

本文引用: 陆 丽, 万 俊. 活血通络汤联合西药治疗糖尿病视网膜神经病变的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 262-265.

活血通络汤联合西药治疗糖尿病视网膜神经病变的临床观察

陆 丽, 万 俊

(江苏省常熟市第二人民医院, 江苏 常熟 215500)

〔摘要〕 **目的** 观察活血通络汤联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜神经病变(diabetic retinopathy, DR)的临床疗效及对视力的影响。**方法** 将82例DR患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组41例。对照组采用常规治疗加以羟苯磺酸钙分散片治疗,观察组在对照组的基础上联合活血通络汤治疗。1个月为1个疗程,连续治疗3个疗程。观察比较两组患者临床疗效、治疗前后视力变化、视野缺损积分、视敏度情况及一氧化氮、丙二醛、超氧化物歧化酶水平。**结果** 观察组临床总有效率92.68%,显著高于对照组73.17%($P<0.05$)。治疗后观察组的视力、 30° 视敏度、 $30^\circ\sim 60^\circ$ 视敏度显著高于对照组($P<0.05$),视野缺损积分显著低于对照组($P<0.05$);观察组一氧化氮、丙二醛水平显著低于对照组($P<0.05$),超氧化物歧化酶水平显著高于对照组($P<0.05$)。所有患者在治疗期间未出现不良反应。**结论** 活血通络汤联合羟苯磺酸钙治疗DR,能有效改善患者临床症状,临床疗效良好,安全性较高。

〔关键词〕 糖尿病视网膜神经病变;活血通络汤;羟苯磺酸钙;视力

〔中图分类号〕R276.7;R774.1

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.02.026

Clinical Effect of Huoxue Tongluo Decoction Combined with Western Medicine in Treatment of Diabetic Retinopathy

LU Li, WAN Jun

(Changshu Second People's Hospital, Changshu, Jiangsu 215500, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the clinical efficacy of Huoxue Tongluo Decoction combined with calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy (DR) and its effect on the vision. **Methods** A total of 82 patients with DR were randomly divided into observation group and control group according to a random number table, with 41 patients in each group. The control group was treated with routine regimen plus calcium dobesilate dispersible tablets, and the observation group was treated with Huoxue Tongluo Decoction in addition to the treatment for the control group. Both groups were treated for three courses (one month per course). The two groups were compared for the clinical outcome, changes in vision after treatment, visual field defect score, visual acuity, and the levels of nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD). **Results** The overall response rate of the observation group was significantly higher than that of the control group after treatment (92.68% vs 73.17%, $P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had significantly increased vision, 30° visual acuity, and $30^\circ\sim 60^\circ$ visual acuity ($P<0.05$) as well as SOD level ($P<0.05$), but significantly reduced visual field defect score ($P<0.05$) and levels of NO and MDA ($P<0.05$) after treatment. None of the patients showed any adverse reactions during the treatment.

〔收稿日期〕2017-12-27

〔作者简介〕陆 丽,女,本科,副主任中药师,研究方向:临床药学,E-mail:uzaz80435961@163.com。

Conclusion Huoxue Tongluo Decoction combined with calcium dobesilate can effectively improve the clinical symptoms of patients with favorable efficacy and safety profiles in the treatment of DR.

[**Keywords**] diabetic retinopathy; Huoxue Tongluo Decoction; calcium dobesilate; vision

糖尿病在临床中属于较为常见的一种疾病,发病率呈现出逐年上升的趋势,已经在全球范围内得到重视,很大程度上是因为全球肥胖人数的增加和老龄化进程的加剧而导致发病率的增加^[1]。在糖尿病期间易出现慢性微血管并发症,其中糖尿病视网膜神经病变(diabetic retinopathy, DR)属于较为常见的一种并发症。相关研究显示,通过对患者的血脂、血压、血糖等因素予以控制,能在某种程度上缓解 DR 的发生发展速度^[2]。尽管对患者的血压血糖予以控制,但依然难以控制部分患者的 DR 发展。羟苯磺酸钙在改善微循环中属于较为常见的一种药物,能减少血小板聚集、改善血液黏滞、降低毛细血管通透性等^[3]。有研究者指出 DR 主要是因为脉络痹阻、瘀血内生、阳虚寒凝、气血运行不畅等因素而致^[4]。因此本研究观察活血通络汤联合羟苯磺酸钙治疗 DR 的临床疗效及对视力的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所观察病例为 2016 年 4 月至 2017 年 3 月在江苏省常熟市第二人民医院中医科进行治疗的 82 例 DR 患者。按照随机数字表法分为观察组和对照组各 41 例。观察组中男性 23 例,女性 18 例;年龄 46~68(57.87±2.98)岁;病程 0.5~12.3(6.73±2.03)年;病情:非增生期 33 例,增生期 8 例。对照组中男性 26 例,女性 15 例;年龄 43~69(58.02±3.01)岁;病程 1~11.9(6.67±2.01)年;病情:非增生期 30 例,增生期 11 例。两组患者性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究已获得本院伦理委员会批准,同时患者及其家属签署知情同意书。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中关于 DR 的诊断标准。伴有糖尿病症状,在 1 d 中任意时间血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹 8 h 后,葡萄糖浓度 ≥ 7 mmol/L。

中医证候诊断参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[6]及《中药新药临床研究指导原则》^[5]中气阴两虚、血瘀脉络证辨证标准。

1.2.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)所有患者均通过眼底荧光血管造影检查得以确诊;(2)在治

疗期间未使用其他会对观察结果造成影响的药物;(3)无心血管、造血系统、肝、肾等严重原发性疾病者。排除标准:(1)哺乳期或妊娠期妇女;(2)对本次研究中所使用的药物有过敏史;(3)视神经疾病、视网膜脱离、葡萄膜炎、白内障、青光眼等其他眼疾病合并者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予低脂、低盐饮食,进行糖尿病健康教育。在控制血糖中,按照患者血糖情况皮下注射胰岛素或口服降糖药物,具体剂量根据病情而定,确保糖化血红蛋白(HbA1c) $<7\%$,餐后 2 h 血糖(2 hPG) <10.0 mmol/L,空腹血糖(FPG) <7.0 mmol/L。对照组在上述常规治疗基础上予以羟苯磺酸钙分散片(江苏万高药业有限公司,规格:0.25 g/片)0.5 g/次,3次/d,1个月为1个疗程,连续治疗3个疗程。观察组在对照组基础上联合活血通络汤治疗,组方:三七粉 3 g(冲服),全蝎、僵蚕、地龙、红花、桃仁各 6 g,五味子、麦冬各 10 g,白芍 12 g,生地黄、太子参、当归、木瓜、牛膝、丹参各 15 g,山药 30 g。其煎至 400 mL,200 mL/次,2次/d,早晚服用。1个月为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.4 观察指标

(1)采用 Humphery 750 视野计(德国蔡司公司)评估两组患者治疗前后视力变化、视野缺损积分、视敏度检测情况。(2)采用酶标仪生化法检测两组患者治疗前后一氧化氮、丙二醛、超氧化物歧化酶水平(试剂盒均购自南京建成生物医学工程公司;批号 20160914)。(3)分析两组患者治疗期间不良反应。

1.5 临床疗效评价标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]相关标准,分为显效、有效、无效。视力 ≥ 1.0 或视力进步 ≥ 4 行,眼底出血量从(+++)减少至(+),或从(++)至消失,眼底微血管瘤数或渗出量从(+++)减少至(++),或从(++)减少至(+),或从(+)至消失,眼底出血量、微血管瘤、渗出量改变 ≥ 2 项,并且指标达到要求则为显效;视力进步 ≥ 2 行,以上指标眼底出血量、微血管瘤、渗出量改变有 1 项则为有效;以上指标标准未达到则为无效;视力退步 >2 行,眼底荧光血管造影检查提示血管渗漏增加、黄斑水肿加重、视网膜毛细血管无灌注区扩大则为恶化。

1.6 统计学处理

选择 SPSS 11.5 软件包对本次实验数据进行统计学分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,进行两组独立样本 t 检验,计数资料用“%”表示,组间比较采取 χ^2 检验,等级资料采取秩和检验, $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效分析

治疗后,观察组临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效分析[例(%), $n=41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	29(70.73)	9(21.95)	3(7.31)	38(92.68)
对照组	13(31.71)	17(41.46)	11(26.83)	30(73.17)
χ^2 值				5.513
P 值				0.019

2.2 两组患者视力、视野缺损积分及视敏度比较

治疗前,两组患者视力、视野缺损积分、 30° 视敏度、 $30^\circ\sim 60^\circ$ 视敏度比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者视力、 30° 视敏度、 $30^\circ\sim 60^\circ$ 视敏度显著高于治疗前($P<0.05$),视野缺损积分显著低于治疗前($P<0.05$);观察组的视力、 30° 视敏度、 $30^\circ\sim 60^\circ$ 视敏度显著高于对照组($P<0.05$),视野缺损积分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者一氧化氮、丙二醛、超氧化物歧化酶水平比较

治疗前,两组患者一氧化氮、丙二醛、超氧化物

歧化酶水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者一氧化氮、丙二醛较治疗前显著降低($P<0.05$),超氧化物歧化酶水平较治疗前显著上升($P<0.05$);观察组一氧化氮、丙二醛水平显著低于对照组($P<0.05$),超氧化物歧化酶水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应分析

两组患者治疗后心电图、肝肾功能、血常规检查未发现异常,在治疗期间未出现不良反应。

3 讨论

DR 属于眼底疾病,主要由营养视神经血管发生急性循环障碍所致。相关研究者提出糖尿病、眼内压上升、严重贫血、高血压等疾病均会导致视神经受损^[7]。DR 主要表现为眼底轻度视盘水肿和视力下降,并且晚期视盘会逐渐出现萎缩。DR 的发生和众多因素参与有关,主要有高血糖记忆、糖化血红蛋白、蛋白质的非酶糖基化、细胞因子作用、多元醇通路激活等因素,导致静脉系统瘀血和视网膜动脉系统灌注降低,进而出现视网膜局部瘀血、缺氧、微循环障碍,严重者甚至发生不可逆的病理性改变或失明^[8-9]。

羟苯磺酸钙能改善微循环,曾有研究者将其应用于 DR 治疗,能明显降低血小板高活性、血液黏滞性、毛细血管通透性,有利于异常的微循环状态和血液流变学的改善^[10]。除此之外,羟苯磺酸钙能增加内皮依赖性动脉舒张,增强微血管和大血管内皮细胞一氧化氮合成酶活性,并且能抑制一氧化氮在动脉平滑肌细胞中的增殖,有利于视网膜微循环障碍的改善,减少视网膜微血管瘤,缓解渗漏状况,进而提高或稳定视力^[11-12]。

DR 在中医学中属于“视瞻昏渺”“消渴目病”等

表 2 两组患者视力、视野缺损积分及视敏度比较($\bar{x}\pm s$, $n=41$)

组别	视力(logMAR)		视野缺损积分/分		30°视敏度/(°)		30°~60°视敏度/(°)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.27±0.03	0.48±0.05*	37.14±3.42	20.87±2.32*	12.14±1.23	15.02±1.67*	5.21±0.52	7.11±0.72*
对照组	0.28±0.04	0.39±0.04*	36.54±3.51	27.18±2.43*	12.48±1.18	13.42±1.41*	5.17±0.48	6.52±0.61*
t 值	1.281	9.000	0.784	12.026	1.277	4.687	0.362	4.003
P 值	0.204	0.000	0.435	0.000	0.205	0.000	0.718	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 3 两组患者一氧化氮、丙二醛、超氧化物歧化酶水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=41$, $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

组别	一氧化氮		丙二醛		超氧化物歧化酶	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	83.67±8.04	52.44±5.03*	7.89±0.82	3.08±0.31*	3.87±0.31	7.86±0.74*
对照组	85.32±8.26	63.45±6.15*	7.96±0.76	4.98±0.54*	3.93±0.38	6.03±0.61*
t 值	0.917	8.873	0.401	19.539	0.783	12.219
P 值	0.362	0.000	0.690	0.000	0.436	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

范畴,大部分研究者认为此病病机在于阴虚燥热,损及肝肾之阴,难以上养目络,目失所养而导致此病的发生^[13]。也有研究者指出DR主要是因为脉络痹阻、淤血内生、阳虚寒凝、气血运行不畅等因素而致^[4]。故临床中治疗此病也应以活血祛瘀通络、益气养阴生津为主。鉴于此,本研究对于DR患者在羟苯磺酸钙治疗基础上联合活血通络汤治疗,药方中生地黄养阴生津、清热凉血;太子参养阴生津、益气固本,和五味子、麦冬为生脉散,能敛汗生脉、益气养阴;生地、五味子、麦冬、太子参联合使用能发挥生津止渴、益气养阴的作用;三七、桃仁、红花、丹参活血祛瘀,和白芍、当归联合使用能活血化瘀、补血养血,并且不伤正^[14];木瓜舒筋活络;全蝎、僵蚕、地龙通经达络、祛风化痰;山药健脾补益、滋精固肾;怀牛膝活血通经。以上药物联合使用,能活血散瘀、益气养阴,且使药力直达入络,通络之痛^[15]。

本次研究结果显示,对DR患者予以活血通络汤联合羟苯磺酸钙治疗后,患者的视力视野缺损、视敏度情况得到显著改善,同时超氧化物歧化酶水平明显上升,一氧化氮和丙二醛水平显著降低,且上述改善的效果优于单纯羟苯磺酸钙治疗者,临床有效率也显著高于羟苯磺酸钙治疗者,并且所有患者在治疗期间未出现不良反应。提示联合治疗能有效改善患者临床症状,刺激患者血清超氧化物歧化酶活性,从而降低机体脂质过氧化物反应水平,临床疗效较好,安全性高。究其原因主要是因为羟苯磺酸钙属于血管保护剂,有利于血管壁完整性的维持,降低血管壁的通透性和脆性,稳定和改善视网膜病变的眼底病变,可减少视网膜微血管瘤、渗出、出血^[16]。再加之活血通络汤能益气养阴、舒筋活络、活血化瘀,扶正祛邪,共同发挥活血通络、益气养阴的作用,进而实现抗血小板聚集和抗血栓形成的目的,扩张血管、降低血液黏稠度,有利于微循环状态的改善,其中微循环的改善能进一步改善神经组织的缺血缺氧状况,有利于视网膜神经病变的改善。

总之,活血通络汤联合羟苯磺酸钙治疗DR,能有效改善患者临床症状,临床疗效良好,安全性较高。

参考文献

[1] RODRIGUEZ-PONCELAS A, MIRAVET-JIMENEZ S, CASELLAS A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from

retinal photographs in Catalonia (Spain)[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2015, 99 (12):1628-1633.

- [2] CONLIN P R, ASEFZADEH B, PASQUALE L R, et al. Accuracy of a technology-assisted eye exam in evaluation of referable diabetic retinopathy and concomitant ocular diseases [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2015, 99 (12):1622-1627.
- [3] SUN J, WANG B, HAO Y, et al. Effects of calcium dobesilate on Nrf2, Keap1 and HO-1 in the lenses of D-galactose-induced cataracts in rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(1):719-722.
- [4] YOO P, CARLONE D, REN L Y, et al. Assessment of on-line health resources for ophthalmology patients with age-related macular degeneration or diabetic retinopathy[J]. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2016, 51 (1):1-2.
- [5] 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.
- [6] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语:证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997:1-11.
- [7] LEE S H, KWAK S W, KANG E M, et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure differences in low-teen and high-teen intraocular pressure normal tension glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Plos One*, 2016, 11(2): e0148412.
- [8] 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.
- [9] 聂辅娇,孙淑铭,谢鹤,等. 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.
- [10] QIN L, QIN W, WANG J, et al. Combined treatment of diabetic nephropathy with alprostadil and calcium dobesilate[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(5):5012-5016.
- [11] SOLA-ADELL C, BOGDANOV P, HERNANDEZ C, et al. Calcium dobesilate prevents neurodegeneration and vascular leakage in experimental diabetes[J]. *Current Eye Research*, 2017, 42(9):1273-1286.
- [12] VOABIL P, LIBERAL J, LEAL E C, et al. Calcium dobesilate is protective against inflammation and oxidative/nitrosative stress in the retina of a type 1 diabetic rat model[J]. *Ophthalmic Research*, 2017, 58(3):150-161.
- [13] HUANG O S, TAY W T, ONG P G, et al. Prevalence and determinants of undiagnosed diabetic retinopathy and vision-threatening retinopathy in a multiethnic Asian cohort: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases (SEED) study[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2015, 99(12):1614-1621.
- [14] 秦锐,费夕,熊晓雯,等. 益气活血通络汤对气虚血瘀型脑出血患者运动功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(2):331-333.
- [15] 朱芳,夏秋,宫晓洋. 活血通络汤联合电针对缺血性卒中患者神经功能及生活能力的影响[J]. 中医杂志,2013,54(17):1483-1485.
- [16] CAI T, WU X Y, ZHANG X Q, et al. Calcium dobesilate prevents diabetic kidney disease by decreasing bim and inhibiting apoptosis of renal proximal tubular epithelial cells[J]. *DNA and Cell Biology*, 2017, 36(4):249-255.