

代谢综合征

Metabolic Syndrome

主编 张建华琦



人民卫生出版社

代谢综合征

Metabolic Syndrome

主 编 张 建 华 琦

副主编 李 静 李东宝 陈海翎

刘力松 任文武 皮 林

编 者 (按姓氏笔画为序)

皮 林 刘力松 任文武

华 琦 李东宝 李学文

李 静 陈海翎 许 骥

张 建 郭金成 侯书贵

黄 蔚 邢绣荣 刘朝晖

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

代谢综合征/张建等主编. —北京: 人民卫生出版社,
2003.

ISBN 7-117-05688-6

I. 代... II. 张... III. 代谢病-综合征-诊疗
IV. R589

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 072615 号

代 谢 综 合 征

主 编: 张建 华琦

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph@pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京金盾印刷厂 (宏达)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 43.75

字 数: 1075 千字

版 次: 2003 年10月第 1 版 2003 年10月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05688-6/R·5689

定 价: 113.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

随着我国经济的飞速发展和人民生活水平的不断提高,流行病学研究发现越来越多的人同时存在腹部肥胖、粥样硬化性血脂异常(甘油三酯升高、小而密的低密度脂蛋白胆固醇增高、高密度脂蛋白胆固醇降低)、血压升高、胰岛素抵抗(伴或不伴糖耐量异常)以及栓塞和炎症反应状态,学者们将其称为代谢综合征。代谢综合征中的每一项都会增加心血管疾病的危险性,同时合并多种异常时则发生心血管病的危险更大,若诸多危险集聚于一体,其协同作用远远大于各危险因素单独作用之和。这些特征性因素彼此紧密联系,恶性循环,互为因果,已经成为社会的沉重负担,严重影响人们的健康和生活质量。如何早筛查、早发现、早诊断这些病人并且采取合理的防治措施,是目前亟待解决的问题。

据报道,美国成年人中,30%以上人群患有代谢综合征。我国成年人的随机抽样调查结果显示,超重及肥胖者中代谢综合征的患病率分别为21.6%及29.6%。上海市第六人民医院内分泌科和上海市糖尿病研究所对上海市华阳社区和曹阳社区的居民进行代谢综合征的流行病学和相关研究发现,9.1%(1/11)的人群为代谢综合征,若按此发病率计算,则中国至少约有1亿的代谢综合征患者。由于代谢综合征具有发病率、致残率及死亡率高而知晓率、服药率及控制率低的特点,若不积极宣传和防治,有可能使其密切相关的心脑血管疾病的发病率和死亡率急剧上升。目前国内外有关代谢综合征的发病机制及临床治疗学方面的进展日新月异,了解代谢综合征的病理生理学特点,有针对性地预防和阻断代谢综合征的恶性循环链,可以大大节约医药费用开支,减轻个人、家庭及社会的负担,符合我国国情,对提高我国人民健康水平具有重大意义。

本书共分六篇,包括总论、胰岛素抵抗、肥胖、血脂代谢失调、高血压及血栓形成前状态;附录部分包括减重、调脂、降压及控制血糖的最新指南及相关的国际大规模临

床试验，力图系统地阐述代谢综合征中各项危险因素与心血管病的相关关系、临床诊断与治疗措施、目前的研究状况和将来的研究方向，不仅着重于介绍切合临床实用的代谢综合征知识和彼此之间的相互联系，还试图在此基础上深入地介绍国内外的前沿和动态，如国内外的大规模临床试验和最新进展等，力求内容新颖、实用、简明，形式有趣，尽可能做到图文并茂，深入浅出，使基础理论与临床实践之间有机结合，以适合于广大医学生、研究生、医务工作者及心血管专科医师阅读。

本书作者大多为具有医学硕士或博士学位的临床医生，年龄相对较轻，水平有限，书中难免有错误或不妥之处，敬请前辈和同道批评指正。

首都医科大学宣武医院

张建 华琦

目

录

前言

第 1 篇 总论	1
第 1 章 基本概念	3
第 2 章 代谢综合征发病情况	6
第 3 章 病因机制	8
3.1 胰岛素抵抗和高胰岛素血症为代谢综合征的 关键	8
3.2 代谢综合征中的脂肪酸代谢	17
3.3 代谢综合征中的神经内分泌异常	18
3.4 代谢综合征与脂代谢异常	19
3.5 代谢综合征与 2 型糖尿病	19
3.6 代谢综合征与高血压	21
3.7 代谢综合征与肥胖	22
第 4 章 代谢综合征的主要临床表现	23
4.1 胰岛素抵抗和高胰岛素血症	23
4.2 向心性肥胖	24
4.3 脂代谢异常	24
4.4 高血压	25
4.5 血栓形成前期状态	26
4.6 微量白蛋白尿	27
4.7 高尿酸血症	27
4.8 离子异常	27
4.9 糖耐量异常——2 型糖尿病	28
4.10 冠心病	28
4.11 其它	28
第 5 章 代谢综合征的治疗	31
5.1 非药物治疗方法	31
5.2 主要的药物治疗	34
第 6 章 预防	35
第 7 章 展望	38
7.1 对疾病机制的刷新	38
7.2 疾病防治思想的革命化	39
7.3 靶向治疗药物的开发	40

第2篇 胰岛素抵抗	45
第1章 胰岛素及其信号转导	47
1.1 胰岛素	47
1.2 胰岛素原	47
1.3 胰岛素的分泌及其影响因素	48
1.4 胰岛素的生理效应	48
1.5 胰岛素受体	50
1.6 胰岛素受体底物-1	52
1.7 胰岛素受体介导的信号转导途径	53
第2章 胰岛素抵抗定义及流行病学	58
2.1 胰岛素抵抗定义	58
2.2 胰岛素抵抗的流行病学	60
2.3 胰岛素抵抗的研究意义	61
第3章 胰岛素抵抗的发病机制	64
3.1 胰岛素抵抗的靶器官分类	64
3.2 胰岛素抵抗的遗传和环境因素	65
3.3 受体水平的胰岛素抵抗	72
第4章 胰岛素抵抗的检测方法	92
4.1 正常血糖胰岛素钳夹技术	92
4.2 胰岛素抑制试验	93
4.3 微小模型法	93
4.4 葡萄糖耐量试验同时测胰岛素释放曲线	94
4.5 胰岛素糖耐量试验	95
4.6 胰高血糖素试验	95
4.7 持续输注葡萄糖模型分析法	96
4.8 基础状态法	96
4.9 空腹胰岛素	97
第5章 胰岛素抵抗与高血压	99
5.1 流行病学研究	99
5.2 胰岛素抵抗与高胰岛素血症	100
5.3 胰岛素抵抗与高血压的关系	102
第6章 胰岛素抵抗与糖尿病	108
6.1 2型糖尿病的遗传易感性	108
6.2 2型糖尿病发生有关的环境因素	110
6.3 胰岛功能缺陷	111
6.4 胰岛素抵抗在2型糖尿病发生发展中的作用	113
6.5 胰岛素分泌不足与胰岛素抵抗的关系	114
第7章 胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱	117

7.1 胰岛素抵抗引起脂质代谢紊乱的机制	117
7.2 胰岛素抵抗与脂蛋白代谢	118
7.3 胰岛素抵抗与游离脂肪酸	123
7.4 载脂蛋白与胰岛素抵抗	124
第8章 胰岛素抵抗与肥胖	127
8.1 概述	127
8.2 肥胖与解偶联蛋白的关系	129
8.3 胰岛素抵抗与肥胖	130
第3篇 肥胖	139
第1章 概述	141
1.1 定义与诊断	142
1.2 肥胖的测量	146
1.3 肥胖分级与分类	154
第2章 肥胖的流行病学	156
2.1 肥胖在欧美等发达国家的流行病学	156
2.2 发展中国家、亚太地区肥胖的流行病学	158
2.3 超重和肥胖在我国人群中的总体规律	159
2.4 肥胖造成的经济负担	162
第3章 肥胖的病因	165
3.1 概述	165
3.2 肥胖基因与肥胖	166
3.3 瘦素及其受体与肥胖	169
3.4 β_3 -肾上腺素能受体基因突变与肥胖	182
3.5 解偶联蛋白基因变异与肥胖	185
3.6 肿瘤坏死因子与肥胖	188
3.7 神经肽 Y 与肥胖	190
3.8 黑皮素与肥胖	191
3.9 黑素细胞凝聚素与肥胖	194
3.10 促生长激素神经肽与肥胖	194
3.11 增食因子与肥胖	195
3.12 可卡因-苯丙胺-调节-转录蛋白	197
3.13 5-羟色胺与肥胖	198
3.14 脂蛋白脂酶与肥胖	198
3.15 神经肽类与肥胖	198
3.16 内分泌代谢与肥胖	199
3.17 丙二酰 CoA 与胰岛素抵抗、肥胖	201
3.18 脂肪细胞凋亡与肥胖	203
3.19 脂肪细胞分化与肥胖	204

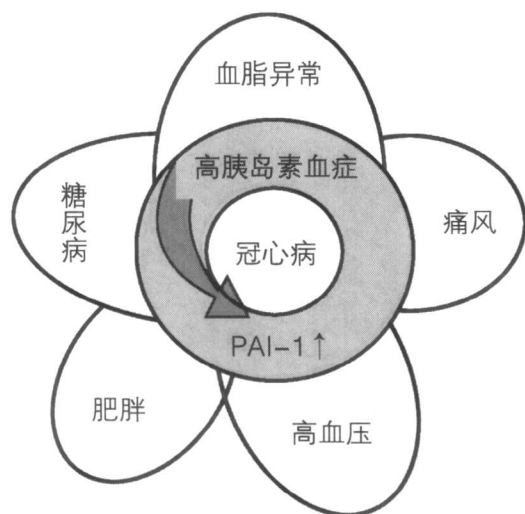
第4章 肥胖的影响因素	206
4.1 遗传因素	206
4.2 种族因素	207
4.3 年龄因素	207
4.4 性别因素	207
4.5 环境因素	208
4.6 饮食习惯	208
4.7 不良生活方式和体力活动减少	210
4.8 教育程度	210
4.9 文化背景	210
4.10 婚姻状况	211
4.11 吸烟	211
4.12 饮酒	211
4.13 精神心理学因素	211
4.14 社会经济地位	212
4.15 低代谢率	213
4.16 女性婚育情况	213
4.17 铅与肥胖	214
4.18 病毒与肥胖	214
第5章 肥胖的病理、生化特点	217
5.1 肥胖者的代谢改变	217
5.2 肥胖者的内分泌激素改变	218
5.3 血液流变学改变	222
5.4 炎症因子的变化	222
5.5 心电图的变化	222
5.6 心脏结构和功能的改变	223
5.7 腹部B超	224
第6章 肥胖的临床表现、危害和相关疾病	226
6.1 肥胖的临床表现	226
6.2 肥胖的危害与相关疾病	226
第7章 肥胖的预防	261
第8章 肥胖的治疗	264
8.1 原则	265
8.2 非药物治疗	266
8.3 药物治疗	269
8.4 针灸中药疗法	278
8.5 手术疗法	278
第9章 继发性肥胖的鉴别诊断	279

第4篇 血脂代谢失调	281
第1章 脂质三联症形成与代谢	282
1.1 甘油三酯	282
1.2 富含甘油三酯脂蛋白	283
1.3 小而密低密度脂蛋白胆固醇	284
1.4 高密度脂蛋白胆固醇	285
1.5 脂质三联症之间的相互转化	286
1.6 餐后高甘油三酯血症	287
第2章 脂质三联症与动脉粥样硬化及冠心病的关系	289
2.1 高甘油三酯血症与动脉粥样硬化及冠心病的关系	289
2.2 餐后高脂血症与动脉粥样硬化	293
2.3 小而密的低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化和冠心病的关系	294
2.4 高密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化	295
第3章 脂质三联症作用机制	297
3.1 小而密的低密度脂蛋白胆固醇的作用机制	297
3.2 高甘油三酯致动脉粥样硬化的作用机制	301
3.3 高密度脂蛋白胆固醇抗动脉粥样硬化的作用机制	303
第4章 脂质三联症的治疗	305
4.1 体育运动	305
4.2 贝特类药物治疗	308
4.3 他汀类药物治疗	313
4.4 其它类药物治疗	325
4.5 调脂药联用治疗高甘油三酯血症	325
第5章 脂蛋白基因多态性与血脂代谢	326
5.1 脂蛋白基因多态性与动脉粥样硬化的关系	326
5.2 基因多态性对调脂作用的影响	333
第5篇 高血压	355
第1章 高血压流行病学	357
1.1 老年高血压	357
1.2 脉压	358
1.3 白大衣性高血压	360
1.4 青少年高血压	360
1.5 高血压与脑血管疾病	361
1.6 高血压与冠心病	361
1.7 高血压与心力衰竭	362
1.8 高血压与糖尿病	362
1.9 高血压与肾脏损害	363

第2章 高血压的发病机制	365
2.1 动脉血压的形成	365
2.2 影响动脉血压的因素	366
2.3 动脉血压的调节	367
第3章 高血压的诊断及治疗	372
3.1 高血压发病的危险因素	373
3.2 靶器官的病理改变与危害	374
3.3 高血压的评估	374
3.4 高血压分类、影响预后的因素及危险度分层	376
3.5 诊断与鉴别诊断	378
3.6 非药物治疗	381
3.7 药物治疗	381
3.8 联合用药概况	385
3.9 高血压危象	386
第4章 高血压病相关基因研究进展	389
4.1 影响血管阻力基因与原发高血压及降压药物疗效的关系	390
4.2 影响水钠重吸收基因—— α -Adducin 基因	394
4.3 代谢综合征中基因变异与原发性高血压的关系	395
4.4 两种或以上基因与高血压的关系	396
4.5 不同临床分型的原发性高血压与易感基因的关系	396
第5章 高血压与糖尿病	406
5.1 流行病学	406
5.2 糖尿病伴有高血压的分型	407
5.3 糖尿病伴发高血压的原因	408
5.4 糖尿病伴有高血压患者的治疗	410
第6篇 血栓形成前状态	417
第1章 血栓性疾病概述	419
1.1 血管内皮	419
1.2 凝血	422
1.3 抗凝血（抗血栓形成）机制	425
1.4 血小板	430
第2章 糖尿病与血栓前状态	441
2.1 糖尿病与代谢综合征	441
2.2 血栓	445
2.3 糖尿病与血栓	449
2.4 糖尿病与血管壁的异常	450
2.5 糖尿病凝血系统的改变	455
2.6 糖尿病纤溶系统的改变	460

2.7	糖尿病血小板功能的改变	465
2.8	糖尿病血液流变学的改变	468
2.9	糖尿病并发其他因素与血栓的关系	469
2.10	糖尿病促血栓形成状态的发病机制	471
2.11	糖尿病血栓前状态的治疗	472
第3章	高脂血症与血栓	479
3.1	血脂与高脂血症	479
3.2	血栓形成的机制及其影响因素	481
3.3	血脂对血栓形成的影响	486
3.4	高脂血症与血栓的治疗	492
第4章	冠心病与血栓	497
4.1	动脉粥样硬化的发生机制	497
4.2	冠状动脉粥样硬化的危险因素	502
4.3	冠状动脉血栓形成的发生机制	505
4.4	急性冠脉综合征与血栓形成	506
4.5	冠心病治疗与血栓形成	511
附录1	中国成人超重和肥胖症预防与控制指南	522
附录2	美国国家胆固醇教育计划专家组成人高胆固醇血症检测、评估和治疗的 第三次报告的实施纲要	549
附录3	1999WHO/ISH 高血压治疗指南	561
附录4	美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告	595
附录5	2002年美国糖尿病协会糖尿病患者治疗规范	610
附录6	降压治疗国际大规模临床试验	632
附录7	调脂治疗国际大规模临床试验	662
附录8	糖尿病治疗国际大规模临床试验	677
	英文缩略词表	681

第 1 篇



总 论



皮林 华琦

第 1 章

基 本 概 念

我们常常能观察到许多个体同时表现有多种心血管疾病的危险因素，包括糖代谢障碍（糖耐量异常，2型糖尿病）、脂代谢异常（血浆甘油三酯浓度升高和极低密度脂蛋白浓度升高、高密度脂蛋白胆固醇水平降低，低密度脂蛋白以小而密颗粒为主）、高血压、向心性肥胖等。由于这些疾病在成年人中是很常见的，那么会不会是碰巧聚在一起的呢？虽然不同人群中，各种代谢异常的患病率不尽相同，但到目前为止，对多个人群进行的多项聚集性分析的结果却非常近似，即在人群中，完全没有这些特征表现的个体和同时具有三个及以上这些特征表现的个体占到绝大多数，而那些只有一个或两个这类表型的个体很少。由此看来，肥胖、2型糖尿病、糖耐量异常、高血压、高甘油三酯血症等临床疾病的聚集并非偶然。

20世纪60年代Mchnert将糖耐量异常和高血压称为“富裕综合征”。1988年Reaven^[1]将胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖耐量异常、高甘油三酯血症和高血压统称为“X综合征”，亦有人称之为“Reaven综合征”。1989年Kaplan将以高胰岛素血症为基础的内脏性肥胖、糖耐量异常、高甘油三酯血症、高血压作为冠心病的危险因素，概括为“死亡四重奏”。1991年De Fronzo将这组代谢性心血管疾病症候群命名为“胰岛素抵抗综合征”。澳大利亚的糖尿病专家用以下有关疾病病名的首字母缩写词CHAOS来命名该综合征，即冠心病（coronary heart disease, CHD）、高血压（hypertension）、高脂血症（hyperlipidemia）、成年发病型糖尿病（adult onset diabetes）、肥胖（obesity）和卒中（stroke）。另外，也有人称这种现象为“四高一低”（即高血压、高血糖或糖耐量异常、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白降低）等^[2]。1998年，世界卫生组织（WHO）的一个专家委员会专门对该综合征进行了研讨，推荐使用“代谢综合征”（metabolic syndrome）来命名^[3]。

代谢综合征具有多种成分，即多个变量，并且还在不断地增加。具有多少个成分，或怎样的组合才算代谢综合征？这一点尚无一致意见，应检测每一成分胰岛素敏感性及其对心血管相对危险度的大小，然后按危险度大小依次进行排序，建立特定数学模型，近年国外已在致力于此项研究。以下阐述的是依据临床自然病程的建议性定义，并不提示因果关系（表1-1）。

表 1-1 ATPⅢ和 WHO 代谢综合征的诊断标准之比较

危险因素	ATPⅢ	WHO
	具有下列三项或以上 可以诊断代谢综合征	具有下列两项或以上 可以诊断代谢综合征
• 向心性肥胖(腰围)	腰围:男性>102cm 女性>88cm	腰臀比:男性>0.9 女性>0.85 体重指数:>30kg/m ²
• 甘油三酯	≥150mg/dl	≥150mg/dl
• 高密度脂蛋白胆固醇	男性<40mg/dl 女性<50mg/dl	<35mg/dl <39mg/dl
• 血压	≥130/≥85mmHg	≥140/≥90mmHg
• 空腹血糖	≥110mg/dl	
胰岛素抵抗		采用糖钳法测定,葡萄糖摄取低于 人群最低 4 分位数
微量白蛋白尿		尿白蛋白排泄率≥20μg/min 白蛋白 /肌酐≥30mg/g

代谢综合征的发生以多基因为基础,即为易感基因的突变。首先表现为神经激素调节受损或脂代谢异常和(或)胰岛素抵抗。近年来,科学家研究发现了许多易感基因,各自与环境因素发生作用,最终出现不同的主要临床表现:糖尿病、血脂代谢紊乱、腹型肥胖、高血压或冠心病等。在很早以前,人们便注意到肥胖、痛风、卒中与多食、多饮之间的关系。直到 1973 年,Johnke 等人在流行病学和病理生理学基础上,在描述男性肥胖者激素和代谢方面文章的摘要中,从自己的观点出发,对代谢综合征这一术语进行了解释,Hanefeld 和 Lwonhardt 在 1981 年对代谢综合征这一概念进行了综合描述。1979 年,De Fronzo 等建立了正常血糖高胰岛素钳夹技术,从此,在人体内进行胰岛素抵抗测定由可能成为现实。应用此项技术的众多研究结果表明:代谢综合征中的主要临床表现,如肥胖、2 型糖尿病、高血压、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白和心血管动脉硬化性疾病与胰岛素抵抗和高胰岛素血症密切相关。依据以往的研究结果,在 1988 年 Reaven 提出了正在研究的假设:胰岛素抵抗为组成代谢综合征之疾病的、关键的病变启动因子^[4]。

在众多科学家的努力之下,近年来有关代谢综合征的研究取得长足的进展,明确了四个关键问题:①在凝集和纤溶系统中,经典的代谢性疾病与动脉粥样硬化以及血栓形成的关系。②代谢综合征与内皮细胞功能异常、血管张力和血压调节异常的关系,由此,代谢综合征病程可靠的预测因素还包括:反映内皮细胞功能的 von Willebrandt 因子、左心室肥大的评估、颈动脉内中膜厚度和 24h 血压监测。③神经激素失去平衡(即在应激状态下垂体激素调节受损),这对局部肥胖的表现和随之而来的脂肪分解和胰岛素抵抗,以及能量代谢的调节均起着决定性的作用。④建立了易感基因这一概念,其依据的假设为许多因素导致了代谢综合征及其基因表现型,现已发现多个基因的突变。代谢综合征可能出现的临床表现:腹型肥胖、糖耐量异常(IGT)/2 型糖尿病、脂代谢异常、高血压、高尿酸血症和痛风、过早出现的动脉粥样硬化/冠心病、骨质疏松、高凝状态、纤溶活性降低,如纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)增高、细胞内 Ca²⁺增高、血镁降低、睡眠呼吸暂停综合征、脂肪肝、慢性酒精中毒、生长激素缺乏、多囊卵巢综合征及女性雄激素水平增高等。新近尚有提出肥胖

基因编码的蛋白质,即脂肪抑素、或瘦素(adipostatin, leptin)增多也可能与此综合征有关。

代谢综合征好发于现代文明社会,诊断为此综合征者约占中老年人口的20%~40%,各研究的报道结果不一。这些疾病造成社会医疗保健系统的巨大负担,应引起全球健康保健人员的广泛重视。目前,科学家正通过生化和遗传标志物的研究,探索简易的早期诊断方法,从生活方式的调整以及药物的干预着手,对代谢综合征开展早期防治工作,以降低社会 and 个人的经济负担。代谢综合征控制目标见表1-2。

表1-2 代谢综合征控制目标

项 目	良 好
体重指数(BMI, kg/m ²)	男<25, 女<24 [*] 或<23 ^{**}
静脉血浆葡萄糖(mmol/L)——空腹	4.4~6.1
——非空腹	4.4~8.0
糖化血红蛋白(GHbA ₁ , %)	<6.2
血压(收缩压/舒张压)	<130/80mmHg(17.3/10.6kPa)
总胆固醇(mmol/L)	<4.5
甘油三酯(mmol/L)	<1.5
高密度脂蛋白(mmol/L)	>1.1
低密度脂蛋白(mmol/L)	<2.5

注: * 1999年亚2型糖尿病政策小组^[5]; ** 1999年亚太地区肥胖会议建议标准^[6]