

家族性高胆固醇血症携带的主要 DNA 宽带

Hutter, A; Bottani, N, Brun*, Institut Central(ICHV)(研究中心) , Hôpital du Valais (医院) ,Sion; Hôpital des enfants (儿童医院) Genève

家族性高胆固醇血症(HF)是一种表征为低密度脂蛋白(LDL)升高的遗传性血脂异常。在瑞士,患病率理论估算值是1/500人。但值得一提的是在欧洲或普通人群中, HF的患病率实际值是接近1/200人(1)!在某些地区,带有一种基因突变人群的患病率更高(2)。携带异型接合基因突变者患心血管病的危险提高(在20至60岁首发心肌梗死),我国的基因突变者经常在作出HF诊断前已有近30%患冠状动脉心脏病。事实上,出生时已带有HF基因突变阳性者,因动脉硬化而致心肌梗死的危险比一般人群高13倍,这种危险可和其他不良习惯及危险因素(高血压、肥胖症、吸烟、不运动、糖尿病)相积累而升高。采取有效的预防措施可以延缓心血管并发症的发生。预防措施包括优化卫生生活习惯和及时采用他汀治疗。在1/200发病率的基础上,儿童纯合子(2处突变)携带者的患病率理论估计值接近1/160000、如果在20岁前不治疗则在第2个十年中发生的心血管并发症可以是致命的。

在瑞士,高胆固醇血症普遍漏诊和漏疗,各国的检测率也良莠不齐,从法国的1%到荷兰的70%,而瑞士则是13%。

图1.家族性高胆固醇血症表型变化。LDL,低密度脂蛋白;APOB,载脂蛋白B;PCSK9,枯草溶菌素转化酶9;LDLRAP1,LDL低密度脂蛋白-受体适配体蛋白1;ARH,高胆固醇血症隐性常染色体(参考文献[1]后)。

遗传学分析的介绍和适应范围

HF 患者对疾病应有准确描述，但不太可能按照 PROGRAM（瑞士采用以对脂质和动脉硬化进行分组）的类型进行危险程度评分。因此，治疗和预防主要是根据 LDL 而决定。以及对可疑对象的无创性动脉粥样硬化测量，以便随后进行遗传学分析。据此临床医生可按动脉粥样硬化家族史（55 岁前的男性或 65 岁前的女性发生过心脏病）或是否患有一级高脂血症进行 HF 诊断。临床上可观察到成人腱膜黄瘤或在 45 岁前有弧形角膜，生物学诊断可反复测得成人的 LDL>5mmol/L 和儿童为>2.35mmol/L，并可排除慢性病（肝病甲状腺功能障碍，肥胖病，肾病综合症等）患者的继发性高胆固醇血症。根据临床上不同程度突变的异质性，我们强烈推荐通过分子学分析进行临床确证。

分析咨询：

<http://www.hopitalvs.ch/fr/professionnels-de-la-sante/institut-central-ichv/laboratoires/prestations/preanalytique/>

基因筛检

级联筛选是首选，普遍筛查和家族史仍然是识别个人危险的基石。基因编码蛋白质及病理学中消除 LDL 胆固醇与：LDL 受体（LDLR），载脂蛋白 B（APOB），枯草溶菌素转化酶 9（PCSK9）和载蛋白 E 相关联。至今，已发现有 1000 个以上不同突变的低密度脂蛋白受体基因与 HF 有关。在我们实验室中，这些蛋白质已有四种基因编码按照 ISO15189 认证经过高通量 DNA 平板测序。通过简单的血液抽取后放入含 2.7 毫升 EDTA 的红 monovett 试管（申请表）中进行分析。但是还尚未在正式的分析（OPAS）中列为分析项目。遗传病的治疗费用可能已含有保险公司负担的项目。通过基因检测确定诊断能便于第二期有目标性进行和其有关危险的病因检查。

图2 正常人和 HF 病人的 LDL 胆固醇的累积率， 治疗初期以年龄为坐标（文献[1]）。

治疗

使用英语国家提出从 12 岁少年或成人的 LDL \geq 4,9 mmol/L 就用他汀类药物，他汀类药物可降低一半以上的 LDL (LDL $>$ 50%)，并由诊断确认。在欧洲，医生的建议更近于个性化。即便如此，低心血管疾病风险的患者可能过度使用他汀类药物。（有 50%患者尚未经我们随机分组研究以提出足够的治疗方法）。HF 的低检出率是可惜的。通过适当的化费而可降低心血管病危险时，检测的不足也相当可惜。他汀以外其他分子的药物如 Mipomerson 和 Lomitapide 正在评价中，这类药单独或结合他汀类使用可能均可降低 LDL 胆固醇。

结论

最近的技术突破能使许多基因进行快速测序，我们的基因组也为潜在的严重高危人群早期病变筛查敞开大门。在我国 HF 有很高的漏诊率，迫切需要建立一个更有效的筛查方案。因为这些疾病是可以治疗的，这些新策略经得起考验，遗传学分析能帮助决定优化我们治疗方案。在这方面，家族性高胆固醇血症的研究和治疗就是一个象征在医学遗传学领域取得显著进展的例子。

参考文献

- [1] Nordestgaard B G et al. Eu Heart J 2013;34:3478-3490 Familial hypercholesterolemia underdiagnosed and untreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease.
- [2] Austin MA et al. Am J Epidemiol 2004; 160: 407-420. Genetic causes of monogenic heterozygous hypercholesterolemia.
- [3] Brun N et Rodondi N . Rev Med Suisse 2012, 331:494-500. Dépistage et prise en charge des dyslipidémies familiales point de vue du pédiatre et de l'interniste

联系人:

Dr Pierre Hutter (博士) pierre.hutter@hopitalvs.ch

Dr Nathalie Brun (博士) Nathalie.Brun-Druc@hcug.ch