

递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变的临床研究

陈 方, 李 恒, 游 慧, 刘全坤

遂宁市中心医院 眼科, 四川 遂宁 629000

摘 要: **目的** 探讨递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变的有效性与安全性。**方法** 选取2017年1月—2018年1月遂宁市中心医院接诊的130例(171眼)糖尿病视网膜病变患者作为研究对象,两组患者根据随机数字化原则分成对照组和治疗组,每组各65例。对照组患者给予复方樟柳碱注射液,每次取2 mL于患侧颞浅动脉旁皮下注射,1次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服递法明片,3片/次,2次/d。两组患者均连续治疗1个月。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后视力水平、视野平均缺损程度、血清脂联素、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及血管内皮生长因子(VEGF)的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别是84.71%、95.35%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者视力水平显著提高,视野平均缺损程度、脂联素、hs-CRP及VEGF水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组视力水平显著高于对照组,视野平均缺损程度、血清脂联素、hs-CRP及VEGF水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为13.85%、3.08%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变具有较好的临床疗效,可显著改善患者眼底病变程度,抑制患者体内炎症反应水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 递法明片; 复方樟柳碱注射液; 糖尿病视网膜病变; 视力水平; 视野平均缺损程度; 血清脂联素; 超敏C反应蛋白; 血管内皮生长因子(VEGF)

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2399-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.054

Clinical study on Difaming Tablets combined with anisodine in treatment of diabetic retinopathy

CHEN Fang, LI Heng, YOU Hui, LIU Quan-kun

Department of Ophthalmology, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of Difaming Tablets combined with anisodine in treatment of diabetic retinopathy. **Methods** Patients (76 cases, 171 eyes) with diabetic retinopathy in Suining Central Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into control (65 cases) and treatment (65 cases) groups according to the difference of treatment. Patients in the control group were sc administered with Compound Anisodine Hydrobromide Injection on ill lateral superficial temporal artery, 2 mL/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Difaming Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of visual acuity, mean visual field defect, serum adiponectin, hs-CRP and VEGF in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 84.71% and 95.35%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, visual acuity was significantly increased in two groups, but mean visual field defect, serum adiponectin, hs-CRP and VEGF were significantly decreased in two groups, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, visual acuity in the treatment group was higher than that in the control group, but mean visual field defect, serum adiponectin, hs-CRP and VEGF in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the adverse reaction rate in the control and treatment groups was 13.85% and 3.08%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Difaming Tablets combined with anisodine has significant clinical effect in treatment of diabetic retinopathy, and can significantly improve the fundus

收稿日期: 2018-05-10

作者简介: 陈 方, 主治医师, 研究方向为糖尿病视网膜病变、老年性黄斑变性等眼底疾病的诊治工作。E-mail: chenfang3438@163.com

lesions degree and inhibit the level of inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Difaming Tablets; Compound Anisodine Hydrobromide Injection; diabetic retinopathy; visual acuity; mean visual field defect; serum adiponectin; hs-CRP; VEGF

糖尿病视网膜病变是一种临床常见的糖尿病微血管并发症,因患者视网膜新生血管形成的眼底病变可致视力衰退,甚至可致患者失明,严重影响患者的生活质量与生命健康^[1]。长期的血糖升高可引起患者胰岛素代谢紊乱,引起眼部血管、神经等微循环障碍,进而导致视网膜因缺血、缺氧造成视功能减退。复方樟柳碱注射液是一种复方注射制剂,主要成分包括氢溴酸樟柳碱与盐酸普鲁卡因,具有改善眼部血液循环、促进缺血组织恢复的药理作用,临床上常用于视神经或视网膜缺血性病变^[2]。递法明片主要成分包含越橘果提取物 and β -胡萝卜素,具有保护血管和增加静脉张力的药理作用,可用于糖尿病引起的视网膜病变^[3]。本研究采用递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月遂宁市中心医院接诊的 130 例(171 眼)糖尿病视网膜病变患者作为研究对象,其中男性患者 87 例,女性患者 43 例;年龄 47~76 岁,平均年龄(57.95 ± 6.13)岁;病程在 2~11 年,平均病程(6.78 ± 1.85)年;左眼患者 52 例,右眼患者 37 例,双眼患者 41 例。

纳入标准 (1)所有患者均符合中华医学会眼科学会眼底病学组制订的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》中对糖尿病视网膜病变的诊断标准^[4];(2)患者无其他眼部疾病;(3)患者均签订了伦理委员会的知情同意书,并自愿配合研究人员进行研究。

1.2 药物

递法明片是由法国乐康-美的澜制药厂生产,规格 0.4 g/片,产品批号 1609032;复方樟柳碱注射液是由北京紫竹药业有限公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 160912。

1.3 分组和治疗方法

两组患者根据随机数字化原则分成对照组和治疗组,每组各 65 例。其中对照组男 43 例,女 22 例;年龄 47~75 岁,平均年龄为(57.83 ± 6.21)岁;病程 3~11 年,平均病程为(6.88 ± 1.71)年;

左眼患者 25 例,右眼患者 20 例,双眼患者 20 例。治疗组男 44 例,女 21 例;年龄 48~76 岁,平均年龄为(58.07 ± 6.08)岁;病程 2~10 年,平均病程(6.57 ± 1.94)年;左眼患者 27 例,右眼患者 17 例,双眼患者 21 例。两组患者在性别组成、年龄、病程及左右眼等基线资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均对糖尿病进行常规治疗,对照组患者给予复方樟柳碱注射液,每次取 2 mL 于患侧颞浅动脉旁皮下注射,1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服递法明片,3 片/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月后对其临床有效性与安全性进行评价。

1.4 临床疗效标准^[5]

显效:治疗后患者视力进步 ≥ 4 行,眼底渗血和出血情况均显著改善,且微血管瘤数目较治疗前显著减少,眼底荧光血管造影显示黄斑水肿和血管渗漏明显减轻、视网膜毛细血管无灌注区明显缩小、视网膜平均循环时间明显缩短。有效:治疗后患者视力进步 ≥ 2 行,眼底渗血和出血情况均有所改善,且微血管瘤数目较治疗前有所减少,眼底荧光血管造影显示黄斑水肿和血管渗漏减轻、视网膜毛细血管无灌注区缩小、视网膜平均循环时间缩短。无效:治疗后患者各项指标均未达到显效和有效标准。恶化:治疗后患者视力退步 ≥ 2 行,眼底渗血和出血情况均较治疗前加重或者出现新生血管,眼底荧光血管造影显示黄斑水肿和血管渗漏加重、视网膜毛细血管无灌注区明显扩大。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视力水平^[6] 根据国际标准视力表对患者治疗前后的视力水平进行评价,视力水平在 0.1~2.0,点数越高表明患者视力水平越高。

1.5.2 视野平均缺损程度 分别于治疗前后采用 Octopus 900 静态自动视野计对患者视野缺损程度进行检测。

1.5.3 血清脂联素、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血管内皮生长因子(VEGF) 分别于治疗前后取患者晨起静脉血 5 mL 高速离心后取其血清检测脂

联素、hs-CRP 及 VEGF 水平,测定方式均为酶联免疫吸附法,试剂盒分别由上海盈公生物技术有限公司、上海沪震实业有限公司、上海康朗生物科技有限公司提供。

1.6 不良反应情况

对治疗期间出现的药物不良反应进行统计。

1.7 统计学数据处理

本研究数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理,其中临床总有效率和药物不良反应情况等数据采用 χ^2 检验;视力水平、视野平均缺损程度、血清脂联素、hs-CRP 及 VEGF 水平等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 26 眼,有效 46 眼,总有

效率是 84.71%;治疗组显效 31 眼,有效 51 眼,总有效率是 95.35%,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 两组视力水平和视野缺损程度比较

治疗后,两组患者视力水平显著提高,视野平均缺损程度显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组视力水平显著高于对照组,视野平均缺损程度显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清脂联素、hs-CRP 及 VEGF 水平比较

治疗后,两组患者血清脂联素、hs-CRP 及 VEGF 水平均较治疗前显著性降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清脂联素、hs-CRP 及 VEGF 水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/眼	显效/眼	有效/眼	无效/眼	恶化/眼	总有效率/%
对照	85	26	46	10	3	84.71
治疗	86	31	51	2	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组视力水平和视野缺损程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on visual acuity and visual field defect between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/眼	视力水平		视野平均缺损程度/dB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	85	0.91 $\pm$ 0.19	1.17 $\pm$ 0.28*	4.28 $\pm$ 0.47	3.26 $\pm$ 0.30*
治疗	86	0.87 $\pm$ 0.21	1.48 $\pm$ 0.34* Δ	4.36 $\pm$ 0.41	2.31 $\pm$ 0.24* Δ

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

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

表 3 两组脂联素、hs-CRP 及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on adiponectin, hs-CRP and VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脂联素/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		VEGF/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	3.95 $\pm$ 0.43	4.72 $\pm$ 0.65*	11.08 $\pm$ 2.06	5.68 $\pm$ 1.26*	142.08 $\pm$ 24.31	108.37 $\pm$ 16.78*
治疗	65	3.86 $\pm$ 0.48	5.37 $\pm$ 0.77* Δ	10.95 $\pm$ 2.13	3.89 $\pm$ 0.95* Δ	143.67 $\pm$ 23.42	75.97 $\pm$ 13.72* Δ

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

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

2.4 两组不良反应比较

本次研究期间,对照组发生口干舌燥 4 例,头晕 3 例,胃肠道不适 2 例,不良反应发生率为 13.85%;治疗组发生口干舌燥 1 例,头晕 1 例,不

良反应发生率是 3.08%,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

我国是全球糖尿病第一大国,其发病率高达

25%，且具有连年递增趋势，而糖尿病视网膜病变与糖尿病的病程、血糖控制与否等均密切相关^[7]。据相关研究报道，糖尿病病程低于10年者的糖尿病视网膜病变发病率为8%，而病程大于15年者的糖尿病视网膜病变发病率却高达65%，因此严重影响着患者的身心健康^[8]。临床上对于糖尿病视网膜病变的治疗主要依靠药物进行，包括血管内皮生长抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、蛋白激酶C抑制剂等，同时还辅以控制血糖、降压、降脂进行治疗^[9]。

复方樟柳碱是由盐酸普鲁卡因和氢溴酸樟柳碱组成，全方具有抗胆碱、缓解眼部血管痉挛、改善眼部血液循环以及抑制炎症等多种药理作用，因此可使眼部血管活性物质稳定并提升患者视力，对糖尿病视网膜病变具有较好的治疗作用^[10]。递法明片是一种天然药物，主要成分包括类黄酮、视紫质等，具有抗出血、抗氧化、抗炎、改善眼部微循环、提升紫红质的再生速率等临床疗效，对糖尿病视网膜病变具有较好的辅助治疗作用^[11]。本次研究结果发现治疗组患者临床总有效率显著高于对照组，不良反应发生率要显著低于对照组，两组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)，说明递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变疗效显著、不良反应少，两者联用起到了协同增效之功。另外，治疗后治疗组患者的视力水平、视野平均缺损程度均要比对照组改善的更明显，说明递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变可明显提升患者视力，降低患者视野缺损程度，对疾病的恢复具有显著促进作用。

脂联素是血浆中由脂肪组织分泌的一种特异性血浆蛋白，对糖尿病患者的血糖有类似胰岛素的降糖作用，另外糖尿病视网膜病变的严重程度与血清脂联素水平呈明显负相关，因此对糖尿病视网膜病变治疗疗效有一定的评价作用^[12]；大量临床研究表明糖尿病视网膜病变与炎症反应密切相关，而hs-CRP是一种非特异性炎症指标，可通过损伤血管内皮细胞引起内皮细胞的功能障碍，进而导致糖尿病视网膜病变的发生与发展，因此其血清水平与视网膜病变的严重程度一致^[13]；糖尿病视网膜病变患者眼部组织可因缺血缺氧导致新生血管或者血管瘤的形成，而VEGF具有诱导新生血管形成的作用，因此在疾病进展过程中VEGF水平可显著升高，可

作为疾病严重程度的评价指标之一^[14]。本次研究结果发现，治疗组患者血清脂联素、hs-CRP及VEGF水平均要低于对照组患者，说明递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变可明显抑制患者体内炎症反应水平、抑制眼部新生血管的形成并改善患者眼底改变程度，加快疾病的恢复。

综上所述，递法明片联合复方樟柳碱治疗糖尿病视网膜病变具有较好的临床疗效，可显著改善患者眼底病变程度，抑制患者体内炎症反应水平，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 许爱梅, 庄向华, 周建博, 等. 糖尿病视网膜病变研究进展 [J]. 国际内科学杂志, 2004, 31(2): 47-49.
- [2] 彭 娟, 胡秀文, 高丹宇, 等. 复方樟柳碱注射液在眼科的临床应用 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(4): 1124-1127.
- [3] 张春侠, 杨丽霞. 递法明治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 21(1): 31-32.
- [4] 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.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 312-322.
- [6] 尹忠贵, 徐海鹏, 汪芳润. 视力表的标准化 [J]. 国际眼科杂志, 2003, 3(2): 55-57.
- [7] 胡善联, 刘国恩, 许樟荣, 等. 我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状 [J]. 中国卫生经济, 2008, 27(8): 5-8.
- [8] 郑大风, 冯 敏, 李琳玲. 糖尿病视网膜病变的防治 [J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(7): 1289-1291.
- [9] 孙雅彬, 董 宇, 王 瑜, 等. 糖尿病视网膜病变的治疗进展 [J]. 眼科新进展, 2007, 28(7): 949-952.
- [10] 徐 琪, 赵秀丽. 复方樟柳碱注射液在眼科的临床应用研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 861-864.
- [11] 徐淑民, 胡文祥. 改善微循环障碍药物及其作用机制研究进展 [J]. 中华医药杂志, 2007, 7(1): 36-40.
- [12] 顾 蕾, 姚孝礼. 脂联素与糖尿病视网膜病变相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(4): 334-336.
- [13] 张文博, 聂红平. 糖尿病视网膜病变与炎症研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(5): 475-479.
- [14] 宋 鄂, 董 宇, 王浩东, 等. 糖尿病视网膜病变早期血管内皮生长因子作用机制的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20(8): 1440-1443.