

[文章编号] 1007-3949(2011)19-09-0751-05

• 临床研究 •

普罗布考对血糖控制欠佳的非增殖型糖尿病视网膜病变患者的临床疗效观察

陈忠平¹, 刘江华², 姜德咏³, 张入铭¹, 蒋苏平¹

(1. 南华大学附属第一医院眼科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南省衡阳市 421001; 3. 中南大学湘雅二医院眼科, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 普罗布考; 糖尿病视网膜病变; 非增殖型; 临床观察

[摘要] 目的 研究普罗布考对血糖控制欠佳的 2 型糖尿病非增殖型糖尿病视网膜病变患者血脂、氧化应激指标、视功能及眼底形态的影响, 为血糖控制欠佳的非增殖型糖尿病视网膜病变患者探寻治疗方法。方法 纳入 47 例患有非增殖型糖尿病视网膜病变且早期血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者 91 眼, 随机分为对照组和治疗组: 对照组进行强化降血糖、血压治疗, 治疗组在强化治疗基础上加用普罗布考 0.375 g, 每天 2 次, 口服, 总疗程为 12 个月。治疗前后两组患者均进行了血脂、血清总抗氧化能力、超氧化物歧化酶、丙二醛、视力、眼底及眼底荧光血管造影检查。结果 所有 47 例 91 眼完成研究, 普罗布考显著降低了患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平, 显著提高患者血清总抗氧化能力、超氧化物歧化酶, 降低丙二醛, 显著提高患者视力 ($P < 0.01$), 明显改善患者眼底微血管瘤、出血及渗出, 且显著降低患者眼底黄斑水肿 ($P < 0.05$), 对于减少毛细血管无灌注区也有一定作用。结论 普罗布考对于血糖控制欠佳的非增殖型糖尿病视网膜病变患者除了降脂作用外, 还可提高患者抗氧化应激能力, 改善患者视功能, 降低患者视网膜的微血管病变及降低患者黄斑水肿发生率, 提示对于血糖控制欠佳的非增殖型糖尿病视网膜病变患者可应用普罗布考进行治疗。

[中图分类号] R774

[文献标识码] A

Clinical Observation of Blood Sugar Uncontrolled Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Treated by Probucol

CHEN Zhong-Ping¹, LIU Jiang-Hua², JIANG De-Yong³, ZHANG Ru-Ming¹, and JIANG Su-Ping¹

(1. Department of Ophthalmology, 2. Department of Endocrine, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Probucol; Diabetic Retinopathy; Non-proliferative; Clinical Observation

[ABSTRACT] **Aim** To study the influence of probucol on the blood sugar uncontrolled type 2 diabetic mellitus patients with non-proliferative diabetic non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) about blood lipids, oxidative stress indicators, visual function and retinal morphology, so as to search treatment method for these patients. **Methods** 47 type 2 diabetes patients with 91 NPDR eyes and poor glycemetic control at early stage were included. Patients were randomly divided into control and treatment groups: the control group treated by intensive therapy of blood glucose and blood pressure control, the treatment group were treated with the intensive therapy and probucol 0.375 g, 2 times a day for 12 months. Before and after treatment, both groups of the patients had their blood lipids, serum level of the total antioxidant capacity (TAOC), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), visual acuity, fundus, and fundus fluorescein angiography been checked. **Results** All 47 cases, 91 eyes completed the study. Probucol obviously decreased levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in plasma of the patient-

[收稿日期] 2011-04-14

[基金项目] 湖南省卫生厅课题 (C2008-011); 湖南省科技计划项目 (2009FJ3033); 诺美国际基金资助项目

[作者简介] 陈忠平, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病视网膜病变, E-mail 为 zeal201@Yahoo.com.cn。刘江华, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病微血管病变, E-mail 为 jianghua990@126.com。姜德咏, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖尿病视网膜病变, E-mail 为 deyongjiang@hotmail.com。

ts. Levels of TAOC and SOD were improved significantly in the probucol group, while MDA decreased and the visual acuity improved significantly ($P < 0.01$). The retinal capillary hemangioma, fundus bleeding and exudation, and macular edema were decreased significantly in patients of the probucol group ($P < 0.05$). Probucol also has a role in reduction of capillary non-perfusion areas in the diabetic retina. **Conclusions** Probucol can not only regulate serum lipids of the poor glycemic controlled patients, but also has the action of improving antioxidant capacity. It can improve the visual function, ameliorate retinal's microangiopathy, and decrease the incidence of macular edema. It means that probucol has a therapeutic effect in blood sugar uncontrolled NDPR patients.

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见且严重的微血管并发症,为目前致盲的主要眼病之一。单纯的血糖控制不能阻止DR的进展,由于“代谢记忆”现象的存在,DR的发生率及严重程度与血糖的高低存在明显的不一致^[1]。原先接受标准治疗的2型糖尿病患者由于既往血糖较高,尽管后来接受了强化降血糖、血压治疗,其微血管并发症及心血管并发症比原先接受强化治疗者要高得多^[2],这种“代谢记忆”现象的存在与高血糖导致的线粒体超氧化有关^[3]。普罗布考虽为降脂药,但具有强大的抗氧化作用,可使视网膜中被氧化应激破坏的抗氧化防御体系恢复正常^[4]。我们的前期研究中发现,普罗布考治疗非增殖型糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)具有较好的临床效果^[5]。本研究旨在探讨血糖控制欠佳的NPDR患者的氧化应激状态及普罗布考联合强化治疗对于这类患者的临床治疗效果,为探讨普罗布考对“代谢记忆”作用的影响提供相关依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究为随机对照研究。2008年1月~2009年12月在南华大学附属第一医院门诊及住院的血糖控制欠佳的NPDR患者,糖尿病诊断符合1999年WHO诊断标准,视网膜病变根据中华医学会眼科学会糖尿病视网膜病变诊断及分期标准^[6]。入选标准符合:①2型糖尿病且发现糖尿病后血糖控制欠佳达到半年或以上;②非增殖型糖尿病视网膜病变;③年龄在18~75岁;④依照伦理原则签署自愿参加临床研究同意书。排除标准包括:①心电图检查Q-T间期延长者;②合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;③糖尿病肾病发生肾衰(氮质血症期、尿毒症期);④糖尿病视网膜病变增殖型改变;⑤有其他眼病合并者(如青光眼、明显影响眼底检查的白内障、非糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜脱离、视神经疾病等);⑥妊娠、哺乳期妇女。共纳入47例(91眼)患者,其中男19例

(37眼)、女28例(54眼),年龄43~75岁,平均59.46岁。发现糖尿病病程最短2年、最长15年。患者入选后随机分为2组,治疗组:24例(46眼),男9例(18眼)、女15例(28眼);对照组:23例(45眼),男10例(19眼)、女13例(26眼)。两组在视力、眼底病变分期、年龄、性别、高血压、糖尿病病程、血糖、血脂等因素差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

所有入选患者在内分泌科进行饮食、运动指导的同时进行强化降血糖、血压治疗,每月至少随访1次,控制目标:空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L且糖化血红蛋白 $\leq 6.5\%$,收缩压 ≤ 130 mmHg,且舒张压 ≤ 85 mmHg。治疗组在控制血糖、血压基础上予普罗布考0.375 g(商品名之乐,山东齐鲁制药有限公司,每片0.125 g,生产批号:910042KL;国药准字:H10980054),每日2次;总疗程12个月。所有受试者均于治疗前后作相关血液检查。

1.3 观测指标

眼科检查:视力、眼底镜检查、眼底荧光血管造影及眼底照相。血脂测定:空腹12 h,次日清晨抽取静脉血送检。用罗氏公司生产的H7600全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。氧化应激相关指标测定则在入组第1天及治疗12月后抽取患者空腹静脉血10 mL,血标本以3 000 r/min离心10 min后分离血清,冷冻于 -20°C 冰箱,再转到 -70°C 冰箱保存待测。均采用分光光度计测定,丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定采用硫代巴比妥酸法,总抗氧化能力(total anti-oxide capacity, TAOC)测定采用 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 还原法测定,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定采用黄嘌呤氧化酶法,试剂盒购自南京建成生物工程公司,严格按照使用说明书进行操作。眼底荧光血管造影及眼底照相采用福达光电设备有限公司生产的眼底荧光血管造影仪。

1.4 疗效评定标准

参考段俊国^[7]文献,按以下标准评定疗效。

视力变化:①显效:视力进步 ≥ 4 行,或视力提高到 ≥ 1.0 ;②有效:视力进步 ≥ 2 行;③不变:视力增减 ≤ 1 行;④恶化:视力退步 ≥ 2 行。视力检查采用国际标准视力表(1分制),不及0.1者,每进0.02计为1行。

眼底改变:①显效:视网膜微血管瘤数由(++)减少到(+)、或由(++)减少到(+),或由(+)到消失;眼底出血量由(+++)减少到(+),或由(++)到消失;渗出量由(+++)减少到(+),或由(++)减少到(+),或由(+)到消失。微血管瘤、出血、渗出改变有2项及以上指标达到要求;②有效:上述微血管瘤、出血、渗出改变有1项指标达到要求;③不变:上述微血管瘤、出血、渗出改变无1项指标达到要求者;④恶化:上述微血管瘤、出血、渗出增加。

眼底变化指标以眼底镜、彩色眼底照片及眼底荧光血管造影判定,(+)表示较少、易数;(++)表示较多、不易数;(+++)表示微血管瘤很多、不可数,出血及渗出量多、融合成片。

黄斑水肿及无灌注区改变:通过眼底荧光血管造影检查,观察两组患者治疗前后出现黄斑水肿及视网膜毛细血管无灌注区的发生眼数。

1.5 统计学方法

应用SPSS 11.5统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;单向有序列联表资料采用Wilcoxon秩和检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后空腹血糖和糖化血红蛋白变化

所有病例均按计划完成研究,有效统计病例47例91眼。治疗前两组空腹血糖为 11.5 ± 2.4 mmol/L及 11.7 ± 2.6 mmol/L,治疗后两组空腹血糖分别为 6.7 ± 1.5 mmol/L及 6.9 ± 1.6 mmol/L;治疗前两组糖化血红蛋白为 $9.2\% \pm 1.2\%$ 及 $9.3\% \pm 1.4\%$,治疗后两组糖化血红蛋白为 $6.3\% \pm 0.8\%$ 及 $6.4\% \pm 0.7\%$ 。治疗前后,两组空腹血糖及糖化血红蛋白差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血脂变化

普罗布考治疗12个月后,治疗组TC、TG和LDLC均有所降低,与治疗前及对照组比较差异有显著性($P < 0.05$,表1)。

表1. 两组患者血脂变化($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1. Blood lipids change of the two groups

分 组	TC	TG	LDLC	HDL C
对照组(n=23)				
治疗前	5.21 ± 0.93	1.73 ± 0.62	3.12 ± 0.75	1.29 ± 0.38
治疗后	5.07 ± 0.83	1.55 ± 0.57	2.86 ± 0.71	1.33 ± 0.41
治疗组(n=24)				
治疗前	5.13 ± 0.87	1.65 ± 0.68	2.98 ± 0.64	1.28 ± 0.35
治疗后	3.71 ± 0.63 ^a	1.16 ± 0.44 ^a	2.11 ± 0.56 ^a	1.15 ± 0.38

a为 $P < 0.05$,与对照组及治疗组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后视力改变

两组患者治疗前后视力改变(Wilcoxon秩和检验, $Z = -3.294$, $P = 0.000$;表2)差异有显著性意义,治疗组优于对照组。治疗组总有效率为52.17%,对照组为22.22%。

表2. 两组视力变化

Table 2. Visual acuity's change of the two groups

分 组	显效(眼数)	有效(眼数)	不变(眼数)	恶化(眼数)	合计
对照组	3	7	22	13	45
治疗组	9	15	18	4	46

2.4 两组患者治疗前后眼底情况变化

经治疗后(图1B),与治疗前(图1A)相比,视网膜渗出明显减轻。两组患者治疗前后眼底情况变化(Wilcoxon秩和检验, $Z = -2.964$, $P < 0.01$;表3)差异有显著性意义,治疗组优于对照组。治疗组总有效率为63.04%,对照组为35.55%。

表3. 两组眼底情况变化

Table 3. Changes of the retinal conditions of the two groups

分 组	显效(眼数)	有效(眼数)	不变(眼数)	恶化(眼数)	合计
对照组	4	12	19	10	45
治疗组	11	18	14	3	46

2.5 两组患者治疗前后黄斑水肿及视网膜毛细血管无灌注区眼数

眼底荧光血管造影检查发现,与治疗前(图2A)相比,治疗后(图2B)黄斑水肿消退。治疗组治疗前黄斑水肿眼数为11眼,35眼无黄斑水肿,对照组治疗前黄斑水肿眼数为12眼,33眼无黄斑水肿,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.091$, $P > 0.05$);治疗组治疗后黄斑水肿眼数为4眼,42眼无黄斑水肿,对照组治疗后黄斑水肿眼数为14眼,31眼无黄斑水肿,两组比较差异有显著性意义($\chi^2 = 7.203$, $P < 0.01$)。治疗组治疗前视网膜毛细血管无灌注区眼数为8眼,38眼未出现无灌注区,对照组治疗前视网膜毛细血管无灌注区为7眼,38眼未出现无灌注区,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.056$, $P >$

0.05); 治疗组治疗后毛细血管无灌注区眼数为4眼, 42眼未发现无灌注区, 对照组治疗后毛细血管无灌注区为11眼, 34眼未发现无灌注区, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.098, P < 0.05$)。

2.6 两组患者治疗前后氧化应激指标变化

治疗前两组氧化应激指标差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组治疗12个月后, MDA降低, SOD及TAOC升高, 与治疗前比较差异无统计学意义(P

> 0.05); 治疗组治疗12个月后, MDA降低($t = 7.253, P = 0.000$), SOD($t = 9.347, P = 0.000$)及TAOC($t = 4.368, P = 0.000$)升高, 与治疗前比较差异有统计学意义。治疗12个月后, 治疗组MDA低于对照组($t = 6.276, P = 0.000$), SOD($t = 5.133, P = 0.000$)及TAOC($t = 3.215, P < 0.01$)较对照组升高(表4)。

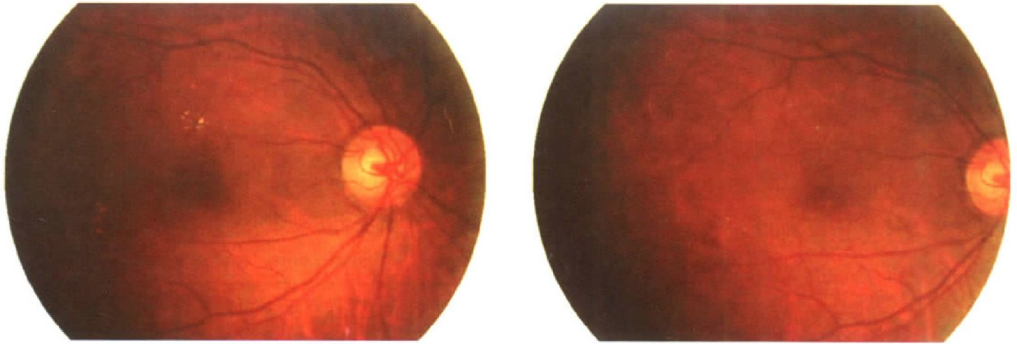


图1. 糖尿病视网膜病变眼底渗出及出血 左为治疗前, 右为治疗后。
Figure 1. Fundus' exudative and hemorrhage of diabetic retinopathy

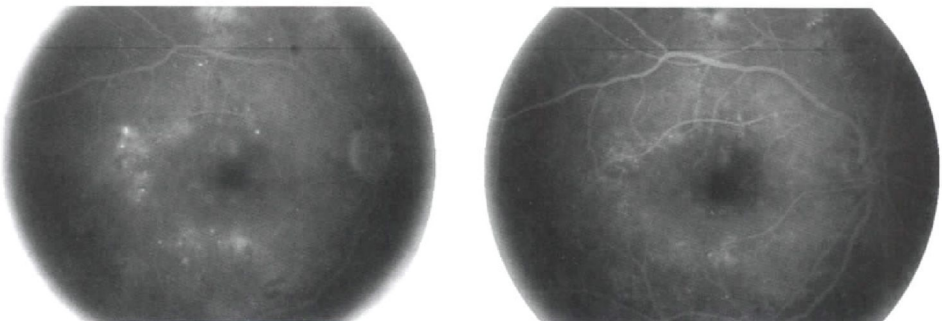


图2. 糖尿病视网膜病变黄斑水肿 左为治疗前, 右为治疗后。
Figure 2. Macular edema of diabetic retinopathy

表4. 两组氧化应激指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Indexes of oxidative stress of the two groups

分组	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (ku/L)	TAOC (ku/L)
对照组 ($n = 23$)			
治疗前	16.68 \pm 2.47	66.27 \pm 10.48	14.66 \pm 3.53
治疗后	15.13 \pm 2.62	75.65 \pm 10.76	15.25 \pm 3.25
治疗组 ($n = 24$)			
治疗前	16.75 \pm 2.27	68.41 \pm 10.16	14.72 \pm 3.34
治疗后	11.29 \pm 3.03 ^a	89.75 \pm 10.53 ^a	18.64 \pm 3.97 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前段对照组比较。

3 讨论

严格控制血糖对于防治糖尿病微血管并发症的

发展具有重要意义^[8], 但如果不在糖尿病发病初期就控制好血糖, 那么就不容易控制包括DR在内的糖尿病并发症的发生^[9]。糖尿病患者若长期处于高血糖状态, 即使后来血糖水平控制正常, 仍易发生糖尿病相关并发症, 而早期血糖控制较好者所产生的疗效在血糖升高后仍能继续维持一段时间, 这就是所谓“代谢记忆”^[1], 本研究的患者都属于前期血糖控制欠佳者。

研究认为, “代谢记忆”现象的存在与高血糖导致的线粒体超氧化有关^[3]。视网膜富含多不饱和脂肪酸, 具有最高的葡萄糖氧化过程, 是氧摄取量最高的组织, 因此, 视网膜在氧化应激中最容易受损伤。普罗布考具有强大的抗氧化作用, 在目前已知

的抗氧化药物中作用最强,被作为大多数抗氧化药物的阳性对照^[10]。普罗布考分子内所含的酚羟基很容易被氧化而发生断链,捕捉氧离子并与之结合后形成稳定的酚氧基,有效降低血浆氧自由基浓度,产生较强的抗氧化作用,减轻氧化损伤^[11]。普罗布考可使糖尿病鼠视网膜中被氧化应激破坏的抗氧化防御体系恢复正常^[4]。

我们的前期研究中发现,普罗布考治疗非增殖型糖尿病视网膜病变具有较好的临床效果^[5]。为探讨普罗布考对初期血糖控制欠佳的 NPDR 患者的效果,我们开展了本研究。单纯进行强化治疗,对患者 TAOC、SOD 及 MDA 等氧化应激指标无明显影响,说明尽管进行了强化降血糖血压治疗,患者前期血糖控制欠佳导致的高氧化应激状态仍持续存在;并且,患者眼底微血管瘤、出血、渗出等情况无明显好转,与“代谢记忆”现象导致视网膜病变的持续存在的情况相符合。普罗布考联合强化治疗,患者 TAOC、SOD 明显升高,MDA 明显下降,与单纯强化治疗组及治疗前相比差异有统计学意义,说明普罗布考可明显改善血糖控制欠佳的 NPDR 患者氧化应激状态。此时患者眼底情况明显好转,与单纯强化治疗组相比差异有统计学意义,提示普罗布考联合强化治疗,对于改善血糖控制欠佳的 NPDR 患者视网膜微血管病变具有较好的效果。治疗后出现毛细血管无灌注区眼数两组相比有统计学意义,说明普罗布考对于改善 DR 患者视网膜毛细血管无灌注也具有一定的效果。

有研究发现血清甘油三酯与 DR 严重程度呈正相关,血清低密度脂蛋白异常与糖尿病黄斑水肿有关^[12]。提示在 DR 发生器质性改变前即使用降脂治疗可能有助于改善 DR 的代谢及功能,阻止 DR 的发展,保护视功能。本研究显示,尽管进行了强化治疗,血糖控制欠佳的 NPDR 患者 TG、TC 及 LDLC 与治疗前相比无明显变化,普罗布考联合强化治疗者,上述指标有较为明显的降低。尽管进行了强化治疗,前期血糖控制欠佳的 NPDR 患者黄斑水肿的发生率仍有上升趋势,联合普罗布考治疗后,患者黄斑水肿的发生率明显降低。眼底荧光血管造影检查显示,治疗前两组黄斑水肿的发生眼数无明显差别,治疗后加用普罗布考者黄斑水肿明显低于未用普罗布考者,两组相比有统计学意义,说明普罗布考对于血糖控制欠佳的 NPDR 患者黄斑水肿情况也有改善作用。

总之,本研究通过随机试验发现,普罗布考加上强化降血糖、降血压治疗,在提高血糖控制欠佳的 NPDR 患者抗氧化应激能力,降低患者血脂、提高患者视力,缓解视网膜病变及减轻黄斑水肿等方面均具有一定的临床效果。但由于本研究属小样本,较为局限,其结果仍需要大样本、多中心随机双盲对照研究进一步论证。

[参考文献]

- [1] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group—Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (25) : 2 643-653.
- [2] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (15) : 1 565-576.
- [3] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (9) : 1 058-070.
- [4] Agardh E, Hultberg B, Agardh C. Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of cataract and retinal vessel abnormalities in diabetic rats [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 21 (1) : 543-549.
- [5] 陈忠平, 张入铭, 蒋苏平, 等. 普罗布考治疗非增殖型糖尿病视网膜病变临床观察 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (7) : 552-555.
- [6] 第三届全国眼科学术会议. 糖尿病性视网膜病变分期标准 [J]. *中华眼科杂志*, 1985, 21 (2) : 113.
- [7] 段俊国, 廖品正, 吴烈, 等. 中药复方芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变双盲双模拟随机对照多中心临床研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2006, 29 (2) : 1-5.
- [8] U. K. Prospective Diabetes Study. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk for complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131) : 837-853.
- [9] Yamagishi S, Ueda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14 (10) : 962-968.
- [10] 赵水平, 洪绍彩, 邓平, 等. 普罗布考对主动脉粥样斑块形成及血栓调节蛋白的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (6) : 503-507.
- [11] Doggrell SA. Immunomodulation with DiNAC—a new approach to the treatment of atherosclerosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11 (5) : 717-720.
- [12] Rema M, Srivastava BK, Anitha B, et al. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study—2 [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (9) : 1 029-036.

(此文编辑 曾学清)