

葛根素注射液联合康柏西普治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究

曾秀伟¹, 赵艳荣¹, 尚士博², 杨玲³

1. 秦皇岛市第二医院 内分泌科, 河北 秦皇岛 066600

2. 秦皇岛市第二医院 消化科, 河北 秦皇岛 066600

3. 秦皇岛市第二医院 肿瘤科, 河北 秦皇岛 066600

摘要: **目的** 探讨葛根素注射液联合康柏西普眼用注射液治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 12 月—2022 年 6 月秦皇岛市第二医院收治的 98 例糖尿病视网膜病变患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组使用康柏西普眼用注射液治疗, 在角膜缘 4 mm 处进针 4 mm, 一次性缓慢注入康柏西普眼用注射液, 每眼 0.5 mg。治疗组在对照组基础上静脉滴注葛根素注射液, 400 mg/次, 1 次/d, 10 d 为 1 个疗程, 连续 3 个疗程。两组在治疗 30 d 后统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组患者视力、眼部体征和血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 87.76%, 明显高于对照组的总有效率 71.43%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的最佳矫正视力 (BCVA) 高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 BCVA 较对照组更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的黄斑中心凹厚度 (CMT)、出血斑面积、视野灰度值低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 CMT、出血斑面积、视野灰度值低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清胱抑素 C (Cys-C)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 Cys-C、TGF- β_1 、Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 葛根素注射液联合康柏西普眼用注射液治疗糖尿病视网膜病变的疗效确切, 能改善患者视力, 减轻眼部体征, 降低血清 Cys-C、TGF- β_1 、Hcy 水平, 且安全性良好。

关键词: 葛根素注射液; 康柏西普眼用注射液; 糖尿病视网膜病变; 最佳矫正视力; 黄斑中心凹厚度; 出血斑面积; 视野灰度值; 血清胱抑素 C; 转化生长因子- β_1 ; 同型半胱氨酸

中图分类号: R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0409-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.028

Clinical study on Puerarin Injection combined with conbercept in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy

ZENG Xiu-wei¹, ZHAO Yan-rong¹, SHANG Shi-bo², YANG Ling³

1. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600, China

2. Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600, China

3. Department of Oncology, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Puerarin Injection combined with Conbercept Ophthalmic Injection in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. **Methods** Patients (98 cases) with non-proliferative diabetic retinopathy in the Second Hospital of Qinhuangdao from December 2019 to June 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 49 cases. Patients in the control group were given Conbercept Ophthalmic Injection, inject 4 mm at 4 mm of the corneal limbus, and slowly inject Conbercept Ophthalmic Injection once, 0.5 mg per eye. Patients in the treatment group were iv administered with Puerarin Injection on the basis of the control group, 400 mg/time, once daily, 10 days as a course of treatment, for 3 consecutive courses. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and visual acuity, ocular sign, serum indexes levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 87.76%, which was significantly higher than that of the control group (71.43%), with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the BCVA of two groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目 (201902A176)

作者简介: 曾秀伟 (1984—), 女, 主治医师, 本科, 从事补充 25 羟维生素 D 治疗 2 型糖尿病微血管并发症的临床研究。E-mail: abcd126332@163.com

and the BCVA of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CMT, the area of bleeding spot, and the gray value of visual field in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the CMT, the area of bleeding spot, and the gray value of visual field in the treatment group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of Cys-C, TGF- β_1 , and Hcy in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of Cys-C, TGF- β_1 , and Hcy in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Puerarin Injection combined with Conbercept Ophthalmic Injection has clinical curative effect in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy, can improve visual acuity, reduce the ocular sign, reduce the serum levels of Cys-C, TGF- β_1 , and Hcy, with good safety.

Key words: Puerarin Injection; Conbercept Ophthalmic Injection; diabetic retinopathy; BCVA; CMT; area of bleeding spot; gray value of visual field; Cys-C; TGF- β_1 ; Hcy

视网膜病变是糖尿病常见微血管并发症之一，是致盲的主要原因，目前尚缺乏有效药物逆转病情发展，因此早期治疗和诊断对改善患者预后具有重要意义^[1]。药物控制是临床治疗糖尿病视网膜病变的主要治疗手段之一，常用药物包括抑制新生血管形成药物、改善微循环药物、醛糖还原酶抑制剂、糖基化终产物、非甾体抗炎药、生长抑素类似物、糖皮质激素、血管内皮生长因子抑制剂等^[2]。康柏西普是一种血管内皮生长因子抑制剂，能显著抑制新生血管的形成，临床常用于糖尿病视网膜病变的靶向治疗^[3]。葛根素注射液能促使血管扩张，改善微循环，抗血小板聚集，抑制凝血酶活性，临床可用于视网膜动、静脉阻塞相关病变的治疗^[4]。本研究选取秦皇岛市第二医院收治的 98 例糖尿病视网膜病变患者，采用葛根素注射液联合康柏西普眼用注射液治疗，分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 12 月—2022 年 6 月秦皇岛市第二医院收治的 98 例糖尿病视网膜病变患者。其中男 58 例，女 40 例；年龄 45~73 岁，平均 (54.48±7.78) 岁；糖尿病病程 5~16 年，平均 (9.25±2.26) 年；眼底改变 I 级 33 例、II 级 41 例、III 级 24 例。

纳入标准：(1) 符合糖尿病视网膜病变的诊断标准^[5]，非增殖期，患者为双侧患病；(2) 半年内血糖控制良好；(3) 依从性良好，配合医嘱治疗；(4) 获得患者签订的知情同意书。

排除标准：(1) 糖尿病其他并发症；(2) 心、肝、肾等主要器官严重功能不全；(3) 精神异常，无法正常交流；(4) 自身免疫系统、其他内分泌系统、血液系统病变；(5) 对葛根素、康柏西普过敏；(6) 既往眼底手术治疗史；(7) 白内障、青光眼、结膜炎等其他眼部病变；(8) 其他因素引起的视网

膜病变、眼内病变。

1.2 药物

葛根素注射液由山东华信制药集团股份有限公司生产，规格 100 mg/支，批号 20191007、20200811、20210621、20220119。康柏西普眼用注射液由成都康弘生物科技有限公司生产，规格 10 mg/支，产品批号 20191011、20200902、20210803、20220105。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 49 例。对照组中男 30 例，女 19 例；年龄 46~72 岁，平均 (54.14±7.64) 岁；糖尿病病程 5~15 年，平均 (9.14±2.37) 年；眼底改变 I 级 18 例、II 级 20 例、III 级 11 例。治疗组中男 28 例，女 21 例；年龄 45~73 岁，平均 (54.82±7.92) 岁；糖尿病病程 5~16 年，平均 (9.36±2.15) 年；眼底改变 I 级 15 例、II 级 21 例、III 级 13 例。两组患者的资料无明显差异，具有可比性。

对照组使用康柏西普眼用注射液治疗，取仰卧位，常规铺巾消毒，使用开睑器，在角膜缘 4 mm 处进针 4 mm，一次性缓慢注入康柏西普眼用注射液，每眼 0.5 mg。治疗组在对照组基础上静脉滴注葛根素注射液，400 mg/次，1 次/d，10 d 为 1 个疗程，连续 3 个疗程。两组治疗 30 d 后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈：玻璃体出血基本吸收、新生血管无灌注消化，视力进步或稳定，视网膜平复；好转：玻璃体出血部分吸收、新生血管无灌注或降低，视网膜基本平复。无效：未达到上述标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视力 使用国际标准视力表测量患者治疗前后的最佳矫正视力 (BCVA)。

1.5.2 眼部体征 使用同科林 OPTOVUE IVUE

100 型光学相干断层扫描仪检测黄斑中心凹厚度 (CMT)、出血斑面积、视野灰度值。

1.5.3 血清指标 采集患者治疗前后空腹时的 4 mL 外周血, 在博科 BK-200 型全自动生化仪上采用乳胶增强免疫比浊法测定胱抑素 C (Cys-C) 水平, 使用酶联免疫法测定血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平; 采用酶法测定同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 试剂盒均由苏州优博森生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间腹胀、恶心、皮疹、注射部位出血、眼压增高等不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 25.0 分析, 计数资料组间比较使用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验进行组间数据比较, 以配对 t 检验进行组内数据比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 87.76%, 明显高

于对照组的总有效率 71.43%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组视力改善情况比较

治疗后, 两组 BCVA 高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 BCVA 较对照组更高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组眼部体征比较

治疗后, 两组的 CMT、出血斑面积、视野灰度值低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 CMT、出血斑面积、视野灰度值低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后, 两组的血清 Cys-C、TGF- β_1 、Hcy 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 Cys-C、TGF- β_1 、Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	12	23	14	71.43
治疗	49	15	28	6	87.76*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on BCVA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BCVA	
		治疗前	治疗后
对照	49	0.25 \pm 0.06	0.38 \pm 0.07*
治疗	49	0.24 \pm 0.07	0.51 \pm 0.09* [▲]

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 CMT、出血斑面积、视野灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CMT, blood spot area, and visual field gray value between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CMT/ μ m	出血斑面积/ mm^2	视野灰度值
对照	49	治疗前	317.26 \pm 58.02	2.65 \pm 0.87	4.02 \pm 0.99
		治疗后	249.13 \pm 41.57*	1.79 \pm 0.52*	2.86 \pm 0.73*
治疗	49	治疗前	319.47 \pm 56.73	2.71 \pm 0.83	4.10 \pm 0.97
		治疗后	205.35 \pm 34.60* [▲]	1.34 \pm 0.41* [▲]	2.21 \pm 0.56* [▲]

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 4 两组血清 Cys-C、TGF-β₁、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of Cys-C, TGF-β₁, and Hcy between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Cys-C/(mg·L ⁻¹)	TGF-β ₁ /(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	2.82±0.79	79.06±6.97	31.14±8.94
		治疗后	2.13±0.64*	72.37±5.40*	22.35±6.78*
治疗	49	治疗前	2.89±0.73	79.63±6.82	31.98±8.65
		治疗后	1.61±0.52*▲	67.45±4.19*▲	16.07±5.22*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	腹胀/例	恶心/例	皮疹/例	注射部位出血/例	眼压增高/例	发生率/%
对照	49	1	1	0	2	1	10.20
治疗	49	1	1	1	1	2	12.24

3 讨论

近年来,随着糖尿病患者人群的逐年增加,糖尿病视网膜病变的发生率也呈逐年增长趋势,占临床视网膜血管病变的首位^[7]。高血糖可导致视网膜蛋白质发生非酶糖化,引起基底膜增厚,导致血管结构、功能改变,提高血小板黏附、凝聚功能,提高血清中纤维蛋白原水平,易发生血栓,造成血液流变学异常,引发糖尿病视网膜病变^[8]。糖尿病视网膜病变患者视网膜动脉灌注血液显著下降,瘀血可造成视网膜局部微循环障碍,造成视网膜组织缺血缺氧,对视网膜细胞造成不可逆的病理损伤^[9]。糖尿病视网膜病变临床主要表现为视力呈退行性下降,视物模糊,严重者可致盲。

康柏西普是一种人工合成的重组血管内皮生长因子受体,通过玻璃体内注射能特异性与视网膜中血管内皮生长因子相结合,抑制其活性和信号传递,发挥抗血管形成的作用,临床广泛用于糖尿病视网膜病变的治疗^[10]。现代医学认为,糖尿病视网膜病变与视网膜微血栓形成有关,血小板黏附功能亢进,纤溶蛋白活性降低,血液流变学改变,引起视网膜出现微循环障碍^[11]。葛根素注射液主要由异黄酮类生物组成的针剂,能抗血小板聚集,改善微循环,降低血液黏度^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率高于对照组,且最佳矫正视力明显高于对照组,CMT、出血斑面积、视野灰度值低于对照组,提示葛根素注射液联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的疗效确切,能改善患者视力,减轻眼部体征。

TGF-β₁ 是调节细胞生长的重要细胞因子,能使

趋化因子聚集,提高视网膜上皮细胞间质增生,加重视网膜病变的病情发展^[13]。Cys-C 主要是由机体有核细胞产生,其中视网膜色素上皮细胞能分泌大量 Cys-C,与糖尿病视网膜病变的病情密切相关,参与新生血管的形成、炎症反应、视神经改变等多个病理进展^[14]。Hcy 能增强血小板活性,直接导致血管内皮细胞损伤,是导致动脉粥样硬化、血栓的独立危险因素,参与糖尿病视网膜病变的发生、发展^[15]。本研究结果显示,治疗组的血清 Cys-C、TGF-β₁、Hcy 水平低于对照组,提示葛根素注射液联合康柏西普能进一步降低糖尿病视网膜病变患者血清 Cys-C、TGF-β₁、Hcy 水平,有助于进一步控制病情。本研究结果还显示,两组的不良反应无明显差异,提示葛根素注射液联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的药物安全性良好。

综上所述,葛根素注射液联合康柏西普眼用注射液治疗糖尿病视网膜病变的疗效确切,能改善患者视力,减轻眼部体征,降低血清 Cys-C、TGF-β₁、Hcy 水平,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邵毅,周琼. 糖尿病视网膜病变诊治规范——2018 年美国眼科学会临床指南解读 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(6): 501-506.
- [2] 陈若瑜,曹丹,张良. 糖尿病视网膜病变药物治疗研究进展 [J]. 眼科新进展, 2022, 42(3): 244-248.
- [3] 黄玥,李旌,张茜,等. 康柏西普对增生性糖尿病视网膜病患者氧化应激水平和炎症因子浓度的影响 [J].

- 临床眼科杂志, 2022, 30(1): 5-10.
- [4] 贾程之. 葛根素注射液对糖尿病视网膜病变患者血液流变学的影响 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(27): 51-52.
- [5] 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.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1108-1109.
- [7] 刘家燕, 樊映川. 糖尿病视网膜病变的流行病学研究现状 [J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(2): 137-139.
- [8] 何媛, 周涛, 苏婷, 等. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(19): 111-115.
- [9] 袁满, 金玮, 郝昕蕾, 等. 糖尿病视网膜病变神经血管损伤发病机制的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2020, 40(9): 885-888.
- [10] 赵睿, 梁申芝, 万光明. 玻璃体切除术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病性视网膜病变 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44(6): 442-446.
- [11] 石秀娥, 彭锡嘉, 王忠太, 等. 非增殖性糖尿病视网膜病变与血糖、糖化血红蛋白、血液流变学的相关性研究 [J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(7): 671-673.
- [12] 孙晓静, 逢曙光, 郑霞. 葛根素治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察 [J]. 护理学杂志: 外科版, 2005, 20(18): 68-69.
- [13] 赵帅, 尹妮. TGF- β_1 在糖尿病性视网膜病变中的作用 [J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(1): 21-23.
- [14] 李奕萍, 张新. 老年 2 型糖尿病视网膜病变患者 CRP、MAU、CYS-C 和 ACR 检测及与微血管病变的相关性 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2021, 18(6): 248-251.
- [15] 陈斌, 齐晓玲, 徐礼五, 等. β_2 -MG、Hcy、Cys-C 检测在 2 型糖尿病视网膜病变诊断中的价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6): 818-821.

[责任编辑 解学星]