

老年人 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病 不同证型间相关指标分析^{*}

李玲^{**} 呼兴华 王凌 张卓然 李静^{***}

(陕西省中医医院, 陕西, 西安, 710000)

摘要:目的 对老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病中医证型与理化指标的相关性展开分析。方法 选取 100 例老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病患者作为研究对象。统计 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病的中医证型分布特点及多项生化指标与糖尿病下肢动脉粥样硬化的关系。结果 根据中医辨证分为五组, 以气阴两虚证型最多, 其次血瘀络证, 再其次为湿热困脾证、阴虚热盛证和阴阳两虚证。血瘀络证组及气阴两虚组合并高血压及冠心病明显大于其他三组, 而且血瘀络证组 > 气阴两虚组, 有显著性差异 ($\chi^2 = 11.403, P = 0.009$)。血瘀络证组空腹血糖、甘油三酯与气阴两虚组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 余组之间无显著性差异 ($P > 0.05$); 血瘀络证组、阴阳两虚组糖化血红蛋白、低密度脂蛋白与气阴两虚组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 余组之间无显著性差异 ($P > 0.05$); 血瘀络证组、气阴两虚组同型半胱氨酸与阴虚热盛组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$); 血瘀络证组 (HOMA-IR) > 气阴两虚组 (HOMA-IR) > 湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组 (HOMA-IR), 气阴两虚组及血瘀络证组与湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。HOMA- β (CP) 湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组明显大于气阴两虚组及血瘀络证组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病患者不同中医证型间的理化指标的确存在差异性, 为中西医结合防治此病提供一定参考。

关键词:老年人; 2 型糖尿病; 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化; 中医证型; 相关因素

中图分类号: R256.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2020)01-0084-05

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2020.01.021

据预测, 到 2030 年, 全球糖尿病患病人数将超过 4.35 亿, 糖尿病并发下肢血管病已成为最常见的临床表现之一^[1]。本次研究旨在通过对 100 例老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化患者的病例回顾和统计学分析, 探讨老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化患者中医辨证分型的理化指标的异同, 并尝试对老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化患者从中医证型角度来进行中西医结合诊治, 为临床与研究提供参考。

1 研究对象

1.1 一般资料 收集 2017 年 01 月 01 日 ~ 2018 年 12 月 31 日陕西省中医医院老年病科住院的老年 T2DM 及合并下肢动脉粥样硬化疾病患者 100

例, 无正常对照组。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1) 依据 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准^[2] 为: ①糖尿病症状存在, 随机血糖水平 ($\geq 11.1 \text{ mmol/L}$); ②空腹血糖水平 ($\geq 7.0 \text{ mmol/L}$) 至少测定两次; ③OGTT 试验 2 h 血糖水平 ($\geq 11.1 \text{ mmol/L}$)。糖尿病可以通过满足上述三个标准中的任何一个来诊断。(2) 下肢血管彩色多普勒检查显示下肢动脉粥样硬化。

1.2.2 中医诊断标准 根据 2002 年 5 月出版的《中药新药临床研究指导原则》^[3] 进行分型: ①气阴两虚证: 咽喉干燥, 疲劳, 多食多饥, 多渴多饮, 短息懒语, 五心烦热, 心悸失眠, 大便灼热。舌淡

* 基金项目: 陕西省科技厅社会发展研发项目 (2017SF-352)

** 作者简介: 李玲, 副主任医师, 研究方向: 代谢性疾病的发病机制。E-mail: 593385871@qq.com

*** 通讯作者: 李静, 主治医师。E-mail: linghu_20062009@126.com

红少津液,苔薄或花剥,脉细数无力或细而弦;②湿热困脾证:胸腹胀满不适,或饭后饱感明显,头部及身体沉重。肥胖、心胸郁闷、四肢疲劳、尿黄、红、大便不利。舌红苔黄腻,脉滑而数;③阴虚热盛证:咽干口渴,心烦畏热。渴喜冷饮,多食易饥,溲赤便秘,面红目赤,心悸失眠。舌红苔黄,脉细滑数,或细弦数;④阴阳两虚证,血瘀水停证:神疲乏力,咽干口渴,腰膝手足畏寒,夜尿频多。头晕、心悸、失眠、自汗、呼吸短促、说话懒散、面部和肢体水肿、尿混浊或尿量少、男性阳痿、女性性欲下降、大便不规则。舌体胖大,有齿痕,脉沉细无力;⑤血瘀脉络证:胸痛,胁痛,腰痛,背痛,固定部位痛或刺痛、四肢麻木、夜间疼痛。嘴唇紫黑,面部瘀斑,心悸健忘,失眠。舌质暗,有瘀斑,舌下脉络青紫迂曲,脉弦,或沉而涩。

1.3 纳入标准 ①年龄:≥60 岁,性别不限。②符合 T2DM 及合并下肢动脉粥样硬化疾病的西医诊断标准和上述中医辨证诊断标准。③住院病人的原始病例完整齐全,未作修改。

1.4 排除标准 ①合并严重心、肝、肾等疾病,或合并其他严重原发性疾病,精神病患者。②近 1 个月内发生糖尿病酮症酸中毒及感染者。③为 WHO 糖尿病诊断标准中其他类型糖尿病患者。④年龄 <60 岁。⑤原始病例资料不完整不齐全得病例。

2 研究方法

2.1 一般资料调查 采用流行病学调查方法,对住院病人的病历进行回顾性观察,并进行统计分析。

①确定病例搜索年限(2017 年 01 月 01 日 ~

2018 年 12 月 31 日)。②按确定的纳入和排除标准筛选合适病例。③收集患者的基本病例资料,填写自制病例信息收集表,入院后首次收集实验室检查结果。④中医证型的诊断依据病例资料诊断,但为了防止病例中证型诊断的偏差,最后由主任医师根据诊断标准,集中检查原始病例资料并最终确定证型。⑤所有病例观察数据均输入数据库中,计算体重指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛细胞功能指数(HOMA-β)。BMI=W/H²;胰岛素抵抗和胰岛功能通过用空腹 C 肽代替胰岛素的改良 HOMA 公式进行评估:HOMA-IR(CP)=1.5+空腹血糖×空腹 C 肽/2800,HOMA-β(CP)=0.27×空腹 C 肽/(空腹血糖-3.5)^[4]。⑥数据统计和分析。⑦总结研究工作,撰写论文。

2.2 统计学方法 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,采用自然对数或平方根倒数将非正态分布数据转换为正态分布值,比较正态分布测量数据的均值,首先进行方差齐性检验。方差齐时,采用 t 检验对两组均数进行比较;采用单因素方差分析对多组均数进行比较;当方差不齐时,采用非参数检验和卡方检验,检验水平 α 为 0.05,概率(P)值 <0.05 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 基本情况 共收集到合适病例 100 份,其中男 43 例,女 57 例。气阴两虚证型最多,其次血瘀脉络证,再其次为湿热困脾证、阴虚热盛证和阴阳两虚证。

3.2 各组患者基本资料比较 见表 1。

表 1 各组一般情况比较

组别	n	构成比(%)	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	合并高血压	合并冠心病
气阴两虚	49	49	21/28	70.06±7.08	26.02±1.53	9	8
湿热困脾	5	5	1/4	70.60±8.98	26.59±0.62	4	0
阴虚热盛	5	5	4/1	72.20±6.57	26.06±0.47	4	2
阴阳两虚	5	5	2/3	73.80±11.88	25.38±1.98	0	4
血瘀脉络	36	36	15/21	71.08±7.10	26.30±1.54	18	13

注:从表 1 来看,年龄、性别、体重指数各组间无显著性差异(P>0.05);血瘀脉络组及气阴两虚组合并高血压及冠心病明显大于其他三组,且血瘀脉络组>气阴两虚组,有显著性差异(χ²=11.403,P=0.009)。

3.3 各组间生化指标的比较 见表2。

表2 各组生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	同型半胱氨酸 (μmol/L)
气阴两虚	49	8.65 ± 4.14	8.81 ± 2.41	8.81 ± 2.41	1.38 ± 0.71	4.31 ± 1.02	15.13 ± 6.20 [#]
湿热困脾	5	7.12 ± 2.58	8.10 ± 1.26	8.16 ± 1.26	1.42 ± 0.22	4.78 ± 1.37	17.26 ± 5.13
阴虚热盛	5	7.30 ± 2.43	7.90 ± 1.53	7.90 ± 1.53	1.53 ± 1.20	3.87 ± 1.84	23.25 ± 16.68
阴阳两虚	5	7.44 ± 2.87	7.00 ± 0.74 [#]	7.04 ± 0.74 [#]	2.34 ± 1.52	5.04 ± 1.74	17.90 ± 5.52
血瘀脉络	36	7.03 ± 2.42 [#]	7.80 ± 1.34 [#]	7.81 ± 1.54 [#]	1.67 ± 1.06 [#]	4.45 ± 1.17	15.55 ± 4.73 [#]

注:从表2来看,血瘀脉络组与气阴两虚组的空腹血糖和甘油三酯两项指标比较,有统计学意义($P < 0.05$),其他组之间无统计学意义($P > 0.05$);血瘀脉络组、阴阳两虚组的糖化血红蛋白、低密度脂蛋白与气阴两虚组比较,有统计学意义($P < 0.05$),其他组之间无统计学意义($P > 0.05$);血瘀脉络组、气阴两虚组同型半胱氨酸与阴虚热盛组比较,有统计学意义($P < 0.05$),总胆固醇各组之间无统计学意义($P > 0.05$)。

3.4 各中医证型间胰岛素抵抗的比较 见表3。

表3 各组 HOMA-IR 指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HOMA-IR
气阴两虚	49	4.50 ± 0.01 [#]
湿热困脾	5	1.50 ± 0.01
阴虚热盛	5	1.50 ± 0.00
阴阳两虚	5	1.50 ± 0.00
血瘀脉络	36	5.50 ± 0.00 [#]

注:从表3来看,根据胰岛素抵抗指数的改良公式,HOMA-

MA-IR 血瘀脉络组 > 气阴两虚组 > 湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组。气阴两虚组及血瘀脉络组与湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组三组之间无显著性差异($P > 0.05$)。

3.5 各中医证型间C肽分泌的比较 见表4。

表4 各组C肽指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	C肽空腹(ng/mL)	C肽30min(ng/mL)	C肽60min(ng/mL)	C肽120min(ng/mL)	C肽180min(ng/mL)
气阴两虚	1.21 ± 0.71	1.41 ± 0.41	1.64 ± 0.95	2.00 ± 1.17	2.67 ± 1.67
湿热困脾	2.18 ± 1.34 [#]	2.38 ± 1.44 [#]	2.87 ± 1.58 [#]	3.74 ± 2.01 [#]	4.40 ± 2.70 [#]
阴虚热盛	1.72 ± 1.06	1.92 ± 1.76	2.37 ± 1.71	3.39 ± 2.67 [#]	4.78 ± 3.68 [#]
阴阳两虚	2.12 ± 1.16 [#]	2.92 ± 1.26 [#]	3.07 ± 1.01 [#]	3.59 ± 1.07 [#]	4.88 ± 2.60 [#]
血瘀脉络	1.02 ± 0.06	1.29 ± 0.14	1.37 ± 0.71	2.09 ± 1.33	2.78 ± 1.68

注:从表4来看,空腹C肽与1小时C肽组间比较:湿热困脾组、阴阳两虚组 > 血瘀脉络组,有显著差异($P < 0.05$);30minC肽比较:湿热困脾组、阴阳两虚组 > 气阴两虚组,有显著差异($P < 0.05$);2小时、3小时C肽组间比较:湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组 > 气阴两虚组和血瘀脉络组,有显著差异($P < 0.05$)。

3.6 各中医证型间胰岛β细胞功能的比较 见表5。

表5 各组 HOMA-β(CP) 指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-β(CP)
气阴两虚	1.73 ± 4.47 [#]
湿热困脾	2.21 ± 0.47
阴虚热盛	2.21 ± 0.48
阴阳两虚	2.04 ± 0.06
血瘀脉络	1.08 ± 1.15 [#]

注:从表5来看,根据改良的胰岛功能公式得自然对

数, $\ln(\text{HOMA}-\beta(\text{CP}))$ 湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组明显大于气阴两虚组及血瘀脉络组,比较有显著性差异($P < 0.05$)。湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组三组之间无显著性差异($P > 0.05$)。

4 讨论

糖尿病血管病变是糖尿病患者致残和死亡的重要原因之一^[5]。其中,糖尿病周围血管病变主要涉及到的颈动脉和下肢动脉,后者是糖尿病足的最重要致病因素^[6]。中医学关于糖尿病合并下

肢动脉粥样硬化无明确的独立名称,多属“痹症、痿证”范畴。

中医关于糖尿病血管病变的认识趋向于糖尿病患者阴虚内热持续时间长,痰由精液炼成,血管阻塞导致肝肾亏虚,甚至阴阳两虚,痰瘀闭阻血脉,筋脉失养而引起四肢远端麻、痉、痛等症状^[7]。就老年 T2DM 患者的发病基础而言,其机体生理功能衰退,阴阳气血渐趋失衡,其病理变化,总属脏腑失调,精血内耗,临床常见如《灵枢·海论》所谓:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒。”至于老年 T2DM 患者的发病主要环节可归于脾肾气虚,尤其脾气亏虚,精气血乏源,血行无力,症状迭出,正如金代李杲《兰室秘藏》所言:“消渴病,四肢萎弱,前阴如冰,喜怒健忘。”

本研究以老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化病变为观察对象,就各组中医证型分布规律来看,气阴两虚证和血瘀脉络证居多,其次为湿热困脾证、阴虚热盛证和阴阳两虚证。结果提示,糖尿病合并下肢动脉粥样硬化患者以血瘀脉络证和气阴两虚证常见,这与目前相关研究相符。此外,血瘀脉络证合并高血压及冠心病病例数明显大于其他三组,对应益气活血通络治法亦正是目前糖尿病合并下肢动脉粥样硬化治疗指导原则及研究方向^[8-9]。进一步分析,气阴两虚组、阴阳两虚组及阴虚热盛组均与血瘀脉络组存在“交集”,如血瘀脉络组与气阴两虚组比较,空腹血糖和甘油三酯存在明显差异;血瘀脉络组及阴阳两虚组与气阴两虚组比较,糖化血红蛋白、低密度脂蛋白存在明显差异;血瘀脉络组、气阴两虚组与阴虚热盛组比较,同型半胱氨酸存在明显差异。不难发现,辨证分型依据临床症状而出,至于证型的分布特点,症状与观察指标的关系,则与患者体质特点、发病基础以及疾病本身特点密切相关。随着糖尿病病程增加,抑或伴随基础病与合并心脑血管疾病病程增加,血瘀脉络证及其相关指标的变化,间接反应了糖尿病下肢动脉粥样硬化病病机虚实夹杂的变化趋势。

本研究提示,糖尿病合并下肢动脉粥样硬化患者各组均存在不同程度的胰岛素抵抗,其中气阴两虚组与血瘀脉络组存在明显的胰岛素抵抗。

这类患者对空腹血糖和糖化血红蛋白的控制较差,伴有高甘油三酯、高、低密度脂蛋白和高同型半胱氨酸。已有发现,高脂血症患者胰岛素抵抗与 $\beta 3$ 肾上腺素能受体的突变、 $\text{TNF} - \alpha$ 的过表达、葡萄糖激酶和血清游离脂肪酸的增加有关^[10]。当高脂血症脂肪细胞增殖,特别是腹内脂肪细胞增殖的时候,脂肪细胞中的 TG 很容易分解成游离脂肪酸(FFA),循环增殖中的 FFA 浓度,以及肝脏增殖中的 TG, VLDL, APB100 和其他 TG - Rich 脂蛋白的合成。这表明气阴两虚组及血瘀脉络组血脂的异常水平是最重要的,而胰岛素抗性是最严重的原因。据此可推知,糖尿病合并下肢动脉粥样硬化患者辨证属于气阴两虚证或血瘀脉络证时,在降糖治疗时应注重改善胰岛素抵抗,选药以双胍类或噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂为主。

本研究提示,不通证型组 C 肽分泌均呈现分泌高峰延迟,早相分泌不足或缺失;组间峰值比较,气阴两虚组及血瘀脉络组的数值最低,提示在糖毒性一致的情况下,这两组晚相胰岛素分泌最差。空腹 C 肽及 30 min、1 小时 C 肽值湿热困脾组及阴阳两虚组显著高于其他三种证型组,2 小时及 3 小时 C 肽峰值,湿热困脾组、阴阳两虚组及阴虚热盛组显著高于其他两组。基于 C 肽释放试验在分析评价胰岛功能、指导分类和选择治疗方案等方面发挥着重要作用^[11],提示湿热困脾组、阴阳两虚组及阴虚热盛组早相分泌较其他两组好,说明湿热困脾组、阴阳两虚组及阴虚热盛组患者胰岛 β 细胞有更好的贮备与分泌胰岛素的功能。患者胰岛 β 细胞功能比较,湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组 > 气阴两虚组及血瘀脉络组,有显著差异。此外,湿热困脾组、阴虚热盛组、阴阳两虚组患者胰岛 β 细胞功能相对较好,提示这三组患者在强化治疗后缓解率高;而气阴两虚组及血瘀脉络组患者胰岛 β 细胞功能差,胰岛素分泌缺陷最严重,提示气阴两虚组及血瘀脉络组患者强化治疗后获得缓解期的几率小,所以气阴两虚组及血瘀脉络组可适当延长强化治疗及维持治疗的时间。

综合以上,老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病中医五种证型中气阴两虚证型最多,其次血

瘀脉络证。其中,气阴两虚组及血瘀脉络组患者存在明显的胰岛素抵抗,所以在加强气阴两虚组及血瘀脉络组患者治疗的同时,更应该提高胰岛素抵抗。总之,针对老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病患者的治疗,在中医辨证准确的前提下,若能将血糖、血脂、胰岛 β 细胞功能等指标的差异性作为参考,对于临床诊治的精准性多有裨益。

本回顾性研究不足之处:①由于时间有限,本研究所观察到的案例缺乏大样本、多渠道、多层次的综合研究,削弱了研究的强度;②鉴于本研究患者年龄与发病基础,中医辨证分型尚不完全统一,客观指标缺乏敏感性;③本次研究所选指标受限于血糖管理与动脉硬化相关的理化证据,未能将神经电生理检测、足背静脉血气分析、末梢动脉血管造影及多普勒超声等纳入观察范围,间接影响病期判断;④本次所收集的病例均来自老年病科,但没有其他科室或社区的病例收集,治疗前后也没有比较研究。因此未来有必要在统一辨证分型的基础上开展多中心、大规模、长期的规范化动态研究,提高研究论证的强度,才有利于揭示老年 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化疾病不同中医证型间客观指标的异同,以深化对不同中医证型患者预后的了解。

参考文献

[1] 高林英,任文霞,冯永亮,等. 2 型糖尿病下肢血管病变的临床流行病学分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(4):308-3011.

- [2] 拉·达林塔. 蒙医药辨证治疗老年糖尿病的临床研究[J]. 中国民族医药杂志,2018,4(24):15-16.
- [3] 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.
- [4] 李霞,周智广. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛细胞功能[J]. 中南大学学报,2004,29(4):419-423.
- [5] 彭聪. 2 型糖尿病住院患者血糖控制现状及慢性并发症的流行病学调查[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(21):3153-3155,3158.
- [6] 相三婷,林红军,施海斌. 2 型糖尿病下肢动脉病变的超声应用及相关危险因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(10):1382-1385.
- [7] 熊莲,肖万泽. 肖万泽治疗消渴并脉痹经验[J]. 湖南中医杂志,2019,35(3):32-33.
- [8] 李淳廉. 益气活血方对糖尿病合并下肢外周动脉疾病患者的疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
- [9] 杜景芳. 活血通络散治疗 2 型糖尿病性下肢动脉粥样硬化病变的效果观察[J]. 实用糖尿病杂志,2018,2(1):51-52.
- [10] Carratala A, Martinez - Hervas S, Rodriguez - Borja E, et al. PAI - 1 levels are related to insulin resistance and carotid atherosclerosis in subjects with familial combined? hyperlipidemia[J]. J Investig Med,2018,66(1):17-21.
- [11] Korsgren E, Korsgren O. Glucose effectiveness: The mouse trap in the development of novel - cell replacement therapies [J]. Transplantation, 2016,100(1):111-115.

(收稿日期:2019-06-10 编辑:杨芳艳)