通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿临床研究

李端，张海龙，任晓静，吴学志

驻马店市中心医院，河南 驻马店 463000

［摘要］**目的：**观察通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿（DME）的临床疗效，分析其对患者眼部症状及血清指标的改善效果。**方法：**选择80例（80眼）DME患者为研究对象，通过盲选法随机分为对照组与联合组各40例。2组均接受激光治疗，对照组辅助羟苯磺酸钙治疗，联合组在对照组基础上联用通窍明目汤治疗，连续治疗3个月。比较2组临床疗效、用药安全性，并比较2组治疗前后眼部情况及血清指标。**结果：**联合组治疗总有效率为92.50%，高于对照组70.00%（$P<0.05$）。治疗前，2组最佳矫正视力、黄斑中心厚度与黄斑区荧光面积比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组最佳矫正视力均提高（$P<0.05$），黄斑中心厚度均变薄（$P<0.05$），黄斑区荧光面积均减小（$P<0.05$），且联合组最佳矫正视力高于对照组（$P<0.05$），黄斑中心厚度薄于对照组（$P<0.05$），黄斑区荧光面积小于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清一氧化氮合成酶（NOS）、脂联素（APN）、血管内皮生长因子（VEGF）、白细胞介素-6（IL-6）、同型半胱氨酸（Hcy）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清NOS、APN水平均升高（$P<0.05$），且联合组高于对照组（$P<0.05$），2组VEGF、IL-6、Hcy水平均下降（$P<0.05$），且联合组低于对照组（$P<0.05$）。治疗期间，对照组与联合组眼压＞21 mm Hg的患者分别为16例（40.00%）与6例（15.00%），2组比较，差异有统计学意义（$\chi^2=6.270$，$P=0.012$）。经处理后眼压均恢复正常。期间并未出现视网膜脱落、眼内炎、白内障等并发症情况。**结论：**通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗DME患者，能够提高视力，减少黄斑中心厚度，其作用机制可能与抑制炎性反应及视网膜血管异常增生，改善眼底循环有关。

［关键词］糖尿病视网膜病变黄斑水肿；通窍明目汤；羟苯磺酸钙；一氧化氮合成酶；血管内皮生长因子
［中图分类号］R587.2；R774.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）11-0118-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.11.022

Clinical Study on Tongqiao Mingmu Decoction Combined with Calcium Oxybenzoate Capsules for Diabetic Macular Edema

LI Duan, ZHANG Hailong, REN Xiaojing, WU Xuezhi

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Tongqiao Mingmu Decoction combined with Calcium Oxybenzoate Capsules on diabetic macular edema (DME), and to analyze the improving effect of Tongqiao Mingmu Decoction on patients' eye symptoms and serum indexes. **Methods:** A total of 80 cases (80 eyes) of DME patients were selected as research objects, and were randomly divided into the control group and the combination group by blind selection, with 40 cases in each group. The two groups received laser treatment; the control group was assisted with Calcium Oxybenzoate Capsules, and the combination group was adopted with Tongqiao Mingmu Decoction based on the treatment of the control group. They were treated for three months. The clinical effects and medication safety, and the ocular conditions and serum indexes in the two groups were compared before and after

［收稿日期］2021-09-10
［修回日期］2023-03-20
［作者简介］李端（1986-），女，主管药师，E-mail：ld15039622370@163.com。

treatment between the two groups. **Results**: The total effective rate was 92.50% in the combination group, higher than that of 70.00% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the best corrected visual acuity, macular central thickness and fluorescence area of macular region between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the best corrected visual acuity was improved ($P<0.05$); the central thickness of macula got thinner ($P<0.05$), and the fluorescence area of macular region was decreased in both groups ($P<0.05$); the best corrected visual acuity in the combination group was better than that in the control group ($P<0.05$), the central thickness of macula was thinner than that in the control group ($P<0.05$), and the fluorescence area of macular region was smaller than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant differences in serum levels of nitric oxide synthetase (NOS), adiponectin (APN), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6) and homocysteine (Hcy), between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum NOS and APN in the two groups were increased ($P<0.05$), and the levels of VEGF, IL-6 and Hcy in the combination group were decreased ($P<0.05$), and the levels in the combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). During treatment, 16 patients (40.00%) in the control group and 6 patients (15.00%) in the combination group had intraocular pressure that was over 21 mm Hg, the difference being significant ($\chi^2=6.270$, $P=0.012$). After treatment, the intraocular pressure returned to normal. There were no complications such as retinal detachment, endophthalmitis or cataract. **Conclusion**: The therapy of Tongqiao Mingmu Decoction combined with Calcium Oxybenzoate Capsules in the treatment of DME patients can improve visual acuity and reduce the central thickness of macula. The mechanism of action may be related to inhibiting inflammatory responses and retinal vascular dysplasia, and improving fundus circulation.

Keywords: Diabetic macular edema; Tongqiao Mingmu Decoction; Calcium Oxybenzoate Capsules; Nitric oxide synthase; Vascular endothelial growth factor

糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变(DR)的主要病理改变。在高糖环境的刺激下眼部血管微循环与神经结构发生变化并损害血-视网膜屏障，导致黄斑区视网膜内层细胞外液聚集引起黄斑水肿并造成视功能障碍[1]。在DME疾病初期(非增殖期)采取有效的治疗措施能够帮助患者尽快恢复视力，若疾病进展至增殖期则会对患者的眼部造成不可逆的损害甚至导致失明[2]。激光治疗是DME临床治疗的常用方法，其能够改善黄斑解剖结构与血-视网膜屏障，抑制新生血管生成并促进黄斑吸收，促使患者的视功能恢复。但有报道指出，部分患者对激光治疗不敏感，治疗效果欠佳[3]。研究表明，采用中医药干预能够在一定程度上缓解激光治疗对视网膜造成的损伤[4]。本研究采用通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗DME，旨在分析其对DME患者眼部症状及血清指标的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 具备糖尿病病史，眼底血管造影检查提示DR伴黄斑水肿。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中DR血行瘀滞证的辨证标准。主症：视物昏花，目睛干涩，面色晦暗。次症：肌肤甲错，肢体麻木；舌质紫暗或有瘀点瘀斑，脉涩或细涩。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；空腹血糖>7.0 mmol/L，餐后2 h血糖>10.0 mmol/L；年龄>40岁；单眼患病；入组前近期内未接受相关治疗；自愿加入本次研究，并签署纸质知情同意书。

1.4 排除标准 患白内障、青光眼、眼结膜炎等眼部疾病者；其他原因所致的黄斑水肿；合并严重肝

肾功能损伤者；对本研究药物过敏者；失访者。

1.5 一般资料 选择2019年8月—2021年1月就诊于驻马店市中心医院的80例DME患者作为研究对象，通过盲选法随机分为对照组与联合组各40例。对照组男23例，女17例；平均年龄(63.28±7.54)岁；平均糖尿病病程(2.56±0.79)年；平均空腹血糖(7.44±0.34) mmol/L。联合组男22例，女18例；平均年龄(63.59±7.41)岁；平均糖尿病病程(2.66± 0.71)年；平均空腹血糖(7.39± 0.40) mmol/L。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均接受常规治疗，通过皮下注射胰岛素将血糖控制在正常范围，期间严格控制日常饮食，并每天保持一定的运动量。接受激光治疗，执行美国糖尿病性视网膜病变研究组(ETDRS)推荐的治疗程序[6]。采用美国RIDEX GL眼科激光机，黄斑局限型水肿者行直接光凝，针对距黄斑中心500～3 000 μm范围内的全部渗漏微血管瘤，光凝时间0.05～0.1 s，光斑大小50 μm。黄斑弥漫型水肿及囊样水肿者行格栅样光凝，光斑间距1个光斑宽度，光凝时间0.05～0.1 s，光斑大小50～100 μm，激光点数156～329灶。

2.1 对照组 口服羟苯磺酸钙胶囊(上海朝晖药业有限公司，国药准字H20030088，规格：0.5 g)治疗，每天3次，每次0.5 g。

2.2 联合组 在对照组基础上联合通窍明目汤治疗。处方：黄芪15 g，当归12 g，桃仁、高丽参、茯神、川芎各9 g，红花、白术、细辛各6 g，甘草3 g。每天1剂，水煎取汁200 mL，分早晚2次温服。

2组均连续治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②最佳矫正视力、黄斑中心厚度、黄斑区荧光面积。治疗前后采用国际标准视力表检查2组最佳矫正视力；采用德国蔡司Cirrus HDOCT系统检测2组黄斑中心厚度，测量3次取平均值作为最终测量结果；通过眼底荧光血管造影系统(FFA)检测2组黄斑区荧光面积。③血清指标。采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血清一氧化氮合成酶(NOS)、脂联素(APN)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司，严格按照试剂盒说明书执行各项操作。④并发症。记录随访期间，2组并发症发生情况，并进行分析比较。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 显效：患者视力恢复至发病前水平，各项血清指标均恢复至正常水平，黄斑区荧光面积明显缩小；有效：患者视力有所提高，各项血清指标均有所改善，黄斑区荧光面积有所减小；无效：未达到上述标准，甚至病情加重。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。联合组治疗总有效率为92.50%，高于对照组70.00%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	24(60.00)	4(10.00)	12(30.00)	28(70.00)
联合组	40	31(77.50)	6(15.00)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2值					6.646
P值					0.010

4.3 2组治疗前后最佳矫正视力、黄斑中心厚度与黄斑区荧光面积比较 见表2。治疗前，2组最佳矫正视力、黄斑中心厚度与黄斑区荧光面积比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组最佳矫正视力均提高($P<0.05$)，黄斑中心厚度均变薄($P<0.05$)，黄斑区荧光面积均减小($P<0.05$)，且联合组最佳矫正视力高于对照组($P<0.05$)，黄斑中心厚度薄于对照组($P<0.05$)，黄斑区荧光面积小于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后血清NOS、VEGF、IL-6、Hcy、APN水平比较 见表3。治疗前，2组血清NOS、VEGF、IL-6、Hcy、APN水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组血清NOS、APN水平均升高($P<0.05$)，且联合组高于对照组($P<0.05$)，2组血清VEGF、IL-6、Hcy水平均下降($P<0.05$)，且联合组低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后最佳矫正视力、黄斑中心厚度与黄斑区荧光面积比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	最佳矫正视力	黄斑中心厚度(μm)	黄斑区荧光面积(μm²)
对照组	治疗前	40	0.47 ± 0.22	438.72 ± 82.49	0.79 ± 0.27
	治疗后	40	0.60 ± 0.18①	264.53 ± 62.39①	0.67 ± 0.23①
联合组	治疗前	40	0.44 ± 0.20	436.54 ± 78.73	0.77 ± 0.25
	治疗后	40	0.74 ± 0.17①②	201.16 ± 54.64①②	0.60 ± 0.18①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后血清NOS、VEGF、IL-6、Hcy、APN水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	NOS(IU/mL)	VEGF(mg/L)	IL-6(ng/L)	Hcy(μmol/L)	APN(mg/L)
对照组	治疗前	40	36.37 ± 8.94	252.17 ± 37.16	32.96 ± 7.04	17.42 ± 1.08	1.07 ± 0.49
	治疗后	40	85.63 ± 13.59①	172.26 ± 45.68①	27.23 ± 9.25①	15.76 ± 1.19①	1.54 ± 0.36①
联合组	治疗前	40	37.52 ± 10.81	258.12 ± 42.04	33.45 ± 5.91	17.38 ± 1.24	1.03 ± 0.54
	治疗后	40	116.28 ± 17.26①②	83.66 ± 24.49①②	15.23 ± 3.16①②	13.21 ± 1.48①②	1.85 ± 0.63①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组并发症比较　治疗期间，对照组与联合组眼压＞21 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)的患者分别为16例(40.00%)与6例(15.00%)，2组比较，差异有统计学意义(χ^2=6.270，P=0.012)。采用马来酸噻吗洛尔滴眼液滴眼后，2组眼压均恢复正常。期间并未出现视网膜脱落、眼内炎、白内障等并发症情况。

5　讨论

DME是由视网膜血管通透性增加引起的血-视网膜屏障损伤导致的视力损害，其具体致病机制尚不明确。长期高糖环境会增加活性氧与糖基化产物水平，导致甘油三酯水平上调并活化蛋白激酶C，促使VEGF合成[7]。VEGF是血管生成诱导剂，同时具有增加血管通透性的作用。在VEGF的作用下毛细血管通透性增加导致细胞外液内渗，视网膜增厚并引起水肿。在高糖环境下，NOS活性下降引起血管舒张能力下降，导致视网膜血流供应不足并诱发内皮细胞凋亡，促使DME病情进展[8]。炎性反应在DME中发挥了重要作用。IL-6可介导VEGF表达并增加血管渗漏风险，研究表明DME患者房水内IL-6与VEGF表达水平呈正相关性[9]。Hcy是反映机体炎症状态的重要指标，在高糖环境下，其能够参与多组织器官的损害过程。刘伟伟[10]在报道中指出，DR患者血清Hcy水平显著上调。

当前，临床上常用激光治疗封闭黄斑周围的毛细血管，从而减轻黄斑区视网膜内积液情况。此外，光凝还能减少毛细血管渗漏，清除病变细胞[11]。羟苯磺酸钙能够减少视网膜外层耗氧量从而缓解局部组织缺氧症状，同时可以改善局部微循环从而缓解黄斑水肿症状[12]。DME归属于中医视瞻昏渺、内障水肿等范畴。认为消渴日久损耗精气，导致气血亏虚、血滞水停，气血瘀滞阻闭目络，久则无所见。此乃本虚标实之证，血水互结为标，气阴亏虚为本，需治以活血利水、益气养阴之方[13]。通窍名目汤中黄芪补气固表，当归补血养血、活血化瘀，高丽参生津止渴、滋补元气，红花清热解毒、活血通经，白术燥湿利水、益气健脾，细辛开窍行水、祛风散寒，桃仁活血祛瘀，川芎活血通气，甘草调和诸药。全方共奏补气活血、开窍名目之功。

APN是由脂肪分泌的具有调节新陈代谢、增强胰岛素敏感性的蛋白质激素[14]，NOS、APN水平上调提示DME患者体内高糖环境得到改善，视网膜血流供应改善，内皮细胞凋亡减轻。VEGF、IL-6、Hcy水平下调提示局部炎性反应减轻，血-视网膜屏障损伤有所缓解。本研究结果显示，治疗后联合组血清NOS、APN水平均高于对照组，VEGF、IL-6、Hcy水平均低于对照组。此外，联合组DME患者视力改善效果优于对照组，黄斑中心厚度与黄斑区荧光面积均小于对照组。提示通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗可以优化DME的治疗效果，提高患者的视力水平，缓解DME的疾病症状。根据随访结果可知，2组均未出现严重并发症，提示通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗不会增加不良反应风险，具有较高的安全性。

综上所述，通窍明目汤联合羟苯磺酸钙治疗

DME的效果显著，可以通过抑制炎性反应及视网膜血管异常增殖，改善血-视网膜屏障损伤，提高患者的视功能。

[参考文献]

[1] KODJIKIAN L，BELLOCQ D，BANDELLO F，et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema[J]. Eur J Ophthalmol，2019，29(6)：573-584.

[2] 马壮. 多点矩阵激光扫描联合康柏西普治疗糖尿病性视网膜病变伴糖尿病黄斑水肿的临床疗效[J]. 广西医科大学学报，2019，36(8)：1345-1348.

[3] BAKER C W，GLASSMAN A R，BEAULIEU W T，et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity： a randomized clinical trial[J]. JAMA，2019，321(19)：1880-1894.

[4] 曾志成，彭俊，李文杰，等. 中药汤剂口服联合玻璃体内注射曲安奈德对非增生性糖尿病视网膜病变黄斑水肿患者血清及玻璃体液IL-6、VEGF表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(1)：68-72.

[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，2002：312-314.

[6] EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified airlie house classification：ETDRS report number 10[J]. Ophthalmology，1991，98(5 Suppl)：786-806.

[7] 李杭珠，方华，羊燕华. 玻璃体切除术及抗VEGF药物治疗糖尿病性视网膜病变黄斑水肿[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志，2020，42(6)：443-449.

[8] 尚利晓，杨洁琼，付立红. 眼底激光联合抗VEGF药物治疗对糖尿病黄斑水肿患者血清NOS、VEGF和IL-6的影响[J]. 国际眼科杂志，2018，18(4)：634-637.

[9] BRESSLER S B，ODIA I，MAGUIRE M G，et al. Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy： an exploratory analysis of the protocol t randomized clinical trial[J]. JAMA Ophthalmol，2019，137(4)：382-389.

[10] 刘伟伟. 活血化瘀方联合吸入卡波金对糖尿病视网膜病变患者血清炎性细胞因子水平及视野缺损度的影响[J]. 国际中医中药杂志，2019，41(3)：219-223.

[11] 康凯，王闰，郑继伟，等. 雷珠单抗和视网膜激光对糖尿病性视网膜病变黄斑囊样水肿治疗临床分析[J]. 黑龙江医药科学，2019，42(2)：118-119.

[12] HARITOGLOU C，MAIER M，NEUBAUER A S，et al. Current concepts of pharmacotherapy of diabetic macular edema[J]. Expert Opin Pharmacother，2020，21(4)：467-475.

[13] 崔庆霞，邱礼新，许宁. 通窍明目汤治疗原发性开角型青光眼的疗效[J]. 国际眼科杂志，2017，17(4)：764-766.

[14] 王红燕，朱卫华，刘小峰. 补阳还五汤加减联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床研究[J]. 陕西中医，2021，42(7)：896-899.

(责任编辑：钟志敏)