

羟苯磺酸钙保护视网膜神经临床研究*

何宇, 杨德[△]

(重庆市涪陵中心医院, 重庆 408000)

摘要:目的 探讨羟苯磺酸钙(CaD)对轻中度非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)患者视网膜神经功能的保护作用。方法 选取医院2015年7月至2016年7月收治的轻中度NPDR患者84例(166眼),剔除失访及资料不完整患者10例,最终纳入74例(146眼),随机分为研究组(41例)和对照组(33例)。在稳定控制血糖基础上,分别给予两组患者CaD和安慰剂口服治疗6个月。结果 对比敏感度(CSF),研究组治疗后各空间频率CSF稳定($P>0.05$),对照组空间频率为3.0,6.0 c/d时治疗后CSF明显降低($P<0.05$);视网膜震荡电位(OPs)和明视负相反应(PhNR),治疗后研究组患者两指标均无明显变化($P>0.05$),对照组明显降低($P<0.05$);P100波幅和P100波潜时,两组治疗前后P100波幅均无明显变化($P>0.05$),P100波潜时研究组治疗前后无明显变化($P>0.05$),对照组治疗后明显延迟($P<0.05$)。结论 CaD对早期糖尿病视网膜病变患者视网膜神经功能有良好保护作用,有益于控制早期的病情进展。

关键词:羟苯磺酸钙;糖尿病视网膜病变;视网膜神经功能;对比敏感度;视网膜电图;视觉诱发电位;神经保护

中图分类号:R969.4;R988.1;R9774.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)10-0046-04

Clinical Study on the Protective Effect of Calcium Dobesilate on Retinal Nerve

HE Yu, YANG De

(Fuling Center Hospital of Chongqing, Chongqing, China 408000)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of calcium dobesilate(CaD) on retinal nerve function in patients with mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy(NPDR). **Methods** Totally 84 patients(166 eyes) with mild to moderate NPDR admitted to our hospital from July 2015 to July 2016 were selected, 10 patients who lost to follow-up and incomplete data were excluded. Finally, 74 patients(146 eyes) were enrolled, and they were randomly divided into the study group(41 cases) and the control group(33 cases). On the basis of stabilizing blood sugar control, the patients in the study group orally took CaD for 6 months, while the patients in the control group orally took placebo for 6 months. **Results** After treatment, the contrast sensitivity function(CSF) of each spatial frequency in the study group was stable($P>0.05$), when the spatial frequency was 3.0 and 6.0 c/d in the control group, the CSF was significantly decreased($P<0.05$). After treatment, the oscillatory potentials(OPs) and photopic negative response(PhNR) in the study group were not significantly changed($P>0.05$), while those in the control group were significantly reduced($P<0.05$). There was no significant change in the P100 amplitude of the two groups before and after treatment($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the P100 wave latency of the study group before and after treatment($P>0.05$), while the P100 wave latency of the control group was significantly delayed after treatment($P<0.05$). **Conclusion** CaD has a good protective effect on retinal nerve function in patients with early diabetes mellitus, and it is helpful to control the progress of early diabetes mellitus.

Key words: calcium dobesilate; diabetic retinopathy; retinal nerve function; contrast sensitivity function; electroretinogram; visual evoked potential; neuroprotection

糖尿病视网膜病变(DR)的主要治疗方式包括视网膜激光光凝术、玻璃体腔注射类固醇皮质激素或抗血管内皮生长因子(VEGF)抗体及玻璃体切割手术。但上述治疗方式技术难度大,治疗风险及费用高,一般仅在疾病晚期采用。为控制疾病进展,应在DR早期积极用药干预。视网膜神经退行性改变参与的视网膜微循环病变为DR最主要的发病机制^[1]。基于神经保护的治疗策略正是通过阻止视网膜神经退行性改变,最终阻断DR早期微循环病变的进程^[2]。目前,羟苯磺酸钙(CaD)已被批准用于治疗DR,大量临床证据亦支持CaD治疗早期DR的有效性^[3]。本研究拟通过研究2型糖尿病并发早

期DR患者使用CaD辅助治疗后视网膜神经功能的变化,进一步明确CaD治疗早期DR的机制。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,且血糖控制理想;经眼底荧光素造影(FFA)确诊为DR^[4];符合2003年美国眼科协会(AAO)DR分期中轻中的度非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR,即I级、II级)标准;屈光度 ≤ 6.0 D。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:屈光介质混浊,影响观察眼底;有视网膜

*基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目[2015MSXM137]。

第一作者:何宇,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为眼科疾病,(电子信箱)heyuyk823@sina.com。

[△]通信作者:杨德,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管疾病,(电话)023-72226805。

激光及手术史;有其他视网膜及视神经疾病史;黄斑水肿;合并FFA检查禁忌的全身性疾病;对荧光素钠过敏;有精神病史。

病例选择与分组:选取医院眼科2015年7月至2016年7月于就诊并确诊为2型糖尿病并发轻中度NPDR患者84例(166眼)。其中失访7例,资料不完整3例,予以剔除,最终纳入74例(146眼),随机分为对照组(33例)和研究组(41例)。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

项目	研究组 ($n=41$)	对照组 ($n=33$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	25/16	20/13	0.001	0.974
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	60.06 $\pm$ 9.97	56.35 $\pm$ 10.04	1.586	0.117
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	6.38 $\pm$ 1.61	6.65 $\pm$ 1.56	0.727	0.470

1.2 方法

纳入患者均由医院内分泌科指导降糖和进行血糖监测,血糖控制理想。在此基础上,研究组患者口服羟苯磺酸钙胶囊(宁夏康亚药业股份有限公司,国药准字H20030809,规格为每粒0.25g),每日2次,每次0.25g,疗程为6个月。对照组患者仅服用安慰剂。

1.3 观察指标

入组患者均定期行空腹血糖、肝功能、肾功能、血压、视力、验光、眼压、裂隙灯及眼底检查。并检查视网膜神经功能,具体如下。

对比敏感度(CSF):矫正屈光不正,模拟3m检测距离,室内照明强度85cd/m²。自然瞳孔测试,单眼注视、遮盖对侧眼,头部稳定固定在仪器托槽内,从空间频率为1.5c/d开始,逐个辨认视标条纹方向直至无法辨认。测试的空间频率分别为1.5,3.0,

6.0,12.0,18.0c/d。

图形视觉诱发电位(P-VEP):自然瞳孔下,记录电极安放在Oz位(约在枕骨粗隆上方2.5cm)与两耳相平连线上的中线部位,参考电极安放于前额,地电极安放在耳垂。记录条件为黑白方格翻转刺激,全刺激野方式,方格空间频率为50',对比度为96%,平均亮度近30cd/m²,翻转时间间隔在瞬态反应0.5s。给予刺激,记录波形,以P100波潜时和波幅为统计指标。

闪光视网膜电图(F-ERG):检查前受检眼使用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,瞳孔直径不小于7mm后暗适应至少30min,盐酸奥布卡因眼液表面麻醉,甲基纤维素填充电极表面,弱红光下放置角膜接触电极,参比电极和地电极分别放在受检眼同侧外眦和前额正中处。分别行双眼全视野ERG检查,采用临床电生理国际标准分别记录暗适应0.01反应、暗适应3.0反应、视网膜震荡电位(OPs),明适应10min后依次检查明适应3.0反应及明适应30Hz闪烁光反应。而明视负相反应(PhNR)为明视视网膜电图(ERG)中紧接着视锥细胞b波出现的1个负相波。以OPs及PhNR为统计指标。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。治疗后,研究组1例患者FFA分级从I级转为0级,其余患者FFA分级未发生变化。两组患者均无不良反应发生。

3 讨论

视网膜神经退行性变多发生于DR早期,甚至早于DR发病就已存在^[5]。神经胶质激活及神经细胞凋亡

表2 两组患者治疗前后CSF检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

空间频率 (c/d)	研究组($n=41$)				对照组($n=33$)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
1.5	63.30 $\pm$ 0.87	63.31 $\pm$ 0.73	0.056	0.955	63.29 $\pm$ 0.78	63.36 $\pm$ 0.83	0.353	0.725
3.0	85.11 $\pm$ 4.06	85.74 $\pm$ 3.38	0.764	0.447	85.22 $\pm$ 3.95	83.21 $\pm$ 3.82	2.101	0.040
6.0	89.12 $\pm$ 1.98	89.01 $\pm$ 2.08	0.245	0.807	88.83 $\pm$ 2.01	87.12 $\pm$ 1.98	3.482	<0.001
12.0	47.93 $\pm$ 2.06	48.62 $\pm$ 2.12	1.495	0.139	47.17 $\pm$ 1.63	47.87 $\pm$ 1.59	0.757	0.452
18.0	17.69 $\pm$ 1.44	18.02 $\pm$ 1.27	1.434	0.155	17.89 $\pm$ 1.42	17.92 $\pm$ 1.48	1.120	0.267

表3 两组患者治疗前后P-VEP检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组($n=41$)				对照组($n=33$)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
P100波潜时(ms)	117.59 $\pm$ 13.23	117.48 $\pm$ 9.41	0.043	0.966	117.25 $\pm$ 13.41	123.73 $\pm$ 12.73	2.013	0.048
P100波幅(μ V)	8.27 $\pm$ 0.59	8.33 $\pm$ 0.67	0.430	0.668	8.25 $\pm$ 0.49	8.24 $\pm$ 0.74	0.065	0.949

表4 两组患者治疗前后F-ERG检查结果比较($\bar{X} \pm s, \mu V$)

项目	研究组($n=41$)				对照组($n=33$)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
OPs	61.14 ± 12.23	62.27 ± 11.38	0.433	0.666	62.29 ± 10.21	56.73 ± 11.53	2.073	0.042
PhNR	21.76 ± 4.76	22.11 ± 8.17	0.237	0.813	20.38 ± 5.01	17.53 ± 5.84	2.128	0.037

是神经退行性变的主要特征,且以血流动力学改变、毛细血管网消失及血管渗漏为特征的微血管损害常同时存在。另外,神经退行性变可对视网膜微血管系统产生不良影响,而早期微血管损伤又危害到视网膜神经上皮层,相互间的不良作用,最终形成恶性循环^[6]。

DR在视网膜发生形态改变之前,神经节细胞和神经胶质细胞功能已发生改变,F-ERG改变显著,其中OPs变化最明显,可作为诊断早期DR的指标^[7]。OPs主要起源于无长突细胞和神经节细胞,可能代表从无长突细胞到双极细胞间的抑制性反馈回路。PhNR是紧接b波后的一个负向波,起源于内层视网膜。PhNR可反映视网膜神经节细胞及其轴突的功能^[1]。本研究中,研究组患者OPs和PhNR值在治疗前后保持稳定,而对照组治疗后明显降低,表明使用CaD可有效稳定病情。动物试验也表明,连续灌胃CaD[200 mg/(kg·d)]14 d的小鼠,F-ERG显著改善^[8]。

CSF是辨认在平均亮度下两个可见区域差异的能力,是人眼对刚好能识别出的某一空间频率(视标大小、粗细)的黑白相间光栅或条纹阈的倒数。其相较于常规视力检查,能更全面地反映形觉功能改变的特点,同时能更早发现疾病所引起的形觉功能障碍,具有早期诊断意义。姜正美等^[9]的研究指出,糖尿病患者发生眼底改变前CSF便已发生改变,且各空间频率值随着病情进展而降低。本研究结果显示,用CaD治疗6个月后,研究组中各空间频率的对比敏感度较治疗前无明显变化;但对照组空间频率为3.0,6.0 c/d时,治疗后对比敏感度明显降低。可见,早期DR患者使用CaD后,对比敏感度得到了有效控制。

P-VEP是视网膜受图形刺激后,经过视路传递在枕叶视皮质诱发出的电活动,可反映视神经及视觉信息向中枢的传导功能。研究发现,与常规治疗的糖尿病小鼠相比,连续灌胃CaD[200 mg/(kg·d)]14 d的小鼠,神经胶质的激活和神经细胞凋亡被抑制,视网膜形态好转^[8]。F-ERG参数显著改善。既往研究发现,无DR的糖尿病患者P-VEP P100波潜时延长,且随着DR的进一步发展,P100波潜时逐渐延长^[8]。本研究结果显示,研究组患者治疗前后的P-VEP P100波潜时稳定,对

照组P100波潜时治疗后较治疗前明显延迟。本研究中视网膜神经功能各项指标在CaD治疗半年后得到有效控制,未使用CaD辅助治疗的DR患者,即使血糖水平控制较稳定,但视网膜神经功能仍在缓慢减退。因此,CaD能较好地控制早期DR发展。

谷氨酸是视网膜最主要的兴奋性神经递质,它在糖尿病视网膜的细胞外间隙升高。细胞外和突触的谷氨酸水平过剩导致离子通道型谷氨酸受体过度激活,主要有AMPA受体和NMDA受体,受体过度激活使细胞内钙离子失控,导致突触后神经元和细胞死亡。谷氨酸对视网膜神经元的毒性作用被称为“兴奋性中毒”。CaD可抑制谷氨酸细胞外聚集,但机制不明。研究发现,CaD在抑制谷氨酸细胞外聚集的过程中可发挥抗炎作用^[3,10]。最主要的谷氨酸转运体是GLAST,其通过摄取谷氨酸,抑制DR的神经胶质激活^[2]。SOLÀ-ADELL等^[8]研究发现,CaD通过抑制糖尿病导致的GLAST下调,阻止谷氨酸聚集。此外,内皮素-1(ET-1)可增强谷氨酸对视网膜神经细胞的神经毒性作用^[11],CaD可通过抑制ET-1发挥视神经保护作用^[12]。在DR的发病机制中还存在其他重要因素,其中氧化应激和促炎性细胞因子是最重要的两个影响因素。RIBEIRO等^[13]的研究显示,CaD能有效阻止早期DR的发展,但HARITOGLOU等^[14]的随机双盲安慰剂对照研究发现,CaD对晚期糖尿病性黄斑水肿病情进展控制不佳。

综上所述,视网膜神经功能检查证明,CaD能有效控制早期DR的发展,研究组中1例患者FFA分级从I级转为0级,但CaD能否改善甚至逆转I级DR病情,需要更多轻度或I级DR大样本做进一步研究。

参考文献:

- [1] LYNCH SK, ABRÀMOFF MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder[J]. Vision Res, 2017, 139(10):101-107.
- [2] SIMÓ R, HERNÁNDEZ C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 48(9):160-180.
- [3] ZHANG X, LIU W, WU S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(1):101-107.
- [4] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,