

胰激肽原酶联合递法明治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察

刘克锋*,周霖,赵杰*(郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450000)

中图分类号 R774.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0250-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.34

摘要 目的:观察胰激肽原酶联合递法明治疗糖尿病视网膜病变患者的疗效。方法:选取糖尿病视网膜病变患者120例,按随机数字表法分为对照组A、对照组B和联合组,各40例。对照组A患者给予胰激肽原酶肠溶片240 IU,tid,对照组B患者给予递法明片1.2 g,bid,联合组患者给予同等剂量胰激肽原酶肠溶片和递法明片联合治疗。比较3组患者治疗前后的视力及眼动脉(OA)、视网膜中央动脉(CRA)、睫状后动脉(PCA)的收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)和阻力指数(RI),并评价3组患者的疗效。结果:治疗后,3组患者视力明显上升,OA、CRA、PCA的PSV、EDV水平升高,RI减小,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组患者治疗后的视力及OA、CRA、PCA的PSV、EDV明显高于对照组A、对照组B,RI明显低于对照组A、对照组B,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组患者总有效率明显高于对照组A和对照组B,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:胰激肽原酶联合递法明片能明显改善糖尿病视网膜病变患者视网膜血流动力学指标,提高临床疗效。

关键词 糖尿病视网膜病变;胰激肽原酶;递法明;血流动力学;疗效

Efficacy Observation of Kallidinogenase Combined with Difrarel in the Treatment of Diabetic Retinopathy

LIU Kefeng, ZHOU Lin, ZHAO Jie (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of kallidinogenase combined with difrarel in the treatment of diabetic retinopathy. METHODS: 120 patients with diabetic retinopathy were randomly divided into control group A, control group B and combination group, with 40 cases in each group. Control group A was given Kallidinogenase enteric-coated tablet 240 IU, tid, control group B was given Difrarel tablet 1.2 g, bid, and combination group equivalent dose of Kallidinogenase enteric-coated tablet combined with Difrarel tablet. The vision, peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) and resistance index (RI) of ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and posterior ciliary artery (PCA) were compared among 3 groups before and after treatment. Therapeutic efficacy was observed in 3 groups. RESULTS: After treatment, vision of 3 groups significantly improved; PSV and EDV of OA, CRA and PCA increased while RI of OA, CRA and PCR decreased, with statistical significance ($P<0.05$). vision, PSV and EDV of OA, CRA and PCA in combination group were significantly higher than in control group A and control group B after treatment, while RI of OA, CRA and PCA was significantly lower than control group A and control group B, with statistical significance ($P<0.05$); total effective rate of combination group was significantly higher than that of control group A and control group B, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Kallidinogenase combined with difrarel can improve retinal hemodynamics indicator and clinical efficacy of patients with diabetic retinopathy

KEYWORDS Diabetic retinopathy; Kallidinogenase; Difrarel; Hemodynamics; Efficacy

- 2013,46(6):325.
- [4] 王占敏,宓为峰,王晓志,等.阿立哌唑与喹硫平治疗精神分裂症的疗效和安全性[J].中国临床药理学杂志,2012,28(12):941.
- [5] 张治华,邓雪峰,李建平.帕利哌酮与喹硫平治疗双相抑郁障碍的疗效对比[J].中国处方药,2014,12(2):36.
- [6] 张桦,郭晓云,吴彦.丙戊酸盐治疗双相情感障碍的研究进展[J].上海医药,2014,35(19):16.
- [7] 伍光辉.阿立哌唑的临床应用进展[J].内科,2014,9(4):481.
- [8] 储文革,许嘉燕.非经典抗精神病药在双相情感障碍治疗中的研究及展望[J].四川精神卫生,2014,27(4):380.
- [9] 刘永桥,宓为峰,王晓志,等.阿立哌唑与喹硫平治疗精神分裂症的疗效与安全性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):505.
- [10] 包玲,胡晓华.阿立哌唑与喹硫平用于老年期精神分裂症治疗疗效与安全性对比研究[J].大家健康:学术版,2014,8(15):88.
- [11] Rocio PI, Ortiz-Garcia de la FV, Obdulia MG, et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis[J]. *Schizophrenia Research*, 2014, 15(91):32.
- [12] Crespo FB, Ortiz-Garcia de la FV, Mata I, et al. Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year[J]. *Psychopharmacology*, 2013, 56(43):21.
- [13] Berger A, Edelsberg J, Sanders KN, et al. Medication adherence and utilization in patients with schizophrenia or bipolar disorder receiving aripiprazole, quetiapine, or ziprasidone at hospital discharge: a retrospective cohort study[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12(32):21.

* 药师。研究方向:临床药学,药物基因组学与药动学。电话:0371-66862570。E-mail:liukefeng-num.1@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:临床药学,药物基因组学与药动学。电话:0371-66863007。E-mail:hnmuzj@163.com

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-12-01)

(编辑:黄欢)

随着生活方式的改变以及人类寿命的延长,糖尿病患病率在世界范围内日益增多。据报道,糖尿病患者人群将由目前的3.66亿增加到2030年的5.52亿,长期糖尿病并发糖尿病视网膜病变(DR),也是成年人视力丧失的主要原因之一,每年可导致12 000至24 000例患者失明^[1]。为了降低DR发生率及严重程度,除了判断患者风险、降血糖、降血压外,还应给予患者药物治疗、激光治疗或手术治疗,以延缓病情发生发展^[2]。因此,本研究选择胰激肽原酶肠溶片联合递法明片治疗DR患者,以观察两种药物联合应用的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年1月—2015年2月在我院确诊为单纯型DR的患者120例。按随机数字表法分为对照组A、对照组B与联合组,各40例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情并签署知情同意书。3组患者一般资料比较见表1。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	病程,年	DR分期,例		
		男性	女性			I	II	III
对照组A	40	21	19	54.28±6.86	54.28±6.86	17	13	10
对照组B	40	19	21	54.58±6.54	11.23±5.92	16	12	12
联合组	40	22	18	54.78±6.51	11.35±5.63	18	13	9

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合国际卫生组织糖尿病诊断标准(1999年)以及1984年第一届全国眼底病学术会议制订的分期标准中的I~III期。排除标准:(1)糖尿病视网膜病变处于增殖期者;(2)合并有心、肝、肾功能障碍或造血系统疾病者;(3)合并有白内障、青光眼、视网膜脱离、玻璃体或角膜混浊等眼部疾病者;(4)妊娠或哺乳期者;(5)对试验药物过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者接受糖尿病常规治疗,包括降血糖、降血压、降血脂、控制饮食以及适当运动等。对照组A患者口服胰激肽原酶肠溶片(上海丽珠制药有限公司,批准文号:国药准字H20041297,规格:120 IU/片)240 IU, tid; 对照组B患者口服递法明片(法国乐康美的澜制药厂,批准文号:Z20110014,规格:0.4 g/片)1.2 g, qd; 联合组患者口服同等剂量胰激肽原酶肠溶片和递法明片。3组患者均治疗12周。

1.4 观察指标

所有患者于治疗前、后分别采用国际标准视力表检查视力,采用彩色多普勒超声测定眼动脉(OA)、视网膜中央动脉(CRA)、睫状后动脉(PCA)的收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)以及阻力指数(RI)。左右眼同时检测,将左右眼的平均值作为测定值,各指标测定3次,取平均值。

1.5 疗效判断标准^[3]

显效:视力至少进步4行,或视力在1.0以上;有效:视力至少进步2行;不变:视力增减不超过1行;恶化:视力至少降低2行。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学处理。计量资料采用t检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,以%表示。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后视力比较

3组患者治疗前视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者视力较治疗前明显升高,且联合组患者视力明显高于对照组A、对照组B,差异有统计学意义($P<0.05$)。3组患者治疗前后视力比较见表2。

表2 3组患者治疗前后视力比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of vision among 3 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	视力
对照组A	40	治疗前	0.37±0.22
		治疗后	0.47±0.21*
对照组B	40	治疗前	0.36±0.25
		治疗后	0.49±0.24*
联合组	40	治疗前	0.37±0.23
		治疗后	0.58±0.24**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组A、对照组B比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group A, control group B, ** $P<0.05$

2.2 3组患者OA、CRA、PCA的PSV、EDV和RI比较

3组患者治疗前OA、CRA、PCA的PSV、EDV、RI水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者OA、CRA、PCA的PSV、EDV水平均较治疗前明显增加,且联合组患者高于对照组A、对照组B,RI水平降低,且联合组患者低于对照组A、对照组B,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后,对照组A与对照组B患者OA、CRA、PCA的PSV、EDV、RIE比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后OA、CRA、PCA的PSV、EDV和RI比较见表3。

表3 3组患者治疗前后OA、CRA、PCA的PSV、EDV和RI比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 3 Comparison of PSV, EDV and RI of OA, CRA and PCA among 3 groups ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	时期	OA			CRA			PCA		
		PSV, cm/s	EDV, cm/s	RI, cm/s	PSV, cm/s	EDV, cm/s	RI, cm/s	PSV, cm/s	EDV, cm/s	RI, cm/s
对照组A	治疗前	27.70±1.40	5.92±0.49	0.68±0.03	7.69±0.42	3.67±0.37	0.69±0.04	7.12±0.45	3.35±0.33	0.67±0.04
	治疗后	28.42±1.62*	6.67±0.53*	0.66±0.03*	7.89±0.45	3.82±0.38	0.66±0.04*	7.47±0.46*	3.55±0.34*	0.65±0.05*
对照组B	治疗前	27.39±1.45	5.81±0.48	0.68±0.04	7.78±0.47	3.70±0.39	0.68±0.03	7.10±0.49	3.31±0.37	0.68±0.04
	治疗后	28.08±1.50*	6.59±0.51*	0.66±0.04*	8.04±0.50*	3.92±0.44*	0.66±0.03*	7.46±0.53*	3.57±0.35*	0.65±0.05*
联合组	治疗前	27.29±1.51	5.82±0.46	0.67±0.04	7.75±0.43	3.71±0.36	0.68±0.04	7.14±0.48	3.32±0.35	0.68±0.04
	治疗后	29.18±1.70**	7.19±0.51**	0.64±0.04**	8.34±0.45**	4.10±0.36**	0.64±0.04**	7.79±0.48**	3.73±0.36**	0.63±0.04**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组A、对照组B比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group A, control group B, ** $P<0.05$

2.3 3组患者临床疗效比较

联合组患者总有效率为75.0%，明显高于对照组A的47.5%、对照组B的45.0%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者临床疗效比较见表4。

表4 3组患者临床疗效比较(例)

Tab 4 Comparison of therapeutic efficacy among 3 groups (case)

组别	n	显效	有效	不变	恶化	总有效率, %
对照组A	40	9	10	18	3	47.5
对照组B	40	9	9	20	2	45.0
联合组	40	16	14	10	0	75.0

3 讨论

糖尿病血管并发症一般分为微血管并发症和大血管并发症,其中,DR是最常见的糖尿病微血管并发症,是一种具有特异性改变的眼底病变^[4]。正常者的眼底动脉频谱呈三峰两谷形态,收缩峰陡直,波形外缘完整,S峰后有明显切迹,随后为舒张期D峰,而糖尿病患者的眼底微血管受损引起血管基底膜增厚,局部血管阻塞,致收缩期峰值流速降低,加速时间延长,舒张期频谱低平,血流阻力增大^[5]。Karami M等^[6]发现,DR患者的睫状后动脉PSV和EDV较健康者明显降低,OA和中心视网膜静脉RI较健康者明显升高,DR患者视网膜血流处于低流速、低灌注、高阻力状态。在高糖环境下,大量产生的活性氧通过损伤视网膜微血管介导DR发生发展,引起毛细血管萎缩。视网膜蛋白激酶C激活促进微血管通透性以及缩血管物质内皮素-1表达增加,从而引起视网膜血流动力学发生改变;多元醇途径亢进产生过多的山梨醇、果糖可损伤细胞结构功能,进而诱导微血管损伤以及微血管瘤形成等病理变化,同时,终末糖基化产物的形成与堆积加剧了视网膜血管细胞硝基化应激,启动了细胞凋亡,故DR的发生与多种生化异常相关^[7-9]。

本研究显示,对照组A、对照组B患者治疗后的PSV、EDV较治疗前增加,RI较治疗前减小,但差异无统计学意义($P > 0.05$),说明胰激肽原酶和递法明能够改善DR患者血流动力学,但作用有限,与杨金奎^[10]的观点相一致。联合组患者治疗后的PSV、EDV较治疗前明显增加,RI较治疗前明显减小,且PSV、EDV明显高于对照组A、对照组B,RI明显小于对照组A、对照组B,提示胰激肽原酶与递法明联合用药的效果优于单一用药。这是因为胰激肽原酶促使激肽原降解为激肽,激肽作用于血管平滑肌,扩张小血管、毛细血管,增加血管血流量。此外,胰激肽原酶还可激活纤溶酶,降低血液黏度,改善视网膜血流状态^[10]。递法明由欧洲越桔花青苷和 β -胡萝卜素组成,除降低血管通透性,增强血管壁抗力外,还可抗氧化,抑制血管内皮生长因子介导的新生血管形成^[11]。胰激肽原酶和递法明单用时对DR的影响最小,而在联用后药效增强,说明二者联合应用具有协同作用,可能是二者通过不同的作用机制改善DR

患者视网膜血流动力学异常,从而表现出更强的药效。

视力检查和疗效判定结果显示,联合组患者治疗后的视力与总有效率较明显高于对照组A、对照组B,表明联合应用胰激肽原酶和递法明治疗DR较单一用药能获得更理想的疗效,可能与二者协同改善DR患者视网膜血流动力学相关。

综上所述,胰激肽原酶联合递法明片能明显改善糖尿病视网膜病变患者视网膜血流动力学指标,提高临床疗效。但本研究纳入的样本量较少,还有待开展大样本量、更深层次的研究以进一步探讨两种药物对DR的影响及可能机制。

参考文献

- [1] Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2013, 20(4):293.
- [2] Shah SP, Chen C. Review of therapeutic advances in diabetic retinopathy[J]. *Ther Adv Endocrinom Metab*, 2011, 2(1):39.
- [3] 陈忠平, 张入铭. 普罗布考治疗高血脂非增生型糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(5):477.
- [4] 张新芳. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病性视网膜病变患者视力及血清GAS6、SDF-1与VEGF的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(26):3700.
- [5] 王福建, 徐芳, 张义林, 等. 糖尿病眼底动脉多普勒血流参数与糖化血红蛋白的相关研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2014, 23(7):590.
- [6] Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, et al. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy[J]. *Rev Diabet Stud*, 2012, 9(3):104.
- [7] 易茜璐, 于明香. 糖尿病视网膜病变的发病机制[J]. *复旦学报:医学版*, 2010, 37(5):604.
- [8] Qian H, Ripps H. Neurovascular interaction and the pathophysiology of diabetic retinopathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011:69-326.
- [9] Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis?[J]. *Eye: Lond*, 2009, 23(7):1496.
- [10] 杨金奎. 糖尿病视网膜病变的内科药物治疗进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2009, 7(1):14.
- [11] 郭浩轶, 李玉军, 董应丽, 等. 高危增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割手术后递法明强化治疗疗效观察[J]. *中国眼底病杂志*, 2014, 30(2):196.

(收稿日期:2015-09-04 修回日期:2015-10-28)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅