

• 临床检验研究论著 •

普罗布考对急性冠脉综合征患者血浆脂联素及脂质过氧化水平的影响

郑虎¹, 李雪锋¹, 李敏¹, 周成员²

(1. 湖北医药学院附属太和医院内分泌风湿病科, 湖北十堰 442000;

2. 湖北省麻城市人民医院心血管内科, 湖北麻城 438300)

摘要:目的 观察普罗布考对急性冠脉综合征患者血浆脂联素及脂质过氧化水平的影响。方法 将 92 例急性冠脉综合征患者随机分为两组: 普罗布考组 48 例, 在常规药物治疗的基础上口服普罗布考片, 持续 8 周; 对照组 44 例, 给予常规药物治疗, 避免服用他汀类及其他抗氧化药。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血浆脂联素与氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平; 用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)浓度; 用酶法测定血脂[总胆固醇(TC)、总三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]浓度。采用随机双盲法比较治疗 8 周后, 两组患者脂联素、ox-LDL、MDA、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平的变化情况。结果 治疗前, 两组患者脂联素、ox-LDL、MDA、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 8 周后, 普罗布考治疗组患者 ox-LDL、MDA、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平较治疗前显著降低($P < 0.05$), 而脂联素水平则显著升高($P < 0.05$); 但治疗前后上述指标在对照组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组间脂联素、ox-LDL、MDA、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 普罗布考对血脂调节作用强大, 还能增高急性冠脉综合征患者血浆脂联素水平, 减轻患者氧化应激水平及由其介导的脂质过氧化损伤。

关键词:急性冠脉综合征; 血脂; 脂质过氧化; 脂联素; 普罗布考

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)20-2682-02

The effect of probucol on plasma levels of adiponectin and lipid peroxidation in patients with acute coronary syndrome

Zheng Hu¹, Li Xuefeng¹, Li Min¹, Zhou Chengyuan²

(1. Department of endocrinology and rheumatology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan,

Hubei 442000, China; 2. Department of Cardiology, People's Hospital of Ma Cheng, Macheng Hubei 438300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of probucol on the plasma levels of adiponeetin and lipid peroxidation in patients with acute coronary syndrome. **Methods** 92 patients were divided into probucol group($n=48$) and control group($n=34$). All patients were given routine treatment. Patients in the probucol group took probucol besides routine treatment. The total treatment time was 8 weeks. The plasma levels of adiponeetin and ox-LDL were measured by using ELISA method, levels of MDA were determined with thiobarbituric acid assay, and lipids(TC, TG, LDL-C, HDL-C) levels were measured by enzymatic method. Finally, plasma levels of adiponeetin, ox-LDL, MDA, TC, TG, LDL-C and HDL-C in two groups were observed randomly and double-blinded after 8 weeks. **Results** There was no significant difference about adiponeetin, ox-LDL, MDA, TC, TG, LDL-C and HDL-C levels between two groups before treatment($P > 0.05$). After treat for 8 weeks, adiponeetin increased significantly in probucol group($P < 0.05$). In contrast, the levels of ox-LDL, MDA, TC, LDL-C and HDL-C were decreased significantly($P < 0.05$). But the difference was not evident in control group($P > 0.05$). Plasma levels of those indexes were also statistically significant between two groups after treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Probucol has significant effects on regulation of lipids in plasma, it also increase adiponectin levels in acute coronary syndrome, as well as decreases lipid peroxidation levels which mediated by oxidative stress.

Key words: acute coronary syndrome; lipids; lipid peroxidation; adiponectin; probucol

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括不稳定型心绞痛, 非 ST 段抬高性心肌梗死及 ST 抬高性心肌梗死^[1]。其发生的主要机制是冠状动脉斑块破裂形成血栓或导致血管痉挛, 氧化应激、血管内皮损伤与功能失调在此过程中发挥着关键作用。因此, 抗氧化、保护血管内皮治疗成为 ACS 治疗的重要方面。脂联素(adiponectin, APN)是由脂肪细胞合成和分泌的一种特异性蛋白质, 研究显示它具有减轻氧化应激、改善血管内皮功能、抗炎等多种作用^[2-3]。普罗布考是 FDA 唯一认证的抗氧化药物, 有强大的抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗血管成形后再狭窄的作用^[4-5], 但普罗布考对 ACS 患者脂质过氧化水平及脂联素的影响尚不清楚。

本研究以 92 例 ACS 患者为研究对象, 测定他们血浆中总胆固醇(TC)、总三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-

C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、丙二醛(MDA)与脂联素水平, 并观察普罗布考对这些指标的影响, 探讨普罗布考对 ACS 保护的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 3 月至 2012 年 12 月于本院心血管内科住院 ACS 患者 92 例, 其中, 男性 54 例, 女性 34 例; 年龄 52~73 岁, 平均(61.9±10.7)岁。ACS 的诊断标准: 美国心脏病学会(ACC)、美国心脏病协会(AHA)制定的标准。所有患者均有阵发性或持续性心前区疼痛, 经心电图及心肌酶学检查, 诊断为急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UAP)和稳定型心绞痛(SAP)。排除标准: 急性感染者、4 周内服用抗炎及降脂药物者、恶性肿瘤、慢性结缔组织疾病或免疫性疾病、严重肝肾功能不全或糖尿病患者等。避免使用与普罗布考有协

同作用的药物,如免疫抑制剂、红霉素等。

1.2 研究对象分组及治疗方案 将 92 例 ACS 患者随机分为普罗布考治疗组和对照组,其中,普罗布考组有 48 例患者,对照组有 44 例患者。对照组给予硝酸酯类、阿司匹林、 β -受体阻滞剂、肝素、血管紧张素转化酶抑制剂等常规药物治疗,避免服用他汀类及其他抗氧化药。普罗布考组为在常规药物治疗的基础上加用口服药物普罗布考(商品名畅泰,山西海正堂药业有限公司),0.5 g,2 次/天,持续 8 周。

1.3 标本采集及实验方法

1.3.1 标本采集 在治疗前后,各抽取患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,置于肝素抗凝管,离心后,于 8 h 内分离血浆,完成血脂测定,剩余血浆储存于 -20 ℃ 冰箱,用于集中检测脂联素、ox-LDL 和 MDA 水平。

1.3.2 血脂测定 分别采用磷酸甘油氧化酶-过氧化酶法、胆固醇酯酶-胆固醇氧化酶法、清除法(一步法)及选择性遮蔽法(一步法)测定血浆中 TG、TC、HDL-C 浓度。LDL-C 浓度则按 Friedwald 公式 $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/2.2)$ 计算。所有生化项目测定均在日立 7170s 生化分析仪上完成。所有检测项目试剂盒均由浙江东欧生物有限公司提供。

1.3.3 脂联素和 ox-LDL 测定 采用 ELISA 法测定血浆脂联素和 ox-LDL 浓度,严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作,用酶标仪在 450 nm 处测定读数,根据标准血清浓度吸光度值计算出样本的浓度。两种 ELISA 试剂盒均由武汉优尔生科技股份有限公司提供。

1.3.4 血浆 MDA 水平测定 利用硫代巴比妥酸法测定,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。具体操作参见产品说明书。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,所有符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,治疗前后同组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血脂水平的变化 两组患者治疗前后血浆 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平见表 1。

2.2 各组 ox-LDL、MDA 水平变化 两组患者治疗前后血浆 ox-LDL 和 MDA 水平见表 1。

2.3 各组脂联素水平的变化 两组患者治疗前后血浆脂联素水平见表 1。

表 1 两组治疗前后血脂、ox-LDL、MDA 与脂联素水平测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	ox-LDL(μ g/L)	MDA(μ mol/L)	脂联素(μ g/L)
普罗布考组	48							
治疗前		5.56 \pm 0.43	1.36 \pm 0.48	3.14 \pm 0.49	1.12 \pm 0.28	596.2 \pm 168.1	14.26 \pm 3.34	5.33 \pm 1.89
治疗后		4.73 \pm 0.51*#	1.21 \pm 0.52*#	2.57 \pm 0.53*#	0.92 \pm 0.19*#	480.3 \pm 157.5*#	10.38 \pm 4.17*#	7.19 \pm 1.67*#
对照组	44							
治疗前		5.68 \pm 0.39	1.39 \pm 0.64	3.25 \pm 0.51	1.21 \pm 0.33	587.6 \pm 177.6	13.27 \pm 4.21	5.54 \pm 1.76
治疗后		5.59 \pm 0.47	1.35 \pm 0.59	3.19 \pm 0.43	1.22 \pm 0.29	578.6 \pm 173.2	13.59 \pm 3.99	5.63 \pm 1.81

*: $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨 论

动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,ACS 是由于动脉粥样斑块不稳定性增加,斑块出现溃疡、破裂,最后导致血栓的形成而引起的一组严重的急性缺血性心脏病。越来越多的证据表明,机体氧化/抗氧化体系失衡后,氧化应激作用增强,导致脂质过氧化损伤同炎症因素相互作用共同导致斑块不稳定^[6]。

ox-LDL 为 LDL 中的蛋白质及脂质成分受到自由基的攻击而被氧化修饰形成,它是机体常见的脂质过氧化产物。它可激活血管内皮细胞,使其表达细胞黏附分子,促进炎症细胞黏附和浸润。随后,巨噬细胞通过清道夫受体吞噬大量 ox-LDL 形成泡沫细胞,而泡沫细胞死亡后,脂质从泡沫细胞中释放到斑块中心,使斑块稳定性降低。此外,表明 ox-LDL 还可直接促进单核细胞活化,导致促炎症细胞因子、蛋白酶、凝血因子、自由基和血管活化分子分泌增加,后者直接抑制稳定斑块中的对斑块稳定性起作用的纤维帽结构,攻击帽中的胶原,使得冠状动脉易损斑块更加不稳定,诱发急性斑块破裂、出血及血栓形成,促进心血管事件的发生。MDA 是氧自由基与生物膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的主要终末代谢产物。LDL 可与 MDA 反应,产生较稳定终产物 MDA-LDL,后者是反应氧化应激的可靠指标。ACS 患者血浆 MDA-LDL 水平增高,提示 MDA-LDL 水平可能反应斑块不稳定性^[7]。

本研究结果表明,与对照组相比,普罗布考组患者血浆 TC、LDL-C、HDL-C 水平较治疗前均有明显下降。普罗布考

调节血脂机制主要有如下:(1)竞争性抑制胆固醇合成限速酶-甲基羟戊二酰辅酶 A(HMC-CoA),降低胆固醇的合成;(2)抑制载脂蛋白 B(apoB)的合成,通过其介导的受体或非受体机制抑制 LDL-C 的合成;(3)促进 LDL-C 的分解及排出;(4)增加肝细胞表面 LDL-C 受体数量并加强其活性,来增加对胆固醇的清除;(5)增加胆固醇的逆转运系统活性,促使外周组织中胆固醇转运至肝脏,加速其清除作用。

普罗布考组血浆中各种类型 ox-LDL 和 MDA 水平在治疗后均有明显下降,提示普罗布考除具有强大调脂作用外,还能有效对抗脂质过氧化。普罗布考的抗氧化作用主要来自于它具有氧离子捕捉和断链抗氧化的特性,其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,减轻氧化应激效应,从而抑制脂质过氧化物的生成。动物实验证实,普罗布考可通过较强的抗氧化作用抑制过氧化脂质介导的致动脉粥样硬化炎症反应^[8]。

脂联素是由脂肪细胞分泌的一种胶原样血浆激素蛋白,可通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体- α (PPAR- α)^[9]和抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号转导途径^[10],减少活性氧簇(ROS)的合成和释放。此外,研究表明,它可显著减少 ox-LDL 诱导血管内皮细胞产生超氧化物,调节氧化应激,发挥着抗炎、保护血管内皮功能等作用^[14]。有研究显示脂联素水平与斑块不稳定性程度呈显著负相关性,并与 ACS 临床类型及(下转第 2685 页)

谢状态下,诱导 β_2 -M 生成增加,使正常的平衡机制发生改变,不能够正常清除或清除缓慢。甲状腺疾病患者测定血清、尿液 β_2 -M 有利于自身免疫性甲状腺疾病的检查,并有一定参考价值^[2]。

本研究用放射免疫分析法测定 80 例甲状腺疾病患者,发现甲状腺激素升高的患者(39 例甲亢患者)血清中的 β_2 -M 浓度明显增高($P < 0.05$),甲状腺激素不高的患者和健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与其他研究报道相一致^[3-5]。甲亢是一种自身免疫性疾病,因患者免疫耐受,识别和调节功能减退,机体不能控制针对自身组织的免疫反应而发病^[6-7]。其病理生理基础为甲状腺激素分泌过多。甲亢患者血清 β_2 -M 生成增多的原因分析为 5 点:(1)甲亢患者体内高浓度甲状腺激素广泛而持续的作用,使全身有核细胞持续处于高代谢状态,促进有核细胞分泌 β_2 -M,使血清中 β_2 -M 水平增加^[8-9]。(2)甲亢时,肾脏出现一定损害。甲亢患者血中的甲状腺抗原、抗体及免疫复合物沉积在肾小球基底膜,引起患者免疫性的肾脏损伤。由于甲状腺激素分泌过多和交感神经兴奋性增高,促进物质代谢废物排出增多,大量代谢废物增加了肾脏负担^[10]。(3)甲亢时可引起高钙血症,这也可影响肾小管的浓缩功能,最终也可导致肾功能减退。(4)血清 β_2 -M 浓度增高反映体内合成增多或肾小球滤过率功能降低,因此甲亢患者肾脏损伤,可能是引起 β_2 -M 生成增多的原因之一。(5)甲亢产生的大量甲状腺激素对肝细胞有直接的毒性作用,加之耗氧量增加,肝细胞相对缺氧变性,导致肝功能损害^[11]。同时,由于 T_3 主要存在于肝细胞胞质内, T_4 主要存在于肝细胞微粒体内,肝细胞功能的下降亦影响甲状腺素的代谢,对甲亢产生恶性循环。而肝脏是合成 β_2 -M 的主要器官,肝病患者血清 β_2 -M 增加。

综上所述,甲状腺疾病患者血清 β_2 -M 水平与 T_3 、 T_4 密切

相关,在临床应用中,对 β_2 -M 升高患者,排除肾功能严重受损,测定血清 FT_3 、 FT_4 以防甲亢的漏诊;对甲亢治疗的过程,根据 β_2 -M 可逆性变化的特点,测定血清 FT_3 、 FT_4 同时检测血清 β_2 -M,可作为甲亢疗效观察的指标之一。

参考文献

- [1] 易小艳,匡金石,李艾红,等. 甲状腺疾病患者血清 β_2 -MG 与心肌酶学的改变[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(1):159-160.
- [2] 王鲁华,麦芒,欧阳小青,等. 血清、尿液 β_2 -m 对 Graves' 病患者检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2005,18(6):427-429.
- [3] 王志忠,黄瑾,陈英兰,等. 甲亢患者 β_2 微球蛋白与甲状腺激素相关性研究[J]. 山东医药,2011,51(4):94-95.
- [4] 饶惠民,孙羽,杨昌立,等. β_2 -微球蛋白对甲亢患者检测的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2009,19(9):2092-2094.
- [5] 师风国,寇祥,戴玉梅. 甲亢患者血和尿 β_2 -M 和尿 Alb 检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2005,12(1):31-54.
- [6] 卢晓,宋庆璋. 男性甲亢患者血清 β_2 -MG、TGAb、TMAb 测定的临床意义[J]. 医学检验与临床,2011,22(3):21-23.
- [7] 斯徐伟,詹乾刚,朱麒钱,等. 外周血 CD5+B 细胞与 Graves 病情活动性相关[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(2):121-122.
- [8] 张金池,陈林兴,姚映斐,等. 甲状腺疾病患者血清 β_2 -m 含量与甲状腺激素的关系探讨[J]. 江西医学检验,2005,23(1):25-26.
- [9] 吴培东,李洪娟,王肃,等. 甲亢、甲减患者血清 Cystatin C、 β_2 -MG 检测的临床意义[J]. 山东医药,2008,48(10):50-51.
- [10] 陶林,段东,李建国,等. 甲亢患者血、尿 β_2 -M 及尿 Alb 测定的临床意义[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(7):893-894.
- [11] 林琛,林少达,许文灿,等. Graves 病甲状腺功能亢进症患者 β_2 微球蛋白的变化及意义[J]. 中国热带医学,2007,7(7):1067-1070.

(收稿日期:2013-04-16)

(上接第 2683 页)

其预后密切相关,可作为预测 ACS 病变稳定程度和心血管事件发生率的预测指标^[15]。本实验中,经普罗布考治疗后,ACS 患者血浆脂联素水平显著升高,提示普罗布考发挥抗氧化机制可能还与增加脂联素分泌有关。

本研究进一步明确了普罗布考的调脂作用,并提示它能有效减轻脂质抗氧化程度,增高机体脂联素的表达,在阻止冠心病患者动脉粥样斑块形成及稳定粥样斑块方面发挥着重要作用,具体作用机制尚需通过更多的临床与基础研究明确。

参考文献

- [1] Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation, recommendations of the task force of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2000, 21(17): 1406-1432.
- [2] Maia-Fernandes T, Roncon-Albuquerque RJ, Leite-Moreira AF. Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications[J]. Rev Port Cardiol, 2008, 27(11): 1431-1449.
- [3] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue[J]. Circulation, 2003, 107(3): 671-676.
- [4] Yokoyama T, Miyaucki K, Kurata R, et al. Effect of probucol on neointimal thickening in a stent porcine restenosis model[J]. Jpn Heart J, 2004, 45(2): 305-313.
- [5] 陈卉,巢升平,张冬,等. 普罗布考对动脉粥样硬化免血脂、CRP 及斑块形成的影响[J]. 武汉大学学报:医学版, 2008, 29(6): 755-

- 758.
- [6] Shishebor MH, Hazen SL. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome[J]. Curr Atheroscler Rep, 2004, 6(3): 243-250.
- [7] Araki T, Kanaya H, Shimizu M, et al. Changes in serum malondialdehyde-modified low density lipoprotein in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris treated by coronary angioplasty[J]. J Cariaol, 2002, 38(2): 55-60.
- [8] Liu GX, Ou DM, Li LX, et al. ProbucoI inhibits oxidized-low density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to endothelial cells in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(6): 516-522.
- [9] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. Nature, 2003, 423(6941): 762-769.
- [10] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. Circulation, 2000, 102(11): 1296-1301.
- [11] Motoshima H, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity endothelial cells treated with oxidized LDL[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(2): 264-271.
- [12] 张紫薇,刘映峰,缪绯,等. 急性冠脉综合征患者超敏 C-反应蛋白、脂蛋白 a, 脂联素的悬浮芯片技术集成检测及其意义[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(1): 61-63.

(收稿日期:2013-04-20)