

滋肾健脾化瘀片对非增殖型糖尿病视网膜病变患者视野及 IL-6、TNF- α 的影响

刘求红, 余杨桂

广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 观察滋肾健脾化瘀片对糖尿病视网膜病变(DR)患者视野及 IL-6、TNF- α 的影响, 探讨滋肾健脾化瘀片的临床疗效及作用机理, 评价其有效性。方法: 收集非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)患者 53 例, 分为 2 组, 治疗组 23 例口服滋肾健脾化瘀片治疗, 对照组 30 例单纯内科降糖治疗。正常对照组 20 例。检测所有患者外周血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的含量, 并行 DR 患者观察前后视野检查。结果: PDR 组与正常对照组比较, IL-6、TNF- α 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗 3 月后, 治疗组 TNF- α 与 0 月比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 月后, 治疗组 IL-6 与 0 月比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 0 月、3 月 MS、MD、LV 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。3 月时 2 组 MS、MD 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。对照组 3 月自然病程中 MS 与 0 月比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 滋肾健脾化瘀片可以对 DR 患者提高 MS、MD、LV; 降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 的水平, 减轻其对视网膜的损伤, 从而改善视功能。

[关键词] 非增殖型糖尿病视网膜病变; 滋肾健脾化瘀片; 视野; 炎症因子

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 12-0065-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.12.028

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的常见并发症之一, 其安全有效的治疗一直是临床探索的问题。目前的自由基清除剂(如维生素 E、维生素 C 等)、微循环保护剂(如导升明、多贝斯等)、视网膜光凝及玻璃体切割手术等治疗手段等均存在一定的局限性, 临床上应用中医中药辨证治疗 DR 往往能改善视功能及全身症状, 延缓疾病的进展, 提高患者的生存质量。且中药来源方便、花费低廉、用药无创伤性、毒副作用小, 易为患者接受。为 DR 的防治作出了一定的贡献。气阴两虚, 肝肾亏损, 目失滋养, 是 DR 发生的基本病因, 血瘀痰凝, 目络阻滞, 是 DR 形成的重要病机, 本虚标实, 虚实夹杂是 DR 的症候特点。基于以上理论, 根据多年治疗 DR 的临床经验组成以益气养阴、化瘀通络为治法的滋肾健脾化瘀片。本研究观察滋肾健脾化瘀片对 DR 患者的视野等改善作用, 以及对患者外周血中的 IL-6、TNF- α 的影响, 探讨滋肾健脾化瘀片的临床疗效及作用机理, 评价其有效性。试从全身及局部探讨其药理机制及临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 病例来源于 2014 年 11 月—2016 年 1 月广州中医药大学第一附属医院眼科住院部及门诊患者。对纳入病

例, 采用随机、双盲、对照法进行前瞻性实验性研究。所有患者均经全身检查和眼底镜、眼底荧光造影检查诊断为非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)患者 53 例, 男 30 例, 女 23 例; 年龄(59.28 ± 6.03)岁, 分为 2 组, 治疗组 23 例, 对照组 30 例。正常对照组为住院部因白内障住院, 全身情况良好及无眼底病变患者 20 例, 男 9 例, 女 11 例; 年龄(64.07 ± 9.24)岁。

1.2 诊断标准 参照 1997 年美国糖尿病协会(ADA)对 WHO 糖尿病诊断标准的修订标准, 有明确 DM 病史者; DM 患者眼底出现视网膜特征性的微血管瘤、出血、渗出、黄斑水肿; 玻璃体积血、视网膜新生血管等。DR 分期标准: 根据我国中华眼科学会眼底病学组标准, 非增殖型(单纯型): 期: 有微血管瘤或合并小出血; 期: 有黄白色硬性渗出或合并出血斑; 期: 有白色“软性渗出”或合并出血斑。增殖型: 期: 眼底有新生血管或合并玻璃体出血; 期: 眼底有新生血管和纤维增殖; 期: 眼底有新生血管和纤维增殖, 并发生视网膜脱离。

1.3 辨证标准 中医证候诊断标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则(试行)》修订。

1.4 纳入标准 符合符合上述诊断标准; 根据眼底、FFA 检

[收稿日期] 2016-08-28

[作者简介] 刘求红 (1973-), 男, 副主任医师, 主要从事中医药防治眼底病的研究。

查确诊为 DR 者；非胰岛素依赖型糖尿病患者；年龄 45~70 岁者。

1.5 排除标准 血液病、心、肝、肾严重损害及妊娠、精神病患者。有过敏史者。视网膜脱离、高度近视、远视、青光眼、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞等严重眼底病患者。一眼为非增殖型 DR，一眼为增殖型 DR 者。在入院前行过激光光凝、玻切手术治疗的患者。资料不全，依从性差的患者。

2 研究方法

NPDP 组患者原内科基础降糖及治疗不变，研究期间尽可能将血糖控制在理想或尚可(参照 1999 年亚洲 - 西太平洋地区 2 型糖尿病政策组推荐的糖尿病控制标准)。

2.1 治疗组 治疗组患者在原降糖治疗的基础上(尽可能将血糖控制在良好或尚可)给予口服滋肾健脾化痰片，给予滋肾健脾化痰片，每次 4 片，每天 3 次，口服。

2.2 对照组 在患者知情同意情况下，对照组患者单纯内科治疗，不给予特殊眼科用药干预，观察 3 月来的自然病程变化。

1 月为 1 疗程，连续 3 疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 晨起空腹抽取静脉血 3 mL，注入具塞真空干燥试管内，室温静置 1~2 h，3000 r/min 离心 20 min，分离血清，-70℃ 存放待测。

3.2 主要实验材料及仪器 TNF- α 及 IL-6 放免试剂盒、冰乙酸、无水乙醇、超低温冰箱、微量移液器、DDL-5 型冷冻离心机、电热恒温振荡水浴箱、6010 型紫外-可见分光光度计、SN-695 型智能放免 r 测量仪、OCTOPUS-101 全自动视野计(瑞士)。

3.3 视野检查 受检者在视野计的背景光亮度下适应 10 min，以使其视网膜充分适应视野计的背景亮度。同时检查者向其解释检查过程，然后用 5 min 的时间作预试验，使其理解人机对话的方式。休息 5 min 后，检查正式开始。屈光不正者需佩戴矫正镜片。如遇上睑下垂或松弛的患者，则用胶布拉起上睑。刺激时间 200 ms，间隔时间 3 s。记录 5 个视野指数：MS、MD、LV、CLV、SF，检查时点为 0、3 月。

3.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，计量资料多组均数之间的组间比较用方差分析。

4 研究结果

4.1 各组 IL-6、TNF- α 比较 见表 1。NPDR 组与正常对照组比较，IL-6、TNF- α 升高，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4.2 0、3 月 NPDR 组内 TNF- α 比较 见表 2。治疗 3 月后，治疗组 TNF- α 与 0 月比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.3 0、3 月 NPDR 组内 IL-6 比较 见表 3。治疗 3 月后，治疗组 IL-6 与 0 月比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组 IL-6、TNF- α 比较 $(\bar{x} \pm s)$ pg/mL

组别	n	TNF- α	IL-6
正常对照组	20	1.428 \pm 0.314	129.311 \pm 32.259
NPDR 组	53	2.042 \pm 0.310 ^①	179.977 \pm 41.963 ^①

与正常对照组比较，^① $P < 0.01$

表 2 0、3 月 NPDR 组内 TNF- α 比较 $(\bar{x} \pm s)$ pg/mL

时间	治疗组(n=23)	对照组(n=30)	t 值	P 值
0 月	2.077 \pm 0.337	2.014 \pm 0.337	0.732	0.468
3 月	1.920 \pm 0.276	2.008 \pm 0.325	-0.105	0.299
t 值	2.318	0.065		
P 值	0.030	0.949		

表 3 0、3 月 NPDR 组内 IL-6 比较 $(\bar{x} \pm s)$ pg/mL

时间	治疗组(n=23)	对照组(n=30)	t 值	P 值
0 月	198.057 \pm 26.721	180.527 \pm 48.687	1.552	0.125
3 月	166.284 \pm 40.170	192.502 \pm 55.728	-1.392	0.068
t 值	2.834	-1.654		
P 值	0.010	0.088		

4.4 NPDR 组内视野结果比较 见表 4。治疗前治疗组与对照组 MS、MD、LV、CLV、SF 的比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，说明二者的基线水平一致，具有可比性。治疗组 0 月、3 月 MS、MD、LV 比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)， $P < 0.05$)。3 月时 2 组 MS、MD 比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)， $P < 0.05$)。对照组 3 月自然病程中 MS 与 0 月比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 4 NPDR 组内视野结果比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	MS	MD(dB)	LV	CLV	SF
治疗组	0 月	18.12 \pm 2.18	1.88 \pm 1.99	7.89 \pm 2.02	4.86 \pm 5.44	1.84 \pm 0.64
	3 月	18.80 \pm 2.24 ^①	0.51 \pm 2.40 ^①	7.59 \pm 2.19	5.59 \pm 4.94	2.14 \pm 0.63
t 值		-9.636	2.082	2.193	-0.497	-1.681
P 值		0.000	0.049	0.039	0.624	0.108
对照组	0 月	17.87 \pm 2.21	2.17 \pm 2.26	7.63 \pm 1.92	4.71 \pm 4.75	1.77 \pm 0.58
	3 月	17.49 \pm 2.39	2.20 \pm 2.16	7.42 \pm 2.14	4.88 \pm 5.27	1.86 \pm 0.59
t 值		2.858	-0.058	0.644	-0.147	-0.627
P 值		0.008	0.954	0.525	0.884	0.535

与对照组同时时间点比较，^① $P < 0.05$

5 讨论

中医学认为，消渴目病的发生以阴虚燥热或脾虚气弱为本，气阴两虚为 DR 的致病之本，而血瘀贯穿本病始终，故治疗的任何阶段均应顾护气阴，活血通络以明目。滋肾健脾化痰片是针对 DR 的病因病机而研制的中药复方制剂，由山茱萸、黄芪、石决明、葛根、僵蚕、生地黄、蕤仁肉、鸡血藤、田七等 12 味中药组成，具有滋阴益气、化痰泄热、降糖通络的

功效。方中黄芪性甘温，大补脾肺之气，以资生血之源；葛根，辛、甘、凉，生津止渴；熟地黄，甘、平，滋补肝肾、益精养血；山茱萸、蕤仁肉补益肝肾明目，以石决明以引药上行，药达病所^[1]。

DR 是一种严重损伤视力的疾病，是许多国家成年人致盲的主要原因之一。视力检查不能全方面反映患者的视功能，全自动电脑视野检查可以精确进行视野范围内视网膜光阈值的定量测定，为临床治疗提供视网膜结构及功能异常等重要信息^[2]。在 octopus101 型全自动视野计上，共有 5 个统计指标，MS：平均敏感度，是所有测量点的平均值，其正常范围与年龄有关。MD：平均缺损值，是 MS 值与年龄校正值的差值。代表视野缺损的程度，数字负的越大，表示视野全面缺损的程度越大。LV：为每个位置的测量值与 MS 值差异值的平方。代表视野局部缺损的程度，数字越大，表示局部缺损的程度越大。CLV：生理意义同 LV，主要反映局部缺损。为 LV 扣除了 SF 的影响所得到的值，故不受测量误差的影响。SF：光敏感度闭值重复测量时的离散趋势，为早期青光眼的指标。中心视野光敏感度平均缺损(MD)表示检测位点实际光阈值平均数与同龄人正常值平均数的差值，反映视野总体改变^[3-4]。视野检查是一种比视力更能全面客观反映出视觉形觉功能的检查方法，可以作为一种检测糖尿病患者早期的视网膜的神经损害、评价药物疗效的敏感手段。本研究发现滋肾健脾化痰片可以提高患者视敏度，这也和滋肾健脾化痰片可以改善 FFA 黄斑区血管渗漏，减轻黄斑水肿相呼应。但同时其可以改善视野的局限性缺损或暗点，DR 的局限性缺损或暗点一般认为是因视网膜无灌注视功能下降所致，从另一个角度看，可能视功能已经发生了改变，但未能达到形态学的改变；或者可以认为视野是比 FFA 评价 DR 发展及药物疗效更为敏感指标。

TNF 是多功能炎性细胞因子，具多源性的特点。在细胞凋亡中作为死亡配体可以和细胞膜上的受体结合引发一系列的细胞信号传导途径最终导致细胞凋亡，它又是细胞因子网络的关键部分，可诱导 IL-6 的释放，IL-6 反过来又可增强组织细胞对 TNF- α 的敏感性。Demircan N 等^[5]用酶联免疫吸附检测法(ELISA)方法检测了增殖期 DR 组及正常组玻璃体及血清中的 TNF- α 水平，发现增殖期 DR 患者玻璃体中和血清中的 TNF- α 含量明显高于正常者，说明 TNF- α 可能在增殖期 DR 的病理过程中发挥着重要作用。DR 患者全身和局部均可发现 TNF- α 的活化。TNF- α 与细胞膜上的受体发挥作用，参与 DR 的病理过程。近年研究发现，糖化蛋白终末产物可通过与多种细胞表面的 AGE 受体结合激活免疫细胞，刺激人外周血淋巴细胞分泌 IL-6 糖尿病患者表现出的糖化蛋白终末产物诱导细胞因子分泌的高敏现象有可能是糖尿病并发症发生的一个因素^[6]。闫晓光等^[7]研究发现，糖尿病患者血清 IL-6 水平

增高，随着糖尿病性视网膜病变程度的加重，IL-6 水平逐渐升高，提示其与糖尿病性视网膜病变，特别是增殖性糖尿病视网膜病变的发生、发展有关。本研究发现 DR 患者外周血中 IL-6 水平升高，且和 DR 分期有关。因此 TNF- α 、IL-6 水平高低可以判断病情。本研究发现，DR 患者服用滋肾健脾化痰片后 TNF- α 、IL-6 明显降低，和空白对照组对比有显著性差异，结合眼局部指标及症状的改善，故推论滋肾健脾化痰片可能通过降低 TNF- α 、IL-6 水平，减轻 DR 炎症反应，从而减轻视网膜毛细血管渗漏及黄斑区水肿，提高患者视功能。

综上所述，本研究证实，滋肾健脾化痰片可以提高视功能，改善 DR 的视网膜病变，降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平，减轻对视网膜的损伤有关。

[参考文献]

- [1] 刘求红, 余杨桂. 滋肾健脾化痰方对消渴目病生存质量及症状评分的临床研究[J]. 新中医, 2009, 41(5): 21-22.
- [2] 金慧映, 杨晓璐, 谢田华, 等. 黄斑局灶/格栅样光凝联合全视网膜光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床分析[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(4): 185-187.
- [3] Hsu MY, Chen SJ, Chen KH, et al. Monitoring VEGF levels with low-volume sampling in major vision-threatening diseases: age-related macular degeneration and diabetic retinopathy[J]. Lab Chip, 2015, 15(11): 2357-2363.
- [4] 谭辉, 王康. 补肾活血明目汤治疗肝肾亏虚, 络脉瘀阻证非增殖型糖尿病视网膜病变 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 178-180.
- [5] Demircan N, Safran BG, Soylu M, et al. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor(TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy[J]. Eye(Lond), 2006, 20(12): 1366-1369.
- [6] Nishikawa T, Wdelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage[J]. Nature, 2000, 404(6779): 787-790.
- [7] 闫晓光, 孙予倩, 赵茵, 等. 糖尿病性视网膜病变与血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 水平的关系[J]. 中国临床康复杂志, 2005, 9(47): 44.

(责任编辑: 骆欢欢, 李海霞)