

本文引用:张展,杨凯,姜德龙,张兰.应用改良 Homa 公式评价益气养阴法联合短期胰岛素泵强化的初诊 2 型糖尿病气阴两虚型患者的胰岛功能[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):77-80.

应用改良 Homa 公式评价益气养阴法联合短期胰岛素泵强化的初诊 2 型糖尿病气阴两虚型患者的胰岛功能

张展¹,杨凯²,姜德龙³,张兰^{2*}

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110032;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;

3.沈阳市浑南区医院,辽宁 沈阳 110000)

[摘要] **目的** 应用改良 Homa 公式评价益气养阴法联合短期胰岛素泵强化的初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 气阴两虚型患者的胰岛功能。**方法** 将 40 例初诊气阴两虚型 T2DM 患者随机分成对照组和治疗组,每组 20 例。对照组单纯予以西医胰岛素泵强化治疗,治疗组在对照组的基础上结合益气养阴法治疗,两组的治疗周期均为 2 周。观察两组治疗前后空腹血糖及空腹 C 肽水平变化,并应用改良 Homa 公式计算及评价其胰岛功能。**结果** 组内及组间治疗前后胰岛素抵抗指数在应用改良 Homa 公式计算后得出的 Homa-IR 与胰岛功能 Homa-islet 值均有明显改善($P<0.05$),且治疗组 Homa-IR 与 Homa-islet 改善情况明显优于对照组($P<0.05$);而 C 肽无显著性差异($P>0.05$)。治疗前后两组中医证候疗效积分比较,部分症状的中医证候积分比较具有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 益气养阴法联合短期胰岛素泵强化对初诊 T2DM 胰岛功能的改善效果及中医证候疗效方面更显著,且改良 Homa 公式对胰岛功能的评价较单纯 C 肽评价更优,能够较为准确、完善的反应出患者胰岛功能。

[关键词] 2 型糖尿病;气阴两虚;改良 Homa 公式;C 肽;胰岛功能;中医证候

[中图分类号] R255.4

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.01.018

Evaluation of Effect of Qi-Tonifying and Yin-Nourishing Regimen Combined with Short-Term Intensive Insulin Pump Therapy on Islet Function of Patients with an Initial Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Deficiency of Both Qi and Yin Using the Modified HOMA Formula

ZHANG Zhan¹, YANG Kai², JIANG Delong³, ZHANG Lan^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 3. Shenyang Hunnan District Hospital, Shenyang, Liaoning 110000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of Qi-tonifying and Yin-nourishing regimen combined with short-term intensive insulin pump therapy on the islet function of patients with an initial diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and deficiency of both Qi and Yin using the modified HOMA formula. **Methods** A total of 40 patients with an initial diagnosis of T2DM and deficiency of both Qi and Yin were randomly divided into control group and treatment group, with 20 cases in each group. The control group was given intensive insulin pump therapy alone, and the treatment group was given Qi-tonifying and Yin-nourishing regimen combined with the treatment for the control group. The treatment cycle for both groups was 2 weeks. The changes in the levels of fasting blood glucose and fasting C-peptide after treatment were evaluated in the two groups, and the islet function was calculated and evaluated using the modified HOMA formula. **Results** Significant improvements were observed after treatment both within and between the two groups in the insulin resistance indices measured by the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and HOMA-islet calculated with

[收稿日期] 2018-04-14

[基金项目] 辽宁省自然科学基金指导计划项目(201602505);沈阳市科学技术计划项目(F16-205-1-27)。

[作者简介] 张展,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合内分泌方向。

[通讯作者] *张兰,女,教授,博士研究生导师,E-mail:15940208896@163.com。

the modified HOMA formula ($P<0.05$); the improvements in HOMA-IR and HOMA-islet were significantly greater in the treatment group than in the control group ($P<0.05$); but there was no significant difference in C-peptide ($P>0.05$). There were significant differences in the outcome scores for certain traditional Chinese medicine (TCM) syndromes after treatment between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with intensive insulin pump therapy alone, Qi-tonifying and Yin-nourishing regimen combined with short-term intensive insulin pump therapy shows a greater effect in improving the islet function and outcome for TCM syndromes in patients with an initial diagnosis of T2DM and deficiency of both Qi and Yin. The modified HOMA formula is superior to C-peptide alone in the evaluation of islet function; therefore, it can more accurately and comprehensively reflect the islet function of patients.

[**Keywords**] type 2 diabetes mellitus; deficiency of both Qi and Yin; modified HOMA formula; C-peptide; islet function; traditional Chinese medicine syndrome

目前我国糖尿病发病人数逐年上升,其中初诊2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率更为显著,有研究表明,直至2015年,糖化血红蛋白 $\geq 9\%$ 的人数高达初诊T2DM总数的28.8%^[1]。胰岛素泵可以模拟人体生理性胰岛素分泌的节律,从而高效、灵敏地降低血糖,达到治疗糖尿病的目的。C肽与胰岛素以等量分子形式从胰岛 β 细胞中分泌出,胰岛素的分泌受外源胰岛素及血糖浓度影响较大,但是外源性胰岛素并不能影响C肽的水平^[2]。故本研究应用改良Homa公式^[3]对益气养阴法联合短期胰岛素泵强化治疗的患者进行胰岛功能评价与观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月至2017年12月在辽宁中医药大学附属医院内分泌科收治的40例初诊的2型糖尿病气阴两虚型患者作为研究对象,应用倾向评分匹配法排除其他混杂因素影响,1:1匹配后将40例患者分为治疗组和对照组,研究期间无脱落病例。治疗组20例,其中男11例,女9例,年龄(45.40 ± 9.91)岁,BMI(25.12 ± 3.71) kg/m^2 ;对照组20例,其中男12例,女8例,年龄(44.05 ± 13.22)岁,BMI(25.14 ± 2.88) kg/m^2 。其中两组年龄、性别及BMI等一般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2017年《中国2型糖尿病防治指南》^[4]中的诊断标准:典型糖尿病症状(三多一少:烦渴多饮、多食、多尿及不明原因的体质量减轻)加上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L、空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L时,行OGTT试验血糖 ≥ 11.1 mmol/L。气阴两虚型消渴病的症候诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]:口渴多饮,尿频量多,神疲乏力,五心烦热,少气懒言,心悸失眠,舌质偏红,苔薄少津,脉细无力。

1.3 纳入标准、排除标准及剔除标准

纳入标准:符合2型糖尿病的诊断标准;符合气

阴两虚型消渴病的诊断标准;符合胰岛素泵治疗指南中的应用标准^[6];糖尿病抗体谱阴性及未接受过降糖治疗。

排除标准:有1型糖尿病倾向的2型糖尿病患者;糖尿病急、慢性并发症以及肝肾功能不全者;患有精神方面疾病者;妊娠及哺乳期患者。

剔除、脱落标准:胰岛素泵强化治疗未达到2周者;住院期间配合性与依从性较差的患者;中医药治疗不耐受自行停药者。

本研究经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会同意,并且所有纳入本研究的患者均已签署相关的知情同意书。

1.4 治疗方法

对照组予以清晨抽取静脉血测空腹血糖、C肽水平及糖化血红蛋白。应用诺和诺德公司生产的剂量为3 mL:300 U的门冬胰岛素注射液(诺和锐),以及美敦力公司生产的胰岛素泵作为短期胰岛素泵强化基础治疗方案。根据患者血糖、糖化血红蛋白、BMI等情况,予以0.4~0.6 U/kg的胰岛素计量,1:1分为餐时大剂量和基础胰岛素,应用胰岛素泵对餐时大剂量进行餐时输注,对基础胰岛素进行节律性持续输注。采用拜尔公司生产的血糖仪,应用葡萄糖氧化酶法,进行每日7次的指尖末梢采血,根据测得的血糖波动情况及患者症状来适当调整胰岛素的计量。短期胰岛素泵强化治疗的周期为2周,2周后再取静脉血复查空腹血糖及空腹C肽水平。同时嘱患者注意监测血糖,适量餐后运动,谨防低血糖。

治疗组在对照组的基础上结合益气养阴法,给予糖尿病2号方治疗。具体方药组成:黄芪50 g,山茱萸20 g,玄参15 g,黄精50 g,玉竹15 g,生地黄15 g,知母15 g,枸杞子15 g,女贞子15 g,丹参15 g,红参20 g。日一剂,水煎服,三餐顿服。2周为1个疗程。

1.5 观察指标

收集对照组和治疗组短期强化治疗2周前后的

表 1 治疗组和对照组治疗前后 Homa-IR、Homa-islet 及 C 肽评价结果比较 (n=20, $\bar{x}\pm s$)

组别	Homa-IR		Homa-islet		C 肽/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.99±0.76	3.16±0.97*	31.09±14.84	48.81±17.05*	0.67±0.41	0.90±0.63
治疗组	3.58±0.68	2.51±0.73* [△]	31.21±16.42	63.61±23.04* [△]	0.98±0.55	1.04±0.71
t 值	1.798	2.327	0.024	5.388	2.021	0.674
P 值	0.080	0.031	0.981	0.001	0.051	0.509

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗组比较, $\Delta P<0.05$

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较 (n=20,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	口渴多饮	心悸失眠	神疲乏力	五心烦热	自汗盗汗	少气懒言
治疗组	治疗前	3.6±1.79	3.5±1.93	3.7±1.62	3.6±2.21	4.1±1.89	3.9±1.90
	治疗后	1.4±1.31*	2.7±1.86	2.2±1.70*	2.4±1.66*	1.8±1.70*	2.1±1.52
对照组	治疗前	3.3±2.37	3.5±1.70	3.4±2.16	3.6±2.20	3.7±2.18	3.5±1.90
	治疗后	2.6±1.46 [△]	2.3±1.97	3.0±2.00*	2.1±1.89* [△]	2.8±1.36	2.4±1.67

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗组比较, $\Delta P<0.05$

空腹血糖及空腹 C 肽,并采用 Homa 改良公式分别计算两组的胰岛素抵抗指数和胰岛功能^[3]:

胰岛素抵抗指数 $Homa-IR=1.5+空腹血糖\times空腹 C 肽/2800$

胰岛功能 $Homa-islet=0.27\times空腹 C 肽/(空腹血糖-3.5)$ 。

由于我院实验室 C 肽单位为 ng/mL,改良 Homa 公式中 C 肽单位为 pmol/L,故根据 C 肽的分子量,采用 $1\ 000\ pmol/L=0.333\ ng/mL$ 的等量换算,再用改良 Homa 公式算出 Homa-IR 及 Homa-islet 值进行分析。

《中药新药临床研究指导原则》^[5]中指出,口渴多饮,神疲乏力,少气懒言,五心烦热,心悸失眠,自汗盗汗为气阴两虚型消渴病主要证候,其中中医证候评分将无症状者评为 0 分,轻度 2 分,中度 4 分,重度 6 分。以填写调查表形式,收集治疗前后中医证候积分,并进行分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组内比较采用配对 t 检验,治疗前后组间采用成组 t 检验;不符合正态分布的采用非参数检验(秩和检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 Homa-IR、Homa-islet 及 C 肽结果比较

两组 Homa-IR、Homa-islet 及 C 肽在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组

Homa-IR、Homa-islet 均有所改善,且治疗组明显优于对照组,差异具有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$);在两组治疗后,C 肽有所改善,但其改善程度不具有统计学意义,且组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后中医证候疗效积分比较

根据经验中医证候积分不满足正态性,本例小样本,虽有部分指标经正态性检验($P>0.05$),但还是按照不满足正态性处理,采用配对符号秩和检验(Wilcoxon 检验)进行统计分析。两组治疗前后中医证候积分比较见表 2。

两组治疗前的中医证候积分,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组中医证候积分均有显著下降,其中对照组仅有五心烦热症状有显著改善($P<0.05$),治疗组的口渴多饮、神疲乏力、五心烦热及自汗盗汗症状的证候积分均有明显改善($P<0.05$)。治疗组治疗后,口渴多饮、五心烦热症状的改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

糖尿病在中医属于“消渴”范畴,其病机为“阴虚为本,燥热为标”,多为平素饮食不节,嗜食肥甘厚味,故而损伤脾胃,内蕴积热,耗气伤津之气阴两虚之消渴。故初诊糖尿病患者多为糖尿病早期,其证型多为气阴两虚型。《素问·奇病论》云:“此肥美之所发……转为消渴。”证候特点主要为:口渴多饮,尿频量多,神疲乏力,少气懒言,五心烦热,心悸失眠,舌质偏红,苔薄白少津,脉细无力。故此类患者,辨

证论治当予益气养阴之中医药治疗。本研究中的糖尿病2号方,其功效在于益气养阴兼以活血化瘀。方中红参补气生血,黄芪益气固表,生津止渴,玄参、知母、玉竹、女贞子等共奏滋阴润燥、生津止渴之效果,山茱萸与枸杞子能补益肝肾、生津止渴。消渴病进展到后期,邪气可瘀滞脉络,丹参能活血化瘀,起到预防并发症、延缓病程进展目的。中医药治疗糖尿病,能从整体上调机体的功能,促使血糖的平稳。

糖尿病的病理基础是胰岛 β 细胞功能减退以及胰岛素抵抗,而高糖状态会使胰岛功能进一步减退。因此,早期及时地对患者进行干预和治疗,可以最大限度地中断高糖状态与胰岛 β 细胞功能减退之间的恶性循环,并且可改善胰岛功能。Kramer CK等^[7]通过纳入多篇相关文献所进行的Meta分析表明,短期胰岛素泵强化治疗能够有效改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞的功能。C肽与胰岛素为等分子从胰岛 β 细胞中分泌出^[2],且在接受短期胰岛素强化后不受外源性胰岛素的影响。有研究^[8]直接将C肽作为胰岛功能评价标准,但显示结果并不全面、可靠。李玲^[9]等也曾直接将C肽直接带入Homa公式,但偏差较大,并未得出可靠结论。李霞等^[3]从稳态模型中得出检测胰岛素抵抗指数及胰岛 β 细胞功能的改良Homa公式,且与金标准葡萄糖钳夹试验的相关性良好。孙爱东等^[10]也进一步验证了改良Homa公式对于评价胰岛功能的有效性。

应用改良Homa公式对气阴两虚型初诊T2DM患者治疗前后的胰岛素抵抗及胰岛素功能进行评价,研究表明中西医结合的治疗方案优于单纯的短期胰岛素泵强化治疗,并能显著改善症状,亦可有效地控制血糖水平及改善胰岛素抵抗和恢复胰岛细胞功能。本研究过程中发现,大部分患者在治疗前后C肽水平有所升高,亦有个别患者C肽水平反而降低。这可能与胰岛素抵抗及高糖状态,糖负荷增加,胰岛素的分泌水平升高相关。故从C肽不同

代谢状态及血糖水平方面考虑,改良Homa公式反映出的胰岛功能更具有有效性和准确性。故改良Homa公式可在临床和科研广泛使用,可用于在糖尿病的治疗过程中,通过评价患者的胰岛细胞功能来间接获得病情是否进展。本研究的不足之处在于,实验周期较短,而中医药治疗的疗程往往更长,需要延长研究周期以丰富研究内容;且本研究样本量较小,需要扩大研究量以及样本量,来获取更有利的证明。

参考文献

- [1] 何继东,姚荷玲,张兰,等.新诊断2型糖尿病患者早期胰岛素泵强化治疗时间选择[J/OL].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(10):1990-1993.
- [2] LENHARD M J, REEVES G D. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy [J]. Arch Intern Med, 2001, 161(19):2293-2300.
- [3] 李霞,周智广,亓海英,等.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 β 细胞功能[J].中南大学学报(医学版), 2004,29(4):419-423.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [5] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.中国胰岛素泵治疗指南(2010)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(4):78-86.
- [7] KRAMER C K, ZINMAN B, RETNAKARAN R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(1):28-34.
- [8] KRAFT T T, YAKUBOV Y, HUANG D, et al. Dopamine D1 and opioid receptor antagonism effects on the acquisition and expression of fat-conditioned flavor preference in BALB/c and SWR mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 110(4):127-136.
- [9] 李玲,李素玮,厉平,等.空腹C肽质量浓度与胰岛素抵抗相关性研究[J].中国实用内科杂志,2006,26(10):767-768.
- [10] 孙爱东,冯宁,井庆平.改良Homa公式评价更短期胰岛素泵强化治疗改善胰岛功能的有效性[J].中国慢性病预防与控制,2016, 24(10):776-778.

(本文编辑 苏维)