

· 临床研究 ·

中西医结合治疗高龄 2 型糖尿病患者 30 例临床观察

张晓君¹ 王青平¹ 聂晶¹ 吴志平^{2*}

(1. 杭州市红十字会医院, 浙江省杭州市环城东路 208 号, 310004; 2. 浙江省杭州市第三人民医院)

基金项目: 杭州市医药卫生科技计划项目(2007B0043)

* 通讯作者: jun—pings@163.com, 13777877038

[摘要] 目的 探讨甘精胰岛素和那格列奈联合阶段性中药辨证论治治疗高龄 2 型糖尿病的可行性及优势。方法 将 60 例高龄 2 型糖尿病患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组予甘精胰岛素睡前皮下注射联合那格列奈口服, 治疗组在对照组治疗基础上结合中医辨证分型, 分别给予阴虚热盛、气阴两虚和阴阳两虚基本方治疗。两组疗程均为 6 个月。观察两组治疗前后血糖及血清 C 肽水平、中医证候评分和生活质量评分, 并观察安全性。结果 治疗组治疗 3 个月、6 个月常见中医证候积分均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与对照组治疗后同时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗 3 个月、6 个月生活质量评分与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组治疗后同时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后血糖和 C 肽水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组胰岛素日用量和低血糖发生率均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 高龄 2 型糖尿病患者应用甘精胰岛素和那格列奈联合阶段性中药辨证论治可有效控制血糖, 提高生活质量, 安全性高, 优于单纯西药治疗。

[关键词] 老年 2 型糖尿病; 辨证治疗; 甘精胰岛素; 那格列奈

Clinical Observation on Combined Chinese and Western Medication for 30 Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Xiaojun¹, WANG Qingping¹, NIE Jing¹, WU Zhiping²

(1. Hangzhou Red Cross Hospital, Zhejiang Province 310004; 2. The Third People's Hospital of Hangzhou)

ABSTRACT **Objective** To observe the feasibility and advantage of insulin glargine (IG) and nateglinide combined with Chinese medication for elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty elderly patients with T2DM were randomized into treatment group and control group, with 30 in each. The control group was given subcutaneous injection of IG before bedtime and oral administration of nateglinide before meals. The treatment group was given fundamental formulas according to different TCM syndromes of yin deficiency exuberant heat, qi-yin dual deficiency and yin-yang dual deficiency on the basis of therapy in the control group. The treatment lasted for 6 months. The glycemic control, level of C peptide, TCM syndrome scores and quality of life (QOL) scores were observed. **Results** The scores of TCM syndrome were significantly improved in the treatment group after treatment ($P < 0.01$), with significant differences with the control group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 3 and 6 months of treatment, the QOL scores improved significantly in the treatment group ($P < 0.05$), with significant difference as compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference between groups in fasting blood glucose (FBG) and level of C peptide ($P > 0.05$). The differences between groups in daily dosage of insulin and hypoglycemia were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Glargine insulin and nateglinide combined with Chinese medication is effective in controlling blood sugar and improving quality of life for elderly patients with T2DM, with a better efficacy and safety as compared with single western medication.

Keywords elderly patients with type 2 diabetes mellitus; combined Chinese and western medication; glargine insulin; nateglinide

高龄糖尿病患者由于应激机制障碍、自主神经病变、肝肾功能损害及多种疾病并存等情况, 使其在治疗中血糖波动幅度大, 低血糖发生率高。发生低血糖时反应性差、症状不典型、并且常常诱发心脑血管疾病等。近年研究表明, 血糖过度波动也是糖尿病慢性并发症的重要危险因素^[1]。因此, 高龄糖尿病患者临床血糖控制达标及胰岛素剂量控制具有更

多的困难和治疗风险。中医药在治疗糖尿病及其并发症方面有着不可替代的优势。本研究旨在探讨适合高龄糖尿病患者更安全、有效的糖尿病联合治疗方案。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2007 年 6 月至 2008 年 6 月在浙江省杭州

市红十字会医院和杭州市第三人民医院病房和门诊血糖控制不佳的老年糖尿病患者 60 例。根据随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组男 24 例,女 6 例;年龄 78~93 岁,平均 (83.65 ± 8.6) 岁;平均病程 (19.2 ± 9.3) 年;空腹血清 C 肽 (2.56 ± 0.14) nmol/L;体质质量指数(BMI) (26.2 ± 2.93) kg/m²。对照组男 25 例,女 5 例;年龄 76~90 岁,平均年龄 (85.82 ± 6.9) 岁;平均病程 (20.1 ± 8.9) 年;空腹血清 C 肽 (2.63 ± 0.16) nmol/L;BMI (25.8 ± 3.11) kg/m²。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

符合 1999 年世界卫生组织(WHO)2 型糖尿病诊断标准^[2]。

1.3 中医辨证分型标准

中医辨证分型参照《中西医结合糖尿病诊疗标准》^[3]分为阴虚热盛、气阴两虚和阴阳两虚证。

1.4 纳入与排除标准

纳入标准:符合诊断标准和中医辨证分型标准;年龄 ≥ 75 岁;空腹血糖(FBG) ≥ 8 mmol/L,非空腹血糖 ≥ 10 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 8\%$;签署知情同意书。

排除标准:继发糖尿病、糖尿病急性并发症、严重肝肾功能损害者及其他应激情况,如脑血管意外、心肌梗死、感染、手术等;不能坚持糖尿病饮食和按时随访者。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者严格按照医师制定的糖尿病饮食进食(日总热卡=标准体质量 $\times 25$,住院具体参照食品交换法计算^[4]),门诊患者能熟练应用强生稳豪型血糖仪(美国强生公司)自测血糖。

对照组口服那格列奈(商品名:唐力,北京诺华制药有限公司生产,国药准字 H20030504,规格:120mg/片)以 60mg,每日 3 次起,餐前 10min 口服,根据血糖情况调整,最大剂量为 180mg,每日 3 次。同时以甘精胰岛素(商品名:来得适,安万特制药有限公司,注册证号 S20060062,规格:100U/ml)睡前皮下注射模拟人体基础胰岛素分泌。起始剂量均为 0.15U/(kg $\cdot$ d),随后每 2~3 天调整 1 次剂量,每次增减 1~2U,直至每日 FBG 均 < 6.5 mmol/L。

治疗组在对照组基础上联合中医辨证分型治疗,阴虚热盛型基本方:天花粉 30g,生地黄、熟地黄

各 15g,黄连 6g,石膏 15g,麦冬 30g,牛膝 15g;气阴两虚型基本方:党参 30g,麦冬 30g,五味子 15g,熟地黄 15g,山茱萸 20g,山药 20g,牡丹皮 15g,茯苓 15g;阴阳两虚型基本方:熟地黄 20g,山茱萸 20g,枸杞子 20g,茯苓 15g,附子 9g,桂枝 9g,山药 30g,杜仲 20g,鹿角胶 15g。夹湿者酌加白术、陈皮、木香、厚朴等;夹瘀者酌加丹参、红花、桃仁、穿山甲等;夜尿频多酌加益智仁、桑螵蛸、金樱子等。每日 1 剂,分 2 次口服。两组均 3 个月为 1 个疗程,2 个疗程后观察疗效。

2.2 观察指标与方法

生化指标检测:所有患者均在治疗前及治疗后 3 个月、6 个月检测 FBG、餐后 2 小时血糖(2hPG)、HbA1c、BMI、餐后 2 小时 C 肽,并记录低血糖发生率。患者每日测量空腹、餐后 2 小时及睡前指尖血糖以调整胰岛素和口服药剂量。研究期间监测患者血糖达标时间和胰岛素日用量,如有低血糖症状则立即以微量血糖仪测量血糖,低血糖的诊断标准为血糖 < 4 mmol/L。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c 采用高效液相色谱法测定,C 肽采用放射免疫法,批内批间差异均小于 5%。

中医证候评分和生活质量评分:中医证候积分标准参照文献^[3]和《中药新药临床研究指导原则》^[5]拟定:采用分级计分法,根据不同证型,主症、次症分 4 级(无、轻、中、重)计分,主症计 0、2、4、6 分,次症计 0、1、2、3 分。生活质量评分标准参照文献^[6],患者填写生存质量量表,将积分汇总。依据患者答案序号选择,1 为无,2 为有较少,3 为有(一半时间),4 为有较多,5 为有很多,分别计 0、2、4、6、8 分,积分越高则提示生存质量越差。

安全性:治疗期间要求患者记录所有不良事件,治疗前后监测血常规、尿常规及肝肾功能。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析软件处理,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各组治疗前后组间和组内比较采用 t 检验和单因素方差分析,率的比较采用卡方检验。

3 结果

共 59 例患者完成试验,对照组脱落 1 例。

3.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示,治疗组治疗 3 个月、6 个月口渴心烦、失眠盗汗、形寒肢冷、神疲乏力、夜尿频多、浮肿、便秘等常见中医证候积分均明显改善($P < 0.05$ 或

表 1 两组患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	口渴心烦	失眠盗汗	形寒肢冷	神疲乏力
治疗组	治疗前	30	6.55±2.33	4.03±1.57	3.91±1.44	4.12±1.61
	治疗 3 个月	30	1.95±0.94**△	1.56±0.68**△	1.25±0.46**△△	2.11±0.76**△
	治疗 6 个月	30	2.39±1.32**△	1.83±0.75**△	1.59±0.82**△△	2.16±1.01**△
对照组	治疗前	30	6.47±1.98	4.12±1.15	4.02±1.63	4.20±1.35
	治疗 3 个月	29	3.82±1.54**	3.66±1.27	4.06±1.76	3.67±1.24
	治疗 6 个月	29	3.79±1.75**	4.06±2.05	3.98±2.01	3.54±1.35*

表 1(续) 两组患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	夜尿频多	浮肿	便秘	舌质黯苔腻	脉弦滑
治疗组	治疗前	30	6.79±2.54	3.69±1.60	6.54±2.05	6.83±2.32	6.52±2.18
	治疗 3 个月	30	3.25±1.22**△△	1.05±0.77**△△	1.88±0.83**△△	2.25±0.94**△△	3.67±1.42**△△
	治疗 6 个月	30	4.02±2.56**△	1.35±0.83**△△	2.03±0.96**△△	2.92±1.05**△△	4.12±2.17**△
对照组	治疗前	30	6.83±2.71	3.71±1.48	6.63±2.49	6.79±2.76	6.48±2.33
	治疗 3 个月	29	6.12±2.46	3.93±1.88	6.52±2.37	6.68±2.54	6.32±1.97
	治疗 6 个月	29	6.08±2.63	3.75±1.64	6.62±2.77	6.69±2.49	6.42±2.27

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时间比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后血糖和 C 肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	餐后 2h C 肽(nmol/L)
治疗组	治疗前	30	12.2±2.51	16.2±2.36	8.6±0.72	3.06±0.16
	治疗 6 个月	30	6.3±1.43**	9.4±1.63**	6.2±0.71*	3.28±0.29*
对照组	治疗前	29	11.9±2.59	15.9±2.42	8.9±0.76	3.02±0.18
	治疗 6 个月	29	6.6±1.39**	9.9±1.68**	6.3±0.68*	3.16±0.25

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

$P<0.01$);与对照组治疗后同时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 两组患者血糖和 C 肽水平比较

表 2 示,治疗后两组患者 HbA1c、FBG、2hPG 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组餐后 2h C 肽较治疗前显著改善($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后生活质量评分比较

表 3 示,治疗前两组生活质量评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗 3 个月、6 个月生活质量评分与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后同时间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
治疗组	30	26.9±6.33	19.8±5.06**△	20.2±4.42**△
对照组	29	27.3±7.11	24.4±7.23	25.1±5.37

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时间比较,

△ $P<0.05$

3.4 两组患者安全性比较

治疗后两组 BMI、血糖达标时间比较差异无统

计学意义($P>0.05$)。治疗组胰岛素日用量(16.3 ± 6.7)U 和低血糖发生率 16.7%(5/30)比较均明显低于对照组(21.5 ± 8.6)U、31.0%(9/29)($P<0.05$)。治疗前后患者血、尿常规及血肝肾功能均无明显异常。

4 讨论

研究表明,严格控制血糖达标可显著减少糖尿病并发症的发生发展,改善患者的生活质量^[7-8]。而临床血糖控制达标率很低,特别是许多老年糖尿病患者,治疗过程中极易发生低血糖现象^[9-10]。老年糖尿病患者由于其自身的疾病特点,治疗中血糖波动幅度大,低血糖发生率高。低血糖的反复发作可导致神经细胞的不可逆性损害,使老年人记忆力进一步下降。此外,由于口干、失眠盗汗、形寒肢冷、神疲乏力、夜尿频多、浮肿、便秘等临床症状的长期困扰,严重影响了高龄患者的生活质量。

甘精胰岛素是一种人胰岛素类似物,皮下注射(pH 为 7.4)后形成细小的胰岛素微沉淀,微沉淀在较长的时间里持续稳定地释放胰岛素单体,因此其作用时间长达 24h 而没有明显的峰值^[11-12],与持续皮下胰岛素输注得到的结果相似。那格列奈属 D-

苯丙氨酸衍生物,起效迅速,作用短暂,接近正常人体状态的初相胰岛素分泌,以控制餐时急性血糖高峰,有效控制餐后血糖^[13]。那格列奈以其快速起效,快速清除的作用特点及葡萄糖依赖性胰岛素的促分泌作用^[14],联合甘精胰岛素的无峰值、低血糖发生率低的作用特点,共同降低了高龄糖尿病患者的低血糖发生风险。

糖尿病属于中医学“消渴”范畴,其基本病机为阴虚热淫。由于受高龄病理生理的影响,老年“消渴”的病机特点、临床表现以及疾病转归又有其特殊性。随着年龄的增长,精血耗损,脏腑精气逐渐衰减,老年人脏腑功能衰退,五脏皆虚而尤以脾肾两脏最为重要,其中脾气不足、肾精亏虚尤为关键,是老年病的主要原因。本组患者均在 75 岁以上,病程较长。本研究根据老年患者的病机特点分为阴虚热盛、气阴两虚和阴阳两虚进行辨证论治,研究中发现高龄糖尿病患者以舌质瘀黯苔腻或剥脱、脉弦滑或滑而无力为常见舌象脉象,以口渴心烦、失眠盗汗、形寒肢冷、神疲乏力、夜尿频多、浮肿、便秘等为常见的临床症状,反映患者夹湿(痰)、夹瘀及肾虚等情况普遍存在。虽然“消渴”患者常有阴虚火旺存在,但口渴心烦等多为暂时现象,而肾阴亏虚之失眠、盗汗、便秘常长期存在。高龄久病,多虚多瘀,久病入络,痰(湿)瘀的生成主要与脏腑精气衰退相关,因此治疗时仍以重视脾肾为关键,注意脾虚、气虚、肾阳虚的改善以及长期的滋阴养血的治疗,同时不忘活血化瘀、化痰除湿。阴贵涵养,多用甘寒滋阴之品;阳贵潜纳,勿忘重镇潜阳之品,谨防阳气妄动之变,并应时时顾护胃气。本研究结果显示,治疗组在血糖控制相当的情况下,患者临床症状显著改善,生活质量评分提高。因此,认为那格列奈与甘精胰岛素联合应用结合阶段性中药辅助治疗可以显著改善高龄糖尿病患者的临床症状,提高患者生活质量,有效控制血糖而极少发生低血糖,血糖控制达标率高,使高龄患者的降糖治疗更加安全。

参考文献

- [1]Risso A,Mercuri F,Quagliaro L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(5): 924-930.
- [2]Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15

(7): 539-553.

- [3]中国中西医结合学会糖尿病专业委员会. 中西医结合糖尿病诊疗标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1): 94-95.
- [4]陈灏珠. 实用内科学 [M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1041-1043.
- [5]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [6]方乾乾. 生存质量测定方法及应用 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 165-182.
- [7]李秀钧. 糖尿病防治的新突破评北美 DCCT 多中心试验结果 [J]. 世界研究与发展, 1994, 16(5): 27-29.
- [8]许樟荣, 钱荣立. 英国前瞻性糖尿病研究 UKPDS 简介 [J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(2): 117-118.
- [9]Hay LC, Wilmschurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring [J]. Diabetes Technol Ther, 2003, 5(1): 19-26.
- [10]徐筱玮, 张德宪, 邹彦. CGMS 对 HbA1c < 7.5 的 2 型糖尿病人的动态血糖观察 [J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(1): 40-41.
- [11]Reinhart L, Panning CA. Insulin glargine: A new long-acting insulin product [J]. Am J Health Syst Pharm, 2002, 59(7): 643-649.
- [12]Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 950-955.
- [13]Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic β -cell K (ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 293(2): 444-452.
- [14]黄晓程, 贤晓丽. 新型降糖药那格列奈的药理作用和临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(2): 148-150.

(收稿日期: 2012-02-23; 修回日期: 2012-07-20)

[编辑: 侯建春]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年 2-12 期, 每册 5.80 元, 合订本 85 元; 2001 年 2-12 期, 每册 6.50 元, 合订本 95 元; 2002 年 1-12 期, 每册 6.80 元; 2003 年 1-12 期, 每册 6.80 元, 合订本 105 元; 2004 年 1、2 期, 4-12 期, 每册 6.80 元, 合订本 115 元; 2005 年 1-7、9、11、12 期, 每册 6.80 元, 合订本 125 元; 2006 年 1-12 期, 每册 7.30 元, 合订本 135 元; 2007 年 2-12 期, 每册 8.80 元; 2008 年 2-12 期, 每册 9.80 元; 2009、2010 年每册 9.80 元。2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011 年合订本(每季度 1 本, 共 4 本)280 元, 2012 年上半年合订本(2 本)140 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036。