

# 辛伐他汀联合羟苯磺酸钙治疗高血脂非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究

张 健

天津市河西区康复医院 药剂科, 天津 300200

**摘 要:** **目的** 探讨辛伐他汀联合羟苯磺酸钙治疗高血脂非增殖期糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 1 月—2015 年 1 月就诊于天津市河西区康复医院并进行治疗的高血脂非增生型糖尿病视网膜病变患者 120 例, 随机分为对照组 60 例和治疗组 60 例。对照组患者口服羟苯磺酸钙分散片, 0.5 g/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服辛伐他汀片, 10 mg/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)变化情况, 以及血液流变学指标, 同时观察药物的不良反应情况。**结果** 对照组总有效率 73.33%, 治疗组总有效率 86.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组患者 TG、TC 均低于对照组患者, HDL-C 明显高于对照组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组患者血液流变学指标较对照组有明显改善, 全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板黏附率、血小板聚集率均显著下降 ( $P < 0.05$ )。两组间不良反应发生比较差异无统计学意义。**结论** 辛伐他汀联合羟苯磺酸钙能够有效改善糖尿病视网膜病变患者的临床症状和血脂水平, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 辛伐他汀片; 羟苯磺酸钙分散片; 糖尿病视网膜病变; 血脂

中图分类号: R977; R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)09-1111-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.015

## Clinical study on simvastatin combined with calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy in high blood lipid and non proliferative phase

ZHANG Jian

Department of Pharmacy, Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City, Tianjin 300200, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical curative effect of simvastatin combined with calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy in high blood lipid and non proliferative phase. **Methods** Patients (120 cases) with diabetic retinopathy in high blood lipid and non proliferative phase in Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City from January 2012 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were administered with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets, 0.5 mg/time, three times daily. The patients in the treatment group were administered with Simvastatin Tablets on the basis of control group, 10 mg/time, once daily. Two groups were treated for 2 months. After treatment, the total efficacy was evaluated, and the changes of TC, TG, HDL-C, and blood rheology index in two groups were compared. And adverse events were observed. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 86.67%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, TG and TC in treatment group were lower than those in control group, but HDL-C was higher than that in control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). Blood rheology index in treatment group improved better than those in the control group, low blood viscosity, whole blood viscosity, plasma viscosity, platelet adhesion rate, and platelet aggregation rate were obviously decreased with significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). There was no obvious difference of adverse events between two groups. **Conclusion** Simvastatin combined with calcium dobesilate can effectively improve the clinical symptoms and blood lipid level in patients with diabetic retinopathy, and can also reduce adverse events, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Simvastatin Tablets; Calcium Dobesilate Dispersible Tablets; diabetic retinopathy; blood lipid

收稿日期: 2015-04-07

作者简介: 张 健 (1972—), 女, 主管药师, 本科, 毕业于天津医科大学药理学系, 研究方向为临床用药。

Tel: (022)23300761 E-mail: zhangjianng@126.com

糖尿病是一类以高血糖为特征的全身代谢性疾病,常引起多系统、多脏器的慢性器质性病变<sup>[1]</sup>。约70%的糖尿病患者会出现小血管或微血管病变。常见并发症包括糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变等<sup>[2-3]</sup>。流行病学研究表明<sup>[4]</sup>,糖尿病患者中约25%的患者会出现糖尿病视网膜病变,且呈上升趋势。糖尿病视网膜病变是目前主要的致盲性眼病之一,其病理机制仍未完全阐明。大多学者认为由视网膜缺血、缺氧以及氧化应激等因素造成<sup>[5-6]</sup>。目前治疗糖尿病视网膜病变的常用药物包括醛糖还原酶抑制剂、蛋白非酶糖基化终末产物抑制剂、蛋白激酶C抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂、抗氧化剂以及糖皮质激素等。其中羟苯磺酸钙作为血管内皮生长因子抑制剂的代表性药物已在临床应用40余年,疗效肯定<sup>[7-8]</sup>。同时血脂代谢异常在糖尿病视网膜病变的发生发展过程中也起着重要作用<sup>[9]</sup>。因此本研究拟探讨在羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变基础上,联合使用辛伐他汀的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2012年1月—2015年1月就诊于天津市河西区康复医院并进行治疗的高血脂非增生型糖尿病视网膜病变患者120例。其中,男性70例,女性50例,年龄42~72岁,平均年龄 $(55.8 \pm 7.8)$ 岁,病程2.8~23.1年,平均年龄 $(14.7 \pm 4.1)$ 年,轻度患者26例,中度65例,重度患者29例。所有患者在知情同意情况下进行治疗。

**纳入标准<sup>[10]</sup>** 所有患者确诊为糖尿病合并高血脂血症,散瞳眼底检查见微动脉瘤或合并以下任一项视网膜病变,包括4个象限中任一个象限多于20处视网膜内出血;两个以上象限有明确静脉串珠样改变;或一个以上象限有显著的视网膜内微血管异常。

**排除标准** 散瞳眼底检查出现新生血管形成、玻璃体出血或视网膜前出血等增生性视网膜病变表现。

### 1.2 分组

将120例患者随机分为对照组60例和治疗组60例。对照组中,男性36例,女性24例,年龄44~72岁,平均年龄 $(56.3 \pm 8.2)$ 岁,病程2.8~21.7年,平均病程 $(14.2 \pm 3.9)$ 年,其中轻度患者12例,中度患者32例,重度患者16例。治疗组中,男性34例,女性26例,年龄42~69岁,平均年龄

$(55.4 \pm 7.9)$ 岁,病程3~23.1年,平均病程 $(15.1 \pm 4.2)$ 年,其中轻度14例,中度33例,重度13例。两组患者在性病、年龄、病程及疾病严重程度等基线比较差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者给予糖尿病饮食、饮食运动指导及降糖治疗(根据患者情况口服降糖药或胰岛素)。对照组患者口服羟苯磺酸钙分散片(江苏万高药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号C1420036703),0.5 g/次,3次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服辛伐他汀片(江苏黄河药业股份有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号A1420204569),10 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗2个月。

### 1.4 疗效评定标准<sup>[11]</sup>

**显效:**治疗后视力提高2行或以上,微血管瘤明显减少或基本消失,眼底出血及渗出吸收,其他相关检查指标恢复正常;**有效:**治疗后视力提高1行或以上,微血管瘤有部分减少超过50%,眼底出血及渗出部分吸收,其他相关检查指标有一定改善;**无效:**视力及眼底病变无改善或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

患者于清晨空腹取血,一个管使用肝素抗凝,用于血流变学检查,另一个管不抗凝,用于分离血清,监测血脂水平。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用酶法测定,试剂由四川迈克公司提供,仪器使用奥林巴斯AU400全自动生化分析仪。血流变学指标采用FASCO-3010A型全自动血液流变仪测定。所有检测均在4 h内完成。

比较两组患者治疗前后TC、TG、HDL-C变化情况;以及血液流变学指标,包括全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板粘附率和血小板聚集率变化情况;同时观察药物的不良反应情况。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 15.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $t$ 检验,技术资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效12例、有效32例、无效16例,总有效率73.33%;治疗组患者显效21例、有效31例、无效8例,总有效率86.67%。两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),

见表1。

## 2.2 两组患者治疗前后血脂情况比较

治疗前，两组患者的TG、TC、HDL-C比较差异无统计学意义。治疗后治疗组患者TG、TC均低于对照组患者，HDL-C明显高于对照组患者，差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )，见表2。

## 2.3 治疗前后血流变学治疗比较

治疗前，两组患者血流变学指标比较差异无统计学意义。治疗后，治疗组患者血流变学指标较对照组有明显改善，全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板黏附率、血小板聚集率均显著下降 ( $P<0.05$ )，见表3。

表1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies of patients between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	12	32	16	73.33
治疗	60	21	31	8	86.67*

与对照组比较：\* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表2 两组患者治疗前后血脂情况比较

Tbale 2 Comparison on change of blood lipid before and after treatment between two groups

组别	观察时间	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	1.85±0.22	5.26±0.34	1.15±0.13
	治疗后	1.73±0.18*	4.94±0.42*	1.24±0.10*
治疗	治疗前	1.82±0.18	5.22±0.31	1.13±0.11
	治疗后	1.29±0.12*▲	4.13±0.26*▲	1.71±0.14*▲

与同组治疗前比较：\* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

表3 两组患者治疗前后血流变学指标比较

Table 3 Comparison on blood rheology index changes before and after treatment between two groups

组别	观察时间	全血低切黏度/ (mPa·s)	全血高切黏度/ (mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	血小板黏附率/%	血小板聚集率/%
对照	治疗前	11.63±1.21	6.42±0.93	1.91±0.31	59.44±13.20	75.56±12.73
	治疗后	10.22±1.32*	5.86±0.83*	1.82±0.27*	55.71±12.09*	70.30±11.96*
治疗	治疗前	11.25±1.30	6.51±0.88	1.87±0.29	58.13±12.98	74.91±13.01
	治疗后	8.96±1.12*▲	4.53±0.77*▲	1.54±0.13*▲	45.12±9.81*▲	56.33±13.29*▲

与同组治疗前比较：\* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 不良反应情况比较

两组患者治疗后，治疗组患者出现消化不良1例，便秘1例；对照组患者出现便秘1例，无其他严重不良反应发生，组间比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

糖尿病在我国的发生率约为25%，且呈上升趋势，糖尿病视网膜病变是糖尿病患者常见的并发症，严重威胁患者的视功能，是导致失明的主要原因<sup>[6]</sup>。糖尿病视网膜病变的严重程度与糖尿病的病程、血糖控制密切相关。一项美国的流行病学研究显示<sup>[12]</sup>，

糖尿病病程在10年以内患者视网膜病变的患病率约为7%，病程10~15年患者患病率约26%，病程超过15年患者患病率约为63%，其中增殖性病变占18%，完全失明者约占20%。目前，药物治疗仍是预防和治疗糖尿病视网膜病变的主要手段，主要包括改善视网膜微循环药物和针对病因的药物<sup>[13]</sup>。

羟苯磺酸钙则是改善视网膜微循环的代表性药物。有研究表明<sup>[14-15]</sup>，其可以抑制5-羟色胺、组胺、缓激肽、前列腺素等血管活性物质合成，从而改善血视网膜屏障和微循环障碍。通过抑制脂质过氧化

和过量胶原蛋白的合成,阻止毛细血管基底膜的增厚。此外,羟苯磺酸钙还具有改善血液黏度和血浆黏度,以及抑制血小板聚集和血栓形成的作用。本研究中无论是治疗组或对照组,在治疗后患者的眼底病变及血流变学指标均有不同程度的改善,这就证明了羟苯磺酸钙在治疗糖尿病视网膜病变中的确切疗效。

高脂血症常与糖尿病并存,而二者正是影响视网膜血流的主要因素。高血脂使血液黏度升高,红细胞脂质层结构改变,刚性增大,当细胞通过微血管时,其变形能力降低,使血流阻滞,导致组织缺血和微循环障碍,最终引起视网膜病变<sup>[16]</sup>。因此,对高血脂型糖尿病视网膜病变患者,控制血脂与控制血糖同样重要。辛伐他汀治疗高脂血症效果肯定,且不良反应小。其主要作用机制为竞争性抑制3-羟基,3-甲基戊二酰辅酶A还原酶,可有效降低血胆固醇和低密度脂蛋白<sup>[17]</sup>。本研究中,羟苯磺酸钙联合辛伐他汀治疗糖尿病视网膜病变的临床总有效率达86.67%。并且较单独应用羟苯磺酸钙能显著降低三酰甘油、总胆固醇水平,并提高高密度脂蛋白水平,达到了理想的降脂效果。此外联合用药在改善血液黏度、血小板黏附和聚集方面效果更佳。

总之,控制血糖和血脂是治疗糖尿病视网膜病变的两架马车,羟苯磺酸钙联合辛伐他汀能够有效改善糖尿病视网膜病变患者的临床症状和血脂水平,疗效肯定值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Hu Y, Teng W, Liu L, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetes and diabetic retinopathy in Liaoning province, China: a population-based cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121477.
- [2] 班健. 糖尿病视网膜病变的治疗体会 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(10): 1332-1333.
- [3] Antonetti D A, Klein R, Gardner T W. Diabetic retinopathy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1227-1239.
- [4] Cai X, Han X, Zhang S, *et al.* Age at diagnosis and C-peptide level are associated with diabetic retinopathy in Chinese [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91174.
- [5] Song S J, Wong T Y. Current concepts in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(6): 416-425.
- [6] 郝晓璐, 侯豹可, 姚毅. 糖尿病视网膜病变的视功能检测 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(10): 1068-1071.
- [7] 李峻, 田浩明. 羟苯磺酸钙治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的系统评价 [J]. 循证医学, 2008, 8(1): 34-41.
- [8] 陈放, 张洪泉. 糖尿病视网膜病变的药物干预 [J]. 药学进展, 2009, 33(6): 254-259.
- [9] 段海霞, 刘玲, 王班伟, 等. 辛伐他汀治疗高血脂非增生型糖尿病视网膜病变的效果研究 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(20): 102-103.
- [10] Wilkinson C P, Ferris F L 3rd, Klein R E, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [11] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [12] Leske M C, Wu S Y, Hennis A, *et al.* Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(5): 799-805.
- [13] Agarwal P, Jindal A, Saini V K, *et al.* Advances in diabetic retinopathy [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(6): 772-777.
- [14] 杨建华, 喻谦, 廖莉. 糖复明颗粒治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 北京中医药, 2012, 31(3): 102-103.
- [15] 阎峻, 韩广荣. 598例糖尿病患者糖尿病视网膜病变患病情况调查分析 [J]. 当代医学, 2012, 18(4): 55-56.
- [16] 汪思斌. 调脂药物在糖尿病治疗中的重要性 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(7): 186.
- [17] 胡大一. 糖尿病患者的调脂治疗与心血管保护 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010(4): 34-36.