

# 普罗布考可改善心血管病高风险人群冠状动脉事件结局

王劲松<sup>1</sup>, 余金明<sup>2</sup>

(1 同济大学医学院流行病学与卫生统计学教研室, 上海市 200092)

2 复旦大学公共卫生学院卫生统计学教研室, 上海市 200032)

[关键词] 流行病学; 普罗布考; 冠状动脉事件; 随访; 再分析

[摘要] 目的 了解普罗布考对心血管病高风险人群冠状动脉事件的影响。方法 通过阅读芬兰赫尔辛基大学在 20 世纪 70 年代初进行的心血管病多危险因素干预试验发表的论文, 从中提取普罗布考治疗的有关结局事件信息, 整理后用于分析普罗布考对冠状动脉事件的影响。结果 普罗布考特别是与安妥明合用时可显著降低高密度脂蛋白胆固醇水平, 未加用普罗布考各用药组 (除利尿剂组外) 实际冠状动脉事件发生数高于预测值, 而加用普罗布考后降低冠状动脉事件的发生。使用普罗布考和使用其他药物 (不用普罗布考) 时的 5 年累积冠状动脉事件发生率不同 (1.0% 比 3.6%,  $P=0.040$ )。考虑各不同药物组的影响以后, 加用普罗布考与冠状动脉事件发生之间的联系有统计学意义 ( $P=0.008$ ), 相对危险度估计值为 0.186 其 95% 可信区间为 0.053~0.656。结论 普罗布考虽然降低高密度脂蛋白胆固醇浓度, 但对其他药物难以控制血脂者合并使用普罗布考仍然可能改善用药者发生冠状动脉事件的风险。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

## Probucol Can Reduce Coronary Events in Subjects with High Risk of Cardiovascular Disease

WANG Jin-Song<sup>1</sup>, and YU Jin-Ming<sup>2</sup>

(1 Department of Epidemiology and Statistics, Medical College, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2 Department of Statistics, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] Probucol, Coronary Event, Follow-up, Re-analyses

[ABSTRACT] **Aim** To a review the prevention with probucol in subjects with high risk of cardiovascular disease

**Methods** The relevant information on the outcome events of probucol treatment was extracted from papers of Multifactorial Primary Prevention Trial of Vascular Disease in Finland to analyze the effect of probucol on coronary events

**Results** Probucol, especially when combined with clofibrate, markedly reduced high density lipoprotein cholesterol. The number of coronary events was higher than predictive values in those men who had been treated with clofibrate and beta-blockers but it is lower with probucol added. Five years cumulative incidence of coronary events is different in group with probucol added and without probucol added (1.0% vs 3.6%,  $P=0.040$ ). Taking into account the impact of different drugs, there were significant association between probucol and coronary events (RR was 0.186, 95% CI was 0.053 to 0.656,  $P=0.008$ ).

**Conclusion** Although probucol decreased high density lipoprotein cholesterol levels, if cholesterol levels remained high, other drugs combined with probucol can still reduce coronary events in high risk subjects

普罗布考 (丙丁酚) 具有调脂、抗氧化、改善内皮功能以及稳定、消退动脉粥样斑块作用等抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作用<sup>[1-3]</sup>。Meta 分析显示普罗布考可以改善氧化型低密度脂蛋白水平, 降低冠状动脉支架术后再狭窄率和不良事件的发生<sup>[4]</sup>, 其在动脉粥样硬化二级预防中的作用重新受

到重视。但由于普罗布考被发现具有降低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平的作用, 临床应用受到很大限制, 在以随机对照试验为纳入标准的 Meta 分析中仅收集到 4 组观察其不良事件的小样本试验<sup>[4]</sup>。芬兰赫尔辛基大学在 20 世纪 70 年代初进行的“心血管病多危险因素干预试验”综合评价了降压、降脂、改善生活方式对心血管病高风险人群冠状动脉事件的影响<sup>[5]</sup>。虽然该研究并非专为评价普罗布考而设计, 但其样本量较大、随访时间较长, 可从中提取数据整理后用于分析普罗布考对冠状动脉事件的影响。

[收稿日期] 2008-08-20 [修回日期] 2008-09-10

[基金项目] 上海市重点学科建设项目资助 (B118)

[作者简介] 王劲松, 博士研究生, 讲师, 主要从事心血管疾病的临床流行病学研究, Email 为 yzlewj@163.com。通讯作者余金明, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事临床流行病学研究, Email 为 jiny@fudan.edu.cn。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

资料来源于芬兰赫尔辛基大学在 20 世纪 70 年代初进行的“心血管病多危险因素干预试验”<sup>[5]</sup>。该试验采用饮食、卫生学及药物等手段来最大限度地降低高胆固醇、高甘油三酯、高血压、吸烟、体重及糖耐量异常等高风险因素,以了解这些强化治疗使心血管病死亡率下降的幅度。该试验主要使用普罗布考和安妥明来治疗经饮食控制无效的高血脂者。由于高密度脂蛋白和缺血性心脏病的发生呈负相关,所以该试验也重点关注了普罗布考的作用,比较了单独服用或与其他药物联合应用带来的风险和收益。通过阅读该试验发表的论文,从中提取普罗布考治疗的有关结局信息,整理后用于分析。

### 1.2 研究对象

受试者选自 3490 名中年男性商界人士,出生于 1919~1934 年间,在 19 世纪 60 年代参加健康体检并同时获得关于饮食和戒烟方面的忠告。通过 2 次问卷调查、回收及实验室检查确定 1222 名志愿者,他们均有下列至少一项危险因素但同时又未患心血管疾病: ①血总胆固醇 (total cholesterol TC) 水平  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 270 \text{ mg/dL}$ ); ②血甘油三酯 (triglyceride TG) 水平  $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ); ③收缩压  $\geq 160 \text{ mmHg}$  舒张压  $\geq 95 \text{ mmHg}$  吸烟  $> 10$  支/天; ④相对体重  $120\%$  或更高; ⑤1 h 糖耐量 ( $1 \text{ g/kg}$  口服糖量)  $\geq 9.0 \text{ mmol/L}$  ( $162 \text{ mg/dL}$ )。

这些受试者被随机分组为对照组 610 名和干预组 612 名。试验开始时,高风险对照组和干预组的危险因素水平、危险因素患病率、5 年冠状动脉风险评分非常接近,提示随机分组非常成功。每个组大约有 1/3 的患者为高血压,2/3 的患者为高血脂,①A、①B 及 ①型高血脂患者均匀分布在两组中。各组危险因素平均值为 2.1。第三组即低风险对照组,受试者也选自最初筛选的 3490 名人群中,该人群中的 593 名男士现在没有且以前也从来没有上述危险因素。

### 1.3 干预方法

610 名高风险对照组受试者被告知实验室检测结果,对舒张压  $\geq 110 \text{ mmHg}$  的患者建议他们与自己的医师联系。低风险对照组也被告知同样的信息。除此之外,没有其它的建议。除了在第 18 个月进行了一个可行性调查外,直至 5 年后试验结束,两个对照组均没有随访和治疗过。

干预组 612 名受试者最初的干预措施为口头和

书面的饮食建议,包括减少卡路里、饱和脂肪、胆固醇、酒精及糖的摄入,增加多不饱和脂肪酸、鱼肉、鸡肉、牛肉及蔬菜的摄入。同时为每位参加者制定了增加体能活动的计划,给每位吸烟者提出戒烟的建议。在为期 5 年的试验中,每 4 个月进行 1 次随访,每次随访时当面解决受试者关于饮食、减肥、戒烟及体育锻炼方面的疑问,并同时测量血脂、血压、体重等指标,必要时测量其他指标。

当血压值和血脂值在最初的 4 个月观察中持续高于靶值或在连续 2 次的随访中均高于靶值,就要进行药物治疗。主要选择  $\beta$  受体阻滞剂 (吲哚洛尔  $5\sim 10 \text{ mg/d}$  或盐酸普萘洛尔  $120\sim 240 \text{ mg/d}$ ) 进行降压治疗,如果治疗效果不满意,加用利尿剂 (氢氯噻嗪  $50 \text{ mg/d}$  加或不加盐酸阿米洛利  $5 \text{ mg/d}$ )。这些药物单独使用或与胍曲嗪合用。左旋多巴和可乐定很少运用。

①A 型高血脂主要用普罗布考治疗 ( $1\sim 1.5 \text{ g/d}$ ),另一部分受试者运用安妥明 ( $1.5 \text{ g/d}$ )、烟酸、硫酸新霉素或消胆胺代替。①B 型高血脂使用安妥明治疗,  $1.5\sim 2.0 \text{ g/d}$  如果胆固醇水平仍高,加用普罗布考。①型高血脂使用安妥明或烟酸治疗,  $1.5 \text{ g/d}$ 。

### 1.4 随访 5 年的评价

5 年随访结束时,对高风险因素对照组和干预组进行了实验室检测、临床检查、问卷调查及心电图检查。低风险因素对照组进行了邮件问卷调查和实验室检测。最终得到的数据包括高风险因素对照组 580 名,高风险因素干预组 575 名,低风险因素对照组 540 名。有关死亡病例的死因 100% 获得。明显的或可经证实因冠状动脉疾病导致死亡、非致死性心肌梗死在最后 1 次心电图显示有新的 Q 波形成,是判断冠状动脉事件的有力证据。末次心电图没有 Q 波形成,但医院记录 (典型的临床病史、心电图改变和酶学改变) 证实的心肌梗死也被认为是冠状动脉事件。

### 1.5 统计学分析

由于原始论文中未给出对照组数据,因此只能在高风险因素干预组中不同的用药组之间进行比较。虽然提及高风险因素干预组中风率低于对照组,但未给出使用普罗布考的具体数据,故仅分析高风险因素干预组中各药物组使用对冠状动脉事件风险的影响以及各组冠状动脉事件数与根据 Keys 等<sup>[6]</sup>所提供方法而计算出的理论预测值之间的差异。提取的数据采用交叉表记录,风险采用相对危险度及其 95% 可信区间表示,采用  $\chi^2$  检验,采用

SPSS14.0 统计软件。

## 2 结果

### 2.1 接受普罗布考治疗情况

5年随访结束时, 高风险因素干预组使用降压药物者占 32%, 使用降脂药物者占 37%。而对照组使用两种药物的比例分别为 15% 和 0%。若以 5年随访中至少接受 4个月药物治疗作为不同药物治疗组的分组依据, 则有 185人未曾服药, 干预组血清胆固醇水平降低主要在使用普罗布考治疗的 ④A 型高血脂患者。试验中期的数据显示, 普罗布考特别是与安妥明合用时显著降低 HDLC 水平。

### 2.2 实际冠状动脉事件数与理论预测值的差别

高风险因素干预组发生冠状动脉事件 19例, 主要发生在那些开始就有高血压或高血脂或有吸烟史的受试者。只有吸烟和高胆固醇血症对冠状动脉事件的发生具有预测意义。按照是否加用普罗布考进行分层分析, 两层中理论预测数与实际事件数的差别均有统计学意义 (表 1)。说明未加用普罗布考各组实际冠状动脉事件发生数高于预测值, 而加用普罗布考后降低了冠状动脉事件的发生。虽然加用普罗布考并非随机化, 组间其他主要影响因素并不一定均衡, 但除了 ④A 型高血脂者是直接单独使用普罗布考外, 加用普罗布考治疗者均是在其他药物降脂不理想或者高血压合并高血脂的情况下进行的, 其风险更高、更难于控制。综合以上情况, 可推测加用普罗布考治疗可以减少冠状动脉事件的发生。

表 1 冠状动脉事件实际数与理论预测值比较

	预测事件数	实际事件数
未加用普罗布考		
安妥明 + 其他	28	69
β受体阻滞剂 + 其他	29	67
利尿剂 + 其他	29	24
加用普罗布考		
单用普罗布考	26	0
普罗布考 + 其他 (无安妥明)	29	9
普罗布考 + 其他 + 安妥明	33	17
普罗布考 + β受体阻滞剂 + 其他	38	13
普罗布考 + 利尿剂 + 其他	39	0

### 2.3 加用普罗布考对 5年冠状动脉事件发生率的影响

各组 5年冠状动脉事件的累积发生率不同, 加用普罗布考组冠状动脉事件发生率最低, 使用普罗

布考组与使用其他药物而不用普罗布考组冠状动脉事件发生率的差别有统计学意义 ( $P = 0.040$ , 表 2)。

异质性分析显示, 5年冠状动脉事件发生率在三种药物组间差异无统计学意义 ( $P = 0.835$ , 表 3), 可以认为不同药物组之间是否加用普罗布考与冠状动脉事件发生之间的联系是相同的。考虑不同药物组的影响因素后 (即去除其他不同药物的影响后), 加用普罗布考与冠状动脉事件发生之间的联系有统计学意义 ( $P = 0.008$ )。相对危险度 (relative risk, RR) 估计值为 0.186, 其 95% 可信区间为 0.053~0.656, 表明加用普罗布考组冠状动脉事件的发生率是不用普罗布考组的 0.186倍, 或者说不加用普罗布考组冠状动脉事件发生率是加用普罗布考组的 5.38倍, 加用普罗布考可使冠状动脉事件的发生减少 81%。结合加用普罗布考的条件是原药物效果不理想即风险更难控制, 认为加用普罗布考可减少冠状动脉事件的发生。

表 2 加用普罗布考对 5年冠状动脉事件累积发生率的影响

分 组	例数	冠状动脉事件发生数	5年累积发生率
未用任何药	185	5	2.7%
普罗布考或加用其他	286	3	1.0%
其他药物, 未加用普罗布考	304	11	3.6%

表 3 不同药物治疗组加用普罗布考对 5年冠状动脉事件发生率的影响

分 组	冠状动脉事件		5年累积发生率
	未发生事件数	发生事件数	
安妥明			
未加用普罗布考	95	7	6.9%
加用普罗布考	115	2	1.7%
合计	210	9	4.3%
β受体阻滞剂			
未加用普罗布考	107	8	6.7%
加用普罗布考	76	1	1.3%
合计	183	9	4.9%
利尿剂			
未加用普罗布考	85	2	2.4%
加用普罗布考	62	0	0%
合计	147	2	1.4%

## 3 讨论

研究表明, 普罗布考虽然降低血 HDLC 浓度, 但并不降低其转运胆固醇酯的作用, 甚至增加其转运

能力。因此评价普罗布考的临床应用价值不能仅用 HDLC 这个单一指标。其治疗目标人群的结局事件应该才是合适的指标。但由于临床应用的限制,使普罗布考对心血管疾病的治疗效果缺乏具有较大样本量的临床试验证据。芬兰心血管病多危险因素干预试验研究与其它多因素冠心病预防试验的主要不同在于针对饮食控制无效的高胆固醇血症和高甘油三酯血症进行药物治疗,该试验主要使用了普罗布考和安妥明。通过对该研究论文提取的数据进行分析,在使用利尿剂和普罗布考治疗的受试者中,冠状动脉事件的实际发生率低于根据危险因素水平所预测的发生率,普罗布考治疗组 5 年中新的冠状动脉事件发生率最低。相比之下,安妥明,特别是  $\beta$  受体阻滞剂的治疗与冠状动脉事件发生率的增加有一定的关系。尽管接受药物的分组并非随机化,但去除  $\text{④A}$  型高血脂者直接使用普罗布考外,加用普罗布考治疗者均是在其他药物降脂不理想或者高血压合并高血脂的情况下进行的,其风险更高、更难于控制。结合试验中期数据显示的普罗布考与安妥明合用时可显著降低 HDLC 水平,而合用组冠状动脉事件 5 年累计发生率低于安妥明单用组,合用组冠状动脉事件实际数低于理论预测值,可以认为无论是普罗布考本身的降脂作用还是和其他药物的交互作用,冠状动脉事件结局的改善较明显。该结果对是否在 LDLC 水平降低的同时也降低 HDLC 水平是有害的这一问题上提出了质疑。

近期研究发现普罗布考可提高胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 和载脂蛋白 E 的血浆浓度,并可提高肝细胞 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor BI SR-BI) 表达的调定点<sup>[7,8]</sup>。因此,在增加 HDL<sub>2</sub> 通过肝脏载脂蛋白 E 受体吸收入肝并清除代谢程度的同时,增加了浓度的 CETP 使大颗粒的 HDL<sub>2</sub> 通过将胆固醇酯转移至 LDLC 而变为小颗粒 HDL<sub>3</sub> 的作用加强。虽然 HDLC 总浓度降低,但由于 HDL<sub>3</sub> 和血液中 CETP 浓度增加,小颗粒 HDL<sub>3</sub> 从外周细胞吸收胆固醇酯转运至极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和 LDL 最后至肝脏分解代谢的能力增加,因此继续加强了胆固醇的逆转运过程。目前对 HDL 的抗氧化机制虽然尚未完全清楚,但大多数研究认为可能与 HDL 上的对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 有关<sup>[9]</sup>。普罗布考可升高 PON1 血清水平和肝细胞 PON1 的 mRNA 表达,且 PON1 在循环中几乎全部存在于 HDLC 上<sup>[10]</sup>。普罗布考虽降低血清

HDL 浓度,但由于 PON1 增加,使其抗氧化能力增强。也有一些证据表明, HDL 在冠状动脉疾病、糖尿病、全身性炎症等特定的个体或环境可能被修饰而失去拮抗动脉硬化功能,呈致炎性而非抗炎性<sup>[11]</sup>。因此,降低 HDL 可能未必全都会导致不良效果。

由于普罗布考具有调脂、抗氧化、稳定动脉硬化斑块、改善内皮功能等作用,它已成为目前重要的抗动脉硬化药物之一。它还是少数几种有效抗再狭窄的药物之一,其减少经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的作用是他汀类药物所不具备的<sup>[12]</sup>。因此,不仅对普罗布考抗动脉硬化作用机制的认识会不断深入,对芬兰心血管病多危险因素干预试验研究结果的解读也只是循证医学证据积累的开始。要解决普罗布考治疗组间均衡性与可比性问题还需要有大规模的临床随机对照试验为普罗布考的临床应用提供更有科学的证据。

#### [参考文献]

- [1] Jeon SM, Park YR, Kwon OS, et al. Vitamin E supplementation alters HDL-cholesterol concentration and paraoxonase activity in rabbits fed high-cholesterol diet: comparison with probucol [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2005, **19** (5): 336-346.
- [2] Umeji K, Umenoto S, Itoh S, et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR- $\gamma$ , and aortic stiffness in hypercholesterolemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291** (5): H2522-532.
- [3] 顾江涛, 屈昌文, 张安. 丙丁酚对冠心病患者及其高危人群血管内皮功能失调的作用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2006, **22** (2): 117-118.
- [4] 王劲松, 余金明. 普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的 Meta 分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (12): 960-964.
- [5] Miettinen TA, Hutunen JK, Naukkarinen V, et al. Long-term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 1986, **57** (16): 49H-54H.
- [6] Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years [J]. *Circulation*, 1972, **45** (4): 815-828.
- [7] Ou J, Saku K, Jin S, et al. Combined effect of probucol and bezafibrate on lipoprotein metabolism and liver cholesteryl ester transfer protein mRNA in cholesterol-fed rabbits [J]. *Jpn Circ J*, 1999, **63** (6): 471-477.
- [8] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Effect of probucol on HDL metabolism and class B type I scavenger receptor (SR-BI) expression in the liver of hypercholesterolemia rabbits [J]. *Int J Cardiol*, 2007, **115** (1): 29-35.
- [9] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Probucol up regulates paraoxonase 1 expression in hepatocytes of hypercholesterolemia rabbits [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, **47** (1): 77-81.
- [10] 叶延平, 莫中成, 龙治峰, 等. 丙丁酚对动脉粥样硬化小鼠抗氧化作用的比较 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (7): 513-518.
- [11] 赵战芝, 姜志胜. 高密度脂蛋白在动脉粥样硬化相关免疫和炎症反应中的双重作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (12): 953-957.
- [12] 王畅, 李向平. 普罗布考抗动脉粥样硬化作用机制及研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, **27** (9): 700-702.

(此文编辑 文玉珊)