



中华医学会 继续医学教育教材

New Clinical Development Of BLOOD LIPIDS

临床血脂研究新进展

名誉主编 诸骏仁
主 编 陆宗良 赵水平 叶平

ISBN 7-900106-81-2



9 787900 106810 >

中华医学电子音像出版社



中华医学会继续医学教育教材

临床血脂研究新进展

中华医学会继续医学教育教材

编委会

总编辑 宗淑杰

副总编 杨 镜 赵书贵 罗 玲

杨 民 王云亭 马志泰

临床血脂研究新进展

名誉主编 诸骏仁

主编 陆宗良

赵水平

叶 平

主 管 中华人民共和国卫生部

主 办 中华医学会

编 辑 中华医学会继续医学教育
教材编辑部

地址:北京市海淀区翠微中
里 15 号楼 820 室

邮编:100036

电话:010-51652721

责任编辑 曹 静

出 版 中华医学电子音像出版社

地址:北京东四西大街 42 号
邮编:100710

学术推广 国药广告有限公司

地址:北京海淀区知春路 20
号中国医药大厦 7 层

邮编:100088

电话:010-82070259

广告许可证:

1000001000032

电子出版号 ISBN 7-900106-81-2/R·81

印刷单位 北京京都六环印刷厂

版 次 2005 年 3 月第 1 次印刷

本教材刊出的所有文章不代表中华医学
会和本教材编委会观点,除非特别说明

目 录

调脂抗动脉粥样硬化的进展 诸骏仁 1

血浆脂蛋白代谢的基本概念 陆宗良 5

美国胆固醇教育计划(NCEP)ATP III指南要点

复习 项志敏 陆宗良 20

缺血性心血管病:一个反映血脂异常潜在危险的

新指标 武阳丰 周北凡 李莹等 26

血脂异常的饮食治疗 寇文谔 32

血脂异常的生活方式治疗 寇文谔 35

冠心病整体防治中他汀类药物的重要地位 赵水平 43

冠心病患者血脂异常的正确处理 陆宗良 47

糖尿病伴血脂异常的冠心病防治策略 叶平 52

高血压合并高脂血症的治疗 赵水平 56

老年人血脂异常的特点及治疗 叶平 59

他汀类药物预防动脉粥样硬化的重大进展 程蕴琳 63

难治性血脂异常的治疗经验 陆宗良 67

血脂异常与代谢综合征 曾定尹 75

不同类型血脂异常的药物选择 李为民 韩薇 79

强化调脂有望大幅降低心血管事件 徐成斌 84

他汀类药物除调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制 李建军 92

中国冠心病二级预防研究(CCSPS)的启示 叶平 97

中国冠心病二级预防研究(CCSPS)专家评论 100

中国冠心病二级预防研究(CCSPS)热点问题的

问与答 CCSPS 课题组 103

血脂康基础研究现况概述 寇文谔 106

调脂抗动脉粥样硬化的进展

上海市心血管病研究所 复旦大学中山医院心内科 诸骏仁

动脉粥样硬化与冠心病是现今危害人类健康最严重的心血管病。上一世纪医学的巨大成就之一是探明了脂质异常在动脉硬化中的作用并开始发展有效的防治手段。在此我们略加回顾并作展望。

一、以 LDL - C 为首要靶点的时代

人们从动脉粥样斑块中发现胆固醇,进而认识到胆固醇以 LDL 为载体将其由血液转入动脉壁。与此相关,防治干预时早先是以胆固醇,后来将 LDL - C 作为主要靶点。迄今为止,已有的成就是以这种策略为基础。以饮食治疗为主的非药物策略最先被采用,有一定的收益,但不够满意。发展药物治疗成为主要的努力。1987 年第一种他汀问世,标志着一个新的时代的开始,此后,一方面进行深入的临床研究,使之获得最大限度的得益,另一方面,开发新的品种,两方面都取得实效。

九十年代起,随着循证医学概念的兴起,多项大规模长期前瞻性临床试验相继完成。其中既有在未发生冠心病的对象中进行的一级预防试验,包括西苏格兰(WOSCOPS)研究和德克萨斯空军与居民(AFCAPS/TexCAPS)研究,也有在冠心病患者中进行的二级预防试验,包括北欧辛伐他汀生存试验(4S)、缺血性疾病长期普伐他汀干预(LIPID)、胆固醇与再发事件(CARE),这些研究的对象无论有否冠心病、血胆固醇增高,均有收益,结果非常一致,被颂为他汀治疗的里程碑研究,确立了调脂治疗作为防治动脉粥样硬化疾病基本措施的地位。随后,心脏保护研究(HPS)、英国北欧心脏结局试验(ASCOT)又进一步显示在血胆固醇或 LDL - C 不高而有危险因素的人他汀类同样提供保护。上述研究都是随机双盲安慰剂对照研究。近年来正进一步探索积极降脂在急性冠脉综合征预防再发的作用。最初,积极降胆固醇减少心肌缺血(MIRACL)研究发现不稳定心绞痛或无 Q 波心梗患者发病后 24 ~ 96 h 用阿托伐他汀 80 mg/d 比给安慰剂者 18 周时心肌缺血事件减少。最近完成的普伐他汀或阿托伐他汀评价与感染治疗(PROVE - IT)研究证明降脂治疗在急性冠脉综合征有益。除了研究他汀对冠心病不同发展阶段的用途外,研究还扩展到不同类型患者如老年人(PROSPER、FAME、SAGE)、糖尿病患者(ASPEN、CATRDS)、肾病患者(ALERT、4D),采用不同的对照治疗(与安慰剂比、同一种他汀大小剂量比、不同他汀比),运用不同的技术(血脂水平、冠脉造影、血管超声)评估疗效。已完成的研究结果证实他汀类对各种对象都起良好的作用。在临床研究的同时,基础研究发现他汀类除调脂作用外还有其他抗动脉粥样硬化的作用,例如抗炎作用。最近的研究 PROVE - IT 和 ALLIANCE 采用阿托伐他汀 80 mg/d 与其他较弱的治疗比,结果都证明降脂幅度较大,效果较好,可使 LDL - C 降到 62 mg/dl 左右,大大低于当前指南所要求的水平。如果正在进行中的治疗达新标(TNT)试验、进一步降低胆固醇和高半胱氨酸的疗效研究(SEARCH)、积极降脂递减事件研究(IDEAL)不久后也能证实如此,应该说他汀类降 LDL - C 已到了新高水平。

现有的证据说明他汀类的治疗作用主要来自其调脂作用,随调脂幅度而增高。经过 20 年的研究,

他汀类的临床应用的范围和深度基本都已涉及。当前在议论中的有以下问题。

1. 是否可以修订指南中的防治目标水平？过去多数国家的指南将已有冠心病或动脉粥样硬化病患者的 LDL-C 目标水平定为 100 mg/dl。有些学者对这一水平的循证依据质疑。客观上，过去缺乏使 LDL-C 降到更低水平的手段和能力，定得过低不现实。目前既然已具备降到更低的条件，调低目标水平比较合情合理。最近，NCEP ATP III 专家小组根据 HPS，ALLHAT，PROSPER，ASCOT，PROVEIT 的结果发布报告，指出 LDL-C 水平和目标值的意见（表 1）。

表 1 NCEP ATP III 专家小组关于 LDL-C 水平和目标值的意见

危险分类	LDL-C 目标值 (mg/dL)	启用 TLC 水平 (mg/dL)	考虑药物治疗水平 (mg/dL)
高危	< 100	≥ 100	> 100
冠心病或等危症	可选：< 70		(< 100 ; 可选)
中等高危			
2 + 危险因素	< 130	≥ 130	≥ 130
(10 年危险 10% ~ 20%)	可选：< 100		(100 ~ 129 ; 可选)
中危	< 130	≥ 130	≥ 160
2 + 危险因素 (10 年危险 < 10%)			
低危	< 160	≥ 160	≥ 190
0 ~ 1 危险因素			(160 ~ 189 ; 可选)

还提出“极度高危”，指有确立的冠心病加：（1）多种重要危险因素，尤其糖尿病；（2）严重而控制不足的危险因素，尤其持久吸烟；（3）代谢综合征的多危险因素（尤其 TG ≥ 200 mg/dL + 非 HDL-C ≥ 130 mg/dL 而 HDL-C < 40 mg/dL）；（4）急性冠脉综合征。

极度高危者应考虑使 LDL-C 降至 70 mg/dL 以下。

2. 在了解到一部分 LDL-C 不高的人他汀也有益之后，有些人主张在人群中普遍使用他汀，这种观点主要来自英国。一种做法是制成含有少量他汀的“多种药丸”，另一种是将小剂量他汀作为非处方药出售。后一种做法在英国已将实施，消息传出后学术界即有不同见解的反应，柳叶刀杂志发表社论对此提出质问，认为小剂量他汀一级预防的证据不足。迄今为止，除英国以外，其他国家还未有同样做法。

3. 他汀类会不会再有飞跃？一种可能是开发新的调脂能力更强、耐受性更好的他汀。从阿托伐他汀之后有两种他汀上市，一是瑞舒伐他汀，一是匹伐他汀。前者有较强的调脂能力，但限于安全性，剂量不能太大；后者在日本上市后的信息说明与其他已有的他汀相近。目前尚无其他新他汀开发的信息。另一种办法是他汀与其他调脂药联用。他汀与贝特类联用早已实行，吉非罗齐与他汀合用肌溶不良事件多，现已不宜再用，而应由安全性好的非诺贝特取代，起始用二药的小剂量，在监测下逐步增加剂量。他汀也可与烟酸制剂合用。胆固醇吸收抑制剂依泽替麦（Ezetimibe）的问世引人注目，其与他汀类的调脂作用有协同而不增加不良反应，依泽替麦与各起始剂量他汀合用时降 LDL-C 幅度相当于各最高可用剂量他汀的作用，这就使他汀类不必冒过多增加剂量的风险而取得更大的疗效。

4. 如何将临床试验中得到的信息转化为临床实践？近年来为求增大他汀类的防治能力，采用较大

剂量的较新他汀。在此,制约的因素是安全性。西立伐他汀所发生的事件就是明证。最近 A-Z 试验中发现大剂量辛伐他汀(80 mg)的肌溶事件明显增多。瑞舒伐他汀也在英国因用大剂量而发生多例严重不良事件,还在日本人和华人中药代研究发现 AUC 比其他人高一倍而提出警告。从宏观上说,他汀类是安全的,但具体使用时应该是谨慎的。他汀类发生问题,常在于剂量上,合理应用他汀,其剂量应不超过我国批准的最高剂量。他汀类对某些人群,如体重低、年老、多脏器病、肝肾功能差、合并用药多者应特别小心。临床试验中所用的大剂量在我国应用前先要有一个安全性试验的过程。东西方人间的差异客观存在,日本一般用剂量较低的做法值得注意。治疗初期认真监测肌酶和肝酶十分重要,所谓‘不必作任何监测’的说法是不负责任的。要积极而谨慎地推广他汀在我国的应用,使其扩大治疗效益。

二、HDL-C 可能是下一个干预靶点

在以 LDL-C 为主要干预靶点取得很大成绩之时,也就会想到下一步将是什么?

如上所述,他汀类如无更新更安全的品种出现,已有他汀依靠增大剂量取的效果终究受制于安全性。从众多降 LDL-C 临床试验结果的汇总,可以看出无论二级预防或一级预防各试验的效果都集中在各自的 LDL-C 水平和事件发生率为坐标的斜率线上,LDL-C 的水平越低,事件越少,即越接近 0 水平线。如果此关系在极低端 LDL-C 仍存在,则 LDL-C 到 50 mg/dL 时事件即将近乎 0,但从实际所见,尤其最近临床试验中 LDL-C 已经降至 60 mg/dl 的结果看,显然不会如此。动脉粥样硬化的支配的因素决不限于 LDL-C。世纪之交,另一个重要的认识是冠心病和动脉粥样硬化不限于 LDL-C 增高者,糖尿病、代谢综合征、肥胖等引起的冠心病和动脉粥样硬化,其血脂谱是以 HDL-C 减低、甘油三酯增高和小而密 LDL 颗粒比率为特征,此类患者日益增多。多年来已经认识到 HDL-C 的作用和重要性,各国指南中都已明确指出 HDL-C 是一个独立危险因素。只是过去未开发出有效的干预手段而已。当前的努力是找寻安全有效升高 HDL-C 的方法。他汀类有升高 HDL-C 的作用,但能力不大,大约升高 5%~10%;相对而言,贝特类和烟酸类可各升高到 10%~15% 和 15%~30%。这是目前可用的药物。以低 HDL-C 为目标的临床试验不多,美国退伍军人管理局 HDL 干预试验(VA-HIT)是主要的一项,证明在低 HDL-C 和低 LDL-C 人用贝特类可以有效防止心血管事件的发生。最近的 HDL 粥样硬化治疗研究(HATS)发现烟酸与他汀同用可以使粥样斑块消退。近年来对 HDL 的研究大大增多,已经查明 HDL 通过胆固醇逆向转输、防止 LDL 的氧化和抗炎作用而起到保护心血管患病。升高 HDL-C 药物的研究有所进展。

1. HDL 拟似物: ApoA-1 是 HDL 的主要成分,最近发现 ApoA-1 米兰在动物模型中使粥样硬化病变发展停止和消退。以后在临床研究中证实其重组制剂可使动脉粥样斑块在短期内有所消退,首次人体直接证实 HDL-C 的保护和治疗作用,其出现疗效之快前所未计。

2. CETP 抑制剂: CETP 为一种糖蛋白,将胆固醇从 HDL 转送至 LDL 颗粒,抑制 CETP 使 HDL 水平增高。正在开发的 CETP 抑制剂有三种: Torcetrapib, JTT-705, CETP 疫苗。前二种已有临床报告。

3. PPAR 激动剂: PPAR 类为核受体,激动 ABC-A1 基因,从而激动胆固醇逆向转输的第一步,即胆固醇从细胞外流至 HDL 颗粒。PPAR 有三种: PPAR α 增高 HDL,减低甘油三酯,贝特类为其代表; PPAR γ 降低甘油三酯和胰岛素抵抗,格列酮类为其代表; PPAR δ 增高 HDL,降低甘油三酯和胰岛素抵抗。研究发现吡格列酮和罗格列酮均可以增加 HDL 颗粒的大小及其浮性而改善功能,临床研究显

示使颗粒较大的 HDL2 增多，颗粒较小的 HDL3 减少。此类药物的开发甚为踊跃。

4. Rimonabant：因其具有减肥、调脂、戒烟等功能引人注目。初步研究发现每天 20 mg 可升高 HDL - C 达 23%。降甘油三酯 15%。

从上可见，向 HDL 进攻的战役已经发动，不少专家预计几年之后会出成果。人们期望，一手降低 LDL - C，一手升高 HDL - C，二手并用，冠心病和动脉粥样硬化受制之日即将到临。

血浆脂蛋白代谢的基本概念

中国医学科学院阜外心血管病医院 陆宗良

一、血脂

(一) 血脂概述

1. 脂质的消化、吸收及转归

成人胃内仅有少量脂肪酶，其最适 pH 为 6.3 ~ 7.0，而成人胃液的 pH 为 1 ~ 2。因此，成人胃内几乎不消化脂质。婴儿胃酸少，乳中脂质又呈乳化状态，所以，婴儿胃内可消化脂质。脂质的消化、吸收及转归见图 1。

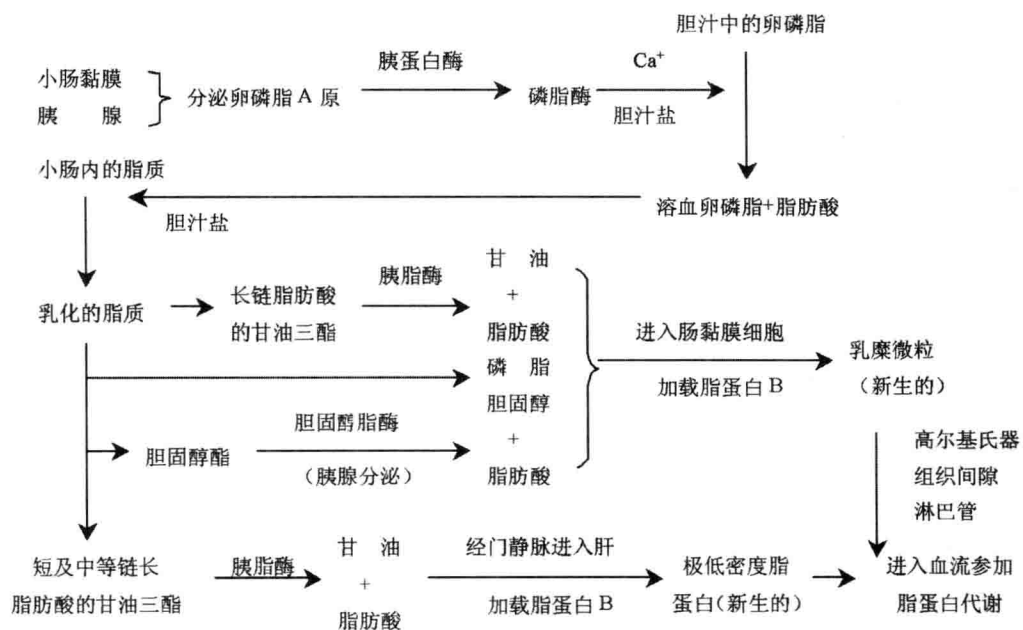


图1 脂质的消化吸收及转归

2. 血脂含义及其主要组成

血脂系指血浆或血清中的中性脂肪和类脂。中性脂肪主要是甘油三酯，而类脂主要是磷脂、非酯化胆固醇、胆固醇及少量非酯化脂肪酸。血脂仅占全身脂质的一小部分。血脂水平的变化极大，一般在餐后 3 ~ 6 h 渐趋稳定。测定血脂水平应于餐后 12 ~ 14 h 为宜。正常人血脂主要组成及空腹水平见表 1。

3. 血脂各组分代谢简介

(1) 胆固醇：约占血浆总脂的 1/3。血浆胆固醇约有 2/3 与长链脂肪酸酯化为胆固醇酯，其余 1/3 为非酯化部分。酯化是通过卵磷脂胆固醇酯酰移换酶（LCAT）来完成的。人们从食物中摄入一部分胆

固醇，而另一部分内源性胆固醇则由体内合成。全身许多脏器都能合成胆固醇，但主要合成是在肝脏。约80%的胆固醇由肝脏转化成胆酸，经胆道入小肠。在小肠下端，90%的胆酸又重吸收入体内，粪便中仅排出少量。另外，胆固醇在体内可转化成皮质激素、性激素及维生素等。其核在体内不能完全分解。

表1 正常人血脂主要组成及空腹水平

脂质种类	含量 mg/dl* (平均)	脂质种类	含量 mg/dl* (平均)
脂质总量	400 ~ 700 (500)		
甘油三酯	10 ~ 160 (100)	胆固醇 (总)	150 ~ 250 (200)
磷脂 (总)	150 ~ 250 (200)	酯化型胆固醇	90 ~ 200 (145)
卵磷脂	80 ~ 225 (110)	非酯化型胆固醇	40 ~ 70 (55)
磷脂酰乙醇胺	0 ~ 30 (10)	脂肪酸 (总)	110 ~ 485 (300)
神经磷脂	10 ~ 50 (30)	非酯化脂肪酸	5 ~ 20

注：* 有些脂质因分子量不定，难以 mmol/L 表示，故统一用 mg/dl 表示之。

(2) 甘油三酯：约占血浆总脂的 1/4。一部分来自食物，称外源性甘油三酯，是构成乳糜微粒 (CM) 的主要成分。另一部分由肝脏合成。凡经肝脏改造或由糖异生来的甘油三酯，均称内源性甘油三酯，它是极低密度脂蛋白 (VLDL) 的主要成分。血浆甘油三酯中的脂肪酸，半衰期仅几分钟，代谢非常活跃。

(3) 磷脂：约占血浆总脂的 1/3。磷脂中，70% ~ 80% 是卵磷脂，神经磷脂小于 10%。80% 的磷脂由肝脏合成，一小部分来自食物，经肠道吸收。

(4) 非酯化脂肪酸：约占血浆总脂的 5% ~ 10%。非酯化脂肪酸与碳水化合物代谢的关系很密切。饥饿时血中非酯化脂肪酸浓度明显增高，它是机体能量的主要来源。饱餐后或注入胰岛素后，血浆非酯化脂肪酸的水平明显下降。

4. 血浆脂质的主要功能及其异常时对机体的危害

(1) 磷脂与胆固醇，在细胞内与蛋白质结合成脂蛋白，构成细胞膜、核膜及线粒体膜和内质网。主要功能是维持细胞膜的通透性和细胞的正常代谢以及细胞形态的稳定。

(2) 磷脂、脑苷脂及胆固醇还构成神经细胞及神经髓鞘，与兴奋及传导有关。

(3) 磷脂是一种生物溶剂，有助于脂质乳化，促进脂质的消化吸收，防止脂质在肝脏的沉积。人们在正常状态下，脂肪仅占肝湿重的 5%。脂肪肝时，脂肪可占肝湿重的 20% ~ 25%。

(4) 胆固醇除参与组成细胞外，还能：①合成胆汁酸（胆酸、脱氧胆酸），使食物脂质乳化，激活胰酶，促进游离高级脂肪酸的吸收；②制造维生素 D₃；③合成皮质激素及性激素。

当胆固醇代谢失常时，可形成黄色瘤及动脉粥样硬化，早年发生冠心病，并可患胆石症（胆结石中，90% ~ 99% 是胆固醇）。

(5) 甘油三酯与非酯化脂肪酸的主要功能是供给与贮存能源；脂肪组织还可缓冲机械性冲击，固定和保护内脏，以及维持体温并使形体丰满。

血浆甘油三酯过多，可使纤溶活性下降，凝血倾向增高，促使动脉粥样硬化的形成与发展，甚至可诱发急性心肌梗死，并使冠状动脉旁路移植术后移植的血管发生堵塞。另外，血浆甘油三酯过多，

还能形成脂肪肝及肥胖病。血浆非酯化脂肪酸浓度过高时,能使组织内氧化磷酸化断偶联,减少三磷酸腺苷(ATP)的产生,对缺血心肌有明显的毒害作用,能引起严重的心律失常。

(6) 脂质为脂溶性维生素的吸收及运转所必需。

(7) 必需脂肪酸有维生素样作用,能合成前列腺素,促进体内胆固醇的转变及排泄,降低血浆胆固醇的浓度。缺乏时可患皮肤病,婴儿湿疹;如动物缺乏必需脂肪酸时会发生尾巴糜烂、脱毛;还可能使血浆胆固醇含量增多,促进动脉粥样硬化。另外,必需脂肪酸含多个不饱和碳键,易氧化成致动脉粥样硬化的有害物质。

(二) 血脂代谢异常与动脉粥样硬化^[1,2]

流行病学调查资料显示,膳食中含饱和脂肪酸和(或)胆固醇多的人群,平均血脂水平,尤其是血浆胆固醇水平较高,其冠心病的患病率及发病率也较高。北京阜外心血管病医院于1974~1978年在首钢地区的调查资料表明,血清胆固醇水平超过6.21 mmol/L(240 mg/dl)的人群比低于此值的人群,冠心病的患病率与发病率都约高1.9~3.2倍。这与美国Framingham的调查结果相似。另有系列连续多年随诊的资料证实,设法降低高胆固醇血症患者的血清胆固醇水平,可使冠心病的发病率减低34%~50%。

临床实践证明,一些伴有继发性血脂代谢异常的疾病,如黄色瘤、糖尿病、黏液性水肿、肾病综合征等以及原发性高脂血症尤其是家族性(纯合子或杂合子)高胆固醇血症患者,均易患并较早发生冠心病。经药物治疗,并经冠状动脉造影和血脂、脂蛋白及载脂蛋白测定所证实,在改善血脂代谢异常的同时,可延缓冠状动脉粥样硬化病变的发展,并使原有的冠状动脉粥样硬化病变明显消退^[3-5]。

基础研究资料亦说明血脂代谢异常与动脉粥样硬化的形成和冠心病的发生发展有着极为密切的关系。

(1) 1874年人们就发现,动脉粥样硬化斑块中含有大量胆固醇结晶,其中脂质含量随病变的加重而增高。

(2) 尸检证实,中国人动脉粥样硬化的程度较白种人轻。同样程度的病变,中国人比白种人要晚发10~15年。这与我国膳食中脂肪以及血脂水平都低于白种人有关。

(3) 给不同“种族”的动物进食脂质[胆固醇和(或)甘油三酯],均能形成不同程度的动脉粥样硬化斑块。无论是对人或动物,某些降血脂措施能减轻与逆转斑块形成。

(4) 甘油三酯能抑制纤维蛋白的溶解,使血凝倾向增高,有利于动脉粥样硬化的发生,甚至可诱发急性心肌梗死。

综上所述,不管血脂代谢异常是否是动脉粥样硬化的始因,但总是与动脉粥样硬化的发生、发展紧密相连。可以肯定,血脂代谢异常是冠心病重要的危险因素。但血脂水平的异常,只在冠心病发生发展的一定阶段起重要作用。冠心病发病后,血清胆固醇和甘油三酯水平不一定总是升高的。因此,血脂测定只能作为诊断冠心病的辅助性指标。

二、血浆蛋白^[6]

(一) 脂蛋白的一般概念

血浆中的脂质——胆固醇、甘油三酯、磷脂及非酯化脂肪酸(NEFA),在血液中都是与蛋白质结合在一起的。NEFA与清蛋白结合,其他脂质都与球蛋白结合。脂质与蛋白质结合后的复合体称为脂

蛋白。脂蛋白中的球蛋白称载脂蛋白，又名阿朴（Apo）。脂蛋白是水溶性的，可随血流到达机体各处，并可通过化学沉淀、区带电泳或超速离心等技术，将不同种类的脂蛋白分离。在正常情况下，超速离心法可将血浆脂蛋白分为乳糜微粒（CM）、极低密度脂蛋白（VLDL）、低密度脂蛋白（LDL）及高密度脂蛋白（HDL）4种。区带电泳法也可相应地把血浆脂蛋白分为乳糜微粒（CM）、前 β （Pre- β ） β 及 α 脂蛋白4种。

血浆脂蛋白的分类、性质、组分、含量、来源及主要功能见表2

表2 血浆脂蛋白的分类、性质、组分、含量、来源及主要功能

电泳法		CM	Pre- β	β		α	
超速离心法		CM	VLDL	LDL		HDL	
				LDL ₁	LDL ₂	HDL ₂	HDL ₃
S _f 密度 25℃g/cm ³		<0.94 ~ 0.98	0.98 ~ 1.006	1.006 ~ 1.019	1.019 ~ 1.063	1.063 ~ 1.125	1.125 ~ 1.210
分子直径 mm		75 ~ 1000	25 ~ 80	19 ~ 25		7 ~ 10	4 ~ 7
上浮率 S _f 值		400 ~ 10 ⁵	20 ~ 400	0 ~ 20		0	0
相对分子质量		10 ⁹ ~ 10 ¹⁰	5 ~ 6 × 10 ⁶	2.2 ~ 3.3 × 10 ⁶		1.75 × 10 ⁶	0.36 × 10 ⁶
蛋白质	种类	Apo $\begin{cases} A \\ B \\ C \\ E \end{cases}$	Apo $\begin{cases} A \\ B \\ C \\ E \end{cases}$	Apo A、B、C、E		Apo A、B、C、E	
	%	0.2 ~ 0.5	5 ~ 10	25		45 ~ 50	
甘油三酯 (%)		80 ~ 95	50 ~ 70	10		5	
胆固醇 (%)		2 ~ 7	10 ~ 15	45		30	
磷脂 (%)		6 ~ 7	10 ~ 15	20		30	
非酯化脂肪酸 (%)		0	0	0		2	
平均空腹血浆 含量 mg/dl	男	痕量	150	458		241	
	女	痕量	87	422		345	
来源		小肠合成	肝及小肠	CM 及 VLDL 降解		肝合成；CM 及 VLDL 降解	
主要功能		运转膳食中吸收的脂质 激活脂蛋白脂肪酶	运转甘油三酯，激活脂蛋白脂肪酶	运转胆固醇，调节周围组织胆固醇合成		将组织中的胆固醇运送到肝，调节细胞内外胆固醇平衡。激活 LCAT，使胆固醇酯化，给新生的 CM 及 VLDL，提供 ApoC	

（二）各种脂蛋白的代谢与功能

1. 乳糜微粒（CM）。CM 由小肠合成，含大量脂质，其中主要是外源性甘油三酯。当进食大量碳水化合物后，肝脏能合成大量内源性甘油三酯进入 CM。CM 中的甘油三酯是不稳定的。在毛细血管内皮释出的脂蛋白脂肪酶的作用下，甘油三酯被水解，非酯化脂肪酸被周围组织所利用。富含胆固醇的 CM 残基，与肝细胞表面的载脂蛋白 E（Apo E）受体结合后，被肝细胞摄取。CM 在血液中的半衰期为 5 ~ 15 min。CM 的颗粒大，具光散性，因此，血浆中 CM 较多时则呈混浊。由于 CM 在血液中很快被清除，故在餐后 8 ~ 12 h，正常人血浆中仅含痕量的 CM，因此血浆是清亮的。有极少数人缺乏脂蛋白脂肪酶和（或）缺乏脂蛋白脂肪酶的激活剂载脂蛋白 C_{II}（Apo C_{II}），因此血中清除 CM 的速度减

慢，血浆持续混浊，空腹血浆可查出 CM，血浆甘油三酯水平可达 11.3 mmol/L (1000 mg/dl) 以上。

2. 极低密度脂蛋白 (VLDL)。VLDL 主要由肝脏合成，所含脂质大部分是内源性甘油三酯，含量也不恒定。进食大量碳水化合物后，肝脏合成大量的 VLDL。电泳时前 β 带明显增加，CM 也可增加。因 VLDL 颗粒也较大，亦具有光散性，故当 VLDL 含量较多时，血浆也混浊。在毛细血管内皮释放的脂蛋白脂肪酶的作用下，VLDL 由于其中的甘油三酯逐渐被水解后移出，从而变成 VLDL 残基，又称中间密度脂蛋白 (IDL)。

3. 中间密度脂蛋白 (IDL)。IDL 也是 VLDL 的残基。它的密度与 VLDL 及 LDL 有重叠。约有 50% 的 IDL 通过其表面的载脂蛋白 E (Apo E) 与肝细胞表面的特异受体结合后，被肝细胞摄取。其余 50% 通过肝甘油三酯脂酶 (HTGL) 的作用转变成 LDL。IDL 的代谢较快，因此在血浆中的浓度较低。尽管如此，早在 1950 年 Gofman 及其同事就报道了 IDL 的浓度与发生冠心病直接有关，并已被晚近的一些研究 (Avogaro 等, 1980; Steiner 等, 1987) 所证实。另外，冠状动脉造影的资料也提示，IDL 与冠心病的发展直接相关，并且是独立于 LDL 胆固醇及 HDL 胆固醇的一个影响因素。这些发现，是与基因失调的 III 型高脂蛋白血症的有关资料相一致。III 型高脂蛋白血症患者血浆 VLDL 中的载脂蛋白 E (Apo E) 基因异常，导致 VLDL 残基不能与肝细胞的特异受体相结合。这种患者易早发冠心病，其他血管疾患的发病率也较高。这些患者血浆中 β -VLDL 水平增高，从而导致血浆胆固醇和甘油三酯水平的升高，但血浆 LDL 水平并不升高。

4. 低密度脂蛋白 (LDL)。LDL 由 CM 及 VLDL 转化而来，主要在肝外组织被利用，因此 LDL 被认为是胆固醇从肝运往周围组织的工具。其半衰期为 2~4 d。LDL 中的胆固醇约占血浆总胆固醇 70%。LDL 为直径 19~25 nm 的球形颗粒，分子量为 $2.2 \sim 2.3 \times 10^6$ 。按重量计，胆固醇约占 45%，蛋白质约占 25%，甘油三酯约占 20%，磷脂约占 10%。核心约含 1500 个非极性的胆固醇脂及少量甘油三酯，外层为磷脂及非酯化的胆固醇。磷脂的亲水端向外，使 LDL 可溶于血液及组织液中。埋在亲水层中的蛋白质，几乎全是载脂蛋白 B (Apo B)，它是 LDL 受体识别的标志并与之结合的部位。

5. 高密度脂蛋白 (HDL)。HDL 主要由肝脏合成，也可来自 CM 及 VLDL 的残基。由肝脏合成的新生的 HDL 是磷脂双层结构的碟形颗粒，含磷脂、胆固醇、载脂蛋白 A-I、A-II、E 和 J。当脂蛋白脂肪酶将甘油三酯从 CM 及 VLDL 中清除的过程中，CM 和 VLDL 也可形成与 HDL 类似的颗粒。这两种碟形颗粒，都能通过激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT)，使周围组织细胞膜表面的游离胆固醇酯化成疏水性胆固醇酯并进入 HDL，逐渐形成胆固醇酯核心，碟形颗粒变成致密的球状颗粒 HDL₃ (d. 1.125~1.210)。HDL₃ 获得 CM 及 VLDL 在降解过程中产生的表层脂质，并在 LCAT 作用下逐渐形成体积较大密度较低的球状颗粒 HDL₂ (d. 1.063~1.125)。HDL 也可通过 LCAT 使其他脂蛋白表面的游离胆固醇酯化并移入 HDL 核内。HDL 中的胆固醇酯，通过胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 直接运送给肝细胞，也可转递给 VLDL 及 LDL，然后再由肝细胞摄取。HDL 还能给其他脂蛋白提供功能性载脂蛋白，尤其是将 Apo C_{II}，供给血浆中的 CM 及 VLDL，也在小肠淋巴管中把 Apo E 转给新生的 CM。HDL 将周围组织细胞中的胆固醇转运到肝脏。再由肝细胞将胆固醇转化为胆酸排出体外。这个过程被称为胆固醇的逆向运转，对防止动脉粥样硬化，有极重要的意义。

6. 清蛋白-非酯化脂肪酸 (NEFA) 复合体。血浆 NEFA 大量来自脂肪组织，少量来自食物或 CM 及 VLDL。在血液中的半衰期为 2~3 min，血浆清蛋白每小时能运送 NEFA 25 g，空腹时 NEFA 可为机体提供所需能量的 90%~95%。

血浆脂蛋白在体内的运转见图 2。

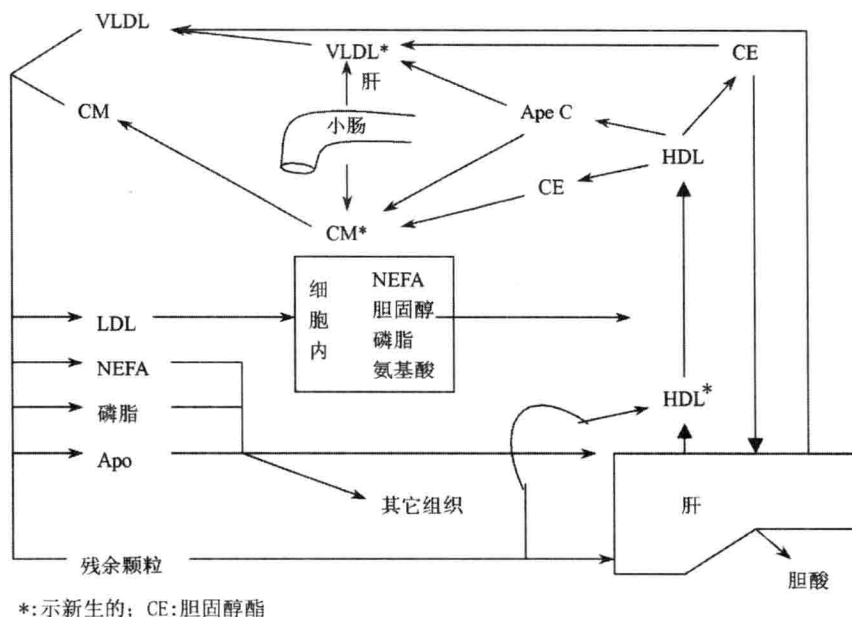


图 2 血浆脂蛋白运转示意

(三) 脂蛋白受体

1. LDL 受体

1973 年 Brown 等人研究发现成纤维细胞分裂时用以建造细胞膜的胆固醇，是由血清培养液中的 LDL 所提供，认为在成纤维细胞膜上存在着能结合 LDL 的受体。现已阐明，许多组织的细胞膜均有 LDL 受体。对胆固醇需求量多的器官，如肝、肾上腺和卵巢的细胞膜上 LDL 受体密度最高。正常情况下，细胞 LDL 受体的数量，决定血循环中 LDL 被清除的速度，细胞内胆固醇含量的多少，反馈地控制着 LDL 受体的合成。研究证实，75% 由受体介导的 LDL 的清除在肝脏进行。

(1) LDL 受体的结构：业已查明，成熟的 LDL 受体由 839 个氨基酸所组成，可分 5 个结构域。第一结构域由受体 N 端的 292 个氨基酸组成，富含半胱氨酸。有 7 个重复顺序，每个重复顺序由 40 个氨基酸组成，其中 6 个是半胱氨酸。每个重复顺序的 C 端均有许多带负电荷的氨基酸。实验证明，这是与配体带正电荷的顺序相结合的部位。第二结构域由 400 个氨基酸所组成，其特点是约有 35% 的氨基酸顺序是与表皮生长因子 (EGF) 前体在细胞外部分的顺序相似。该基因有调节生长和供应营养物质的功能。第二结构域可能参与受体再循环。第三结构域由含 18 个丝氨酸或苏氨酸的 58 个氨基酸组成，带有 O-联结的糖链。这种结构，适于支持 LDL 受体伸展出细胞表面，以便与配体结合。第四结构域是由 22 个疏水性氨基酸组成的跨膜域。第五个结构域由受体 C 端的 50 个氨基酸组成，位于细胞浆内，它对 LDL 受体在细胞表面被覆陷凹内聚集成簇起重要作用。

(2) LDL 受体的主要功能与 LDL 的细胞内代谢：现已明确，LDL 受体的主要功能是通过影响血浆 LDL 清除的快慢，调节血浆脂蛋白水平，以维持细胞内胆固醇浓度的动态平衡，为细胞分裂、肾上腺及性腺制造激素，以及为肝细胞制造胆酸提供胆固醇。

LDL 受体在细胞表面被覆陷凹内聚集成簇，与血浆中的 LDL 相遇时，通过 LDL 中的 Apo B 与 LDL 受体发生特异性结合，在 37℃ 被覆盖陷凹迅速向胞浆内陷成袋状，数分钟内，其顶部与细胞膜脱离，

形成包含受体与 LDL 复合体的被覆小泡。这个过程称受体介导性内吞。其后, LDL 受体与 LDL 分离, LDL 受体则再循环至细胞膜表面, LDL 被送到溶酶体中降解。在溶酶体中, LDL 中的蛋白质降解为氨基酸, 胆固醇酯降解为 NEFA 和游离胆固醇。氨基酸参与受体的合成, 游离胆固醇逸出溶酶体后可合成新的细胞膜, 某些特殊器官的细胞还能利用游离胆固醇合成类固醇激素或胆酸。细胞内游离胆固醇含量的多少, 调节着细胞内胆固醇的代谢。当细胞内游离胆固醇的含量过高时, 可抑制 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMGCoA) 还原酶, 既可阻止乙酰辅酶 A (CoA) 合成胆固醇, 也可阻止利用氨基酸合成受体。在高尔基器内, 游离胆固醇浓度过高时, 可通过酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 系统, 使游离胆固醇与 NEFA 酯化, 形成胆固醇酯而贮存。胆固醇酯过多则形成油滴。当细胞内游离胆固醇不足时, 可在 pH7~8 的条件下, 通过胆固醇酯水解酶的作用, 将胆固醇水解成游离胆固醇与 NEFA。

细胞中的游离胆固醇移动到细胞表面时, 新生的碟形 HDL 在 LCAT 作用下, 使游离胆固醇酯化并移入 HDL 中, 形成 HDL 的胆固醇酯核, 并使 HDL 成球状的 HDL₃。HDL₃ 在胆固醇酯运转蛋白 (CETP) 的参与下, 把胆固醇酯转送给肝细胞、CM 或 VLDL 中, 以防止游离胆固醇在细胞中积聚, 避免了动脉粥样硬化的形成。

现已证实, LDL 受体不但能特异性地与 Apo B 而且也能与 Apo E 相结合。因此, LDL 受体又称 Apo B、E 受体。当胆固醇摄入过多时, 血浆中可产生富含 Apo E 的 HDLc。纤维母细胞的 LDL 受体, 结合 HDLc 的亲合力要比结合 LDL 的亲合力高 10~25 倍。但是, 经化学修饰过的含 Apo B 或 Apo E 的脂蛋白, 都不能与 LDL 受体结合。

(3) LDL 受体基因突变: Brown 等曾于 1986 年报道, LDL 受体的基因突变至少有 10 种, 可分 4 型。I 型最常见, 不能合成受体前体。II 型也较常见, 所合成的受体前体, 不能进入高尔基器加工, 引起受体前体加工修饰的障碍。III 型可能是在受体与配体结合的结构域中, 氨基酸排列顺序发生错误, 引起受体结合异常。IV 型主要是装配到细胞表面的 LDL 受体, 不能在覆陷凹内聚集成簇, 受体虽能与 LDL 相结合, 但不能使受体与 LDL 的复合体内移, 故称内移缺陷型基因突变。目前已发现 LDL 受体的基因突变有 20 余种。这些 LDL 受体的基因突变, 都能引起受体介导的 LDL 清除障碍, 使血浆的 LDL 水平异常。

2. 其他脂蛋白受体

与脂蛋白代谢有关的受体, 除 LDL 受体或称 Apo B、E 受体外, 还有在肝细胞上的 Apo E 受体或称 CM 残基受体, HDL 受体以及主要在单核巨噬细胞或变异的平滑肌细胞上的、经化学修饰过的 LDL 受体与 β -VLDL 受体。单核巨噬细胞或变异的平滑肌细胞能不通过 LDL 受体, 而通过具有高度亲和力的结合部位, 将化学修饰过的 LDL 及 β -VLDL 摄入细胞内。由于摄取过多, 终成泡沫细胞, 成为形成动脉粥样硬化的基础。

(四) 脂蛋白 (a)^[7]

60 年代初期, Berg 等从人血浆中分离出一种独特的脂蛋白称为脂蛋白 (a) [Lp (a)], 当时由于缺乏对它的认识, 未予足够重视。80 年代末, 人们发现 Lp (a) 与动脉粥样硬化有关; 并发现载脂蛋白 (A) [Apo (A)] 与纤溶酶原的结构具有高度同源性, 从而对 Lp (a) 进行了广泛研究, 取得了巨大进展。

Lp (a) 是血浆中一种大分子复合物, 其组成与 LDL 既相似, 又略有不同 (表 3)。

Lp (a) 由肝脏合成并组装, 它由一个 LDL 中的 Apo B 通过二硫键与 1~2 个 Apo (a) 连结而成。Apo (a) 呈链状包绕在 LDL 分子表面。

Apo (a) 由单条多肽链组成, 约含 4529 个氨基酸。它与纤溶酶原 (Plasminogen PG) 的氨基酸排列顺序及 DNA 结构高度相似; 但无论组织型纤溶酶原激活物 (t-PA)、尿激酶 (UK) 或链激酶 (SK) 存在与否, Lp (a) 或 Apo (a) 都不显示蛋白酶活性。

表 3 Lp (a) 和 LDL 的主要特点

	Lp (a)	LDL
颗粒大小 (Å)	236 ~ 255	200 ~ 225
浮力密度 (g/cm ³)	1.05 ~ 1.12	1.03 ~ 1.06
电泳移动率	β 或 β 前后	β
血浆浓度 (mg/dl)	0.01 ~ 100	300 ~ 400
蛋白组分	Apo (a) 及 Apo B	Apo B
脂类组分	与 LDL 相似	胆固醇、磷脂及甘油三酯
糖类占总量 (%)	28.5	5
神经氨基酸的相对量	6	1

血浆 Lp (a) 水平及表型类型, 在不同种族和不同个体之间差异很大。在总人群中, 常见 Lp (a) 血浆水平在 0.01 ~ 100 mg/dl 之间, 个别可低于或高于此值。有的可高达 200 mg/dl。人群中 Lp (a) 水平的分布也随种族差别而不同。白种人及黄种人均呈正偏态分布, 黑人为正态分布。虽然血浆 Lp (a) 水平个体差异较大, 但个体本身却相当稳定, 几乎不受年龄、性别、饮食、体重及血脂水平等代谢及内分泌因素的影响。昼夜间的变化也不大。新生儿血浆 Lp (a) 水平约为成人的 1/10, 在 0~6 个月间达到成人水平, 以后终生不变。

Lp (a) 血浆内半衰期约 3~3.5 d, 分解代谢机理尚未阐明。一些研究显示, Lp (a) 可通过 LDL 受体途径降解, 但不一定是主要的。有的研究证实, Lp (a) 经化学修饰后, 其进入巨噬细胞的速度可增高 60 倍左右。这有利于动脉粥样硬化的形成。

Lp (a) 非竞争性地抑制组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 与 PG 的结合, 从而抑制 PG 的活化, 有利于血栓形成, 另外, Lp (a) 还通过介导纤维蛋白与 LDL 的结合, 运转胆固醇到达新近组织损伤和伤口愈合部位。

近来, 大量的基础、临床及流行病学研究发现, Lp (a) 血浆浓度增高, 伴有心、脑血管动脉粥样硬化发病率的明显升高。当血浆 Lp (a) 水平高于 25~30 mg/dl 时, 人群中预测冠心病的相对危险度为 1.6~3.6。一般认为, 血浆 Lp (a) 水平与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、Apo B 及 Apo A-I 有相同的冠心病预测价值。

对 Lp (a) 的研究, 虽近几年来取得一定成果, 但至今仍属初步阶段, 它对人体生理与病理的意义, 仍不很清楚, 有待进一步深入研究。

(五) 脂蛋白代谢异常与动脉粥样硬化

在前面已陆续提到一些脂蛋白代谢异常与动脉粥样硬化的问题, 这里再扼要地作一综述。

在某些条件下,如 LDL 受体形成不足或由于基因突变致使受体功能障碍、血浆 LDL 水平明显升高;或在某种条件下,血浆 LDL 被氧化修饰;或 Apo E 基因突变, Apo E₃、E₄ 缺乏,血浆中含 Apo E₂ 的 VLDL 残基又称 β -VLDL 明显堆积等等,均可使周围组织,尤其是动脉内膜下的单核巨噬细胞及变异的平滑肌细胞,可通过化学修饰的 LDL 受体(清道夫受体)或 β -VLDL 受体,将血浆中化学修饰过的 LDL 及 β -VLDL 摄入细胞内。当摄入过多时,或当这些细胞内涉及脂蛋白代谢的一个或多个环节发生故障时,这些细胞便变成泡沫细胞。泡沫细胞聚集成群即成为最早的动脉粥样硬化的病灶——脂肪条索或称脂纹。在早期,这是可逆的。但在某些条件下,如血浆 HDL 不足,或 HDL 本身在过氧化物作用下被氧化修饰,从而使这种 HDL 大大降低或失去从泡沫细胞移走胆固醇的能力,终于泡沫细胞从过量的胆固醇酯中分解出来的胆固醇在细胞内积聚成过饱和状态,此时即形成了中间型的动脉粥样硬化病灶。进一步发展时,细胞内过饱和状态的胆固醇形成核心,并析出胆固醇结晶。随着动脉的搏动,细胞破裂坏死,溶酶体内容物流入胞浆,作用于胆固醇酯及膜的磷脂。这些细胞的自溶反应,导致胆固醇堆积的进一步增加,加上凝血系统等其他因素的参与,最终形成一个进行性的动脉粥样硬化斑块。

Lp(a) 被氧化修饰后,亦可大量迅速进入单核巨噬细胞内,使之形成泡沫细胞,继一系列动脉粥样硬化的病理过程。另外, Lp(a) 可与纤维蛋白结合,抑制 PG 及 t-PA 等活性,使纤溶功能低下,凝血功能亢进,促使动脉粥样硬化斑块表面的急性或慢性血栓形成,促进了动脉粥样硬化病变的发展。

三、载脂蛋白(Apo)

(一) Apo 概述

Apo 是脂蛋白的主要组分,现已发现有 A、B、C、D、E、F、G、H、J、(a) 十大类。目前已分离到 10 多种。对它们在各种脂蛋白中的分布、分子量、合成场所、血浆浓度及某些功能已基本阐明(表 4、5)。

(二) 各种主要 Apo 的结构、代谢与功能

1. Apo A

主要存在于 HDL 及 CM 中,约占 HDL 中蛋白质总量的 60%~90%。Apo A 有 A-I 和 A-II 两种外,还有少量的 A-III 和 A-IV。经聚焦双向电泳发现 Apo A-I 有 6 种分子量大致相等而等电点各异的异构体。分别命名为 Apo A-I₁~Apo A-I₆。等电点依次为 6.50、5.85、5.74、5.64、5.52 及 5.40。Apo A-I 主要由小肠和肝合成。小肠合成的 Apo A-I 随 CM 进入血流,在经脂蛋白脂肪酶水解过程中, Apo A-I 被迅速转入肝中。肝细胞合成的 Apo A-I₂ 随新生的碟形 HDL 进入血流后,被血浆蛋白酶切去 N 端 6 个氨基酸而转变成 Apo A-I₄。HDL 中的 Apo A-I 不断地与血浆中游离的或其他脂蛋白中的 Apo A-I 或 Apo 进行交换。这种交换与 HDL 的代谢及功能密切相关。Apo A-I 作为一种辅因子,参与激活 LCAT,从而使 HDL 能从动脉壁及周围组织中进行游离胆固醇的酯化,并将胆固醇酯带到肝脏,制造胆酸,排出体外。这对防止动脉粥样硬化及防止周围组织胆固醇沉着有重要意义。

Tangier 病患者的 Apo A-I 缺乏或明显减少,严重的低 HDL 血症,或 HDL 水平正常而 Apo A-I

水平过低,都与冠心病及黄色瘤的发生密切相关。

Apo A - II 的生理功能尚未完全阐明,可能有增强肝脂蛋白脂酶活性作用,从而加速肝内胆固醇代谢。它是 HDL 中的另一种主要蛋白质。Apo A - IV 主要见于 HDL 及 CM 中,在血浆中也可以“游离”形式存在,主要功能是激活 LCAT 及参与胆固醇酯的逆向运转。

表 4 Apo 的主要特征

Apo	参加组成脂蛋白	分子量($\times 10^6$)	合成场所	血清浓度(mg/dl)	主要功能	病理生理表现
A - I	CM, HDL	28.3	肝, 小肠	100 ~ 150	激活 LCAT, 逆向运转胆固醇	Tangier 病人 A - I 缺乏或显著减少
A - II	HDL	17.0	同上	30 ~ 15	?	
A - IV	CM	46.0	同上	15	同 A - I	
B ₁₀₀	CM, VLDL LDL	549	肝	80 ~ 100	识别 LDL 受体分泌 VLDL	FH 者 B ₁₀₀ 明显增多 无 β 脂蛋白血症者明显缺乏
B ₄₀	CM	265	小肠	?	分泌 CM	
C I	CM, HDL VLDL	6.5	肝	<10	激活脂蛋白脂肪酶	
C II	同上	8.8	肝	3 ~ 8	同上	缺乏时患 CM 血症
C III	同上	8.9	肝	8 ~ 15	运转 CE, 抑制脂蛋白脂肪酶	
D	HDL, VLDL	20.0	肝(?)	10	激活 LCAT	
E	CM, HDL VLDL	39.0	肝, 脑, 周围组织	3 ~ 5	参与 VLDL 代谢	III 型高脂蛋白血症者 Apo E 异常
F	HDL	30.0	?	?	?	
G	VLDL	75.0	?	?	?	
H	CM	45.0	?	?	?	
J	HDL	70	?	?	运转 CE 及甘油三酯	
(a)	Lp(a)	300 ~ 800	肝	?	抑制纤溶活性	

* FH 为家族性高胆固醇血症

表 5 Apo 在各种脂蛋白中的分布

Apo	CM (%)	VLDL (%)	LDL (%)	HDL ₂ (%)	HDL ₃ (%)
A - I	33	微量	微量	65	62
A - II	微量	微量	微量	10	23
A - IV	14	~	~	?	微量
B	5	25	95	3	~
C	32	55	2	13	5
D	?	微量	?	2	4
E	10	15	3	3	1
其他	6	5	?	4	5