

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

徐寒松^{1*}, 孔德明¹, 向慧²

(1. 贵阳中医学院第二附属医院内分泌科, 贵阳 550003; 2. 贵州省人民医院, 贵阳 550003)

[摘要] 目的: 观察通脉糖眼明胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响, 探讨通脉糖眼明胶囊治疗糖尿病视网膜病变的可能机制。方法: DR患者68例随机分为通脉糖眼明胶囊治疗组36例, 对照组32例, 同时收集同年龄健康者30例为正常组, 治疗组予通脉糖眼明胶囊治疗, 比较治疗前后3组VEGF水平的变化。结果: DR患者VEGF水平显著升高, 与正常组比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$); 治疗8周后VEGF水平均下降, 与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$); 通脉糖眼明胶囊治疗组VEGF水平(116.50 ± 22.34)下降尤为显著, 与对照组(136.4 ± 24.6)相比, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。结论: 通脉糖眼明胶囊能有效降低DR患者VEGF水平, 从而缓解DR病变进程。

[关键词] 通脉糖眼明胶囊; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0229-03

Effect of Tongmai Tangyanming Capsule on Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Non-proliferative Diabetic Retinopathy

XU Han-song^{1*}, KONG De-ming¹, XIANG Hui²

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China; 2. Guizhou People's Hospital, Guiyang 550003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects and possible mechanism of Tongmai Tangyanming capsule on the levels of vascular endothelial growth factor(VEGF) in patients with non-proliferative diabetic retinopathy(DR). **Method:** Sixty-eight DR patients were randomly divided into 36 of tongmai tangyanming capsule treatment group and 32 of control group. 30 of normal subject as normal group. The levels of VEGF were measured in three group pre and post treatment. **Result:** Serum levels of VEGF in DR group were significantly higher than those of the normal group ($P < 0.01$). after 8 weeks treatment, when comparing with that before treatment, the levels of VEGF were decreased ($P < 0.01$); Compared with control group, the levels of VEGF in the treated group decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tongmai tangyanming capsule can effectively decrease the levels of VEGF in DR patients, so that partly suppresses the development of diabetic retinopathy.

[Key words] Tongmai Tangyanming capsule; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)

是糖尿病常见和严重的微血管并发症, 是糖尿病人致盲的主要原因之一, 其特点是视网膜微血管进行性损害, 血管通透性增加, 新生血管形成, 导致视力丧失。细胞生长因子在细胞增殖的调控中起重要作用, DR的发生、发展与多种生长因子和细胞因子有关, 如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial

[收稿日期] 20110322(012)

[基金项目] 贵州省卫生厅基金项目(2002149)

[通讯作者] * 徐寒松, 博士, 副教授, 研究方向为糖尿病慢性并发症, Tel: 13368611069, E-mail: xuhansong911@163.com

growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等, VEGF 是一种特异性刺激血管内皮细胞增生及新生血管形成的生长因子, 研究表明, VEGF 在 DR 的发生发展中起重要作用^[1-2], 血浆 VEGF 增高, 破坏血-视网膜屏障, 导致视网膜血管通透性增高、渗出增加、视网膜水肿, 进而刺激视网膜内皮细胞增殖, 又引起视网膜新生血管形成和纤维增生, 导致视网膜病变的发生发展。

我们前期研究采用通脉糖眼明胶囊对 DR 进行防治, 疗效显著^[3-4]。本研究旨在通过观察通脉糖眼明胶囊对 DR 患者 VEGF 水平影响, 探讨通脉糖眼明胶囊治疗 DR 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2010 年 1 月~2010 年 12 月住院的 DR 患者 68 例, 男 28 例、女 40 例, 年龄 39~61(46±4.8)岁, 病程(5.8±1.6)年。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 制定的标准^[5], DR 诊断符合 1985 年中华医学会眼科分会制定的标准^[6], I 期 20 例, II 期 29 例, III 期 19 例; 将患者随机分为通脉糖眼明胶囊治疗组 36 例, 对照组 32 例, 2 组患者性别、年龄、糖尿病病程、视网膜病变程度等具有可比性。另择体检健康者 30 例为正常组, 男 12 例、女 18 例,

年龄 39~58 岁。

1.2 治疗方法 2 组均在严格饮食和运动治疗的基础上, 给予胰岛素治疗使血糖控制达标后纳入实验, 同时通脉糖眼明胶囊治疗组给予通脉糖眼明胶囊(贵阳中医学院第二附属医院药物制剂室提供, 250 mg/粒。批号 090124)口服, 每次 750 mg, 1 日 3 次, 共治疗 8 周, 见表 1。

1.3 指标检测 3 组分别于治疗前后经禁食 8~12 h 于次日空腹抽静脉血检测 VEGF、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。VEGF 检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 试剂盒购自美国 R&D 公司批号 241106 号, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 所有数据采用 SPSS 14.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组均数间比较采用 ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 DR 患者治疗前后 HbA1c, FBG, TC, TG 比较 2 组 DR 患者治疗前 HbA1c, FBG 水平及 TC, TG 测值比较无统计学差异, 治疗后 HbA1c, FBG 水平及 TC, TG 与治疗前及组间相比, 差异无统计学意义。见表 2。

表 1 3 组一般资料构成的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男	女	平均年龄/岁	视网膜病变分期/例			糖尿病病程/年
					I 期	II 期	III 期	
通脉糖眼明胶囊	36	15	21	48±4.2	10	16	10	5.9±1.3
对照	32	13	19	46±4.9	10	13	9	5.6±1.4
正常	30	12	18	47±3.9				

表 2 两组 DR 患者治疗前后 HbA1c, FBG, TC, TG 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	FPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
通脉糖眼明胶囊	治疗前	36	6.18±0.66	6.65±0.71	4.89±1.51	2.17±0.69
	治疗后	36	5.97±0.52	6.59±0.66	4.63±1.28	2.14±0.62
对照	治疗前	32	6.12±0.42	6.32±0.59	4.73±1.26	2.21±0.75
	治疗后	32	5.63±0.50	6.41±0.76	4.51±1.34	2.15±0.62

2.2 通脉糖眼明胶囊对 DR 患者 VEGF 水平影响 68 例 DR 患者治疗前 VEGF 水平显著升高, 与正常组比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$); 治疗 8 周后 VEGF 水平下降, 与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$); 通脉糖眼明胶囊治疗组 VEGF 水平下降尤为显著, 与对照组相比, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 各组血清 VEGF 测值比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	治疗前	治疗后
正常	30	68.7±12.8	-
对照	32	178.5±24.1 ¹⁾	136.4±24.6 ^{1,2)}
通脉糖眼明胶囊	36	181.6±26.3 ¹⁾	116.5±22.34 ^{1,2,3)}

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

DR 是糖尿病常见且严重的并发症之一。其病理改变包括:视网膜毛细血管周细胞选择性的丢失、基底膜增厚、微血管瘤的形成、内皮细胞增生、血管渗漏和新生血管形成等,微循环障碍是其基本病理过程。其发病机制非常复杂,近年来对其研究多集中于细胞生长因子方面,其中最重要的是 VEGF^[7]。微循环障碍造成视网膜组织缺氧,而缺氧通过多种途径和步骤引起 VEGF 的表达增强。VEGF 是一种与血管增殖密切相关的多肽类生长因子,亦称为血管通透因子,主要是以旁分泌和自分泌的方式发挥作用,广泛分布于脑、肾、肝及眼等多种组织,是目前所知最强的促血管内皮细胞生长的因子。VEGF 在 DR 中的作用主要增加视网膜血管细胞间黏附分子 1(ICAM-1) 的表达,使白细胞黏附于视网膜血管,破坏内皮细胞间的紧密连接,从而引起血-视网膜的破坏;其次通过加强主动运输诱导血-视网膜屏障通透性增加;另外 VEGF 不但可促进血管内皮细胞增生,而且还使细胞通透性增强,纤维蛋白原等大分子物质进入细胞外基质,形成纤维蛋白凝胶,允许和支持新生血管和基质细胞的内向生长,最终导致新生血管形成^[1-2]。多项临床研究表明 DR 患者慢性高血糖可引起 VEGF 的高表达^[8],DR 患者 VEGF 表达水平增高,且随着 DR 严重程度的增加,这种趋势越明显^[9-10]。我们的研究结果表明:DR 患者血清的 VEGF 明显增高,与对照组比较差异有显著性,与上述研究结果一致,提示血清中的 VEGF 参与了 DR 的发生发展,且与病情严重程度有密切关系,测定 DR 患者血清 VEGF 水平可能有助于评价视网膜病变的程度。糖尿病患者血清 VEGF 增高的机制尚不清楚,可能与缺氧、高血糖、高胰岛素状态等有关^[11]。

有研究表明抑制 VEGF 表达,可以阻止早期血-视网膜屏障的破坏^[1],本研究通过观察通脉糖眼明胶囊对 DR 患者血清 VEGF 水平的影响,探讨通脉糖眼明胶囊治疗 DR 的可能机制,研究结果显示:DR 患者治疗前 VEGF 水平显著升高,与正常组比较,差异有显著性意义($P < 0.01$);治疗 8 周后 VEGF 水平下降,与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$);通脉糖眼明胶囊治疗组 VEGF 水平下降尤为显著,

与对照组相比,差异有显著性意义($P < 0.01$)。提示通脉糖眼明胶囊可能通过降低血清中 VEGF 水平,阻止早期血-视网膜屏障的破坏,从而延缓 DR 的发生发展,为其进一步临床应用提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] Qaum T, Xu Q, Joussen A M, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10):2408.
- [2] 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.
- [3] 徐寒松,孔德明,李雪梅,等.通脉糖眼明胶囊治疗单纯型糖尿病视网膜病变临床研究[J].*中华中医药杂志*, 2006, 21(9):567.
- [4] 徐寒松,孔德明,李雪梅,等.通脉糖眼明胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变患者闪光视网膜电图及其振荡电位的影响[J].*中医杂志*, 2007, 6:512.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation [R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [6] 第三届全国眼科学术会议.糖尿病性视网膜病变分期标准[J].*中华眼科杂志*, 1985, 21:113.
- [7] 韦旭,耿继玮.影响 2 型糖尿病患者视网膜病变的临床因素分析[J].*中国全科医学*, 2008, 11:1482.
- [8] 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.
- [9] Funatsu H, Yamashita 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.
- [10] 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.
- [11] Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the rennin-angiotensin system [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2003, 23:495.

[责任编辑 邹晓翠]