

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.010

文章编号: 1005-8982(2017)25-0049-04

普罗布考对脑梗死患者氧化应激水平、尿酸及临床预后的影响*

王佩, 卢丹丹, 王京, 张唯, 魏书艳, 万莉, 李轩
(河北省保定市第一中心医院, 河北 保定 071000)

摘要:目的 研究普罗布考对脑梗死患者氧化应激水平、尿酸及临床预后的影响。**方法** 将 160 例缺血性脑卒中患者随机分为实验组和对照组两组,除基础治疗外,实验组予以阿托伐他汀钙片联合普罗布考治疗,对照组予阿托伐他汀治疗。于入院第 1 天和第 14 天分别测定缺血性卒中患者的超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAC)、丙二醛(MDA)及尿酸水平,于发病第 90 天应用改良 Rankin 量表评价其神经功能。分析普罗布考与氧化应激水平、尿酸及临床预后的关系。**结果** 两组卒中进展比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),实验组低于对照组。两组第 90 天时的神经功能比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),实验组优于对照组。通过比较两组间氧化应激水平发现,普罗布考可以降低脑梗死患者的氧化应激及尿酸水平,进一步改善患者的神经功能。**结论** 普罗布考可以通过降低脑梗死患者的氧化应激及尿酸水平,改善患者预后。

关键词: 普罗布考;脑梗死;氧化应激;尿酸

中图分类号: R743

文献标识码: A

Effect of Probucol on oxidative stress level, uric acid and clinical prognosis in patients with cerebral infarction*

Pei Wang, Dan-dan Lu, Jing Wang, Wei Zhang, Shu-yan Wei, Li Wan, Xuan Li
(Department of Neurology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To study the effect of Probucol on serum uric acid, oxidative stress level and prognosis in patients with ischemic stroke. **Methods** One hundred and sixty patients with ischemic stroke were randomly divided into experimental group and control group. On the basis of basic treatment, the experimental group was treated with Atorvastatin and Probucol, the control group was treated with Atorvastatin only. Superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA) and uric acid (UA) levels were measured in patients with ischemic stroke on the 1st day and the 14th day respectively. The neurological function was evaluated with the modified Rankin Scale on the 90th day. The correlations of Probucol with oxidative stress level, uric acid and clinical prognosis were analyzed. **Results** The rate of progressive stroke in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The neurological function of the experimental group was significantly better than that in the control group on the 90th day ($P < 0.05$). By comparing the levels of oxidative stress between the two groups, it was found that Probucol significantly decreased the levels of oxidative stress and uric acid, and improved the neurological function in the patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusions** Probucol can improve the prognosis of the patients with cerebral infarction by reducing the levels of oxidative stress and uric acid.

Keywords: Probucol; ischemic stroke; oxidative stress; uric acid

收稿日期:2016-11-07

* 基金项目:河北省保定市科技局技术支撑项目(No:zf15015)

脑梗死是目前常见的卒中类型,由于其高致残率及高致死率备受研究者的重视。脑梗死后的神经损伤机制十分复杂,其中缺血半暗带的面积及细胞的存活率与患者的病情进展及临床预后密切相关。脑梗死发生后,缺血半暗带内的细胞由于氧化应激的作用产生大量自由基,神经组织内氧化与抗氧化机制失衡,损伤神经功能。普罗布考是一种人工合成的抗氧化制剂,大量的药理及临床实验发现其除调脂作用外,还具有强大的抗氧化、改善内皮功能、抑制内皮细胞凋亡等作用。本文通过分析普罗布考对脑梗死患者氧化应激及尿酸水平的影响,进一步分析普罗布考对脑梗死患者临床预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象均来源于 2014 年 1 月 -2015 年 12 月保定市第一中心医院神经内科住院的缺血性脑卒中患者,共收集缺血性脑卒中患者 160 例。其中,男性 81 例,女性 79 例;年龄 40 ~ 79 岁,平均 (67.132 ± 6.901) 岁;病程均 <48 h。所有入组对象根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 80 例,本研究无死亡及失访病例。

入选标准:均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南的诊断标准(2014 版);年龄 ≤ 80 岁,到院时间于发病 48 h 内;入院前未曾接受过营养神经、清除自由基治疗;患者及家属配合研究,自愿签署书面知情同意书,并上报医院伦理管理委员会同意。排除标准:病前任何原因导致的生活不能自理,有痴呆、记忆障碍、昏迷等无法合作者;合并有严重肝、肾功能损害、心功能不全或血液系统疾病;头部 CT 及核磁确诊为脑出血、蛛网膜下腔出血及颅内占位性病变等。

1.2 研究方法

搜集所有入组研究者的一般资料,包括年龄、性别、血脂、血糖、尿酸、基线 NIHSS 评分等。入院第 1 天及第 14 天时的总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。血脂、血糖、尿酸等的测定应用日立 7600 全自动生化分析仪(株式会社日立高新技术)于抽血当日进行。TAC、SOD、MDA 应用酶联免疫吸附法测定(试剂均购于南京建成生物有限公司)。血清标本收集方法为留取空腹肘静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心,留血清 1.5 ml 冷冻保存于 -80°C 冰箱,待标本收集完成后统一测定。所有

数据的测量均由经过培训的高年资医师完成。

实验组予以普罗布考 1.0 g/d 2 次/d 联合阿托伐他汀钙片 20 mg 每晚 1 次治疗,对照组应用阿托伐他汀钙片 20 mg 每晚 1 次治疗。两组患者入院后均予以基础治疗:阿司匹林和氯吡格雷抗血小板聚集、依达拉奉清除自由基、中成药血栓通改善循环和脑苷肌肽营养神经等治疗,同时根据患者病情,针对性地应用稳定血压或控制血糖等药物。

1.3 神经功能评定

入院过程中每天对患者的神经功能情况进行 NIHSS 评分,认为 NIHSS 评分增加 2 分及以上为脑梗死进展。发病第 90 天时进行临床预后的评价,应用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)进行判定,结果共分为转归不良组及转归良好组,定义 mRS < 2 分为转归良好, mRS ≥ 2 分为转归不良。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数的比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

实验组与对照组间一般资料(年龄、性别构成、基线 NIHSS 评分、血尿酸、TAC、SOD、MDA、血糖、血脂水平等)均衡可比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组病情进展的比较

两组间发病初期卒中的进展情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组患者病情进展率低于对照组。见表 1。

2.3 两组氧化应激、尿酸水平的比较

比较实验组与对照组第 14 天时尿酸、TAC、SOD、MDA 水平及尿酸、TAC、SOD、MDA 变化的关系,差异有统计学意义($P < 0.05$),第 14 天时实验组尿酸及 MDA 水平低于对照组,TAC 及 SOD 水平高于对照组。比较两组间尿酸、SOD、TAC 及 MDA 的变化情况,差异有统计学意义($P < 0.05$),尿酸及 MDA 水平降低,TAC 及 SOD 升高。见表 2、3。

表 1 两组间病情进展的比较 [n=80,例(%)]

组别	卒中进展	卒中未进展	χ^2 值	P 值
实验组	18(22.500)	62(77.500)	5.736	0.017
对照组	7(8.750)	73(91.250)		

2.4 两组间临床预后的比较

通过比较发病第 90 天时两组间的 mRS 评分,

评估其临床疗效,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组患者预后良好率优于对照组。见表 4。

表 2 第 14 天时两组氧化应激、尿酸水平的比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	TAC/(u/ml)	SOD/(u/ml)	MDA/($\mu\text{mol/L}$)
实验组	212.487 \pm 59.103	4.572 \pm 1.091	20.980 \pm 5.012	3.729 \pm 0.130
对照组	239.221 \pm 63.208	3.314 \pm 1.536	16.103 \pm 3.884	3.969 \pm 0.352
<i>t</i> 值	-2.218	3.429	4.686	-6.016
<i>P</i> 值	0.028	0.001	0.000	0.000

表 3 两组间氧化应激、尿酸变化的比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	TAC/(u/ml)	SOD/(u/ml)	MDA/($\mu\text{mol/L}$)
实验组	82.672 \pm 7.431	-0.618 \pm 0.181	-2.961 \pm 0.533	0.081 \pm 0.021
对照组	46.383 \pm 11.717	1.322 \pm 0.359	3.209 \pm 0.927	-0.100 \pm 0.032
<i>t</i> 值	2.612	-3.843	-4.926	3.298
<i>P</i> 值	0.010	0.000	0.000	0.001

表 4 临床预后的比较 [$n=80$, 例(%)]

组别	预后良好 (mRS<2)	预后不良 (mRS \geq 2)	χ^2 值	<i>P</i> 值
实验组	64(80.000)	16(20.000)	4.514	0.034
对照组	52(65.000)	28(35.000)		

3 讨论

本研究发现,实验组患者进展率较对照组降低,而且临床预后优于对照组,这可能与普罗布考的抗氧化应激作用有关。通过分析两组氧化应激的水平发现,实验组氧化应激水平较低,有较高的 SOD、TAC 水平,以及较低的 MDA 及尿酸水平。

普罗布考是人工合成的抗氧化剂,是目前为止 FDA 唯一认证的抗氧化药物^[1]。普罗布考作为目前临床常用的降脂药物,具有降低体内胆固醇水平、稳定斑块、抗动脉粥样硬化等作用被研究者所熟知,但是其氧化作用研究尚少^[2-4]。目前其抗氧化应激作用主要被用于抑制低密度脂蛋白的氧化,其对体内总体抗氧化能力及脂质过氧化水平的研究尚少。本研究发现普罗布考联合阿托伐他汀较单独阿托伐他汀有较强的抗氧化应激能力,可以提高体内 SOD 的水平,提高机体 TAC,降低体内脂质过氧化物质水平,改善患者的临床预后。

普罗布考的抗氧化作用主要来自于断链抗氧化和氧离子捕捉的特性。因为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,从而有效降低血浆氧

自由基浓度^[5];还可以抑制尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化活性,起到内源性的抗氧化作用^[6]。有研究发现,普罗布考能够抑制巨噬细胞脂质氧化,使由巨噬细胞介导的低密度脂蛋白氧化率降低,同时还可以抑制 MDA 的生成^[7]。普罗布考可以清除氧自由基,抑制脂质过氧化作用,阻断白细胞介素 1 的基因表达,从而抑制平滑肌细胞的增殖,有明显的抗氧化损伤作用^[8]。不仅如此,普罗布考可以上调调血红素加氧酶的表达,降低活性氧的生长,保护细胞的线粒体和内质网结构^[9]。因此,普罗布考具有明显的抗氧化应激作用。

当缺血性脑卒中发生后,脑组织缺血缺氧,神经组织内含氧量减少,电子大量堆积。当缺血区神经组织有氧供应时,氧接受堆积的电子生成氧自由基,使氧自由基在短时间内爆发性增多,进而激发一系列的氧化级联反应^[10],这就是所谓的氧化应激。缺血区域及周围组织(包括缺血半暗带)自由基产生过多,抗氧化物质含量不足,抗氧化能力降低,则可引起氧化应激损伤。

大量的自由基及活性氧可以攻击细胞中的线粒体、内质网、核酸等关键结构,加速细胞死亡。例如,缺血性脑卒中发生后,线粒体处于缺氧状态,活性氧促使线粒体通透性转换孔开放,导致线粒体功能障碍,加速细胞凋亡及坏死^[11-12]。氧化应激还抑制缺血区 III 级侧支循环的形成,抑制新生血管的形成,导致损伤加重^[13]。缺血性脑卒中发生后,脑组织缺氧导致能量不足,谷氨酸大量释放到细胞外,在 N-甲基

-D- 天冬氨酸受体的作用下, Ca^{2+} 大量进入细胞内, 使神经细胞发生 Ca^{2+} 超载^[14]。 Ca^{2+} 大量进入细胞后又会导致 NOX(NADPH 氧化酶)表达上调, 它可以在缺血性脑卒中发生后产生大量自由基, 进一步加重氧化应激损伤, 破坏血脑屏障, 促进神经元凋亡, NOX 基因敲除小鼠在脑缺血再灌注后的神经功能缺损和死亡率减轻和降低^[15-17]。因此可以首先降低缺血半暗带区脑组织的氧化应激程度, 从而进一步减少神经组织的损伤, 及时保护神经功能。MAN-ZANERO 等^[18]也提出降低缺血脑组织的氧化应激的水平, 可以保护神经细胞结构及其功能, 这可能为缺血性脑卒中的治疗提供新的途径。正因为此, 普罗布考的抗氧化应激作用可以更好地应用于缺血性脑卒中的治疗。

在氧化应激的整个反应过程中, 主要病理反应是自由基生成增多, 其机制包括黄嘌呤氧化酶形成增多, 黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤转换为黄嘌呤, 又将黄嘌呤催化为尿酸, 当神经组织发生氧化应激时, 该过程不仅产生大量的自由基, 还可以产生大量的尿酸。普罗布考的抗氧化应激作用可以通过保护线粒体, 减少氧化应激作用中尿酸的生成, 也就是本研究中实验组尿酸水平低于对照组。

由于氧化应激对细胞结构等的破坏, 严重影响缺血性卒中患者神经功能的恢复, 而普罗布考可以降低组织的氧化应激水平, 进一步改善患者的神经功能, 改善患者的预后, 减轻社会和家庭的负担。

参 考 文 献

- [1] YOKOYAMA T, MIYAUCHI K, KURATA T. et al. Effect of probucol on neointimal thickening in a stent porcine restenosis model[J]. *Jpn Heart J*, 2004, 45(2): 305-313.
- [2] IQBAL M, OKAZAKI Y, OKADA S. Probucol modulates iron nitrilotriacetate(Fe-NTA)-dependent renal carcinogenesis and hyperproliferative response:diminution of oxidative stress[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 304(1/2): 61-69.
- [3] YOSHIKAWA T, MITANI K, KOTOSAI K, et al. Antiatherogenic effects of cilostazol and probucol alone, and in combination in low density lipoprotein receptor-deficient mice fed with a high fat diet[J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(7): 473-478.
- [4] TANOUS D, HIME N, STOCKER R. Anti-atherosclerotic and anti-diabetic properties of probucol and related compounds [J]. *Redox Rep*, 2008, 13(2): 48-59.
- [5] AARNISALO A A, AALRO-SERALA K, HOLRHOFER H, et al. Puromycin-induced lipid per Oxidation in the cochlea of ApoE knockout mice[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2000, 543: 102-104.
- [6] SINGLA D K, KAUR K, SHARMA A K, et al. Probucol promotes endogenous antioxidant reserve and confers protection against reperfusion injury[J]. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007, 85(3/4): 439-443.
- [7] UMEJI K, UMEMOTO S, ITOH S, et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5): 2522-2532.
- [8] KIM J H, PARK S H, BAE S S, et al. Combinatorial effect of probucol and cilostazol in focal ischemic mice with hypercholesterolemia[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 451-457.
- [9] CHEN Y Q, PANDIRI I, JOE Y, et al. Synergistic effects of cilostazol and probucol on ER stress-induced hepatic steatosis via heme oxygenase-1-dependent activation of mitochondrial biogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, DOI: 1155-2016-3949813.
- [10] WARING W S, WEBB D J, MAXWELL S R. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38(3): 365-371.
- [11] GOURIOU Y, DEMAUREX N, BIJLENGA P, et al. Mitochondrial calcium handling during ischemia-induced cell death in neurons. *Biochimie*, 2011, 93(12), 2060-2067.
- [12] ZHANG X, WU B, NIE K, et al. Effects of acupuncture on declined cerebral blood flow, impaired mitochondrial respiratory function and oxidative stress in multi-infarct dementia rats[J]. *Neurochem Int*, 2014, 65: 23-29.
- [13] BROUGHTON B R, REUTENS D C, SOBEY C G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 331-339.
- [14] KLEINSCHNITZ C, GRUND H, WINGLER K, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(9): e1000479.
- [15] BRETON R R, RODRIGUEZ J C G. Excitotoxicity and oxidative stress in acute ischemic stroke//Rodriguez JCG. *Acute Ischemic Stroke*[J]. Croatia:In Tech, 2012:29-58.
- [16] RADAK D, RESANOVIC I, ISENOVIC ER, et al. Link between oxidative stress and acute brain ischemic[J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 667-676.
- [17] SUQAWARA T, LEWEN A, GASCHÉ Y, et al. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release [J]. *FASEB J*, 2002, 16(14): 1997-1999.
- [18] MANZANERO S, SANTRO T, ARUMUQAM TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: Sources and contribution to cell injury[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(5): 712-718.

(张蕾 编辑)