

家族性高胆固醇血症合并极高危 ASCVD 1 例

李云云^{1,2} 折剑青¹ 罗玲¹ 王燕妮¹ 霍建华¹ 任洁¹

[摘要] 本研究报道了 1 例 29 岁男性家族性高胆固醇血症(FH)患者,血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常升高、合并黄色瘤且早发冠心病。遗传学分析显示该患者发生了低密度脂蛋白受体(LDLR)编码基因的复合杂合突变,属一种极其罕见的基因突变类型,该变异导致 LDLR 自身表达、摄取及结合 LDL-C 功能受损,使前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型(PCSK9)抑制剂效果不佳。基于遗传学诊断,个体化的给予患者 PCSK9 抑制剂、最大可耐受剂量他汀和依折麦布,并成功接受了冠状动脉介入治疗。

[关键词] 家族性高胆固醇血症;动脉粥样硬化

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.017

[中图分类号] R589.2 **[文献标志码]** D

A case of familial hypercholesterolemia with very high-risk ASCVD

LI Yunyun^{1,2} ZHE Jianqing¹ LUO Ling¹ WANG Yanni¹ HUO Jianhua¹ REN Jie¹

(¹Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, School of Medicine of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, 710061, China; ²Department of Cardiology, Xi'an XD Group Hospital)

Corresponding author: REN Jie, E-mail: renjmm@163.com)

Summary This study report a 29-year-old male diagnosed with familial hypercholesterolemia, elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), xanthomas, and premature coronary heart disease. Genetic analysis revealed that this patient had a compound heterozygous mutated gene encoding the low-density lipoprotein receptor (LDLR). This rare genetic mutation can impair LDLR expression, uptake, and LDL-C binding function, making pre-protein converting enzyme subtilisin 9 (PCSK9) inhibitors less effective. Based on genetic diagnosis, this patient received individualized treatment with PCSK9 inhibitor, a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, and successfully underwent coronary intervention.

Key words familial hypercholesterolemia; atherosclerosis

1 病例资料

患者,男,29岁,2020年10月22日因“间断胸闷、气短9年,再发2个月,加重20d”入院。9年前无明显诱因出现胸闷、气短不适,夜间卧位明显,坐位减轻,于中国人民解放军总医院就诊,诊断“冠心病、急性心肌梗死”,植入支架3枚,术后口服阿司匹林、氯吡格雷、瑞舒伐他汀、依折麦布治疗,胸闷、气短不适缓解,未规律随访,并自行停药。2个月前受凉后胸闷、气短再发,于当地医院抗感染治疗效果欠佳。1个月前于我院结构性心脏病科住院,行冠状动脉(冠脉)+脑血管造影示:冠脉3支病变、原支架内狭窄并闭塞;左颈动脉闭塞,左右锁骨下动脉、右侧颈内动脉重度狭窄。检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常高达10.19 mmol/L,建议强化降脂、改善心功能后,择期介入干预冠脉病变。20d前因夜间端坐呼吸就诊于我科。既往有“高血脂”病史,6岁起全身渐出现多发浅表包块;吸烟10

年,平均10~20支/d,未戒烟;患者母亲有“心脏病(未诊治)”。患者姐姐自幼周身多发浅表性包块,血脂高,24岁因“羊水栓塞”已逝。入院查体:心率114次/min,血压86/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。全身可见多发浅表包块,以关节伸面多见,色淡黄,质软,活动度可,与周围组织界清,无红肿、疼痛不适(图1)。左眼角膜可见淡黄色脂性角膜弓(图2)。双肺呼吸音粗,双肺中下野可闻及少-中量湿性啰音。心尖搏动位于左侧第5肋间锁骨中线外下1 cm处。心尖搏动弥散,未触及震颤,无心包摩擦感。心界叩诊左下大。心率114次/min,律齐,心音低钝,A2>P2,二尖瓣听诊区可闻及收缩期3/6级吹风样杂音,无心包摩擦音及心包叩击音。腹部及神经系统查体阴性。双下肢无水肿。辅助检查肝功能:谷草转氨酶(AST)561 U/L,谷丙转氨酶(ALT)493 U/L。血脂:总胆固醇(TC)9.39 mmol/L,LDL-C 8.36 mmol/L。B型脑钠肽前体(NT-proBNP)7226.00 pg/mL。甲状腺功能、肌酐、抗中性粒细胞胞浆抗体测定、风湿三项、免疫八项、血沉、抗心磷脂抗体、抗核抗体滴度+自身抗体谱测定等免疫学及炎症指标检查未见

¹西安交通大学第一附属医院心血管内科(西安,710061)

²西电集团医院心血管内科

通信作者:任洁, E-mail: renjmm@163.com

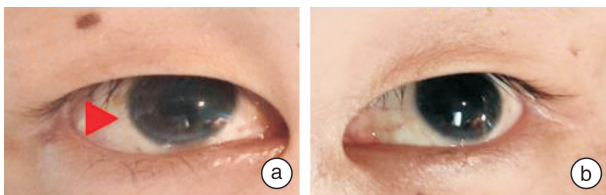
异常。心电图:窦性心律,电轴不偏,不完全性左束支传导阻滞, $V_1 \sim V_5$ 导联 R 波递增不良,广泛导联 ST-T 缺血性改变。心脏超声:缺血性心肌病超声改变,左室射血分数(LVEF)37%,左室舒张末内径/左室收缩末内径(LVEDD/LVESD)58/47 mm,左心增大,二尖瓣乳头肌功能不良伴二尖瓣中量反流,左室整体收缩功能减低。Sanger 测序法基因诊断示:受检者携带了家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)的致病突变,LDLR 基因 c. 277T>C 杂合错义变异(LDLR: p. Cys93Arg het)和 LDLR 基因 c. 742C>T 杂合错义变异(LDLR: p. Arg 248Trp het)。家系验证以

上变异分别遗传自受检者父母,受检者为以上变异的复合杂合子(图 3)。目前荷兰血脂网络标准(DLCN)是我国诊断 FH 使用最广泛的临床评分系统之一。根据患者血脂水平、体格检查、家族史、临床病史和遗传数据得出分值,各项目之和 >8 分确诊为 FH,6~8 分极可能为 FH,3~5 分可能为 FH, <3 分可能性极小。对比本例患者:一级亲属有腱黄瘤:2 分,早发冠心病:2 分,早发脑血管病或外周血管病:1 分,腱黄瘤:6 分,脂性角膜弓:4 分,血浆 LDL-C 水平 >8.5 mmol/L(8 分),分子遗传学结果显示携带 LDLR 基因的致病突变(8 分),该患者 DLCN 评分 31 分, FH 诊断成立。



图 1 腱黄瘤

Figure 1 Tendon Xanthoma



a:左眼;b:右眼。

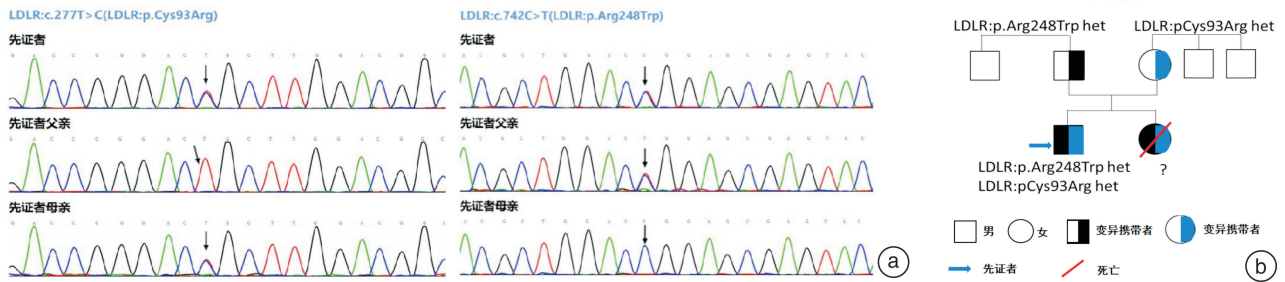
图 2 脂性角膜弓

Figure 2 Lipid corneal arch

入院后给予阿司匹林、替格瑞洛双联抗血小板聚集、依折麦布联合依洛尤单抗调脂稳定斑块,低分子肝素抗凝,地高辛及左西孟旦强心,呋塞米、托拉塞米及托伐普坦利尿,血管活性药物升压维持组织灌注,美托洛尔及螺内酯抑制心肌重塑,胺碘酮抗心律失常、钾镁极化液稳定心电活动,并先后使用头孢哌酮钠舒巴坦钠及美罗培南抗感染治疗。

鉴于患者急性淤血性肝损害住院期间未口服他汀类降脂药物。待患者心功能改善、心电指标稳定、感染控制后于 2020 年 10 月 29 日行冠脉造影(CAG)示右冠(RCA)1 段狭窄 40%~50%,2 段狭窄 50%~60%,支架内再狭窄,3 段狭窄 60%~70%,远端血流 TIMI 3 级;左主干(LM)5 段狭窄 60%~70%,管状病变,远端血流 TIMI 3 级;左前降支(LAD)6 段狭窄 100%,病变性质为 CTO,原支架闭塞,远端血流 TIMI 0 级;9 段狭窄 95%,高位、开口病变,远端血流 TIMI 3 级;左回旋支(LCX)11 段狭窄 30%,11-12 段狭窄 70%~80%,远端血流 TIMI 3 级;于 LM-LAD 9 段行经皮冠脉介入术(PCI),植入支架 3 枚(图 4)。考虑患者基础心功能较差,建议强化药物治疗,择期干预 LCX。出院后规律来院随访半年,临床症状、实验室及影像学检查明显改善(图 5)。

测序结果



a:测序结果;b:家系图。

图3 患者携带了 FH LDLR 基因的致病突变

Figure 3 The patient carries a pathogenic mutation in the LDLR gene of familial hypercholesterolemia

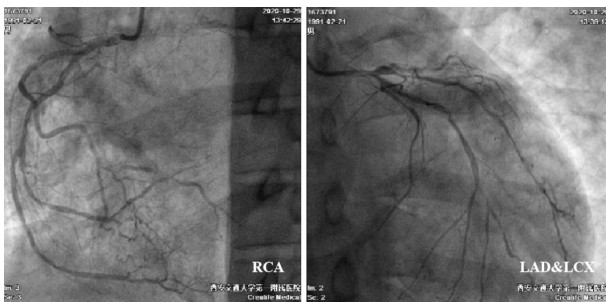


图4 冠脉造影

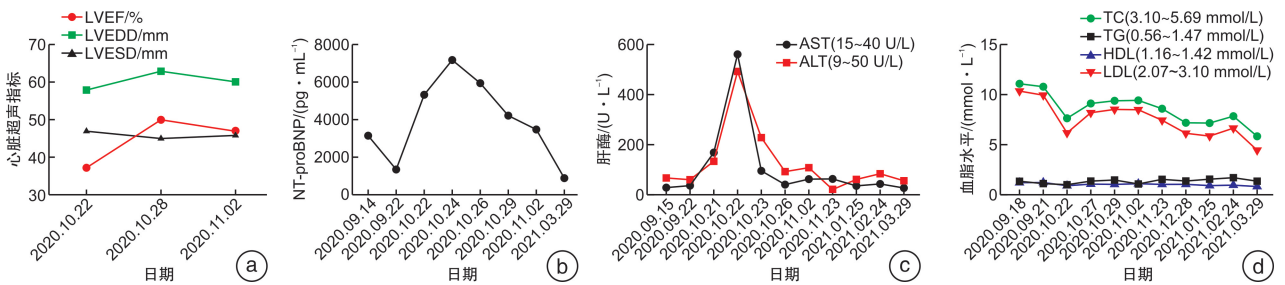
Figure 4 Coronary angiography

2 讨论

FH 并非罕见疾病,但患者诊断率低;尽管有治疗方法,但通常治疗率低或患者没有接受足够的治疗。一项研究显示 FH 患者心血管疾病发病率

可高达 44.2%,冠心病风险较不患有该病患者增加 18 倍^[1]。而早期的诊断和治疗可降低 FH 导致动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的风险^[2-3]。

本文报道了 1 例青年男性患者,幼年起病,以血清 LDL-C 水平异常升高,多发腱黄瘤、脂性角膜弓,早发冠心病、外周血管病为特点, FH 诊断明确。冠脉造影示:冠脉 3 支病变原支架狭窄并闭塞。考虑患者年龄相对较小,且心功能差,冠脉旁路移植术手术风险高,预期桥血管寿命相对较短。充分评估疾病特点及预后,成功为患者实施了冠脉介入治疗。对比术前,术后临床症状及心功能状态发生了明显改善。冠脉介入手术治疗明显降低了患者心脏性猝死风险,为联合降脂治疗的达标创造了机会。



a:心脏超声指标;b:NT-proBNP;c:肝酶;d:血脂谱。TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白。

图5 随访观察指标

Figure 5 Follow-up of indicators

他汀类药物属于胆固醇合成过程中的限速酶,可减少内源性胆固醇的合成。有研究报道 LDL-C 水平每降低 1 mmol/L,主要不良心血管事件(MACE)相对危险降低 27%,全因死亡率降低 14%^[4]。高强度他汀对 LDL-C 最高降幅可超过 50%,该患者因肝功能损伤,尚不能耐受高剂量他汀,限制了传统降脂药物最大治疗作用的发挥;依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,可使 LDL-C 进

一步下降 15%~22%,从而使 MACE 事件率降低^[5]。

FH 常见的发生变异的基因包括 LDLR 或 apoB 基因功能缺失或 PCSK9 基因功能获得性突变^[6-7]。本例患者遗传学资料分析显示发生了 LDLR 编码基因的复合杂合突变,属一种极其罕见的基因突变类型:LDLR 基因 c.277T>C 杂合错义变异(LDLR:p.Cys93Arg het)是一种罕见变异,氨

基酸由极性不带电荷的半胱氨酸变为极性带正电荷的精氨酸,该位置的氨基酸在脊椎动物中高度保守。此位点位于配体结合区的保守区域,形成 LDL 和钙的结合位点,该结构域有 6 个半胱氨酸残基,其中任何一个发生突变,均可使 LDL 受体丧失结合 LDL 的能力^[8];LDLR 基因 c. 742C>T 杂合错义变异(LDLR: p. Arg248Trp het)亦是一种罕见变异,氨基酸由极性带正电荷的精氨酸变为非极性的色氨酸。功能学研究表明,与野生型相比,该变异可导致细胞表面 LDLR 表达和 LDL 摄取效率降低^[9]。PCSK9 抑制剂是通过抑制 PCSK9 与 LDLR 的结合,解离更多 LDLR 来结合 LDL-C 入肝细胞内并降解,从而使血液中 LDL-C 水平降低,这就解释了该患者 PCSK9 抑制剂效果不佳可能原因在于基因突变导致 LDLR 本身表达、摄取及结合 LDL 功能受损。本例患者依折麦布联合 PCSK9 抑制剂使 LDL-C 由 10.19 mmol/L 降至 8.36 mmol/L,降幅 18%。出院后原降脂基础上加用中等可耐受剂量他汀,规律随访 6 个月 LDL-C 由 8.36 mmol/L 降至 4.31 mmol/L,降幅 48%。上述结果提示联合强化降脂治疗对 FH 患者血脂控制至关重要。

本研究存在的局限性:①仅报道了该患者 6 个月的随访结果,后续因患者未按期来院,未能规律随访观察;②需在更多青年 ASCVD 患者中尽早筛选出 FH,以便有效治疗措施及时干预;③应在严密监测肝功能的情况下,逐步上调他汀药物剂量,寻找适合该患者的最大可耐受剂量;④根据 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南的建议^[10],成人 FH 患者合并 ASCVD, LDL-C 的目标值应低于 1.4 mmol/L。该患者强化联合降脂治疗 LDL-C 较基础水平下降大于 50%,但仍未达到指南建议的目标值。

本研究成功为患者实施了冠脉介入术,并给予强化联合降脂治疗,术后规律随访 6 个月,心功能及血脂水平改善显著,但距 LDL-C 的目标值仍有一定差距。由于 LDLR 主要位于肝内,因此肝移植被认为是纠正代谢异常的有效途径。但由于肝移植手术并发症多及供体的短缺,患者行肝移植手术耐受性差,对该治疗措施的应用造成一定限制。脂蛋白血浆置换或许可成为该患者血脂达标的重要补充治疗措施。因此,手术治疗可以有效为患者赢

得联合降脂治疗并控制原发病的机会。强化联合降脂治疗可以从源头上延缓疾病进展。FH 患者的治疗仍需要更多的实践去探索,综合改善患者长期预后任重而道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu P, Dharmayat KI, Stevens C, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1742-1759.
- [2] 张禾, 干伟. 家族性高胆固醇血症:指南和疗法[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):293-298.
- [3] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(36):2425-2437.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL-C cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials[J]. *Lancet*, 2012, 380:581-590.
- [5] 魏晶晶, 廖玉华. 3 类降脂药调节 LDL-C 代谢的 meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(9):894-900.
- [6] Benn M, Watts GF, Tybirkhansen A, et al. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17):1384-1394.
- [7] Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia [J]. *J Cardiol*, 2018, 71(1):1-7.
- [8] Nauck MS, Köster W, Dörfer K, et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Hum Mutat*, 2001, 18(2):165-166.
- [9] Etxebarria A, Benito-Vicente A, Palacios L, et al. Functional characterization and classification of frequent low-density lipoprotein receptor variants [J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(1):129-141.
- [10] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.

(收稿日期:2021-10-13)