

家族性高胆固醇血症少女 LDL 受体基因突变致严重冠心病及调脂治疗

杨青¹, 张亮¹, 黄新锐¹, 李洪仕¹, 梁德刚², 王赞新², 孙跃民¹, 张文娟¹, 高玉霞¹

(天津医科大学总医院 1. 心内科, 2. 心外科, 天津市 300052)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 冠心病; 低密度脂蛋白受体基因; 调脂治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

家族性高胆固醇血症(FH)是一种影响胆固醇代谢的常染色体显性遗传疾病,也是冠心病的重要危险因素。本文报道了1例FH致严重冠心病(CHD)的18岁少女,通过基因检测发现该患者及其母亲低密度脂蛋白受体(LDLR)基因第9外显子上游第1187-10位碱基G突变为A,该位点突变在中国人杂合子型家族性高胆固醇血症(HeFH)患者中为首次报道。随访3年联合调脂治疗后患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)下降达50%以上,现予以报道。

1 病例报道

患者,女,18岁,因“胸闷、气短、头晕4个月”于2010年4月2日入住天津医科大学总医院心内科。患者于入院前4个月感冒后自觉胸闷、气短伴头晕,尤以活动后为著,无发热、恶心、呕吐、咳嗽、咳痰及咯血,无胸痛、黑矇及晕厥等。于外院就诊,测血压170/100 mmHg,心电图示:II、III、avF及V1~V6导联ST段下斜型压低0.1 mV,查肌钙蛋白I升高(2.57 μg/L),曾诊断为“病毒性心肌炎”。入院前2个月胸闷、气短再发,上3楼即可出现上述症状,但无夜间阵发性呼吸困难,为进一步诊治收入院。患者既往有高脂血症病史;其父母均有高胆固醇血症,父亲:总胆固醇(total cholesterol, TC)7.8 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)6.51 mmol/L;母亲:TC 7.3 mmol/L,LDL-C 6.10 mmol/L。入院体查:体温36℃,脉搏78次/分,呼吸20次/分,血压150/70 mmHg,体重指数24.5 kg/m²,左上肢肘部可见黄色

瘤;双侧颈动脉闻及II/6收缩期杂音,颈静脉无充盈;两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;心界不大,心率78次/分,律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音;腹平软,无压痛,肝脾肋下未触及,于脐周闻及II/6收缩期杂音,双下肢无水肿。实验室检查:血脂:甘油三酯(triglyceride, TG)0.70 mmol/L,TC 8.37 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)1.27 mmol/L,LDL-C 6.78 mmol/L;口服葡萄糖耐量试验:血糖(0 h, 2 h):4.33 mmol/L,7.18 mmol/L,胰岛素抵抗指数(0 h, 2 h):10.45 mU/L,>300 mU/L;血常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、C反应蛋白、卧立位肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RASS)、24 h尿香草苦杏仁酸(VMA)、风湿抗体、免疫全项均未见异常。辅助检查:住院心电图(图1):窦性心律,II、III、AVF及V1~V6导联ST段下斜型压低0.1 mV,T波倒置。超声心动图:左心房内径30 mm,左心室舒张期末内径42 mm,室间隔厚度11 mm,左心室射血分数55%,二尖瓣前叶轻度脱垂合并反流II°。冠状动脉造影(图2):前降支和右冠状动脉均自近端慢性完全性闭塞,回旋支远段狭窄30%。基因检测分析示(图3):在该患者及其母亲血样中检测到LDLR基因第9外显子上游第1187-10位碱基G突变为A(RefSNP:rs765696008),该患者父亲及其弟弟没有发现此基因突变。主动脉CTA:主动脉轻度粥样硬化病变,双侧颈外动脉开口部轻-中度狭窄。腹部血管彩超:腹主动脉壁增厚伴多发附壁斑块。肾动脉造影、双侧肾上腺CT未见异常。诊断:①家族性高胆固醇血症;②冠状动脉性心脏病,陈旧性非ST段抬高型心肌梗死,冠状动脉双支慢性闭塞性病变,心功能II级(NYHA);③高血压病2级(极高危);④高胰岛

[收稿日期] 2017-08-09

[修回日期] 2017-09-11

[作者简介] 杨青,硕士研究生,研究方向为心血管内科疾病的诊断及治疗,E-mail为tjiangqing@sina.com。通讯作者高玉霞,博士,主任医师,副教授,博士研究生导师,主要从事冠心病介入和临床心血管病诊疗,E-mail为tjgaoyuxia@126.com。

素血症。入院后予扩血管、抗血小板、抗凝、降压、控制心率治疗,并先后予阿托伐他汀/瑞舒伐他汀联合依折麦布强化调脂治疗,随访近 3 年(表 1 和图 4);因左前降支和右冠状动脉为慢性闭塞病变,故不考虑经皮冠

状动脉介入治疗,之后转至心外科行冠状动脉旁路移植术。术中采用左乳内动脉与前降支端侧吻合,对角支和后降支分别接受大隐静脉移植端侧吻合,手术成功,3 年随访中患者未再出现胸闷、气短症状。

表 1. 强化调脂治疗效果及随访结果

Table 1. Efficacy of more intensive lowering of lipid and follow-up results

治疗药物	时间	TC(mmol/L)	LDLC(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	CK(U/L)
	入院时	8.37	6.78	-	-	-
阿托伐他汀(20 mg QN)	第 10 天	6.46	4.75	-	-	-
阿托伐他汀(40 mg QN)	第 17 天	5.81	4.22	-	-	-
+依折麦布(10 mg Qd)						
阿托伐他汀(40 mg QN)	第 47 天	5.22	3.76	-	-	-
+依折麦布(10 mg Qd)						
瑞舒伐他汀(20 mg QN)	第 209 天	5.22	3.32	18	21	91
+依折麦布(10 mg Qd)	第 350 天	5.42	4.09	9	21	102
瑞舒伐他汀(10 mg QN)	第 845 天	6.01	3	-	-	-
+依折麦布(10 mg Qd)	第 1080 天	4.62	2.62	32	18	133

ALT:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase);AST:谷草转氨酶(aspartate aminotransferase);CK:肌酸激酶(creatine kinase)。

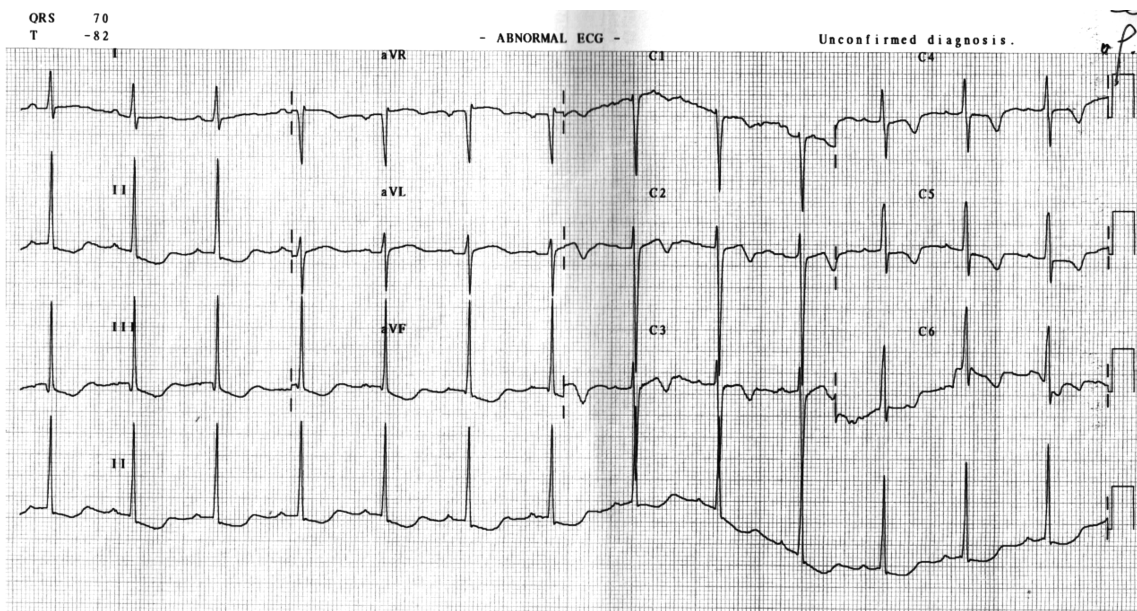


图 1. 入院心电图 窦性心律, II、III、aVF、V1~V6 导联 ST 段下斜型压低 0.1 mV, T 波倒置。

Figure 1. Admission electrocardiogram

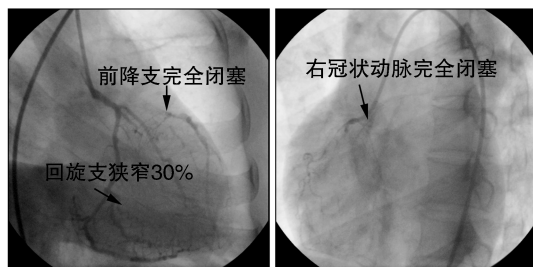


图 2. 冠状动脉造影 前降支和右冠状动脉自近端慢性完全性闭塞,回旋支远段狭窄 30%。

Figure 2. Coronary angiography

2 讨论

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是以血浆 LDLC 升高、外周黄色瘤、动脉粥样硬化及早发冠心病为特征的常染色体显性单基因遗传病。本例患者血浆胆固醇明显升高(TC 8.37 mmol/L, LDLC 6.78 mmol/L),左上肢肘部黄色瘤,经冠状动脉造影明确诊断为早发冠心病,冠状动脉三支病变。根据我国及国外现有 FH 临床诊断标准^[2-3],该患者临床诊断为 FH。患者父母血浆胆

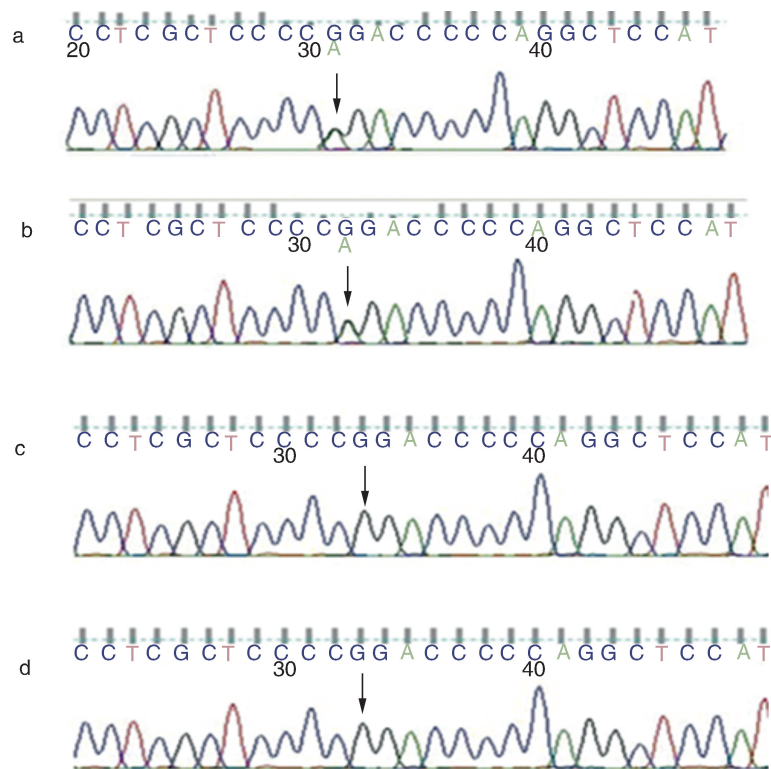


图 3. 基因检测^[1] a 为先证者测序图, b 为先证者母亲测序图, c 为先证者父亲测序图, d 为先证者弟弟测序图。箭头表示突变位点, 先证者及其母亲 LDLR 第 9 外显子上游第 1187-10 位碱基 G 突变为 A。

Figure 3. Gene sequencing

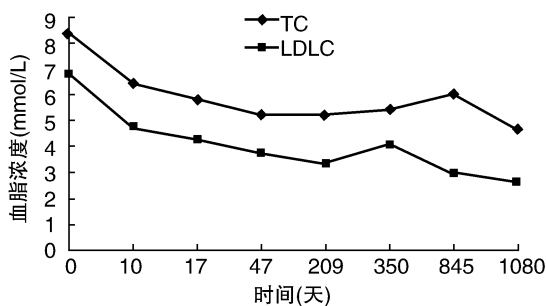


图 4. 联合降脂曲线图

Figure 4. Graph of intensive lipid-lowering

固醇水平均较高,初步推断本例 FH 具有遗传特征。进一步分别对患者及其父母、弟弟 LDLR 基因测序,结果显示患者及患者母亲 LDLR 基因第 9 外显子上游第 1187-10 位碱基 G 突变为 A,患者父亲及弟弟无此基因突变,患者及患者母亲为杂合子突变。经检索 NCBI(美国国立生物技术信息中心)数据库、英国 FH 的 LDLR 基因突变数据库(<http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVD.1.10/>)得知,2001 年在盎格鲁-撒克逊人中首次发现 LDLR 基因第 9 外显子上游 1187-10 位碱基 A 取代碱基 G^[4],此后在法国、菲律宾及波兰也有报道^[5-7],这些报道该位点突变都是杂合子型。2015 年 Sun 等^[8]首次在中国人中发现

纯合子型 FH 患者 LDLR 基因第 1187-10 位碱基 G 突变为 A。通过检索 PubMed、中国生物医学文献数据库,证实该例 FH 患者 LDLR 基因第 9 外显子上游第 1187-10 位点碱基 G 突变为 A,在中国人杂合子型 FH 患者中为首次报道。该患者基因位点突变在中国人中为罕见的致病基因突变^[9-10]。LDLR 基因突变,会影响残余 LDLR 蛋白活性,导致肝脏对 LDL 清除障碍,引起血浆胆固醇浓度升高并淤积在组织中,引起动脉粥样硬化的临床症状^[11-12]。患者 LDLR 基因第 9 外显子上游第 1187-10 位碱基 G 突变为 A,此突变修改了开放阅读框架,使终止密码子提前出现。目前推测患者 LDLR 基因第 1187-10 位碱基 G 突变为 A 是 FH 的致病基因突变,该突变使 LDLR 结合和内化功能异常,导致 LDL 清除障碍。此外,丹吉尔病(Tangier disease)和家族性低 α 脂蛋白血症(familial hypoalphalipoproteinemia, FHA)这类罕见遗传病也可引起高胆固醇血症,致早发冠心病,这些患者以 HDLC 水平降低或缺乏为突出特点,胆固醇酯在多种组织中蓄积,丹吉尔病会出现扁桃体增大、肝脾肿大等特征,FHA 会有明显的角膜混浊^[13-14]。文中患者以 LDLC 升高为特征,HDLC 水平正常,暂不考虑此类疾病引起的高胆固醇血症。

FH 的早期诊断、及时降脂治疗非常重要,以避免长期胆固醇水平升高引起的心血管损害。FH 患者的调脂治疗目标与动脉粥样硬化心血管疾病高危者相同,中国血脂异常防治指南推荐极高危者 LDLC<1.8 mmol/L,高危者 LDLC<2.6 mmol/L;对于 LDLC 基线值较高,不能达标者,LDLC 至少降低 50%以上^[15]。依折麦布通过特异性结合小肠黏膜上的 NPC1L1,而抑制肠道内胆固醇吸收,可减少肠内胆固醇向肝脏输送,并增加血液内的胆固醇清除。他汀类药物通过阻断 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶而抑制内源性胆固醇的合成,因此从作用机制和代谢途径上依折麦布和他汀类药物两药互补,联用时会抑制胆固醇的吸收及合成,使降低胆固醇的作用更佳,使心血管病高危人群的达标率大大提高。IMPROVE-IT 研究证明辛伐他汀联合依折麦布比辛伐他汀单药治疗降脂效果更显著,使总心血管事件风险降低,而他汀相关性肌病、肝脏不良事件、癌症发生率两者间均无明显差异^[16]。因该患者为 FH,其 TC 和 LDLC 的基础值极高,故单用他汀类药物或增倍剂量的他汀均难以使 LDLC 达标,尽管使用了强效的阿托伐他汀或瑞舒伐他汀均不能使该患者的 LDLC 水平下降 50%以上,所以采用了依折麦布与他汀类药物联合降脂治疗。结果联合降脂治疗后,该患者的 LDLC 水平下降达 50%以上,随访 3 年,安全性好,无肝酶和肌酶的升高。

[参考文献]

- [1] Liang DG, Wang ZX, Gao YX, et al. A novel mutation in a young patient with familial hypercholesterolemia underwent coronary artery bypass grafting[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(2): 2 571-574.
- [2] 关 啸,王春梅,王绿娅. 家族性高胆固醇血症临床诊治的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(5): 525-528.
- [3] Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 850-861.
- [4] Wang J, Huff E, Janecka L, et al. Low density lipoprotein receptor (LDLR) gene mutations in Canadian subjects with familial hypercholesterolemia, but not of French descent [J]. *Hum Mutat*, 2001, 18(4): 359.
- [5] Amsellem S, Briffaut D, Carrie A, et al. Intronic mutations outside of Alu-repeat-rich domains of the LDL receptor gene are a cause of familial hypercholesterolemia [J]. *Hum Genet*, 2002, 111(6): 501-510.
- [6] Punzalan FE, Sy RG, Santos RS, et al. Low density lipoprotein--receptor (LDL-R) gene mutations among Filipinos with familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(5): 276-283.
- [7] Chmara M, Wasag B, Zuk M, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations [J]. *J Appl Genet*, 2010, 51(1): 95-106.
- [8] Sun LY, Zhang YB, Jiang L, et al. Identification of the gene defect responsible for severe hypercholesterolaemia using whole-exome sequencing[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11 380.
- [9] Jiang L, Sun LY, Dai YF, et al. The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China: A systematic review[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17 272.
- [10] Chiou KR, Chang MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 490-496.
- [11] 王绿娅,许瑛杰,陈保生. 家族性高胆固醇血症样表型的临床特点及基因诊断[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(1): 69-71.
- [12] Etxebarria A, Palacios L, Stef M, et al. Functional characterization of splicing and ligand-binding domain variants in the LDL receptor [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(1): 232-243.
- [13] 黄 冲,唐朝克. 影响高密度脂蛋白胆固醇水平的相关基因的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 13(3): 299-302.
- [14] 谈春芝,谭玉林,姚 峰,等. 白细胞介素 4 对 thp-1 巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 a1 表达和胆固醇流出的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1 203-209.
- [15] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》补充说明 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 31(10): 937-953.
- [16] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2 387-397.

(此文编辑 许雪梅)