

加味四物颗粒辅助治疗痰瘀互结型视网膜静脉阻塞的疗效

周云佳^{1,2}, 顾国龙², 肖爱萍²

作者单位:¹(210046) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学;
²(214400) 中国江苏省江阴市, 南京中医药大学附属江阴市中
医院眼科

作者简介:周云佳,在读硕士研究生,医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:顾国龙,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底
病. jygudr@163.com

收稿日期:2016-03-02 修回日期:2016-06-14

Adjuvant effect of flavored Siwu granules for phlegm and blood stasis mutual junction retinal vein occlusion

Yun-Jia Zhou^{1,2}, Guo-Long Gu², Ai-Ping Xiao²

¹Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medical Hospital of Jiangyin Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo-Long Gu. Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medical Hospital of Jiangyin Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China. jygudr@163.com

Received:2016-03-02 Accepted:2016-06-14

Abstract

• **AIM:** To evaluate the effect of flavored Siwu granules in the clinical adjuvant treatment for phlegm and blood stasis mutual junction retinal vein occlusion.

• **METHODS:** Sixty patients (60 eyes) were randomly divided into treatment group and control group, both with retinal laser photocoagulation and intravitreal injection of triamcinolone acetonide, but the treatment group used flavored siwu granules. Vision, fundus change, fundus fluorescein angiography, clinical syndrome of traditional Chinese medicine (TCM), hemorheology examination and safety assessment were evaluated before and 8wk after treatment.

• **RESULTS:** At 8wk after treatment, there were differences on vision improvement, retinal circulation time, whole blood low shear viscosity and total efficient rate of clinical syndrome of TCM, compared with control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Flavored siwu granules adjuvant for phlegm and blood stasis mutual junction retinal vein occlusion can improve visual acuity and reduce the eye complications.

• **KEYWORDS:** flavored siwu granules; retinal vein occlusion; traditional Chinese medicine treatment

Citation: Zhou YJ, Gu GL, Xiao AP. Adjuvant effect of flavored Siwu granules for phlegm and blood stasis mutual junction retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(7):1319-1321

摘要

目的:评价加味四物颗粒在临床中辅助治疗痰瘀互结型视网膜静脉阻塞的疗效。

方法:将60例60眼患者随机分为治疗组 and 对照组,两组患者均使用视网膜激光光凝和玻璃体腔注药,而治疗组加用加味四物颗粒。分别统计治疗前及治疗后8wk患者视力、眼底改变、眼底血管荧光造影、中医临床证候疗效、血液流变学检查以及安全性评估。

结果:治疗组在治疗后第8wk有效率、视力改善、视网膜循环时间、全血低切黏度、中医证候总有效率等方面,与对照组有统计学差异($P < 0.05$)。

结论:加味四物颗粒辅助治疗痰瘀互结型视网膜静脉阻塞可改善患者视力,并减少眼部并发症。

关键词:加味四物颗粒;视网膜静脉阻塞;中医治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.29

引用:周云佳,顾国龙,肖爱萍.加味四物颗粒辅助治疗痰瘀互结型视网膜静脉阻塞的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1319-1321

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是临床上很常见的视网膜血管性疾病,而且并发症严重,可导致视力下降。RVO以50~70岁中老年人最为多见,仅次于糖尿病视网膜病变的第二大致盲性视网膜血管病^[1]。目前治疗RVO的重点是针对影响视力的并发症,即黄斑水肿与视网膜新生血管。对缺血缺氧的部位进行视网膜激光光凝是西医治疗的经典方法,近年来玻璃体腔内注入抗VEGF及糖皮质激素在治疗黄斑水肿方面也有效,但因抗VEGF药物治疗昂贵且需多次注射,糖皮质激素还可引起高血压、眼内炎以及白内障形成等并发症。前期试验已表明,加味四物颗粒有抗血凝、改善微循环、提高组织缺氧耐受性等作用。本试验对加味四物颗粒治疗RVO进行随机对照双盲前瞻性研究,选择最常见的痰瘀互结型患者作为临床研究对象,了解加味四物颗粒在RVO中的预后及并发症预防情况,现总结如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选自2015-03/2016-1在我院眼科门诊及住院诊断为RVO的患者60例60眼,随机分为两组,治疗组30例30眼,其中男18例18眼,女12例12眼,年龄36~

64(平均 52.83 ± 7.81)岁。对照组30例30眼,其中男14例14眼,女16例16眼,年龄42~65(平均 55.07 ± 6.81)岁。两组患者性别、年龄、病程、视力、眼底改变、眼底荧光血管检查、中医临床证候疗效、血液流变学检查、安全性评估等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 诊断标准 RVO 西医诊断标准^[2]:眼底表现,如静脉高度迂曲扩张,视网膜火焰状或片状出血,伴有絮状渗出;结合眼底荧光血管造影检查进行诊断,主要表现为静脉充盈时间迟缓,静脉管壁渗漏,毛细血管呈现迂曲扩张状态,不同程度微动脉瘤以及缺血无灌注区。RVO 中医辨证标准^[3]:主证:(1)视力下降明显;(2)视网膜出血并有渗出,静脉充盈明显。次证:(1)形体肥胖;(2)头晕目眩;(3)胸闷不适,痞满脘胀;(4)舌苔白腻或有瘀点;(5)脉弦或滑。具备2项主证及3项次证,可辨证为痰瘀互结证。

1.1.2 纳入标准 纳入标准为:(1)符合上述西医及中医诊断标准者,确诊为视网膜中央静脉阻塞(缺血型)或视网膜静脉分支阻塞,并出现并发症黄斑水肿以及视网膜新生血管。(2)中医辨证患者系痰瘀互结型。(3)年龄在18~65岁之间。(4)知情同意,自愿参加并能坚持8wk治疗者。(5)经过伦理委员会同意。

1.1.3 排除标准 排除标准为:(1)妊娠期以及哺乳期妇女。(2)患者有严重的心、肝、脾、肺、肾或影响生命的严重疾病。(3)残疾患者:盲人、聋哑、智力低下、精神障碍、身体残疾。(4)怀疑有酒精、药物滥用史。(5)据研究者的判断,入组可能性小或使入组繁杂的其余病变,如工作环境变化频繁等容易造成失访的情况。(6)过敏体质,比如对两种或更多药物、食物过敏;或者已知对本方成份过敏者。(7)其他免疫系统疾病(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、获得性免疫缺陷综合征等)。(8)患者正在参加其他科研临床试验。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者治疗前均为首次治疗,且未用过其他药物。对照组使用视网膜激光光凝和玻璃体腔注药(曲安奈德)各1次。治疗组在此基础上,加用加味四物颗粒(由生地黄10g、赤芍药10g、当归10g、川芎6g、贝母10g、陈皮6g、地骨皮10g、地龙6g组成冲剂),2次/d,每次1包冲服,服用8wk,治疗期间如果个别患者发生不耐受情况(恶心、呕吐、腹痛、腹泻等),可予药物减量。两组的疗效观察均为治疗后8wk,治疗前和治疗后8wk各记录1次。

1.2.2 观察项目

1.2.2.1 疗效性观测 (1)视力测量:采用南京中医药大学江阴附属医院眼科门诊所用国际标准视力表,按视力表所测数值记入。治疗前与治疗后8wk各记录1次。(2)眼底改变:观察眼底充分散瞳后视网膜出血吸收情况。治疗前与治疗后8wk各记录1次。(3)眼底血管荧光造影:用复方托吡卡胺滴眼后充分散大瞳孔。采用日本佳能眼底照相机拍摄照片,观察患者恢复情况。治疗前后各做1次视网膜血管造影检查,观察患者视网膜静脉充盈时间的改变以及静脉管壁渗漏情况。治疗前与治疗后8wk各记录1次。(4)实验室指标测定:采用南京中医药大学江阴附属医院所用血液流变仪检查血黏度(全血低切黏度、全血高切黏度)、纤维蛋白原。治疗前与治疗后8wk各记录1次。

表1 两组患者治疗前后总有效率的比较

组别	眼数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	3	11	12	4	87%
对照组	30	0	5	14	11	63%

1.2.2.2 安全性观察 治疗前与治疗后8wk各做1次血、尿、便常规以及肝肾功能检查。

1.2.2.3 中医证候观察 采用总体疗效法评定观察治疗前和治疗后8wk患者症状的变化。

疗效判定:按照《中药新药临床研究指导原则(第一辑)》^[4]拟定,临床治愈:头晕、胸闷等中医证候症状完全消失,视力 ≥ 5.0 或至发病前视力,眼底出血基本吸收,视网膜静脉充盈时间基本正常,静脉管壁无渗漏。显效:头晕、胸闷等中医证候症状基本消失,眼底出血吸收2/3以上,视网膜静脉充盈时间明显缩短,管壁渗漏明显减少,视力提高 ≥ 4 行。有效:头晕、胸闷等中医证候症状明显好转,眼底出血吸收1/4~2/3,视网膜静脉充盈时间有所改善,静脉管壁渗漏减少,视力提高2~3行。无效:中医证候症状及眼底出血无明显好转甚至加重,视网膜静脉充盈时间无改善,静脉管壁渗漏无改善或加重,或出现严重并发症,视力无变化或减退。总有效率(%)=(临床治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。4.0以下的视力按以下方法增加档次计算:0、1.0、2.0、3.0、3.4、3.6、3.8、3.9、4.0。每增进 ≥ 4 级者为显效,每增进 ≥ 2 级者为有效。

统计学分析:数据均运用SPSS 12.0统计软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组治疗前后用配对样本t检验,计数资料采用 χ^2 检验,有序资料用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后总有效率的比较 根据疗效判定,治疗组总有效率为86.7%,对照组总有效率为63.3%,两组患者总有效率存在统计学差异($\chi^2=8.671$, $P=0.034<0.05$,表1),治疗组优于对照组。

2.2 两组患者视力疗效的比较 治疗组治疗前视力为 4.18 ± 0.25 ,治疗后8wk为 4.52 ± 0.39 ;对照组治疗前视力为 4.08 ± 0.31 ,治疗后8wk为 4.26 ± 0.44 。两组患者治疗前后视力差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后8wk视力明显好于治疗前。治疗前,治疗组与对照组相比视力差异无统计学意义($t=1.219$, $P=0.233>0.05$);治疗后8wk,治疗组与对照组相比视力差异具有统计学意义($t=2.258$, $P=0.032<0.05$)。两组患者视力均提高,且治疗组效果优于对照组。

2.3 两组患者眼底荧光造影的比较 治疗组治疗前视网膜循环时间为 $5.3\pm 0.88s$,治疗后为 $3.2\pm 0.76s$;对照组治疗前视网膜循环时间为 $5.4\pm 0.93s$,治疗后为 $3.73\pm 0.91s$ 。两组患者治疗前后视网膜循环时间差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后视网膜循环时间明显短于治疗前。治疗前,治疗组与对照组相比视网膜循环时间差异无统计学意义($t=-0.385$, $P=0.703>0.05$);治疗后8wk,治疗组与对照组相比视网膜循环时间差异具有统计学意义($t=-2.237$, $P=0.033<0.05$)。两组患者视网膜循环时间均改善,且治疗组效果优于对照组。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学各项指标比较 治疗前两组患者血液流变学各指标差异无统计学意义($P>$

表2 两组患者治疗前后血液流变学各项指标比较

项目	时间	治疗组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
全血低切黏度 (mPa·s)	治疗前	10.24±2.61	10.63±2.78	0.560	0.55
	治疗后 8wk	8.16±2.17	9.26±2.36	1.879	0.04
	差值	2.08±0.32	1.37±0.16	10.869	0.001
	<i>t</i>	3.356	2.058		
	<i>P</i>	0.001	0.03		
全血高切黏度 (mPa·s)	治疗前	6.32±1.62	5.71±1.49	1.518	0.11
	治疗后 8wk	5.05±1.21	4.78±1.86	0.666	0.47
	差值	1.27±0.31	0.93±0.15	5.408	0.001
	<i>t</i>	3.440	2.137		
	<i>P</i>	0.0004	0.02		
纤维蛋白原 (g/L)	治疗前	3.73±1.12	3.62±1.24	0.361	0.70
	治疗后 8wk	2.95±1.03	2.99±1.19	0.139	0.88
	差值	0.78±0.11	0.63±0.13	4.825	0.001
	<i>t</i>	2.808	2.008		
	<i>P</i>	0.003	0.03		

表3 两组患者中医证候的比较

组别	眼数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	14	10	5	1	97%
对照组	30	6	8	9	7	77%

0.05);治疗后,两组患者血液流变学各指标均下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组间全血低切黏度差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。两种方法对血液流变学各项指标有不同程度改善作用,而且治疗组效果优于对照组。

2.5 两组患者中医证候的比较 根据疗效判定中医证候症状,两组经治疗,治疗组总有效率为97%,对照组总有效率为77%,两组患者在一定程度上均能改善中医证候,中医证候总有效率存在统计学差异($\chi^2 = 9.065, P = 0.028 < 0.05$,表3),治疗组明显优于对照组。

3 讨论

RVO在中医中隶属“络损暴盲”范畴,本病的病因主要为血管栓子、血管壁改变、血液流变性改变以及血管受压等。老年人绝大多数继发于高血压、动脉硬化、心脑血管疾病以后,本病起病急、发病快,常引发视力骤然下降或失明,其主要危害在于RVO引起的并发症,即黄斑水肿与视网膜新生血管。本病的治疗手段有药物治疗、激光治疗以及玻璃体腔内注药等方法,手术治疗效果有限,这与本病的发病机制复杂、目前尚未完全清楚有关。据研究,本病发病机制主要是由静脉管壁损害、动脉供血不足以及血流动力学改变等多种因素影响。在这些因素中,静脉管壁损害可能是主要致病因素。本研究采用名医“加味四物颗粒”治疗RVO,选择痰瘀互结型患者作为临床研究对象,加味四物颗粒是名中医顾国龙导师在龙砂医学流派传承经验方基础上改良而成,已在临床应用十多年,尤其在心血管领域的使用经验丰富^[5-7]。其组方源于唐·孙思邈《仙授理伤续断秘方》四物汤,原治营血亏虚、血行不畅者。而加味四物颗粒选地黄为生地,取其益阴养血、凉血生津之效;选芍药为赤芍,取清热凉血、祛瘀清肝、散瘀止痛、调畅气机的作用,当归有补血活血、调血养肝之功效;川芎则活血行气、祛风祛瘀;加入贝母、陈皮化痰、行气宽

中,地骨皮凉血滋阴,地龙清热通络,诸药合奏理血化瘀、通络除痰、养肝护眼之功。现代药理研究表明,加味四物汤组方中大部分药物具有抑制血小板聚集和黏附、改善血液流变性、降低血管的通透性、改善血管的脆性、扩血管、加速止血、防止血栓形成的作用。前期实验研究^[7]表明:加味四物汤能显著促进巨噬细胞的噬血功能,因而对瘀血的清除有显著作用;通过加速清除瘀血减少了其对视网膜的损害,从而保护视网膜;促进血液循环,改善血液流变学指标。因为RVO的眼底均会出现出血、渗出等病理改变,在其病机转变过程中,我们认为最终都会出现痰瘀互结的病机。加味四物汤以活血化瘀药物和化痰散结药物配合使用,以理血化瘀、通络除痰、养肝护眼为治则,与其病机是对应的。本研究以视力、血液流变学指标、视网膜眼底出血情况以及眼底血管荧光造影的视网膜循环时间为指标,评价加味四物颗粒对RVO的临床疗效,结果显示治疗后两组疗效比较,视力较前提高,血液流变学恢复正常或较前下降,眼底出血部分或全部吸收,视网膜循环时间恢复正常或较前减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而加味四物颗粒治疗组的疗效又优于对照组,提示加味四物颗粒治疗RVO有良好的治疗作用。其可能的机制:加味四物颗粒通过扩张眼部血管、改善血管通透性、改善微循环及提高组织缺氧耐受性等作用来提高眼部出血、渗出的吸收,促进视力的恢复。对RVO患者预后有益,对于治疗痰瘀互结型RVO具有普遍意义及临床推广价值。

参考文献

- 廖华萍,王玲. 视网膜静脉阻塞的治疗进展. 国际眼科杂志 2005;5(3):537-542
- 李凤鸣. 眼科全书. 北京:人民卫生出版社 1996:2227-2248
- 曾庆华. 中医眼科学. 北京:中国中医药出版社 2003:196-198
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 1993:311-313
- 顾国龙,张梓岗,陈明,等. 加味四物汤治疗高血压病的体会. 中国现代医学杂志 2010;20(2):44
- 寇龙富,顾国龙. 顾国龙教授瘀热论治疗高脂血症经验. 中医学报 2015;43(1):96-98
- 张梓岗,顾国龙,袁超,等. 加味四物颗粒改善高血压病患者蛋白尿及肾功能的临床研究. 南京中医药大学学报 2014;31(1):21-23