

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2015.11.011

中药汤剂口服联合玻璃体内注射曲安奈德治疗非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿 30 例临床观察

曾志成^{*}, 彭清华²

(1. 桂阳县第一人民医院, 湖南省桂阳县城关镇蓉城路 10 号, 424400; 2. 湖南中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 观察益气养阴、活血利水中药汤剂口服联合曲安奈德玻璃体内注射治疗非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿的疗效及安全性。方法 将 60 例 (92 眼) 非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿患者随机分为治疗组 (30 例, 47 眼) 和对照组 (30 例, 45 眼)。两组患者于治疗第 1 天均行患眼玻璃体内注射曲安奈德 4 mg。治疗组同时予以益气养阴活血利水中药汤剂口服, 每日 1 剂, 服药 3 个月。观察治疗前和注射后 3、6 个月患眼视力、视网膜厚度及黄斑区渗漏情况。注射后第 1、3、7 天及 3、6 个月分别测量眼压、眼前节、眼后节。结果 注射后 3、6 个月, 治疗组临床疗效有效率分别为 89.36% 和 87.23%, 对照组分别为 73.33% 和 62.22%, 治疗组临床有效率优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组注射后 3、6 个月视力、视网膜厚度均较治疗前显著改善, 且显著优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组未见明显不良反应, 对照组 1 例患者 6 个月时发现晶状体后囊下呈锅底样混浊, 严重影响视力。结论 益气养阴、活血利水中药汤剂口服联合玻璃体内注射曲安奈德治疗非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿, 能够明显提高患者的视功能, 减轻视网膜水肿和黄斑区渗漏, 疗效稳定, 安全性良好。

关键词 糖尿病视网膜病变; 弥漫性黄斑水肿; 益气养阴; 活血利水; 曲安奈德; 玻璃体内注射

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 所造成的眼底损害中黄斑水肿是较常见的眼底并发症, 是导致患者视力渐进性丧失的重要因素, 在非增生性糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 中尤为显著^[1]。目前西医针对 NPDR 弥漫性黄斑水肿的主要治疗方法有玻璃体内注射曲安奈德, 此方法在减轻黄斑水肿方面短期效果明显, 但药效不能持久, 远期效果欠佳^[2]。我们采用益气养阴、活血利水中药联合玻璃体内注射曲安奈德治疗 NPDR 弥漫性黄斑水肿。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

研究对象来源于 2009 年 7 月至 2014 年 7 月在湖南省桂阳县第一人民医院门诊和住院治疗的 NPDR 弥漫性黄斑水肿患者, 共 60 例 (92 眼)。采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 30 例 (47 眼) 中, 男 17 例 (23 眼), 女 13 例 (24

眼); 年龄 24 ~ 76 岁, 平均 (56.97 ± 14.69) 岁; 1 型糖尿病 3 例 (6 眼), 2 型糖尿病 27 例 (41 眼); 糖尿病病程 3 ~ 25 年, 平均 (13.89 ± 5.51) 年; 眼底荧光血管造影 (FFA) 显示有视网膜无灌注区眼数 10 眼。对照组 30 例 (45 眼) 中, 男 15 例 (23 眼), 女 15 例 (22 眼); 年龄 22 ~ 77 岁, 平均 (58.61 ± 11.63) 岁; 1 型糖尿病 2 例 (4 眼), 2 型糖尿病 28 例 (41 眼); 糖尿病病程 2 ~ 27 年, 平均 (14.07 ± 4.87) 年; FFA 显示有视网膜无灌注区眼数 8 眼。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照《眼科学》^[3]和《眼底病学》^[4]制定: 1) 有明确的糖尿病病史; 2) 视网膜黄斑水肿或合并下列病变, 微血管瘤、视网膜内出血、硬性渗出、棉絮斑; 3) 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 显示为弥漫性视网膜层间海绵样膨胀, 黄斑区及周围视网膜增厚, 可合并神经上皮层脱离; 4) FFA 后期见黄斑区及周围弥漫性荧光素渗漏, 渗漏范围大于一个视

* 通讯作者: 99535207@qq.com, 13549523201

盘直径, 渗漏占黄斑区 3 个以上象限。

中医辨证标准参照《中医眼科学》^[4] 消渴内障中气阴两虚证诊断标准, 症见视力下降, 眼底可见视网膜、黄斑水肿, 视网膜渗出、出血; 面色少华, 神疲乏力, 少气懒言, 咽干, 五心烦热; 舌淡, 脉虚无力。

1.3 纳入标准

1) 符合上述诊断标准及中医辨证标准; 2) 空腹血糖 $< 8.0 \text{ mmol/L}$; 3) 年龄 18 ~ 80 岁; 4) 签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 既往有药物过敏者; 2) 合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者; 3) 增殖期糖尿病视网膜病变者; 4) 合并其他眼病者, 如青光眼、明显影响眼底检查的白内障、非糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜脱离、视神经疾病等; 5) 精神病患者; 6) 肝功能异常者; 7) 妊娠或哺乳期妇女。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均予以糖尿病饮食, 口服降糖药及注射胰岛素控制血糖在合理水平, 防治相关并发症; 对于 FFA 检查出现无灌注区的患眼, 行视网膜激光光凝治疗。两组患者于治疗第 1 天均行患眼玻璃体内注射曲安奈德 (主要成分为曲安奈德灭菌混悬液, 由昆明积大制药股份有限公司生产, 国药准字: H53021604, 每支 40 mg/1 ml) 4 mg 1 次。方法: 常规眼科消毒铺巾, 患者取平卧位, 开睑器开睑, 采用倍诺喜滴眼液 (主要成分为盐酸奥布卡因, 由日本参天制药株式会社生产, 批号: J20100128, 每支 80 mg/20 ml) 表面麻醉, 用 1 ml 注射器抽取曲安奈德 0.1 ml, 于患眼颞下方角膜缘后 4.0 mm 处垂直进针, 缓慢地将曲安奈德推注到玻璃体腔内。穿刺前房放出少量房水, 适当降低眼压, 包扎患眼。术后嘱患者保持坐位, 避免药物在黄斑水肿区过度沉积。

治疗组同时给予益气养阴、活血利水中药, 组成: 黄芪 30 g, 山药 15 g, 党参 15 g, 生地黄 15 g, 麦冬 10 g, 五味子 10 g, 丹参 15 g, 益母草 12 g, 川芎 9 g, 车前子 15 g, 泽泻 12 g, 猪苓 12 g。根据全身兼证变化和眼底局部情况加减用药, 明显烦渴多饮、口干舌燥者加天花粉 12 g、黄连 5 g; 多食易饥、形体消瘦者加石膏 20 g、知母 10 g; 尿频量

多者加黄柏 10 g、知母 10 g; 形寒肢冷, 偏阳虚者加菟丝子 15 g、淫羊藿 10 g; 眼底有出血斑者加墨旱莲 10 g、三七粉 3 g (冲服); 黄斑部大量黄白色渗出者加山楂 15 g、鸡内金 10 g。由湖南省桂阳县第一人民医院中药房供药, 并制成煎剂, 每日 1 剂, 分两次温服, 1 个月为 1 个疗程, 服药 3 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 视力检查 以国际标准视力表 (2.0 版) 为准, 于治疗前及注射后 3、6 个月检测患者最佳矫正视力。

2.2.2 视网膜厚度 于治疗前及注射后 3、6 个月采用 OCT 系统 (德国 Zeiss 公司, 型号: OCT3000OI-STD) 观察视网膜厚度情况。患者注视内固视点或正前方, 以黄斑中心凹为中心进行线性扫描, 每条线呈 30° 夹角, 测量最厚处视网膜厚度。

2.2.3 黄斑区渗漏 于治疗前及注射后 3、6 个月采用 FFA 系统 (日本 Topcon 公司, 型号: TRC-50IX) 观察黄斑区渗漏的来源、渗漏范围、区域分布和晚期荧光素蓄积范围。

2.2.4 安全性检测 注射后第 1、3、7 天及 3、6 个月分别用 Goldmann 压平式眼压计 (瑞士 Haag-Streit Bern 公司, 型号: AT 900) 测量眼压; 采用裂隙灯显微镜 (苏州六六视觉科技股份有限公司, 型号: YZ5J) 常规检查眼前节; 散瞳后裂隙灯显微镜 + 90D 前置镜 (美国 Ocular 公司, 型号: OI-STD) 检查眼后节。

2.3 疗效判定标准

根据注射后 3、6 个月后 FFA 显示的黄斑渗漏改善情况来判断疗效。疗效标准参照《同仁玻璃体视网膜手术手册》^[5] 制定, 有效: 黄斑区无明显渗漏, 或渗漏减少 1 个象限及以上者; 无效: 黄斑区渗漏无明显减少甚至加重者。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者注射后 3、6 个月临床疗效比较

表 1 示, 注射后 3、6 个月, 治疗组临床有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿患者注射后 3、6 个月临床疗效比较 眼 (%)

组别	时间	眼数	有效	无效
治疗组	注射 TA 后 3 个月	47	42 (89.36)	5 (10.64)
	注射 TA 后 6 个月	47	41 (87.23)	6 (12.77)
对照组	注射 TA 后 3 个月	45	33 (73.33)	12 (26.67)
	注射 TA 后 6 个月	45	28 (62.22)	17 (37.78)

3.2 两组患者治疗前及注射后 3、6 个月视力、视网膜厚度比较

表 2 示, 治疗组注射后 3、6 个月视力、视网膜厚度均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。注射后 6 个月治疗组视力、视网膜厚度显著优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组非增生性糖尿病视网膜病变弥漫性黄斑水肿患者治疗前及注射曲安奈德后 3、6 个月视力、视网膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	眼数	视力	视网膜厚度 (μm)
治疗组	治疗前	47	0.35 ± 0.23	421.74 ± 208.36
	注射后 3 个月	47	$0.68 \pm 0.30^{**}$	$225.67 \pm 155.30^{**}$
	注射后 6 个月	47	$0.63 \pm 0.29^{**\Delta}$	$230.35 \pm 160.48^{**\Delta\Delta}$
对照组	治疗前	45	0.37 ± 0.21	425.37 ± 199.78
	注射后 3 个月	45	$0.61 \pm 0.28^{**}$	$257.43 \pm 168.65^{**}$
	注射后 6 个月	45	$0.49 \pm 0.25^*$	$340.46 \pm 179.63^*$

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.3 安全性评价

玻璃体内注射曲安奈德后 6 个月内治疗组、对照组分别有 15 眼、16 眼眼压超过 21 mmHg, 经局部滴马来酸噻吗洛尔滴眼液后眼压控制正常, 无相关并发症发生。对照组 1 例患者 6 个月时发现晶状体后囊下呈锅底样混浊, 严重影响视力, 其余患者晶状体无明显变化。两组患者均未出现眼内炎、玻璃体积血。

4 讨论

黄斑水肿是糖尿病常见的眼底并发症, 是导致视力渐进性丧失的重要因素, 其产生原因主要是在糖尿病状态下, 血-视网膜屏障破坏, 进而引起炎症因子、血管内皮生长因子 (VEGF) 等一些内源性细胞因子的释放, 视网膜组织缺氧, 毛细血管通透性增加, 液体积聚在视网膜外丛状层和内核层之间所致^[1]。糖尿病弥漫性黄斑水肿是指整个后极部视网膜弥漫性毛细血管扩张渗漏, 常可迅速发展为严重的增殖性视网膜病变^[2]。

糖尿病弥漫性黄斑水肿采用常规的格栅样光凝

治疗无效者超过 24.6%^[3]。近来研究表明, 玻璃体内注射曲安奈德能使糖尿病弥漫性黄斑水肿暂时减轻或消退, 改善视功能^[4], 其治疗黄斑水肿的机制是能够稳定血-视网膜屏障功能, 减少血-视网膜屏障破坏; 抑制前列腺素和 VEGF 等的释放, 降低毛细血管通透性^[5-9]。但是临床同时发现, 曲安奈德在玻璃体内注射 3 个月以后, 随着药物浓度的逐渐降低, 黄斑水肿又有所复发, 不能解决黄斑水肿的根本原因^[4], 且反复注射, 有引起玻璃体出血、眼内炎等严重并发症发生可能^[10]。

DR 属于中医“消渴内障”“视瞻昏渺”范畴。大多数中医医家认为 DR 病机以气阴两虚为本, 瘀血阻络为标。气虚推动无力, 故瘀血、痰浊、水湿内停; 阴虚内热, 耗津灼液, 则瘀血内生^[11-12]。《血证论》强调“血与水本不分离”“血病而不离乎水”, 并谓“血积既久, 其水乃成”。张仲景曰: “血不利则为水”, 《素问·至真要大论》载“诸湿肿满, 皆属于脾”。又黄斑居中色黄属脾, 脾主湿。眼底络脉气血瘀滞, 水湿凝聚, 则出现黄斑水肿、渗出。故综合其病机为气阴两虚、血瘀水停, 故运用益气养阴、活血利水之法进行治疗。方中黄芪益气升阳, 气化津生, 且能行滞利湿; 山药补而不燥, 既能益气又能养阴, 与黄芪同为君药, 气阴兼顾, 相得益彰。党参补益脾肺之气; 生地黄滋阴清热, 补益肝肾; 麦冬生津清热, 润肺养胃; 五味子敛肺肾阴精。四者共助君药益气养阴之力。丹参、益母草、川芎活血化瘀, 活而不峻, 无耗伤气阴之弊, 更无破血伤络之忧。车前子、泽泻、猪苓利水渗湿退肿, 共为佐助。方中川芎为血中之气药, 理气散瘀, 引药上行, 直达病所。诸药合用, 共奏益气养阴、活血利水之功。

本研究结果显示, 益气养阴、活血利水中药口服联合玻璃体内注射曲安奈德治疗 NPDR 弥漫性黄斑水肿, 能够明显提高患者的视功能, 减轻视网膜水肿和黄斑区渗漏, 且疗效稳定, 安全性良好。

参考文献

- [1] 张承芬. 眼底病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 239.
- [2] 姚毅, 王志军, 姜荔, 等. 玻璃体内注射曲安奈德治疗糖尿病性弥漫性黄斑水肿的初步观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2005, 21 (4): 217-219.
- [3] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 205-206.
- [4] 彭清华. 中医眼科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社,

2012;187.

〔5〕 魏文斌. 同仁玻璃体视网膜手术手册 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2014:22-23.

〔6〕 金慧映,刘堃,许讯. 炎症抗炎药物与早期糖尿病视网膜病变的关系 [J]. 中华眼底病杂志,2008,24(4):312-315.

〔7〕 Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results [J]. Ophthalmology, 1991, 98(10): 1594-1602.

〔8〕 Peyman GA, Cheema R, Conway MD, et al. Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy [J]. Retina, 2000, 20(5):554-555.

〔9〕 Jin X, Wang ZJ, Zhang MN. Clinical therapeutic effects of intracavity injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema [J]. Int J Ophthalmol, 2007, 7(2): 444-446.

〔10〕 黄智,梁先军,何锦贤,等. 玻璃体腔注射曲安奈德术后并发症分析 [J]. 临床眼科杂志,2007,15(1):59-61.

〔11〕 熊静,彭清华,吴权龙,等. 益气养阴活血利水法治疗单纯性糖尿病视网膜病变临床观察 [J]. 中国中医眼科杂志,2009,19(6):311-315.

〔12〕 赵冬梅. 糖尿病视网膜病变与中医证的关系初探 [J]. 中医杂志,2002,43(4):289-290.

Clinical Observation on Oral Herbal Decoction Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide: 30 Cases of Non-proliferative Diabetic Retinopathy Diffuse Macular Edema

ZENG Zhicheng¹, PENG Qinghua²

(1. First Renmin Hospital of Guiyang County, Hunan Province, 424400; 2. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of oral herbal decoction which could supplement Qi, nourish Yin, promote blood circulation and induce diuresis combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide (TA) treating non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) diffuse macular edema (DME). **Methods** Sixty patients (92 eyes) with NPDR DME were randomly divided into treatment group (30 cases, 47 eyes) and control group (30 cases, 45 eyes). On the first day of treatment, patients of both groups were given intravitreal injection of 4 mg TA. The treatment group was added oral herbal decoction which could supplement Qi, nourish Yin, promote blood circulation and induce diuresis, one dose every day, for 3 months. Observe the visual acuity of affected eyes, retinal thickness and macular leakage before treatment and 3 and 6 months after injection. Measured intraocular pressure, anterior and posterior segment on the 1st, 3rd, 7th day, 3 months and 6 months after injection. **Results** Three months and six months after injection, the effective rate of treatment group was 89.36% and 87.23% respectively, while that of the control group was 73.33% and 62.22% respectively ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the visual acuity and retinal thickness of treatment group were improved significantly, the improvement of the treatment group was superior to that of the control ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no remarkable side effect in treatment group. There was 1 case of pan bottom opacity under lens posterior capsule in control group at 6 months after injection, which influenced visual acuity severely. **Conclusion** Oral herbal decoction which could supplement Qi, nourish Yin, promote blood circulation and induce diuresis combined with intravitreal injection of TA treating NPDR DME could improve patients' visual acuity and relieve retinal edema and macular leakage. The effect was stable and the therapy seems safe.

Keywords diabetic retinopathy; diffuse macular edema; supplementing Qi and nourishing Yin; promoting blood circulation and inducing diuresis; triamcinolone; acetonide; intravitreal injection

(收稿日期: 2014-10-14; 修回日期: 2015-01-20)

编辑: 王利芬