

普罗布考对高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者的影响研究

董晓柳, 徐士军, 张秀清, 朱丽霞, 李金良

【摘要】 目的 探讨普罗布考对高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者的影响。方法 选择河北省唐山市人民医院 2011 年 12 月—2013 年 12 月收治的高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者 92 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 46 例。对照组患者采用阿托伐他汀治疗, 观察组患者在对照组基础上采用普罗布考治疗, 两组患者疗程均为 1 年。比较两组患者治疗前后血脂指标〔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)〕、同型半胱氨酸 (Hcy)、C 反应蛋白 (CRP)、S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分, 颈动脉内膜中层厚度 (IMT)、内膜斑块面积 (IPA) 及易损斑块检出情况, 记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。**结果** 两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE、BDNF、NIHSS 评分、MMSE 评分、颈动脉 IMT、IPA 及易损斑块检出率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后 TC、TG、LDL-C、Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE、NIHSS 评分及颈动脉易损斑块检出率低于对照组, HDL-C、BDNF、MMSE 评分高于对照组, 颈动脉 IMT、IPA 小于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中恶心呕吐、头晕头痛、过敏反应、肝肾功能异常及胃肠道反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 普罗布考用于治疗高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍降脂效果确切, 可有效降低炎症因子水平并改善患者认知功能及神经功能, 缩小颈动脉斑块并增强斑块稳定性, 且安全性较高。

【关键词】 半胱氨酸; 高同种半胱氨酸血症; 轻度认知障碍; 普罗布考; 斑块, 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R 589 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.02.006

董晓柳, 徐士军, 张秀清, 等. 普罗布考对高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (2): 20-23. [www.syxnf.net]

Dong XL, Xu SJ, Zhang XQ, et al. Impact of probucol on hyperhomocysteinemia patients complicated with mild cognitive impairment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (2): 20-23.

Impact of Probucol on Hyperhomocysteinemia Patients Complicated With Mild Cognitive Impairment DONG Xiao-liu, XU Shi-jun, ZHANG Xiu-qing, et al. Department of Neurology, People's Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of probucol on hyperhomocysteinemia patients complicated with mild cognitive impairment. **Methods** A total of 92 hyperhomocysteinemia patients complicated with mild cognitive impairment were selected in the People's Hospital of Tangshan from December 2011 to December 2013, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 46 cases. Patients of control group were given atorvastatin, while patients of observation group were given atorvastatin combined with probucol, both groups continually treated for 1 year. Blood lipids index (including TC, TG, LDL-C and HDL-C), Hcy, CRP, S100 β protein, NSE, BDNF, NIHSS score, MMSE score, carotid artery IMT, IPA and unstable plaques detection rate before and after treatment were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results** No statistically significant differences of TC, TG, LDL-C, HDL-C, Hcy, CRP, S100 β protein, NSE, BDNF, NIHSS score, MMSE score, carotid artery IMT, IPA or unstable plaques detection rate was found between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, TC, TG, LDL-C, Hcy, CRP, S100 β protein, NSE, NIHSS score and carotid artery unstable plaques detection rate of observation group were statistically significantly lower than those of control group, HDL-C, BDNF and MMSE score of observation group were statistically significantly higher than those of control group, while carotid artery IMT and IPA of observation group were statistically significantly smaller than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of incidence of nausea or vomiting, dizziness or headache, anaphylaxis, liver or kidney dysfunction, or gastrointestinal reaction was found between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Probucol has certain lipid-decreasing effect in treating

hyperhomocysteinemia patients complicated with mild cognitive impairment, can effectively reduce the inflammatory cytokines level, improve the cognitive function and neurological function, shrink the carotid artery plaques and enhance the stability of plaques, and has relatively high safety.

【Key words】 Cysteine; Hyperhomocysteinemia; Mild cognitive impairment; Probulcol; Plaque, atherosclerotic

近年研究表明,高同型半胱氨酸血症是缺血性脑血管疾病的独立危险因素之一^[1],而认知功能障碍是缺血性脑血管疾病的常见并发症之一^[2]。随着社会发展、人们饮食结构改变和人口老龄化进程加剧,近年来高同型半胱氨酸血症及认知功能障碍发病率持续升高^[3],严重威胁着人们身体健康。颈动脉粥样硬化斑块可反映缺血性脑血管疾病严重程度且与高同型半胱氨酸血症密切相关^[4]。普罗布考是一种人工合成的抗氧化剂^[5],具有调脂、抗氧化、稳定动脉粥样硬化斑块、抗炎、改善血管内皮功能等作用,具有较高的临床应用价值。本研究旨在探讨普罗布考对高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北省唐山市人民医院 2011 年 12 月—2013 年 12 月收治的高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者 92 例,均经实验室检查、影像学检查、认知功能量表评定等确诊^[6-7],排除器质性疾病、血液性疾病、免疫性疾病、感染性疾病、精神病患者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组中男 31 例,女 15 例;年龄 51~72 岁,平均年龄(61.3±4.5)岁;体质量 42~75 kg,平均体质量(58.3±10.6)kg。观察组中男 30 例,女 16 例;年龄 50~73 岁,平均年龄(61.5±5.8)岁;体质量 41~78 kg,平均体质量(58.9±11.2)kg。两组患者性别($\chi^2=0.049$, $P=0.825$)、年龄($t=0.326$, $P=0.617$)、体质量($t=1.029$, $P=0.187$)比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者采用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司生产,国药准字 J20070060,规格:10 mg)治疗,10 mg/次,1 次/d,疗程为 1 年;观察组患者在对照组基础上采用普罗布考(承德颈复康药业集团生产,国药准字 H10960161,规格:250 mg)治疗,500 mg/次,2 次/d,疗程为 1 年。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗前后血脂指标〔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)〕、同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)、S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易精神状态评价量表(MMSE)评分,颈动脉内膜中层厚度(IMT)、内膜斑块面积(IPA)及易损斑块检出情况,记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况

(恶心呕吐、头晕头痛、过敏反应、肝肾功能异常、胃肠道反应)。NIHSS 评分总分 45 分,分数越高提示神经功能缺损程度越严重^[8]。MMSE 评分总分 30 分,分数越高提示认知功能越好^[9]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂指标 两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 低于对照组,HDL-C 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 1)。

2.2 Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE、BDNF 两组患者治疗前 Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE、BDNF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗后 Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE 低于对照组($P < 0.05$),BDNF 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 2)。

2.3 NIHSS 评分、MMSE 评分 两组患者治疗前 NIHSS 评分、MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后 NIHSS 评分低于对照组,MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 3 Comparison of NIHSS score and MMSE score between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	12.04±0.67	9.40±0.51 ^a	22.08±0.53	24.78±0.69 ^a
观察组	46	11.98±0.72	8.07±0.42 ^a	22.05±0.47	27.13±0.45 ^a
t 值		0.501	4.753	0.136	4.256
P 值		0.502	0.000	0.703	0.000

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表,MMSE=简易精神状态评价量表

2.4 颈动脉 IMT、IPA 及易损斑块检出情况 两组患者治疗前颈动脉 IMT、IPA 及易损斑块检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗后颈动脉 IMT、IPA 小于对照组,颈动脉易损斑块检出率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 4)。

2.5 不良反应 两组患者治疗过程中恶心呕吐、头晕头痛、过敏反应、肝肾功能异常及胃肠道反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表 5)。

表1 两组患者治疗前后血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1 Comparison of blood lipids index between the two groups before and after treatment

组别	例数	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	6.02 ± 0.57	4.41 ± 0.23 ^a	2.15 ± 0.23	1.56 ± 0.14 ^a	3.79 ± 0.35	2.89 ± 0.27 ^a	0.93 ± 0.07	1.08 ± 0.05 ^a
观察组	46	6.05 ± 0.49	3.60 ± 0.18 ^a	2.13 ± 0.19	1.21 ± 0.17 ^a	3.74 ± 0.26	2.43 ± 0.16 ^a	0.95 ± 0.08	1.30 ± 0.09 ^a
t 值		0.498	5.249	0.938	5.892	1.124	5.306	1.243	5.157
P 值		0.512	0.000	0.364	0.000	0.307	0.000	0.275	0.000

注: 与治疗前比较,^aP < 0.05; TC = 总胆固醇, TG = 三酰甘油, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇

表2 两组患者治疗前后 Hcy、CRP、S100β 蛋白、NSE、BDNF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Hcy, CRP, S100β protein, NSE and BDNF between the two groups before and after treatment

组别	例数	Hcy(μmol/L)		CRP(mg/L)		S100β 蛋白(μg/L)		NSE(μg/L)		BDNF(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	21.37 ± 1.98	15.32 ± 1.07 ^a	17.40 ± 1.55	6.93 ± 1.02 ^a	0.27 ± 0.09	0.15 ± 0.04 ^a	18.67 ± 2.04	8.31 ± 1.26 ^a	21.40 ± 1.98	32.41 ± 1.95 ^a
观察组	46	21.26 ± 1.74	11.24 ± 0.95 ^a	17.32 ± 1.43	4.05 ± 0.88 ^a	0.26 ± 0.08	0.11 ± 0.03 ^a	18.59 ± 1.73	6.24 ± 1.05 ^a	21.38 ± 2.51	38.62 ± 1.37 ^a
t 值		0.517	6.568	0.461	10.251	1.357	6.637	0.548	6.387	0.094	4.875
P 值		0.492	0.000	0.546	0.000	0.184	0.000	0.447	0.000	0.816	0.000

注: 与治疗前比较,^aP < 0.05; Hcy = 同型半胱氨酸, CRP = C 反应蛋白, NSE = 神经元特异性烯醇化酶, BDNF = 脑源性神经营养因子

表4 两组患者治疗前后颈动脉 IMT、IPA 及易损斑块检出情况比较

Table 4 Comparison of carotid artery IMT, IPA and unstable plaques detection rate between the two groups before and after treatment

组别	例数	IMT($\bar{x} \pm s$, mm)		IPA($\bar{x} \pm s$, cm ²)		易损斑块检出率[n(%)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	1.59 ± 0.41	1.28 ± 0.31 ^a	1.00 ± 0.15	0.76 ± 0.11 ^a	44(95.7)	22(47.8) ^a
观察组	46	1.60 ± 0.35	1.03 ± 0.26 ^a	0.98 ± 0.13	0.51 ± 0.08 ^a	43(93.5)	12(26.1) ^a
t(χ ²) 值		0.628	5.427	1.204	7.901	0.211 ^b	4.665 ^b
P 值		0.405	0.000	0.283	0.000	0.646	0.031

注: 与治疗前比较,^aP < 0.05; ^b为 χ² 值; IMT = 内膜中层厚度, IPA = 内膜斑块面积

表5 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较 [n (%)]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions during treatment between the two groups

组别	例数	恶心呕吐	头晕头痛	过敏反应	肝肾功能异常	胃肠道反应
对照组	46	5(10.9)	3(6.5)	1(2.2)	1(2.2)	4(8.7)
观察组	46	7(15.2)	4(8.7)	2(4.3)	2(4.3)	6(13.0)
χ ² 值		0.383	0.155	0.345	0.345	0.449
P 值		0.536	0.694	0.557	0.557	0.503

3 讨论

同型半胱氨酸主要存在于血浆中, 是甲硫氨酸代谢过程中的中间产物, 主要经肝脏和肾脏代谢, 各种原因导致的同型半胱氨酸合成及代谢异常均可造成血清同型半胱氨酸水平升高。近年研究表明, 高同型半胱氨酸血症是多种心脑血管疾病的高危因素且与轻度认知障碍有关^[10]。

目前, 高同型半胱氨酸血症参与轻度认知障碍的作用机制尚未完全明确, 多数学者认为其主要分为两个方面^[11]: (1) 同型半胱氨酸的巯基被氧化后可引起机体超氧化物、过氧化氢合成及分泌增多, 进而诱发脑组织

氧化损伤, 对机体神经元产生直接毒性作用, 造成脑细胞凋亡, 通过甲基化作用影响脑内磷脂、神经递质、髓鞘、蛋白质及 DNA 等的合成。(2) 高同型半胱氨酸血症可抑制 S 腺苷高半胱氨酸分解, 而 S 腺苷高半胱氨酸是一种强效甲基转移酶抑制剂, 可减缓脑组织内甲基化速度, 增强神经元损伤和凋亡敏感性, 最终引起轻度认知障碍。

研究表明, 多种因素可导致颈动脉血管壁损伤、血流中有形成分聚集并形成团块状结构, 即颈动脉斑块, 而颈动脉斑块不仅会造成颈动脉局部堵塞, 还会增加心脑血管疾病及轻度认知障碍发生风险^[12]。普罗布考于 1997 年在美国上市, 是一种新型调脂药, 近年研究发现其具有强大的抗氧化、抗炎、降脂作用^[13]。普罗布考主要通过减少胆固醇合成、促进胆固醇分解而使血液中胆固醇及低密度脂蛋白含量降低, 通过改变高密度脂蛋白亚型性质和功能、调节卵磷脂胆固醇酰基转移酶和胆固醇酯转移蛋白及载脂蛋白 E 功能而使脂质化的胆固醇/TC 比值恢复正常, 进而通过增强 HDL-C 的逆转运机制而发挥降脂作用。本研究结果显示, 观察组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 低于对照组, HDL-C 高于对照组, 说

明普罗布考用于治疗高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍降脂效果确切。

众多临床研究证实, 普罗布考主要通过减少氧自由基形成及清除氧自由基而使同型半胱氨酸合成及分泌减少, 有助于减少同型半胱氨酸在血管壁的沉积及减轻同型半胱氨酸造成的动脉壁损伤; 此外, 普罗布考还可改善血-脑脊液屏障功能, 减少 S100 β 蛋白的产生。NSE 是神经损伤的特异性标志酶^[14], 其主要存在于中枢神经系统神经元和神经内分泌细胞胞质, 神经损伤可导致 NSE 释放入血, 普罗布考具有一定的神经保护作用, 可减少神经元坏死及 NSE 生成, 提高 BDNF mRNA 及相关蛋白表达水平。本研究通过观察 Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE 及 BDNF 发现, 观察组患者治疗后 Hcy、CRP、S100 β 蛋白、NSE 低于对照组, BDNF 高于对照组, 说明普罗布考能有效降低高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者炎症因子水平, 具有良好的抗炎作用。

本研究结果显示, 观察组患者治疗后 NIHSS 评分低于对照组, MMSE 评分高于对照组, 提示普罗布考可有效改善高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者认知功能及神经功能; 观察组患者治疗后颈动脉 IMT、IPA 小于对照组, 易损斑块检出率低于对照组, 表明普罗布考可缩小高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者颈动脉斑块, 增强斑块稳定性, 分析其作用机制如下: 普罗布考可通过降低脂质氧化酶活性而抑制细胞对 LDL-C 的氧化修饰, 可有效清除氧自由基并减轻氧化低密度脂蛋白胆固醇造成的细胞损伤, 还可抑制基因金属蛋白酶 2 和基因金属蛋白酶 9 的合成及活性、增强一氧化氮活性, 有效抑制黏附因子表达并改善血管内皮功能。因此, 普罗布考可通过以上多种途径缩小高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍患者颈动脉斑块, 增强斑块稳定性。通过观察治疗过程中不良反应发现, 两组患者恶心呕吐、头晕头痛、过敏反应、肝肾功能异常及胃肠道反应发生率间无明显差异, 说明在阿托伐他汀基础上加用普罗布考治疗高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍安全可靠, 不会增加不良反应发生风险。

综上所述, 普罗布考用于治疗高同型半胱氨酸血症并轻度认知障碍降脂效果确切, 可有效降低炎症因子水平并改善患者认知功能及神经功能, 缩小颈动脉斑块并增强斑块稳定性, 且安全性较高, 值得临床推广使用。但本研究样本量较小, 观察时间较短, 所得结果及结论需在今后的研究中通过扩大样本量和延长观察时间等进行进一步验证, 而普罗布考的确切作用机制也有待深入探讨。

作者贡献: 董晓柳进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 张秀清、朱丽霞、李金良进行实验实施、评估、资料收集; 徐士军进

行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22 (8): e435-e440.
- [2] Tu Q, Ding B, Yang X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58 (2): 236-247.
- [3] Feng L, Isaac V, Sim S, et al. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21 (2): 164-172.
- [4] Catena C, Colussi G, Url-Michitsch M, et al. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9 (3): 167-175.
- [5] Li JF, Chen S, Feng JD, et al. ProbucoI via inhibition of NHE1 attenuates LPS-accelerated atherosclerosis and promotes plaque stability in vivo [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96 (2): 250-256.
- [6] 于怀成, 石小晶, 刘媛媛, 等. 高同型半胱氨酸血症对脑小血管病所致认知功能障碍的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13 (6): 610-612.
- [7] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊断标准推荐 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45 (5): 345-351.
- [8] 陆吕平, 张国庆, 顾伯林, 等. 中西医结合治疗对缺血性脑卒中老年患者的 BARTHEL 指数评分、神经功能缺损评分及血液流变学的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (1): 83-85.
- [9] 卢艳慧, 陆菊明, 王淑玉, 等. 老年人群代谢异常与认知功能的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13 (12): 1073-1075.
- [10] Ford AH, Flicker L, Singh U, et al. Homocysteine, depression and cognitive function in older adults [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151 (2): 646-651.
- [11] Ho RC, Cheung MW, Fu E, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19 (7): 607-617.
- [12] Fan XJ, Xu MJ, Zhang Y, et al. The application of ultrasonic velocity vector imaging technique of carotid plaque in predicting large-artery atherosclerotic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (6): 1351-1356.
- [13] Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. ProbucoI therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220 (2): 463-469.
- [14] Schmidt FM, Mergl R, Stach B, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 570: 81-85.

(收稿日期: 2015-10-10; 修回日期: 2016-01-18)

(本文编辑: 鹿飞飞)