

六味地黄丸联合银杏叶片防治 2 型糖尿病 早期视网膜病变临床观察

安晓飞 赵 越 余江毅

摘要 目的 观察六味地黄丸联合银杏叶片对 2 型糖尿病早期视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的防治作用和临床疗效。**方法** 采用随机、双盲、双模拟、平行对照的研究方法,选择 140 例 2 型糖尿病门诊患者,随机分为治疗组及对照组,每组 70 例,两组均给予西医基础治疗(控制血糖、血压等),治疗组给予六味地黄丸(8 粒/次,3 次/天)联合银杏叶片(19.2 mg/次,3 次/天),对照组给予六味地黄丸安慰剂加银杏叶片安慰剂,每月随访观察,连续治疗 24 个月,收集两组一般人口学资料,治疗前后血糖代谢指标、血压、血脂及 DR 情况进行统计分析。**结果** 两组治疗前后血糖代谢指标、血压、血脂水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后 DR 新增率[3.1%(2/64)]低于对照组[18.6%(11/59), $P < 0.05$];治疗组 DR 患病率[6.3%(4/64)]低于对照组[20.0%(13/59), $P < 0.05$]。**结论** 六味地黄丸及银杏叶片对 2 型糖尿病早期视网膜病变有较好的防治作用。

关键词 六味地黄丸;银杏叶片;糖尿病视网膜病变

Treatment of Early Diabetic Retinopathy by Liuwei Dihuang Pill Combined Ginkgo Leaf Tablet AN Xiao-fei, ZHAO Yue, and YU Jiang-yi Department of Endocrinology, Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT Objective To observe the prevention and clinical efficacy of combination of Liuwei Dihuang Pill (LDP) and Ginkgo Leaf Tablet (GLT) for early diabetic retinopathy (DR). **Methods** Using randomized, double-blind, double simulation, parallel controlled clinical trial, 140 type 2 diabetes mellitus (T2DM) outpatients were recruited and assigned to the treatment group and the control group, 70 in each group. All patients received basic Western medicine treatment (such as blood glucose and pressure control). Patients in the treatment group took LDP (8 pills each time, 3 times per day) and GLT (19.2 mg each time, 3 times per day), while those in the control group took LDP placebos and GLT placebos. All treatment lasted for 24 consecutive months. All subjects were followed-up every month. The general clinical data as sex, age, and metabolic data such as blood glucose, blood pressure, blood lipid, and DR prevalence rate were collected and statistically analyzed. **Results** There was no significant difference in levels of blood glucose, blood pressure, or blood lipid between the two groups ($P > 0.05$). After treatment the DR incidence rate was significantly lower in the treatment group than in the control group [3.1%(2/64) vs 18.6%(11/59), $P < 0.05$]. Meanwhile, the DR prevalence rate of the treatment group was also significantly lower than that of the control group [6.3%(4/64) vs 20.0%(13/59), $P < 0.05$]. **Conclusion** Combination of LDP and GLT could effectively prevent and treat the development of DR in T2DM patients.

KEYWORDS Liuwei Dihuang Pill; Ginkgo Leaf Tablet; diabetic retinopathy

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划重大项目(No. 2006BAI04A03-1)

作者单位:江苏省中医院内分泌科(南京 210029)

通讯作者:赵 越, Tel: 025 - 86617141 转 91300, E-mail:

zhaoyuetc@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 06. 0674

是糖尿病主要微血管并发症之一,是工作年龄段成年人失明的主要原因^[1]。在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)成年患者中,大约有 20% ~ 40% 出现视网膜病变,8% 严重丧失视力^[2]。2001 年中华医学会糖尿病学分会对中国大城市 24 496 例住院糖尿病患者糖尿病并发症进行回顾性分析发现, T2DM 并发眼病者占 35.7%^[3]。面对如此高的发病

率和国内巨大的糖尿病人群,强调早期发现和干预,尽量将 DR 控制在非增殖期,延缓或逆转 DR 的进展是临床防治 DR 的主要目标。

目前对 DR 的早期防治大多局限于 T2DM 的基础治疗,如控制患者血糖、血压、血脂,健康生活方式,定期监测眼底等。同时,针对 DR 可能的发病机制的一些药物也受到关注,如肾素-血管紧张素系统阻滞剂、蛋白激酶 C 抑制剂、生长抑素类似物等^[4],但目前此类药物的临床疗效尚不肯定,缺乏有力的循证支持。本研究的宗旨在于采用大样本、长周期、随机、双盲、平行对照的方法,以期获得中医药在防治 T2DM 视网膜病变方面较为有力的临床证据。现将本研究关于六味地黄丸联合银杏叶片治疗 T2DM 视网膜病变 24 个月的疗效报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 T2DM 诊断及 DR 分期参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)》^[5] 相关标准。DR 分期标准:Ⅰ期,微动脉瘤或合并有小出血点;Ⅱ期,黄白色“硬性渗出”或并有出血斑;Ⅲ期,白色“软性渗出”或并有出血斑;Ⅳ期,眼底有新生血管或伴有玻璃体出血;Ⅴ期,眼底有新生血管和纤维增殖;Ⅵ期,眼底有新生血管和纤维增殖,并发现视网膜脱离。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合诊断标准;50~75 岁;无慢性并发症,或仅有轻度微血管并发症[尿白蛋白排泄量<300 mg/d;无 DR 或只有轻度非增殖性 DR(Ⅰ~Ⅲ期)];血压≤160/100 mm-Hg;BMI≤35 kg/m²。充分理解并签署知情同意书。排除标准:空腹血糖(FBG)≥16.7 mmol/L,或近 1 个月内出现糖尿病危急重症如酮症酸中毒、糖尿病高渗状态;已有大血管并发症,如冠心病、脑血管意外、下肢血管病变等;具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或

影响其生存严重疾病;双侧白内障影响眼底照相者;妊娠期、哺乳期妇女;过敏体质,或已知对本研究中药物成分过敏者。病例脱落标准:因过敏或其他不良反应、治疗无效而退出研究病例,研究者应根据受试者实际情况,采取相应的治疗措施;出现严重不良事件;临床研究方案实施中发生了严重偏差,难以评价药物效应;受试者在临床研究过程中不愿意继续,向研究者提出退出研究,均予终止研究,不作统计分析。

3 一般资料 140 例均为 2008 年 03 月—2010 年 11 月在江苏省中医院内分泌科门诊就诊的 T2DM 患者。采用随机、双盲(双盲设计,第一级为各病例号所对应的组别:A 组和 B 组;第二级为两组所对应的处理:治疗组和对照组,两级盲底分别单独密封)、双模拟、平行对照的研究方法,将患者随机分为治疗组及对照组,每组各 70 例。两组共有 7 例 DR,均为Ⅰ期病变,其中治疗组 5 例,对照组 2 例。两组人口学特征(性别、年龄、身高、体重、腰围)及相关危险因素(吸烟、饮食控制、体育锻炼、病程、病史、家族史)情况比较(表 1、2),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准(No. 2007NL008)。

4 治疗方法 两组均参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)》^[5] 行西医基础治疗(控制血糖、血压、血脂,健康宣教,饮食运动指导,相关指标监测等),使受试者入组后 3 个月内 FBG≤7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2hPBG)≤10.0 mmol/L,血压≤140/90 mmHg,HbA_{1c}≤7.0%。治疗组同时给予六味地黄丸(成分:茯苓、牡丹皮、山药、山茱萸、熟地黄、泽泻。每 8 丸相当于原药材 3 g,河南宛西制药股份有限公司,批号:Z41022128),8 丸/次,每日 3 次。加银杏叶片(成分:银杏叶提取物,每片含总黄酮醇苷 9.6 mg,萜类内酯 2.4 mg,扬子江药业集团,批号:Z20027949)2 片/次,每日 3 次。对照组予六味地黄丸

表 1 两组人口学特征比较

组别	例数	性别(例,男/女)		年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	腰围(cm)	BMI(kg/m ²)
治疗	70	39/31		62±6	165±9	65±10	85±8	24.1±3.0
对照	70	31/39		61±6	163±8	64±7	83±9	24.0±2.6

表 2 两组相关危险因素情况比较

组别	例数	吸烟 (例)		饮食控制 (例)			体育锻炼 (例)			健康教育 (例)		血糖监测 (例)		DM 病程 (年)	DM 家族史 (例)		CAD 家族史 (例)		高血压 病史(例)		高脂血症 病史(例)			
		否	既往是	否	一般	良好	否	偶尔	经常	是	否	否	1次/ 月		>1次/ 月	有	无	有	无	有	无	有	无	
治疗	70	53	2	15	5	37	28	10	12	48	54	16	10	23	37	6±4	28	42	10	60	34	36	37	33
对照	70	62	1	7	6	34	30	6	23	41	60	10	6	21	43	6±5	27	43	13	57	34	36	38	32

加银杏叶片安慰剂(安慰剂由同厂家制作,形态外观与原药无差别),两组均连续治疗 24 个月,研究者及受试者对分组情况为双盲,每月随访 1 次,研究完成后揭盲(一级揭盲:统计分析前进行,由盲底保存人员确定每位受试者的用药编码属于 A、B 中的哪一组。统计分析并撰写统计报告。二级揭盲:总结时确定 A、B 对应的组别),收集治疗前后相关指标数据以统计分析。

5 观察指标及方法

5.1 主要观察指标 观察治疗前后 DR 患病率,治疗后新增率、进展率及缓解率。眼底检查仪器:眼底照相机(KOWA Nonmyd 7,日本兴和株式会社)和眼底镜(REF 13010,美国伟伦医疗设备有限公司)。

5.2 次要观察指标 治疗前后糖代谢指标:血糖(FBG、2hPBG),HbA_{1c};血压:收缩压(SBP)、舒张压(DBP);血脂:TC、TG、HDL-C、LDL-C。取受试者上肢静脉血 2 mL,使用奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪检测血糖、血脂、HbA_{1c}。

6 统计学方法 采用 SAS 9.1 统计软件。符合

正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布修改统计方法或进行数据转换。计量资料采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验等。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组病例脱落情况比较(表 3) 随访 24 个月时,共脱落(终止)17 例。对照组 3 例严重不良事件(子宫内膜癌,肝占位,脑出血)。两组脱落情况比较,差异无统计学意义。

2 两组治疗前后糖代谢指标、血压、血脂比较(表 4) 两组治疗前后各代谢指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组治疗后 DR 情况比较(表 5) 治疗组治疗后 DR4 例,其中 I 期 2 例,II 期 2 例;对照组 DR13 例,其中 I 期 8 例,II 期 5 例。与对照组比较,治疗组 DR 新增及患病率降低($P < 0.05$)。

4 两组降糖药物使用情况比较(表 6) 两组降糖药使用情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组病例脱落情况比较

组别	例数	脱落[例(%)]	脱落原因(例)			
			自动退出	依从性差	药物反应	不良事件
治疗	64	6(8.6)	4	1	1	0
对照	59	11(15.7)	5	1	2	3

表 4 两组治疗前后糖代谢指标、血压、血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
治疗	治疗前	70	7.1 ± 2.2	10.7 ± 4.3	6.5 ± 1.3	129 ± 13	76 ± 9	4.8 ± 0.8	1.5 ± 1.0	1.30 ± 0.30	2.8 ± 0.7
	治疗后	64	6.6 ± 1.3	9.9 ± 2.9	6.0 ± 0.9	123 ± 12	75 ± 9	4.7 ± 0.9	1.0 ± 0.7	1.25 ± 0.29	2.5 ± 0.6
对照	治疗前	70	7.1 ± 1.8	9.8 ± 3.4	6.6 ± 1.4	130 ± 14	77 ± 9	4.8 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.26 ± 0.33	2.9 ± 0.6
	治疗后	59	6.6 ± 1.0	9.9 ± 2.9	6.1 ± 0.9	124 ± 13	75 ± 12	4.7 ± 0.7	1.0 ± 0.5	1.22 ± 0.29	2.6 ± 0.5

表 5 两组治疗后 DR 情况比较 [例(%)]

组别	例数	DR 情况			
		新增	进展	缓解	患病
治疗	64	2(3.1)	2(3.1)	2(3.1)	4(6.3)
对照	59	11(18.6)*	2(3.1)	0(0)	13(22.0)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 6 两组降糖药物使用情况比较 [例(%)]

组别	例数	降糖药物使用情况						
		双胍类	磺脲类	格列奈类	α-糖苷酶抑制剂	噻唑烷二酮类	人胰岛素	胰岛素类似物
治疗	64	41(64.1)	39(61.0)	3(4.7)	11(17.2)	7(10.9)	7(11.0)	11(17.2)
对照	59	35(59.3)	40(67.8)	1(1.7)	14(23.7)	8(13.6)	6(10.2)	8(13.6)

讨 论

DR 分期有 6 个等级,早期(非增殖期)病机可概括为阴虚络瘀^[6]。因此,滋阴活血是中医药防治早期 DR 的主要治疗原则。本研究选用滋阴之经典方六味地黄丸及活血之现代中药制剂银杏叶片,不仅因其属中成药制剂,成分稳定,患者存储、服用方便,使用依从性好,使研究结果具有更高的科学性和可重复性,同时还因为现代药理学研究证实,两药均有调节糖尿病糖脂代谢、抗氧化、改善血液流变性、保护肝肾功能等种种作用^[7,8],这与中药在治疗糖尿病慢性并发症时强调整体调节、多靶点干预的特点一致^[9]。

本研究观察至 24 个月时,治疗组 DR 新增率及患病率低于对照组($P < 0.05$)。由于基线时两组 DR 患病率没有差异且各种可能的影响因素分布均衡,治疗 24 个月后血糖、血压、血脂等各种危险因素差异亦无统计学意义,因此可以认为治疗组在 DR 上的获益是连续服用 24 月六味地黄丸和银杏叶片所带来的。相比于研究观察 10 年显示强化降糖可降低 DR 发生风险 25% 的结果^[10]而言,本研究治疗组在 2 年内 DR 的发生风险较对照组降低。由此提示在西医治疗基础上加用六味地黄丸及银杏叶片的综合干预方案对 T2DM 早期 DR 的防治作用,相对于单纯西医治疗具有更大的优势和价值。

此外,治疗 24 个月时治疗组 DR 进展率低于对照组,DR 缓解率高于对照组,但差异无统计学意义,提示六味地黄丸及银杏叶片治疗对于逆转早期 DR 病变有较好疗效,但因为在短期内进展及缓解的 DR 例数较少(均不超过 2 例),因此未出现统计学差异。

总之,DR 患病例数和程度作为最直接、客观的指标,是反映干预手段是否给患者带来获益的重要临床证据,在观察周期较长、样本量较大的防治 T2DM 并发症的前瞻性临床研究中具有非常重要的地位,可作为高级别的循证医学依据。本研究正是在这样的指导

原则下,经过 24 个月的临床观察,证实了六味地黄丸及银杏叶片可有效防治 T2DM 早期视网膜病变,为中医药可有效地防治 T2DM 并发症又增加了充分的临床依据。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S14-80.
- [2] Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries [J]. Diabetes Med, 2013, 30(4): 387-398.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991 ~ 2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5): 447-451.
- [4] Gardlik R, Fusekova I. Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy [J]. Semin Ophthalmol, 2014, 27: 365-367.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [6] 梁晓春. 中医治疗糖尿病慢性并发症的优势及存在问题的思考 [J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 60-61.
- [7] 刘齐林, 张静术. 六味地黄丸治疗糖尿病的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2008, 9(33): 167-168.
- [8] 郑欣, 吴小南, 许艳芳. 银杏叶提取物在糖尿病及其并发症中的应用 [J]. 福建中医药大学学报, 2010, 20(6): 67-69.
- [9] Fan Z. A survey of treatment of diabetic complications with Chinese drugs [J]. J Tradit Chin Med, 2005, 25(2): 153-159.
- [10] Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy [J]. Diabetes Med, 2008, 25(Suppl 2): 20-24.

(收稿:2014-06-30 修回:2016-02-27)