

元芪祛瘀方治疗增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后的疗效随机对照观察

王 雁 阿依努·努拉厚 何佳佳 高云仙

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐, 830000)

摘要 目的:观察元芪祛瘀方治疗增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后的临床疗效。方法:选取2016年1月至2017年12月收治的增生性糖尿病视网膜病变行玻璃体切割手术患者70例(70眼)作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组35例。观察组采用玻璃体切除术联合口服元芪祛瘀方治疗;对照组单纯采用玻璃体切除术。术前及术后第2、5个月时进行结局指标检测。结果:与对照组比较,治疗术后2个月和术后5个月观察组眼底荧光血管造影改变差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组疗效好于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:元芪祛瘀方减少了视网膜微动脉瘤的数量、改善了视网膜出血及渗出,以辅助提高了总体疗效。

关键词 增生性糖尿病视网膜病变;玻璃体切除术;元芪祛瘀方;眼底荧光血管造影;中药治疗;临床疗效;糖尿病;白内障

Efficacy of Yuanqiquyu Prescription on Proliferative Diabetic Retinopathy

after Vitrectomy: A Randomized Controlled Trial

Wang Yan, AYinu Nulahou, He Jiajia, Gao Yuxian

(Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Yuanqiquyu prescription in the treatment of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. **Methods:** A prospective randomized controlled study was adopted. A total of 70 cases (70 eyes) of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy were randomly divided into the observation group ($n = 35$) and the control group ($n = 35$) from January 2016 to December 2017. The observation group was treated with vitrectomy and Yuanqiquyu prescription, while the control group were treated with vitrectomy. The outcome indicators were detected before and after the second and the fifth month's operation. **Results:** The changes of fundus fluorescein angiography in the observation group were significantly different than those of the control group ($P < 0.001$) after two months and five months' treatment. The difference of the total efficacy of the two groups were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion:** Yuanqiquyu prescription improves the number of retinal microaneurysms, reduces retinal hemorrhage and exudation, and improves overall efficacy, which is worthy of further clinical promotion.

Key Words Proliferative diabetic retinopathy; Vitrectomy; Yuanqiquyu prescription; Fundus fluorescein angiography; Traditional Chinese Medicine treatment; Clinical efficacy; Diabetes mellitus; Cataract

中图分类号: R289.4; R587.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.040

增生性糖尿病视网膜病变(Proliferative Diabetic Retinopathy, PDR)是一种因血糖代谢紊乱导致视网膜微循环异常,眼底新生血管形成从而进一步导致玻璃体积血,牵拉性视网膜脱离的常见糖尿病并发症。近年来随着人们生活水平的不断提高,糖尿病的发病率也迅速上升,糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)成为很多国家致盲的主要原因^[1],给患者个人和家庭带来沉重的经济负担和社会负担^[2]。我中心通过回顾性研究发现,元芪祛瘀方在治疗非增生性糖尿病视网膜病变一定疗效^[3],随着

玻璃体切除术越来越广泛用于治疗各种PDR,术后应用元芪祛瘀方的干预是否同样有利于视网膜微循环的改善需要进一步临床验证。本研究采用玻璃体切除术联合口服元芪祛瘀方治疗PDR患者以评价元芪祛瘀方的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过样本量计算需70例受试者,并平均分配入观察组和对照组,每组35例。选取2016年1月至2017年12月就诊于新疆医科大学附属中医医院眼科因PDR行玻璃体切除术的患者70例

基金项目:新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市科学技术计划项目应用开发研究计划项目(Y151310013)

作者简介:王雁(1983.02—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼表疾病、眼底疾病中医治疗, E-mail: wangyan830222@163.com

通信作者:高云仙(1973.03—),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:白内障、糖尿病视网膜病变、黄斑疾病、眼肌病等手术治疗, E-mail: gaoyx1973@163.com

表1 2组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男[例(%)]	女[例(%)]	左眼[例(%)]	右眼[例(%)]
观察组($n=35$)	54.2 ± 8.57	16(61.50)	10(38.50)	16(61.50)	10(38.50)
对照组($n=35$)	54.55 ± 9.12	23(74.20)	8(25.80)	16(51.60)	15(48.40)
t/χ^2 值	-0.146	1.048		0.566	
P 值	0.885	0.306		0.422	

(70眼)作为研究对象。其中观察组9例、对照组4例仅完成基线资料纳入,其余均完成3次访视。2组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

本临床试验方案按照有关主体权益保护受试者的有关规定进行设计和实施。在本项目开展前,通过了新疆医科大学附属中医医院伦理审查委员会的审查批准。伦理审查批件编号:2016XE118-1。试验注册:中国临床试验注册中心(注册编号:ChiCTR-IIR-17010747;注册日期:2017年2月28日)

1.2 诊断标准 糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)国际临床分类法,本分类法强调简单、实用,主要依据散瞳下检眼镜可观察到的指标来确定分级。5期则为PDR的体征为以下一种或多种:新生血管,玻璃体出血或视网膜前出血^[4]。

1.3 纳入标准 符合上述PDR诊断标准;根据糖尿病病史,由超声显示玻璃体出血为首次出血,玻璃体出血2周内未见明显吸收,年龄18~70岁;玻切术无视功能损害、脉血等并发症,合并牵拉网脱患者网膜复位者;可以坚持本试验方案的患者。

1.4 排除标准 视网膜静阻、视网膜静脉周围炎及眼外伤等疾病所致玻璃体出血者;有多次玻璃体出血病史的增生性糖尿病视网膜病变患者;黄斑变性、青光眼、黄斑裂孔、角膜病变等视力障碍患者;因眼病曾行眼内手术的患者;随访时间少于6个月的患者;有药物滥用史的患者;患有严重心脑血管、肝、肾等全身疾病的患者;有精神病的患者;正在参加其他临床药物试验的患者。

1.5 脱落与剔除标准 病程中出现过敏反应、严重不良事件者或病情恶化者;在临床试验过程中,不愿意继续进行临床试验,或未按规定用药者;观察期不满一半疗程无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;患者对中药不能耐受。

1.6 治疗方法 对照组用玻璃体切除术:术中根据晶体混浊情况及眼底视网膜情况采取不同的手术方式,联合或者不联合白内障超声乳化摘除手术^[5]。23G穿刺刀在患眼距角巩缘3.5~4.0 mm,在鼻上、颞上、颞下方位做穿刺口,颞下方置入灌注管道,鼻

上伸入光纤,颞上伸入23G玻切头。用Resight广角镜下行玻璃体切割,切除中轴部玻璃体,彻底清除周边玻璃体出血,造成后脱离,仔细分层、分段、分块完全清除新生血管膜,行全视网膜激光光凝,根据眼底具体病情选择眼内填充物:若视网膜无裂孔及明显出血者,则仅单纯行玻切术;如果视网膜有小的裂孔及出血时,但视网膜激光很充分则填充空气;若视网膜有裂孔且增殖较重,同时术中激光量不足时,则选择填充硅油。术毕球旁注射地塞米松注射液5 mg,结膜囊内点妥布霉素地塞米松眼膏。术后予以术眼局部外点妥布霉素地塞米松眼液滴眼,6次/d,1周后换用氯替泼诺混悬液,4次/d,至术后1个月停药;妥布霉素地塞米松眼膏点眼,睡前1次;复方托吡卡胺滴眼液点眼,2次/d;至少每周复查1次,并行眼底检查。病程中均需根据受试者具体病情请内分泌科医生会诊后对症给予降糖方案。

观察组在对照组治疗基础上口服中药元芪祛瘀方:黄芪15 g、女贞子18 g、玄参12 g、三七粉6 g、丹参15 g、川芎9 g、益母草30 g、槐花12 g、石菖蒲12 g。中药统一由我院制剂室制成水煎剂,包装成袋,每日1剂,共2袋,分早晚饭后半小时后各1袋温服,连续服用30 d为1个疗程,持续服用2个疗程,共计60 d,2个月。纳入病例先行玻璃体切割术,术后第1天起予以中药口服。

1.7 观察指标 观察观察组和对照组治疗前后视力及眼底情况的改变,以最佳矫正视力(BCVA)、眼底荧光造影(FFA)及糖化血红蛋白(HbA1c)为观察指标。

矫正视力检查:采用国际标准视力表测裸眼视力,用综合验光仪或检影镜测定最佳矫正视力。所有受试者的矫正视力均由一名专业的资深验光师进行检影验光或主观验光,并且不参与本研究其他环节、未知患者分组情况。

FFA检查:采用Heidelberg激光扫描眼底荧光造影系统按常规行FFA检查。操作方法^[6]:1)排除检查禁忌并散瞳后先行双眼眼底照相。2)将0.1%荧光素钠注入肘前静脉,观察是否有过敏反应和不良反应。3)如受试者无不适则于6 s内将20%荧光

素钠注入肘前静脉,启动同步计时器,同时进行拍摄,于20 s内连续拍片,每秒拍1张,20 s后拍对侧眼,回到主要检测眼拍摄周边视网膜,然后于4 min、9 min时各拍1张。FFA检查由在同一操作中的熟练技术人员进行。

糖化血红蛋白:本医院检验科统一采血化验测定。

1.8 疗效判定标准 参照了我国出版的《中药新药治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究指导原则》^[7]和其他国内外相关糖尿病视网膜病变疗效评价方法,提出了本研究PDR的疗效评价标准。

1)有效:矫正视力上升 ≥ 2 行;眼底改变表现为视网膜微血管瘤的数目、眼底出血量和渗出量从(+)减少到(+)或从(+)减少到消失;其他项目没有增加;FFA提示网膜平均循环时间缩短,黄斑水肿改善,无灌注区面积减少,血管渗漏明显减少;多项以上指标同时达到。2)稳定:矫正视力在基线视力上下波动2行以内;眼底和FFA无明显改善。3)恶化:矫正视力降低 ≥ 2 行;眼底检查或眼底彩色摄影显示,微血管瘤、眼底出血量及渗出量从(++)到(++++)、从(+)到(++++)增加,或无增加,或视网膜新生血管和其他增生性变化;FFA显示网膜无灌注区面积扩大、黄斑水肿、血管渗漏增加。

注:a.使用国际标准对数视力表测定矫正视力;b.眼底检查或彩色眼底照相检查眼底改变,眼底荧光血管造影作为微血管瘤数量的检查结果判定;c.眼底荧光血管造影分级:(+)微血管瘤较少、容易数;(++)微血管瘤较多、不易数,少量点状出血及渗出;(+++表示微血管瘤量多、不可数,出血量及渗出量大并且融合成片;d.在评价整体疗效时,矫正视力、眼底照相和FFA3项中必须至少满足2项;e.根据上述评价标准判断单项指标。

安全性评价:在本研究开始治疗前、治疗后2个月时、治疗后5个月时观察血常规、肝肾功能评价中药的安全性。在本研究整个过程中观察患者是否有用药后的不良反应出现,并及时做记录。

1.9 统计学方法 采用SAS JMP 12.0统计软件进行数据分析。计量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;糖化血红蛋白及最佳矫正视力使用重复测量方差分析;眼底荧光血管造影结果的分级为等级资料,采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组糖化血红蛋白、最佳矫正视力、眼底荧光

血管造影比较 术后2个月和术后5个月,观察组糖化血红蛋白、最佳矫正视力较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),但与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。术后2个月和术后5个月,观察组眼底荧光血管造影改变好于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 2组患者糖化血红蛋白、最佳矫正视力比较

组别	糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s, \%$)	最佳矫正视力 ($\bar{x} \pm s$)	眼数 [只(%)]
观察组($n=70$)			26(45.61)
术前	8.08 \pm 1.58	4.22 \pm 0.39	
术后1周	6.90 \pm 1.00	4.49 \pm 0.29	
术后2个月	6.49 \pm 1.04*	4.62 \pm 0.22*	
术后5个月	6.19 \pm 0.78*	4.63 \pm 0.21*	
对照组($n=70$)			31(54.39)
术前	8.32 \pm 2.62	4.41 \pm 0.37	
术后1周	7.50 \pm 1.12	4.53 \pm 0.27	
术后2个月	6.98 \pm 1.10	4.30 \pm 0.89	
术后5个月	6.40 \pm 1.01	4.26 \pm 0.91	

注:与本组术前比较,* $P < 0.05$

表3 2组患者眼底荧光血管造影分级比较(只)

组别	术后1周			术后2个月*			术后5个月*		
	1级	2级	3级	1级	2级	3级	1级	2级	3级
观察组($n=26$)	0	0	26	24	2	0	25	1	0
对照组($n=31$)	0	0	31	10	19	2	17	13	1

注:与对照组同时间比较,* $P < 0.05$

2.2 2组疗效比较 观察组疗效好于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者疗效比较(只)

组别	恶化	稳定	有效
观察组($n=26$)*	0	3	23
对照组($n=31$)	5	15	11

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 观察组安全性 本研究观察组所有受试者均未出现不良反应。

3 讨论

玻璃体切除术从中医来看属于外力损伤,玻切术后可使术眼眼周局部气血运行不畅,正气亏虚,故邪之必凑,若风热之邪乘虚而入,伤及术眼周血脉,同时,外伤致局部血脉瘀滞,因此风热瘀三者互结,易变生他证。其中“热”包括风热之邪与瘀血阻遏气机所致的内生热邪;“瘀”包括手术创伤导致的局部气血瘀滞所致气滞血瘀和气虚血不载气所致的气虚血瘀;虚往往为久病致肝肾亏虚,加上手术系外部创伤,耗伤气血;另外,血不行则停为水,因此局部还可以出现组织的水肿或高血压等。

本研究以新疆著名眼科专家李全智教授通过多年临床经验总结所得元气祛瘀方为主要处方。李全智教授凭借多年实验室、临床疗效研究的严谨科学观察及丰富的临床经验^[8],认为由素体阴虚、饮食不节、过度劳累引起的糖尿病视网膜病变是糖尿病的主要并发症。气阴两虚为其常见证候,其中增生性糖尿病视网膜病变在治疗上以益气养阴,活血化瘀为治法。李全智教授故以此法拟此方治此病,并未一一辨证,以观疗效,以便进一步推广。

元芪祛瘀方中君药为生黄芪和女贞子,其中黄芪能健脾益气、化生气血以扶正气,《珍珠囊》认为:“黄芪甘温纯阳,补虚”^[9]。如果长期服用会出现口干、咽干等阴虚证候,故配伍补阴之药女贞子以补益肝肾而明目,因此女贞子与黄芪共为君药、相辅相成,以增补中益气、养阴明目之功。玄参、三七为臣药,其中玄参在《本经》中记载:“玄参能益水以滋肝木,故能明目”^[10]。其佐助女贞子以滋阴凉血明目,有研究证明玄参、女贞子能够降血糖^[11];有研究证实三七能降低毛细血管通透性,同时有抗炎的作用^[12],术后使用对网膜复位提供理论依据;丹参凉血活血,与三七合用止血而不留瘀,促进术后视网膜修复,共奏祛瘀活血之功效;川芎性辛温,为血中气药,且善走窜,在方中兼当使药上达于目窍;益母草在《本草拾遗》载其能“主浮肿下水”,在《本草纲目》云:“益母草行血养血,行血而不伤新血,养血而不滞瘀血,诚为血家之圣药也”。因此益母草不但可以活血化瘀,而且能够利水渗湿^[13],对术后网膜水肿、玻璃体出血都有改善之功;槐花既能凉血止血,又可抑制黄芪、三七等益气活血药之燥性,有基础研究证明,槐花不但可降低血管的通透性,而且能够促进血管收缩以达到止血的效果^[14];石菖蒲入心经可化痰开窍、明目安神,其中,川芎和石菖蒲还可以通过血脑屏障以增强疗效^[15]。

本研究的缺陷:本研究初始设计为两中心,因分中心客观原因未能完成最终病例收集;因经费受限未纳入黄斑区视网膜厚度作为结局指标。

综上所述,通过分析眼底荧光血管造影结果和总体疗效对比,元芪祛瘀方减少了视网膜微动脉瘤

的数量、改善了视网膜出血及渗出,以辅助提高了总体疗效,加之中药“廉”的特点可以进一步在临床中推广,但需要进一步基础研究以深入研究其机理。本研究将为玻切术后的增生性糖尿病视网膜病变提供新的辅助视功能改善的手段和思路,并将丰富中医中药理论在的眼科的应用。

参考文献

- [1] Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. JAMA, 2007, 298(8): 902-916.
- [2] 马长红, 田永霞, 李鸿雁, 等. 糖尿病视网膜病变患者血脂和动态血压变化特点 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(12): 45-47.
- [3] 阿依努·努拉厚, 王雁, 王小梅, 等. 元芪祛瘀方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变疗效研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 322-324.
- [4] 鲁丹, 王康, 王艳玲, 等. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德辅助全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(5): 439-442.
- [5] 杨艳风, 程萍, 魏婷. 玻璃体切除联合白内障手术治疗增生性糖尿病视网膜病变的疗效 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3): 544-546.
- [6] 王花. 达明饮联合羟苯磺酸钙治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [7] 马梦瑾, 田晨光, 赵志刚, 等. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病视网膜病变的疗效 [J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 450-453.
- [8] 李全智, 李蓉, 李凯利, 等. 贞杞胶囊对气阴两虚证非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效评价 [J]. 中国中医眼科杂志, 2007, 17(6): 319-322.
- [9] 曹长峰. 益肾康治疗早期糖尿病肾病的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2007.
- [10] 唐由之, 肖国士. 中医眼科全书 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 544.
- [11] 俞静静, 陈素红, 吕圭源. 玄参“凉血滋阴”药效相关研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9): 63-66.
- [12] 刘淑杰. 不同规格的三七饮片活血、抗炎和镇痛作用比较研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(8): 9-10.
- [13] 接传红, 高健生, 郭欣璐, 等. 补气健脾养阴方联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察 [J]. 陕西中医, 2014, 35(10): 1303-1304, 1305.
- [14] 李惠, 原桂东, 金亚宏, 等. 槐花饮片及其提取物止血作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 1007-1009.
- [15] 韩亚亮, 刘萍, 何新荣, 等. 石菖蒲挥发油的基本成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(2): 120-124.

(2018-08-15 收稿 责任编辑: 杨觉雄)