

2 型糖尿病血瘀证与甲状腺功能、糖尿病病程的相关性研究

黄菲 殷美琦

(苏州市中医医院内分泌科, 江苏苏州 215009)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病血瘀证与甲状腺功能、糖尿病病程的相关性。方法:纳入 2 型糖尿病患者 92 例,根据中医学辨证分型分为血瘀证组 56 例,非血瘀证组 36 例,比较 2 组患者一般资料、糖脂代谢指标和甲状腺功能的差异。以 2 型糖尿病血瘀证为因变量,一般资料项目、糖脂代谢指标、甲状腺功能为自变量,进行 logistic 回归分析。结果:2 型糖尿病患者血瘀证组与非血瘀证组相比,血瘀证患者糖尿病病程长,空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)低,促甲状腺激素(TSH)水平高,2 组比较有统计学差异($P<0.05$)。经过 logistic 回归分析,病程及 TSH 进入回归方程($P<0.05$)。结论:2 型糖尿病血瘀证与高 TSH 水平、糖尿病病程存在一定的相关性,在对 2 型糖尿病患者辨证分型时,糖尿病病程及 TSH 水平可作为血瘀证辨证的参考因素。

关键词 2 型糖尿病 血瘀 糖脂代谢 促甲状腺激素

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)04-0032-03

近年来,越来越多的研究关注到 2 型糖尿病患者甲状腺功能的改变。国外流行病学调查发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者甲状腺功能异常的发生率约高 2~3 倍^[1]。国内高谷等^[2]发现 2 型糖尿病合并甲状腺功能异常的发病率约为 15.71%,其中又以亚临床甲减最为多见。糖尿病中医学多归属于“消渴”范畴,常见证型包括阴虚热盛证、湿热困脾证、气阴两虚证、阴阳两虚证及血瘀脉络证五型^[3,233]。早在 1978 年祝湛予教授^[4]就通过对 30 例糖尿病患者舌象的观察,发现了血瘀证在糖尿病中的普遍性,并应用活血化瘀法治疗取得确切疗效。近期有文献报道,社区 2 型糖尿病血瘀证的发生率可达 61.2%~71.7%^[5]。单因素方差分析提示病程是血瘀证的影响因素,但由于病程可能与其他因素存在交互作用,对病程是否可以作为血瘀证影响因素尚不确定。因此,本研究选择 2 型糖尿病患者作为研究对象,分析 2 型糖尿病血瘀证与甲状腺功能、糖尿病病程的关系,探讨甲状腺功能、糖尿病病程在 2 型糖尿病血瘀证辨证中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究所选对象均来源于 2015 年 6 月至 2017 年 1 月苏州市中医医院内分泌科住院确诊为 2 型糖尿病的患者,共 92 例,其中男性 57

例,女性 35 例。根据是否诊断为血瘀脉络证分为血瘀证组与非血瘀证组。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[6]:典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)加上随机血糖检测 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 或加上空腹血糖(FBG)检测 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或加上 75g 葡萄糖负荷后 2h 血糖检测 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。无糖尿病症状者需改日重复检查。空腹状态指至少 8h 未进食热量;随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖。

1.2.2 中医诊断标准 参照 2002 年 5 月试行的《中药新药临床研究指导原则》^[3,234] 制定的糖尿病血瘀脉络证诊断标准。主症:胸痛,胁痛,腰痛,背痛,部位固定,或为刺痛,肢体麻木,疼痛夜甚。次症:肌肤甲错,口唇紫暗,面部瘀斑,健忘心悸,心烦失眠。舌脉:舌质暗,有瘀斑,舌下脉络青紫迂曲,脉弦,或沉而涩。符合 2 项主症或 1 项主症、2 项次症,并符合相应的舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 (1)性别年龄不限;(2)病例资料完整且符合西医 2 型糖尿病诊断标准;(3)由两位主治医师及以上中医师确定中医分型,结果一致为有效,如结果不一致,则经过讨论后共同确定。符合糖尿病

基金项目:2015 年江苏省中医药局课题(YB2015098);苏州市医学重点学科基金(KJ0042)

血瘀络诊断标准的纳入血瘀证组,不符合血瘀络诊断标准的纳入非血瘀证组。

1.4 排除标准 (1)不符合纳入标准;(2)其他类型糖尿病如1型糖尿病、妊娠糖尿病等;(3)合并糖尿病酮症酸中毒或糖尿病高血糖高渗状态等糖尿病危急重症者;(4)已知甲状腺疾病或新诊断的临床甲亢或甲减、服用抗甲状腺药物、服用甲状腺激素类药物或服用糖皮质激素等影响甲状腺功能药物者;(5)有心脑血管、肝脏、造血系统或肿瘤等严重并发症或合并症者。

1.5 资料收集 包括一般人口统计学特征(性别、年龄)、发病年龄、糖尿病病程、既往甲状腺疾病史、用药情况、体格检查(身高、体重、血压)、实验室资料(血糖、血脂、糖化血红蛋白、甲状腺功能)等,并计算体质指数。血糖、血脂、糖化血红蛋白、甲状腺功能等需禁食8~10h,入院第2天空腹采集静脉血送我院生化室检测。血脂和血糖采用全自动生化分析仪检测。糖化血红蛋白采用色谱法测定。甲状腺激素采用化学发光免疫分析法测定。

1.6 统计学方法 所有采集的数据采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,计数资料采用卡方检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用非配对 t 检验、秩和检验,同时对2型糖尿病血瘀证相关因素进行logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 研究结果

2.1 一般资料分析 见表1。

2.2 糖脂代谢指标比较 糖尿病血瘀证组空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)低于非血瘀证组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血脂指标总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

2组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 甲状腺功能比较 与糖尿病非血瘀证组比较,血瘀证组促甲状腺激素(TSH)水平高,游离三碘甲腺原氨酸(FT3)及游离甲状腺激素(FT4)水平低,其中TSH组间比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2型糖尿病血瘀证logistic回归分析 以糖尿病血瘀证为因变量,以性别(男赋值为1,女赋值为2)、发病年龄、糖尿

病病程、体质指数、收缩压、舒张压、脉压差、糖化血红蛋白、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、TSH、FT3及FT4为自变量,经过logistic逐步回归分析,糖尿病病程及TSH进入回归方程($P < 0.05$),提示糖尿病病程及TSH水平与糖尿病血瘀证的发生相关。见表4。

3 讨论

糖尿病多归属于中医学“消渴”范畴,早在《黄帝内经》中就提到了血瘀病机在消渴病发病中的重要意义。《灵枢·五变》曰:“怒则气上逆……血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘠。”意思是怒则气逆,气滞血瘀,郁久化火,火热内炽,消灼津液,发为消渴,提示瘀血参与了糖尿病的发生。本研究结果表明,糖尿病病程与2型糖尿病血瘀证相关,血瘀证组较非血瘀证组病程更长,这与中医久病络瘀理论是一致的。随着糖尿病病程的进展,糖尿病血瘀证的发生也随之增加,因此糖尿病病程是2型糖尿病血瘀证辨证时需考虑的因素之一。另外,本研究中糖尿病血瘀证组空腹血糖及糖化血红蛋白水平更低,原因可能是我们入组时未对糖尿病病程做出限制,导致非血瘀证组初发糖尿病病人数偏多,这部分患者入院时均存在明显高血糖状态,未曾接受糖尿病教育及降糖治疗。而血瘀证组病程长,多数已接受糖尿病教育,既往或正在使用降糖药物治

表1 2型糖尿病血瘀证组和非血瘀证组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	平均发病年龄(岁)	糖尿病病程(年)	体质指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	脉压差(mmHg)
血瘀证组	56(35/21)	50.45±9.92	11.52±5.87 [*]	24.61±3.41	132.57±17.23	77.36±11.04	55.57±16.55
非血瘀证组	36(22/14)	48.53±11.08	6.17±6.31	24.31±2.89	127.92±14.03	77.11±9.37	50.25±13.94

注: * 与非血瘀证组比较, $P < 0.05$ 。

表2 2型糖尿病血瘀证组和非血瘀证组代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)
血瘀证组	4.55±1.13	2.46±2.99	3.01±1.00	1.02±0.30	7.39±3.01 [*]	8.28±1.85 [*]
非血瘀证组	4.69±1.07	2.32±1.90	3.27±0.94	0.99±0.28	9.11±3.76	9.50±2.70

注: * 与非血瘀证组比较, $P < 0.05$ 。

表3 2型糖尿病血瘀证组和非血瘀证组甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TSH(uIU/mL)	FT3(pg/mL)	FT4(ng/dL)
血瘀证组	3.12±2.00 [*]	2.94±0.48	1.24±0.18
非血瘀证组	2.03±1.37	2.97±0.38	1.31±0.19

注: * 与非血瘀证组比较, $P < 0.05$ 。

表4 2型糖尿病血瘀证logistic回归分析

自变量	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
糖尿病病程	-0.124	0.055	5.058	0.025 [*]	0.883	0.792	0.984
TSH	-0.440	0.201	4.778	0.029 [*]	0.644	0.434	0.956

注: * $P < 0.05$ 。

疗,血糖得到控制,所以非血瘀证组血糖水平高而血瘀证组低。但血瘀证组空腹血糖及糖化血红蛋白结果也提示该组患者血糖未达标,仍处于较高水平。这也表明,短期高血糖状态与血瘀证的形成无明显相关性,可能只有糖尿病高血糖状态达到一定病程才会形成血瘀证。

本研究还发现,2型糖尿病血瘀证组较非血瘀证组TSH水平高,两者有统计学差异($P<0.05$)。由于2型糖尿病长期存在慢性炎症反应,使甲状腺结构发生异常,甲状腺滤泡细胞的碘泵功能发生障碍,导致甲状腺对TSH反应性下降,TSH水平升高^[7-9];而在垂体,局部产生的炎症细胞因子可使垂体释放更多的TSH^[10]。因此,2型糖尿病血瘀证患者存在高TSH水平。本研究与王伟等^[11]研究结果基本一致,也有FT3指标的降低,但无统计学差异,考虑与本研究病例数较少有关。

现代医学认为,血瘀是一种综合性的病理状态,血瘀的形成与炎症反应、免疫失调关系密切^[12]。本研究中以糖尿病血瘀证为因变量的logistic逐步回归分析显示,TSH水平也与2型糖尿病血瘀证的发生相关。TSH水平的升高对微循环障碍、炎症反应、血液流变学等“血瘀”要素均存在影响。首先,TSH可以直接诱导氧化应激^[13],也可以诱导血管内皮相关因子表达量的改变,损伤血管内皮功能,使舒血管因子如一氧化氮、前列环素(PGI₂)及缩血管因子如内皮素1、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)分泌异常;同时促进血管平滑肌细胞增殖,造成微血管及大血管的病理改变^[14],导致动脉粥样硬化形成。其次,TSH可以上调炎症细胞因子的表达,引起瘦素、肿瘤坏死因子- α 及白介素-6表达水平的升高,脂联素水平的下降。脂联素具有抗糖尿病、抗炎症及抗动脉粥样硬化作用,而TNF- α 和IL-6则加重肥胖和胰岛素抵抗^[15]。另一方面,TNF- α 及IL-6等炎症因子也能促进小肠黏膜上皮细胞载脂蛋白B48的合成,诱发高脂血症^[16]。而高脂血症可引起血液流变学改变,血黏度增加,血流阻力增高。最后,TSH本身也可通过与TSH受体结合,引起糖脂代谢紊乱,加重炎症反应、胰岛素抵抗及微循环障碍。

综上,本研究结果表明,2型糖尿病血瘀证与高TSH水平、糖尿病病程存在一定的相关性,在对2型糖尿病患者辨证分型时,糖尿病病程及TSH水平可作为血瘀证辨证的参考因素。由于本研究观察样本数量略少,对研究结果可能有影响,下一步需采用更为严谨的设计方案进行大样本临床流行病学调查加以证实。

参考文献

- [1] VONDRA K,VRBIKOVA J,DVORAKOVA K.Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus [J]. Minerva Endocrinol,2005,30(4):217.
- [2] 高谷,夏斯桂,郁新迪,等.2型糖尿病合并甲状腺功能异常的临床分析[J].中国糖尿病杂志,2014,22(6):507.
- [3] 郑筱萸.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.
- [4] 祝湛予.用活血化瘀法为主治疗糖尿病病例报告[J].新医学杂志,1978(5):8.
- [5] 樊爱青,苏齐,彭欣,等.901例社区2型糖尿病血瘀证的影响因素研究[J].安徽中医药大学学报,2016,35(1):22.
- [6] 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].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893.
- [7] 赵英娟,贺学魁.2型糖尿病病人中医证型与临床指标的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(8):811.
- [8] 郑仁东,刘超.炎症反应与甲状腺肿瘤[J].国际内分泌代谢杂志,2015,35(6):419.
- [9] Guzman-Gutierrez E, Veas C, Leiva A, et al. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes[J]. Frontiers in Pharmacology,2014,5(136):1.
- [10] 赵露茜,刘志锋,苏磊.炎症反应影响甲状腺激素水平变化的机制[J].中国危重病急救医学,2012,24(8):505.
- [11] 王伟,张金萍,崔莲,等.2型糖尿病患者甲状腺激素水平的变化情况及影响因素分析[J].中国糖尿病杂志,2014,22(6):516.
- [12] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.血瘀证生物学基础研究进展[J].山东中医杂志,2010,29(12):864.
- [13] CHAKRABARTI S K,GHOSH S,BANERJEE S,et al. Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation[J].Indian J Endocrinol Metab, 2016,20(5):674.
- [14] 田利民,倪菁,刘静,等.TSH对血管内皮细胞和平滑肌细胞影响的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(3):238.
- [15] 赖亚新,王浩宇,范晨玲,等.促甲状腺激素对大鼠脂肪组织中瘦素、脂联素、TNF- α 及IL-6表达水平的影响[J].山东医药,2015,55(13):3.
- [16] 郑全喜,王昆,刘超.甲状腺功能减退导致高甘油三酯血症的分子机制的新认识[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):857.

第一作者:黄菲(1972—),女,医学硕士,副主任中医师,中西医结合内分泌专业。szhuangfei@126.com

修回日期:2017-02-03

编辑:王沁凯 强雨叶(助理)