

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00001

## 中国人群家族性高胆固醇血症LDLR基因突变研究进展

代艳芳, 孙立元, 张新波, 王绿娅

首都医科大学附属北京安贞医院, 北京市心肺血管疾病研究所, 北京 100029

**摘要:** 家族性高胆固醇血症(Familial hypercholesterolemia, FH)主要是由于低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, *LDLR*)基因突变导致的单基因显性遗传性疾病。FH患者 *LDLR* 基因突变导致细胞膜表面 *LDLR* 减少或缺如, 机体代谢胆固醇能力降低, 血浆胆固醇增高并沉积在不同的组织和器官, 常伴有全身黄色瘤和早发冠心病, 因此 FH 也是最常见的严重代谢性疾病。世界范围内对 *LDLR* 基因突变的报道总共有 1 741 种, 经整理我国目前报道的 140 例 FH 指示病例, 包括 108 种 *LDLR* 基因突变类型。文章对已报道的中国 FH 患者 *LDLR* 基因突变特点进行系统分析和综述, 旨在为 FH 诊断治疗提供参考依据。

**关键词:** 高胆固醇血症, 家族性; 低密度脂蛋白受体; 基因突变; 中国人群

### Research progression of *LDLR* mutations in Chinese Familial hypercholesterolemia

DAI Yan-Fang, SUN Li-Yuan, ZHANG Xin-Bo, WANG Lu-Ya

Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases-Beijing Anzhen Hospital, Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100029, China

**Abstract:** Familial hypercholesterolemia (FH), one monogenic autosomal dominant disease, mainly results from genetic defects in the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene, which leads to the reduction or absence of cell surface *LDLR*, disorder of cholesterol metabolism, and cholesterol deposition in different tissues and organs. FH is a common metabolic disease clinically characterized by the presence of xanthomas and premature coronary heart disease. To date, about 1 741 variants have been identified in gene *LDLR*, among which 108 variants were identified in Chinese FH patients. To better understand the features of *LDLR* gene mutations and help to FH diagnosis and therapy, this review provides a comprehensive overview of *LDLR* gene mutations in Chinese FH patients.

**Keywords:** hypercholesterolemia, familial; low-density lipoprotein receptor; gene mutation; Chinese

家族性高胆固醇血症(Familial hypercholesterolemia, FH, OMIM # 143890)是一种严重的常染色体显性单基因遗传性疾病。世界范围内 FH 杂合患者的发病率为 1/500, 成为最常见的代谢性疾病之一。纯合子患者症状严重, 发病率为 1/1000000, 血浆低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cho-

lesterol, LDL-c)水平大幅度增高, 多部位肌腱黄色瘤和早发动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As), 严重者青少年时期可发生冠心病甚至心肌梗死亡。目前已报道 6 种致病基因可引起 FH, 如: 低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, *LDLR*), 载脂蛋白 B<sub>100</sub>(Apolipoprotein B-100, *ApoB<sub>100</sub>*), 枯草溶菌素

收稿日期: 2010-08-03; 修回日期: 2010-10-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30771986, 30772356)和北京市自然科学基金项目(编号: 7062010, 7092016)资助

作者简介: 代艳芳(1983-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 脂代谢异常。E-mail: daiyanfang2006@163.com

通讯作者: 王绿娅(1956-), 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 血脂代谢异常与动脉粥样硬化。E-mail: wangluya@126.com

转化酶 9(Proprotein convertase subtilin/kexin type 9, PCSK9)等。*LDLR* 基因突变是 FH 的主要病理基础,在临床确诊的 FH 患者中约 50%可检测到 *LDLR* 基因突变,因此研究 *LDLR* 基因突变对于深入探讨我国人群 FH 的分子基础具有重要意义。目前为止,英国 FH 的 *LDLR* 突变数据库(<http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/>)报道世界范围内 *LDLR* 基因突变有 1 741 种。有关我国人群 FH 的报道较少,本文检索 PubMed、CNKI、VIP 及英国 FH 的 *LDLR* 突变数据库,搜集到 140 名中国 FH 指示病例并对其 *LDLR* 基因突变类型特点进行总结。

## 1 *LDLR*基因的生理功能

### 1.1 *LDLR*基因的结构和功能

*LDLR* 为跨膜蛋白,广泛分布于肝脏、动脉壁平滑肌、血管内皮细胞和白细胞,特异结合含 ApoB<sub>100</sub> 和载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)的脂蛋白进入细胞内进行代谢,可清除血中 2/3 的 LDL。人类成熟的 *LDLR* 由 839 个氨基酸残基组成,分子量为 93 102 Da,可分为 5 个不同的功能区:(1)半胱氨酸富集区(Cysteine-rich region),主要功能是结合配体,亦称为配体结合结构域(Ligand binding structure domain);(2)表皮生长因子前体结构域(EGF precursor structure domain),大约由 400 个氨基酸残基组成,其结构与 EGF 前体有 33%的同源,有 5 个重复序列;(3)含 O-连接糖链结构域(O-linked sugars structure domain),位于膜外,由 58 个氨基酸残基组成;(4)跨膜结构域(Membrance spanning structure domain),由 22 个氨基酸残基组成;(5)胞浆结构域(Cytoplasmic structure domain),位于受体的 C 末端,深埋于胞浆中。

*LDLR*基因位于第 19 号染色体短臂(Ch19p13.1-13.3),全长 45 kb,由 18 个外显子和 17 个内含子组成,编码含有 839 个氨基酸的前体蛋白。*LDLR*基因外显子区域可与 *LDLR*蛋白 7 个结构域相对应:(1)启动子翻译信号区域;(2)外显子 1 编码的 5'端序列及信号肽;(3)外显子 2~6 编码 *LDLR*配体结合域;(4)外显子 7~14 编码 EGF 前体结构域;(5)外显子 15 编码 *LDLR* O-连接糖链结构域;(6)外显子 16、17 编码跨膜结构域;(7)外显子 17、18 编码的胞浆区<sup>[4]</sup>。

### 1.2 *LDLR*基因突变的分类

由于 *LDLR*对于胆固醇代谢至关重要,以致该基因任何部位出现突变均可致病。目前已从 FH 患者中发现 *LDLR*基因突变 1 741 种,其中大部分是单个或几个碱基发生异常。以 *LDLR*蛋白合成与功能为基础突变可划分为 5 型<sup>[2]</sup>:1 型突变为不表达等位基因,包括启动子序列突变、无义突变、移码突变、剪接突变,这类突变导致细胞不表达 *LDLR*;2 型突变为转运缺陷型等位基因,主要发生在配体结合域和表皮生长因子前体结构域,虽然能合成受体,但从内质网向高尔基体的转运障碍,堆积在内质网中最终被降解;3 型突变为结合缺陷型等位基因,本型较常见,特点为突变基因编码的异常受体蛋白可以到达细胞表面,但丧失了结合 LDL 的功能,这类突变同样发生在配体结合域和表皮生长因子前体结构域;4 型突变为内移缺陷型等位基因,本型罕见,发生在胞浆区域或是跨膜域,由于编码 NPVY 序列的密码子发生突变而致,特点为受体能与 LDL 结合,但不能将其转运至细胞表面并聚集于被覆陷窝;5 型突变为再循环缺陷型等位基因,受体能够结合 LDL,也能内移进入细胞,但在溶酶体内不能与 LDL 分离,受体与配体被同时降解,导致 *LDLR*不能够再循环到细胞表面,这类突变多发生在表皮生长因子前体结构域<sup>[3,4]</sup>。

## 2 国外 FH 患者 *LDLR*基因突变的研究

根据英国 FH 的 *LDLR*突变数据库(*LDLR*@[www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/](http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/))报道,截至 2010 年 11 月 18 日,国内外共报道 1 741 种 *LDLR* 基因突变,其中碱基置换 1 280 种,插入突变 75 种,缺失突变 337 种,复制突变 64 种,插入和缺失突变 15 种,置换突变 2 种。大约 2/3 为点突变或小片段缺失和插入突变,1/3 为 DNA 大片段重排。1 741 种突变中 1 122 种突变仅见一次报道。

在 *LDLR*全部 18 个外显子中,第 4 外显子(E4)发生突变例数最多,一方面由于 E4 在染色体上的跨度最大所含碱基最多,另一方面可能与选择偏倚有关,即在 FH 筛查中,这些突变具有更高的外显率,临床表现血脂增高明显<sup>[2]</sup>。第 2~6 号外显子编码 *LDLR* 的结合区,包括 7 个不完整的重复序列,每个序列有

40 个氨基酸。E4 编码重复序列 5, 这一区域在通过 ApoB 结合 LDL 的过程中和通过 ApoE 结合 VLDL 的过程中必不可少。Neff 等<sup>[5]</sup>通过对瑞士 FH 家族的研究发现相对于其他区域这一区域突变临床表型更明显, 在一个瑞士家庭观察到 E4 的缺失导致 *LDLR* 的缺失, 患者伴有极高胆固醇血症和早发冠心病。

### 3 中国 FH 患者 *LDLR* 基因突变类型

根据 <http://www.ucl.ac.uk/fh-old/> 网站报道, 目前中国包括香港地区记录的突变共有 36 种, 其报道

日期均在 2000 年及其之前, 2000 年后报道的 *LDLR* 基因突变尤其是近几年新发现的突变并没有收录其中。在中国生物医学文献数据库 (CBM) 中以“家族性高胆固醇血症”和“基因突变”为关键词搜索并筛选有关中国人 *LDLR* 基因突变的文章 31 篇, 在 PubMed 数据库以 ‘Familial Hypercholesterolemia’ 和 ‘Chinese’ 为关键词搜索并整理出报道有中国人突变的文章 18 篇, 其中包括中国本地和台湾香港地区的华人。经整理总结共有 140 例指示病例, 包括 108 种突变类型 (表 1)。

表 1 目前已报道中国人群 *LDLR* 基因突变的部位、性质及来源

突变部位	核酸改变	氨基酸改变	突变名称	参考文献
E1	第 13 位碱基 G>A	第-18 位色氨酸被终止密码子取代	W-18X 终止突变	[6~8]
E2	第 101 位碱基 G>C	第 13 位半胱氨酸被丝氨酸取代	C13S 错义突变	[8]
E2	第 683 位碱基 A>C	第 207 位谷氨酸被丙氨酸取代	E207A 错义突变	[9]
E2	第 77 位碱基缺失 GA	第 5 位移码	缺失突变	[10]
E3	第 268 位碱基 G>A	第 69 位天冬氨酸被天冬酰胺取代	D69N 错义突变	[6、10~12]
E3-5	第 3 至第 5 外显子缺失	缺失 209 个氨基酸 (44~252)	大片段缺失突变	[6]
E4	第 344 位碱基 G>A	第 94 位精氨酸被组氨酸取代	R94H 错义突变	[6]
E4	第 632 位碱基缺失 ACT	第 190 位组氨酸, 191 位丝氨酸被脯氨酸取代	H, S190-191P 错义整码	[7]
E4	第 682 位碱基 G>T	第 207 位谷氨酸被终止密码子取代	E207X 终止突变	[7]
E4	第 344 位碱基 G>A	第 94 位精氨酸被组氨酸取代	R94H 错义突变	[10、11]
E4	第 516 位碱基 C>G	第 151 位天冬氨酸被谷氨酸取代	D151E 错义突变	[11]
E4	第 590 位碱基 G>A	第 176 位半胱氨酸被酪氨酸取代	C176Y 错义突变	[11]
E4	第 599 位碱基 T>G	第 179 位苯丙氨酸被半胱氨酸取代	F179C 错义突变	[11]
E4	第 510 位碱基缺失 C	第 150 位移码	移码突变	[11]
E4	第 562 位碱基缺失 T	第 167 位移码	移码突变	[11]
E4	第 656 位碱基缺失 GCCCCG	第 198 位移码	移码突变	[11]
E4	第 364 位碱基 A>T	第 101 位异亮氨酸被苯丙氨酸取代	I101F 错义突变	[12]
E4	第 571 位碱基 C>T	第 170 位谷氨酰胺被终止密码子取代	Q170X 终止突变	[12]
E4	第 385 位碱基 G>T	第 108 位天冬氨酸被酪氨酸取代	D108Y 错义突变	[13]
E4	第 444 位碱基 T>A	第 127 位半胱氨酸被色氨酸取代	C127W 错义突变	[14]
E4	第 428 位碱基 G>T	第 122 位半胱氨酸被苏氨酸取代	C122T 错义突变	[15]
E4	第 429 位碱基 C>A	第 122 位半胱氨酸被酪氨酸取代	C122Y 错义突变	[16]
E4	第 550 位碱基 T>C	第 163 位半胱氨酸被精氨酸取代	C163R 错义突变	[17]
E4	第 682 位碱基 G>A	第 207 位谷氨酸被赖氨酸取代	E207K 错义突变	[6、8、12、17]
E4	第 558 位碱基 G>A	第 165 位色氨酸被终止密码子取代	W165X 终止突变	[18]
E4	第 386 位碱基 A>G	第 129 位天冬氨酸被甘氨酸取代	D129G 错义突变	[19]
E4	第 685 位碱基缺失 A	第 208 位移码	移码突变	[19]
E4	第 664 位碱基 T>C	第 201 位半胱氨酸被精氨酸取代	C201R 错义突变	[20]
E4	第 683 位碱基 A>C	第 207 位谷氨酰胺被丙氨酸取代	Q207A 错义突变	[21]
E5	第 809 位碱基 G>A	第 249 位半胱氨酸被酪氨酸取代	C249Y 错义突变	[7、8]
E5	第 757 位碱基 C>T	第 232 位精氨酸被色氨酸取代	R232W 错义突变	[10]
E5	第 769 位碱基 C>T	第 236 位精氨酸被色氨酸取代	R236W 错义突变	[11]
E6	第 828 位碱基 C>A	第 255 位半胱氨酸被终止密码子取代	C255X 终止突变	[11]
E6	第 826 位碱基 T>C	第 255 位半胱氨酸被精氨酸取代	C255R 错义突变	[22]
E6	第 297 位碱基缺失 A	第 78 位移码	移码突变	[23]
E6-8	第 6 到第 8 外显子缺失	缺失 123 个氨基酸 (252~374)	大片段缺失突变	[6]
E7	第 947 位碱基 A>G	第 295 位天冬酰胺被丝氨酸取代	N295S 错义突变	[11]

(续表 1)

突变部位	核酸改变	氨基酸改变	突变名称	参考文献
E7	第 1016 位碱基 T>C	第 318 脯氨酸被亮氨酸位取代	P318L 错义突变	[11]
E7	第 1048 位碱基 C>T	第 329 位精氨酸被终止密码子取代	R329X 终止突变	[11]
E7	第 986 位碱基 G>A	第 308 位半胱氨酸被酪氨酸取代	C308Y 错义突变	[6、10~12]
E7	第 850 位碱基 T>C	第 263 位半胱氨酸被精氨酸取代	C263R 错义突变	[24]
E8	第 1132 位碱基 C>T	第 357 位谷氨酰胺被终止密码子取代	Q357X 终止突变	[10]
E8	第 1174 位碱基插入 T	第 371 位移码	移码突变	[12]
E8	第 1100 位碱基 T>A	第 346 位亮氨酸被组氨酸取代	L346H 错义突变	[22]
E8	第 1075 位碱基 C>T	第 228 位谷氨酰胺被终止密码子取代	Q338X 终止突变	[25]
E9	第 1268 位碱基 T>C	第 402 位异亮氨酸被苏氨酸取代	I402T 错义突变	[6]
E9	第 1216 位碱基 C>T	第 385 位精氨酸被色氨酸取代	R385W 错义突变	[11]
E9	第 1246 位碱基 C>T	第 395 位精氨酸被色氨酸取代	R395W 错义突变	[11]
E9	第 1247 位碱基 G>T	第 395 位精氨酸被亮氨酸取代	R395L 错义突变	[11]
E9	第 1329 位碱基 G>A	第 422 位色氨酸被终止密码子取代	W422X 终止突变	[11]
E9	第 1291 位碱基 G>A	第 410 位丙氨酸被苏氨酸取代	A410T 错义突变	[6、11]
E9	第 1277 位碱基 T>C	第 405 位亮氨酸被脯氨酸取代	L405P 错义突变	[12]
E9	第 1285 位碱基 G>A	第 408 位缬氨酸被蛋氨酸取代	V408M 错义突变	[12]
E9	第 1241 位碱基 T>G	第 393 位亮氨酸被精氨酸取代	L393R 错义突变	[10、12]
E9	第 1211 位碱基 C>T	第 383 位苏氨酸被异亮氨酸取代	T383I 错义突变	[16]
E9	第 1304 位碱基 A>G	第 414 位谷氨酸被半胱氨酸取代	E414C 错义突变	[22]
E9	第 1329 位碱基缺失 G	第 422 位移码	移码突变	[22]
E9	第 1322 位碱基 T>C	第 420 位异亮氨酸被苏氨酸取代	I420T 错义突变	[10、11、26]
E10	第 1384 位碱基 G>A	第 441 位缬氨酸被异亮氨酸取代	V441I 错义突变	[11]
E10	第 1432 位碱基 G>A	第 457 位甘氨酸被精氨酸取代	G457R 错义突变	[8、10、11、12]
E10	第 1474 位碱基 G>A	第 471 位天冬氨酸被天冬酰胺取代	D471N 错义突变	[10、11、12]
E10	第 1544 位碱基 A>G	第 494 位天冬酰胺被丝氨酸取代	N494S 错义突变	[22]
E10	第 1448 位碱基 G>A	第 462 位色氨酸被终止密码子取代	W462X 终止突变	[7、17、20、21、27、28]
E10	第 1439 位碱基 C>T	第 459 位丙氨酸被缬氨酸取代	A459V 错义突变	[29]
E10	第 1511 位碱基 G>A	第 483 位色氨酸被终止密码子取代	W483X 终止突变	[30]
E11	第 1664 位碱基 T>C	第 534 位亮氨酸被脯氨酸取代	L534P 错义突变	[7]
E11	第 1691 位碱基 A>G	第 543 位天冬酰胺被丝氨酸取代	N543S 错义突变	[11]
E11	第 1592 位碱基 T>A	第 510 位蛋氨酸被赖氨酸取代	M510K 错义突变	[21]
E12	第 1765 位碱基 G>A	第 568 位天冬氨酸被天冬酰胺取代	D568N 错义突变	[11]
E12	第 1783 位碱基 C>T	第 574 位精氨酸被色氨酸取代	R574W 错义突变	[11]
E12	第 1807 位碱基 A>T	第 582 位赖氨酸被终止密码子取代	K582X 错义突变	[11]
E12	第 1779 位碱基缺失 C	第 572 位移码	移码突变	[12]
E12	第 1747 位碱基 C>T	第 562 位组氨酸被酪氨酸取代	H562Y 错义突变	[11、26]
E12	第 1747 位碱基 C>T	第 583 位组氨酸被酪氨酸取代	H583Y 错义突变	[31]
E13	第 1867 位碱基 A>G	第 602 位异亮氨酸被缬氨酸取代	I602V 错义突变	[6]
E13	第 1897 位碱基 C>T	第 612 位精氨酸被半胱氨酸取代	R612C 错义突变	[11]
E13	第 1851 到 1862 位碱基缺失 AGTATTTGGAC	第 597 到 600 位缺失氨基酸 VFWT	缺失突变	[11]
E13	第 1953、1954 位碱基缺失 TA	第 631 位移码	移码突变	[11]
E13	第 1880 位碱基 C>T	第 606 位丙氨酸被缬氨酸取代	A606V 错义突变	[12]
E13	第 1864 位碱基 C>T	第 601 位天冬氨酸被天冬酰胺取代	D601N 错义突变	[15]
E13	第 1849 位碱基 A>G	第 596 位赖氨酸被谷氨酸取代	K596E 错义突变	[22]
E13	第 1877 位碱基 A>G	第 605 位谷氨酸被缬氨酸取代	E605V 错义突变	[22]
E13	第 1879 位碱基 G>A	第 606 位丙氨酸被苏氨酸取代	A606T 错义突变	[7、11、12、24、26、30、32~34]

(续表 1)

突变部位	核酸改变	氨基酸改变	突变名称	参考文献
E13	第 1864 位碱基 G>T	第 601 位天冬氨酸被酪氨酸取代	D601Y 错义突变	[35]
E14	第 2015 位碱基缺失 T	第 651 位移码	缺失突变	[7]
E14	第 2012 位碱基缺失 C	第 650 位移码	缺失突变	[8]
E14	第 2108 位碱基插入 TGCTGGC	第 682 位移码	插入突变	[10]
E14	第 2048 位碱基 G>A	第 663 位丙氨酸被苏氨酸取代	A663T 错义突变	[10]
E14	第 2087 位碱基 G>A	第 675 位半胱氨酸被酪氨酸取代	C675Y 错义突变	[10]
E14	第 2030 位碱基 G>T	第 656 位半胱氨酸被苯丙氨酸取代	C656F 错义突变	[12]
E14	第 2021 位碱基 A>G	第 653 位天冬酰胺被丝氨酸取代	N653S 错义突变	[22]
E14	第 2043 位碱基 C>G	第 660 位半胱氨酸被色氨酸取代	C660W 错义突变	[26]
E14	第 2054 位碱基 C>T	第 664 位脯氨酸被亮氨酸取代	P664L 错义突变	[12、26、36]
E15	第 2150 位碱基 C>G	第 696 位丙氨酸被甘氨酸取代	A696G 错义突变	[6]
E15	第 2215 位碱基 C>T	第 718 位谷氨酰胺被终止密码子取代	Q718X 终止突变	[11]
E16	第 2389 位碱基 G>A	第 776 位缬氨酸被蛋氨酸取代	V776M 错义突变	[11、12]
E17	第 2475 位碱基缺失 C	第 805 位移码	缺失突变	[7]
E17	第 2400 位碱基插入 C	第 779 位移码	插入突变	[22]
P	- 152 位碱基 C>T	不明	- 152C>T	[10]
P	- 44 位碱基 C>T	不明	- 44 C>T	[12]
Int3	第 313 + 1 位碱基 G>A	5'端剪接位点缺失	313 + 1G>A 剪接突变	[10、37]
Int5	第 818 - 1 位碱基 G>A	第 273 位移码	818 - 1G>A 剪接突变	[18]
Int11	第 1706 - 1 位碱基 G>T	3'端剪接位点缺失	1706 - 1G>T 剪接突变	[12]

注: E: 外显子(exon); Int: 内含子(intron); P: 启动子(promoter)。

### 3.1 中国FH患者*LDLR*基因突变特点

由图 1 可见, 中国 FH 患者 *LDLR* 基因突变均发

生在 1~17 外显子, 第 18 外显子突变尚未见报道。此外, 内含子 3、5、11 以及启动序列的-152 位和-44 位的 *LDLR* 基因突变也有报道。与世界范围内 *LDLR*

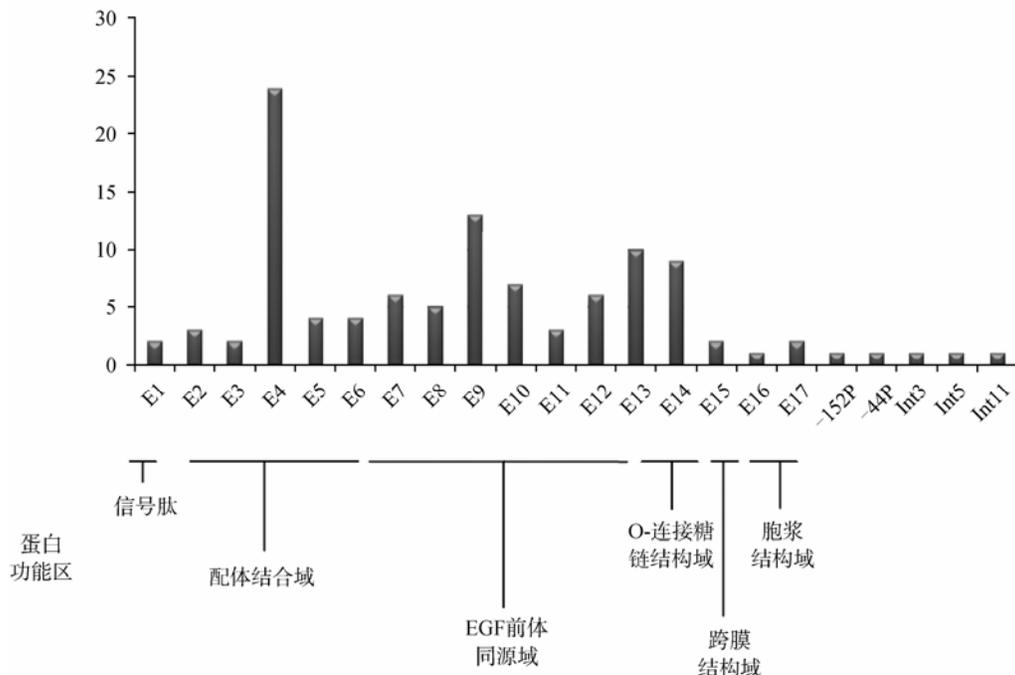


图 1 中国人群 *LDLR* 基因突变的染色体区域分布及染色体各区域所对应的蛋白功能区

注: E: 外显子(exon); Int: 内含子(intron); P: 启动子(promoter)。

突变频率一致, 中国人群 E4 发生的突变类型最多, 与 E4 所含碱基最多有关, 不排除选择偏倚。

### 3.2 中国FH患者常见的LDLR基因突变

本文总结了我国FH患者突变频率 $\geq 2$ 次的LDLR基因突变类型(表 2)。我国相对多见的突变发生在E13, 其中A606T突变共有 9 例, 1994 年由Sun等<sup>[7]</sup>首次发现, 台湾阳明大学<sup>[12]</sup>、香港大学<sup>[26]</sup>、武汉大学<sup>[33]</sup>、北京大学<sup>[34]</sup>及本课题组<sup>[20]</sup>相继报道了相同突变位点。D69N、E207K、C308Y和G457R突变各有 4 例报道。第 3 内含子 5'端 313+1 位碱基A置换G的剪接突变已见 2 例报道, 最早由Khoo等<sup>[10]</sup>在 2000 年发现, 随后本课题组<sup>[37]</sup>也发现并报道。挪威FH患者本型突变发生率最高, 2009 年Cameron等<sup>[38]</sup>采用患者淋巴细胞永生细胞株对这一突变进行研究, Northern blot结果显示第 3 内含子 5'端 313+1 位碱基A置换G的剪接突变导致E3 和Int3 转录时都被剪切, LDLR内化能力明显降低。

表 2 常见的 LDLR 基因突变的发生率\*

突变部位	氨基酸改变	例数	发生率(%)
E3	D69N	4	8.33
E4	E207K	4	8.33
E4	R94H	2	4.17
E5	C249Y	2	4.17
E7	C308Y	4	8.33
E9	A410T	2	4.17
E9	L393R	2	4.17
E9	I420T	3	6.25
E10	G457R	4	8.33
E10	D471N	3	6.25
E12	H562Y	2	4.17
E13	A606T	9	18.75
E14	P664L	3	6.25
E16	V776M	2	4.17
Intron3	5'剪接突变	2	4.17
总计		48	100

\*: 发生频率 $\geq 2$ 次的突变。

### 3.3 中国FH患者LDLR基因各结构域的突变分布特点

对 LDLR 染色体各突变区域对应的功能区分析发现(图 2), EGF 前体同源域发生突变例数最多达 80 例。由于编码 EGF 前体结构域的碱基跨度大, 从 7~14 外显子, 导致 EGF 前体结构域发生突变最多,

这类突变属于 2、3 或 5 型突变。其次配体结合域 44 例, 由于 E4 外显子发生突变最多并位于配体结合域。配体结合域的突变多为 2 型突变。

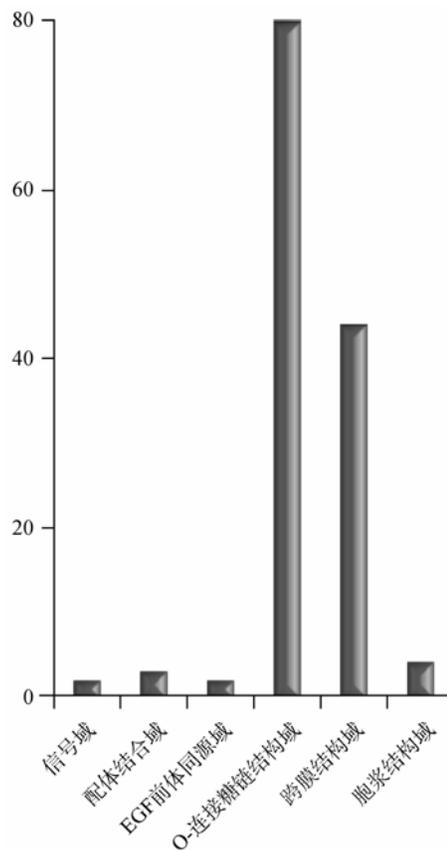


图 2 LDLR 各结构域对应突变的分布

## 4 结语与展望

自 1992 年美国学者Hobbs HH发现第一例中国FH患者LDLR基因突变, 目前已在我国FH患者中发现了 140 例指示病例携带LDLR基因 108 种突变, 其中E4 发生突变类型最多, 其次为E13。2003 年人类基因组计划(Human genome project, HGP)测序工作完成后, 基因芯片(Gene chip)技术已成为基因功能分析研究的最重要技术, 可在更短的时间内完成LDLR基因突变检测和DNA测序, 有望将来成为FH基因诊断的有效工具。另外, 随着MLPA技术的广泛使用, 将有更多的大片段基因插入与缺失将被我们发现, 为我国LDLR基因突变增添更多突变数据, 从而为FH的基因诊断提供更多的依据, 对FH的基因治疗引发更多的思考。

## 参考文献(References):

- [1] Goldstein JL, Brown MS. The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 431–438. [\[DOI\]](#)
- [2] Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: A HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*, 2004, 160(5): 407–420. [\[DOI\]](#)
- [3] Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet*, 1990, 24: 133–170. [\[DOI\]](#)
- [4] Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Model system for phenotypic characterization of sequence variations in the LDL receptor gene. *Clin Chem*, 2006, 52(8): 1469–1479. [\[DOI\]](#)
- [5] Neff D, Ruschitzka F, Hersberger M, Enseleit F, Hürlimann D, Noll G, Lüscher T, Hänseler E. Detection of a novel exon 4 low-density lipoprotein receptor gene deletion in a Swiss family with severe familial hypercholesterolemia. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(3): 266–271. [\[DOI\]](#)
- [6] Chang JH, Pan JP, Tai DY, Huang AC, Li PH, Ho HL, Hsieh HL, Chou SC, Lin WL, Lo E, Chang CY, Tseng J, Su MT, Lee-Chen GJ. Identification and characterization of LDL receptor gene mutations in hyperlipidemic Chinese. *J Lipid Res*, 2003, 44(10): 1850–1858. [\[DOI\]](#)
- [7] Sun XM, Patel DD, Webb JC, Knight BL, Fan LM, Cai HJ, Soutar AK. Familial hypercholesterolemia in China. Identification of mutations in the LDL-receptor gene that result in a receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1994, 14(1): 85–94. [\[DOI\]](#)
- [8] Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Muta*, 1992, 1(6): 445–466. [\[DOI\]](#)
- [9] 刘燕荣, 陶谦民, 陈君柱, 陶明, 郭晓纲, 尚云鹏, 朱建华, 张芙蓉, 郑良荣, 王兴祥. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因新突变位点的鉴定. *生理学报*, 2004, 56(5): 566–572. [\[DOI\]](#)
- [10] Khoo KL, van Acker P, Defesche JC, Tan H, van de Kerkhof L, Heijnen-van Eijk SJ, Kastelein JJ, Deslypere JP. Low-density lipoprotein receptor gene mutations in a Southeast Asian population with familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*, 2000, 58(2): 98–105. [\[DOI\]](#)
- [11] Chiou KR, Charng MJ. Detection of mutations and large rearrangements of the low-density lipoprotein receptor gene in Taiwanese patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1752–1758. [\[DOI\]](#)
- [12] Mak YT, Pang CP, Tomlinson B, Zhang J, Chan YS, Mak TW, Masarei JR. Mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in Chinese familial hypercholesterolemia patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(10): 1600–1605. [\[DOI\]](#)
- [13] 王燕飞, 金红芳, 卜定方, 杨艳玲, 杜军保. 家族性高胆固醇血症低密度脂蛋白受体基因新突变位点的鉴定——附 1 例报告. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(6): 450–452. [\[DOI\]](#)
- [14] Cheng XH, Zheng F, Zhou X, Xiong CL, Ding J, Chen YM. Mutation screening and functional analysis of low density lipoprotein receptor in a familial hypercholesterolemia family. *Chin J Med Genet*, 2008, 25(1): 55–58. [\[DOI\]](#)
- [15] 蔺洁, 王绿娅, 刘舒, 张红, 褚小玲, 潘晓冬, 杜兰平, 姜志胜. 家族性高胆固醇血症性黄瘤病 LDL-R 基因的突变. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40(12): 752–755. [\[DOI\]](#)
- [16] 王绿娅, 曹守春, 蔺洁, 吴邦俊, 刘舒, 潘晓冬, 杜兰平, 秦彦文, 陈保生. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因复合纯合突变一例. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(9): 653–656. [\[DOI\]](#)
- [17] Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: A comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(2): 309–315. [\[DOI\]](#)
- [18] Xie L, Gong QH, Xie ZG, Liang ZM, Hu ZM, Xia K, Xia JH, Yang YF. Two novel mutations of the LDL receptor gene associated with familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *Chin Med J*, 2007, 120(19): 1694–1699. [\[DOI\]](#)
- [19] Chen K, Mu YM, Wang BA, Guo QH, Lu ZH, Dou JT, Lu JM. Two novel mutations 685del 1 and D129G in the low-density lipoprotein receptor gene in a compound heterozygote Chinese family with familial hypercholesterolemia. *Metabolism*, 2007, 56(5): 636–640. [\[DOI\]](#)
- [20] Wang L, Lin J, Liu S, Cao S, Liu J, Yong Q, Yang Y, Wu B,

- Pan X, Du L, Wu C, Qin Y, Chen B. Mutations in the LDL receptor gene in four Chinese homozygous familial hypercholesterolemia phenotype patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(6): 391–400. [\[DOI\]](#)
- [21] 陈君柱, 尚云鹏, 李京湘, 刘斌, 陶谦民, 朱建华, 韩华. 家族性高胆固醇血症三个家系的基因测序研究. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(6): 347–350. [\[DOI\]](#)
- [22] 庞庆丰, 王影, 徐明, 丁雷, 董薇, 茅佩鹃. 低密度脂蛋白受体基因突变类型的筛查. *中华内科杂志*, 2004, 43(9): 665–668. [\[DOI\]](#)
- [23] Guan X, Li M, Fan L, Chen Q. Analysis of low density lipoprotein receptor function and gene mutation in familial hypercholesterolemic patients. *Chin J Med Genet*, 2003, 20(2): 138–142. [\[DOI\]](#)
- [24] 王冬青, 李燕, 穆莹, 高庆, 衡万杰, 钟镐镐, 王家锦. 两个家族性高胆固醇血症纯合子家系低密度脂蛋白受体基因分析. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(4): 279–282. [\[DOI\]](#)
- [25] 贾方, 吴春芳, 陆国平. 家族性高胆固醇血症纯合表型致病基因突变分析 1 例. *国际心血管病杂志*, 2009, 36(6): 397–398. [\[DOI\]](#)
- [26] Chiu CY, Wu YC, Jenq SF, Jap TS. Mutations in low-density lipoprotein receptor gene as a cause of hypercholesterolemia in Taiwan. *Metabolism*, 2005, 54(8): 1082–1086. [\[DOI\]](#)
- [27] 刘舒, 王绿娅, 蔺洁, 勇强, 杨娅, 吴邦骏, 潘晓冬, 杜兰平, 秦彦文. 家族性高胆固醇血症患儿低密度脂蛋白受体基因 W462X 突变检测的临床意义. *实用儿科临床杂志*, 2009, (1): 18–20, 23.
- [28] Cheng XH, Zheng F, Zhou X, Xiong CL, Ding J, Chen YM. Mutation screening and functional analysis of low density lipoprotein receptor in a familial hypercholesterolemia family. *Chin J Med Genet*, 2008, 25(1): 55–58. [\[DOI\]](#)
- [29] Lin J, Wang LY, Liu S, Xia JH, Yong Q, Du LP, Pan XD, Xue H, Chen BS, Jiang ZS. Functional analysis of low-density lipoprotein receptor in homozygous familial hypercholesterolemia patients with novel 1439 C→T mutation of low-density lipoprotein receptor gene. *Chin Med J*, 2008, 121(9): 776–781. [\[DOI\]](#)
- [30] Cheng XH, Ding JF, Zheng F, Zhou X, Xiong CL. Two mutations in LDLR gene were found in two Chinese families with familial hypercholesterolemia. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(8): 2053–2057. [\[DOI\]](#)
- [31] 周瑜琳, 赵咏桔, 崔斌, 罗邦尧, 朱铤达, 顾雪疆, 李小英, 宁光. 家族性高胆固醇血症黄色瘤的家系遗传分析. *诊断学理论与实践*, 2005, 4(6): 473–476. [\[DOI\]](#)
- [32] 潘晓冬, 苏鹏宇, 王绿娅, 蔺洁, 刘舒, 杜兰平. 1 例家族性高胆固醇血症患者的 apoB100 基因型分析. *临床检验杂志*, 2010, 28(3): 179–181.
- [33] 孙立元, 潘晓冬, 苏鹏宇, 王旭, 代艳芳, 杨娅, 张小杉, 勇强, 杜兰平, 蔺洁, 赵景新, 王绿娅. 家族性高胆固醇血症低密度脂蛋白受体第 13 外显子突变分析. *现代生物医学进展*, 2010, 10(13): 2451–2454.
- [34] Wang D, Li Y, Mu Y, Gao Q, Heng W, Zhong H, Wang J. A gene analysis of the low density lipoprotein receptor in Chinese with homozygous familial hypercholesterolemia. *Chin J Med Genet*, 2001, 18(4): 279–282.
- [35] 许瑛杰, 王绿娅, 蔺洁, 吴成爱, 勇强, 杨娅, 刘舒, 潘晓冬, 杜兰平. 家族性高胆固醇血症家系低密度脂蛋白受体活性及其基因突变分析. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(5): 350–354. [\[DOI\]](#)
- [36] 夏军辉, 王绿娅, 蔺洁, 吴成爱, 刘舒, 潘晓冬, 杜兰平, 易光辉. 家族性高胆固醇血症并冠心病低密度脂蛋白受体基因突变分析. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(1): 25–27. [\[DOI\]](#)
- [37] Lin J, Wang LY, Liu S, Pan XD, Du LP, Shi FR, Qin YW, Zhao Q, Guo HY. Identification of a novel splice mutation of low density lipoprotein receptor gene in a Chinese family with familial hypercholesterolemia. *Chin J Med Genet*, 2004, 21(1): 14–18. [\[DOI\]](#)
- [38] Cameron J, Holla OL, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. Splice-site mutation c.313+1, GNA in intron 3 of the LDL receptor gene results in transcripts with skipping of exon 3 and inclusion of intron 3. *Clin Chim Acta*, 2009, 403(1-2): 131–135. [\[DOI\]](#)