

# 依帕司他联合复方樟柳碱治疗 NPDR 的疗效

高秀云<sup>1</sup>, 蔡辉耀<sup>2</sup>, 施文建<sup>1</sup>, 陈家欣<sup>1</sup>

引用:高秀云,蔡辉耀,施文建,等. 依帕司他联合复方樟柳碱治疗 NPDR 的疗效. 国际眼科杂志 2019;19(6):997-1001

Received:2019-01-11 Accepted:2019-05-05

作者单位:(362000)中国福建省泉州市,福建医科大学附属第二医院<sup>1</sup>眼科;<sup>2</sup>内分泌科

作者简介:高秀云,毕业于福建医科大学,硕士,主治医师,研究方向:常见眼科疾病的诊断与治疗。

通讯作者:高秀云.gaoxy78@126.com

收稿日期:2019-01-11 修回日期:2019-05-05

## 摘要

**目的:**探讨依帕司他联合复方樟柳碱治疗非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)的疗效。

**方法:**将 NPDR 患者随机分为 A、B、C 组,分别采用羟苯磺酸钙、依帕司他、依帕司他联合复方樟柳碱治疗,疗程为 6mo。治疗前后行 BCVA、眼底彩照、FFA、视网膜电流图的震荡电位(ERG-Ops)和 OCT 检查,评定治疗效果。

**结果:**治疗前,三组患者 BCVA、Ops 波振幅、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)无差异( $P>0.05$ )。治疗 1、3、6mo 后,三组患者 BCVA 提升,Ops 波振幅上升,CMT 降低( $P<0.05$ );与 A 组比较,B 组各时间点视力提升、Ops 波振幅上升,CMT 降低( $P<0.05$ );与 B 组比较,C 组各时间点视力提升、Ops 波振幅上升,CMT 降低( $P<0.05$ )。三组治疗总有效率有差异( $P<0.05$ ),C 组治疗总有效率优于 B 组与 A 组( $P<0.0167$ )。

**结论:**依帕司他联合复方樟柳碱治疗 DR 疗效肯定,可明显提高患者视力,改善黄斑水肿,促进视网膜功能恢复正常。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;复方樟柳碱;依帕司他;羟苯磺酸钙

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.24

## Clinical observation on the curative effect of epalrestat combined with compound anisodine in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy

Xiu-Yun Gao<sup>1</sup>, Hui-Yao Cai<sup>2</sup>, Wen-Jian Shi<sup>1</sup>, Jia-Xin Chen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Correspondence to:**Xiu-Yun Gao. The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. gaoxy78@126.com

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical value of epalrestat combined with compound anisodine in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR).

• **METHODS:** According to the random remainder method, they were divided into A, B and C three groups. Group A was treated with calcium dobesilate, group B was treated with epalrestat, and group C was treated with epalrestat combined with compound anisodine. All groups were treated for 6mo. The BCVA and fundus color photos, fundus fluorescein angiography (FFA), oscillatory potentials of electroretinogram (ERG-Ops) and optical coherence tomography (OCT) were performed before and after 1mo, 3mo and 6mo of treatment. The therapeutic effect was evaluated.

• **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical difference among the three groups in BCVA, Ops wave amplitude or central macular thickness ( $P>0.05$ ). The BCVA was improved, Ops wave amplitude was increased and the central macular thickness was decreased in the three groups after 1mo, 3mo and 6mo of treatment. Compared with the same group before treatment, there were statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The improvement of visual acuity at different time and the increase of Ops wave amplitude were better in group B than group A, better in group C than group B, while the decrease of central macular thickness was greater in group B than group A, greater in group C than group B (all  $P<0.05$ ). The total effective rate among the three groups were significant difference ( $P<0.05$ ), and the total effective rate of group C was better than that of group B and group A ( $P<0.0167$ ).

• **CONCLUSION:** Epalrestat combined with compound anisodine is effective in treatment of DR. The combined treatment can significantly improve the visual acuity, relieve macular edema and promote the recovery of retinal function.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; compound anisodine; epalrestat; calcium dobesilate

**Citation:**Gao XY, Cai HY, Shi WJ, *et al.* Clinical observation on the curative effect of epalrestat combined with compound anisodine in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):997-1001

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最为常见且严重的微血管并发

症,是导致成人致盲的关键原因,大部分患者晚期预后较差<sup>[1]</sup>。临床上常根据疾病的严重程度将DR分为非增殖性DR(NPDR)和增殖性DR(PDR),其中NPDR随着病程的延续向PDR转化,因此对DR的早期治疗研究意义重大。目前尚未明确DR发病的确切机制,一般认为DR为起源于视网膜微血管的系统性损害,可引起视网膜病理改变<sup>[2]</sup>。Lip等<sup>[3]</sup>表示,DM糖代谢紊乱是导致DR发病的主要病因。而糖代谢过程中多元醇通路是葡萄糖代谢的关键途径,醛糖还原酶(AR)则为该通路限速酶。醛糖还原酶抑制剂(ARI)可改善多元醇通路代谢紊乱,纠正微血管异常,改善视网膜血流动力学,恢复神经正常传导速度,保护毛细血管周细胞,抑制NPDR进展<sup>[4]</sup>。依帕司他是目前唯一获得批准上市的ARI,国外相关研究证实,相比传统的定期随访,ARI组治疗NPDR患者3a后可明显延缓DR的恶化进程<sup>[5]</sup>。但国内对依帕司他治疗DR的疗效尚少见报道。复方樟柳碱为氢溴酸樟柳碱与盐酸普鲁卡因的复方制剂,主要通过改善视网膜微循环治疗各种缺血性眼病,目前广泛用于外伤性视神经病变、眼睑痉挛、缺血性视神经病变、DR等眼科疾病治疗中,获得了肯定的疗效<sup>[6-7]</sup>,但对其与依帕司他联合在NPDR中的应用价值尚未见报道。鉴于此,为探讨依帕司他联合复方樟柳碱治疗NPDR的临床价值,现对我院收治的120例120眼NPDR患者开展研究分析,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 采用前瞻性队列研究方法,纳入2015-05/2017-04在我院确诊为NPDR的患者120例120眼(双眼患者取右眼作为研究对象)。其中男54例,女66例;年龄36~69(平均 $57.11 \pm 5.78$ )岁;糖尿病病程3~15(平均 $6.01 \pm 1.89$ )a;均为NPDR,病变程度:轻度36眼,中度61眼,重度23眼。按随机数字表法分为A、B、C三组,每组各40例40眼,分别采用羟苯磺酸钙、依帕司他、依帕司他联合复方樟柳碱治疗。A组男18眼,女22眼;年龄37~68(平均 $57.26 \pm 4.97$ )岁;糖尿病病程4~14(平均 $6.12 \pm 1.84$ )a;病变程度:轻度11眼,中度20眼,重度9眼。B组男17眼,女23眼;年龄36~68(平均 $57.31 \pm 5.06$ )岁;糖尿病病程3~14(平均 $6.14 \pm 1.91$ )a;病变程度:轻度11眼,中度21眼,重度8眼。C组男19眼,女21眼;年龄36~69(平均 $57.06 \pm 5.58$ )岁;糖尿病病程3~15(平均 $6.12 \pm 1.76$ )a;病变程度:轻度14眼,中度20眼,重度6眼。三组患者性别、年龄、糖尿病病程、血压、糖化血红蛋白、DR病变程度、黄斑水肿程度等基线资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。所有患者均自愿签署研究同意书,且本研究经医院伦理委员会审批通过。

**1.1.1 诊断标准** (1)经我院内分泌科确诊为2型糖尿病(T2DM);(2)符合中华医学会眼科学会眼底病学组通过的DR诊断标准和分级标准<sup>[8]</sup>,均为NPDR,眼底并发特征性微动脉瘤、棉絮斑、硬性渗出、出血、弥漫性水肿等;(3)经荧光素眼底血管造影(FFA)确诊为NPDR。

**1.1.2 纳入标准** (1)所有患者均符合T2DM诊断标准,使用口服降糖药物,且血糖控制良好;(2)满足NPDR诊断和分期标准;(3)矫正视力 $\geq 0.1$ ;(4)意识清晰,具备正常语言沟通能力;(5)均取单侧患眼;(6)有固定联系方式,依从性好,可配合随诊。

**1.1.3 排除标准** (1)3mo内行眼底激光治疗、抗VEGF治疗或糖皮质激素治疗者;(2)有角膜屈光手术史者;(3)晶状体混浊无法完成眼底检查者;(4)合并心肝肾肺、脑血管、造血系统严重原发性疾病者;(5)合并年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞等眼底疾病者;(6)合并全身恶性肿瘤者;(7)合并甲状腺功能亢进者;(8)无法完成FFA检查者;(9)合并严重精神障碍及智能障碍者;(10)对研究用药过敏者;(11)妊娠或哺乳期女性;(12)18岁以下患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** A组采用羟苯磺酸钙颗粒治疗,0.5g/次,3次/d,持续治疗6mo。B组采用依帕司他片治疗,50mg/次,3次/d,持续治疗6mo。C组采用依帕司他片联合复方樟柳碱注射液治疗,依帕司他片用法用量同B组,并经颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液2mL(2mL/支,含氢溴酸樟柳碱0.2mg,盐酸普鲁卡因20mg),1次/d,14d后休息2d继续治疗,治疗1mo。三组患者治疗期间均接受低盐、低脂、优质蛋白等饮食控制干预,配合常规降糖治疗,维持血糖、血压稳定,并督促患者适当运动。随访期间疾病进展到需要进行激光光凝或抗VEGF治疗的患者,予以相应的治疗,该患者在激光光凝或抗VEGF治疗后的数据不作为统计分析数据。最终治疗第1、3mo各组患者均没有需要进行额外治疗,治疗6mo后A组有4眼需激光治疗,B组有2眼需要激光治疗,C组无患者需要进行激光治疗。

**1.2.2 观察指标** (1)视力检查和眼底彩照检查:治疗前和治疗1、3、6mo后均采用对数视力表进行视力检查,记录三组患者最佳矫正视力(BCVA),以LogMAR视力进行统计,并拍摄眼底彩色图片观察出血、硬性渗出、棉絮斑等变化情况。(2)FFA检查:治疗前和治疗1、3、6mo后均行FFA检查,采用视网膜照相机,检查前采用5g/L复方托吡卡胺散瞳,经肘静脉快速注入荧光素钠(20%)注射液3mL,30s内连续拍片,获取造影图像,观察微血管瘤数目的变化情况。(3)视网膜电流图的震荡电位(ERG-Ops)检查:三组患者均在治疗前和治疗1、3、6mo后行ERG-Ops检查,仪器为视觉电生理检查仪,参数按国家标准设定,应用全视野刺激球为闪光刺激器,强度为 $3.0 \text{cd} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ ,检查前采用5g/L复方托吡卡胺散瞳,完全遮盖患眼适应0.5~1h,微弱红光下安装电极,患者坐于刺激器前,取眼罩,采用盐酸丁卡因(0.5g/L)行角结膜表面麻醉,清洁电极安装部位,电极置于眼眶左右外侧、前额处,ERG-jet电极凹面向上,滴无菌甲基纤维素(2%~3%),安装至角膜,按国际化标准程度测定Ops,计算机自动记录Ops波振幅。(4)光学相干断层扫描(OCT)检查:治疗前和治疗1、3、6mo后对确诊伴黄斑水肿患者行OCT检查,测定黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)。

**1.2.3 疗效评定** 三组患者均于治疗6mo后评定疗效,结合视力、临床症状、FFA、彩色多普勒超声及振荡电位改善程度评定疗效。(1)显效:视力提高1行以上或提高至1.0,FFA显示微动脉瘤数量减少,渗漏量或出血量部分吸收,面积超过1/2,Ops波幅接近正常;(2)有效:视力较治疗前波动在1行以内,FFA显示微血管瘤、渗血点数量、荧

表 1 三组患者治疗前后 BCVA 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗 1mo 后	治疗 3mo 后	治疗 6mo 后
A 组	40	0.51±0.14	0.37±0.10 <sup>a</sup>	0.33±0.08 <sup>a</sup>	0.33±0.10 <sup>a</sup>
B 组	40	0.49±0.16	0.30±0.09 <sup>a,c</sup>	0.28±0.07 <sup>a,c</sup>	0.27±0.07 <sup>a,c</sup>
C 组	40	0.52±0.14	0.25±0.08 <sup>a,c,e</sup>	0.22±0.08 <sup>a,c,e</sup>	0.21±0.08 <sup>a,c,e</sup>

注:A 组:采用羟苯磺酸钙治疗;B 组:采用依帕司他治疗;C 组:采用依帕司他联合复方樟柳碱治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs A 组同时时间点;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs B 组同时时间点。

表 2 三组患者治疗前后 Ops 波震幅比较

( $\bar{x} \pm s, \mu V$ )

组别	眼	治疗前	治疗 1mo 后	治疗 3mo 后	治疗 6mo 后
A 组	40	58.21±8.66	64.21±3.79 <sup>a</sup>	67.71±6.25 <sup>a</sup>	68.41±6.02 <sup>a</sup>
B 组	40	58.36±8.45	68.47±4.69 <sup>a</sup>	73.55±5.66 <sup>a</sup>	74.25±4.57 <sup>a</sup>
C 组	40	59.01±8.79	74.25±5.77 <sup>a</sup>	78.11±6.78 <sup>a</sup>	79.25±5.44 <sup>a</sup>

注:A 组:采用羟苯磺酸钙治疗;B 组:采用依帕司他治疗;C 组:采用依帕司他联合复方樟柳碱治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前。

表 3 三组患者治疗前后 CMT 比较

( $\bar{x} \pm s, \mu m$ )

组别	眼数	治疗前	治疗 1mo 后	治疗 3mo 后	治疗 6mo 后
A 组	40	348.96±118.94	276.45±41.26 <sup>a</sup>	270.77±46.35 <sup>a</sup>	268.74±45.11 <sup>a</sup>
B 组	40	350.77±117.86	250.14±35.76 <sup>a</sup>	248.77±39.78 <sup>a</sup>	245.77±40.26 <sup>a</sup>
C 组	40	349.69±120.64	220.26±36.78 <sup>a</sup>	210.78±40.56 <sup>a</sup>	215.47±45.17 <sup>a</sup>

注:A 组:采用羟苯磺酸钙治疗;B 组:采用依帕司他治疗;C 组:采用依帕司他联合复方樟柳碱治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前。

表 4 三组患者治疗效果比较

眼(%)

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
A 组	40	6(15.0)	17(42.5)	17(42.5)	23(57.5)
B 组	40	9(22.5)	18(45.0)	13(32.5)	27(67.5)
C 组	40	11(27.5)	23(57.5)	6(15.0)	34(85.0)

注:A 组:采用羟苯磺酸钙治疗;B 组:采用依帕司他治疗;C 组:采用依帕司他联合复方樟柳碱治疗。

光造影渗漏减少 10%~19%,Ops 波幅改善;(3)无效:各项指标无变化或有所恶化,眼底出现增殖性病变,视力无变化或下降。总有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数×100%。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,重复测定数据采用重复测量方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者治疗前后 BCVA 比较** 三组患者治疗前后 BCVA 比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 13.728, F_{\text{时间}} = 16.672, F_{\text{交互}} = 11.843$ ;均  $P < 0.001$ )。治疗前,三组患者 BCVA 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1、3、6mo 后,三组患者 BCVA 均提升,与同组治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );B 组治疗不同时间后视力优于 A 组( $P < 0.05$ ),C 组治疗不同时间后视力优于 B 组( $P < 0.05$ ,表 1)。

**2.2 三组患者治疗前后 Ops 波震幅比较** 三组患者治疗前后 Ops 波震幅比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 15.747, F_{\text{时间}} = 17.261, F_{\text{交互}} = 13.241$ ;均  $P < 0.001$ )。治疗前,三组患者 Ops 波震幅比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1、3、6mo 后,三组患者 Ops 波震幅均提升,与同组治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );B 组治疗不同时间后 Ops 波震幅高于 A 组( $P < 0.05$ ),C 组治疗不同时间

后 Ops 波震幅高于 B 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

**2.3 三组患者治疗前后 CMT 比较** 三组患者治疗前后 CMT 比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 14.754, F_{\text{时间}} = 16.844, F_{\text{交互}} = 11.678$ ;均  $P < 0.001$ )。治疗前,三组患者 CMT 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1、3、6mo 后,三组患者 CMT 均降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );B 组治疗不同时间后 CMT 低于 A 组,C 组治疗不同时间后 CMT 低于 B 组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ,表 3)。

**2.4 三组患者治疗效果比较** 三组患者治疗总有效率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.381, P = 0.024$ );C 组治疗总有效率优于 B 组与 A 组,差异有统计学意义( $P < 0.0167$ ,表 4)。

**2.5 治疗 6mo 后 FFA 和 OCT 检查结果** 荧光造影显示联合治疗 6mo,微动脉瘤数量减少(图 1);OCT 显示联合治疗 6mo,黄斑水肿明显改善(图 2)。

## 3 讨论

DM 极易引起视网膜周细胞、血管内皮细胞病变,导致视网膜微血管病变,引起血管通透性变化,诱发 DR<sup>[9]</sup>。DR 初期为 NPDR,随着病变的进展,易进展到 PDR 或引起黄斑水肿,影响患者的视觉功能<sup>[10]</sup>。NPDR 属疾病早期阶段,一般 NPDR 患者眼底改变以出血、微动脉瘤、渗出和棉绒斑为主,PDR 则表现为新生血管增殖性改变,可引起牵拉性视网膜脱离、玻璃体积血,导致患者失明<sup>[11]</sup>。早

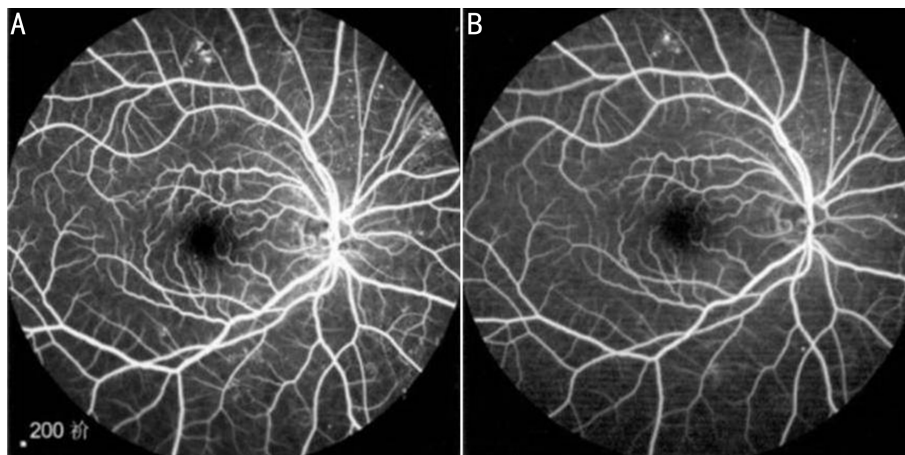


图1 复方樟柳碱联合依帕司他治疗前后荧光造影图 A:治疗前;B:治疗6mo后(可见微血管瘤明显减少)。

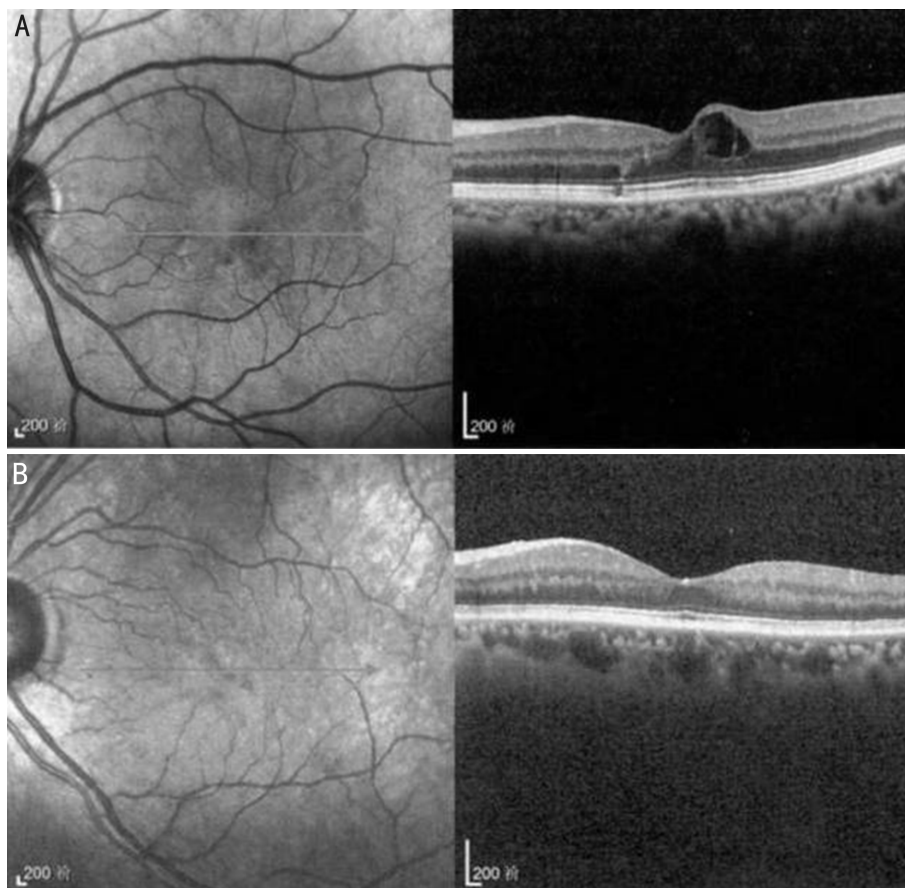


图2 复方樟柳碱联合依帕司他治疗前后OCT图 A:治疗前;B:治疗6mo后(可见黄斑水肿明显改善)。

期防治 NPDR,可预防 PDR 发生和进展,改善患者预后。既往认为 DR 发病与血糖代谢紊乱、VEGF 过度表达、持续性高血压、多元醇通路改变等视网膜缺血等有关<sup>[12-13]</sup>。目前普遍认为多元醇通路是诱发 DM 并发症的重要生化基础<sup>[14]</sup>。DM 患者持续高血糖会引起多元醇代谢亢进,强化醛糖还原酶(AR)活性,介导葡萄糖转化为山梨醇,聚集于视网膜毛细血管,导致内皮细胞渗透性水肿;VEGF 过度释放,可引起血管通透性异常和黄斑水肿。而动物实验发现,采用 AR 抑制剂治疗实验诱导的糖尿病动物模型则可延缓 DM 并发症,即 DR 和糖尿病性白内障发病<sup>[15]</sup>。依帕司他属于 AR 抑制剂,可有效降低 AR 活性,调节山梨醇代谢紊乱,改善微血管病变,促进视网膜出血、渗出及水肿吸收,抑制视网膜组织蛋白渗漏,恢复视网膜神经纤维传导,有助于促进视网膜功能恢复<sup>[16]</sup>。杨卫华<sup>[17]</sup>将依帕司

他用于 NPDR 患者治疗中,结果显示其疗效明显优于常规药物羟苯磺酸钙,本研究结果与之一致。但也有研究发现,依帕司他与羟苯磺酸钙对视网膜缺血改善效果均欠佳<sup>[18]</sup>。

复方樟柳碱为盐酸普鲁卡与氢溴酸樟柳碱复方制剂,经颞浅动脉旁侧注射可调节视网膜、脉络膜神经功能,减轻眼部血管痉挛程度,抑制血管内皮素异常表达,提升眼部血流量,促进视力改善,同时可以抑制 VEGF 的过度释放<sup>[19]</sup>。张茉莉等<sup>[20]</sup>研究表明,复方樟柳碱干预可以改善激光治疗的 NPDR 患者的 ERG-Ops 波表现,本研究得到类似的结果。ERG-Ops 则起源于视网膜内核,主要用于反映视网膜血循环状况。目前对复方樟柳碱与依帕司他联合应用在 DR 中的治疗效果尚少见报道。本研究中,A 组采用羟苯磺酸钙常规治疗,B 组采用依帕司他治疗,C

组则采用复方樟柳碱联合依帕司他治疗,结果发现治疗不同时间后 BCVA、CMT、Ops 波振幅 C 组均优于 B 组。荧光造影显示联合治疗 6mo,微动脉瘤数量减少,OCT 显示联合治疗 6mo,黄斑水肿明显改善。主要与依帕司他改善代谢紊乱,复方樟柳碱可增加眼部血流量、改善眼部血管运动、促进眼底渗出和黄斑水肿吸收、改善脉络膜血管功能、提升患者视觉质量相关。

本研究的不足之处在于样本量较小,随访时间较短,没有使用盲法等,今后应该进行更为严格的研究以证实本研究结果的可靠性。综上所述,依帕司他治疗 NPDR 效果优于传统药物羟苯磺酸钙,依帕司他联合复方樟柳碱治疗 NPDR 疗效明显优于单用依帕司他,且可明显改善患者视力和黄斑水肿,促进视网膜 Ops 波恢复,因此常规进行依帕司他治疗的基础上,每 6mo 间歇性复方樟柳碱治疗的方案值得在临床应用。

#### 参考文献

- 1 王茂源, 罗晓红. 糖尿病视网膜病变早期诊断研究进展. 现代中西医结合杂志 2016;25(30):3418-3420
- 2 庞玉蓉, 刘婷, 戎琳. 依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期糖尿病视网膜病变疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响. 中国现代医学杂志 2016;26(16):52-56
- 3 Lip GY, Clementy N, Pierre B, *et al.* The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation; The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;147(4):1103-1110
- 4 王立娜, 杜娟, 闻梓钧, 等. 木丹颗粒联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察. 辽宁中医杂志 2016;43(9):1890-1891
- 5 Hotta N. Is there a place for inhibition of transforming growth factor- $\beta$  and the polyol pathway in therapy for diabetic retinopathy? *J Diabetes Investig* 2010;1(4):134-136
- 6 程艳, 李明新. 532nm 激光光凝联合复方樟柳碱治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. 中华眼底病杂志 2017;33(5):532-533
- 7 徐琪, 赵秀丽. 复方樟柳碱注射液在眼科的临床应用研究进展. 中国临床药理学杂志 2017;33(9):861-864

- 8 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). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 9 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, *et al.* The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- 10 张凤俊, 易敬林, 李晶明, 等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展. 眼科新进展 2016;36(6):584-587
- 11 杨赞章, 李静, 李志金. 早期糖尿病视网膜病变发病机制中相关因子的研究进展. 广东医学 2014;35(9):1455-1457
- 12 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-820
- 13 Safi SZ, Qvist R, Kumar S, *et al.* Molecular Mechanisms of Diabetic Retinopathy, General Preventive Strategies, and Novel Therapeutic Targets. *Biomed ResInt* 2014;2014:801269
- 14 Powers M, Greven M, Kleinman R, *et al.* Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy. *F1000Res* 2017;6:2063
- 15 Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, *et al.* Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2012;29(12):1529-1533
- 16 Lupo G, Motta C, Giurdanella G, *et al.* Role of phospholipases A2 in diabetic retinopathy: *in vitro* and *in vivo* studies. *Biochem Pharmacol* 2013;86(11):1603-1613
- 17 杨卫华. 依帕司他治疗中度非增生性糖尿病视网膜病变. 中国现代应用药学 2015;32(1):107-110
- 18 Chan CKW, Gangwani RA, McGhee SM, *et al.* Cost-Effectiveness of Screening for Intermediate Age-Related Macular Degeneration during Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology* 2015;122(11):2278-2285
- 19 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 $\alpha$ /VEGF pathway. *Exp Ther Med* 2017;14(1):600-608
- 20 张茉莉, 田蓓, 魏文斌. 复方樟柳碱对糖尿病视网膜病变眼全视网膜光凝后视网膜功能损伤的修复作用. 中华实验眼科杂志 2015;33(2):155-158