

## 家族性混合型高脂血症

赵 水 平

(湖南医科大学附属第二医院心内科, 长沙 410011)

**摘要** 家族性混合型高脂血症是一种常见的具有遗传倾向的血脂代谢紊乱性疾病。其病因至今尚不十分清楚,可能与极低密度脂蛋白的合成增加和/或分解障碍有关。临床上表现为血浆胆固醇和甘油三酯水平均升高,其血液生化异常类似于Ⅱb型高脂蛋白血症。该病患者很少有皮肤黄色瘤,但合并早发性冠心病者却相当常见,应进行降脂药物治疗。

**关键词** 胆固醇; 甘油三酯; 家族性; 高脂血症

家族性混合型高脂血症(familial combined hyperlipidemia, FCH)是于1973年首次被认识的一个独立的病症<sup>[1]</sup>。在60岁以下患有冠心病者中,这种类型的血脂异常最常见(占11.3%)<sup>[2]</sup>。在一般人群中FCH的发生率为1%~2%<sup>[3]</sup>。另有研究表明,在40岁以下原因不明的缺血性脑卒中患者中,FCH为最多见的血脂异常类型<sup>[4]</sup>。

由于FCH的早期表现常是高甘油三酯血症,所以Goldstein等<sup>[5]</sup>曾提出本症的原发性生物化学代谢异常是先有甘油三酯代谢紊乱,继而出现胆固醇的代谢紊乱,该症为常染色体遗传。最近,Cullen等人对55个先证为FCH者的英国家庭中的559名成员进行有关的遗传学研究,所获结果支持Goldstein等<sup>[5]</sup>早期提出的有关FCH发病假说。

家族性混合型高脂血症(FCH)最突出的特征是在同一家庭成员中甚至在同一病人的不同时期,血浆脂蛋白谱有明显的不同。受累者可表现为Fredrickson分型的Ⅰa型(以低密度脂蛋白升高为主)、Ⅰb型(低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白同时升高)或Ⅳ型高脂蛋白血症(以极低密度脂蛋白升高为主或伴有低密度脂蛋白升高)。由于在同一家族中发生不同类型的高脂蛋白血症,所以早期把FCH又叫做多发型高脂血症<sup>[6]</sup>。

### 1 发病机理

有关FCH的发病机理尚不十分清楚,目前认为可能与以下几方面有关。

#### 1.1 载脂蛋白B产生过多

多数学者发现FCH患者伴有载脂蛋白B合成过多,导致极低密度脂蛋白合成增加。这可能是FCH的主要发病机理之一<sup>[7]</sup>。但是,目前对于FCH患者体内载脂蛋白B过多产生的确切分子基础尚不清楚。

载脂蛋白B分泌调节机制尚未完全阐明。在HepG-2细胞中,载脂蛋白B是与胆固醇一起同在粗面内质网中合成。富含胆固醇的新生极低密度脂蛋白被转运到粗面内质网。甘油三酯也是在粗面内质网合成。在这里甘油三酯与极低密度脂蛋白组合成为成熟的极低密度脂蛋白,然后经高尔基体分泌出来。细胞内载脂蛋白B存在于两种功能不同的池:一个位于粗面内质网的膜上,属于退化通道;另一个位于内质网的腔内,参与极低密度脂蛋白的合成。载脂蛋白B的分泌受蛋白质修饰的影响。早期的研究认为在FCH时载脂蛋白B过多产生是由于肝细胞内的载脂蛋白B调节机制障碍所致,引起含载脂蛋白B颗粒过多地分泌<sup>[8]</sup>。此外,小肠合成载脂蛋白B的速率在FCH的发病中也起重要作用。

另有人认为,血浆中载脂蛋白B水平升高可能与其基因异常有关。已知载脂蛋白B基因具有多态性,了解载脂蛋白B基因多态性与血浆载脂蛋白B水平升高之间的关系,对认识FCH的发病可能有帮助。Rauh等<sup>[9]</sup>研究了FCH病人和正常血脂对照者的三种载脂蛋白B基因限制片段多态性(Xba I、Msp I和EcoR I),结果显示受试者间这三种等位基因的频率无差别。所以,认为载脂蛋白B多态性既不是FCH的原发病因,也不会引起血浆载脂蛋白B水平改变。

#### 1.2 小颗粒高密度的低密度脂蛋白增加

家族性混合型高脂血症除载脂蛋白B过多产生外,其另一特征是脂蛋白的结构异常。主要表现在低密度脂蛋白,即低密度脂蛋白颗粒中含载脂蛋白B相对较多,因而产生小颗粒高密度的低密度脂蛋白。这种低密度脂蛋白颗粒的大小是与空腹血浆甘油三酯浓度呈负相关,而与高密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关。Sniderman等<sup>[10]</sup>最早观察到在高载脂蛋白B脂蛋白血

症(hyperapobeta lipoproteinemia)患者血浆中以小颗粒的低密度脂蛋白占优势。这种情况常伴有明显的餐后高脂血症,乳糜微粒清除延迟。有研究表明,小颗粒的低密度脂蛋白具有很强的致动脉粥样硬化作用。

### 1.3 脂酶活性异常和脂质交换障碍

脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是脂蛋白代谢过程中一个关键酶,它在FCH的发病过程中所起的作用已逐渐被人们所认识<sup>[11]</sup>。正常情况下,经过LPL作用,富含甘油三酯的脂蛋白颗粒如乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯被水解,并生成乳糜微粒残粒和极低密度脂蛋白残粒。这些残粒中胆固醇和载脂蛋白E的含量相对增多,因而与肝脏中的载脂蛋白E受体和低密度脂蛋白受体的亲和力也增加。在这一过程中,高密度脂蛋白中的胆固醇与富含甘油三酯的脂蛋白颗粒中的甘油三酯进行交换。而且这种交换过程是通过胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)起作用的。已证实,在正常情况下,LPL是体内富含甘油三酯脂蛋白颗粒清除的决定因素。有研究表明,三分之一的FCH患者中,血浆LPL活性降低,提示LPL的基因异常可能与FCH发病有关<sup>[12]</sup>。然而,单纯LPL缺陷,并不能解释所有FCH患者的高甘油三酯血症。此外,对FCH病人进行有关基因突变的普查,并没有观察到LPL基因突变与FCH患者的血浆脂蛋白异常表型间有直接联系<sup>[12]</sup>。由于载脂蛋白CⅡ是LPL的激活剂,几种载脂蛋白CⅡ的遗传变异亦伴有高脂血症。

绝大多数FCH患者都有高甘油三酯血症,一般认为这是由于血浆极低密度脂蛋白清除延迟所致。脂肪餐后,食物中脂肪转移至由小肠合成的乳糜微粒,后者在LPL的作用下转变为乳糜微粒残粒,再经肝甘油三酯脂酶、载脂蛋白E、残粒受体和LPL的共同作用而从血液循环中被清除。而极低密度脂蛋白残粒也参加这一过程的竞争。在FCH患者常表现有餐后高脂血症,这种餐后血脂水平升高持续时间延长可能是由于肝源性极低密度脂蛋白和肠源性乳糜微粒在同一分解代谢途径上相互竞争的结果。

家族性混合型高脂血症患者出现高甘油三酯血症时常伴有胰岛素抵抗的特征:空腹高胰岛素血症、体重指数中度增加、收缩期高血压、游离脂肪酸代谢障碍和血脂异常<sup>[13]</sup>。

### 1.4 载脂蛋白AⅠ-CⅡ-AN基因异常

有人对存在X<sub>2</sub>等位基因的7个家系进行研究,发现载脂蛋白AⅠ基因的XmnⅠ标记和载脂蛋白CⅡ基

因的高可变区与FCH的血脂异常表型之间具有高度的相关性<sup>[14]</sup>。此外,也有报道认为FCH病人中XmnⅠ和SstⅠ频率增加<sup>[15]</sup>。所以,推测载脂蛋白AⅠ-CⅡ-AN基因簇异常可能是FCH的发病因素之一。

虽然,已有不少研究报道提示FCH的发病与某些基因缺陷有关,但尚无一致的结论。由于目前观察到多种基因异常都有可能参与FCH的发病,也提示FCH是一类在遗传上并非均一的疾病。

### 1.5 脂肪细胞中脂解障碍

有人对10例FCH病人和22例正常人进行有关儿茶酚胺促进脂解的研究,发现FCH病人的脂肪细胞中对于儿茶酚胺所引起的脂解反应明显减弱<sup>[16]</sup>。并认为这种异常是发生在脂解连锁反应的最后步骤。同时直接测定FCH患者体内的脂肪组织中的激素敏感脂酶(hormone sensitive lipase, HSL)活性,亦发现比正常人降低40%。

## 2 临床表现

由于FCH的血脂异常特点是血浆胆固醇和甘油三酯均有升高,其生物化学异常类似于Ⅱb型高脂蛋白血症。所以,曾有人将FCH与Ⅱb型高脂蛋白血症相提并论。此外,许多疾病或原因如糖尿病、肝病、甲状腺机能减退症、肾脏疾病、吸收不良、肥胖、酒精中毒或某些影响因素(如糖皮质激素、雄性激素等)也可能引起Ⅱb型高脂蛋白血症。所以,在作出FCH的诊断时,首先要注意排除继发性高脂蛋白血症。

临床上,FCH患者很少见到各种类型的黄色瘤,而早发性冠心病者却相当常见。FCH最突出的临床特征是,在同一家族中,发现有各种不同类型的高脂蛋白血症患者,并有60岁以下发生心肌梗塞者的阳性家族史。由于目前有关FCH的代谢异常和遗传缺陷的基因尚不清楚,也未发现具有诊断意义的遗传标记,所以要建立FCH的诊断,了解家族史是必不可少的。现将FCH的临床表现和生物化学特征以及提示诊断的要点列出如下<sup>[17]</sup>:①第一代亲属中有多种类型高脂蛋白血症的患者;②早发性冠心病的阳性家族史;③血浆载脂蛋白B水平增高;④第一代亲属中无黄色瘤检出;⑤表现为Ⅱa、Ⅱb、Ⅳ或Ⅴ型高脂血症;⑥低密度脂蛋白胆固醇/载脂蛋白B比例低下;⑦高密度脂蛋白-2-胆固醇水平降低。一般认为,对于血浆胆固醇和甘油三酯水平同时升高者,只要存在第①、②和③点就可诊断FCH。

在儿童和青少年中,FCH也相当常见<sup>[18]</sup>,受累者常有体重增加或肥胖<sup>[19]</sup>。有人观察到,先证者为心肌梗

塞存活者并有 FCH, 其一级亲属在 25 岁前有 16% 表现为 FCH<sup>[1]</sup>。如果先证者在儿童时期患有 FCH, 其同胞中 52% 表现有 FCH<sup>[10]</sup>。然而, FCH 者的血浆甘油三酯水平存在有年龄效应, 即随着年龄增加而甘油三酯水平不断升高<sup>[12]</sup>。

### 3 鉴别诊断

由于迄今尚无确切的实验室方法来确诊 FCH, 所以 FCH 的鉴别诊断很重要。在排除继发性高脂血症后, 需要考虑的鉴别诊断有: 家族性高甘油三酯血症、家族性异常  $\beta$ -脂蛋白血症和家族性高胆固醇血症。四种家族性高脂血症之间的鉴别诊断见表 1。

表 1. 四种类型家族性高脂蛋白血症的鉴别要点.

	FCH	FHTG	FD	FH
伴发冠心病的危险性	++	+-	++	++
黄色瘤				
跟腱	-	-	+-	+
伸肌腱	-	-	+-	+
手掌	-	-	+	-
结节性	-	-	+	+
载脂蛋白 B 过多产生	+	-	-	-
低密度脂蛋白受体功能障碍	-	-	-	+
载脂蛋白 E 变异	-	-	+	-
20 岁前出现高脂蛋白血症 *	+	+	-	+

+ 示存在; +- 示可能存在; - 示不存在。\* 在 FHTG 为高甘油三酯血症; 在 FH 为高胆固醇血症。FHTG: 家族性高甘油三酯血症; FD: 家族性异常  $\beta$ -脂蛋白血症; FH: 家族性高胆固醇血症。

#### 3.1 家族性高甘油三酯血症 (familial hypertriglyceridemia, FHTG)

主要是过多产生大颗粒的富含甘油三酯的极低密度脂蛋白, 表现为单纯性血浆甘油三酯升高, 分类为 N 型或 V 型高脂蛋白血症; 而 FCH 则是过多产生正常或小颗粒的极低密度脂蛋白, 并有低密度脂蛋白水平升高。此外, FHTG 患者的家庭成员中早发性冠心病的危险性并无明显增加。

#### 3.2 家族性异常 $\beta$ -脂蛋白血症 (familial dysbetalipoproteinemia, FD)

表现为血浆胆固醇和甘油三酯水平同时升高, 主要是由于极低密度脂蛋白浓度增加所致。所以, FD 与 FCH 的鉴别有时是非常困难的。但是, FD 患者常伴随

肘关节或膝关节处结节性黄色瘤或掌黄色瘤, 并有特征性的生物化学改变。此外, 载脂蛋白 E 基因型测定对诊断 FD 很有帮助。

#### 3.3 家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH)

虽然主要是表现为血浆胆固醇浓度明显增加, 但有时亦可伴有轻度的高甘油三酯血症, 表现为 IIb 型高脂蛋白血症。FH 患者常有各种黄色瘤, 尤其是出现于跟腱、伸肌腱、膝和肘关节等部位的黄色瘤, 具有诊断价值。而 FCH 者则多无黄色瘤, 低密度脂蛋白受体的功能是正常的。此外, FCH 者发生高脂血症的年龄相对较晚, 而 FH 者则较早, 曾有报道在 1 岁前就出现高胆固醇血症者<sup>[20]</sup>。

### 4 治疗

家族性混合型高脂血症患者并发冠心病的危险性明显增加, 所以纠正高脂血症是很有必要的。治疗的第一步是要用饮食疗法。不过, 许多 FCH 患者单用饮食疗法难以达到理想的降低血脂的效果, 常需要考虑应用药物治疗。

已报道用于治疗 FCH 的药物有: 烟酸、纤维酸类、 $\beta$ -甲基  $\beta$ -羟羧戊二酸单酰辅酶 (HMG CoA) 还原酶抑制剂和鱼油。

烟酸类药物能抑制极低密度脂蛋白合成, 并使低密度脂蛋白生成减少, 所以适应于治疗 FCH<sup>[21]</sup>, 但该类药物的副作用较多, 病人不易耐受。

纤维酸类衍生物是治疗 FCH 较为适合的药物<sup>[22]</sup>。该类药物可显著地降低极低密度脂蛋白浓度, 但降低低密度脂蛋白水平效果并不很明显。

HMG CoA 还原酶抑制剂对 FCH 患者具有良好的降脂作用, 这类药物不但能显著降低血浆胆固醇水平, 也能使血浆甘油三酯浓度明显下降<sup>[23]</sup>。

鱼油能抑制极低密度脂蛋白的合成, 对治疗 FCH 有一定的作用。此外, 鱼油还能改善餐后高甘油三酯血症。不过鱼油的治疗剂量要求较大, 才能获得有效作用。小剂量鱼油 (<5 g/日) 一般无明显降血脂作用<sup>[24]</sup>。

胆汁酸螯合剂 (树脂) 如消胆胺不适合用于治疗 FCH, 因为这类药物使极低密度脂蛋白水平升高, 加重高甘油三酯血症。

### 参考文献

- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of new inherited

- disorder, familial combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 1973, **52**: 1 544.
- 2 Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1973, **52**: 1 533.
- 3 Grundy SM, Chait A, Brunzel JD. Familial combined hyperlipidaemia workshop. *Arteriosclerosis*, 1987, **7**: 203.
- 4 Bansal BC, Sood AK, Bansal CB. Familial hyperlipidaemia in stroke in the young. *Stroke*, 1986, **17**: 1 142.
- 5 Cullen P. Complex segregation analysis provides evidence for a major geneacting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 233.
- 6 Nikkila EA, Aro A. Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart disease. *Lancet*, 1973, **1**: 954.
- 7 Chait A, Albers JJ, Brunzell JD. Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Invest*, 1980, **10**: 17.
- 8 Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apo B overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**: 1 110.
- 9 Rauh G, Schuster H, Muller B, et al. Genetic evidence from 7 families that the apolipoprotein B gene is not involved in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 1990, **83**: 81.
- 10 Sniderman AD, Brown BG, Stewart BF, et al. From familial combined hyperlipidemia to hyperapo B: unraveling the overproduction of hepaticapolipoprotein B. *Curr Opin Lipidol*, 1992, **3**: 137.
- 11 Babirak SP. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 1 176.
- 12 Nevin DN, Brunzell JD, Deeb SS. The LPL gene in individuals with familial combined hyperlipidemia and decreased LPL activity. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 869.
- 13 Castro Caberas M, de Bruin TWA, de Valk HW, et al. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B over-production and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 160.
- 14 Wojciechowski AP. Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoprotein AI-CⅡ-AN gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature*, 1991, **349**: 161.
- 15 Dallinga-Thie GM. Apo AⅠ/CⅡ/AN gene cluster in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 1994, **109**: 199.
- 16 Reynisdottir S, Eriksson M, Angelin B, et al. Impaired activation of adipocyte lipolysis in familial combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 2 161.
- 17 Castro Cabezas M, de Bruin TWA, Erjebek AW. Familial combined hyperlipidaemia; 1973-1991. *Nether J Med*, 1992, **40**: 83.
- 18 Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr*, 1990, **116**: 514.
- 19 Shamir R, Tershakovec AM, Gallagher PR, et al. The influence of age and relative weight on the presentation of familial combined hyperlipidemia in childhood. *Atherosclerosis*, 1996, **121**: 85.
- 20 Kwiterovich PO, White S, Forte T, et al. Hyperapobetalipoproteinaemia in a kindred with familial combined hyperlipidaemia and familial hypercholesterolaemia. *Arteriosclerosis*, 1987, **7**: 211.
- 21 Ericsson S. Metabolism of plasma low density lipoprotein in familial combined hyperlipidemia; effect of acipimox therapy. *J Intern Med*, 1992, **232**: 313.
- 22 Kesaniemi YA, Grundy SM. Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *JAMA*, 1984, **251**: 2 241.
- 23 Castro Cabezas M. Simvastatin improves chylomicron remnant removal in familial combined hyperlipidemia without changing chylomicron conversion. *Metab Clin Exp*, 1993, **42**: 497.
- 24 Davidson DM, Gold HV. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988, **319**: 580.
- (1996-08-12 收到, 1996-12-02 修回)