

益气养阴通络方加减联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性糖尿病视网膜膜病变临床研究

周梦玲, 徐少君, 周甜甜, 姜利刚

衢州市人民医院眼科, 浙江 衢州 324000

[摘要] 目的: 观察益气养阴通络方加减联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性糖尿病视网膜膜病变(DR)的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将96例单纯性DR患者分为对照组、治疗组各48例。对照组给予羟苯磺酸钙胶囊口服治疗, 治疗组在对照组基础上给予益气养阴通络方加减治疗。比较2组治疗前后中医证候积分、眼部相关指标、视功能指标及视网膜动脉血流参数水平, 并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分、黄斑中心凹视网膜厚度、出血灶面积、视野灰度值、视网膜动脉搏动指数较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组中医证候积分、眼部相关指标及视网膜动脉搏动指数低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组最佳矫正视力、视野平均敏感度、视网膜动脉平均血流速度、峰值血流速度均较治疗前升高($P<0.05$), 且治疗组视功能指标及视网膜动脉平均血流速度、峰值血流速度高于对照组($P<0.05$)。2组均未发生不良反应。结论: 益气养阴通络方加减联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性DR疗效确切, 能够提高患者视功能, 改善视网膜动脉血流, 安全性较高。

[关键词] 单纯性糖尿病视网膜膜病变; 益气养阴通络方; 视功能; 视网膜动脉血流

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 13-0107-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.13.021

Clinical Study on Modified Yiqi Yangyin Tongluo Prescription Combined with Calcium Dobesilate Capsules for Simple Diabetic Retinopathy

ZHOU Mengling, XU Shaojun, ZHOU Tiantian, JIANG Ligang

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Quzhou, Quzhou Zhejiang 324000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Yiqi Yangyin Tongluo Prescription combined with Calcium Dobesilate Capsules on simple diabetic retinopathy (DR). **Methods:** A total of 96 cases of patients with simple DR were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 48 cases in each group. The control group was given the oral administration of Calcium Dobesilate Capsules, and the treatment group was additionally treated with modified Yiqi Yangyin Tongluo Prescription based on the treatment of the control group. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, eye-related indexes, visual function indexes and parameters of artery blood in retina were compared before and after treatment; clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were evaluated. **Results:** After treatment, the total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, central macular thickness, area of hemorrhagic focus, gray value of visual field and retinal artery

[收稿日期] 2024-02-06

[修回日期] 2024-04-25

[基金项目] 浙江省基础公益研究计划项目 (LGH22H120017)

[作者简介] 周梦玲 (1993-), 女, 主管护师, E-mail: 18606706332@163.com。

[通信作者] 姜利刚 (1992-), 男, 主治医师, E-mail: 582877052@qq.com。

pulse indexes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and TCM syndrome score, eye-related indexes and retinal artery pulse indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the best corrected visual acuity, the average sensitivity of visual field, the average blood flow velocity of retinal artery and the peak blood flow velocity in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the visual function indexes, the average blood flow velocity of retinal artery and the peak blood flow velocity in the two groups were higher than those in the control group ($P < 0.05$). No adverse reaction occurred in the two groups. **Conclusion:** Modified Yiqi Yangyin Tongluo Prescription combined with Calcium Dobesilate Capsules has a definite curative effect in the treatment of simple DR, which can enhance the visual function of patients and improve the retinal artery blood flow, with high safety.

Keywords: Simple diabetic retinopathy; Yiqi Yangyin Tongluo Prescription; Visual function; Retinal artery blood flow

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见并发症,随着病情进展,视网膜、虹膜等部位会出现新生血管增殖性改变,甚至引发眼底出血,造成视力下降^[1-2]。临床在控制血糖的基础上辅以抗凝血、促纤溶、改善微循环等药物治疗单纯性DR,但阻止微血管病变恶化及改善视力效果不理想^[3-5]。中医将单纯性DR归属于云雾移睛、视瞻昏渺范畴,以气阴两虚、脉络瘀阻为根本病机,治疗以益气养阴、活血通络为原则。益气养阴通络方由生脉散合杞菊地黄丸加减化裁而来,具有益气养阴、通经活络、祛瘀明目的功效。本研究采用益气养阴通络方加减辅助治疗单纯性DR,取得良好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[6-7]中单纯型DR的诊断标准。有明确糖尿病史;视力下降,眼底有微血管瘤、出血、软/硬性渗出、静脉曲张、新生血管等视网膜特征性病变;荧光素血管造影检查(FFA)显示,眼底荧光素渗漏,毛细血管闭塞区无法灌注;DR病变分期为I~III期。

1.2 辨证标准 符合文献[7]中气阴两虚兼血瘀证辨证标准。主症:视物昏花,两目干涩;次症:倦怠乏力,气短懒言,口干舌燥,口渴喜饮,心悸自汗,尿赤,便秘或稀溏;舌脉:舌质紫暗或有瘀斑,脉细涩或涩而无力。

1.3 纳入标准 符合诊断、辨证标准,年龄 ≥ 18 岁;DR处于非增殖期;治疗依从性良好;无消化道溃

疡、肠炎等影响药效吸收的疾病;近3个月规律服药,血糖维持平稳(空腹血糖 < 8.0 mmol/L,餐后2 h血糖 < 10.0 mmol/L,糖化血红蛋白6.5%~7.5%);获得患者知情同意。

1.4 排除标准 合并除DR以外的其他非糖尿病性眼底疾病;伴有恶性肿瘤、心脏病、精神疾病、肝功能异常等严重疾病;伴有糖尿病肾病,且处于肾衰期;对本研究用药过敏;妊娠期、哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选择2023年1—7月衢州市人民医院收治的96例单纯性DR患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组、治疗组各48例。治疗组男27例,女21例;年龄37~78岁,平均 (56.27 ± 9.49) 岁;糖尿病病程4~19年,平均 (11.18 ± 3.52) 年;DR病变分期:I期25例,II期17例,III期6例。对照组男26例,女22例;年龄39~76岁,平均 (55.92 ± 8.35) 岁;糖尿病病程4~18年,平均 (11.24 ± 3.41) 年;DR病变分期:I期27例,II期16例,III期5例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经衢州市人民医院医学伦理委员会审查批准(伦审2023研第168号)。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服羟苯磺酸钙胶囊(宁夏康亚药业股份有限公司,国药准字H20110031)治疗,每天0.5 g,每天3次,持续治疗3个月。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予益气养阴通络方加减治疗。处方:生黄芪、党参各30 g,生地黄

20 g, 菟蔚子、山药、枸杞子、麦冬各 15 g, 葛根、当归、川芎、赤芍各 12 g, 地龙 10 g, 炙甘草 6 g。随症加减: 视网膜出血明显者加三七、蒲黄各 5 g; 眼底微血管瘤严重者加牡丹皮 10 g, 郁金 6 g, 丹参 3 g; 伴黄斑水肿者加车前子、薏苡仁各 10 g。每天 1 剂, 上述药物水煎煮, 取药汁 400 mL, 分早晚各 200 mL, 连续服用 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。参考文献[8]根据中医症状严重程度计分, 其中主症(视物昏花、两目干涩)和次症(疲惫乏力、气短懒言、口干舌燥、口渴喜饮、心悸自汗、尿赤便结或稀溏)分别计 0~6 分和 0~3 分。③眼部相关指标。采用光学相干断层成像(OCT)检查 2 组治疗前后黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、出血灶面积、视野灰度值。④视功能指标。采用国际标准视力表评估 2 组治疗前后最佳矫正视力, 采用视野计检测 2 组治疗前后视野平均敏感度。⑤视网膜动脉血流参数。采用眼部超声仪测定 2 组治疗前后视网膜中央动脉血流参数, 包括搏动指数、平均血流速度、峰值血流速度。⑥不良反应。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[8]拟定。痊愈: 症状和体征全部消失, 中医证候积分下降 $> 95\%$; 显效: 症状、体征明显改善或绝大部分消失, $75\% \leq$ 中医证候积分下降 $\leq 95\%$; 有效: 症状和体征好转, $30\% \leq$ 中医证候积分下降 $< 75\%$; 无效: 未达到上述标准。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率 93.75%, 高于对照组 79.17% ($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	48	0	19(39.58)	26(54.17)	3(6.25)	45(93.75)
对照组	48	0	15(31.25)	23(47.92)	10(20.83)	38(79.17)
χ^2 值						4.360
P 值						0.037

4.3 2 组治疗前后眼部相关指标比较 见表 2。治疗前, 2 组 CMT、出血灶面积、视野灰度值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 CMT、出血灶面积、视野灰度值较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组各眼部相关指标低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后眼部相关指标比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	CMT(μm)	出血灶面积(mm^2)	视野灰度值
治疗组	治疗前	48	318.86±52.49	2.53±0.54	4.19±1.02
	治疗后	48	236.92±45.80 ^②	1.46±0.33 ^②	2.61±0.53 ^②
对照组	治疗前	48	321.77±49.81	2.57±0.71	4.23±1.10
	治疗后	48	264.37±50.26 ^①	1.67±0.42 ^①	2.90±0.64 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后视功能指标、中医证候积分比较 见表 3。治疗前, 2 组最佳矫正视力、视野平均敏感度、中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组最佳矫正视力、视野平均敏感度较治疗前升高 ($P < 0.05$), 中医证候积分降低 ($P < 0.05$); 且治疗组最佳矫正视力、视野平均敏感度高于对照组 ($P < 0.05$), 中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后视功能指标、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	最佳矫正视力(LogMAR)	视野平均敏感度(dB)	中医证候积分(分)
治疗组	治疗前	48	0.58±0.11	19.61±1.13	12.59±2.91
	治疗后	48	0.76±0.07 ^②	21.35±1.06 ^②	6.85±1.72 ^②
对照组	治疗前	48	0.61±0.13	19.55±0.89	12.44±3.16
	治疗后	48	0.70±0.12 ^①	20.76±1.13 ^①	8.17±2.18 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2 组治疗前后视网膜动脉血流参数比较 见表 4。治疗前, 2 组视网膜动脉血流参数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组视网膜动脉搏动指数较治疗前降低 ($P < 0.05$), 平均血流速度、峰值血流速度升高 ($P < 0.05$), 且治疗组视网膜动脉平均血流速度、峰值血流速度高于对照组 ($P < 0.05$), 搏动指数低于对照组 ($P < 0.05$)。

4.6 不良反应 2 组均未出现不良反应。

5 讨论

DR 是糖尿病最为严重的微血管并发症之一, 也是主要的致盲性眼病^[9]。现代医学认为 DR 是由眼底微血管损伤、脂代谢异常、血液流变学改变等多因

表4 2组治疗前后视网膜动脉血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	搏动指数	平均血流速度 (cm/s)	峰值血流速度 (cm/s)
治疗组	治疗前	48	1.60 ± 0.24	4.17 ± 0.85	8.34 ± 1.85
	治疗后	48	1.24 ± 0.19 ^②	5.89 ± 1.22 ^②	11.47 ± 2.58 ^②
对照组	治疗前	48	1.57 ± 0.28	4.09 ± 1.13	8.27 ± 2.02
	治疗后	48	1.35 ± 0.22 ^①	5.32 ± 1.40 ^①	10.35 ± 2.71 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

素作用导致的结果, 并与患者病情、病程、血压等有关^[10]。研究发现羟苯磺酸钙不仅能够降低微血管壁通透性及改善病变部位血液循环, 还可提高红细胞柔韧性, 减轻水肿, 临床上主要用于糖尿病眼底病变及肾病的治疗^[11-12]。中医将单纯性DR归属于消渴目病、内障等范畴, 糖尿病病久累及肝肾, 致使肝肾阴虚, 精血亏损, 脾肾俱损, 气阴两虚; 气虚则血行无力, 阴虚则血行迟滞, 血瘀眼络, 形成视网膜增生性病变, 故气阴两虚兼血瘀是DR形成的主要病机, 治疗以益气养阴、活血祛瘀明目为主。本研究采用益气养阴通络方加减治疗, 方中党参和中益气、养血生津, 生黄芪补气生血、利水行滞, 共为君药。山药益气养阴, 麦冬益气生津, 生地黄、茺蔚子养血活血、清肝明目, 共为臣药; 赤芍、地龙清热凉血、利水散瘀, 当归、川芎补血活血、祛瘀散结, 葛根生津止渴, 枸杞子滋肾健脾、补肝明目, 共为佐药; 炙甘草益气复脉, 调和诸药, 为使药。全方配伍, 有益气养阴、补血活血、通络明目之效。本研究结果显示, 治疗组总有效率高于对照组, 中医证候积分低于对照组, 提示联用益气养阴通络方加减治疗单纯性DR效果良好, 能够有效缓解患者中医症状。

CMT、视网膜内出血是DR的早期病理表现, 随着病情进展, 部分患者可能出现视功能损伤和视力下降表现, 其中延缓病理进展、改善视功能是治疗DR的重要环节^[13]。OCT是检查眼内黄斑区病变的常用手段, 能够反映早期视网膜病理改变^[14]。国际标准视力表和视野计是临床用来检测视力和视功能的权威方法。本研究结果显示, 治疗组CMT、出血灶面积、视野灰度值低于对照组, 最佳矫正视力、视野平均敏感度高于对照组, 提示联用益气养阴通络方加减治疗能够减轻患者眼部症状, 延缓视网膜病理进展, 改善患者视力和视功能。药理研究证实, 党

参、黄芪可抑制血管内皮生长因子表达, 阻止新生血管增殖, 保护视网膜内细胞及血管壁, 改善眼底出血及缩小出血灶面积^[15-16]; 地黄提取物可抑制链脲佐菌素诱导的视网膜病变, 延缓病情进展^[17]; 枸杞子中多糖成分有显著抗氧化作用, 可减轻糖尿病大鼠氧化应激损伤, 抑制神经细胞凋亡, 阻止视网膜病血管性病变^[18]; 葛根对高糖所致视网膜病变有一定保护作用, 可抑制视网膜微血管周细胞增殖, 延缓视网膜病变进程^[19]。

研究发现长时间高血糖状态会造成视网膜微血管病变, 形成微血管瘤而阻塞血管, 使视网膜血流受阻^[20]。本研究结果显示, 治疗组视网膜动脉平均血流速度、峰值血流速度高于对照组, 搏动指数低于对照组, 提示益气养阴通络方加减辅助治疗可有效改善单纯性DR患者视网膜血液循环。现代药理实验发现, 黄芪提取物可加快DR大鼠视网膜中央动脉血流速度, 改善眼底微循环^[21]; 川芎有效成分能调节DR患者眼动脉血流动力学, 降低血管阻力, 改善眼部血液循环^[22]; 赤芍、当归能够降低血液黏度, 抑制血小板聚集, 预防血栓形成; 一些多糖成分还可改善微血管血液循环, 恢复血液供应, 促进眼底组织恢复正常^[23-24]; 生地黄、葛根等成分可扩张血管, 提高红细胞柔韧性, 防止血小板凝聚, 从而改善血液循环^[17, 25-26]。

综上所述, 益气养阴通络方加减联合羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯性DR疗效确切, 能够缓解患者眼部相关症状, 改善视网膜动脉血流动力学与视功能。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] AI X, YU P, HOU Y, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic retinopathy and involved mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 13(2): 1108-1115.
- [3] 翟丽萍, 王旭. 护眼明目汤联合羟苯磺酸钙胶囊治疗糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(6): 530-534.
- [4] 白淑玮, 毕春潮, 邵娟, 等. 玻璃体切割手术联合全视网膜光凝术治疗糖尿病视网膜病变临床疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12): 1569-1572.
- [5] 张金平, 任新军, 郑传珍, 等. 玻璃体切割手术完毕注射康柏西普辅助治疗增生型糖尿病视网膜病变玻璃体积血的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(2): 105-109.

- [6] 宋振英. 眼科诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 577-579.
- [7] 段俊国, 金明, 接传红, 等. 糖尿病视网膜病变中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 632-637.
- [8] 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.
- [9] 韩珺琳. 糖尿病视网膜病变相关基因单核苷酸多态性[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(5): 390-395.
- [10] 何媛, 周涛, 苏婷, 等. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展[J]. 山东医药, 2020, 60(19): 111-115.
- [11] 孔杰. 糖尿病视网膜病变采用益气养阴活血通络方联合羟苯磺酸钙治疗的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(7): 9-10.
- [12] 冯伟, 安艳华, 周建博, 等. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病微血管病变疗效[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 517-519.
- [13] 郝晓璐, 侯豹可, 姚毅. 糖尿病视网膜病变的视功能检测[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(10): 1068-1071.
- [14] 陈丽, 姜亚萍, 张鑫, 等. 糖尿病视网膜病变患者OCTA检查结果的定量分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(6): 819-824.
- [15] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药信息, 2021, 38(1): 76-82.
- [16] 黄圆圆, 张元, 康利平, 等. 党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(1): 239-250.
- [17] 张媛, 纳涛, 戴德哉, 等. 复方地黄醇提物对糖尿病大鼠早期视网膜病及肾病并发症的干预作用[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(19): 1569-1573.
- [18] 郭健, 徐国兴, 王婷婷, 等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜神经细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2448-2450.
- [19] 韩冰, 李璇, 朱荃. 葛根等中药对高糖作用下牛视网膜微血管周细胞增殖抑制的影响[J]. 北京中医, 2004, 23(5): 292-293.
- [20] 金梅, 李晓凤. 糖尿病视网膜病变患者血清中细胞因子及视网膜中央动脉血流动力学的变化[J]. 眼科新进展, 2019, 39(5): 453-455.
- [21] 仪立群, 王森, 林琳, 等. 黄芪提取物对DR模型大鼠眼部血流动力学的干预效果及对血清IL-6和VEGF水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 675-679.
- [22] 饶鼎鼎. 丹参川芎嗪对糖尿病视网膜病变患者眼底微循环及血流动力学的影响[J]. 江西医药, 2014, 49(12): 1464-1466.
- [23] 张玉荣, 花胤, 张玉超, 等. 赤芍治疗糖尿病视网膜病变的网络药理学研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 5002-5016.
- [24] 张严, 郭兆安, 刘迎迎. 基于网络药理学的黄芪-当归-川芎治疗糖尿病肾脏疾病机制研究[J]. 中医临床研究, 2021, 13(4): 1-6.
- [25] 邓立萍, 谢孟君, 祝子喻, 等. 葛根总黄酮提取物对糖尿病大鼠视网膜病变的影响分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 54-59.
- [26] 邹华, 游志鹏, 吴晓坚. 葛根素对糖尿病视网膜病变损伤的保护作用及机制研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(8): 1295-1298.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)