

湘雅名医 赵水平血脂大讲堂

赵水平 著



CIS



湖南科学技术出版社

湘雅名医

赵水平血脂大讲堂

赵水平 著



图书在版编目 (CIP) 数据

湘雅名医赵水平血脂大讲堂 / 赵水平著. — 长沙: 湖南科学技术出版社, 2018.6
ISBN 978-7-5357-9844-2

I. ①湘… II. ①赵… III. ①高血脂病—防治 IV. ①R589.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 136108 号

XIANGYA MINGYI ZHAOSHUIPING XUEZHI DAJIANGTANG

湘雅名医赵水平血脂大讲堂

著 者: 赵水平

责任编辑: 李 忠

出版发行: 湖南科学技术出版社

社 址: 长沙市湘雅路 276 号

<http://www.hnstp.com>

湖南科学技术出版社天猫旗舰店网址:

<http://hnmkjbs.tmall.com>

邮购联系: 本社直销科 0731-84375808

印 刷: 湖南凌宇纸品有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址: 长沙市长沙县黄花镇黄花工业园

邮 编: 410137

版 次: 2018 年 6 月第 1 版

印 次: 2018 年 6 月第 1 次印刷

开 本: 710mm×1000mm 1/16

印 张: 24.25

书 号: ISBN 978-7-5357-9844-2

定 价: 58.00 元

(版权所有·翻印必究)

血脂是人们对血液中的脂质成分的总称，主要包括血胆固醇和甘油三酯。由于脂质的共同特性是不溶于或微溶于水，所以需要与其他物质结合在一起，才能在血液中被运输。血脂必须与蛋白质一起组合成复合物如脂蛋白，才能进入组织细胞进行代谢。人体脂蛋白代谢异常可引发许多疾病，其中最为重要的是动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）如冠心病、缺血性卒中等。人类已充分认识到，血脂代谢异常尤其是高胆固醇血症与冠心病发生之间存在密切的因果性关联。许多大规模临床试验结果证实，大幅度降低血胆固醇，可显著减少冠心病患者的死亡和主要冠状动脉事件发生的风险。

半个多世纪以来，有关血脂的基础与临床研究取得了许多重大进展。通过超速离心技术，使人们首先认识到，血脂是以脂蛋白的形式存在。人体脂蛋白代谢，必须经由细胞表面受体结合，而且还有许多酶和转运蛋白等共同参与。血脂代谢异常主要是遗传基因缺陷所致，但不良的生活方式可使血脂异常加重。临床上对诸多情况需要进行血脂管理。针对血脂代谢的不同环节，已研发许多种类的降血脂药供临床应用。由于对于血脂异常理解存在许多不同的观点，全球许多学术团体和协会相继发表了各类血脂异常管理指南。这些血脂指南有助于提高人群中血脂异常防治效果。人们将这些知识系统整理，就发展成了一门独立的学科：脂质学（lipidology）。对于临床工作繁忙的医师来说，学习和掌握这门新型

学科的知识，常感困难。为了帮助临床医师能更好地学习和掌握血脂相关知识，湖南科学技术出版社特别提议，尝试开展血脂大讲堂，从基础到临床系统全面地讲述脂质学。

本书共有 51 讲，从血脂基础、血脂临床、血脂管理、降血脂药和血脂指南五大方面精简通俗地讲解脂质学。讲者本人虽然是从 1989 年开始接触血脂学，却是一位心血管内科医师。血脂代谢异常是属于代谢内分泌疾病，在大学教材中，这部分内容并不归属于心血管专科领域。本院心血管内科在 20 世纪初即开设了血脂专科门诊，已接诊全国各地许多血脂异常的患者。由于国人尚未将血脂学视为独立学科，大多数临床医师很少了解这门知识。讲者只是在关注血脂学方面多花了点时间，所以本次血脂大讲堂肯定会存在许多不足，希望广大读者批评指正。愿此次血脂大讲堂对中国临床医师学习和了解脂质学有所裨益。

中南大学湘雅二医院

赵水平

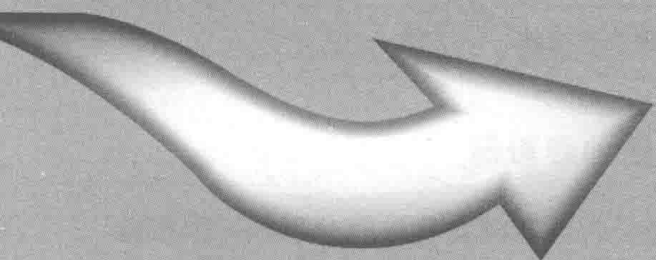
第一篇 血脂基础	001
1 血脂来源和生理功能	003
2 脂蛋白代谢	007
3 脂蛋白 (a)	016
4 载脂蛋白结构和功能	022
5 脂蛋白受体	029
6 脂蛋白代谢酶	037
7 脂蛋白代谢相关蛋白	043
8 甘油三酯与冠心病的关系	046
9 胆固醇致动脉粥样硬化性心血管病的科学证据	055
10 胆固醇引发动脉粥样硬化机制	062
11 胆固醇过低潜在危害	066
12 血脂临床检测及其注意事项	074
13 餐后血脂异常检测临床意义	085
第二篇 血脂临床	093
14 血脂异常病因和分型	095
15 家族性高胆固醇血症	103
16 家族性混合型高脂血症	112
17 家族性异常 β 脂蛋白血症	116
18 家族性高甘油三酯血症	121
19 家族性胆固醇酯转运蛋白缺陷症	124
20 家族性卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺陷症	128
21 家族性高密度脂蛋白血症	131
22 家族性低 β 脂蛋白血症	133

23	多基因性高胆固醇血症	139
24	血脂异常治疗原则	141
25	血脂异常生活方式改变治疗	145
第三篇	血脂管理	157
26	糖尿病血脂管理	159
27	代谢综合征血脂管理	167
28	慢性肾病血脂管理	175
29	急性冠脉综合征血脂管理	179
30	高血压血脂管理	188
31	缺血性卒中血脂管理	195
32	老年人血脂管理	201
33	女性血脂管理	205
34	青少年血脂异常管理	208
35	致动脉粥样硬化性血脂异常管理	212
第四篇	降血脂药	219
36	他汀类降血脂药	221
37	他汀类降血脂药安全性评价	234
38	胆固醇吸收抑制剂	242
39	贝特类降血脂药	246
40	烟酸类降血脂药	251
41	高纯度鱼油制剂	258
42	降血脂中药脂必泰	264
43	其他降血脂药	269
44	降血脂药联合应用	278
第五篇	血脂指南	283
45	美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南	285
46	美国治疗成人血胆固醇降低动脉粥样硬化性心血管病风险指南	294
47	国际血脂异常管理的全球建议	306
48	美国以患者为中心的血脂异常管理	311
49	欧洲血脂异常管理指南	328
50	中国成人血脂异常防治指南	359
51	低密度脂蛋白引起动脉粥样硬化性心血管疾病欧洲共识	370



第一篇

血脂基础



PART 1

1

血脂来源和生理功能

血脂是血液中甘油三酯和类脂（磷脂、糖脂、固醇、类固醇）的总称，当前人们主要关注血胆固醇和甘油三酯。

人体胆固醇来源

胆固醇是一类固醇类化合物，带有羟基，最早从动物胆石中分离出来。人体胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯形式存在，胆固醇总量约 140g，分布全身各组织细胞。人类胆固醇有两个来源：体内细胞（主要是肝细胞）合成和肠道吸收（图 1-1）。

合成（约800 mg/d）

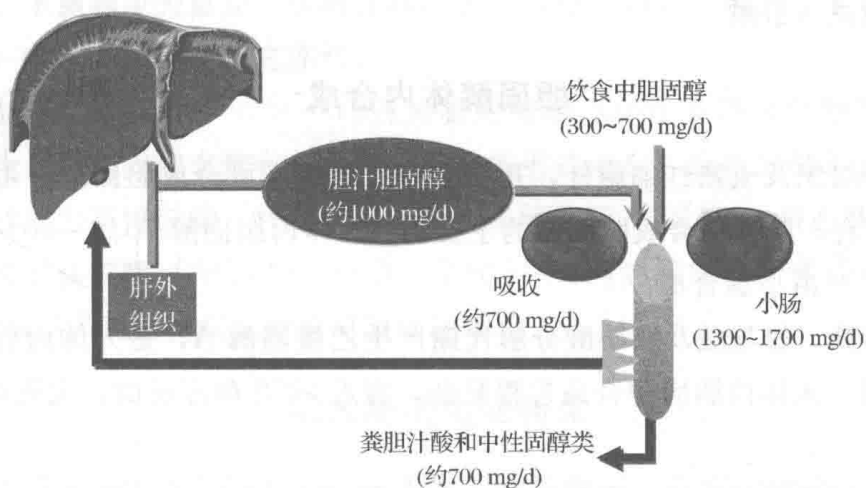


图 1-1 胆固醇合成与吸收过程

肠道吸收胆固醇

肠道内胆固醇分别来自食物和胆汁。普通人每天膳食摄入胆固醇 300～500 mg，主要是动物肝脏、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及肉类。虽然，近年美

国营养学会不再推荐严格控制膳食胆固醇摄入量，但是心血管病患者每日食物摄入胆固醇量应控制在 200 mg 内。普通人食物胆固醇摄入量每天不宜超过 300 mg。植物性食品不含胆固醇，而含植物固醇如 β 谷固醇、角固醇等，不易被人体吸收。植物固醇摄入量增加可抑制肠道内胆固醇吸收。

肠道内胆固醇总量 $3/4$ 来自胆汁。小肠胆固醇吸收能力可显著影响血中胆固醇水平。肠黏膜吸收胆固醇过程非常复杂，位于小肠黏膜刷状缘的一种特殊转运蛋白（L1 型尼曼匹克样蛋白 1，NPC1L1）起关键作用。有一类药物称为胆固醇吸收抑制剂，可选择性抑制 NPC1L1 活性，有效减少肠道内胆固醇吸收，降低血胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量。当肝胆固醇储量降低，会反馈性上调肝细胞表面低密度脂蛋白（LDL）受体表达，加速血中胆固醇清除。

肝细胞内胆固醇即可用于合成脂蛋白，也可部分被转化成胆盐，另有部分游离胆固醇被肝细胞泵出。经过一系列反应，游离胆固醇、胆盐以及磷脂共同形成微团，通过胆汁分泌排入肠道。当饮食中胆固醇被微团乳化后，便与原先存在于微团中的胆汁胆固醇一同被小肠上皮细胞吸收。微团中胆盐通过粪便排出体外仅有 $1\% \sim 2\%$ ，约 98% 通过经典的胆汁酸肠肝循环，被回肠重吸收进入肝脏。

胆固醇体内合成

除脑组织及成熟红细胞外，几乎全身各组织均可合成胆固醇，每天可合成 1 g 左右。肝脏是合成胆固醇的主要场所。体内胆固醇 $70\% \sim 80\%$ 由肝脏合成， 10% 由小肠合成。

葡萄糖、氨基酸及脂肪酸分解代谢产生乙酰辅酶 A，是人体内合成胆固醇的原料。人体内胆固醇合成过程复杂，有近 30 步酶促反应，大致可分为 3 个阶段。

（1）甲羟戊酸合成：在胞液中，2 分子乙酰辅酶 A 在乙酰乙酰硫解酶催化下，缩合成乙酰乙酰辅酶 A；然后在胞液中羟甲基戊二酰辅酶 A（HMG CoA）合成酶催化下，再与 1 分子乙酰辅酶 A 缩合生成 HMG-CoA。后者是合成胆固醇及酮体的重要中间产物。在胞液中生成的 HMG-CoA，则在内质网 HMG-CoA 还原酶的催化下，还原生成甲羟戊酸。HMG-CoA 还原酶是合成胆固醇的限速酶。

(2) 鲨烯合成：甲羟戊酸在胞液内经一系列酶的催化下，脱羧和磷酸化生成异戊烯焦磷酸和二甲基丙烯焦磷酸。继而在内质网鲨烯合成酶作用下，再缩合、还原生成 30 碳的多烯烃即鲨烯。

(3) 胆固醇合成：鲨烯结合在胞液中固醇载体蛋白上，经内质网单加氧酶、环化酶等作用，环化生成羊毛固醇，后者再经氧化、脱羧，还原等反应，脱去 3 个甲基生成 27 碳的胆固醇。

机体合成胆固醇受许多因素影响，主要因素有饮食成分、肠道吸收情况、胆汁酸中胆固醇的排泄、体内胆固醇的转化及各种胆固醇合成相关酶的活性等。影响机体内胆固醇合成的关键酶是 HMG-CoA 还原酶。食物来源的胆固醇可抑制 HMG-CoA 还原酶的活性。HMG-CoA 还原酶在肝内的半寿期约 4 小时，如该酶的合成被阻断，肝细胞内酶含量在几小时内便降低。反之，降低食物胆固醇量，对酶合成的抑制解除，胆固醇合成增加。此外还发现，胆固醇氧化产物如 7 β 羟胆固醇、25 羟胆固醇对 HMG-CoA 还原酶有较强抑制作用。

胆固醇生物合成和肠道吸收对于维持肝脏胆固醇储量，以及体内胆固醇代谢稳态平衡都至关重要。这两种途径之间也可以相互影响：当生物合成受到抑制，吸收会增强；反之亦然。

人血液中的胆固醇 60%~70% 为胆固醇酯，存在于脂蛋白颗粒的核心中。细胞内的胆固醇多数也是以胆固醇酯的形式储存。有两种酶可催化游离胆固醇转化为胆固醇酯：卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 和乙酰辅酶 A、胆固醇酰基转移酶 (ACAT)。LCAT 是使 HDL 内的游离胆固醇转化胆固醇酯；而 ACAT 则是使细胞内游离胆固醇酯化。

胆固醇的生物转化

胆固醇母核即环戊烷多氢菲在体内不能被降解，但它的侧链可被氧化，还原或降解转变为其他环戊多氢菲母核，均为具有生理活性的化合物。人体内胆固醇有下列 3 种转化形式：

(1) 转化为胆汁酸：胆固醇在肝脏中转化为胆汁酸是胆固醇在体内代谢主要去路。正常人每天合成 1~1.5 g 胆固醇，其中 2/5 在肝脏转变成为胆汁酸，随胆汁排入肠道。

(2) 用于合成类固醇激素：胆固醇是肾上腺皮质、睾丸、卵巢等内分泌

腺合成及分泌的类固醇激素原料。

(3) 转化为 7-脱氢胆固醇：在皮肤，胆固醇可被氧化为 7-脱氢胆固醇，后者经紫外线照射可转化为胆骨化醇，即内源性维生素 D₃。

胆固醇的生理功能

体内胆固醇有许多生理功能，归纳起来主要有下列 3 大类：

①细胞膜结构成分。胆固醇是所有生物细胞膜重要结构成分，以维持细胞膜流动性和正常功能。②合成类固醇化合物。机体内类固醇激素和某些维生素合成均需要胆固醇作为原料。③合成胆汁酸。机体内胆固醇最终以胆酸形成排出体外，而胆固醇又是胆汁酸的重要组成成分。

甘油三酯合成

人体内肝脏、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，必需立即分泌入血液。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。小肠黏膜则主要利用脂肪消化产物再生成甘油三酯，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。

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，都是合成脂肪酸原料。

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

甘油三酯分解

不同场所甘油三酯分解代谢过程及其相关酶系不同。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，以供给其他组织利用，这一过程即为脂肪动员。脂肪细胞内激素敏感脂酶是脂肪分解限速

酶。去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素以及胰高血糖素能直接激活脂酶；甲状腺素、生长激素及肾上腺素激素对脂酶有一定的激活作用；而胰岛素则可抑制该酶活性。

甘油三酯生理功能

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 1 g 脂肪所产生的能量是 1 g 糖的 6 倍。在空腹或禁食时，人体内能量主要来源是甘油三酯。

(2) 结构脂质的基本成分：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，疾病防御能力下降，且可造成生长停滞。

2

脂蛋白代谢

胆固醇和甘油三酯均属疏水性物质，不能直接在血液中转运，也不能直接进入组织细胞中。它们必须与血液中一类特殊蛋白质即载脂蛋白（Apo）和极性类脂（如磷脂）一起，组成一个亲水性球状巨分子，才能在血液中被运输，并进入组织细胞。这种巨分子复合物成球状，称为脂蛋白（图 2-1）。

通过超速离心技术，可将血脂蛋白分为：乳糜微粒（CM）、CM 残粒、极低密度脂蛋白（VLDL）、中间密度脂蛋白（IDL）、低密度脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）。另有脂蛋白（a）[Lp（a）]，其密度比 LDL 大，颗粒直径也大于 LDL。Lp（a）的化学结构与 LDL 很相似，仅多含一个载脂蛋白（Apo）（a）。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和

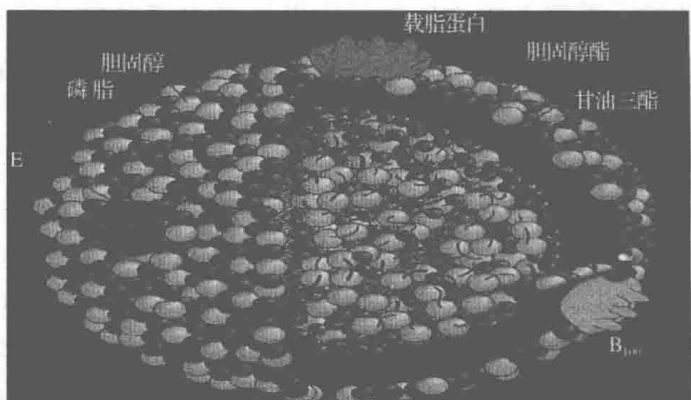


图 2-1 脂蛋白结构示意图

脂蛋白由两部分组成：外壳和核。脂蛋白外壳含载脂蛋白、游离胆固醇和磷脂；脂蛋白核由胆固醇酯和甘油三酯组成

功能列于表 2-1。

表 2-1 脂蛋白特性及功能

分 类	密度 (g/mL)	颗粒大小 (nm)	主要脂质	载脂蛋白	来 源	功 能
乳糜微粒 (CM)	<0.95	80~500	甘油三酯 90%、胆固醇 8%	B ₄₈ 、A1、A2	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	80~200	甘油三酯 70%、胆固醇 15%	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 60%、胆固醇 20%	B ₁₀₀ 、E、Cs	肝脏合成	转运甘油三酯到外周组织，经脂酶水解后释放出游离脂肪酸
中间密度脂蛋白 (IDL)	1.006~1.019	27~30	甘油三酯 35%、胆固醇 30%	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
低密度脂蛋白 (LDL)	1.019~1.063	20~27	甘油三酯 6%、胆固醇 50%	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)	1.063~1.210	7.5~10.0	甘油三酯 3%、胆固醇 22%、磷脂 15%	A1、A2、Cs	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移出，转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布，HDL-C 与 ASCVD 负相关

乳糜微粒

乳糜微粒 (CM) 是颗粒最大的血脂蛋白, 含甘油三酯 90%, 密度最小。正常人空腹 12 小时后采血时, 血中已无 CM。餐后以及某些病理状态下, 血中可含大量 CM, 因其颗粒大能使光发生散射, 血浆外观混浊。将含 CM 血放在 4 °C 静置过夜, CM 会漂浮到血表面, 形成一层“奶酪”, 此为检查有无 CM 存在最简单而又实用的方法。CM 中 Apo 主要是 B₄₈, 也有 Apo A1 和 C, 可有少量 Apo A2、A4 和 E。

CM 是在十二指肠和空肠黏膜细胞内合成。小肠黏膜吸收食物中已部分水解的甘油三酯、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 Apo B₄₈ 和 Apo A1; 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。CM 初始不含 Apo C, 由 Apo B₄₈、Apo A1 和 Apo A2 与极性游离胆固醇、磷脂组成单分子层外壳, 包在非极性脂质核心外面。在淋巴液中, 原始 CM 接受来自于 HDL 的 Apo E 和 Apo C 后逐渐成熟, 经由胸导管进入血液循环。

因为 Apo C2 是脂蛋白脂酶 (LPL) 的辅酶, CM 获得 Apo C2 后, 则可使 LPL 激活。CM 分解代谢是在肝外组织的毛细血管床进行。LPL 水解 CM

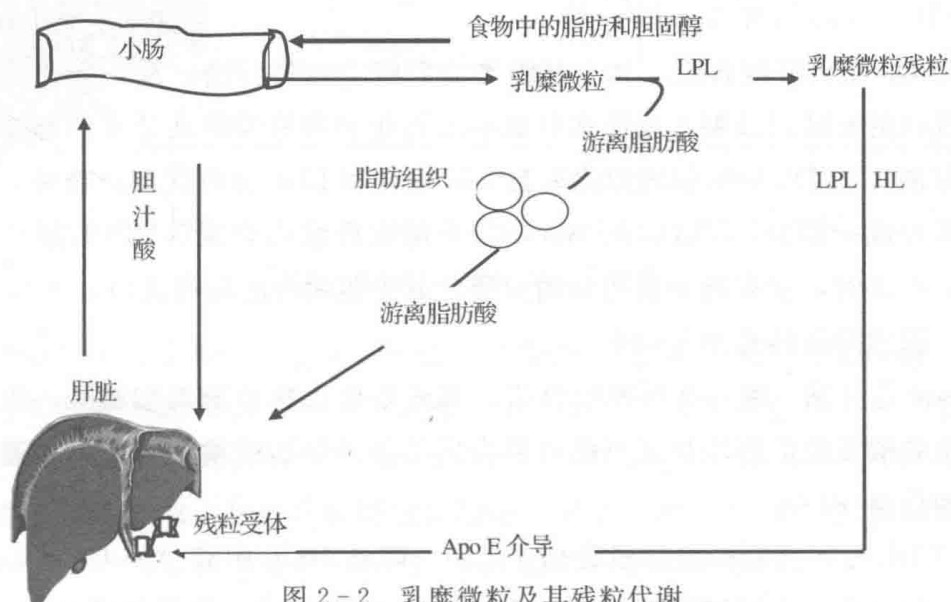


图 2-2 乳糜微粒及其残粒代谢

LPL 为脂蛋白脂酶、HL 为肝脂酶

中甘油三酯，释放出游离脂肪酸。从 CM 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储存。在脂解的过程中，CM 所含 Apo A1 和 Apo C 大量转移到 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 LDL 受体相关蛋白或 Apo E 受体（亦称之残粒受体）和 LDL 受体分解代谢（图 2-2）。Apo E 介导 CM 残粒经由肝细胞残粒受体摄取，CM 在血液循环中很快被清除，半寿期小于 1 小时。由于 Apo B₄₈ 始终存在于 CM 中，所以 Apo B₄₈ 可视为 CM 及其残粒的标记，以便与肝脏来源的 VLDL（含 Apo B₁₀₀）相区别。

极低密度脂蛋白

极低密度脂蛋白（VLDL）富含甘油三酯，约占 60%，胆固醇含量为 20%，磷脂含量为 10%，蛋白质含量约为 10%。由于 CM 和 VLDL 中都是以甘油三酯为主，所以这两类脂蛋白统称为富含甘油三酯的脂蛋白（TRL）。在没有 CM 存在的血浆中，其甘油三酯的水平主要反映 VLDL 的多少。由于 VLDL 分子比 CM 小，空腹 12 小时的血浆是清亮透明的，当空腹血浆甘油三酯水平 $>3.3 \text{ mmol/L}$ (300 mg/dL) 时，血浆才呈乳状光泽直至混浊，但不上浮成盖。VLDL 中的载脂蛋白 40%~50% 为 Apo C，30%~40% 为 Apo B₁₀₀，10%~15% 为 Apo E。

VLDL 是由肝脏合成，其主要脂类为肝脏合成的甘油三酯。脂质原料来源于吸收的 CM 以及糖类物质在肝脏中的转化和脂肪组织动员来的游离脂肪酸和甘油。VLDL 中的胆固醇除来自 CM 残粒和 LDL 分解代谢产物外，肝脏自身亦合成一部分。VLDL 的 Apo B₁₀₀ 全部在肝脏内合成。VLDL 刚分泌进入血液循环时，含有极少量的胆固醇酯。血中胆固醇酯转移蛋白，可将 HDL 颗粒中胆固醇酯转移至 VLDL。

内源性甘油三酯是在肝脏中合成，其最重要底物是游离脂肪酸。血液中游离脂肪酸流经肝脏增加或肝脏自身合成的游离脂肪酸增加，都可加速肝脏合成和分泌 VLDL。

VLDL 分解代谢初始阶段类似于 CM，即从 HDL 中获 Apo C2 后，大量甘油三酯被存在于周围组织毛细血管床中的 LPL 水解，释放出游离脂肪酸，VLDL 颗粒逐渐缩小，Apo C 和 Apo E 又转移到 HDL 颗粒中去。大约 50%