

普罗布考及其衍生物防治动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄的研究现状及进展

朱洪 综述, 孙爱军 审校

(复旦大学附属中山医院, 上海市心血管病研究所, 上海市 200032)

[关键词] 普罗布考; 动脉粥样硬化; 胆固醇; 炎症; 氧化

[摘要] 心脑血管疾病已成为中国居民首位死亡原因。作为冠心病和脑卒中的共同致病基础, 动脉粥样硬化的发生是一个多因素引起的复杂病理过程。普罗布考以其独特的抗氧化、抗炎、降胆固醇及改善内皮功能等作用应用于临床治疗动脉粥样硬化和血管成形术后狭窄已有多数。本文从普罗布考的作用机制、临床应用和其衍生物的开发利用等方面对普罗布考防治动脉粥样硬化和血管成形术后狭窄的研究现状和进展做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Current Situation and Prospect in the Research of Probucol and its Derivatives in Treating Atherosclerosis and Restenosis

ZHU Hong, and SUN Ai-Jun

(Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] Probucol; Atherosclerosis; Cholesterol; Inflammation; Oxidation

[ABSTRACT] Nowadays, cardio-cerebrovascular disease is a major cause of death in China. As a common pathogenic basis of coronary heart disease and stroke, atherosclerosis is a complex pathological process which is controlled by multiple factors. With its unique effects on anti-oxidation, anti-inflammation, cholesterol-lowering and improving endothelial function, probucol has been clinically used in preventing and treating atherosclerosis and coronary artery restenosis after angioplasty for decades. This review describes the situation and prospect in the research of probucol and its derivatives in treating atherosclerosis and restenosis from several aspects such as its mechanism, clinical application and the exploitation of its derivatives.

普罗布考 (probucol) 于 1977 年在美国上市, 最初以降脂药应用于临床, 但后期研究发现它具有很强的抗氧化、抗炎和改善内皮功能等作用, 因而开始应用于临床治疗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 和经皮冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 后再狭窄等心血管疾病。然而, 由于他汀类药物的开发利用以及普罗布考所引起的血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 持续降低和 QT 间期延长等不良反应, 使普罗布考的临床应用受到很大限制, 目前只在中国和日本等少数国家使用。近期研究发现, 虽然普罗布考降低 HDLC 水平, 但却通过

增强胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT)^[1-2] 和提高对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 活性^[3] 来增强高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的功能, 提示普罗布考可能通过影响 HDL 代谢发挥抗 As 作用。在临床上, 对于使用他汀类药物无效的患者而言, 普罗布考或可成为一种有效选择。目前, 虽然普罗布考的临床应用受限, 但其独特的抗氧化作用 and 对于 HDL 代谢的调节作用依然具有广阔的临床应用前景, 随着对普罗布考作用机制的进一步认识以及对普罗布考类似物及衍生物的开发利用, 寻求一种更有效的治疗方式成为关键。现就相关方面的研究现状及进展作一

[收稿日期] 2013-11-07

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划 973 项目 (2011CB503905)

[作者简介] 朱洪, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 zhuhongmed@126.com。孙爱军, 研究员, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为动脉粥样硬化及心肌损伤保护, E-mail 为 sun. aijun@zs-hospital. sh. cn。

综述。

1 生物学特性及作用机制

1.1 调节脂代谢

血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 升高是 As 的重要危险因素。普罗布考作为降脂药,可有效降低 TC 和 LDLC 水平,也同时降低 HDLC 水平^[1,3],而对甘油三酯的影响较小。目前对于普罗布考降低胆固醇的具体作用机制尚不明确,可能与其抑制胆固醇的生物合成和促进其分解代谢有关。

传统观点认为, HDLC 水平与 As 等心血管事件发生率呈负相关。普罗布考虽然降低 HDLC 水平,但其抗 As 的作用并不受影响。细胞 RCT 是维持细胞内胆固醇动态平衡的主要机制,而 RCT 的失衡是泡沫细胞形成和 As 发生发展的重要病理基础之一。普罗布考可使卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性升高,从而促进胆固醇酯化,有利于胆固醇的运输和排泄。此外,普罗布考可通过抑制肝脏三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 (ATP binding cassette transporter 1, ABCA1) 活性^[1]、激活胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP)^[4] 和 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI)^[5] 来增加胆固醇外流和 RCT。有研究发现,普罗布考降低 HDLC 水平与其增高 pre β 1-HDL 水平^[4] 和增加肝细胞对 HDL 胆固醇酯的摄取^[5] 有关。另外,倪占玲等^[6] 研究表明,普罗布考可剂量依赖性地促进小鼠体内巨噬细胞 RCT,其机制可能与上调肝脏胆固醇 7 α -羟化酶、肝脏和小肠 ABCG5 的表达有关。然而,血清中 HDLC 浓度与心血管事件发生率之前并无直接联系。临床研究显示,急性冠状动脉综合征患者服用 CETP 抑制剂 dalcetrapib 后,血清 HDLC 浓度明显升高,但患者心血管事件再发生率却并未降低^[7]。而且,在预测患者心血管事件发生方面, HDL 颗粒个数似乎比血清 HDLC 浓度更具有代表性^[8]。

1.2 抗氧化

大量证据支持动脉粥样硬化发生的氧化修饰学说,氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 在 As 的发展过程中扮演着重要角色。然而,研究表明普罗布考的抗 As 作用与其影响脂蛋白脂质氧化作用并无直接关系。首先,与具有更强抗氧化活性的普罗布考衍生物相比,普罗布

考抗兔 As 的作用更强^[9];其次,普罗布考并不影响主动脉中氧化脂质的构成^[10]。

传统观点认为普罗布考分子结构中的两个易被氧化的酚羟基是其发挥抗 As 的主要结构基础,但最近研究表明真正发挥作用的其实是普罗布考分子结构中的两个硫原子^[9]。研究显示^[2, 11], HDL 抗 As 的作用除了与其参与胆固醇逆转运外,还与其抑制脂质氧化有关。虽然目前 HDL 的抗氧化作用机制尚未完全阐释清楚,但大多数研究认为可能与抗氧化酶 PON1 有关。普罗布考可升高血清 PON1 水平和增加肝细胞 PON1 mRNA 表达,且 PON1 在循环中几乎全部存在于 HDL 上^[11]。同样,近期研究表明,普罗布考可通过增加主动脉斑块中 ABCA1 和 SRBI 表达以及降低髓过氧化物酶活性等途径来提高 HDL 的抗氧化能力^[2]。

1.3 抗炎和稳定斑块

普罗布考在发挥抗 As 作用中表现出很强的抗炎作用。一项关于老年急性脑梗死患者的研究表明^[12],应用普罗布考治疗 4 周后患者血浆中超敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子水平明显降低。普罗布考还能够减少单核细胞向内皮细胞粘附^[13],并抑制血管细胞粘附分子 1^[14] 和血小板内皮细胞粘附分子 1^[15] 的表达,从而减少巨噬细胞浸润。该作用还与其减少基质金属蛋白酶、NADPH 和髓过氧化物酶等参与斑块形成和破裂的酶有关^[14, 16]。并且,普罗布考可降低糖尿病大鼠血液和肝脏中的 TNF- α 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等炎症因子水平^[17]。虽然普罗布考可以抑制载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠各斑块部位的巨噬细胞浸润,但却增加主动脉根部斑块面积,然而该部位斑块增加主要与细胞外基质增加有关^[10]。同样,在遗传性高脂血症兔中,普罗布考可显著减少主动脉斑块形成,与其减少斑块纤维帽中巨噬细胞含量有关^[18]。另外,普罗布考可通过抗炎、降脂等作用发挥稳定主动脉斑块作用^[19]。这些研究证明,普罗布考可以减少斑块中的炎症细胞含量,从而增加斑块稳定性。

1.4 改善内皮功能

内皮功能障碍是 As 发生的重要始动环节。在兔主动脉球囊损伤模型中,普罗布考能促进主动脉内皮细胞生长和增强内皮依赖性血管舒张功能,并促进血管损伤后的再内皮化^[20]。

早期关于高胆固醇血症兔的研究表明,普罗布考可通过减少血管氧化应激和超氧化物产生发挥

保护内皮的作用^[21],而且长期使用普罗布考可以不依赖其降 LDLC 作用来保护冠心病患者内皮功能^[22]。而最近研究表明^[23],普罗布考可通过降低内皮素 1 水平和升高 NO 水平发挥保护高脂血症患者血管内皮功能。越来越多的证据表明 HO-1 在动脉粥样硬化性疾病中发挥重要作用^[25]。HO-1 过表达可减弱 ox-LDL 或 TNF- α 诱导的内皮功能不全,同时增强低密度脂蛋白受体基因敲除 (low density lipoprotein receptor gene knockout, LDLR^{-/-}) 小鼠内皮依赖性的主动脉环舒缩功能^[26]。三种不同动物模型的研究结果均表明,普罗布考可以诱导血管中 HO-1 的表达并增强 HO-1 活性从而发挥抗 As 作用^[9, 27]。

2 防治 As 和 PTCA 术后再狭窄

大量临床及动物实验研究表明,普罗布考具有较强的抗 As 作用,而且在治疗 PTCA 术后再狭窄方面具有很好的疗效。

2.1 防治 As

FAST 临床研究显示^[28],普罗布考可减少无症状性高胆固醇血症患者颈动脉斑块形成,并减少心血管事件发生。另外,一项关于杂合型家族性高胆固醇血症患者的研究显示^[29],长期应用普罗布考并联合他汀类药物可有效减少二级心血管事件发生。Sukhova 等^[30]报告了在人的颈动脉斑块中,不稳定斑块的基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1) 和 MMP3 水平及 I 型间质胶原的溶解均显著高于稳定的纤维型斑块。普罗布考可使 MMP1 表达量显著减少,而金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1) 表达仅轻度减少,即减少了 MMP1 /TIMP1 比例,从而降低了细胞外基质面临的降解压力,帮助粥样斑块稳定^[30]。

关于遗传性高脂血症兔^[31]的研究显示,普罗布考可发挥显著的抗 As 作用,在减少斑块面积的同时增加斑块稳定性。但是,关于 As 小鼠的研究却表明^[10],普罗布考可以增加其主动脉根部斑块面积,从而发挥“促”动脉粥样硬化作用。在临床上,动脉粥样硬化斑块可分为稳定型斑块和易损型斑块两种。易损型斑块中泡沫细胞大量形成,以及炎症细胞浸润导致其纤维帽较薄而脂质核较大,从而导致斑块易于破裂和心血管事件的频发。因此,心血管事件发生的危险性并不只与斑块大小有关,而是由斑块大小、构成和稳定性共同决定。Katherine 等^[10]关于 ApoE^{-/-}

小鼠的研究显示,普罗布考增加主动脉根部斑块面积但却降低胸腹主动脉的斑块面积,并且主动脉根部斑块中巨噬细胞聚集减少,提示斑块更趋稳定。因此,普罗布考虽增加 As 小鼠主动脉根部斑块面积,但同时也起到了稳定斑块的作用,从而发挥更长效的抗 As 作用。至于出现这种特殊现象的具体原因,可能与小鼠缺少 CETP 或不同血管部位的细胞构成不同等因素有关。另外,关于 SR-BI/ApoE 双基因敲除小鼠的研究表明,该小鼠在 6 周左右发生严重 As 引起的自发性心肌梗死、心功能障碍和死亡,而普罗布考能够显著地逆转 As 的发生和心功能恶化,从而延长该小鼠的生存期^[32]。

2.2 防治 PTCA 术后再狭窄

从金属裸支架发展到药物洗脱支架,经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 时代的冠心病患者死亡率大大降低。但 PCI 术后支架内血栓的形成还是严重影响了患者预后。目前认为,PCI 术后血管内皮过度增生以及内皮功能不全是支架内血栓形成的关键因素。药物涂层支架大大降低了术后再狭窄的发病率,但是发生支架内再狭窄的风险仍然很高。所以使用药物防治 PCI 术后再狭窄仍是临床上亟待解决的问题。研究发现,普罗布考具有强大的抗冠状动脉再狭窄作用。在临床广泛应用支架之前,普罗布考就已经是一种传统的治疗 PTCA 术后血管再狭窄的药物^[33]。其作用与其促进内皮细胞生长和血管再内皮化以及通过增加 HO-1 活性从而抑制平滑肌细胞增殖有关^[20]。而且,关于高胆固醇血症兔的研究也表明^[34],普罗布考可通过促进再内皮化有效抑制支架植入后内皮增生和血栓形成。

事实上,大量临床试验并未完全证实普罗布考对于血管再狭窄的显著疗效^[35-37]。然而,Takatoshi 等^[38]关于 PCI 或冠状动脉搭桥术后患者长期生存情况的研究发现,普罗布考干预可显著降低患者的全因死亡率。最近,国际上推出了一种新型的药物洗脱支架,这种支架能够利用聚氨酯基质来保证普罗布考的释放,而普罗布考作为内皮细胞激动剂,能够加快内皮细胞增殖,可能减少患者血栓事件的发生,预防 PCI 术后再狭窄^[39]。这种新型支架有望在临床治疗上发挥重要作用。

3 普罗布考与其他药物联合应用

多项研究结果表明^[40-42],普罗布考与西洛他唑

联合使用的效果优于单用普罗布考。Park 等^[40]关于大鼠脑缺血的研究表明,与单独用药相比,两药联用可显著减少大鼠脑缺血性损伤的发生。关于 LDLR^{-/-}小鼠^[41]和高胆固醇血症兔^[42]的研究表明,两药联用能更有效地减少动脉粥样硬化斑块的形成。另外,普罗布考和苦杏仁苷联用可通过降脂和减少斑块内 MMP-2 和 MMP-9 的表达从而更有效地发挥抗 As 作用^[43]。而最新研究表明^[23],普罗布考联合阿托伐他汀治疗高脂血症患者时,除了发挥更佳的降脂作用外还可通过降低内皮素 1 水平和升高 NO 水平从而更好地改善血管内皮功能。

4 普罗布考衍生物的开发和应用

Succinobucol(AGI-1067)作为普罗布考的衍生物,几乎具备普罗布考的所有有益活性,而且水溶性明显提高,副作用也进一步降低。ARISE 研究表明^[44],虽然 Succinobucol 不能减少心血管死亡、心脏骤停、心肌梗死等主要终点事件发生率,但可显著减少其次要终点事件发生率,而且不会引起 QT 间期延长这一普罗布考的不良反应。因此,其潜在的抗 As 作用有待进一步证实。

作为普罗布考与次氯酸反应中的代谢物,DTBP 显示了其有效的血管保护作用^[45]。它具有类似普罗布考的抗炎作用,但并不降低 HDLC,它能够阻止氧化应激诱导的内皮损伤^[45],促进功能性再内皮化,在 ApoE^{-/-}小鼠中发挥抗 As 作用,并在主动脉球囊损伤兔中发挥抗内皮增殖作用^[9]。因此,通过改变普罗布考分子结构从而保留其有效作用并去除副作用似乎有较大的临床应用前景。

5 展 望

随着生活节奏的加快和人口老龄化的到来,As 的发病率逐年增高,已成为威胁人类健康的一大杀手。普罗布考具有调脂、抗氧化、稳定 As 斑块、改善内皮功能等作用,是目前有效的抗 As 药物之一。虽然由于其不良反应等原因导致临床应用受限,但其独特的调脂、抗氧化作用使其至少在他汀类药物治疗疗效不佳时起到替代作用。另外,普罗布考减少 PTCA 术后血管再狭窄的作用也是其他降脂药物包括他汀类所不具备的。随着人们对普罗布考抗 As 作用机制的进一步认识 and 对其衍生物的开发利用,相信其独特的作用机制和疗效将会得到有效的应用。

[参考文献]

- [1] Yamamoto S, Tanigawa H, Li X, et al. Pharmacologic suppression of hepatic ATP-binding cassette transporter 1 activity in mice reduces high-density lipoprotein cholesterol levels but promotes reverse cholesterol transport[J]. *Circulation*, 2011, 124(12): 1382-390.
- [2] Zhong JK, Guo ZG, Li C, et al. Probucol alleviates atherosclerosis and improves high density lipoprotein function[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 210.
- [3] 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.
- [4] Miida T, Seino U, Miyazaki O, et al. Probucol markedly reduces HDL phospholipids and elevated prebeta1-HDL without delayed conversion into alpha-migrating HDL; putative role of angiopoietin-like protein 3 in probucol-induced HDL remodeling[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2): 329-335.
- [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 hypercholesterolemic rabbits[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(1): 29-35.
- [6] 倪占玲,王丽霞,赵水平. 普罗布考对体内巨噬细胞胆固醇逆转转运的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(8): 695-699.
- [7] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2089-099.
- [8] Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy[J]. *Circulation*, 2013, 128(11): 1189-197.
- [9] Wu BJ, Kathir K, Witting PK, et al. Antioxidants protect from atherosclerosis by a heme oxygenase-1 pathway that is independent of free radical scavenging[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4): 1117-127.
- [10] Choy K, Beck K, Png FY, et al. Processes involved in the site-specific effect of probucol on atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1684-690.
- [11] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Probucol up-regulates paraoxonase 1 expression in hepatocytes of hypercholesterolemic rabbits[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(1): 77-81.
- [12] 王清勇,涂鄂文,黄远桃,等. 普罗布考对老年急性脑梗死患者血浆 SOD、MDA 及炎症因子的影响[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(3): 418-420.
- [13] Ferns GA, Forster L, Stewart-Lee A, et al. Probucol inhibits mononuclear cell adhesion to vascular endothelium in the cholesterol-fed rabbit[J]. *Atherosclerosis*, 1993, 100(2): 171-181.
- [14] Wu BJ, Di Girolamo N, Beck K, et al. Probucol [4,4'-(1-methylethylidene)bis(2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol)] inhibits compensatory remodeling and promotes lumen loss associated with atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(2): 477-484.
- [15] 文隆,何慧,钟惠菊,等. 普罗布考对糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(6):

- 499-504.
- [16] Stocker R, Keaney JJ. Role of oxidative modifications in atherosclerosis[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(4): 1 381-478.
 - [17] Zhang X, Li Z, Liu D, et al. Effects of probucol on hepatic tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and adiponectin receptor-2 expression in diabetic rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(6): 1 058-063.
 - [18] Brasen JH, Koenig K, Bach H, et al. Comparison of the effects of α -tocopherol, ubiquinone-10 and probucol at therapeutic doses on atherosclerosis in WHHL rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 249-259.
 - [19] Li T, Chen W, An F, et al. Probuco attenuates inflammation and increases stability of vulnerable atherosclerotic plaques in rabbits[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 225(1): 23-34.
 - [20] Lau AK, Leichtweis SB, Hume P, et al. Probuco promotes functional reendothelialization in balloon-injured rabbit aortas[J]. *Circulation*, 2003, 107(15): 2 031-036.
 - [21] Keaney JJ, Xu A, Cunningham D, et al. Dietary probuco preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(6): 2 520-529.
 - [22] Tagawa T, Urabe Y, Kimura Y, et al. Long-term treatment with probuco improves endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *Hypertens Res*, 2004, 27(5): 311-318.
 - [23] 展倩丽, 孟繁军, 田小燕, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对高脂血症患者血管内皮功能影响的临床观察[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(9): 1 253-255.
 - [24] Jiang F, Roberts SJ, Datla S, et al. NO modulates NADPH oxidase function via heme oxygenase-1 in human endothelial cells[J]. *Hypertension*, 2006, 48(5): 950-957.
 - [25] Stocker R, Perrella MA. Heme oxygenase-1: a novel drug target for atherosclerotic diseases? [J]. *Circulation*, 2006, 114(20): 2 178-189.
 - [26] Kawamura K, Ishikawa K, Wada Y, et al. Bilirubin from heme oxygenase-1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1): 155-160.
 - [27] Deng YM, Wu BJ, Witting PK, et al. Probuco protects against smooth muscle cell proliferation by upregulating heme oxygenase-1[J]. *Circulation*, 2004, 110(13): 1 855-860.
 - [28] Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, et al. Effect of probuco on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2006, 97(1): 15-24.
 - [29] Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probuco treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(6): 292-303.
 - [30] Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques[J]. *Circulation*, 1999, 99(19): 2 503-509.
 - [31] Oshima R, Ikeda T, Watanabe K, et al. Probuco treatment attenuates the aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 137(1): 13-22.
 - [32] Braun A, Zhang S, Miettinen HE, et al. Probuco prevents early coronary heart disease and death in the high-density lipoprotein receptor SR-BI/apolipoprotein E double knockout mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(12): 7 283-288.
 - [33] Daida H, Kuwabara Y, Yokoi H, et al. Effect of probuco on repeat revascularization rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty (from the Probuco Angioplasty Restenosis Trial [PART])[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(5): 550-552, A9.
 - [34] Tanous D, Brasen JH, Choy K, et al. Probuco inhibits in-stent thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting re-endothelialization[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189(2): 342-349.
 - [35] Kim MH, Cha KS, Han JY, et al. Effect of antioxidant probuco for preventing stent restenosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(4): 424-428.
 - [36] Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probuco after percutaneous coronary interventions [J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 552-558.
 - [37] Nunes GL, Abizaid AC, Theodoro MP, et al. Role of probuco in inhibiting intimal hyperplasia after coronary stent implantation: a randomized study[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 911-914.
 - [38] Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probuco therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 463-469.
 - [39] Vedantham K, Chaterji S, Kim SW, et al. Development of a probuco-releasing antithrombogenic drug eluting stent[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100(4): 1 068-077.
 - [40] Park SY, Lee JH, Kim CD, et al. Beneficial synergistic effects of concurrent treatment with cilostazol and probuco against focal cerebral ischemic injury in rats [J]. *Brain Res*, 2007, 1157: 112-120.
 - [41] Yoshikawa T, Mitani K, Kotosai K, et al. Antiatherogenic effects of cilostazol and probuco alone, and in combination in low density lipoprotein receptor-deficient mice fed with a high fat diet [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(7): 473-478.
 - [42] Chen Y, Zhao S, Huang B, et al. Probuco and cilostazol exert a combinatorial anti-atherogenic effect in cholesterol-fed rabbits[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(5): 565-571.
 - [43] Deng JG, Wang HL, Liu YD, et al. Anti-Atherosclerotic Effects Mediated by the Combination of Probuco and Amygdalin in Apolipoprotein E-Knockout Mice Fed with a High Fat Diet [J]. *J Animal Veter Advance*, 2012, 11(1): 20-25.
 - [44] Tardif JC, McMurray JJ, Klug E, et al. Effects of succinobuco (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9 626): 1 761-768.
 - [45] Witting PK, Wu BJ, Raftery M, et al. Probuco protects against hypochlorite-induced endothelial dysfunction: identification of a novel pathway of probuco oxidation to a biologically active intermediate[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 15 612-618.