

通络明颗粒联合视网膜激光光凝术 治疗糖尿病视网膜病变临床研究^{*}

曹平^{**} 苏露煜^{***} 仝警安 王黎 刘珺

(陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

摘要:目的 研究通络明颗粒联合视网膜激光光凝术治疗糖尿病视网膜病变的治疗效果。方法 将2019年1月—2021年12月在陕西中医药大学附属医院收治的81例糖尿病视网膜病变患者随机分为对照组和治疗组,其中对照组40例行单纯视网膜激光光凝术治疗。治疗组41例行通络明颗粒联合视网膜激光光凝术治疗。比较两组治疗前后的最佳矫正视力、黄斑中心凹厚度、中医证候评分及疗效。结果 与治疗前比较,两组最佳矫正视力在治疗后均显著提升,治疗组更优于对照组;两组黄斑中心凹厚度均降低,治疗组降低明显低于对照组;治疗后中医证候评分,治疗组优于对照组;治疗后疗效评价,对照组总有效率为77%,治疗组总有效率为92%,治疗组总有效率明显高于对照组。结论 通络明颗粒联合视网膜激光光凝术治疗糖尿病视网膜病变患者可有效改善最佳矫正视力、降低黄斑中心凹厚度,改善中医证候,临床疗效显著。

关键词:通络明颗粒;糖尿病视网膜病变;激光光凝术;临床研究;黄斑中心凹

中图分类号:R255.4

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)01-0055-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsectcm.2023.01.011

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的继发性微血管并发症,给患者带来沉重的经济负担和生活质量的影响,是40岁以上人群主要致盲眼病之一^[1]。多机制、多重因素等相互作用^[2-3]最终导致视网膜微血管改变。在治疗DR方法中,视网膜激光光凝术不但可以延缓DR的病情进展,而且可以延缓视力下降和丧失^[4],然而,视网膜激光光凝术虽然有效,但毕竟是一项有创的治疗措施,会导致视野缩窄,致使光凝区水肿加重等副作用。国内很多研究表明^[5-6]视网膜激光光凝术有可能促进释放炎症性细胞因子等副作用或术后并发症^[7-8]。中重度非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)的治疗在中医药的参与下,可减少术中及术后的副作用或并发症,明显改善患者的视功能,减轻黄斑水肿,改善视网膜微循环^[9]。笔者结合此病的临床特点和病机,自拟了通络明颗

粒,为进一步研究其治疗机制,我们采用通络明颗粒联合视网膜激光光凝术治疗DR患者81例,具体记录如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例为2019年1月—2021年12月在陕西中医药大学附属医院眼科就诊患者,中医辨证为气阴两虚,脉络瘀阻证的NPDR患者88例,平均分为对照组和治疗组(各44例)。两组一般资料比较,无显著差异,具有可比性。患者只要有一眼符合纳入标准,且此眼不属排除标准情况,此眼即可入选。如果双眼均符合者,以右眼为主研究眼。共脱落7例(治疗组3例、对照组4例),最终共81例纳入,具体见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年版)》^[10]中、重度非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)诊断标准,包括:

^{*} 基金项目:陕西省科学技术厅项目(2017SF-350);陕西省咸阳市科学技术研究计划项目(2015k04-17);陕西省优秀中医临床人才研修项目(陕中医药函[2020]112号)

^{**} 作者简介:曹平,副主任医师,研究方向:中医眼科临床和实验研究。E-mail:124460063@qq.com

^{***} 通讯作者:苏露煜,副主任医师。E-mail:643930005@qq.com

Ⅱ期(中度非增生期,Moderate NPDR),介于轻度到重度之间的视网膜病变,可合并视网膜出血、硬渗和(或)棉絮斑;Ⅲ期:(重度非增生期,Severe NPDR),每象限视网膜内出血≥20个出血点,或者至少2个象限已有明确的静脉串珠样改变,或者至少1个象限视网膜内微血管异常,无明显特征的增生性DR。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n) (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	DR 分级 (中度/重度)
对照组	40	22/18	60.23 ± 7.23	11.23 ± 5.86	17/23
治疗组	41	25/16	59.03 ± 8.65	10.37 ± 6.33	16/25
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11],中气阴两虚,脉络瘀阻证,主症:视物昏花,目睛干涩,倦怠乏力,气短懒言,五心烦热,口干咽燥,面色晦暗,次症:腰膝酸软,心悸失眠,溲赤便秘,肢体麻木,舌紫暗或有舌苔瘀点或苔薄,脉细数或细,脉涩。

1.3 病例选择标准

1.3.1 纳入标准 ①符合上述诊断标准的患者;②近3月内未服用诊治DR其他药物者;③患者知情同意并愿意接受治疗。

1.3.2 排除标准 ①黄斑中心凹厚度大于350 μm的患者;②心、肝、肾功能不全者;③屈光介质浑浊等眼科疾病患者;④对研究药物过敏患者。

1.3.3 剔除和脱落标准 ①依从性差和资料不全、自愿退出的患者;②使用影响研究效果药物的患者;③因各种原因导致疗程不完整病例。

1.4 研究方法

1.4.1 对照组 采用532 nm 睐特美 LIGHTMED 激光治疗仪。分2~4次完成,每次间隔3天。

1.4.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,加用口服中药通络明颗粒剂,基本方药构成:黄芪、枸杞子各20 g,沙参、黄精、赤芍、地龙、葛根各15 g,决明子10 g,水蛭3 g。由陕西中医药大学附属医院制剂室制备,制成免煎颗粒,每次1小格,2次/日(早、晚服),持续用药2个月后停止用药,治疗期结束。

1.5 观察指标

1.5.1 最佳矫正视力 在日光灯箱照明条件下,

使用国际标准对数视力表,检测治疗前后视力。然后换算成LogMAR 视力。

1.5.2 黄斑中心凹厚度 采用OCT(德国海德堡)测量黄斑区视网膜厚度,应用follow up 模式观察患者黄斑区视网膜厚度差异。

1.5.3 中医证候疗效评价 参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]中的标准:①显效:证候中的主症绝大部分消失,有效率≥70%;②有效:证候中的主症基本消失,有效率在30%到70%;③无效:证候中的主症有一定改善或无改善,有效率≤30%。注:有效率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

1.5.4 中医证候疗效评分(自拟) 具体见表2。

表2 中医临床证状积分表

证候	计分标准	计分
视物昏花	无	0
	轻度:眼前有小黑影,无视物模糊或变形	2
	中度:眼前有多个小黑影或轻度视物模糊或变形	4
	重度:眼前有大块黑影,或严重视物模糊或变形	6
目睛干涩	无	0
	轻度:偶见目睛干涩	2
	中度:明显目睛干涩,时常发作	4
	重度:目睛干涩难忍,持续发作	6
面色晦暗	无	0
	轻度:面色暗黄而少光泽	2
	中度:面色暗黄而无光泽	4
	重度:面色暗黑而无光泽	6
神疲乏力	无	0
	轻度:偶有神疲乏力,可坚持体力劳动	2
	中度:时常神疲乏力,勉强坚持日常活动	4
	重度:严重神疲乏力,不能坚持日常活动	6
少气懒言	无	0
	轻度:活动后少气懒言	2
	中度:安静时时有少气懒言	4
	重度:安静时持续少气懒言	6
五心烦热	无	0
	轻度:夜间手足心微热	2
	中度:手足心灼热心烦	4
	重度:五心烦热,不欲衣被	6
腰膝酸软	无	0
	轻度:偶有心悸失眠	1
	中度:时有心悸失眠	2
	重度:心悸失眠频发	3
心悸失眠	无	0
	轻度:偶有心悸失眠	1
	中度:时有心悸失眠	2
	重度:心悸失眠频发	3

续表 2 中医临床证状积分表

证候	计分标准	计分
溲赤便秘	无	0
	轻度:小便少,偶有便秘	1
	中度:小便少、热,便秘	2
	重度:小便灼热,便秘	3
肢体麻木	无	0
	轻度:偶发麻木	1
	中度:时轻时重,麻木明显	2
	重度:麻木持续出现,顽麻不仁	3
舌紫暗或有	无	0
舌苔瘀点或苔薄	有	2
脉细数或细	无	0
脉涩	有	2

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计分析软件,计量资料以用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较为 t 检验,计数资料比较为 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后最佳矫正视力(BCVA)变化 见表3。

表 3 两组患者治疗前后最佳矫正视力(BCVA)改善比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	40	0.583 ± 0.18	0.476 ± 0.19 *	2.550	0.013
治疗组	41	0.584 ± 0.17	0.363 ± 0.17 *#	6.335	0.000
<i>t</i> 值		0.064	2.865		
<i>P</i> 值		0.950	0.005		

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度(CMT)变化 见表4。

表 4 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度(CMT)变化比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	40	332.68 ± 101.04	310 ± 101.33 *	5.44	0.000
治疗组	41	334.41 ± 108.23	276.74 ± 73.36 *#	8.857	0.000
<i>t</i> 值		0.445	3.623		
<i>P</i> 值		0.657	0.001		

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,# $P < 0.05$

2.3 两组患者疗效比较 见表5。

表 5 两组患者疗效比较(*n*)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	40	14	17	9	77
治疗组	41	16	22	3	92 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较 见表6。

表 6 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	40	21.50 ± 3.48	18.78 ± 3.63	1.786	0.080
治疗组	41	20.23 ± 2.43	13.58 ± 3.26 *#	7.431	0.000
<i>t</i> 值		0.281	5.148		
<i>P</i> 值		0.780	0.000		

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,# $P < 0.05$

3 讨论

糖尿病视网膜病变(DR)是长期高血糖、高血脂等多种因素共同作用的结果,最终导致视网膜微血管病理改变,其发病机制相对较为复杂,目前临床尚未形成统一论,当前多项研究表明,它是炎症反应、氧化应激、血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达增加等多种机制共同作用的结果。其病理改变主要是由于血-视网膜内屏障功能受损,视网膜无灌注区形成、产生新生血管、最终引起纤维增殖、视网膜脱离等现象^[12],而早期发病常常被忽视,因此,临床上出现相应的症状时,疾病已经进入中后期阶段,治疗难度大,预后相对复杂,很容易导致失明,视网膜激光光凝术可大幅度降低失明率,提高患者生活质量,它使血管内皮生长因子被抑制,进而阻止新血管行成,提高内层视网膜的氧浓度,改善毛细血管通透性,减轻视网膜水肿,降低黄斑区脉络膜的厚度。然而其副作用也不能被忽视,视网膜激光光凝术可引起许多并发症或不良反应,如视网膜水肿加重,视野缩小,暗适应差等^[13],因此,需要术者合理使用光凝手段,严格遵守相关规范,从而降低术后不良反应发生率。中医药治疗糖尿病视网膜病变的同时,充分发挥中医药的优势,不但可以减轻光凝术后和术中的不良反应,而且使二者的治疗相得益彰,从而提升 DR 患者的治疗效果。

DR 隶属于中医“消渴内障”范畴,病机早期是燥热郁结,随着病情的发展,耗气损伤阴液,阴血虚必兼气虚,气血阴精俱虚,出现气阴两伤,津不载血,五脏六腑经脉失养,生理功能减退,痰饮、水湿等病理产物而生,闭阻不化,阻滞经脉,导致本虚标实之证候,最终导致气阴两虚、脉络瘀阻之证,气虚运血无力,出现“入络”“伤血”等,形成瘀血“入络”,类似于毛细血管增生,或血管瘤,“伤血”类似于眼底渗出或出血等^[14-15]。笔者认为运用视网膜激光光凝术治疗时,激光物理属性为“热”,可以用取类象法解释,类似于中医的“火”“热”之邪,它可直接耗伤人体眼睛局部的营血,血少热盛则易凝而形成瘀血。其病机可能为热入营血,耗伤津气,导致气滞血瘀,清阳被阻,故而视物昏朦^[16-17],再结合 DR 病机的特点和视网膜激光光凝术对患者的副作用,从中医角度分析^[18],在辨证施治时,要注意其脉证的结合,兼顾局部和全身的症状,运用益气、养阴、活血之法,以达标本兼顾的目的,故而创立治疗 DR 的通络明颗粒。

此次研究为患者选择通络明颗粒进行治疗,方药当中的黄芪具有较强的补气效果,可以帮助患者补益元气,配合沙参可产生养阴益气的效果,成为方剂的君药;黄精配枸杞子养阴滋肾为臣药;赤芍、水蛭和地龙有较好的凉血活血效果,决明子有清肝明目的功效,上述几味药物为方剂的佐药。葛根生津止渴,升清阳于眼窍,加上黄芪升清之力更强,全方共奏益气、养阴、活血、明目之功,配伍精妙得当。此次研究中的通络明颗粒临床应用形式为免煎颗粒,与传统类型的中药水煎取汁服用相比,免煎颗粒更易于患者接受,且患者在治疗期间更为方便,易于操作,这也是该药物的实际应用优势之一。在患者接受视网膜激光光凝术治疗时,配合通络明颗粒进行治疗,可以让手术治疗效果得到较好巩固,且术后用药可以让患者的整体疗效得到增强,避免患者在术后出现病情反复等情况,也能避免患者在术后出现一系列不良反应,进而保证治疗情况较好。

根据现代药理研究^[19-20]黄芪具有改善微血管功能、抗氧化、抗炎、氧自由基清除等很多作用,可以提高视网膜细胞的抗氧化能力,保护上皮细胞,对其起到有效保护作用^[21-21]。研究^[22-23]发现黄精

的主要有效成分可以改善胰岛素抵抗,明显降低体内 NO 的水平,提高机体的氧化应激能力。水蛭、黄芪、赤芍、地龙可增强红细胞变形能力,降低糖尿病患者全血粘度,抑制血小板凝聚和活化^[24-25]。水蛭主要含肝素、水蛭素等,可用于眼底退行性病变、网膜静脉阻塞或玻璃体积血、等眼科疾病^[26]。以黄芪-葛根为主要中药成分的中成药可以抑制视网膜新生血管的形成^[27]、改善胰岛素抵抗和糖代谢^[28]。决明子的有效成分为苷类、蛋白质类、水提取物、蒽醌类等,其水煎剂对视网膜具有明显的促进和改善功能,对视神经起保护作用^[29],决明子提取物可以通过增加眼组织氧气含量和抗氧化物达到保护作用,同时提高 NO 局部水平,扩张和调节血管,改善眼底视网膜微循环^[30]。枸杞子中的主要成分枸杞多糖、类胡萝卜素可以明显提高血清超氧化物歧化酶活性和维生素 C 含量,降低脂质过氧化物含量,对 DR 患者视网膜和黄斑具有保护作用^[31-32]。总之,通络明颗粒可以通过改善胰岛素抵抗、氧化应激等多方面作用,以改善视网膜功能,而且通过抗氧化、抗炎提高组织 NO 含量等,以改善视网膜微循环、血流动力学等多重途径,从而达到治疗的目的。

通过本次实验研究数据中可以看到,在通络明颗粒和视网膜激光光凝术有机的配合下,治疗组整体疗效达到了 92%,明显高于对照组 77% 的治疗有效率,治疗后的视力水平优于对照组,且在改善中医证候的积分,也优于对照组。两者配合,不但可以提高患者的视力、减轻了黄斑水肿,改善眼底状况,而且还改善中医临床证候,延缓患者病情进一步发展。两组患者均未出现明显的不良反应,这说明这种治疗方式具有较好的安全性,同时发现,在减少视网膜激光光凝术的不同副作用也起到了非常好的效果,其治疗效果比单纯激光光凝术更好。但是,本次研究也存在一些遗憾,限于来源于陕西中医药大学附属医院少量样本数量,样本来源地区相对单一,不能完全有效说明整体情况,进一步的研究应将样本数量扩大,多地区采集样本,更科学的研究,为临床提供可靠的证据,在以后临床中得以应用和推广。

参考文献

- [1] Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retino-

- pathy:future therapies[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,2019;4940825.
- [2] Antonetti DA,Silva PS,Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021, 17(4): 195-206.
- [3] 邱莎,王天铭,逢冰,等. 糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(21): 4285-4291.
- [4] 张凤. 中国糖尿病视网膜病变诊疗指南与眼底激光治疗在DR治疗的地位[J]. *中国激光医学杂志*, 2016, 25(5): 308.
- [5] 李雪丽,勾晓梅,隋源,等. 复明颗粒联合多点矩阵扫描激光治疗糖尿病性视网膜病变临床观察[J]. *中医药信息*, 2019, 36(4): 92-94.
- [6] 高清焱,郑睿. 复方丹参滴丸联合激光光凝多点扫描治疗糖尿病视网膜病变的临床效果[J]. *世界中医药*, 2019, 14(4): 907-910.
- [7] Shah S, Fortun J. Laser therapy in the management of diabetic retinopathy [J]. *Current Ophthalmology Reports*, 2016, 4(2): 90-96.
- [8] 李亚利,陈莉莉. 糖尿病视网膜病变的治疗新进展[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(13): 33-36.
- [9] 彭清华. 糖尿病视网膜病变中西医结合研究现状[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6): 660-662.
- [10] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 312-316.
- [12] 葛坚, 刘奕志. 眼科手术学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 332-334.
- [13] Shah S, Fortun J. Laser therapy in the management of diabetic retinopathy [J]. *Current Ophthalmology Reports*, 2016, 4(2): 90-96.
- [14] 马英琦, 黄延芹, 徐云生. 中医治疗非增殖期糖尿病视网膜病变研究进展[J]. *河北中医*, 2019, 41(5): 779-782.
- [15] 周晶, 吴琪琪, 杨宇峰, 等. 活血化瘀法应用于糖尿病视网膜病变研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(12): 70-72.
- [16] 聂辅娇, 孙淑铭, 谢鹤, 等. 养阴清热、活血利水方联合西药治疗糖尿病视网膜病变激光术后的疗效观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(12): 1381-1385.
- [17] 余玲玲. 从烧灼认识眼底激光光凝术所致光损伤的病因病机[J]. *四川中医*, 2012, 30(10): 46-48.
- [18] 杨婧, 刘欢, 雷晓琴. 雷晓琴治疗糖尿病视网膜病变临床经验[J]. *现代中医药*, 2016, 36(2): 3-5.
- [19] 江红, 杨玉芝, 段滨红, 等. 黄芪对糖尿病视网膜病变患者氧化应激水平的影响[J]. *黑龙江医药*, 2011, 24(6): 960-962.
- [20] 叶晓滨. 黄芪—葛根药对有效成分与药理作用研究进展[J]. *光明中医*, 2021, 36(22): 3904-3908.
- [21] 周云丰, 李琳, 葛争艳, 等. 黄芪甲苷对甲基乙二醛诱导的人视网膜色素上皮细胞损伤的保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7): 915-921.
- [22] 闫丰华, 焦禄安, 郑加军, 等. 黄芪多糖对糖尿病模型大鼠视网膜病变及血清胱抑素C的影响[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(7): 813-816, 804.
- [23] 贾璐, 石洁, 段志倩, 等. 黄精多糖对高脂饲料诱发糖尿病小鼠糖代谢功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(8): 24-28.
- [24] Lu JM, Wang YF, Yan HL, et al. Antidiabetic effect of total saponins from *Polygonatum kingianum* in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 179: 291-300.
- [25] 李克明, 张国, 武继彪. 水蛭的药理研究概况[J]. *中医研究*, 2007, 20(2): 62-64.
- [26] 王琳琳, 丁安伟. 赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(6): 552-554.
- [27] 郑燕林, 王毅, 袁晓辉, 等. 水蛭素对增生性玻璃体视网膜病变影响的组织病理学观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 2000, 10(1): 1-3.
- [28] 闫浩, 刘潇潇, 于春雪, 等. 基于网络药理和分子对接探究黄芪葛根汤治疗糖尿病的作用机制[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(7): 127-132.
- [29] 王琳, 吴宗梅, 李升和. 决明子水煎剂对大鼠视网膜结构的影响[J]. *中国畜牧业*, 2016, 32(6): 56-58.
- [30] Nakano M, Orimo N, Katagiri N, et al. Inhibitory effect of astraxanthin combined with Flavangenol on oxidative stress biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research Internationale Zeitschrift Fur Vitamin-Und Ernahrungsforschung Journal International De Vitaminologie et De Nutrition*, 2008, 78(4): 175-182.
- [31] 廖林丽, 杨成昊, 杨毅敬, 等. 枸杞子在眼病临床运用进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(2): 137-140.
- [32] 曹平, 苏露煜, 仝警安. 通络明汤治疗非增生性糖尿病视网膜病变临床研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2016, 39(5): 71-74.