

編號：CCMP90-CT-12

## 評估六味地黃丸對糖尿病病患之療效—— 多中心之雙盲、安慰劑對照性臨床試驗

蔡長海

中國醫藥學院附設醫院

### 摘 要

糖尿病已躍居國人十大死因的第五位，而且大多數（95%）糖尿病患者屬於第二型糖尿病。依英國前瞻性糖尿病研究（United Kingdom Prospective Diabetes Study；UKPDS）之報告，隨著糖尿病罹病時間漸長，藥物治療之效果也漸差。顯然現有的降血糖藥物無法有效控制所有糖尿病患之血糖。因此目前已有研究者在尋找其他之降血糖方法。第二型糖尿病病患在臨床生化特徵上除了高血糖之外，經常伴隨胰島素阻抗性及許多不正常的血脂變化，使得這些病患罹患心臟血管疾病的機會大增。也因為長期慢性治療的困擾及全身併發症的發生，使糖尿病患者的生活品質亦受到相當的影響。

中藥是我國傳統國粹，國人用來治療已有數千年。依成功大學鄭瑞棠教授在動物實驗上發現六味地黃丸具有明顯降低血糖的作用，但此作用能否應用在糖尿病的臨床治療上則不清楚。因此，本實驗擬收台灣大學附設醫院、臺中榮民總醫院、成功大學附設醫院及中國醫藥學院附設醫院共 220 位（中國醫藥學院附設醫院 40 位）新診斷或停用口服降糖藥至少 4 週之患有第二型糖尿病患，年齡 35~75 歲之間的男性或女性病患，在經過 4 週的飲食控制及運動指導後，其空腹血糖值仍介於 140~200 mg/dl 間，而糖化血色素介於 7.0%~10.0% 間者，且空腹三酸甘油酯低於 400 mg/dl 者，以多中心、雙盲（double-blind），安慰劑對照性設計的第二期試驗分成兩組，觀察在給與六味地黃丸膠囊或安慰劑（Placebo）各 16 週後，其服藥前後的血糖、糖化血色素、胰島素阻抗性、血脂、人體測量學指標、中醫四診（中醫證型診斷問卷、舌診、聞診與脈波診）及生活品質之感受等變化，以探討六味地黃丸是否有助於糖尿病患之血糖與其

他代謝控制及症狀療效。如病患有以下症狀或疾病：肝功能異常（GOT、GPT > 正常上限值 2 倍）、腎功能異常（serum creatinine > 1.5 mg/dl）、胃腸功能異常、服用可能影響碳水化合物或血脂代謝的藥物（如女性賀爾蒙、類固醇、降血脂藥物、利尿劑、其他降血糖藥物）、過去 6 個月內有嚴重合併症者（如腦中風、心肌梗塞、重大外傷、手術）、懷孕（或可能懷孕）或授乳婦女、服用藥物順從性不佳或 BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> 則不被納入試驗。在試驗期間若病患之空腹血糖升至 250 mg/dl，則該病患需提早退出試驗並給予其他藥物治療。其他可以給予的藥物包括 Metformin HCl、Acetohexamide、Buformin HCl、Chlorpentazide、Chlorpropamide、Glibenclamide、Glibornuride、Gliclazide 等降血糖劑或恢復病患在加入試驗前所服用的降血藥物，並持續追蹤至病患的空腹血糖維持在控制的範圍內。

關鍵詞：六味地黃丸、第二型糖尿病、血糖、胰島素阻抗性

編號：CCMP90-CT-12

# **Effect of Liu-Wei-Di-Huang-Wan on metabolic control in type II diabetic subjects – A multi-center, double- blinded, placebo- controlled study**

Chang-Hai Tsai

China Medical College Hospital

## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus (DM) is a major and growing medical problem. The WHO had estimated that almost 0.3 billion people suffer from this disease in the world in 2025. This population is about double times than in 2000. Type II diabetes is about 97% in the whole diabetes mellitus and it tends to affect people aged over 45 years and who are overweight. The major problem of type II diabetes is insulin resistance. There is about 4% prevalence of diabetes mellitus in Taiwan. It is estimated about nearly one million diabetes mellitus populations in Taiwan. DM is still in 5<sup>th</sup> degree in Ten Major Death Etiology for several years in Taiwan. The mortality rate of DM is more than 3 to 4 times of non-diabetes mellitus patients. The admission rate is over 3 times than non-diabetes mellitus. There are many reports described the more cost of medical care is the more level of HbA1c. It is the same condition in complication and noncomplication of DM. Study in DCCT & UKPDS were showed good control blood sugar that would reduce diabetic complications. DM has made intensive effect on the health of our people. So it is very important topics to explore DM and let our people got good control DM & free afraid of complication of DM.

Diabetes Mellitus (DM) is the range of “dispersion-thirst” in Traditional

Chinese Medicine. This symptom includes upper, middle, and lower dispersions. The signs and symptoms were described earlier on the Huang-Di-Nei-

Jing. The Kidney Qi Pill was the earlier kampo applied to treat the dispersion-thirst that was recorded on Essential prescriptions of the Golden Coffer. During Ming dynasty, the doctor Chaw Shane Co was mentioned first that Liu-Wei-Di-Huang-Wan pill could relieve the symptoms of lower dispersion (also called kidney dispersion) that belong to kidney yin vacuity of Chinese Medicine. The indications of lower dispersion include irritable, thirst with a liking for drinks, cloudy urine, and dry ear liking burned. In clinical practice, we found that the most patients of Diabetes Mellitus were belonging to kidney yin vacuity. Therefore, we want to evaluate the effectiveness of the Liu-Wei-Di-Huang-Wan pill in blood sugar control and prevent the complication of DM.

Liu-Wei-Di-Huang-Wan pill can increase amount of glycogen in normal mice, decrease blood sugar in hyperglycemic mice, and improve glucose tolerance in animal study. Another study showed it could increase activity of SOD, reduced the size of hypertrophied & hyperfiltrated kidney. It revealed Liu-Wei-Di-Huang-Wan pill can relieved the symptoms of diabetes mellitus. In our study, we will enroll diabetic patients from outpatient clinics. All patients will randomly divide to 2 groups that are placebo control group and Liu-Wei-Di-Huang-Wan group. Each patient received 4 months medication. Blood samples will be draped before experiment & close experiment. Evaluation data of Quality of life and differential identifying patterns of Chinese medicine are recorded in same time. The relation between DM & kidney yin vacuity will be evaluated. The metabolic effect and quality of life are evaluated. At that time, the mechanism of Liu-Wei-Di-Huang-Wan pill will be further investigation.

Keywords : Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Type II diabetes, Glycogen, Insulin resistance

## 壹、前言

糖尿病位居十大死因的第五位(衛生署,1998),而與糖尿病有關的疾病,例如:高血壓、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、腦中風、腎臟病等也都在國人十大死因之一。糖尿病若控制不當,將會造成許多急慢性併發症狀。國人所罹患的糖尿病以第二型為主,即非胰島素依賴型糖尿病型式(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)最常見,其致病機轉雖然尚未完全清楚,但可能與胰島素阻抗性或胰島素分泌能力缺陷有關。第二型糖尿病是一種慢性病,它只能控制而無法根治;飲食、藥物、運動為治療疾病的三大支柱。面對終生需與糖尿病共存的患者,目前現有的降血糖藥物並無法完全有效控制所有糖尿病患者的血糖。根據英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study; UKPDS)的研究,隨著糖尿病罹患時間漸長,藥物治療效果也漸差(Matthews DR.等人,1998)。近年來在台灣地區 25 所醫學中心抽樣調查 2500 位糖尿病病患之結果,平均空腹血糖值為 160 mg/dL,糖化血色素為 8.2%,顯示控制情況不甚理想(戴東原等人,1999)。糖尿病控制與併發症臨床試驗(Diabetes Control and Complication Trial; DCCT)(DCCT,1993)及英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS,1998)皆指出嚴格的血糖控制雖可預防或延緩糖尿病併發症之發生,但並不是所有糖尿病病患都可以將其血糖控制在正常或接近正常範圍內。UKPDS 研究中指出嚴格控制組其糖化血色素亦逐年增加,他們發現經 6 年口服降糖劑治療後失效之發生率(failure rate)亦達 44%(Matthews DR.等人,1998)。顯示目前之口服降糖劑並無法長期有效控制血糖。因此近年來有許多研究者在尋找其他降血糖之方法。

糖尿病病患罹患冠狀動脈心臟病的機會比非糖尿病者高出 2~4 倍,而冠狀動脈心臟病更是糖尿病死亡最主要的原因。冠狀動脈心臟病增加之原因除了高血糖之外,糖尿病病患也經常伴隨許多不正常的血脂變化,主要是極低密度脂蛋白(very low density lipoprotein; VLDL)增加,高密度脂蛋白(high density lipoprotein; HDL)降低。由於糖尿病病患之低密度脂蛋白(low density lipoprotein; LDL)顆粒較小,密度較高,可能比較容易被氧化及穿透血管壁而形成血管粥樣硬化(許惠恒,1988)。因此除了血糖控制外,應定期追蹤病患血脂肪之變化,以減少晚期併發症的發生。

中醫藥是我國傳統國粹,國人用來治病已有數千年。糖尿病屬中醫的消渴症,糖尿病在《黃帝內經》即有「消渴症」的記載。《外台秘要》引《古今錄驗》說:「渴而飲水多,小便數有脂似麩麥片甜者,皆是消渴病也」,知多食、多飲、多尿、尿甜。傳統醫學在治療方面因糖尿病是燥熱陰虛,所以要清熱滋

陰，後期腎陰陽俱虛又要滋補陰陽，如器官功能損害還要活血化瘀養血，維持器官功能大抵以四診八綱辯證論治用藥依據。

近年來，動物實驗上發現有許多與中藥有關之自然產物具有降血糖作用，例如：六味地黃丸、人蔘、地黃、靈芝、蕃石榴皮及葉等 (Hikino 等, 1989)。其中又以六味地黃丸最出名。六味地黃丸出於宋代錢乙《小兒藥證直訣》，方中由熟地、山茱萸、山藥、澤瀉、丹皮、茯苓所組成，主治肝腎陰虛，一般人因為肝腎虛火上升會引發腰膝痠軟、頭暈目眩、耳鳴耳聾、盜汗遺精；或消渴、牙痛、舌燥喉痛、舌紅苔少等現象，六味地黃丸對以上症狀都有顯著的治療效果；其中的道理在於：熟地可補腎、山茱萸可養肝、山藥益脾胃、而茯苓功用在於助山藥益脾、澤瀉則清泄腎火，可防熟地之滋膩、丹皮清泄肝腎虛火，並制山茱萸之溫性；六味藥中三補三瀉，可收平衡之效，總歸以補腎為主。

成功大醫學院藥理學科教授鄭瑞棠，利用近似第一型糖尿病的藥物誘導糖尿病大白鼠和近似第二型糖尿病的胰島素抗拒型大白鼠來進行研究。他發現在灌食了六味地黃丸後，會使正常的大白鼠和近似第二型糖尿病的大白鼠，呈現血糖下降的現象；可是對於第一型的糖尿病大白鼠卻沒有任何影響，故六味地黃丸的降血糖作用可能藉由加強體內的胰島素作用或促進胰島素分泌而產生。同時六味地黃丸在延長老鼠出現胰島素耐受性的作用上也有不錯的效果。

糖尿病的藥物治療或許能控制其病情之變化，但是對於糖尿病的症狀、治療及其併發症等因素所造成的困擾也會影響到病患的生活品質。近年來之文獻指出藉由生活品質的測量可用來有效評估醫療照護之結果及病患健康之狀態 (Ferrans CE 等, 1992)。Jacobson 等人 (1994) 針對 111 位胰島素依賴型糖尿病病患與 129 位非胰島素依賴型糖尿病病患進行生活品質相關研究，發現婚姻、治療方式及合併症嚴重度是預測生活品質的重要因子，而在非胰島素依賴型糖尿病病患注射胰島素的治療方式會有較低生活滿意度，且對生活品質有較大衝擊。江金玲 (1996) 研究非胰島素依賴型糖尿病病患生活滿意度發現皆在中上程度，且生活滿意度與藥物治療呈正相關。

1986~1992 年間，美國 Stewart (1988) 及 Ware 等人 (1992) 為了解決醫療保險實驗 (Health Insurance Experiment) 評估醫療照護結果的需求，整合數種健康評估工具，以全面 (Comprehensive)、受覺 (Psychometrically Sound)、簡短 (Brief) 為要求，歷經多次研究計畫考驗，終於發展出一套簡短的多面向健康狀態評估量表 (Medical outcome study 36-item Short-Form General Health Survey Measures; SF-36)，評估內容包括：生理功能 (Physical functioning)、生理健康對角色扮演的限制 (Role limitations due to physical problems)、心理健康對角色扮演的限制 (Role limitation due to emotional problems)、社會功能

(Social functioning)、身體疼痛 (Bodily pain)、活力狀態 (Vitality)、心理健康 (General mental health) 及一般自覺健康狀態 (General health perceptions)，共評估八個項目，不但可用於臨床研究及衛生政策評估，而且不限年齡、疾病和治療方式，都有很高的信度和效度 (Stewart；1988)。

在國內黃益祥中醫師 (2000) 以中文版 SF-36 為工具評估中醫治療對糖尿病患者健康狀態影響，他發現同時接受中西醫治療者比只接受西醫治療者在 SF-36 健康狀態分數上皆較優。台大公衛學院與醫學院 Chie 等人亦曾以 SF-36 作為乳癌患者治療期間之生活品質評估指標 (Chie W-C, et al. 1999)。這些都證明 SF-36 可提供國人簡單方便之生活品質問卷。

美國已於 1993 年在 NIH 成立 OAM (Office of Alternative Medicine)，以開放的觀念和科學方法，積極研究及評估各種另類療法 (即挑戰一般正統醫學觀點的一切療法、技術和學理，包括中藥、草藥、食品等) (Eisenberg DM 等，1993)。可見傳統之治療藥劑對糖尿病之療效仍有限制。有鑑於此，我們將擬在台灣大學附設醫院、臺中榮民總醫院、成大醫院及中國醫藥學院附設醫院，以雙盲試驗設計的實驗，選擇第二型糖尿病患在口服六味地黃丸膠囊後，評估六味地黃丸是否能為糖尿病的臨床治療上提供有效之血糖及血脂控制效果和改善其生活品質。

## 貳、材料與方法

### 一、研究對象與場所：

本研究對象以台灣大學附設醫院、臺中榮民總醫院、成功大學附設醫院及中國醫藥學院附設醫院新陳代謝科的門診糖尿病病患為主。本試驗將收集 220 位第二型非胰島素依賴型糖尿病病患為研究對象，其中中國醫藥學院附設醫院收集 40 位病患。

二、研究期限：自 90 年 4 月 1 日至 91 年 12 月 31 日共二年。

三、病患分組：分為兩組。

四、治療時間：16 週。

五、臨床試驗階段：第二期。

**六、藥品特性選擇之設計：**以多中心、雙盲、安慰劑及對照性方式進行本試驗。

**七、病例隨機分配方法：**在給與受試者試驗用藥前，將依據 permuted-block randomization method，利用 SAS 統計軟體（SAS V8.1 版）產生一組隨機亂數表，用來決定依時間先後次序進入試驗，受試者被隨機分為兩組：安慰劑組或六味地黃丸膠囊組。

**八、主要療效指標（Primary endpoint）：**

- 空腹血糖在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化百分比。

**九、次要療效指標（Secondary endpoint）：**

- （一）空腹糖化血色素在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化百分比。
- （二）空腹胰島素阻抗性在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化百分比。
- （三）空腹血脂值（包括膽固醇、三酸甘油酯、HDL-C 及 LDL-C）在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化百分比。
- （四）人體測量學指標（包括肥胖指數（BMI）、腰圍、臀圍及腰臀圍比（WHR））在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化百分比。
- （五）評估各項生活品質（研究問卷 SF-36）在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化。
- （六）評估第 II 型糖尿病病人使用六味地黃丸之中醫辨證類型在第 16 週（visit 7）與基準點（visit 3）之變化。

**十、安全性指標：**

- （一）葡萄糖耐受度試驗（OGTT）。
- （二）不良反應事件（adverse events）。
- （三）生命徵象檢查（vital signs）：包括血壓及脈搏。
- （四）身體檢查：包括身高、體重及腰臀圍。
- （五）實驗室檢驗數值（safety laboratory examination）：包括常規血液檢查（hematology）、血液生化檢查（serum biochemistry）及常規尿液檢查（urinalysis）。

**十一、研究對象之納入條件：**

- （一）不分男女，年齡 35~75 歲者。



- (二) 新診斷或停用口服降血糖藥至少 4 週之第二型糖尿病病患。
- (三) 在經過飲食控制和運動指導後，經 4 週之觀察，其空腹血糖值介於 140~200 mg/dl 之間，糖化血色素介於 7.0%~10.0% 之間，同時空腹三酸甘油酯低於 400 mg/dl 之病患。
- (四) 病患需意識清楚，自願參與臨床試驗計畫，而且完成同意書簽署。

## 十二、研究對象之排除條件：

- (一) 肝功能異常 (GOT、GPT 大於正常上限值 2 倍) 的病患。
- (二) 腎臟功能異常 (serum creatinine > 1.5 mg/dL) 的病患。
- (三) 腸胃道功能異常 (手術、經常腹瀉) 的病患。
- (四) 服用可能影響碳水化合物或血脂代謝藥物的病患，如女性賀爾蒙、類固醇、降血脂藥物、利尿劑或其他降血糖藥物。
- (五) 過去六個月內有嚴重合併症者，如腦中風、心肌梗塞、重大外傷或動過手術的病患。
- (六) 懷孕 (或可能懷孕) 或授乳之婦女。
- (七) 服用藥物順從性不佳的病患。
- (八) BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> 的病患。

## 十三、試驗設計：

這是一項多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照性的臨床試驗，經過 4 週的飲食控制和運動指導後，所有符合本臨床試驗納入或排除標準之病患，經試驗前講習後，將被隨機分為兩組：六味地黃丸組或安慰劑組。本院每組收集 20 人，共 40 位病患；其餘各中心 (台灣大學附設醫院、臺中榮民總醫院、成功大學附設醫院) 每組 30 人，共 60 位病患。

六味地黃丸組或安慰劑組之病患將分別接受每天 3 次，每次 8 顆膠囊，每顆膠囊 450mg 的六味地黃丸或安慰劑，並且在飯前 30 分鐘服用。除非病患中途退出，否則病患將接受為期 16 週的治療。

擬觀察治療期間血糖、糖化血色素、血脂值、胰島素阻抗性、人體測量學指標及生活品質的改變。治療期間病患約間隔 28 天 ( $\pm$ 5 天) 返診一次，並於試驗開始及結束時，接受生命徵象測量、葡萄糖耐受度試驗、人體測量學指標、血液、生化及尿液之檢驗及中醫四診 (中醫證型診斷問卷、舌診、聞診與脈波診) 與生活品質問卷的評估。每次返診病患皆會接受專業營養師的飲食控制與運動指導 (第 16 週除外)。於試驗開始及第 4、8、12 及 16 週返診時，作空腹血糖 (FPG)、空腹糖化血色素 (HbA<sub>1c</sub>)、胰島素阻抗性及空腹血脂值 (FLP)

之檢測。而且在試驗期間，隨時監測不良反應事件的發生，若有嚴重不良反應事件應依照嚴重不良反應事件通報系統，盡快通知主持人與衛生署（DOH）並立即處理。如有需要則另外設計一份計劃作長期追蹤的試驗。

#### 十四、試驗流程：

Visit times	Visit 1	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Weeks	-4 weeks	0 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks	16weeks
Study Day	-28	0	28 ±5	56 ±5	84 ±5	112 ±5
FPG (140-200)	x	x	x	x	x	x
FPI	x	x	x	x	x	x
HbA1c	x	x	x	x	x	x
OGTT		x				x
Total protein	x	x				x
Albumin	x	x				x
BUN	x	x				x
Creatinine	x	x				x
Uric acid	x	x				x
Total Bil	x	x				x
AST	x	x				x
ALT	x	x				x
Alk-Pase	x	x				x
γ-GT	x	x				x
Cholesterol	x	x	x	x	x	x
Triglyceride	x	x	x	x	x	x
HDL	x	x	x	x	x	x
LDL	x	x	x	x	x	x
Na ; K ; Cl ; Ca	x	x				x
HCG	x					
Urine routine	x	x				x
Blood routine	x	x				x
納入/排除標準		x				
基本資料	x					
醫療病史	x					
身體評估檢查	x	x	x	x	x	x
生命徵象檢查	x	x	x	x	x	x
中醫四診		x				x
生活品質問卷		x				x
人體測量學指標	x	x				x
飲食控制及運動指導	x	x	x	x	x	
病患的隨機分派		x				
調配分發試驗藥品		x	x	x	x	
試驗前用藥/併用藥物	x	x	x	x	x	x
治療前事件		x				

不良反應事件			X	X	X	X
收回未服用藥品			X	X	X	X
受試者同意書	X					
完成試驗/提早結束						X

## 參、結果

在這 6 個月的期間，我們總共篩選出符合標準的病患共有 56 位。但在抽血檢驗據中發現到，經過 4 星期的停藥及飲食運動控制後，有些病患的空腹血糖值  $>200\text{mg/dl}$ ，或空腹血糖值  $<140\text{mg/dl}$ ；糖化血色素  $>10.0\%$ ，或糖化血色素  $<7.0\%$ 。少數的病患三酸甘油脂  $>400\text{ mg/dl}$ 。所以實際上能符合研究標準的病患人數大為減少，目前有 6 位受試者進入 Visit 1，接受生命徵象測量、葡萄糖耐受度試驗、人體測量學指標、血液、生化及尿液之檢驗等。而有 11 位受試者進入 Visit 3，同時接受生活品質問卷評估（附錄一）

與中醫四診（中醫證型診斷問卷（附錄二）、舌診、聞診及脈波診），並且開始給予中藥服用。目前所有的篩選出的病患和已進入試驗的受試者都與我們保持密切聯繫，持續觀察中。但是，在服藥期間有一位受試者發生不良事件反應，全身多處起紅疹，故予以停藥。另一位受試者服用中藥後，有頭痛情形，在未告知研究人員情況下自行停藥，由於停藥時間太長，故予以停藥終止試驗。故至 90 年 11 月底，能順利服藥的僅剩 9 位而已。

明年度預定收納受試者之速度，希望每個月至少篩選 6~10 位病患，且至少有 3~5 位受試者進入 Visit 1。病患的篩選最後期限到 91 年 8 月 17 日結束，91 年 12 月 17 日完成所有受試者的抽血檢查與試驗用藥點收。

### 預估至今年十二月底之成果：

	Visit 1	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
十月份	7	2	4	2	0	0
十一月份	6	1	1	5	2	0
十二月份	5	5	1	1	5	2

因此，目前正加緊腳步篩選符合研究試驗條件的病患，鼓勵他們加入研究計畫，讓落後進度可以趕上，期望研究能順利進行下去。

## 肆、討論

受試者服藥皆尚未達到結案程度，故暫無討論事項。

## 伍、結論與建議

至 90 年 11 月底，已經服用中藥的受試者，皆尚未達到結案程度。但在目前短短幾個月的時間裡，所遇到最大的問題與困境，是在篩選符合條件之病患的檢驗值差異。因本院各單位配合順利，比較能依進度納入受試者，但是多中心共同參與之下，目前所有檢體都送至聯合檢驗所處理，檢驗值的誤差，造成醫師與研究人員判讀上的困擾，已至受試者無法跟著進度表進行。幸好在十月份的協調會中已經定案，有一定標準可循。目前除了持續觀察可能符合研究標準之病患外，並與已進入試驗的受試者保持聯繫，關心他們，確保研究可以順利繼續進行。

## 陸、參考文獻

Chie C-W, Huang C-S, Chen J-H, Chang K-J. Measurement of the quality of life during different clinical phases of breast cancer. J Formos Med Assoc 1999;98:254-260.

Eisenberg, D.M. et al. Unconventional medicine in the United States. N Engl J M 1993;328:246-252.

Ferrans C.E & Powers M.J. Psychometric assessment of the quality of life index. Research Nursing Health 1992;15(1):29-38.

Genuth S. Management of the adult onset diabetic with sulfonylurea drug failure. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:351-370.

Groop L, Pelkonen R. Treatment failure a common problem in the management of patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol* 1984;262:131-135.

Groop L, Schalin C, Franssila-kallunli A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. Characteristics of non-insulin dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989;87:183-190.

Hikino H, Ishiyama M, Suzuki Y, and Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: glycan of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta medica* 1989;55(5):423-428.

Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-345.

Jacobson AM, et al. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and II diabetes. *Diabetes Care* 1994;17(4):338-345.

Kadish AH, Little RC, Sternberg JC. A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption. *Clin Chem* 1968; 14:116-131.

Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

Matthews-DR, Cull-CA, Stratton-IM, Holman-RR, Turner-RC. Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group. *Diabet-Med* 1998;15:297-303.

Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.

Ostlund RE, Staten M, Kohrt KM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults. *N Engl J Med* 1990;322: 229-34.

Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. Secondary failure of oral hypoglycemic agents: frequency, possible causes, and management. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10:31-43.

Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue

in intra-abdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 1990; 39: 1021-25.

Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS short-form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Medical Care* 1988;26:724-735.

Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, Ellsinger BM, Biase GD. Fat distribution in European women: A comparison of Anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19: 303-8.

The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long – term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-sugar control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:854-65.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med* 1998; 15:297-303.

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form Health Survey (SF-36). *Medical Care* 1992;30:473-483.

Ya-Yin Chen, Yin-Tzu Hsue, Hen-Hong Chang and Mei-Jih Gee. The Association between Postmenopausal Osteoporosis and Kidney-vacuity Syndrome in Traditional Chinese Medicine 1999;XXVII:25-35.

許惠恒、傅茂祖：非胰島素依賴型糖尿病患者血脂肪的異常代謝·國防醫學雜誌，1988，6（6），577-580。

江金玲：非胰島素依賴型糖尿病患者家庭支持、生活滿意度、自我照顧行為與糖尿病控制之研究·國立台灣大學護理學系碩士論文，1996。

許惠恒：從大型流行病學研究綜論糖尿病與冠心病·內科醫誌，1997，8（4），156-161。

行政院衛生署：衛生統計（二）—生命統計，台北：行政院衛生署，1998。

- 戴東原：中華民國糖尿病衛教學會 1999 年年會會刊，1999，4-5。
- 黃益祥：以 SF-36 為工具評估中醫治療對糖尿病患者健康狀態之影響，長庚大學醫務管理研究所碩士論文，2000。
- 程士德：重編；內經，素問陰陽別論篇第七，知音出版社，1999，343。宋.錢乙 著、清.張山雷 籤正：小兒藥證直訣 卷下諸方，集文書局，1992，153-154。
- 宋.陳自明著、明.薛己校註：校注婦人良方大全，卷 24，瘡瘍門.婦人足跟瘡腫方論第 11，旋風出版社，1977，61。
- 明.趙獻可：醫貫，卷之五，先天藥論.消渴論，人民衛生出版社，1959，64-66。
- 沈自尹、王文健：中醫虛證辨證參考標準，中西醫結合雜誌，1986，6（10），598。
- 張伯夷、董建華、周仲瑛：中醫內科學，知音出版社，1989,10，564-591。
- 劉保林等：中國中藥雜誌，1991，7，437。
- 袁詠、許竹秋、周云岩、王作成：六味地黃湯對糖尿病大鼠腎臟抗脂質過氧化損傷的影響，新中醫，1999，31，36-37。

## 附錄一

### SF-36

本調查目的在探討您對自己健康的看法。這些資訊將能幫助您記錄您的感受，以及您在執行日常生活的能力。

敬請回答下列各問題並圈選一適當答案。如您對某一問題的回答不能確定，還是請您盡可能選一個最適合的答案。在本部份所指過去一個月內，係指從今天往前算三十天內。

#### 1.一般來說，您認為您目前的健康狀況是？（請僅圈選一項答案）

- |          |   |
|----------|---|
| 極好的..... | 1 |
| 很好.....  | 2 |
| 好.....   | 3 |
| 普通.....  | 4 |
| 不好.....  | 5 |

**2.和一年前比較，您認為您目前的健康狀況是？**（請僅圈選一項答案）

- 比一年前好很多.....1  
 比一年前好一些.....2  
 和一年前差不多.....3  
 比一年前差一些.....4  
 比一年前差很多.....5

**3.下面是一些您日常可能從事的活動，請問您目前健康狀況會不會限制您從事這些活動？如果會，到底限制有多少？**（每行請僅圈選一項答案）

活 動	會， 受到很多限制	會， 受到一些限制	不會， 完全不受限制
a.費力活動，例如跑步、提重物、參與劇烈運動	1	2	3
b.中等程度活動，例如搬桌子、拖地板、打保齡球、或打太極拳	1	2	3
c.提起或攜帶食品雜貨	1	2	3
d.爬數層樓樓梯	1	2	3
e.爬一層樓樓梯	1	2	3
f.彎腰、跪下或蹲下	1	2	3
g.走路超過1公里	1	2	3
h.走過數個街口	1	2	3
i.走過一個街口	1	2	3
j.自己洗澡或穿衣	1	2	3

**4.在過去一個月內，您是否曾因為身體健康問題，而在工作上或其他日常活動方面有下列任何的問題？**（每行請僅圈選一項答案）

	是	否
a.做工作或其它活動的時間減少	1	2
b.完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c.可以做的工作或其他活動的種類受到限制	1	2
d.做工作或其他活動有困難（例如，須更吃力）	1	2



5.在過去一個月內，您是否曾因為情緒問題（例如，感覺沮喪或焦慮），而在工作上或其他日常活動方面有下列的問題？（每行請僅圈選一項答案）

	是	否
a.做工作或其它活動的時間減少	1	2
b.完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c.做工作或其它活動時不如以往小心	1	2

6.在過去一個月內，您的健康或情緒問題，對您與家人或朋友、鄰居、社團間的平常活動的妨礙程度如何？（請僅圈選一項答案）

- 完全沒有妨礙.....1
- 有一點妨礙.....2
- 中度妨礙.....3
- 相當多妨礙.....4
- 妨礙到極點.....5

7. 在過去一個月內，您身體疼痛程度有多嚴重？（請僅圈選一項答案）

- 完全不痛.....1
- 非常輕微的痛.....2
- 輕微的痛.....3
- 中度的痛.....4
- 嚴重的痛.....5
- 非常嚴重的痛.....6

8.在過去一個月內，身體疼痛對您的日常工作（包括上班及家務）妨礙程度如何？（請僅圈選一項答案）

- 完全沒有妨礙.....1
- 有一點妨礙.....2
- 中度妨礙.....3
- 相當多妨礙.....4
- 妨礙到極點.....5

9. 下列各項問題是關於過去一個月內您的感覺及您對周遭生活的感受，請針對每一問題一最接近您感覺的答案。在過去一個月中有多少時候.....

(每行請僅圈選一項答案)

	一直都是	大部分時間	經常	有時	很少	從不
a. 您覺得充滿活力？	1	2	3	4	5	6
b. 您是一個非常緊張的人？	1	2	3	4	5	6
c. 您覺得非常沮喪，沒有任何事情可以讓您高興起來？	1	2	3	4	5	6
d. 您覺得心情平靜？	1	2	3	4	5	6
e. 您精力充沛？	1	2	3	4	5	6
f. 您覺得悶悶不樂和憂鬱？	1	2	3	4	5	6
g. 您覺得筋疲力竭？	1	2	3	4	5	6
h. 您是一個快樂的人？	1	2	3	4	5	6
i. 您覺得累？	1	2	3	4	5	6

10. 在過去一個月內，您的身體健康或情緒問題有多少時候會妨礙您的社交活動（如拜訪親友等）？ (請僅圈選一項答案)

- 一直都是.....1
- 大部分時間.....2
- 有時候.....3
- 很少.....4
- 從不.....5

11. 下列各個陳述對您來說有多正確？ (每行請僅圈選一項答案)

	完全正確	大部分正確	不知道	大部分不正確	完全不正確
a. 我好像比別人較容易生病	1	2	3	4	5
b. 和任何一個我認識的人來比，我和他們一樣健康。	1	2	3	4	5
c. 我想我的健康會越來越壞	1	2	3	4	5
d. 我的健康狀況好得很	1	2	3	4	5

附錄二

糖尿病患者之中醫證型診斷問卷表

姓名：\_\_\_\_\_ 病歷號碼：\_\_\_\_\_

生日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日（\_\_\_\_\_歲）問診日期：\_\_\_\_\_

診斷日期：\_\_\_\_\_ 性別：\_\_\_\_\_

過去病史：\_\_\_\_\_

咖啡\_\_\_\_\_茶\_\_\_\_\_飲酒\_\_\_\_\_抽煙\_\_\_\_\_藥物\_\_\_\_\_運動\_\_\_\_\_

職業\_\_\_\_\_素食\_\_\_\_\_非素食\_\_\_\_\_身高\_\_\_\_\_體重\_\_\_\_\_

糖尿病服藥情形\_\_\_\_\_ AC：\_\_\_\_\_ PC：\_\_\_\_\_ TEL：\_\_\_\_\_

舌色

3 2 1 0

- |    |                               |                               |                              |                              |              |                          |                          |                          |                          |
|----|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1  | <input type="checkbox"/> 0 淡白 | <input type="checkbox"/> 1 淡紅 | <input type="checkbox"/> 2 紅 | <input type="checkbox"/> 3 絳 | 41.頭脹        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2  | <input type="checkbox"/> 1 暗紅 | 或瘀點                           | <input type="checkbox"/> 2 紫 |                              | 42.頭暈        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|    | <b>舌體</b>                     |                               |                              |                              | 43.頭髮 變白或 髮脫 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3  | <input type="checkbox"/> 瘦    |                               |                              |                              | 44.耳鳴 或重聽    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4  | <input type="checkbox"/> 胖大   |                               |                              |                              | 45.齒搖        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5  | <input type="checkbox"/> 齒痕   |                               |                              |                              | 46.腰酸        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6  | <input type="checkbox"/> 裂紋   | 部位_____                       |                              |                              | 47.腰冷        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7  | <input type="checkbox"/> 朱點   | 部位_____                       |                              |                              | 48.膝酸        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8  | <input type="checkbox"/> 無苔   | 或剝苔                           |                              |                              | 49.膝冷        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9  | <input type="checkbox"/> 苔糙   |                               |                              |                              | 50.膝軟        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | <input type="checkbox"/> 苔膩   |                               |                              |                              | 51.疲倦 乏力     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | <input type="checkbox"/> 1 白  | <input type="checkbox"/> 2 黃  | <input type="checkbox"/> 3 黑 |                              | 52.性功 能減退    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14 脈

- 0 60 次/min 以下
- 1 60 -90 次 /min
- 2 90 次/min 以上

左脈: 15脈沈，16脈細，17脈緩，18脈無力，19脈滑

右脈: 20脈沈，21脈細，22脈緩，23脈無力，24脈滑

	3	2	1	0
53 咽干	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54 口干	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55 盜汗	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56 兩顴潮紅	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57 手足心熱	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58 心煩	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59 心悸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60 嘔惡	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61 腕痞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62 胸悶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63 少氣	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64 懶言	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65 食後腹脹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66 納飲不香	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67 自汗	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68 喘促、動則氣急	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69 尿後餘瀝或失禁	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70 面目浮腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71 下肢浮腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72 四肢困重	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

73 失眠	是	否
難以入眠	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
眠淺易醒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
睡眠多夢	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74 便干或便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75 便溏	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76 形體消瘦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77 面色晞白	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78 面色黧黑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79 肌膚甲錯	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80 定位刺痛且夜間加重	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

81 夜眠多尿	<input type="checkbox"/> 0次	<input type="checkbox"/> 1次	<input type="checkbox"/> 2次	<input type="checkbox"/> 3次以上
82 時間	<input type="checkbox"/> 1半年以內	<input type="checkbox"/> 2半年至一年	<input type="checkbox"/> 3 1~2年	<input type="checkbox"/> 4 2年以上
				<input type="checkbox"/> 5 從年輕即有
83 顏色	<input type="checkbox"/> 1 透明	<input type="checkbox"/> 2 淺黃	<input type="checkbox"/> 3 黃或茶色	
84 次數	<input type="checkbox"/> 1 半小時一次	<input type="checkbox"/> 2 一小時一次	<input type="checkbox"/> 3 一小時半一次	<input type="checkbox"/> 4 二小時一次
85 自覺	<input type="checkbox"/> 1 量少	<input type="checkbox"/> 2 量平	<input type="checkbox"/> 3 量多	

86 水飲量	<input type="checkbox"/> 0	<	750 ml /day 以下 (2-3 杯, 250ml/杯)
	<input type="checkbox"/> 1	1000	-1250 ml /day (4-5 杯, 250ml/杯)
	<input type="checkbox"/> 2	>	1500 ml /day 以上 (6 杯以上 250ml/杯)