

Linchuang Xuezhixue

临床血脂学

主编 赵水平



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



Linchuang Xuezhixue
临床血脂学

主 编：赵水平
副主编：王钟林



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床血脂学/赵水平主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 12
ISBN 7-117-08187-2

I. 临… II. 赵… III. 高血脂病-研究
IV. R589.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第137786号

临床血脂学

主 编: 赵水平
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼
邮 编: 100078
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 北京市顺义兴华印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 30.5 插页: 1
字 数: 968千字
版 次: 2006年12月第1版 2006年12月第1版第1次印刷
标准书号: ISBN 7-117-08187-2/R·8188
定 价: 63.00元
版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者

(按编写章节先后排序)

- | | | | |
|-----|------------|-----|--------------|
| 赵水平 | 中南大学湘雅二医院 | 于碧莲 | 中南大学湘雅二医院 |
| 叶慧俊 | 中南大学湘雅二医院 | 范文娟 | 中南大学湘雅二医院 |
| 黄全跃 | 中南大学湘雅二医院 | 谢小梅 | 中南大学湘雅二医院 |
| 董劭壮 | 中南大学湘雅二医院 | 吴智鸿 | 中南大学湘雅二医院 |
| 刘征宇 | 湖南省人民医院 | 张大庆 | 中国医科大学附属第二医院 |
| 卢伟 | 中南大学湘雅二医院 | 郭志刚 | 南方医科大学南方医院 |
| 刘琼 | 中南大学湘雅医院 | 彭道泉 | 中南大学湘雅二医院 |
| 申文字 | 中南大学湘雅二医院 | 王钟林 | 中南大学湘雅二医院 |
| 许丹焰 | 中南大学湘雅二医院 | 骆杨平 | 湖南省人民医院 |
| 钟巧青 | 中南大学湘雅二医院 | 黄全跃 | 中南大学湘雅二医院 |
| 阳军 | 中南大学湘雅二医院 | 李向平 | 中南大学湘雅二医院 |
| 李靖 | 湖南省长沙市一医院 | 廖清池 | 湖南省老年病医院 |
| 颜雯 | 深圳市福田区医院 | 刘玲 | 中南大学湘雅二医院 |
| 李江 | 中南大学湘雅二医院 | 向伟 | 海南省人民医院 |
| 王燃燃 | 中南大学湘雅二医院 | 张秀锦 | 北京解放军总医院 |
| 陈琪 | 南京医科大学 | 叶平 | 北京解放军总医院 |
| 王星 | 中山大学附属一医院 | 肖志杰 | 中南大学湘雅二医院 |
| 洪绍彩 | 广西省武警总医院 | 董海云 | 中南大学湘雅二医院 |
| 谢湘竹 | 中南大学湘雅二医院 | 陆宗良 | 北京阜外医院 |
| 邓平 | 湖南省长沙市中心医院 | 寇文容 | 北京阜外医院 |
| 屈晓冰 | 中南大学湘雅二医院 | 游凯 | 北京协和医院 |
| 王东侠 | 中南大学湘雅二医院 | 陈静 | 北京解放军总医院 |

前言

血脂主要是指存在于血浆中的胆固醇和甘油三酯。血脂异常不仅与动脉粥样硬化的发生和发展有着密切的关系，而且对冠心病急性事件（冠脉猝死、急性心肌梗死和不稳定型心绞痛）的发作起重要作用。人类探索胆固醇与动脉粥样硬化的基础研究已经历了 100 余年，充分认识到，胆固醇在动脉粥样硬化的发生中起关键作用。近半个世纪以来，已进行了许多大规模临床试验，其结果反复证实：降低血浆胆固醇水平不仅能显著减少冠脉事件发生的危险，而且是目前针对冠心病一级和二级预防的一项最有效措施。这些临床研究的丰硕成果又转而推动了血脂异常和冠心病的基础研究，从而使临床血脂学迅速发展和日臻完善，现已成为一门独立学科。

卫生部近期公布的国人健康调查资料表明，由于生活方式的改变，血脂异常发生率在快速地增加，中国约有 1.6 亿人存在血脂异常。与之相关的冠心病发病率也在成倍增加。为了更为有效地开展血脂异常的防治，卫生部于 2004 年批准了中国胆固醇教育计划项目，在全国许多大中城市进行有关血脂知识的宣教，使广大医学工作者对血脂的认识有了很大的提高。

由于血脂学是多学科相关的边缘学科，涉及心血管内科、内分泌代谢学科、神经内科、肾病内科、老年科和小儿科等，对血脂的研究引起医务人员的关注。同时，由于血脂代谢基础和临床研究进展迅速，与血脂相关的新理论、新观点和新知识急剧扩充。为此，新编写一部与临床血脂密切相关的专著很有必要。

《临床血脂学》分为“血脂代谢基础”、“血脂代谢异常”、“临床血脂”、“血脂异常治疗”4 篇，共计 52 章。全书各章节尽可能参考了至 2005 年底的文献。因参加编写的作者较多，各人的写作风格也不尽相同，所以，书中难免会存在不足和错误，敬请批评指正。

中南大学湘雅第二医院心内科 赵水平
2006 年 11 月 8 日

目 录

第一篇 血脂代谢基础

第一章 血脂和脂蛋白代谢 3	第八节 载脂蛋白 D 33
第一节 胆固醇代谢..... 3	第九节 载脂蛋白 E 34
第二节 甘油三酯代谢..... 5	第十节 载脂蛋白 H 36
第三节 血浆脂蛋白组成和来源..... 5	第十一节 载脂蛋白 J 38
第四节 乳糜微粒代谢..... 7	第十二节 载脂蛋白 M 39
第五节 极低密度脂蛋白代谢..... 8	第十三节 载脂蛋白 (a) 40
第六节 中间密度脂蛋白代谢..... 8	
第七节 低密度脂蛋白代谢..... 9	第五章 载脂蛋白多态性与突变 45
第八节 高密度脂蛋白代谢..... 9	第一节 载脂蛋白 A I 45
第九节 各类脂蛋白的临床意义..... 9	第二节 载脂蛋白 A II 47
	第三节 载脂蛋白 A IV 49
第二章 高密度脂蛋白 11	第四节 载脂蛋白 A V 50
第一节 HDL 结构 11	第五节 载脂蛋白 B 51
第二节 HDL 合成代谢 12	第六节 载脂蛋白 C II 55
第三节 HDL 分解代谢 12	第七节 载脂蛋白 C III 56
第四节 HDL 与胆固醇逆转运 12	第八节 载脂蛋白 E 57
第五节 HDL 与抗氧化作用 13	第九节 载脂蛋白 (a) 60
第六节 HDL 与抗炎作用 13	
第七节 HDL 的其他作用 13	第六章 脂蛋白受体 65
第三章 脂蛋白 (a) 16	第一节 低密度脂蛋白受体 65
第一节 Lp(a) 的结构 16	第二节 低密度脂蛋白受体相关蛋白 70
第二节 apo(a) 表达遗传学..... 17	第三节 极低密度脂蛋白受体 72
第三节 Lp(a) 代谢 17	第四节 高密度脂蛋白受体 74
第四节 Lp(a) 与纤维蛋白溶解 19	第五节 清道夫受体 75
	第六节 过氧化体增殖物激活型受体 78
第四章 载脂蛋白结构与功能 21	
第一节 载脂蛋白 A I 21	第七章 脂蛋白代谢酶 83
第二节 载脂蛋白 A II 23	第一节 脂蛋白脂酶 83
第三节 载脂蛋白 A IV 24	第二节 肝脂酶 86
第四节 载脂蛋白 A V 25	第三节 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 88
第五节 载脂蛋白 B 27	第四节 磷脂酶 A2 89
第六节 载脂蛋白 C II 30	第五节 屏氧酶 91
第七节 载脂蛋白 C III 31	第六节 羟化酶 93

第八章 脂蛋白代谢相关蛋白	97	第五节 巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取	109
第一节 胆固醇酯转运蛋白	97	第六节 ox-LDL 在体内存在的证据	110
第二节 磷脂转运蛋白	99	第七节 脂蛋白氧化与冠心病的临床 研究	111
第三节 胆固醇流出调节蛋白	101	第八节 脂蛋白氧化修饰理论的争议	112
第九章 脂蛋白氧化	105	第十章 血脂与动脉粥样硬化	115
第一节 LDL 氧化修饰	105	第一节 动脉粥样硬化病理及其分期	115
第二节 HDL 氧化修饰	107	第二节 脆性斑块与临床冠脉事件	117
第三节 VLDL 氧化修饰	108	第三节 动脉粥样斑块的消退和稳定	118
第四节 Lp(a) 氧化修饰	109		

第二篇 血脂代谢异常

第十一章 高脂血症的病因	123	第一节 发现过程	162
第一节 高胆固醇血症的病因	123	第二节 apoB 突变与受体结合的 关系	163
第二节 高甘油三酯血症的病因	126	第三节 临床表现	163
第十二章 高脂血症的诊断与分类	130	第四节 治疗	165
第一节 临床表现	130	第十七章 其他类型家族性脂质异常 血症	167
第二节 诊断方法	131	第一节 家族性乳糜微粒血症	167
第三节 高脂血症的分类	132	第二节 家族性高甘油三酯血症	168
第十三章 家族性高胆固醇血症	135	第三节 家族性多基因性高胆固醇 血症	169
第一节 低密度脂蛋白受体基因突变	135	第四节 家族性胆固醇酯转运蛋白缺 陷症	169
第二节 临床表现	136	第五节 家族性卵磷脂胆固醇酰基转移 酶缺陷症	170
第三节 诊断标准及诊断流程	139	第六节 家族性高 α 脂蛋白血症	170
第四节 FH 治疗方法	143	第七节 丹吉尔病	171
第十四章 家族性混合型高脂血症	152	第十八章 家族性低 β 脂蛋白血症	174
第一节 发病机制	152	第一节 脂蛋白代谢异常	174
第二节 临床表现	153	第二节 临床特征	175
第三节 鉴别诊断	154	第三节 治疗	175
第四节 治疗	154	第十九章 β 脂蛋白缺乏血症	176
第十五章 家族性异常 β 脂蛋白血症	156	第一节 脂蛋白和脂质转运	176
第一节 生化特征	156	第二节 病因学	177
第二节 发病机制	157	第三节 病理生理学	177
第三节 遗传模式	157	第四节 临床表现	178
第四节 遗传和环境影响因素	158	第五节 临床诊断	178
第五节 临床表现	159	第六节 治疗	178
第六节 病理改变	160		
第七节 诊断	160		
第八节 治疗	160		
第十六章 家族性载脂蛋白 B ₁₀₀ 缺陷症	162		

第三篇 临床血脂

第二十章 血脂及其与心血管病流行病学····· 183	第二节 临床表现····· 251
第一节 国外人群之间的研究····· 183	第三节 诊断标准····· 252
第二节 国外同一人群内部的研究····· 184	第四节 治疗····· 254
第三节 国内研究····· 191	
第二十一章 血脂与冠心病临床试验····· 202	第二十七章 甲状腺疾病与血脂异常····· 257
第一节 冠心病一级预防试验····· 202	第一节 血脂异常发生机制····· 257
第二节 冠心病二级预防试验····· 206	第二节 治疗····· 258
第三节 冠脉病变消退试验····· 214	第二十八章 肾脏疾病与血脂异常····· 260
第四节 血脂临床研究的荟萃分析和 启示····· 220	第一节 肾病综合征与血脂异常····· 260
第二十二章 甘油三酯与冠心病····· 225	第二节 慢性肾功能不全与血脂异常····· 261
第一节 临床研究结果····· 225	第三节 其他肾脏疾病与血脂异常····· 263
第二节 甘油三酯致动脉粥样硬化的作用 机制····· 227	第四节 血脂异常对肾脏疾病的影响····· 263
第三节 高甘油三酯血症伴随的代谢 紊乱····· 229	第五节 肾病性血脂异常的治疗····· 264
第四节 甘油三酯的促凝作用····· 230	第二十九章 药物源性血脂异常····· 267
第五节 其他作用····· 231	第一节 抗高血压药····· 267
第二十三章 低 HDL-C 与冠心病····· 233	第二节 其他药物····· 268
第一节 流行病学调查资料····· 233	第三十章 饮酒对血脂代谢的影响····· 269
第二节 临床研究结果····· 233	第一节 酒精与血脂代谢····· 269
第三节 HDL 抗动脉粥样硬化的机制····· 234	第二节 酒精与脂蛋白氧化····· 270
第四节 低 HDL-C 的处理措施····· 234	第三节 饮酒与心血管疾病····· 270
第二十四章 Lp(a) 与冠心病····· 237	第三十一章 餐后血脂异常····· 272
第一节 流行病学调查资料····· 237	第一节 餐后血脂代谢····· 272
第二节 临床研究资料····· 238	第二节 餐后血脂异常的特点····· 273
第三节 高 Lp(a) 血症的处理····· 239	第三节 餐后血脂异常的致病作用····· 273
第二十五章 糖尿病与血脂异常····· 241	第四节 餐后脂质异常的治疗····· 275
第一节 糖尿病血脂代谢异常····· 241	第三十二章 儿童、青少年血脂代谢紊乱····· 278
第二节 糖尿病血脂异常与冠心病的 关系····· 242	第一节 儿童、青少年血脂代谢紊乱与 冠心病····· 278
第三节 糖尿病降脂临床试验····· 243	第二节 儿童、青少年血脂代谢紊乱····· 281
第四节 糖尿病血脂异常防治指南····· 244	第三节 儿童、青少年血脂异常的防治····· 284
第五节 糖尿病血脂异常治疗措施····· 245	第三十三章 老年人血脂代谢异常····· 294
第二十六章 代谢综合征与血脂异常····· 250	第一节 老年人血脂异常的特点····· 294
第一节 病因及发病机制····· 250	第二节 老年人血脂异常与冠心病····· 295
	第三节 老年人降脂治疗对冠心病的 防治····· 295
	第四节 老年人降脂治疗的安全性评价····· 296

第五节 老年人降脂治疗的现状·····	296	第三十六章 血脂异常与血管内皮功能·····	325
第六节 降脂药物在老年人中的合理 使用·····	296	第一节 血管内皮功能·····	325
第三十四章 血脂异常与脑卒中·····	298	第二节 血管内皮功能的检测方法·····	328
第一节 基础研究·····	298	第三节 血脂异常与血管内皮功能·····	330
第二节 观察性研究·····	300	第四节 血管内皮功能紊乱的防治·····	332
第三节 他汀类药物与脑卒中·····	309	第三十七章 胆固醇低下与非心血管疾病·····	340
第三十五章 女性血脂异常与心血管疾病·····	316	第一节 胆固醇低下与死亡率升高·····	340
第一节 女性心血管疾病发生率与 死亡率·····	316	第二节 质疑和否定·····	341
第二节 女性冠心病的危险因素·····	317	第三节 药物降低胆固醇的潜在危害和 局限性·····	342
第三节 女性血脂改变的特点·····	318	第三十八章 脂蛋白与中枢神经系统·····	344
第四节 影响女性血脂与脂蛋白的因素·····	320	第一节 脑脊液脂蛋白、载脂蛋白与酶·····	344
第五节 女性激素的替代治疗·····	322	第二节 大脑中的脂蛋白受体·····	348
		第三节 大脑中的脂质氧化·····	348
第四篇 血脂异常的治疗			
第三十九章 血脂异常治疗总论·····	353	第五节 他汀类药物临床应用注意事项·····	399
第一节 治疗的临床意义·····	353	第四十三章 他汀类降脂药物临床应用 展望·····	405
第二节 治疗原则·····	360	第一节 防治慢性心力衰竭·····	405
第三节 影响调脂疗效的因素·····	361	第二节 防治高血压·····	407
第四节 调脂药物临床应用注意事项·····	362	第三节 防治周围动脉疾病·····	409
第四十章 血脂异常的饮食治疗·····	365	第四节 抗心律失常·····	410
第一节 脂肪酸生化·····	365	第五节 保护心脏瓣膜·····	411
第二节 膳食与血脂关系·····	366	第六节 治疗类风湿性关节炎·····	411
第三节 饮酒对血脂的影响·····	371	第七节 防治老年性痴呆·····	411
第四节 茶、咖啡对血脂的影响·····	372	第八节 治疗败血症·····	413
第五节 维生素对血脂的影响·····	373	第四十四章 贝特类降脂药·····	416
第六节 微量元素与血脂关系·····	373	第一节 调脂作用机制·····	416
第七节 饮食疗法的内容·····	375	第二节 临床应用·····	417
第四十一章 血脂异常的生活方式治疗·····	380	第三节 临床试验证据·····	420
第一节 减肥治疗·····	380	第四十五章 烟酸类降脂药·····	423
第二节 健身运动·····	382	第一节 药理学基础·····	423
第三节 戒烟·····	384	第二节 药代动力学·····	423
第四节 行为矫正·····	386	第三节 调脂疗效评价·····	424
第四十二章 他汀类调脂药物·····	389	第四节 临床应用·····	425
第一节 药理作用及其机制·····	389	第五节 烟酸与其他调脂药联合应用·····	425
第二节 药代动力学及临床应用·····	389	第六节 抗动脉粥样硬化作用及机制·····	426
第三节 各种他汀调脂疗效比较·····	398	第七节 不良反应·····	427
第四节 他汀类药物的非调脂作用·····	398		

第四十六章 其他类降脂药物	429	第二节 降脂阻断或逆转动脉粥样硬化病	
第一节 胆酸螯合剂.....	429	变进展.....	446
第二节 普罗布考.....	430	第三节 降脂防治冠心病的临床益处	447
第三节 胆固醇吸收抑制剂.....	431	第四节 冠心病防治中降脂治疗指南	452
第四节 n-3 多不饱和脂肪酸	433	第五节 降脂防治冠心病实践思考	453
第五节 姜黄素.....	434	第四十九章 高脂血症血浆净化疗法	457
第六节 泛硫乙胺.....	435	第一节 血浆净化原理及方法.....	457
第四十七章 降脂药物的联合应用	439	第二节 临床应用.....	460
第一节 他汀类 + 胆酸螯合剂.....	439	第五十章 血脂异常基因治疗	462
第二节 他汀类 + 烟酸类.....	440	第一节 离体基因治疗.....	463
第三节 他汀类 + 贝特类.....	440	第二节 体内基因治疗.....	464
第四节 他汀类 + 依折麦布.....	441	第五十一章 血脂异常防治指南	467
第五节 他汀类 + avasimibe	442	第一节 降低 LDL-C	467
第六节 他汀类 + 丙丁酚.....	442	第二节 降低甘油三酯.....	472
第七节 他汀类 + 鱼油.....	443	第三节 升高 HDL-C	474
第四十八章 冠心病防治中的调脂药物		第四节 降脂药物的评价.....	475
应用	446	第五节 生活方式治疗.....	476
第一节 冠心病二级预防的目标范围与			
策略	446		

第一篇

血脂代谢基础



血脂和脂蛋白代谢

血脂是血浆中的中性脂质（胆固醇和甘油三酯）和类脂（磷脂、糖脂、固醇、类固醇）的总称，广泛存在于人体中。它们是生命细胞的基础代谢必需物质。一般说来，血脂中的主要成分是胆固醇和甘油三酯，其中胆固醇则主要用于合成细胞膜、类固醇激素和胆汁酸，而甘油三酯则主要参与人体内能量代谢。

第一节 胆固醇代谢

胆固醇是体内最丰富的固醇类化合物，广泛存

在于全身各组织中，其中约 1/4 分布在脑及神经组织中，占脑组织总重量的 2% 左右。肝、肾及肠等内脏以及皮肤、脂肪组织亦含较多的胆固醇，每 100g 组织中约含 200 ~ 500mg，以肝为最多，而肌肉较少，肾上腺、卵巢等组织胆固醇含量可高达 1% ~ 5%，但总量很少。

一、人体内胆固醇的来源

人体内胆固醇一部分来源于食物，称外源性胆固醇；另一部分则是体内各组织细胞自行合成，称内源性胆固醇（图 1-1）。

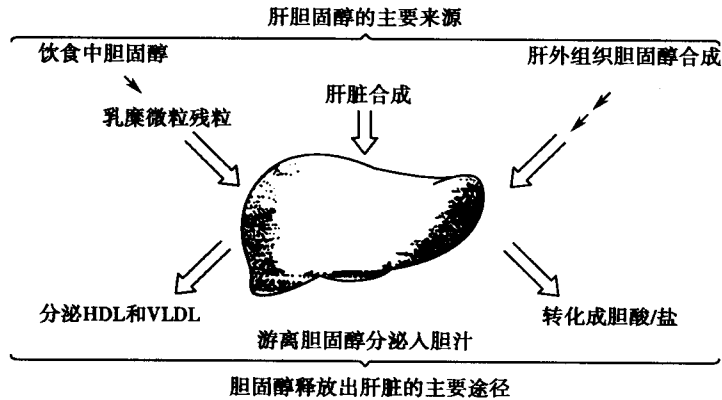


图 1-1 体内胆固醇代谢途径

普通人群每天膳食中约含胆固醇 300 ~ 500mg，主要来自动物内脏、蛋黄、奶油及肉类。植物性食品不含胆固醇，而含植物固醇如 β -谷固醇、麦角固醇等，它们不易为人体吸收，摄入过多还可抑制肠道内胆固醇的吸收。

二、胆固醇的生物合成

即使食物中缺乏胆固醇，体内仍能自行合成胆固醇，以保证机体的正常需要。胆固醇的生物合成

全部过程主要是在细胞液和微粒体（内质网）中进行。

（一）合成部位

体内胆固醇合成的主要部位是肝脏。此外，肠道、皮肤和骨髓等组织也可合成少量的胆固醇。

（二）合成原料

乙酰辅酶 A (CoA) 是胆固醇合成的直接原料。而乙酰 CoA 则主要来自葡萄糖的分解，部分来源于食物脂肪水解和体内脂肪动员。

(三) 合成基本过程 (图 1-2)

体内胆固醇合成过程较为复杂, 整个过程有近 30 步反应, 可大致分为 3 个阶段。

1. 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA (HMG-CoA) 的生成 首先 2 分子的乙酰 CoA 缩合成乙酰乙酰 CoA, 再与 1 分子乙酰 CoA 经 HMG-CoA 合成酶催化生成 HMG-CoA, 此过程与酮体生成机制相同。

2. 甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 的生成 HMG-CoA 在 HMG-CoA 还原酶催化下生成甲羟戊酸 (MVA), 此过程是不可逆的, HMG-CoA 还原酶是胆固醇合成的限速酶, 在胆固醇合成的代谢调节中具有重要意义。细胞内游离胆固醇水平可调节该酶的活性, 因而影响细胞胆固醇的合成。目前广泛应用于临床的他汀类调脂药物, 就是通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性而达到减少胆固醇合成和降低血浆胆固醇的目的。

3. 胆固醇的生成 MVA 先经磷酸化、脱羧、脱羟基、再缩合生成含 30C 的鲨烯, 经内质网环化酶和加氧酶催化生成羊毛脂固醇, 后者再经氧化还原等多步反应最后失去了 3 个 C, 合成 27C 的胆固醇。

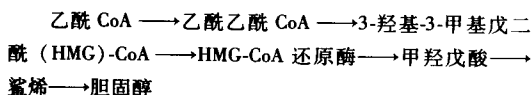


图 1-2 体内胆固醇合成的主要步骤

三、胆固醇合成的调节

许多细胞都能合成自身的胆固醇, 但各种细胞合成胆固醇的速率差别很大, 并且随时间、机体状况的不同而存在差异。胆固醇生物合成速率在昼夜之间可相差 4~5 倍之多, 夜间合成最快, 上午 10 时左右合成最慢, 这与体内 HMG-CoA 还原酶活性保持一致。

影响体内胆固醇代谢的主要因素有饮食、吸收、排泄和体内转化 (转变为胆汁酸、类固醇激素) 等。外源性胆固醇 (食物摄取) 能阻碍细胞内胆固醇的合成, 动物给予胆固醇的食物, 肝内胆固醇合成减少, 同时细胞内 HMG-CoA 还原酶活性减弱。而胆固醇的排泄 (以中性胆固醇-胆汁酸形式) 增加, 则促进胆固醇的合成。

人体内胆固醇的合成主要是在肝脏完成, 而在胆固醇的合成过程中 HMG-CoA 还原酶为限速酶, 因此各种因素通过对该酶的影响可以达到调节胆固醇合成的作用。

(一) 细胞内游离胆固醇浓度的调节

细胞内游离胆固醇浓度增加可反馈抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 并减少该酶的合成, 从而达到降低胆固醇合成的作用。细胞内胆固醇来自体内生物合成或胞外摄取。血中胆固醇主要由低密度脂蛋白 (LDL) 携带运输, 借助细胞膜上的 LDL 受体介导内吞作用进入细胞。当细胞内胆固醇过高, 可抑制 LDL 受体表达, 从而减少摄取血中胆固醇。

(二) 酶化学修饰

HMG-CoA 还原酶在胞液中经蛋白激酶催化发生磷酸化丧失活性, 而在磷酸蛋白磷酸酶作用下又可以脱去磷酸恢复酶活性, 高血糖素等通过第二信使 cAMP 影响蛋白激酶, 加速 HMG-CoA 还原酶磷酸化失活, 从而抑制此酶活性, 减少胆固醇合成。胰岛素能促进酶的脱磷酸作用, 使酶活性增加, 则有利于胆固醇合成。此外, 胰岛素还能诱导 HMG-CoA 还原酶的合成, 从而增加胆固醇合成。

(三) 激素的调节

甲状腺素亦可促进该酶的合成, 使胆固醇合成增多, 但其同时又促进胆固醇转变为胆汁酸, 增加胆固醇的转化, 而且此作用强于前者, 故当甲状腺功能亢进时, 患者血清胆固醇含量反而下降。

此外, 肝脏中胆固醇合成还受脂肪代谢的影响, 当脂肪代谢加快, 不仅血中甘油三酯水平升高, 胆固醇合成也明显增强。

四、胆固醇的储存

体内胆固醇以两种形式存在: 游离胆固醇和胆固醇酯。血液中的胆固醇约 60%~70% 为胆固醇酯, 存在于脂蛋白颗粒的核心中; 细胞内的一部分胆固醇也以胆固醇酯的形式储存于胞浆。人体内有两类酶催化游离胆固醇转化为胆固醇酯。

(一) 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)

LCAT 在肝细胞合成后进入血液循环, 常与 HDL 结合在一起, 其作用是将 HDL 的磷脂酰的 C2 位不饱和脂肪酸转移给游离胆固醇, 生成溶血磷脂酰胆碱和胆固醇酯。

(二) 脂酰辅酶 A-胆固醇脂酰转移酶

催化细胞内游离胆固醇的酯化, 即由脂酰辅酶 A 与游离胆固醇酯化成胆固醇酯。

五、胆固醇的转化

胆固醇在体内可作为细胞膜的重要成分。此外, 它还可以转变为多种具有重要生理作用的物

质,在肾上腺皮质可以转变成肾上腺皮质激素;在性腺可以转变为性激素,如雄激素、雌激素和孕激素(progestogen);在皮肤,胆固醇可被氧化为7-脱氢胆固醇,后者经紫外线照射转变为维生素D₃;在肝脏,胆固醇可氧化成胆汁酸,促进脂类的消化吸收。

人体内没有降解固醇核的酶。胆固醇在体内不被彻底氧化分解为CO₂和H₂O,而经氧化和还原转变为其他含环戊烷多氢菲母核的化合物。其中大部分进一步参与体内代谢,或排出体外。

(一) 转化为胆汁酸

胆固醇在肝脏氧化生成的胆汁酸,随胆汁排出,每日排出量约占胆固醇合成量的40%。在小肠下段,大部分胆汁酸又通过重吸收进入肝脏,构成胆汁酸的肠肝循环。小部分胆汁酸经肠道细菌作用后排出体外。药物如考来烯胺可与胆汁酸结合,阻断胆汁酸的肠肝循环,增加胆汁酸的排泄,间接促进肝内胆固醇向胆汁酸的转变。胆固醇可经肝脏直接排入肠内,或者通过肠粘膜脱落而排入肠腔;胆固醇还可被肠道细菌还原为粪固醇后排出体外。

(二) 转化为7-脱氢胆固醇

在肝脏及肠粘膜细胞内,胆固醇转变为7-脱氢胆固醇,后者经血液循环运至皮肤,再经紫外线照射,7-脱氢胆固醇可转化为胆骨化醇,即内源性维生素D₃,但无生物活性,故有人称7-脱氢胆固醇为维生素D原。

(三) 转化为类固醇激素

胆固醇在肾上腺皮质细胞可转变成肾上腺皮质激素,在卵巢可转变为孕酮。

第二节 甘油三酯代谢

甘油三酯(TG)是甘油分子中的三个羟基被脂肪酸酯化而形成的,国际命名委员会建议使用名称为三酰甘油(triacylglycerol),但由于人们已习惯简洁通俗的名称,故仍保留沿用甘油三酯。

甘油三酯具有下列生理功能:①供能和储能:人体所摄入的能量中,甘油三酯约占20%左右。食入的糖大部分也转变为甘油三酯而储存。在同等空间下储存1g脂肪所产生的能量是1g糖的6倍。在空腹或禁食时,人体内能量的主要来源是甘油三酯。②作为结构脂质的基本构件:甘油三酯的脂肪酸是磷脂和糖脂的组成成分,而磷脂和糖脂是构成生物膜的重要成分,磷脂中的不饱和脂肪酸有利于细胞膜的流动性,而饱和脂肪酸则有利于膜的坚韧

性。③参与机体物质代谢:甘油三酯所含多不饱和脂肪酸中的花生四烯酸是许多激素或生物活性物质的原料。机体若缺乏亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸可影响部分代谢过程,易发生皮炎,对疾病的防御能力下降,且可造成生长停滞。

一、甘油三酯合成代谢

(一) 合成部位

肝脏、脂肪组织及小肠是合成甘油三酯的主要场所,以肝脏合成能力最强。但是,肝脏不能储存甘油三酯,肝脏合成甘油三酯后即分泌入血液。如果肝脏合成的甘油三酯不能完全地进入血液,则会在肝细胞内沉积,当超过一定量时,则形成脂肪肝。小肠粘膜则主要利用脂肪消化产物再合成甘油三酯,并以乳糜微粒形式经淋巴系统进入血液循环。此外,脂肪组织是合成甘油三酯的另一重要场所。脂肪组织可利用食物中脂肪酸合成甘油三酯。

(二) 合成原料

合成甘油三酯所需的甘油主要由葡萄糖提供,也可以是细胞内甘油的再利用。机体合成脂肪酸的直接原料是乙酰辅酶A,凡是能够生成乙酰辅酶A的物质都是合成脂肪酸的原料。

(三) 合成过程

不同的器官合成甘油三酯的过程不完全相同。小肠粘膜细胞主要利用消化吸收的甘油一酯及脂酸再合成甘油三酯。肝细胞和脂肪细胞主要是按甘油二酯的途径合成甘油三酯。合成甘油三酯的脂酸可为同一种脂酸,亦可是三种不同的脂酸。胰岛素可促进甘油三酯的合成。

二、甘油三酯分解代谢

不同场所的甘油三酯分解代谢过程及其相关的酶系不同。储存在脂肪细胞内的甘油三酯主要是经脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸和甘油,以供其他组织利用,这一过程即为脂肪的动员。在此过程中,起重要调节作用的是脂肪细胞内激素敏感脂酶,它是脂肪分解的限速酶。去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素以及高血糖素能直接激活脂酶;甲状腺素、生长激素及肾上腺素等对该脂酶也有一定的激活作用;而胰岛素等则可抑制该酶的活性。

第三节 血浆脂蛋白组成和来源

由于胆固醇和甘油三酯都是疏水性物质,不能

直接在血液中被转运,同时也不能直接进入组织细胞中。它们必须与血液中的特殊蛋白质和极性类脂(如磷脂)一起组成一个亲水性的球状巨分子,才能在血液中被运输,并进入组织细胞。这种球状巨分子复合物就称作脂蛋白。

脂蛋白主要是由胆固醇、甘油三酯、磷脂和蛋白质组成,绝大多数是在肝脏和小肠组织中合成,并主要经肝脏进行分解代谢。位于脂蛋白中的蛋白质称为载脂蛋白,现已发现有 20 余种载脂蛋白。载脂蛋白能介导脂蛋白与细胞膜上的脂蛋白受体结合并被摄入细胞内进行分解代谢。在脂蛋白的代谢过程中,有几种酶也起很重要的作用,主要包括脂蛋白脂酶和肝甘油三酯脂酶(或称肝脂酶)。所以,血脂代谢的实质就是血浆脂蛋白代谢,而参与这一代谢过程的主要因素有载脂蛋白、脂蛋白受体和脂酶等。

由于技术手段的限制,直到 20 世纪 50 年代初才开始认识脂蛋白。近 40 年来由于超速离心和电泳等技术的发展,人们对脂蛋白的分类及其代谢过程和临床意义进行了深入的探讨,已取得巨大的进展。

脂蛋白有许多种类,但其结构有共同之处。一般都是以不溶于水的甘油三酯和胆固醇酯作为核心,其表面则是少量蛋白质和极性磷脂和游离胆固醇,它们的亲水基团突入周围水相中,从而使脂蛋白分子能够稳定并溶于水相。

一、血浆脂蛋白分离

血浆脂蛋白的组成、颗粒大小、相对分子质量大小、水合密度以及带电荷强度是很不均一的,利用不同的方法可将脂蛋白分为若干类。常用于血浆

脂蛋白分类的方法有电泳法和超速离心法,目前以后一种方法更常用。

电泳法是利用血浆脂蛋白在电场中迁移速度不同而进行分离。影响脂蛋白在电场中迁移速率的重要因素是颗粒和电荷大小。常用的方法为琼脂糖凝胶电泳、聚丙烯酰胺凝胶电泳。通常,应用电泳法可将血浆脂蛋白分为 α -脂蛋白、前 β -脂蛋白、 β -脂蛋白和在原点不移动的乳糜微粒。这种分类方法目前已不常用。

超速离心法是根据脂蛋白在一定密度的介质中进行超速离心时漂浮速率不同而进行分离的方法。由于蛋白质的比重较脂类大,因而脂蛋白中的蛋白质含量越高,脂类含量越低,其密度则越大;反之,则密度低。

二、血浆脂蛋白组成

应用超速离心方法,可将血浆脂蛋白分为 5 大类或 6 大类(图 1-3,见插页):乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。HDL 又可再进一步分为两个亚组分即 HDL₂ 和 HDL₃。这 5 类脂蛋白的密度是依次增加,而颗粒则依次变小(见表 1-1)。此外,还有一种脂蛋白是后来发现的,称作脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)],它的密度虽然比 LDL 大,而其颗粒也较 LDL 大。Lp(a) 的化学结构与 LDL 很相似,仅多含一个载脂蛋白(a)。人血浆脂蛋白物理和化学特性列于表 1-1。

表 1-1 血浆脂蛋白的特性及功能

分类	水合密度 (g/mL)	颗粒大小 (nm)	主要脂质	主要载脂蛋白	来源	功能
乳糜微粒(CM)	<0.95	80~500	甘油三酯	B ₄₈ 、A I、 A II	小肠合成	将食物中的甘油三酯和胆固醇从小肠转运至其他组织
CM 残粒	<0.95	?	甘油三酯、 胆固醇	B ₄₈ 、E	CM 中 TG 经脂 酶水解后形成	将胆固醇释放至肝脏;代表致动脉粥样硬化脂蛋白
极低密度脂蛋白(VLDL)	<1.006	30~80	甘油三酯	B ₁₀₀ 、E、 Cs	肝脏合成	转运甘油三酯至外周组织,经脂酶水解后释放游离脂肪酸
中间密度脂蛋白(IDL)	1.006~ 1.019	27~30	甘油三酯、 胆固醇	B ₁₀₀ 、E	VLDL 中 TG 经脂酶水解后 形成	属 LDL 前体,部分经肝脏摄取

分类	水合密度 (g/mL)	颗粒大小 (nm)	主要脂质	主要载脂蛋白	来源	功能
低密度脂蛋白 (LDL)	1.019 ~ 1.063	20 ~ 27	胆固醇	B ₁₀₀	VLDL 和 IDL 中 TG 经脂酶水解	胆固醇的主要载体, 经 LDL 受体介导摄取而被外周组织利用, 与冠心病直接相关
高密度脂蛋白 (HDL)	1.063 ~ 1.21	8 ~ 10	磷脂, 胆固醇	A I、A II、C _s	肝脏和小肠合成, CM 和 VLDL 脂解后表面物衍生	促进胆固醇从外周组织移去, 转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布, HDL-C 与冠心病负相关
脂蛋白(a) [LP(a)]	1.05 ~ 1.12	26	胆固醇	B ₁₀₀ 、(a)	肝脏合成后与 LDL 形成复合物	与冠心病直接相关

第四节 乳糜微粒代谢

乳糜微粒 (CM) 来源于食物脂肪, 颗粒最大, 含外源性甘油三酯近 90%, 因而其密度最低。正常人空腹 12 小时后采血时, 血浆中无 CM。餐后以及某些病理状态下血浆中含有大量的 CM 时, 因其颗粒大能使光发生散射, 血浆外观混浊。将含有 CM 的血浆放在 4℃ 静置过夜, CM 会自动漂浮到血浆表面, 形成一层“奶酪”, 这是检查有无 CM 存在最简单而又实用的方法。CM 中的载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) 主要是 apo A I 和 C, 其次是含有少量的 apo A II、A IV、B₄₈ 和 E。

CM 是在十二指肠和空肠的粘膜细胞内合成。小肠粘膜吸收部分水解的食物中所含甘油三酯、磷脂、脂肪酸和胆固醇后, 肠壁细胞能将这些脂质再酯化, 合成自身的甘油三酯和胆固醇酯; 此外, 肠

壁细胞还能合成 apoB₄₈ 和 apoA I; 在高尔基体内脂质和载脂蛋白组装成乳糜微粒, 然后分泌入肠淋巴液。原始的 CM 不含有 apoC, 由 apoB₄₈、apoA I 和 apoA II 与极性游离胆固醇、磷脂组成单分子层外壳, 包围非极性脂质核心。在淋巴液中, 原始 CM 接受来自于 HDL 的 apoE 和 apoC 后逐渐变为成熟, 然后经由胸导管进入血液循环。

因为 apoC II 是脂蛋白脂酶 (LPL) 的辅酶, CM 获得 apoC II 后, 则可使 LPL 激活。CM 的分解代谢是发生在肝外组织的毛细血管床, 在此, LPL 水解 CM 中的甘油三酯, 释放出游离脂肪酸。从 CM 中水解所产生的脂肪酸被细胞利用, 产生能量或以能量的形式贮存。在脂解的过程中, CM 所含 apoA I 和 apoC 大量地转移到 HDL, 其残余颗粒即 CM 残粒则存留在血液中, 其颗粒明显变小, 甘油三酯含量显著减少, 而胆固醇酯则相对丰富。CM 残粒是由肝脏中的 LDL 受体相关蛋白或 apoE 受体

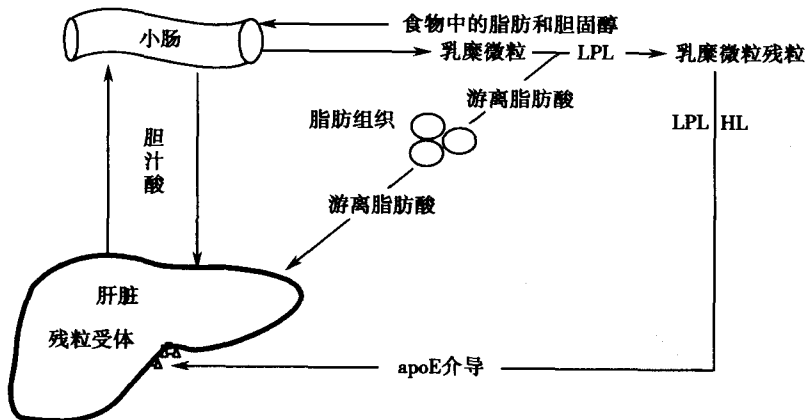


图 1-4 乳糜微粒及其残粒代谢

LPL: 脂蛋白脂酶; HL: 肝脂酶