

普罗布考对非增生性糖尿病视网膜病变的抗氧化应激作用

蒋苏平

作者单位:(545005)中国广西壮族自治区柳州市工人医院眼科
作者简介:蒋苏平,眼科硕士,住院医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:蒋苏平. yunping1314@126.com
收稿日期:2014-10-07 修回日期:2015-01-14

Antioxidative stress effect of probucol for nonproliferative diabetic retinopathy

Su-Ping Jiang

Department of Ophthalmology, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Su-Ping Jiang. Department of Ophthalmology, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yunping1314@126.com

Received:2014-10-07 Accepted:2015-01-14

Abstract

• **AIM:** To study the antioxidative stress effect of probucol for nonproliferative diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Sixty - eight clinic patients with nonproliferative diabetic retinopathy were selected from January, 2012 to August, 2013. According to the random number table, the patients were divided into control group and observation group, the control group was received conventional medicine for hypoglycemic therapy, and the observation group was given probucol (0.375g, twice daily) on the basis of control group. All patients were followed up for average 11.58±0.17mo. At the same time 16 healthy volunteers matched with baseline were collected as normal control group. Changes in fasting blood glucose, postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, the staging progress rate and the remission rate of diabetic retinopathy, and indicators related to oxidative stress, such as, total antioxidant capacity (TAOC), superoxide dismutase (SOD), and methane dicarboxy aldehyde (MDA), of two groups of patients before and after therapy were observed.

• **RESULTS:** Fasting blood glucose, postprandial blood glucose, and glycosylated hemoglobin of patients in two groups before and after therapy showed no significant changes, and the differences had no statistical significance. The staging remission rate and the progress rate of diabetic retinopathy of the control group after therapy were 3% and 19% respectively. The staging remission rate and the progress rate of diabetic retinopathy of the observation group after probucol therapy were 18% and 5% respectively. In comparison with the control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). TAOC, SOD, MDA of the control group before and after therapy had no obvious change,

but TAOC, SOD of the observation group after therapy had significantly increased, and MDA had significantly decreased ($P < 0.05$), with statistical significance in comparison with the changes of the patients in the control group after therapy ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Probuco can improve the antioxidative stress status of the patients with nonproliferative diabetic retinopathy, and enhance the therapeutic effect of the patients with diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** probucol; nonproliferative diabetic retinopathy; oxidative stress

Citation: Jiang SP. Antioxidative stress effect of probucol for nonproliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):289-291

摘要

目的:研究普罗布考应用于非增生性糖尿病视网膜病变的抗氧化应激作用。

方法:于2012-01/2013-08选取门诊非增生性糖尿病视网膜病患者68例,按照随机数字表将患者均分为对照组及观察组,对照组常规药物降糖治疗,观察组在对照组的基础上予普罗布考(0.375g,每日2次),平均随访11.58±0.17mo。同时征集基线情况相匹配的健康志愿者16例为正常对照组。观察治疗前后两组患者空腹血糖,餐后血糖,糖化血红蛋白,糖尿病视网膜病变分期的进展率及缓解率以及氧化应激相关指标总抗氧化能力(TAOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)变化。

结果:两组患者治疗前后空腹血糖,餐后血糖,糖化血红蛋白均无明显变化,差异无统计学意义。对照组患者治疗后糖尿病视网膜病变分期缓解率及进展率分别为3%及19%,而观察组患者经普罗布考治疗,糖尿病视网膜病变分期缓解率及进展率分别为18%及5%,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前后TAOC, SOD,MDA无明显变化,观察组治疗后TAOC, SOD明显增高,MDA显著降低($P < 0.05$),较对照组患者治疗后变化有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:普罗布考能改善非增生性糖尿病视网膜病变患者的抗氧化应激状态,提高糖尿病视网膜病变患者的治疗效果。

关键词:普罗布考;非增生性糖尿病视网膜病变;氧化应激
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.27

引用:蒋苏平. 普罗布考对非增生性糖尿病视网膜病变的抗氧化应激作用. 国际眼科杂志 2015;15(2):289-291

0 引言

根据国际糖尿病研究所材料指出2型糖尿病在诊断时发现早期非增生性视网膜病变约25%,每年大约增加

表1 治疗前三组一般资料的比较

观察指标	观察组	对照组	正常对照组	$\bar{x} \pm s$ P
年龄(岁)	55.06±6.69	56.65±6.39	54.75±9.13	>0.05
随访时间(mo)	11.52±0.31	11.65±0.12	11.60±0.08	>0.05
收缩压(mmHg)	124.68±8.64	124.76±9.02	123.81±8.67	>0.05
舒张压(mmHg)	75.93±7.69	77.68±7.36	76.57±7.25	>0.05

表2 两组患者治疗前后血糖的变化

观察指标	对照组		观察组		$\bar{x} \pm s$
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
空腹血糖(mmol/L)	6.27±0.46	6.29±0.53	6.43±0.57	6.38±0.61	
餐后血糖(mmol/L)	9.03±0.96	8.96±1.04	9.07±1.03	9.91±0.95	
糖化血红蛋白	6.43±0.42	6.46±0.35	6.52±0.48	6.44±0.48	

表3 两组患者治疗前后疗效比较

组别	患眼	时间	非增生性(眼)			增生性(眼)	缓解(眼,%)	进展(眼,%)
			I期	II期	III期			
观察组	68	治疗前	37	29	2	0	-	-
	68	治疗后	31	21	5	0	18(26.5)	5(7.4)
对照组	68	治疗前	39	26	3	0	-	-
	68	治疗后	30	24	10	2	3(4.4)	19(27.9)

8%。我国各医院报告糖尿病患者中发生糖尿病视网膜病变者约20%~51.3%。然而,目前有关DR的发病机制尚未阐明,单纯的血糖控制并不能阻止DR病变的进展,临床上缺乏有效的治疗药物。研究表明,氧化应激在大血管病变^[1]及其并发症中发挥至关重要的作用^[2]。氧化应激和应激激活的信号通路参与糖尿病视网膜病变的发生发展。Kowluru等^[3]发现无论是糖尿病个体的视网膜,还是高糖环境中培养的视网膜内皮细胞与周细胞均可观察到氧化应激增强。氧化应激可造成视网膜内皮细胞和周细胞的损害,导致视网膜的病理改变。普罗布考具有强抗氧化应激及降血脂作用,临床应用普罗布考在治疗糖尿病肾病及防治2型糖尿病并发的动脉粥样硬化方面取得了较好的效果^[4,5]。现采用普罗布考应用于非增生性糖尿病视网膜病变患者,观察其抗氧化应激状态变化,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院2012-01/2013-08门诊非增生性糖尿病视网膜病变患者68例136眼,主要从患者的糖尿病史、糖尿病病程、年龄、散瞳后检眼镜及眼底血管造影等方面作出明确诊断,并参照全国眼科学术会议(1984年)上制定的诊断标准。入选患者中男33例66眼,女35例70眼;年龄40~65(平均55.93±8.18)岁;病程1~8(平均4.3±2.9)a;经眼底确诊为非增生性糖尿病视网膜病变的2型糖尿病,无严重肝、肾疾病及心、脑血管疾患的患者均被纳入。但是1型糖尿病患者,需视网膜激光光凝治疗的重度非增生性糖尿病视网膜病变患者,血压过高(收缩压≥180mmHg和/或舒张压≥100mmHg),严重肝、肾疾病及心、脑血管疾患,合并其他眼病的患者,哺乳期、妊娠期妇女,或依从性差的糖尿病患者则均被排除。根据患者就诊顺序按随机数字表分组,常规药物降糖治疗为对照组(34例68眼),对照组治疗的基础上加普罗布考治疗为观察组(34例68眼)。同时征集基线情况相匹配的健康志愿者16例为正常对照组。治疗前,三组患者的年龄、血压及随访时间无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 方法 对照组给予二甲双胍及阿卡波糖控制血糖,观察组在对照组的基础上给予普罗布考(0.375g,每日2次)。分别在试验开始及结束时常规抽取静脉血测定患者的空腹血糖,餐后血糖,糖化血红蛋白,糖尿病视网膜病变分期的进展率及缓解率以及氧化应激相关指标TAOC, SOD,MDA。空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白均采用全自动生化分析仪测定,血清TAOC, SOD,MDA采用Elisa法检测。

统计学分析:采用SPSS 17.0软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一组前后比较用配对样本均数的t检验;计量资料组间比较用方差分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后空腹血糖和餐后血糖及糖化血红蛋白变化 所有患者均未退出研究,治疗中无明显不良反应。两组患者治疗前后血糖水平无明显差异,表明普罗布考对血糖无明显影响,治疗安全,见表2。

2.2 两组患者治疗前后糖尿病视网膜病变分期的改变

两组患者治疗前糖尿病视网膜病变分期无统计学意义。根据糖尿病视网膜病变患者分期变化进行疗效判断。(1)缓解:糖尿病视网膜病变分期减轻;(2)病情进展:糖尿病视网膜病变分期向前进展,计算缓解及进展率。缓解率=(临床分期缓解眼数/总患眼数)×100%,进展率=(临床分期进展总数/总患眼数)×100%。对照组患者治疗前I期39眼,治疗后有2眼缓解,8眼进展到II期;治疗前II期有26眼,治疗后有1眼缓解到I期,9眼进展到III期;治疗前III期3眼,治疗后有2眼进入增生期。观察组患者治疗前I期37眼,治疗后有11眼缓解,有2眼进展到II期;治疗前II期29眼,治疗后有7眼缓解到I期,3眼进展到III期;治疗前III期2眼,治疗后眼底未见明显变化,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后抗氧化应激相关指标的改变 大量实验及临床研究提示糖尿病病程的贯穿主线是氧化应激和应激激活的信号通路。因此本试验观察了氧化应激

表4 三组治疗前后 TAOC 和 SOD 及 MDA 的变化

观察指标	观察组		对照组		正常对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TAOC	9.42±1.61	14.81±2.28	10.87±2.43	9.48±9.81	18.81±4.50	18.79±4.31
SOD	16.55±7.46	24.03±7.04	16.67±7.48	15.99±6.99	45.73±6.63	45.92±4.83
MDA	5.49±0.71	4.42±0.49	5.56±0.76	5.83±0.53	2.84±1.15	2.78±0.93

相关指标的动态变化,两组患者治疗前后氧化应激指标水平见表4。由表中可看出,治疗前正常对照组的MDA显著低于观察组及对照组,且TAOC及SOD明显高于糖尿病患者组($P<0.05$),表明糖尿病患者不仅存在异常增高的氧化应激,而且还出现抗氧化能力不足。对照组经常规药物治疗后氧化应激指标变化无统计学差异。而观察组予普罗布考治疗,TAOC,SOD明显增高,MDA明显降低($P<0.05$),与对照组治疗后相比差异亦有统计学意义,提示普罗布考能够增强糖尿病患者体内抗氧化应激能力。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是主要致盲眼病之一。众所周知,DR的发生发展与严格控制血糖密切相关,但不能彻底阻断视网膜病变的发展^[6]。研究发现,糖尿病视网膜病变患者抗氧化能力下降,体内自由基产生增加,致过氧化物(如脂质过氧化物)不能有效清除,而在血中大量蓄积,促使细胞膜脂质、脂蛋白氧化,如LDL氧化为OX-LDL,进而损伤微血管内皮细胞的结构和功能,其再诱导金属蛋白酶的表达、微血管平滑肌细胞增殖、血小板的黏附和聚集及凝血因子的激活,使糖尿病患者视网膜微血管内皮损伤、血栓形成、微循环障碍,组织缺氧导致糖尿病视网膜病变的发生发展。

糖尿病患者体内的葡萄糖促使HbA1c自动氧化,体内自由基产生增加,清除自由基功能减弱,如能清除超氧阴离子保护细胞免受损伤的SOD活性降低,还原性谷胱甘肽过氧化酶血浓度降低,反应体内过氧化的程度的丙二醛增加,而且单糖自动氧化产生的酮醛也可以进一步氧化修饰蛋白质,导致蛋白质结构和功能改变而参与氧化应激^[7,8]。总抗氧化能力(T-AOC)测定明确显示糖尿病患者抗氧化防御降低^[9,10]。Gupta等^[11]发现随着糖尿病视网膜病变的严重程度和糖尿病的病程延长,脂质过氧化物水平升高,SOD随之降低。研究表明,普罗布考具有很强的抗氧化应激作用,其分子结构中的两个酚羟基易被氧化,从而形成稳定的酚氧基团,具备较强的捕捉氧离子的能力。本研究结果中,观察组予普罗布考治疗后的T-AOC,SOD水平显著高于对照组($P<0.05$),MDA水平显著低于对照组($P<0.05$)。表明普罗布考能够有效降低血浆氧自由基浓度,从而发挥较强的抗氧化应激作用。

在进行超氧化物水平检测研究中,发现糖尿病大鼠的视网膜组织以及孵化于高糖基质的视网膜细胞中明显增高^[12]。Kowaltowski等^[13]发现毛细血管细胞凋亡、线粒体内膜存在漏隙及细胞色素C释放存在于在糖尿病动物视网膜中。凋亡执行酶caspase-3在高糖环境中被激活,导致毛细血管细胞凋亡,抗氧化剂能够抑制其活性,从而发挥抗凋亡效应^[14,15]。在机体氧化应激中,视网膜最易受损伤,对这个复杂的网络中线粒体超氧化作用和PARP异常激活等二个中心环节进行恰当的干预,可能是突破DR治疗瓶颈最有前景的方法之一^[16]。普罗布考能够增强机体的抗氧化应激能力,可能是早期糖尿病视网膜病变患者眼底病变得以改善的机制之一。本研究显示非增生性糖尿病视网膜病变患者经普罗布考治疗后,非增生性糖尿病

视网膜病变临床分期明显缓解,进展率明显下降,两组患者在治疗前后的血糖水平没有明显变化,表明普罗布考对血糖无明显影响。

综上所述,本试验证实了在非增生性糖尿病视网膜病变患者存在异常增高的氧化应激,在抗氧化应激反应中普罗布考起了重要的作用。本试验还需增加样本量及随访时间,进一步观察普罗布考治疗非增生性糖尿病视网膜病变的临床疗效及临床应用的推广。

参考文献

- Szabo C. Role of nitrosative stress in the pathogenesis of diabetic vascular dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009;156(5):713-727
- de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, et al. Oxidative Stress as an Underlying Contributor in the Development of Chronic Complications in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2013;14(2):3265-3284
- Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001;50(8):1938-1942
- Endo K, Miyashita Y, Sasaki H, et al. Probucoyl delays progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71(2):156-163
- 顾洪丰, 陈忠平, 杨永宗. 普罗布考对2型糖尿病合并冠心病患者外周血单核细胞Toll样受体4/核转录因子 κ B信号通路的影响. *中国动脉硬化杂志* 2009;17(12):1009-1012
- Silva PS, Cavallerio JD, Sun JK, et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(9):494-508
- 兰丽珍, 弓军胜, 谭芳, 等. 急性血糖波动加剧氧化应激引起糖尿病微血管并发症的研究. *中西医结合心脑血管病杂志* 2013;11(6):678-680
- 梁伟, 赵雅洁, 李菲卡, 等. 血浆氧化应激水平对不同年龄患者冠状动脉病变程度的影响. *中华老年心血管病杂志* 2013;15(6):573-574
- Ceriello A, Borotlotti N, Falletti E, et al. Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20(2):194-197
- Blaszczak R, Kujawski K, Kedziora-Kornatowska K, et al. The total antioxidant capacity and low-molecular antioxidant concentration in Plasma of type-2 diabetes patients with different stage of metabolic compensation and concomitant diabetic nephropathy. *Pol Merkuriusz Lek* 2005;18(103):29-32
- Gupta MM, Chari S. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy. *Indian J Physiol Pharmacol* 2005;49(2):187-192
- Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med* 2003;35(11):1491-1499
- Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *FEBS Letters* 2001;495(1-2):12-15
- Mohr S, Tang J, Kern TS, et al. Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. *Diabetes* 2002;51(4):1172-1179
- Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, et al. Activation of nuclear factor- κ B induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 2002;51(7):2241-2248
- 陈永东, 许讯. 氧化应激在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展. *中华眼底病杂志* 2007;23(4):298-300