

# 羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗重度 NPDR 的疗效

李高春, 崔钢锋, 王乐丹

作者单位: (317000) 中国浙江省临海市, 浙江省台州医院眼科  
作者简介: 李高春, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼科临床。  
通讯作者: 李高春. zjsmruiyanwen@163.com  
收稿日期: 2017-10-16 修回日期: 2018-03-08

**Citation:** Li GC, Cui GF, Wang LD. Effect of calcium dobesilate combined with panretinal photocoagulation on severe non-proliferative diabetic retinopathy patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):694-696

## Effect of calcium dobesilate combined with panretinal photocoagulation on severe non-proliferative diabetic retinopathy patients

Gao-Chun Li, Gang-Feng Cui, Le-Dan Wang

Department of Ophthalmology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Gao-Chun Li. Department of Ophthalmology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. zjsmruiyanwen@163.com

Received: 2017-10-16 Accepted: 2018-03-08

### Abstract

• **AIM:** To study the effect of calcium dobesilate combined with panretinal photocoagulation on severe non-proliferative diabetic retinopathy patients (NPDR).

• **METHODS:** A total of 92 patients (184 eyes) with severe NPDR were collected in our hospital from December 2014 to April 2017, and divided into laser group and combined treatment group by random number table method. The laser group was treated with panretinal laser photocoagulation, and the combined treatment group received calcium dobesilate combined with retinal laser photocoagulation. The effect of the two groups was compared on the retinal microcirculation parameters.

• **RESULTS:** Seven weeks after treatment, treatment effective rate in combined treatment group was higher than that in laser group ( $P < 0.01$ ). Fundus examination parameter such as Ops OS2, subfoveal choroid thickness (SFCT) in combined treatment group were higher than those in laser group ( $P < 0.01$ ). Retinal microcirculation parameters such as PSV, MV in combined treatment group were higher than the level of the laser group, RI, PI levels were lower than those in laser group ( $P < 0.01$ ).

• **CONCLUSION:** Calcium dobesilate combines with panretinal photocoagulation in severe NPDR patients can effectively improve the overall effect and optimize the fundus structure and retinal microcirculation.

• **KEYWORDS:** severe non-proliferative diabetic retinopathy; panretinal photocoagulation; calcium dobesilate

### 摘要

**目的:** 探讨羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy patients, NPDR) 的疗效。

**方法:** 收集 2014-12/2017-04 我院收治的重度 NPDR 患者 92 例 184 眼, 经随机数表法分为激光组、联合治疗组各 46 例 92 眼。激光组接受全视网膜激光光凝治疗, 联合治疗组接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗。对比两组患者的疗效及眼底检测参数、视网膜微循环参数水平差异。

**结果:** 治疗 7wk 后, 联合治疗组患者的治疗有效率高于激光组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 联合治疗组的眼底检测参数视网膜电图震荡电位 OS2 波幅 (Ops OS2)、黄斑中心凹下脉络膜厚度 (SFCT) 水平高于激光组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 联合治疗组的视网膜微循环参数峰值血流速度 (PSV)、平均血流速度 (MV) 的水平高于激光组, 阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI) 的水平低于激光组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

**结论:** 重度 NPDR 患者接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗, 可有效提升整体疗效, 改善眼底结构及视网膜微循环状态。

**关键词:** 重度非增殖性糖尿病视网膜病变; 全视网膜激光光凝; 羟苯磺酸钙

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.25

**引用:** 李高春, 崔钢锋, 王乐丹. 羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗重度 NPDR 的疗效. 国际眼科杂志 2018;18(4):694-696

### 0 引言

非增殖性糖尿病性视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 是没有视网膜新生血管形成的糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR), 是糖尿病微血管病变的最主要类型之一, 远期可进展至增殖性糖尿病性视网膜病变甚至眼盲, 需早期接受治疗<sup>[1-2]</sup>。重度 NPDR 是临床全视网膜激光光凝的最佳指征, 通过直接封闭渗漏的新生血管并破坏视网膜光感受细胞, 实现优化视网膜氧耗/氧供平衡的作用<sup>[3]</sup>。血管通透性增大是 NPDR 发生的最主要原因之一, 在损伤性治疗同时加入抑制血管渗漏的药物有望进一步提高疗效。羟苯磺酸钙是一类抑制血管活性物质作用的药物, 在多种微循环障碍性疾病的治疗中获得成功应用, 目前有学者推荐将其用于 DR 患者

表1 两组患者治疗后疗效比较

组别	眼数	显效	有效	无效	治疗有效眼数	眼(%)
激光组	92	56(60.9)	28(30.4)	8(8.7)	84(91.3)	
联合治疗组	92	70(76.1)	22(23.9)	0	92(100.0)	

注:激光组:接受全视网膜激光光凝治疗;联合治疗组:接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗。

表2 两组患者治疗前后眼底检测参数比较

组别	眼数	Ops OS2( $\mu\text{V}$ )		SFCT( $\mu\text{m}$ )		$\bar{x}\pm s$
		治疗前	治疗7wk后	治疗前	治疗7wk后	
激光组	92	76.93 $\pm$ 8.17	95.26 $\pm$ 10.78 <sup>a</sup>	215.37 $\pm$ 24.75	229.64 $\pm$ 25.17 <sup>a</sup>	
联合治疗组	92	76.74 $\pm$ 8.43	115.47 $\pm$ 13.96 <sup>a</sup>	213.69 $\pm$ 23.48	251.36 $\pm$ 28.94 <sup>a</sup>	
<i>t</i>		0.110	-7.771	0.334	-3.841	
<i>P</i>		0.456	<0.01	0.370	<0.01	

注:激光组:接受全视网膜激光光凝治疗;联合治疗组:接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 同组治疗前。

的治疗<sup>[4]</sup>。本次研究将羟苯磺酸钙与全视网膜激光光凝联合用于本院 NPDR 患者的治疗,从疗效及眼底改变、视网膜微循环等方面探讨其应用价值,为后续同类疾病的治疗方案选择提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2014-12/2017-04 我院收治的重度 NPDR 患者 92 例 184 眼,经随机数表法分为激光组、联合治疗组各 46 例 92 眼。激光组接受全视网膜激光光凝治疗,联合治疗组接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗。激光组中男 24 例 48 眼,女 22 例 44 眼,年龄 52~78(平均 65.29 $\pm$ 8.16)岁,糖尿病病程 7~15(平均 11.36 $\pm$ 3.09)a;联合治疗组中男 25 例 50 眼,女 21 例 42 眼,年龄 50~77(平均 65.43 $\pm$ 7.91)岁,糖尿病病程 8~17(平均 11.52 $\pm$ 3.31)a。入组标准:(1)符合 AAO 临床指南中对于重度 NPDR 的诊断标准;(2)院外未接受自主治疗;(3)全程配合治疗及相关检查,无病例脱落。排除标准:(1)合并青光眼、白内障、眼外伤等基础眼病;(2)既往激光近视矫正术史;(3)羟苯磺酸钙过敏;(4)合并全身感染性疾病。两组患者性别、年龄、糖尿病病程分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),伦理委员会商讨后批准此次研究实施。

**1.2 方法** 激光组患者接受常规全视网膜激光光凝治疗,具体如下:控制血糖水平在合理范围(空腹血糖<7.0mmol/L、餐后 2h 血糖<9.0mmol/L、糖化血红蛋白<6%)后,采用眼科激光光凝仪进行治疗。复方托吡卡胺滴眼液散瞳、盐酸奥布卡因滴眼液眼球表面麻醉,在全视网膜镜下进行激光操作,光凝斑移动步骤如下:视网膜血管弓外→赤道外周边视网膜→视盘鼻侧及上下方(距视乳头>1.5mm)→上下血管弓及距离黄斑 3.0mm 处。设置光斑直径 200~500 $\mu\text{m}$ 、激光能量 200~500mW、曝光时间 0.2s、光斑能量反应在 II~III 级。分 4 次完成全部光凝术,两次间隔时间 1wk,术后马来酸噻马洛尔滴眼液降低眼压,2 次/d,使用 1wk。

联合治疗组在全视网膜激光光凝治疗同时,应用羟苯磺酸钙进行辅助治疗,口服羟苯磺酸钙胶囊,1 粒/次,2 次/d,持续治疗 7wk。

疗效标准:治疗 7wk 后,采用 FFA 及彩色眼底照相所见评估两组患者的治疗效果,包括显效(视网膜水肿渗出及出血完全被吸收)、有效(视网膜水肿渗出及出血部分被吸收)、无效(视网膜水肿渗出及出血无减少甚至增加)。治疗有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times$ 100%。

眼底检测参数:治疗前、治疗 7wk 后,均检测两组患者的患眼视网膜电图震荡电位(Ops)OS2 波幅、黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)。

视网膜微循环参数:治疗前、治疗 7wk 后,均应用彩色多普勒超声诊断仪检测视网膜中央动脉的峰值血流速度(PSV)、平均血流速度(MV)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 统计软件处理数据,显效、有效、无效属于等级资料,以频数表示并采用秩和检验进行组间比较;眼底检测参数、视网膜微循环参数属于计量资料,以均数 $\pm$ 标准差表示,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间治疗前、治疗后分别比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后疗效比较** 治疗 7wk 后,两组患者治疗效果比较差异有统计学意义( $Z=-12.477, P<0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后眼底检测参数比较** 治疗前,两组患者眼底检测参数 Ops OS2、SFCT 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 7wk 后,两组患者 Ops OS2、SFCT 水平均高于治疗前;且联合治疗组的 Ops OS2、SFCT 水平高于激光组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后视网膜微循环参数比较** 治疗前,两组患者视网膜微循环参数 PSV、MV、RI、PI 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 7wk 后,两组患者 PSV、MV 水平均高于治疗前,RI、PI 水平均低于治疗前;且联合治疗组 PSV、MV 水平高于激光组,RI、PI 水平低于激光组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

## 3 讨论

NPDR 是 DR 的早期阶段,是由胰岛素代谢异常所致眼组织、血管、神经改变,此期患者虽无视网膜血管新生,但血液成分改变已致血管内皮细胞功能异常、血-视网膜屏障受损,造成小血管渗漏及视功能异常<sup>[5-6]</sup>。全视网膜激光光凝是一种损伤性治疗方式,可直接封闭渗漏的损伤血管并减少视网膜组织氧耗,同时激光的热效应可削弱视网膜厚度并使之与脉络膜粘连、增加外层视网膜氧供,已经被证实是优化 NPDR 患者视功能的可靠方式<sup>[7]</sup>。除了损伤性封闭病变血管,口服药物抑制血管渗漏有望扩大疗效、巩固临床治疗。羟苯磺酸钙是一种口服血管保护剂,具有降低毛细血管通透性、抑制血小板活性、减轻视网膜

表3 两组患者治疗前后视网膜微循环参数比较

组别	眼数	PSV (cm/s)		MV (cm/s)		RI		PI	
		治疗前	治疗 7wk 后	治疗前	治疗 7wk 后	治疗前	治疗 7wk 后	治疗前	治疗 7wk 后
激光组	92	8.36±0.91	10.74±1.35 <sup>a</sup>	3.84±0.46	5.18±0.54 <sup>a</sup>	0.83±0.09	0.69±0.07 <sup>a</sup>	1.54±0.17	1.39±0.15 <sup>a</sup>
联合治疗组	92	8.41±0.93	12.69±1.74 <sup>a</sup>	3.81±0.43	6.37±0.65 <sup>a</sup>	0.82±0.08	0.61±0.06 <sup>a</sup>	1.52±0.16	1.21±0.14 <sup>a</sup>
<i>t</i>		-0.261	-6.005	0.323	-9.551	0.563	5.885	0.581	5.950
<i>P</i>		0.397	<0.01	0.374	<0.01	0.287	<0.01	0.281	<0.01

注:激光组:接受全视网膜激光光凝治疗;联合治疗组:接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

渗出及出血等作用<sup>[8-9]</sup>,有学者提出初确诊糖尿病患者即可预防性服用该药物,有助于改善 DR 预后。本次研究在激光治疗的同时将羟苯磺酸钙联合用于 NPDR 患者的治疗,首先观察疗效并发现:与激光组比较,联合治疗组治疗 7wk 后治疗有效率较高,说明羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗可更为有效地提升 NPDR 患者的整体疗效,这与既往临床研究结果基本吻合。

Ops 是 DR 早期的常用研究手段,有研究显示在 DR 患者出现视网膜血管改变之前已经存在视网膜功能变化,Ops 参数水平即可敏感反映 DR 患者的这种视网膜功能改变<sup>[10]</sup>。NPDR 患者普遍存在 Ops OS2 降低,且随病情进展其降低更为显著。NPDR 患者亦存在脉络膜损伤,导致外层视网膜缺血缺氧并极大损害黄斑结构、功能,导致 SFCT 趋于降低<sup>[11-12]</sup>。既往研究已经指出上述指标水平变化可敏感反映糖尿病视网膜病变患者的视网膜功能,本次研究则发现:与治疗前比较,两组患者治疗 7wk 后 Ops OS2、SFCT 水平平均增加,说明两种治疗方案可不同程度优化视网膜功能;进一步与激光组比较,联合治疗组治疗 7wk 后 Ops OS2、SFCT 水平较高,说明在激光治疗同时口服羟苯磺酸钙,可更为有效地优化视网膜功能。上述结果的获得主要与该药物进一步抑制视网膜血管渗漏、保护视网膜血管功能的作用直接相关,明确了羟苯磺酸钙在进一步优化糖尿病视网膜病变患者视网膜功能方面的卓越功能。

视网膜微血管损伤、微循环障碍是 DR 的主要病理基础,血管内皮细胞选择性丢失可导致视网膜微血管瘤数量增加、通透性增大、水肿出血等,直接影响视网膜的正常血液循环<sup>[13-14]</sup>。眼底彩超可客观反映视网膜微循环状态、直观检测视网膜血流动力学特征,其中 PSV 反映血管充盈度及血流强度、MV 反映血管远端灌注情况;RI 及 PI 则主要反映血管阻力,其水平增加代表舒张期血流减少、血管阻力增加<sup>[15-16]</sup>。本次研究发现:与治疗前比较,两组治疗 7wk 后 PSV、MV 水平增加,RI、PI 水平降低,说明两种治疗均可优化视网膜微循环状态;进一步与激光组比较,联合治疗组治疗 7wk 后 PSV、MV 水平较高,RI、PI 水平较低,证实羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗可更为有效地增加视网膜血管血流、降低血管阻力、增加视神经供血。

综上所述,重度 NPDR 患者接受羟苯磺酸钙联合全视网膜激光光凝治疗,可有效提升整体疗效并改善视网膜功能及微循环状态。

参考文献

1 Al-Jarrah MA, Shatnawi H. Non-proliferative diabetic retinopathy

symptoms detection and classification using neural network. *J Med Eng Technol* 2017;41(6):498-505  
 2 Sarfraz MH, Haq RI, Mehboob MA. Effect of topical nepafenac in prevention of macular edema after cataract surgery in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2017;33(1):210-214  
 3 陈祥雷,陶黎明,徐媛,等. 532nm 眼底激光联合和血明目片治疗重度 NPDR 的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(12):2268-2271  
 4 Zhang X, Liu W, Wu S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci* 2015;58(1):101-107  
 5 Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, et al. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2017;12(3):e0174427  
 6 Jeong SH, Han JI, Cho SW, et al. Effect of focal laser photocoagulation in eyes with mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2016;9(10):1439-1443  
 7 夏伟,陈杨磊,孔祥蕴. 全视网膜激光光凝术联合密蒙花方治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床观察. *河北中医* 2016;38(7):992-995  
 8 韩改玲,王锐,王翠娟,等. 非增殖性糖尿病视网膜病变患者采用注射用丹参多酚酸盐辅助治疗疗效. *中国临床研究* 2017;30(1):123-125  
 9 Bogdanov P, Solà-Adell C, Hernández C, et al. Calcium dobesilate prevents the oxidative stress and inflammation induced by diabetes in the retina of db/db mice. *J Diabetes Complications* 2017; 31 ( 10 ): 1481-1490  
 10 Rishi P, Raka N, Rishi E. Analysis of potential ischemic effect of intravitreal bevacizumab on unaffected retina in treatment-naïve macular edema due to branch retinal vein occlusion: a prospective, interventional case-series. *PLoS One* 2016;11(9):e0162533  
 11 Kaizu Y, Nakao S, Yoshida S, et al. Optical coherence tomography angiography reveals spatial bias of macular capillary dropout in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4889-4897  
 12 Brazier J, Muston D, Konwea H, et al. evaluating the relationship between visual acuity and utilities in patients with diabetic macular edema enrolled in intravitreal aflibercept studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4818-4825  
 13 李科军,马清敏,董素婷. 糖尿病患者脉络膜血流动力学研究. *国际眼科杂志* 2013;13(4):677-679  
 14 Forst T, Weber MM, Mity M, et al. Retinal microcirculation in type 1 diabetic patients with and without peripheral sensory neuropathy. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8(2):356-361  
 15 Neubauer - Geryk J, Kozera GM, Wolnik B, et al. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in later-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):950-956  
 16 Karatzi K, Aissopou EK, Katsana K, et al. Retinal microcirculation in association with caffeinated and alcoholic drinks in subjects at increased cardiovascular risk. *Microcirculation* 2016;23(7):591-596