

增强型体外反搏治疗糖尿病视网膜病变的观察

刘韶瑞¹, 马翠萍¹, 骆荣江^{1*}, 卫国红², 谢 强³, 廖瑞端¹

(中山大学附属第一医院 1.眼科, 2.内分泌科, 3.体外反搏室, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】观察增强型体外反搏联合药物治疗糖尿病视网膜病变的疗效。【方法】前瞻性对照病例研究,抽取 103 名糖尿病视网膜病变患者的临床资料,包括全身和眼部的诊治详情。将患者随机分为两组,A 组 53 例患者(83 眼)行增强型体外反搏联合药物治疗,B 组 50 例患者(74 眼)行单纯药物治疗,并根据视力、眼底荧光造影、血流动力学等指标评价和比较增强型体外反搏联合药物治疗糖尿病视网膜病变和单纯药物治疗两种方法的疗效。【结果】A 组患者经治疗后视力、眼底改变、血流动力学等各项指标明显改善,总有效率高于单纯药物治疗者($P < 0.05$)。【结论】增强型体外反搏联合药物治疗糖尿病视网膜病变疗效显著,且安全可靠,可显著提高患者视力,减轻眼底病变,改善血流动力学等各项指标,值得推广。

关键词: 增强型体外反搏;糖尿病视网膜病变;疗效

中图分类号:R77

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2011)04-0648-05

Clinical Study in Patients with Diabetic Retinopathy Treated with Enhanced External Counterpulsation

LIU Shao-rui¹, MA Cui-ping¹, LUO Rong-jiang^{1*}, WEI Guo-hong², XIE Qiang³, LIAO Rui-duan¹

(1.Department of Ophthalmology, 2.Department of Endocrinology, 3.Counter Extropulsive Room, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the clinical effect in the patients with diabetic retinopathy (DR) treated with enhanced external counterpulsation (EECP) combined with drug. 【Methods】This study was a retrospective review of 103 patients with diabetic retinopathy. A total of 53 patients (83 eyes) who treated with EECP combined with drug were formed group A and the other 50 patients (74 eyes) who only treated with medication were formed group B. We analyzed the clinical effect of two groups by comparing the visual acuity, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical hemodynamics. 【Results】There were significant improvement in group A with visual acuity, FFA and optical hemodynamics, and there were statistically significant differences between group A and group B ($P < 0.05$). 【Conclusions】Ophthalmologists must be alert for diabetes. Diabetic retinopathy and the patient's vision could be improved effectively by EECP and the therapy have not evident complications.

Key word: enhanced external counterpulsation; diabetic retinopathy; curative effect

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(4):648-652]

体外反搏是一种无创的体外的用于减轻和消除心血管及脑缺血性疾病的治疗方法。我院是国内最早将体外反搏技术应用于临床的医院:1976 年,我院郑振声教授研制的四肢序贯式体外反搏在全国首次试用于治疗急性心肌梗死,1980 年,郑振声教授进一步设计了“增强型体外反搏(enhanced external counterpulsation, EECP)”,大大

改善了全身血循环及脏器的缺血,此后 EECP 广泛用于冠心病心绞痛、冠脉支架置入术后、冠脉搭桥术后、动脉硬化性脑缺血发作、视网膜动脉栓塞、缺血性视神经病变、视神经萎缩、突发性耳聋等缺血性疾病^[1-4]。我科在 EECP 治疗眼底疾病方面有丰富经验,自上世纪 80 年代起,我科运用 EECP 联合药物治疗了大量的视网膜动脉栓塞、缺

收稿日期:2011-04-16

基金项目:广东省科技计划项目(2008B030301083)

作者简介:刘韶瑞,硕士,医师, E-mail:grasiya@163.com; * 通信作者:骆荣江,博士,副教授,研究方向:青光眼、眼与全身疾病, E-mail:lr047@163.com

血性视神经病变、视神经萎缩病例。近些年来,随着糖尿病视网膜病变患者的急剧增多,为明确EECP对治疗糖尿病视网膜病变的效果,我科对此进行了前瞻性随机对照研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 对象

本研究系前瞻性随机对照研究,随机抽取2006年1月至2009年11月在中山大学附属第一医院眼科和内分泌科诊治的103名糖尿病视网膜病变患者。其中男性55例,女性48例;年龄29~86岁,平均64.38($S=9.72$)岁。所有患者均按1999年WHO糖尿病诊断标准确诊为2型糖尿病,且均行眼底荧光造影(fundus fluorescein angiography, FFA)诊断为糖尿病视网膜病变增殖前期。患者中糖尿病病程最长为30年,最短9个月,平均为9.1($S=4.6$)年。24.3%的患者有家族史,40.8%患者就诊时已有视力下降、皮肤瘙痒、伤口感染不愈等较严重并发症。

所有患者均通过视力、裂隙灯、眼底镜、视野、FFA、眼压、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、眼部B超、眼动脉彩色多普勒超声等检查,明确了患者的视力,糖尿病视网膜病变的分期和眼底改变,糖尿病视网膜病变的眼底改变包括:视网膜微血管瘤、视网膜出血斑、硬性渗出斑、棉絮斑等。必要时做眼部CT等检查检查明确诊断并排除了各种原发性眼科疾病,诸如原发性青光眼、虹膜睫状体炎、视网膜静脉阻塞、高度近视、视网膜色素变性、脉络膜炎、糖尿病视网膜病变以及先天性眼底异常性疾病等。所有患者在治疗前均详细询问病史及体格检查,并测血糖,尿糖,肝肾功能及血液流变等检查,排除禁忌证。

1.2 方法

将所有患者的临床资料进行前瞻性对照研究。临床资料内容包括患者的一般情况;全身及眼部病史(如一过性黑矇、眼部疼痛等);既往糖尿病病史,是否合并高血压、高血脂、冠心病等病史;个人史(抽烟、嗜酒等不良嗜好);眼部的详细体征等情况。将103名患者随机分为两组,增强型体外反搏联合药物治疗患者53例归为A组;单纯药物治疗患者(仅行降糖、营养视神经、抗凝、改善微循环等各种药物治疗)50例归为B组,所有患者均已

告知并征得患者同意,签署知情同意书。

患者在治疗前后均行视力、血液流变9项、FFA、眼动脉血流动力学等各项检查,视力检查采用5m距离标准对数视力表(广东粤华医疗器械厂),FFA检查使用日本Kowa RC-XV3型眼底血管荧光造影机,眼动脉血流动力学检查采用使用频率为10MHz的飞利浦HD7型彩色多普勒超声血流成像仪,分析测量糖尿病视网膜病变患者治疗前与治疗后的眼动脉和视网膜中央动脉血流频谱。测量并记录所有受检者收缩期峰值血流速度(peak blood flow velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end-diastolic blood flow velocity, EDV)、平均血流速度(mean blood flow velocity, VM)、阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulse index, PI)等动脉血流动力学指标。各项指标均测量3次,取其平均值。

A组中的EECP使用佛山华文医疗仪器有限公司生产的EECP-MC2型体外反搏装置,气囊压力为0.035~0.04 MPa·cm²,对A组患者治疗1次/天,每次1h,14d为一个疗程,平均治疗时间为42.67($S=8.26$)d,对眼底病变较严重的患者,均坚持治疗4个疗程以上。对B组患者行单纯药物治疗,规律治疗2个月,两组患者治疗结束后仍坚持随访,随访时间为2年。对两组患者治疗前进行心脏、血压等检查,有以下禁忌证者排除出A组:心脏病发作期间或刚接受心脏搭桥手术3个月内的患者,伴有严重心脏衰竭或者充血性心脏病的患者,患有主动脉疾病,主动脉瓣关闭不全,腹部主动脉瘤,严重的周围血管疾病,下肢水肿或者频繁的心律不齐,或者具有多年的静脉血栓症的患者。

1.3 判断标准

从视力、血液流变指标、眼底改变、眼动脉血流动力学指标等4个方面评价两组患者经不同方法治疗后的疗效:①患者有以下情况之一者视为显效:视力较治疗前提高3行或3行以上;血液流变指标明显改善;眼底病变明显减轻;眼部血流动力学指标明显改善($P<0.01$);②患者有以下情况之一者视为有效:视力较治疗前提高2行或以内;血液流变指标有所改善;眼底改变有所减轻;眼部血流动力学指标有所改善($P<0.05$);③患者有以下情况者视为无效:视力无提高或伴有视力降低,眼底病变无改善或加重,血液流变指标或眼部血流动力学指标无改善或降低。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计学软件进行统计处理,所有数据均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同治疗方法组间计数资料比较采用 t 检验及 χ^2 检验。糖尿病视网膜病变的病程与治疗效果的关联使用 SPSS 软件行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 视 力

两组患者视力提高程度的差别有统计学意义,A 组有效率高于 B 组($P < 0.05$;表 1)。

2.2 血液流变学指标

两组在治疗后全血比黏度,血浆黏度和纤维

蛋白原均有所下降,两组相比差异有统计学意义($P < 0.01$;表 2),显示体外反搏可以明显的改善患者的血流变指标。

2.3 荧光造影眼底改变

两组患者治疗后 FFA 结果差异有统计学意义($P < 0.05$;表 3)。

2.4 眼动脉血流动力学指标

为探讨 EECP 的作用机制,我们对两组患者在治疗前后行眼动脉血流动力学检查,研究显示,53 例 A 组患者的眼动脉血流动力学各项指标均得明显改善($P < 0.01$);与 B 组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。50 例行单纯药物治疗者的 B 组患者眼动脉血流动力学指标虽然有所改善,但差异无统计学意义($P > 0.05$;表 4)。

表 1 A 组 53 例(83 眼)治疗前后视力比较与有效率

Table 1 Changes of vision in A group before and after treatment

eyes

Group	n	Eyes	Vision(before / after treatment)				Eyes			Effective rate/%
			<0.1	0.1 ~ 0.3	0.4 ~ 0.9	> 1.0	Excellence	Effectiveness	Inefficiency	
A	53	83	19/7	25/23	22/17	17/36	27	38	18	78.31
B	50	74	17/13	22/21	20/23	15/17	16	22	36	51.35

表 2 两组患者治疗后血液流变学指标对比

Table 2 Changes of haemorheology in A and B groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

Group	Whole blood viscosity		Blood plasma Viscosity/(mp/s)	Fibrinogen/(g/L)
	High hear rate	Low hear rate		
A	3.11 $\pm$ 1.03	8.46 $\pm$ 2.54	1.28 $\pm$ 0.22	2.76 $\pm$ 1.35
B	4.79 $\pm$ 2.35	10.84 $\pm$ 3.15	1.74 $\pm$ 0.38	4.05 $\pm$ 1.87
t	5.54	4.69	4.53	4.92
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表 3 两组治疗后眼底荧光造影结果比较

Table 3 Changes of FFA in A and B groups before and after treatment

eyes

Group	Eyes	Hemorrhage		Exudation		Hydrops		Microaneurysm	
		Constant	Diminution	Constant	Diminution	Constant	Diminution	Constant	diminution
A	83	22	61	34	49	16	67	29	54
B	74	32	42	43	31	28	46	36	38 ¹⁾

1)compared with before treatment, $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后血流动力学指标对比

Table 4 Changes of hemodynamics in A and B groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	PSV		VM		RI	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
A	53	9.12 $\pm$ 2.28	29.23 $\pm$ 3.63 ¹⁾	8.89 $\pm$ 1.85	26.83 $\pm$ 3.36 ¹⁾	1.17 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.09 ¹⁾
B	50	8.74 $\pm$ 2.17	13.23 $\pm$ 3.21	9.57 $\pm$ 2.03	15.24 $\pm$ 3.43	1.23 $\pm$ 0.10	0.65 $\pm$ 0.08

PSV: peak blood flow velocity, VM: mean blood flow velocity, RI: resistance index. 1)compared with before treatment, $P < 0.01$

2.5 病程与治疗效果的关联

本研究显示,A组患者的治疗效果(有效率)与其病程有密切关系。相关性分析发现,病程越短,EECP联合药物治疗效果越好,两者间呈正相关($r = 0.742, P < 0.05$),同时相关性分析还发现,患者的治疗效果与其治疗时间呈正相关($r = 0.681, P < 0.05$),EECP联合药物治疗时间越长,治疗效果就越好。

3 讨论

近20年来,我国糖尿病患者显著增加。目前,我国的糖尿病患者人数已达4 000万左右,占世界糖尿病人群总数的1/5,患病率居世界第2位。糖尿病可影响全身各器官,其与眼睛的关系尤为密切,其可引起白内障、视网膜病变、眼外肌麻痹等,其中视网膜病变最为常见。其早期表现为视网膜后极部散在微血管瘤和小点状或小片状出血,视网膜静脉充盈扩张、轻度迂曲。随着病情的发展,可同时出现硬性渗出和棉绒斑,病变往往波及黄斑区,影响视力。随后视网膜病变进入增殖期,视网膜出现广泛的新生血管,继发反复视网膜出血,严重损害视力。最终可反复发生大量的玻璃体积血,产生机化条索,引起增殖性玻璃体视网膜病变,最终牵拉视网膜引起视网膜脱离,导致失明^[5-6]。

据国内报道病程在5年以下者眼底改变为38%~39%;病程5~10年者发病率为50%~56.7%;10年以上者发病率增至69%~90%。近些年来,随着1型糖尿病患者的增多,大量糖尿病患者使用胰岛素控制血糖,反而进一步增加了糖尿病视网膜病变的发病率。美国威斯康星糖尿病视网膜病变的流行病学研究(WESDR)显示,病程大于15年的患者中,97%的I型糖尿病患者、80%使用胰岛素的II型糖尿病患者和55%未使用胰岛素的II型糖尿病患者伴有视网膜病变。其中30% I型糖尿病患者、10%~15%使用胰岛素的II型糖尿病患者和5%未使用胰岛素的II型糖尿病患者已伴增殖期视网膜病变。

面对如此严峻的形势,我科结合我院优势,在药物治疗的基础上,运用EECP治疗糖尿病视网膜病变。EECP首创于我院,其作用机理是在心脏舒张期加压于人体下半身(臀部、大腿和小腿),使其中的血液返回心脏,在原有收缩期脉搏的基础

上产生一种舒张期增压波(亦称为反搏波)。由于从下半身反流的血液容量很大,这种反搏波的幅度是原来心脏收缩所产生的脉搏波的1.2倍以上,从而使器官、组织供血得以改善,特别是心脏的冠状动脉供血得到显著地增加。体外反搏技术不仅能使主动脉舒张压提高,增加心、脑、肾等内脏器官的血流灌注量和灌注压,促使其侧枝循环形成,改善脏器供血供氧,还可以提高缺血性灌注的压力差梯度,提高动脉内血流的切应力,使内皮系统分泌多种活性物质,使血管松弛,降低血液黏滞度,减轻血液在血管内凝结,改善组织的微循环障碍,促进血管重构,促进内皮的修复,阻抑和缓解动脉粥样硬化的进程,所以它是治疗缺血性心血管疾病的有效措施之一^[7-13]。

本研究中,我们对53例患者进行体外反搏治疗联合药物治疗糖尿病视网膜病变,结果证明其患者各项指标的提高远优于单纯药物治疗组。尤其是患者在血流变,眼动脉血流动力学方面改善明显。糖尿病患者与正常人相比,全身血流变指标如全血比黏度,血浆黏度和纤维蛋白原均明显升高。这种变化使得在患者的视网膜血管扩张,视网膜高灌注;而视网膜血流速度增快,微循环进行功能调节的同时,持续的高血糖和高血黏度使糖基化终产物(AGE)长期堆积在组织蛋白中,使血红蛋白的携氧能力降低,加重视网膜组织缺氧导致视网膜血管内皮细胞损害,使周细胞-血管内皮细胞功能紊乱,视网膜毛细血管周细胞数减少,毛细血管张力下降,管径扩张,而邻近毛细血管血流减少、闭锁,无灌注区形成,微动、静脉“短路”形成,视网膜静脉处于高回流状态,最终造成视网膜静脉血流淤滞,出现一系列的眼底病变^[14]。本项研究证实,体外反搏治疗可显著降低患者全身血液中的全血比黏度,血浆黏度和纤维蛋白原,提高患者眼动脉收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV),显著降低患者眼动脉阻力指数(RI),改善视网膜微循环和缺血的状态,进视网膜缺血区吻合支开放和侧支循环的形成,从而改善患者糖尿病视网膜病变进展,最终提高患者视力。

此外,有研究认为,体外反搏通过增加全身供血,同时可使四肢肌肉被动运动,增加肌肉组织利用血糖,其可通过加强胰岛素的外周作用,增加胰岛素与受体的结合能力和组织对胰岛素的敏感性,使外周组织增加摄取葡萄糖的能力所至。也有

研究认为由于体外反搏改善了胰腺供血,增加或活跃了胰岛细胞的分泌功能,从而降低血糖,改善患者病情。因而,体外反搏可通过增加外周阻力,利用血糖,增加胰岛素的外周及胰岛素受体的敏感性,改善机体微循环的状态等多种机制达到治疗和改善糖尿病并发症的目的^[15-16]。

体外反搏治疗对提高全身多组织供血情况、改善微循环的作用是明确的,我们的研究显示,患者的治疗效果与其病程有密切关系,病程越短,EECP联合药物治疗效果越好。我们的研究同时显示,患者的治疗效果与其治疗时间呈正相关,EECP联合药物治疗时间越长,治疗效果就越好。这就提示我们,在临床中,对糖尿病视网膜病变的患者联合使用EECP治疗,治疗时机宜早不宜迟,治疗时间易长不宜短,及时和坚持规律的治疗可以取得更好的疗效。本研究通过两组患者的对照研究说明,EECP对治疗糖尿病及其并发症有着显著疗效,而且安全,可持续治疗,具有药物治疗不能替代的综合疗效。

参考文献:

- [1] Zheng ZS. The past, present and future of external counterpulsation [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2006, 27(6): 602-604.
- [2] Lu L, Zheng ZS. Effects of external counterpulsation on renin-angiotensin system and hemodynamics in dogs with myocardial ischemia[J]. Chn J Pathophysiol, 2002, 17(7): 804-807.
- [3] Chen XL, Liu TT, Yu ZH, et al. Enhanced external counterpulsation improved no-reflow phenomena in myocardium after percutaneous coronary intervention[J]. Chn J Hypertens, 2008, 16(8): 712-715.
- [4] Shea ML, Conti CR, Arora RR. An update on enhanced external counterpulsation[J]. Clin Cardiol, 2005, 28(3): 115-118.
- [5] Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy [J]. Diabetologia, 1999, 42(9): 387-405.
- [6] Findla O, Dallinger S, Ramic B, et al. Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes [J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84(9): 493-498.
- [7] Loh PH, Louis AA, Wundram J. The immediate and long-term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stable refractory angina [J]. J Intern Med, 2006, 259(3): 276-284.
- [8] Li MY, Li CM. Effectiveness of external counterpulsation in the treatment of optic atrophy [J]. Chin J Rehab, 2003, 18(2): 101-102.
- [9] Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, et al. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290: H 248-254.
- [10] Wu GF, Du ZM, Hu CH, et al. Microvessel counterpulsation in chronic experiment infarct model[J]. J Cardiac Failure, 2002, 8(4): S26.
- [11] 陈小林, 刘婷婷, 余泽洪, 等. 增强型体外反搏改善经皮冠状动脉介入治疗术后心肌无再流现象[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(8): 712-715.
- [12] Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, et al. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation [J]. Clin Cardiol, 2006, 29(2): 69-73.
- [13] 杜志民, 冷秀玉, 伍贵富. 增强型体外反搏的作用机制与常见问题[J]. 新医学, 2008, 39(3): 144-147.
- [14] Findla O, Dallinger S, Ramic B, et al. Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes [J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84(9): 493-498.
- [15] Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study [J]. Ophthalmology, 2008, 115(11): 1869-1875.
- [16] Bloomgarden ZT. Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches [J]. Am J Health Syst Pharm, 2007, 64(17 Suppl 12): S8-14.

(编辑 刘清海)