

复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的疗效

赵 燕, 吴建华, 严 立

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉爱尔眼科医院
作者简介: 赵燕, 女, 毕业于华中科技大学同济医学院, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 赵燕. zhaoyan0316@sohu.com

收稿日期: 2017-06-27 修回日期: 2017-09-25

Efficacy evaluation of compound Xueshuantong capsule combined with calcium dobesilate in patients with early diabetic retinopathy

Yan Zhao, Jian-Hua Wu, Li Yan

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan Zhao. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zhaoyan0316@sohu.com

Received: 2017-06-27 Accepted: 2017-09-25

Abstract

• AIM: To explore the effect of compound Xueshuantong capsule combined with calcium dobesilate in patients with early diabetic retinopathy.

• METHODS: Totally 120 patients with early diabetic retinopathy were selected, and they were randomly divided into study group and control group according to the random number table method, each had 60 cases. Patients in the control group were treated with compound Xueshuantong capsule, and the patients in the study group were treated with compound Xueshuantong capsule combined with calcium dobesilate. We observed and compared the clinical symptoms (hemangioma volume, hemorrhagic spot area, macular thickness, visual gray value, visual acuity, threshold sensitivity within 30°), inflammatory factors (serum hs-CRP, VEGF, IGF-1), clinical efficacy and adverse events.

• RESULTS: (1) The hematoma volume, hemorrhage spot area, macular thickness and visual gray value of the two groups were lower than those before treatment ($t_{\text{study group}} = 24.81, 19.59, 8.567, 17.79$, $t_{\text{control group}} = 12.02, 8.60, 10.32, 10.85$; $P < 0.05$); visual acuity, threshold sensitivity within 30° were significantly higher than before ($t_{\text{study group}} = -5.24, -8.79$, $t_{\text{study group}} = -2.26, -3.39$; all $P < 0.05$). After treatment, hemangioma volume, haemorrhagic area, macular thickness and visual gray value of the study group were lower than those of the control group, visual acuity and threshold sensitivity

within 30° were higher than those of the control group ($t = -12.97, -9.47, -13.54, -5.59, 2.65, 4.05$; all $P < 0.05$). (2) The levels of hs-CRP, VEGF and IGF-1 in the two groups were lower than those before treatment ($t_{\text{study group}} = 34.30, 23.33, 42.118$, $t_{\text{control group}} = 18.68, 17.46, 26.73$; all $P < 0.05$). The levels of hs-CRP, VEGF and IGF-1 in the study group were significantly lower than those in the control group ($t = -14.79, -7.43, -15.35$, all $P < 0.05$). (3) The total effective rate was 92.0% in the study group, which was higher than 70.8% in the control group ($\chi^2 = 16.352$, $P < 0.05$). (4) The incidence of adverse reactions was 10% in the study group and 13% in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.32$, $P > 0.05$).

• CONCLUSION: Compound Xueshuantong capsule combined with calcium dobesilate in the treatment of early diabetic retinopathy can effectively improve the clinical symptoms of retinal defects, the mechanism of action is related to the level of inflammatory factors, the clinical efficacy is better, security is high.

• KEYWORDS: compound Xueshuantong capsule; calcium dobesilate; diabetic retinopathy; clinical efficacy

Citation: Zhao Y, Wu JH, Yan L. Efficacy evaluation of compound Xueshuantong capsule combined with calcium dobesilate in patients with early diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2147-2150

摘要

目的: 探讨复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者的疗效。

方法: 选取 120 例非增生性 DR 患者, 按照随机数字表法分为研究组和对照组, 各 60 例。对照组患者治疗采用复方血栓通胶囊, 研究组患者采用复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。观察并比较两组患者治疗前后的临床症状(血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值、视力、30°内阈值敏感程度)、炎症因子指标(血清 hs-CRP、VEGF、IGF-1)、临床疗效及不良反应发生情况。

结果: (1) 两组患者治疗 5mo, 血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值均低于治疗前 ($t_{\text{研究组}} = 24.81, 19.59, 8.567, 17.79$, $t_{\text{对照组}} = 12.02, 8.60, 10.32, 10.85$, $P < 0.05$), 视力、30°内阈值敏感程度均优于治疗前 ($t_{\text{研究组}} = -5.24, -8.79$, $t_{\text{对照组}} = -2.26, -3.39$, $P < 0.05$); 研究组患者的血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值均低于对照

组,视力、30°内阈值敏感程度均优于对照组,差异均具有统计学意义($t = -12.97, -9.47, -13.54, -5.59, 2.65, 4.05, P < 0.05$)。(2)两组患者治疗5mo,血清hs-CRP、VEGF、IGF-1水平均低于治疗前($t_{\text{研究组}} = 34.30, 23.33, 42.118, t_{\text{对照组}} = 18.68, 17.46, 26.73, P < 0.05$);研究组的hs-CRP、VEGF、IGF-1水平均低于对照组,差异均具有统计学意义($t = -14.79, -7.43, -15.35, P < 0.05$)。(3)研究组临床治疗总有效率为92.0%,高于对照组的70.8%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 16.352, P < 0.05$)。(4)研究组患者不良反应总发生率为10%,对照组为13%,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P > 0.05$)。

结论:复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性DR,能有效改善患者的临床症状,其作用机制与血清炎症因子水平相关,临床疗效较好,安全性高。

关键词:复方血栓通胶囊;羟苯磺酸钙;糖尿病性视网膜病变;临床疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.39

引用:赵燕,吴建华,严立.复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的疗效.国际眼科杂志2017;17(11):2147-2150

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者微循环发生的一种比较严重的并发症,是一种特异性眼底病变,发病率占糖尿病患者的50%以上^[1]。DR患者主要表现为视力下降、视物闪光、视野缺损等^[2]。糖尿病患者出现视网膜病变通常需要积极治疗,部分患者因未得到有效及时地治疗导致出现不可逆失明,给患者的生活和工作带来极大影响^[3],因此对DR的早发现、早诊断、早治疗尤为重要。复方血栓通胶囊具有益气养阴、活血化瘀的功效,是一种常见的理血剂,对视网膜静脉阻塞有很好的疗效。羟苯磺酸钙是一种具有抑制缓激肽、组织胺等引起毛细血管通透性改变的药物,可以有效改善眼部基底膜的胶原生物合成^[4]。本研究采用复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性DR得到满意的效果,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-04/2016-04来我院治疗的非增生性DR患者120例218眼,按照随机数字表法分为研究组和对照组。研究组60例112眼,其中男35例,女25例;Ⅰ期50眼,Ⅱ期42眼,Ⅲ期20眼;年龄44~72(平均 56.2 ± 5.8)岁;病程10~55(平均 27.3 ± 8.7)mo。对照组:60例106眼,其中男33例,女27例;Ⅰ期46眼,Ⅱ期38眼,Ⅲ期22眼;年龄42~73(平均 55.4 ± 5.6)岁;病程11~28(平均 26.3 ± 8.8)mo。两组患者性别、年龄、病程、合并病史及病变分期等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准同意,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 非增生性DR分期标准 Ⅰ期:仅有微动脉瘤;Ⅱ期:有微动脉瘤,轻于Ⅲ期表现;Ⅲ期:无增生性糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)表现,

出现下列任一表现:(1)任一象限有多于20处的视网膜内出血;(2)>2个象限静脉串珠样改变;(3)>1个象限显著的视网膜微血管异常。

1.1.2 纳入标准 (1)患者诊断符合《中国2型糖尿病防治指南》中2型糖尿病诊断依据和标准;(2)符合相关非增生性DR的诊断依据和标准。

1.1.3 排除标准 (1)患者血糖情况未得到有效控制;(2)患者有心、肝、肾等功能不全症状;(3)患者为哺乳期;(4)患者有精神疾患不能良好配合等;(5)符合对本研究药物禁忌证的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予皮下注射胰岛素或口服降糖药治疗,控制患者血糖在空腹 $< 7.0 \text{ mmol/L}$,餐后 $2\text{h} < 9.0 \text{ mmol/L}$ 。医护人员指导患者饮食,对同时患有高血压和高血脂的患者给予减压降脂的指导和治疗。在以上基础上对照组给予复方血栓通胶囊治疗,研究组给予复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。两组患者均治疗5mo。

1.2.2 观察指标 (1)收集两组患者治疗前及治疗5mo眼部血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视力情况、视野灰度值和30°内阈值敏感程度等资料。其中眼部血管瘤的定位及定性采用X线拍片机断层进行;黄斑厚度的检查采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT),检查时以黄斑为中心,对其周围的视网膜进行环形扫描,自动扫描3次取其平均值;眼底血管形态的检查采用眼底荧光造影,包括视野灰度值和30°内阈值敏感程度;视力的测定采用视力表进行。(2)检测比较两组患者治疗前及治疗5mo血清超敏C反应蛋白(hypersensitivity C reactive protein, hs-CRP)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)水平。医务人员清晨采取患者空腹静脉血,免疫比浊法检测hs-CRP,酶联免疫吸附法检测IGF-1、VEGF水平。(3)治疗期间对患者进行心、肝、肺功能检测和血、尿常规检测,对患者进行不良反应评估。

疗效评估:(1)无效:眼底水肿、出血、渗出病变未改善或加重,视力检测下降或没有改善;(2)有效:眼底水肿、出血、渗出病变部分改善,视力检测上升1~2行;(3)显效:眼底水肿、出血、渗出病变较大部分改善,视力检测上升2行以上。总有效率为有效率和显效率之和。

统计学分析:运用统计学软件SPSS21.0进行数据处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较,采用独立样本t检验;治疗前后比较,采用配对样本t检验。计数资料采用百分率($n, \%$)表示,组间比较采用四格表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床症状的比较 两组患者治疗5mo后血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值均低于治疗前,差异均具有统计学意义($t_{\text{研究组}} = 24.81, 19.59, 8.567, 17.79, t_{\text{对照组}} = 12.02, 8.60, 10.32, 10.85, P < 0.05$);视力、30°内阈值敏感程度均优于治疗前,差异均具有统计学意义($t_{\text{研究组}} = -5.24, -8.79, t_{\text{对照组}} = -2.26, -3.39, P < 0.05$)。治疗5mo后,研究组患者的血管瘤体

表 1 两组患者治疗前后临床症状的比较

组别	眼数	时间	血管瘤体积 (cm ³)	出血斑面积 (mm ²)	黄斑厚度 (μm)	视野灰度值	视力	30°内阈值敏感程度
研究组	112	治疗前	19.20±2.21	3.02±0.68	341.35±10.25	4.28±1.10	0.53±0.13	17.67±3.23
		治疗 5mo	10.01±1.83 ^{a,c}	1.05±0.38 ^{a,c}	300.43±8.89 ^{a,c}	1.31±0.68 ^{a,c}	0.37±0.16 ^{a,c}	23.32±3.79 ^{a,c}
对照组	106	治疗前	19.24±2.25	3.03±0.70	342.32±11.78	4.30±1.09	0.54±0.12	18.04±3.69
		治疗 5mo	14.56±2.01 ^a	1.97±0.65 ^a	322.56±9.01 ^a	2.20±1.03 ^a	0.46±0.15 ^a	20.43±4.03 ^a

注:对照组:给予复方血栓通胶囊治疗;研究组:给予复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 对照组治疗 5mo。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子浓度的比较

组别	眼数	时间	hs-CRP(mg/L)	VEGF(pg/L)	IGF-1(ng/L)
研究组	112	治疗前	10.20±1.11	143.12±13.68	174.55±11.42
		治疗 5mo	4.01±0.85 ^{a,c}	87.15±12.58 ^{a,c}	90.47±10.39 ^{a,c}
对照组	106	治疗前	10.23±1.12	142.23±12.70	172.89±11.46
		治疗 5mo	6.56±1.03 ^a	103.54±11.55 ^a	119.55±10.37 ^a

注:对照组:给予复方血栓通胶囊治疗;研究组:给予复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 对照组治疗 5mo。

表 3 两组患者疗效的比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效率
研究组	112	59(52.7)	44(39.3)	9(8.0)	103(92.0)
对照组	106	29(27.4)	46(43.4)	31(29.2)	75(70.8)

注:对照组:给予复方血栓通胶囊治疗;研究组:给予复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。

表 4 两组患者不良反应发生情况的比较

组别	例数	食欲不振	恶心	胃部不适	总发生率
研究组	60	3(5)	2(3)	1(2)	6(10)
对照组	60	2(3)	3(5)	3(5)	8(13)

注:对照组:给予复方血栓通胶囊治疗;研究组:给予复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗。

积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值均低于对照组,视力、30°内阈值敏感程度均优于对照组,差异均具有统计学意义($t = -12.97, -9.47, -13.54, -5.59, 2.65, 4.05, P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子浓度的比较 两组患者治疗 5mo 后血清 hs-CRP、VEGF、IGF-1 水平均低于治疗前,差异均具有统计学意义($t_{\text{研究组}} = 34.30, 23.33, 42.118, t_{\text{对照组}} = 18.68, 17.46, 26.73, P < 0.05$)。治疗 5mo 后,研究组 hs-CRP、VEGF、IGF-1 水平均低于对照组,差异均具有统计学意义($t = -14.79, -7.43, -15.35, P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者疗效的比较 研究组临床治疗总有效率(92.0%)高于对照组(70.8%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 16.352, P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较 研究组患者不良反应总发生率为 10%,对照组为 13%,两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

目前临床上对 DR 的发病原理和机制尚不十分明确,多数学者认为 DR 与糖代谢紊乱、毛细血管病变、糖尿病程度、血流改变和部分相关的细胞因子等有关^[5]。研究报

道,糖尿病患者 10a 病程 DR 发生率为 7%,15a 病程 DR 发生率为 26%,15a 病程以上患者 DR 发生率高达 63%^[6]。病变初期患者并没有明显症状,随着糖尿病进展,胰岛素和细胞代谢出现异常,长期处于高血糖水平,眼部组织逐渐出现缺氧缺血症状,随着时间的推移眼部微循环出现血栓引起微循环障碍,导致患者视力功能下降^[7-8]。患者眼部微循环病变会诱使新生血管生长,新生血管会对视网膜产生极大危害,严重的会引起眼部纤维增生、玻璃体出血和视网膜脱落等症状^[9]。DR 临床分类有增生性和非增生性^[10]。前者患者多数眼底组织形成了新生血管和玻璃体积血,更甚者出现玻璃体机化、纤维血管增生,临床上常采用激光治疗,能够阻止新生血管再生,减轻黄斑水肿等症状;而后者患者主要的临床表现有微血管瘤、小出血,出现棉絮状软性渗出等,药物治疗是主要的干预手段^[11]。本研究两组患者均为非增生性 DR,未达到激光治疗及手术指征,只给予相应的药物治疗,并未进行激光治疗。复方血栓通胶囊能够缩短凝血时间,并能增加血管通透性,对血小板凝聚、血栓形成具有抑制作用,能达到改善微循环的作用,可有效缓解患者的临床症状。但研究发现,单一药物的临床疗效存在一定的局限性,配合其它药物效果更佳^[12]。羟苯磺酸钙是一种口服血管保护剂,通过抗氧化、拮抗血管活性物质的合成、降低大分子血浆蛋白和降低红细胞凝聚性等作用,从而降低毛细血管高通透性、血小板高活性、血液高黏滞性,对于血-视网膜屏障具有稳定调节作用,能显著改善视网膜的血液循环^[13-14]。本研究结果显示,两组患者治疗 5mo 后的血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、视野灰度值均低于治疗前,视力、30°内阈值敏感程度均优于治疗前(均 $P < 0.05$)。研究组临床治疗总有效率为 92.0%,高于对照组的 70.8% ($\chi^2 = 16.352, P < 0.05$)。该部分结果提示,复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性 DR,能有效改善患者视网膜缺损的临床症状,效果优于单纯使用复方血栓通胶囊。

hs-CRP 是非特异性炎症因子标志物,VEGF 是最强的血管生成因子,IGF-1 是一种与胰岛素类似的多肽蛋白

物质,研究认为上述三种炎症因子均能导致新生血管形成,增加纤维组织,促进内皮细胞增殖^[15]。本研究结果显示,两组患者治疗5mo后的hs-CRP、VEGF、IGF-1水平均低于治疗前($P<0.05$);研究组的hs-CRP、VEGF、IGF-1水平均低于对照组($P<0.05$),效果优于单纯使用复方血栓通胶囊。

综上所述,复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗非增生性DR,能有效改善患者的临床症状,其作用机制与体内炎症因子水平相关,临床疗效较好,安全性高。

参考文献

- 1 Yang W, Yu X, Zhang Q, *et al.* Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res* 2013;115(10):96-105
- 2 Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Adl FH, *et al.* Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and high-sensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2012;19(1):62-68
- 3 周伟雄,刘照耀. VEGF抑制剂联合激光疗法治疗对糖尿病视网膜病变预后的影响. *国际眼科杂志* 2017;17(2):234-237
- 4 Wang CF, Yuan JR, Qin D, *et al.* Protection of tauroursodeoxycholic acid on high glucose-induced human retinal microvascular endothelial cells dysfunction and streptozotocin-induced diabetic retinopathy rats. *J Ethnopharmacol* 2016;185:162-170
- 5 蔡春元,王惠云,陈志丽. 羟苯磺酸钙胶囊辅助治疗糖尿病视网膜病变患者的效果观察. *中国生化药物杂志* 2017;37(3):225-227
- 6 Zhang XY, Wei L, Wu SS, *et al.* Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci* 2015;58(1):101-107

- 7 李东洁,吴迪,张旭乡. 糖尿病视网膜神经节细胞损伤的研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(4):670-672
- 8 Hwang DJ, Shin JY, Yu HG. Oral Administration of Cilostazol Increases Ocular Blood Flow in Patients with Diabetic Retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2017;31(2):123-131
- 9 Ramezani A, Entezari M, Shahbazi MM, *et al.* Analgesic Effect of Topical Sodium Diclofenac before Retinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A Randomized Double-masked Placebo-controlled Intraindividual Crossover Clinical Trial. *Korean J Ophthalmol* 2017;31(2):102-107
- 10 陈晓乐,韩金涛,陈晓鹏,等. 复方血栓通胶囊联合卡波金对糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子及视野缺损的影响. *现代中西医结合杂志* 2017;26(3):241-244
- 11 Keel S, Itsiopoulos C, Koklanis K, *et al.* Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a hospital-based population of Australian children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(10):1135-1142
- 12 Chao DL, Lin SC, Chen R, *et al.* Myopia is inversely associated with the prevalence of diabetic retinopathy in the South Korean Population. *Am J Ophthalmol* 2016;172:39-44
- 13 朱振涛. 眼底激光联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变. *国际眼科杂志* 2017;17(2):288-290
- 14 Chen CF, Liou SW, Wu HH, *et al.* Regulatory SNPs Alter the Gene Expression of Diabetic Retinopathy Associated Secretary Factors. *Int J Med Sci* 2016;13(9):717-723
- 15 法利,裴存文,金约西. 羟苯磺酸钙对糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡的影响. *中国临床药理学杂志* 2016;32(14):1314-1317