

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.16.011

文章编号: 1005-8982(2016)16-0052-05

论著

依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期糖尿病视网膜病变疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响

庞玉蓉, 刘婷, 戎琳

(江苏省南京市江宁区中医医院 药剂科, 江苏 南京 211100)

摘要: **目的** 探讨依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期糖尿病视网膜病变(DR)疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响。**方法** 收集 80 例符合纳入标准的早期 DR 患者作为研究对象。按照随机数字表法随机分为对照组($n=40$, 76 眼)和观察组($n=40$, 74 眼)。所有患者均给予常规治疗,在此基础上,对照组患者给予前列地尔注射液治疗,而观察组患者在对照组基础上联合给予依帕司他治疗。疗程结束后,比较对照组和观察组 DR 临床疗效、氧化应激指标、炎症因子水平。并于治疗期间观察患者不良反应发生情况。**结果** 疗效评价显示,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组(95.0% vs 80.0%, $P<0.05$)。治疗后,与对照组比较,观察组患者氧化应激指标丙二醛(MDA)水平降低[(9.28 ± 2.04) vs (12.17 ± 2.13) nmol/ml], 超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAC)水平升高[(93.18 ± 10.02) vs (82.53 ± 9.27) u/ml], [(20.52 ± 3.84) vs (18.28 ± 3.55) u/ml], 炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 2(IL-2)水平降低[(11.51 ± 2.12) vs (16.36 ± 2.45) ng/L], [(70.48 ± 12.14) vs (82.56 ± 11.37) ng/L], 白细胞介素 10(IL-10)水平升高[(64.52 ± 8.97) vs (57.38 ± 8.47) pg/ml], 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均未出现严重不良反应。**结论** 依帕司他联合前列地尔注射液是早期 DR 的有效治疗方案,能够明显提高临床疗效,减轻机体氧化应激和炎症反应,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

关键词: 依帕司他; 前列地尔注射液; 早期糖尿病视网膜病变; 氧化应激; 炎症因子

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Curative efficacy of epalrestat in combination with alprostadil injection in treatment of early diabetic retinopathy and its effects on oxidative stress and inflammatory factors

Yu-rong Pang, Ting Liu, Lin Rong

(Pharmacy Department, Chinese Medicine Hospital of Jiangning District of Nanjing, Nanjing, Jiangsu 211100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the curative efficacy of epalrestat in combination with alprostadil injection in the treatment of early diabetic retinopathy (DR) and its effects on oxidative stress and inflammatory factors. **Methods** Eighty patients of early DR meeting the inclusion criteria were collected as research objects. According to random number table, those patients were randomly divided into the control group (40 cases with 76 eyes) and the observation group (40 cases with 74 eyes). Besides the conventional treatment, the control group was treated with alprostadil injection, while the observation group was treated with epalrestat in combination with alprostadil injection. The curative efficacy, levels of oxidative stress indices and inflammatory factors were compared. During the treatment, the adverse reactions were compared. **Results** After the appraisal, the observation group had a total therapeutic efficacy ratio of 95.0%, which was statistically higher than that of 80.0% in the control group ($P<0.05$). After the treatment, in comparison with the control group, oxidative stress indices of malonaldehyde (MDA) was statistically lower ($9.28 \pm$

收稿日期: 2016-01-25

2.04 vs 12.17 ± 2.13 nmol/ml, $P < 0.05$) and superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC) were statistically higher (93.18 ± 10.02 vs 82.53 ± 9.27 U/ml, 20.52 ± 3.84 vs 18.28 ± 3.55 U/ml, $P < 0.05$) in the observation group. As to inflammatory factors, the observation group showed statistically lower levels of TNF- α , IL-2 (11.51 ± 2.12 vs 16.36 ± 2.45 ng/L, 0.48 ± 12.14 vs 82.56 ± 11.37 ng/L, $P < 0.05$) and statistically higher level of IL-10 (64.52 ± 8.97 vs 57.38 ± 8.47 pg/ml, $P < 0.05$) than those in the control group after the treatment. During the treatment, there was no case of severe adverse reactions. **Conclusions** Epalrestat in combination with alprostadil injection is effective for early DR, which can significantly increase curative efficacy, alleviate oxidative stress and inflammatory reaction with minor adverse reactions.

Keywords: Epalrestat; alprostadil injection; early diabetic retinopathy; oxidative stress; inflammatory factor

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的微血管并发症,临床上常见,如果不采取有效措施阻止疾病发展,DR 患者的视力将逐渐下降,甚至出现失明,给患者、家庭及社会带来严重的精神和经济压力^[1]。DR 的非增殖性病变,即 I ~ III 期为疾病的早期阶段,此时严格控制血糖可能会减缓延缓视网膜病变发展^[2]。但是,对逆转视网膜病变和改善患者视力方面效果不甚理想。因此,在控制血糖同时,如何有效治疗早期 DR 具有重要的临床意义。本研究旨在探讨依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期 DR 的临床疗效及对患者血清氧化应激和炎症因子的影响,以为早期 DR 的提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月 -2014 年 12 月于南京市江宁区中医医院接受治疗的 80 例早期 DR 患者作为研究对象。按照随机数字表法随机分为对照组($n=40$, 76 眼)和观察组($n=40$, 74 眼)。所有患者均符合 2

型糖尿病的相关标准^[3],均经眼底检查和荧光血管造影确诊为 DR 的 I ~ III 期,并排除视网膜黄斑水肿、脑血管疾病、心血管疾病、肾病综合征、高渗综合征、屈光间质浑浊,药物应用禁忌、严重心肺及肝肾功能不全等患者。对照组和观察组患者在性别、年龄、糖尿病病程及 DR 分期、空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血脂以及血压等基线资料方面比较大体一致($P > 0.05$),所有患者对治疗方案知情同意,并签订知情同意书。见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有入选患者均给予常规治疗,主要包括控制血糖、血压、抗血小板聚集、调脂、维生素 B1、维生素 C、甲钴胺等。在此基础上,对照组患者给予前列地尔注射液(本溪恒康制药有限公司,国药准字 H20093175)10 μ g+生理盐水 100 ml 静脉滴注治疗,1 次/d,连续应用 2 周。而观察组患者在对照组基础上联合给予依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字 H20040012)50 mg/次,口服治疗,3 次/d,连续应用 2 周。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n=40$)

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	DR 分期/例			空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	餐后血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
				I 期	II 期	III 期		
对照组	22/18	62.7 ± 7.3	13.7 ± 4.3	10	16	14	6.5 ± 1.3	8.8 ± 1.6
观察组	24/16	63.2 ± 7.8	14.2 ± 4.9	11	17	12	6.2 ± 1.0	8.4 ± 1.5
t/χ^2 值	0.800	0.296	0.485	0.065	0.052	0.228	1.157	1.154
P 值	0.371	0.768	0.629	0.799	0.820	0.633	0.247	0.249

组别	糖化血红蛋白/ (%, $\bar{x} \pm s$)	血脂/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)				血压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	收缩压	舒张压
对照组	6.5 ± 0.9	5.21 ± 1.22	2.23 ± 0.75	1.02 ± 0.26	2.41 ± 0.26	135.6 ± 12.7	81.0 ± 10.2
观察组	6.7 ± 0.8	5.34 ± 1.36	2.34 ± 0.65	1.05 ± 0.22	2.47 ± 0.68	136.1 ± 13.4	8.03 ± 11.5
t/χ^2 值	1.051	0.450	0.701	0.557	0.521	0.171	0.288
P 值	0.297	0.654	0.485	0.579	0.604	0.864	0.774

1.2.2 疗效评价及观察指标 疗效结束后,进行早期 DR 疗效评价,标准如下:显效:经过治疗,患者眼底视网膜出血、渗出、水肿、微血管瘤、荧光造影渗漏点等各项病变中至少 3 项较治疗前显著减轻,血管直径扩张 $\geq 10\%$;有效:经过治疗,患者上述眼底各项病变至少 2 项较治疗前显著减轻,血管直径扩张 $\geq 5\%$;无效:经过治疗,患者眼底各项病变及血管直径较治疗前无改善,甚至进一步恶化。其中显效病例和有效病例均为早期 DR 治疗有效。治疗前后,抽取患者静脉血,检测比较对照组和观察组患者血清氧化应激指标:丙二醛(Malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)及炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 2 (Interleukin 2, IL-2)、白细胞介素 10 (Interleukin 10, IL-10) 水平。其中 MDA、SOD、TAC 分别采用硫代巴比妥酸法、黄嘌呤氧化酶法、 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 化学法检测(试剂盒均购于南京森贝伽生物科技有限公司),TNF- α 、IL-2、IL-10 则采用 ELISA 法检测(试剂盒由上海恒远生物科技公司提供)。并于治疗期间,观察患者不良反应发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

基线资料比较,见表 1。

2.2 临床疗效比较

疗效评价后,对照组和观察组患者治疗总有效率分别为 80.0% 和 95.0%。经 χ^2 检验比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.114$, $P=0.042$),观察组患者总有效率高于对照组。见表 2。

2.3 氧化应激指标比较

治疗前,经独立样本 t 检验,观察组和对照组患者氧化应激指标 MDA、SOD、TAC 水平组间比较,差异无统计学意义($t=0.876$ 、 0.267 和 0.438 ; $P=0.384$ 、 0.790 和 0.662 , $P>0.05$)。治疗前后,经独立样本 t 检验,对照组和观察组上述氧化应激指标较治疗前有一定程度改善,差异有统计学意义(对照组 $t=3.988$ 、 3.200 和 3.136 ; $P=0.000$ 、 0.002 和 0.002 , 观察组 $t=11.349$ 、 8.302 和 5.305 ; $P=0.000$ 、 0.000 和 0.000 , $P<$

0.05)。经配对 t 检验,患者 MDA、SOD、TAC 等氧化应激指标水平治疗前后差值组间比较差异有统计学意义($t=6.197$ 、 4.934 和 2.709 ; $P=0.000$ 、 0.000 和 0.008 , $P<0.05$),观察组患者治疗后 MDA 水平低于对照组, SOD、TAC 水平高于对照组。见表 3。

2.4 炎症因子水平比较

治疗前,经独立样本 t 检验,观察组和对照组患者炎症因子 TNF- α 、IL-2、IL-10 水平组间比较,差异无统计学意义($t=0.639$ 、 0.200 和 0.371 ; $P=0.525$ 、 0.842 和 0.712 , $P>0.05$)。治疗前后,经独立样本 t 检验,对照组和观察组上述炎症因子指标较治疗前均有一定程度改善,差异有统计学意义(对照组 $t=7.184$ 、 3.297 、 6.789 ; $P=0.000$ 、 0.002 、 0.000 , 观察组 $t=15.156$ 、 7.383 、 9.997 ; $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 , $P<0.05$)。经配对 t 检验,患者 TNF- α 、IL-2、IL-10 炎症因子水平治疗前后差值组间比较差异有统计学意义($t=9.448$ 、 4.593 、 3.660 ; $P=0.000$ 、 0.000 和 0.001 , $P<0.05$),观察组患者治疗后 TNF- α 、IL-2 水平低于对照组, IL-10 水平高于对照组。见表 4。

2.5 不良反应

治疗过程中,两组患者均无严重不良反应病例。其中对照组患者出现 3 例注射部位血管疼痛, 皮疹 1 例;观察组患者出现 2 例注射部位血管疼痛, 皮疹 1 例, 胃肠道反应 4 例, 症状均较轻, 对症处理后均缓解, 药物安全性良好。

表 2 两组临床疗效比较 [$n=40$, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	20(50.0)	12(30.0)	8(20.0)	32(80.0)
观察组	28(70.0)	10(25.0)	2(5.0)	38(95.0)
χ^2 值				4.114
P 值				0.042

表 3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较 ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	MDA/(nmol/ml)	SOD/(u/ml)	TAC/(u/ml)
对照组			
治疗前	14.26 $\pm$ 2.54	76.22 $\pm$ 8.34	15.92 $\pm$ 3.17
治疗后	12.17 $\pm$ 2.13 ¹⁾	82.53 $\pm$ 9.27 ¹⁾	18.28 $\pm$ 3.55 ¹⁾
观察组			
治疗前	14.73 $\pm$ 2.25	75.71 $\pm$ 8.76	16.24 $\pm$ 3.36
治疗后	9.28 $\pm$ 2.04 ¹⁾²⁾	93.18 $\pm$ 10.02 ¹⁾²⁾	20.52 $\pm$ 3.84 ¹⁾²⁾

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$; 2)两组患者治疗后比较, $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($n=40, \bar{X} \pm s$)

组别	TNF- α /(ng/L)	IL-2/(ng/L)	IL-10/(pg/ml)
对照组			
治疗前	22.24 $\pm$ 4.57	91.74 $\pm$ 13.45	45.64 $\pm$ 6.92
治疗后	16.36 $\pm$ 2.45 ¹⁾	82.56 $\pm$ 11.37 ¹⁾	57.38 $\pm$ 8.47 ¹⁾
观察组			
治疗前	22.87 $\pm$ 4.24	92.36 $\pm$ 14.28	46.23 $\pm$ 7.31
治疗后	11.51 $\pm$ 2.12 ¹⁾²⁾	70.48 $\pm$ 12.14 ¹⁾²⁾	64.52 $\pm$ 8.97 ¹⁾²⁾

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$; 2)两组患者治疗后比较, $P<0.05$

3 讨论

DR 是糖尿病的常见慢性并发症之一, 长期存在的高血糖环境将导致视网膜微血管细胞发生通透性增加、硬度增加、过度增殖、血管闭塞、出血等一系列病理变化, 最后致微血管细胞结构完全丧失, 引起视力不同程度下降, 甚至失明^[4]。DR 的 I ~ III 期为非增殖性病变, 是疾病的早期阶段, 其有效治疗能够延缓疾病进展至增殖期, 意义重大^[5]。严格控制血糖是延缓 DR 进展的基础治疗, 但是目前早期 DR 无特效治疗手段, 寻找有效的早期 DR 治疗方法仍然是临床上的一大挑战。

前列地尔注射液是一种新型载体制剂, 将前列腺素 E1(Prostaglandin, PGE1)包裹于脂微球中, 利于脂微球特异性分布于体内组织的特点, 将 PGE1 输送到病变部位, 发挥抑制血小板聚集、抗炎、改善血管内皮功能等作用, 从而减轻血管收缩痉挛、增加缺血区血液供应, 能够一定程度改善早期 DR 的临床症状^[6]。而且, 该种剂型能够减少 PGE1 在肺内被灭活及对血管的刺激, 作用时间长, 不良反应少^[7]。依帕司他是一种醛酶还原酶抑制剂, 可以阻断多元醇代谢途径激活, 而多元醇代谢途径是糖尿病并发症发生的普遍生化基础, 因此该药物在早期 DR 治疗中具有充实的理论基础^[8]。但是, 目前关于依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期 DR 的研究甚少。本研究中, 常规治疗基础上, 与单用前列地尔注射液组比较, 联合依帕司他组患者早期 DR 的治疗总有效率明显提高, 结果表明该联合方案可以通过不同作用机制发挥协同作用, 有效改善患者眼底视网膜出血、渗出、水肿、微血管瘤、荧光造影渗漏点等病变, 并扩张视网膜微血管, 从而促进临床症状的改善。

研究显示^[9], 氧化应激是 DR 发生、发展的一个

中心环节, 视网膜组织中多不饱和酸含量极为丰富, 氧摄取量高, 葡萄糖氧化过程频繁, 在氧化应激中极易受到损伤。因此, 抗氧化应激治疗对 DR 治疗具有积极意义。目前, MDA、SOD、TAC 是临床上常用的反映氧化应激的指标, 其中 MDA 与机体脂质过氧化程度正相关, 表明机体氧化应激水平高, 而 SOD、TAC 是反应机体抗氧化能力的重要指标^[10]。另外, 研究表明^[11], 炎症反应与 DR 的发生、发展密切相关, 多种炎症因子在 DR 中发挥重要作用, 而减轻机体炎症反应是 DR 治疗的另一个重要方面。其中 TNF- α 、IL-2 是重要的促炎因子, 参与了阻塞毛细血管、损伤视网膜细胞、血管收缩以及微血栓形成等病理过程, 在 DR 患者中其水平明显升高, 加重病情, 促进疾病进展^[12]。而 IL-10 是一种抗炎因子, 具有抑制 T 淋巴细胞活化增殖作用, 抑制 TNF- α 等促炎因子合成分泌, 对抗过度的炎症反应, 而 DR 患者中 IL-10 水平明显降低^[13]。本研究中, 与单用前列地尔注射液组比较, 联合依帕司他组患者治疗后氧化应激指标 MDA 水平降低, SOD、TAC 水平升高, 炎症因子 TNF- α 、IL-2 水平降低, IL-10 水平升高, 组间比较差异有统计学意义, 结果表明依帕司他在减轻氧化应激及炎症反应中具有更显著的优势, 这可能是其提高早期 DR 临床疗效的重要作用机制。

综上所述, 依帕司他联合前列地尔注射液是早期 DR 的有效治疗方案, 能够明显提高临床疗效, 减轻机体氧化应激和炎症反应, 且不良反应轻微, 临床上值得进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] HAPA R, BAJIMAYA S, SHARMA S, et al. Systemic association of newly diagnosed proliferative diabetic retinopathy among type 2 diabetes patients presented at a tertiary eye hospital of Nepal[J]. Nepal J Ophthalmol, 2015, 7(13): 26-32.
- [2] 龙艳, 唐艳, 王治荣, 等. 药物干预对早期糖尿病视网膜病变患者视野缺损的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 760-761.
- [3] 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): 893-942.
- [4] LI J K, WEI F, JIN X H, et al. Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab[J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8(6): 1202-1206.
- [5] 戴彩云, 周美英, 彭沁波, 等. 社区护理对早期糖尿病视网膜病变预后影响的研究[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(7): 625-627.
- [6] 郭宏伟, 汪小红, 刘涛生, 等. 前列地尔注射液对 2 型糖尿病早期视网膜病变患者血清 VEGF 和 NES 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(2): 153-155.

- [7] 桑大华. 前列地尔注射液联合注射用阿魏酸钠治疗老年慢性肾小球肾炎患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22): 6580-6581.
- [8] 王杨, 刘畅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1): 93-95.
- [9] 田敏, 吕红彬. 氧化应激与糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(7): 697-700.
- [10] 蓝丹纯, 易玮, 许能贵, 等. 电针对自发性胰岛素抵抗大鼠血清 SOD、MDA 及 eNOS 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5703-5705.
- [11] 马燕. 炎症反应和炎症因子与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(1): 86-90.
- [12] 李昕, 郑曰忠. 糖尿病视网膜病变患者血清肿瘤坏死因子 - α 白细胞介素 -2 和细胞间黏附分子 -1 水平检测意义[J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(2): 111-114.
- [13] 郭灵. 糖尿病视网膜病变患者血清 IL-10、IL-18 和 E- 选择素检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 159-160.

(张蕾 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年,是一本医学综合性学术期刊。由中华人民共和国教育部主管,中南大学湘雅医院承办。创刊以来始终坚持以服务广大医药卫生科技人员、促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨,密切关注世界医学发展的新趋势,积极推广国内医药卫生领域的新技术、新成果,及时交流广大医药卫生人员的医学科学理论和业务技术水平,成为国内外医学学术交流的重要园地,已进入国内外多个重要检索系统和大型数据库。如:中文核心期刊(中文核心期刊要目总览 2008、2011 和 2014 版)、中国科技论文与引文数据库即中国科技论文统计源期刊(CSTPCD)、俄罗斯文摘(AJ)、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、超星 " 域出版 " 及中国生物医学期刊光盘版等。

《中国现代医学杂志》辟有论著、临床论著、综述、新进展研究、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果,以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。主要读者为广大医药卫生科技人员。

《中国现代医学杂志》为半月刊,国际标准开本(A4 幅面),全刊为彩色印刷,无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸(880×1230 mm),封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸(635×965 mm)印刷,每个月 15、30 日出版。定价 35 元/册,全年 840 元。公开发行,国内统一刊号:CN 43-1225/R;国际标准刊号:ISSN 1005-8982;国内邮发代号:42-143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅,漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部,邮编:410008

电话:0731-84327938;传真:0731-89753837;E-mail:xdyx99@126.com

唯一官网网址:www.zgxdyx.com

手机网址:m.zgxdyx.com

《中国现代医学杂志》编辑部