

复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的临床研究

谢红¹, 骆艺¹, 张景¹, 王艳², 魏波^{1*}

1. 湖北省中西医结合医院 眼科, 湖北 武汉 430015

2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430015

摘要: **目的** 探讨复方血栓通胶囊联合康柏西普眼用注射液治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 7 月—2021 年 10 月湖北省中西医结合医院收治的 72 例糖尿病视网膜病变患者, 共 130 只患眼。将 72 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。对照组玻璃体内注射康柏西普眼用注射液, 0.5 mg/眼, 1 次/月。治疗组在对照组基础上口服复方血栓通胶囊, 1.5 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的眼部体征、最佳矫正视力、血流动力学、血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.44%, 比对照组总有效率 77.78% 高, 组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的视野灰度值、出血斑面积、中心凹视网膜厚度 (CMT) 低于治疗前, 最佳矫正视力高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的视野灰度值、出血斑面积、CMT 比对照组低, 最佳矫正视力比对照组高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组视网膜中央动脉的平均血流速度、峰值血流速度比治疗前高, 搏动指数比治疗前低 ($P < 0.05$); 治疗组视网膜中央动脉的平均血流速度、峰值血流速度高于对照组, 搏动指数低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、色素上皮衍生因子 (PEDF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方血栓通胶囊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, 能减轻眼底症状, 改善视力和血流动力学指标, 调节 ICAM-1、PEDF、VEGF 的分泌, 并且安全性良好。

关键词: 复方血栓通胶囊; 康柏西普眼用注射液; 糖尿病视网膜病变; 视野灰度值; 血流动力学; ICAM-1; PEDF; VEGF
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)07 - 1560 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.023

Clinical study on Compound Xueshuantong Capsules combined with conbercept in treatment of diabetic retinopathy

XIE Hong¹, LUO Yi¹, ZHANG Jing¹, WANG Yan², WEI Bo¹

1. Department of Ophthalmology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese Western Medicine, Wuhan 430015, China

2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430015, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Xueshuantong Capsules combined with Conbercept Ophthalmic Injection in treatment of diabetic retinopathy. **Methods** Patients (72 cases, 130 affected eyes) with diabetic retinopathy in Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese Western Medicine from July 2019 to October 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 36 cases. Patients in the control group were intravitreal injection with Conbercept Ophthalmic Injection, 0.5 mg/eye, once monthly. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Xueshuantong Capsules on the basis of the control group, 1.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the eye signs, best corrected visual acuity, hemodynamics, and serum indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.44%, which was higher than 77.78% of the control group, and there was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the visual field gray value, bleeding spot area, and CMT of two groups were lower than those before treatment, but the best corrected visual acuity of two groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$). The gray value of visual field, bleeding spot area, and CMT in the treatment group were lower than those in the control group, but the best corrected visual acuity in the treatment group was higher than that in the control

收稿日期: 2022-03-03

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划项目 (B2020095)

作者简介: 谢红 (1968—), 女, 湖北人, 主治医师, 本科, 研究方向为糖尿病性视网膜病变。E-mail: XH130721@126.com

*通信作者: 魏波 (1967—), 男, 湖北武汉人, 主任医师, 本科, 研究方向为白内障, 青光眼, 泪道疾病。E-mail: 295549164@qq.com

group ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow velocity and peak blood flow velocity of central retinal artery in two groups were higher than those before treatment, but the pulsatility index of central retinal artery in two groups was lower than that before treatment ($P < 0.05$). The average blood flow velocity and peak blood flow velocity of central retinal artery in the treatment group were lower than those in the control group, but the pulsatility index of central retinal artery in two groups was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ICAM-1, PEDF, and VEGF in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of ICAM-1, PEDF, and VEGF in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Xueshuantong Capsules combined with Conbercept Ophthalmic Injection has clinical curative effect in treatment of diabetic retinopathy, can reduce fundus symptoms, improve visual acuity and hemodynamic indexes, regulate the secretion of ICAM-1, PEDF and VEGF, with good safety.

Key words: Compound Xueshuantong Capsules; Conbercept Ophthalmic Injection; diabetic retinopathy; visual field gray value; hemodynamics; ICAM-1; PEDF; VEGF

糖尿病视网膜病变是眼部常见的微血管并发症, 在血糖控制稳定的条件下, 视网膜呈进行性损伤, 尽早对视网膜病变进行有效的诊治对延缓视网膜损伤具有重要意义^[1]。药物保守治疗是临床治疗糖尿病视网膜病变的重要治疗手段, 常用的药物包括抗血小板聚集药、抗凝剂、重组蛋白、激素等^[2]。康柏西普能阻断血管内皮生长因子 (VEGF) 的形成, 有效抑制视网膜的增厚, 减轻氧化应激反应, 改善糖尿病视网膜病变的临床症状^[3]。复方血栓通胶囊是由三七、黄芪、丹参、玄参组成的中药复方制剂, 能活血化瘀, 抗血小板聚集, 改善血液微循环, 调节钙离子通道, 降低血液黏度, 能减轻高血糖引起的视网膜病变症状^[4]。本研究选取湖北省中西医结合医院收治的 72 例糖尿病视网膜病变患者, 使用复方血栓通胶囊联合康柏西普眼用注射液进行治疗, 分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 10 月湖北省中西医结合医院收治的 72 例糖尿病视网膜病变患者, 共 130 只患眼。其中男 30 例, 女 42 例; 年龄 47~72 岁, 平均 (55.21±9.23) 岁; 糖尿病病程 5~21 年, 平均 (13.64±2.94) 年; 视网膜病变病程 1~5 年, 平均 (3.08±0.90) 年; 空腹血糖 (6.05±1.16) mmol/L; 临床分期分为 II 期 20 例、III 期 29 例、IV 期 23 例。

纳入标准: (1) 符合 2 型糖尿病的诊断标准^[5]; (2) 经荧光素眼底血管造影术和眼底检查, 诊断为糖尿病视网膜病变^[6], 处于非增殖期; (3) 近 1 个月内血糖控制在正常范围内; (4) 获得患者签订的知情同意书; (5) 依从性好, 同意完成整个研究。 (6) 未参与其他临床试验。

排除标准: (1) 伴有糖尿病其他并发症; (2) 青光眼、白内障、夜盲症、沙眼等眼科病变; (3) 自身免疫系统病变; (4) 药物禁忌症; (5) 心脑血管、肝肾功能等严重病变; (6) 未按医嘱服药; (7) 精神异常, 不能正常交流; (8) 既往眼部手术者。

1.2 药物

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 20190613、20200228、20210119。复方血栓通胶囊由广东众生药业股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 20190506、20200312、20210208。

1.3 分组和治疗方法

将 72 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。对照组共 64 只患眼, 其中男 16 例, 女 20 例, 年龄 48~72 岁, 平均 (55.37±9.10) 岁, 糖尿病病程 5~20 年, 平均 (13.47±2.90) 年, 视网膜病变病程 1~5 年, 平均 (3.02±0.87) 年, 空腹血糖 (6.10±1.23) mmol/L, 临床分期分为 II 期 9 例、III 期 15 例、IV 期 12 例。治疗组患者共 66 只患眼, 其中男 14 例, 女 22 例, 年龄 47~71 岁, 平均 (55.01±9.36) 岁, 糖尿病病程 6~21 年, 平均 (13.81±2.99) 年, 视网膜病变病程 1~5 年, 平均 (3.14±0.93) 年, 空腹血糖 (6.01±1.08) mmol/L, 临床分期分为 II 期 11 例、III 期 14 例、IV 期 11 例。两组患者的资料无明显差异, 存在可比性。

对照组玻璃体内注射康柏西普眼用注射液, 取仰卧位, 常规消毒铺巾, 表面麻醉, 使用开睑器开睑, 于角膜缘 4 mm 平坦部位进针 4 mm, 注入康柏西普, 推针后使用棉棒压迫针眼, 患者平卧至少 1 h 待药物充分吸收, 每次 0.5 mg/眼, 1 次/月。治疗组在对照组基础上口服复方血栓通胶囊, 1.5 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评估标准^[7]

治愈：视网膜平复，出血基本吸收，视力稳定或改善，新生血管消化；好转：视网膜基本平复，出血部分吸收，新生血管、无灌区或减少；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 眼部体征和视力 使用日本拓普康 3D OCT-1 光学相干断层扫描仪检测患者治疗前后眼部体征，测量视野灰度值、出血斑面积、中心凹视网膜厚度 (CMT) 的参数；使用国际标准视力表评估患者治疗前后的最佳矫正视力。

1.5.2 血流动力学指标 使用大为 DW-T6 型彩色多普勒超声仪检测患者视网膜中央动脉的血流动力学指标，包括平均血流速度、峰值血流速度、搏动指数，由同组医师连续测量 3 次，取平均值。

1.5.3 血清指标 采集患者治疗前后外周静脉血 3~5 mL，在恒美 HM-96A 型全自动酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、色素上皮衍生因子 (PEDF)、VEGF 水平，试剂盒均由上海瑞番生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间结膜充血、眼压升高、结膜炎、眼痛、谷丙转氨酶 (GPT) 升高的情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 24.0 软件处理，组间的计数资

料使用 χ^2 检验比较，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，以 t 检验进行两两比较。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 94.44%，比对照组总有效率 77.78% 高，组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组的眼部体征和视力比较

治疗后，两组的视野灰度值、出血斑面积、CMT 低于治疗前，最佳矫正视力高于治疗前 ($P < 0.05$)；治疗组的视野灰度值、出血斑面积、CMT 比对照组低，最佳矫正视力比对照组高 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组的眼部血流动力学指标比较

治疗后，两组患者视网膜中央动脉的平均血流速度、峰值血流速度比治疗前高，搏动指数比治疗前低 ($P < 0.05$)；治疗组视网膜中央动脉的平均血流速度、峰值血流速度高于对照组，搏动指数低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后，两组的血清 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平低于治疗前 ($P < 0.05$)；治疗组的血清 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平比对照组低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

对照组、治疗组的不良反应发生率分别为 13.89%、11.11%，组间比较无明显差异，见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	12	16	8	77.78
治疗	36	15	19	2	94.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组视野灰度值、出血斑面积、CMT、最佳矫正视力比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on visual field gray value, bleeding spot area, CMT, best corrected visual acuity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患眼/只	观察时间	视野灰度值	出血斑面积/mm ²	CMT/ μ m	最佳矫正视力
对照	64	治疗前	4.21 \pm 1.43	2.51 \pm 0.64	315.69 \pm 54.03	0.60 \pm 0.13
		治疗后	2.50 \pm 0.67*	1.52 \pm 0.41*	258.23 \pm 41.29*	0.72 \pm 0.15*
治疗	66	治疗前	4.29 \pm 1.35	2.58 \pm 0.61	320.97 \pm 52.68	0.58 \pm 0.12
		治疗后	2.03 \pm 0.46* [▲]	1.15 \pm 0.33* [▲]	219.54 \pm 34.17* [▲]	0.83 \pm 0.18* [▲]

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 两组视网膜中央动脉的平均血流速度、峰值血流速度、搏动指数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on mean blood flow velocity, peak blood flow velocity, and pulsatility index of central retinal artery between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患眼/只	观察时间	视网膜中央动脉		
			平均血流速度/(cm s ⁻¹)	峰值血流速度/(cm s ⁻¹)	搏动指数
对照	64	治疗前	4.17 ± 1.10	8.43 ± 2.20	1.59 ± 0.34
		治疗后	5.30 ± 1.28*	10.07 ± 2.46*	1.31 ± 0.29*
治疗	66	治疗前	4.10 ± 1.03	8.52 ± 2.13	1.61 ± 0.32
		治疗后	6.87 ± 1.49*▲	12.60 ± 2.67*▲	1.08 ± 0.21*▲

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 两组血清中 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the serum levels of ICAM-1, PEDF, and VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ICAM-1/(ng L ⁻¹)	PEDF/(mg L ⁻¹)	VEGF/(μg mL ⁻¹)
对照	36	治疗前	23.12 ± 4.30	11.72 ± 2.25	242.36 ± 41.08
		治疗后	20.34 ± 4.05*	9.06 ± 2.01*	170.24 ± 30.97*
治疗	36	治疗前	23.79 ± 4.12	11.89 ± 2.16	249.71 ± 40.12
		治疗后	17.08 ± 3.26*▲	7.59 ± 1.48*▲	137.90 ± 23.69*▲

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 两组药物不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	结膜充血/例	眼压升高/例	结膜炎/例	眼痛/例	GPT 升高/例	发生率/%
对照	36	1	1	0	2	0	11.11
治疗	36	1	2	1	0	1	13.89

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病在眼部的并发症,能导致患者失明或低视力。糖尿病视网膜病变的发病机制尚未完全明了,可能与高血糖、高血压、糖基化蛋白终末产物、多元醇、遗传、血流动力学、生长因子表达等因素有关^[8]。糖尿病视网膜病变早期通常是由于持续代谢紊乱,造成视网膜处于缺氧状态,继而引起基底膜增厚,微血管管壁周细胞丧失,进一步造成视网膜屏障破坏和毛细血管扩张,刺激视网膜新生血管形成,出现微血管瘤、出血斑、水肿等临床症状^[9]。糖尿病可造成视网膜缺血、缺氧,进而促使 VEGF 激活和异常表达,从而促进血管内皮细胞增殖和分化,形成新生血管,加快糖尿病视网膜病变病情的发展^[10]。

康柏西普是一种抗血管内皮生长因子的融合蛋白,能有效抑制病理性血管的形成,临床常用于糖尿病视网膜病变的治疗^[11]。中医认为糖尿病视网膜

病变属于“内障”“暴盲”的病症范畴,主要病机为患者消渴,日久气阴两虚,精气亏损,肝肾阴虚,肝郁化火,上攻眼目,导致视力下降、眼底出血、视物模糊等症状^[12]。复方血栓通胶囊由三七、丹参、黄芪、玄参组成,能养阴补气、活血祛瘀、补肝益肾、软坚散结,符合糖尿病视网膜病变的病机^[13]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,视野灰度值、出血斑面积、CMT 比对照组低,最佳矫正视力比对照组高。提示复方血栓通胶囊联合康柏西普可进一步提高糖尿病视网膜病变的疗效,能有效减轻眼底症状,提高患者视力。

视网膜中央动脉血流动力学水平能有效反映糖尿病视网膜病变视网膜微循环状态^[14]。平均血流速度、峰值血流速度能反映血流的供应强度、血管的充盈度,搏动指数能反映血管血流的阻力^[15]。本研究结果显示,治疗组的视网膜中央动脉平均血流速度、峰值血流速度高于对照组,搏动指数低于对照

组。提示复方血栓通胶囊联合康柏西普可进一步改善糖尿病视网膜病变患者的眼底中央动脉的血流动力学指标,对恢复眼底的血液循环具有积极意义。

PEDF 是一种内源性分泌糖蛋白,具有多种生物学功能,能抗炎、抗氧化应激反应、抗动脉粥样硬化形成,能阻止新生血管形成,对神经具有保护作用,在糖尿病视网膜病变患者机体中呈代偿性升高,还能拮抗 VEGF 的功能^[16]。VEGF 可促进视网膜内皮细胞增殖和新血管形成,诱导周细胞凋亡,导致血-视网膜屏障损伤,改变血管通透性,参与糖尿病视网膜病变的发生、发展^[17]。ICAM-1 属于跨膜糖蛋白,是炎症反应的标志物,能促使白细胞黏附聚集、趋化,加重血管内皮细胞的炎性损伤,在糖尿病视网膜病变患者机体中呈高表达^[18]。本研究结果显示,治疗组的血清 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平低于对照组。提示复方血栓通胶囊联合康柏西普可降低糖尿病视网膜病变患者血清 ICAM-1、PEDF、VEGF 水平,对抑制血管形成,降低眼底血管损伤具有积极意义。本研究结果还显示,两组不良反应发生率无明显差异,提示两药的药物安全性良好,不增加患者不良反应的风险。

综上所述,复方血栓通胶囊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,能减轻眼底症状,改善视力和血流动力学指标,调节 ICAM-1、PEDF、VEGF 的分泌,并且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高斐, 闵寒毅. 糖尿病视网膜病变的诊断与治疗 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1402-1404.
- [2] 张进松. 糖尿病视网膜病变治疗进展 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2021, 38(1): 88-90.
- [3] 康建芳, 孙昊, 冯军. 康柏西普联合依帕司他治疗糖尿病视网膜病变患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(9): 1048-1051.
- [4] 吴沂旎, 吴雪梅, 韩治华, 等. 复方血栓通胶囊联合前列地尔治疗糖尿病视网膜病变及其对血清活性多肽和 SPARC 表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 587-593.

- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 34-86.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [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] 张瀚文, 石岩. 糖尿病视网膜病变与血-视网膜屏障损伤机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 105-109.
- [10] 樊小娟, 张小玲. 糖尿病视网膜病变发病机制中 VEGF 与 PEDF 的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(2): 485-488.
- [11] 刘院斌, 郭俊儿, 张博. 康柏西普对增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体中血管内皮生长因子和白细胞介素-19 表达的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(4): 300-303.
- [12] 李卓, 戴国令, 陈铭军. 益气养阴、明目通络法治疗消渴目病气阴两虚型的临床观察 [J]. 中医药学报, 2016, 44(5): 104-106.
- [13] 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 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(11): 2147-2150.
- [14] 文艳玲, 王梅, 罗葆明, 等. 早期糖尿病视网膜血流动力学改变的实验研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2004, 20(1): 1-4.
- [15] 金梅, 李晓凤. 糖尿病视网膜病变患者血清中细胞因子及视网膜中央动脉血流动力学的变化 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(5): 453-455.
- [16] 顾学瑶, 王君, 肖艳新, 等. 2 型糖尿病视网膜病变与 FGF19、PEDF 相关性的研究 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 220-223.
- [17] 王涛, 崔月玲, 王晓聪, 等. 糖尿病性视网膜病变患者血清 microRNA-20a-5p、VEGF 水平变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 20-25.
- [18] 徐家窃, 洗文光, 刘俐娜. 血清 VEGF 及 ICAM-1 水平与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(8): 2000-2002.

[责任编辑 解学星]