网络首发时间：2024-03-18 21:56:42
网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/32.1247.R.20240314.1720.009

·临床研究·

二冬消渴方治疗阴虚热盛型 2 型糖尿病性干眼的临床疗效及对血清 IL-17、IL-1β 的影响

孙心怡[1]，姬慧杰[2]，石李[2]，沈乎醒[1]，余江毅[1]，董莹莹[2]
（1. 南京中医药大学附属医院，江苏 南京 210029；2. 南京中医药大学第一临床医学院，江苏 南京 210023）

摘要：目的 观察二冬消渴方治疗阴虚热盛型 2 型糖尿病性干眼的临床疗效及对血清白细胞介素-17（IL-17）、白细胞介素-1β（IL-1β）的影响，探讨二冬消渴方疗效机制。**方法** 纳入江苏省中医院阴虚热盛证 2 型糖尿病性干眼患者 110 例，随机分为治疗组及对照组各 55 例，治疗组脱落 5 例，对照组脱落 4 例。对照组予基本降糖方案联合玻璃酸钠滴眼液外用治疗，治疗组在对照组治疗基础上加服二冬消渴方，2 组疗程均为 4 周。治疗前后观察 2 组患者中医证候积分变化情况并评估中医临床疗效，检测血糖及胰岛功能相关指标［空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）、空腹 C 肽（FCP）、餐后 2 h 血糖（PBG）、胰岛素分泌功能指数（HOMA-β）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）］、眼表指标［泪膜破裂时间（BUT）、角膜荧光素钠染色（FL）、Schirmer Ⅰ试验（SⅠT）］及炎症相关指标（IL-17、IL-1β）的变化情况，治疗期间观察 2 组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗后，2 组患者中医证候总积分均明显减少（$P<0.01$），治疗组优于对照组（$P<0.01$），治疗组中医临床总有效率高于对照组（$P<0.01$）；2 组患者 SⅠT 和 BUT 均明显增加（$P<0.01$），治疗组优于对照组（$P<0.05$，$P<0.01$）；2 组患者 FL 均显著降低（$P<0.01$），组间无显著差异；治疗组患者血清 IL-17、IL-1β 均显著下降（$P<0.01$），明显优于对照组（$P<0.05$）。治疗前后 2 组患者血糖及胰岛功能相关指标未见明显变化（$P>0.05$）。治疗期间，2 组患者均未见明显不良反应。**结论** 二冬消渴方可改善糖尿病性干眼患者 SⅠT、BUT、FL 及眼部症状，有效治疗糖尿病干眼，减轻眼表炎症，其机制可能与降低血清炎症因子 IL-17、IL-1β 有关。

关键词：干眼；糖尿病；二冬消渴方；炎症；IL-17；IL-1β
中图分类号：R276.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-0482(2024)03-0302-07
DOI：10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0302
引文格式：孙心怡，姬慧杰，石李，等. 二冬消渴方治疗阴虚热盛型 2 型糖尿病性干眼的临床疗效及对血清 IL-17、IL-1β 的影响［J］. 南京中医药大学学报，2024，40(3)：302-308.

Clinical Efficacy of Erdong Xiaoke Formula in Treating Type 2 Diabetes Dry Eyes with Yin Deficiency and Heat Excess Syndrome and Its Influence on Serum IL-17 and IL-1β

SUN Xinyi[1], *JI Huijie*[2], *SHI Li*[2], *SHEN Huxing*[1], *YU Jiangyi*[1], *DONG Yingying*[2]
(1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical efficacy of Erdong Xiaoke Formula in the treatment of type 2 diabetes dry eyes with yin deficiency and heat excess syndrome and its effect on serum interleukin 17 (IL-17) and interleukin 1β (IL-1β), and to explore the therapeutic mechanism of Erdong Xiaoke Formula. **METHODS** 110 cases of type 2 diabetes patients with dry eyes of yin deficiency and heat excess syndrome from Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine were enrolled and randomly divided into a treatment group and a control group, 55 cases each. 5 cases dropped out of the treatment group and 4 cases dropped out of the control group. The control group was given a basic hypoglycemic regimen combined with topical sodium hyaluronate eye drops. The treatment group was given Erdong Xiaoke Formula in addition to the treatment in the control group. The treatment course for both groups was 4 weeks. Changes in TCM syndrome scores of the two groups of patients were observed before and after treatment, and the clinical efficacy of TCM was evaluated. Blood glucose and pancreatic islet function-related indicators [fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), fasting C-peptide (FCP), postprandial 2 h blood glucose (PBG), insulin secretion function index (HOMA-β), insulin resistance index (HOMA)-IR)], ocular surface indicators [tear break up time (BUT), corneal sodium fluorescein staining (FL), Schirmer Ⅰ test (SⅠT)], and inflammation-related indicators (IL-17, IL-1β) were detected. The occurrence of adverse reactions in the two groups of patients was observed during the treatment period. **RESULTS** After treatment, the total scores of TCM syn-

收稿日期：2023-12-09
基金项目：第四批省名老中医药专家传承工作室建设项目（苏中医科教〔2021〕7 号）
第一作者：孙心怡，女，主治中医师，E-mail：sunxinyi3104@163.com
通信作者：董莹莹，女，副主任中医师，主要从事中医药防治内科疾病的研究，E-mail：rita_1385@163.com

dromes in both groups were significantly reduced ($P<0.01$), the treatment group was better than the control group ($P<0.01$), and the total effective rate of TCM syndromes in the treatment group was higher than that of the control group ($P<0.01$); SⅠT and BUT of patients in both groups increased significantly ($P<0.01$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$, $P<0.01$); the FL of patients in both groups significantly reduced ($P<0.01$), and there was no significant difference between the groups; the serum IL-17 and IL-1β of the patients in the treatment group decreased significantly ($P<0.01$), which was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). There were no significant changes in blood glucose and pancreatic islet function-related indicators in the two groups before and after treatment ($P>0.05$). During the treatment, no obvious adverse reactions were observed in the two groups. **CONCLUSION** Erdong Xiaoke Formula can improve SⅠT, BUT, FL and eye symptoms in patients with diabetic dry eye, effectively treat diabetic dry eye, and reduce ocular surface inflammation. Its mechanism may be related to reducing serum inflammatory factors IL-17 and IL-1β.

KEYWORDS: dry eye; diabetes; Erdong Xiaoke Formula; inflammation; IL-17; IL-1β

糖尿病并发症多样,目前高血糖已被确定为干眼和角膜并发症(即糖尿病性角膜病)的主要系统性风险因素之一[1],其中视网膜病变是导致成年人失明的主要病因。研究表明,2 型糖尿病(T2DM)人群中,干眼患病率高达 54.3%[2],因其病程长,进展缓慢,初期症状不显而被患者忽略,但随着病情发展,眼表症状越发严重,可出现烧灼、怕光、眼痒等症状。待患者自觉症状较重前来就诊时,病情已较为严重,可出现明显角膜损伤,甚至合并感染,影响视力,预后较差[3]。目前糖尿病性干眼的干预措施有限,临床多采用人工泪液局部点眼,但仅能暂时改善症状,长期疗效欠佳。

中医药治疗本病具有一定优势。糖尿病患者多因饮食不节损伤脾胃,导致郁热内生损伤阴津,久致肾精亏损、虚火内生、目失润养,发为糖尿病干眼。阴虚热盛证为糖尿病干眼的常见证型[4]。二冬消渴方为江苏省名中医余江毅教授治疗糖尿病的经验方,可有效改善糖尿病干眼患者的临床症状[5]。本研究旨在通过临床试验进一步验证二冬消渴方对阴虚热盛型 T2DM 性干眼的临床疗效及其对患者血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-1β(IL-1β)的影响以探讨其作用机制,并为 T2DM 性干眼的治疗提供临床依据。

1　临床资料

1.1　一般资料

本研究所有病例均来自 2019 年 1 月至 2022 年 1 月在江苏省中医院内分泌科、眼科就诊的阴虚热盛型 T2DM 性干眼的门诊及住院患者。采用 SPSS 25.0 生成的随机数字将患者随机分为治疗组和对照组各 55 例。治疗期间,治疗组有 1 例服药后出现腹泻并退出研究,治疗组与对照组各有 4 例失访,治疗组完成研究 50 例,对照组完成研究 51 例。2 组患者性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)基线资料比较无统计学差异($P>0.05$),见表 1。本研究由江苏省中医院伦理委员会审批通过(批号:2018NL-143-02),所有患者均自愿参与并签署知情同意书。

表 1　2 组患者基本资料比较

Table 1　Comparison of basic information between the two groups of patients

组别	性别		年龄/岁	病程/a	BMI/(kg·m^{-2})
	男	女			
治疗组	33	17	60.76±9.98	10.64±6.80	24.21±3.39
对照组	35	16	59.75±10.81	11.86±7.42	23.40±2.11

1.2　诊断标准

1.2.1　T2DM 诊断标准　参考美国糖尿病协会提出的诊断标准(2019 年)[6]:典型糖尿病症状(多饮、多食、多尿、体质量下降)加上随机血糖≥11.1 mmol·L^{-1},或空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol·L^{-1},或葡萄糖负荷后 2 h 血糖≥11.1 mmol·L^{-1}。符合上述诊断标准并排除其他类型糖尿病即可诊断。

1.2.2　干眼诊断标准　参考《干眼临床诊疗专家共识(2013 年)》[7]制定干眼诊断标准。①有眼部干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、视力波动等主观症状之一和泪膜破裂时间(BUT)≤5 s 或 Schirmer Ⅰ试验(SⅠT)(5 min)≤5 mm 可诊断为干眼;②有眼部干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、视力波动等主观症状之一和 5 s<BUT≤10 s 或 5 mm<SⅠT(5 min)≤10 mm,同时有角膜荧光素钠染色(FL)阳性可诊断为干眼。

1.2.3　中医辨证标准　参考《中药新药临床研究指导原则:试行》[8]、《中医病证诊断疗效标准》[9]中阴虚热盛证的辨证标准。主症:眼球干涩,白睛微

红,灼热、磨痛、眼痒,视物模糊;次症:口咽干燥,失眠心烦,潮热盗汗,大便干结,小便短黄;舌脉:舌质红少津,苔薄黄,脉细数。符合全部主症及次症,结合舌脉,即可辨证为阴虚热盛证。

1.3　纳入标准

①既往诊断为 T2DM 且入组前血糖控制达标(糖化血红蛋白≤7%);②符合干眼诊断标准及阴虚热盛证辨证标准;③年龄≥20 岁且≤80 岁;④除糖尿病视网膜病变及糖尿病性白内障外,无其他眼部活动性病变,无全身严重系统疾病;⑤近 3 月内无眼部用药史;⑥近 6 月内无眼前后节手术及眼部外伤史;⑦近 6 月内无角膜接触镜佩戴史;⑧自愿参加试验并签署知情同意书。

1.4　排除标准

①近 1 月内出现糖尿病酮症酸中毒等其他急性并发症或感染;②除 T2DM 外其他原因引起的血糖升高;③风湿免疫疾病或甲状腺功能亢进症导致的干眼;④处于哺乳期或妊娠期;⑤合并其他结膜、角膜病变,泪道堵塞等眼表疾病;⑥正使用其他方案进行干眼治疗;⑦精神疾病患者。

2　方法

2.1　治疗方法

对照组予基本降糖方案联合玻璃酸钠滴眼液外用治疗,基本降糖方案为根据血糖予以口服降糖药和(或)皮下注射胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和(或)皮下注射胰岛素治疗;玻璃酸钠滴眼液(批号:H20171192;生产公司:参天制药有限公司;规格:每支 5 mL),每次 1~2 滴,每日 3 次。

治疗组在对照组治疗基础上加服二冬消渴方,药物组成:天冬 10 g,麦冬 10 g,天花粉 10 g,夏枯草 10 g,石斛 10 g,淮山药 15 g,葛根 15 g,鬼针草 15 g,川黄连 3 g,每日 1 剂,由江苏省中医院中药房统一煎取至 400 mL,每次 200 mL,早晚服用。

2 组疗程均为 4 周。

2.2　观察指标及方法

2.2.1　中医证候积分及临床疗效评价　于治疗前后评价并记录 2 组患者中医主、次症积分。询问并记录患者眼部症状,包括:眼球干涩、白睛微红、灼热、磨痛、眼痒、视物模糊,根据症状进行评分:无症状 0 分、轻度症状 2 分、中度症状 4 分、重度症状 6 分,以上 6 项为主症评分。询问并记录患者全身症状,包括:口咽干燥、失眠、心烦、潮热盗汗、大便干结、小便短黄,根据症状进行评分:无症状 0 分,轻度症状 1 分、中度症状 2 分、重度症状 3 分,以上 6 项为次症评分。具体评分见表 2~3。

表 2　阴虚热盛证主症评分标准

Table 2　Scoring criteria for main symptoms of yin deficiency and heat excess

项目	0 分	2 分	4 分	6 分
眼球干涩	无	偶有干涩	常有干涩不爽	干涩难忍,反复发作
白睛微红	无	白睛淡红	白睛深红	白睛红赤肿胀
灼热	无	偶有轻微烧灼感	烧灼感次数频繁,欲闭眼	每日出现,发作时如有辣物在眼,无法睁眼
磨痛	无	轻微疼痛	明显疼痛	疼痛难忍
眼痒	无	微痒	痒时用手揉眼	痒极难忍
视物模糊	无	轻度视物模糊	中度视物模糊	严重视物模糊

表 3　阴虚热盛证次症评分标准

Table 3　Scoring criteria for secondary symptoms of yin deficiency and heat excess

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
口咽干燥	无	口微干	口干饮水	口渴思饮
失眠	无	睡眠稍有减少	时见失眠	难以入睡
心烦	无	夜间手足心微热	手足心灼热心烦	五心烦热,不欲衣被
潮热盗汗	无	偶尔潮热盗汗	经常潮热盗汗	持续潮热盗汗
大便干结	无	大便干,每日 1 行	大便秘结,2~3 日 1 行	大便艰难,3 日以上 1 行
小便短黄	无	小便微黄	小便黄	小便黄赤

中医临床疗效评价参照《中药新药临床研究指导原则:试行》[8],使用尼莫地平法计算治疗前后症状量化积分,疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。疗效指数≥90%为治愈;

90%>疗效指数≥70%为显效;70%>疗效指数≥30%为有效;疗效指数<30%为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

2.2.2　眼表指标检测　于治疗前后检查2组患者眼表指标变化情况。①BUT:用0.9%生理盐水湿润荧光素钠试纸,将着色部位涂于患者双眼下睑内侧,让患者瞬目后睁眼,裂隙灯显微镜用钴蓝光观察,记录泪膜出现第一个破裂干燥斑的时间,测3次,取平均值。②FL:使用荧光素钠染色后,裂隙灯观察角膜染色情况,将角膜划分为4个象限,根据象限进行记分:无染色,记0分;0~30个点状着色,记1分;>30个点状染色但未融合,记2分;片状染色,记3分。最终将4个象限记分相加为患者FL评分,分值越高,代表症状越严重。③SⅠT:将泪液滤纸有刻度一端从"0"处反折,将折端放置于下睑内中外1/3交界处,嘱患者闭目,5 min后取下滤纸,读取滤纸上湿润的刻度。

2.2.3　血糖及胰岛功能相关指标检测　于治疗前后嘱患者空腹,晨起静息状态下采肘静脉血,检测FBG、空腹胰岛素(FINS)、空腹C肽(FCP),餐后2 h抽取肘静脉血检测餐后2 h血糖(PBG)。标本送至江苏省中医院检验科进行检测。采用胰岛素分泌功能指数(HOMA-β)评估胰岛素分泌水平,采用胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗水平。

2.2.4　血清炎症指标检测　于治疗前后抽取2组患者空腹静脉血,3 500 r·min^{-1}离心5 min,取上清。采用ELISA法检测患者血清IL-17及IL-1β水平变化情况。使用人IL-17检测试剂盒(南京博研生物有限公司,货号:BY-EH110343)和人IL-1β检测试剂盒(南京博研生物有限公司,货号:BY-EH110351),按照试剂盒说明书步骤进行检测。

2.2.5　安全性观察　治疗前后检测血常规及肝肾功能变化情况,治疗期间观察并记录患者不良反应发生情况。

2.3　统计学方法

采用SPSS 25.0进行数据统计分析。符合正态分布计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组内比较采用配对样本t检验,组间比较采用独立样本t检验;对于不符合正态分布的资料,采用非参数检验。计数资料以频数表示,采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　2组患者治疗前后中医证候积分比较

结果见表4。

表4　2组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4　Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	眼球干涩	白睛微红	灼热	磨痛	眼痒	视物模糊
治疗组	50	治疗前	1.80±1.28	1.00±1.08	1.00±1.08	0.76±1.19	1.08±1.21	1.84±1.43
	50	治疗后	0.20±0.60$^{**\#\#}$	0.04±0.28$^{**\#\#}$	0.08±0.39$^{**\#\#}$	0.20±0.60**	0.24±0.76**	0.28±0.69**
对照组	51	治疗前	2.00±1.55	1.10±1.35	1.06±1.35	0.63±1.09	0.98±1.22	1.45±1.38
	51	治疗后	0.98±1.09**	0.63±0.94**	0.67±0.95**	0.35±0.77**	0.51±1.88**	0.55±0.90**

组别	例数	时间	口咽干燥	失眠	心烦	潮热盗汗	大便干结	小便短黄	总积分
治疗组	50	治疗前	1.34±0.84	1.30±0.98	1.14±0.87	0.98±0.79	1.02±0.67	0.72±0.80	13.98±5.20
	50	治疗后	0.44±0.57$^{**\#\#}$	0.48±0.64$^{**\#\#}$	0.32±0.55$^{**\#\#}$	0.30±0.50$^{**\#\#}$	0.24±0.43$^{**\#\#}$	0.24±0.47$^{**\#\#}$	3.06±2.46$^{**\#\#}$
对照组	51	治疗前	1.24±0.95	1.31±1.03	1.14±1.00	0.90±0.85	1.10±1.08	0.65±0.72	13.55±5.39
	51	治疗后	1.00±0.77**	1.22±0.90	1.00±0.94**	0.76±0.76*	1.00±0.98	0.65±0.74	9.31±3.98**

注:组内比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;组间比较,$^{\#\#}P<0.01$。

3.2　2组患者中医临床疗效比较

结果见表5。

表5　2组患者中医临床疗效比较

Table 5　Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	50	13	25	12	0	100.00$^{\#\#}$
对照组	51	0	0	26	25	50.98

注:组间比较,$\chi^2=32.572$,$^{\#\#}P<0.01$。

3.3　2组患者治疗前后眼表指标比较

结果见表6。

表 6　2 组患者治疗前后眼表指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6　Comparison of ocular surface examination indexes between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	BUT/s	FL	SⅠT/mm
治疗组	50	治疗前	3.59±1.08	1.08±1.25	3.16±2.74
	50	治疗后	4.73±1.34$^{**\#\#}$	0.49±0.73**	6.02±3.90$^{**\#}$
对照组	51	治疗前	3.72±1.03	1.03±1.56	3.54±2.75
	51	治疗后	4.09±1.26**	0.58±1.05**	5.04±3.10**

注:组内比较,$^{**}P<0.01$;组间比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$。

3.4　2 组患者治疗前后血糖及胰岛功能比较　　结果见表 7。

表 7　2 组患者治疗前后血糖及胰岛功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7　Comparison of blood glucose and pancreatic islet function between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FCP/(ng·mL^{-1})	FINS/(μU·mL^{-1})	FBG/(mmol·L^{-1})	PBG/(mmol·L^{-1})	HOMA-β	HOMA-IR
治疗组	50	治疗前	1.36±0.88	10.91±7.51	5.82±1.09	10.57±2.42	122.20±141.69	2.82±1.99
	50	治疗后	1.37±0.87	10.59±7.29	5.98±1.13	8.44±2.29	115.16±136.96	2.75±1.83
对照组	51	治疗前	1.27±0.82	10.96±8.10	5.95±1.51	10.48±2.42	149.13±213.68	2.99±2.76
	51	治疗后	1.26±0.82	10.16±6.44	6.52±1.66	9.71±3.04	107.72±138.49	2.91±2.03

3.5　2 组患者治疗前后血清炎症指标比较　　结果见表 8。

表 8　2 组患者治疗前后血清炎症指标比较($\bar{x}\pm s$,pg·mL^{-1})

Table 8　Comparison of serum inflammatory indexes between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, pg·mL^{-1})

组别	例数	时间	IL-17	IL-1β
治疗组	50	治疗前	30.92±30.89	60.51±41.03
	50	治疗后	14.89±13.34$^{**\#}$	21.98±14.35$^{**\#}$
对照组	51	治疗前	28.28±30.89	60.24±27.15
	51	治疗后	23.72±23.71	41.71±17.83

注:组内比较,$^{**}P<0.01$;组间比较,$^{\#}P<0.05$。

3.6　安全性评价

治疗期间,2 组患者一般情况良好,治疗组 1 例患者服药后出现腹泻,其余均未出现明显不良反应,2 组治疗前后血常规、肝肾功能均未见明显异常。

4　讨论

糖尿病是目前临床最常见的全身性疾病之一,其患病率逐年增加,极大增加了患者的家庭经济负担。近年来,糖尿病干眼的发病率呈显著上升趋势,然而由于糖尿病角膜神经病变引起角膜敏感性降低,糖尿病干眼患者早期眼部症状往往不甚明显[10],导致干眼症的诊断和治疗被推迟,错失治疗最佳时机。糖尿病可引起广泛的微血管病变、神经病变和异常代谢产物沉积,导致患者泪膜、结膜、角膜、泪腺、睑板腺等相关眼表组织损伤,导致干眼产生。与非糖尿病性干眼相比,糖尿病性干眼存在角膜溃疡、感染及伤口难以愈合等风险。目前针对糖尿病性干眼特异性干预措施有限,临床主要使用人工泪液治疗本病,虽能够快速缓解症状,但远期疗效欠佳。其他外用药物,如皮质类固醇虽然可以减轻干眼症状和炎症水平,但可能会引起眼部细菌和真菌感染、眼压升高和白内障等副作用[11],亟需探索更为有效的治疗方法。

糖尿病病位在肺、脾、胃,日久迁延及肝肾。根据糖尿病及干眼的症状,可认为本病属于“消渴”合并“白涩症”范畴。糖尿病患者多因饮食不节损伤脾胃,脾失健运,郁热伤津,久致肾精亏损,虚火内生,火因水竭而愈烈,水因火烈而愈干,导致目失润养,沙涩不舒,最终发为糖尿病性干眼。根据多年临床经验,余江毅教授自拟二冬消渴方治疗阴虚热盛型糖尿病合并干眼患者。方中天冬清热润燥,重在

清肺火滋肺阴,麦冬益胃生津,两药联合,共奏清热滋阴之效,为君药。天花粉清肺胃火,养肺胃阴,石斛滋阴清热,生津止渴,同为臣药,可加强君药养阴清热之功,共奏生津止渴之效。淮山药可健脾补肺益肾,葛根生津,联合黄连清热泻火,使得火泻热消、津液得复,且川黄连与天花粉相合,清热滋阴,润燥生津,可使热退而燥除,津生而渴止,夏枯草能够清肝经之火,滋养双目,鬼针草清热解毒,散瘀消肿,共为佐药。诸药同用,共奏滋阴清热,生津明目之效。本次研究显示,治疗后,治疗组患者中医证候积分明显下降,显著优于对照组,表明二冬消渴方可以较好改善糖尿病性干眼患者的全身及眼部症状,具有良好的临床疗效,提示二冬消渴方对全身相关症状改善更优。SⅠT、FL、BUT是干眼常用且简便的诊断方法,SⅠT减少反映泪腺分泌泪液功能下降,FL是反映眼表损伤及炎症情况,BUT异常反映泪膜不稳定。本次研究显示,治疗后,2组患者SⅠT、FL、BUT均有明显改善,治疗组SⅠT、BUT显著优于对照组,表明二冬消渴方对于改善泪腺泪液分泌,维持泪膜稳定性、改善眼表功能疗效显著。

炎症是导致干眼及糖尿病产生的最重要因素之一,高血糖引发炎症级联反应,长期慢性炎症会逐渐破坏泪腺和结膜、角膜上皮,导致眼表细胞受损,眼表干燥,泪膜不稳定,泪液渗透压升高[12]。多项研究证明IL-17及IL-1β与糖尿病性干眼及角膜病变发病相关[13-14]。现代药理学显示麦冬的主要成分麦冬多糖可抑制大鼠IL-1β表达[15]、麦冬皂苷D可缓解细胞的炎性反应,降低IL-17水平[16]。天花粉参与改善糖尿病小鼠血脂谱及胰岛素抵抗[17]。山药可降低患者血糖[18]。葛根中葛根素能降低妊娠期糖尿病大鼠血清和胰腺组织中IL-17水平[19],同时也可通过抑制IL-1β改善糖尿病肾病[20]。黄连具有降糖及抗炎的作用,黄连素可下调IL-17及IL-1β水平[21]。石斛可降低IL-1β表达,同时具有明显的降糖效果[22]。鬼针草的主要成分具有抗炎、抗氧化、降糖等多种药理作用,并可下调IL-1β[23]。本次研究结果表明,在外用人工泪液的基础上加服二冬消渴方,能够显著降低患者血清IL-17、IL-1β水平,优于对照组。

综上所述,二冬消渴方可改善糖尿病性干眼患者SⅠT、BUT、FL及眼部症状,有效治疗糖尿病性干眼,减轻眼表炎症,其机制可能与降低血清炎症因子IL-17、IL-1β水平有关。由于FBG是糖尿病患者发生干眼的危险因素[24],高血糖会加重糖尿病性干眼的相关症状,而治疗后血糖下降,干眼症状也可能随之好转。为减少干扰因素,本研究选取血糖控制达标(糖化血红蛋白≤7%)的T2DM性干眼患者。由于试验研究周期较短,为减少干扰因素,选择入组标准为血糖控制达标的患者,患者基线血糖不高,且本次研究未对患者的降糖方案进行统一,不能排除曾使用胰岛素降糖治疗及不同降糖药物对胰岛功能的影响,这可能是影响二冬消渴方在T2DM性干眼中对患者血糖及胰岛功能疗效不显著的原因。未来还需进一步开展大样本量、多中心研究,延长研究周期,以进一步明确二冬消渴方治疗T2DM性干眼的潜在机制。

参考文献:

[1] CLAYTON J A. Dry eye[J]. N Engl J Med. 2018, 378(23): 2212-2223.

[2] WARD M F 2nd, LE P, DONALDSON J C, et al. Racial and ethnic differences in the association between diabetes mellitus and dry eye disease[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2019, 26(5): 295-300.

[3] PRIYADARSINI S, WHELCHEL A, NICHOLAS S, et al. Diabetic keratopathy: Insights and challenges[J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(5): 513-529.

[4] 沈乎醒, 高卫萍. 2型糖尿病干眼发病因素及中医证型的研究综述[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(6): 118-121.
SHEN H X, GAO W P. Research overview of the pathogenic factors and TCM syndrome types of type 2 diabetic dry eye[J]. J Hubei Univ Chin Med. 2017, 19(6): 118-121.

[5] 朱雯丽. 二冬消渴方治疗阴虚热盛型2型糖尿病性干眼的临床研究及对MMP-9的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
ZHU W L. Clinical study of Erdong Xiaoke Prescription on the treatment of type 2 diabetic dry eye for extreme heat due to deficiency of Yin and its effect on matrix metalloproteinase-9[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.

[6] American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: *Standards of medical care in diabetes*-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(S1): 81-89.

[7] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75.
Cornea Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of dry eye (2013)[J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(1): 73-75.

[8] 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 312-316.
Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: Trial implementation[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 312-316.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2012: 286.

State Administration of Traditional Chinese Medicine. Criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine[M]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Publishing House, 2012: 286.

[10] LYU Y, ZENG X Y, LI F, et al. The effect of the duration of diabetes on dry eye and corneal nerves[J]. Contact Lens Anterior Eye, 2019, 42(4): 380-385.

[11] SAYIN N, KARA N, PEKEL G. Ocular complications of diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(1): 92-108.

[12] DING N, WEI Q B, DENG W M, et al. Electroacupuncture alleviates inflammation of dry eye diseases by regulating the α 7nAChR/NF-κ B signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6673610.

[13] LI L, LI Y X, ZHU X H, et al. Conjunctiva resident γδ T cells expressed high level of IL-17A and promoted the severity of dry eye [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(12): 13.

[14] GONCALVES C V, RIBEIRO I S, GALANTINI M P L, et al. Inflammaging and body composition: New insights in diabetic and hypertensive elderly men[J]. Exp Gerontol, 2022, 170: 112005.

[15] 汪洋, 张辉, 马东波, 等. 麦冬多糖通过 Nrf2/HO-1 信号通路对肺缺血再灌注损伤大鼠肺组织的保护作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58(4): 464-468.
WANG Y, ZHANG H, MA D B, et al. Protective effects of ophiopogon polysaccharides via Nrf2/HO-1 pathway on lung ischemia-reperfusion injury rats[J]. J Zhengzhou Univ Med Sci, 2023, 58 (4): 464-468.

[16] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷 D 预处理对 LPS 介导的人肺上皮 Beas-2B 细胞炎性及氧化损伤的抑制作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(12): 1302-1308.
XU L W, WANG H B, JIE F Y, et al. Inhibitory effect of ophiopogonin D pretreatment on LPS-mediated inflammatory and oxidative damage of human pulmonary epithelial Beas-2B cells[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(12): 1302-1308.

[17] 毕境新, 张秋娥, 丁雷, 等. 天花粉-黄精药对对糖尿病小鼠糖脂代谢及肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 42-49.
BI J X, ZHANG Q E, DING L, et al. Effect of trichosanthis *Radix*-polygonati rhizoma on glucose and lipid metabolism and hepatic insulin resistance in KKAy mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(21): 42-49.

[18] FENG X J, ZHANG Q, LI J Y, et al. The impact of a novel *Chinese yam*-derived polysaccharide on blood glucose control in HFD and STZ-induced diabetic C57BL/6 mice[J]. Food Funct, 2022, 13(5): 2681-2692.

[19] 刘奇云, 马敬, 陶艳萍, 等. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织 let-7f 及免疫因子 IL-17、IL-23 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(12): 1843-1848.
LIU Q Y, MA J, TAO Y P, et al. Influence of puerarin on pancreatic tissue let-7f and immune factors IL-17 and IL-23 expression of rats with gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Immunol, 2017, 33(12): 1843-1848.

[20] CHEN Q Y, WANG L, WEI X J, et al. Puerarin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting Caspase-1-mediated pyroptosis[J]. J Pharm Pharmacol, 2024: 113.

[21] MOHAMMADIAN HAFTCHESHMEH S, MOMTAZI-BOROJENI A A. Berberine as a promising natural compound for the treatment of periodontal disease: A focus on anti-inflammatory properties[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(24): 11333-11337.

[22] 代国娜, 尚明越, 王嘉乐, 等. 金钗石斛多糖提取分离、结构解析及生物活性研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(12): 3821-3830.
DAI G N, SHANG M Y, WANG J L, et al. Research progress on extraction and separation, structure analysis and biological activity of polysaccharides from *Dendrobium nobile*[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(12): 3821-3830.

[23] 唐丰曼, 庞晓军, 谢颜, 等. 鬼针草总黄酮对脂多糖诱导小鼠神经炎症的改善作用及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(14): 1719-1723.
TANG F M, PANG X J, XIE Y, et al. Improvement effects and mechanism of total flavonoids of *Bidens pilosa* on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice[J]. China Pharm, 2023, 34(14): 1719-1723.

[24] 沈乎醒, 高卫萍. 2 型糖尿病发生干眼的相关因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(1): 126-129.
SHEN H X, GAO W P. Investigation on risk factors of dry eye in type 2 diabetes patients[J]. Int Eye Sci, 2018, 18(1): 126-129.

(编辑:董盈妹)