

• 论 著 •

滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性糖尿病视网膜病变患者的临床疗效

金 兰

(陕西省西安市中医医院眼科 710021)

摘要:目的 探究采用滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性糖尿病视网膜病变(DR)患者的临床疗效。方法 选择 2012 年 10 月至 2015 年 10 月来该院治疗的单纯性 DR 患者 248 例(406 只眼),随机分为对照组(124 例,208 只眼)和研究组(124 例,198 只眼)。对照组给予羟苯磺酸钙胶囊治疗,研究组在对照组基础上,加用自拟滋阴活血方治疗,观察两组患者视力、患者眼底治疗前后变化情况,以及评价治疗后患者症状改善情况。**结果** 治疗后研究组视力总有效率为 95.2%,明显高于对照组的 85.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组眼底总有效率为 90.4%,明显高于对照组的 79.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组针对证候的总有效率为 96.7%,明显高于对照组的 79.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者的血清血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素一号增长因子(IGF-1)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清中 VEGF 和 IGF-1 均有所降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组 VEGF 和 IGF-1 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗对单纯性 DR 患者临床效果明显,能有效改善患者视力,降低患者 VEGF 和 IGF-1 水平,值得临床推广。

关键词:滋阴活血; 羟苯磺酸钙胶囊; 单纯性糖尿病视网膜病变; 血管内皮细胞生长因子; 胰岛素样生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.030 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)19-2778-03

Effect of Ziyinhuoxuefang combined with Calcium Dobesilate Capsules treating patients with simple diabetic retinopathy

JIN Lan

(Department of Ophthalmology, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of Ziyinhuoxuefang combined with Calcium Dobesilate Capsules on the treatment of simple diabetic retinopathy patients. **Methods** A total of 248 patients (406 eyes) with simple diabetic retinopathy from October 2012 to October 2015 in Traditional Chinese Medicine Hospital of Xi'an were randomly divided into control group (124 cases, 208 eyes) and treatment group (124 cases, 198 eyes). Patients in the control group were given Ziyinhuoxuefang, while patients in the treatment group were given Ziyinhuoxuefang combined with Calcium Dobesilate Capsules. Vision, the status of fundus and symptoms before and after treatment were observed in the two groups. **Results** The total effective treatment rate of vision in the treatment group was 95.2%, which was significant higher than 85.4% in the control group ($P < 0.05$). The total effective treatment rate of fundus in the treatment group was 90.4%, which was significant higher than 79.3% in the control group ($P < 0.05$). The total effective treatment rate of symptoms in the treatment group was 96.7%, which was significant higher than 79.8% in the control group ($P < 0.05$). Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin growth factor (IGF-1) before treatment in the two groups had no significant differences ($P > 0.05$). After treatment, VEGF and IGF-1 in the two groups were all decreased significantly ($P < 0.05$). VEGF and IGF-1 in the treatment group after treatment were significant lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ziyinhuoxuefang combined with Calcium Dobesilate Capsules have significant effect on simple diabetic retinopathy patients, could improve vision, reduce VEGF and IGF-1 effectively.

Key words: Ziyinhuoxuefang; Calcium Dobesilate Capsules; simple diabetic retinopathy; background diabetic retinopathy; serum vascular endothelial growth factor; insulin growth factor

糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的视网膜血管病,视网膜新生血管形成是其主要病理特征,DR 发病率为 30%~50%^[1],早期的视网膜病变(I~III期)通过综合治疗是可以逆转的,但目前临床上对增殖期视网膜病变尚无有效的治疗方法,因此防治 DR 唯一有效的手段是早期诊断和早期治疗^[2]。羟苯磺酸钙作为一种血管保护剂,主要作用为防止视网膜毛细血管基底膜增厚,加强毛细血管壁强度,减少渗液等,可以改善局部血液循环,已广泛应用于糖尿病肾病、DR 中^[3]。滋阴活血方是浙江省名中医史奎钧经验方,以郁热淤血阻滞之脉络为标,采用益气养阴、活血化瘀、清肝明目法治疗。本院内分

泌科采用滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性 DR 患者临床效果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 10 月至 2015 年 10 月来本院内分泌科就治的单纯性 DR 患者 248 例(406 只眼),其中男 156 例,女 92 例,随机分为对照组与研究组,每组各 124 例。研究组 124 例(208 只眼),男 84 例,女 40 例;年龄 61~72 岁,平均(65.6±4.2)岁;病程 10~16 年,平均(13.6±2.6)年,视力平均值为 0.34±0.08;对照组 124 例(198 只眼),男 72 例,女 52 例;年龄 60~71 岁,平均(65.7±5.3)岁;病程 9~16 年,平均(12.4±

3.0)年;视力平均值为 0.33 ± 0.06 。两组患者在年龄、病程、视力等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:248 例患者均满足西医诊断标准《中药新药临床研究指导原则》^[4],有明确的糖尿病史;症状为眼底出现视网膜特征性的微血管瘤、硬性渗出,软性渗出、出血或者视网膜新生血管等;满足中医辨证标准《糖尿病及其并发症中西医结合诊疗学》^[5]中肝肾阴虚兼血脉淤阻的标准;均为单纯性 DR I ~ III 患者。单纯性 DR 分期: I 期有微血管瘤或合并小出血, II 期有黄白色硬性渗出伴有出血斑, III 期有黄白色软性渗出伴有出血斑。排除标准:恶性肿瘤、心力衰竭、精神病患者,糖尿病伴有其他的眼病患者,如白内障、青光眼、视网膜肿瘤等。

1.2 治疗方法 两组均采用基础降糖药治疗,控制血糖,并对患者进行合理的饮食控制。对照组给予羟苯磺酸钙胶囊治疗,每次口服 0.5 g,每日 2 次,每个月连续服用 3 周,5 个月为一个疗程;研究组在对照组的基础上,加用自拟滋阴活血方治疗,每日 1 剂,水煎取汁,分 2 次口服,5 个月为一疗程。羟苯磺酸钙胶囊,包装规格:胶囊,0.5 g 每粒,西安利君制药有限公司生产,批准文号国药准字 H20000713。滋阴活血方包括怀山药 30 g,生地 20 g,太子参 15 g,枸杞 15 g,黄芪 15 g,丹参 15 g,赤芍 15 g,谷精草 15 g,川石斛 12 g,决明子 12 g,丹皮 12 g。

1.3 评价标准 疗效标准^[6]:视力提高大于 0.1 为显效;患者微血管瘤基本消失或者消失,出血和渗出现象消失,无视网膜水肿,该 3 项指标出现 2 项及以上即为显效。患者视力波动增加在 1 行以内为有效;微血管瘤数量减少,眼底出血渗出现象减少,视网膜水肿改善,该 3 项指标出现 2 项及以上即为有效。患者视力经检测提高少于 1 行为无效;眼底病变中微血管瘤数量,出血渗出现象无变化,视网膜水肿无变化或加重,该 3 项指标出现 2 项及以上即为无效。视力疗效总有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times 100\%$;眼底疗效总有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times 100\%$;证候疗效评定标准^[7]主要观察的临床症状包括视物昏花、眼睛干涩、口干咽燥和面色晦暗等。治愈:症状和体征消失,证候积分减少大于或等于 95%;显效:症状绝大部分消失,证候积分减少大于或等于 70%;有效:症状基本消失,证候积分减少大于或等于 30%;无效:症状有一定的改善或无改善,证候积分减少小于 30%。证候疗效总有效率=(治愈眼数+显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。

1.4 检测方法 采用酶联免疫吸附测定血清中血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素一号增长因子(IGF-1)的水平变化。治疗前后取患者静脉血 3 mL,使用 0.1 mmol/L 乙二胺四乙酸抗凝,离心,取血清,封存于 -20 °C,备用。采用 ELISA 方法试剂盒,按照说明书操作,试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司生产。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的视力疗效比较 治疗后研究组视力总有效率为 95.2%,明显高于对照组的 85.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者眼底疗效比较 治疗后研究组眼底总有效率为 90.4%,明显高于对照组的 79.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者视力疗效比较

组别	总眼数(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	198	108	61	29	85.4
研究组	208	138	60	10	95.2*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者眼底疗效比较

组别	总眼数(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	198	41	116	41	79.3
研究组	208	88	100	20	90.4*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者证候疗效比较 治疗后研究组针对证候的总有效率为 96.7%,明显高于对照组的 79.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者证候疗效比较

组别	总眼数(n)	治愈(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	124	28	36	35	25	79.8
研究组	124	41	40	39	4	96.7*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血清中 VEGF 和 IGF-1 变化程度比较 治疗前两组的血清中 VEGF 和 IGF-1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清中 VEGF 和 IGF-1 均有所降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组 VEGF 和 IGF-1 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清中 VEGF 和 IGF-1 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF(ng/L)	IGF-1(ng/L)
对照组	治疗前	225.77 \pm 51.63	151.85 \pm 40.23
	治疗后	200.84 \pm 30.82 [#]	130.60 \pm 28.19 [#]
研究组	治疗前	227.80 \pm 47.41	152.80 \pm 42.16
	治疗后	186.50 \pm 42.70* [#]	120.32 \pm 35.21* [#]

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

DR 是糖尿病微血管并发症中的一种,是一种具有特异性改变的眼底病变^[8],也糖尿病微血管病变中最严重的并发症之一,其致盲率较高,在欧美发达国家,DR 已成为成年盲人首要的致盲原因^[9]。DR 发病机制尚不清楚,目前公认的是发病与患者的胰岛功能、血糖,病程等有关。西医角度,药物干预是预防和治疗 DR 的主要手段^[10]。羟苯磺酸钙是常用的口服血管保护剂,能抑制视网膜出血,渗出现象,降低毛细血管的通透性,抑制还原酶的产生,减少山梨醇的形成,有助于减轻内皮细胞的渗透性及功能的紊乱,降低血液黏稠度;可通过抑制和逆转全血和血浆的高黏滞性、毛细血管高通透性、血小板高活性而抑制血栓形成,改善视网膜血液循环,降低视网膜血管的毛细血管脆性和高渗透性,稳定血-视网膜屏障,从而减轻视网膜渗出和出血^[11]。在中医范畴,DR 属“消渴目疾(病)”。因

机制复杂,临床表现多样,其中以气阴两虚、淤血阻络同时存在的组合证型最多。中医认为 DR 多发生于患糖尿病多年的患者,其机制主要以肝肾阴亏和肺脾两虚为本,以淤血阻滞目之脉络为标。因此常用补肝肾脾虚,活血化瘀为主要治疗方法,以清肝明目为目的。滋阴活血方具有滋阴降火,补肾活血,化瘀通络等功效。鲁琼等^[3]已经证实滋阴活血方具有改善 DR 作用,方中的黄芪、枸杞具有益气滋阴的疗效。药理研究表明,方中黄芪能够有效降低血小板的功能,改善患者的代谢水平,抵抗氧化作用,同时还有改善患者的肾小球滤过屏障,以及抑制转化因子的作用^[12]。丹参活血化瘀、通络,同时可降低细胞胆固醇的合成,保护血管屏障,发挥抗血栓和抗凝作用。本研究结果表明滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性 DR 可明显改善 DR 患者的视力,研究组患者的眼底分级有明显改善,症状改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)。

随着糖尿病患者视网膜病变的不断发展,患者视网膜缺氧、缺血加重,视网膜屏障受到破坏,眼底毛细血管内皮细胞通透性增大,VEGF 大量产生,继而形成新生血管^[13]。VEGF 是功能较强的内皮细胞有丝分裂原和诱导血管生成的细胞因子。IGF-1 是多功能细胞增生调控因子,与视网膜细胞生长、繁殖有关。研究发现 VEGF 和 IGF-1 水平可作为了解 DR 严重程度的参考指标之一^[14]。在本研究中发现治疗后血清 VEGF 和 IGF-1 均有所下降,研究组下降程度明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),滋阴活血方联合西药可有效地降低 VEGF 和 IGF-1 水平,改善患者 DR 的继续发展。

综上所述,采用滋阴活血方联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性 DR 患者临床效果明显,减少患者出现眼底出血、渗出和视网膜水肿症状,改善患者视物昏花、眼睛干涩、口干咽燥和面色晦暗的临床症状,同时有效地降低患者 VEGF 和 IGF-1 水平,值得临床推广。

参考文献

[1] 易茜璐,于明香.糖尿病视网膜病变的发病机制[J].复旦学报(医学版),2010,37(5):604-607.

[5] 饶慧,肖嫦娟,曾清华,等.来氟米特联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对血清 IL-8 和 IL-10 浓度的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6874-6876.

[6] 张少然,张艳华,茹晋丽,等. Th17 细胞和调节性 T 细胞在系统性红斑狼疮患者中的研究[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):381-384.

[7] 虞艳红,卢金金,马特安,等.系统性红斑狼疮患者尿液相关细胞因子的检测及临床意义探讨[J].医学研究杂志,2014,43(5):152-155.

[8] 欧阳涵,石永兵,苏楠,等.系统性红斑狼疮患者外周血白细胞介素 9 及 CD4⁺ 白细胞介素 9⁺ T 细胞的变化及其意义[J].中华医学杂志,2013,93(2):99-103.

[9] 赵宏丽,赵俊芳,李孟娟,等.系统性红斑狼疮患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及其细胞因子的改变[J].中国皮肤性病杂志,2012,26(7):581-583.

[2] 俞峰.羟苯磺酸钙分散片治疗糖尿病视网膜病变的效果观察[J].中国现代药物应用,2013,7(16):91-92.

[3] 鲁琼,周艳钢.糖尿病治疗药物的合理选用[J].中医学,2013,15(10):781-783.

[4] 徐纛,史奎钧,张亚琴.滋阴活血方治疗糖尿病视网膜病变 31 例[J].浙江中医杂志,2013,48(3):186-188.

[5] 吕仁和,赵进喜.糖尿病及其并发症中西医诊治学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2009:632-633.

[6] 李娟,孙源博,王德平,等.羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性糖尿病视网膜病变疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(4):469-471.

[7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:312-315.

[8] 刘永瑞,吕洪,李丰,等.中西医结合治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J].中国中医急症,2014,23(12):2320-2322.

[9] 张承芬.眼底病学[M].北京:人民卫生出版社,1998:260.

[10] 李琦文.糖尿病性视网膜病变的研究进展[J].航空航天医学杂志,2014,25(12):1708-1708.

[11] 李立定,周华丽,王鹏.羟苯磺酸钙联合川芎嗪对糖尿病视网膜病变患者脂质过氧化物及超氧化物歧化酶的影响[J].医学综述,2014,20(4):747-749.

[12] 王黎敏,陈传琦,张宏美,等.黄芪对糖尿病肾病患者肝细胞生长因子的影响及其意义[J].实用临床医药杂志,2009,13(9):37-39.

[13] Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina [J]. Adv Exp Med Biol, 2014,801:275-281.

[14] 林海.细胞因子 VEGF, IGF-1 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[D].长春:吉林大学,2011.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-05-26)

(上接第 2777 页)

药,2013,53(48):70-71.

[5] 饶慧,肖嫦娟,曾清华,等.来氟米特联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对血清 IL-8 和 IL-10 浓度的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6874-6876.

[6] 张少然,张艳华,茹晋丽,等. Th17 细胞和调节性 T 细胞在系统性红斑狼疮患者中的研究[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):381-384.

[7] 虞艳红,卢金金,马特安,等.系统性红斑狼疮患者尿液相关细胞因子的检测及临床意义探讨[J].医学研究杂志,2014,43(5):152-155.

[8] 欧阳涵,石永兵,苏楠,等.系统性红斑狼疮患者外周血白细胞介素 9 及 CD4⁺ 白细胞介素 9⁺ T 细胞的变化及其意义[J].中华医学杂志,2013,93(2):99-103.

[9] 赵宏丽,赵俊芳,李孟娟,等.系统性红斑狼疮患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及其细胞因子的改变[J].中国皮肤性病杂志,2012,26(7):581-583.

[10] 朱静,龙武彬,程佳,等.系统性红斑狼疮患者外周血 IL-6 与疾病活动性的关系研究[J].四川医学,2013,34(5):592-593.

[11] 周晶晶,汪国生,李向培,等.系统性红斑狼疮患者外周血干扰素 α 、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 浓度[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2013,7(2):109-114.

[12] 陈莎莎,王丽馨,邓少丽,等.系统性红斑狼疮患者免疫功能变化的初步研究[J].现代医药卫生,2014,30(21):3201-3202.

[13] 蔡艳桃,彭学标.泌乳素对系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞分泌 IL-6 的影响[J].南方医科大学学报,2011,31(9):1611-1613.

[14] 张力奋,夏成云,权志慧,等.血清瘦素和白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 浓度与狼疮性肾炎的相关性研究[J].国际泌尿系统杂志,2015,35(6):915-919.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-06-03)