

[文章编号] 1007-3949(2009)17-06-0481-04

· 临床研究 ·

普罗布考、瑞舒伐他汀单用及合用对 高血压病患者动脉粥样硬化及心功能的影响

林泽鹏, 张志伟, 张荣奎, 舒平春, 吴仕琴

(深圳市孙逸仙心血管医院心内科, 广东省深圳市 518020)

[关键词] 高血压; 动脉粥样硬化; 心功能; 瑞舒伐他汀; 普罗布考

[摘要] 目的 探讨普罗布考、瑞舒伐他汀单用及合用对高血压病患者动脉粥样硬化及心功能的影响。方法 入选门诊高血压病患者 178 例, 随机分为瑞舒伐他汀治疗组(10 mg/d, 睡前)、普罗布考治疗组(500 mg/d)和瑞舒伐他汀与普罗布考联合治疗组, 治疗随访 8 个月。治疗前后行超声心动图、核素心血池检查和血清肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶等检查。结果 治疗 8 个月后, 三个治疗组与治疗前比较, 总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、颈动脉内膜中膜厚度和冠状动脉钙化积分均明显降低, 血清肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 均明显减少; 尤以联合治疗组较甚 ($P < 0.01$)。联合治疗组治疗后左心室射血分数和左心室高峰充盈率明显增加。结论 普罗布考与瑞舒伐他汀合用, 可进一步缓解高血压病患者的动脉粥样硬化和改善其心功能, 其机制可能与降低血清肿瘤坏死因子 α 及基质金属蛋白酶有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Probucol, Rosuvastatin and Their Combination on Atherosclerosis and Cardiac Function in Essential Hypertensive Patients

LIN Ze-Peng, ZHANG Zhi-Wei, ZHANG Rong-Kui, SHU Ping-Chun, and WU Shi-Qin

(Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518020, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Atherosclerosis; Cardiac Function; Rosuvastatin; Probucol

[ABSTRACT] Aim To explore the effect of probucol, rosuvastatin and their combination on atherosclerosis and cardiac function in essential hypertensive patients. Methods A total of 178 essential hypertensive patients, were randomly assigned to rosuvastatin group (rosuvastatin, 10 mg/d), probucol group (probucol, 500 mg/d) and the combination group (rosuvastatin + probucol). All the patients were treated and followed up for 8 months. The changes of matrix metalloproteinase (MMP), tumor necrosis factor (TNF- α), atherosclerosis plaque of artery and cardiac function between baseline and the end of 8 months were analysed. Results At the end of 8 months, rosuvastatin group, probucol group and the combination group showed reductions in MMP, TNF- α , the intima media thickness (IMT) of the common carotid artery and the size of plaque in coronary artery (CS); and the combination group showed more reductions compared with rosuvastatin group and probucol group. Left ventricular ejection fraction (LVEF) increased from $60.2\% \pm 11.0\%$ to $64.4\% \pm 12.5\%$ ($P < 0.05$) and left ventricular peak filling rate (LVPR) increased from 1.78 ± 0.39 to 2.89 ± 0.67 ($P < 0.01$) in the combination group. Conclusion The combined treatment with probucol and rosuvastatin yielded better results in the context of improving left ventricular function and showed favorable effects on atherosclerosis plaque of artery.

近来研究显示, 他汀类药物具有改善心肌细胞功能、恢复自主神经功能、抑制血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达、下调血管紧张素 II 受体 1 和抗炎等非调脂作用^[1]。普罗布考是广泛使用的抗氧化血脂调节剂, 亦能抑制多种炎症介质, 降低 MMP 活性^[2]。提示, 他汀类药物及普罗布考可能会有助于改善高血压病患者动脉粥样硬化和心功能。本研究探讨他汀类药物瑞舒伐

他汀、普罗布考单用及合用对高血压病患者动脉粥样硬化及心功能的影响及可能机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

入选无脂代谢紊乱原发性高血压伴心血管危险因素者 178 例, 均有心脏 X 线、心电图、超声心动图和 64 排螺旋 CT 检查并排除内分泌及自身免疫性疾病。其他入选标准: ①伴有一项或一项以上心血管病危险因素; ②血总胆固醇 $4.0 \sim 6.1$ mmol/L; ③能够完成整个实验, 积极配合随访; ④知情同意; ⑤年龄 18 ~ 80 岁的男性和女性。排除标准: 有以下情

[收稿日期] 2009-02-12

[修回日期] 2009-05-10

[作者简介] 林泽鹏, 硕士, 主任医师, 主要从事心内科临床工作, E-mail 为 szlinzpeng@163.com。

况之一者除外:①近3个月发作心脑血管事件;②对研究药物有明确禁忌症或有过敏史者;③伴有严重肝肾功能障碍者;④不能长期配合随访的;⑤伴有威胁生命的其它严重疾病;⑥主管医师认为不宜进入本研究的。

1.2 分组和给药方法

178例原发性高血压患者被随机分配到瑞舒伐他汀组、普罗布考组和瑞舒伐他汀/普罗布考联合治疗组(分别为61、58和59例)。瑞舒伐他汀组睡前口服瑞舒伐他汀10 mg(阿斯利康制药有限公司),普罗布考组口服普罗布考500 mg/d(商品名之乐),联合用药组口服瑞舒伐他汀(10 mg/d,睡前)及普罗布考(500 mg/d),常规随访为4周1次,疗程为8个月。此外,三组患者在此期间按医嘱服用同样的降压药钙拮抗剂(氨氯地平,5 mg/d)+血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(替米沙坦,80 mg/d)。

1.3 实验室检查

所有入选患者均在入选时及随访8个月时各取静脉血10 mL,立即测定空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)及甘油三酯(triglyceride, TG)等指标;用酶联免疫吸附法(ELISA)测定外周MMP-2和MMP-9以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平。

1.4 颈动脉超声检测

入选患者均在入选时及随机治疗8个月后应用美国ACUSON 128XP/10超声诊断仪进行检测,探测频率为8~12 MHz。自颈动脉起始处纵向扫查,依次探测双侧颈动脉、颈总动脉分叉和颈内动脉,同时连接心电图。检测内容包括颈动脉内径、流速、内膜中膜厚度(intima media thickness, IMT)及有无斑块形成。测量部位包括颈总动脉及其分叉前、后壁。颈总动脉IMT测量:于颈总动脉远端,分叉前2 cm处,1~1.5 cm长度内测量,取IMT最厚点;颈总动脉分叉IMT测量:清楚显示分叉部位前、后壁内膜,取IMT最厚点;IMT于舒张期末测定,取3个心动周期的均值。

1.5 64排螺旋CT冠状动脉钙化检查

冠状动脉图像采用Somatom Sensation型64排螺旋CT扫描机,按标准操作程序进行检查。采用心电图控R波触发单层序列扫描方式,根据心脏大小从主动脉根部至心尖部共扫描20~30层,扫描时嘱患者屏住呼吸,全过程约8~12 s。按Agatston等^[3]的方式计算钙化积分(calcium score, CS):冠状动脉

钙化灶定义为CT峰值>130 HU(hounsfield units)、面积 $\geq 1.0 \text{ mm}^2$ 的病灶。CS由钙化面积乘以CT峰值系数(130~199 HU为1, 200~299 HU为2, 300~399 HU为3, ≥ 400 HU为4)确定。对获得的图像逐层观察,圈出符合上述条件的病灶,由计算机自动得出钙化的面积和积分。所有入选患者均在入选及随机治疗8个月后采用Somatom Sensation型64排螺旋CT扫描机测定CS。

1.6 统计学分析

所有资料采用SPSS11.0软件包进行统计学分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较组内治疗前后数据和组间数据,以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义,计量指标组内治疗前后比较应采用配对 t 检验;正态分布的资料三组间比较采用单因素多水平设计的方差分析,若方差分析有意义,再行两两比较的 q 检验;计数资料则行 χ^2 检验。因钙化积分(CS)呈明显偏态分布,采用中位数比较和Wilcoxon秩和检验。为进一步比较CS的差异,本研究采用CS加1后的自然对数转换值 $[\ln(\text{CS}+1)]$ 以进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

瑞舒伐他汀组、普罗布考组及联合治疗组患者的基线临床特征相似,具有可比性(表1)。

表1. 三组患者基线临床特征

项 目	瑞舒伐他汀组 (n=61)	普罗布考组 (n=58)	联合治疗组 (n=59)
男性(例)	35	33	34
年龄(岁)	55.7 \pm 14.9	56.6 \pm 15.7	55.3 \pm 15.4
高血压病程(年)	9.4 \pm 8.6	8.7 \pm 7.7	9.1 \pm 7.9
收缩压(mmHg)	163.3 \pm 25.7	162.8 \pm 26.3	164.6 \pm 26.7
舒张压(mmHg)	105.8 \pm 16.5	106.2 \pm 15.6	105.2 \pm 15.1
心率(次/min)	78 \pm 12	77 \pm 11	76 \pm 13
NYHA II-III级(例)	38	40	36
NYHA IV级(例)	22	20	24
冠心病史(例)	26	27	25
糖尿病史(例)	15	13	16

2.2 血脂水平和动脉病变情况

治疗前三组间TC、LDLC、颈动脉IMT和冠状动脉CS[以 $\ln(\text{CS}+1)$ 来评估]差异无显著性;三组治疗后TC、LDLC、颈动脉IMT和冠状动脉CS均较治

疗前明显降低($P < 0.05$ 或 0.01)。联合治疗组治疗后 TC、LDLC、颈动脉 IMT 和冠状动脉 CS 均低于瑞舒伐他汀组和普罗布考组($P < 0.05$);瑞舒伐他汀组和普罗布考组治疗后 TC、LDLC、颈动脉 IMT 和冠状动脉 CS 差异无显著性($P > 0.05$;表 2)。

表 2. 三组治疗前后血脂水平和动脉病变情况

参数	瑞舒伐他汀组($n=61$)		普罗布考组($n=58$)		联合治疗组($n=59$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.9±1.4	4.5±0.9 ^a	5.8±1.6	4.3±0.8 ^a	5.8±1.5	3.1±0.6 ^{bc}
LDLC (mmol/L)	3.4±0.8	2.7±0.5 ^a	3.3±0.9	2.5±0.6 ^a	3.4±0.7	2.0±0.4 ^{bc}
HDL (mmol/L)	1.2±0.6	1.3±0.7	1.3±0.7	1.4±0.8	1.3±0.8	1.5±0.6
TG (mmol/L)	1.3±0.6	1.2±0.8	1.4±0.9	1.3±0.8	1.5±0.7	1.3±0.8
IMT (mm)	0.96±0.36	0.88±0.29 ^a	0.95±0.33	0.86±0.27 ^a	0.93±0.37	0.80±0.27 ^{bc}
ln (CS+1)	2.45±2.13	1.98±1.83 ^a	2.35±2.13	1.87±1.71 ^a	2.42±2.03	1.64±1.48 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 与为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比; c 为 $P < 0.05$, 与瑞舒伐他汀组和普罗布考组比。

2.3 左心室功能参数的变化

治疗前三组间左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左心室高峰充盈率 (left ventricular peak filling rate, LVPFR) 差异无显著性。与治疗前比较,三组治疗后 LVEF 及 LVPFR 均有不同程度的增加,但仅联合治疗组差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01)。联合治疗组治疗后 LVEF 及 LVPFR 比瑞舒伐他汀组和普罗布考组明显增加 ($P < 0.05$),但舒伐他汀组与普罗布考组之间治疗后

LVEF 及 LVPFR 差异无显著性 ($P > 0.05$;表 3)。

2.4 肿瘤坏死因子 α 及基质金属蛋白酶变化

治疗前三组间 TNF- α 及 MMP 差异均无显著性;三组治疗后 TNF- α 和 MMP-2、MMP-9 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 0.01)。联合治疗组治疗后 TNF- α 、MMP-2 和 MMP-9 水平均低于普罗布考组和瑞舒伐他汀组 ($P < 0.05$);但瑞舒伐他汀组与普罗布考组治疗后 TNF- α 、MMP-2 和 MMP-9 水平差异无显著性 ($P > 0.05$;表 3)。

表 3. 三组左心室功能参数及肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶变化

参 数	瑞舒伐他汀组($n=61$)		普罗布考组($n=58$)		联合治疗组($n=59$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEF	62.3%±10.0%	63.2%±10.0%	60.5%±9.1%	61.0%±9.0%	60.2%±11.0%	64.4%±12.5% ^{ac}
LVPFR	1.95±0.29	2.19±0.43	1.87±0.35	2.29±0.63	1.78±0.39	2.89±0.67 ^{bc}
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	2.15±1.43	1.65±1.16 ^a	2.06±1.53	1.37±1.07 ^a	2.09±1.85	1.03±1.15 ^{bc}
MMP-2 ($\mu\text{g/L}$)	255.7±47.2	224.1±42.2 ^a	263.7±49.1	211.0±36.4 ^a	262.4±50.3	205.2±35.3 ^{bc}
MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	85.81±22.73	74.35±15.69 ^a	85.93±22.96	68.31±14.81 ^a	86.21±23.05	63.15±12.36 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 与为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比; c 为 $P < 0.05$, 与瑞舒伐他汀组和普罗布考组比。

3 讨论

动脉粥样硬化斑块表面的纤维帽是决定斑块稳定性的重要因素。纤维帽由细胞外基质构成,主要是胶原纤维。纤维帽越薄,胶原成分含量越少,斑块越容易破裂。尽管多种因素均可引起动脉斑块破裂,但 MMP 增高起到了更为重要的作用。MMP 是一组含锌的蛋白水解酶,主要来源于巨噬细胞,能特异性地与细胞外基质成分结合,降解细胞外基质,溶解胶原纤维,逐步使纤维帽变得愈加薄弱,尤以

MMP-2 作用更为强烈。MMP-2 能特异性降解纤维帽的 IV 型胶原,使斑块破裂,导致急性心肌梗死^[4]。所以,抑制 MMP 活性是稳定粥样斑块治疗高血压病患者动脉粥样硬化的又一新策略。

研究表明,他汀类药物在降脂的同时还存在许多非调脂作用,如保护内皮功能、抗炎和稳定斑块的作用^[3]。普罗布考 (probucol) 又名丙丁酚,是广泛使用的抗氧化血脂调节剂^[2]。本研究证实,瑞舒伐他汀、普罗布考单用在降低 TC、LDLC 水平的同时,

(下转第 490 页)

(上接第 483 页)

还能显著减少高血压病患者增加的 MMP-2、MMP-9 水平,显著缩小颈动脉 IMT 及冠状动脉钙化斑块。本研究还进一步表明,当他汀类药物联用普罗布考后,疗效显著增强。表明普罗布考除了具有降低胆固醇的作用外,尚能通过抗氧化的途径,抑制 MMP-2 的表达,从而起到稳定斑块的作用。其机制可能为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羟基,从而有效地降低血浆氧自由基浓度,抑制氧化型低密度脂蛋白的产生,使泡沫细胞合成减少,间接地抑制 MMP^[5-7]。故而认为普罗布考作为一种 MMP 抑制剂,在一定程度上可以发挥其抗氧化效果,进而起到稳定粥样斑块的作用。

他汀类药物具有抑制心脏成纤维细胞 MMP 激活的作用^[3,8]。且文献报道普伐他汀能降低心功能衰竭患者血中 TNF 等炎性细胞因子水平,抑制单核细胞炎性细胞因子分泌^[9]。普罗布考亦能抑制多种炎症介质。Ying 等^[10]观察到普罗布考通过抑制 TNF、白细胞介素 1 β 和白细胞介素 6 等重要炎性因子基因表达,减轻心肌纤维化及左心室扩大,从而改善左心室的收缩功能,明显减少死亡率。本研究发现,瑞舒伐他汀、普罗布考单用及联合用药均能使高血压病患者增高的 TNF- α 水平降低,尤以联合用药较甚。联合用药不但能改善高血压病患者的左心室舒张功能,且对改善收缩功能有协同作用。表明瑞

舒伐他汀及普罗布考可能通过抗氧化及抗炎症的协同作用,而稳定粥样斑块,减轻心肌纤维化及左心室扩大,缓解心室重构及改善心功能。

[参考文献]

- [1] Corsini A. Fluvastatin: effects beyond cholesterol lowering [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2005, 5: 161-175.
- [2] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperlipidemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 39: 610-616.
- [3] 程艳春,赵水平,刘玲. 调脂治疗对冠心病患者餐后血管内皮功能的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32 (2): 114-117.
- [4] 王畅. 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 (5): 700-702.
- [5] 王东,丁华. 洛伐他汀、普罗布考对小鼠巨噬细胞源性细胞内胆固醇含量的影响[J]. *中国药理学通报*, 2004, 20 (6): 680-684.
- [6] Li C, Cantor WJ. Arterial repair after stenting and the effects of GM6001: a matrix metalloproteinase inhibitor [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (11): 1 852-858.
- [7] Reinhard D, Sigsch HH, Hense J, et al. Cardiac remodeling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP [J]. *Heart*, 2002, 88: 525-530.
- [8] 秦玲,赵学忠,张国志. 急性冠脉综合征患者细胞黏附分子和 C 反应蛋白的变化[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2005, 31 (5): 799-780.
- [9] Aikawa M, Ribkin E, Sugiyama S, et al. An Hmg-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro [J]. *Circulation*, 2001, 103: 276-283.
- [10] Ying Tung Sia, Parker Thomas G, Peter Liu, et al. Improved post-myocardial infarction survival with probucol in rats: effects on left ventricular function, morphology, cardiac oxidative stress and cytokine expression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (11): 148-156.

(此文编辑 许雪梅)