

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-05-0380-05

## 普罗布考联合阿托伐他汀对脑梗死颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响

赵晓晖, 周媛, 陈翠荣, 白青科, 沈健, 陆练军, 陈娟, 杨娟, 朱玉萍

(上海市浦东新区人民医院神经内科, 上海市 201200)

[关键词] 脑梗死; 普罗布考; 阿托伐他汀; 颈动脉粥样硬化; 脂蛋白相关性磷脂酶 A2

**[摘要]** 目的 探讨普罗布考联合阿托伐他汀治疗对脑梗死颈动脉粥样硬化的干预作用。方法 急性脑梗死患者 120 例, 入院查颈动脉彩超提示存在动脉粥样硬化斑块, 其中男 68 例, 女 52 例, 年龄  $74 \pm 15$  岁, 随机分为两组: 阿托伐他汀组男 35 例, 女 25 例, 年龄  $73 \pm 16$  岁, 予阿托伐他汀 (20 mg/d) 治疗; 联合治疗组男 33 例, 女 27 例, 年龄  $76 \pm 18$  岁, 予阿托伐他汀 (20 mg/d) 和普罗布考 (500 mg/d) 联合治疗。两组患者分别于治疗前、治疗后 6 个月、12 个月及 24 个月检测血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性、颈动脉粥样硬化斑块情况, 并进行分组分析。结果 阿托伐他汀组和联合治疗组治疗前脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性分别为  $18.43 \pm 8.01$  mmol/(min·L) 和  $18.65 \pm 8.12$  mmol/(min·L), 无显著性差异; 治疗 6 个月脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性分别为  $14.98 \pm 4.21$  mmol/(min·L) 和  $12.68 \pm 2.04$  mmol/(min·L), 明显下降, 联合治疗组下降更显著; 治疗 12 个月两组脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性分别为  $11.57 \pm 1.62$  mmol/(min·L) 和  $11.98 \pm 1.43$  mmol/(min·L), 进一步明显下降; 治疗 24 个月脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性分别为  $12.06 \pm 1.68$  mmol/(min·L) 和  $11.34 \pm 1.61$  mmol/(min·L), 继续保持 12 个月时水平, 但联合治疗组较阿托伐他汀组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。阿托伐他汀组治疗前、治疗后 6 个月、12 个月及 24 个月稳定性斑块积分分别为  $2.73 \pm 0.31$ 、 $2.68 \pm 0.46$ 、 $3.92 \pm 0.28$  及  $3.84 \pm 0.35$ , 6 个月时积分有所减少, 但无统计学意义, 12 个月、24 个月时积分较前两时间点明显增高 ( $P < 0.05$ ); 不稳定性斑块积分分别为  $6.82 \pm 0.37$ 、 $4.38 \pm 0.42$ 、 $3.02 \pm 0.43$ 、 $3.28 \pm 0.29$ , 6 个月时积分较治疗前明显减少 ( $P < 0.05$ ), 且 12 个月、24 个月时积分进一步较少 ( $P < 0.01$ )。联合治疗组治疗前、治疗后 6 个月、12 个月及 24 个月稳定性斑块积分分别为  $2.68 \pm 0.34$ 、 $2.73 \pm 0.50$ 、 $3.01 \pm 0.44$  及  $2.89 \pm 0.42$ , 各时间点间无显著性差异; 不稳定性斑块积分分别为  $7.08 \pm 0.39$ 、 $4.92 \pm 0.33$ 、 $3.11 \pm 0.46$  及  $2.28 \pm 0.41$ , 各时间点间均有显著性差异。两组治疗前积分无显著性差异; 对于稳定性斑块, 阿托伐他汀组在治疗后 12 个月、24 个月较联合治疗组斑块积分有所提高 ( $P < 0.05$ ); 对于不稳定性斑块, 两组治疗后斑块积分均明显降低, 但联合治疗组于 12 个月、24 个月时较阿托伐他汀组降低更明显 ( $P < 0.01$ )。结论 稳定斑块是治疗脑梗死动脉粥样硬化的重要策略, 普罗布考联合阿托伐他汀可分别从降低低密度脂蛋白、抑制氧化型低密度脂蛋白的形成, 降低血液循环中脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性, 尤其是抑制巨噬细胞分泌脂蛋白相关性磷脂酶 A2 等途径多方位、多靶点地起到抗动脉粥样硬化作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effects of Probucol Combined with Atorvastatin on Carotid Atherosclerosis of Cerebral Infarction Patients

ZHAO Xiao-Hui, ZHOU Yuan, CHEN Cui-Rong, BAI Qing-Ke, SHEN Jian, LU Lian-Jun, CHEN Juan, YANG Juan, and ZHU Yu-Ping

(Department of Neurology, the People's Hospital of Pudong, Shanghai 201200, China)

**[KEY WORDS]** Cerebral Infarction; Protocol; Atorvastatin; Carotid Atherosclerosis; lipoprotein-associated phospholipase A2

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the effects of probucol combined with atorvastatin on carotid atherosclerosis of cerebral infarction patients. **Methods** 120 acute cerebral infarction patients included 68 males and 52 females whose average age were  $74 \pm 15$  years. They all had atherosclerosis plaques detected by carotid artery ultrasonography. All subjects were divided randomly into 2 groups: atorvastatin group were treated with atorvastatin (20 mg/d) which included 35 males and 25 females whose average age were  $73 \pm 16$  years; combined treatment group were treated with atorvastatin (20 mg/d) combined with probucol (500 mg/d) which included 33 males and 27 females whose average age were  $76 \pm 18$  years. The lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activities in serum, characters of carotid atherosclerosis plaques of the two groups were assayed before treatment, 6 month, 12 month and 24 month after treatment. **Results**

[收稿日期] 2010-03-10 [修回日期] 2010-05-05

[基金项目] 上海市卫生局科研课题计划资助 (2007124)

[作者简介] 赵晓晖, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管病的规范化治疗及二级预防, Email为 zhaoxh99990@sina.com。

Lp-PLA2 activities in the two groups pretreatment were  $18.43 \pm 8.01$  (mmol/(m in • L)) and  $18.65 \pm 8.12$  (mmol/(m in • L)) respectively and there were no significant difference in the two groups. It decreased distinctly to  $14.98 \pm 4.21$  (mmol/(m in • L)) and  $12.68 \pm 2.04$  (mmol/(m in • L)) 6 month after treatment in the two groups, especially in combined treatment group and it decreased further to  $11.57 \pm 1.62$  (mmol/(m in • L)) and  $11.98 \pm 1.43$  (mmol/(m in • L)) respectively 12 months after treatment and kept on the comparable level as 12 month on the 24 month time point  $12.06 \pm 1.68$  (mmol/(m in • L)) and  $11.34 \pm 1.61$  (mmol/(m in • L)). The magnitude of varieties in atorvastatin group was much larger than that in combined treatment group ( $P < 0.05$ ). In atorvastatin group the average integral of stable plaques were  $2.73 \pm 0.31$ ,  $2.68 \pm 0.46$ ,  $3.92 \pm 0.28$  and  $3.84 \pm 0.35$  respectively on pretreatment, 6 month, 12 month and 24 month time point after treatment. The average integral on the 6 month time point dropped compared with pretreatment but had no significant difference. The average integral on 12 month and 24 month after treatment increased remarkably than those on the two former time point ( $P < 0.05$ ); the average integral of vulnerable plaques were  $6.82 \pm 0.37$ ,  $4.38 \pm 0.42$ ,  $3.02 \pm 0.43$  and  $3.28 \pm 0.29$  respectively. The integral on 6 month after treatment dropped distinctly than before ( $P < 0.05$ ) and it dropped continually on 12 month and 24 month after treatment ( $P < 0.01$ ). In combined treatment group the average integral of stable plaques were  $2.68 \pm 0.34$ ,  $2.73 \pm 0.50$ ,  $3.01 \pm 0.44$  and  $2.89 \pm 0.42$  respectively on pretreatment, 6 month, 12 month and 24 month after treatment. There were no difference significantly. The average integral of vulnerable plaques were  $7.08 \pm 0.39$ ,  $4.92 \pm 0.33$ ,  $3.11 \pm 0.46$  and  $2.28 \pm 0.41$  respectively. The integral dropped progressively by time and there were significant differences between integrals in every two time point. There was no significant difference of the carotid atherosclerosis plaque integral before treatment in two groups. For stable plaques, the average integral increased on 12 month and 24 month after treatment in atorvastatin group than that in combined treatment group ( $P < 0.05$ ). For the vulnerable plaques, the average integral after treatment dropped remarkably than pretreatment. And the decrease aptitude in combined treatment group on 12 month and 24 month were more obvious than those in atorvastatin group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion** It is an important strategy to stabilize plaques for treatment of atherosclerosis of cerebral infarction. Protocol combined with atorvastatin was an important treatment to antiatherosclerosis in secondary prevention from ischemic stroke. It could degrade level of LDL, inhibit the information of ox-LDL, bring down the Lp-PLA2 activities in circulation especially suppress the secretion of Lp-PLA2 from macrophagocyte. The antiatherosclerosis role is multispect and multiple-target point.

颈动脉粥样硬化是公认的缺血性脑血管病危险因素, 不稳定性斑块的破裂是主要的栓子来源之一。近年研究显示, 他汀类药物通过降脂以外的抗炎作用对颈动脉粥样硬化斑块具有稳定作用, 但仍然有一部分患者存在动脉粥样硬化斑块的形成、破裂, 进而导致脑梗死的再次发生等。本研究联合应用普罗布考及阿托伐他汀从不同靶点干预动脉粥样硬化斑块, 试图进一步改善动脉粥样硬化斑块的稳定性, 减少脑梗死的复发。

## 1 对象和方法

### 1.1 病例资料与分组

急性脑梗死患者 120 例, 入院查颈动脉彩超显示存在动脉粥样硬化斑块, 其中男 68 例, 女 52 例, 年龄  $74 \pm 15$  岁 (39~84 岁), 随机分为两组: 阿托伐他汀组男 35 例, 女 25 例, 年龄  $73 \pm 16$  岁 (39~83 岁), 予阿托伐他汀 (20 mg/d) 治疗; 联合治疗组男 33 例, 女 27 例, 年龄  $76 \pm 18$  岁 (41~84 岁), 予阿托伐他汀 (20 mg/d) 和普罗布考 (500 mg/d) 联合治疗。两组各有 2 例因肝功能损害退出本研究, 各 2 例失访, 联合治疗组另有 2 例因胃肠道反应而退出本研究。

### 1.2 诊断标准

脑梗死临床诊断依据第四届全国脑血管病学术

会议标准, 经头颅 CT 或 MRI 证实。所有病例均于发病 72 h 内入院, 同时需排除以下情况: 患严重心、肝、肾疾病及恶性肿瘤者, 近 2 周内感染史者, 入院后有继发感染征象者, 近一年内患脑卒中、心肌梗死或进行过大手术者, 患自身免疫性疾病或服用免疫抑制剂者。

### 1.3 退出试验标准

试验过程中转氨酶升高超过正常值 3 倍及以上者, 试验过程中肌酶升高超过正常值 2 倍及以上者, 因胃肠道等反应不能耐受干预治疗自动退出者。

### 1.4 颈动脉粥样硬化斑块检测

采用 Logq500 型彩色多普勒超声仪, 5~10 MHz 线阵式探头。受检者取卧位, 低枕, 头略向后仰, 偏向检查的对侧。取样部位: 颈总动脉离分叉处 1~2 cm 处、分叉部、颈内动脉离分叉处 1 cm 或更远。颈动脉粥样斑块定义: 颈动脉系统的任意一个血管节段存在突入管腔的回声结构, 表面不光滑或内膜中膜厚度 (MT)  $\geq 0.13$  cm。运用斑块积分法 (即将两侧各孤立的动脉粥样硬化斑块的最大厚度相加) 得到该患者的斑块总积分。根据超声声像特点, 将动脉粥样硬化斑块分为高回声、等回声、低回声、混合回声斑块, 其中低回声、混合回声斑块属于不稳定性斑块, 计算稳定性和不稳定性斑块的平均积分。

### 1.5 血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性检测

于清晨空腹抽取外周静脉血, 分离血清后

-80℃保存。采用酸水解底物显色法测定血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 活性, 试剂盒由美国 Cayman 公司提供, 批号为 0404741。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS12.0 软件进行统计学处理, 先行方差齐性分析, 再作两样本均数的  $t$  或  $t'$  检验, 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

两组在性别、年龄、危险因素及其他治疗方法等方面差异无统计学意义 (表 1)。

### 2.2 血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 的变化

两组治疗前 Lp-PLA2 活性无显著差异; 治疗后 6 个月 Lp-PLA2 活性明显下降, 且联合治疗组下降尤显著; 治疗后 12 个月时 Lp-PLA2 活性进一步明显下降; 24 个月时继续保持 12 个月时水平, 且联合治疗组较阿托伐他汀组下降更明显 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

### 2.3 颈动脉粥样硬化斑块积分的变化

阿托伐他汀组稳定性斑块积分在治疗后 6 个月有所减少, 但无统计学意义; 治疗后 12 个月、24 个月积分较前两时间点明显增高 ( $P < 0.05$ ); 不稳定性斑块积分在治疗后 6 个月较治疗前明显减少 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后 12 个月、24 个月积分进一步较少 ( $P < 0.01$ )。联合治疗组稳定性斑块积分在治疗前、治疗后 6 个月、12 个月、24 个月无显著性差异; 不稳定性斑块积分随着治疗时间进行性降低, 且各

时间点间均有显著性差异 (表 3)。两组治疗前斑块积分无显著性差异; 阿托伐他汀组稳定性斑块积分在治疗后 12 个月、24 个月较联合治疗组提高 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗后不稳定性斑块积分均明显降低, 且联合治疗组较阿托伐他汀组于 12 个月、24 个月降低更明显 ( $P < 0.01$ )。

表 1 临床资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项 目             | 阿托伐他汀组<br>( $n = 56$ ) | 联合治疗组<br>( $n = 54$ ) |
|-----------------|------------------------|-----------------------|
| 男/女 (例)         | 32/24                  | 33/22                 |
| 年龄 (岁)          | 73 $\pm$ 18            | 76 $\pm$ 18           |
| 高血压病史 (例)       | 44 (78.57%)            | 42 (77.78%)           |
| 血糖 (mmol/L)     | 6.82 $\pm$ 1.38        | 6.76 $\pm$ 1.32       |
| 低密度脂蛋白 (mmol/L) | 5.91 $\pm$ 0.93        | 6.02 $\pm$ 0.95       |
| 尿酸 (mmol/L)     | 0.41 $\pm$ 0.33        | 0.39 $\pm$ 0.38       |

表 2 血清 Lp-PLA2 活性的变化 [ $\bar{x} \pm s$ , mmol/(min·L)]

| 时 间       | 阿托伐他汀组<br>( $n = 56$ )        | 联合治疗组<br>( $n = 54$ )          |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|
| 治疗前       | 18.43 $\pm$ 8.01              | 18.65 $\pm$ 8.12               |
| 治疗后 6 个月  | 14.98 $\pm$ 4.21 <sup>a</sup> | 12.68 $\pm$ 2.04 <sup>ab</sup> |
| 治疗后 12 个月 | 11.57 $\pm$ 1.62 <sup>a</sup> | 11.98 $\pm$ 1.43 <sup>a</sup>  |
| 治疗后 24 个月 | 12.06 $\pm$ 1.68 <sup>a</sup> | 11.34 $\pm$ 1.61 <sup>ab</sup> |

a 为  $P < 0.01$ , 与治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与同时点阿托伐他汀组比较。

表 3 治疗前后颈动脉粥样硬化斑块积分的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分 组                 | 治疗前             | 治疗后 6 个月                     | 治疗后 12 个月                    | 治疗后 24 个月                    |
|---------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 阿托伐他汀组 ( $n = 56$ ) |                 |                              |                              |                              |
| 稳定性斑块积分             | 2.73 $\pm$ 0.31 | 2.68 $\pm$ 0.46              | 3.92 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup> | 3.84 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup> |
| 不稳定性斑块积分            | 6.82 $\pm$ 0.37 | 4.38 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup> | 3.02 $\pm$ 0.43 <sup>b</sup> | 3.28 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup> |
| 联合治疗组 ( $n = 54$ )  |                 |                              |                              |                              |
| 稳定性斑块积分             | 2.68 $\pm$ 0.34 | 2.73 $\pm$ 0.50              | 3.01 $\pm$ 0.44              | 2.89 $\pm$ 0.42              |
| 不稳定性斑块积分            | 7.08 $\pm$ 0.39 | 4.92 $\pm$ 0.33 <sup>c</sup> | 3.11 $\pm$ 0.46 <sup>d</sup> | 2.28 $\pm$ 0.41 <sup>d</sup> |

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与同组治疗前或治疗后 6 个月比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与同组治疗前比较。

## 3 讨论

近年研究表明, 脑梗死的发生既可由纤维钙化的稳定性斑块逐渐增生阻塞管腔所致, 也可由富含脂质的不稳定性斑块破裂引起, 且斑块本身的结构和功能障碍较之斑块的体积有更大的意义, 不稳定

性斑块是脑梗死的独立预测因素<sup>[1-3]</sup>。因此, 对斑块的稳定性及时合理干预成为更为关注的问题。

动脉粥样硬化斑块的形成过程是一个涉及脂代谢异常、非特异性炎症反应、血管平滑肌细胞异常增殖等多种因素调控的综合性过程。他汀类药物是胆

固醇合成的限速酶,其对动脉粥样硬化斑块的稳定作用近年已得到肯定<sup>[4]</sup>,因此,他汀类药物已被中国脑血管病防治指南列为脑卒中二级预防的重要措施。但近年的实践证明,即使在坚持长期大剂量使用他汀类药物治疗的同时,仍然有 20% 的高危人群出现心脑血管事件<sup>[5]</sup>,因此,有必要从动脉粥样硬化斑块的病理发展机制着手,探求进一步的干预措施,从而更好地阻止缺血性脑卒中的再发。

动脉粥样硬化过程的实质是全身大血管的慢性炎症和免疫反应,近年来许多研究表明 Lp-PLA<sub>2</sub>具有促进冠状动脉粥样硬化的作用<sup>[6-7]</sup>。随着对 Lp-PLA<sub>2</sub>研究的深入,发现其在缺血性脑血管病变中也起到促进作用<sup>[8]</sup>,研究证明 Lp-PLA<sub>2</sub>是缺血性脑卒中新的独立预测因子<sup>[9]</sup>。Lp-PLA<sub>2</sub>是目前为止美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一用于缺血性心脑血管病预警的血液分子标记物。

Lp-PLA<sub>2</sub>在 1995 年被克隆,最初由于发现其可以降解血小板活化因子(PAF),因此又被称为血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)<sup>[10]</sup>。血循环中的 Lp-PLA<sub>2</sub>来自造血细胞和以巨噬细胞为主的参与动脉粥样硬化形成过程的炎症细胞,其中 80% 与小而密的低密度脂蛋白(LDL)结合,20% 与高密度脂蛋白(HDL)或极低密度脂蛋白(VLDL)结合。LDL 颗粒内部的 Lp-PLA<sub>2</sub>水解被氧化型 LDL(ox-LDL),生成溶血磷脂酰胆碱(lysoPC)和氧化脂肪酸(ox-FFA),LysoPC 是 ox-LDL 中主要的活性脂质成分,ox-LDL 的促动脉粥样硬化作用主要是 LysoPC 的作用。LysoPC 作为一种单核细胞趋化因子,能诱导内皮细胞表达细胞黏附分子,从而启动动脉粥样硬化病程;随着斑块的发展,LysoPC 进一步促进基质金属蛋白酶(MMP)、白细胞介素等炎症介质的产生及平滑肌细胞增殖,导致斑块不稳定,增加斑块破裂和血栓形成的危险<sup>[11]</sup>。因此,Lp-PLA<sub>2</sub>能增加斑块的易损性,从而促进斑块破裂<sup>[12]</sup>。

从 Lp-PLA<sub>2</sub>的生物学特性来看,仅仅降低血液循环中的 LDL 浓度可能还不够。事实上,他汀类药物在降低血液循环中的 Lp-PLA<sub>2</sub>水平的同时也会降低血浆 LDL 水平,但却不能减少巨噬细胞 Lp-PLA<sub>2</sub>的合成和重新分泌,这也许正是他汀类药物在降低 Lp-PLA<sub>2</sub>心脑血管事件风险方面的局限性所在<sup>[9]</sup>。

普罗布考最初是作为一种降脂药物应用于临床,它可显著降低血浆总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL),还能促进胆固醇逆转运,使泡沫细胞内的脂质外流,从而维持细胞胆固醇动态平衡。

另外,近年人们研究发现<sup>[13]</sup>,普罗布考的抗动脉粥样硬化作用是源于其抗氧化性能,由于它具有两个酚环结构,具有断链抗氧化剂的活性,因而具有抑制 Cu<sup>2+</sup> 及诱导 LDL 氧化,抑制过氧化脂质形成的作用,从而能有效抑制巨噬细胞 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP 等分泌及其活性,这是其稳定斑块的重要机制之一。Sawayama 等<sup>[14]</sup>研究发现,普罗布考使 LDLC 下降 29%,同时显著降低冠状动脉事件的发生率。但关于普罗布考在脑梗死二级预防中的研究有待于进一步完善。

基于以上研究,阿托伐他汀联合普罗布考可从多靶点、多方位降低 Lp-PLA<sub>2</sub> 从而在稳定动脉粥样硬化斑块,防止脑梗死复发方面起到重要作用。

炎症反应在卒中发生的病因学方面发挥重要作用,正是由于他汀类药物具有的抗炎机制,才使它具有除降脂以外的抗卒中作用。本研究中,阿托伐他汀治疗 6 个月血清 Lp-PLA<sub>2</sub> 即有显著下降,至 12 个月、24 个月继有下降趋势,并维持较稳定水平,这与文献[15]的研究结论一致。近年来他汀类药物在动脉粥样硬化及心脑血管疾病的防治中作用愈来愈突出,甚至有人认为他汀类药物的发现和治疗的应用,是心脑血管疾病预防与治疗领域内的一场他汀革命。他汀类药物对动脉粥样硬化的突出作用,不仅仅归因于其降脂作用,其作用机制包括以下几方面<sup>[14]</sup>: 降低血浆胆固醇水平和纤维蛋白原含量; ④减少动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞,增强斑块纤维帽的完整性; ④调节血管内皮功能; 增强内皮源性 NO 的释放,降低血压; 抑制异戊二烯化过程,干扰 Rho/Rho 激酶信号通路,降低炎症细胞激活和抑制炎症因子的产生。本研究中,阿托伐他汀能显著降低不稳定性斑块积分,对稳定斑块无疑有积极的作用。治疗 12 个月、24 个月,稳定性斑块积分有所增高,这是否可以认为是由于一部分的不稳定性斑块转化为稳定性斑块所致,有待于进一步探讨。近年来随着对 ox-LDL 参与动脉粥样硬化形成和发展的理论认识的加深,国内外学者已经将抗氧化剂用于抗动脉粥样硬化的治疗,其中普罗布考具有较强大的抗动脉粥样硬化作用,其机制不仅在于其有抗氧化作用,更重要的是其具有调脂、改善内皮功能、抑制内膜增生和血管重塑等多方面的作用,尤其值得注意的是普罗布考可通过抑制巨噬细胞分泌 Lp-PLA<sub>2</sub> 等而在关键步骤对降低血清 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平起重要作用。普罗布考通过抑制 ox-LDL 而减少泡沫细胞的形成,从而预防和延迟动脉粥样硬化斑块的发生和发展。本研究中联合治疗组不稳定性斑块

积分较阿托伐他汀组下降更显著,但稳定性斑块积分无显著性变化,提示普罗布考治疗带来的益处主要在于不稳定性斑块的稳定而非斑块的消退。

总之,稳定斑块是治疗脑梗死动脉粥样硬化的重要策略,普罗布考联合阿托伐他汀可分别从降低LDL、抑制 ox-LDL 的形成,降低血液循环中的 Lp-PLA2水平,尤其是抑制巨噬细胞分泌 Lp-PLA2等途径多方位、多靶点地起到抗动脉粥样硬化作用,可作为缺血性脑卒中的二级预防中动脉粥样硬化新的治疗途径。

#### [参考文献]

- [1] Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis [J]. *Stroke*, 2005, **36**: 253-257.
- [2] Prabhakaran S, Rundek T, Luo X, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the Northern Manhattan Study [J]. *Stroke*, 2006, **37**: 643.
- [3] Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke [J]. *JAMA*, 2004, **292**: 1845-852.
- [4] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization [J]. *Circulation*, 2001, **103**: 926-933.
- [5] O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) trial [J]. *Circulation*, 2006, **113**: 1745-752.
- [6] Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, **88** (3): 630-637.
- [7] Brilakis ES, Khera A, Saeed R, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with coronary and aortic atherosclerosis: findings from the Dallas Heart Study [J]. *Clin Chem*, 2008, **54** (12): 1975-981.
- [8] Dall'Armstrong, Joerg Hermann, Daniele Versari, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques [J]. *Stroke*, 2008, **39**: 1448-455.
- [9] Oei HH, van der Meer M, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2005, **111** (5): 570-575.
- [10] Sik DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A (2) enzymes: classification and characterization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1488**: 1-19.
- [11] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 523-529.
- [12] Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 5-6.
- [13] Iqbal M, Sharma SD, Okada S. Probucol as a potent inhibitor of oxygen radical-induced lipid peroxidation and DNA damage: in vitro studies [J]. *Redox Rep*, 2004, **9** (3): 167-172.
- [14] Sawayama Y, Shimizu C, Meada N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia: Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39** (4): 610-616.
- [15] Tsimikas S, Karabina SA, Tambaki AP, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 306-311.

(此文编辑 文玉珊)