

肇庆医学高等专科学校

第七节 调血脂药

Lipid Regulators

肇庆医学高等专科学校

肇庆医



07

一、概述

- **1、血脂** (Blood-lipid)
 - 血浆或血清中所含的**脂质**，以及与载脂蛋白所形成的各种可溶性**脂蛋白**。
- **2、脂质**：胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯及磷脂
- 各种血脂需有基本恒定的浓度并维持相互间的平衡，如果比例失调则表示脂代谢失常。



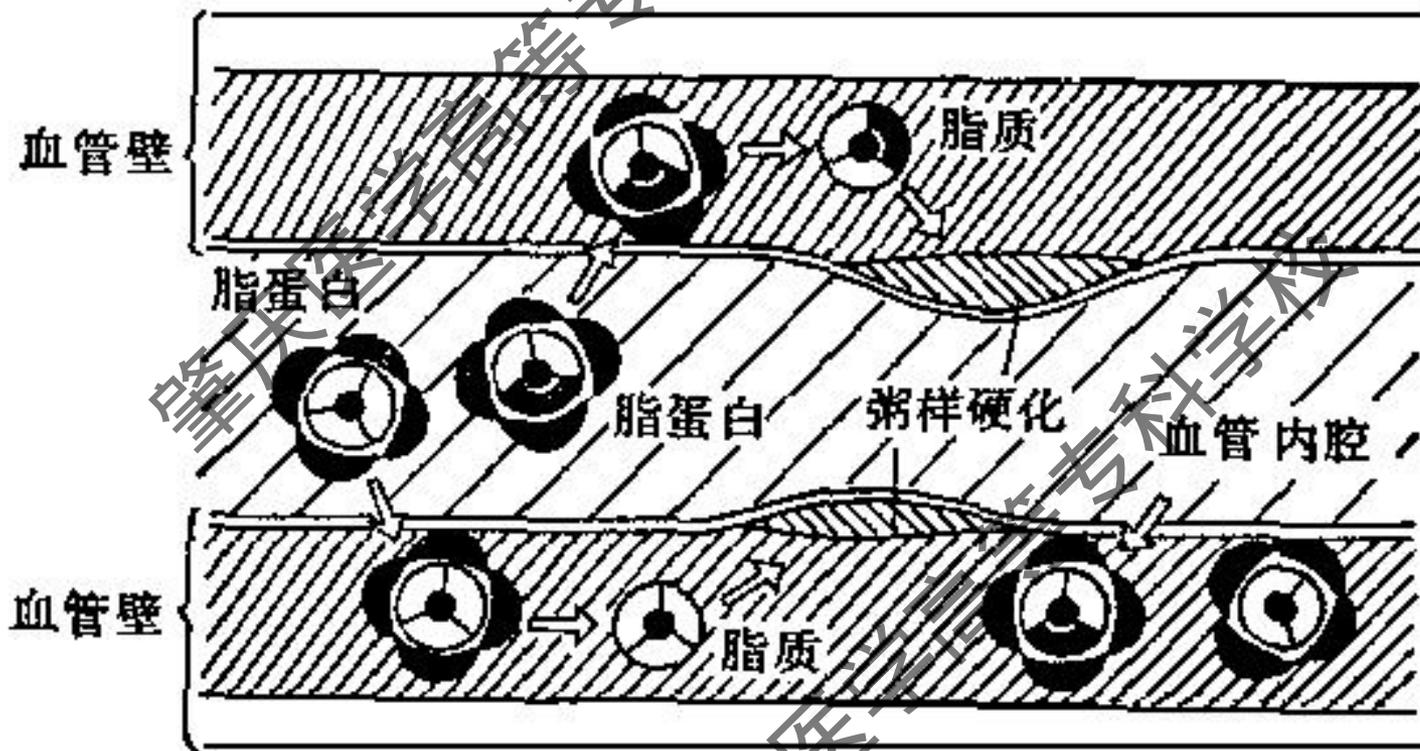
一、概述

- 3、脂蛋白 (Lipoproteins)
 - 乳糜微粒 (Chylomicron CM)
 - 极低密度脂蛋白 (Very Low Density Lipoprotein VLDL)
 - 低密度脂蛋白 (Low Density Lipoprotein LDL)
 - 高密度脂蛋白 (High Density Lipoprotein HDL)



一、概述

4、高血压与血脂转运



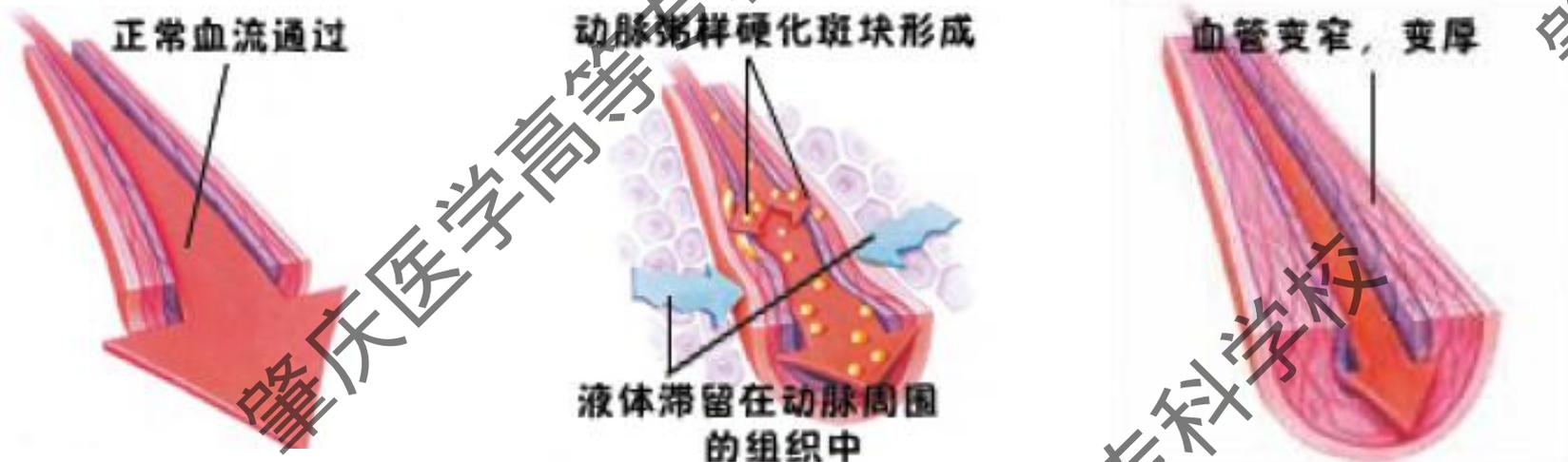
血压高与易于形成动脉硬化

由于血压高而渗入血管壁的脂质增多,易于形成动脉硬化



一、概述

5、高血脂与动脉粥样硬化



- 血脂长期过高，血脂及其分解产物逐渐沉积在血管壁上，导致细胞和组织增生，出血、血栓形成或钙质沉着
- 动脉内积聚的脂质外观呈黄色粥样，因此称为动脉粥样硬化
- 使动脉血管增厚变硬，弹性降低，管腔变窄，最终引发所支配的器官组织缺血性病变



一、概述

• 6、高血脂的原因及其后果

• 高脂血症

VLDL \uparrow 、LDL \uparrow 引起动脉粥样硬化；
HDL \uparrow 有利于防止动脉粥样硬化。

• 血浆总胆固醇 > 5.7mmol/L

• 甘油三酯 > 1.7 mmol/L

• 过度摄取或脂质代谢失常

• 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



一、概述

- 7、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。**



一、概述

• 8、调血脂药的分类

• 羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂 (降TC、LDL)

• 影响胆固醇及甘油三酯代谢药物

- 苯氧基烷酸类 (降TG、VLDL)

- 烟酸类 (降TG、VLDL)

- 胆汁酸结合树脂类 (降TC、LDL)

- 胆固醇吸收抑制剂类

- 甲状腺素类



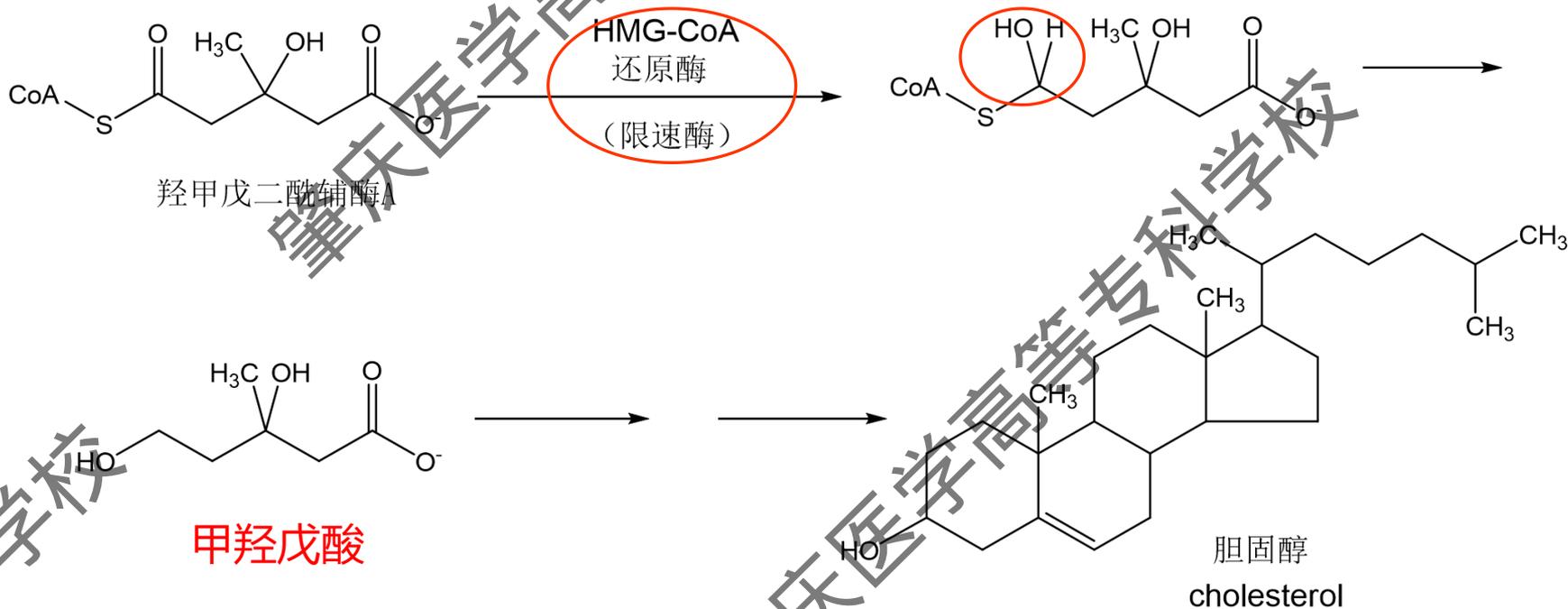
二、羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂 随身课堂

- 内源性**胆固醇**由乙酸经26步生物合成在肝细胞质中完成。
- **3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶**为该过程中的限速酶，能催化HMG-CoA还原为**甲羟戊酸**。
- 抑制该酶能有效降低内源性胆固醇。
- 羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂现已是临床上一线的降胆固醇药物。



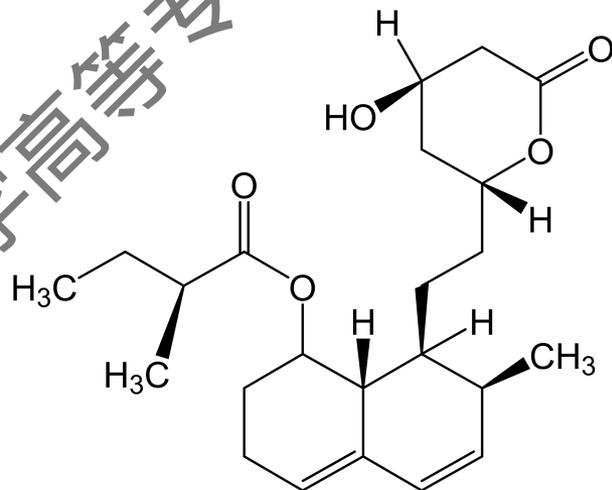
二、羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂

羟甲戊二酰辅酶A还原酶作用部位



(一) 洛伐他汀的发现

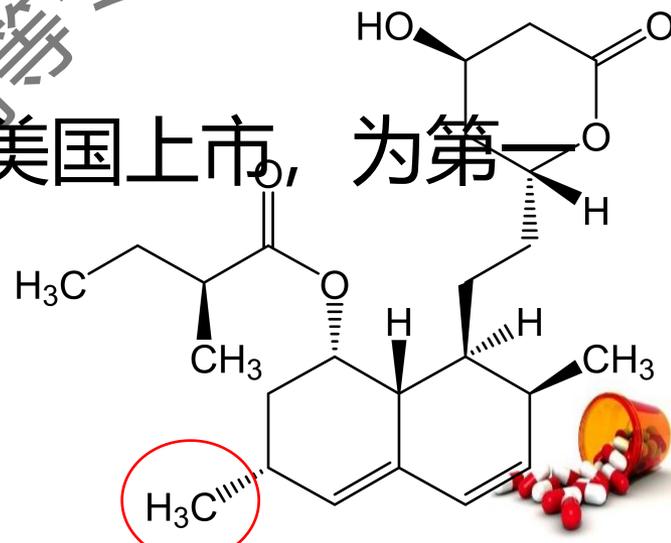
- 1976年，日本科学家从桔青霉菌的培养提取物中发现了**康帕定** (compactin)，即**美伐他汀** (mevastatin)
- 抑制HMGCoA还原酶，能明显降低血浆胆固醇
- 因结构复杂，当时工业化生产技术所限，日本医药企业未继续研究。



(一) 洛伐他汀的发现

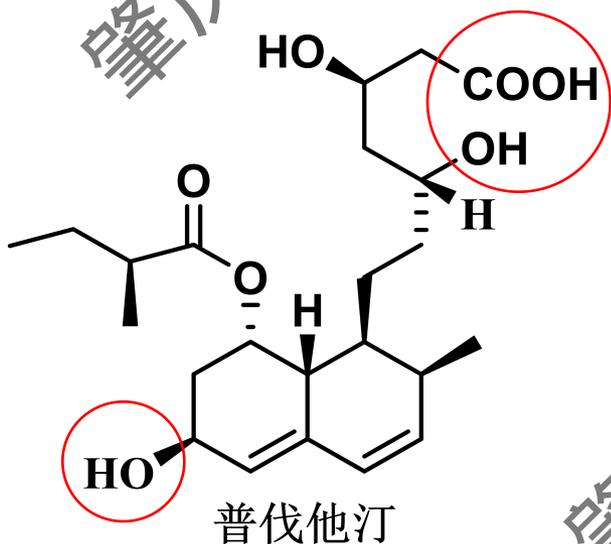
- 西方医药界对先导物**美伐他汀**甚感兴趣，投入大量人力、物力进行研究。
- 不到20年的时间，西方各国共计开发包括**美伐他汀**在内的十多个他汀类调血脂药。
- **洛伐他汀** (lovastatin) 是在红曲霉菌和土曲霉菌中发现的。

默克公司开发，1987年首次在美国上市，为第**一**个上市的他汀类药物。

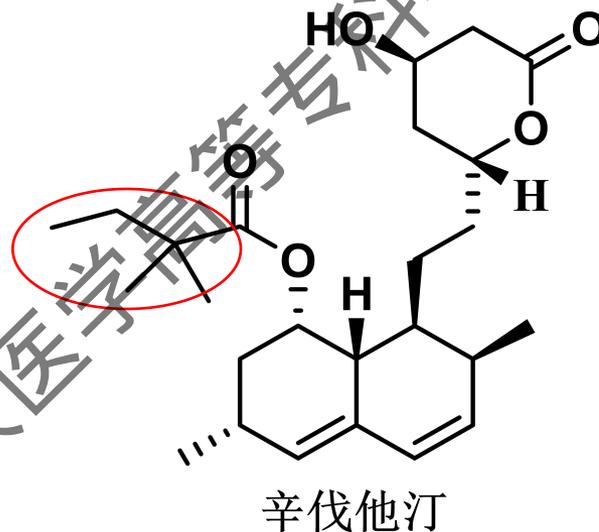


(二) 他汀类药物

- 美伐他汀的活性代谢物普伐他汀 (pravastatin) ;
- 洛伐他汀的甲基化衍生物辛伐他汀 (simvastatin) ;
- 对药物的疗效和作用机制进行了研究。



毒性较低

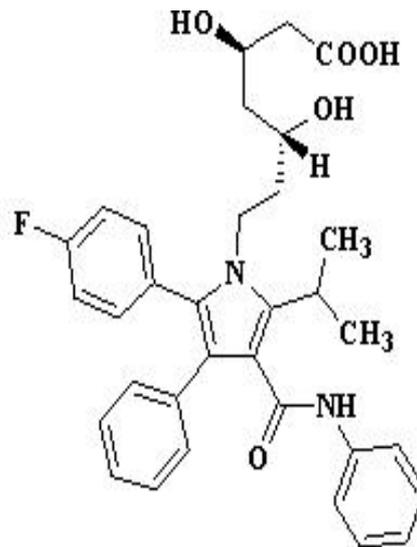


活性较强, 副作用较低



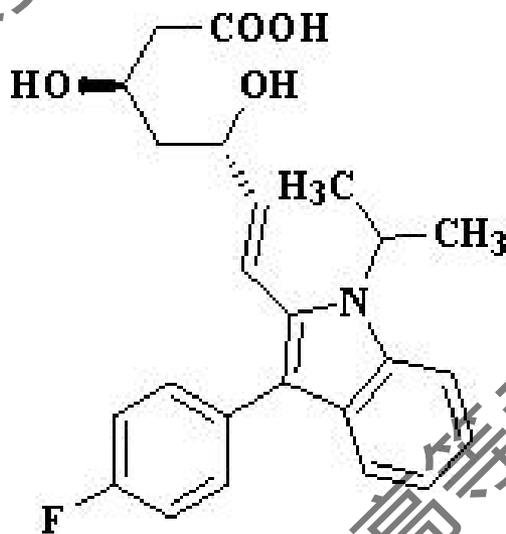
(二) 他汀类药物

- **阿托伐他汀** atorvastatin
- 多取代**吡咯**衍生物
- **全合成**品，药用其钙盐
- 辉瑞公司开发，1997年在英国上市，2000年的年销售额50亿美元，2006年的年销售额超过120亿美元，位居他汀类榜首。
- 首个用于混合型高脂血症和家族性高脂血症。



(二) 他汀类药物

- 氟伐他汀 fluvastatin
- 苯并吡啶类化合物
- 全合成品



- 直接抑制HMG-CoA还原酶，其体内的羟基化代谢物仍有抑酶活性。



(三) 他汀类药物的不良反应

- 产生肌毒性，特别是当与贝特类药物合用时，致**横纹肌溶解**的危险会增加。
- 他汀类药物会产生**肌毒性**和**肝脏转氨酶升高**
 - 同等剂量下，肌毒性顺序：洛伐他汀 > 辛伐他汀 > 普伐他汀
- 拜尔公司的西立伐他汀（拜斯亭）上市后有600万人使用该产品，有40例死亡与其严重的肌损伤不良反应有关。
- 2001年8月决定在全球暂停销售**西立伐他汀**的所有制剂。



(四) 他汀类药物的构效关系

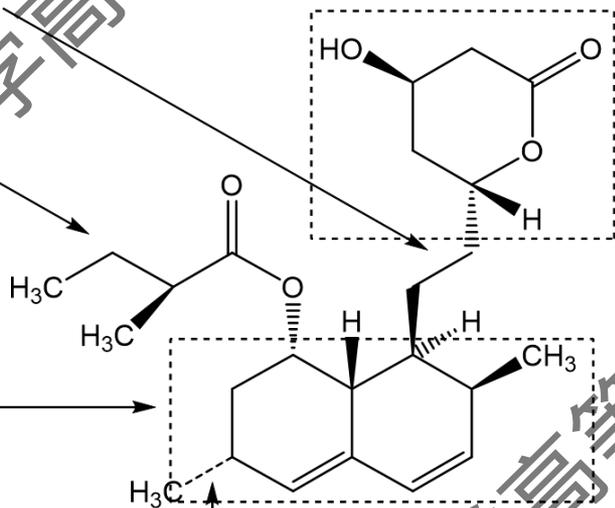
以乙基为好，也可以为乙烯基

侧链酸可以改变，仍保持活性

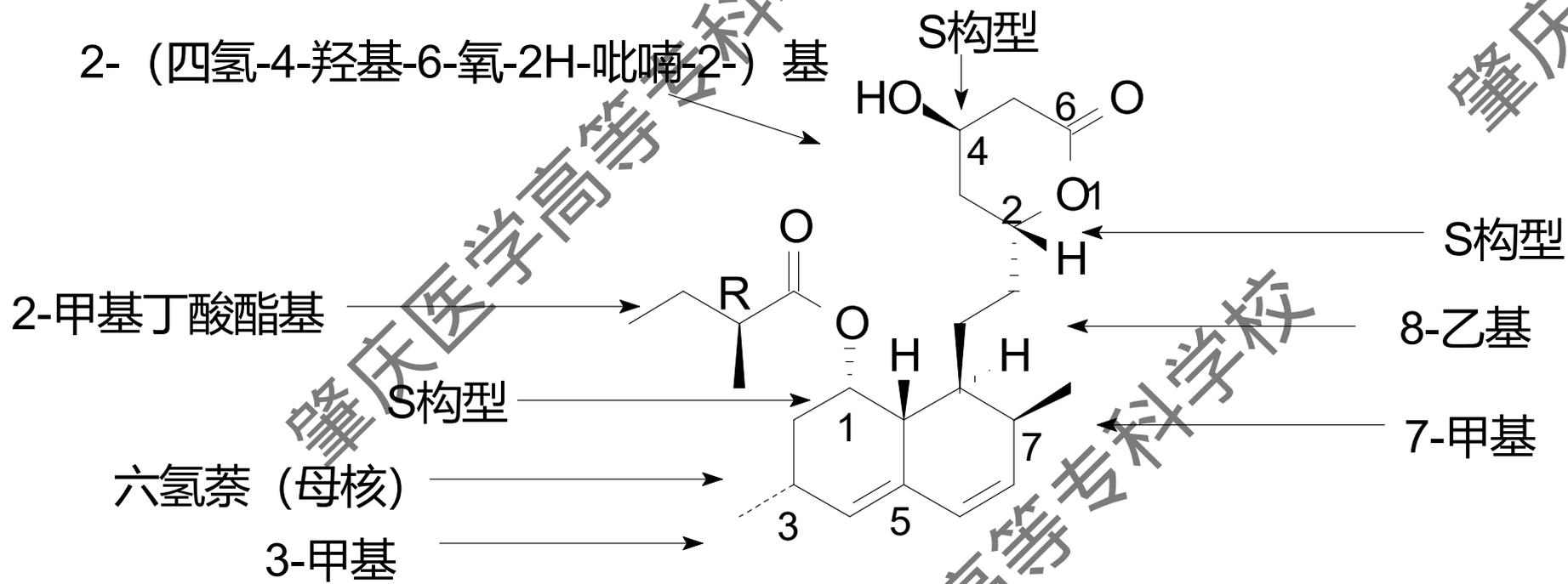
可有苯环、萘环、茛环、吡咯、咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、喹啉等置换

活性必需

甲基可以用-OH等替代仍可保持活性



5、代表药物：洛伐他汀 lovastatin 随身课堂



结构特点：含六氢萘环、六元内酯环、2-甲基丁酸酯



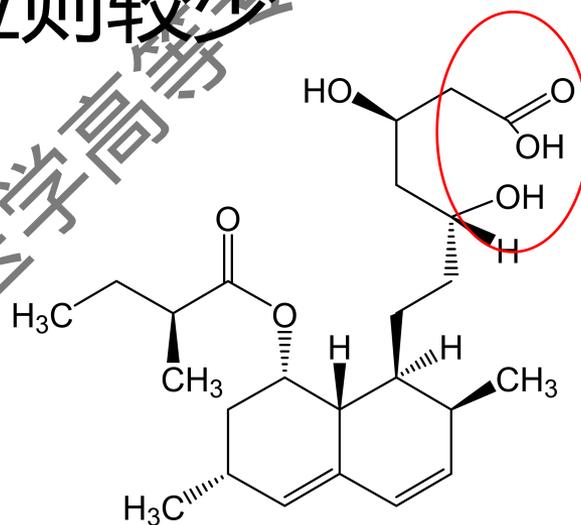
(五) 代表药物：洛伐他汀

• 1、理化性质

• 内酯环能迅速水解

• 产物羧基酸，为较稳定化合物

• 水解反应伴随的副反应则较少

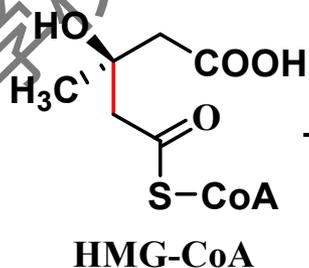
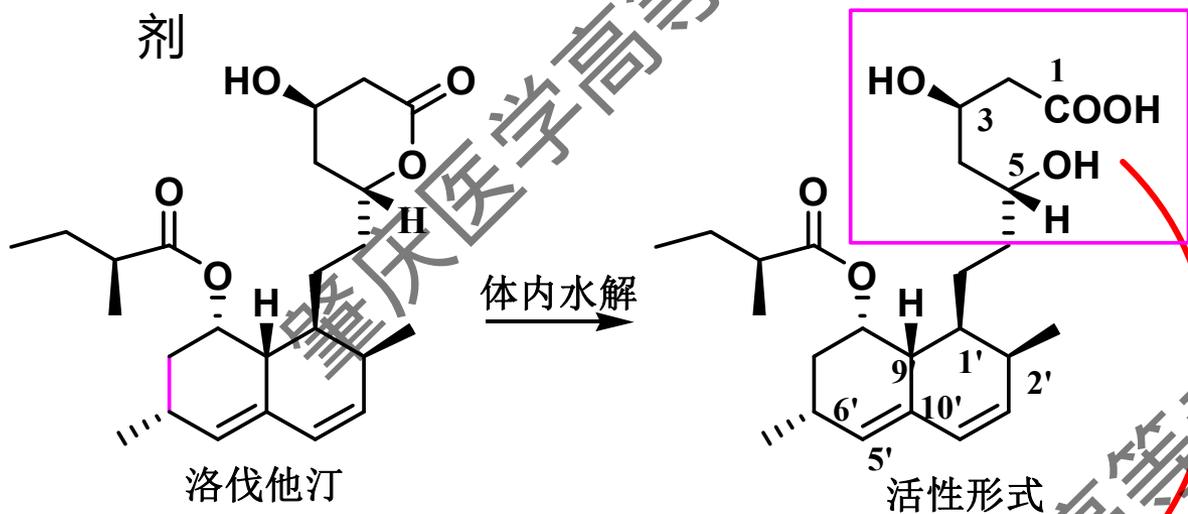


(五) 代表药物：洛伐他汀

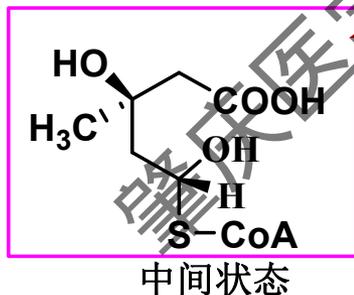
• 2、体内活化 lovastatin是前药

- 在体内水解为β-羟基酸衍生物，成为羟甲戊二酰辅酶A还原酶的有效抑制剂

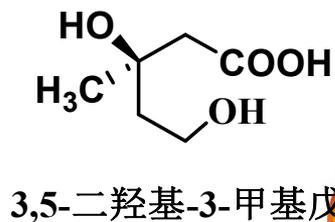
剂



HMG-CoA还原酶

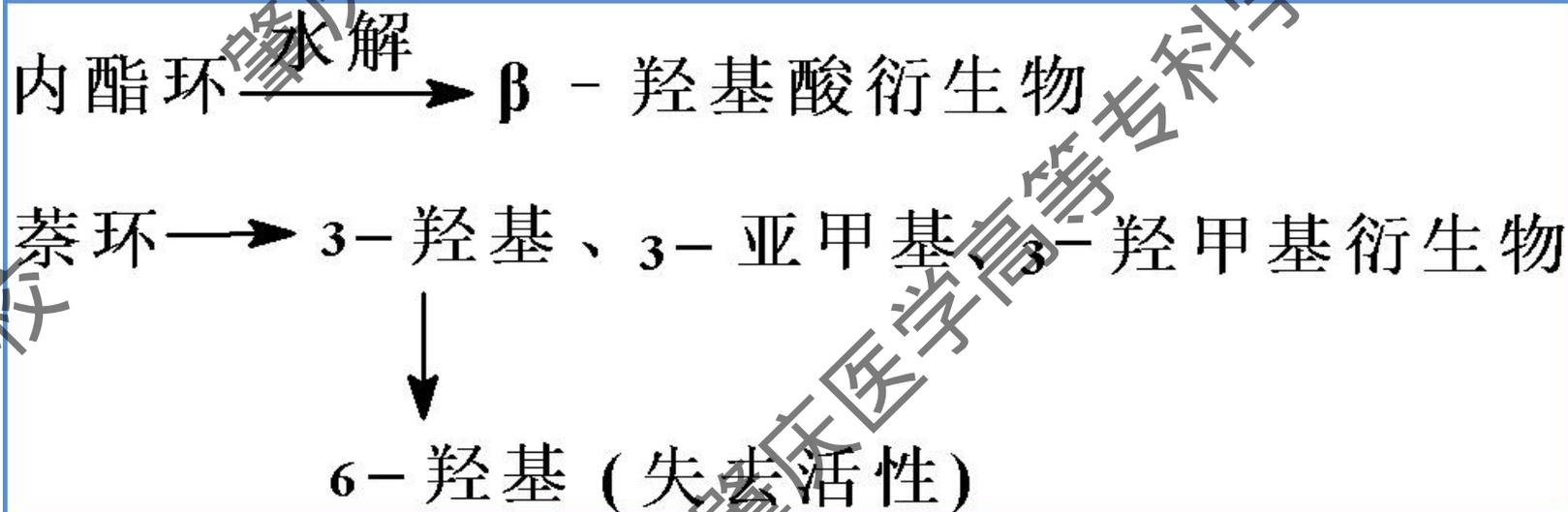


HMG-CoA还原酶



(五) 代表药物：洛伐他汀

- 3、体内代谢 P213
- 主要发生在内酯环和萘环的3位上代谢物由胆汁排泄。



(五) 代表药物：洛伐他汀

• 4、临床用途

- 竞争抑制HMG-CoA还原酶，使 LDL↓， HDL↑
- 用于治疗原发性高胆固醇血症，冠心病，预防冠状动脉粥样硬化。



三、影响胆固醇和三酰甘油代谢药物 随身课堂

- 苯氧基烷酸类 (降TG、VLDL)

- 氯贝丁酯、吉非罗齐、非诺贝特

- 烟酸类及其他类 (降TG、VLDL)

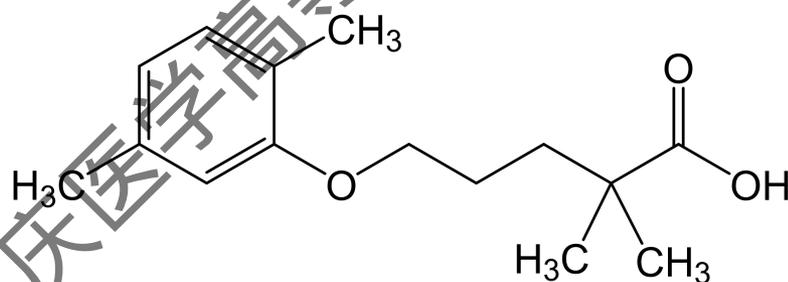
烟酸、烟酰胺、烟酸四戊酯

依折麦布、考来烯胺



(一) 苯氧基烷酸类

典型药物：吉非贝齐 gemfibrozil



- 插入一个苯甲酰基
- 异丙醇酯

1、结构特点：苯氧戊酸的衍生物

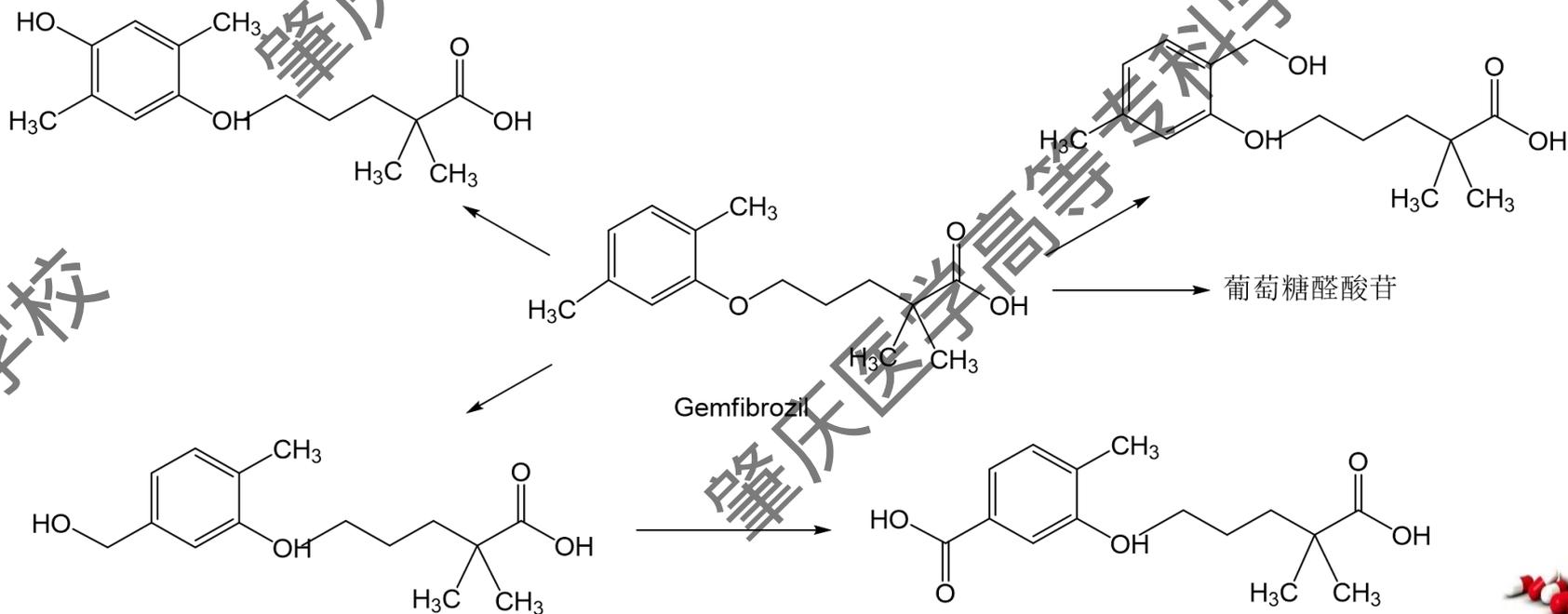
- 羧基

—药物降脂活性作用的必要条件



(一) 苯氧基烷酸类

- 2、体内代谢 在体内被广泛代谢
- 尿中排泄的原形药仅占5%
- 代谢物大都随尿排出



(一) 苯氧基烷酸类

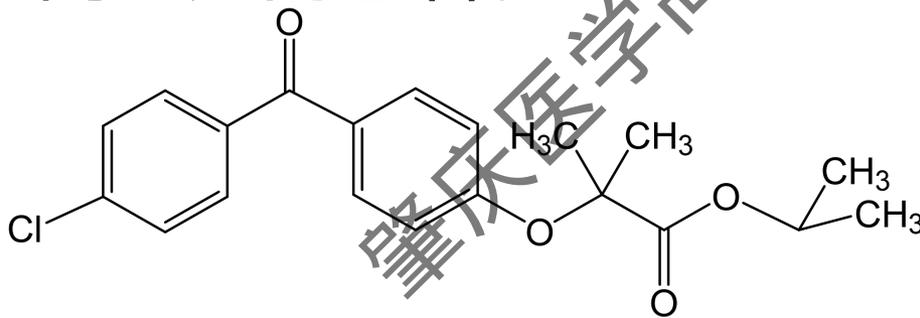
• 3、临床应用

- 能降低TG、VLDL、LDL的同时，还能升高HDL。
- 主要用于高三酰甘油血症或合并高血压、冠心病的高脂血症。



(一) 苯氧基烷酸类

- 4、苯氧基烷酸类同类药物 - **非诺贝特**
- 口服生物利用度高，约90%被吸收，
- 能使三酰甘油降30%~70%、总胆固醇降15%~30%，
- 可用于各型高脂蛋白血症，也可用于高脂血症伴有糖尿病、高血压的患者。



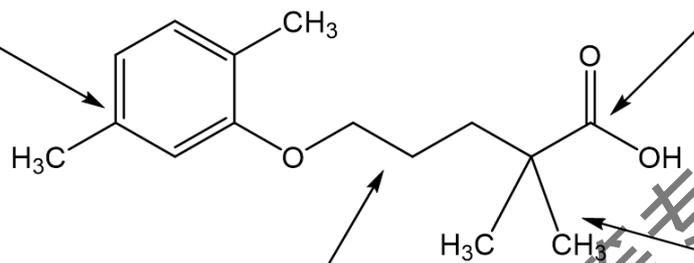
(一) 苯氧基烷酸类药物的构效关系

苯环2, 5位或3, 5位以甲基, 甲氧基, 氯双取代, 有强降甘油三酯作用, 双甲基取代降脂作用最强
三甲基, 不同烃基, 氯甲基取代活性减弱

短链脂肪酸或酯, 为活性必须

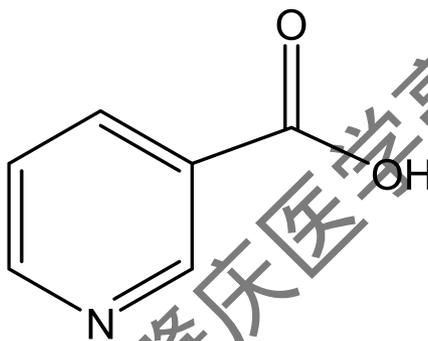
碳链以含三个以上碳原子为佳

此碳原子上有双甲基取代
降酯作用最强



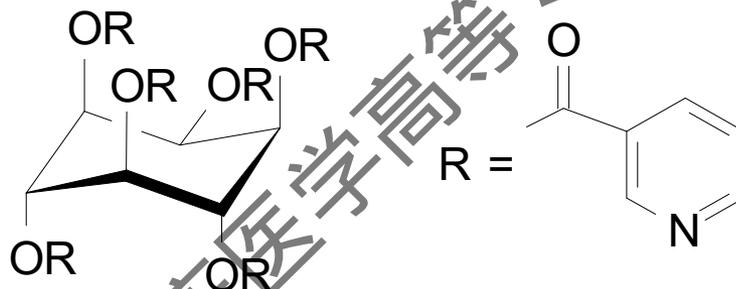
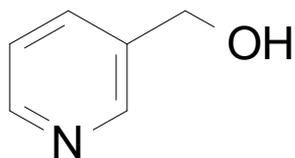
(二) 烟酸类

- 烟酸 Nicotinic acid (VB₅ 或 维生素PP)
- 1955年，发现大剂量烟酸可降低血浆中的TG和VLDL，升高HDL；
- 降脂作用与其维生素作用无关。
- 羧基不良反应较多，常用其前药形式的衍生物。



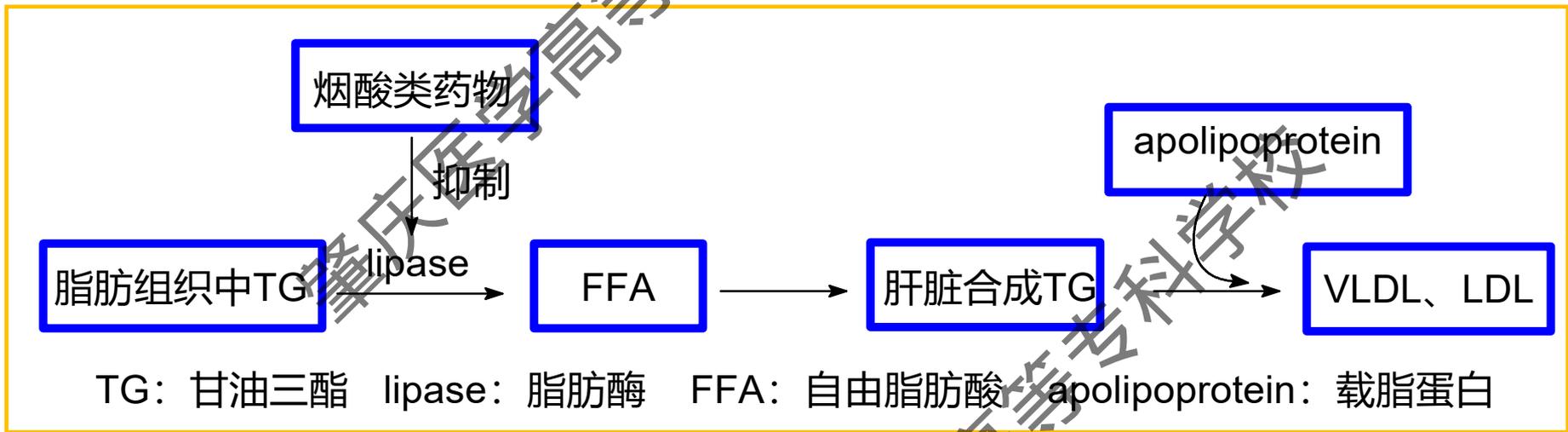
(二) 烟酸类

- 烟酸衍生物
- 烟醇 Nicotinyl alcohol (生物前体前药)
- 烟酸肌醇酯 Inositol nicotinate (酯类前药)



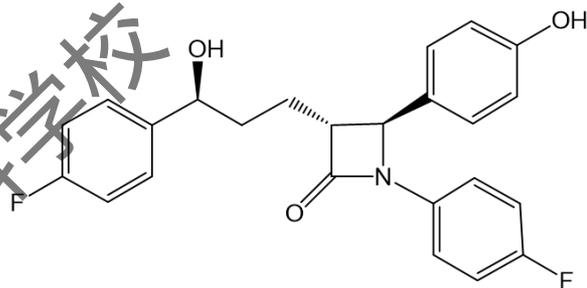
(二) 烟酸类

降TG的烟酸类药物作用机制

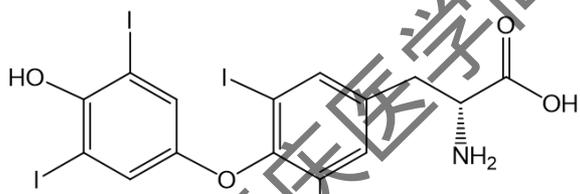


(三) 其他类

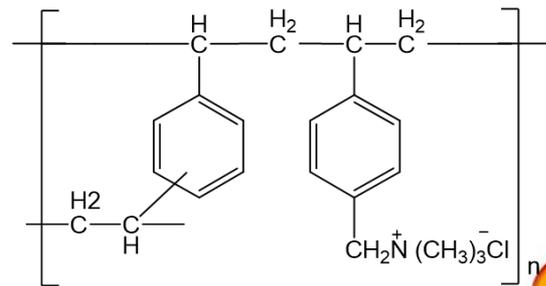
- **依西咪贝** 为 β -内酰胺类化合物，第一个胆固醇吸收抑制剂，能抑制小肠刷状缘对胆固醇的吸收。
- **右旋甲状腺素** 具有促进胆固醇分解代谢的作用，因激素样作用很小，可作为降血脂药使用。
- **考来烯胺** 为强碱性阴离子交换树脂，在肠道内与胆酸结合，使胆酸排出量可比正常多3~15倍，间接促使胆固醇转化为胆酸，使血中胆固醇含量降低。



依西咪贝
ezetimibe



右旋甲状腺素
dextrothyroxine



考来烯胺





隨身課堂

《药物化学》

调血脂药

敬请关注下一节内容

抗血栓药

