

明目地黄丸联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病视网膜病变的临床研究

李景波¹, 魏晓月²

1. 洛阳市第三人民医院 眼科, 河南 洛阳 471000

2. 洛阳市中心医院 眼科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨明目地黄丸联合羟苯磺酸钙胶囊治疗早期糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月—2018 年 1 月洛阳市第三人民医院收治的 2 型糖尿病视网膜病变患者 108 例作为研究对象, 将患者随机分为对照组 (54 例) 和治疗组 (54 例)。对照组口服羟苯磺酸钙胶囊, 1 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服明目地黄丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 5 个月。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后的眼科常规检测结果、血糖指标和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 85.2%, 显著低于治疗组的 94.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的视野灰度值、血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组眼科常规检测值均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的空腹血糖 (FPG)、2 h 空腹血糖 (2 h FPG) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血糖指标水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的骨膜蛋白 (periostin)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清细胞因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 明目地黄丸联合羟苯磺酸钙胶囊治疗早期糖尿病视网膜病变具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的视力、血糖, 抑制内皮细胞增殖和新生血管的形成, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 明目地黄丸; 羟苯磺酸钙胶囊; 糖尿病视网膜病变; 视力; 血糖;

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2019)04 - 1197 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.068

Clinical study on Mingmu Dihuang Pills combined with calcium dobesilate in treatment of early diabetic retinopathy

LI Jing-bo¹, WEI Xiao-yue²

1. Department of Ophthalmology, Luoyang Third People's Hospital, Luoyang 471000, China

2. Department of Ophthalmology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Mingmu Dihuang Pills combined with Calcium Dobesilate Capsules in treatment of early diabetic retinopathy. **Methods** Patients (108 cases) with early diabetic retinopathy in Luoyang Third People's Hospital from September 2016 to January 2018 were randomly divided into control (54 cases) and treatment (54 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Calcium Dobesilate Capsules, 1 grain/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Mingmu Dihuang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated continuously for 5 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, routine ophthalmic examination results, blood glucose indexes, and the serum cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 85.2%, which was significantly lower than 94.4% in the treatment group, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). After treatment, visual gray-scale value, hemangioma volume, hemorrhagic plaque area, and macular thickness in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the routine ophthalmic examination values in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h FPG, and HbA1c levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant

收稿日期: 2019-01-06

作者简介: 李景波, 男, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为眼底病, 白内障。E-mail: jhm78934752@qq.com

in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the blood glucose indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, periostin, VEGF, and IGF-1 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Mingmu Dihuang Pills combined with Calcium Dobesilate Capsules has clinical curative effect in treatment of early diabetic retinopathy, can effectively improve the vision and blood glucose, and inhibit the proliferation of endothelial cells and the formation of new blood vessels, which has a certain clinical application value.

Key words: Mingmu Dihuang Pills; Calcium Dobesilate Capsules; diabetic retinopathy; vision; blood glucose

糖尿病视网膜病变是糖尿病性微血管病变, 视网膜在长期缺血缺氧的情况下导致视网膜新生血管形成, 其发病机制主要为糖代谢紊乱、毛细血管改变、血流阻滞等^[1]。羟苯磺酸钙可显著提高对糖尿病视网膜病变的治疗效果, 同时下调骨膜蛋白、血管内皮生长因子表达^[2]。在常规西药治疗基础上加用明目地黄丸治疗糖尿病视网膜病变, 疗效显著, 副作用小, 安全性高^[3]。因此, 本研究选取洛阳市第三人民医院收治的 108 例糖尿病视网膜病变患者作为研究对象, 探讨明目地黄丸联合羟苯磺酸钙胶囊的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2018 年 1 月洛阳市第三人民医院收治的 2 型糖尿病视网膜病变患者 108 例作为研究对象。其中男性 57 例, 女性 51 例; 年龄 42~73 岁, 平均 (55.7 ± 3.4) 岁; 病程 1~21 年, 平均 (12.8 ± 4.5) 年; 糖尿病视网膜病变 I 期 133 例, II 期 84 例。

纳入标准: 均符合美国糖尿病学会(ADA)2017 年修订的糖尿病诊断标准^[4]; 进行彩色眼底照相检查, 使用免散瞳方法对眼底拍片, 参考 2002 年悉尼国际眼科学会制定的临床分级标准; 本研究经医院伦理委员会批准; 患者或家属均知情同意。

排除标准: 血糖控制不达标者; 严重心肝肾等脏器疾病; 视网膜脱落、青光眼等其他眼科疾病; 严重心脑血管疾病; 妊娠或哺乳期妇女; 对本研究药物过敏。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组男 28 例, 女 26 例; 年龄 43~72 岁, 平均 (56.1 ± 3.7) 岁; 病程 1~21 年, 平均 (13.2 ± 4.3) 年; 糖尿病视网膜病变 I 期 68 例, II 期 41 例。治疗组男性 29 例, 女性 25 例; 年龄 42~73 岁, 平均 (55.4 ± 3.1) 岁; 病程 1~20 年, 平均 $(12.4 \pm$

4.8) 年; 糖尿病视网膜病变 I 期 65 例, II 期 43 例。两组患者一般资料比较无统计学差异, 具有可比性。

两组患者在治疗过程中合理饮食, 口服降血糖药物或注射胰岛素控制血糖水平, 对合并有高血压、高血脂的患者予以降压、降脂治疗。对照组患者口服羟苯磺酸钙胶囊(上海朝晖药业有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 160122、170511), 1 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服明目地黄丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产, 规格 9 g/丸, 产品批号 160824、170615), 1 丸/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 5 个月。

1.3 疗效评价标准^[5]

显效: 治疗后, 患者视力改善 ≥ 4 行, 眼底出血面积、微血管瘤明显减少; 有效: 治疗后, 患者视力改善 ≥ 2 行, 眼底出血面积、微血管瘤有所减少; 无效: 治疗后, 患者视力改善 < 2 行, 眼底出血面积、微血管瘤无明显减少; 恶化: 治疗后, 患者视力退步 ≥ 2 行, 眼底出血面积、微血管瘤加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 眼科常规检测 使用投射视野检查仪(重庆康华瑞明科技股份有限公司)检查视野灰度值、出血斑面积。通过 X 线片、电子计算机 X 射线断层判定眼部血管瘤体积。OCT 检查采用 3D OCT-2000 光学相干断层扫描仪(北京拓普康医疗器械有限公司), 以视盘和黄斑为中心进行环形扫描, 由计算机自动扫描 3 次得平均值, 计算黄斑厚度。

1.4.2 血糖指标 使用美国贝尔曼库尔特公司 DU5800 生化仪及其试剂盒检测空腹血糖(FPG)、2 h 空腹血糖(2 h FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.4.3 血清细胞因子 所有患者在治疗前后抽取清晨空腹静脉血 4 mL, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离获得血清, 置于 -80°C 保存待检。采用酶联免疫吸附法检测骨膜蛋白(periostin)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,

试剂盒均购自美国 BD 公司,检测设备为日立 7180 型全自动生化分析仪。

1.5 不良反应观察

治疗过程中记录两组患者发生的不良反应。

1.6 统计学分析

本研究结果采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,眼科常规检测结果、血糖指标、血清细胞因子为计量资料,用 t 检验方法分析;临床疗效、不良反应发生率为计数资料,用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 26 例,总有效率为 85.2%;治疗组显效 24 例,有效 27 例,总有效率为 94.4%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组眼科常规检测结果比较

治疗后,两组患者的视野灰度值、血管瘤体

积、出血斑面积、黄斑厚度均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组患者的眼科常规检测结果均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血糖指标比较

治疗后,两组患者的 FPG、2 h FPG、HbA1c 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组血糖指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组血清细胞因子比较

治疗后,两组患者的 periostin、VEGF、IGF-1 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组血清细胞因子水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	54	20	26	5	3	85.2
治疗	54	24	27	2	1	94.4*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组眼科常规检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on routine examination results of ophthalmology between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	视野灰度值/%	血管瘤体积/ μm^3	出血斑面积/ mm^2	黄斑厚度/ μm
对照	54	治疗前	4.36 $\pm$ 0.21	19.04 $\pm$ 2.53	3.09 $\pm$ 0.62	401.7 $\pm$ 14.98
		治疗后	2.47 $\pm$ 0.19*	14.09 $\pm$ 2.38*	2.01 $\pm$ 0.43*	360.8 $\pm$ 11.04*
治疗	54	治疗前	4.31 $\pm$ 0.23	18.86 $\pm$ 2.41	3.04 $\pm$ 0.54	405.6 $\pm$ 13.57
		治疗后	1.42 $\pm$ 0.18* [▲]	11.04 $\pm$ 2.17* [▲]	1.12 $\pm$ 0.45* [▲]	310.2 $\pm$ 10.25* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2 h FPG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HbA1c/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	54	治疗前	8.53 $\pm$ 1.29	20.28 $\pm$ 4.98	7.60 $\pm$ 1.44
		治疗后	7.43 $\pm$ 1.63*	17.43 $\pm$ 4.42*	5.37 $\pm$ 1.06*
治疗	54	治疗前	8.42 $\pm$ 1.38	20.14 $\pm$ 4.16	7.51 $\pm$ 1.37
		治疗后	6.27 $\pm$ 1.46* [▲]	15.87 $\pm$ 4.75* [▲]	3.81 $\pm$ 1.09* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	periostin/(mg·L ⁻¹)	VEGF/(mg·L ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	54	治疗前	154.97±34.46	165.09±34.25	179.03±16.59
		治疗后	125.64±29.75*	135.16±30.62*	126.59±24.67*
治疗	54	治疗前	153.28±32.57	164.17±37.85	180.24±28.64
		治疗后	102.47±30.21*▲	113.42±27.86*▲	92.34±23.16*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应发生率比较

两组患者均未发生明显不良反应。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的并发症, 长期高血糖可对血管内皮细胞造成损伤, 引起视网膜血管阻塞, 病情进一步恶化可引起视网膜血管破裂、渗出和眼底出血, 对视力造成损害^[6]。

羟苯磺酸钙是一种血管保护剂, 能够改善血液的高黏性, 降低毛细血管的通透性和血小板活性, 改善视网膜血液微循环, 降低其毛细血管脆性和高渗透性, 稳定血-视网膜屏障, 从而减轻视网膜渗出和出血^[7]。糖尿病视网膜病变与内质网应激有密切关系, 羟苯磺酸钙可能是通过抑制内质网应激来达到治疗糖尿病视网膜病变目的^[8]。羟苯磺酸钙可有效降低老年糖尿病视网膜病变患者 hs-CRP、VEGF、IGF-1 水平, 减轻炎症反应和血管增殖, 延缓疾病的进展, 提高疗效^[9]。明目地黄丸组分包括熟地黄、山茱萸、牡丹皮、茯苓、山药、泽泻、枸杞、菊花、当归等中药, 具有滋肾、养肝、明目之功效, 可用于肝肾阴虚, 目涩畏光, 视物模糊, 迎风泪流^[10]。研究表明, 明目地黄丸与三七血伤宁胶囊联合西医治疗非增殖期糖尿病视网膜病变疗效确切, 可有效改善视网膜病变程度, 且无明显不良反应^[11]。本研究结果表明, 治疗组总有效率为 94.4%, 显著高于对照组的 85.2% ($P < 0.05$)。提示明目地黄丸联合羟苯磺酸钙胶囊对早期糖尿病视网膜病变的效果显著, 因为羟苯磺酸钙能降低眼压、增加眼部血流, 降低血液高黏度, 减少视网膜出血, 再联合具有养肝明目功效的明目地黄丸可产生协同作用, 进一步提高疗效。

本研究还表明, 治疗后, 治疗组视野灰度值、血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 FPG、2 h FPG、HbA1c 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明经

过联合治疗的糖尿病视网膜病变患者的视网膜病变程度和血糖控制情况更佳, 有效促进视网膜微循环, 显著改善了患者的视网膜缺血缺氧的状态, 扩大视野, 提高治疗效果。两组患者均未发生明显不良反应, 提示两药联合安全可靠。

VEGF 是目前所知最强的血管生成因子, 可刺激血管内皮细胞增殖, 诱导新生血管形成^[12]。periostin 是一种具有细胞黏附作用的蛋白, 可上调血管内皮细胞生长因子受体的表达, 协同 VEGF 的作用, 促进新生血管的形成^[12]。在正常情况下, 血液 IGF-1 无法进入眼组织, 但在长期高血糖的作用下, 血-视网膜屏障破坏, 可使 IGF-1 进入眼内, 引起内皮细胞增殖、新生血管的形成和纤维组织增加^[13]。本研究结果表明, 治疗组 periostin、VEGF、IGF-1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的作用机制可能是通过降低 periostin、VEGF、IGF-1 水平, 抑制内皮细胞增殖和新生血管的形成, 来延缓和改善视网膜的病变。

综上所述, 明目地黄丸联合羟苯磺酸钙胶囊治疗早期糖尿病视网膜病变具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的视力、血糖, 抑制内皮细胞增殖和新生血管的形成, 具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张凤俊, 易敬林, 李晶明, 等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(6): 584-587.
- [2] 李文娟, 单武强, 张小强. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的临床效果及对 Periostin、VEGF 表达的影响 [J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(5): 401-404.
- [3] 宋 茹. 明目地黄丸对糖尿病视网膜病变的疗效 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(11): 36-37.
- [4] 张 璐, 郭艺芳. 2017 年美国糖尿病学会糖尿病诊疗标准介绍 [J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(2): 130-131.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 312-316.

- [6] 张小玲, 邱曙东, 陈艳炯, 等. 糖尿病性视网膜病变发病机制研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(6): 1239-1242.
- [7] 秦 明. 羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变患者的疗效及其对血清 hs-CRP、VEGF 和 IGF-1 的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(37): 39-40.
- [8] 桂玉敏, 赵 鸣, 丁 洁. 糖尿病视网膜病变发病的内质网应激机制及羟苯磺酸钙的治疗作用研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1073-1074, 1078.
- [9] 胡 菁, 杨贵丽, 顾丽萍. 羟苯磺酸钙胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及其对 VEGF、IGF-1 水平的影响 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(5): 451-453.
- [10] 邱玉萍. 明目地黄丸与活血胶囊联合治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2010, 2(13): 70.
- [11] 汪 洋. 明目地黄丸和三七血伤宁胶囊联合西医治疗非增殖期 2 型糖尿病性视网膜病变的观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 2345-2348.
- [12] 伊继峰, 许聿新, 刘永梅, 等. 血管内皮生长因子和 Periostin 检测在早期诊断糖尿病视网膜病变中的意义 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(6): 15-17.
- [13] 刘 波, 林 海, 史纪文. 细胞因子 VEGF、IGF-1 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1206-1208.