

复方丹参滴丸联合激光光凝多点扫描治疗 糖尿病视网膜病变的临床效果

高清垚 郑睿

(解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科,兰州,730050)

摘要 目的:探讨复方丹参滴丸联合激光光凝多点扫描治疗糖尿病视网膜病变的临床效果。方法:选取2014年1月至2016年1月解放军联勤保障部队第九四〇医院收治的2型糖尿病患者视网膜病变患者80例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组($n=43$)和对照组($n=37$)。所有患者均接受在治疗前,采用降血糖、降血压等内科治疗,观察组采取复方丹参滴丸联合激光光凝,对照组采用单纯激光光凝组治疗。观察2组治疗前后视力、血管瘤、黄斑厚度和 30° 内阈值敏感程度的变化;通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、血管内皮细胞黏附分子1(VCAM-1)及核因子- κ B(NF- κ B)的变化。结果:治疗3个月后,观察组患者的视力、血管瘤、黄斑厚度、 30° 内阈值敏感程度明显改善;观察组患者血清VEGF、IL- 1β 、VCAM-1及NF- κ B都低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:复方丹参滴丸联合激光光凝扫描能够可有效改善视网膜组织的缺血缺氧状态,黄斑厚度、 30° 内阈值敏感程度有效改善,提高患者生命质量。

关键词 复方丹参滴丸;激光多点扫描;糖尿病视网膜病变;血管内皮生长因子;白细胞介素- 1β ;血管内皮细胞黏附分子1;核因子- κ B;三七总皂苷

Effects of Compound Danshen Dripping Pills Combined with Laser Photocoagulation on Diabetic Retinopathy

Gao Qingyao, Zheng Rui

(Department of Ophthalmology; The 940th Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effects of Compound Danshen Dripping Pills combined with laser photocoagulation on diabetic retinopathy. **Methods:** A total of 80 patients with type 2 diabetic retinopathy admitted in the 940th Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese People's Liberation Army from January 2014 to January 2016 were included as the research object, randomly divided into the treatment group ($n=43$) and the control group ($n=37$). All patients had received hypoglycemic, hypotensive and other internal medicine treatments before the study. The treatment group was treated with Compound Danshen Dripping Pills combined with laser photocoagulation, while the control group only received laser photocoagulation treatment. The changes in visual acuity, hemangioma, macular thickness and threshold sensitivity within 30 degrees in two groups of patients before and after treatment; tested the changes in the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 1β (IL- 1β), vascular endothelial cell adhesion 1 (VCAM-1) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) were observed by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA). **Results:** After the treatment, the visual acuity, hemangioma, macular thickness, threshold sensitivity within 30 degrees of patients of the treatment group were significantly improved; the serum levels of VEGF, IL-1, VCAM-1 and NF- β Kappa B of patients in the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), whose difference was statistically significant. **Conclusion:** Compound Danshen Dripping Pills combined with laser photocoagulation can effectively improve the ischemia and hypoxia condition of the retinal tissue, as well as the threshold sensitivity within 30 degrees and the macular thickness, improve, and life quality of patients.

Key Words Compound Danshen Dripping Pills; Laser Multi-point Scanning; Diabetic retinopathy; Vascular endothelial growth factor; Interleukin- 1β ; Vascular endothelial cell adhesion molecule 1; Nuclear factor Kappa B; Panax Notoginseng Saponins
中图分类号:R289.5;R587.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.024

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症。DR的特征为视网膜微血管系统中的微动脉瘤、渗出、新血管形成、玻璃体出血等,其可引起不同程度的视力丧失或不可

逆失明。30%以上的患者有DR^[1]。此外,1/4的DR患者发展为严重的视觉障碍^[2],这主要归因于糖尿病性黄斑水肿和增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)。长期高血糖或血糖波动可引起血管结构、

基金项目:国家自然科学基金项目(81873345)

作者简介:高清垚(1986.10—),女,大学本科,主治医师,研究方向:眼底病,E-mail:xiaoqing-s@foxmail.com

通信作者:郑睿(1986.06—),男,大学本科,主治医师,研究方向:眼底病,E-mail:46488088@qq.com

血液成分、血流动力学异常,以及体内一系列代谢紊乱。目前,长期控制血糖,血压和血脂水平在正常范围内仍是延缓 DR 发展的重要措施。对于非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR),激光光凝术和手术治疗是最常用的治疗方法,但是,对视网膜病变或黄斑出血和水肿,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物在临床治疗中广泛应用^[3]。然而,这些治疗方法不能扭转现有的视网膜损伤。如果 NPDR 不能有效的预防和治理,视力会严重损坏。虽然 DR 已被广泛研究,目前还没有有效的和公认的药物可以防止或逆转 DR 的病情进展,因此,应该开发新的治疗策略以减轻 DR 进展。中药治疗 DR 具有多靶点多层次的特点,在治疗 DR 方面有其独特优势,已成为防治 DR 的重要组成部分。现选择复方丹参滴丸联合激光光凝多点扫描治疗早期 DR,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年到 1 月到 2016 年 1 月在解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科确诊为 2 型糖尿病患者视网膜病变 80 例(143 眼)作为研究对象,均符合 2 型糖尿病的诊断标准。80 例患者随机分为激光联合复方丹参滴丸(观察组)43 例(74 眼),其中男 16 例,女 27 例;年龄 52~78 岁,糖尿病病程 5~21 年;单纯激光组(对照组)37 例(69 眼),其中男 14 例,女 23 例,年龄 50~79 岁,糖尿病病程 6~23 年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》对糖尿病视网膜病变黄斑水肿的诊断标准^[4]。患者基础状况良好,可耐受治疗过程。

1.3 纳入标准 凡纳入观察的病例均符合以下条件:1)在治疗前 3 个月血液中糖化血红蛋白低于 8%,2)眼底状况无明显加重期。

1.4 排除标准 1)其他视网膜疾病、青光眼、眼底疾病;2)葡萄膜炎,视网膜脱离的患者,或视神经疾病;3)有严重的心,肝,或造血系统疾病;4)由糖尿病肾病引起的肾功能衰竭患者;5)妊娠或哺乳期患者或患有精神病患者

1.5 脱落与剔除标准 1)患者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或者在试验过程中使用本方案禁止使用除试验药物以外的其他西药者;2)试验过程中,患者罹患其他疾病,影响试验疗效和安全性判断者;3)因各种原因患者不再接受试验药物或未复诊且失去联系者。

1.6 治疗方法 2 组患者在治疗前,采用降血糖、降血压等内科治疗。待控制空腹血糖 ≤ 7 mmol/L,高血压 $\leq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)后,观察组采用美国 IRIDEX GL 眼科激光机作激光治疗,对伴有临床意义的黄斑水肿(GSME)的轻到中度 NPDR 行 532 nm 激光局灶性光凝和格栅样光凝;对于重度 NPDR 以及 PDR 分 3~4 次行全视网膜光凝;对其中伴有 CSME 的 DR,先行黄斑部局灶性光凝和格栅样光凝,再行全视网膜光凝。并加用复方丹参滴丸(天士力制药集团股份有限公司,国药准字 Z10950111),1.5 g/次,3 次/d。对照组仅采用激光治疗,方法同上。2 组治疗周期为 3 个月。

1.7 观察指标 1)视力与眼底变化:观察治疗前后 2 组视力、血管瘤、黄斑厚度和 30°内阈值敏感程度的变化。2)通过酶联免疫吸附试验法(ELISA)进行检测血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮细胞黏附分子 1(VCAM-1)及核因子- κ B(NF- κ B)的变化。3)安全评价和不良事件:治疗前后分别进行血常规、肝肾功能、空腹血糖、尿糖检测,进行安全性评价。

1.8 疗效判定标准 显效:患者眼底出血以及出血渗出病变均有所改善,明显吸收了眼底水肿病变,经视力表检测,其改善程度在 2 行以上;有效:患者眼底出血以及出血渗出病变均为部分性改善,吸收了部分眼底水肿病变,经视力表检测,其改善程度为 1~2 行;无效:患者眼底出血以及出血渗出病变并没有改善或者有所加重,无眼底水肿病变吸收出现,视力表检测没有发现改善。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.00 统计软件对数据进行分析,计数资料用率表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组显效 21 例,占 48.83%;有效 16 例,占 37.20%;无效 6 例,占 13.95%,总有效率为 95.89%。对照组显效 17 例,占 45.94%;有效 11 例,占 29.72%;无效 9 例占 24.32%,总有效率为 75.68%,2 组总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者整体疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=43$)	21(48.83)	16(37.20)	6(13.95)	43(95.89)*
对照组($n=37$)	17(45.94)	11(29.72)	9(24.32)	37(75.68)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表2 2组患者眼底检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	视力	血管瘤(cm^3)	黄斑厚度(μm)	30°阈值灵敏度
对照组($n=43$)				
治疗前	0.40 ± 0.06	17.94 ± 0.19	381.35 ± 9.26	17.96 ± 0.39
治疗3个月后	0.45 ± 0.04*	13.07 ± 0.27*	326.64 ± 11.74*	22.24 ± 0.31*
观察组($n=37$)				
治疗前	0.41 ± 0.08	18.87 ± 0.24	379.02 ± 10.42	17.75 ± 0.62
治疗3个月后	0.48 ± 0.07* Δ	10.24 ± 0.42* Δ	295.31 ± 10.42* Δ	24.67 ± 0.27* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗3个月后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者 VEGF、IL-1 β 、VCAM-1 及 NF- κ B 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(pg/mL)	IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1(pg/mL)	NF- κ B(ng/L)
对照组($n=43$)				
治疗前	208.43 ± 37.27	10.8 ± 0.43	275.15 ± 47.45	152.46 ± 34.32
治疗3个月后	142.54 ± 41.61*	6.8 ± 0.17*	214.23 ± 37.63*	134.23 ± 23.41*
观察组($n=37$)				
治疗前	210.23 ± 41.21	11.8 ± 0.35	278.52 ± 53.27	150.23 ± 30.27
治疗3个月后	103.12 ± 32.52* Δ	5.3 ± 0.21* Δ	197.43 ± 42.52* Δ	121.31 ± 26.62* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗3个月后比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 2组患者眼底检查结果比较 治疗前,2组患者的视力、血管瘤、黄斑厚度、30°内阈值敏感度差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗3个月后,2组均较治疗前显著改善,观察组组改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组患者 VEGF、IL-1 β 、VCAM-1 及 NF- κ B 比较 治疗前,2组患者的患者血清 VEGF、IL-1 β 、VCAM-1 及 NF- κ B 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗3个月后,观察组患者血清 VEGF、IL-1 β 、VCAM-1 及 NF- κ B 均低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 安全性评价 治疗前后,2组患者的血常规、肝肾功能、空腹血糖、尿糖检测功能无明显变化($P > 0.05$)。观察组1例患者伴有胃部不适,不良反应发生率为2.35%;对照组无不良反应,2组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。停药后不良反应均自行消失。

3 讨论

DR 发生反映糖尿病代谢紊乱及内分泌及血液系统对视网膜的影响。虽然糖尿病引起的视网膜微血管并发症已被广泛研究,但对其机制和因素尚未完全明了。PPDR 的病理学比 NPDR 的病理学更严重^[5],即脆性和异常血管的生长。因此,应在 DR 的早期对 NPDR 进行积极治疗,以延迟视网膜病变进展,维持视力,改善生命质量。NPDR 的基本病理变化已被证实,如选择性视网膜毛细血管周细胞丧失、基底膜增厚、微血管瘤形成,增生内皮炎和新生血管形成^[6]。然而,DR 的发病机制尚未阐明;糖尿病的

血液高黏度在临床和实验研究中被广泛证实,这可能导致视网膜缺血并加速 DR 进展^[7]。在高血液黏度的情况下,红细胞显示低变形性和高聚集,这可以减少血流量;因此,微血栓易于发生,这可能阻塞毛细血管并导致视网膜组织缺氧缺血^[8]。作为早期 DR 的标记的微动脉瘤是由视网膜血管床在视网膜组织缺血情况下补偿性扩大和扩张形成的。正常条件下的视网膜组织具有整合的抗氧化酶系统,而糖尿病患者的视网膜组织具有紊乱的抗氧化酶系统。同时,糖尿病患者的纤维蛋白溶解功能受到影响。组织型纤溶酶原激活剂的活性显著下降,而纤溶酶原激活物抑制剂的活性明显增加。两者都是纤维蛋白溶解系统中的关键物质。它们之间的动态平衡防止血栓形成并维持正常的血液循环。当糖尿病性视网膜病变严重时,纤维蛋白溶解活性低。血浆的纤维蛋白溶解功能的破坏是由于血管内皮细胞的损伤和周细胞损失。

复方丹参滴丸主要由丹参、三七、冰片等组成,已用来治疗各种临床疾病(尤其是心血管疾病)。丹参具有抗氧化作用,如降低 MDA 含量和增加 SOD 活性来保护血管内皮细胞^[9]。这些抗氧化作用改善微循环障碍,从而增加血流量。三七具有活血止血功效。三七总皂苷(PNSs)是三七的主要活性成分,还具有抗糖尿病的潜力^[10]。冰片是芳香类的中药,常用来引导其他成分的靶组织^[11]。复方丹参滴丸可改善局部组织的血流量,防止血栓形成和通过其清除自由基的能力保护血管内皮细胞^[12]。

视网膜缺血诱导 VEGF 释放,是视网膜增生性反应的启动因素。VEGF 参与 DR 的发展,是一种直接反映视网膜新生血管进程的重要分子信号。在糖尿病患者的角膜和视网膜中可以发现 VEGF 水平升高,通过阻止 VEGF 受体激酶活性,能够完全阻止视网膜新生血管^[13]。IL-1 β 对细胞免疫的激活起调节作用,参与机体多系统。当 IL-1 β 作用于视网膜色素上皮细胞,促使其合成胶原,形成胶原沉积,参与增生性糖尿病视网膜病变的病理过程。当糖尿病视网膜病变患者血管内皮细胞受到 TNF- α 及 VEGF 等炎症反应递质刺激后将会产生 VCAM-1,同时表达在细胞膜上,介导中性粒细胞和内皮细胞之间的黏附,最终造成血管内皮细胞功能和白细胞的损伤^[14-15]。有研究表明,NF- κ B 可以促进 VEGF 及其蛋白的表达,增加视网膜内皮细胞增殖^[16]。因此,认为 NF- κ B 的水平与糖尿病视网膜病变的程度有关。

在本研究中,经过 3 个月的治疗,复方丹参滴丸联合激光光凝多点扫描能够有效使 VEGF、IL-1 β 、VCAM-1 及 NF- κ B 恢复至正常水平,并且能够有效改善患者的视力,好于单独使用激光光凝进行治疗患者的临床疗效。复方丹参滴丸联合激光光凝扫描能够有效改善视网膜组织的缺血缺氧状态,黄斑厚度、30°内阈值敏感程度有效改善,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1777-1803.
- [2] Yi B, Huang G, Zhou Z. Different role of zinc transporter 8 between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4):459-465.
- [3] Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(11):639-649.
- [4] 黄燕卿,许锻炼,蔡幼妹,等.羟苯磺酸钙胶囊联合雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(23):2707-2710.
- [5] Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42):7276-7281.
- [6] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(6):793-798.
- [7] Stein JH, Asthana A, Smith SS, et al. Smoking cessation and the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose: three-year outcomes after a quit attempt[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98278.
- [8] Music M, Dervisevic A, Pepic E, et al. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes Level at Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Med Arch*, 2015, 69(4):251-255.
- [9] Recommendations on the Clinical Use of Compound Danshen Dripping Pills[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(8):972-978.
- [10] Guo J, Yong Y, Aa J, et al. Compound danshen dripping pills modulate the perturbed energy metabolism in a rat model of acute myocardial ischemia[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37919.
- [11] Vasant MS, Kim IS, Choi DK. Recent Update on the Role of Chinese Material Medica and Formulations in Diabetic Retinopathy[J]. *Molecules*, 2017, 22(1):E76.
- [12] 顾玉,陈燕红,王锡惠.复方丹参滴丸联合普萘洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(2):351-354.
- [13] 段娜,戴丹,周灵.血栓通联合眼底激光对糖尿病视网膜病变黄斑水肿患者血清 NOS、VEGF 和 IL-6 的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(18):2751-2753, 2757.
- [14] Ved N, Hulse RP, Bestall SM, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b ameliorates outer-retinal barrier and vascular dysfunction in the diabetic retina[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(12):1225-1243.
- [15] Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, et al. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5):510-520.
- [16] Feng H, Su R, Song Y, et al. Positive Correlation between Enhanced Expression of TLR4/MyD88/NF- κ B with Insulin Resistance in Placentae of Gestational Diabetes Mellitus [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157185.

(2017-03-08 收稿 责任编辑:杨觉雄)