

芪明颗粒对糖尿病患者脉络膜循环的影响

李科军,赵智华,樊芳,赵晓彬,贾志旻

基金项目:河北省中医药管理局 2014 年科研计划课题 (No. 2014043)

作者单位:(050051)中国河北省石家庄市,河北省人民医院眼科

作者简介:李科军,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:贾志旻,硕士,主任医师,教授,研究方向:玻璃体视网膜疾病. jiazhiyang20759@sina.com

收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-02-23

Effect of Qi Ming Granule on the choroidal circulation in diabetic patients

Ke-Jun Li, Zhi-Hua Zhao, Fang Fan, Xiao-Bin Zhao, Zhi-Yang Jia

Foundation item: 2014 Scientific Research Planning Project of Administration of Traditional Chinese Medicine in Hebei (No. 2014043)

Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Yang Jia. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. jiazhiyang20759@sina.com

Received: 2015-11-18 Accepted: 2016-02-23

Abstract

• AIM: To investigate the effect of a Chinese medicine (Qi Ming granule) on the retinal and choroidal circulation in diabetes patients.

• METHODS: According to the results of fundus fluorescein angiography (FFA), all the 45 diabetes patients were divided into no diabetic retinopathy (NDR) group and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group. All subjects were examined by FFA and indocyanine green angiography (ICGA) at the same time. After taken Qi Ming granule for 3mo, all subjects were examined by the same method. FFA and ICGA were used to evaluate the retinal and choroidal circulation and their features. The key points were filling time for the retinal and choroidal circulation before and after treatments. The accuracy data was used to evaluate the effect.

• RESULTS: After taken Qi Ming granule for 3mo, there were significant decrease of the retina and the choroid filling time in NDR and NPDR groups. The occurrence rate of various abnormal angiographic features were significantly decreased.

• CONCLUSION: Qi Ming granule can accelerate the blood flow of retina and choroid, improve the blood circulation in diabetes patients, and delay the occurrence and development of diabetic retinopathy.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; Qi Ming granule; choroidal circulation; fundus angiography; indocyanine green angiography

Citation: Li KJ, Zhao ZH, Fan F, et al. Effect of Qi Ming Granule on the choroidal circulation in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):499-501

摘要

目的:探讨芪明颗粒对糖尿病患者眼部特别是视网膜及脉络膜血液循环的影响。

方法:根据眼底造影结果将所有患者分为两组:无糖尿病视网膜病变组(no diabetic retinopathy, NDR)和非增殖型糖尿病视网膜病变组(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR),运用眼底血管造影检查评价糖尿病患者视网膜及脉络膜的血液循环状态及造影特征,重点观察服药前和服用芪明颗粒后的视网膜及脉络膜动脉的充盈时间,利用精确数据评价芪明颗粒对糖尿病患者眼部血液循环的影响。

结果:在服用芪明颗粒 3mo 后 NDR 和 NPDR 两组糖尿病患者视网膜及脉络膜动脉充盈时间均加快,充盈倒置及脉络膜晚期斑点状强荧光的发生率明显下降。

结论:芪明颗粒可以使视网膜及脉络膜的血流加快,改善糖尿病患者眼部血液循环状态,延缓糖尿病视网膜病变的发生和发展。

关键词:糖尿病视网膜病变;芪明颗粒;脉络膜循环;眼底血管造影;吲哚青绿血管造影

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.25

引用:李科军,赵智华,樊芳,等.芪明颗粒对糖尿病患者脉络膜循环的影响.国际眼科杂志 2016;16(3):499-501

0 引言

随着人民生活水平的提高,患糖尿病人群逐渐增多,其微血管病变糖尿病视网膜病变的发病率也随之增加,并且有较高的致盲率。许多研究证实患糖尿病 20a 后几乎所有的 1 型糖尿病和约 70% 的 2 型糖尿病患者都发生程度不等的视网膜病变^[1],严重影响了患者生活质量,早期诊断及治疗花费低廉且效果较好,一旦发展为增殖型糖尿病视网膜病变就需要进行玻璃体手术,费用高昂,治疗效果差,患者满意度低,所以早发现、早治疗在糖尿病视网膜病变的诊治中显得尤为重要。近来许多研究证实,中医药在阻止及逆转糖尿病视网膜病变中起到重要作用,芪明颗粒对糖尿病视网膜病变的治疗作用亦有许多学者进行研究证实^[2-3],但作为供应视网膜血液循环及营养的脉络膜循环系统占整个眼球血流的 90%,服用芪明颗粒后脉络膜血液循环的改变目前尚未有报道。本研究利用眼底荧光血管造影、吲哚青绿血管造影检查观察糖尿病患者在服用芪明颗粒后的视网膜及脉络膜的血液循环变化。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-01/12 经内分泌科确诊的 2 型糖尿病患者 45 例,其中男 23 例,女 22 例,平均年龄 50.1±10.1

岁,收缩压 120.3 ± 10.2 mmHg,舒张压 79.4 ± 3.2 mmHg,眼压 17.1 ± 3.3 mmHg,空腹血糖 8.0 ± 2.1 mmol/L,病程 6.8 ± 3.2 a。根据 2001 年美国糖尿病视网膜病变早期治疗研究协助组 (ETDRS) 制定的“糖尿病视网膜病变分期标准”,将患者分为两组:无糖尿病视网膜病变组 (NDR 组):有糖尿病史但经 FFA 检查未发现异常改变者共 23 例 23 眼;非增殖型糖尿病视网膜病变组 (NPDR 组):眼底检查发现有出血、渗出、视网膜水肿等改变;经 FFA 发现点、片状强荧光及遮蔽荧光、荧光素渗漏以及无灌注区,但并未发现新生血管者可纳入本组,共 22 例 22 眼。入选者无高血压、心脑血管疾病及血液病等影响血液循环的全身病,无影响眼部血液循环的眼部疾病,未能按照疗程服用药物的患者被排除在外。

1.2 方法 所有研究对象均由同一位操作熟练的医师进行眼底彩色照相并同步进行眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA),注药由同一位技术熟练的护士操作,注药时间一致。造影由早期至晚期共 40min。所有受试者在进行首次眼底造影后 1d 即开始服用芪明颗粒,4.5g 一包冲服,一日 3 次,共服用 3mo。3mo 后再次进行同步 FFA 及 ICGA,记录视网膜中央动脉 (central retinal artery, CRA) 及脉络膜动脉充盈时间,分析造影结果。服药期间患者通过饮食、运动、口服降糖药物以及注射胰岛素控制血糖,血糖水平控制在 7mmol/L 以下,凡血糖控制欠佳者均排除在外。

统计学分析:利用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,服药前后组间比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者服药前后视网膜中央动脉与脉络膜动脉充盈时间变化 NDR 组 CRA 充盈时间服药前后进行配对样本 t 检验,差异有显著统计学意义 ($t = 3.321, P = 0.004$); NDR 组脉络膜动脉充盈时间服药前后进行配对样本 t 检验,差异有统计学意义 ($t = 2.215, P = 0.039$); NPDR 组 CRA 充盈时间服药前后进行配对样本 t 检验,差异有统计学意义 ($t = 2.169, P = 0.043$); NPDR 组脉络膜动脉充盈时间服药前后进行配对样本 t 检验,差异有统计学意义 ($t = 2.249, P = 0.037$, 表 1)。

2.2 两组患者服药前后眼底血管造影结果 首次造影中, NDR 组 23 例 23 眼中有 12 眼 (52%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间延长,即发生充盈倒置现象; 6 眼 (26%) 脉络膜动脉与 CRA 几乎同时充盈; 另有 5 眼 (22%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间短; 而在服用芪明颗粒 3mo 后第 2 次造影时充盈倒置的发生率显著下降,在 23 眼中有 5 眼 (22%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间延长,发生充盈倒置现象,11 眼 (48%) 脉络膜动脉与 CRA 同时充盈,另有 7 眼 (30%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间短。首次造影时, NPDR 组 22 例 22 眼中有 16 眼 (73%) 发生充盈倒置; 5 眼 (23%) 脉络膜动脉与 CRA 同时充盈; 1 眼 (4%) 脉络膜动脉充盈时间早于 CRA。在服用芪明颗粒 3mo 后第 2 次造影时, 22 眼中仅有 9 眼 (41%) 发生充盈倒置现象, 11 眼 (50%) 脉络膜动脉与 CRA 同时充盈, 2 眼 (9%) 脉络膜动脉充盈时间早于 CRA。

表 1 两组患者服药前后视网膜中央动脉与脉络膜动脉充盈时间变化 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	眼数	时间点	CRA 充盈时间	脉络膜动脉充盈时间
NDR 组	23	服药前	13.65 ± 1.27	14.02 ± 1.35
		服药后	13.43 ± 1.29	13.85 ± 1.37
NPDR 组	22	服药前	14.10 ± 1.50	14.49 ± 1.72
		服药后	13.63 ± 1.40	13.96 ± 1.88

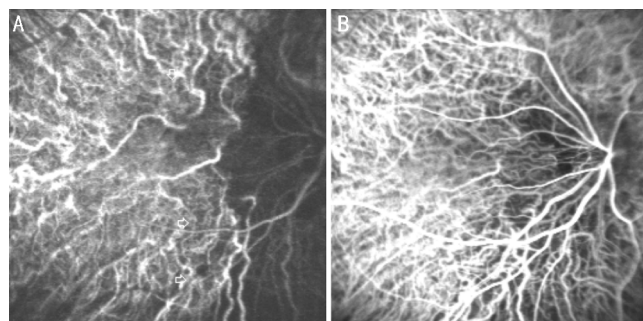


图 1 患者,女,57 岁,糖尿病 5a 余,血糖控制尚可,空腹血糖 6 ~ 8mmol/L,无糖尿病视网膜病变,服用芪明颗粒 3mo 后再次造影时脉络膜毛细血管的早期灌注不良 (白箭头) 及扩张渗漏明显好转 A:首次 ICGA 显示脉络膜毛细血管的早期充盈不良; B:服用芪明颗粒 3mo 后 ICGA 脉络膜毛细血管的早期充盈不良消失。

NDR 组 23 眼中 18 眼 (78%) 造影早期出现的脉络膜充盈不良, 12 眼 (52%) 在 ICGA 晚期 (30min 后) 出现斑点状的强荧光渗漏; 在服用芪明颗粒 3mo 后发生的比例大大降低, NDR 组 23 眼中仅 9 眼 (39%) 出现造影早期的脉络膜充盈不良, 6 眼 (26%) 发生 ICGA 晚期的斑点状强荧光; NPDR 组 22 眼中 20 眼 (91%) 出现造影早期脉络膜充盈不良, 并有 18 眼 (82%) 在造影晚期出现斑点状强荧光, 在服用芪明颗粒 3mo 后, 仅 13 眼发生 ICGA 早期的脉络膜充盈不良, 9 眼发生 ICGA 晚期的斑点状荧光渗漏 (图 1、2)。

3 讨论

糖尿病是因胰岛素分泌绝对或相对不足以及靶组织细胞对胰岛素功能敏感性降低,引起糖、蛋白、脂肪、水及电解质等一系列代谢紊乱的临床综合征。它的主要并发症之一就是微血管病变,主要表现在视网膜、肾、心肌等组织,其典型改变为微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚^[4]。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是重要的致盲性眼病之一,发病率逐年升高。但目前为止尚无确切的药物可以预防和控制 DR 的发生发展^[1]。许多研究发现,控制血糖可以一定程度上延缓 DR 的发生发展,但仍然不能完全阻止 DR 的发生^[5-6], 视网膜激光治疗和玻璃体切割术在糖尿病视网膜病变发展至增殖前期、增殖期时是有效的治疗方法,但也有许多研究发现激光后会出现如光凝斑进行性增大、视野缺损等并发症^[7], 故而在 DR 早期甚至前期进行治疗就显得尤为重要。目前也有许多西药如法明、羟苯磺酸钙胶囊等疗效明显,但也需要长时间服药,并且价格高昂。芪明颗粒为近年国家大力支持发展的新型中成药,其成分为黄芪、葛根、地黄、枸杞子、决明子、茺蔚子、蒲黄、水蛭,可以益气生津、滋养肝

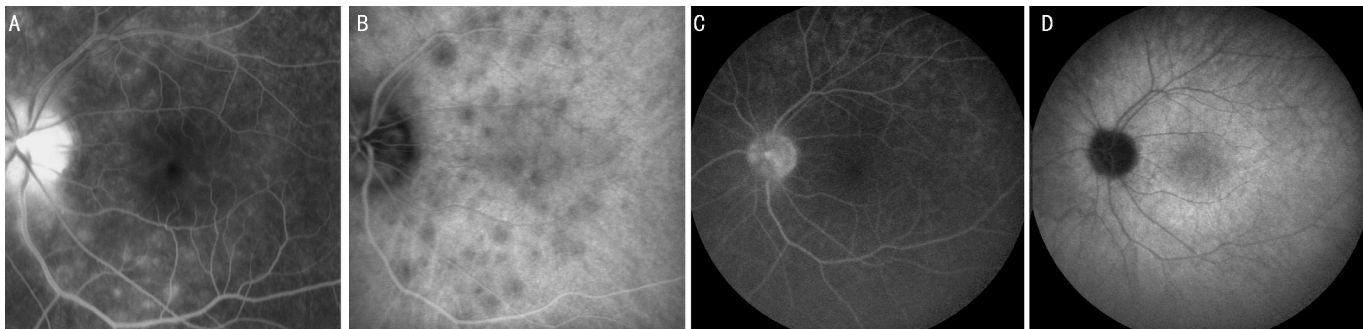


图2 患者,男,50岁,糖尿病3a,血糖控制尚可,空腹血糖5~8mmol/L,轻度非增殖型糖尿病视网膜病变,服药芪明颗粒3mo后FFA晚期毛细血管荧光素渗漏及ICGA晚期的点片高低荧光混杂病灶明显好转 A:首次造影时FFA显示晚期毛细血管荧光素渗漏;B:首次造影时ICGA晚期点片状高低荧光混杂病灶;C:服用芪明颗粒3mo后,FFA晚期毛细血管荧光素渗漏明显减少;D:服用芪明颗粒3mo后ICGA晚期高低荧光混杂病灶明显减少。

肾、通络明目。故本研究选取NDR、NPDR的两组糖尿病患者,在服用芪明颗粒前后均进行眼底荧光血管造影及吲哚青绿血管造影,观察视网膜及脉络膜血流状态及造影形态特征的变化,探讨芪明颗粒对眼底视网膜及脉络膜血液循环的影响。

我们在研究中发现,糖尿病患者在口服芪明颗粒3mo后再次进行眼底血管造影时视网膜及脉络膜血流状况均有不同程度的改善,形态学异常同样有明显好转。NDR组患者的视网膜动脉的充盈时间由 $13.65 \pm 1.27s$ 变为 $13.43 \pm 1.29s$,脉络膜动脉充盈时间由 $14.02 \pm 1.35s$ 变为 $13.85 \pm 1.37s$,较服药之前缩短,均具有统计学差异($P < 0.05$)。NPDR组视网膜动脉及脉络膜动脉由服药前的 14.10 ± 1.50 、 $14.49 \pm 1.72s$ 分别变为服药之后的 13.63 ± 1.40 、 $13.96 \pm 1.88s$,并且视网膜动脉及脉络膜动脉的充盈时间在服药后均较服药前明显缩短,具有统计学差异($P < 0.05$)。同时,在两组患者中,充盈倒置的发生率在服用芪明颗粒后明显下降,NDR组由52%下降为22%,NPDR组由72%降至41%。同时我们还发现糖尿病患者在吲哚青绿造影早期脉络膜充盈不良及晚期(30min)脉络膜的斑点状荧光素渗漏的发生率在服用芪明颗粒3mo后也明显下降。我们在既往研究中发现,糖尿病患者在尚未发生糖尿病视网膜病变时,其脉络膜动脉充盈时间减慢,已有充盈倒置及脉络膜早期充盈不良、晚期斑点状强荧光表现,本次研究再次证实了这个现象^[8]。

中医来讲,糖尿病属“消渴病”范畴,发病的主要因素是阴虚致瘀而目络阻滞,非增殖期DR以气阴两虚、肝肾不足、目络瘀阻为特点,发展至增殖期后则淤血阻络,痰浊内生及互结致目络损伤,所以糖尿病视网膜病变中医就应采用益气生津、滋养肝肾、通络明目的标本兼治方法。芪明颗粒是黄芪、枸杞、葛根、菟藟子等组成中药复方制剂,主治气阴亏虚、肝肾不足、血行瘀滞,符合糖尿病视网膜病变发病机理。因此本研究中糖尿病患者在服用芪明颗粒3mo后视网膜中央动脉及脉络膜动脉的充盈时间均有所加快,说明芪明颗粒可以有效改善糖尿病患者的眼部血液循环状态,进而可以延缓糖尿病视网膜病变的发病、进展。服药后NDR组患者ICGA中早期充盈不良及晚期点状强荧光的发生率明显下降,而我们推测糖尿病者在脉络膜造影早期的充盈不良的原因就是脉络膜的毛细血管以及发生异常,其周细胞部分丢失,基底膜增厚而导致的血流动力学异常改变,因此脉络膜早期灌注时间延长,充盈不良。而晚期脉络膜的斑点状的强荧光则为脉络膜毛细血管受损的形态学改变特点,进一步证实了在尚无糖尿病视网膜病变发生时,糖尿病患者的脉络膜血流及形态均已发生变

化^[8]。而在服用芪明颗粒3mo后再次进行脉络膜造影则发现脉络膜早期灌注不良及晚期斑点强荧光的发生率明显下降,推测芪明颗粒可以明显改善脉络膜毛细血管的病理状态,修复毛细血管的周细胞,改善基底膜状态,从而进一步改善脉络膜的血液循环状态,也使脉络膜毛细血管的形态学异常得到治疗。眼部血流量的90%供应脉络膜血供,而脉络膜又是视网膜的血供和氧供来源,脉络膜的循环改善,视网膜必然受益,故而芪明颗粒对防治的糖尿病眼部并发症有特殊价值。既往研究中,也有许多学者已在基础动物实验和临床研究中证实芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变进行了多项研究,认为其可以治疗或改善视网膜毛细血管的病理状态,治疗眼部微循环异常引起的一系列病变,如白内障、视网膜病变等^[3,9-10],从而提高视力,改善视功能,有效延缓视力下降进程,降低失明的风险。但尚未有学者观察过芪明颗粒对供应视网膜营养的脉络膜影响,我们的研究将造影中视网膜及脉络膜动脉的充盈时间数值在服用芪明颗粒前后进行对比,经统计学分析,运用了精确的实验数据来诠释服用芪明颗粒后脉络膜的变化。证实芪明颗粒可以改善眼局部微循环状态尤其是脉络膜微循环,活血化瘀、通络明目,改善视网膜的血流灌注,不仅可以治疗糖尿病视网膜病变,更加可以预防糖尿病视网膜病变的发生,防止糖尿病患者的视功能受损、视力下降,提高患者的生存质量。

参考文献

- 张承芬,张惠蓉. 糖尿病的眼部并发症及治疗. 北京:人民卫生出版社 2004;120
- 王斌,霍云,许雅琳. 葛根素治疗糖尿病视网膜病变的超声评价. 国际眼科杂志 2012;12(3):554-555
- 刘路宏. 优糖明颗粒对糖尿病视网膜非增殖期作用的实验研究. 成都中医药大学 2001
- Ashton N. Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1974;58: 344-366
- Lawrence J. Current hypotheses for the biochemical basis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15(12):1892
- 姚毅,赵军平. 糖尿病眼底病防治指南. 中华实用眼科杂志 2001;19(2):83-95
- Schatz H, Madeira D, Donald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109(11):1549-1551
- 李科军,赵晓彬,马清敏,等. 糖尿病患者脉络膜造影特征分析. 国际眼科杂志 2015;15(3):478-481
- 刘爱琴,廖品正,郑燕林,等. 芪明颗粒对糖尿病大鼠晶体抗氧化反应的影响. 成都中医药大学学报 2004;27(3):9-10
- 刘子波. 优糖明对STZ大鼠视网膜形态学及生长因子影响的研究. 成都中医药大学 2000年