

徐吉祥教授治疗成人隐匿性自身免疫性糖尿病经验探讨^{*}

刘丽军，徐吉祥[△]

(河南大学淮河医院，河南开封 475000)

〔摘 要〕针对成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)，徐吉祥教授运用中医理论，并结合个人临床经验，认为 LADA 的病机关键为气阴两虚、肝郁血瘀，应以扶正祛邪、平调气血为治则，益气滋阴健脾、疏肝补血活血为具体治法。通过微观辨病与宏观辨证，自拟消抗丸方加减，并予小剂量胰岛素皮下注射。经个体化治疗后，在控制高血糖、改善临床症状和胰岛素抵抗、治疗糖耐量低减、恢复胰岛 β 细胞功能等方面，具有独特疗效，是目前治疗 LADA 的一种有效而理想的方法。

〔关键词〕消抗丸；成人隐匿性自身免疫性糖尿病；名医经验

中图分类号：R255.4 文献标志码：A 文章编号：1000—2723(2012)02—0037—03

成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) 是以成年起病、病程进展缓慢且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。LADA 属于自身免疫性慢起病的 1 型糖尿病，其临床过程分为非胰岛素依赖期和胰岛素依赖期。目前 LADA 的诊断主要有 3 个标准：成年起病，有胰岛自身抗体，诊断后至少有 6 个月的非胰岛素依赖期。其中有胰岛自身抗体是诊断 LADA 的重要指标，胰岛自身抗体中以谷氨酸脱羧酶抗体最为常见，其次是胰岛细胞抗体。人群不同，LADA 患病率有所不同，从 0.9% 到 10%，其占 2 型糖尿病的比例，文献报道差异很大，自 2.0% ~ 38.3% 不等^[1]。LADA 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。徐吉祥教授从事中医药治疗免疫性疾病的临床研究工作 20 余载，在 LADA 的诊疗方面经验独到，疗效确切。笔者有幸侍诊，获益颇多，现将其经验总结如下，以飨同道。

1 气阴两虚、肝郁血瘀为病机关键

按 LADA 的临床表现，通过微观辨病与宏观辨证相结合，该病应归于中医“消渴”范畴。徐吉祥教授认为其病机关键为气阴两虚、肝郁血瘀，证属本虚标实。患者多种原因导致气血阴阳亏损，正气虚弱，

病久则脾虚肝郁而发病。《素问·经脉别论》云“饮水于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱。”可见，在水谷饮食化生精微，输布周身的过程中，“脾气”起到了极其重要的作用。脾气虚弱，则不能将水谷精微上输于肺，肺失濡润，化燥生热而见消渴多饮；脾虚不能为胃行其津液，则胃阴不足而致阴不制阳，胃火炽盛，故见多食；脾虚失运，水谷精微无以输布四肢，形体失养，而见消瘦；脾虚津失上输而下流，溢于膀胱，则见多尿。另外，脾虚则水谷精微生化无源，气血乏源，脾虚无力鼓动血行而导致气虚血瘀。正虚邪恋，病情迁延，缠绵难愈；气郁日久，血运不畅，亦可形成瘀血，终成本虚标实、虚实夹杂的证候。

现代研究表明，LADA 患者因脂质代谢紊乱，影响血小板的黏附和聚积，使血小板聚集功能增强，继发性促凝增加而处于一种高凝状态，存在“血瘀”现象，是其并发心脑血管病、周围血管病变以及重要脏器损伤的基础。故脏腑功能失调是本病之象，气血阴阳虚弱是本病之本，气阴两虚、肝郁血瘀是病机之重要环节。

2 平调气血为治则

徐教授认为细胞免疫功能低下为正气不足，体液免疫亢进为邪实留恋，所以免疫紊乱类疾病在临床上常表现为虚实夹杂，缠绵难愈。脾为生化之源，后天

* 基金项目：河南大学 2010 年度校内科科研基金资助课题 (2010YBZR003)

收稿日期：2011—09—22 修回日期：2011—11—13

作者简介：刘丽军 (1981 ~)，男，河南南阳人，硕士，医师，主要从事经方治疗疑难杂症的临床和科研工作。△通讯作者：徐吉祥，Tel: 13683781131。

之本,能促进免疫功能;肾乃先天之本,生命之根,与免疫的关系最为密切;肝主疏泄,能疏达一身气机,有助于免疫活动的正常调节。《不居集》载:“一身气血,不能相离,气中有血,血中有气,气血相依,循环不已。”气血二者间存在着相互依存,相互制约,相互为用的关系。中医辨证本病多属正虚邪恋,气机紊乱,气化失常。正虚者,先天五脏机能低下,易使脾胃健运失司,气血不足;邪恋者,表现为一系列的免疫炎症反应,如淋巴细胞异常、浸润,胰岛炎症病变等,这些改变均为超常的、亢奋的、有余的免疫表现,致使气滞血瘀、浊邪留恋,精气血不能互化,则免疫功能失调,产生胰岛细胞自身免疫损害的过程而形成本病^[2-3]。亦即《灵枢·五变》所谓“五脏皆柔弱者,善病消瘴”之说也。基于以上认识,本病治则在于扶正祛邪,平调气血。扶正则益气健脾补肾,以提高细胞免疫功能;祛邪则疏肝补血、活血化瘀,以消除已经产生的抗体,阻止新的抗体产生,抑制亢进的体液免疫反应,修复或减轻变态反应所引起的病理损伤。

3 益气滋阴健脾、疏肝补血活血为具体治法

徐教授认为 LADA 不同于 2 型糖尿病,以气阴两虚、肝郁血瘀为主要病机,故其具体治法当为益气滋阴、疏肝补血、活血化瘀。徐教授根据自己多年临床经验,据 LADA 的病机、治则及具体治法,组合方药消抗丸。具体由柴胡、黄芪、何首乌、菟丝子、益母草、薏苡仁、熟地、当归、白术、赤白芍、香附、秦艽、三棱、莪术等药物组成。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、淫羊藿、何首乌养血生精、调理阴阳,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、莪术等活血化瘀,鳖甲软坚散结,黄芩清热燥湿解毒,柴胡、木香疏肝理气,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,如此邪去正安,脏腑调和,精气旺盛,气血和顺,气化正常,正如张景岳所说,“气化而全愈,愈出自然”矣。

在糖尿病的分子机制上,氧化应激是引起糖尿病和血管并发症进展的共同机制,而严重和持续的高血糖正是发生血管并发症的重要危险因素。现代药理研究表明,消抗丸方中何首乌、白术、当归等药物具有抗氧化能力;黄芪、白术、熟地等药具有刺激胰岛 β 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、降低血粘度、降脂、清除自由基、调节免疫等作用^[4-6]。

最近研究发现的消化系统的胃-肠-胰轴表明脾胃和糖尿病密切相关。胰升血糖素样肽 1 (GLP-1) 是胃-肠-胰轴环节中的一种重要的肠促胰岛素, GLP-1 可促进胰岛素合成,促进胰岛素释放,抑制胰升血糖素的释放,延迟胃排空,降低食欲。研究显示 GLP-1 可通过平衡胰岛 β 细胞的增殖和凋亡来调节其数量,改善其功能^[7]。消抗丸方中黄芪、当归、甘草、熟地、鳖甲等药能改善机体糖代谢紊乱状态,提高 GLP-1 水平^[8-9]。临床发现 LADA 患者服用消抗丸后,胰岛功能有所恢复,其症状、血糖、胰岛 β 细胞功能指标等均有明显改善,胰岛素用量也明显减少。

4 病例举隅

患者王某,女,31 岁,工人,2011 年 3 月 16 日以“口渴多饮 2 月加重伴乏力 1 周”为主诉入院。患者 2 月前无明显诱因出现口渴多饮症状,饮水量 3 000 mL/d,体重下降 5 kg。1 周前上述症状加重,于某医院查随机血糖 23.1 mmol/L, HbA1c 17.7%,诊断为糖尿病。未经系统治疗。今为求系统治疗而入我院。入院时症见:乏力,口渴多饮,大便干,小便频数量多,夜寐可,无恶心、呕吐及发热,双下肢无水肿。既往体健,否认糖尿病等家族性疾病遗传史。查体: T 36.2℃, P 72 次/分, BP 16/12 kPa (120/90 mmHg), R 20 次/分。WC 72 cm, BMI 20.4 kg/m², 神志清,精神可,面红,形瘦,活动自如,舌质淡,苔白,脉弦。余查体未见异常。

中医诊断及治疗:四诊合参,证属先天禀赋不足加之饮食不节,损伤脾胃,积热内蕴致阴虚燥热之消渴。中医诊断:消渴(阴虚燥热型)。予以黄芪、何首乌、益母草各 30 g,生熟地、当归、赤白芍各 15 g,柴胡、黄芩、秦艽、三棱、莪术各 10 g,日 1 剂水煎服,以滋阴清热,化瘀生津止渴。

西医诊断及治疗:患者 31 岁,糖尿病病史 2 个月, RBC 23.1 mmol/L, HbA1c 17.7%, 未系统治疗;入院时症见:乏力,口渴多饮,大便干,小便频数量多,夜寐可,无恶心、呕吐及发热,双下肢无水肿;查体如前。理化检查: RBC 23.1 mmol/L, HbA1c 17.7%, C-肽: 0 min: 0.49 ng/mL; 30 min: 0.69 ng/mL; 60 min: 0.70 ng/mL; 120 min: 0.78 ng/mL, 180 min: 0.82 ng/mL。ICA (+), GAD (+)。余检查项目未见异常。该患者青年发病,无糖尿病家族史,形体消瘦,本次发病血糖 23.1 mmol/L,可除外 2 型糖尿病。西医诊断:成人隐匿性自身免疫性糖尿病。予以内科 II 级护

理，糖尿病饮食，嘱患者餐后适量运动。予以门冬氨酸胰岛素基础率 29.7u，24h 持续皮下泵入，餐前大剂量早 10u，午 8u，晚 10u 餐前皮下泵入以强化控制血糖。血糖 7 次/d 测。5 日后患者 7 次/d 血糖值分别为 9.0mmol/L，9.7mmol/L，8.7mmol/L，9.7mmol/L，11.7mmol/L，7.2mmol/L，10.7mmol/L。停胰岛素泵，予以甘精胰岛素 42u 晚睡前皮下注射，甘舒霖 R 早 20u、午 14u、晚 14u 餐前 30min 皮下注射以控制血糖。7 日后患者血糖基本控制在空腹 4~7mmol/L，餐后 2h 7~9mmol/L 左右。患者自诉口渴多饮、乏力症状基本消失，尿频量多症状明显改善。舌质淡，苔白，脉和缓。血糖基本达标，准予出院。

在充分发挥中医药多元化治疗优势的前提下，依靠科技手段，对该患者病情进行微观的辨病与宏观的辨证相结合。经过合理饮食、餐后适量运动、消渴丸加减、胰岛素泵强化治疗及胰岛素持续补充，有效控制了血糖，并迅速解除高糖毒性对机体的持续损伤，胰岛 β 细胞功能也得到一定程度的保护，患者临床症状明显改善。

总之，LADA 病机关键当为气阴两虚、肝郁血瘀，以扶正祛邪、平调气血为治则，益气滋阴健脾、疏肝补血活血为具体治法。通过微观辨病与宏观辨证，行消抗丸方加减，并结合小剂量胰岛素皮下注射，LADA 患者临床症状均能得到明显改善。现代药理研究亦表明，上述疗法其在控制高血糖、改善临床症状、改善胰岛素抵抗、治疗糖耐量低减、恢复胰岛 β 细胞功能等方面，具有独特优势。

[参考文献]

[1] 孙静，齐秀. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15 (6): 612-614.

[2] Vauhkonen I, Niskanen L, Knip M, et al. Impaired insulin secretion in non-diabetic offspring of probands with latent autoimmune diabetes mellitus in adults [J]. Diabetologia, 2000, 43 (1): 69-78.

[3] Monetini L, Cavallo MG, Manfredi S, et al. Antibodies to bovine beta-casein in diabetes and other autoimmune diseases [J]. Horm Metab Res, 2002, 34: 455-459.

[4] 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): 312-313.

[5] 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): 47-49.

[6] 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): 18-19.

[7] Klinger S, Poussin C, Debril MB, et al. Increasing GLP-1-induced beta-cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling cAMP response element modulator-alpha and DUSP14 [J]. 2008, 57 (3): 584-593.

[8] 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): 43-44.

[9] 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): 269-270.

(编辑：李 平)

Discussion on Experience of Professor XU Ji-xiang
Treating Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LIU Li-jun, XU Ji-xiang

(Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng Henan 475000, China)

[ABSTRACT] For latent autoimmune diabetes in adults (LADA), professor Xu Jixiang using TCM theory, and combining with personal clinical experience, thinks that the key pathogenesis of LADA are qi-yin deficiency and stagnation of liver and blood, the rules of treatment should be strengthen the body resistance to eliminate pathogenic factors and regulate qi and blood. Therapeuticing the level of qi, tonifying yin and qi, invigorating the spleen, soothing the liver, enriching the blood and promoting blood circulation for specific therapy. Through distinguishing the micro disease and discriminating the macro syndrome, professor Xu uses self-formulated prescription named Xiaokangwan, modifying it in different situation, and skin-popping small doses of insulin. Through the individual treatment, it has the unique curative effect in the control high blood glucose, improving the clinical symptoms and insulining resistance, treatmenting glucose tolerance low subtraction, restoringβ cell function, and etc. So the treatment above is a effective and ideal method of LADA.

[KEY WORDS] xiaokangwan; latent autoimmune diabetes in adults; famous Doctor's experience