

# 复方丹参滴丸治疗非增生期糖尿病视网膜病变研究进展

▲重庆医科大学附属永川医院全科医学科 韩琳娜 李一梅 谢波

随着糖尿病患病率的增高，糖尿病视网膜病变(DR)已成为主要致盲性眼病。目前DR发病机制主要包括：视网膜因在高糖毒性作用下产生过多的线粒体活性氧，受到氧化应激损伤；体内糖基化终末产物形成并与其视网膜细胞表面受体结合，也增加了细胞氧化应激，同样使视网膜内皮细胞受到损害；持续高血糖，还可激活蛋白激酶C，引起视网膜内皮细胞的改变，并新生异常血管；视网膜因缺血、缺氧产生的血管内皮生长因子(VEGF)可促使视网膜血管的再生和血管渗漏的增加，同时炎症因子的作用增加了VEGF导致的血管渗漏作用；多元醇代谢通路被激活，如山梨醇过多的蓄积激活了山梨醇旁路，引起VEGF及糖基化终末产物的增殖，致使视网膜损伤。DR在非增殖期可引起视网膜微血管病变和血-视网膜屏障损害，导致视网膜渗漏，引起黄斑水肿，视力受损；如若发展到增殖期，将形成新的异常血管而引起玻璃体出血，导致视网膜脱离，最终导致失明。

因此，在DR早期给予积极的干预，防止DR从非增生期糖尿病视网膜病变(NPDR)进展成为增生期糖尿病视网膜病变，具有重要意义。目前NPDR治疗常用羟苯磺酸钙、复方丹参滴丸、胰激肽原酶、非诺贝特和RAS抑制剂等。它们对阻止DR的发生或发展具有一定的效果。具有中医药特色的复方丹参滴丸，作为我国首个通过美国FDA II期临床试验的新药，在治疗DR方面的研究取得了较大进展。

## 复方丹参滴丸成分作用及机制

据《中国药典》记载，复方丹参滴丸通过具有特色的水提法工艺，提出水溶性的丹参素、丹酚酸B、原儿茶醛、三七皂苷等主要成分。研究表明，该药通过多种机制对糖尿病视网膜病变发挥治疗作用。

### 保护、修复血管内皮细胞血管

内皮祖细胞(EPCs)是能分化成为血管内皮细胞的前体细胞，可修复血管损伤。研究发现，丹参可增加外周血EPCs的数量、黏附及释放一氧化氮的能力，调节EPCs的功能，起到保护内皮细胞的作用。丹酚酸B可使离体的血管内皮生长因子(VEGF)及碱性成纤维细胞生长(bFGF)的表达增强，提高细胞超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等的抗氧化酶活性，从而促进受损内皮细胞修复。丹参素亦可显著提高机体分泌或EPCs自分泌VEGF，使SOD的分泌增加，清除氧自由基，保护内皮细胞膜的稳定。

### 抗炎症作用

DR的发生发展离不开炎症因子的参与。DR早期，肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等是重要的炎症因子，并加快DR的发展。

在大鼠建模的研究中，复方丹参滴丸对2型糖尿病肥胖大鼠干预4周后，降低了血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平。对白花丹参的研究中也发现，白花丹参能够降低因

过氧化氢引起EPCs损伤后IL-6及TNF- $\alpha$ 水平，增加SOD活性。另有研究表明，丹酚酸B能抑制脂多糖诱导NO的产生，并诱导TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及一氧化氮合成酶(iNOS)的基因表达，抑制转录因子NF-KB的活性，从而起到抗炎的作用。在复方丹参滴丸干预DR大鼠的研究中也发现，对DR大鼠血浆NO水平有一定的改善作用。

### 改善血液流变性学及调脂

研究提出，糖尿病早期视网膜血流量的增加是DR发生的潜在机制，同时血液流变学和脂代谢异常也是重要因素。降低糖尿病患者的血液黏度、控制患者的血脂情况等可防止或减慢DR的发展。对高脂血症模型鼠的研究中，高剂量复方丹参滴丸对总胆固醇的降低水平明显高于低剂量或正常饲料基础饲

料组(P<0.01)。在对高脂血症患者治疗的研究中，不仅降低高脂血症患者胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白测量值，还升高了高低密度脂蛋白水平。复方丹参滴丸干预后血流变性及纤溶活性均较模型组有明显改善。因此，复方丹参滴丸能有效改善血脂和血液流变性，从而改善微循环，干预DR的进展。

### 改善视网膜微结构

视网膜微结构的改变是DR进展的危险因素之一。杨明明等研究糖尿病大鼠视网膜组织学改变，发现丹参可使大鼠视网

膜神经节细胞和颗粒层细胞显著增多，视网膜微结构得到改善，提示丹参在DR早期有改善视网膜微结构的作用。

## 复方丹参滴丸对糖尿病视网膜病变的临床疗效

多个临床研究表明，复方丹参滴丸治疗NPDR不仅与单一化学药物对比治疗效果较好，与其他中药对比治疗NPDR的效果也较好，同时在多个药物联合用药时也能增加疗效。

### 复方丹参滴丸与单一化学药物治疗NPDR比较

羟苯磺酸钙是一种血管保护剂并可改善微循环，是治疗NPDR的有效药物之一。金明等对比观察复方丹参滴丸15粒、tid与羟苯磺酸钙500mg、tid治疗NPDR90d的效果，治疗后发现复方丹参滴丸组视力提高(0.91 $\pm$ 0.16)、视野灰度降低为(1.56 $\pm$ 0.47)、微血管瘤降为(10.2 $\pm$ 3.1)、小出血点面积降为(1.6 $\pm$ 0.4)，羟苯磺酸

钙组提高(0.72 $\pm$ 0.15)、(2.97 $\pm$ 0.45)、(14.9 $\pm$ 3.3)、(2.4 $\pm$ 0.6)，复方丹参滴丸组较羟苯磺酸钙对比观察复方丹参滴丸15粒、tid与羟苯磺酸钙500mg、tid治疗NPDR90d的效果，治疗后发现复方丹参滴丸组视力提高(0.91 $\pm$ 0.16)、视野灰度降低为(1.56 $\pm$ 0.47)、微血管瘤降为(10.2 $\pm$ 3.1)、小出血点面积降为(1.6 $\pm$ 0.4)，羟苯磺酸

钙组提高(0.72 $\pm$ 0.15)、(2.97 $\pm$ 0.45)、(14.9 $\pm$ 3.3)、(2.4 $\pm$ 0.6)，复方丹参滴丸组较羟苯磺酸钙对比观察复方丹参滴丸15粒、tid与羟苯磺酸钙500mg、tid治疗NPDR90d的效果，治疗后发现复方丹参滴丸组视力提高(0.91 $\pm$ 0.16)、视野灰度降低为(1.56 $\pm$ 0.47)、微血管瘤降为(10.2 $\pm$ 3.1)、小出血点面积降为(1.6 $\pm$ 0.4)，羟苯磺酸钙组分别为20.9%、30.6%(P<0.05)。

### 复方丹参滴丸与其他化学药物联合治疗NPDR疗效

复方丹参滴丸与其他化学药物联合治疗可起到协同效果。

在复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙对比羟苯磺酸钙2月疗效的研究中，联合治疗组视力有效率达100%，对照组为81.58%(P<0.05)；眼底情况改善率治疗组为97.37%，对照组为73.68%(P<0.05)；荧光素眼底

血管造影(FFA)有效率治疗组为94.74%，对照组为71.53%(P<0.05)。联合各阿司匹林与常规治疗对比NPDR疗效显示，联合用药组对视网膜改变1年有效率为74.1%，2年有效率为71.3%，常规组则分别为38.1%、36.7%(P<0.01)；在比较视网膜新生血管发生率中，联合用药组1年、2年分别为8.3%、9.3%，

常规组分别为23.8%、27.7%(P<0.01)。研究比较，胰激肽原酶片联合与常规措施(控制饮食运动及药物控制血糖血压)治疗NPDR3个月的效果，发现联合用药组眼底改变总有效率为86.7%，常规治疗组为53%，两组疗效有显著差异，血脂、血压疗效方面联合组也优于常规治疗组。

### 复方丹参滴丸与辅助用药对NPDR疗效比较

维生素可减轻视网膜水肿和增加感光性，在DR治疗中有一定的作用，常作辅助用药。与辅助用药(维生素B、维生素C、肌苷片等)的比较研究表明，治疗3~6个月后，复方丹参滴丸对视力、视野、眼底的疗效均较辅助用药组好。

#### 小结

复方丹参滴丸主要通过保护及修复血管内皮细胞、抗凝及抗血栓形成、抗炎作用、改善血液流变性、调节血脂、改善视网膜微结构等机制发挥对DR的治疗作用；不管是与单一化学药物比较还是与其他中药比较，不管是与化学药物联合还是与其他中药联合，都能更好地改善NPDR患者的视力、视野、眼底出血、渗出等情况，是治疗NPDR的有效药物。