

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.020

# 羟苯磺酸钙与曲安奈德对糖尿病黄斑水肿患者血清内皮生长因子和细胞间黏附分子-1的影响比较\*

张庆峰, 王晓慧

(河北省沧州市献县中医院, 河北 沧州 062250)

**摘要:**目的 比较羟苯磺酸钙与曲安奈德对糖尿病黄斑水肿(DME)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的影响。方法 回顾性分析医院2015年6月至2017年6月收治的DME患者102例(102眼)的临床资料,根据治疗方案的不同分为观察组50例和对照组52例。对照组予激光光凝联合羟苯磺酸钙,观察组予激光光凝联合曲安奈德。结果 治疗1,6个月后,两组最佳矫正视力均高于治疗前( $P < 0.05$ ),黄斑中心凹厚度、血清VEGF和ICAM-1指标水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组变动幅度大于对照组( $P < 0.05$ );治疗前、治疗1个月及6个月后两组眼压对比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗6个月后,两组中文版低视力者生活质量量表(CLVQOL)评分均高于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组增幅大于对照组( $P < 0.05$ );两组不良反应发生率比较无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 曲安奈德治疗DME在改善患者视力、降低黄斑中心凹厚度及控制VEGF和ICAM-1水平疗效优于羟苯磺酸钙,但两药治疗安全性无差异。

**关键词:**羟苯磺酸钙;曲安奈德;糖尿病黄斑水肿;血管内皮生长因子;细胞间黏附分子-1

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0058-03

## Effects of Calcium Dobesilate and Triamcinolone Acetonide on Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule-1 in Patients with Diabetic Macular Edema: a Comparative Study

ZHANG Qingfeng, WANG Xiaohui

(Xianxian County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Cangzhou, Hebei, China 062250)

**Abstract: Objective** To compare the effects of calcium dobesilate and triamcinolone acetonide on serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in patients with diabetic macular edema(DME). **Methods** The clinical data of 102 patients(102 eyes) with DME from June 2015 to June 2017 were retrospectively analyzed, the patients were divided into the observation group( $n=50$ ) and the control group( $n=52$ ) according to different treatment regimen. The patients in the control group were given laser photocoagulation combined with calcium dobesilate, while the patients in the observation group were given laser photocoagulation combined triamcinolone acetonide. **Results** After 1 month and 6 months of treatment, the best corrected visual acuity(BVCA) in the two groups was higher than that before treatment( $P < 0.05$ ), the macular foveal thickness and the levels of serum VEGF and ICAM-1 in the two groups were lower than those before treatment( $P < 0.05$ ), and the changes in the observation group were more significant than those in the control group( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in intraocular pressure between the two groups before treatment and at 1 month and 6 months after treatment( $P > 0.05$ ). After 6 months of treatment, the scores of Chinese-version Low Vision Quality of Life Questionnaire(CLVQOL) in the two groups were higher than those before treatment( $P < 0.05$ ), and the increase in the observation group was more significant than that in the control group( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Triamcinolone acetonide in the treatment of DME is superior to calcium dobesilate in improving the visual acuity, reducing the macular foveal thickness, and controlling the levels of VEGF and ICAM-1, but there is no difference in the safety between the two drugs.

**Key words:** calcium dobesilate; triamcinolone acetonide; diabetic macular edema; vascular endothelial growth factor; intercellular adhesion molecule-1

糖尿病黄斑水肿(DME)是糖尿病性视网膜病变的一种重要表现形式,糖尿病视网膜病变占糖尿病患者的24.7%~37.5%<sup>[1]</sup>。DME会导致视力损伤,严重者甚至致盲。DME治疗目标主要是消除黄斑区水肿,以改善视

力,近年来,临床治疗DME的手段包括激光光凝、玻璃体腔药物注射等<sup>[2]</sup>。羟苯磺酸钙为血管保护剂,也可调节血液流变学,能有效改善DME患者的视力和病理症状,是治疗DME的常规药物<sup>[3]</sup>。曲安奈德为皮质类固醇

\*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题[20171203]。

第一作者:张庆峰,男,大学本科,主治医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)xiachi28844@163.com。

药物,既往研究显示,此药可通过调节炎性介质、血管源性因子分泌发挥治疗 DME 的良好疗效<sup>[4]</sup>。本研究中探讨了羟苯磺酸钙与曲安奈德治疗 DME 的不同效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合 2 型糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>;符合 DME 临床诊断且经荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描确诊;年龄大于 18 岁;未经其他治疗;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重器官功能不全、恶性肿瘤;其他眼底疾病;有本组药物禁忌证。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的 DME 患者 102 例(102 眼)。根据治疗方案的不同分为观察组 50 例(50 眼)和对照组 52 例(52 眼)。两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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | 性别<br>(男/女,例) | 疾病分级[例(%)] |          | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 糖尿病病程<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) |
|---------------|---------------|------------|----------|-----------------------------|--------------------------------|
|               |               | 中度         | 重度       |                             |                                |
| 观察组( $n=50$ ) | 26/24         | 44(88.00)  | 6(12.00) | 52.28 $\pm$ 5.07            | 11.53 $\pm$ 3.15               |
| 对照组( $n=52$ ) | 26/26         | 49(94.23)  | 3(5.77)  | 52.99 $\pm$ 5.28            | 11.26 $\pm$ 2.87               |
| $\chi^2/t$ 值  | 0.000         | 0.578      | 0.578    | 0.692                       | 0.453                          |
| $P$ 值         | 0.997         | 0.447      | 0.447    | 0.490                       | 0.652                          |

### 1.2 方法

所有患者均行激光光凝治疗<sup>[6]</sup>,在术前行最佳矫正视力(BCVA)、眼压等常规检查,常规术前准备表面麻醉,使用 SLT YAG 型眼科激光治疗机(美国 Optotek 公司)经格栅样光凝,光斑直径为 100  $\mu\text{m}$ ,避开中心凹 500  $\mu\text{m}$ ,整体目标应避开出血,减少对视网膜神经纤维的损伤。对照组患者在此基础上联合羟苯磺酸钙胶囊(宁夏康亚药业股份有限公司,国药准字 H20110031,批号为 101003,规格为每粒 0.5 g),1 次 1 粒,1 日 3 次。观察组患者予曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字 H53021604,批号为 111017,规格为每支 1 mL:40 mg),常规术前表面麻醉后,严格消毒结膜,抽取曲安奈德注射液 0.1 mL,注入角膜缘后玻璃体内,眼压正常后包扎患眼,2 周后联合激光光凝治疗,方法同对照组。

### 1.3 观察指标

治疗前、治疗 1、6 个月后均使用国际标准视力表测定 BCVA;用光学相干断层扫描检查(蔡司 HD 5000 OCT)测定黄斑中心凹厚度;用 CT-800 型电脑非接触式眼压计(日本拓普康公司)测定眼压;采集患者外周静脉血,使用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清血管内皮

生长因子(VEGF)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平。中文版低视力者生活质量量表(CLVQOL)<sup>[7]</sup>包括远视力、移动和光感,调节能力,阅读和精细工作,日常生活能力 4 个领域,共 25 个条目,每个条目 0~5 分。得分越高表明生存质量越好。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验或单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组出现眼压一过性升高 2 例,结膜下出血和视网膜前出血各 1 例,不良反应发生率为 8.00%(4/50);对照组有 1 例视网膜前出血,不良反应发生率为 1.92%(1/52)。两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.926$ ,  $P = 0.336$ )。

表 2 两组患者 BVCA、黄斑中心凹厚度和眼压比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别                | 时间       | BVCA                          | 黄斑中心凹厚度( $\mu\text{m}$ ) | 眼压(mmHg)         |
|-------------------|----------|-------------------------------|--------------------------|------------------|
| 观察组<br>( $n=50$ ) | 治疗前      | 0.11 $\pm$ 0.05               | 358.81 $\pm$ 49.47       | 15.24 $\pm$ 3.21 |
|                   | 治疗 1 个月后 | 0.43 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup> | 247.82 $\pm$ 38.08       | 16.08 $\pm$ 3.61 |
|                   | 治疗 6 个月后 | 0.41 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup> | 218.17 $\pm$ 34.80       | 14.50 $\pm$ 3.58 |
|                   | $F$ 值    | 132.055                       | 161.388                  | 2.593            |
|                   | $P$ 值    | 0.000                         | 0.000                    | 0.078            |
| 对照组<br>( $n=52$ ) | 治疗前      | 0.11 $\pm$ 0.06               | 358.17 $\pm$ 46.80       | 15.79 $\pm$ 3.82 |
|                   | 治疗 1 个月后 | 0.33 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>  | 272.16 $\pm$ 40.52       | 15.05 $\pm$ 3.50 |
|                   | 治疗 6 个月后 | 0.35 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>  | 233.59 $\pm$ 36.64       | 14.93 $\pm$ 3.54 |
|                   | $F$ 值    | 73.968                        | 122.627                  | 0.859            |
|                   | $P$ 值    | 0.000                         | 0.000                    | 0.425            |

注:与本组治疗前对比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与同期对照组对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。下表同。

表 3 两组患者临床指标比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别                | 时间       | VEGF(pg/mL)                      | ICAM-1( $\mu\text{g/L}$ )        |
|-------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|
| 观察组<br>( $n=50$ ) | 治疗前      | 245.33 $\pm$ 45.99               | 481.23 $\pm$ 52.98               |
|                   | 治疗 1 个月后 | 126.04 $\pm$ 34.64 <sup>ab</sup> | 419.31 $\pm$ 48.93 <sup>ab</sup> |
|                   | 治疗 6 个月后 | 85.93 $\pm$ 29.99 <sup>ab</sup>  | 397.60 $\pm$ 35.96 <sup>ab</sup> |
|                   | $F$ 值    | 244.680                          | 43.498                           |
|                   | $P$ 值    | 0.000                            | 0.000                            |
| 对照组<br>( $n=52$ ) | 治疗前      | 246.75 $\pm$ 44.55               | 481.93 $\pm$ 54.15               |
|                   | 治疗 1 个月后 | 172.60 $\pm$ 45.16 <sup>b</sup>  | 449.08 $\pm$ 49.84 <sup>b</sup>  |
|                   | 治疗 6 个月后 | 142.27 $\pm$ 38.06 <sup>b</sup>  | 417.71 $\pm$ 39.13 <sup>b</sup>  |
|                   | $F$ 值    | 82.352                           | 22.265                           |
|                   | $P$ 值    | 0.000                            | 0.000                            |

## 3 讨论

糖尿病患者出现视网膜病变病理表现通常为微血管瘤、出血点和渗出灶,与 DME 的发生、发展密切相关<sup>[8]</sup>。激光光凝能破坏视网膜缺血缺氧区域和微血管

表4 两组患者 CLVQOL 评分比较 ( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | 时间     | 远视力                      | 调节能力                     | 阅读                       | 日常生活                     |
|---------------|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 观察组<br>(n=50) | 治疗前    | 24.42±4.39               | 11.26±2.31               | 14.75±3.67               | 13.39±3.49               |
|               | 治疗6个月后 | 31.34±3.44 <sup>ab</sup> | 19.85±4.66 <sup>ab</sup> | 20.67±5.83 <sup>ab</sup> | 18.38±5.32 <sup>ab</sup> |
|               | t值     | 8.773                    | 11.678                   | 6.076                    | 5.546                    |
|               | P值     | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    |
| 对照组<br>(n=52) | 治疗前    | 24.75±5.11               | 11.26±2.70               | 14.77±3.65               | 13.11±3.72               |
|               | 治疗6个月后 | 28.68±2.76 <sup>b</sup>  | 16.09±4.49 <sup>b</sup>  | 18.10±2.97 <sup>b</sup>  | 16.33±3.60 <sup>b</sup>  |
|               | t值     | 4.880                    | 6.648                    | 5.103                    | 4.485                    |
|               | P值     | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    |

瘤,减轻血管渗漏和 VEGF 分泌诱因,可缓解视网膜局部组织水肿;同时,又利于改善内层视网膜血氧供应,进而改善视功能,独具优势<sup>[9]</sup>。但部分患者经激光光凝术后视力恢复缓慢,临床观察发现单用激光光凝治疗 DME 预后并不理想,因此多与其他药物联用。

本研究结果显示,两组患者治疗 1,6 个月后视力均改善,但观察组改善程度明显优于对照组;治疗后,观察组黄斑中心凹厚度也小于对照组,表示曲安奈德联合光凝治疗的疗效优于羟苯磺酸钙联合光凝疗法。曲安奈德注射液为长效糖皮质激素混悬液,具有抗炎和减轻水肿作用,可通过抑制花生四烯酸分解,减少前列腺素和白三烯等炎性因子的产生和释放<sup>[10]</sup>。既往研究报道,多种炎性因子在 DME 发病中的重要作用<sup>[11]</sup>,糖皮质激素的抗炎效果有助于减少血管渗漏、保护血-视网膜屏障,进而改善 DME 病情。曲安奈德还具有拮抗 VEGF 的作用<sup>[12]</sup>,既能降低缺血缺氧条件下新生血管的形成,又能协同减少病变血管渗漏。羟苯磺酸钙为口服血管保护剂,其改善 DME 的主要途径在于调节微血管壁的生理功能和抗氧化作用,降低血管通透性,改善视网膜血液循环,以阻止视网膜渗出和减轻出血。羟苯磺酸钙可下调 VEGF 水平<sup>[13]</sup>,本研究结果也与上述结论相一致,但曲安奈德对 VEGF 的下调作用更显著。DME 本质上是糖尿病所致血管病变,ICAM-1 是内皮功能障碍的标志物,当内皮细胞坏死后释放入血清,ICAM-1 可显著升高,其对血管紧张性、内源性血液凝固、炎性反应等均有重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组 ICAM-1 指标水平低于对照组。同时,曲安奈德注射液是一种长效激素,注射于玻璃体腔内可直接作用于黄斑区,故联合光凝疗法治疗 DME 效果更佳。

DME 会损伤患者视功能甚至致盲,且 DME 患者多为老年人,身心调节能力、自理能力均下降,因此评估其生活质量具有较多积极意义<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,两组患者 CLVQOL 评分均高于治疗前,患者远视力、调节能力、阅读和精细工作能力及日常生活质量均有所改

善,且观察组优于对照组,与观察组视力改善更佳相符。观察组不良反应发生率略高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。曲安奈德在改善 DME 临床疗效的同时并不增加治疗风险,安全、有效。

综上所述,羟苯磺酸钙与曲安奈德治疗 DME 均有效,但曲安奈德在改善患者视力和生活质量、降低黄斑中心凹厚度,以及控制 VEGF 和 ICAM-1 水平等方面均更具优势。

#### 参考文献:

- [1] 许 迅,郑 颖. 重视对糖尿病黄斑水肿的治疗[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(2): 119-121.
- [2] 杨 柳,张 婧. 糖尿病性黄斑水肿治疗方法的选择[J]. 中华眼科杂志,2017,53(10): 724-728.
- [3] 史勇洪,贾岩龙. 不同方法治疗全视网膜光凝后黄斑水肿的疗效比较[J]. 国际眼科杂志,2016,16(9): 1632-1636.
- [4] 秦 艳,游志鹏,胡娇莉,等. 糖尿病性黄斑水肿的药物治疗进展[J]. 眼科新进展,2018,38(3): 281-284.
- [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)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10): 26-89.
- [6] 管 欢,张 茸,王海波. 光凝联合抗 VEGF 药物治疗黄斑水肿对患者房水血管活性分子表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(4): 425-428.
- [7] 郑惠兰,卢秀兰,郑晓燕,等. 老年低视力患者生活质量与护理服务需求的研究[J]. 国际眼科杂志,2018,18(1): 137-139.
- [8] 李 玮. 糖尿病黄斑水肿及其危险因素的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志,2017,35(7): 664-668.
- [9] 朱振涛. 眼底激光联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变[J]. 国际眼科杂志,2017,17(2): 288-290.
- [10] 宋青山,王丁丁,陈子林. 两种剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及安全性对比[J]. 临床眼科杂志,2016,24(3): 219-221.
- [11] 寇 豆,郝晓琳,张仲臣. 糖尿病黄斑水肿的治疗进展[J]. 国际眼科杂志,2016,16(5): 864-868.
- [12] 李晓慧,陈宝霞,申勇智,等. 曲安奈德玻璃体腔注射对兔耳创面瘢痕形成影响的实验研究[J]. 河北医药,2017,39(23): 3626-3628.
- [13] 胡 菁,杨贵丽,顾丽萍. 羟苯磺酸钙胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及其对 VEGF、IGF-1 水平的影响[J]. 实用老年医学,2017,31(5): 451-453.
- [14] 胡利梅,闫武超,任卫东,等. 糖尿病视网膜病患者血清 VEGF、ES、TKLK、TSP、sICAM-1 水平的变化及意义[J]. 国际眼科杂志,2017,17(12): 2304-2307.
- [15] 卜 莉,韩 磊. 曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿患者疗效及对生活质量影响的观察[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(7): 446-449.
- [16] 周荣乐. 雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿 41 例对照观察[J]. 陕西医学杂志,2016,45(1): 91-92.

(收稿日期:2018-07-09)