

- 类的刘持年教授治疗慢性胃炎的用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 183-188.
- [14] 崔妍, 包志强. 关联规则挖掘综述[J]. 计算机应用研究, 2016, 33(2): 330-334.
- [15] 卢建新, 陈晓敏, 陈作波. 肺癌化疗所致消化道症状的整体发生与分布及不同干预对呕吐的效果研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(22): 4204-4206.
- [16] Chan A, Low X H, Yap K Y. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy[J]. *J Manage Care Pharm*, 2012, 18(5): 385-394.
- [17] 杨星辰, 陈利青, 李剑钦, 等. 生脉注射液对肿瘤患者免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(13): 1671-1674.
- [18] 张迪, 刘雅茹, 佟永春, 等. 生脉注射液抗肿瘤作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2996-2998.
- [19] 常培江. 复方苦参注射液治疗恶性肿瘤性疼痛的临床效果评估[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 205-206.
- [20] 崔艺馨, 米继伟, 唐潇然, 等. 小半夏汤联合穴位针刺治疗乳腺癌术后化疗相关性恶心呕吐的临床研究[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1231-1235.
- [21] 金鑫瑶, 郑文科, 张俊华, 等. 推进真实世界研究的透明化[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3106-3110.

## 参苓白术散对抗 VEGF 后脾虚湿困型糖尿病黄斑水肿患者的临床疗效

林婉儿<sup>1</sup>, 李昀熹<sup>2</sup>, 周冰倩<sup>1</sup>, 庞龙<sup>1\*</sup>

(1. 广东省中医院眼科, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院全小林学术经验传承工作室, 广东 广州 510120)

**摘要:** 目的 探讨参苓白术散对抗 VEGF 后脾虚湿困型糖尿病黄斑水肿患者的临床疗效。方法 80 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 40 例, 入组当天 2 组均给予康柏西普, 对照组 (21 例)、观察组 (16 例) 分别于第 4、8 周末继续注射康柏西普, 同时观察组加用参苓白术散, 疗程 3 个月。检测视功能指标 (BCVA)、视网膜形态微循环指标 (CMT、FAZ 面积)、中医证候评分、EPO、hs-CRP、不良反应发生率变化。结果 治疗后, 观察组 BCVA 减少 ( $P < 0.05$ ), CMT、FAZ 面积缩小 ( $P < 0.05$ ), hs-CRP、中医证候评分降低 ( $P < 0.05$ ), EPO 升高 ( $P < 0.05$ ), 并比对照组更明显 ( $P < 0.05$ )。观察组未发现参苓白术散相关不良反应。结论 参苓白术散可安全有效地改善抗 VEGF 后脾虚湿困型糖尿病黄斑水肿患者视功能、视网膜形态微循环、中医证候, 提高 EPO 水平, 降低 hs-CRP 水平。

**关键词:** 参苓白术散; 康柏西普; 糖尿病黄斑水肿; 脾虚湿困; VEGF

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)12-4175-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.056

糖尿病黄斑水肿是造成损害糖尿病患者视功能的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>, 其高发病、难治性、易复发性给患者及其家庭带来巨大负面影响<sup>[3]</sup>。目前, 西医对糖尿病黄斑水肿的一线治疗方案——玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物疗效有限<sup>[4]</sup>, 存在应答不佳甚至无应答等问题, 严重影响预后。近年来, 中医药在与抗 VEGF 治疗协同方面展现出良好的应用前景<sup>[5-6]</sup>。本研究以健脾渗湿之经典方参苓白术散为干预方药, 其抗炎、抗氧化作用<sup>[7]</sup>与糖尿病黄斑水肿中氧化应激、细胞凋亡、炎症反应核心发病机制相契合, 是解决目前相关治疗瓶颈的有效药物, 并探讨其机制是否为对 EPO、hs-CRP 的调控作用, 现报道

如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 通过前瞻性随机对照试验的临床研究方法, 纳入 2020 年 6 月至 2021 年 1 月就诊于广东省中医院的 87 例脾虚湿困型糖尿病黄斑水肿患者 (87 只眼, 双眼发病者选病情较重的 1 只眼, 病情相当者选右眼; 单眼发病者选患眼), 并根据入组序号以随机数字表法分为对照组 (44 例) 和观察组 (43 例), 在筛选期对照组筛败 4 例, 观察组筛败 3 例, 剔除后最终各纳入 40 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 研究经医院伦理委员会批准 (批号 YF2020-086-01)。

收稿日期: 2023-02-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074499)

作者简介: 林婉儿 (1994—), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为中医药治疗眼科疾病。E-mail: linwaner94@163.com

\* 通信作者: 庞龙 (1971—), 男, 博士, 主任中医师, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗眼科疾病。E-mail: 1907757091@qq.com

表1 2组一般资料比较 [ $\bar{x}\pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=40$ , 1 mmHg=0.133 kPa]

项目	对照组	观察组
[性别(男/女)]/例	21/19	16/24
平均年龄/岁	55.60±12.09	60.08±7.46
糖尿病视网膜病变平均病程/年	1.00(0.50,3.00)	2.00(1.00,3.75)
平均BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.26±3.39	23.84±3.61
平均HbA1c/%	7.95(6.43,10.35)	8.00(6.43,10.13)
平均IOP/mmHg	16.03±5.31	14.70±4.56
[糖尿病黄斑水肿分级(重度/轻度)]/例	11/29	13/27

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医(糖尿病黄斑水肿) 参照ETDRS小组制定的标准<sup>[8]</sup>, ①视网膜增厚(距黄斑中心500 μm内); ②和/或黄斑中心500 μm内有硬性渗出伴邻近视网膜增厚; ③≥500 μm有硬性渗出、视网膜增厚, 并影响位于中心周围至少1 PD范围的任意部分。

1.2.2 中医(脾虚湿困证) 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>和《中医临床诊疗术语证候部分》<sup>[10]</sup>, ①主证, 视物昏花, 视物变形; ②次证, 体倦乏力, 头身困重, 胃纳减少或食欲差, 泛恶呕吐, 脘腹痞胀或痛, 大便不正常(稀溏或泄泻), 小便短少; ③舌脉, 舌质淡, 舌体胖或齿印, 苔白润或腻, 脉濡缓。

1.3 纳入标准 ①年龄40~75岁; ②符合“1.2”项下诊断标准; ③CMT>250 μm; ④上一次接受糖尿病黄斑水肿相关治疗(包括全视网膜激光光凝治疗等)与本次接受抗VEGF治疗的时间间隔大于3个月; ⑤患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①屈光间质混浊而影响眼底观察; ②伴青光眼、视神经缺血等其他影响视力或眼底的疾病; ③视网膜静脉阻塞、湿性老年性黄斑变性等非糖尿病视网膜病变导致的黄斑水肿; ④严重糖尿病, 血糖不能控制, 合并糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷; ⑤接受血液透析等其他治疗导致生化指标不稳定; ⑥肝肾功能不全(Crea高于正常值上限1.5倍, ALT、AST高于正常值上限2倍), 或合并严重的心、脑、肾疾病及全身代谢性疾病; ⑦近3个月内使用过其他可改善糖尿病黄斑水肿视功能、形态学的药物, 或参加过其他临床试验; ⑧对本研究药物已知成分过敏, 或过敏体质; ⑨准备妊娠、妊娠期或哺乳期妇女; ⑩患有精神疾病, 或不能遵守治疗方案。

1.5 治疗手段 2组当天均玻璃体腔注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司, 国药准字S20130012, 10 mg/mL, 0.2 mL/支) 0.05 mL, 并在观察周期内进行糖尿病教育、饮食控制、合理运动, 降糖治疗等措施, 于第4周末进行随访, 若观察组(16例, 16只眼)、对照组(21例, 21只眼) CMT>250 μm, 则于第4、8周末继续给予康柏西普。同时, 观察组首次给予柏西普后采用参苓白术散(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂, 国药准字Z11020755, 12 g/袋), 每天3次, 每次6 g, 早、中、晚饭后30 min服用。2组均连续治疗3个月。

## 1.6 指标检测

1.6.1 视功能指标 采用国际标准视力表检查最佳矫正视力(BCVA), 结果换算为最小分辨角的对数(LogMAR)。

1.6.2 视网膜形态微循环指标 ①黄斑中心凹视网膜厚度(CMT), 采用Stratus OCT3000型光学相干断层扫描仪(德国Carl Zeiss公司), 以黄斑中心凹为中心, 放射状6 mm长的线性扫描, 选择0°、30°、60°、90°、120°、150°相互呈30°夹角的方向定位, 扫描深度2 mm, 对不同深度组织所产生反向散射强度对数值对应的伪彩色灰阶值进行实时显示来获得图像, 再进行排列、储存, 并测量黄斑中心凹视网膜厚度; ②黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积, 采用Stratus OCT3000型光学相干断层扫描仪扫描, 以黄斑中心凹为中心, 选择angio-retina模式、3 mm×3 mm区域, 由同一经验丰富的技师重复扫描, SQI≥6时使用图像, 应用机器自带的血流分析软件对图像进行分析测量, 自动识别FAZ边缘毛细血管网, 获得黄斑区FAZ面积, 在部分病例中若机器自动识别视网膜分层或FAZ错误, 则手动调整至准确位置。

1.6.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》中的“中药新药治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则”进行计算。

1.6.4 EPO、hs-CRP水平 采集患者空腹外周静脉血4 mL, 4 000 r/min离心10 min分离血清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)在全自动酶联免疫分析仪(美国RND systems公司)上检测EPO、hs-CRP水平(相关试剂盒批号ab274397、ab99995, 英国Abcam公司), 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6.5 不良反应发生率 治疗期间, 记录2组眼压升高、玻璃体积血等不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.7 统计学分析 通过SPSS 22.0软件进行处理, 计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用Shapiro-Wilk检验结合偏/峰度Z-score、Q-Q图判断其是否符合正态分布, 符合者组间比较采用独立样本t检验, 组内比较采用配对样本t检验, 而不符合者组间比较采用独立样本Mann-Whitney U检验, 组内比较采用配对Wilcoxon符号秩检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 BCVA 表2~3显示, 治疗后4、8、12周末, 观察组BCVA减少( $P<0.05$ ); 治疗后12周末, 对照组BCVA减

少 ( $P < 0.05$ )；治疗后4、12周末，观察组BCVA低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 视网膜形态微循环指标

2.2.1 CMT 表2~3显示，治疗后4、8、12周末，2组CMT缩小 ( $P < 0.05$ )；治疗后4、12周末，观察组CMT小于对照组 ( $P < 0.05$ )。

2.2.2 FAZ面积 表2~3显示，治疗后4、8、12周末，观察组FAZ面积缩小 ( $P < 0.05$ )；治疗后12周末，观察组FAZ面积小于对照组 ( $P < 0.05$ )。

2.3 中医证候评分 表2~3显示，治疗后4、8、12周末，2组中医证候评分降低 ( $P < 0.05$ )，以观察组更明显 ( $P < 0.05$ )。

2.4 EPO水平 表2~3显示，治疗后4、8、12周末，观察组EPO水平升高 ( $P < 0.05$ )；治疗后8周末，对照组EPO水平降低 ( $P < 0.05$ )；治疗后4周末，观察组EPO水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

2.5 hs-CRP水平 表2~3显示，治疗后4、8、12周末，观察组hs-CRP水平降低 ( $P < 0.05$ )；治疗后12周末，观察组hs-CRP水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

2.6 不良反应发生率 治疗期间，对照组有2例眼压升高，并需短期内应用降眼压药物；2例在第2次给药后2周内玻璃体积血，并行玻璃体切除术，不良反应发生率为10%，而观察组未出现上述现象。另外，2组均未出现全身严重不良反应，如肝肾损伤、心脑血管疾病等。

表2 治疗后4周末2组检测指标比较 [ $\bar{x} \pm s$ ,  $M (P_{25}, P_{75})$ ,  $n=40$ ]

指标	时间点	对照组	观察组
BCVA	治疗前	0.78±0.37	0.85±0.40
	治疗后4周末	0.74±0.29	0.62±0.28 <sup>*#</sup>
CMT/ $\mu\text{m}$	治疗前	349.50(297.00,417.75)	359.50(284.25,480.50)
	治疗后4周末	338.50(292.00,387.50) <sup>*</sup>	299.50(250.00,367.75) <sup>**</sup>
FAZ面积/ $\text{mm}^2$	治疗前	0.49±0.11	0.49±0.08
	治疗后4周末	0.47±0.08	0.46±0.06 <sup>*</sup>
中医证候评分/分	治疗前	22.00(20.00,26.00)	24.50(22.00,28.00)
	治疗后4周末	20.00(18.00,23.50) <sup>*</sup>	14.00(12.00,18.00) <sup>**</sup>
EPO/( $\text{mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	治疗前	10.37±3.76	9.46±3.32
	治疗后4周末	9.45±3.30	11.05±2.84 <sup>*#</sup>
hs-CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	治疗前	7.67(4.42,9.31)	8.49(6.93,9.65)
	治疗后4周末	5.78(3.72,7.15)	6.45(3.53,9.35) <sup>*</sup>

注：与同组治疗前比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后4周末比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表3 治疗后8、12周末2组检测指标比较 [ $\bar{x} \pm s$ ,  $M (P_{25}, P_{75})$ ,  $n=40$ ]

指标	时间点	对照组	观察组
BCVA	治疗前	0.89±0.40	0.91±0.41
	治疗后8周末	0.77±0.23	0.64±0.27 <sup>*</sup>
	治疗后12周末	0.64±0.17 <sup>*</sup>	0.46±0.20 <sup>*#</sup>
CMT/ $\mu\text{m}$	治疗前	381.00(301.50,564.00)	326.00(273.75,522.00)
	治疗后8周末	304.00(278.00,351.50) <sup>*</sup>	298.00(226.75,322.75) <sup>*</sup>
	治疗后12周末	230.50(206.25,249.50) <sup>*</sup>	268.00(244.50,319.00) <sup>**</sup>
FAZ面积/ $\text{mm}^2$	治疗前	0.48±0.11	0.52±0.05
	治疗后8周末	0.46±0.05	0.44±0.05 <sup>*</sup>
	治疗后12周末	0.47±0.06	0.43±0.04 <sup>*#</sup>
中医证候评分/分	治疗前	22.00(20.00,26.00)	23.50(20.00,28.00)
	治疗后8周末	18.00(12.50,21.50) <sup>*</sup>	11.00(8.25,14.75) <sup>*#</sup>
	治疗后12周末	17.00(14.00,19.50) <sup>*</sup>	6.00(6.00,10.75) <sup>**</sup>
EPO/( $\text{mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	治疗前	11.00±4.39	9.65±3.43
	治疗后8周末	9.05±3.09 <sup>*</sup>	12.34±2.48 <sup>*#</sup>
	治疗后12周末	9.84±2.63	13.21±2.93 <sup>*#</sup>
hs-CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	治疗前	8.87(4.27,9.30)	8.48(6.07,9.74)
	治疗后8周末	5.26(3.26,9.34)	5.70(0.98,6.99) <sup>*</sup>
	治疗后12周末	5.77(3.30,9.80)	2.91(0.5,0.7) <sup>*#</sup>

注：与同组治疗前比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后同一时间点比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

3.1 参苓白术散临床疗效、安全性 4周末观察组BCVA明显改善，8周末程度增大，12周末与对照组相比差异明显；4周末2组CMT缩小，并且随着随访时间延长、疗程增加，12周末观察组降低程度大于对照组；4周末观察组

FAZ面积缩小，并且随着疗程增加，12周末其程度大于对照组；4、8、12周末中医证候评分2组较治疗前下降，并且观察组优于对照组。由此可见，参苓白术散在改善视功能、视网膜形态微循环、中医证候方面效果良好，起效时间短，并且随着疗程增加优势更加明显。

另外, 观察组未出现眼压升高、玻璃体积血现象, 而对照组上述不良反应发生率为 10%; 2 组患者在随访期间均未出现全身严重不良反应, 如肝肾损伤、心脑血管疾病等。由此可见, 参苓白术散可有效降低糖尿病黄斑水肿患者抗 VEGF 后的不良反应发生率。

3.2 参苓白术散对 EPO、hs-CRP 水平的影响 对照组 EPO 水平未明显升高, 并且随着注射次数的增加呈现降低趋势, 观察组 EPO 水平升高, 并且维持在 1 个较平稳的水平, 与对照组有明显差异。前期报道, EPO<sup>[10]</sup>的保护视网膜神经细胞特性<sup>[11]</sup>、防止 DR 微血管损伤特性<sup>[12]</sup>、维持视网膜色素上皮细胞屏障功能特性都是将其作为治疗糖尿病黄斑水肿新型治疗靶点的重要依据<sup>[13]</sup>。由此可见, 参苓白术散能够起到抗缺氧、抗细胞凋亡、抑制视网膜胶质细胞水肿等作用。

4 周末 2 组 hs-CRP 水平降低, 并随着疗程增加, 12 周末观察组其降低程度大于对照组。文献 [14-15] 报道, hs-CRP 水平与糖尿病视网膜病变严重程度呈正相关关系, 并且可能参与后者发生发展; 本研究发现, 参苓白术散可降低糖尿病黄斑水肿患者血清 hs-CRP 水平, 减轻黄斑区视网膜的炎症反应, 从而达到改善视功能、视网膜形态微循环的目的。

#### 4 结论

参苓白术散可提高抗 VEGF 后脾虚湿困型糖尿病黄斑水肿患者临床疗效, 减少复发, 降低治疗成本, 值得临床推广, 一方面可改善视功能、视网膜形态微循环、中医证候, 而另一方面能升高 EPO 水平, 降低 hs-CRP 水平, 可知上调 EPO 生成、下调 hs-CRP 表达可能是该方作用机制和重要环节之一。但限于方法局限性, 本研究存在临床研究时间短及 EPO、hs-CRP 相关上下游通路不明确等问题, 今后将进一步开展相关研究, 以期揭示参苓白术散健脾渗湿作用在减轻黄斑水肿的药效学、药理学方面物质基础。

#### 参考文献:

[ 1 ] Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema[J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 58: 102-138.  
[ 2 ] Tan G S, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema

[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 143-155.  
[ 3 ] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: Vasogenic versus inflammatory[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2156273.  
[ 4 ] Brown D M, Schmidt-Erfurth U, Do D V, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-Week results from the VISTA and VIVID studies[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(10): 2044-2052.  
[ 5 ] 丁 玎, 张殷建, 董志国, 等. 中医药防治糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. *中国中医眼科杂志*, 2022, 32(1): 62-65.  
[ 6 ] 朱 琳, 李 能, 来 坚. 基于“血不利则为水”理论探讨糖尿病性黄斑水肿的治疗[J]. *浙江中医杂志*, 2022, 57(5): 370-371.  
[ 7 ] 卢广英, 邢训颜, 王嘉昀, 等. 经典名方参苓白术散的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5171-5181.  
[ 8 ] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.  
[ 9 ] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语(证候部分)[S]. 北京: 国家技术监督局, 1997.  
[ 10 ] Korzeniewski S J, Pappas A. Endogenous erythropoietin[J]. *Vitam Horm*, 2017, 105: 39-56.  
[ 11 ] Ureña-Guerrero M E, Castañeda-Cabral J L, Rivera-Cervantes M C, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of Epo and VEGF: Perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(12): 1263-1276.  
[ 12 ] Reid G, Lois N. Erythropoietin in diabetic retinopathy[J]. *Vision Res*, 2017, 139: 237-242.  
[ 13 ] 张瑞绵, 张美英. 促红细胞生成素与糖尿病性视网膜病变相关性研究[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2017, 57(4): 100-103; 106.  
[ 14 ] Qiu F F, Ma X, Shin Y H, et al. Pathogenic role of human C-reactive protein in diabetic retinopathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(13): 1613-1629.  
[ 15 ] 贾爱华, 王 荣, 刘新艳, 等. 超敏 C 反应蛋白与糖尿病视网膜病变相关因素分析[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2012, 10(3): 12-14.