

# 家族性高甘油三酯血症家族谱分析

沃兴德, 唐利华, 李万里, 程东庆, 蒋惠芳<sup>1</sup>

(浙江中医学院分子医学研究所, 浙江省杭州市 310035; 1. 浙江省玉环县人民医院中医科, 玉环 317600)

[主题词] Ⅴ型高脂蛋白血症; 胆固醇; 甘油三酯; 载脂蛋白 E

[摘要] 通过观察一例家族性高甘油三酯血症家族 19 个成员血清状态, 测定血清总胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白 A iv、A Ⅴ、B100 及 E, 发现此家族中双亲和兄弟姐妹中多人有 Ⅴ型高脂蛋白血症, 血清呈混浊状, 血清甘油三酯含量显著增高, 胆固醇含量正常, 高密度脂蛋白胆固醇含量降低。虽然载脂蛋白 A iv、A Ⅴ和 B100 无明显变化, 但载脂蛋白 E 含量明显增高, 血清甘油三酯浓度与载脂蛋白 E 浓度呈正相关。从而认为载脂蛋白 E 代谢障碍可能是这例高甘油三酯血症家族发病的主要原因。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

## A Genealogical Analysis of Familial Hypertriglyceridemia

WO Xing-De, TANG Li-Hua, LI Wang-Li, CHEN Dong-Qing, and JIANG Hui-Fang

(Molecular Medical Institute of Zhejiang Traditional Chinese Medical College, Hangzhou, 310053, China)

[MeSH] Hyperlipoproteinemia Type Ⅴ; Cholesterol; Triglycerides; Apolipoproteins E

[ABSTRACT] **Aim** To study a family of hypertriglyceridemia with the metabolism of the lipids and apolipoproteins.

**Results** The results showed that several members of the family suffer from the hypertriglyceridemia. The serum, from the patients of the hypertriglyceridemia which was laid up icebox over night was turbid observed by naked eye. The level of the total cholesterol (TC) in the serum was normal and the values of triglyceride (TG) increased and the level of the high density lipoprotein cholesterol decreased. Although the concentrations of the apolipoprotein A iv, A Ⅴ and B100 had no significantly change, the concentration of the apolipoprotein E (apo E) had raised. The concentration of serum TG is positively correlated with that of serum apo E.

**Conclusions** The family was appointed as a family of type Ⅴ hypertriglyceridemia. Experiments have shown that apo E metabolic disturbance may be one of factors that lead to hypertriglyceridemia. The reason why the family members of this familial hypertriglyceridemia case have high frequency to suffer liver cancer and appendicitis requires further research.

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

一例高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 家族, 采自浙江玉环县, 父亲患有高甘油三酯血症, 早年死于肝癌, 一个婶婶和二叔叔分别于 50 岁、27 岁和 41 岁死于肝癌。家中 6 个兄妹中三兄弟和二妹患有 HTG, 分别在 40 岁、21 岁、33 岁和 32 岁时患阑尾炎, 并有阑尾切除史, 两个姐妹血脂正常。在家族中次子的 HTG 较重, 1984 年曾患有胰腺炎, 从 1987 年起每年春季原因不明腹部疼痛。子女中饮食不忌, 饮量较大, 三兄弟酒量都很好。在患 HTG 兄妹中, 长子与三子略胖, 次子与二女偏瘦。全家祖孙三代 19 口人 (图 1, Figure 1), 除大女婿外

出不在玉环县外, 其他人均在同一天清晨空腹取血。离心后取血清, 置 4℃ 冰箱内过夜, 第二天观察血清状态。其后用于血清胆固醇 (cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A iv (apolipoprotein A iv, apo A iv)、载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, apo B100)、载脂蛋白 A Ⅴ (apolipoprotein A Ⅴ, apo A Ⅴ) 和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apo E) 含量测定。

### 1.2 测定方法

血清 TC、TG 和 HDLC 含量测定采用酶法, 试剂盒购自宁波慈城生物化学试剂厂; 血清载脂蛋白 A iv 和载脂蛋白 B100 含量测定使用免疫扩散法, 所用抗体均由本所制备; 载脂蛋白 A Ⅴ 和载脂蛋白 E 测定采用免疫火箭电泳法, 载脂蛋白 A Ⅴ 抗体由本所制备, 载脂蛋白 E 抗体由奥地利格拉茨大学惠赠。

## 2 结果

### 2.1 一般情况分析

[收稿日期] 2002-01-01 [修回日期] 2002-09-20

[作者简介] 沃兴德, 生于 1952 年 8 月, 上海人, 分子医学研究所所长兼生命科学系主任, 教授, 博士研究生导师, 从事“中医药降血脂抗动脉粥样硬化”和“脂与脂蛋白代谢研究”。“LDL 与 LP(a) 代谢途径的比较研究”获浙江省政府科技进步二等奖, “姜黄醇提取物调脂作用研究”获浙江省政府科技进步三等奖。唐利华, 生于 1966 年 12 月, 浙江桐乡人, 实验师。

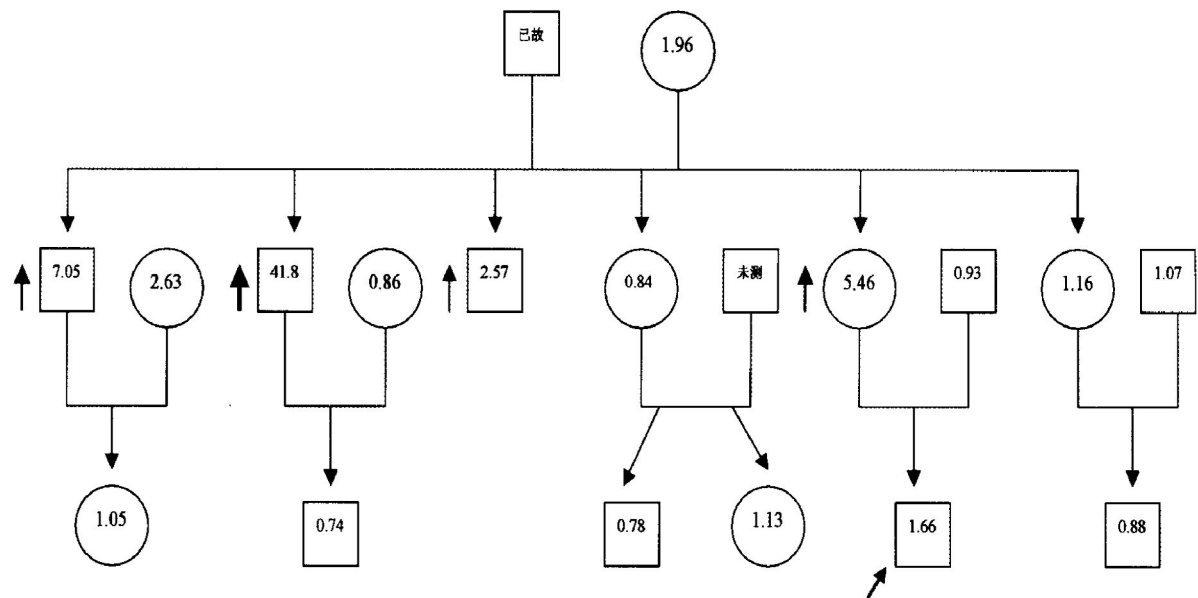


图 1. 高甘油三酯血症患者家庭谱.

Figure 1. Diagram of a familial hypertriglyceridemia.

母亲血清清, 而父亲患有 HTG, 早年死于肝癌, 其子女 6 人, 4 人患有 HTG, 有趣的是患有 HTG 的兄妹全部都有阑尾切除史, 兄弟中都喜烟酒。全部配偶血脂正常。在孙子辈中仅二外孙见有 HTG 倾向。因此推测此 HTG 家族早年不发病, 发病年龄可能在中年以后。见表 1(Table 1)。

表 1. 高甘油三酯血症家族一般情况分析.

Table 1. General conditions of the familial hypertriglyceridemia.

家庭成员	年龄	血清置冰箱过液后状态	备 注
父 亲	—	—	患有高甘油三酯血症, 37 岁死于肝癌
母 亲	68	清	—
长 子	47	中度混浊	40 岁时阑尾切除, 略胖, 喜烟酒
次 子	45	上部极混, 下部微混	21 岁时阑尾切除, 1984 年患胰腺炎, 每年春季不明原因腹痛, 喜烟酒, 偏瘦
三 子	37	轻微混浊	33 岁时阑尾切除, 略胖, 喜烟酒
长 女	43	清	—
二 女	41	中度混浊	32 岁时阑尾切除, 偏瘦
三 女	39	清	—
长子媳	46	清	—
次子媳	45	清	—
二女婿	41	清	—
三女婿	40	清	—
长 孙	24	清	—
二 孙	18	清	—
大外孙	25	清	—
外孙女	23	清	—
二外孙	17	轻微混浊	有高甘油三酯血症倾向
三外孙	15	清	—

## 2.2 血清总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇含量分析

从表 2(Table 2) 可见, 该家族成员中血清 TC 含量除母亲由于年长略升高外, 其他成员均在正常范围。家族中三兄弟和二女血清 TG 含量均明显增高, 特别是次子的血清 TG 含量最高, 依次为长子>二女>三子。TC/TG 比值和 HDLC 含量除三子外均小于 1.0。值得注意的是二外孙虽然年仅 17 岁, 但血清 TG 有增高趋势, 而 HDLC 降低, 须密切注意 20 岁后有发病的倾向。

表 2. 高甘油三酯血症家族血清 TC、TG 和 HDLC 含量分析.

Table 2. Measurement of the concentrations of TC, TG and HDLC in the serum of the familial hypertriglyceridemia (mmol/L).

家庭成员	TC	TG	TC/TG	HDLC
母 亲	6.92	1.96	3.53	1.18
长 子	5.92	7.05	0.84	0.91
次 子	2.47	41.85	0.06	0.39
三 子	4.99	2.57	1.94	1.11
长 女	5.01	0.84	5.96	1.29
二 女	4.01	5.46	0.73	0.87
三 女	5.94	1.16	5.12	1.83
长子媳	5.41	2.63	2.06	1.78
次子媳	5.48	0.86	6.37	1.47
二女婿	4.48	0.93	4.82	1.58
三女婿	4.71	1.07	4.40	1.40
长 孙	5.21	1.06	4.92	2.31
二 孙	3.85	0.74	5.20	1.30
大外孙	4.40	0.78	5.64	1.36
外孙女	4.26	1.13	3.77	1.95
二外孙	4.25	1.66	2.56	1.04
三外孙	4.52	0.88	5.14	1.43

## 2.3 血清载脂蛋白 A iv、A ⅡB100 及 E 含量分析

从表 3(Table 3) 可见, 家族成员中血清载脂蛋白 A iv、载脂蛋白 B100 和载脂蛋白 A Ⅱ含量均无显著差异, 而三兄弟、二女和长媳载脂蛋白 E 含量均显著增加, 均大于 70.0 mg/L。

## 2.3 血清甘油三酯与载脂蛋白 E 相关性检验

血清 TG 含量与载脂蛋白 E 含量呈正相关( $r=0.632$ ,  $P<0.01$ ), 相关非常显著。

表 3. 高甘油三酯血症家族载脂蛋白 A iv、A ⅡB100 和 E 含量分析.

Table 3. Measurement of the concentrations of apo A iv, A ⅡB100 and E in the serum of the familial hypertriglyceridemia (mg/L).

家庭成员	apo A iv	apo B100	apo A Ⅱ	apo E
母 亲	1083	1272	218	76.7
长 子	903	966	197	95.5
次 子	963	835	273	98.3
三 子	1083	1036	228	55.2
长 女	1023	787	174	59.1
二 女	1142	685	168	86.5
三 女	1247	979	197	51.3
长子媳	978	889	182	74.8
次子媳	1097	966	192	43.4
二女婿	903	838	239	37.6
三女婿	993	711	190	45.4
长 孙	1053	481	204	52.8
二 孙	1023	456	124	42.3
大外孙	873	762	234	40.3
外孙女	1023	691	253	52.5
二外孙	1112	864	122	56.4
三外孙	1053	892	216	63.0

## 3 讨 论

家族性 HTG 是一种常染色体显性遗传性疾病。流行病学研究发现, 双亲和兄弟姐妹中见有 Ⅱ型高脂蛋白血症, 在一般人群中, 此症的患病率为 2%~3%。血浆中 TG 水平通常为 3.4~9.0 mmol/L (3000~8000 mg/L)。此病一般见于成年人, 很少在 20 岁前发病, 患者 TC/TG 比值降低, 其比值与疾病严重程度呈负相关。家族性 HTG 患者的另一个特征是, 血浆 HDLC 水平低于一般人群的平均值, 而载脂蛋白 E 浓度则高于正常人<sup>[1,2]</sup>。我们分析的这例 HTG 家族第二代兄弟姐妹 6 人中 4 个有不同程度的 TG 增高, 在第三代中仅二外孙 (17 岁) 有轻微的 TG 增高, 家族成员中血清 TC 正常或偏低, 血清 TG 增高者的 HDLC 均明显降低, 而载脂蛋白 E 水平增高。排除脂蛋白脂酶和载脂蛋白 C Ⅱ缺陷引起的 HTG (因为脂蛋白脂酶和载脂蛋白 C Ⅱ缺陷病人主要表现为高乳糜微粒血症)<sup>[3,4]</sup> 可以判断这个家族属于 HTG 家族 (亦为 Ⅱ型高脂血症)。

在儿童时期, 家族性 HTG 患者并不表现出 HTG, 我们检测的这个家族中有 6 个第三代, 年龄 15

至 25 岁,目前仅发现二外孙有 HTG 倾向,其他几位均在正常范围。第二代 6 兄妹早年也未发现 HTG,成年后才发现患有 HTG。值得注意的是,这个家族中凡患 HTG 的 4 个兄妹都有阑尾切除史,而父系亲属中有肝癌家族史。阑尾炎和肝癌家族史与 HTG 之间的关系值得进一步探讨。一般 ④型高脂血症表现为血清极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)增高,血清呈中度或轻度混浊,如长子、三子与二女,而严重的 HTG 空腹血浆中亦可存在乳糜微粒,如次子血清置 4℃冰箱过夜呈上下两层,均相当混浊,血浆 TG 浓度可高达 41.85 mmol/L(45 000 mg/L)。这提示次子体内可能存在独特的遗传缺陷,或合并有其他的遗传缺陷,从而引起严重的 HTG。

轻到中度 HTG 常无特别的症状和体征,但血浆 TG 浓度达 11.3 mmol/L(10 000 mg/L)或更高时,常可发现脾脏肿大,伴有巨噬细胞和肝细胞中脂肪堆积。在躯干和四肢近端的皮肤可出现疹状黄色瘤,也可见于四肢远端<sup>[5]</sup>。这个家族中的次子血清 TG 含量极高,因此每年春季均有不明原因的腹痛,曾在 1984 年患有胰腺炎,这与血浆中乳糜微粒(chylomicron, CM)和 VLDL 浓度有直接关系,推测是这些颗粒栓子急性阻塞胰腺的微血管的血流所致,但发病与季节的关系值得关注。

实验进一步发现,HTG 家族成员中虽然血清载脂蛋白 B100、载脂蛋白 A<sub>IV</sub>和载脂蛋白 A<sub>⑤</sub>含量正常,但血清载脂蛋白 E 的含量在 HTG 兄妹中却明显高于其他家庭成员。经分析,血清 TG 含量与载脂蛋白 E 浓度呈正相关。虽然目前对引起家族性 HTG 的分子病理基础尚不清楚,但我们认为家族性 HTG 发病可以部分用载脂蛋白 E 代谢异常进行解释。

携带 ε2 等位基因组血清载脂蛋白 E 水平较 E3/3 基因组显著升高,而携带 ε4 等位基因组血清载脂蛋白 E 水平较 E3/3 基因型及携带 ε2 等位基因组显著降低。由于载脂蛋白 E 是 VLDL 的主要组成蛋白质,这就可以解释为什么携带等位基因 ε2 者 VLDL 增加而携带等位基因 ε4 者 VLDL 减少<sup>[6]</sup>。载脂蛋白

E 是血浆中调节机体脂类代谢的主要载脂蛋白之一,是脂蛋白与多种脂蛋白受体结合的配体,在 CM、VLDL 及其残骸的代谢中起重要作用<sup>[7]</sup>。载脂蛋白 E 主要分布于血浆 CM、VLDL 及其残粒中,它既是 LDL 受体的配体,也是肝细胞 CM、VLDL 残粒及含载脂蛋白 E 的 HDL 受体的配体。载脂蛋白 E 三种不同异构体与肝细胞膜 LDL 受体结合能力不同。因此对脂代谢的作用也不同<sup>[8]</sup>。肝细胞 LDL 受体主要结合与摄取 LDL,但也可与载脂蛋白 E 的 CM 及 VLDL 残粒结合,由于载脂蛋白 E2 异构体不能与 LDL 受体结合,致使 CM 及 VLDL 及其残粒不能被肝脏摄取,导致血浆 VLDL 水平上升。此后由于 VLDL 向 LDL 转化发生障碍,患者的 VLDL 仅少部分转化为 LDL,这就能部分解释为什么家族性 HTG 患者的血浆 LDL 水平低于正常水平。由于 VLDL 转变为 LDL 减少,导致肝细胞 LDL 受体上调,肝细胞摄取 LDL 增加,使血浆中 LDL 水平进一步降低,这种现象可能是引起低 LDL 水平的主要原因,从而就能解释为什么载脂蛋白 E2 异构体携带者血清 TG 升高及 LDL 下降的原因<sup>[9,10]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Tvorogova MG, Rozhkova TA, Alidzhamova KG, et al. Biochemical diagnosis of hereditary hyperlipoproteinemias. *Ter Arkh*, 1998, **70** (4): 9-15
- [2] 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症发病机制探讨. *中国动脉硬化杂志*, 1993, **1** (1): 67-69
- [3] Takagia A, Ikeda Y, Takeda F, et al. A newly identified lipoprotein lipase gene mutation in a Japanese patient with familial LpL deficiency. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **15** (3): 433-446
- [4] Okubo M, Hasegawa Y, Aoyama Y, et al. A G+1 to C mutation in a donor splice site of intron 2 in the apolipoprotein C<sub>⑤</sub> gene in a patient with apo C<sub>⑤</sub> deficiency. *Atherosclerosis*, 1997, **130** (1-20): 153-160
- [5] 赵水平主编. 临床血化学. 湖南科学技术出版社, 1997 年 12 月, 第一版, 127
- [6] 范平, 刘宇, 张祖辉, 等. 内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 E 多态性及血脂、载脂蛋白的含量. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (2): 117-119
- [7] Havel RJ, Yamada N, Shames DM. Role of apolipoprotein E in lipoprotein metabolism. *Am Heart J*, 1987, **2**: 470-474
- [8] 曾武威, 吕跃新, 陈保生. 载脂蛋白 E 基因多态性与高脂血症的相关性研究. *中国动脉硬化杂志*, 1996, **4** (3): 185-189
- [9] 张雪梅, 利秉文, 白怀, 等. 中国人 Iia 型高脂血症载脂蛋白 E 基因多态性的研究. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (1): 45-48
- [10] 向伟, 李毅夫, 赵水平. 载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (1): 85-87

(此文编辑 文玉珊)