

## 结晶样视网膜色素变性患者血脂浓度的变化

李孟达 殷晓贝 何婷 孙晓伟 李根林

**【摘要】** 背景 结晶样视网膜色素变性(BCD)为一种先天性遗传性眼病,已有研究认为其与血清中脂肪酸代谢异常有关,但目前鲜见关于 BCD 与血清中脂质水平变化关系的报道。目的 分析 BCD 患者血清脂质浓度的变化情况。方法 采用前瞻性研究设计,本研究经过北京同仁医院伦理委员会批准,受检者受检前均签署知情同意书。纳入 2011 年 11 月至 2013 年 3 月于北京同仁医院眼科就诊的双眼 BCD 患者 50 例及同期进行健康体检、年龄和性别匹配的健康体检者 50 人,采集受检者外周静脉血 3 ml,由检验科专业人员检测受检者血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度,结果的判定参照《中国成人血脂异常防治指南》(2007 版)中成年人的正常值标准,并将 BCD 患者组检测结果与正常对照组进行比较。结果 50 例 BCD 患者中血脂水平异常者占 58.00% (29/50),其中高 TG 血症者占 34.48% (10/29);高 TC 血症者占 34.48% (10/29);混合型高脂血症者占 27.59% (8/29)。BCD 患者血清 TG、TC、LDL-C 浓度分别为  $(1.63 \pm 1.19)$ 、 $(5.10 \pm 1.05)$ 、 $(3.27 \pm 0.97)$  mmol/L,明显高于正常对照组的  $(0.93 \pm 0.33)$ 、 $(4.33 \pm 0.56)$ 、 $(2.63 \pm 0.51)$  mmol/L,差异均有统计学意义( $t = 4.036, 4.496, 4.095$ , 均  $P = 0.000$ )。结论 血脂异常可能与 BCD 发病有关。

**【关键词】** 脉络膜疾病/遗传性;眼底;人;眼色素上皮;视网膜变性/先天性;血脂;结晶样视网膜色素变性

**Changes of serum lipids in patients with Bietti crystalline dystrophy** Li Mengda, Yin Xiaobei, He Ting, Sun Xiaowei, Li Genlin. Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Li Genlin, Email: ligenglin@263.net

**[Abstract]** **Background** Bietti crystalline dystrophy (BCD) is a congenital and autosomal recessive hereditary eye disease characterized by multiple glistening intraretinal crystals scattered over the fundus. Studies determined abnormality of fatty acid metabolism probably is associated with BCD. However, the study on the alteration of blood lipid level in BCD patients is rare. **Objective** This trial was to study the change of serum lipids in BCD patients. **Methods** A total of 50 patients with bilateral BCD and 50 matched healthy volunteers were included from November 2011 to March 2013 in Beijing Tongren Eye Center with the approval of Ethic Committee of Beijing Tongren Hospital. Written informed consent was obtained from each subject before any medical examination. Peripheral blood of 3 ml was collected from the subjects. The serum concentrations of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured and analyzed. The examination outcome was identified based on the criteria of *China Adult Dyslipidemia Prevention Guideline (Version 2007)*. **Results** Abnormality of serum lipid content was detected in 58.00% patients (29/50), and hypertriglyceridemia and hypercholesteremia were in 34.48% (10/29), respectively, and mixed hyperlipidaemia was in 27.59% (8/29). The serum levels of TG, TC and LDL-C were  $(1.63 \pm 1.19)$  mmol/L,  $(5.10 \pm 1.05)$  mmol/L and  $(3.27 \pm 0.97)$  mmol/L in the BCD group, which were significantly higher than  $(0.93 \pm 0.33)$  mmol/L,  $(4.33 \pm 0.56)$  mmol/L,  $(2.63 \pm 0.51)$  mmol/L of the normal group ( $t = 4.036, 4.496, 4.095$ , all at  $P = 0.000$ ). **Conclusions** The serum lipid levels elevate in BCD patients, which might be related to the

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.010

基金项目:国家自然科学基金项目(30973262、81271046)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:李根林, Email: ligenglin@263.net

occurrence of BCD.

[Key words] Choroid Diseases/congenital; Fundus Oculi; Humans; Pigment Epithelium of Eye; Retinal Degeneration/congenital; Lipids/blood; Bietti crystalline dystrophy

结晶样视网膜色素变性(Bietti crystalline dystrophy, BCD)是进行性视网膜退行性改变,为常染色体隐性遗传,表现为视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层和脉络膜层进行性萎缩,视网膜后极部大量散在黄白色结晶,伴或不伴有角膜结晶。BCD好发于20~40岁,在中国和日本的发病率最高<sup>[1]</sup>。已有研究证实,脂质代谢异常与BCD的发病密切相关<sup>[1-3]</sup>,但目前BCD患者的血脂水平是否异常鲜见报道。为了解血脂水平可能对BCD发病产生的影响,本研究对BCD患者的血清三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)含量进行检测,并与正常对照组比较,探讨血脂水平变化与BCD发病及进展的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 采用前瞻性研究设计,纳入2011年11月至2013年3月于北京同仁医院眼科就诊的BCD患者50例100眼,其中男24例,女26例,男性平均年龄(35.83±8.60)岁,女性平均年龄(36.88±10.65)岁。选择同期在北京同仁医院体检的50名健康体检者作为正常对照组,其中男24例,女26例;男性平均年龄(36.50±9.78)岁,女性平均年龄(37.04±11.01)岁,两组间年龄性别差异均无统计学意义( $t=0.25, 0.05$ , 均 $P>0.05$ )。本研究经北京同仁医院伦理委员会批准,所有纳入患者均了解本研究的目的并签署知情同意书。

**1.1.2 患者纳入标准** BCD组纳入标准<sup>[4]</sup>:患者为双眼受累,有夜盲、视力减退、进行性视野缩小、RPE层和脉络膜层萎缩、视网膜后极部散在大量结晶样闪烁亮点、视网膜周边部色素沉着,伴或不伴有角膜上皮结晶、视野缩窄或环形暗点等特征性改变,暗适应检查有轻度或重度暗适应时间延长,全视野视网膜电图异常或记录不到,部分患者晚期有红绿色盲或全色盲。排除标准:原发性视网膜色素上皮变性(retinitis pigmentosa, RP)、单侧性RP、象限性RP、中心性或旁中心性RP、无色素性视网膜变性、白点状视网膜变性、综合征有关的RP、继发性RP及各种陈旧性脉络膜视网

膜病变。本研究中患者的眼底图片见图1。

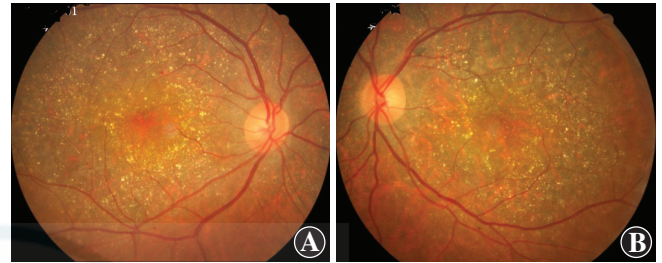


图1 BCD眼底表现 可见视网膜脉络膜萎缩,视网膜后极部散在大量结晶,视网膜周边部色素沉着 A:右眼 B:左眼

### 1.2 血脂检测方法

所有受检者空腹8~12h后经肘静脉采血3ml,血浆分离后保存待测。使用生物化学分析仪(美国Beckman Coulter公司)以化学修饰法测定TG、TC、HDL-C、LDL-C。所有测定操作均由检验科专业人员实施,结果的判定参照《中国成人血脂异常防治指南》(2007版)<sup>[5]</sup>中成年人的正常值标准,血脂异常分为4型,分别为TG型、高总胆固醇型、HDL-C型和LDL-C型。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计学处理。本研究检测指标的数据资料经W检验均服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数经Levene检验方差齐。采用均衡分组两水平试验设计,BCD组与正常对照组间受检者血清TG、TC、LDL-C和HDL-C浓度的差异比较均采用独立样本t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BCD患者血清中各种血脂水平异常的比例

50例BCD患者中血脂异常者29例,血脂异常发生率为58.00%。29例血脂异常患者中,高TG血症者10例,占34.48%;高TC血症者10例,占34.48%;混合型高脂血症者8例,占27.59%;低HDL-C血症者1例,占3.45%。

### 2.2 BCD患者与正常对照者血脂浓度的比较

BCD组患者血清TG浓度为(1.63±1.19)mmol/L,明显高于正常对照组的(0.93±0.33)mmol/L,差异有统计学意义( $t=4.036, P=0.000$ );BCD组血清TC浓度为(5.10±1.05)mmol/L,明显高于正常对照组的

( $4.33 \pm 0.56$ ) mmol/L, 差异有统计学意义 ( $t = 4.496, P = 0.000$ ); BCD 组血清 LDL-C 浓度为 ( $3.27 \pm 0.97$ ) mmol/L, 明显高于正常对照组的 ( $2.63 \pm 0.51$ ) mmol/L, 差异有统计学意义 ( $t = 4.095, P = 0.000$ ), 而 BCD 组和正常对照组患者的血清 HDL-C 分别为 ( $1.33 \pm 0.28$ ) mmol/L 和 ( $1.35 \pm 0.39$ ) mmol/L, 差异无统计学意义 ( $t = 1.118, P = 0.267$ ) (图 2)。

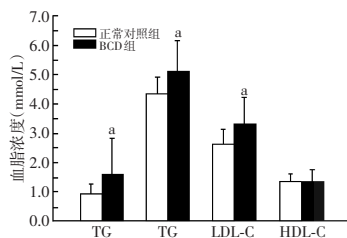


图 2 BCD 组与正常对照组血脂水平的比较 与各自的正常对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (独立样本  $t$  检验) TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; BCD: 结晶样视网膜色素变化

### 3 讨论

#### 3.1 脂质代谢异常与 BCD 的关系

1937 年 Bietti 首次报道了 BCD, 其主要表现为 RPE 和脉络膜血管的进行性萎缩, 视网膜后极部大量散在黄白色结晶, 伴或不伴有角膜结晶<sup>[1]</sup>。组织病理学研究发现, BCD 全脉络膜视网膜萎缩, 患者循环淋巴细胞、皮肤纤维细胞和淋巴细胞、角膜和结膜纤维细胞、脉络膜纤维细胞中均可发现结晶和脂质复合物沉积<sup>[6-8]</sup>。对视网膜退行性变小鼠的大脑、肝脏、视网膜组织和 RP 患者的精液研究可发现脂肪酸的成分发生变化<sup>[9-10]</sup>。这些研究都表明系统脂质代谢异常与 BCD 的发生有关。

本研究的 50 例 BCD 患者中 86% 出现血清脂质浓度的异常, 我们认为血清脂质水平异常可能与 BCD 发病相关。迄今为止, 鲜有研究血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 浓度与 BCD 发病关系的报道, 但本研究发现 BCD 患者血清脂质浓度发生改变, 在 43 例血脂异常的 BCD 患者中, 高脂血症患者占 67.44%, 提示大部分 BCD 患者表现为不同形式的高脂血症。

#### 3.2 脂质代谢异常参与 BCD 的可能机制

Lai 等<sup>[1]</sup> 研究发现, 细胞色素 p450 4V2 蛋白 (cytochrome p450 4V2 protein, CYP4V2) 基因突变与 BCD 的发病相关。CYP4V2 是由 525 个氨基酸构成的蛋白质, 为细胞色素 p450 超家族成员之一, 作为脂肪酸氧化酶参与脂肪酸的甲基化<sup>[11]</sup>, 在脂肪酸和类固醇激素的代谢中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。CYP4V2 基因突变的 BCD 患者表现为硬脂酸 (18:0) 含量升高及油酸 (18:1n-9) 含量降低<sup>[1]</sup>。Lee 等<sup>[12]</sup> 发现 BCD 患者淋巴细胞

内二十二碳六烯酸 (22:6n-3)、 $\alpha$ -亚麻酸 (18:3n-3)、棕榈酸 (16:0) 中缺失一种相对分子质量为 32 000 的脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP), 推测相对分子质量为 32 000 的 FABP 可能参与细胞内脂肪酸的转运和储存。进一步研究发现, BCD 患者淋巴细胞和纤维细胞中脂肪酸前体合成 n-3 多不饱和脂肪酸, 如 20:5n-3、22:6n-3 的量降低, 而 18:3n-3 脂肪酸合成 TG 和胆固醇的量增多, 认为 FABP 含量降低或者其催化脂肪酸延长或去饱和作用的异常会引起视网膜内结晶样脂质的沉积, 继而引起 BCD<sup>[13]</sup>。

本研究发现, BCD 组血清 TG、TC 浓度明显高于正常对照组, 推断 BCD 患者体内 TG 和胆固醇的合成量增多, 这与 Lee 等<sup>[13]</sup> 对 BCD 患者淋巴细胞和纤维细胞内脂质含量测定的结果一致, 但 BCD 患者血清 TG、TC 浓度升高的机制尚需进一步研究。本试验中 BCD 患者血清 LDL-C 浓度明显高于正常对照组。研究证实, 血液中 60% 胆固醇存在于 LDL 中, 高胆固醇血症患者血清 LDL-C 及 TC 浓度呈平行关系<sup>[5]</sup>。另外, 胆固醇占 LDL 重量的 50% 左右, 因此 LDL-C 浓度基本能反映血液 LDL 总量<sup>[5]</sup>。Espinosa-Heidmann 等<sup>[14]</sup> 对高脂血症和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 脂质沉积间关系的研究认为, 由于 LDL 是向周边组织转运脂肪酸、磷脂、胆固醇等的重要载体, LDL 的成分变化较其含量变化更有临床意义。已有文献报道, 脂肪酸代谢紊乱是引起 BCD 的重要原因<sup>[1,12]</sup>, 故关注 BCD 患者 LDL 成分变化将为研究 BCD 的发病机制提供新的依据。本研究中, BCD 患者血清 HDL-C 浓度与正常对照组比较未见明显异常。血液中 LDL 可直接穿过 Bruch 膜, 与 RPE 中的受体结合后为视网膜各层供应脂质和其他营养物质, 但尚无研究表明血清中的 HDL 可以通过何种方式进入视网膜<sup>[15]</sup>。视网膜具有自身合成 HDL 的能力, 但视网膜内氧化的脂质并非通过 HDL 转移出视网膜<sup>[16]</sup>。所以我们认为, HDL 能将外周组织中的胆固醇转运至肝脏代谢<sup>[5]</sup>, 但是血液中 HDL 水平对 BCD 患者视网膜内脂质代谢影响不大。

既往关于血脂升高和视网膜疾病关系的文献报道多见于 AMD<sup>[14]</sup>、糖尿病视网膜病变<sup>[17-19]</sup> 和脂血症性视网膜病变<sup>[20]</sup>, BCD 与上述疾病有不同的病因和临床表现, 但血脂异常对视网膜产生的影响可能有相似的机制, 这为 BCD 的进一步研究和治疗提供了线索。

#### 参考文献

[1] Lai TY, Chu KO, Chan KP, et al. Alterations in serum fatty acid

- concentrations and desaturase activities in Bietti crystalline dystrophy unaffected by CYP4V2 genotypes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1092-1097. doi:10.1167/iov.09-3665.
- [2] Li A, Jiao X, Munier FL, et al. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(5): 817-826. doi:10.1086/383228.
- [3] Okialda KA, Stover NB, Weleber RG, et al. Bietti crystalline dystrophy [M/OL]//Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, 2012-06-14 [2014-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91457/>.
- [4] 张承芬, 陈有信, 赵明威, 等. 眼底病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 513-515.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419. doi:10.3760/j.issn.0253-3758.2007.05.003.
- [6] Welch RB. Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy crystalline retinopathy[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1977, 75: 164-179.
- [7] Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, et al. Bietti's crystalline dystrophy. A clinicopathologic correlative study[J]. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107(2): 213-221. doi:10.1001/archoph.1989.01070010219026.
- [8] Kaiser-Kupfer MI, Chan CC, Markello TC, et al. Clinical biochemical and pathologic correlations in Bietti's crystalline dystrophy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1994, 118(5): 569-582.
- [9] Alessandri JM, Goustard-Langelier B. Alterations in fatty acid composition of tissue phospholipids in the developing retinal dystrophic rat[J]. *Lipids*, 2001, 36(10): 1141-1152.
- [10] Connor WE, Weleber RG, DeFrancesco C, et al. Sperm abnormalities in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(12): 2619-2628.
- [11] Nakano M, Kelly EJ, Rettie AE. Expression and characterization of CYP4V2 as a fatty acid omega-hydroxylase[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(11): 2119-2122. doi:10.1124/dmd.109.028530.
- [12] Lee J, Jiao X, Hejtmancik JF, et al. Identification, isolation, and characterization of a 32-kDa fatty acid-binding protein missing from lymphocytes in humans with Bietti crystalline dystrophy (BCD)[J]. *Mol Genet Metab*, 1998, 65(2): 143-154.
- [13] Lee J, Jiao X, Hejtmancik JF, et al. The metabolism of fatty acids in human Bietti crystalline dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(8): 1707-1714.
- [14] Espinosa-Heidmann DG, Sall J, Hernandez EP, et al. Basal laminar deposit formation in APO B100 transgenic mice: complex interactions between dietary fat, blue light, and vitamin E[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(1): 260-266. doi:10.1167/iov.03-0910.
- [15] Tserentsoodol N, Szein J, Campos M, et al. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process[J/OL]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1306-1318 [2014-06-20]. <http://www.molvis.org/molvis/v12/a148/>.
- [16] Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, et al. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors[J/OL]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1319-1333 [2014-06-20]. <http://www.molvis.org/molvis/v12/a149/>.
- [17] Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10): 7464-7469. doi:10.1167/iov.11-7598.
- [18] Zhang X, Cui X, Li F, et al. Association between diabetes mellitus with metabolic syndrome and diabetic microangiopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6): 1867-1873. doi:10.3892/etm.2014.1992.
- [19] Saif A, Karawya S, Abdelhamid A. Retinopathy is a strong determinant of atherosclerosis in type 2 diabetes: Correlation with carotid intima-media thickness[J/OL]. *Endocr Pract*, 2014, (4): 1-21 [2014-08-10]. <http://aace.metapress.com/content/k652634v4j8387jk/?genre=article&id=doi%3a10.4158%2fEP14390>. OR. doi: 10.4158/EP14390. OR.
- [20] Rymarz E, Matysik-Woźniak A, Baltaziak L, et al. Lipemia retinalis-an unusual cause of visual acuity deterioration[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(8): CS72-75. doi:10.12659/MSM.883257.

(收稿日期:2014-08-24)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

## 本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件,如2个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过Email发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期2个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)