

· 临床研究 ·

桃红四物汤合六味地黄汤对阴虚血瘀型糖尿病性黄斑水肿患者的临床疗效观察

范朝霞¹ 赵 辉²

摘要 目的:探讨桃红四物汤合六味地黄汤治疗阴虚血瘀型糖尿病性黄斑水肿的临床效果。**方法:**选取 2021 年 9 月—2022 年 9 月收治的 66 例阴虚血瘀型糖尿病性黄斑水肿患者,通过随机数字表法分为对照组、观察组。对照组(33 例)仅接受雷珠单抗玻璃体内注射治疗,观察组(33 例)在对照组的基础上增加桃红四物汤合六味地黄汤治疗。两组均治疗 1 个月,观察两组患者的临床疗效及治疗前后的黄斑中心视网膜厚度(Central Macular Thickness, CMT)、视力、黄斑容积(Total Macular Volume, TMV)及血清中干扰素诱导蛋白 10(IFN- γ inducible protein 10, IP-10)、一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase, NOS)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、脂联素(Adiponectin, APN)水平。**结果:**治疗后与对照组比较,观察组 TMV、CMT、VEGF 水平及血清 IP-10、IL-6、TNF- α 水平均更低,临床疗效、视力、血清 NOS 水平及 APN 水平均更高($P < 0.05$)。**结论:**桃红四物汤合六味地黄汤能提升阴虚血瘀型糖尿病性黄斑水肿患者临床疗效,改善视力,减轻黄斑水肿。

关键词 糖尿病性黄斑水肿;桃红四物汤;六味地黄汤

糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)属于视网膜病变的一种主要病理表现,是指液体渗入视网膜黄斑区,从而导致水肿。该病能导致患者视力严重下降,甚至导致失明,对患者的日常生活及工作造成极大的障碍^[1]。雷珠单抗是目前临床西医治疗 DME 患者中使用广泛的药物,其在缓解水肿方面有一定的效果,但该药作用时间较短,需要反复注射给药^[2]。因此,在提升疗效的基础上,选择更合适的治疗方法,以减少给药次数,对 DME 具有重要意义。

DME 归属于中医学“视物昏渺”“云雾移睛”等范畴。中医学认为 DME 的发生是由于消渴日久,肝肾亏虚,阴虚燥热,燥久伤气,津亏不能载气,致使气阴两虚,气虚则精血推动无力,阴虚则津亏液少不能载血畅行,血行不畅阻塞经络,致血瘀,因此阴虚血瘀证为 DME 的最常见证型^[3]。对于阴虚血瘀型 DME,治疗当以养阴、行气、祛瘀为主,而桃红四物汤合六味地黄汤能起到活血祛瘀、补血行气、养阴调经、清热利水的作用。基于此,本研究旨在探讨桃红四物汤合六味地

黄汤治疗阴虚血瘀型 DME 的临床效果及其对 IP-10、NOS、VEGF、IL-6、TNF- α 、APN 水平的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 2021 年 9 月—2022 年 9 月就诊于登封市嵩正中医院的阴虚血瘀型 DME 患者 66 例,采用随机数字表法将研究对象分为两组(对照组、观察组),每组各 33 例。对照组中,男 17 例,女 16 例;年龄 45~75 岁,平均年龄(57.63 \pm 2.63)岁;黄斑水肿类型:眼局限型水肿 20 例,眼弥漫型水肿 7 例,囊样水肿 6 例。观察组中,男 18 例,女 15 例;年龄 46~78 岁,平均年龄(57.82 \pm 2.51)岁;黄斑水肿类型:眼局限型水肿 19 例,眼弥漫型水肿 6 例,囊样水肿 8 例。比较研究对象的上述资料可得,两组间无统计学差异($P > 0.05$)。本研究方案已通过登封市嵩正中医院医学伦理委员会审批(伦理批号:EC-20220722-1007)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[4]中的相关诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《糖尿病周围神经病变

· 作者单位 1. 登封市嵩正中医院(河南 郑州 452570); 2. 河南中医药大学第一附属医院(河南 郑州 450003)

中医临床诊疗指南(2016年版)》^[5]中阴虚血瘀证辨证标准的相关内容。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②既往无眼部手术治疗史者;③近 2 w 内未使用其他影响本研究结果的药物进行治疗者;④无青光眼、葡萄膜炎引起的白内障等其他眼部疾病者;⑤心、肝、肾等重要脏器功能正常者;⑥患者及其家属均知情同意。

1.4 排除标准 ①对本研究使用药物过敏者;②伴有精神疾病且认知功能损伤者;③其他因素引起的黄斑水肿者;④伴有其他急慢性感染病变者。

1.5 治疗方法 两组均接受常规治疗,包括使用饮食指导,常规降血糖、降血压、降血脂等,控制血糖、血压、血脂等在合理水平内。同时进行健康宣教,并指导患者合理运动及饮食。

1.5.1 对照组 使用雷珠单抗注射液(瑞士诺华制药公司,批准文号:S20170003,规格:0.5 mg/支)玻璃体内注射治疗,1次/月,1支/次。

1.5.2 观察组 在对照组的基础上,加用桃红四物汤合六味地黄汤治疗。药物组成:熟地黄 14 g,山茱萸 12 g,山药 12 g,当归 10 g,白芍 10 g,桃仁 9 g,泽泻 9 g,牡丹皮 9 g,茯苓 9 g,红花 6 g,川芎 6 g。每日 1 剂,煎煮 2 次,取药汁 300 mL,分成 2 次,早晚温服。两组患者均以 1 个月为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 黄斑容积、视力、黄斑中心视网膜厚度 分别在治疗前后使用光学相干断层成像(Optical Coherence Tomography, OCT)技术对两组患者黄斑容积(Total Macular Volume, TMV)、视力、黄斑中心视网膜厚度(Central Macular Thickness, CMT)进行测量。测量工具为深圳市斯尔顿科技有限公司提供的莫廷光学相干断层扫描仪(型号:OSE-2000),扫描速率为 290000 A-scan/s,扫描分辨率为 5 μm、深度为 4 mm,长度为 6 mm。

1.6.2 血清中 IP-10、NOS、VEGF 水平 分别在治疗前后对两组患者空腹肘静脉外周血进行采集,采集量

为 5 mL,离心(1500 r/min, 15 min)制备血清,使用酶联免疫法对血清中 IP-10、VEGF 水平进行检测,使用荧光法对 NOS 水平进行检测。上述所用检测试剂盒均来自武汉博士德生物工程有限公司。

1.6.3 炎症因子 血清制备方法同上,使用酶联吸附法对 IL-6、TNF-α、APN 水平进行检测,所用检测试剂盒来源同上。

1.7 疗效判断标准 参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[6]、《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》^[5],对两组患者治疗后的临床疗效进行评估。其中,黄斑水肿基本消失,国际标准视力表提升>3行为显效;黄斑水肿明显改善,国际标准视力表提升 2~3行为有效;黄斑水肿无改善或加重,国际标准视力表提升<2行为无效。总有效率=显效率+有效率。

1.8 统计学方法 数据用 SPSS 20.0 软件进行分析,计数资料、计量资料分别以[例(%)]、($\bar{x} \pm s$)进行表示,而检验方法分别为 χ^2 检验、*t*检验;等级资料采用秩和检验。*P*<0.05时表示数据存在统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后两组患者临床疗效比较,观察组显著高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	33	7(21.21)	18(54.55)	8(24.24)	25(75.76)
观察组	33	24(72.73)	9(27.27)	0(0.00)	33(100.00) ¹⁾

注:与对照组比较,¹⁾*P*<0.05

2.2 两组患者 TMV、视力、CMT 比较 治疗前两组患者 TMV、视力、CMT 比较,均无统计学差异(*P*>0.05)。与治疗前比较,治疗后两组患者 TMV、CMT 均降低,视力均升高,差异具有统计学意义(*P*<0.05);与对照组比较,观察组 TMV、CMT 均更低,视力更高,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者 TMV、视力、CMT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TMV(mm ³)		视力		CMT(μm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	10.42±2.15	9.23±1.21 ²⁾	3.97±0.33	4.31±0.25 ²⁾	492.60±172.11	342.13±91.22 ²⁾
观察组	33	10.37±2.18	7.39±1.01 ¹⁾²⁾	4.01±0.29	4.52±0.30 ¹⁾²⁾	484.13±164.18	272.13±39.22 ¹⁾²⁾

注:与对照组比较,¹⁾*P*<0.05;与治疗前比较,²⁾*P*<0.05

2.3 两组患者血清IP-10、VEGF、NOS水平比较 治疗前两组患者血清IP-10、NOS、VEGF水平比较,均无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组血清

NOS水平均升高,IP-10、VEGF水平均降低;与对照组比较,观察组血清NOS水平更高,IP-10、VEGF水平更低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者血清IP-10、VEGF、NOS水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IP-10(pg/mL)		VEGF(ng/L)		NOS(IU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	5.35±0.25	3.15±0.26 ²⁾	251.68±95.62	176.86±87.52 ²⁾	46.54±10.75	96.74±14.69 ²⁾
观察组	33	5.37±0.24	1.23±0.15 ¹⁾²⁾	241.79±98.96	92.07±26.35 ¹⁾²⁾	47.41±9.63	116.96±18.45 ¹⁾²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P<0.05$

2.4 两组患者炎症因子指标比较 治疗前两组患者血清IL-6、TNF- α 、APN水平比较,均无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组血清IL-6、TNF-

α 水平均降低,APN水平均升高;与对照组比较,观察组血清IL-6、TNF- α 水平更低,APN水平更高($P<0.05$),差异具有统计学意义。见表4。

表4 两组患者炎症因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)		TNF- α (pg/mL)		APN(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	43.19±7.28	34.37±5.33 ²⁾	282.49±26.11	236.82±21.35 ²⁾	0.99±0.10	1.22±0.06 ²⁾
观察组	33	44.69±6.15	26.14±4.04 ¹⁾²⁾	285.11±25.25	197.36±19.82 ¹⁾²⁾	0.96±0.15	1.86±0.17 ¹⁾²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P<0.05$

3 讨论

DME是一种糖尿病的眼部并发症,是由于在低氧环境与高血糖的条件下,低氧诱导因子被激活,VEGF水平升高,从而增加视网膜毛细血管通透性,造成视网膜外丛状层和内核层之间积聚液体。该病是导致糖尿病患者视力下降的主要因素之一,给患者的日常生活造成严重不便^[6]。目前,西医学治疗DME的药物主要为雷珠单抗,其对血管VEGF起有效抑制作用,从而使视网膜血管通透性降低,内物质渗漏减少,黄斑水肿减轻、视力提高,但药效并不能长时间维持,且病情易复发,需要患者一定时间内多次进行玻璃体腔注射。因此,寻找有效的药物治疗,减少用药频次,提升治疗效果具有重要意义^[7]。

DME归属于中医学“视物昏渺”“云雾移睛”等范畴。该病的主要证型为阴虚血瘀,发病机制是机体气阴两虚、气滞血瘀,阻塞经络,“血不利则为水”,从而引起眼底水肿。因此,治疗DME主要以活血行气、补血养阴、化瘀通经、利水泄热为法^[8]。本研究使用的桃红四物汤合六味地黄汤中,熟地黄补精养阴、益精填髓,为君药;臣以当归补血活血,山茱萸收敛固涩、补益肝肾,山药益气养阴、补肾、固精;佐以红花散瘀活血、通经行气,泽泻利水泄热,牡丹皮活血化瘀,白芍养血调经,桃仁活血化瘀,茯苓利水消肿;川芎活血行气,为使药。诸药合用,共奏活血祛瘀、补血行气、养

阴调经、清热利水之效^[3]。本研究结果显示,观察组临床疗效显著高于对照组,TMV、CMT均低于对照组,视力高于对照组,表明桃红四物汤合六味地黄汤可提升阴虚血瘀型DME患者的临床疗效,使其视力有效改善,黄斑水肿减轻,这与张燕等^[9]研究结果相似。

VEGF属于血管通透性物质,能使血管通透性提升,导致体液、血液等进入视网膜,从而使黄斑厚度增加,视力降低;血清IL-6对VEGF的表达起到诱导作用;NOS水平降低会使NO生成减少,导致血管内皮功能受到障碍,促进VEGF参与DME的发展;血清IP-10对趋化因子受体起到选择性激活作用,可加重局部炎症反应;TNF- α 对多种炎症因子的表达起介导作用,可加重视网膜炎症损伤;APN具有调节葡萄糖代谢和改善胰岛素敏感性的作用,还能够减轻炎症反应^[10]。现代药理学研究显示,白芍含有芍药苷成分,对胰岛素敏感性有增强作用,可调节脂质代谢,使机体VEGF水平降低,从而达到消炎作用^[11];桃仁中的苦杏仁苷具有对炎症抗渗出力较强的优势,从而对炎症反应进行有效抑制,使血清IL-6水平降低,有利于患者症状的改善;红花含有红花黄色素成分,能对NOS活化起促进作用,使内皮细胞的损伤降低,对血液微循环进行显著改善,并对血管内皮功能进行有效调节,从而起到舒张血管的作用。此外,桃红四物汤合六味地黄汤与雷珠单抗联合治疗对黄斑水肿进行有效改善,能达到标本兼治的目的,且与单独使用雷珠单抗玻璃体

腔注射用药比较,中西医结合治疗效果更佳,可避免在一定时间内多次进行玻璃体腔注射用药,从而降低注药频次^[12]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组血清NOS水平及APN水平更高,VEGF水平及血清IP-10、IL-6、TNF- α 水平更低,表明桃红四物汤合六味地黄汤能抑制DME患者的炎症反应,改善患者临床症状,这与刘淑萍^[13]研究结果相似。

综上所述,桃红四物汤合六味地黄汤能提升阴虚血瘀型DME患者的临床疗效,减轻黄斑水肿,改善视力。但本研究样本量较少,后续仍需多渠道增加样本量进一步探讨桃红四物汤合六味地黄汤治疗DME的临床效果。

参考文献

[1]王庆金,张沧霞,马元松,等.自拟精明组方治疗糖尿病性黄斑水肿气阴两虚证患者41例[J].环球中医药,2022,15(8):1469-1472.
 [2]严欢,龚立艳,李立.对比康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J].临床眼科杂志,2018,26(1):5-9.
 [3]赵鑫,胥朵,李少海,杨文.桃红四物汤合六味地黄汤联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察[J].四川中医,2022,40(2):130-133.
 [4]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):851-865.

[5]中华中医药学会糖尿病分会.糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J].中医杂志,2017,58(7):625-630.
 [6]马宏杰,郑燕林,王家良.生蒲黄汤加减方对糖尿病性黄斑水肿术后的疗效及视网膜电图震荡电位的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(6):2823-2826.
 [7]GROSS J G, GLASSMAN A R, LIU D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(10): 1138-1148.
 [8]陈梅,曾志成,彭俊,等.益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者玻璃体液HIF-1 α 和VEGF表达影响[J].中国中西医结合杂志,2020,40(2):149-153.
 [9]张燕,冯俊,解晓斌,等.参苓白术散合桃红四物汤治疗糖尿病黄斑水肿疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(15):1614-1617.
 [10]李端,张海龙,任晓静,等.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[J].新中医,2023,55(11):118-122.
 [11]杨山景,封安杰,孙越,等.芍药总苷的药理作用及机制研究进展[J].中国现代应用药学,2021,38(13):1627-1633.
 [12]侯君,李枚聪,魏莱,等.桃仁红花煎对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢及肾损伤的影响[J].中国临床研究,2020,33(11):1473-1477.
 [13]刘淑萍.桃红四物汤联合激光对糖尿病性黄斑水肿患者血脂及血清一氧化碳合酶血管内皮生长因子白细胞介素-6的影响[J].中国药物与临床,2021,21(24):4046-4048.

(收稿日期:2023-09-23)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第7页)

辨治双心疾病[J].陕西中医,2023,44(7):941-943,976.
 [12]卿俊,雍苏南,张稳,等.王行宽依据“损其心者,调其营卫”理论治疗心系疾病案举隅[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(1):131,143.
 [13]周曼丽,周霞辉,张宜帆,等.基于“心主血脉”理论探讨冠心病血瘀证形成机制[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(2):105-107.
 [14]何章欣,程炜,潘熠,等.“心主血脉”“心主神明”的科学内涵探析:从冠心病与认知功能障碍关联的角度[J].亚太传统医药,2024,20(2):193-198.
 [15]刘秀红,高莹,樊佳新,等.基于“心主血脉”理论探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗思路[J].临床医药实践,2023,32(2):118-120.
 [16]王若冲,于清茜,王伟航,等.冠心病的中医认识及治疗探析[J].中医研究,2023,36(10):1-6.
 [17]朱苗苗,高永翔.冠心病中医病因病机认识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(11):1336-1339.
 [18]汪义明,邓剑雅.“血不利则为水”理论阐发与研究概述[J].成都中医药大学学报,2021,44(2):27-30.
 [19]黄长水,秦琬玲,徐红福.从痰瘀论治冠心病[J].江西中医药,2019,50(4):20-22.
 [20]刘淑清,葛华迅,罗家祺,等.赵国定从痰瘀论治冠心病经验[J].中医文献杂志,2021,39(3):61-63.
 [21]赵国荣,唐菲,戴玉微,等.浅析中医五行“肝心母子关系”生理、病

理及临床[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):413-416.
 [22]李珍珍,张建英,乔明琦,等.基于“肝气通则心气和”论治冠心病思路分析[J].江苏中医药,2023,55(6):33-36.
 [23]肖瑄,王行宽.试析“肝气滞则心气乏”[J].湖南中医杂志,2000,16(3):3,15.
 [24]黄小燕,刘中勇.从肝论治冠心病心绞痛[J].江西中医药大学学报,2014,26(1):19-22.
 [25]刘媛媛,丛立东,徐启春.肝主疏泄与中医内科多种疾病的关系探讨[J].智慧健康,2022,8(30):57-62.
 [26]王杨淑怡,郑刚,林洁,等.探析疏肝解郁法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病[J].环球中医药,2020,13(3):501-503.
 [27]徐伟伟,孙刚.张国伦教授运用生脉散加减治疗胸痹临证经验[J].贵阳中医学院学报,2014,36(5):106-107.
 [28]余承鸿,余佩思,唐嘉仪,等.冠心病的中医病机认识及治疗进展[J].河北中医,2023,45(5):862-865,870.
 [29]牟艳杰,江波,曾江琴,等.小陷胸汤治疗动脉粥样硬化的中医机制浅识[J].光明中医,2013,28(1):140-141.
 [30]李宗桓,陈禧音,曾思宇,等.从痰热互结角度浅析经方小陷胸汤治疗冠心病[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(9):68-70.

(收稿日期:2024-03-28)

(本文编辑:黄明愉)