

桂枝茯苓丸治疗糖尿病白内障术后黄斑水肿的临床效果及部分机制探析

陈 鸣¹ 张 鸿² 曾流芝¹ 辛 梅¹ 姚 曼¹

(1 四川省成都市第一人民医院眼科,成都,610041; 2 云南省昆明医科大学第二附属医院眼科,昆明,650101)

摘要 目的:观察桂枝茯苓丸对糖尿病白内障术后黄斑水肿的临床疗效,并评价其对干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法:选取2016年1月至2017年1月成都市第一人民医院收治的糖尿病白内障术后黄斑水肿的患者60例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组30例。对照组使用普拉洛芬眼液、妥布霉素地塞米松眼液治疗,观察组在对照组治疗方案基础上加用桂枝茯苓丸口服,2组患者均接受为期4周的治疗,疗程结束后比较2组患者临床疗效、中医证候积分、黄斑中心凹视网膜厚度、IP-10、MCP-1及VEGF浓度变化,同时将黄斑中心凹视网膜厚度与IP-10、MCP-1及VEGF浓度相关性进行分析。结果:1)治疗后观察组临床总有效率89%,与对照组68%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2)治疗后2组患者中医证候积分均有所下降,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)治疗后2组患者黄斑中心凹视网膜厚度均有明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组黄斑中心凹视网膜厚度较对照组下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);4)疗程结束后观察组眼底情况改善较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);5)2组患者治疗后IP-10、MCP-1及VEGF浓度均有不同程度下调,其中观察组改善的趋势更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);6)黄斑中心凹视网膜厚度与IP-10、MCP-1及VEGF浓度具有正相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桂枝茯苓丸可明显改善糖尿病白内障术后黄斑水肿的病情,其作用机制可能与抑制新生血管以及改善脉络膜循环有关。

关键词 糖尿病;白内障术后;黄斑水肿;桂枝茯苓丸;VEGI;VEGF;血管新生;脉络膜循环

Clinical Effects and Partial Mechanism of Guizhi Fuling Pill in the Treatment of Macular Edema after Diabetic Cataract Surgery

Chen Ming¹, Zhang Hong², Zeng Liuzhi¹, Xin Mei¹, Yao Man¹

(1 Department of Ophthalmology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China; 2 Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Guizhi Fuling Pill on macular edema after diabetic cataract surgery, and to evaluate its effect on interferon IP-10 (Inducible protein-10), MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) and VEGF (vascular endothelial growth factor). **Methods:** A total of 60 patients with macular edema after diabetic cataract surgery treated in Chengdu First People's Hospital from January 2016 to January 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group with 30 cases in each group. The control group using the Pla Lo Finn eye drops, tobramycin and dexamethasone eye drops treatment, and the observation group added the use of Guizhi Fuling Pill based on the treatment of the control group. Both groups received treatment for 4 weeks. After treatment, clinical curative effect, TCM Syndrome integral, retinal thickness of macular fovea, IP-10, MCP-1 and VEGF concentration of the patients in the two groups were compared, while the retinal thickness of macular fovea and IP-10, MCP-1 and VEGF concentration correlation were analyzed. **Results:** 1) After treatment, the total efficiency of the observation group 89%, and the difference was statistically significant compared with 68% in the control group ($P < 0.05$); 2) After treatment, the TCM syndrome integral of the two groups were decreased, and the observation group was superior than the control group ($P < 0.05$); 3) After the treatment, the retinal thickness of macular fovea of two groups decreased significantly, which suggested significant difference compared with before treatment ($P < 0.05$). The retinal thickness of macular fovea decreased significantly in the observation group compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); 4) After the end of treatment, observation group fundus conditions were better than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); 5) After treatment, the IP-10, MCP-1 and VEGF concentrations of two groups of patient had different degrees of reduction, the improvement trend was more obvious in the observation group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); 6) There was a positive correlation between the retinal thickness of macular fovea and the concentration of IP-10, MCP-1 and VEGF ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Fuling Pill can significantly improve the condition of macular edema after diabetic cataract surgery, and its mechanism may be related to the inhibition of neovascularization and the improvement of choroidal circulation.

基金项目:2011年四川省卫生厅科研课题立项(110028)

作者简介:陈鸣(1972.03—),女,本科,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗眼底病及白内障,E-mail:W1eNnUaN@163.com

通信作者:张鸿(1973.11—),女,研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗白内障等眼科相关性疾病,E-mail:13708461777@163.com

Key Words Diabetic; Post cataract surgery; Macular edema; Guizhi Fuling Pill; VEGI; VEGF; Angiogenesis; Choroidal circulation

中图分类号:R587.1;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.029

白内障是 2 型糖尿病常见的并发症之一,人工晶体摘除术是治疗该病的主要临床措施,但有数据显示与单纯白内障比较,2 型糖尿病合并白内障患者术后炎症反应更为明显,极易发生黄斑水肿,导致病情的进一步恶化^[1-2]。糖尿病白内障术后黄斑水肿属于中医学“视瞻昏渺”等范畴,《素问》一书中曾描述:“中央色黄,入通于脾”,认为黄斑病变与脾脏关系密切,脾失健运、水湿内聚成瘀,上犯于黄斑是该病的主要病机,故健脾利水、活血化瘀是主要治则^[3-4]。桂枝茯苓丸是首载于《金匱要略》,有活血化瘀利水之功,是治疗妇科疾病经典名方,《血证论》一书中提出“血水同治”理论,随着中医药逐渐发展,血与水的辨证论治理论逐渐运用于各类疾病的治疗,有临床人员利用桂枝茯苓丸治疗白内障术后黄斑水肿,获得理想疗效,但其作用机制尚不明确,基于此我们亦用桂枝茯苓丸对 60 例糖尿病白内障术后黄斑水肿患者,并对其作用机制进行进一步研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月成都市第一人民医院收治的糖尿病白内障术后黄斑水肿的患者 60 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组 30 例(33 眼),男 18 例,女 12 例,年龄 54~75 岁,平均年龄(61 ± 3.21)岁,糖尿病病程 5~21 年,平均病程(9 ± 1.24)年;观察组 30 例(32 眼),男 17 例,女 13 例,年龄 53~74 岁,平均年龄(59 ± 2.98)岁,糖尿病病程 6~20 年,平均病程(9 ± 1.13)年。2 组患者在年龄、性别、病程等一般情况方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 2 型糖尿病诊断符合 2013 年中华医学会颁布的《2 型糖尿病防治指南》中的诊断标准;黄斑水肿诊断符合 2014 年颁布糖尿病视网膜病变临床诊疗指南中相关诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准;2)最佳矫正视力 <0.3 ;3)知情同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)白内障术前亦已存在黄斑水肿者;2)合并其他视网膜病变者;3)合并心、脑、肾等重要脏器病变者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差者;2)无法完成

整个治疗过程者。

1.6 治疗方法 对照组使用普拉洛芬眼液(Senju Pharmaceutical Co., Ltd. Fukusaki Plant 公司生产;国药准字 H20130682),滴眼每次 12 滴,4 次/d。根据症状可以适当增减次数,妥布霉素地塞米松眼液(美国爱尔康眼药厂比利时分厂生产;国药准字 H20030659),滴眼每次 1~2 滴,4 次/d。观察组在对照组治疗方案基础上加用桂枝茯苓丸(山西正元盛邦制药有限公司生产;国药准字 Z20027564),6 丸/次,2 次/d。主要成分:桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁。2 组患者均接受为期 4 个周的治疗。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 利用中医证候积分表格对不同症状进行进行分数测评,每个症状分为 4 个等级,总分共 30 分,分值越高表示障碍越明显。

1.7.2 黄斑中心凹视网膜厚度 利用 OCT 检查仪(德国 Zeiss 公司)对黄斑中心凹厚度进行测量,将仪器调整为 line 模式,扫描长度 8 mm,将扫描结果用 OCT 检查仪自带软件进行厚度计算,得出最终结果。

1.7.3 眼底情况变化 利用眼底镜(德国 E56 型)进行眼底检查,患者取端坐位,将检眼镜盘拨至 +8—+10 屈光度处,在离患眼约 15 cm 处将检眼镜光线射入患眼瞳孔内进行眼底检查。参考 Duke-Elder 分期法对眼底情况进行分级:一期-黄斑组织存在轻微模糊不清,视网膜神经上皮层可见微小间隙;二期-黄斑组织可见模糊不清,视网膜神经上皮层可见囊样间隙;三期-黄组织可见明显模糊不清,视网膜神经上皮层可见明显囊样间隙。

1.7.4 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度测定 嘱患者 22:00 禁食,次日清晨空腹状态下抽取肘静脉血 5 mL,4℃下用 5 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液置于 EP 管中,利用 ELISA 法进行各组别 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度测定,用 MTT 酶标仪计算出 OD 值,操作过程严格按照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《中国眼科临床疗效诊断标准》进行临床疗效判定,主要如下:显效-黄斑水肿完全消失,黄斑中心凹反光亮;有效-黄斑水肿大部分消失,黄斑中心凹反光存在微亮;无效-黄斑水肿未见明显改善,黄斑中心凹未见反光。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对本

研究数据进行统计分析,其中计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,均符合正态分布,用 T 检验进行。计数资料采用 n 表示,采用 χ^2 检验进行统计。相关性分析采用 Pearson 相关分析进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后中医证候积分变化 治疗后 2 组患者中医证候积分均有所下降,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组中医证候积分变化比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	积分
对照组(n = 30)	
治疗前	25.24 ± 1.28
治疗后	17.32 ± 1.21 *
观察组(n = 30)	
治疗前	24.897 ± 1.55
治疗后	11.36 ± 1.15 * [△]

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

2.2 2 组治疗前后黄斑中心凹视网膜厚度比较

治疗后 2 组患者黄斑中心凹视网膜厚度均有明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组黄斑中心凹视网膜厚度较对照组下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

表 2 2 组黄斑中心凹视网膜厚度变化比较($\bar{x} \pm s$, μm)

组别	厚度
对照组(n = 30)	
治疗前	698.25 ± 10.48
治疗后	407.38 ± 7.31 *
观察组(n = 30)	
治疗前	704.82 ± 10.56
治疗后	211.45 ± 21.75 * [△]

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

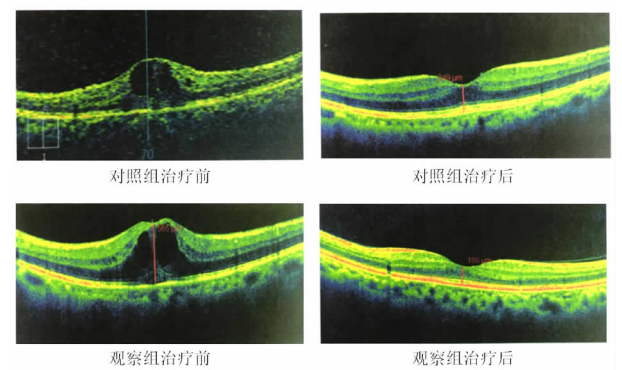


图 1 各组黄斑中心凹厚度

2.3 2 组治疗前后眼底情况比较 疗程结束后观察组眼底情况改善较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后眼底情况比较

组别	正常 [例(%)]	一期 [例(%)]	二期 [例(%)]	三期 [例(%)]	改善率 (%)
对照组	0(0)	12(40)	9(30)	9(30)	70
观察组	3(10)	15(50)	10(33.33)	2(6.67)	93.33
P					0.026
χ^2					3.92

2.4 2 组临床疗效比较 治疗后观察组临床总有效率 93.33%,与对照组 80% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组临床疗效比较

组别	显效 [例(%)]	有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	临床总有效率 (%)
对照组	11(36.67)	13(43.33)	6(20)	80
观察组	16(53.33)	12(40)	2(6.67)	93.33
P				0.031
χ^2				3.35

2.5 2 组治疗前后 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度比较

2 组患者治疗后 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度均有不同程度下调,其中观察组改善的趋势更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	IP-10	MCP-1	VEGF
对照组(n = 30)			
治疗前	5.92 ± 1.28	338.24 ± 38.29	857.35 ± 35.24
治疗后	3.01 ± 0.86 *	127.63 ± 15.36 *	447.52 ± 27.26 *
观察组(n = 30)			
治疗前	6.01 ± 1.19	352.01 ± 36.78	848.81 ± 33.01
治疗后	1.24 ± 0.87 * [△]	65.21 ± 7.16 * [△]	281.43 ± 20.15 * [△]

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

2.6 相关性分析 黄斑中心凹视网膜厚度与 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度具有正相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 相关性分析

指标	黄斑中心凹视网膜厚度	
	P	r
IP-10	0.012	2.39
MCP-1	0.027	2.11
VEGF	0.018	3.01

3 讨论

白内障术后黄斑水肿属中医“消渴”“视瞻昏渺”“目障”等范畴,是由消渴病并发而形成的疾患^[6],《秘传证治要诀》中描述到:“三消久之,精血既亏,或目不见,或手足偏废,如风疾非风”,文中的“目、盲、不见”等词语均是对消渴病引起眼部疾病

的描述。在病机的研究中《素问》即早有记载,书中曰:“中央色黄,入通于脾”,《中医眼科六经法要》亦写到:“黄斑属脾,治疗应从脾着手”,故“从脾论治”是治疗糖尿病白内障术后黄斑的关键,古代医贤认为脾失健运、水湿内聚成瘀,上犯于黄斑是发病主因,由此,健运脾气、利水化瘀治疗的主要方向。

血与水的相关理论早在《黄帝内经》中就有记载,《血证论》中记载:“失血家往往水肿。瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也”。认为治疗血病者不可离水,水利则瘀除,而水病亦不离乎血,血行则水驱^[7-8]。结合张仲景《伤寒杂病论》中大量血与水辨证论治的方剂使用手法,我们认为运用及推广血与水辨证观点以及理论具有临床可行性。桂枝茯苓丸首载于《金匱要略——妇人妊娠病脉证并治》一书,用于治疗瘀阻胞宫导致的妇科疾病,随着现代中医的日趋发展,在血与水理论指导下桂枝茯苓丸已逐渐被运用到各科疾病的治疗中^[9-11],方中主要有桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁几味中药,其中桂枝以辛温之性温通血脉,以行瘀滞,桃仁是活血祛瘀之要药,牡丹皮、赤芍微寒,即可活血化瘀,有以凉血之功清退瘀久所化之热,茯苓是健脾渗湿之药,可健脾益胃,扶助正气。整方共奏健脾化湿,活血祛瘀利水之功,体现了“水血同治”的观点。本研究数据经过统计学分析可知加用桂枝茯苓丸的观察组患者不论是在改善临床症状,还是消退黄斑水肿方面均较对照组有优势,进一步证实了桂枝茯苓丸对糖尿病白内障术后黄斑水肿有理想疗效。

在对作用机理的深入研究中我们对 2 组患者外周血 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度进行检测比较,IP-10 是趋化多种 Th 细胞介导机体炎性反应效应的主要因子,主要可激活 CXCR3T 淋巴细胞,促使糖尿病患者黄斑组织受损^[12-13]。MCP-1 主要有平滑肌内皮细胞分泌,与相应受体结合后生成 G 蛋白,进一步激活磷脂肌醇-3,而磷脂肌醇-3 可诱发细胞钙离子移位,导致病理性血管增生,有研究显示随着黄斑水肿严重程度的加重,房水内 MCP-1 浓度逐渐上调,故 MCP-1 是评估黄斑水肿严重程度的重要因子^[14-15]。VEGF 是诱导血管新生及视网膜缺血性病变的重要因子,主要是调控血管内皮细胞与蛋白的结合能力,导致血管通透性上调,从而增加了毛细渗漏的风险,增加了局部水肿的程度^[16-17]。有数据^[16]显示 VEGF 是白内障术后黄斑水肿发生的独立危险因素,此外,本研究患者长期处于高血糖状态,视网膜血管内皮细胞进一步受损,加之 VEGF 浓度上调,局部血管通

透性增加,大量细胞外液聚集在黄斑区加重了该部位水肿的程度。由此降低 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度理应是治疗糖尿病白内障术后黄斑水肿的靶方向,研究中我们发现 2 组患者治疗后 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度均有不同程度下调,其中观察组改善的趋势更明显,且黄斑凹中心厚度与上述指标存在正相关关系,这提示桂枝茯苓丸确可通过下调 IP-10、MCP-1 及 VEGF 浓度实现治疗黄斑水肿的目的。

总之,桂枝茯苓丸在改善糖尿病白内障术后黄斑水肿存在明显的临床价值,值得推广运用,但考虑本研究仅从病理性血管新生方面探讨了该药的作用机理存在一定的局限性,下阶段将扩大样本,进一步深入研究桂枝茯苓丸的作用机制。

参考文献

- [1] 崔仁哲,金花,崔刚. 频域 OCT 对糖尿病患者白内障超声乳化手术前后黄斑变化对比研究[J]. 中国实用眼科杂志,2015,33(6): 607-612.
- [2] 苏盈盈,钱芳,陈晓勇,等. 糖尿病与非糖尿病患者白内障术后黄斑水肿分析[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(11):1281-1284.
- [3] 陈冬生. 参苓白术散干预 PHACO 术后黄斑水肿的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [4] 刘静. 五苓散合补阳还五汤加减治疗白内障术后黄斑水肿疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2017,33(1):7-8.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [6] 张杰,高卫萍. 白内障术后黄斑囊样水肿中西医结合治疗研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(6):1048-1050.
- [7] 张苏颖. “血不利则为水”的机制及临床意义[J]. 山东中医药大学学报,2002,26(2):93-96.
- [8] 白朝伟. 血与水辨证观之源与流[J]. 河南中医,2006,26(10):8-10.
- [9] 刘刚,严余明. 当归芍药散合桂枝茯苓丸加减治疗单纯性卵巢囊肿的临床研究[J]. 云南中医学院学报,2015,38(2):73-76.
- [10] 韩晶,吴文英. 桂枝茯苓丸对子宫内异症患者血清 MAPK、ERK 和 VEGF 水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015(12):125-127.
- [11] 孙一鸣,余长飞,李岳,等. 桂枝茯苓丸加味联合穴位注射治疗前列腺增生症 50 例临床观察[J]. 中医杂志,2015,56(11):945-947.
- [12] 王彦荣,李梅,高小燕,等. 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿与血清标志物的相关性[J]. 检验医学与临床,2017,14(14):2138-2141.
- [13] 董宁,汤欣,肖林,等. 房水中多种细胞因子与 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的关系[J]. 中华实验眼科杂志,2015,33(4):356-361.
- [14] 董宁,汤欣,肖林,等. 房水中多种细胞因子与 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的关系[J]. 中华实验眼科杂志,2015,33(4):356-361.
- [15] 许畅,毛晓春. 雷珠单抗对房水中炎症相关细胞因子含量的影响[J]. 国际眼科杂志,2017,17(4):643-647.
- [16] 王彦荣,李梅,高小燕,等. 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿与血清标志物的相关性[J]. 检验医学与临床,2017,14(14):2138-2141.
- [17] 闫媛媛,李加青,曾婧,等. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者房水中血管活性分子的表达分析[J]. 中华眼底病杂志,2013,29(6):556-559.