

滋肝益肾汤联合西药治疗糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后临床研究

孙耀成, 张珍

桐柏第三医院, 河南 南阳 474750

[摘要] 目的: 观察滋肝益肾汤联合西药治疗糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后患者的疗效。方法: 选取96例肝肾亏虚型糖尿病视网膜病变患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和联合组各48例。2组均行玻璃体切除术, 术前1周均在玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液, 术后使用妥布霉素地塞米松眼膏、氯替泼诺混悬滴眼液治疗, 联合组加予滋肝益肾汤治疗。治疗前及治疗2个月后检测2组患者的血清血管内皮生长因子(VEGF)、骨形成蛋白-2(BMP-2)、血糖[餐后2h血糖(P2hBG)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)], 比较2组的视力改善情况、中医证候疗效及不良反应发生率。结果: 治疗后, 联合组中医证候疗效总有效率(87.50%)高于对照组(64.58%), 差异有统计学意义($P<0.01$)。联合组视力改善率(85.42%)高于对照组(62.50%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。2组血清VEGF、BMP-2及P2hBG、FBG、HbA1c水平均较治疗前下降($P<0.05$), 联合组5项指标值均低于对照组($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 滋肝益肾汤联合西药治疗糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后患者可有效改善血管内皮功能及控制血糖水平, 改善视力, 安全有效。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 肝肾亏虚证; 滋肝益肾汤; 血管内皮生长因子; 骨形成蛋白-2; 血糖

[中图分类号] R781.6⁺4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 02-0085-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.021

Clinical Study on Zigan Yishen Decoction Combined with Western Medicine for Patients After Vitrectomy for Diabetic Retinopathy

SUN Yaocheng, ZHANG Zhen

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Zigan Yishen Decoction combined with western medicine for patients after vitrectomy for diabetic retinopathy. **Methods:** A total of 96 cases of patients with diabetic retinopathy of liver-kidney depletion type were selected as the study subjects and divided into the control group and the combination group according to the random number table method, with 48 cases in each group. Both groups were treated with vitrectomy. One week before the operation, Ranibizumab Injection was injected into the vitreous. After the operation, both groups were treated with Tobramycin Dexamethasone Eye Ointment and Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension, and the combination group was additionally treated with Zigan Yishen Decoction. Before treatment and after two-month treatment, the vascular endothelial growth factor(VEGF) and bone morphogenetic protein-2(BMP-2) in serum, and blood glucose including postprandial 2-hour blood glucose(P2hBG), fasting blood glucose(FBG) and hemoglobin A1c(HbA1c) in the two groups were detected. The improvement of vision, curative effect of traditional Chinese medicine(TCM) syndromes and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total curative effect rate of TCM

[收稿日期] 2022-02-22
[修回日期] 2022-10-19
[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ2019083)
[作者简介] 孙耀成(1978-), 男, 主治医师, E-mail: sgvuzi@163.com。

syndromes was 87.50% in the combination group, higher than that of 64.58% in the control group, the difference being significant($P<0.01$). The improvement rate of vision was 85.42% in the combination group, higher than that of 62.50% in the control group, the difference being significant($P<0.01$). The levels of VEGF and BMP-2 in serum, and P2hBG, FBG and HbA1c in the two groups were decreased when compared with those before treatment($P<0.05$), and the five values in the combination group were lower than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Zigan Yishen Decoction combined with western medicine for patients after vitrectomy for diabetic retinopathy can effectively improve vascular endothelial function and control levels of blood glucose, and improve vision, which is safe and effective.

Keywords: Diabetic retinopathy; Liver-Kidney depletion syndrome; Zigan Yishen Decoction; Vascular endothelial growth factor; Bone morphogenetic protein-2; Blood glucose

糖尿病视网膜病变为临床常见的一种糖尿病微血管病变,多发于中老年人,主要是因为血糖在体内长期处于异常状态,改变血管微循环,进而损伤视网膜引起^[1]。主要表现为视力下降、黄斑水肿,若治疗不及时可导致失明,对患者的身心健康及日常生活产生严重影响^[2]。目前,临床主要采用玻璃体切除术治疗糖尿病视网膜病变,但是由于患者常伴有视网膜增殖性牵拉、出血等,增加手术难度,导致手术效果较差^[3]。而玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液可有效抑制新生血管形成及黄斑水肿,但该药的半衰期短,需多次注射,疗效仍需进一步提高^[4-6]。笔者在临床中总结得出,糖尿病视网膜病变患者多见肝肾亏虚、肾精不足,故补益肝肾为常用治法。根据患者是否存在腰膝酸软、眼干、头晕、乏力等情况,在杞菊地黄汤基础上化裁而成具有滋补肝肾、通络明目功效的滋肝益肾汤。有研究指出,雷珠单抗注射液与杞菊地黄丸联合治疗,可改善糖尿病视网膜病变患者的视力及减轻氧化应激反应,疗效更佳^[7]。本研究在术前予患者以雷珠单抗注射液治疗,术后在其他药物治疗基础上加用滋肝益肾汤治疗,观察疗效及对血清血管内皮生长因子(VEGF)、骨形成蛋白-2(BMP-2)的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准 采用《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[8]中的诊断标准:符合糖尿病诊断。为非增生

性糖尿病视网膜病变(NPDR),眼底视网膜有黄白色的硬渗出或存在出血斑,即为中度;眼底视网膜有黄白色的软渗出或存在出血斑,即为重度。

1.2 辨证标准 采用《中医眼科学》^[9]中的内障眼病肝肾亏虚证辨证标准。主症为口干咽燥,五心烦热,气短懒言,倦怠无力,眼干涩,视物昏花;次症为便秘,溲赤,失眠,口渴喜饮;舌淡红、少苔,脉沉细或弦细。

1.3 纳入标准 符合糖尿病视网膜病变诊断标准与肝肾亏虚证辨证标准;NPDR 分级为中度和重度;自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并其他严重眼部疾病;有严重过敏史;合并严重凝血功能障碍或肾功能异常。

1.5 剔除标准 依从性差;病情加重;治疗期间因并发脑卒中、冠心病等不良事件而需要调整治疗方案。

1.6 一般资料 选取2019年9月—2021年9月桐柏第三医院收治的96例糖尿病视网膜病变肝肾亏虚证患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和联合组各48例。研究期间无脱落病例。对照组男25例,女23例;年龄42~75岁,平均 (57.13 ± 5.85) 岁;糖尿病病程1~10年,平均 (6.42 ± 1.58) 年;NPDR 分级:中度30例,重度18例;总胆固醇3.5~6.2 mmol/L,平均 (5.11 ± 1.45) mmol/L;甘油三酯0.51~2.24 mmol/L,平均 (1.89 ± 0.52) mmol/L。联合组男22例,女26例;年龄40~72岁,平均 $(56.77\pm$

5.71)岁;糖尿病病程3~12年,平均(6.31±1.42)年;NPDR 分级:中度33例,重度15例;总胆固醇3.4~6.5 mmol/L,平均(5.21±1.53)mmol/L;甘油三酯0.47~2.31 mmol/L,平均(1.95±0.57)mmol/L。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 术前1周予雷珠单抗注射液(瑞士Novartis Pharma Stein AG,批准文号:S20110085,规格:0.2 mL)玻璃体腔内注射0.5 mL。1周后行玻璃体切除术:常规消毒麻醉后,行标准23G巩膜三通道玻璃体切除术,将玻璃体腔内的积血清除,切除视网膜前增殖膜,解除牵拉,复位视网膜。

术后使用妥布霉素地塞米松眼膏(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020466,规格:3 g)涂抹于结膜囊预防感染,每天睡前涂抹1次;氯替泼诺混悬滴眼液(美国Bausch & Lomb Incorporated,国药准字J20190007,规格:5 mL),每次滴入1~2滴,每天4次,均治疗2个月。并予常规对症治疗,包括控制血糖、血脂等,注意合理饮食及坚持运动。

2.2 联合组 在对照组基础上给予滋肝益肾汤,处方:菊花、枸杞子、柴胡各15 g,夏枯草10 g,炙甘草、香附、茯苓、山茱萸各6 g。随症加减:腰膝酸软者加入杜仲20 g,桑寄生15 g;眼干者加入南沙参10 g;头晕者加入鸡血藤15 g,当归10 g;乏力者加入白术5 g,黄芪10 g。于玻璃体切除术后开始服用,每天1剂,加水煎至300 mL,分2次服用。共治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清VEGF、BMP-2。分别于治疗前、治疗2个月后抽取空腹静脉血6 mL,以3 000 r/min速度分离血清10 min(离心半径为10 cm),由检验科工作人员以双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清VEGF、BMP-2水平。②视力改善。治疗2个月后,以标准视力表法评估视力。改善:视力至少提高2行;不变:视力下降或提高1行;下降:视力至少下降2行。③血糖。分别于治疗前、治疗2个月后抽取空腹静脉血5 mL,由检验科工作人员以全自动生化检测仪检测餐后2 h血糖(P2hBG)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。④中医证候积分。主症包括口干咽燥、五心烦热、气短懒言、倦怠无力、眼干涩、视物昏花,每项按照

无、轻、中、重分别计0、2、4、6分。次症包括便秘、溲赤、失眠、口渴喜饮等,每项按照无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。中医证候积分为主症各项评分与次症各项评分之和,分值范围0~51分。证候改善有效率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。⑤不良反应。记录2组治疗期间肝功能异常、恶心、呕吐等不良反应的发生情况。谷丙转氨酶>40 U/L,或谷草转氨酶>40 U/L,即为肝功能异常。

3.2 统计学方法 使用SPSS25.0软件分析本研究数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中医眼科学》^[9]相关标准拟定。痊愈:主症及体征全部消失,证候改善有效率≥95%;显效:绝大部分主症消失,证候改善有效率≥70%;有效:主症有改善,证候改善有效率≥30%;无效:主症无改善,证候改善有效率<30%。治疗2个月后评价疗效。

4.2 2组中医证候疗效比较 见表1。治疗后,联合组总有效率(87.50%)高于对照组(64.58%),差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 2组中医证候疗效比较						例(%)
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
联合组	48	12(25.00)	20(41.67)	10(20.83)	6(12.50)	42(87.50)
对照组	48	7(14.58)	16(33.33)	8(16.67)	17(35.42)	31(64.58)
χ^2 值						6.918
P 值						0.009

4.3 2组治疗前后血清VEGF、BMP-2水平比较 见表2。治疗后,2组血清VEGF、BMP-2水平均较治疗前下降($P<0.05$)。联合组血清VEGF、BMP-2水平均低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组视力改善率比较 见表3。治疗后,联合组视力改善率(85.42%)高于对照组(62.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后血糖指标比较 见表4。治疗后,2组血清P2hBG、FBG、HbA1c水平均较治疗前降低($P<0.05$)。联合组3项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血清 VEGF、BMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	例数	VEGF		BMP-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	765.42 ± 82.64	521.74 ± 60.49 ^①	2189.42 ± 231.56	1896.34 ± 201.53 ^①
对照组	48	774.58 ± 84.75	552.64 ± 65.82 ^①	2214.76 ± 237.47	1985.62 ± 214.67 ^①
<i>t</i> 值		0.536	2.381	0.529	2.101
<i>P</i> 值		0.593	0.019	0.598	0.038

注：①与同组治疗前比较，*P* < 0.05

表 3 2 组视力改善率比较 例(%)

组别	例数	改善	不变	下降
联合组	48	41(85.42)	4(8.33)	3(6.25)
对照组	48	30(62.50)	12(25.00)	6(12.50)
χ^2 值		6.544	3.675	0.490
<i>P</i> 值		0.011	0.055	0.484

表 4 2 组治疗前后血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P2hBG (mmol/L)		FBG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	11.67 ± 2.54	9.52 ± 1.68 ^①	9.42 ± 2.16	6.21 ± 1.53 ^①	8.42 ± 2.35	6.51 ± 1.69 ^①
对照组	48	12.01 ± 2.62	10.67 ± 2.01 ^①	9.68 ± 2.25	7.34 ± 1.68 ^①	8.67 ± 2.41	7.45 ± 1.86 ^①
<i>t</i> 值		0.646	3.041	0.578	3.445	0.515	2.591
<i>P</i> 值		0.520	0.003	0.565	0.001	0.608	0.011

注：①与同组治疗前比较，*P* < 0.05

4.6 2 组不良反应发生率比较 见表 5。2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 5 2 组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	肝功能异常	恶心	呕吐	合计
联合组	48	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	4(8.33)
对照组	48	2(4.17)	3(6.25)	3(6.25)	8(16.67)
χ^2 值					1.534
<i>P</i> 值					0.217

5 讨论

糖尿病视网膜病变归属于中医学内障眼病、视物移睛、雀目、消渴目病等范畴。《素问玄机原病式》载：“肝气郁久生热，热邪上犯于目，耗伤气血，郁闭玄府，目失濡养，神光乏源而不能外越。”说明糖尿病视网膜病变发病过程中肝火起一定作用，治疗需清肝泄火。五脏六腑之精气上注于目，方能视物清晰。然脏腑精气当升不升，当降不降，则为郁，导致肝气不至，精气不注，官窍首受其害。说明善治目病者，必先解郁^[10]。肝肾同源，由于糖尿病视网膜病变患者多见肝肾亏虚、肾精不足，故治疗应以滋补肝肾、通络明目为主，兼清肝泄火、疏肝解郁。滋肝益肾汤方中，菊花、枸杞子、柴胡为君药，其中菊花可清肝泄火、平肝明目，枸杞子可补肝益肾，柴胡能疏肝解郁；山茱萸、夏枯草为臣药，其中山茱萸可补肝益肾，夏枯草能清肝

明目；香附、茯苓为佐药，其中香附可疏肝解郁，茯苓能够利水渗湿；炙甘草为使药，不仅可补脾益气，且能够调和诸药。诸药合用，可滋补肝肾、通络明目。

本研究结果显示，联合组中医证候疗效总有效率高于对照组，视力改善情况优于对照组，血清 P2hBG、FBG、HbA1c 水平均低于对照组，提示滋肝益肾汤联合西药治疗可有效降低血糖，改善视力，效果显著。分析其原因，可能是因为雷珠单抗注射液直接注射在玻璃体腔内可使药物直接透过血-眼屏障作用于病灶，继而起治疗作用。现代医学研究结果显示，枸杞子可抑制肝细胞中脂类物质的沉积^[11]；山茱萸可降血糖、抗氧化，抑制蛋白质非酶糖化^[12]；香附中的生物碱及挥发油可有效降低甘油三酯含量、降低血糖^[13]。

VEGF 可通过与受体结合提高血管的通透性，对血管内皮细胞增殖有促进作用，从而参与糖尿病视网膜病变的发生及发展^[14]。而 BMP-2 参与缺血组织的血管再生过程，其异常表达不利于视网膜功能的恢复，其可通过调节 VEGF 加强血管生成^[15]。有研究结果显示，糖尿病视网膜病变患者的血清 BMP-2、VEGF 水平升高^[14-15]。本研究结果显示，联合组血清 VEGF、BMP-2 水平均低于对照组，提示滋肝益肾汤联合西药治疗可有效降低 BMP-2、VEGF 水平，可能是通过降低 BMP-2、VEGF 水平进而抑制新生血

管生成,降低血管通透性,进而提高疗效。本研究结果显示,2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示加用滋肝益肾汤治疗并不会增加不良反应。

综上所述,滋肝益肾汤联合西药治疗肝肾亏虚型糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后患者可有效改善血管内皮功能及控制血糖水平,改善视力,安全有效。笔者认为本研究为单中心研究,可能会影响结果偏倚,还需在后续研究中进行多中心研究以明确联合用药的治疗价值,同时考虑在下一步研究中适当增加滋肝益肾汤组方的用药量,以观察是否具有更加明显的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 郭雅丽,周泽宸,田峰,等. 年龄分层下不同血糖控制水平与糖尿病视网膜病变的关联[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(3): 161-164, 170.
- [2] EBONY L, JOSE E, GEORGIA K, et al. Long-term survival rates of patients undergoing vitrectomy for diabetic retinopathy in an Australian population: A population-based audit-Response[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2019, 47(6): 817-818.
- [3] 贾俊,万鹏飞. 雷珠单抗辅助治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效和血清 Apelin 水平的观察[J]. 中国激光医学杂志, 2019, 28(5): 32-37.
- [4] 闫配,张晓红,张莉,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合沃丽汀治疗增殖性糖尿病视网膜病变出血的疗效及对视力、内皮生长因子的影响[J]. 药物生物技术, 2019, 26(2): 127-130.
- [5] 赵晓明,杨整军,刘珺. 银杏叶提取物片联合雷珠单抗对糖尿病视网膜病变血糖、血脂和凝血指标的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(4): 578-580.
- [6] 马丽琴. 雷珠单抗在眼部新生血管性疾病中的应用[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(9): 1479-1481.
- [7] 牟琳,吴榆可,李来. 杞菊地黄丸联合雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变患者临床效果及对血清 PDGF、BMP-2 影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(11): 21-25.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.
- [9] 曾庆华. 中医眼科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 13.
- [10] 蒋里,张耀夫,孟繁章,等. 从“调肝通络”论治糖尿病视网膜病变[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2121-2123.
- [11] 柯坤茂,安美霞. 基于网络药理学分析黄芪与枸杞子在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 眼科新进展, 2020, 40(12): 1119-1124.
- [12] 周迎春,张廉洁,张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 114-120.
- [13] 金鑫,康紫厚. 补肾调肝汤治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(9): 54-57.
- [14] LIAS G, IOANNIS T, EFTYCHIA E K, et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: A12-month prospective study[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2019, 38(4): 330-337.
- [15] AL-SHABRAWAY M, HUSSEIN K, WANG F, et al. Bone morphogenetic protein-2 induces non-canonical inflammatory and oxidative pathways in human retinal endothelial cells[J]. Front Immunol, 2021, 29(11): 5687-5695.

(责任编辑:吴凌)