

## 家族性高胆固醇血症的基因诊断研究进展\*

代海兵<sup>1,2</sup> 鄢盛恺<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常见的常染色体显性或隐性遗传代谢病,常用的临床诊断标准主要根据患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平和健康调查信息进行诊断,其确诊率十分有限。基因检测到 *LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 和 *LDLRAP1* 等基因致病性突变是诊断 FH 的金标准。近年来,随着 FH 基因诊断技术的应用,新的致病基因不断被发现,有效提升了 FH 患者的检出率。本文就 FH 致病相关基因、基因诊断策略、国内外基因诊断进展及基因诊断面临的挑战等方面进行综述,以期在了解基因诊断的基础上,为中国探索建立切实可行的 FH 基因诊断方案提供参考,进一步促进 FH 的诊断与规范化管理。

**[关键词]** 家族性高胆固醇血症;遗传代谢病;基因突变;基因诊断

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.006

**[中图分类号]** R543 **[文献标志码]** A

## Research progress in genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia

DAI Haibing<sup>1,2</sup> YAN Shengkai<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563003, China; <sup>2</sup>College of Laboratory Medicine, Zunyi Medical University)

Corresponding author: YAN Shengkai, E-mail: yanshengkai@sina.com

**Abstract** Familial hypercholesterolemia(FH) is a common autosomal dominant or recessive inherited metabolic disease. Now the commonly used clinical diagnostic criteria for FH rely on LDL-C level and patient's health survey information, and the diagnosis rate is very limited. So genetic detection of pathogenic variants of *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* and *LDLRAP1* genes was the gold standard for the diagnosis of FH. In recent years, with the application of FH genetic diagnosis technology, newly pathogenicity genes have been discovered continuously, effectively improving the detection rate of FH. This paper reviewed FH pathogen-related genes, genetic diagnosis strategies, the progress of genetic diagnosis at home and abroad and the challenges facing genetic diagnosis. Based on the understanding of genetic diagnosis, we aim to explore and establish feasible genetic diagnosis scheme, and further promote the diagnosis and standardization managements of FH in China.

**Key words** familial hypercholesterolemia; inherited metabolic diseases; genetic mutation; genetic diagnosis

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种常见的常染色体显性或隐性遗传代谢病,其临床特征主要为低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平显著升高、皮肤和(或)肌腱黄色瘤,发生动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的风险较非 FH 人群增加 4.4~6.8 倍、冠状动脉疾病(coronary artery diseases, CAD)的风险增加 13 倍<sup>[1-3]</sup>。根据遗传方式,临床上将其分为杂合型(heterozygous of FH, HeFH)和纯合型(homozygotes of FH, HoFH)两大类。新近研究表明, FH 在普通人群中的患病率为 1/313, 据此推算全球约有 2 600 万患者<sup>[4]</sup>。欧

洲动脉粥样硬化学会(EAS)指出, FH 已成为全球重要的公共卫生问题之一, 呼吁全球采取行动, 积极应对 FH 的高 ASCVD 风险<sup>[5]</sup>。

基因诊断表明, FH 主要由低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, *LDLR*)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, *PCSK9*)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, *APOB*)、*LDLR* 衔接蛋白 1(low-density lipoprotein receptor adapter protein 1, *LDLRAP1*)等基因致病突变引起<sup>[1,6]</sup>。此外, 基因诊断可明确 FH 类型(如纯合、杂合、复合杂合、双杂合等)、提高 FH 确诊率和风险预测的准确性、促进家庭级联筛查以及对患者的治疗决策与管理提供科学依据<sup>[7-9]</sup>。本文从 FH 致病相关基因、基因诊断策略、国内外基因诊断进展及基因诊断面临的挑战等方面进行综述, 以期在了解基因诊断的基础上, 为探索一套适合我国国情且切实可行的 FH 基因

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82070916);遵义市科技计划项目[No:遵市科合 HZ 字(2021)185 号]

<sup>1</sup>遵义医科大学附属医院医学检验科(贵州遵义, 563003)

<sup>2</sup>遵义医科大学检验医学院

通信作者:鄢盛恺, E-mail: yanshengkai@sina.com

诊断方案提供参考,进一步促进 FH 的诊断与规范化管理。

### 1 FH 致病相关基因

*LDLR* 基因位于染色体 19p13.1-13.3,全长 45 kb,包含 18 个外显子和 17 个内含子,编码 839 个氨基酸,超过 90% FH 患者为该基因突变<sup>[10]</sup>。目前,*LDLR* 基因突变遍布其 18 个外显子,突变数量超过 3 700 个,其中第 4 外显子最多<sup>[11-13]</sup>,包括编码序列内部或附近小的插入或缺失突变、编码区无义突变、改变单一氨基酸残基的错义突变以及大片段 DNA 拷贝数变异等<sup>[14-15]</sup>。

*APOB* 基因位于染色体 2p24.1,全长 43 kb,包含 29 个外显子和 28 个内含子,编码 4 563 个氨基酸,5%~10% FH 患者为该基因突变。目前,*APOB* 基因突变数量超过 1 100 个,约 90% 为碱基置换突变,8% 为缺失突变,2% 为插入突变<sup>[13,15]</sup>。

*PCSK9* 基因位于染色体 1p32.3,全长 39 kb,包含 12 个外显子和 11 个内含子,编码 692 个氨基酸,约 1% FH 患者为该基因突变,在日本和欧洲人

群中较为常见<sup>[13,15]</sup>。

*LDLRAP1* 基因位于染色体 1p36.11,全长 25 kb,包含 9 个外显子和 8 个内含子,编码 308 个氨基酸。该基因双等位功能缺失突变导致常染色体隐性高胆固醇血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH),但 ARH 患者报道极少,到目前为止,全世界报道的 ARH 患者仅有 100 例左右<sup>[13-14,16]</sup>。

近年来也有文献报道 FH 的新基因,如胆固醇调节元件结合蛋白-2 (*SREBP2*)、信号转导衔接蛋白-1 (*STAP1*)、环氧化物水解酶 2 (*EPHX2*) 等<sup>[16]</sup>。此外,少数临床确诊的 FH 患者中检测到 *ABCG5*、*ABCG8*、*APOE* 和 *LIPA* 等基因的致病突变(其中 *ABCG5* 和 *ABCG8* 突变致植物固醇血症、*APOE* 突变致异常脂肪蛋白血症、*LIPA* 突变致胆固醇酯脂肪酶缺乏症),这些血脂异常疾病的临床表征与 FH 相似,是临床确诊的 FH 患者基因诊断为阴性的重要原因<sup>[15]</sup>。与 FH 主要突变基因见表 1<sup>[1,15-16]</sup>。

表 1 FH 主要突变基因信息  
Table 1 FH mainly mutation genetic information

基因	编码蛋白及其作用	染色体位置	遗传方式	突变引起的疾病
<i>LDLR</i>	低密度脂蛋白受体:清除血浆 LDL-C 的关键细胞表面受体,在维持体内胆固醇代谢平衡方面具有重要地位	19p13.1-13.3	AD	FH
<i>APOB</i>	载脂蛋白 B:LDL 颗粒的主要蛋白、LDL 配体	2p24.1	AD	FH
<i>PCSK9</i>	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9:在 LDLR 降解中起作用	1p32.3	AD	FH
<i>LDLRAP1</i>	LDLR 衔接蛋白 1:与 LDLR 胞浆相互作用,促进 LDL 内化	1p36.11	AR	ARH
<i>SREBP2</i>	胆固醇调节元件结合蛋白-2:主要调控胆固醇生物合成和稳态相关基因	22q13	AD	FH
<i>EPHX2</i>	环氧化物水解酶 2:具有脂质磷酸酶活性,在血浆脂蛋白颗粒中环氧化物的处理中起作用	8p21-p12	AD	FH
<i>CETP</i>	胆固醇酯转移蛋白:促进胆固醇酯与 TG 在 HDL 颗粒和载脂蛋白之间交换	16q21	AD	FH
<i>STAP1</i>	信号转导适配蛋白家族 1:功能未知/不完全与高胆固醇血症相关	4q13.2	AD	FH
<i>APOA5</i>	载脂蛋白 A5:在脂质代谢中发挥重要作用	11q23.3	AD	FH
<i>GHR</i>	生长激素受体:突变导致生长激素对肝脏 LDLR mRNA 表达、LDL-C 分解代谢与清除作用减弱	5p13.1-p12	AD	FH
<i>APOE</i>	载脂蛋白 E:参与脂蛋白代谢的主要载脂蛋白,致病突变增加对其受体的亲和力,导致 LDLR 的下调	19q13.32	AD	异常脂肪蛋白血症,表型似 FH
<i>ABCG5</i> 、 <i>ABCG8</i>	三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G5、G8:在控制植物固醇吸收过程中发挥关键作用	2p21	AR	植物固醇血症
<i>LIPA</i>	胆固醇酯脂肪酶:水解胆固醇酯或甘油三酯	10q23.31	AR	胆固醇酯脂肪酶缺乏症,FH 表型
<i>PNPLA5</i>	patatin 样磷脂酶结构域 5:影响脂肪细胞分化、甘油三酯水解	22q13.31	AR	FH 表型
<i>CYP27A1</i>	线粒体甾醇 27-羟化酶:致病性突变可引起脑腱黄色瘤病,这是一种以胆固醇水平轻度升高和黄色瘤为特征性疾病	2q33-qter	AR	FH 表型
<i>CYP7A1</i>	胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶:致病突变使得体内胆固醇清除障碍	8q12.1	AR	FH 表型

注:LDLR:低密度脂蛋白受体;AR:常染色体隐性遗传;AD:常染色体显性遗传;ARH:常染色体隐性高胆固醇血症;FH:家族性高胆固醇血症;TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白。

## 2 FH 基因诊断策略

### 2.1 FH 基因检测技术

FH 基因检测主要有以下几种技术<sup>[17]</sup>: ① Sanger 测序(sanger sequencing)是将放射性同位素标记的 ddNTP 分别混入 DNA 合成反应过程中,最终以电泳条带测定 DNA 序列的方法,被认为是 DNA 测序的“金标准”。② 二代测序(next-generation sequencing, NGS)是一种边合成边测序的 DNA 测序技术,具有大规模并行测序的能力、多种类型可供选择,如针对单基因型血脂异常的靶向面板(如 LipidSeq)、全外显子测序、全基因组测序等。③ 生物芯片阵列技术(biochip array technology)是一种体外诊断技术,其原理是利用生物分子间特异相互作用,可实现对 DNA、RNA、多肽、蛋白质以及其他生物成分的高通量快速检测。④ 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是基因组水平上单个核苷酸突变导致的 DNA 碱基序列的改变,SNP 分型技术以构象为基础,对经 PCR 扩增后的待测产物进行分析,可发现新突变。⑤ 多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)技术是在多重扩增探针杂交技术基础上改进而建立,依赖于多重 PCR 和“半引物”,可对核苷酸序列进行定性和相对定量分析。

### 2.2 FH 临床诊断现状

目前 FH 尚无统一的临床诊断标准,常用的有荷兰临床脂质网络(DLCN)标准、Simon Broome 标准、日本标准和美国早期诊断早期预防组织(MEDPED)标准<sup>[18]</sup>。由于环境等因素的影响,FH “经典”的症状如黄色瘤、角膜弓等已不再经典,西班牙 1 项 SAFEHE-ART 研究显示,仅有少部分 FH 患者具有早发 CAD 家族史,<15% 的患者具有黄色瘤、仅约 30% 的患者具有角膜弓<sup>[7]</sup>。当前,FH 在各国诊断率严重不足<sup>[19]</sup>,我国 FH 患者预计超过 550 万,但诊断率和治疗率<1%,大多数 FH 患者在发生心血管事件后才被诊断,错过了早期最佳治疗时间<sup>[20]</sup>。此外,当 LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L 时,使用 DLCN、MEDPED 标准进行诊断存在漏诊情况,且与非 FH 患者存在重叠情况,区分较为困难;Simon Broome 标准适用于<16 岁、总胆固醇和 LDL-C 水平较低、有肌腱黄色瘤或家族史的儿童<sup>[7]</sup>。我国专家共识指出:FH 更准确的诊断,需要结合临床指标和基因检测<sup>[18]</sup>。

### 2.3 FH 基因诊断策略

根据目前的临床遗传诊断标准,临床诊断的 FH 患者中许多罕见的 DNA 突变不能被称为致病突变<sup>[15]</sup>。美国心脏协会(AHA)关于 FH 的科学声明提出<sup>[12]</sup>:FH 临床诊断标准依赖于先证者(指示病例)的身体特征、早发 CAD 和家族史,尽管这些

诊断标准具有较高的特异性,但它们的敏感性较低。临床诊断“确诊 FH”的患者中基因检测的阳性率为 60%~80%;临床诊断“疑似 FH”的患者中基因检测的阳性率为 21%~44%;在临床高度疑似 FH 的儿童患者中基因检测的阳性率为 60%~95%<sup>[7]</sup>。美国医学院遗传学与基因组学(ACMG)指出,FH 的致病机制较之前认为的更为复杂,常见的 4 个基因突变仅能解释 70% FH 患者的病因,提示对 FH 相关基因进行检测的重要性<sup>[21]</sup>。

作为遗传性疾病,检测到相关基因致病性突变是诊断 FH 的金标准。对于疑似 FH 的患者,首先运用 DLCN 等临床诊断标准进行诊断,然后再进行基因检测。国内外专家共识指南建议有以下情况时应进行基因检测<sup>[7,22-23]</sup>: ① 儿童持续 LDL-C  $\geq 4.14$  mmol/L,成人持续 LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L,家族史中有 1 名以上直系亲属受类似影响或患有早发 CAD;② 儿童持续 LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L,成人持续 LDL-C  $\geq 6.48$  mmol/L,即使无明显的家族史遗传;③ DLCN 评分  $\geq 6$  分。患者参与 FH 基因检测是关键,医务工作者应科学地对患者进行遗传咨询解答,解除患者对基因检测的误解,提高患者的参与度。准确诊断是 FH 基因检测的中心环节,需要精准识别出阳性患者(基因型阳性),对于阴性患者(基因型阴性,但表型阳性)应进行 FH 其他相关基因检测,从而更好地指导患者进行科学治疗、级联筛查等工作。FH 患者基因诊断程序见图 1。

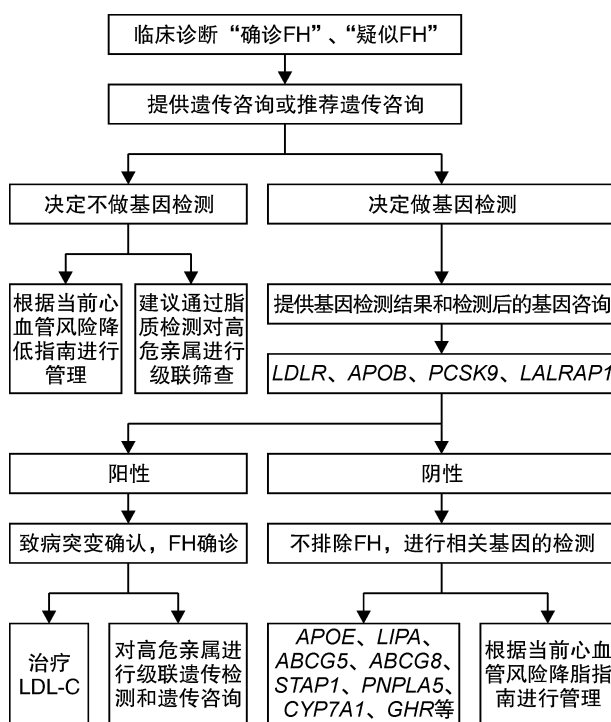


图 1 FH 患者基因诊断程序

Figure 1 Genetic diagnosis procedures for FH patients



### 3 国内外 FH 基因诊断进展

#### 3.1 国内 FH 基因诊断情况

Wang 等<sup>[24]</sup>使用 MLPA 技术对 208 例临床诊断的 FH 患者进行基因检测,发现 5 种突变最为常见(*LDLR* c. 1879G>A、c. 1747C>T、c. 313+1G>A、c. 400T>C 和 *APOB* c. 10579C>T),在普通人群中突变率为 12%,在(可能)致病人群中为 31.6%。因此,运用这 5 个突变位点的微阵列在普通人群中进行 FH 大规模筛查是一种经济有效的方法。此外,*ABCG5* c. 1336C>T 和 *APOE* c. 461G>A 突变,患者的 LDL-C 水平分别高达 9.67 mmol/L 和 9.30 mmol/L,对这类患者进行 FH 基因检测将有助于识别与 ASCVD 风险增加相关的突变、提供有价值的预后信息,并有利于对患者采取科学的预防治疗措施。Jiang 等<sup>[25]</sup>使用 NGS 技术对 108 例临床诊断的 HoFH 进行基因检测,结果显示 64.8% 的患者为复合杂合子,包括 1 例 *APOB* 3500 与 *LDLR* 复合杂合子突变患者、2 例 *PCSK9* 与 *LDLR* 复合杂合子突变患者,其中 HoFH 患儿不仅有结构性心脏异常病变,且常年伴随显著升高的 LDL-C,表明对这类患者进行系统筛查和早期强化治疗具有十分重要的意义。Lee 等<sup>[26]</sup>对接受冠状动脉造影的 285 例高胆固醇血症患者进行 FH 基因检测,其中 41 例患者确诊为 FH,这相当于患病率高达 14.4%。其中 *LDLR* c. 986G>A、c. 268G>A 携带者 LDL-C 水平 5.52 mmol/L 显著高于其他突变携带者 4.92 mmol/L ( $P=0.026$ ),且 CAD 的发病年龄也早于其他突变患者。此外,*LDLR* 基因致病突变还会引起 FH 患者脂蛋白 a[Lp(a)] 水平显著升高,当 Lp(a)  $\geq 500$  mg/L 时, FH 患者发生心肌梗死的风险比非 FH 患者高 5 倍,即使 LDL-C 水平相当,但 FH 突变携带者的 CAD 发病率明显高于非携带者<sup>[27]</sup>。因此, FH 基因检测可能成为未来心血管疾病风险评估的重要措施之一。

#### 3.2 国外 FH 基因诊断情况

Rieck 等<sup>[28]</sup>使用 SNP 多基因评分模型对 336 例临床诊断疑似 FH 的德国患者进行基因检测,其中 *LDLR* 基因突变最多(84.9%),主要聚集在第 4 和 5 外显子上,且包含了德国患者中最常见的突变(c. 798 T>A)。在 *APOB* 基因第 26 外显子中发现了德国最常见的突变 c. 10580G>A,在欧洲,由该突变引起的 FH 患者约占 6%~10%。在英国,*PCSK9* 基因中唯一常见的突变是 p. Asp374Tyr,约占 FH 患者的 2%;此外,在欧洲约 3% 的人群携带 *PCSK9* 基因 p. Arg46Leu 突变,该突变不仅能增强血浆中 LDL-C 的清除,还能降低血浆中的胆固醇水平,由于这类患者终生低 LDL-C 水平,其冠心病风险降低了约 28%<sup>[29]</sup>。Leren 等<sup>[30]</sup>使用 Sanger 测序和 MLPA 技术对 29 449 例 FH 进行基因检测,确诊 FH 患者为 2 829 例(9.6%)(其中 2 818 例为 HeFH,11 例为 HoFH)。在 HeFH 患者中,

*LDLR* 基因突变的占 93.5%,其中第 3 内含子上的 c. 313+1G>A 是最常见的突变(18.8%)。*APOB* 基因突变占 6.2%,*PCSK9* 基因突变占 0.4%。在对确诊患者共计 14 230 名家庭成员进行基因检测后,诊断出 5 993 例 HeFH(42.1%),确诊率是先证者的 4.4 倍,表明 FH 基因诊断可作为家庭级联遗传筛查确定受影响家庭成员是否患病的有效方法。

Abul-Husn 等<sup>[31]</sup>使用外显子测序技术对美国格伊辛格卫生医疗系统(GHS)的成年志愿者,共计 50 726 例进行 FH 基因检测,确诊 229 例 HeFH。FH 突变携带者的最大 LDL-C 水平比非携带者高 69 mg/dL, CAD 的发病率增加 2.6 倍;在 *LDLR* 基因功能丧失突变的携带者中, CAD 的发病率增加了 5.5 倍。在 FH 突变携带者中,主动使用他汀类药物治疗的比例为 58%,且仅有 46% 患者的 LDL-C 水平低于 2.59 mmol/L,说明在精准医疗中实施大规模 FH 基因测序具有较大的潜在临床价值。

Hori 等<sup>[32]</sup>对 650 例临床诊断为 FH 的日本患者进行基因检测,*LDLR* 和 *PCSK9* 基因的致病性突变分别为 46% 和 7.8%,其中 *LDLR* 基因中有 5 种突变最常见:c. 1845+2T>C(7.5%)、c. 1012T>A(6.4%)、c. 1297G>C(5.5%)、c. 1702C>G(5.2%)、c. 2431A>T(5.8%)。携带 c. 1845+2T>C 和 c. 1702c>G 突变的患者与携带其他 *LDLR* 致病突变的患者相比,血清 LDL-C 水平显著降低,而 HDL-C 水平显著升高。*LDLR* 基因致病突变的比例在冠心病发病年龄较低的患者中较高,随着冠心病发病年龄的增加而显著降低。*PCSK9* 基因突变患者的跟腱厚度发生率较低(44%);其中 c. 94G>A 致病突变是日本 FH 患者较为常见的一种突变(6.9%),也是东亚人群的一种特异性突变。

Pillai 等<sup>[16]</sup>使用靶向外显子组测序对 54 例印度 FH 患者进行基因检测,在 *LDLR* 基因中发现了 1 个位于第 8 外显子上(c. 1118\_1119insG)新的致病突变,该突变导致鸟嘌呤核苷酸在 1 118 位置插入,改变 *LDLR* 基因 mRNA 的整个阅读框,导致终止密码子提前出现和蛋白质翻译中断;此外,还发现了与 FH 相关的其他 9 个基因共计 10 个突变:*CETP*(c. 233+1G>C)、*LPL*(c. 249+5G>A)、*APOA5*(c. 553G>T)、*ABCG5*(c. 719G>A、c. 1285G>A)、*ABCG8*(c. 938G>A)、*ABCA1*(c. 3524C>T)、*EPHX2*(c. 453A>G)、*SREBP2*(c. 3178C>T) 和 *LDLRAP1*(c. 374A>G)。其中,*CETP*、*APOA5*、*EPHX2*、*SREBP2* 等基因是首次在印度 FH 人群中报道,进一步证实了 FH 基因多样性的特征。国内外 FH 基因诊断情况见表 2。

### 4 FH 基因诊断面临的挑战

FH 基因诊断符合世界卫生组织(WHO)进行基因筛查疾病的所有标准,其应用得到了美国疾病

预防控制中心(CDC)、AHA、FH基金会和国家脂质协会(NLA)等重要组织的普遍认可。此外,包括中国、英国等在内的多个国家运用FH基因诊断结果进行FH级联筛查,在FH诊断、治疗等方面取得了显著成效<sup>[33]</sup>。但鉴于FH基因诊断技术、国家(地区)发展水平、医疗保险系统差异、医疗资源分布不均等情况,FH基因诊断仍面临不少的挑战。主要表现在以下几个方面<sup>[33]</sup>:①成本效益问题:包括中国在内的大多数国家,尚未将FH基因诊断项目纳入医保报销范围,每个样本进行全外显子组测序的成本约是880美元,患者难以承担。②基因检测还没有被认为是一种“标准治疗”方式,患者担心自己的遗传信息被用作它用。此外,FH突变的评估机制尚不完善,在LDLR基因报道的3700多个突变中,有500多个意义不明确性突变、

400多个突变存在对致病性的解释相互矛盾的情况,因此,FH基因检测的结果需进行仔细的分析 and 解释,一定程度上会增加患者的思想负担。③对检测结果的科学规范解释、引导患者积极配合进行基因检测,尚有很多工作需要做。AHA报告称,仅25%的医务工作者、24%的心脏病专家和15%的心血管团队成员要求患者进行FH基因诊断。④基因检测技术方面:FH是一种多基因遗传性疾病,在已知致病基因中还有未知致病突变尚待发现,以及在未知基因中未知突变也尚待鉴别,这对基因诊断技术提出了更高的要求。在明确未知突变后,需建立细胞及动物模型以寻找有效药物或其他干预措施,最终有效治疗措施需经过人体试验验证并普及到所有受累患者,这需要大量的时间、人工及经济成本<sup>[34]</sup>。

表2 国内外FH基因诊断情况

Table 2 FH genetic diagnosis at home and abroad

地区	病例数	临床诊断标准	基因诊断方法	主要研究结果	参考文献
中国	208	DLCN	MLPA	①诊断出48种不同突变,其中LDLR突变45种(包括6个新突变),APOB、APOE、ABCG5突变各1种;②患者携带LDLR错义突变的LDL-C水平,较携带拷贝数变异、剪接突变和无义突变的要高。	[24]
中国	108	DLCN、Simon Broome	Sanger测序、MLPA	①复合杂合子是中国最常见的HoFH类型;②LDLR基因中检出84个突变,并发现了7个致病性(或可能致病性)的新突变,其中W483X(c.1448G>A),A627T(c.1879G>A),H583Y(c.1747C>T)是最常见的突变;③第4外显子突变数量最多(20.5%)。	[25]
中国台湾	285	DLCN	NGS	①41例受试者检出FH突变,其中40例为杂合突变,1例为双杂合突变(LDLR c.1867A>G和APOB c.10579C>T);②检出16个突变,其中13个为错义单核苷酸突变、2个为剪接突变、1个为移码突变;③LDLR c.986G>A、c.268G>A与LDL-C高水平 and 早发CAD相关。	[26]
德国	336	DLCN	NGS	①诊断出73种共计126个不同的序列突变,包括11个新(可能)致病性的突变,其中LDLR基因突变最多(84.9%);②APOB基因发现19个致病突变;③PCSK9基因和LDLRAP1基因未发现致病突变。	[28]
挪威	29 449	DLCN	Sanger测序和MLPA	①LDLR基因检出259个突变,包含29个新的突变;②Sanger测序鉴定出错义突变123个、缺失突变38个、无义突变28个;③APOB基因检出2个致病性突变(p.R3527Q和p.R3527W);④PCSK9基因检出3个致病性突变(p.S127R、p.R215H和p.D374Y)。	[30]
美国	50 726	DLCN	外显子测序技术	诊断出了35个致病性突变,其中29个LDLR、4个APOB和2个PCSK9。	[31]
日本	801	日本标准	NGS	①LDLR基因检出137个突变,包括18个大的缺失/重复突变、92个(可能)致病性突变、44个意义不明确性突变、1个良性突变;②PCSK9基因检出21个突变,4个致病性或可能致病性突变、10个意义不明确性突变、7个良性突变。	[32]
印度	54	DLCN	靶向外显子组测序	①发现19个不同的突变,其中主要是错义突变;②LDLR基因检出5个突变,其中包括1个新的致病突变;③首次在CETP、APOA5、EPHX2和SREBP2基因中发现致病突变;④APOB基因检出3个致病突变(c.3829C>T,c.12649T>C,c.10520G>A);⑤PCSK9基因c.2038C>T,系首次在印度FH患者中发现。	[16]

## 5 小结与展望

FH是一种常见的常染色体显性或隐性遗传病,其致病机制复杂,多种致病基因突变会导致疾病的发生。基因诊断检测到致病突变是FH诊断的“金标准”,尽管FH基因诊断还存在成本效益、患者对检测结果应用的担忧、致病性评估较差等问题,但日益发展的FH基因诊断技术一定程度上提高了FH的确诊率和确诊年龄的提前,为FH的治疗及ASCVD的预防、级联筛查等提供了重要参考依据。未来,随着FH基因诊断技术的发展,FH患者新的突变、新的基因将会不断被发现,将极大地促进FH诊断与治疗、促进精准医疗的发展,成为长期改善FH预后的重要措施之一。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial hypercholesterolemia: Global burden and approaches [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(10): 151.
- [2] Chen YJ, Chen IC, Chen YM, et al. Prevalence of genetically defined familial hypercholesterolemia and the impact on acute myocardial infarction in Taiwanese population; A hospital-based study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 994662.
- [3] 李云云, 折剑青, 罗玲, 等. 家族性高胆固醇血症合并极高危ASCVD 1例 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(6): 513-516.
- [4] Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: Meta-analysis of 11 million subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(20): 2553-2566.
- [5] EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia; A cross-sectional study from the EAS familial hypercholesterolaemia studies collaboration (FHSC) [J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1713-1725.
- [6] Ingles J, Macciocca I, Morales A, et al. Genetic testing in inherited heart diseases [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(4): 505-511.
- [7] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6): 662-680.
- [8] Hendricks-Sturup RM, Clark-LoCasio J, Lu CY. A global review on the utility of genetic testing for familial hypercholesterolemia [J]. *J Pers Med*, 2020, 10(2): 23.
- [9] Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017 [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 751-770.
- [10] Brandts J, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: JACC focus seminar 4/4 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(18): 1831-1843.
- [11] Chora JR, Iacocca MA, Tichy L, et al. The clinical genome resource (ClinGen) familial hypercholesterolemia variant curation expert panel consensus guidelines for LDLR variant classification [J]. *Genet Med*, 2022, 24(2): 293-306.
- [12] Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2015, 132(22): 2167-92.
- [13] Vrablik M, Tichy L, Freiburger T, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia: New insights [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 574474.
- [14] Iacocca MA, Hegele RA. Role of DNA copy number variation in dyslipidemias [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(2): 125-132.
- [15] Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1): 9-20.
- [16] Pillai KKB, Shah SAV, Reddy LL, et al. Targeted exome sequencing in South Indian patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 527: 47-55.
- [17] Moldovan V, Banescu C, Dobreanu M. Molecular diagnosis methods in familial hypercholesterolemia [J]. *Anatol J Cardiol*, 2020, 23(3): 120-127.
- [18] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 99-103.
- [19] Amerizadeh A, Javanmard SH, Sarrafzadegan N, et al. Familial hypercholesterolemia (FH) registry worldwide: A systematic review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(10): 100999.
- [20] Chen P, Chen X, Zhang S. Current status of familial hypercholesterolemia in China: A need for patient FH registry systems [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 280.
- [21] Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, et al. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: Application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis [J]. *Genet Med*, 2018, 20: 591-598.
- [22] 中华医学会检验医学分会. 中国临床血脂检测指南 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(10): 1017-1033.
- [23] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255.
- [24] Wang H, Yang H, Liu Z, et al. Targeted genetic analysis in a Chinese cohort of 208 patients related to familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(12): 1288-1298.
- [25] Jiang L, Stoekenbroek RM, Zhang F, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Genetic and clinical characteristics from a real-world, multi-center, cohort study [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(3): 306-314.



· 论著—临床研究 ·  
冠心病介入药物洗脱支架术后再狭窄患者支架内新生钙化斑块  
的发生率及预测因素\*张茜<sup>1,2</sup> 冯欢欢<sup>1,3</sup> 韩燕<sup>1,2</sup> 袁晓航<sup>1,2</sup> 蒋梦婷<sup>1,2</sup> 王威<sup>2</sup> 高磊<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的:本研究旨在探索药物洗脱支架术后再狭窄(DES-ISR)患者支架内新生钙化斑块的发生率及预测因素。方法:回顾性连续入组 2010 年 1 月—2022 年 3 月于解放军总医院接受光学相干断层成像(OCT)检查的 DES-ISR 患者。将所有病变按照 OCT 下是否有新生钙化斑块形成分为新生钙化斑块组和非新生钙化斑块组,收集患者基线资料和手术特征资料,分析两组患者临床资料和病变特征的组间差异,并通过多因素 logistic 回归分析支架内新生钙化斑块的独立危险因素。结果:纳入包含 249 个病变的 DES-ISR 患者 230 例,平均年龄(63.1±10.4)岁,男性 188 例(81.7%),DES-ISR 中位发病时间为 6(2,9)年,钙化斑块组 24 例(10.4%),非钙化斑块组 206 例(89.6%)。与非钙化斑块组患者相比,钙化斑块组患者男性较多见(100% vs. 79.6%, $P=0.030$ ),ISR 发生时长较长[8.25(6.00,10.25) vs 5.00(2.00,9.00), $P=0.006$ ],且病灶分布特征多为弥漫性(61.5% vs 36.3%, $P=0.041$ )。另外,OCT 下病变长度更长(31.3 vs 22.3, $P=0.003$ ),并且薄纤维帽粥样硬化斑块(TC-FA)的发生率高(73.1% vs 27.8%, $P<0.001$ )。多因素二元 logistic 回归分析显示,较高的空腹血糖( $OR=1.14$ , $P=0.007$ )、较长的 ISR 发生时长( $OR=1.17$ , $P=0.001$ )、更长的病变长度( $OR=1.05$ , $P=0.009$ )、未使用他汀类药物( $OR=3.46$ , $P=0.024$ )是 DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块发生的独立危险因素。结论:DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块的发生率为 10.4%。另外,未使用他汀类药物、较高的空腹血糖、较长的 ISR 发生时长和更长的病变长度是 DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块形成的独立危险因素。

**【关键词】** 支架内再狭窄;药物洗脱支架;光学相干断层成像;新生动脉粥样硬化;钙化斑块

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.007

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81970443);中国人民解放军总医院第六医学中心创新培育基金(No:CXPY202202)

<sup>1</sup>解放军医学院(北京,100853)

<sup>2</sup>中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部

<sup>3</sup>中国人民解放军总医院第一医学中心急诊科

通信作者:高磊,E-mail:nkgaolei2010@126.com

引用本文:张茜,冯欢欢,韩燕,等.药物洗脱支架术后再狭窄患者支架内新生钙化斑块的发生率及预测因素[J].临床心血管病杂志,2023,39(5):354-360. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.007.

- [26] Lee WJ, Chuang HN, Chen YM, et al. Familial hypercholesterolemia genetic variations and long-term cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia who underwent coronary angiography [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9):1413.
- [27] 吴硕,赵志豪,史宛鑫,等.脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1151-1156.
- [28] Rieck L, Bardey F, Grenkowitz T, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(5):457-467.
- [29] Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Genetic architecture of familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(5):44.
- [30] Leren TP, Bogsrud MP. Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the years 1993-2020 [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 322:61-66.
- [31] Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U. S. health care system [J]. *Science*, 2016, 354(6319):aaf7000.
- [32] Hori M, Ohta N, Takahashi A, et al. Impact of LDLR and PCSK9 pathogenic variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia patients [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289:101-108.
- [33] Chacón-Camacho OF, Pozo-Molina G, Méndez-Catalá CF, et al. Familial hypercholesterolemia: update and review [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(2):198-211.
- [34] Hendricks-Sturup RM, Lu CY. Understanding implementation challenges to genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States [J]. *J Pers Med*, 2019, 9(1):9.

(收稿日期:2022-11-05)