doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.020

进口普罗布考治疗高脂血症的疗效观察 *

鹿亚平[1] 徐 勇[2△] 张会明[1] 张 殷[2] 王 晶[2] 智 光[2] 周 肖[2] 杨 波[2]
王雷利[3] 郭晓东[4]

（1 解放军总后司令部管理保障局第二门诊部内科 北京 100071；2 解放军总医院心内科 北京 100853；
3 解放军总装备部试验装备物资采购局 北京 100053；4 解放军第 302 医院 北京 100039）

摘要 目的：观察进口普罗布考对高脂血症患者的降脂作用，并评价其疗效。**方法：**纳入符合要求的高脂血症患者 264 例，应用优效性设计，并随机分为实验组（普罗布考）和对照组（安慰剂），其中实验组 127 例，对照组 137 例。检测总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、氧化低密度脂蛋白（oxLDL）等血脂指标；分别于访视 0、访视 2、访视 3 时进行测量，共观察 8 周。**结果：**实验后 4 周及 8 周 TC 与 LDL-C 均较实验前降低，且普罗布考对 TC 和 LDL-C 的降低作用明显优于安慰剂；实验后 4 周及 8 周 oxLDL 在两组间均无明显降低，且试验后普罗布考与安慰剂组间无差异；实验后 4 周及 8 周普罗布考对 TG 均有降低趋势，但是与安慰剂相比没有统计学意义；而普罗布考降低 HDL-C 较安慰剂显著。**结论：**本试验证实进口普罗布考对降低中国高血脂症患者血脂中 TC、LDL-C、HDL-C 有明显作用，适宜推广。

关键词：高脂血症；进口普罗布考；疗效
中图分类号：R589.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2014)18-3479-04

Observation on the Effect of Imported Probucol in Patients with Hyperlipidemia*

LU Ya-ping[1], XU Yong[2△], ZHANG Hui-ming[1], ZHANG Yin[2], WANG Jing[2], ZHI Guang[2], ZHOU Xiao[2], YANG Bo[2], WANG Lei-li[3], GUO Xiao-dong[4]

(1 Department of Internal Medicine, the Second Clinic in Administration and Security Bureau of Headquarters of the General Logistics Department of PLA, Beijing, 100071, China; 2 Department of Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China; 3 Bureau of Experimental Equipments and Materials Procurement, the General Armament Department of PLA, Beijing, 100053, China; 4 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To observe and evaluate the curative effect of imported probucol on the treatment of hyperlipemia. **Methods:** 264 patients with hyperlipemia were enrolled and randomly divided into the experimental group (probucol, n=127) and the control group (placebo, n=137). Then the total cholesterol (TC), the triglyceride (TG), the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and the other serum lipid markers were detected. The detection were taken at interview 0, interview 2 and interview 3 and the observation lasted for 8 weeks. **Results:** After 4 to 8 weeks, TC and LDL-C both decreased and the decrease was more obvious in probucol group than that of the placebo group; oxLDL showed no decrease in both groups and no differences between the two groups; TG in probucol group showed tendency of decreasing with no statistical significance compared with placebo group; HDL-C demonstrated more obvious decrease in probucol group than in placebo group. **Conclusion:** It proved that imported probucol had an evident effect in reducing TC, LDL-C and HDL-C in serum lipid of Chinese patients with hyperlipidemia and should be extensively applied.

Key words: Hyperlipidemia; Imported probucol; Effect
Chinese Library Classification(CLC): R589.2 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2014)18-3479-04

前言

高脂血症是指血浆或血清中一种或多种脂质的含量超过正常高限时的病症，一般以总胆固醇（Total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）增高，高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）的降低和（或）甘油三酯增高（triglyceride，TG）为主要特征[1,2]。近年来，随着经济的快速发展和人们生活水平的提高，饮食结构发生了巨大的变化，摄入的脂质快速增加，导致高血脂症的发病率逐年攀升。根据调查显示，我国 18 岁以上血脂异常人群已经达到 1.6 亿，在 35 岁以上的人群中，有 2500 万人同时患有高血压和高脂血症，血脂异常和高血脂症已经严重威胁我国人群特别是中老年人群的身体健康[3,4]。普罗布考（又名丙丁酚）是一种抗脂质氧化剂，具有公认的降低血清胆固醇作

* 基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目(81301239)
作者简介：鹿亚平（1978-），医师，医学硕士，主要研究方向：心血管内科心衰、高脂血症等方向
△通讯作者：徐勇，副主任医师，E-mail:laohushanshang@163.com
（收稿日期：2014-01-10 接受日期：2014-02-10）

用,是临床上较新的调节血脂药物。其降脂作用是通过降低胆固醇合成与促进胆固醇分解使血胆固醇和低密度脂蛋白降低从而达到调节血脂的目的[5,6]。本文通过对 264 例高脂血症的试验设计和观察,研究进口普罗布考对高脂血症的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入符合要求的高脂血症患者 264 例，应用优效性设计，并随机分为实验组(普罗布考)和对照组(安慰剂),其中实验组 127 例，对照组 137 例。纳入标准:(1) 签署知情同意书;(2)年龄≥ 20 岁;(3) 4.14 mmol/L(160 mg/dL)≤ LDL-C<6 mmol/L(232 mg/dL);TG<4.5 mmol/L (398 mg/dL); (4) 两年冠心病风险<10%。排除标准:(1)冠心病患者;(2)对普罗布考有过敏史或特异性反应;(3)男性 QTc 间期 >450 ms;女性 QTc 间期 >470 ms;(4)严重肝肾功能不全;(5)妊娠或哺乳期妇女等。

1.2 实验方法

两组患者分别接受为期 8 周的普罗布考(250 mg)或安慰剂(0 mg)治疗,口服,1 片 / 次,2 次 / 天。服药后第 4 周± 3 天、第 8 周± 3 天访视,分别在访视 0、访视 2、访视 3 时检测 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C、oxLDL 等血脂指标,进行疗效评价。

1.3 统计学方法

采用 SAS 9.2 软件对数据进行统计处理。TC、LDL-C、TG、HDL-C 及其改变量采用重复测量方差分析对服药前后改变量进行组间比较。两组变量比较用 Wilcoxon 秩和检验。以 P<0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

实验前两组受试者在民族、性别、血压、身高、体重等人口学资料和疾病情况均无统计学差异(P> 0.05),见表 1。

表 1 人口统计学和基线特征——计数资料(FAS)

Table 1 Demographics and baseline characteristics—counting data (FAS)

Index		Probucol group n (%)	Placebo group n (%)	P
Ethnic	Han	111 (98.23%)	120 (97.56%)	0.7214
	Other	2 (1.77%)	3 (2.44%)	
Gender	Male	31 (27.43%)	44 (35.77%)	0.1693
	Female	82 (72.57%)	79 (64.23%)	
Allergic history	Yes	11 (9.74%)	10 (8.13%)	0.6654
	No	102 (90.27%)	113 (91.87%)	
Alcohol drinking	Yes	11(9.74%)	9(7.32%)	0.5053
	No	102(90.27%)	114(92.68%)	
Smoking	Yes	15 (13.27%)	17 (13.82%)	0.9024
	No	98 (86.73%)	106 (86.18%)	
Family history	Yes	22 (19.47%)	18 (14.63%)	0.3227
	No	91 (80.53%)	105 (85.37%)	
Other medical history	Yes	66 (58.41%)	81 (65.85%)	0.2384
	No	47 (41.59%)	42 (34.15%)	
Pregnancy test	Negative	13 (11.50%)	19 (15.45%)	0.3768
	NA	100 (88.50%)	104 (84.55%)	

*Note: Chi-square test was used for intergroup comparison.

2.2 血脂指标检测结果

2.2.1 TC 与 LDL-C 变化 结果显示,TC 与 LDL-C 在不同中心与组别间有差异。4 周时,普罗布考组低于安慰剂组,差异有统计学意义(t=9.38,P<0.0001);8 周时,普罗布考组低于安慰剂组,差异有统计学意义(t=9.94,P<0.0001)。TC 较基线的下降百分比在普罗布考组和安慰剂组中分别为 4 周:18.17± 13.18%和 3.60± 12.71%;8 周:18.86± 13.85%和 2.73± 12.80%。4 周时，普罗布考组低于安慰剂组，差异有统计学意义(t=6.62,P<0.0001);8 周时,普罗布考组低于安慰剂组,差异有统计学意义(t=6.64,P<0.0001);LDL-C 较基线的下降百分比在普罗布考组和安慰剂组中分别为为 4 周:17.93± 18.65%和 4.20± 17.92%;8 周:19.41± 20.05%和 4.56± 18.85%。见表 2。

2.2.2 oxLDL 变化 两组服药 4 周与 8 周后，差别均无统计学意义(Z=1.18,P=0.2364;Z=1.18,P=0.2364)。

2.2.3 TG 和 HDL-C 变化 结果显示,HDL-C 在不同中心与组别间均有差异,TG 仅在组别间有差异，而在不同中心间无差异。4 周时,两组之间差异无统计学意义(t=1.21,P=0.2282);8 周时,两组之间差异无统计学意义(t=1.86,P=0.0646);TG 较基线的下降百分比在普罗布考组和安慰剂组中分别为 4 周:2.47± 35.81%和 -7.46± 55.89%;8 周:-1.52± 44.40%和 -13.51± 56.77%。4 周时,普罗布考组低于安慰剂组,差异有统计学意义(t=12.20,P<0.0001);8 周时,普罗布考组低于安慰剂组,差异有统计学意义(t=10.61,P<0.0001)。HDL-C 较基线的下降百分比在普罗布考组和安慰剂组中分别为为 4 周时:23.38± 15.20%和 0.42± 14.86%;8 周时:22.77± 19.51%和 -1.23± 19.97%。见表 3。

表 2 TC 和 LDL-C 改变量(FAS)

Table 2 Changes of TC and LDL-C (FAS)

Index	Interview	Probucol group		Placebo group	
		Mean value ± SD (n)	Median (Min, Max)	Mean value ± SD (n)	Median (Min, Max)
TC (mg/dL)	Baseline	258.85± 28.63 (113)	261 (164, 333)	256.98± 30.75 (123)	255 (183, 384)
	Day 28± 3	210.36± 32.99 (113)	210 (129, 289)	246.29± 34.91 (123)	240 (171, 346)
	Day 56± 3	208.53± 34.36 (113)	212 (102, 294)	248.78± 37.12 (123)	244 (157, 346)
	Baseline-(day 28± 3)	48.49± 36.08 (113)	47 (-29, 176)	10.69± 33.78 (123)	10 (-94, 102)
	Baseline-(day 56± 3)	50.32± 38.16 (113)	48 (-35, 176)	8.20± 33.81 (123)	6 (-94, 117)
LDL-C (mg/dL)	Baseline	173.50± 26.32 (111)	172 (79, 244)	172.46± 27.23 (120)	171.5 (108, 262)
	Day 28± 3	140.26± 29.49 (112)	142.5 (62, 206)	162.29± 29.04 (123)	160 (103, 254)
	Day 56± 3	137.79± 31.12 (113)	138 (46, 208)	161.76± 31.29 (123)	158 (85, 253)
	Baseline-(day 28± 3)	33.02± 31.47 (111)	33 (-56, 138)	9.58± 31.63 (120)	6 (-85, 86)
	Baseline-(day 56± 3)	35.74± 34.22 (111)	35 (-62, 145)	10.12± 33.00 (120)	7 (-84, 106)

表 3 TG 和 HDL-C 改变量(FAS)

Table 3 Changes of TG and HDL-C (FAS)

Index	Interview	Probucol group		Placebo group	
		Mean value ± SD (n)	Median (Min, Max)	Mean value ± SD (n)	Median (Min, Max)
TC (mg/dL)	Baseline	258.85± 28.63 (113)	261 (164, 333)	256.98± 30.75 (123)	255 (183, 384)
	Day 28± 3	210.36± 32.99 (113)	210 (129, 289)	246.29± 34.91 (123)	240 (171, 346)
	Day 56± 3	208.53± 34.36 (113)	212 (102, 294)	248.78± 37.12 (123)	244 (157, 346)
	Baseline-(day 28± 3)	48.49± 36.08 (113)	47 (-29, 176)	10.69± 33.78 (123)	10 (-94, 102)
	Baseline-(day 56± 3)	50.32± 38.16 (113)	48 (-35, 176)	8.20± 33.81 (123)	6 (-94, 117)
LDL-C (mg/dL)	Baseline	173.50± 26.32 (111)	172 (79, 244)	172.46± 27.23 (120)	171.5 (108, 262)
	Day 28± 3	140.26± 29.49 (112)	142.5 (62, 206)	162.29± 29.04 (123)	160 (103, 254)
	Day 56± 3	137.79± 31.12 (113)	138 (46, 208)	161.76± 31.29 (123)	158 (85, 253)
	Baseline-(day 28± 3)	33.02± 31.47 (111)	33 (-56, 138)	9.58± 31.63 (120)	6 (-85, 86)
	Baseline-(day 56± 3)	35.74± 34.22 (111)	35 (-62, 145)	10.12± 33.00 (120)	7 (-84, 106)

3 讨论

高脂血症是导致心脑血管疾病的元凶,发病率高,我国约有 9000 万人患有高脂血症。由于高血脂症病情发生与进展隐匿、逐渐,呈进行性和全身性,但同时又对心脑肾血管危害重大,是心脑血管疾病发病的基础,高脂血症常被成为“无声的杀手”[7,8]。高脂血症患者多有脂代谢的紊乱症状,并且是高血压、糖耐量异常、糖尿病的一个重要危险因素。高脂血症最重要的也是最直接的损害是加速全身动脉粥样硬化,而全身的重要器官都要依靠动脉供血、供氧,一旦动脉被粥样斑块堵塞,后果极其严重。高血脂症还可导致脂肪肝、肝硬化、胆石症、胰腺炎、周围血管疾病、跛行、高尿酸血症等[9-11]。因此,如何降低高脂血症患者体内脂质水平、有效预防和治疗高脂血症是近年来关乎中老年心血管健康的热点话题。

普罗布考(Probucol)于 1985 年在日本上市,是目前临床上较新的公认的调节血脂药物,可用于高脂血症(包括家族性高胆固醇血症和黄色瘤)的治疗[12]。其降脂作用是通过降低胆固醇合成与促进胆固醇分解使血胆固醇和低密度脂蛋白降低,还改变高密度脂蛋白亚型的性质和功能,使血高密度脂蛋白胆固醇减低[13,14]。在普罗布考和阿托伐他汀联用对动脉粥样硬化斑块的治疗效果研究中,发现普罗布考还具有强大的抗动脉粥样硬化作用[15]。在普罗布考与普伐他汀消除黄色瘤的比较研究中发现,普罗布考治疗 1 年后,除血脂明显降低外,36 例病人中有 13 例患者黄色瘤消退,而普伐他汀治疗组中仅有 1 例消退。并且对那些 HDL-C 明显降低的患者,黄色瘤的消退也更明显。提示普罗布考有可能通过减低 HDL-C 的颗粒大小而显著消除黄色瘤,但 HDL-C 的降低并没有影响其临床疗效的发挥[16]。

我们采用随机、双盲、安慰剂对照实验,结果显示经 4 周及 8 周用药后, 普罗布考组 TC 和 LDL-C 均较基线下降明显,与安慰剂组相比,普罗布考降低 TC 和 LDL-C 的效果显著且有统计学意义。这与已报道的普罗布考治疗高脂血症患者后 TC 和 LDL-C 的下降百分比相近[17],即普罗布考短期用药(小于 3 个月)降低 TC 10%~20%,降低 LDL-C 10%~20%,长期用药可降低 TC 20%~25%,降低 HDL-C 约 30%。HDL-C 的降低较安慰剂组明显在本试验中也得到证实。但有研究证实,普罗布考虽然降低 HDL-C 水平,但不影响后者的抗氧化、抗动脉粥样硬化的作用[18]。本研究中其降低胆固醇的作用与既往研究相符,对于降低胆固醇的幅度较大, 可能与本研究使用样本量不够大,存在一定的误差有关。结果还显示,普罗布考组降低 oxLDL 较安慰剂组不明显。普罗布考预防或者延缓动脉粥样硬化的发展

近年来倍受关注，它的化学结构中包含两个分子的抗氧化剂 - 丁基甲苯（BHT），在基础研究中证明其有很强的抗氧化作用[19]。在美国德克萨斯州西南医疗中心对 26 名健康受试者的研究中，显示服用 4 个月时普罗布考组显著抑制低密度脂蛋白的氧化[20]。在本研究中未观察到普罗布考组对 oxLDL 的改变量与安慰剂组有统计学差异，这一结果可能有多种原因，有待后续试验进一步验证。

综上所述，本研究证实普罗布考能够显著降低高脂血症患者血脂中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等血脂指标，具有显著的治疗效果。

参 考 文 献(References)

[1] Zhao SP. An verview of lipid regulating drugs [J]. Central South Pharmacy, 2011, 9(1): 68-71

[2] 孙继永, 马晓梅, 刘自华, 等. 丹田降脂丸与辛伐他汀联用治疗高脂血症的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(31): 6138-6141
Sun Ji-yong, Ma Xiao-mei, Liu Zi-hua, et al. Clinical Efficacy of Dantian Jiangzhi Pill Combined with Simvastatin in Treatment of Hyperlipidemia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(31): 6138-6141

[3] Wang Jian-ping, Fan Rui-hong, Wang Yan, et al. Treatment of Hyperlipoidemia by Xiaozhi Capsule: a Clinical Efficacy Research[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 33(6): 736-740

[4] Weng Chun-yan, Tang Xiao-hong, Yuan Hong, et al. The Effects of Hyperlipidemia on Early Changes of Arteries in Hypertensive Patients [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2012, 20(1): 52-56

[5] Hu G, Zhao Y, Tang Y, et al. Development of a novel model of hypertriglyceridemic acute pancreatitis in hamsters: protective effects of probucol[J]. Pancreas, 2012, 41(6):845-848

[6] Su X, Wang Y, Zhou G, et al. Probucol attenuates ethanol-induced liver fibrosis in rats by inhibiting oxidative stress, extracellular matrix protein accumulation and cytokine production[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(1): 73-80

[7] Wang Yan-li, Yu Xiao-yuan, Zhang Lu-lu, et al. Clinical effect of atorvastatin calcium in the treatment of elder patients with coro-nary heart disease complicated with hyperlipidemia[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2013, 13(6):630-631

[8] 李璇, 杨蕾, 王娟飞, 等. 番石榴叶提取物对高脂性肥胖小鼠的减肥降脂作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(31): 6001-6005
Li Xuan, Yang Lei, Wang Juan-fei, et al. Effect of Extracts from Psidium guajava Leaves on Anti-obesity and Lipid Lowering Activity in High-fat Diet Induced Obese Mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(31): 6001-6005

[9] Kim JH, Park SH, Bae SS, et al. Combinatorial effect of probucol and cilostazol in focal ischemic mice with hypercholesterolemia [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011,338(2):451-457

[10] Fan Rong, Wang Wen-qing, Li Rong, et al. Effect of nitric oxide on adiponectin-induced inhibition of platelet aggregation in hyperlipidemia rats [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2012, 28(10): 1761-1765(in Chinese)

[11] Xu Fang, Liu Ying, Wang Bin-sheng, et al. Effect of Tiaozhi Mixture on Hyperlipidemic Fatty Liver in Rats [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(10): 267-270

[12] Takechi R, Galloway S, Pallebage-Gamarallage MM, et al. Probucol prevents blood-brain barrier dysfunction in wild-type mice induced by saturated fat or cholesterol feeding [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(1): 45-52

[13] Zhou G, Wang Y, He P, et al. Probucol inhibited Nox2 expression and attenuated podocyte injury in type 2 diabetic nephropathy of db/db mice[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(12): 1883-1890

[14] Takase B, Nagata M, Hattori H, et al. Combined therapeutic effect of probucol and cilostazol on endothelial function in patients with silent cerebral lacunar infarcts and hypercholesterolemia: a preliminary study[J]. Med Princ Pract, 2014, 23(1):59-65

[15] Jiang Mei-yuan, Pang Ming, Chen Min, et al. Effect of Probucol Combined with Atorvastatin on Elderly Patients with Carotid Atherosclerosis[J]. Guangxi Medical Journal, 2013, 13(8): 980-983

[16] Colle D, Santos DB, Moreira EL, et al. Probucol increases striatal glutathione peroxidase activity and protects against 3-nitropropionic acid-induced pro-oxidative damage in rats [J]. PLoS One, 2013, 14, 8 (6): 67658

[17] Nogawa H, Kawai T, Yajima M, et al. Effects of probucol, a typical hERG expression inhibitor, on in vivo QT interval prolongation in conscious dogs[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 15, 720(1-3):29-37

[18] Yasuda G, Ando D, Hirawa N, et al. Effects of atorvastatin versus probucol on low-density lipoprotein subtype distribution and renal function in hyperlipidemic patients with nondiabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2010, 32(6):680-686

[19] Ladopoulou E, Matralis AN, Kourounakis AP. New multifunctional Di-tert-butylphenoloctahydro (pyrido/benz)oxazine derivatives with antioxidant, antihyperlipidemic, and antidiabetic action [J]. J Med Chem, 2013, 56(8): 3330-3338

[20] Inagaki M, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, et al. Effect of probucol on antioxidant properties of HDL in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(7): 643-656