



第 33 章

抗动脉粥样硬化

(Antiatherosclerotic Drugs)



- 动脉粥样硬化(AS)是缺血性心脑血管病的病理基础
- AS的病因、病理复杂, 现已知与脂质代谢紊乱、血栓形成、内皮受损等有关
- 抗AS药有四类:
调血脂药 抗氧化药 多烯脂肪酸类
保护A内皮药



第一节 调血脂药

√ 人体血浆脂质

- 以胆固醇(Ch) 甘油三酯(TG)为主
- 与血浆载脂蛋白(apo)相结合，以脂蛋白的形式在血中转运
- 高脂蛋白血症与动脉粥样硬化、冠心病发生、发展有关
- 这两种病患者血中 **Ch、TG量** > 正常人



调血脂药

√ 人体血浆中脂蛋白分为:

CM	(乳糜微粒)	TG--	致动粥危险因子
VLDL	(极低密度脂蛋白)	TG--	
IDL	(中间密度脂蛋白)	TG-,Ch-	
LDL	(低密度脂蛋白)	Ch--	
HDL	(高密度脂蛋白)	自由进出A	
Lpa	(脂蛋白a)		



调血脂药

√ 致动脉粥样硬化(AS)的危险因子

∅ OXLDL

- 引起血管内皮细胞功能受损
- 促进细胞因子产生
- 使单核、内皮细胞，血小板黏附；
形成泡沫细胞；发展为AS斑块



调血脂药

- ∅ 氧化型Lpa
 - 促进巨噬细胞向泡沫细胞转化
 - 引起血栓形成和A粥样硬化
- ∅ HDL-C ↓、TG ↑
- ✓ HDL 称为抗AS性血浆脂蛋白



高脂蛋白血症的定义

✓ 高脂蛋白血症的定义

- 血浆TC和/或TG > 正常者为高脂血症或高脂蛋白血症

• 高脂血症的分类:

原发性 遗传性脂代谢紊乱

继发性 控制不良的糖尿病、甲状腺功
能减退和胆道阻塞等



高脂蛋白血症分六型

类型	病名	血脂
I (较少见)	家族性高CM血症	TC - TG -
II (常见)	家族性高Ch血症 (家高b脂蛋白血症)	
	II _a	TC- LDL-
	II _b	TC - LDL-, TG - VLDL-
III (较少见)	家异常b脂蛋白血症	TC - TG - VLDL-
IV (最常见)	高前b脂蛋白血症	TG - VLDL-
V (少见)	混合型高TG血症	TC- TG - VLDL -



一、HMG-CoA还原酶抑制剂

70年代降胆固醇新药

洛伐他丁 (lovastatin)

辛伐他丁 普伐他丁 氟伐他丁

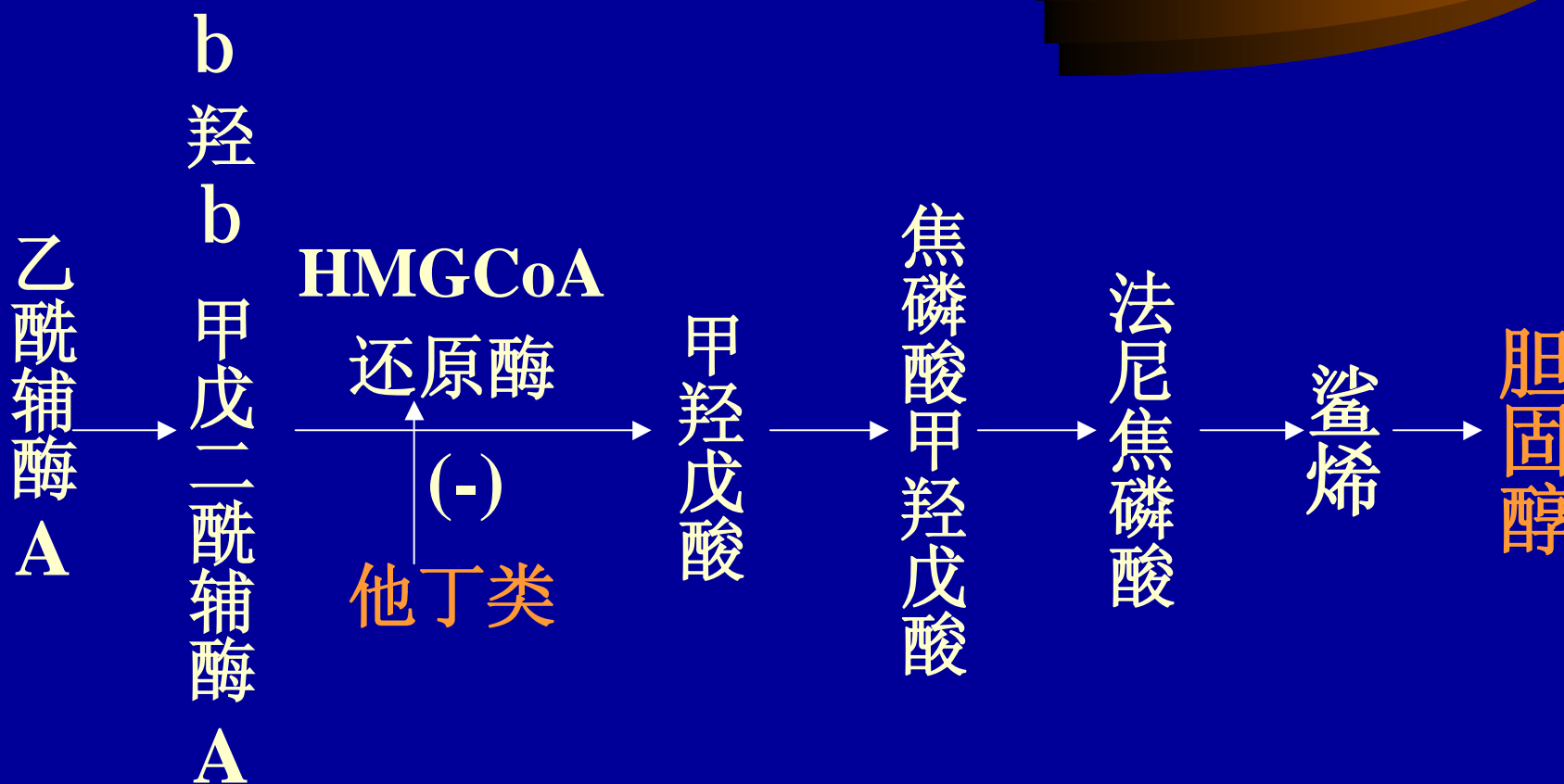
✓ HMG-CoA还原酶抑制剂能竞争性抑制

HMG-CoA还原酶活性 → 减少内源性Ch合成

→ 血浆TC水平 ↓



HMG-CoA还原酶抑制剂





lovastatin

- ✓ 肝细胞合成Ch ↓ → VLDL合成和释放 ↓
- ✓ Ch ↓ → 肝代偿性改变:
 - 肝细胞上LDL受体 ↑ ① 促进血中LDL向肝转移 → 血浆LDL水平 ↓
 - 反馈增强了HMG-CoA还原酶活性 → 使内源性Ch合成 ↑ → 部分抵消降Ch作用



HMG-CoA还原酶抑制剂

洛伐他丁 (lovastatin)

药理作用

✓ 调血脂作用

- 竞争性(-)HMG CoA还原酶的活性

降低血浆**TC**和**LDL-C**水平



HMG-CoA还原酶抑制剂

- 大剂量降低TG和略-HDL-C水平
 - 长期用，可促进AS斑块消退，减轻冠脉狭窄程度
- ✓ 对血管的作用
- (-)血管增殖、迁移和-胶原纤维的合成
 - ® 抗AS作用



HMG-CoA还原酶抑制剂

临床应用

- ✓ 胆固醇升高为主的高脂蛋白血症
- ✓ 尤对杂合子家族性或非家族性II_a型高脂蛋白血症疗效较好
- ✓ 用于II_b型、III型、混合型高脂蛋白血症
- ✓ 对纯合子家族性高胆固醇血症无降低LDL-C功效



二、胆汁酸螯合剂

考来烯胺 (colestyramine)

考来替泊 (colestipol)

为碱性阴离子交换树脂

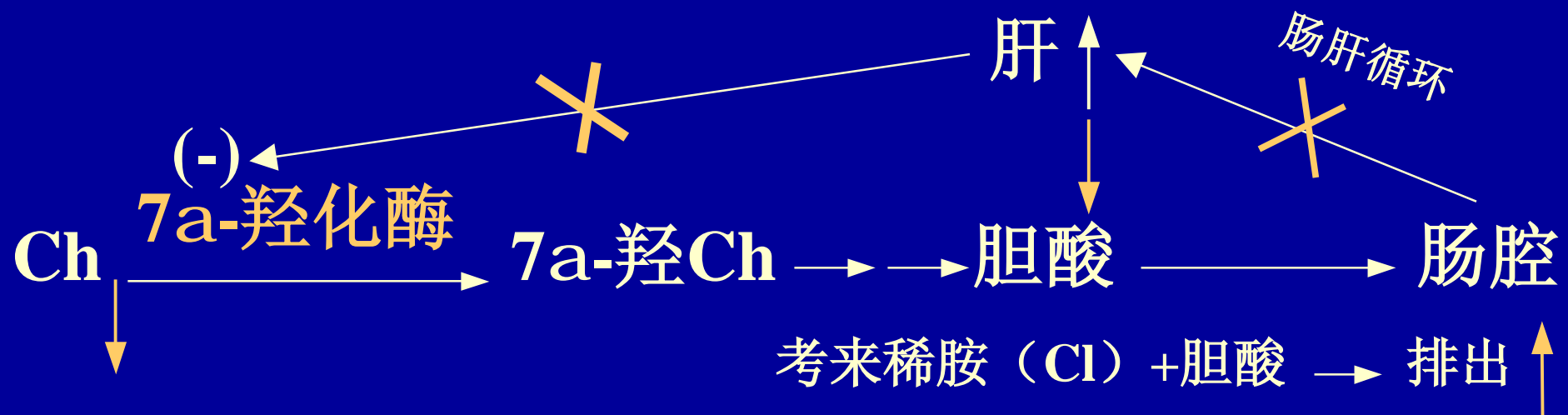
药理作用与机制

- ✓ 明显降低血浆TC LDL-C水平
- ✓ 口服不吸收，以Cl⁻与胆汁酸螯合[®] 阻断胆酸肝肠循环[®] 胆酸排泄-[®] 血浆Ch⁻



胆汁酸螯合剂

§ 以Cl⁻与胆汁酸交换而与胆酸螯合，胆酸排泄-
继而使血浆Ch⁻





肝Ch⁻®肝细胞代偿:

- ✓ 肝细胞上LDL受体↑ → 促进血中LDL向肝转移→血浆LDL水平↓
- ✓ 反馈增强了HMG-CoA还原酶活性→内源性Ch↑ →部分抵消降Ch作用
- ✓ 与HMG-CoA还原酶抑制剂合用，降脂作用增强



胆汁酸螯合剂

临床应用

- ✓ 用于高胆固醇血症
 - ✓ 杂合子家族性 II_a型、II_b型高脂蛋白血症
- 不良反应 多
- ✓ 常致胃肠道不适、便秘
 - ✓ 长期应用干扰Mg²⁺、Zn²⁺、脂肪等吸收
 - ✓ 引起高氯性酸血症（因Cl与胆酸交换）



三、烟酸 (nicotinic acid)

- ✓ 大剂量 ↓ 肝脏合成VLDL 和LDL
↑ HDL-C和apo A I
- ✓ 抑制血小板聚集和扩血管
 - (-)TXA₂合成 → 抗血小板聚集
 - ↑ PGI₂合成 → 血管舒张



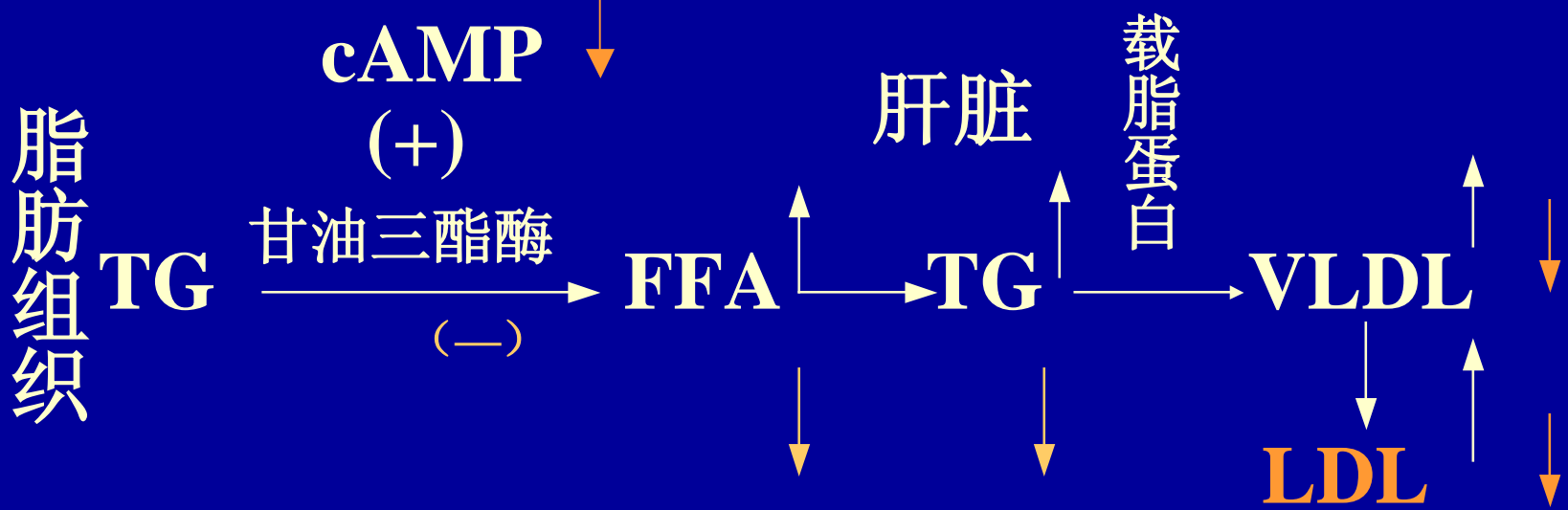
烟 酸

降脂机制:

- \downarrow cAMP \rightarrow (-) 激素敏感性脂肪酶,
抑制脂肪分解代谢;
- 减少 apo B 产生
直接抑制肝脏合成 VLDL \rightarrow LDL \downarrow



烟 酸





烟 酸

临床应用

- ✓ 为广谱调血脂药
- ✓ 用于II、III、IV、V型高脂血症

不良反应

- ✓ 面部皮肤潮红、瘙痒(PG引起血管扩张)
- ✓ 大剂量使血糖↑、尿酸↑、肝功异常和过敏反应



四、苯氧酸类(fibric acid)

氯贝丁酯(clofibrate)

吉非贝齐(gemfibrozil)

药理作用与机制

- ✓ 明显 ↓ TG、VLDL含量
- ✓ ↑ HDL水平
- ✓ 抗血小板聚集、抗凝血和 ↓ 血浆粘度



fibric acid

Ø 属过氧化物酶体增殖激活受体(PPARs)
激活剂

Ø PPARs影响下列靶基因表达

- LPL
 - Apo C III (↓ ↑ LPL活力)
- 影响TG代谢的重要因子

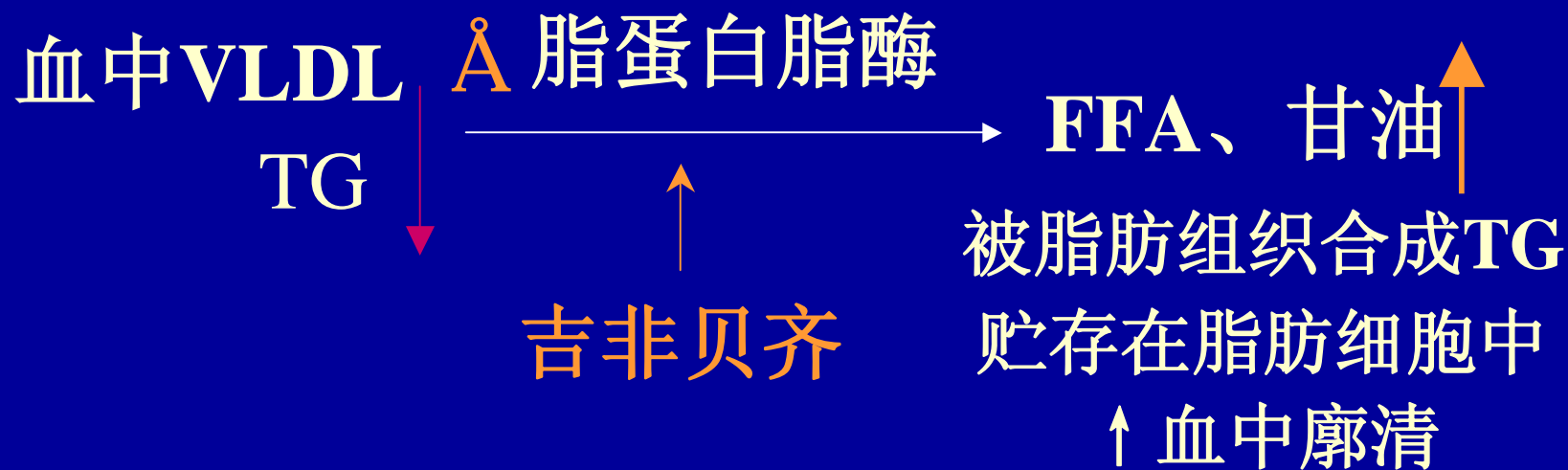
Ø fibric acid ⁽⁻⁾ → (+) PPAR



苯氧酸类

降脂机制

- 增加脂蛋白酯酶(LPL)活性





吉非贝齐

临床用途

- ✓ 用于TG或VLDL升高为主的高脂血症
- ✓ II_b、III、IV型高脂血症



第二节 其他抗动脉硬化药

一、抗氧化药

普罗布考 (probucol)

药理作用与机制

- ✓ 降低血浆TC、LDL-C和HDL-C水平
- ✓ 阻滞AS病变发展、促进AS病变
(黄色瘤) 消退



普罗布考 (probucol)

降脂机制

- ✓ 血浆LDL与LDL-R结合→LDL ↓
- ✓ 降低apo A I → HDL ↓
- ✓ 防止OXLDL的形成

用途

- ✓ 高胆固醇血症(与其他调血脂药合用)



维生素E

生物抗氧化剂

- (-)PLA₂和脂氧酶的活性 → ↓ 氧自由基 → 清除自由基
- (-)Ox-LDL的形成
- 抗血小板聚集
- 作为AS的辅助治疗