

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.027

二甲双胍治疗早期糖尿病性视网膜病变临床研究*

刘会华¹, 陈敏^{1△}, 杨瑾²

(1. 湖北省应城市人民医院, 湖北 孝感 432400; 2. 湖北省武汉市中心医院, 湖北 武汉 430014)

摘要:目的 探讨二甲双胍治疗早期糖尿病性视网膜病变(DR)的疗效,以及对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平的影响。方法 选取湖北省应城市人民医院2019年2月至12月收治的早期DR患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者均予阿卡波糖治疗,观察组患者加用二甲双胍治疗,均持续治疗3个月。结果 观察组视力改善、眼底改变的总有效率分别为84.00%和86.00%,显著高于对照组的62.00%和60.00%($P < 0.05$);治疗后,两组患者微动脉瘤、眼底出血、黄斑水肿的发生率均较治疗前显著下降,且观察组上述3种视网膜病变发生率均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1水平均较治疗前显著下降,且观察组上述3种血清学指标水平均显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 二甲双胍治疗早期DR疗效良好,可有效降低患者的血清TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1水平,且安全性较好。

关键词:二甲双胍;早期糖尿病性视网膜病变;疗效;肿瘤坏死因子- α ;超敏C反应蛋白;细胞间黏附分子1

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0093-03

Clinical Study of Metformin in the Treatment of Early Diabetic Retinopathy

LIU Huihua¹, CHEN Min¹, YANG Jin²

(1. Yingcheng People's Hospital, Xiaogan, Hubei, China 432400; 2. Wuhan Central Hospital, Wuhan, Hubei, China 430014)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of metformin in the treatment of early diabetic retinopathy(DR) and its effect on the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1). **Methods** A total of 100 patients with early DR admitted to the Yingcheng People's Hospital from February to December 2019 were selected and randomly divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Acarbose Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with Metformin Hydrochloride Enteric-Coated Tablets. Both groups were continuously treated for three months. **Results** The total effective rates of visual acuity improvement and fundus change in the observation group were 84.00% and 86.00%, respectively, which were significantly higher than 62.00% and 60.00% in the control group($P < 0.05$). After treatment, the incidences of microaneurysm, fundus hemorrhage and macular edema in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , hs-CRP and ICAM-1 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin is effective and safe in the treatment of patients with early DR, which can effectively reduce the levels of serum TNF- α , hs-CRP and ICAM-1.

Key words: metformin; early diabetic retinopathy; efficacy; tumor necrosis factor- α ; high sensitivity C-reactive protein; intercellular adhesion molecule-1

*基金项目:湖北省自然科学基金[2018CFB296]。

第一作者:刘会华,女,主治医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)lhh1279@163.com。

△通信作者:陈敏,女,大学本科,副主任医师,研究方向为临床外科学,(电子信箱)chenmin23@163.xom。

- Homoeopathy, 2018, 12(3): 113-118.
- [10] 叶雪挺, 黄航, 黄伟平, 等. 他达拉非对下尿路症状伴勃起功能障碍的疗效研究[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(6): 514-521.
- [11] 姜成龙, 王梓阳, 李肖肖, 等. 他达拉非5 mg治疗良性前列腺增生所致下尿路症状的Meta分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(9): 816-820.
- [12] 孙懿, 张盼, 罗成君, 等. 他达拉非治疗良性前列腺增生患者下尿路症状的Meta分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(5): 818-822.
- [13] CHEON SY, JIN BR, KIM HJ, et al. Oleanolic Acid Ameliorates Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating PCNA-Dependent Cell Cycle Progression *In Vivo* and *In Vitro*[J]. Journal of Natural Products, 2020, 83(4): 1183-1189.
- [14] 马丁, 尚吉文, 王靖宇, 等. 良性前列腺增生临床进展危险因素与分子标志物的相关性研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(3): 226-227.

(收稿日期:2020-12-02)

糖尿病性视网膜病变(DR)为糖尿病常见微血管并发症,发病率高、致残率高,是成人致盲的首要病因^[1]。临床常用阿卡波糖^[2]、利拉鲁肽^[3]等药物治疗糖尿病,但仅能平衡血糖,对眼底病变无改善作用。DR 导致的病理改变常存在炎症因子/炎症介质引发的长期低水平炎症反应,损害视网膜血管结构,影响新血管形成^[4]。临床研究发现,二甲双胍不仅可提高胰岛素敏感性、抑制肝糖输出,而且可减少视网膜损伤、抑制视网膜炎症反应、改善胰岛素抵抗(IR)等,直接或间接影响 DR 的发生与发展^[5]。尹清风等^[6]研究发现,二甲双胍可有效改善背景期 DR 眼底病变,延缓 DR 进展。本研究中探讨了二甲双胍治疗早期 DR 的疗效,以及对患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经生化检查确诊为糖尿病;经眼底检查确诊出现 DR。本研究方案经湖北省应城市人民医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

排除标准:合并青光眼、黄斑病变、白内障、葡萄膜炎、视神经病变等;合并其他严重肝、肾、心脑血管等疾病;合并精神疾病、智力障碍;因屈光介质浑浊而无法清晰检查眼底。

病例选择与分组:选取医院 2019 年 2 月至 12 月收治的早期 DR 患者 100 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 50 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($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 50$)

项目	对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
性别(例)				
男	31	32	0.043	0.836
女	19	18		
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	51.46 $\pm$ 11.13	52.17 $\pm$ 11.88	0.308	0.758
体质指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	23.21 $\pm$ 1.87	23.27 $\pm$ 1.76	0.165	0.869
糖尿病病程($\bar{X} \pm s$, 年)	5.56 $\pm$ 3.47	5.62 $\pm$ 3.38	0.087	0.930
病理分型(例)				
1 型	9	8	0.071	0.079
2 型	41	42		
DR 病程($\bar{X} \pm s$, 年)	3.53 $\pm$ 3.06	3.48 $\pm$ 3.12	0.081	0.935
DR 分期(例)				
单纯期	29	28	-	0.905
增殖前期	17	19		
增殖期	4	3		

注: - 为 Fisher 精确概率法。表 5 同。

Note: - indicates that Fisher exact test is adopted, as well as Tab. 5.

1.2 方法

对照组患者予阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公

司,国药准字 H20010716,规格为每片 0.1 g)治疗,于餐前即刻整片吞服或与食物同时咀嚼服用,剂量依患者病情遵医嘱,起始剂量为每次 50 mg,最大剂量不超过每次 200 mg,每日 3 次。观察组患者加用盐酸二甲双胍肠溶片(北京利龄恒泰药业有限公司,国药准字 H11021560,规格为每片 0.25 g),于餐前 0.5 h 服用,剂量依患者具体病情遵医嘱,起始剂量为每次 0.25 g,最大剂量不超过每次 1.0 g,每日 3 次;阿卡波糖片用法同对照组,剂量按对照组剂量减半,每日 3 次。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后由同一主治医师对患者进行眼底检查,评估视网膜病变发生情况,包括微动脉瘤、眼底出血、黄斑水肿发生情况;分别采集患者治疗前后的空腹静脉血各 5 mL,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清学指标(TNF- α , hs-CRP, ICAM-1)水平;观察患者治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定:包括视力改善和眼底改变情况。视力改善,视力提高 2 行以上或恢复发病前水平,为显效;视力提高 1~2 行,为有效;视力无明显变化或下降,为无效。眼底改变,眼底微动脉瘤数、出血量、渗出量中 2 项及以上明显减少,为显效;上述 3 项中任意 1 项明显减少,为有效;上述 3 项均无变化或甚至增加,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验或配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,无序分类资料比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,有序分类资料比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者视力改善和眼底改变情况比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of visual acuity improvement and fundus change between the two groups[case(%), $n = 50$]

组别	视力改善				眼底改变			
	显效	有效	无效	总有效	显效	有效	无效	总有效
对照组	14(28.00)	17(34.00)	19(38.00)	31(62.00)	13(26.00)	17(34.00)	20(40.00)	30(60.00)
观察组	19(38.00)	23(46.00)	8(16.00)	42(84.00)	20(40.00)	23(46.00)	7(14.00)	43(86.00)
Z/χ^2 值	4.101		6.139		6.440		8.574	
P 值	0.043		0.013		0.011		0.003	

3 讨论

DR 可引起微血管瘤、黄斑水肿、视网膜出血、硬性渗出、视网膜内微血管异常等眼部病变,是一种严重影响视力的慢性进行性疾病,早期临床症状轻,当患者因视力下降就诊时大多已病变至中、重度,严重影响患者

表3 两组患者视网膜病变发生情况比较[例(%), n=50]

Tab. 3 Comparison of the incidence of retinopathy between the two groups [case(%), n=50]

组别	微动脉瘤		眼底出血		黄斑水肿	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43(86.00)	21(42.00)*	16(32.00)	10(20.00)*	27(54.00)	15(30.00)*
观察组	42(84.00)	11(22.00)*	14(28.00)	3(6.00)*	28(56.00)	6(12.00)*
χ^2 值	0.078	4.596	0.190	4.332	0.040	4.882
P 值	0.779	0.032	0.663	0.037	0.841	0.027

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4.

表4 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, n=50)

Tab. 4 Comparison of serological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n=50)

组别	TNF- α (ng/mL)		hs-CRP(pg/mL)		ICAM-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33.73 $\pm$ 7.64	21.24 $\pm$ 6.08*	30.79 $\pm$ 4.89	23.17 $\pm$ 3.81*	9.65 $\pm$ 2.12	8.44 $\pm$ 1.18*
观察组	34.12 $\pm$ 7.41	14.76 $\pm$ 5.47*	30.83 $\pm$ 4.58	17.35 $\pm$ 3.76*	9.58 $\pm$ 2.07	7.36 $\pm$ 1.24*
χ^2 值	0.259	5.602	0.042	7.688	0.167	4.461
P 值	0.796	<0.001	0.966	<0.001	0.867	<0.001

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=50]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), n=50]

组别	肠胃胀气	腹泻	恶心	头晕
对照组	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)
观察组	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)
χ^2 值	0.712	-	1.042	-
P 值	0.400	1.000	0.307	1.000

的生活质量,且预后不佳^[7]。

二甲双胍属胰岛素类降糖药,控糖效果好,且不会引发低血糖,不促进脂肪合成,保护心血管,可改善DR^[8-9]。韩秀丹等^[10]和苏萌等^[11]对二甲双胍改善DR的作用及其机制进行了综述,发现二甲双胍可通过降低视网膜静脉阻塞,减少生成膜内具有破坏性的血管,降低视网膜血管内皮细胞相关炎症因子表达,激活AMP活化蛋白激酶,从而减少或延缓DR的发生与发展。本研究中,与对照组比较,观察组视力变化、眼底微动脉瘤数、出血量、渗出量改变疗效均更佳,且微动脉瘤、眼底出血、黄斑水肿视网膜病变发生率更低,表明二甲双胍治疗早期DR对视力和眼底改变疗效良好,可降低相关视网膜病变发生率。

炎症反应参与DR的发生与发展,血清TNF- α , hs-CRP, ICAM-1是炎症反应的重要指标^[7,12]。TNF- α 可启动炎症反应和诱导血管生成;hs-CRP是急性时相反应蛋白,是炎症反应和组织损伤非特异性标志物,具有抗炎、促炎双重作用;ICAM-1属免疫球蛋白,在正

常状态几乎无表达,糖尿病状态时在白细胞、系膜细胞、内皮细胞等表达上调,参与炎症反应、介导免疫、细胞间作用。已有研究表明,二甲双胍对DR的防治与炎症因子TNF- α , hs-CRP, ICAM-1相关,下调其水平可保护视网膜血管内皮细胞^[13-14]。本研究结果表明,两组患者治疗后的血清TNF- α , hs-CRP, ICAM-1水平均显著下降,且观察组均显著低于对照组,表明二甲双胍可有效下调炎症因子TNF- α , hs-CRP, ICAM-1表达水平,具有抗炎作用。且未显著增加不良反应。

综上所述,二甲双胍治疗早期DR疗效良好,可有效降低患者的血清TNF- α , hs-CRP, ICAM-1水平,且安全性较好。

参考文献

- [1] 郭学龙,陈晓霞,邓辉琳. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. 海南医学,2018,29(17):2394-2396.
- [2] 邢林. 阿卡波糖治疗老年人糖尿病合并餐后低血压的临床疗效[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(9):1006-1009.
- [3] 雷雨,郑宏华,陈小红,等. 胰高血糖素样肽-1治疗早期糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 眼科新进展,2018,38(7):656-659.
- [4] 张佳慧,陈晓隆. 糖尿病视网膜病变的诊断和治疗:2016-2018年最新研究进展[J]. 眼科新进展,2018,38(12):1185-1190.
- [5] 韩静,闫小龙, QIAO XX. 二甲双胍对炎症状态下人视网膜血管内皮细胞生物学行为的保护作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志,2017,35(7):581-585.
- [6] 尹清风,陈雪辉,白立炜,等. 二甲双胍对背景期糖尿病视网膜病变患者血清维生素D水平的影响[J]. 中国医师杂志,2017,19(10):1479-1482.
- [7] 郭伟宾,杨江萍,侯娇娇,等. 糖尿病视网膜病变的危险因素分析[J]. 解放军医药杂志,2018,30(6):46-48.
- [8] 母义明,纪立农,宁光,等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(10):871-884.
- [9] 张迪,王英杰. 地特胰岛素联合二甲双胍及门冬胰岛素治疗2型糖尿病临床观察[J]. 中国药业,2019,28(12):79-81.
- [10] 韩秀丹,朱凌燕,徐积兄. 二甲双胍对糖尿病视网膜病变的作用及机制[J]. 国际内分泌代谢杂志,2019,39(1):53-56.
- [11] 苏萌,白惠玲,孔宝煊,等. 二甲双胍改善糖尿病视网膜病变机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(14):1530-1532.
- [12] 徐芳. 2型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义[J]. 国际眼科杂志,2018,18(2):309-312.
- [13] 杨立宏,付晓乐,王红. 中医活血化瘀法联合二甲双胍治疗糖尿病眼底视网膜病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(12):1262-1264.
- [14] 刘罗坤,冯雪萍,王颖,等. 津力达颗粒联合二甲双胍对老年2型糖尿病患者血糖和血清炎症因子水平的影响[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(1):71-73.

(收稿日期:2020-06-24;修回日期:2020-11-03)