

普罗布考联合阿托伐他汀对冠心病患者氧化型低密度脂蛋白及其抗体的影响

刘小平¹, 马淑梅², 冯玉宝¹, 李永玲¹, 苏平¹, 王海军¹

(1. 内蒙古鄂尔多斯市中心医院心内科, 内蒙古鄂尔多斯市 017000; 2. 中国医科大学附属盛京医院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 普罗布考; 阿托伐他汀; 冠心病; 氧化型低密度脂蛋白; 氧化型低密度脂蛋白抗体

[摘要] 目的 比较冠心病患者使用普罗布考联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对氧化型低密度脂蛋白及其抗体的影响。方法 将 48 例冠心病患者随机分为单药治疗组(阿托伐他汀 20 mg/d)和联合治疗组(普罗布考 1 g/d + 阿托伐他汀 20 mg/d),分别测量两组患者服药前和服药 1 个月后氧化型低密度脂蛋白、氧化型低密度脂蛋白抗体和血脂水平。结果 两组患者治疗后血清低密度脂蛋白、氧化型低密度脂蛋白、总胆固醇和甘油三酯水平较治疗前明显降低 ($P < 0.01$);单药治疗组氧化型低密度脂蛋白抗体水平无明显变化;联合治疗组氧化型低密度脂蛋白抗体水平明显降低 ($P < 0.01$),且低密度脂蛋白、氧化型低密度脂蛋白、总胆固醇的降低幅度大于单药治疗组 ($P < 0.05$)。结论 普罗布考联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀均能降低冠心病患者血清氧化型低密度脂蛋白水平,但联合治疗组比单药治疗组降低更明显。单用阿托伐他汀对氧化型低密度脂蛋白抗体无明显影响,但联合普罗布考可明显降低氧化型低密度脂蛋白抗体水平。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

The Effect of Probucol and Atorvastatin Combination on ox-LDL and ox-LDL-Ab Level in Patients with Coronary Heart Disease

LIU Xiao-Ping¹, MA Shu-Mei², FENG Yu-Bao¹, LI Yong-Ling¹, SU Ping¹, and WANG Hai-Jun¹
(1. Department of Cardiology, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China; 2. Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Probucol; Atorvastatin; Coronary Heart Disease; Oxidized Low Density Lipoprotein; Oxidized Low Density Lipoprotein Antibody

[ABSTRACT] **Aim** To compare the effects of probucol combined with atorvastatin and atorvastatin only on serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and ox-LDL antibodies (ox-LDL-Ab) levels. **Methods** Forty eight patients with coronary heart disease were assigned to atorvastatin only group (20 mg/d of atorvastatin, $n = 22$) or combined therapeutic group (20 mg/d of atorvastatin and 1.0 g/d of probucol, $n = 26$) in a randomized manner. Serum levels of ox-LDL and ox-LDL-Ab were detected before and after treatment. **Results** After treated with atorvastatin only and combined therapy the levels of serum LDL, ox-LDL, TC and TG were significantly decreased ($P < 0.01$), and those in combined therapy decreased even more markedly ($P < 0.05$). Alone in the treatment group ox-LDL antibodies had no significant effect ($P > 0.05$). Combined treatment group can significantly reduce the level of ox-LDL antibody ($P < 0.01$). **Conclusions** Both atorvastatin alone and atorvastatin combined probucol can decrease the levels of ox-LDL in patients with coronary heart disease, and those in combined therapy decreased even more markedly. Alone in the treatment group ox-LDL antibodies had no significant effect. But combined treatment group can significantly reduce the level of ox-LDL antibody levels.

冠心病的形成机制目前认为是血管炎症反应、免疫反应等多种因素参与的复杂反应的结果。其中低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰对血管内皮的损伤在血管炎症反应中起着决定性的作用。同时氧化型

[收稿日期] 2010-10-25

[作者简介] 刘小平, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为冠心病发病机制与介入治疗, E-mail 为 andylau1225@126.com。通讯作者马淑梅, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为冠心病发病机制与介入治疗, E-mail 为 masm@sj-hospital.org。冯玉宝, 教授, 主任医师, 研究方向为冠心病发病机制。

低密度脂蛋白(ox-LDL)具有较强的抗原性,可刺激机体产生特异性抗 ox-LDL 抗体(ox-LDL-Ab)^[1],其与 ox-LDL 特异性结合所介导的免疫损伤在冠心病的发生、发展中起着重要的促进作用。普罗布考是目前最强的抗氧化剂,在体内外可抑制由 Gu^{2+} 诱导的巨噬细胞脂质氧化,从而可阻止 LDL 氧化,理论上可进一步阻止 ox-LDL-Ab 形成,从而阻止和延缓血管炎症反应及免疫反应所介导的动脉内皮损伤,阻止冠心病的发生及发展。本试验旨在评价普罗布考与阿托伐他汀联合应用对冠心病患者 ox-LDL、ox-LDL-Ab 和血脂水平的影响,从而评价抗氧化治疗在冠心病中的应用价值。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 2 月~2010 年 1 月于我院心内科住院患者 48 例,男 25 例,女 23 例,年龄 52~78 岁,平均 62.1 ± 5.2 岁。其中不稳定型心绞痛(UAP)患者 30 例,稳定型心绞痛(SAP)患者 18 例。入选患者诊断均符合 1979 年 WHO 制定的冠心病诊断标准,且经冠状动脉造影证实至少有一支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。入选患者排除以下情况:肝肾功能不全、并发肿瘤、并发感染性炎症、肺栓塞、近期应用非甾体类抗炎药、糖尿病、未控制的高血压(血压 $> 160/100$ mmHg)、心功能不全、长 QT 间期综合征、自身免疫性疾病、近 1 月内服用他汀类药物及抗氧化药物等。

1.2 给药方法

48 例患者均在常规治疗基础上随机分为单药治疗组和联合治疗组,其中单药治疗组 22 例,口服阿托伐他汀 20 mg/d(商品名立普妥,辉瑞制药有限公司生产);联合治疗组 26 例,口服阿托伐他汀 20 mg/d 的基础上加用普罗布考 0.5 g,2 次/日(商品名之乐片,山东齐鲁制药有限公司生产)。

1.3 检测方法

所有入选患者均在用药前和用药一个月后采集晨起空腹静脉血检测。常规采血 10 mL,1000 × g 离心 10 min,提取部分血清, -70℃ 保存,采用夹心双抗酶联免疫法成批检测 ox-LDL,试剂盒由上海荣盛生物试剂厂提供。将分离的血清 -20℃ 保存,用 IMTEC-ELISA 成批检测 ox-LDL 抗体,试剂盒购自德国 IMTEC 公司,其操作步骤严格按照产品说明书进行:在各反应孔中分别加入 100 μL 已进行 1:100 稀释的标本、系列标准品和质控血清,空白孔加缓冲液。室温下孵育 1 h 后洗涤 3 次;所有反应孔均加

入 100 μL 酶标抗体,室温孵育 30 min,再洗涤 3 次;每孔均加入 100 μL TMB 底物,室温避光保存 10 min;每孔加 100 μL 终止液终止反应,在 450 nm 波长下检测吸收值。使用标准得到的曲线做半对数图,在此曲线上直接读出待测标本结果。血脂采用全自动生化分析仪 Olympus AU5400 在我院中心实验室常规检测。

1.4 统计学方法

数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,基本资料比较用 χ^2 检验和 t 检验,用药前后和组间资料比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料比较

两组患者用药前的一般基本情况和入院后的基本用药情况无显著性差异($P > 0.05$;表 1)。

2.2 ox-LDL、ox-LDL-Ab 及血脂水平变化

治疗 1 个月后,联合治疗组和单药治疗组血清 LDL、ox-LDL、TC 和 TG 水平降低($P < 0.01$),联合治疗组血清 LDL、ox-LDL、TC 水平降低较单药治疗组更明显($P < 0.05$),且联合治疗组 ox-LDL-Ab 水平明显降低($P < 0.01$),单药治疗组 ox-LDL-Ab 水平无明显变化(表 2)。

表 1. 两组患者一般临床资料比较

Table 1. The comparison of clinical data in the two groups

项 目	单药治疗组 (<i>n</i> = 22)	联合治疗组 (<i>n</i> = 26)	<i>P</i> 值
男性(例)	12 (54.5%)	13 (48.1%)	0.753
年龄(岁)	62.3 ± 5.7	63.2 ± 5.4	0.063
吸烟(例)	9 (40.9%)	11 (42.3%)	0.922
SAP/UAP(例)	8/14	10/16	0.881
高血压(例)	7 (31.8%)	8 (30.8%)	0.938
体质指数(kg/m ²)	24.1 ± 4.2	24.3 ± 3.6	0.063
临床用药情况			
阿司匹林(例)	22 (100%)	26 (100%)	1.0
氯吡格雷(例)	12 (54.5%)	14 (53.8%)	0.961
ACEI/ARB(例)	9 (40.9%)	10 (38.5%)	0.863
CCB(例)	6 (27.3%)	5 (19.2%)	0.509
β受体阻滞剂(例)	20 (90.9%)	23 (88.5%)	0.782
硝酸脂类(例)	11 (50%)	14 (53.8%)	0.790
PCI术(例)	5 (22.7%)	7 (26.9%)	0.738

表 2. 治疗前后 ox-LDL、ox-LDL-Ab 及血脂水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The changes of ox-LDL, ox-LDL-Ab and blood lipids levels before and after treatment

分组	ox-LDL (g/L)	ox-LDL-Ab (U/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
单药治疗组 (n = 22)						
治疗前	46.26 ± 6.71	162.20 ± 39.26	6.01 ± 1.02	2.12 ± 2.02	3.11 ± 0.51	1.20 ± 0.28
治疗后	35.45 ± 5.77 ^a	161.70 ± 40.10	4.32 ± 0.42 ^a	1.20 ± 1.95 ^a	2.23 ± 0.46 ^a	1.25 ± 0.19
联合治疗组 (n = 26)						
治疗前	47.81 ± 3.43	165.12 ± 37.13	6.11 ± 1.06	2.30 ± 2.21	3.42 ± 0.83	1.43 ± 0.19
治疗后	29.56 ± 2.44 ^{ab}	141.20 ± 28.16 ^{ac}	3.80 ± 0.54 ^{ab}	1.11 ± 2.15 ^a	1.92 ± 0.50 ^{ab}	1.38 ± 0.20

a 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与单药治疗组比较。

3 讨 论

大量研究表明 ox-LDL 是冠心病发生、发展的主要原因, 冠心病、糖尿病等患者血浆 ox-LDL 浓度明显升高^[2]。升高的 ox-LDL 可直接损伤血管内皮细胞, 使血管内皮细胞发生变性, 坏死, 同时氧化修饰后的 LDL 可通过刺激单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和促进巨噬细胞表面的清道夫受体 (SR-A) 对 ox-LDL 的识别、吞噬, 导致单核细胞向内皮细胞下趋化形成巨噬细胞, 促进动脉粥样硬化形成。ox-LDL 还可加强炎症细胞的黏附、浸润, 增强基质金属蛋白酶和基质降解酶的活性^[3], 从而促进动脉粥样硬化斑块的溶解及破裂。

LDL 发生氧化的过程中形成很强的免疫原性, 可诱导机体免疫系统产生特异性抗 ox-LDL-Ab。ox-LDL 与 ox-LDL-Ab 结合形成 LDL 免疫复合物 (LDL-IC), 加快巨噬细胞通过清道夫受体、FC 受体及非特异吞噬等多种途径摄取 ox-LDL, 加快泡沫细胞形成。同时 LDL-IC 还能直接损伤血管内皮细胞, 并能激活补体系统及多种炎症因子, 分泌基质金属蛋白酶, 增加纤维蛋白内细胞外基质降解, 导致冠心病患者斑块破裂及急性血栓形成^[4]。黄敏等^[5]研究发现冠心病患者 ox-LDL 及 ox-LDL-Ab 较正常人显著升高, ox-LDL-Ab 水平可以反映机体内 LDL 氧化程度和 ox-LDL 水平。Yasunobu 等^[6]研究也显示冠心病患者 ox-LDL-Ab 水平与冠心病的严重程度存在明显的正相关。这些研究都表明细胞氧化及自身免疫反应参与了冠心病的形成和发展。故血清 ox-LDL 和 ox-LDL-Ab 水平可作为预测冠心病和识别冠心病严重程度的一项重要血清学指标。

普罗布考是 FDA 认证的唯一抗氧化药物, 主要通过抑制 LDL 的氧化而发挥抗动脉粥样硬化的作

用, 同时其还有调节血脂, 优化 HDL 等作用优点^[7]。本研究中, 单药治疗组和联合治疗组 LDL 及 ox-LDL 水平明显降低, 而联合治疗组血清 LDL 及 ox-LDL 水平降低幅度更大, 与 Takayama 等^[8]研究结果一致。这与普罗布考抑制 HMG-CoA 还原酶及 MPD 的同时增强胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 的活性, 抑制胆固醇的合成, 加强胆固醇逆向转运, 促进 LDL 代谢有关^[9]。Umeji 等^[10]研究表明普罗布考在体内外可抑制由 Gu^{2+} 诱导的巨噬细胞脂质氧化, 从而可阻止 LDL 的氧化, 减少 ox-LDL 等生成, 这与本研究结果相符。本研究还发现联合治疗组 ox-LDL-Ab 水平明显降低, 而单药治疗组 ox-LDL-Ab 水平无明显变化。这可能与普罗布考在抑制 LDL 氧化的同时抑制了由 ox-LDL 诱发的免疫反应有关, 但其具体作用机制还有待于进一步研究。

本试验表明抗氧化治疗在抑制动脉粥样硬化炎症及免疫反应方面有着重要的临床意义, 但由于本试验样本较小, 其抗氧化治疗的作用机制有待于临床大规模、多中心试验进一步证实。

[参考文献]

[1] Luminita Ra, Camelia S, Felicia A. Antibodies against human oxidized low-density lipoprotein (LDL) as markers for human plasma modified lipoproteins [J]. Med Sci Monit, 2004, 10: BR 207-214.

[2] Jaber J, Murin J, Kinova S, et al. The role of infection and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Vnitr Lek, 2002, 48 (7): 657-666.

[3] Stewart BW, Nagarajan S. Recombinant CD36 inhibits ox-LDL-induced ICAM-1 dependent monocyte adhesion [J]. Mol Immunol, 2006, 43: 255-267.

(下转第 932 页)

(上接第 925 页)

- [4] 冯忠军, 金玉怀, 戴 华. 抗氧化低密度脂蛋白抗体与冠心病的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2003, 19 (10): 588-590.
- [5] 黄 敏, 周洪莲, 杨 菲, 等. 血清氧化低密度脂蛋白抗体水平与动脉粥样硬化危险性的关系 [J]. 临床内科杂志, 2008, 25 (9): 636-637.
- [6] Yasunobu Y, Hayashi K, Shingu T, et al. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols [J]. Atherosclerosis, 2001, 155 (2): 445-453.
- [7] Yokoyama T, Miyauchi K, Kurata B, et al. Effect of probucol on neointimal thickening in a stent porcine restenosis model [J]. Jpn Heart J, 2004, 45 (2): 305-313.

- [8] Takayama T. Aggressive lipidlowering therapy for secondary prevention in patients with acute coronary syndrome: Volumetric and echogenicity analysis using intra vascular ultrasound [C]. The 68th, Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, Japan, 2004; 27-29.
- [9] 衣桂燕, 杨庭树, 李云芝, 等. 普罗布考与阿托伐他汀联合用药对高脂饮食自发性高血压大鼠血脂的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14 (10): 934-936.
- [10] Umeji K, Umemoto S, Itoh S, 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, 14: 2181.

(此文编辑 文玉珊)