

## 2024 常见单基因遗传性心血管病基因变异致病性分析专家共识（全文）

随着分子生物学技术的飞速发展，遗传因素在心血管疾病中的作用越来越被深刻认识。在单基因遗传性心血管病领域，分子遗传学技术的进展极大地推进了疾病机制的研究，同时，基因诊断的临床应用也为精准诊疗模式带来了新的景象。基因诊断在单基因遗传性心血管病的诊断、风险分级、治疗、遗传咨询及遗传阻断中起着至关重要的作用，基因变异致病性的分类和解读则是基因诊断的关键环节。然而，目前尚缺乏针对单基因遗传性心血管病基因变异分类和解读的指南，不同机构进行基因变异致病性分类和解读时所执行的流程以及参考的标准并不完全相同，比如对指南标准以及研究进展的跟进程度也直接影响最后的诊断，因此不同机构对同一患者的同一个变异会给出不同的致病性分级。目前国内大多数临床心血管医生对基因检测报告的产生流程以及致病基因变异的判定标准并不清楚，部分医生仅能从诊断报告中的“阴性”或“阳性”结果进行理解而忽略了基因诊断本质上是“概率性诊断”的特点。

本共识撰写参考了国际相关指南，融合了当前研究进展，并结合专家经验，以方便分子诊断专家及临床医生应用为出发点，第一部分系统介绍了不同心血管病的致病基因，第二部分介绍了这些基因变异的致病性证据及致病性分级，不仅使检测诊断机构有了相对统一的标准，而且也有助于临床医生参与到分子诊断过程，从而实现更准确的诊断。

### 一、常见单基因遗传性心血管病的致病基因筛选范围

对于单基因遗传性心血管病的基因检测，明确筛选基因的范围非常重要。自从大规模基因检测尤其是高通量测序的应用以后，许多基因被报道与相应疾病有关，但解读基因检测结果与疾病的相关性需要非常谨慎，尤其是在基因检测结果可能影响临床实践的情况下。按目前最为常用的全外显子测序的方法及致病性评级标准，正常人的全外显子测序也有 15~20 个致病/可能致病性变异；而最终基因检测报告中，一般仅报告与送检时所描述临床表现相关的检测结果。在这种情况下，如何确定合适的目标基因将会影响基因诊断报告的质量和可读性。如目标范围设定过小，则检测敏感度降低，可能遗漏真正的致病基因变异；而如果囊括了过多的相关基因，则往往造成过多的非致病变异结果尤其是意义不明确变异的出现，这可能会导致解读困难以及误诊，并会给临床医生和患者带来困惑。基因检测的漏诊或误诊，可能造成以下危害：导致错误的亚型诊断，进而导致治疗方向的错误；导致不必要的家系成员筛查及错误诊断，加重患者及家系成员的心理负担；误导遗传咨询及后续的生育指导过程。因此充分评估并明确基因变异的致病性非常重要。家族史是遗传性疾病表型的粗略但有效的指标，变异的致病性和外显率在单基因疾病中只有通过多个患病个体的家系研究才能确定。因此，在诊治遗传性心血管病的过程中，除充分获取先证者的临床表型及相关的检查检验外，结合详细的家族史进行分析，将有助于明确单基因遗传性心血管病的诊断及后续治疗。

本共识将对常见的单基因遗传性心血管病进行分类讨论，并根据目前已有的证据推荐该类患者基因检测中应包括和重点分析的基因。针对本共

识中所关注的单基因遗传性心血管病，基因筛选的主要依据是目前公认的大型基因数据库如 OMIM。对于特定疾病，不同致病基因的证据等级可有较大差异，如在肥厚型心肌病( hypertrophic cardiomyopathy , HCM ) 中 ,MYBPC3 基因无论在人群数据及功能学数据方面均有许多研究证实与 HCM 相关，而 RYR2 基因则仅有少数研究报道与 HCM 相关。如何明确数据库中所列基因在某种疾病中的真实致病性，目前尚缺乏统一的标准及流程 ,许多研究中参照多个数据库进行选择。本共识中主要参照 ClinGen、DisGeNET 及 MalaCards 评分。ClinGen 评分是美国国立卫生研究院 ( National Institutes of Health , NIH ) 近年来提出的一种临床有效性评估方法，逐渐在多种单基因疾病中开始应用，该方法对数据库中所列出与疾病相关的基因进行策展处理，综合临床数据及功能学数据，以半定量评分方式对基因与疾病的关系进行评估并分级，其分级结果可以为基因检测结果解读、临床决策及未来研究方向提供依据。

在对基因变异进行分类时，需要将基因和疾病的临床有效性等级纳入考虑。当基因与疾病的临床有效性达到明确相关或强相关时，可以使用所有的 5 种变异分类水平 ( 致病性的、可能致病性的、意义不明确的、可能良性的、良性的 )；当基因与疾病的临床有效性为中等相关时，可以使用除“致病性的”之外的 4 种变异分类水平；当基因与疾病的临床有效性为有限相关时，可以使用除“致病性的”和“可能致病性的”之外的 3 种变异分类水平；当基因与疾病的临床有效性低于有限相关 ( 没有证据 ) 时，该基因所有的变异都应为“意义不明确的”；当基因与疾病的临床有效性已经被否

认或有争议时,该基因的所有变异都不要报告。DisGeNET 评分又名 GDA 评分,是一个整合了多种基因/变异与疾病相关性的数据库,定时、标准化地收集多种公开的数据证据。对于基因与疾病相关性,根据已整理的基因与疾病相关性数据库、动物模型数据、推理得到的基因与疾病相关性及文献数据,综合得到 DisGeNET 评分,评分结果为 0~1 分,分数越高,基因与疾病相关性越大。MalaCards 评分是另外一种常用的评分系统,同样是结合多个数据库的证据结果对基因与疾病的相关性进行评分,分值越高,基因与该疾病相关的可能性越大。总体来说,以上数据库所列的相关基因之间有许多重叠,应用时应相互参照并综合判断。

### (一) 原发性心肌病

1. HCM : HCM 人群患病率约为 1/200。有些 HCM 的拟表型疾病如法布雷病、庞贝病等,其心肌肥厚的特点也符合 HCM 的诊断标准,占临床诊断 HCM 患者的 5%~10%。

对已报道可能与 HCM 相关的致病基因进行临床与功能学证据的分析后,认为以下 9 个基因与 HCM 相关证据较充足 :MYBPC3、MYH7、TNNT2、TNNI3、TPM1、ACTC1、MYL3、MYL2 和 PLN。TNNC1、JPH2、和 CSRP3 这 3 个基因有中等致病证据,应常规进行检测与分析(表 1)。另外许多临床综合征的心脏表现中也会出现心肌肥厚的情况,这些综合征的致病基因应该包括在 HCM 的基因检测中(表 2)。

2.扩张型心肌病 ( dilated cardiomyopathy , DCM ): DCM 可由遗传或非遗传性病因引起, 人群患病率约为 1/250。本共识中主要讨论遗传因素相关的 DCM ,与 HCM、致心律失常右心室心肌病( arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy , ARVC )及离子通道病等不同, DCM 涉及的致病基因种类更为复杂和分散, 这些基因的异常可导致维持心肌结构完整性或心肌收缩力关键蛋白的破坏, 进而最终导致心脏功能及结构的异常。

目前已有 >270 个基因被报道可能与 DCM 相关, 但其中大部分基因的致病证据并不充分。近期, 有研究将与 DCM 有较强关联的致病基因进行了梳理, 列出了 DCM 的常见致病基因及其证据等级 (表 3)。表 3 中所列的基因中, BAG3、DES、FLNC、LMNA、MYH7、PLN、RBM20、SCN5A、TNNC1、TNNT2、TTN、DSP 这 12 个基因被列为明确相关或强相关。其中前 11 个为明确相关, 而 DSP 基因被列为强相关。

ACTC1、ACTN2、JPH2、NEXN、TNNI3、TPM1 和 VCL 基因的致病证据被列为中等相关。这些基因有可能在未来有更多明确的临床与实验证据后, 升级为明确相关或强相关, 当然也有可能降级。

与 DCM 有限相关的基因有 25 个, 其中的 MYBPC3 和 LDB3 基因尽管在 DCM 患者中已经被关注很多年, 但是其导致 DCM 的明确证据仍不多, 因此被分类为有限相关。PKP2 基因作为 ARVC 的明确致病基因, 在

DCM 中的致病证据尚且不足。有争议的基因包括 MYL3、PDLIM3、PKP2 和 PSEN1，其在 DCM 患者中的临床与实验证据均不充分。

对于 DCM 来说，有以下两方面值得注意：一方面，DCM 存在多种病因，遗传相关的 DCM 也有着多种致病基因。目前 DCM 的基因检测中仅有 20%~35% 的患者检测结果为阳性，最常见的 TTN 也仅能解释其中 20% 的病例，提示这些基因不一定以单基因模式出现，可能存在双基因或寡基因、非编码 RNA 等其他遗传模式，此外也可能存在相对常见的多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNP) 参与疾病发生的可能。未来对 DCM 的研究，应在检测遗传性 DCM 家系中新致病基因的同时，关注可能的多基因共同致病模式。另一方面，DCM 的诊断有一定的难度和挑战，一些病例是累及多器官系统病变的综合征，在以心脏表现为主的情况下，可能被临床诊断为 DCM。因此诊断 DCM 时应充分关注其他系统的表现，如以心脏表现为主的神经肌肉病变（如肌营养不良）、脂肪酸代谢异常（肉碱缺乏症）等。详尽的临床信息对于 DCM 基因检测结果的判读非常重要（详见下文代谢性心肌病）。

3. 左心室心肌致密化不全：左心室心肌致密化不全存在一定的遗传倾向与遗传异质性，目前认为其并非单基因疾病，可能相关的基因包括编码肌节蛋白的基因如 MYBPC3、MYH7、TNNT2、ACTC1、TTN、TPM1 及 LDB3、MIB1、PRDM16 等，但均没有足够充分的证据，其致病性需要更多的临床及功能学研究来证实（表 4）。

4.限制性心肌病 ( restrictive cardiomyopathy , RCM ): RCM 可由多种病因 ( 如遗传因素、血液系统及代谢性疾病、结节病等 ) 引起。基因变异是 RCM 的重要病因 , 目前报道许多肌节蛋白、桥粒蛋白等基因变异可能与 RCM 相关。RCM 也可由浸润性疾病引起 , 比如相对较常见的淀粉样变及相对罕见的血色病。

5.ARVC :ARVC 是一种主要累及右心室、以室性心律失常及进行性心室功能障碍为特征的心肌疾病 , 目前将其归类为致心律失常性心肌病的一种。ARVC 患者中约 50%存在家族史。对已报道的 26 个可能的致病基因进行策展 , 结果显示其中 6 个基因 ( PKP2、DSP、DSG2、DSC2、JUP、TMEM43 ) 为明确相关 , DES 及 PLN 为中等相关。有 10 个基因被列为有限相关 , 包括 SCN5A、LMNA、CDH2、CTNNA3、TGF B3、TTN、TJP1、MY H7、MYBPC3 及 MY L3 ( 表 5 )。

有些临床诊断为 ARVC 的患者 , 其临床表现可能为某些综合征的心脏表现。如近年注意到 ARVC 与 Brugada 综合征 ( Brugada syndrome , BrS ) 有临床上相重叠的表现 , ARVC 患者桥粒蛋白相关的基因变异可导致闰盘部位的缝隙连接重塑和钠离子电流改变 , 进而产生类似 SCN5A 变异的 Brugada 波改变 , 但 SCN5A 变异导致 ARVC 的致病性证据并不充分。TGF B3 基因主要与 Loey-Dietz 综合征 5 型相关 , 导致 ARVC 的可能性较低。同样 , LMNA 和 TTN 变异可以导致 DCM , 在 ARVC 患者中的致病证据也不充分。

需要特别注意的是，既往认为 RYR2 基因与 ARVC 有关。但经过评估后，考虑既往报道的 RYR2 变异可能的诊断是儿茶酚胺敏感性多形性室速（catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT），或所报告位点的最小等位基因频率（minor allele frequency, MAF）过高而不符合致病位点的评级，因此目前不建议把 RYR2 列为 ARVC 的致病基因。

## （二）离子通道病

心脏离子通道病临床上也常称为遗传性心律失常，主要包括长 QT 综合征（long QT syndrome, LQTS）、BrS、短 QT 综合征（short QT syndrome, SQTs）、CPVT 等。相对少见的还包括家族性心房颤动、家族性病态窦房结综合征、家族性进行性心脏传导障碍等。心脏离子通道病一般不伴心脏结构性异常。这些疾病主要由基因变异引起，但许多情况下发病存在一定的诱因。

1.LQTS：LQTS 作为最常见的离子通道病，是一类以心电图的 QT 间期延长和 T 波改变为特征的异质性疾病，容易产生室性心律失常、尖端扭转性室速、晕厥甚至猝死。根据病因可分为遗传性 LQTS 及获得性 LQTS。本共识主要讨论遗传性 LQTS。

LQTS 的基因诊断经历了由目标基因检测到 Panel 检测再到全外显子

测序及全基因组测序的过程。目前已报道共有 17 个基因与 LQTS 相关，经过对已有研究证据的回顾分析，仅有 KCNQ1、KCNH2 和 SCN5A 这 3 个基因与典型的 LQTS 明确相关（表 6）。而 CALM1、CALM2、CALM3 和 TRDN 这 4 个基因也有导致 QT 延长的明确相关或强相关证据，但其引起的 LQTS 往往不典型。CACNA1C 基因在 LQTS 中为中等相关，但在 Timothy 综合征患者中则为明确相关。KCNJ2 在 LQTS 中为有限相关，但对于 Andersen-Tawil 综合征中为明确相关。KCNE1 和 KCNE2 基因在获得性 LQTS 中有强相关证据，但在典型的 LQTS 中的致病证据非常有限。CAV3 基因归为有限证据。对于已报道的其他 6 个基因（AKAP9、ANK2、KCNE2、KCNJ5、SCN4B 及 SNTA1）被认为致病证据不足，则归类为有争议的基因。

既往 LQTS 都是以致病基因的发表顺序命名，但根据以上的证据回顾，认为许多基因可能不足以作为致病基因单独命名亚型，未来需要更多基因型-表型的证据。除 LQT1、LQT2 和 LQT3 以外，其余亚型可以考虑以基因的名字命名，如 CALM1-LQTS、CALM2-LQTS 等（表 6）。

2. BrS：BrS 是一种以心电图上右胸导联 ST 段穹窿型抬高为特征的遗传性心律失常，易发生室性心律失常及心源性猝死。

目前已有近 40 个基因被报道与 BrS 相关，其中包括多种钠离子通道蛋白、钙离子通道蛋白、钾离子通道蛋白、细胞结构蛋白及连接蛋白、ATP

结合相关蛋白等。通过对多个已报道基因的详尽评估，目前认为只有 SCN5A 基因在 BrS 中有明确相关的致病证据，其他基因的致病证据都为有限相关或有争议（表 7）。尽管有些基因有多项相关研究支持，但总体来说存在以下问题，导致致病证据不足：（1）多数报道的家系共分离证据不充分；（2）基因检测存在缺陷，既往多数报道为目标基因检测方式，对其他可能存在的协同效应的基因变异未进行充分评估；（3）离体研究结果难以反映 BrS 患者中的基因变异致病情况。

3. SQTS：SQTS 是一种高度恶性的离子通道病，临床表现为 QT 间期缩短、房性或室性心律失常、晕厥以及猝死等。经过对现有文献及证据的分析，KCNH2 基因为明确相关的致病基因，KCNQ1 为强相关基因，SLC4A3 和 KCNJ2 为中等证据；其中 KCNJ2 基因变异可导致 Andersen-Tawil 综合征（Andersen-Tawil syndrome, ATS），临床上应关注相关的表现。其他基因的致病证据均不充分（表 8）[14]。

4. CPVT：CPVT 是一种较为罕见的离子通道病，以运动或情绪激动诱发的双向性和（或）多形性室速为主要特征，临床可表现为心悸、头晕、晕厥甚至猝死等。CPVT 的遗传学基础包括常染色体显性和隐性遗传。目前证据显示明确相关的致病基因包括 RYR2、CASQ2（常染色体隐性遗传）、TRDN 及 TECRL。其中 TRDN 与常染色体隐性遗传的 CPVT 或非典型 LQTS 相关，常见临床表现为发病年龄早（<10 岁）的运动性心脏性猝死，骨骼肌病可能与心脏异常并存，早期发现可以进行适当的干预。中等相关的致

病基因包括 CASQ2 (常染色体显性遗传)、CALM1、CALM2、CALM3。既往认为致病的 ANK2、PKP2、KCNJ2 及 SCN5A 基因现在认为致病证据不足 (表 9)。

### (三) 代谢性心肌病

代谢性心肌病是不同的代谢疾病引起的继发性心肌病变,临床上可表现为多器官系统综合征,在心血管系统中表现出 HCM、DCM 或 RCM 等表型。按照单基因代谢性心肌病的病因学分类,一般包括糖原代谢疾病、脂肪酸氧化代谢疾病、溶酶体疾病以及线粒体疾病 4 大类,这些疾病单纯靠临床信息进行诊断往往非常困难。一部分代谢性疾病经特异性治疗,可能逆转、阻止或延缓心脏与其他系统病变,因此早期正确识别和明确诊断意义重大,既可能改善患者预后,还能够通过生殖遗传咨询进行遗传阻断。目前建议检测的代谢性心肌病包括黏多糖贮积病 (表 10)、糖原代谢疾病 (表 11)、有机酸及过氧化物代谢疾病 (表 12)、脂肪酸氧化代谢疾病 (表 13)、溶酶体疾病 (表 14) 和线粒体疾病 (表 15)。

### (四) 遗传相关性高血压

单基因遗传性高血压包括多种不同类型的疾病,如 Liddle 综合征、Gordon 综合征、嗜铬细胞瘤、家族性醛固酮增多症、先天性肾上腺皮质增生症、表观盐皮质激素增多症、全身性糖皮质激素抵抗等。

Liddle 综合征临床表现为高血压、低血钾，但血中醛固酮水平不高且螺内酯治疗无效，又称为假性醛固酮增多症，其致病机制为肾小球集合管对钠重吸收增加，导致全身性遗传性钠转运异常。Liddle 综合征的致病基因包括 SCNN1B、SCNN1G 以及近期报道的 SCNN1A。Gordon 综合征又称假性低醛固酮血症 II 型，致病基因包括 KLHL3、CUL3、WNK1、WNK4。嗜铬细胞瘤往往是其他综合征的一种表现，如 von Hippel-Lindau 综合征、多发性内分泌肿瘤等。具体建议检测基因见表 16。

#### (五) 家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH)

FH 是一种常染色体显性遗传病，其主要临床表现为血清低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高、皮肤/腱黄色瘤及早发动脉粥样硬化性疾病。FH 由与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 代谢相关的基因变异所致，3 种常见相关基因中以低密度脂蛋白胆固醇受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因变异最为常见 (>90%)，载脂蛋白 B (apolipoprotein B, APOB) 基因变异占 5%~10%，前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 基因变异占比小于 1%，而低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LDLRAP1) 基因变异导致的隐性遗传 FH 较为罕见 (表 17)。FH 分为杂合子型 (heterozygous FH, HeFH) 和纯合子型 (homozygous FH, HoFH)，HeFH 的人群患病率约为 1/311，在动脉粥样硬化心血管疾病患者中的患病率高达 1/17，HoFH

是一种罕见病，其人群患病率约为 1/300 000~1/160 000。此外，除了 HeFH 和 HoFH 患者，也有一部分 FH 患者为复合杂合子型，一般而言复合杂合子型 FH 的 LDL 水平要高于 HeFH，而 LDLR 基因相关的复合杂合子型 HoFH 患者的 LDL 水平甚至高于 APOB 基因和 PCSK9 基因相关患者。一些被判定为 HoFH 的 FH 可能并非真正的 HoFH，一项研究显示在曾经被诊断为 HoFH 的患者中有 30% 的患者是复合杂合子型 FH。

一项关于从儿童期开始使用他汀类药物治疗的 20 年随访研究结果显示，接受治疗的研究对象中无 40 岁前死于心血管疾病者，提示 FH 基因检测可在症状出现之前确定受影响的家庭成员，使其能够在年轻时从常规评估或治疗中受益。因此，建议对怀疑 FH 的患者进行基因检测，并对基因阳性个体的一级亲属进行 FH 筛查。

## （六）主动脉和肺动脉疾病

1. 遗传性主动脉疾病：胸主动脉瘤（thoracic aortic aneurysm, TAA）是指胸主动脉局部的永久性扩张，并超过该段主动脉的预计正常直径至少 50%。如果 TAA 合并主动脉夹层则统称为胸主动脉瘤/主动脉夹层（thoracic aortic aneurysms and dissections, TAAD）。TAAD 具有遗传易感性，约 20% 的 TAAD 患者存在家族史，50 岁以下发病的 TAAD 患者建议进行基因检测及家族成员筛查。另外，遗传性综合征如马方综合征、血管型 Ehlers-Danlos 综合征、Loeys-Dietz 综合征、Turner 综合征等，

其主动脉的扩张速度较快，发病年龄轻，出现并发症的风险高，应积极进行监测及治疗。二叶瓣式主动脉瓣畸形在成人中较为常见，也与 TAAD 有关，存在一定的遗传倾向。基因检测对 TAAD 患者的早期诊断、精准化治疗以及家族无症状患者的诊断非常重要。

遗传性 TAAD 的致病基因主要涉及各种基质金属蛋白酶、弹性酶、胶原酶、纤溶酶等。对目前已报道的多个可能致病基因进行策展分析，结果显示明确相关和强相关的基因包括 COL3A1、FBN1、SMAD3、TGFB2、TGFB1、TGFB2、ACTA2、MYH11、MYLK、LOX 和 PRKG1，EFEMP2 基因为中等证据。近年来一些新发现的 TAAD 相关基因，具有一定的致病证据但需要更多的证据来验证，这些基因包括 BGN、FOX E3、HCN4、MAT2A、MFAP5、SMAD2 和 TGFB3 等。这些基因也应常规包括在 TAAD 患者的基因检测中。建议检测的基因见表 18。

2.遗传性肺动脉高压 ( pulmonary arterial hypertension , PAH ) :  
PAH 病因众多，其中与遗传相关的主要为特发性 PAH 及遗传性 PAH。目前已知 BMPR2 是最为常见的 PAH 致病基因，存在于 20%~25%的特发性 PAH 及 60%的遗传性 PAH 患者中。其他明确相关的基因包括 ATP13A3、KCNK3、KDR、SMAD9、TBX4 等，GDF2 基因为强相关 ( 表 19 )，而 AQP2 为近期发现的相关基因，证据尚在积累之中。

3.自发性冠状动脉夹层 ( spontaneous coronary artery dissection ,

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/088022001042006063>