

论著·临床研究

基于垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法的家族性高三酰甘油血症家系血脂亚组分分析

何志洁¹, 何津春^{1,2}, 张燕培¹, 王耀东¹, 王占科³

1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730013; 2. 兰州大学第一医院检验科, 兰州 730013; 3. 宁波美康盛德医学检验所, 宁波 315105

[摘要] **目的**·分析家族性高三酰甘油血症 (familial hypertriglyceridemia, FHTG) 家系成员血脂亚组分的特征。**方法**·收集兰州大学第一医院 1 个符合 FHTG 家系诊断标准的 FHTG 家系, 纳入该家系 13 位成员, 根据家系成员三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 水平是否升高 (≥ 2.26 mmol/L) 分为高 TAG 组 ($n=7$) 和对照组 ($n=6$)。通过面对面的调查, 收集家系成员的年龄、性别、身高、体质量、体质量指数 (body mass index, BMI)、腰围、生活习惯及病史等一般资料, 并根据调查结果绘制家系系谱图。家系成员空腹 8~12 h 后, 采集外周静脉血样本进行生化项目检测, 并采用垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法 (vertical auto profile, VAP) 测定研究对象血清血脂亚组分, 主要包括 TAG、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、低密度脂蛋白 [low-density lipoprotein, LDL]、极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL)、极低密度脂蛋白 3 (very-low-density lipoprotein 3, VLDL₃)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、高密度脂蛋白 2 (high-density lipoprotein 2, HDL₂)、高密度脂蛋白 3 (high-density lipoprotein 3, HDL₃)、中间密度脂蛋白、脂蛋白残粒、脂蛋白 a、非高密度脂蛋白; VAP 基于 LDL 最大时间值分析 LDL 密度模式。用垂直脂蛋白图谱法 (vertical lipoprotein profile, VLP) 检测研究对象血清低密度脂蛋白颗粒 (low-density lipoprotein particle, LDL-P)。采用独立样本 *t* 检验比较对照组和高 TAG 组血脂亚组分水平的差异。**结果**·FHTG 家系高 TAG 组的身高、体质量、BMI 和腰围显著高于对照组 ($P=0.022$, $P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.000$)。2 组间性别差异有统计学意义 ($P=0.029$), 年龄差异无统计学意义 ($P=0.561$)。高 TAG 组 TAG、VLDL、VLDL₃、LDL-P 水平均高于对照组 ($P=0.003$, $P=0.033$, $P=0.020$, $P=0.043$), HDL-C、HDL₂、HDL₃ 水平均低于对照组 ($P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.001$)。高 TAG 组 LDL 密度模式均为小而密, 而对照组 LDL 密度模式为混合或大而疏。其他指标之间的差异没有统计学意义。**结论**·除临床常用的 TAG、HDL-C 外, VLDL、VLDL₃、LDL-P、小而密 LDL、HDL₂、HDL₃ 有望成为 FHTG 诊断和治疗的指标。

[关键词] 家族性高三酰甘油血症; 垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法; 血脂亚组分; 三酰甘油; 心血管疾病

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.010 **[中图分类号]** R589.2 **[文献标志码]** A

Analysis of lipoprotein subclasses of family with familial hypertriglyceridemia based on VAP method

HE Zhijie¹, HE Jinchun^{1,2}, ZHANG Yanpei¹, WANG Yaodong¹, WANG Zhanke³

1. First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 2. Clinical Laboratory, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 3. Ningbo Meikang Shengde Medical Laboratory, Ningbo 315105, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the characteristics of lipoprotein subclasses of family members with familial hypertriglyceridemia (FHTG). **Methods**·A FHTG family with 13 members meeting the diagnostic criteria of the FHTG family was

[基金项目] 国家“十五”重大科技专项 (2002BA711A08-17); 甘肃省自然科学基金 (1308RJZA218); 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2017-50); 甘肃省戒毒管理局横向委托课题 (2014-02); 甘肃省功能基因组与分子诊断重点实验室开放课题 (2016-001)。

[作者简介] 何志洁 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: hezhj16@lzu.edu.cn。

[通信作者] 何津春, 电子信箱: jinchunhe@163.com。

[Funding Information] National Science and Technology Major Project of the Ministry of Science and Technology of China during the “10th Five-Year Plan” (2002BA711A08-17); Natural Science Foundation of Gansu Province (1308RJZA218); Research Project of Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (GZK2017-50); Horizontally Commissioned Project of Gansu Drug Rehabilitation Administration (2014-02); Open Project of Gansu Provincial Key Laboratory of Functional Genomics and Molecular Diagnosis (2016-001).

[Corresponding Author] HE Jinchun, E-mail: jinchunhe@163.com.

collected at the First Hospital of Lanzhou University. They were divided into the high triacylglycerol (TAG) group (7 persons) and the control group (6 persons) according to whether the level of TAG of the family members increased (≥ 2.26 mmol/L). Through the face-to-face investigation, age, gender, height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, living habits and medical history and other general information of each member were collected. Based on the survey results, a family tree was drawn. After 8–12 h in abrosia, peripheral venous blood samples of the family members were collected for biochemical testing. The vertical auto profile (VAP) was used to determine the serum lipoprotein subclasses of the study subjects, including TAG, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), very low-density lipoprotein 3 (VLDL₃), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), high-density lipoprotein 2 (HDL₂), high-density lipoprotein 3 (HDL₃), intermediate-density lipoprotein, remnant-like lipoprotein particle, lipoprotein a and non-high-density lipoprotein. The LDL pattern was obtained by VAP method based on the analysis of LDL max time value. The vertical lipoprotein profile (VLP) was used to determine the serum low-density lipoprotein particle (LDL-P) of the study subjects. The levels of lipoprotein subclasses between the control group and the high TAG group were compared by independent sample *t* test. **Results** Compared with the control group, the high TAG group in FHTG pedigree had remarkably higher levels of height, weight, BMI and waist circumference ($P=0.022$, $P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.000$). There was statistical significance in gender difference between the two groups ($P=0.029$), but there was no significant difference in age ($P=0.561$). Compared with the control group, the high TAG group had remarkably higher levels of TAG, VLDL, VLDL₃ and LDL-P ($P=0.003$, $P=0.033$, $P=0.020$, $P=0.043$), and remarkably lower level of HDL-C, HDL₂ and HDL₃ ($P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.001$). The LDL pattern in the high TAG group was small and dense, while the LDL pattern in the normal control group was mixed or large and sparse. There were no significant differences between other indicators. **Conclusions** In addition to the TAG and HDL-C commonly used in clinical practice, VLDL, VLDL₃, LDL-P, small and dense LDL, HDL₂ and HDL₃ are expected to become the indicators for FHTG diagnosis and treatment.

[Key words] familial hypertriglyceridemia (FHTG); vertical auto profile (VAP); lipoprotein subclasses; triacylglycerol (TAG); cardiovascular disease

家族性高三酰甘油血症 (familial hypertriglyceridemia, FHTG) 是以三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 合成增加为特征的常染色体显性遗传病, 可导致过量的富含 TAG 的极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL) 颗粒产生, 成年人发病率为 5%~10%^[1-2]。FHTG 患者血清 TAG 水平通常为 2.26~7.91 mmol/L (200~700 mg/dL)^[3], 然而, 由于 TAG 水平受饮食和时间等因素的影响, 在正常生理状态下处于波动状态, 所以同一个体在多次测定时, TAG 值可能有较大差异^[4]。因此, 仅依靠患者血脂水平、个人病史及家族史等临床资料进行 FHTG 的诊断存在一定的误诊率, 所以有必要联合其他标志物进行辅助诊断。垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法 (vertical auto profile, VAP) 基于经典的超速离心法, 将主要类别的脂蛋白分离为各自的亚组分; 该技术最大限度地保留脂蛋白原始的颗粒状态, 较为真实地反映出血浆脂蛋白的分布状态, 是脂蛋白分离的参考方法^[5]。本研究应用 VAP 对一个 FHTG 家系的成员进行血脂亚组分的测定, 以期找到新的可用于 FHTG 诊断和鉴别诊断的指标, 从而为 FHTG 的早期诊断和筛查提供新手段。

1 对象与方法

1.1 纳入标准

根据 FHTG 家系诊断标准^[6]: 包括先证者在内, 家系中至少有 2 个一级亲属血清 TAG ≥ 2.26 mmol/L, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) < 5.18 mmol/L; 家族其他成员中无其他类型的高脂蛋白血症。

1.2 研究对象及分组

收集兰州大学第一医院 1 个符合 FHTG 家系诊断标准的 FHTG 家系。该家系来源于国家“十五”重大科技专项“重大疾病遗传资源的收集、保存与利用”的子课题“II、IV 型遗传性高脂血症家系血标本收集及临床流行病学研究”(2002BA711B08-17) 的积累, 均已排除因内分泌疾病等继发性因素导致 TAG 升高的家系成员。纳入研究的家系成员共 3 代 13 人: FHTG 患者 7 人, 血脂正常 6 人; 男性 7 人, 女性 6 人。根据 TAG 是否升高 (≥ 2.26 mmol/L), 将家系成员分为高 TAG 组 ($n=7$) 和对照组 ($n=6$)。

1.3 临床资料收集

通过对家系成员身高、体质量、腰围等一系列指标的检测, 填写“家系调查表”, 同时收集家系成员

的年龄、性别、生活习惯及病史等一般资料,并计算体质质量指数(body mass index, BMI)。

1.4 检测方法

抽取13位家系成员空腹血5 mL,低速离心 $2\,533\times g\,5\,\text{min}$ 后将血清分为2份。1份血清标本于2 h内在兰州大学第一医院使用美国Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪进行生化项目(血脂、血糖、肝功能、肾功能)检测。另1份血清标本经 $2\sim 8\,^{\circ}\text{C}$ 的冷链运输至宁波美康盛德医学检验所采用VAP检测血脂亚组分^[5,7]。

1.4.1 生化指标检测 血脂检测指标包括TC、TAG、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白A I (apolipoprotein A I, apo A I)、载脂蛋白B (apolipoprotein B, apo B)、脂蛋白a [lipoprotein (a), Lp (a)]。LDL-C、HDL-C的检测使用美国Beckman Coulter公司配套原装试剂,TC、TAG、apo A I、apo B、Lp (a)的检测使用北京九强生物技术有限公司测定试剂盒。

1.4.2 血脂亚组分检测 在特制的梯度介质内将血浆快速垂直离心后,得到脂蛋白分层的样本。随后将离心后的样本放在血脂亚组分检测仪(MS-V600)上,仪器将离心管的底部戳破,分层的脂蛋白从离心管底部流下来,并依次与胆固醇试剂反应,获得连续的脂蛋白胆固醇检测图谱。通过软件计算出每种脂蛋白胆固醇的含量,包括TC、TAG、LDL-C、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、VLDL、极低密度脂蛋白3(very-low-density lipoprotein 3, VLDL₃)、HDL-C、高密度脂蛋白2(high-density lipoprotein 2, HDL₂)、高密度脂蛋白3(high-density lipoprotein 3, HDL₃)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)、脂蛋白残粒(remnant-like lipoprotein particle, RLP)、非高密度脂蛋白(non-high-density lipoprotein, non-HDL)。基于LDL最大时间值分析LDL密度模式:小而密LDL(B型)对应的时间($\leq 115\,\text{s}$),大而疏LDL(A型)对应的时间($\geq 118\,\text{s}$),中间密度(A/B型)介于两者之间^[5]。在生化仪上使用胶乳增强免疫比浊法测定Lp (a)浓度。

利用垂直脂蛋白图谱法(vertical lipoprotein profile, VLP)检测低密度脂蛋白颗粒(low-density lipoprotein particle, LDL-P),利用垂直梯度超速离心法分离各类脂蛋白,随后利用位于VLP分析仪上的检测器,通过检测器的多角度激光散射来测定LDL组分中的LDL-P浓度。

使用MS-V600型VAP血脂亚组分检测仪(江西美康盛德生物科技有限公司)检测IDL、VLDL₃等指标,使用MS-V800型血脂颗粒检测仪(江西美康盛德生物科技有限公司)检测血清LDL-P。血脂亚组分、Lp (a)和LDL-P检测所需试剂盒及其配套检测设备均为该公司产品。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对资料进行统计分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行2组间比较;定性资料以 $n(\%)$ 表示,采用Fisher确切概率法进行2组间比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 家系系谱图

根据临床资料绘制FHTG家系系谱图,见图1。对照组:II 1、II 2、II 3、II 5、II 7、III 6。高TAG组:II 2、II 4、II 6、II 8(先证者)、III 3、III 4、III 5。先证者II 8,患FHTG 36年;先证者一代亲属I 2,患FHTG 38年;先证者二代亲属II 4,患FHTG 22年;先证者二代亲属II 6,患FHTG 25年;先证者三代亲属III 3,患FHTG 16年;先证者三代亲属III 4,患FHTG 3年;先证者三代亲属III 5,患FHTG 17年。

2.2 一般资料

本研究纳入的FHTG家系成员中,高TAG组身高、体质量、BMI、腰围明显高于对照组($P=0.022$, $P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.000$),且2组间性别差异有统计学意义($P=0.029$),2组间年龄差异无统计学意义($P=0.561$),见表1。

2.3 家系成员临床特征

家系成员听、触、叩诊均无异常。实验室检查:

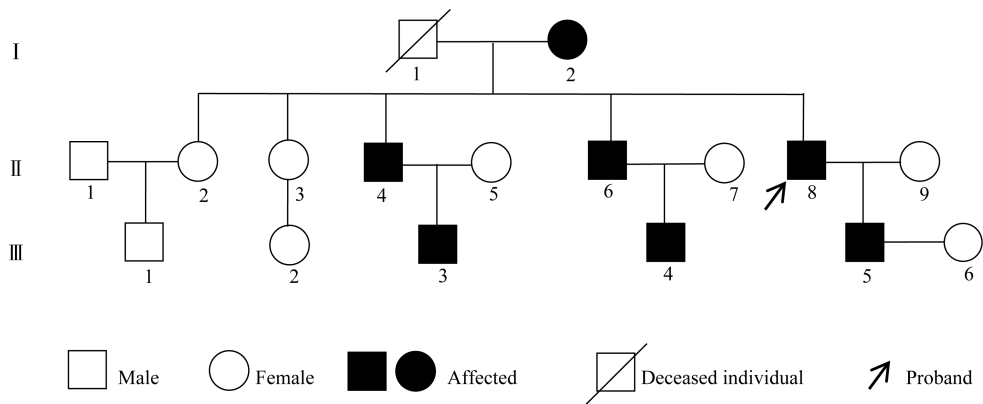


图1 家系系谱图

Fig 1 Pedigree diagram of the family

表1 FHTG 家系成员基本特征

Tab 1 Basic characteristics of FHTG family members

Item	Control group (n=6)	High TAG group (n=7)	t/ χ^2 value	P value
Age/year	61.17±17.15	54.57±21.73	0.599	0.561
Gender (male/female)/n(%)	1 (16.7)/5 (83.3)	6 (85.7)/1 (14.3)	3.731	0.029
Height/cm	164.67±4.13	179.14±12.62	-2.676	0.022
Weight/kg	57.67±5.89	88.43±10.15	-6.520	0.000
BMI/(kg·m ⁻²)	21.30±2.25	27.64±2.58	-4.680	0.001
Waist circumference/cm	73.22±5.33	103.14±9.37	-6.898	0.000

临床常规血脂检测指标中,高TAG组TAG水平高于对照组($P=0.002$),高TAG组apo A I、HDL-C水平均低于对照组($P=0.004$, $P=0.001$),见表2。家系成员血糖、肝功能、肾功能检查结果均无异常。

表2 FHTG 家系成员临床常规血脂检测指标

Tab 2 Clinical routine blood lipid detection indicators of FHTG family members

Item	Control group (n=6)	High TAG group (n=7)	t value	P value
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.08±0.77	4.89±0.72	0.467	0.650
TAG/(mmol·L ⁻¹)	0.88±0.47	4.16±1.98	-3.945	0.002
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.64±0.18	1.01±0.28	4.680	0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.18±0.77	3.28±0.53	-0.291	0.776
apo A I/(g·L ⁻¹)	1.75±0.19	1.31±0.24	3.602	0.004
apo B/(g·L ⁻¹)	0.91±0.19	1.01±0.17	-0.991	0.343
Lp (a)/(mg·dL ⁻¹)	20.05±22.09	9.91±6.37	1.166	0.268

2.4 家系成员全血脂谱检测图谱

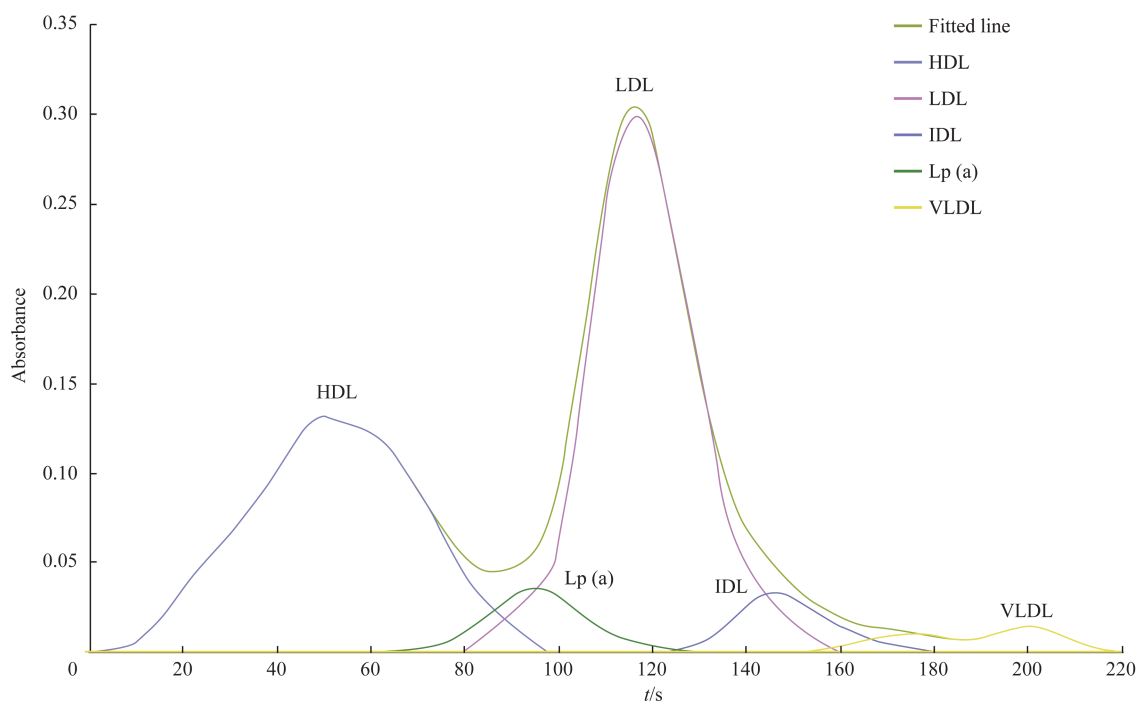
全血脂谱检测图谱将每种脂蛋白定性和定量的信息以脂蛋白峰的位置、高低及形状表示。对比家系成员全血脂谱检测图谱,可见:与对照组中Ⅱ3(图2)相比,先证者(高TAG组Ⅱ8)血脂异常特征性的形状为HDL水平降低,VLDL水平明显升高(图3)。VAP方法基于LDL最大时间值识别LDL密度模式,小而密LDL对应的时间较短(≤ 115 s)^[5]。先证者LDL最大时间值较对照组Ⅱ3低,LDL的峰

值更靠近小而密LDL,主要LDL密度模式为小而密。

2.5 血脂亚组分检测结果

LDL密度模式分为B型(小而密)、A型(大而疏)和A/B型(中间密度)。FHTG家系高TAG组LDL密度模式均为B型(LDL以小颗粒致密型为主),对照组LDL密度模式为A型(LDL以大颗粒疏松型为主)或A/B型(介于两者之间),见表3。

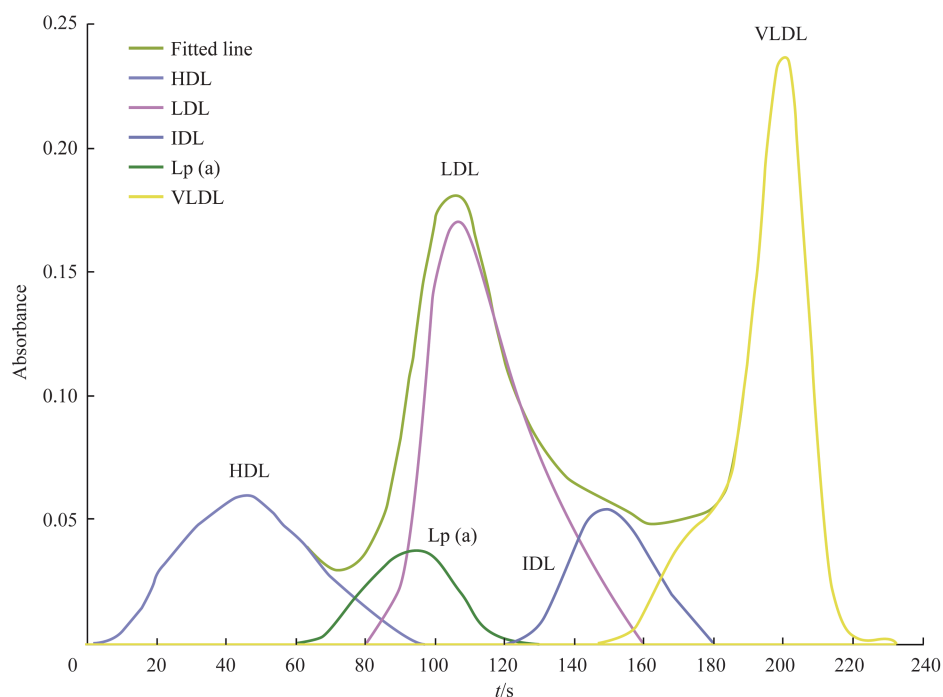




Note: The x-axis represents the time it takes for the contents of the centrifuge tube to be discharged from the bottom of the tube after ultracentrifugation, and the y-axis represents the magnitude of the absorbance at any given density gradient point. The area under the continuous curve (fitted line) corresponds to the TC concentration, and each individual curve of different color corresponds to the concentrations of five lipoproteins [(HDL, Lp (a), LDL, IDL, and VLDL)] and their subclasses.

图2 对照组 II 3 全血脂谱检测图谱

Fig 2 Whole blood lipid profile detection of control group II 3



Note: The x-axis represents the time it takes for the contents of the centrifuge tube to be discharged from the bottom of the tube after ultracentrifugation, and the y-axis represents the magnitude of the absorbance at any given density gradient point. The area under the continuous curve (fitted line) corresponds to the TC concentration, and each individual curve of different color corresponds to the concentrations of five lipoproteins [(HDL, Lp (a), LDL, IDL, and VLDL)] and their subclasses.

图3 高 TAG 组 II 8(先证者)全血脂谱检测图谱

Fig 3 Whole blood lipid profile detection of high TAG group II 8 (proband)

表3 FHTG家系LDL密度模式比较

Tab 3 Comparison of the LDL pattern in FHTG family

Item	Control group (n=6)	High TAG group (n=7)
Pattern B/n(%)	0 (0)	7 (100)
Pattern A/B/n(%)	2 (33.3)	0 (0)
Pattern A/n(%)	4 (66.7)	0 (0)

表4 FHTG家系血脂亚组分比较

Tab 4 Comparison of plasma lipoprotein subfractions in FHTG family

Item	Control group (n=6)	High TAG group (n=7)	t value	P value
TAG/(mmol·L ⁻¹)	1.00±0.49	4.17±2.03	-3.716	0.003
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.75±0.86	4.67±1.21	1.819	0.096
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.50±0.79	2.75±0.87	1.612	0.135
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.81±0.23	0.93±0.34	5.374	0.000
RLP/(mmol·L ⁻¹)	0.59±0.19	0.83±0.32	-1.674	0.122
IDL/(mmol·L ⁻¹)	0.33±0.12	0.41±0.20	-0.869	0.404
VLDL ₃ /(mmol·L ⁻¹)	0.26±0.07	0.43±0.14	-2.709	0.020
LDL-P/(nmol·L ⁻¹)	1 394.17±270.98	1 810.29±368.79	-2.281	0.043
Non-HDL/(mmol·L ⁻¹)	3.95±0.92	3.75±1.05	0.353	0.731
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.95±0.68	2.19±0.91	1.665	0.124
Lp (a)/(mg·L ⁻¹)	170.00±195.20	90.80±70.27	1.006	0.336
VLDL/(mmol·L ⁻¹)	0.45±0.15	1.00±0.53	-2.439	0.033
HDL ₂ /(mmol·L ⁻¹)	0.48±0.13	0.17±0.06	5.242	0.001
HDL ₃ /(mmol·L ⁻¹)	1.32±0.11	0.76±0.28	4.613	0.001

3 讨论

根据流行病学研究数据,中国18岁以上人群高三酰甘油血症患病率为12.17%,是中国人群血脂异常的主要类型^[8]。研究^[9-10]显示,血脂异常已经成为急性胰腺炎的第二大病因,而TAG水平显著升高[TAG≥1 000 mg/dL (11.30 mmol/L)]与血脂异常引起的急性胰腺炎密切相关。此外,有研究^[11]显示TAG水平升高也可增加心血管病的风险。而FHTG是常见原发性高三酰甘油血症的主要类型,应引起重视。目前FHTG家系临床诊断主要依靠血清(浆)TAG水平,但TAG水平在个体内及个体间变异大,同一个体多次测定时,TAG也可能有较大差异,且TAG受饮食和空腹时间的影响较大,因此传统的普通血脂检测存在一定的局限性,在临床诊断时会造成一定的误诊率^[12-13]。VAP血脂分型检测是一种高度敏感的直接检测各类脂蛋白及其亚组分浓度的方法,可以同时检测多种脂蛋白并能保证脂蛋白测定的准确性,从而比传统的血脂指标更好地识别风险患者^[5]。

本研究通过VAP检测一个FHTG家系成员的血脂亚组分,以了解FHTG家系成员血脂亚组分的特征,

FHTG家系高TAG组TAG、VLDL、VLDL₃、LDL-P水平均高于对照组($P=0.003$, $P=0.033$, $P=0.020$, $P=0.043$),高TAG组HDL-C、HDL₂、HDL₃水平均低于对照组($P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.001$),其他指标差异均无统计学意义。见表4。

寻找可用于诊疗的依据。FHTG血脂表型为TAG轻度至中度升高、TC水平正常^[1]。本家系内高TAG组TAG水平明显高于对照组,2组之间TC水平差异无统计学意义,与文献报道结论一致。此外,已有研究^[14]表明体质量及体脂分布状态对血浆TAG水平影响显著,超重(BMI≥24 kg/m²)和肥胖(BMI≥28 kg/m²)人群的TAG水平明显高于正常人群。本研究结果显示高TAG组BMI明显高于对照组,提示超重可增加FHTG发生的风险,因此,BMI可以作为FHTG筛查的一项指标。

本研究显示,通过VAP技术检测FHTG家系血脂亚组分,该家系血脂亚组分的特征是高TAG组VLDL、VLDL₃、LDL-P水平较对照组高,HDL-C、HDL₂、HDL₃水平均低于对照组。高TAG组LDL密度模式均是小而密,提示小而密LDL伴有较高的FHTG风险。且全血脂谱检测图谱中有血脂异常特征性的形状,因此,结合VAP提供的定量脂蛋白信息,图谱轮廓的形状有助于识别FHTG。FHTG的常见突变类型是脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)基因的杂合失活突变,该突变导致VLDL核心内的TAG水解程度降低。VLDL颗粒相对稳定,TAG含量增加



导致VLDL颗粒尺寸增加。大的VLDL颗粒不是LPL的最佳底物,因此水解速度很慢,导致循环中富含TAG的大体积VLDL颗粒增加^[3]。本研究FHTG家系中高TAG组VLDL和VLDL₃较对照组高,与已有结论一致。

目前,关于FHTG是否为心血管疾病的独立危险因素尚存有争议^[15]。心血管疾病的残余风险(通过降血脂药物的有效治疗后,虽然患者LDL-C水平已达标,但部分患者仍可能出现心血管疾病相关事件)与TAG水平增高密切相关^[16-17]。也有研究^[18]发现,TAG水平增高与心血管疾病的发生无明显相关。在本研究中,通过测定血脂亚组分、脂蛋白胆固醇含量及脂蛋白颗粒浓度,发现FHTG家系中高TAG组血清TAG、VLDL、VLDL₃、LDL-P较对照组显著升高,HDL-C、HDL₂、HDL₃水平较对照组显著降低,且高TAG组均为小而密LDL。而已有的大量研究^[19-21]表明VLDL、小而密LDL、HDL-C、HDL₂、HDL₃均与心血管疾病的发生发展密切相关。TAG轻至中度升高常反映VLDL及其残粒(颗粒更小的VLDL)增多,这些残粒脂蛋白由于颗粒变小,可能具有直接致动脉粥样硬化的作用^[4]。VLDL中的TAG和HDL、LDL中的胆固醇酯进行交换,引起血清中小而密LDL颗粒的浓度升高和HDL-C水平降低,脂质交换后生成的小而密LDL颗粒具有很强的致动脉粥样硬化作用。小而密LDL颗粒小,更容易进入动脉内膜下层,并滞留在动脉管壁,加之小而密LDL的清除过程缓慢,进一步延长了在动脉管壁的滞留时间,由此诱导巨噬细胞形成泡沫细胞,最终导致动脉粥样硬化斑块形成^[22]。动脉粥样硬化是脑梗死的主要原因及重要因素^[23],且本实验中家系成员I2、II4(2015年)均已发生脑梗死,进一步表明FHTG可能为心血管疾病的独立危险因素。因此,根据本研究结果,FHTG与心血管疾病的发生发展有密切的关系,这提示血脂亚组分的测定对于FHTG及心血管疾病的

诊断有重要意义。

由于“三口之家”的小家系日趋成为家庭主体,符合要求的家系难以获取,家系资源更显珍贵,所以今后有必要进一步加快FHTG等家系收集,以明确血脂亚组分的特征,进而阐明FHTG与动脉粥样硬化及心脑血管疾病的关系。

综上所述,本研究发现除临床常用的TAG和HDL-C外,VLDL₃、VLDL、LDL-P、小而密LDL、HDL₂、HDL₃也有助于FHTG的诊断和鉴别诊断,并可对疾病的风险评估提供指导建议。血脂亚组分测定可能为今后精准检验提供思路和方法。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验均已通过兰州大学第一医院科学伦理委员会的审核批准(文件号LDYYLL2021-285,日期2021-08-30)。所有实验过程均遵照《药物临床试验质量管理规范》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of First Hospital of Lanzhou University (Approval Letter No. 2021-285, dated 2021-08-30), and all experimental protocols were carried out by following the guidelines of *Good Clinical Practice*. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

作者贡献/Authors' Contributions

何志洁、何津春、张燕培参与了实验设计;何志洁、何津春、张燕培、王耀东、王占科参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by HE Zhijie, HE Jinchun and ZHANG Yanpei. The manuscript was drafted and revised by HE Zhijie, HE Jinchun, ZHANG Yanpei, WANG Yaodong and WANG Zhanke. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2021-12-27
- Accepted: 2022-04-10
- Published online: 2022-04-28

参·考·文·献

- [1] LAHOZ C, MOSTAZA J M. Familial hypertriglyceridemia/polygenic hypertriglyceridemia[J]. Clin Investig Arterioscler, 2021, 33(Suppl 2): 37-42.
- [2] CARRASQUILLA G D, CHRISTIANSEN M R, KILPELÄINEN T O. The genetic basis of hypertriglyceridemia[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(8): 39.
- [3] CRUZ-BAUTISTA I, HUERTA-CHAGOYA A, MORENO-MACÍAS H, et al. Familial hypertriglyceridemia: an entity with distinguishable features from other causes of hypertriglyceridemia[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 14.
- [4] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.

ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. The guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised edition



- 2016)[J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10): 833-853.
- [5] KULKARNI K R. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method[J]. *Clin Lab Med*, 2006, 26(4): 787-802.
- [6] 刘维娟,周珊珊,何津春,等. 家族性高三酰甘油血症诊断及鉴别诊断[J]. *医学综述*, 2014, 20(17): 3089-3091.
- LIU W J, ZHOU S S, HE J C, et al. Diagnostic criteria and differential diagnosis of familial hypertriglyceridemia[J]. *Med Recapitulate*, 2014, 20(17): 3089-3091.
- [7] 梁纯子,朱满,涂建成. VAP检测血浆脂蛋白亚组分的新进展及应用分析[J]. *检验医学*, 2019, 34(1): 76-81.
- LIANG C Z, ZHU M, TU J C. Research progress of VAP in determining plasma lipoprotein subfractions[J]. *Lab Med*, 2019, 34(1): 76-81.
- [8] PAN L, YANG Z H, WU Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 2-9.
- [9] 张娜,张海燕,郭晓红,等. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2016, 6(2): 71-75.
- ZHANG N, ZHANG H Y, GUO X H, et al. Changes of etiology in acute pancreatitis in recent 10 years in China: Meta-analysis[J]. *Chin J Digest Med Imageol (Electronic Edition)*, 2016, 6(2): 71-75.
- [10] OLESEN S S, HARAKOW A, KROGH K, et al. Hypertriglyceridemia is often under recognized as an aetiological risk factor for acute pancreatitis: a population-based cohort study[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(2): 334-341.
- [11] SHAIK A, ROSENSEN R S. Genetics of triglyceride-rich lipoproteins guide identification of pharmacotherapy for cardiovascular risk reduction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(3): 677-690.
- [12] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组,中国老年学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(9): 793-796.
- Expert Group of Evidence-based Medicine Review of Cardiovascular Credit Association of Chinese Medical Association, Professional Committee of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Chinese Gerontology Society. Consensus of Chinese experts on the prevention and treatment of dyslipidemia caused by elevated triglycerides[J]. *Chin J Cardiol*, 2011, 39(9): 793-796.
- [13] FARUKHI Z, MORA S. Is it time to abandon fasting for routine lipid testing? [J]. *Cleavel Clin J Med*, 2017, 84(12): 919-922.
- [14] JUSTESEN J M, ALLIN K H, SANDHOLT C H, et al. Interactions of lipid genetic risk scores with estimates of metabolic health in a Danish population[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(3): 465-472.
- [15] REINER Ž. Triglyceride-rich lipoproteins and novel targets for anti-atherosclerotic therapy[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(12): 1097-1119.
- [16] LANGLOIS M R, CHAPMAN M J, COBBAERT C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7): 1006-1033.
- [17] HALLÉN J, SREEHARAN N. Development of triglyceride-lowering drugs to address residual cardiovascular risk: strategic and clinical considerations[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4(4): 237-242.
- [18] NORDESTGAARD B G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 547-563.
- [19] ALLAIRE J, VORS C, COUTURE P, et al. LDL particle number and size and cardiovascular risk: anything new under the sun? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(3): 261-266.
- [20] MARTIN S S, KHOKHAR A A, MAY H T, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(1): 22-30.
- [21] ZHAO M, GUO Z H, JIA G W, et al. Influencing factors of coronary artery *Stenosis* in patients with stable coronary heart disease and a correlation analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9522-9529.
- [22] SINGH A, PUHAN R, PRADHAN A, et al. Small dense low-density lipoprotein for risk prediction of acute coronary syndrome[J]. *Cardiol Res*, 2021, 12(4): 251-257.
- [23] YU Y, WANG L, ZHU X, et al. Sodium ozagrel and atorvastatin for type 2 diabetes patients with lacunar cerebral infarction[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(12): 2096-2106.

[本文编辑] 崔黎明