

# Leber 先天性黑矇患者血清脂质浓度的变化

王 蕾,陶天畅,崇伟华,李根林

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81271046);北京市自然科学基金项目暨北京市教育委员会科技发展计划重点项目(No. KZ201510025025)

**作者单位:**(100730)中国北京市,首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

**作者简介:**王蕾,女,首都医科大学在读硕士研究生,研究方向:眼底病防治。

**通讯作者:**李根林,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病防治. ligenglin@263.net

**收稿日期:**2018-04-24 **修回日期:**2018-06-29

## Changes of serum lipids in patients with Leber congenital amaurosis

Lei Wang, Tian-Chang Tao, Wei-Hua Chong, Gen-Lin Li

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81271046); Joint Program of Beijing Municipal Natural Science Foundation (Category B) & Beijing Educational Committee (Key Project) (No. KZ201510025025)

Eye Center of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Tongren Eye Center; Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

**Correspondence to:** Gen-Lin Li. Eye Center of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Tongren Eye Center; Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China. ligenglin@263.net

Received:2018-04-24 Accepted:2018-06-29

## Abstract

• **AIM:** To study the serum lipids changes in patients with Leber congenital amaurosis (LCA).

• **METHODS:** Based on the retrospective study and the simple size in the statistics, 50 cases of LCA patients and 52 cases of normal people were included. The serum levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), and total cholesterol (TC) were measured by professionals in hospital according to the single blind study. Data were analyzed statistically between the LCA group and normal group.

• **RESULTS:** Among the 50 patients with LCA, abnormal serum lipid content accounted for 46%, of which 26% were low in HDL-C levels, hypertriglyceridemia accounted for 48%, hypercholesterolemia accounted for 17%, respectively, 9% of patients had mixed hyperlipidaemia. The serum level of HDL-C was  $1.221 \pm 0.317$  mmol/L in the LCA group, which was significantly lower than the normal group ( $P < 0.05$ ). The serum levels

of TG and TC were  $1.377 \pm 1.171$  mmol/L and  $4.506 \pm 0.694$  mmol/L in the LCA group, which were significantly higher than the normal group (all  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the serum level of LDL-C between LCA and normal group ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** In patients with LCA, abnormal concentration changes of HDL-C, TG and TC may be associated with the occurrence of LCA.

• **KEYWORDS:** Leber congenital amaurosis; serum concentration level; low density lipoprotein cholesterol; high density lipoprotein cholesterol; triglycerides; total cholesterol

**Citation:** Wang L, Tao TC, Chong WH, et al. Changes of serum lipids in patients with Leber congenital amaurosis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1431-1435

## 摘要

**目的:**分析 Leber 先天性黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA)患者血清脂质浓度的变化。

**方法:**采用回顾性序列病例研究方法,选取临床诊断为 LCA 的患者 50 例作为 LCA 组,选取 52 例正常人作为正常对照组,按盲法由专业技术人员测量两组受检者血清中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量,并对两组受检者的测量结果进行比较。

**结果:**LCA 患者 50 例中,血脂水平异常者占 46%,其中低 HDL-C 血症者占 26%,高 TG 血症者占 48%,高 TC 血症者占 17%,混合型高脂血症者占 9%。LCA 患者血清 HDL-C 浓度为  $1.221 \pm 0.317$  mmol/L,较正常对照组明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 TG 浓度( $1.377 \pm 1.171$  mmol/L)和 TC 浓度( $4.506 \pm 0.694$  mmol/L)与正常对照组相比均明显升高,差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ );LDL-C 浓度与正常对照组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:**LCA 患者血清 HDL-C、TG 和 TC 浓度异常变化可能与 LCA 的发病相关。

**关键词:**Leber 先天性黑矇;血清浓度水平;低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;甘油三酯;总胆固醇

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.17

**引用:**王蕾,陶天畅,崇伟华,等. Leber 先天性黑矇患者血清脂质浓度的变化. *国际眼科杂志* 2018;18(8):1431-1435

## 0 引言

Leber 先天性黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA)是一种导致儿童双眼先天盲的遗传性视网膜病变,发病最早,病情最严重,占儿童先天性双眼盲的 10%~20%,约



图1 双眼彩色眼底像 A:右眼彩色眼底像示视网膜广泛变性,RPE和脉络膜萎缩;B:左眼彩色眼底像示视网膜广泛变性,RPE和脉络膜萎缩。

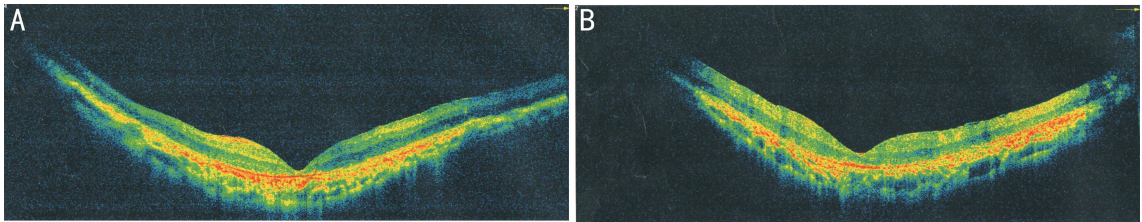


图2 双眼OCT检查图像 A:右眼黄斑区锥杆细胞层和RPE萎缩性改变,无正常层次;B:左眼黄斑区锥杆细胞层和RPE萎缩性改变,无正常层次。

占遗传性视网膜营养不良疾病的5%<sup>[1]</sup>,发病率为1/33000~1/81000<sup>[2]</sup>。目前,LCA的病因尚不完全清楚,可能与多重因素有关<sup>[3]</sup>。研究发现,血清脂质浓度水平异常可能与LCA的发生和发展有关<sup>[4]</sup>。目前,有关血清脂质浓度异常与视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)发病的关系已有文献报道<sup>[5]</sup>,但鲜有文献报道LCA患者血清脂质浓度异常。本研究收集了在首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心就诊的50例LCA患者血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)浓度的资料,对患者4种血脂浓度的变化情况进行了分析,以期对LCA的临床治疗提供线索。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2016-07/2018-03于我院就诊的50例LCA患者为研究对象,其中男28例,女22例,平均年龄 $28.90 \pm 16.78$ 岁。同期收集经北京同仁医院体检中心体检后证明健康者52例作为正常对照组,其中男25例,女27例,平均年龄 $28.23 \pm 10.99$ 岁。两组患者间年龄、性别构成比比较,差异均无统计学意义( $t = -0.239, P > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0.641, P > 0.05$ )。本研究经北京同仁医院伦理委员会批准,所有纳入患者均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** 目前国内尚无LCA的临床诊断统一标准,本研究采用国外文献常用的诊断标准作为诊断依据。纳入标准<sup>[1]</sup>:(1)患者多在出生时或出生后6mo内完全失明或视力严重受损;(2)眼球震颤;(3)瞳孔对光反射迟钝;(4)视网膜电图(ERG)提示视锥、视杆细胞均严重受损,呈熄灭型。符合以上表现者即可入选。

**1.1.2 排除标准** (1)原发性视网膜色素变性;(2)视锥、视杆细胞营养不良;(3)Stargardt病;(4)无脉络膜症;(5)继发性视网膜色素变性(包括病毒性、药物性、物理性等);(6)患有其他影响血脂水平的疾病,如高血压、糖尿病、甲状腺功能低下、肾病综合征等。

**1.2 方法** 所有入选对象均于第2d清晨空腹8~12h后,以坐位经肘静脉采血3mL,分离血浆后保存。采用美国全自动生化分析系统,以化学修饰法检测血清中LDL-C、HDL-C、TG和TC的浓度,所有操作均由检验科专业技术人员实施,结果的判定参照《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)<sup>[6]</sup>中成年人的正常值标准。血脂异常分4型,包括低HDL-C血症、高TC血症、高TG血症、混合型高脂血症。

统计学分析:采用SPSS 22.0统计软件进行统计学处理。本研究检测指标的所有计量数据均符合正态分布,采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间均数经Levene检验方差齐性。LCA组与正常对照组间受检者血清LDL-C、HDL-C、TG和TC浓度的差异比较均采用两独立样本 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 LCA患者的临床特征** 本研究收集的50例LCA患者中,多数于出生时发病,但发现时间较晚(通常在出生后2~3mo时)。眼底体征表现各异,大多数患者表现为眼底椒盐样或骨细胞样色素沉着,视网膜血管变细,广泛的RPE和脉络膜萎缩(图1)。OCT示黄斑区锥杆细胞层和RPE萎缩性改变,无正常层次(图2)。ERG显示双眼五种标准反应振幅值中重度降低,全视网膜外层至内层功能中重度受损(图3)。

**2.2 LCA患者血清血脂水平异常的比例** LCA患者50例中,血脂异常者23例(46%)。23例血脂异常患者中,低HDL-C血症者6例(26%),高TG血症者11例(48%),高TC血症者4例(17%),混合型高脂血症者2例(9%)。

**2.3 LCA患者与正常对照组血清血脂浓度的比较** LCA患者血清TG、TC和LDL-C浓度分别为 $1.377 \pm 1.171$ mmol/L、 $4.506 \pm 0.694$ mmol/L和 $2.618 \pm 0.673$ mmol/L,与正常对照组相比均升高,其中TG和TC浓度明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。LCA患者血清HDL-C浓度为 $1.221 \pm 0.317$ mmol/L,与正常组相比明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图4,表1)。

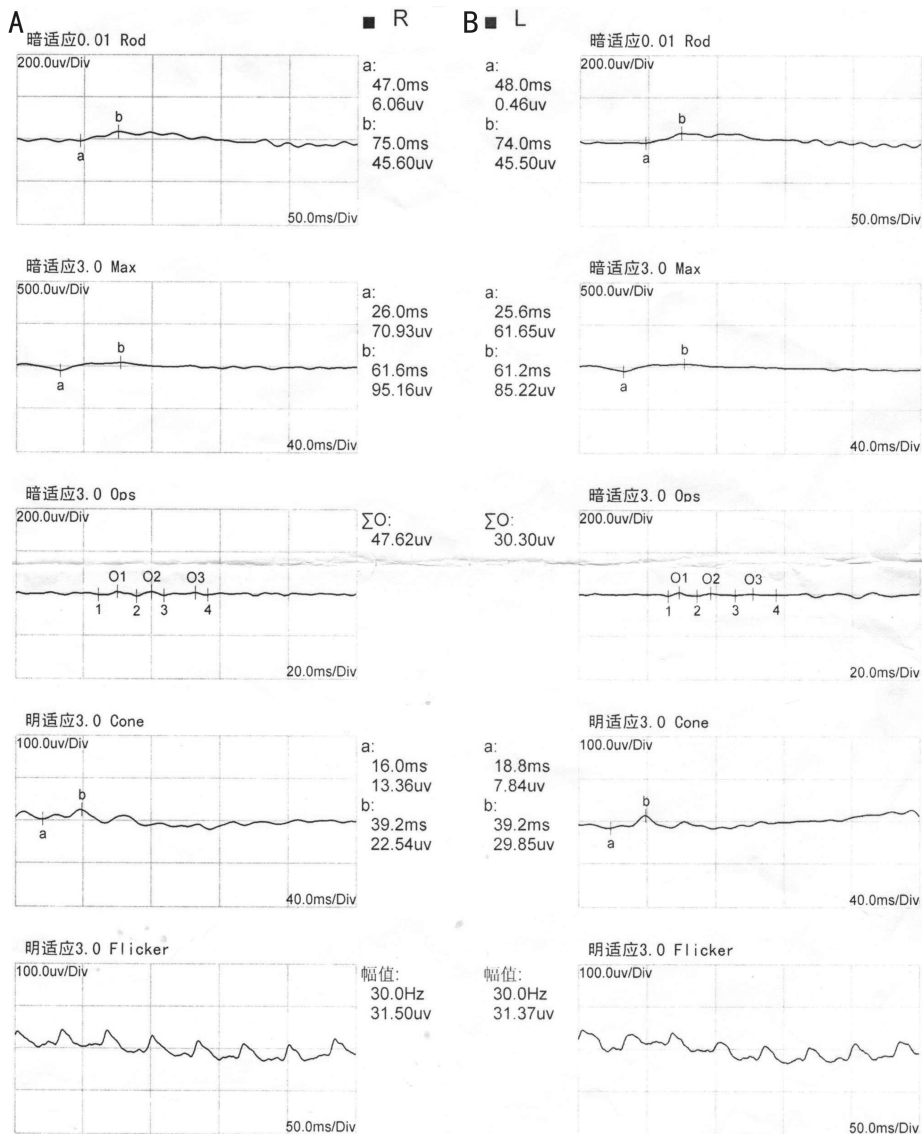


图3 双眼 ERG 图像 A:ERG 示右眼五种标准反应振幅值中重度降低,全视网膜外层至内层功能中重度受损;B:ERG 示左眼五种标准反应振幅值中重度降低,全视网膜外层至内层功能中重度受损。

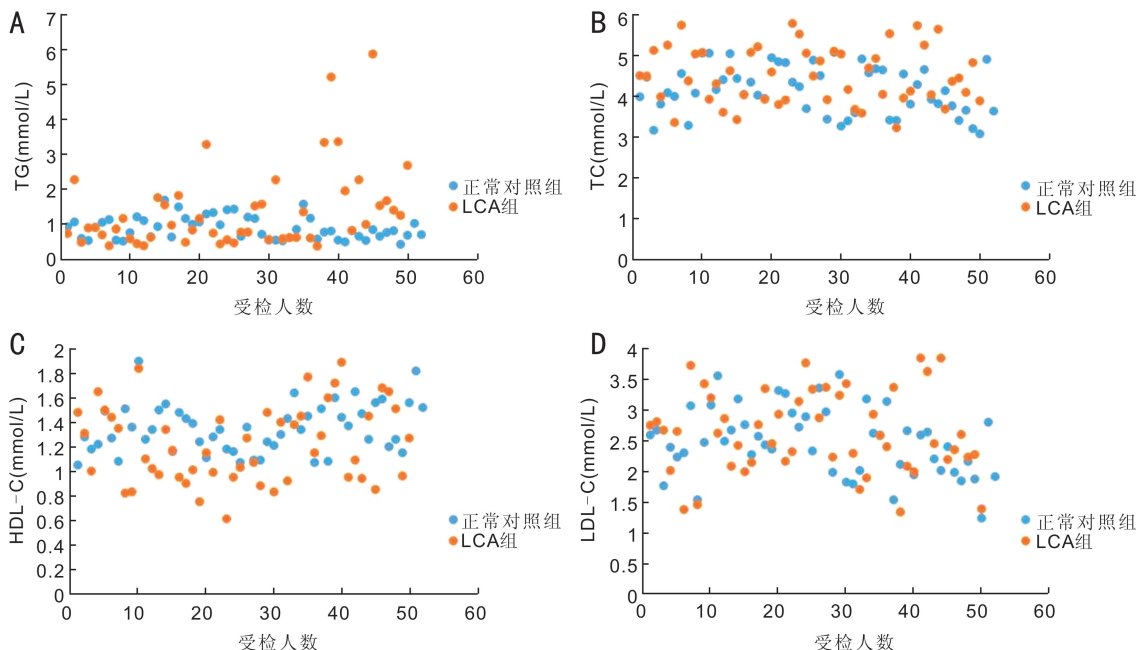


图4 LCA 组与正常对照组血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 浓度分布散点图 A: TG; B: TC; C: HDL-C; D: LDL-C。



表1 LCA组患者和正常对照组四种血脂浓度的比较

( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
正常对照组	52	0.892±0.319	4.148±0.582	1.348±0.199	2.476±0.548
LCA组	50	1.377±1.171	4.506±0.694	1.221±0.317	2.618±0.673
<i>t</i>		-2.875	-2.831	2.439	-1.168
<i>P</i>		0.005	0.006	0.016	0.246

注:正常对照组:体检后证明健康者;LCA组:Leber先天性黑矇患者。

### 3 讨论

迄今为止,有关血清脂质浓度与LCA发病关系的相关文献较少,但本研究发现,LCA患者血清脂质浓度水平发生改变。本研究的50例LCA患者中46%出现血脂浓度水平异常;在23例血脂异常的LCA患者中,高脂血症者17例(74%)。我们认为血清脂质浓度异常可能与LCA的发病有关,并且LCA患者可表现为不同形式的血脂异常。

#### 3.1 LCA发生发展过程中HDL-C浓度的可能影响

HDL在肝脏合成,可通过胆固醇逆转作用降低动脉粥样硬化的发生。Tserentsoodol等<sup>[7]</sup>和Zheng等<sup>[8]</sup>通过研究发现HDL参与介导眼内脂质转运。氧化脂质对细胞和组织具有毒性,为了维持视网膜中脂质稳态,RPE介导运输HDL进出视网膜,并以HDL样脂质颗粒的形式从视网膜中消除具有细胞毒性的氧化脂质。由此提示,HDL与视网膜组织内的脂质代谢活动有关。研究发现,视网膜可自身合成HDL,但具体机制尚不清楚<sup>[9]</sup>。HDL虽不可直接通过血-眼屏障进入视网膜,但其是向视网膜运输叶黄素和玉米黄素的载体,形成视网膜色素<sup>[10]</sup>。本研究中LCA患者血清HDL-C浓度降低,且随病情进展,眼底会出现色素沉着,RPE层萎缩,由此推断低浓度HDL可能影响其向视网膜运送色素,从而导致眼底色素紊乱。

迄今为止,鲜有关于血清HDL-C浓度变化与LCA发病关系的报道。本研究中LCA患者血清HDL-C浓度明显低于正常对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),此变化符合《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)中的低HDL-C血症型。关注血清HDL-C浓度变化,及时发现并防止HDL-C浓度降低,可能为将来治疗LCA提供新的思路。

#### 3.2 血清TG浓度变化与LCA形成的可能关系

TG由3分子脂肪酸和1分子甘油酯化而成,是人体内含量最多的脂类。视网膜含有丰富的多不饱和脂肪酸,如二十二碳六烯酸(DHA),其在维持正常的视网膜发育和功能及感光细胞结构和功能完整性方面发挥重要作用<sup>[11]</sup>。研究发现,DHA降低会影响感光细胞的物理特性和功能,导致ERG异常和视力下降<sup>[12]</sup>,从而引起LCA发生。此外,DHA缺乏可导致TG和胆固醇的合成量增多,这与本课题组之前关于结晶样RP患者TG和胆固醇合成量增多的研究结果一致<sup>[13]</sup>。随着病情的发展,LCA患者会出现视网膜和脉络膜血管变细和萎缩。高浓度TG可导致微血管壁脂质沉积,造成眼底微循环障碍,血-视网膜屏障破坏;引起血液流变学改变,如血管管径变窄等<sup>[14]</sup>。高浓度TG引起的血管损伤及对视网膜破坏与LCA患者眼底改变一致,由此推断高血脂可能与LCA形成和发展有关。

本研究中LCA患者血清TG浓度明显高于正常对照

组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),推断LCA患者体内TG的合成量增多。以往研究发现,LCA除了导致婴幼儿先天性失明外,还可伴有高TG血症<sup>[15]</sup>,这与本研究中LCA患者血清TG浓度升高的结果一致,进一步提示LCA患者存在血清TG浓度变化异常。

#### 3.3 LCA形成过程中血清TC浓度变化特点

TC广泛分布于人体的神经系统、视网膜等部位,是生物膜的重要组成部分,具有维持细胞正常结构与功能,调节基因转录等重要作用<sup>[16]</sup>。内源性胆固醇生物合成能维持视网膜正常结构和功能,保持视网膜脂质组成的动态稳定<sup>[17]</sup>。通过药物阻断胆固醇生物合成,导致7-脱氢胆固醇显著增多,Fliesler等<sup>[18]</sup>观察到进行性视网膜变性。这种改变与本研究中LCA患者血清TC浓度升高一致,且LCA是一种进行性视网膜退行性病变,推断血清TC浓度升高可能与LCA内在的视网膜变性疾病的发展有关。本研究发现LCA患者血清TC浓度明显高于正常对照组,此结果与本课题组之前关于结晶样视网膜色素变性患者血清TC浓度升高的研究结果一致<sup>[13]</sup>。但有关血清TC浓度变化与LCA发病的关系,目前尚无相关报道。

凋亡是LCA的基本病理过程。氧化脂质特别是氧化甾醇,可诱导细胞凋亡,影响基因表达<sup>[7]</sup>。7-酮胆甾醇(7KCh)是胆固醇的氧化形式,其与RPE中的脂蛋白沉积物有关。7KCh增多可导致脉络膜毛细血管和RPE功能丧失,进而破坏感光细胞<sup>[17]</sup>。此提示,降低TC浓度并抑制其氧化可减少细胞组织凋亡,由此延缓LCA的病情进展。

本研究发现LCA患者血清脂质浓度发生改变,提示血脂异常与LCA发病有关,但目前鲜有关于血脂代谢异常与LCA发病关系的报道。尽管本研究纳入的50例患者资料尚不能得出明确结论,但血清脂质浓度变化与LCA发病的内在关系有待进一步研究。

#### 参考文献

- Mayer AK, Rohrschneider K, Strom TM, et al. Homozygosity mapping and whole-genome sequencing reveals a deep intronic PROM1 mutation causing cone-rod dystrophy by pseudoexon activation. *Eur J Hum Genet* 2016;24(3):459-462
- Littink KW, Koeneke RK, Li VDB, et al. Homozygosity mapping in patients with cone-rod dystrophy: novel mutations and clinical characterizations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5943-5951
- Li CM, Presley JB, Zhang X, et al. Retina expresses microsomal triglyceride transfer protein; implications for age-related maculopathy. *J Lipid Res* 2005;46(4):628-640
- Barabas P, Liu A, Xing W, et al. Role of ELOVL4 and very long-chain polyunsaturated fatty acids in mouse models of Stargardt type 3 retinal degeneration. *P Natl Acad Sci U S A* 2013;110(13):5181-5186

- 5 李孟达,何婷,孙晓伟,等. 原发性视网膜色素变性患者血清脂蛋白含量的变化. 眼科新进展 2014;34(3):236-238
- 6 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志 2016;31(10):7-28
- 7 Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, *et al.* Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors. *Mol Vis* 2006; 12(12):1319-1333
- 8 Zheng W, Reem RE, Omarova S, *et al.* Spatial distribution of the pathways of cholesterol homeostasis in human retina. *PLoS One* 2012;7(5):e37926
- 9 Li CM, Clark ME, Chimento MF, *et al.* Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3119-3128
- 10 Wang W, Connor SL, Johnson EJ, *et al.* Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):762-769
- 11 Agbaga MP, Mandal MN, Anderson RE. Retinal very long-chain PUFAs: new insights from studies on ELOVL4 protein. *J Lipid Res* 2010; 51(7):1624-1642
- 12 Wang Y, Guo L, Cai SP, *et al.* Exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in CYP4V2 in a pedigree with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2012; 7(5):e33673
- 13 李孟达,殷晓贝,何婷,等. 结晶样视网膜色素变性患者血脂浓度的变化. 中华实验眼科杂志 2015;33(1):47-50
- 14 张文博,杨柳. 高血压视网膜病变与血脂. 国际眼科纵览 2016;40(2):90-93
- 15 魏天颖,祁鸣. Leber 先天性黑蒙症分子机制研究新进展及未来展望. 科学通报 2013;58(36):3770-3776
- 16 Pikuleva IA, Curcio CA. Cholesterol in the retina: the best is yet to come. *Prog Retin Eye Res* 2014;41(1):64-89
- 17 Rodríguez IR, Larrayoz IM. Cholesterol oxidation in the retina: implications of 7KCh formation in chronic inflammation and age-related macular degeneration. *J Lipid Res* 2010;51(10):2847-2862
- 18 Fliesler SJ, Bretillon L. The ins and outs of cholesterol in the vertebrate retina. *J Lipid Res* 2010;51(12):3399-3413