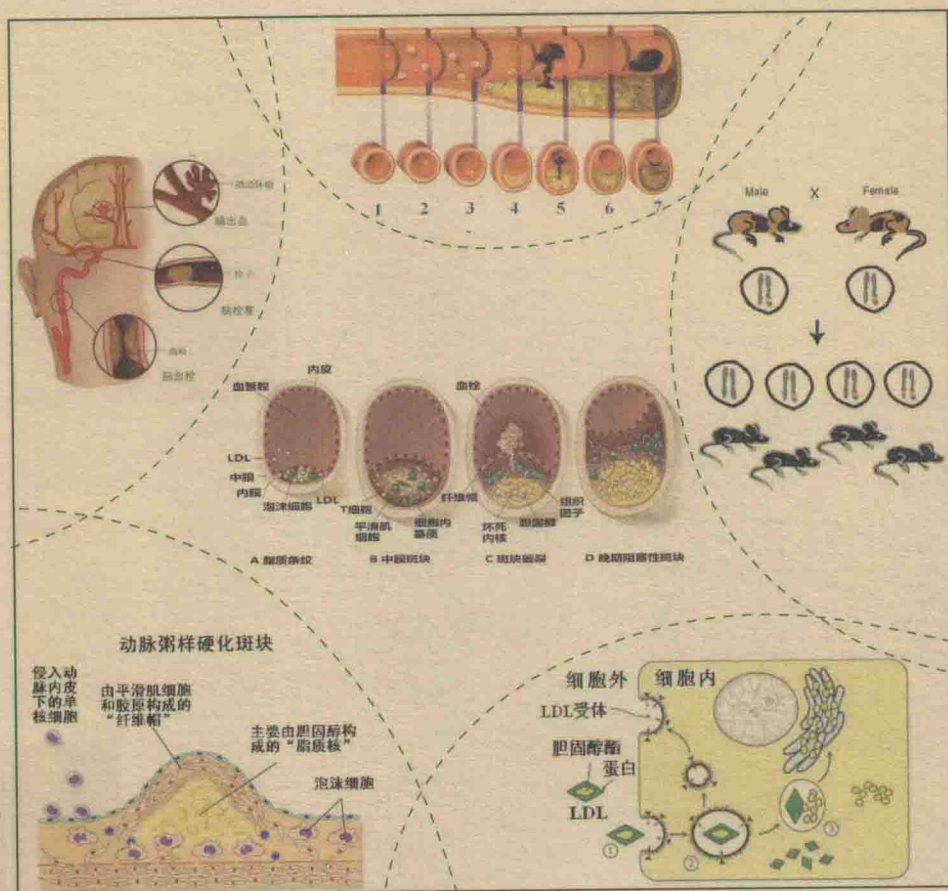
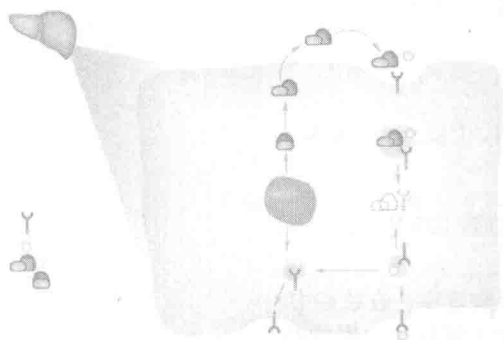


[百年胆固醇故事]

主编 赵水平 黄贤圣





百年

胆固醇故事

主 编 赵水平 黄贤圣

编 者 (按参加编写的章节先后排序)

赵水平 黄贤圣 赵 旺

许丹焰 李向平 郑小燕

于碧莲 陈雅琴 仝其广

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

百年胆固醇故事/赵水平,黄贤圣主编. —北京:人民卫生出版社,2013

ISBN 978-7-117-17429-9

I. ①百… II. ①赵… ②黄… III. ①胆固醇-基本知识 IV. ①R151.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 105058 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

百年胆固醇故事

主 编: 赵水平 黄贤圣

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市双峰印刷装订有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 8

字 数: 131 千字

版 次: 2013 年 7 月第 1 版 2013 年 10 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17429-9/R · 17430

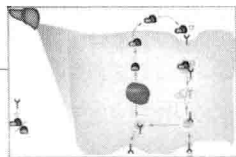
定 价: 18.00 元

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市场营销中心联系退换)

前言

百年胆固醇故事



经过 100 余年的不懈努力,现已明确胆固醇与心血管疾病的发生存在密切关系。人们对胆固醇升高的原因、降低胆固醇的治疗措施及其疗效、降低胆固醇治疗对心血管疾病防治的益处产生了极大的兴趣。国际心脏病学专家早在数年前就指出:“我们现在正面临一场脂质大革命,每一位内科医师尤其是心脏专科医师都应该对血脂有所了解。”由于血脂代谢基础和临床研究进展迅速,与血脂相关的新理论、新观点和新知识急剧扩充,现已发展成一门独立的学科:脂质学(lipidology)。基于国内、外有关血脂的新进展,我们于数年前曾编辑出版了有关血脂知识的专著《临床血脂学》。显然,对于临床任务繁重的医师来说,在有限的时间内读懂和熟悉血脂专著的内容是有一定难度的。近几年在全国各地进行血脂专题讲座的过程中,我们体会到许多临床医师对于血脂非常感兴趣,但同时也存在许多急于想解决的问题。鉴于此,我们编写了这本《百年胆固醇故事》——通科医生能读且易懂的医学知识普及小册子。

在该书中,对过去 100 余年中有关胆固醇研究时所产生的故事进行了简要介绍。对下列内容进行了重点强调:血胆固醇增高是冠心病发生最为重要的致病性危险因素;冠心病最突出的病理改变是血管壁内大量胆固醇沉积;给兔喂含大量胆固醇,可短时间内引发典型的动脉粥样硬化病变;然而,单纯高胆固醇饮食未能诱发健康大鼠动脉粥样硬化;有学者弄清楚人体胆固醇代谢获得医学诺贝尔奖;遗传基因异常影响体内胆固醇代谢,并决定着冠心病的发病风险;人群血胆固醇总体水平变化趋势直接影响冠心病发病率的高低;降低胆固醇是目前消退动脉粥样硬化斑块的根本措施;胆固醇水平增高,也会引起许多其他疾病;降低胆固醇防治冠心病的临床试验,在半个世纪前就已全面展

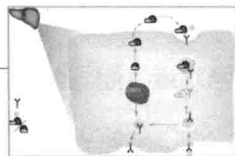
开;外科手术也能降低胆固醇;他汀药物的神奇在于能显著降低胆固醇;抑制肠道胆固醇的吸收也能降低血浆胆固醇;然而,中国人群对胆固醇的认识存在两大误区;“洗血”降低胆固醇,并非临床普遍适用的措施;升高“好胆固醇”,美好的愿景尚难近期实现;胆固醇高低能对人类寿命长短有影响;血胆固醇过低不会引起疾病。

为了使更多的读者都能快速读懂这本小册子,我们尽可能采用大众化的语言。虽然参加编写本书的作者都是研究血脂的医学博士,曾撰写过许多有关血脂和相关疾病的学术专著与科研论文,但对我们中的多数人来说,写作类似科普专业读物,还是初次尝试。因此,语言的通俗性以及内容的趣味性方面还有待提高,不尽如人意之处,敬请读者见谅并指正。

赵水平
2013年5月

目 录

百年胆固醇故事



第一章 100 余年的科学研究证明 1

血胆固醇增高是冠心病发生最为重要的致病性危险因素

第二章 100 年前尸解发现 11

冠心病最突出的病理改变是血管壁内大量胆固醇沉积

第三章 给兔喂含大量胆固醇 14

可短时间内引发典型的动脉粥样硬化病变

第四章 制造动脉粥样硬化模型走了 40 年的弯路 17

单纯高胆固醇饮食未能诱发普通大鼠动脉粥样硬化

第五章 弄清楚人体胆固醇代谢 23

研究者获医学诺贝尔奖

第六章 遗传基因异常影响体内胆固醇代谢 29

决定冠心病的发病风险

第七章 人群血胆固醇总体水平变化趋势直接影响 33

冠心病发病率的高低

第八章 降低胆固醇	39
消退动脉粥样硬化斑块的根本措施	
第九章 胆固醇水平增高	45
会引起许多其他疾病	
第十章 降低胆固醇防治冠心病的临床试验	54
半个世纪前就已全面展开	
第十一章 外科医生	64
也曾设法降低胆固醇	
第十二章 降低胆固醇的神奇药物问世	69
他汀为人类造福	
第十三章 他汀并非“神药”	77
仅能强效降低胆固醇	
第十四章 有效降低胆固醇的新思路	80
降脂药物联合应用	
第十五章 对胆固醇的认识	85
中国人存在两大误区	
第十六章 “洗血”降低胆固醇	89
并非临床普遍适用的措施	

第十七章 升高“好胆固醇”	92
---------------------	----

美好的愿景尚难近期实现

第十八章 胆固醇高低	102
------------------	-----

对人类寿命长短有影响吗

第十九章 血胆固醇过低	107
-------------------	-----

真会引起疾病吗

第一章

100余年的科学研究证明

血胆固醇增高是冠心病发生最为重要的致病性危险因素

胆固醇是体内最丰富的固醇类化合物,因最早是从胆石中发现而被命名。从20世纪初开始,胆固醇一直是基础医学和临床医学研究的热点,20世纪针对胆固醇的研究先后有7人获得该诺贝尔奖。胆固醇是人体生物膜必不可少的结构成分,且还是体内许多具有重要生理功能化合物不可替代的前体。然而,经过100余年的研究,人们渐渐明确,胆固醇与人类动脉粥样硬化性心血管疾病如冠心病、卒中等发生有着密切的关系。

人们通常认为,我国人群心血管疾病发病率一直以来就较美国少。然而,美国人群的心血管疾病也并非一向如此。2009年,美国一项研究分析了自1900~2006年100余年来,美国心血管疾病的世纪变迁,心脏病死亡曲线提示,美国20世纪初的心血管病死亡率很低,第二次世界大战结束后,才逐渐升高,直至12世纪80年代达顶峰。究其原因,主要是由于生活水平提高,生活方式改变使人体血胆固醇增高所致。

20世纪四五十年代,由于冠心病成为美国人群最主要的死亡原因,美国政府及社会开始了对抗冠心病的战斗,先后进行了3大战役,包括20世纪50年代的戒烟运动、70年代的降压运动和80年代的降胆固醇战争。调查显示,从1980~2000年,美国男性死亡率降低51%,女性降低了49%,总体降低50%。而对胆固醇的控制是促成冠心病死亡率降低的最主要措施。

为何要重点关注胆固醇

胆固醇这种不起眼的“黄色芥末”,以其口感的香醇长期活跃在人们酒席

盛宴的餐桌上。可笑的是,这位餐桌上的“常客”却长期被排斥在“主流”医学科学家的视野外。但这位长期被科学家们冷落的小不点,竟以触目惊心的死亡数字,给人类演绎了一段刻骨铭心的教训。可悲的是,当我们回顾历史,发现近一百年来,虽不乏证据确凿的支持,胆固醇的危害却迟迟得不到当时的“权威”科学家认可,而这种有意无意地忽视甚至排斥,换来的却是不断攀升的黑色数字。

冠心病死亡率的降低涉及多种途径,主要分为对多种危险因素的干预和冠心病的治疗两大方面,每种措施的贡献不同(图1)。在危险因素干预中,戒烟占11.7%,降压占20.1%,降脂占24.2%。发生冠心病后,PCI(冠脉介入治疗)治疗占2.4%,他汀药物治疗占8.5%。在上述成分中,调脂治疗的贡献最大,危险因素干预(24.2%)+他汀药物治疗冠心病(8.5%)总体使冠心病死亡率降低了32.7%。因此,为什么我们要如此关注胆固醇?这就是最重要的理由。

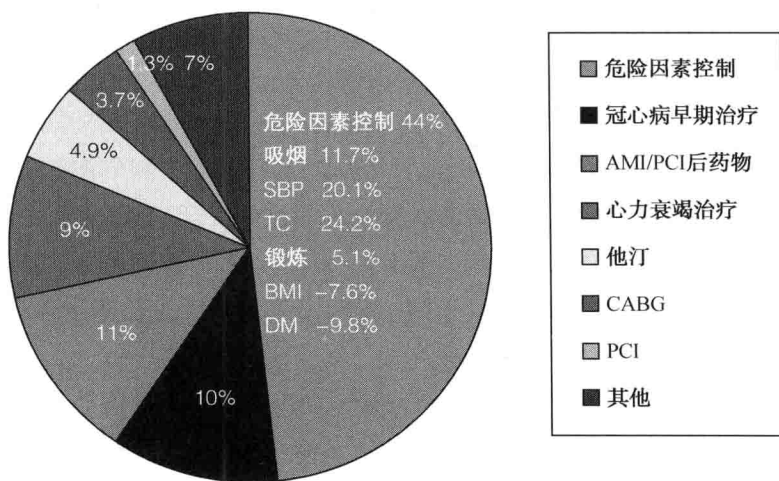


图1 治疗与危险因素控制对冠心病死亡率降低的贡献

SBP:收缩压;TC:总胆固醇;BMI:体重指数;DM:糖尿病;AMI:急性心肌梗死;PCI:冠脉介入治疗;CABG:冠脉搭桥术

2010 欧洲心脏年会上报告,近20年来,欧洲的冠心病死亡率呈现显著的下降趋势。瑞典分析了本国冠心病死亡率降低的主要原因,是对胆固醇的积极控制(图2)。

瑞典数据：
冠心病死亡率下降，胆固醇管理贡献巨大

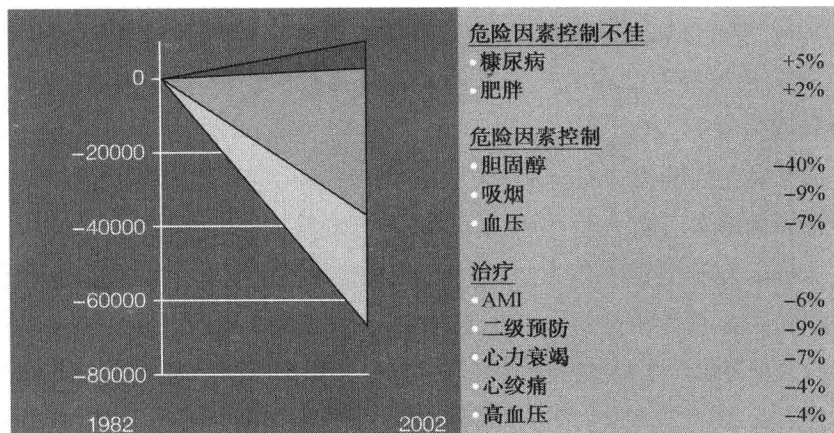


图2 瑞典从1982年至2002年冠心病死亡率原因分析

黄色瘤：胆固醇与动脉粥样硬化的早期故事

1889年，Lehzen 和 Knauss 这两位医生报道，一个家族性高胆固醇血症（FH）儿童3岁时被检查出有黄色瘤，此后仅仅八年便猝死。令人惊讶的是，尸检结果发现，医生在死者的主动脉及其他大动脉（包括冠状动脉）内壁上同样发现了“黄色瘤”。事实上，这些动脉黄色瘤就是我们今天熟知的粥样斑块。无论是皮肤黄色瘤还是动脉黄色瘤，其内均富含大量脂质，而且这类脂质属于一种结合胆固醇（胆固醇酯）。因此，他们推测黄色瘤可能由血液胆固醇进入皮下和血管壁内形成。

我们也曾遇到过一个FH病例，深圳一位17岁女孩，3岁时就有黄色瘤，其弟13岁时死亡，尸检证实死于急性心肌梗死（AMI）。2012年5月《The Lancet》杂志报告了5岁男孩因急性心肌梗死住院治疗，冠状动脉造影证实该患儿左主干及其他支冠脉严重狭窄。患儿的胆固醇浓度为26mmol/L。3个月后该患儿因再次心肌梗死而死亡。这些病例都说明了一个重要问题，即仅有胆固醇一种因素就可独立引发动脉粥样硬化性疾病。

小白兔:验证胆固醇引发 AS 的尝试

1907 年有位病理学家首次提出:胆固醇与动脉粥样硬化(AS)直接相关。1913 年阿尼茨科夫(Antischkow)和 Chalatow 首次证实:给兔喂胆固醇,可在短时间内(3 个月)产生 AS。

但是动物实验没有完全阐明胆固醇与 AS 的关系,因为给其他动物如小鼠喂食胆固醇未引起 AS。为什么小鼠、狗等动物不会发生 AS?

分析认为,兔子原本作为食草动物,不会接触及代谢太多胆固醇,当给予高胆固醇饮食后,很快会发生 AS。比较生物种族得知,人类是由与食草动物更接近的猿猴进化而来,其他证据如散热方式、小肠结构等也提示人类与食草动物更为接近,因此过多食用胆固醇或有胆固醇代谢障碍时,容易引发 AS。

通过基因敲除等技术人为造成小鼠的胆固醇代谢障碍,给予高胆固醇食物两三个月后同样发生 AS。因此,目前相关基因敲除小鼠已经成为 AS 的病理模型之一。

LDLR:一个赢得诺贝尔奖的发现

体内胆固醇来源包括两个重要途径,即食物中胆固醇的吸收和肝脏胆固醇合成。体内胆固醇的 2 个来源也决定了胆固醇干预的途径。胆固醇的代谢涉及 2 个主要的脂蛋白(图 3):高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)。

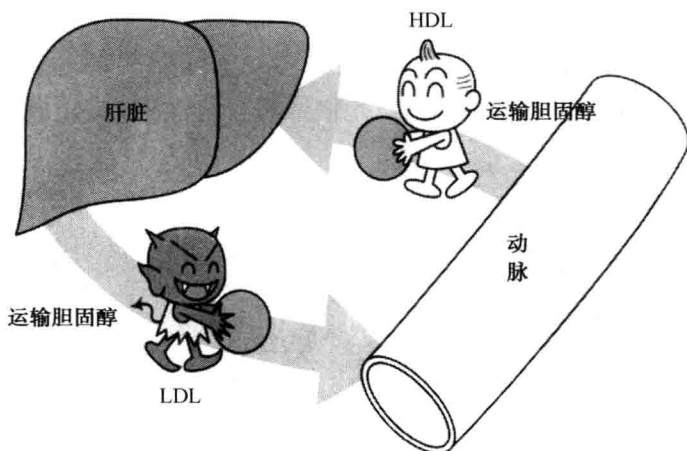


图 3 高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)的生理作用

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在血管壁的蓄积将导致动脉粥样硬化,HDL如同清道夫一样,可不断将外周组织蓄积的胆固醇运输回肝脏。

肝脏还有一个重要蛋白:LDL受体(LDLR),其发现使人们真正了解了体内胆固醇代谢过程,LDLR表达正常,才能正常代谢胆固醇。LDLR表达水平低,血液中LDL-C水平就会升高。完全不表达LDLR,则LDL-C水平将严重升高,患者将可能在30岁前死于冠心病。LDLR的发现及其调控为他汀类的发现和作用机制提供了重要依据,对于降胆固醇治疗具有重大理论意义,LDLR发现者著名科学家Goldstein和Brown因此而获得了1985年的诺贝尔奖。

长寿基因:另一项佐证

美国一项5年前的研究表明,人群胆固醇水平呈正态分布,中间值约为5.0mmol/L(192mg/dl),有些人血中胆固醇水平非常低,其原因不仅仅是饮食控制好,也有基因学的差异。他们体内水解LDL受体的人类前蛋白转化酶枯草溶菌素9基因发生突变,LDLR不能被水解,导致肝细胞表面LDLR数量非常多,这些人一生几乎不会发生冠心病,为长寿人群。这项研究一方面再次证实胆固醇是AS致病因素,另一方面也为药物开发提供了思路。目前,人类前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂正在开发中,有望成为继他汀之后的重要调脂药物。

科学的辩证之路

LDL含有血液中60%的胆固醇,动脉粥样硬化的发生必须以LDL-C为必备条件(图4)。

胆固醇是最重要的冠心病致病性危险因素,也是目前经致病性危险因素的6项基本条件唯一被验证的致病性危险因素。6项基本条件包括:①人群研究有明确相关性;②因果时间顺序明确;③不同研究的相关性结论一致;④相关性存在量效关系;⑤有可信的生物学机制;⑥经大规模临床对照试验证实。

1. 流行病学研究 胆固醇升高引发AS的循证之路首先收获的是大量

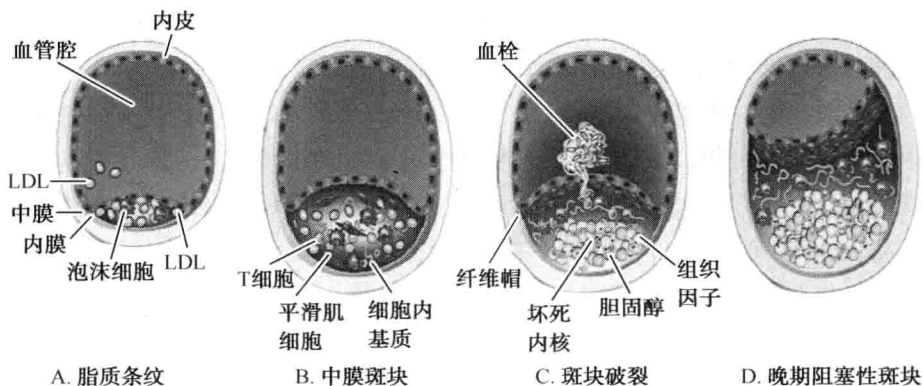


图4 动脉粥样硬化发生过程及粥样斑块组成成分

的流行病学研究证据。其中的代表性研究为美国哈佛大学研究者进行的弗莱明汉研究和世界卫生组织(WHO)组织的七国研究。

弗莱明汉研究在美国波士顿附近的小镇弗莱明汉进行,是一项著名的大型长期多因素干预研究,通过对当地3代人、连续56年的调查证实,胆固醇水平升高与冠心病呈显著的线性相关。

我国北京、上海两地的流行病学调查表明,即使20世纪七八十年代,我国人群胆固醇水平并不是很高,仍然可以看出胆固醇水平与冠心病死亡的关系。从1984~1999年,北京人群总胆固醇水平升高24%,冠心病死亡率也成倍增加,而胆固醇水平的升高对冠心病死亡的增加贡献了77%。

国内外流行病学资料都证实,只要胆固醇水平升高,冠心病危险就会升高。芬兰原为冠心病发病率最高的国家,其胆固醇水平也最高,随着全国性降胆固醇的努力,其冠心病死亡率也已显著降低。

2. 临床试验 要验证胆固醇与AS的关系,必须经严格、科学设计的大型临床试验来证实。胆固醇的百年故事后50年就是降脂治疗的故事,半个世纪以来,全球开展了大量临床研究,旨在通过降胆固醇防治冠心病。降低胆固醇的方法包括饮食控制和(或)药物治疗,临床研究的方式包括单一危险因素如降胆固醇或多危险因素干预(同时降压、戒烟、降脂),临床研究的类型包括冠心病一级预防和二级预防。

需要指出的是,降低胆固醇的效益不在于采取的措施。挪威奥斯陆研究证实,单纯饮食控制可减少冠心病事件47%。除药物外,外科手术如部分回

肠旁路手术也作出了卓越的贡献。研究证实,通过手术将胆固醇水平降低23%,冠心病事件减少了35%。

2009年的一项荟萃分析表明,LDL-C每降低1.0mmol/L,主要血管事件风险降低了20%,主要冠脉事件风险降低了23%。

3. 降脂良药他汀 尽管早期的临床研究结果显示,降低胆固醇能减少冠心病事件,但也观察到接受降脂治疗组自杀、肿瘤等非心血管死亡的危险稍多。因此,20世纪90年代前,在临床上降脂作为一种冠心病的防治措施一直饱受争议。

降低胆固醇减少动脉粥样硬化,真正的贡献来源于他汀。他汀的发现者Endo从6000多种真菌中,找到了他汀,其成就在2010年的国际动脉粥样硬化会议中被给予了很高的评价。

在冠心病防治史上具有里程碑意义的5项大规模临床试验(4S、WOSCOPS、CARE、LIPID、AFCAPS/TexCAPS)均应用他汀类降脂药物,经长期随访观察,通过明显降低患者血浆TC和LDL-C,使患者冠心病死亡率和致残率显著降低,并且未见自杀、暴力、恶性肿瘤等。也终止了对降脂治疗可能引发非心血管性意外事件的怀疑。

有关胆固醇战争

第十五届国际动脉粥样硬化会议于2009年6月14~18日在美国波士顿召开,这是由国际动脉粥样硬化学会主办的有关动脉粥样硬化及相关性疾病的科学研究和临床防治的最高级别学术会议,每3年召开一次。在大会注册报到的当天下午(6月14日),有一场会前会(pre-session),请有关学者简要介绍了部分国家的血脂防治指南。首先,主持人Smith教授介绍,近20年来,美国人群中冠心病死亡率显著降低,其中最主要的贡献来自于胆固醇的控制。当前,美国国立心肺血液研究院(NHLBI)已开始组织专家讨论3个重要指南(ATP IV、JNC-8和Obesity II)的更新,以便能更好地防治血脂异常、高血压和肥胖。与此同时,还有联合工作组特别关注危险评估、生活方式改善、营养、运动及其应用。这些指南旨在发展和维护好心血管知识网(CKN),以便更好地促进健康。

Stone教授介绍了美国胆固醇教育计划中ATP I、ATP II和ATP III,以

及补充说明。特别指出,随着对胆固醇(特别是 LDL-C)的认识加深,指南更新时不断强调对 LDL-C 治疗目标的严格控制。将 LDL-C 降低作为首要的目标是正确的,将 LDL-C 目标值不断降至更低,已被临床试验反复证明是有效地防治冠心病的措施。他特别自豪地说,在冠心病防治方面,我们目前是行走在正确的道路上。

Genest 教授介绍了加拿大 2009 年的血脂异常防治指南,认定有动脉粥样硬化、糖尿病、或 10 年心血管风险 $>20\%$ 个体应视为心血管高危人群,治疗的首要目标是将 LDL-C 降至 $<2.0\text{mmol/L}$ 或者在基线上降低 50% [Class I, Level A]。

Teranmoto 教授介绍,在日本人群高 LDL-C 水平与冠心病和缺血性脑卒中的危险密切相关,所以是治疗的主要目标,但他特别强调了补充鱼油的重要性。

Santos 教授说,以往南美的血脂防治指南基本上参照 ATP III。2007 年巴西制定了自己的新指南,在进行危险分层时,考虑了 CRP、肌酐清除率降低和微量白蛋白尿,并结合影像和生物标志物。这样,在人群中进行评估时,心血管危险性会有所提高,因而 LDL-C 的目标值也就降至更低。

Wood 教授介绍欧洲心血管病防治指南(2007),特别强调防治的重点对象是:

- (1) 已有动脉粥样硬化性疾病者;
- (2) 无症状性的动脉粥样硬化性疾病高危者:存在多项危险因素,10 年内发生死亡性心血管事件的风险 $>5\%$; 单项危险因素严重升高者;糖尿病。
- (3) 有早发动脉粥样硬化性疾病或特别高危的无症状者的直系亲属。

在此次国际学术大会上,主场安排了他汀专题。首先由他汀的发现者日本 Endo 教授作了学术报告“胆固醇合成和他汀发现”。Endo 于 1971 年受到弗莱明发现青霉素灵感的启发,开始从真菌中寻找抑制鼠肝脏胆固醇合成的物质。在 2 年的时间内,他完成试验了 6000 种不同的真菌,终于在 1973 年成功分离出一种活性物质,这种活性化学称之为 compactin,是 HMG CoA 还原酶(细胞内胆固醇合成的限速酶)的强力抑制剂。1976 年他发表了两篇重要文章,报道了发现他汀的过程和第一个他汀 compactin 的特性。在随后的系列动物实验中,他反复证实,compactin 能降低狗和猴的血浆胆固醇。随后他

与另一位日本教授 Yamamoto 合作,开始临床试用这种新他汀治疗 10 例遗传性高胆固醇血症,观察到 compactin 降低胆固醇非常有效。

第二个学术报告是由 Yamamoto 教授合作者 Mabuchi 教授完成的。他报告了早期应用他汀的临床经验,每天使用 30~60mg 的 compactin 可使血浆胆固醇降低 22%,使 LDL-C 降低 29%,该论文发表在《新英格兰医学杂志》(1981,305:478)。该文发表时,诺贝尔奖获得者 Brown 和 Goldstein 教授发表了述评,称 compactin 可视为是高胆固醇血症的青霉素。大会组委会对 Endo 的成就给予了充分的肯定,并授予他科学成就奖。同时,并对 Mabuchi 教授作为临床使用他汀的第一人也授予了科研成就奖。

随后,挪威的 Pedersen 教授就他汀在冠心病二级预防中的地位学术进行了客观地评价。他特别指出,4S 研究的结果对今天冠心病的临床实践产生了深远的影响。并对已发表的他汀研究进行荟萃分析,结果充分表明,应用他汀进行冠心病二级预防既能早期产生疗效,又能长期获益。而且,他汀临床获益的特点是:各种表现形式的动脉粥样硬化血栓性疾病,如冠心病、脑卒中或外周动脉病等风险均可降低;获益的程度与致动脉粥样硬化性脂质和脂蛋白降低的幅度呈正比例。同时他还特别指出,目前的大量临床证据表明,采用强效他汀,并使用最大耐受剂量,临床获益最大。

英国的 Shepherd 教授作了关于冠心病一级预防他汀疗效的报告。他回顾了西苏格兰冠心病预防研究(WOSCOPS)的结果及其意义,并认为 JUPITER 研究结果更进一步证明他汀在一级预防中的地位。大会组委会对 PerdisonT 和 Shepherd 教授在降脂临床试验方面所作出的贡献给予充分肯定,并授予他们国际动脉粥样硬化学会奖。

虽然,今天我们很容易理解,动脉粥样硬化性疾病发生和发展与胆固醇升高密切相关。但是,在过去的几十年中,许多人一直置疑胆固醇学说,并发生了一系列的公开争议。在这场旷日持久的争议中,有一位受人特别敬重的长者,他来到会场,并作了专题报告:“胆固醇战争”。他就是在这场战争中一直冲锋在前的英雄 Steinberg 教授。胆固醇学说可追溯至 1913 年,前苏联学者 Anitschkow 完成了兔子实验。他向人们清楚证明,短时间内增加喂食物胆固醇,会引发动脉粥样硬化。随后许多研究从不同的方面包括流行病学调查、人类遗传基因突变和临床观察,都支持胆固醇学说。Steinberg 教授很风趣地说,虽有大量的证据,由于仍存许多未知,所以对胆固醇学说持怀疑态度的人