2 型糖尿病中医证型与 FFA、TNF-α 及 VEGF 相关性研究

黄　晨，唐　红*
（上海中医药大学附属龙华医院内分泌科，上海 200032）

摘要：目的 研究 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）的中医证型与游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF）-α 及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的相关性，归纳实验室指标与 T2DM 中医证型的关系。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 3 月于上海中医药大学附属龙华医院内分泌科门诊及住院部就诊的 T2DM 患者 300 例，其中气阴两虚证 65 例，湿热困脾证 65 例，阴虚热盛证 50 例，阴阳两虚证 55 例，血瘀脉络证 65 例。监测并观察各证型组与 FFA、TNF-α 及 VEGF 间的相关性。**结果** 血瘀脉络证组 TNF-α 水平高于气阴两虚证组、湿热困脾证组、阴虚热盛证组及阴阳两虚证组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。湿热困脾证组、血瘀脉络证组 VEGF 水平高于气阴两虚证组、阴阳两虚证组及阴虚热盛证组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。血瘀脉络证组 FFA 水平高于气阴两虚证组及阴阳两虚证组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** FFA、TNF-α、VEGF 与 T2DM 的血瘀脉络证及湿热困脾证关系密切，但并非早期诊断 T2DM 相关并发症的敏感性指标。

关键词：2 型糖尿病；中医证型；细胞因子；敏感性指标
中图分类号：R587.1；R255.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）11-1207-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.013

Study on the correlation among traditional Chinese medicine syndrome types of diabetes mellitus type 2 and FFA, TNF-α and VEGF

HUANG Chen, TANG Hong*
（*Department of Endocrinology, LongHua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*）

Abstract: ***Objective*** To study the relationship between traditional Chinese medicine（TCM） syndromes of diabetes mellitus type 2（T2DM） and free fatty acid（FFA）, tumor necrosis factor（TNF）-α and vascular endothelial growth factor（VEGF）, and summarize the relationship between laboratory indexes and TCM syndrome types of T2DM. ***Methods*** A total of 300 patients with T2DM were collected from the outpatient and inpatient department of endocrinology of LongHua hospital affiliated to Shanghai university of TCM from January 2019 to March 2020, including 65 cases of Qi and Yin deficiency syndrome, 65 cases of damp heat trapped spleen syndrome, 50 cases of Yin deficiency and heat excess syndrome, 55 cases of Yin and Yang deficiency syndrome, and 65 cases of blood stasis venation syndrome. The relationship between each syndrome group and FFA, TNF-α and VEGF was measured and observed. ***Results*** TNF-α in blood stasis venation syndrome group was significantly higher than those of Qi and Yin deficiency syndrome group, damp heat trapped spleen syndrome group, Yin deficiency and heat excess syndrome group and Yin and Yang deficiency syndrome group（$P<0.05$）. The levels of VEGF in damp heat trapped spleen syndrome group and blood stasis venation syndrome group were significantly higher than those in Qi and Yin deficiency syndrome group, Yin and Yang deficiency syndrome group and Yin deficiency and heat excess syndrome group（$P<0.05$）. The level of FFA in blood stasis venation syndrome group was higher than those in Qi and Yin deficiency syndrome group and Yin and Yang deficiency syndrome group, and the difference were

收稿日期：2020-05-28；**修回日期**：2023-06-02
作者简介：黄晨，住院医师，研究方向：中医药治疗内分泌疾病。
通信作者：唐红，主任医师，硕士生导师，研究方向：中医药治疗内分泌疾病。
基金项目：上海市“科技创新行动计划”临床医学领域项目（7401970200）

statistically significant（$P<0.05$）. ***Conclusion*** FFA, TNF- α and VEGF are closely related to blood stasis venation syndrome and damp heat trapped spleen syndrome of T2DM, but they are not sensitive indexes for early diagnosis of syndrome types of T2DM related complications.

Key words: diabetes mellitus type 2; traditional Chinese medicine syndrome type; cytokines; sensitivity index

近年来，糖尿病（diabetes mellitus，DM）全球发病率迅速升高，已成为当今严重威胁人类健康的主要慢性疾病之一。目前认为，高血糖可激活多种分子途径，导致微血管损伤，形成DM视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）。同时，这些反应将导致血管生成因子和炎症因子水平的上调，包括血清游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等。

DM在祖国医学中归属“消渴”范畴，消渴为食、郁、痰、湿、热、瘀多种病理产物交织为患，其病因病机绝非单纯阴虚燥热即可阐明，其疗法亦不局限于清热滋阴[1]。因此，2002年卫生部《中药新药临床研究指导原则》[2]将DM证型分为湿热困脾、阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两虚兼血瘀内停及血瘀脉络5种证型。

现通过观察对2型DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）中医证型、FFA、TNF-α及VEGF等实验室指标，探讨血清FFA、TNF-α及VEGF水平与T2DM中医证型的相关性，分析中医证型和一般资料、实验室指标间的关系，以期为临床规范化治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量估算根据Corsuch法[3]，参照文献研究及专家咨询结果，确定证候四诊指标数53项，计算最小样本量为265例。同时预计10%数据不全，最少需信息完整样本量239例。收集2019年1月至2020年3月于上海中医药大学附属龙华医院内分泌科门诊及住院部就诊的T2DM患者300例。

纳入标准：①符合2017年《中国2型糖尿病防治指南》[4]中T2DM诊断标准。②符合后文所述中医辩证标准。③18岁≤年龄≤80岁。排除标准：①继发性DM及1型DM。②妊娠期、哺乳期。③合并造血系统、循环系统或消化系统等严重原发病，或危及生命的疾病。④DM急性并发症患者，如DM酮症酸中毒、高渗性昏迷、急性感染或乳酸酸中毒。⑤因甲状腺功能异常、库欣综合征、行胃切除术等而导致血糖异常者。⑥近1个月内服用过抗生素及微生物制剂者。

中医辨证分型标准参照2002年卫生部《中药新药临床研究指导原则》[2]辨证标准，分为气阴两虚证、阴虚热盛证、阴阳两虚证、血瘀脉络证及湿热困脾证这5个证型。根据入选患者的舌脉及临床证候等体征，具备主症2项，次症1项以上并结合舌脉象，经两位主治或以上职称的医生辨证，统一意见后即可诊断。

本研究经所有患者知情同意，经本院伦理委员会批准（2018LCSY028）。

1.2 观察指标

主要观察指标为FFA、VEGF、TNF-α。采集患者晨起空腹血10 ml，采用TECAN酶标仪（深圳达科为生物有限公司）检测TNF-α、VEGF，采全自动生化分析仪（日立7600系列全自动生化分析仪）FFA。次要观察指标为性别、年龄、病程及体质量指数（body mass index，BMI）。

1.3 统计学方法

采用SPSS21.0统计软件分析数据。计数资料进行χ^2检验，以n(%)表示。计量资料符合正态性分布，以($\bar{x}\pm s$)表示；不符合正态性分布以中位数（四分位数间距）表示。计量资料符合正态性分布且符合方差齐性，采用单因素方差分析；满足正态分布但不符合方差齐性或不满足正态分布，采用非参数检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

符合病例标准者中气阴两虚证 65 例、湿热困脾证 65 例、阴虚热盛证 50 例，阴阳两虚证 55 例、血瘀脉络证 65 例。比较各证型性别差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。从病程看，阴阳两虚证组病程较气阴两虚证组、湿热困脾证组、阴虚热盛证组及血瘀脉络证组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；血瘀脉络证组病程较阴虚热盛证组差异有统计学意义（$P < 0.05$）。BMI 方面，湿热困脾证组较血瘀脉络证组、阴阳两虚证组及阴虚热盛证组差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 T2DM 的中医证型与 FFA、TNF-α 及 VEGF 的关系

比较各证型总体 TNF-α 水平差异有统计学意义（$P < 0.05$）。血瘀脉络证组 TNF-α 水平较气阴两虚证组、湿热困脾证组、阴阳两虚证组、阴虚热盛证组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。

比较各证型总体 VEGF 水平差异有统计学意义（$P < 0.05$）。湿热困脾证组 VEGF 水平较气阴两虚证组、阴阳两虚证组、阴虚热盛证组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；血瘀脉络证组 VEGF 水平较阴阳两虚证组、阴虚热盛证组差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

比较各证型总体 FFA 水平差异有统计学意义（$P < 0.05$）。血瘀脉络证组 FFA 水平较气阴两虚证组、阴阳两虚组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。以上均见表 2。

3 讨论

DM 作为一种慢性炎症性代谢紊乱疾病，可导致胰岛素抵抗，多数由肠道菌群结构失衡引起。TNF-α 可使胰岛素敏感性下降，胰岛 β 细胞功能减退，从而导致 DM 发生发展 [5—8]。VEGF 在调节内皮功能紊乱及血管病变方面起着重要作用，经活化后可促进内皮细胞增殖、迁移，同时增加血管壁通透性 [9]。研究证实，治疗 DM 时以 VEGF 为靶点可有效降低血糖，同时缓解胰岛素抵抗 [10]。FFA 可影响胰岛素抵抗，刺激胰 β 细胞分泌胰岛素。若 FFA 长期处于高水平，可导致胰岛 β 细胞凋亡增加，引发 T2DM。

本研究结果显示，T2DM 各中医证型与性别、年龄无明显相关性，说明各证型组性别、年龄分布均匀。湿热困脾证组 BMI 较气阴两虚证组、血瘀脉络证组、阴阳两虚证组及阴虚热盛证组高，这与淦家荣等 [11] 的研究结果一致。各中医证型的病程总体比较差异显著，其中阴阳两虚证组病程最长，久于其余 4 个证型，血瘀脉络证组病程久于阴虚热盛组，这与尹德海等 [12] 的研究结果一致。

本研究中，血瘀脉络证组 TNF-α 水平高于其他 4 组。李中南等 [13] 认为消渴以气阴两虚为本，痰瘀互结为标。王忆黎等 [14] 则将 DM 可产生炎症因子

表 1 各组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among each groups

组别	病程 / 年	BMI/kg·m^{-2}	年龄 / 岁	性别（男 / 女）/n(%)
气阴两虚证组(n=65)	8.03±3.64$^{\#}$	25.25±2.29*	53.51±4.36	35(53.85)/30(46.15)
湿热困脾证组(n=65)	5.05±3.22$^{\#}$	27.12±2.01	57.21±2.07	32(49.23)/33(50.77)
血瘀脉络证组(n=65)	11.25±3.49$^{\#}$	24.71±2.03*	65.68±2.53	31(47.69)/34(52.31)
阴阳两虚证组（n = 55）	13.53±3.72	25.34±1.81**	68.76±2.90	30(54.55)/25(45.45)
阴虚热盛证组（n = 50）	3.20±2.42$^{\#\#}$	23.88±2.00**	49.28±2.59	27(54.00)/23(46.00)
F 值	89.856	20.284	413.438	0.981
P 值	0.000	0.000	0.000	0.913

注：与阴阳两虚证组相比，$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$；与湿热困脾证组相比，$*P < 0.05$，$**P < 0.01$。

Note: *vs* Yin and Yang deficiency syndrome group, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$; *vs* damp heat trapped spleen syndrome group, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$.

表 2 各证型 FFA、TNF-α 及 VEGF 比较

Table 2 Comparison of FFA, TNF-α and VEGF of each syndrome type

组别	TNF-α/pg·ml^{-1}	FFA/mmol·L^{-1}	VEGF/pg·ml^{-1}
气阴两虚证组（n=65）	9.44±4.10$^{\triangle}$	0.41±0.16*$^{\triangle}$	104.50±21.99$^{\triangle}$
湿热困脾证组（n=65）	11.90±3.70$^{\triangle}$	0.46±0.20	132.86±19.00
血瘀脉络证组（n=65）	20.54±4.50	0.51±0.18	137.69±18.00
阴阳两虚证组（n = 55）	7.67±3.50$^{\triangle}$	0.42±0.21*$^{\triangle}$	97.78±21.99$^{\triangle}$
阴虚热盛证组（n = 50）	13.25±3.79$^{\triangle}$	0.44±0.18*$^{\triangle}$	120.06±18.00
F 值	97.948	2.799	46.512
P 值	0.000	0.026	0.000

注：与血瘀脉络证组相比，$^{\triangle}P < 0.05$；与湿热困脾证组相比，$^{*}P < 0.05$。

Note: *vs* blood stasis venation syndrome, $^{\triangle}P < 0.05$; *vs* damp heat trapped spleen syndrome group, $^{*}P < 0.05$.

的基本条件总结成虚、痰、瘀、毒这 4 种病理因素。高自芳等[15]认为 TNF-α 可作为 DM 血瘀证的重要标志物之一。本研究中，血瘀脉络证组、湿热困脾证组 VEGF 水平均高于阴虚热盛证组、气阴两虚证组及阴阳两虚证组。研究表明，VEGF 与 DM 周围神经病变相关[16]。部分学者提出，DR 患者血清 VEGF 水平与疾病发生发展具有一定相关性[17]；另有学者认为，血浆 VEGF 水平不能准确反映 DR 患者病情程度及病程长短[18]。笔者认为，VEGF 与血瘀脉络证、湿热困脾证关系密切，但并非早期诊断 DM 相关并发症的敏感性指标，血瘀脉络证是胰岛素抵抗的重要病机。胰岛素抵抗可能存在于 DM 患者整个病程，活血化瘀应贯穿消渴治疗的始终[19]。

4 结论

综上所述，FFA、TNF-α、VEGF 与胰岛素抵抗息息相关，血瘀脉络证的 FFA、TNF-α 水平高于其他证型。FFA、TNF-α、VEGF 与 T2DM 血瘀脉络证、湿热困脾证关系密切，但并非早期诊断 T2DM 相关并发症的敏感性指标。

参考文献：

[1] 柴可夫, 王亚丽. 从痰瘀论治胰岛素抵抗[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(9): 542-543.

[2] 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: 233-237.

[3] 郭秀华. 实用医学调查分析技术[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 1-3.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017.

[5] Wang JH, Bose S, Shin NR, *et al*. Pharmaceutical impact of *Houttuynia Cordata* and metformin combination on high-fat-diet-induced metabolic disorders: link to intestinal microbiota and metabolic endotoxemia[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2018, 9: 620.

[6] Serino M, Luche E, Gres S, *et al*. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota[J]. Gut, 2012, 61(4): 543-553.

[7] Grigsby RJ, Dobrowsky RT. Inhibition of ceramide production reverses TNF-induced insulin resistance[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 287(5): 1121-1124

[8] 周迎生, 迟家敏, 李明, 等. 血清肿瘤坏死因子α水平与2型糖尿病关系的研究[J]. 天津医药, 2000, 28(12): 711-713.

[9] Onat D, Brillon D, Colombo PC, *et al*. Human vascular endothelial cells: a model system for studying vascular inflammation indiabetes and atherosclerosis[J]. Curr Diab Rep, 2011, 11(3): 193-202.

[10] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, *et al*. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7420): 426-430.

[11] 淦家荣, 杨柏枫, 刘红英, 等. 120例2 型糖尿病中医辨证分型与胰岛素抵抗及有关因素的分析研究[J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(5): 9-11.

[12] 尹德海, 梁晓春, 朴元林. 2型搪尿病患者中医证型分析及其与搪尿病慢性并发症关系的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 506-510.

[13] 李中南, 许成群, 熊园园, 等. 益气养阴活血化痰法治疗糖尿病血管病变中炎证因子的机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(7): 732-735.

[14] 王忆黎, 严余明. 试述2型糖尿病炎症发病说对中医临床的意义[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 3(27): 20-21.

[15] 高自芳, 黄克礼. 2型糖尿病血瘀证患者脂联素及肿瘤坏死因子α水平的研究[J]. 新中医, 2007, 39(10): 81-82.

[16] 崔路坤, 吴云丹. 血清血管内皮生长因子与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 汕头大学医学院学报, 2012, 25(2): 108-109.

（下转第 1242 页）

医病机和中医药治疗[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(11): 2019-2022.

[18] Yuan TH, Chen Y, Zhou XQ, *et al*. Effectiveness and safety of Danshen injection on heart failure protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(22): e15636.

[19] 刘平宁. 研究慢性心衰患者利用中药黄芪水煎剂联合西医治疗的效果[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(30): 187.

[20] 刘莉莉, 王国良. 黄芪多糖对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞能量代谢的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 420-426.

[21] 黄健莹, 梁健健, 陈振宇. 黄芪皂苷对慢性心衰大鼠心室重塑及血浆脑钠肽水平的影响[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(4): 479-481.

[22] 于淼, 郭松霖, 杨凯晶, 等. 黄芪及其制剂治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 94-99.

[23] 叶康, 顾嘉霖, 高俊杰, 等. 中药人参治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 559-562.

[24] 侯宝松, 刘霞, 田国芳, 等. 桂枝甘草汤联合真武汤加味对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(5): 733-736.

[25] 陈康桂, 肖波, 朱康妹, 等. 真武汤合桂枝茯苓丸治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2121-2122.

[26] 吴晓博, 李军, 陈恒文, 等. 经方桂枝汤及其类方治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 114-117.

[27] 李刚敏, 彭成, 李静, 等. 基于大鼠离体心脏的附子组分强心作用初探[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 265-268.

[28] 魏易洪, 曹敏, 苑素云, 等. 周端教授膏方治疗慢性心衰经验拾零[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1222-1223.

[29] 王京军, 孙占学. 金章安治疗慢性心力衰竭的临床经验[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1466-1467.

(编辑：王 佳)

(上接第1210页)

[17] 姜艳静. 探讨血清SDF-1, VEGF与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中国医药指南, 2014, 12(4): 113-114.

[18] 孙立军, 庞燕, 张严卓. 糖尿病视网膜病变血浆与眼内液血管内皮生长因子的临床分析[J]. 中国医药指南, 2009, 7(11): 177-178.

[19] 陈湘君, 金实, 周亚滨, 等. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 314-322.

(编辑：虞 瑛)