

# 丙丁酚防治动脉粥样硬化的研究新进展

程晓静<sup>1</sup> 综述; 王绿娅<sup>2</sup>, 刘晓惠<sup>1</sup> 审校

(首都医科大学附属北京安贞医院 1. 心内科; 2. 动脉粥样硬化研究室; 北京市 100029)

[关键词] 药理学; 丙丁酚能防治动脉粥样硬化; 综述; 丙丁酚; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是一种多基因的慢性疾病, 严重危害人类健康, 但其发病机理至今没有完全阐明, 因而对它的防治缺乏有效措施。大量的基础、临床实验表明丙丁酚(又名普罗布考)具有调血脂、抗氧化、改善内皮细胞功能、抑制内膜增生等作用, 在防治动脉粥样硬化和经皮冠状动脉介入术后再狭窄方面有广阔的应用前景。

[中图分类号]

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发病机理至今没有完全阐明, 因而对 As 的防治缺乏有效的措施。近 20 年来, 随着对氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)参与 As 形成和发展的理论学说认识的加深, 国内外学者已经将抗氧化剂用于抗 As 的研究。其中, 丙丁酚有强大的抗 As 和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后再狭窄的作用, 其机制不仅在于其有抗氧化作用, 更重要的是其具有调脂、改善内皮细胞功能、抑制内膜增生和血管重塑等多方面的作用。本文对丙丁酚的结构特点、药理作用及机制作一阐述, 重申其抗 As 的作用。

## 1 丙丁酚的化学结构及特点

丙丁酚其化学名为 4,4'[(1-甲基亚乙基)双(硫)]双[2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯酚], 其两个酚羟基结构为断链抗氧化剂决定了其捕捉氧离子剂的性能, 酚羟基是极易被氧化的化学基团, 与氧离子结合后形成稳定的酚氧基, 提供氧离子的体内氧自由基则被还原而失去氧化能力。其酚羟基也决定其脂溶性, 在脂蛋白颗粒中多分布在磷脂及游离胆固醇所组成的脂蛋白的单层表面, 动脉壁细胞可通过微孔过滤结构防止血浆中水溶性抗氧化物质进入内皮下, 因此, 丙丁酚脂溶性使其易于穿过内皮细胞到达血管壁及脂质斑块之间发挥抗氧化作用。

## 2 丙丁酚的调脂作用

众所周知, 血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高是 As 的重要危险因素。丙丁酚不仅显著降低 TC 和 LDLC, 还能促进胆固醇逆转运, 使泡沫细胞内的脂质外流。

### 2.1 降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇

丙丁酚降 TC 和 LDLC 的作用在各种动物实验模型和临床实验中均得到了证实, Sawayama 等<sup>[1]</sup>在一项随机对照临床试验——福冈 As 临床试验研究(Fukuoka Atherosclerosis Trial, FfT)中发现, 丙丁酚使 LDLC 下降 29%, 显著降低颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT), 同时显著降低冠状动脉事件的发生率。在国内有临床试验<sup>[2]</sup>表明丙丁酚能显著降低 TC 和 LDLC 水平, 且降低 ox-LDL 和丙二醛, 并能显著升高超氧化物歧化酶, 同时明显减少冠心病心绞痛发作次数, 提高运动耐量。因此, 丙丁酚能降低胆固醇水平, 稳定粥样硬化斑块, 降低高胆固醇患者的冠状动脉事件的发生率。

### 2.2 促进胆固醇逆转运

近年来大量研究表明, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的抗 As 作用涉及受体介导的胆固醇逆向转运过程。肝外组织细胞中多余的胆固醇进入新生的前 $\beta$ HDL 中, 在卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)的催化下依次形成前 $\beta$ HDL<sub>2</sub>、前 $\beta$ HDL<sub>3</sub> 和成熟的 HDL, HDL 核心中的胆固醇可经多种机制被转运至肝脏。首先, 胆固醇酯转运蛋白(cholesterol esters transfer protein, CETP)可将胆固醇从 HDL 转运至含有载脂蛋白 B 并富含甘油三酯的脂蛋白, 这些胆固醇可经载脂蛋白 B/载脂蛋白 E 受体或 LDL 受体相关蛋白被吸收入肝。其次, 当 CETP 的活性很低时, 含大分子载脂蛋白 E 的 HDL 颗粒可被肝脏表面的 LDL 和 LDL 受体相关蛋白所清除。最后, HDL 所含的胆固醇可经高密度脂蛋白受体(the class B type I scavenger receptor, SR-BI), 选择性摄入肝、肾上腺、睾丸和卵巢等组织<sup>[3-5]</sup>。丙丁酚可通过增加 CETP、LCAT、SR-BI、载脂蛋白 E 将促进胆固醇逆转运从而抗 As。细胞胆固醇逆转运是维持细胞胆固醇动态平衡的主要机制, 丙丁酚还可促进细胞胆固醇逆转运, 从而抗 As。

2.2.1 促进胆固醇酯转移蛋白表达 Franceschini 等<sup>[6]</sup>发现高胆固醇血症的患者服用丙丁酚后 CETP 活性明显增强, 且与血浆中的丙丁酚的浓度成正相关, 这提示丙丁酚可能直接刺激 CETP 的合成或释放。另外他们发现 CETP 的活性与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,

[收稿日期] 2003-12-02

[修回日期] 2004-06-14

[作者简介] 程晓静, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病理生理学。王绿娅, 副研究员, 硕士研究生导师, 从事动脉粥样硬化病理生理学研究, 现任北京市心肺血管疾病研究所动脉粥样硬化研究室主任, 本文通讯作者, E-mail 为 wangluya@sina.com。刘晓惠, 主任医师, 从事冠心病和心脏电生理研究与治疗, 现任首都医科大学附属北京安贞医院心内科副主任。

HDLC) 下降呈正相关, 这一现象可解释丙丁酚降 HDLC 与其增加 CETP 增加胆固醇的逆转运有关。文献[7]报道, 经丙丁酚治疗的患者 CETP 活性显著增强, HDL 所含胆固醇酯 (cholesterol esters, CE) 明显减少, 从丙丁酚治疗组提取的 HDL 可使吞噬细胞中的 CE 流出明显增多。Oshima 等<sup>[8]</sup>发现 8 周龄的 WHHL 家兔喂养丙丁酚 5 周后, As 斑块较对照组明显减小, As 斑块内的巨噬细胞较对照组明显减少, 血浆 CETP 活性较对照组显著增加, 而两组间血脂水平无明显差异。这一结果提示, 丙丁酚能够提高 CETP 活性, 这一作用独立于其降脂作用。

**2.2.2 促进高密度脂蛋白受体表达** Rinninger 等<sup>[9]</sup>用丙丁酚喂养 C57BL/6 小鼠, 发现丙丁酚组肝内和动脉壁的 HDL 与 SR-BI 结合增强, 从而使 HDL 的 CE 部分吸收入肝清除或吸收入肾上腺, 使肾上腺合成激素增加 2 倍以上。在同一实验中, 他们又通过培养中国仓鼠卵巢细胞发现, 丙丁酚组 SR-BI 蛋白和 mRNA 水平都显著升高, 且此组对 HDL 中的 CE 吸收显著增加, 这一实验表明丙丁酚能通过增加 SR-BI 的数量和活性从而使胆固醇逆转运增加。

**2.2.3 促进载脂蛋白 E 表达** Yamamoto 等<sup>[10]</sup>用丙丁酚处理巨噬细胞, 发现丙丁酚能显著减少巨噬细胞摄取 LDL 并使载脂蛋白 E 分泌增多, 从而巨噬细胞内脂质减少, 使巨噬细胞向泡沫细胞转化减少。文献[11]报道, 丙丁酚可促进载脂蛋白 E mRNA 表达, 使载脂蛋白 E 水平升高 2~4 倍, 从而促进从外周转运的胆固醇通过肝 HDL 受体和载脂蛋白 E 受体进入肝进行分解代谢及清除。

**2.2.4 促进细胞胆固醇逆转运** 细胞胆固醇逆转运是维持细胞胆固醇动态平衡的主要机制, 这一机制失衡, 是泡沫细胞形成和 As 发生发展的重要病理基础之一<sup>[12, 13]</sup>。小凹是细胞表面的一种特异性内陷结构, 参与细胞内胆固醇的调节, 维持胆固醇进出平衡, 小凹蛋白 1 介导的细胞胆固醇转运和流出是调节血管平滑肌细胞胆固醇平衡的重要机制; ox-LDL 抑制血管平滑肌细胞小凹蛋白 1 表达, 可能是其导致细胞胆固醇代谢障碍、诱导平滑肌源性泡沫化细胞形成的重要分子机制之一。严鹏科等<sup>[14]</sup>发现, 与天然 LDL 相比, ox-LDL 能显著抑制小凹蛋白 1 的表达, 并使细胞内胆固醇流出显著减少; 外源导入小凹蛋白 1 表达质粒显著促进 ox-LDL 损伤后的细胞胆固醇转运, 抑制细胞内胆固醇聚集, 加入丙丁酚可显著对抗 ox-LDL 对血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表达小凹蛋白 1 的抑制作用, 使细胞内胆固醇流出显著增加。

### 2.3 丙丁酚的抗氧化作用

在心血管系统中, 各种氧化物前体可刺激血管细胞产生活性氧, 后者通过介导 LDL 氧化、促进细胞内多种蛋白质磷酸化及转录因子活化而激活炎症相关基因的表达, 进而加速 As 的形成和发展。动脉内膜的抗氧化物质可能具有较好的抗 As 作用<sup>[15]</sup>。丙丁酚是一种被摄入后能够富积于 LDL 并易于进入动脉内膜的抗氧化的物质, 有利于 As 的防治。丙丁酚能抑制 50%  $\text{Cu}^{2+}$  引起的脂质和 LDL 过氧化作用 (IC50) 的硫代巴比妥酸反应物质 (TBARS), 其抗氧化作用分别是维

生素 E、尼莫地平、维拉帕米、卡托普利的 5~6 倍、16 倍、95.5 倍和 104 倍<sup>[16, 17]</sup>。在动物模型和临床实验中均可发现丙丁酚治疗组中血浆 ox-LDL 水平和丙二醛的水平比用药前或对照组有明显下降, SOD/丙二醛的比值明显增高<sup>[1]</sup>; TBARS 和 LDL 过氧化物显著降低, 丙丁酚治疗组 LDL 能明显延长  $\text{Cu}^{2+}$  氧化时间<sup>[18]</sup>。近年来研究表明, HDL 亦易于发生氧化修饰形成 ox-HDL, ox-HDL 转运胆固醇的能力减弱, 并可刺激内皮细胞产生内皮素 1, 而且具有细胞毒性, 并被清道夫受体识别, 丙丁酚明显抑制由  $\text{Cu}^{2+}$  介导的 HDL 体外氧化, 并能显著减轻 ox-HDL 对内皮细胞合成一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的抑制作用<sup>[19]</sup>。

### 2.4 改善内皮功能

血管内皮细胞作为体内内分泌器官, 在机体的自稳态中发挥着重要的作用: 防止血细胞粘附, 释放内皮源性舒血管因子 (endothelium derived relaxing factor, EDRF) 即一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮素、前列腺素等调节血管舒缩功能的平衡; 调节凝血/纤溶平衡, 抑制血小板的聚集等作用, 内皮细胞损伤导致内皮功能紊乱是 As 的早期事件<sup>[20]</sup>。丙丁酚可通过调节上述机制防治内皮功能紊乱。

**2.4.1 抑制粘附分子表达, 减少细胞间的粘附** 通过粘附分子的介导, 单核细胞向内皮粘附是 As 的早期事件。ox-LDL、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1) 等均可促进血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)、细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、P 选择素 (P-selectin) 等粘附分子表达。Zapolska 等<sup>[21]</sup>观察到人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, hUVEC) 和 TNF- $\alpha$  或 IL-1 共孵育时, VCAM-1 和 ICAM-1 蛋白和 mRNA 明显增多, 而加入丙丁酚后 VCAM-1 表达下降 48%, 但对 ICAM-1 未见影响, 并且发现丙丁酚使 IL-1 介导的外周血单核细胞与 hUVEC 粘附率下降 40%。Fruebis 等<sup>[22]</sup>发现丙丁酚可明显减少 WHHL 家兔血浆中 VCAM-1, 斑块中的 VCAM-1 蛋白也显著减少, 且这些作用独立于降脂作用。文献[23, 24]也有相应报道。Li 等<sup>[25]</sup>报道, ox-LDL 呈浓度、时间依赖性增加单核细胞和内皮细胞的粘附, 丙丁酚可显著减少粘附指数并减少 P 选择素的表达, 另外可明显减轻 ox-LDL 对前列腺环素和血管假性血友病因子的合成的抑制作用。

#### 2.4.2 使一氧化氮增多, 改善内皮依赖性舒血管作用

NO 是一种细胞信使分子, 不仅能舒张血管, 降低血压, 并能抑制 VSMC 增殖和血小板粘附, 而且还具有抗氧化作用, 从而预防 As 和 PCI 术后再狭窄。文献[26, 27]报道, 丙丁酚能显著降低 ox-LDL 引起的牛主动脉 VSMC NO 的表达下降和 VSMC 增殖。Keaney 等<sup>[28]</sup>发现高胆固醇喂养的家兔胸主动脉对乙酰胆碱介导的内皮依赖性舒血管反应下降 50% 左右, 而应用丙丁酚后这一反应趋于正常。

**2.4.3 对凝血、纤溶系统的影响** 纤维蛋白原、III 因子是凝血系统的重要因子, 它们增多将促进血栓的形成, 而纤溶系统是机体防止血管内血栓形成的主要保护途径。纤维蛋白溶解受组织型纤溶酶原激活物 (tissue type plasminogen acti-

vator, tPA) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI) 进行调节<sup>[29]</sup>。PAF-1 和 tPA 间平衡失调就会引起出血或血栓形成的病理过程。Mori 等<sup>[30]</sup>发现, 在 WHHL 家兔出生 2 个月后, 维生素 K 依赖的凝血因子如 (II) 和纤维蛋白原水平较正常家兔明显增高, 用丙丁酚治疗后, 血中的 (II) 和纤维蛋白原水平明显下降, As 明显减轻, 这些作用与降脂无明显相关性。另一项研究<sup>[31]</sup>发现,  $\alpha$ -LDL 可使冠状动脉内皮细胞分泌 PAF-1 增多而 tPA 分泌减少, 成浓度依赖性。丙丁酚能完全抑制 PAF-1 的分泌, 并使 tPA 分泌增多。组织因子 (tissue factor, TF) 是外源性凝血的启动因子, Ichikawa 等<sup>[32]</sup>研究表明丙丁酚可完全阻断晚期糖基化终末化产物引起的 TF 的表达。

**2.4.4 抑制内皮细胞凋亡** 细胞凋亡过程中 bcl-2 的下调、bax 蛋白从胞浆转移到线粒体中、p53 增加。Aoki 等<sup>[33]</sup>发现乏氧的情况下, 人动脉内皮细胞数目减少, 细胞凋亡显著增加, bcl-2 的下调、bax 蛋白从胞浆转移到线粒体中、p53 增加, 且核因子  $\kappa$ B 活性增强, 用丙丁酚后细胞凋亡受抑, bcl-2 的上调、bax 蛋白从胞浆转移到线粒体中减少、p53 表达减少, 且核因子  $\kappa$ B 活性下降, 这说明凋亡与核因子  $\kappa$ B 激活有关, 丙丁酚可通过调节多种基因抑制内皮细胞的凋亡。

## 2.5 抑制血管内膜增生和血管重塑, 预防腔内冠状动脉成形术后再狭窄

冠状动脉再狭窄是影响 PCI 远期疗效的重要因素。丙丁酚抗狭窄的机制还尚未搞清楚, 抗氧化机制是公认的重要机制。但是同样是强氧化剂的维生素 E 却无抗再狭窄的作用, 这提示丙丁酚抗狭窄存在抗氧化以外的重要机制。Miyachid 等<sup>[34]</sup>研究发现丙丁酚可使球囊损伤的兔颈动脉模型的内膜面积损伤减少 20%, 内膜中 VSMC 的数目及增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 阳性细胞显著减少, 并降低血小板源生长因子的表达, 表明丙丁酚能够抑制生长因子的表达及 VSMC 增殖。许多研究发现, VSMC 增殖与原癌基因  $c-myc$  密切相关,  $c-myc$  基因表达增加, 其编码蛋白与 DNA 结合, 可促进与细胞增殖有关的基因开放, 从而产生细胞增殖效应, 提示  $c-myc$  基因的激活可能是 VSMC 增殖的始动因素。岳欣等<sup>[35]</sup>用猪冠状动脉球囊损伤模型, 观察到丙丁酚抑制冠状动脉球囊损伤后内膜增生, 并降低损伤动脉壁内  $c-myc$  表达强度, 表明丙丁酚可在一定程度上抑制  $c-myc$  的表达, 这可能是其防治 PCI 术后再狭窄的机制之一。另一项研究<sup>[36]</sup>表明, 丙丁酚可使球囊扩张损伤后的血管管腔面积明显增加, 减少新生内膜面积, 并可保护动脉成形术后血管的舒张功能, 保护内皮细胞合成与释放内皮源性舒张因子, 降低血管对内源性收缩物质的收缩反应性, 从而说明丙丁酚可通过提高扩张性血管重塑, 抑制收缩性血管重塑, 从而防止动脉成形术后管腔缩窄, 防止再狭窄的发生。在一项多中心的随机对照临床试验<sup>[37]</sup>中, 对 PCI 术后两周的患者给予丙丁酚治疗发现丙丁酚组与对照组相比较, 能显著较少 PCI 术后再狭窄。Cote 等<sup>[38]</sup>也在一项随机对照研究中发现用丙丁酚服用可显著增加最小腔面积, 减少外弹性膜厚度, 显著减少了球囊扩张后再狭窄率。

## 2.6 其他

白细胞介素 1 (IL-1) 可使内皮细胞产生大量内皮素, 使内皮单层重建, 使内膜增厚, 并激活核因子  $\kappa$ B 使 VSMC 增殖, 还可引起 VSMC 合成胶原 I、 $\alpha$ 增多, 从而在促进 As 形成和 PCI 术后再狭窄中起到了重要作用。文献<sup>[39, 40]</sup>报道, 丙丁酚在离体实验中减少 VSMC 分泌 IL-1 并抑制 VSMC 增殖, 在动物实验模型中丙丁酚可显著减少球囊剥脱术后内膜增生内、中膜厚度比例, 明显减少 IL-1 的表达和增殖细胞的比例。丙丁酚还可改变 As 斑块的成分, Braesen 等<sup>[41]</sup>用 WHHL 家兔做实验, 并取斑块组织检测其成分, 发现丙丁酚治疗组斑块面积、厚度和泡沫细胞数目明显减少, 斑块中坏死性脂质核心成分显著减少而以平滑肌细胞为主从而使斑块趋于稳定, 另外他们还观察到细胞内载脂蛋白 B 减少, 这说明丙丁酚不仅能抑制斑块的形成还可通过改变斑块的成分抗 As。

## 3 展望

大量研究表明, 丙丁酚具有明显的抗 As 的作用。由于丙丁酚的降低 HDL 副作用, 使其在临床应用受到限制。但文献<sup>[42-44]</sup>报道, HDL 由不同的亚型组成, 包括大颗粒的 HDL2 和小颗粒的 HDL3, 其中 HDL2 含胆固醇酯多, 体积较大, 转运胆固醇的能力也差, 而 HDL3 含胆固醇酯少, 体积较小, 转运胆固醇的能力强, 丙丁酚可降低大颗粒 2b 亚型, 提高小颗粒的 3c 亚型, 促进了 HDL 对胆固醇的转运能力。所以丙丁酚虽然降低了 HDL 总量, 却使得 HDL 中小颗粒亚型增加, HDL 的逆转运胆固醇的能力反而加强。随着人们对氧化在 As 发展过程中所起的作用以及对丙丁酚作用机制的认识的不断加深, 丙丁酚等血管保护剂日益受到重视。几个大规模的临床试验提示他汀类药物虽能显著减少冠心病患者的死亡和心肌梗死率, 但对 PCI 术后再狭窄影响甚微, 而有临床试验表明丙丁酚和其代谢产物 AGF-1067 却能显著减少 PCI 术后再狭窄<sup>[45]</sup>。为了证实丙丁酚对人类的 As 和术后再狭窄的作用, 国内外又开始丙丁酚抗 As 和术后再狭窄基础和临床进一步研究, 相信在未来几年里会有更多的丙丁酚抑制 As 的生成、有效防治 PCI 术后再狭窄的证据出现。总之, 我们应该对丙丁酚抗 As、防治 PCI 术后再狭窄的作用持有乐观的态度。

## [参考文献]

- [1] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAsT)*. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39** (4): 610-616
- [2] 纪求尚, 王苏加, 陈玉国, 黎莉, 刘同涛. 普罗布考对冠心病合并高胆固醇血症患者血脂及心绞痛发作的影响. *中国新药杂志*, 1999, **8** (8): 553-555
- [3] Fielding C, Fielding P. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 211-218
- [4] O'Connor PM, Zysow BR, Schoenhaus SA, Ishida BY, Kunitake ST, Nayavigne JM, et al. Prebeta1 HDL in plasma of normolipidemic individuals: influences of plasma lipoproteins, age and gender. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 670-678
- [5] Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J*, 1998,

- 19: A31-A35
- [6] Franceschini G, Chiesa G, Sirtori CR. Probucol increases cholesteryl ester transfer protein activity in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest*, 1991, **21** (4): 384-388
  - [7] Ishigami M, Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Arai T, Maruyama T, et al. High-density lipoproteins from probucol-treated patients have increased capacity to promote cholesterol efflux from mouse peritoneal macrophages loaded with acetylated low-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest*, 1997, **27** (4): 285-292
  - [8] Oshima R, Ikeda T, Watanabe K, Itakura H, Sugiyama N. Probucol treatment attenuates the aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (1): 13-22
  - [9] Riminger F, Wang N, Ramakrishnan, R, Jiang X C, Tall A. Probucol enhances selective uptake of HDL-associated cholesteryl esters in vitro by a scavenger receptor B-F-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (5): 1325-332
  - [10] Yamamoto A, Hara H, Takaichi S, Wakasugi J, Tomikawa M. Effect of probucol on macrophages, leading to regression of xanthomas and atheromatous vascular lesions. *Am J Cardiol*, 1988, **62** (3): 31B-36B
  - [11] Aburatani H, Matsumoto A, Itoh H, Yamada N, Murase T, Takaku F, Itakura H. Increased levels of messenger ribonucleic acid for apolipoprotein E in the spleen of probucol-treated rabbits. *Am J Cardiol*, 1988, **62** (3): 60B-65B
  - [12] George HR, Margaritis M, Veronique Atger. Cell cholesterol efflux: integration of old and new insights. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 781-795
  - [13] Dhaliwal BS, Steinbrecher UP. Cholesterol delivered to macrophages by oxidized low density lipoprotein is sequestered in lysosomes and fails to efflux normally. *J Lipid Res*, 2000, **41**: 1658-665
  - [14] 严鹏科, 廖端芳, 杨永宗. Caveolin-1 表达对血管平滑肌细胞胆固醇逆转运的调节作用. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (5): 379-383
  - [15] Frubis J, Bird DA, Pattison J. Extent of antioxidant protection of plasma LDL is not a predictor of antiatherogenic effect of antioxidants. *J Lipid Res*, 1997, **38**: 2455-464
  - [16] 南京铁道医学院心血管研究室. 尼莫地平、维拉帕米、卡托普利及普罗布考的体外抑制脂质过氧化作用. *南京铁道医学院学报*, 1996, **15** (2): 70-73
  - [17] Barnhart RL, Busch SJ, Jackson RL. Concentration-dependent antioxidant activity of probucol in low density lipoproteins in vitro: probucol degradation precedes lipoprotein oxidation. *J Lipid Res*, 1989, **30** (11): 1703-710
  - [18] Regnstrom J, Walldius G, Nilsson S, Elinder LS, Johansson J, Molgaard J, et al. The effect of probucol on low density lipoprotein oxidation and femoral atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1996, **125** (2): 217-29
  - [19] 胡厚源, 陈运贞. HDL 的体外氧化及丙丁酚的抗氧化作用. *重庆医科大学学报*, 2000, **25** (3): 253-255
  - [20] Kharbanda, Rajesh K, Deanfield, John E. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis*, 2001, **12** (6): 485-491
  - [21] Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A, Markiewski M, Ciechanowicz A, Kaczmarek M, Naruszewicz M. Selective inhibition by probucol of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2001, **155** (1): 123-130
  - [22] Frubis J, Silvestre M, Shelton D, Napoli C, Palinski W. Inhibition of VCAM-1 expression in the arterial wall is shared by structurally different antioxidants that reduce early atherosclerosis in NZW rabbits. *J Lipid Res*, 1999, **40** (11): 1958-966
  - [23] Oh GT, Choi JH, Hong JJ, Kim DY, Lee SB, Kim JR, et al. Dietary hermetate ameliorates fatty streak lesions in the rabbit by the possible mechanism of reducing VCAM-1 and MCP-1 expression. *Atherosclerosis*, 2001, **159** (1): 17-26
  - [24] Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 1997, **22** (1-2): 117-27
  - [25] Li LX, Chen JX, Liao DF, Yu L. Probucol inhibits oxidized-low density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to endothelial cells by reducing P-selectin synthesis in vitro. *Endothelium*, 1998, **6** (1): 1-8
  - [26] 陈临溪, 廖端芳, 余麟, 李立新, 黄红林, 朱炳阳. 丙丁酚抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖. *衡阳医学院学报*, 1997, **25** (2): 125-128
  - [27] Ramasamy S, Drummond GR, Ahn J, Storek M, Pohl J, Parthasarathy S, et al. Modulation of expression of endothelial nitric oxide synthase by nordihydroguaiaretic acid, a phenolic antioxidant in cultured endothelial cells. *Mol Pharmacol*, 1999, **56** (1): 116-123
  - [28] Kearney JF Jr, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest*, 1995, **95** (6): 2520-529
  - [29] Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long term mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1993, **88**: 2023
  - [30] Mori Y, Wada H, Nagano Y, Deguchi K, Kita T, Shirakawa S. Hypercoagulable state in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for the progression of atherosclerosis. Effect of probucol on coagulation. *Thromb Haemost*, 1989, **61** (1): 140-143
  - [31] Grafe M, Audr-Schweck W, Hertel H, Terbeck D, Steinheider G, Loebe M, et al. Human cardiac microvascular and macrovascular endothelial cells respond differently to oxidatively modified LDL. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (1): 87-95
  - [32] Ichikawa K, Yoshinari M, Iwase M, Wakasaka M, Doi Y, Iino K, et al. Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients. *Atherosclerosis*, 1998, **136** (2): 281-287
  - [33] Aoki M, Nata T, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Yamamoto K, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-kappaB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells. *Hypertension*, 2001, **38** (1): 48-55
  - [34] Miyauchi K, Aikawa M, Tani T, Nakahara K, Kawai S, Nagai R, et al. Effect of probucol on smooth muscle cell proliferation and differentiation after vascular injury in rabbits possible role of PDGF. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998, **12** (3): 251-260
  - [35] 岳欣, 潘其兴, 李继福, 张薇, 田奉正, 刘春生, 等. 普罗布考对冠状动脉粥样硬化后管壁原癌基因 c-myc 表达的影响. *中国新药杂志*, 2001, **10** (12): 913-915
  - [36] 杨云波, 廖端芳, 谢志忠, 黄红林. 普罗布考抑制再狭窄与其调节功能性血管重构的关系. *中国药理学通报*, 2003, **19** (4): 388-392
  - [37] Jear Claude Tardif, MD, Jean Grégoire, MD, Leonard Schwartz, MD, Lawrence Title, MD, Louise Laramée, MD, François Reeves, MD, et al. Effects of AGI-1067 and Probucol after Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation*, 2003, **108** (4): 552-558
  - [38] Cote G, Tardif JC, Lesperance J, Lambert J, Bourassa M, Bonan R, et al. Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty. *Circulation*, 1999, **99** (1): 30-35
  - [39] Ku G, Doherty NS, Wolos JA, Jackson RL. Inhibition by probucol of interleukin-1 secretion and its implication in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1988, **62** (3): 77B-81
  - [40] Lin SJ, Yang TH, Chen YH, Chen JW, Kwok CF, Shiao MS, Chen YL. Effects of Ginkgo biloba extract on the proliferation of vascular smooth muscle cells in vitro and on intimal thickening and interleukin-1beta expression after balloon injury in cholesterol-fed rabbits in vivo. *J Cell Biochem*, 2002, **85** (3): 572-582
  - [41] Braesen JH, Beisiegel U, Niendorf A. Probucol inhibits not only the progression of atherosclerotic disease, but causes a different composition of atherosclerotic lesions in WHHL-rabbits. *Virchows Arch*, 1995, **426** (2): 179-188
  - [42] Saku K, Zhang B, Jimi S, Bai H, Hirata K, Sasaki N, et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein AI deficiency induced by combination therapy with probucol and bezafibrate. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, **48** (3-4): 209-215
  - [43] Chiesa G, Michelagnoli S, Cassinotti M, Gianfranceschi G, Werba JP, Pazzucconi F, et al. Mechanisms of high density lipoprotein reduction after probucol treatment: changes in plasma cholesterol esterification/transfer and lipase activities. *Metabolism*, 1993, **42** (2): 229-235
  - [44] Homma Y, Kobayashi T, Yamaguchi H, Sakane H, Ozawa H, Matsuda M, et al. Decrease of plasma large, light LDL (LDL1), HDL2 and HDL3 levels with concomitant increase of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity by probucol in type 2 hyperlipoproteinemia. *Artery*, 1993, **20** (1): 1-18
  - [45] Jear Claude Tardif, Jean Grégoire, Marc-André Lavoie and Philippe L. L'Allier. Pharmacologic prevention of both restenosis and atherosclerosis progression: AGI-1067, probucol, statins, folic acid and other therapies. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14**: 615-620

(此文编辑 胡必利)