

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT - LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149 ~ 1158
- [8] Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, et al. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multi - Focal signal loss lesions on gradient - echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for mult - Focal loss lesions. *Stroke*, 2002, 33: 2845 ~ 2849
- [9] Clark TC. Treating dyslipidemia with statins: The risk - benefit profile. *Am Heart J*, 2003, 145: 387 ~ 396
- [10] MR Liw, MJ wild, AR Rudnicka. 他汀类药物对低密度脂蛋白药物出血性心脏病卒中的量化效应——系统性的综述与汇总分析. *BMJ*, 2003, 326

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 06 - 0004 - 07

抗动脉粥样硬化药物分类及研究进展

【作者】 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

1 动脉粥样硬化 (AS) 定义与病因

AS 是动脉硬化中常见的类型, 动脉硬化是动脉管壁增厚、变硬、管腔缩小的退行性和增生性病变总称, 其常见的有 AS、动脉中层钙化以及小动脉硬化 3 种。最容易产生粥样硬化的部位是冠状动脉、脑动脉, 其次是肾动脉、腹动脉、眼动脉和下肢动脉。

AS 是指早期动脉内有局部的损伤后, 血液中的脂质就会在内膜上沉积, 形成斑块, 以后这些斑块发生坏死、崩溃、软化。AS 经历以下几个阶段:

I 期: 首先在动脉内膜出现略微隆起的含有脂质小滴的结缔组织形成的黄色条纹。

II 期: 由于脂质 (磷脂、脂蛋白、胆固醇) 的不断沉积, 条纹增大、变软, 形成斑块。

III 期: 斑块表面纤维变化, 呈灰色或珍珠白色, 内部隆起的内膜增厚, 而内部的蛋白质常常含有胆固醇结晶, 斑块发展进入中层。

IV 期: 斑块表面坏变脱落, 形成粥样硬化溃疡, 有钙盐沉着及血栓形成, 导致血管阻塞, 机体器官缺血, 发生功能障碍。

2 抗 AS 药物分类及研究进展

形成 AS 是一个复杂的、综合性的较长过程。调

整血脂代谢可以防治、延缓 AS, 药物治疗适用动脉血管狭窄在 70% 以下的患者, 抗 AS 药物按作用的不同可分类如下:

2.1 影响脂质合成、代谢和清除的药物

2.1.1 烟酸类及降低脂蛋白 a 药物^[1] 包括烟酸、烟酸肌醇酯、阿昔莫司等。剂量与效应呈相关性, 服用大剂量烟酸能抑制 VLDL 合成, 使血清 TG、CH、LDL - C 分别降低 40% ~ 60%、25% 和 25%, HDL - C 升高 25% ~ 30%, 使 HDL₂/HDL₃ 比值增加。但是不良反应较多, 易刺激胃黏膜、扩张皮肤血管、增加血浆尿酸浓度及糖耐量等, 所以少用。最近发现烟酸能使脂蛋白 a 降低 30%。为了能发挥这一特长, 1985 年研制出了阿昔莫司, 其化学结构与烟酸相似, 作用特点相同, 而不良反应较轻。烟酸与他汀类合用能增强降血脂作用而不增加副作用。

近年, 为解决烟酸常见不良反应多的问题, 国内外开发出了烟酸缓释制剂。

2.1.2 苯氧芳酸类^[1] 又称贝特类, 包括氯贝丁酯、非诺贝特、吉非贝齐、环丙贝特、利贝特、苯扎贝特、益多酯。氯贝丁酯是 60 年代研制出的本类最早产品, 其降低血浆 TG 和 VLDL 作用较强, 降低 TC 及 LDL 作用较弱, 同时能升高 HDL - C。但是 70 年

代末 WHO 的大规模长期临床试验报告认为, 氯贝丁酯虽可使缺血性心脏病的发病率降低 20%, 非致死性心肌梗死减少 25%, 但是非心血管病致死的危险性增加, 特别是癌症与胆结石症明显增加, 所以该药已很少应用。

随后研制出的吉非贝齐、非诺贝特和环丙贝特等, 既保持了本类药物的药理作用, 又减少了不良反应。适用于高甘油三酯血症及混合型高脂血症。80 年代经国际多中心试验证明, 吉非贝齐能使 TG 降低 43%、LDL - C 降低 10% 和 CH 降低 11%, 以及使 HDL - C 升高 10%, 同时减少冠心病的发生率。但对高胆固醇血症不理想, 且仍有胆石症发生。最近有缓释制剂的研究应用。

2.2 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG - CoA) 抑制剂^[2]

亦称他汀类 (statins), 1976 年由 Endo 等从桔青霉素菌的培养液中发现并提出了 compactin, 证明它具有抑制 HMG - CoA 还原酶和降低血浆 CH 的作用, 从此开拓了调血脂药的“抗生素”新途径。进一步改变菌种, 采用半合成和全合成的路线, 发展同类品种。临床应用的药物有: 洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀等。

HMG - CoA 还原酶抑制剂调节血脂的强度顺序为, 西立伐他汀 (因毒性大, 临床停止使用) > 阿托伐他汀 > 氟伐他汀 > 辛伐他汀。

此类药物适用于各型高胆固醇血症。临床试验表明, 该类药物对冠心病有明显的一级和二级预防效应, 能阻滞 AS 的发展, 减少冠心病的发病率和死亡率。该类药物的不良反应轻微, 患者耐受性好, 不增加非心血管病的死亡率。严重的罕见不良反应为横纹肌溶解, 与剂量有相关性, 多发生于合并用药者。此外, 少数患者可出现肝功能改变, 超大剂量可引起白内障。

2.3 胆固醇及胆汁酸吸收抑制剂^[1]

包括考来烯胺、亚油酸、花生四烯酸等。消胆胺、降胆宁及降胆葡胺等阴离子交换树脂, 口服不被吸收, 在肠道内与胆汁酸螯合, 阻止胆汁酸的重

复吸收和利用, 迫使体内大量胆固醇向胆汁转化, 导致血浆 CH 及 LDL - C 降低 10% ~ 25%, HDL - C 略有升高 (5%), 是高胆固醇血症可靠的防治药。曾报道, 3 806 例 II a 高脂血症病人服用消胆胺 7.4 年, 使血清 CH 和 LDL - C 分别降低 13% 和 20%, 非致死性心肌梗死发生率减少 19%, 冠心病死亡率降低 24%。但由于剂量较大, 服用不便, 并有妨碍脂溶性维生素吸收和药品难吸收的缺点, 在我国已较少使用。目前一些药物正在临床研究中, 如 BRL39924、SC - 435 (9) 等。

2.4 血管内皮保护剂及内皮素受体拮抗剂 (保护动脉壁的抗 AS 药)^[3]

在 AS 的发生过程中, 血管内皮损伤有重要的作用, 因此保护血管内皮免受各种因子损伤, 防止血细胞与血管内皮发生黏附聚集反应, 是抗 AS 的重要环节。

目前具有这方面作用的药物有硫酸黏多糖类的肝素、硫酸软骨素 A、冠心舒、藻酸双酯钠和硫酸葡聚糖等。这类药物具有大量阴电荷, 结合在血管内皮表面, 能防止白细胞、血小板及有害因子的黏附, 因而对血管内皮有保护作用, 对平滑肌细胞增生也有抑制作用, 能对抗多种化学物质所致的动脉内皮损伤, 并可预防血管再造术后发生的再狭窄。这是一类有希望的抗 AS 药。为克服肝素不能口服和容易引起出血的缺点, 目前已研究出低分子肝素和类肝素, 用于临床防治心肌梗死。

此外, 内皮素是血管收缩因子, 它有 ET - 1、ET - 2 和 ET - 3 3 种异构体。研究认为血浆 ET - 1 浓度升高与 AS 发病有关, ET 受体拮抗药有防治 AS 的效应。

2.5 抗血小板与纤维蛋白原溶解药^[3]

AS 与血栓可同时存在, 也可互为因果, 形成恶性循环。因此抗血小板药和抗血栓药的应用对抗 AS 也有重要作用。阿司匹林是目前公认的防治缺血性和血栓性心脑血管疾病的最安全有效的药物。阿司匹林抑制环氧合酶活性后, 由于血小板不同于其他细胞, 没有细胞核, 所以, 环氧合酶受抑制后不可

能重新生成,因而阻止了血小板特异的血栓素 A_2 的产生,抑制血小板的聚集。阿司匹林抗血小板的作用强而持久,1次用药可持续7~10d,不会出现耐受性,应用期间罕见出现威胁生命的自发性出血。阿司匹林抗血小板防治血栓性疾病的剂量以75~300mg/d为好,具体剂量应视反应而定。

其他如噻氯匹定、氯吡格雷、双嘧达莫、前列环素、硫氧唑酮、维脑路通等,可用于预防血栓的形成,防止AS恶化而出现血管梗塞。抗栓治疗还包括应用抗凝药和血栓溶解药。低分子肝素可供皮下注射,无需监测凝血酶原时间,治疗效应变异性小,抗凝效果好,与阿司匹林合用更为有效。纤维蛋白溶解药如链激酶、尿激酶、组织型纤溶酶原激活因子和激活剂等,它们不仅能防治血栓,还能溶解纤维蛋白,保护血管内皮,对防止AS的发生和发展有一定作用。水蛭素直接抑制凝血酶活性产生抗凝作用。

2.6 中医药^[3]

中药抗AS有着药源广泛和不良反应少的特点。近年来从中医学的活血化瘀、软坚散结等理论出发研制的抗AS的新药已在临床上得到广泛应用。心脑康、脑心舒、月见草油、银杏叶制剂、川芎制剂、丹参及丹参酮制剂等,在临床上发挥了一定的调节血脂、防治血栓的作用,是防治AS药物的新型一族。

2.7 胆固醇合成抑制剂

体内胆固醇的生物合成是一个非常复杂的过程。麦文酸转化成焦磷酸法尼酯后,一部分经鲨烯合成酶(squalene synthase)催化生成鲨烯,再在鲨烯加氧酶(squalene epoxidase)的作用下生成2,3-氧化鲨烯,然后再经鲨烯环化酶(squalene cyclase)的作用,多步反应生成羊毛固醇,而后再合成胆固醇。抑制该系列过程中鲨烯相关酶的活性是降低胆固醇水平的另一条途径。

2.7.1 鲨烯合成酶抑制剂^[4-6] CP-458003(11)等是较早合成的鲨烯合成酶抑制剂,对其与酶结合的构象关系的研究,推动了对这类制剂的研究。YM

-53601(12)是日本Yamanou胆固醇i公司合成的一种咪唑类鲨烯合成酶抑制剂,仓鼠的药理实验表明它可通过增强LDL和VLDL的清除率,迅速大幅降低血浆总胆固醇和甘油三酯水平,而且不诱导HMG-CoA还原酶的活性,是一种很有发展潜力的药物。

2.7.2 鲨烯加氧酶抑制剂^[7] FR-194738(15)为鲨烯加氧酶抑制剂。药理实验表明,该药能降低仓鼠血清总胆固醇和甘油三酯水平。与普伐他汀相比,虽然都能一定程度地激活肝脏HMG-CoA还原酶的活性,但总的降血脂效果要比普伐他汀好。

2.7.3 鲨烯环化酶抑制剂^[8] LF05-0038(16)为2,3-氧化鲨烯环化酶抑制剂,对雄性鼠体内2,3-氧化鲨烯环化酶的抑制浓度为1.1 μ mol/L,有较好的降胆固醇的作用。

2.8 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂^[9]

近年来发现平滑肌和内皮细胞均有肾素样酶、紧张素转换酶、紧张素原mDNA、紧张素和紧张素受体。血管紧张素II能引起人平滑肌细胞肥大,并可增加离体培养的小鼠动脉平滑肌细胞的血小板生长因子的表达,从而刺激平滑肌细胞的增生,并直接刺激血管增生。因此从理论上讲,血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂有重要的抗AS作用。目前实验研究已获得有力证据,临床资料也在逐渐积累,它们有望成为一类抗AS的药物。这类药物的作用机制包括:①抑制炎症反应;②保护血管内皮;③抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移;④增加斑块的稳定性。

2.9 钙拮抗剂^[9]

钙离子过多被摄取进入动脉壁,导致细胞增生和弹力纤维钙化,其钙化程度与AS斑块的严重性明显相关。钙拮抗剂抗AS的作用:①降低内皮渗透性,减少脂类进入动脉壁,减少泡沫细胞的生成;②减少平滑肌细胞增生向内膜游移,减少巨噬细胞形成,减少血小板聚集;③减少钙在血管壁沉积。硝苯地平、尼莫地平、地尔硫草、维拉帕米、依拉

地平等均显示有较好的抗 AS 作用。

2.10 抗氧化剂^[10-12]

活性氧 (ROS, 包括超氧化物自由基、亲单态氧、过氧化氢等) 目前受到重视。ROS 参与的病理性损伤包括各种炎症、脂质过氧化、衰老等, 近年对 ROS 与心血管系统疾病及损伤如 AS、缺血再灌注关系的研究较多。ROS 除可直接损伤血管内皮细胞、平滑肌细胞和血细胞, 影响 NO 的保护作用, 引起脂质过氧化等病理损伤外, 还可通过氧化修饰的脂类引起 AS 的各种效应, 因此抗氧化剂的应用有重要意义。普罗布考 (苯丙酚, 降血脂作用较弱) 和泛硫乙胺 (潘托新) 的新型抗氧化剂, 具有强抗氧化作用, 阻止氧化 LDL - C, 改变 HDL - C 的组成和活性, 增加 ApoI 的水平, 有助于胆固醇的逆行转运, 使 AS 病变减轻。此外维生素 C 与维生素 E、亚硒酸钠、银杏叶制剂及 β 胡萝卜素等都有抗氧化作用。其他一些新药正在开发中。

2.11 二十碳五烯酸和其他降血脂药^[3]

目前疗效较明显的为二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)、亚油酸。其中对 EPA 的研究较多, 发现它有调血脂、抗血小板聚集、降低血液黏度、延长出血时间、抗血栓、增加红细胞可变形、扩张血管、抑制白细胞在动脉内膜的黏附等作用, 长期服用能预防 AS 斑块的形成, 并可使已形成的斑块消退, 从多方面发挥抗 AS 的效应。此类药物还可使白细胞表面白三烯含量减少, 减少血小板与血管内皮反应, 抑制血小板活化因子和血小板衍生物的生长因子的产生, 阻止移植血管壁的增厚, 有预防血管再造术后再梗塞的作用。现在供应的除鱼油外, 还有精制的纯 EPA、DHA 制品。但有报道过量食用多不饱和脂肪酸可致出血性脑卒中发生率升高, 应引起注意。

2.12 过氧化物酶体增生激活型受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 激动剂^[13-15]

PPAR 属于核受体基因家族的转录因子。它们在结合了配体后再与视黄酸受体 - 配体结合, 然后与 DNA 相应顺式元件结合激活基因转录, 转录产物能

调节血糖、血脂和蛋白质的代谢。如今 PPAR 已发现有 3 种亚型: α 、 β 、 γ 。PPAR α 在肝脏、小肠、肾脏、心血管细胞等处表达, 它在脂的代谢过程中起着重要作用。PPAR α 激动剂除能产生降低血清甘油三酯, 升高 HDL 的作用外, 它还能使血管内皮细胞产生抗炎作用。PPAR γ 则在脂肪组织、胸腺等处表达, 其激动剂除能阻止巨噬细胞的炎性反应, 还能促使胆固醇从巨噬细胞流出。这些都有助于阻止 AS。

噻唑烷二酮类化合物曲格列酮、比格列酮、罗格列酮等为胰岛素增敏剂, 同时是 PPAR γ 激动剂, 具有降血糖、调血脂, 阻止心血管细胞炎症反应等作用, 但效果和安全性仍不满意。TAK - 599 (26) 为新合成的 PPAR γ 激动剂, 动物实验证明其降血糖活性为比格列酮的 9 倍, 而降脂活性为比格列酮的 50 倍。

2.13 糜酶 (chymase) 抑制剂^[16,17]

糜酶是 20 世纪 90 年代初在研究血管紧张素 II (Ang II) 的生成途径时发现的, 其主要功能还未完全阐明。初步研究表明。糜酶在肥大细胞、内皮细胞和间叶细胞分泌颗粒中储存, 其中以肥大细胞为主。除能合成 Ang II 外, 它还参与了多种心血管疾病的病理过程。肥大细胞糜酶能修饰 LDL 和 HDL, 造成脂质堆积, 促进泡沫细胞的形成。糜酶与 AS 有关, 糜酶的这些活性能被相应的抑制剂所抑制。

糜酶抑制剂分为肽类和非肽类。Sun - C8257 (27) 是一种口服稳定的非肽类糜酶抑制剂, 动物实验表明它能明显抑制主动脉脂质沉积, 有助于 AS 的消退。

2.14 微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP) 抑制剂^[18]

MTP 是极低密度脂蛋白聚集过程中的一个重要因子。抑制 MTP 活性, 能起到降低血脂水平的作用。经动物实验证明, 这类药物中的 BMS - 20108 (29) 能显著地降低血浆胆固醇和甘油三酯的水平, 目前已进入临床试验阶段。Jeffrey 等先用未取代苯并咪唑环, 后用小烷基取代的苯并咪唑环取代吡啶环, 得到了一系列化合物。从中筛选出活性最强的

BMS-212122 (30)。动物实验证明,它能比前者更显著地降低仓鼠和猴的甘油三酯胆固醇和低密度脂蛋白的水平。

2.15 冠状动脉平滑肌增生抑制剂^[19,20]

动脉壁中膜平滑肌细胞向内皮下层迁移,吸收胆固醇酯而泡沫化。它和巨噬细胞转化成的泡沫细胞一起参与了粥样斑块的形成,最终导致动脉狭窄。动脉平滑肌细胞的增生在AS的形成过程中起着重要作用。Tranilast (31)是一种能有效抑制平滑肌细胞和内皮细胞增生和迁移的药物,能有效地抑制冠状血管成型术(PTCA)后的血管再狭窄,但对部分病人有肝脏毒性。Haruhisa等在对其结构进行改造后,得到了一种高选择性的抑制人冠脉平滑肌细胞增生的化合物,活性比trabukast强25万倍。其对AS的作用在进一步的评价中。

2.16 极低密度脂蛋白产生抑制剂^[21]

VLDL主要转运甘油三酯,经代谢可转化为LDL,主要向肝外周组织转运胆固醇及酯,与AS关系密切。HOE-402 (33)先被认为是肝细胞LDL受体激活剂,能促进肝外胆固醇回运并在肝脏代谢消除。近来,Michard等用鼠的药理实验证明,它能强烈地抑制极低密度脂蛋白的产生,明显减弱AS的形成。

2.17 抗炎性药物^[22]

随着分子生物学研究的深入发展,对AS病的发展过程有了进一步认识,越来越多的资料证明AS是一种炎症性反应。AS炎症性病变发展的每个过程和环节,无论是促AS病变发展的因素或阻滞病变发展的因素,都是可能作为开发抗AS药物的基础和依据。

一些应用抗生素防治AS的大样本临床研究正在进行中,初步的结果显示抗生素的抗炎症作用可能在防治AS中发挥作用。

2.18 第三代 β 受体阻滞剂

卡维地洛^[9]为新型的有多种药理作用的抗高血压药,近期发现该药有血管保护作用,能阻断氧自由基对血管内皮细胞及平滑肌细胞的损伤、抑制血

管平滑肌细胞的增生和迁移,对抗血管损伤后新生内膜的形成。它不仅能阻止LDL的氧化修饰过程,而且还能抑制氧化修饰的LDL所介导的细胞毒作用。因此卡维地洛等有可能作为防治AS和血管再造术后再狭窄的新药物。

2.19 影响AS性活性因子的利用^[3]

由于分子生物学的研究进展,逐步揭开了AS的分子生物学基础。目前已发现集落刺激因子、白介素(IL-10)和干扰素都能阻止AS的发展。近年来,巨噬细胞克隆刺激因子(M-CSF)应用于心血管疾病的治疗中。IL-10在国外作为一种理想的抗炎药,已通过Ⅲ期临床试验。

2.20 一氧化氮(NO)供体类药物^[9]

目前认为NO具有保护动脉内膜、抑制血管平滑肌细胞增生、扩张血管、抑制血小板黏附和聚集等作用,动物实验证明NO能阻止AS的发生和发展。由于NO作用短暂,需要不断有供体经NO合成酶催化,持续产生NO方能取得较好效果。除L-精氨酸可作为NO的供体,在体内经NO合成酶的催化产生NO,初步实验证明有抗AS效应。因此,近年来还合成了许多类似的NO供体,正在开发中。此外,有资料认为人参皂苷及三七皂苷也有促进血管内皮释放NO,产生保护动脉内皮的作用。

2.21 反义寡脱氧核苷酸(AODN)^[23]

AODN目前还在实验阶段,有资料表明,应用AODN能抑制血管平滑肌细胞增生,是防治AS和动脉再狭窄的很有潜力的途径。研究发现这些AODN能杂交至DNA或RNA的特异区域,阻断靶基因的转录与翻译,因而抑制靶基因的表达,起到较好的抗AS作用。

2.22 酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂^[24-26]

为从影响脂代谢的酶系统中探索出调血脂药物,ACAT是体内许多组织细胞催化脂肪酸酰基辅酶A和胆固醇生成胆固醇酯的一种酶,正常生理条件下,它可避免由于游离胆固醇过多对细胞造成伤害,对胆固醇的吸收和代谢平衡起重要调节作用。但在病

理条件下, 它会造成过多的胆固醇酯被动脉壁巨噬细胞和平滑肌细胞无限制地摄取堆积, 在 AS 的早期过程中起着重要的作用。若此酶的活性被抑制, 则使血浆及病变部位游离胆固醇减少, 阻滞 AS 发展。亚油酰甲苄胺 (melinamide) 是第一个应用于临床的 ACAT 抑制剂, 1983 年上市, 随后相继有许多酰胺类、苯基咪唑类、脲类等化合物合成, 一些已进入临床研究。近年来又从其他酶系统着手, 如卵磷脂胆固醇脂肪酰基转移酶、脂蛋白酶及肝脂酶等方面进行研究。

2.23 促进侧支血管生成因子^[27]

对发展缓慢的冠脉狭窄或闭塞及时建立侧支循环改善心肌供血。实验证明纤维细胞生长因子 (FGF)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、胰岛素生长因子 (IGFI) 及血小板源性生长因子 (PDGF) 等, 都有促进冠脉侧支循环建立和心肌梗死区血管新生, 缩小梗死区域的效应, 被称为药物促进“自身血管搭桥”。第二代基因重组 bFGF (rh-bFGF) 即将用于临床, 有可能取代部分血管成型和搭桥, 被称为“分子搭桥”。

2.24 提高红细胞免疫功能的药物^[28]

近年来 AS 发生的免疫机制受到重视, 其中循环免疫复合物 (circulating immune complexes, CIC) 沉积于血管壁造成免疫病理损伤被认为是 AS 的重要危险因素之一。体内的 CIC 主要由红细胞 (RBC) 清除, RBC 免疫黏附功能下降, 可致 CIC 在体内大量堆积并沉积在血管壁上, 与血管内皮细胞受体结合后, 在蛋白水解酶和巨噬细胞的共同作用下, 对内皮产生免疫性损伤。此外 RBC 免疫黏附功能低下还可导致机体对细菌、病毒的抵抗能力下降, 而众多研究表明 AS 的发生、发展与肺炎衣原体、巨细胞病毒等感染密切相关, 同时细菌和病毒感染也是造成血管内皮细胞损伤的重要危险因素。国内的动物研究表明, 虫草复方制剂可能通过降低血脂水平、提高红细胞免疫黏附功能、促进 CIC 的运送和处理等机制消退实验性早期 AS。研究结果提示虫草复方制剂可能是一种有前途的抗 AS 的药物, 值得深入

研究。

2.25 抗 AS 的新靶位——HDL 受体 SR - BI^[29]

B 族 I 清道夫受体 (SR - BI) 是唯一确认的 HDL 受体, 介导胆固醇逆转运的起始和终止。近年来的研究表明, HDL 的抗 AS 作用主要基于 HDL 参与的胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 过程, 而 HDL 的受体 SR - BI 在 RCT 过程中起着关键的作用, 被认为是发现新型心血管药物有潜力的新靶位之一。一方面可以利用基因治疗的手段在肝脏或动脉壁过量表达 SR - BI, 可以减轻 AS 损伤; 另一方面, 可以在体外构建高通量筛选模型, 寻找 SR - BI 激动剂 (针对肝脏和动脉壁) 或拮抗剂 (针对小肠), 或者 SR - BI 基因表达上的调控, 将有可能获得可以调节 HDL 受体通路的活性化合物, 为预防和 (或) 逆转 AS 的新型药物的出现奠定基础。

2.26 基因治疗^[3]

是将具有防治功能的外源基因通过适当载体转移到患者的相应器官组织, 并进行表达, 以获得防治疾病的疗法。人类基因图谱的完成, 使基因治疗前景愈加光明, 但是尚有许多课题需要解决。近年来在基因生物技术的发展下, 利用基因技术治疗 AS 有了长足的发展。现已用基因转移法治疗家族性高脂血症, 并取得初步成功。

【参考文献】

- [1] 杨维高. 调血脂性抗动脉粥样硬化药物研究进展. 山东医药工业, 2000, 19(3): 310 ~ 331
- [2] 金有豫. 他汀类调血脂药的药理学进展. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(3): 1 ~ 4
- [3] 单靖珊, 张树林, 赵可新. 抗动脉粥样硬化药物的研究现状. 医学理论与实践, 2005, 18(4): 410 ~ 412
- [4] Pandit Jdanley D E, Schulte G K, et al. Crystal structure of human squalene synthase. J Biol Chem, 2000, 275 (39): 30610 ~ 30617
- [5] Ugawa T, Kakuta H, Moritani H, et al. Effect of YM - 53601, a novel squalene synthase inhibitor on the clearance rate of plasma LDL and VLDL in hamsters. Br J Pharmacol, 2002, 137(4): 561 ~ 569

- [6] Ugawa T, Kakuta H, Moritani H, et al. Experimental model of escape phenomenon in hamsters and the effectiveness of YM-53601 in the model. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(6): 1572 ~ 1578
- [7] Sawada M, Matsuo M, Seki J. Inhibition of cholesterol synthesis causes both hypercholesterolemia and hypocholesterolemia in hamsters. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(12): 1577 ~ 1582
- [8] Binet J, Thomas D, Benmbarek A, et al. Structure activity relationships of new inhibitors of mammalian 2,3-oxide squalene cyclase designed from isoquinoline derivatives. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(3): 316 ~ 329
- [9] 林湘玉. 抗动脉粥样硬化药物治疗概述. *海峡药学*, 2005, 17(1): 83 ~ 84
- [10] Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, et al. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. An appraisal. *J Lipid Res*, 1999, 40(12): 2143 ~ 2157
- [11] Irvab H. Oxidized Low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified? *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(1): 1 ~ 9
- [12] Wagberg M, Jansson A H, Westerlund C, et al. N,N-diacetyl-L-cystine (DiNAC), the disulphide dimer of N-acetyl-cysteine, inhibits atherosclerosis in WHHL rabbits; evidence for immunomodulatory agents as a new approach to prevent atherosclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(1): 76 ~ 82
- [13] Willson T M, Brown P J, Sternbach D D, et al. The PPARs: form orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*, 2000, 43(4): 527 ~ 550
- [14] Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk. *J Cardiovascular Risk*, 2001, 8(4): 203 ~ 210
- [15] Ricote M, Li A C, Willson T M, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative modulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, 391: 79 ~ 82
- [16] Takai S, Sakaguchi M, Jin D, et al. Different angiotensin-II-forming pathways in human and rat vascular tissues. *Clin Chim Acta*, 2001, 305(1-2): 191 ~ 195
- [17] Akahoshi F, Ashimori A, Sakashita H, et al. Synthesis, structure-activity relationships and pharmacokinetic profiles of nonpeptidic difluoromethylene ketones as novel inhibitors of human chymase. *J Med Chem*, 2001, 44(8): 1297 ~ 1304
- [18] Robl J A, Sulsky R, Sun C Q, et al. A novel series of highly potent benzimidazole-based microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J Med Chem*, 2001, 44(6): 851 ~ 856
- [19] Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Inter Med*, 2000, 247(3): 349 ~ 358
- [20] Ogita H, Isobe Y, Takaku H, et al. Synthesis of potent and selective inhibitors against the proliferation of human coronary artery smooth muscle cell. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(2): 117 ~ 121
- [21] Draijer R, Volger O L, Dahlmans V E, et al. HOE402 lowers serum cholesterol levels by reducing VLDL-lipid production, and not by induction of the LDL receptor-deficient mice. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(9): 1755 ~ 1761
- [22] 李后开, 戴敏. 内皮细胞炎症反应在动脉粥样硬化研究中的应用. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 12(5): 607 ~ 610
- [23] Chong, Bacheneimer. Treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. *Drugs*, 2000, 60(1): 67 ~ 85
- [24] Sakashita N, Miyazaki A, Takeya M, et al. Localization of human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 (ACAT-1) in macrophages and in various tissues. *Am J Pathol*, 2000, 156(1): 227 ~ 236
- [25] Chang C, Sakashita N, Ormold K, et al. Immunological quantitation and localization of ACAT-1 and ACAT-2 in human liver and small intestine. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 28083 ~ 28092
- [26] Lu X, Lin S, Chang C, et al. Mutant acyl-coenzyme A, cholesterol acyltransferase devoid of cysteine residues remains catalytically active. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 711 ~ 718
- [27] 赵志刚, 张星虎, 张石革. 当代神经精神科用药选择. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 11
- [28] 马骁, 黎莉, 管益君, 等. 虫草复方制剂对动脉粥样硬化的作用机制. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(1): 54 ~ 56
- [29] 刘晓辉, 洪斌. 抗AS的新靶位-高密度脂蛋白受体SR-BI. *国外医药抗生素分册*, 2003, 24(2): 70 ~ 73

(上接第20页)

- [31] 郑淑秋, 李彤, 林穗珍, 等. Alpha-DHEC神经保护作用依赖核因子Kappa B的激活. *药理学报*, 2000, 35(12): 898 ~ 901
- [32] Dalkara T, Namer IJ, Onur R, Zileli T. Intravenously and iontophoretically administered naloxone reverses ischemic changes in rat hippocampus. *Stroke*, 1989, 20(8): 1059 ~ 1064
- [33] Bielenberg GW, Wagener G, Beck T. Infarct reduction by the platelet activating factor antagonist apafant in rats. *Stroke*, 1992, 23(1): 98 ~ 103
- [34] Kuhn M, Muller T, Buttner T, et al. Aspirin as a free radical scavenger: consequences for therapy of cerebrovascular ischemia. *Stroke*, 1995, 26(10): 1959 ~ 1960
- [35] Oberle S, Polte T, Abate A, et al. Aspirine increase ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway. *Circ Res*, 1998, 82(18): 1016 ~ 1020