

# 肺动脉高压的遗传学基础 (上)

中国医学科学院 阜外心血管病医院 荆志成 徐希奇

肺动脉高压是一大类以肺动脉压进行性升高为特点的肺血管疾病。根据1991年美国国立卫生研究院(NIH)注册研究的结果,原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension, PPH)确诊后平均生存时间仅为2.8年。自1954年首次报道家族性肺动脉高压以来,肺动脉高压的遗传学研究已取得明显进展。现在认为不仅家族性肺动脉高压与遗传有关,各种类型肺动脉高压的发生可能均有遗传因素参与。表1列举了可能与遗传有关的肺动脉高压类型。本文着重对与BMPR2和ALK1基因突变有关的肺动脉高压遗传基础进行阐述。

1951年Dresdale报道了首例原发性肺动脉高压的临床和血流动力学特点,1954年Dresdale首次报道了一例家族性原发性肺动脉高压家系。随后美国和欧洲陆续报道了数例家族中有两个及以上肺动脉高压患者的家系。1984年通过对报道过的13例家族性肺动脉高压家系进行随访,在其亲属中又发现多例肺动脉高压患者。研究表明家族性肺动脉高压为常染色体显性遗传,具有遗传变异大、不完全外显、女性多发的遗传特点,家族性肺动脉高压的临床过程与特发性肺动脉高压没有明显差异。NIH原发性肺动脉高压注册研究结果表明,原发性肺动脉高压中有6%的患者有家族史。

**1 与肺动脉高压相关的基因突变**

随着家族性肺动脉高压注册研究的发展及DNA库的建立,应用微卫星标记进行遗传连锁分析成为可能。1997年发现染色体2q31-32有一个与家族性肺动脉高压有关的标记。目前所有家系研究只对2号染色体进行连锁分析,并未对其它染色体遗传标记进行系统研究。目前通过候选基因方法发现TGF-β受体超家族成员BMPR2基因突变与肺动脉高压有关。寻找致病基因的流程见图1。

最近在遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)家系中发现第二个与肺动脉高压相

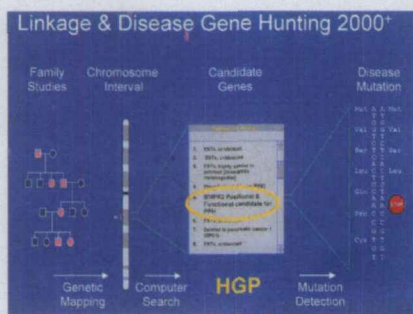


图1. BMPR2基因突变是家族性肺动脉高压致病基因的发现过程。从家族性肺动脉高压家系中收集足够的肺动脉患者及正常家族成员的DNA标本,然后采用微卫星标记的方法进行连锁分析,定位基因突变可能位于2号染色体q31-32片段上。以人类基因组计划(HGP)公布在此片段上的基因作为候选基因,进行测序分析。结果发现BMPR2基因外显子点突变在肺动脉高压患者与正常家族成员存在共分离现象。

关的基因突变—ALK1基因突变。ALK1基因突变不仅可导致HHT,还可使患者产生肺动脉高压遗传易感性。尽管ALK1也属于TGF-β受体超家族成员,其基因突变与BMPR2基因突变可导致相似的信号通路异常,但仍可能是一种少见的可遗传性肺动脉高压。

## 2 BMPR2基因突变与家族性肺动脉高压

BMPR2基因位于染色体2q33,有13个外显子组成。外显子1-3编码细胞外结构域,外显子4编码跨膜结构域,外显子5-11编码丝/苏氨酸结构域,外显子12-13编码一个巨大的C端结构域,该结构域位于细胞内,结构独特,功能目前尚不清楚。除外显子5和13外,其它外显子突变均发现与家族性肺动脉高压有关。另外外显子6,8和12还存在基因多态性。每一例

家族性肺动脉高压的基因突变位点均不相同,并且与肺动脉高压存在共分离现象。基因点突变导致的氨基酸改变多发生在高保守区或重要功能区,推测可能导致受体功能改变。自然界中TGF-β受体超家族高度保守,错义突变可能阻断受体的转录。BMPR2基因突变位点的不同并不影响肺动脉高压的性别比例、发病的年龄或病情的严重程度。目前已发现与家族性肺动脉高压相关的突变位点。最近在一例肺静脉闭塞病相关性肺动脉高压家系中也发现存在BMPR2基因突变,表明基因突变不单纯只导致毛细血管前动脉异常。

## 3 BMPR2基因突变与特发性肺动脉高压

大约10%~25%特发性肺动脉高压由BMPR2基因突变引起。对携带BMPR2外显子突变的特发性肺动脉高压定义时会引起混乱。部分特发性肺动脉高压显然是由于生殖细胞新发生基因突变所致,他们后代发病或携带突变的可能性分别约为15%和20%。另外一部分患者基因突变是通过遗传获得,尽管是家族中第一个确诊的患者,仍然是真正的家族性肺动脉高压。人群中BMPR2基因突变的频率尚不清楚,由于目前相关研究的对照人群中未发现突变,推测正常人群中的频率相当低。其余90%特发性肺动脉高压中仅有少部分可能携带有BMPR2内含子、ALK1或其它基因突变,但绝大多数没有明确的遗传基础。因此遗传易感者可能存在影响肺循环的正常基因变异(见表2)。

表2 可能改变肺动脉高压患病危险的部分候选基因

NO合酶(1型和3型)
血管活性肠肽
5-羟色胺载体(SERT等位基因)
鸟氨酸循环中与精氨酸和NO代谢有关的酶
前列腺素受体
β-肾上腺素受体
凝血级联系统基因多态性(除PAI-1、血小板糖蛋白等)
与HLA和免疫相关的自身抗体
体细胞BMPR1基因突变
钾通道异常

## 4 BMPR2基因突变与其它类型肺动脉高压

人群中BMPR2基因突变的频率目前尚不清楚,估计在0.001%~0.01%之间。通过分析350例正常对照的研究结果,未发现能影响受体功能的BMPR2外显子基因突变。

**4.1 食欲抑制剂相关性肺动脉高压:**在服用芬氟拉明导致的肺动脉高压中发现部分存在BMPR2基因突变。法国一项研究表明,33例无血缘关系的患者中有3例(约9%)存在BMPR2基因突变,并且在一对姐妹中发现第4个基因突变。3例突变分

别为外显子2上A26C、外显子5上G545A和外显子11上T1447C突变,均有可能降低受体的功能。两姐妹的基因突变为外显子6上631C>T

突变,引起R211X无义突变,可能导致蛋白合成提前中止。携带基因突变者服用芬氟拉明出现肺动脉高压的时间要短于不携带突变者。这项研究结果与IPAH和FPAH是基因-基因或基因-环境相互作用所致假说一致。

**4.2 硬皮病相关性肺动脉高压:**在24例硬皮病相关性肺动脉高压患者中未发现生殖细胞杂合的BMPR2突变。然而在一例抗着丝点抗体阳性的犹太CREST患者中发现外显子13存在G2948A基因变异(导致R983Q),由于在100例正常德裔犹太人也发现1例存在同样的突变,因此该位点可能是一基因多态位点。在另外350例正常人进行的研究中未发现该位点的多态性。另外一项研究对12例结缔组织病相关性肺动脉高压患者中未发现BMPR2基因突变。

(未完待续)

## 测试:

- 关于家族性肺动脉高压的遗传特点的说法确切的是:
  - 遗传变异大;
  - 不完全外显;
  - 女性多发;
  - 以上都对。
- 下列说法错误的是:
  - 家族性肺动脉高压是常染色体显性遗传;
  - 家族性肺动脉高压的临床过程与特发性肺动脉高压没有明显差异;
  - 家族性肺动脉高压患者之间的基因突变位点均不相同,并且与肺动脉高压存在共分离现象;
  - 每一例家族性肺动脉高压的基因突变位点均不相同,但与肺动脉高压存在共分离现象。
- 在BMPR2基因中,编码丝/苏氨酸结构域的外显子是:
  - 外显子1-3;
  - 外显子4;
  - 外显子5-11;
  - 外显子12-13。
- Dresdale首次报道家族性原发性肺动脉高压的时间是:
  - 1951年;
  - 1954年;
  - 1957年;
  - 1991年。
- ALK1基因突变后不可能的结果是:
  - ALK1基因突变与BMPR2基因突变可导致相似的信号通路异常;
  - ALK1基因突变后可使患者产生肺动脉高压遗传易感性;
  - ALK1基因突变后可导致遗传性出血性毛细血管扩张症;
  - ALK1基因突变与BMPR2基因突变可导致相同的信号通路异常。

表1 与孟德尔式遗传方式有关的肺动脉高压

<b>A、特发性及家族性肺动脉高压</b>
1. BMPR2基因外显子突变(50%的FPAH由外显子突变导致)
2. BMPR2基因内显子突变(超过15%的FPAH由内含子突变导致)
3. 单纯生殖细胞BMPR2基因外显子突变(大约10%的特发性肺动脉高压)
a、自发性可遗传突变
b、可遗传突变,但家族中无其它患者
4. ALK1基因突变合并遗传性出血性毛细血管扩张症(少见)
5. 2q32附近可能与IPAH和FPAH相关的其它基因突变
6. 基因组中可能与IPAH和FPAH相关的其它基因突变(不确定)
<b>B、肺静脉闭塞病(PVOD)</b>
已发现一例PVOD家族由BMPR2基因外显子突变引起,正在IPAH患者中进行筛查(可能是一罕见关联)
<b>C、镰刀细胞病</b>
SS和SC血红蛋白病导致反复肺血管损伤和肺血管血栓形成
<b>D、Gaucher's病</b>
目前尚不清楚此病与肺动脉高压的遗传关联。通过对脾切除术后的Gaucher's病患者进行研究,发现4例存在BMPR2基因多态,意义尚不清楚。
<b>E、其它可能与基因改变有关的肺动脉高压</b>
1. 高凝状态,包括PAI-1基因突变;
2. 高原性肺水肿,肺通气障碍性疾病,低氧性肺动脉高压;
3. 胶原血管病

BMPR2: 骨形成蛋白2型受体; ALK1: 激动素受体样激酶-1; IPAH: 特发性肺动脉高压; FPAH: 家族性肺动脉高压; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1