

同胞 3 人共患严重冠心病的发病机制

苏鹏宇, 王绿娅, 蔺洁, 许瑛杰, 吴兆苏

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京市 100029; 2. 南华大学医学院心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 内科学; 冠状动脉疾病; 家庭性高胆固醇血症; 基因突变; 遗传倾向

目前认为冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic cardiopathy, CAC)有明显的遗传倾向,发病具有家族聚集性,与家族性高脂血症、有遗传倾向的危险因素和家庭的生活习惯有关。本文通过分析共患严重 CAC 同胞兄弟 3 人的发病特点,从分子水平探讨该病的发病机制。

1 对象与方法

以 2003 北京市安贞医院动脉粥样硬化门诊收治的患 CAC 的兄弟 3 人为研究对象,采用下述方法来进行研究: 临床资料收集; ④化验血脂、血糖及肝肾功能; ④提取 DNA,并聚合酶链反应扩增相应病变基因; 所有扩增产物行单链构象多态性分析; 对异常外显子给与测序; 细胞分析,应用流式细胞仪分析细胞功能。

2 结果

兄弟 3 人均有严重的冠心病史,其中 1 人进行外科搭桥手术,1 人冠状动脉支架植入(表 1)。兄弟

3 人饮食及食欲正常,无烟酒嗜好。既往一人患高血压,均无糖尿病和肝肾疾病史,均有高胆固醇血症病史,总胆固醇(TC)最高达 400 mg/dL 左右,现均服用他汀类治疗;患者父亲 52 岁首次发作 CAC,5 年后心源性猝死,母亲和另一兄弟体健,二哥夭折。未见黄色瘤及其他异常。兄弟 3 人胆固醇水平均高于正常值可诊断为高胆固醇血症(表 2)。结合冠心病史和家族史,依据荷兰家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)诊断评分标准,考虑杂合 FH 可能性大,故聚合酶链反应扩增低密度脂蛋白受体基因 18 个外显子和载脂蛋白 B100 基因 3500 附近片段。单链构象多态性结果发现,兄弟 3 人外显子 3 可见异常条带。测序发现在外显子 3 第 265 碱基 A> G,酪氨酸替换半胱氨酸(Y87C),兄弟 3 人均均为杂合错义突变。应用流式细胞仪分析细胞表面低密度脂蛋白受体(LDL 受体)功能,内吞功能均接近正常人,但是表达量和结合功能大哥和弟弟较差(表 2)。

表 1. 兄弟三人临床资料

患者	年龄(岁)	首次发生 CAC 年龄(岁)	首次发作 CAC 种类	冠状动脉造影结果	治疗情况
大哥	70	68	不稳定型心绞痛	前降支狭窄> 70%	药物治疗至今
三哥	60	40	不稳定型心绞痛	三支冠脉狭窄均> 90%	冠脉搭桥治疗
弟弟	53	43	广泛前壁心肌梗死	三支冠脉狭窄均> 90%	两次介入治疗冠脉搭桥治疗

表 2. 兄弟 3 人血脂和流式细胞仪检测结果

患者	血脂检测结果(mg/dL)				LDLR 功能(正常人为 100%)		
	TC	TG	LDLC	HDL	表达	结合	内吞
大哥	260	94	196	47	11%	45%	94%
三哥	259	110	192	45	71%	93%	90%
弟弟	358	112	291	44	20%	45%	100%

3 讨论

该同胞可诊断为 FH 杂合型,其 CAC 发病机制

是主要是由于该同胞 LDL 受体基因外显子 3 发生 Y87C 杂合错义突变,国内未见报道。该突变导致细胞表面 LDL 受体表达量降低、结合 LDL 能力降低,进而引起血清胆固醇增高,动脉粥样硬化,最终导致冠心病。

(此文编辑 胡必利)

[基金项目] 国家自然科学基金(30470722);北京市自然科学基金(7042021,7052010);北京市科技新星计划项目(2004B27,2005A29)联合资助

[作者简介] 通讯作者王绿娅,E-mail 为 wangluya@126.com。