

· 临床研究 ·

普罗布考对老年冠心病抗炎症及抗氧化作用的初步研究

陈德友 曹剑 朱冰坡 范利

【摘要】 目的 评价普罗布考对老年冠心病患者抗炎症及抗氧化作用的疗效。**方法** 随机将 63 例老年冠心病患者分为两组,其中治疗组(35 例),服用普罗布考 0.5 g,2 次/d,疗程均为 12 周;对照组(28 例),未服用任何调脂药物及抗氧化剂。分别于服药前后检测血浆高敏感 C 反应蛋白(hs-CRP)及氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平。**结果** ①普罗布考组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平以及 hs-CRP 及 ox-LDL 水平显著下降;②对照组 TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP 及 ox-LDL 无显著变化;③治疗后 2 组患者血浆 TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP 及 ox-LDL 水平有显著差异。**结论** 普罗布考能有效降低老年冠心病患者的胆固醇水平,并可显著降低血浆 hs-CRP 及 ox-LDL 水平,提示其具有较强的抗炎症及抗氧化作用。

【关键词】 普罗布考;老年;冠心病;C 反应蛋白;氧化低密度脂蛋白

The anti-inflammation and anti-oxidation effect of probucol on the old patients with coronary heart disease

CHEN Deyou, CAO Jian, ZHU Bingpo, et al

The Department of Outpatient, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To evaluate the anti-inflammation and anti-oxidation effect of probucol on the old patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** Sixty-three patients with CHD were randomly divided into treatment group with 35 subjects who received probucol 0.5g, bid, and control group with 28 subjects who never received lipid-lowering agents and antioxidants. The total period of treatment was 12 weeks. The plasma level of the highly sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) before and after treatment were examined. **Results** ①The plasma level of total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), hs-CRP and ox-LDL were decreased significantly in the probucol group; while no significant change in the above parameters was observed in the control group. ②There were significant differences in the above parameters between the 2 groups after treatment. **Conclusions** ①Probucol could improve the level of plasma lipid in the old patients with CHD; ②Probucol could reduce the plasma level of hs-CRP and ox-LDL significantly, indicating its good anti-inflammation and anti-oxidation effects.

【Key words】 probucol; elderly; coronary heart disease; C-reactive protein; oxidized low-density lipoprotein

越来越多的研究发现动脉粥样硬化实际上是一个慢性炎症反应过程,其典型的标志物高敏感 C 反应蛋白(high sensitivity-C-reactive protein, hs-CRP)能独立的预测冠心病患者心脏事件的发生^[1]。而氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)是一种重要的致动脉粥样硬化物质,与冠心病的发生发展密切相关^[2]。近年来普罗布考(probucol)已作为降脂药物应用于临床,但

它的调脂以外的作用尤其是对老年冠心病患者抗氧化及抗炎症反应的作用鲜见报道。本文观察了普罗布考对老年冠心病患者血浆 hs-CRP 及 ox-LDL 水平的影响以初步评价它的抗炎症及抗氧化作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择在解放军总医院门诊就诊的已确诊为冠心病、近 2 周末接受过调脂及抗氧化剂治疗的老年患者 63 例。其中冠心病的诊断参照 1979 年 WHO 的标准,符合以下条件:(1)经心电图证实有明确心肌缺血的典型心绞痛发作史;(2)冠状动脉造影证实存在狭窄病变。入选病例随机分为两

收稿日期:2004-11-11

作者单位:100853 北京市,解放军总医院 门诊部九诊室(陈德友);老年心内科(曹剑、朱冰波、范利)

作者简介:陈德友,男,1959 年 8 月生,安徽远县人,医学本科,副主任医师。Tel:13051307299

组,其中普罗布考组 35 例,对照组 28 例。排除急性感染、创伤、严重心绞痛、心力衰竭和心律失常、甲状腺疾病、最近 2 周服用过抗氧化剂和调脂药物以及严重肝、肾功能不全和其他不能配合本研究的患者。其中治疗组 35 例(男 25 例,女 10 例,陈旧性心肌梗死 12 例,稳定性心绞痛 20 例,不稳定性心绞痛 3 例),年龄(78.8 ± 5.7)岁,吸烟率为 33.3%,高血压患者(血压控制平稳者)26 例,糖尿病患者 8 例,血脂紊乱 10 例;对照组 28 例(男 19 例,女 9 例,陈旧性心肌梗死 10 例,稳定性心绞痛 17 例,不稳定性心绞痛 1 例),年龄(77.9 ± 6.8)岁,吸烟率为 30%,高血压患者(血压控制平稳者)20 例,糖尿病患者 6 例,血脂紊乱 6 例。

1.2 方法 (1)服药方法:治疗组在常规药物(硝酸酯类、抗血小板制剂、 β 受体阻断剂、钙离子拮抗剂等)治疗的基础上口服普罗布考片(普宁药业公司生产,批号:国药准字 H10960161)0.5 g,2 次/d,疗程为 12 周。对照组继续常规药物治疗,不服用任何调脂药物及抗氧化剂。(2)hs-CRP 及 ox-LDL 水平的检测:分别于治疗前后抽取空腹静脉血 2 ml,离心后取上清液,对照组方法同前。使用美国 Beckman 公司的试剂盒于解放军总医院临检科采用免疫比浊法检测 hs-CRP 水平(正常参考范围 0~3 mg/L),使用大连泛邦化工技术开发有限公司生产的 ox-LDL 检测试剂盒于解放军总医院生化科采用酶联免疫吸附法检测 ox-LDL(正常参考范围 0~35 $\mu\text{g/dl}$)。(3)血脂谱测定:分别于治疗前后测定血脂。采血前最后一餐禁饮酒和高脂饮食,清晨一次抽取空腹肘静脉血 3 ml,及时分离血清,在解放军总医院生化科采用宝灵曼公司生产的检测试剂盒及日立 747 型全自动生化分析仪测定血脂全套,其中 HDL-C、LDL-C 使用遮蔽法,其余使用酶标法。

1.3 统计学处理 所得数据以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 STATA7.0 软件包进行统计分析,治疗前后比

较采用配对资料 t 检验,组间比较采用成组设计资料 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

共入选 63 例患者,其中有 60 例患者完成研究:普罗布考组 1 例患者因出现乏力而停药退出,1 例因腹泻而停药,另有 1 例患者未完成 12 周观察期;常规治疗组均完成研究。

2.1 受试者的临床特征 治疗组和对照组患者治疗前的一般情况以及 ox-LDL、血脂等各项检查结果差异均无显著性。

2.2 12 周后 hs-CRP 及 ox-LDL 水平的变化 治疗组:hs-CRP 及 ox-LDL 水平均明显降低。对照组:hs-CRP 及 ox-LDL 水平无明显变化。治疗后两组比较发现治疗组较对照组 hs-CRP 及 ox-LDL 水平明显降低($P < 0.01$;表 1)。

2.3 12 周后血脂的变化 治疗组 TC、HDL-C 及 LDL-C 均明显降低。对照组:TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 无明显变化。两组间比较发现治疗组较对照组 TC、HDL-C 及 LDL-C 均明显降低(表 1)。

3 讨论

普罗布考,又名丙丁酚,化学名:4,4'-[(1-甲基亚乙基)双(硫)]双[2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯酚],于 1977 年首先在美国上市,最初以降脂药应用于临床,主要降低血清胆固醇。普罗布考从降低胆固醇合成和增加胆固醇清除两种途径来降低血清胆固醇浓度,对非家族性高胆固醇血症和家族性纯合子及杂合子型高胆固醇血症都有明显的降低作用。短期用药(< 3 个月)降低 TC 10%~20%,降低 LDL-C 10%~20%。长期用药(> 3 年)可降低 TC 20%~25%。普罗布考的副作用较少,最常见的是胃肠道不适,腹泻的发生率约为 10%,此外还有腹胀、上腹痛、纳差等,头痛、头晕、感觉异常及 QT 间期延长等不良反应少见。

表 1 两组患者治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	普罗布考组($n = 32$)		对照组($n = 28$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	4.86 ± 0.72	$3.79 \pm 0.98^{* \Delta}$	4.62 ± 0.89	4.69 ± 0.68
HDL-C (mmol/L)	1.29 ± 0.25	$1.18 \pm 0.27^{* \Delta}$	1.36 ± 0.21	1.38 ± 0.23
LDL-C (mmol/L)	2.43 ± 0.60	$1.85 \pm 0.34^{* \Delta}$	2.32 ± 0.52	2.29 ± 0.68
TG (mmol/L)	1.74 ± 0.90	1.81 ± 0.64	1.65 ± 0.82	1.59 ± 0.94
ox-LDL ($\mu\text{g/dl}$)	45.71 ± 2.23	$29.59 \pm 2.64^{* \Delta}$	47.86 ± 5.91	48.45 ± 8.77
hs-CRP (mg/L)	4.0 ± 0.26	$2.5 \pm 0.54^{* \Delta}$	3.9 ± 0.87	4.0 ± 0.12

注:治疗前后比较,* $P < 0.05$, $^{\Delta}P < 0.01$;与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{* \Delta}P < 0.01$

ox-LDL 是低密度脂蛋白的氧化产物,主要被巨噬细胞受体识别和摄取,此受体不能随细胞胆固醇聚集而下调,使胆固醇在细胞内异常堆积,转变为泡沫细胞,形成动脉粥样硬化。ox-LDL 可激活内皮细胞,增强细胞黏附分子的表达,从而促进单核巨噬细胞的黏附和浸润;同时可刺激单核巨噬细胞表达基质金属蛋白酶,增加纤维帽内细胞外基质降解,削弱纤维帽抗损伤能力,使斑块易损性增加。另外,ox-LDL 还可进一步加剧血管粥样病变的炎症反应^[3]。因此使用有效的药物来控制 ox-LDL 水平正成为抗动脉粥样硬化的途径之一。本研究提示普罗布考能有效的降低 ox-LDL 水平,提示其具有较好的抗氧化作用,该作用主要来自于氧离子捕捉和断链抗氧化的特性^[4]。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,有效降低血浆氧自由基浓度,抑制 ox-LDL 的形成,从而减轻 ox-LDL 对血管内皮的损伤。另外,动物实验亦证明普罗布考可抑制脂质过氧化^[5]。

CRP 是由肝细胞合成的一种较为典型的急性期蛋白,在创伤和感染等应激反应时升高。近些年的研究结论均支持炎症在冠状动脉事件的发生、发展乃至预后中均起重要作用^[6]。Haverkate 等^[7]发现 CRP 水平 > 3.6 mg/L 的冠心病患者发生冠脉事件的危险性是 < 3.6 mg/L 的 2 倍,另外 1/3 的冠脉事件发生在 CRP > 3.6 mg/L 的患者中,故 CRP 被视为粥样病灶不稳定的标志。因此,抑制血管炎症反应、降低 CRP 水平亦是抗动脉硬化应该考虑的环节。普罗布考一方面通过改善冠心病患者的血管内皮功能^[8],一方面和他汀类药物一样通过防止 LDL 氧化修饰,减少斑块内巨噬细胞密度及活性抑制基质金属蛋白酶、可溶性细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1 的表达,抑制 CRP 的生成介质(如白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子)等机制而达到抑制炎症反应、稳定斑块的目的^[9]。本研究还提示普罗布考可以降低 HDL-C 水平,但不影响其抗动脉粥样硬化的作用,因其对 HDL-C 的调节是多方面的,主要表现在:(1)增加卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(LCAT)和胆固醇转运蛋白(CETP)的血浆浓度,促进胆固醇的逆转运,降低 HDL 中的胆固醇,而载脂蛋白部分和磷脂部分变化很小;(2)增加 ApoE 水平,提高肝脏清除和逆转运胆固醇的程度;(3)降低血浆 HDL₂ 浓度,升高

HDL₃,从而增加 HDL 转运胆固醇能力;(4)促进 BI 型清道夫受体(SR-BI)选择性摄取 HDL 中的胆固醇酯。因其主要降低 HDL-C 中的胆固醇含量,而载脂蛋白部分和磷脂部分变化很小,同时增加 ApoE 水平并降低血浆 HDL₂ 浓度、升高 HDL₃,从而增加 HDL-C 转运胆固醇能力,普罗布考通过对 HDL-C 的精细调节,增强了其抗动脉粥样硬化作用^[8]。

本研究仅持续了 12 周,例数亦有限,故尚难看出普罗布考对老年冠心病患者临床病情的影响,但普罗布考在有效调脂的基础上能一定程度的降低老年冠心病患者的 ox-LDL 和 hs-CRP 水平,提示普罗布考可能具有较好的抗炎及抗氧化作用,故可作为一种较为有效的预防和治疗动脉粥样硬化的药物,但临床使用时要考虑患者的全身情况,注意其可能带来的副作用。

参考文献

- 1 Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E, et al. Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 909-912.
- 2 Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 2243-2247.
- 3 Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001, 103: 1813-1818.
- 4 Doggrell SA. Immunomodulation with DiNAC - a new approach to the treatment of atherosclerosis? *J Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11: 717-720.
- 5 Aarnisalo AA, Aalto-Setälä K, Holthofer H, et al. Puromycin-induced lipid peroxidation in the cochlea of ApoE knockout mice. *Acta Otolaryngol (Suppl)*, 2000, 543: 102-105.
- 6 Koerig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev*, 2001, 9: 31-35.
- 7 Haverkate F, Thompson SG, Oyke SDM, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 1997, 359: 462-263.
- 8 Tagawa T, Urabe Y, Kimura Y, et al. Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*, 2004, 27: 311-318.
- 9 Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, 2001, 89: 763-771.