

羟苯磺酸钙对早中期糖尿病性白内障患者的临床疗效观察

朱燕妮, 左国进, 王琦, 朱炎华

作者单位: (434002) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属第一人民医院眼科

作者简介: 朱燕妮, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底外科。

通讯作者: 朱炎华, 硕士, 主任医师, 研究方向: 白内障。tjmtom@126.com

收稿日期: 2013-08-07 修回日期: 2013-12-16

Clinical effect of early - to - mid diabetic cataract patients with calcium dobesilate

Yan - Ni Zhu, Guo - Jin Zuo, Qi Wang, Yan - Hua Zhu

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Hua Zhu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China. tjmtom@126.com

Received: 2013-08-07 Accepted: 2013-12-16

Abstract

• AIM: To investigate the effect of calcium dobesilate in treating early-to-mid diabetic cataract patients.

• METHODS: Totally 86 patients (126 eyes) with diabetic cataract of incipient stage and immature stage, treated in our hospital from January 2010 to December 2011, were enrolled. All patients were randomly divided into treatment group (Group T) and control group (Group C). Group T was treated with routine medicine glucose-lowering therapy. Group C was further treated with calcium dobesilate capsule (0.5g, 3 times per day) for six months. Preoperative and postoperative data of fasting blood glucose, postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood calcium level, hs-CRP, IL-6 and TNF- α level were observed. Progress rate and remission rate of cataract in different stages were evaluated in the two groups postoperatively.

• RESULTS: There was no significant difference in FBS, postprandial blood glucose, HBALC and blood calcium level between the two groups neither at the experiment onset nor after 6 months. As to the data of hs-CR, IL-6, and TNF- α level, there was no obvious change from preoperation to postoperation in Group C, while in observation group, those data decreased obviously ($P < 0.05$). And compared to Group C after treatment, there were statistical differences ($P < 0.05$). As to the progress rate and remission rate of diabetic cataract in different stages, the data were 3.2%, 21.0% in Group C and

29.7%, 7.8% in Group T treated with calcium dobesilate. The difference was of statistical significance ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: Calcium dobesilate can improve the clinical stage of diabetic cataract patients, probably because of its function of improving the patients' microinflammatory state.

• KEYWORDS: calcium dobesilate; diabetes mellitus; cataract; microinflammatory

Citation: Zhu YN, Zuo GJ, Wang Q, et al. Clinical effect of early-to-mid diabetic cataract patients with calcium dobesilate. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(1):150-152

摘要

目的: 观察羟苯磺酸钙对早中期糖尿病性白内障患者的临床疗效。

方法: 选取本院 2010-01/2011-12 初发期、未成熟期糖尿病性白内障住院患者共 86 例 126 眼, 按照随机数字表将患者均分为对照组和观察组, 对照组常规药物降糖治疗, 观察组在对照组的基础上给予羟苯磺酸钙胶囊 (0.5g/次, 3 次/d) 治疗, 疗程 6mo。观察治疗前后两组患者空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血钙的变化, 以及炎症指标超敏 C 反应蛋白 (hc-CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的变化, 评价两组患者治疗后白内障分期的进展率及缓解率。

结果: 两组患者治疗前后空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白及血钙均无明显变化, 差异无统计学意义。对照组患者治疗前后 hs-CRP, IL-6 及 TNF- α 无明显变化, 观察组治疗后 hs-CRP, IL-6 及 TNF- α 明显下降 ($P < 0.05$), 较对照组患者治疗后变化有统计学差异 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗后糖尿病性白内障分期缓解率及进展率分别为 3.2%, 21.0%, 而治疗组患者经羟苯磺酸钙治疗, 糖尿病性白内障分期缓解率及进展率分别为 29.7%, 7.8%, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 羟苯磺酸钙能提高糖尿病性白内障患者治疗效果, 可能与改善患者微炎症状态有关。

关键词: 羟苯磺酸钙; 糖尿病; 白内障; 微炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.47

引用: 朱燕妮, 左国进, 王琦, 等. 羟苯磺酸钙对早中期糖尿病性白内障患者的临床疗效观察. *国际眼科杂志* 2014;14(1):150-152

0 引言

糖尿病性白内障是糖尿病患者仅次于视网膜病变的第二大眼病, 是糖尿病患者致盲的常见原因之一。随着世界范围内的 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者的不断增加, 糖

表1 两组患者治疗前后血糖及血清钙水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

| 项目 | 对照组 | | 观察组 | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 治疗前 | 治疗后 6mo | 治疗前 | 治疗后 6mo |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 6.29±0.78 | 6.32±0.83 | 6.34±0.85 | 6.28±0.91 |
| 餐后血糖 (mmol/L) | 9.05±0.97 | 8.98±1.03 | 9.09±1.04 | 8.92±0.94 |
| 糖化血红蛋白 (%) | 6.48±0.43 | 6.47±0.39 | 6.51±0.47 | 6.46±0.42 |
| 血清钙 (mmol/L) | 2.29±0.26 | 2.31±0.34 | 2.32±0.36 | 2.36±0.41 |

表2 两组患者治疗前后疗效比较

| 组别 | 患眼 | 时间 | 初发期(眼) | 未成熟期(眼) | 成熟期(眼) | 缓解(眼,%) | 进展(眼,%) |
|-----|----|---------|--------|---------|--------|----------|----------|
| 对照组 | 62 | 治疗前 | 39 | 23 | 0 | - | - |
| | 62 | 治疗后 6mo | 31 | 22 | 7 | 2(3.2) | 13(21.0) |
| 观察组 | 64 | 治疗前 | 41 | 23 | 0 | - | - |
| | 64 | 治疗后 6mo | 27 | 16 | 3 | 19(29.7) | 5(7.8) |

尿病性白内障患者发病率也逐渐上升。糖尿病性白内障主要有两种,真性糖尿病性白内障以及糖尿病患者的年龄相关性白内障,临床上后者较多见。糖尿病性白内障临床分期可分为初发期、未成熟期、成熟期、过熟期,患者一旦进入成熟期大多需要手术治疗,且糖尿病患者常合并视网膜病变,手术后容易导致视网膜病变加重,因此糖尿病性白内障患者的早期防治尤为重要。糖尿病性白内障的发生机制之一是氧化应激及炎症因子导致的细胞外基质的聚集^[1],而羟苯磺酸钙是一种常用的抗氧化剂以及微循环保护剂,最早用于糖尿病视网膜病变的治疗,本院采用羟苯磺酸钙治疗初发期及未成熟期糖尿病性白内障患者,取得了较好临床疗效,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2010-01/2011-12 在我院住院的 2 型糖尿病性白内障患者 86 例 126 眼。其中男 52 例 80 眼,女 34 例 46 眼;年龄 38~65(平均 53.4±11.5)岁。糖尿病性白内障的诊断及排除标准参照八年制第二版眼科学^[1],主要从患者糖尿病病史、糖尿病病程、年龄、散瞳后检眼镜或裂隙灯显微镜检查晶状体所见晶状体混浊情况等方面明确诊断。病例纳入标准及排除标准:(1)符合诊断标准;(2)合并或不合并单纯性糖尿病视网膜病变者;(3)能规律药物控制血糖并定期检查血糖。排除标准:(1)出现较严重的全身系统性疾病,如严重原发性高血压、心脏病等;(2)用药依从性差,不能坚持本方案服药;(3)合并增生性糖尿病视网膜病变;(4)两眼白内障分期不一致;(5)近期合并系统感染,如呼吸道、泌尿道、消化道等感染。根据患者入院顺序按照随机数字表分组,常规降糖药物治疗为对照组,对照组治疗的基础上加用羟苯磺酸钙治疗为观察组。对照组患者 43 例 62 眼,男 27 例 39 眼,女 16 例 23 眼,年龄 39~64(平均 53.6±11.7)岁,糖尿病性白内障初发期 29 例 42 眼,未成熟期 14 例 20 眼;观察组患者 43 例 64 眼,男 25 例 38 眼,女 18 例 26 眼,年龄 38~65(平均 54.2±12.5)岁,糖尿病性白内障初发期 27 例 41 眼,未成熟期 16 例 23 眼。两组患者年龄、性别构成比、糖尿病性白内障分期无统计学意义。

1.2 方法

对照组给予二甲双胍及阿卡波糖控制血糖,观察组在对照组的基础上给予羟苯磺酸钙胶囊 0.5g/次,3 次/d,疗程为 6mo。分别在试验开始及结束时测定患者空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血钙及超敏 C 反应蛋

白(hc-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血钙、hs-CRP 均采用全自动生化分析仪测定,血清 IL-6、TNF- α 采用免疫散射比浊法检测。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析,两组间样本均数比较用 *t* 检验、计数资料用卡方检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

根据患者糖尿病性白内障分期变化进行疗效判断。(1)缓解:糖尿病性白内障分期减轻;(2)病情进展:糖尿病性白内障分期向前进展,计算缓解率及进展率。缓解率=临床分期缓解眼数/总患眼数×100%,进展率=临床分期进展眼数/总患眼数×100%。

2.1 两组患者治疗前后空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白及血钙变化

所有患者均未退出研究,治疗过程中无明显不良反应。两组患者治疗前后血糖水平及血钙水平无明显差异,表明羟苯磺酸钙治疗不会引起高钙血症,同时对血糖无明显影响,治疗安全,见表 1。

2.2 两组患者治疗前后糖尿病性白内障分期的改变

两组患者治疗前糖尿病性白内障分期差异无统计学意义。对照组者治疗前初发期 39 眼,治疗后有 2 眼缓解,6 眼进展到未成熟期;治疗前未成熟期 23 眼,治疗后有 7 眼进展到成熟期。观察组者治疗前初发期 41 眼,治疗后有 13 眼缓解,2 眼进展到未成熟期;治疗前未成熟期 23 眼,治疗后 6 眼缓解到初发期,3 眼进展到成熟期,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组以上指标亦无明显变化,见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子的改变

研究表明 2 型糖尿病是一种先天性免疫和低度慢性炎症性疾病^[2],且糖尿病性白内障的发病与炎症状态有关^[3]。因此本研究观察了糖尿病性白内障患者体内炎症因子的动态变化,两组患者治疗前后炎症因子水平见表 3。由表中可看出,对照组经规律药物治疗后炎症因子变化无统计学差异,而观察组给予羟苯磺酸钙治疗,炎症因子水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),与对照组治疗后相比差异也有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

临床研究表明与非糖尿病患者相比,糖尿病患者早期就容易出现白内障,而且发展速度较之年龄相关性白内障

表3 两组患者治疗前后炎症因子的变化 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

| 组别 | 时间 | Hs-CRP (mg/L) | IL-6 (ng/L) | TNF- α (ng/mL) |
|-----|--------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 13.49 \pm 2.94 | 135.73 \pm 34.52 | 1.18 \pm 0.21 |
| | 治疗后6mo | 13.73 \pm 3.01 | 139.91 \pm 36.88 | 1.23 \pm 0.29 |
| 观察组 | 治疗前 | 13.59 \pm 3.12 | 133.58 \pm 36.73 | 1.21 \pm 0.25 |
| | 治疗后6mo | 6.37 \pm 1.47 ^{a,c} | 93.25 \pm 21.15 ^{a,c} | 0.86 \pm 0.17 ^{a,c} |

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后6mo。

更快。Ederer等^[4]研究资料表明,在65岁以下的糖尿病患者,白内障患病率较非糖尿病患者增加3~4倍;而在65岁以上的糖尿病患者,白内障患病率较非糖尿病患者超过两倍;对于患病时间较长的糖尿病患者,并出现代谢异常者,白内障患病率将更高。糖尿病性白内障患者中最常见的类型是老年性白内障,发病较早,且进展迅速。同时糖尿病视网膜病变也是糖尿病患者的常见血管并发症,常与白内障合并出现。尽管近年来白内障手术方式取得了一些进展,手术整体效果非常明显,但是糖尿病性白内障患者比非糖尿病者视力恢复效果仍然有较大的差别,手术还可能会导致糖尿病视网膜病变迅速加快,诱发或导致虹膜及黄斑变化,如虹膜黏连或黄斑囊样水肿^[5,6]。因此糖尿病性白内障的早期防治非常重要。

目前糖尿病性白内障早期防治的研究多集中在积极控制血糖,但是血糖控制仍然有部分患者病情继续进展。本研究显示早中期糖尿病性白内障患者经羟苯磺酸钙治疗后,白内障临床分期明显缓解,进展率明显下降,两组患者治疗前后血糖水平无明显变化,表明患者临床症状的改善与血糖控制无关。羟苯磺酸钙于1970年代投入临床最早用于糖尿病视网膜病变的防治,该药主要是降低毛细血管通透性,降低血小板聚集反应,降低血液粘稠度等^[7]。血清hs-CRP,IL-6,TNF- α 是炎症反应的标志物,本研究发现,常规药物控制血糖,患者炎症标志物水平无明显变化,但是羟苯磺酸钙治疗后炎症因子水平明显下降,且早期研究已经证实糖尿病是一种低度炎症性疾病^[2],且糖尿病性白内障的发病与炎症状态有关^[3]。因此推测羟苯磺酸钙的治疗作用于减轻炎症反应有关。

糖尿病性白内障的发病机制较复杂,主要有渗透学说、非酶糖基化学说及氧化应激炎症学说,其中氧化应激以及炎症发挥重要作用^[3,8,9],如晶状体上皮由于脂质过氧化而对离子的通透性改变,干扰正常情况下由Na⁺-K⁺-ATP酶完成的渗透压作用,导致晶体蛋白质变性;以及氧化应激导致的晶状体上皮细胞凋亡均是白内障发生的重要原因。近年来也有较多研究表明羟苯磺酸钙具有抗氧

化及抗炎作用,其作用不仅仅体现在糖尿病视网膜病变,在静脉曲张、慢性静脉炎等疾病中也发挥抗氧化、抗炎作用^[10,11]。因此,根据本试验观察结果,推测羟苯磺酸钙对糖尿病性白内障患者的保护作用与其抗氧化/抗炎作用有关。

综上所述,治疗过程安全,其机制可能与减轻糖尿病性白内障患者的微炎症状态有关。

参考文献

- 葛坚. 眼科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社 2010;215
- Leinonen ES, Hiukka A, Hurt - Camejo E, et al. Low grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2004;256(2):119-127
- 李青春, 蔡小军, 李岱. 白细胞介素-1 β 和基质金属蛋白酶-9在糖尿病性白内障中的表达和意义. *实用医学杂志* 2011;27(22):4089-4091
- Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91(3):381-395
- Rice J. Cataract and diabetic retinopathy. *Community Eye Health* 2011;24(75):9
- Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, et al. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(4):238-242
- Allain H, Ramelet AA, Polard E, et al. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004;27(9):649-660
- Varma SD, Kovtun S, Hegde KR. Role of ultraviolet irradiation and oxidative stress in cataract formation-medical prevention by nutritional antioxidants and metabolic agonists. *Eye Contact Lens* 2011;37(4):233-245
- Hashim Z, Zarina S. Osmotic stress induced oxidative damage: Possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complications* 2012;26(4):275-279
- Alda O, Valero MS, Pereboom D, et al. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011;26(8):332-337
- Cuevas P, Outeiriño LA, Angulo J, et al. Chronic cystoid macular oedema treated with intravitreal dobesilate. *BMJ Case Rep* 2012;9:2012