降糖活血方中重用茯苓治疗非增殖期糖尿病视网膜病变37例临床研究

刘媛颖　陈国孝
（浙江中医药大学附属第一医院，浙江杭州 311500）

摘　要　目的：观察降糖活血方中重用茯苓对非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效影响。方法：80例非增殖期糖尿病视网膜病变患者随机分为治疗组与对照组，最终治疗组完成37例，对照组完成36例。2组均予基础降糖，对照组加服降糖活血方，治疗组在降糖活血方基础上加用茯苓30g。比较2组患者临床疗效以及治疗前后中医症候积分、视力水平、眼底荧光造影指标和血清血管内皮生长因子（VEGF）水平改变情况。结果：2组患者治疗后临床总有效率和视力水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗组便秘溲赤、易饥易渴和倦怠乏力症状改善明显优于对照组（$P<0.05$）。治疗后2组患者出血面积、渗出面积、微血管瘤数量、血清VEGF含量均较治疗前明显降低（$P<0.01$），其中渗出面积、微血管瘤数量和血清VEGF含量治疗组明显低于对照组（$P<0.05$，$P<0.01$）。结论：在降糖活血方中重用茯苓可以提高原方对瘀热阻络型非增殖期糖尿病视网膜病变患者的治疗作用，这一作用可能是通过降低血清VEGF水平和减少微血管瘤数量而实现的。

关键词　茯苓　降糖活血方　非增殖期糖尿病视网膜病变　中医症候积分　眼底荧光造影VEGF　中西医结合疗法　血管内皮生长因子

中图分类号　R587.205　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X（2018）08-0031-04

基金项目　浙江中医药大学2017年度校级科研基金项目（2017ZY06）

糖尿病视网膜病变（Diabetic Retinopathy，DR）是一种因胰岛素代谢异常出现视功能损害的眼病，其发生和进展受血糖水平等影响，控制不佳者可从非增殖期向增殖期进展，严重时可致眼盲。因此，对非增殖期糖尿病视网膜病变（Nonproliferative Diabetic Retinopathy，NPDR）进行积极干预以避免向增殖期发展是预防DR眼盲的重要措施。中医治疗NPDR多以活血化瘀为原则，降糖活

[3] 国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断与疗效评定标准（试行）[J].北京中医药大学学报，1996，19（1）：55.

[4] 王陇德.中国脑卒中防治报告[R].北京：中国协和医科大学出版社，2016.

[5] MOHD ZULKIFLY M F，GHAZALI S E，CHE DIN N，et al. The Influence of Demographic，Clinical，Psychological and Functional Determinants on Post-stroke Cognitive Impairment at Day Care Stroke Center，Malaysia[J]. Malays J Med Sci，2016，23（2）：53.

[6] QU Y，ZHUO L，LI N，et al.Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china：a community-based，cross-sectional study[J].Plos One，2015，10（4）：e0122864.

[7] 孟令坡，徐因，樊建平.虫类中药治疗血管性认知功能损害40例[J].新中医，2010，42（1）：63.

[8] 马静遥，刘新民，金哲雄，等.改善认知功能障碍中药研究进展[J].中国中医药信息杂志，2013，20（9）：104.

[9] 刘均仪，尹靖云，陈昌宝.益智活血汤治疗缺血性脑卒中后轻度认知障碍疗效观察[J].新中医，2012，44（1）：19.

[10] 张华，王峻，赵东杰.补肾益智颗粒治疗缺血性中风后轻度认知功能障碍疗效观察[J].浙江中西医结合杂志，2012，22（6）：445.

[11] 富宏，王学美，刘庚信，等.加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及海马体积的磁共振研究[J].中国中西医结合杂志，2006，26（12）：1066.

[12] 李智杰，梅红彬.天地精丸治疗轻度认知障碍的临床研究[J].湖北中医杂志，2007，29（10）：10.

第一作者：刘爱娟（1993—），女，硕士研究生，研究方向为神经系统疾病的中医药诊疗。

通讯作者：吴明华，医学硕士，主任中医师，硕士研究生导师。mhuawu@163.com

收稿日期：2018-03-20

编辑：傅如海　岐　轩

血方是施今墨学派祝谌予教授治疗血瘀证糖尿病合并症的经验方，经临床观察有效[1]。笔者在使用降糖活血方治疗NPDR时常配合健脾利水药，临床发现健脾利水消肿既能够增强活血药功效，又能缓解眼底渗出。为进一步明确健脾利水法在降糖活血方治疗NPDR中的作用，我们在原有降糖活血方基础上，重用健脾利水主药茯苓，并与单用降糖活血方者进行疗效比较，观察茯苓在NPDR治疗中的作用，现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 80例NPDR患者均来源于我院2017年1月至2018年2月眼科门诊，按照随机数字表法分为治疗组与对照组，每组40例。治疗组有1例中断治疗，2例失访；对照组有2例未按时复诊，2例中途更换治疗方案。治疗组37例：男24例，女13例；年龄38~76岁，平均年龄（55.03±9.55）岁；病程1~6年，平均病程（4.31±1.14）年。对照组36例：男22例，女14例；年龄42~78岁，平均年龄（54.58±9.54）岁；病程1~6年，平均病程（4.03±1.22）年。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

本次样本均采用单眼入组，若双眼诊断为NPDR，取视力较差眼入组，若双眼NPDR视力一样，取右眼入组，未入组眼仅记录数据，不作为观察对象。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用中华医学会眼科学会眼底病学组制定的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南（2014年）》[2]中对非增殖期糖尿病视网膜病变的诊断标准。仅有毛细血管瘤样膨出改变；介于轻度到重度之间的视网膜病变，可合并视网膜出血、硬渗和（或）棉絮斑；每象限视网膜内出血>20个出血点，或者至少2个象限已有明确的静脉串珠样改变，或者至少1个象限视网膜内微血管异常。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[3]213制定。瘀血阻络证：主症为视物模糊，次症包括目睛干涩、面色晦暗、肢体麻木、刺痛、便秘、五心烦热、咽干口燥、舌紫暗或有瘀点瘀斑、脉涩或细涩。具备主症及次症3项以上，即可诊断。

1.3 纳入标准 年龄在18~80岁之间；经内分泌科诊断为2型糖尿病，空腹血糖在8mmol/L以内；根据眼底镜检查和（或）眼底荧光造影检查符合非增殖期；中医证型辨属瘀血阻络证；自愿作为受试对象并签署知情同意书。

1.4 排除标准 HbA1c>8.0%的高血糖患者；1型糖尿病患者；合并青光眼、白内障、角膜炎、虹膜睫状体炎等引起视力下降的疾病者；已接受其他糖尿病视网膜病变药物治疗者；对荧光素钠成分过敏者。

1.5 剔除标准 未按规定进行治疗和复诊的病例；自行中断治疗的病例；治疗过程中发生严重不良反应而应当终止治疗的病例；自行使用其他治疗方法和药物的病例。

2 治疗方法

2组患者均予对症口服药物或胰岛素注射进行基础降糖，保证空腹血糖维持在7.0mmol/L以下和餐后2h血糖维持在10mmol/L以下。

2.1 对照组 口服降糖活血方，药物组成：当归10g、益母草30g、赤芍15g、川芎10g、广木香10g、葛根15g、丹参30g、苍术15g、玄参30g、生地30g、黄芪30g。每日1剂，水煎400mL，分早晚2次口服。

2.2 治疗组 在对照组降糖活血方基础上加用茯苓30g，每日1剂，水煎400mL，分早晚2次口服。

2组中药在外观和口感上无明显差异。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症候积分 评分标准参考文献[4]并进行优化，制作消渴目病中医症候量表，对NPDR患者的中医临床表现进行统计和积分（对每项症候逐项评分：重度或“经常发生”计3分，中度或“时有发生”计2分，轻度或“偶有发生”计1分，无或“消失”计0分）。选取积分最高的前10位症状进行统计。

3.1.2 视力水平 采用国际视力表对NPDR患者进行视力检查，治疗前和接受治疗后每7d复查1次，连续28d。

3.1.3 眼底荧光造影（FFA）指标 先予双眼散瞳，采用TOPCON公司TRC-NW8F型机拍摄眼底像并进行FFA检查。将配制好的1%荧光素钠5mL行肘前静脉注射，20min内观察有无过敏反应后，继续静脉注射10%荧光素钠3mL造影，常规于眼底各个象限连续拍摄。根据影像对渗出面积、出血面积和微血管瘤数量进行评估和统计。治疗前及治疗28d后行眼底荧光血管造影检查。

3.1.4 血清血管内皮生长因子（VEGF）水平检测 治疗前和治疗28d后采集患者空腹外周静脉血5mL，采用酶联免疫吸附（ELISA）法检测血清VEGF水平。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[3]315拟定。痊愈：视力提高4行以上或恢复至1.0以上，眼底出血和渗出物消失。显效：视力提高≥3行；眼底改变显示视网膜微血管瘤个数、渗出量由（+++）减少到（++），或由（++）减少到（+），或由（+）减少到消失；眼底出血量由（+++）减少到（+），

或由（++）到消失。有效：视力提高≥2行，眼底改变显示视网膜微血管瘤个数、出血、渗出由（+++）减少到（++），或由（+++）减少到（+），或（+）减少到消失，改变有1项以上指标达到上述要求。无效：各项指标未达到有效标准者。恶化：视力退步≥2行，眼底照相显示视网膜出现新生血管等增殖性改变。

渗出量、出血量以1个视盘面积（PD）为单位量化，（+）表示微血管瘤<10个，出血及渗出量≤1PD；（++）表示微血管瘤10~20个，出血及渗出量≤4PD；（+++）表示微血管瘤>20个，出血及渗出量>4PD。

3.3 统计学方法 运用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料以率表示。计量资料组间比较采用两独立样本 t 检验，样本非正态分布或方差不齐时采用非参数秩和检验，计数资料比较用 χ^2 检验，理论频数小于5采用校正 χ^2 检验，频数小于1采用Fisher确切检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 见表1。本研究未见恶化病例。

3.4.2 2组患者治疗前后中医症候积分比较 见图1。2组NPDR患者的中医症候主要表现为：视力下降（73例）、视物变形（70例）、易饥易渴（31例）、便秘溲赤（30例）、倦怠乏力（22例）、面唇色暗（17例）、口干口苦（16例）、头晕耳鸣（13例）、自汗盗汗（10例）、五心烦热（6例）。经 χ^2 检验，治疗前后2组患者中医症候总积分比较差异均无统计学意义（P>0.05），治疗后治疗组便秘溲赤、易饥易渴和倦怠乏力症状积分明显低于对照组（P<0.05），提示茯苓可以改善上述症状。

3.4.3 2组患者治疗前后视力水平比较 治疗前治疗组平均视力为（4.55±0.28），对照组为（4.50±0.22），组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。治疗后治疗组平均视力为（4.68±0.27），对照组为（4.61±0.20），组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。提示重用茯苓对降糖活血方改善NPDR视力水平无明显提高作用。

3.4.4 2组患者治疗前后眼底荧光造影指标比较 结果见表2。

3.4.5 2组患者治疗前后血清VEGF含量比较 治疗组治疗前血清VEGF含量为（125.86±19.64）pg/mL，治疗后为（102.84±16.29）pg/mL；对照组治疗前为（119.97±18.58）pg/mL，治疗后为（111.86±20.64）pg/mL。2组治疗后血清VEGF均较治疗前明显降低（P<0.01），治疗组治疗后明显低于对照组（P<0.05）。

3.4.6 NPDR患者VEGF含量与微血管瘤数量的相关性 结果见图2。经Pearson检验，NPDR患者血清VEGF水平与微血管瘤数量具有相关性（r=0.591，P<0.01）。

表1 治疗组与对照组NPDR患者临床疗效比较 例（%）

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	37	1（2.70）	9（24.32）	23（62.16）	4（10.81）	33（89.19）△
对照组	36	1（2.78）	7（19.44）	25（69.44）	3（8.33）	33（91.67）

注：△与对照组比较，P>0.05。

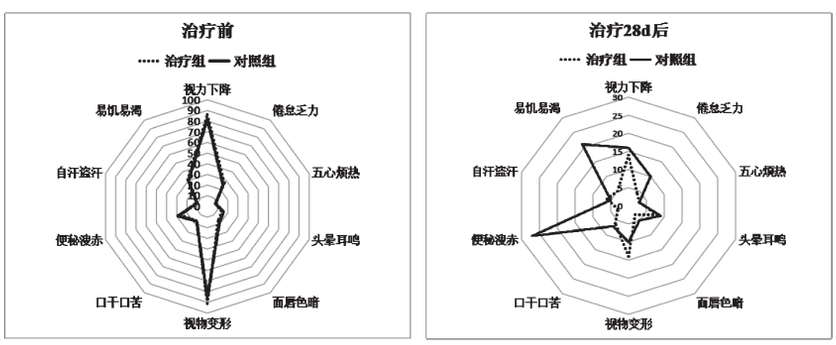

图1 治疗组与对照组患者中医症候积分雷达图

表2 治疗组与对照组治疗前后眼底渗出面积、出血面积和微血管瘤数量比较

组别	例数	出血面积（PD）		渗出面积（PD）		微血管瘤数量（个）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	37	1.81±1.02	0.73±0.56**	1.76±0.98	0.74±0.65**##	18.49±7.82	12.51±6.69**#
对照组	36	1.83±1.08	0.88±0.74**	2.00±0.79	1.25±0.60**	18.47±9.47	16.58±9.16**

注：**与本组治疗前比较，P<0.01；与对照组治疗后比较，#P<0.05，##P<0.01。

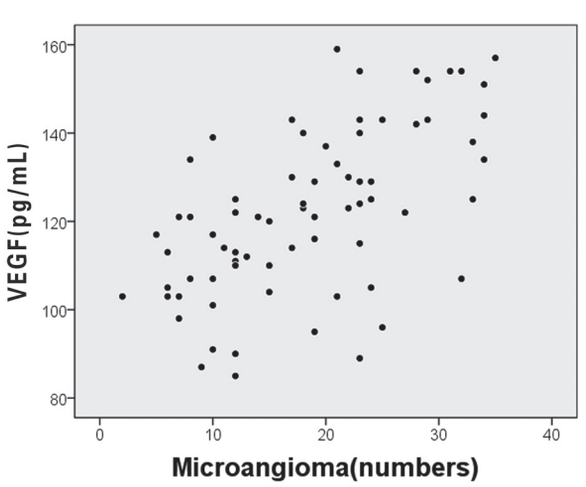

图2 NPDR患者VEGF含量与微血管瘤数量散点示意图

4 讨论

糖尿病视网膜病变主要表现为视网膜微血管瘤和眼底出血、渗出、新生血管，其中微血管瘤作为DR最早期的表现与血管内皮细胞异常增生有关[5]，后者主要受血管内皮生长因子（VEGF）调控。由于视网膜血管内皮存在大量VEGF高亲和力受体，血清和眼组织局部的VEGF能够显著刺激视网膜血管新生，增强视网膜微血管通透性，导致出血和渗出，因此抗VEGF是目前糖尿病视网膜病变治疗的研究热点。

糖尿病视网膜病变属于中医学“消渴目病”“消渴内障”范畴，主要特征为虚实夹杂，因久病气阴亏虚，气虚无力推动血行致瘀，气虚不摄血亦致瘀，阴虚则火旺，灼伤津液，血行不畅致瘀。因此“消渴目病”以气阴亏虚、瘀血阻络为主要病机，以行气活血化瘀为治疗原则。祝堪予教授创立的降糖活血方特点在于将活血药与行气补气药同用，使得活血化瘀之力更为显著。笔者认为，结合糖尿病发病机制和表现，治疗时除活血化瘀行气外，还需配合利水，故常于此方中重用茯苓。茯苓既能健脾又可利水，一方面其健脾之力能增加中焦气化之功，改善糖尿病患者体质，健脾则统血有根，防止血溢脉外；另一方面其利水渗湿配合活血行气能加强活血化瘀效果，促进渗出和出血吸收。现代研究表明，茯苓主要活性成分为茯苓多糖和茯苓酸，对其研究也主要集中在抗肿瘤和免疫调节方面，虽然在调控血糖方面的研究不多，但现有研究发现茯苓多糖能有效改善四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠模型血糖水平和糖耐量异常[6]，抑制糖尿病肾病小鼠模型肾间质纤维化程度[7]。通过对治疗糖尿病的古代方剂进行药物筛选并测定其机制发现，茯苓能够降低细胞葡萄糖转运能力[8]。虽然单味茯苓在治疗糖尿病视网膜病变方面的研究不多，但现有文献中含有茯苓的成方和成药如桂枝茯苓丸等能够有效治疗糖尿病视网膜病变，并且在肿瘤研究方面，这些组方成药对于血清和靶组织VEGF含量具有显著抑制作用。

本研究结果表明，非增殖期糖尿病视网膜病变患者的主要症候表现在视力下降、视物变形、易饥易渴、便秘溲赤、倦怠乏力、面唇色暗、口干口苦、头晕耳鸣、自汗盗汗和五心烦热几大方面，重用茯苓能够明显改善NPDR患者便秘溲赤、易饥易渴和倦怠乏力症状，说明健脾利水能够有效促进降糖活血方对NPDR患者临床症状的改善。此外，同期研究发现NPDR患者血清VEGF水平与微血管瘤数量具有相关性，而重用茯苓联合降糖活血方能够减少NPDR患者渗出面积和微血管瘤数量并降低患者血清VEGF含量。因此我们推测茯苓可能是通过降低NPDR患者血清VEGF水平途径抑制视网膜血管内皮细胞增殖，降低微血管瘤数量和通透性，从而达到对降糖活血方的增效作用。虽然加用茯苓对NPDR患者总有效率和视力水平无明显影响，但从糖尿病视网膜病的发病机制来看，抑制VEGF和微血管瘤作用无疑对本病的治疗和预防进展有极大帮助。下一步我们将通过动物和细胞实验进一步明确茯苓对VEGF的抑制作用机制，为健脾利水法在NPDR治疗中的应用提供一定的实验依据。

参考文献

[1] 庞博.施今墨学派名老中医诊治糖尿病学术思想与经验传承研究[D].北京：北京中医药大学，2012.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 韩锦丹.清热化瘀方治疗糖尿病视网膜病变的临床及实验研究[D].北京：北京中医药大学，2016.

[5] 隋国良，葛在香，董砚.糖尿病视网膜病变的发病机制及其防治研究进展[J].国外医学（内科学分册），2000（3）：119.

[6] 黄聪亮，郑佳俐，李凤林，等.茯苓多糖对Ⅱ型糖尿病小鼠降糖作用研究[J].食品研究与开发，2016，37（4）：21.

[7] 张慧儒，吕会新，康希，等.茯苓多糖抗2型糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化作用研究[J].当代医学，2016，22（8）：1.

[8] WANG H，SHI S，WANG S.Can highly cited herbs in ancient Traditional Chinese medicine formulas and modern publications predict therapeutic targets for diabetes mellitus[J].J Ethnopharmacol，2018，213：101.

第一作者：刘媛颖（1989—），女，硕士研究生，住院医师，中医眼科学专业。

通讯作者：陈国孝，本科学历，副主任医师。cgxzd003@163.com

收稿日期：2018-04-02

编辑：吴　宁