

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

孙 榕 回世洋

(辽宁中医药大学附属医院眼科, 沈阳, 110032)

摘要 目的:观察对比化瘀明目汤对不同时期糖尿病视网膜病变的疗效,同时检测其对血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)表达的影响。方法:随机选取 2011 年 1 月至 2015 年 2 月,于我院眼科门诊部和住院部就诊的 120 例患者,本研究分为 4 个组,符合增殖期糖尿病视网膜病变(Proliferation Stage of Diabetic Retinopathy, PDR)诊断标准患者 60 例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为增殖期组和对照 1 组,每组各 30 例;符合非增殖期糖尿病视网膜病变(Non-proliferative Diabetic Retinopathy, NPDR)诊断标准患者 60 例,以上述方法单盲随机分为非增殖期组和对照 2 组,每组各 30 例。治疗前后,根据国际标准视力表检查患者视力;治疗前后抽取患者外周血 3 mL,检查患者全血黏度(mPa·s)和胆固醇(mmol/L)的等血液流变学变化。用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒定量检测 VEGF 的表达情况。结果:治疗前各组间视力、全血黏度、胆固醇、VEGF 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后增殖期组、对照 1 组视力优于各自的治疗前($P<0.05$),而全血黏度、胆固醇、VEGF 比较均低于各自的治疗前($P<0.05$)。治疗后非增殖期组视力优于对照 2 组和增殖期组($P<0.05$),而全血黏度、胆固醇、VEGF 低于对照 2 组和增殖期组($P<0.05$)。增殖期组总有效率为 53.33%,对照 1 组总有效率为 50.00%,非增殖期组总有效率为 83.33%,对照 2 组总有效率为 56.66%。经 χ^2 检验,非增殖期组优于对照 2 组和增殖期组($P<0.05$),增殖期组和对照 1 组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:化瘀明目汤在治疗 DR 非增殖期疗效显著,有助于提高非增殖期糖尿病视网膜病变患者视力,改善血液循环等作用,同时下调了 VEGF 的表达。化瘀明目汤对增殖期糖尿病视网膜病变患者疗效不显著。

关键词 化瘀明目汤;糖尿病视网膜病变;VEGF

In Different Periods of Diabetic Retinopathy in the Observation of the Curative Effect of Treatment of HuaYuMingMu Decoction and Its Influence on VEGF

Sun Rong, Hui Shiyang

(Ophthalmology of Liaoning university hospital of traditional Chinese medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Objective: To observe the effect of the contrast HuaYuMingMu Decoction on the curative effect of diabetic retinopathy in different periods. At the same time, the detection effect of the expression of VEGF. **Methods:** Randomly selected in January 2011-2015 years 2 months, in ophthalmology outpatient department and inpatient department treatment of 120 patients, this study divided into four groups, meet the diagnostic criteria of 60 patients for proliferative diabetic retinopathy (PDR), to the visiting sequence number, single blind randomized digital table method is divided into proliferative group and the control group, each with 30 cases in each; in line with the non proliferative diabetic retinopathy (NPDR) diagnostic criteria were 60 cases, with the method of single blind randomized into non proliferative group 2 and control group, each with 30 cases in each. Before and after treatment, according to the international standard acuity visual acuity; before and after treatment were collected peripheral blood 3ml, examination of whole blood viscosity (mpa. s) and cholesterol (mmol / L). The expression of VEGF is detecting of by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. **Results:** The treatment among the three groups before eyesight, blood viscosity, cholesterol, VEGF showed no significant difference ($P>0.05$), after treatment of proliferative group, control group 1 vision is better than the respective treatment before ($P<0.05$), and viscosity of whole blood, cholesterol and vascular endothelial growth factor (VEGF) comparison were lower than the respective treatment before ($P<0.05$). After the treatment of non proliferative Vision Group is better than control group 2 and proliferation group ($P<0.05$), and viscosity of whole blood, cholesterol and vascular endothelial growth factor (VEGF) below the control group 2 and proliferation group ($P<0.05$). Proliferative phase group, the total effective rate was 53.33% control 1 group, the total effective rate was 50.00%, non proliferative group total efficiency was 83.33%, the control 2 group, the total efficiency was 56.66%. By χ^2 test, non proliferative group is better than that of the control group 2 and proliferation group ($P<0.05$) and proliferative group and control group, a difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:**

基金项目:辽宁省科学技术奖获奖项目(编号:2001J-3-159)

通信作者:孙榕(1981.4—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:糖尿病视网膜病变, E-mail: sunrong_sr@163.com

HuaYuMingMu Decoction in the treatment of DR in non proliferative phase has a significant effect, help to improve the non proliferative diabetic retinopathy patients visual acuity, improve blood circulation effect, and down regulated the expression of VEGF. HuaYuMingMu Decoction is not significant on proliferative diabetic retinopathy patients.

Key Words HuaYuMingMu Decoction; Diabetic Retinopathy; VEGF

中图分类号: R587.1; R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.018

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是多病因引起的原发性糖代谢紊乱中最常见且严重的微血管并发症,该并发症的致盲率随着病程进展而增高^[1]。根据DR发病后是否发生新生血管将其分为非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)和增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)^[2]。DR中新生血管的形成与病变部位视网膜中生长和抑制因子失衡有关,有研究发现^[3-4]当视网膜中血管增殖因子增多——如血管内皮细胞生长因子(VEGF),或抑制因子活性下降,破坏两种因子间的动态平衡时,即发生新生血管。

目前,随着国内外对DR现代医学病理生理和治疗转归,以及中医病机、证型的深入研究,西医、中医和中西医结合治疗DR一定程度提高了患者的生活质量。现代医学DR疗法中普遍存在药价高,短期疗效佳,长远疗效不理想及副作用大等不足,令患者在经济和心理较难承受;中药药价较低,便于长期服用且副作用较小。中医治疗DR的主要治则是益气养阴、化瘀明目,本研究为进一步深入探讨中医院对DR的治疗意义,选用化瘀明目汤对同时期糖尿病视网膜病变疗效进行对比观察并检测其对VEGF表达的影响。现具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2011年1月至2015年2月,于我院眼科门诊部和住院部就诊的120例,根据世界卫生组织1980年糖尿病诊断标准^[5]以及第三届全国眼科学术会议制定的DR诊断标准^[6]确诊的患者,本研究分为4个组,符合增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)诊断标准患者60例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为增殖期组和对照1组,每组各30例;符合NPDR诊断标准患者60例,以上述方法单盲随机分为非增殖期组和对照2组,每组各30例。其中男53例,女67例;年龄36~72岁(中位年龄51岁);所有患者血糖控制范围在8 mmol/L以内。

1.2 纳入标准 1)符合糖尿病诊断标准以及第三届全国眼科学术会议制定的DR诊断标准确诊的患者;2)18~76岁之间的患者;3)病情稳定的患者。

1.3 排除标准 1)合并其他恶性肿瘤等严重疾病或其他原因引起的眼底疾病的患者;2)18岁以下、76岁以上患者,以及妊娠、哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 增殖期组和非增殖期组均采用化瘀明目汤治疗,化瘀明目汤药物组成为黄芪30 g,黄精30 g,丹参15 g,三七5 g,石斛20 g,沙参20 g,生蒲黄20 g,石决明20 g,草决明15 g。所有药材均购自广州药业股份有限公司,药物由本院煎药室代煎,250 mL/次,早晚温服。

对照1组和对照2组均口服导升明(批号:H20070370,厂家:奥地利义比威大药厂)500 mg/次,2次/d。

4组患者治疗期间均不能擅自服用其他可治疗DR的药物,观察时间为6个月。

1.5 临床指标 治疗前后,根据国际标准视力表检查患者视力;治疗前后抽取患者外周血3 mL,检查患者全血黏度(mPa·s)和胆固醇(mmol/L)的等血液流变学变化。

1.6 酶联免疫吸附法(ELISA)检测方法 DR患者取3 mL外周静脉血,血标本经离心后取其上清以备检测VEGF。根据ELISA试剂盒(购自上海西塘生物试剂有限公司)说明进行操作。检测时间为:治疗前和治疗后。

1.7 疗效评价 以治疗前后视力改善作为疗效判断标准,有效:治疗后视力增加 $\geq$ 标准对数视力表2行;稳定:治疗前后视力无明显变化;恶化:视力减退 $\geq$ 标准对数视力表2行。总有效率=有效率+稳定率。

1.8 统计学方法 统计分析采用SPSS 16.0软件,计量资料均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。疗效比较用卡方 χ^2 检验;组内治疗前后比较采用配对 t 检验;组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组化瘀明目汤治疗前后视力的比较 如表1所示,增殖期组和对照1组在治疗前和治疗后视力比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后增殖期组、对照1组视力比较均优于各自的治疗前($P < 0.05$)。治疗前非增殖期组、对照2组和增殖期组

视力比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后非增殖期组视力优于对照 2 组和增殖期组 ($P < 0.05$), 非增殖期组和对照 2 组治疗后视力均优于治疗前 ($P < 0.05$)。

表 1 各组化癥明目汤治疗前后视力的比较

组别	例数	视力		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
增殖期组	30	4.51 ± 0.24	4.65 ± 0.22 *	2.20	0.03
对照 1 组	30	4.49 ± 0.18	4.66 ± 0.25 *	-0.01	0.99
非增殖期组	30	4.53 ± 0.20	4.88 ± 0.19 **	3.03	0.00
对照 2 组	30	4.52 ± 0.23	4.67 ± 0.21 *	2.15	0.04

注: * 表示与治疗前比较, $P < 0.05$; # 表示与增殖期组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 各组化癥明目汤治疗前后血液流变学的改变

增殖期组和对照 1 组在治疗前和治疗后全血黏度、胆固醇比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后增殖期组、对照 1 组全血黏度、胆固醇比较均低于各自的治疗前 ($P < 0.05$)。治疗前非增殖期组、对照 2 组和增殖期组全血黏度、胆固醇比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后非增殖期组全血黏度、胆固醇低于对照 2 组和增殖期组 ($P < 0.05$), 非增殖期组和对照 2 组治疗后全血黏度、胆固醇均低于治疗前 ($P < 0.05$)。(见表 2)。

表 2 各组化癥明目汤治疗前后血液流变学的改变

组别	例数	全血黏度 (mpa.s)		胆固醇 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
增殖期组	30	9.90 ± 1.43	9.51 ± 1.34 *	6.50 ± 0.72	6.26 ± 0.32 *
对照 1 组	30	9.88 ± 1.41	9.49 ± 1.38 *	6.49 ± 0.66	6.24 ± 0.37 *
非增殖期组	30	9.91 ± 1.45	9.09 ± 1.23 **	6.52 ± 0.67 *	5.98 ± 0.35 **
对照 2 组	30	9.89 ± 1.44	9.50 ± 1.36 *	6.53 ± 0.70 *	6.25 ± 0.33 *

注: * 表示与治疗前比较, $P < 0.05$; # 表示与增殖期组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 各组化癥明目汤治疗前后临床疗效比较

增殖期组总有效率为 53.33%, 对照 1 组总有效率为 50.00%, 非增殖期组总有效率为 83.33%, 对照 2 组总有效率为 56.66%。经 χ^2 检验, 非增殖期组优于对照 2 组和增殖期组 ($P < 0.05$), 增殖期组和对照 1 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(详见表 3)。

表 3 各组化癥明目汤治疗前后临床疗效比较

组别	例数	有效率 (%)	稳定率 (%)	恶化率 (%)
增殖期组	30	8(26.67)	8(26.67)	14(46.67)
对照 1 组	30	6(20.00)	9(30.00)	15(50.00)
非增殖期组	30	12(40.00)	13(43.33)	5(16.67)
对照 2 组	30	7(23.33)	10(33.33)	13(43.33)

2.4 各组化癥明目汤治疗前后对 VEGF 表达的影响

如图 1, 增殖期组和对照 1 组在治疗前和治疗后 VEGF 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后

增殖期组、对照 1 组 VEGF 比较均低于各自的治疗前 ($P < 0.05$)。治疗前非增殖期组、对照 2 组和增殖期组 VEGF 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后非增殖期组 VEGF 优于对照 2 组和增殖期组 ($P < 0.05$), 非增殖期组和对照 2 组治疗后 VEGF 低于治疗前 ($P < 0.05$)。

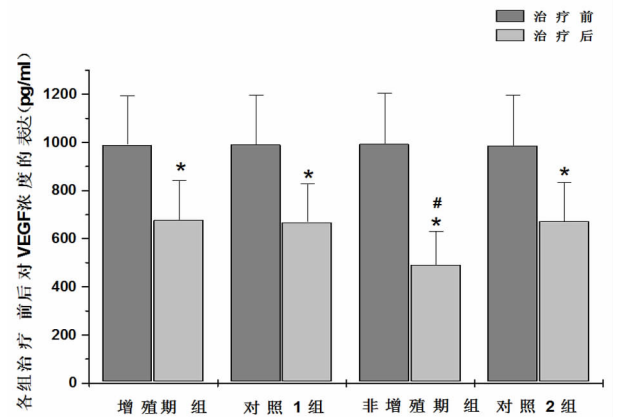


图 1 各组化癥明目汤治疗前后对 VEGF 表达的影响

注: * 表示与治疗前比较, $P < 0.05$; # 表示与增殖期组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

据 WHO 预测, 21 世纪糖尿病将在发展中国家流行, 目前我国糖尿病患者日益增多, 其中并发 DR 的概率在 45% ~ 58% [7], 该病严重影响患者视力。我国现行 DR 分期有 6 期, 其中 1 ~ 3 期为非增殖期糖尿病视网膜病变 (NPDR), 4 ~ 6 期为增殖期糖尿病视网膜病变 (PDR) [6]。NPDR 是在视网膜范围内发生视网膜内微血管改变, 并未超出内界膜, 是属于 PDR 之前的阶段, 表现为静脉扩张, 视网膜出血、水肿及硬性渗出和视网膜内微血管异常等。PDR 是 DR 的后期阶段, 以新生血管形成、缺血区视网膜表面纤维血管性增殖为特点。血糖的变动对视网膜血流动态的影响具有即时效应, 因此在糖尿病发病的初期即与视网膜病变的发生发展密切相关, 同时视网膜血流动态也与血液和血管的关系密不可分。现代研究表明 [8] 糖尿病患者存在不同程度的血液流变学改变, 如全血黏度、胆固醇等明显增高, 闭塞微循环血管导致局部组织缺血缺氧, 进而加重糖尿病血管病变的发生发展。VEGF 一种小分子蛋白质, 在正常的生理状态下, VEGF 在眼部呈低表达, 有助于维持血管的完整性, 它通过与血管内皮细胞上的酪氨酸激酶受体结合发挥生物学作用。在病理状态下, 局部组织缺血缺氧使微血管发生病变, VEGF 过度表达, 促进血管的增殖与迁移, 引起视网膜新生血

管的生成。

糖尿病在传统中医属于“消渴”的范畴,而 DR 属于中医“视瞻昏渺”“暴盲”等范畴。根据中医理论,目之能视是以气血精津的滋养,阴虚则目必失养;患病日久,阴虚则阳气无以化生,不能上荣与目窍,终至气阴两虚。而气阴两虚,将进一步导致血运无力,血化生不足,滞络为瘀,目视不明。因此,按照传统中医辨证方法,DR 主要以气阴两虚,瘀血阻络为主要表现,以益气养阴、化瘀明目的治疗方法恰当用于 DR 的治疗中将影响其转归。本研究选用化瘀明目汤,方中黄芪为君药,补中益气,黄精、沙参、石斛、石决明、草决明为臣药,滋阴明目,并佐三七、生蒲黄、丹参化瘀止血。全方以益气养阴治疗消渴病之本,以化瘀明目治疗 DR 之标。现代药理研究证实黄芪通过降低血小板黏附率来降低血液黏度^[9];丹参具有降低血黏度和扩张血管等作用^[10],以改善血液高凝状态;黄精能够降低血糖^[11];三七通过抑制血小板聚集,抗凝促纤溶而使全血黏度降低^[12-13];蒲黄通过降低血清总胆固醇的作用^[14-15],改善微循环。

本研究结果显示,化瘀明目汤治疗前各组间视力、全血黏度、胆固醇、VEGF 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后增殖期组、对照 1 组视力优于各自的治疗前($P < 0.05$),而全血黏度、胆固醇、VEGF 比较均低于各自的治疗前($P < 0.05$)。说明增殖期和对照 1 组治疗后均明显改善 DR 的病情,但是 2 组间差异无统计学意义,即化瘀明目汤对 PDR 的治疗效果和导升明一样。治疗后非增殖期组视力优于对照 2 组和增殖期组($P < 0.05$),而全血黏度、胆固醇、VEGF 低于对照 2 组和增殖期组($P < 0.05$)。增殖期组总有效率为 53.33%,对照 1 组总有效率为 50.00%,非增殖期组总有效率为 83.33%,对照 2 组总有效率为 56.66%。经 χ^2 检验,非增殖期组优于对照 2 组和增殖期组($P < 0.05$),增殖期组和对照 1 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明化瘀明目汤对 NPDR 治疗效果优于导升明和 PDR。化瘀明目汤对 NPDR 的疗效比 PDR 更好,可能是因为 PDR 的瘀血情况较 NPDR 严重,以及病程由气阴两虚发展到阴阳两虚的阶段,较为严重。然而本研究结果,给了我们一个很好的启示,在 DR 早期中药介入治疗能够有效防治 NPDR 向 PDR 发展,为中药治疗 DR 开辟了一个新思路。

由此,化瘀明目汤在治疗 DR 非增殖期疗效显著,有助于提高非增殖期糖尿病视网膜病变患者视力,改善血液循环等作用,同时下调了 VEGF 的表达,降低新生血管的发生。虽然化瘀明目汤对增殖期糖尿病视网膜病变患者疗效不显著,但可能将成为今后中药研究延缓甚至预防 NPDR 向 PDR 发展的重要课题。

参考文献

- [1] Ip MS, Domalpally A, Sun JK, et al. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (2): 367-374.
- [2] 蒋苏平. 普罗布考对非增生性糖尿病视网膜病变的抗氧化应激作用[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(2): 289-291.
- [3] 王瑞雪. NGB 和 VEGF 在糖尿病大鼠视网膜和脑中的表达特征及不同品系小鼠血糖变化特点分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [4] Huang H, He J, Johnson D, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (1): 200-212.
- [5] 王瑞红. 糖化血红蛋白和空腹血糖对于早期筛查糖尿病的价值[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(17): 69-70.
- [6] 罗成仁. 关于我国制订的糖尿病视网膜病变的分期标准[J]. *中华眼底病杂志*, 1998, 14(3): 131.
- [7] Chen X, Nie C, Gong Y, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer changes in preclinical diabetic retinopathy: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e125919.
- [8] 李华, 李芙琴, 王军. I 型糖尿病肾病与血脂异常相关分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(28): 6866-6867.
- [9] 冉志成. 黄芪注射液对糖尿病肾病患者血小板活化功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2008, 14(5): 519-520.
- [10] 于春艳, 董艳丽. 丹参、黄芪联用治疗肾综合征出血热对提升血小板计数减少尿蛋白的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2007, 2(33): 119.
- [11] 骆苏芳, 陈育尧. 自拟调糖方对糖尿病模型小鼠血糖及胰腺病理的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010(4): 847-850.
- [12] 樊曦, 周和政. 丹参三七混合液预防视网膜分支静脉阻塞的实验研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2013, 23(2): 88-90.
- [13] 曹晓钢, 于刚, 叶小利, 等. 中药提取物抑制胆固醇吸收的研究[J]. *中成药*, 2009, 31(4): 616-618.
- [14] 李志英, 余杨桂, 黄仲委, 等. 糖尿病视网膜病变中医证型与视觉电生理的关系[J]. *陕西中医学院学报*, 2002, 25(1): 39-41.
- [15] Kresyun N V. The influence of deltalycyn and transcranial cerebellar stimulation upon recovery of retina after photo stress in patients with diabetic retinopathy [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(4): 1068-1073.

(2015-06-19 收稿 责任编辑: 张文婷)