

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

普罗布考联合阿托伐他汀和阿司匹林治疗颈动脉粥样硬化的疗效

巴玉兰¹, 宝音², 杨新玲^{1*}

(¹新疆医科大学第一附属医院神经医学中心, 乌鲁木齐 830054; ²乌鲁木齐市第一人民医院内一科, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的 观察普罗布考、阿托伐他汀、阿司匹林联合应用(PAS疗法)对颈动脉粥样硬化症的疗效。**方法** 入选73例经B超证实有颈动脉粥样硬化斑块的患者, 随机分为PAS组和AS组, 随访6个月。其中PAS组37例, 给予普罗布考0.375g×2次/d、阿托伐他汀10mg/d、阿司匹林100mg/d; AS组36例, 给予阿托伐他汀10mg/d、阿司匹林100mg/d。观察治疗前后患者的血脂水平、血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)及血清C反应蛋白(CRP)水平, 超声检测治疗前后颈动脉内-中膜厚度(IMT)及斑块厚度。**结果** 治疗前PAS组及AS组血脂、ox-LDL、CRP、IMT及斑块厚度基线水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后PAS组及AS组以上指标均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 除TG和HDL-C外, PAS组较AS组降低更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 普罗布考联合阿托伐他汀和阿司匹林治疗在降低血脂的同时, 可降低患者的ox-LDL及CRP水平, 疗效较单纯阿托伐他汀和阿司匹林治疗明显, 同时也可改善患者的IMT及斑块总面积; 稳定颈动脉粥样硬化斑块需长期干预治疗及随访观察。

【关键词】 动脉粥样硬化; 普罗布考; 阿托伐他汀; 阿司匹林

【中图分类号】 R543.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00005

Therapeutic efficiency of probucol combined with atorvastatin and aspirin in treatment of carotid atherosclerosis

BA Yulan¹, BAO Yin², YANG Xinling^{1*}

(¹Center of Nerve Medicine, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; ²First Department of Internal Medicine, First People's Hospital of Urumqi, Urumqi 830011, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of combined therapy of probucol, atorvastatin, and aspirin (PAS) on carotid atherosclerosis. **Methods** A total of 73 ultrasonography-identified carotid atherosclerosis patients who admitted in our hospital from January 2011 to January 2012 were enrolled in this study. They were prospectively and randomly divided into 2 matched groups: PAS treatment group ($n=37$) and atorvastatin plus aspirin (AS) control group ($n=36$). The patients from PAS treatment group received a treatment of probucol 0.375g/times, twice daily, atorvastatin 10mg/d, and aspirin 100mg/d for 6 months, and those of AS control group were treated with atorvastatin 10mg/d, and aspirin 100mg/d for same duration. Before and after treatment, the serum levels of lipids, including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) and C-reactive protein (CRP) were detected. Carotid intima media thickness (IMT) and plaque thickness were examined by ultrasonography. **Results** There was no significant difference in the serum levels of lipids, ox-LDL and CRP, and IMT and plaque thickness in PAS treatment group and the AS control group before treatment ($P > 0.05$). But after treatment, all above indicators were significantly decreased than those before treatment ($P < 0.05$). Except TG and HDL-C, PAS treatment group had more significant decrease in these indicators compared with AS control group ($P < 0.05$). **Conclusion** PAS combination therapy decreases the serum lipids, and simultaneously reduces the serum levels of ox-LDL and CRP significantly, with better effects than the AS combination. This treatment evidently attenuates IMT and total scores of plaque. But its effect on carotid atherosclerotic plaque needs long-term intervention and follow-up.

【Key words】 atherosclerosis; probucol; atorvastatin; aspirin

动脉粥样硬化是目前引起心脑血管疾病的主要病因之一, 发病率高, 危害性大, 病情进展凶险, 死亡率及致残率均较高。在长期的临床实践中虽然

他汀类药物及阿司匹林的抗AS临床疗效已得到公认, 但仍有一部分患者在服药及血脂达标的情况下AS斑块形成、破裂, 造成一系列缺血性脑血管疾病。

而目前研究发现从脂质条纹形成到斑块破裂,“炎症损伤”及“氧化应激”始终贯穿了AS的发生、发展,成为致AS的关键因素及主要诱因。普罗布考是目前提出的一种新型抗氧化剂,具有抗炎、抗氧化等多种作用。本研究旨在通过将普罗布考、阿托伐他汀、阿司匹林三药联合(PAS疗法)与阿托伐他汀、阿司匹林二药联合(AS疗法)对比应用于颈动脉粥样硬化患者,观察其疗效,评估三联用药是否优于二联用药,以期为颈动脉粥样硬化患者提出更优的治疗方案,进一步改善AS斑块的稳定性,减少缺血性脑血管疾病的发生。

1 对象与方法

1.1 对象

以2011年1月至2012年1月在新疆医科大学第一附属医院就诊的伴有颈动脉粥样硬化的患者为研究对象,最终完成试验者73例。

1.2 纳入标准

(1)经体外颈部血管超声检查确诊存在颈动脉粥样硬化,以颈动脉中层内膜厚度(intima media thickness, IMT)为主要依据;(2)年龄在18~70岁之间,性别不限;(3)签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)对药品过敏者。(2)药品不良反应可能引起心电图Q-T间期延长和严重室性心律失常,故在下列情况下禁用:①近期心肌损害,如新近心肌梗死者;②严重室性心律失常,如心动过速患者;③有心源性晕厥或不明原因晕厥者;④有Q-T间期延长者;⑤正在服用延长Q-T间期的药物者;⑥血钾或血镁过低者。(3)合并有严重心、肝、肾功能不全者。(4)精神病患者或痴呆。(5)服用可能干扰研究的药物者。(6)不能配合试验中途退出者。

1.4 分组及治疗方法

采用随机对照开放式研究方法,将符合纳入、排除标准的73例患者根据就诊顺序,按随机分配表分为两组: PAS实验组, AS对照组。(1) PAS组(37例): 给予普罗布考片(P, 之乐, 山齐鲁制药有限公司) 0.375g × 2次/d; 阿司匹林片(A, 拜阿司匹灵, 拜耳医药保健有限公司) 100mg/d; 阿托伐他汀钙(S, 立普妥, 辉瑞制药有限公司) 10mg/d; (2) AS对照组(36例): 给予阿司匹林片100mg/d; 阿

托伐他汀钙10mg/d。两组均连续服药6个月。

1.5 观察指标

1.5.1 实验室指标 全部受试患者在治疗前于清晨空腹抽取肘9ml正中静脉血,行血液生化检查。具体包括血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)],肝、肾功能, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)水平。

1.5.2 颈部超声检查 所有入选患者均行颈动脉颅外段超声检查。由专人操作,使用荷兰飞利浦IE 33型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为7.0~12.0MHz,检测颈动脉IMT及斑块厚度。(1) IMT测量范围:检测颈动脉全程,主要测定颈总动脉远段(颈动脉膨大部近端)1cm、分叉处1cm、分叉处远端颈内动脉1cm,总计长度约为3cm的颈动脉段的近侧壁(前壁)与远侧壁(厚壁),在心室舒张末期测量;(2)颈动脉粥样硬化诊断标准:上述颈动脉段范围内,任意点IMT增厚 ≥ 1.0 mm,或发现斑块(定义为局部血管壁隆起、增厚、管腔狭窄, $IMT \geq 1.3$ mm);(3)颈动脉粥样硬化斑块总积分:采用Crouse方法^[1],先分别将同侧颈动脉各个孤立的AS斑块的厚度进行相加,从而得到该侧颈动脉的斑块积分,不考虑各个斑块的长度;然后取双侧颈动脉斑块积分之和即为斑块总积分。

1.6 统计学处理

所有试验数据采用SPSS 17.0统计软件处理,进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用 χ^2 检验。组内自身治疗前后变化比较采用配对设计资料的 t 检验。两组组间的比较采用两个独立样本的 t 检验。所测指标均符合正态分布,采用两个独立样本的 t 检验之前,均行方差齐性检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况

入选患者73例,随访6个月。其中PAS组37例,男28例,女9例,年龄38~70岁,平均年龄(53.27 ± 8.73)岁; AS组36例,男26例,女10例,年龄40~68岁,平

均年龄 (58.05 ± 6.47) 岁。两组患者一般情况, 包括年龄、性别和民族组成、吸烟情况、患有冠心病、高血压、糖尿病以及合并用药情况等均无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.2 两组脂代谢指标水平比较

治疗前, 两组各项观察脂代谢指标水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, PAS组的TG、TC、LDL-C、HDL-C水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$); AS组的TG、TC、LDL-C水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), HDL-C水平无显著降低 ($P > 0.05$); 与AS组相比, PAS组TC、LDL-C水平降低更明显 ($P < 0.05$; 表1)。

2.3 两组ox-LDL、CRP水平比较

治疗前, 两组ox-LDL、CRP水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, PAS组及AS组血清ox-LDL、CRP水平较治疗前均有下降 ($P < 0.05$), PAS组ox-LDL、CRP水平较AS组降低更明显 ($P < 0.05$; 表2)。

2.4 两组颈动脉超声指标比较

治疗前, 两组颈动脉超声观察指标差异无统计学意义。治疗后, PAS组及AS组IMT及斑块总积分均较治疗前有下降 ($P < 0.05$), PAS组IMT、斑块总积分较AS组降低更明显 ($P < 0.05$; 表3)。

3 讨论

AS是一种全身性、弥漫性的血管壁疾病, 且进展缓慢。其发病机制是多重复杂因素综合作用的结果, 与血脂紊乱、内皮功能受损、血栓形成等多方面因素有关。最近, 基于信号转导和基因调控水平的研究发现“炎症、氧化应激”是AS发生的关键因素及主要诱因, 始终贯穿AS的发生、发展。阿托伐他汀与阿司匹林联用是目前基础的抗AS治疗方案, 但仍有一部分患者在服药及血脂达标的情况下发生AS, 继而出现一系列缺血性脑血管事件, 其疗效仍有不足之处。本研究提出了新的PAS疗法, 即普罗布考、阿托伐他汀、阿司匹林三联用药观察抗AS疗效。

3.1 PAS疗法对血脂的影响

他汀类药物是目前最广泛应用于临床的调脂药之一, 一般认为10mg阿托伐他汀可降低TC27%, LDL-C34%, TG10%~20%, 同时可升高HDL-C不同。国内外已经有多项研究证实了他汀类药物在脑卒中预防治疗中的明显优势。国外在一项含有215例急性缺血性卒中的研究中发现, 如果在前3天未用他汀类药物, 可以增加脑梗死的体积, Rankin评分增加, 3个月时死亡率和再住院率增加^[2]。相关研究也提示他汀类药物有潜在

表1 两组患者治疗前后脂代谢指标比较
Table 1 Indices of lipid metabolism in two groups before and after treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PAS组	37	2.69 ± 1.87	2.17 ± 1.62*	4.89 ± 1.32	3.65 ± 1.17*#	3.01 ± 0.81	2.26 ± 0.72*#	1.14 ± 0.26	1.11 ± 0.25*
AS组	36	2.29 ± 0.92	1.79 ± 0.80*	4.41 ± 0.75	4.24 ± 0.64*	2.78 ± 0.73	2.28 ± 0.68*	1.18 ± 0.34	1.16 ± 0.31

注: TG: 甘油三酯, TC: 总胆固醇, LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与AS组比较, # $P < 0.05$

表2 两组患者治疗前后ox-LDL、CRP水平比较
Table 2 ox-LDL and CRP in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ox-LDL(mmol/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PAS组	37	21.57 ± 1.83	17.91 ± 1.60*#	3.58 ± 1.75	2.68 ± 1.64*#
AS组	36	21.09 ± 1.56	19.12 ± 1.46*	3.35 ± 1.85	2.75 ± 1.75*

注: ox-LDL: 氧化型低密度脂蛋白; CRP: C-反应蛋白。与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与AS组比较, # $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后IMT及斑块总积分的变化
Table 3 Intima media thickness of carotid artery and total plaque score in two groups before and after treatment (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IMT		斑块积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PAS组	37	1.17 ± 0.17	0.95 ± 0.10*#	4.70 ± 6.35	4.08 ± 6.01*#
AS组	36	1.16 ± 0.17	1.01 ± 0.13*	5.40 ± 4.47	5.07 ± 4.29*

注: IMT: 颈动脉内-中膜厚度。与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与AS组比较, # $P < 0.05$

的神经保护作用^[3]。普罗布考最初作为一种新型调脂药应用于临床,可有效降低TC、LDL-C水平。目前认为其机制如下^[4]:(1)竞争性抑制胆固醇合成系统中的限速酶HMC-CoA还原酶,抑制胆固醇的生物合成;(2)抑制载脂蛋白B(apoB)的合成,进一步减少了LDL-C的生成;(3)通过受体或非受体机制加速LDL-C的分解代谢过程;(4)使肝细胞表面的LDL-C受体数量增多、活性增强,有助于LDL-C的清除。对于HDL-C虽能降低其浓度,但可通过促进HDL-C亚型的转变、升高胆固醇酯转运蛋白(Cholesterol esters transfer protein, CETP)的浓度和活性等,增强HDL-C的胆固醇逆转运^[5],从而具有AS作用。

本研究结果显示,PAS治疗后患者TG、TC、LDL-C、HDL-C较治疗前都有降低。AS治疗后TG、TC、LDL-C水平较治疗前也有降低,而HDL-C水平治疗前后差异无统计学意义,PAS治疗降低TC、LDL-C效果优于AS治疗。这与既往国内外报道一致^[4,6]。国内王素香^[7]等建立AS兔模型,给予PAS治疗,发现降低TC、LDL-C的水平显著优于他汀治疗。本研究中PAS治疗与AS治疗降低TG的效果无明显差异性,这可能与普罗布考对外周血TG的影响较小有关,也有研究提出可降低TG并与疗效时间长短有关。由此可见普罗布考、阿托伐他汀都是有效的降脂药,三者联用比二联用药效果较好,且长期应用可能更能达到稳定的血脂水平,有利于抗AS的发生、进展。

3.2 PAS疗法对ox-LDL和CRP的影响

“氧化修饰假说”确立了ox-LDL的中心作用。近期大量研究发现,AS的发生、发展与ox-LDL密切相关,并已确认动脉壁中ox-LDL的持续存在是造成动脉壁慢性损伤的重要因素^[8]。CRP不仅是一种炎症标记物,而且还直接参与了AS的病理生理过程。越来越多的研究表明血清CRP浓度升高与脑卒中有关,认为其与高血压、糖尿病一样,是脑卒中预后的独立危险因素^[9]。

普罗布考分子结构中存在着两个易被氧化的酚羟基,使普罗布考成为一种被摄入后能够富积于LDL-C并易于进入动脉内膜的抗氧化物质^[10]。其抗氧化作用主要表现在以下几个方面:(1)有效抑制LDL氧化形成ox-LDL,抑制ox-LDL引起的单核细胞黏附和迁移^[11];(2)在体内外可抑制由Cu²⁺诱导的巨噬细胞内的LDL-C脂质氧化^[12];(3)可

在细胞膜内清除自由基。近期研究也表明他汀类药物有抗炎、降低CRP、稳定斑块等非调脂作用,并越来越受到关注。

普罗布考、阿托伐他汀都具有抗炎、抗氧化的作用,二者联用是否更有效是本研究的重点。本研究中患者接受PAS疗法和AS疗法后血清ox-LDL、CRP水平降低,接受PAS疗法的患者血清ox-LDL、CRP水平降低更明显。以上结果说明普罗布考、阿托伐他汀、阿司匹林均具有抗炎、抗氧化的能力,三联用药的效果优于二联用药,这与既往报道一致^[13,14]。说明普罗布考和阿托伐他汀联用能够产生更好的协同作用,且无明显不良反应增加(本研究未出现明显的不良反应)。

3.3 PAS疗法对IMT及粥样硬化斑块的影响

众所周知,临床上的大部分心脑血管急性事件的发生,是由于斑块破裂基础上血栓形成引起的。相对而言不稳定性斑块更容易发生破裂。国外研究显示,单一用他汀类或单一用普罗布考对逆转斑块的作用有限,而两者合用在动物实验中可使内膜厚度下降、巨噬细胞减少,对斑块有逆转作用^[15]。本研究随访6个月时间,接受PAS疗法和AS疗法的患者IMT及斑块总积分均能降低,而PAS疗法降低更明显。该结果与既往研究结果一致^[14]。另赵晓辉等^[16]的研究表明,普罗布考与阿托伐他汀联合用药组不稳定性斑块积分在治疗前及治疗后6个月、12个月、24个月随着治疗时间进行性降低,各时间点差异均有统计学意义,提示要稳定颈动脉粥样硬化斑块需要更长期的治疗干预。

总之,调脂、抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、稳定斑块是目前综合治疗颈动脉粥样硬化的关键。本研究结果表明普罗布考、阿托伐他汀和阿司匹林三联用药的效果优于二联用药。同时,研究中未出现明显的不良反应,提示PAS联合疗法是安全的、有效的。但由于本研究样本量小,随访时间短,未进行临床事件的随访,PAS疗法的远期疗效在本研究中并未得到明确证实,而对颈动脉IMT及斑块的影响需要长期的干预治疗、随访观察。因而,我们仍需要更多的大规模随机对照临床试验来进一步为PAS疗法提供有力的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] Crouse JR, Harpoll GH, Kahl FR, *et al.* Evaluation of scoring system for extracranial atherosclerosis extent with

- B-mode ultrasound[J]. Stroke, 1986; 17(2): 270-272.
- [2] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, *et al.* Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized trial[J]. Neurology, 2007, 69(19): 904-910.
- [3] Sanossian N, Ovbiagele B. Drug insight: translating evidence on statin therapy into clinical benefits[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2008, 4(1): 43-49.
- [4] 李英, 朱榆红. 普罗布考、阿托伐他汀钙与阿司匹林合用对动脉粥样硬化的疗效[J]. 临床医学, 2010, 30(5): 12-14.
- [5] 莫中成, 廖端芳, 唐朝克. 普罗布考与高密度脂蛋白[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 791-793.
- [6] Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, *et al.* Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy[J]. 2005, 46(5): 833-843.
- [7] 王素香, 王拥军, 伊洪超, 等. PAS综合疗法对兔动脉粥样硬化病变的干预[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(8): 628-632.
- [8] Jaber J, Murin J, Kinova S, *et al.* The role of infection and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Vnitř Lek, 2002, 48(7): 657-666.
- [9] Gracia-Naya M, Uson-Martin M, Serran-Gonzalez G, *et al.* Predictive value of serum ferritin in the prognosis of acute cerebrovascular accident[J]. Rev Neurol, 1997, 25(148): 1892-1896.
- [10] 莫中成, 廖端芳, 唐朝克. 普罗布考与高密度脂蛋白[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 791-793.
- [11] 李婷婷, 郭媛. 普罗布考抗动脉粥样硬化作用机制及研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(9): 1390-1392.
- [12] 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): H2522-H2532.
- [13] 秦保锋, 支惠萍, 郭咏梅. 普罗布考、阿司匹林和他汀类药物联合应用对动脉粥样硬化患者的血脂和C-反应蛋白水平的影响[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2010, 7(2): 72-74.
- [14] 李绍发, 梁柯. 抗氧化、抗血小板和降脂三联疗法治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(2): 134-136.
- [15] Sawayama Y, Tatsukawa M, Kikuchi K, *et al.* Effect on carotid atherosclerosis of probucol plus levofloxacin for chlamydia pneumoniae infection[J]. J Infect Chemther, 2007, 13(2): 92-98.
- [16] 赵晓辉, 周媛, 陈翠荣. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(5): 380-384.

(编辑: 王雪萍)

· 消息 ·

《老年心脏病学》(第三版) 优惠销售

由我国老年医学开拓者、老年心脏病学奠基人王士雯院士, 和解放军 306 医院钱方毅教授、首都医科大学附属北京安贞医院周玉杰教授主编的《老年心脏病学》(第三版) 已与 2012 年 10 月正式出版。

《老年心脏病学》于 1987 年问世, 1998 年发布第二版。该书是我国第一部老年心脏病学专著, 出版后受到广大临床医师和读者的好评与欢迎, 曾获国家优秀图书奖。该书第三版的编写邀请了我国百余位著名心血管病专家参与, 经过 1 年多的努力, 在第二版的基础上, 内容扩展为 11 篇, 104 章, 约 260 万字, 既吸收了国外老年心脏病学的新进展, 也有我国自己的创新性内容, 是一部具有中国特色的老年心脏病学大型精品著作。

《老年心脏病学》第三版具有以下特点: 全书突出“老年”, 紧密围绕老年人心脏病学的特点; 体现了循证医学在指导老年心脏病诊断治疗中的重要作用; 理论联系实际, 内容新颖, 充分反映了国内外各领域的新进展与新观点, 具有很强的可读性和指导性。

为答谢广大读者对《中华老年多器官疾病杂志》的关心和厚爱, 现对本刊作者和读者实行图书定价 8.5 折的优惠政策。有意者请联系本刊编辑部订购。

联系人: 富 然

电话: 010-66936756

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn