

# 第二十六章

## 调血脂药与抗动脉粥样硬化药

### Antiatherosclerotics Drugs



# 教学目标

- 掌握：
  - ✓ 调血脂药和抗动脉粥样硬化药分类
  - ✓ 调血脂药——他汀类、胆汁酸结合树脂  
代表药物、药理作用及应用
- 熟悉：氯贝丁酯、烟酸药理作用及应用
- 了解：血脂定义及脂蛋白分类；  
高脂血症分型

# 动脉粥样硬化

(atherosclerosis, AS)

- 动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样，使动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔变狭窄。

血管有脂肪及胆固醇积聚，情况就如水渠淤塞一样，阻碍血液正常流动。

正常动脉

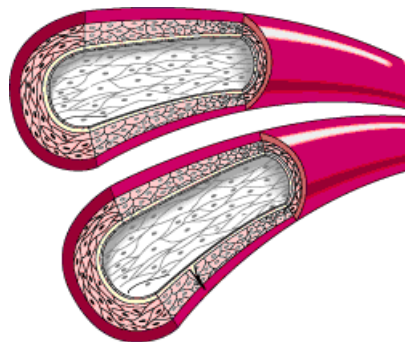
脂肪线

动脉粥样硬化

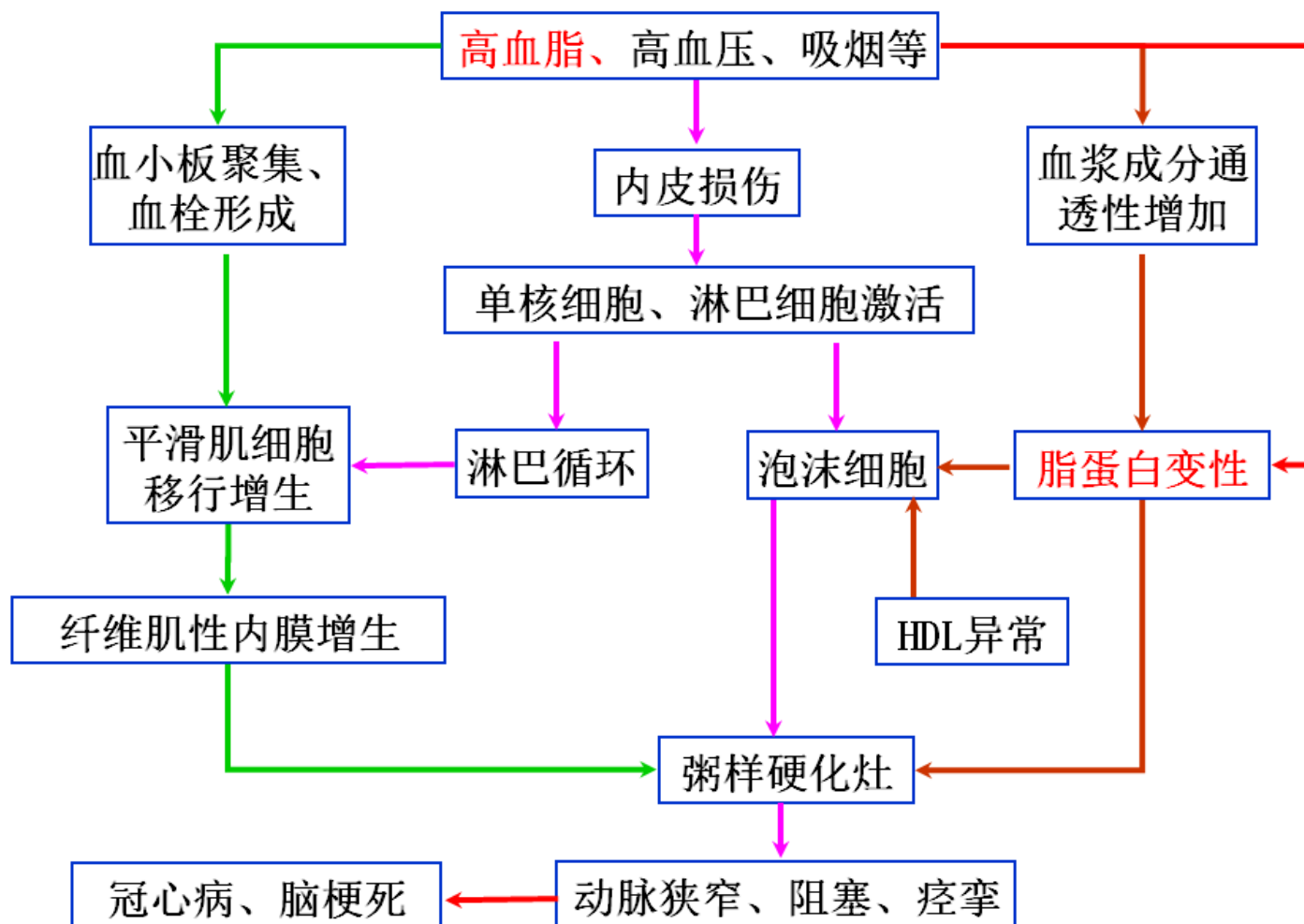
动脉粥样硬化局部症状

血管闭塞





# AS 的发病机制



## 动脉粥样硬化 (AS)

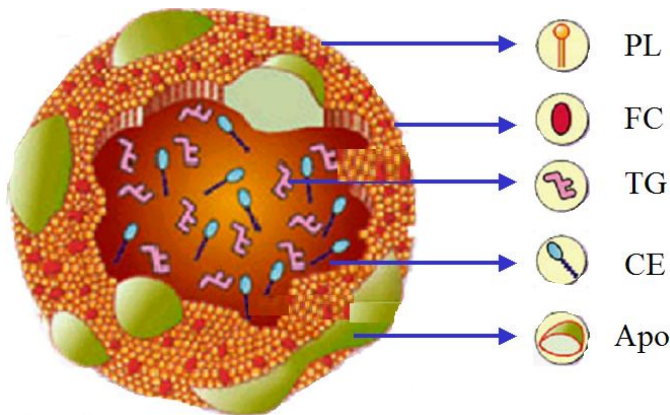
- AS是心脑血管疾病的主要病理学基础
- 防治动脉粥样硬化则是防治心脑血管病的重要措施。
- 调血脂药和抗动脉粥样硬化药——用于防治动脉粥样硬化的药物。

# ● 血脂——血浆或血清中所含的脂类

血  
脂

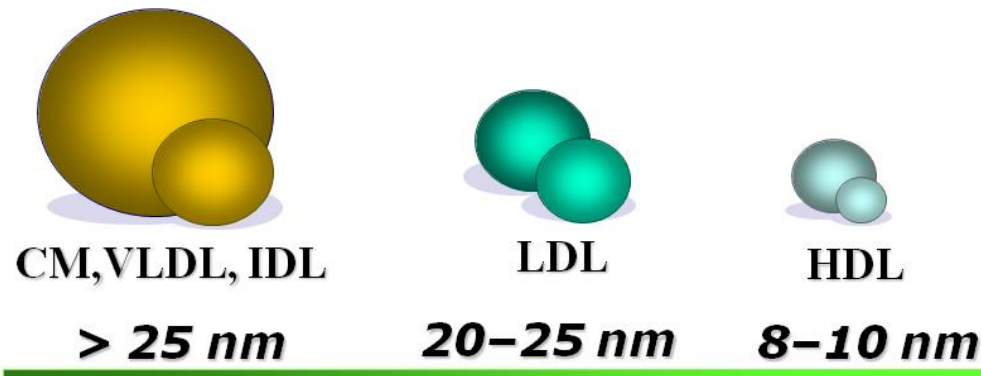
胆固醇 (Ch) { 胆固醇脂(CE)  
游离胆固醇(FC) }  
磷脂 (PL)  
三酰甘油(TG)  
游离脂肪酸(FFA)

总胆固醇(TC)



● **脂蛋白 (LP)** --- 血脂与载脂蛋白 (Apo) 结合形成LP后能溶于血浆, 并进行转运和代谢。

# 【脂蛋白的大小和分类】



- 各种脂蛋白含脂类及蛋白质量、密度、表面电荷不同，可用电泳法、超速离心机法分成：

乳糜微粒 (CM)      极低密度脂蛋白 (VLDL)

低密度脂蛋白 (LDL)      高密度脂蛋白 (HDL)

# 高脂血症的分型

- 各种脂蛋白在血浆中有基本恒定的浓度以维持相互间的平衡。
- 如果比例失调则为脂质代谢失常。
- 某些血脂或脂蛋白高出正常范围则称为高脂血症。



# 高脂血症的分型

- 这两种**高于正常值**为高脂蛋白血症，易致动脉粥样硬化。

血浆脂质代谢失常与动脉粥样硬化的关系

A. 致动脉粥样硬化脂蛋白：

**VLDL**（极低密度脂蛋白）

**LDL**（低密度脂蛋白）

B. 抗动脉粥样硬化脂蛋白：

**HDL**（高密度脂蛋白）

- 如果HDL**低于正常**，也易致动脉粥样硬化。

# 高脂血症的分型

分型	脂蛋白变化	脂质变化
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↑↑↑

## 血脂代谢紊乱/高脂血症的治疗

- **生活方式调节**：采用饮食控制以及纠正其他心血管危险因素：食用低胆固醇、低脂肪、低热量的食品，合理安排工作生活，适当运动等。
- **调血脂药**：如血脂水平仍不正常，或有动脉粥样硬化等症状，则可采用通过调整血浆脂质或脂蛋白的紊乱治疗高脂血症。
  - A. **降低**LDL、VLDL、TC、TG
  - B. **升高**HDL

# 第一节 调血脂药

## 一、主要降低TC和LDL的药物

1. HMG-CoA还原酶抑制剂：他汀类
2. 胆汁酸结合树脂

## 二、主要降低TG和VLDL的药物

苯氧酸类(贝特类)、烟酸类

### 一、降低TC和LDL药物

#### (一) 他汀类(statin)

羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)  
还原酶抑制剂

## 第一节 调血脂药



### 【代表药物】

洛伐他汀 (美降脂)

辛伐他汀 (舒降之)

普伐他汀 (普拉固)

氟伐他汀 (来适可)

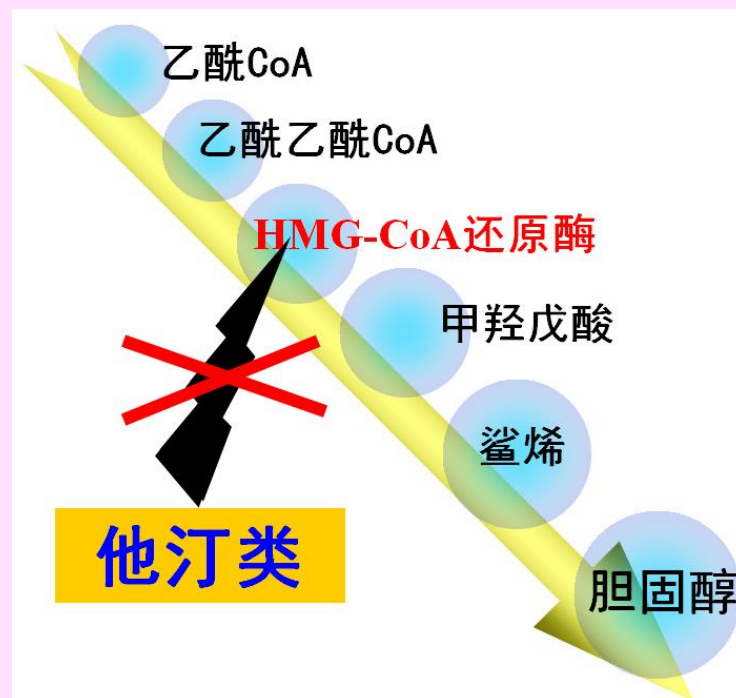
## 【他汀类药理作用】

### 1.调血脂作用及作用机制

①**作用**：明显降低血浆LDL及总胆固醇含量，也可使VLDL降低，HDL升高。

②**机制**：

- 特异性和竞争性地抑制HMG-CoA还原酶，使肝胆固醇合成减少。
- 由于胆固醇减少，通过负反馈调节促使肝细胞表面LDL受体合成增加，使血浆中的LDL、IDL大量被摄入肝，血浆胆固醇因而减少。



### 【他汀类药理作用】

2. 非调血脂作用：有助于抗动脉粥样硬化

- ①改善血管内皮功能，扩张血管
- ②抑制血管平滑肌细胞增生
- ③减少动脉壁巨噬细胞及泡沫细胞的形成
- ④抑制血小板聚集及提高纤溶活性等



### 【临床应用】

- 高胆固醇血症，主要是Ⅱ型和Ⅲ型。
- 可用于Ⅱ型糖尿病和肾病综合征引起的高胆固醇血症。
- 对病情严重者可与胆汁酸结合树脂合用。

### 【不良反应】

少而轻：胃肠反应、过敏、转氨酶升高等

## 第一节 调血脂药

### (二) 胆汁酸结合树脂

**【代表药物】** 考来烯胺(消胆胺)  
考来替泊(降胆宁)



## 第一节 调血脂药

### (二) 胆汁酸结合树脂

#### 【药理作用】

此类药物为阴离子交换树脂，进入肠道后不被吸收，与胆汁酸牢固结合阻滞胆汁酸的肝肠循环和反复利用，从而大量消耗Ch，使血浆TC和LDL-C水平降低。

### (二) 胆汁酸结合树脂

**【作用机制】 促进胆固醇代谢和抑制胆固醇吸收**

- 与胆汁酸形成络合物，阻断胆汁酸的肝肠循环
- 肝中胆汁酸减少，激活限速酶 $7\alpha$ -羟化酶，胆固醇向胆汁酸的转化加强
- 肝中胆固醇下降，使LDL受体数量增加，血浆中LDL向肝内转移

### (二) 胆汁酸结合树脂

#### 【临床应用】

主要用于 II a 和 II b 高脂血症

#### 【不良反应】

- 胃肠道反应
- 便秘
- 脂溶性维生素缺乏症
- 高氯酸血症

## 第一节 调血脂药

### 二 降低TG和VLDL药物

#### (一) 贝特类

【代表药物】 氯贝丁酯（氯贝特, 安妥明）

新型贝特类: 吉非贝齐（诺衡）

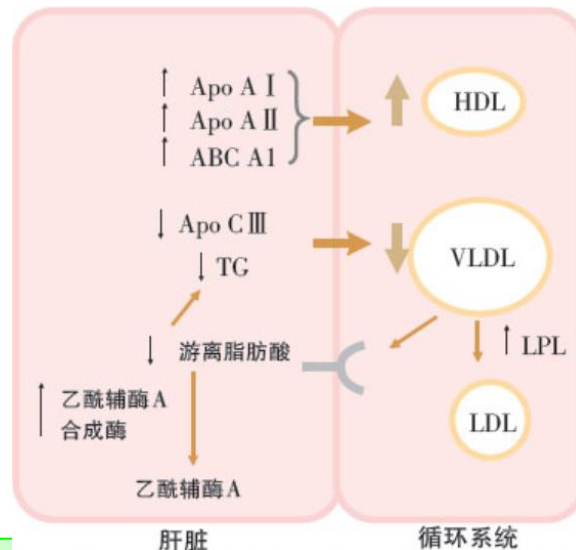
苯扎贝特（必降脂）

非诺贝特（力平之）



## 二 降低TG和VLDL药物

### (一)贝特类



#### 【药理作用】

- 主要是调血脂作用(降低血浆TG, VLDL等的含量, 升高HDL)
- 还有非调脂作用(抗凝血, 抗血栓和抗炎作用)

#### 【临床应用】

高TG血症为主的IIb、III、IV型高脂血症

## (二)烟酸(nicotinic acid)

【来源】烟酸为VB族之一

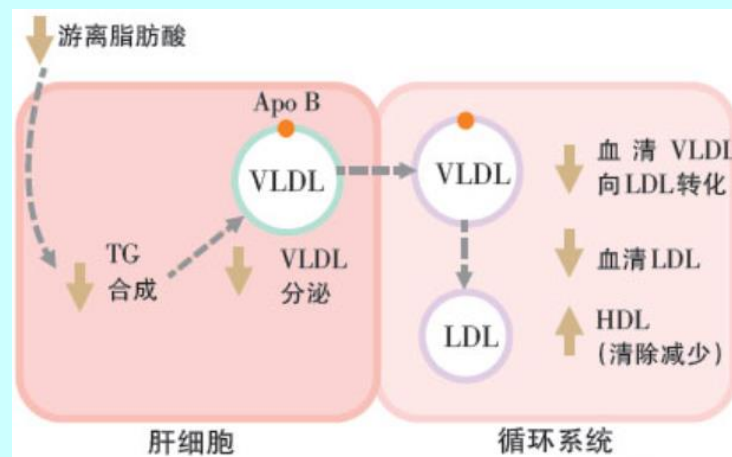
【药理作用】

1. ↓肝合成VLDL、TG;
2. ↑HDL-C;
3. ↓TXA<sub>2</sub>、↑PGI<sub>2</sub>合成。

【临床应用】广谱，除 I 型外的高脂血症均有效

【不良反应】

面部潮红、瘙痒等；胃肠刺激；大剂量见血糖、血尿酸升高。





## 第二节 抗氧化剂

### 【作用机制：损伤应答学说】

氧自由基（oxygen free radical, OFR）直接损伤血管内皮，产生氧化LDL（ox-LDL）对内皮造成损伤和促进泡沫细胞形成，促进动脉粥样硬化（AS）。

## 普罗布考 (Probucol)

【药理作用】 抗氧化作用：为最强效脂溶性抗氧化剂之一

调血脂作用：降低血浆TC和LDL-C，升高HDL

【临床应用】 与其他调血脂药合用治疗高脂血症

【不良反应】 少而轻：胃肠道不适，偶有高血糖、高尿酸、血小板减少及Q-T间期延长等。

## 第三节 多烯脂肪酸类

又称为不饱和脂肪酸，分为：

1. **n-3型多烯脂肪酸**：主要来源于海生动物油脂

二十碳五烯酸（EPA），二十二碳六烯酸（DHA）

2. **n-6型多烯脂肪酸**：主要来源于植物油，有亚油酸和亚麻酸

月见草油，亚油酸

## 第四节 黏多糖和多糖类

- ✓ 低分子量肝素（LMWH）
- ✓ 硫酸软骨素（chondroitin sulfate）

## 小 结

1. 动脉粥样硬化(AS)的概念, 发病机制
2. 血脂, 脂蛋白, 脂蛋白的大小和分类
3. 高脂血症的分型和治疗
4. 调血脂药: 代表药物, 药理作用及机制, 适应证
  - 主要降低TC和LDL的药物  
HMG-CoA还原酶抑制剂, 胆汁酸结合树脂
  - 主要降低TG和VLDL的药物  
苯氧酸类(贝特类)、烟酸类
5. 抗氧化剂: 普罗布考
6. 多烯脂肪酸类: n-3型, n-6型多烯脂肪酸
7. 黏多糖和多糖类: 低分子量肝素, 硫酸软骨素

分类	药理作用	作用机制		临床应用
他汀类	调节血脂 主要降低 TC和 LDL	抑制HMG-CoA还原酶，使肝胆固醇合成↓	肝细胞LDL受体合成↑，使血浆中的LDL、IDL大量被摄入肝，血浆胆固醇↓	高胆固醇血症
胆汁酸结合树脂		促进胆固醇代谢和抑制胆固醇吸收，胆固醇合成↓		

## 思考题

- 1.调血脂药物分为哪几类?
- 2.试述他汀类和胆汁酸结合树脂类药物的调血脂作用的异同点。