

· 病例报告 ·

家族性高胆固醇血症纯合子的中西药物治疗
对比研究报告 1 例*王瑾瑜¹ 辛 华¹ 刘 军³ 邵念方² 胡维诚¹

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)属于Ⅱa型高脂蛋白血症,为一种常染色体显性遗传性疾病,是引起严重动脉粥样硬化的一个重要原因。其临床表现主要为血胆固醇,尤其是低密度脂蛋白胆固醇明显增高,皮肤及腱黄瘤和早发冠心病。随着FH患者发生冠心病的年龄明显提前,有关FH的研究成为近几年的一个热点。本文在对1例FH纯合子进行临床及低密度脂蛋白受体(LDL-R)研究的基础上,运用中西医结合的方法,对该患者进行了较为成功的治疗尝试,从而为该病的治疗提供了一个新的思路。

病历简介 患者,男,8岁,因皮下结节并进行性增多8年,心前区疼痛2年,于1997年12月2日就诊。患儿自出生时便发现骶尾部有一绿豆粒大小皮下结节,色淡黄,边缘清晰,质略韧,增长缓慢。1岁后身体其他部位逐渐长出多个皮下结节,累及手、足掌指(趾趾)、指指(趾趾)关节,腕、肘、膝、腘窝、颈后、眼睑等处易受摩擦的皮肤,呈对称性分布,不伴疼痛等不适感,关节活动无明显受限。患者体格、智力发育未受影响,少患感染性疾病。近2年来患者感到活动后心前区疼痛,休息数分钟即可缓解,日常活动可耐受。近1年来多次因急性心肌缺血住院治疗。

体格检查: T 36.5℃, P 90次/min, R 26次/min, Bp 90/45mmHg,发育正常,营养中等,精神好,神志清。无皮疹、皮肤出血点,眼睑、颈后、肘、腕、掌指关节、指指关节、臀部、膝、腘窝、跖趾关节等多处有对称性分布的结节,大小不一,多为数个黄豆粒至花生米大小的结节成簇出现,高出皮面,色桔黄,边缘清,质韧,无皮肤红肿,无触痛。表浅淋巴结未及肿大,头颅无畸形。巩膜无黄染,双眼可见角膜弓。胸廓无畸形,双肺呼吸音清。心前区无隆起,未及震颤,心尖搏动于第五肋间左锁骨中线稍内侧最清晰。心相对浊音界无扩大,心率90次/min,各瓣膜听诊区均可闻及粗糙的吹风样3/6级收缩期杂音,以主动脉瓣区、二尖瓣区最明显,向颈部、腋后传导,第1心音不清,第2心音稍亢进,无毛细血管搏动征、枪击音及水冲脉。颈部两侧、左背部、腹部及双腹股沟处均可闻及较粗糙的非连续性的血管杂音。腹平软,肝脾未及肿大。四肢关节无红肿,活动可舌质暗红,苔白,脉细涩。

实验室检查: 在患儿、患儿父母及祖父母三代中共检查了22人,检查项目为皮肤黄瘤、角膜环、冠心病史、血脂[常规酶学方法分析,包括血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]和血压。在患儿父母一代中有3人因居住在外地未能查体,另有5人系配

偶,无必要查体。为从细胞分子水平揭示该病病因从而有利于治疗,本例又做了成纤维细胞的低密度脂蛋白受体(LDL-R)分析:取健康儿童空腹血清,按照低温序列超速离心法⁽¹⁾制备低密度脂蛋白(LDL)及无脂血清(LPDS)。取患儿及健康人前臂一小块皮肤,用贴块法做成纤维细胞的原代培养,5~15代时用于实验。参照Iodogen法⁽²⁾,用¹²⁵I标记LDL,以受体的放射性配体结合分析技术⁽³⁾,定量测定LDL-R对¹²⁵I-LDL的结合、内移及降解量,用以表示LDL-R的功能。结果:(1)在患儿眼内眦部、颈后、肘部、髌骨和臀部可见多个条纹及片状黄瘤,取活检发现其位于真皮层和皮下组织,由富含脂质的细胞聚集而成,没有明显的纤维结缔组织被膜,细胞间有丰富的纤维结缔组织。(2)听诊发现各瓣膜区均可闻及粗糙的吹风样3/6级收缩期杂音,以主动脉瓣区和二尖瓣区最明显。心脏二维超声心动图及彩色多普勒显示升主动脉内斑块、主动脉瓣上中度狭窄及二尖瓣返流,脉冲多普勒显示主动脉狭窄处血流速度增高为PFV(Pulse flow velocity)206cm/s。(3)血脂检查:患儿血清外观透明,脂蛋白电泳β带深染。TC 21.3mmol/L, TG 1.2mmol/L, HDL-C 0.8mmol/L, LDL-C 19.6mmol/L。(4)LDL-R分析结果:见表1。患儿的高亲和性结合为健康人的78.2%,高亲和性内移和降解分别为健康人的4.9%及1.7%。说明患儿的LDL受体缺陷在于其编码内移及降解功能区域的基因发生突变所致。

表1 健康人与纯合子FH患儿皮肤成纤维细胞
LDL-R功能比较 (ng/mg细胞蛋白)

	¹²⁵ I-LDL结合		¹²⁵ I-LDL内移		¹²⁵ I-LDL降解	
	总量	高亲和性	总量	高亲和性	总量	高亲和性
健康人	78.0	66.5	501.0	298.0	1982.0	1680.5
患儿	61.0	52.0	70.0	14.5	112.5	28.5

系谱分析:患儿家族22个成员的检查结果见表2,其中3人有角膜环(I1, I4和Ⅲ7);1人患高血压(I4);2人患冠心病(I4和Ⅲ7)。根据FH纯合子(Ⅲ7)患儿的存在以及血脂测定结果,有11人(I1、I4、Ⅱ1、Ⅱ3、Ⅱ9、Ⅱ10、Ⅱ11、Ⅲ1、Ⅲ4、Ⅲ6和Ⅲ9)血浆胆固醇达到FH杂合子标准⁽⁴⁾。根据TC值绘制系谱图,见图1。

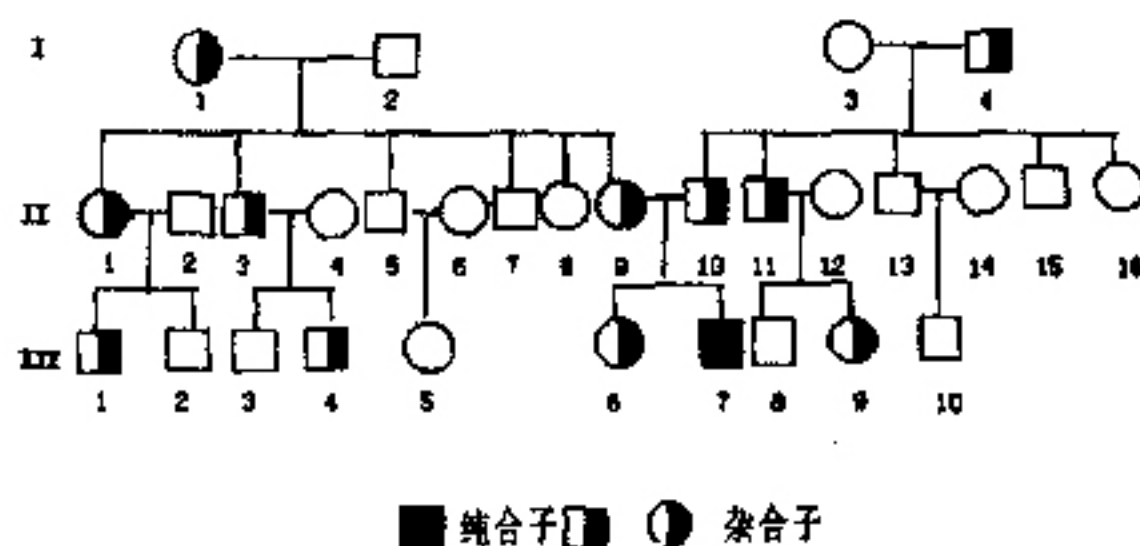


图1 根据血清胆固醇绘制的图谱

* 山东省自然科学基金资助项目(No. Y98C11040)

1. 山东医科大学(济南 250000); 2. 山东中医药大学附属医院; 3. 湖北省天门市第一人民医院

表 2 患儿家族成员检查结果 (mmol/L)

No	年龄(岁)	TC	TG	HDL-C	LDL-C
I 1	67	7.29	1.61	1.60	5.00
I 2	66	4.88	1.56	1.50	3.00
I 3	64	5.37	0.60	1.50	3.20
I 4	64	8.17	1.74	1.20	5.00
II 1	50	7.07	2.25	1.06	3.12
II 3	44	7.52	1.81	0.92	4.88
II 5	40	5.50	1.35	1.30	3.45
II 9	35	7.21	1.11	1.50	5.40
II 10	38	7.20	1.30	1.20	5.50
II 11	41	10.20	2.81	1.50	7.50
II 13	32	5.32	1.43	1.57	3.23
II 15	24	3.89	1.19	1.84	2.40
III 1	21	6.36	1.20	1.50	3.38
III 2	17	4.45	0.95	1.10	3.04
III 3	17	5.30	1.10	1.24	3.15
III 4	6	6.58	1.71	0.85	4.28
III 5	12	4.85	1.18	1.23	3.00
III 6	11	6.38	0.35	1.40	4.20
III 7	7	21.30	1.20	0.80	19.60
III 8	13	5.00	0.90	1.13	3.40
III 9	8	7.20	1.20	1.40	4.01
III 10	7	4.30	1.27	1.42	2.87

诊断: 中医: 胸痹(肝肾阴虚, 痰瘀内阻); 西医: 家族性高胆固醇血症。

治疗方法 采用中西医结合自身对比治疗。首先采用 Simvastatin(辛伐他汀, 美国默沙东公司馈赠), 用法: 第 1、2 周每天 10mg, 第 3、4 周每天 20mg, 第 2 个月每天 30mg, 第 3 个月每天 30mg, 每天 1 次, 睡前服用。停药 Simvastatin 1 个月后, 服用中药调脂血泰丸(主要成分: 柴胡 24g 郁金 15g 制首乌 30g 决明子 30g 生大黄 10g 制水蛭 5g 茵陈 30g 生山楂 24g 荷叶 10g, 共为细末, 泛水为丸, 如绿豆大, 山东中医药大学附属医院中药制剂室研制), 每次 10g, 每天 3 次, 饭后服用, 连服 3 个月。Simvastatin 治疗 3 个月后, 患儿 TC 由 19.18mmol/L 降为 15.20mmol/L, 降低 20.75%; LDL-C 由 18.25mmol/L 降为 10.28mmol/L, 降低 43.67%。调脂血泰丸治疗 3 个月后, 患儿 TC 由 19.35mmol/L 降为 14.20mmol/L, 降低 26.61%; LDL-C 由 18.38mmol/L 降为 10.80mmol/L, 降低 41.24%。

以后患儿坚持服用调脂血泰丸, 随访 1.5 年, 未见血脂上升, 且有平缓下降趋势, 心肌缺血未再发作, 同时还发现黄色瘤亦未再增长。

讨论 儿童时期任何年龄血胆固醇高于 6.2mmol/L 即为不正常^[5]。根据患儿临床表现及系谱分析, 患儿为 FH 纯合

子的诊断可以成立^[4]。

FH 的发病机理为编码 LDL 受体的基因发生突变, 导致 LDL 受体功能缺陷所致。与 LDL 受体功能缺陷对应的基因突变有五类: 无效等位基因、转运缺陷等位基因、结合缺陷等位基因、内在化缺陷等位基因和再循环缺陷等位基因^[6]。本研究测得的结果显示为 LDL 受体结合功能正常, 但内移及降解功能均显著低于健康人, 属于 IV 类及 V 类基因突变, 这是由于 LDL 受体胞浆尾区域的基因突变, 导致受体不能聚于被覆陷凹, 也就不能运输 LDL 进入细胞所致^[7]。

Simvastatin 是目前治疗 FH 首选的药物, 它是胆固醇合成中的限速酶——羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的竞争抑制剂。该类药通过抑制内源性胆固醇的合成, 诱发 LDL 受体表达增强, 从而降低血浆胆固醇。中医学认为本病属肝肾阴虚, 痰瘀内阻, 治法以滋肾养肝, 化痰祛瘀, 通便泻浊为主。调脂血泰丸中郁金、茵陈、大黄和山楂等均有不同程度的降低血浆 TC 及 LDL-C、减少脂质沉积和减轻动脉粥样斑块形成的作用。根据前面对受体进行的研究, 我们推测其对本例患儿可能是直接或间接通过增强 LDL 受体的内移及降解功能来降低血浆胆固醇, 其作用与 Simvastatin 相似, 从而为该病的治疗提供了一个新的思路。

参 考 文 献

1. 蔡海江, 范乐明, 杨绍文. 人血清脂蛋白的序列超速离心. 南京医学院学报 1983;3(1):42—44.
2. Philip RPS, Charles M, Jane EC S, et al. Iodination of protein, glycoproteins and peptides using a solid-phase oxidizing agent, 1, 3, 4, 6-tetrachloro-3 α , 6 α -diphenyl glycoluril (Iodogen). Anal Biochem 1981;117(1):136—146.
3. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of LDL by cultured human fibroblast. J Biol Chem 1974;249(16):5153—5162.
4. 方 圻. 现代内科学. 下卷. 北京: 人民军医出版社, 1995: 2861—2862.
5. 诸福棠, 吴瑞萍, 胡亚美, 等. 实用儿科学. 下册. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 2709.
6. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet. 1990;24:133—170.
7. Davis CG, Van Driel IR, Russell DW, et al. The LDL receptor: Identification of amino acids in cytoplasmic domain required for rapid endocytosis. J Biol Chem 1987; 262(9): 4075—4082.

(收稿: 1999-06-08 修回: 2000-03-15)