

· 论 著 ·

# 家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症家系 LDLR 基因突变筛查探析

柴晓文<sup>1</sup>, 刘旭峰<sup>2</sup>

(天津滨海新区海滨人民医院:1. 检验科;2. 外科, 天津 300280)

**摘要:**目的 筛查并分析家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症 LDLR 基因突变情况。方法 抽取患者及其家属的外周血 DNA, 行 PCR 核酸扩增, 并行 LDLR 基因以及载脂蛋白 B100(ApoB100)基因测序分析。结果 该家系 3 例患者呈常染色体显性遗传, 存在 LDLR 基因突变, 无 ApoB100 基因突变。结论 LDLR 基因第 13 外显子核苷酸序列的第 1 864 位 G 变为 T, 发生碱基置换, 导致天冬氨酸变为酪氨酸, 是家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症的基因突变的主要类型, 该家族性疾病的发生与 ApoB100 基因无相关性。

**关键词:**家族性甲状腺功能亢进症; 高胆固醇血症; LDLR 基因; 基因检测

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.017

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)10-1344-02

## Screening analysis of LDLR gene mutations in familial hyperthyroidism complicated with hyperlipidemia

Chai Xiaowen<sup>1</sup>, Liu Xufeng<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Surgery, Haibin People's

Hospital of Binhai New Area, Tianjin 300280, China)

**Abstract: Objective** To detect LDLR gene mutations in familial hyperthyroidism combined with hypercholesterolemia. **Methods** DNA were extracted from peripheral blood of the patients and their families. By using polymerase chain reaction (PCR), sequence of the LDLR gene and apolipoprotein B100 gene. **Results** There were three patients in the pedigree consistent with the characteristic of autosomal dominant disease. And the three had LDLR gene mutations but without apolipoprotein B100 gene mutations. **Conclusion** The base of G mutated to T at the 1 864 bp of exon 13 of LDLR gene in the proband and their siblings is the main cause of asparagic acid (Asp) transformed to tyrosine (Tyr), which is the main gene mutation type in familial hyperthyroidism combined with hypercholesterolemia. Apolipoprotein B100 gene is not correlated with this kind of familial disease.

**Key words:** familial hyperthyroidism; hypercholesterolemia; LDLR gene; genetic testing

家族性高胆固醇血症在临床上常表现为多部位的黄色瘤以及早发冠心病<sup>[1]</sup>。其主要为血浆总胆固醇(TC)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)存在明显的升高。本文为了探讨 LDLR 基因在家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症患者中的突变情况, 现对其进行 PCR 扩增以及基因序列进行测序分析, 报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次研究所选研究对象为 1 例在本院就诊发现的家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症患者及其家系 3 代共 5 名成员。其中先证者为 26 岁女性, 另 4 名成员包括先证者父亲, 56 岁, 先证者母亲, 55 岁, 先证者姐姐 34 岁, 以及先证者外甥, 11 岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 血脂测定** 清晨采集先证者以及其他 4 名家属空腹 12 h 后的静脉血。测定 5 名成员的外周血 TC、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B100(ApoB100)、促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素(T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(T4)。

**1.2.2 先证者心血管系统检查** 对先证者进行心电图、心脏彩超以及血管超声检测。

**1.2.3 DNA 提取** 取患者的 3 mL 外周血样本, 乙二胺四乙

酸二钾抗凝处理。后提取患者 DNA, 在 -20 °C 环境下保存。

**1.2.4 LDLR 基因和 ApoB100 基因检测** 提取患者 DNA, 行 PCR, 扩增 LDLR 的启动子和外显子。同时扩增 ApoB100 基因的 3500 区域位点的 DNA 片段。扩增产物行琼脂糖凝胶电泳鉴定。将患者扩增产物与健康者进行对比, 筛选出存在异常突变位点的片段, 重复进行 PCR 扩增测序, 避免技术性错误。

**1.3 观察指标** (1)先证者心血管系统检查情况;(2)血脂情况;(3)LDLR 基因突变分析;(4)ApoB100 基因突变分析。

**1.4 家族性高胆固醇血症的诊断** 成人的血清 TC 高于 7.8 mmol/L, 16 岁以下大于 6.7 mmol/L, 或者是成人的血清 LDL-C 高于 4.4 mmol/L。其中患者以及家属血清 TC 超过 16 mmol/L 且有黄色瘤表现的为纯合子高胆固醇血症, 未达此要求的为杂合子高胆固醇血症。

### 2 结果

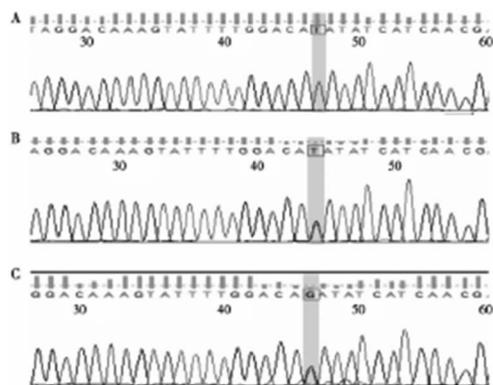
**2.1 先证者心血管系统检查情况分析** 在患者颈总动脉分叉处, 中段的内中膜发现增厚现象。主动脉瓣以及二尖瓣和三尖瓣存在反流的现象。冠状动脉储血能力下降。

**2.2 血脂情况** 对 5 名家系成员进行血脂检测, 结果显示, 先证者符合高胆固醇血症的临床诊断标准。具体检查结果见表 1。

表 1 高胆固醇血症家系 5 名成员血脂检测结果

家族成员	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoAI (g/L)	ApoB100 (g/L)	TSH (mU/L)	T3 (μg/L)	T4 (μg/L)
先证者	12.0	1.1	1.1	9.8	1.23	0.65	2.04	1 261.2	83.5
先证者父亲	7.9	1.0	1.2	4.1	1.02	0.41	2.06	1 133.1	72.6
先证者母亲	7.4	0.9	1.1	4.0	1.04	0.47	2.13	1 029.4	70.4
先证者姐姐	6.9	0.6	1.0	3.2	1.17	0.31	1.96	1 012.3	65.6
先证者外甥	6.5	0.7	1.3	3.4	1.10	0.34	2.03	939.7	60.7

**2.3 LDLR 基因突变分析** 对先证者的 LDLR 基因进行扩增检测基因突变情况。先证者 LDLR 基因第 13 外显子显示异常,分析其核苷酸序列,第 1 864 位碱基 G 变为 T,发生了碱基置换,导致天冬氨酸变为酪氨酸。基因检测发现先证者父母以及姐姐均存在第 13 外显子的异常情况。其中先证者父母为杂合突变,先证者为纯合突变。见图 1。



注:ABC 分别表示先证者、先证者父亲以及先证者母亲的测序图。

图 1 先证者、先证者父亲以及先证者母亲的测序图

**2.4 ApoB100 基因突变分析** 对先证者的 ApoB100 基因扩增进行基因突变检测。结果显示,经过正反两个方向的基因测序,其结果与 GenBank 中的人类 ApoB100 基因的序列完全吻合,为高度一致的结果,无基因突变的发生。排除了因 ApoB100 基因突变导致的家族性高胆固醇血症。见图 2。

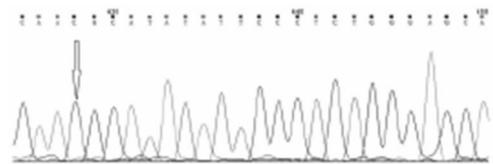


图 2 先证者的 ApoB100 基因测序图

**3 讨论**

正常的血脂代谢受甲状腺激素的调节,当机体的甲状腺激素紊乱时,出现甲状腺功能亢进症,可导致血脂的异常,出现高胆固醇血症<sup>[2]</sup>。家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症的患者,血脂升高情况应高度怀疑与遗传因素有关<sup>[3]</sup>。对其进行相关的基因筛查,明确血脂升高的原因极为重要<sup>[4]</sup>。

根据文献<sup>[5]</sup>报道结果显示,高胆固醇血症数据库中已经发现 1 741 种与 LDLR 基因突变相关的变异类型。高胆固醇

血症最主要的病因是 LDLR 基因突变所引发的受体功能减退<sup>[6-7]</sup>。

本文为了筛查家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症 LDLR 基因突变的情况,并对其加以分析,选取了 1 例家族性甲状腺功能亢进症合并高胆固醇血症的先证者,对先证者及其家族另外 4 名成员进行基因突变的检测。由于 LDLR 基因或者 ApoB100 基因突变时均可引发血浆胆固醇水平的异常升高,导致家族性高胆固醇血症。因此检测 LDLR 基因的同时,对 ApoB100 基因进行排除性检测。通过研究分析可知,所选该家系符合家族性高胆固醇血症的诊断。先证者的 LDLR 基因第 13 外显子显示异常,发生纯合突变。对先证者以及家属进行 ApoB100 基因检测未发现异常情况,排除了 ApoB100 基因突变导致的家族性高胆固醇血症。通过基因检测诊断,可有效的鉴别出家族性高胆固醇血症,给予有效的治疗可起到显著的效果。

**参考文献**

- [1] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia; new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2014, 35(32): 2146-2157.
- [2] 徐胜媛,潘晓冬,孙立元,等. 羊水细胞低密度脂蛋白受体基因突变分析在家族性高胆固醇血症产前诊断中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(4): 344-348.
- [3] 张明明,帖彦青,霍丽静,等. 低密度脂蛋白受体基因 I334V 突变与高胆固醇血症的相关性[J]. 中国全科医学, 2011, 14(24): 2742-2745.
- [4] 代艳芳,孙立元,张新波,等. 中国人群家族性高胆固醇血症 LDLR 基因突变研究进展[J]. 遗传, 2011, 33(1): 1-8.
- [5] 关啸,潘晓冬,王春梅,等. 低密度脂蛋白受体基因全长 cDNA 序列分析法检测 1 例家族性高胆固醇血症患儿基因突变[J]. 临床检验杂志, 2014(7): 481-484.
- [6] 王蓓. 家族性高胆固醇血症的临床与基因治疗新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1287-1291.
- [7] 丁长霞,王艳芳,刘存杰,等. 黄南市高碘地区甲状腺功能亢进患者血糖血脂变化[J]. 河北医药, 2013, 35(7): 1082-1083.