

# 普罗布考与高密度脂蛋白

莫中成<sup>1</sup>综述, 廖端芳<sup>2</sup>, 唐朝克<sup>1</sup>审校

(南华大学 1 心血管病研究所; 2 药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 普罗布考; 高密度脂蛋白; 代谢; 抗氧化

[摘要] 调脂药普罗布考由于其降低高密度脂蛋白的作用而使其在临床的应用受到一定的限制, 然而众多的研究认为普罗布考有较好的抗动脉粥样硬化的作用, 其机制可能是通过作用于高密度脂蛋白, 影响胆固醇逆向转运或者产生抗氧化作用。本文就脂质代谢及抗氧化等方面综述普罗布考对高密度脂蛋白结构及功能的影响。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

普罗布考是 20 世纪 70 年代首先在美国上市的一种药物, 最初是作为一种调脂药物而应用于临床。由于它在降低胆固醇的同时也降低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol) HDLC, 因此普罗布考作为一种调脂药物在临床上的应用受到了一定限制。然而, 近 20 多年的临床研究发现, 普罗布考虽然降低了 HDLC, 但仍显示出强大的抗动脉粥样硬化、抑制再狭窄和改善血管舒张功能的作用。因此, 普罗布考再次引起研究人员的广泛关注。

## 1 普罗布考的分子结构及药理作用

普罗布考化学名为“4,4-[(1-甲基亚乙基)双(硫)]双[2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯酚]”, 其化学结构与已知的调血脂药物的结构类型均不相同。普罗布考的分子结构中存在着两个易被氧化的酚羟基, 决定了其较强的捕捉氧离子的能力, 酚羟基与氧离子结合后形成稳定的酚氧基团。同时, 酚羟基具有脂溶性, 且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表层。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, 普罗布考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<sup>[1]</sup>。普罗布考具有多种药理学作用, 主要表现在以下几个方面: ①调脂作用: 许多研究表明, 普罗布考不仅能显著降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的作用, 还能促进胆固醇逆转运, 促进胆固醇酯转移蛋白的表达, 其调脂作用的机制涉及到脂蛋白代谢中的多种关键物质, 如 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I SR-BI)、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 等<sup>[2-4]</sup>, 具体机制目前尚未完全阐明; ④抗氧化、抗炎作用: 普

罗布考是一种被摄入后能够富集于低密度脂蛋白并易于进入动脉内膜的抗氧化的物质, 有利于动脉粥样硬化的防治, 它能够通过减少组织巨噬细胞分泌白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 的表达, 抑制粘附分子的表达<sup>[5]</sup>。也有研究发现, 普罗布考可降低急性冠状动脉综合征患者的氧化型低密度脂蛋白、TNF- $\alpha$  及 C 反应蛋白的水平, 具有抗氧化、抗炎作用<sup>[6]</sup>, 普罗布考可能通过降低血浆中氧化型低密度脂蛋白和可溶性血栓调节蛋白的浓度而阻止斑块的形成<sup>[7]</sup>。Choy 等<sup>[8]</sup>研究发现普罗布考可以通过发挥抗炎作用减少巨噬细胞在病变部位的聚积, 抑制动脉粥样硬化发生, 并且证明了普罗布考的抗炎作用独立于其抑制病变部位脂质过氧化物沉积作用; ⑤改善内皮功能, 抑制血管内膜增生: 普罗布考能通过选择性抑制粘附因子的表达、减少细胞之间的粘附, 抑制内皮细胞凋亡, 改善内皮功能。动物实验表明, 普罗布考能抑制血管平滑肌细胞增殖和新生内膜形成, 在临床上可预防冠状动脉成形术后再狭窄。此外, 普罗布考还可通过促进内膜重建, 有效地抑制支架内血栓形成<sup>[9]</sup>。

## 2 普罗布考与高密度脂蛋白

高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 主要由磷脂、游离胆固醇、胆固醇酯和载脂蛋白 AI 组成。HDL 的代谢很复杂, 涉及到很多步骤和通路。HDL 具有抗动脉粥样硬化的作用, 血浆 HDLC 水平降低是冠心病的危险因素之一。普罗布考虽然降低了 HDLC, 但仍显示出强大的抗动脉粥样硬化、抑制再狭窄和改善血管舒张功能的作用, 这与它对 HDL 结构及代谢的影响密切相关<sup>[10]</sup>。

### 2.1 普罗布考改变高密度脂蛋白的结构及组成

高密度脂蛋白 (HDL) 由不同亚型构成, 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。普罗布考可促进高胆固醇血症患者 HDL 亚型的转变, 使富含胆固醇的 HDL2 向贫脂小颗粒 HDL3 转变<sup>[10]</sup>。由此可见, 虽然由于普罗布考治疗使 HDL2 失去胆固醇部分而使单位体积血液中 HDL 的总重量降低了

[收稿日期] 2008-07-08 [修回日期] 2008-10-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30470720); 湖南省自然科学基金资助项目 (06j058)

[作者简介] 莫中成, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病的分子机制。廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email 为 dfliao@hotmail.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病的分子机制, 联系电话为 0734-8281853, Email 为 tchaok@yahoo.com.cn。

(即血浆 HDLC 的测定值降低), 但作为脂质转运体的 HDL 分子数不变, 由于 HDL3 含量相对增多, 促进细胞内胆固醇流出, 使体内胆固醇的分解代谢加速。所以普罗布考虽然降低了 HDL 总量, 却使得 HDL 中小颗粒亚型增加, HDL 逆转胆固醇的能力反而增强。

另外, 有研究发现, 普罗布考在治疗高胆固醇血症患者时, 降低的是 HDL 中胆固醇部分, 而载脂蛋白和磷脂部分基本不变<sup>[10]</sup>。Schwartz 等<sup>[11]</sup>也发现, 普罗布考治疗后 HDL 颗粒的直径变小, 但 HDL 的数目不变, 提示普罗布考治疗并不影响 HDL 的载脂蛋白部分。而 HDL 促进细胞内胆固醇流出的能力与其胆固醇酯的含量和直径成负相关, 因此普罗布考对 HDL 结构的影响是促进其从肝外细胞获取更多的胆固醇, 加速体内的胆固醇逆向转运的过程。Maida 等<sup>[12]</sup>研究发现普罗布考可降低血浆中血管紧张素样蛋白 3 及 HDL 中的磷脂成份, 增加前  $\beta$ 1-HDL 的水平, 他们还推测普罗布考可能通过内皮脂酶介导的途径诱导 HDL 的重构。

普罗布考还可以改变载脂蛋白 AI 的结构, 使卵磷脂胆固醇酰基转移酶的活性增强。研究发现, 对杂合子型家族型高胆固醇血症患者, 普罗布考除使总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低外, 还可以使 HDLC 和载脂蛋白 AI 降低, 含载脂蛋白 AI 的脂蛋白颗粒也明显降低。而胆固醇酯转移蛋白活性则明显增高, 使卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性升高 4.5 倍, 增加了胆固醇从脂肪组织细胞的流出<sup>[13]</sup>。因此, 普罗布考治疗后虽有 HDLC 的降低, 但不会导致动脉粥样硬化加重。相反, 因为这些变化促进了外周组织细胞的胆固醇逆向转运, 从而产生强大的抗动脉粥样硬化作用。

## 2.2 普罗布考影响高密度脂蛋白胆固醇的代谢

普罗布考可促进胆固醇酯与 HDL 的受体 SR-BI 的相互作用, 影响 HDL 胆固醇的代谢。SR-BI 是第一个被证实的细胞表面 HDL 受体, 在 HDL 的代谢中具有重要意义。SR-BI 除了主要介导细胞选择性吸收 HDL 中的胆固醇酯外, 还可促进细胞内游离胆固醇的流出, 防止游离胆固醇在动脉壁中堆积, 从而在胆固醇逆向转运和整体胆固醇的平衡中起着重要作用。Rinninger 等<sup>[14]</sup>用普罗布考喂养 C57BL/6J 小鼠, 发现普罗布考组肝内和动脉壁的 HDL 与 SR-BI 结合增强, 从而使 HDL 的胆固醇酯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。另外, 他们还通过培养中国仓鼠卵巢细胞, 发现普罗布考组 SR-BI 蛋白和 mRNA 水平都显著升高, 且此组对 HDL 中胆固醇酯的吸收显著增加, 这一实验表明普罗布考能通过增加 SR-BI 的数量和活性从而使胆固醇逆转运增加。SR-BI 和 HDL 在肝脏和动脉壁上相互作用的增强可能是普罗布考抗动脉粥样硬化和再狭窄的一种机制。Hong 等<sup>[15]</sup>在研究中发现普罗布考上调 SR-BI 的表达, 促进肝细胞摄取 HDL 胆固醇酯, 他们认为这可以协助解释为什么普罗布考在降低 HDL 胆固醇的同时又起着抗动脉粥样硬化的作用。

在 HDL 参与的胆固醇逆转运过程中, 胆固醇酯转移蛋白和载脂蛋白 E 起着十分重要的作用, 胆固醇酯转移蛋白将胆固醇酯从 HDL 转移到极低密度脂蛋白, 继之生成 LDLC,

从而通过肝脏的载脂蛋白 E 和载脂蛋白 B 受体进行分解代谢。载脂蛋白 E 使 HDL 与胆固醇更容易结合, HDL 易被肝脏识别, 有利于肝脏清除富含胆固醇的 HDL。普罗布考可以增加胆固醇酯转移蛋白和载脂蛋白 E 的浓度和活性, Noto 等<sup>[16]</sup>研究发现, 普罗布考 (500 mg/d) 治疗胆固醇酯转运蛋白缺陷的病人, 可以使其 HDLC 的水平降低, 但是 HDL 的颗粒变小, 并且大部分病人 LDL 的浓度降低约 47%。

普罗布考除作用于 SR-BI 和载脂蛋白 E 外, 还有可能通过影响 HDL 代谢的其他途径, 如有研究认为普罗布考可以有有效的抑制 ABCA1 介导的细胞内胆固醇的流出<sup>[12]</sup>, 从而影响体内整个胆固醇的代谢, 这可以部分解释普罗布考降低体内 HDLC 的原因。此外, 普罗布考可以纠正脂蛋白形态异常, 恢复非酯化的胆固醇/总胆固醇的比例, 延缓高胆固醇血症及冠状动脉粥样硬化的病程<sup>[17]</sup>。Jeon 等<sup>[18]</sup>在高脂血症兔模型的研究中认为, 普罗布考尽管存在降低 HDLC 的负面效应, 但它有明显的促进胆固醇代谢。

## 2.3 普罗布考增强高密度脂蛋白的抗氧化作用

高密度脂蛋白 (HDL) 抗动脉粥样硬化的一个重要的机制是它的抗氧化作用, HDL 可抑制 LDL 的氧化修饰, 减少氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein ox-LDL) 的生成, 并保护内皮细胞免受 ox-LDL 的损伤。虽目前对 HDL 的抗氧化机制尚未完全清楚, 但大多数研究认为可能与 HDL 上的抗氧化酶对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 有关。PON1 是一种与 HDL 的作用密切相关的抗动脉粥样硬化的保护性酶, 体外实验证实, 纯化的或结合在 HDL 上的 PON1 能水解氧化性磷脂和胆固醇过氧化物, 抑制 LDL 氧化, 减少氧化低密度脂蛋白的生成<sup>[19]</sup>。Hong 等<sup>[20]</sup>发现, 普罗布考在降低脂质过氧化物代谢产物丙二醛的同时, 也增加血清中 PON1 水平和肝细胞中 PON1 mRNA 的表达, 这提示普罗布考的抗氧化性与 PON1 密切相关。由于 PON1 在循环中几乎全部存在于 HDL 上, 普罗布考虽降低血清 HDLC 的浓度, 但由于 PON1 的增加, 使其抗氧化能力增强。李明等<sup>[21]</sup>通过对载脂蛋白 E 和 SR-BI 双基因敲除鼠的研究, 认为普罗布考对该小鼠的抗动脉粥样硬化作用与其增强 HDL 的抗氧化性质密切相关。此外, Singla 等<sup>[22]</sup>也认为普罗布考可以增加内源性抗氧化剂的储备, 产生抗氧化应激的作用。

## 3 展望

综上所述, 普罗布考是降血脂药, 兼有强大的抗氧化、抗炎及抗动脉粥样硬化的作用, 可以广泛应用于心血管系统相关疾病的治疗。普罗布考的作用机理独特, 至今对其代谢过程尚不明了。普罗布考与 HDL 各组分、HDL 亚型的转变及其受体之间的关系尚未完全确定。普罗布考在降低血浆 HDLC 的同时又具有较强的抗动脉粥样硬化作用, 其具体机制还有待于进一步的探讨。目前以动脉粥样硬化为主要病理基础的心脑血管疾病是危害人类健康最为严重的疾病之一, 为了证实普罗布考对人类的动脉粥样硬化、冠状动脉手术后再狭窄等心血管病以及糖尿病并发症的远期作用, 研究者们又开始进行一系列的基础、临床的进一步研究, 相

信在不久会有更多的有关普罗布考防治动脉粥样硬化性心血管疾病的相关证据出现。

#### [参考文献]

- [1] 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
- [2] Favari E, Zanotti I, Zinetti F, et al. Probucol inhibits ABCA1 mediated cellular lipid efflux [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24 (12): 2345-350
- [3] Hirano K, Ikegami C, Tsujii K, et al. Probucol enhances the expression of human hepatic scavenger receptor class B type I possibly through a species-specific mechanism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25 (11): 2422-427.
- [4] Duong M, Collins HL, Jin W, et al. Relative contributions of ABCA1 and SR-B1 to cholesterol efflux to serum from fibroblasts and macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26 (3): 541-547.
- [5] Niamann-Jonsson A, Dimayuga P, Jovinge S, 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 (10): 2205-211.
- [6] 董红梅, 黄岚, 宋耀明, 等. 普罗布考对急性冠状动脉综合征患者血浆 ox-LDL、炎症因子的干预效应 [J]. 心脏杂志, 2007, (04): 434-437.
- [7] Hong SC, Zhao SP, Liu Q, et al. Effect of the antioxidant probucol on soluble thrombomodulin (sTM) in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Int J Cardiol* 2008, 123 (2): 180-182.
- [8] Choy K, Beck K, Png FY, et al. Processes involved in the site-specific effect of probucol on atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25 (8): 1684-690.
- [9] Tanous D, Brasen JH, Choy K, et al. Probucol inhibits intimal thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting reendothelialization [J]. *Atherosclerosis* 2006, 189 (2): 342-349.
- [10] 洪绍彩, 赵水平. 普罗布考对高密度脂蛋白胆固醇代谢的影响及其作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20 (11): 218-221.
- [11] Schwartz CJ. The probucol experience - a review of the past and a look at the future [J]. *Am J Cardiol* 1988, 62 (3): 1B-5B.
- [12] Maida T, Seino U, Miyazaki O, et al. Probucol markedly reduces HDL phospholipids and elevated prebeta1-HDL without delayed conversion into alpha-migrating HDL: putative role of angiotensin-like protein 3 in probucol-induced HDL remodeling [J]. *Atherosclerosis* 2008, 200 (2): 329-335.
- [13] Ou J, Saku K, Jin S, et al. Combined effects 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.
- [14] Rininger F, Wang N, Ramakrishnan R, et al. Probucol enhances selective uptake of HDL-associated cholesteryl esters in vitro by a scavenger receptor B-1-dependent mechanism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19 (5): 325-332.
- [15] 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 hypercholesterolemic rabbits [J]. *Int J Cardiol* 2007, 115 (1): 29-35.
- [16] Noto H, Kawamura M, Hashimoto Y, et al. Modulation of HDL metabolism by probucol in complete cholesteryl ester transfer protein deficiency [J]. *Atherosclerosis* 2003, 171 (1): 131-136.
- [17] Braun A, Zhang S, Miettinen HE, et al. Probucol prevents early coronary heart disease and death in the high-density lipoprotein receptor SR-BI/apolipoprotein E double knockout mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100 (12): 7283-288.
- [18] Jeon SM, Park YB, 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.
- [19] Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, et al. Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 (4): 1711-716.
- [20] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Probucol upregulates paraoxonase 1 expression in hepatocytes of hypercholesterolemic rabbits [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47 (1): 77-81.
- [21] 李明, 喻红, 何春燕, 等. 普罗布考对高密度脂蛋白性质的影响 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2006, 27 (3): 291-294.
- [22] Singla DK, Kaur K, Shama AK, et al. Probucol promotes endogenous antioxidant reserve and confers protection against reperfusion injury [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2007, 85 (3-4): 439-443.

(此文编辑 李小玲)