

· 论 著 ·

# 胰激肽原酶联合甲钴胺片治疗糖尿病视网膜病变患者视野缺损的疗效研究

曹 奎, 何春梅, 邹强性

(四川省绵阳万江眼科医院眼科 621000)

**摘要:**目的 探讨胰激肽原酶联合甲钴胺片治疗糖尿病视网膜病变患者视野缺损的疗效。方法 将该院收治的 80 例非增殖期糖尿病视网膜病变患者纳入研究, 随机将其平均分为观察组和对照组。对照组采用胰激肽原酶进行治疗, 观察组在对照组基础上加用甲钴胺片进行治疗。5 个月后, 比较两组的疗效, 具体的指标包括出血斑计数、血管瘤体积、视野灰度值、黄斑厚度。结果 两组患者的病情均明显好转, 而且观察组患者治疗有效率为 97.5%, 高于对照组的 80.0%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者出血斑计数、血管瘤体积、视野灰度值与治疗前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组患者出血斑数量、视野的灰度值、血管瘤、黄斑厚度等指标均优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 胰激肽原酶联合甲钴胺片治疗糖尿病视网膜病变能改善临床症状, 可在临床上推广应用。

**关键词:**胰激肽原酶; 甲钴胺; 糖尿病视网膜病变; 视野缺损; 临床疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.026 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)17-2474-03

## The effect of pancreatic kininogenase combined with methylcobalamin in the treatment of visual field defect for patients with diabetic retinopathy

CAO Kui, HE Chunmei, ZOU Qiangxing

(Department of Ophthalmology, Mianyang Wanjiang Ophthalmologic Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of pancreatic kininogenase combined with methylcobalamin in the treatment of visual field defect for patients with diabetic retinopathy. **Methods** 80 patients with non-proliferative diabetic retinopathy who were treated in the hospital were enrolled in the study, and randomly divided into observation and control group equally. Patients in Control group were treated with pancreatic kininogenase, while patients in the observation group were treated with methylcobalamin tablets in addition to pancreatic kininogenase. After 5 months' treatment, the effect of the two therapies were compared. Bleeding spot count, blood vessel tumor volume, visual field intensity, macular thickness were used as indicators. **Results** The condition of patients in the two groups significantly improved and the effective rate of the observation group was 97.5%, which was higher than 80.0% in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, bleeding spot count, blood vessel tumor volume, visual field intensity changed in both observation and control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Indicators such as bleeding spot count, blood vessel tumor volume and visual field intensity in observation group were better than that in control group with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The pancreatic kininogenase therapy combined with methylcobalamin treatment significantly improved the clinical symptoms and could be extensively applied in clinic.

**Key words:** pancreatic kininogenase; methylcobalamin; diabetic retinopathy; visual field defect; clinical curative effect

糖尿病性视网膜病变在眼科中较为常见, 患者视野缺损是眼底发生病变导致的, 临床上主要分为非增殖性和增殖性两种糖尿病性视网膜病变<sup>[1-2]</sup>。对于增殖性糖尿病性视网膜病变患者来说视力下降更严重, 甚至有失明的可能<sup>[3]</sup>。笔者就胰激肽原酶联合甲钴胺片对糖尿病视网膜病变视野缺损治疗的效果进行了研究, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 10 月至 2015 年 10 月于本院进行治疗的 80 例非增殖期糖尿病视网膜病变 I ~ II 期的患者, 将其随机均分为观察组和对照组 (各 40 例)。观察组: 男 21 例、女 19 例, 年龄 42 ~ 73 岁、平均 (55.4 ± 2.4) 岁, 病程 11 ~ 62 个月、平均病程 (36.7 ± 1.3) 个月; 有微血管瘤的患者 19 例, 有出血斑的患者 11 例, 有黄斑水肿的患者 10 例。对照组: 男 21 例、女 19 例, 年龄 42 ~ 75 岁、平均 (56.5 ± 1.9) 岁, 病程 10 ~ 63 个月、平均病程 (38.0 ± 1.6) 个月; 有微血管瘤的患者 21 例, 有出血斑的患者 8 例, 有黄斑水肿的患者 11 例。两组患者在性

别等一般资料方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究按照 1997 年美国糖尿病协会提出的诊断标准作为本研究的诊断标准进行诊断<sup>[4]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 药物治疗** 对照组用胰激肽原酶肠溶片 (购自四川顺生制药有限公司) 进行治疗。对照组的具体治疗方法如下: 所有患者均空腹口服胰激肽原酶肠溶片, 1 次 3 片, 每天 3 次, 连用 5 个月。要求患者在治疗过程中必须合理饮食, 保证患者有平稳的血糖, 患者可以使用降糖药来稳定血糖<sup>[5]</sup>。患者如果有高血脂、高血压等情况, 要及时应用药物进行治疗, 以达到正常水平<sup>[6]</sup>。观察组患者在上述治疗的基础上, 加用甲钴胺片进行联合治疗, 甲钴胺片购自卫材 (中国) 药业有限公司。观察组的治疗方法如下: 所有患者均口服甲钴胺片, 1 次 1 片, 每天 3 次, 连用 5 个月。连用 5 个月后, 分析患者的临床疗效, 同时分析观察的结果。

**1.2.2 观察指标** 主要的观察指标是眼科常规的一些检查,

如患者视野,视网膜范围的渗出情况以及出血情况,眼底血管荧光造影等。(1)用投射视野检查仪(重庆康华瑞明科技股份有限公司生产,型号 APS-T00,系统软件 V1.01)对患者进行视野检查,静态视野检查正常瞳孔,对视野缺损状况进行观察。(2)用数字眼底造影检查仪(重庆康华瑞明科技股份有限公司生产,型号 APS-CER)静脉注入患者体内荧光素钠进行眼底荧光造影,在光的激发下产生荧光,在眼底循环时,荧光素钠可以将患者眼底血管形态清楚的显示出来。并采用 X 线拍片或电子计算机 X 射线断层技术对患者眼部血管瘤做出定位与定性。(3)用光学相干断层扫描(OCT)仪(上海蔡司光学仪器国际贸易有限公司生产,型号 400)观察患者黄斑水肿程度。行 OCT 检查前,先采用托吡卡胺滴眼液对两组患者扩瞳,测量视神经纤维层(RNFL)厚度时设置 OCT 参数为 2 mm 扫描线深度及 500×500 像素,将视盘与黄斑作为扫描中心对患者周围视网膜进行自动扫描,共扫描 3 次后求平均值。

**1.2.3 临床疗效的判定** 以患者眼底水肿大部分吸收,视力改善大于 2 行,患者眼底渗血、出血病变都有较大程度的改善为显效;以患者眼底水肿部分吸收,视力改善 1~2 行,眼底渗血及出血部分改善为有效;以患者上述症状及体征基本无改善或加重为无效<sup>[7]</sup>。应把显效和有效的患者数量相加作为总的

治疗有效患者数。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者疗效的比较** 观察组治疗总有效率为 97.5%,高于对照组的 80.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者疗效的比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	治疗有效
观察组	40	34(85.0)	5(12.5)	1(2.5)	39(97.5)*
对照组	40	23(57.5)	9(22.5)	8(20.0)	32(80.0)

注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组治疗前后各项指标的比较** 治疗前后两组患者相应指标变化情况如下:治疗后两组患者出血斑计数均降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后血管瘤体积、视野灰度值均降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患者治疗后黄斑水肿程度(厚度)降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各项指标变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	时间	出血斑计数	血管瘤体积( $\text{cm}^3$ )	视野灰度值	黄斑厚度( $\mu\text{m}$ )
观察组	40	治疗前	2.97±0.53	18.32±2.40	4.52±0.21	397.2±8.70
		治疗后	1.17±0.67* $\Delta$	10.36±3.58* $\Delta$	1.34±0.18* $\Delta$	300.1±3.20* $\Delta$
对照组	40	治疗前	2.71±0.02	19.08±2.66	4.24±0.18	400.2±11.63
		治疗后	1.77±0.56*	12.96±2.44*	2.30±0.19*	370.2±12.63

注:与本组治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与治疗后的对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

**2.3 不良反应** 两组患者在治疗过程中均没有出现不良反应,治疗后 1 个月内也没有出现不良反应。

**3 讨 论**

当有细胞代谢的异常时,糖尿病患者的眼部组织会受到影响,导致微循环异常,眼睛的功能也会受到一定程度的影响<sup>[8-9]</sup>。因此,对糖尿病视网膜病变患者来说需对血糖水平进行定期检查,而且要对病情的发展、变化进行监测,如通过肾功能的检测可以了解是否有相关并发症,通过眼底荧光血管造影可以了解患者视网膜病变视野的缺损情况<sup>[10]</sup>。若患者有新生血管生长的情况发生,就会产生纤维增生等危险情况。激光在治疗糖尿病性视网膜病变时可以让新生的血管退化,影响其再生能力,使黄斑水肿程度降低<sup>[11]</sup>。垂体摘除法在相关理论支持下曾经使用效果较好,虽然已经逐渐成为历史,但这种治疗方法加深了人们对发病机制的认识<sup>[12]</sup>。

胰激肽原酶是从动物胰腺中提取的一种蛋白水解酶,由 18 种氨基酸和 4 种糖所组成属于周围血管扩张药,有改善微循环的作用,用于糖尿病引起的微循环障碍及其他闭塞性周围血管病。胰激肽原酶可以扩张血管,改善微循环,激活纤溶酶,降低血液黏度,通过激活磷脂酶 A2,有防止血小板聚集,防止血栓形成等作用。作为内源性辅酶 B<sub>12</sub>,甲钴胺参与一碳循环的同时也在合成蛋氨酸参与转甲基的反应中起作用,容易进入神经元细胞器,参与胸腺嘧啶核苷的合成,对药物引起的神经退变具有抑制作用。

本研究选取了 80 例本院收治的糖尿病视网膜病变患者,

观察组的疗效优于对照组,检测指标的改善程度优于对照组。胰激肽原酶联合甲钴胺片对于糖尿病视网膜病变患者的临床疗效好,可以改善临床症状和患者的生活质量,值得推广和应用。

**参考文献**

[1] 王丽凤,扈学琴. 糖尿病性视网膜病变预防及护理措施[J]. 北方药学,2012,09(4):117-118.  
 [2] 纪元,韩点,于风辉,等. 糖尿病视网膜病变临床观察与研究[J]. 中国伤残医学,2013,12(6):73-74.  
 [3] 王小敏,陈悦. 增殖性糖尿病性视网膜病变患者血清及玻璃体中 PEDF 和 Ang II 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版),2014,10(7):129-131.  
 [4] 金红,周桂菊,苏燕,等. 两种妊娠期糖尿病诊断标准与妊娠结局的关系[J]. 安徽医科大学学报,2011,46(8):805-808.  
 [5] 彭娟,胡秀文,高丹宇,等. 复方樟柳碱注射液在眼病的临床应用[J]. 国际眼科杂志,2007,7(4):1124-1127.  
 [6] 刘晔青. 血栓通联合胰岛素等西药治疗早期糖尿病视网膜病变患者视野缺损的临床疗效[J]. 中外医学研究,2014,2(12):47-48.  
 [7] 黄斌,陆斌. 药物干预治疗对早期糖尿病视网膜病变患者视野缺损的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2006,11(20):2789-2790. (下转第 2478 页)

续表 3 3组患者氧化应激相关指标的比较

项目	组别	n	T0	T1	T2
SOD( $\mu\text{mL}$ )	对照组	15	5.68 $\pm$ 1.22	10.82 $\pm$ 2.12 <sup>a</sup>	12.65 $\pm$ 3.32 <sup>a</sup>
	咪达唑仑组	24	51.12 $\pm$ 7.29	27.08 $\pm$ 6.33 <sup>a</sup>	21.18 $\pm$ 5.91 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	48.36 $\pm$ 6.41	42.64 $\pm$ 6.54 <sup>abc</sup>	47.67 $\pm$ 8.82 <sup>bc</sup>
	对照组	15	49.69 $\pm$ 9.87	30.34 $\pm$ 7.36 <sup>a</sup>	20.68 $\pm$ 11.82 <sup>a</sup>

注:与 T0 时比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与咪达唑仑组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

本研究比较了右美托咪定与咪达唑仑两种药物的各类不良反应以及对止血带诱发的骨科下肢手术患者氧化应激损伤的不同影响。不良反应方面,仅右美托咪定组心动过缓发生率高于对照组,其余不良反应率 3 组患者无明显差异。右美托咪定是一种新型高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,其药理机制是抑制中枢神经突触前后去甲肾上腺素的释放,降低蓝斑核的放电,产生可唤醒的镇静,同时可通过降低循环中儿茶酚胺水平以及交感神经紧张,反射性增强迷走神经冲动,引起心率降低<sup>[3]</sup>。本研究中右美托咪定组心动过缓发生率高于对照组,虽经推注阿托品后均明显缓解,但这仍提示临床上合并心动过缓或本身有基础心脏疾病这类患者使用右美托咪定需谨慎。骨科下肢手术患者在使用止血带后发生肢体进一步缺血,导致细胞缺氧,大量代谢产物如  $\text{OH}^-$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  在缺血部位积聚,而当止血带松开后,肢体供血恢复,产生大量氧自由基,进一步生成过氧化物,而过氧化物继而降解为 MDA,随着血液流动而造成机体各远隔器官的损伤,而 SOD 是机体最为重要的抗氧化损伤活性物质<sup>[4-5]</sup>。本研究显示,与 T0 时比较,3 组患者在 T1 时血清  $\text{OH}^-$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  及 MDA 水平均明显升高,SOD 明显降低,这提示止血带释放时,患者体内即刻就出现了明显的氧化应激损伤。在 T2 时,右美托咪定组患者血清  $\text{O}_2^-$  和 SOD 与 T1 时比较无明显差异,这提示右美托咪定至少能部分改善甚至逆转止血带诱发的氧化应激损伤。组间比较显示,与咪达唑仑组和对照组相比,右美托咪定组患者 T1 时间点血清  $\text{OH}^-$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  以及 MDA 均明显降低,SOD 明显升高,右美托咪定组患者 T2 时间点血清  $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  水平仍明显降低,SOD 仍明显升高,这提示右美托咪定抗氧化应激损伤作用强于咪达唑仑,而且这种作用在 T1 时更加明显。Yagmurdur 等<sup>[6]</sup> 研究显示,右美托咪定可减轻止血带导致的骨科上肢手术患者氧化应激损伤。于健等<sup>[7]</sup> 研究显示,右美托咪定可减轻止血带导致的骨科下肢手术患者远隔器官氧化应激损伤。但 Bostankolu 等<sup>[8]</sup> 研究显示右美托咪定未能减轻全麻状态下止血带导致的骨科下肢手术患者氧化应激损伤。各个研究结果出现矛盾可能是因为麻醉方式、纳入人群、检测方法的不一。

综上所述,骨科下肢手术患者术前使用右美托咪定,可能

减轻了止血带所致氧化应激损伤,但仍具有争议,其机制需进一步探明,骨科下肢手术患者术前常规使用右美托咪定的益处是值得期待的。

### 参考文献

- [1] Estebe JP, Davies JM, Richebe P. The pneumatic tourniquet: mechanical, ischaemia-reperfusion and systemic effects[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(6): 404-411.
- [2] 闫晓强,刘蔚,高军辉,等.骨科止血带致缺血再灌注损伤的研究进展[J].临床合理用药杂志,2015,8(22):176-178.
- [3] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(2): 171-182.
- [4] Demir M, Amanvermez R, Polat AK, et al. The effect of silymarin on mesenteric Ischemia-Reperfusion injury[J]. Med Princ Pract, 2014, 23(2): 140-144.
- [5] Xing Y, Cao Q, Zhang Q, et al. MKK5 regulates high light-induced gene expression of Cu/Zn superoxide dismutase 1 and 2 in Arabidopsis[J]. Plant Cell Physiol, 2013, 54(7): 1217-1227.
- [6] Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet[J]. J Hand Surg Am, 2008, 33(6): 941-947.
- [7] 于健,李睿,姚文瑜.右美托咪啶预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2014,94(44):3510-3514.
- [8] Bostankolu E, Ayoglu H, Yurtlu S, et al. Dexmedetomidine did not reduce the effects of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during general anesthesia[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(2): 75-81.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-04-18)

(上接第 2475 页)

- [8] 陈威,夏欣.532 激光激发 Erythrosin B 建立大鼠视网膜静脉阻塞模型[J].国际眼科杂志,2012,23(6):1028-1032.
- [9] 廖丽娜,倪姣娜.胰岛素信号转导异常与阿尔茨海默病研究进展[J].全科医学临床与教育,2013,11(5):545-547.
- [10] 冯雨,赵庆新,贾新萍.非动脉炎性前部缺血性视神经病变球后血管与颈内动脉血流动力学改变相关性研究[J].中国临床研究,2012,25(3):268-269.
- [11] Gasperini G, de Siqueira IC, Costa LR. Lower-level laser

therapy improves neurosensory disorders resulting from bilateral mandibular sagittal split osteotomy: a randomized crossover clinical trial[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(5): 130-133.

- [12] 杨咏,熊东林.糖尿病性视网膜病变的相关危险因素分析及治疗近况[J].临床合理用药杂志,2013,6(11):110-111.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-05-23)