

补肾活血明目汤治疗肝肾亏虚,络脉瘀阻证非增殖型 糖尿病视网膜病变 50 例

谭辉¹, 王康^{2*}

(1. 江西萍乡湘雅萍矿合作医院, 江西萍乡 337000; 2. 南昌大学第二附属医院, 南昌 330006)

[摘要] **目的:**探讨补肾活血明目汤治疗肝肾亏虚,络脉瘀阻证非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)的临床疗效及对血管内皮细胞生长因子(VEGF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)影响。**方法:**将97例患者随机按数字表法分为对照组47例(91眼)和观察组50例(95眼)。对照组有效控制血糖,并给予缬沙坦胶囊,80 mg/次,1次/d;辛伐他汀片,40 mg/次,1次/d,晚上服用;阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d,羟苯磺酸钙胶囊,0.5 g/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗的基础上加用丹补肾活血明目汤,1剂/d。两组疗程均为12周。进行治疗前后视力和眼底检查及中医证候积分;检测治疗后甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),TNF- α 和VEGF水平。**结果:**观察组眼底病变疗效总有效率86.3%,对照组70.3%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组视力好于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组眼底检查和中医证候评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组TG,TC和LDL-C水平较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组LDL-C水平低于对照组($P < 0.01$),观察组HDL-C升高并高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组TNF- α ,VEGF水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,补肾活血明目汤能提高NPDR视力,改善症状、体征,临床疗效优于单纯西医治疗,其作用机制可能与调节脂代谢,降低TNF- α 和VEGF水平有关。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;非增殖型;补肾活血明目汤;血管内皮细胞生长因子;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0178-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120178

Bushen Huoxue Mingmu Decoction in Treating 50 Patients with Non-propagative Daibetic Retinopathy

TAN Hui¹, WANG Kang^{2*} (1. Xiangya Ping Kuang Cooperation Hospital, Pingxiang 337000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Bushen Huoxue Mingmu decoction in treating non-propagative diabetic retinopathy (NPDR) with the deficiency of liver and kidney combined collaterals stasis resistance of tradition Chinese medical (TCM) syndrome, and to investigate its influence on vascular endothelial cell growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Ninety-seven patients were randomly divided into the control group (47 cases) and the observation group (50 cases) by a random number table. Patients in the control group received 80 mg valsartan capsules once daily for controlling the blood glucose, 40 mg simvastatin tablets once nightly, 100 mg aspirin enteric-coated tablets once daily, and 0.5 g calcium dobesilate capsules thrice daily. Based on the treatment of the control group, patients in the observation added 1 dose Bushen Huoxue Mingmu decoction. All patients in both two groups received 12 weeks of treatment. Before and after treatment, vision and fundus examination were made and scores of TCM syndrome were graded. Levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TNF- α and VEGF were detected. **Result:** The total effective rate of fundus lesions in the observation group was 86.3%, which was superior to that of 70.3% in the control group ($P < 0.05$). After therapy, vision in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.01$). The inspection and TCM syndrome score in the observation group were lower than those in the control group ($P <$

[收稿日期] 20141211(247)

[第一作者] 谭辉,副主任医师,从事白内障,眼底疾病及眼部整形工作,Tel:15979208995,E-mail:thtms@163.com

[通讯作者] *王康,博士,主治医师,从事中医临床工作,Tel:15180159579,E-mail:hfiwegfsdf@163.com

0.01). Levels of TG, TC and LDL-C declined after treatment in both two groups compared before ($P < 0.01$). The LDL-C level in the observation group was lower ($P < 0.01$), while the HDL-C standard was higher than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, TNF- α and VEGF levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the conventional Western treatment, Bushen Huoxue Mingmu decoction could improve vision, signs and symptoms of NPDR patients. Its clinical curative effect is superior to using Western medicine treatment alone. The mechanism may be related to regulating lipid metabolism, reducing TNF- α and VEGF levels.

[**Key words**] diabetic retinopathy; proliferative; Bushen Huoxue Mingmu decoction; vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor α

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病(DM)主要慢性微血管并发症之一,是糖尿病患者致盲的重要原因。DR分为非增殖型(NPDR)和增殖型(PDR),较严重的NPDR如不及时诊治,一年左右将发展为PDR。NPDR期眼底即出现视网膜微动脉瘤、出血、硬性渗出及棉絮斑表现,进入PDR则出现新生血管,并在其周围逐渐发生纤维组织增殖形成纤维增殖膜或纤维索条,增殖性病变造成玻璃体反复出血、牵拉性的视网膜脱离,至晚期而完全失明。因此早期诊断、积极治疗DR具有重要的意义。现代医学治疗DR主要通过控制血糖、血压和血脂等,并无特异治疗措施,疗效不满意,目前临床上尚无一种能有效控制DR发展的药物^[1-2]。

DR属于“视瞻昏渺”、“云雾移睛”、“暴盲”、“血灌瞳神”等范畴,NPDR的病机为消渴日久,肝肾亏虚,目失濡养;或阴虚致虚火上扰,灼伤目络;日久耗气伤阴,气阴两虚,瘀阻于目^[3]。补肾活血明目汤是笔者治疗DR临床经验方,具有滋阴补肾,活血散瘀,通络明目的功能,本研究观察了补肾活血明目汤治疗NPDR的临床疗效及对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组97例符合研究条件的患者来源于江西萍乡湘雅萍矿合作医院2012年6月—2014年3月眼科门诊,采用随机按数字表法分为对照组47例和观察组50例。对照组91眼;男26例,女21例;年龄54~71岁,平均(60.4 \pm 10.2)岁;DM病程6~17年,平均(8.8 \pm 4.9)年;观察组95眼;男28例,女22例;年龄52~74岁,平均(61.3 \pm 11.4)岁;DM病程7~21年,平均(8.6 \pm 5.4)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照2011年中华中医药学会制定的《糖尿病视网膜病变中医防治指南》^[3],①糖尿病病史:糖尿病病程、既往血糖控制

水平、用药史等。②眼底检查:可见微动脉瘤、出血、硬性渗出、棉絮斑、静脉串珠状、黄斑水肿、新生血管、视网膜前出血及玻璃体积血等。③眼底荧光血管造影:可出现异常荧光,如微血管瘤样强荧光、毛细血管扩张或渗漏、视网膜无血管灌注区、新生血管及黄斑囊样水肿等。中医肝肾亏虚,络脉瘀阻证:视物模糊,目睛干涩,或视物变形,或眼前黑花飘舞,视网膜病变多为1~4级;头晕耳鸣,腰膝酸软,肢体麻木,大便干结,紫暗或有瘀斑,脉细涩。分期标准,参照2002年国际糖尿病性视网膜病变临床分期标准分为5期^[4]。

1.3 纳入标准 ①符合DR诊断标准;②非增殖型,包括轻度、中度、重度(即临床分期2~4期);③符合肝肾亏虚,络脉瘀阻证辨证者;④血糖控制相对稳定,空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,餐后2h血糖 $< 9.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并其他眼病者,如青光眼、白内障、非糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜脱离、视神经疾病及高度近视眼有眼底病变者;②DR合并严重玻璃体积血及属增殖期者;③合并有心、肝、肾及凝血功能障碍等严重疾病及精神病者;④妊娠期或哺乳期妇女,严重过敏体质者。⑤同期采用同类中药治疗者。

1.5 治疗方法 对照组参照“糖尿病视网膜病变中医防治指南”^[3]有效控制血糖,同时控制血压、血脂。缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217),80 mg/次,1次/d;辛伐他汀片(海正辉瑞制药有限公司,国药准字H20060903),40 mg/次,1次/d,晚上服用;阿司匹林肠溶片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31022424),100 mg/次,1次/d。羟苯磺酸钙胶囊(贵州天安药业股份有限公司,国药准字H20010481),0.5 g/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗的基础上采用补肾活血明目汤内服,药物组成:地黄20 g,枸杞子20 g,决明

子 15 g, 山茱萸 10 g, 茺蔚子 15 g, 楮实子 15 g, 西洋参 10 g, 黄芪 30 g, 三七粉 3 g^(冲服), 丹参 12 g, 地龙 10 g, 蒲黄 10 g^(包煎), 1 剂/d, 常规水煎煮, 分早晚 2 次服用。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①视力, 采用对数远视力, 治疗前后各检测 1 次。②眼底检查^[3], 散瞳后眼底检查无异常者, 计 0 分; 眼底微血管瘤较少易数、点状或小片状出血范围局限、硬性或软性渗出少者, 计 1 分; 眼底微血管瘤数目多不易数、有较多点片状出血及硬性或/和软性渗出, 计 2 分, 治疗前后各检测 1 次。③中医证候积分, 参照《中药新药治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则》, 视物模糊, 目睛干涩, 或视物变形, 或眼前黑花飘舞等主证根据无、轻、中、重分别记录 0, 2, 4, 6 分, 其他症状分别记录 0, 1, 2, 3 分, 治疗前后各评价 1 次。④血脂 4 项, 甘油三酯(TG), 总胆固醇(TC), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 治疗前后各检测 1 次。⑤肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 血管内皮细胞生长因子(VEGF), 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测, 试剂盒由武汉汉博生物科技公司提供, 批号 20140517。治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 采用眼底病变疗效标准, 显效: 眼底改变显示视网膜微血管瘤数由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失; 眼底出血量由(卅)减少到(+)、或由(++)到消失; 渗出量由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失。微血管瘤、出血、渗出改变有 2 项以上指标达到要求。有效: 眼底改变显示视网膜微血管瘤数由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失; 眼底出血量由(卅)减少到(+)、或由(++)到消失; 渗出量由(卅)到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失。微血管瘤、出血、渗出改变有 1 项以上指标达到要求。无效: 以上各项指标未达到上述有效标准者。

表 3 两组治疗前后 TG, TC, HDL-C 和 LDL-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	治疗前	47	6.48 \pm 0.86	2.39 \pm 0.48	1.20 \pm 0.28	3.92 \pm 0.71
	治疗后		5.31 \pm 0.72 ¹⁾	1.57 \pm 0.35 ¹⁾	1.27 \pm 0.25	3.16 \pm 0.86 ¹⁾
观察	治疗前	50	6.37 \pm 0.90	2.44 \pm 0.52	1.16 \pm 0.31	3.85 \pm 0.81
	治疗后		5.17 \pm 0.68 ¹⁾	1.46 \pm 0.41 ¹⁾	1.55 \pm 0.34 ^{1,2)}	2.34 \pm 0.74 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后 TNF- α , VEGF 水平比较 两组治疗后 TNF- α , VEGF 水平明显下降($P < 0.01$), 治

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组眼底病变疗效比较 观察组眼底病变疗效总有效率 86.3%, 对照组 70.3%, 观察组优于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组眼底病变疗效比较

组别	眼数	显效/眼	有效/眼	无效/眼	有效率/%
对照	91	24	40	27	70.3
观察	95	35	47	13	86.3 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后视力、眼底检查评分比较 治疗后两组视力均比治疗前升高, 治疗后观察组视力好于对照组($P < 0.01$); 与治疗前比较, 两组眼底检查评分比治疗前下降, 治疗后观察组眼底检查评分低于对照组($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后视力、眼底检查评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	眼数	视力	眼底检查/分
对照	治疗前	91	4.32 \pm 0.19	1.35 \pm 0.28
	治疗后		4.46 \pm 0.22 ¹⁾	1.03 \pm 0.24 ¹⁾
观察	治疗前	95	4.29 \pm 0.21	1.32 \pm 0.30
	治疗后		4.61 \pm 0.18 ^{1,2)}	0.72 \pm 0.26 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

2.3 两组治疗前后 TG, TC, HDL-C 和 LDL-C 水平比较 治疗后两组 TG, TC 和 LDL-C 水平比治疗前下降($P < 0.01$), 治疗后观察组 LDL-C 水平低于对照组($P < 0.01$); 观察组 HDL-C 水平比治疗前升高, 治疗后观察组 HDL-C 高于对照组($P < 0.01$), 见表 3。

疗后观察组 TNF- α , VEGF 水平低于对照组($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组治疗前后中医证候积分比较 治疗后两组中医证候积分较治疗前显著下降,治疗后观察组中医证候积分低于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后 VEGF, bFGF 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Levels of VEGF, bFGF in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VEGF / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	中医证候 /分
对照	治疗前	47	168.9 \pm 24.3	71.4 \pm 8.9	24.8 \pm 3.7
	治疗后		121.6 \pm 18.7 ¹⁾	55.2 \pm 7.1 ¹⁾	11.5 \pm 2.8 ¹⁾
观察	治疗前	50	172.6 \pm 27.3	69.4 \pm 8.6	24.1 \pm 4.2
	治疗后		93.8 \pm 17.2 ^{1,2)}	43.7 \pm 6.3 ^{1,2)}	7.4 \pm 3.5 ^{1,2)}

3 讨论

DR 发病率随年龄增长和糖尿病病程延长而增加,糖尿病病史超过 10 年者,有一半糖尿病患者将并发 DR。糖尿病视网膜病变 DR 发病机制复杂,长期慢性高血糖是其发病基础。持续的高血糖环境主要引起视网膜微血管系统的损害,毛细血管肿胀变形,血视网膜屏障在 DR 发病早期即被破坏,引起视网膜渗漏,发生黄斑水肿,使视力受损,非增殖性 DR 一旦进展,过渡至增殖性 DR,最终会导致视网膜脱离和失明^[5]。

中医学很早就认识到了 DR 为消渴的重要并发症之一。如《三消论》云:“夫消渴者。多变为聋、盲、疮、癩、座、瘫之病”。《证治要诀》指出:“三消久之,精血既亏,或目无所见,或手足偏废如风疾,非风也”。病机乃为消渴日久,阴津亏耗,精血受损不能上承于目,目失濡养所致。又因阴虚生内热,灼伤阴血津液,使血行不畅而致血液黏滞而成血瘀血,瘀血阻络故不能视^[6]。补肾活血明目汤以地黄滋阴养血,枸杞子养肝滋肾明目,山茱萸补肝益肾,菟蔚子、决明子清肝明目,楮实子补肾清肝明目,西洋参益气生津,黄芪补肺脾之气,三七、丹参、地龙、蒲黄活血散瘀血,通经活络。

本研究显示在西医常规治疗的基础上,补肾活血明目汤治疗能提高患者视力,降低中医证候积分和眼底检查评分,其眼底病变疗效总有效率 86.3% 优于对照组的 70.3%,具有较好的临床疗效。

DM 患者往往合关血脂代谢紊乱,血脂异常与 2 型糖尿病微血管病变的关系近来受到重视,研究显示血清中胆固醇、低密度脂蛋白升高与视网膜硬性渗出相关,且有增加糖尿病视网膜硬性渗出的危险^[7]。本研究显示补肾活血明目汤对 DR 患者血脂代谢有一定的调节作用,特别是对 HDL-C 和 LDL-C

水平有显著改善作用,从而可对防止和延缓糖尿病视网膜病变的发生发展。

VEGF 是一种与血管增殖密切相关的多肽类生长因子,具有刺激内皮细胞增殖和新生血管形成作用,是介导视网膜新生血管发生的主要因子。研究显示 DR 患者房水、玻璃体内血浆 VEGF 的浓度显著增高,且随视网膜病变程度恶化而增加^[8]。TNF- α 参与并伴随 DR 发生发展变化始终,并与严重程度相关。TNF- α 导致视网膜毛细血管结构和功能破坏,造成视网膜缺血缺氧,直接诱发视网膜新生血管;TNF- α 可直接损伤血-视网膜屏障,使血符通透性增加,血液黏滞度增大,促进眼底微血栓形成;TNF- α 可增强视网膜局部炎症反应,促进 VEGF, PDGF 等生成^[9]。本研究显示补肾活血明目汤能降低 TNF- α , VEGF 水平,从而阻断新生血管的形成,延缓 DR 病情的发展。

综上,在西医常规治疗的基础上,补肾活血明目汤能提高 NPDR 患者视力,减轻临床症状,并能调节脂代谢,降低 TNF- α 和 VEGF 水平,从而延缓其病情的发展。

[参考文献]

[1] 贺光玉,甄东户.复方丹参滴丸治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床观察[J].兰州大学学报:医学版,2013,39(4):76-78.

[2] 孟艳娇,于秀辰.中医药治疗糖尿病视网膜病变进展[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2011,18(2):38-40.

[3] 中华中医药学会.糖尿病视网膜病变中医防治指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(4):154-155.

[4] 中华中医药学会糖尿病分会.糖尿病视网膜病变中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志,2011,6(7):632-637.

[5] 卢百阳,王志峰.糖尿病视网膜病变发病机制研究进展[J].国际眼科杂志,2008,8(11):2308-2311.

[6] 相萍萍,王旭.中医药治疗糖尿病视网膜病变研究进展[J].中华中医药杂志,2014,29(3):813-815.

[7] 徐琳,赵魁彦,龚惠红,等.血脂异常与 2 型糖尿病视网膜病变的关系探讨[J].陕西医学杂志,2012,41(6):691-692.

[8] 刘秀翠.血清中 VEGF, TNF- α 和 CRP 水平与 2 型糖尿病视网膜病变关系的临床研究[J].基层医学论坛,2010,14(19):588-590.

[9] 耿晓仲.糖尿病肾病患者血清 VEGF 和 TNF- α 水平表达的临床意义[J].重庆医学,2010,39(21):2942-2943.

[责任编辑 何希荣]