

家族性高β脂蛋白血症b型一例及其家系报告

生物学教研室 蒋左庶
第二附属医院内科 唐海江

家族性高脂蛋白血症 (Familial hyperlipoproteinemia) 是高脂血症中并非罕见的一类疾病,在临床上除高血脂为其主症外,往往伴有扁平状黄瘤、疹状黄瘤、肌腱黄瘤、皮下结节状黄瘤、视网膜脂血症、青年角膜弓、高尿酸酸及早年动脉粥样硬化等症多种的表现。过去家族性高脂蛋白血症的分类较混乱,自从1965年 Fredrickson 等⁽¹⁾根据改良的纸电泳法所得到的脂蛋白图谱,结合全面脂质分析,将本症分为五种类型,引起人们的重视。1970年在日内瓦召开的一次国际会议上公布了一个暂时通用的分型系统⁽²⁾。

现将我院收治的一例家族性高β脂蛋白血症 b 型及其家系报告如下。

病历摘要

徐××,男,24岁,江苏省盐城县人,汉族,农民。1978年9月5日入院,住院号 113918。

患者因心慌、气短、胸痛二月余入院。体格检查:体温、脉搏正常,血压 140/80 毫米汞柱。发育营养中等,手指、腕、肘、膝、臀部等伸侧皮肤有黄瘤,臀部大腿有皮下结节。右胸皮肤色素沉着。眼睑、结膜无异常。角膜上下有老年环(青年角膜弓 Lipoid arcus of the Cornea)。耳郭外表面有黄瘤。颈部两颈总动脉区可触及收缩期震颤。心脏视诊心尖搏动位于左锁骨中线内第四肋间,范围 4 厘米,无心前区隆起。心脏触诊心尖搏动位于左锁骨中线内 0.5 厘米,第四肋间隙可触及心尖抬举状冲动。主动脉瓣区可触及收缩期细震颤。叩诊心浊音界扩大,听诊于心尖部、肺动脉区和主动脉瓣区均可闻及Ⅱ~Ⅳ级收缩期杂音,并向颈部、左侧腋下传导, A₂>P₂,无心包摩擦音。血管系可疑水冲脉,股动脉未闻及枪击音,桡动脉有硬化感。腹平软。未触及包块,肝脾未及。外阴

正常,肛门周围皮肤有黄瘤。

化验检查:血、尿、粪常规及尿糖阴性,血糖 7.4 毫克/毫升。免疫球蛋白阴性。血清外观基本澄清,无乳糜粒,胆固醇 665 毫克/100 毫升,甘油三酯 110 毫克/100 毫升。肾功能正常。脂蛋白电泳β带深染,α带和前β带浅染。β脂蛋白定量为 900 毫克%。

心电图:提示为 L-G-L 综合征,右心室肥厚。

超声心动图:室隔增厚达 16 毫米,室隔和左室后壁之比为 1.6:1,二尖瓣呈“双峰”型,左室流出道无异常。提示为非梗塞型肥厚性心肌病,主动脉狭窄改变。

家系调查:

患者有兄弟六人,除一弟也患有黄瘤外,余均健康。父母无近亲婚配史。母亲健康,父亲 46 岁,高血压病(160/100 毫米汞柱),但无黄瘤,查血清放置后外观也基本澄清,胆固醇 445%,甘油三酯 127%,脂蛋白电泳β区深染,β脂蛋白定量为 780%,眼底动脉 I° 硬化,心脏听诊收缩期杂音 I~II 级,主诉常有心绞痛发作。祖母健在,祖父早年因病突然死亡。外祖父母均健在(见图)。

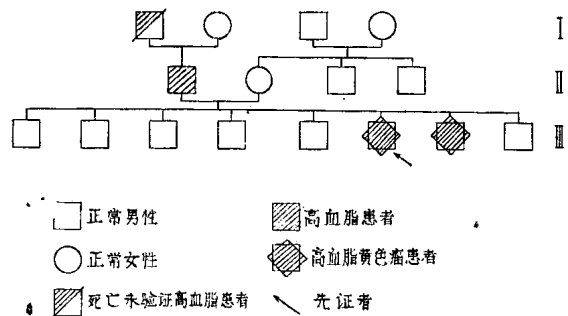


图:高β脂蛋白血症b型家系

讨论

(一) 高脂蛋白血症从病因学的角度来说可以分为原发性和继发性两大类,继发性高

脂蛋白血症可因甲状腺机能低下、糖尿病、肾病综合征、肝病等引起；原发性高脂蛋白血症是由于脂质和脂蛋白代谢的先天性缺陷在某些环境因素的诱发下引起的^(3 4)。

家族性高脂蛋白血症分为五种类型。依据其发病年龄、临床症状和体征等可予以鉴别⁽³⁾（见表一）。

表 1 五类家族性高脂蛋白血症的鉴别

类 型	名 称	遗 传 方 式	发 病 年 龄	黄 瘤			血 管 病 变	家 族 性 糖 尿	角 膜 环	肝 脾 肿 大	腹 痛	糖 耐 量 异 常	高 尿 酸 血 症	骨 髓 泡 沫 细 胞	视 网 膜 脂 肪 血 症
				腱 性	结 节 性	发 疹 性									
I	家族性高乳糜血症	AR	<10岁	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
II	家族性高 β 脂蛋白血症	ID	<30岁	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
III	家族性高 β 高前 β 脂蛋白血症	AD	成人	+	+	±	+	+	+	-	-	+	+	+	+
IV	家族性高前 β 脂蛋白血症	AD	成人	-	-	±	+	+	-	±	-	+	-	+	+
V	家族性高乳糜高前脂蛋白血症	AD或AR	成人	±	-	+	±	+	-	±	+	+	-	+	+

家族性高脂蛋白血症各类型的电泳图谱：

I型乳糜微粒深染， β 带正常，前 β 中染， α 轻染；II型无乳糜， β 带深染，前 β 和 α 轻染；III型无乳糜，但为宽 β ， α 轻染；IV型无乳糜， β 带正常，前 β 深染， α 轻染；V型乳糜深染，前 β 深染可拖尾至原点， α 带轻染。

本文报告的病例，其发病年龄小于30岁，有腱性和结节性黄瘤、血管病变及青年角膜弓等临床症状，结合血脂分析应为II型家族性高脂蛋白血症。

II型家族性高脂蛋白血症又称家族性高 β 脂蛋白血症，为家族性高脂蛋白血症中常见的一类。II型又有IIa和IIb两个亚型，其临床表现基本相同，但生化特点不同。IIa型血清外观完全澄清，IIb型血清外观澄清或微浊；IIa型胆固醇显著升高，而甘油三酯正常，脂蛋白电泳可见 β 带深染，前 β 带不见或染色正常，而IIb型胆固醇显著升高和甘油三酯也轻度至中度升高，脂蛋白电泳 β 深染和前 β 浅染。本病例胆固醇为665mg%，甘油三酯为110mg%，脂蛋白电泳 β 深染， α 和前 β 染色正常，故应为IIb型高 β 脂蛋白血症。

(二) 高脂蛋白血症中原发性的家族性高脂蛋白血症为单基因遗传病，而继发性的

脂蛋白血症为多基因系统控制的，家族性高脂蛋白血症比非单基因高脂蛋白血症形成心肌梗塞有更大的危险性⁽⁶⁾。

关于家族性高脂蛋白血症的遗传问题，各类型各不相同。I型是罕见的家族性高脂蛋白血症，属于常染色体隐性遗传疾病(AR)，多发生在两近亲婚配的杂合子中；II型是以不完全常染色体显性遗传方式(ID)遗传的，是常见的高脂蛋白血症；III型比较少见，按Fredrickson分类为II型和IV型的中间型。Matthews⁽⁷⁾认为III型和IV型一样，都属于常染色体显性遗传(AD)，但近年来也有人认为是隐性遗传⁽²⁾；IV型是比较常见的，常染色体显性遗传为大家所公认；V型也很少见，是I型和IV型的复合，有明显的显性遗传家系，也有报告为隐性遗传⁽⁵⁾。

本文报告的病例为IIb型患者，其胞弟也为同样临床表现的本病患者。追溯其家史，可见父亲也患有高血脂症，但无黄瘤；祖父壮年时突然亡故，也可疑为高血脂症、冠心病心肌梗塞所致，但没有黄瘤发生。再追问母系情况，均健在，无类似病例发生。因此，本文患者的高脂蛋白血症是明显的常染色体显性遗传，但为什么患者的父亲没有发生黄瘤？可能用同一基因型的不同表现度(expressivity)来解释比用

基因的完全显性和不完全显性解释更为恰当。

当然,也有认为家族性高脂蛋白血症Ⅱa和Ⅱb的遗传方式并不完全相同。Ⅱa是符合不完全显性遗传的,纯合子(HH)表现为血清胆固醇升高,眼睑有黄斑瘤,肘、膝、臀部有结节性黄瘤,20岁前即患冠心病;而杂合子(Hh)30岁时有5%患冠心病,50岁时56%患冠心病,60岁时有85%患冠心病,但均无黄瘤表现,而Ⅱb型的遗传方式仍不很清楚⁽⁸⁾。

小 结

报告了一例家族性高 β 脂蛋白血症b型黄瘤患者及其家系,并对家族性高脂蛋白血症的临床表现、脂蛋白电泳图型和高脂蛋白血症的分型问题作了简要的阐述,关于家族性高脂蛋白血症各类型,特别是Ⅱ型的遗传方式也进行了初步的探讨。Ⅱb型家族性高脂蛋白血症究竟是单个多效基因的不同表现度所以临床上才有黄瘤的有无,还是单个显性基因的纯合、杂合所致,尚待进一步的研究。

参 考 文 献

1. Fredrickson DS, et al: The metabolic basis of inherited disease, McGraw-Hill Book Co, New York P. 429—485, 1966.
2. 庄汉忠: 高脂血症和高脂蛋白血症, 内科主任、主治军医进修班讲稿选编(内部资料), 南京军区卫生部。P. 595-624, 1976.
3. Hazzard WR, et al: Abnormal lipid composition of chylomicrons in broad- β disease (Type III hyperlipoproteinemia), J Clin Invest 49:1853, 1970.
4. Schumaker VN, et al: Circulating lipoproteins, Ann Rev Biochem 38:118, 1969.
5. 荻田喜一: 脂质代谢异常症, 遗传生化学 I. P. 115—118, 中山书店, 东京 1973.
6. Boman H, et al: Familial hyperlipidemia in 95 randomly ascertained hyperlipidemic men, Clin Genet 8(1):108, 1978.
7. Matthews RJ et al: Type III and IV familial hyperlipoproteinemia, Amer J Med 44:188, 1968.
8. 李璞等: 高脂蛋白血症Ⅱ型, 医学遗传学纲要, 154页, 人民卫生出版社, 北京1980.