



国家儿童医学中心
National Center for Children's Health, China



北京儿童医院
BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL

正确认识脂肪 儿童青少年血脂异常

中国营养保健食品协会

首都医科大学附属北京儿童医院

北京市儿科研究所营养研究室

齐可民

qikemin@bch.com.cn

2018年10月30日-11月1日

膳食脂肪与心血管病无关 – 真的吗？



Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohu Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romalino Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephth Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricia Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shafiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators*

Summary

Background The relationship between macronutrients and cardiovascular disease and mortality is controversial. Most available data are from European and North American populations where nutrition excess is more likely, so their applicability to other populations is unclear.

Methods The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study is a large, epidemiological cohort study of individuals aged 35–70 years (enrolled between Jan 1, 2003, and March 31, 2013) in 18 countries with a median follow-up of 7.4 years (IQR 5.3–9.3). Dietary intake of 135 335 individuals was recorded using validated food frequency questionnaires. The primary outcomes were total mortality and major cardiovascular events (fatal cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, stroke, and heart failure). Secondary outcomes were all myocardial infarctions, stroke, cardiovascular disease mortality, and non-cardiovascular disease mortality. Participants were categorised into quintiles of nutrient intake (carbohydrate, fats, and protein) based on percentage of energy provided by nutrients. We assessed the associations between consumption of carbohydrate, total fat, and each type of fat with cardiovascular disease and total mortality. We calculated hazard ratios (HRs) using a multivariable Cox frailty model with random intercepts to account for centre clustering.

Findings During follow-up, we documented 5796 deaths and 4784 major cardiovascular disease events. Higher carbohydrate intake was associated with an increased risk of total mortality (highest [quintile 5] vs lowest quintile [quintile 1] category, HR 1.28 [95% CI 1.12–1.46], $p_{\text{trend}}=0.0001$) but not with the risk of cardiovascular disease or cardiovascular disease mortality. Intake of total fat and each type of fat was associated with lower risk of total mortality (quintile 5 vs quintile 1, total fat: HR 0.77 [95% CI 0.67–0.87], $p_{\text{trend}}<0.0001$; saturated fat: HR 0.86 [0.76–0.99], $p_{\text{trend}}=0.0088$; monounsaturated fat: HR 0.81 [0.71–0.92], $p_{\text{trend}}<0.0001$; and polyunsaturated fat: HR 0.80 [0.71–0.89], $p_{\text{trend}}<0.0001$). Higher saturated fat intake was associated with lower risk of stroke (quintile 5 vs quintile 1, HR 0.79 [95% CI 0.64–0.98], $p_{\text{trend}}=0.0498$). Total fat and saturated and unsaturated fats were not significantly associated with risk of myocardial infarction or cardiovascular disease mortality.

Interpretation High carbohydrate intake was associated with higher risk of total mortality, whereas total fat and individual types of fat were related to lower total mortality. Total fat and types of fat were not associated with cardiovascular disease, myocardial infarction, or cardiovascular disease mortality, whereas saturated fat had an inverse association with stroke. Global dietary guidelines should be reconsidered in light of these findings.

高碳水化合物摄入增加总的死亡风险；而脂肪摄入及其类型与低死亡率有关。总脂肪摄入及其类型与心血管病、心脏猝死、心血管病死亡率无关，而饱和脂肪与中风呈负相关关系。

诸多缺陷和偏移：

- 没有纳入体力活动等；
- 中国人数据误差：脂肪供能比
 - 文章：17.7%
 - 中国调查：27.8–32.0%

以偏概全



- 还原论：单一或一类营
养素，单一食物；未考
虑食物外因素的影响。
- 整体论：全部营养素，
全部食物；考虑食物外
因素的影响。

还原论的历史渊源

- 现代科技促使了还原论的发展
 - 1932年VC被分离，治疗坏血病，继A、D、B1、烟酸与疾病的关系被发现；
 - 二次世界大战期间的饥荒，导致营养素缺乏性疾病流行；
- 还原论在消除营养缺乏性疾病方面发挥重要作用；
- 19世纪50年代，心血管病、癌症等慢病开始流行，膳食饱和脂肪与胆固醇成为焦点。1980年美国膳食指南：避免摄入过量脂肪、饱和脂肪与胆固醇，吃淀粉和纤维素的食物，限制糖和盐的过量摄入；
- 膳食脂肪 - 半个世纪的争论。

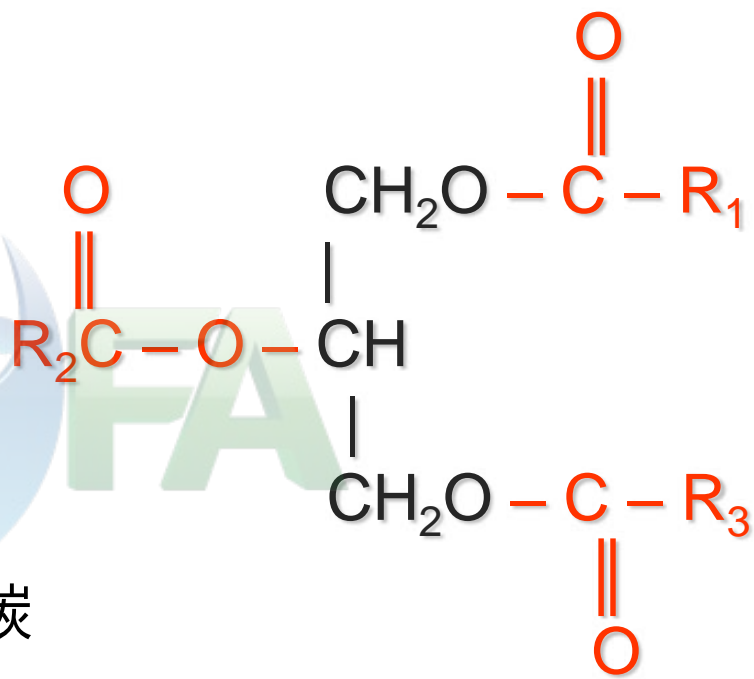
以点带面



- 某一国家或一类人群、某一膳食模式的研究结果推演至全人类；
- 细胞、动物实验结果推演至人类；
- 小样本研究结果推演至整个人群；
- 营养素的生理功能推演至与疾病的关系。

什么是脂肪？

脂类：脂肪即甘油三酯、胆固醇及其酯、磷脂、糖脂等。



脂肪酸是为无分支的具有偶数碳原子的饱和/或不饱和脂肪族羧酸。

甘油三酯结构

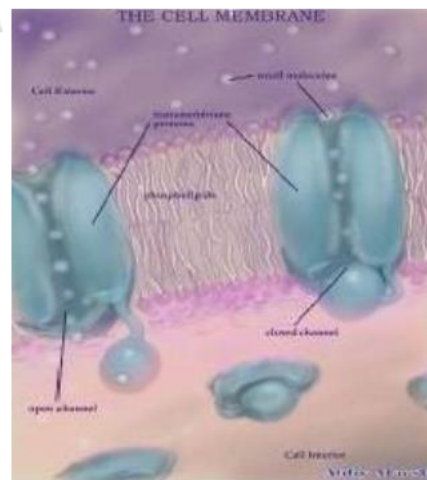
常见脂肪酸及分类

脂肪酸名称	化学式	链长	饱和度	系列	必需性
丁酸 (butyric acid)	C4:0	短链	饱和		非必需
己酸 (caproic acid)	C6:0	中链			
辛酸 (caprylic acid)	C8:0				
癸酸 (capric acid)	C10:0				
月桂酸 (lauric acid)	C12:0	长链			
肉豆蔻酸 (myristic acid)	C14:0				
棕榈酸 (palmitic acid)	C16:0				
硬脂酸 (stearic acid)	C18:0				
棕榈油酸 (palmitoleic acid)	C16:1n-7		单不饱和		
油酸 (oleic acid)	C18:1n-9				
亚油酸 (linoleic acid, LA)	C18:2n-6		多不饱和	n-6系列	必需
花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)	C20:4n-6				
亚麻酸 (linolenic acid, LNA)	C18:3n-3			n-3系列	
二十碳五烯酸 (eicosapentacenoic acid, EPA)	C20:5n-3				
鱼祭鱼酸 (clupanodonic acid)	C22:5n-3				
二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA)	C22:6n-3				

脂肪的功能

- 能量来源，参与能量代谢，器官保护
- 生物膜的构成成分
膜的流动性、离子通道
- 生物活性物质的前体
类二十烷酸 (eicosanoids)
抗炎性介质 (resolvins)
神经保护素D1 (NPD1)
- 抑制炎症细胞因子生成
TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8
- 基因表达调节
通过调节转录因子 (PPAR, SREBP) 活性
或表达对机体代谢、细胞增殖分化等过程中相关基因表达发挥调控。

多不饱和
脂肪酸



怎么吃，才能使 脂肪摄入均衡？



中国居民膳食宏量营养素可接受范围(AMDR)

年龄(岁)	碳水化合物(%E)	添加糖(%E)	总脂肪(%E)	饱和脂肪(%E)	N-6多不饱和脂肪(%E)	N-3多不饱和脂肪(%E)	EPA+DHA (g/d)
0~	--	--	48(AI)	--	--	--	--
0.5~	--	--	40(AI)	--	--	--	--
1~	50~65	--	35(AI)	--	--	--	--
4~	50~65	<10	20~30	<8	--	--	--
14~	50~65	<10	20~30	<8	--	--	--
18~	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	0.25~2.0
孕妇(早)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
孕妇(中)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
孕妇(晚)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
乳母	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--

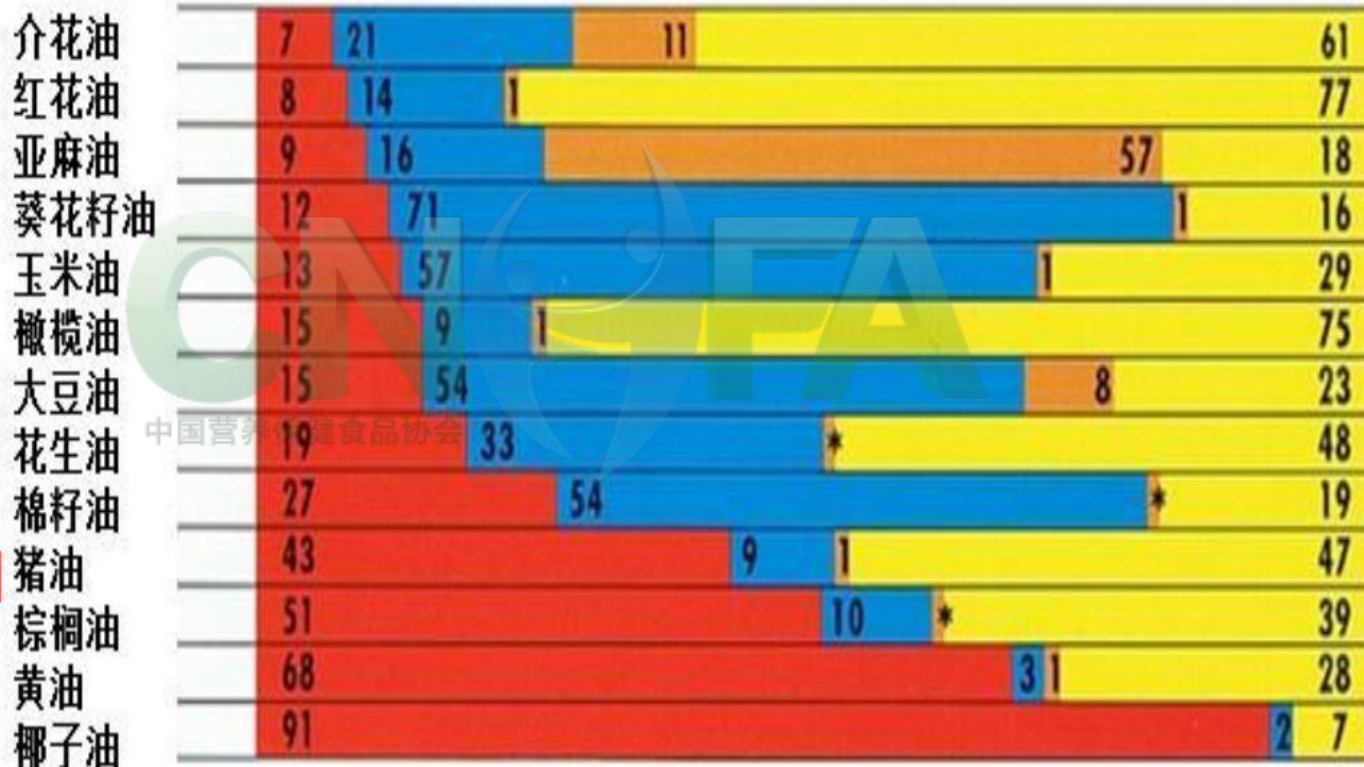
2岁以上食品加工来源的反式脂肪酸<1%

n-6:n-3多不饱和 = 4~10:1
饱和:多不饱和:单不饱和 = 1:1:1

食用油中脂肪酸构成

dana mcdonald, rebel dietitian
fb/eatcleantrainmeanlivegreen

DIETARY FAT



■ 饱和

■ N-6多不饱和: 亚油酸

■ N-3多不饱和: 亚麻酸

■ 单不饱和: 油酸



中国营养学会

SOURCE: PMS PILOT PLANT CORPORATION

n-6 n-3 PUFAs 食用油中 和 的含量



鱼油 → EPA (20:5n-3)
 DHA (22:6n-3)

亚麻油 → LNA(18:3n-3)
 亚麻酸

芥花油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

大豆油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

大麻油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

葵花籽油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

玉米油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

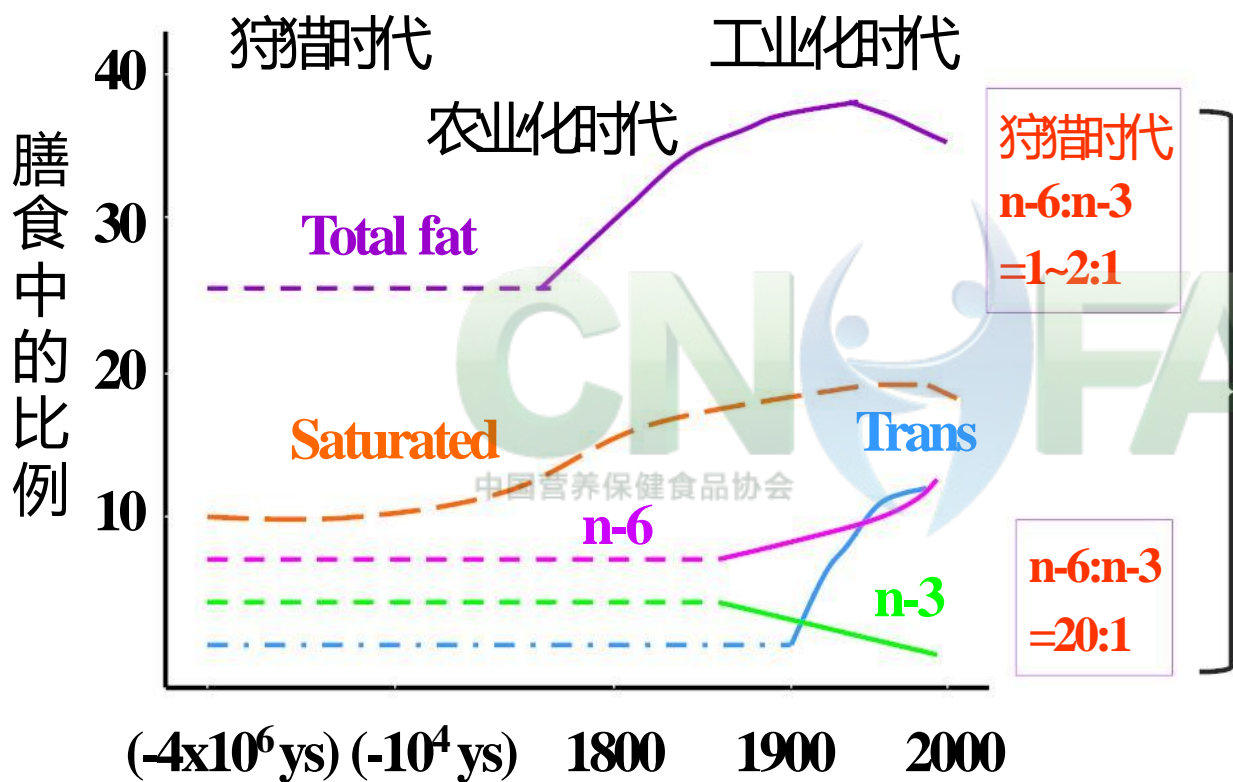
胚芽油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

棉籽油 → LA(18:2n-6)
 亚油酸

目前，人们膳食脂肪摄入 存在哪些问题？

中国营养保健食品协会

人类进化过程中膳食脂肪变化

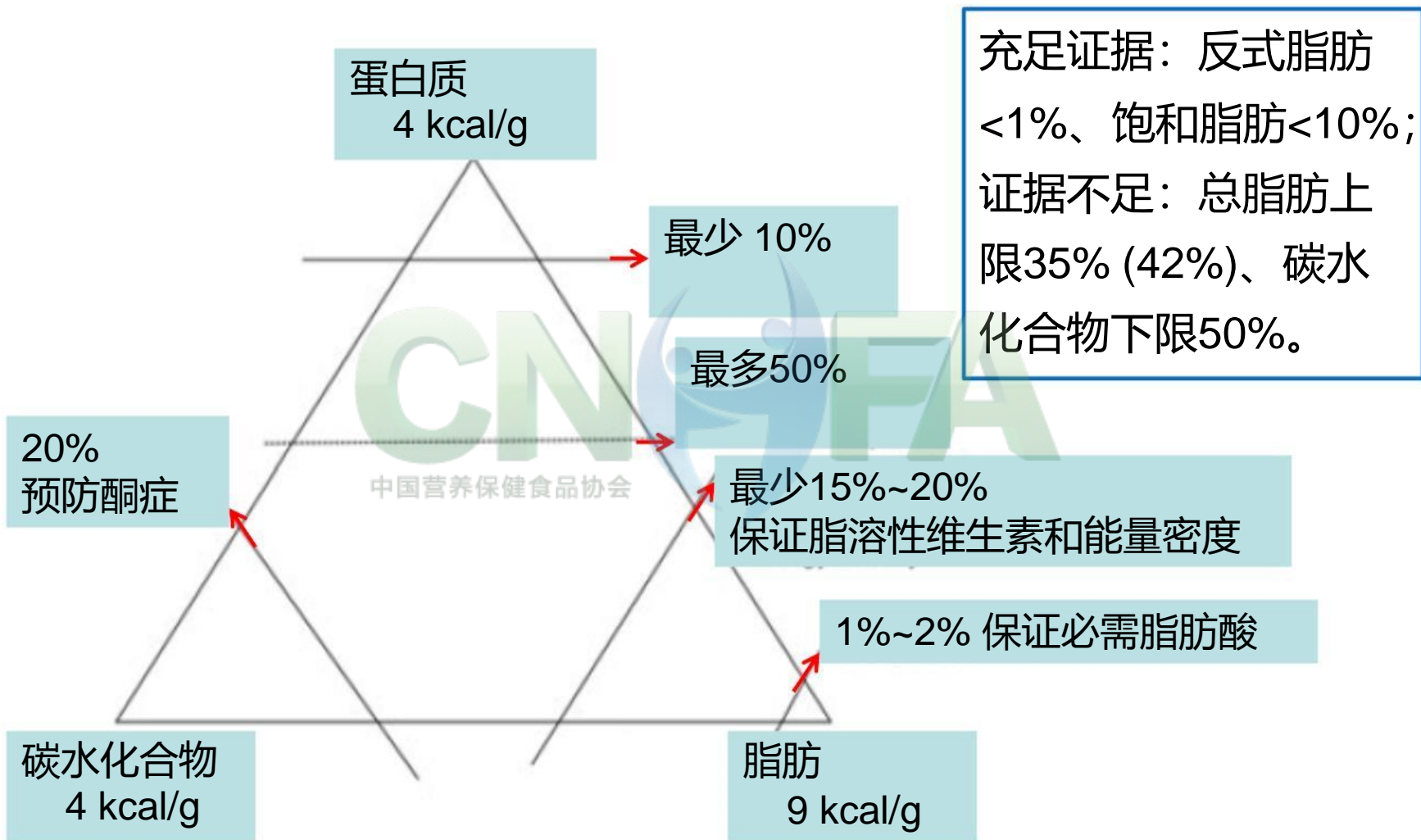


当今社会心血管系统疾病、糖尿病、肥胖、免疫性疾病以及神经退行性疾病等多种慢性非感染性疾病发生的高危因素之一。

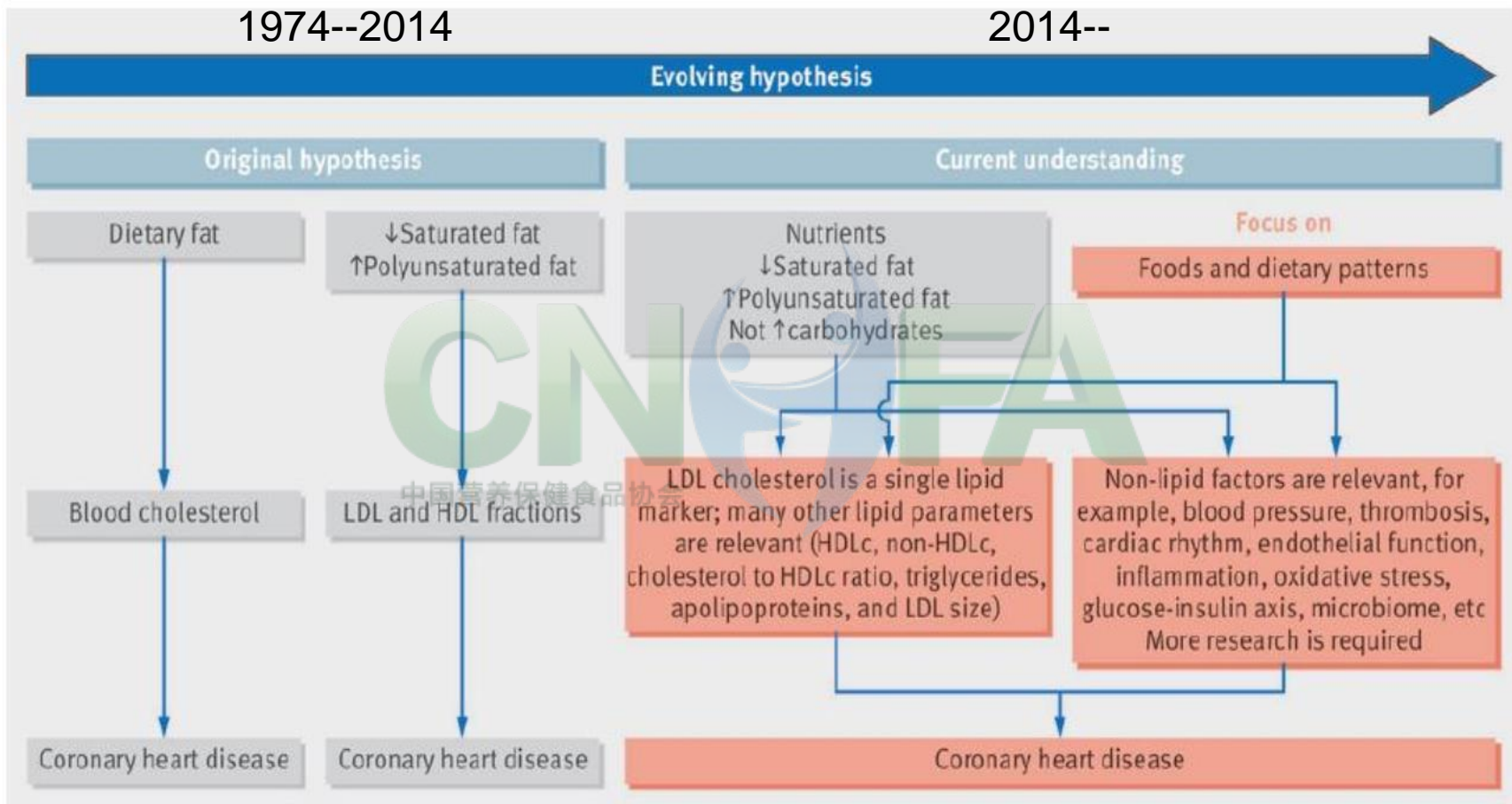


-- Simopoulos AP(1995) Nutr. Today

人体对三大营养素的需求限



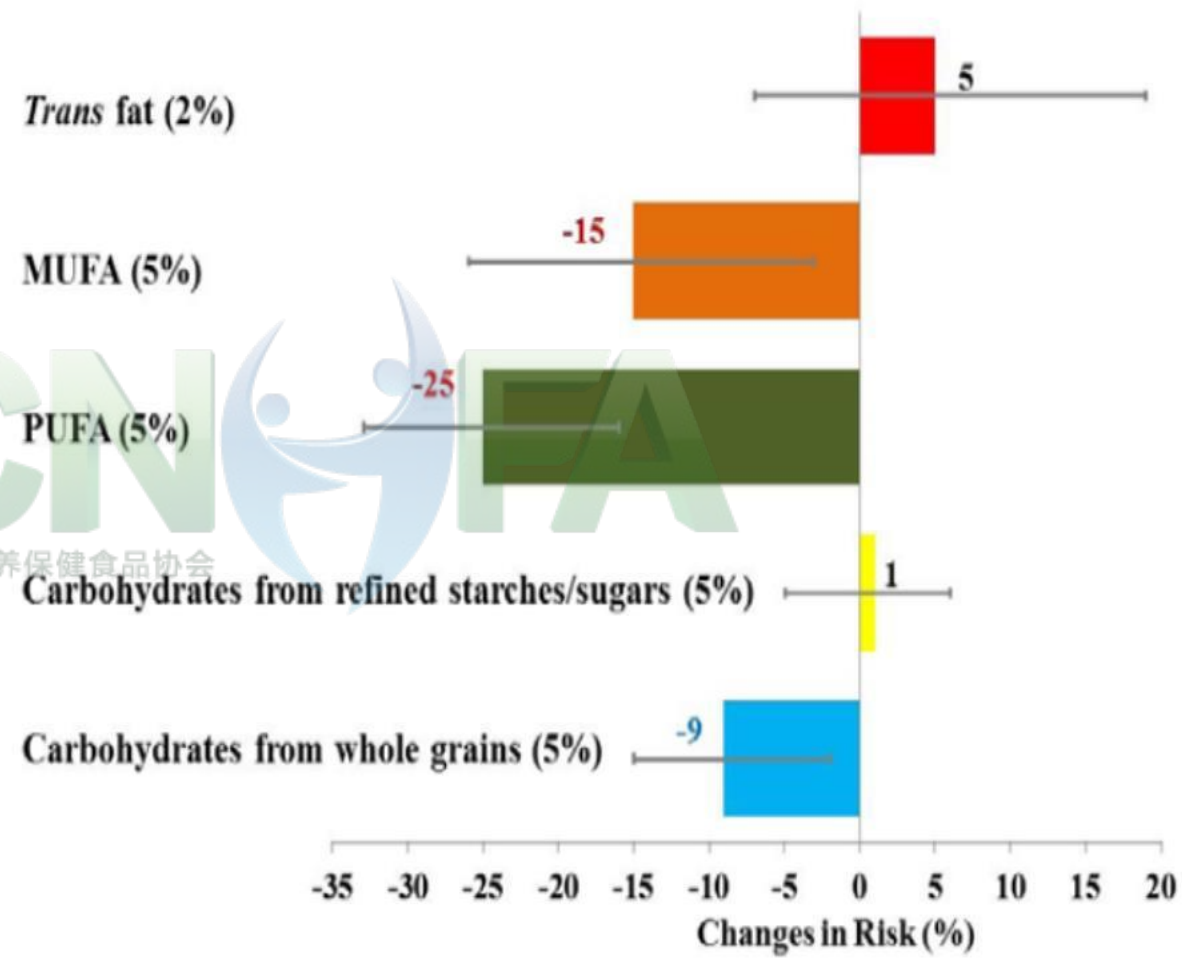
脂肪与冠心病关系假说的演变



2000— 精细加工食物、糖 促进CHD发生；膳食纤维、粗粮预防CHD发生。

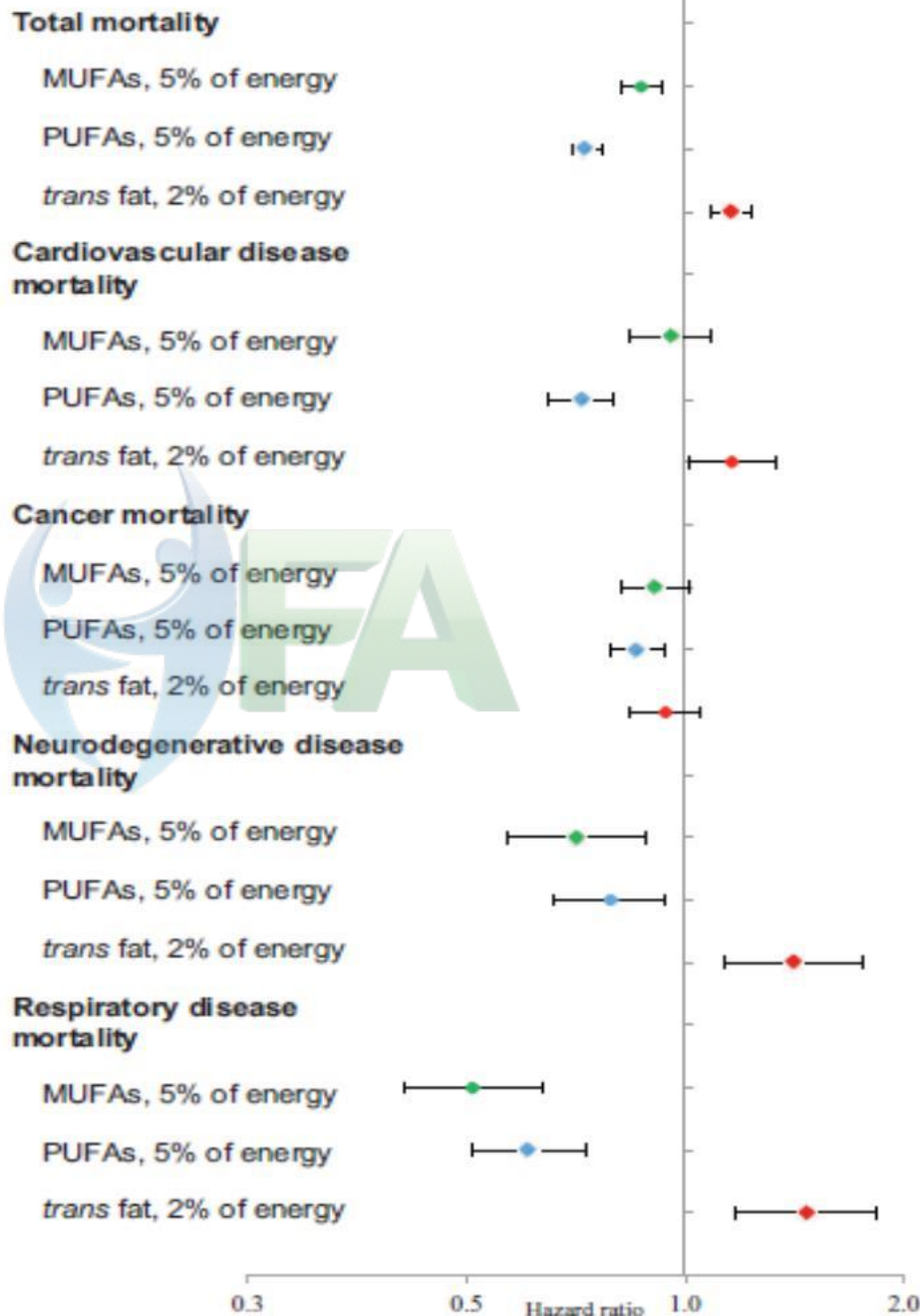
饱和脂肪被其他能量物质替代后对心血管疾病影响

Isocaloric substitution of SFA by equivalent energy from



饱和脂肪被其他能量物质替代后对疾病死亡率影响

中国营养保健食品协会



N-3 PUFAs与健康的关系?

- 孕期和哺乳期：母亲抑郁，影响婴儿脑发育、过敏性疾病等；
- 婴幼儿、儿童期：脑发育、过敏性疾病、血脂异常、肥胖等；
- 成年期：心脑血管疾病、血脂异常、糖尿病、神经退行性疾病等。

不同饮食方式对健康的影响

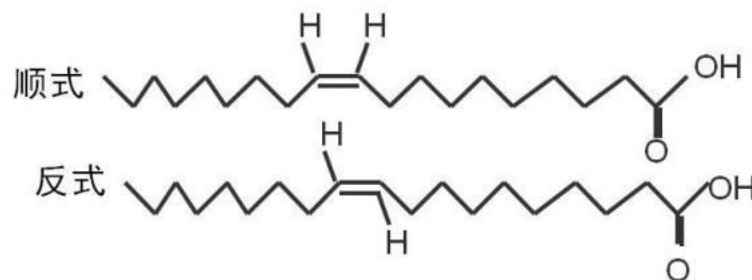
- DASH (dietary approaches to stop hypertension)
- Mediterranean Diet
- Paleolithic Nutrition



反式脂肪酸 (TFA)

C18:1n-9 (油酸)

- 含有反式非共轭双键结构的不饱和脂肪酸的总称，双键上的氢在碳原子的两侧。



- 自然存在：反刍动物脂肪(羊、牛油)(4-11%)、奶(3-5%);
人工形成的：油脂氢化(植物油在氢化过程中的副产物，氢化目的是使不饱和脂肪酸发生饱和，变成固体而性质稳定，不易发生过氧化，利于保存；广泛应用于糕点、饼干等食品加工)、
高温处理 (油精炼过程、食物烹调过程)。
- 油脂氢化产生的TFA对心血管系统有危害，而食物自然存在的TFA与健康的关系尚不明确。
- 中国膳食推荐量：2岁以上儿童及成人膳食中来源于食品工业加工产生的反式脂肪酸的UL定为<总能量的1%。

短链脂肪酸：定义与功能

RESEARCH ARTICLE SUMMARY

Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice

Vanessa K. Ridaura, Jeremiah J. Faith, Federico E. Rey, Jiye Cheng, Alexis E. Duncan, Andrew L. Kau, Nicholas W. Griffin, Vincent Lombard, Bernard Henricat, James R. Bain, Michael J. Muehlbauer, Olga Ilkayeva, Clay F. Semenkovich, Katsuhiko Funai, David K. Hayashi, Barbara...

READ THE FULL ARTICLE ONLINE
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1241214>
Cite this article as V. K. Ridaura et al., *Science* 341, 1241214 (2013).
DOI: 10.1126/science.1241214

FIGURES IN THE FULL ARTICLE
Fig. 1. Reliable replication of human donor

REVIEW

nature
Health | News | Comment | ...

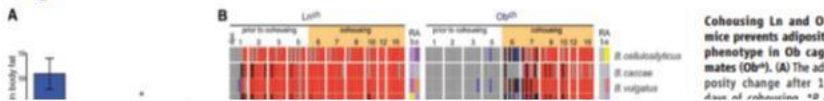
Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism

Valentina Tremaroli^{1,2} & Fredrik Bäckhed^{1,2,3}

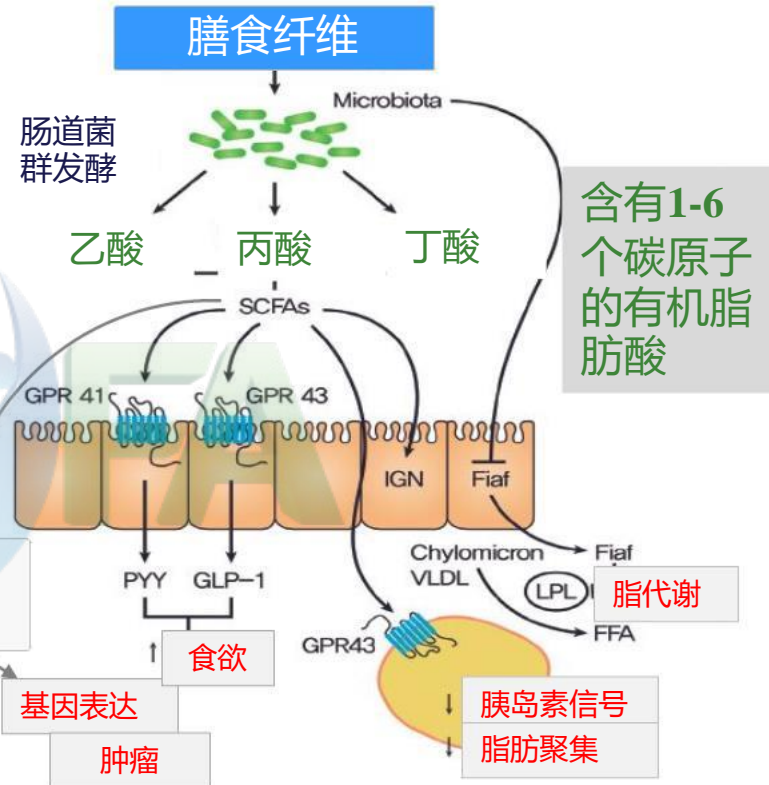
中国营养保健食品协会

The link between the microbes in the human gut and the development of obesity, cardiovascular disease, and other metabolic syndromes, such as type 2 diabetes, is becoming clearer. However, because of the complexity of the microbial community, the functional connections are less well understood. Studies in both mice and humans have helped to show what effect the gut microbiota has on host metabolism by improving energy yield from the diet, by producing dietary or the host-derived compounds that alter host metabolic pathways. Through increased understanding of the mechanisms involved in the interactions between the microbiota and its host, we will be in a better position to develop treatments for metabolic disease.

In communities. Differences in body composition were correlated with differences in fermentation of short-chain fatty acids (increased in Ln), metabolism of branched-chain amino acids (increased in Ob), and microbial transformation of bile acid species (increased in Ob) correlated with down-regulation of host farnesoid X receptor signaling. ...



肠道菌群紊乱与肥胖密切相关

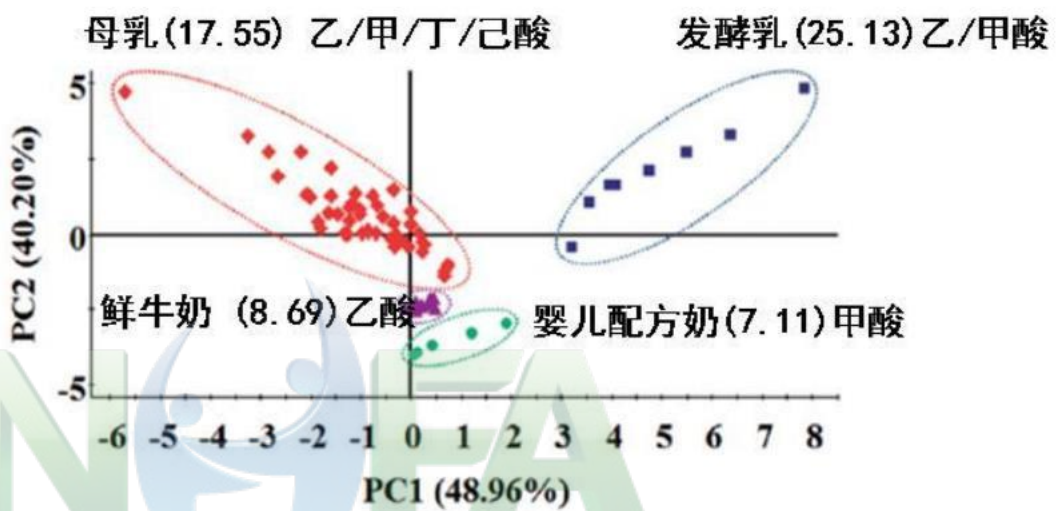


肠道菌群失调导致发酵产生的短链脂肪酸变化，可能在肥胖、糖尿病等慢病发生中起着重要作用。

短链脂肪酸：来源

生长发育、健康的近远期影响??

- 食物来源：乳制品

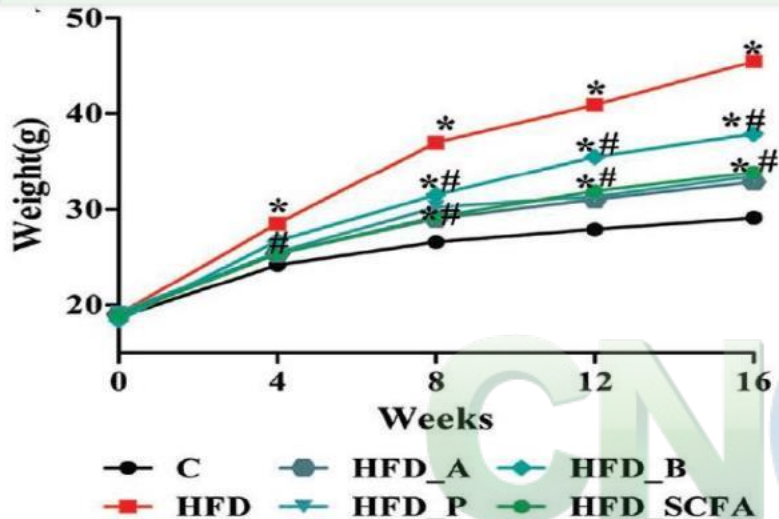


- 结肠肠道菌群发酵产生(主)：经结肠吸收进入门静脉

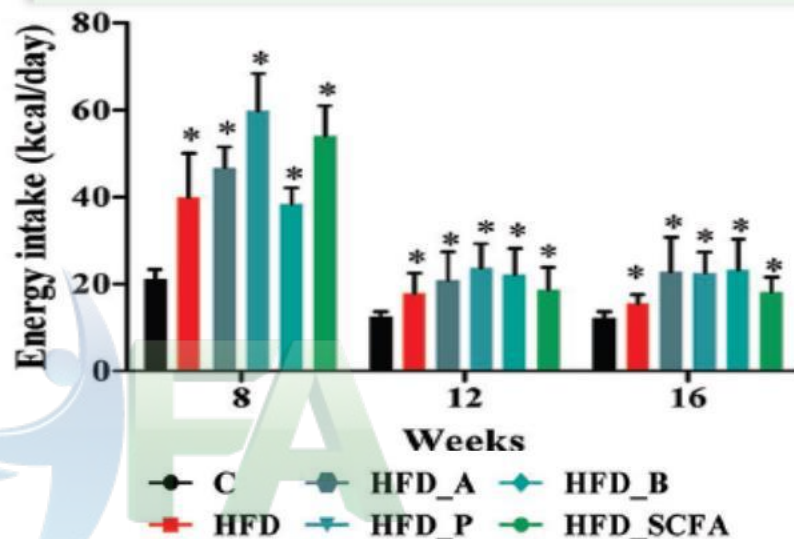


短链脂肪酸：有助于小鼠肥胖的预防与治疗

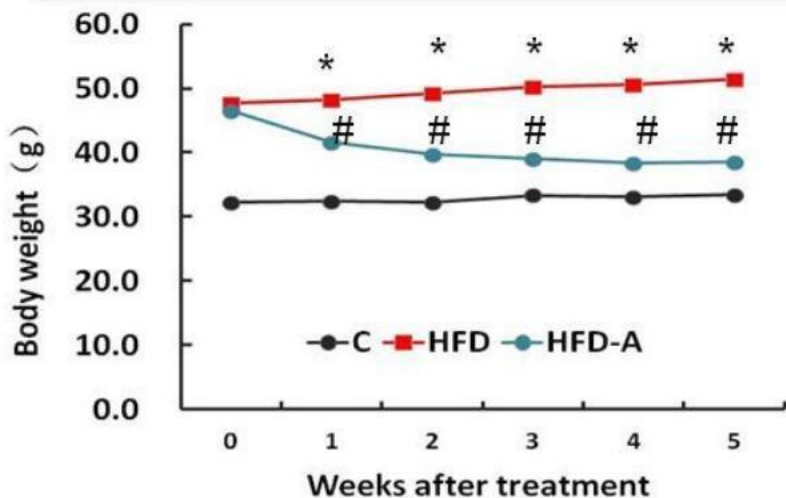
短链脂肪酸抑制高脂诱导肥胖小鼠体重增加



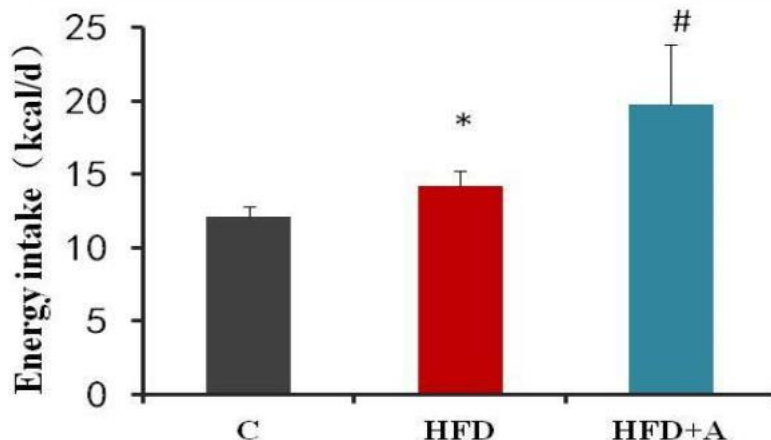
短链脂肪酸不影响高脂诱导肥胖小鼠能量摄入



短链脂肪酸治疗使得肥胖小鼠体重下降



短链脂肪酸治疗使得肥胖小鼠能量摄入增加



**生命早期要像成人那样，
限制脂肪摄入吗？**

否

婴幼儿期对脂肪的需求大于儿童和成年期

年龄(岁)	碳水化合物(%E)	添加糖(%E)	总脂肪(%E)	饱和脂肪(%E)	N-6多不饱和脂肪(%E)	N-3多不饱和脂肪(%E)	EPA+DHA (g/d)
0~	--	--	48(AI)	--	--	--	--
0.5~	--	--	40(AI)	--	--	--	--
1~	50~65	--	35(AI)	--	--	--	--
4~	50~65	<10	20~30	<8	--	--	--
14~	50~65	<10	20~30	<8	--	--	--
18~	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	0.25~2.0
孕妇(早)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
孕妇(中)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
孕妇(晚)	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--
乳母	50~65	<10	20~30	<10	2.5~9.0	0.5~2.0	--

2岁以上食品加工来源的反式脂肪酸<1%

婴幼儿脂肪建议摄入量 (总能量百分比)

	年龄			
	0-4 (-6) 月	6-12 月	12-24 月	24-36 月
	%			
American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition	—	—	—	30-40%
American Academy of Pediatrics	—	—	—	30%
Canadian Society of Pediatrics	—	—	—	—
European Union	≥40-58.5%	≥32-58.5% ²	—	—
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition	≥40-58.5%	≥32-58.5% ²	No restriction	30-35%
World Health Organization/Food & Agriculture Organization	50-60%		30-40%	30-40%

儿童BMI变化--反映脂肪聚集情况

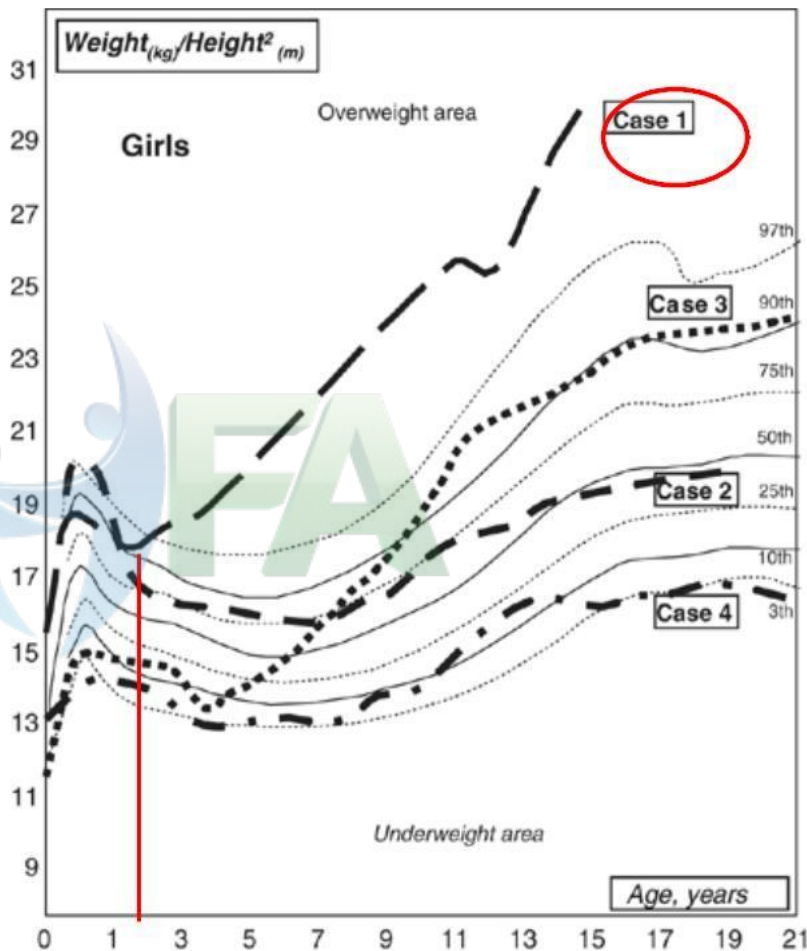
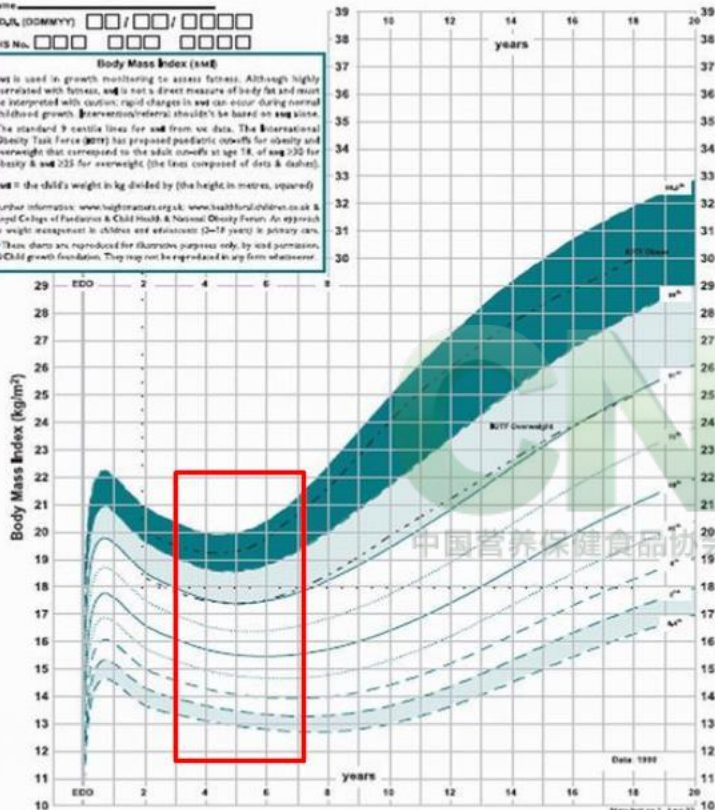
BOYS BMI CHART

(BIRTH - 20 YEARS): United Kingdom cross-sectional reference: 2001*

Name: _____
D/A/J/A (DDMMYY): □□/□□/□□□□
NHS No: □□ □□ □□ □□ □□

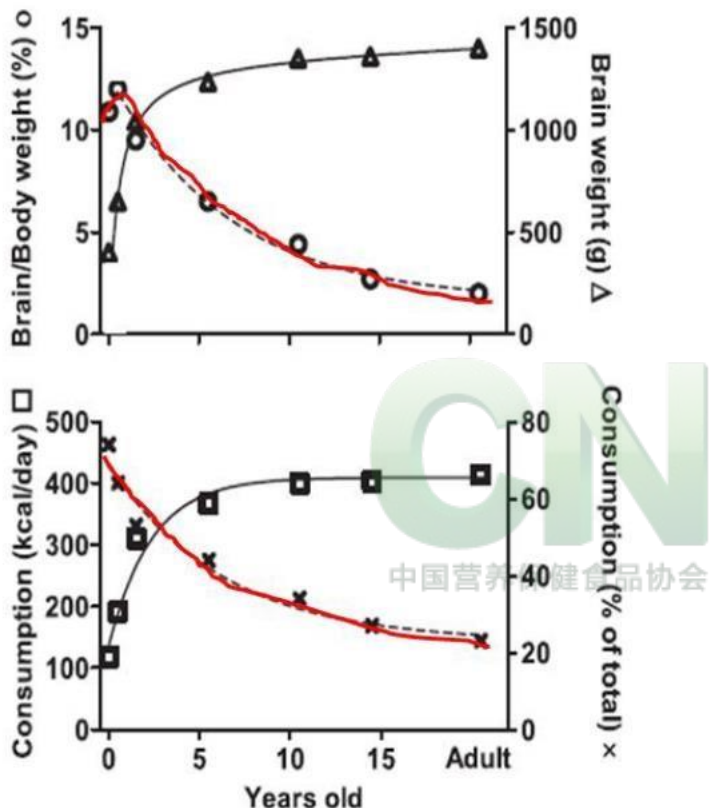
Body Mass Index (BMI)

BMI is used in growth monitoring to assess fatness. Although highly correlated with fatness, BMI is not a direct measure of body fat and must be interpreted with caution. Rapid changes in BMI can occur during normal childhood growth. Interventions/referrals should be based on BMI alone. The standard 9 centile lines for BMI from our data. The International Obesity Task Force (IOTF) has proposed paediatric cut-points for obesity and overweight that correspond to the adult cut-points at age 18, of BMI ≥30 for obesity & BMI ≥25 for overweight (the lines composed of dots & dashes). BMI = the child's weight in kg divided by (the height in metres, squared).
Further information: www.heightmatters.org.uk, www.healthforchildren.co.uk & Royal College of Paediatrics & Child Health & National Obesity Forum. An approach to weight management in children and adolescents (5-19 years) is given on p. 10. These charts are reproduced for illustrative purposes only, by our permission, © Child Growth Foundation. They may not be reproduced in any form whatsoever.



从体内脂肪的总含量来看，婴儿出生后第1年体脂肪含量增加，1岁后逐渐减少，于4~6岁达最低点，7岁后又逐渐增加，这一过程被称为脂肪重聚。研究发现，脂肪重聚发生越早，青少年期和成年期发生肥胖的风险可能也越大。

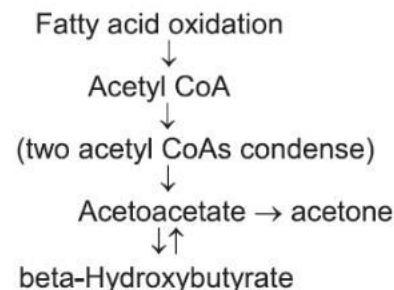
脂肪--脑发育的能量来源



能量依赖--脂肪代谢生成酮体

- 食物糖及体内糖原短时间被用完;
- 脑内糖不受胰岛素的调控而是根据神经元活动需要发生变化;
- 糖原储存需要大量水, 脑不允许;
- 脑内脂肪含量少, 外源性脂肪酸进入困难。

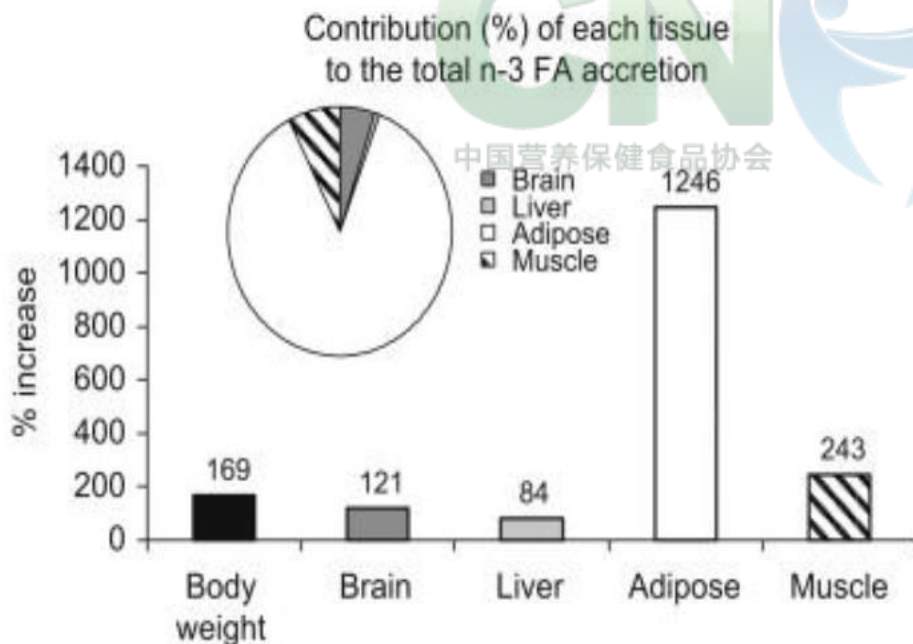
- 脑重量占体重百分比从婴儿期12%降到成年期2.5%;
- 脑消耗能量占总能量百分比从婴儿期60-70%降到成年20%。



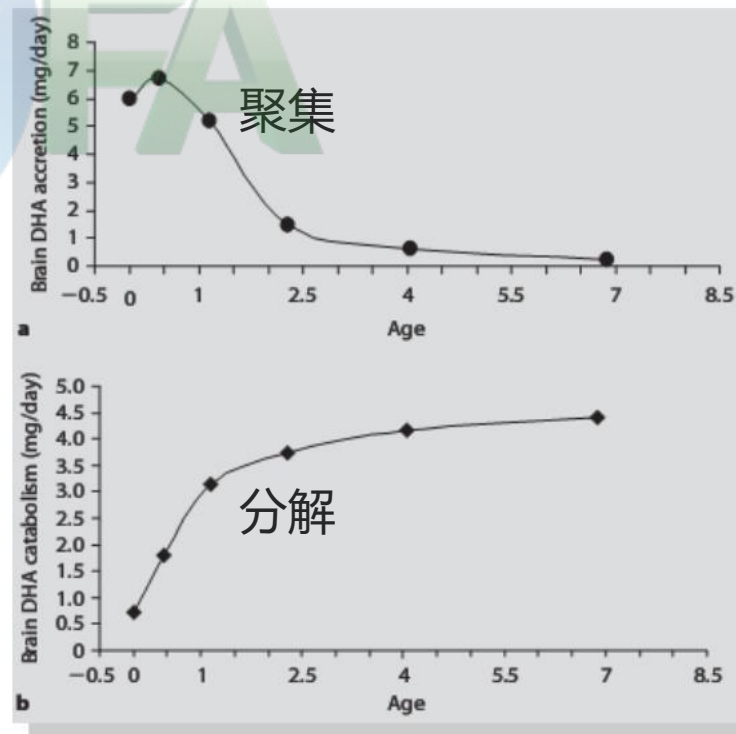
脂肪--脑胆固醇和DHA的来源

- 膳食摄入胆固醇对脑胆固醇影响不大。
- 脂肪代谢酮体是脑合成胆固醇和长链脂肪酸所需碳的来源。
- 脂肪储存的DHA为脑发育所需DHA的重要来源。

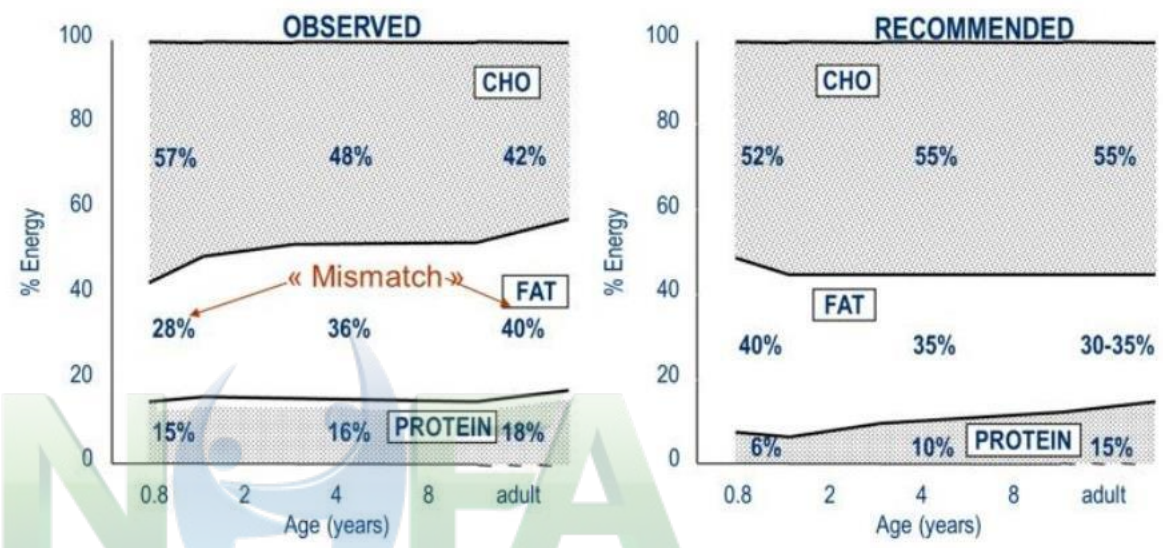
孕后期胎儿组织器官对PUFAs的聚集



儿童期脑DHA的代谢

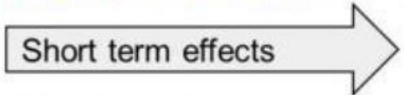


生命早期低脂肪增加后期肥胖发生风险



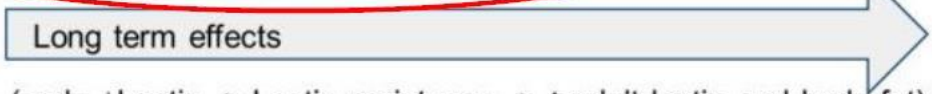
Early life intakes:

High protein intake → ↑Igf1

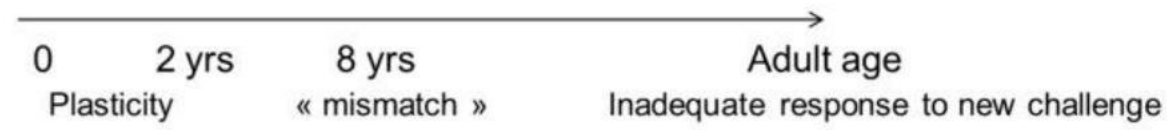
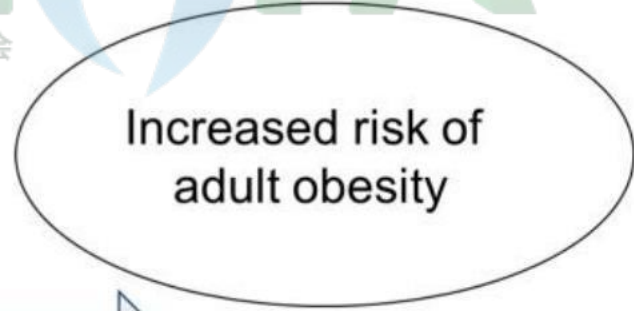


(Accelerated growth, early adiposity rebound)

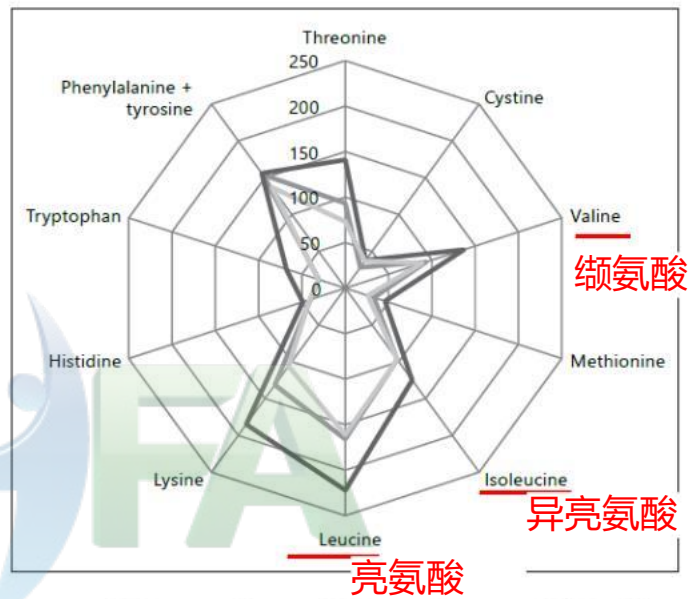
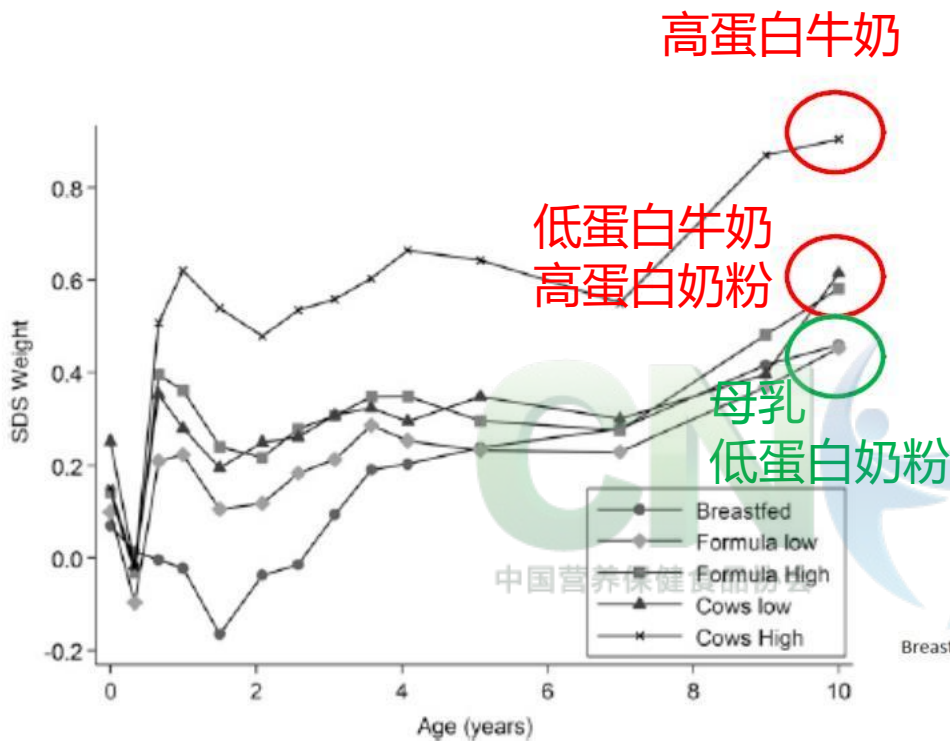
Fat restriction → early ↓Leptin



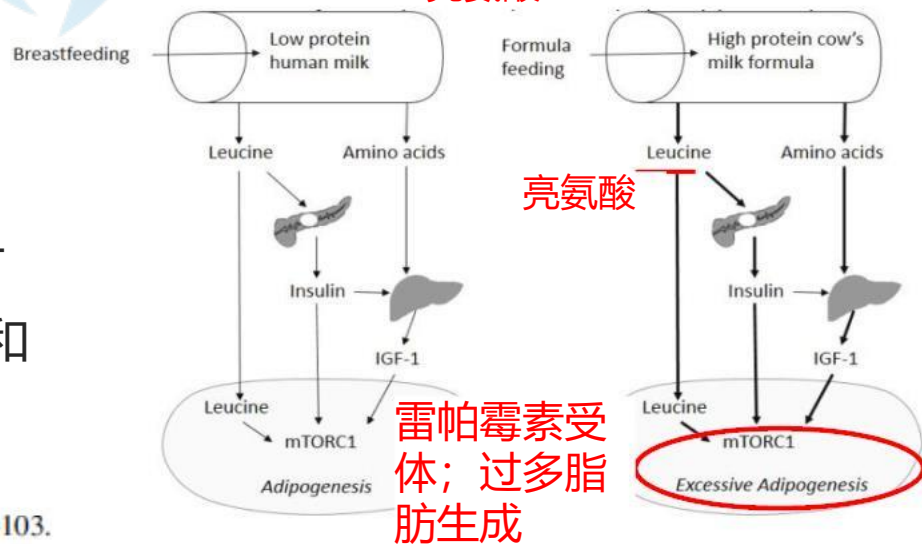
(early ↓Leptin → Leptin resistance → ↑ adult leptin and body fat)



婴儿期高蛋白摄入增加儿童期肥胖发生风险

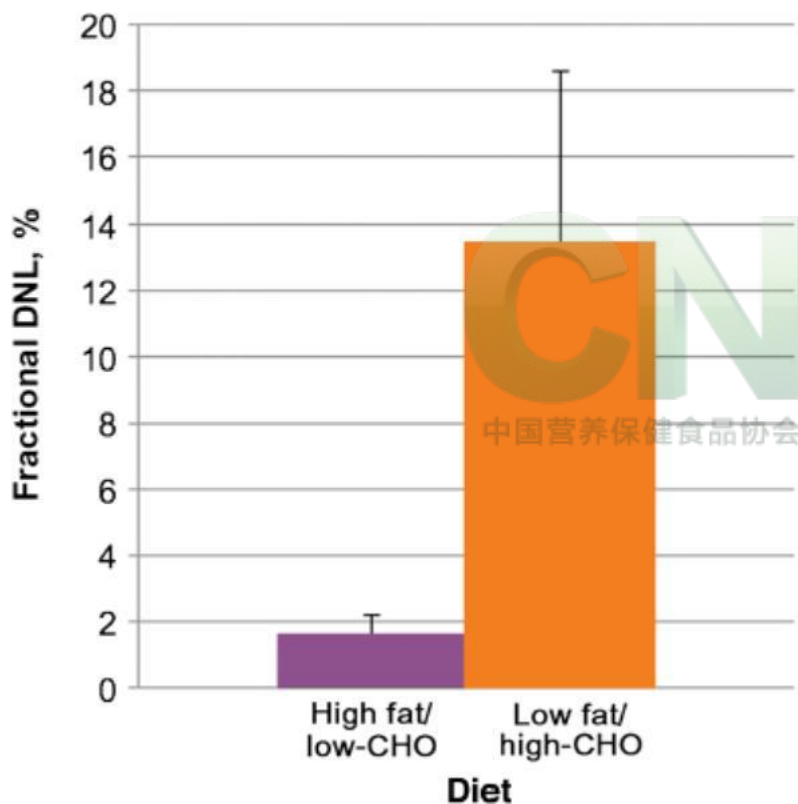


婴儿8个月前喂养鲜奶和高蛋白配方奶粉，10岁时体重要比低蛋白配方奶粉和母乳喂养者显著升高。

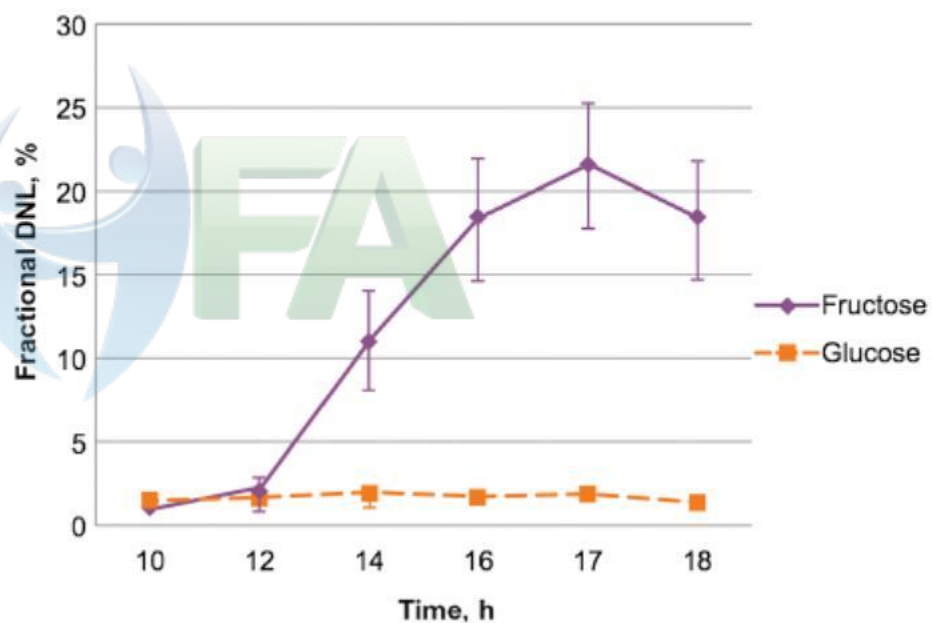


碳水化合物对肝脏脂质合成的影响

高碳水化合物促进肝脏脂质合成



果糖转化为TG能力是葡萄糖的19倍

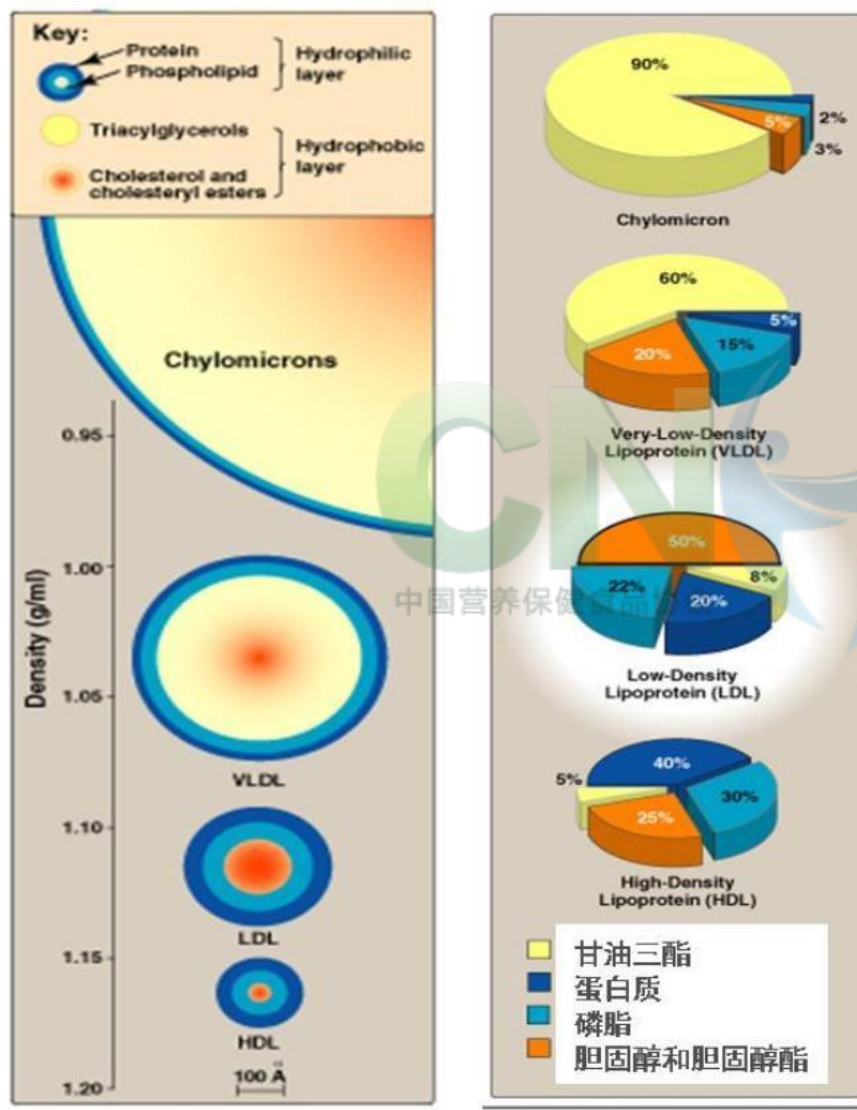




儿童青少年血脂异常

中国营养保健食品协会

脂蛋白的类型与构成



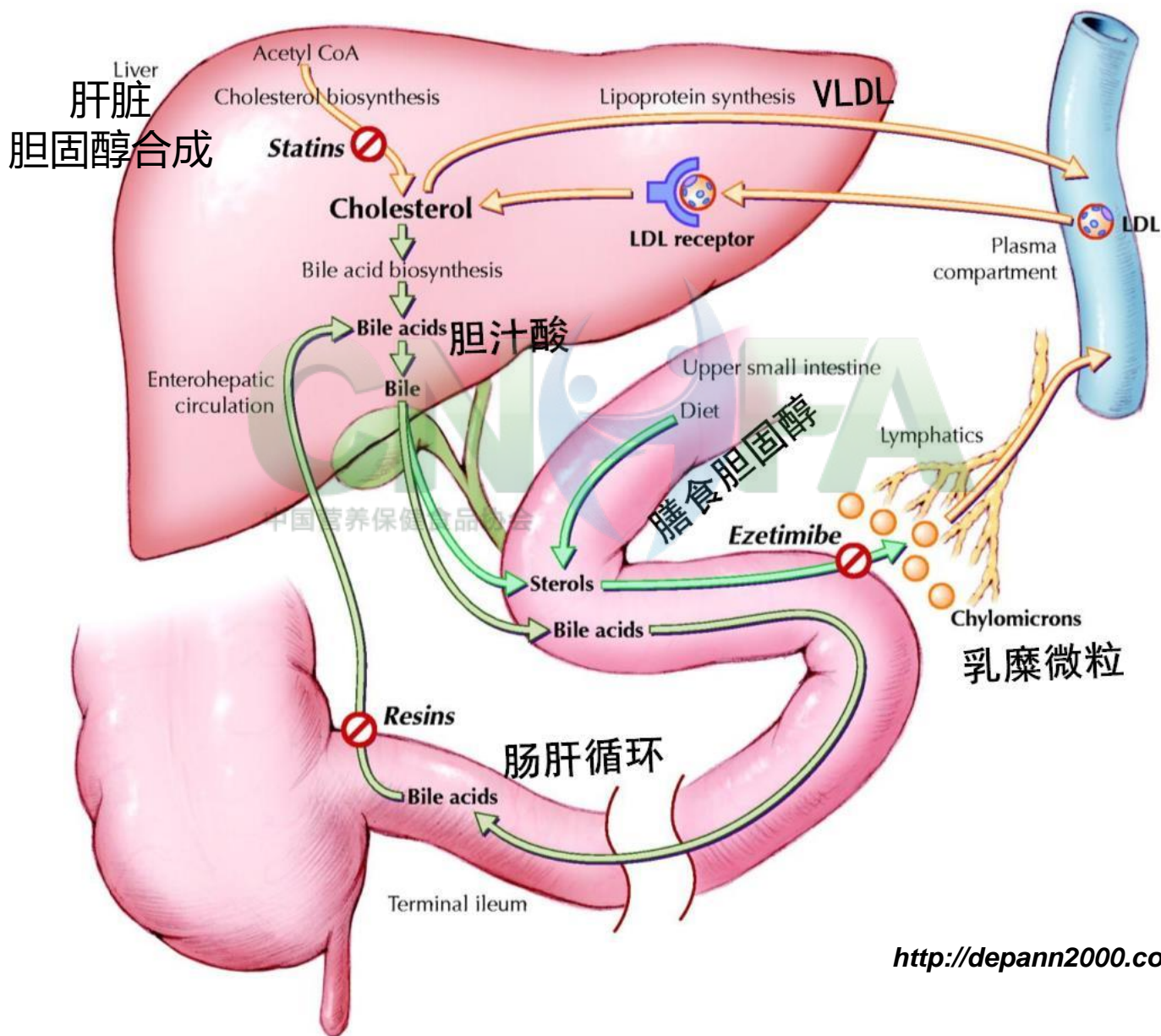
CM (乳糜微粒): 饮食后运送食物中的TG到全身;

VLDL(极低密度脂蛋白): 空腹时运送内源性(肝脏合成)TG到全身;

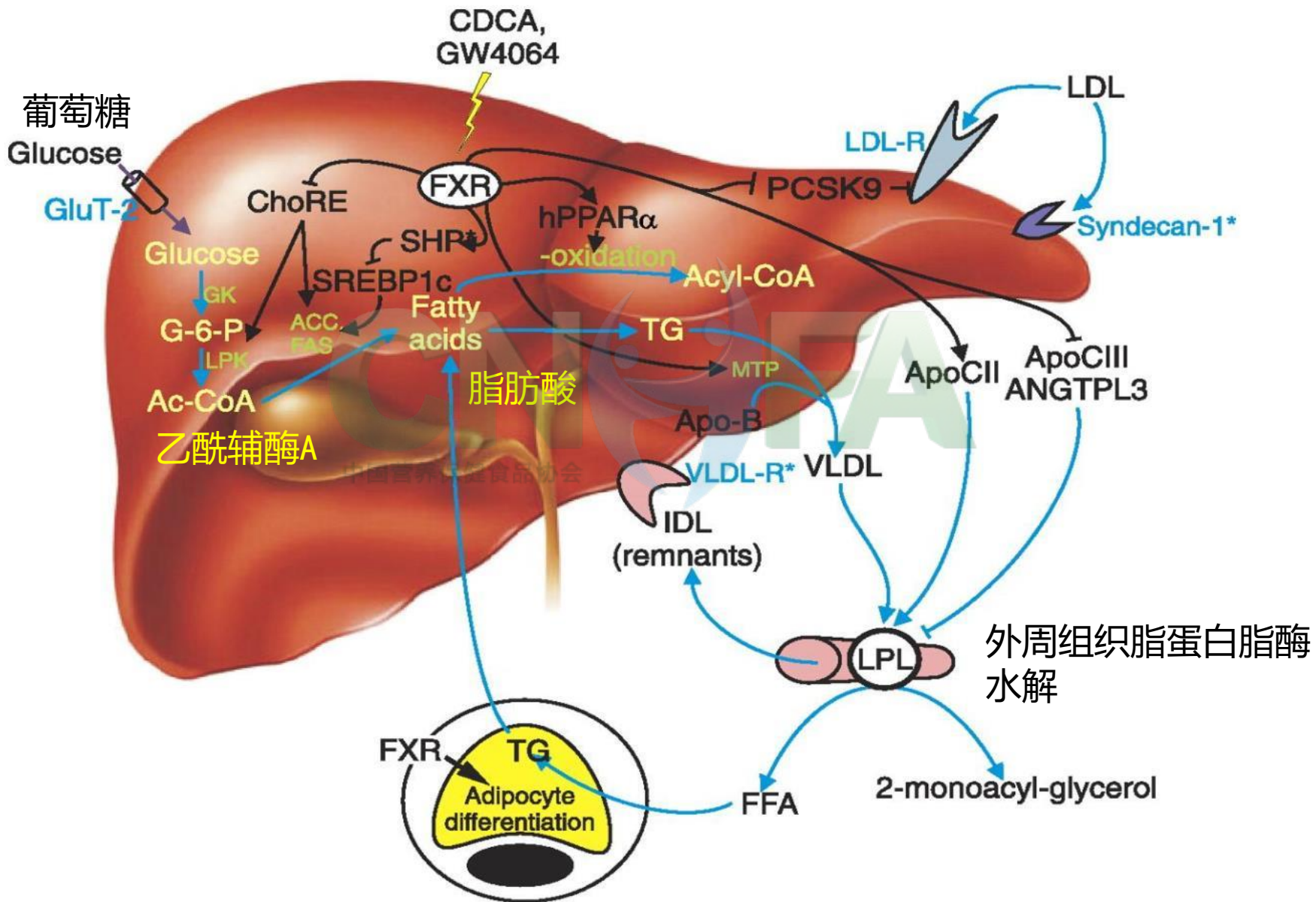
LDL(低密度脂蛋白): 将胆固醇从肝脏运到肝外组织;

HDL(高密度脂蛋白): 将肝外组织中的胆固醇运回肝脏代谢处理。

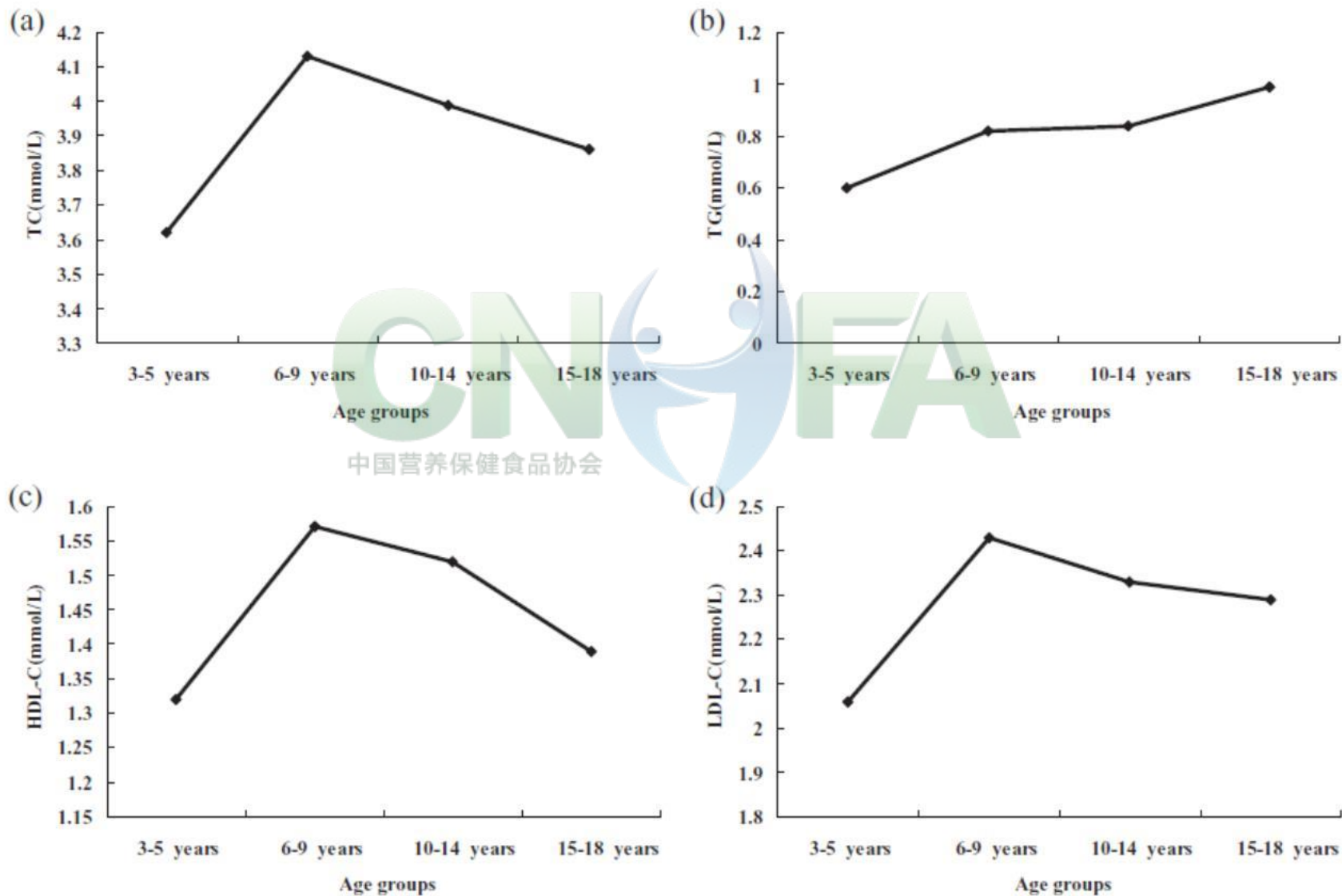
胆固醇的合成代谢



甘油三酯的合成代谢



儿童血脂变化特点



中国营养保健食品协会

血脂异常的分类

不同分类方法：**病因**、表型、基因等

- **原发性血脂异常：**

- 遗传性基因异常和/或与环境因素相互作用，如家族性高胆固醇血症、高三酰甘油血症等；
- 呈家族聚集性、明显的遗传倾向；
- 发病率低。

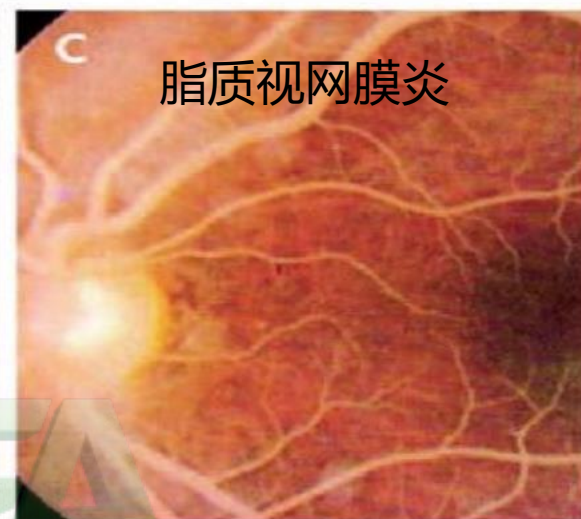
- **继发性血脂异常：** 中国营养保健食品协会

- 继发全身性疾病(如肥胖、糖尿病、甲状腺功能减低症、肝脏和肾脏疾病等)；
- 不良生活方式(膳食能量摄入增加、体力活动减少、吸烟、嗜酒等)；
- 药物如糖皮质激素、 β -受体阻断剂、抗HIV蛋白酶抑制剂等；
- 发病率较高。

Fredrickson高脂血症的表型分类

分型	疾病名称	缺陷	升高脂蛋白	血清特点	临床表现	发病率
I型	家族性高乳糜微粒血症; 家族性apoC缺乏	LPL减少 apoC异常	CM TG极高, HDL-C降低	乳糜样混浊 (上层)	胰腺炎, 黄色瘤, 脂质视网膜炎, 肝脾肿大	1/百万
II型	IIa型 家族性高胆固醇血症;	LDL-R缺陷	LDL LDL-C高	清亮	黄斑瘤, 跟腱黄色瘤, 角膜环	1/500 杂合 1/100
	IIb型 家族性混合型高脂血症	LDL-R减少和 apoB增多	LDL+VLDL LDL-C和TG均高	清亮		
III型	家族性异常β脂蛋白血症	apoE2合成障碍	IDL TG极高, HDL-C降低	混浊	发疹性黄色瘤, 掌皱纹黄色瘤	1/万
IV型	家族性高甘油三酯血症	VLDL合成增加、清除障碍	VLDL TG高, TC正常	混浊	胰腺炎	1/100
V型	混合型高甘油三酯血症	VLDL合成增加、LPL减少	VLDL+CM TG和TC均高, 以TG为主	乳糜样混浊 (上层) 混浊 (下层)	黄色瘤, 胰腺炎	少见

高脂血症皮肤表现



原发性血脂异常分类

突变基因

基因产物

发病年龄

临床特点

高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症

LDL-R (OMIM 143890), 常染色体显性遗传

低密度脂蛋白受体

儿童
青少年
成年早期

TC和LDL-C: 纯合子高出正常**5-6倍以上**; 杂合子高出正常**2-3倍以上**。黄色瘤、角膜环; 常于青少年期和青、中年期发生动脉粥样硬化及心血管疾病。发病率分别为**1/百万**和**1/500**。

家族性载脂蛋白B异常

APOB (OMIM 144010), 常染色体显性遗传

载脂蛋白B100

成年早期

TC和LDL-C升高, 常高出正常**2-3倍以上**。黄色瘤、角膜环; 于青、中年期发生动脉粥样硬化与心血管病。发病率为**1/500-1/700**。

常染色体隐性高胆固醇血症

ARH (OMIM 603813), 常染色体隐性遗传

ARH适配蛋白

不定

TC和LDL-C高出正常**5-6倍以上**; 黄色瘤、角膜环; 于青少年期发生动脉粥样硬化与心血管病。发病率很低, 主要在意大利**Sardinia**省。

沃尔曼病和胆固醇酯贮积症

LIPA (OMIM 278000, 278000), 常染色体隐性遗传

溶酶体酸脂酶

婴儿期
儿童
青少年期

沃尔曼病表现肝脾肿大、生长迟缓、脂肪泻、贫血、黄疸等, 常于婴儿期死亡。胆固醇酯贮积症表现为高胆固醇血症、肝脏肿大及肝硬化。

植物固醇血症

ABCG5, ABCG8 (OMIM 605459, 605460), 常染色体隐性遗传

ATP结合盒蛋白**G5, G8**, 儿童期

血浆谷甾醇、菜籽甾醇等植物固醇含量增加, 高于正常水平**10-100倍**; **TC**轻-中度升高。表现反复发作关节炎、脾肿大、黄色瘤; 早发冠心病。

PCSK9基因过表达突变

PCSK9 (OMIM 607786), 常染色体显性遗传

前蛋白转换酶**SK9**

成年早期

TC和LDL-C升高, 常高出正常**2-3倍以上**。黄色瘤、角膜环; 于青、中年期发生动脉粥样硬化与心血管病。

原发性血脂异常分类

突变基因

基因产物

发病年龄

临床特点

高甘油三酯血症

家族性乳糜微粒血症	LPL, apoCII (OMIM609708, 608083)	脂蛋白脂酶、载脂蛋白CII	儿童期	黄色瘤、肝脾肿大、易激惹、反复发作的腹痛，同时易发胰腺炎；空腹血浆"奶油样"改变，TG水平在10 mmol/L以上。发病率为1/百万。
家族性高甘油三酯血症	LPL, apoCII, apoE, apoA5 (OMIM 606368)	脂蛋白脂酶、载脂蛋白CII、E、A5	儿童期	TG中等程度升高，HDL-C水平降低；人群发病率为5%-10%。易发心血管病、肥胖、糖尿病、高血压以及高尿酸血症。
家族性异常β脂蛋白血症	apoE ₂ 亚型纯合子	载脂蛋白E	青少年期后	TG和TC升高，HDL-C降低。多种皮肤黄色瘤，偶见角膜弓；动脉粥样硬化风险高。

混合型高脂血症

家族性混合型高脂蛋白血症	LPL, apoCII, apoCIII, CETP, 多基因遗传	脂蛋白脂酶、载脂蛋白CII、CIII、胆固醇酯转运蛋白	20岁以后	临床特征多种多样，TC和TG可同时升高，或仅为胆固醇或TG单项升高；人群发病率最高，为1%-2%，呈家族聚集倾向；在冠心病患者中此病占到30%左右。
原发性混合型高脂血症	不详	不详	成年期	表现与家族性乳糜微粒血症相似，同时有TC升高；人群发病率相对较高，为1/1000。

原发性血脂异常分类

突变基因 基因产物 发病年龄 临床特点

低高密度脂蛋白血症 **ABCA1, apoA-I, LCAT (OMIM 600046, 107680, 245900)** 载脂蛋白A-卵磷脂胆固醇酯酰基转移酶 儿童期 **HDL-C**含量极少, 组织细胞中胆固醇酯聚集, 出现扁桃体桔黄色肿大、淋巴结及肝脾肿大、骨髓浸润造血异常、多发性神经变性、角膜混浊等体征。发病罕见。

低低密度脂蛋白血症

无 β 脂蛋白血症 **MTP(OMIM 157147)**, 常染色体隐性遗传 微粒体TG转运蛋白 儿童期 **β -脂蛋白**缺乏, 脂肪吸收不良, 棘红细胞增多, 共济失调和视网膜色素变性。发病罕见。

家族性低 β 脂蛋白血症 **apoB (OMIM 107730)** 载脂蛋白B 儿童期
成人期 纯合子表现类似无 β 脂蛋白血症, 杂合子症状较轻。人群发病率为3/万。

原发性胆汁酸吸收障碍 **SLC2 (OMIM 601295)** 回肠钠依赖性胆酸转运载体 婴儿期 出生后的头几天即开始发生脂肪泻和腹泻, 影响婴儿生长发育。

PCSK 9基因抑制突变 **PCSK9 (OMIM 607786)** 前蛋白转换酶**SK9** 儿童期 **LDL-C**和**apoB**显著低下, 发生心血管系统疾病的风险降低。

Chapter IV Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)

-- **Metabolic disorders (E70-E90)**

-- **E 78 Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias**

E78.0 Pure hypercholesterolaemia

Familial hypercholesterolaemia

Fredrickson hyperlipoproteinaemia, type IIa

Hyperbetalipoproteinaemia

Hyperlipidaemia, group A

Low-density-lipoprotein-type [LDL] hyperlipoproteinaemia

E78.1 Pure hyperglyceridaemia

Endogenous hyperglyceridaemia

Fredrickson hyperlipoproteinaemia, type IV

Hyperlipidaemia, group B

Hyperprebetalipoproteinaemia

VLDL hyperlipoproteinaemia

E78.2 Mixed hyperlipidaemia

Broad- or floating-betalipoproteinaemia

Fredrickson hyperlipoproteinaemia, type IIb or III

Hyperbetalipoproteinaemia with prebetalipoproteinaemia

Hypercholesterolaemia with endogenous

hyperglyceridaemia

Hyperlipidaemia, group C

Tubero-eruptive xanthoma

Xanthoma tuberosum

E78.3 Hyperchylomicronaemia

Fredrickson hyperlipoproteinaemia, type I or V

Hyperlipidaemia, group D

Mixed hyperglyceridaemia

E78.4 Other hyperlipidaemia

Familial combined hyperlipidaemia

E78.5 Hyperlipidaemia, unspecified

E78.6 Lipoprotein deficiency

Abetalipoproteinaemia

High-density lipoprotein deficiency

Hypoalphalipoproteinaemia

Hypobetalipoproteinaemia (familial)

Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency

Tangier disease

E78.8 Other disorders of lipoprotein metabolism

E78.9 Disorder of lipoprotein metabolism, unspecified

Chapter IV Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)

-- **Metabolic disorders (E70-E90)**

-- **E75 Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders**

E75.0 GM 2 gangliosidosis

Disease: • Sandhoff • Tay-Sachs

GM2 gangliosidosis: • NOS • adult • juvenile

E75.1 Other gangliosidosis

Gangliosidosis: • NOS • GM1 • GM3

Mucopolipidosis IV

E75.2 Other sphingolipidosis

Disease: • Fabry(-Anderson) • Gaucher • Krabbe • Niemann-Pick

Farber syndrome

Metachromatic leukodystrophy

Sulfatase deficiency

E75.3 Sphingolipidosis, unspecified

E75.4 Neuronal ceroid lipofuscinosis

Disease: • Batten • Bielschowsky-Jansky • Kufs • Spielmeier-Vogt

E75.5 Other lipid storage disorders

Cerebrotendinous cholesterosis [van Bogaert-Scherer-Epstein]

Wolman disease

E75.6 Lipid storage disorder, unspecified

儿童青少年血脂异常对成年期心血管系统疾病的预测

- PDAY和Bogalusa心脏研究：**儿童期高胆固醇血症患者中有70%~75%到18岁以后血浆胆固醇水平仍然升高**；家族性高胆固醇血症杂合子患儿发生冠心病的风险在40、50和60岁时分别为20%、45%和75%；对于纯合子患儿在儿童期即出现动脉粥样硬化，并往往于10~20岁前发生心脏猝死。
- Magnussen等利用3大权威队列研究（芬兰年轻人心血管疾病危险因素研究、美国Bogalusa心脏研究以及澳大利亚成年期健康的儿童期决定因素研究）：经过平均20年的随访，**血脂异常的芬兰成年人中有77.8%于儿童期血脂即有异常，而在美国和澳大利亚成年血脂异常患者中分别有42.9%和27.8%可追溯到儿童期**；儿童青少年时期的LDL-C和HDL-C水平是重要的成年期颈动脉内膜增厚预测指标，儿童青少年时期HDL-C水平低下可促进成年期颈动脉内膜增厚的发生。

血脂筛查

不难识别

继发性血脂异常：
原发病的特征（糖尿病、肾病综合症等）

未被诊断
能引起血脂异常的原发疾病

多基因、多因素引起的
特发性血脂异常

未被诊断的单基因
血脂异常

不难识别

单基因遗传血脂异常：
特异性临床表现，确诊可通过基因检测进行

新旧单位换算：
甘油三酯(mmol/L)* 88.545 = mg/dl
胆固醇(mmol/L)* 38.67 = mg/dl

儿童少年血脂筛查策略

选择性筛查(targeted screening): 1992年NCEP建议, 被儿科学会采纳、修订²⁰⁰⁸

- 年龄2 -10岁

婴儿出生后血脂和脂蛋白水平逐渐升高, 2岁左右达到青年人的水平, 并且2岁以前血脂水平与儿童期乃至成年期的血脂之间无明显相关性。

- 有脂代谢异常家族史
- 有早发心血管病家族史(男性55岁前发病、女性65岁前发病)
- 心血管病家族史不详
- 患有超重/肥胖、高血压、糖尿病以及吸烟等心血管病高危因素

普遍筛查(universal screening)

级联筛查 (cascade screening)

出生-12月	<ul style="list-style-type: none"> - 不进行常规筛查
2-8岁	<ul style="list-style-type: none"> - 不进行常规筛查 - 有下列情况时，测空腹血脂2次 - 一、二级亲属有冠心病、心绞痛、脑卒中（55岁以下男性、65岁以下女性） - 父母TC ≥ 40，或者患明确的血脂异常 - 患糖尿病、高血压，或者 BMI ≥ 5百分位，吸烟 - 有其他中高风险因素
9-11岁	<ul style="list-style-type: none"> - 普遍筛查 - 非空腹non-HDL-C - Non-HDL-C ≥ 40，HDL-C < 40 - 空腹血脂2次 - 如果LDL-C ≥ 30，non-HDL-C ≥ 45，HDL-C < 40；TG ≥ 100 (< 10 y)，≥ 30 (> 10 years) - 2周至3个月内，复查空腹血脂
12-16岁	<ul style="list-style-type: none"> - 不进行常规筛查 - 测空腹血脂2次，同2-8岁 - BMI ≥ 5百分位
17-19岁	<ul style="list-style-type: none"> - 普遍筛查，同9-11岁 - 空腹血脂检测，同9-11岁（除外non-HDL-C ≥ 45）

血脂异常筛查诊断标准

2-19岁儿童少年血脂异常诊断标准 (NCEP)

	理想水平	临界高值	高脂血症
	(< 75百分位)	(75-95百分位)	(≥95百分位)
TC (mmol/L)	< 4.40 (170 mg/dl)	4.40 - 5.15 (170 - 200 mg/dl)	≥5.18 (200 mg/dl)
LDL-C (mmol/L)	< 2.85 (110 mg/dl)	2.85 -3.34 (110 -130 mg/dl)	≥3.37 (130 mg/dl)
TG (mmol/L)			
2-9 岁	< 0.85 (70 mg/dl)	0.85-1.12 (70 -100 mg/dl)	≥1.13 (100 mg/dl)
10-19 岁	< 1.02 (90 mg/dl)	1.02 -1.46 (90 -130 mg/dl)	≥1.47 (130 mg/dl)
HDL-C (mmol/L)	> 1.55 (60 mg/dl)	1.55 - 0.91 (60 - 30 mg/dl)	≤0.91 (30 mg/dl)
		(临界低值)	(降低)

注：基于19世纪70年代末实施的脂质临床研究 (LRC) 中的儿童血脂水平

美国心脏病学会建议TG≥1.70 mmol/L，为高脂血症

血脂异常筛查诊断标准

20岁以上成人血脂异常诊断标准 (NCEP ATPIII)

	理想水平	临界高值	高脂血症
TC (mmol/L)	< 5.18 (200 mg/dl)	5.18-6.19 (200-250 mg/dl)	≥6.22 (250 mg/dl)
LDL-C (mmol/L)	< 2.59-3.34 (100-130 mg/dl)	3.37-4.12 (130-160 mg/dl)	≥4.14 (160 mg/dl)
TG (mmol/L)	< 1.70 (150 mg/dl)	1.70-2.25 (150-200 mg/dl)	≥2.26 (200 mg/dl)
HDL-C (mmol/L)	> 1.55 (60 mg/dl)	-	≤1.04 (40 mg/dl)
			(降低)

2-20岁青少年血脂异常诊断标准(男)(NHANES)

年龄(岁)	TC(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)			HDL-C(mmol/L)		TG(mmol/L)	
	临界高值	升高	正常高限	临界高值	升高	降低	良好	临界高值	升高
	(86百分位)	(97百分位)	(54百分位)	(86百分位)	(98百分位)	(26百分位)	(87百分位)	(89百分位)	(95百分位)
12	5.18	6.03	2.50	3.24	3.98	1.13	1.70	1.44	1.84
13	4.99	5.83	2.44	3.15	3.86	1.10	1.64	1.48	1.93
14	4.86	5.70	2.39	3.08	3.76	1.07	1.59	1.52	2.02
15	4.84	5.70	2.38	3.06	3.74	1.04	1.55	1.56	2.10
16	4.88	5.77	2.41	3.11	3.81	1.03	1.53	1.59	2.16
17	4.95	5.88	2.46	3.18	3.91	1.03	1.53	1.62	2.20
18	5.05	6.02	2.51	3.25	4.00	1.03	1.54	1.65	2.24
19	5.14	6.16	2.56	3.32	4.09	1.04	1.55	1.68	2.26
20	5.18	6.22	2.59	3.37	4.14	1.04	1.55	1.70	2.26

基于1988-2002年间3次美国健康与营养调查 (NHANES)数据

Jolliffe CJ. Circulation, 2006, 114(10): 1056-1062.

12-20岁青少年血脂异常诊断标准(女)(NHANES)

年龄 (岁)	TC(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)			HDL-C(mmol/L)		TG(mmol/L)	
	临界高值	升高	正常高限	临界高值	升高	降低	良好	临界高值	升高
	(78百分位)	(94百分位)	(53百分位)	(83百分位)	(95百分位)	(27百分位)	(73百分位)	(89百分位)	(95百分位)
12	4.47	5.47	2.38	2.96	3.52	1.03	1.48	1.60	2.03
13	4.71	5.41	2.41	2.98	3.55	1.04	1.47	1.53	1.93
14	4.68	5.38	2.41	3.00	3.57	1.04	1.48	1.47	1.82
15	4.72	5.46	2.43	3.03	3.61	1.03	1.49	1.44	1.79
16	4.82	5.62	4.45	3.07	3.68	1.03	1.51	1.46	1.83
17	4.94	5.82	2.47	3.13	3.77	1.03	1.53	1.53	1.94
18	5.07	6.03	2.52	3.22	3.90	1.03	1.54	1.61	2.09
19	5.16	6.17	2.57	3.32	4.06	1.03	1.55	1.68	2.22
20	5.18	6.22	2.59	3.37	4.14	1.04	1.55	1.70	2.26

血脂异常筛查诊断标准

2-19岁儿童青少年血脂异常诊断标准（中国共识）

	理想水平	临界高值	高脂血症
TC (mmol/L)	< 4.40 (170 mg/dl)	4.40-5.15 (170-200 mg/dl)	≥5.18 (200 mg/dl)
LDL-C (mmol/L)	< 2.85 (110 mg/dl)	2.85-3.34 (110-130 mg/dl)	≥3.37 (130 mg/dl)
TG (mmol/L)	-	-	≥1.70 (150 mg/dl)
HDL-C (mmol/L)	-	-	≤1.04 (40 mg/dl) (降低)

中国成人血脂水平分层标准

分层	TC	LDL-C	HDL-C	TG
合适范围	< 5.18 mmol/L (200 mg/dl)	< 3.37 mmol/L (130 mg/dl)	≥1.04 mmol/L (40 mg/dl)	< 1.70 mmol/L (150 mg/dl)
边缘升高	5.18 ~ 6.19 mmol/L (200 ~ 239 mg/dl)	3.37 ~ 4.12 mmol/L (130 ~ 159 mg/dl)		1.70 ~ 2.25 mmol/L (150 ~ 199 mg/dl)
升高	≥6.22 mmol/L (240 mg/dl)	≥4.14 mmol/L (160 mg/dl)	≥1.55 mmol/L (60 mg/dl)	≥2.26 mmol/L (200 mg/dl)
降低			< 1.04 mmol/L (40 mg/dl)	

高胆固醇血症治疗建议

- ≤ 2 岁：不应限制膳食脂肪摄入；
- > 2 岁：遵照膳食指南，脂肪摄入量控制在总能量的30%以内，其中饱和脂肪控制在10%以内，反式脂肪控制在1%以内；胆固醇摄入量控制在300 mg/d以内。
- 1~2岁：如果超重或肥胖，或者有肥胖、脂代谢紊乱以及心血管病家族史，可以使用低脂奶喂养。
- 患高脂血症或有高血脂、心血管病等家族史：采取更严格的膳食干预措施，将饱和脂肪摄入量限制在总能量的7%以内，胆固醇摄入量限制在200 mg/d；同时增加体力活动。
- 超重/肥胖伴TG升高、HDL-C下降：饮食调理、增加体力活动。
- 对于通过膳食干预和体育锻炼仍不能使血脂降到理想水平的，可考虑使用药物治疗

高胆固醇血症药物治疗指证

1992年NCEP建议，被儿科学会采纳、修订 2008

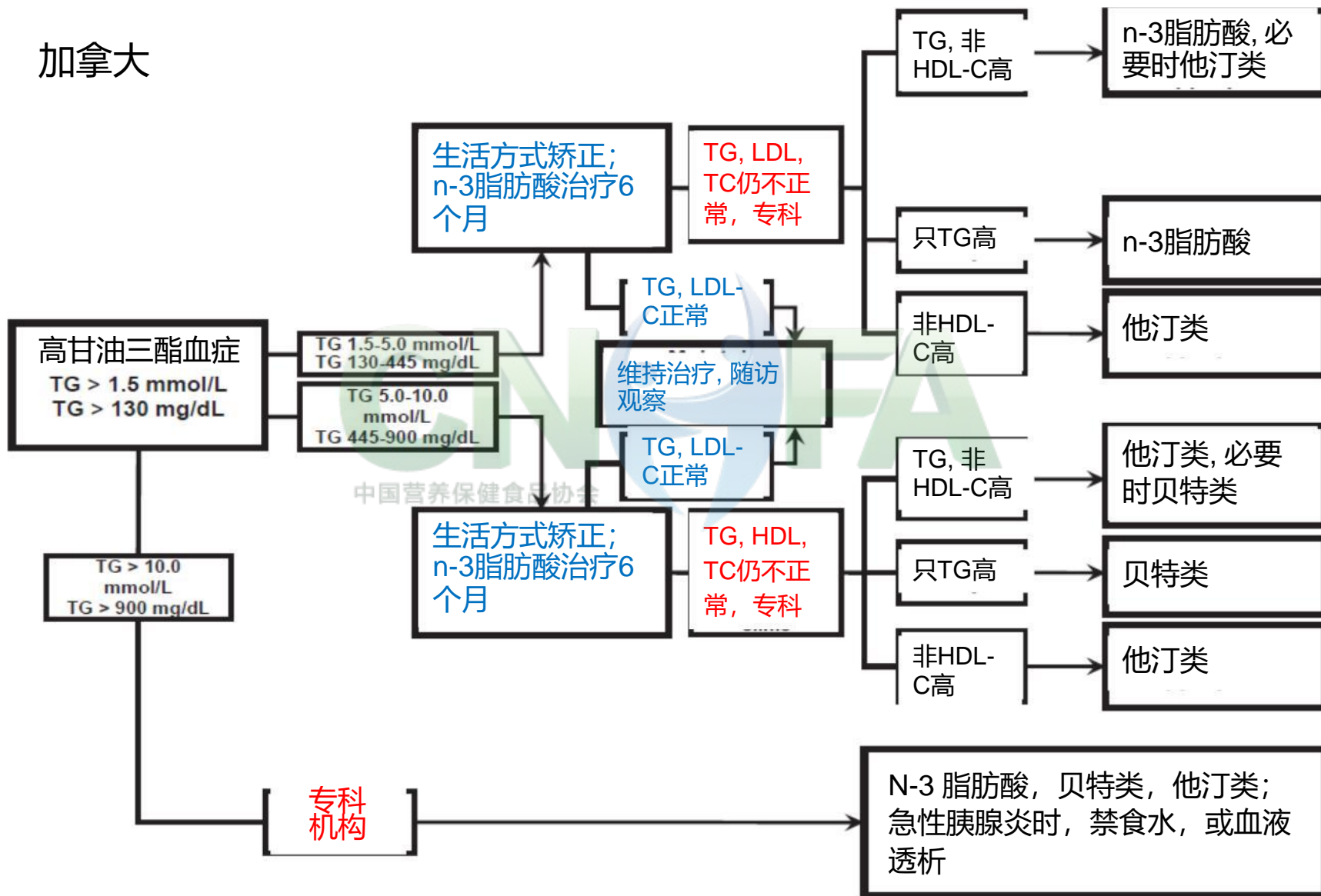
- 年龄定在8~10岁以后(处于Tanner II期以上);
- 严重高脂血症或伴多种心血管病高危因素时，可适当放宽年龄限制;
- **8岁以上高胆固醇血症患者**，经膳食干预治疗6~12个月后血浆LDL-C水平仍 $> 4.91 \text{ mmol/L}$ (190 mg/dl) (不伴心血管病高危因素) 或LDL-C水平仍 $> 4.14 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dl) (伴高血压、肥胖、家族早发心脏病史)，可考虑实施药物治疗;
- **8岁以下高胆固醇血症**，应以膳食治疗为主；只有在血浆LDL-C $> 12.93 \text{ mmol/L}$ 时，比如家族性高胆固醇血症纯合子状态下，才考虑给予药物治疗，同时血液LDL透析、肝脏移植治疗;
- 合并糖尿病、肾脏疾病、先天性心脏病、胶原性心血管病等，比如糖尿病患儿血浆LDL-C水平 $> 3.36 \text{ mmol/L}$ (130 mg/dl)时，即应考虑药物降脂治疗。

高甘油三酯血症治疗建议

- 膳食脂肪摄入量应控制在总能量的30%以内
 - 饱和脂肪低于7%，碳水化合物55%~60%，蛋白质15%~20%。
- 严重患儿，特别是原发性高三酰甘油血症，应严格限制膳食脂肪摄入量
 - 脂肪摄入量控制在10%~15%；
 - 应用鱼油n-3脂肪酸补充制剂。
- 血浆TG水平在1.5-5.0 mmol/L(130-445 mg/dl)，膳食治疗和体育锻炼6个月；如效果不佳则考虑使用鱼油n-3脂肪酸，如同时合并TC或LDL-C升高者可加用他汀类药物。
- 血浆TG水平在5.0-10.0 mmol/L(445-900 mg/dl)，膳食治疗、体育锻炼和n-3脂肪酸治疗6个月；如效果不佳则加用贝特类药物，如同时合并TC或LDL-C升高者可加用他汀类药物。
- 血浆TG在10.0 mmol/L(900 mg/dl)以上时，往往并发急性胰腺炎，应在上述药物治疗的基础上，给予血液透析治疗。

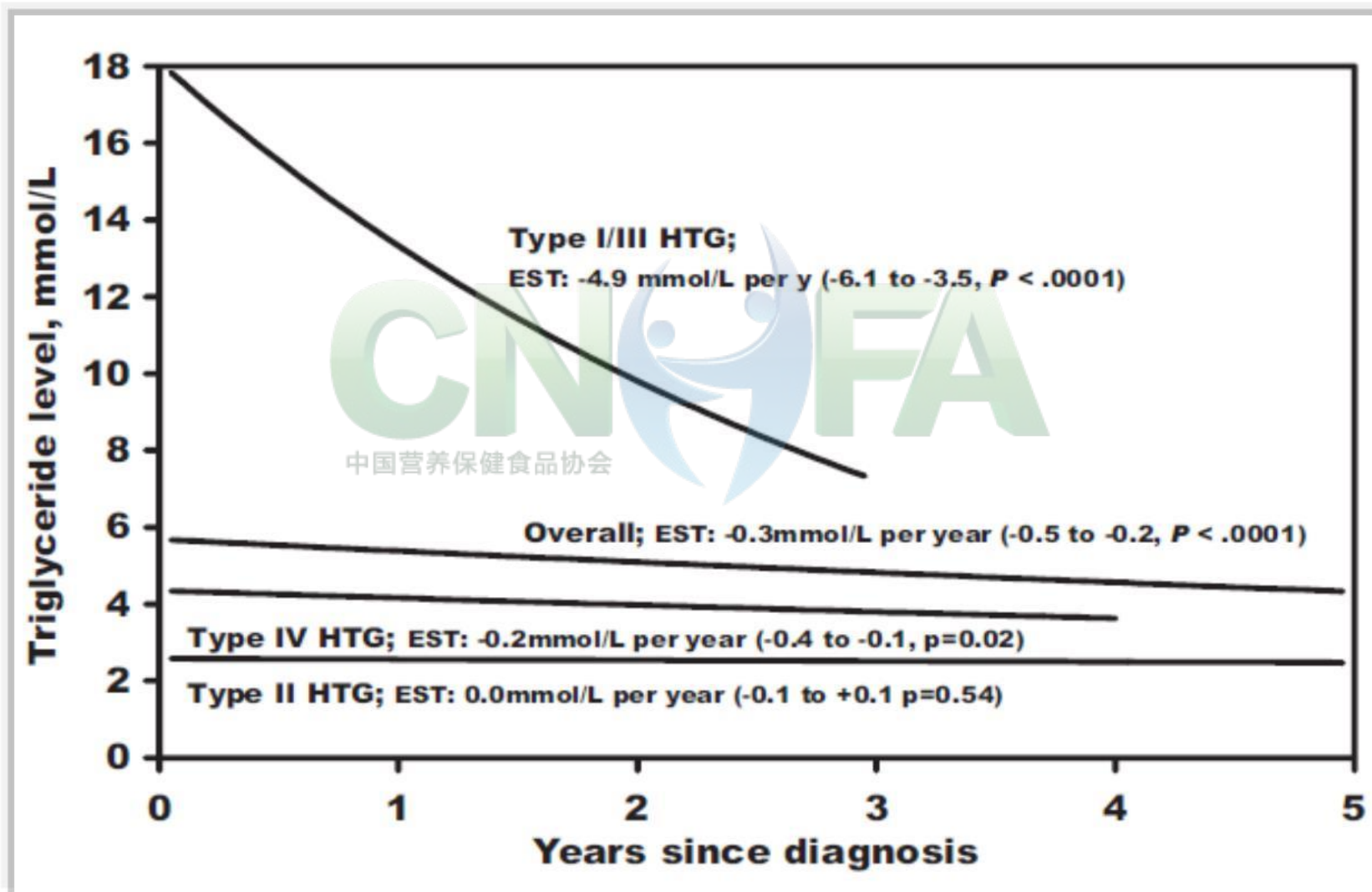
儿童青少年高脂血症治疗临床研究

加拿大



儿童青少年高脂血症治疗临床研究

加拿大：对象年龄 1月-18岁



高胆固醇血症治疗药物

- **胆汁酸螯合剂：**考来烯胺 (cholestyramin, 消胆胺)、考来替泊 (colestipol, 降胆宁)、考来维仑 (colesevelam) 等
 - 作用机理：与胆酸结合、抑制肠道对胆固醇重吸收与肠肝循环，使得肝内胆固醇减少，从而使肝脏LDL受体活性增加而去除血浆中LDL-C。
 - 因药物本身不能被肠道吸收，副作用主要表现为胃肠道不适症状以及脂溶性维生素的缺乏，也可引起血浆TG升高，因此长期应用此药物时应补充维生素，合并TG水平升高时慎用。
 - 消胆胺用于治疗儿童高胆固醇血症时，小剂量(4 g/d)开始，最大量16 g/d。
 - 2009年考来维仑被美国FDA批准用于儿童青少年高胆固醇血症的治疗；具体适用对象为年龄在10~17岁患家族性高胆固醇血症男孩和月经初潮后女孩，剂量为3.75g/d；此药也可以与小剂量他汀类药物联合应用。
- **胆固醇吸收抑制剂：**依折麦布(Ezetimibe, 益适纯)
 - 作用于肠道抑制胆固醇吸收，但与胆汁酸螯合剂不同，此药物可经肠肝循环被机体吸收。
 - 可使血浆胆固醇水平降低20%，在成人往往与他汀类药物合用；目前尚无治疗儿童高脂血症的报道。

高胆固醇血症治疗药物

- **他汀类药物**：瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)和氟伐他汀(fluvastatin)
 - HMG-CoA还原酶抑制剂，减少肝细胞内胆固醇合成，进而上调LDL受体表达
 - 治疗剂量10~40 mg/d，可使血浆胆固醇水平降低20%~50%。
 - 美国FDA已批准了上述此类药物用于10岁及以上儿童青少年家族性高胆固醇血症治疗的一线药物，其中普伐他汀可应用于8岁及以上儿童。
 - 他汀类药物的常见副作用有肝脏转氨酶和肌酸激酶升高、肌肉酸痛、横纹肌溶解以及潜在的致胎儿畸形作用。

高甘油三酯血症治疗药物

- **贝特类药物**：吉非罗齐(Gemfibrozil)、苯扎贝特(Bezafibrate)、非诺贝特(Fenofibrate)等，
 - 适应证是高三酰甘油血症；可使血浆TG水平降低50%，使HDL-C水平升高20%。
 - 作用机理复杂，其中途径之一是对过氧化物酶增殖因子活化受体- α (PPAR α) 的调节，通过激活此转录因子的活性，抑制apoB及VLDL的合成与分泌，进而降低血浆TG水平。
 - **副作用类似于他汀类药物，但程度相对较轻。**
 - 在儿童中的应用，尚无来自权威部门的建议或指南

儿童青少年高胆固醇血症的药物治疗效果

Study	Drug	Dose	Change in lipoprotein profile (%)			
			Tchol	LDL	HDL	Triglycerides
<i>Bile acid binding resins</i>						
Tonstad et al. [48]	Cholestyramine	8 g/day	-12	-17	NS	NS
McCordle et al. [30]	Cholestyramine	8 g/day	-7 to -11	-10 to -15	+2 to +4	+6 to +9
Tonstad and Ose [49]	Colestipol	2 to 12 g/day	-17	-20	-7	-13
McCordle et al. [50]	Colestipol	10 g/day	-7	-10	+2	+12
<i>HMG CoA reductase inhibitors (statins)</i>						
Ducobu et al. [60]	Simvastatin	20–40 mg/day	-26	-37	+23	-9
De Jongh et al. [55]	Simvastatin	10–40 mg/d	-31	-41	+3	-9
Knipscheer et al. [52]	Pravastatin	5 mg/day	-18	-23	+4	+2
		10 mg/day	-17	-24	+6	+7
		20 mg/day	-25	-33	+11	+3
		30 mg/day	-21	-27	+11	+3
Lambert et al. [53]	Lovastatin	10 mg/day	-17	-21	+9	-18
		20 mg/day	-19	-24	+2	+9
		30 mg/day	-21	-27	+11	+3
		40 mg/day	-29	-36	+3	-9
Stein et al. [54]	Lovastatin	10 mg/day	-13	-17	+4	+4
		20 mg/day	-19	-24	+4	+8
		40 mg/day	-21	-27	+5	+6
Firth et al. [61]	Fluvastatin	20–80 mg/day	-24	-30	-2	-15
McCordle et al. [51]	Atorvastatin	10–20 mg/day	-30	-40	+6	-13
<i>Other agents</i>						
Wheeler et al. [57]	Bezafibrate	10–20 mg/day	-22	NC	+15	-23
Colletti et al. [56]	Niacin	500–2200 mg/day	-13	-17	+4	+13
McCordle et al. [50]	Pravastatin and colestipol	Pravastatin 10 mg/day with colestipol 5 g/day	-13	-17	+4	+8

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TChol, total cholesterol.

继发性高脂血症

- 肥胖
- 代谢综合征
- 2型糖尿病
- 高脂、高糖食物摄入过量
- 体力活动少
- 嗜酒、吸烟
- 孕晚期
- 肾脏疾病, 特别是尿毒症和肾小球疾病
- 甲状腺功能低下
- 自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮
- 药物:



- 肾上腺皮质激素
- 雌激素
- 枸橼酸他莫昔芬 (tamoxifen)
- 抗高血压药, 如噻嗪类利尿药、非选择性 β 阻滞剂
- 异维甲酸: 13-顺式视黄酸
- 胆汁酸结合树脂
- 环磷酰胺
- 抗病毒药, 特别是抗HIV药物
- 抗抑郁药物

继发性脂代谢紊乱治疗

- 治疗原则：同高脂血症治疗建议
- 原发病的治疗
- 药物引起的，停用或更换药物
- 辛伐他汀(simvastatin)治疗慢性肾病脂代谢紊乱患儿：4-17岁，用药3-4个月，血浆胆固醇水平下降 26.4%，LDL-C下降 35.4%，TG下降23.1%。

谢谢!



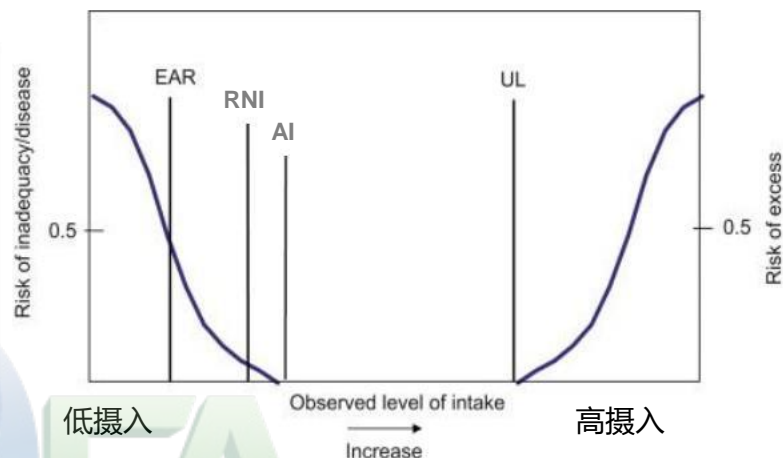


北京儿童医院

BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL

膳食营养素参考摄入量 (DRIs) 的确定

- 人群膳食摄入量
- 预防缺乏性疾病的发生
- 保证机体最好的生长、发育和功能
- 降低相关疾病的发生风险
- 毒性作用



平均需要量 (estimated average requirement, EAR)：某一特定性别、年龄及生理状况群体中各个个体对某种营养素需要量的平均值。膳食营养素摄入量达到EAR水平时可以满足群体中50%个体的需要。

推荐摄入量 (recommended nutrient intake, RNI)：相当于RDAs，可以满足某一特定性别、年龄及生理状况群体中绝大多数 (97%~98%) 个体的需要。长期摄入RNI水平，可以维持机体有适当的储备。RNI是以EAR为基础制定的，按EAR加两个标准差计算。

适宜摄入量 (adequate intake, AI)：对于某些营养素，在个体需要量研究资料不足而无法计算EAR时，通过观察或试验获得这些营养素在局部健康人群的摄入量。AI的准确性不如RNI，可高于RNI。

可耐受最高摄入量 (tolerable upper intake level, UL)：平均每日可以摄入某种营养素的最高量，此量对于一般人群中的几乎所有个体的健康都不会造成损害。

可接受的宏量营养素分布范围 (AMDR)：L-AMDR和U-AMDR，利于降低慢性非传染性疾病发生风险，以占总能量的百分比表示。

预防慢性非传染性疾病的建议摄入量 (PI-NCD)：以慢病的一级预防为目标，提出的营养素的摄入量。