

羟苯磺酸钙联合和血明目片治疗 NPDR 疗效观察

陈祥雷¹, 陶黎明²

作者单位:¹(244000) 中国安徽省铜陵市中医医院眼科;
²(230601) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院眼科
作者简介: 陈祥雷, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 陶黎明, 男, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障、眼底病。lmtao9@163.com

收稿日期: 2012-09-21 修回日期: 2012-12-24

Clinical observation of calcium dobesilate and hexuemingmu tablets in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy

Xiang-Lei Chen¹, Li-Ming Tao²

¹Department of Ophthalmology, TCM Hospital in Tongling, Tongling 244000, Anhui Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Correspondence to: Li-Ming Tao. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China. lmtao9@163.com

Received: 2012-09-21 Accepted: 2012-12-24

Abstract

• **AIM:** To observe the therapeutic effect of calcium dobesilate and hexuemingmu tablet on non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR).

• **METHODS:** Totally 67 diabetic patients 129 eyes were selected. Patients were divided into experimental group and control group. Nonage experimental group was named group A1 (16 cases, 29 eyes), nonage control group was named group A2 (14 cases, 26 eyes), metaphase experimental group was named group B1 (19 cases, 38 eyes), and metaphase control group was named group B2 (18 cases, 36 eyes). The patients in experimental group A1 and group B1 took domestic calcium dobesilate and hexuemingmu tablets for 12 weeks. The patients in control group A2 and B2 took rutin tablets, vitamin C and inosine tablets. Three months before and after treatment, the patients' vision, intraocular pressure, the condition of retina, FFA were observed and compared.

• **RESULTS:** After treatment the number of patients with improvement of eye ground in group A1 was significantly more than that in group A2, so was the effective rate ($P < 0.05$) in group B1 was significantly more than that in group B2, so was the effective rate ($P < 0.05$) patients with improvement of eye ground in group A1 was significantly more than that in group B1, so was the

effective rate ($P < 0.05$) for early pathological changes.

• **CONCLUSION:** Calcium dobesilate and hexuemingmu tablet is effective on NPDR, which is more obvious for early pathological changes.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; calcium dobesilate; hexuemingmu tablets; FFA

Citation: Chen XL, Tao LM. Clinical observation of calcium dobesilate and hexuemingmu tablets in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(1):101-103

摘要

目的: 观察非增殖期糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者服用羟苯磺酸钙联合和血明目片药物治疗前、后的眼底变化, 评估其对 NPDR 的疗效。

方法: 我院 2009-10/2011-06 的 DR 患者 67 例 129 眼, 按其眼底病变程度分为早期和中期。将早、中期患者各分为试验组和对照组。其中早期病变的试验组为 A1 组 (16 例 29 眼), 对照组为 A2 组 (14 例 26 眼); 中期病变的试验组为 B1 组 (19 例 38 眼), 对照组为 B2 组 (18 例 36 眼)。试验组服用羟苯磺酸钙及和血明目片 3mo, 对照组患者服用芦丁片, 维生素 C, 肌苷片治疗。所有患者用药前后进行视力、眼压、散瞳眼底照相、眼底血管荧光造影, 并进行对比分析。

结果: 羟苯磺酸钙联合和血明目片治疗后, A1 组较 A2 组眼底改善者明显, 有效率明显增高 ($P < 0.05$); B1 组较 B2 组眼底改善者明显, 有效率明显增高 ($P < 0.05$); A1 组较 B1 组眼底改善者明显, 有效率高 ($P < 0.05$)。

结论: 羟苯磺酸钙联合和血明目片对 NPDR 具有改善和稳定病变的作用, 对早期病变疗效更为显著。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 羟苯磺酸钙; 和血明目片; 荧光素血管造影术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.01.27

引用: 陈祥雷, 陶黎明. 羟苯磺酸钙联合和血明目片治疗 NPDR 疗效观察. 国际眼科杂志 2013;13(1):101-103

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者眼部严重并发症之一, 在中老年人群的致盲患者中 DR 跃居首位^[1,2], 且目前仍无特效的治疗措施, 越来越多的证据表明 DR 与视网膜微血管病变及炎症反应密切相关^[3,4]。过去人们曾用一般的血管扩张药、维生素及其他药物进行支持疗法, 但其疗效不确切^[5]。本文对确诊为单纯型非增殖期糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者服用羟

苯磺酸钙联合和血明目片治疗,观察治疗前、后的眼底、视力变化,旨在观察羟苯磺酸钙联合和血明目片对NPDR患者眼底病变的控制影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2009-10/2011-06来我院接受治疗的NPDR患者67例129眼,其中男31例,女36例,年龄32~71岁;病程1~28(平均8.7)a;早期DR患者30例55眼,中期DR患者37例74眼。血糖基本稳定,空腹血糖(FBG)≤7.8mmol/L,餐后血糖(PBG)≤11.1mmol/L,经荧光素眼底血管造影确诊为单纯2型NPDR的患者。2型糖尿病的诊断标准符合1999年WHO专家委员会国际糖尿病协会公布的FBG≥7.0mmol/L,PBG>11.1mmol/L。DR诊断分期标准依据2002-04在澳大利亚悉尼制定的国际诊断分期标准^[2]。将II期NPDR称为早期DR,将III期NPDR称为中期DR。所有对象在研究期间均未应用过影响脂代谢及血液流变学的药物。

1.2 方法 早、中期DR患者随机分为试验组和对照组,早期DR试验组(A1组)16例29眼,早期DR对照组(A2组)14例26眼;中期DR试验组(B1组)19例38眼,中期DR对照组(B2组)18例36眼。排除标准:合并其他眼底病变;眼屈光间质异常,不能看清眼底;合并青光眼;孕妇;合并有出、凝血性疾病;同时服用丹参、阿司匹林、潘生丁等影响血黏度、血小板功能的药物及活血化瘀中药。A1组和B1组35例67眼服用羟苯磺酸钙,500mg/次,3次/d,疗程12wk。和血明目片,5片/次(1.5g),3次/d;A2组和B2组32例62眼,服用芦丁片,维生素C,肌苷片治疗。所有患者用药前后进行视力、眼压、裂隙灯显微镜眼前部检查、散瞳眼底照相、荧光素眼底血管造影检查。高血压患者在服药期间血压控制稳定。

统计学分析:应用SPSS 13.0统计软件,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效标准 改善:眼底微血管瘤、出血和渗出物减少;或偶见微血管瘤和毛细血管扩张,及小出血斑;眼底荧光血管造影类似上述眼底改变的表现及荧光素渗漏范围减少;视力提高2行以上。稳定:眼底病变趋于稳定;眼底荧光血管造影荧光素渗漏范围无明显扩大;视力波动在1行以内。恶化:眼底病变加重,微血管瘤数目增多,出血或范围扩大;或玻璃体出血或新生血管形成;眼底荧光血管造影荧光素渗漏范围扩大;视力下降2行以上者。

2.2 早期DR试验组与对照组的疗效比较 A1组16例29眼眼底情况改善24眼,稳定5眼;A2组14例26眼眼部情况改善5眼,稳定14眼,恶化7眼。两组疗效显效率比较差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.3 中期DR试验组与对照组的疗效比较 B1组19例38眼眼底情况改善25眼,稳定8眼,恶化5眼;B2组18例36眼眼部情况改善2眼,稳定15眼,恶化19眼。两组疗效显效率比较差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.4 早期DR和中期DR试验组的疗效对比 A1组16例29眼眼底情况改善24眼,稳定5眼;B1组19例38眼眼底情况改善25眼,稳定8眼,恶化5眼。两组疗效比较显效率差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 早期DR试验组与对照组疗效比较 眼(%)

分组	眼数	改善	稳定	恶化	显效率(%)
A1组	29	24(82.8)	5(17.2)	0	82.7
A2组	26	5(19.2)	14(53.8)	7(27.0)	19.2

表2 中期DR试验组与对照组疗效比较 眼(%)

分组	眼数	改善	稳定	恶化	显效率(%)
B1组	38	25(65.8)	8(21.1)	5(13.1)	65.8
B2组	36	2(5.6)	15(41.7)	19(52.7)	5.6

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变在眼部的重要并发症^[7]。糖尿病患者视网膜内微血管病变伴微血栓形成是造成糖尿病视网膜病变的主要原因^[8]。DR的基本病理改变包括:周细胞选择性丢失、基底膜增厚、微血管瘤的形成、内皮细胞增生。加之血液流变学的变化,红细胞黏滞性增加,血小板易凝集等因素,导致血流缓慢,其综合结果是毛细血管闭塞,视网膜组织缺氧,缺氧组织产生新生血管因子刺激视网膜生成新生血管,而新生血管易破裂出血^[9]。其中周细胞选择性丢失是最早的病理改变,继而微血管瘤形成、毛细血管基底膜增厚,进一步产生血-视网膜屏障破坏、毛细血管闭塞、动静脉改变,乃至新生血管形成及纤维增殖,最终导致视网膜脱离,造成失明^[10]。Schmier等^[11]研究表明,在确诊糖尿病后尚未发生临床可见的视网膜病变时即开始预防性服药,对DR预后更好。羟苯磺酸钙属于血管保护药,其药理学研究表明^[12],羟苯磺酸钙能够降低毛细血管通透性,降低血液黏滞性,减低血小板高活性,从而减轻视网膜渗出、出血、微血管瘤的形成。同时防止毛细血管基底膜增厚,改善毛细血管闭塞和组织缺氧,降低红细胞、血小板的凝聚性、增加红细胞的柔韧性,促进纤维蛋白溶解。Leal等^[13]研究认为,羟苯磺酸钙能够改善糖尿病患者的全血黏度、血浆黏度,对抗血小板凝聚,抑制血栓形成,改善红细胞脆性,增加微血管壁抵抗力,降低血管通透性,活化淋巴循环,并能够降低患者血中纤维蛋白原的水平,缩短红细胞电泳时间。Garay等^[14]研究表明,羟苯磺酸钙有抗氧化-血管保护作用;增加内皮依赖性动脉舒张作用,增强大血管和微血管内皮细胞一氧化氮合成酶活性和一氧化氮对主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用等。Padilla等^[15]认为羟苯磺酸钙使眼部微血管瘤减少,渗漏减轻,从而稳定或提高视力,但也有部分眼底病变加重,尤其是中期患者,考虑可能与初始血管受损程度有关。

患有糖尿病15a以上的患者中大约60%的患者眼部血管会受损,其中一部分有可能失明^[16]。糖尿病视网膜病变最基本的病理改变是微循环障碍,具体表现为视网膜水肿、充血、渗出、出血及新生血管形成^[17]。现代医学应用激光光凝术预防再出血,玻璃切割术清除玻璃体积血,西药对于眼底出血多无良策。传统中医以消渴入手,用活血化瘀的中药可扩张血管,抑制血小板凝集,降低毛细血管的通透性,改善微循环,治疗RVO有效率达60%^[18]。中医诊断本病为消渴目病,其眼底出血属“暴盲”,“云雾移睛”视瞻昏渺,视衣衄血,神膏混浊范畴,主要与热邪侵袭,血热狂行,或肝阳上亢,阴虚内热及气滞血瘀有关,血不循经,泛滥络外,这些理论与微循环障碍

是相吻合的^[19]。治疗中既要止血还要抗凝,使血止而不凝,故凉血与化瘀、活血与止血是既统一又对立的矛盾,和血明目片以其科学的组方将这一对矛盾溶为一体,方中生地黄、牡丹皮、墨旱莲等可凉血止血,增强微血管弹性而防止再出血;丹参、生蒲黄、赤芍等活血化瘀,改善视网膜微循环,提高视网膜对缺氧的耐受力,促进积血吸收;决明子、菊花、车前子、茺蔚子等养肝明目,消除视网膜水肿,提高视力。三者结合,达到防止出血,促进积血吸收,提高视力的作用,通过临床观察,我们认为和血明目片治疗眼底出血,疗效确切,未发现毒副作用,且反复使用仍然有效。此外,我们在应用中发现,该药对外伤性或内眼术后前房及玻璃体出血,亦有良好的治疗作用,能有效的促进上述部位积血吸收。

本研究采用西药羟苯磺酸钙及中成药和血明目片对早中期糖尿病进行临床治疗观察,对于单用其中一种药物对 NPDR 疗效观察,国内文献均有数次报导。管永清等^[20]单用羟苯磺酸钙总体有效率为 40%~50%,而戴维智等^[21]单用和血明目片则总体有效率为 60%~70%。本次研究选取确诊为 2 型糖尿病的患者 67 例 129 眼,血糖控制基本稳定,FBG \leq 7.8mmol/L,PBG \leq 11.1mmol/L,高血压患者在服药期间,血压控制稳定,均未经荧光素眼底血管造影确诊为单纯 2 型糖尿病 DR 的患者,所有对象在研究期间均未应用过影响脂代谢及血液流变学的药物,在注射胰岛素或口服降糖药物控制血糖的前提下,给予口服羟苯磺酸钙联合和血明目片治疗。服用 3mo 后,早期及中期服用羟苯磺酸钙联合和血明目片患者眼底病变得控制稳定及改善者明显高于未服用者,且早期患者疗效明显高于中期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

总之,在血糖、血压控制稳定情况下,羟苯磺酸钙联合和血明目片对 NPDR 具有明显的改善和稳定作用,早期应用效果优于中期。

参考文献

- Xie X, Xu L, Yang H, et al. Frequency of diabetic retinopathy in the adult population in China: the Beijing Eye Study 2001. *Int Ophthalmol* 2009;29(6):485-493
- 邵彦,李筱荣.糖尿病视网膜病变患者的生活质量研究现状. *中华眼科杂志* 2008;44(7):660-663
- Arden GB, Sivaprasad S. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012;124(1):15-26
- 罗洁,赵菊莲,游志鹏,等.糖尿病视网膜病变危险因素的研究现状. *中国实用眼科杂志* 2011;29(1):14-17
- Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, et al. Vitamin C and superoxide dismutase (SOD) for diabetic retinopathy. *Cochrane*

Database Syst Rev 2008;23(1):CD006695

- 陈喆,张士胜,朱惠敏.糖尿病视网膜病变的国际临床分类分析. *国际眼科杂志* 2011;11(8):1394-1401
- Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, et al. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2(2):96-103
- Chun MY, Hwang HS, Cho HY, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3547-3551
- Mahdy RA, Nada WM. Evaluation of the role of vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2011;45(2):87-91
- Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;96(5):699-703
- Schmier JK, Covert DW, Lau EC, et al. Medicare expenditures associated with diabetes and diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29(2):199-206
- Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1591-1600
- Leal EC, Martins J, Voabil P, et al. Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes. *Diabetes* 2010;59(10):2637-2645
- Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005;4(4):221-232
- Padilla E, Ganado P, Sanz M, et al. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(2):132-142
- 许迅,邹华东.糖尿病视网膜病变的社区筛查和防治. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2008;8(5):276-279
- Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis* 2011;218(1):13-18
- 赵立军,浦声波,白丽君.糖尿病视网膜病变中医论治现状. *世界中西医结合杂志* 2011;6(9):826-828
- Yin DH, Liang XC, Piao YL. Analysis of Chinese medicine syndrome pattern in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with diabetic chronic complications. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2009;29(6):506-510
- 管永清,刘瑞.羟苯磺酸钙治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床观察. *河北医药* 2009;31(9):1039-1040
- 戴维智,郝晓琳,刘桦,等.和血明目片治疗糖尿病视网膜病变性眼底出血的临床研究. *湖南中医药大学学报* 2011;32(2):20-22