

口服复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病 患者视网膜病变的临床研究

阮余霞*, 陈明, 刘志谦, 王永力, 孙念, 黄鑫, 甘浩

(江汉大学附属第三医院眼科, 湖北 武汉 430300)

摘要: **目的** 观察复方丹参滴丸以及羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变患者的临床应用疗效。 **方法** 收集本院糖尿病有视网膜病变患者 70 例, 随机的均分为用羟苯磺酸钙治疗组(对照组), 用羟苯磺酸钙联合复方丹参滴丸治疗组(观察组)。两组患者分别治疗 4 个月后, 观察并分析患者的视野变化、眼底病变、不良反应、复发的情况, 并检测患者的糖化血红蛋白、血糖、血脂与血压的控制水平。 **结果** 与治疗前比较, 两组患者在治疗后病情均有所改善; 与对照组比较, 观察组眼底出血斑、视野灰度、血管瘤等治疗效果显著 ($P < 0.05$); 糖化血红蛋白、血糖、血压与总胆固醇的控制均有所改善, 未见不良反应发生, 且复发率也低。 **结论** 用复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变疗效优于单用羟苯磺酸钙。

关键词: 复方丹参滴丸; 羟苯磺酸钙; 视网膜病变; 疗效

中图分类号: R587.2 文献标识码: A

Clinical study on the treatment of diabetic retinopathy by oral compound Danshen Dripping Pill combined with calcium dobesilate

RUAN Yuxia, CHEN Ming, LIU Zhiqian, et al

(Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Jiangnan University,
Wuhan 430300, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of Compound Danshen Dripping Pill and calcium dobesilate on the diabetic retinopathy patients. **Methods** 70 cases of patients suffering from diabetic retinopathy in our hospital were randomly divided into calcium dobesilate treatment group (control group) and combination calcium dobesilate and compound Danshen Dripping Pill treatment group (observation group). After treatment for 4 months, changes of visual field and fundus disease, adverse reaction and recurrence in patients were analyzed. Meanwhile, the glycosylated hemoglobin, blood glucose, and blood lipid and blood pressure were tested. **Results** Compared to the pretreatment, the patients condition of the two groups were improved. Compared to the control group, the therapeutic effects of bleeding spots, vision gray, hemangioma in the observation group was significantly improved ($P < 0.05$), control of glycosylated hemoglobin, blood glucose, blood lipid and blood pressure were restored, and the adverse reaction was not observed, and the recurrence rate was also low. **Conclusion** The therapeutic effect of Combination of Compound Danshen Dripping Pill and calcium dobesilate on the diabetic retinopathy patients was better than calcium dobesilate alone in treatment of patients suffering from diabetic retinopathy.

Key words: Compound Danshen Dripping Pill; calcium dobesilate; diabetic retinopathy; therapeutic effect

糖尿病视网膜病变是糖尿病的主要并发症, 易引患者的视野缺损^[1]。糖尿病性的视网膜的病

分为非增殖性和增殖性两类, 增殖性的病变更严重, 甚至还有可能使患者的视力下降明显或失明^[2-3]。如何更有效地治疗糖尿病视网膜病变是目前临床急需解决的问题。本研究通过观察复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙对糖尿病的视网膜病变患者临床治疗效

果,希望能给同行治疗糖尿病引起的视野缺损类疾病提供临床参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院 2014.11~2015.11 收治的糖尿病视网膜病变患者 70 例为对象,经伦理学委员会和患者同意后,按就诊先后顺序编号并按照奇偶数的形式随机分为观察组和对照组。糖尿病视网膜病变分单纯型和增殖型,又根据眼底病变性质和程度将以上两型各分为 3 期,单纯型为 1~3 期(1 期:微血管瘤和出血点,2 期:硬性渗出及出血斑,3 期:软性渗出及出血斑),增殖型为 4~6 期(4 期:视网膜新生血管形成和或玻璃体出血,5 期:新生血管形成并可见纤维增殖,6 期:在上述基础上视网膜剥离)。其中观察组中男女分别为 18、17 例,39 至 71 岁,年龄平均(52.5 ± 1.1) 岁,1 期、2 期和 3 期的患者分别为 13、15、7 例;对照组男 20 例、女 15 例,年龄 41 至 73 岁,平均(52.8 ± 1.7) 岁,1 期、2 期和 3 期的患者分别是 3、12、10 例;两组在性别等比较无差异($P > 0.05$)。所有患者在入院前都已经按照在 1997 年美国的糖尿病协会相关诊断标准以及中华医学会第三届全国眼科学术会通过的相关讨论标准确诊为糖尿病性视网膜病变患者^[4]。

1.2 治疗方法 对照组患者口服羟苯磺酸钙片(广东众生公司,批号:140411),500mg/次,3 次/天,连续使用时间为 4 个月。药物治疗期间,合饮食,患者的血糖水平通过口服降血糖药物可以或皮下注射胰岛素来控制血糖水平^[5]。有高血压、血脂等的患者用降压、降脂药使其达到正常水平^[6]。观察组患者在上述治疗同时口服复方丹参滴丸(来自天津天士力制药股份有限公司,批号 141019),一次 10 丸,3 次一天,连续治疗 4 个月后,比较分析两组患者的临床疗效及其他指标。

1.3 观察指标及其方法 眼科常规指标、视网膜出血、眼底血管病变、视网膜渗出的程度及范围等,密切观察两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)的变化,监测高血压、高血脂的控制水平。采用重庆康华投射视野检查仪(型号 APS-T00,系统软件 V1.01)观察视野的缺损情况。

眼底荧光造影用荧光素钠静脉注射,显示眼底形态。X 线拍片及电子计算机 X 射线断层对眼部

血管瘤定位、定性。光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography,OCT)测量视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)的厚度,扫描 2 mm,主要来观察黄斑水肿的程度等。

患者服药前后每日监测血糖,分别在早餐前、早午餐后 2 小时血糖,必要时可在凌晨 1:00 及 3:00 加测血糖。其中 HbA1c 利用 HLC-723G7 全自动糖化血红蛋白分析仪进行高效液相色谱法检测,并记录两组患者治疗前后血压及血脂(总胆固醇值)等的变化。

对治愈的临床疗效进行判定^[7]:显效:视力提高大于 2 行,眼底的水肿基本得到完全吸收,患者的眼底出血、出血渗出病变有了较大改善;有效:视力提高 1~2 行,水肿有部分被吸收,患者眼底出血等病变有小不能分的改善;无效:视力、水肿情况均没有改善,患者眼底出血等情况无改善甚至加重。治疗有效率=(显效+有效)/总例数。

1.4 统计学分析 数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间方差分析后,两组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为统计具有显著性意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效情况比较 观察组显效、有效、无效各自有 24、10、1 例,治疗有效率为 97.1%;对照组显效、有效、无效各自有 19、8、8 例,治疗有效率为 77.1%,两组比较有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(例,%)

组别	例数	显效	有效	无效	治疗有效率(%)
观察组	35	24(68.6) ^a	10(28.6)	1(2.9) ^a	97.1 ^a
对照组	35	19(54.3)	8(22.9)	8(22.9)	77.1

与对照组相比,a: $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后视野、眼底病变情况比较

如见表 2 所示,两组患者治疗后视野、眼底病变情况均较治疗前有明显改变;且观察组患者各指标在治疗后显著由于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组患者血糖控制情况 由表 3 可见观察组患者控制血糖后,空腹血糖、餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白情况均显著优于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表2 两组患者治疗前后各项指标变化情况比较

	视野灰度值	血管瘤 (cm ³)	出血斑	黄斑厚度 (μm)
观察组				
治疗前	4.22±0.16	18.40±2.32	2.91±0.63	390.0±9.63
治疗后	1.34±0.18 ^{ab}	10.36±3.58 ^{ab}	1.07±0.67 ^{ab}	300.1±3.20 ^{ab}
对照组				
治疗前	4.24±0.18	19.08±2.66	2.71±0.02	400.2±11.63
治疗后	2.26±0.19 ^a	13.26±2.37 ^a	1.97±0.67	370.2±12.63

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组比较, b: $P < 0.05$

表3 两组患者血糖控制情况 (mmol/L)

	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (mmol/L, %)
观察组			
治疗前	8.1±0.4	11.1±0.3	8.0±0.4
治疗后	5.0±0.2 ^a	7.6±0.2 ^a	6.1±0.2 ^a
对照组			
治疗前	8.1±0.3	11.9±0.5	8.2±0.4
治疗后	6.2±0.1	9.3±0.3	7.1±0.3

与对照组比较, a: $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后血压及血脂比较 两组患者在治疗后血压和血脂与治疗前比较均无显著性差异,且观察组与对照组治疗后比较也无显著性差异,无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后体重及体质指数比较

	舒张压 (mm-Hg)	收缩压 (mm-Hg)	总胆固醇值 (mg/dL)
观察组			
治疗前	74.7±1.5	156.9±2.3	215.3±3.1
治疗后	72.9±1.4	149.3±3.0	173.6±2.2
对照组			
治疗前	73.5±1.5	149.3±2.2	215.5±2.6
治疗后	73.7±1.3	151.4±2.4	196.3±2.4

2.5 两组患者不良反应、复发情况比较 两组患者都没有不良反应的发生情况,在治疗后1个月,观察组有1例(3.3%)复发,对照组有5例(16.7%)复发,两组患者复发率经 Fisher 确切概率法 $P = 0.02 < 0.05$, 显著差异 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

糖尿病由多种原因引起,胰岛素或细胞等的异常代谢时,眼组织血管微循环以及神经等就会发生变化,导致眼营养、视功能损坏。通过对胆固醇、血脂水平以及糖尿病视网膜病变和肾功能的监测可了解患者糖尿病病情的发展和并发症情况^[9-10]。损害视网膜之后会有新生的血管,对视网膜造成危害,

有视网膜脱离等,激光治疗不仅可以使新生血管退化,还能减少黄斑水肿^[11]。

复方丹参滴丸是由三七、丹参、冰片组成的,三七可以促进凝血,改善血小板聚集情况,改善血栓形成,还能够使血管的通透性增加。三七里的总皂苷、黄酮苷成分还可以通过抗氧化作用抑制细胞的凋亡^[12]。丹参、冰片、三七不仅能够使得微循环改善,而且有活血化瘀、理气止痛等的作用。羟苯磺酸钙能够降低毛细血管的通透性,使还原酶的产生减少,减少形成山梨醇,有助于减轻内皮细胞的渗透性以及紊乱的功能,降低患者血液的黏稠度^[13]。羟苯磺酸钙与复方丹参滴丸一起对患者进行治疗可以明显的缓解血小板的聚集,使血液的淤滞以及毛细血管闭塞的情况得到治疗作用。

本研究的临床疗效观察组明显优于对照组,差异显著 ($P < 0.05$)。观察组视野的灰度值等指标也明显的比对照组好,有显著差异 ($P < 0.05$)。进一步证明复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙使用有效缓解患者的眼部症状,减少出血斑,不良反应少,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Lazzarotto T. The best practices for screening, monitoring, and diagnosis of cytomegalovirus disease, Part 2 [J]. Clin Microbiol Newsletter, 2010, 32(2): 9-15.
- [2] 纪元, 韩点, 于凤辉, 等. 糖尿病视网膜病变临床观察与研究 [J]. 中国伤残医学, 2013, 12(6): 73-74.
- [3] 王小敏, 陈悦. 增殖性糖尿病性视网膜病患者血清及玻璃体中 PEDF 和 Ang II 的表达 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 10(7): 129-131.
- [4] 金红, 周桂菊, 陶瑞雪, 等. 两种妊娠期糖尿病诊断标准与妊娠结局的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 8: 805-808.
- [5] 彭娟, 胡秀文, 高丹宇, 等. 复方樟柳碱注射液在眼病的临床应用 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(4): 1124-1127.
- [6] 刘晔青. 血栓通联合胰岛素等西药治疗早期糖尿病视网膜病变患者视野缺损的临床疗效 [J]. 中外医学研究, 2014, 2(12): 47-48.

(下转第23页)

表 3 三组 TGF- β 1 水平和 CTGF 水平

组别	n	TGF- β 1 (mmol/L)	CTGF (%)
PDR 组	60	0.85 $\pm$ 0.08 ^{ab}	2.10 $\pm$ 0.20 ^{ab}
单纯 DM 组	60	0.46 $\pm$ 0.06	1.62 $\pm$ 0.10
健康对照组	60	0.43 $\pm$ 0.05	1.60 $\pm$ 0.10

与对照组对比,a: $P<0.05$;与单纯 DM 组对比,b: $P<0.05$

糖尿病的诊断,同时也可指导糖尿病的治疗方案,糖化血红蛋白与血脂联检对于糖尿病的预防及治疗具有一定的临床价值,但是难以准确评估糖尿病性视网膜病变的发生。

随着对糖尿病性视网膜病变机制研究的不断深入,人们越来越认识到一些特殊的血清因子在糖尿病性视网膜病变的发病和机制中起重要作用。糖尿病性视网膜病变的发病是来自于持续的高糖、缺血、缺氧等应激,视网膜病理特点是形成新生血管并蔓延视网膜表面,常侵入玻璃体腔,并最终导致出血、纤维化、牵拉性视网膜脱离^[6-8]。所以,各类与血管增生相关的血清因子在 DR 的发病过程中发挥着重要的作用。所表 3 所示,与健康对照和单纯 DM 组比较,PDR 组 TGF- β 1 水平和 CTGF 水平明显更高,但单纯 DM 组和健康对照组的 TGF- β 1 水平和 CTGF 水平比较差异不具有统计学意义,提示血清 TGF- β 1 水平和 CTGF 水平升高和糖尿病性视网膜病变的发病具有密切的相关性,可以作为评估糖尿病性视网膜病变发生的指标。

综上所述,转化生长因子 TGF- β 1 在糖尿病性视网膜病变的发生密切相关,可以为评估糖尿病性视网膜病变的发生提供一定的依据。

参考文献:

- [1] 张小玲,邱曙东,陈艳炯,等.糖尿病性视网膜病变发病机制研究进展[J].国际眼科杂志,2005,5(6):1239-1242.
- [2] 孙文涛,张小玲,高嵩,等.糖尿病性视网膜病变发生发展的相关因素[J].国际眼科杂志,2005,5(4):755-759.
- [3] 秦明.羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变患者的疗效及其对血清 hs-CRP、VEGF 和 IGF-1 的影响[J].山东医药,2015,(37):39-40.
- [4] 王小敏,陈悦.增殖性糖尿病性视网膜病变患者血清及玻璃体中 PEDF 和 Ang II 的表达[J].郑州大学学报:医学版,2014,(1):129-131.
- [5] 梁辰,施榕,朱静芬,等.上海市浦东新区社区 2 型糖尿病患者糖尿病性视网膜病变的患病情况及影响因素调查[J].中国全科医学,2016,(4):474-478.
- [6] Wirosko B, Wong TY, Simó R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications[J]. Prog Retin Eye Res, 2008,27(6):608-621.
- [7] Amrite AC, Ayalasomayajula SP, Cheruvu NP, et al. Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE2, VEGF, and vascular leakage[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006,47(3):1149-1160.
- [8] Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, et al. A systematic review and metaanalysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2011,95(9):1216-1222.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 20 页)

- [7] 黄斌,陆斌.药物干预治疗对早期糖尿病视网膜病变患者视野缺损的影响[J].现代中西医结合杂志,2006,11(20):2789-2790.
- [8] Gruber K, Puffer B, Krutler B. Vitamin B12-derivatives-en-zym cofactors and ligands of proteins and nucleic acids[J]. Chem Soc Rev, 2011,40(8):4346-4363.
- [9] 廖丽娜,倪姣娜.胰岛素信号转导异常与阿尔茨海默病研究进展[J].全科医学临床与教育,2013,11(5):545-547.
- [10] 冯雨,赵庆新,贾新萍.非动脉炎性前部缺血性视神经病变球后血管与颈内动脉血流动力学改变相关性研究[J].中国临床研究,2012,25(3):268-269.

- [11] Gasperini G, de Siqueira IC, Costa LR. Lower-level laser therapy improves neurosensory disorders resulting from bilateral mandibular sagittal split osteotomy: A randomized crossover clinical trial[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014,42(5):e130-133.
- [12] 祝国光,罗瑞芝,郭治昕.复方丹参滴丸抗血小板活化及聚集性研究进展[J].中国心血管杂志,2007,12(2):149-151.
- [13] 孙素馨,王宏,孙晓芹.羟苯磺酸钙的药理及临床应用[J].中国医院药学杂志,2003,23(2):100-101.

(本文编辑:秦旭平)