

复方樟柳碱联合激光光凝对糖尿病视网膜病变的疗效及血液流变学观察

胡艳华¹, 张茉莉¹, 魏文斌², 焦 剑¹

引用: 胡艳华, 张茉莉, 魏文斌, 等. 复方樟柳碱联合激光光凝对糖尿病视网膜病变的疗效及血液流变学观察. 国际眼科杂志, 2025, 25(1): 148-151.

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (No. 首发 2020-1-2052); 北京市科委科技计划项目 (No. Z181100001818003)

作者单位: ¹(102600) 中国北京市大兴区人民医院 首都医科大学大兴教学医院; ²(100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼内肿瘤诊治研究北京市重点实验室 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 医学人工智能研究与验证工信部重点实验室

作者简介: 胡艳华, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张茉莉, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. zhangmoli7788@126.com

收稿日期: 2024-06-25 修回日期: 2024-11-22

摘要

目的: 评价复方樟柳碱联合激光光凝治疗糖尿病视网膜病变(DR)的疗效、安全性及血液流变学情况。

方法: 采用前瞻性队列研究方法, 选取 2023-05/07 就诊于首都医科大学附属北京同仁医院和北京市大兴区人民医院, 并诊断为重度非增殖期 DR (NPDR) 和增殖期 DR (PDR) 的患者 80 例 160 眼, 采用随机数字表法分为对照组 40 例 80 眼和观察组 40 例 80 眼, 对照组仅接受 532 nm 激光全视网膜激光光凝 (PRP) 治疗, 观察组 PRP 治疗同时联合复方樟柳碱颞浅皮下注射。观察治疗前, 治疗后 2 mo 两组临床疗效、血液流变学变化、眼底血管的变化及不良反应发生率情况。

结果: 治疗前后对两组患者的视力、眼底变化情况、血液流变学指标进行分析, 发现治疗前两组患者均无显著性差异 (均 $P > 0.05$); 治疗后 2 mo 观察组的最佳矫正视力水平优于对照组 ($P < 0.05$), 眼底临床疗效较对照组恢复更好 (均 $P < 0.05$), 观察组的视网膜中央动脉血流的流变学指标: 收缩期峰值流速和舒张末期流速高于对照组 (均 $P < 0.05$), 血流阻力指数低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论: 复方樟柳碱注射液联合 532 nm 激光光凝治疗 DR 可以使视网膜中央动脉血液流变学指标好转, 且安全有效。

关键词: 复方樟柳碱; 激光光凝; 糖尿病视网膜病变; 血液流变学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.27

Effect of compound anisodine combined with laser photocoagulation on hemorheology of diabetic retinopathy

Hu Yanhua¹, Zhang Moli¹, Wei Wenbin², Jiao Jian¹

Foundation items: Capital's Funds for Health Improvement and Research (No. 2020-1-2052); Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. Z181100001818003)

¹Beijing Daxing District People's Hospital; Department of Ophthalmology, Daxing Teaching Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 102600, China; ²Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Tongren Eye Center; Beijing Key Laboratory of Intraocular Tumor Diagnosis and Treatment; Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab; Medical Artificial Intelligence Research and Verification Key Laboratory of the Ministry of Industry and Information Technology, Beijing 100730, China

Correspondence to: Zhang Moli. Beijing Daxing District People's Hospital; Department of Ophthalmology, Daxing Teaching Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 102600, China. zhangmoli7788@126.com

Received: 2024-06-25 Accepted: 2024-11-22

Abstract

• **AIM:** To evaluate the effectiveness and safety of compound anisodine combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** A prospective cohort study was used to select 80 patients (160 eyes) diagnosed with severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) in Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University and Beijing Daxing District People's Hospital from May 2023 to July 2023. They were divided into control group (40 cases, 80 eyes) and observation group (40 cases, 80 eyes) by random number table method. The control group only received 532 nm laser panretinal photocoagulation (PRP) treatment, while the observation group received PRP treatment together with superficial temporal subcutaneous injection of compound anisodine. The clinical efficacy, changes in hemorheology, changes in retinal blood vessels, and incidence of adverse reactions in the two groups were observed before and at 2 mo after treatment.

• **RESULTS:** The visual acuity, fundus changes and hemorheological parameters of the two groups were analyzed before and after treatment. There were no significant differences in the two groups before treatment (all $P > 0.05$). The best corrected visual acuity of the observation group was better than that of the control group at 2 mo after treatment ($P < 0.05$), and the clinical curative effect of fundus was also better than that of the control group (all $P < 0.05$). The hemorheological indexes of central retinal artery blood flow (peak systolic velocity and end diastolic velocity) in the observation group were higher than those of the control group (all $P < 0.05$), and the blood flow resistance index was lower than that of the control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Compound anisodine combined with 532 nm laser photocoagulation is safe and effective in the treatment of DR, and the visual recovery effect is better.

• **KEYWORDS:** compound anisodine; laser photocoagulation; diabetic retinopathy; hemorheology

Citation: Hu YH, Zhang ML, Wei WB, et al. Effect of compound anisodine combined with laser photocoagulation on hemorheology of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(1):148-151.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,该疾病已成为青壮年视力残疾甚至失明的主要原因^[1]。全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)技术在临床上通常被用作控制和治疗DR,但PRP的弊端在于引起局部组织温度升高,破坏外层视网膜,进而引发视力下降、视野缺损等并发症^[2-6]。复方樟柳碱可缓解眼血管痉挛,从而保证脉络膜和视网膜血管的正常收缩与舒张功能,从而调节眼的血液灌注量及供血情况^[7]。因此,本次研究采用随机对照试验评价复方樟柳碱注射液联合532 nm激光光凝治疗DR的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究选取2023-05/07首都医科大学附属北京同仁医院和北京市大兴区人民医院收治的80例160眼经由荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)确诊为重度非增殖期DR(nonproliferative DR, NPDR)或增殖期DR(proliferative DR, PDR)患者作为研究对象,所有患者通过随机信封的方式,1:1被分为两个不同的组别。对照组为532 nm激光PRP治疗,观察组为532 nm激光PRP联合复方樟柳碱注射液治疗。对照组患者平均年龄为 45.45 ± 2.62 岁,糖尿病病程平均为 6.82 ± 1.71 a,女性占比为48%(19/40),男性占比为52%(21/40)。观察组患者平均年龄为 47.23 ± 2.21 岁,糖尿病病程平均为 6.64 ± 1.47 a,女性占比为42%(17/40),男性占比为58%(23/40)。两组患者基本资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

纳入标准:(1)年龄18-70岁,男女不限;(2)确诊为重度非增殖期和增殖期的DR;(3)可接受532 nm激光PRP治疗,且能接受至少2个疗程的复方樟柳碱颞浅皮下注射。排除标准:(1)患有影响本研究的其他严重眼病(如严重结膜炎、角膜炎、白内障等眼前节疾病,青光眼,葡萄膜炎,视神经病变,除DR外的其他视网膜病变等)者;(2)3 a内接受过眼底激光光凝治疗者;(3)肝、肾功能衰竭,遗传性疾病,严重心脑血管疾病,恶性肿瘤,或因其他全身性疾病不宜参加者;(4)6 mo内有怀孕计划、孕期或哺乳期女性;(5)研究者认为不宜参加本试验者。本研究已通过伦理委员会批准(批准号:20230630KY-1-22)。所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法 对照组由统一治疗小组进行PRP治疗。复方托吡酰胺充分扩大瞳孔后,盐酸丙美卡因滴眼液进行麻醉。先行PRP(光斑直径为500 μ m,曝光时间0.15-0.20 s),每周1次,分4次完成。

观察组在对照组的基础上,给予复方樟柳碱注射液(规格2 mL/支)颞浅皮下注射,每日1次,14次为1疗程,治疗两个疗程,两疗程间隔3 d,分别于治疗前,治疗后2 mo观察最佳矫正视力、眼底变化和视网膜中央动脉的血液流变学指标的变化情况,通过疗效性评价指标进行判断。

1.2.1 观察指标 (1)最佳矫正视力变化情况:使用ETDRS视力表对所有受试者在治疗前及治疗后2 mo进行检测,并换算为LogMAR视力进行统计学分析;(2)眼底变化情况:使用FFA对受试者进行临床疗效的判定;(3)视网膜中央动脉血液流变学指标的变化情况:利用彩色多普勒超声仪检测受试者的收缩期峰值流速、舒张末期流速和血流阻力指数。所有患者均完成2 mo的临床访视。

1.2.2 不良反应 两组DR受试者在治疗的过程中,均详细记录不良反应的发生情况,比如:缺血性视盘病变、黄斑水肿、玻璃体腔出血、恶心呕吐等。

疗效标准:根据眼底检查和视力水平制定标准如下,显效:眼底病变(微血管瘤、出血、渗出、黄斑部和视网膜水肿)4项中有2项以上减轻,视力较治疗前提高2行以上;有效:眼底病变有1项以上减轻,视力稳定或较治疗前提高1行;无效:眼底病变无变化或加重,视力无提高或下降,甚至新发新生血管形成、玻璃体积血等。总有效率=(显效+有效)眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学方法:采用SPSS 25.0进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。所有统计推断均采用双侧检验,采用双侧95%置信区间,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 视力变化情况 两组患者的最佳矫正视力在治疗后2 mo较治疗前发现均有改善($P < 0.05$),且治疗后2 mo观察组的视力优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组最佳矫正视力比较

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	80	0.31±0.01	0.18±0.09	5.542	0.019
观察组	80	0.30±0.12	0.15±0.14		
<i>t</i>		0.6859	3.0280		
<i>P</i>		0.4714	0.0026		

注:对照组使用 532 nm 激光 PRP 治疗;观察组使用复方樟柳碱联合 532 nm 激光 PRP 治疗。

表2 血液流变学指标变化情况比较

$\bar{x} \pm s$

组别	眼数	收缩期峰值流速 (cm/s)		舒张末期流速 (cm/s)		血流阻力指数 (%)	
		治疗前	治疗后 2 mo	治疗前	治疗后 2 mo	治疗前	治疗后 2 mo
对照组	80	7.36±0.66	9.81±0.12	2.60±0.24	3.20±0.42	0.74±0.01	0.62±0.03
观察组	80	7.25±0.56	11.42±0.64	2.58±0.45	4.40±0.56	0.70±0.01	0.59±0.01
<i>t</i>		0.2467	3.2503	0.3427	6.7342	1.2302	4.4260
<i>P</i>		0.6138	0.0012	0.5308	0.0045	0.6354	0.0033

注:对照组使用 532 nm 激光 PRP 治疗,观察组使用复方樟柳碱联合 532 nm 激光 PRP 治疗。

2.2 眼底变化情况 对照组总有效率为 85%,其中显效有 26 眼(32%),有效有 42 眼(52%),无效有 12 眼(15%)。观察组的总有效率为 88%,其中显效有 30 眼(38%),有效有 40 眼(50%),无效有 10 眼(12%)。观察组经治疗后总有效率更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.11, P < 0.05$)。

2.3 视网膜中央动脉血液流变学指标的变化情况 两组患者的视网膜中央动脉血流收缩期峰值流速、舒张末期流速、血流阻力指数在治疗前差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后观察组的收缩期峰值流速和舒张末期流速均高于对照组,观察组血流阻力指数低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.4 安全性结论 试验期间对照组与观察组患者均发生 1 例 1 眼浅层视网膜出血,可能与光凝治疗相关,不良事件发生率均为 1%(1/80),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在后续随访 2 mo 时吸收痊愈。所有患者均未发生严重不良事件。

3 讨论

本次研究显示,经过 2 mo 的治疗,对照组与观察组视力及眼底情况均有明显好转。证明 PRP 技术是治疗重度 NPDR 及 PDR 的有效手段。PRP 技术通过激光的热效应破坏 RPE 光感受器复合体,在减少视网膜氧需求的同时,还有助于脉络膜氧更好地通过视网膜外屏障向视网膜内层弥散,改善内层视网膜的供氧情况。从而减少视网膜血管内皮生长因子的产生,促进新生血管抑制因子形成,进而抑制新的新生血管形成,消退视网膜已有的新生血管^[8]。但因为 PRP 术破坏了 RPE 光感受器复合体,所以常引发视网膜水肿、视野损害、视力下降等并发症^[3]。

两组间各指标对比显示,观察组视力及有效率均优于对照组,且差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示与单纯 532 nm 激光光凝治疗相比,与复方樟柳碱注射液联合治疗效果更好。进一步分析两组视网膜中央动脉血液流变学指标显示,观察组的收缩期峰值流速、舒张末期流速均较对照组高,而且其血流阻力指数较对照组低,差异均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。提示颞浅皮下注射复方樟柳碱可

能通过改善 DR 患者视网膜血液微循环情况,对视网膜原有病变起到治疗作用,同时减轻 532 nm 激光光凝引起的视网膜损伤。复方樟柳碱注射液是盐酸普鲁卡因和氢溴酸樟柳碱的复方制剂。对大鼠视网膜祖细胞和脑神经干细胞的离体实验显示,复方樟柳碱在缺氧前或缺氧后的及时应用,可抑制钙离子向细胞内转移,减轻细胞内钙超载,减少细胞外调节蛋白激酶、缺氧诱导因子-1 和血管内皮生长因子(VEGF)的过表达^[9]。复方樟柳碱注射液可恢复缺血区域血管活性物质到正常水平,从而激活微血管自律运动^[10],进而增加眼血流量,改善眼部组织供血,从而达到改善视功能的作用^[11],因而,复方樟柳碱注射液广泛应用于各类视神经、视网膜损伤及缺血性眼疾病的治疗中^[12-15]。不良事件发生率组间配对比较差异无统计学意义($P > 0.05$),均未导致严重不良事件的产生,提示联合治疗也是安全可靠的。

本次研究使用复方樟柳碱联合 532 nm 激光光凝治疗重度非增殖期或增殖期的 DR 后,观察组视力、有效率及视网膜中央动脉血液流变学指标均优于对照组,提示与单纯激光光凝治疗相比,复方樟柳碱注射液联合治疗效果更好,同时未导致严重不良事件的产生。综上,复方樟柳碱联合 532 nm 激光光凝治疗 DR 可改善血液流变学指标,视力水平恢复更佳,安全有效,提高临床疗效。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张茉莉、焦剑论文选题与修改,实验(手术)操作;胡艳华协助选题,初稿撰写,文献检索,数据分析;魏文斌、张茉莉选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Zhou CR, Long B, Huang W, et al. Efficacy and safety of qiming granule combined with laser in the treatment of diabetic retinopathy: a protocol of randomized controlled trial. *Medicine*, 2021, 100(12):e25158.
- [2] Yilmaz I, Perente I, Saracoglu B, et al. Changes in pupil size following panretinal retinal photocoagulation: conventional laser vs

pattern scan laser (PASCAL). *Eye*, 2016,30(10):1359-1364.

[3] Chhablani J, Sambhana S, Mathai A, et al. Clinical efficacy of navigated panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2015,159(5):884-889.

[4] 刘晓玲, 孙祖华. 合理使用激光与抗血管内皮生长因子药物, 提高糖尿病视网膜病变的治疗水平. *中华眼底病杂志*, 2020,36(10):749-753.

[5] 赵明威, 孙遥遥, 许迅. 合理使用抗 VEGF 药物辅助治疗糖尿病视网膜病变. *中华眼科杂志*, 2019,55(8):565-568.

[6] 刘宇欢, 陈建伟, 杨洲. 532 nm 激光光凝联合复方樟柳碱治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的疗效分析. *糖尿病新世界*, 2023,26(18):172-175.

[7] 张雷, 赵芳. 复方樟柳碱两种不同使用方式治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的疗效. *中华实验眼科杂志*, 2018,36(12):970-972.

[8] 安鑫, 焦剑, 魏文斌, 等. 复方樟柳碱联合视网膜激光光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变. *国际眼科杂志*, 2024,24(05):790-794.

[9] Halim S, Nugawela M, Chakravarthy U, et al. Topographical

response of retinal neovascularization to aflibercept or panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: post hoc analysis of the CLARITY randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2021,139(5):501-507.

[10] Wang Q, Gao S, Luo Y, et al. Compound anisodine affects the proliferation and calcium overload of hypoxia - induced rat retinal progenitor cells and brain neural stem cells via the p-ERK1/2/HIF-1 α /VEGF pathway. *Exp Ther Med*, 2017,14(1):600-608.

[11] 张坚, 杨明峰, 刘明明, 等. 复方樟柳碱对大鼠缺血微动脉血流灌注和自律运动的影响. *微循环学杂志*, 2019,29(3):1-5.

[12] 杜晓琨, 谢驰, 石一宁, 等. 复方樟柳碱注射对高度近视视网膜脉络膜血供变化的影响. *临床眼科杂志*, 2014,22(1):14-18.

[13] 韩崧, 齐越, 李栋军, 等. 联合治疗对缺血型视网膜中央静脉阻塞患者视网膜血流的影响. *眼科*, 2017,26(4):267-270.

[14] 吴悠. 复方樟柳碱注射液联合血栓通胶囊治疗眼底病的临床效果. *中国医药指南*, 2021,19(9):145-146.

[15] 孙攀锋. 评估复方樟柳碱注射液联合血栓通胶囊治疗眼底病的临床效果及安全性. *黑龙江医学*, 2019,43(10):1183-1184.