

# 明睛合剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF 的影响

鲁 铭, 朱 晶

基金项目: 武汉市卫计委基金项目 (No. WZ14Z15)

作者单位: (430022) 中国湖北省武汉市中西医结合医院眼科

作者简介: 鲁铭, 毕业于武汉大学医学院, 副主任医师, 研究方向: 白内障、糖尿病视网膜病变中西医结合治疗。

通讯作者: 朱晶, 主治医师, 研究方向: 眼底病、糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究. [anita777@163.com](mailto:anita777@163.com)

收稿日期: 2016-03-02 修回日期: 2016-06-07

## Effect of Mingjing decoction with argon laser on plasma VEGF in patients with diabetic retinopathy

Ming Lu, Jing Zhu

**Foundation item:** Project of Health and Family Planning Commission in Wuhan (No. WZ14Z15)

Department of Ophthalmology, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Jing Zhu. Department of Ophthalmology, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China. [anita777@163.com](mailto:anita777@163.com)  
Received: 2016-03-02 Accepted: 2016-06-07

### Abstract

• **AIM:** To investigate the effect and mechanism of Mingjing decoction combining with argon laser on the levels of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** The 66 patients (118 eyes) with DR at III ~ V stage were randomly divided into two groups (treatment group and control group). The control group (33 patients with 56 eyes) was treated with argon laser, and the treatment group (33 patients with 62 eyes) was treated with mingjing decoction combining with argon laser, and a blank group (30 eyes) was set up. The levels of plasma VEGF were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The results of best corrected visual acuity and fundus fluorescein angiography (FFA) were analyzed, as well as detected glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood coagulation function and the function of liver and kidney.

• **RESULTS:** Patients with DR had significantly risen plasma VEGF before treatment when compared with blank control group ( $P < 0.05$ ). After 3mo of combined

treatment, the levels of plasma VEGF significantly reduced and HbA1c decreased in patients treated with mingjing decoction and argon laser, there were statistically significant difference compared to control group ( $P < 0.05$ ). In the treatment group, the best corrected visual acuity and FFA were significantly improved in patients treated with mingjing decoction combining with argon laser compared to patients treated with argon laser alone after 3mo of combined treatment.

• **CONCLUSION:** Mingjing decoction combining with argon laser for DR can effectively reduce the level of plasma VEGF, stabilize blood sugar levels, improve the function of retina, and delay DR progresses.

• **KEYWORDS:** Mingjing decoction; vascular endothelial growth factor; argon laser; diabetic retinopathy

**Citation:** Lu M, Zhu J. Effect of Mingjing decoction with argon laser on plasma VEGF in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1249-1252

### 摘要

**目的:** 观察明睛合剂联合氩激光光凝对糖尿病视网膜病变患者血浆血管内皮生长因子 (VEGF) 的影响, 以探讨中药联合激光治疗糖尿病视网膜病变的疗效及机制。

**方法:** 选择 III ~ V 期糖尿病视网膜病变患者 66 例 118 眼随机分为治疗组 33 例 62 眼和对照组 33 例 56 眼, 治疗组给予明睛合剂联合氩激光治疗, 对照组仅给予氩激光光凝治疗, 同时设立空白对照组 30 眼。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 ELISA 法定量检测治疗组及对照组治疗前后血浆 VEGF 含量的变化, 观察治疗前后最佳矫正视力、眼底及荧光素眼底血管造影的改变并同时行糖化血红蛋白 (HbA1c)、凝血功能及肝肾功能的检测。

**结果:** 治疗前 DR 患者血浆 VEGF 水平较空白对照组明显升高 ( $P < 0.05$ ), 联合治疗 3mo 后治疗组血浆 VEGF 水平显著下降, 同时血清 HbA1c 水平有所降低, 与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。联合治疗 3mo 后治疗组最佳矫正视力及荧光素眼底血管造影的改善程度较对照组显著好转。

**结论:** 明睛合剂联合氩激光治疗 DR, 可以有效降低 DR 患者血浆 VEGF 水平, 稳定血糖水平, 改善视网膜功能, 从而延缓 DR 病情的发展。

**关键词:** 明睛合剂; 血管内皮生长因子; 氩激光; 糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.11

引用:鲁铭,朱晶.明睛合剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF 的影响.国际眼科杂志 2016;16(7):1249-1252

## 0 引言

糖尿病微血管病变是糖尿病发病率最高、后果最严重的并发症,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是糖尿病致盲、致残的重要原因,严重威胁着糖尿病患者的生活质量。研究发现 DR 的发生发展是多种生长因子与细胞因子共同参与调控的复杂病理过程<sup>[1]</sup>,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知的最重要的促血管生成因子,在新生血管形成中发挥重要的作用。我院运用自制明睛合剂联合氩激光治疗 DR 取得了满意效果,本研究拟在前期研究的基础上通过观察中药联合氩激光治疗后 DR 患者血浆中 VEGF 含量的变化,旨在探讨其在 DR 治疗中可能的作用机制。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2013-01/12 就诊于武汉市中西医结合医院眼科门诊及同时住院患者中经确诊属于 III ~ V 期 DR 患者 66 例 118 眼,其中男 35 例,女 31 例,年龄 32 ~ 75(平均 58.0)岁,随访 3 ~ 15mo。同时搜集并记录患者的临床资料有性别、民族、年龄、视力、眼压、眼底检查、眼底彩照、眼底荧光血管造影检查(FFA)。将 66 例患者采用随机数字表法分为两组(治疗组和对照组),对照组 33 例 56 眼,治疗组 33 例 62 眼,同时设立空白对照组(健康正常者 30 眼)。经统计学处理,治疗组、对照组在性别、年龄、病程、视力、治疗前全身情况等方面比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。所有患者均知情同意,愿意定期随访,并完善相关眼科检查以监测病情变化。纳入标准:(1)2 型糖尿病诊断明确(参照世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准),经眼科常规检查、FFA 及前置镜眼底检查确诊为 III ~ V 期 DR 患者;(2)能配合并完成国际标准视力表检查、OCT、FFA 及采血检查;(3)中医辨证属气阴两虚、络脉瘀阻证;(4)治疗和随访过程中血糖控制稳定,空腹血糖 $< 8\text{mmol/L}$ 。排除标准:(1)合并心脑血管、肝肾及造血系统等原发疾病、精神异常者;(2)糖尿病合并其他严重并发症(如糖尿病肾病、糖尿病酮症等);(3)有内眼手术史或曾行眼内抗 VEGF 治疗者;(4)全身或眼内应用糖皮质激素者;(5)严重的肝肾功能异常或全身疾病者及有过敏史者;(6)使用类似功能中药的患者,或已出现 DR 增殖期改变(大量玻璃体积血或增殖膜形成暂不能行激光治疗),或已行激光凝及眼部手术者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 治疗组和对照组患者治疗期间均同时监测血糖,常规降糖治疗,给予氩激光全视网膜光凝治疗,激光参数选择:光斑大小 200 ~ 500 $\mu\text{m}$ ,曝光时间 0.1 ~ 0.2s,能量 180 ~ 300mW,光斑反应强度 II ~ III 级(以视网膜出现白色反应斑为度),每周进行 1 次光凝治疗,共 3 ~ 4 次。伴有黄斑水肿的先行黄斑部格子样光凝或局灶光凝,光斑大小 100 ~ 200 $\mu\text{m}$ ,曝光时间 0.1 ~ 0.15s,能量 50 ~ 100mW。治疗组行第一次氩激光治疗前 2wk 及治疗后

表 1 两组治疗前后 HbA1c 对比 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	P
对照组	54	8.69 $\pm$ 1.73	8.41 $\pm$ 1.32	>0.05
治疗组	59	8.83 $\pm$ 2.11	7.24 $\pm$ 1.29	<0.05
P		>0.05	<0.05	

3mo 加服自制明睛合剂。自制明睛合剂药物组成:生黄芪 20g,麦冬 10g,生地 15g,黄精 15g,枸杞 10g,丹参 10g,三七粉 5g,旱莲草 12g,山药 15g,泽泻 10g,当归 6g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次早晚服用,1mo 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程(根据病症可在此方基础上随症加减)。

**1.2.2 随访时间及观察指标** 激光术后第 1wk,1,3mo 复诊,以后不定期随诊,记录激光术后并发症及用药后不良反应的发生情况,术后随访 3 ~ 15(平均 8.9)mo。治疗前及联合用药后 3mo 复查时采集所有患者空腹静脉血标本 4mL(含 EDTA 管收集),充分混匀后 3000r/min 离心 20min 提取血浆样本(1h 内采样),存储于 -20 $^{\circ}\text{C}$  冰箱内 4wk 内检测。采用双抗体夹心 ELISA 法检测,试剂盒购自美国 R&D 公司,由本院检验科按说明书进行操作。同时采血行糖化血红蛋白(HbA1c)、凝血功能及肝肾功能的检测。记录全视网膜光凝术前、术后 1,3mo 患者视力、眼压、OCT、荧光造影上新生血管、微血管瘤、无灌注区,视力以最佳矫正视力(BCVA)表示,转换为 LogMAR 视力以便进行统计学分析。以激光术后 3mo 随访时的观察指标进行疗效判定。

统计学分析:数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理。计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,两两比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗后两组患者视力比较** 激光术后 3mo 随访时,治疗组、对照组视力均较术前提高,治疗组平均 LogMAR 最佳矫正视力提高到 0.48 $\pm$ 0.26,与术前比较差异有统计学意义( $t = 5.69, P = 0.021$ )。其中,11 眼提高 4 行或以上,占 18.6%;37 眼视力提高 2 行或以上,占 62.7%,视力提高不明显或稳定者 10 眼,占 16.9%,术后视力下降 1 眼(黄斑水肿),失访 2 例 3 眼。治疗组视力改善程度(提高 2 行及以上)较对照组明显好转,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 治疗后两组患者 FFA 比较** 激光术后 3mo 随访时,结果显示治疗组、对照组视网膜平均循环时间、黄斑水肿程度、视网膜毛细血管无灌注区、血管渗漏现象均较治疗前好转,治疗组 FFA 改善程度与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 两组治疗前后 HbA1c 水平比较** 治疗组、对照组治疗前血清 HbA1c 水平无明显差异( $P > 0.05$ ),具有可比性;对照组在治疗前后血清 HbA1c 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗组联合治疗 3mo 后患者的血清 HbA1c 水平有所下降,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明自制明睛合剂可较好的控制 DR 患者的血糖水平。两组治疗前后 HbA1c 水平对比,见表 1。



**2.4 两组治疗前后血浆 VEGF 水平比较** 治疗前患者血浆 VEGF 对照组为  $286.5 \pm 54.3 \mu\text{g/mL}$ , 治疗组为  $275.8 \pm 49.1 \mu\text{g/mL}$ , 均较空白对照组明显升高。激光术后 3mo, 治疗组血浆 VEGF 水平显著下降, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而对照组在治疗 3mo 后血浆 VEGF 水平略有下降, 但与治疗前相比无统计学意义。治疗 3mo 后治疗组、对照组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.5 失访及不良反应** 两组治疗前后患者凝血功能及肝肾功能检查均未见明显异常。治疗过程中治疗组失访 2 例 3 眼, 其中 1 例 1 眼患者因玻璃体体积血未完成激光光凝退出治疗(后行玻璃体切除术), 对照组失访 1 例 2 眼, 余未出现明显不良反应。

### 3 讨论

流行病学调查显示, 国际糖尿病联合会统计目前全球约有 3.66 亿糖尿病患者, 其中有 30% ~ 31.6% 糖尿病患者发展为不同程度的 DR, 0.9% ~ 1.3% 进展为增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)<sup>[2]</sup>。DR 是糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一, 病变早期主要是视网膜毛细血管微循环的改变, 表现为眼底微血管瘤、出血、渗出、水肿, 随着病程的进展血-视网膜屏障逐渐被破坏, 广泛的视网膜缺血缺氧可出现新生血管及纤维增生等增殖性改变, 造成玻璃体反复出血、牵拉视网膜脱离而失明。糖尿病患者血流动力学及糖、脂代谢紊乱是导致微血管病变的主要病因<sup>[3]</sup>, 但其具体机制尚不清楚, 目前尚无彻底根治和预防的方法。临床上对于高危 NPDR 和 PDR, 视网膜光凝术是最有效和最重要的方法之一<sup>[4]</sup>, 激光治疗的目的是有效地预防和抑制新生血管的发生发展, 以延缓 DR 病程的进展, 但其同时也破坏了视网膜的正常结构, 常造成视野缺损、暗适应损伤、黄斑水肿加重等副作用, 且有“治标不治本”之嫌, 仅能控制病情的进展而不能解决糖脂代谢紊乱所致的视网膜微血管病变的问题, 有研究发现激光治疗后仍有 12% DR 患者有中度的视力丧失<sup>[5]</sup>。

DR 在中医学属“消渴内障”范畴, 为虚实夹杂、本虚标实的症候特点, DR 患者发展至增殖前期或增殖期, 多已气阴两虚<sup>[6]</sup>, 故本研究以益气养阴, 活血宁络, 补肾明目为治则, 益气养阴是固本, 活血宁络是治标, 为标本兼治的治法。方中黄芪、山药为君药, 滋补脾阴, 固摄精微; 麦冬养阴润燥, 枸杞补肝益肾, 黄精补气健脾, 早莲草养阴止血, 四者相辅相成共助君药益气养阴之力; 佐以三七活血化瘀, 丹参养经通络, 配生地凉血明目, 泽泻利水渗湿; 使以当归补血和血, 川芎引药上行, 助君药益气养阴。但对于已进入增殖前期和增殖期的患者, 单独使用中药并不能减少视网膜毛细血管的无灌注区, 也无法抑制新生血管的形成, 因此我们采用中药联合氩激光治疗 DR, 在激光术后病情稳定后有效地改善视网膜微循环, 促进视网膜及玻璃体出血吸收, 可有效改善患者糖、脂代谢异常以及血液的高粘状态, 改善视网膜微循环进而提高组织缺血缺氧耐力, 减轻视网膜的光损伤使视网膜功能得以提高, 对改善患者的视力预后具有重要意义, 本研究通过观察治疗前后血浆

表 2 两组治疗前后血浆 VEGF 对比 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	P
空白对照组	30	71.9±20.2	-	
对照组	54	286.5±54.3	278.2±79.9	>0.05
治疗组	59	275.8±49.1	165.1±62.6	<0.05

VEGF 的变化进一步探讨中药联合激光治疗与延缓 DR 的发展及疗效间的关系。VEGF 被认为是目前已知的对血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 最具特异性的有丝分裂原, 有很强的促 VEC 分裂、增生、迁移和增强血管通透性的作用, 近来研究发现 VEGF 可能参与了糖尿病微血管病变的病理生理学过程<sup>[7]</sup>。正常情况下人体内多种细胞均可合成并分泌 VEGF 并始终保持在较低水平, 用以维持视网膜血管的正常生物学活性, 而高血糖状态时组织低氧、氧化应激及多种细胞因子均可刺激组织细胞产生 VEGF, 过度表达的 VEGF 将激活一系列信号传导途径, 通过改变内皮细胞的结构和功能破坏 VEC 的紧密连接, 增加血管通透性, 诱导细胞增殖, 促进血-视网膜屏障的破坏及新生血管形成。Lip 等<sup>[8]</sup>研究证实 DR 患者玻璃体内 VEGF 的水平与新生血管的发展呈正相关, 血浆 VEGF 水平也明显升高, 且 PDR 患者的 VEGF 水平高于 NPDR 患者, 这些结果均提示血浆 VEGF 水平与 DR 严重程度呈正相关, 表明血浆 VEGF 的水平可能是观察 DR 病情是否进展的一个潜在指标。但也有研究发现 PDR 患者玻璃体中 VEGF 的高表达源自缺血缺氧的视网膜组织, 葡萄糖与蛋白质形成晚期糖基化终末产物 (AGEs) 增加 VEGF 的基因转录和 mRNA 表达, 而血浆中 VEGF 的升高可能是由于患者在长期高血糖及内分泌代谢紊乱的状态下活化的血小板释放凝血因子所致<sup>[9]</sup>。Mohamed 等<sup>[10]</sup>曾报道 PDR 患者激光治疗 3mo 后血浆 VEGF 水平较治疗前明显降低, 与本研究结果相一致, 本研究发现治疗组治疗 3mo 后 DR 患者的血浆 VEGF 水平明显降低, 与治疗前比较差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 且与对照组组间比较有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 而对照组治疗前后血浆 VEGF 变化无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 提示联合治疗中在激光光凝控制 DR 患者病情后, 中药可能通过抑制 VEGF 的释放, 阻止了血-视网膜屏障的破坏, 增强视网膜对抗氧化应激的能力, 从而延缓 DR 的发生发展。血清糖化血红蛋白 (HbA1c) 是评价糖尿病患者过去 3mo 血糖控制情况的最常用的临床指标。UKPDS 研究显示, 2 型糖尿病患者 HbA1c 每减少 1%, 视网膜病变的发生风险可减少 20%<sup>[11]</sup>, 也有研究发现 HbA1c 水平在 7% ~ 7.5% 时, DR 的发病率最低<sup>[12]</sup>, HbA1c 正常化是一个以防止 DR 进展的有效措施, Zehetner 等<sup>[13]</sup>研究发现糖尿病患者 HbA1c 与血浆 VEGF 水平呈正相关关系, 我们研究中也发现治疗组患者治疗 3mo 后 HbA1c 有所降低, 与治疗前比较有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 而对照组治疗前后无明显变化, 自制明睛合剂中含有五味具有降血糖作用的中药, 可有效降低 HbA1c, 保持血糖平稳, 且方中丹参、枸杞、当归等活血化瘀药物可有效降低全血粘度, 改善微循环, 对全身症候有明显改善作用。本研究认为, 自制明睛合剂联合氩激光治疗 DR 对患

者血浆 VEGF 的表达有明显的抑制作用,可以有效改善糖、脂代谢以及血液的高粘状态,减少血-视网膜屏障的破坏,延缓病程,增强视网膜对抗氧化应激的能力,减少视网膜的光损害,改善视功能,标本兼顾,可能为 DR 的预防和治疗提供一条新思路 and 理论依据。

#### 参考文献

- 1 Zakareia FA, Alderees AA, Al Regaiy KA, *et al.* Correlation of electroretinography b-wave absolute latency, plasma levels of human basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fatty acid synthase, and adrenomedullin in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2010;24(3):179-185
- 2 Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20(4):293-300
- 3 Chistiakov DA. Diabetic retinopathy: pathogenic mechanisms and current treatments. *Diabetes Metab Syndr* 2011;5(3):165-172
- 4 Shah CP, Chen C. Review of therapeutic advances in diabetic retinopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(1):39-53
- 5 Castillejos-Rios D, Devenyi R, Moffat K, *et al.* Dye yellow vs argon green laser in panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a comparison of minimum power requirements. *Can J Ophthalmol* 1992;27(5):243-244
- 6 赵立军,浦声波,白丽君.糖尿病视网膜病变中医论治现状.世界中西医结合杂志 2011;6(9):826-828

- 7 Gupta N, Mansoor S, Sharma A, *et al.* Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013;7(2):4-10
- 8 Lip PL, Chatterjee S, Caine GJ, *et al.* Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-2, and soluble angiopoietin receptor tie-2 in diabetic retinopathy: effects of laser photocoagulation and angiotensin receptor blockade. *Br J Ophthalmol* 2004;88(12):1543-1546
- 9 Günsilius E, Petzer A, Stockhammer G, *et al.* Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology* 2000;58(2):169-174
- 10 Mohamed TA, Mohamed SE. Effect of pan-retinal laser photocoagulation on plasma VEGF, endothelin-1 and nitric oxide in PDR. *Int J Ophthalmol* 2010;3(1):19-22
- 11 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853
- 12 Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, *et al.* Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25(2):275-278
- 13 Zehetner C, Kirchmair R, Kralinger M, *et al.* Correlation of vascular endothelial growth factor plasma levels and glycemic control in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):470-473