

交泰丸合密蒙花辨证治疗早期糖尿病 视网膜病变的新思路

高健生* 接传红* 罗旭昇* 胡世兴* 陈 晨* 宋剑涛* 谢立科*

(* 中国中医科学院眼科医院,北京市石景山区鲁谷路 9 号,100040)

关键词 视网膜病变,早期糖尿病/中医药疗法

目前糖尿病(diabetes mellitus,DM)患者正日趋增多,DM 成为继肿瘤、心脑血管系统疾病之后严重危害公共健康的疾病。糖尿病视网膜病变(diabeticretinopathy,DR)是 DM 常见和严重的并发症之一,也是重要的致盲原因之一。据世界卫生组织(WHO)报告^[1],2002 年全世界 DR 患者总人数为 644~805 万。在我国随着经济的迅速发展,人们生活方式和饮食结构的改变,平均寿命的延长,城市化和人口老龄化的加快,DM 患者人数不断增加,DR 患病率也逐步提高。北京、上海、天津、重庆四地 10 家医院 1991~2000 年住院的 3469 名 2 型 DM 患者,DR 并发症的患病率为 31.5%,已接近或部分超过西方国家的平均水平^[2]。

DM 属于中医“消渴”病的范畴,DR 属于“视瞻昏渺”、“云雾移睛”、“血灌瞳神后部”、“暴盲”等范畴。目前有关 DR 的发病机制尚未完全阐明,各种治疗方法尚不理想。控制血糖是治疗 DR 的基本原则,虽然部分患者能有效阻止其发展,但大多患者不能达到或维持良好的控制标准。相关药物虽然能在一定程度上阻止或减慢早期阶段 DR 的发生发展,但还处在临床试验之中,至今尚无一种药物能有效控制 DR 的发展^[3]。DR 发展至增殖期,由于新生血管的特殊结构,极易出血、增殖、机化及牵拉,导致严重视力减退,治疗以激光及手术等有创疗法为主,费用昂贵,视网膜视神经功能恢复较差,效果不理想。因此,DR 的早期干预性治疗对防止其致盲有着极其重要的意义。

总结近年有关中医药防治 DR 的文献,共出现 24 种证型,其中气阴两虚夹瘀型最常见。认为随着 DR 的发生发展,其证候逐渐由阴虚向气阴两虚再向阴阳两虚演变,血瘀证表现也随之加重^[4]。DR 发生发展与五脏虚损相关程度依次为:肾、肝、心、脾、肺。认为肝肾虚损、阴损及阳、目窍失养是 DR 的基本病机;心脾亏虚、因虚致瘀、目络阻滞是 DR 发生发展过程中的重要因素;本虚标实、虚实夹杂是其证候特点^[5]。

在辨证施治中常以六味地黄丸、驻景丸加减。临

床报告补气药(黄芪、太子参)及活血化瘀、凉血止血、除湿化痰、行气药等均在改善 DR 患者视力方面取得了一定疗效,而在客观检查指标方面,报道内容相对较少。而影响视力疗效的因素较多,并常有反复的情况,疗效评价的客观性较差。并且总体的临床辨证用药思路未突破,对 DR 患者临床中出现的阴阳寒热虚实错杂、渐进性发展变化考虑不足。临床疗效观察中所采用的硬性指标相对缺乏,如功能性指标:电视野、电生理等;反映组织病理学改变的指标:眼底荧光血管造影,包括对无灌注区的改善、新生血管的抑制、渗出的吸收、黄斑水肿的改善等。

据我们长期临床经验,DR 的病机变化应该与 DM 的发生发展过程一同考虑。DR 多在 DM 发病 5 年之后逐渐发生发展,这期间多数患者已经得到不同程度的干预治疗,或随着病情的发展,病机已经发生转化,大多数已不属于阴虚燥热的证型,而逐步过渡到气阴两虚、肝肾不足,甚至继续发展为阴阳两虚。而血行不畅、目络瘀阻从 DR 临床前期就已发生,并且是进行性发展。以上说明 DR 的发生是在 DM 中后期的阴阳、寒热、虚实的转化过程中渐进发展而成的。故多数患者出现疲劳、自汗、多为头汗明显、大便秘结或小便频数、手足凉麻疼痛、畏寒等全身症状,并渐进发展。眼底则出现微血管瘤、小出血点、黄白色硬性渗出和棉絮斑,新生血管形成引起反复出血,纤维增生、机化牵拉视网膜脱离等。因此在辨证治疗中就出现了凉血止血法抑制新生血管的生长和纤维组织增生,与温阳化气法改善视网膜微循环,促进视网膜无灌注区的血管新生之间的矛盾。如何正确处理好这一辨证与治疗的矛盾,要求我们必须应用中医辨证思维原则指导研究,探索新思路新方法。

临床治疗过程中,早期应用黄连素控制血糖对部分患者确实有效,并且简便价廉,但在应用中发现一部分患者出现大便溏泻或腹胀腹泻。这是由于黄连性味大苦大寒,损伤了该部分患者脾胃阳气所致。同样,我们采用肉桂单味煎水或肉桂粉装胶囊服用降血糖,对部分患者亦有效,而有的患者出现失眠、烦渴、便秘等

热性症状。此乃肉桂大辛大热,伤阴助火所致。

总结经验教训,单味药的应用对病或对症,而非对证治疗,常会出现不良反应;将二药合用,相畏相杀,优势互补,相得益彰。悟出交泰丸中黄连、肉桂合用蕴涵了深刻的辨证法哲理。黄连、肉桂,一寒一热,一清一补,正好切中 DM 和 DR 患者多久病及肾、阴损及阳,虚实夹杂,寒热交错的证候特点。黄连之苦寒,可防肉桂燥热伤阴之弊;肉桂之温热能除黄连寒遏凝滞之弊,且肉桂能温通血脉,解气滞血凝,与黄连配合有阴阳相佐、寒热并用、去性取用之妙义,共奏水火既济,心肾相交之功。

从另一个角度来说,交泰丸本是交通心肾,主治心肾不交所致心悸、不寐之方,DR 眼底病变是肾阳虚气化功能不足,肾水不能上行以抑心火,导致心火独亢,上扰目窍所致,因为目为心使,且心主血脉。因此交泰丸方用黄连泻心火,配以肉桂温其肾阳,引火归原,使心火得降,肾阳得复,心肾相交^[6]。心火不亢,则邪不犯目,目内血脉自安。因此,又可以认为 DR 除了具备从阴虚向气阴两虚再向阴阳两虚转化的证候演变特点、全身兼有血瘀证外,心肾不交、心火上亢扰目也是 DR 不容忽视的重要病机之一。

交泰丸防治 DM 和 DR 的作用在我们的实验研究中也得到了证明。交泰丸浸膏能够有效抑制链脲佐菌素(STZ)性 DM 大鼠视网膜血管内皮细胞的凋亡,减轻无细胞毛细血管的形成,从而抑制微血管病变的发生发展。具体机理与以下因素有关:明显降低 STZ 性 DM 大鼠视网膜及视网膜毛细血管周细胞 NF- κ B 的表达,从而减轻 NF- κ B 的活化造成的 DR 早期损害;调节血液和视网膜中的 ET 和 NO,从而保持血管内在自身调节平衡系统的稳定;调节视网膜 VEGF 和 ICAM-1 的表达,避免其偏离正常。交泰丸还能够改善 STZ 性 DM 大鼠的一般状况,延缓或阻止白内障的发生。在一定程度上减轻 STZ 性 DM 大鼠脉络膜和视网膜色素上皮的病理改变。

我们根据中医理论认为视网膜新生血管属于“赤脉”、“赤膜”或“血翳”的范围。在研究古文献中发现,应用密蒙花治疗“赤脉”的记载见于多部专著中,如《开宝本草》谓其主治“青盲肤翳,赤肿多眵泪,消目中赤脉……”,《外科证治全生集》强调“目中赤脉,加密蒙花。”我们在临床治疗中观察到密蒙花对外眼病确有退赤脉的作用,对于一些反复性出血性眼底病变加入密蒙花亦有促进出血吸收的协同作用。结合实验研究,又得到了进一步的佐证:制备含中药密蒙花的大鼠血清,将其加入培养的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)

中,采用四甲基偶氮唑盐(MTT)法,应用流式细胞仪观察到含密蒙花的大鼠血清对内皮细胞周期有明显影响,可使血管内皮生长因子(VEGF)诱导的 HUVEC 细胞周期中 G₂-M 期细胞比例减少,S 期细胞相对增加,说明密蒙花可阻滞经 VEGF 刺激的 HUVEC 细胞由 S 期进入 G₂-M 期,从而降低其有丝分裂能力。密蒙花可诱导 HUVEC 凋亡。表明密蒙花对 HUVEC 的增殖有抑制作用,从而为临床治疗视网膜血管增殖性病变提供了实验依据,为中医眼科临床用密蒙花“消目中赤脉”的经验提供了有力佐证^[7]。

我们在前人经验的基础上,以辨证论治为出发点,在辨证法思想的指导下组成了与 DR 复杂证候相应的含有交泰丸和密蒙花的中医方药,在此基础上先后申报了中国中医科学院和国家科技部相关的临床优势病种科研项目的课题,在临床应用中取得了良好的疗效。现将我们观察的典型病例举证如下。

例 1:戈某某,女,双眼糖尿病视网膜病变 I 期,经过 3 个多月中药治疗后,双眼视敏度提高,眼底荧光血管造影显示眼底情况好转。治疗前右眼颞周边部见微血管瘤样高荧光,治疗后相同部位相同时间,微血管瘤样高荧光数目减少。

例 2:患者,女,48 岁,DM8 年,视力 D.8。FFA:双眼 DR II 期。治疗前血管渗漏较多,治疗后硬性渗出没有明显变化,但微血管瘤和血管渗漏明显减轻。

因此,在辨证论治基础上,以交泰丸为主合用密蒙花治疗 DR 所取得的初步疗效为我们进一步开展 DR 的防治研究提供了崭新思路,是传统理论认识上的一个进展,是继承基础上的创新,需要严格按照循证医学要求进行深入研究。

参考文献

- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ, 2004, 82 (11): 344 ~ 351.
- 张斌, 向红丁, 毛微波, 等. 北京、上海、天津、重庆四城市住院 2 型糖尿病患者糖尿病慢性并发症及相关大血管疾病的流行病学分析. 中国医学科学院学报, 2002, 24 (5): 452 ~ 456.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care, 2003, 26 (9): 2653 ~ 2664.
- 罗旭昇, 高健生, 朱旭华. 交泰丸防治糖尿病视网膜病变研究的思路探讨. 中国中医眼科杂志, 2005, 15 (2): 103 ~ 104.
- 谢学军, 王明芳. 糖尿病视网膜病变的病机探讨. 中国中医眼科杂志, 1995, 5 (2): 86 ~ 88.
- 李飞主编. 方剂学. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1104.
- 接传红, 高健生. 中药密蒙花抗血管内皮细胞增生作用的研究. 眼科, 2004, 13 (6): 348 ~ 350, 插页 20.

(2006-10-10 收稿)