

干性年龄相关黄斑变性中医药研究进展

陈若冰¹, 张丽艳²

(1. 辽宁省基础医学研究所, 辽宁 沈阳 110101; 2. 辽宁中医药大学中医学院, 辽宁 沈阳 110847)

摘要:为进一步明确中医药治疗干性年龄相关黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的研究进展,从病因病机、临床研究、实验室研究等方面对相关文献进行归纳和梳理。中医药以整体观念和辨证论治理念为指导,从藏象、气血津液、经络、五轮八廓等多角度对干性AMD进行诊治,取得了一定优势;部分中药复方和单体也开展了相关实验室研究。但在临床研究方面,以脾胃论治的研究较少;就某一中药复方研究而言,未能形成从临床到实验室的系统化研究;此外,五轮八廓学说的临床效果缺少研究数据的支持。

关键词:干性年龄相关黄斑变性; 中医药; 研究进展

中图分类号: R276.774.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)01-0154-03

Research Progress on Dry Age-related Macular Degeneration

CHEN Ruobing¹, ZHANG Liyan²

(1. Liaoning Institute of Basic Medicine, Shenyang 110101, Liaoning, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: In order to further clarify the research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of dry age-related macular degeneration, this paper summarized and combed the relevant literature from the aspects of etiology, pathogenesis, clinical research, laboratory research and so on. Guided by the whole concept and syndrome differentiation and treatment concept, traditional Chinese medicine has made some advantages in syndrome differentiation and treatment of dry age-related macular degeneration from Zang-organs manifestation, Qi, blood and body fluid, meridians, five wheels and eight profiles, and some traditional Chinese medicine compounds and monomers have also carried out related laboratory studies. However, in clinical research, the treatment of spleen and stomach is studied less. In the case of a traditional Chinese medicine compound research, it can not form a systematic study from clinical to laboratory study. In addition, the clinical effect of five wheels and eight profiles lacks the support of research data.

Keywords: dry age-related macular degeneration; traditional Chinese medicine; research progress

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),是一种不可逆转的失明疾病,是全球第三大常见致盲性眼病,也是中国人视力丧失的主要原因,随着人口老龄化加剧,AMD的发病率逐渐上升。流行病学研究表明,中国发达城市的AMD发病率高达15.5%^[1-2],AMD分为干性和湿性两型^[3],其中干性AMD所占比例达88%^[4],病理变化主要是玻璃膜疣形成、脉络膜萎缩。现代医学对其未有明确的有效治疗,主要采用生活方式和抗氧化剂干预,中医则以整体观念和辨证论治的独特思维和理念在干性AMD的治疗中取得一定优势,现将近10年中医药治疗干性AMD的文献进行梳理,以获得更全面的认识。

1 中医对干性AMD病名的认识

干性AMD临床特点是眼外观正常,但视力障碍、视觉异常。《证治准绳·杂病·七窍门》云“视瞻昏眇证,谓目内外别无证候,但自视昏眇蒙昧不清也”“视直物如曲弓弦。界尺之类视之皆如钩”。历代医家将干性AMD归属视瞻昏眇、视直如曲^[5]、云雾移睛^[6]、视瞻有色^[7]范畴,为中医内

障眼病。

2 中医对干性AMD病因病机的认识

2.1 藏象学说 《灵枢·大惑论》曰“目者,五脏六腑之精也”,《素问·五脏生成》云“肝受血而能视”;《灵枢·脉度》亦云“肝气通于目,肝和则目能辨五色矣”,言明肝血充足、肝气舒畅调达,则目能视物。《灵枢·天年》则云“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减,目始不明”,阐述肝血不足、肝气衰竭,则视物昏暗。《素问·上古天真论》言“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之”,表明肾精充足则目窍得养。《仁斋直指方》继云“肝肾之气充,则精采光明,肝肾之气乏,则昏朦运眩”,指出肝肾不足,则目昏目眩。以上,表明肝肾与本病关系密切。《兰室秘藏·眼耳鼻门》则曰“夫五脏六腑之精气,皆禀受于脾,上贯于目。脾者,诸阴之首,目者,血脉之宗也,故脾虚则五脏之精气皆失所司,不能归明于目矣”,意指脾气足,气血充沛上注于目,脾气虚,气血不足目不能视。说明,脾与本病亦存在密切关系。亢泽峰亦认为辨治年龄相关性黄斑变性应多从肝脾肾三脏辨治^[8]。可见,干性AMD脏腑辨证主要责之于肝、脾、肾三脏。

2.2 气血津液学说 《灵枢·决气第三十》曰“气脱者,目不明”,说明气与目关系密切。《审视瑶函》云“夫目之有血为养目之源……少有亏滞,目病生矣”,表明血与目的功能亦很紧密;

基金项目: 辽宁省科技厅项目(20180036)

作者简介: 陈若冰(1978-),女,辽宁铁岭人,教授,硕士,研究方向:中药潜在功能的研究。

《灵枢·口问》又云“液者,所以灌精濡空窍者也……液竭则精不灌,精不灌则目无所见”,阐明了液与目的关系,同时,段颖等^[9]在孔门医学的基础上指出气滞血瘀结滞是本病发生的重要原因;庄曾渊提出,将AMD分为精气亏损、气液失调、络伤四溢、痰瘀互结4个基本证型^[10],可见,气血津液失常也是本病发生的重要机理。

2.3 经络学说 《灵枢·邪气脏腑病形》云“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍,其精阳气上走于目而为睛。”《灵枢·口问》中记载“目者,宗脉之所聚也”^[11]。表明,经络与目关系密切。陈达夫老先生则依据《素问·金匱真言论》中“中央黄色,入通于脾”在“内眼结构与脏腑经络的关系学说”中指出黄斑病变属于足少阴脾经^[12]。再一次明确本病与经络的关系。

2.4 五轮八廓学说 五轮是眼科的独特理论,源自《内经》,《灵枢·大惑论》曰“睛之窠为眼,骨之精为瞳子,筋之精为黑睛,血之精为络,其窠气之精为白眼,肌肉之精为约束。”分别对应为水轮、风轮、血轮、气轮、肉轮。《太平圣惠方》强调“五轮应属五脏”,本病病变主要在黄斑,黄斑属广义的“瞳神”,对应为水轮,属肾脏^[13]。陈言在《三因方》中提出“八廓”,《世医得效方》则为“八廓配属了眼位”,《银海精微补》阐述“八廓贯联十二经络,聚精会神于目”。为中医药治疗本病,拓展了诊疗思路。

3 中医对干性AMD治疗的临床研究

3.1 以脏腑论治 林颖^[14]认为干性AMD多由肝肾不足引起。梁振华^[15]以红景天、车前子、墨旱莲、丹皮、菊花、陈皮、白术、柴胡、茯苓、山药、枸杞子、女贞子等组方增视明目汤治疗肝肾阴虚型干性AMD,有效率90.91%,显著高于西药对照组($P<0.05$)。苏晶^[16]以熟地黄、制何首乌、女贞子、桑椹、生地黄、白芍、山药、泽泻、麦冬、五味子组方滋补补肾片治疗干性AMD,治疗组视力提高,Amsler表变性格数减少、中心视野缺损范围缩小、中医症状积分降低,明显优于西药对照组($P<0.05$)。张欣桐^[17]、孟梁^[18]、王燕^[19]用丹参、枸杞子、楮实子、菟丝子组方杞黄颗粒治疗肝肾阴虚型年龄相关性黄斑变性,有效率达96.77%,眼底色素上皮细胞和玻璃膜疣改善明显,血清补体因子H(sCFH)明显高于维生素C对照组,也明显优于本组治疗前水平($P<0.05$)。赵辉^[20]以熟地黄、枸杞子、山茱萸、女贞子、菟丝子、石斛、山药、人参、茯苓、槟榔、生地黄、羚羊角、菊花、白蒺藜、木贼、车前子、夏枯草、决明子、牡丹皮组方复明胶囊治疗干性AMD32眼,总有效率71.87%,明显优于明目地黄丸对照组($P<0.05$)。王德淳^[21]以六味地黄软胶囊联合七叶洋地黄双苷滴眼液治疗早中期及干性进展期AMD21例,治疗后患者drusen体积明显小于对照组($P<0.05$)。仲路对AMD中医证型研究指出脾虚湿困证以干性为主^[22],与黄仲委^[23]和关国华^[24]认为脾气虚是AMD早期病变相一致,刘明华^[25]对脾气虚弱者以补中益气汤联合西药进行治疗,亦取得明显效果。从以上研究可以看出,中西医结合或中药复方可有效干预干性AMD的进展。但在临床研究中研究者偏重于从肝肾论治干性AMD,以脾胃论治的临床研究相对较少。

3.2 以气血津液论治 王春燕^[26]以炒菟丝子、车前子、楮实子、三七粉、葛根组方新订驻景颗粒,在滋养肝肾的基础上进行活血、祛瘀、化痰、利湿,治疗干性年龄相关性黄斑变性,治疗组有效率为90.91%,最佳矫正视力和光学相干断层扫描(OCT)变化,明显优于对照组($P<0.05$)。王燕等^[27]以党参、麦冬、五味子、枳实、白术、密蒙花等组成消蒙片治疗气阴两虚型和痰

瘀互结型干性老年黄斑变性30例56眼,获得显著疗效。王玉等^[28]以补肾明目、疏泄气机、活血化痰为主要原则,以黄芪、党参、茯苓、菟丝子、三七、葛根、赤白芍、炙甘草组方,获得明确疗效。刘玲等^[29]认为本病在肝脾肾亏虚的基础上,痰浊内蕴,气滞血瘀、痰瘀互结,以自制加味参脉散联合丹参滴丸治疗301只眼,总有效率90.03%。

综合脏腑论治和气血津液论治,治疗干性AMD常用的中药有枸杞子、女贞子、熟地黄、五味子、白芍、泽泻、丹参、当归、夏枯草,这与陈茜等^[30]对治疗干性AMD中药进行META分析的结果一致。

3.3 以经络论治 对《针灸资生经》眼科病治疗规律分析,手足三阳经及督脉腧穴使用频率85.3%,膀胱经腧穴使用频率29.2%^[31]。“韦氏三联九针”指出“精明、承泣、上明”是治疗眼底疾病极为重要的组穴^[32]。王文义等^[33]在中药治疗基础上取穴睛明、攒竹、承泣、风池、太阳配合中药治疗,其效果明显优于单纯中药治疗组($P<0.05$)。江丹等^[34]以贴敷耳穴(眼、目1、目2、肝、肾、脾、交感等)联合口服胰激肽原酶肠溶片治疗干性AMD,效果好于仅口服胰激肽原酶肠溶片者,治疗组视力、视敏度改善和黄斑区视网膜厚度稳定性均显著优于对照组($P<0.05$)。此外,李桂敏等^[35]以饿马摇铃手法针刺攒竹、翳明、肝俞、脾俞、肾俞等,发现其治疗效果优于常规针刺法;朱佳丽等^[36]研究则发现眶周穴位和眶内穴位治疗疗效相当,但眶内穴位针刺后不良反应发生率为60%,显著高于眶周穴位针刺($P<0.05$)。综上,以经络论治干性AMD在临床亦取得一定疗效,与中药联合能加强治疗效果。

3.4 以五轮八廓论治 蒋莉娅、黄淑秋等^[37]根据五轮八廓理论,以五脏六腑分别对应河图洛书先天八卦图中八卦方位,筛选出菖蒲、稀签草、玄参、枳壳、紫苑、瞿麦、乌贼骨和马齿苋8味药,组方启明汤,但其疗效还有待进一步验证。

4 中医药干预干性AMD的实验室研究

4.1 中药复方干预干性AMD实验室研究 侯乐等^[38]观察到由制首乌、黄精、菟丝子构成的补肾益精方对干性年龄相关性黄斑变性动物模型骨髓来源干细胞具有显著动员能力,能够增加外周血BMCs、G-CSF、SDF-1 α 及受体CXCR-4含量。王高峰^[39]用人参、炒白术、茯苓、熟地黄、山茱萸、怀山药、牡丹皮、当归、陈皮、法半夏、何首乌、灵芝末、烫水蛭、菟丝子、炙甘草构成的益气养阴明目汤干预脾肾两虚型实验大鼠眼组织黄斑变性,发现其可提高SOD、CAT和NO含量,降低MDA含量,改善微循环。谢婧等^[40]组成的补肾益气活血方可通过激活Nrf2,提高SOD、GSH-Px、CAT酶活性,上调下游靶基因HO-1、NQO-1、GCL表达水平,增强模型动物体内活性氧的清除的作用。

4.2 中药单体干预干性AMD实验室研究 谭涵宇等^[41]研究发现蛭蟾提取物能通过抑制或促进细胞凋亡关键因子Caspase-3表达实现对感光细胞的凋亡的调节,同时,通过抑制炎症相关因子FasL、TNF- α 、NF- κ B表达抑制慢性炎症发生。李钟睿等^[42]研究发现葛根素能抑制过氧化氢对人视网膜上皮细胞(ARPE-19)的损伤,呈剂量依赖性。刘文睿等^[43]研究发现白藜芦醇能抑制碘酸钠诱导后ARPE-19的凋亡。彭汤明等^[44]研究发现中药小檗碱(BBR)能通过激活AMPK激酶抑制过氧化氢诱导的人RPE细胞系D407细胞的氧化损伤。

5 中医药治疗干性AMD的结论和展望

中医药以整体观念和辨证论治理念为指导,从藏象、气血津液、经络以及五轮八廓等角度进行论治,在干性AMD的治疗

中取得了一定优势。药理研究涉及到复方与中药单体两类,为中医药治疗干性 AMD 取得了实验室支持。但是对于干性 AMD 的中医药临床研究偏重于肝肾论治,而对脾胃论治的研究较少,此外,中药复方的临床研究与实验室研究之间缺乏系统性,未能在彼此之间相互呼应,形成一个有机体系,有待完善;同时,五轮八廓等中医论治理论尚缺乏进一步的临床和实验研究。未来尚需要更加规范、系统的研究为中医药治疗干性 AMD 提供有利支持。

参考文献

- [1] 邵毅,周琼. 年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范—2018 年英国专家共识解读[J]. 眼科新进展,2019,39(11):1001-1004.
- [2] QI H J, LI X X, ZHANG J Y, et al. Efficacy and safety of ranibizumab for wet age-related macular degeneration in Chinese patients[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(1):91-97.
- [3] 周天球,管怀进. 年龄相关性黄斑变性的中西医结合治疗进展[J]. 交通医学,2011,25(3):228-232.
- [4] FERRIS F L, WILKINSON C P, BIRD A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2013, 120(4):844-851.
- [5] 陈瑶,张东蕾,何伟. 中医药治疗萎缩型老年黄斑变性研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2021,35(3):126-128.
- [6] 高园园,李娟,黄洁,等.《审视瑶函》视瞻昏渺辨证思想在年龄相关性黄斑变性治疗中的应用初探[J]. 山西中医,2020,36(12):1-4.
- [7] 余聪,吴烈,胡佩,等. 中医药治疗年龄相关性黄斑变性的疗效和安全性系统综述及 Meta 分析[J]. 现代中医临床,2020,27(5):39-48.
- [8] 李书娇,亢泽峰,杨征征,等. 亢泽峰辨治年龄相关性黄斑变性经验探析[J]. 中国中医眼科杂志,2020,30(9):6653-656.
- [9] 段颖,支楠. 年龄相关性黄斑变性中医辨治探讨[J]. 陕西中医,2017,38(10):1453-1454,1456.
- [10] 盛倩. 庄曾渊论治眼底病学术思想及老年性黄斑变性辨治经验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2016.
- [11] 胡欣欣. 针灸治疗眼病的古代文献研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [12] 袁晨,谢学军.《中医眼科六经法要》的创新与临床应用[J]. 光明中医,2020,35(2):185-188.
- [13] 孟欢,金明. 年龄相关性黄斑变形的中医药研究进展[J]. 北京中医药,2020,39(8):891-894.
- [14] 林颖. 中医辨证治疗老年性黄斑变性视觉诱发电位变化的研究[J]. 中医临床研究,2012,4(23):1-4.
- [15] 梁振华. 增视明目汤治疗干性年龄相关性黄斑变性(肝肾阴虚证)的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志,2020,8(12):158.
- [16] 苏晶,刘新泉,张殷建. 滋阴补肾片治疗干性年龄相关性黄斑变性疗效观察[J]. 河北中医,2017,39(6):835-838,862.
- [17] 张欣桐,梁凤鸣,王莉,等. 杞黄颗粒对肝肾阴虚型年龄相关性黄斑变性临床证候的影响[J]. 天津中医药大学学报,2017,36(3):187-190.
- [18] 孟梁,梁凤鸣,王燕,等. 杞黄颗粒对肝肾阴虚型年龄相关性黄斑变性视力及眼底情况的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(2):285-288.
- [19] 王燕,王璐,袁远. 杞黄颗粒对年龄相关性黄斑变性患者血清补体的调控作用[J]. 广东医学,2018,39(7):1099-1105.
- [20] 赵辉,闫书强,焦凡. 复明胶囊治疗干性年龄相关性黄斑变性 64 眼疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):330-333.
- [21] 王德淳,魏伟,周欣. 六味地黄胶胶囊联合七叶洋地黄双苷滴眼液治疗早中期及干性进展期 AMD21 例临床研究[J]. 江苏中医
- 药,2016,48(11):35-37.
- [22] 仲路,姚静,高峰,等. 年龄相关性黄斑变性中医证型与 CFH 基因 Y402H、CFB 基因 R32Q 多态性的相关性研究[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(6):516-518.
- [23] 黄仲委,关国华,詹宇坚,等. 老年性黄斑变性病变分期的中医辨证[J]. 广州中医学院学报,1995,12(4):1-4.
- [24] 关国华. 老年性黄斑变性病中医辨证论治之规律性[J]. 新中医,1996(8):12-14.
- [25] 刘明华. 中医辨证分型联合西药治疗年龄相关性黄斑变性临床效果观察[J]. 亚太传统医药,2013,9(7):87-88.
- [26] 王春燕,李慧丽,李小丹,等. 新订驻景颗粒治疗干性年龄相关性黄斑变性[J]. 中医学报,2019,34(5):1085-1088.
- [27] 王燕,庞龙,欧扬,等. 消膜片治疗气阴两虚兼瘀互结证干性年龄相关性黄斑变性疗效观察[J]. 新中医,2014,46(7):133-135.
- [28] 王玉,马晓婕,王素娜,等. 益气复明汤联合光动力疗法治疗老年性黄斑变性的疗效及对免疫炎症反应及氧化应激反应的影响[J]. 世界中医药,2019,14(10):2698-2071,2076.
- [29] 刘玲,钟瑞英,于蓝. 加味参脉散治疗萎缩型老年性黄斑变性 152 例[J]. 光明中医,2012,27(4):706-707.
- [30] 陈茜,邱丹,胡天明,等. 中药治疗干性年龄相关性黄斑变性的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药,2019,30(9):2273-2276.
- [31] 朱永政,张洪星,贾红玲,等.《针灸资生经》眼科病治疗规律浅析[J]. 针灸临床杂志,2017,33(7):70-72.
- [32] 夏燕婷,孙艳红,韦企平. “韦氏三联九针”治疗视神经疾病的处方思路[J]. 中国针灸,2019,39(3):303-305.
- [33] 王文义,周宏宇,周立娜. 针刺配合健脾益气汤治疗萎缩性年龄相关性黄斑变性的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(61):11913,11916.
- [34] 江丹,刘新泉,张殷建,等. 耳穴贴敷联合怡开片治疗干性黄斑变性的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(10):1409-1411.
- [35] 李桂敏,邵玉红,殷建权. “饿马摇铃”针法治疗早期老年黄斑变性:随机对照研究[J]. 中国针灸,2017,37(12):1294-1298.
- [36] 朱佳丽,具紫勇,刘廷亮,等. 针刺治疗干性黄斑变性临床观察[J]. 上海针灸杂志,2018,37(6):630-634.
- [37] 蒋莉娅,黄淑秋,武志峰,等. 基于五轮八廓学说启明汤治疗年龄相关性黄斑变性之思路初探[J]. 时珍国医国药,2017,28(6):1405-1406.
- [38] 侯乐,唐由之,梁丽娜. 补肾益精方对干性年龄相关性黄斑变性动物模型骨髓来源干细胞动员的影响[J]. 中国中医眼科杂志,2017,27(1):3-7.
- [39] 王高峰,刘勇,徐琨,等. 益气养阴明目汤对实验大鼠眼组织中自由基相关指标及 ET 含量的影响[J]. 湖南中医杂志,2018,34(7):174-176.
- [40] 谢婧,李敏,徐新荣,等. 补肾益气活血方对干性年龄相关性黄斑变性模型小鼠视网膜氧化损伤的保护作用[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(2):162-167.
- [41] 谭涵宇,李建超,彭俊,等. 蛭螭不同途径给药对干性年龄相关性黄斑变性模型 Caspase-3、FasL、TNF- α 、NF- κ B 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(5):499-503.
- [42] 李钟睿,冯卓蕾,孙云端,等. 葛根素对过氧化氢诱导 ARPE-19 细胞活力损伤和凋亡的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(6):476-478.
- [43] 刘文睿,戴国宇,杨妮娟,等. 白藜芦醇对碘酸钠诱导后人视网膜色素上皮细胞凋亡的抑制作用[J]. 眼科新进展,2019,39(6):507-511.
- [44] 彭汤明,黎帅,郑文华. 小檗碱通过激活 AMPK 激酶减轻人视网膜色素上皮细胞的过氧化氢氧化损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(9):695.