



实用血脂学

主编 迟家敏

 人民卫生出版社

实用血脂学

主 编 迟家敏

副主编 孙美珍 黎 健 何 青

编 者 (按编写章节先后顺序排列)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实用血脂学/迟家敏主编. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 10

ISBN 978 - 7 - 117 - 13167 - 4

I. ①实… II. ①迟… III. ①高脂血症 - 研究
IV. ①R589. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 172000 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

实用血脂学

主 编: 迟家敏

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 北京市文林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 38

字 数: 944 千字

版 次: 2010 年 10 月第 1 版 2010 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13167 - 4/R · 13168

定 价: 69.00 元

打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

慢性非传染性疾病(简称慢性病)已成为当前危害人类健康的主要疾病,其中心血管病的发病率、患病率与死亡率均呈上升趋势。众所周知,血脂异常,尤其是低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)升高是心血管疾病的脂类危险因素,它可通过健康的生活方式及药物加以预防和控制。2007年《中国成人血脂异常防治指南》强调,血清LDL-C在高危人群 $<2.59\text{ mmol/L}$,极高危人群 $<2.07\text{ mmol/L}$ 。但目前我国血脂控制现状与指南建议仍存在不少差距,可能与患者的依从性、经治医生的业务水平、药物的疗效等多种因素有关。对我国10余个城市的三级医院1000余名临床医生的调查显示,有36%不了解调脂治疗首要目标是多少,35.6%不太清楚哪些人需要检测血脂,25.4%仅依靠化验单注明的参考值判断血脂异常与否,9.3%使用疗效不确切的调脂药物对患者进行治疗,40%左右不了解复查血脂的间期,27%不清楚监测已用药患者检查安全性方面的指标。《实用血脂学》的出版,将有利于丰富临床医生对血脂异常防治知识及其血脂治疗的达标率,纠正血脂异常及危险因素,降低心血管事件,保护人类健康。

诚然,通过编写《实用血脂学》,我们纳入了有关该领域研究及临床的一些新理论、新观点,结合作者多年的临床实践经验加以提炼、总结和升华,将为临床工作者遇到的问题提供帮助。《实用血脂学》从实用角度出发,力求内容新颖、简明、图文并茂,内容包括血脂代谢的基础、临床和治疗共三篇59章;血脂的基础篇由多年从事血脂研究的人员编写,临床和治疗篇起用了经验丰富的各临床科室的医师编写。本书适用于各科室临床医务工作者及广大医学生和研究生查阅参考。

在编写过程中,本书难免会有缺点、错误,敬请广大读者批评指正。

卫生部北京医院 迟家敏 孙美珍 黎健 何青

2010年9月12日于北京

目 录

第一篇 血脂及其代谢异常的基础

第1章 血脂的概念	3
第1节 脂质、脂蛋白、载脂蛋白及其代谢相关受体和酶	3
第2节 血脂异常	7
第3节 实验室检测的血脂指标	7
第2章 脂蛋白代谢	11
第1节 乳糜微粒的合成与代谢	11
第2节 极低密度脂蛋白的代谢	14
第3节 低密度脂蛋白代谢	17
第4节 高密度脂蛋白代谢	18
第3章 载脂蛋白的代谢及功能	23
第1节 载脂蛋白A族	24
第2节 载脂蛋白B族	26
第3节 载脂蛋白C族	27
第4节 载脂蛋白E	30
第5节 载脂蛋白(a)	31
第4章 脂蛋白代谢受体、酶和相关蛋白	33
第1节 脂蛋白代谢受体	33
第2节 脂蛋白代谢酶	38
第3节 脂蛋白代谢相关蛋白	41
第5章 我国血脂异常的流行病学	46
第1节 国人血脂水平流行病学特点	46
第2节 血脂水平分层	48
第3节 国人血脂异常流行病学特点	50
第6章 血脂异常的病因及其发病机制	54

第 1 节	高胆固醇血症的病因及发病机制	54
第 2 节	高甘油三酯血症的病因及发病机制	57
第 3 节	混合型高脂血症的病因及发病机制	60
第 4 节	低高密度脂蛋白-胆固醇血症的病因及发病机制	62
第 7 章	影响血脂代谢的因素	66
第 1 节	遗传因素	66
第 2 节	饮食结构	70
第 3 节	生活方式	72
第 4 节	饮酒	73
第 5 节	吸烟	75
第 6 节	年龄	77
第 7 节	性别	78
第 8 节	季节与气候	79
第 8 章	血脂代谢异常的分类及其特点	85
第 1 节	载脂蛋白异常血症	85
第 2 节	脂蛋白异常血症	90
第 9 章	餐后血脂异常	97
第 1 节	餐后血脂代谢	97
第 2 节	餐后血脂异常分类	99
第 3 节	餐后血脂异常与动脉粥样硬化	100
第 4 节	餐后脂质异常的治疗	104
附	脂肪耐量试验	107
第 10 章	血脂代谢异常的诊断	115
第 11 章	血脂测定的常规方法	120
第 1 节	血清 TC 和 TG 测定	120
第 2 节	脂蛋白测定	122
第 3 节	载脂蛋白测定	125
第 4 节	血脂检测中应注意的问题	126
附	脂酶测定	128
第 12 章	超速离心和电泳技术在脂蛋白分析中的应用	132
第 1 节	超速离心技术	132
第 2 节	超速离心技术在脂蛋白及其亚类分离中的应用	134
第 3 节	电泳技术	136
第 4 节	电泳在脂蛋白及其亚类测定中的应用	136

第 13 章	血脂、脂蛋白和载脂蛋白测定的参考系统和标准化计划	140
第 1 节	血脂、脂蛋白、载脂蛋白测定参考系统	141
第 2 节	血脂、脂蛋白、载脂蛋白测定标准化计划	145
第 14 章	血脂异常致动脉粥样硬化的基础实验研究	148
第 1 节	LDL-C 与动脉粥样硬化	148
第 2 节	TG/TRL/RLP 与动脉粥样硬化	151
第 3 节	Lp(a) 与动脉粥样硬化	152
第 4 节	HDL 与动脉粥样硬化	153
第 5 节	apoA I 与动脉粥样硬化	156

第二篇 血脂代谢异常的临床

第 15 章	高血压患者的血脂代谢	161
第 16 章	血脂代谢异常与冠心病	165
第 17 章	血脂代谢异常与心脏瓣膜病变	171
第 18 章	血脂代谢异常与缺血性脑血管病	177
第 19 章	血脂代谢与精神疾病	188
第 1 节	血脂代谢异常与精神分裂症	188
第 2 节	血脂代谢异常与抑郁症	191
第 20 章	糖尿病与血脂代谢异常	193
第 21 章	甲状腺功能与血脂代谢异常	205
第 22 章	高尿酸血症和痛风与血脂代谢异常	212
第 23 章	代谢综合征的血脂代谢特点	217
第 24 章	非酒精性脂肪性肝病与血脂代谢异常	232
第 25 章	酒精性脂肪肝与血脂代谢异常	240
第 26 章	高脂血症性急性胰腺炎	250
第 27 章	肾脏疾病患者的血脂代谢	260
第 1 节	异常血脂对肾脏的损害	260
第 2 节	慢性肾病的血脂特点	261
第 3 节	肾病综合征与血脂异常	264
第 4 节	透析患者的血脂代谢	266
第 28 章	成人急、慢性白血病与血脂代谢异常	271
第 29 章	多发性骨髓瘤与血脂代谢异常	280

第 30 章	系统性红斑狼疮与血脂代谢异常	286
第 31 章	类风湿关节炎与血脂代谢异常	294
第 32 章	肿瘤与血脂代谢异常	302
第 33 章	青少年的血脂代谢	310
第 34 章	老年人的血脂代谢	321
第 35 章	围绝经期妇女的血脂代谢	331
第 36 章	妊娠期间血脂特点及其处理	340
第 37 章	血脂致动脉粥样硬化的临床研究	349
第 38 章	药源性血脂代谢异常	360
第 39 章	低胆固醇血症与疾病	372

第三篇 血脂代谢异常的治疗

第 40 章	血脂代谢异常治疗概述	387
第 41 章	血脂代谢异常的生活方式干预	399
第 42 章	血脂代谢异常的饮食疗法	408
第 1 节	脂肪酸的分类、特性与食物来源	408
第 2 节	膳食脂肪的消化、吸收和运转	412
第 3 节	膳食因素对血脂的影响	413
第 4 节	血脂代谢异常的饮食治疗	415
第 43 章	他汀类调节血脂药物	420
第 44 章	肠道胆固醇吸收抑制剂	430
第 45 章	血脂康治疗异常血脂	436
第 46 章	贝特类调节血脂药物	446
第 47 章	烟酸类调节血脂药物	456
第 48 章	其他类调节血脂药物	463
第 1 节	胆酸螯合剂	463
第 2 节	普罗布考	471
第 3 节	ω -3 多不饱和脂肪酸	474
第 49 章	调节血脂代谢异常的中药研究	477
第 50 章	调脂药物的联合应用	488
第 51 章	单纯性高胆固醇血症的治疗	498

第 52 章 单纯性高甘油三酯血症的治疗	506
第 53 章 低高密度脂蛋白血症治疗的探讨	513
第 54 章 混合型血脂代谢异常的治疗	521
第 55 章 难治性血脂异常的治疗	531
第 1 节 家族性高胆固醇血症的治疗	531
第 2 节 严重高甘油三酯血症的治疗	538
第 3 节 高龄患者血脂异常的治疗	539
第 4 节 慢性肾脏疾病患者的调脂治疗	540
第 56 章 调节血脂应注意的问题	548
第 57 章 调脂治疗的思考	556
第 58 章 血脂代谢异常的预防	568
第 59 章 《中国成人血脂代谢异常防治指南》解读	573
索引	583

第一篇

血脂及其代谢异常的基础

第 1 章

血脂的概念

血浆(清)中的脂质统称为血脂,包括胆固醇(cholesterol)、甘油三酯(triglyceride, TG)、磷脂(phospholipid, PL)、脂肪酸(free fatty acids, FFA)等。脂质不溶于水,与载脂蛋白及磷脂等组成亲水性大分子才可在血液中运输并进入组织细胞。脂质与蛋白质组成的脂蛋白颗粒其核心部分是非极性的胆固醇酯与甘油三酯,表面部分是亲水性的蛋白质与磷脂及少量游离胆固醇等极性基团。脂蛋白颗粒中的蛋白质称为载脂蛋白(apolipoprotein, apo)。

第 1 节 脂质、脂蛋白、载脂蛋白及其代谢相关受体和酶

一、脂质的组成、代谢及功能

1. 胆固醇 血清中的总胆固醇(total cholesterol, TC)包括 30% 的游离胆固醇(free cholesterol, FC)和 70% 的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)。卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin: cholesterol acyltransferase, LCAT)是循环中游离胆固醇酯化的主要酶,它转移卵磷脂 sn-2 位的脂肪酰基至胆固醇,生成胆固醇酯和溶血卵磷脂。

机体内的胆固醇来源于食物摄取及生物合成。膳食中胆固醇主要来自动物内脏、蛋黄、奶油及肉类,植物性食品不含胆固醇而含不易为人体吸收的植物固醇,摄入过多可抑制胆固醇的吸收。体内合成胆固醇的部位主要在肝脏(70% ~ 80%)和肠黏膜(10%),其他组织如肾上腺、卵巢、睾丸等也可合成胆固醇。胆固醇的分解代谢在肝脏内进行,大部分可转变为胆汁酸、小部分经肠道内细菌作用转变为粪固醇随粪便排出体外。

胆固醇除作为生物膜及血浆脂蛋白的组分外,还是许多类固醇激素、胆汁酸、维生素 D₃ 等的前体,是机体结构和代谢必不可少的重要成分。当胆固醇代谢失调引起血清胆固醇水平升高、动脉血管壁的粥样硬化斑块中堆积大量胆固醇时,可引起一系列疾病如严重危害人类健康的冠状动脉粥样硬化性心血管疾病等。

2. 甘油三酯 甘油三酯是甘油的三脂肪酸酯,形成甘油三酯的脂肪酸有多种,其中主要是油酸(约占 40% ~ 50%),其次是软脂酸(约占 20% ~ 30%)。一个甘油三酯分子中的脂肪酸可以是同种脂肪酸,也可以是 2 ~ 3 种不同的脂肪酸。因此甘油三酯是一组化合物,而

不是分子组成和结构固定的单一化合物。血清中除甘油三酯外还存在少量甘油二酯、甘油一酯和游离甘油,正常情况下甘油二酯和甘油一酯之和不足甘油三酯的3%,游离甘油约0.11 mmol/L。

血清甘油三酯有两个主要来源:一是饮食脂肪的吸收;二是体内合成。饮食脂肪在消化道水解后被吸收,在肠黏膜重新生成甘油三酯并被组装成亲水性的乳糜微粒(chylomicron, CM)进入血液,运送至脂肪组织或肝脏。内源性甘油三酯在体内主要由肝脏、脂肪组织和小肠合成,其中肝脏的合成能力最强。肝脏利用葡萄糖和脂肪酸合成的甘油三酯以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的形式释放到血液。肝细胞能合成脂肪,但不能储存脂肪。脂肪组织可利用食物脂肪、VLDL中的脂肪酸,更主要以葡萄糖为原料合成脂肪。储存于脂肪细胞中的甘油三酯在脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)的催化下水解并释放出脂肪酸,供给全身各组织细胞摄取利用,称为脂肪动员,也是甘油三酯参与人体能量代谢的过程。

3. 磷脂 含有磷酸根的脂类称为磷脂,主要有两大类:由甘油构成的甘油磷脂和由神经鞘氨醇构成的鞘磷脂,它们都由极性部分和非极性部分组成。

甘油磷脂是机体含量最多的一类磷脂,又可以根据极性集团的不同区分为磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇氨(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、甘油磷脂酸等。鞘磷脂的特点是不含甘油而含鞘氨醇,按照取代基团不同可分为鞘磷脂和鞘糖脂。

机体各种组织(除成熟红细胞外)均可在细胞内质网上合成磷脂,鞘磷脂以脑组织合成最为活跃,它是构成神经组织膜的主要成分。磷脂经各种磷脂酶(A1、A2、B、C和D)作用于分子内部的各个酯键,水解为甘油、脂肪酸、磷酸和各种氨基醇如胆碱、乙醇胺、丝氨酸等,甘油可以转变为磷酸二羟丙酮,参加糖代谢。脂肪酸经 β -氧化作用而分解。各种氨基醇可以参加体内磷脂的再合成。胆碱还可以通过转甲基作用转变为其他物质。鞘磷脂经磷脂酶作用水解产生磷酸胆碱和神经酰胺。

人体所有细胞中都含有磷脂,它是生物膜、神经髓鞘等的结构成分,参与细胞内脂质转运和代谢调节、细胞膜对蛋白质的识别、细胞能量和信息传递等,是体内各种物质代谢不可缺少的物质。

4. 脂肪酸 脂肪酸可分为含双键的不饱和脂肪酸和不含双键的饱和脂肪酸。前者根据双键的数目分为单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。食物脂肪中,单不饱和脂肪酸有油酸、多不饱和脂肪酸有亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸等。根据双键的位置及功能又将多不饱和脂肪酸分为 ω -6系列和 ω -3系列。亚油酸和花生四烯酸属 ω -6系列,亚麻酸、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)属 ω -3系列。

脂肪酸是机体能量的主要来源。它还参与脂质代谢、维持细胞膜的完整,是前列腺素等重要化合物的前体。DHA和EPA因有较强的心血管疾病防治作用而备受重视。

二、脂蛋白分类、组成和功能

脂蛋白因脂质与蛋白质的种类和含量不同,其颗粒大小、分子量、表面带电荷数及密度很不均一,其组成成分一直处于相互交换之中。利用超速离心和电泳可以将脂蛋白分为若干类。超速离心是经典的分离和定义脂蛋白的方法,该法利用各种物质在一定密度的介质中离心时漂浮速率(floatation rate, Sf)不同的原理,按密度从低到高将脂蛋白分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density

lipoprotein, HDL)等四类。HDL还可以分为两个主要亚类 HDL2、HDL3。在某些病理情况下, VLDL 与 LDL 之间可以出现中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)。电泳法是根据脂蛋白表面电荷不同、在电场中迁移速率不同, 将脂蛋白分为乳糜微粒(位于原点)、 β -脂蛋白、前 β -脂蛋白和 α -脂蛋白。还有一类脂蛋白, 由 LDL 颗粒结合一个分子载脂蛋白(a)组成, 称为脂蛋白(a)[Lp(a)], 电泳时位于前 β 位置。

各类脂蛋白含有的蛋白质、游离胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯、磷脂等成分比例和含量不同。脂蛋白中蛋白质含量越高、密度越大, 而脂类含量越多则密度越低。从 CM 到 HDL 密度逐渐增加、颗粒逐渐减小。CM 和 VLDL 都富含 TG, 故统称为富含 TG 的脂蛋白。

1. 乳糜微粒 CM 颗粒最大而密度最低, 可以漂浮在试管的最上层并稳定长达 12 小时。正常人 CM 分解时间快、在血浆中的停留时间为 5~10 分钟, 因此在空腹 12 小时后采血时血清中没有 CM。餐后或某些病理情况下血中有大量 CM 形成乳糜血, 4℃ 静置过夜在血清上层出现白色状如奶油的一层“奶油帽”, 此即 CM。

CM 含 apoB48 不含 apoB100, 还有 apoA I、A II 及少量 apoC。CM 中脂肪占 98%~99%, 其中 85% 为膳食 TG, 还含有磷脂、胆固醇酯及游离胆固醇。CM 主要在小肠合成, 有转运外源性脂肪的功能。至少有两种高脂蛋白血症与 CM 及其残余颗粒的代谢异常有关: 一是脂蛋白脂酶或 apoC II 缺乏使 CM 在血中积聚; 另一是 III 型高脂蛋白血症, 除了 IDL 外, 也会有 CM 残余颗粒积聚, 其可能有 apoE3、E4 缺乏, 因为 apoE2 不能与 E 受体结合。

2. 极低密度脂蛋白 VLDL 是一系列不均一的大颗粒(d 0.95~1.006 g/ml, S_f 20~400), 其所含脂质主要为 TG, 还有少量胆固醇和磷脂; 蛋白质组成主要是 apoB100、apoC (C I、C II、C III) 和 apoE。VLDL 颗粒比 CM 小, 与 CM 统称为富含 TG 的脂蛋白, 其含量增多也可造成血清浑浊。VLDL 主要由肝脏合成及分泌, 随着 VLDL-甘油三酯被水解, 密度逐渐增大至漂浮率为 S_f 60 时, 生物学性质有所改变; S_f 12~60 (d 1.006~1.019 g/ml) 部分称为 IDL, 进一步是转变为 LDL (d 1.019~1.063 g/ml)。因此 VLDL 的功能是转运内源性脂肪即在肝脏以葡萄糖为原料自身合成和部分来自 CM 残粒及脂肪动员产生的 FFA 的酯化的 TG。VLDL 合成与降解率的不平衡将导致血中 TG 升高。VLDL 在代谢过程中除 apoB 外, apoC、E 及磷脂、胆固醇酯及游离胆固醇转移给 HDL, 使 HDL3 转变为 HDL2。

3. 低密度脂蛋白 LDL 是 VLDL 颗粒的代谢产物, 是机体转运内源性胆固醇到全身组织的主要形式。LDL 可存在于血循环中 3~4 天。LDL 几乎只含有 apoB100, 也是胆固醇含量最多的脂蛋白。在 TG 正常的个体, LDL 携带 2/3 的血浆胆固醇。用超速离心或梯度凝胶电泳等方法可以将 LDL 分为颗粒大而轻的和小而密的 LDL。小而密型 LDL 有更强的致动脉粥样硬化作用。

LDL 分解代谢决定于细胞的特异性 LDL 受体即 B、E 受体。约 2/3 的 LDL 由 LDL-受体途径清除, 其中的胆固醇可以组成细胞膜, 调节细胞内胆固醇合成及 LDL-受体表达, 少量可合成类固醇激素。1/3 的 LDL 通过非受体途径即巨噬细胞途径清除。

LDL 的功能是转运胆固醇, 是有致动脉粥样硬化作用的脂蛋白。家族性高胆固醇血症由于 LDL 受体减少或受体功能缺陷, 血中 TC 与 apoB 明显增高。LDL 经氧化或其他化学修饰后不能被 LDL 受体识别而由清道夫受体(scavenger receptor, SR) 摄取进入巨噬细胞, 引起细胞内脂质沉积、泡沫样变, 而动脉内膜下泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化早期最明显的病理特征。

4. 高密度脂蛋白 HDL 含蛋白质最多, 主要为 apoA I、A II, 所以密度最高、颗粒最

小,脂质成分主要是胆固醇酯、磷脂,也有少量甘油三酯。HDL是不均一的大颗粒,主要分三部分:HDL1($d\ 1.055 \sim 1.085\ \text{g/ml}$),HDL2($d\ 1.063 \sim 1.125\ \text{g/ml}$),HDL3($d\ 1.125 \sim 1.210\ \text{g/ml}$)。这三部分的化学组成也不一致。HDL1是富含apoE及胆固醇酯的HDL,正常人血中很少,高胆固醇饮食后可以增多。HDL1可以识别肝E受体,将胆固醇转移给肝脏用于合成胆酸。此外HDL1可以与LDL竞争周围细胞的B、E受体。肝脏内皮细胞释放的肝脂酶能水解HDL2表面的卵磷脂,同时将胆固醇酯释放给肝细胞,使HDL2转变成HDL3。

HDL颗粒主要在血浆中形成,是富含甘油三酯的脂蛋白的代谢产物。HDL将外周组织包括动脉壁中的胆固醇转移至肝脏代谢的功能称为胆固醇逆转运。HDL这一重要特性可减少脂质在血管壁的沉积,从而拮抗动脉粥样硬化的发展。此外HDL通过HDL所含的对氧磷酶(paraoxonase)抑制LDL氧化,也起到抗动脉粥样硬化的作用。HDL同时还具有抗炎、抗血栓形成等作用。研究显示HDL中对动脉粥样硬化有保护作用的是较大颗粒的HDL2,而小颗粒HDL3则无保护作用。

5. 脂蛋白(a) Lp(a)是一组不均一的脂蛋白,由apo(a)和apoB经二硫键相连而成。apo(a)是一个具有多种多态性的糖蛋白,约占Lp(a)蛋白组分的20%左右,与纤溶酶原的结构极为相似。Lp(a)升高被认为是动脉粥样硬化独立的危险因素。Lp(a)可增加LDL的氧化易感性、促进泡沫细胞形成及抑制纤溶酶原激活、促凝血、在动脉粥样硬化部位形成血栓,从而加速动脉粥样硬化进程。

三、载脂蛋白分类命名及功能

迄今为止已报道的载脂蛋白有20余种。按ABC顺序编码命名不同种类的载脂蛋白,如apoA、B、C、D、E、H、I、J、K、M等。每一类又分若干亚类。对载脂蛋白多态性的分类可根据唾液酸数量或双向电泳的结果命名。

不同脂蛋白含不同的载脂蛋白,如HDL主要含apoA I、A II;LDL几乎只含apoB100;VLDL除含apoB100外,还含apoC I、C II、C III及E;CM含apoB48而不含apoB100。在脂蛋白代谢中,各种脂蛋白之间的载脂蛋白和其他成分处于不断交换的状态中,脂蛋白颗粒也随之发生改变,这种改变又会影响到脂蛋白表面的载脂蛋白,从而使载脂蛋白暴露出受体的结合位点,容易和受体结合而进行代谢。

根据载脂蛋白的结构特征可将其分为可溶性载脂蛋白如apoA I、apoA II、apoA IV、apoC I、apoC II、apoC III和apoE,其主要结构特征是具有重复的双性螺旋区(一种结合脂质的必需结构单位);不溶性的apoB100和各种截短的apoB(truncated apoB)片段,包括apoB48、apoB72、apoB86等,它们主要是不溶于脂的apoB。apoB100之所以能够结合脂质主要是由于其氨基酸链中富含脯氨酸的亲水性重复序列,以及由它们形成的 β 折叠。另有微量载脂蛋白包括apoD、apoH、apoI和apoJ,它们在结构上与不可溶性的apoB没有一致性或同源性。

各种载脂蛋白主要合成部位是肝脏,小肠也可合成少量。近年发现除肝脏外,脑组织、肾脏、肾上腺、脾脏、巨噬细胞也能合成apoE。

已证实载脂蛋白至少有以下功能:①与脂质的亲和作用,使脂质溶于水性介质中,对脂蛋白颗粒的形成和稳定有重要作用;②除结构性功能之外,载脂蛋白修饰和影响与脂蛋白代谢有关酶的活性或其本身就是一些酶的辅因子,如apoB48和apoB100在脂蛋白颗粒的分泌

过程中有着重要的、不可取代的作用;apoC 与可水解 CM 和 VLDL 中甘油三酯的 LPL 作用密切相关,apoC II 可活化 LPL,而 apoC III 则非竞争性抑制 apoC II 的作用、干扰或阻碍肝细胞对富含甘油三酯脂蛋白的吸收;apoH 可以促进 apoC II 对 LPL 的活化作用;apoA I 是催化 HDL 中的游离胆固醇酯化为胆固醇酯的 LCAT 的活化因子;在清除血液胆固醇的过程中 apoA II 可能拮抗 apoA I 的作用;③载脂蛋白还作为脂蛋白受体的配体参与脂蛋白与细胞表面脂蛋白受体的结合及代谢过程,apoB100 能识别 LDL 受体;apoE 不仅能识别 LDL 受体,还能识别 CM 残粒受体;apoB 也可能是 CM 残粒受体的配体。

四、脂代谢相关蛋白、受体和酶

脂蛋白与 LDL 受体、SR 受体、VLDL 受体等结合而被细胞摄取和代谢。调节脂质代谢的酶包括 LCAT、LPL、肝脂酶(hepatic lipase, HL)和内皮脂酶(endothelial lipase, EL)等,在血管内皮表面的 LPL 和 HL 水解甘油三酯和磷脂,LCAT 主要作用于血浆 HDL 中的胆固醇酯化,一些载脂蛋白是这些酶的激活或者抑制剂。血循环中还存在着能将脂质(胆固醇酯和甘油三酯)在脂蛋白间转移的蛋白质,包括脂类转运蛋白如胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)、磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)、微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)、三磷酸腺苷结合盒转运子家族(ATP-binding cassette transporters, ABCT)等。这些受体、酶及相关蛋白的缺乏或活性降低都可能影响脂代谢,导致血脂异常。

第2节 血脂异常

病理状态下各种脂蛋白的变化包括其增多或减少、组成改变及载脂蛋白的分子变异等,种类繁多,统称为“异常脂蛋白血症”(dyslipoproteinemia),临床上简称为血脂异常(dyslipidemia)。

血脂异常有原发性与继发性两类。由载脂蛋白、脂蛋白代谢酶及有关受体的结构和功能缺陷所致的称为原发性血脂异常,原因不明的血脂异常多为原发性。由某些疾病引起的血脂异常称为继发性血脂异常,当原发的疾病缓解或治愈后,继发的血脂异常就会消失。这类疾病有糖尿病、甲状腺病、阻塞性胆道疾病、肾病综合征、严重肝病、癌症、急性感染、炎症、大手术等。此外某些药物(如调脂药、降压药、利尿药、性激素、口服避孕药、糖皮质激素、免疫抑制剂等)可能引起血脂升高或降低。

第3节 实验室检测的血脂指标

一、用于动脉粥样硬化危险估计的实验室指标

LDL(及 VLDL)升高和(或)HDL 降低是动脉粥样硬化的危险因素。LDL 与 HDL 水平可以用胆固醇含量来表示,即常用的 LDL-C 与 HDL-C 测定。血清 TC 包括所有脂蛋白[VLDL、LDL、HDL 和 Lp(a)]表面的游离胆固醇和位于各脂蛋白内部的胆固醇酯的总和,其中 LDL-C 所占比例最大,但也受 HDL 与 VLDL 中胆固醇含量的影响。起到动脉粥样硬化致病作用的是 LDL-C,现在划分心血管病危险水平及制定降脂治疗目标时主张都用 LDL-C,但

TC 测定简单、经济、方法成熟,临床检查时首先仍是测定 TC。

胆固醇只是脂蛋白大颗粒中的一种组成,在病理状态下脂蛋白所携带的胆固醇含量是可变的。血清 apoA I 浓度可代表 HDL 水平,而 apoB 主要反映 LDL 水平,但 VLDL 很高时也会有所增高。apoA I 与 B 测定反映 HDL 与 LDL 颗粒的多少,它所提供的信息不是脂蛋白-胆固醇或其他脂质测定所能代替的。在致动脉粥样硬化作用极强的小而密 LDL 比大而轻 LDL 含 apoB 较高而胆固醇较少,故可出现 LDL-C 虽然不高,但血清 apoB 增高的所谓“高 apoB 脂蛋白血症”。

VLDL 的主要成分是 TG, apoC II、C III、E 及 B 的含量较少。VLDL 增多时这些载脂蛋白的变化不如 TG 升高明显,故临床常规中不必包括 apoC II、C III 及 E 测定。高 Lp(a) 水平也是动脉粥样硬化危险因素,它与其他血脂指标都无明显相关,是一项可以选用的独立变量。

用于动脉粥样硬化性心血管病危险分析的实验室指标有很多,除上述常用的血脂指标外还有某些载脂蛋白缺乏(如 apoC II 缺乏),载脂蛋白 E、C 多态性及其基因突变,脂蛋白受体活力及受体基因变异,LPL、LCAT 酶与 CETP 的活性,以及近年新发展的一些项目如氧化低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、C-反应蛋白等。有些指标虽有临床意义,但仍限于实验研究。临床应用不同于科研,应根据不同情况选择比较成熟的试验项目。美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南 ATP-III 推荐 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 四项作为主要危险因素指标,在筛查性危险评估中不推荐其他指标的使用。ATP-III 保持 ATP-II 中明确的主要危险因素指标 TC、LDL-C 和 HDL-C,将 TG、apoA I、apoB 和 Lp(a) 列为新的(emerging)危险因素。除此三项外,ATP-III 列出的新危险因素指标还包括脂蛋白残粒、小颗粒 LDL、HDL 亚类、同型半胱氨酸、血栓与止血因子、炎症指标(如 C-反应蛋白)、空腹血糖等。对新危险因素 ATP-III 的评价标准包括:①有显著的、独立于其他危险因素的预测能力;②在人群中具有较高的出现频率;③有已标准化的、较经济的检测方法,有被认可的人群参考值,有一定的生物学稳定性;④最好(但非必需)在临床试验中已显示干预可以降低危险。

二、我国临床实验室常规血脂测定指标及方法

目前我国临床实验室检测的血脂指标有 TC、TG、HDL-C、LDL-C、apoA I、apoB 和 Lp(a)。临床实验室通常用酶法测定 TC、TG,用直接法测定 HDL-C、LDL-C,用免疫化学法测定 apoA I、apoB 和 Lp(a)。临床实验室检测因标本数量大、每份标本量有限还要作多项检验,同时要求检测速度快、尽早出结果,目前普遍采用简便、标本用量小、易自动化的方法,血脂指标 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C、apoA I、apoB 和 Lp(a)也都是使用商品试剂盒在自动分析仪上完成检测。每一项指标使用不同方法、多厂家的试剂盒产品,只有提高和保证结果的准确性即做到标准化,才有可能使不同实验室的检测结果有可比性。

三、血脂指标的应用

1. 用于心、脑血管疾病风险度的估计 临床实验室检测血脂的目的是提出危险水平、确定何时需要治疗及治疗应达到的目标。现在心血管病防治十分重视危险水平的评估,对各种危险因素进行干预,达到一级预防或二级预防的目的。20 世纪 90 年代以来许多大规模冠心病一级与二级预防试验都证实降低 LDL-C 可以有效地减少冠心病临床事件和死亡。因此血脂检测在流行病学研究及临床检查中的应用日益增多,根据流行病学研究资料及临床