

普罗布考对原发性高血压患者血清 MDA 含量和 SOD 活性的影响

荣惠, 谭茗月

(中南大学湘雅二医院心内科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 探讨普罗布考对高血压患者血清丙二醛 (MDA) 含量和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性的影响和意义。方法: 筛选 40 例原发性高血压患者随机分两组, 分别接受以下药物治疗: 苯磺酸左旋氨氯地平 2.5 mg/d + 贝那普利 10 mg/d ($n=20$, 对照组) 或苯磺酸左旋氨氯地平 2.5 mg/d + 贝那普利 10 mg/d + 普罗布考组 500 mg/d ($n=20$, 试验组), 同时入选健康体检者作为健康组 ($n=20$), 随访 4 周。比较 3 组血压、血脂和肝肾功能。采用黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD 活性, 采用硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量。结果: 高血压组患者血清 MDA 水平明显高于健康组, 而 SOD 活性显著低于健康组; 治疗后试验组及对照组血清 MDA 水平均下降, SOD 活性均升高。试验组 MDA 下降更明显, SOD 升高更明显 (均 $P<0.05$)。结论: 普罗布考可以改善高血压患者氧化应激状态, 下调其血清 MDA 水平并改善 SOD 活性, 合并降压治疗可能更有助于血压控制。

[关键词] 原发性高血压; 氧化应激; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 普罗布考

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.05.005

Effect of probucol on serum malondialdehyde and superoxide dismutase in patients with primary hypertension

RONG Hui, TAN Mingyue

(Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Objective: To observe the therapeutic effect of probucol on serum malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in patients with primary hypertension.

Methods: A randomized study was performed on 40 patients with hypertension. The patients were randomly assigned to the control (levamlodipine besylate 2.5 mg/d plus benazepril 10 mg/d, $n=20$) or probucol group (levamlodipine besylate 2.5 mg/d plus benazepril 10 mg/d plus probucol 500 mg/d, $n=20$). An additional twenty healthy people were enrolled in the study (normal group). All subjects were followed up for a period of four weeks. Lipids and hepatic/renal function were measured at baseline and after 4 weeks. The levels of serum MDA and SOD activity were assayed by chemical colorimetry, and other indices, including blood pressure, lipids and hepatic/renal function, were measured at baseline and after 4 weeks.

Results: Compared to the normal group, the levels of MDA in all of the hypertension patient groups were higher, SOD was lower. The antihypertensive treatment decreased serum MDA levels but increased SOD content, and probucol treatment exaggerated these effects, with greater

收稿日期 (Date of reception): 2011-10-26

作者简介 (Biography): 荣惠, 硕士研究生, 主要从事慢性心力衰竭和高血压的发病机制和诊断治疗方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 谭茗月, Email: tanmingyue2003@yahoo.com.cn

reduction of serum MDA levels and greater increase of SOD content.

Conclusion: The treatment with probucol can improve oxidative stress in hypertension patients, resulting in reduced serum MDA levels and improved SOD activity, thus contributing a greater antihypertensive effect.

KEY WORDS

primary hypertension; oxidative stress; malondialdehyde; superoxide dismutase; probucol

高血压病是常见的慢性疾病, 具有高发病率、高致残率、高病死率, 严重威胁着公共健康。高血压病的发病机制尚不完全清楚, 新近研究显示: 氧化应激 (oxidative stress) 在高血压发病中扮演重要角色, 几乎全程参与高血压的发生发展。因此, 探索氧化应激参与高血压发病的机制将为该疾病的防治打开一道希望之门。超氧化物歧化酶 (SOD) 是人体天然自由基清除酶, 作为内源性抗氧化物质其在原发性高血压患者血清中的活性明显低于血压正常者^[1]。丙二醛 (MDA) 是一种氧自由基连锁反应的终产物, 高血压患者体内血清 MDA 水平较正常人群偏高, 其血浆含量直接反映机体的脂质过氧化速率和强度。降脂药物普罗布考 (probucol) 具有卓越的抗氧化作用, 但目前尚无报道该药对高血压患者体内氧化应激的影响。为此, 本研究通过比较高血压患者与健康人的 MDA 血清含量和 SOD 活性以及普罗布考干预前后高血压患者的 MDA 和 SOD 水平变化, 明确高血压患者的氧化应激状态以及普罗布考联合降压治疗对高血压的抗氧化疗效。

1 资料与方法

1.1 对象

根据中国高血压防治指南 2005 年修订版的高血压诊断标准, 从 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在中南大学湘雅二医院内科门诊就诊的患者中, 入选初次确诊且未服用降压药的原发性轻 / 中度高血压患者 40 例进行临床试验。另随机选取我院门诊同期健康体检者 20 例进入健康组。排除标准: 重度及继发性高血压; 近半年内有心肌梗死、不稳定型心绞痛、充血性心衰或脑卒中病史; 房颤; 吸烟; 严重肝肾功能不全; 未控制的糖尿病; 高脂血症; 肿瘤; 精神异常以及过敏体质者。

1.2 试验设计

该研究方案符合人体试验伦理学标准, 并得到中南大学湘雅二医院临床试验机构伦理委员会的批准, 受试者在受试前签署书面知情同意书。

将符合入选标准的高血压病患者按随机数字表分配至试验组及对照组 (1:1)。对照组予苯磺酸左旋氨氯地平片 (2.5 mg/片, 施慧达药业集团有限公司, 商品名: 施慧达) 2.5 mg/d + 贝那普利 (10 mg/片, 扬子江药业集团江苏制药股份有限公司, 商品名: 信达怡) 10 mg/d; 试验组予对照组相同降压治疗基础上加用普罗布考片 (125 mg/片, 承德颈复康药业集团有限公司, 商品名: 畅泰) 250 mg/次, 每天 2 次。所有患者均治疗 4 周。分别于治疗前、后测定血清 MDA, SOD 水平。同时采静脉血进行血常规、肝肾功能、血脂及血糖等测定, 并常规行心电图检查。

1.3 方法

1.3.1 血压的测量

所有研究对象均在上午 8:00~10:30 进行血压测量。选用台式水银柱血压计测量右臂肱动脉血压, 据 Korotk-off 5 期法, 听到动脉搏动声第一声响时的血压值为收缩压, 动脉搏动声音消失时的血压值为舒张压。坐位休息至少 5 min 行第 1 次血压测量, 每间隔 2 min 分别行第 2 次及第 3 次血压测量, 取平均值。

1.3.2 常规生化指标检测

所有研究对象禁食 12 h, 晨起空腹时采集肘静脉血 3 mL, 当日送本院检验科检测空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Cr)、谷丙氨酸转氨酶 (ALT), 谷草氨酸转氨酶 (AST), 由本院检验科专人质控检测完成。

1.3.3 血清 MDA 含量、SOD 活性的测定

留患者禁食后晨起空腹肘静脉血 4 mL 置于备有样品保护剂 (抗氧化剂) 的试管内, 室温下固定 2 h, 于常温下以 3600 r/min 离心 10 min (离心机半径 13.5 cm), 收集上层血清于干净试管中, 编码, -20 °C 冰箱储存, 将标本收齐后测定 MDA 和 SOD 的浓度。MDA, SOD 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供, MDA 含量采用硫代巴比妥酸

比色法测定, SOD 活性采用黄嘌呤氧化酶法测定。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析, 计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 多组比较经方差分析, 组间比较采用 LSD-*t* 检验, 以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组研究对象在年龄、性别构成比、体质量指

数、血脂、肝肾功能等临床因素方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性; 对照组、试验组与健康组收缩压、舒张压比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组和试验组收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 治疗前后两高血压组的血脂水平

试验组治疗后的血脂与治疗前比较, 其 HDL-C, TC 及 LDL-C 值均明显下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 而 TG 无明显改变 ($P > 0.05$)。对照组的血脂与治疗前比较, 均无明显下降 ($P > 0.05$ 表 2)。

表 1 3 组间一般临床资料比较 ($n=20$)

Table 1 Comparison of general clinical data among the 3 groups ($n=20$)

指标	健康组	对照组	试验组
性别 (男 / 女)	9/11	11/9	10/10
年龄 / 岁	47.40 \pm 7.20	57.45 \pm 9.56	56.85 \pm 9.79
体质量指数 / (kg/m ²)	24.69 \pm 2.85	24.71 \pm 2.68	21.05 \pm 2.45
TG/(mmol/L)	1.46 \pm 0.55	1.32 \pm 0.37	1.33 \pm 0.33
TC/(mmol/L)	4.41 \pm 0.76	4.65 \pm 0.72	4.85 \pm 0.75
LDL-C/(mmol/L)	2.43 \pm 0.47	2.53 \pm 0.41	2.44 \pm 0.51
HDL-C/(mmol/L)	1.21 \pm 0.16	1.25 \pm 0.22	1.28 \pm 0.31
尿素氮 / (mmol/L)	5.47 \pm 1.32	5.68 \pm 1.53	5.53 \pm 1.77
肌酐 / (μ mol/L)	74.43 \pm 16.73	74.09 \pm 17.31	75.70 \pm 15.74
尿酸 / (mmol/L)	325.32 \pm 61.98	326.28 \pm 88.42	362.28 \pm 92.62
ALT/(U/L)	25.54 \pm 13.25	25.07 \pm 12.55	29.01 \pm 17.00
AST(U/L)	25.13 \pm 7.21	25.32 \pm 7.10	27.13 \pm 7.16
TBIL/(μ mol/L)	14.40 \pm 6.43	13.79 \pm 6.30	16.35 \pm 6.88
收缩压 / mmHg	110.87 \pm 11.30	150.55 \pm 8.98 [*]	152.35 \pm 7.35 [*]
舒张压 / mmHg	76.37 \pm 6.25	95.2 \pm 7.08 [*]	95.75 \pm 8.77 [*]

与健康组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后高血压患者血脂的变化 ($n=20$, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 2 Change of blood lipid before and after the treatment in hypertension patients ($n=20$, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	LDL-C	HDL-C	TC	TG
试验组				
治疗前	2.44 \pm 0.51	1.28 \pm 0.31	4.85 \pm 0.75	1.33 \pm 0.33
治疗后	2.04 \pm 0.68 ^{**}	1.05 \pm 0.29 ^{**}	4.10 \pm 1.02 ^{**}	1.54 \pm 0.71
对照组				
治疗前	2.53 \pm 0.41	1.25 \pm 0.22	4.65 \pm 0.72	1.32 \pm 0.37
治疗后	2.55 \pm 0.55	1.24 \pm 0.26	4.45 \pm 0.76	1.35 \pm 0.44

与本组治疗前比较, ^{**} $P < 0.01$ 。

2.3 各组治疗前后血清 MDA 和 SOD 水平的比较

治疗前, 两高血压组血清 MDA 水平均显著高于健康组 ($P < 0.05$), 而 SOD 水平明显低于健康组; 治疗 4 周后, 两高血压组 MDA 较治疗前明显

降低, 而 SOD 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但试验组变化更明显, 两组差别有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 治疗前后 MDA 和 SOD 的变化 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Change of MDA and SOD before and after the treatment ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	MDA(nmol/mL)		SOD(nu/mL)	
	0 周	4 周	0 周	4 周
健康组	6.92 ± 1.49	6.91 ± 1.48	67.91 ± 6.22	67.87 ± 4.69
对照组	10.23 ± 1.38 [*]	8.56 ± 0.79 [*]	45.33 ± 4.86 [*]	65.73 ± 6.65 [*]
试验组	10.15 ± 1.53 [*]	8.02 ± 0.80 ^{*△}	47.07 ± 5.94 [*]	75.65 ± 14.36 ^{*△}

与健康组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后两组高血压患者的血压情况

降压治疗 4 周后, 两高血压组 DBP 和 SBP 均显著下降 ($P < 0.05$)。两组 SBP 和 DBP 分别进行比较, 差异无统计学意义 (表 4)。

表 4 治疗前后两高血压组血压的变化 ($n=20, \bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

Table 4 Change of blood pressure before and after the treatment in two groups ($n=20, \bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	DBP	SBP
对照组		
0 周	95.20 ± 7.08	150.55 ± 8.98
4 周	80.25 ± 11.10 [*]	127.95 ± 12.44 [*]
试验组		
0 周	95.75 ± 8.77	152.35 ± 7.35
4 周	80.10 ± 8.34 [*]	126.45 ± 13.22 [*]

与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

近年来, 氧化应激在高血压发病中的作用备受关注。研究^[2-3]表明: 氧化应激通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 诱发高血压。体外实验证实: 血管紧张素 II (AngII) 可以刺激系膜细胞产生超氧负离子 (O_2^-), 而抑制 RAAS 可以减少氧化应激因子的产生。SOD 通过协同过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶催化 H_2O_2 生成 H_2O , 从而发挥氧自由基清道夫的作用^[1]。SOD 敲除的小鼠血压正常但肾脏氧化应激增强, 盐饮食后发展为高血压^[4]。Peixoto 等^[5]对早期高血压老鼠进行模拟 SOD 的抗氧化治疗, 结果提示 NADPH 氧化酶介导的氧化应激明显减少。新近诊断的尚未降压治疗的高血压病患者, 其抗氧化剂如过氧化氢酶、SOD, 维生素 E 等的水平均较正常人群低, SOD 活性与收缩压和舒张压均呈负相关^[6]。本研究结果显示两组高血压患者一般资料与健康对照组比较差异无统计学意义, 而 SOD 明显低于健康对照组,

与既往研究^[4-5]结果一致。

Zhang 等^[7]通过给大鼠注射去氧肾上腺素或 AngII, 发现平均动脉压迅速升高、30 min 后主动脉和心脏左室的硫巴比妥酸反应物含量 (反映脂质过氧化代谢产物 MDA 的含量) 增加。本研究显示两组高血压患者的 MDA 水平较正常血压组高 ($P < 0.05$), 这与既往的许多研究^[7]结果相符。其可能的机制为高血压状态下, 血管内皮功能失调, 血管平滑肌细胞增生、肥大, 炎性细胞激活、黏附和进行吞噬反应, 从而产生大量氧自由基, 引发脂质过氧化反应, 使脂质过氧化产物 MDA 大量堆积。

考虑降压联合抗氧化治疗可能更有助于高血压的控制, 本研究中将抗氧化剂普罗布考与降压药物联合应用于降压治疗。普罗布考, 又称丙丁酚, 通过抑制 LDL 合成并促进其降解, 能够有效降低 LDL-C 水平, 故临床上将其归为降脂药范畴。然而, 普罗布考还具有强抗氧化作用。Zhou 等^[8]的研究报道显示普罗布考能够有效抑制氧化应激, 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。本研究显示治疗后两组高血压患者的 MDA 含量均下降, 提示降压治疗可能通过改善机体氧化应激状态, 使氧化应激标志物 MDA 水平下降, 而抗氧化应激标志物 SOD 活性改善, 与既往研究^[8]结果一致; 普罗布考组 MDA 水平下降和 SOD 活性改善更明显, 提示在常规降压药物基础上加用普罗布考治疗, 能够进一步改善高血压患者体内的氧化应激病理状态, 通过反馈机制进一步下调血清 MDA 水平并改善 SOD 活性。

普罗布考降低胆固醇的作用已得到公认^[9-10], 但因本试验主要目的为观察普罗布考的抗氧化应激作用, 故入选的受试者均为非高脂血症患者。本试验显示: 普罗布考能够降低高血压患者胆固醇水平, 这与既往研究^[9]结果一致。此外, 经普罗

布考治疗后, 高血压患者获得除常规降压药物之外的更多氧化应激保护效应, 这无疑能够显著改善高血压患者体内的氧化应激状态, 从而提供更多心血管保护效应。因本实验为小样本研究, 并且随访治疗时间比较短, 治疗后两高血压组的血压之间并未出现明显差异, 其结果也可能存在一定的偏差, 普罗布考联合降压治疗对高血压患者的获益程度仍需要进一步研究证实。

参考文献

1. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(6):665-673.
2. Quilley J. COX-2 and angiotensin II-induced hypertension and oxidative stress[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(11):1239-1244.
3. Aamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1):29-38.
4. Carlstrom M, Brown RD, Sallstrom J, et al. SOD1 deficiency causes salt sensitivity and aggravates hypertension in hydronephrosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(1):R82-R92.
5. Peixoto EB, Pessoa BS, Biswas SK, et al. Antioxidant SOD mimetic prevents NADPH oxidase-induced oxidative stress and renal damage in the early stage of experimental diabetes and hypertension[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(4):309-318.
6. Simic DV, Mimic-Oka J, Pljesa-Ercegovac M, et al. Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(2):149-155.
7. Zhang GX, Kimura S, Nishiyama A, et al. ROS during the acute phase of Ang II hypertension participates in cardiovascular MAPK activation but not vasoconstriction [J]. *Hypertension*, 2004, 43(1):117-122.
8. Zhou SX, Zhou Y, Zhang YL, et al. Antioxidant probucol attenuates myocardial oxidative stress and collagen expressions in post-myocardial infarction rats[J]. *J Cardiovascul Pharmacol*, 2009, 54(2):154-162.
9. 赵水平. 调脂药物概述[J]. *中南药学*, 2011, 9(1):68-71.
ZHAO Shuiping. An overview of lipid regulating drugs[J]. *Central South Pharmacy*, 2011, 9(1):68-71.
10. Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: A new life for an old drug? [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1):16-23.

(本文编辑 彭敏宁)