

川芎嗪联合前列地尔治疗背景性糖尿病视网膜病变疗效的临床观察

周伟或 闫爽[△] 刘思颖 朗宁 李志平 吉宗珊 张瑛琪 王玉晶

(哈尔滨医科大学附属第四临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的 探讨川芎嗪(Ligustrazine)联合前列地尔(Alprostadi)治疗背景性糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy ,DR)的作用与疗效。方法 收集近年我院糖尿病伴背景性 DR 共 73 例(112 只眼),分别按治疗中应用川芎嗪联合前列地尔或拜阿司匹林分为治疗组与对照组,比较两组治疗前后患者眼底病变改善情况。结果 川芎嗪联合前列地尔的治疗组疗效比拜阿司匹林的对照组好;眼底荧光检查表明,治疗组眼底病变改善明显好于对照组,差异显著($P<0.05$)。结论 川芎嗪联合前列地尔对 DR 有较好的疗效。

关键词 川芎嗪;前列地尔;背景性糖尿病视网膜病变

中图分类号 R 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)14-2713-03

The Effectiveness of Ligustrazine Combined with Alprostadi Treatment on Background Diabetic Retinopathy

ZHOU Wei-yu, YAN Shuang[△], LIU Si-ying, LANG Ning, LI Zhi-ping, JI Zong-shan, ZHANG Ying-qi, WANG Yu-jing

(The Fourth Hospital of Harbin Medical University, 150001, Harbin, China)

ABSTRACT Objective: Diabetic retinopathy (DR) is a blinding oculopathy which seriously influence human health and the leading cause of blind in old patient beyond the age of 50 in China. This study aimed to observe the therapy effectiveness of Ligustrazine combined with Alprostadi for background DR and discuss the mechanism. **Methods:** Select background DR patients ($n=73$). To treat the retinopathy eyes ($n=112$), we set treatment group by using Ligustrazine combined with Alprostadi and control group by using Ligustrazine and Aspirin. Compare the eyeground pathological changes before and after treatment. **Results:** Treatment using Ligustrazine combined with Alprostadi had a better performance after therapy compared before than Ligustrazine and Aspirin. The overall efficacy was 68.97% in treatment group, while 38.89% in control group. Fluorescein fundus angiography showed that improvement for treatment was obvious better than control, ($P<0.05$). **Conclusion:** Ligustrazine combined with Alprostadi therapy is effective for treat diabetic background retinopathy. Conservative medical management plays an important role in DR.

Key words: Ligustrazine; Alprostadi; Background diabetic retinopathy

Chinese Library Classification(CLC): R Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)14-2713-03

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy ,DR)是糖尿病(diabetes mellitus ,DM)最常见并且较为严重的视网膜血管病,病程超过 10 年,大部分患者会合并程度不同的视网膜病变。病程在 20 年以上的糖尿病患者 DR 发病率 1 型糖尿病为 99% 2 型糖尿病为 60%以上^[1]。随着我国糖尿病患病率逐年上升,DR 的患病率与致盲率也呈逐年上升的趋势。因此早期进行全面合理的综合治疗是十分必要的。本研究对确诊为背景性 DR 的患者分别以常规治疗联合拜阿司匹林和常规治疗联合川芎嗪联合前列地尔治疗两种方案对早期眼底病变的转归进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 对象的选择

回顾分析我院 2005 年 1 月~2011 年 9 月的糖尿病伴眼底病变的病例。选取如下入组标准 (1)符合 2011 年 ADA 糖尿

病的诊断标准 (2)眼底荧光造影示眼底病变为 期~ 期; (3)糖化血红蛋白控制在 6.5% 以内 (4)空腹血糖控制在 5 mol/L~7 mol/L,餐后 2 h 血糖控制在 8 mol/L~10 mol/L 范围内 (5)血压控制在 130/80 mmHg~140/90 mmHg 之间 (6)总胆固醇控制在 2.4 mmol/L~5.17 mmol/L,甘油三酯 0.4 mmol/L~2.3 mmol/L (7)年龄小于 65 岁。排除标准设定如下 (1)未能完成有效眼底荧光造影者 (2)糖化血红蛋白、血压、总胆固醇及甘油三酯不达标者 (3)年龄超过 65 岁 (4)合并有心脑血管和造血系统等严重损伤的患者 (5)有精神疾患者 (6)眼底荧光造影示眼底病变为 期~ 期 (7)合并其他眼病患者。

1.2 分组

根据治疗过程中是否系统按疗程使用川芎嗪及前列地尔治疗或拜阿司匹林,将病例分为治疗组和对照组。(1)治疗组:34 例(58 只眼),其中男 22 例,女 12 例,年龄在 49 岁~65 岁,平均年龄 57 ± 7.6 岁;其中 DR 期 24 只眼,期 20 只眼,期 14 只眼,仅合并高血压者 8 例,仅合并缺血性脑血管疾病者 4 例,仅合并冠心病者 7 例,合并高血压和冠心病者 6 例,合并高血压和缺血性脑血管疾病者 5 例,合并高血压、冠心病和缺血性脑血管疾病者 4 例。(2)对照组:39 例(54 只眼),其中男 25 例,女 14 例,年龄 45 岁~64 岁,平均年龄 55 ± 8.2 岁;其中

作者简介:周伟或(1982-),女,硕士,住院医师,主要研究方向:糖尿病及其并发症的诊断与治疗

[△]通讯作者:闫爽(1967-),女,硕士生导师,主任医师,教授

电话:0451-85939489 E-mail:hmu.yanshuang@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-11-03 接受日期:2011-11-27)

DR 期 23 只眼, 期 18 只眼, 期 13 只眼, 仅合并高血压者 9 例, 仅合并缺血性脑血管疾病者 11 例, 仅合并冠心病者 9 例, 合并高血压和冠心病者 6 例, 合并高血压和缺血性脑血管疾病者 4 例, 合并高血压、冠心病和缺血性脑血管疾病者 0 例。

1.3 治疗方法

治疗组和对照组均进行常规治疗: 生活方式干预、口服降糖药或 / 和胰岛素治疗, 空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白均在要求范围, 高血压病加用 ACEI 类或 ARB 类降压药, 使血压控制在要求范围, 冠心病加用单硝酸异山梨酯, 缺血性脑血管病加用尼莫地平, 病情稳定。对照组: 口服拜阿司匹林, 每日一次, 一次 0.1 g, 睡前口服。治疗组: 将川穹嗪 0.12 克溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 缓慢静脉滴注, 每日 2 次, 前列地尔 10 μg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 20 mL 中, 缓慢静脉推注, 每日一次, 14 d 为 1 疗程。治疗 1 个 ~2 疗程。比较两组病人治疗 1 个 ~2 个疗程后的疗效及眼底血管荧光造影资料。

1.4 疗效判断标准

(1) 眼底血管荧光造影示眼底病变分期。期: 有微血管瘤

或并小出血点; 期: 有黄白色硬性渗出或伴有出血斑; 期: 有白色软性渗出或伴有出血斑。期: 有新生血管形成, 玻璃体积血。(2) 疗效。显效: 眼底病变期或期转变为正常, 眼底病变期转变为期或期; 有效: 眼底病变期转变为期, 眼底病变期转变为期或期; 无效: 眼底病变无变化, 恶化: 眼底病变加重, 如期转变为期, 期转变为期或期, 期转变为期^[2]。总有效率 = (显效数 + 有效数) / 治疗例数 × 100%。

1.5 统计学分析

两组有效率的比较用 χ^2 检验法; 两组眼底荧光造影等级资料比较用秩和检验法。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 1 个 ~2 个疗程后, 治疗组总有效率高于对照组, 经 χ^2 检验, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect of two groups

分组 Group	病例数 n	治疗 1-2 疗程 Treatment of 1-2 course				总有效率 Total efficiency
		显效 Effect	有效 Effective	无效 Invalid	恶化 Deterioration	
对照组 Control	54	10	11	25	8	38.89%
治疗组 Treatment	58	22	18	16	2	68.97%

总有效率 = (显效数 + 有效数) / 治疗例数 × 100%。

Total efficiency = (Effective number + Effective number) / The total number of treatment × 100%

两组资料治疗前差异不显著。治疗 1 个 ~2 个疗程后, 治疗组眼底血管改善优于对照组, 经秩和检验, 两组差异显著 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.2 两组治疗前后荧光造影结果比较

表 2 两组眼底血管荧光造影比较

Table 2 Comparison of fundus fluorescing angiography of two groups

组别 Group	病例数 n	治疗前 Before treatment				治疗 1-2 疗程 1-2 course			
		正常 Normal	~ 期 Stage to	~ 期 Stage to	~ 期 Stage to	正常 Normal	~ 期 Stage to	~ 期 Stage to	~ 期 Stage to
对照组 Control	54	0	23	18	13	0	9	24	12
治疗组 Treatment	58	0	24	20	14	0	20	25	10
U									
U value				1497				1923.999	
P									
P value				0.656077				0.018553	

3 讨论

糖尿病是因患者体内胰岛素相对或绝对缺乏引起血糖过高造成的一类疾病, 长期血糖过高, 可导致血管壁的改变, 引起动脉硬化及毛细血管壁的改变, 包括基膜增厚、内皮改变和外

皮细胞消失, 管壁的溶纤维蛋白的功能下降, 导致视网膜等组织缺氧、新生血管及微血管瘤的形成。这些改变极易导致视网膜出血、玻璃体积血等眼部出血性疾病。临床表现为视网膜微动脉瘤、小出血点、黄白色硬性视网膜渗出和出血斑, 有时伴有眼底新生血管、玻璃体积血及纤维化条索增殖, 并发现视网膜脱

离等^[3]。DR 期 - 期应积极地采用内科治疗^[4],治疗的关键应是降低血糖及血液粘稠度,改善微循环,增加视网膜等眼组织的氧供应从而减少新生血管及微血管瘤的形成。

川芎嗪是从伞形科植物川芎的根茎中提取的有效成分,化学名为四甲基吡嗪,具有扩张血管、抗血小板聚集、改善组织微循环、调节脂质代谢、抗脂质过氧化、抑制自由基产生、抗组织纤维化、钙离子阻断和抗细胞凋亡等作用^[5],临床主要用于缺血性心脑血管疾病的治疗。近年的研究表明川芎嗪对 DR 起保护作用表现为(1)抗自由基损伤作用:川芎嗪能提高糖尿病大鼠视网膜组织超氧化物歧化酶(SOD)的活性,增强组织抗氧化能力,抑制丙二醛(MDA)的产生,从而对糖尿病视网膜组织中自由基损伤起一定的保护作用^[6]。(2)影响血管内皮生长因子(VEGF):近年研究发现,VEGF 在 DR 的发生、发展,尤其在视网膜新生血管形成过程中发挥重要作用^[7-8]。因此,从不同层次拮抗 VEGF 的作用即可能防止新生血管的形成。陈少强等的研究显示,川芎嗪能通过抑制 VEGF 在糖尿病大鼠视网膜的过度表达,对糖尿病大鼠视网膜病变起保护作用^[9]。(3)影响糖基化终产物(AGES)作用下低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达:慢性高血糖所致体内 AGES 的形成及积累是导致早期 DR 的重要原因。Treins 等^[10]报道 AGES 活化 HIF-1 α 刺激 VEGF 的表达,可能对 DR 的发展起重要作用。川芎嗪可抑制 AGES 作用下的人视网膜色素上皮(RPE)细胞中 HIF-1 α 的表达,从而降低 DR 中 VEGF 的生成,抑制新生血管的产生^[11]。(4)影响组织型纤溶酶原激活物(TPA)水平:细胞外基质成分变化在 DR 的发生和发展过程中起重要作用。TPA 作为纤溶蛋白溶解系统的重要组成部分,涉及细胞外基质的降解活动,参与其主要成分的合成与分解。川芎嗪能通过降低大鼠视网膜 TPA 水平而对 DR 的发生起防治作用^[12]。(5)抑制醛糖还原酶(AR)和一氧化氮合成酶(NOS)的活性:川芎嗪能抑制 AR 和 NOS 的活性,从而抑制因多元醇代谢异常而引起的细胞渗透性损伤和一氧化氮(NO)的大量生成,对 DR 起保护作用^[13]。(6)改善眼部血液流变学:有研究表明,川芎嗪可明显改善持续高眼压兔眼微循环状况,使血黏滞度降低,血流速加快,并减少出血、渗出,使视神经轴突肿胀减轻,从而起到保护视神经的作用^[14];另外,川芎嗪还对高眼压兔视网膜神经节细胞和双极细胞损伤有保护作用,其机制可能与川芎嗪能扩张视网膜及视神经的供血血管、改善眼的血液供应有关^[15]。

前列地尔为前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂,使前列地尔分子脂化,减少了肺部灭活。其具有强烈扩血管、抗血小板凝聚作用,正常情况下对微循环调节起极其重要的作用^[16]。而在病理条件下,对病变血管有特殊的亲和力能在病变组织高浓度聚集,更好地聚集在炎症病灶及血管处,提高 PGE₁ 疗效,发挥其靶向作用。它可直接作用于痉挛眼部血管,增加血流量,降低血管阻力,防止缺血、改善血流变,改善眼部微循环。

本研究中病情相似的两组病例,在同样的常规治疗基础上,血糖血压血脂得到同样有效控制的前提下,以川芎嗪联合前列地尔治疗的这组病例,眼底病变的疗效较好,眼底血管改善也明显优于拜阿司林对照组,且未出现明显副作用,表明内科治疗在 - 期 DR 中占有重要地位,同时说明川芎嗪联合

前列地尔在背景性 DR 的内科治疗中的重要作用。

参考文献(References)

- [1] 惠延年. 眼科学(第五版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 173-174
Hui Yan-nian. Ophthalmology (Fifth edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 173-174
- [2] 黄叔仁, 张晓锋. 眼底病诊断与治疗 [M]. 人民卫生出版社, 2003: 249-257
Huang Shu-ren, Zhang Xiao-feng. Diagnosis and treatment of fundus [M]. People's Medical Publishing House, 2003: 249-257
- [3] Chen Y, Zhu X H. The pathologic mechanism of diabetic retinopathy [J]. Int J Ophthalmol, 2006, 6(2): 433-435
- [4] 胡绍文, 郭瑞林, 童光焕. 实用糖尿病学[M]. 第 2 版. 人民军医出版社, 2003: 355-363
Hu Shao-wen, Guo Rui-lin, Tong Guang-huan. Practice of diabetology [M]. People's Military Medical Press (Second edition), 2003: 355-363
- [5] 杨继英. 丹参素的药理作用研究进展 [J]. 中华临床医学杂志, 2007, 8(4): 45-47
Yang Ji-ying. The pharmacological effects research of Danshensu [J]. Chinese J Clin Practical Medicine, 2007, 8(4): 45-47
- [6] Huang Y, Chen S Q, Chen R H, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on the free radical retinal damage in diabetic rats [J]. J Fujian Med Univ, 2001, 35(2): 124-126
- [7] Wu Y, Zhang Q, Ann D K. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts [J]. Am J Physiol Cell, 2004, 286(4): 905-912
- [8] Tamin Q, Qingwen X, Antonia M, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(10): 2408-2413
- [9] Chen S Q, Huang Y, Chen R H, et al. Effect of treatment with tetramethylpyrazine and aminoguanidine on VEGF in the retina of diabetic rats [J]. Chin J Histochem Cytochem, 2002, 11(3): 294-296
- [10] Treins C, Giorgetti-peraldi S, Mordaca J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 43836-43841
- [11] Chen Z P, Jiang D Y, Tang L S, et al. Effects of tetramethylpyrazine on the expression of hypoxia-inducible factor-1 α in human retinal pigment epithelium induced by AGES [J]. Chin J Ocular Fundus Dis, 2006, 22(1): 55-56
- [12] Chen S Q, Huang Y, Yang R M, et al. Effect of ligustrazine on tissue-type plasminogen activator in the retina of rats with diabetes mellitus [J]. J Tradit Chin Ophthalmology, 2004, 14(1): 2-4
- [13] Huang Y, Chen S Q, Chen R H, et al. Protective mechanism of TMP on the retinal tissue of diabetic rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2002, 18(5): 18-20
- [14] Li X L, Yang L Z, Kang F Y, et al. The effect of ligustrazine on the microcirculation of rabbit eyes with continuous elevated IOP [J]. J Chin Microcirc, 2001, 5(2): 119-120
- [15] Song Z M, Cui S X, Zhang D X. Protective effect of TMP on retinal ganglions and bipolar cells of rabbits with elevated intraocular pressure [J]. J Fourth Mil Med Univ, 2001, 22(6): 514-517
- [16] 张喆, 于德民, 赵伟, 等. 前列地尔对糖尿病肾病患者尿蛋白影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10: 276-279
Zhang Zhe, Yu De-min, Zhang Wei, et al. Influence of Alprostadil on urine protein in diabetic nephropathy [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2002, 10: 276-279