

·临床研究·

益肝明目汤治疗糖尿病黄斑水肿的疗效分析

陈向东¹, 覃艮艳², 张又玮², 孙淑铭², 聂辅娇², 彭清华^{2*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院眼科, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 目的 观察益肝明目汤治疗糖尿病黄斑水肿的临床疗效。方法 将49例(91眼)糖尿病黄斑水肿患者随机分为两组, 观察组25例49眼, 口服益肝明目汤治疗; 对照组24例42眼, 采用醋酸曲安奈德球后注射治疗, 疗程6个月。观察两组患者治疗后视力及黄斑水肿的变化情况, 比较两组的综合疗效。结果 治疗6个月后, 观察组总有效率93.9%; 对照组总有效率76.2%, 观察组综合疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 益肝明目汤治疗糖尿病黄斑水肿远期疗效优于曲安奈德, 值得临床推广应用。

〔关键词〕 糖尿病黄斑水肿; 益肝明目汤; 曲安奈德; 光学相干断层扫描

〔中图分类号〕 R255.4; R774.5

〔文献标识码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.06.018

Effect of Yigan Mingmu Decoction on Diabetic Macular Edema

CHEN Xiangdong¹, QIN Genyan², ZHANG Youwei², SUN Shuming², NIE Fujiao², PENG Qinghua^{2*}

(1. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effect of Yigan Mingmu decoction on treatment of diabetic macular edema. **Methods** 49 cases (91 eyes) of diabetic macular edema patients were randomly divided into two groups. The observation group with 25 cases (49 eyes) was treated with Yigan Mingmu decoction, the control group with 24 cases (42 eyes) was given triamcinolone acetonide retrobulbar injection, the course was for 6 months. The changes of visual acuity and macular edema in the two groups after treatment were observed. **Results** After treatment of 6 months, the total efficiency of the observation group was 93.88%; the total efficiency of the control group was 76.2%, the effect of observation group was better than the control group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Yigan Mingmu decoction in treatment of diabetic macular edema is better than that of triamcinolone acetonide.

〔Keywords〕 diabetic macular edema; Yigan Mingmu decoction; triamcinolone acetonide; optical coherence tomography

糖尿病是全球范围的公共健康问题, 全世界糖尿病发病率约为11%~20%^[1]。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者最常见的并发症之一。有研究显示, 2型糖尿病使用及未使用胰岛素治疗病程大于10年后DME发病率分别为25.4%和13.9%, 1型糖尿病病程大于10年后DME发病率可达20.1%^[2]。目前, 根据DME的发病机制所采取的治疗方法较多, 最常见的是曲安奈德球后注射, 但该治疗方式存在诸多弊端, 如眼压升高、白内障、感染性眼内炎等, 因此, 探寻一种长久有效的治疗措施刻不容缓。近几年的相关文献研究表明中医药辨证治疗DME的远期疗效有着不可替代的作用。笔者采用益肝明目汤治疗DME取得较满意的

疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究病例均来自2013年10月-2015年10月在湖南中医药大学第一附属医院眼科门诊或住院部就诊并确诊为DME的患者。共观察患者49例91眼, 随机分为对照组和观察组。其中观察组25例49眼, 男13例, 女12例, 平均年龄(59.4±5.3)岁, 糖尿病病程2~23(12.0±2.5)年; 对照组24例42眼, 男12例, 女12例, 平均年龄(60.2±4.9)岁, 糖尿病病程2~20(10.5±2.8)年。两组患者年龄、性别、病程等差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所

〔收稿日期〕2016-03-02

〔基金项目〕湖南省自然科学基金资助项目(2015JJ2109); 湖南中医药管理局资助项目(201463); 湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目资助; 国家中医药管理局中医眼科学重点学科; 湖南省中医五官科学重点学科; 中医诊断学国家重点学科开放基金重点项目(2014-06)。

〔作者简介〕陈向东, 男, 副主任医师, 在读博士, 从事中西医结合眼科临床。

〔通讯作者〕* 彭清华, 男, 二级教授, 博士研究生导师, E-mail: pqh410007@126.com。

有患者均行视力、裂隙灯、眼底、OCT、FFA 检查,每月随诊 1 次。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断 采用国际通用的世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会提出的诊断标准(1999)。

1.2.2 黄斑水肿诊断 参考《国际临床糖尿病性黄斑水肿病变严重程度分级标准》^[3]:(1)视网膜增厚在黄斑中心凹 500 μm 以内。(2)视网膜增厚在黄斑中心凹 500 μm 以内并伴有硬性渗出。(3)视网膜增厚在黄斑中心凹 1 视盘直径(PD)以内超过 1PD 视盘面积。

1.2.3 中医诊断标准^[4] 中医辨证:肝郁脾虚,血瘀水停证。主症:视物模糊,目睛干涩;次症:纳呆食少,心烦易怒,肌肤甲错,舌质紫暗,脉涩或细涩。具有 1 项主症,2 项次症,结合患者舌苔脉象即可确诊。

1.3 纳入标准

(1)符合上述诊断标准;(2)在 1 周内未服用与治疗黄斑水肿相关的药物;(3)年龄在 40~70 岁之间,能坚持 6 个月治疗者;(4)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)其他原因引起的黄斑水肿(如葡萄膜炎、视网膜中央静脉阻塞、内眼手术等);(2)在 1 周内服用了与治疗黄斑水肿相关的药物;(3)合并其他眼病(如严重白内障、视网膜脱离、非糖尿病出血性眼病等);(4)肝功能异常;(5)对本药过敏者。

1.5 治疗方法

所有患者均监测血糖、血压等基本情况^[6],必要时对症处理。

1.5.1 观察组 服用益肝明目、活血利水之益肝明目汤,处方:柴胡 10 g,当归 10 g,白芍 10 g,川芎 8 g,丹参 20 g,茯苓 20 g,车前子 10 g,密蒙花 20 g,刺蒺藜 15 g,泽泻 10 g,茺蔚子 10 g,决明子 15 g 等。每日 1 剂,水煎,分 2 次服,每次 150 mL,30 d 为 1 个疗程,共服用 1~6 个疗程。

1.5.2 对照组 采用曲安奈德球后注射治疗:醋酸曲安奈德(昆明积大制药股份有限公司生产,规格 1 mL:40 mg),球后注射,1 月 1 次。

1.6 观察指标

1.6.1 视力 用国际标准视力表检查,每个疗程前后记录 1 次。视力低于 0.1 者,视力每提高 0.02 均计 1 行,其中,视力提高 2 行表示视力好转,增减 1 行为视力稳定,降低 2 行为视力减退^[7]。

1.6.2 光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)检查 检查时提前 1 h 给予复方托吡卡胺滴眼液扩瞳,瞳孔扩开后以黄斑中心凹为中心,扫描黄斑区 6 mm×6 mm 范围。每只眼扫描 3 次,选择其中最清晰的图像进行黄斑厚度分析(分析用自带 CirrusHD-OCT 测量软件),并以中心区视网膜平均厚度作为黄斑中心凹水肿高度。仪器:海德堡

SpectralisOCT 光学相干断层扫描仪。

1.6.3 荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography,FFA)检查 FFA 显示黄斑区中晚期无荧光渗漏或渗漏明显减轻为水肿减轻,否则为黄斑水肿无改善。仪器:海德堡眼底荧光血管造影仪(型号:SpC-KT-04863)。

1.7 疗效评价标准^[7]

显效:视力提高 ≥ 3 行,和(或)原黄斑水肿完全消退(OCT 检查显示黄斑厚度恢复正常,FFA 显示黄斑荧光素渗漏消失);有效:视力提高 1~3 行,和(或)原黄斑水肿减轻(OCT 检查显示黄斑厚度明显减低,FFA 显示黄斑荧光素渗漏范围缩小);无效:视力提高不足 1 行,甚至下降,黄斑水肿无明显减轻甚至加重(OCT 检查显示黄斑厚度不变或增厚,FFA 显示黄斑荧光素渗漏范围不变或扩大)。

1.8 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对数据资料进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,单因素成组资料之间的比较用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 综合疗效比较

观察组总有效率 93.9%,对照组总有效率 76.2%,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 1。

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	49	14	32	3	93.9*
对照组	42	5	27	10	76.2

注:与对照组比较, $\chi^2=3.1216$,* $P=0.036<0.05$ 。

2.2 视力疗效比较

观察组视力疗效总有效率 91.8%,对照组总有效率 71.4%,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 2。

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	49	10	35	4	91.8*
对照组	42	6	24	12	71.4

注:与对照组比较, $\chi^2=3.1012$,* $P=0.024<0.05$ 。

2.3 黄斑水肿变化比较

治疗后 2 月、4 月、6 月两组黄斑水肿均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 月、6 月两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 安全性分析

表3 两组治疗前后黄斑厚度比较 ($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	2月	4月	6月	F	P
观察组	49	590±126	556±139	445±144	362±147	16.921	0.000
对照组	42	623±237	366±88	456±158	439±111	26.314	0.000
t		-1.402	6.108	-0.886	-2.607		
p		0.121	0.000	0.243	0.041		

观察组治疗过程中未出现过敏反应、胃肠道反应等不良反应,没有球后出血、眼睑皮肤肿胀、眼球运动受限等不良事件发生;对照组有1例发生球后出血。

3 讨论

DME是目前糖尿病患者的主要并发症之一,现代研究表明,DME的发病机制可能是由于血-视网膜屏障受损、视网膜毛细血管通透性增加并出现异常渗漏,导致大量细胞外液聚集在内核层和外丛状层之间;相关研究显示,大量细胞因子也参与DME的产生,如VEGF-APKC^[8-9]。根据该病的发病机制,现在最常见的治疗措施为曲安奈德球后注射,它是糖皮质激素的一种,可针对前列腺素的生成、白三烯的合成过程进行阻断,从而在一定程度上阻止细胞增生、降低炎症反应、保持毛细血管的通透性、维持血-房水屏障作用^[10-11]。但其具有时限性,需要反复多次注射治疗,容易产生白内障、眼压升高、感染性眼内炎等多种并发症。因此,探寻一种更安全、长久、有效的治疗方法仍然是现在DME研究的一大重点。近年来,中医药被广泛应用于DME治疗中,尤其对DME减少并发症、延缓病程等方面,取得了较好的效果。

DME从属糖尿病视网膜病变,属中医“消渴内障”范畴,与肝、脾两脏关系密切,肝开窍于目,肝血亏虚,目失濡润;黄斑色黄,黄色为脾主之色,且黄斑居眼底中央,中央戊己土,故黄斑水肿多与脾相关,其病因为脾失运化,水湿内停,上犯于目,从而导致黄斑水肿^[12-13]。肝主疏泄,脾主运化,两脏均通调气机,两脏生变则气虚无力帅血,阴虚血行不畅,易引起眼部血络瘀阻,《血证论》曰:“水病不离乎血”,“血病不离乎水”的关系,因此,治疗DME常需兼顾活血利水^[14]。益肝明目汤是在四物汤的基础上,以疏肝健脾为主,基于“血水同治”的理论^[15],并结合多年临床经验及现代研究自拟的校方。其主要药物组成为:柴胡、当归、白芍、川芎、丹参、茯苓、车前子、密蒙花、刺蒺藜、泽泻、菟藟子、决明子。《灵枢·脉度》曰:“肝气通于目,肝和则目能辨五色矣”,故令柴胡为君条达肝气、疏肝解郁。《本草经疏》言:“密蒙花为厥阴肝家正药”,此药甘以补血,本方配密蒙花以养肝明目;刺蒺藜平肝疏肝、祛风明目;决明子清肝明目;车前子明目、渗湿,四药共助君药益肝明目之功。肝

气不和,木旺则乘脾土,肝火犯脾可致脾虚,因此诊治上也重视肝脾同治,遂以当归、白芍为臣,养血柔肝、调理肝脾。菟藟子^[16]重坠下降,偏于行血祛瘀,川芎、丹参活血,三药活而不峻,无伤阴破血之弊,茯苓、泽泻利水渗湿化浊,共为佐助。方中川芎为血中之气药,理气散瘀,引药上行,直达病所。诸药合用,可益肝明目,化瘀化湿,使气旺血行,血水同治,促进血脉通畅,利于黄斑水肿吸收,最终达到保护视网膜组织^[17],促进视功能恢复的目的。

本研究表明,益肝明目、活血利水之益肝明目汤对糖尿病黄斑水肿患者视力改善、水肿吸收的远期疗效优于曲安奈德球后注射治疗,且安全性高,并发症少,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 陈向东,彭清华,颜家朝,等.复明片治疗糖尿病视网膜病变视网膜光凝术后临床观察[J].湖南中医药大学学报,2016,36(1):63-65.
- [2] 王宁,许迅,朱剑峰,等.胰岛素治疗与早期糖尿病性黄斑水肿进展的关系[J].眼科,2008,17(1):56-58.
- [3] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. Ophthalmology, 2003, 110 (9):1677-1682.
- [4] 罗旭昇,吴宁玲,郝进.黄斑水肿证治思考[J].中国中医眼科杂志,2013,23(1):49-51.
- [5] 惠延年,王琳.糖尿病视网膜病变和黄斑水肿的国际临床分类法[J].国际眼科杂志,2004,4(1):56-59.
- [6] 蔡蕾,徐国兴.糖尿病黄斑水肿的危险因素和药物治疗现状[J].国际眼科杂志,2015,15(2):228-232.
- [7] 郑艳霞,张霞,魏宝丰.桃红四物汤在激光治疗糖尿病性黄斑水肿中的应用[J].中国中医眼科杂志,2011,21(3):159-161.
- [8] 沈强,张学东.糖尿病黄斑水肿的发病机制及治疗进展[J].眼科新进展,2012,32(2):196-200.
- [9] 季玲,陈婷妍,梁勇.糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗[J].国际眼科杂志,2014,14(10):1809-1811.
- [10] 王博,吴京,马明,等.玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析[J].眼科新进展,2015,35(3):246-249.
- [11] 孙虹.糖尿病黄斑水肿与糖尿病病史相关性及其疗效对比分析[J].中外医学研究,2012,10(15):36-37.
- [12] 梁玉华.加味四苓散治疗糖尿病黄斑水肿的临床价值研究[J].中国现代药物应用,2015,9(18):12-13.
- [13] 缪亚香,肖爱萍.健脾渗湿法联合激光治疗糖尿病黄斑水肿[J].山东中医杂志,2015,34(10):748-749.
- [14] 魏丽娟,葛淑丹,周丹.益气利水法应用于糖尿病性黄斑水肿围激光期的临床研究[J].中国中医眼科杂志,2012,22(1):29-31.
- [15] 彭清华,孙学争,戴宗顺.活血利水法在眼病的临床运用[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(5):128-131.
- [16] 吴学志,吕海江.吕海江运用菟藟子治疗眼科疾病经验[J].河南中医,2016,36(1):34-35.
- [17] 曾志成,彭清华.中药汤剂口服联合玻璃体内注射曲安奈德治疗非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿30例临床观察[J].中医杂志,2015,56(11):937-940.

(本文编辑 马薇)