

羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变合并白内障患者眼底微循环的影响

吴雪梅, 杨淑焕, 韩治华, 吴沂旒, 冀璐

作者单位: (710000) 中国陕西省西安市, 陕西省中医医院眼科
作者简介: 吴雪梅, 本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼和眼部整形美容。

通讯作者: 吴雪梅. niu_996@163.com.

收稿日期: 2017-08-01 修回日期: 2018-04-02

Effect of calcium dobesilate on fundus microcirculation in patients with diabetic retinopathy and cataract

Xue-Mei Wu, Shu-Huan Yang, Zhi-Hua Han, Yi-Ni Wu, Lu Ji

Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xue-Mei Wu. Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. niu_996@163.com

Received: 2017-08-01 Accepted: 2018-04-02

Abstract

• **AIM:** To analyze the effect of calcium dobesilate combined with hypoglycemics for patients with diabetic retinopathy (DR) and cataract, and the influence on microcirculation of eye fundus, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF) level.

• **METHODS:** Totally 98 DR patients with cataract (126 eyes) from January 2013 to December 2015 in our hospital were selected as the research objects, and were divided into two groups randomly (treatment group: 64 eyes in 49 patients, control group: 62 eyes in 49 patients). The control group was treated with acarbose tablet and metformin, while treatment group was treated with calcium dobesilate additionally. The clinical effect, the glycemic control effect, serum HIF-1 α and VEGF level, eye function and fundus microcirculation of two groups after 12mo were compared.

• **RESULTS:** After 12mo, the total effective rates of two groups were 87.5%, 61.3% respectively, which indicated significantly difference ($P < 0.05$); the vision of treatment group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). Two groups' blood glucose level decreased significantly, and no significant difference between two groups ($P > 0.05$). After 1-month treatment, the plasma

viscosity, erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformability index, erythrocyte sedimentation rate and hematocrit in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The PSV and EDV of the posterior ciliary artery and central artery in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and RI was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 12-month treatment, the HIF-1 α level of two groups were 35.90 \pm 11.36 mmol/L, 46.75 \pm 12.08 mmol/L respectively; the VEGF of two groups level were 89.72 \pm 13.61 mmol/L, 110.30 \pm 16.74 mmol/L, respectively, the treatment group's HIF-1 α level and VEGF were significantly lower than control group ($P < 0.05$), and both decreased significantly after treatment ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Calcium dobesilate combined with hypoglycemics can effectively increase the clinical effect in the treatment of retinopathy diabetic cataract, effectively control blood glucose, improve microcirculation of eye fundus, decrease HIF-1 α , VEGF level, inhibit angiogenesis.

• **KEYWORDS:** calcium dobesilate; retinopathy; diabetic cataract; fundus microcirculation; hypoxia inducible factor-1 α ; vascular endothelial growth factor

Citation: Wu XM, Yang SH, Han ZH, *et al.* Effect of calcium dobesilate on fundus microcirculation in patients with diabetic retinopathy and cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(5): 873-877

摘要

目的: 研究羟苯磺酸钙与降糖药联用对伴有视网膜病变的糖尿病性白内障患者眼底微循环及血清低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的影响。

方法: 选取我院 2013-01/2015-12 眼科住院的伴有视网膜病变的 2 型糖尿病性白内障患者 98 例 126 眼为研究对象, 随机分为治疗组 (49 例 64 眼) 和对照组 (49 例 62 眼); 对照组患者给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗, 治疗组患者在对照组基础上再口服羟苯磺酸钙胶囊; 比较两组患者 12mo 后的临床疗效, 血糖控制效果、血清 HIF-1 α 、VEGF 检测, 以及眼部功能。

结果: 治疗 12mo 后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 87.5%、61.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组患者的视力显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

治疗后1、12mo 两组患者的血糖均较治疗前显著降低,但组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1mo 后,治疗组患者的血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血沉、红细胞压积显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者的视网膜睫状后短动脉和中央动脉的PSV、EDV 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),RI 显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗12mo 后,两组患者的HIF-1 α 和VEGF 显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组和对照组的HIF-1 α 水平分别为 35.90 ± 11.36 、 46.75 ± 12.08 mmol/L, VEGF 水平分别为 89.72 ± 13.61 、 110.30 ± 16.74 mmol/L,治疗组的HIF-1 α 和VEGF 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:羟苯磺酸钙与降糖药联用治疗伴有视网膜病变的糖尿病性白内障患者,能够有效控制血糖,提高临床疗效,改善眼底微循环,缓解病情进展,下调HIF-1 α 和VEGF 水平,抑制血管增生。

关键词:羟苯磺酸钙;视网膜病变;糖尿病性白内障;眼底微循环;HIF-1 α ;VEGF

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.26

引用:吴雪梅,杨淑焕,韩治华,等. 羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变合并白内障患者眼底微循环的影响. 国际眼科杂志 2018;18(5):873-877

0 引言

糖尿病性白内障是由代谢疾病障碍引起的患者体内血糖增高,使得晶状体葡萄糖含量增加,过多的葡萄糖被转化成山梨醇,在患者的晶状体内饱和、发生堆积,导致视网膜肿胀、混浊。伴有视网膜病变的糖尿病患者,手术后存在视网膜病变加重的风险,因此在早期对伴有视网膜病变的糖尿病性白内障进行相关防治至关重要^[1]。羟苯磺酸钙是一种常用的抗氧化剂以及微循环保护剂,最早用于糖尿病视网膜病变的治疗。伴有视网膜病变的糖尿病性白内障的早期病理是:患者的视网膜周细胞发生选择性丢失,造成毛细血管瘤,使得相关的毛细血管基底膜增厚,导致眼底微循环发生障碍、视网膜缺血,严重时可发生视网膜屏障破坏,甚至脱离,造成失明^[2]。VEGF 是调节血管生成的重要因子,与白内障患者眼底微循环功能相关,已有相关研究证实,伴有视网膜病变的糖尿病性白内障患者存在血浆VEGF 水平显著升高,两者表现为正相关关系^[3]。HIF-1 α 是细胞缺氧时氧感受器激活的一种信号蛋白,高血糖和缺氧都能提高HIF-1 α 的表达,有文献报道,糖尿病视网膜病变患者发生视网膜缺血、缺氧,进而促使HIF-1 α 蛋白进行表达,而HIF-1 α 又能增强VEGF 的转录和表达^[4]。本研究通过观察羟苯磺酸钙与降糖药联用对伴有视网膜病变的糖尿病性白内障患者临床疗效,探讨羟苯磺酸钙与降糖药联用对该类患者眼底微循环及血清HIF-1 α 、VEGF 的影响,以期为该病的临床治疗提供参考,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院2013-01/2015-12 眼科住院的伴有

视网膜病变的2型糖尿病性白内障患者98例126眼为研究对象,根据患者入院顺序随机分组,其中对照组患者49例62眼,男31例39眼,女18例23眼,年龄38~67(平均 50.6 ± 3.7)岁;其中糖尿病性白内障患者初发期30例42眼,未成熟期19例20眼;眼底病变分期:I期14例16眼,II期10例16眼,III期25例30眼。治疗组患者49例64眼,男32例38眼,女17例26眼,年龄39~66(平均 51.3 ± 3.2)岁,糖尿病性白内障初发期31例41眼,未成熟期18例23眼;眼底病变分期:I期10例14眼,II期14例16眼,III期25例34眼。两组患者的年龄($t=1.002$, $P=0.319$)、性别构成比($\chi^2=0.041$, $P=0.833$)、白内障分期($\chi^2=0.420$, $P=0.516$)、眼底病变分期($\chi^2=0.351$, $P=0.839$)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得我院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)符合《眼科学》中视网膜病变和糖尿病性白内障相关诊断标准^[5];(2)合并单纯性糖尿病视网膜病变者并不伴有其它眼底病变;(3)患者能规律用药控制血糖并定期检查血糖;(4)已获得患者知情同意书。排除标准:(1)排除伴有严重心脏疾病、肝肾功能异常、原发性高血压等;(2)排除用药依从性差、不遵医嘱者;(3)排除合并增生性糖尿病视网膜病变者;(4)排除两眼白内障分期不一致的患者;(5)排除近期合并系统性感染疾病患者。

诊断标准:根据《眼科学》进行白内障分期,主要通过视力、眼部检查和临床症状来判定:初发期:晶状体周边部皮质呈楔形混浊,尖端自中心,一般视力正常。进展到瞳孔区时,视力逐渐下降,可出现单眼复视,多视,眼前有黑影。未成熟期:晶状体皮质大部分呈白色混浊,可见水裂现象,前房变浅。斜照法检查时出现虹膜投影现象。视力明显下降。成熟期:前房深度恢复正常,虹膜投影消失,视力指数/1m 以下,包括光感、红绿色觉及光定位均正常。过熟期:晶状体皮质液化,钙化,晶核下沉,前房变深,虹膜有震颤。由于溶解的晶状体皮质外溢,可引起免疫性葡萄膜炎或晶状体溶解性青光眼。

1.2 方法 对照组患者进行口服降糖药常规治疗:阿卡波糖片(50mg/次,3次/d);二甲双胍片(0.5g/次,2次/d)。治疗组患者在对照组基础上再口服羟苯磺酸钙胶囊(0.5g/次,3次/d)。所有患者的治疗时间为12mo。分别于治疗前和治疗12mo 后采用标准视力表检测两组患者的视力;采用全自动生化分析仪测定患者的空腹血糖、餐后血糖;血清钙,采用全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白。血液流变学指标:分别于治疗前和治疗4wk 后采集两组患者静脉血3mL,检测血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血沉、红细胞压积。视网膜睫状后短动脉和中央动脉的血流动力学指标:分别于治疗前和治疗4wk 后应用彩色多普勒超声检测两组患者上述动脉的收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)和阻力指数(RI)。分别在治疗前和治疗12mo 后于清晨空腹抽取静脉血3mL,离心取血清,-20 $^{\circ}$ C 保存;采用ELISA 试剂盒检测血清中HIF-1 α 、VEGF 浓度,所有操作严格按照说明书进行。观察比较两组患者治疗期间的不良反应。

临床疗效评价^[6]:显效:患者临床症状基本消失,视力

提高超过 2 行并且血糖恢复到正常水平;有效:临床症状有所缓解,视力提高 1 行以内、血糖水平得到了有效控制;无效:临床症状无缓解,视力提高少于 1 行或者白内障分期加重,血糖水平得到或未得到有效控制。总有效率 = (显效+有效)/总眼数×100%。

统计学分析:采用 SPSS19.0 软件进行分析,以例数(百分数)表示计数资料,组间比较采用卡方检验;采用均数±标准差表示计量资料,组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;等级资料的组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,不同的时间点重复测量指标用重复测量数据的方差分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验,两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗 12mo 后临床疗效比较 治疗 12mo 后,对照组总有效率为 61.3%,治疗组总有效率为 87.5%,治疗组临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.42, P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后裸眼视力比较 治疗前,两组患者裸眼视力比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12mo 后,两组患者的裸眼视力均得到了显著提高,差异有统计学意义($P < 0.01$),且治疗组患者的裸眼视力显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血糖控制效果比较 治疗前,两组患者的空腹血糖、餐后 2h 血糖和糖化血红蛋白比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 1、12mo 后两组患者的空腹血糖、餐后 2h 血糖和糖化血红蛋白均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明在口服降糖药后,两组患者的血糖得到了有效控制,且羟苯磺酸钙对血糖无明显影响,见表 3。

2.4 两组患者眼底微循环情况比较 治疗 1mo 后,两组患者的血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血沉、红细胞压积 5 个指标均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组上述 5 个指标显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4;治疗 1mo 后,两组患者的视网膜睫状后短动脉和中央动脉的 PSV、EDV 均显著升高,且治疗组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者上述动脉的 RI 均显著降低,且治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.5 两组患者治疗前后血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平比较 治疗前,两组患者的 HIF-1 α 和 VEGF 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1mo 后,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12mo 后,两组患者的血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平均显著降低,且治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

2.6 两组患者治疗期间不良反应比较 治疗 12mo 过程中,两组患者均未发生明显不良反应。

3 讨论

糖尿病性白内障又称代谢性白内障,临床发病率高、进展快。糖尿病患者发生白内障的概率是非糖尿病患者的 2~4 倍。临床上该类患者常合并糖尿病视网膜病

表 1 两组患者治疗 12mo 后临床疗效比较 眼(%)

分组	眼数	显效	有效	无效
对照组	62	15(24.2)	23(37.1)	24(38.7)
治疗组	64	26(40.6)	30(46.9)	8(12.5)
<i>U</i>			3.10	
<i>P</i>			0.002	

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羟苯磺酸钙胶囊治疗。

表 2 两组患者治疗前后的裸眼视力比较 $\bar{x} \pm s$

分组	眼数	治疗前	治疗 12mo 后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	62	0.76±0.23	0.31±0.12	13.704	<0.01
治疗组	64	0.80±0.26	0.22±0.06	17.375	<0.01
<i>t</i>		0.914	5.349		
<i>P</i>		0.363	<0.01		

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羟苯磺酸钙胶囊治疗。

变^[7]。目前临床对于普通白内障的治疗通常是采用手术方式,即可取得良好的疗效,但是对糖尿病性白内障患者进行手术可能加快视网膜病变,导致虹膜和黄斑发生病变^[8],特别是伴有视网膜病变的糖尿病白内障患者发生该类病变的风险更大,因此对于这类患者的早期防治尤其重要。

糖尿病性白内障患者早期防治的关键首先在于有效控制血糖,长期的高血糖状态会损害患者的血-视网膜屏障,同时增加血液粘稠度^[9]。本研究中两组患者的血糖均显著降低,但是组间无显著差异,说明血糖的有效控制与羟苯磺酸钙无关,主要是通过降糖药发挥的作用。除了控制血糖外,预防以及及时治疗视网膜病变至关重要。羟苯磺酸钙是一种血管保护剂,它可以有效降低患者的毛细血管通透性,减少血小板凝聚,同时降低血液粘稠度,减少红细胞聚集,能有效改善血液微循环,减轻视网膜渗出、出血,减少微血管瘤^[10];同时近年还有文献表明羟苯磺酸钙具有抗氧化和抗炎作用^[11]。糖尿病性白内障的病理是因为视网膜细胞的丢失以及长期的高血糖状态导致毛细血管瘤和眼底微循环障碍、血液粘稠度增高,进而导致视网膜缺血缺氧发生病变^[12]。本研究治疗组治疗 12mo 后的临床疗效显著优于对照组,这与李娟等^[13]结果相类似。且治疗组的视力在治疗 1mo 后视力显著高于对照组,血液流变学指标、视网膜睫状后短动脉和中央动脉的血流动力学指标的改善显著高于对照组,说明羟苯磺酸钙能够有效改善伴有视网膜病变的糖尿病性白内障患者的眼底血管微循环,减少血管瘤和视网膜渗出,有效防治该类患者的视网膜病变。另一方面,也有研究认为氧化应激反应导致的细胞外基质的聚集糖是糖尿病性白内障发生的重要机制之一^[14],羟苯磺酸钙可能是通过其抗氧化和抗炎作用发挥对糖尿病性视网膜病变的治疗功能,不过这一点尚需要进一步的证实。

除了眼底血管微循环障碍以外,近年来,VEGF 和 HIF-1 α 是学者关注得较多的、与视网膜病变的糖尿病性白内障相关的两个因子。其中 VEGF 是目前发现的最重要和最直接的血管刺激因子,能促进内皮细胞发生迁移促

表3 两组患者治疗前后血糖控制效果比较

分组	眼数	空腹血糖 (mmol/L)			餐后 2h 血糖 (mmol/L)			糖化血红蛋白 (%)		
		治疗前	治疗 1mo 后	治疗 12mo 后	治疗前	治疗 1mo 后	治疗 12mo 后	治疗前	治疗 1mo 后	治疗 12mo 后
对照组	62	10.71±1.94	9.24±1.35	6.05±1.10	24.17±3.14	21.63±3.09	10.30±1.58	9.36±1.89	8.82±2.02	6.07±0.95
治疗组	64	10.76±1.89	9.31±1.27	5.92±1.13	25.06±3.20	20.98±3.52	9.92±1.26	9.42±1.85	8.76±2.11	5.93±1.02
<i>F</i> 组间			3.484			2.165			1.905	
<i>P</i> 组间			0.079			0.393			0.763	
<i>F</i> 时间			15.149			11.625			11.625	
<i>P</i> 时间			<0.01			<0.01			<0.01	
<i>F</i> 交互			17.361			32.373			14.605	
<i>P</i> 交互			<0.01			<0.01			<0.01	

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羧苯磺酸钙胶囊治疗。对照组空腹血糖组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 4.922, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} < 0.01; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 16.516, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} < 0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 14.562, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。对照组餐后血糖组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 4.576, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 0.344; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 31.168, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} < 0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 25.789, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。对照组糖化血红蛋白组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 1.548, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 0.124; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 12.285, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} < 0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 9.728, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。治疗组空腹血糖组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 5.039, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} < 0.01; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 17.378, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 0.000; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 15.841, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。治疗组餐后血糖组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 6.801, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 0.344; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 34.737, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} < 0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 23.335, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。治疗组糖化血红蛋白组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 1.865, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}} = 0.065; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}} = 13.056, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}} < 0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} = 9.536, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}} < 0.01$ 。

表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

分组	眼数	时间	血浆黏度 (mPa/s)	红细胞聚集指数	红细胞变形指数	血沉 (mm/h)	红细胞压积 (%)
对照组	62	治疗前	1.84±0.20	2.15±0.26	0.93±0.07	21.46±2.57	54.66±6.17
		治疗 1mo 后	1.79±0.18	2.11±0.22	0.88±0.11	19.06±3.20	52.04±4.61
治疗组	64	治疗前	1.85±0.19	2.17±0.25	0.91±0.08	21.35±2.83	55.02±5.92
		治疗 1mo 后	1.59±0.17	1.94±0.16	0.57±0.10	15.58±3.17	48.17±3.05
<i>t</i> 治疗前组间比较			0.288	0.440	1.492	0.228	0.334
<i>P</i> 治疗前组间比较			0.774	0.611	0.138	0.820	0.793
<i>t</i> 治疗1mo后组间比较			6.408	4.972	16.537	6.131	4.796
<i>P</i> 治疗1mo后组间比较			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>t</i> 对照组治疗前后比较			1.476	0.933	3.054	4.633	2.694
<i>P</i> 对照组治疗前后比较			0.142	0.352	0.003	<0.01	0.008
<i>t</i> 治疗组治疗前后比较			8.086	6.170	21.108	10.786	7.555
<i>P</i> 治疗组治疗前后比较			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羧苯磺酸钙胶囊治疗。

表5 两组患者治疗前后血流动力学指标比较

分组	眼数	时间	视网膜睫状后短动脉			中央动脉		
			PSV [v/(cm·s)]	EDV [v/(cm·s)]	RI	PSV [v/(cm·s)]	EDV [v/(cm·s)]	RI
对照组	62	治疗前	18.26±1.21	5.10±0.34	0.78±0.09	9.41±1.07	2.06±0.09	0.84±0.05
		治疗 1mo 后	18.45±1.08	5.23±0.26	0.73±0.12	10.25±1.20	2.64±0.21	0.76±0.04
治疗组	64	治疗前	18.29±1.94	5.12±0.31	0.81±0.08	9.35±1.13	2.07±0.08	0.83±0.06
		治疗 1mo 后	19.94±1.37	5.47±0.20	0.65±0.14	13.06±1.16	3.15±0.24	0.61±0.03
<i>t</i> 治疗前组间比较			0.104	0.345	1.979	0.306	0.660	1.015
<i>P</i> 治疗前组间比较			0.917	0.731	0.051	0.760	0.511	0.312
<i>t</i> 治疗1mo后组间比较			6.791	5.818	3.439	13.358	12.705	23.862
<i>P</i> 治疗1mo后组间比较			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>t</i> 对照组治疗前后比较			0.931	2.405	2.651	4.143	20.258	9.933
<i>P</i> 对照组治疗前后比较			0.354	0.018	0.009	<0.01	<0.01	<0.01
<i>t</i> 治疗组治疗前后比较			5.528	7.554	6.219	18.185	33.667	26.152
<i>P</i> 治疗组治疗前后比较			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羧苯磺酸钙胶囊治疗。

进新生血管形成;同时还可以增加血管的渗透性,造成血浆蛋白外渗;还能改变细胞外基质,加速血管生长^[15]。正

常情况下,眼部的 VEGF 呈低表达状态,这可以有效维持眼底血管的完整性,但是过高水平的 VEGF 却会促进眼底

表6 两组患者治疗前后 HIF-1 α 和 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分组	眼数	HIF-1 α			VEGF		
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 12mo	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 12mo
对照组	62	55.61 \pm 10.42	53.41 \pm 11.56	46.75 \pm 12.08	134.70 \pm 25.42	130.35 \pm 25.98	110.30 \pm 16.74
治疗组	64	56.24 \pm 11.05	54.26 \pm 11.74	35.90 \pm 11.36	133.16 \pm 23.07	129.08 \pm 25.52	89.72 \pm 13.61
$F_{\text{组间}}$			6.356			15.584	
$P_{\text{组间}}$			0.008			<0.01	
$F_{\text{时间}}$			5.071			13.015	
$P_{\text{时间}}$			0.030			<0.01	
$F_{\text{交互}}$			9.794			19.794	
$P_{\text{交互}}$			<0.01			<0.01	

注:对照组:给予口服阿卡波糖片和二甲双胍治疗;治疗组:在对照组基础上再口服羟苯磺酸钙胶囊治疗。HIF-1 α 组间独立样本 t 检验比较: $t_{\text{治疗前}}=0.329, P_{\text{治疗前}}=0.743; t_{\text{治疗后1mo}}=0.409, P_{\text{治疗后1mo}}=0.683; t_{\text{治疗后12mo}}=4.883, P_{\text{治疗后12mo}}<0.01$ 。VEGF 组间独立样本 t 检验比较: $t_{\text{治疗前}}=0.356, P_{\text{治疗前}}=0.722; t_{\text{治疗后1mo}}=0.277, P_{\text{治疗后1mo}}=0.782; t_{\text{治疗后12mo}}=7.558, P_{\text{治疗后12mo}}<0.01$ 。对照组 HIF-1 α 组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=1.121, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.264; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}}=4.402, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}}<0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}=3.160, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}=0.002$ 。对照组 VEGF 组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.950, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.344; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}}=6.342, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}}<0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}=5.132, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}<0.01$ 。治疗组 HIF-1 α 组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.974, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.332; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}}=10.184, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}}<0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}=8.922, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}<0.01$ 。治疗组 VEGF 组内比较: $t_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.940, P_{\text{治疗前-治疗后1mo}}=0.349; t_{\text{治疗前-治疗后12mo}}=12.822, P_{\text{治疗前-治疗后12mo}}<0.01; t_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}=10.753, P_{\text{治疗后1mo-治疗后12mo}}<0.01$ 。

血管增殖,导致视网膜水肿、渗出、发生微血管瘤^[16]。已有众多研究表明糖尿病性视网膜病变患者存在 VEGF 显著升高的现象^[17]。HIF-1 α 是细胞内一种重要的缺氧信号蛋白,糖尿病性白内障患者存在高血糖和缺血缺氧状态,这会诱导 HIF-1 α 的表达上调,同时 HIF-1 α 在进入细胞核后还能通过相关位点结合促进 VEGF 的转录和表达;有学者研究发现在增殖性视网膜病变中,HIF-1 α 伴随着 VEGF 显著增加而增加,并且在使用干扰技术干扰 HIF-1 α mRNA 表达后,VEGF 的表达也随之下降^[18];说明 HIF-1 α 能调控 VEGF 的表达,进而调控血管增生。秦明^[19] 观察了羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变患者的治疗作用,发现羟苯磺酸钙能下调 VEGF 水平,抑制血管增生,有效改善糖尿病性视网膜病变。本研究治疗组采用羟苯磺酸钙结合降糖药进行治疗后,发现治疗组患者的血清 VEGF 和 HIF-1 α 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),这可能与羟苯磺酸钙能够下调 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,减少血管增生相关,降低血管渗透性,改善视网膜病变相关。关于羟苯磺酸钙调节 VEGF 和 HIF-1 α 的具体机制,尚需进一步研究。

羟苯磺酸钙与降糖药联用治疗伴有视网膜病变的糖尿病性白内障,能够有效控制血糖,提高临床疗效,改善眼底微循环,缓解病情进展,下调 HIF-1 α 和 VEGF 水平,抑制血管增生。

参考文献

- 1 沈盛县, 严宏. 糖尿病性白内障与视网膜病变联合治疗的时机和策略. 眼科新进展 2015;35(8):791-794
- 2 Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *J Ophthalmol Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):137-149
- 3 Hahn P, Yashkin A, Sloan FA, et al. Effect of prior anti-vegf injections on the risk of retained lens fragments and endophthalmitis after cataract surgery in the elderly. *Ophthalmology* 2016;123(2):309-315
- 4 Chihna Y, Sun C, Ho JK. The effect of indatraline on angiogenesis suppression through HIF-1 α -mediated VEGF inhibition. *Biochem Bioph Res Commun* 2017;485(2):349-354

- 5 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2011;217-258
- 6 高文清. 降糖药联合羟苯磺酸钙胶囊治疗糖尿病性白内障疗效和安全性研究. 中国药房 2015;24(3):7-8
- 7 赵汝杰. 高压氧辅助在老年糖尿病视网膜病变患者的应用效果. 中国老年学杂志 2015;35(1):13-14
- 8 李宏伟. 降糖药联合羟苯磺酸钙胶囊治疗糖尿病性白内障的临床疗效. 中国卫生标准管理 2016;7(10):110-112
- 9 温积权, 曹永葆, 汪泽, 等. 羟苯磺酸钙联合血栓通对糖尿病视网膜病变致患者视野缺损的临床疗效. 中国临床药理学杂志 2016;32(1):12-14
- 10 张新媛, 刘薇, 武珊珊, 等. 羟苯磺酸钙治疗非增殖性糖尿病性视网膜病变:系统回顾与 Meta 分析. 中国科学:生命科学 2015;45(5):471-478
- 11 李会会, 姜涛, 文祯. 羟苯磺酸钙辅助治疗对老年 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清 D-二聚体、同型半胱氨酸及 C 反应蛋白水平的影响. 中国老年学杂志 2016;36(18):4488-4490
- 12 李娟, 关悦, 王德平, 等. 老年 2 型糖尿病病人甲襞微循环改变及眼底动脉血流动力学变化及意义. 中国老年学杂志 2015;35(14):3887-3888
- 13 李娟, 孙源博, 王德平, 等. 羟苯磺酸钙胶囊治疗单纯型糖尿病性视网膜病变疗效观察. 中国医院用药评价与分析 2015;15(4):469-471
- 14 吴恺, 谭钢, 邵毅. 莱菔硫烷对链脲佐霉素诱导的大鼠糖尿病白内障的治疗作用. 眼科新进展 2016;36(12):1105-1109
- 15 Liu X, Du J, Xi Q. HIF-1 α ODD polypeptides increased the expression of HIF1 and VEGF in hypoxic rat cortical neuron. *Neurol Sci* 2011;32(6):1029-1033
- 16 Simone M, Tiffany T, Singh PK, et al. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complicat* 2014;28(2):166-170
- 17 Stefano F, Selene M, Colin GE, et al. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res* 2016;103(5):149-157
- 18 王静, 朱鸿, 施彩虹, 等. 糖尿病视网膜病变中内质网应激和 HIF-1 对 VEGF 的调控机制研究进展. 上海交通大学学报(医学版) 2014;34(2):240-243
- 19 秦明. 羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变患者的疗效及其对血清 hs-CRP、VEGF 和 IGF-1 的影响. 山东医药 2015;55(37):39-40