羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变患者血糖、血脂和凝血指标的影响

郝晓军，陈　力*
（上海市浦东新区浦南医院眼科，上海 200125）

摘要：目的 考察羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变（DR）患者血糖、血脂和凝血指标的影响。**方法** 选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月我院眼科收治且确诊的 2 型糖尿病视网膜病变患者 106 例，随机分为对照组（n = 51）和观察组（n = 55）。对照组采用常规治疗，观察组在对照组基础上给予羟苯磺酸钙胶囊，0.5 g/ 次，一日 2 次，连续服用 12 周。检测两组治疗前后的血糖、血脂和凝血指标以及视野相关指标，评价两组疗效和不良反应。**结果** 治疗后，与对照组相比，观察组的视野灰度值、血管瘤体积、出血斑面积、黄斑厚度、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）和纤维蛋白原均明显降低（P < 0.05），高密度脂蛋白和活化部分凝血活酶时间明显增高（P < 0.05）。与对照组相比，观察组的总有效率较高（P < 0.05）。对照组和观察组均未发生明显的不良反应。**结论** 羟苯磺酸钙治疗 DR 疗效好，不良反应少，其作用可能与改善患者血糖、血脂和凝血指标相关。

关键词：羟苯磺酸钙；2 型糖尿病；视网膜病变；血脂；糖化血红蛋白；凝血
中图分类号：R587.2；R972　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)03-0182-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.008

Effect of calcium dobesilate on serum glucose, lipid and coagulation in diabetic retinopathy patients

HAO Xiao-jun, CHEN Li*
(*Department of Ophthalmology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of calcium dobesilate on serum glucose, lipid and coagulation parameters in the patients with diabetic retinopathy (DR). ***Methods*** A total of 106 cases of type 2 DR patients admitted into our hospital from March 2015 to February 2017, were randomly divided into control group (n=51) and observation group (n=55). The control group was given conventional treatment and the observation group was given additional calcium dobesilate capsule (0.5 g dose, twice a day for 12 weeks) based on the control group. The serum glucose, lipid, coagulation and visual field related indexes were measured before and after treatment. The curative effect and adverse drug reactions of two groups were evaluated. ***Results*** Compared with the control group, the visual field gray scale value, hemangioma volume, bleeding area, macular thickness, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, HbA1c, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein and fibrinogen in observation group were significantly lower (P<0.05), and the high density lipoprotein and activated partial thromboplastin time were significantly higher (P<0.05). Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was higher (P<0.05). No serious adverse drug reactions were observed in two groups. ***Conclusion*** Calcium dobesilate has good effect and less adverse drug reactions in the treatment of DR patients, and its effect may be related to the improvement of serum glucose, lipid and coagulation indexes.

Key words: calcium dobesilate; type 2 diabetes mellitus; retinopathy; serum lipid; glycated hemoglobin; coagulation

收稿日期：2017-11-27；**修回日期**：2018-01-15
作者简介：郝晓军，主治医师，主要研究方向：糖尿病视网膜病变、白内障、青光眼。
通信作者：陈　力，主任医师，主要从事眼眶病、眼底病、视光学、斜弱视方面的工作，担任上海市医学会眼科专委会视觉康复学组委员，上海市浦东新区医学会眼科专委会副主任委员。
基金项目：浦东新区科委课题(编号：PKJ2015-Y49)。

糖尿病视网膜病变（DR）是最严重的糖尿病微血管病变之一，是糖尿病患者致盲的主要病因，也是导致视力缺损和失明的第二大病因[1-2]。微循环障碍是 DR 的重要病理改变[3]。羟苯磺酸钙自二十世纪七十年代开始用于治疗 DR，研究偏重于羟苯磺酸钙的疗效，而其对微循环的影响探讨较少[4-5]。本文评价羟苯磺酸钙对 2 型糖尿病视网膜病变患者微循环障碍相关指标如血脂、糖化血红蛋白（HbA1c）和凝血指标的影响，旨在为研究羟苯磺酸钙治疗 DR 的可能机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月上海市浦东新区浦南医院眼科收治且符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2013 年版）》[6] 的 2 型糖尿病视网膜病变患者 106 例。纳入标准：符合 DR 标准；患眼最佳矫正视力＜ 0.1；单眼患病；相对性传入性瞳孔障碍。排除标准：非糖尿病导致眼底病变；既往有高血压病史；存在酮症酸中毒、发热和感染；肝功能严重异常者；合并严重的心、肺和脑血管疾病者；合并青光眼；妊娠及哺乳期女性。所有患者均签署知情同意书，本课题经医院伦理委员会批准。

1.2 药品

羟苯磺酸钙胶囊，商品名：多贝斯，西安利君制药有限责任公司生产，批号：20150302 等，制剂规格：0.5 g/ 粒。

1.3 分组与方法

根据入院顺序患者随机分为两组，即对照组（n ＝ 51）和观察组（n ＝ 55）。两组患者根据血糖水平接受降糖治疗，并根据疾病进展程度制定全视网膜光凝治疗，治疗组在上述治疗基础上口服羟苯磺酸钙胶囊，0.5 g/ 次，一日 2 次，连续服用 12 周。

1.4 指标检测

1.4.1 视野相关指标

对两组患者治疗前后进行视野、眼底血管荧光造影及光学相干断层扫描（OCT），记录视野灰度值、血管瘤体积、出血斑面积及黄斑厚度。

1.4.2 血糖、血脂和凝血指标

采用 HLC-723G7 型全自动生化仪检测两组患者治疗前后的空腹血糖（FBG）、餐后 2 h 血糖（2hPG）和 HbA1c，以及甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）。采用 Sysmex CAl500 型全自动血凝分析仪检测两组患者治疗前后的血小板计数（PLT）、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）和纤维蛋白原（FIB）。

1.5 疗效评价

依据临床症状和眼底病变评估疗效。显效：视力在视力表上提高≥ 2 行，眼底病变情况明显改善（微血管瘤减少、眼底出血和渗出吸收及荧光造影渗漏消失）；有效：视力在视力表上提高＜ 2 行，眼底病变情况改善（微血管瘤减少不显著，眼底出血和渗出部分吸收）；无效：视力不变或下降，眼底病变无改善甚至加重（微血管瘤、眼底出血、渗出及荧光造影渗漏加重或不变，新生血管形成）。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总人数 ×100%。

1.6 不良反应

记录两组治疗期间发生的不良反应，包括消化道反应（如恶心、呕吐和食欲降低）、疲倦、乏力、发热和出汗等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以例数或百分比（%）表示，组间比较用 χ^2 检验，以 P ＜ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者的年龄、性别、体质量指数、糖尿病病程、是否增殖期视网膜病变和血压等差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

	对照组（n=51）	观察组（n=55）
年龄/岁	53.6±6.3	54.3±5.7
性别（男：女）/例	36：15	34：21
体质量指数/kg·m^{-2}	21.6±2.0	21.9±1.5
糖尿病病程/年	6.3±1.5	6.2±1.8
增殖期视网膜病变（否：是）/例	35：16	37：18
收缩压/mmHg	121.3±10.6	122.5±11.7
舒张压/mmHg	75.6±10.5	78.2±10.9

表 3 两组患者治疗前后血糖指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of serum glucose indexes before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别		FBG/mmol·L^{-1}	2hPG/mmol·L^{-1}	HbA1c/%
对照组	治疗前	8.3±1.6	19.6±4.3	7.3±1.5
（n=51）	治疗后	7.5±1.8*	17.6±4.0*	5.6±1.9*
观察组	治疗前	8.4±1.5	19.9±4.6	7.5±2.0
（n=55）	治疗后	6.3±1.9*$^{\triangle}$	16.0±3.9*$^{\triangle}$	3.7±1.3*$^{\triangle}$

与治疗前相比，*P < 0.05；与对照组治疗后相比，$^{\triangle}P$ < 0.05

vs before treatment, *P < 0.05; *vs* control group after treatment, $^{\triangle}P$ < 0.05

2.2 治疗前后视野相关指标比较

两组治疗前的视野灰度值、血管瘤体积、出血斑面积及黄斑厚度差异无统计学意义（P > 0.05）；与治疗前相比，两组治疗后上述各指标均明显降低（P < 0.05），与对照组相比，观察组各指标降低更明显（P < 0.05），见表 2。

2.3 治疗前后血糖指标比较

两组治疗前的血糖指标差异无统计学意义（P > 0.05），治疗后 FBG、2hPG 和 HbA1c 均明显降低（P < 0.05），与对照组相比，观察组上述各指标降低更明显（P < 0.05），见表 3。

2.4 治疗前后血脂指标比较

两组治疗前的血脂指标差异无统计学意义（P > 0.05），治疗后 TG、TC 和 LDL 明显降低（P < 0.05），HDL 明显升高（P < 0.05），与对照组相比，观察组 TG、TC 和 LDL 降低更明显（P < 0.05），HDL 增高更明显（P < 0.05），见表 4。

表 2 两组患者治疗前后视野相关指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of visual field related indexes before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别		视野灰度值/%	血管瘤体积/μm^3	出血斑面积/mm^2	黄斑厚度/μm
对照组（n=51）	治疗前	4.3±0.6	18.5±2.6	2.9±0.6	390.1±9.6
	治疗后	4.0±0.5*	12.6±2.3*	2.1±0.7*	356.4±8.6*
观察组（n=55）	治疗前	4.4±0.7	18.9±2.7	2.7±0.6	389.4±9.1
	治疗后	3.8±0.5*$^{\triangle}$	10.4±2.0*$^{\triangle}$	1.7±0.9*$^{\triangle}$	342.7±7.3*$^{\triangle}$

与治疗前相比，* P < 0.05；与对照组治疗后相比，$^{\triangle}P$ < 0.05

vs before treatment, * P < 0.05; *vs* control group after treatment, $^{\triangle}P$ < 0.05

表 4 两组患者治疗前后血脂指标比较（$\bar{x}\pm s$，单位：mmol/L）

Table 4 Comparison of serum lipid levels before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$，unit：mmol/L）

组别		TG	TC	HDL	LDL
对照组（n=51）	治疗前	2.5±0.9	3.7±1.6	1.2±0.5	3.5±0.9
	治疗后	2.1±0.8*	3.0±1.5*	1.5±0.6*	3.0±0.8*
观察组（n=55）	治疗前	2.6±0.7	3.8±1.5	1.2±0.5	3.6±0.9
	治疗后	1.8±0.7*$^{\triangle}$	2.4±1.2*$^{\triangle}$	1.9±0.7*$^{\triangle}$	2.7±0.7*$^{\triangle}$

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组治疗后相比，$^{\triangle}P$<0.05

vs before treatment, *P<0.05; *vs* control group after treatment, $^{\triangle}P$<0.05

表 5　两组患者治疗前后凝血指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5　Comparison of serum coagulation indexes before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别		PLT/10^9·L^{-1}	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/g·L^{-1}
对照组（n=51）	治疗前	212.6±62.4	12.2±1.5	24.5±3.4	18.5±1.5	3.8±0.9
	治疗后	212.8±63.9	12.8±1.8	26.4±3.6*	18.6±1.6	3.2±0.8*
观察组（n=55）	治疗前	213.9±67.1	12.7±1.6	24.9±3.8	18.4±1.7	3.9±0.9
	治疗后	214.4±64.7	12.5±1.5	27.9±3.7*△	18.9±1.3	2.8±0.7*△

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组治疗后相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05; *vs* control group after treatment, △P<0.05

2.5　治疗前后凝血指标比较

两组治疗前凝血指标差异无统计学意义（P > 0.05），治疗后 APTT 明显增高（P < 0.05），FIB 明显降低（P < 0.05），与对照组相比，观察组 APTT 增高更明显（P < 0.05），FIB 降低更明显（P < 0.05），见表 5。

2.6　疗效比较

临床症状和眼底病变评估显示，与对照组（70.6%）相比，观察组（87.3%）的总有效率较高（P < 0.05），见表 6。

表 6　两组患者疗效比较（n，%）

Table 6　Comparison of efficacy between two groups（n，%）

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组（n=51）	18（35.3）	18（35.3）	15（29.4）	36（70.6）
观察组（n=55）	23（41.8）	25（45.5）	7（12.7）	48（87.3）△

与对照组相比，△P<0.05

vs control group, △P<0.05

2.7　不良反应

对照组和观察组均未发生明显的不良反应。

3　讨论

DR 是糖尿病最常见且最严重的周围血管并发症，病变属于微循环障碍，在高血糖的影响下，细胞内外基质内的相关蛋白质发生非酶性糖基化，改变了蛋白质的生物学活性。具体表现为微血管扩张、微血管细胞出现损坏及微动脉瘤形成并产生微血管闭塞，生成无灌注区域，导致视网膜出现缺血、缺氧甚至生成新生血管，引起视网膜功能损伤。大量文献报道显示，DR 的微循环障碍与脂肪代谢紊乱、血液高凝及高黏状态并行[7-8]，正如本研究结果所示，DR 患者治疗前的 TG、TC、LDL 和 FIB 均明显升高，APTT 和 HDL 均明显降低，进一步提示糖尿病本质为血栓前状态。

羟苯磺酸钙在预防和治疗 DR 上得到了广泛应用和肯定。本研究结果显示，羟苯磺酸钙治疗 DR 疗效好，无肝肾功能损害等不良反应，同时羟苯磺酸钙还具有改善患者血脂、血糖和凝血指标的作用，该结果与文献报道相似[9-13]。可能原因在于：①羟苯磺酸钙可抑制血管活性物质，增强血管和微血管内皮细胞一氧化氮合酶活性和一氧化氮对主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用，降低毛细血管通透性，减少血管内膜损伤，改善基底膜胶原的生物合成，改善淋巴液回流，减少水肿，抑制血管平滑肌的增生并舒张微血管，改善神经的缺血缺氧，且与剂量呈正相关；②羟苯磺酸钙可通过降低 FIB 等大分子血浆蛋白，如调节白蛋白和球蛋白的比值，增强纤维蛋白酶的活性，降低血小板活性，激活纤溶系统，进而降低全血和血浆的黏滞，同时还可降低血小板聚集因子的合成和释放，抑制血栓生成[14-16]。

本研究尚存以下不足：羟苯磺酸钙治疗 12 周，患者的症状和视力虽有一定改善，但视力恢复是一个缓慢的过程，因此需延长随访时间考察羟苯磺酸钙的疗效。此外，DR 的发病原因较为复杂，视网膜血管结构异常、炎症因子及血管内皮生长因子也

参与了 DR 过程，羟苯磺酸钙是否也影响上述指标，仍有必要进一步开展动物试验及临床研究以证明。

4 结论

综上所述，羟苯磺酸钙治疗 DR 疗效好，不良反应少，其作用可能与改善患者血糖、血脂和凝血指标相关。

参考文献：

[1] 谢瑞满. 糖尿病视网膜病变治疗药物的开发进展[J]. 世界临床药物, 2008, 29(11): 661-665.

[2] 陈利荣, 姚军平, 张贻转, 等. 羟苯磺酸钙联合 GLP-1 类似物治疗糖尿病视网膜病变的临床意义[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1505-1508.

[3] Voabil P, Liberal J, Leal EC, *et al*. Calcium dobesilate is protective against inflammation and oxidative/nitrosative stress in the retina of a type 1 diabetic rat model[J]. Ophthalmic Res, 2017, 58(3): 150-161.

[4] 姜丽萍, 庄晓林, 吴庆峰, 等. 羟苯磺酸钙胶囊联合丹参注射液治疗老年 2 型糖尿病早期视网膜病变的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(14): 1304-1306.

[5] Solà-Adell C, Bogdanov P, Hernández C, *et al*. Calcium dobesilate prevents neurodegeneration and vascular leakage in experimental diabetes[J]. Curr Eye Res, 2017, 42(9): 1273-1286.

[6] 中华医师协会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.

[7] 李为贵, 吴健, 王萍. 羟苯磺酸钙胶囊治疗老年 2 型糖尿病合并单纯性视网膜病变的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2016, 22(6): 398-400.

[8] Cai T, Wu XY, Zhang XQ, *et al*. Calcium dobesilate prevents diabetic kidney disease by decreasing bim and inhibiting apoptosis of renal proximal tubular epithelial cells[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(4): 249-255.

[9] 李会会, 姜涛, 文祯. 羟苯磺酸钙辅助治疗对老年 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清 D-二聚体、同型半胱氨酸及C反应蛋白水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4488-4490.

[10] 桂玉敏, 赵鸣, 丁洁. 糖尿病视网膜病变发病的内质网应激机制及羟苯磺酸钙的治疗作用研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1073-1074, 1078.

[11] 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.

[12] Feghhi M, Farrahi F, Abbaspour M, *et al*. Effect of adding oral calcium dobesilate to laser photocoagulation on the macular thickness in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial[J]. Adv Pharm Bull, 2014, 4(4): 375-378.

[13] Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Adl FH, *et al*. Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and high-sensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy[J]. Mol Vis, 2013, 19(1): 62-68.

[14] 隋华丽, 于春洋, 薛寒梅, 等. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变患者的临床疗效观察[J]. 中国医学创新, 2014, 11(20): 99-102.

[15] 吴冬波. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病背景性视网膜病变疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(3): 422-423.

[16] Alda O, Valero MS, Pereboom D, *et al*. *In vitro* effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins[J]. Phlebology, 2011, 26(8): 332-337.

（责任编辑：赵绪韬）

广 告 索 引

封二 《世界临床药物》杂志征稿简则
封三 辰欣药业股份有限公司
前插 1 2018 创新中药及植物药国际峰会
前插 2 山东罗欣药业集团股份有限公司
前插 3 《世界临床药物》征订信息
前插 4 江苏豪森药业股份有限公司
前插 5 合肥立方制药股份有限公司