玉液汤对糖尿病性黄斑水肿的疗效观察及机制探讨

周 樱[1] 祖冬梅[1] 王丕进[2] 贺玉红[2] 王晋超[3]
(1 陕西省安康市人民医院眼科,安康,725000; 2 新疆伊犁州奎屯医院眼科,伊犁,833200;
3 新疆医科大学第二附属医院眼科,乌鲁木齐,830000)

摘要 目的:观察玉液汤对糖尿病性黄斑水肿的临床疗效及其与 IL-6、VEGF 的影响。方法:将 60 例糖尿病性黄斑水肿患者随机分成 2 组,治疗组给予玉液汤 + 激光光凝治疗,对照组予激光光凝治疗,观察治疗 4 周后 2 组视力、视网膜厚度、视网膜血管情况等;应用 ELISA 检测 2 组患者血清中 IL-6、VEGF 含量表达情况。结果:2 组经不同方法治疗 4 周后视力、视网膜厚度、视网膜血管情况比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组经玉液汤口服治疗与对照组比较,IL-6、VEGF 的血清含量情况明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:玉液汤治疗糖尿病性黄斑水肿可以有效提高视力、改善视网膜厚度、视网膜血管情况,是一种安全有效的治疗方式,值得临床推广应用,而调节 IL-6 和 VEGF 可能是玉液汤发挥治疗作用的重要靶点。

关键词 玉液汤;糖尿病性黄斑水肿;临床疗效;IL-6 VEGF

Clinical research on the method of yuye tang in the therapy of diabetic macular edema and the mechanism

Zhou Ying[1], Zu DongMei[1], Wang Pijin[2], He Yugong[2], Wang Jinchao[3]
(1 *Shaanxi ankang municipality people's hospital, ankang* 725000, *China*; 2 *Xinjiang yili prefecture kuytun hospital, Ili* 833200, *China*; 3 *The second affiliated hospital of xinjiang medical university, Urumchi* 830000, *China*)

Abstract **Objective**: In the present study, we aimed to to observe the clinical curative effect of Yuye tang in the therapy of diabetic macular edema (DME) and investigate the relationship between this effect and IL-6 and VEGF. **Methods**: A total of 56 patients DME were randomly divided into into 2 groups, 28 patients in treatment group were treated with modified Yuye Tang and laser photocoagulation of macular, 28 patients in control group were treated with only laser photocoagulation of macular. Observe visual acuity, retinal macular thickness and ocular hemodynamic situation of the two groups after treatment of 4 weeks. The expression of IL-6 and VEGF was assessed by ELISA. **Results**: Significant differences were observed in terms of intraocular pressure, visual acuity, retinal macular thickness and ocular hemodynamic situation ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression of IL-6 and VEGF level in the treatment group were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion**: Yuye Tang in the treatment of DME can effectively control the improve eyesight, retinal macular thickness and ocular hemodynamic situation, is a kind of safe and effective treatment, worthy of clinical popularization and application, adjust the IL-6 and VEGF may be Yuye Tang give play to the important targets of therapy effect.

Key Words Yuye Tang; Diabetic macular edema; Clinical effect; IL-6; VEGF
中图分类号:R276.7 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.015

糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)患者最常见且非常严重的微血管并发症,是导致我国人口失明的四大原因之一。其中,糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)是导致糖尿病性视网膜病变患者视力下降最常见、最主要的原因,其发病机制非常复杂[1]。多数学者研究认为血-视网膜屏障(Blood-retinal Barrier, BRB)破坏以及相关因子(如炎性细胞因子、血管内皮生长因子(VEGF)的作用引起液体在黄斑区内层视网膜的聚集是最主要的原因[2]。目前,激光治疗是临床上治疗糖尿病性黄斑水肿主要方法,以封闭异常毛细血管、减少视网膜的需氧量为目的,从而缓解黄斑水肿以及预防严重的视网膜并发症的发生[3-4]。然而,激光不能改善视网膜微循环,且不可逆的对视网膜及黄斑的功能造成不同程度的损害,导致患者激光治疗后视力下降[5]。基于中医学对本病的认识,本文旨在研究玉液汤治疗糖尿病黄斑水肿的临床疗效,并进一步探讨其机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 11 月至 2015 年 11 月

基金项目:新疆卫生厅医学联合基金项目(编号:2015211C209)
作者简介:周樱(1980.08—),女,本科,主治医师,研究方向:眼科眼表疾病,E-mail:731208793@qq.com

在安康市人民医院就诊的 56 例气阴两虚型糖尿病性黄斑水肿患者，按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组，每组 28 例。治疗组患者中男 15 例，女 13 例，平均年龄（53.1 ± 6.36）岁，糖尿病病程 1 ~ 20 年，视力 4.0 ~ 4.8（标准对数视力表）；对照组患者中男 14 例，女 14 例，平均年龄（54.3 ± 6.47）岁，糖尿病病程 1 ~ 20 年，视力 4.0 ~ 4.7（标准对数视力表）；2 组患者在性别、年龄、病程、视力等方面经统计学比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

1.2 纳入标准 1）符合诊断标准：按照 ETDRS 推荐的“临床有意义的黄斑水肿”的标准如下[3]：a. 视网膜增厚位于黄斑中心 500 μm 以内，累及中心凹；b. 硬性渗出不超过黄斑中心或在黄斑 500 μm 范围内，并伴有邻近视网膜增厚；c. 距中心凹 1 PD 以内发现超过 1 PD 范围的视网膜增厚。2）发现糖尿病性黄斑水肿的病程在 0.5 ~ 3 个月内，患侧眼日常生活视力 ≥ 0.05；DR 属 Ⅱ-Ⅲ 期内。3）全身一般情况良好，且血糖、血压控制较佳（血糖 < 10 mmol/L，血压 < 150/90 mmHg）。4）入组前若有使用其他中药治疗者，须停用 14 d 以上。5）自愿参加试验，并签署知情同意书。

1.3 排除标准 1）伴有其他眼部疾病，如青光眼、高眼压症病史、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞及曾有过眼底病变的治疗等；2）严重心、脑、肺、肝、肾功能障碍及衰竭者；3）正在使用或需要服用其他影响疗效评估药物的患者；4）妊娠及哺乳期妇女；5）对试验药物中任何成分过敏者；6）无法保证试验期间配合完成用药及随访要求者。

1.4 治疗方法 对照组采用常规黄斑部激光光凝治疗：局部采用光凝或格子光凝，参数：1）激光波长：绿或黄、红激光；2）光斑大小：直径 50 ~ 200 μm；3）曝光时间：0.01 ~ 0.2 s；4）激光功率：200 ~ 400 mW；5）光斑反应：浅 2 级或 2 级；6）光斑间距：1 个光斑直径。注意激光能量，光凝斑反应严格控制在视网膜外层，确保对视网膜神经纤维层不造成热损伤。

治疗组在对照组光凝治疗基础上服用玉液汤：山药 30 g，黄芪 20 g，知母 15 g，鸡内金 5 g，葛根 10 g，五味子 10 g，天花粉 15 g。由煎药室统一煎煮，1 剂/d，早晚温服，连用 4 周。

1.5 疗效观察指标 1）视力疗效：所用视力表为标准对数视力表，参照如下标准判定疗效[6]：a. 显效：与用药前比较，视力在标准对数视力表提高 2 行及其以上；b. 有效：与用药前比较，视力在标准对数视力表提高 1 行；c. 无效：与用药前比较，视力提高不足 1 行。2）视网膜厚度：分别于治疗前、治疗 4 周后，采用 Zeiss CIRRUS HD-OCT 4000，视网膜光学相干断层分析（Optical Coherence Tomography，OCT）技术测量视网膜厚度，记录黄斑中心凹 1 mm 直径区域内的中心厚度。3）视网膜血管情况：采用 Nidek 荧光素眼底血管造影（Fundus Fluorescein Angiography，FFA）仪观察治疗前后黄斑渗漏情况。

1.6 标本采集和检测方法及内容 1）血清采集：入院第 2 天清晨静息空腹状态下，抽取试验对象 4 mL 的肘静脉血，肝素管保存室温静置 1 ~ 2 h 后，于高速冷冻离心机（Thermo Fisher，美国）3 000 r/min，离心 20 min，分离血清，-20 ℃存放待测。2）用酶联免疫吸附法（ELISA 法）检测血清中血管内皮生长因子（VEGF）和白介素 6（IL-6）的含量（试剂盒由上海西塘生物科技有限公司提供），操作过程严格按照试剂盒说明书进行，用自动酶标仪（BioTek，Model ELX800，USA）于波长 450 nm 处读 OD 值，根据标准曲线得出细胞因子浓度。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行处理，计量资料用 t 检验，计数资料的用 χ^2 检验，相关性分析采用单因素方差分析。所有数据均采用（$\bar{x} \pm s$）表示，以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力比较 治疗组、对照组总有效率分别为 67.8%、53.6%，2 组治疗后视力疗效情况比较，$\chi^2 = 8.746$，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。见表 1。治疗组治疗后的视力较治疗前明显提高，治疗前后比较，$t = 6.27$，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；对照组治疗前后比较，$t = 0.43$，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 2。

表 1 2 组视力疗效分析比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	28	7	12	9	67.8%
对照组	28	5	10	13	53.6%

表 2 2 组治疗前后视力比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	4.28 ± 0.25	4.81 ± 0.35
对照组	28	4.31 ± 0.28	4.58 ± 0.27

2.2 视网膜厚度比较 治疗后，2 组视网膜厚度均较治疗前减少，治疗组治疗前后视网膜厚度比较，$t = 12.14$；对照组治疗前后视网膜厚度比较，$t =$

3.57,2 组治疗前后比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗组和对照组治疗后视网膜厚度比较,$t=8.42$,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　2 组治疗前后视网膜厚度比较($\bar{x}\pm s$,μm)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	384±57	224±46
对照组	28	376±53	287±49

2.3　视网膜血管情况　治疗前 2 组均表现为黄斑部花瓣状高荧光存积,OCT 显示黄斑部厚度增加。治疗 4 周后,2 组黄斑部荧光存积均有所减轻。

2.4　外周血 IL-6、VEGF 值比较　治疗组治疗后血清中 IL-6 的含量较治疗前明显降低,治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、图 2。

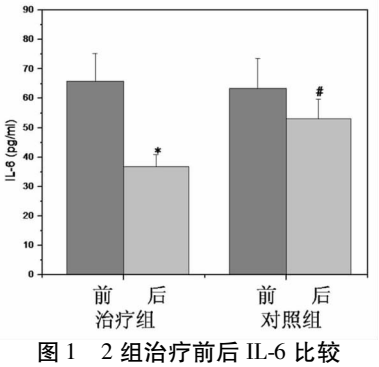

图 1　2 组治疗前后 IL-6 比较

注:治疗组治疗后与治疗前比较,$^{*}P<0.05$;对照组治疗后与治疗前比较,$^{\#}P>0.05$。

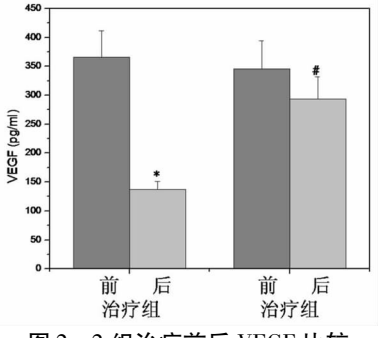

图 2　2 组治疗前后 VEGF 比较

注:治疗组治疗后与治疗前比较,$^{*}P<0.05$;对照组治疗后与治疗前比较,$^{\#}P>0.05$。

3　讨论

目前认为糖尿病性黄斑水肿是糖尿病患者视力下降的最常见、最主要原因之一,正受到越来越多世界各国眼科专家的重视,其确切发病机制尚未明确。大多数学者认为,糖尿病性黄斑水肿主要由黄斑区局部视网膜血管内皮细胞屏障功能损害引起,包括血视网膜内屏障、视网膜色素上皮细胞屏障、血视网膜外屏障,且多种细胞因子在这个损害过程中发挥作用。在糖尿病视网膜病变过程中,在视网膜缺血时会产生的一种可溶性的血管生长因子,即血管内皮生长因子(VEGF),它特异性地作用于内皮细胞 VEGF 受体,对血管内皮细胞增殖和血管通透性增加发挥重要作用,是导致血-视网膜屏障受损的罪魁祸首[7]。HOfman P 等[8]将 VEGF 注射入猴眼中,经荧光造影检查发现有明显的血管渗漏,同时发现有大量的吞饮小泡形成在发生渗漏的血管内皮细胞基底膜处,认为血液成分渗漏是通过跨细胞吞饮作用而实现的。颜华等人研究发现,VEGF 能够促进了视网膜新生血管的生长,从而加重了糖尿病视网膜病变的进展[9] IL-6 是一种多功能的炎性反应细胞因子,所诱导的炎性炎性反应可刺激内皮细胞的增生,使内皮细胞的血管生成能力增强,也可以直接损伤内皮细胞,增加内皮细胞的通透性,导致血-眼屏障和血视网膜屏障的破坏。Shimizu E 等[10]认为糖尿病性黄斑水肿的严重程度与血浆 IL-6 水平成正相关,并认为通过血浆 IL-6 水平可预测黄斑水肿的发展。有研究发现在糖尿病性黄斑水肿患者的玻璃体液中 IL-6 和 VEGF 的水平均显著升高,同时血管通透性增加,认为 IL-6 与 VEGF 表达之间存在协同作用,推测 IL-6 可能是通过刺激 VEGF 旁分泌作用间接诱导血管渗漏发生[11]。

中医学认为糖尿病性黄斑水肿的病理基础是消渴日久,伤精耗气,气阴两虚,瘀血阻滞,痰瘀互结,阻闭目络,目失濡养,神光失灵,则目不能见。在中医眼科的五轮学说中,黄斑属于水轮,内应于肾,肝主目,肝经系目系,而黄斑又色黄属脾,脾主中央,故黄斑病变与肝脾肾三脏尤为密切。玉液汤是治疗消渴的名方,方中重用黄芪、山药补脾固肾共为君药,既可升清阳而转输津液,又可摄纳肾气而固摄精微;知母、天花粉清热滋阴,生津润燥止渴,是为臣药;葛根助黄芪升发脾胃清阳之气,输布津液而止渴;鸡内金化水谷为津液,助脾之健运,兼能缩尿;五味子酸甘,固肾养阴,使津液不下流,是为佐药,诸药相配,升脾气而布津液,补脾气而养阴津,固摄缩尿而截流,共奏益气布津,生津润燥,止渴固肾之功[12]。现代药理学研究证实,玉液汤中各药均有较好的降糖效果,还可改善胰岛素抵抗、调节脂代谢、改善血液高凝状态、抗氧化及抑制蛋白非酶糖基化,具有防治 2 型糖尿病并发症的作用[13-14]。

本研究通过对比发现 2 组不同方法治疗 4 周后,用玉液汤的治疗组在视力、视网膜厚度、视网膜

血管情况与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。应用 ELISA 检测 2 组患者血清中 IL-6、VEGF 含量表达情况,结果显示,治疗组后的 IL-6、VEGF 的表达明显低于治疗前,对照组治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究表明玉液汤联合现代医学技术治疗糖尿病性黄斑水肿可以更有效的提高视力、改善视网膜厚度、视网膜血管情况,是一种安全有效的治疗方式,值得临床推广应用,而调控炎性反应细胞因子和血管内皮生长因子可能是玉液汤发挥治疗作用的重要靶点,值得进一步研究。

参考文献

[1]郭欣璐,高健生,接传红,等. 中西医治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. 中国老年保健医学,2013,11(4):73-75.

[2] Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema[J]. Ophthalmic Res,2004,36(5):241-249.

[3]张承芬. 眼底病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:228-244.

[4] Liu LJ, Liu W, Wang Y. Effects of laser photocoagulation combined with lecithin-bound iodine and herbal in treating diabeticmacular edma [J]. Int JOphthalmol(GuojiYanke Zazhi),2008,8(4):820-821.

[5]林琳,盛艳娟. 糖尿病性黄斑水肿的治疗进展[J]. 中华实验眼科杂志,2013,31(10):992-996.

[6]邹红,黎蕾,任建萍,等. 行气活血健脾利水方治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究[J]. 中国中医眼科杂志,2014,24(5):327-331.

[7]沈强,张学东. 糖尿病黄斑水肿的发病机制及治疗进展[J]. 眼科新进展,2012,32(2):196-200.

[8] Hofman P, Blaauwgeers H G, Tolentino M J, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. Vascular endothelial growth factor-A[J]. Curr Eye Res,2000,21(2):637-645.

[9]颜华,崔靖,于金国,等. 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体内血管内皮生长因子的表达[J]. 中华眼科杂志,2009,45(3):206-209.

[10] Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, et al. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema[J]. Jpn J Ophthalmol,2002,46(1):78-83.

[11] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema[J]. Ophthalmology,2003,110(9):1690-6.

[12]陆勇刚. 补脾益气生津法治疗 2 型糖尿病临床研究[J]. 中华中医药学刊,2014,5(32)1246-1248.

[13]韩非,任磊. 玉液汤治疗糖尿病药理学基础[J]. 内蒙古中医药,2008,27(12):60-62.

[14]戴红,李娜,陈欣怡,等. 玉液汤及其拆方对糖尿病大鼠炎性因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(1):59-62.

(2016 - 02 - 15 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2266 页)

[6]李佶,郑锦,王大增. 益气活血、化瘀通腑法治疗子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(9):533.

[7]张红梅,刘玉兰,杨错. 痛经的治疗[J]. 实用药物与临床,2004,7(3):43-45.

[8]杜凤香,王淑斌,冯亚宏. 浅谈痛经发病因素[J]. 中国医学杂志,2004,2(6):352-353.

[9]聂宇波,谢海燕,曾频频,等. 子宫肌腺症和子宫内膜异位症患者血清 CA125 检测的临床意义[J]. 检验医学,2008,23(6):674-676.

[10] Ozaki T, Takahashi K, Okada M, et al. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy[J]. Int J Fertil Womens Med,1999,44(5):260-264.

[11] Maiorana A, Cicerone C, NicetaM, et al. Evaluation of serum CA125 levels in patientswith pelvic pain related to endometriosis[J]. Int J BiolMarkers,2007,22(3):200-202.

[12] Wieczorek J, Matuszewski W, Kokocińska. Usefulness of selected circulating biochemical markers in diagnosis and monitoring of endometriosis[J]. Ginekol Pol,1999,70(3):161-165.

[13]夏桂成,赵可宁,谈勇,等. 中医妇科理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:258.

[15]魏郁清,王淼,杨艳琳,等. 补肾序贯结合活血化瘀法治疗子宫内膜异位症所致痛经 40 例临床观察[J]. 江苏中医药,2015,47(1):44-45.

[16]魏郁清,谈勇,齐丹,等. 补肾序贯方结合软坚化瘀方对子宫内膜异位症大鼠基质金属蛋白酶-2 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1394-1397.

(2016 - 02 - 17 收稿 责任编辑:王明)