

• 病例报告 •

家族性高胆固醇血症纯合表型致病基因突变分析 1 例

贾 方 吴春芳 陆国平

家族性高胆固醇血症(FH)是由低密度脂蛋白受体(LDLR)基因缺陷引起的一种常染色体显性遗传疾病。LDLR 基因发生突变,影响 LDLR 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的结合,使 LDL-C 不能正常代谢,造成血浆胆固醇浓度异常升高并在组织内过多积聚^[1]。纯合子发病率为百万分之一,杂合子发病率为五百分之一。纯合子 FH 因 LDLR 基因严重缺陷,导致血浆 LDL-C 水平较健康人高 4~6 倍。患者临床表现为皮肤和肌腱黄瘤,早发动脉粥样硬化和冠心病等^[2]。本研究对 1 例高胆固醇血症患者及其家属进行血脂、心电图、超声心动图检测,分析 LDLR 载脂蛋白 B100(ApoB100)基因突变,探讨可能致病的基因突变。

男性,6 岁,汉族,安徽寿县人,因全身多发黄色瘤 3 年余于我院门诊检查。患者 2 周岁时于臀部发现一绿豆大小黄色结节,后数量逐渐增加,于身体其他部位发现多个结节,耳背及虎口外部处各一结节,肘、膝关节以及臀部有数个黄色结节(见图 1),直径约 0.1~0.5 cm,自觉无不适。2008 年曾于皮肤科就诊测血脂,发现胆固醇明显增高,遂长期服用他汀类药物降血脂治疗,症状得到初步控制。患者智力正常,性格无改变。患者父母系表亲。

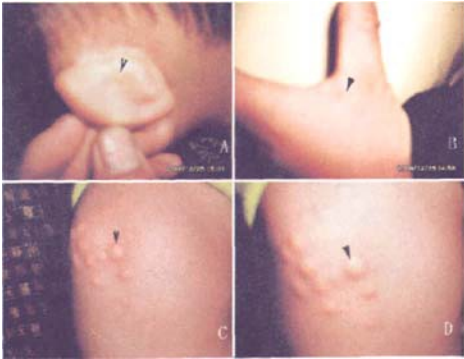


图 1 患者各部位黄色瘤

A. 耳后黄色瘤 B. 虎口处黄色瘤 C. D. 肘部黄色瘤

患者与其父母的空腹血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C 水平见表 1。心电图和超声心动图检查正常。

基因测序均未发现 ApoB100 基因 3500 位点突变。

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

然而,患者第 8 外显子 PCR 产物经与正常人比对后发现,第 1 075 位编码碱基存在碱基置换(C→T),发生 Gln359X 突变,导致终止密码子在第 359 位提前出现;而患者父母基因相同位点均表现为杂和双峰(C 和 T)。

表 1 患者及其父母血脂水平(mmol/L)

成员	年龄(岁)	TC	TG	HDL-C	LDL-C
患者	6	19.52	1.47	0.98	18.00
父	39	8.46	3.89	0.56	6.13
母	38	4.59	0.63	1.54	2.76

讨论 FH 是常见的单基因遗传病。LDLR 基因突变引起细胞膜表面的 LDLR 缺如或结构功能异常,导致肝脏对血循环中 LDL-C 清除障碍。长期的高血脂将导致主动脉、冠状动脉出现明显的粥样硬化斑块^[3]。杂合子患者 1 条同源基因存在突变,只能产生一半具有正常结构和功能的受体,其血浆胆固醇升高会随着年龄的增长逐渐显现出来;而纯合子患者该基因 2 条同源染色体均存在突变,表达为功能缺陷的 LDLR,常于儿童期即发生动脉粥样硬化甚至心脑血管意外。纯合子 FH 临床诊断并不困难,典型者在儿童期血浆 TC>15.6 mmol/L,并出现特征性肌腱黄色瘤,如不采取治疗措施,多数在 20~30 岁死于致命性的冠心病^[4]。然而,由于受到遗传和环境因素(如饮食)的双重影响,并不是所有的杂合子患者都会出现典型的临床表现。因此,基因诊断对判断 FH 患者发生冠心病的危险程度有很大帮助^[5-6]。

LDLR 基因位于第 19 号染色体短臂,包含有信号域、配基结合域、上皮生长因子前区同源域、含糖域、跨膜域和胞浆域。Hobbs 等^[7]将 LDLR 突变分为:不表达型、转运缺陷型、结合缺陷型、内移缺陷型、再循环缺陷型。该患者第 8 外显子编码第 359 位氨基酸的遗传密码子由 CAG 突变为 TAG,导致终止密码子在第 359 位氨基酸位置提前出现,从而不能表达正常的 LDLR,使体内胆固醇的代谢发生障碍。该突变很可能属于不表达等位基因突变,严重影响 LDLR 与 I²⁵ 标志的 LDL 结合、转运和降解,LDLR 的活性通常在 2% 以下^[7]。

流行病学调查表明,中国 FH 杂合子的临床表现较西方 FH 杂合子轻得多,这可能与传统的低脂饮食及一些“降脂基因”有关。Pimstone 等^[8]比较 19 例居住在加拿大和 11 例居住在中国的 FH 杂合子患者,发现前组 LDL-C

水平显著增高,6 例存在肌腱黄色瘤,4 例有早发心血管疾病史;而后组未见黄色瘤和冠心病。提示饮食中脂肪摄入对 FH 杂合子临床型具有一定作用。在对 FH 患者采取严格的低脂、低胆固醇和不饱和/饱和脂肪酸高比值膳食后,可使 LDL-C 水平降低 15%~20%^[9]。根据测序结果,该患者的父母第 8 外显子在相同碱基位置存在双峰(即为 C 和 T 杂和),提示患者的基因突变来自父母双方。然而,其父胆固醇水平增高不超过正常值的 2 倍,而患者母亲血脂各项指标都在正常范围,可能与平时家庭饮食较清淡,且长期从事农业活动有关。

参 考 文 献

- [1] Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolemia; Finding the patients, finding the genes [J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43(Pt 6):441-456.
- [2] Sibley C, Stone NJ. Familial hypercholesterolemia; A challenge of diagnosis and therapy [J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(1):57-64.
- [3] Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke; a HuGE minireview [J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(5):430-435.
- [4] Wang D, Wu B, Li Y, et al. A Chinese homozygote of familial hypercholesterolemia; identification of a novel C263R mutation in the LDL receptor gene [J]. J Hum Genet, 2001, 46(3):152-154.
- [5] Humphries SE, Cranston T, Allen M, et al. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia; relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing [J]. J Mol Med, 2006, 84(3):203-214.
- [6] Tall AR. Protease variants, LDL, and coronary heart disease [J]. N Engl J Med, 2006, 354(12):1310-1312.
- [7] Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia [J]. Hum Mutat, 1992, 1(6):445-466.
- [8] Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, et al. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia; a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(2):309-315.
- [9] Meshkov AN, Stambol'skii DV, Nikitina CA, et al. Genetic factors of risk of ischemic heart disease development in patients with familial hypercholesterolemia [J]. Kardiologia, 2005, 45(7):10-14.

(收稿:2009-11-02)

(本文编辑:丁媛媛)

《国际心血管病杂志》2009 年总目次

述评

肺栓塞诊治进展	宋浩明 王乐民	129
急性冠脉综合征抗栓治疗进展	沈卫峰	321
三尖瓣置换术的现状	张宝仁 韩庆奇	325
专题		
机械辅助循环装置的应用前景	戚旺福 徐洪	65
左心室辅助装置应用进展	顾明标 蔡永文	69
心室辅助装置治疗心力衰竭现状	周健 戚旺福 沈卫峰	72
非体外循环下行二尖瓣可压缩性支架瓣膜置换术的新进展	杨新伟 王毅峰 王志农	75
经心尖带瓣膜二尖瓣支架植入术的应用	殷亮 王毅峰 纪广玉等	78
二尖瓣置换术后左室破裂	戚晓通 陈亦江 吴延虎	81
经皮支架置入在先天性心脏病治疗中的应用	张坡 朱鲜阳	84

CP 支架和双球囊导管在儿科先天性心脏病血管狭窄中

的应用	赵武 李奋	87
生物可降解血管内支架:希望和挑战	李可 卢才义	193
PCI 围术期心肌梗死的预防策略	周立英 李国庆	196
药物洗脱支架血栓形成的防治进展	周圣华 卢才义	199
炎症因子在急性冠脉综合征中的意义	朱丹 高炜	257
内脂素与冠心病	秦宇 吕田 于红玖	260
Cystatin C/组织蛋白酶在动脉粥样硬化中的作用机制及与冠心病流行病学研究	张瑾 李勇 李剑等	264
S-腺苷同型半胱氨酸与动脉粥样硬化	欧三桃	267
急性冠脉综合征抗栓治疗出血情况研究现状	李靖 王乐丰	270
综述		
与心脏相关的 miRNAs 研究	刘博 蔡永文	1
基因及细胞治疗家族性扩张型心肌病的实验研究	黄琳 吴士尧	4