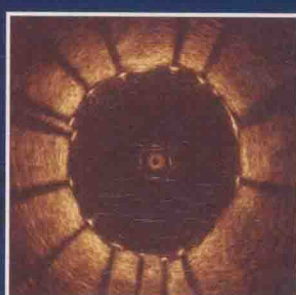




“十三五”国家重点出版物出版规划项目

血脂异常规范化防治 ——从指南到实践

Standardized Prevention and Treatment of Dyslipidemia
——From Guideline to Practice



丛书主编 霍 勇
主 编 陈 红



北京大学医学出版社



“十三五”国家重点出版物出版规划项目

血脂异常规范化防治 ——从指南到实践

Standardized Prevention and Treatment of Dyslipidemia
——From Guideline to Practice

丛书主编 霍 勇

主 编 陈 红

副主编 赵 冬 彭道泉 于 波 陈江天

北京大学医学出版社

XUEZHI YICHANG GUIFANHUA FANGZHI——CONG ZHINAN DAO SHIJIAN

图书在版编目 (CIP) 数据

血脂异常规范化防治：从指南到实践/陈红主编

—北京：北京大学医学出版社，2017.5

ISBN 978-7-5659-1628-1

I. ①血… II. ①陈… III. ①高脂血症—规范化—防治 IV. ①R589.2-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 142659 号

血脂异常规范化防治——从指南到实践

主 编：陈 红

出版发行：北京大学医学出版社

地 址：(100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话：发行部 010-82802230；图书邮购 010-82802495

网 址：<http://www.pumpress.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：高 瑾 责任校对：金彤文 责任印制：李 啸

开 本：889mm×1194mm 1/16 印张：26.25 字数：700 千字

版 次：2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 978-7-5659-1628-1

定 价：198.00 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)

陈红简介



陈红，女，医学博士，心内科教授、主任医师、博士生导师，享受国务院政府特殊津贴专家和国家卫计委有突出贡献中青年专家。现任北京大学人民医院心脏中心主任、心血管内科主任，急性心肌梗死早期预警和干预北京市重点实验室主任，心血管分子生物学与调节肽卫生部重点实验室副主任，北京大学医学部心血管内科学系副主任；兼任国家心血管病专家委员会第一届委员会委员、中华医学会北京分会内科专业委员会候任主任委员、中国医师协会心血管内科医师分会动脉粥样硬化专业委员会副主任委员、中欧大学动脉粥样硬化学院院长、欧洲心脏病学会 Fellow、教育部医学教育临床教学研究中心副主任兼秘书长、教育部临床医学实践教学指导分委员会秘书长、中国医师协会临床医师职业精神研究中心主任等职务。

长期工作在临床第一线，对常见及疑难危重心血管疾病的诊治具有丰富的临床经验，尤其擅长高脂血症、冠心病、高血压及心力衰竭的诊疗。致力于动脉粥样硬化相关疾病的

基础、临床和转化医学研究，在中国人群的调脂治疗、动脉粥样硬化的发病机制、急性冠脉综合征早期预警和规范化救治等方面取得一系列成果；近年来主持和参与国家科技支撑计划、国家自然科学基金、北京市科技计划重大项目等课题 10 余项；发表论文 100 余篇，包括在心血管领域有影响力的国际期刊如 *Hypertension*、*J Mol Cell Cardiol*、*Am J Cardiol*、*Atherosclerosis* 等发表多篇论文；主持编撰和翻译《临床诊断学（八年制第 3 版）》《临床血脂学-Braunwald 心脏病学姊妹卷》《哈里森内科学手册（第 18 版）》和《血脂异常诊断和治疗（第二版）》等 10 余部学术专著；获得中华医学科技奖、中华预防医学科技奖、北京市科学技术奖、华夏医学科技奖、第十二届“吴杨奖”、第八届“药明康德生命化学研究奖”等科研奖励 7 项。一直从事临床教学工作，对临床医学教育的专业建设、教学改革与人才培养模式进行了深入研究与实践，特别是在临床医学生技能培训方面做了大胆的改革和创新；先后获得国家级教学成果一等奖、宝钢优秀教师特等奖、北京市教学成果一等奖、北京市高等学校教学名师奖等教学奖励和荣誉 10 余项，培养研究生 80 多名。

编者名单

主 编 陈 红

副主编 赵 冬 彭道泉 于 波 陈江天

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

柴 萌 首都医科大学附属北京安贞医院

陈 红 北京大学人民医院

陈步星 首都医科大学附属北京天坛医院

陈家丽 北京大学人民医院

陈江天 北京大学人民医院

丛洪良 天津市胸科医院

崔清夏 北京大学人民医院

邓利华 北京大学人民医院

董 玢 中山大学附属第一医院

董吁钢 中山大学附属第一医院

杜 保 首都医科大学附属北京安贞医院

冯雪茹 北京大学第一医院

高 晶 新疆维吾尔自治区人民医院

龚志忠 首都医科大学附属北京安贞医院

郭彩霞 首都医科大学附属北京天坛医院

郭艺芳 河北省人民医院

何 菁 北京大学人民医院

洪 静 新疆维吾尔自治区人民医院

胡 蝶 中南大学湘雅二医院

黄 玮 重庆医科大学附属第一医院

惠汝太 中国医学科学院阜外医院

霍 勇 北京大学第一医院

贾 玫 北京大学人民医院

贾海波 哈尔滨医科大学附属第二医院

简世杰 台湾基督长老教会马偕医疗财团法人马偕纪念医院

蒋立新 中国医学科学院阜外医院

蒋雄京 中国医学科学院阜外医院

靳 英 中国人民解放军总医院

雷 寒 重庆医科大学附属第一医院

雷新军 西安交通大学医学院第一附属医院

李广平 天津医科大学第二医院

李俭强 哈尔滨医科大学附属第一医院

李建军 中国医学科学院阜外医院

李金鑫 首都医科大学附属北京天坛医院

李奎宝 首都医科大学附属北京朝阳医院

李南方 新疆维吾尔自治区人民医院

李素芳 北京大学人民医院

李为民 哈尔滨医科大学附属第一医院

李曦铭 天津市胸科医院

李忠佑 北京大学人民医院

林岳鸿 台湾基督长老教会马偕医疗财团法人马偕纪念医院

林肇锋 台湾基督长老教会马偕医疗财团法人马偕纪念医院

刘爱英 中南大学湘雅二医院

刘传芬 北京大学人民医院

刘国庆 北京大学心血管研究所

刘梅林 北京大学第一医院

刘相丽 天津医科大学第二医院

刘艳芳 首都医科大学附属北京天坛医院

卢长林 首都医科大学附属北京朝阳医院

卢永昕 华中科技大学同济医学院附属协和医院

陆国平 上海交通大学附属瑞金医院

罗梦蝶 中南大学湘雅二医院

罗晓萌	首都医科大学附属北京天坛医院	杨 阳	中南大学湘雅二医院
马爱群	西安交通大学医学院第一附属医院	杨升华	首都医科大学附属北京天坛医院
马玉良	北京大学人民医院	杨新春	首都医科大学附属北京朝阳医院
牛屹东	北京大学人民医院	杨雅智	中南大学湘雅二医院
彭道泉	中南大学湘雅二医院	杨亚柳	中南大学湘雅二医院
齐建光	北京大学第一医院	叶 平	中国人民解放军总医院
钱菊英	复旦大学附属中山医院	叶宏一	台湾基督长老教会马偕医疗财团法人马偕纪念医院
全小庆	华中科技大学同济医学院附属同济医院	易玉红	中南大学湘雅二医院
沈晨阳	中国医学科学院阜外医院	殷伟贤	台湾振兴医疗财团法人振兴医院
宋俊贤	北京大学人民医院	于 波	哈尔滨医科大学附属第二医院
苏 欣	中南大学湘雅二医院	张 锋	北京大学人民医院
隋 准	北京大学人民医院	张存泰	华中科技大学同济医学院附属同济医院
王 帅	中南大学湘雅二医院	张倩辉	河北省人民医院
王昌敏	新疆维吾尔自治区人民医院	张雅惠	台湾基督长老教会马偕医疗财团法人马偕纪念医院
王建安	浙江大学医学院附属第二医院	张媛媛	北京大学人民医院
王晶桐	北京大学人民医院	赵 冬	首都医科大学附属北京安贞医院
王禄娅	首都医科大学附属北京安贞医院	赵性泉	首都医科大学附属北京天坛医院
王天乐	中南大学湘雅二医院	郑 倩	中南大学湘雅二医院
王尹曼	复旦大学附属中山医院	周梦戈	首都医科大学附属北京安贞医院
王宇辉	北京大学心血管研究所	周翔海	北京大学人民医院
吴娜琼	中国医学科学院阜外医院	周玉杰	首都医科大学附属北京安贞医院
伍 莎	中南大学湘雅二医院	朱建华	浙江大学医学院附属第一医院
夏良裕	中国医学科学院北京协和医院	邹玉宝	中国医学科学院阜外医院
鄢盛恺	北京中日友好医院		
严晓伟	中国医学科学院北京协和医院		

序

根据我国卫生行政部门和疾病控制中心 2014 年 8 月发布的我国心血管疾病患病率和病死率的流行病学调查,我国心血管疾病病死率占全人口总死亡率的 47% 左右。据这个统计,大概每 10 秒钟左右就有一个患者因为心血管疾病死亡,需要进一步加强这方面的防治工作。中华医学会心血管病学分会牵头制定了针对心血管疾病的各种指南与专家共识,包括高血压、心力衰竭、冠心病介入等等。在国外,像美国几乎每年都有新的指南经实践后修订补充发布,根据每年发病的情况、临床的进展不断地更新指南,据此指导具体的临床医疗活动。所以,近年来,美国的病死率已经有所下降。在这方面,我国仍需要加强。

目前我国的传统医疗模式仍重治轻防,大量的财力物力和时间投入到已经得病患者的救治和疾病终末期治疗,所出版的书籍也大多针对某一治疗技术或方法的应用与进展。为改变这一现状,需要临床工作者重视预防,有浓厚的预防意识,推动政府的预防措施。我国目前缺乏成体系的高水平心血管疾病防治一体的相关书籍,临床

医生迫切需要预防-治疗-康复的连贯知识体系和技能培训。国家出版基金项目、“十三五”国家重点出版物出版规划项目“心血管疾病规范化防治——从指南到实践”丛书的出版,将提高我国心血管疾病医生的整体防治意识与技能,并解决随个体经验及技术水平不同,治疗存在的随意性,缺乏规范化指导的现状,对于临床医生的决策提供一个来自指南的比较规范化的意见,在指南、专家共识与具体临床防治实践之间架起一座桥梁,从而提高指南的利用效力,对于当前我国心血管疾病防治事业的发展来说,对于改善我国广大群众心血管疾病的高发病率、高死亡率的现状来说,都具有非常重要的意义。

本丛书的作者团队由我国心血管疾病防治领域的顶级专家组成,具有先进的防治理念与丰富的临床实践经验,在我国心血管疾病防治事业的发展中做出了卓越的贡献。本丛书将进一步对他们多年来的防治经验进行总结、升华,并传播于读者,将会成为推动我国心血管医生全面提高防治技能的一笔宝贵财富。



2016 年 6 月

前言

众所周知，以冠心病为主的心血管疾病已经成为全球范围内导致成人死亡的首要原因。大量的流行病学研究和前瞻性随机临床试验证实，血脂异常是冠心病最主要的危险因素之一，有效控制血脂异常可显著降低冠心病的发病率和死亡率。因此，目前国内外权威指南一致将调脂治疗作为冠心病人群的核心防治措施。然而全世界许多国家尤其是我国对血脂异常的知晓率、治疗率和控制率仍不尽如人意，而且在调脂治疗医疗实践中尚存在认识误区，使临床实践和医学指南之间存在鸿沟。

《血脂异常规范化防治——从指南到实践》作为“心血管疾病规范化防治——从指南到实践”系列丛书的一部分，在立足国内外最新医学指南的基础上，结合我国的临床实际情况，对血脂异常和动脉粥样硬化的发生、发展、诊断、治疗以及预防进行全面阐述，不仅包含指南推荐的规范化诊治措施，更融入本研究领域的最新探索和研究结果、争论的热点问题、认识误区、医疗实践中诊治困惑等，从新视角、新高度规范化指导血脂异常的防治，及早对冠心病的上游危险因素——血脂

异常进行有效干预。

在本书编写的过程中，秉承“权威性、规范性、指导性、实用性”原则，力争编写适合我国国情和广大临床医生的血脂异常防治用书，提高血脂异常防治的临床水平，尽可能缩小血脂异常防治的医学指南与临床实践之间的差距。另外，本书摒弃了重治轻防的传统医疗模式，重视预防环节，贯彻“治未病”的理念。

本书从基础理论到临床实践，涵盖了血脂异常基础概述、血脂异常及动脉粥样硬化的检测与评估、血脂异常的分类及危险分层、血脂异常的治疗、动脉粥样硬化性心血管疾病的临床处置以及特殊人群的调脂治疗六大部分，编写体系新颖、内容详实、重点突出，具有很强的实用性和可读性。

在本书的编写过程中，非常感谢各位编者的辛勤付出，感谢出版社全体同仁给予的倾力支持，为本书的高质量出版奠定了最坚实的基础。如有错误和不当之处，敬请各位读者朋友们谅解并勘正。相信本书一定会成为心血管内科、内分泌科、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。

陈 红

2017年5月

目 录

第一部分 血脂异常基础概述

第一章 血脂及脂蛋白概述	2	第九章 遗传因素对血脂异常影响的中国人群研究	41
第二章 饮食中的脂肪、胆固醇与心血管疾病	4	第十章 脂代谢相关基因突变与冠心病	46
第三章 高密度脂蛋白及高密度脂蛋白胆固醇	11	第十一章 高脂血症的动物模型	54
第四章 富含三酰甘油（甘油三酯）的脂蛋白	14	第一节 高脂血症动物模型的类型	55
第五章 极低密度脂蛋白及其亚型与动脉粥样硬化疾病的关联性	17	第二节 环境因素改变诱发的高脂血症动物模型	55
第六章 树突状细胞与动脉粥样硬化的炎症机制	24	第三节 遗传因素改变诱发的高脂血症动物模型	57
第七章 动脉粥样硬化原因的新认识——木乃伊CT检查结果的启发	29	第四节 高脂血症动物模型的应用	63
第八章 脂肪分布与心血管疾病的危险	33	第十二章 动脉粥样硬化的动物模型	67
		第十三章 高脂血症的基因组学	79
		第十四章 microRNAs 在胆固醇代谢中的调控作用研究进展	81

第二部分 血脂异常及动脉粥样硬化的检测与评估

第十五章 脂质、脂蛋白和载脂蛋白的检测与临床意义	88	第二节 空腹血液标本检测血脂	95
第一节 脂质的检测	88	第三节 非空腹血液标本检测血脂	96
第二节 脂蛋白的检测	89	第四节 空腹和非空腹血脂检测的合理选择与应用	98
第三节 载脂蛋白的检测	90	第十七章 影响血脂检测的因素	101
第四节 血脂测定项目的合理选择与临床应用	91	第十八章 冠状动脉粥样硬化狭窄性病变的功能学评价	107
第十六章 空腹与非空腹血脂检测的临床应用	95	第十九章 冠状动脉腔内影像学评价与选择	113
第一节 血脂检测的影响因素	95	第二十章 冠状动脉粥样硬化斑块的病理影像学	120

第三部分 血脂异常的分类及危险分层

第二十一章 血脂异常的分类及常见病因	126	现状	135
第二十二章 血脂异常的临床表现	128	第二十四章 血脂异常的筛查和危险分层	141
第二十三章 亚太地区血脂异常的流行		第二十五章 继发性血脂异常	143

第一节 药物源性血脂异常	143	第四节 饮酒对血脂代谢的影响	152
第二节 肾脏病与血脂异常	148	第五节 胆汁淤积性肝病与血脂代谢异常	155
第三节 血脂异常与结缔组织病	149		

第四部分 血脂异常的治疗

第二十六章 降胆固醇治疗的历史进程	168	第三十八章 他汀与非他汀类药物治疗的临床决策	289
第二十七章 调脂治疗防治心血管疾病的临床试验	173	第一节 动脉粥样硬化性心血管疾病药物干预的靶点	289
第二十八章 全球血脂异常相关指南纵览	198	第二节 防治动脉粥样硬化性心血管疾病的危险分层与治疗目标值	290
第二十九章 治疗性生活方式改变	202	第三节 他汀类药物为主、非他汀类药物为辅的治疗决策	292
第三十章 限制食物来源胆固醇的争议与共识	207	第三十九章 新型调脂药物	297
第三十一章 摄入反式脂肪酸与心血管疾病风险	211	第一节 PCSK9 抑制剂	297
第三十二章 血脂异常的药物性治疗	217	第二节 依折麦布	302
第三十三章 不同类型血脂异常的治疗	237	第四十章 血脂净化治疗	311
第三十四章 中国人群他汀治疗的药物流行病学	264	第四十一章 脂蛋白相关磷脂酶 A ₂ 抑制剂治疗冠心病的尝试	316
第三十五章 海峡视角：2017 年台湾高危患者血脂治疗指导	269	第四十二章 基因与基因组药物学指导的调脂药物临床应用	322
第三十六章 他汀类药物安全性的新评价	275		
第三十七章 他汀类药物相关自身免疫性肌病	283		

第五部分 动脉粥样硬化性心血管疾病的临床处置

第四十三章 急性冠脉综合征的调脂策略	332	第二节 上肢动脉粥样硬化的诊疗策略	345
第四十四章 缺血性卒中的血脂管理	337	第三节 下肢动脉粥样硬化的诊疗策略	348
第四十五章 外周动脉粥样硬化的诊疗策略	344	第四节 肠系膜动脉粥样硬化的诊疗策略	353
第一节 颈动脉和椎动脉粥样硬化的诊疗策略	344	第五节 肾动脉粥样硬化的诊疗策略	356

第六部分 特殊人群的调脂治疗

第四十六章 糖尿病和代谢综合征患者的调脂治疗	362	第四十九章 老年人的调脂治疗	378
第四十七章 高血压患者血脂异常的管理和治疗	368	第五十章 女性人群血脂异常的管理和治疗	392
第四十八章 慢性肾脏病患者的调脂治疗	375	第五十一章 儿童与青少年血脂异常的诊断与治疗	396
索引	402		

第一部分

血脂异常基础概述

第一章 血脂及脂蛋白概述

血脂是血浆中的胆固醇、三酰甘油（甘油三酯）（TG）和类脂（如磷脂）等的总称。与临床密切相关的血脂成分主要是胆固醇和 TG，其他还有磷脂和与白蛋白结合的游离脂肪酸等。在人体内胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯形式存在。TG 是甘油分子中的 3 个羟基被脂肪酸酯化而形成的。血脂不溶于水，必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白（Apo）结合形

成脂蛋白，才能溶于血液并被运输至组织进行代谢。

应用超速离心方法可将血浆脂蛋白分为：乳糜微粒（CM）、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）。此外，还有一种脂蛋白称为脂蛋白（a）[Lp（a）]。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能见（表 1-1）^[1-2]。

表 1-1 血浆脂蛋白的分类、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
极低密度脂蛋白 (VLDL)	<1.006	30~80	甘油三酯	B ₁₀₀ 、E、Cs	肝合成	转运内源性甘油三酯至外周组织，经酯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 中甘油三酯经酯酶水解后形成	属 LDL 前体，部分经肝摄取
低密度脂蛋白 (LDL)	1.019~ 1.063	20~27	胆固醇	B ₁₀₀	VLDL 和 IDL 中甘油三酯经酯酶水解后形成	胆固醇的主要载体，经 LDL 受体介导而被外周组织摄取和利用，与动脉粥样硬化性心血管疾病直接相关
高密度脂蛋白 (HDL)	1.063~ 1.21	5~17	磷脂、胆 固醇	A-I、A-II、 Cs	肝和小肠合成，由 CM 和 VLDL 脂解后表面物衍生	促进胆固醇从外周组织移去，转运胆固醇至肝或其他组织再分布，HDL-C 与冠心病呈负相关
脂蛋白（a） [LP（a）]	1.05~ 1.12	26	胆固醇	B ₁₀₀ 、（a）	肝合成	可能与冠心病相关

一、乳糜微粒

乳糜微粒（chylomicron，CM）是血液中颗粒最大的脂蛋白，主要构成是 TG（近 90%），因而其密度也最低。正常人空腹 12 h 后采血时，血清中无 CM。餐后以及某些病理状态下血液中含有大量的 CM 时，因其颗粒大能使光发生散射，

血液外观混浊。将含有 CM 的血清放于 4℃ 静置过夜，CM 会漂浮到血清表面，状如奶油，此为检查有无 CM 存在的简便方法。

二、极低密度脂蛋白

极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，VLDL）由肝合成，其 TG 含量约占 55%，

胆固醇含量为 20%，磷脂含量为 15%，蛋白质含量约为 10%。由于 CM 和 VLDL 中都是以含 TG 为主，所以将其统称为富含 TG 的脂蛋白 (TRL)。在没有 CM 存在的血清中，其 TG 的水平主要反映 VLDL 的多少。由于 VLDL 分子比 CM 小，空腹 12 h 的血清清亮透明，当空腹血清 TG 水平 $>3.3 \text{ mmol/L}$ (300 mg/dl) 时，血清才呈乳状光泽直至混浊。

三、低密度脂蛋白

低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 由 VLDL 转化而来，LDL 颗粒中含胆固醇酯 40%、游离胆固醇 10%、TG 6%、磷脂 20%、蛋白质 24%，是血液中胆固醇含量最多的脂蛋白，故称为富含胆固醇的脂蛋白。血液中的胆固醇约 60% 存在于 LDL 内，单纯性高胆固醇血症时，血清胆固醇浓度的升高与血清 LDL-C 水平呈平行关系。由于 LDL 颗粒小，即使 LDL-C 的浓度很高，血清也不会混浊。LDL 中的载脂蛋白 95% 以上为 ApoB₁₀₀。根据颗粒大小和密度高低不同，可将 LDL 分为不同的亚组分。LDL 将胆固醇运送到外周组织，大多数 LDL 由肝细胞和肝外的 LDL 受体进行分解代谢。

四、高密度脂蛋白

高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 主要由肝和小肠合成。HDL 是颗粒最小的

脂蛋白，其中脂质和蛋白质部分几乎各占一半。HDL 中的载脂蛋白以 ApoA-I 为主。HDL 是一类异质性的脂蛋白，由于 HDL 颗粒中所含的脂质、载脂蛋白、酶和脂质转运蛋白的量和质各不相同，采用不同分离方法，可将 HDL 分为不同的亚组分。这些 HDL 亚组分在形状、密度、颗粒大小、电荷和抗动脉粥样硬化特性等方面均不相同。HDL 将胆固醇从周围组织 (包括动脉粥样硬化斑块) 转运至肝进行再循环或以胆酸的形式排泄，此过程称为胆固醇逆转运。

五、脂蛋白 (a)

脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 是利用免疫方法发现的一类特殊的脂蛋白。Lp (a) 的脂质成分类似于 LDL，但其所含的载脂蛋白除一分子 ApoB₁₀₀ 外，还含有另一分子载脂蛋白 Apo (a)。有关 Lp (a) 合成和分解代谢的确切机制目前了解尚少。

(陆国平)

参考文献

- [1] 赵水平. 血脂学研修全集. 长沙: 中南大学出版社, 2014, 1: 2-107.
- [2] Christie M. Ballantyne. Basic Mechanisms. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd Ed. New York: Elsevier Inc. 2015.

第二章 饮食中的脂肪、胆固醇与心血管疾病

根据《全球疾病负担报告》显示,2013年美国30.8%死亡归因于心血管疾病(CVD)^[1]。根据《中国心血管疾病报告2014》《中国心血管疾病报告2015》,2013年、2014年中国CVD死亡率均占据疾病死亡的首位,这两年农村CVD死亡率分别为44.8%^[2]、44.60%^[3],城市CVD死亡率分别为41.9%^[1]、42.51%^[2],而且目前似乎仍呈上升趋势。CVD疾病负担日益加重,已成为重大公共卫生问题。

CVD中以动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)为多见,其根本的病理生理机制就是动脉粥样硬化。目前业已证明,动脉粥样硬化与血脂相关,其中高胆固醇血症是ASCVD的致病性危险因素之一。原发性血脂异常的原因有遗传基因缺陷或其他微小基因突变,或饮食因素即高胆固醇,或高饱和脂肪酸摄入以及热量过多引起肥胖^[4]。

血脂代谢紊乱被认为是动脉粥样硬化最重要的危险因素,血清总胆固醇、三酰甘油(甘油三酯)、LDL-C水平的升高及HDL的降低被认为与冠心病及缺血性脑卒中风险增高相关。血脂在血浆中不以自由状态存在,必须与载脂蛋白结合后成为脂蛋白才能在体内转运。脂蛋白一般分为四类:高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒(CM),在机体内发挥不同的作用。在整个代谢过程中,LDL是转运胆固醇的主要形式,是“不好的胆固醇”。HDL主要功能是参与胆固醇的逆向转运,将胆固醇转运至肝,在肝内转化为胆汁酸或直接通过胆汁排出体外,被认为是“好的胆固醇”。胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C质和量的变化及代谢产物,都对CVD产生重要影响。

一、饮食中的脂肪与胆固醇

脂类是脂肪及类脂的总称。脂肪是三脂肪酸甘油酯或称甘油三酯,而类脂包括固醇及其酯、磷脂及糖脂等。脂肪来源于烹调用油脂和食物本身所含的油脂,除食用油含约100%的脂肪外,含脂肪丰富的食品为动物性食物和坚果类。所有的脂肪均由饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸三种脂肪酸按不同比例混合组成。含胆固醇较高的食物有畜肉内脏、禽类内脏、蛋黄、奶酪等,而且同时脂肪含量也高^[5]。健康成年人每日摄入的胆固醇若增加100 mg,男性血液胆固醇水平将增高0.038 mmol/L,而女性增加0.073 mmol/L。研究发现饮食中脂肪的数量和类型比胆固醇本身的数量更能影响血胆固醇水平。其一,来源于动物或植物中过多总脂或过多饱和脂肪可刺激机体代谢产生超出需要的胆固醇。其二,饮食中不饱和脂肪能降低血胆固醇水平。饱和脂肪酸摄入量过高亦可导致血总胆固醇、LDL-C升高,继发引起动脉粥样硬化,增加患者CVD的风险^[6]。而且进食饱和脂肪的同时也食入了较多的胆固醇,进一步加重了CVD的风险。

依据饮食中脂肪与胆固醇的效应,可以将对敏感人群具有潜在升高血总胆固醇水平作用的食物分为两种类型:一类是含高饱和脂肪比例的食物,如黄油、肥肉、全脂奶制品、可可果和固态食用油。它们能刺激机体代谢产生更多胆固醇。另一类是含高胆固醇的食物(它们通常也含高的饱和脂肪),当超出机体调节能力时亦能增加血胆固醇水平。这一类食物有:蛋黄、肥肉(特别是内脏)、海鲜、全脂奶制品、黄油、一些方便食

品、猪油等^[6]。

依照我国传统的饮食习惯,日常生活中我们并不经常或大量食用上述含有脂肪或胆固醇较高的食物。但近年来,随着人们生活水平的提高,脂肪与胆固醇的摄入量较前明显增加,由此而带来的高脂血症发生率明显增高。

二、甘油三酯来源及与 ASCVD 的关系

甘油三酯由甘油和脂肪酸组成,主要作用是储存能量与提供能量。人体内,甘油三酯主要在肝和小肠合成,以肝合成能力最强,合成后即分泌入血。小肠黏膜则主要利用脂肪消化产物再合成甘油三酯,连同合成及吸收的磷脂及胆固醇,加上载脂蛋白形成新生的乳糜微粒(CM),经淋巴进入血循环,与HDL进行载脂蛋白的交换,形成成熟的CM。经进一步代谢,CM内核的甘油三酯90%以上被水解、释出,被机体组织利用,而表面的载脂蛋白、磷脂、胆固醇离开CM,形成新生的HDL;CM颗粒逐步变小,最后转变为富含胆固醇酯的CM残粒。在脂肪的代谢过程中,脂肪与胆固醇的关系密不可分。另外,脂肪组织是机体合成甘油三酯的另一重要组织,它可利用食物脂肪中的脂肪酸合成甘油三酯。

甘油三酯的性质和特点主要取决于脂肪酸。源于食物的脂肪酸称为外源性脂肪酸,是人体内脂肪酸的主要来源,在体内可通过改造加工被人体利用。同时,机体还可以利用糖和脂蛋白转变为脂肪酸,称为内源性脂肪酸,而葡萄糖来源为主要途径。内源性及外源性脂肪酸均用于甘油三酯的生成,以贮存能量。在一定条件下,脂肪酸在肝和肌肉组织进行氧化释放能量^[7]。

血浆中甘油三酯主要存在于CM和VLDL中,CM和VLDL统称为富含甘油三酯的脂蛋白(TRL),是运输内源性甘油三酯的主要形式。血甘油三酯升高常反映CM、VLDL残粒及小颗粒高密度的LDL(sLDL)增多,这些残粒脂蛋白均具有致AS作用^[8-9]。

Weintraub发现空腹血脂水平正常的CVD患者,其餐后的CM及残粒的清除和血浆甘油三酯

水平的恢复均延迟。考虑CVD患者存在甘油三酯代谢障碍,血浆甘油三酯的水平与心血管疾病相关^[10]。有meta分析显示,经过校正传统的危险因素、HDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)后,甘油三酯与CVD关系减弱^[11]。而Patsch等进行的冠状动脉造影相关的病例对照研究中,在校正了总胆固醇、LDL-C和HDL-C之后,得出结论:甘油三酯仍然是CVD的独立危险因素^[12]。Patel进行的研究亦进一步证实,高甘油三酯血症与冠心病、脑卒中独立相关^[13]。2007年英国的Sarwar等荟萃了26万人群的27个流行病学调查研究,再次证实了高甘油三酯是代谢性CVD的独立危险因素^[14]。

三、胆固醇来源及其与 ASCVD 的关系

胆固醇是动物组织细胞必不可少的物质,它不仅是细胞膜的重要组分,同时也是合成胆汁酸、维生素D以及类固醇激素的前体物质。人体内的胆固醇有两个来源:一是内源性,成年人除脑组织外各种组织都能合成胆固醇,主要由肝利用乙酰CoA合成,每天合成的胆固醇约1.0~1.2g,是人体内胆固醇的主要来源,约占总合成量的70%~80%。二是外源性的,即机体通过食物摄取。经饮食摄入胆固醇的吸收率只有30%,仅占体内合成胆固醇的1/7~1/3。而且随着食物胆固醇含量的增加,吸收率还要下降^[7]。生理状态下,机体可通过减少内源性胆固醇的合成来平衡外源性胆固醇的吸收增加,但长期的高脂饮食可导致血脂升高,机制可能为①大量甘油三酯的摄取,使小肠经外源性途径摄取CM增加,最终转变为LDL-C;②摄入胆固醇增加,使肝胆固醇含量增高,LDL受体表达相对不足,脂质代谢减少;③肝经内源性途径合成VLDL增加^[15]。

目前已明确动脉粥样硬化是大多数CVD的病理基础。在对动脉粥样硬化斑块形成发病机制的阐述上曾有多种学说,其中最具说服力的是“胆固醇学说”,其实质就是胆固醇代谢障碍。

1910年德国的化学家温道斯在人体尸体中发现了动脉粥样硬化斑块内的大量胆固醇沉积。1913

年俄罗斯病理学家阿尼兹科夫^[16]用高胆固醇饮食在短期内诱发了动脉粥样硬化病变,认为动脉粥样斑块的发生、发展取决于血液中胆固醇升高的程度及升高持续的时间,同时得出大幅度降低胆固醇水平可以逆转斑块。阿尼兹科夫进一步从病理生理学角度揭示血胆固醇水平升高可促发动脉粥样硬化形成,胆固醇代谢异常是动脉粥样硬化发生的关键因素。自此,胆固醇与 CVD 的关系逐步成为热点。1984 年发表的 Framingham 心脏研究^[17]显示:血清总胆固醇水平与冠心病事件呈显著正相关,总胆固醇水平每升高 1%,冠心病事件风险增加 2%;总胆固醇降低 1%,急性心肌梗死减少 2%。从 Framingham 心脏研究得出的重要理念是,“没有胆固醇就没有冠心病”,动脉粥样硬化性疾病是可以预防的。1990 年 MRFIT 研究结果^[18]公布:总胆固醇水平每降低 1%,冠心病死亡危险降低 2%。美国这两个有关 CVD 危险因素的研究具有里程碑意义,奠定了现代“胆固醇理论”。

有基础实验^[19-20]观察到实验组动物经过 8 周的高脂高胆固醇饮食即造成动物体内甘油三酯、胆固醇、LDL-C 明显升高,继而主动脉粥样硬化斑块形成。而经过高胆固醇饮食形成动脉粥样硬化动物模型,改为低胆固醇饮食一段时间后,动脉粥样病变的脂纹与斑块面积明显减少,动脉内胆固醇及胆固醇酯含量显著降低。Lifestyle Heart Trial 和 Heidelberg Exercise/Diet Study 两项研究均观察到冠心病患者通过控制饮食和增加活动等改善生活方式的方法使 LDL-C、总胆固醇或和甘油三酯水平明显下降,冠状动脉粥样硬化病变均有不同程度改善^[21-22]。

另有 1977 年的一项流行病学研究,单单从饮食改变上为胆固醇学说提供了更有力的证据。第二次世界大战前后,大批日本人移民美国夏威夷岛和加州,他们的饮食结构也随之改变。Robertson 医生通过跟踪随访,最终发现针对同一人群,仅仅由于饮食结构的改变,血总胆固醇水平升高,心脏病发病率随之上升^[23]。而当通过饮食控制胆固醇水平时,冠心病的发病率明显下降。CPPT 研究通过降脂药胆酸螯合剂,第一次证明了有针对性地降低血

中胆固醇,可以有效预防 CVD 的发生^[24]。

研究表明,当总胆固醇超过一定程度时,冠心病的发病率随总胆固醇水平的升高而增加。LDL-C 是胆固醇的主要载体,因血浆中约有 70% 胆固醇存在其中,LDL 又被称作富含胆固醇的脂蛋白,被认为是所有血浆脂蛋白中最主要的致动脉粥样硬化性脂蛋白。大量的临床资料已证实,总胆固醇和 LDL-C 的升高是冠心病最主要的独立危险因素^[25]。基于广泛的基础和临床研究,目前 LDL-C 成为多个国家降脂指南推荐的降脂治疗的第一靶标。无论基线 LDL-C 水平如何,只要降低 1.0 mmol/L 的 LDL-C,就可带来 20% 左右的心血管获益^[26]。

自他汀类药物的研发以来,大量的证据已经证明 LDL-C 降幅和心血管风险呈线性相关性^[27-28]。2014 年 11 月 17 日在美国心脏协会(AHA)大会上公布的大型临床试验 IMPROVE-IT 研究结果,进一步论证了胆固醇理论的重要性。该研究提示 ASCVD 的二级预防能够从他汀联合依折麦布进一步降低 LDL-C 水平中获益,再一次证明了针对 ASCVD 患者 LDL-C “低一些更好”,充分证明了只要降低了胆固醇水平就可以减少心血管事件风险,降胆固醇手段不重要,降幅更重要^[29]。

四、饱和脂肪酸

饱和脂肪酸指没有双键的脂肪酸。饱和脂肪酸含量高的脂肪在室温下通常是固态的。主要食物来源包括动物制品,如肉和乳制品,另外有热带油类,如椰子油、棕榈油。

饮食与 CVD 的关系中饱和脂肪有重要作用。有人认为影响血清胆固醇的主要营养成分是饱和脂肪酸及膳食胆固醇,以及因膳食热量的摄入与消耗不平衡而导致的超重和肥胖^[6]。最初于 1970 年发表的“七国研究”^[30]首先确立了膳食摄入的饱和脂肪酸与血脂上升、心脏病发病率增加存在相关性。研究表明,饱和脂肪酸有升高血清胆固醇和 LDL-C 的作用。因此认为,多吃含饱和脂肪酸的食物会增加心血管疾病风险。Williams 评估了 15 个欧洲国家心血管疾病患病率,认为适当减

少饱和脂肪酸而替代以不饱和脂肪酸,可以降低血胆固醇及 LDL-C,并减少了 CVD 事件及 CVD 相关死亡^[31]。Brousseau 等进行的动物研究发现,减少饮食中饱和脂肪,并以含 ω -3、 ω -6 系列的多不饱和脂肪酸替代,能够降低甘油三酯、总胆固醇及 LDL-C 水平,同时升高 HDL-C 水平^[32]。另有多项研究发现 ω -3 脂肪酸有抗炎、抑制血小板聚集、扩张血管、降脂作用,能够显著降低血清 VLDL 的合成,进而降低甘油三酯、总胆固醇及 LDL-C 水平,同时升高 HDL-C 水平^[32-33]。但也有研究提示 ω -3 脂肪酸可以升高 LDL-C 水平及 LDL/HDL 比率,而 HDL 水平本身无明显变化^[34]。目前研究者大多支持饮食中 ω -3/ ω -6 不饱和脂肪酸比值控制在一定范围内,是比较健康的膳食模式^[35]。《中国成人血脂异常防治指南(2007 版)》^[36]中指出: ω -3 脂肪酸制剂能降低甘油三酯和轻度升高 HDL-C,对总胆固醇和 LDL-C 无影响。当用量为 2~4 g/d 时,可使甘油三酯下降 25%~30%。并建议高纯度的 ω -3 脂肪酸制剂可用于临床调脂治疗。

回顾美国多年的 CVD 数据,美国自 1980 年发布居民膳食指南强调降低居民脂肪、特别强调限制饱和脂肪的摄入量一段时间后,20 世纪 90 年代以来的全国平均胆固醇、LDL-C 水平较前明显下降,ASCVD 患病率及死亡率呈现明显下降趋势^[37-38]。目前的资料显示,控制饱和脂肪摄入量,ASCVD 获益是明确的。

五、膳食指南推荐及解读

1. 反式脂肪酸

反式脂肪酸是与植物性食物中自然存在的不饱和脂肪酸结构不同的不饱和脂肪酸,主要来源包括在加工食品过程中使用的部分氢化植物油中,如甜品、微波爆米花、冷冻披萨、人造黄油和咖啡奶精。反式脂肪酸也天然存在于反刍动物(如牛、羊)性食品中,例如奶制品、牛肉和羊肉。因为反式脂肪酸天然存在的量较少,主要为人工制造,可升高 LDL,增加 CVD 风险^[39-40]。2015 年版最新的美国指南指出因不可避免地食物中

摄入反式脂肪酸,但厂家及食品制造商已经在减少添加反式脂肪酸,故指南中仅是建议尽可能少地摄入反式脂肪酸。而我国 2016 年版居民膳食指南比较严格,建议每日反式脂肪酸摄入量不超过 2 g。

2. 饱和脂肪酸

婴幼儿期人体需要饱和脂肪酸帮助生长发育,但 2 岁及以后人体可以不再需要从膳食中摄入饱和脂肪酸。含有饱和脂肪酸的食物热量较大,很容易热量超标,因此要限制摄入量。另外,目前有证据显示过多摄入饱和脂肪酸与胰岛素抵抗^[41]、早老年痴呆症^[42-43]、癌症^[44]等风险增加有关,而胰岛素抵抗与 ASCVD 之间密切相关,推测饱和脂肪酸与 ASCVD 之间必定有某种联系,但其中的病理生理机制仍需进一步研究阐述。因饱和脂肪酸对机体健康存在致病风险,故在当前的膳食指南中对其摄入量是有明确限制的。2016 年中国居民膳食指南建议每天摄入饱和脂肪酸来源的能量少于总能量的 8%,而 2015 年版美国居民膳食指南定量为:少于总能量的 10%。两个指南虽然文字表述不同,对膳食建议的核心内容都是:控制热量摄入,平衡膳食模式。

3. 胆固醇

美国新版膳食指南指出 1 岁及以上的人体足以合成满足日常所需的胆固醇量,没必要从食物中摄取,应尽可能少地从食物中摄入胆固醇。该指南建议聚焦于健康的膳食模式及其食物和营养素特性,未限制胆固醇摄入量,但并不意味着健康膳食模式中胆固醇不重要了。因血液胆固醇与 CVD 的关系是确凿的,对于具有慢性病或血脂偏高的成年人,仍需注意,绝不能无节制地摄入膳食胆固醇。在美国指南对应的十二个能量水平的膳食模式中,每日胆固醇的量大致在 100~300 mg,胆固醇摄入量与既往指南一致(2014 年指南推荐限制胆固醇<300 mg/d)。但至于未明确限制膳食中胆固醇摄入量的原因,可能有以下原因:①膳食模式要考虑到多种食物成分的相互作用,身体情况受健康膳食模式的整体影响,而不应只关注于食物中一个孤立的营养成分。②还需要更多的研究来证明膳食胆固醇与血胆固醇之间的剂量反应关系,目前尚没有充分的证据去量化