

普罗布考对早期老年 2 型糖尿病肾病的抗氧化作用

赵新兰, 秦爱平, 刘轶群, 李浪波, 陈凯, 罗娟
(湖南省马王堆医院老年内分泌科, 湖南长沙 410006)

摘要: **目的** 评价普罗布考对老年 2 型糖尿病肾病抗氧化作用的疗效。 **方法** 60 例老年早期 2 型糖尿病肾病经伦理学委员会批准, 并经患者知情同意分为 2 组, 其中对照组(30 例)给予饮食控制、降糖、降压, 抗血小板聚集等常规治疗; 治疗组(30 例)在常规治疗基础上加服普罗布考 0.5 g, 2 次/天, 疗程 12 周; 分别观察治疗前后两组患者空腹血糖(FBG)、肾功能、尿微量白蛋白排泄率(UAER)以及血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)参数水平的变化。 **结果** 与治疗前比较, 两组患者治疗后空腹血糖控制良好, 差异均有显著性($P < 0.05$)。疗程结束后, 与对照组比较, 治疗组患者 UAER 明显下降($P < 0.05$), SOD 较治疗前升高, MDA 较治疗前明显下降, 差异均具有显著性($P < 0.05$)。 **结论** 普罗布考改善早期老年糖尿病肾病患者的氧化应激状态, 有效降低 MDA 水平, 改善 SOD 活性, 降低尿微量白蛋白, 对早期糖尿病肾病具有保护作用。

关键词: 普罗布考; 老年; 糖尿病; 糖尿病肾病

中图分类号: R587.2 文献标识码: A

The anti-oxidation Effect of Probucol on the Old Patients with Elderly Type 2 Diabetic Nephropathy

ZHAO Xinlan, QIN Aiping, LIU Yiqun, et al

(Department of Endocrinology, Mawangdui Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410006, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the antioxidant efficacy of probucol in elderly type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A randomized study was performed on 60 patients with early elderly type 2 diabetic nephropathy. The patients were randomly assigned to the control group (30 cases) which were given conventional treatment of diet, blood glucose, blood pressure, anti-platelet aggregation, and treatment group (30 cases) on the basis of conventional therapy plus taking the probucol 0.5 g, 2 times/day, for 12 weeks; Fasting blood glucose (FBG), renal function, urinary albumin excretion rate (UAER), Superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were measured at baseline and after 12 weeks. **Results** Compared with before the treatment, the indicators of blood glucose were decreased, with significant difference ($P < 0.05$). After the treatment, the UAER was decreased significantly ($P < 0.05$), concentration of the SOD levels were increased compared to the control group whereas the levels of MDA were lower than that group which didn't use probucol, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment with probucol can improve oxidative stress in early elderly type 2 diabetic nephropathy, resulting in reduced serum MDA levels, improved SOD activity and decreased urinary albumin levels, thus contributing a greater protection effect on early diabetic nephropathy.

Key words: probucol; elderly; diabetes; diabetic nephropathy

收稿日期: 2013-05-29

基金项目: 湖南省发展和改革委员会科技基本建设项目(项目编号[2010]1060号)。

作者简介: 赵新兰, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 老年糖尿病及其慢性并发症的研究, E-mail: qiqihaohao@163.com. 通讯作者: 秦爱平, 本科, 主任医师, 研究方向: 从事老年糖尿病、老年骨质疏松的研究, E-mail: qinaiping@163.com.

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是老年糖尿病患者常见的微血管并发症, 是影响糖尿病预后的主要因素之一。研究证明, 在持续高糖状态下, 氧自由基生成增多导致的氧化应激, 在 DN 发生、发展中起重要作用^[1]。高血糖状态可诱导肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞产生活性氧基团(Reactive

Oxygen Species, ROS), 所以氧化应激水平的增加可加快糖尿病进展至终末期肾病^[2]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化物的最终产物,其含量反映体内脂质过氧化程度和机体清除自由基的能力^[3]。超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)是机体的主要抗氧化酶,是机体对抗氧自由基的第一道防线,其功能是移除细胞中的超氧阴离子。SOD 的高低水平反应机体抗氧化的能力^[4]。因此,机体 MDA 含量及 SOD 活性可反映机体脂质过氧化的水平以及机体清除自由基的能力。近年来随着研究的深入,发现普罗布考除了具有调脂作用外,还有一定的抗氧化作用。因此本研究以老年早期糖尿病肾病患者为对象,观察在常规治疗基础上,加用普罗布考,比较患者治疗前后血清 MDA、SOD 及尿微量白蛋白水平的变化。探讨普罗布考对早期老年糖尿病肾病的抗氧化作用,为老年 DN 的临床治疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年~2012 年在本院门诊或住院确诊为早期 2 型糖尿病肾病、近 2 周末接受调脂及抗氧化治疗的老年患者 60 例。入选标准:(1)年龄大于等于 65 岁。(2)符合 WHO1999 年 2 型糖尿病诊断标准。(3)根据 Mogensen 的 DN 分期方法选择 UAER 为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能不全患者。(2)严重心绞痛、心律失常。(3)急性感染。(4)入组前 2 周服用过降脂药物和其他抗氧化的药物。(5)甲状腺疾病和其他原因不能配合治疗者。入选病例随机分为两组。治疗组 30 例,男 16 例,女 14 例,高血压患者 19 例,冠心病 12 例,血脂紊乱患者 10 例,平均年龄 70.5 ± 5.2 岁;对照组 30 例,男 15 例,女 15 例,高血压患者 18 例,冠心病 10 例,血脂紊乱患者 9 例,平均年龄 70.8 ± 5.7 岁。本研究通过了医院医学伦理学委员会批准,并经患者知情同意。两组患者的性别构成、年龄、收缩压(DBP)、舒张压(SBP)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、空腹及餐后 2 h 血糖(Postprandial Blood Glucose, PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)、尿素氮(BUN)及血肌酐(Scr)差异均无显著性, ($P > 0.05$, 见表 1)具有可比性。

表 1 治疗前两组临床和生化指标比较($n=30$)

临床指标	对照组	治疗组
性别(男/女)	15/15	16/14
年龄(岁)	70.8 ± 5.7	70.5 ± 5.2
DBP(mmHg)	83.6 ± 12.77	86.36 ± 12.48
SBP(mmHg)	141.43 ± 19.30	135.96 ± 19.08
FBG(mmol/L)	9.10 ± 1.64	9.21 ± 1.61
PBG(mmol/L)	12.76 ± 1.64	12.12 ± 2.60
HbA1c(%)	8.01 ± 0.79	8.10 ± 1.31
UAER(mL/min)	$167. \pm 18.2$	162.6 ± 12.9
BUN(mmol/L)	4.82 ± 0.69	5.09 ± 0.75
Scr(mmol/L)	87.24 ± 10.71	85.43 ± 9.94
TG(mmol/L)	1.32 ± 0.37	1.33 ± 0.33
TC(mmol/L)	4.66 ± 0.71	4.84 ± 0.73
HDL(mmol/L)	1.25 ± 0.23	1.28 ± 0.32
LDL(mmol/L)	2.54 ± 0.42	2.43 ± 0.41

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用单盲随机分为对照组和治疗组。均给予低盐、低糖和低蛋白饮食,治疗上予以胰岛素降糖,降压,抗血小板聚集等,不服用任何调脂药物及抗氧化剂。降糖方案:有“三短一长”(三餐前皮下注射门冬胰岛素+睡前甘精胰岛素)、预混(门冬胰岛素 30 早晚餐前皮下注射,根据患者血糖控制情况,或三餐前注射;或精蛋白锌重组赖脯胰岛素混和注射液 50 早晚餐前皮下注射,根据患者血糖控制情况,或三餐前注射);根据每个患者血糖特点使用。根据血糖水平调整胰岛素用量,控制 FBG 在 $4.4 \sim 7.0$ mmol/L 范围内,餐后血糖 $4.4 \sim 10.0$ mmol/L 范围内,治疗组在常规治疗基础上加服普罗布考片(普宁药业公司生产,国药准字: H10960161)0.5 g, 2 次/天,疗程共 12 周。血压控制在 $130/80$ mmHg。

1.2.2 血液学检查 患者空腹 8~12 h 取肘静脉血,检测所有患者治疗前后 BUN、Scr、UAER、FBG、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、SOD、MDA 及 HbA1c 水平,取静脉血测定 PBG。

1.2.3 方法及试剂盒 SOD、MDA 采用南京建成生物工程研究所提供试剂盒测定。批内 CV $< 5\%$, 批间 CV $< 14\%$ 。UAER 测定:所有患者均于取血前 1 日晨 7 时开始留取 24 h 尿,混匀后记录总量,用放射免疫法测定尿白蛋白浓度,并计算 UAER,药盒购自中国原子能科学院同位素研究所。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法。HbA1c 测定采用亲和层析微柱法。血脂和肾功能:用全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 均数间比较采用方差分析, 治疗前后自身对照用配对 t 检验, 组间比较用单向方差分析 (ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血脂变化

与治疗前相比较, 对照组 TG、TC、HDL、LDL 均

无明显变化。治疗组治疗后 TC、LDL 明显下降, 差异均有显著性 ($P < 0.05$), 对照组与治疗组两组之间治疗前后差异均无显著性。见表 2。

2.2 两组治疗前后 HbA1c、UAER、BUN 及 Scr 变化

与治疗前相比较, 两组治疗后 HbA1c、UAER、BUN、Scr 差异均有显著性 ($P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 UAER、BUN 差异具有显著性 ($P < 0.05$), 见表 3。疗程观察结束后治疗组较对照组 SOD 水平升高、MDA 水平降低, 且差异具有显著性 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 两组治疗前后血脂指标比较

组别	n		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
对照组	30	治疗前	1.32 \pm 0.37	4.66 \pm 0.71	1.25 \pm 0.23	2.54 \pm 0.42
		治疗后	1.31 \pm 0.33	4.52 \pm 0.65	1.26 \pm 0.21	2.49 \pm 0.40
治疗组	30	治疗前	1.33 \pm 0.33	4.84 \pm 0.73	1.28 \pm 0.32	2.43 \pm 0.41
		治疗后	1.31 \pm 0.30	4.51 \pm 0.62 ^a	1.39 \pm 0.30	2.01 \pm 0.32 ^a

与治疗前比较, a: $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 HbA1c、UAER、BUN 和 Scr 变化的比较

组别	n		HbA1c (%)	UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	BUN (mmol/L)	Scr (mmol/L)
对照组	30	治疗前	8.01 \pm 0.79	167. \pm 18.2	4.82 \pm 0.69	87.24 \pm 10.71
		治疗后	6.78 \pm 1.15 ^a	51.3 \pm 12.3 ^a	4.36 \pm 0.85 ^a	77.88 \pm 9.60 ^a
治疗组	30	治疗前	8.10 \pm 1.31	162.6 \pm 12.9	5.09 \pm 0.75	85.43 \pm 9.94
		治疗后	9.96 \pm 1.14 ^a	33.0 \pm 11.8 ^{ab}	3.76 \pm 0.78 ^{ab}	76.17 \pm 8.73 ^a

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后 SOD 和 MDA 变化的比较

组别	n		SOD (nu/mL)	MDA (nmol/mL)
对照组	30	治疗前	72.9 \pm 6.96	6.35 \pm 0.73
		治疗后	73.24 \pm 6.58	6.21 \pm 0.74
治疗组	30	治疗前	71.18 \pm 6.56	6.43 \pm 0.67
		治疗后	79.98 \pm 8.56 ^a	6.04 \pm 0.73 ^a

与对照组治疗后比较, a: $P < 0.05$

3 讨 论

DN 是糖尿病常见的微血管并发症, 发生率占糖尿病并发症的 20% ~ 40%。随着生活水平的提高, DN 发病率正逐步增高。一旦进入临床肾病阶段, 较短时间内即可进入终末期肾病。因此, 糖尿病肾病的早期治疗尤为重要。

近年来的研究发现氧化应激可以促进 DN 的发生及发展, 微量白蛋白尿的严重程度与氧化应激标志物之间具有显著的相关性, 多元线性回归分析也确定脂质的氧化应激是评估糖尿病肾功能损害程度

的独立指标^[5], 因此抗氧化应激成为 DN 治疗的新靶点。普罗布考(之乐)又名丙丁酚, 最早作为降脂药物应用于临床, 本研究中也发现与对照组相比较, 给予普罗布考治疗后, 治疗组 TC、LDL 有所下降, 但差异无显著性, 考虑可能原因为两组患者入组前血糖均较高, 糖尿病患者在高糖毒性下血脂紊乱, 血糖控制后, 氧化应激状态改善, 高糖毒性解除, 血脂可降低。本研究中两组患者在同样控制血糖、血压、血脂的情况下, 观察疗程结束后, 两组患者的尿微量白蛋白均有明显降低, 但加用普罗布考组, 尿微量白蛋白下降更明显, 且反应氧化应激的指标 MDA 水平明显降低, SOD 水平明显升高, 差异具有显著性, 近期的研究发现普罗布考还是抗氧化剂的代表药物之一。普罗布考具有对成的双叔丁基苯酚结构, 脂溶性好, 酚羟基很容易被氧化而发生断链, 捕捉氧离子并与其结合后形成稳定的酚氧基, 有效降低血浆氧自由基浓度, 从而产生较强的抗氧化作用^[4]。Liu JH 等^[6]对糖尿病大鼠的研究发现普罗布考可使血

浆 SOD 活性升高,血浆 MDA 水平降低,通过抗氧化应激作用改善高胰岛素血症。Endo K 等^[7]的研究发现普罗布考可以抑制糖尿病肾病的进展和肾功能不全事件的发生。本文观察结果提示普罗布考对老年糖尿病肾病患者也有较强的抗氧化的作用,使抗氧化剂如 SOD 表达升高,而脂质过氧化代谢产物 MDA 合成减少,延缓糖尿病肾病的发展。本文还观察到使用普罗布考后尿素氮降低,与部分报道尿素氮升高有出入,考虑因本研究样本量较小,随访时间较短,还有待进一步观察。

糖尿病肾病严重程度还与炎性状态及脂肪细胞因子的水平等因素有关^[8-9],并且考虑到老年糖尿病患者往往合并基础疾病较多、个体对药物反应不同,故普罗布考对老年 2 型糖尿病肾病抗氧化作用还需进一步的深入研究,因此用药时要全面考虑患者整体情况,注意个体化用药并加强监测。

参考文献:

[1] Stadler K, Jeneiv, Vonbilschazy G, et al. Role of free radicals and reactive nitrogen species in the late complications of diabetes mellitus in rats [J]. *Or Hetil*, 2004, 145 (21): 1135-1140.

[2] Wu J, Mei C, Vlassara H, et al. Oxidative stress-induced JNK activation contributes to proinflammatory phenotype of aging diabetic mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(6): F1622-1631.

[3] Grawel S, Wardas M, Niedworok E, et al. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker [J]. *Wiad Lek*, 2004, 57(9-10): 453-455.

[4] Doggre II SA. Immunomodulation with DiNAC - a new approach to the treatment of atherosclerosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11 (5): 717-720.

[5] Shao N, Kuang HY, Wang N, et al. Relationship between Oxidant/Antioxidant Markers and Severity of Microalbuminuria in the Early Stage of Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 232404. doi:10.1155/2013/232404.

[6] Liu JH, Liu DF, Wang NN, et al. Possible role for the thioredoxin system in the protective effects of probucol in the pancreatic islets of diabetic rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(8): 528-533.

[7] Endo K, Saiki A, Yamaguchi T, et al. Probucol suppresses initiation of chronic hemodialysis therapy and renal dysfunction-related death in diabetic nephropathy patients: sakura study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 494-502.

[8] Shikano M, Sobajima H, Yoshikawa H, et al. Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy [J]. *Nephron*, 2000, 85(1): 81-85.

[9] Shah IM, Mackay SP, Mc Kay GA. Therapeutic strategies in the treatment of diabetic nephropathy: A translational medicine approach [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(8): 997-1016.

(此文编辑:蒋湘莲)