

复方血栓通胶囊和胰激肽酶原治疗 NPDR 的研究

林文雄, 臧晶, 鲍炯琳, 周斌兵, 朱宇东, 李青

作者单位: (510080) 中国广东省广州市, 广东药学院附属第一医院眼科

作者简介: 林文雄, 男, 主治医师, 研究方向: 眼底病发病机制及研究。

通讯作者: 臧晶, 男, 毕业于东南大学, 主任医师, 教授, 研究方向: 白内障、青光眼和眼底病. zang62@yahoo. com

收稿日期: 2010-12-27 修回日期: 2011-01-27

Clinical study of the combined application of xueshuantong complex capsule and pancreokin in on nonproliferative diabetic retinopathy

Wen-Xiong Lin, Jing Zang, Jiong-Lin Bao, Bin-Bing Zhou, Yu-Dong Zhu, Qing Li

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jing Zang, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. zang62@yahoo. com

Received: 2010-12-27 Accepted: 2011-01-27

Abstract

• AIM: To investigate the effect of xueshuantong complex capsule and pancreokin in on nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR).

• METHODS: There were 90 patients in our study, randomly divided into xueshuantong complex capsule group, pancreokin in group and combined treatment group. The course of treatment was 12 weeks. Patients' visual acuity (VA) and ocular fundus were observed before and after drug treatment, the changes were compared. The results of quantitative indicators were dealt with the use of SAS statistical software, any differences in efficacy were analyzed.

• RESULTS: In this study, xueshuantong complex capsule was applied in the treatment of 30 cases 60 eyes, and effective in 43 eyes with efficiency of 71.6%; pancreokin in 30 cases 60 eyes, effective in 46 eyes with efficiency of 76.6%; combined treatment in 30 cases 60 eyes, effective in 55 eyes with efficiency of 91.6%. After statistical analysis, application of xueshuantong complex capsule and pancreokin in treatment for NPDR were effective, the two groups showed no differences. Comparison between simple application and joint applications had statistical differences.

• CONCLUSION: In the early treatment of NPDR, the

xueshuantong complex capsule and pancreokin in are valid, their joint applications can offer a better effect. We come to the conclusion that traditional Chinese combined with Western medicine treatment of NPDR is a better way.

• KEYWORDS: nonproliferative diabetic retinopathy; combined traditional Chinese and Western medicine; efficiency

Lin WX, Zang J, Bao JL, et al. Clinical study of the combined application of xueshuantong complex capsule and pancreokin in on nonproliferative diabetic retinopathy. *Gugji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(4):625-627

摘要

目的: 研究探讨复方血栓通胶囊、胰激肽酶原以及两者联合应用在非增殖期糖尿病视网膜病变中的疗效。

方法: 按照随机、对照的原则, 把 90 例早期糖尿病视网膜病变患者分为 3 组, 第一组服用复方血栓通胶囊; 第二组服用胰激肽酶原; 第三组同时服用复方血栓通胶囊和胰激肽酶原。疗程为 3mo, 观察患者治疗前及治疗后的视力、视网膜的变化。对比治疗前后的变化, 将观察指标结果量化, 利用 SAS 简明统计软件处理, 得出其疗效有无差异性。

结果: 在本研究中, 应用复方血栓通胶囊治疗患者 30 例 60 眼, 有效 43 眼, 有效率 71.6%; 应用胰激肽酶原患者 30 例 60 眼, 有效 46 眼, 有效率 76.6%; 两者联合应用 30 例 60 眼, 有效 55 眼, 有效率 91.6%。经统计学分析, 应用复方血栓通胶囊、胰激肽酶原治疗期非增殖期糖尿病视网膜病变均有效, 两组比较无差异性。两者联合应用与单纯应用相比较, 统计学分析有差异性。

结论: 在非增殖期糖尿病视网膜病变的治疗中, 复方血栓通胶囊以及胰激肽酶原对其治疗均有效, 两者联合应用, 疗效更佳。我们得出: 中西医结合治疗非增殖期糖尿病视网膜病变是一种疗效较好的方法。

关键词: 非增殖期糖尿病视网膜病变; 中西医结合; 疗效

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 04. 020

林文雄, 臧晶, 鲍炯琳, 等. 复方血栓通胶囊和胰激肽酶原治疗 NPDR 的研究. 国际眼科杂志 2011;11(4):625-627

0 引言

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的并发症之一, 已成为目前世界范围内主要致盲原因之一。1984 年中华医学会眼科分会眼底病学组制订了国内的 DR 分期标准, 即非增殖期和增殖期。其中非增殖期又分为 3 级, I 级: 后极部出现微血管瘤、小出血点; II 级: 黄白色硬性渗出、出血斑; III 级: 棉绒斑、出血斑。增

殖期分为3级,Ⅳ级:新生血管、玻璃体出血;Ⅴ级:新生血管、纤维增生;Ⅵ级:并发牵拉性视网膜脱离。非增殖期一般应用药物治疗,本课题旨在研究西药胰激肽酶原及中药复方血栓通胶囊应用在非增殖期糖尿病性视网膜病变治疗中的疗效,探讨中西药联合应用在治疗非增殖期糖尿病性视网膜病变方面的优势和不足,为临床治疗提供一种依据。

1 对象和方法

1.1 对象 本组病例来自2006-01/2009-10在广东药学院第一附属医院眼科门诊治疗的非增殖期糖尿病视网膜病变患者,共有90例180眼。其中复方血栓通组30例60眼,男16例,女14例,年龄38~71(平均52.6)岁。胰激肽酶原组30例60眼,男14例,女16例,年龄40~76(平均56)岁。两者联合应用组30例60眼,男16例,女14例,年龄45~74(平均54)岁。糖尿病病史:其中复方血栓通组9~14(平均11)a;胰激肽酶原组8~14(平均12)a;两者联合应用组10~15(平均12)a。视网膜情况:复方血栓通组Ⅰ级32眼,Ⅱ级16眼,Ⅲ级12眼;胰激肽酶原组Ⅰ级30眼,Ⅱ级20眼,Ⅲ级10眼;两者联合应用组Ⅰ级31眼,Ⅱ级18眼,Ⅲ级11眼。诊断标准:1984年中华医学会眼科分会眼底病学组制订了国内的DR分期标准。

1.2 方法 将90例合格的受试对象按随机的原则,分为三组,第一组采用胰激肽酶原(怡开)治疗,3mo为一疗程,3次/d,120U/次;第二组采用复方血栓通胶囊(广东众生药业有限公司)治疗,3mo为一疗程,3次/d,2粒/次。第三组同时服用胰激肽酶原和复方血栓通胶囊,3mo为一疗程,3次/d,每次服用胰激肽酶原120U和复方血栓通胶囊2粒。观察用药前后的视力、视网膜的变化。

统计学分析:SAS简明统计软件处理、分析,组间有效率的比较采用 χ^2 ,视网膜的比较情况采用Radit分析,视力的比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效标准 参照1994年国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》以及2002年卫生部制订的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》,制定疗效评定标准如下:(1)视力评分标准:(满分3分,国际视力表检查)视力提高两行及以上者3分,一行者2分,稳定者1分,视力下降者0分。(2)眼底病变(病灶)改善评分标准(满分12分):眼底出血、渗出、荧光造影微血管瘤、毛细血管无灌注区、渗漏、新生血管等6项指标的前后变化,每项指标分为2分,共12分。用药后微血管瘤、新生血管数目减少率 $\geq 10\%$,得2分;0~10%,得1分;增多,得0分。用药后眼底出血、渗出、毛细血管无灌注区、渗漏等指标的面积减少率为(面积的计算以及视盘的比例表示):面积减少率 $\geq 10\%$,得2分;0~10%,得1分;增多,得0分。(3)总疗效评定标准(总满分15分):患者的总得分除以总满分15分 $\geq 30\%$ 为显著;10%~29%为有效; $< 10\%$ 为无效。

2.2 三组疗效比较 由表1可知,复方血栓通组和胰激肽酶原组有效率之间比较采用 χ^2 , $P > 0.05$,两组之间无显著性差异。复方血栓通组和联合用药组有效率之间比较采用 χ^2 , $P < 0.05$,两组之间有显著性差异。胰激肽酶原组和联合用药组有效率之间比较采用 χ^2 , $P < 0.05$,两组之间有显著性差异。

表1 三组疗效比较

组别	眼数	有效	无效	有效率(%)
复方血栓通组	60	43	17	71.6
胰激肽酶原组	60	46	14	76.6
联合用药组	60	55	5	91.6

表2 三组患者用药前后视网膜情况

	用药前			用药后		
	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
复方血栓通组	32	16	12	36	15	9
胰激肽酶原组	30	20	10	34	18	8
联合用药组	31	18	11	46	10	4

表3 三组治疗前后视力分布

	治疗前				治疗后			
	<0.3	0.3~0.5	0.5~0.8	≥ 0.8	<0.3	0.3~0.5	0.5~0.8	≥ 0.8
复方血栓通组	10	16	24	10	9	17	22	12
胰激肽酶原组	12	19	21	8	9	18	22	11
联合用药组	9	20	20	11	8	17	23	12

2.3 用药前后视网膜情况比较 由上表2可知,复方血栓通组和胰激肽酶原组之间用药后视网膜情况比较用Radit分析, $P > 0.05$,两组之间无显著性差异。复方血栓通组和联合用药组之间用药后视网膜情况比较用Radit分析, $P < 0.05$,两组之间有显著性差异。胰激肽酶原组和联合用药组之间用药后视网膜情况比较用Radit分析, $P < 0.05$,两组之间有显著性差异。各组用药前后视网膜情况比较 $P < 0.05$,有显著性差异。

2.4 三组治疗前后视力分布比较 三组患者治疗后视力分布比较用秩和检验,经统计学处理, $P > 0.05$,三组患者视力分布无显著性差异。即三组患者在视力提高方面相比较无差异。三组患者治疗前后视力分布比较,经统计学分析, $P < 0.05$,三组治疗前后视力分布有显著性差异。即三组患者治疗后视力有提高。

3 讨论

DR是糖尿病微血管并发症中最重要的病变之一。近几年随着糖尿病发病率的上升,DR的发病率和致盲率在逐年增加。其发病与新陈代谢活跃的视网膜缺血、缺氧有关。复方血栓通胶囊是一种中成药,由三七、丹参、黄芪、玄参组成的复方制剂。中山眼科中心于强等^[1]利用链脲佐菌素(STZ)诱导大鼠形成糖尿病模型,研究了复方血栓通胶囊对大鼠视网膜结构的干预、对视网膜毛细血管形态的影响、对毛细血管周细胞/内皮细胞比值的影响。实验表明:(1)复方血栓通胶囊能有效改善糖尿病大鼠视网膜血管改变,减轻视网膜各层结构水肿、坏死情况,改善超微结构改变。(2)复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜病变的干预效果与羟苯磺酸钙相似。于强等还研究了复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜神经细胞保护作用及机制,结果表明:(1)在12wk的时候糖尿病大鼠的视网膜神经节细胞以及内核层神经细胞出现凋亡,而复方血栓通胶囊治疗后发生凋亡的神经细胞减少;(2)12wk时糖尿病大鼠视网膜组织中的caspase-3表达增多、活力增高以及Bcl-2与Bax的比值降低可能是糖尿病大鼠神经细胞发生凋亡的机制;(3)复方血栓通胶囊可能是通过降低糖尿病大鼠视网膜组织中caspase-3的表达和活性,并且调节调

亡相关基因 *Bcl-2* 与 *Bax* 的表达来发挥对视网膜神经细胞的保护作用。于强等进行了复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜抗缺氧的保护作用及其机制的研究,结果显示:(1)早期糖尿病大鼠视网膜 SOD 活力和基因表达比同龄正常大鼠显著降低;(2)复方血栓通胶囊可以提高早期糖尿病大鼠视网膜 T-SOD 及 CuZn-SOD 活力,进而提高糖尿病大鼠视网膜抗氧化损伤的能力;(3)早期糖尿病大鼠视网膜 HIF-1 α 表达以及基因表达比同龄正常大鼠显著提高;(4)复方血栓通胶囊可以降低糖尿病大鼠视网膜 HIF-1 α 表达,其机制可能为复方血栓通胶囊可以改善糖尿病大鼠视网膜组织缺氧状况。

胰激肽酶原是蛋白质水解酶类,由 18 种氨基酸和 4 种糖组成。在生物体内,胰激肽酶原以酶原形式存在,与其抑制剂、激肽原等一起共同组成激肽系。胰激肽酶原在整个体系中起着十分重要的作用,它能使激肽原降解成激肽,激肽有扩张血管,改善微循环,增加血流量及抗凝血、溶血栓、降低血液黏滞度等作用。山崎报告糖尿病性视网膜病变患者 25 例 40 眼,给予胰激肽酶原治疗 3mo,通过视力、眼底血管荧光造影检查,发现眼部病变有一定的改善^[2]。本课题收集来自 2006-01/2009-10 在广东药学院第一附属医院眼科门诊治疗的非增殖期糖尿病视网膜病变患者 90 例 180 眼。(1)通过对一般资料的分析,本课题共 90 例病例,患病率男女无明显差别。糖尿病视网膜病变发病与糖尿病病史有关,糖尿病病史越长,糖尿病视网膜病变发病率越高,程度越严重。(2)在非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)疗效方面,复方血栓通有效率 71.6%,胰激肽酶原有效率 76.6%,两者联合应用有效率 91.6%。其中复方血栓通与胰激肽酶原有效率之间比较分析,两组之间无显著性差异。说明两者在 NPDR 疗效方面无明显差别。复方血栓通组和联合用药组有效率之间比较分析,有显著性差异。胰激肽酶原组和联合用药组有效率之间比较分析,有显著性差异,说明复方血栓通胰激肽酶原联合用药疗效更明显。为中西医联合用药治疗 NPDR 提供有力依据。

联合用药疗效较佳原因分析可能:复方血栓通由三七、丹参、黄芪、玄参组成的复方制剂。三七:主要活性成

分为三七总皂苷,具有扩张血管、降低心肌耗氧量、抑制血小板凝集、延长凝血时间、降血脂、清除自由基、抗炎、抗氧化等药理作用。丹参:具有提高前纤溶酶活性,抗血栓形成,提高机体的耐缺氧能力,扩张血管,改善微循环,促进组织修复与再生等药理作用。黄芪:主要有扩血管、降血压、增加肾血流量;降低血小板黏附率;改善微循环;抗缺氧及调节免疫;清除自由基等药理作用。玄参:具有改善微循环和毛细血管通透性的作用。胰激肽酶原能使激肽原降解成激肽,激肽有扩张血管,改善微循环,增加血流量及抗凝血、溶血栓、降低血液黏滞度等作用。所以,两者联合应用,在改善微循环,增加血流量及抗凝血、溶血栓、降低血液黏滞度等作用方面效果更明显^[3]。高血压、高血脂与糖尿病视网膜病变的关系:在研究中,我们发现,有些年轻患者血压控制不理想,糖尿病视网膜病变发展较快,治疗效果较差。这与 Wisconsin 糖尿病视网膜病变研究所(WESDR)的研究相一致。WESDR 发现有高血压病史,且血压控制差的年轻糖尿病患者,发生糖尿病视网膜病变危险性高^[4]。另外,WESDR 认为高血脂会引起糖尿病患者视网膜硬性渗出沉积,硬性渗出是一种独立的增加视力损害的危险因素^[5]。我们在研究中也发现,对血脂高的患者,如果血脂控制不理想,疗效也比较差。本研究高血压和高血脂病例样本较少,以后如果有条件可以继续开展这方面的相关研究。

参考文献

- 1 于强,周琳,陈潇,等. 复方血栓通对糖尿病大鼠视网膜超氧化物(SOD)活力及基因表达的影响. 中华医学会第十二届全国眼科学术大会论文汇编 2007
- 2 魏伟,于滨,白春英. 胰激肽酶原治疗糖尿病性视网膜病变 56 例观察. 齐鲁医学杂志 2002;6(17):121
- 3 王素卿,刘霞,何苗. 糖尿病与糖尿病视网膜病变相关因素分析. 临床眼科杂志 2009;4(17):153
- 4 Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114(9):1079-1084
- 5 赵咏莉,何春玲,陈月平,等. 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变危险因素分析. 安徽医学 2009;3(30):279-281