

# 不同剂量川芎嗪治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效

雍智谋, 李春林

引用: 雍智谋, 李春林. 不同剂量川芎嗪治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效. 国际眼科杂志 2019; 19(3): 380-383

China. lichunlin7@163.com

Received: 2018-10-04 Accepted: 2019-01-28

作者单位: (725000) 中国陕西省安康市中心医院眼科  
作者简介: 雍智谋, 毕业于西安交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李春林, 毕业于湖北医药学院, 学士, 副主任医师, 研究方向: 玻璃体和眼底疾病诊治. lichunlin7@163.com

收稿日期: 2018-10-04 修回日期: 2019-01-28

## 摘要

目的: 探讨不同剂量川芎嗪治疗非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)的疗效。

方法: 前瞻性研究。选取 2016-03/2017-03 我院治疗的 NPDR 患者 90 例, 按照随机数字表法将患者分为对照组(DR 常规治疗)、常规剂量组(DR 常规治疗+川芎嗪 120mg)、高剂量组(DR 常规治疗+川芎嗪 240mg)。比较三组患者血流动力学变化、治疗效果和不良反应发生情况。

结果: 三组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)高于治疗前, 阻力指数(RI)低于治疗前( $P < 0.05$ ); 常规剂量组和高剂量组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉的 PSV、EDV 高于对照组, RI 低于对照组( $P < 0.05$ ); 常规剂量组和高剂量组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉 PSV、EDV、RI 比较无差异( $P > 0.05$ )。对照组、常规剂量组和高剂量组患者的治疗有效率分别为 40%、70%、77%, 两组间比较有差异( $P < 0.017$ )。对照组、常规剂量组和高剂量组患者不良反应发生率分别为 17%、23%、27%( $P > 0.05$ )。

结论: 治疗 NPDR 时, 在常规治疗基础上联合川芎嗪可提高治疗效果, 同时改善局部血液循环, 并且增加川芎嗪用量可提高治疗效果, 不增加不良反应发生风险, 因此, 建议使用 240mg 川芎嗪治疗 DR。

关键词: 川芎嗪; 糖尿病视网膜病变; 临床效果

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.07

## Therapeutic effect of different doses of Ligustrazine on non - proliferative diabetic retinopathy

Zhi-Mou Yong, Chun-Lin Li

Department of Ophthalmology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Chun-Lin Li. Department of Ophthalmology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province,

## Abstract

• AIM: To investigate the effect of different doses of Ligustrazine on non-proliferative diabetic retinopathy.

• METHODS: From March 2016 to March 2017, 90 cases of patients with non-proliferative diabetic retinopathy were studied. According to the simple random method were divided into control group (routine treatment to diabetic retinopathy), routine dose group (conventional treatment to diabetic retinopathy + Ligustrazine 120mg), high dose group (conventional treatment to diabetic retinopathy + Ligustrazine 240mg). The changes of hemodynamics, therapeutic effect and adverse reaction were compared among the three groups.

• RESULTS: The peak systolic blood flow velocity (PSV) and end diastolic blood flow velocity (EDV) of central retinal artery, posterior ciliary artery and ophthalmic artery in three groups after treatment were higher than those before treatment, and the resistance index (RI) was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ); the PSV and EDV of central retinal artery, posterior ciliary artery and ophthalmic artery in the conventional dose group and the high dose group after treatment were higher than those in the control group, and RI was lower. There was no significant difference in PSV, EDV and RI of central retinal artery, posterior ciliary artery and ophthalmic artery between routine dose group and high dose group ( $P > 0.05$ ). The effective rates of control group, routine dose group and high dose group were 40%, 70% and 77%, respectively. There was significant difference between the two groups ( $P < 0.017$ ). The incidence of adverse reactions in control group, conventional dose group and high dose group were 17%, 23% and 27%, respectively, with no significant difference ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: In the treatment of non-proliferative DR, the combination of Ligustrazine on the basis of routine treatment can improve the therapeutic effect, improve local blood circulation, and increase the use of Ligustrazine can improve the therapeutic effect, without increasing the risk of adverse reactions. Therefore, 240mg Ligustrazine is recommended for the treatment of DR.

• KEYWORDS: Ligustrazine; diabetic retinopathy; clinical effect

Citation: Yong ZM, Li CL. Therapeutic effect of different doses of Ligustrazine on non-proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(3): 380-383

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为多种病因引起的原发性糖代谢紊乱疾病,是糖尿病全身并发症中最严重的并发症之一,也是引起视功能严重损害的主要视网膜血管疾病之一<sup>[1]</sup>。早期主要是视网膜毛细血管微循环的改变,其病理改变为毛细血管细胞结构和渗透性的改变,以及功能的紊乱<sup>[2]</sup>。DR不仅给患者精神和机体带来巨大痛苦,严重影响患者的生存治疗,同时给社会、家庭带来严重的经济负担。近年来,随着对DR临床治疗、转归、组织病理、病因机制等研究的深入,临床中对增殖期多进行选择性激光光凝或玻璃体切割术,该治疗方法价格昂贵,副作用较大,很多患者难以接受<sup>[3]</sup>。我国传统中医药在治疗DR方面有一定疗效,研究发现,川芎嗪为一种中药提取物,对血管内皮具有一定保护作用,其在治疗DR中有一定疗效<sup>[4]</sup>,但是不同剂量川芎嗪治疗DR的研究较少。因此,本研究探讨不同剂量川芎嗪应用于非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)的临床效果,旨在了解川芎嗪治疗DR的效果,为临床治疗提供参考依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性研究。选取2016-03/2017-03我院治疗的NPDR患者90例90眼,按照随机数字表法分为对照组(DR常规治疗)、常规剂量组(DR常规治疗+常规剂量川芎嗪120mg)、高剂量组(DR常规治疗+高剂量川芎嗪240mg)。纳入标准:(1)符合中国2型糖尿病防治指南(2013)<sup>[5]</sup>糖尿病诊断标准;(2)经检眼镜、裂隙灯、眼底荧光造影检查确诊为DR;(3)年龄34~80岁;(4)无肝炎、肺结核等传染病史;(5)无重要器官功能障碍。排除标准:(1)患者为1型糖尿病;(2)伴有严重心、肝、肾功能不全者;(3)对试验药物过敏者;(4)患者拒绝入组进行治疗。三组患者的性别、年龄、体质量指数、糖尿病病程、DR分期等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审批,获得患者及其家属同意,并签订知情同意书。

**1.1.1 糖尿病诊断标准** 依据中国2型糖尿病防治指南(2013):(1)伴有经典的“三多一少”(口渴、多饮、多尿及无法解释的体质量减轻),并且随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 或者空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ,或口服葡萄糖耐量试验结果显示2h后血糖高于 $11.1\text{mmol/L}$ ;(2)无糖尿病经典“三多一少”症状,但是血糖水平检测符合糖尿病诊断,需另日复查以明确诊断。

**1.1.2 糖尿病视网膜病变诊断标准** 依据我国DR临床诊疗指南(2014年)<sup>[6]</sup>,行眼底镜检查对DR进行分期:0期:眼底无可见病变;I期:仅有毛细血管瘤样膨出改变;II期:介于轻度到中度之间的视网膜病变,可合并视网膜出现、硬渗、棉絮斑;III期:每象限视网膜内出血超过20个出血点,或至少有2个象限存在静脉串珠样改变,或至少1个象限视网膜内微血管异常,无明显特征的PDR。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** (1)对照组:予以常规治疗,即糖尿病综合治疗,包括糖尿病教育、饮食治疗、体育锻炼、药物治疗(250mL 9g/L氯化钠注射液+2.0g维生素C+0.2g维生素B<sub>6</sub>+0.4g肌苷+6U普通胰岛素)和血糖监测,达到2型

糖尿病控制目标(亚太地区),对于伴有视网膜黄斑区及周围环形硬性渗出和血脂偏高的患者,嘱低脂饮食,服用降胆固醇药物对症治疗;(2)常规剂量组:常规治疗同对照组,并予以静脉滴注川芎嗪(2mL:40mg),120mg/次,1次/d,15d为1疗程,间隔2wk进行第2疗程,共2个疗程;(3)高剂量组:常规治疗同对照组,并予以静脉滴注川芎嗪240mg/次,1次/d,15d为1疗程,间隔2wk进行第2疗程,共2个疗程。

**1.2.2 血流动力学监测** 在治疗前、治疗结束后,采用彩色多普勒超声检测三组患者右视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉的收缩期峰值血流速度(peak systolic velocity, PSV),舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)和阻力指数(resistance index, RI),各项指标均测量3次,计算其平均值。

**1.2.3 治疗效果评估** 治疗效果评估<sup>[7]</sup>:(1)显效:眼科和眼底检查发现眼底水肿、视网膜渗出等症状有2项或2项以上得到明显改善,治疗后视力(采用“E”字视力表进行检测)在原视力基础上提高3行以上或者超过1.0;(2)有效:眼科和眼底检查发现眼底水肿、视网膜渗出等症状有1项明显改善,治疗后视力在原视力基础上提高1~2行或者超过0.8;(3)无效:眼科和眼底检查发现眼底水肿、视网膜渗出等症状轻微改善或无改善,治疗后视力无提高。有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。

**1.2.4 不良反应发生情况** 记录入组患者在治疗期间不良反应发生情况,包括消化道不良反应(恶心、呕吐等)、皮肤不良反应(皮肤红疹、皮肤瘙痒等)、低血糖、口干。

统计学分析:所有数据以SPSS21.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布,三组间比较采用单因素方差分析;若存在差异,采用LSD-*t*检验进行组间的两两比较;治疗前后比较采用配对样本*t*检验;非正态分布资料的组间比较采用成组设计多样本秩和检验。计数资料采用*n*(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,若存在差异,再进行两两比较,检验水准为 $P<0.017$ 。多组等级资料的比较,采用Kruskal-Wallis *H*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者治疗前后血流动力学变化** 三组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉PSV、EDV高于治疗前,RI低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );常规剂量组和高剂量组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉PSV、EDV高于对照组,RI低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );常规剂量组和高剂量组患者治疗后视网膜中央动脉、睫状后动脉和眼动脉PSV、EDV、RI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表2~4)。

**2.2 三组患者治疗效果比较** 对照组、常规剂量组和高剂量组患者的治疗有效率分别为40%、70%、77%;常规剂量组和高剂量组治疗有效率高于对照组,常规剂量组治疗有效率低于高剂量组,差异有统计学意义( $P<0.017$ ,表5)。

**2.3 三组患者不良反应发生情况** 对照组、常规剂量组和高剂量组患者不良反应发生率分别为17%、23%、27%,三组患者均未见眼部不良反应,且三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表6)。

表1 三组患者一般资料情况

组别	对照组	常规剂量组	高剂量组	$\chi^2/F$	$P$
男/女(例)	17/13	15/15	16/14	0.2679	0.8747
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	57.32±6.17	56.57±7.35	58.17±6.10	0.9884	0.6100
体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.10±1.08	23.32±1.12	22.69±1.71	0.1838	0.9122
病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	7.24±4.01	6.83±3.20	7.16±3.18	2.0822	0.3531
空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	8.47±1.15	8.59±1.36	8.43±1.55	2.5084	0.2853
DR分期(I/II/III期,眼)	9/16/5	7/15/8	8/15/7	0.9935	0.9108
黄斑水肿(眼)	7	8	7	0.1203	0.9416

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

表2 三组患者治疗前后视网膜中央动脉血流动力学变化

组别	眼数	PSV(cm/s)		EDV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	7.31±0.63	8.90±1.06	3.10±0.54	3.84±0.30	0.75±0.05	0.70±0.04
常规剂量组	30	7.61±0.76	10.01±1.03	3.05±0.69	4.47±0.42	0.79±0.02	0.64±0.07
高剂量组	30	7.27±0.57	10.14±0.51	3.11±0.54	4.45±0.35	0.74±0.04	0.65±0.05

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

表3 三组患者治疗前后睫状后动脉血流动力学变化

组别	眼数	PSV(cm/s)		EDV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	7.01±0.53	9.23±0.44	3.17±0.59	3.69±0.51	0.97±0.05	0.81±0.06
常规剂量组	30	7.07±0.76	10.19±0.45	3.13±0.55	4.52±0.61	0.98±0.04	0.61±0.03
高剂量组	30	7.06±0.65	10.07±0.65	3.28±0.38	4.62±0.45	0.96±0.05	0.60±0.06

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

表4 三组患者治疗前后眼动脉血流动力学变化

组别	眼数	PSV(cm/s)		EDV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	28.96±1.42	30.64±1.43	6.21±0.78	8.60±0.95	0.71±0.06	0.68±0.02
常规剂量组	30	28.61±1.07	32.94±1.77	6.08±0.65	9.12±0.96	0.70±0.05	0.63±0.03
高剂量组	30	28.78±0.77	32.58±1.55	5.92±0.58	9.06±1.27	0.68±0.01	0.62±0.01

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

表5 三组患者治疗效果比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	2(7)	10(33)	18(60)	12(40)
常规剂量组	30	9(30)	12(40)	9(30)	21(70)
高剂量组	30	8(27)	15(50)	7(23)	23(77)

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

表6 三组患者不良反应发生情况

组别	例数	消化道不良反应	皮肤不良反应	低血糖	口干	合计
对照组	30	2(7)	0	2(7)	1(3)	5(17)
常规剂量组	30	4(13)	1(3)	1(3)	1(3)	7(23)
高剂量组	30	3(10)	2(7)	1(3)	2(7)	8(27)

注:对照组:DR 常规治疗;常规剂量组:DR 常规治疗+常规剂量川芎嗪 120mg;高剂量组:DR 常规治疗+高剂量川芎嗪 240mg。

### 3 讨论

DR 为糖尿病的严重并发症之一,研究统计发现,我国糖尿病患者并发 DR 的发生率约为 45%~58%,与患者性别、年龄、糖尿病类型和眼底发病无关,但与患病时间长短和糖尿病控制程度有关<sup>[8]</sup>。随着糖尿病病程的发展有所不同,病程低于 5a 者眼底致病率为 38%~39%,病程在

5~10a 者为 50%~56.7%,10a 以上者高达 75%~80%<sup>[9]</sup>。因此,积极有效地控制血糖、防治并发症是治疗糖尿病的关键。

目前西医治疗 DR 的主要原则为:在治疗糖尿病的基础上,非增殖期定期观察眼底;增殖前期选择性激光光凝;增殖期行视网膜光凝或玻璃体切割术;该治疗方式价格昂

贵,副作用较大,远期效果欠佳<sup>[10-11]</sup>。中医研究认为,DR属消渴病并发症,认为其病机为阴虚内热-气阴两虚-阴阳两虚,进而引起血瘀发生,血瘀伴随着DR整个发生发展过程<sup>[12-13]</sup>。川芎嗪为中药川芎的提取物,具有抑制环核苷酸二酯酶的活性,提高血小板中环腺苷酸含量,降低血小板表面活性,进而抑制血小板聚集,改善微循环,扩张血管,防止血栓形成,并有轻度溶解作用<sup>[14-15]</sup>。吴沂旎等<sup>[16]</sup>研究发现,川芎嗪通过清除自由基,影响细胞因子、血管舒缩因子,减少细胞凋亡,阻滞钙离子通道,改善血液流变学等途径,应用于青光眼、视网膜静脉阻塞、缺血性神经病变、DR等,起到保护作用。本次研究结果发现,在常规治疗基础上联合川芎嗪能够改善眼部血流动力学,同时提高治疗效果;结果与文献报道一致,能够提高患者视力,改善微循环,促进眼底出血、渗出的吸收,具有较好的治疗作用。

视网膜由神经上皮细胞层和色素上皮细胞层构成,有研究表明川芎嗪可从多种途径发挥其对DR的治疗作用<sup>[17]</sup>。但药理试验证明,川芎嗪的半衰期仅为25min,作用于机体的有效时间短,因此常规治疗剂量取得的临床治疗效果欠佳<sup>[18]</sup>。因此,本研究采用高剂量川芎嗪(240mg)治疗糖尿病视网膜膜并发症,结果发现其治疗效果优于常规剂量川芎嗪(120mg);同时对比不同剂量川芎嗪对眼部血流动力学的影响,结果发现无统计学差异,说明高剂量川芎嗪在一定程度上延长川芎嗪有效作用时间,进而提高治疗效果<sup>[19]</sup>。以往研究发现<sup>[20]</sup>,川芎嗪发生不良反应的风险较低,少数患者可出现口干、嗜睡等不良反应。本研究结果显示,在常规治疗基础上联合使用川芎嗪,虽增加不良反应发生风险,但无统计学差异,各组均未出现严重不良反应,说明增加使用川芎嗪剂量,不增加不良反应发生风险,安全性较高。

通过本研究结果,总结以下几点体会:(1)高剂量川芎嗪可提高DR治疗效果,可能与高剂量川芎嗪在一定程度上可弥补川芎嗪有效作用时间<sup>[19]</sup>;(2)增加川芎嗪使用剂量,未增加不良反应发生风险,因此具有安全、可靠、价格低廉的优点,适用于临床治疗DR。总之,在治疗DR时控制血糖是关键,同时建议使用240mg川芎嗪,不仅能提高治疗效果,同时未增加不良反应发生风险。但在治疗过程中仍需要密切观察病情发展,以便及时发现病变有无恶化,并及时采取适当的治疗措施。

#### 参考文献

1 Pelikánová T. Diabetic retinopathy: pathogenesis and therapeutic

- implications. *Vnitř Lék* 2016;62(7-8):620-628
- 2 Hammer SS, Beli E, Kady N, et al. The Mechanism of Diabetic Retinopathy Pathogenesis Unifying Key Lipid Regulators, Sirtuin 1 and Liver X Receptor. *Ebiomedicine* 2017;22:181-190
- 3 殷玲利,彭辉灿. 糖尿病视网膜膜病变的治疗进展. *现代医药卫生* 2017;33(1):80-83
- 4 蔡德福. 川芎嗪治疗糖尿病慢性并发症的临床效果探析. *糖尿病新世界* 2016;19(9):11-12
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). *中国糖尿病杂志* 2014;30(8):26-89
- 6 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(11):851-865
- 7 史婧. 眼底激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性视网膜膜病变的临床效果分析. *当代医学* 2017;23(7):95-97
- 8 唐涵锋,蔡慈珍. 糖尿病视网膜膜病变发病危险因素的临床分析. *糖尿病新世界* 2016;19(24):131-132
- 9 Yan L, Song Y, Tao L, et al. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces. *BMJ Open* 2017;7(1):e013199
- 10 Selvaraj K, Gowthamarajan K, Baruah UK, et al. Current treatment strategies and nanocarrier based approaches for the treatment and management of diabetic retinopathy. *J Drug Target* 2017; 25(5):386-405
- 11 丁剑锋,李璐. 糖尿病视网膜膜病变激光光凝的规范化治疗探讨. *兵团医学* 2016;48(2):40-41
- 12 赵进喜,王世东,黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评. *世界中医药* 2017;12(1):10-15
- 13 张凤俊,易敬林,李晶明,等. 糖尿病视网膜膜病变发病机制研究进展. *眼科新进展* 2016;36(6):584-587
- 14 Huang W, Yang Y, Zhi Z, et al. Effect of Salvia miltiorrhiza and ligustrazine injection on myocardial ischemia/reperfusion and hypoxia/reoxygenation injury. *Mol Med Rep* 2016;14(5):4537-4544
- 15 Yan S, Yang L, Yue YZ, et al. Effect of ligustrazine nanoparticles nano spray on transforming growth factor- $\beta$ /Smad signal pathway of rat peritoneal mesothelial cells induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Chin J Integr Med* 2016;22(8):629-634
- 16 吴沂旎,郝进. 川芎嗪对视网膜膜保护作用机制的研究及临床应用. *中国中医眼科杂志* 2012;22(1):72-75
- 17 陈伟. 川芎嗪治疗糖尿病性视网膜膜病变的疗效观察. *深圳中西医结合杂志* 2015;25(6):104-106
- 18 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津:天津科技翻译出版公司 1992:104-116
- 19 王宇思,赵晓伟,周月宏. 艾塞那肽联合川芎嗪治疗糖尿病视网膜膜病变临床观察. *解放军医药杂志* 2016;28(10):95-99
- 20 郭贺玲. 川芎嗪注射液临床应用近况. *中医临床研究* 2016;8(14):144-146