

• 临床检验研究论著 •

兰州地区家族性高脂蛋白血症家系特点分析*

刘维娟¹, 何津春^{1,2△}, 王 炜³, 赵 丽⁴, 周兰霞⁴

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院医学检验中心, 甘肃兰州 730000; 3. 兰州大学信息科学与工程学院, 甘肃兰州 730000; 4. 兰州大学第一医院中心实验室, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 调查兰州地区家族性高脂蛋白血症家系, 了解该地区家族性高脂蛋白血症家系的特点。方法 调查资料来自该课题的前期研究, 筛选符合标准的高脂蛋白血症家系, 收集入选家系成员调查表、体检及实验室数据, 分析家族性高脂蛋白血症家系的特点。结果 筛选出家族性高脂蛋白血症家系 39 个, 共计 280 个家系成员。核心家系 15 个, 单亲家系 11 个, 父母双亡家系 13 个; 家族性高胆固醇家系 6 个, 家族性高三酰甘油血症家系 9 个, 家族性混合型高脂血症家系 24 个。39 个家系中子一代人数占全部家系所有成员的比例为 63.2%, 父辈所占比例为 14.3%, 子二代所占比例为 22.5%。结论 最常见的家族性高脂蛋白血症是家族性混合型高脂血症家系; 血脂异常者中以子一代成员为主; 核心家系数量少, 不完整的非核心家系所占比例增加。

关键词: 家族性高脂蛋白血症; 家系特点; 甘肃

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)18-2437-02

Characteristics of familial hyperlipoproteinemia in Lanzhou*

Liu Weijuan¹, He Jinchun^{1,2△}, Wang Wei³, Zhao Li⁴, Zhou Lanxia⁴

(1. The First Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

3. School of Information Science and Engineering, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

4. Central Laboratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: **Objective** To investigate familial hyperlipoproteinemia and the features of familial hyperlipoproteinemia in Lanzhou. **Methods** Data were from previous studies on the subject. Families of hyperlipoproteinemia were screening, questionnaires were collected, physical examination and laboratory data of family members were also collected to analysis the characteristics of familial hyperlipoproteinemia. **Results** A total of 39 familial hyperlipoproteinemia families were enrolled in the study, including 280 family members. There were 15 core families, 11 single-parent families, and 13 orphaned families. There were 6 familial hypercholesterolemia families, 9 familial hypertriglycerides families, 24 mixed familial hyperlipidemia families. The children of the first generation accounted for 63.2% of the total number of people enrolled in the study, the father generation accounted for 14.3%, the children of the second generation accounted for 22.5%. **Conclusion** In the survey, the most common type of familial hyperlipidemia was mixed familial hyperlipidemia. The father generation was majority. The member of core families was less than incomplete families.

Key words: familial hyperlipoproteinemia; family characteristics; Gansu

家族性高脂蛋白血症属于原发性血脂代谢异常性疾病, 有多种类型的高脂蛋白血症, 不同类型的家族性高脂蛋白血症患病率不同, 并有不同的临床特点^[1-2]。目前兰州地区家族性高脂蛋白血症家系特点未见文献报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 调查资料来源于国家“十五”重大科技专项“重大疾病遗传资源的收集、保存与利用”子课题“Ⅱ、Ⅳ型遗传性高脂血症家系血标本收集及临床、异常流行病学研究”收集的Ⅱ、Ⅳ型遗传性高脂血症家系基本信息。家系基本信息包括家系成员基本信息、患者发病年龄、不同代际成员人数和年龄、家系类型。

1.2 血脂异常诊断标准^[3] 三酰甘油(TG)≥2.26 mmol/L, 总胆固醇(TC)≥6.22 mmol/L。

1.3 家系入选标准 家系中至少两名一级亲属(包括先证者)血脂异常, 排除继发性高脂蛋白血症。家族性高三酰甘油血症

(FHTG)家系^[4]: 同一家系中至少两名血缘亲属仅血清 TG 升高; 无继发性高脂蛋白血症。家族性混合型高脂血症(FCHL)家系^[5]: 同一家系中至少两名血缘亲属血清 TC 和(或)TG 升高, 家系中血缘亲属存在 TC 和 TG 两种血脂异常表型; 无皮肤黄色瘤; 排除继发性高脂蛋白血症。家族性高胆固醇血症(FH)家系^[5]: 同一家系中至少两名血缘亲属仅血清 TC 升高, 其中至少一名患者有皮肤黄色瘤; 无继发性高脂蛋白血症。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用两独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 家系筛选结果 按照 2007 年发布的《中国成人血脂异常防治指南》筛选出家族性高脂蛋白血症家系 39 个, 共 280 个家系成员。其中, 血脂异常患者 146 个。核心家系(父辈、子一代、子二代成员均健在)15 个(38.5%); 父母双亡家系(子一代

* 基金项目: 国家“十五”重大科技专项资助项目(2002DA711A028-17); 教育部科技基础平台建设资助项目(505015); 甘肃省自然科学基金资助项目(1308RJZA218); 甘肃省横向课题资助项目(2012620111000212)。 作者简介: 刘维娟, 女, 在读硕士研究生, 主要从事脂代谢异常疾病及机制的研究。△ 通讯作者, E-mail: jinchunhe@163.com。

和子二代成员健在)13 个(33.3%);单亲家系 11 个(28.2%)。

2.2 高脂蛋白血症的类型 筛选出的 39 个家系中,共有三种类型的高脂蛋白血症。FCHL 家系 24 个,占 61.5%(24/39);FHTG 家系 9 个,占 23.1%(9/39);FH 家系 6 个,占 15.4%(6/39)。

2.3 家系特点 39 个家系中共有父辈成员 40 人,子一代成员 177 人,子二代成员 63 人。子一代人数占全部家系所有成员的比例为 63.2%(177/280),父辈成员人数所占比例为 14.3%(40/280),子二代人数所占比例为 22.5%(63/280)。FCHL、FH、FHTG 三类家系的平均人数分别为 6.5、8.5 和 8.2 人。FCHL、FH 和 FHTG 家系患者最小年龄分别为 30、9 和 12 岁。三种家系不同代际患者的年龄比较见表 1,子二代 FCHL 家系与 FH 家系、FCHL 家系与 FHTG 家系患者两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);父辈、子一代、子二代患者的三种家系间其他的两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 三种家系不同代际患者平均年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)			
家系类型	父辈患者年龄	子一代患者年龄	子二代患者年龄
FCHL 家系	71.44±6.61	47.54±7.43	39.67±7.17
FH 家系	76.50±4.36	46.33±10.69	22.75±10.66*
FHTG 家系	75.00±4.36	46.73±5.23	25.00±7.58*

*: $P<0.05$,与 FCHL 家系比较。

3 讨 论

本次调查选取的高脂蛋白血症家系数与初次调查结束时选取的家系数不相符合,主要是由于两次入选血脂异常家系的诊断标准不一样。本课题初次调查以超过美国国家胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第三次指南(ATPⅢ)中的合适水平,即 $TC\geq 5.2\text{ mmol/L}$, $TG\geq 1.7\text{ mmol/L}$ 为诊断标准。本次调查以“2007 年中国成人血脂异常防治指南”为标准,与美国 ATPⅢ相比,2007 年中国成人血症异常防治指南中血脂异常 TC 和 TG 的标准较高,初次调查的高脂血症家系在本次调查中变成正常家系,因此在本次调查中筛选的家系比初次调查少。

国外调查 FCHL 为最常见的原发性高脂蛋白血症,其在人群中的患病率为 1%~2%^[6],在 60 岁以下患有冠心病患者中最常见^[6];FHTG 在一般人群中的患病率为 1/400~1/300^[4];纯合子 FH 在人群中的患病率为 1/100 万左右^[7],杂合子 FH 在人群中的患病率为 1/500 左右。在本次兰州地区家族性高脂蛋白血症家系调查中,也以 FCHL 家系最为常见, FHTG 家系次之, FH 家系最少,与上述文献报道相符。

FH 家系一般在儿童时期就有 TC 水平的升高^[8],在本次家系调查中 FH 家系患者最小发病年龄为 9 岁,晚于文献^[8]的报道,可能与收集的家系数较少有关。FHTG 家系患者的发病年龄并没有明确报道, Tullu 等^[9]曾经报道 1 例 8 月龄的婴幼儿患有 FHTG。本课题中 FHTG 家系患者最小发病年龄为 12 岁,晚于该文献报道的患者发病年龄,既可能与兰州地区 FHTG 家系患者发病较晚有关,也可能与本课题组所调查的家系数量较少有关。FCHL 家系患者发病年龄较晚,本次调查中 FCHL 家系患者最小发病年龄为 30 岁,与文献^[4]报道年龄相近。三种家系同一代患者年龄相比较也发现, FCHL 家系

子二代患者的平均年龄高于其他两种家系。赵水平^[4]曾报道了三种家系的发病年龄, FH 家系和 FHTG 家系发病早,可在 20 岁前患病, FCHL 家系一般患病较晚,在 20 岁前不会发生高脂蛋白血症。本次调查中 FH、FHTG 及 FCHL 三种家系患者的最小发病年龄分别为 9、12 及 30 岁,发病年龄与文献报道相符。

兰州地区家族性高脂蛋白血症家系血脂异常的特点包括:(1)以子一代成员为主,父辈和孙辈人数偏少;(2)核心家系数量少,不完整的非核心家系所占比例更大。本次调查中,家系子一代成员多来源于多子女的大家庭,因此子一代人数较多;子二代成员多来源于实行计划生育后的独生子女家庭,因此子二代人数减少。

家系成员去世或家系成员在外工作或求学使家系基本信息不完整,临床资料及血标本收集困难。核心家系拥有完整的遗传信息,家系中每一个老人去世,意味着所携带遗传信息的永远丢失。家系收集工作(临床资料及标本的收集)及大家系的收集对于发现易感基因具有重要意义。目前,我国家系研究工作亟待开展,应对家系收集工作予以重视,抢救性收集包括家族性高脂蛋白血症家系在内的家族性疾病的遗传资源,建立相应的家系遗传资源标本库和临床资料库。临床医师对就诊的门诊、住院及体检患者中有血脂异常等家族性聚集异常者,要告知患者其危害,询问其家系情况并建议其亲属进行检查。如果属于家族性疾病,应及时收集家系资料,并妥善保存临床资料和标本,以便于开展进一步的研究。

参考文献

[1] Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia[J]. *Nutrients*, 2013, 5 (3): 981-1001.

[2] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 3956-3964.

[3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.

[4] 赵水平. 临床血脂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 130-169.

[5] Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(2): 274-282.

[6] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 2969-2989.

[7] Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(4): 214-225.

[8] 代艳芳, 潘晓冬, 孙立元, 等. 家族性高胆固醇血症患者二例的 LDLR 基因复合杂合新突变分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34 (5): 454-458.

[9] Tullu MS, Advikar AV, Ghildiyal RG, et al. Familial hypertriglyceridemia[J]. *Indian J Pediatr*, 2008, 75(12): 1257-1258.

(收稿日期: 2014-03-08)