

· 临床论著 ·

黄蜀葵花半浸膏片剂治疗非增殖期 2 型糖尿病
视网膜病变的临床研究

周静波 周 雷 余 旭 娄 妍 孙心怡 朱博钰 安晓飞 余江毅 赵 越

摘要 **目的** 探讨黄蜀葵花半浸膏片剂干预非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变(NPDR)的临床疗效。
方法 选择符合条件的 NPDR 患者 60 例,以区组随机法分为治疗组及对照组,每组 30 例。两组均给予西医基础治疗,治疗组同时加用黄蜀葵花半浸膏片剂(甲花片)治疗,所有患者均每月随访 1 次,连续随访 6 个月。记录患者的用药情况及不良事件。观察比较 6 个月后两组患者 DR 缓解率、进展率、视力改善情况[早期糖尿病视网膜病变治疗研究(ETDRS)视力评分],黄斑区视网膜厚度[包括黄斑区视网膜平均厚度(CAT)、中央区厚度(CST)及视网膜体积(CV)]及血清血管内皮生长因子(VEGF)水平变化的差异。
结果 治疗组脱落 2 例(6.7%),对照组脱落 1 例(3.3%),两组脱落例数(脱落率)比较,差异无统计意义($\chi^2=0.00$, $P=1$)。治疗 6 个月后,治疗组 DR 分期缓解率[27.5% (14/51)]显著优于对照组[5.5% (3/55), $\chi^2=9.51$, $P=0.002$];治疗组 ETDRS 视力评分显著优于对照组($Z=2.69$, $P=0.007$)。与本组治疗前比较,治疗组治疗后 CAT、CST、CV 及血清 VEGF 水平显著下降($P<0.01$)。
结论 黄蜀葵花半浸膏片剂可缓解 NPDR 程度,改善患者视力和黄斑区视网膜水肿,降低患者血清 VEGF 水平。

关键词 黄蜀葵花半浸膏片剂;非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变;临床疗效

Clinical Study of *Abelmoschus Manihot* Semi-extracted Tablets in Treating Non-proliferative Type 2 Diabetic Retinopathy ZHOU Jing-bo, ZHOU Lei, YU Xu, LOU Yan, SUN Xin-yi, ZHU Bo-yu, AN Xiao-fei, YU Jiang-yi, and ZHAO Yue *Endocrinology Department, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing(210029)*

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy of *Abelmoschus Manihot* Semi-extracted Tablets (AMST) in treating non-proliferative type 2 diabetic retinopathy (NPDR). **Methods** The recruited 60 patients with NPDR were randomly assigned to treatment group (30 cases) and control group (30 cases) which were both received routine treatments of Western medicine. Additionally, the treatment group was given AMST. All subjects were followed up monthly for consecutive 6 months. The patients' medication status and adverse events were recorded. After 6 months, DR remission rate, progression rate, visual acuity improvement [early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) visual score], macular retinal thickness including cube average thickness (CAT), central subfield thickness (CST) and cube volume (CV), and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level were observed and compared between the two groups. **Results** Two patients (6.7%) dropped out during the 6-month treatment period in treatment group, while 1 patient (3.3%) in control group. There was no statistical difference in dropout rate between the two groups ($\chi^2=0.00$, $P=1$). After 6-month treatment, the remission rate of DR in the treatment group [27.5% (14/51)] was significantly higher than control group [5.5% (3/55), $\chi^2=9.51$, $P=0.002$]. The ETDRS visual score in the treatment group was significantly better than control group ($Z=2.69$, $P=0.007$). The levels of CAT, CST, CV and serum VEGF in the treatment group were significantly decreased

基金项目:南京中医药大学附属医院创新发展基金(No. Y2018CX10);江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20191090);江苏省中医药管理局科研专项(No. ZX2016A1)

作者单位:南京中医药大学附属医院,江苏省中医院内分泌科(南京 210029)

通讯作者:赵 越, Tel: 025-86617141 转 91303; E-mail: zhaoyuetcn@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191228.424

after 6-month treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** AMST can alleviate the severity of NPDR, improve visual acuity, decrease retinal edema in macular area, and reduce the serum VEGF level of patients.

KEYWORDS *Abelmoschus Manihot* Semi-extracted Tablets; non-proliferative type 2 diabetic retinopathy; clinical efficacy

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的主要微血管并发症之一,是全球中老年人视力丧失的主要原因^[1]。一项涉及 22 896 例糖尿病患者共计 35 项相关研究的 Meta 分析显示,DM 人群中 DR 的总发生率约 34.6%,其中增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)约 6.96%,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)约 6.81%,视力受影响的糖尿病视网膜病变(vision-threatening diabetic retinopathy, VTDR)约 10.2%^[2]。随着 DM 病程的延长,DR 的发生率仍在增加,防治 DR 所需的医疗费用也在不断上升^[1],积极探寻 DR 有效的干预手段对 DM 的整体防治具有极其重要的意义。

在美国眼科协会制定的最新 DR 临床防治指南中仍然将严格控制血糖、血压、血脂等代谢紊乱作为主要的药物防治手段,而全视网膜光凝术、抗 VEGF 单抗球后注射治疗和玻璃体切割术则是在出现严重的非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)或 PDR 且合并相应适应症时选择性使用^[3]。因此,在 DR 早期选择合适的药物以缓解或防止病变进一步加重是所有 DR 管理医师的重要职责。而 DR 的药物干预手段中,除了控制血糖、血压、血脂等基础治疗外,其他如改善微循环药物、自由基清除剂、抗血栓药物、二酯酰甘油—蛋白激酶 C 抑制剂等对 DR 可能有一定的疗效,但其作用相对有限且缺少大样本临床研究的证据^[4]。

相关研究显示,部分中药可通过改善氧化应激、炎症状态来减轻视网膜周细胞凋亡、改善视网膜内皮细胞功能及抑制视网膜新生血管增殖以达到改善 DR 的目的^[5]。基于此背景,笔者设计了一项为期 6 个月的随机对照临床研究,初步评估黄蜀葵花半浸膏片剂对 NPDR 的临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)诊断 参照 WHO(1999 年)的糖尿病诊断及分型标准^[6]。

1.2 DR 分期 参照“我国糖尿病视网膜病变临床

诊疗指南(2014 年)”^[7]中的标准。NPDR:I 期,轻度非增生期:仅有毛细血管瘤样膨出改变;II 期,中度非增生期:介于轻到重度之间,可合并视网膜出血、硬渗和(或)棉絮斑;III 期,重度非增生期:每象限视网膜内出血 ≥ 20 个出血点,或至少 2 个象限已有明确的静脉串珠样改变,或者至少 1 个象限视网膜内微血管异常。PDR:IV 期,增生早期:出现视网膜新生血管或视乳头新生血管,或伴视网膜前出血或玻璃体出血;V 期,纤维增生期:出现纤维膜,可伴视网膜前出血或玻璃体出血;VI 期,增生晚期:牵拉性视网膜脱离,合并纤维膜,可合并或不合并玻璃体积血,也包括虹膜和房角的新生血管。

1.3 DR 湿瘀阻络证 主症:视物模糊,目睛干涩,或眼前黑花飘舞,或视物变形;次症:肢体麻木,下肢浮肿,舌质紫暗或有瘀点,苔腻,脉涩或细涩。满足 2 条主症+2 条次症者可辨为 DR 湿瘀阻络证。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)T2DM,经眼底照相或眼底造影明确为 NPDR 的患者;(2)年龄 18~70 岁,性别不限;(3)无糖尿病酮症酸中毒、糖尿病非酮症性高渗综合征等急性并发症,无严重慢性并发症(如糖尿病肾病伴肾病综合征者,重度糖尿病周围神经病变者,糖尿病下肢动脉闭塞症等);(4)血糖 $< 16.7 \text{ mmol/L}$, 血压 $\leq 150/90 \text{ mmHg}$, BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$;(5)中医辨证符合消渴目病湿瘀阻络证型;(6)充分理解且签署书面知情同意书。排除标准:(1)有眼底静脉阻塞、葡萄膜炎、老年性黄斑病变、高血压性视网膜病变等其他可能会引起黄斑水肿的疾病,有明显白内障影响视力检测者,有青光眼影响散瞳检查者(上述疾病若只有单侧眼而另一侧没有者不适用此标准);(2)严重的原发性系统病变如呼吸、循环、消化、泌尿、神经、血液、风湿、内分泌系统疾病及肿瘤、艾滋等;(3)过敏体质或已知可能对本研究中使用药物过敏及不能耐受者;(4)妊娠、哺乳、精神疾患或其他可能导致依从性下降的患者。

3 病例终止标准 在研究过程中若出现严重不良事件;临床研究方案实施中发生严重偏差,难以评价药物效应;或受试者在临床研究过程中不愿意继续,向研究者提出退出时,均予以终止研究。因过敏或其他不良反应、治疗无效而退出研究的,研究者应根据受试者实际情况,采取相应的治疗措施。终止病例不纳入

最终的疗效分析。

4 一般资料 2018 年 8—10 月江苏省中医院就诊符合条件的 T2DM 合并 NPDR 患者 60 例,以区组随机法(区组长度为 4,借助 SAS 统计软件生成 60 例患者接受两种不同处理的随机安排,受试者按入组时间顺序分配至 1~60 号)将患者分为治疗组及对照组,每组各 30 例。收集性别、年龄、病程等一般人口学资料及肝肾功能、糖脂代谢、血压等指标,检测两组 DR 分期、早期糖尿病视网膜病变治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)视力评分、黄斑区视网膜厚度及血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。

基线时,两组人口学特征、糖代谢指标、血压、血脂、肝功能、肾功能及血清 VEGF 水平均差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。治疗组 30 例患者中有 4 例

单侧眼合并白内障,1 例单侧眼因外伤失明,共纳入观察 55 眼,其中 DR I 期 20 眼,DR II 期 24 眼,DR III 期 11 眼;对照组 30 例受试者中有 2 例单侧眼合并白内障,1 例单侧眼合并严重老年黄斑病变,共纳入观察 57 眼,其中 DR I 期 23 眼,DR II 期 28 眼,DR III 期 6 眼。两组基线时 DR 分期、ETDRS 评分及黄斑区视网膜平均厚度(cube average thickness, CAT)、中央区厚度(central subfield thickness, CST)及视网膜体积(cube volume, CV)比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。本研究通过江苏省中医院伦理委员会审核(No. 2018NL-104-03)。

5 治疗方法 两组均参照“中国 2 型糖尿病防治指南 2017 年版”^[8]给予降糖、降压治疗及饮食、运动等生活方式干预(若患者需要针对高血脂、动脉斑块等治疗,使用诸如他汀类、抗血小板聚集、前列地尔、硫辛酸等

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(30 例)	对照组(30 例)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别(例)				
男	15	20	1.71	0.19
女	15	10		
年龄(岁, $M[Q1, Q3]$)	62 [56, 65]	62 [57, 65]	0.42	0.67
DM 病程(年, $M[Q1, Q3]$)	10 [3, 15]	7.5 [5, 10]	1.16	0.26
体重指数(kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	26.7 $\pm$ 2.7	26.6 $\pm$ 2.6	0.12	0.90
FBG(mmol/L , $M[Q1, Q3]$)	8.3 [6.2, 9.7]	7.2 [5.8, 10.7]	0.49	0.63
PBG(mmol/L , $\bar{x}\pm s$)	12.5 $\pm$ 2.2	11.8 $\pm$ 3.0	1.14	0.26
HbA _{1c} (%, $\bar{x}\pm s$)	8.7 $\pm$ 1.8	8.9 $\pm$ 2.2	-0.65	0.52
SBP(mmHg , $\bar{x}\pm s$)	129 $\pm$ 12	126 $\pm$ 9	1.04	0.30
DBP(mmHg , $\bar{x}\pm s$)	74 $\pm$ 11	76 $\pm$ 8	-0.76	0.45
TC(mmol/L , $\bar{x}\pm s$)	4.3 $\pm$ 1.1	4.1 $\pm$ 1.0	0.78	0.44
TG(mmol/L , $M[Q1, Q3]$)	1.5 [1.1, 2.3]	1.7 [1.2, 2.7]	-0.63	0.53
HDL(mmol/L , $M[Q1, Q3]$)	1.2 [1.0, 1.4]	1.1 [0.9, 1.3]	1.45	0.15
LDL(mmol/L , $\bar{x}\pm s$)	2.7 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.8	0.59	0.56
ALT(U/L , $M[Q1, Q3]$)	27 [20, 42]	31 [23, 42]	-0.47	0.64
AST(U/L , $M[Q1, Q3]$)	21 [17, 28]	26 [18, 31]	-0.95	0.34
BUN(mmol/L , $M[Q1, Q3]$)	6.5 [5.1, 7.9]	6.2 [5.2, 6.9]	0.66	0.51
SCr($\mu\text{mol}/\text{L}$, $M[Q1, Q3]$)	66.8 [60.2, 78.0]	69.8 [59.1, 75.4]	-0.02	0.98
eGFR($\text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$, $M[Q1, Q3]$)	103.8 [88.7, 123.4]	110.7 [94.5, 131.0]	-1.29	0.20
VEGF(ng/mL , $M[Q1, Q3]$)	1.01 [0.51, 1.75]	0.74 [0.22, 1.25]	1.41	0.16

表 2 两组基线时 DR 分期、ETDRS 评分、CAT、CST 及 CV 水平比较

项目	治疗组(55 眼)	对照组(57 眼)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
DR(例)				
I 期	20(36.4%)	23(40.4%)	1.95	0.38
II 期	24(43.6%)	28(49.1%)		
III 期	11(20%)	6(10.5%)		
ETDRS 评分(分, $M[Q1, Q3]$)	72 [64, 78]	73 [67, 76]	-0.36	0.72
CAT(μm , $\bar{x}\pm s$)	287 $\pm$ 16	283 $\pm$ 11	1.28	0.20
CST(μm , $\bar{x}\pm s$)	270 $\pm$ 28	264 $\pm$ 13	1.60	0.11
CV(mm^3 , $\bar{x}\pm s$)	10.3 $\pm$ 0.6	10.2 $\pm$ 0.4	1.08	0.28

药物时,需根据指南使用并记录药物使用情况)。治疗组同时给予黄蜀葵花半浸膏片剂(甲花片,0.3 g/片,江苏省中医院院内制剂)治疗(6 片/次,3 次/日,口服)。所有患者均每月随访 1 次,可根据患者血糖、血压情况调整方案并记录,同时询问有无不良事件并记录,连续随访 6 个月后收集治疗前后相关指标数据以统计分析。

6 观察指标及检测方法

6.1 生物学及生化指标 观察所有患者人口学特征:性别、年龄、病程、身高、体重、腰围;血压:SBP、DBP;糖代谢指标:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG),糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c});血脂:TC、HDL、LDL、TG;肝功能:AST、ALT;肾功能:尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、肾小球滤过率估算值(estimated of glomerular filtration rate, eGFR)。所有生化指标用 Beckman Coulter AU5800 全自动生化分析仪进行检测。

6.2 主要疗效指标 (1)DR 缓解率、进展率。以 Kowa nonmyd 7 免散瞳眼底相机行眼底照相以评估患者治疗前后 DR 程度,统计治疗后 DR 的缓解率和进展率。(2)视力。以 ETDRS 视力表测量患者治疗前后视力,统计评分。

6.3 次要疗效指标 (1)黄斑区视网膜厚度。以 Cirrus HD-OCT Model 5000 光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)仪评估治疗前后 CAT、CST 及 CV 水平。(2)血清 VEGF 水平。用 ELISA 法检测患者治疗前后血清 VEGF 水平(试剂盒品牌:南京建成;产品批号:H044)。

7 统计学方法 采用 SAS 9.4 进行统计分析。

计量资料根据其是否符合正态分布而选择 *t* 检验(配对 *t* 检验)或秩和检验(配对秩和检验);计数资料主要采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验等。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的以中位数及四分位数间距($M[Q1, Q3]$)表示。统计检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组病例脱落情况比较 治疗组脱落 2 例,1 例为患者自动退出,1 例因为依从性差脱落,脱落率为 6.7%;对照组脱落 1 例,为自动退出,脱落率为 3.3%,两组脱落例数(脱落率)及脱落原因比较,差异无统计意义($\chi^2 = 0.00$, $P = 1$)。

2 两组治疗后糖代谢指标、血压、血脂、肝功能及肾功能比较(表 3) 两组治疗后糖代谢指标、血压、血脂、肝功能及肾功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组 DR 缓解率、进展率及 ETDRS 评分比较(表 4) 治疗 6 个月后,治疗组 DR 缓解率明显优于对照组($\chi^2 = 9.51$, $P = 0.002$);治疗组 ETDRS 评分(74[69, 79]分)也显著高于对照组(71[67, 74]分, $Z = 2.69$, $P = 0.007$)。

4 两组治疗前后 CAT、CST、CV 及血清 VEGF 水平比较(图 1) 治疗 6 个月后,与本组治疗前比较,治疗组 CAT、CST、CV 及 VEGF 水平下降($P < 0.01$);对照组 CAT、CST、CV 及 VEGF 水平较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 两组治疗期间降糖药、降压药及其他药物使用情况比较(表 5) 两组治疗 6 个月期间降糖药、降压药及其他药物使用情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组治疗后糖代谢指标、血压、血脂、肝功能及肾功能比较

项目	治疗组(28 例)	对照组(29 例)	Z/t 值	P 值
FBG(mmol/L, $M[Q1, Q3]$)	7.2 [6.4, 8.0]	6.9 [6.3, 9.0]	0.30	0.77
PBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.4 ± 2.1	10.3 ± 2.2	0.10	0.92
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.2	0.14	0.89
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	128 ± 8	129 ± 8	-0.55	0.58
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77 ± 5	77 ± 6	-0.35	0.73
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.2 ± 0.7	4.1 ± 1.0	0.11	0.91
TG(mmol/L, $M[Q1, Q3]$)	1.5 [1.2, 1.9]	1.7 [1.2, 1.9]	-0.74	0.46
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.46	0.15
LDL(mmol/L, $M[Q1, Q3]$)	2.6 [2.3, 3.2]	2.5 [2.1, 3.1]	0.14	0.89
ALT(U/L, $M[Q1, Q3]$)	30 [23, 37]	30 [23, 35]	-0.18	0.86
AST(U/L, $M[Q1, Q3]$)	22 [19, 30]	23 [18, 29]	-0.17	0.87
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.9 ± 2.0	6.4 ± 1.5	1.40	0.17
Scr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	67.7 ± 17.2	69.2 ± 12.6	-0.39	0.70
eGFR(mL/min/1.73m ² , $M[Q1, Q3]$)	109.8 [90.6, 127.3]	110.5 [96.6, 125.1]	-0.06	0.96

表 4 两组 DR 缓解率、进展率比较 [例(%)]

组别	例数	DR		
		缓解	维持	进展
治疗	28(51 眼)	14(27.5) *	35(68.6)	2(3.9)
对照	29(55 眼)	3(5.5)	46(83.6)	6(10.9)
χ^2		9.51	3.31	0.99
P 值		0.002	0.07	0.32

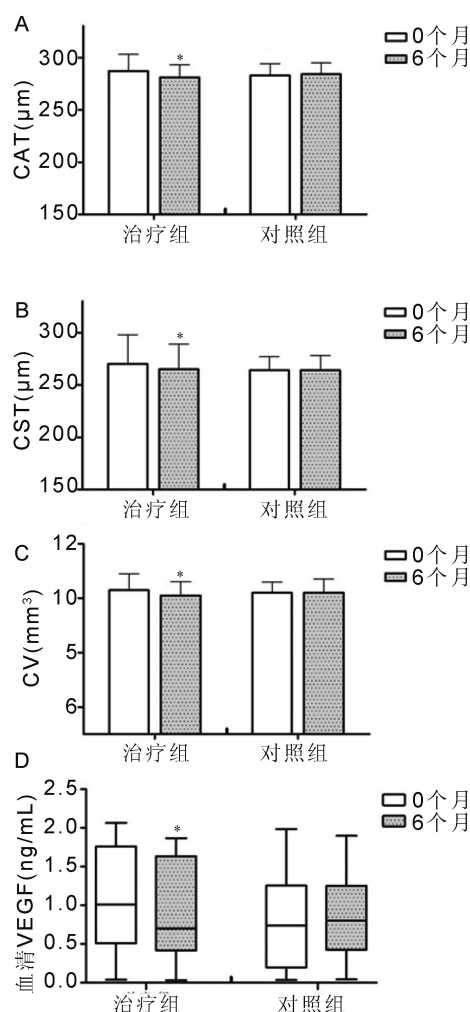
注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

图 1 两组 CAT、CST、CV 及血清 VEGF 水平比较

讨 论

黄蜀葵为锦葵科秋葵属植物黄蜀葵的干燥花冠,其味甘、性寒,无毒,具有清利湿热、活血通络、消肿解毒之功效^[9]。DR 属中医学“视瞻昏渺”“云雾移睛”等范畴,其病机演变过程可归结为:消渴日久,气阴亏耗,脏腑功能失调,体内津液代谢失常而成痰湿、血瘀,聚积体内又可化生浊毒,诸此日久不解而蕴结于目络,终致 DR 发生和加重。“湿、瘀贯穿于 DR 发生

表 5 两组治疗期间降糖药、降压药及其他药物使用情况比较 (例)

药物	治疗组 (28 例)	对照组 (29 例)	χ^2 值	P 值
降糖药				
人胰岛素			—	0.49
胰岛素类似物				0.70
二甲双胍				0.86
磺脲类促泌剂				0.36
格列奈类			—	—
α 糖苷酶抑制剂				0.52
噻唑烷二酮类				1.00
胰高血糖素样肽-1				0.45
二肽基肽酶 4 抑制剂				0.33
其他降糖药			—	—
降压药				
钙离子通道阻滞剂				0.36
β 受体阻滞剂				0.94
血管紧张素转化酶抑制剂				0.98
血管紧张素受体阻滞剂				0.81
利尿剂				1.00
其他降压药			—	—
其他药物				
阿司匹林				0.95
他汀类				0.68
抗氧化剂			—	—
醛糖还原酶抑制剂			—	0.49

发展的始终,后期可合并浊毒出现”可视为 DR 主要的病机特点^[10]。此外,现代药理学研究表明,黄蜀葵花总黄酮(total flavone of *Abelmoschus Manihot*, TFA)是黄蜀葵花的主要药理活性成分,TFA 中又以槲皮素、金丝桃苷、异槲皮苷等为主^[11,12]。研究显示,槲皮素可呈剂量依赖性的减轻糖尿病大鼠视网膜神经节细胞层的凋亡^[13],抑制恒河猴脉络膜内皮细胞的增殖^[14],并可减少高糖状态下牛视网膜周细胞的凋亡^[15]。进一步的研究发现,槲皮素可抑制糖尿病大鼠体内 VEGF 的表达^[16],而高糖刺激下视网膜组织中 VEGF 高表达是诱导血视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)损伤进而导致 DR 发生的关键因素^[17-19]。因此,将黄蜀葵花用于 DR 的治疗,不仅是因其功效主治与 DR 病机相符,更因为其主要活性成分可能具有对 VEGF 的抑制及 BRB 的保护作用。

本研究中用于评估 DR 程度的主要指标是眼底照相及 ETDRS 视力水平。眼底照相与眼底荧光造影相比具有操作方便快捷、简单易行、患者配合度高的优点,但对于晶状体浑浊或小瞳孔的患者而言成像质量会受影响^[20]。因此,本研究在纳入患者时,排除了双眼均有白内障的 DR 患者,对小瞳孔的患者在排除眼压偏高的情况下予散瞳后再拍摄眼底照片。而 ET-

DRS 视力表是因 ETDRS 而得名,其优点在于对极低视力也可进行客观量化,对 DR 影响视力的程度评估更为精确且可重复性好,目前已成为公认的临床试验中评估视力水平的方法^[21]。本研究结果显示:治疗 6 个月后,治疗组 DR 缓解率显著高于对照组 (27.5% vs. 5.5%, $P=0.002$);治疗组 ETDRS 评分显著高于对照组 (74 [69, 79] vs. 71 [67, 74] 分, $P=0.007$)。考虑两组治疗前后血糖、血压、血脂水平均无显著差异,且两组随访期间降糖药、降压药及其他药物使用情况也未见显著差异,故而两组治疗后在 DR 程度及 ETDRS 评分上的差异主要是治疗组增加了黄蜀葵花半浸膏片剂治疗所致;而治疗后两组肝功、肾功仍处于正常范围且无显著差异,提示黄蜀葵花半浸膏片剂不仅对 DR 有较好的临床疗效,且未发现不良反应增加的风险,疗效及安全性俱佳。

此外,本研究还将黄斑区视网膜厚度及血清 VEGF 水平作为 DR 改善的次要评价指标。因 DME 对视力影响较大且在 DR 中发生率较高,而黄斑区视网膜厚度下降是 DME 改善的最直接证据,因此本研究中使用 OCT 机分别检测治疗前后 CAT、CST 及 CV 水平以综合评价黄斑区视网膜厚度的变化情况。VEGF 是参与 DR 发病的重要细胞因子,其治疗前后水平的变化不仅可反映 DR 病情的变化,也可从一定程度提示药物干预 DR 的可能作用机制。本研究结果显示,治疗 6 个月后,治疗组 CAT、CST、CV 及血清 VEGF 水平较治疗前有显著下降,而对照组 CAT、CST、CV 及血清 VEGF 水平较治疗前未见显著差异,可见黄蜀葵花半浸膏片剂对糖尿病视网膜损伤导致的视网膜水肿有较好的减轻和抑制作用,同时对 DR 患者的血清 VEGF 水平也有较好的抑制作用。黄蜀葵花半浸膏片剂可能正是通过降低 VEGF 水平而发挥改善 DR 的作用,后续将开展进一步的研究来探索这一机制。

总之,黄蜀葵花半浸膏片剂对 2 型糖尿病非增殖期视网膜病变有较好的临床疗效,其可显著降低 DR 患者的 DR 分期,改善 ETDRS 视力评分,降低黄斑区视网膜厚度以及血清 VEGF 水平,且未见明显不良反应。

利益冲突: 本文不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices, and public health challenges: a review [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44(4): 260-277.
- [2] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564.
- [3] American Academy of Ophthalmology Retina, Vitreous Panel. Diabetic Retinopathy [M]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2017: 18-20.
- [4] Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications [J]. Diabetes Metab, 2019, 45(6): 517-527.
- [5] Xu ZH, Gao YY, Zhang HT, et al. Progress in experimental and clinical research of the diabetic retinopathy treatment using traditional Chinese medicine [J]. Am J Chin Med, 2018, 4: 1-27.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 6-7.
- [7] 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): 854-855.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [9] Cai HD, Su SL, Qian DW, et al. Renal protective effect and action mechanism of Huangkui capsule and its main five flavonoids [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 206: 152-159.
- [10] 赵艳青, 李青松, 项敏泓, 等. 糖尿病视网膜病变中医证候分布规律及症状相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2796-2801.
- [11] Yang Z, Tang H, Shao Q, et al. Enrichment and purification of the bioactive flavonoids from flower of *Abelmoschus manihot* (L.) medic using macroporous resins [J]. Molecules, 2018, 23(10): E2649.
- [12] Li J, Zhang J, Wang M. Extraction of Flavonoids from the flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) medic by modified supercritical CO extraction and determination of antioxidant and anti-adipogenic activity [J]. Molecules, 2016, 21(7): E810.
- [13] Kumar B, Gupta SK, Nag TC, et al. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Exp Eye Res, 2014, 125: 193-202.
- [14] Li F, Bai Y, Zhao M, et al. Quercetin inhibits vascular endothelial growth factor-induced choroidal and retinal angiogenesis *in vitro* [J]. Ophthalmic

- Res, 2015, 53(3): 109-116.
- [15] 张翔, 耿燕, 薛丽丽. 槲皮素对高糖培养牛视网膜周细胞增殖和凋亡的影响[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(11): 2078-2080.
- [16] Chen B, He T, Xing Y, et al. Effects of quercetin on the expression of MCP-1, MMP-9 and VEGF in rats with diabetic retinopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 6022-6026.
- [17] Giurdanella G, Anfuso CD, Olivieri M, et al. Aflibercept, bevacizumab and ranibizumab prevent glucose-induced damage in human retinal pericytes *in vitro*, through a PLA2/COX-2/VEGF-A pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 96(3): 278-287.
- [18] Lin Y, Li L, Liu J, et al. SIRT1 deletion impairs retinal endothelial cell migration through downregulation of VEGF-A/VEGFR-2 and MMP14[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(13): 5431-5440.
- [19] Li M, Wang S, Wang S, et al. Occludin downregulation in high glucose is regulated by SSTR₂ via the VEGF/NRP1/Akt signaling pathway in RF/6A cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1732-1738.
- [20] Piyasena MMPN, Yip JLY, MacLeod D, et al. Diagnostic test accuracy of diabetic retinopathy screening by physician graders using a hand-held non-mydiatic retinal camera at a tertiary level medical clinic[J]. BMC Ophthalmol, 2019, 19(1): 89.
- [21] Kuo HK, Kuo MT, Tjong IS, et al. Visual acuity as measured with Landolt C chart and early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS) chart[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 249(4): 601-605.
- (收稿: 2019-10-30 在线: 2020-02-12)
责任编辑: 汤 静

欢迎订阅 2020 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:30.00 元/期。全年定价:360.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827, 62876547, 62876548;传真:010-62876547-815;E-mail: cjm@cjm.cn;网址: <http://www.cjm.cn>。