

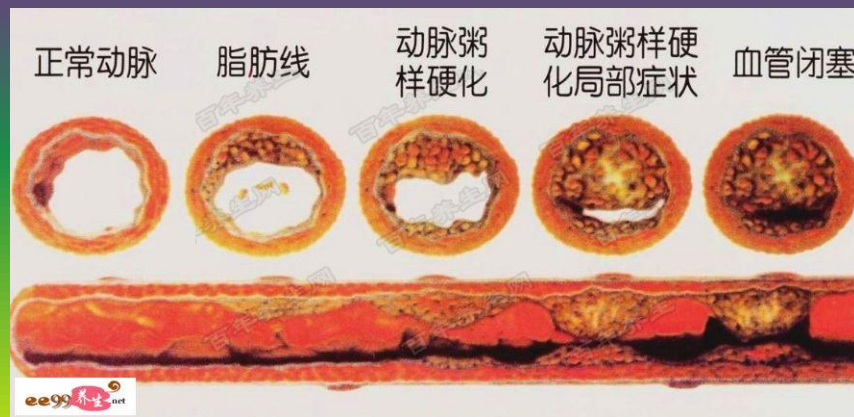


Chapter 23

抗动脉粥样硬化药

刘华忠 Prof. & Ph.D.

广东海洋大学化学与环境学院



1

- 血脂代谢与动脉粥样斑块的形成

2

- 调血脂药

3

4

5

血脂代谢与动脉粥样斑块的形成

1

- 脂类的吸收和代谢

2

- 血浆脂蛋白代谢

3

- 动脉粥样硬化的发生机制

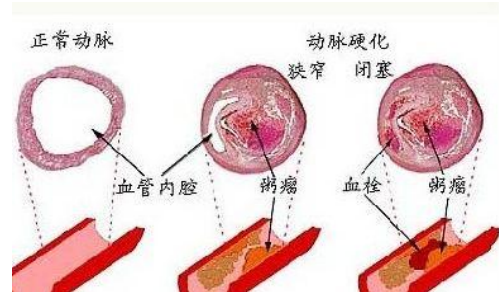
4

5

脂类的吸收与代谢

脂类的吸收:

- 脂肪 + 类脂（固醇、固醇酯、磷脂、糖脂）
- 小肠内，胆汁酸盐乳化成微粒，消化酶消化
- 消化场所：小肠上段
- 消化产物经胆汁酸盐乳化后，极性增大，易于吸收
- 吸收场所：12指肠下段、空肠上段



脂肪代谢:

- 大部分组织可利用脂肪分解功能
- 肝脏、脂肪组织、小肠，可合成脂肪
- 脂肪组织中，脂肪被动员，被脂肪酶降解为甘油 & 脂肪酸

胆固醇代谢:

- 合成代谢: 人体组织（脑、成熟的RBC除外）均能合成胆固醇，肝脏、小肠为主。
- 原料: 乙酰CoA
- 合成反应途径: 约30步酶促反应
- 分解代谢: 胆固醇在肝脏转化为胆汁酸（主要去路），合成类固醇激素和V_{D3}

血浆脂蛋白代谢:

- 血脂: 脂肪、FFA、磷脂、胆固醇 (胆固醇+胆固醇酯)

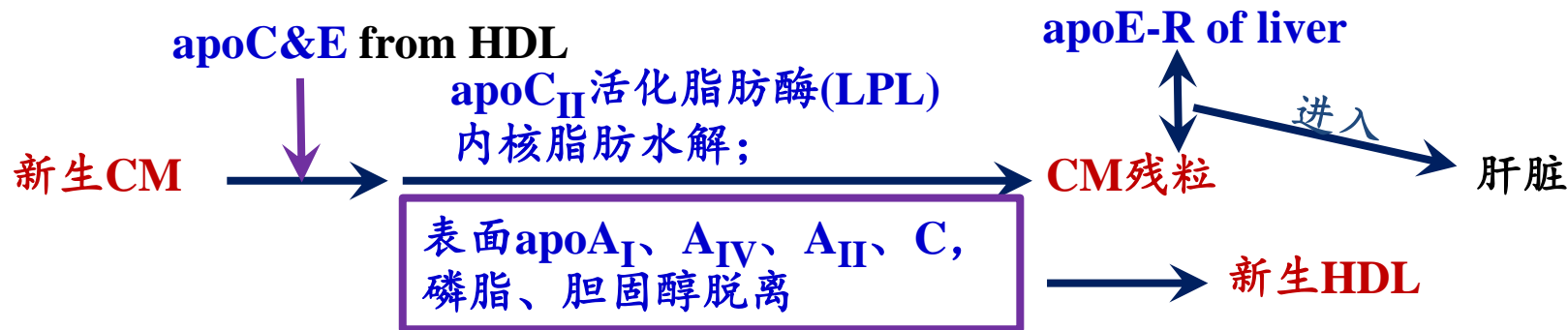
血浆脂蛋白分类与构成:

- 构成: 蛋白质、脂肪、磷脂、胆固醇、胆固醇酯
- 分类: 乳糜微粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)
- 结构: 各类脂蛋白具有大致相似的基本结构。脂肪和胆固醇酯居于内核, apo、磷脂、胆固醇覆盖于表面。

- CM、VLDL内核为脂肪，LDL、HDL内核为胆固醇酯
- Apo分类：A、B、C、D、E

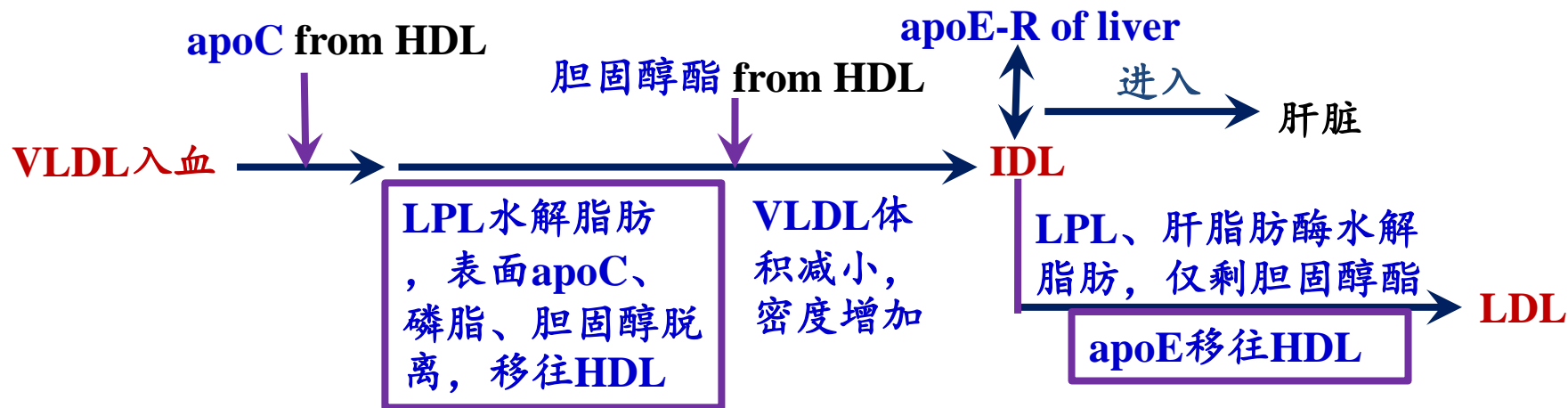
血浆脂蛋白代谢：

- **CM**：运输外源性脂肪、胆固醇酯的主要形式。
- 新生CM：脂肪 & 磷脂 & 胆固醇 + apoB₄₈ & A_I & A_{II} & A_{IV}



- **VLDL**: 运输肝脏合成的内源性脂肪的主要形式。

VLDL=肝脏合成的脂肪+apoB₁₀₀+apoE+磷脂+胆固醇



- **LDL**：运输肝脏合成的内源性胆固醇的主要形式。

由VLDL而来，在肝脏降解。

以下溶酶体降解机制称为：**LDL受体代谢机制**

机体各组织广泛存在apoB、E受体，识别apoE或apoB₁₀₀，细胞内吞LDL，溶酶体降解。

apoB₁₀₀ \longrightarrow 氨基酸

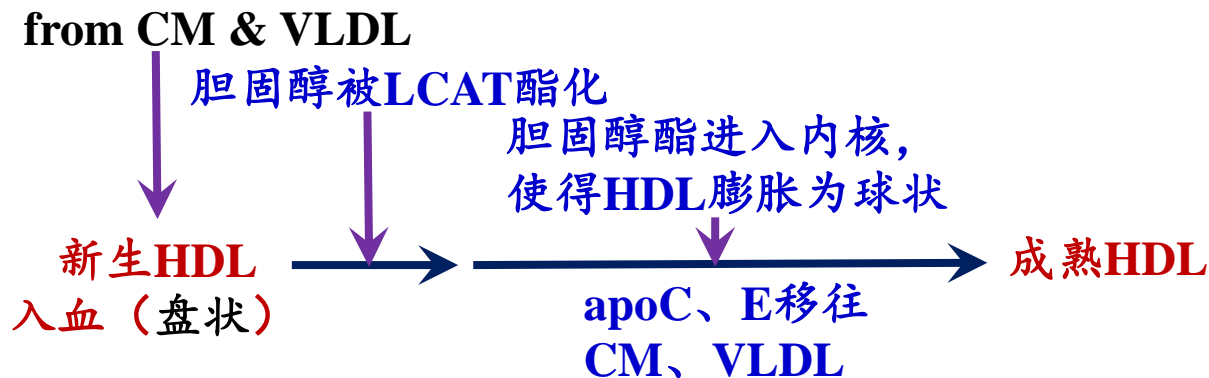
胆固醇酯 \longrightarrow 胆固醇+脂肪酸

LDL也可被巨噬细胞清除。

正常人血浆LDL每天降解45%，其中2/3由受体途径降解，1/3被细胞清除。

- **HDL**：主要由肝脏和小肠合成，源于CM和VLDL。

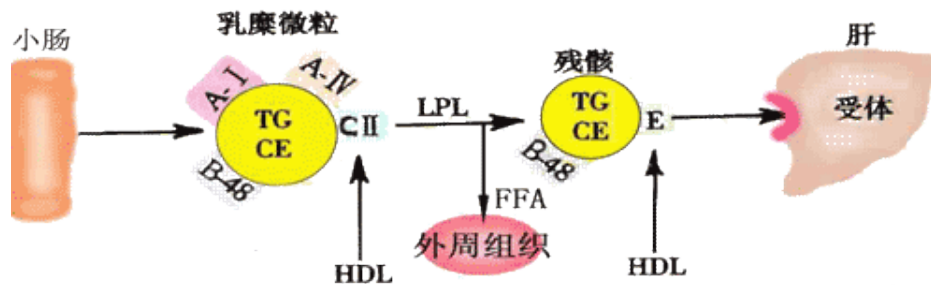
在肝脏降解。



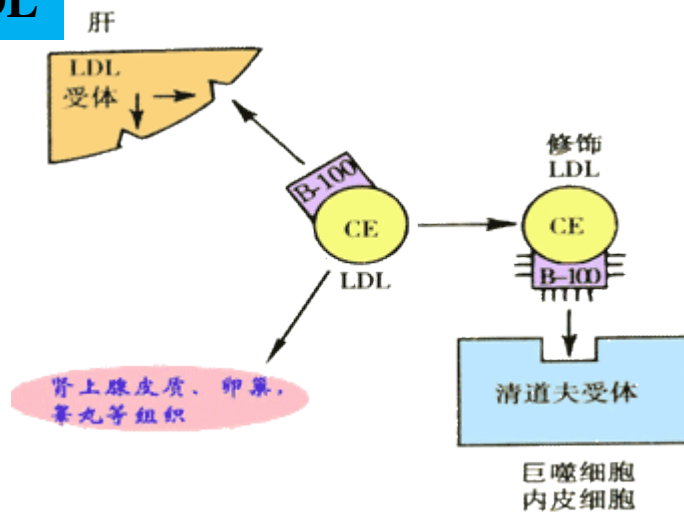
血浆中胆固醇酯（CE），90%以上来自HDL，其中70%的CE被血浆CETP转移至VLDL和LDL后被清除，10%通过肝脏HDL受体代谢途径清除。

HDL在LCAT、apoA_I、CETP作用下，可将胆固醇从肝外运至肝内代谢：
胆固醇逆向转运。

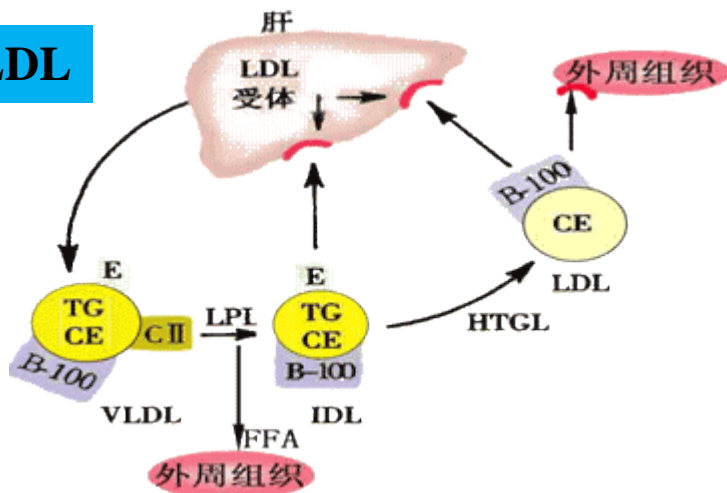
CM



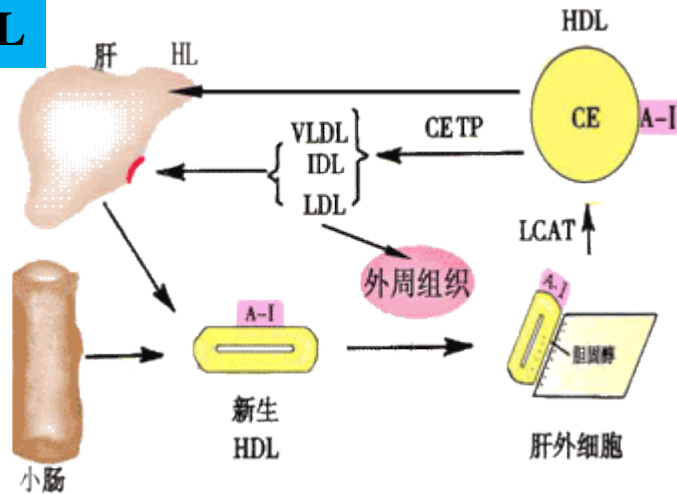
LDL



VLDL



HDL



血浆脂蛋白代谢异常：

- 高脂血症：血浆中VLDL、IDL、LDL或apoB浓度高出正常。

易致动脉粥样硬化。

HDL、apoA浓度低于正常，也可能导致AS。

凡能使LDL、VLDL、TC、TG、apoB降低，或使HDL、apoA升高的药物，都有抗动脉粥样硬化作用。

AS发生机制:

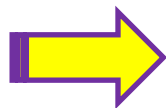
- AS主要发生在大中动脉，尤其**冠状动脉**、**脑动脉**、**主动脉**。

内膜增厚、脂质沉着、纤维组织增生、形成脂质条纹及斑块、管腔狭窄及至阻塞。

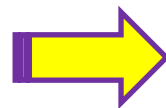
1、脂质浸润学说

高脂血症:

内皮细胞损伤;
灶状脱落



血管壁通透性增高;
血浆脂蛋白进入内膜



巨噬细胞清除;
血管壁平滑肌细胞增生,
形成斑块

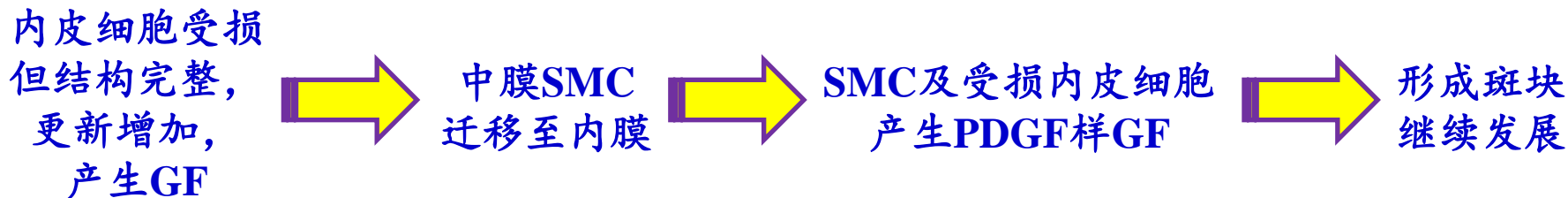
2、损伤应答学说

两种途径：

(1)



(2)



3、致突变学说

AS斑块内的SMC为单克隆性：

一个突变的SMC产生子细胞，迁移至内膜，分裂增生而形成斑块。

致突变因素：化学因素、病毒，等。

家族性高胆固醇血症是常染色体显性遗传病，患者由于细胞表面LDL受体基因突变，导致功能缺陷，而导致血浆LDL水平极度升高，多在早年发生冠心病而死亡。

调血脂药

1

- 主要降低TC和LDL的药物

2

- 主要降低TG、VLDL及升高HDL的药物

3

- 降低Lp(a)的药物

4

- 多烯脂肪酸类

主要降低TC、LDL的药物:

HMG CoA还原酶抑制剂

他汀类：洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀，等等。

显著的降胆固醇作用，耐受性好。

- 【构效关系】

与底物结构相似，但与该酶结合力更强。

- 【体内过程】

原药与代谢产物与血浆蛋白结合率为95%左右。

很少进入外周组织，大部分分布于肝脏，胆汁排出。

- 【药理作用与机制】

- 1、调血脂作用

- 降低LDL-C（最强）、TC（其次）、TG（再次），升高HDL-C（略微）

- 2、非调血脂作用

- (1) 改善血管内皮功能，提高血管内皮对扩血管物质的反应性
 - (2) 抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移，促进凋亡
 - (3) 减少动脉壁巨噬细胞及泡沫细胞的形成，使AS斑块稳定和缩小
 - (4) 降低血浆C反应蛋白，减轻AS过程的炎性反应
 - (5) 抑制单核-巨噬细胞的粘附功能
 - (6) 抑制血小板聚集和提高纤溶酶活性
 - (7) 抑制NADPH氧化酶的表达和活性，减少活性氧和氧化性LDL

- **【临床应用】**

- 1、调血脂

- 2、肾病综合症

- 3、血管成形术后再狭窄

- 4、预防心脑血管急性事件 **【脑卒中、心梗】**

- 5、器官移植后的免疫反应

- 6、治疗骨质疏松

- **【不良反应与应用注意】**

胃肠反应、皮肤潮红、头痛、肌痛，转氨酶、肌酸磷酸激酶升高，骨骼肌坏死。

孕妇禁用，肝病或转氨酶升高禁用，肝病史者慎用。

- **【药物互作】**

- 1、与胆汁酸结合树脂合用，可增强降低TC、LDL-C效应
- 2、与贝特类、烟酸类合用，增强降血清TG效应，提高肌病率
- 3、与免疫抑制剂（环孢素、大环内酯类），增加肌病危险
- 4、与双香豆素合用，抗凝血增强

胆汁酸结合树脂

肠道不被吸收，与胆汁酸牢固结合，阻滞胆汁酸肝肠循环，从而大量消耗Ch，使血浆TC、LDL-C降低。

- 考来烯胺（消胆胺）

不溶于水，不易被消化酶破坏。

- 【药理作用与机制】

- 1、被结合的胆汁酸失去活性，减少食物中脂类的吸收
- 2、阻滞胆汁酸在肠道的重吸收
- 3、促进肝脏中Ch向胆汁酸的转化，LDL受体增加和活性增强，Ch经LDLR进入肝脏细胞，降低血浆TC、LDL水平
- 4、HMG CoA还原酶活性增强，但不能补偿Ch，若与该酶抑制剂合用，将产生协同作用

- **【临床应用】**

- 1、用于IIa、家族性杂合子高脂血症
- 2、对于IIb型高脂血症，需与降TG、VLDL的药物配合使用
- 3、对纯合子家族性高脂血症，因患者肝脏细胞表面缺乏LDLR功能，本药无效

- **【不良反应】**

胃肠反应：恶心、腹胀、便秘，等。

长期使用，可引起脂溶性维生素缺乏，也可引起高氯酸血症。

可妨碍噻嗪类、香豆素类、洋地黄类药物吸收。

主要降低TG、VLDL及升高HDL的药物：

贝特类

- 【体内过程】

口服迅速完全吸收，水解后释放活性羧基，与血浆蛋白结合。

部分进行肝肠循环。主要与葡萄糖醛酸结合，肾脏排出。

- 【药理作用与机制】

调血脂作用：降低血浆TG、VLDL、TC、LDL，升高HDL。

非调血脂作用：抗血小板聚集、抗凝血、降血浆粘度、增加纤溶酶活性、抗炎作用。

调血脂作用机制:

- 1、抑制乙酰CoA羧化酶, 减少脂肪酸从脂肪组织进入肝脏, 合成TG和VLDL
- 2、增强LPL活化, 加速CM和VLDL分解
- 3、增加HDL的合成, 减少HDL清除, 促进Ch逆向转运
- 4、促进LDL颗粒的清除
- 5、激活类固醇激素受体类的核受体——过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR) α , 降低apoC_{III}转录、增加LPL和apoA_I的生成

非调血脂作用可能机制:

- 1、降低促凝血因子活性
- 2、减少纤溶酶原激活物抑制物的产生
- 3、抗AS作用与PPAR有关

- **【临床应用】**

原发性高TG血症，对III型高脂血症和混合型高脂血症有较好效果，也可用于II型糖尿病的高脂血症。

- **【不良反应】**

胃肠道反应：恶心、腹泻、腹痛，等。

头痛、乏力、失眠、皮疹、脱发、肌痛、尿素氮增加、转氨酶升高，等。

禁用：有肝胆疾病、肾功能不全者、孕妇、儿童。

烟酰类

1、烟酸

- 【体内过程】

口服迅速完全吸收，很少与血浆蛋白结合，迅速被肝脏、肾脏和脂肪组织摄取。

代谢物及原型肾脏排泄。

- 【药理作用与机制】

大剂量能降低VLDL、TG。

与考来烯胺合用，降LDL-C作用强。

机制：抑制脂肪组织中脂肪分解；抑制肝脏TC酯化

- **【临床应用】**

广谱调血脂药，对多种高脂血症有效，对IIb和IV型疗效最好。
也可用于心肌梗死。

- **【不良反应】**

胃肠道反应：恶心、呕吐、腹泻、腹痛，等。

皮肤潮红、瘙痒，等。

大剂量：血糖升高、尿酸增加、肝功能异常。

降低Lp(a)的药物

表23-3

多烯脂肪酸类

- 1、n-3多不饱和脂肪酸（EPA、DHA、 α -LNA）
- 2、n-6多不饱和脂肪酸（LA、 γ -LNA）

期待下一章！

Chapter 24

抗高血压药

Thank You

dreamstime.com