



临床血脂学

——《Braunwald心脏病学》姊妹卷

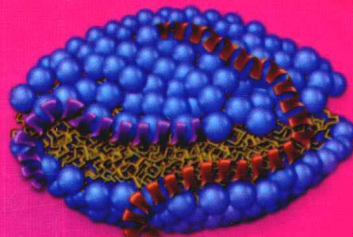
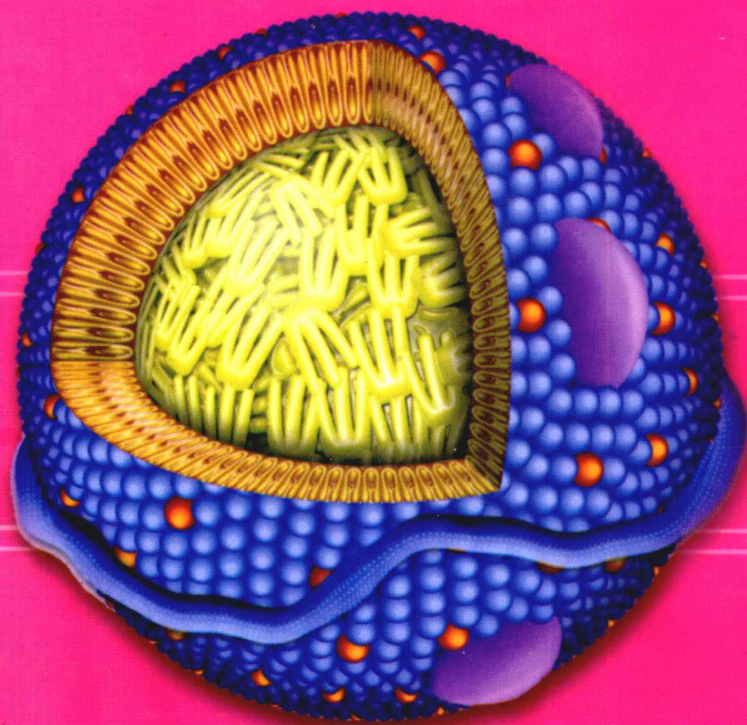
Clinical Lipidology

A Companion to Braunwald's Heart Disease

原著 Christie M. Ballantyne

主译 陈红

副主译 陈江天



北京大学医学出版社

临床血脂学

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

Clinical Lipidology

A Companion to Braunwald's Heart Disease

原 著 Christie M. Ballantyne

主 译 陈 红

副主译 陈江天

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

LINCHUANG XUEZHIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

临床血脂学: Braunwald心脏病学姊妹卷/ (美) 巴兰坦主编;
陈红等译. —北京: 北京大学医学出版社, 2011. 10

书名原文: Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease
ISBN 978-7-5659-0229-1

I. ①临… II. ①巴… ②陈… III. ①高脂血症-防
治 IV. ①R589.2

中国版本图书馆CIP数据核字 (2011) 第143130号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2011-7378

Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease

Christie M. Ballantyne

ISBN-13: 978-1-4160-5469-6

ISBN-10: 1-4160-5469-3

Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2012

2012年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2012 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd.在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

临床血脂学——《Braunwald心脏病学》姊妹卷

主 译: 陈 红

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 赵 爽 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 38 字数: 1141千字

版 次: 2012年1月第1版 2012年1月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0229-1

定 价: 189.00元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



主 译 陈 红

副主译 陈江天

译 者 (按姓氏拼音排序)

陈 红	陈 颖	陈江天	驰 骋	丁 茜
郭丹杰	黄 睿	靳文英	李 琪	李 雪
李帮清	李丽君	李月红	刘 健	刘传芬
刘元生	卢明瑜	陆丕能	乔正国	秦 莉
任景怡	宋俊贤	隋 准	王 岚	王鸿懿
吴 彦	许克新	张方芳	赵秀娟	

Gerd Assmann, M.D.

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Albert-Schweitzer, Munster, Germany

Deborah Bagshaw

The Pennsylvania State University, University Park,
Pennsylvania

Ashok Balasubramanyam, M.D.

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston,
Texas

Christie M. Ballantyne, M.D.

Professor of Medicine, Chief, Section of Atherosclerosis and
Vascular Medicine, Baylor College of Medicine, Houston,
Texas

Philip Barter, M.D., Ph.D., FRACP

The Heart Research Institute, Sydney, Australia

Harold Bays, M.D., FACP

Louisville Metabolic and Atherosclerosis Research Center
(L-MARC), Louisville, Kentucky

Roger S. Blumenthal, M.D., FACC

Professor of Medicine, Director, The Johns Hopkins
Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease,
Baltimore, Maryland

H. Bryan Brewer, Jr., M.D.

Director, Washington Cardiovascular Associates; Senior
Research Consultant, Lipoprotein and Atherosclerosis
Research, Cardiovascular Research Institute, MedStar
Research Institute, Washington, D.C.

B. Greg Brown, M.D., Ph.D.

University of Washington, Department of Medicine, Seattle,
Washington

John D. Brunzell, M.D.

Professor Emeritus, Department of Medicine, Division of
Metabolism, Endocrinology and Nutrition; Clinical Director,
Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research
Laboratories; University of Washington, Seattle, Washington

Catherine Y. Campbell, M.D.

Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Paul L. Canner, Ph.D.

Maryland Medical Research Institute, Baltimore, Maryland

Lars A. Carlson, M.D., Ph.D., FRCP Edin

King Gustaf V Research Institute, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden

A. L. Catapano

Professor of Pharmacology, Department of Pharmacological
Sciences, University of Milan, Milan, Italy

Tina J. Chahil, M.D.

Columbia University College of Physicians and Surgeons,
Department of Medicine, Division of Preventive Medicine
and Nutrition, New York, New York

Timothy S. Church, M.D., MPH, Ph.D.

Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge,
Louisiana

David E. Cohen, M.D., Ph.D.

Director of Hepatology, Division of Gastroenterology Brigham
and Women's Hospital, Harvard Medical School Director,
Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology;
Associate Professor of Medicine and Health Sciences and
Technology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Michael H. Davidson, M.D., FACC

The University of Chicago Pritzker School of Medicine,
Chicago, Illinois

Prakash C. Deedwania, M.D., FAHA, FACP, FACC

Veterans Administration Central California Healthcare System,
University of California Fresno, Fresno, California

Jean-Pierre Després, Ph.D., FAHA

Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Pennsylvaniavillon
Marguerite-D'Youville, Québec, Canada

Sridevi Devaraj, Ph.D., DABCC

University of California Davis Medical Center, Sacramento,
California

Patrick J. Devine, M.D.

Cardiology Service, Walter Reed Army Medical Center
Washington, D.C.

Zahi A. Fayad, Ph.D.

Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Sergio Fazio, M.D., Ph.D.

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Bengt Fellström, M.D., Ph.D.

Professor of Nephrology, Department of Medical Sciences,
Nephrology Unit, University Hospital, Uppsala, Sweden

Peter Ganz, M.D.

University of California, San Francisco; San Francisco
General Hospital, San Francisco, California

Henry N. Ginsberg, M.D.

College of Physicians and Surgeons of Columbia University,
Irving Institute for Clinical and Translational Research,
New York, New York

Anne Carol Goldberg, M.D., FACP, FAHA

Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Antonio M. Gotto, Jr., M.D., DPhil

Weill Cornell Medical College, New York, New York

John R. Guyton, M.D., FAHA

Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

William S. Harris, Ph.D.

Sanford Research/USD and Sanford School of Medicine,
University of South Dakota, Sioux Falls, South Dakota

Hallvard Holdaas, M.D., Ph.D.

National Hospital, Oslo, Norway

Ron C. Hoogeveen, Ph.D.

Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Terry A. Jacobson, M.D., FACP, FAHA

Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Alan G. Jardine, BSc, M.D., FRCP

BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University
of Glasgow, United Kingdom

David J. A. Jenkins, M.D., Ph.D.

Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine,
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Ishwarlal Jialal, M.D., Ph.D.

University of California Davis Medical Center, Sacramento
California

Peter H. Jones, M.D.

The Methodist Hospital, Houston, Texas

Andrea R. Josse, Bkin, MSc

Ivor Wynne Centre, Department of Kinesiology, McMaster
University, Ontario, Canada

Cyril W. C. Kendall, Ph.D.

Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine,
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Jon A. Kobashigawa, M.D.

University of California at Los Angeles, Los Angeles, California

Marlys L. Koschinsky, B.Sc., Ph.D.

Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Penny M. Kris-Etherton, Ph.D., RD

The Pennsylvania State University, Department of
Nutritional Sciences, University Park, Pennsylvania

Salila Kurra, M.D.

Columbia University College of Physicians and Surgeons,
New York, New York

Carl J. Lavie, M.D.

Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana

Ngoc-Anh Le, Ph.D.

Emory University School of Medicine and Atlanta Veterans
Affairs Medical Center, Decatur, Georgia

Peter Libby, M.D.

Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical
School, Chief, Cardiovascular Division, Brigham and
Women's Hospital, Boston, Massachusetts

MacRae F. Linton, M.D.

Vanderbilt University Medical Center, Nashville,
Tennessee

Santica M. Marcovina, Ph.D., ScD

Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research
Laboratories, Department of Medicine, University of
Washington, Seattle, Washington

Patrick B. Mark, M.D.

Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow,
Glasgow, United Kingdom

Mark E. McGovern, M.D.

Miami Beach, Florida

James M. McKenney, Pharm.D.

National Clinical Research, Richmond, Virginia

C. Noel Bairey Merz, M.D.

Cedars-Sinai Medical Center, Women's Heart Center,
Los Angeles, California

Michael Miller, M.D., FACC, FANA

Division of Cardiology, University of Maryland Hospital,
Baltimore, Maryland

Yury I. Miller, M.D., Ph.D.

University of California, San Diego, La Jolla, California

Samia Mora, M.D., MHS

Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Patrick M. Moriarty, M.D.

University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Kiran Musunuru, M.D.

Clinical Fellow, The Johns Hopkins Ciccarone Preventive
Cardiology Center, Johns Hopkins University School of
Medicine, Baltimore, Maryland

Kelly S. Myers, M.D.

Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Vijay Nambi, MBBS

Baylor College of Medicine, Houston, Texas,

Tri H. Nguyen, MSc

University of Toronto, FitzGerald Building, Toronto,
Ontario, Canada

Stephen J. Nicholls, MBBS, Ph.D.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Steven E. Nissen, M.D., MACC

Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland
Clinic Foundation; Professor of Medicine, Cleveland Clinic
Lerner School of Medicine at Case
Western Reserve University, Cleveland, Ohio

G. D. Norata, Ph.D.

Department of Pharmacological Sciences, University of
Milan, Milan, Italy

Melissa Ohlson, MS, RD, LD

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

**Chris J. Packard, DSc, FRCPath, FRCP(Gla),
FRSE EurClinChem, CSci,**
Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Scotland

F. Xavier Pi-Sunyer, M.D., MPH
St. Luke's Roosevelt Hospital Center, Columbia University,
New York, New York

Donna Polk, M.D., MPH
Director of Preventive Cardiology, Hartford Hospital,
Hartford, Connecticut

Henry J. Pownall, BS, MS, Ph.D.
Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Daniel J. Rader, M.D.
University of Pennsylvania School of Medicine,
Philadelphia, Pennsylvania

Robert S. Rosenson, M.D.
Professor of Medicine, Director, Lipoprotein Disorders and
Clinical Atherosclerosis Research Division of Cardiovascular
Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

James H. F. Rudd, M.D., Ph.D., MRCP
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

Joseph S. Saseen, Pharm.D., FCCP, CLS
University of Colorado Denver, Schools of Pharmacy
and Medicine, Aurora, Colorado

Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D.
Cardiology Section, Denver VA Medical Center and University
of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Udo Seedorf, Ph.D., Dipl.-Biol.
Leibniz-Institute of Arteriosclerosis Research, Munster,
Germany

Rajagopal V. Sekhar, M.D.
Translational Metabolism Unit, Division of Diabetes,
Endocrinology and Metabolism, Baylor College of
Medicine, Houston, Texas

Neil J. Stone M.D., MACP, FAHA, FACC
Professor of Clinical Medicine, Feinberg School of
Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois

Allen J. Taylor, M.D., FACC, FAHA
Professor of Medicine, Chief, Cardiology Service, Walter
Reed Army Medical Center, Washington, D.C.

Sotirios Tsimikas, M.D., FACC, FAHA, FSCAI
Professor of Medicine and Director of Vascular Medicine,
University of California, San Diego, La Jolla, California

Krishnaswami Vijayaraghavan, M.D., FACP, FACC
Scottsdale Cardiovascular Center, Scottsdale Clinical
Research Institute, CV division, Scottsdale Healthcare,
Scottsdale, Arizona

David Q.-H. Wang, M.D., Ph.D.
Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical
School, Boston, Massachusetts

Nanette K. Wenger, M.D.
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Barbara S. Wiggins, Pharm.D., CLS, FAHA
University of Virginia Health System, Charlottesville,
Virginia

Peter W. F. Wilson, M.D.
Emory University School of Medicine, Cardiology and
Atlanta VAMC Epidemiology and Genetics EPICORE,
Atlanta, Georgia

Julia M. W. Wong, RD
Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine,
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada



心血管疾病（含脑卒中）已成为我国城乡居民的第一位死因，占人口总死亡率的40%。正如本书主编Christie M. Ballantyne所言，不同于癌症，心血管疾病如能应用当今已获取的知识和证据，及早预防，大多数心血管事件，尤其是早发心血管事件可防患于未然。在过去的30年中，我们一直在沿袭一种坐堂行医，当坐堂医生，等人得病，重治轻防，防治分家的传统落后的医学模式，针对疾病终末期的治疗实施的支架数快速攀升绝对不是医学的成就，而是医学的失败！

危险因素学说的提出和获得证实是20世纪后半叶预防心脏病最伟大的成就。其中，脂质、载脂蛋白和动脉粥样硬化血栓形成领域的基础医学、临床医学与临床流行病学研究成果转化为心血管病防控的实践。在众多发达国家，已看到经生活方式改善和降低低密度脂蛋白水平的他汀类药物显著降低了致命性与非致命性心肌梗死、心血管死亡率与脑卒中，不增加癌症等非心血管死亡与风险，从而降低了总死亡率。近期公布的PURE数据中，发达国家有冠心病患者80%在接受他汀类药物治疗，离指南的目标仍存差距，而我国冠心病二级预防中，坚持服用他汀类药物的患者仅1.7%，与非洲国家处在同一水平。用好已知的证据，实现临床血脂学已有研究成果的价值，我们需要更加努力工作。这不仅仅是学习知识，了解证据，要对医学的目的加以调整，对整个医疗体

制进行改革，同时；即使在一些严格管理随访的他汀强化干预的临床实践中，低密度脂蛋白下降至指南推荐目标的患者中，心血管事件的剩留风险仍较高。解决剩留风险，除寻找其他新的危险因素外，Peter Libby等在英文版序言中强调，脂质学领域还“存在相当大的争论、疑问和失败”，例如高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白（a）的故事远未讲完。

《临床血脂学》是Braunwald心脏病学体系的一本分支学术专著，其作者团队汇集了国际上这一领域造诣深、水平高的专家学者。它不但高度总结、概括了人类对血脂学研究的科学成就，并且注意贴近临床。这是从理论与实践结合上产生的一本优秀的血脂异常防治的学术著作。

北京大学人民医院的陈红教授主译了这本学术著作，对我国临床血脂学的研究与实践有重要的推动作用。我衷心希望广大的医务工作者和医学生、研究生们能从这本学术专著中得到启发，共同努力，做好中国的心血管预防事业，造福广大民众。并且认真做好中国的临床血脂学研究，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。

自20世纪初发现胆固醇与动脉粥样硬化相关以来，人类对胆固醇、动脉粥样硬化和冠心病的发病机制、诊断和治疗不断进行探索，积累了大量分子、细胞和动物研究的证据，以此为基础完成的大规模循证医学研究，是推动各国心血管防治指南发展的重要依据。欧美和中国指南均以血低密度脂蛋白胆固醇水平作为最主要的干预靶点，近年来，血脂异常防治指南的发展趋势是极高危人群范围更宽泛而低密度脂蛋白胆固醇治疗目标值更低，可使心血管病患者获益更多。

在我国，心血管疾病已成为第一位死亡原因，血脂异常是心血管疾病的重要危险因素。但我国血脂异常知晓率、达标率和治疗率不尽如人意。如何缩短临床实践和心血管病指南之

间的差距是亟待解决的问题。因此，迫切需要一本内容翔实，包括从发病机制到临床问题解决，具有临床实际指导意义的教材。血脂学专家Dr Christie M. Ballantyne主编的《临床血脂学》，作为《Braunwald心脏病学》系列教科书中的一本，正是我们所期待的血脂异常防治参考书。

我相信本书一定能成为心血管、内分泌、全科医师和其他参与血脂异常防治医务人员的良师益友，成为大家手不释卷的专业参考书。



2011年8月1日

20世纪根据实验室研究及人类临床观察数据已经发现脂质与心血管疾病的联系。在大半个世纪里，医生通过测定胆固醇评估未来心血管疾病的风险。胆固醇相关研究获得了许多诺贝尔奖，并形成基础科学研究的体系。然而，仅在过去的20年，才逐渐发展起脂质临床干预的实践工具。最近大多数国家以有临床获益的循证医学证据为基础推荐的临床指南，指导了血脂异常的治疗。临床医生更重视新的临床工具和临床试验相结合，采取更规范的调脂治疗。

脂质学领域除这些进步外，也存在相当多的争论、疑问和失败。当我们拥有好方法控制低密度脂蛋白胆固醇时，并不确定如何降低这些胆固醇颗粒，应降低到什么程度。对于其他常用脂质目标的干预，例如高密度脂蛋白以及脂蛋白(a)，始终给临床实践以挑战。在临床医学发展中，如探索改变脂蛋白氧化和增加高密度脂蛋白水平的方法遇到很多挫折。

在日常临床实践中，先进的脂质测定方法的作用仍然不明。医生要面对一系列的测定方法，包括脂蛋白颗粒数量、颗粒大小以及脂蛋白成分。如何在临床实践中使用这些特殊的检查方法？在用药物调控脂质的同时，期望外作用的出现使药物在实践中的应用受到了挑战。尽管还有其他干预方法，在实验室研究中具有明显益处，但在临床实践中的益处却不确定。所以，一方面我们已经在脂质异常治疗方面取得了巨大进步，这无疑有利于我们的患者；另一方面有相当多的问题需要进一步澄清，尚需

大量研究证实。

繁忙的医生们在为患者寻求最好疗效的同时，也需要紧跟快速发展的脚步，但是向谁寻求帮助呢？Dr. Christie Ballantyne主编的《临床脂质学》作为《Braunwald心脏病学》系列的一部分，尽力满足这一要求。这本教科书提供了权威、易懂，与临床密切相关，紧跟当代脂质学进展的实践性纲要。这本书将基础科学从实践应用覆盖到常见的临床场景，没有回避这个领域的争议和尚未解决的问题。作者也对未来发展进行了展望，以期为将来的快速发展打下坚实的基础。

每一章节都由知名专家和教师编写，提供了简明但权威的工具和参考文献，以指导医生的日常工作。一些章节精炼而令人信服地讨论了现有和新出现的生物标志物与脂质学和心血管风险的相关性。有关脂质异常干预的章节着重介绍了生活方式改善和药物治疗。这些章节提供了以证据为基础的，学术性强且可行的临床脂质学治疗方法。《Braunwald心脏病学》的编者希望以此书填补空白，使医生自信和专业地处理日常临床实践中遇到的脂质异常诊断与治疗的问题。

Peter Libby, M. D.
Robert O. Bonow, M. D.
Douglas L. Mann, M. D.
Douglas P. Zipes, M. D.
Eugene Braunwald, M. D.



心血管疾病仍然是工业化社会里的首要死亡原因，大多数心血管事件与动脉粥样硬化心脏病相关。然而，与居第二位死亡原因的癌症不同，如果早期识别心血管病患者，采取包括改善生活方式、药物治疗的预防措施后，能够预防大多数心血管事件。在20世纪的后叶，预防心脏病学的发展以及与脂质、载脂蛋白和动脉粥样硬化有关的基础科学和临床研究的巨大进步，对临床实践起到了持续的推动作用。本书适用于对通过有效调脂干预治疗预防心血管疾病感兴趣的医生及医学生。

这本教科书主要分为三个部分：机制、危险评估和治疗。最佳的临床治疗需要对包括脂蛋白代谢、基因和动脉粥样硬化相关基础机制的理解，将在第一部分有关章节中叙述。这些基础知识可通过筛查和随后的靶目标干预两个步骤转化为临床获益。第一步包括全面的危险评估以识别发生动脉粥样硬化性心血管事件高危险性的个体，第二步利用生活方式改善和药物治疗干预纠正代谢紊乱，从而减少动脉栓塞

性心血管事件的发生。除了理解现有指南以及如何最好地实施现有治疗，内科医生还应了解治疗目标的进展，特别是对动脉粥样硬化性心血管疾病事件高危人群处理的原则和实践。

本书对希望深入了解脂质及动脉粥样硬化疾病目前治疗现状的心内科专科医生、内分泌科专科医生、普通内科医生、家庭医生、内科医生助理、护士、药剂师以及其他健康保健专业人士有益。我们希望它能成为学生和教师的重要参考书。我进入心血管疾病领域的动机是缘于在我读高中时，父亲死于心肌梗死伴室颤；在我就读医学院时，姑姑死于心肌梗死；在我进行心血管专科训练时，舅舅出现脑卒中，伴有失语症及偏瘫时我照顾他。我们现在已经具备了有关预防心脏事件及卒中的知识和治疗方法，我很荣幸地将这本书的知识用于控制血脂和其他危险因素，从而防止动脉粥样硬化性心血管疾病带来的疼痛、不适及死亡。

Christie M. Ballantyne, M. D.

第 I 部分 基本机制

第 1 章

人血浆脂蛋白代谢 1

Henry J. Pownall 和 Antonio M. Gotto, Jr.

第 2 章

含载脂蛋白B脂蛋白的调节和清除 12

Sergio Fazio 和 MacRae F. Linton

第 3 章

胆固醇和其他甾醇类的吸收和排泄 27

David Q-H Wang 和 David E. Cohen

第 4 章

高密度脂蛋白的代谢 46

H. Bryan Brewer, Jr.

第 5 章

脂蛋白：致动脉粥样硬化及促动脉粥样硬化血栓形成 性疾病进展的机制 57

Peter Libby

第 6 章

遗传性血脂异常 71

John D. Brunzell

第 7 章

高密度脂蛋白变异 85

Gerd Assmann 和 Udo Seedorf

第 8 章

脂蛋白的氧化和修饰 93

Yury I. Miller 和 Sotirios Tsimikas

第 II 部分 风险评估

第 9 章

胆固醇：浓度、比例以及颗粒数量 113

Ngoc-Anh Le 和 Peter W. F. Wilson

第 10 章

高密度脂蛋白胆固醇在冠心病风险评估中的 作用 121

Michael Miller

第 11 章

脂蛋白(a) 133

Marlys L. Koschinsky 和 Santica M. Marcovina

第 12 章

遗传性和继发性血脂异常病因的临床评价 148

Neil J. Stone

第 13 章

超敏C反应蛋白在风险评估中的应用 163

Catherine Y. Campbell, Kiran Musunuru, Samia Mora
和 Roger S. Blumenthal

第 14 章

脂蛋白相关性磷脂酶A₂在血管疾病中的作用 173

Chris J. Packard

第 15 章

新的检验方法 184

Ron C. Hoogeveen 和 Christie M. Ballantyne

第 16 章

动脉粥样硬化危险分层的无创评估 190

Patrick J. Devine 和 Allen J. Taylor

第 17 章

低密度脂蛋白胆固醇升高、混合性血脂异常、甘油三酯升高和高密度脂蛋白胆固醇降低的治疗方法概述 205

Christie M. Ballantyne 和 Peter H. Jones

第 18 章

治疗指南概述 208

C. Noel Bairey Merz 和 Donna Polk

第 19 章

预防和治疗心血管疾病的膳食模式 223

Penny M. Kris-Etherton, Melissa Ohlson, Deborah Bagshaw 和 Neil J. Stone

第 20 章

运动与血脂 238

Timothy S. Church 和 Carl J. Lavie

第 21 章

减轻体重 246

F. Xavier Pi-Sunyer

第 22 章

他汀类药物 259

James M. McKenney, Peter Ganz, Barbara S. Wiggins 和 Joseph S. Saseen

第 23 章

胆酸螯合剂 291

John R. Guyton 和 Anne Carol Goldberg

第 24 章

胆固醇吸收抑制剂 299

G.D. Norata 和 A.L. Catapano

第 25 章

烟酸 309

B. Greg Brown, Paul L. Canner, Mark E. McGovern, John R. Guyton 和 Lars A. Carlson

第 26 章

贝特类药物 326

Peter H. Jones

第 27 章

ω -3脂肪酸 338

William S. Harris 和 Terry A. Jacobson

第 28 章

内源性大麻素样受体阻断剂 351

Jean-Pierre Després

第 29 章

血脂异常的联合治疗 364

Michael H. Davidson

第 30 章

低密度脂蛋白的血浆分离 375

Patrick M. Moriarty

第 31 章

降低胆固醇的保健品和功能性食品 388

David J. A. Jenkins, Andrea R. Josse, Julia M. W. Wong, Tri H. Nguyen 和 Cyril W. C. Kendall

第 32 章

治疗目标的进展 399

Philip Barter

第 33 章

炎症标志物的调控 408

Ishwarlal Jialal 和 Sridevi Devaraj

第 34 章

有创成像技术与动脉粥样硬化：血管内超声的作用 423

Stephen J. Nicholls 和 Steven E. Nissen

第 35 章

无创成像技术与动脉粥样硬化：超声的应用 433

Vijay Nambi 和 Christie M. Ballantyne

第 36 章

无创成像技术与动脉粥样硬化：磁共振成像和正电子
发射断层扫描成像的作用 445

Kelly S. Myers, James H. F. Rudd 和 Zahi A. Fayad

第 37 章

特殊患者人群：糖尿病和代谢综合征 456

Salila Kurra, Tina J. Chahil 和 Henry N. Ginsberg

第 38 章

特殊患者人群：女性和老年患者 477

Carl J. Lavie 和 Nanette K. Wenger

第 39 章

特殊患者人群：急性冠脉综合征 488

Gregory G. Schwartz

第 40 章

特殊患者人群：移植受者 501

Hallvard Holdaas, Jon A. Kobashigawa, Bengt Fellström
和 Alan G. Jardine

第 41 章

特殊患者人群：慢性肾病 516

Alan G. Jardine, Patrick B. Mark, Hallvard Holdaas 和
Bengt Fellström

第 42 章

特殊患者人群：高危种族中的脂质异常 526

Krishnaswami Vijayaraghavan 和 Prakash C. Deedwania

第 43 章

特殊患者人群：艾滋病患者 537

Rajagopal V. Sekhar 和 Ashok Balasubramanyam

第 44 章

影响致动脉粥样硬化脂蛋白的研究药物 548

Harold Bays

第 45 章

高密度脂蛋白代谢的治疗靶点 563

Daniel J. Rader

第 46 章

血管壁的试验性治疗方法 573

Robert S. Rosenson



基本机制

脂蛋白 1

脂蛋白的特性 1

脂蛋白的生成 3

第 1 章

人血浆脂蛋白代谢

Henry J. Pownall 和 Antonio M. Gotto, Jr.

脂蛋白

简介

法国医学科学家 Michel Macheboeuf 被公认为血浆脂蛋白之父。1928 年他的开创性发现印证了 1 个格言即科学理论常先于科学技术数十年。在他的博士论文“*Recherches sur les lipides, les stérols et les protéides du sérum et du plasma sanguinis*”中, Macheboeuf 描述了马血清脂蛋白, 证实了血浆中脂质和蛋白间的关系¹。现在已经认识到血浆中的脂质通过脂蛋白转运, 根据分离出来脂质的密度分为高、低、中间、极低密度脂蛋白(分别为 high-density lipoproteins, HDLs; low-density lipoproteins, LDLs; intermediate-density lipoproteins, IDLs 和 very-low-density lipoproteins, VLDLs)。乳糜微粒由小肠生成, 主要由饮食中的脂质和少量蛋白构成。HDL 分为两类, HDL₂ 和 HDL₃。血浆脂蛋白水平作为最重要的冠状动脉疾病危险因素之一, 可以通过简单的静脉穿刺获得, 可以提供脂质紊乱病因学及其最重要的病理

结果——动脉粥样硬化方面的证据。

从这一点出发, 出现了大量的信息分析内容。冠状动脉疾病和不同脂质及脂蛋白特性、成分和血浆浓度的关系, 最终为血脂异常和动脉粥样硬化药物治疗提供了新的治疗靶点。

脂蛋白的特性

血浆脂蛋白由中性脂质、极性脂质和称为载脂蛋白 (apolipoproteins, apos) 的特殊蛋白构成。其中主要的中性脂质包括胆固醇酯 (cholesteryl esters, CEs) 和甘油三酯 (triglycerides, TGs); 极性脂质包括磷脂酰胆碱、鞘磷脂、带有少量磷脂酰乙醇胺的游离胆固醇以及其他少量磷脂 (phospholipids, PLs) 构成。脂蛋白的成分决定其颗粒大小及结构 (表 1-1)。脂蛋白大小及密度直接反映中性脂质的含量, 最大的脂蛋白颗粒其密度最小并且中性脂质和极性脂质的比例最高。根据脂蛋白中带电脂质及其载脂蛋白构象不同, 琼脂糖凝胶电泳显示的脂蛋白表面电荷不同。通过分子筛析色谱法、离子交换色谱法和超速离心法, 对脂蛋白依照

表 1-1 人血浆脂蛋白特征

分类	D (nm)	d (g/ml)	迁移性	组成 (%)						主要 Apos
				核心			表面			
				TG	CE	FC	PL	Pro		
乳糜微粒	80~500	<0.93	α_2	86	3	2	7	2	B-48, E, A-I, A-II, A-IV, C	
VLDL	30~80	0.95~1.006	Pre- β	55	12	7	18	8	B-100, C-I, C-II, C-III, E	
IDL	25~35	1.006~1.019	Slow pre- β	23	29	9	19	19	B-100, E	
LDL	21.6	1.019~1.063	β	6	42	8	22	22	B-100	
HDL2	10	1.063~1.125	α	5	17	5	33	40	A-I, A-II	
HDL3	7.5	1.125~1.210	α	3	13	4	25	55	A-I, A-II	
Lp (a)	30	1.055~1.085	Slow pre- β	3	33	9	22	33	B-100, apo (a)	

apos, 载脂蛋白; D, 直径; d, 密度; CE, 胆固醇酯; FC, 游离胆固醇; HDL, 高密度脂蛋白; IDL, 中间密度脂蛋白(s); LDL, 低密度脂蛋白; Lp (a), 脂蛋白(a); PL, 磷脂; TG, 甘油三酯(s); VLDL, 极低密度脂蛋白(s)。

大小、电荷和密度进行分离其中超速离心法用于标本分离。

这一章节的其他部分以我们的观点从当前未解答的脂质和脂蛋白病理学，进行脂肪酸代谢失调方面的分析，在许多公众疾病中发挥重要作用，包括肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化。尽管许多脂肪酸代谢失调的下游效应是治疗的靶点，但强调对潜在病因的治疗仍然非常重要。

非酯化脂肪酸

某些血浆非酯化脂肪酸 (nonesterified fatty acids, NEFAs) 来源于脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 水解VLDL-TG和乳糜微粒-TG, 这些非酯化脂肪酸通过蛋白聚糖黏附于毛细血管内皮。非酯化脂肪酸的一小部分释放入血浆，尤其在餐后，乳糜微粒-TG的水解率升高时。大多数被释放的非酯化脂肪酸迁移到脂肪组织 (adipose tissue, AT) 的内皮上，弥散通过脂肪细胞质膜，通过CDP-胆碱通路 (即Kennedy通路) 酯化甘油-3-磷酸合成甘油脂质。TGs形成TG小滴，可通过光学显微镜观察到 (图1-1)。小滴的表面包裹着单层磷脂 (PLs) 和对TG的储存和水解有重要作用的特殊蛋白，包括脂滴包被蛋白 (perilipin)、比较基因识别-58蛋白 (Comparative Gene Identification-5, CGI-58) 以及微粒体转移蛋白 (microsomal transfer protein, MTP) -B, 后者是一

种经典MTP-A的剪接变体，其在肝中发现并且与蛋白质二硫键异构酶相关。然而MTB-B介导小的脂肪小滴融合为更大的体积²，对脂解没有直接作用。反之，脂滴包被蛋白和CGI-58对调节脂肪细胞脂解非常重要，在空腹条件下，脂肪组织 TG 是血浆非酯化脂肪酸的主要来源。

在未受刺激条件下，脂滴表面的脂滴包被蛋白perilipin 阻断激素敏感脂酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 介导的水解作用。 β -肾上腺受体激活后，蛋白激酶A超磷酸化脂滴包被蛋白，从而通过将TG暴露于HSL的途径快速改变其构象。敲除小鼠的脂滴包被蛋白基因有抑制脂肪生成的作用，从而表明了它在能量分布和储存中的重要作用³。缺乏脂滴包被蛋白时， β 氧化增加并且肝糖原生成减少，但糖耐量和周围组织胰岛素抵抗性正常⁴。根据基因芯片分析，这种效应与氧化途径上调及脂质合成下调的协同作用有关⁵。脂肪组织表达另外一种脂酶，AT脂肪组织 TG 脂酶⁶，在2型糖尿病患者中也与血浆非酯化脂肪酸和TGs有关⁷。CGI-58是一种水解酶折叠酶亚型，激活脂肪TG脂酶 (20倍)，人CGI-58变异体与Chanarin-Dorfman综合征相关，这一疾病以异位脂肪沉积为特征⁸。与HSL相似，脂肪TG脂酶对脂肪细胞中正常脂质代谢非常关键。脂肪TG脂酶和HSL的活性代表了小鼠白色脂肪组织中超过95%的TG水解酶活性。CGI-58与脂滴包被蛋白A包被的脂滴结

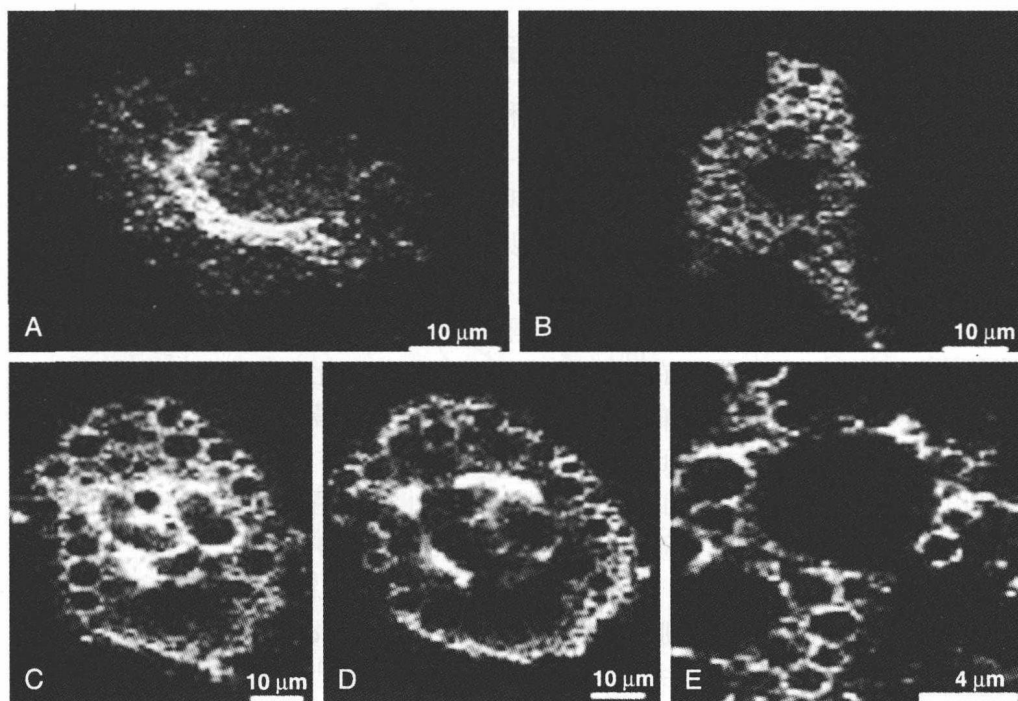


图1-1 共聚焦显微镜观察3T3-L1细胞中的抗微粒体甘油三酯转移蛋白。A, 固定3T3细胞, 采用抗微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)探针, 继而采用Cy3共轭抗体。整个细胞均显示荧光, 但在核周围区域更明显。(B-E)分化的3T3细胞MTP荧光在脂滴周围, 并较未分化的细胞更明显。(E), 尤其是小的脂滴。核周围区域信号很明显(C, D)。(From Ref. 2, with permission.)

合, 依赖于脂肪细胞的代谢状态和cAMP蛋白激酶的活性⁹。

载脂蛋白

血浆脂蛋白中的apoproteins分布决定了它们的代谢效应。依据是否可溶将apoproteins分类, 对脂蛋白代谢非常重要。可溶性apoproteins属于同一基因家族, 末端外显子IV编码apoB区域, 产生独特的生物活性。所有可溶性apoproteins可替换并且含有两亲性螺旋区域介导与脂质表面的结合。ApoA-I和apoC-II^{10,11}可通过磷脂酰胆碱:胆固醇酰基转移酶(lecithin:cholesterol acyltransferase, LCAT)激活胆固醇酯化; apoC-II刺激LPL介导的乳糜微粒和VLDL水解^{12,13}; apoE是细胞摄取LDL和乳糜微粒残粒的配体¹⁴⁻¹⁶。其他apoproteins和脂质代谢的机械连接更为精细, 但仍需进一步研究。血浆apoC-III与血浆TG水平有关^{17,18}, 而在人血浆中水平很低的apoA-V表现出抗脂作用¹⁹。ApoB-100是一种约550-kDa的非交换蛋白, 是VLDL、IDL和LDL的主要蛋白, 含有细胞通过受体摄取LDL的配体。乳糜微粒含有缩短形式的apoB——apoB-48, 是一种新型mRNA编辑机制的产物, 其中一种氨基酸密码子转化成为终止密码子, 其表达产物缺乏LDL

受体结合域^{20,21}。脂蛋白(a) [Lipoprotein (a), Lp(a)] 是另一种大脂蛋白, 主要蛋白为apo(a), 通过二硫键与apoB结合²²。

脂蛋白的生成

甘油三酯富含脂蛋白

肝中的肝细胞和小肠中的肠上皮细胞分别分泌并组装脂蛋白VLDL和乳糜微粒。TG来源分内源性和外源性途径, 即饮食和脂肪酸。因此, 空腹血浆TG浓度的重要决定因素是可被肝摄取的血浆非酯化脂肪酸浓度。通过水解口服脂肪负荷后形成的乳糜微粒, 从而释放的某些非酯化脂肪酸可被肝清除用于VLDL-TG生成和分泌。在脂肪组织中的胰岛素抵抗使脂肪酸储存受损, 并且升高产生VLDL的血浆非酯化脂肪酸水平。这一机制部分与糖尿病有关, 其他胰岛素抵抗状态与空腹高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)和餐后血脂升高有关。此外肝脂酶活性升高, 将TG衍生的非酯化脂肪酸转移至肝, 循环生成VLDL-TG, 从而加重高甘油三酯血症。尽管明确蛋白折叠的机制通常很困难, 但明确VLDL聚集的机制, 涉及蛋白折叠和补充特定数