

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2006)14-04-0336-03

普罗布考对老年下肢动脉硬化症的抗氧化和抗炎症作用

曹剑, 朱冰坡, 范利, 李小鹰, 曾强

(中国人民解放军总医院心血管科, 北京市 100853)

[关键词] 内科学; 普罗布考的抗氧化和抗炎症作用; 免疫比浊法; 普罗布考; 下肢动脉硬化症; 氧化型低密度脂蛋白

[摘要] 目的 观察口服普罗布考对老年下肢动脉硬化症患者血清炎症指标及氧化低密度脂蛋白水平的变化, 探讨普罗布考对老年下肢动脉硬化症的抗氧化、抗炎症作用。方法 将54例老年下肢动脉硬化症患者随机分为两组: 普罗布考组33例, 在常规药物(硝酸酯类、抗血小板制剂、 β 受体阻断剂和钙离子拮抗剂等)治疗的基础上口服普罗布考片0.5g, 2次/天, 持续12周; 对照组21例, 常规药物治疗, 不服用任何调脂药物及抗氧化剂。分别于治疗前后采血检测高敏C反应蛋白、白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 、总胆固醇及氧化型低密度脂蛋白水平。结果 普罗布考组治疗后总胆固醇、氧化型低密度脂蛋白、高敏C反应蛋白、白细胞介素 1β 显著下降($P < 0.01$), 肿瘤坏死因子 α 无明显变化; 对照组治疗后上述指标均无显著变化。治疗后两组间总胆固醇、氧化型低密度脂蛋白、高敏C反应蛋白、白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 普罗布考可降低老年下肢动脉硬化症患者的胆固醇水平, 并具有一定程度的抗氧化和抑制动脉粥样硬化慢性炎症过程的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Anti-Oxidation and -Inflammation Function of Probucol in the Elderly Patients with Low Extremity Atherosclerosis Disease

CAO Jian, ZHU Bing-Po, FAN Li, LI Xiao-Ying, and ZENG Qiang

(Department of Geriatric Cardiology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Probucol; Low Extremity Atherosclerosis Disease; Oxidized Low Density Lipoprotein; Anti-Oxidation; Anti-Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the anti-oxidation and -inflammation function of probucol in the elderly patients with low extremity atherosclerosis disease (LEASD) by measuring plasma cholesterol, oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and inflammation parameters before and after treatment. **Methods** 54 patients were divided into treatment group ($n = 33$) and control group ($n = 21$). Patients in the treatment group took probucol besides the routine therapy. Patients in the control group only took the routine drugs. The total treatment phase was 12 weeks. All patients did not take any lipid-lowering drugs and other anti-oxidants. Before and after the treatment, the plasma cholesterol, ox-LDL, high sensitive C reactive protein (hs-CRP), interleukin 1β (IL- 1β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured. **Results** After treatment, the levels of hs-CRP, IL- 1β , ox-LDL and cholesterol decreased significantly ($P < 0.05$); the differences in inflammation factors, ox-LDL and cholesterol concentration between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Probucol could decrease the concentration of plasma cholesterol in the old patients with LEASD. Probucol could reduce the plasma level of ox-LDL, hs-CRP and IL- 1β significantly, indicating its good effect of anti-inflammation and -oxidation.

动脉粥样硬化是一个慢性炎症反应过程^[1], 白细胞介素 1β (interleukin-1, IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)等一系列炎症因子参与了这个过程, 而低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化修饰所形成的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是此过程的关键诱发因素。因此, 可以将抗LDL氧化作为抗动脉粥

样硬化的重要环节, 通过抑制ox-LDL的形成、抑制炎症反应, 从而阻止或延缓斑块生长, 预防血栓形成, 最终减少心血管事件的发生。普罗布考对老年动脉粥样硬化的抗氧化、抗炎症作用的报道较少。本研究旨在观察普罗布考对老年下肢动脉硬化症(low extremity atherosclerosis disease, LEASD)患者的抗氧化、抗炎症作用, 为临床防治提供一定的依据。

[收稿日期] 2005-07-12 [修回日期] 2006-02-02

[基金项目] 国家卫生部保健科研基金(2001-5-006)资助

[作者简介] 曹剑, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为老年动脉粥样硬化、老年男性代谢综合征。朱冰坡, 硕士, 医师, 研究方向为老年动脉粥样硬化。范利, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为老年心血管疾病的临床和基础研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择54例下肢动脉硬化症患者, 符合下肢动脉

硬化症临床诊断标准: 间歇性跛行等临床症状及体征; ④踝肱指数 (ankle-arm index, AAI) $\leq 0.85^{[2]}$ 。所有患者随机分为两组: 普罗布考组 33 例, 男 29 例, 女 4 例, 年龄 78 ± 5 岁, 吸烟率为 37%; 对照组 21 例, 男 18 例, 女 3 例, 年龄 79 ± 6 岁, 吸烟率为 35%。两组在年龄、性别、吸烟率、冠心病、高血压、糖尿病及血脂紊乱等疾病构成上无显著性差异。

1.2 服药方法

采用空白对照和自身对照法, 持续时间为 12 周。进入研究之前已经服用降脂药物的患者经 2 周洗脱期后方可开始服药, 同时停用所有具有抗氧化作用的药物, 如维生素 E、C 及铁剂等。普罗布考组在常规药物 (硝酸酯类、抗血小板制剂、 β 受体阻断剂和钙离子拮抗剂等) 治疗的基础上口服普罗布考片 (齐鲁制药厂生产, 批号 0308001) 0.5 g, 2 次/天, 持续 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。

1.3 相关指标的检测

分别于治疗前后采血检测以下项目: 总胆固醇 (cholesterol total, TC), 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; ④IL-1 β 试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供, 采用平衡法测定; ④TNF- α 试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供, 采用平衡法测定; 高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C reactive protein, hs-CRP) 采用免疫比浊法测定, 试剂盒由美国奥科曼公司提供; ox-LDL 检测

用大连泛邦化工技术开发有限公司生产的 ox-LDL 试剂盒, 采用酶联免疫吸附法进行检测。

以上技术指标测定, 均由固定专业技术人员完成。各项观察结果用统一观察表记录。

1.4 统计学方法

采用 Stata7.0 统计软件, 治疗前后及两组间的资料比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 治疗情况

研究过程中, 普罗布考组有 1 例患者因出现腹泻而停药, 有 1 例患者失访, 该组共有 31 例患者完成研究; 对照组均完成研究。有效统计病例 52 人。

2.2 总胆固醇和氧化型低密度脂蛋白水平的变化

治疗后普罗布考组 TC 和 ox-LDL 水平明显降低, 对照组 TC 和 ox-LDL 水平无明显变化, 普罗布考组 TC 和 ox-LDL 水平较对照组明显降低 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.3 血清炎症因子水平的变化

治疗前两组 IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平无显著性差异。治疗后, 普罗布考组 IL-1 β 和 hs-CRP 水平显著下降 ($P < 0.05$), 而 TNF- α 水平无显著变化; 对照组 IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平均无显著变化。治疗后普罗布考组 IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平均明显低于对照组 (表 2)。

表 1. 两组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	普罗布考组		对照组 (n= 21)	
	治疗前 (n= 33)	治疗后 (n= 31)	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	4.54 \pm 1.02	3.89 \pm 1.06 ^{ac}	4.62 \pm 0.89	4.68 \pm 0.67
TG (mmol/L)	1.79 \pm 0.92	1.80 \pm 0.68	1.67 \pm 0.56	1.56 \pm 0.95
HDLC (mmol/L)	1.36 \pm 0.24	1.20 \pm 0.28 ^{ac}	1.47 \pm 0.27	1.38 \pm 0.27
LDLC (mmol/L)	2.29 \pm 0.5	1.89 \pm 0.36 ^{bc}	2.22 \pm 0.58	2.20 \pm 0.66
ox-LDL (mg/L)	4.59 \pm 0.22	2.96 \pm 0.25 ^{ab}	4.79 \pm 0.59	4.87 \pm 0.86
载脂蛋白 A iv (g/L)	1.31 \pm 0.22	1.16 \pm 0.25 ^{ac}	1.40 \pm 0.21	1.31 \pm 0.15
载脂蛋白 B (g/L)	1.00 \pm 0.26	0.80 \pm 0.23 ^{bc}	0.98 \pm 0.25	0.96 \pm 0.20

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2. 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	普罗布考组		对照组 (n= 21)	
	治疗前 (n= 33)	治疗后 (n= 31)	治疗前	治疗后
IL-1 β (ng/L)	178.1 \pm 50.9	141.5 \pm 42.6 ^{ab}	198.7 \pm 58.1	205.3 \pm 55.6
TNF- α (μ g/L)	0.86 \pm 0.24	0.75 \pm 0.32 ^b	1.01 \pm 0.37	0.98 \pm 0.41
hs-CRP (mg/L)	2.23 \pm 1.03	1.72 \pm 0.98 ^{ab}	2.41 \pm 0.81	2.26 \pm 0.62

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

普罗布考最早作为降脂药物应用于临床, 具有较强的降脂作用^[3]。普罗布考主要通过促进 LDLC 的清除降低其浓度。本研究结果发现, 普罗布考组 LDLC 水平显著下降。

本研究中, 普罗布考组 ox-LDL 水平在治疗后显

著下降,且与对照组相比有显著性差异,提示普罗布考具有较强的抗氧化作用。普罗布考的抗氧化作用主要来自于氧离子捕捉和断链抗氧化的特性。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,从而抑制 ox-LDL 的形成^[4]。越来越多的证据表明,LDL 的氧化产物 ox-LDL 对动脉粥样硬化这个炎症过程起着关键的促进作用,它可以增加平滑肌细胞内的活性氧簇(ROS)如超氧阴离子、过氧化氢等,后者可作为细胞内的第二信使,介导许多促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-6)和趋化因子(MCP-1、IL-8)的表达^[5]。本研究中,老年 LEASD 患者经普罗布考治疗后,血清 IL-1 β 和 TNF- α 均较治疗前有所下降,提示普罗布考一方面通过降低 ox-LDL 水平来抑制动脉粥样硬化的炎症反应。而 hs-CRP 是慢性炎症反应的典型标志物,是由肝细胞在一系列炎性因子的作用下产生的,新近的研究表明 hs-CRP 是一项独立的动脉粥样硬化发展预测指标^[6],CRP 水平 > 3.6 mg/L 时冠心病患者发生冠状动脉事件的危险性是 CRP 水平 < 3.6 mg/L 的 2 倍。鉴于 ox-LDL 及活性氧簇对动脉粥样硬化炎症过程的促进作用,普罗布考可以通过其较强的抗氧化作用抑制该炎症的发展,该结论已被许多动物实验所验证^[7,8]。本研究中,普罗布考组治疗后 hs-CRP 显著下降,可能就是 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子降低的间接结果。

此外,一氧化氮(nitric oxide, NO)通过影响白细胞粘附分子 CD11 和 CD18 的活性或抑制其表达,也可以抑制白细胞粘附于血管内皮和已有研究表明,普罗布考能够增加 NO 水平^[9]。因此,普罗布考的

抗炎作用也可能与其增加 NO 水平有关,但是二者之间的关系仍有待于研究。

综上所述,普罗布考能降低老年 LEASD 患者 ox-LDL、IL-1 β 、TNF- α 及 hs-CRP 水平,能够对 LEASD 患者发挥一定程度的抗氧化作用,能够抑制动脉粥样硬化的慢性炎症过程,同时该药也具有较强的降胆固醇作用,在动脉粥样硬化的防治中有着较好的前景。但考虑到老年患者合并基础疾病较多、个体反应不同,故用药时要全面考虑患者整体情况,注意个体化用药并加强监测。

[参考文献]

- [1] Shah PK. Link between infection and atherosclerosis: Who are the culprits: Viruses, Bacteria, Both, or Neither [J]? *Circulation*, 2001, **102**: 103-105
 - [2] 李小鹰, 范利(主编). 老年周围动脉硬化闭塞性疾病[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 176
 - [3] 张梅, 张运, 张园园, 高月花. 舒降之、普罗布考和开搏通对颈动脉和股动脉内膜中膜厚度的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (1): 61-64
 - [4] Doggrel SA. Immunomodulation with DiNAC-a new approach to the treatment of atherosclerosis[J]? *J Expert Opin Investig Drugs*, 2002, **11** (5): 717-720
 - [5] 傅琛, 夏强, 曹春梅, 高琴, 姚慧, 金红峰. 活性氧、NO 和线粒体 ATP 敏感钾通道在 TNF2A 预处理对缺血/再灌注心肌保护中的作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2005, **21** (1): 20-24
 - [6] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2001, **103**: 194-197
 - [7] Liu GX, Ou DM, Li LX, Chen LX, Huang HL, Liao DF, et al. Probucol inhibits oxidized low density lipoprotein induced adhesion of monocytes to endothelial cells in vitro[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, **23**: 516-522
 - [8] Niemann-Jonsson A, Dimayuga P, Jovinge S, Calara F, Ares M, Fredrikson GN, et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor alpha expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 2205-2211
 - [9] 田庆印, 刘同涛, 李伯勤, 潘其兴, 朱清. 普罗布考对溶血磷脂酰胆碱致培养人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (3): 211-213
- (此文编辑 文玉珊)

2006 年全国首届“血脂与儿童健康”专题研讨会通知

血脂与儿童健康的关系密切,但全社会、医学界特别是儿科医生对此认识不足,很多人误认为血脂异常、冠心病是成人疾病,与儿童健康关系不大。因此普及小儿血脂学知识、扩展知识面、提高临床诊疗水平成为当务之急。为统一思想,统一认识,将我国儿童血脂研究与防治工作推向新的水平,中国医师协会儿童健康专业委员会举办的国家级继续医学教育项目——全国首届“血脂与儿童健康”专题研讨会[项目编号:2006-06-01-010(国),负责人:向伟]将于 2006 年 9 月 15~ 20 日在海南省海口市召开。

会议主要内容:学术交流;国内知名专家讲座;讨论血脂与儿童健康专家共识及如何制定我国的儿童青少年国家胆固醇教育计划;讨论《小儿血脂异常—基础与临床》一书的再版工作;成立我国血脂与儿童健康协作组。大会将邀请国内知名专家丁宗一教授、易著文教授、赵水平教授、向伟教授等作小儿血脂专题讲座。介绍小儿血脂代谢的基础与临床,成人心血管疾病的儿童起源及其与血脂的联系,小儿血脂代谢紊乱危害及防治,儿童肥胖、肾脏疾病及儿科其他疾病与血脂异常,儿科营养喂养等方面国内外最新研究进展。

参加会议的代表将授予国家级继续教育学分 10 分。

联系人:海南省海口市秀英区秀华路 19 号海南省人民医院儿科向伟,邮政编码 570311。传真:0898-68663485;电话:0898-68642128(办公室),手机:13907533529;E-mail:xiangwei8@163.com。