

文章编号: 1005-0957 (2021) 02-0142-05

· 临床研究 ·

## 针药并用治疗非增生性糖尿病视网膜病变的临床研究

孟成, 孟应

(丽水市第二人民医院, 丽水 323000)

**【摘要】** **目的** 观察针药并用治疗非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)的临床疗效及其对血清血红素氧合酶-1(HO-1)、褪黑素(MLT)的影响。**方法** 将80例患者随机分为治疗组(40例)和对照组(40例)。对照组予药物治疗,治疗组在此基础上予针刺治疗。观察两组患者视力、视野指数(VFI)、黄斑中心凹厚度、黄斑视网膜体积、眼底荧光血管造影指标(血管渗漏面积、视网膜循环时间、微血管瘤数量、毛细血管无灌注区面积)及血清HO-1、MLT水平的变化情况。**结果** 两组治疗前后视力、VFI值、黄斑中心凹厚度、黄斑视网膜体积及眼底荧光血管造影指标的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组血清HO-1、MLT水平与同组治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组视力、VFI值、黄斑中心凹厚度、黄斑视网膜体积、各项眼底荧光血管造影指标及血清HO-1、MLT水平与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 针药并用治疗NPDR能明显提升患者视力、视野,降低黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积,改善眼底循环,提升血清HO-1、MLT水平。

**【关键词】** 针刺疗法;糖尿病视网膜病变;血红素氧合酶-1;褪黑素;糖尿病并发症;针药并用

**【中图分类号】** R246.8 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1102

**Clinical Study of Acupuncture Combined with Medication for Non-proliferative Diabetic Retinopathy** MENG Cheng, MENG Ying. *The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China*

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy of acupuncture plus medication in treating non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and its effects on serum heme oxygenase-1 (HO-1) and melatonin (MLT). **Method** Eighty patients were randomized into a treatment group (40 cases) and a control group (40 cases). The control group was treated with medication, while the treatment group was given additional acupuncture intervention. Changes in the visual acuity, visual field index (VFI), central foveal thickness, macular inner retinal volume, fundus fluorescein angiographic findings (vascular leakage area, retinal circulation time, number of microangioma and capillary nonperfusion area), and serum HO-1 and MLT levels were observed. **Result** The visual acuity, VFI value, central foveal thickness, macular inner retinal volume and fundus fluorescein angiographic findings changed significantly after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum HO-1 and MLT changed remarkably in the treatment group ( $P < 0.05$ ); the visual acuity, VFI value, central foveal thickness, macular inner retinal volume, fundus fluorescein angiographic findings and serum HO-1 and MLT levels in the treatment group were significantly different from those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Acupuncture plus medication can notably improve the visual acuity and visual field, reduce the central foveal thickness and macular inner retinal volume, ameliorate fundus circulation and up-regulate the levels of serum HO-1 and MLT in treating NPDR.

**[Key words]** Acupuncture therapy; Diabetic retinopathy; HO-1; MLT; Diabetic complications; Acupuncture medication combined

随着糖尿病发病率的逐年升高,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发生率、致盲率亦

呈上升趋势,严重威胁患者的生存质量<sup>[1-2]</sup>。非增生性 DR(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 症状相对较轻,但若未获得及时、有效的治疗,易进展为增生性 DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR),可引起玻璃体出血、纤维增殖及视网膜脱离,导致明显的视力下降,甚至完全失明<sup>[3]</sup>。目前临床干预 NPDR 以药物治疗为主,仅可改善部分症状,不能有效阻止病情进展,且药物安全性、长期疗效等问题仍存在<sup>[4]</sup>。近年来研究提示,针灸疗法可有效降低糖尿病患者血糖水平,改善胰岛素功能,且对糖尿病性心脏病、周围神经病变、动眼神经麻痹等并发症有一定的治疗作用<sup>[5-7]</sup>。基于此,本研究采用针药并用治疗 NPDR 患者,观察其对患者血清血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)及褪黑素(melatonin, MLT)水平的影响,现报道如下。

作用<sup>[5-7]</sup>。基于此,本研究采用针药并用治疗 NPDR 患者,观察其对患者血清血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)及褪黑素(melatonin, MLT)水平的影响,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

纳入 2016 年 1 月至 2018 年 6 月丽水市第二人民医院 80 例非增生性 DR 患者,以随机数字表法将其随机分为治疗组(40 例)和对照组(40 例)。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)			病程(年)		
		男	女	最小	最大	平均( $\bar{x} \pm s$ )	最低	最高	平均( $\bar{x} \pm s$ )
治疗组	40	23	17	50	68	59±5	2	11	6.83±2.89
对照组	40	21	19	51	70	56±6	2	12	6.70±3.42

### 1.2 诊断标准

#### 1.2.1 西医诊断标准<sup>[8]</sup>

①有明确的糖尿病病史;②眼底检查可见不同程度的微动脉瘤、视网膜出血、硬性渗出、棉絮斑、静脉串珠、黄斑水肿等;③眼底检查未发现新生血管,以排除 PDR 诊断。

#### 1.2.2 中医辨证标准

符合肝肾阴虚证的辨证标准<sup>[9]</sup>。主症为视物昏花,目睛干涩,视力降低;次症为腰膝酸软,五心烦热,大便干结,尿少色黄,舌淡红少苔,脉弦细。

### 1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准;②年龄<70 岁;③知情同意。

### 1.4 排除标准

①糖尿病肾病发生肾衰的患者;②妊娠、哺乳期妇女;③近 1 个月内使用治疗 NPDR 的药物;④合并有严重的心血管、肺、肾等全身性疾病者;⑤眼底检查可见新生血管者。

### 1.5 剔除及脱落标准

①未按规定服药及接受针刺治疗者;②试验期间出现不良事件者;③临时要求退出试验者;④资料不全者。

## 2 治疗方法

两组均接受控制血糖、血压及调节脂代谢等常规

治疗,并积极治疗其他基础疾病。

### 2.1 对照组

口服羟苯磺酸钙胶囊(依比威药品有限公司,国药准字 H20070370)0.5 g,每日 3 次,连续服用 3 个月。

### 2.2 治疗组

在对照组基础上予针刺。取患侧攒竹、丝竹空、瞳子髎及双侧太溪、照海、太冲。消毒后,用苏州医疗用品厂有限公司出品的 0.25 mm×25 mm 毫针进针,要求攒竹向下斜刺 0.3~0.5 寸,丝竹空向攒竹方向平刺 0.3~0.5 寸,瞳子髎向后斜刺 0.3~0.5 寸,太溪、照海、太冲直刺 0.5~0.8 寸。以上诸穴均行平补平泻法,得气后留针 30 min,留针期间再行针 1 次。隔日 1 次,共治疗 3 个月。

## 3 治疗效果

### 3.1 观察指标

#### 3.1.1 视力、视野

采用标准对数视力表检测患者视力(连续测量 3 次取其平均值),采用 Humphrey Field Analyzer 视野计记录患者视野指数(visual field indices, VFI)数值。

#### 3.1.2 黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积

两组治疗前后分别采用光学相干断层扫描测定黄斑中心凹厚度、黄斑视网膜体积。

### 3.1.3 眼底荧光血管造影指标

两组治疗前后分别对患者进行眼底荧光血管造影检查,记录血管渗漏面积、视网膜循环时间、微血管瘤数量、毛细血管无灌注区面积。

### 3.1.4 血清 H0-1、MLT 水平

抽取患者静脉血,测定 H0-1、MLT 水平。

## 3.2 统计学方法

采用 SPSS18.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3.3 治疗结果

### 3.3.1 两组治疗前后视力、VFI 值比较

治疗前两组视力、VFI 值无明显差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组视力、VFI 值均改善( $P < 0.05$ ),治疗组优于对照组( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表 2 两组治疗前后视力、VFI 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	视力	VFI 值
治疗组	40	治疗前	0.86±0.10	75.82±7.95
		治疗后	1.09±0.06 <sup>1)2)</sup>	83.60±5.94 <sup>1)2)</sup>
对照组	40	治疗前	0.84±0.09	76.91±6.03
		治疗后	0.93±0.08 <sup>1)</sup>	80.31±5.81 <sup>1)</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后各项眼底荧光血管造影指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	血管渗漏面积 (cm <sup>2</sup> )	视网膜循环时间 (s)	微血管瘤数量 (个)	毛细血管无灌注区面积 (cm <sup>2</sup> )
治疗组	40	治疗前	0.90±0.18	17.57±1.39	16.20±3.01	18.86±1.69
		治疗后	0.51±0.12 <sup>1)2)</sup>	13.95±0.99 <sup>1)2)</sup>	10.95±1.96 <sup>1)2)</sup>	14.99±1.51 <sup>1)2)</sup>
对照组	40	治疗前	0.88±0.15	17.94±1.39	15.93±2.47	19.10±1.92
		治疗后	0.73±0.16 <sup>1)</sup>	15.19±1.25 <sup>1)</sup>	13.53±2.18 <sup>1)</sup>	16.56±1.56 <sup>1)</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$

### 3.3.4 两组治疗前后血清 H0-1、MLT 水平比较

治疗前两组血清 H0-1、MLT 水平无明显差异( $P > 0.05$ )。治疗后治疗组血清 H0-1、MLT 水平升高( $P < 0.05$ ),且高于对照组( $P < 0.05$ )。详见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 H0-1、MLT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	H0-1 (ng/mL)	MLT (pg/mL)
治疗组	40	治疗前	18.88±2.27	39.28±8.73
		治疗后	24.68±3.09 <sup>1)2)</sup>	49.10±10.62 <sup>1)2)</sup>
对照组	40	治疗前	19.10±2.18	39.30±7.99
		治疗后	19.70±2.51	41.98±8.73

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$

### 3.3.2 两组治疗前后黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积比较

由表 3 可见,两组治疗前黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组治疗后黄斑中心凹厚度和黄斑视网膜体积减小( $P < 0.05$ ),治疗组黄斑中心凹厚度和黄斑视网膜体积小于对照组( $P < 0.05$ )。

表 3 两组治疗前后黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	黄斑中心凹厚度 (μm)	黄斑视网膜体积 (mm <sup>3</sup> )
治疗组	40	治疗前	268.69±19.38	12.78±1.41
		治疗后	240.75±19.58 <sup>1)2)</sup>	9.44±1.29 <sup>1)2)</sup>
对照组	40	治疗前	270.03±18.05	12.32±1.46
		治疗后	255.47±20.91 <sup>1)</sup>	10.51±1.10 <sup>1)</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$

### 3.3.3 两组治疗前后各项眼底荧光血管造影指标比较

治疗前两组眼底荧光血管造影指标(血管渗漏面积、视网膜循环时间、微血管瘤数量、毛细血管无灌注区面积)无明显差异( $P > 0.05$ )。治疗后两组眼底荧光血管造影指标均改善( $P < 0.05$ ),观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。详见表 4。

## 4 讨论

糖尿病视网膜病变属微血管病变,其发病机制非常复杂,迄今为止尚不明确。目前一般认为 NPDR 发病与多元醇通路激活、糖基化产物形成、蛋白激酶 C 的活化、氧化应激及细胞因子过度表达等相关<sup>[10-11]</sup>。羟苯磺酸钙是治疗 NPDR 的常用药,可保护血管,对毛细血管通透性增高、血液黏滞性增加及血小板活性升高有明显的抑制及逆转作用,并减轻炎症反应及血管增殖,以延缓 NPDR 进展<sup>[12-13]</sup>。

NPDR 属中医学“消渴内障”“视瞻昏渺”“暴盲”等范畴。肝开窍于目,受血而能视;肾藏精,主瞳神,眼

目得养, 视物精明。可见 NPDR 与肝、肾二脏密切相关。消渴日久, 精血既亏, 加之年老, 肝肾亏虚, 精血不能上承于耳目, 或阴虚燥热, 虚火上灼目络, 则发为本病<sup>[14]</sup>。《证治要诀》: “三消久之, 精血既亏, 或目无所见。”故本病多以阴虚为本, 燥热、瘀血为标。肝肾阴虚证是其常见证型, 以视物昏花、目睛干涩、视力降低、腰膝酸软、五心烦热等为主要症状, 治疗应以补肝肾、益精血为要。

针刺可调节脏腑阴阳, 疏通经络气血, 对于血糖控制及糖尿病的诸多并发症均有治疗意义。本研究选取攒竹、丝竹空、瞳子髎、太溪、照海、太冲为主穴。其中, 攒竹在眉头凹陷中, 属足太阳膀胱经, 有祛风通络、明目清热的作用, 主治目疾; 丝竹空在眉梢凹陷中, 属手少阳三焦经, 为三焦经、胆经交会穴, 可清头明目、清热散风, 亦治目疾; 瞳子髎在目外眦, 属足少阳胆经, 是小肠经、三焦经、胆经的交会穴, 有平肝熄风、明目退翳的功效, 是治疗眼病要穴。攒竹、丝竹空、瞳子髎均位于眼周, 可直接促进眼周气血运行, 加强局部治疗作用。太溪、照海均属肾经, 其中太溪为肾经输穴、原穴, 照海为八脉交会穴, 通阴跷脉, 二穴可滋阴益肾; 太冲为肝经输穴、原穴, 可平肝泄热、疏肝养血、清利头目。以上诸穴合用, 共奏益肾滋阴、补肝养血并兼顾清热通络之功。本研究中, 两组治疗后视力、VFI 值均升高, 治疗组视力、VFI 值高于对照组; 两组治疗后黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积均降低, 且治疗组黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积低于对照组; 两组治疗后各项眼底荧光血管造影指标均有改善, 且治疗组改善各项指标均优于对照组。上述结果提示针药并用治疗 NPDR 可明显提升患者视力、视野, 降低黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积, 并改善眼底循环。

H0-1 是血红素代谢的关键限速酶, 将血红素分解为一氧化碳、亚铁离子及胆红素, 以发挥抗氧化、抗炎性损伤、调控细胞凋亡及增殖等作用, 利于机体组织器官在各种病理机制触发后恢复正常稳态<sup>[15-16]</sup>。有研究表明, hemin 腹腔注射诱导的视网膜 H0-1 高表达, 可保护糖尿病引起的视网膜神经元损伤, 这可能与 H0-1 激活 Nrf2/ERK 信号通路、诱导超氧化物歧化酶-1 及抗凋亡基因 bcl-2、降低视网膜血管内皮生长因子蛋白及 mRNA 表达相关<sup>[17]</sup>。MLT 是主要由松果体分泌的胺类激素, 可通过直接清除自由基、刺激抗氧化酶活性及基因表达、抑制一氧化氮合酶活性及线粒体保护等多种

途径发挥抗氧化作用, 同时显示出强大的抗炎效应<sup>[18-19]</sup>。有研究显示, MLT 干预后, 视网膜组织 H0-1 水平明显增高, 且磷酸化 Akt 水平及 Nrf2 表达上升, 以发挥对视网膜的抗氧化保护作用; MLT 可抑制糖尿病大鼠视网膜组织血管内皮生长因子过多分泌, 以抑制血管新生; 其还能通过抑制糖尿病状态下核因子 $\kappa$ b 的表达及核转位, 从而抑制下游炎症因子表达, 发挥抗炎作用<sup>[20-23]</sup>。本研究结果显示, 治疗组治疗后血清 H0-1、MLT 表达增高, 且高于对照组, 提示针刺可明显提升 NPDR 患者血清 H0-1、MLT 水平, 而针药并用治疗 NPDR 的作用机制可能与此相关。

综上所述, 针药并用治疗 NPDR 可明显提升患者视力、视野, 降低黄斑中心凹厚度及黄斑视网膜体积, 改善眼底循环, 提升血清 H0-1、MLT 水平。

### 参考文献

- [1] Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy[J]. *Prim Care*, 2015, 42(3):451-464.
- [2] 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.
- [3] Li Y, Yu Y, Vander Beek BL. Anaemia and the risk of progression from non-proliferative diabetic retinopathy to vision threatening diabetic retinopathy[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(5):934-941.
- [4] 李雪, 张萍. 糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(1):78-81.
- [5] 訾璐, 胡小军, 王玉, 等. 针刺中脘穴联合自拟茶方对 2 型糖尿病患者血糖水平的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(10):1460-1463.
- [6] 何健彬, 陈俊. 针刺治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析及试验序贯分析[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(20):4909-4913.
- [7] 徐敏, 郭丽, 崔华峰, 等. 针刺灵台、神道穴对糖尿病心脏病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(6):588-591.
- [8] 李凤鸣, 谢立信. 中华眼科学(中册)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:3259.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:75.

- [10] Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22 (2) : 151-156.
- [11] Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy[J]. *Vision Res*, 2017, 139 (1) : 7-14.
- [12] Zhao Y, Yu X, Lou Y, *et al*. Therapeutic Effect of Abelmoschus manihot on Type 2 Diabetic Nonproliferative Retinopathy and the Involvement of VEGF[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5204917.
- [13] Guo X, Zhao F, Yin Y, *et al*. Calcium dobesilate: A drug treatment for diabetic retinopathy can negatively interfere with the measurement of glycated albumin using the enzymatic method[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483 (1) : 1-5.
- [14] 张瀚文, 石岩. 糖尿病视网膜病变中医病机初探[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20 (2) : 121-123.
- [15] 张丹, 赵军, 张娟美. 血红素加氧酶-1 在眼科疾病中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (9) : 1516-1519.
- [16] 赵伟, 朱向东, 李瑾, 等. HO-1、LXA4、Apelin 在糖尿病大鼠血清和视网膜中的表达特点[J]. 解剖学研究, 2019, 41 (1) : 48-52.
- [17] 樊嘉雯. 血红素氧合酶对糖尿病视网膜病变神经元和血管内皮细胞保护作用的研究及其机制探讨[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [18] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans[J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61 (2-3) : 77-84.
- [19] 刁慧杰, 刘芳, 李金颖, 等. 褪黑素对大鼠糖尿病视网膜病变的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (10) : 1663-1666.
- [20] 蒋婷婷. 褪黑素对糖尿病视网膜病变的保护作用及机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [21] Ferreira de Melo IM, Martins Ferreira CG, Lima da Silva Souza EH, *et al*. Melatonin regulates the expression of inflammatory cytokines, VEGF and apoptosis in diabetic retinopathy in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 327: 109183.
- [22] Ma Y, Zhao Q, Shao Y, *et al*. Melatonin inhibits the inflammation and apoptosis in rats with diabetic retinopathy via MAPK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (14) : 7545.
- [23] Tu Y, Zhu M, Wang Z, *et al*. Melatonin inhibits Müller cell activation and pro-inflammatory cytokine production via upregulating the MEG3/miR-204/Sirt1 axis in experimental diabetic retinopathy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (11) : 8724-8735.

收稿日期2020-09-12