

• 综 述 •

Turner 综合征脂代谢异常的研究进展*

朱景晰 综述,程昕然[△]审校

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院儿童遗传与内分泌代谢科,四川 成都 610000)

[摘要] Turner 综合征(TS)又称为特纳综合征或先天性卵巢功能不全综合征,是一种由全部或部分体细胞完全或部分缺乏一条 X 染色体或 X 染色体其他结构异常引起的疾病。Turner 综合征患儿在病程中常伴有脂质代谢异常,临床监测脂代谢指标和在脂代谢紊乱早期进行干预有助于改善患儿的生活质量。

[关键词] Turner 综合征; 脂代谢; 代谢异常; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.023

中图法分类号:R725.8

文章编号:1009-5519(2023)07-1190-04

文献标识码:A

Research progress of abnormal lipid metabolism in Turner syndrome*ZHU Jingxi, CHENG Xinran[△]

(Department of Pediatric Genetics and Endocrine Metabolism, Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] Turner syndrome(TS), also known as Turner syndrome or congenital ovarian insufficiency syndrome, is a disease caused by the complete or partial absence of an X chromosome in all or some somatic cells, or other structural abnormalities of the X chromosome. Children with TS are often associated with abnormal lipid metabolism in the course of the disease, and clinical monitoring of lipid metabolism indicators and intervention in the early stage of lipid metabolism disorder can help improve the quality of life of the children.

[Key words] Turner syndrome; Lipid metabolism; Abnormal metabolism; Review

Turner 综合征(TS)通常被称为特纳综合征或先天性卵巢功能不全综合征,是一种由全部或部分体细胞中一条 X 染色体完全缺失或部分缺失或 X 染色体存在的其他结构异常从而导致的遗传性疾病。TS 作为最常见的女性染色体畸变疾病,发病率为 1/4 000~1/2 000 活女婴^[1]。TS 多以身材矮小及性腺发育异常为典型临床表现,且同时合并一项或多项其他临床表现,常见的有颈蹼、盾形胸、低发际、肘外翻等其他不局限于 TS 的特殊临床表现;同时,TS 患者还多存在其他器官受累的表现且常伴有其他内分泌异常表现,如先天性心血管异常、泌尿系统发育畸形、甲状腺功能低下,以及糖、脂代谢异常等,少部分 TS 患者同时存在智力发育异常^[2]。正常女性染色体为 46,XX,2 条正常形态的 X 染色体是卵巢功能,以及正常生长、发育所必须的,TS 患者 X 染色体因发生了数目和(或)结构异常或出现一条 X 染色体缺失或存在 X 染色体畸变、断裂形成多类型嵌合体及结构异常呈现出多种核型及多样化的临床表型^[3]。而同时因先

天染色体异常,TS 患儿出现内分泌异常的风险较健康儿童增加约 4.9 倍^[4],多数 TS 患儿在疾病过程中同时伴有脂质代谢异常,对此,国内外学者均进行了不同程度的研究,现将 TS 患者血脂异常特点,以及血脂异常与 TS 患儿 X 染色体缺失、甲状腺功能异常的相关性综述如下。

1 脂代谢异常

脂代谢异常主要是指由于基因变异或环境、生活因素导致血浆总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)和植物固醇水平高于正常参考值及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于正常参考值的现象。目前,得到广泛认同的诊断界值为 TC 4.3~5.17 mmol/L、LDL-C 2.84~3.36 mmol/L、HDL-C 1.03~1.16 mmol/L。连续 2 次所测各成分高于或低于上述诊断界值即可诊断为脂代谢异常^[5]。脂代谢异常与心、脑血管疾病密切相关,同时,可引起胰腺炎、黄色瘤、肾病、脂肪肝等疾病,产生不良预后^[6]。TS 患儿因其自身染色体遗传因素,代谢综合

* 基金项目:四川省成都市科学技术局基金项目(2019JDPT0034)。

[△] 通信作者, E-mail:cxrl216@sina.com。

征发病率较健康儿童更高,患儿多在早期即出现代谢异常,其中以血脂和血糖异常发生率最高。既往研究表明,血脂异常的 TS 患儿呈现出以 LDL-C、TC 水平升高, HDL-C 降低的统一趋势^[7-8],且 LDL-C、HDL-C、TC 呈现出与年龄有关,而胆固醇的改变与年龄、体重指数、染色体核型无关的特点。

2 脂代谢异常与 TS 患儿 X 染色体缺失的相关性

ALVAREZ-NAVA 等^[9]在对 93 例 0.4~46 岁、平均(18.3±8.5)岁核型为 45,X 但 X 染色体来源不同的 TS 患者进行研究,发现 <20 岁 TS 患者中母系来源 X 染色体(X_m)组 TG、TC、LDL、HDL 水平与父系来源 X 染色体(X_p)组未呈现明显差异,≥20 岁 TS 患者中 X_m 组 TG、TC、LDL 水平较 X_p 组明显升高,由此推测,TS 患者血脂水平异常与其 X 染色体来源相关,若 TS 患者保留的 X_m 越多早期脂质代谢异常率更高。国外学者 VAN 等^[12]在理论上对成年 TS 患者进行了大样本研究,结果类似,TS 患者缺失的 X 染色体对糖脂等正常的生理代谢具有调控作用,保留 X_m 患者发生高 TG、TC、LDL-C 血症的概率较保留 X_p 者高。但由于大多数 TS 患者均存在一定程度的子宫、卵巢发育不良,TS 患者普遍存在体内雌激素水平低下。一项对国内 TS 患儿血脂进行的相关性研究表明,青春期前后患儿血脂水平及脂代谢异常发生率呈现出明显差异,11~15 岁间性发育后的患儿与健康儿童相比 TG 水平升高,且高 TG 发生率增高^[6]。由于雌激素也具有一定的脂肪调节功能,考虑这一表现与青春期后患儿体内雌激素水平升高有关^[10-11]。为排除研究中雌激素的影响作用,国外学者 VAN 等^[12]通过将 TS 患者与年龄相仿且体重指数相似、存在卵巢功能衰竭的正常核型女性进行了比较,以排除雌激素的影响,但在研究中 TS 患者 LDL、TG 依旧呈现相对升高,从而进一步证实了 X 染色体缺失与 TS 患者脂代谢紊乱的内在联系。

3 脂代谢异常与 TS 患儿甲状腺自身抗体改变的相关性

由于 X 染色体上存在大量免疫相关基因,TS 患者 X 染色体的异常使其自身免疫性疾病发病率显著提高,以自身免疫性甲状腺炎(AITDs)最为常见。AITDs 是一组以自身甲状腺组织为抗原的自身免疫性疾病^[13],大多由于机体在自身抗原刺激下产生过多的抗体,进而引起甲状腺组织结构及功能的异常^[14-15]。AITDs 多在感染等诱因的基础上发生^[14]。有学者认为,TS 患者 AITDs 的高发病率可能与 X 染色体单倍体剂量不足、胸腺自身抗原暴露及自身免疫性 T 淋巴细胞逃逸有关^[16]。

既往研究表明,自身免疫性 TS 患者 AITDs 发病

率为 10.00%~57.00%,远高于健康学龄儿童 AITDs 发病率(0.03%)^[17-19]。研究者在对 TS 患儿进行长期跟踪随访后发现,甲状腺细胞的免疫损伤在 TS 患儿中普遍存在,且 TS 患者甲状腺功能低下发病率随年龄的增加呈现递增趋势。说明 TS 患儿并发 AITDs 并非个例,而是一种普遍且持续的现象。

在健康机体中甲状腺激素对脂肪的吸收、合成、分解均存在调节作用,主要通过上调肝脏细胞膜上的 LDL-C 受体 mRNA 表达、促进胆固醇分解代谢、上调脂蛋白脂肪酶活性等机制对脂代谢进行调节,在甲状腺激素的合成过程中甲状腺过氧化物酶(TPO)作为甲状腺素合成关键酶的同时与甲状腺球蛋白也同属于甲状腺自身抗原。机体免疫系统在 TPO、甲状腺球蛋白的刺激下产生了与之对应的 TAA,即 TPO 抗体和甲状腺球蛋白抗体^[20]。通过抑制 TPO 活性从而抑制甲状腺激素的合成,进而导致甲状腺功能减退。TAA 滴度作为反映 AITDs 的特异指标,滴度增高对甲状腺功能异常具有预测作用。当甲状腺功能减退时由于体循环甲状腺激素减少,患者常会伴发脂代谢紊乱^[21],其中以脂代谢中的高胆固醇血症和高 TG 血症的相关性最高,而甲状腺功能低下患者中 TAA 阳性者发生代谢综合征概率大于 TAA 阴性者。

由此,国内学者曾进行过对比研究,将确诊的 TS 患儿分为 TAA 阳性组和 TAA 阴性组,分析其脂代谢发生率的差异,结果显示,TS 患儿中 TAA 阳性组脂代谢紊乱发生率较 TAA 阴性组更高^[22]。分析其原因可能与亚临床甲状腺功能低下的不良后果及 TS 患儿自身异常有关。也有国外研究表明,TS 患者中 X 染色体长臂存在等臂染色体的核型者 AITDs 患病率较其他核型更高,发生脂代谢异常的概率也相对更高^[23]。但有学者也发表过未发现含等臂染色体更易发生甲状腺疾病的文献报道^[18],考虑其结论的差异性与相关研究的病例数受限或存在其他病理机制等因素相关,尚需分子遗传学进行更进一步的研究。

对 TS 患者进行甲状腺功能定期随访,可早期发现患儿甲状腺异常指标,对于患者甲状腺疾病本身及代谢紊乱、后期心血管事件的预防均有重要作用^[24]。

4 TS 患儿基因重组人生长激素(rhGH)干预治疗对脂代谢异常的作用

由于染色体异常 TS 患儿多在生长、发育早期即出现生长、发育迟缓,同时,由于性激素水平低下,缺少第二生长高峰,最终成年身高水平较健康者明显降低。出于对 TS 患儿生长、发育及个人认同的考虑,早期对 TS 患儿进行促生长药物干预以成为 TS 治疗共识。rhGH 促生长药物干预治疗 TS 已得到美国食品药品监督管理局批准, rhGH 的疗效也得到了业界的

认可。

rhGH 促进机体生长的机制主要通过加快骨骺端软骨的增殖,促进胰岛素样生长因子-1 分泌、释放,从而提高患儿的生长速度,达到改善患儿身高的目的^[25]。既往进行的 rhGH 对生长激素(GH)缺乏症患儿促生长作用及对患儿血脂影响的研究发现,除促进患儿生长作用外,GH 替代治疗对患儿体脂水平也同样具有调节作用。可通过诱导肝细胞、肌细胞产生 GH 介质对血脂水平产生直接或间接调节作用^[26-27]。部分 GH 缺乏症患儿在接受 GH 替代治疗后呈现促 HDL-C 水平升高、LDL-C 水平降低的表现^[28]。

为明确 TS 患儿在 GH 替代治疗前后是否存在类似于 GH 缺乏症患儿治疗前后的血脂水平变化,刘应科等^[29]对同时伴有身材矮小或存在 GH 缺乏的 TS 患儿展开了研究,在 rhGH 替代治疗前检测患儿体脂、血脂,以及口服葡萄糖耐量试验等,并在接受 GH 替代治疗 6 个月后复查上述指标,比较患儿治疗前后糖、脂代谢指标的变化,结果显示,单体型、嵌合体型、X 染色体长臂等臂型、X 染色体长臂缺失型 4 类异常的染色体核型的 28 例患儿在 rhGH 治疗后血脂紊乱均得到改善,呈现出体脂水平下降,HDL-C 水平增高,LDL-C、TG、胆固醇水平下降的共同趋势。分析其原理可能与 GH 调动外周组织脂质分解,减少组织脂肪数量,使脂肪酸进入肝脏进行氧化等机制相关。同时,由于 GH 还存在诱导脂质细胞膜上的 β 肾上腺素能受体的作用,可引起直接促进脂质融化或间接作用于激素敏感的脂肪酶,促进脂质融化,也可进一步起到改善脂质代谢紊乱的效果^[30]。

但对存在生长迟缓或并存 GH 缺乏的 TS 患者,GH 替代治疗并非全无禁忌证。由于 TS 患儿在脂代谢紊乱的同时多同时存在糖耐量降低^[31],GH 在降低患儿脂代谢异常引起的脂毒性的同时也会因其升糖作用在 TS 患者糖脂代谢紊乱高风险的基础上进一步引起胰岛素抵抗,使糖代谢紊乱症状进一步加重。故在对 TS 患者进行 rhGH 治疗时应对其糖脂代谢相关指标进行严格监控,预防患儿在 rhGH 治疗后出现糖代谢紊乱加重的可能。

5 小 结

TS 患者由于其自身染色体异常因素,多存在代谢功能紊乱,其中以伴发脂代谢异常多见,血脂水平呈现出以 LDL-C、TC 水平升高,HDL-C 水平降低的普遍趋势。考虑病因与 TS 患者 X 染色体缺失及甲状腺自身抗体改变有关。定期随访患儿甲状腺功能水平、监测患儿血脂指标变化可了解患儿体内激素及代谢水平,对患儿生长、发育,以及代谢异常、远期并发症的监控均有利。目前,早期对 TS 患者进行 rh-

GH 干预治疗提高其远期生活质量已成为共识,rh-GH 在改善患儿远期身高预后的同时对 TS 患者脂代谢异常也具有改善作用,但 rhGH 同时也可引起高血糖及糖耐量降低,故在干预治疗过程中应定期随访相关指标,在治疗的同时严格监控患儿糖脂代谢相关指标。

参考文献

- [1] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:210-216.
- [2] 李中会,程昕然,苟鹏,等. 69 例特纳综合征患者临床特征和染色体核型分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(11):66-69.
- [3] 李湧,韦卉,胡海滨. 45 例 Turner 综合征核型及临床分析[J]. 海南医学,2007,18(1):107-110.
- [4] GRAVHOLT C H, JUUL S, NAERAA R W, et al. Morbidity in turner syndrome[J]. J Clin Epidemiol, 1998, 51(2):147-158.
- [5] 中华医学会儿科学分会罕见病学组,中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,等. 儿童脂质异常血症诊治专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7):633-639.
- [6] 黄思琪,陈红珊,杜敏联,等. 中国儿童青少年特纳综合征患者血脂异常及相关因素分析[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(3):420-426.
- [7] 闫坤丽. Turner 综合征儿童染色体核型分布特点及血脂水平分析[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [8] 郭松,杜敏联,陈红珊,等. 广州地区单中心 Turner 综合征患者代谢综合征发生率及其相关危险因素的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(12):1074-1079.
- [9] ALVAREZ-NAVA F, LANES R, QUINTERO J M, et al. Effect of the parental origin of the X-chromosome on the clinical features, associated complications, the two-year-response to growth hormone(rhGH) and the biochemical profile in patients with turner syndrome[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2013, 2013(1):10-13.
- [10] 李林徽,张瑾,尹建红,等. 染色体核型为 45, X/46, XY 的 Turner 综合征 1 例及其代谢异常分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2):381-384.
- [11] BARROS R P, GUSTAFSSON J A. Estrogen receptors and the metabolic network[J]. Cell Metab, 2011, 14(3):289-299.

- [12] VAN P L, BAKALOV V K, ZINN A R, et al. Maternal X chromosome, visceral adiposity, and lipid profile[J]. JAMA, 2006, 295(12):1373-1374.
- [13] BOTELLO A, HERRAN M, SALCEDO V, et al. Prevalence of latent and overt polyautoimmunity in autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2020, 93(4):375-389.
- [14] LUTY J, RUCKEMANN D Z K, WITKOWSKI J M, et al. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease complex interplay between cells and cytokines[J]. Cytokine, 2019, 116:128-133.
- [15] 张丽丽, 钱林学. 高碘与桥本甲状腺炎关系的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(14):1567-1569.
- [16] 徐翔宇. 特纳综合征与甲状腺疾病相关性的 Meta 分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [17] 曾畿生, 王德芬. 现代儿科内分泌学: 基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 210-215.
- [18] CHEN R M, ZHANG Y, YANG X H, et al. Thyroid disease in Chinese girls with turner syndrome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(1/2):201-205.
- [19] SALZANO G, CALAFIORE M, MIGNOSA C, et al. Phenotypic expression of Hashimoto's thyroiditis is absolutely atypical in girls with Turner syndrome[J]. Acta Biomed, 2016, 87(2):136-140.
- [20] MOLETI M, MAURO M D, ALIBRANDI A, et al. Postpartum thyroiditis in women with euthyroid and hypothyroid hashimoto's thyroiditis antedating pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7):97-101.
- [21] CHIN K Y, IMA-NIRWANA S, MOHAMED I N, et al. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men[J]. Int J Med Sc, 2014, 11(4):349-355.
- [22] 劳文芹, 孟哲, 欧辉, 等. Turner 综合征患儿甲状腺自身抗体的变化及其与血脂异常的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(8):579-581.
- [23] NADEEM M, ROCHE E F. Thyroid disorders in girls with turner syndrome and the influence of the underlying karyotype[J]. Ir Med J, 2015, 108(3):93-94.
- [24] 梁晓红. 重组人生长激素治疗 3 类青春期前矮小患儿的疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(2):258-261.
- [25] 陈瑞敏, 袁欣. Turner 综合征内分泌异常研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(12):1101-1103.
- [26] 王晓岩, 王燕, 刘利蕊. 重组人生长激素对 GHD 和 ISS 患儿的促生长作用及对血脂的影响[J]. 承德医学院学报, 2019, 36(2):100-103.
- [27] 刘应科, 张知新, 赵秋玲, 等. 生长激素治疗 Turner 综合征患儿糖脂代谢临床观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(5):373-376.
- [28] 史博, 李洪俊. 生长激素治疗 Turner 综合征患儿糖脂代谢临床疗效分析[J]. 中国保健营养, 2017, 27(4):65-69.
- [29] 林晨红, 宋筱筱, 徐小红. 生长激素替代治疗成人生长激素缺乏症的有效性与安全性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(5):336-339.
- [30] HILCZER M, SMYCZYNSKA J, STAWERSKA R, et al. Effects of one-year low-dose growth hormone (GH) therapy on body composition, lipid profile and carbohydrate metabolism in young adults with childhood-onset severe GH deficiency confirmed after completion of growth promotion [J]. Endokrynol Pol, 2008, 59(4):292-300.
- [31] POLYCHRONAKOS C, LETARTE J, COLLU R, et al. Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome [J]. J Pediatr, 1980, 96(6):1009-1014.

(收稿日期:2022-05-21 修回日期:2022-11-16)