

复方丹参滴丸联合西药治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床研究

孙悦

湖州市第一人民医院老年科, 浙江 湖州 313000

[摘要] 目的: 观察复方丹参滴丸联合西药治疗非增殖期糖尿病视网膜病变(DR)的临床疗效。方法: 选择84例非增殖期DR患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组42例。对照组给予盐酸二甲双胍片、羟苯磺酸钙分散片治疗, 观察组在对照组基础上给予复方丹参滴丸治疗, 2组均治疗4个月。记录2组临床疗效, 比较2组治疗前后黄斑厚度、视野灰度值、血清血管内皮生长因子(VEGF)水平、中医证候积分。结果: 治疗4个月后, 观察组临床疗效总有效率90.00%, 高于对照组72.22%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组黄斑厚度、视野灰度值、血清VEGF水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 观察组黄斑厚度、视野灰度值、血清VEGF水平均低于对照组($P < 0.05$)。2组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分均较治疗前降低($P < 0.05$), 观察组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分均低于对照组($P < 0.05$)。结论: 复方丹参滴丸联合西药治疗非增殖期DR, 能改善患者视网膜状况, 延缓血管增殖, 缓解临床症状, 提升临床疗效。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 非增殖期; 复方丹参滴丸; 黄斑厚度; 视野灰度值; 血管内皮生长因子; 中医证候

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2023) 04-0069-04
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.04.015

Clinical Study on Compound Danshen Dripping Pills Combined with Western Medicine for Non-Proliferative Diabetic Retinopathy

SUN Yue

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Compound Danshen Dripping Pills combined with western medicine for non-proliferative diabetic retinopathy (DR). **Methods:** A total of 84 cases of patients with non-proliferative DR were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 42 cases in each group. The control group was treated with Metformin Hydrochloride Tablets and Calcium Dobesilate Dispersible Tablets, and the observation group was additionally treated with Compound Danshen Dripping Pills based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 4 months. Macular retinal thickness, gray value of visual field, levels of vascular endothelial growth factors (VEGF) in serum, as well as traditional Chinese medicine syndrome scores before and after treatment were compared between the two groups; the clinical effects in the two groups were recorded. **Results:** After 4 months of treatment, the total effective rate of clinical effect was 90.00% in the observation group, higher than that of 72.22% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Macular retinal thickness, gray value of visual field and the levels of serum VEGF in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and macular

retinal thickness, gray value of visual field and the level of serum VEGF in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of blurred vision, dim complexion, dry eyes, numbness of limbs and scaly dry skin in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound Danshen Dripping Pills combined with western medicine for non-proliferative DR can improve the retinal condition of patients, delay vascular proliferation, relieve clinical symptoms and enhance clinical effect.

Keywords: Diabetic retinopathy; Non-proliferative; Compound Danshen Dripping Pills; Macular retinal thickness; Gray value of visual field; Vascular endothelial growth factor; Traditional Chinese medicine syndrome

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症,是成人致盲的主要病因。DR分期包括增殖期与非增殖期,增殖期DR有新生血管,血管可生长在视神经盘、视乳头旁及颞侧血管附近,治疗难度较大,非增殖期DR因症状较轻,无特异性,易被忽视、误诊,导致病情进展^[1]。非增殖期DR经积极治疗后病情能够获得一定逆转,但尚无特效疗法,临床常用二甲双胍片、羟苯磺酸钙片等治疗非增殖期DR。二甲双胍片可以控制血糖,减轻高血糖对眼部血流的影响。羟苯磺酸钙片可延缓DR病程进展,改善病变视网膜血液循环,增强血-视网膜屏障的稳定性,以减少出血或渗出。但常规西药治疗具有一定的局限,例如降糖治疗难以逆转静脉串珠样改变及毛细血管瘤样膨出改变,羟苯磺酸钙片药效维持时间较短,大剂量使用时不良反应较大等。DR归属于中医学视瞻昏渺、暴盲等范畴。中医学认为,其基本病机在于气滞血瘀、瘀血阻络,非增殖期DR常见气滞血瘀证,治疗重在活血化瘀。复方丹参滴丸主要成分为丹参、三七,具有活血化瘀之效。有研究指出,复方丹参滴丸可对大鼠视网膜病变多项指标产生有效的调节作用^[2]。本研究观察复方丹参滴丸联合西药治疗非增殖期DR的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[3]中非增殖期DR的诊断标准。I期:毛细血管瘤样膨出改变;II期:可有视网膜出血、硬性渗出,甚至棉絮斑;III期:视网膜每个象限有 ≥ 20 个出血点, ≥ 2 个象限有静脉串珠样改

变, ≥ 1 个象限有微血管异常。

1.2 辨证标准 参照《中医眼科学》^[4]辨为气滞血瘀证。主症:视物昏花,面色晦暗;次症:目睛干涩,肌肤甲错,肢体麻木;舌脉象:舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,脉涩或细涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄40~80岁;参与研究前1个月内无本病相关治疗史;签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并原发性白内障、青光眼等其他眼科疾病;高度近视;长期服用激素、非甾体类药物;合并精神疾病、认知障碍;合并脑卒中、冠心病。

1.5 剔除标准 未按规定服药或自行停药者;出现严重不良反应终止治疗者。

1.6 一般资料 选择2020年1月—2021年1月在湖州市第一人民医院治疗的84例非增殖期DR患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组42例。观察组男26例,女16例;年龄43~74岁,平均 (57.82 ± 4.91) 岁;单眼14例,双眼28例;疾病分期:I期18眼,II期40眼,III期12眼;糖尿病病程4~10年,平均 (6.54 ± 1.03) 年;DR病程1~4年,平均 (2.18 ± 0.31) 年。对照组男27例,女15例;年龄45~73岁,平均 (58.12 ± 4.95) 岁;单眼12例,双眼30例;疾病分期:I期18眼,II期42眼,III期12眼;糖尿病病程4~11年,平均 (6.60 ± 1.07) 年;DR病程1~4年,平均 (2.20 ± 0.28) 年。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西药治疗。盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格:0.5 g/片)随餐口服,起始剂量每次 0.5 g,每天 1 次,以后每周增量 0.5 g,最大可增至每天 2 g(分次服用),根据血糖控制情况遵医嘱调整剂量。羟苯磺酸钙分散片(江苏万高药业股份有限公司,国药准字 H20080288,规格:0.25 g/片)口服,每次 0.5 g,每天 3 次。血糖控制不佳者可使用胰岛素注射治疗。治疗 4 个月。

2.2 观察组 在对照组基础上给予复方丹参滴丸(天士力医药集团股份有限公司,国药准字 Z10950111,规格:27 mg/丸)口服治疗,每次 10 丸,每天 3 次。治疗 4 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。主症视物昏花、面色晦暗按症状无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分,次症目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错按症状无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分,总分 0~21 分,得分越高表示症状越严重。③黄斑厚度、视野灰度值。以视野、光学相干断层扫描技术(OCT)检测。④血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒购自深圳海思安生物技术有限公司。

3.2 统计学方法 采用 SPSS24.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数±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;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 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 参照文献[3-4],结合视网膜微血管病变程度、中医证候总积分进行疗效判定。显效:视网膜微血管病变程度明显减轻,中医证候总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$;有效:视网膜微血管病变程度有所减轻,中医证候总积分较治疗前减少 30%~69%;无效:视网膜微血管病变程度无改善,中医证候总积分较治疗前减少 $< 30\%$;恶化:视网膜微血管病变程度加重或中医证候总积分增加。治疗 4 个月后评定疗效。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗 4 个月后,观察组临床疗效总有效率 90.00%,高于对照组 72.22%,

差异有统计学意义($\chi^2=7.285$ 。 $P=0.007 < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	眼数	显效	有效	无效	恶化	总有效[例(%)]
观察组	70	29	34	7	0	63(90.00) ^①
对照组	72	19	33	20	0	52(72.22)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后黄斑厚度、视野灰度值比较 见表 2。治疗前,2 组黄斑厚度、视野灰度值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组黄斑厚度均较治疗前减少($P < 0.05$),视野灰度值均较治疗前降低($P < 0.05$);观察组黄斑厚度小于对照组($P < 0.05$),视野灰度值低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后黄斑厚度、视野灰度值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	眼数	黄斑厚度(μm)	视野灰度值(%)
观察组	治疗前	70	383.12 ± 35.93	4.14 ± 0.70
	治疗后	70	308.82 ± 28.92 ^{①②}	1.88 ± 0.32 ^{①②}
对照组	治疗前	72	389.18 ± 35.76	4.17 ± 0.67
	治疗后	72	346.08 ± 29.55 ^①	2.60 ± 0.35 ^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 组治疗前后中医证候积分及血清 VEGF 水平比较 见表 3。治疗前,2 组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分及血清 VEGF 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分及血清 VEGF 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),观察组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分及血清 VEGF 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

DR 是因糖尿病高血糖造成视网膜微循环障碍,出现慢性、进展性的以黄斑增厚、视力损伤为主的并发症。DR 的发病机制尚未完全明确,非增殖期 DR 即发生眼部血流改变,这种改变甚至早于视网膜形态学改变,且对 DR 病程的发展有较大影响。DR 病变过程中最早发生改变的是视网膜中央静脉血流,随后中央动脉、眼动脉等血流速度降低,血管自我调节功能减弱,若未能及时控制可造成视网膜血流灌注减少,新血管生成^[5]。本研究选择非增殖期 DR 患者纳入研究,主要原因在于增殖期 DR 病情已

表3 2组治疗前后中医证候积分及血清 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	视物昏花(分)	面色晦暗(分)	目睛干涩(分)	肢体麻木(分)	肌肤甲错(分)	VEGF(pg/mL)
观察组	治疗前	42	3.04 ± 0.35	2.84 ± 0.29	1.54 ± 0.17	1.24 ± 0.20	1.19 ± 0.17	142.23 ± 14.45
	治疗后	42	1.79 ± 0.25 ^{①②}	1.65 ± 0.17 ^{①②}	0.89 ± 0.10 ^{①②}	0.65 ± 0.14 ^{①②}	0.68 ± 0.10 ^{①②}	85.26 ± 7.39 ^{①②}
对照组	治疗前	42	3.06 ± 0.37	2.79 ± 0.27	1.57 ± 0.18	1.25 ± 0.18	1.18 ± 0.17	143.40 ± 15.04
	治疗后	42	2.05 ± 0.25 ^①	2.02 ± 0.18 ^①	1.01 ± 0.12 ^①	0.82 ± 0.15 ^①	0.85 ± 0.11 ^①	105.50 ± 9.30 ^①

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

较为严重, 可出现玻璃体出血, 或视网膜增殖膜, 甚至视网膜脱离, 影响中心视力, 对此药物治疗效果较差, 多需采取手术治疗。由于增殖期 DR 缺少有效的治疗手段, 病情易加重, 因此需重视非增殖期 DR 的治疗, 防止疾病进展。

糖尿病归属于中医学消渴范畴, DR 因消渴日久而致病, 归属于中医学视瞻昏渺、暴盲等范畴。DR 为本虚标实之证, 本虚为气虚、阴虚、阴阳俱虚, 标实以瘀血阻络为主。气滞血瘀证是非增殖期 DR 的常见证型, 消渴病程日久, 易因患者忧虑而致肝郁气滞, 气机运行失畅, 血行受阻。久病入络为血瘀, 气滞则无法行瘀, 瘀血阻碍气机, 两者相互影响, 遂成气滞血瘀之证。瘀血阻碍眼内经脉, 血行不畅, 气机阻滞, 精气、津液无法上达于目, 目窍失养则干涩、见物模糊, 发为 DR。治疗应以行气、活血、化瘀为原则。

复方丹参滴丸中的丹参、三七均为活血化瘀良药。其中丹参通行血脉、活血祛瘀、凉血消痈, 三七散瘀止血、消肿定痛。冰片芳香开窍、通阳定痛、明目退翳。三者合用, 共奏活血化瘀、理气止痛之功效。药理学研究表明, 丹参、三七等活血化瘀药能够改善血液流变学指标, 促进眼底微循环, 降低血液黏稠度, 增加眼部血流速度, 延缓 DR 进展^[6]。丹参具有抗凝、抑制血小板聚集等作用, 可预防血栓形成, 其有效成分丹酚酸能够改善 DR 模型大鼠眼部血流灌注不足^[7]。三七的主要成分三七总皂苷可改善病变视网膜血液循环, 减少出血或渗出, 抑制新生血管生成^[8]。

本研究结果显示, 观察组临床疗效总有效率 90.00%, 高于对照组 72.22% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组视物昏花、面色晦暗、目睛干涩、肢体麻木、肌肤甲错积分均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明复方丹

参滴丸治疗非增殖期 DR 具有提高临床疗效的作用。血清 VEGF 能通过作用于血管内皮细胞提升血管通透性, 加快血管内皮细胞的增殖, 促进新生血管生成, 因此 VEGF 被认为是参与 DR 病情进展的重要细胞因子^[9]。观察组黄斑厚度小于对照组 ($P < 0.05$), 视野灰度值、血清 VEGF 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明复方丹参滴丸可抑制新生血管生成, 改善非增殖期 DR 病情。

综上所述, 复方丹参滴丸治疗非增殖期 DR 能够改善视网膜状况, 延缓血管增殖, 缓解临床症状, 提升临床疗效。

[参考文献]

- [1] 刘旭, 王霞, 何媛. 糖尿病视网膜病变危险因素与预防研究进展[J]. 眼科新进展, 2018, 38(7): 687-691.
- [2] 陆秉文, 吴星伟. 复方丹参滴丸对视网膜缺血再灌注损伤模型大鼠的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2014, 34(11): 1030-1034.
- [3] 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.
- [4] 曾庆华, 彭清华, 余杨桂, 等. 中医眼科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 201.
- [5] 陈奕璇, 温力, 裴存文, 等. 非增殖期糖尿病视网膜病变微血管直径的变化[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(9): 1632-1636.
- [6] 周洁, 倪茂巍, 丁旭慧, 等. 活血化瘀方对糖尿病大鼠视网膜周细胞的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 438-443.
- [7] 程辉, 孙兆霞, 宋育泽. 丹参预处理对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的作用及对 Bcl-2 表达的影响[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(1): 17-20.
- [8] 史但玉娇, 高晓蓉, 陈洁, 等. 三七总皂苷对缺氧诱导下视网膜神经节细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2295-2298.
- [9] 田沫, 岳岩坤, 邓禹, 等. 血糖控制不佳 2 型糖尿病视网膜病变患者外周血 VEGF、HIF-1 α 和 ET-1 水平及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(5): 54-59.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)