

中国血脂学

Chinese Lipidology

主 编： 赵水平 张大庆 赵 旺
副主编： 李向平 刘友斌 李 勇

《中国血脂学》编委会名单

(按出现的章节先后为序)

赵水平	中南大学湘雅二医院心内科	李向平	中南大学湘雅二医院心内科
苏欣	中南大学湘雅二医院心内科	彭佳	中南大学湘雅二医院心内科
于碧莲	中南大学湘雅二医院心内科	向伟	海南医学院
罗俊	中南大学湘雅二医院心内科	张培茹	中国医科大学附属盛京医院肾内科
沈莉	中南大学湘雅二医院心内科	洪绍彩	广西壮族自治区武警医院心内科
董劲壮	天津医科大学总医院心内科	仝其广	首都医科大学附属北京胸科医院心脏中心
胡敏	中南大学湘雅二医院检验科	王敏	广西医科大学附属第一医院老年心内科
唐晓禹	中南大学湘雅二医院心内科	许丹焰	中南大学湘雅二医院心内科
赵旺	中南大学湘雅二医院心内科	张荟莉	上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科
李勇	复旦大学附属华山医院心内科	阳军	湖南省人民医院心内科
叶子	复旦大学附属华山医院心内科	邝曦婕	湖南省人民医院心内科
颜雯	中山大学附属第八医院心内科	谭小青	湖南省人民医院心内科
林旻洁	中南大学湘雅二医院心内科	曹珊珊	中国医科大学附属盛京医院心内科
李全忠	桂林医学院附属医院心内科	候禹辰	中国医科大学附属盛京医院心内科
何冰	中国医科大学附属盛京医院内分泌科	唐梅	中南大学湘雅二医院心内科
李凤芹	哈尔滨医科大学附属第二医院心内科	吴陈璐	中南大学湘雅二医院心内科
刘友斌	哈尔滨医科大学附属第二医院心内科	王志坚	北京大学深圳医院心内科
徐婷	哈尔滨医科大学附属第二医院心内科	陈雅琴	中南大学湘雅二医院心内科
戴文	中南大学湘雅二医院心内科	谢湘竹	中国人民解放军总医院老年心内科
刘玲	中南大学湘雅二医院心内科	郭艺芳	河北省人民医院老年科
张大庆	中国医科大学附属盛京医院心内科	郭若一	河北医科大学第二医院
樊雅青	中国医科大学附属盛京医院心内科	李洁琪	贵州医科大学附属医院心内科
龙俊科	中南大学湘雅二医院心内科	邓平	长沙市中心医院心内科
肖志杰	中南大学湘雅二医院神经内科	郑小燕	中南大学湘雅二医院心内科
刘雅琼	中南大学湘雅二医院心内科	熊燕华	中国医科大学附属盛京医院心内科

前 言

早在 1997 年, 湖南科学技术出版社就出版发行了我国第一部血脂领域的专著: “临床血脂学”。该书获得国家新闻总署资助, 并在 1999 年获卫生部科技成果二等奖 (是当年此类最高级别奖两部学术专著之一)。2006 年, 受人民卫生出版社的邀请, 新版《临床血脂学》出版发行。这两部专著曾是国内血脂领域基础研究生和临床医生的重要参考资料。然而, 近 10 年来很少有血脂学专著更新问世。目前国内尚无一部学术著作能较为全面地介绍中国人自己有关血脂基础与临床研究的成果, 所以全面收集和整理中国人群的血脂研究资料, 重点精要地阐述国际血脂学研究新进展和新知识, 就成为了《中国血脂学》出版的宗旨。

血脂异常及其相关性心血管疾病的发生受两大方面的影响: 遗传基因和环境因素。明显的遗传基因缺陷, 可造成严重的血脂异常, 但是这种情况并不多见。而人群中更多是因诸类微小基因变异个体, 在特定的环境下相互作用而致血脂异常。由于中国改革开放 40 年尤其是近 20 年经济高速发展, 人们的生活方式发生了巨大的变化 (吃得多, 活动少), 使那些有微小基因变异者易发生血脂异常, 并伴随心血管疾病发生风险显著增加。目前血脂异常及其相关心血管疾病已成为中国人群最为严重的健康问题。为了提高中国人群血脂异常防控能力, 编写这部《中国血脂学》实属必要。

本书邀请国内对血脂学领域感兴趣的学者共同参与编写。重点介绍中国人近 20 年内自己完成的血脂学相关研究成果。考虑血脂学的系统性, 全书由 6 大部分组成:

(1) 血脂基础与临床: 讲述脂蛋白代谢, 载脂蛋白结构与功能, 各类高脂血症的诊断与治疗等。

(2) 中国血脂异常调查与防治: 介绍中国近 30 年在血脂领域所取得的成果, 并从群体和个体的角度描述血脂异常防治的基本策略和方法。

(3) 降血脂药: 全面详细地介绍现有各类降血脂药的疗效和安全性, 并对降血脂药开发和临床应用前景进行展望。

(4) 血脂异常防治中国指南与共识: 全面介绍并解读了近 5 年来中国专家对血脂异常的防治的指南和共识。

(5) 国际重要血脂指南精要: 比较世界各国或学术团体对血脂异常防治指南与共识的异同点, 对探索中国人群血脂异常防治很有借鉴意义。

(6) 大型血脂临床试验结果摘要: 收集了已公开发表的大规模临床试验的摘要, 便于查找和了解血脂领域研究的成果。

本书旨在将中国人群自己的血脂研究成果尽快地转化到临床实践工作中, 提高我国人群血脂异常防治的水平, 使众多血脂异常及其相关心血管疾病获得良好的预防与控制。

愿本书的出版能给关心血脂学的同道们带来帮助。敬请大家在仔细阅读本书的同时, 能对书中的不正之处给予批评指正。若本书有再版机会, 我们一定会尽力使其改进和完善。

赵水平 张大庆 赵 旺

目 录

第一篇 血脂基础与临床

第一章	血脂代谢	3
第二章	载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白	12
第三章	载脂蛋白 A5	20
第四章	载脂蛋白 B	24
第五章	载脂蛋白 C	28
第六章	载脂蛋白 E	41
第七章	载脂蛋白 M	46
第八章	载脂蛋白 O	52
第九章	脂蛋白 (a)	54
第十章	脂蛋白 (a) 的临床研究回顾和展望	58
第十一章	血脂异常的分类和病因	65
第十二章	血脂异常的检测	78
第十三章	家族性高胆固醇血症	84
第十四章	家族性高甘油三酯血症	94
第十五章	家族性混合型高脂血症	96
第十六章	家族性异常 β 脂蛋白血症	102
第十七章	遗传性高密度脂蛋白代谢异常	106
第十八章	遗传性低脂血症	112
第十九章	继发性血脂异常	117
第二十章	血脂引致动脉粥样硬化性心血管疾病的机制和证据	129

第二篇 中国血脂异常调查与防治

第二十一章	中国血脂异常流行现状	139
第二十二章	中国人群血脂异常防治	143
第二十三章	中国稳定型冠心病患者血脂基线调查	147
第二十四章	非空腹血脂检测的临床意义	155
第二十五章	膳食和功能性食物对血浆胆固醇水平的影响	162
第二十六章	血脂异常基层防治	170
第二十七章	中国人群心血管危险分层和降血脂治疗	177
第二十八章	急性冠状动脉综合征患者的血脂管理	181
第二十九章	脑卒中患者的血脂管理	186
第三十章	中国人群他汀治疗后血脂达标情况调查	191

第三十一章	血脂相关性心血管残留风险·····	204
第三十二章	儿童、青少年血脂异常及其防治·····	212
第三十三章	老年人血脂异常防治·····	218
第三十四章	血液净化治疗高脂血症·····	226

第三篇 降血脂药

第三十五章	降血脂药的分类和应用·····	235
第三十六章	他汀类药物应用的国人经验·····	248
第三十七章	他汀类降血脂药的剂量思考·····	253
第三十八章	他汀类药物不良反应评价·····	261
第三十九章	冠状动脉介入围术期大剂量他汀无益临床转归改善·····	274
第四十章	血脂康·····	279
第四十一章	脂必泰临床应用及专家共识解读·····	288
第四十二章	胆固醇吸收抑制药·····	293
第四十三章	普罗布考·····	300
第四十四章	普罗布考抗动脉粥样硬化的现代认识·····	304
第四十五章	贝特类降血脂药的应用现状·····	312
第四十六章	烟酸类降血脂药的临床地位评价·····	319
第四十七章	多廿烷醇·····	322
第四十八章	高纯度鱼油制剂·····	327
第四十九章	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制药·····	334
第五十章	降血脂新药展望·····	340
第五十一章	辅酶 A 降血脂疗效的临床研究 ·····	348
第五十二章	降血脂药联合应用·····	353

第四篇 血脂异常防治中国指南与共识解读

第五十三章	中国成人血脂异常防治指南解读 ·····	373
第五十四章	胆固醇吸收抑制药中国专家共识解读·····	383
第五十五章	高甘油三酯血症及其心血管风险专家共识解读·····	388
第五十六章	高血压血脂异常管理专家共识解读·····	397
第五十七章	糖尿病血脂异常管理专家共识解读·····	402
第五十八章	脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议解读 ·····	409

第五篇 国际重要血脂指南精要

第五十九章	美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (2001—2004) ·····	421
第六十章	国际血脂异常管理的全球建议 (2014) ·····	428
第六十一章	美国治疗成人血胆固醇降低动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南 (2014) ·····	431
第六十二章	美国以患者为中心的血脂异常管理 (2015) ·····	438
第六十三章	欧洲血脂异常管理指南 (2016) ·····	449
第六十四章	低密度脂蛋白引致动脉粥样硬化性心血管疾病专家共识 (2017) ·····	467

第六十五章 2018 美国降低胆固醇指南要点	475
------------------------------	-----

第六篇 大型重要血脂临床试验摘要 (按发表年份先后)

Oslo PPT: 奥斯陆一级预防试验	479
MRFIT: 多危险因素干预试验	479
LAVS: 洛杉矶退伍军人研究	479
LRC-CPPT: 脂质研究诊所冠心病一级预防试验	480
WHO-ECT: 世界卫生组织欧洲协作研究	480
HHS: 赫尔辛基心脏研究	480
4S: 北欧辛伐他汀生存率研究	481
WOSCOPS: 西苏格兰研究	481
CARE: 普伐他汀对平均胆固醇水平患者心肌梗死后冠状动脉事件的疗效	482
LIPID: 普伐他汀长期干预研究	482
AFCAPS/TextCAPS: 德克萨斯研究	483
AVERT: 阿托伐他汀与血管重建术比较	484
VA-HIT: 退伍军人高密度脂蛋白研究	484
DAIS: 糖尿病粥样硬化干预试验	484
MIRACL: 强化降低胆固醇减少心肌缺血研究	485
ALLHAT-LLT: 降压降脂治疗的心脏病预防试验——降脂部分	485
HPS: 心脏保护研究	486
LIPS: 氟伐他汀干预研究	487
PROSPER: 心血管疾病高危老年人普伐他汀干预研究	487
ALERT: 肾移植患者氟伐他汀治疗	488
ASCOT-LLA: 盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点研究降脂治疗部分	488
A to Z: ACS 患者强化降脂 A 至 Z 研究	489
ALLIANCE: 强化降脂降低心血管事件研究	490
CARDS: 阿托伐他汀治疗糖尿病协作研究	490
PROVE IT: 普伐他汀和阿伐他汀评估与感染治疗研究	491
4D: 德国糖尿病血液透析研究	491
CCSPS: 中国冠心病二级预防研究	492
FIELD: 非诺贝特干预降低糖尿病事件	492
IDEAL: 高强度他汀与常规他汀二级预防的临床疗效比较	493
TNT: 降脂治疗达新目标	493
ASPEN: 阿托伐他汀用于糖尿病患者预防冠心病终点研究	494
MEGA: 日本普伐他汀心血管疾病一级预防研究	495
SPARCL: 积极降低胆固醇水平预防脑卒中研究	495
CORONA: 瑞舒伐他汀治疗心力衰竭多国研究	495
ENHANCE: 依折麦布联合辛伐他汀治疗家族性高胆固醇血症加速动脉粥样硬化消退临床试验	496
JUPITER: C 反应蛋白高者瑞舒伐他汀研究	497
AURORA: 血液透析患者瑞舒伐他汀治疗评估	497
ACCORD: 联合降脂治疗对 2 型糖尿病的效应	498

SEARCH: 强化他汀治疗探讨	498
AIM-HIGH: 烟酸联用他汀治疗低 HDL-C 患者研究	499
SHARP: 慢性肾病患者降脂效果评估	500
HPS2: 心脏保护研究 2	500
CHILLAS: 中国急性冠状动脉综合征强化降脂研究	501
IMPROVE-IT: 依折麦布与他汀联用治疗急性冠状动脉综合征	501
HOPE3 降压联合降脂部分: 降压联合降脂一级预防研究	502
HOPE3 降脂部分: 中危人群降低胆固醇疗效评估	502
FOURIER: PCSK9 抑制药对高危人群心血管临床终点研究	503
HIJ-PROPER: 日本急性冠状动脉综合征患者强化降脂治疗	503
ODYSSEY: 阿利尤单抗治疗急性冠状动脉综合征减少心血管事件	504
REAL-CAD: 高、低剂量匹伐他汀治疗冠心病日本研究	504
SECURE-PCI: 冠状动脉介入时负荷量他汀疗效评价	505
附录一 血脂测定方法选择和准确度评估	506
附录二 互联网+血脂检测技术	508

第一篇 血脂基础与临床



第一章 血脂代谢

血液中胆固醇及其酯、甘油三酯、磷脂和脂肪酸统称为血脂，临床主要是指血浆（清）中的胆固醇和甘油三酯。血液中的胆固醇和甘油三酯极少游离存在，它们必须与蛋白质、磷脂等一起形成脂蛋白，才能被运输到全身各组织，并被利用或分解代谢。所以，血脂代谢涉及胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白和脂蛋白颗粒的合成和分解代谢。此外，还有许多脂蛋白受体、脂酶或脂质转运蛋白等均参与了血脂的代谢。

一、胆固醇

胆固醇除了是细胞膜的重要组成成分外，还可以转变为多种具有重要生理作用的物质。在肝脏及肠黏膜细胞内，胆固醇转变为7-脱氢胆固醇，后者经血液循环运至皮肤，再经紫外线照射，7-脱氢胆固醇可转化为胆骨化醇，即内源性维生素D₃。胆固醇在肾上腺皮质细胞可转变成肾上腺皮质激素，在卵巢可转变为孕酮；在性腺可以转变为性激素，如雄激素、雌激素和孕激素。

（一）胆固醇来源

人体内的胆固醇有两种来源。

1. 食物提供 普通人群每天膳食中含胆固醇300~500 mg，主要来自动物肝脏、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及肉类。推荐一般人群摄取胆固醇量控制在300 mg以内；而心血管疾病患者从饮食中每天摄入胆固醇的量应少于200 mg。植物性食品不含胆固醇，而含植物固醇如β谷固醇、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。

2. 组织合成 人体内胆固醇主要来源于自身合成，而肝脏则是胆固醇合成的主要场所（图1-1）。

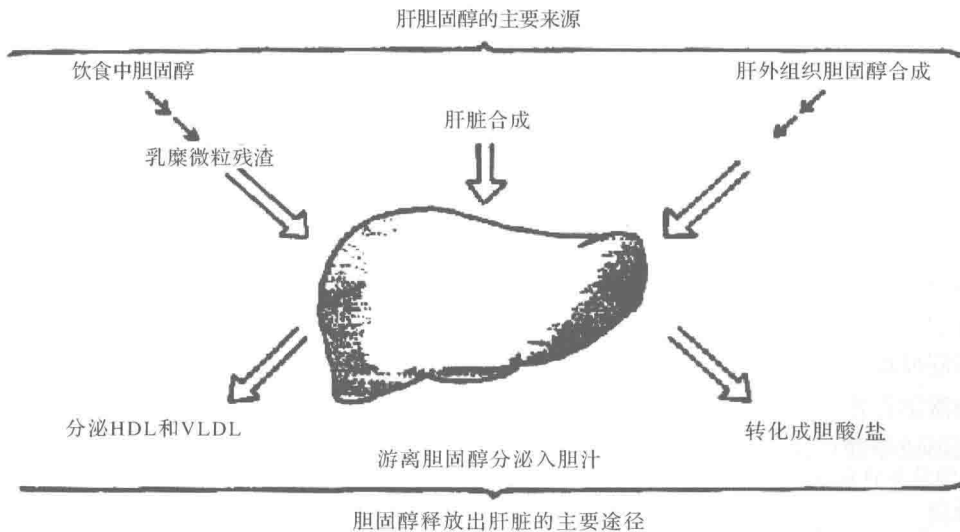


图1-1 肝胆固醇的来源和流出

（二）胆固醇合成代谢

生物体内能自行合成胆固醇，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微粒体（内质网）中进行。乙酰辅酶A是胆固醇合成的直接原料。而乙酰辅酶A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。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (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降血脂药, 就是通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 使胆固醇合成减少, 反馈上调细胞表面的低密度脂蛋白 (LDL) 受体, 摄取更多血液中 LDL 进入肝脏代谢, 从而降低血胆固醇浓度。

许多细胞都能合成胆固醇, 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 还原酶活性变化是一致的。

影响体内胆固醇代谢的主要因素有食物成分、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) 能抑制细胞内胆固醇的合成, 给予动物含胆固醇的食物, 发现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) 增加时, 则胆固醇合成加速。

(三) 胆固醇分解代谢

肝脏内的胆固醇可随胆汁排出, 每天排出量约占胆固醇合成量的 40%。因人体内没有降解固醇核的酶, 胆固醇在体内不能被彻底氧化分解为 CO_2 和 H_2O , 而是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。

二、甘油三酯

甘油三酯 (TG) 是甘油分子中的三个羟基被脂肪酸酯化而形成的, 国际命名委员会建议使用名称为三酰甘油, 但由于人们已习惯约定俗成的名称, 故仍沿用甘油三酯。

(一) 甘油三酯合成代谢

甘油与三个脂肪酸合成甘油三酯。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。肝脏、脂肪组织及小肠是合成甘油三酯的主要场所, 以肝脏合成能力最强。但是, 肝脏不能储存甘油三酯, 肝脏合成甘油三酯后, 随即分泌入血液。小肠黏膜主要利用脂肪消化产物再合成甘油三酯, 并以乳糜微粒形式经淋巴系统进入血液循环。此外, 脂肪组织是合成甘油三酯的另一重要场所, 脂肪组织可利用食物中的脂肪酸合成甘油三酯。

不同的器官合成甘油三酯的过程不完全相同。小肠黏膜细胞主要利用消化吸收的甘油一酯及脂肪酸再合成甘油三酯。肝细胞和脂肪细胞主要是由甘油二酯的途径合成甘油三酯。合成甘油三酯的脂肪酸可为同一种, 也可是三种不同的脂肪酸。胰岛素可促进甘油三酯的合成。

(二) 甘油三酯分解代谢

甘油三酯主要是经脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸和甘油, 以供肝外组织利用, 这一过程即为脂肪动员。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激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脂酶的活性。合成的甘油三酯沉积在肝细胞内, 当超过一定量时, 则形成脂肪肝。

三、脂蛋白

应用超速离心方法, 可将血浆脂蛋白按密度大小分为乳糜微粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、LDL 和高密度脂蛋白 (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, 而颗粒则依次变小。此外, 还有一种脂蛋白是后来发现的, 称为脂蛋白 (a) [Lp (a)], 它的密度比 LDL 大, 而其颗粒也较 LDL 大。Lp (a) 的化学结构与 LDL 很相似, 仅多含一个载脂蛋白 (a)。

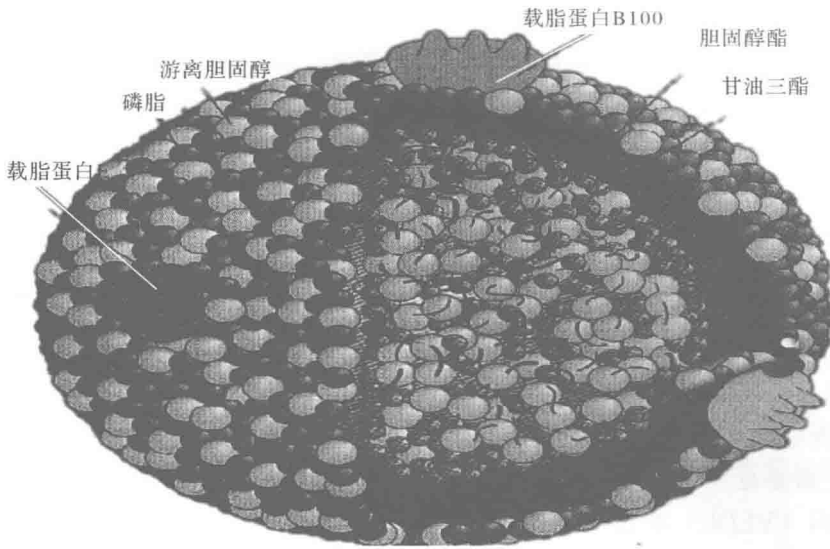


图 1-2 脂蛋白结构

脂蛋白由两部分组成：外壳和核。脂蛋白外壳含载脂蛋白 (Apo)、游离胆固醇和磷脂；脂蛋白核由胆固醇酯和甘油三酯组成。在脂蛋白分泌、结构完整保持和分解代谢方面，载脂蛋白起关键作用 (图 1-2、图 1-3)。

虽然脂蛋白有许多种类，但其结构有相同之处。一般都是以不溶于水的甘油三酯和胆固醇酯作为核心，其表面则是少量蛋白质、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。

血浆脂蛋白颗粒间的核和外壳中的各种成分不断地进行交换。血浆脂蛋白的密度和颗粒的大小呈连续性变化，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白的深入研究，发现各种脂蛋白自身也是很不一的。各脂蛋白的密度和颗粒大小、脂质组成、来源和功能并不相同 (表 1-1)。

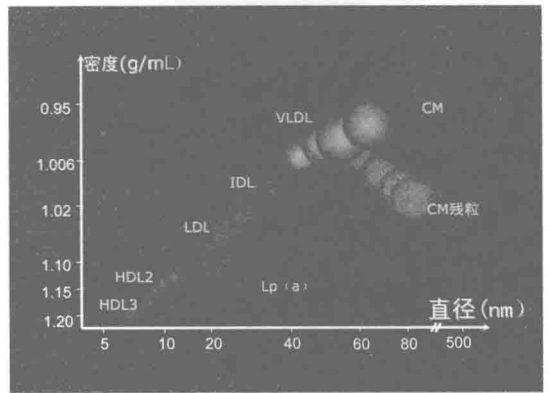


图 1-3 脂蛋白的密度和颗粒大小

CM: 乳糜微粒; VLDL: 极低密度脂蛋白; IDL: 中间密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; Lp (a): 脂蛋白 (a)

表 1-1

脂蛋白的特性及功能

分类	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 90%、胆固醇 8%	B ₄₈ 、A1、A2	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
CM 残粒	<0.95	80~200	甘油三酯 70%、胆固醇 15%	B ₄₈ 、E	CM 中 TG 经脂酶水解后形成	将胆固醇释放至肝脏；代表致动脉粥样硬化脂蛋白
极低密度脂蛋白 (VLDL)	<1.006	30~80	甘油三酯 60%、胆固醇 20%	B ₁₀₀ 、E、Cs	肝脏合成	转运甘油三酯到外周组织，经脂酶水解后释放出游离脂肪酸
中间密度脂蛋白 (IDL)	1.006~1.019	27~30	甘油三酯 35%、胆固醇 30%	B ₁₀₀ 、E	VLDL 中 TG 经脂酶水解后形成	属 LDL 前体，部分经肝脏摄取
低密度脂蛋白 (LDL)	1.019~1.063	20~27	甘油三酯 6%、胆固醇 50%	B ₁₀₀	VLDL 和 IDL 中 TG 经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体，经 LDL 受体介导摄取而被外周组织利用

（一）乳糜微粒

乳糜微粒（CM）颗粒最大，含外源性甘油三酯约90%，因而其密度最低。正常人空腹12小时后，血浆中乳糜微粒已完全被清除。因为乳糜微粒颗粒很大，严重升高时易诱发急性胰腺炎。餐后高脂血症（主要是乳糜微粒浓度升高）可能是冠心病发生的危险因素。乳糜微粒的代谢残骸即乳糜微粒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。乳糜微粒是在十二指肠和空肠的黏膜细胞内合成，分泌入肠淋巴液，经由胸导管进入血液循环。乳糜微粒在毛细血管床处，经脂蛋白脂酶水解其中的甘油三酯，释放出游离脂肪酸。其残余颗粒即乳糜微粒残粒则存留在血液中，其颗粒明显变小。乳糜微粒残粒是经由肝脏中的LDL受体相关蛋白或ApoE受体（又称残粒受体）和LDL受体分解代谢的。ApoE介导乳糜微粒残粒与受体结合并被摄取，乳糜微粒在血液循环中很快被清除，半衰期小于1小时。由于ApoB₄₈始终存在于CM中，所以ApoB₄₈可视为乳糜微粒及其残粒的标志，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）中甘油三酯含量仍很丰富，约占55%，胆固醇含量为20%，磷脂为15%，蛋白质约为10%。由于CM和VLDL都以甘油三酯为主，所以这两类脂蛋白统称为富含甘油三酯的脂蛋白。在没有CM存在的血浆中，其甘油三酯的水平主要反映VLDL的多少。由于VLDL分子量比CM小，空腹12小时的血浆是清亮透明的，只有当空腹血浆中甘油三酯水平超过3.3 mmol/L（300 mg/dL）时，血浆才呈乳状光泽直至混浊。

VLDL是由肝脏合成，其主要脂类为肝脏合成的甘油三酯。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颗粒中的甘油三酯被存在于周围组织毛细血管床中的脂蛋白脂酶水解，释放出游离脂肪酸，VLDL颗粒逐渐缩小。大约50%的VLDL在转化为IDL或LDL前直接被肝脏分解代谢。

（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，有人将其归类于VLDL，称其为VLDL的残粒。因其甘油三酯的含量仍占据22%，故也有人将其归为富含甘油三酯的脂蛋白。

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。大约一半的IDL被LDL受体直接分解代谢。另一半的IDL则转变为LDL，但其确切机制尚不十分清楚。

（四）低密度脂蛋白

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。LDL颗粒各成分的比例为：胆固醇酯40%、游离胆固醇10%、甘油三酯6%、磷脂20%、蛋白质24%。血浆中胆固醇约70%是在LDL内，单纯性高胆固醇血症时，血浆胆固醇浓度的升高与血浆中LDL水平是一致的。由于LDL颗粒小，即使血浆中LDL的浓度很高，血浆也不会混浊。LDL中载脂蛋白几乎全部为Apo B₁₀₀（占95%以上），仅含有微量的Apo C和Apo E。

LDL是由IDL在肝脏内转化而来，但有研究显示，肝脏可直接合成分泌少量LDL。有学者认为，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。

一般认为，大多数LDL是由肝内和肝外的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质膜中，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。

在溶酶体中，由 LDL 产生的胆固醇具有多种调节作用：①胆固醇或细胞内其他的氧合衍生物能抑制 HMG-CoA 还原酶活性，包括抑制其基因转录和加速蛋白降解；②溶酶体中胆固醇能激活乙酰辅酶 A-胆固醇乙酰转移酶 (ACAT)，从而使过剩的胆固醇形成胆固醇酯，并以酯滴的形式贮存在胞质中；③胆固醇能抑制 LDL 受体合成。因此，细胞可通过控制 LDL 受体数量来保证提供足够的胆固醇以满足组织代谢的需要，同时又不致引起胆固醇的过度积聚。通过上述调节机制，可使细胞未酯化的胆固醇维持一恒定水平。

在体内 LDL 的代谢中，LDL 受体起双重的作用：①通过清除循环中的 IDL，限制 LDL 的生成；②通过介导细胞摄取 LDL，增加 LDL 的降解。LDL 受体活性是决定 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。

(五) 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 A1 为主，占 65%，其他载脂蛋白有 A2、C、E、A4、A5 和 M 等。人 HDL 是一类异质性的脂蛋白，其密度介于 1.063~1.210 g/mL 之间，颗粒大小为 5~17 nm。大多数 HDL 含有 ApoA1，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均不相同，因而有许多 HDL 亚类。这些 HDL 亚类 (或称亚组分) 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。

新生 HDL 主要是由肝脏和小肠合成。由小肠合成、分泌的 HDL 颗粒中主要含 ApoA1，而由肝脏合成、分泌的 HDL 颗粒则主要含有 ApoE。此外，HDL 也可由富含甘油三酯的脂蛋白即 VLDL 和乳糜微粒发生脂溶分解时衍生而来。

富含脂质的 α -HDL 是来源于贫脂颗粒或无脂的载脂蛋白颗粒。这些贫脂的 HDL 前体就是肝细胞或小肠黏膜合成的新生 HDL，它们也可因乳糜微粒和 VLDL 在脂蛋白脂酶催化下甘油三酯水解时离解而产生，或者因 HDL₂ 与 HDL₃ 相互转换时产生。

HDL₂ 与 HDL₃ 的转换是受胆固醇酯转移蛋白 (CETP)、磷脂转移蛋白 (PLTP) 或肝脂酶 (HL) 的调节。无脂的载脂蛋白或贫脂颗粒从肝细胞或非肝细胞中获得磷脂和游离胆固醇。目前尚不知道，这种获脂过程是发生在细胞内或是在细胞外或是两者都有。在另一方面，无脂的载脂蛋白可诱导磷脂和游离胆固醇从各类细胞包括肝细胞和巨噬细胞流出，提示 HDL 是在细胞外组装的。然而，巨噬细胞、肝细胞和成纤维细胞可内在化无脂的载脂蛋白、HDL、乳糜微粒残粒，再分泌含脂的载脂蛋白。这种过程称为逆向内吞过程，见于先天性缺陷疾病如 Tangier 病，该病主要是 ATP 结合盒转运子 1 (ABC1) 基因突变，干扰了细胞内脂质的流出，导致血浆中缺乏富含脂质的 α -HDL。由于 ABC1 在许多细胞包括肝细胞和肠细胞中表达，提示该蛋白不仅在外周细胞的胆固醇流出中起作用，而且在肝脏和肠道的 HDL 生成中也起重要作用。

HDL 颗粒中的脂质或蛋白质从循环中移去，至少有 2 条直接途径：一条途径是由 B 类 I 型经清道夫受体 (SR-BI) 选择性摄取脂质；另一条途径是由 ApoE 受体或 ApoA1 受体将 HDL 整个颗粒摄取。此外，还有 2 条间接途径，这与 CETP、HL 和内皮脂酶有关。

经由 SR-BI、CETP 和 HL 作用使 HDL₂ 中的脂质移去，随后 HDL₂ 转变成 HDL₃。经 PLTP 的作用 HDL₃ 也可转换成 HDL₂，并再生前 β_1 -LpA1 或无脂的 ApoA1。这些小颗粒 HDL 离开血液循环而进入血管外腔，又可再成为细胞脂质的接受体，重新形成 HDL。

四、载脂蛋白

载脂蛋白 (Apo) 是一类能与血浆脂质 (主要是指胆固醇、甘油三酯和磷脂) 结合的蛋白质，为构

成血浆脂蛋白的主要成分。也就是说,凡存在于脂蛋白中的蛋白质即为载脂蛋白。在体内载脂蛋白具有许多重要的生理功能,如作为配基与脂蛋白受体结合、激活多种脂蛋白代谢酶等。现已认识到载脂蛋白不仅对血浆脂蛋白的代谢起着决定性的作用,而且对动脉粥样硬化的发生和发展也有很大的影响。新近研究表明,载脂蛋白对于肝细胞内脂蛋白的合成、组装和分泌也起重要作用。目前报道较多或较有临床意义的载脂蛋白见表 1-2。

表 1-2

人类主要的载脂蛋白

名称	主要脂蛋白	分子质量 (ku)	血浆浓度 (mg/dL)	氨基酸数	功能	人类疾病
ApoA1	HDL	28.3	90~160	243	ACAT 激活	HDL 缺乏症
ApoA5	VLDL, HDL	39	0.1~0.2	343	降甘油三酯	高甘油三酯血症
ApoB ₁₀₀	LDL, VLDL	512	50~150	4536	LDL 受体结合	低 β 脂蛋白血症
ApoC2	CM, VLDL	8.84	3~5	79	脂蛋白脂酶激活	乳糜微粒血症
ApoC3	CM, VLDL	8.76	10~14	79	脂蛋白脂酶抑制	高甘油三酯血症
ApoE	CM, IDL	34	2~8	299	LDL、ApoE 受体结合	Ⅲ型高脂蛋白血症
ApoM	HDL	26	1~3	188	胆固醇逆转运	未知
ApoO	HDL	55	0.2	198	参与炎症反应	未知

五、脂蛋白受体

脂蛋白受体能介导细胞对脂蛋白的摄取和代谢,是一类位于细胞膜上的糖蛋白,这些蛋白质能以高亲和性方式与其相应的脂蛋白配体相互作用,并因此而进一步调节细胞外脂蛋白的水平。

(一) LDL 受体

LDL 受体参与 LDL 的清除,是一种细胞膜表面的糖蛋白,它通过介导血浆胆固醇的主要载体即 LDL 进入细胞,以调节血浆胆固醇水平。两位美国学者 Goldstein 和 Brown 于 1973 年发现 LDL 受体,并因此而荣获 1985 年诺贝尔医学奖。

在体内 LDL 的代谢中,LDL 受体起双重的作用:①通过清除循环中的 IDL,限制 LDL 的生成;②通过介导细胞摄取 LDL,增加 LDL 的降解。LDL 受体基因突变引起的受体功能障碍,可以导致血浆胆固醇水平明显增高。

(二) LDL 受体相关蛋白

LDL 受体相关蛋白(LRP)主要参与残粒脂蛋白的清除。LRP 基因表达与 LDL 受体不同,它很少受细胞胆固醇负荷的影响,这是因为在 LRP 的启动子中没有固醇调节元件序列。然而胰岛素却能够促进 LRP 摄取 β -VLDL 和 α_2 巨球蛋白,其生理意义可能是:餐后当循环中乳糜微粒含量增高时,胰岛素水平也增高,从而促进脂蛋白残粒的清除。LRP 能识别多种配体并在体内清除之,属于一种多功能性受体。LRP 的配体主要有残粒脂蛋白、蛋白酶和蛋白酶抑制剂复合物的受体及毒素的受体三类。

(三) VLDL 受体

VLDL 受体能结合和内移含 ApoE 的脂蛋白,其一级结构于 1992 年在家兔心脏首先得到阐明。人的 VLDL 受体与兔受体有 96% 同源性,受体基因定位于第 9 号染色体上,小鼠 VLDL 受体基因则位于第 19 号染色体上。VLDL 受体结构与 LDL 受体极为相似,其主要区别在于 VLDL 受体的氨基末端还含有一个第 8 配体结合重复序列。VLDL 受体分布于骨骼肌、肾脏、脑组织和脂肪组织,在肝脏仅有极低水平的受体 mRNA。VLDL 受体活性不受饮食影响,在甲状腺功能低下的大鼠,骨骼肌细胞 VLDL 受体减少 80%。但 VLDL 受体的生理功能尚不清楚,可能与内源性甘油三酯从肝脏转移至脂肪酸的利用场所如肌肉与脂肪组织有关。

(四) 清道夫受体

当 LDL 被化学修饰后(例如乙酰化修饰),与受体的结合特性发生明显改变,化学修饰的 LDL 丧失了与 LDL 受体的结合能力,转而通过“乙酰化 LDL 受体”进入细胞,并导致脂质在细胞中积蓄,形成泡沫细胞。由于这类受体的识别范围广,能与多种配体结合,因此又称清道夫受体。

清道夫受体的配体很多,在放射配体结合试验中已证明能直接与清道夫受体结合或者有竞争性抑制作用的物质包括:①化学修饰蛋白质,如乙酰化 LDL 和氧化修饰 LDL (α -LDL)、顺丁烯二酰化牛血清白蛋白,未修饰的上述蛋白则不能与之结合;②多聚核苷酸,如多聚次黄嘌呤和多聚鸟嘌呤;③多糖类,如硫酸葡聚糖;④阴离子磷脂,如磷脂酰丝氨酸;⑤其他分子,如硫酸聚乙烯等。在上述配体中有些并不存在于活体,如乙酰化 LDL 和硫酸聚乙烯,因而不可能具有生理意义,这些物质都属阴离子多聚体,其所以能与受体结合,可能在于其结构特征与体内的配体相似。

六、脂蛋白代谢酶

脂蛋白代谢酶主要调节血浆脂蛋白中的脂质代谢,包括脂蛋白脂酶(LPL)、肝脂酶(HL)或称肝甘油三酯脂酶(HTGL)和卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)。LPL 和 HL 专司甘油三酯和磷脂的水解,在血管内皮表面发生作用。从结构上分析,LPL 和 HL 有许多相似之处,在进化上的关系比较亲近,它们与胰脂酶一道同属于“脂酶基因家族”中的同源性酶类。卵黄蛋白的结构也与脂酶同源,但不具有酶活性。而 LCAT 的主要作用部位在血浆 HDL,催化 HDL 中胆固醇酯化。

(一) 脂蛋白脂酶

脂蛋白脂酶(LPL)是一种清除血浆脂蛋白中所含甘油三酯的限速酶,属于丝氨酸活性酶类。在外组织的血管内皮细胞表面,LPL 主要水解血浆乳糜微粒和 VLDL 的甘油三酯,使甘油三酯 1 位和 3 位酯键断裂。在 LPL 作用下,乳糜微粒和 VLDL 颗粒核心处的甘油三酯不断水解,导致颗粒表面磷脂和未酯化胆固醇过剩并转移至 HDL,从而使乳糜微粒和 VLDL 分别衍变成乳糜微粒残体和 IDL。LPL 最大活性的表达依赖 ApoC II 的激活。已知 ApoA I、ApoA II、ApoB、ApoC II、ApoC III、ApoD 和 ApoE 也可能起一定作用。在 ApoC III 转基因小鼠中,可见高甘油三酯血症。

LPL 缺陷可引起家族性高乳糜微粒血症(I型高脂蛋白血症),该症系常染色体隐性遗传,患者 LPL 基因突变存在多种类型,包括无义突变、各种误义突变和片段的插入,另外还有能影响 mRNA 拼接的内含子点突变。本症患者空腹血浆为奶油样,乳糜微粒大量堆积。但本症与动脉粥样硬化关系不明显,主要并发症为急性胰腺炎。

(二) 肝脂酶

肝脂酶(HTGL)基因位于第 15 号染色体长臂,全长约 35000 bp,含 9 个外显子,仅比 LPL 缺少 1 个编码 3' 端不转译区的外显子。肝脂酶由肝细胞合成,分泌并定位于肝脏的血管内表面,催化残粒脂蛋白和 HDL 中的甘油三酯和磷脂水解。在清除乳糜微粒残粒中,肝脂酶可能发挥生理作用,这种作用似乎与脂解无关,而是作为一种固定于细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白多糖上的结合蛋白,促进肝脏摄取乳糜微粒残体。

(三) 卵磷脂-胆固醇酰基转移酶

卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)由肝脏分泌,催化游离胆固醇转变成胆固醇酯,参与 HDL 的成熟过程。这种转移酯化反应主要发生于 HDL 表面,Apo A I 可激活并调节该酶的活性。LCAT 催化胆固醇酯化后引起广泛的生理效应,包括新生 HDL 的成熟、较小的 HDL 亚组分(HDL_3)转化为较大的 HDL 亚组分(HDL_2),清除 LDL、VLDL 和乳糜微粒中过剩的胆固醇和磷脂以及细胞膜上的胆固醇流出至 HDL。

七、脂蛋白代谢相关蛋白

在各类脂蛋白之间,或脂蛋白与细胞间存在脂质的交换,或称脂质转运,需要有特殊蛋白来完成,

这就是脂蛋白代谢相关蛋白。目前已知的脂蛋白代谢相关蛋白主要有脂质转运蛋白、ATP 结合盒转运子和分拣蛋白等。

(一) 胆固醇酯转运蛋白

70 年代中期,有人发现血浆无脂蛋白部分含有一种特殊的转运蛋白,能促进血浆各脂蛋白间胆固醇、甘油三酯和磷脂的单向或双向转运和交换,这类特殊转运蛋白称脂质转运蛋白(LTP)。LTP 包括 3 种成分:胆固醇酯转运蛋白(CETP),磷脂转运蛋白(PTP)和甘油三酯转运蛋白(TTP)。也有人根据这类蛋白质对热稳定性的不同将其分为两种:LTP1(热稳定性)和 LTP2(热不稳定性)。曾认为 LTP 可能就是 ApoD,现有资料证实 LTP 并不是 ApoD。目前了解较多的是 CETP。

CETP 在肝脏、小肠及一些周围组织如脂肪中合成,是 74 ku 的糖蛋白。固相竞争放射免疫法测定,正常人群中男性血浆 CETP 水平为 $(1.50 \pm 0.26) \mu\text{g/mL}$, 女性为 $(1.92 \pm 0.52) \mu\text{g/mL}$ 。

1987 年有人从克隆 CETP 的 cDNA 测定了 CETP 的完整一级结构,为 17 个氨基酸组成的信号肽和 476 个氨基酸组成的单条多肽链,含有丰富的非极性氨基酸。与其他的载脂蛋白相比,含有更多的疏水氨基酸(44%),另外还散在分布着四个潜在的天冬酰胺相连的糖基化部位。研究表明,CETP 分子中疏水基的相互作用对维持其结构起重要作用,而糖基化对 CETP 的活性形式的形成是必需的。

人类 CETP 基因定位于 16 号染色体长臂(16q12~21)上,与 LCAT 基因邻近。CETP 基因长度为 25 kb,含有 16 个外显子和 15 个内含子。cDNA 序列分析表明,CETP 基因组成与载脂蛋白或 LCAT 的编码序列不相同。已知人的肝脏、小肠、肾上腺、脾脏和脂肪组织均具有 CETP 的 mRNA。

CETP 与血浆胆固醇浓度的高低具有相关性。各种原因包括因进食高脂肪、高胆固醇饮食,或因 LDL 受体和 Apo E 缺陷而产生的内源性高胆固醇血症,均可诱导 CETP 的表达,肝脏中 CETP mRNA 升高。这可能由于 CETP 基因在肝脏和周围组织中的转录增加所致。

血液中 CETP 的主要生理功能是介导脂蛋白中各种中性脂质的转移和交换。主要是介导 HDL 中的胆固醇与 VLDL 中的甘油三酯交换,促进 HDL 中的胆固醇转运;同时在 HDL 颗粒之间的胆固醇酯转运中也起作用。同时该蛋白也促进胆固醇酯在细胞与血浆脂蛋白间的转运,参与胆固醇的逆转运过程。有关 CETP 与动脉粥样硬化的关系尚不明确。有研究提示,纯合子 CETP 缺乏症者罹患冠心病的危险性降低。CETP 抑制剂因其潜在的降脂作用曾备受关注,但到目前为止的多数研究结果令人失望。

(二) ATP 结合盒转运子 1

ATP 结合盒转运子(ABC)是细胞膜糖蛋白,这些蛋白包括调控性膜通道等,包含有一个 ATP 结合蛋白盒及一个转运膜区。哺乳类动物,活性 ABC 至少由四个这样的区域构成(两个转运膜区和两个 ATP 结合盒)。这些区域或呈现在一个多肽链里(完整转运子),或在两个分离的蛋白中(半转运子);后者是功能性 ABC 特殊的转运子二聚体。将 ATP 水解释出的能量提供给各种分子进行穿膜转运。如 ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)可介导胆固醇与磷脂向其接纳体载脂蛋白 A1 活跃外流。

已有 49 种人类 ABC 基因被命名。ABC 的主要功能是小分子物质及多肽分子跨膜转运。转运膜区会通过改变形态允许某些分子通过。ATP 结合盒结合或水解胞浆中的 ATP,以此确保转运底物所需的足够能量。ATP 结合盒及转运膜区的这些特殊反应能够使转运子与底物像齿轮一样吻合并通过水解 ATP 来转运底物。

相同的转运子可存在于多种组织和细胞中。尽管底物的种类多种多样,但 ABC 家族显现出许多结构相似性。从原核生物系统到哺乳动物系统,ABC 趋向于通过增加分子功能单位的数量来增加结构的复杂性基因位于常染色体 9q31 上 D9S271 与 D9S1866 间的区域。ABCA1 属于 ABC 基因家的一员。ABC 所编码的蛋白参与生物膜间物质的转运。每一 ABC 转运子对被转运的物质具有相对特异性。

ABCA1 受多种机制的调节,细胞内胆固醇浓度增加、蛋白激酶均可使 ABC1 的表达增加, γ 干扰素(IFN- γ)则减少 ABCA1 的表达。ABCA1 编码的蛋白称为胆固醇外流调节蛋白(CERP),它参与胆固醇的外流,促使胆固醇转移至 ApoA1 或 HDL 颗粒。