

[文章编号] 1007-3949(2009)17-11-0933-05

• 临床研究 •

普罗布考与阿托伐他汀合用对急性冠状动脉综合征的调脂及抗氧化作用

龙 骁, 李向平, 薛彦琼, 秦英楠, 罗小岚, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 普罗布考; 阿托伐他汀; 对氧磷酶 1; 氧化型低密度脂蛋白

[摘要] 目的 观察普罗布考与阿托伐他汀联合治疗对急性冠状动脉综合征患者血脂、血清氧化型低密度脂蛋白水平及对氧磷酶 1 活性的影响。方法 38 例急性冠状动脉综合征患者随机分为对照组 ($n=20$ 阿托伐他汀 10 mg/d) 和治疗组 ($n=18$ 阿托伐他汀 10 mg/d+ 普罗布考 1 000 mg/d), 随访 4 周。两组在治疗前后分别测定血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血清氧化型低密度脂蛋白水平及对氧磷酶 1 活性。结果 治疗 4 周后, 对照组低密度脂蛋白胆固醇降低 15.4%、高密度脂蛋白胆固醇上升 13.7% ($P<0.05$), 血清总胆固醇、甘油三酯略有下降但未达到统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯分别下降 28.1%、28.5%、14.2% ($P<0.01$) 和 23.3% ($P<0.05$); 与对照组相比, 治疗组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇下降更为明显 ($P<0.01$)。治疗后, 两组血清氧化型低密度脂蛋白水平均明显降低, 对氧磷酶 1 活性均明显升高 ($P<0.01$); 而治疗组血清氧化型低密度脂蛋白水平和对氧磷酶 1 活性的变化比对照组更为明显 ($P<0.01$)。治疗前的血清氧化型低密度脂蛋白水平、对氧磷酶活性及两者治疗后的变化值与血脂各指标之间均无相关关系 ($P>0.05$), 而对氧磷酶活性与血清氧化型低密度脂蛋白水平呈显著负相关 ($r=-0.669$, $P<0.01$)。结论 阿托伐他汀与普罗布考合用具有协同降胆固醇作用和抗氧化作用, 但普罗布考降高密度脂蛋白胆固醇的作用不能被阿托伐他汀抵消。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Lipid Modulation and Antioxidant Effect of Probucol and Atorvastatin Combination in Patients with Acute Coronary Syndrome

LONG Xia, LI Xiang-Ping, XUE Yan-Qiong, QIN Ying-Nan, LUO Xiao-Lan, and ZHAO Shu-Ping

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Xiangya, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome, Probucol, Atorvastatin, Paraonase-1, Oxidized Low Density Lipoprotein

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of atorvastatin combined with probucol on the levels of serum lipids, oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and the activity of paraonase-1 (PON1) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A randomized, open study was performed on a total of 38 patients (including 27 males and 11 females, the average age was 63.7 ± 9 years) with ACS. The patients were randomly assigned to a control group (atorvastatin 10 mg/day, $n=20$) or a treatment group (atorvastatin 10 mg/day and probucol 1 000 mg/day, $n=18$). All of them were followed up for 4 weeks. Serum levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), triglyceride (TG), ox-LDL and PON1 activity were measured before and after treatment. **Results** After 4 weeks of treatment, LDLC levels reduced by 15.4% and HDLC increased by 13.7% in the control group compared with baseline ($P<0.05$), but the decreases in TC and TG were not significant ($P>0.05$); the serum levels of TC, LDLC, HDLC and TG in the treatment group decreased significantly (-28.1% , -28.5% , -14.2% and -23.3% , respectively, $P<0.01$ or 0.05); The decline of TC and HDLC in treatment group was more significant than that in the control group ($P<0.01$). After treatment, serum ox-LDL levels declined significantly and PON1 activity increased significantly in both groups compared with baseline ($P<0.01$); The changes of ox-LDL levels and PON1 activity were more significant in the treatment group than those in the control group ($P<0.01$). No relationships were observed between TC, TG, LDLC, HDLC and ox-LDL or PON1 before and after treatment ($P>0.05$), but the serum levels of ox-LDL and PON1 had a significant negative correlation by Pearson correlation analysis ($r=-0.669$, $P<$

[收稿日期] 2009-08-10

[修回日期] 2009-10-10

[作者简介] 龙 骁, 硕士研究生, 主要从事血脂与动脉粥样硬化研究, 现在长沙市中心医院心内科工作, 联系电话为 0731-85295106, E-mail 为 longxiao97@163.com。通讯作者李向平, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 lixp@medmail.com.cn。薛彦琼, 硕士研究生, 主要从事冠心病的基础与临床研究, E-mail 为 21168999@qq.com。

Q 01). **Conclusion** The addition of probucol to atorvastatin has a synergistic effect in lowering the cholesterol and antioxidant but atorvastatin can not offset the HDLC decreasing effect of probucol

低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol) LDL 氧化是动脉粥样硬化发生的关键步骤。有研究发现急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者血清氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 水平显著增高, 血中的 ox-LDL 是冠心病的一个标志物^[1]。对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON1), 因其可以水解底物对氧磷而得名, 具有对氧磷酶活性和芳族酯酶活性^[2]。动物^[3]和人类^[4]研究均证实血清 PON1 活性下降是冠心病的独立危险因素。普罗布考具有调脂、抗氧化和抗动脉粥样硬化作用。但由于其可降低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol) HDLC 并对心律有潜在影响, 使其在临床上的应用受到限制。普罗布考抗动脉硬化作用的机制尚未完全明确, 可能与其强大的抗氧化作用有关^[5]。他汀类药物是目前临床上广泛使用的降脂药物。国内外研究发现他汀类药物能清除活性氧, 抑制脂质过氧化物的产生, 阿托伐他汀能增强超氧化物歧化酶活性, 减少丙二醛含量, 上调 PON1 基因, 增强 PON1 活性, 提高 LDL 的抗氧化能力^[6]。对于 ACS 患者, 目前认为早期强化他汀治疗可使患者获得更大的益处, 其作用机制可能与其早期调脂外的抗炎作用有关。他汀类与普罗布考合用的调脂作用国内外已有一些报道, 认为两者合用优于单用一种药物^[7]。阿托伐他汀和普罗布考在调脂的同时, 都具有抗氧化作用, 在 ACS 患者中二者联合使用是否能够产生协同作用, 发挥更强的抗氧化作用, 目前国内外报道甚少。本研究以 ACS 患者为对象, 观察他汀与普罗布考合用的调脂和抗氧化作用, 为临床上 ACS 的治疗提供新的客观依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 8 月到 2008 年 2 月在中南大学湘雅二医院心内科住院确诊为 ACS 的患者共 40 例, 均签订了知情同意书, 其中男 28 例, 女 12 例, 平均年龄 63.7 ± 8.9 岁。

1.2 入选标准

根据病史、体查、心电图或动态心电图、心肌梗死标志物肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme CKMB) 和心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I CTnI) 以及冠状动脉造影, 诊断符合不稳定型

心绞痛 (unstable angina UA)、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) (包括非 ST 抬高或 ST 抬高的 AMI) 的患者入选本研究。急性心肌梗死的诊断必须具备下列 3 项标准中的 2 项: ①缺血性胸痛的临床病史; ②典型心肌梗死的心电图动态演变; ③典型心肌坏死的血清心肌标志物浓度的动态改变。不稳定型心绞痛的诊断必须同时具备下列 2 项: 有典型缺血性胸痛的临床病史, 并且在入院前 48 h 内有一次或多次自发性胸痛发作; ④心绞痛发作时心电图证实有心肌缺血性改变。

1.3 剔除标准

合并近期脑血管意外, 肿瘤、创伤、炎症感染、严重肝、肾损伤, 自身免疫性疾病, 伴有心源性休克, 急性左心衰, 严重心律失常 (如频发室性早搏, 室速, ⑤至 ⑥度房室传导阻滞) 的患者, 近一周服用非甾体类抗炎药物或糖皮质激素者 (小剂量阿司匹林除外), 在 4 周内服用过调脂药物及抗氧化药物者。

1.4 研究对象的分组与随访

40 例 ACS 患者随机分为以下两组, 每组 20 例。

治疗组给予阿托伐他汀 (10 mg/片, 北京嘉林药业股份有限公司生产) 10 mg 睡前服用, 加普罗布考 (250 mg/片, 承德颈复康药业集团有限公司生产) 500 mg 每日 2 次。④对照组给予口服阿托伐他汀 10 mg 睡前服用。所有患者除接受上述降脂药物治疗之外, 均按 ACS 治疗方案给予其他常规药物治疗, 随访 4 周。于治疗前和治疗 4 周末行 12 导联心电图检查并测量 QT 间期, 同时采静脉血行血常规、肝、肾功能、血脂、血糖、ox-LDL 和 PON1 测定。

1.5 血清标本的制备

采集禁食 12 h 后的晨起空腹肘静脉血, 当日送本院检验科行常规生化指标测定。另留 4 mL 全血不抗凝, 37℃ 恒温箱凝结至少 30 min, 然后 3 kr/min 离心 10 min, 将分离后的血清用 EP 管分装密封后, 置于 -70℃ 冰箱保存, 待标本收齐后测定 PON1 活性及 ox-LDL 浓度。

1.6 检测指标及实验方法

空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、LDLC、HDLC、肝功能、肾功能、心肌酶及心肌肌钙蛋白等于当日检测, 由本院检验科专人质控完成。血清 ox-LDL 浓度测定应用双抗体夹心酶标免疫分析法进行测定, 试剂盒购于武汉中美科技有限公司, 严格按照说明书进行操作。血清 PON1 活性测定以乙酸苯酯为底物检测 PON1 的芳香酯酶活

性^[8]。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析。同组治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 两组之间的比较用独立样本 *t* 检验, 相关分析用直线相关或 Spearman 秩相关。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

40例 ACS患者共 38例完成试验。治疗组 1例失去联系、另 1例因中断服药而退出研究。两组的年龄、性别、吸烟史、体质指数、血压、空腹血糖、血脂、白细胞计数以及 ACS类型比较差异均无显著性, 具有可比性(表 1)。

2.2 治疗前后血脂水平变化

治疗 4周后, 对照组 LDLC 明显降低, HDLC 明显升高, TC 和 TG 有下降趋势, 但无统计学意义。治疗组 TC、LDLC、TG、HDLc 均有明显降低, 其中

TC、LDLC 和 HDLC 的下降与对照组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 两组急性冠状动脉综合征患者的基本临床资料

指标	对照组 (<i>n</i> = 20)	治疗组 (<i>n</i> = 18)
年龄(岁)	63.5 ± 8.1	64.2 ± 11.0
男/女(例)	14/6	13/5
吸烟	10	7
BMI(kg/m ²)	24.5 ± 3.4	23.1 ± 3.3
收缩压(mmHg)	128.8 ± 20.9	133.0 ± 25.4
舒张压(mmHg)	79.3 ± 18.9	76.4 ± 13.5
FBG(mmol/L)	5.64 ± 1.19	5.67 ± 1.43
TC(mmol/L)	3.98 ± 0.74	4.20 ± 1.00
TG(mmol/L)	1.63 ± 0.73	1.50 ± 0.68
LDLC(mmol/L)	2.47 ± 0.56	2.63 ± 0.58
HDLc(mmol/L)	1.01 ± 0.19	1.06 ± 0.24
白细胞计数($\times 10^9$)	7.15 ± 2.04	7.84 ± 2.59
UA(例)	9	10
AMI(例)	11	8

表 2 两组急性冠状动脉综合征患者治疗前后血脂的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组			治疗组		
	治疗前	治疗后	变化率	治疗前	治疗后	变化率
TC(mmol/L)	3.98 ± 0.74	3.66 ± 0.87	- 8.0%	4.20 ± 1.00	3.02 ± 0.83 ^{bc}	- 28.1%
LDLC(mmol/L)	2.47 ± 0.56	2.09 ± 0.49 ^a	- 15.4%	2.63 ± 0.58	1.88 ± 0.52 ^{bc}	- 28.5%
TG(mmol/L)	1.63 ± 0.73	1.37 ± 0.58	- 20.0%	1.50 ± 0.68	1.15 ± 0.37 ^a	- 23.3%
HDLc(mmol/L)	1.01 ± 0.19	1.14 ± 0.21 ^a	13.7%	1.06 ± 0.24	0.91 ± 0.17 ^{bc}	- 14.2%

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; c为 $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较。

2.3 治疗前后血清氧化型低密度脂蛋白水平和对氧磷酶 1 活性的变化

两组 ACS 患者在治疗前血清 ox-LDL 浓度和 PON1 活性差异无显著性。治疗后两组血清 ox-LDL

水平均显著下降, PON1 活性均显著增高 ($P < 0.01$), 尤以治疗组的改变更为明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 3)。

表 3 两组 ACS 患者治疗前后血清对氧磷酶 1 活性、氧化型低密度脂蛋白水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组			治疗组		
	治疗前	治疗后	变化率	治疗前	治疗后	变化率
PON1(kU/L)	182.5 ± 76.3	199.9 ± 83.6 ^a	9.5%	225.2 ± 59.0	254.5 ± 66.7 ^{ab}	13%
ox-LDL(μ g/L)	610.7 ± 86.7	495.3 ± 84.7 ^a	- 18.9%	603.9 ± 96.6	412.0 ± 51.5 ^{ab}	- 31.7%

a为 $P < 0.01$, 与治疗前相比; b为 $P < 0.01$, 与对照组治疗后相比。

2.4 血清氧化型低密度脂蛋白、对氧磷酶 1、血脂之间的相关性分析

相关分析发现, ACS 患者基线时的血清 ox-LDL

水平、PON1 活性与 TC、LDL、HDL、TG 水平不相关, 治疗后两者的变化值与上述血脂指标的变化之间亦无相关关系 ($P > 0.05$), 而基线时及治疗后的 PON1

活性与 ox-LDL 水平之间呈显著负相关 ($r = -0.669$, $P < 0.01$; $r = -0.682$, $P < 0.01$)。

2.5 药物安全性评估

两组治疗前后血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、肌酸激酶 (CK)、肌酐 (Cr) 以及心电图 QT 间期和校正的

QT 间期 (QTc) 与治疗前相比均无明显变化 (表 4)。观察期间, 治疗组 1 例出现腹泻, 继续服药后自行缓解。两组均无过敏、肌肉触痛、乏力等现象。治疗组未见心电图 QT 间期和 QTc 延长, 亦未见严重心律失常。

表 4 治疗前后药物安全性指标变化

指 标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT (U/L)	38.3 ± 8.3	30.3 ± 5.5	35.8 ± 8.5	36.5 ± 7.6
CK (U/L)	82.1 (44.9~144.7)	74.4 (55.7~92.6)	65.9 (54.2~503.4)	61.5 (49.6~95.9)
CR (μmol/L)	82.8 (66.0~89.2)	85.0 (69.0~89.9)	94.8 (72.8~108.9)	86.8 (78.2~98.4)
QT (ms)	407 ± 57	405 ± 39	400 ± 33	405 ± 30
QTc (ms)	439 ± 44	440 ± 33	445 ± 41	447 ± 26

正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布资料用中位数 (P25, P75) 表示。

3 讨论

他汀类药物具有调脂、稳定斑块、改善内皮功能、抗炎和抗氧化等多效性作用。大量临床研究已证实长期应用他汀可降低冠心病的发病率和病死率^[9-10]。阿托伐他汀降脂作用较强且安全性高, 循证医学证据较多, 已得到临床医生的广泛认可。普罗布考是另一类具有降脂和强大抗氧化作用的药物。它一方面可以竞争性抑制胆固醇合成系统中的限速酶—甲羟戊二酰辅酶 A, 以及降低甲羟戊酸-焦磷酸脱羧酶活性, 抑制胆固醇的生物合成^[11]; 另一方面可通过 LDL 受体或非受体机制加速 LDLC 的分解代谢过程^[12]从而发挥降脂作用。本研究显示, 在 ACS 患者中联合使用阿托伐他汀加普罗布考治疗 4 周, 可使 TC、LDLC、HDLc、TG 分别下降 28.1%、28.5%、14.2% 和 23.3%, 与单用阿托伐他汀治疗的对照组相比 TC 和 LDLc 降低更为明显, 但 HDLc 水平亦有明显下降。这提示在阿托伐他汀治疗基础上加用普罗布考可进一步降低 ACS 患者的 TC 和 LDLc 水平, 但普罗布考降低 HDLc 的作用不能被阿托伐他汀所抵消, 这与以往的报道相符^[7]。动物实验显示普罗布考可增加清道夫受体 B 族 1 型蛋白在人和兔肝脏内的表达, 增加肝细胞对 HDL 胆固醇酯的摄取^[5]。另外普罗布考还可增加血浆中胆固醇酯转移蛋白和载脂蛋白 E 的水平, 促使外周组织包括病变的动脉壁将胆固醇转运到肝脏, 从而使肝脏可以清除更多的胆固醇^[13]。

大量研究显示 ACS 患者血清 ox-LDL 水平增高, 且与疾病的严重程度相关^[14-15]。而 PON1 是一

个重要的心血管保护因子, 抗氧化作用是其心血管保护作用的主要机制之一。PON1 活性降低可以导致机体抗氧化能力下降, 从而促进动脉粥样硬化的发生和发展, 是冠心病的独立危险因素^[4]。研究显示他汀类药物除了降脂作用之外, 还具有抗氧化作用, 能够清除活性氧, 抑制脂质过氧化物的产生, 提高 LDL 的抗氧化能力^[16-17]。在冠心病一级预防中, 辛伐他汀能够使 ox-LDL 降低 34%, 而二级预防治疗能够使 ox-LDL 降低 11%^[18]。Sardo 等^[19]报道阿托伐他汀 10 mg 治疗 3 周即可增强 PON1 活性, 提高 LDL 的抗氧化能力。体外研究发现阿托伐他汀能够通过抗氧化作用保护 PON1 活性。本研究发现, ACS 患者给予 10 mg 阿托伐他汀治疗 4 周后可使 ox-LDL 显著下降, PON1 显著上升, 提示阿托伐他汀具有抗氧化, 与以往研究报道一致^[19]。

普罗布考具有强大的抗氧化作用, 在目前已知的抗氧化药物中作用最强, 被作为大多数抗氧化药物的阳性对照^[20]。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氧基, 有效降低血浆氧自由基浓度, 抑制 ox-LDL 的形成。Reaven 等^[21]发现 LDL 氧化易感性下降与 LDL 中普罗布考浓度呈正相关。Singla 等^[22]用普罗布考治疗缺血再灌注损伤大鼠, 发现普罗布考组再灌注损伤后的心肌抗氧化酶—谷胱甘肽过氧化物酶活性高于对照组。虽然目前对 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 PON1 有关。

阿托伐他汀和普罗布考在调脂的同时都具有抗氧化作用, 在 ACS 患者中两者联合使用能否产生协

同的抗氧化作用,目前国内外相关研究报道甚少。本研究显示,在 ACS 患者中阿托伐他汀 10 mg/d 与普罗布考 1 000 mg/d 联用 4 周后, ox-LDL 水平显著降低, PON1 活性显著增高,与单用阿托伐他汀 10 mg/d 对照组相比差异有显著性意义,提示两者联用有协同的抗氧化作用。相关分析发现基线时的 ox-LDL 水平与 PON1 活性呈显著负相关,这说明体内氧化应激反应增强与 PON1 活性降低有关。

本研究还显示,血清 ox-LDL 水平和 PON1 活性与血脂各成分之间无相关关系。以往亦有研究发现,小剂量普罗布考 (250 mg/d) 治疗在不影响血脂代谢的情况下,可提高 LDL 的抗氧化活性^[23]。Deakin 等^[24]在用辛伐他汀治疗高胆固醇血症患者时,也未发现 PON1 与血脂成分有关。以上结果提示阿托伐他汀和普罗布考的抗氧化作用是独立于降脂作用之外的。

他汀类药物最主要的副作用是肝脏和肌肉毒性。普罗布考最常见的不良反应为胃肠道不适,罕见的有心电图 Q-T 间期延长、室性心动过速等。有研究报道普罗布考对肝脏可能有保护作用,非酒精性脂肪肝患者经该药治疗,可明显降低患者的血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平^[25]。因此,普罗布考与他汀类药物合用可能有助于减少他汀类药物对肝脏的不利影响。本研究中两者合用 4 周,未发现肝功能受损的病例,也未见过敏、肌肉触痛和血清肌酸激酶增高等现象。服用普罗布考的患者心电图检查未出现 QT 间期和 QTc 延长,也未出现新发心律失常等不良事件。

[参考文献]

- [1] Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**(5): 844-848
- [2] David L, Rainwater Sue Rutherford, et al. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity [J]. *Heredity*, 2009, **102**(2): 147-154
- [3] Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice [J]. *Circulation*, 2002, **106**(4): 484-490
- [4] Mackness B, Durrington P, McKelvie P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study [J]. *Circulation*, 2003, **107**(22): 2 775-779
- [5] 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 hypercholesterolemia rabbits [J]. *Int J Cardiol*, 2007, **115**(1): 29-35
- [6] Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. PON1 esterase and peroxidase-like activities [J]. *Circulation*, 2000, **101**(21): 2 510-517

- [7] Anderson TJ, Meredith JE, Yeung AC. The Effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion [J]. *N Engl J Med*, 1995, **332**(8): 488-493
- [8] Gan KN, Smolen A, Eckerson HW. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase: Evidence for one esterase catalyzing both activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 1991, **19**(1): 100-106
- [9] Douwe J, Mukherjee Paul L, et al. The effect of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy on markers of inflammatory and oxidative stress [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2007, **21**(2): 91-97
- [10] 李凝旭, 李庚山, 李建军, 等. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **12**(10): 268-270
- [11] Michihara A, Sawamura M, Yamori Y. Probucol decreases mevalonate pyrophosphate decarboxylase in the rat liver [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, **26**(10): 1 484-486
- [12] 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): 2 422-427
- [13] Umeji K, Umemoto S, Itoh S, et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(5): H 2 522-532
- [14] Ehara S, Ueda M, Nanuko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2001, **103**(15): 1 955-960
- [15] 骆杨平, 赵水平, 李江, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清屏酶 1 活性的变化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **12**(4): 341-344
- [16] Tan SM, Sent M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemia patients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**(9): 2 113-119
- [17] Kiranbir Josan, Finkley A, McAlister. Cholesterol lowering for secondary prevention: What statin dose should we use [J]? *Vasc Health Risk Manag*, 2007, **3**(5): 615-627
- [18] Tavrilou A, Efthimiadis A, Efthimiadis I, et al. Antioxidant effects of simvastatin in primary and secondary prevention of coronary heart disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, **62**(6): 485-489
- [19] Sando MA, Campo S, Bonaiuto M. Antioxidant effect of atorvastatin is independent of PON1 gene T(-107)C, Q192R and L55M polymorphisms in hypercholesterolemia patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, **21**(5): 777-784
- [20] 赵水平, 洪绍彩, 邓平, 等. 普罗布考对主动脉粥样斑块形成及血栓调节蛋白的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14**(6): 503-507
- [21] Reaven PD, Parthasarathy S, Beltz WF, et al. Effect of probucol dosage on plasma lipid and lipoprotein levels and on protection of low density lipoprotein against in vitro oxidation in humans [J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**(3): 318-324
- [22] Singla DK, Kaur K, Sharma 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
- [23] Lankin VZ, Tkachev AK, Kukharuk VV, et al. Antioxidants decrease the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, **249**(1-2): 129-140
- [24] Deakin S, Leviev I, Guemier S, et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(11): 2 083-089
- [25] Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study [J]. *J Hepatol*, 2003, **38**(4): 414-418

(此文编辑 李小玲)