

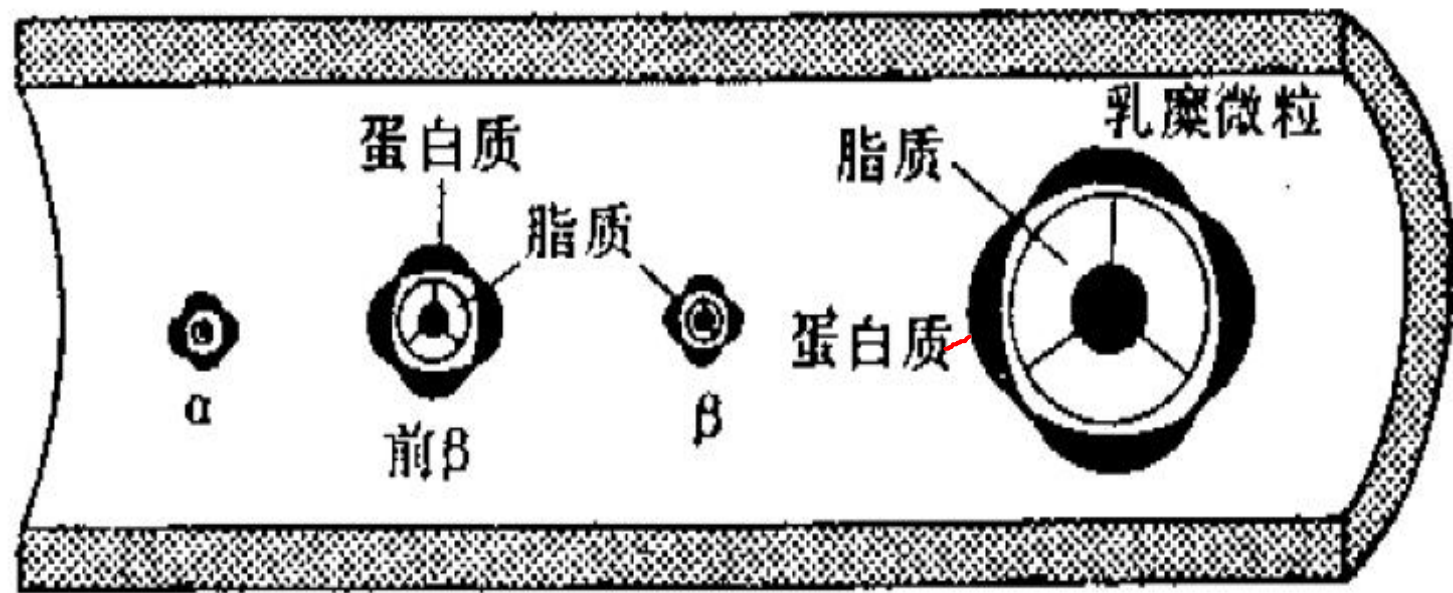
第六章 §3 降血脂药

概述

动脉粥样硬化及冠心病与血脂含量尤其是胆固醇及甘油三酯含量过高、脂质代谢紊乱有密切关系，故控制高血脂是防治动脉粥样硬化和冠心病的重要措施之一。

当血脂长期升高后，血脂及其分解产物将逐渐沉积于血管壁上，并伴有纤维组织生成，使血管通道变窄，弹性变差，最后可导致血管堵塞。高血脂与动脉硬化密切相关。利用降血脂药可以减少血脂含量，防止动脉粥样硬化、预防冠心病。

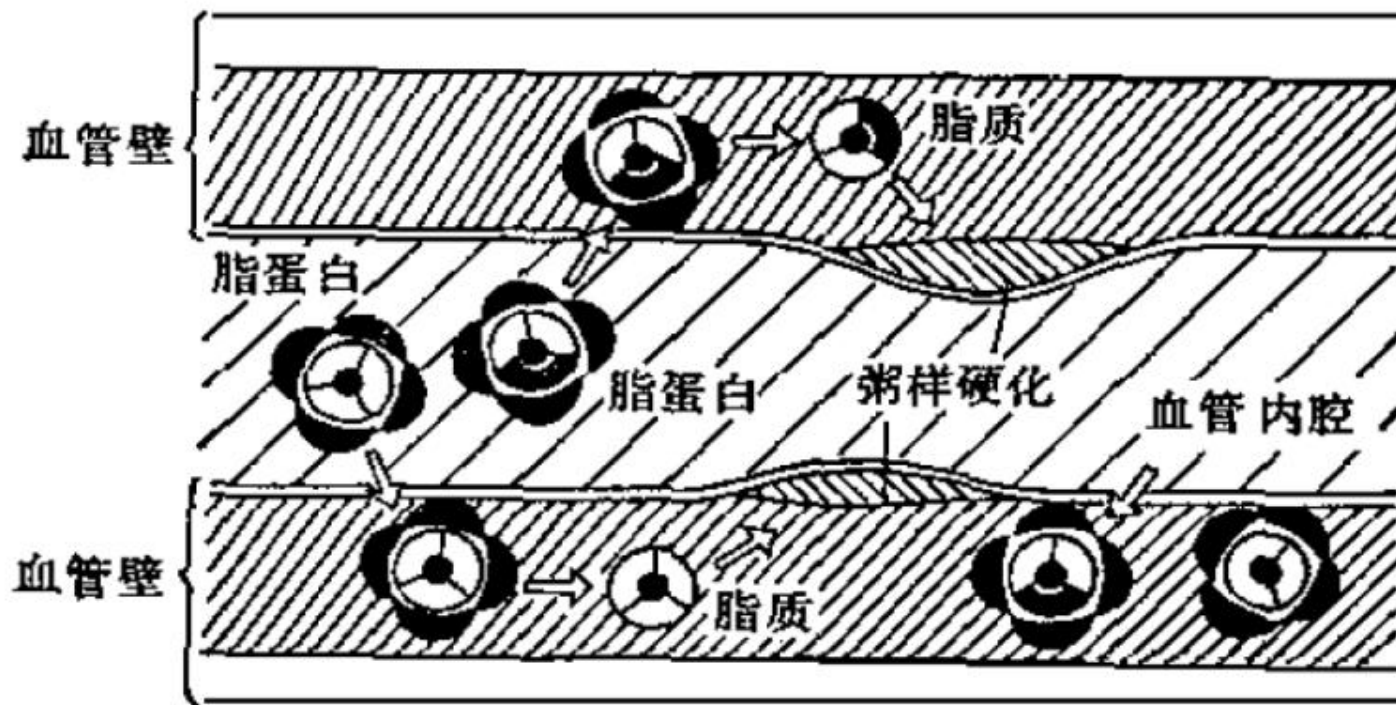
血脂 Blood-Lipid



血液中的脂蛋白

与动脉硬化有关的脂蛋白是前 β 脂蛋白、 β 脂蛋白、乳糜微粒

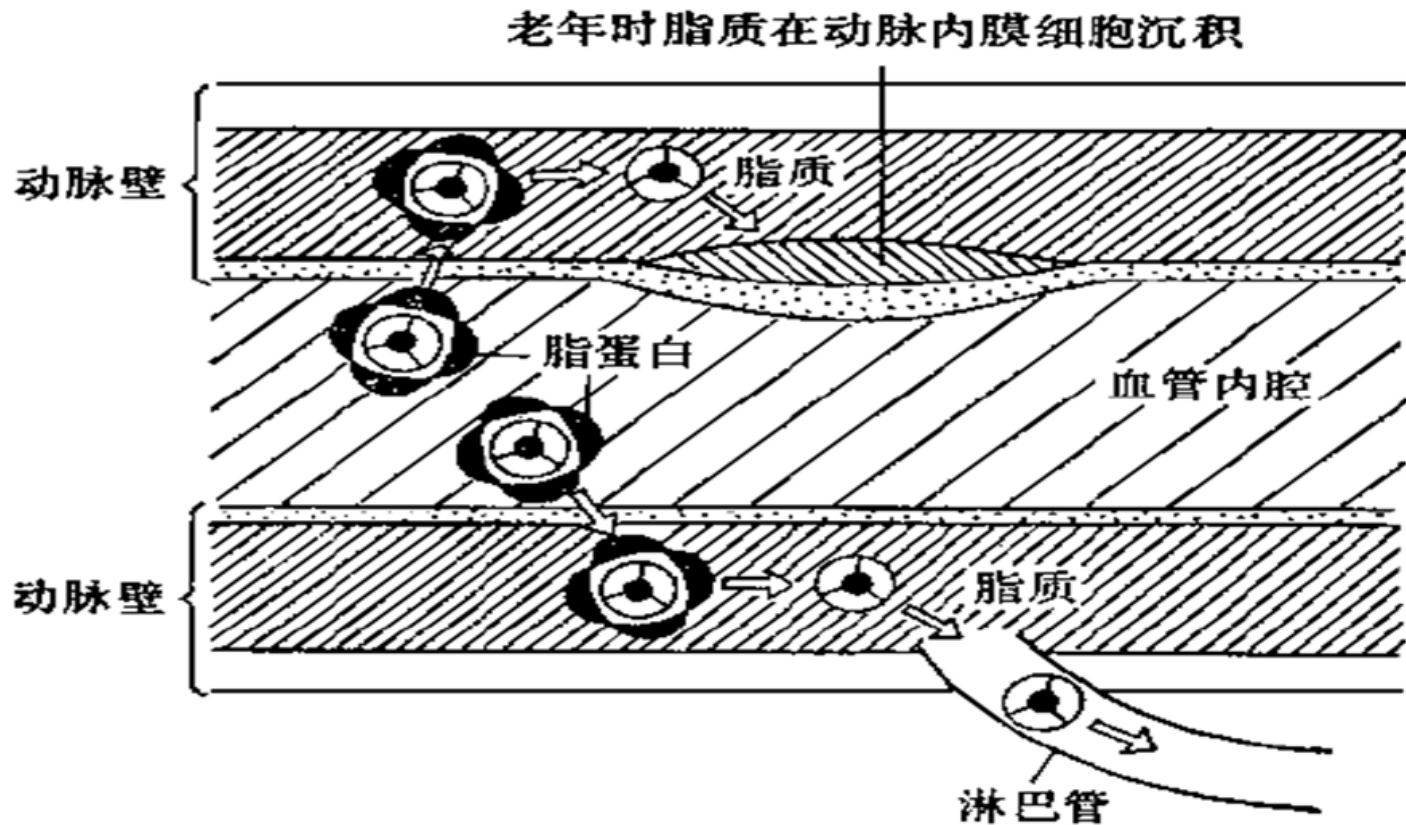
血脂 Blood-Lipid



血压高与易于形成动脉硬化

由于血压高而渗入血管壁的脂质增多,易于形成动脉硬化

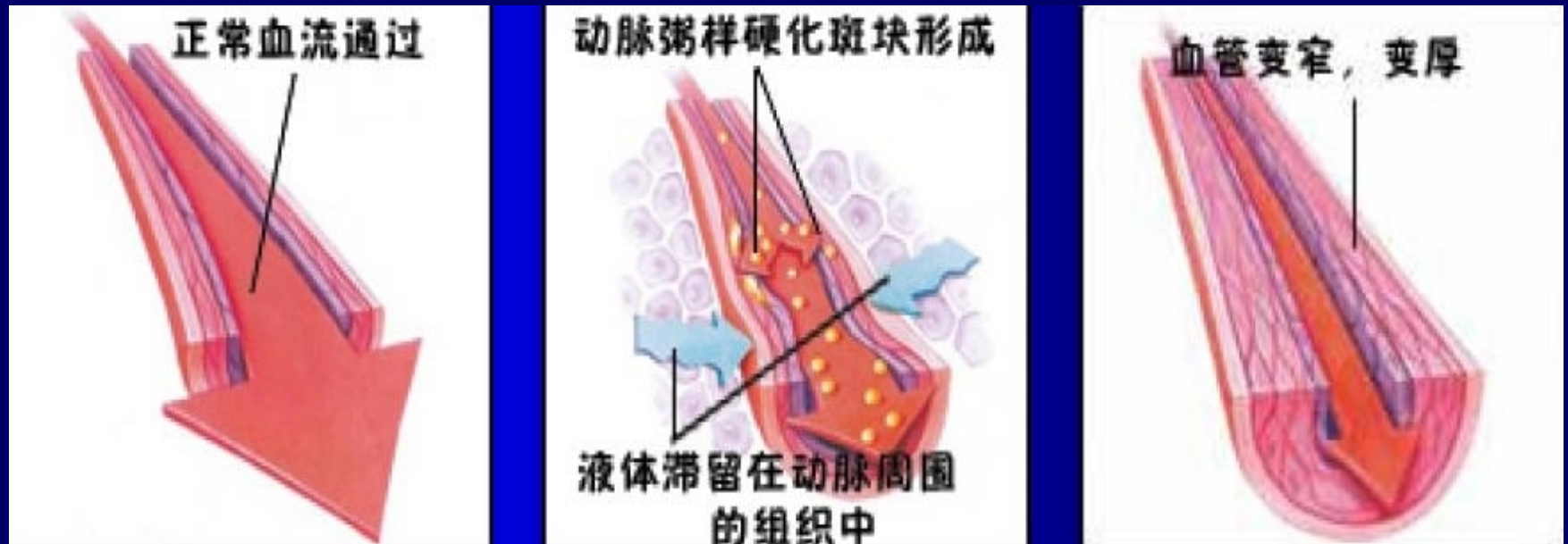
血脂 Blood-Lipid



老年人的动脉壁上脂质易于沉积(上半图)青年人由血液渗入的脂质可通过内膜、中膜和外膜,经淋巴管转运出去,不在内膜沉积(下半图)。

高血脂

- 发福？心脑血管疾病
- 肥胖
- 一使仪态不美，丧失自信
- 严重危及生命健康



一、血脂与脂蛋白:

血浆中所含的脂类

游离胆固醇
(Ch)

胆固醇酯 (CE)

甘油三酯 (TG)

+ 磷脂 (PL)

载脂蛋白 (apo)

脂蛋白系统

(CM、VLDL、LDL、HDL)



血浆

二、血浆脂质代谢紊乱：

极低密度脂蛋白
(**VLDL**)

低密度脂蛋白 (**LDL**)

中间密度脂蛋白 (**IDL**)

高密度脂蛋白 (**HDL**) 浓度 < 正常

浓度 > 正常浓度

血脂代谢紊乱

高脂血症

- 血浆胆固醇 > 230mg/100ml

- 甘油三酯 > 140 mg/100ml

加速动脉粥样硬化的因素

- 脂质代谢紊乱、高血压、肥胖、血小板功能亢进
心脑血管病的主要病理基础

调血脂的重要性

- 超过正常浓度的胆固醇、低密度脂蛋白、载脂蛋白B能促进动脉粥样硬化的形成和发展
- 超浓度的甘油三酯和极低密度脂蛋白有不良影响
- 血浆中高密度脂蛋白HDL或HDL-胆固醇及载脂蛋白A低于正常浓度，也易发生动脉粥样硬化，呈负相关
- 调整血液脂蛋白比例，消除动脉粥样硬化是治疗心脑血管疾病的重要手段

三、高脂血症：

主要是指血浆中CM、VLDL和LDL高于正常值，1970年世界卫生组织将其分为六型。
通常II~IV型均能引起动脉粥样硬化。

表2 高脂蛋白血症的分型

型别	增高的脂蛋白	增高的血脂	
I	CM	TG ↑ ↑ ↑	TC ↑
II a	LDL		TC ↑ ↑
II b	VLDL 及 LDL	TG ↑ ↑	TC ↑ ↑
III	IDL	TG ↑ ↑	TC ↑ ↑
IV	VLDL	TG ↑ ↑	
V	CM 及 VLDL	TG ↑ ↑	TC ↑

TG:甘油三酯 TC总胆固醇

类型	脂蛋白	血脂
I	CM↑	TC↑ TG↑↑↑
II a	LDL↑	TC↑↑
II b	VLDL、LDL↑	TC↑↑ TG↑↑
III	IDL↑	TC↑↑ TG↑↑
IV	VLDL↑	TG↑↑
V	CM、VLDL↑	TC↑ TG↑↑↑

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

主要表现为受累动脉内膜脂质沉积，单核细胞和淋巴细胞浸润及血管平滑肌细胞增生等，形成泡沫细胞、脂纹和纤维斑块，引起血管壁硬化、管腔狭窄和血栓形成，从而导致冠心病、脑血管病和周围血管病。

AS的治疗: 早期或轻症患者多采用饮食疗法, 低胆固醇和低动物脂肪食物, 限制热量的摄入, 并辅以适当的体力劳动和体育锻炼; 上述疗法无效或较重患者可应用药物、介入疗法、外科手术或基因治疗等手段。具有抗AS作用的药物统称为抗动脉粥样硬化药 (antiatherosclerotic drugs)。目前常用的主要是调血脂药 (lipid regulators)。

调血脂药: 通过调整血浆脂质或脂蛋白的紊乱治疗高脂血症及产生抗AS作用。



调血脂药物分类

（一）降低胆固醇和低密度脂蛋白的药物

- -胆汁酸结合树脂
- -羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂
- -植物固醇类

（二）降低甘油三酯和极低密度脂蛋白的药物

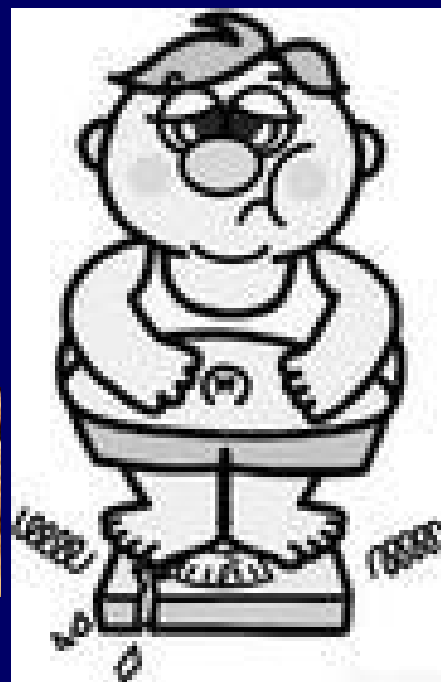
- -烟酸类
- -苯氧乙酸酯类



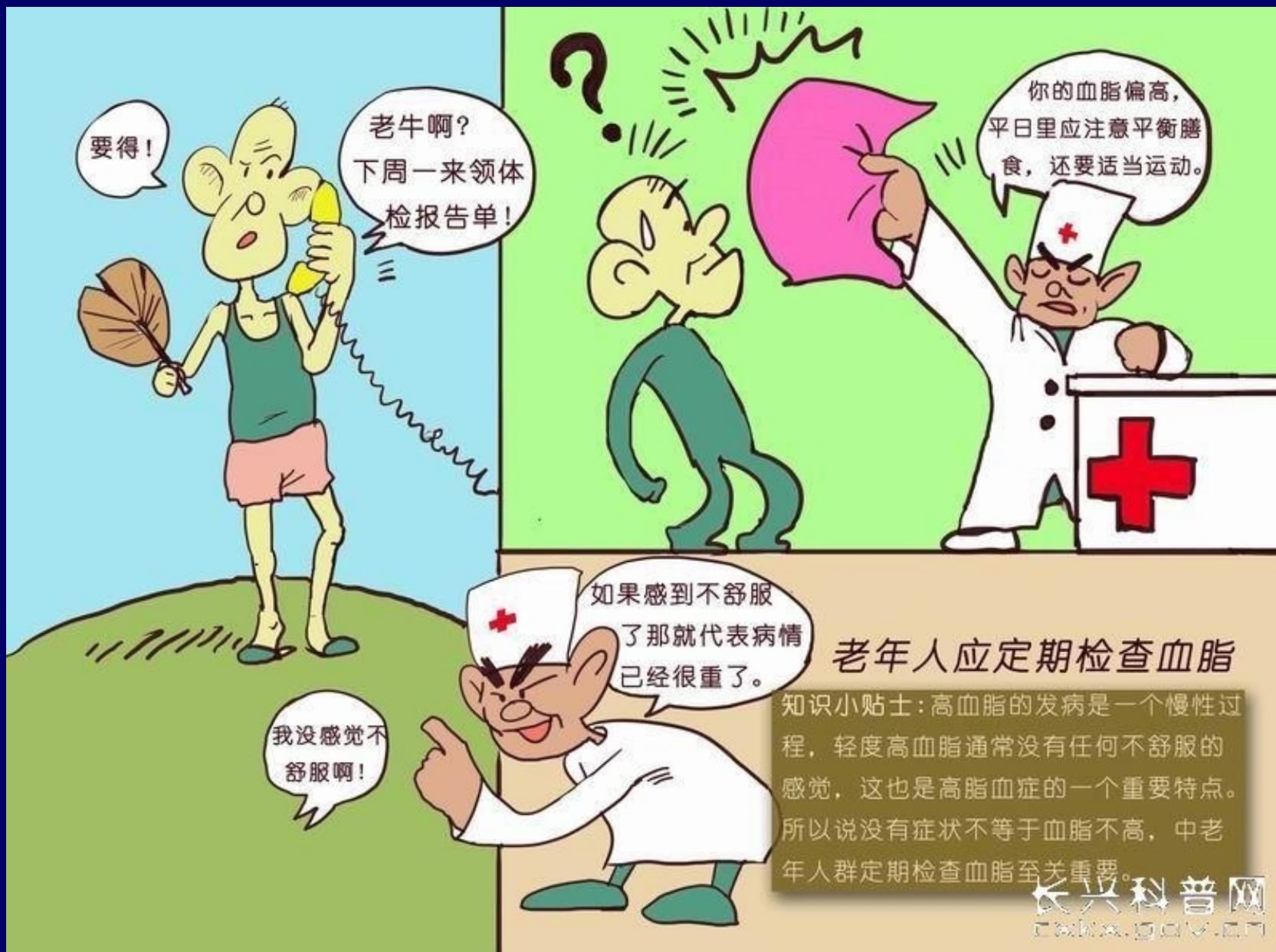
降血脂药主要有：

- 1、羟甲戊二酰辅酶A (Hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂。
- 2、影响胆固醇和甘油酯代谢的药物（苯氧乙酸类，烟酸类，和其他类）

血脂偏高者少食牛羊肉



苦丁茶 (辫状) 降血压、血脂佳品



要得!

老牛啊?
下周一来领体
检报告单!

你的血脂偏高,
平日里应注意平衡膳
食, 还要适当运动。

如果感到不舒服
了那就代表病情
已经很重了。

我没感觉不
舒服啊!

老年人应定期检查血脂

知识小贴士: 高血脂的发病是一个慢性过程, 轻度高血脂通常没有任何不舒服的感觉, 这也是高脂血症的一个重要特点。所以说没有症状不等于血脂不高, 中老年人群定期检查血脂至关重要。

木糖醇吃太多会让血脂升高

误解3 可完全代替糖

木糖醇和葡萄糖、蔗糖一样都是由碳、氢、氧元素组成的碳水化合物，木糖醇在代谢初始，可能不需要胰岛素参加，但在代谢后期，就需要胰岛素的促进。因此，木糖醇不能纠正糖尿病人糖代谢紊乱的状况，也不能降低血糖、尿糖、改善临床症状。糖尿病人不宜多食木糖醇。





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1964

"for their discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism"

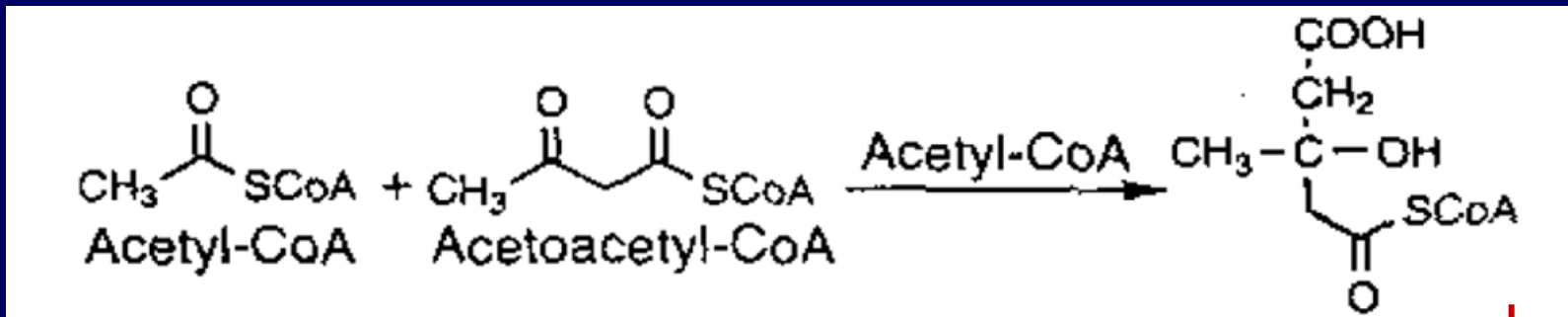


Konrad Bloch



Feodor Lynen

一、血脂的化学和生物化学（略）



胆固醇在体内的生物合成以乙酸为起始原料



Cholesterol, Adrenocorticoids, and Sex Hormones

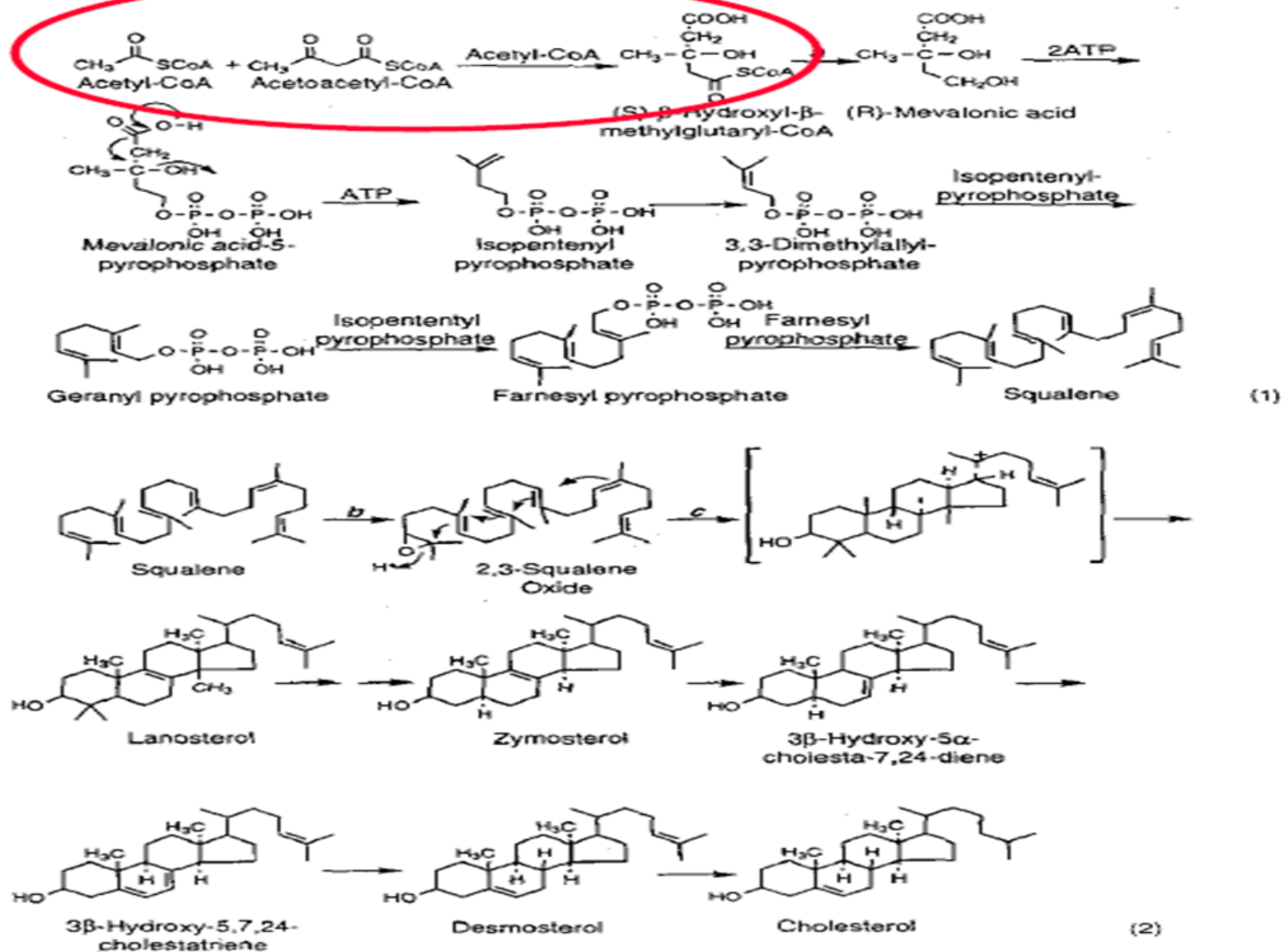
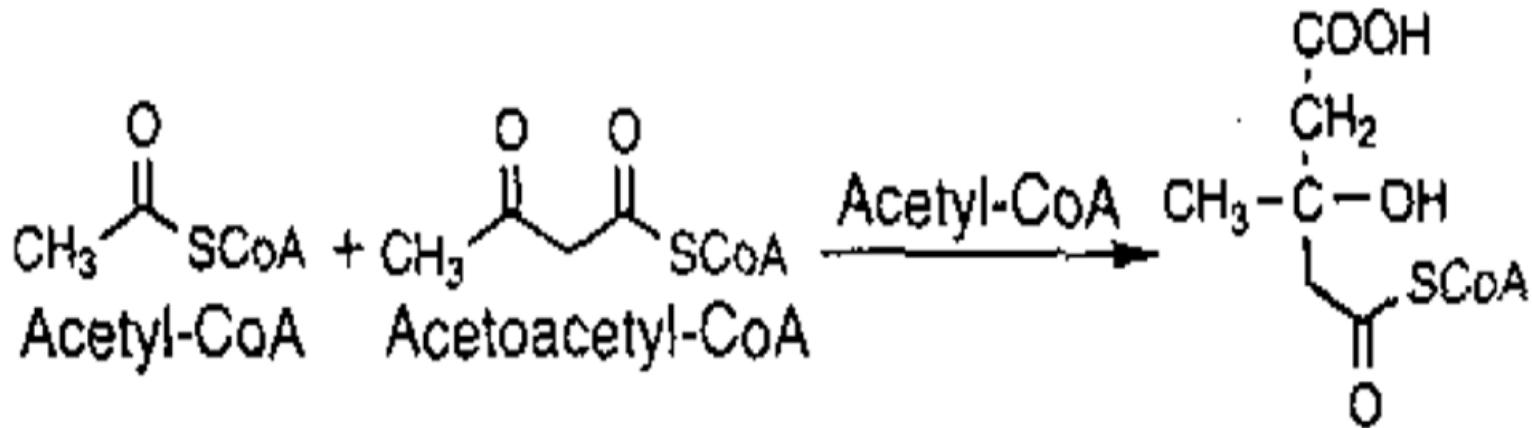


Fig. 23-1. Cholesterol biosynthesis. The biosynthesis is illustrated in two parts: (1) Formation of squalene from acetyl-CoA and (2) conversion of squalene to cholesterol. Key enzymatic steps in the biosynthesis of cholesterol are catalyzed by HMG reductase (a), squalene epoxide (b), and 2,3-oxidosqualene-sterol cyclase (c).

发现 -idea

- 利用乙酸衍生物，干扰胆固醇的生物合成以达到降低胆固醇的目的
- 最终发现苯氧乙酸衍生物，对动物和人均有降低胆固醇合成作用



乙酰辅酶A

羟甲戊二酰辅酶A

二、血脂调节药物

- 1、降低胆固醇和低密度脂蛋白的药物
- (1) 胆汁酸螯合剂---影响胆固醇吸收和转化的药物（胆汁酸结合树脂类药）

胆固醇在体内代谢的主要去路是在肝脏内转化为胆汁酸，其中约95%可被重吸收形成肝肠循环。胆固醇生成胆汁酸的过程需 α -羟化酶催化，胆汁酸能反馈性抑制此酶活性从而减少胆汁酸的合成。

本类药物作为**阴离子交换树脂**，口服后不被消化道吸收，在肠道内与氯离子和胆汁酸进行离子交换，形成胆汁酸螯合物，从而阻断胆汁酸的重吸收，间接降低血浆和肝脏中胆固醇的含量，常用药物有**考来烯胺**和**考来替泊**。



考来烯胺 (colestyramine)

Colestyramine (消胆胺、降脂树脂1号) 为碱性阴离子交换树脂，不溶于水，1960年被发现并成功地用于高脂蛋白血症的治疗。

Colestyramine口服后，在肠道内不被吸收，以三甲苯甲铵基发挥离子交换作用。与胆汁酸结合后，阻断胆汁酸的肝肠循环，并增加其在肠道的排泄。因此，可解除胆汁酸对肝细胞微粒体 α -羟化酶的抑制，加速胆固醇转化为胆汁酸。同时，因肠道吸收外源性胆固醇必须要有胆汁酸，故其与胆汁酸络合后，也影响了外源性胆固醇的吸收。以上作用均可使血浆和肝脏中胆固醇水平降低。

与普罗布考合用，具有降脂协同作用，且不良反应减少。

【临床应用】

Colestyramine是目前最安全的降胆固醇药物。

本药主要治疗 II a型高脂蛋白血症，选择用于家族性高胆固醇血症或多因素的高胆固醇血症，降低冠状动脉粥样硬化和心肌梗死的危险性。可与烟酸或HMG-CoA还原酶抑制剂合用。

同类药物考来替泊（**colesipol**），又称降胆宁、降脂树脂 II号。作用、临床应用同 **colestyramine**。

[作用]

在肠道中与胆汁酸结合：

- (1) ↓ 食物中脂类吸收；
- (2) 阻滞胆汁酸在肠道重吸收和利用；
- (3) 促肝中Ch转化为胆汁酸；
- (4) 肝细胞表面LDL受体 ↑ ， 活性 ↑ 。

TC ↓ 20%

LDL-C ↓ 25%

血液

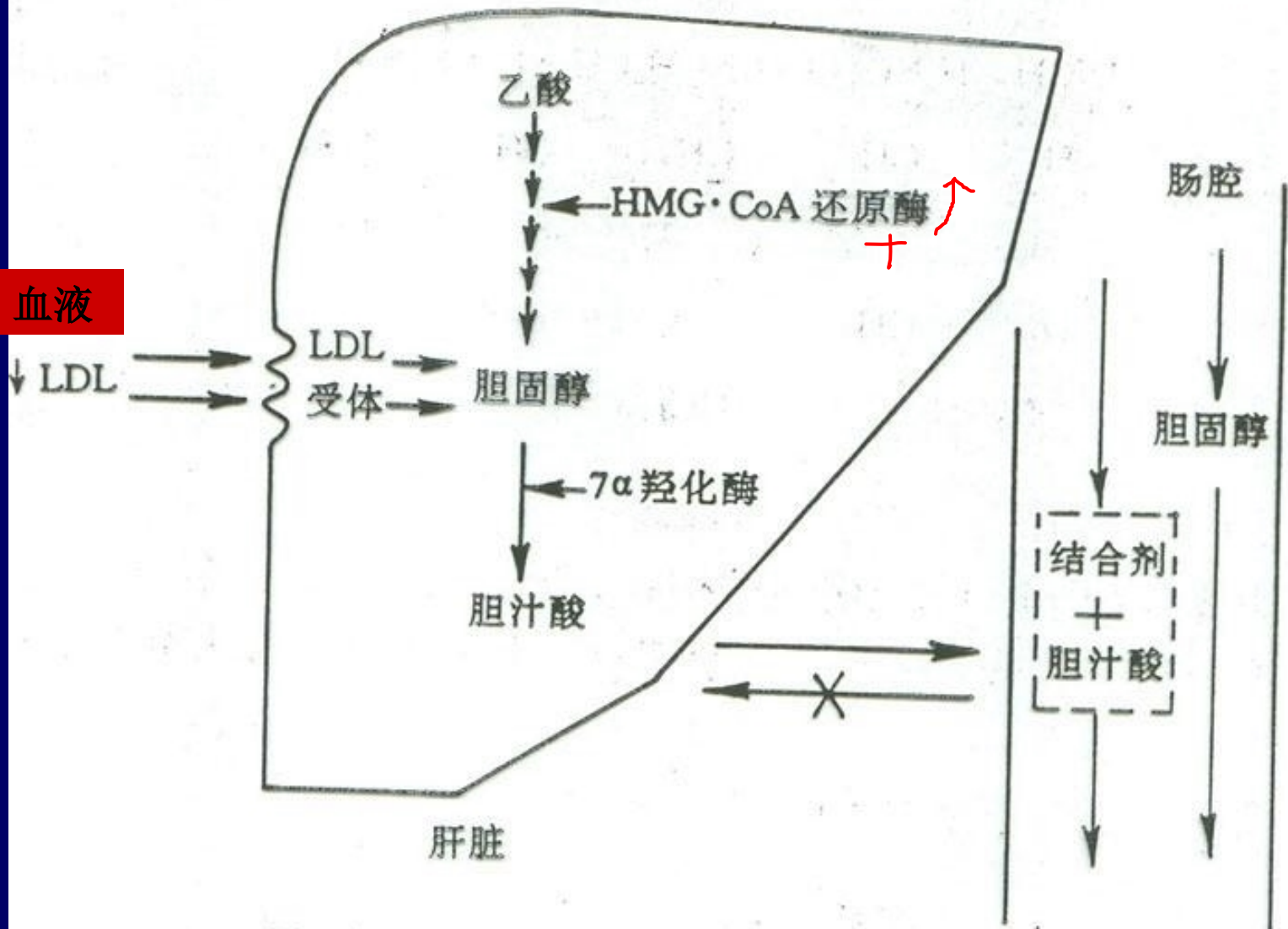
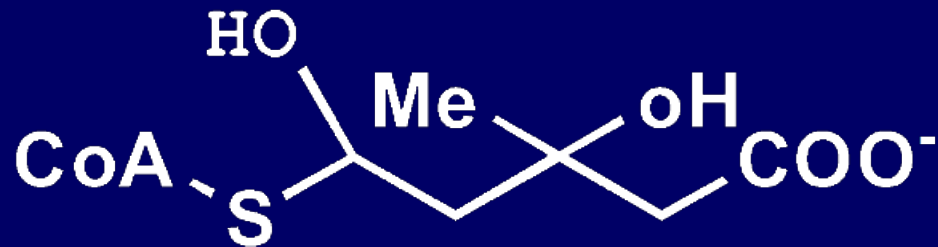
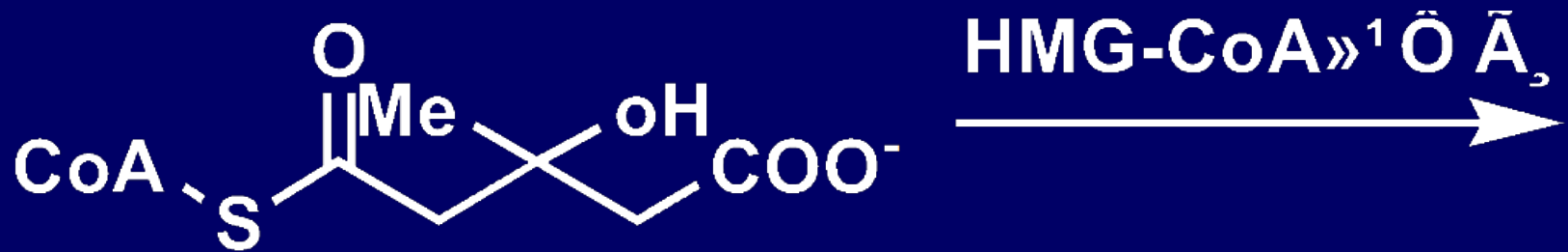


图 1-5 胆汁酸结合树脂的调血脂作用机理

(2) 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂

- 内源性胆固醇在细胞质中完成
- -由乙酸经26步生物合成
- 羟甲戊二酰辅酶A还原酶----合成全过程中的限速酶
- -能催化HMG-CoA还原为甲羟戊酸
- 为体内胆固醇合成的关键

血浆中胆固醇来源分内源与外源两部分。许多高胆固醇的患者，降低其摄入量并不改善症状，因体内2/3的胆固醇是自身合成的。由乙酰CoA生物合成胆固醇共26步反应，其中由3-羟基-3-甲基戊二酰CoA还原酶 (HMG-CoA还原酶)是限速酶。如下。



3-羟基-3-甲基戊二酰CoA (HMG-CoA), 最后可还原成甲羟戊酸。是合成胆固醇的关键一步。

因此抑制该酶的活性，从实质上降低了内源性胆固醇的水平，也可以使LDL水平下降，而使HDL水平上升，使胆固醇的结合形式从有害到无害。这类药物的研究成功是降血脂药的一个突破，对预防冠心病特别有效。

主要是一些他汀类。洛伐他汀 (Lovastatin) 由土曲霉生物合成，1987年美国首次上市，1988年占胆固醇药市场的32%，1989年占38%，被认为是当前最有前途的血脂调节药。

[发展史]

1976 Endo 桔青霉菌 compactin

1979 Endo 红曲霉菌 monacolin k

1980 Albe 土曲霉菌 mevinolin

他汀类 洛伐他汀(Lovastatin)

辛伐他汀(simvastatin)

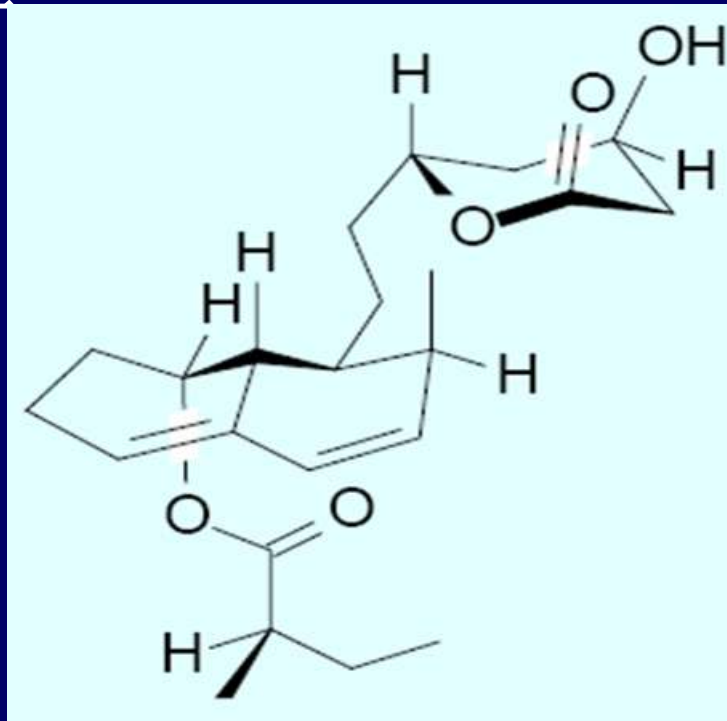
普伐他汀(pravastatin)

氟伐他汀(fluvastatin)

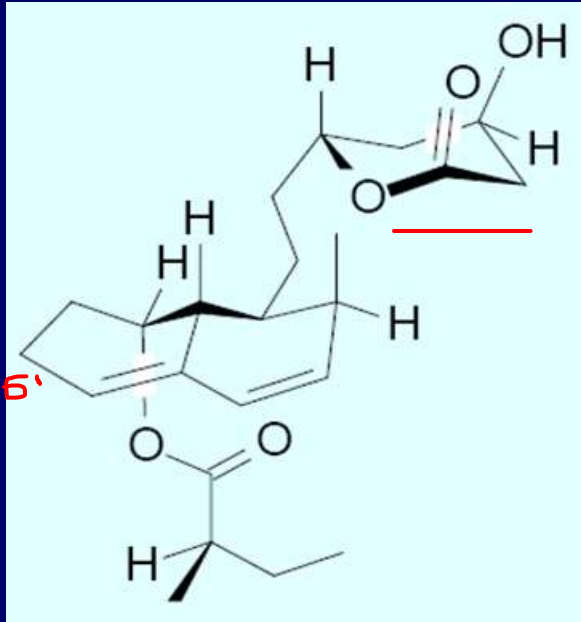
阿伐他汀(atorvastatin)

发现

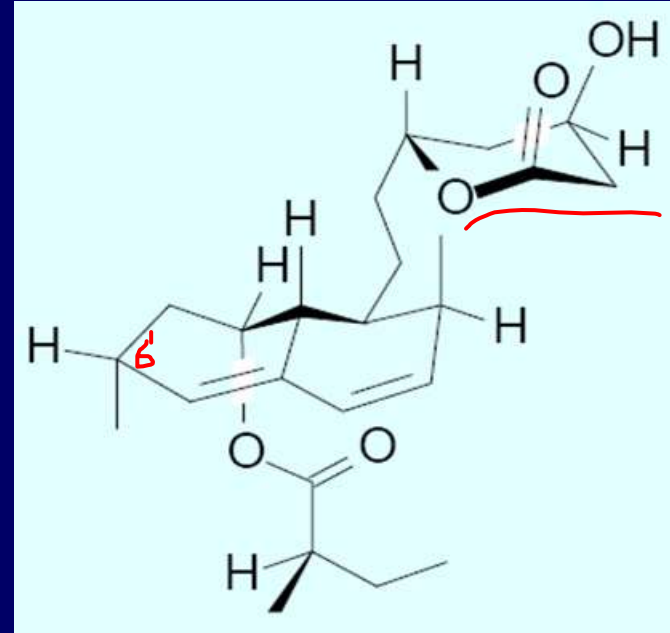
- 1976年桔青霉菌的培养提取物中发现康帕定 (Compactin)
—抑制HMGCoA还原酶，能明显降低血浆胆固醇



发现



康帕定 (Compactin)

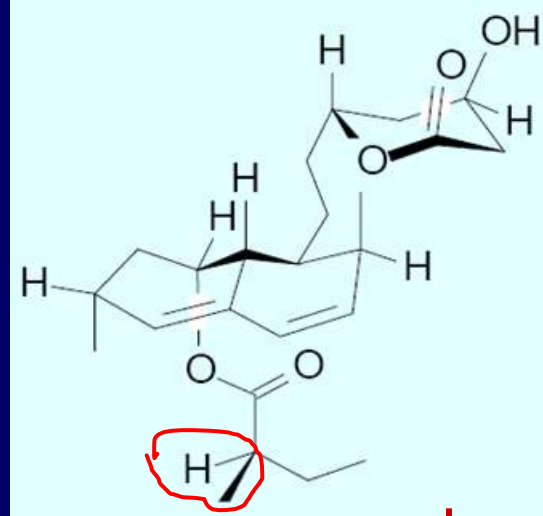


Lovastatin

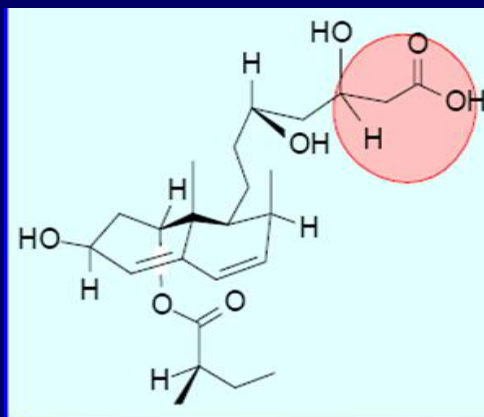
后来又从红曲霉素，土曲霉素培养液发现了Lovastatin

发现

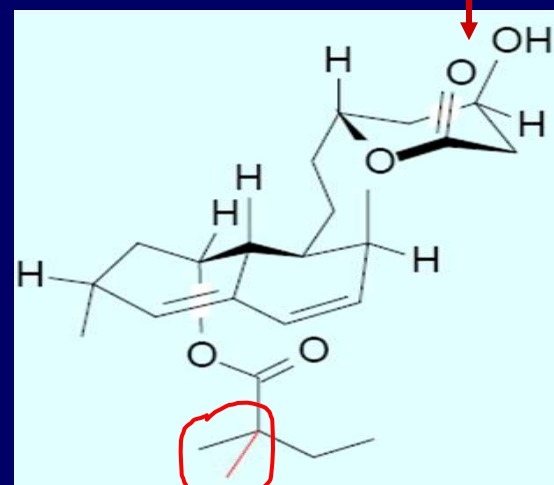
- 得到Compactin的活性代谢物普伐他汀
- Lovastatin的甲基化衍生物---Simvastadin
- 对药物的疗效和作用机制进行了研究



Lovastatin



• 普伐他汀



Simvastadin

羟基内酯结构与还原酶的四面体结构十分相似

• **3-羟-3-甲戊二酸单酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂亦称他汀类药物，1976年被Endo等从霉菌的培养液中获得，是目前治疗高胆固醇血症的新型药物。其中美伐他汀**

(mevastatin) 和洛伐他汀 (lovastatin) 是从真菌培养物中分离而来的。普伐他汀

(pravastatin) 和辛伐他汀 (simvastatin) 为人工半合成品。氟伐他汀 **(fluvastatin)** 和阿伐他汀 **(atorvastatin)** 是新近人工合成品。除美伐他汀外此类药物均广泛应用于临床

。

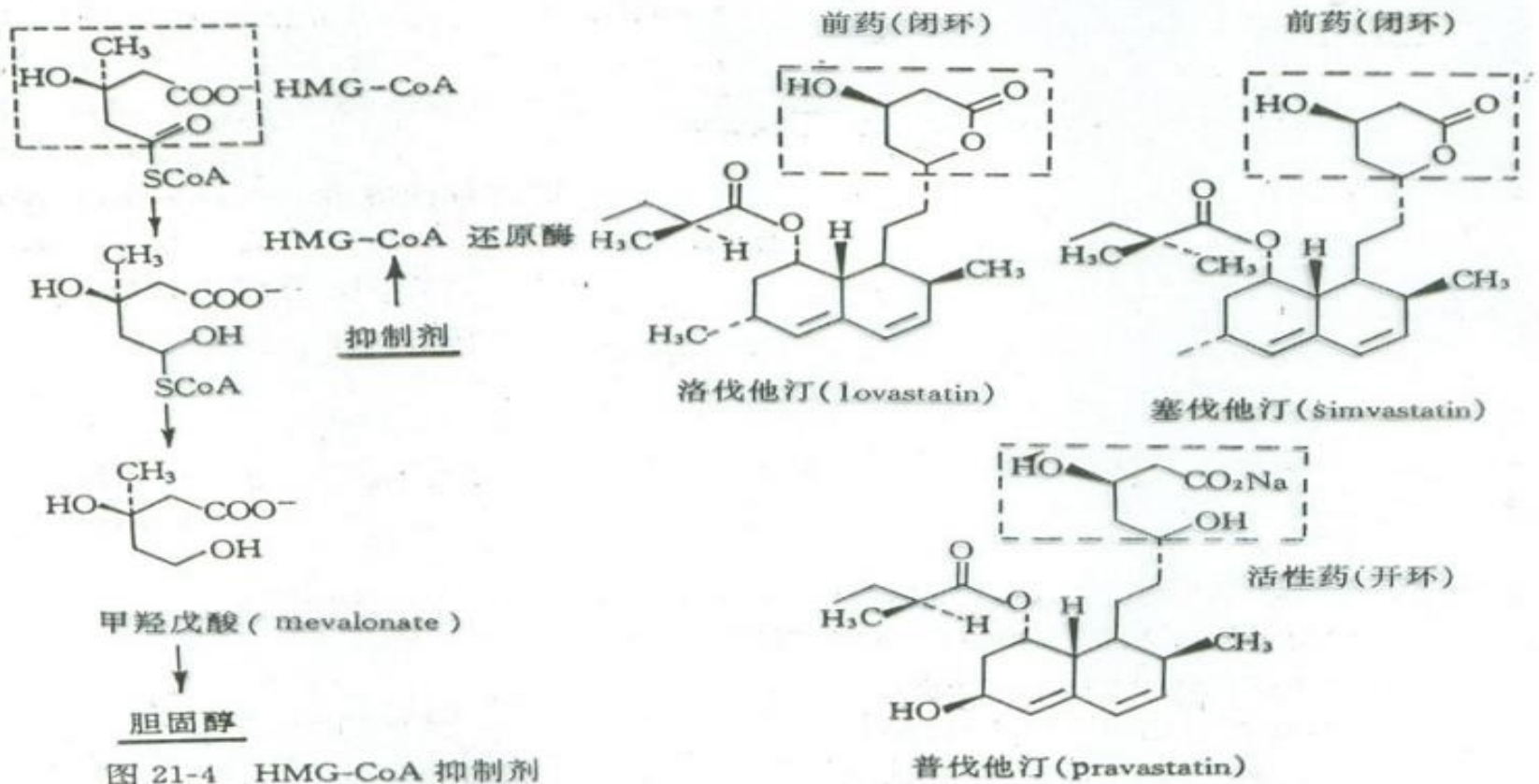


图 21-4 HMG-CoA 抑制剂抑制甲羟戊酸形成

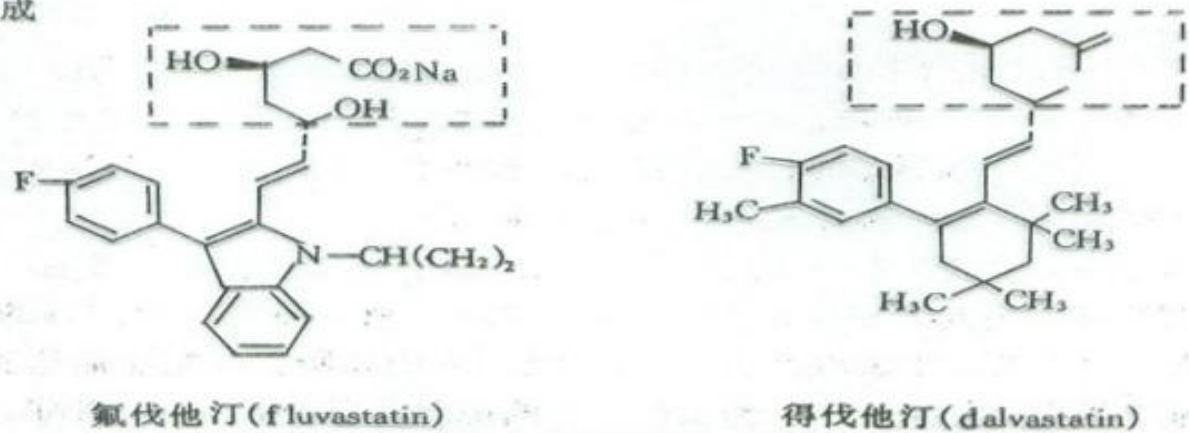


图 21-3 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化学结构

【药理作用及机制】

1. 调血脂作用 本药对肝脏有高度的选择性。口服后能剂量依赖性地降低血浆TC和LDL-C水平。大剂量时可降低血浆TG水平和略升高HDL-C水平，但作用不如苯氧酸类。久用可促使动脉粥样硬化斑块消退，减轻冠状动脉狭窄的程度。

作用机制：是化学结构中开环羧基部分与HMG-CoA的化学结构十分类似，因此，可于胆固醇合成的早期阶段，竞争性地抑制HMG-CoA还原酶。HMG-CoA还原酶是合成胆固醇的限速酶，抑制其活性可阻抑肝细胞合成胆固醇，使胆固醇含量减少。

2. 对血管平滑肌的作用 Lovastatin能抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移和减少胶原纤维的合成，为该类常用药物中作用较强。机制可能与其增强某些抑制性蛋白的表达、调节血管平滑肌细胞内Ca²⁺含量等有关。

[药理作用及机制]

- 1. 调血脂作用：
 - \downarrow LDL-C $>$ TC $>$ TG, 略 \uparrow HDL-C。
 - 特点：剂量依赖性，2周疗效明显，4~6周达高峰，长期应用可维持疗效。

作用机制

- (1)竞争性抑制HMG-CoA还原酶，
↓ Ch合成。
- (2)代偿性增加LDL受体数量及活性。
- (3)减少肝脏VLDL的合成及释放。

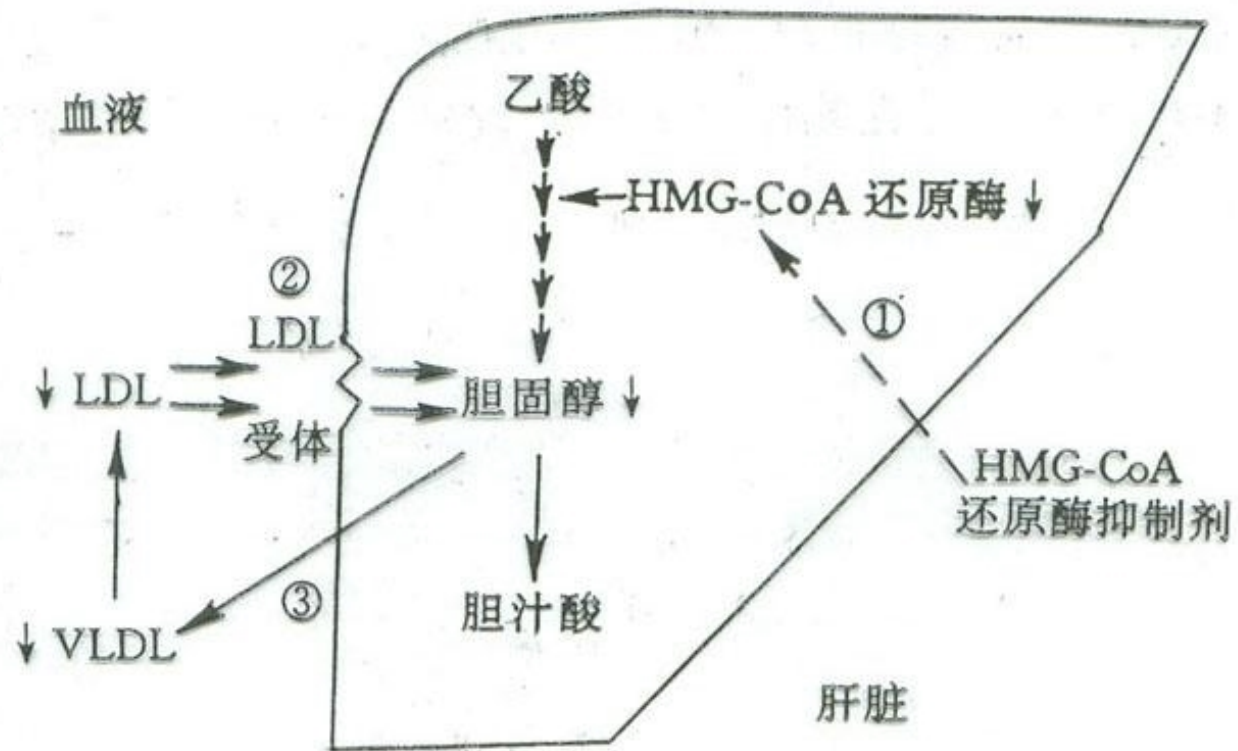


图 2 HMG-CoA 还原酶抑制剂对血脂的影响

- ①抑制 HMG-CoA 还原酶
- ②增加 LDL 液体数量及活性
- ③减少 VLDL 的合成及释放

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/445323020113011314>