

黄蜀葵花半浸膏片联合常规疗法治疗湿瘀阻络证2型糖尿病非增殖期视网膜病变40例临床研究

施荣伟 余旭 陈岐 倪昌荣 吴豪 沈建江 安晓飞 赵越

(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏南京210029)

摘要 目的:评估在常规降糖、降压治疗及饮食、运动干预基础上加用黄蜀葵花半浸膏片对2型糖尿病非增殖期视网膜病变湿瘀阻络证患者的治疗作用及对血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平的影响。方法:选择符合条件的2型糖尿病非增殖期视网膜病变湿瘀阻络证患者80例,以区组随机法分为治疗组与对照组,每组40例。2组患者均给予西医基础治疗(包括降糖、降压治疗及饮食、运动等生活方式干预),治疗组同时加用黄蜀葵花半浸膏片治疗。连续治疗6个月后,比较2组患者治疗前后糖代谢指标、血压、血脂、肝功能及肾功能指标情况和血清HIF-1 α 水平改变情况,比较糖尿病视网膜病变(DR)缓解率、进展率和早期糖尿病视网膜病变治疗研究(ETDRS)视力评分。结果:2组患者治疗前后血糖、血压、血脂、肝肾功能等指标组内及组间比较均无统计学差异($P>0.05$)。治疗6个月后,治疗组DR缓解率为25.4%,明显高于对照组的9.3% ($P<0.05$);治疗组DR进展率为4.2%,明显低于对照组的18.7% ($P<0.01$);治疗组ETDRS视力评分显著高于对照组 ($P<0.01$)。2组患者治疗后血清HIF-1 α 水平均较治疗前有不同程度的升高,对照组升高更为明显 ($P<0.05$),治疗组治疗后血清HIF-1 α 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。结论:在西医常规治疗基础上加用黄蜀葵花半浸膏片可明显提高湿瘀阻络证2型糖尿病非增殖期视网膜病变缓解率,延缓疾病进展,改善视力,对HIF-1 α 水平的升高也有一定的抑制作用。

关键词 糖尿病视网膜病变;湿邪;瘀血阻络;黄蜀葵花半浸膏片;中西医结合疗法;缺氧诱导因子-1 α

中图分类号 R587.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 07-0034-04

基金项目 南京中医药大学附属医院创新发展基金(Y2018CX10),江苏省自然科学基金(BK20191090)

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的主要微血管并发症之一,也是全球中老年人视力丧失的主要原因^[1]。目前常用的DR干预手段如改善微循环、清除氧自由基、抗血栓等,其作用相对有限且大样本临床研究证据不足^[2]。有研究显示,某些中药可通过改善氧化应激及炎症状态来减轻视网膜周细胞凋亡,改善视网膜内皮细胞功能及抑制视网膜新生血管增殖,从而达到改善DR的目的^[3]。明确中药治疗DR的临床疗效并探索其作用机制对DR防治意义重大。

相关研究显示,高糖刺激缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)高表达在DR的发生及进展过程中发挥了重要作用^[4]。我们前期研究发现,黄蜀葵花对非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)患者有较好的临床疗效且对血清血管内皮生长因子(VEGF)水平有明显的抑制作用^[5],但其具体的作用机制有待明确,HIF-1 α 是否参与其中尚不得而知。本研究在既往研究的基础上,进一步扩大了样本量,观察在常规治疗基础上加用黄蜀葵花半浸

膏片对湿瘀阻络证2型糖尿病(T2DM)NPDR患者的治疗作用,并对治疗前后血清HIF-1 α 水平的变化作出评估,以探索黄蜀葵花干预DR的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2018年8月至2019年6月于江苏省中医院确诊且符合条件的T2DM合并NPDR患者80例,以区组随机法将患者分为治疗组与对照组,每组40例。治疗组男23例,女17例;平均年龄(57.5 ± 9.6)岁;平均DM病程(10.6 ± 7.3)年。对照组男27例,女13例;平均年龄(55.0 ± 9.3)岁;平均DM病程(9.5 ± 6.2)年。治疗组40例中有4例单侧眼合并白内障,1例单侧眼因外伤失明,共纳入观察75眼,其中DR I期31眼,II期31眼,III期13眼;对照组40例中有2例单侧眼合并白内障,1例单侧眼合并严重老年黄斑病变,共纳入观察77眼,其中DR I期31眼,II期36眼,III期10眼。2组患者性别、年龄、病程和DR分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经江苏省中医院伦理委员会审核批准(伦理批件号:2018NL-104-03)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 T2DM诊断标准参照WHO糖尿病诊断及分型标准(1999年)^[6]。NPDR诊断及分期标准参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[7]中的相关标准。DR分期标准:I期,轻度非增生期,仅有毛细血管瘤样膨出改变;II期,中度非增生期,介于轻到重度之间,可合并视网膜出血、硬渗和(或)棉絮斑;III期,重度非增生期,每象限视网膜内出血 ≥ 20 个出血点,或至少2个象限已有明确的静脉串珠样改变,或至少1个象限视网膜内微血管异常。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中相关标准拟定。主症:视物模糊,目睛干涩,或眼前黑花飘舞,或视物变形;次症:肢体麻木,下肢浮肿,舌质紫暗或有瘀点,苔腻,脉涩或细涩。满足两项主症+三项次症者可辨为DR湿瘀阻络证。

1.3 纳入标准 符合T2DM诊断标准,经眼底照相或眼底造影确诊为NPDR,中医辨证为湿瘀阻络证;年龄18~70岁,性别不限;近3个月内无糖尿病酮症酸中毒或糖尿病非酮症性高渗综合征等急性并发症;无严重慢性并发症(如糖尿病肾病伴肾病综合征、重度糖尿病周围神经病变、糖尿病下肢动脉闭塞症等);近3个月内监测血糖均 <16.7 mmol/L,血压 $\leq 150/90$ mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa);体质量指数 <30 kg/m²;充分理解并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有眼底静脉阻塞、葡萄膜炎、老年性黄斑病变、高血压性视网膜病变等其他可能会引起黄斑水肿的疾病者,有明显白内障影响视力检测者,有青光眼影响散瞳检查者(上述疾病若只有单侧眼而另一侧没有者不适用此标准);严重的原发性系统病变(如呼吸、循环、消化、神经、血液系统疾病及肿瘤、艾滋病等)的患者;过敏体质或已知可能对本研究使用药物过敏及不能耐受者;妊娠、哺乳、精神疾患或其他可能导致依从性下降者。

2 治疗方法

2.1 对照组 参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[9]给予降糖、降压治疗及饮食、运动等生活方式干预。若患者需要针对高血脂、动脉斑块等治疗,使用诸如他汀类、抗血小板聚集、前列地尔、硫辛酸等药物时,需根据指南使用。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上给予黄蜀葵花半浸膏片剂(江苏省中医院院内制剂,苏药制字Z04000511)口服,6片/次,3次/d。

所有患者均每月随访1次,根据血糖、血压情况

调整降糖、降压方案并记录,同时询问有无不良事件,连续治疗6个月后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 DR疗效 根据DR分期标准,以Kowa nonmyd 7免散瞳眼底相机评估患者治疗前后DR分期,患者分期由I期进展为II期,或II期进展为III期,为进展;反之则为缓解;分期不变为维持。根据治疗后缓解、进展例数统计缓解率和进展率。

3.1.2 视力 使用早期糖尿病视网膜病变治疗研究(ETDRS)中的视力表测量患者治疗前后视力,统计评分,分数越高代表视力越好。

3.1.3 血清HIF-1 α 水平 治疗前后使用酶联免疫吸附法检测2组患者血清HIF-1 α 水平(试剂盒:南京建成,T508)。

3.1.4 血糖、血压、血脂及肝肾功能 治疗前后检测2组患者血糖、血压、血脂及肝肾功能相关指标。

3.2 统计学方法 使用SAS 9.4 (SAS Institute Inc)统计软件对数据进行统计分析。计量资料根据其是否符合正态分布而选择t检验(配对t检验)或秩和检验(配对秩和检验);计数资料主要采用卡方检验、Fisher精确检验等。计量资料符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的以中位数及四分位数间距(M[Q1, Q3])表示。统计检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果 治疗6个月后,治疗组脱落2例,对照组脱落1例,2组脱落情况比较未见统计学差异($P > 0.05$);2组患者治疗6个月期间降糖药、降压药及其他药物使用情况均未见统计学差异($P > 0.05$)。

3.3.1 2组患者治疗前后DR疗效及ETDRS视力评分比较 治疗6个月后,治疗组DR缓解率显著高于对照组,DR进展率显著低于对照组,ETDRS视力评分显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗6个月后糖尿病视网膜病变疗效及ETDRS视力评分比较

组别	眼数	糖尿病视网膜病变疗效/例(%)			ETDRS评分(M[Q1, Q3])/分
		缓解	维持	进展	
治疗组	71	18 (25.4) *	50 (70.4)	3 (4.2) **	78.0[72.0, 82.0]**
对照组	75	7 (9.3)	54 (72.0)	14 (18.7)	72.0[67.0, 80.0]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3.3.2 2组患者治疗前后血清HIF-1 α 水平比较 2组患者治疗前血清HIF-1 α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组与治疗前比较略有升高但差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组明显高于治疗前($P < 0.05$),治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

3.3.3 2组患者治疗前后糖代谢、血压、血脂、肝肾功能指标比较 治疗前后2组患者糖代谢、血压、血脂、肝肾功能指标比较均未见统计学差异 ($P>0.05$), 见表3。

4 讨论

HIF-1是机体在特异性缺氧状态下重要的转录调节因子^[10], 由 α 和 β 两个亚基所组成。HIF-1 α 受缺氧诱导表达增加; HIF-1 β 不受缺氧诱导, 呈结构性表达。在常氧环境中, HIF-1 α 可被蛋白酶正常降解; 而在缺氧条件下, 其降解过程受到显著抑制而使水平升高, 并在细胞核中与HIF-1 β 结合形成完整的HIF-1异二聚体, 进而启动靶基因的转录。VEGF编码基因是HIF-1调控的重要靶基因之一, HIF-1高表达可显著增加VEGF的表达^[11]。高糖环境下, 多元醇代谢通路的激活可使组织细胞缺氧状态逐渐加重, 从而诱导HIF-1 α 高表达及VEGF水平相应升高^[12], 而视网膜组织中VEGF高表达是诱导血视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 损伤进而导致DR发生的关键因素^[13]。因此, HIF-1/VEGF通路可视为DR发生发展的重要分子机制和潜在的干预靶点^[14]。

黄蜀葵花为锦葵科秋葵属植物黄蜀葵的干燥花冠, 其味甘、性寒, 无毒, 具有清利湿热、活血通络之功效。本研究结果显示: 治疗组治疗6个月后, DR缓解率明显高于对照组 ($P<0.05$), DR进展率明显低于对照组 ($P<0.01$), ETDRS视力评分显著高于对照组 ($P<0.01$), 血清HIF-1 α 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。而2组患者在基线时的人口学特征、DR分期及ETDRS评分无统计学差异, 治疗后的病例脱落情况及治疗期间降糖药、降压药及其他药物使用情况也均未见显著差异。由此提示, 治疗组在改善DR及降低HIF-1 α 水平方面的显著获益主要来自黄蜀葵花半浸膏片剂。同时, 因2组患者治疗前后糖代谢、血压、血脂、肝肾功能指标水平比较均未见统计学差异, 可以推测, 黄蜀葵花改善DR的作用并非依赖于对血糖、血压、血脂等危险因素的控制而获得, 对HIF-1 α /VEGF通路的抑制可能在其作用机制中扮演了重要的角色。

本研究在既往研究基础上扩大样本量后仍观察到黄蜀葵花半浸膏片剂对NPDR有较好的临床疗效, 再次证实了中药在糖尿病并发症防治上的优势。同时可以推测, 黄蜀葵花半浸膏片剂可能通过抑制

表2 治疗组与对照组患者治疗前后血清高糖刺激缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平比较

组别	治疗前		治疗后	
	例数	HIF-1 α (M[Q1, Q3]) / (ng/mL)	例数	HIF-1 α (M[Q1, Q3]) / (ng/mL)
治疗组	40	0.58[0.47, 0.95]	38	0.62[0.47, 0.89]*
对照组	40	0.62[0.51, 0.78]	39	0.71[0.56, 0.99]#

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

表3 治疗组与对照组患者治疗前后糖代谢、血压、血脂、肝肾功能指标比较

指标	治疗组		对照组	
	治疗前 (n=40)	治疗后 (n=38)	治疗前 (n=40)	治疗后 (n=39)
空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	8.7 $\pm$ 2.6	7.8 $\pm$ 1.9	8.2 $\pm$ 2.9	8.1 $\pm$ 2.2
餐后2 h血糖 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	12.7 $\pm$ 2.2	10.5 $\pm$ 2.1	11.9 $\pm$ 3.0	10.8 $\pm$ 2.5
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$) / %	8.8 $\pm$ 1.7	7.8 $\pm$ 1.8	9.1 $\pm$ 2.4	7.8 $\pm$ 1.4
收缩压 ($\bar{x} \pm s$) / mmHg	128.0 $\pm$ 12.0	127.3 $\pm$ 9.6	126.6 $\pm$ 9.5	126.7 $\pm$ 8.3
舒张压 ($\bar{x} \pm s$) / mmHg	75.7 $\pm$ 10.2	76.5 $\pm$ 5.3	75.9 $\pm$ 7.6	76.3 $\pm$ 5.9
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	4.3 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 1.0	4.2 $\pm$ 1.0
甘油三酯 (M[Q1, Q3]) / (mmol/L)	1.7[1.1, 2.4]	1.5[1.2, 2.2]	1.6[1.1, 2.5]	1.7[1.1, 2.2]
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3
低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	2.7 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 1.0
谷丙转氨酶 (M[Q1, Q3]) / (U/L)	26.0[17.5, 42.0]	28.5[20.0, 38.0]	29.5[18.5, 40.0]	29.0[21.0, 35.0]
谷草转氨酶 (M[Q1, Q3]) / (U/L)	21.5[17.0, 27.0]	22.0[19.0, 28.0]	22.0[17.5, 28.0]	23.0[20.0, 29.0]
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$) / (mmol/L)	6.7 $\pm$ 2.0	6.5 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 1.3
血肌酐 (M[Q1, Q3]) / (μ mol/L)	67.3[59.8, 80.8]	70.7[60.6, 79.7]	68.4[56.5, 74.9]	69.8[58.3, 76.2]
肾小球滤过率 ($\bar{x} \pm s$) / (mL/min)	97.5 $\pm$ 25.7	98.3 $\pm$ 22.1	99.8 $\pm$ 17.2	98.8 $\pm$ 16.6

HIF-1 α 使VEGF表达下降进而发挥缓解DR的作用, 对该机制的验证将在后续的研究中进一步完善。

参考文献

- TING D S, CHEUNG G C, WONG T Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44 (4): 260.
- SEMERARO F, MORESCALCHI F, CANCARINI A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications[J]. Diabetes Metab, 2019, 45 (6): 517.
- XU Z H, GAO Y Y, ZHANG H T, et al. Progress in experimental and clinical research of the diabetic retinopathy treatment using traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med, 2018: 1.
- LI H Y, YUAN Y, FU Y H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : a promising therapeutic target for vasculopathy in diabetic retinopathy[J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104924.
- 周静波, 周雷, 余旭, 等. 黄蜀葵花半浸膏片剂治疗非增殖期2型糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (8): 901.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2007年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88 (18): 1227.
- 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): 854.

改良八段锦功法干预经皮椎间孔镜椎间盘切除术后早期康复 30 例临床研究

金 杰¹ 李志伟² 吴光远¹ 王贇琛¹

(1.南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南京 210029; 2.南京中医药大学第二附属医院, 江苏南京 210017)

摘 要 目的:探讨改良八段锦功法锻炼对腰椎间盘突出症(LDH)患者经皮椎间孔镜椎间盘切除(PELD)术后早期康复的临床疗效。方法:选取明确诊断为LDH并接受PELD手术成功且符合纳入标准的患者60例,随机分为八段锦组和对照组,每组30例。对照组予常规康复治疗;八段锦组在常规康复治疗的基础上加用改良八段锦功法锻炼。比较康复前、康复1个月和康复3个月时2组患者腰腿疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、日本骨科学会下腰痛(JOA)评分及腰骶部患侧多裂肌表面肌电图平均肌电波幅(AEMG)、中位频率(MF)、平均功率频率(MPF),于康复3个月时进行疗效评定。结果:组内比较,康复1个月、3个月时,2组患者腰腿疼痛VAS评分均明显低于康复前($P<0.01$);JOA评分及腰骶部患侧多裂肌表面肌电图指标(AEMG、MPF、MF)均明显高于康复前($P<0.01$)。组间比较,康复3个月时,八段锦组患者VAS评分、JOA评分和患侧多裂肌表面肌电图指标(AEMG、MPF、MF)均较对照组明显改善($P<0.05$, $P<0.01$);康复1个月时,八段锦组患者JOA评分较对照组明显改善($P<0.05$)。康复3个月时,八段锦组优良率为90.0%,明显高于对照组的80.0% ($P<0.05$)。结论:在常规康复锻炼的基础上加用改良八段锦功法能够有效促进LDH患者PELD术后腰椎功能的恢复,减轻术后疼痛,提高腰部肌肉肌力和耐疲劳度,促进术后患者康复。

关键词 椎间盘移位;经皮椎间盘切除术;八段锦;康复

中图分类号 R247.4 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 07-0037-04

腰椎间盘突出症(LDH)是骨伤科临床常见病,由于多种原因致使纤维环破裂,髓核突出引起神经根、马尾等受压,产生一系列临床症状,主要表现为腰部及下肢疼痛麻木^[1]。大多数患者经保守治疗后

症状可缓解,但仍有相当一部分患者需行手术治疗。随着脊柱微创理念的发展,LDH治疗已从传统开放手术向微创手术发展,其中经皮椎间孔镜椎间盘切除(PELD)已成为手术主流。PELD具有诸多优势,可以

- [8] 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.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4.
- [10] KURIHARA T, WESTENSKOW P D, FRIEDLANDER M. Hypoxia-inducible factor (HIF) /vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the Retina[J].Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 275.
- [11] BARBEN M, SAMARDZIJA M, GRIMM C. The role of hypoxia, hypoxia-inducible factor (HIF), and VEGF in retinal angiomatous proliferation[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1074: 177.
- [12] WU X P, YANG Z F, LI Z H, et al. Increased expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor is associated with diabetic gastroparesis[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 216.
- [13] LIN Y, LI L, LIU J, et al. SIRT1 deletion impairs retinal

endothelial cell migration through downregulation of VEGF-A/VEGFR-2 and MMP14[J].Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(13): 5431.

- [14] JO D H, AN H, CHANG D J, et al. Hypoxia-mediated retinal neovascularization and vascular leakage in diabetic Retina is suppressed by HIF-1 α destabilization by SH-1242 and SH-1280, novel hsp90 inhibitors[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(10): 1083.

第一作者:施荣伟(1981—),男,医学硕士,副主任中医师,主要从事糖尿病及其并发症的中医药防治研究。

通讯作者:赵越,医学博士,副主任中医师。
zhaoyuetcm@126.com

修回日期:2021-03-08

编辑:吴 宁