

·临床研究·

本文引用: 聂辅娇, 孙淑铭, 谢鹤, 李怡琛, 宋焰, 刘志敏, 陈向东. 养阴清热、活血利水方联合西药治疗糖尿病视网膜病变激光术后的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(12): 1381-1385.

养阴清热、活血利水方联合西药治疗糖尿病视网膜病变激光术后的疗效观察

聂辅娇, 孙淑铭, 谢鹤, 李怡琛, 宋焰, 刘志敏*, 陈向东*
(湖南中医药大学第一附属医院眼科, 湖南长沙 410007)

〔摘要〕 目的 观察养阴清热、活血利水中药复方联合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗糖尿病视网膜病变激光术后的临床疗效。方法 将视网膜激光光凝治疗的糖尿病视网膜病变患者 60 例, 根据不同的治疗方法, 分为抗 VEGF 药物治疗组(对照组)和养阴清热活血利水中药复方+抗 VEGF 药物治疗组(观察组), 观察两组患者疗程结束后 4 周、半年的最佳矫正视力、黄斑中心凹厚度变化、中医症候、注射抗 VEGF 次数及总体疗效的情况, 比较两种治疗方法的综合疗效。结果 疗程结束 4 周后, 两组的视力、黄斑中心厚度、中医症候、总体疗效差异无统计学意义($P>0.05$); 疗程结束半年后, 观察组的视力、黄斑中心厚度、中医症候、总体疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组注射抗 VEGF 次数明显少于对照组($P<0.05$)。结论 养阴清热活血利水中药复方联合抗 VEGF 药物治疗糖尿病视网膜病变激光术后患者的远期疗效优于单纯抗 VEGF 药物治疗。

〔关键词〕 糖尿病视网膜病变; 激光光凝术; 养阴清热活血利水方; 抗 VEGF 药物; 临床研究

〔中图分类号〕R276.7; R774.12 **〔文献标志码〕**B **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.12.020

Clinical Efficacy of Yangyin Qingre Huoxue Lishui Decoction Combined with Western Medicine in Treatment of Diabetic Retinopathy after Laser Surgery

NIE Fujiao, SUN Shuming, XIE He, LI Yichen, SONG Yan, LIU Zhimin*, CHEN Xiangdong*

(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To analyze the clinical efficacy of Yangyin Qingre Huoxue Lishui decoction and anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic retinopathy after laser surgery. **Methods** Using the retrospective case-control study, 60 patients with diabetic retinopathy treated by retinal laser photocoagulation from January 2016 to May 2017 were selected. According to different treatment methods, the patients were divided into two groups: anti vascular endothelial growth factor (VEGF) group (control group) and Yangyin Qingre Huoxue Lishui+anti-VEGF group (observation group). The best correction visual acuity, macular fovea thickness changes, TCM symptoms and the overall efficacy after 4 weeks and six months of treatment were observed. The comprehensive effect of the two groups were compared. assess the efficacy and safety of the two treatments. **Results** The best correction visual acuity, macular fovea thickness, TCM symptoms and overall efficacy of two groups were not statistically different after 4 weeks of treatment ($P>0.05$). The best correction visual acuity, macular fovea thickness, TCM symptoms and overall efficacy of the observation group were better than control group at half a year after the end of treatment, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The long-term efficacy of Yangyin Qingre Huoxue Lishui decoction combined with anti-VEGF drugs is better than anti-VEGF drugs.

〔Keywords〕 diabetic retinopathy; laser photocoagulation; Yangyin Qingre Huoxue Lishui decoction; anti-VEGF drugs; clinical study

〔收稿日期〕2017-07-11

〔基金项目〕湖南省自然科学基金项目(2015JJ2109);湖南省中医药科研计划项目(201463);湖南省中医药管理局科研课题(2017141);《中医眼科学》国家中医药管理局重点学科;《中医五官科学》湖南省重点学科。

〔作者简介〕聂辅娇,女,在读硕士,研究方向:糖尿病视网膜病变。

〔通讯作者〕* 刘志敏,女,本科,主治医师, E-mail:2548088962@qq.com;陈向东,男,博士,主任医师, E-mail:564259166@qq.com。

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是与持续高血糖及其他与糖尿病(diabetes mellitus, DM)联系的状态(如高血压、高血脂等)相关的一种慢性、进行性、潜在危害视力的视网膜微血管疾病。随着人们生活水平的提高和人口老龄化的日益严重,DM的发病率逐年上升,导致DR的发病率也随之逐渐升高,严重影响了患者的视觉功能和生活质量。视网膜激光光凝是目前公认最有效和最主要的DR局部治疗手段^[1],适用于重度非增生性DR和增生性DR,现已形成一整套相对成熟的治疗原则及规范^[2-3]。根据美国早期治疗小组的研究,视网膜激光治疗DR能改善和稳定病情,将视力丧失的机率减少50%。但是,也有研究^[4-6]证明,激光在治疗DR的同时,也会对正常的视网膜组织造成一定的影响,易造成旁中心暗点、视网膜水肿增加、视力减退、脉络膜新生血管、视网膜下纤维化、光凝斑扩大及黄斑中心凹误伤等风险。所以,如何修复视网膜激光光凝术带来的损伤也是目前眼科界研究的重点。

目前,玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物如雷珠单抗、阿伯西普、康柏西普等在抑制新生血管生成、减轻视网膜水肿以提高DR患者视力方面疗效显著^[7],且临床上起效快。但玻璃体腔内注射作为一种有创治疗手段,本身就存在着感染、出血、孔源性视网膜脱离等并发症发生的可能,且抗VEGF药物价格昂贵,在玻璃体腔内存在的时间短,需反复注射,增加了上述眼部不良事件的发生率,也增加了患者的经济负担。导师在临床广泛使用养阴清热、活血利水中药复方联合抗VEGF药物治疗DR激光术后的患者,取得了满意的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所观察病例60例均为2016年1月至2017年5月期间在湖南中医药大学第一附属医院行视网膜激光光凝治疗后的DR患者。根据治疗方法分为抗VEGF组(对照组)及养阴清热活血利水中药复方+抗VEGF组(观察组)。对照组30例53只眼,观

察组30例54只眼;按照DR国际临床分级标准,对照组3期、4期、5期分别为14、19、20例,观察组分别为14、21、19例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1~3。

表1 两组临床资料情况

组别	性别/例		年龄/例			眼别	
	男	女	≤50岁	50~60岁	≥60岁	右眼	左眼
对照组	13	17	5	16	9	27	26
观察组	16	14	7	15	8	26	28

注:性别: $\chi^2=0.601, P=0.438$; 年龄: $\chi^2=0.393, P=0.822$; 眼别: $\chi^2=0.084, P=0.772$ 。

表2 两组视力情况 (眼)

组别	眼数	≤0.1	0.12~0.2	0.25~0.4	0.5~0.8	≥1.0
对照组	53	10	16	18	9	0
观察组	54	12	17	17	8	0

注: $\chi^2=0.290, P=0.962$ 。

表3 两组激光光凝方式 (眼)

组别	眼数	全视网膜激光光凝	局部激光光凝	格栅样激光光凝
对照组	53	39	9	5
观察组	54	40	10	4

注: $\chi^2=0.167, P=0.920$ 。

1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 DR诊断及临床分级标准参照《眼科学》^[8]及《中西医结合眼科学》^[9]相关标准。

1.2.2 中医证候诊断标准^[10] 阴虚燥热、脉络瘀阻证:(1)主症:视物昏朦,目睛干涩,眼底见视网膜微血管瘤、渗出、出血、黄斑水肿,少气懒言,倦怠乏力,五心烦热,口干咽燥。(2)次症:口渴喜饮,心悸失眠,溺赤便秘,舌体胖大或舌红苔少或舌紫黯有瘀斑,脉细数或弦。具备3项以上眼局部主要症状、2项以上主症及1项次症者,即为此证。

1.2.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准并行视网膜激光光凝的患者;(2)血糖控制稳定,年龄20~70岁之间;(3)患者知情同意。

1.2.4 排除标准 (1)既往有眼外伤史、内眼手术史或其他视网膜病变史;(2)血糖波动较大,控制不稳定的患者;(3)屈光间质明显混浊者;(4)治疗过程中出现玻璃体积血等需改手术治疗者;(5)其他如患有葡萄膜炎使屈光间质混浊、青光眼损伤视神经影响视力等眼部疾病者。

1.3 治疗方法

对照组:激光光凝术后,玻璃体腔内注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,规格:10 mg/mL, 0.2 mL/支),于眼科无菌手术室进行,注射前 3 d 均预防性给予抗生素滴眼液。注射前充分扩瞳,严格遵循无菌原则,在表麻下,1 mL 注射器抽取康柏西普 0.1 mL,距角巩膜缘 3.5~4 mm 处垂直巩膜进针^[11-12],缓慢推注完毕后,无菌棉签压迫穿刺处。每月注射 1 次,共注射 3 次^[13]。治疗期间配合规律降血糖治疗。观察组:玻璃体腔内注射康柏西普的方法同对照组,注射 1 次后,根据患者病情变化,如病情反复,增加注射次数。同时服用养阴清热活血利水方(由生地、黄芩、茯苓、牡丹皮、丹参、黄连、车前子、麦冬、白茅根等组成,湖南中医药大学第一附属医院药剂科提供),每日 1 剂,水煎服,早晚 2 次分服,疗程 3 个月。治疗期间配合规律降血糖治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 视力 采用国际标准视力表检测治疗前后患者的视力,有屈光不正者采用最佳矫正视力。

1.4.2 眼底情况 用检眼镜及眼底照相观察眼底视网膜出血、渗出、水肿吸收情况。

1.4.3 黄斑中心凹厚度 用海德堡 Spectralis-OCT 仪器收集患者黄斑区视网膜厚度及水肿吸收情况。

1.4.4 抗 VEGF 药物的注射次数 记录两组玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物的次数。

1.4.5 中医临床症状计分^[10] 对治疗前后患者的临床症状进行分级计分,按症状的无、轻、中、重主症分别计 0、2、4、6 分,次症分别计 0、1、2、3 分。

1.5 疗效判定标准

参照《中医病证诊断疗效标准》中的疗效评价标准^[7],综合视力、光学相干断层成像(OCT)和荧光素眼底血管造影术(FFA)进行评价。

(1)视力标准:国际标准视力表上升 2 行为为视力提高;下降 2 行为为视力下降;否则为视力无变化。治疗前视力低于 0.1 者,以视力增减 0.02 为标准来判定视力提高或下降,否则为视力无变化。(2)眼底变化标准:末次经检眼镜、OCT 及 FFA 复查时眼底原无灌注区得到改善,未出现新的无灌注区,黄斑

区水肿消退或大部分吸收,原有新生血管消退,未出现新的新生血管,未发生新的玻璃体出血为有效。否则为无效。(3)总体疗效判定标准:有效:视力提高或无变化,视网膜渗出、出血部分吸收,视网膜水肿范围缩小。无效:视力下降,视网膜病变无明显改善或加重。

1.6 统计方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据统计处理。计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,方差不齐者行秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后视力比较

两组治疗前视力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后 4 周,两组视力与治疗前比较均明显改善($P < 0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后半年,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效优于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后视力比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后半年
对照组	53	0.32±0.16	0.40±0.21*	0.30±0.24
观察组	54	0.34±0.20	0.41±0.23*	0.45±0.25* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后黄斑中心凹厚度比较

两组治疗前黄斑中心凹厚度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后 4 周,两组黄斑中心凹厚度与治疗前比较均明显改善($P < 0.05$),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后半年,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效优于对照组。见表 5。

表 5 两组治疗前后黄斑中心凹厚度比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后半年
对照组	53	708.98±72.66	456.43±64.33*	542.36±36.54*
观察组	54	730.62±68.75	450.36±52.68*	236.46±28.78* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后中医临床证候评分比较

两组治疗前中医临床证候评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后 4 周,两组与治疗前比较

差异无统计学意义($P>0.05$);疗程结束后半年,对照组证候评分与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察组较治疗前明显改善($P<0.05$),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组疗效优于对照组。见表6。

表6 治疗前后中医临床证候评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后4周	治疗后半年
对照组	30	11.48±3.62	9.85±2.03	9.36±2.32
观察组	30	11.79±3.58	8.92±2.51	5.20±2.15* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.4 两组玻璃体腔内注射抗 VEGF 次数比较

对照组玻璃体腔内注射康柏西普3次,观察组注射(1.36±0.15)次,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组注射次数少于对照组。

2.5 总体疗效比较

疗程结束后4周,两组的总体疗效无统计学差异($P>0.05$);疗程结束后半年,两组的总有效率差异有统计学意义($P<0.05$),观察组的总体疗效优于对照组。见表7。

表7 两组治疗后的总体疗效比较 (眼)

组别	眼数	有效		无效		有效率/%	
		4周	半年	4周	半年	4周	半年
对照组	53	42	30	11	23	79.25	56.60
观察组	54	43	45	11	9	79.63	83.33 Δ

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3 讨论

激光治疗是一种新兴的现代医学治疗手段,已有40多年的应用历史,其治疗DR疗效的优越性使其在临床上应用越来越广泛,但因此而造成视功能的损害也越来越多。玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗DR的短期疗效已被证实,但其远期疗效与安全性还有待验证,而且目前玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物的最低有效剂量、理想用药间隔时间及联合治疗方案尚未达成一致。大量的临床实践表明,中医药治疗在提高患者视力、改善眼底病变及全身症状、提高患者生活质量方面有独特的优势。国内多项临床研究表明^[14-16],视网膜激光光凝的同时联合中医中药治疗,对减轻激光对视网膜的副作用具有一定的成效。

激光性视网膜损伤的病因病机及处方用药在中医古籍中尚无记载,现代中医认为视网膜激光光凝对视网膜组织所造成的病理损害类似于烧伤^[17-19],其病因病机与烧伤的病因病机相似,即热毒入营,气滞血瘀,壅遏通光窍隧,视衣失养,故视物昏花,眼珠疼痛^[20];激光作用于视网膜后,主要是一种热凝固效应,该效应属于中医火热之邪,热邪伤阴,病位在气分和血分,治疗上当以养阴清热为法。由于热邪灼伤,耗伤组织间津液,使正常视网膜由原来的透明清澈转变为白色。而热毒伤阴的同时,还必然伴有气血的瘀滞^[21]。故确立养阴清热、活血利水之法治疗DR激光术后阴虚燥热、脉络瘀阻之证。该方由生地黄、茯苓、牡丹皮、丹参、黄连、车前子、麦冬、白茅根等组成,方中生地黄清热凉血、养阴生津,麦冬养阴生津,增强生地养阴清热之功,白茅根凉血止血兼清热解毒,牡丹皮清热凉血、活血散瘀,方中酌加黄连增强清热之功;茯苓、车前子、丹参合用共奏活血利水、清肝明目之功。方中养阴药能增加视网膜的濡养,活血药能促进DR所致视网膜出血的吸收,也能促进激光术后受损组织的修护及减少激光后瘢痕的生成;活血药与利水药同用,改善眼底血液循环,减轻网膜水肿。段俊国等^[22]通过临床研究及RCT试验表明视网膜激光光凝术后应用养阴清热、活血利水中药可有效促进视网膜下积液吸收,改善视网膜缺氧状态,促进黄斑水肿的吸收,改善视力;降低血液黏稠度,缓解高凝状态,减少视网膜血管瘀滞、出血、渗出,保护视网膜;减轻激光光凝所致的视网膜组织结构的破坏,防止视网膜光损伤的进展,减少及预防术后并发症的出现,并修复损伤的视网膜非治疗区,改善视网膜功能,对改善患者的视力预后有重要意义。

本临床研究结果表明,养阴清热、活血利水中药复方联合抗 VEGF 药物治疗对DR患者的视力、黄斑中心凹厚度的远期疗效均优于单纯抗 VEGF 药物治疗,且能有效改善中医临床证候,减少病情复发。

参考文献:

- [1] 刘家佳,柯根杰,顾永昊,等.视网膜激光光凝对增殖性糖尿病视网膜病变患者视网膜前膜新生血管生成的作用[J].安徽医科大学学报,2014(7):991-994.

- [2] 孙学争,周亚莎,谭涵宇,等.中药联合激光光凝治疗糖尿病视网膜病变(英文)[J].国际眼科杂志,2015,15(7):1128-1133.
- [3] Yun SH, Adelman RA. Recent developments in laser treatment of diabetic retinopathy[J]. Middle East African Journal of Ophthalmology, 2015, 22(2):157.
- [4] Quin Godfrey J, Lyons Brian, Len Alice CL, et al. Proteome changes induced by laser in diabetic retinopathy [J]. Clinical & Experimental Ophthalmology,2015,43(2):180-187.
- [5] Seong Hun Jeong, Jung Il Han,Sung Won Cho, et al. Effect of focal laser photocoagulation in eyes with mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy[J]. International Journal of Ophthalmology,2016(10):1439-1443.
- [6] Subash Mala, Comyn Oliver, Samy Ahmed, et al. The Effect of Multispot Laser Panretinal Photocoagulation on Retinal Sensitivity and Driving Eligibility in Patients With Diabetic Retinopathy [J]. JAMA ophthalmology, 2016, 134(6):666-672.
- [7] 张永疆.《中医病证诊断疗效标准》对中医病案质控的指导作用[J].中医药管理杂志,1996(3):51-52.
- [8] 葛 坚,王宁利.眼科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:332-334.
- [9] 段俊国.中西医结合眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2013:262-263.
- [10] 杨 易.2型糖尿病中医证候诊断量表的初步编制和考核[D].北京中医药大学,2012:43-72.
- [11] 王 敏,侯力华,王 芳,等.康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效[J].国际眼科杂志,2017,17(10):1901-1904.
- [12] 秦 莹,郝少峰,康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的初步研究[J].国际眼科杂志,2017,17(8):1554-1557.
- [13] 蔡锡安,彭 惠.两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效[J].国际眼科杂志,2016,16(8):1501-1503.
- [14] 朱学春,李先锋,缪丁慧.激光光凝术联合中药治疗糖尿病视网膜病变的临床效果观察[J].眼科新进展,2014(6):580-582.
- [15] 王 燕,余杨桂,李志英,等.滋肾健脾化痰方联合激光治疗糖尿病视网膜病变的临床观察[J].中国中医眼科杂志,2000(3):24-27.
- [16] 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.
- [17] 楼继先,曹永葆,张志勇,等.视网膜激光光凝术联合银杏叶片治疗增生前期糖尿病视网膜病变的疗效观察[J].浙江实用医学,2012,17(4):278-279.
- [18] 喻 青,李志敏,王 鲜,等.光凝术联合中药"糖明汤"对糖尿病视网膜病变的临床研究[J].贵州医药,2012,36(11):969-972.
- [19] 余玲玲.从烧伤认识眼底激光光凝术所致光损伤的病因病机[J].四川中医,2012,30(10):46-48.
- [20] 熊 静,周振峰,周 利.激光术后配合中药治疗糖尿病视网膜病变疗效分析[J].实用中医药杂志,2015,31(4):272-273.
- [21] 潘雪梅,刘正峰,毕宏生,等.中西医药物联合激光光凝治疗糖尿病性视网膜病变的效果[J].中国医药导报,2015,12(15):140-142.
- [22] 段俊国,廖品正,吴 烈,等.中药复方芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变双盲双模拟随机对照多中心临床研究[J].成都中医药大学学报,2006,29(2):1-5.

(本文编辑 马 薇)