

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.02.011

经方治疗糖尿病视网膜病变研究进展*

李怀鑫¹ 陈鸣^{2△}¹成都中医药大学眼科学院,成都 610075²成都市第一人民医院眼科,成都 610016

关键词 中医药;经方;伤寒论;金匱要略;糖尿病视网膜病变

中图分类号 R587.2;R774.1 文献标志码 A

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床上最常见的视网膜血管病,是糖尿病的慢性并发症之一。DR分为非增殖型和增殖型,随病程的延长,不断向增殖型进展,可并发黄斑水肿、玻璃体积血等症,造成严重视力障碍^[1]。目前西医的治疗措施主要有视网膜激光、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、玻璃体切除手术等,但这些手段存在费用昂贵、病情易反复等不利因素。中医药对DR的治疗具有优势,现代医家运用中医经典方剂治疗DR取得了不小的进展。“经方”主要是指出自张仲景《伤寒论》和《金匱要略》的方剂^[2],是中医经典名方的重要组成部分,其组方严谨、选药精当,融理、法、方、药于一体,凭其独特疗效受到历代医家的重视^[3]。近年来应用经方治疗DR的优势在临床上得到很大凸显,通过总结各方面的研究文献,可以探究其特点与机制。本文总结了临床上常用的治疗DR的经方及部分机制研究进展,望有助于明确经方治疗该病的深层内涵机理,为经方广泛应用于临床提供更多医学证据。

1 DR的病因病机

糖尿病属中医“消渴”范畴,DR遂被称为“消渴内障”。中医认为本病是消渴病久,视衣(视网膜)受损,神光内蔽的内障眼病^[4],病位虽在视衣局部,但病机却与消渴所致的全身脏腑功能失调密切相关。古代医家认为“湿热”是消渴的重要病因,《症因脉治·外感三消》云:“酒湿水饮之热,积于其内,时行湿热之气,蒸于其外,内外合受,郁久成热,湿热转燥,则三消乃作矣。”消渴病程迁延日久,“湿热”终将产生一系列

病机变化,阴阳相杂,丛生百病,形成包括DR在内的多种并发症。DR的病机大略为:“湿热”伤阴,损耗阴血,阴虚血涩,脉络郁滞,形成“瘀血”;阴损及气,气化不利,津液代谢失常,形成“痰饮”;“瘀血”“痰饮”久滞经络,致气机郁滞,“气滞”反而致“瘀血”和“痰饮”加重;病程既久,阴损及气,气损及阳,可致“阳虚”或“阴阳两虚”。总之,DR的病机变化以湿热为始因,涉及瘀血、痰饮、气滞等,最终可导致阳虚或阴阳两虚^[5]。

2 经方治疗DR的临床和机制研究

2.1 葛根芩连汤

葛根芩连汤具有清热燥湿之效,主治阳明湿热病证,乃饮食不节、脾胃运化失调、酿生湿热所致。中焦湿热是部分DR患者的主要病机^[6],患者嗜食肥甘,饮食无度,运化失司,酿生湿热,阻滞胃肠之腑,气机不畅,五脏六腑、气血津液俱为之病。湿热久羁,上熏头目,灼伤视衣血络,逼迫血液、津液外渗,可导致眼底出血、渗出等改变,影响视力。葛根芩连汤全方仅葛根、黄芩、黄连、甘草4药,其中黄芩、黄连苦寒直折,清热燥湿;葛根升腾阳明清气,引脾胃津液向上滋养人体官窍;甘草居中调和药性;四药共奏清泄湿热、通畅气机之功^[7]。临床上运用葛根芩连汤治疗湿热证之糖尿病及其并发症可以取得良好疗效。吴奇志^[8]选取80例早期DR患者,随机给予降糖药物或胰岛素等常规治疗和中药葛根芩连汤治疗,对比分析治疗前后2组患者VEGF、血糖及视力水平变化,发现葛根芩连汤组总有效率明显优于常规治疗组;表明葛根芩连汤治疗早期DR能够有效提高视力,控制血糖,降低VEGF水平,具有良好效果。马晓婕等^[9]将47例DR患者随机分为试验组及对照组,对照组23例予二甲双胍联合阿卡波糖治疗,试验组24例在对照组治疗基础上加予葛根芩连汤联合普罗布考治疗;28d后比

* 成都市科技局 2022 年度技术创新研发项目(No. 2022-YF05-01369-SN)

△ 通信作者, Corresponding author, E-mail: 923613616@qq.com

较 2 组血糖水平、视网膜病变情况及血清钙镁离子、结缔组织生长因子、可溶性细胞间黏附分子-1 水平,发现试验组上述指标的改善均明显优于对照组。机制研究^[10]表明,葛根苓连汤能够改善糖尿病大鼠空腹血糖、血浆胰岛素及体重等,具有较好的降糖降脂作用,能通过增加视网膜蛋白激酶 B 的表达及抑制视网膜炎症反应而减轻或延缓 DR 的发生发展。

2.2 抵当汤

抵当汤由水蛭、大黄、虻虫、桃仁组成,本用于治疗伤寒太阳病下焦蓄血所致的神志如狂、妇女经闭等证,具有破血逐瘀的功效。自古抵当汤主治蓄血疾患的病位多局限于下焦,根据病机、功效、药理等方面,现代医家不断扩大了本方的临床适用范围,凡具瘀血病机的疾患均可应用^[11]。消渴是阳亢阴亏之证,久病入络,阴亏液少,血液黏滞不行终可致瘀。瘀血作为消渴的重要病机之一^[12],贯穿于消渴的始终。DR 作为糖尿病微血管病变,其眼底微血管瘤、微血管闭塞、无灌注区形成、新生血管等均具血瘀征象,切合瘀血病机,可用抵当汤治疗。全小林教授^[13]认为气虚络瘀是 DR 的共态,治以“益气温阳通络方”,方中大黄、桃仁、水蛭等,乃由抵当汤加减而来,为治疗“络瘀态”的“靶方”。在机制研究中,李春深等^[14]发现抵当汤早期干预可降低糖尿病大鼠视网膜 VEGF 和 PKC β 2 基因表达、抑制炎症反应从而延缓糖尿病大鼠视网膜病变的发展。

2.3 小柴胡汤

小柴胡汤主治伤寒少阳证,能够和解少阳、调畅气机。方中柴胡透达少阳气机,黄芩清泄少阳里热,半夏祛痰饮而降逆和中,人参、生姜、大枣、甘草益气健胃,扶助正气。全方有寒有温,有升有降,有补有泻,重在调理气机。眼底出血是 DR 的主症之一,出血证多与气机失调有关。根据中医气血理论,气为血帅,血随气行,气塞则血凝,血瘀气亦滞,瘀血日久,血不循经,或瘀而化热,迫血妄行又可致出血。故治疗 DR 眼底出血,以调理气机为先,首推小柴胡汤,内调肝胆脾胃之升降,外和气血津液之出入^[15]。名老中医梁如镜^[16]认为 DR 眼底出血的基本病机为本瘀标热,肝失疏泄,少阳气郁化火,循经上迫,气与血并,迫血妄行而发病,故治疗本病应从郁、瘀两方面入手,以清热解郁、消瘀通络为法,可选用小柴胡汤为主方解除气机郁滞。此外,小柴胡汤对减轻 DR 伴黄斑水肿亦有疗效。洪兰等^[17]研究显示,相对于单用激光治疗,小柴胡汤合用当归芍药散联合激光治疗非增殖期 DR 患者可以明显提高患者视力、减轻黄斑水肿,且远期疗效显著。

2.4 五苓散

五苓散是治疗“消渴”的经典方,具有通阳利水之效,主治气化不利、水湿内停之蓄水证、痰饮病等。《金匱要略·消渴小便不利淋病脉证并治》:“脉浮,小便不利,微热消渴者,宜利小便发汗,五苓散主之。”其病机在于三焦气化不利,水湿内停,水津不布^[18],正常的津液不能上承,以濡养官窍,出现口渴等津液缺乏的表现;同时代谢的水液不能排出,停聚在人体局部形成水湿痰饮之邪,产生多种变证。而五苓散是调节人体津液代谢的良方,具有恢复三焦气化功能的作用,既利水渗湿又能化气布津于全身。方中泽泻、茯苓、猪苓利水渗湿,除旧而生新;白术健脾燥湿,培土以制水;桂枝通阳化气,气化则水行;五药合用,故水气得除。千百年来无数医家的临床实践证明,五苓散实为利水之要方,而非太阳膀胱之专剂^[19],故临床上凡属气化不利、津停不布的蓄水停饮之证,均可灵活运用。黄斑水肿是 DR 损害视力的主要原因,是由于血-视网膜屏障受到破坏,液体渗漏于黄斑区所致,具备气化不利、水湿内停的病机特点,长期的临床应用证实五苓散对 DR 引起的血-视网膜屏障破坏具有较好疗效。张林平^[20]选取 50 例糖尿病黄斑水肿患者随机分为 2 组,分别行中药五苓散、球周注射曲安奈德(triamcinolone acetate, TA)治疗,结果发现 2 组患者病情均有明显改善,且五苓散组的疗效与球周注射 TA 组疗效相比,差异无统计学意义。

相较于单用五苓散,合用活血化瘀类中成药治疗 DR 同样取得了不错的疗效。马宇等^[21]选取 75 例 DR 患者,在控制血压、血糖及行眼底光凝等基础治疗后,分别行常规西药治疗与复方血栓通胶囊联合五苓散治疗;结果发现复方血栓通胶囊联合五苓散治疗组患者的最佳矫正视力明显提高,眼底血管荧光渗漏面积明显减少。因此,猜测五苓散联合复方血栓通胶囊可能是通过减少视网膜血管渗漏面积来改善黄斑水肿从而提高视力。陈茜等^[22]研究则显示五苓散能有效降低糖尿病大鼠血清炎症因子水平,降低视网膜组织中血管内皮生长因子的表达而改善血-视网膜屏障功能,减轻水肿,抑制 DR 进展。

2.5 真武汤

真武汤由附子、茯苓、芍药、白术、生姜组成,具有温阳祛寒功效,主治阳虚寒盛的少阴证。此方用药严谨,立法巧妙,方中附子温阳以助气化,芍药收敛阴血而柔养肝阴,二者配合,温热不伤阴,敛阴不助邪^[23]。玻璃体积血是 DR 的主要并发症之一,尤其病变发展至增殖末期,大量新生血管形成,极易出现眼底出血

及玻璃体积血的反复发生,甚至并发牵拉性视网膜脱离。宋宙光^[24]认为 DR 发展至末期,阴损及阳,阳虚的病机开始凸显,而玻璃体积血的反复发作与此相关,其关键在于“阳不统血”,是阳虚阴盛,浮阳外越,阳不统阴,真阴失摄,血液妄行所致。对于 DR 增殖期病变,临床上可以选用温阳之剂如真武汤,统摄真阴,防止出血反复发作。魏光杰等^[25]将 80 例老年 DR 患者随机分为 2 组,对照组采用西药控制血糖治疗,观察组在此基础上联合真武汤加减治疗;治疗 3 个月后,观察 2 组患者视力改善及眼底病变情况,并测定治疗前后其血浆内皮素水平;发现治疗后 2 组患者眼底病变均有改善,眼底出血部分吸收、视网膜水肿减轻,患者内皮素均较治疗前明显下降,且观察组明显低于对照组。提示真武汤加减联合西药治疗老年 DR 可能通过降低血浆内皮素水平而减轻视网膜出血等损害,提高疗效。

2.6 金匱肾气丸

金匱肾气丸,原名“肾气丸”,由地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子组成。全方药仅 8 味,以滋阴药为主,配伍少量补阳药,有补有泻,配伍精妙,阴中求阳,使阳有所化^[26]。《金匱要略·消渴小便不利淋病脉证并治》:“男子消渴,小便反多,以饮一斗,小便一斗,肾气丸主之。”首次将本方用于治疗消渴。详析该条文含义,乃消渴久病,穷极于下焦,致肾气不足,膀胱气化不行,水液代谢失常,故而饮一溲一^[27]。使用肾气丸鼓动肾气,阴阳并补,气血津液复常,则消渴诸证自除。就 DR 而言,病情末期,脾肾亏虚,阳气日耗,阴液渐涸,气血津液俱不足,无以濡养脏腑官窍,导致视网膜病变日趋严重,宜用肾气丸阴阳并补。余日成^[28]将 86 例脾肾两虚型 DR 患者分为试验组和对照组各 43 例,对照组采用抗 VEGF 药物治疗,试验组在对照组基础上加用肾气丸加味治疗;通过比较治疗前后 2 组患者中医症状积分、视力、视网膜黄斑厚度和生化指标(细胞间黏附分子-1、中性粒细胞活化肽-78、VEGF)水平变化,发现相较于治疗前,2 组患者治疗 3 个月后的视力、中医症状积分、黄斑厚度及上述生化指标均有显著改善,且肾气丸组优于对照组。此研究显示肾气丸加味联合抗 VEGF 药物治疗脾肾两虚型 DR 可获得良好效果,有效提高视力,降低视网膜黄斑厚度,改善血清生化指标水平。在机制研究中,Dan Liang 等^[29]发现金匱肾气丸可能通过调节蛋白激酶 B、缺氧诱导因子-1 α 信号通路,抑制炎症细胞因子的表达,从而保护视网膜神经节细胞免受凋亡。

3 总结

近年来,通过观察和分析经方治疗 DR 的临床治疗效果和实验研究发现,中医药治疗本病具有多途径、多靶点的特点,与视网膜激光、玻璃体切除手术等西医治疗方法联合使用,较单纯的西医治疗具有明显优势。从传统医学的角度来看,经方有其特有的方药证候体系,发挥经方显著作用的前提是必须切合病机、方证相应。基于现代实验研究,总结经方治疗 DR 的作用机制主要有以下几个方面:①改善视网膜微循环;②降低 VEGF 因子水平;③调节炎症因子;④改善血-视网膜屏障功能等。不过,DR 的病理机制十分复杂,经方治疗 DR 的作用机制研究尚未完全明确,期待将来更多治疗 DR 的临床和机制研究,为防治 DR 提供更多的医学手段。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J].中华眼底病杂志,2023,39(2):99-124.
- [2] 黄煌.我国经方传承的历史现状与前景探讨[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):523-527.
- [3] 代露,张玉书,李吉彦,等.经方治疗胃癌前病变研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(5):1554-1560.
- [4] 段俊国.中医眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2016:223-224.
- [5] 邸莎,王天铭,李敏.中医药治疗糖尿病视网膜病变进展[J].辽宁中医杂志,2022,49(1):208-213.
- [6] 曹士炜,王乐旬,荣向路.中医药治疗 2 型糖尿病湿热证的用药规律研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(8):1137-1142.
- [7] 赵旭凡,田立新.从“火郁发之”论《伤寒论》葛根芩连汤方证本义[J].环球中医药,2020,13(1):122-124.
- [8] 吴奇志.葛根芩连汤对糖尿病早期视网膜病变患者的 VEGF 水平及预后的影响分析[J].医学理论与实践,2019,32(7):991-993.
- [9] 马晓婕,金兰.葛根芩连汤联合普罗布考对糖尿病视网膜病变患者血清钙镁离子 sICAM-1 及 CTGF 水平影响研究[J].现代中西医结合杂志,2018,27(6):657-660.
- [10] 刘亮.葛根芩连汤对糖尿病大鼠早期视网膜病变影响的实验研究[J].天津中医药,2016,33(7):425-429.
- [11] 吴希泽,康健,李越,等.抵挡汤的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(20):230-238.
- [12] 薛玲,石岩.消渴病血瘀证理论探讨[J].辽宁中医杂志,2019,46(5):977-978.

- [13] 乔丽萍,王昭博,李梦甜,等. 仝小林教授态靶辨治糖尿病微血管病变的学术思想与病案举例[J]. 吉林中医药, 2023,43(11):1271-1275.
- [14] 李春深,常柏,苗戎,等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠视网膜 VEGF 和 PKC 基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012,35(8):543-548.
- [15] 安娜,刘成源,巢国俊. 小柴胡汤在湿性年龄相关性黄斑变性的应用探讨[J]. 中国中医眼科杂志, 2014,24(2):82-84.
- [16] 周宏明,钱彩凤. 梁如镜主任医师使用经方治疗糖尿病眼底出血的经验介绍[J]. 中国卫生标准管理, 2020,11(11):111-114.
- [17] 洪兰,许燕,李立. 小柴胡汤合当归芍药散配合激光治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2021,37(2):165-167.
- [18] 姜凤,霍勤. 五苓散辨治黄斑水肿思路探析[J]. 光明中医, 2023,38(18):3542-3545.
- [19] 袁晨,孙天晓,谢学军. 浅谈五苓散在眼科的应用[J]. 中国中医眼科杂志, 2019,29(6):468-471.
- [20] 张林平. 中药五苓散加味治疗糖尿病黄斑水肿的临床分析[J]. 糖尿病新世界, 2014,34(13):5-6.
- [21] 马宇,刘意,牛琳琳,等. 复方血栓通胶囊联合五苓散加减辨治糖尿病视网膜病变围光凝期的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015,21(5):557-558,570.
- [22] 陈茜,王菁,魏伟. 五苓散对糖尿病视网膜病变大鼠血-视网膜屏障的保护作用[J]. 国际眼科杂志, 2019,19(2):204-208.
- [23] 毛妍,梁慧慧,朱俊平,等. 真武汤的方证解析与现代研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(1):217-225.
- [24] 宋宙光. 从“阳不统血”理论探讨 DR 增殖期患者玻璃体切割术后再出血的辨治[J]. 中国中医眼科杂志, 2021,31(2):123-126,136.
- [25] 魏光杰,高鹏. 真武汤加减治疗老年 2 型糖尿病视网膜病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(21):311-313.
- [26] 陈卫国. 金匱肾气丸的配伍特点及其临床指导意义[J]. 中医杂志, 2009,50(4):378-379.
- [27] 张亚男,翟乐乐,马桂琴. 八味肾气丸的源流、方义及在风湿病中的应用[J]. 中国民间疗法, 2022,30(12):67-69.
- [28] 余日成. 加味肾气丸联合抗 VEGF 药物治疗脾肾两虚型糖尿病视网膜病变的效果观察[J]. 中国医学创新, 2020,17(23):73-77.
- [29] Dan L, Yulin Q, Lu L, et al. Jin-Gui-Shen-Qi Wan ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting apoptosis of retinal ganglion cells through the Akt/HIF-1 α pathway[J]. *Chinese Medicine*, 2023,18(1):130-130.

(收稿日期:2024-01-01)