

双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的临床研究

靳 蕾, 张立军*

大连市第三人民医院 眼科, 辽宁 大连 116003

摘要: **目的** 观察双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗糖尿病视网膜病变的安全性和有效性。**方法** 选取 2016 年 8 月—2017 年 8 月大连市第三人民医院接诊的糖尿病视网膜病变患者 143 例, 随机分成对照组 (71 例) 和治疗组 (72 例)。对照组患者口服羟苯磺酸钙分散片, 1 片/次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组治疗基础上口服双丹明目胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者低视力者生活质量评分量表 (CLVQOL) 评分、视野平均缺损程度和证候积分、血清脂联素、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、色素上皮衍生因子 (PEDF) 和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 84.51%, 显著低于治疗组的 95.83%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CLVQOL 评分显著升高 ($P < 0.05$), 视野平均缺损程度和证候积分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 CLVQOL 评分、视野平均缺损程度、证候积分比对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清脂联素和 PEDF 水平均显著升高 ($P < 0.05$), IGF-1 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清脂联素、IGF-1 及 PEDF 水平比对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 2.78%, 明显低于对照组的 12.68%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗糖尿病视网膜病变疗效显著, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 双丹明目胶囊; 羟苯磺酸钙分散片; 糖尿病视网膜病变; 低视力者生活质量评分量表; 视野平均缺损程度; 脂联素; 色素上皮衍生因子

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)01-0159-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.035

Clinical study on Shuangdan Mingmu Capsules combined with calcium dobesilate in treatment of diabetic retinopathy

JIN Lei, ZHANG Li-jun

Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116003, China

Abstract: Objective To observe the clinical safety and efficacy of Shuangdan Mingmu Capsules combined with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets in treatment of diabetic retinopathy. **Methods** Patients (143 cases) with diabetic retinopathy in the Third People's Hospital of Dalian from August 2016 to August 2017 were randomly divided into control (71 cases) and treatment (72 cases) groups. Patients in the control group were administered with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Shuangdan Mingmu Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the CLVQOL score, mean visual field defect, syndrome scores, serum adiponectin, IGF-1, PEDF and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 84.51%, which was significantly lower than 95.83% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CLVQOL scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but mean visual field defect and syndrome scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum adiponectin and PEDF levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but IGF-1 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum adiponectin, IGF-1 and PEDF levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 2.78%, which was

收稿日期: 2018-08-14

作者简介: 靳 蕾 (1978—), 女, 江苏无锡人, 副主任医师, 主要从事眼科方面研究。E-mail: jinlei0805@126.com

*通信作者 张立军 (1970—), 男, 主任医师。E-mail: Lijunzhangw@gmail.com

significantly lower than 12.68% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shuangdan Mingmu Capsules combined with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets has significant curative effect in treatment of diabetic retinopathy with low incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Shuangdan Mingmu Capsules; Calcium Dobesilate Dispersible Tablets; diabetic retinopathy; CLVQOL; mean visual field defect; adiponectin; PEDF

糖尿病视网膜病变是糖尿病进展后期常见的一种严重并发症, 约占糖尿病患者的 50%, 且糖尿病病程越长其发病率越高。我国是全球糖尿病第一大国, 且老龄化人口与日俱增, 糖尿病视网膜病变是导致我国中老年人群视力下降和致盲的主要原因^[1]。对于糖尿病视网膜病变的治疗主要依靠药物进行, 同时控制其危险因素^[2], 其中羟苯磺酸钙是临床上常用的血管保护剂, 具有改善微血管循环、抑制血管活性物质等药理作用, 常用于糖尿病微血管病变、静脉曲张综合征等疾病的治疗^[3]。双丹明目胶囊是一种由女贞子、墨旱莲等中药制成的中成药, 具有益肾养肝、活血明目的功效, 用于糖尿病视网膜病变的辅助治疗^[4]。本研究选取大连市第三人民医院接诊的 143 例糖尿病视网膜病变患者为研究对象, 目的在于探讨糖尿病视网膜病变患者采用双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙分散片进行治疗的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 8 月—2017 年 8 月大连市第三人民医院接诊的 143 例糖尿病视网膜病变患者为研究对象, 所有患者均符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年)》中的诊断^[5], 同时入组前患者均签订了伦理委员会的知情同意书。143 例患者中男 87 例, 女 56 例, 年龄 51~78 岁, 平均年龄 (62.75 ± 8.13) 岁, 其中糖尿病视网膜病变 I 期患者 46 例, II 期患者 97 例。

1.2 药物

羟苯磺酸钙分散片由江苏万高药业股份有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 1604032; 双丹明目胶囊由北京岐黄医药股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 160310。

1.3 分组及治疗方法

将所有患者随机分成对照组 (71 例) 和治疗组 (72 例), 其中对照组男 43 例, 女 28 例, 年龄 51~77 岁, 平均年龄 (62.39 ± 8.34) 岁, I 期患者 22 例, II 期患者 49 例; 治疗组男 44 例, 女 28 例, 年

龄 52~78 岁, 平均年龄 (63.07 ± 8.08) 岁, I 期患者 24 例, II 期患者 48 例。两组患者在性别、年龄、糖尿病视网膜病变间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予糖尿病常规治疗。对照组患者口服羟苯磺酸钙分散片, 1 片/次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服双丹明目胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 个月后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

痊愈: 治疗后患者主要临床症状均完全消失, 且治疗后证候积分较治疗前减少 95% 以上; 显效: 治疗后患者主要临床症状绝大部分消失, 且治疗后证候积分较治疗前减少 70%~95%; 有效: 治疗后患者主要临床症状明显改善, 且治疗后证候积分较治疗前减少 30%~70%; 无效: 治疗后患者主要临床症状无改善甚至加重, 且治疗后证候积分较治疗前减少 30% 以下。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 CLVQOL 评分^[7] 根据低视力者生活质量量表对患者治疗前后的生活质量水平进行评分, 该量表共涉及 25 个与视力相关的问题, 总分为 125 分, 分数越高表明患者生活质量越好。

1.5.2 视野平均缺损程度 采用自动视野计对患者治疗前后的视野缺损程度进行检测。

1.5.3 证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]中的证候积分进行评价, 总分 0~27 分, 分数越高表明患者临床症状越严重。

1.5.4 血清脂联素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、色素上皮衍生因子 (PEDF) 水平 治疗前后分别取患者静脉血, 采用脂联素检测试剂盒、IGF-1 检测试剂盒、PEDF 检测试剂盒对患者血清脂联素、IGF-1、PEDF 水平进行检测, 具体检测方法为酶联免疫吸附法。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗期间出现的药物相关不良反

应, 然后统计分析。

1.7 统计学分析

本研究数据均采用 SPSS 19.0 软件进行处理, 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, CLVQOL 评分、视野平均缺损程度、证候积分以及血清脂联素、IGF-1、PEDF 水平等数据均采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 23 例, 显效 26 例, 有效 11 例, 无效 11 例, 临床总有效率为 84.51%; 治疗组痊愈 27 例, 显效 29 例, 有效 13 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 95.83%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 CLVQOL 评分、视野平均缺损程度和证候积分比较

与治疗前相比, 治疗后两组患者 CLVQOL 评分显著升高, 视野平均缺损程度和证候积分较治疗前

均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CLVQOL 评分、视野平均缺损程度、证候积分比对照组患者改善更明显, 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、IGF-1 和 PEDF 比较

治疗后, 两组患者血清脂联素和 PEDF 水平较治疗前均显著升高, IGF-1 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清脂联素、IGF-1 及 PEDF 水平均要比对照组改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心呕吐 3 例, 胃部灼热 3 例, 发热 2 例, 粒细胞缺乏 1 例, 不良反应发生率是 12.68%; 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 胃部灼热 1 例, 不良反应发生率是 2.78%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	23	26	11	11	84.51
治疗	72	27	29	13	3	95.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 CLVQOL 评分、视野平均缺损程度和证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on CLVQOL score, mean visual field defect and syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CLVQOL 评分		视野平均缺损程度/dB		证候积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	59.04 $\pm$ 6.72	88.35 $\pm$ 11.28*	5.29 $\pm$ 0.52	3.05 $\pm$ 0.36*	20.87 $\pm$ 3.35	10.67 $\pm$ 1.46*
治疗	72	58.67 $\pm$ 6.85	112.85 $\pm$ 12.52* [▲]	5.37 $\pm$ 0.48	1.98 $\pm$ 0.23* [▲]	21.35 $\pm$ 3.21	7.34 $\pm$ 1.11* [▲]

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 两组血清脂联素、IGF-1 和 PEDF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum adiponectin, IGF-1 and PEDF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脂联素/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		PEDF/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		IGF-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	3.57 $\pm$ 0.28	4.98 $\pm$ 0.55*	0.89 $\pm$ 0.41	1.24 $\pm$ 0.43*	184.97 $\pm$ 37.82	113.47 $\pm$ 18.62*
治疗	72	3.51 $\pm$ 0.32	6.12 $\pm$ 0.61* [▲]	0.95 $\pm$ 0.37	1.62 $\pm$ 0.48* [▲]	186.37 $\pm$ 36.18	83.75 $\pm$ 16.27* [▲]

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 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	胃部灼热/例	发热/例	粒细胞缺乏/例	发生率/%
对照	71	3	3	2	1	12.68
治疗	72	1	1	0	0	2.78

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

糖尿病视网膜病变是由于糖尿病血糖、血脂代谢异常而导致机体视网膜血管通透性增高,导致视网膜内堵塞、增生引起微血管受损,若继续任其发展,视网膜内因缺血缺氧可导致新生血管的形成,进而造成视网膜脱落引起视力下降或致盲^[8]。糖尿病视网膜病变的主要临床症状包括视物闪光、视力下降、视野缺损以及上睑下垂等,严重影响着患者的身心健康和生活质量。

羟苯磺酸钙是一种临床常用的治疗微血管病变和静脉曲张的药物,具有抑制血管活性物质,进而减轻视网膜内血管病理性的高通透性,同时该物质还可以通过降低患者血液内纤维蛋白酶的活性来改善其血液黏稠度,预防视网膜血管内血栓的形成。另外羟苯磺酸钙还可以改善视网膜血液循环,加快渗血和水肿的消除,改善因山梨醇含量升高引起的功能障碍^[9]。双丹明目胶囊是一种临床常用中成药,由女贞子、墨旱莲组成,具有益肾养肝、活血明目的功效,多项临床研究表明双丹明目胶囊可显著改善糖尿病视网膜病变患者的视力水平,减轻视野缺损程度,减少眼部血管瘤的数目等疗效,同时安全性较好^[10]。本研究结果表明,采用双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗的治疗组患者临床有效率显著高于对照组,且不良反应低于对照组,说明两种药物联用不但可以提升临床治疗有效率,而且还可以降低治疗期间对患者的毒副作用,因此安全性值得肯定。另外本次研究还对两组患者的证候积分、视野平均缺损程度以及生活质量进行了评价,结果表明治疗组在临床症状改善、视野缺损程度减轻以及生活质量提升方面均要优于对照组,说明联合用药在治疗糖尿病视网膜病变的基础上恢复患者的视野缺损,并提升患者治疗后的生活质量,使得该治疗方案更易于为患者所接受。

血清脂联素是一种具有多种生理活性的血浆蛋白,其类似胰岛素的生理作用不但可以帮助糖尿病患者降低血糖水平,还可以达到抗动脉粥样硬化、

减轻肥胖患者体重等生理作用。大量研究表明糖尿病视网膜病变患者体内脂联素水平较正常对照组显著降低,且与糖尿病视网膜病变程度存在明显的负相关性,可作为疾病诊断、疗效评价及预后的参考指标^[11]。胰岛素样生长因子是一种主要由肝脏分泌的活性多肽,在眼组织发育及其功能发挥等方面均具有重要意义,随着糖尿病的进展,视网膜组织长期处于高血糖状态,导致其缺血缺氧,进而使得 IGF-1 高度表达,引起视网膜内血管内皮细胞增生、血管瘤形成以及纤维组织增加等,因此 IGF-1 与糖尿病视网膜病变的发生与发展密切相关^[12]。色素上皮衍生因子是一种新生血管的天然抑制剂,具有延缓糖尿病视网膜病变的发展并起到保护视网膜的作用,大量研究表明 PEDF 血清浓度随着视网膜病变的进展而明显升高,因此可作为疾病评价的参考指标^[13]。本研究结果发现,联合用药组患者血清脂联素、IGF-1 以及 PEDF 水平均要比对照组改善的更显著,说明双丹明目胶囊与羟苯磺酸钙分散片的联合应用可明显改善糖尿病视网膜病变患者的血清生化指标,从分子水平彻底改善糖尿病视网膜的病变。

综上所述,双丹明目胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗糖尿病视网膜病变疗效显著,不良反应发生率低,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 黄锦欢. 糖尿病微血管病变的防治研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(18): 2803-2805.
- [2] 常在, 陆茵. 糖尿病微血管病变及治疗药物的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(2): 123-125.
- [3] 尹占霞, 赵丹阳. 羟苯磺酸钙联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 323-325.
- [4] 秦裕辉, 李芳, 涂良钰, 等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的多中心临床研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(1): 46-51.
- [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] 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.
- [7] 邹海东, 张 哲, 许 迅, 等. 低视力者生活质量量表中文版的研制和信度与效度考评 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(3): 246-251.
- [8] 陈 雨, 朱晓华. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(2): 433-435.
- [9] 陈星华, 段贵生. 羟苯磺酸钙的临床应用进展 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(4): 593-595.
- [10] 涂良钰, 王文长, 王育良, 等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(24): 2331-2336.
- [11] 李芸云, 刘宁朴. 脂联素与糖尿病视网膜病变相关性研究现状 [J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(3): 324-327.
- [12] 雷春涛, 樊映川, 张学东. IGF-1 系统与糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. 重庆医学, 2007, 36(15): 1554-1556.
- [13] 彭湾湾, 曾姣娥. PEDF 在糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(8): 165-167.