定选修科目」。		
	* 申请者需具备基本电脑知识及操作技能。 * 凡具备国内大学颁授之学士学位毕业证书的国内申请者,均可豁免参加中国语文水平考试。				
学费	港币104,000元 (不包括实践研习、食宿、旅费等费用)	港币100,000 (不包括食宿、旅费、限定选修课等费用)	港币102,000 (不包括食宿、旅费、限定选修课等费用)		
语文要求	中国语文 (a) 香港高级补充程度会考中国语文及文化科达到E级或以上成绩;或 (b) 持有以中文为主要教学语言的学士学位;或 (c) 通过由香港浸会大学中医药学院组织的中国语文水平考试		英语语文 (只识用于中医健康管理理学硕士课程) (a) 持有以英语为主要授课语言之学士学位;或 (b) 如申请人持有之学士学位并非以英语为主要授课语言,申请人须提供良好英语水平之证明(例如:曾于大学修读英语进修课程,或于TOEFL或全国大学英语考试(CET)取得良好成绩,或通过中医药院所安排之英语水平测试及/或面试)		
入学申请方法	报名章程及表格 可浏览 http://www.hkbu.edu.hk/~ar/admissions/post.htm 或于 http://ar.hkbu.edu.hk/~gs/index.php 网上登记;或于大学研究院办事处/中医药学院持续及专业教育部学生服务中心索取/递交				
开课日期	2011年9月初		报名日期 由即日起至2011年4月30日止		
查询	有关课程资料		有关申请及入学事宜		有关在港住宿资料
	香港九龙塘浸会大学道7号 赛马会中医药学院大楼三楼305室 香港浸会大学持续及专业教育部 电话:(00852) 3411 5565 传真:(00852) 3411 2918 电邮:dcpe@hkbu.edu.hk 网址: http://scm.hkbu.edu.hk/en/education/taught_postgraduate_programmes/index.html		香港九龙塘窝打老道224号方树泉图书馆七楼 香港浸会大学研究院办事处 电话:(00852) 3411 5127 传真:(00852) 3411 5133 电邮: ps@hkbu.edu.hk 网址: http://buar.hkbu.edu.hk/index.php/admission/postgraduate_admissions		大学房屋事务处: 电话:(00852) 3411 7785 传真:(00852) 3411 5627 电邮: housing@hkbu.edu.hk 网址: http://www.hkbu.edu.hk/housing