

# 益气养阴活血汤联合康柏西普治疗 DME 及对血清 VEGF 的影响

孙慧悦, 赵爱霞, 刘会荣, 李昊洋

引用: 孙慧悦, 赵爱霞, 刘会荣, 等. 益气养阴活血汤联合康柏西普治疗 DME 及对血清 VEGF 的影响. 国际眼科杂志 2021; 21(4): 684-688

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (No.2016ZY2059)  
作者单位: (450002) 中国河南省郑州市, 河南省中医院 河南中医药大学第二附属医院  
作者简介: 孙慧悦, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病。  
通讯作者: 赵爱霞, 本科, 主任医师, 研究方向: 眼底疾病。  
zhaoax17335582853@163.com  
收稿日期: 2020-08-16 修回日期: 2021-03-10

## 摘要

目的: 分析益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 疗效及对患者中医证候和血清血管内皮生长因子 (VEGF) 表达的影响。

方法: 前瞻性研究。选取 2017-01/2019-06 河南省中医院眼科门诊及住院诊断为 DME 患者 60 例 60 眼, 采用随机数字表法分为两组, 对照组 30 例 30 眼予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗, 观察组 30 例 30 眼在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。比较两组患者中医证候积分及最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)、眼底荧光血管造影 (FFA) 下视网膜新生血管荧光素渗漏面积 (RNV)、血清 VEGF 表达变化及并发症发生情况。

结果: 治疗 3mo 后观察组患者视物昏花、目睛干涩、倦怠乏力、腰膝酸软、口渴喜饮积分低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗前后两组患者 BCVA、CMT、RNV、血清 VEGF 比较有差异 ( $P < 0.01$ ), 观察组治疗 1、3、6mo BCVA 优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗 7、14d、1、3、6mo CMT、RNV、血清 VEGF 低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组并发症发生率比较无差异 (7% vs 10%,  $P > 0.05$ )。

结论: 益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗 DME 疗效较单用康柏西普好, 可明显改善患者 BCVA、CMT, 减少 RNV, 下调 VEGF 的表达, 促进视网膜水肿吸收, 且安全性好。

关键词: 益气养阴活血汤; 康柏西普; 糖尿病; 黄斑水肿; 中医证候; 血管内皮生长因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.24

## Effect of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction combined with Conbercept on DME and its influence on TCM syndromes and serum VEGF expression

Hui-Yue Sun, Ai-Xia Zhao, Hui-Rong Liu, Hao-Yang Li

Foundation item: Henan Traditional Chinese Medicine Scientific

Research Special Project (No.2016ZY2059)  
Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine; the Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

Correspondence to: Ai-Xia Zhao. Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine; the Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan Province, China. zhaoax17335582853@163.com  
Received: 2020-08-16 Accepted: 2021-03-10

## Abstract

• AIM: To analyze the effect of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction combined with Conbercept on diabetic macular edema (DME), and the influence on TCM syndromes and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) expression.

• METHODS: Between January 2017 and June 2019, 60 patients admitted to the ophthalmology department at Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine were perspective enrolled in the study. They were divided into observation group and control group by random number table method, 30 cases with 30 eyes in each group. The control group were treated with intravitreal injection of Conbercept, while the observation group were treated with Yiqi Yangyin Huoxue Decoction combined with intravitreal injection of Conbercept. Changes in TCM symptom scores, the best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), retinal neovascularization (RNV) fluorescein leakage area under fundus fluorescein angiography (FFA) and VEGF expression were compared between the two groups, and complications were recorded.

• RESULTS: Three months after treatment, the observation group had lower scores for blurred vision, dry eyes, fatigue, soreness and weakness of waist and knees, and thirst than the control group ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in BCVA between the 2 groups before and after treatment (all  $P < 0.01$ ). The observation group had higher BCVA than the control group at 1mo, 3mo and 6mo ( $P < 0.05$ ). Differences in CMT between the 2 groups before and after treatment were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). Besides, the observation group had smaller CMT than the control group at 7d, 14d, 1mo, 3mo and 6mo ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in RNV between the two groups before and after treatment (all  $P < 0.01$ ), and the observation group had smaller RNV than the

control group at 7d, 14d, 1mo, 3mo and 6mo ( $P<0.05$ ). Difference in VEGF between the 2 groups before and after treatment were statistically significant (all  $P<0.01$ ). The VEGF expression level was lower in the observation group than in the control group at 7d, 14d, 1mo, 3mo and 6mo ( $P<0.05$ ). No statistically significant difference was found in the incidence of complications between the two groups (7% vs 10%,  $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Yiqi Yangyin Huoxue Decoction combined with intravitreal injection of Conbercept is more effective than Conbercept alone in the treatment of DME. The former can significantly improve the patient's vision and CMT, reduce leakage area, down regulate the expression of VEGF, and promote the absorption of retinal edema, with good safety.

• **KEYWORDS:** Yiqi Yangyin Huoxue Decoction; Conbercept; diabetes; macular edema; TCM syndrome; vascular endothelial growth factor

**Citation:** Sun HY, Zhao AX, Liu HR, et al. Effect of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction combined with Conbercept on DME and its influence on TCM syndromes and serum VEGF expression. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(4):684-688

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为糖尿病全身并发症中最为严重的微血管病变之一,可导致糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),为患者视力下降的重要原因<sup>[1]</sup>。DME的发生与视网膜缺血缺氧、血-视网膜屏障受损及新生血管形成等有关,高血糖与低氧环境使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)上调,导致视网膜毛细血管通透性增加,血-视网膜屏障受损,液体聚积于视网膜外丛状层及内核层之间,形成黄斑水肿<sup>[2-3]</sup>。经玻璃体腔注射 VEGF 拮抗剂以阻碍新生血管形成是目前治疗 DME 的主要手段,其中美国生产的贝伐单抗、瑞士生产的雷珠单抗及德国生产的阿柏西普等 VEGF 拮抗剂价格较昂贵,而康柏西普为我国近年来自主研发的新一代 VEGF 拮抗剂,其价格较国外同类产品低,且能特异性结合 VEGF,经对 VEGF 及其受体信号传递发挥拮抗作用而下调 VEGF 水平,继而达到抑制血管新生的目的<sup>[4]</sup>,但单用时疗效欠佳。中医认为黄斑色黄属脾,脾主湿,主运化, DME 多因阴虚燥热、日久耗气,气阴两虚、血瘀水停,水湿凝聚,出现黄斑水肿、渗出,可配合益气养阴活血汤进行治疗<sup>[5]</sup>。本文主要分析益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普对 DME 的疗效及血清 VEGF 表达的影响,以期对 DME 的治疗提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为前瞻性、单盲、随机、对照、单中心临床研究。选取 2017-01/2019-06 河南省中医院眼科门诊及住院诊断为 DME 患者 60 例为研究对象。纳入标准:(1)经临床确诊为 2 型糖尿病,且空腹血糖控制在 9mmol/L 以下,糖化血红蛋白 $<6.5\%$ ,全身状况良好;(2)行裂隙灯、眼底镜、眼底荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)与光相干断层扫描(optical coherence

tomography, OCT)确诊为 DME<sup>[6]</sup>,且为单眼发病,黄斑厚度 $\geq 250\mu\text{m}$ ,黄斑中心 500 $\mu\text{m}$ 可观察到视网膜增厚;(3)中医辨证标准参照《中医眼科学》<sup>[7]</sup>中消渴内障气阴两虚、瘀血阻络证标准,主症:视物昏朦,目睛干涩,眼底见视网膜黄斑水肿,视网膜出血、渗出;次症:神疲乏力、自汗,五心烦热、口渴喜饮、盗汗、便秘,腰膝酸软、头晕耳鸣;舌脉象:舌红少津、舌暗淡或有瘀点,脉细数无力;(4)纳入研究前未进行任何眼底治疗。排除标准:(1)患有黄斑前膜等其他黄斑部疾病、青光眼等;(2)接受过眼底激光、球内注射或其他眼科手术;(3)FFA 显示黄斑区毛细血管无灌注、黄斑拱环扩大或屈光介质混浊影响眼底观察及治疗者。采用随机数字表法分为两组,对照组 30 例 30 眼予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗,观察组 30 例 30 眼在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。两组患者治疗前一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性,见表 1。本研究经我院伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 所有病例均进行糖尿病健康教育和严格控制饮食等基础治疗,并采用口服降血糖药或注射胰岛素控制血糖,予以降压、降脂等常规治疗,控制糖化血红蛋白 $<6.5\%$ 、空腹血糖 $<6.5\text{mmol/L}$ 、餐后 2h 血糖 $<8.0\text{mmol/L}$ ,血压 $<140/90\text{mmHg}$ ,治疗期间停用影响血凝的中西药。对照组在常规治疗基础上,依据 FFA 结果予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗 1 次:术前 1d 常规滴氧氟沙星滴眼液,4 次/天,患者仰卧,以盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉,放置开睑器使眼睑撑开,常规消毒铺巾,庆大霉素稀释液冲洗结膜囊。以 1mL 注射针头在距角膜缘后 4mm 处睫状体平坦部垂直进针,避开结膜与巩膜血管,向玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司,国药准字 S20130012)0.05mL,退针后以棉签压迫针眼 10s 防止返流与出血,检查有无光感,术眼涂氧氟沙星眼膏后包眼,并嘱患者休息。若术毕眼压偏高可以 15°穿刺刀穿刺前房放出部分房水降低眼压直至眼压正常,所有玻璃体腔注射均由同一医师完成。每例患者玻璃体腔内共注射 3 次,每月 1 次,3 次玻璃体腔内药物注射方法与剂量均不变。观察组在对照组基础上加服中药益气养阴活血汤,药物组成:生黄芪 30g,生地 20g,麦冬、玄参、当归、枸杞子、山药、葛根、赤芍、丹皮各 15g,丹参 30g,川芎 12g,茺蔚子 20g,随症加减。服用方法:每日 1 剂,煎 400mL,每次 200mL,早晚各服 1 次。4wk 为 1 个疗程,观察 3 个疗程。两组患者均随访 6mo。观察指标:(1)观察两组患者治疗前、治疗 3mo 中医症候积分改善情况,主要评估视物昏花、目睛干涩、倦怠乏力、腰膝酸软、口渴喜饮五项,按轻度、中度、重度分别记 1、2、3 分。(2)比较两组患者治疗前及治疗后 7、14d、1、3、6mo 最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、FFA 下视网膜新生血管荧光素渗漏面积(retinal neovascularization, RNV)、血清 VEGF 表达变化;(3)记录两组患者并发症发生情况。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 统计学软件包处理数据,计量数据皆满足正态分布与方差齐性要求,采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验,重复测量资料采用重

表1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	眼数	性别(例,%)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	糖尿病病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)	眼别(眼,%)		增殖分期(眼,%)		平均眼压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
		男	女			左眼	右眼	Ⅲ期	Ⅳ期	
观察组	30	12(40)	18(60)	56.43±5.72	11.10±1.24	16(53)	14(47)	20(67)	10(33)	16.02±1.65
对照组	30	14(47)	16(53)	56.51±5.67	11.14±1.21	15(50)	15(50)	18(60)	12(40)	16.05±1.62
$\chi^2/t$		0.271		0.054	0.126	0.067		0.287		0.071
<i>P</i>		0.602		0.957	0.900	0.796		0.592		0.944

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。

表2 两组患者治疗前后中医症候积分比较

组别	眼数	( $\bar{x}\pm s$ ,分)									
		视物昏花		目睛干涩		倦怠乏力		腰膝酸软		口渴喜饮	
		治疗前	治疗3mo	治疗前	治疗3mo	治疗前	治疗3mo	治疗前	治疗3mo	治疗前	治疗3mo
观察组	30	2.15±0.26	1.14±0.13 <sup>a</sup>	2.10±0.22	1.36±0.15 <sup>a</sup>	2.09±0.22	1.54±0.18 <sup>a</sup>	2.03±0.23	1.58±0.17 <sup>a</sup>	2.01±0.23	1.12±0.15 <sup>a</sup>
对照组	30	2.13±0.24	1.67±0.19 <sup>a</sup>	2.08±0.21	1.68±0.19 <sup>a</sup>	2.06±0.25	1.65±0.18 <sup>a</sup>	2.05±0.26	1.72±0.19 <sup>a</sup>	2.03±0.22	1.36±0.17 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.310	12.610	0.360	7.240	0.493	2.367	0.315	3.008	0.344	5.798
<i>P</i>		0.758	<0.01	0.720	<0.01	0.624	0.021	0.753	0.004	0.732	<0.01

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表3 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)					
		治疗前	治疗7d	治疗14d	治疗1mo	治疗3mo	治疗6mo
观察组	30	0.69±0.07	0.64±0.06 <sup>a</sup>	0.59±0.05 <sup>a</sup>	0.53±0.06 <sup>a</sup>	0.50±0.07 <sup>a</sup>	0.46±0.06 <sup>a</sup>
对照组	30	0.70±0.06	0.63±0.06 <sup>a</sup>	0.60±0.06 <sup>a</sup>	0.57±0.05 <sup>a</sup>	0.55±0.06 <sup>a</sup>	0.50±0.07 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.594	0.645	0.701	2.805	2.970	2.376
<i>P</i>		0.555	0.521	0.486	0.007	0.004	0.021

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表4 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	(μm)					
		治疗前	治疗7d	治疗14d	治疗1mo	治疗3mo	治疗6mo
观察组	30	427.56±43.18	337.41±34.98 <sup>a</sup>	287.14±29.53 <sup>a</sup>	254.14±26.38 <sup>a</sup>	205.16±22.38 <sup>a</sup>	206.41±21.37 <sup>a</sup>
对照组	30	428.03±42.99	386.54±39.62 <sup>a</sup>	326.77±33.59 <sup>a</sup>	300.19±31.20 <sup>a</sup>	228.97±23.44 <sup>a</sup>	226.97±23.51 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.042	5.091	4.853	6.173	4.024	3.544
<i>P</i>		0.966	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

复测量数据的方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料比较以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,四格表统计存在最小理论频数<5时采用连续校正 $\chi^2$ 检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后中医症候积分比较** 治疗前两组患者中医症候积分比较差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗3mo观察组视物昏花、目睛干涩、倦怠乏力、腰膝酸软、口渴喜饮积分低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),两组患者治疗后较治疗前中医症候积分比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表2。

**2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较** 治疗前后两组患者 BCVA 比较差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 39.451, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 102.664, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 52.449, P_{\text{交互}} < 0.001$ )。治疗前两组患者 BCVA 比较差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗后不同时间两组患者 BCVA 均较治疗前改善,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗1、3、6mo BCVA 优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表3。

**2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较** 治疗前后两组患者 CMT 比较差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 16.759, P_{\text{组间}} < 0.001;$

$F_{\text{时间}} = 28.776, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 163.597, P_{\text{交互}} < 0.001$ )。治疗前两组患者 CMT 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后不同时间两组患者 CMT 均较治疗前降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗7、14d、1、3、6mo CMT 低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表4。

**2.4 两组患者治疗前后 RNV 比较** 治疗前后两组患者 RNV 比较差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 16.425, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 9.876, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 26.758, P_{\text{交互}} < 0.001$ )。治疗前两组患者 RNV 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后不同时间两组患者 RNV 均较治疗前降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗后7、14d、1、3、6mo RNV 低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表5。

**2.5 两组患者治疗前后血清 VEGF 表达情况比较** 治疗前后两组患者血清 VEGF 表达情况比较差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 26.987, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 46.541, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 12.634, P_{\text{交互}} < 0.001$ )。治疗前两组患者血清 VEGF 表达情况比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后不同时间两组患者血清 VEGF 表达情况均较治疗前降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗后7、14d、1、3、

表 5 两组患者治疗前后 RNV 比较

组别	眼数	治疗前	治疗 7d	治疗 14d	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo
观察组	30	25.41±2.63	21.58±2.35 <sup>a</sup>	20.42±2.15 <sup>a</sup>	17.54±1.89 <sup>a</sup>	13.54±1.42 <sup>a</sup>	9.75±0.98 <sup>a</sup>
对照组	30	25.37±2.59	23.14±2.40 <sup>a</sup>	21.66±2.29 <sup>a</sup>	19.05±1.93 <sup>a</sup>	14.98±1.56 <sup>a</sup>	13.26±1.37 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.059	2.544	2.162	3.062	3.739	11.413
<i>P</i>		0.953	0.014	0.035	0.003	<0.001	<0.001

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表 6 两组患者治疗前后血清 VEGF 表达情况比较

组别	眼数	治疗前	治疗 7d	治疗后 14d	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo
观察组	30	440.18±45.69	354.12±36.99 <sup>a</sup>	256.41±26.73 <sup>a</sup>	197.48±20.43 <sup>a</sup>	186.79±19.37 <sup>a</sup>	157.45±16.23 <sup>a</sup>
对照组	30	439.46±45.78	394.75±40.23 <sup>a</sup>	293.64±30.18 <sup>a</sup>	237.41±24.98 <sup>a</sup>	210.66±22.48 <sup>a</sup>	189.74±19.21 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.061	4.072	5.058	6.777	4.406	7.033
<i>P</i>		0.952	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:予以玻璃体腔内注射康柏西普治疗;观察组:在对照组基础上予以口服益气养阴活血汤治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

6mo 血清 VEGF 表达情况低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 6。

**2.6 两组治疗后并发症发生率比较** 随访 6mo,观察组和对照组分别有 2、4 眼出现暂时性高眼压,经局部点噻吗洛尔滴眼液后眼压复常,两组患者并发症发生率 7% (2/30)、10% (3/30) 比较差异无统计学意义(连续校正  $\chi^2=0.185, P=0.667$ )。两组患者患眼均未出现眼内炎、玻璃体出血或继发性白内障等其他并发症。

### 3 讨论

DR 是成人致盲的主要原因,DR 病理改变为视网膜毛细血管、小动脉、小静脉病理性改变及微血管阻塞或渗漏,引起 DME 病变<sup>[8]</sup>。DME 的发生主要源于眼部血流受阻,VEGF 过度表达导致内皮细胞功能受损,血管通透性增加,继而引起视网膜屏障功能障碍,视网膜水肿可产生间隙内液体积聚,积聚的液体经对视网膜血管的压迫导致视网膜血供减少,继而加重其缺血,因此 VEGF 在 DR 发生发展中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物为目前治疗 DME 的主要方法,其中康柏西普眼用注射液为一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白,可快速降低患眼玻璃体腔 VEGF 表达,减轻黄斑水肿,提高视力,但药效较难持久,复发率高,因此持续降低玻璃体腔 VEGF 浓度,减少黄斑水肿复发已成为临床亟需解决的问题<sup>[10-11]</sup>。中医将 DME 归于“视瞻有色”范畴,认为黄斑属水轮,内应于肾,肝主目,肝经系目系,而黄斑又色黄属脾,脾主中央,因此 DME 病变多与肝脾肾三脏有关,其发病机制在于消渴日久、伤精耗气、气阴两虚、瘀血阻滞、痰瘀互结、阻闭目络、目失濡养、神光失灵、则目不能见,需从益气健脾、活血祛瘀入手进行治疗<sup>[12-13]</sup>。

前期有学者采用自拟益气利水方联合康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后 DME,发现其可有效改善患者的视力及 CMT<sup>[14]</sup>。本研究观察组经益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗 1、3、6mo BCVA 优于对照组,观察组治疗 7、14d、1、3、6mo CMT 低于对照组,表明益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗 DME 有利于改善患者的 BCVA 及 CMT,这与上述研究结论相符。康柏西普可通过抑制玻璃体腔 VEGF 的表达及活性,而抑制眼部新生血管形成,降低血管通透性,减少血管渗漏,从而

有效减轻黄斑水肿症状<sup>[15-16]</sup>。益气养阴活血汤中黄芪、山药补中益气,生地补益肝肾之阴,共为君药;麦冬润肺养胃,玄参清热凉血、滋阴降火,当归补血活血,枸杞子滋补肝肾、益精明目,葛根生津止渴,共为臣药;赤芍、丹皮、丹参、川芎、茺蔚子行气活血、祛瘀通络,共为佐药。诸药合用,共奏益气养阴、活血祛瘀之效<sup>[17]</sup>,可进一步提高西药康柏西普的疗效,这也是观察组治疗 3mo 中医症候积分改善效果优于对照组的原因。

DME 病变后可见黄斑区视网膜增厚、水肿及大量毛细血管渗漏,可弥散至上下血管弓,在 FFA 上可观察到某一段毛细血管渗漏或渗漏荧光,甚至大量毛细血管扩张渗漏。本研究观察组治疗 7、14d、1、3、6mo RNV 小于对照组,表明益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗 DME 可较好减轻患者毛细血管渗漏,与曾志成等<sup>[18]</sup>报道的结果相近,但与上述研究不同的是,本次观察组在治疗 7d 黄斑荧光素渗漏情况即已开始减少,因此疗效更佳。康柏西普为一种真核表达的重组融合蛋白,该药可通过抑制 VEGF 及其受体信号传导途径而减少新生血管生成和渗漏,有效减少视网膜水肿病变,减轻牵拉性视网膜脱离的发生风险<sup>[19-20]</sup>,而联合中药汤方后中药材活性成分也利于抑制血管生成,减少渗漏。

VEGF 作为促血管内皮生长因子,可促进内皮细胞增生,同时促进血管渗漏,在 DME 患者的血-视网膜屏障破坏及发病过程中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。本研究观察组治疗 7、14d、1、3、6mo 血清中 VEGF 表达水平低于对照组,这与彭俊等<sup>[22]</sup>报道的治疗组治疗后第 5mo VEGF 表达水平低于对照组的结果相近,但本研究 VEGF 改善时间较上述报道的结果更早,说明观察组所采用的方案对 VEGF 有较好改善作用。康柏西普主要作用靶点是 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子,可通过结合 VEGF,竞争性抑制 VEGF 与 VEGF 家族受体结合并抑制其激活,减少内皮细胞增殖和血管新生,从而达到减轻黄斑水肿及渗漏的目的<sup>[23-24]</sup>。联用益气养阴活血汤后可进一步降低 VEGF 水平,使后期疗效更稳定,改善视网膜微循环及缺血缺氧状态<sup>[25]</sup>。现代药理研究也表明,黄芪有加强毛细血管抵抗力、保护肝脏、利水消肿等作用<sup>[26]</sup>;生地黄中有效成分梓醇有降血糖、抗肿瘤、保心保脑、抗炎、泻下与止血等作

用<sup>[27]</sup>。同时本研究两组并发症发生率比较差异无统计学意义,表明益气养阴活血汤联合康柏西普治疗 DME 安全性较好。

综上所述,益气养阴活血汤联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗 DME 可较好改善患者 BCVA、CMT 及血清中 VEGF 水平,减轻视网膜水肿、渗出及出血、渗漏,安全性好。

#### 参考文献

- 1 牛红霞,吉昂. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 解放军医学杂志 2018;43(3):268-270
- 2 Halammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia* 2018;61(1):29-38
- 3 Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, et al. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment. *Acta Clin Croat* 2017;56(1):124-132
- 4 曾惠阳,李晓霞,刘谦,等. 玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一疗效观察. 眼科 2019;28(4):254-258
- 5 周笑漪. 西格列汀联合益气养阴活血汤对早期糖尿病肾病炎症指标的影响. 长春中医药大学学报 2019;35(6):1085-1088
- 6 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12):1796-1806
- 7 彭清华. 中医眼科学. 北京:中国中医药出版社 2012:187
- 8 Ullah W, Pathan SK, Panchal A, et al. Cost-effectiveness and diagnostic accuracy of telemedicine in macular disease and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(25):e20306
- 9 Akhlaghi M, Dehghani A, Pourmohammadi R, et al. Effects of subthreshold diode micropulse laser photocoagulation on treating patients with refractory diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol* 2018;31(2):157-160
- 10 Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):158
- 11 高晶,陈威,刘诗亮,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性和视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效对比观察. 中国医院药学杂志 2018;38(20):2154-2157
- 12 张旭,邹红,缪晚虹. 健脾利水汤联合康柏西普治疗糖尿病性黄

- 斑水肿疗效及对黄斑部视网膜厚度、IL-6、VEGF 水平的影响. 现代中西医结合杂志 2017;26(36):4037-4039
- 13 周全,李海霞,王丽,等. 益气养阴活血汤对早期糖尿病肾病患者血清 IL-17A、IL-18、TNF- $\alpha$  的影响. 中药材 2018;41(2):473-475
- 14 朱晶,吴超琼,鲁铭,等. 自拟益气利水方联合康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的临床观察. 南京中医药大学学报 2018;34(3):253-256
- 15 Sun Z, Zhou H, Lin B, et al. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(9):1723-1730
- 16 张召弟,郭晟,帅天姣,等. 玻璃体内注射康柏西普对弥漫性糖尿病性黄斑水肿的影响. 眼科新进展 2018;38(1):69-72
- 17 张梅,李春霞,薛冰冰,等. 益气养阴经验方对非增殖性糖尿病视网膜病变的视觉电生理的影响. 中国中医眼科杂志 2019;29(3):184-187,196
- 18 曾志成,彭俊,李文杰,等. 中药汤剂口服联合玻璃体内注射曲安奈德对非增生性糖尿病视网膜病变黄斑水肿患者血清及玻璃体液 IL-6、VEGF 表达的影响. 湖南中医药大学学报 2019;39(1):68-72
- 19 闫忠阳,冬敏,杨娜,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果. 山东医药 2017;57(37):57-59
- 20 李双,项奕,梅仲明. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. 中国老年学杂志 2019;39(21):5198-5201
- 21 Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):40-48
- 22 彭俊,曾志成,蒋鹏飞,等. 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察. 中国中西医结合杂志 2019;39(3):270-274
- 23 蒋晨,丁琳,万新娟. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2018;18(3):559-562
- 24 陈梅,曾志成,彭俊,等. 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者玻璃体液 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达影响. 中国中西医结合杂志 2020;40(2):149-153
- 25 吴爽. 益气养阴活血法联合激光治疗糖尿病性视网膜病变临床疗效观察与血清 AGEs 水平研究. 福建中医药大学 2017
- 26 王小龙,元咏梅,席永宽. 基于网络药理学探讨黄芪-丹参配伍在糖尿病肾病中的应用. 中成药 2020;42(5):1351-1356
- 27 黄传君,赵方正,张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展. 上海中医药杂志 2017;51(2):93-97