

· 数据挖掘 ·

中药复方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的 Meta 分析

王凤¹, 宋花玲¹, 马燕云², 汤晶晶¹, 章怡祎², 周典¹, 曾覲¹, 施榕^{1*}

(1. 上海中医药大学 公共健康学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学 附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] 目的:运用 Meta 分析方法比较中药复方治疗与单纯西医治疗对糖尿病性视网膜病变患者各项指标的影响。方法:根据糖尿病性视网膜病变(DR)发病机制有高血糖、血管内皮细胞功能紊乱、生长因子、血液流变学改变、炎症等方面,全面收集治疗 DR 的临床研究文献,并按照文献选择标准进行筛选,比较中药复方治疗与单纯西医疗法对糖化血红蛋白(HbA1c),血浆内皮素(ET),一氧化氮(NO),血管内皮生长因子(VEGF),血清高敏 C 反应蛋白(hsCRP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),全血黏度(高切、低切),血浆黏度,眼底改变疗效,视力疗效,中医证候疗效的影响,并进行 Meta 分析。结果:本次研究共收集 3 526 篇文献,62 篇符合纳入标准。其中 27 篇文献观察了 HbA1c,反映近 8 周的血糖控制;8 篇观察了 ET,4 篇观察了 NO,反映血管内皮细胞功能紊乱;8 篇观察了 VEGF,是在视网膜微血管增生中,发挥主要作用的生长因子;8 篇观察了全血黏度(高切、低切),9 篇观察了血浆黏度,6 篇观察了纤维蛋白原,用以反映血液流变学的改变;3 篇观察了 CRP,4 篇观察了 TNF- α ,探讨对炎症的影响;39 篇观察了临床疗效,23 篇观察了眼底改变疗效,20 篇观察了视力疗效,29 篇观察了中医证候疗效。结论:与单纯西药治疗组相比,中药复方治疗对 DR 患者 NO 的改变作用与其效果相当,对 HbA1c,ET,TNF- α ,hsCRP,VEGF,全血黏度(高切),全血黏度(低切),血浆黏度,纤维蛋白原,临床疗效,眼底改变疗效,视力疗效,中医证候疗效的作用均优于单纯西药治疗组,提示中药复方治疗方法比单纯西医治疗方法作用更加明显。受纳入研究的数量和质量限制,中药复方治疗对 DR 患者的作用需要更多高质量的随机双盲对照试验加以证实。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 中药复方; Meta 分析; 糖化血红蛋白; 血浆内皮素; 一氧化氮; 血管内皮生长因子; 血清高敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)15-0202-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017150202

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170511.0908.022.html>

[网络出版时间] 2017-05-11 9:08

Meta-analysis on Effect of Traditional Chinese Medicine Compound on Proliferative Diabetic Retinopathy

WANG Feng¹, SONG Hua-ling¹, MA Yan-yun², TANG Jing-jing¹,
ZHANG Yi-yi², ZHOU Dian¹, ZENG Jin¹, SHI Rong^{1*}

(1. School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Shanghai 201203, China; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai
University of TCM, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of traditional Chinese medicine (TCM) compound and western medicine in treating diabetic retinopathy by Meta-analysis. **Method:** According to pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) in high blood sugar, blood vessel endothelial cell dysfunction, growth factors, changes in blood rheology and inflammation, clinical research literatures for treatment of diabetic retinopathy were collected and

[收稿日期] 20170503(009)

[基金项目] 公共卫生三年行动计划项目(15GWZK1002)

[第一作者] 王凤,博士,从事内分泌疾病的中医药治疗研究工作,Tel:021-51322466,E-mail:phenix_wang@126.com

[通讯作者] *施榕,硕士,教授,从事预防医学与公共卫生管理工作,Tel:021-51322603,E-mail:shirong61@163.com

screened according to the literature selection criteria, in order to compare the effects of TCM and western medicine on glycosylated hemoglobin (HbA1c), endothelin (ET) and nitric oxide (NO), vascular endothelial growth factor (VEGF) and serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), whole blood viscosity (high shear), whole blood viscosity (low shear), plasma viscosity, fundus change, vision and TCM syndrome, and the meta-analysis was made. **Result:** This study collected 3 526 literatures, including 62 literatures up to standards. Among them, 27 literatures recorded observation of HbA1c, reflecting nearly eight weeks of glucose control; 8 literatures recorded observation of ET, and 4 literatures recorded observation of NO, reflecting the vascular endothelial cell function disorder; 8 literatures recorded observation of VEGF, proving that it is the growth factor playing a major role in the retinal micro-vascular proliferation; 8 literatures recorded observation of the whole blood viscosity (high shear), 8 literatures recorded observation of the whole blood viscosity (low shear), 9 literatures recorded observation of the plasma viscosity, 6 literatures recorded observation of fibrinogen, so as to reflect the change in blood rheology; 3 literatures recorded observation of hsCRP, 4 literatures recorded observation of TNF- α , discussing the effects on inflammation; 39 literatures recorded observation of the clinical efficacy, 23 literatures recorded observation of the efficacy in changing fundus, 20 literatures recorded observation of the efficacy in vision, and 29 literatures recorded observation of the effect of TCM syndrome. **Conclusion:** Compared with the pure western medicine treatment group, TCM compound was equal in the effect on NO in patients with diabetic retinopathy, but superior in glycosylated hemoglobin, ET, TNF- α , serum hsCRP, VEGF, whole blood viscosity (high shear), whole blood viscosity (low shear), plasma viscosity, fibrinogen, clinical efficacy, fundus change and vision. This suggests that TCM shows a more significant efficacy than pure western medicine. However, because of the limited quantity and quality of literatures, the effect of TCM compound in patients with DR shall be further confirmed by the randomized, double-blind, placebo-controlled with more high-quality double-blind randomized controlled trials.

[**Key words**] diabetic retinopathy; traditional Chinese medicine compound; Meta-analysis; glycosylated hemoglobin (HbA1c); endothelin (ET); nitric oxide (NO); vascular endothelial growth factor (VEGF); high sensitivity C reactive protein (hsCRP); tumor necrosis factor- α (TNF- α)

糖尿病患者视网膜出现血管瘤、出血、水肿、渗出,以及视力异常等,均属糖尿病性视网膜病变^[1](DR)。本病是糖尿病微血管最常见且严重的并发症之一,具有发病率高和致盲率高等特点,严重降低患者生活质量。目前,随着对 DR 病因、病理生理、发病机制和治疗转归的深入研究,西医、中医和中西医结合治疗 DR,疗效都较好,都在一定程度上提高了患者的生活质量。但是西医在治疗中存在药价高,长远疗效不理想及副作用大等不足,而中药复方药价较低,副作用较小,所以采用中西医结合治疗 DR 优势突出^[2]。本文采用 Meta 分析的方法,对中药复方治疗和单纯西医治疗 DR 的各项指标变化和疗效进行比较研究。

1 临床资料

1.1 资料收集方法 根据国际循证医学中心/Cochrane 协作网工作手册标准,采用计算机和手工相结合的方法进行检索,确定检索范围,包括 Medline,中国生物医学文献光盘数据库,中文期刊

网全文数据库,中国优秀博硕士学位论文全文数据库,中文科技期刊中医学文献索引,在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅,查阅学术会议论文集(检索中国重要会议论文全文数据库)等,采用主题词检索,中文检索式为“糖尿病视网膜病变”并“中药复方”并“临床观察”或“临床研究”;“糖尿病视网膜病变”并“中药复方”并“血管内皮”;“糖尿病视网膜病变”并“中药复方”并“细胞因子”;“糖尿病视网膜病变”并“中药复方”并“血液流变学”;“糖尿病视网膜病变”并“中药复方”并“炎症”;英文检索词“Diabetic retinopathy” and “traditional Chinese medicine compound” and “clinical observation” or “vascular endothelial cell function” or “cell factor” or “blood rheology” or “inflammation”,检索年限 2000 年至 2016 年 10 月。

1.2 文献选择标准

1.2.1 文献纳入标准 以下 5 项均具备者方可纳入,①试验采用随机对照设计方案。②西医诊断标

准符合 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会确定的糖尿病诊断标准^[3]和 1985 年第三届全国眼科学术会议制定的糖尿病视网膜病变分期标准^[4]。③纳入病例均为糖尿病性视网膜病变,属于非增殖期,或者单纯期,或者 I, II, III 期,病程不限。④治疗组干预措施类型为中药汤剂、中成药、中药注射液等中医药疗法为主结合西医降糖基础治疗,对照组是在西医降糖常规治疗基础上,采用口服羟苯磺酸钙胶囊,可以是导升明、安多明、多贝斯、昊畅、可元、达士明等名称;或者其他有相关治疗作用的西药;或者西医降糖基础治疗。⑤视力疗效、眼底疗效评定标准参照我国 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[5]及国内外糖尿病视网膜病变的疗效评定方法。⑥临床疗效、中医证候疗效评定标准参照 2002 年中华人民共和国卫生部制订的《中药新药治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究指导原则》结合临床和研究特点^[5]拟定。

1.2.2 文献排除标准 凡符合以下任一项者均予以排除,①该临床试验研究不符合以上入选标准。②非临床试验,如临床个案报道、临床经验总结、或者综述、摘要等;动物实验或其他实验类非治疗性文献;增刊、资料汇编文献。③文献中所选患者合并其他视网膜病变;如合并有葡萄膜、视神经炎青光眼;合并有严重心肝肾脑、精神疾病、造血系统疾病患者;哺乳期或妊娠妇女。④对照组采用中医中药治疗,或者用药疗效不明确者。⑤文献的临床试验设计不严谨;数据资料不全;统计方法使用不当;反复发表的论文或出现重复数据的文献。

1.3 统计学处理

1.3.1 统计方法 应用国际循证医学协作网提供的统计软件 Revman5.3 对所收集的数据按不同指标分组统计并报告结果,如果存在较大的临床异质性,则进行亚组分析。

1.3.2 主要统计过程 ①同质性检验:明确纳入试验是否来源于同一总体,决定 Meta 分析所选择的统计分析模型^[6]。②Meta 分析:根据异质性检验结果选用不同模型,异质性检验 $P > 0.05$ 表示异质性可忽略,Meta 分析选用固定效应模型;异质性检验 $P < 0.05$ 表示存在显著异质性,Meta 分析选用随机效应模型^[7]。③敏感性分析:排除结果异常的研究,重新进行 Meta 分析的结果与未排除前的结果进行比较,以检验个别研究结论对合并效应量的影响。若敏感性分析未从实质上改变结果,说明结果较为可信;若敏感性分析得到不同结论,表明在解释结果和

下结论时应慎重,提示有潜在的重要因素影响干预措施的效果,需明确争议来源^[6]。

2 结果

2.1 文献检索的结果 按照之前制定的检索策略检索。共检索出 3 526 篇文献。Medline 数据库, Embase 数据库 0 篇,手工检索文献 319 篇。阅读文献题目及摘要后剔除重复文献,排除非临床研究类、无对照的临床研究类、临床诊疗经验类的文献,筛选后,符合中药复方治疗对糖尿病性视网膜病变的随机对照研究,将其中 Jadad 评分为 0 分的文献去除不用,余 62 篇^[6,8-68]纳入评价。所有研究均在中国大陆完成,全部为中文文献。

2.2 文献设计的质量 本评价纳入 62 项对照试验,治疗组共计 2 713 例,对照组共计 2 467 例 DR 患者,所查阅到的文献皆为中文文献。各组试验资料间均无统计学差异,基线均衡,具有可比性。遵照 Jadad 评分,高质量文献 5 篇(4 分及以上),低质量文献 58 篇:3 分的有 5 篇,2 分的有 10 篇,1 分的有 43 篇。提到随机,未描述的文献有 47 篇,提到随机数字表,有描述的文献有 12 篇,双盲的文献有 6 篇,单盲的文献有 6 篇。

2.3 评定指标的 Meta 分析结果 共收集 3 526 篇文献,其中 62 篇符合纳入标准。62 篇文献中有 27 篇观察了糖化血红蛋白(HbA1c),有 8 篇观察了血浆内皮素(ET),有 4 篇观察了一氧化氮(NO),有 8 篇观察了血管内皮生长因子(VEGF),有 3 篇观察了血清高敏 C 反应蛋白(hsCRP),有 4 篇观察了肿瘤坏死因子- α (TNF- α),有 8 篇观察了全血黏度高切 8 s^{-1} ,有 8 篇观察了全血黏度低切 1 s^{-1} ,9 篇观察了血浆黏度,6 篇观察了纤维蛋白原,39 篇观察了临床疗效,23 篇观察了眼底改变疗效,20 篇观察了视力疗效,29 篇观察了中医证候疗效。

2.3.1 HbA1c 27 项研究对 HbA1c 进行了评价,共纳入 DR 患者 1 886 例,治疗组 965 例,对照组 921 例。各研究间具有同质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 63\%$),故采用固定效应模型(Fixed)进行 Meta 分析。结果显示标准均数差(SMD)为 -0.32 ,95% 可信区间(95% CI)为 $(-0.48, -0.17)$,显著性检验 $Z = 4.11$, $P < 0.000 1$,表明中药复方治疗组对 HbA1c 的疗效显著优于西医治疗组。Meta 分析结果见图 1。

2.3.2 ET 8 项研究对 ET 进行了评价,共纳入 DR 患者 592 例,治疗组 297 例,对照组 295 例。各研究间不具有同质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 88\%$),故采用

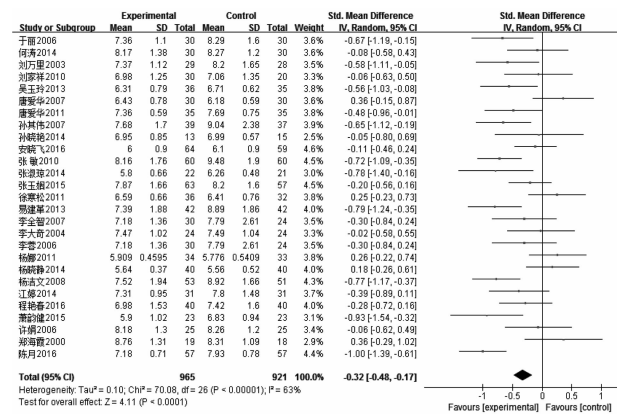


图 1 中药复方治疗对 DR 患者 HbA1c 的 Meta 分析森林图
Fig. 1 Forest map of HbA1c about traditional Chinese medicine (TCM) compound treatment in patients with DR

随机效应模型 (Random) 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -1.45 , 95% CI ($-1.98, -0.91$), 显著性检验 $Z = 5.32, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗组对 ET 的疗效显著优于西医治疗组。

2.3.3 NO 4 项研究对 NO 进行了评价, 共纳入 DR 患者 303 例, 治疗组 148 例, 对照组 155 例。各研究间不具有同质性 ($P = 0.004, I^2 = 77%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 0.29 , 95% CI ($-0.20, 0.78$), 显著性检验 $Z = 1.17, P = 0.24$, 表明中药复方治疗组对 NO 的疗效相当于西医治疗组。

2.3.4 VEGF 8 项研究对 VEGF 进行了评价, 共纳入 DR 患者 494 例, 治疗组 253 例, 对照组 241 例。各研究间具有同质性 ($P = 0.001, I^2 = 71%$), 故采用 Fixed 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -0.54 , 95% CI ($-0.88, -0.19$), 显著性检验 $Z = 3.08, P = 0.002$, 表明中药复方治疗组对 VEGF 的疗效优于西医治疗组。

2.3.5 hsCRP 3 项研究对血管内皮生长因子进行了评价, 共纳入 DR 患者 264 例, 治疗组 132 例, 对照组 132 例。各研究间具有同质性 ($P = 0.69, I^2 = 0%$), 故采用 Fixed 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -1.06 , 95% CI ($-1.32, -0.80$), 显著性检验 $Z = 8.03, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗组对 hsCRP 的疗效优于西医治疗组。

2.3.6 TNF- α 4 项研究对 TNF- α 进行了评价, 共纳入 DR 患者 264 例, 治疗组 132 例, 对照组 132 例。各研究间不具有同质性 ($P < 0.0001, I^2 = 86%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -1.09 , 95% CI ($-1.71, -0.48$), 显著性检

验 $Z = 3.51, P = 0.0005$, 表明中药复方治疗组对 TNF- α 的疗效优于西医治疗组。

2.3.7 全血黏度(高切) 8 项研究对全血黏度(高切)进行了评价, 共纳入 DR 患者 535 例, 治疗组 270 例, 对照组 265 例。各研究间不具有同质性 ($P < 0.0001, I^2 = 79%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -0.50 , 95% 可信区间为 ($-0.88, -0.11$), 显著性检验 $Z = 2.51, P = 0.01$, 表明中药复方治疗组对全血黏度(高切)的疗效优于西医治疗组。

2.3.8 全血黏度(低切) 8 项研究对全血黏度(低切)进行了评价, 共纳入 DR 患者 535 例, 治疗组 270 例, 对照组 265 例。各研究间不具有同质性 ($P < 0.00001, I^2 = 91%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -1.42 , 95% CI ($-2.08, -0.75$), 显著性检验 $Z = 4.19, P < 0.0001$, 表明中药复方治疗组对全血黏度(低切)的疗效优于西医治疗组。

2.3.9 血浆黏度 9 项研究对血浆黏度进行了评价, 共纳入 DR 患者 625 例, 治疗组 315 例, 对照组 310 例。各研究间不具有同质性 ($P < 0.00001, I^2 = 85%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -0.53 , 95% CI ($-0.95, -0.11$), 显著性检验 $Z = 2.45, P = 0.01$, 表明中药复方治疗组对血浆黏度的疗效明显优于西医治疗组。

2.3.10 纤维蛋白原 6 项研究对纤维蛋白原进行了评价, 共纳入 DR 患者 418 例, 治疗组 209 例, 对照组 209 例。各研究间不具有同质性 ($P < 0.00001, I^2 = 94%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 SMD 为 -1.52 , 95% CI ($-2.40, -0.64$), 显著性检验 $Z = 3.39, P = 0.0007$, 表明中药复方治疗组对纤维蛋白原的疗效明显优于西医治疗组。

2.3.11 临床疗效 39 项研究对临床疗效进行了评价, 共纳入 DR 患者 3362 例, 治疗组 1803 例, 对照组 1559 例。各研究间具有同质性 ($P = 0.02, I^2 = 34%$), 故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 OR 值为 3.07 , 95% CI ($2.56, 3.68$), 显著性检验 $Z = 12.2, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗组的临床疗效优于西医治疗组。结果显示 Meta 分析结果见图 2。

2.3.12 眼底疗效 23 项研究对眼底疗效进行了评价, 共纳入 DR 患者 1146 例, 治疗组 649 例, 对照组 497 例。各研究间具有同质性 ($P = 0.19, I^2 = 20%$), 故采用 Fixed 进行 Meta 分析。结果显示 OR

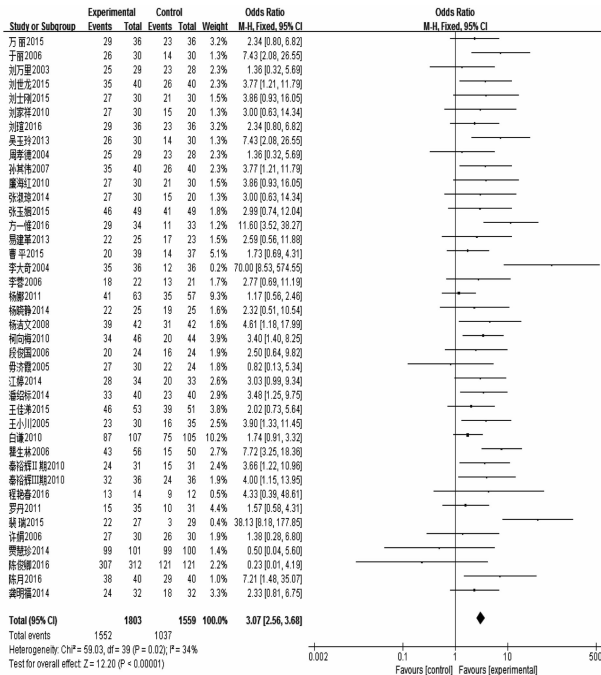


图 2 中药复方治疗对 DR 患者临床疗效的 Meta 分析森林图
Fig. 2 Forest map of clinical curative effect about TCM compound treatment in patients with DR

值为 2.68, 95% CI (2.09, 3.43), 显著性检验 $Z = 7.81, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗组对眼底的疗效优于西医治疗组。Meta 分析结果见图 3。

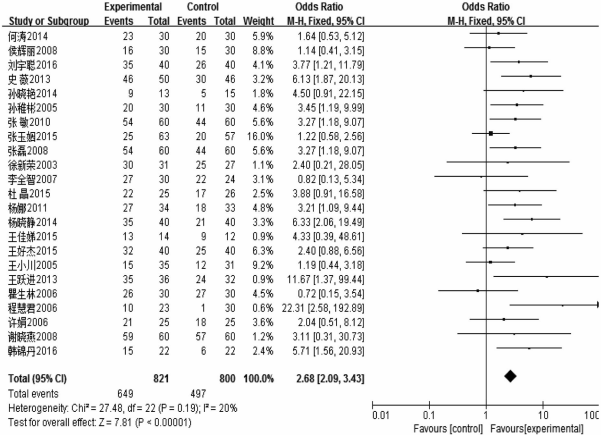


图 3 中医药治疗对 DR 患者眼底疗效的 Meta 分析森林图
Fig. 3 Forest map of fundus curative effect about TCM compound treatment in patients with DR

2.3.13 视力疗效 20 项研究对视力疗效进行了评价,共纳入 DR 患者 957 例,治疗组 553 例,对照组 404 例。各研究间具有同质性 ($P = 0.53, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型 (Fixed) 进行 Meta 分析。结果显示 OR 值为 3.06, 95% CI (2.37, 3.96), 显著性检验 $Z = 8.54, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗

组对视力的疗效优于西医治疗组。Meta 分析结果见图 4。

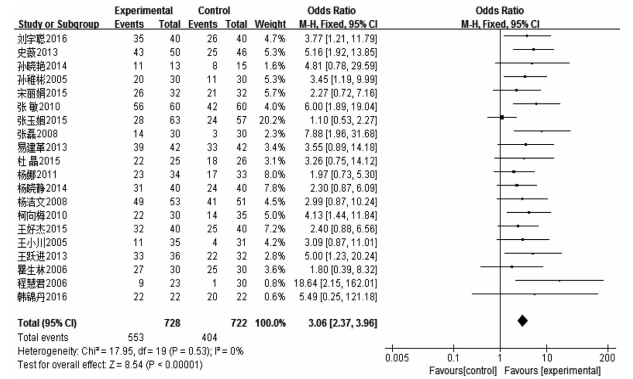


图 4 中药复方治疗对 DR 患者视力疗效的 Meta 分析森林图
Fig. 4 Forest map of visual effect about TCM compound treatment in patients with DR

2.3.14 中医证候疗效 29 项研究对中医证候疗效进行了评价,共纳入 DR 患者 957 例,治疗组 553 例,对照组 404 例。各研究间不具备同质性 ($P < 0.00001, I^2 = 75\%$),故采用 Random 进行 Meta 分析。结果显示 RR 值为 1.53, 95% CI (1.37, 1.70), 显著性检验 $Z = 7.64, P < 0.00001$, 表明中药复方治疗组对中医证候的疗效优于西医治疗组。Meta 分析结果见图 5。

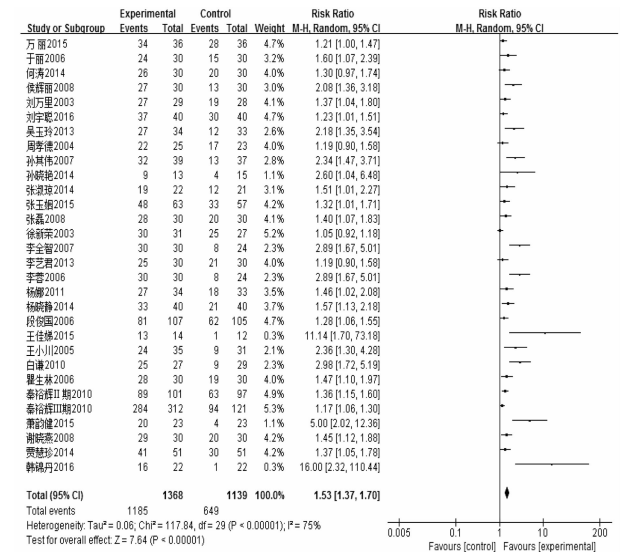


图 5 中药复方治疗对 DR 患者中医证候疗效的 Meta 分析森林图
Fig. 5 Forest map of TCM syndrome curative effect about TCM compound treatment in patients with DR

2.3.15 敏感性分析 逐一将各组排除后重新进行 Meta 分析的结果与未排除前的结果进行比较,原结果变化不明显。

3 讨论

中医认为 DR 属“消渴目病”、“视瞻昏渺”、“云

雾移睛”、“萤星满月”、“暴盲”等范畴^[21]。多因消渴日久,导致气阴两虚、肝肾亏虚、眼络瘀阻、痰湿蕴结、阻滞目络,采用益气活血、滋补肝肾、活血化瘀、除湿涤痰、通络明目等治法治则,临床多有收效。

西医将 DR 分为非增殖期和增殖期,治疗重点是在非增殖期,避免致盲。目前研究认为发病机制包括高血糖引起非酶糖基化作用、血管内皮细胞功能紊乱、生长因子、血液流变学改变、炎症等,但确切机制尚待进一步的深入研究^[69]。本研究分析了 HbA1c,用以反映糖尿病近 8 周血糖控制的情况;分析了能使血管扩张的物质 NO 和能使血管收缩物质 ET,反应血管内皮细胞功能紊乱;分析了全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原等,用以反映血液流变学的改变;分析了 hsCRP, TNF- α , 探讨炎症的影响,以及促使血管内皮细胞生长,导致新生血管形成的多肽类生长因子 VEGF,具体分析如下。

HbA1c 反映体内 48 周血糖的平均水平,是判定糖尿病长期控制情况的良好指标, Saum 等^[70]报道高血糖与 DR 的严重程度呈正相关, Bamashmus 等^[71]研究显示有效控制血糖可以防止 DR 的发生或者减慢其发展速度。所以对血糖的控制状况直接影响着 DR 的发生、发展。谢驰等^[72]研究表明 HbA1c 每降低 1%, DR 的发生危险会下降 35%, 流行病学调查^[73]显示 HbA1c 控制不佳与 DR 的发生和严重程度有关,控制好 HbA1c 可以有效控制 DR 的发生。本文的 Meta 分析显示,中医药治疗对 DR 病变患者 HbA1c 的作用明显优于单纯西药治疗组。

多数糖尿病视网膜病变,存在能使血管扩张的物质 NO 和能使血管收缩物质 ET 之间的不平衡,最终导致微血管内皮功能障碍。Saini 等^[74]研究证明 NO 是内皮细胞产生的一类重要的内皮源性血管舒张因子,主要作用是调节血管舒缩,而 NO 的生成是通过改变内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性来调节。进一步的研究^[75]表明 eNOS 基因的催化产物 NO 在维持视网稳定性方面起关键作用,NO 通过舒张血管,增加局部血流量,起到在眼底循环中降低血管阻力的作用。而在持续的高血糖状态下,血管内皮细胞产生较多的超氧化物及过氧亚硝酸盐,导致 eNOS 的表达降低,最终引起 NO 生成减少,从而血管阻力增加,眼底血流降低。另外 Warpeha 等^[76]研究显示, iNOS 基因(CCTT)14 等位基因是 DR 的保护性基因,高血糖状态下可通过 iNOS 高表达而影响 NO 释放,进而影响 DR 的发生。内皮素是血管内皮细胞产生的持续时间最长的、有强烈收缩血管

作用的一种活性肽,而且能够刺激血管平滑肌增殖,是血管功能的主要调节剂^[77]。Kalani^[78]研究显示血浆 ET 水平升高可抑制 NO 的产生,破坏血管内环境平衡,进而导致内皮功能障碍,2 型糖尿病患者的血浆 ET 水平与糖尿病微血管病呈正相关。本文的 Meta 分析显示,中药复方治疗对 DR 病变患者 ET 的作用优于单纯西药治疗组,但是对 NO 的作用和单纯西药治疗组效果相当。

血液流变学指标中包括全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原等,全血黏度是一个综合性指标,是血液随不同流动状况(切变率)及其他条件而表现出的黏度,血浆黏度反映体内生物大分子(纤维蛋白原、球蛋白、血脂)对血细胞黏度的影响,血浆黏度约为全血黏度的 1/8 ~ 1/4,是反映血液流动性的主要指标之一,本文的 Meta 分析显示,中医药治疗对 DR 病变患者血液流变学指标的作用优于单纯西药治疗组,说明中医药调节血液流变学是治疗 DR 的策略之一。

近年来慢性炎症反应在糖尿病中的作用受到关注^[79]。Krylova 等^[80]研究表明 TNF- α 可通过增加 VEGF 的表达,间接导致血-视网膜屏障的破坏,也可直接损伤血-视网膜屏障,提高视网膜血管通透性; van Hecke 等^[81]研究表明 CRP 参与了 DR 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,是目前所知最强的促血管内皮细胞生长的因子,通过增加视网膜血管细胞间黏附分子 1 的表达,其次可以形成纤维蛋白凝胶,最终导致新生血管形成^[82]。临床研究提示 DR 患者的慢性高血糖状态,可引起 VEGF 的高表达^[83],另有研究进一步表明 DR 患者的 VEGF 表达水平增高,并且 DR 严重程度增加,这种趋势表现的更明显^[84-85]。本文 Meta 分析显示,中医药治疗对 DR 病变患者降低 TNF- α , hsCRP, VEGF 的表达作用均优于单纯西药治疗组。

本次研究共收集 3 526 篇文献,其中 62 篇符合纳入标准。62 篇文献中有 27 篇观察了糖化血红蛋白,8 篇观察了 ET,4 篇观察了 NO,8 篇观察了 VEGF,3 篇观察了 hsCRP,4 篇观察了 TNF- α ,8 篇观察了全血黏度(高切),8 篇观察了全血黏度(低切),9 篇观察了血浆黏度,6 篇观察了纤维蛋白原,39 篇观察了临床疗效,23 篇观察了眼底改变疗效,20 篇观察了视力疗效,29 篇观察了中医证候疗效。本文 Meta 分析结果表明,中医药治疗对糖尿病性视网膜病变患者对 NO 的改变作用和单纯西药治疗组

效果相当,对 HbA1c, ET, TNF- α , hsCRP, VEGF, 全血黏度(高切),全血黏度(低切),血浆黏度,纤维蛋白原,临床疗效,眼底改变疗效,视力疗效,中医证候疗效的作用均优于单纯西药治疗组,提示中药复方治疗方法比单纯西医治疗方法作用更加明显。

另外,通过对 62 篇文献分析发现,其中高质量文献数量较少,多数文献报道质量较低,影响对纳入研究质量的判断。纳入的研究中有 16 项研究采用随机数字表法,47 篇使用随机,但是没有描述方法,6 篇使用了双盲双模拟,具体说明了操作方法,6 篇采用单盲,其余皆无详细的盲法描述。没有文献研究设有随访期。经 Jadad 质量评分,4 分及以下的文献有 5 篇,3 分的文献有 5 篇,2 分的文献有 10 篇,其余 43 篇均为 1 分的低质量文献。在系统评价过程中,虽然对异质性检验 $P < 0.05$, $I^2 \geq 75\%$ 的结果通过采用随机效应模型分析加以消除,但另外还有一些因素可能导致临床异质性,如中医药用药种类的不同、患者入组时的基础治疗的差异性、纳入研究的病程、年龄或者相伴的其他并发症等。由此可以看出,中医药治疗对 DR 病变的研究方法学质量有待进一步提高,需要更多高质量的随机双盲对照试验加以证实。

[参考文献]

[1] 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2000:480.

[2] 孙榕,回世洋.化瘀明目汤治疗不同时期糖尿病视网膜病变疗效对比观察及其对 VEGF 的影响[J].世界中医药,2016,11(1):75-78.

[3] World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication; Report of a WHO Consultation [R]. Geneva: WHO,1999.

[4] 第三届全国眼科学术会议.糖尿病视网膜病变分期标准[J].中华眼科杂志,1985,21(2):113.

[5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:312-316.

[6] 唐爱华,李凌云,周卫惠.加味补阳还五汤对单纯型糖尿病视网膜病变患者血液流变学的影响[J].河北中医杂志,2007,29(10):929-931.

[7] 王家良,刘鸣,刘关键,等.循证医学[M].北京:人民卫生出版社,2001:178-190.

[8] 唐爱华,李双蕾,郝小波,等.加味补阳还五汤对单纯型糖尿病视网膜病变患者血浆 ET-1 及 NO 的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(12):2328-2329.

[9] 史薇,刘亚男,薛秋慧,等.升清降浊通络明目法治疗 2 型糖尿病视网膜病变 50 例临床观察[J].江苏中医

药,2013(8):33-34.

[10] 曹平,全警安,汪雪梅,等.通脉增视胶囊治疗非增生性糖尿病视网膜病变的临床观察[J].中成药,2015,37(5):1143-1145.

[11] 王佳娣.加减达明饮方治疗糖尿病黄斑水肿的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.

[12] 瞿生林.参花饮治疗单纯型糖尿病视网膜病变气阴两虚血络瘀阻证的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2006.

[13] 刘士刚.参苓白术散加减治疗糖尿病黄斑水肿患者的临床研究[J].中医临床研究,2015,7(34):70-71.

[14] 吴玉玲.当归补血汤加味(惜视饮)治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2013.

[15] 张玉娴.当归补血汤加味方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2015.

[16] 孙其伟,刘剑刚,高普.冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病早期视网膜病变临床研究[J].中国中医药信息杂志,2009,16(1):67-68.

[17] 徐新荣,王育良,章淑华,等.二至明目胶囊治疗单纯型糖尿病性视网膜病变的临床研究[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2003,19(2):81-83,122.

[18] 方一惟,再起,骆君.二至丸加减治疗单纯型糖尿病性视网膜病变的临床研究[J].现代诊断与治疗,2016,27(10):1794-1795.

[19] 张磊,肖家翔.护眼明目散治疗单纯型糖尿病性视网膜病变的临床研究[J].贵阳中医学院学报,2008,30(4):31-33.

[20] 张敏,郭淑琴,任慧雅,等.化浊导滞、活血化瘀法治疗肥胖型糖尿病眼底出血的临床研究[J].医学研究与教育,2010,27(5):52-54,60.

[21] 杨晓静,加味逐瘀汤治疗糖尿病性视网膜病变的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2014.

[22] 杨洁文,杨林清,安英俊,等.健目冲剂治疗单纯性糖尿病视网膜病变的临床观察[J].新中医杂志,2008,40(10):27-28.

[23] 萧韵健,渴络饮治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2014.

[24] 王好杰,徐海娥,张洁.鹿茸方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2015,29(11):30-32.

[25] 刘世龙.芪贞降糖颗粒治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变的临床观察[J].中医药导报,2015,21(22):64-66.

[26] 江婷.芪贞颗粒治疗早期糖尿病性视网膜病变对 CXCL16 mRNA 表达的影响[D].合肥:安徽中医药大学,2014.

[27] 韩锦丹.清热化瘀方治疗糖尿病视网膜病变的临床

- 及实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [28] 郑海霞. 三黄降糖片对糖尿病视网膜病非酶糖化影响的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2000.
- [29] 谢晓燕. 视明方防治气虚痰瘀互结型糖尿病视网膜新生血管形成的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
- [30] 张淑琼. 舒和胶囊对非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效观察分析[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
- [31] 潘绍标,陈亮,赖海丹. 糖脉康颗粒对 DR 患者炎症因子和 NF- κ B/I κ B α 表达的影响[J]. 中华全科医学, 2014,12(4):546-548,559.
- [32] 李全智,李蓉,李凯利,等. 贞杞胶囊对气阴两虚证非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效评价[J]. 中国中医眼科杂志,2007,17(6):319-322.
- [33] 刘瑄,李霞. 真武汤加减治疗 2 型糖尿病非增殖期视网膜病变的临床观察[J]. 中药材,2016,30(2):431-433.
- [34] 周孝德,尤明亮,罗莉莲. 逐瘀活血汤联合尿激酶治疗糖尿病玻璃体体积血的临床观察[J]. 光明中医杂志,2004,19(6):27.
- [35] 刘家祥,吴传岗. 自拟六味清睛汤治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(1):39-40.
- [36] 王跃进,王斐. 自拟明目汤治疗单纯性糖尿病性视网膜病变临床研究[J]. 中医学报,2013,28(1):101-102.
- [37] 刘宇聪. 自拟中药“化瘀复明汤”治疗单纯型糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 中国医学创新,2016,13(11):100-103.
- [38] 柯向梅,尚敬红,张彦廷. 新复明散(蒙花散)治疗糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 新中医杂志,2009,41(9):22-24.
- [39] 安晓飞,赵越,余江毅. 六味地黄丸联合银杏叶片防治 2 型糖尿病早期视网膜病变临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(6):674-677.
- [40] 易建革. 降糖增明汤治疗单纯糖尿病视网膜病变 42 例临床研究[J]. 国医论坛,2013,28(4):26-27.
- [41] 孙晓艳. 化瘀明目合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [42] 段俊国,廖品正,吴烈,等. 中药复方芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变双盲双模拟随机对照多中心临床研究[J]. 成都中医药大学学报,2006,29(2):1-5.
- [43] 宋丽娟,寇宁. 糖网清汤配合激光治疗糖尿病视网膜病变 29 例观察[J]. 实用中医药杂志,2014,30(9):808.
- [44] 裴瑞,高珩. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变的疗效及对 hs-CRP、VEGF 和 IGF-1 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(35):3896-3898,3907.
- [45] 万丽,刘文斌,唐于荣,等. 复方血栓通对糖尿病性视网膜病变患者 CXCL16、VCAM-1 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(36):4025-4027.
- [46] 李艺君. 益气养阴法对 2 型糖尿病视网膜病变患者 FIB_D_D 影响的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [47] 陈月,张敬然,王翠利. 益气养阴通络方治疗 2 型糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 四川中医,2016,34(4):67-69.
- [48] 白谦,魏广川,张彬. 止血散瘀明目汤治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效研究[J]. 中国全科医学,2010,13(15):1642-1645.
- [49] 程艳春. 血府逐瘀汤联合丹参饮治疗单纯型糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(3):281-283.
- [50] 龚明福,肖前峰,黄晓芸. 血府逐瘀汤治疗单纯型糖尿病视网膜病变 40 例[J]. 辽宁中医杂志,2014,56(3):500-501.
- [51] 刘万里. 养阴止血明目片治疗糖尿病视网膜病变临床及相关实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [52] 贾慧珍. 滋阴益气通络方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 河北中医,2014,36(12):1846-1848.
- [53] 程慧君. 滋肾健脾化痰方对糖尿病视网膜病变的临床疗效及抗细胞凋亡的机理研究[D]. 广州:广州中医药大学,2006.
- [54] 王小川. 滋肾健脾化痰方治疗早期糖尿病视网膜病变的临床与实验研究[D]. 广州:广州中医药大学,2005.
- [55] 何涛. 补肾化痰法对台湾地区糖尿病视网膜病变的康复疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2005.
- [56] 侯辉丽. 补肾明目丸对糖尿病视网膜病变视网膜电图振荡电位影响的研究[D]. 郑州:河南中医学院,2008.
- [57] 陈俊卿. 芪明颗粒联合常规药物治疗糖尿病视网膜病变 45 例临床观察[J]. 新中医,2016,48(9):50-51.
- [58] 李霞,徐寒松,娄金波. 初探通脉糖眼明胶囊对糖尿病视网膜病变患者血浆内皮素的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2012,34(5):74-76.
- [59] 杜晶,李诗国,吕艳叶. 和血明目片治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,25(12):1140-1141.
- [60] 李蓉. 糖网康胶囊治疗单纯型 DR-气阴两虚证的临床疗效观察[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2006.
- [61] 秦裕辉,李芳,涂良钰,等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的多中心临床研究[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(1):46-51.

- [62] 许娟. 糖网明目汤治疗非增殖型糖尿病视网膜病变阴虚痰热证的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [63] 李大奇. 糖网明合剂治疗单纯型糖尿病视网膜病变的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [64] 于丽. 糖网明目汤治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [65] 徐寒松, 孔德明, 向慧. 通脉糖眼明胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变患者 VEGF 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 229-231.
- [66] 徐寒松, 孔德明, 向慧. 通脉糖眼明胶囊对糖尿病视网膜病变患者 CRP、TNF- α 水平的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(36): 112-113.
- [67] 毋济霞, 侯光辉. 血栓通对糖尿病视网膜病变血液流变学的影响[J]. 中原医刊, 2005, 32(17): 1-2.
- [68] 孙雅彬, 宋鄂, 所剑, 等. 糖网 I 号对老年糖尿病性视网膜病变患者血 AGEs、血脂、视功能等指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(8): 881-882.
- [69] Liou G I. Diabetic retinopathy: role of inflammation and potential therapies for anti-inflammation [J]. World J Diabetes, 2010, 1(1): 12-18.
- [70] Saum S L, Thomas E, Lewis A M, et al. The effect of diabetic control on the incidence of, and changes in, retinopathy in type 2 non-insulin dependent diabetic patients [J]. Br J Gen Pract, 2002, 52 (476): 214-216.
- [71] Bamashmus M A, Gunaid A A, Khandekar R B. Diabetic retinopathy, visual impairment and ocular status among patients with diabetes mellitus in Yemen: a hospital-based study [J]. Indian J Ophthalmol, 2009, 57(4): 293-298.
- [72] 谢驰, 张兴兵, 方严. C-反应蛋白、糖化血红蛋白与 2 型糖尿病视网膜病变的关系 [J]. 临床眼科杂志, 2011, 19(2): 130-132.
- [73] Chatziralli I P, Sergentanis T N, Kerytopoulos P, et al. Risk factors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. BMC Res Not, 2010, 3(1): 1-4.
- [74] Saini V, Bhatnagar M K, Bhattachajee J. Endothelial nitric oxide synthase Glu298 Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr, 2012, 6(2): 106-109.
- [75] YANG Y, Hayden M R, Sows S, et al. Retinal redox and remodeling in cardiometabolic syndrome and diabetes [J]. Oxid med Cell Longev, 2010, 3(6): 392-403.
- [76] Warpeha K M, XU W, LIU I G, et al. Genotyping and functional analysis of apolymorphic (CCTT)(n) repeat of NOS2A in doabetix retinopathy [J]. Faseb J, 1999, 13(13): 1825-1832.
- [77] Matsumoto T, Ozawa Y, Taguchi K, et al. Diabetes-associated changes and role of N-epsilon-carboxymethyllysine in big ET-1 induced coronary vasoconstriction [J]. Peptides, 2010, 31(2): 346-353.
- [78] Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes [J]. Vascular Health Risk Man, 2008, 4(5): 1061-1068.
- [79] Mysliwiec M, Zorena K, Balcerska A, et al. The activity of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and tumor necrosis factor-alpha at early stage of diabetic retinopathy development in type 1 diabetes mellitus children [J]. Clin Biochem, 2006, 39(8): 851-856.
- [80] Krylova I N, Sablin E P, Moore J, et al. Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1 [J]. Cell, 2005, 120(3): 343-355.
- [81] van Hecke M V, Dekker J M, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study [J]. Diabetologia, 2005, 48(7): 1300-1306.
- [82] Yamagishi S, Abe R, Jinnouchi Y, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits vascular endothelial growth factor-induced vascular hyperpermeability both *in vitro* and *in vivo* [J]. J Int Med Res, 2007, 35(6): 896-899.
- [83] Grant M B, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. Exp Opin Invest Drugs, 2004, 13(10): 1275-1293.
- [84] Funatsu H, Famshita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders [J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(4): 537-543.
- [85] Cavusoglu A C, Bilgili S, Alaluf A, et al. Vascular endothelial growth factor level in the serum of diabetic patients with retinopathy [J]. Ann Ophthalmol Skokie, 2007, 39(3): 205-208.

[责任编辑 邹晓翠]