

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

黄思琪, 陈红珊, 杜敏联, 李燕虹, 马华梅, 陈秋莉, 张 军, 郭 松
(中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510180)

摘要:【目的】分析中国儿童青少年特纳综合征患者的血脂水平及其相关因素。【方法】将未经任何药物治疗的特纳综合征(TS)患者按年龄(<11岁及11~15岁)分两组,并按年龄匹配两组正常对照组女童,比较TS患者与正常对照组女童的血脂水平及血脂异常的发生率,并进行血脂的相关因素分析。同时将TS患者按染色体核型分两组,45,X单体型(55例)及其他核型(53例),比较不同核型组的血脂水平及血脂异常的发生率。【结果】11~15岁的TS患者的甘油三酯(TG)水平及高TG、临界高TG发生率较年龄匹配的对照组女孩高($P<0.05$),且临界高总胆固醇(TC)发生率也显著升高($P<0.01$);而<11岁的TS患者的血脂水平、血脂异常发生率及临界血脂异常发生率较年龄匹配的对照组女童无差异。TS患者的TC与骨龄有负相关关系($P<0.05$),TG与腰围有正相关关系($P<0.01$)。TS(45,X单体型)患者的TG水平及低高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、临界高TG、临界高非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL)发生率较其他核型的TS患者低($P<0.05$),HDL水平较其他核型的TS患者高($P<0.05$)。【结论】11~15岁TS患者的TG水平较正常对照组升高,可能与青春期年龄雌激素不足和染色体核型有关。

关键词:特纳综合征;血脂;染色体核型;相关因素

中图分类号:R725.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)03-0420-07

Dyslipidemia and Its Related Factors in Chinese Children and Adolescents with Turner Syndrome

HUANG Si-qi, CHEN Hong-shan, DU Min-lian, LI Yan-hong, MA Hua-mei, CHEN Qiu-li,
ZHANG Jun, GUO Song

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: CHEN Hong-shan; E-mail: chenhongshantea@sina.com

Abstract:【Objective】To analyze blood lipid and its related factors in Chinese children and adolescents with Turner syndrome. 【Methods】The untreated TS patients were divided into two groups according to age (<11 years old and 11~15 years old) and enrolled two groups of age-matched control girls, blood lipid and the incidence of dyslipidemia were compared between the four groups, the related factors of blood lipid were also analyzed. Moreover, TS patients were divided into two groups according to karyotype, including 45, XO karyotype (55 cases) and other karyotypes (53 cases), blood lipid and the incidence of dyslipidemia in two groups were compared. 【Result】Compared to age-matched control girls, TS patients of age 11~15 years group had higher TG levels and higher incidence of hypertriglyceridemia and borderline-hypertriglyceridemia ($P<0.05$) and the incidence of borderline-hypercholesterolemia was also significantly higher ($P<0.01$). But there were no differences in blood lipid level, incidence of dyslipidemia and the incidence of borerline-dyslipidemia between TS patients who were less than 11 years old and age-matched control girls. Total cholesterol of TS patients was negatively related to bone age ($P<0.05$). Triglyceride of TS patients was positively related to waist circumference ($P<0.01$). TS patients of 45, XO karyotype had lower TG levels, higher HDL levels and lower incidence of low HDL, borderline-high non-HDL and borderline-hypertriglyceridemia compared with those of other karyotypes ($P<0.05$).

收稿日期:2018-01-15

基金项目:广东省科技计划项目(2012B061700067)

作者简介:黄思琪,硕士研究生,研究方向:儿童内分泌遗传代谢疾病,E-mail:huangsq6@qq.com;陈红珊,通信作者,主任医师,研究方向:儿童肥胖与内分泌遗传代谢性疾病,E-mail:chenhongshantea@sina.com

【Conclusions】 Triglyceride in TS patients of age 11-15 years were higher than the control subjects, which may be related to estrogen deficiency and chromosome karyotype.

Key words: Turner syndrome; blood lipid; chromosome karyotype; correlation factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 420-426]

特纳综合征(Turner syndrome, TS)又名先天性卵巢发育不良综合征,是最常见的女性染色体异常疾病,其活产女婴发病率为1/2 000~1/2 500^[1]。儿童青少年血脂异常是指发生在儿童青少年时期的血脂代谢紊乱,与成人动脉粥样硬化(AS)相关性心血管疾病(CVD)发生密切相关,且直接损害儿童健康,引起黄色瘤、酮体症、脂质肾毒性、脂肪肝、胆石症、胰腺炎等^[2]。TS患者以生长迟缓和性发育不良及特殊的躯体特征为主要临床表现,现有学者认为脂质代谢紊乱等亦是多发的临床异常问题之一,脂代谢紊乱可增加心血管疾病的发生率,从而增加TS患者的致死率和致残率^[3]。国外有研究发现未经任何药物治疗的11~15岁的TS患者总胆固醇(total cholesterol, TC)较年龄匹配的正常对照组升高,且在TS患者中TC与年龄、体质量、体质指数(body mass index, BMI)有相关关系^[4],但该研究未纳入中国人群。而国内有研究纳入32例2~17岁未经任何药物治疗的TS患者,发现TS患者TC、低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL)较年龄匹配的正常对照组升高^[5],该研究未考虑年龄对TS患者血脂的影响及未对TS患者血脂的相关因素进行分析。TS患者因性腺发育不良,大多数TS患者需要雌激素替代治疗来诱导青春期和维持后续的子宫正常化生长,国际特纳综合征指南建议在11~12岁开始雌激素替代治疗^[6],而国内尚未见有关11岁以后的TS患者血脂与雌激素的关系的相关研究,因此,我们将TS患者分为小于11岁及大于11岁两组进行统计分析,研究TS患者的血脂水平、血脂异常发生率、临界血脂异常发生率,并探讨TS患者血脂与染色体核型关系,以期进一步为TS患者血脂异常的防治提供临床参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2009年9月至2017年3月在中山大学附属第

一医院儿童内分泌专科门诊经临床表现及染色体核型分析确诊后,未接受生长激素和雌激素替代相关治疗的108例(2~15岁)儿童青少年TS患者,及与患者年龄范围相应的99例接受常规体检的健康女孩。纳入标准:TS患者需同时满足以下条件:①有一个或多个典型TS的表型特征并经外周血高分辨显带检测X染色体数量或结构异常;②因肥胖儿童血脂水平明显升高,为排除肥胖因素干扰,BMI参照2009年《中国儿童0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线》^[7],均在同年龄组女孩P3~P95之间;③未接受生长激素及雌激素替代治疗及未服用可能影响脂代谢的药物。正常对照组为2013年03月至2017年03月期间在我院接受常规体检的健康女童,BMI在同龄女孩的P3~P95之间,无内分泌系统疾病或其他急慢性疾病病史,未服用任何可能影响脂质代谢的药物。本实验经医院伦理委员会批准实施并免患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 病例分组 按年龄(<11岁及11~15岁)分为4组,TS I组(年龄<11岁)共48例TS患者,TS II组(年龄11~15岁)共60例TS患者,年龄匹配的对照I组(年龄<11岁)共72例正常女孩,年龄匹配的对照II组(年龄11~15岁)共27例正常女孩。TS患者按染色体核型进行分组,(45, XO)单体组,共55例,其他核型组,共53例(表1)。

1.2.2 收集指标 收集病例与对照组女童的基本临床资料,包括年龄(age)、骨龄(bone age, BA)、身高(height, Ht)、体质量(weight, Wt)、腰围(waist circumference, Wc),染色体核型(患者外周血,按细胞遗传学常规方法,进行淋巴细胞培养基G显带染色体核型分析),血脂:研究对象均禁食禁水10 h后空腹测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)4项血脂水平。

1.2.3 相关指标计算方法 BMI=体质量/身高的

平方(kg/m^2),非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL), non-HDL=TC-HDL。

1.3 血脂异常的诊断标准

2岁以上儿童青少年血脂异常参照AAP^[8]和儿童青少年血脂异常防治专家共识标准^[9],血脂异常值为: TG \geq 1.7mmol/L, TC \geq 5.18 mmol/L, LDL \geq 3.37 mmol/L, non-HDL \geq 3.76 mmol/L, HDL $<$ 1.03 mmol/L;临界血脂异常值为: 4.4 \leq TC \leq 5.15 mmol/L, 1.30 \leq TG \leq 1.69 mmol/L, 2.85 \leq LDL \leq 3.34 mmol/L, 1.05 \leq HDL \leq 1.14 mmol/L, 2.97 \leq non-HDL \leq 3.75 mmol/L。

1.4 统计方法

采用SPSS 22.0软件进行统计,计量资料数据均值用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;多组间样本总体比较用多组间单因素方差分析;两组间样本总体正态分布且方差齐,用独立样本 t 检验,样本总体方差不齐,采用秩和检验;组间率的比较用卡方检验;相关性用多重线性回归分析;正态性检验采用Shapiro-Wilk检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TS患者染色体核型分布

在经外周血检测染色体核型的108例TS患者中,年龄(10.5 \pm 3.79)岁,108例TS患者中共发现12种异常染色体核型,其中(45,XO)单体型最常见,共55例(50.9%),其他核型53例(49.1%;表1)。

2.2 基本资料与血脂水平

2个年龄组TS患者的身高较年龄匹配的对照组明显矮(P 均 <0.01),同时2个年龄组TS患者的BMI、BMISDS较年龄匹配的对照组明显高(P 均 <0.01)。TS II组的TG水平对比对照 II组升高($P=0.03<0.05$,表2)。45,XO组的TG水平较其他核型组低($P=0.013<0.05$,表2),45,XO组的HDL水平较其他核型组高($P=0.034<0.05$,表2)。而TS I组的血脂水平较对照 I组无差异(表2)。

2.3 血脂异常发生率

TS II组高TG的发生率、临界高TG的发生率较对照 II组升高($P<0.05$),临界高TC的发生率也升高($P<0.01$)。45,XO组低HDL、临界低HDL及临界高non-HDL发生率较其他核型组低($P<0.05$),

表1 108例Turner患者染色体核型分布
Table 1 Karyotype distribution of 108 patients with Turner syndrome

Karyotype	<i>n</i>
45, XO	55
Other karyotypes	53
45, XO/46, X, i(Xq)	16
45, XO/47, XXX	5
45, XO/46, XX	4
45, XO/46, X, r(X)	4
45, XO/46, X, i(X)/47, X, i(X), i(X)	1
45, XO/46, X, del(X)	2
45, XO/46, X, i(Xq)/46, XX	1
45, XO/46, X, derz(X)	1
46, X, i(Xq)	11
46, X, del(X)	5
others	3

而TS I组的血脂异常发生率及临界血脂异常发生率较对照 I组无差异(表3、4)。

2.4 血脂相关因素分析

在TS患者及年龄匹配的对照组女童中做血脂与人体测量各项指标做多重线性回归分析,TS患者中可发现TC与骨龄呈负相关关系($P<0.05$),TG与腰围有正相关关系($P<0.01$)。而在年龄匹配的正常对照组女童中未见明显相关关系(表5)。

3 讨论

TS诊断主要依靠临床特征及外周血染色体核型检测,目前已发现多种异常染色体核型,主要有:染色体单体型45,XO约占50%,嵌合体型及X染色体结构异常^[10]。本研究中的TS患者中,共发现12种染色体核型,其中染色体单体型45,XO占50.9%,与文献报道核型分布相近。

TS患者身材矮小是主要的临床表现,本研究中所有患者均表现为身材矮小,身高位于同年龄女孩的第3百分位以下,与年龄匹配的对照组比较,TS患者身高均较正常女孩低,BMI较正常女孩升高。

除了身材矮小外,TS患者通常伴有性腺发育不良,大多数TS患者需要雌激素替代治疗来诱导青春期和维持后续正常的子宫发育,国际特纳综

表2 基本资料和血脂情况比较

Table2 Comparison of anthropometric and lipid measurements

($\bar{x} \pm s$)

	Age<11 years		<i>t</i>	<i>P</i>	Age 11~15 years		<i>t</i>	<i>P</i>	Turner		<i>t</i>	<i>P</i>
	Turner	Control			Turner	Control			45, XO karyotype	other karyotype		
	(<i>n</i> =48)	(<i>n</i> =72)			(<i>n</i> =60)	(<i>n</i> =27)			(<i>n</i> =55)	(<i>n</i> =53)		
Age/years	6.9±2.6	7.2±2.1	-	0.774	13.0±1.5	12.5±1.3	-	0.18	10.9±4.0	10.1±3.5	-	0.341
Ht/cm	106.8±15.3 ¹⁾	114.3±14.3	-3.119	0.002	128.7±7.4 ²⁾	138.90±8.1	-4.624	0.000	120.3±18.0	118.9±16.0	0.416	0.674
BMI/(Kg/m ²)	16.2±1.9 ¹⁾	14.8±1.8	-	0.000	19.0±3.2 ²⁾	17.0±2.6	-	0.000	18.0±3.2	17.4±2.9	-	0.339
BMI SDS	0.7±0.9 ¹⁾	-0.01±1.1	-	0.000	0.1±1.5 ²⁾	-0.6±1.4	-	0.000	0.4±1.4	0.4±1.2	-	0.747
TC/(mmol/L)	4.6±0.8	4.5±0.8	-	0.874	4.6±0.7	4.4±1.0	-	0.115	4.6±0.7	4.6±0.8	-	0.924
TG/(mmol/L)	0.8±0.3	0.9±0.7	-	0.983	1.0±0.6 ³⁾	0.8±0.3	-	0.03	0.8±0.6 ⁴⁾	1.1±0.5	-	0.013
HDL/(mmol/L)	1.5±0.3	1.4±0.3	-	0.312	1.5±0.3	1.4±0.3	-	0.813	1.5±0.3 ⁴⁾	1.4±0.4	-	0.034
LDL/(mmol/L)	2.7±0.6	2.6±0.7	-	0.307	2.8±0.6	2.6±0.8	-	0.081	2.8±0.6	2.8±0.7	-	0.551
non-HDL/(mmol/L)	3.1±0.7	3.0±0.7	-	0.998	3.2±0.7	3.0±0.9	-	0.261	3.1±0.7	3.2±0.7	-	0.423

1): $P < 0.01$, age<11 years TS group versus control subjects, 2): $P < 0.01$, 3): $P < 0.05$, age 11~15 years TS group versus control subjects, 4): $P < 0.05$, 45, XO karyotype TS group versus other karyotypes TS group. Ht: height, BMI: body mass index, BMISDS: body mass index standard deviation score, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol; LDL: low density lipoprotein cholesterol; non-HDL: non-high density lipoprotein cholesterol

表3 各组血脂异常的发生率

Table 3 Comparison of the incidence of dyslipidemia

[*n*(%)]

	Age<11 years		Age 11~15 years		Turner	
	Turner	Control	Turner	Control	45, XO karyotype	other karyotype
	(<i>n</i> =48)	(<i>n</i> =72)	(<i>n</i> =60)	(<i>n</i> =27)	(<i>n</i> =55)	(<i>n</i> =53)
hypercholesterolemia	9(18.8)	10(13.9)	12(20)	6(22.2)	11(20)	10(18.9)
hypertriglyceridemia	2(4.2)	4(5.6)	5(8.3) ¹⁾	0(0)	2(6.1)	5(9.4)
Low HDL cholesterol	3(6.3)	4(5.6)	3(5)	2(7.4)	0(0) ²⁾	6(11.3)
High LDL cholesterol	5(10.4)	9(12.5)	13(21.7)	4(14.8)	10(18.2)	8(15.1)
High non-HDL cholesterol	4(8.3)	11(15.3)	12(20)	5(18.5)	8(14.5)	5(9.4)

1): $P < 0.05$, age 11~15 years TS group versus control subjects, 2): $P < 0.05$, 45, XO karyotype TS group versus other karyotypes TS group.

表4 各组临界血脂异常的发生率

Table 4 Comparison of the incidence of borderline-dyslipidemia

[*n*(%)]

	Age<11 years		Age 11~15 years		Turner	
	Turner	Control	Turner	Control	45, XO karyotype	other karyotype
	(<i>n</i> =48)	(<i>n</i> =72)	(<i>n</i> =60)	(<i>n</i> =27)	(<i>n</i> =55)	(<i>n</i> =53)
Borderline-hypercholesterolemia	20(41.7)	33(45.8)	26(43.3) ¹⁾	4(14.8)	24(43.6)	22(41.5)
Borderline-hypertriglyceridemia	2(4.2)	7(9.7)	8(13.3) ²⁾	0(0)	2(3.6) ³⁾	8(15.1)
Borderline-Low HDL cholesterol	3(6.3)	2(2.8)	6(10)	2(7.4)	3(5.5)	6(11.3)
Borderline-High LDL cholesterol	9(18.6)	15(20.8)	13(21.7)	4(14.8)	8(14.5)	14(26.4)
Borderline-High non-HDL cholesterol	23(47.9)	26(36.1)	26(43.3)	7(25.9)	19(34.5) ³⁾	30(56.6)

1): $P < 0.01$, 2): $P < 0.05$, age 11~15 year TS group versus control subjects, 3): $P < 0.05$, 45, XO karyotype TS group versus other karyotypes TS group

表5 血脂的相关性分析

Table 5 Correlation between lipid levels and anthropometric measures

	Turner					Control				
	TC	TG	HDL	LDL	non-HDL	TC	TG	HDL	LDL	non-HDL
BA	-0.316 ¹⁾	-0.016	-0.072	-0.176	-0.244	0.093	-0.181	0.506	-0.3	-0.413
Wc	0.112	0.523 ²⁾	0.101	0.029	0.011	0.041	-0.095	0.174	-0.103	-0.133

1): $P < 0.05$, 2): $P < 0.01$; BA: bone age, Wc: waist circumference, TC: total cholesterol, TG: triglyceride HDL: high density lipoprotein cholesterol; LDL: low density lipoprotein cholesterol; non-HDL: non-high density lipoprotein cholesterol

合征指南建议在11~12岁开始雌激素替代治疗^[6],故本研究在年龄分组上以11岁为分界点将TS患者分为两组。TS患者中除了生长迟缓和性发育不良等主要临床表现外,常合并心血管疾病,报道显示原发性及获得性心血管疾病分别占TS患者死亡的8%和41%^[11],成为TS患者发病率和死亡率增加的主要因素,血脂异常是目前发现的动脉粥样硬化及心血管疾病的主要发生风险之一^[8]。本研究结果显示TS患者存在脂质代谢紊乱及血脂异常发生率升高,主要表现为11~15岁的TS患者与年龄匹配的对照组相比TG水平升高,且高TG发生率、临界高TG发生率亦升高,与Pirgon等^[12]和O'Gorman等^[13]的结果一致,而与闫坤丽等^[5]和Akyürek等^[14]的结果示TS患者TG无明显变化有差异。而小于11岁的TS患者与年龄匹配对照组女童的血脂水平及血脂异常发生率均无差异。国内正常女童青春期发育年龄为9.2岁,初潮年龄为12.27岁,正常女童11~15岁应处于青春中后期,雌激素水平已显著升高^[15],由此推测11~15岁的TS患者脂质代谢异常与卵巢功能不全不能产生足够的雌激素可能有关。目前普遍认为雌激素具有调节血脂的作用,在正常儿童,进入青春期后TC、LDL和non-HDL均下降^[16],而在绝经期妇女,雌激素替代治疗后HDL升高^[17]。国际特纳综合征指南建议在11~12岁开始雌激素替代治疗^[6],雌激素替代后可改善TS患者的远期预后,如维持女性的第二性征和子宫的正常生长,增加TS患者的骨密度从而减少骨质疏松的发生^[18],改善TS患者的血压并降低心血管风险^[19-20]等。目前关于雌激素替代对TS患者血脂的影响报道较少,Ruszala等^[21]纳入了14例TS患者,雌激素替代治疗后TC和LDL明显降低,TG未见明显改变。Torres-Santiago等^[22]的研究发现口服雌二醇

6个月后TG水平降低,可推测雌激素替代后可有助于改善TS患者的血脂水平,但确切的作用有待进一步研究。

另一方面,为排除雌激素对脂质的影响,Ostberg等^[23]和Van等^[24]选择卵巢早衰的女性作为对照组,发现TS患者TG仍升高,TS患者有全部或部分体细胞中一条X染色体完全或部分的基因量缺失,由此推测除了雌激素影响外,丢失或缺陷X染色体上的基因量或基因印迹的功能改变可能影响脂质代谢。基因印迹是指父母来源的某些基因选择性表达,通常与印迹的DNA甲基化和基因的沉默有关^[25],X连锁的基因印迹会导致男性和女性的基因表达不同,因为正常男性只有一条母系来源的X染色体(Xm),正常女性分别有父系来源的X染色体(Xp)和母系来源的X染色体(Xm),在Xm上沉默的基因印迹仍然可被表达在Xp有活性的女性中,但在男性中完全没有表达。正常男性较女性也有较多的内脏脂肪^[26],正常成年男性人群的TG大于同年龄的正常成年女性人群^[27],提示X染色体基因表达的差异可能影响脂代谢。而TS患者即由于全部或部分体细胞中一条X染色体完全或部分的基因量缺失,因此有研究推测TS患者脂质异常与保留的X染色体表达的基因来源有关。有研究结果示TS患者中母系来源的X染色体(Xm)组的TG较父系来源的X染色体(Xp)组高^[28],这些结果表明X染色体表达的基因来源在代谢调节中的作用,也可以解释为母系来源的X连锁基因印迹的沉默可防止内脏脂肪积累,或父系来源的X染色体基因可促进内脏脂肪积累。本研究中45,X单倍型的TS患者TG水平较其他核型组低,低HDL、临界高TG及临界高non-HDL的发生率也较其他核型组低,而HDL水平较其他核型的TS患者高。染色体核型的差异导致了X染

染色体上的基因量或基因印迹功能的差异,由此可推测TS患者血脂异常与染色体核型有关,但因本研究作为一项相对局限的观察性临床研究,未检测患者体内保留的X染色体来源及X染色体基因量或基因印迹功能,也限制了关于TS患者血脂异常和染色体核型之间关系结论的推断,需开展进一步的研究才能明确结论。TG与腰围有正相关关系,本研究同时发现TS患者的TG与腰围成正相关关系,说明腰围(提示内脏脂肪含量)是影响TS患者TG的一个因素,但因本研究是回顾性研究,部分患者缺失腰围数据,影响分析结果,无法说明染色体核型是否与腰围有关,为本文不足

之处,需要进一步的研究。无论如何,本研究发现TS患者的TG与腰围成正相关关系,提示TS患者高TG血症可能可以通过控制腰围而得到控制。

本研究发现中国11~15岁的TS患者的血TG水平升高,且高TG、临界高TG发生率及临界高TC发生率也升高,45,XO单体型的TS患者的TG水平及低HDL、临界高TG、临界高non-HDL发生率较其他核型的TS患者低,而HDL水平较其他核型的TS患者高。小于11岁的TS患者无上述阳性结果发现,推测TS患者血脂异常与TS患者青春期时雌激素水平不足及染色体核型的可能关系,具体机制有待更大样本或前瞻性研究。

参考文献

- [1] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 348-355.
Yan C, Wang MD. Pediatric endocrinology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 348-355.
- [2] 向伟,赵水平. 小儿血脂异常-基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 171-303.
Xiang W, Zhao SP. Children's dyslipidemia - basal and clinical [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 171-303.
- [3] Lichardopol C, Mota M. Cardiometabolic risk factors in Turner syndrome [J]. Rom J Intern Med. 2004, 42(2): 371-379.
- [4] Ross JL, Feuillan P, Long LM, et al. Lipid abnormalities in Turner syndrome [J]. J Pediatr, 1995, 126(2): 242-245.
- [5] 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 [J/OL]. 浙江大学, 2015: 1-17.
Yan KL. The study on the chromosomal karyotypes distribution and lipid concentrations in children with Turner syndrome [J/OL]. Zhejiang Univ, 2015: 1-17.
- [6] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati international Turner syndrome meeting [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(3): G1-G70.
- [7] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498.
- [8] Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(7): 493-498.
- [9] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report [J]. Pediatrics, 2011, 128(Suppl 5): S213-256.
- [10] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化化学组. 儿童青少年血脂异常防治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(6): 426-428.
The Chinese medical association pediatrics division child care group, The subspecialty group of cardiology, society of pediatrics, Chinese medical association, carotid atherosclerosis group of Chinese medical association. Expert consensus on the prevention and control of blood lipids in children and adolescents [J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(6): 426-428.
- [11] Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Bas F, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015 Mar; 7(1): 27-36.
- [12] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: A national cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4735-4742.

- [12] Pirgon O, Atabek ME, Oran B, et al. Atherogenic lipid profile and systolic blood pressure are associated with carotid artery intima-media thickness in children with Turner syndrome [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2008, 1(2): 62-71.
- [13] O'Gorman CS, Syme C, Lang J, et al. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(6): 907-913.
- [14] Akyürek N, Atabek ME, Eklioglu BS, et al. The relationship of periaortic fat thickness and cardiovascular risk factors in children with Turner syndrome [J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(5): 925-929.
- [15] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(8): 669-675.
The Pubertal Study Group of the Society of Pediatric Endocrinology and Genetic Disease, Chinese Medical Association. Secondary sexual characteristics and menses in urban Chinese girls [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010, 26(8): 669-675.
- [16] Eissa MA, Mihalopoulos NL, Holubkov R, et al. Changes in Fasting Lipids during Puberty [J]. *J Pediatr*. 2016, 170: 199-205.
- [17] Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Castrejón-Delgado L, et al. Effects of Hormone Therapy on Oxidative Stress in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome [J]. *Int J Mol Sci*. 2016, 17(9). pii: E1388.
- [18] Kodama M, Komura H, Kodama T, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*. 2017, 55(2): 366-375
- [19] Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure [J]. *Hypertension*, 2009, 53(5): 805-811.
- [20] Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause [J]. *Fertil Steril*. 2016, 106(7): 1588-1599.
- [21] Ruszala A, Wojcik M, Zygmunt-Gorska A, et al. Prepubertal ultra-low-dose estrogen therapy is associated with healthier lipid profile than conventional estrogen replacement for pubertal induction in adolescent girls with Turner syndrome: preliminary results [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(8): 875-879.
- [22] Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): A randomized clinical trial in girls with Turner syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2716-2724.
- [23] Ostberg JE, Attar MJ, Mohamed-Ali V, et al. Adipokine dysregulation in turner syndrome: Comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2948-2953.
- [24] Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2867-2870.
- [25] Wilkins JF. Genomic imprinting and methylation: Epigenetic canalization and conflict [J]. *Trends Genet*, 2005, 21(6): 356-365.
- [26] Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2831-2837.
- [27] 黄萍, 张林波, 陆志杰, 等. 广西地区常规体检人群血脂情况及血脂异常的影响因素分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(12): 1781-1784.
Huang P, Zhang LB, Lu ZJ, et al. Dyslipidemia and its influence factors of blood lipid in people with routine physical examination in Guangxi [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2017, 34(12): 1781-1784.
- [28] Alvarez-Nava F, Lanes R, Quintero JM, 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): 1-7.

(编辑 余菁)