

肾虚证与糖尿病遗传易感性的关联

谭从娥^{1*} 王米渠² 张 辉²

(1. 陕西中医学院中医诊断学教研室, 陕西省咸阳市世纪大道, 712046; 2. 成都中医药大学中医遗传学研究室)

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目(2010JK511); 国家自然科学基金资助项目(81072731)

* 通讯作者: tanconge@yahoo.com.cn, (029)38185297

[摘要] 目的 探讨肾虚证与 2 型糖尿病(T2DM)遗传易感性的关联性。方法 从 62 个 T2DM 家系中筛选出年龄 ≥ 35 岁的先证者(62 例)的一、二级亲属 188 例, 将包括先证者在内的 250 例家系成员分为 T2DM 组(136 例)、糖耐量异常组(52 例)和家系健康组(62 例); 并选取无糖尿病家族史且糖耐量正常者 60 例作为非家系健康对照组。按照 68 项肾虚辨证因子调查表的内容, 对各组症状和体征作正常为“0”、异常为“1”的二值化计分, 比较各组肾虚因子总计分的差异, 并对各组排前 10 位的肾虚辨证因子进行统计。结果 T2DM 组的平均年龄与其他 3 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 4 组之间的性别差异无统计学意义($P > 0.05$), T2DM 组的肾虚辨证因子总分显著高于糖耐量异常组($P < 0.01$), 家系健康组的肾虚相关因子总分高于非家系健康对照组($P < 0.01$)。腰痛症状在 T2DM 组、糖耐量异常组、家系健康组中出现频率均列于前 10 位, 分别占 54.8%、53.2%和 19.4%, 而在非家系健康对照组中出现频率非常低。结论 肾虚或肾虚体质在糖尿病家系中有可遗传倾向, 此倾向与家系亲属糖尿病的遗传易感性有密切的联系。

[关键词] 肾虚; 2 型糖尿病; 遗传易感性; 家系

Discussion on the Association of Kidney Deficiency with Diabetes Genetic Susceptibility

TAN Cong'e¹, WANG Mi-qu², ZHANG Hui²

(1. Teaching and Research Section of TCM Diagnostics, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046;

2. Research Department of Genetics, Chengdu University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the association of kidney deficiency with genetic susceptibility of type II diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Totally 188 cases of the first and second degrees of relatives of 62 probands, older than or equal to 35 years old, from the 62 T2DM families were screened out. The 250 family members, with the probands included, were divided into T2DM group (136 cases), abnormal glucose tolerance group (52 cases), and healthy family group (62 cases). In addition, the other 60 people with normal glucose tolerance from the families without the history of diabetes were taken as the non-diabetes family healthy control group. According to the questionnaire on the 68 differentiation factors of kidney deficiency, for all groups, those without symptoms and signs were scored “0”, and those with symptoms and signs were scored “1”. The difference of the total scores of factors of kidney deficiency in all groups was compared and the top 10 differentiation factors of kidney deficiency in each group were statistically processed. **Results** There was statistical difference in the averaged age between the T2DM group and the other 3 groups ($P < 0.01$). There was no statistical difference in the comparison of the 4 groups in the sex ratio ($P > 0.05$). The total score of differentiation factors of kidney deficiency of the T2DM group was significantly higher than that of the abnormal glucose tolerance group ($P < 0.01$). The total score of the related factors of kidney deficiency of the healthy family group was higher than that of the non-diabetes family healthy control group ($P < 0.01$). The appearance frequency of symptom lumbago in the T2DM group, abnormal glucose tolerance group, and healthy family group was always in the list of the top 10 factors, being 54.8%, 53.2%, and 19.4% respectively, however, in the non-diabetes family healthy control group it was very low. **Conclusion** There is a genetic tendency existing in the kidney deficiency or kidney deficiency constitution in diabetes families, and this tendency is closely associated with the diabetes genetic susceptibility of the relatives of the family.

Key Words kidney deficiency; type II diabetes mellitus (T2DM); genetic susceptibility; family tree

糖尿病具有复杂的遗传背景, 而肾虚证的发生也与家族史有一定的关联性。前期研究提示肾虚证无论是在糖尿病群体还是在糖尿病家系中均出现集中分布^[1-2], 说明肾虚证和糖尿病有明显的伴发倾

向。但肾虚究竟是糖尿病发生的原因还是结果, 肾虚和糖尿病的遗传易感性是否存在某种复杂的协同作用关系, 尚不明确。因此, 本研究筛选 2 型糖尿病(T2DM)核心家系, 采用肾虚辨证因子调查表对家

系成员评分。通过对糖尿病家系不同程度患病成员肾虚的有无及轻重程度的比较,研究肾虚证与糖尿病遗传易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《中国糖尿病防治指南》^[3]中 T2DM 诊断标准。T2DM 的诊断标准为:空腹血糖(FPG)≥7.0mmol/L,或餐后 2h 血糖(2hPG)≥11.1mmol/L;糖耐量异常包括空腹血糖损伤(IFG)和糖耐量损伤(IGT):FPG≥6.11mmol/L,但<6.99mmo/L 者为 IFG,2hPG>7.77mmol/L,但<11.1mmol/L 者为 IGT。

1.2 纳入标准

符合 T2DM 及糖耐量异常的判定标准,汉族,年龄≥35 岁,且愿意参加本研究。糖尿病家系定义为家族中至少有两代,每代至少有 1 名 T2DM 或 IGT 患者,或同胞中至少有 2 名 T2DM 或 IGT 患者的家系。所有家系均可获得至少两代亲属的资料,包括病史、临床表现及相关检查。

1.3 排除标准

病史不全、有糖尿病严重急性并发症、继发性糖尿病、妊娠糖尿病患者。

1.4 一般资料

先证者病例来源于 2008 年 5 月至 2010 年 11 月在四川大学华西医院内分泌科、成都中医药大学附属医院内分泌科及陕西中医学院附属医院的门诊或住院患者,共得到 T2DM 家系 62 个。包括先证者在内,从每个家系中选取年龄≥35 岁的先证者的一级亲属(first degree relative, FDR)和二级亲属(second degree relatives, SDR)作为家系调查对象。根据口服葡萄糖耐量实验(OGTT)检测结果将研究对象分为糖尿病、糖耐量异常、家系健康者 3 组,得到 T2DM 组患者 136 例,糖耐量异常组(包括 IGT 和 IFG)52 例,家系健康组 62 例(排除 9 例有高血压等疾病者)。另外,随机选取无糖尿病家族史且年龄≥35 岁的健康人(包括部分家系健康配偶)60 例作为非家系健康对照组。

1.5 调查方法

家系调查是通过先证者联系并通知其 FDR 和 SDR 到医院完成调查,或由调查组上门调查。参加调查的人员为本研究室的在读研究生,调查前经过统一培训。采用统一设计的调查表,内容包括家系内糖尿病发病情况、家族史、性别、年龄、病程、肾虚

辨证因子调查表,并绘制家系图谱。所有纳入研究对象晚餐后禁食 12h,于次日晨 8:00 进行 OGTT 实验。

1.6 肾虚辨证因子调查表

采用严石林等编制的 68 项肾虚证辨证因子调查表^[4]。该调查表包括症状和体征两方面的内容,症状主要包括大小便、性与生殖、生长发育、寒热、饮水等方面,体征包括舌象和脉象。每个研究对象的各项辨证因子均进行正常为“0”和异常为“1”的二值化处理,即肾虚调查表中的某项因子在该患者中出现即记为“1”,不出现则记为“0”,最后将每个被调查者的所有阳性因子总分相加,得到其肾虚辨证因子总分作进一步分析。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料的组间比较采用单因素方差分析,率的比较用卡方检验。

2 结果

2.1 纳入家系的一般情况

共计调查 T2DM 家系 62 个,包括先证者在内,共调查家系成员 515 例,平均每个家系调查 8.3 例,其中,年龄≥35 岁的 259 例。调查人数最多的家系为 32 例,最少为 3 例。有 1 例 T2DM 患者的家系 14 个,有 2 例 T2DM 患者的家系 26 个,3 例 T2DM 患者的家系 18 个,4 例患者的家系 2 个,5 例和 7 例患者的家系各 1 个。家系数代数收入最多的为 4 代,最少为 2 代。家系中 T2DM 患者共 140 例,其中年龄<35 岁 4 例,家系中 T2DM 患病率为 27.18%;糖耐量异常者 59 例,其中 IGT 39 例,IFG 20 例,其中年龄<35 岁的 7 例,糖耐量异常的患病率为 11.32%。

2.2 4 组调查对象年龄、性别及肾虚辨证因子总分比较

表 1 示,T2DM 组的平均年龄高于其他 3 组($P<0.01$),糖耐量异常组、家系健康组和非家系健

表 1 4 组调查对象一般资料及肾虚辨证因子总分比较

组别	例数	平均年龄(岁)	男/女(例)	肾虚辨证因子总分(分)
T2DM 组	136	59.64±12.20	65/71	19.61±10.24
糖耐量异常组	52	46.23±6.24*	27/25	13.08±4.70*
家系健康组	62	45.50±7.29*	30/32	6.59±4.19*△
非家系健康对照组	60	45.18±10.21*	31/29	2.26±2.04*△#

注:与 T2DM 组比较,* $P<0.01$;与糖耐量异常组比较,△ $P<0.01$;与家系健康组比较,# $P<0.01$

表 2 4 组调查对象排前 10 位的肾虚辨证因子及其频率

T2DM 组(136 例)		糖耐量异常组(52 例)		家系健康组(62 例)		非家系健康对照组(60 例)	
辨证因子	例(%)	辨证因子	例(%)	辨证因子	例(%)	辨证因子	例(%)
夜尿频	94(69.1)	口渴饮水	36(69.2)	舌红	27(43.5)	脉有力	47(78.2)
口渴饮水	88(64.7)	苔厚	33(63.4)	苔薄	36(58.1)	苔薄	35(58.3)
小便清长	81(59.6)	脉细	31(59.6)	腰痛	12(19.4)	苔黄	5(8.3)
腰痛	75(55.1)	腰痛	28(53.8)	五心烦热	11(19.4)	完谷不化	4(6.7)
脉细	58(42.6)	小便清长	27(51.9)	盗汗	8(12.9)	口苦	4(6.7)
舌红	55(40.4)	腰背发冷	23(43.5)	脉细	7(11.3)	大便秘结	4(6.7)
齿松发脱	47(34.6)	大便秘结	17(32.7)	舌上津少	6(9.7)	小便黄赤	3(5.0)
盗汗	46(33.8)	苔薄	10(19.2)	脉沉	5(8.9)	脉沉	3(5.0)
尺脉不足	41(30.1)	失眠	9(17.3)	大便秘结	4(6.5)	失眠	2(3.3)
健忘	27(20.0)	舌质红	9(17.3)	失眠	2(3.2)	舌上津少	2(3.3)

康对照组之间的平均年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组之间的性别比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM 组的肾虚辨证因子总分显著高于其他 3 组,糖耐量异常组的肾虚辨证因子总分高于家系健康组和非家系健康对照组,家系健康组的肾虚辨证因子总分高于非家系健康对照组,各组间的差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 4 组调查对象排前 10 位的肾虚辨证因子出现频率

各组出现频率排前 10 位的辨证因子见表 2。根据肾虚辨证细化分型,可对各组排前 10 位的辨证因子进行归类,T2DM 组:①肾气虚证类:夜尿频、小便清长;②肾阴虚证类:口渴饮水、脉细、舌红、盗汗;③肾精不足证类:齿松发脱、健忘;④肾虚定位:腰痛。糖耐量异常组:①肾阳虚证类:腰背发冷、小便清长;②肾阴虚证类:口渴饮水、脉细、便秘、失眠、舌质红;③肾虚定位:腰痛。家系健康组:①肾阴虚证类:舌红、五心烦热、盗汗、脉细、舌上津少、大便秘结、失眠;②肾虚定位:腰痛。非家系健康对照组排前 10 位的辨证因子所涉及的病机没有体现出明显的肾虚,该组主要以“脉有力”和“苔薄”这 2 项体征出现频率较高,分别为 78.2% 和 58.3%,其余各因子出现频率均不足 10%,各因子所反映的脏腑病位主要在肝胆或脾胃,病性以实证为主,如口苦、苔黄、大便秘结、小便黄赤、脉有力等组合在一起为实热征象。另外,腰痛症状在家系成员 3 组中出现频率均排于前 10 位,分别占 54.8%、53.2% 和 19.4%,而在非家系健康对照组中有腰痛的只有 1 例(1.7%)。根据出现频率较高的因子辨证,家系成员 3 组均存在一定程度的肾虚。

3 讨论

糖尿病的发生是遗传缺陷和环境因素共同作用

的结果,国内外的流行病学调查已证实糖尿病具有明显的家族遗传背景^[5-6]。多中心调查显示,66% 的 T2DM 患者家族中至少有 1 个患糖尿病的家族成员,46% 有 2 个患糖尿病的家族成员^[7]。本研究通过对 62 个 T2DM 家系的调查,发现糖尿病的患病率为 27.18%,糖耐量异常的患病率为 10.32%,表明糖尿病有明显的家族遗传特性。

虽然中医现代研究也对消渴先天禀赋有所讨论,但从中医遗传的角度对其遗传基础的研究还很少。“肾精”是中医理论所言的重要的遗传物质^[8],肾为“先天之本”,主水藏精,《外台秘要》谓“三消者,本起于肾虚”,说明消渴的发生和“肾精”的盈亏有着密切的因果关联。本研究调查了 62 个 T2DM 家系,比较不同患病程度成员之间肾虚的有无及程度的差异,结果发现 T2DM 组的肾虚程度最重,其次为糖耐量异常组,差异有统计学意义($P<0.01$),提示肾虚程度和 T2DM 的轻重程度呈正相关。值得注意的是,家系健康组和非家系健康对照组虽均为健康人,但前者肾虚症状总计明显高于后者,提示该组可能存在肾虚倾向或者肾虚体质。家系健康者虽然目前没有患病,但是由于有糖尿病家族史,因此他们是患 T2DM 的高危人群,提示肾虚和 T2DM 的遗传易感性有密切关联。

本研究在比较各组肾虚辨证因子总分的基础上,对各组因子的出现频率作进一步的统计。从表 2 可以看出,家系成员 3 组中肾虚典型症状均高频出现,如 T2DM 组中的夜尿频、腰痛、齿松发脱、尺脉不足等;糖耐量异常组的腰痛、小便清长、腰背发冷;家系健康组的腰痛、五心烦热、盗汗。而非家系健康对照组各辨证因子比较分散,无典型肾虚症状,以实证的临床表现为主。虽然“脉有力”和“苔薄”2 个因子在该组中出现频次很高,但是针对单因素的

体征而言,对肾虚的诊断贡献不大。有研究表明,腰痛酸软可作为是糖尿病肾虚证的定位症状^[9],本研究发现腰痛症状在家系成员3组中均高频出现,而在非家系健康对照组中出现频率非常低,提示糖尿病家系成员存在不同程度的肾虚或肾虚体质,肾虚与糖尿病的遗传特性有一定的因果关系。

另外,由于受家系样本的限制,家系成员间存在年龄梯度,家系中T2DM患者大多数年龄偏大,所以难以控制T2DM组和其他各组的年龄均衡。本研究中T2DM组的平均年龄显著大于其他3组($P < 0.01$),T2DM组的肾虚程度也显著重于糖耐量异常组,这种差异是由于疾病本身引起还是由年龄因素导致,难以从统计学角度明确区分。在本研究中,糖耐量异常组、家系健康组及非家系健康对照组之间年龄比较差异无统计学意义,但肾虚辨证因子总分仍然存在显著的统计学意义($P < 0.01$),说明本研究结论具有可靠性。大样本家系证候流行病学调查可以降低年龄影响这一偏差,有待深入研究。

参考文献

- [1]谭从娥,王米渠,倪青,等.糖尿病家族遗传特性与肾虚证的相关性探讨[J].辽宁中医杂志,2010,37(7):1197-1199.
- [2]谭从娥,倪青,王米渠,等.基于多元统计分析的糖尿病肾虚证的分布特征研究[J].时珍国医国药,2010,21(9):478-480.
- [3]中国糖尿病防治指南编写组.中国糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2004:56-60.
- [4]严石林,张连文,王米渠,等.肾虚证辨证因子等级评判操作标准的研究[J].成都中医药大学学报,2001,24(1):56-39.
- [5]Erasmus RT, Blanco Blanco E, Okesina AB, et al. Importance of family history in type 2 black South African diabetic patients [J]. Postgrad Med J, 2001, 77(907): 323-325.
- [6]Arfa I, Abid A, Malouche D, et al. Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia [J]. Postgrad Med J, 2007, 83(979):348-351.
- [7]Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM [J]. Diabetes, 1994, 43(1):63-67.
- [8]王米渠.中医遗传学[M].西宁:青海人民出版社,1997:12.
- [9]张辉,倪青,任艳,等.腰痛酸软与糖尿病肾虚症状相关性研究[J].中医杂志,2010,51(5):409-412.

(收稿日期:2011-02-10;修回日期:2011-06-27)

[编辑:邓媛]

旨可平®降脂通络软胶囊 有奖征文通知

神威药业旨可平®降脂通络软胶囊是国家食品药品监督管理局批准用于治疗高脂血症的国家级新药,也是目前临床上确证具有肝脏保护作用的调脂药。自2004年上市以来,其确切的疗效及良好的完全性,获得了临床医生和患者的一致认可。为了促进临床用药经验交流,神威药业于2011年7-12月面向全国临床医生征集旨可平®临床研究和临床观察的论文,篇幅2000字以上。获奖者名单将刊登于2012年第1期《中华心血管病杂志》。奖项设定如下:一等奖:1名,奖金5000元;二等奖:2名,奖金3000元;三等奖:5名,奖金2000元;优秀奖:50名,价值500元礼品1份;参与奖:名额不限,价值150元礼品1份(凡投寄论文者均可获此奖)。

请将论文电子版发至:zhikeping@126.com,有奖征文热线:010-85860066 转 6230,欢迎广大医生积极参与,踊跃投稿!

《名医之窗》征稿暨诚聘主编、副主编、编委的通知

《名医之窗》主要登载各地名医及从事医学教学、临床、科研工作者在医学领域中所取得的新理论、新成果、新经验、新技术、新方法。主要栏目有:1. 名医论坛;2. 名医业绩;3. 名医访谈;4. 名医经验;5. 专利(成果)推广;6. 针灸推拿;7. 验方秘方;8. 医案分析;9. 临证创新(新理论、新成果、新经验、新技术、新方法);10. 临床研究等。文稿撰写要求:1. 文题须简明确切,并能反映文章的内容;2. 文稿的作者应对全文的内容负责,杜绝抄袭、造假行为;3. 注明作者(联系人)详细的联系方式如电话、地址、邮编,以便读者通过书中刊载的联系方

式,快捷地与作者取得联系。来稿一经录用,将按著作权法发放稿酬。诚聘特约主编、副主编、编委,有意者请将简要履历寄至研究中心,并注明。

欢迎投稿,来稿必复,凡投稿超过20天未接到稿件处理通知者,请与本科研中心联系。电子邮件投稿:a82038887@126.com,或挂号寄至:江苏省南京市鼓楼邮局389信箱,南京聚杰医药科技研究中心汪文和收,邮编:210008。电话:(025)82038887、13770595368。将组织“中医药文化学术调研团”赴香港考察,每团限额20名,额满即行,欢迎来电来函报名或在来稿中注明。

欢迎邮购医学VCD

四大经典VCD《黄帝内经》、《伤寒论》、《金匮要略》、《温病学》全套2500元,其中《金匮要略》单套800元,其余每套600元。四大基础VCD《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套2700元,单套700元。

“全国名老中医专家临床经验高级讲习班”自1999年以来举办多期,得到了60多位全国名老中医和专家的积极响应和大力支持。授课内容为全国名老中医和专家个人几十年临床经验的宝贵结晶。现已制作成光盘,可作为中医医疗、教育和研究机构收藏以及开展继续教育的培训教材,也可供中医医务工作者临床自学。第一期1500元(22DVD),第二期1500元(20DVD),第三期1130元(16DVD),第四期980元(16DVD),第五期1330元(23DVD),第六期1050元(16DVD),第七期710元(13DVD),第八期700元(11DVD),第九期850元(10DVD),第十期680元(10DVD),第十一期540元(10DVD)。总价10970元。

汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志社;收款人:北京医海林音像书店收,邮编:100700,联系人:叶晨,电话:(010)64013162、64014411-3045。