·专家笔谈·

家族性高乳糜微粒血症饮食治疗与挑战

王峤，巩纯秀

首都医科大学附属北京儿童医院内分泌与遗传代谢科，国家儿童医学中心，北京 100045

摘 要： 家族性高乳糜微粒血症(FCS)是一组罕见的常染色体隐性遗传性疾病，由编码脂蛋白脂酶的 *LPL* 基因变异或参与调控脂蛋白脂酶活性的蛋白编码基因变异引起。明显升高的血浆甘油三酯(TG)水平(通常＞10mmol/L)以及由此引起的发疹性黄色瘤、高脂血症性视网膜病变、脾肿大、复发性腹痛和胰腺炎发作是 FCS 的主要临床表现，其中胰腺炎是本病威胁患者生命、导致生存质量下降的主要原因，且其发生率及严重程度与血 TG 水平明显相关。FCS 患者使用常规降脂药物通常无效，目前长期严格的极低脂肪饮食是此病的主要治疗方式。通常每日饮食来源的脂肪摄入量占能比需低至 10%～15%，同时需保证必需脂肪酸的摄入。FCS 的饮食治疗可短时间内降低患者血浆 TG 水平，并有效预防高 TG 血症相关并发症的发生，但长期实施和遵循饮食指南的极低脂肪饮食模式仍面临挑战。调查显示，许多患者存在心理及社会生活问题。因此，FCS 需要药物治疗、遗传咨询、营养学、心理学等多学科治疗。

关键词： 甘油三酯；脂蛋白脂酶；乳糜微粒；胰腺炎；饮食治疗

中图分类号：R725.9；R459.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)09-0934-03 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0894

Dietary therapy and challenges for familial chylomicronemia syndrome

WANG Qiao, GONG Chunxiu

Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: GONG Chunxiu, E-mail: chunxiugong@sina.com

Abstract: Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by variations in the *LPL* gene, which codes for lipoprotein lipase, or in genes coding for proteins that regulate lipoprotein lipase activity. Markedly elevated plasma triglyceride (TG) levels (typically ＞10mmol/L), along with the resulting rash yellow tumor, retinal hyperlipidemia, splenomegaly, recurrent abdominal pain, and pancreatitis attacks are the main clinical manifestations of FCS. Among them, pancreatitis is the primary life-threatening complication and the main cause of reduced quality of life, with its incidence and severity clearly related to plasma TG levels. Conventional lipid-lowering drugs are typically ineffective in FCS patients. Currently, a long-term strict very low-fat diet is the main treatment for this disease. This usually involves reducing dietary fat intake to 10% - 15% of total energy needs while ensuring adequate intake of essential fatty acids. Dietary management can rapidly lower plasma TG levels and effectively prevent complications related to hypertriglyceridemia. However, maintaining and adhering to such a strict very low-fat diet regimen over the long term remains challenging. Surveys have shown that a large part of patients face psychological and social support issues. Therefore, the treatment of FCS requires interdisciplinary collaboration in pharmacology, genetics, nutrition, psychology, and other fields.

Keywords: triglycerides; lipoprotein lipase; chylomicrons; pancreatitis; dietary therapy

家族性高乳糜微粒血症(familial chylomicronemia syndrome，FCS)是一种罕见的血脂代谢异常疾病，为常染色体隐性遗传性疾病(MIM＃238600)，全球发病率 1∶1 000 000～1∶100 000[1]。该病目前发现有 5 个致病基因，包括编码脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase，LPL)的 *LPL* 基因或参与调控 LPL 活性的蛋白编码基因（*APOC2*、*APOA5*、*GPIHBP1* 或 *LMF1* 基因）[2]，其中 *LPL* 基因变异约占 FCS 遗传性病因的 80%[3]。*LPL* 杂合变异是多因素乳糜微粒综合征(multifactorial chylomicronemia syndrome，MCS)的遗传因素之一，其发病受环境及遗传背景共同影响，其治疗及预后与 FCS 不同，本节不进行讨论。

1 家族性高乳糜微粒血症的发病机理

甘油三酯(triglyceride，TG)是动物和人体储存

作者简介：王峤(1986-)，女，博士学位，主要研究方向为儿童内分泌遗传代谢。

通信作者：巩纯秀，E-mail：chunxiugong@sina.com

能量的主要形式，肝细胞、小肠黏膜细胞是人体合成 TG 的主要场所。食物中的脂肪经胃及小肠消化形成甘油一酯，并转运至小肠粘膜细胞内，在脂酰辅酶 A 转移酶的催化下，依次与三分子的脂酰辅酶 A 结合，形成 TG。除了食物吸收的酯，还有内源性酯，主要由肝细胞合成。肝细胞以 3-磷酸甘油为底物，在脂酰辅酶 A 转移酶、二酰基甘油酰基转移酶催化作用下，合成 TG。其次为小肠黏膜细胞合成的 TG、胆固醇酯、磷脂等，与粗面内质网合成的载脂蛋白形成乳糜微粒，经过高尔基复合体分泌到细胞外，通过淋巴循环最终进入血液。新生乳糜微粒入血后，被修饰成成熟的乳糜微粒，成熟乳糜微粒上的 ApoC-Ⅱ可激活 LPL，催化乳糜微粒中 TG 水解为甘油和脂肪酸。肝细胞合成的 TG，通过与载脂蛋白以及磷脂、胆固醇等结合形成极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL），释放到血液中，通过 LPL 逐步水解，分解形成甘油和脂肪酸，进一步氧化代谢。见图 1。

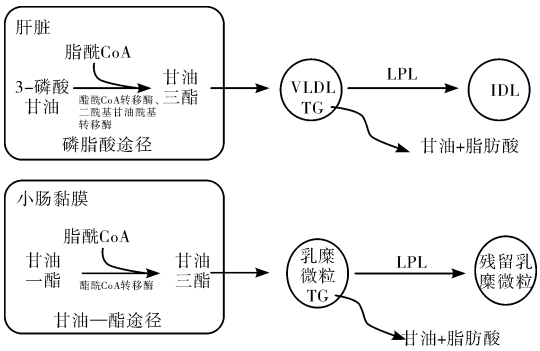


图 1　TG 经由肠道或肝脏合成图

Fig. 1　TG synthesis map via intestine or liver

TG 经由肠道或肝脏合成，肠黏膜细胞合成乳糜微粒，分泌到淋巴系统并进入循环，肝脏细胞形成 VLDL，进入血浆，循环乳糜微粒和 VLDL 由 LPL 水解分别产生乳糜微粒残留物和中密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein，IDL）颗粒。

TG 代谢中的关键酶是 LPL，其作用是催化循环中富含 TG 的脂蛋白（triglyceride-rich lipoproteins，TRL）（包括乳糜微粒和 VLDL）中 TG 的水解。LPL 在细胞内质网中合成后需在脂肪酶成熟因子 1（lipase maturation factor 1，LMF1）的作用下成熟并分泌到细胞间质中，通过内皮转运至内皮管腔表面的锚定蛋白，即糖基磷脂肌醇高密度脂蛋白结合蛋白 1（glycosylphosphatidyinositol high density lipoprotein binding protein 1，GPIHBP1）并与之连接，进而与循环乳糜微粒或 VLDL 结合而发挥酶解作用[4-5]。LPL 活性还受一些载脂蛋白的调节：*APOC2* 编码的载脂蛋白 ApoC-Ⅱ，作为 LPL 活性的共激活剂，是 LPL 的重要辅助因子[6]；*APOA5* 编码载脂蛋白 ApoA-V，可稳定 LPL-TRL 复合物[7]。这五个典型基因（*LPL*、*APOC2*、*APOA5*、*LMF1* 和 *GPIHBP1*）的双等位基因致病变异严重破坏 LPL 脂解活性，从而阻碍循环乳糜微粒的分解和清除，导致血浆中乳糜微粒积聚，使患者血浆 TG 水平可升至正常的 10～100 倍，并引起一系列的临床症状和体征。

2　家族性高乳糜微粒血症的临床症状

大多数经典 FCS 患者在儿童早期或青年期发病，症状包括发疹性黄色瘤、高脂血症视网膜病变（lipemia retinalis）、脾肿大、复发性腹痛和胰腺炎发作，部分患者还报道存在认知功能障碍[8]。其中，胰腺炎是导致 FCS 患者的严重并发症，也是威胁患者生命、导致生存质量下降的主要原因。据统计 FCS 患者因急性或慢性胰腺炎死亡达 6%[9]。胰腺炎的发生风险与 TG 水平明显相关，当 TG 水平高于 11.3mmol/（1 000mg/dL）时，胰腺炎的发生风险约为 5%，而当 TG 水平高于 2 000mg/dL 时，胰腺炎的发生风险高达 10%～20%[10]。此外，高 TG 血症引起的胰腺炎也较其它原因引起的胰腺炎更严重，高 TG 血症胰腺炎患者全身炎症反应综合征、器官衰竭、死亡率和 ICU 住院持续时间均较高[11-12]，且血 TG 水平与急性胰腺炎的严重程度独立相关[12-13]。

3　家族性高乳糜微粒血症的治疗

3.1　*饮食治疗*　使 TG 水平控制在急性胰腺炎风险阈值以下（通常需＜500mg/dL[10]）是 FCS 的主要治疗目标。传统用于治疗高 TG 血症的药物如他汀类药物、贝特类药物和 ω-3 脂肪酸，通常不足以充分降低 FCS 患者血 TG 浓度[14]。目前饮食治疗是降低 FCS 患者 TG 的主要治疗方法。FCS 患者通常需要极低脂肪饮食以减少乳糜微粒的形成，饮食三大营养素占能比通常建议为碳水化合物 60%，蛋白质 25%～30%，脂肪 10%～15%[9,15-16]，并在一天中平均分配热卡及脂肪摄入量，避免血 TG 水平大幅波动。

控制脂肪的摄入是 FCS 治疗的关键。患者每日饮食中脂肪摄入量占能比需低至 10%～15 %，虽然有文献指出儿童饮食脂肪摄入应不低于每日总热量的 20% [17]，但临床研究显示儿童饮食脂肪摄入占能比高于 20%，不足以明显降低血 TG 水平，且 2

岁以下需要更严格的脂肪限制(<10%)[18]。饮食中常见高脂肪食物包括坚果类、油炸食品、植物油和动物油,以及肉蛋类与乳制品,应严格控制摄入量。对于动物性食物,建议选择无脂肪或低脂富含蛋白质的食物以保证必需的蛋白质摄入量,如蛋清、虾或比目鱼等低脂海鲜;豆类、以及在不添加脂肪和油的情况下制备的瘦肉(如去皮鸡胸肉)。另外长链饱和脂肪、反式脂肪和不饱和脂肪都是通过 LPL 依赖途径代谢的,所以不推荐日常食用富含不饱和脂肪的蛋白质食物,如鲑鱼、坚果和种子等。同时,还要警惕 FCS 患者必需脂肪酸缺乏。因必需脂肪酸缺乏可能导致儿童出现生长缓慢、头发干枯、皮肤干燥、丘疹、指甲柔软易碎以及伤口难以愈合。摄入的脂肪中应包括 α 亚麻酸和亚油酸(占每日热量的 2%~4%)。此外,多余的碳水化合物和单糖会代谢成脂肪,导致 TG 水平升高,FCS 患者需要限制单糖类和深加工的碳水化合物食物,避免额外加糖、浓缩果汁,尽量选择全谷物和豆类等复杂碳水化合物食物,每日碳水化合物占能比不超过 60%。同时要注意补充脂溶性维生素(维生素 A、D、E 和 K)和矿物质[16]。

由于 FCS 发病率极低,关于长期饮食治疗效果的报道有限,但目前的队列报道均显示了饮食治疗在 FCS 血脂的控制以及预防高脂血症相关并发症中的有效性。Kuthiroly 等[8]在 2020 年发表了 15 名 FCS 患儿的饮食治疗效果。所有患儿在平均治疗 24d 后血 TG 及 VLDL 水平得到了明显控制,并且逆转了 14 名患儿的高脂血症视网膜病变,还对胰腺炎的发生有一定预防作用。Aljouda 等[19]在 2023 年发表了 7 名 FCS 患儿的饮食治疗结果,观察和治疗期中位数为 7.1 年,范围 4.3~15.5 年,治疗开始后所有患儿血脂水平明显改善,未再出现乳糜血,无新发视网膜病变、黄色瘤和脾脏肿大,仅 1 例患儿未按要求饮食而并发胰腺炎。观察结果中所有患儿均保持正常线性生长。Xia 等[18]2023 年发表的 19 例中国 FCS 患儿的研究进一步显示了在 9 岁以下患儿中血 TG 水平与饮食长链脂肪摄入量呈显著正相关。

3.2 *摄入中链脂肪酸食品* 为保证足够的热量摄入,FCS 患者可补充中链脂肪酸(medium chain triglycerides, MCT),儿童摄入量通常为每日摄入热量的 10%,具体摄入量取决于患儿的年龄以及维持生长和体重增加所需的脂肪摄入量[8,19]。MCT 是含有 6~12 个碳的脂肪酸,是水溶性的,不需要胆汁酸和胰腺脂肪酶的作用,可以通过肝门静脉吸收进入肝脏,在肝细胞内被氧化,从而绕过乳糜微粒依赖的脂肪代谢途径为机体提供热量而不参与形成乳糜微粒,长期摄入不会增加血 TG 水平[18-19]。富含 MCT 食物常见椰子油,但椰子油中除了 MCT 还含有长链甘油三酯(long-chain triglyceride, LCT)和月桂酸(C12),LCT 及 C12 均通过乳糜微粒依赖途径吸收,所以 FCS 患者应使用医疗处方 MCT 食品,确保仅含有中链脂肪酸(即 C8 和 C10),初次使用可以少量引入,耐受后逐渐增加至目标剂量。

3.3 *加强中等强度和较高强度的体育运动* 尽可能避免可能引起血 TG 升高的药物,包括 β 受体阻滞剂、口服雌激素、类视黄醇、非典型抗精神病药、胆汁酸结合树脂、蛋白酶抑制剂、皮质类固醇、他莫昔芬,并需严格限制酒精入量。美国国家脂质协会建议每周至少进行 150min 的中等强度至较高强度的体育活动。

4 家族性高乳糜微粒血症饮食治疗面临的挑战

由于目前 FCS 尚无有效根治手段,长期坚持这种极低脂肪饮食模式仍然面临挑战。2018 年一项全球 166 例 FCS 患者参与的 IN-FOCUS(Investigation of Findings and Observations Captured in Burden of Illness Survey)研究报告了与 FCS 相关的生活方式对患者的心理健康造成的负面影响,大多数患者(>90%)感觉严格地控制脂肪摄入量很困难,53%的患者尽管坚持饮食但仍对可能出现症状存在持续的恐惧和焦虑。约 75%的受访者认为他们的社交生活受到限制,因为需要提前计划食物、必须携带预制食物、不吃或无法分享外部提供的食物,以及因不断解释而感到厌倦;同时,94%的患者感到 FCS 相关的生活方式不同程度地影响了其就业情况[20]。因此,FCS 的饮食治疗需要一个综合性的策略,包括遗传咨询、营养学、心理学等多学科的合作,提高医疗工作者及社会对 FCS 的认识,有助于改善 FCS 的诊断和管理,以促进更有效治疗方案的开发。

参考文献

[1] Shamsudeen I, Hegele RA. Safety and efficacy of therapies for chylomicronemia[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(4): 395-405.

[2] Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1 and IMF1* in patients with severe hypertriglyceridaemia[J]. J Intern Med, 2012, 272(2): 185-196.

[3] Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 920-927.

(下转第 952 页)

and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants[J]. Pediatr Res, 2006, 59(3): 478-483.

[16] Jain VG, Kline JE, He L, et al. Acute histologic chorioamnionitis independently and directly increases the risk for brain abnormalities seen on magnetic resonance imaging in very preterm infants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(4): 621-623.

[17] 卢慧英,范海玲,王丽珍. 绒毛膜羊膜炎相关炎性指标的检测及对早产儿结局的观察[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(11): 1990-1993.
Lu HY, Fan HL, Wang LZ. Observation of outcome in premature infants with exposure to chorioamnionitis and detection of related inflammatory indexes[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2023, 38(11): 1990-1993. (in Chinese)

[18] 唐思,高喜容,吴运芹. 早产儿颅内出血的危险因素及预防进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2020, 35(1): 65-68.
Tang S, Gao XR, Wu YQ. Risk factors and prevention progress of intracranial hemorrhage in premature infants[J]. Chin J Neonatol, 2020, 35(1): 65-68. (in Chinese)

[19] Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, et al. Association of histologic chorioamnionitis with perinatal brain injury and early childhood neurodevelopmental outcomes among preterm neonates[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(6): 534-541.

[20] Strunk T, Campbell C, Burgner D, et al. Histological chorioamnionitis and developmental outcomes in very preterm infants[J]. J Perinatol, 2019, 39(2): 321-330.

收稿日期:2023-12-26 **修回日期**:2024-04-19 **本文编辑**:李少闻

(上接第 936 页)

[4] Lima JG, Helena C Nobrega L, Moura Bandeira FT, et al. A novel GPIHBP1 mutation related to familial chylomicronemia syndrome: A series of cases[J]. Atherosclerosis, 2021, 322: 31-38.

[5] Cao C, Liu Y, Liu L, et al. Identification of a compound heterozygous lmf1 variants in a patient with severe hypertriglyceridemia - Case report and literature review[J]. J Atheroscler Thromb, 2024, 31(7): 1106-1111.

[6] Jiang J, Wang Y, Ling Y, et al. A novel *APOC2* gene mutation identified in a Chinese patient with severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15: 12.

[7] Perera SD, Wang J, McIntyre AD, et al. Variability of longitudinal triglyceride phenotype in patients heterozygous for pathogenic APOA5 variants[J]. J Clin Lipidol, 2023, 17(5): 659-665.

[8] Kuthiroly S, Yesodharan D, Radhakrishnan N, et al. Lipoprotein lipase deficiency[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(2): 147-153.

[9] Falko JM. Familialchylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists[J]. Endocr Pract, 2018, 24(8): 756-763.

[10] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(3): 195-203.

[11] Wang Q, Wang G, Qiu Z, et al. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(7): 586-593.

[12] 何文华,祝荫,朱勇,等. 高 TG 血症与其他病因所致急性胰腺炎的病情严重程度及预后比较[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(32): 2569-2572.

[13] Pascual I, Sanahuja A, García N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients[J]. Pancreatology, 2019, 19(5): 623-629.

[14] Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in drug treatment of severe hypertriglyceridemia[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(10): 701-709.

[15] Williams L, Rhodes KS, Karmally W, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 908-919.

[16] Williams L, Wilson DP. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(3): 462-465.

[17] Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, et al. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): Recent data on diagnosis and treatment[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(11): 63.

[18] Xia Y, Zheng W, Du T, et al. Clinical profile, genetic spectrum and therapy evaluation of 19 Chinese pediatric patients with lipoprotein lipase deficiency[J]. J Clin Lipidol, 2023, 17(6): 808-817.

[19] Aljouda L, Nagy L, Schulze A. Long-term treatment of lipoprotein lipase deficiency with medium-chain triglyceride-enriched diet: A case series[J]. Nutrients, 2023, 15(16): 3535.

[20] Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 898-907.

收稿日期:2024-07-25 **修回日期**:2024-08-05 **本文编辑**:李少闻