

重度 NPDR 全视网膜光凝术后羟苯磺酸钙治疗的疗效分析

杨乐, 石蕊

基金项目:陕西省科技厅社会发展攻关计划(No. 2017SF-249)
作者单位:(710068)中国陕西省西安市,陕西省人民医院眼科
作者简介:杨乐,毕业于山东大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:石蕊,毕业于西安交通大学医学院,硕士,副主任医师,研究方向:眼底病. vivianlio@163.com
收稿日期:2017-09-29 修回日期:2018-01-25

Effects of calcium dobesilate in the treatment of non-proliferative diabetic retinopathy after panretinal laser photocoagulation

Le Yang, Rui Shi

Foundation item: Science & Technology Project for Social Development of Shaanxi Province in China (No:2017SF-249)
Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Rui Shi. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. vivianlio@163.com
Received:2017-09-29 Accepted:2018-01-25

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of calcium dobesilate in the treatment of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) after panretinal laser photocoagulation.

• **METHODS:** A total of 40 patients (62 eyes) with clinically diagnosed severe NPDR were randomly divided into control group (22 cases, 31 eyes) and study group (18 cases, 31 eyes). Two groups were all given pan-retinal photocoagulation treatment, while the study group continued to receive calcium dobesilate for 12mo after treatment. After 12mo, before treatment and 12mo after treatment, the changes of best corrected visual acuity (BCVA), average threshold sensitivity, and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were compared between two groups.

• **RESULTS:** The response rate was 55% and 84%, respectively in the control group and study group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared to the pre-treatment measurement, the average threshold sensitivity and RNFL were reduced at 12mo after treatment in control group, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). Compared to the pre-treatment measurement, the average threshold sensitivity and RNFL were reduced at 12mo after treatment in study group, the

difference were not statistically significant ($P > 0.05$). At 12mo after treatment, the difference of the average threshold sensitivity and RNFL between two groups were statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** calcium dobesilate could be effective in preventing the retina from damage of retinal photocoagulation in DR. Compared with simple laser photocoagulation, panretinal laser photocoagulation combined with calcium dobesilate can improve curative effect and visual acuity in NPDR patient.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; laser photocoagulation; calcium dobesilate; curative effect

Citation: Yang L, Shi R. Effects of calcium dobesilate in the treatment of non-proliferative diabetic retinopathy after panretinal laser photocoagulation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(3):502-505

摘要

目的: 探讨重度非增殖型糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)全视网膜光凝术后行羟苯磺酸钙治疗的疗效。

方法: 选取40例62眼重度NPDR患者,随机分为对照组(22例31眼)和观察组(18例31眼)。两组患者均给予全视网膜激光光凝治疗,其中观察组术后给予羟苯磺酸钙12mo治疗。12mo后,观察两组患者治疗前后BVCA、视野平均阈值敏感度和视网膜神经纤维层厚度。

结果: 对照组和观察组治疗后视力有效率分别为55%、84%,治疗有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组术后12mo视野平均阈值敏感度和视网膜神经纤维层厚度较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组术后12mo视野平均阈值敏感度和视网膜神经纤维层厚度较治疗前无明显改变,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后12mo,两组患眼间视野平均阈值敏感度和视网膜神经纤维层厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组术后12mo的RNFL平均厚度与治疗前相比,明显变薄,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组术后12mo的RNFL平均厚度与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后12mo,两组患眼间RNFL平均厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 羟苯磺酸钙可有效减轻全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变术后的远期视功能损伤,羟苯磺酸钙联合激光治疗较单纯激光治疗能更有效地改善重度NPDR患者的预后,提高患者的视力。

关键词: 糖尿病视网膜病变;激光光凝;羟苯磺酸钙;疗效
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.23

引用: 杨乐,石蕊. 重度NPDR全视网膜光凝术后羟苯磺酸钙治疗的疗效分析. 国际眼科杂志2018;18(3):502-505

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种常见的严重危害视力的眼科疾病。全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 一直是有效控制 DR 进展的重要方法,作为一种损伤性的治疗手段,其在发挥有效治疗作用的同时,对视网膜的正常结构和功能造成一定的损伤,部分患者治疗后可出现视力下降、视野缺损等^[1-2]。减轻和改善激光对视网膜功能的不良影响,对 DR 的整体治疗有着重要的意义。羟苯磺酸钙作为一种血管保护剂,在糖尿病早期视网膜病变治疗中有一定的疗效^[3],可通过抑制血管活性物质合成,改善视网膜微循环障碍,稳定和提视功能。为此,我们对一组重度非增殖型糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 全视网膜光凝术后患者给予口服羟苯磺酸钙治疗,并联合视野和光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查,对其疗效做一中长期的临床观察评价,旨在探讨羟苯磺酸钙对 PRP 治疗后视功能和视神经纤维层厚度的影响,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性临床对照研究。选取 2015-01/2016-09 在陕西省人民医院眼科确诊为重度 NPDR 并接受全视网膜光凝治疗的患者共 40 例 62 眼纳入本研究。其中男 26 例 38 眼,女 14 例 24 眼;年龄 38~67 (平均 53.8±6.3) 岁;均为 2 型糖尿病,平均糖尿病病程 9.3±3.4a。符合入选标准的患者入院后随机分为观察组 (行羟苯磺酸钙治疗,18 例 31 眼) 和对照组 (22 例 31 眼)。两组患者在年龄、性别、糖尿病病程、血糖和糖化血红蛋白等资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。纳入标准: (1) 符合 NPDR 和 (或) 轻度糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 诊断标准^[4]; (2) 所有治疗均在本科室完成,所有激光均由同一医师操作完成; (3) 患者血糖水平控制平稳,空腹血糖 $\leq 8\text{mmol/L}$,餐后 2h $\leq 10\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白 (HbA1c) $< 6.9\%$; (4) 所有患者治疗过程中未应用其它改善循环影响视功能的药物。排除标准: (1) 有较严重的全身系统疾病,不能配合治疗并完成全部随访者; (2) 不遵守本方案服用药物者; (3) 合并其它眼内疾病者。患者及其家属知情同意并签署知情同意书,且本临床研究方案获陕西省人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 激光治疗 所有符合入选标准的患者采用 532 眼底激光仪行全视网膜光凝治疗。每 1wk 行光凝 1 次,依次按鼻侧、下方、上方和颞侧治疗,分 4 次完成,共 1200~1500 点。光凝范围为视盘上下、鼻侧各 1PD (视盘直径),黄斑中心凹上下与颞侧各 2PD,保留视盘黄斑束及颞侧上下血管弓之间的后极部;全视网膜光凝激光参数:功率 100~300mW,曝光时间 0.2~0.3s,激光斑直径 200~500 μm ,2~3 级光斑,光斑间距 1 个光斑直径。伴有黄斑水肿者先进行黄斑区域光凝,对于弥漫性黄斑水肿的患者,距离黄斑中心凹 500 μm 外行格栅样激光光凝。格栅样光凝激光参数:功率 90~120mW,光斑 50~100 μm ,曝光时间 0.1~0.2s, I 级光斑,光斑间距 1 个光斑直径。在治疗 2wk 后进行全视网膜光凝。全视网膜光凝术后 1mo 复查 FFA,根据病情,必要时补行激光。

1.2.2 药物治疗 观察组:在常规降血糖治疗的基础上,从第 1 次光凝治疗当天即给予羟苯磺酸钙口服治疗,

表 1 两组患者末次随访视力变化 眼 (%)

组别	眼数	视力提高	视力稳定	视力下降	有效率 (%)
对照组	31	5 (16)	12 (39)	14 (45)	55
观察组	31	16 (52)	10 (32)	5 (16)	84

注:观察组:常规降血糖治疗+视网膜光凝术+羟苯磺酸钙口服;对照组:视网膜光凝术+常规降血糖治疗。

表 2 两组患者手术前后视野平均阈值敏感度变化 ($\bar{x}\pm s$, dB)

组别	眼数	术前	术后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	31	15.23±5.3	11.90±4.33	2.641	<0.05
观察组	31	15.66±4.9	15.17±3.80	0.667	>0.05
<i>t</i>		0.862	2.551		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

注:观察组:常规降血糖治疗+视网膜光凝术+羟苯磺酸钙口服;对照组:视网膜光凝术+常规降血糖治疗。

0.5g/次,3 次/d,连续治疗 12mo 后观察疗效结果。对照组:视网膜光凝术后仅行常规降血糖治疗。

1.2.3 观察指标 所有患眼治疗前 1d 均行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、散瞳后眼底检查、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA)、OCT、视野检查。BCVA 检查采用标准对数视力表;FFA 检查采用血管造影仪;OCT 检查仪为 Cirrus HD-OCT;以视盘为中心,以 1.73mm 为半径测量视乳头周边视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度。视野检查采用全自动视野计 Humphrey740i,检测 30°~60° 环形范围内视野平均阈值敏感度;所有患眼治疗后随访 12mo。治疗 12mo 采用治疗前相同的设备和方法行相关检查,观察治疗后患眼 BVCA、视野平均阈值敏感度和 RNFL 厚度。

疗效评价标准:以末次随访检查结果为疗效判定标准。BCVA 提高 2 行及以上为视力提高;下降 2 行及以上为视力下降;否则为视力无变化。BCVA 较治疗前 BCVA 提高或不变视为治疗有效。FFA 检查结果:静脉串珠样改变减轻,视网膜血管渗漏减轻,视网膜新生血管消退、毛细血管无灌注区消失,黄斑水肿减轻或消失视为治疗有效,否则为无效^[4]。

统计学分析:采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,视野平均阈值敏感度和 RNFL 厚度以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,手术前后数值比较采用配对样本 *t* 检验;视力和眼底疗效结果为计数资料,以百分比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后视力情况 对照组、观察组患眼治疗有效眼数分别为 17、26 眼,有效率为 55%、84%。两组患眼治疗有效率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.14, P<0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者治疗前后视野平均阈值敏感度比较 治疗后 12mo,对照组视野平均阈值敏感度较治疗前降低,差异有统计学意义 ($t=2.641, P<0.05$);观察组视野平均阈值敏感度较治疗前无明显改变,差异无统计学意义 ($t=0.667, P>0.05$);治疗后 12mo,两组患眼间视野平均阈值敏感度比较,差异有统计学意义 ($t=2.551, P<0.05$, 表 2)。

表3 两组患者手术前后视网膜神经纤维层厚度比较

		($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)			
组别	眼数	术前	术后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	31	101.02±9.37	98.01±7.64	3.935	<0.05
观察组	31	100.98±8.63	101.45±10.12	0.622	>0.05
<i>t</i>		0.569	4.023		
<i>P</i>		<i>P</i> >0.05	<i>P</i> <0.05		

注:观察组:常规降血糖治疗+视网膜光凝术+羟苯磺酸钙口服;
 对照组:视网膜光凝术+常规降血糖治疗。

2.3 两组患者治疗前后 RNFL 平均厚度比较 对照组术后 12mo, RNFL 平均厚度与治疗前相比,明显变薄,差异有统计学意义($t=3.935, P<0.05$);观察组术后 12mo, RNFL 平均厚度与治疗前相比,差异无统计学意义($t=0.622, P>0.05$);术后 12mo, 两组患眼间 RNFL 平均厚度比较,差异有统计学意义($t=4.023, P<0.05$, 表 3)。

2.4 两组患者治疗后眼底变化 术后 12mo 复查 FFA: 观察组有效 28 眼(90%), 无效 3 眼(10%); 对照组有效 22 眼(71%), 无效 9 眼(29%)。两组间有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=68.9, P<0.05$)。

3 讨论

随着社会的发展,人们对糖尿病的认识得到了逐步提高,DR 仍是糖尿病致盲的主要并发症,在控制血糖的基础上,定期检查眼底,适时地进行视网膜光凝术治疗,是迄今最有效的控制 DR 进展方法。DR 早期治疗研究组(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)的一项早期研究^[5]认为,对重度 NPDR 患者进行适时的 PRP 治疗,可将其严重视力丧失的风险下降 50%。视网膜光凝术治疗重度 NPDR 的原理是^[6]:破坏视网膜外层,降低其耗氧量,使视网膜内层得到更多的营养和氧供给;光凝使视网膜变薄,使脉络膜血管的氧供给视网膜内层;光凝封闭无灌注区使视网膜缺血得以改善,减少了因缺血而诱导的新生血管生长因子的分泌,从而减少新生血管形成并使之消退,阻止 DR 病情进展。本组临床观察中,单纯视网膜光凝组视力提高 5 眼(16%), 视力稳定 12 眼(39%), FFA 检查眼底变化有效 22 眼(71%), 说明激光可有效遏制 NPDR 病情发展,控制视力损失。

视网膜光凝术在有效遏制疾病的同时,作为一种有创性的治疗方法破坏了视网膜光感受器视网膜色素上皮(RPE)复合体,诱发黄斑水肿、视野缺损、视敏度下降等一系列的视功能损伤。视网膜激光光凝术所致的视网膜功能损害的机制可分为三方面^[7]:(1)光凝直接损伤所造成的视网膜功能破坏;(2)光凝部位之间的视网膜水肿、浆液性脱离;(3)光凝所致血-视网膜屏障的破坏、炎症反应、自由基的毒性作用等因素引起的视网膜整体功能的下降。Lee 等^[8]在一份关于 DR 患者行 PRP 后的长期随访观察中发现,相对治疗前,PRP 术后 3~6mo 时 RNFL 显著增厚,而术后 24mo 则显著变薄。本试验观察单纯视网膜光凝组,在治疗后 12mo 测量 RNFL 厚度为 $98.01 \pm 7.64 \mu\text{m}$, 较治疗前变薄($t=3.935, P<0.05$), 这与 Muqit 等^[9]和 Kim 等^[10]研究结果一致,说明 PRP 在远期可造成

RNFL 变薄。张茉莉等^[11]在 577、532nm 的 PRP 治疗 NPDR 疗效的临床观察中发现,单纯 532nm 激光 PRP 可造成视野平均阈值敏感度的下降,并恢复缓慢。本试验观察单纯视网膜光凝组在治疗后 12mo 视野平均阈值敏感度值为 $11.90 \pm 4.33 \text{dB}$, 较治疗前下降,差异有统计学意义($t=2.641, P<0.05$), 这与钱彤等^[12]对糖尿病激光术后视野改变的观察结果一致。说明 PRP 在有效阻止 DR 进一步恶化的同时,对视功能也造成了一定的损害。

如何在激光有效阻止病情进展的同时,稳定并进一步改善视功能,提高患者视力,是 DR 临床治疗中的关注点。羟苯磺酸钙具有降低毛细血管通透性和脆性、增加血红蛋白的柔韧性、改善淋巴回流、减少毛细血管活性物质的释放、抑制血小板聚集、阻止毛细血管基底膜增厚、抑制血栓形成、减低血小板活性等功能,还可通过调节微血管壁的生理功能、降低血浆黏稠度和减少血小板聚集等机制来调节微循环功能。Fegghi 等^[13]临床观察中通过 OCT 检测发现,羟苯磺酸钙联合激光可减轻 DR 黄斑水肿。Solà-Adell 等^[14]在糖尿病大鼠试验中发现,羟苯磺酸钙可预防阻止早期 DR 神经退化和血管渗漏,还发现羟苯磺酸钙可能抑制参与早期微血管修复的糖尿病诱导因子 ET-1/ETA 受体上调,通过其抗氧化性以及下调谷氨酸活性,并参与上调糖尿病引起的 VEGF 和 PKC 介导的 p38 MAPK 通路,从而起到预防阻止神经退化、血管渗漏的作用。本试验通过观察羟苯磺酸钙联合激光治疗组 31 眼患眼,结果视力提高 16 眼,视力稳定 10 眼,有效率 84%, 与单纯激光治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。激光后 12mo, 羟苯磺酸钙联合治疗组视野平均阈值敏感度较治疗前无明显改变,差异无统计学意义($t=0.667, P>0.05$); 研究中通过 OCT 观察 RNFL 厚度的变化,羟苯磺酸钙联合治疗组术后 12mo 的 RNFL 平均厚度与治疗前相比,差异无统计学意义($t=0.622, P>0.05$)。术后 12mo 复查 FFA: 羟苯磺酸钙联合治疗组有效 28 眼(90%), 单纯激光组有效 22 眼(71%), 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结合上述观察指标提示,羟苯磺酸钙可有效减轻 PRP 治疗 DR 术后的远期视功能损伤,且羟苯磺酸钙联合激光治疗较单纯激光治疗能更有效地改善重度 NPDR 患者的预后,提高患者的视力。

参考文献

- 1 齐佳,郭蕊,周云,等.应用多焦视网膜电图进行激光治疗糖尿病视网膜病的临床研究. 临床眼科杂志 2017;25(2):125-128
- 2 Mukhtar A, Khan MS, Junejo M, et al. Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2016;32(1):221-224
- 3 Ribeiro ML. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomized double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1591-1600
- 4 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factor for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):S823-833
- 5 Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical applications of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS report number 8. *Ophthalmology*

1981;88(7):583-600

6 张承芬,张惠蓉,糖尿病的眼部并发症及治疗.北京:人民卫生出版社 2003:62

7 张欣,于强,于敏忠,等.光凝所致糖尿病视网膜病变视网膜功能改变的定量研究.中华眼底病杂志 2001;17(3):181-183

8 Lee SB, Kwag JY, Lee HJ, et al. The longitudinal changes of retinal nerve fiber layer thickness after panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy patients. *Retina* 2013;33(1):188-1939 Muqit MM, Wakely L, Stanga PE, et al. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2010; 24 (7): 1136-1142

10 Kim JJ, Im JC, Shin JP, et al. One-year follow-up of macular ganglion cell layer and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness

changes after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 (2):213-217

11 张茉莉,田蓓,魏文斌. 577、532 nm 激光全视网膜激光光凝治疗非增生型糖尿病视网膜病变疗效比较.中华眼底病杂志 2016;32 (2):135-139

12 钱彤,黎晓新,姜燕荣,等.糖尿病视网膜病变激光术后视野的改变.中国实用眼科杂志 2000;18(6):358-360

13 Fegghi M, Farrahi F, Abbaspour M, et al. Effect of adding oral calcium dobesilate to laser photocoagulation on the macular thickness in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Adv Pharm Bull* 2014;4(4):375-37814 Solà-Adell C, Bogdanov P, Hernández C, et al. Calcium Dobesilate Prevents Neurodegeneration and Vascular Leakage in Experimental Diabetes. *Curr Eye Res* 2017;42(9):1273-1286

关于视力的记录及统计分析

论文中凡小数、分数视力或五分记录(缪氏法)请参照《各种视力记录方式的对照关系》换算成 LogMAR 视力进行计量资料的统计学分析,也可 ETDRS 记分记录后进行统计分析,而对于小数、分数或五分记录视力只能按计数资料进行统计分析。

各种视力记录方式的对照关系

Snellen 分数记录	小数记录	缪氏法(5分表达)	最小分辨角的对数表达(LogMAR)	ETDRS 记分
20/10	2.0	5.3	-0.3	96 ~ 100
20/12.5	1.6	5.2	-0.2	91 ~ 95
20/16	1.25	5.1	-0.1	86 ~ 90
20/20	1.0	5.0	0.0	81 ~ 85
20/25	0.8	4.9	0.1	76 ~ 80
20/32	0.63	4.8	0.2	71 ~ 75
20/40	0.5	4.7	0.3	66 ~ 70
20/50	0.4	4.6	0.4	61 ~ 65
20/63	0.32	4.5	0.5	56 ~ 60
20/80	0.25	4.4	0.6	51 ~ 55
20/100	0.2	4.3	0.7	46 ~ 50
20/125	0.16	4.2	0.8	41 ~ 45
20/160	0.125	4.1	0.9	36 ~ 40
20/200	0.1	4.0	1.0	31 ~ 35
20/250	0.08	3.9	1.1	26 ~ 30
20/333	0.06	3.8	1.2	21 ~ 25
20/400	0.05	3.7	1.3	16 ~ 20
20/500	0.04	3.6	1.4	11 ~ 15
20/667	0.03	3.5	1.5	6 ~ 10
20/800	0.025	3.4	1.6	1 ~ 5