

ZHONGHUA
XINXUEGUAN
B I N G
CONGSHU

中华心血管病丛书

总主编 胡大一

Dyslipidemia

血脂异常

主 编 赵水平

上海交通大学出版社

中华心血管病丛书
总主编 胡大一

血脂异常

主编 赵水平

上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书是一本系统介绍血脂异常诊断与治疗的专著。全书共分30章,系统介绍了血脂的代谢基础和临床检测,各种血脂异常的发病机制、临床表现、实验室检查、诊断和鉴别诊断、药物治疗,各种家族性血脂异常和基因缺陷所致的血脂异常,血脂异常与其他疾病的关系以及各国的血脂异常防治指南等。本书内容丰富,基础与临床并重,反映了国内外有关血脂异常的基础研究和临床治疗的最新进展,此外,本书每一章均设有专节介绍相关疾病的典型病例及专家点评,可使读者能更好地将理论知识和临床具体应用相结合。本书适用于心血管内科、内分泌代谢学科、神经内科、肾病内科、老年科和小儿科医师阅读,也可供研究生及其他相关人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

血脂异常/赵水平主编. —上海:上海交通大学出版社,2009

(中华心血管病丛书)

ISBN978-7-313-05926-0

I. 血... II. 赵... III. 高脂血症—诊疗 IV. R589.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第129411号

血 脂 异 常

赵水平 主编

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路951号 邮政编码200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

常熟市华通印刷有限公司印刷 全国新华书店经销

开本:889mm×1194mm 1/16 印张:22 字数:562千字

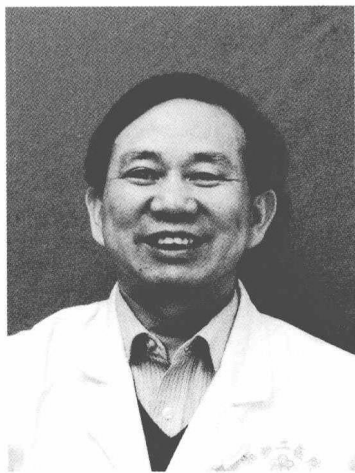
2009年10月第1版 2009年10月第1次印刷

印数:1~2530

ISBN978-7-313-05926-0/R 定价:68.00元

版权所有 侵权必究

主编简介



赵水平 1954年10月生,湖南湘潭人,教授,博士生导师,现任中南大学湘雅二院心血管内科主任。1977年毕业于湖南医科大学医疗系,1985年获医学硕士学位。1989年4月至1993年4月在荷兰莱顿大学医学院心脏科留学,1992年2月获荷兰莱顿大学博士学位。1992年12月破格晋升为内科学教授、主任医师,1996年被聘任为内科学博士生导师。享受国务院有突出贡献专家待遇。2007年被卫生部评为全国有突出贡献中青年专家。现兼任亚太地区动脉粥样硬化学会委员,中国医师协会循证医学专业委员会第一届委员会常务委员,中华医学会心血管病分会委员,中国医师协会心血管病专业委员会第一届委员会常务委员,《中华心血管病杂志》编委,《中华内科杂志》编委。

共获各类科研基金23项(其中国家自然科学基金4项,国家教委科研基金2项,卫生部科研基金4项,国外INCLIN基金1项)。获部省级科研成果奖16项。主编专著19部,其中《临床血脂学》于1997年出版,获卫生部科技成果二等奖。

长期从事血脂代谢异常与冠心病的研究和临床工作。已发表科研论文450篇,其中87篇发表在国外知名期刊上(均属SCI收录)。

序

血脂学(lipidology)看上去像是一个新名词,但其所涉及的内容却与人们的健康有着密切的关系。从20世纪40年代末开始,人类完成了许多大规模的流行病学调查,反复证实了血脂异常与心血管疾病的发生和发展有着直接的关联;因而,人们开始关注血脂,并在其后的一系列研究中取得了巨大进展。在血脂研究方面有两次重大发现加速了血脂学的发展,第一次是有两位美国学者于1973年发现,人体内存在低密度脂蛋白受体,这两位学者因此获得了1985年度诺贝尔生理与医学奖;第二次是日本学者于1976年发现真菌体内有一种强效抑制生物体内胆固醇的物质,这就是目前临床应用广泛的“他汀”。这类药物的开发和应用,使许许多多的冠心病患者获得巨大益处。从20世纪80年代末以来,许多有关血脂的基础和临床研究成果陆续发表,使血脂相关知识逐渐丰富起来,形成了一门相对独立的学科:血脂学。

我有幸快速阅览了《血脂异常》书稿,真有先睹为快之感。本书应是目前国内第一部从基础到临床系统介绍血脂相关知识的专著。在对血脂的基础知识进行了较为详细和实用性的讲述后,对临床常见的血脂异常进行了专章讨论,并全面介绍了有关血脂干预与心血管疾病防治的最新进展。本书尤有特色的是,书中结合每章的内容,介绍了1~2例典型病案的诊断与处理过程,并有专家的详细点评。本书内容新颖,并有独特的编排方式,既系统介绍了血脂学的知识,又为临床医生提供了有关血脂异常患者处理的具体指导;所以,该书对广大的临床医生、研究生和医学生而言,应是一部非常有用的参考书。

在血脂学发展的早期,本书主编赵水平恰在荷兰莱顿大学学习(1989~1993),主研方向就是血脂学。学成回国后,他很快将学到的知识报效祖国,促进了国内血脂学的创立和发展。我相信本书的出版将会促进我国血脂学和血脂异常科研和临床工作的进一步深入发展。

胡大一

中华医学会心血管病分会主任委员
北京大学人民医院心脏中心主任

2009年7月12日

前 言

血脂异常本应属于代谢性疾病,在内科学教材的编排上,也是将血脂异常放在内分泌和代谢疾病篇中。然而,由于血脂异常所产生的主要危险,是引起动脉粥样硬化性心脑血管疾病。大量的科学研究表明,积极干预血脂异常,可显著地降低心血管事件发生的风险。所以,早在20年前,国际权威的心脏病专家就极力呼吁,心脏科医师必须掌握血脂异常知识。

国内目前有关血脂异常诊断与治疗的专著尚不多见。有鉴于此,我们决定编写本书,对血脂相关知识进行全面系统地阐述。全书共计30章。首先对血脂的基础知识进行了较为详细和实用性的介绍。随后12章对已明确的具体血脂代谢紊乱性疾病(即基因异常所致的家族性血脂异常)作了全面讲述。由于血脂异常与诸多环境或疾病相关,所以本书中另有12章对这些问题进行了讨论。最后有5章内容是涉及到目前有关血脂干预与心血管疾病防治的新进展。本书所提供的血脂相关知识对临床内科医生很实用,而对血脂研究和血脂异常防治感兴趣的研究生和学生而言,更是一部难得的参考书。

本书编写者都是对血脂异常特别感兴趣的专家和研究生。在编写时,均查阅了大量的参考文献,并结合自己的临床实践经验,对所写内容进行反复修改;然而,由于目前血脂是全球研究的热点,相关的参考文献非常多,所以,对文献的取舍存在一定的难度。同时,由于时间仓促,且作者的编写经验不足,书中的不足与错误在所难免,敬请同道们批评指正。

赵水平

2009年5月23日于长沙

目 录

第一章 血脂代谢基础及临床检测	1
第一节 胆固醇代谢	1
第二节 三酰甘油及相关脂蛋白代谢	2
第三节 富含胆固醇脂蛋白代谢	5
第四节 血脂和脂蛋白临床检测	6
第五节 病例介绍及点评	10
第二章 家族性高胆固醇血症	12
第一节 LDL 受体基因突变	12
第二节 LDL 受体基因突变检测方法	13
第三节 发病机制	14
第四节 临床表现	14
第五节 诊断与鉴别诊断	15
第六节 治疗	17
第七节 病例介绍及点评	19
第三章 家族性混合型高脂血症	23
第一节 发病机制	23
第二节 临床表现	24
第三节 诊断与鉴别诊断	24
第四节 治疗	26
第五节 病例介绍及点评	26
第四章 家族性异常 β-脂蛋白血症	31
第一节 生化特征	31
第二节 发病机制	32
第三节 遗传模式	33
第四节 临床表现	34
第五节 病理改变	35
第六节 诊断与鉴别诊断	36
第七节 治疗	37

第八节 病例介绍及点评	37
第五章 家族性载脂蛋白 B₁₀₀ 缺陷症	41
第一节 发现过程	41
第二节 病因和发病机制	42
第三节 临床表现	42
第四节 诊断与鉴别诊断	43
第五节 治疗	43
第六节 病例介绍及点评	44
第六章 多基因性高胆固醇血症	50
第一节 病因和发病机制	50
第二节 临床表现	50
第三节 诊断	51
第四节 治疗	51
第五节 病例介绍及点评	51
第七章 家族性高三酰甘油血症	53
第一节 发病机制	53
第二节 临床表现	54
第三节 诊断与治疗	54
第四节 病例介绍及点评	55
第八章 家族性胆固醇酯转运蛋白缺陷症	58
第一节 胆固醇酯转运蛋白结构与生理功能	58
第二节 病因与发病机制	58
第三节 诊断与治疗	61
第四节 病例介绍及点评	62
第九章 家族性卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺陷症	66
第一节 病因与发病机制	66
第二节 临床表现	66
第三节 诊断与鉴别诊断	67
第四节 治疗	68
第五节 病例介绍及点评	68
第十章 家族性高 α-脂蛋白血症	71
第一节 发病机制	71

第二节	临床表现	71
第三节	诊断与治疗	72
第四节	病例介绍及点评	72
第十一章	丹吉尔病	74
第一节	发病机制	74
第二节	临床表现	74
第三节	诊断与治疗	75
第四节	病例介绍及点评	75
第十二章	家族性低β-脂蛋白血症	77
第一节	脂蛋白与脂质转运	77
第二节	病因学	79
第三节	病理生理学	80
第四节	临床表现	80
第五节	诊断	81
第六节	治疗	82
第七节	病例介绍及点评	83
第十三章	谷固醇血症	88
第一节	生化特征	88
第二节	谷固醇代谢	90
第三节	谷固醇吸收与体内代谢	91
第四节	遗传异常	92
第五节	治疗	93
第六节	病例介绍及点评	94
第十四章	高密度脂蛋白异常	98
第一节	流行病学调查	98
第二节	临床研究结果	101
第三节	HDL 的心血管保护作用机制	102
第四节	针对 HDL 的治疗	106
第五节	病例介绍及点评	112
第十五章	脂蛋白(a)异常	116
第一节	生化特征	116
第二节	代谢及作用	117
第三节	临床意义	118

第四节	Lp(a)的检测方法及对象	120
第五节	高 Lp(a)血症的治疗	122
第六节	病例介绍及点评	123
第十六章	糖尿病与血脂异常	127
第一节	糖代谢与脂类代谢的相互关系	127
第二节	糖尿病血脂异常的特征	128
第三节	糖尿病与心血管疾病	129
第四节	糖尿病血脂异常的防治	130
第五节	病例介绍及点评	134
第十七章	代谢综合征与血脂异常	139
第一节	代谢综合征的诊断标准	140
第二节	代谢综合征血脂异常特点	144
第三节	代谢综合征血脂异常治疗	145
第四节	病例介绍及点评	147
第十八章	甲状腺功能异常性血脂变化	150
第一节	甲状腺激素与血脂代谢	150
第二节	甲状腺功能减退血脂异常的治疗	152
第三节	病例介绍及点评	153
第十九章	药物源性血脂异常	157
第一节	心血管病治疗药物与血脂异常	157
第二节	其他药物与血脂异常	159
第三节	病例介绍及点评	160
第二十章	肾病性血脂异常	164
第一节	肾病综合征与血脂异常	164
第二节	慢性肾功能不全与血脂异常	165
第三节	肾病性血脂异常的治疗	166
第四节	病例介绍及点评	169
第二十一章	心肌梗死急性期血脂变化	175
第一节	AMI 的血脂变化	175
第二节	血脂变化的机制	177
第三节	AMI 的调脂治疗	179
第四节	病例介绍及点评	181

第二十二章 高血压与血脂异常	187
第一节 血压与血脂的相关性	187
第二节 高血压与血脂异常共同发病的机制	188
第三节 降脂与降压联合治疗及其意义	191
第四节 高血压患者临床降脂治疗	194
第五节 病例介绍及点评	195
第二十三章 餐后血脂异常	200
第一节 餐后血脂代谢紊乱	200
第二节 餐后血脂异常的表现	201
第三节 餐后血脂异常的诊断与临床意义	202
第四节 餐后血脂异常的治疗	205
第五节 病例介绍及点评	206
第二十四章 饮酒与血脂变化	212
第一节 饮酒对血脂主要组分的影响	212
第二节 适量饮酒对冠心病有保护作用	214
第三节 病例介绍及点评	214
第二十五章 炎症与脂代谢紊乱	217
第一节 炎症状态下脂代谢异常的特点和机制	217
第二节 炎症状态下脂代谢紊乱的防治对策	222
第三节 病例介绍及点评	225
第二十六章 血脂异常与冠心病及其防治	231
第一节 胆固醇与动脉粥样硬化的流行病学研究	231
第二节 胆固醇致动脉粥样硬化的机制探讨	234
第三节 降低胆固醇防治冠心病的临床试验	235
第四节 三酰甘油与冠心病	243
第五节 积极降脂有效防治冠心病	247
第六节 病例介绍及点评	250
第二十七章 小儿血脂异常及其防治	257
第一节 儿童、青少年血脂代谢紊乱与冠心病	257
第二节 儿童、青少年血脂代谢紊乱	259
第三节 小儿血脂异常防治	266
第四节 病例介绍及点评	278

第二十八章 老年人血脂代谢异常及其防治	284
第一节 老年人血脂异常表现	284
第二节 诊断与治疗	285
第三节 老年人群降脂治疗的现状及意义	288
第四节 病例介绍及点评	288
第二十九章 血脂异常与脑卒中	292
第一节 流行病学调查	292
第二节 发病机制	298
第三节 他汀类降脂药物与脑卒中	301
第四节 他汀类药物在卒中预防中的若干问题	309
第五节 病例介绍及点评	311
第三十章 血脂异常防治指南	316
第一节 中国成人血脂异常防治指南	316
第二节 美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告	324
第三节 ATP III 2004 年补充报告	329
第四节 病例介绍及点评	332

第一章

血脂代谢基础及临床检测

血液循环中存在的胆固醇、三酰甘油和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇)统称为血脂。这些脂质也广泛存在于人体组织细胞中。它们是生命细胞的基础代谢必需物质。临床上通常所指的血脂主要是包括胆固醇和三酰甘油,正常情况下,血脂具有重要的生理作用,其中胆固醇主要参与合成细胞浆膜、类固醇激素和胆汁酸,而三酰甘油则主要用于人体内能量代谢。

第一节 胆固醇代谢

胆固醇是体内最丰富的固醇类化合物,肝、肾及肠等内脏以及皮肤、脂肪组织含较多的胆固醇,每 100g 组织中含 200~500mg,以肝为最多,而肌肉较少,肾上腺、卵巢等组织胆固醇含量可高达 1%~5%,但总量很少。

一、体内胆固醇的来源

人体内胆固醇一部分来源于食物,称外源性胆固醇;另一部分则是体内各组织细胞自行合成,称内源性胆固醇。普通人群每天膳食中含胆固醇 300~500mg,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,而含植物固醇如 β 谷固醇、麦角固醇等,它们不易为人体吸收,摄入过多还可抑制肠道内胆固醇的吸收。

二、胆固醇的生物合成

即使食物中缺乏胆固醇,体内仍能自行合成胆固醇,以保证机体的正常需要。胆固醇的生物合成全部过程主要是在细胞液和微粒体(内质网)中进行。

体内胆固醇合成的主要部位是肝脏。此外,肠道、皮肤和骨髓等组织也可合成少量的胆固醇。乙酰辅酶 A(CoA)是胆固醇合成的直接原料。而乙酰 CoA 则主要来自葡萄糖的分解,部分来源于食物脂肪水解和体内脂肪动员。

体内胆固醇合成过程较为复杂,整个过程有近 30 步反应,可大致分为 3 个阶段:① 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA(HMG-CoA)的生成;② HMG-CoA 在 HMG-CoA 还原酶催化下生成甲羟戊酸(MVA),此过程是不可逆的,HMG-CoA 还原酶是胆固醇合成的限速酶,在胆固醇合成的代谢调节中具有重要意义。细胞内游离胆固醇水平可调节该酶的活性,因而影响细胞胆固醇的合成。目前

广泛应用于临床的他汀类调脂药物,就是通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性而达到减少胆固醇合成和降低血浆胆固醇的目的;③MVA 先经磷酸化、脱羧、脱羟基、再缩合生成含 30C 的鲨烯,经内质网环化酶和加氧酶催化生成羊毛脂固醇,后者再经氧化、还原等多步反应最后失去了 3 个 C,合成 27C 的胆固醇。

三、胆固醇合成的调节

许多细胞都能合成自身的胆固醇,但各种细胞合成胆固醇的速率差别很大,并且随时间、机体状况的不同而存在差异。胆固醇生物合成速率在昼夜之间可相差 4~5 倍之多,夜间合成最快,上午 10 时左右合成最慢,这与体内 HMG-CoA 还原酶活性保持一致。

影响体内胆固醇代谢的主要因素有饮食、吸收、排泄和体内转化(转变为胆汁酸、类固醇激素)等。外源性胆固醇(食物摄取)能阻碍细胞内胆固醇的合成,动物给予胆固醇的食物,肝内胆固醇合成减少,同时细胞内 HMG-CoA 还原酶活性减弱。而胆固醇的排泄(以中性胆固醇—胆汁酸形式)增加,则促进胆固醇的合成。

人体内胆固醇的合成主要是在肝脏完成的,而在胆固醇的合成过程中 HMG-CoA 还原酶为限速酶,因此各种因素通过对该酶的影响可以达到调节胆固醇合成的作用。

细胞内游离胆固醇浓度增加可反馈抑制 HMG-CoA 还原酶的活性,并减少该酶的合成,从而达到降低胆固醇合成的作用。细胞内胆固醇来自体内生物合成或胞外摄取。血中胆固醇主要由低密度脂蛋白(LDL)携带运输,借助细胞膜上的 LDL 受体介导内吞作用进入细胞。当细胞内胆固醇过高,可抑制 LDL 受体表达,从而减少摄取血中胆固醇。

人体内胆固醇以两种形式存在:游离胆固醇和胆固醇酯。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;细胞内的一部分胆固醇也以胆固醇酯的形式储存于胞浆。人体内有两类酶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(lecithin cholesteryl acetyl transferase,LCAT)在肝细胞合成后进入血液循环,常与 HDL 结合在一起,其作用是将 HDL 的磷脂酰的 C₂ 位不饱和脂肪酸转移给游离胆固醇,生成溶血磷脂酰胆碱和胆固醇酯。脂酰辅酶 A-胆固醇脂酰转移酶催化细胞内游离胆固醇的酯化,即由脂酰辅酶 A 与游离胆固醇酯化成胆固醇酯。

四、胆固醇的转化

胆固醇在体内可转化为多种具有重要生理作用的物质,在肾上腺皮质可以转变成肾上腺皮质激素;在性腺可以转变为性激素,如雄激素、雌激素和孕激素;在皮肤,胆固醇可被氧化为 7-脱氢胆固醇,后者经紫外线照射转变为维生素 D₃;在肝脏,胆固醇可氧化成胆汁酸,促进脂类的消化吸收。

人体内没有降解固醇核的酶。胆固醇在体内不被彻底氧化分解为 CO₂ 和 H₂O,而经氧化和还原转变为其他含环戊烷多氢菲母核的化合物。其中大部分进一步参与体内代谢,或排出体外。

第二节 三酰甘油及相关脂蛋白代谢

三酰甘油(triacylglycerol, TG)是国际命名委员会建议使用名称,人们习惯的通俗名称为甘油三酯,是甘油分子中的三个羟基被脂肪酸酯化而成。三酰甘油具有下列生理功能:①供能和储能;

人体所摄入的能量中,三酰甘油占 20%左右。食入的糖大部分也转变为三酰甘油而储存。在空腹或禁食时,人体内能量的主要来源是三酰甘油;②作为结构脂质的基本构件:三酰甘油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;③参与机体物质代谢:三酰甘油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。

一、三酰甘油代谢

肝脏、脂肪组织及小肠是合成三酰甘油的主要场所,以肝脏合成能力最强。但是,肝脏不能储存三酰甘油,肝脏合成三酰甘油后即分泌入血液。如果肝脏合成的三酰甘油不能完全进入血液,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合成三酰甘油,并以乳糜微粒形式经淋巴系统进入血液循环。此外,脂肪组织是合成三酰甘油的另一重要场所。脂肪组织可利用食物中脂肪酸合成三酰甘油。

合成三酰甘油所需的甘油主要由葡萄糖提供,也可以是细胞内甘油的再利用。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的原料。不同的器官合成三酰甘油的过程不完全相同。小肠黏膜细胞主要利用消化吸收的甘油一酯及脂酸再合成三酰甘油。肝细胞和脂肪细胞主要是按甘油二酯的途径合成三酰甘油。

不同场所的三酰甘油分解代谢过程及其相关的酶系不同。储存在脂肪细胞内的三酰甘油主要是经脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸和甘油,以供其他组织利用,这一过程即为脂肪的动员。在此过程中,起重要调节作用的是脂肪细胞内激素敏感脂酶,它是脂肪分解的限速酶。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等对该脂酶也有一定的激活作用;而胰岛素等则可抑制该酶的活性。

二、富含三酰甘油脂蛋白代谢

由于胆固醇和三酰甘油都是疏水性物质,因此不能直接在血液中被转运,同时也不能直接进入组织细胞中。它们必须与血液中的特殊蛋白质和极性类脂(如磷脂)一起组成一个亲水性的球状巨分子,才能在血液中被运输,并进入组织细胞。这种球状巨分子复合物就称作脂蛋白。

应用超速离心方法,可将血浆脂蛋白分为 6 大类:乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。HDL 又可再进一步分为两个亚组分,即 HDL₂ 和 HDL₃。这五类脂蛋白的密度是依次增加的,而颗粒则依次变小。此外,还有一种脂蛋白是后来发现的,称作脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)],它的密度虽然比 LDL 大,但其颗粒也较 LDL 大。Lp(a)的化学结构与 LDL 很相似,仅多含一个载脂蛋白(a)。

脂蛋白有许多种类,但其结构有共同之处。一般都是以不溶于水的三酰甘油和胆固醇酯作为核心,其表面则是少量蛋白质和极性磷脂和游离胆固醇,它们的亲水基团突入周围水相中,从而使脂蛋白分子能够稳定并溶于水相。富含三酰甘油脂蛋白是指其所含成分中以三酰甘油为大部分,包括 CM、VLDL 和 IDL。

(一) 乳糜微粒

乳糜微粒(CM)颗粒最大,含外源性三酰甘油近 90%,因而其密度最低。正常人空腹 12 小时

后,血浆中 CM 已完全被清除,但 I 型和 V 型高脂蛋白血症患者,空腹血浆中出现高浓度 CM。由于 CM 颗粒大,不能进入动脉壁内,一般不致动脉粥样硬化,但易诱发胰腺炎。近年来的研究表明,餐后高脂血症(主要是 CM 浓度升高)亦是冠心病的危险因素。CM 的代谢残骸即 CM 残粒可被巨噬细胞表面受体所识别而摄取,因而可能与动脉粥样硬化有关。

CM 是在十二指肠和空肠的黏膜细胞内合成。小肠黏膜吸收部分水解的食物中所含三酰甘油、磷脂、脂肪酸和胆固醇后,肠壁细胞能将这些脂质再酯化,合成自身的三酰甘油和胆固醇酯;此外,肠壁细胞还能合成 apoB₄₈ 和 apoA I;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。在淋巴液中,原始 CM 接受来自于 HDL 的 apoE 和 apoC 后逐渐变为成熟,然后经由胸导管进入血液循环。

因为 apoC II 是脂蛋白脂酶(LPL)的辅酶,CM 获得 apoC II 后,则可使 LPL 激活。CM 的分解代谢是发生在肝外组织的毛细血管床,在此,LPL 水解 CM 中的三酰甘油,释放出游离脂肪酸。从 CM 中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贮存。在脂解的过程中,CM 所含 apoA I 和 apoC 大量地转移到 HDL,其残余颗粒即 CM 残粒则存留在血液中,其颗粒明显变小,三酰甘油含量显著减少,而胆固醇酯则相对丰富。CM 残粒是由肝脏中的 LDL 受体相关蛋白或 apoE 受体(亦称残粒受体)和 LDL 受体分解代谢。ApoE 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 apoB₄₈ 始终存在于 CM 中,所以 apoB₄₈ 可视为 CM 及其残粒的标志,以便与肝脏来源的 VLDL(含 apoB₁₀₀)相区别。

(二) 极低密度脂蛋白

极低密度脂蛋白(VLDL)中三酰甘油含量仍然很丰富,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 中都以三酰甘油为主,所以这两种脂蛋白统称为富含三酰甘油的脂蛋白。在没有 CM 存在的血浆中,其三酰甘油的水平主要反映 VLDL 的多少。由于 VLDL 分子比 CM 小,因此空腹 12 小时的血浆是清亮透明的,只有当空腹血浆中三酰甘油水平超过 3.3mmol/L(300mg/dl)时,血浆才呈乳状光泽直至浑浊,但不上浮成盖。

VLDL 由肝脏合成,其主要脂类为肝脏合成的三酰甘油。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出来的游离脂肪酸、甘油。VLDL 中的胆固醇除来自其他脂蛋白(CM 残粒和 LDL)分解代谢产物外,肝脏自身亦合成一部分。VLDL 的 apoB₁₀₀ 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,而大量的胆固醇酯则来源于 HDL。这是由于血液中存在有胆固醇酯转移蛋白,后者的生理功能是将 HDL 中胆固醇酯转移到其他类脂蛋白(主要是 VLDL)。

VLDL 分解代谢的初始阶段类似于 CM,即从 HDL 中获 apoC II 后,大量的三酰甘油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,apoC 和 apoE 又转移到 HDL 颗粒中去。大约 50% 的 VLDL 在转化为 IDL 或 LDL 前直接被肝脏清除。

(三) 中间密度脂蛋白

中间密度脂蛋白(IDL)是 VLDL 向 LDL 转化过程中的中间产物,与 VLDL 相比,其胆固醇的含量已明显增加。正常情况下,血浆中 IDL 含量很低。目前有关 IDL 的认识仍不大一致,有人将其归于 VLDL,称其为 VLDL 的残粒(VLDL remnant)。因其三酰甘油的含量仍占据 22%,故亦有人

将其归为富含三酰甘油脂蛋白。

IDL 在体内的分解代谢迅速,因此正常情况下血浆中 IDL 浓度很低。大约二分之一的 IDL 被 LDL 受体直接分解代谢;另二分之一的 IDL 则转变为 LDL,这一过程需要有肝脂酶(HL)和 apoE 的参与,但其确切机制尚不十分清楚。

第三节 富含胆固醇脂蛋白代谢

低密度脂蛋白(LDL)是血浆中胆固醇含量最多的一种脂蛋白,其胆固醇的含量(包括胆固醇酯和游离胆固醇)在一半以上。所以,LDL 被称为富含胆固醇的脂蛋白。此外,也有人将 HDL 归类于富含胆固醇脂蛋白。

一、低密度脂蛋白

血浆中总胆固醇约 65%是在 LDL 内,单纯性高胆固醇血症时,血浆总胆固醇浓度的升高与血浆中 LDL 水平是平行的。由于 LDL 颗粒小,即使血浆中 LDL 的浓度很高,血浆也不会浑浊。LDL 中载脂蛋白几乎全部为 apoB₁₀₀(占 95%以上)。

LDL 由 IDL 在肝脏内转化而来,但有研究提示,肝脏可直接合成分泌少量 LDL。一般认为,大多数 LDL 是由肝脏内和肝外的 LDL 受体进行代谢,占体内 LDL 代谢的 70%~75%,其余的 LDL 则经由非特异性、非受体依赖性的途径进行代谢。LDL 与受体结合后,LDL 颗粒被吞饮,然后进入溶酶体。在溶酶体中,LDL 被水解释放出游离胆固醇。游离胆固醇可掺入细胞浆膜中,被细胞膜所利用或转换成其他物质。而 LDL 受体则可再循环。在这个过程中,LDL 向细胞提供胆固醇,同时又受到多方面的调节,其中最主要的是 LDL 受体的调节。

LDL 受体的活性是决定 LDL 分解代谢速率的重要因素。细胞内游离胆固醇的含量可调节 LDL 受体的合成和表达。细胞内游离胆固醇含量增加则抑制 LDL 受体的合成和表达,反之亦然。

有人认为,人体内的 LDL 至少由两个亚组分组成。而且这两个亚组分 LDL 的分解速度和代谢途径均不相同。其中一亚组分 LDL 迅速地被分解代谢,这是由受体途径进行的;而另一亚组分则在体内清除缓慢,因为是经由非受体的途径。

二、高密度脂蛋白

高密度脂蛋白(HDL)颗粒最小,其结构特点是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,占 65%,其他载脂蛋白有 apoA II、apoC、apoE、apoA IV、apoA V 和 apoM 等。

HDL 可进一步再分为 HDL₂ 和 HDL₃ 两个亚组分。HDL₂ 颗粒大于 HDL₃,而其密度则小于 HDL₃。两者的化学结构差别是: HDL₂ 中胆固醇酯的含量较多,而载脂蛋白的含量则相对较少。

成熟的血浆脂蛋白大致为球形颗粒,由两大部分组成,即疏水性的核(含胆固醇酯、三酰甘油)和亲水性的外壳(含磷脂、游离胆固醇、载脂蛋白)。各种脂蛋白以及同种脂蛋白颗粒间的核和外壳中的各种成分是不断地进行交换。同时还应该指出的是,血浆脂蛋白的密度和颗粒的大小是处于一个连续变化的过程之中,利用超速离心技术将血浆脂蛋白进行分类是为了便于对其认识,所以是人为的。因此,在进行血浆脂蛋白分离时,各种脂蛋白间常有重叠。近年来,随着人们对血浆脂蛋