

# 滋肾健脾法联合沙格列汀治疗成人 隐匿性自身免疫性糖尿病临床观察

唐奇志, 潘伟钰, 刘剑文, 陈聪, 张燕华, 梁嘉朗, 肖静

广东省中西医结合医院, 广东 佛山 528200

**[摘要]** 目的: 观察滋肾健脾法联合沙格列汀治疗成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)患者的临床效果。方法: 将90例脾肾两虚证LADA患者随机分为3组各30例, 对照组予胰岛素治疗, 沙格列汀对照组予胰岛素联合沙格列汀片治疗, 中西医结合治疗组予胰岛素、沙格列汀片及脾肾方治疗, 均干预36周。分别于治疗前、治疗12周后、治疗24周后、治疗36周后检测糖化血红蛋白、空腹C肽、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰高血糖素水平。结果: 治疗24周后, 3组糖化血红蛋白水平均较治疗前下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗36周后, 中西医结合治疗组的糖化血红蛋白水平低于对照组、沙格列汀对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗12周后, 3组空腹C肽水平均较治疗前增加, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而相对于同组治疗12周后的C肽水平, 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组治疗24周后的C肽水平均增加, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗36周后, 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的C肽水平均较治疗24周后上升, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且较同时间的对照组C肽水平升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 中西医结合治疗组C肽水平高于沙格列汀对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗24周后, 沙格列汀对照组和中西医结合治疗组的GLP-1水平较治疗前与对照组同期增高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗36周后, 中西医结合治疗组的GLP-1水平高于沙格列汀对照组与对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的胰高血糖素均较治疗前下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 以滋肾健脾法联合沙格列汀可明显提高LADA患者的GLP-1、C肽水平, 并可能通过抑制 $\alpha$ 细胞, 减少胰高血糖素分泌, 有利于 $\beta$ 细胞恢复功能, 有望缓解LADA的自然病程, 值得进一步研究。

**[关键词]** 成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA); 中西医结合疗法; 滋肾健脾法; 胰高血糖素; 胰高血糖素样肽-1(GLP-1); C肽

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)09-0088-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.025

## Clinical Observation of Spleen-Enforcing and Kidney-Nourishing Method Combined with Glisamuride for Latent Autoimmune Diabetes in Adults

TANG Qizhi, PAN Weiyu, LIU Jianwen, CHEN Cong, ZHANG Yanhua, LIANG Jialang, XIAO Jing

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of spleen-enforcing and kidney-nourishing method combined with glisamuride for patients with latent autoimmune diabetes in adults(LADA). **Methods:** Divided 90 cases of LADA patients with spleen and kidney deficiency syndrome into the control group, the control group of glisamuride and the treatment group of integrated Chinese and western medicine randomly, 30 cases in each group. The control group was given insulin, the control group of glisamuride received insulin combined with glisamuride tablets, and the treatment group of integrated Chinese and western medicine was given insulin, glisamuride tablets as well as Pishen prescription. The intervention in the three groups all lasted for 36 weeks. Detected the levels of glycosylated hemoglobin, fasting C-peptide, glucagon-like peptide-1(GLP-1) and glucagon before treatment and after 12, 24, and 36 weeks of treatment respectively. **Results:** After 24 weeks of treatment, the levels of glycosylated hemoglobin in the three groups were all decreased when compared with those before treatment, differences being significant( $P < 0.05$ ). After 36 weeks of treatment, glycosylated hemoglobin level in the treatment group of integrated Chinese and western medicine was lower than those in the control group and the control group of glisamuride, differences being significant( $P < 0.05$ ). After 12 weeks of treatment, fasting C-peptide levels in the three

**[收稿日期]** 2018-05-10

**[基金项目]** 广东省中医药局课题(20141039)

**[作者简介]** 唐奇志(1970-), 男, 医学硕士, 主任医师, 教授, 研究方向: 中西医结合治疗糖尿病内分泌疾病及疑难杂症。

groups were all increased when compared with those before treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ). The C-peptide levels in the control group of glisamuride and the treatment group of integrated Chinese and western medicine after 24 weeks of treatment were increased when compared with those in the same groups after 12 weeks of treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After 36 weeks of treatment, C-peptide levels in the control group of glisamuride and the treatment group of integrated Chinese and western medicine were increased when compared with those after 24 weeks of treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ) and were higher than that in the control group during the same period, differences being significant ( $P < 0.05$ ). C-peptide level in the treatment group of integrated Chinese and western medicine was higher than that in the control group of glisamuride, difference being significant ( $P < 0.05$ ). After 24 weeks of treatment, GLP-1 levels in the control group of glisamuride and the treatment group of integrated Chinese and western medicine were increased when compared with that in the control group during the same period, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After 36 weeks of treatment, GLP-1 level in the treatment group of integrated Chinese and western medicine was higher than those in the control group of glisamuride and the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Glucagon in the control group of glisamuride and the treatment group of integrated Chinese and western medicine were decreased when compared with those before treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The therapy of the formula of spleen-enforcing and kidney-nourishing method combined with glisamuride can significantly increase the levels of GLP-1 and C-peptide in LADA patients and inhibit  $\alpha$  cells from reducing glucagon secretion. Expected to alleviate the natural history of LADA, it is beneficial to the recovery of  $\beta$  cells function and is worthy of further study.

**Keywords:** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA); Integrated Chinese and western medicine therapy; Spleen-enforcing and kidney-nourishing method; Glucagon; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1); C-peptide

成人隐性自身免疫性糖尿病(LADA)的发病机制在于胰岛  $\beta$  细胞功能遭到破坏,造成自身胰岛素分泌不足,临床上以发病隐匿及迟发为特点,早期临床症状与2型糖尿病较为相似,其胰岛功能衰退速度3倍于2型糖尿病<sup>[1]</sup>。肠道激素包括胰高血糖素、胰高糖素样肽-1(GLP-1)及胰岛素在糖尿病病程进展和长期的能量稳态调节中的作用倍受关注。研究表明, GLP-1能改善糖尿病患者高血糖状态下胰岛素第一和第二时相的分泌,并可改善精氨酸刺激的胰岛素分泌,促进胰岛素的合成与分泌,迅速升高血糖胰岛素水平以降低血糖<sup>[2]</sup>。在LADA早期,甚至是在有相当的胰岛素分泌能力存在时,胰高血糖素分泌的调节即可受损,表明胰高血糖素参与了LADA的发病机制<sup>[3]</sup>。如何严格控制血糖、阻止胰岛  $\beta$  细胞破坏或促进胰岛  $\beta$  细胞再生修复、纠正胰岛  $\alpha$  细胞功能紊乱是LADA的研究热点与难点。据临床观察, LADA患者多具有脾肾不足症状,因此脾肾两虚是LADA的发病机制,故本研究旨在通过观察脾肾方联合西药治疗LADA患者的临床疗效,为提高LADA患者的临床疗效寻找新的治疗思路。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2015年1月—2017年1月于本院明确诊断的90例LADA患者,使用随机数字表法分成对照组、沙格列汀对照组、中西医结合治疗组各30例。对照组女12例,男18例;平均年龄( $48.4 \pm 10.46$ )岁;平均病程( $11.71 \pm 4.76$ )年。沙格列汀对照组女9例,男21例;平均年龄( $49.9 \pm 9.30$ )岁;平均病程( $12.26 \pm 4.74$ )年。中西医结合治疗组女11例,

男19例;平均年龄( $49.8 \pm 10.66$ )岁;平均病程( $13.10 \pm 3.17$ )年。3组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 诊断标准** ①糖尿病的诊断依据世界卫生组织拟定的标准<sup>[4]</sup>; ②年龄 $\geq 18$ 岁; ③谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体阳性; ④诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。若同时具备上述3项,排除妊娠糖尿病和其他特殊类型糖尿病后,可诊断为LADA。

**1.3 辨证标准** 参考《中药新药临床研究指导原则》拟定脾肾两虚证辨证标准:咽干口渴,神疲乏力,多食易饥,口渴喜饮,气短懒言,五心烦热,腰酸膝软,心悸失眠,夜尿频,舌红、少苔或无苔,或舌淡、苔薄白,脉细数无力或细弦等。

**1.4 纳入标准** 符合诊断标准及辨证标准;性别不限;年龄18~70岁;内生肌酐清除率(CCr)稳定在50 mL/min以上;签署知情同意书。

**1.5 排除标准** 有严重心脏、肝脏、肾脏、胃肠道和血液疾病者;近2月服用过免疫抑制剂者;过敏体质者。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 予门冬胰岛素30注射液(丹麦诺和诺德公司)治疗,每天2次,皮下注射,初始剂量为:体质量(kg) $\times 0.4$  U/d,按6:4比例在两餐前分配。

**2.2 沙格列汀对照组** 在对照组基础上加用沙格列汀片(阿斯利康制药有限公司)治疗,每次5 mg,每天晨起口服1次。

**2.3 中西医结合治疗组** 在沙格列汀对照组基础上加用脾肾

方治疗, 处方: 黄芪 30 g, 山药 20 g, 熟地黄、枸杞子、太子参、苍术各 15 g, 麦冬、山茱萸各 10 g, 随症加减: 口干加天花粉 15 g, 石斛 10 g; 四肢麻痺加络石藤、桑枝各 15 g; 便秘加肉苁蓉 15 g, 瓜蒌子 20 g; 视矇加谷精子和青葙子各 15 g。每天 1 剂, 水煎, 分早晚 2 次服用。

3 组总疗程均为 36 周。依据患者的血糖变化情况调节胰岛素剂量, 3~5 天内调整一次。沙格列汀对照组和中西医结合治疗组使用沙格列汀片及脾肾方均维持每天口服量不变。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 所有患者于治疗前、治疗 12 周后、治疗 24 周后、治疗 36 周后空腹静脉采血, 检测血清糖化血红蛋白(离子交换高压液相色谱法, 仪器为 M9W-DC-HLC-723G7 全自动糖化血红蛋白分析仪)、C 肽、GLP-1(酶联免疫吸附法, 武汉华美生物工程有限公司)、胰高血糖素(放射免疫分析技术, 北京北方生物技术研究所有限公司)。

3.2 统计学方法 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 整体分析采用重复测量多因素方差分析, 3 组相同治疗时间之间、同组不同治疗时间之间的比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 3 组治疗前后糖化血红蛋白水平比较 见表 1。整体分析发现: 组间比较、时间点比较及分组与时间的交互作用均有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。治疗 24 周后, 3 组糖化血红蛋白水平均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 36 周后, 中西医结合治疗组的糖化血红蛋白水平低于对照组、沙格列汀对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表1 3组治疗前后糖化血红蛋白水平比较  $(\bar{x} \pm s)$  %

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
对照组	8.3±0.90	8.0±0.76	7.5±0.49 <sup>①</sup>	7.1±0.80 <sup>①</sup>
沙格列汀对照组	8.3±1.07	7.9±0.60	7.5±0.49 <sup>①</sup>	7.0±1.01 <sup>①</sup>
中西医结合治疗组	8.4±1.01	7.9±0.62	7.7±0.43 <sup>①</sup>	6.6±0.61 <sup>①②③</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, ② $P < 0.05$ ; 与沙格列汀对照组同期比较, ③ $P < 0.05$

4.2 3 组治疗前后空腹 C 肽水平比较 见表 2。整体分析发现: 组间比较、时间点比较及分组与时间的交互作用均有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。治疗 12 周后, 3 组空腹 C 肽水平均较治疗前增加, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而相对于同组治疗 12 周后的 C 肽水平, 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组治疗 24 周后的 C 肽水平均增加, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 36 周后, 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的 C 肽水平均较治疗 24 周后上升, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且较同时间的对照组 C 肽水平升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 中西医结合治疗组 C 肽水平高于沙格列汀对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表2 3组治疗前后空腹 C 肽水平比较  $(\bar{x} \pm s)$  pmol/ml

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
对照组	0.74±0.24	0.97±0.18 <sup>①</sup>	1.03±0.14 <sup>①</sup>	1.07±0.17 <sup>①</sup>
沙格列汀对照组	0.75±0.25	0.96±0.20 <sup>①</sup>	1.06±0.20 <sup>①②</sup>	1.20±0.23 <sup>①②③④</sup>
中西医结合治疗组	0.74±0.17	0.98±0.19 <sup>①</sup>	1.10±0.20 <sup>①②</sup>	1.32±0.18 <sup>①②③④⑤</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与同组治疗 12 周后比较, ② $P < 0.05$ ; 与同组治疗 24 周后比较, ③ $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, ④ $P < 0.05$ ; 与沙格列汀对照组同期比较, ⑤ $P < 0.05$

4.3 3 组治疗前后 GLP-1 水平比较 见表 3。整体分析发现: 组间比较、时间点比较及分组与时间的交互作用均有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。治疗 24 周后, 沙格列汀对照组和中西医结合治疗组的 GLP-1 水平均较治疗前与对照组同期增高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 36 周后, 中西医结合治疗组的 GLP-1 水平高于沙格列汀对照组与对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表3 3组治疗前后 GLP-1 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$  ng/ml

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
对照组	3.81±1.34	3.99±1.57	4.07±0.91	4.12±0.88
沙格列汀对照组	3.73±1.40	4.15±1.76	4.53±0.85 <sup>①②</sup>	5.01±1.08 <sup>①②</sup>
中西医结合治疗组	3.76±1.34	4.02±2.20	4.92±1.00 <sup>①②</sup>	5.54±0.73 <sup>①②③</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, ② $P < 0.05$ ; 与沙格列汀对照组同期比较, ③ $P < 0.05$

4.4 3 组治疗前后胰高血糖素水平比较 见表 4。整体分析发现: 时间点比较有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 组间比较、分组与时间的交互作用均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗 36 周后, 沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的胰高血糖素均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各组间数据比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但数据提示, 治疗 36 周后, 中西医结合治疗组及沙格列汀对照组的胰高血糖素水平均较对照组下降, 中西医结合治疗组的胰高血糖素水平低于沙格列汀对照组。

表4 3组治疗前后胰高血糖素水平比较  $(\bar{x} \pm s)$  pg/ml

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
对照组	93.20±21.14	88.97±20.43	86.32±17.32	86.25±18.14
沙格列汀对照组	91.81±19.83	86.16±18.48	84.48±20.62	79.84±13.66 <sup>①</sup>
中西医结合治疗组	91.44±24.81	85.62±15.57	82.24±23.82	78.18±16.30 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

人体的血糖稳态是胰岛素和胰高血糖素两种激素共同作用的结果。当进食后, 血糖升高时, 胰岛素的分泌及作用占主导地位, 促进葡萄糖氧化和糖、蛋白质、脂肪三大营养素的合成与代谢, 以降低血糖水平。空腹状态下, 胰高血糖素分泌, 以促进糖原分解及糖异生, 将血糖维持在稳定的范围, 避免低血

糖的发生。正是胰岛  $\alpha$  细胞分泌的胰高血糖素和  $\beta$  细胞分泌的胰岛素两种激素的协同和对峙的协调,将人体血糖维持在正常范围内<sup>[5]</sup>。近年来,随着对 GLP-1 的深入研究,有学者发现 GLP-1 还作用于胰岛  $\alpha$  细胞,通过抑制胰高血糖素的分泌,减少肝糖输出,降低血糖,这种促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的双重作用,对维持正常血糖水平起着重要作用<sup>[6]</sup>。

调节胰岛  $\alpha$  及  $\beta$  细胞功能是目前治疗 LADA 的热点,而长期注射胰岛素延缓  $\beta$  细胞衰竭,联合噻唑烷二酮类、双胍类、糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂等治疗,效果也不尽如人意。基于中医药的多靶点作用机制,本研究拟脾肾方以探讨滋肾健脾法联合沙格列汀对 LADA 患者的作用及机制。

LADA 可归属于中医学消渴的疾病范畴。人体禀赋不足,脾气虚而运化之力减弱,或思虑劳倦过度,脾气滞结,或脾气内耗,致脾虚不运;或饮食失节,长期食用肥甘厚味之品,又缺乏运动,则食热内结,化火而耗水谷、伤阴津,形成脾虚,气血津液运化输布紊乱,不能上输华盖,中以转输,使精微郁于血中或随清气下泄,此时血糖可有轻度升高,所以脾虚是产生消渴的重要病理机制<sup>[7]</sup>。《灵枢·本脏》曰:“肾脆,则善病消瘵,易伤”,指出消渴病之本在肾,肾虚固摄无权,精微不藏而走泄,可致津亏火炽。据临床观察,脾肾两虚是 LADA 的发病机制,故本研究以健脾滋肾为治则拟脾肾方,方中熟地黄、枸杞子、麦冬、山茱萸滋肾养阴,实寓六味地黄丸之意;黄芪、山药、太子参、苍术健脾益气祛湿,共奏滋肾健脾、益气养阴之效。既可改善气虚症状,改善糖代谢,调节胃肠功能,又补而不膩。

本研究结果显示,治疗 36 周后,3 组糖化血红蛋白均较治疗前下降,提示 3 组患者的血糖均得到了控制,中西医结合治疗组的糖化血红蛋白低于其余两组,提示加用脾肾方有明显的降糖作用。治疗 12 周后,各组的空腹 C 肽水平平均较治疗前增加,予以胰岛素加强控制血糖后, $\beta$  细胞功能较前恢复相关,而在治疗 24 周及 36 周后,仅沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的 C 肽水平在继续升高,可推测 2 组患者的  $\beta$  细胞功能仍在持续恢复;治疗 36 周后,中西医结合治疗组的 C 肽水平高于沙格列汀对照组,提示脾肾方发挥着保护  $\beta$  细胞功能,促进胰岛素分泌,从而发挥降血糖的作用。治疗 24 周及 36 周后,沙格列汀对照组的 GLP-1 水平高于对照组,这也证实了 DPP-4 抑制剂(沙格列汀片)治疗 LADA 的疗效;治疗 36 周后,中西医结合治疗组 GLP-1 水平高于沙格列汀对照组,提示加用脾肾方后降血糖的疗效更为显著,可见中西医结合治疗 LADA 患者提高 GLP-1 分泌的这种获益是独立于胰岛素或

DPP-4 抑制剂的,脾肾方在沙格列汀抑制 DPP-4 活性的同时,可能通过诱导 GLP-1 释放,增加 GLP-1,间接促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,从而利于远期控制血糖。糖尿病状态下,胰岛素对  $\alpha$  细胞分泌的调节出现障碍, $\alpha$  细胞对胰岛素的敏感性下降,胰高血糖素的合成和分泌增多<sup>[8]</sup>。沙格列汀对照组及中西医结合治疗组的胰高血糖素均较治疗前下降,提示可能与  $\alpha$  细胞功能受到抑制有关。

综上所述,以滋肾健脾法方药联合常规西药治疗可明显提高 LADA 患者的 GLP-1、C 肽水平,并可能通过抑制  $\alpha$  细胞,减少胰高血糖素分泌,有利于  $\beta$  细胞恢复功能,有望缓解 LADA 的自然病程,值得进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7): 843-852.
- [2] Lund A, Vilsboll T, Bagger JI, et al. The separate and combined impact of the intestinal hormones, GIP, GLP-1, and GLP-2, on glucagon secretion in type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(6): E1038-E1046.
- [3] Greenbaum CJ, Prigeon RL, D'Alessio DA. Impaired beta-cell function, incretin effect, and glucagon suppression in patients with type 1 diabetes who have normal fasting glucose[J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 951-957.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2015, 7(3): 26-89.
- [5] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2425-2426.
- [6] Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(2): 293-301.
- [7] 唐奇志, 廖志山, 朱章志, 等. 健脾滋肾活血法对 IGT 大鼠模型的影响[J]. *广东医学*, 2006, 27(11): 1663-1665.
- [8] Hare KJ. Role of GLP-1 induced glucagon suppression in type 2 diabetes mellitus[J]. *Dan Med Bull*, 2010, 57(9): B4181.

(责任编辑: 吴凌)