

消抗丸联合胰岛素对LADA患者胰岛B细胞功能的影响

刘丽军*, 张建军, 欧艳娟, 张 骏, 庞妩燕, 徐吉祥[#](河南大学淮河医院, 河南 开封 475000)

中图分类号 R587 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)16-1488-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.12

摘要 目的:观察消抗丸联合胰岛素对成人隐性自身免疫性糖尿病(LADA)患者胰岛B细胞功能的影响。方法:将64例LADA患者采用随机数字表法均分为胰岛素组(对照组)和消抗丸联合胰岛素组(治疗组)。对照组患者仅皮下注射胰岛素治疗,治疗组患者在胰岛素皮下注射的基础上加服消抗丸水煎剂。分别在入组前和入组3个月后检测两组患者的空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血胰岛素(FINS)、75 g葡萄糖负荷后即刻及2 h血糖和C肽,比较其胰岛B细胞功能指标($\Delta CP_{2h}/\Delta BS_{2h}$)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果:与治疗前比较,两组患者各项指标均有显著改善。两组患者治疗后HbA_{1c}比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组患者 $\Delta CP_{2h}/\Delta BS_{2h}$ 、FINS、HOMA-IR均较对照组患者改善更为显著($P<0.01$)。两组患者治疗中均未见明显不良反应发生。结论:消抗丸联合胰岛素具有改善LADA患者胰岛B细胞功能和减少胰岛素抵抗的作用。

关键词 糖尿病;自身免疫性;胰岛B细胞功能;消抗丸

Effects of Xiaokang Pills Combined with Insulin on the Function of Pancreatic Islet B Cells in Patients with Latent Autoimmune Diabetes Mellitus

LIU Li-jun, ZHANG Jian-jun, OU Yan-juan, ZHANG Tao, PANG Wu-yan, XU Ji-xiang (Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Xiaokang pills combined with insulin on the function of pancreatic islet B cells in patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA). **METHODS:** 64 LADA patients were randomly assigned into insulin group and Xiaokang pills combined with insulin group. Insulin group were treated with hypodermic injection of insulin alone, and Xiaokang pills combined with insulin group received water decoction of Xiaokang pills orally on the basis of insulin group. Before admission and 3 months later, fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood insulin (FINS), plasma glucose and C peptide at fasting and 2 hours after taking 75 g glucose were detected in 2 groups, and index of pancreatic islet B cell function ($\Delta CP_{2h}/\Delta BS_{2h}$), FINS and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared between 2 groups. **RESULTS:** Compared with before treatment, all the above-mentioned indexes were improved after treatment in both groups. There was no statistical significance in HbA_{1c} between 2 groups after treatment ($P>0.05$); $\Delta CP_{2h}/\Delta BS_{2h}$ of treatment group was improved significantly, compared with control group ($P<0.01$); FINS and HOMA-IR were dropped significantly in treatment group ($P<0.01$). There was no ADR in the treatment in 2 groups. **CONCLUSION:** Xiaokang pills combined with insulin could improve the function of islet β -cell and reduce insulin resistance in LADA patients.

KEY WORDS Diabetes mellitus; Autoimmunity; Islet B cell function; Xiaokang pills

- [J].江西中医药,2012,43(2):22.
- [2] 朱文煊,张俊平,孙德举,等.依达拉奉注射液联合脑心通胶囊用于高血压脑出血术后的疗效观察[J].中国药房,2012,23(12):1 097.
- [3] 肖召安,赵东梅.血塞通注射液联合奥拉西坦治疗原发性脑出血的疗效观察[J].中国药房,2012,23(40):3 782.
- [4] 安慧艳,高峰丽.安宫牛黄丸的临床疗效文献分析[J].中国药业,2012,21(8):63.
- [5] 邓玲玲,田莉,王洪才.安宫牛黄丸及其演化方剂的临床研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):215.
- [6] 库宇,郜峦.安宫牛黄丸在中风阳闭证中的应用[J].世界中西医结合杂志,2012,7(2):935.
- [7] 王志芳.安宫牛黄丸在颅脑损伤及脑卒中病人中应用76例总结[J].中华临床医学研究杂志,2007,13(22):3 193.
- [8] 李卫.大鼠脑组织损伤后局部及血液中细胞免疫状况的改变[J].中华神经医学杂志,2006,5(6):566.
- [9] 倪修红,吴君,邹红.安宫牛黄丸治疗重型颅脑外伤手术后患者的疗效观察[J].求医问药,2011,9(10):350.
- [10] 姚洪武,王建,刘岩,等.麝香与冰片不同配比对急性缺血血模型小鼠血脑屏障通透性的影响[J].成都中医药大学学报,2011,34(4):41.
- [11] 龚淑琪.黄芩苷对人外周血T细胞TCR V β mRNA表达的影响[J].时珍国医国药,2010,21(1):55.
- [12] 梁纪文,庞利芳.含重金属中药及其制剂的应用问题[J].中国医刊,2012,47(2):29.

(收稿日期:2012-11-30 修回日期:2013-01-24)

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是具有胰岛自身免疫破坏证据(如一种或多种胰岛自身抗体阳性)为特征的T淋巴细胞介导的器官特异性自身免疫性疾病。该病病情复杂,易漏诊和误诊,现代医学尚不清楚哪种治疗措施对LADA患者最为有益。笔者采用消抗丸与胰岛素联合治疗LADA患者32例,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2007年3月—2012年3月河南大学淮河医院中西医结合科和内分泌科的门诊及住院患者,共计64例。入选病例根据1999年世界卫生组织专家咨询委员会制定的糖尿病诊断标准^[1],并参考文献^[2-3]的诊断标准,纳入患者满足以下条件:诊断为糖尿病(DM);发病年龄>15岁;发病6个月内无酮症或酮症酸中毒发生;1个月内2次检测到血清谷氨脱羧酶抗体(GAD-Ab)阳性;同意参加该试验,并签署知情同意书者。所有患者采用随机数字表法均分为胰岛素组(对照组)和消抗丸联合胰岛素组(治疗组)。对照组32例,男性19例,女性13例;年龄22~47岁,平均(33.50±7.18)岁;病程1~7年,平均(4.42±1.69)年;体质指数(BMI)为(22.93±2.16)kg/m²。治疗组32例,男性20例,女性12例;年龄21~48岁,平均(31.88±7.53)岁;病程1~8年,平均(4.3±2.5)年;BMI为(23.15±2.10)kg/m²。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均进行糖尿病饮食控制,配合运动疗法。对照组患者采用单纯胰岛素治疗,治疗组患者采用消抗丸联合胰岛素治疗。消抗丸由柴胡10g、黄芪15g、何首乌15g、菟丝子10g、益母草20g、薏苡仁10g、熟地15g、当归10g、白术10g、白芍10g、三棱10g、莪术10g组成,每天1剂,由河南大学淮河医院煎药房水煎,每剂分装成2袋,每袋50ml,每次1袋,每天早、晚口服。胰岛素则使用诺和灵30R(丹麦诺和诺德公司)早、晚餐前30min皮下注射。每周检测末梢血糖2次(其中空腹和早餐后2h各1次),观察期间尽量使空腹血糖(FPG)维持在4.0~7.0mmol/L,餐后2h血糖(2hPG)维持在5.0~7.8mmol/L。胰岛素起始每日用量按0.5U/kg计算,按照早2/3、晚1/3分配,随后根据血糖检测结果分别调整早、晚用量,每次增减2~4U^[4],尽量使血糖达标。两组患者疗程均为3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 末梢血糖与糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 用葡萄糖氧化酶法(Roche试剂,美国罗氏公司)测定治疗前、后患者清晨的FPG、2hPG;治疗中采用美国强生公司One Touch II血糖仪检测末梢血糖。治疗前、后用免疫比浊抑制法(Roche试剂,美国罗氏公司)各检测1次HbA_{1c}。

1.3.2 胰岛B细胞功能 采用OGTT试验测定两组患者FPG及2hPG和空腹及餐后2h时的C肽值[OGTT_{0h}C肽(FCP)和OGTT_{2h}C肽(PCP)]。治疗前、后晨起各检测1次。测试当日晨起停用消抗丸及胰岛素。按照李霞等^[5]的方法用 $\Delta\text{CP}_{2h}/\Delta\text{BS}_{2h}$ 值评价患者的胰岛B细胞功能,其中 $\Delta\text{CP}_{2h}=\text{PCP}-\text{FCP}$, $\Delta\text{BS}_{2h}=2\text{hPG}-\text{FPG}$ 。C肽值采用半自动时间分辨荧光免疫分析系统(上海新波生物技术有限公司)测定,C肽定量检测的试剂盒由广州达瑞抗体工程技术有限公司提供。

1.3.3 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 因稳态模型评估法(HOMA)^[6]和测定胰岛素抵抗(IR)金标准的正常血糖胰岛素钳夹技术具有很好的相关性,故采取HOMA模型中的计算方法评价个体的胰岛素抵抗水平,其计算公式为: $\text{HOMA-IR}=\text{FPG}\times\text{FINS}/22.5$,其中FPG单位为mmol/L,FINS单位为mU/L。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,全部数据进行正态分布检验和方差齐性检验,非正态分布或方差不齐者,行数据转换后分析,组内比较采用配对 t 检验,组间比较用方差检验;计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、HbA_{1c}比较

两组患者治疗前后血糖、HbA_{1c}比较详见表1。

表1 两组患者治疗前后血糖、HbA_{1c}比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of blood glucose and HbA_{1c} between 2 groups before and after treatment(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	FPG	2hPG	ΔBS_{2h}	HbA _{1c} , %
对照组	32	治疗前	10.61±3.80	20.06±3.21	9.45±1.73	9.44±1.38
		治疗后	7.86±2.34*	14.76±2.18*	5.93±1.58*	6.40±1.22*
治疗组	32	治疗前	10.68±3.48 ^Δ	20.01±2.99 ^Δ	9.61±1.64 ^Δ	9.67±1.33 ^Δ
		治疗后	6.91±1.85*	13.20±2.23**	6.14±1.49*	6.05±0.51*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$; 与对照组治疗前比较: ^Δ $P>0.05$

vs. before treatment in same group: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: [#] $P<0.05$; vs. control group before treatment: ^Δ $P>0.05$

由表1可知,治疗前两组患者FPG、2hPG、 ΔBS_{2h} 、HbA_{1c}比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后两组患者血糖和HbA_{1c}均较治疗前显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组控制血糖水平相当。治疗后两组患者2hPG水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后胰岛B细胞功能指标比较

两组患者治疗前后胰岛B细胞功能指标比较详见表2。

表2 两组患者治疗前后胰岛B细胞功能指标比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of islet B cell function index between 2 groups before and after treatment($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	FCP	PCP	ΔCP_{2h}	$\Delta\text{CP}_{2h}/\Delta\text{BS}_{2h}$
对照组	32	治疗前	0.91±0.12	1.95±0.20	1.07±0.22	0.11±0.04
		治疗后	0.98±0.13*	2.57±0.25*	1.85±0.35*	0.18±0.03*
治疗组	32	治疗前	0.92±0.10 ^Δ	2.03±0.30 ^Δ	1.02±0.26 ^Δ	0.12±0.03 ^Δ
		治疗后	1.07±0.08**	3.51±0.21**	2.40±0.39**	0.25±0.05**

与同组治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.01$; 与对照组治疗前比较: ^Δ $P>0.05$

vs. before treatment in same group: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: [#] $P<0.05$; vs. control group before treatment: ^Δ $P>0.05$

由表2可知,治疗前两组患者FCP、PCP、 ΔCP_{2h} 、 $\Delta\text{CP}_{2h}/\Delta\text{BS}_{2h}$ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后两组患者各项胰岛B细胞功能指标均较治疗前显著改善($P<0.01$),且治疗组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),提示消抗丸联合胰岛素较单用胰岛素对胰岛B细胞功能的改善更好,消抗丸可能有改善胰岛B细胞功能的作用。

用。

2.3 两组患者治疗前后 FINS、HOMA-IR 比较

两组患者治疗前后 FINS、HOMA-IR 比较详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 FINS、HOMA-IR 比较 (mU/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of FINS and HOMA-IR between 2 groups before and after treatment (mU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FINS	HOMA-IR
对照组	32	治疗前	13.65 ± 1.47	4.87 ± 0.15
		治疗后	11.01 ± 0.91*	3.68 ± 0.10*
治疗组	32	治疗前	13.46 ± 1.56 ^Δ	4.42 ± 0.15 ^Δ
		治疗后	9.71 ± 1.30**	2.80 ± 0.05**

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $P < 0.01$; 与对照组治疗前比较: $P > 0.05$

vs. before treatment in same group: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: $P < 0.05$; vs. control group before treatment: $P > 0.05$

由表 3 可知, 治疗前两组患者 FINS、HOMA-IR 无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后两组患者的 FINS 与 HOMA-IR 较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且治疗组降幅显著优于对照组 ($P < 0.01$)。

2.4 不良反应

两组患者试验中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

LADA 是 T 淋巴细胞介导的以胰岛 B 细胞损害为主要特征的器官特异性自身免疫性疾病。LADA 患者应用胰岛素治疗可诱导免疫耐受, 促使胰岛 B 细胞休息, 减少炎症反应^[7]。基于以上原因, 本研究将胰岛素治疗作为两组患者的基本治疗措施。结果发现, 胰岛素治疗可改善 LADA 患者的胰岛 B 细胞功能, 这与 Kobayashi T 等的研究^[7-8]结果相似。

笔者认为, LADA 不同于 2 型糖尿病, 以气阴两虚、肝郁血瘀为病机关键, 具体疗法当为益气滋阴、疏肝补血、活血化瘀。消抗丸方中黄芪、白术、熟地黄、菟丝子健脾补肺益肾、补气培元固表, 为主药; 当归、白芍、何首乌养血生精、调理阴阳, 可加强主药的扶正作用, 为辅药; 白术、薏苡仁利湿化浊, 益母草、三棱、莪术活血化瘀, 柴胡疏肝理气, 合当归、白芍、白术、薏苡仁取作逍遥散之意, 甘草调和诸药, 共为佐使。诸药合用, 融扶正与祛邪于一体, 补正而不助邪, 祛邪而不伤正, 如此则邪去正安^[9]。

现代药理研究表明, 消抗丸方中何首乌、白术、当归等药具有抗氧化能力; 黄芪、白术、熟地、菟丝子等药除具有刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素、修复受损的胰岛细胞、抑制糖原异生等作用, 还有明确的调节免疫、增强机体抵抗力的功能; 益母草、三棱、莪术等药除了降糖功效外, 还具有抗凝、降低血黏度、降脂、清除自由基、调节免疫等作用。此外, 黄芪、当归、熟地等药能改善机体糖代谢紊乱状态, 提高胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 水平^[10-15]。

综上所述, 消抗丸联合胰岛素治疗 LADA 患者, 可恢复自

身胰岛 B 细胞分泌胰岛素的作用, 从而改善胰岛 B 细胞功能, 缓解胰岛素抵抗, 但其具体的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] WHO Consultation Group. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99*[M]. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59.
- [2] 周智广, 伍汉文. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断与治疗[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14(1):1.
- [3] Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11):2 206.
- [4] 张惠芬, 迟家敏, 王瑞萍. 实用糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:212-213.
- [5] 李霞, 周智广, 黄干, 等. 罗格列酮与胰岛素合用对 LADA 患者胰岛 β 细胞功能保护作用的初步观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4):242.
- [6] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6):1 487.
- [7] Kobayashi T, Nakanishi K, Murase Y, et al. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM[J]. *Diabetes*, 1996, 45(5):622.
- [8] Kobayashi T, Mauyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 958:117.
- [9] 刘丽军, 徐吉祥. 徐吉祥教授治疗成人隐匿性自身免疫性糖尿病经验探讨[J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(2):37.
- [10] 王拥军, 何士大. 抗氧化中药的研究现状[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(5):312.
- [11] 陶枫, 黄璐. 从脾论治糖尿病的研究概况[J]. 上海中医杂志, 2001, 35(2):47.
- [12] 陈道文. 糖尿病从痰论治的临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1):18.
- [13] 张伟, 陈素红, 吕圭源. 菟丝子功效性味归经与现代药理学的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4):808.
- [14] 李艳君, 武艳丽, 云长海, 等. 消渴汤方剂对 II 型糖尿病大鼠 GLP-1 分泌的影响[J]. 解剖科学进展, 2005, 11(1):43.
- [15] 孙玉凤, 陈志强, 张江华, 等. 益气养阴消痛通络中药对糖尿病肾病大鼠胃动力障碍的干预作用[J]. 中草药, 2010, 41(2):269.

(收稿日期:2012-12-29 修回日期:2013-02-20)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅