

中切黏度、全血低切黏度, 血浆黏度, 纤维蛋白原, D-二聚体定量和 PCA, VA, BA 的 V_m 均优于对照组($P<0.01$), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

综上所述, 长春西汀注射液和灯盏花素均可用于治疗后循环缺血性眩晕, 长春西汀对于改善患者血液流变学指标和后循环的 V_m 更具有优势。由于目前缺乏足够的循证医学证据, 对于长春西汀的应用, 多是根据临床医师的实践经验。本研究样本量较小, 研究时间较短, 目前需要扩大样本量, 观察长春西汀的长期疗效, 可以更加深入地研究长春西汀的药理作用和临床应用, 以便充分告知患者及家属治疗的获益和风险。

REFERENCES

- [1] BOGOUSLAVSKY J, VAN MELLE G, REGLI F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke [J]. Stroke, 1988, 19(9): 1083-1092.
- [2] MILIKAN C H, SIEKERT R G. Studies in cerebrovascular disease I. The syndrome of intermittent insufficiency of the basilar arterial system [J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1955, 30(4): 61-68.
- [3] LIU M, ZHANG S M. China guideline for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in 2010 [J]. Chin J Neurol (中华神经科杂志), 2010, 43(2): 146-153.
- [4] GERAEI J M, ASHTON C M, KUYKENDAU D H, et al. International classification of diseases, 9th Revision. Clinical Modification Code in discharge abstracts are poor measures of compliaution occurrence in medical inputions [J]. Med Care, 1997, 35(6): 589-602.
- [5] ZHENG X Y. Guiding Principles for the Clinical Study of Chinese Medicines(中药新药临床研究指导原则) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 1993: 263-266.
- [6] LI Y S. The specialists' consensus of posterior circulation ischemia [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2006, 45(9): 786-787.
- [7] LI G Q. The research progress of neurorotectant [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2002, 37(8): 657-662.
- [8] ZHANG W D, CHEN W S, WANG Y H. Studies on the chemical constituents of *Erigeron breviscapus* II [J]. Chin Pharm J(中国药杂志), 2001, 36(04): 233-235.
- [9] LI F, SHI J M, LV X J. The effect of breviscapus on cerebral blood flow and blood rheology in patients with cerebral infarction [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 1997, 10(9): 392-394.
- [10] CHENG W, YANG C E. The effect observation of vinpocetine and breviscapine in treatment of vertigo caused by posterior circulation ischemia [J]. China Mod Doc(中国现代医生), 2008, 46(36): 94.

收稿日期: 2014-02-09

依帕司他治疗中度非增生性糖尿病视网膜病变

杨卫华(浙江省湖州师范学院附属第一医院眼科, 浙江 湖州 313000)

摘要: 目的 观察依帕司他片治疗中度非增生性糖尿病视网膜病变的疗效。方法 经荧光素钠眼底血管造影检查(fluorescein fundus angiography, FFA)确诊的中度非增生性糖尿病视网膜病变 75 例(124 眼)随机分为 2 组。研究组 39 例(64 眼)予依帕司他片口服 3 个月, 对照组 36 例(60 眼)予羟苯磺酸钙胶囊口服 3 个月。3 个月后复查视力和 FFA, 记录并比较 2 组的治疗效果。结果 视力改善方面, 研究组总有效率 67.2%, 对照组总有效率 43.3%, 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。FFA 眼底情况检查方面, 依帕司他总有效率 82.8%, 对照组总有效率 63.3%, 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 依帕司他片治疗中度非增生性糖尿病视网膜病变较羟苯磺酸钙胶囊疗效更好。

关键词: 依帕司他; 糖尿病视网膜病变; 羟苯磺酸钙

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0107-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.028

Clinical Efficacy of Epalrestat for Moderate Non-proliferative Diabetic Retinopathy

YANG Weihua(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical efficacy of epalrestat for moderate non-proliferative diabetic retinopathy. **METHODS** Seventy-five patients(124 eyes) with moderate non-proliferative diabetic retinopathy were diagnosed by the

fundus fluorescein angiography(FFA) and randomly divided into two groups. Thirty-nine cases (64 eyes) in the study group were given oral epalrestat tablets at a dose of 50 mg three time a day for 3 months, and 36 cases (60 eyes) in the control group were given oral calcium dobesilate capsules at a dose of 0.5 g three times a day for 3 months. After 3 months the treatment effect of the two groups were compared with visual acuity and FFA examination. **RESULTS** The study group had a total effectiveness of 67.2% in the improvement of visual acuity, whereas the control group was 43.3%, and there was significant difference between the two groups($P<0.05$). In the aspect of FFA fundus examination, epalrestat's total effectiveness was 82.8% , while the total effectiveness of the control group was 63.3%, and there was significant difference between the two groups($P<0.05$). **CONCLUSION** The efficacy of epalrestat tablets for the treatment of moderate non-proliferative diabetic retinopathy is better than calcium dobesilate capsules.

KEY WORDS: epalrestat; diabetic retinopathy; calcium dobesilate

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重和最常见的微血管并发症之一,也是一种世界范围内主要的致盲性眼病之一^[1-3]。病程在 10 年左右糖尿病患者中 50%可出现 DR, 15 年以上发生率达 80%^[4]。对于重度非增生性和增生性 DR 的治疗方法国内外专家已经做了大量的研究,提出了明确的治疗方法,如全视网膜激光光凝治疗、玻璃体切除手术等,但是对于中度和轻度非增生性 DR 的治疗要求在严格控制内科情况的同时予以药物治疗,但如何改善微血管循环、促进出血和渗出的吸收、预防新生血管的发生,目前还缺乏公认的有效的治疗药物,临床用于治疗的药物种类繁多,治疗效果报道差别也很大。动物研究证实^[5],醛糖还原酶抑制剂抑制 AR 活性降低 Bax、Bcl2 的表达,从而抑制细胞凋亡,延缓 DR 的发展。为研究依帕司他的临床疗效,笔者应用依帕司他片(epalrestat)治疗中度非增生性 DR 的患者,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取浙江省湖州师范学院附属第一医院眼科 2009 年 1 月至 2012 年 12 月诊治的中度非增生性 DR 患者 75 例(124 眼),随机分为 2 组。研究组 39 例(64 眼),其中男 19 例,女 20 例,年龄 40~65 岁,糖尿病病程 1~15 年,视力 4.2~4.8。对照组 36 例(60 眼),其中男 17 例,女 19 例,年龄 42~69 岁,糖尿病病程 1.5~14 年,视力 4.1~4.8。2 组病例均无玻璃体出血及眼部手术史,无眼底激光及其他眼底病治疗史。治疗前 2 组间一般情况,包括年龄、性别、病程、糖化血红蛋白水平、空腹血糖控制情况、血压(包括收缩压和舒张压)及视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有病例均为 2 型糖尿病,诊断符合 WHO 修订的糖尿病诊断标准。所有患者签署由本院医学伦理委员会审核通过的治疗知情同意书。

1.2 诊断标准

2003 年 Wilkinson 等^[6]提出的国际 DR 分级建议标准,非增生性 DR 分为轻度、中度和重度,轻度非增生性 DR 眼底只有微血管瘤;重度非增生性 DR 眼底具有下列任何一种表现且无增生性 DR 征象(视网膜新生血管、视网膜前或玻璃体积血等):4 个象限中每一象限数目超过 20 个的视网膜内出血,2 个以上象限的视网膜静脉串珠改变,1 个以上象限的视网膜内微血管异常(IRMA);中度非增生性 DR 眼底只比微血管瘤(轻度非增生性 DR)多一些病变,但不如重度非增生性 DR,介于轻度和重度之间的都属于中度非增生性 DR。

纳入标准:①符合上述的中度非增生性 DR 诊断;②年龄在 40~70 岁的 2 型糖尿病患者;③签署知情同意书;④如患者双眼符合中度非增生性 DR,双眼均纳入研究,1 眼符合诊断者纳入 1 眼;⑤随访周期内空腹血糖监测控制 $<10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

排除标准:①高血糖未有效控制或控制不稳定者;②合并明显的白内障、非糖尿病导致的眼底病变等;③合并有心、肝、肾和血液系统等严重疾病;④近 3 个月内已给予其他药物治疗 DR 者;⑤伴有重度黄斑水肿患者。

1.3 治疗方法

2 组病例要求内科会诊,接受低盐、低脂、优质蛋白糖尿病饮食,适当运动和药物治疗,良好地控制血糖(口服降糖药物或注射胰岛素)、血压等情况,使血糖、血压控制基本稳定。在此基础上研究组给予依帕司他片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, $50\text{ mg}\cdot\text{粒}^{-1}$),每次 1 粒,每日 3 次,饭前口服,连续使用 3 个月;对照组给予口服羟苯磺酸钙胶囊(宁夏康亚药业有限公司,规格: $250\text{ mg}\cdot\text{粒}^{-1}$),每次 0.5 g,每日 3 次,连续使用 3 个月。

1.4 观察项目

治疗前后患者均行视力、裂隙灯、散瞳三面

镜眼底及荧光素眼底血管造影检查,治疗过程中定期检查患眼前后节、视网膜水肿、渗出及出血及黄斑水肿情况,以排除治疗过程中可能出现的眼部体征变化或并发症。治疗 3 个月后复查并比较 2 组的视力和荧光素钠眼底血管造影检查结果(fluorescein fundus angiography, FFA),评定疗效。其中 FFA 检查由 2 名阅片医师各自阅片,对照前后检查的 FFA 结果,判断疗效;结果有差异的病例由 2 名医师重新阅片确定统一的评判结果。

1.5 疗效判定标准

分别从治疗前后视力和 FFA 检查对比结果判定治疗效果。

视力判断标准,以标准对数视力表记录患者最佳矫正视力。判断标准如下,显效:视力提高 ≥ 3 行;有效:视力提高 1 行~2 行;无效:视力无提高或下降。

FFA 判断标准如下,显效:微血管瘤、出血点数量、荧光渗漏面积减少 $>20\%$,未出现增生性眼底改变;有效:微血管瘤、出血点数量、荧光渗漏面积有减少,但减少 $<20\%$,未出现增生性眼底改变;无效:微血管瘤、出血点数量、荧光渗漏面积无明显变化或增多,或眼底在原有病变基础上加重进入重度非增生性 DR 期,严重者出现新生血管或玻璃体出血等增生性眼底病变。

1.6 统计学方法

采用 SAS9.2 进行数据处理。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 3 个月内 2 组全身治疗情况

综合治疗后,3 个月随访期内 2 组糖化血红蛋白水平、空腹血糖控制情况、血压(包括收缩压和舒张压)无统计学差异。

2.2 3 个月后的视力和 FFA 检查结果

治疗 3 个月后 2 组的视力和 FFA 检查结果显示,视力改善情况和 FFA 疗效比较差异均有统计学意义,结果分别见表 1 和表 2。

表 1 2 组患者视力情况比较

Tab. 1 Acuity vision results of two groups

组别	显效/眼	有效/眼	无效/眼	总有效率/%
研究组	11	32	21	67.2 ¹⁾
对照组	5	21	34	43.3

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 2 2 组患者 FFA 疗效比较

Tab. 2 FFA examination results of two groups

组别	显效/眼	有效/眼	无效/眼	总有效率/%
研究组	15	38	11	82.8 ¹⁾
对照组	9	29	22	63.3

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 不良反应

2 组患者在服药期间,未出现红斑、水泡、皮疹、瘙痒、血液系统等不良反应,未出现眼部其他并发症。研究组服用依帕司他片的患者中有 5 例尿液呈褐红色,为正常现象,不属于不良反应事件;3 例患者出现肠蠕动增强,无腹泻、恶心、呕吐、腹痛、食欲不振、肠蠕动亢进等,考虑是药物对消化道神经系统的治疗作用,未予停药,1 周内均好转。对照组中有 1 例服用羟苯磺酸钙胶囊的患者服用 3 个月左右出现胃部不适、胃灼热感觉,无恶心、厌食、胃部压痛等症状,属于药物不良反应,停用药物后症状好转。

3 讨论

随着糖尿病患者的不断增多,DR 越发受到重视。DR 是一种以渗出、阻塞、增生为特征的微血管病变,直接导致微循环障碍、全血黏度升高、毛细血管内皮损伤、毛细血管闭塞、新生血管形成^[7-9]。国内外研究表明多元醇通路是组织细胞葡萄糖代谢的重要途径,是最普遍认为的糖尿病并发症的生化基础,其在 DR 的发生、发展过程中具有重要作用。多元醇通路的第一个酶就是醛糖还原酶(aldose reductase, AR)。AR 是一种存在于细胞质中的以 NADPH 为辅酶的单体酶,大量存在于周细胞中,高糖条件下,AR 高表达,诱导葡萄糖大量转化为山梨醇,山梨醇在山梨醇脱氢酶作用下,转化为果糖,山梨醇、果糖极性高,渗透性差,导致细胞外液渗入,细胞水肿导致细胞器渗透损害,造成微血管病变^[10]。

药物在治疗中度和轻度非增生性糖尿病视网膜病变方面发挥着重要的作用。羟苯磺酸钙胶囊具有降低毛细血管通透性及脆性、减少毛细血管活性物质的释放、抑制血小板聚集和血栓形成等功能,还可通过调节微血管壁的生理功能、降低血浆黏稠度等机制来调节机体微循环功能。目前已有报道显示其在治疗 DR 方面疗效确切^[11-12]。Padilla 等^[13]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。

针对 AR 的特性,许多文献报道利用 AR 抑制剂治疗 DR,取得了一定的疗效^[14-15]。AR 抑制剂为一群结构互异的化合物,能抑制 AR,抑制多元醇通路改善多元醇代谢,避免视网膜内细胞堆积山梨醇,改善周细胞的功能并促进周细胞摄取多元醇,从而对周细胞起保护作用,防止视网膜组织中蛋白的异常渗漏。AR 抑制剂尚可通过阻止视网膜血管壁补体的早期活化、减少血管内皮细胞的凋亡、减缓无结构毛细血管的发展来预防 DR。依帕司他是目前国内唯一上市的 AR 抑制剂,其通过纠正多元醇代谢紊乱来纠正微血管及血液动力学的异常,减少视网膜组织渗漏,促进视网膜功能恢复:一方面既有利于视网膜水肿、渗出、出血的吸收和消退;另一方面有助于加快视网膜神经纤维的传导功能恢复,有益于视力的改善。冯军等^[16]报道倍频 532 激光联合依帕司他片治疗糖尿病视网膜病变疗效优于单纯激光,也说明了依帕司他片可以改善视网膜功能。

根据我们的经验与体会,轻度非增生性 DR 在内科综合治疗良好控制血糖、血压、血脂等情况后,大部分患者都可以得到有效地控制与缓解,无需加用针对视网膜病变的药物(除非存在临床有意义的糖尿病黄斑水肿)。本研究为了能比较药物治疗的疗效,故选定中度非增生性 DR 的患者作为研究对象,通过最佳矫正视力和眼底改善评判药物的治疗效果。通过应用依帕司他片治疗 39 例(64 眼)中度非增生性 DR 的临床观察,发现在改善患者视力方面,依帕司他总有效率 67.2%,对照组总有效率 43.3%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明在视力改善方面,依帕司他片要优于羟苯磺酸钙胶囊。在治疗前后 FFA 眼底情况检查判读结果,依帕司他总有效率 82.8%,对照组总有效率 63.3%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明在治疗 3 个月后依帕司他片对中度非增生性 DR 眼底出血、渗出、水肿的疗效比羟苯磺酸钙胶囊更胜一筹。在临床治疗中,对 DR 疗效的判定应以眼底情况为主,视力为辅。视力作为主观检查项目,影响因素较多,比如白内障、糖尿病引起的屈光改变等。DR 患者主要病变在于视网膜及周围解剖结构,除非存在 FFA 检查的禁忌证,一般以 FFA 作为决定治疗方案和评价疗效的客观手段。

本研究证实依帕司他片治疗中度非增生性

DR 疗效优于羟苯磺酸钙胶囊,值得临床推广应用。依帕司他片是治疗糖尿病并发症的常用药物,疗效确切,不良反应少,尤其适合内分泌科医师或全科医师开展对糖尿病视网膜病变的药物治疗,对于合并周围神经病变的患者可以作为首选药物,起到同时治疗多种糖尿病并发症的作用。

REFERENCES

- [1] EL-ASRAR A M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2012, 19(1): 70-74.
- [2] SONG J L. Advances in the research on ophthalmic drug delivery system of diabetic macular edema [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(15): 1223-1224.
- [3] LI Q, ZHANG L. Summary of diabetes treatment by herbal [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(11): 882-883, 893.
- [4] LI X R, LI X X, HUI Y N. Diabetic Ocular Diseases(糖尿病眼病) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 6.
- [5] WANG X J, LIU C S, LI Z X, et al. The effect of baicalin oil tissue aldose reductase activity and retinal apoptosis in diabetic rats [J]. Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志), 2008, 16(8): 507-508.
- [6] WILKINSON C P, FREDERICK L K, KLEIN R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [7] MA J L, ZHU C Y. An examination of the efficacy of shuxuening injections for patients with diabetic retinopathy [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci(中华眼视光学与视觉科学杂志), 2012, 14(5): 312-314.
- [8] PENG Q H. Integrated Traditional and Western Diseases of Ocular Fundus(中西医结合眼底病学) [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011: 253.
- [9] ROSENSON R S, FIORETTO P, DODSON P M. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes [J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 13-18.
- [10] ZHOU Z B, XU G X. Progress on genetic polymorphism associated with diabetic retinopathy [J]. Int Eye Sci(国际眼科杂志), 2013, 13(8): 1575-1578.
- [11] CHEN X L, TAO L M. Clinical observation of calcium dobesilate and hexueningmu tablets in treatment of non-proliferative diabetic retinopathy [J]. Int Eye Sci(国际眼科杂志), 2013, 13(1): 101-103.
- [12] LI J, TIAN H M. Effects of calcium dobesilate on non-proliferative diabetic retinopathy: a systematic review [J]. J Evid Base Med(循证医学), 2008, 8(1): 34-41.
- [13] PADILLA E, GANADO P, SANZ M, et al. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2005, 21(2): 132-142.
- [14] KUMAR H, SHAH A, SOBHIA M E. Novel insights into the structural requirements for the design of selective and specific aldose reductase inhibitors [J]. J Mol Model, 2012, 18(5): 1791-1799.
- [15] VEERESHAM C, SWETHA E, RAO A R, et al. *In vitro* and *in vivo* aldose reductase inhibitory activity of standardized extracts and the major constituent of andrographis paniculata [J]. Phytother Res, 2013, 27(3): 412-416.
- [16] FENG J, YAN X T, SUN H. SHG 532 laser combined with Epalrestat treatment curative effect observation of diabetic retinopathy [J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2012; 16(5): 59-60.

收稿日期: 2014-01-05