

普罗布考与阿托伐他汀联合用药对冠心病合并高胆固醇血症患者血脂与心绞痛发作的影响

李 昌, 林 琍, 宗文霞

(武汉大学附属中山医院心内科, 湖北省武汉市 430033)

[关键词] 内科学; 普罗布考; 阿托伐他汀; 高胆固醇血症; 心绞痛

[摘要] 目的 比较普罗布考与阿托伐他汀单独及联合应用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。方法 将 119 例冠心病合并高胆固醇血症患者随机分成普罗布考组、阿托伐他汀组及普罗布考与阿托伐他汀联合应用组, 普罗布考剂量为 0.5 g bid, 阿托伐他汀剂量为 10 mg qd, 比较用药前和 12 周后三组患者平板运动心电图试验、血脂、氧化型低密度脂蛋白、超氧化物歧化酶和丙二醛等指标变化。结果 三组血清总胆固醇水平 ($P < 0.001$) 和低密度脂蛋白胆固醇水平 ($P < 0.01$) 均明显降低; 阿托伐他汀组高密度脂蛋白胆固醇增高 ($P < 0.01$), 而氧化型低密度脂蛋白、超氧化物歧化酶和丙二醛变化不明显; 普罗布考组氧化型低密度脂蛋白和丙二醛显著降低 ($P < 0.001$), 超氧化物歧化酶升高 ($P < 0.001$), 但高密度脂蛋白胆固醇降低 ($P < 0.01$); 联合用药组氧化型低密度脂蛋白和丙二醛显著降低 ($P < 0.001$), 超氧化物歧化酶升高 ($P < 0.001$), 高密度脂蛋白胆固醇变化不明显。三组治疗后平板运动心电图试验阳性率和研究结束前 2 周内心绞痛发作次数均减少, 普罗布考组较阿托伐他汀组更明显 ($P < 0.05$), 联合用药组更为显著 ($P < 0.01$)。结论 普罗布考为一安全有效的降血脂及减少心绞痛发作的药物, 与阿托伐他汀联合应用安全, 疗效更显著。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Probucol Combined with Atorvastatin on Blood Lipid, Angina in Coronary Heart Disease Patients with Hypercholesterolemia

LI Chang, LIN Li and ZONG Wen-Xia

(Department of Cardiovascular Diseases, Affiliated Zhongshan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430033, China)

[KEY WORDS] Probucol, Atorvastatin, Hypercholesterolemia, Angina

[ABSTRACT] **Aim** To compare the efficacy of probucol and atorvastatin in treatment of coronary heart diseases (CHD) with hyperlipidemia. **Methods** 119 patients with hyperlipidemia and CHD were randomly divided into three groups received probucol 0.5 g bid or atorvastatin 10 mg qd or two drugs together. After 12 weeks, the result of treadmill exercise ECG test, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and other indicators were studied. **Results** The serum TC and LDL-C levels were significantly lowered ($P < 0.01$) in three groups. HDL-C level significantly increased in atorvastatin group ($P < 0.01$), but the ox-LDL, SOD and MDA did not change significantly. ox-LDL and MDA decreased significantly in probucol group ($P < 0.001$), SOD increased ($P < 0.001$), but HDL-C decreased ($P < 0.01$). ox-LDL and MDA decreased significantly ($P < 0.001$), SOD increased ($P < 0.001$), HDL-C did not change significantly in combined group. In three groups, treadmill exercise ECG test positive rate reduced after treatment and the number of angina attack reduced within two weeks before the end of research, probucol group was more significant than atorvastatin group ($P < 0.05$), the combined group was more significant than the other two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Probucol is a safe and effective drug for treating hyperlipidemia and reducing angina attack. Its combination with atorvastatin is safe, and the efficacy is more visible.

血浆胆固醇水平升高是冠心病发生与发展的重要危险因素, 降胆固醇治疗能降低冠心病的发生率和病死率, 这已被众多研究所证实。最近的观点

认为氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 是更为重要的危险因素^[1,2]。由于普罗布考既能有效降低胆固醇, 又有显著的抗氧化作用, 所以这个曾经因为降低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 而淡出市场的药物, 如今又引起临床关注。本研究旨在比较普罗布考与阿托伐他汀单独及联合应用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。

[收稿日期] 2008-07-26

[修回日期] 2008-10-09

[作者简介] 李昌, 主治医师, 从事心血管疾病临床及介入诊疗工作。Email为 lichang5123@sina.com。通讯作者林琍, 主任医师, 从事心血管疾病临床及介入诊疗工作, Email为 linlijie@hotail.com。宗文霞, 硕士, 副主任医师, 从事心血管疾病基础与临床工作。

1 对象与方法

1.1 病例选择

我院门诊或住院冠心病(符合 1993 年 WHO 制定标准)合并高胆固醇血症、经饮食控制 2 周血脂仍异常、4 周内两次测定总胆固醇 (total cholesterol TC) $> 5.7 \text{ mmol/L}$ 患者 119 例, 伴或不伴有甘油三酯 (triglyceride TG) $> 2.26 \text{ mmol/L}$ 、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol LDLC) $> 3.9 \text{ mmol/L}$ 、HDL $\leq 1.04 \text{ mmol/L}$ ^[3], 以往未服用降脂药及维生素 C 和 E 等具抗氧化作用的药物, 或已服用者停药 2 周; 有严重慢性疾病及不能进行蹬车运动试验者除外。将 119 例患者随机分成普罗布考组、阿托伐他汀组及普罗布考与阿托伐他汀联合用药组, 其中普罗布考组 38 例, 男性 23 例, 女性 15 例; 阿托伐他汀组 41 例, 男性 25 例, 女性 16 例; 联合用药组 40 例, 男性 24 例, 女性 16 例。三组患者年龄、男女比例及血脂水平基本相同, 有可比性。

1.2 治疗用药和检测指标

普罗布考组单用普罗布考(齐鲁制药有限公司), 剂量为 0.5 g bid 阿托伐他汀组单用阿托伐他汀(北京嘉业药业股份有限公司), 剂量为 10 mg qd 联合用药组同时使用普罗布考与阿托伐他汀。三组其他用药包括阿司匹林或氯吡格雷、硝酸酯类药物、钙拮抗剂或 β 受体阻滞剂。所有患者于治疗前及治疗 12 周后抽空腹血化验肝功能、尿素氮、肌酐、血糖、TC、TG、HDL、LDL、ox-LDL、丙二醛和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase SOD)。

1.3 平板运动心电图试验及阳性判断标准

入选患者于治疗前和治疗 12 周后行平板运动心电图试验。阳性标准: 在运动中或运动试验后, 心电图在以 R 波为主的导联上 ST 段呈水平型或斜型下移 $\geq 0.1 \text{ mV}$ (J 点后 80 ms), 至少持续 2 min; 若心电图原有 ST 段改变, 在原有心电图改变的基础上, ST 段呈水平型或斜型下移 $\geq 0.1 \text{ mV}$, 至少持续 2

min。以患者在运动试验中达到目标心率或阳性标准或出现典型心绞痛症状作为运动试验终止目标。

1.4 氧化型低密度脂蛋白测定

于清晨空腹取肘静脉血 $1.5 \sim 2 \text{ mL}$, 加入保护剂 (ox-LDL 检测试剂盒配备, 内含抗氧化剂及抗凝剂) 混匀, 于 2 h 内以 3000 r/min 离心 10 min 提取血浆, 标本于 -80°C 冰箱中保存。试剂盒由上海莱盛生物制剂厂生产, 以美国 Bio-Rad450 型酶标仪测光密度, 批间差异 $< 5\%$ 。

1.5 丙二醛测定

用自凝血 $2 \sim 3 \text{ mL}$, 采血、离心及保存方法同 ox-LDL 测定。取离心后上层血清, 采用比色法测定, 试剂盒由南京建成生物医学工程所生产, 用上海产 WFZ800-D3A 型 721 紫外/单光分光光度仪比色, 批间差异 $< 5\%$ 。

1.6 超氧化物歧化酶测定

血标本采集处理及保存同丙二醛测定。采用黄嘌呤氧化酶法改进羟胺法测定, 试剂盒由南京建成生物医学工程研究所生产, 用上海产 WEZ800-D3A 型 721 紫外/单光分光光度仪比色。

1.7 统计学分析

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血脂及氧化指标变化

三组血清中 TC 水平 ($P < 0.001$) 和 LDL 水平 ($P < 0.01$) 均明显降低, TG 稍有降低, 但差异无统计学意义; 阿托伐他汀组 HDL 增高 ($P < 0.01$), 而 ox-LDL、SOD 和丙二醛变化不明显; 普罗布考组 ox-LDL 和丙二醛显著降低 ($P < 0.001$), SOD 升高 ($P < 0.001$), HDL 也降低 ($P < 0.01$); 联合用药组 ox-LDL 和丙二醛显著降低 ($P < 0.001$), SOD 升高 ($P < 0.001$), HDL 变化不明显 (表 1)。

表 1. 治疗前后三组患者血脂及氧化指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	普罗布考组		阿托伐他汀组		联合用药组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	6.51 ± 0.82	4.85 ± 0.76^b	6.70 ± 0.75	4.89 ± 0.87^b	6.62 ± 0.78	4.12 ± 0.77^b
HDL (mmol/L)	1.14 ± 0.32	0.88 ± 0.26^a	1.09 ± 0.28	1.24 ± 0.34^a	1.12 ± 0.31	1.14 ± 0.32
LDL (mmol/L)	4.12 ± 1.08	2.98 ± 1.02^a	4.31 ± 0.93	2.91 ± 1.10^a	4.31 ± 0.93	2.74 ± 1.03^a
TG (mmol/L)	1.79 ± 0.56	1.76 ± 0.64	1.82 ± 0.73	1.66 ± 0.62	1.80 ± 0.69	1.60 ± 0.72
ox-LDL (mmol/L)	56.8 ± 11.4	15.8 ± 6.1^b	57.4 ± 14.5	52.7 ± 11.5	57.8 ± 16.4	14.7 ± 6.5^b
丙二醛 (mmol/L)	6.13 ± 1.01	3.02 ± 0.81^b	6.10 ± 1.04	6.04 ± 1.10	6.14 ± 1.05	2.98 ± 0.78^b
SOD (nu/L)	764 ± 165	1284 ± 159^b	756 ± 167	717 ± 143	788 ± 153	1285 ± 164^b

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$, 与治疗前相比。

2.2 平板运动心电图试验

治疗前普罗布考组、阿托伐他汀组和联合用药组平板运动心电图试验阳性率分别为 83.0%、81.5%和 82.0%;治疗后阳性率分别为 49.0%、69.0%和 33.0%,普罗布考组比阿托伐他汀组明显降低 ($P < 0.05$),而联合用药组比普罗布考组更低 ($P < 0.01$)。

2.3 心绞痛发作对比

通过记录患者治疗开始前 2 周和研究结束前 2 周内心绞痛发作次数,发现普罗布考组由 4.3 ± 1.9 次降为 1.3 ± 0.8 次 ($P < 0.001$),阿托伐他汀组由 4.4 ± 2.3 次降为 2.6 ± 1.09 次 ($P < 0.01$),联合用药组由 4.6 ± 2.8 次降为 1.0 ± 0.5 次 ($P < 0.001$);且普罗布考组心绞痛发作次数比阿托伐他汀组降低更明显 ($P < 0.01$),而联合用药组则比普罗布考组降低更明显 ($P < 0.01$)。

2.4 不良反应

普罗布考组治疗 1 周时有 1 例发生腹胀,1 例出现头晕,均能耐受,持续数日自行缓解;阿托伐他汀组治疗过程中有 1 例出现轻度腹泻,1 例出现口干,也能耐受完成治疗;联合用药组有 2 例发生腹胀,1 例出现口干,均能耐受,未出现 Q-T 间期延长、肌病等不良反应。三组治疗前后肝功能、尿素氮、肌酐、血糖和血白细胞差异均无统计学意义。

3 讨论

越来越多的证据表明,ox-LDL 对促进冠心病的发生与发展具有更大危害性。ox-LDL 可激活血管内皮细胞,使其表达细胞粘附分子,促进炎症细胞粘附和浸润。单核细胞通过清道夫受体大量吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,而泡沫细胞的死亡增加粥样斑块脂质从泡沫细胞中释放到斑块的中心,使斑块稳定性降低。ox-LDL 还促进单核细胞活化,在抗 ox-LDL 抗体升高的冠心病患者血浆中单核细胞源性微颗粒明显升高,使得冠状动脉易损斑块更不稳定。ox-LDL 聚集与巨噬细胞形成泡沫细胞激发了炎症反应,使 C 反应蛋白、细胞粘附分子 1 和白细胞介素 8 等炎症因子释放,认为 ox-LDL 作为炎症前状态与临床心血管事件相关^[1,4]。

本研究发现普罗布考能减少冠心病患者心绞痛发作次数,提高其运动耐量。由于其降胆固醇作用并不优于目前常用的降脂药物,因此考虑这一作用归因于普罗布考显著的抗氧化作用,使 ox-LDL 明显

降低。研究证实,普罗布考在体内外可抑制由 Cu^{2+} 诱导的巨噬细胞脂质氧化,使由巨噬细胞介导的 LDL 氧化降低 68%,同时抑制丙二醛的生成,而且此作用与其浓度成正比^[5]。普罗布考还通过抑制 NAD(P)H 氧化酶的活性、清除自由基达到抗氧化作用^[6]。

近年研究表明,普罗布考虽然降低 HDLC 浓度,但并不影响其抗动脉粥样硬化作用。普罗布考可提高胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 和载脂蛋白 E 的血浆浓度,并可提高肝细胞的 B 族 IV 型清道夫受体表达的调定点,这一方面增加了 HDL2(成熟 HDL)通过肝脏载脂蛋白 E 受体吸收入肝并清除代谢的程度,另一方面由于 CETP 浓度增加使大颗粒的 HDL2 将胆固醇酯转移至 LDL 而变为小颗粒的 HDL3(新生 HDL)的作用加强, HDL2 失去的胆固醇部分使单位体积血液中的 HDL 总重量降低,但载脂蛋白及磷脂变化不大,从而发挥作用的 HDL 分子数目不变或变化很小^[7]。由于 HDL3 的数目增加,血液中 CETP 的浓度增加,使小颗粒的 HDL3 从外周细胞吸收胆固醇酯转运至极低密度脂蛋白胆固醇和 LDL 最后致肝脏分解代谢的能力增加,因此加强了胆固醇的逆转运过程。因此普罗布考对 HDL 的降低作用,不但不降低反而有增强其抗动脉粥样硬化作用。

总之,普罗布考降脂、抗动脉粥样硬化、减少心绞痛发作疗效确切,副作用少,适合临床使用,与阿托伐他汀联合应用安全,疗效更显著。

【参考文献】

- [1] 董红梅,黄岚,宋耀明,等. 急性冠状动脉综合征患者血浆氧化型低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白与血管内皮损伤的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (3): 227-229.
- [2] 刘永逸,李曙波,郑芳,等. 人血管内皮细胞氧化低密度脂蛋白基因表达谱分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (9): 755-758.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 390-419.
- [4] 朱惠莲,侯孟君,李燕,等. 氧化型低密度脂蛋白经血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 途径诱导血管内皮细胞损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (4): 383-386.
- [5] Umemoto S, Itoh S, Tanaka M, et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR- γ , and aortic stiffness in hypercholesterolemia [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(5): 2522-2532.
- [6] Bassenge E, Schneider HT, Daiber A. Oxidative stress and cardiovascular diseases [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2005, 130 (50): 2904-2909.
- [7] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Effect of probucol on HDL metabolism and class B type I scavenger receptor (SR-BIV) expression in the liver of hypercholesterolemic rabbits [J]. Int J Cardiol, 2007, 115 (1): 29-35.

(此文编辑 许雪梅)