

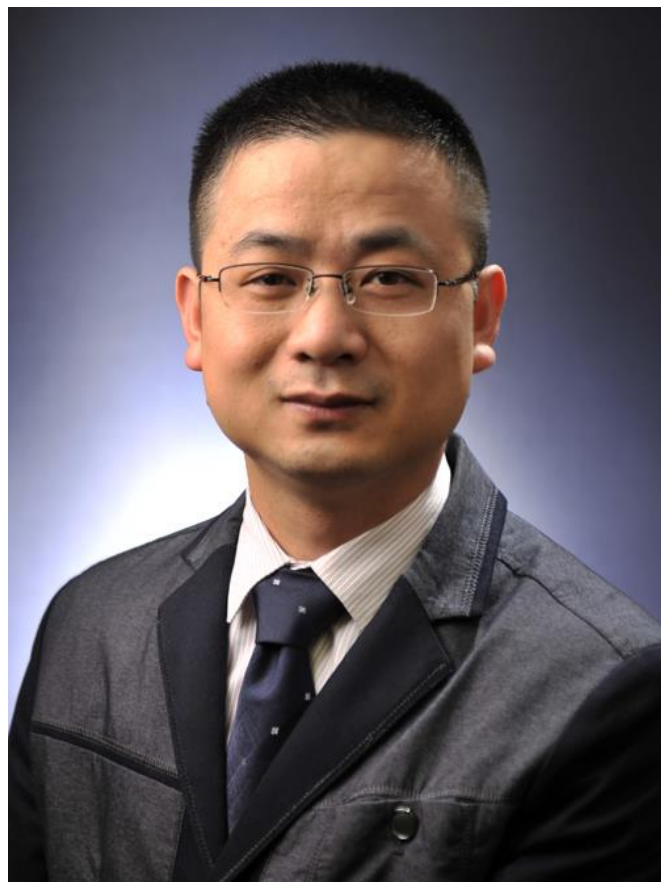
“遗传代谢性肝病” 的临床基因诊断



中山大学附属第三医院感染科

李新华

2019年7月



**李新华，医学博士、副主任医师、硕士研究生导师
中山大学附属第三医院感染性疾病科一区专科主任
中华医学会肝病分会第青年委员会委员
中华预防医学会感染病防控分会青年委员（兼秘书）
中华医学会肝病分会遗传代谢性肝病协作组委员
亚太医学生物免疫学会委员/肝脏病学分会委员
广东省杰出青年医学人才
广州市妇女儿童医疗保健专家库综合救治组副组长**

一直从事传染性疾病的临床诊治工作，擅长各种疑难肝病的临床诊治。专注遗传代谢性肝病和各种不明原因肝病的临床基因诊断及分子遗传致病机制研究。主持和参与国家自然科学基金及国家点研发计划项目等科研项目6项。为WJI、中华生物医学工程杂志编委，JCMM、WJG、WJH等多本SCI专业杂志审稿人，研究结果先后在国际知名肝病杂志Journal of hepatology、journal of infectious diseases及其他杂志上发表论文40余篇（其中第一作者或通讯作者SCI文章10篇）。

遗传代谢性肝病的临床基因诊断

遗传代谢性肝病的 临床基因诊断

一 遗传代谢性肝病的临床要点

二 遗传基础及基因检测方法的选择

三 如何解读临床基因检测报告？

四 临床基因诊断过程中存在的问题？

当年轻患者不明原因的出现. . .

- 不明原因肝细胞损害
- 不明原因胆汁淤积
- 不明原因混合型肝损害
- 不明原因高胆红素血症
- 不明原因门脉高压
- 不明原因高氨血症

伴随有：精神神经病症状、代谢性酸中毒、低血糖、不相称的酮症、肌肉损伤、生长发育障碍（其他器官发育问题）、肝脾肿大、骨骼损害及特殊面容等

. . . 应该考虑遗传代谢性疾病

一、遗传代谢性肝病的临床诊断要点

1

肝细胞损伤型

2

高胆红素血症型

3

胆汁淤积型

4

门静脉高压型

5

高氨血症型

6

混合型

<1> 肝细胞损伤型

1. 糖代谢异常

以肝大、**空腹酮症低血糖、血脂及尿酸**异常为特点，可以有肌肉及肾脏病变，累及肝脏的糖原累积症（GSD）主要有：

*G6PC*基因变异（GSD-I）

*AGL*基因变异（GSD-III）

*GBE1*基因变异（GSD-IV）

*PYGL*基因变异（GSD-VI）

*PHKA2/PHKB/PHKG2*基因变异（GSD-IX）

2. 氨基酸代谢异常

多以神经系统损害为主，少数可出现肝脏表现，质谱（MS/MS）检测可确诊

如*FAH*基因变异（酪氨酸血症）

3. 脂肪酸 β 氧化障碍

以**空腹低酮性低血糖**、血游离肉碱及酰基肉碱异常、脂肪肝伴有肌肉损伤为特点，血串联质谱检测（MS/MS）检测意义重大，常伴高氨血症

*SLC22A5*基因变异（原发性肉碱缺乏症，PCD）

*CPT1A*基因变异（肉碱棕榈酰转移酶I缺乏症，CPTI）

*CPT2*基因变异（肉碱棕榈酰转移酶II缺乏症，CPTII）

*SLC25A20*基因变异（肉碱酰基肉碱移位酶缺乏症，CACT）

*ACADS*基因变异（短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症，SCADD）

*HADH*基因变异（短链3-羟酰基辅酶A脱氢酶缺乏症，SCHADD）

*ACADM*基因变异（中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症，MCADD）

*ACADVL*基因变异（极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症，VLCADD）

*HADHA*基因变异（长链3-羟基辅酶A脱氢酶缺乏症，LCHADD）

*ETFA/ETFB/ETFDH*基因变异（多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症，MADD）

<1> 肝细胞损伤型

4. 铁代谢异常

A. 遗传性血色病

以皮肤色素沉着、肝硬化、糖尿病、转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白升高、肝铁含量增高为特点，**磁共振可定量**

*HFE*基因变异（HH-1）

*HAMP/HJV*基因变异（青少年型血色病，HH-2）

*TFR2*基因变异（HH-3）

*SLC40A1*基因变异（HH-4）

B. 先天性无铜蓝蛋白血症

*CP*基因变异

临床表现为**低铜蓝蛋白、糖尿病、视网膜退行性变及进行性神经系统损伤**

5. 铜代谢异常

以**铜蓝蛋白下降**、24小时尿铜增高、角膜K-F环阳性，肝铜含量增高为特点，生化常有ALP及UA偏低或下降

*ATP7B*基因变异（WD）

6. 纤维蛋白原贮积症

*FGG*基因变异所致的常染色体显性遗传病，以与肝脏合成能力不相称的低纤维蛋白原及凝血功能异常、肝细胞内内质网嗜酸性包涵体的形成为特点

<1> 肝细胞损伤型

7. 溶酶体贮积病

异常代谢物质在单核巨噬细胞系统堆积，造成骨病、肝脾肿大，**特别是脾脏肿大明显**，多数伴有神经系统受累的表现。肝病受累的主要有：

GBA 基因变异（戈谢病I型，GD-I）

SMPD1 基因变异（尼曼匹克病B型，NP-B）

HEXB 基因变异（GM2神经节苷脂贮积症O型，Sandhoff病）

人类存在*GBA*高度同源的假基因，在基因检测的时候容易出现假阳性结果，应高度注意。

8. 脂代谢异常

与BMI不相称的血脂异常、脂肪肝、黄色瘤及发作性胰腺炎为特点

APOC3/APOA5/LIP-I/RP1 基因变异（家族性高甘油三酯血症，FHTG）

LPL/APOC2 基因变异（家族性高乳糜微粒血症，FCS）

LIPA 基因变异（溶酶体酸性酯酶缺乏症，GESD，溶酶体贮积病而以血脂异常为主）

<2>高胆红素血症

1. 红细胞疾病

主要见于遗传性溶血性疾病，临床以贫血、网织红细胞比例高、脾大、高间接胆红素血症及溶血时多见LDH明显升高为特点，因此血常规+网织红细胞、血涂片及肝胆脾彩超检查具有重要提示意义，由于代偿造血的问题，**临床应重视RDW及网织红细胞的异常**

A.红细胞膜疾病

*ANK1/SLC4A1/SPTA1/SPTB/EPB42*基因变异（遗传性球形/椭圆形/棘型红细胞增多症）

遗传性球形红细胞增多症（HS），贫血可以不明显甚至正常，而总胆红素升高可以超过10倍ULN

B.红细胞酶疾病

*G6PD*基因缺陷（葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症）、*PK*基因缺陷(丙酮酸激酶缺乏症)、*HK*基因缺陷（己糖激酶缺乏症）等

C.珠蛋白合成异常

*HBA1/HBA2/HBB/HBD*基因变异（地中海贫血/血红蛋白病）

D.血红蛋白合成异常

<2>高胆红素血症

2.肝脏胆红素清除不足

A.高间接胆红素血症

*UGT1A1*基因突变（Gilbert综合征/Crigler-Najjar综合征）导致肝内直接胆红素的合成障碍。

B.高直接胆红素血症

*ABCC2*基因突变(Dubin-Johnson综合症)

*SLC01B1*和*SLC01B3*基因突变（rotor综合征）

这些疾病无溶血性贫血的特征性表现，可出现肝脏有机阴离子排泄障碍

Dubin-Johnson综合症出现的“黑肝”及rotor综合征引起吡啶菁绿的清除率明显下降

<3>胆汁淤积型

1. GGT正常、TBA升高型

多见于进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC）及良性复发性肝内胆汁淤积症（BRIC）

*ATP8B1*基因变异（PFIC/BRIC 1型）

*ABCB11*基因变异（PFIC/BRIC 2型）

*TJP2*基因变异（PFIC 4型）

*FXR*基因变异（PFIC 5型）

*MYO5B*基因变异（PFIC 6型）

*VPS33B*基因变异（关节弯曲-肾功能障碍-胆汁淤积综合征，ARC综合征）

2. GGT正常、TBA降低型

除了胆汁淤积外，多有脂肪泻、脂溶性维生素缺乏（Vit D、VitK）的表现及神经系统损坏

*HSD3B7*基因变异（CBAS-1）

*AKR1D1*基因变异（CBAS-2）

*CYP7B1*基因变异（CBAS-3）

*AMACR*基因变异（CBAS-4）

*SLC27A5*基因变异（胆汁酸辅酶A连接酶缺陷）

*CH25H*基因变异（胆固醇25-羟化酶缺陷症）

3. GGT升高、TBA升高型

多见于进行性家族性肝内胆汁淤积症-3（PFIC-3）及Alagille综合征

*ABCB4*基因变异（PFIC 3型）

*JAG1/NOTCH2*基因变异（Alagille综合征）

*HNF1B*基因变异（肾囊肿-糖尿病综合征，RCAD）

*SERPINA1*基因变异（ α -抗胰蛋白酶缺乏症AAT）

*CFTR*基因变异（囊性纤维化，CF）

*CCBE1*基因变异（淋巴水肿-胆汁淤积综合征，Aagenaes综合征）

<4>门脉高压型：

1. 囊性纤维性肝肾疾病

多数有GGT及ALP的升高、肝胆管异常或囊肿、肾脏损伤及肾囊肿

*PKHD1 /DZIP1L*基因缺陷（先天性肝纤维化/常染色体隐性多囊肾病，CHF/ARPKD）

PKD1 /PKD2 基因变异（常染色体显性多囊肾病，ADPKD）

*PRKCSH/SEC63/LRP5/GANAB*基因变异（常染色体显性多囊肝病，ADPLD）

2. 特发性门脉高压

门静脉高压相关表现明显，而病理及影像无肝硬化、肝静脉及门静脉血栓。病因复杂，与遗传、免疫、感染及药物毒性有关

*KCNN3/DGUOK*基因变异（特发性非硬化性门脉高压，INCPH）

X染色体缺失（Turner综合征）

*DOCK6/ARHGAP31 /NOTCH1/ RBPJ/ EOGT/ DLL4*基因变异（Adams - Oliver综合征，AOS）

**与肝脏合成功能不相称的严重门脉高压症具有提示作用
（类血吸虫性肝病）**

<4>门脉高压型

3. 动静脉畸形

遗传性毛细血管扩张症，HHT

常染色体显性遗传，以复发性鼻衄、皮肤黏膜毛细血管扩张、肺肝动静脉畸形为特点，肝脏动静脉血管造影可以明确

*ENG*基因变异

*ACVRL1*基因变异

*SMAD4*基因变异

与肝脏合成能力不相称的明显皮肤血管扩张症（类似酒精肝）具有很大的提示价值

4. 先天性血栓性疾病

先天性抗凝物质的缺陷及促凝物质的增强，导致血液的高凝状态而出现布加综合征及门静脉血栓性疾病

*JAK2*基因p. V617F变异

*F5*基因变异（V因子缺乏症）

*PROS1*基因变异（蛋白S缺陷症）

*PROC*基因变异（蛋白C缺陷症）

*MTHFR*基因p. C677T变异等

<5>高氨血症型

1. 尿素循环障碍性疾病

以慢性神经损伤、**低尿素（BUN）及高血氨**、高蛋白饮食诱发性肝性脑病为特点

*OTC*基因变异（鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症，OTCD）

*CPS1*基因变异（氨甲酰磷酸合成酶1缺乏症，*CPS1D*）

*ASS1*基因变异（瓜氨酸血症1型，*CTLN1*）

*SLC25A13*基因变异（希特林缺乏症，*CTLN2*）

*ASL*基因变异（精氨酰琥珀酸尿症，*ASA*）

*ARG1*基因变异（精氨酸血症），*ORNT1*基因变异（高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症，*HHHS*）

2. 有机酸代谢

特点是低血糖、高血氨、**酮症酸中毒**及神经系统病变、可有特殊气味，血尿液气相色谱分析具有诊断价值

*MUT*基因变异（甲基丙二酸血症，*MMA*）

*IVD*基因变异（异戊酸血症，*IVA*）

PCCA/*PCCB*基因变异（丙酸血症）

MCCG1/*MCCG2*基因变异（3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症）

3. 碳水化合物代谢病

多有低血糖、高血氨、**代谢性酸中毒**表现。

*GLUD1*基因变异（高胰岛素-高氨血症综合征，*GDH-HH*）

常染色体显性遗传病，80%为新发突变

*PC*基因缺陷（丙酮酸羧化酶缺陷症）

<6>混合型

1. 肝细胞损伤型的遗传性肝病多可合并胆汁淤积

2. 高间接胆红素并胆汁淤积

卟啉代谢障碍可导致血红素合成障碍而出现贫血，**光过敏性皮炎、腹痛**是特征性表现

伴肝损的类型有

*FECH*基因变异（红细胞性原卟啉病，EPP），*UROD*基因变异（迟发型皮肤型卟啉病），*HMB5*基因变异（急性间歇性卟啉病）

3. 高氨血症型并胆汁淤积型

*SLC25A13*基因缺陷（希特林缺乏症）临床表现复杂，缺乏特异性，个体差异显著

主要有3种临床表型，胆汁淤积、**低BUN的高氨血症**、高脂血症为特征

新生儿肝内胆汁淤积症（NICCD）、生长发育落后和血脂异常（FTTDCD）、成人发作性瓜氨酸血症II型（CTLN2）

<6>混合型

4. 高氨血症并肝细胞损伤型

A. 尿素循环障碍多数可以出现肝细胞损伤（低BUN的高氨血症）

*ASL*基因变异（精氨酰琥珀酸尿症）、*ASS1*基因变异（瓜氨酸血症I型）

*SLC25A15*基因变异（高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症，HHHS）

B. 脂肪酸 β 氧化障碍相关疾病亦多见高氨血症（空腹低酮性低血糖）

C. *MUT*基因变异（甲基丙二酸血症）亦可见肝细胞损伤（代谢性酸中毒）

5. 遗传性溶血性疾病可合并继发性血色病及胆汁淤积

我国以地中海贫血继发血色病最为常见，（贫血+铁过载）

遗传性球形红细胞增多症可合并胆道结石导致高直接胆红素血症及胆汁淤积，给临床的诊断带来混淆

二、遗传基础及基因检测方法的选择

1

遗传病的分类

2

常见的变异类型

3

常用的基因测序技术

4

临床基因检测方法的选择

5

临床基因检测结果的解读

<1>遗传病的分类：基因的概念

遗传单元

中心法则

DNA→RNA→protein

一个基因编码一个蛋白

Gene regulation

New classes of RNA

一个基因编码多个蛋白或者RNA

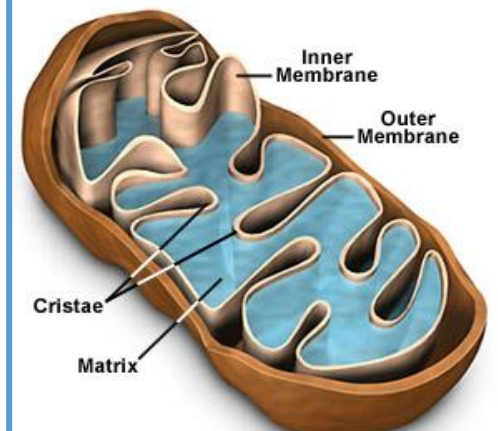
46条染色体

22对常染色体，1对性染色体（XX/XY）

20,000-25,000对基因

60亿个碱基对

Mitochondria Structural Features



<1>遗传病的分类：单基因疾病的分类

人类单基因疾病性状相关的基因位于不同的遗传载体上染色体上的基因按孟德尔遗传模式传递

按基因位置分类

-
- | | | |
|-------------|---|-----------|
| 1. 常染色体遗传疾病 | } | 常染色体显性遗传病 |
| | | 常染色体隐性遗传病 |
| 2. 性连锁遗传疾病 | } | X连锁显性遗传病 |
| | | X连锁隐性遗传病 |
| 3. 线粒体遗传病 | | Y连锁遗传病 |




其他遗传方式：体细胞突变 Smu；多基因遗传 (Mu)；IC (isolated case)

致病基因和突变情况各异（多个致病基因，多个突变位点）

基因型与临床表型的关系表复杂（显隐性关系的相对性，环境的影响）

发病的分子机制复杂多样（信号通路，补偿机制）

<2>临床常见的变异类型

突变形式	示例	相关疾病示例	检测方法
单碱基突变	c. 2333G>T, p. R778L	肝豆状核变性 (WD)	一代 (Sanger) 二代 (NGS)
小片段插入缺失	c. 2304dupC, p. P769fs		
大片段重复		脊髓性肌萎缩SMA DMD PMP22基因 (CMT)	MLPA 二代 (NGS)
大片段缺失			
整个基因的重复缺失		智力障碍	二代 (NGS)
三联密码子重复	(CTG) _n	强直性肌营养不良DM1 共济失调	动态突变

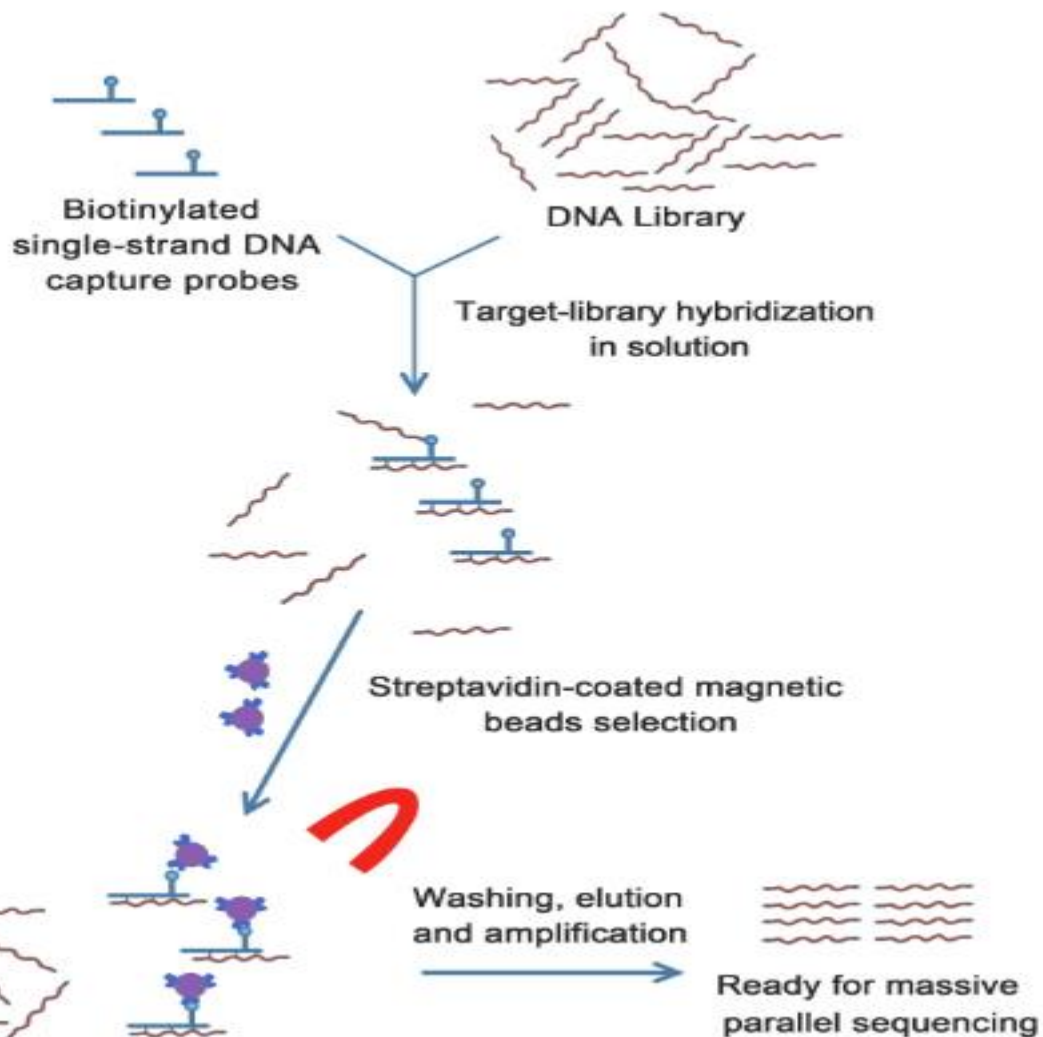
二代检测的优势：点突变、大片段重复/缺失的一次性解决方案

<3>常用基因测序技术

第X代	测序平台	测序方法	读长 (bp)	优点	局限性
第一代	Sanger	毛细管电泳测序	500-1000	读长长; 准确率高	通量低; 成本高
第二代	Illumina	边合成边测序 (SBS)	2*150	通量高 单位成本低	读长短; 仪器昂贵
第三代	PacBio	纳米孔单分子测序	几十KB	读长长; 单分子测序; 甲基化测序	成本高

<3>常用基因测序技术：二代测序技术

MyGenostics 基因捕获原理



Mygeno GenCap+二代测序 (NGS)

★ 智能“渔网”

将感兴趣的基因一次捕获。

★ 高通量

同时对多个基因进行平行测序。

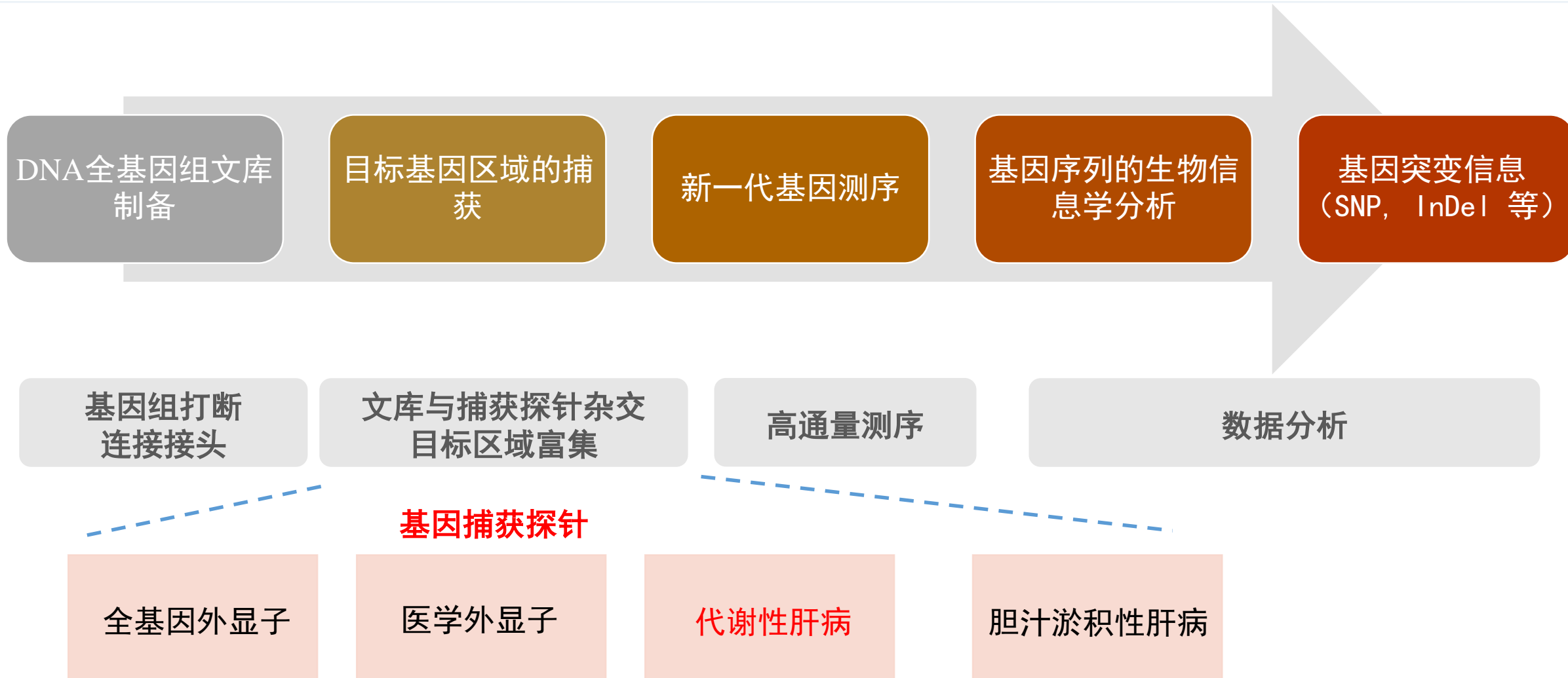
★ 高深度

针对性强，测序深度高，
可检测到低频或罕见突变。

★ 易分析

避免大量冗余数据的产生，
便于分析，降低了成本。

<3>常用基因测序技术：测序分析流程



<4>临床基因测序方案的选择

疾病PANEL

诊断相对明确，但致病基因较多的病例
疾病panel: 30-1000个基因 (300 ×)

医学全外显子

症状不典型，表型复杂，难以诊断
医学外显子产品: 4400~基因, 5000+疾病 (200 ×)

全外显子

高度怀疑为新基因致病，筛选致病新基因
全外显子: 20000~基因, 包括医学外显子疾病 (100×)

CNV-Seq

多发畸形或不明原因智力落后
CNV-Seq (0.6 ×--1 ×)

<4>临床基因测序方案的选择

测序类型	描述	区域大小 (bp)	深度 (X)	数据总量	结果类型	应用疾病
全基因组(WGS)	人基因组所有区域	30亿bp	30X	90G	SNP, INDEL, SV, CNV	不明原因疾病
CNV-Seq	人基因组所有区域	30亿bp	0.6X	1-2G	CNV	不明原因疾病
全外显子组 (WES)	人基因组中2%左右表达蛋白的区域	5000万bp	100X	5-10G	SNP, INDEL, CNV	不明原因疾病
医学外显子	有明确致病性报道的基因	1000万bp	200X	5-10G	SNP, INDEL, CNV	不明原因疾病
疾病Panel基因组	表达蛋白的特定疾病相关的区域	100万bp	300X	600M	SNP, INDEL, CNV	有诊断方向的疾病

<4>肝脏疾病基因测序方案的选择



<4>肝脏疾病基因测序方案的选择

产品名称	疾病细分种类	临床表型	检测方法
肝豆状核变性 ATP7B单基因检测	肝豆状核变性	血清铜蓝蛋白降低, K-F环阳性、尿铜增加	Sanger 一代测序
UGT1A1单基因检测	Gilbert综合征, 包括 UGT1A1全外显子+启动子检测+已报道内含子突变	排除溶血性疾病的高间接胆红素血症	Sanger 一代测序
胆汁淤积症panel	先天性胆汁酸合成缺陷, 肝内胆汁淤积, 联合氧化磷酸化缺乏症等	临床以胆汁淤积为表型已知肝脏疾病	NGS 二代测序
代谢性肝病panel 包含胆汁淤积症中所有基因	各类代谢性肝病	基本包括了常见的遗传代谢性肝病	NGS 二代测序
医学外显子	Omim明确报道的单基因遗传病	表型复杂, 临床指向不明确的肝脏疾病	NGS 二代测序
全外显子	所有基因外显子区域筛查	不明原因肝脏疾病 (发掘新致病基因)	NGS 二代测序

<5>临床基因检测结果的解读

功能筛选

千人数据库等

OMIM

家系验证

1.与受检者临床表型高度相关的基因变异:

基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	纯合/杂合	正常人频率	预测	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
<i>PPOX</i>	chr1-161137900 ^[1]	NM_000309;exon5	c.454C>T (p.R152C)	het	-	P	Likely pathogenic	AD	变异型血卟啉病	母亲

注：预测：蛋白功能预测软件 REVEL(rare exome variant ensemble learner)，P：预测为有害；B：预测为良性；-：未知

参考文献：[1] 已报道过与 Porphyria, variegata 相关：[Frank.et al.Arch Dermatol Res.290.441.1998\[PMID:9763307\]](#)

HGMD

ACMG指南

The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 评判:

1. PS1: HGMD数据库已有该位点Porphyria, variegata 的致病性报道;
2. PM2: 在正常人群数据库中的频率为-, 为低频变异;
3. PP3: 生物信息学蛋白功能预测软件SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP++、REVEL 分别预测为有害、有害、有害、有害、有害;

<5>临床基因检测结果的解读

检测到了可以解释临床的基因变异，但是其致病性如何呢？

- 正常人频率太高的多态性位点
- 家族特有的良性变异
- 真正的致病原因可能会是此基因其他更严重的变异（缺失重复）或其他基因的变异

© American College of Medical Genetics and Genomics **ACMG STANDARDS AND GUIDELINES** | **Genetics
inMedicine**

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)

美国遗传学与基因组学学会

中文注释<http://acmg.cbgc.org.cn/doku.php?id=start>

<5>临床基因检测结果的解读

分级	致病 (pathogenic)	可能致病 (90%) (likely pathogenic)	致病性不明确 (uncertain significance)	良性 (benign)	可能良性 (likely benign)
临床意义	辅助诊断+ 产前诊断	辅助诊断+ 产前诊断	辅助诊断 (证据不足, 不能做 产前诊断)	-----	-----
遗传咨询	明确了致病的原因, 确诊了疾病的类型, 同时可以通过该突变 指导二胎产前诊断, 出生健康宝宝	明确了致病的原因, 确 诊了疾病的类型, 同时 可以通过该突变指导二 胎产前诊断, 出生健康 宝宝	对疾病的诊断有参考 价值, 可以结合临床 进一步诊断; 但是证 据不足, 不能做产前 诊断, 风险太大	没有发现致病或可 疑位点, 有可能是 环境等其他原因导 致, 也可能是迄今 未发现的新基因导 致, 可供进一步研 究。	-----

三、如何解读临床基因检测报告？

1

熟悉常用数据库

2

熟悉基因变异分析软件

3

基因诊断符合临床原则

4

致病机制可解释原则

5

遇到困惑请请教专病专家

<1>常用数据库

人类基因突变数据库 (HGMD) :
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>;



The Human Gene Mutation Database

at the Institute of Medical Genetics in Cardiff



[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol

Symbol: Missense/nonsense

The Human Gene Mutation Database (HGMD®) represents an attempt to collate all known (published) gene lesions responsible for human inherited disease and is maintained in Cardiff by D.N. Cooper, E.V. Ball, P.D. Stenson, A.D. Phillips, K. Evans, S. Heywood, M.J. Hayden, L. Azevedo, M.E. Mort and M. Hussain.



*Please note that this less up-to-date public version of our database is freely available only to [registered](#) users from academic institutions/non-profit organisations. All commercial users are required to purchase a license from QIAGEN®, our commercial partner. A license to [HGMD Professional](#) is available to both commercial and academic/non-profit users wishing to access the most up-to-date version of the database (visit QIAGEN® to request a [free trial](#) of HGMD Professional). Read more about how HGMD is [funded](#). You may not copy, store or re-distribute HGMD data without express written permission (i) from the curators or (ii) via your license agreement. Copyright © Cardiff University 2017. All rights reserved.

[Register for Public Version](#)

Table:	Description:	Public entries:	
		This site. Academic/non-profit users only	Total entries: HGMD Professional 2017.3
Mutation totals (as of 2017-12-05)		148399	214158
Gene symbol	The gene description, gene symbol (as recommended by the HUGO Nomenclature Committee) and chromosomal location is recorded for each gene. In cases where a gene symbol has not yet been made official, a provisional symbol has been adopted which is denoted by lower-case letters.	5861	8455
cDNA sequence	cDNA reference sequences are provided, numbered by codon.	5828	8776
Genomic coordinates	Genomic (chromosomal) coordinates have been calculated for missense/nonsense, splicing, regulatory, small deletions, small insertions and small indels.	0	189507
HGVS nomenclature	Standard HGVS nomenclature has been obtained for missense/nonsense, splicing, regulatory, small deletions, small insertions and small indels.	0	190134
Missense/nonsense	Single base-pair substitutions in coding regions are presented in terms of a triplet change with an additional flanking base included if the mutated base lies in either the first or third position in the triplet.	82185	120901
Splicing	Mutations with consequences for mRNA splicing are presented in brief with information specifying the relative position of the lesion with respect to a numbered intron donor or acceptor splice site. Positions given as positive integers refer to a 3' (downstream) location, negative integers refer to a 5' (upstream) location.	13646	19247
Regulatory	Substitutions causing regulatory abnormalities are logged in with thirty nucleotides flanking the site of the mutation on both sides. The location of the mutation relative to the transcriptional initiation site, initiation codon, polyadenylation site or termination codon is given.	2886	3925
Small deletions	Micro-deletions (20 bp or less) are presented in terms of the deleted bases in lower case plus, in upper case, 10 bp DNA sequence flanking both sides of the lesion. The numbered codon is preceded in the given sequence by the caret character (^).	22605	31571
Small insertions	Micro-insertions (20 bp or less) are presented in terms of the inserted bases in lower case plus, in upper case, 10 bp DNA sequence flanking both sides of the lesion. The numbered codon is preceded in the given sequence by the caret character (^).	9373	13167
Small indels	Micro-indels (20 bp or less) are presented in terms of the deleted/inserted bases in lower case plus, in upper case, 10 bp DNA sequence flanking both sides of the lesion. The numbered codon is preceded in the given sequence by the caret character (^).	2179	2872


<1>常用数据库

人类孟德尔遗传病数据库 (OMIM) :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

OMIM OMIM Search

Limits Advanced



OMIM

OMIM is a comprehensive, authoritative compen updated daily. OMIM is authored and edited at th University School of Medicine, under the directio

Using OMIM

[Getting Started](#)

[FAQ](#)

OMIM tools

[OMIM API](#)

Last updated on: 04 Dec 2017

OMIM Gene Map Statistics

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated December 4th, 2017) :

Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	6,121
Total number of genes with phenotype-causing mutation	3,849


* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, [113705.0001](#), and CFH and macular degeneration, [134370.0008](#)); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, [150100.0001](#) and ABO blood group system, [110300.0001](#)); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, [139320.0008](#) and IDH1 and glioblastoma multiforme, [147700.0001](#).)

Distribution of Phenotypes across Genes (Updated December 4th, 2017) :

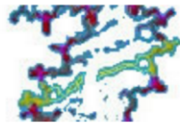
Number of genes with 1 phenotype	2,633
Number of genes with 2 phenotypes	724
Number of genes with 3 phenotypes	258
Number of genes with 4+ phenotypes	234

<1>常用数据库

单核苷酸基因多态性数据库 (dbSNP) :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>



dbSNP
Short Genetic Variations



Re-designed RefSNP Report page! NEW

Clean, modern design that makes it easy to find the information that you are looking for. Report any problems by sending us an [email](#).

Check it out

dbVar ClinVar GaP PubMed Nucleotide Protein

Search small variations in dbSNP or large structural variations in dbVar

Search Entrez dbSNP for

Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs772045889

RefSNP	Allele	HGVS Names
Organism: human (Homo sapiens)	Variation Class : SNV: single nucleotide variation	NC_000013.10:g.52585432G>A NC_000013.11:g.52011296G>A
Molecule Type: Genomic	RefSNP Alleles: A/G (FWD)	NG_008806.1:g.5199C>T NG_028038.1:g.3910G>A
Created/Updated in build: 144/150	Allele Origin:	NM_000053.3:c.42C>T NM_001004127.2:c.-1123G>A
Map to Genome Build: 108/Weight 1	Ancestral Allele: Not available	NM_001005918.2:c.42C>T NM_001243182.1:c.42C>T
Validation Status :	Variation Viewer: VarView	NM_001330578.1:c.42C>T NM_001330579.1:c.42C>T
	Clinical Significance: NAmore
	MAF/MinorAlleleCount : A=0.000008/1 (ExAC)	

SNP Details are organized in the following sections:

[GeneView](#) [Map](#) [Submission](#) [Fasta](#) [Resource](#) [Diversity](#) [Validation](#)

Integrated Maps (Hint: click on 'Chr Pos' to see variant in the new NCBI variation viewer)

Assembly	Annotation Release	Chr	Chr Pos	Contig	Contig Pos	SNP to Chr	Contig allele	Contig to Chr	Neighbor SNP	Map Method
GRCh38.p7	108	13	52011296	NT_024524.15	33603190	Fwd	G	Fwd	view	mapup
GRCh37.p13	105	13	52585432	NT_024524.14	33565432	Fwd	G	Fwd	view	blast

GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: [ATP7B](#) *ATPase copper transporting beta*

Have a question about dbSNP? Try searching the SNP FAQ Archive!

GENERAL

[RSS Feed](#)

[Contact Us](#)

[Organism Data](#)

[dbSNP Homepage](#)

[NCBI Variation Resources](#)

[Announcements](#)

[dbSNP Summary](#)

[FTP Download](#)

SNP SUBMISSION

DOCUMENTATION

SEARCH

RELATED SITES

<1>常用数据库

肝豆状核变性数据库 (WDMD) :

<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/index.asp>



Wilson Disease Mutation Database University of Alberta

[Home](#)

[Publications](#)

[Funding](#)

[Links](#)

[Contact Us](#)

Curators

Darren Bugbee (2009-2014)

Lisa Davies (2008-2009)

Susan Kenney (2001-2008)

Dr. Diane W. Cox

We acknowledge the support of the Canadian Institutes for Health Research. Initial support was provided by the University Hospital Foundation.

The Wilson Disease Mutation Database and its contents are Copyright © 2001-2009 University of Alberta. Contents of this database may not be transferred to another database or published without the written consent of one of the curators. The Wilson Disease Mutation Database is intended for research use only. The database is a compilation of research paper publications and individual submissions.

For cDNA, +1 is the A of ATG translation initiation codon. Genbank reference sequence, NM_00053.

Please note the database now includes all predicted disease causing and predicted non-disease causing variants. These data are presented as a list of variants collected from individual references (either literature or direct submission). Each variant, and its subsequent characteristics (i.e. disease status), are a reiteration of conclusions from collected references.

Our database updates stopped in 2010

[Search database](#)

<1>常用数据库

Gilbert综合征:

<https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature/>



Navigation menu with categories: CRC IN PHARMACOGENOMICS, THE TEAM, PUBLICATIONS, RESOURCES, OPPORTUNITIES, BIOANALYTICAL AND TARGETED METABOLOMICS SERVICES, and UGT OFFICIAL NOMENCLATURE.

UGT1A and UGT2B haplotypes and SNPs tables

UGT1A

[UGT1A common exons SNPs](#)

UGT1A1

[- Haplotypes](#)
[- SNPs](#)

UGT1A3

[-Haplotypes](#)
[-SNPs](#)

UGT1A4

[-Haplotypes](#)
[-SNPs](#)

Website header with 'HOME CONTACT' and a group photo of the research team.

UGT1A1 and common exons allele nomenclature [\(view change log\)](#)

UGT1A common exons (2-5) SNPs are highlighted in grey.

Allele naming	Protein	Nucleotide Change Reference sequence : AF297093	Amino Acid Change	Exon	Effect	Phenotype ¹	Enzyme activity		Genbank	Reference	Notes
							In vivo	In vitro			
UGT1A1*1	UGT1A1.1					Wild-type				Ritter JK.	
UGT1A1*2	UGT1A1.2	877(T>A)/878-890del	Frameshift/Del	2	Frameshift	CN1	Absent	Absent		Ritter JK. Sappal BS.	
UGT1A1*3	UGT1A1.3	1124(C>T)	S375F	4		CN1	Inactive	Inactive		Bosma PJ.	
UGT1A1*4	UGT1A1.4	1069(C>T)	Q357X	3		CN1	Inactive	Inactive		Bosma PJ.	
UGT1A1*5	UGT1A1.5	991(C>T)	Q331X	2	Exon 2 deletion	CN1	Absent	Inactive		Bosma PJ.	
UGT1A1*6	UGT1A1.6	211(G>A)	G71R	1			Reduced	Reduced		Aono S.	
UGT1A1*7	UGT1A1.7	1456(T>G)	Y486D	5		CN2	Reduced	Reduced		Aono S.	
UGT1A1*8	UGT1A1.8	625(C>T)	R209W	1		CN2	4.4%	Reduced		Bosma PJ. Huang CS.	
UGT1A1*9	UGT1A1.9	992(A>G)	Q331R	2		CN2	Reduced	Reduced		Moghrabi N.	
UGT1A1*10	UGT1A1.10	1021(C>T)	R341X	3		CN1	Absent	Absent		Moghrabi N.	
UGT1A1*11	UGT1A1.11	923(G>A)	G308E	2		CN1	Inactive	Absent		Erps LT. Labrune P.	
UGT1A1*12	UGT1A1.12	524(T>A)	L175Q	1		CN2	38.4%	Reduced		Seppen J.	
UGT1A1*13	UGT1A1.13	508-510del	F170del	1		CN1	Inactive	Inactive		Ritter JK.	
UGT1A1*14	UGT1A1.14	828(G>C)	G276R	1		CN1	Inactive	Inactive		Seppen J.	
UGT1A1*15	UGT1A1.15	529(T>C)	C177R	1		CN1	Inactive	Inactive		Seppen J.	
UGT1A1*16	UGT1A1.16	1070(A>G)	Q357R	3		CN1	Absent	Absent		Labrune P.	
UGT1A1*17	UGT1A1.17	1143(C>G)	S381R	4		CN1	Absent	Absent		Labrune P.	
UGT1A1*18	UGT1A1.18	1201(G>C)	A401P	4		CN1	Absent	Absent		Labrune P.	
UGT1A1*19	UGT1A1.19	1005(G>A)	W335X	3		CN1	Absent	Absent		Labrune P.	
UGT1A1*20	UGT1A1.20	1102(G>A)	A368T	4		CN1	Absent	Absent		Labrune P.	
UGT1A1*21	UGT1A1.21	1223insG	Frameshift	4	Frameshift	CN1	Absent	Absent		Labrune P.	

<1>常用数据库

囊性纤维化病 (CF) :

<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>



**Former users please note that the old "Mutation Name" is now the "Legacy Name".
Please contact [CFTR.admin](mailto:cftr.admin@sickkids.ca) with comments/problems.**

Welcome to the Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1), devoted to the collection of mutations in the CFTR gene for the international cystic fibrosis genetics research community. It was initiated by the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium in 1989 to increase and facilitate communications among CF researchers, and is maintained by the [Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children in Toronto](#). The specific aim of the database is to provide up to date information about individual mutations in the CFTR gene. In a major upgrade in 2010, all known CFTR mutations and sequence variants have been converted to the standard nomenclature recommended by the [Human Genome Variation Society](#). In addition, an on-line process for the submission of new mutations has been added. While we will continue to ensure the quality of the data, we urge the international community to give us feedback and suggestions. Please send email to [cftr.admin](mailto:cftr.admin@sickkids.ca).

Clinical information in this database relates only to the details of discovery of specific mutations. As part of the 2010 upgrade, CFTR1 joins a new project called [CFTR2](#) - The **C**linical and **F**unctional **T**Ranslation of CFTR. This is an international initiative led by a team of researchers and clinicians and supported by the [US Cystic Fibrosis Foundation](#) that seeks to provide complete, advanced and expert-reviewed functional and clinical information on CFTR mutations. Links to CFTR2 for many mutations in CFTR1 will provide up-to-date summaries of genotype-phenotype information from patient registries around the world.

For general information on cystic fibrosis, please use our [linked sites](#).

All institutions and key personnel contributing to CFTR1 receive recognition on this website. If you note any errors in this information, or if you need assistance with making a submission please contact [cftr.admin](mailto:cftr.admin@sickkids.ca).

<2>常用基因变异分析软件

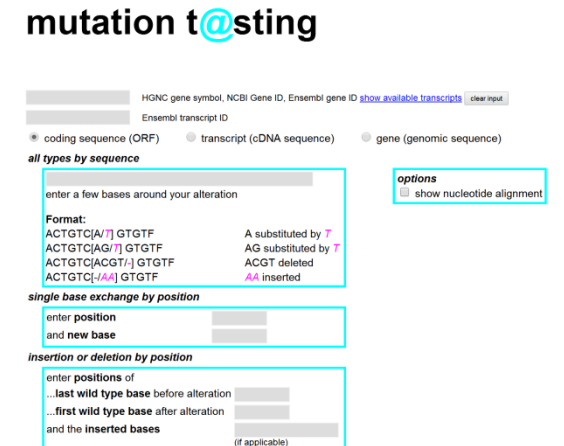
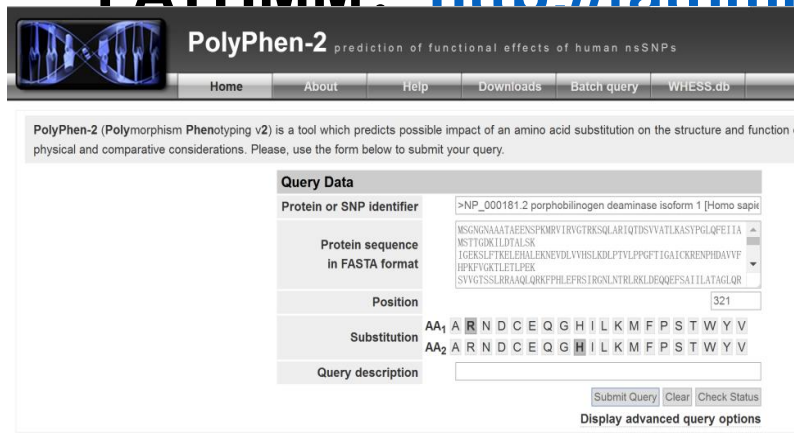
PolyPhen-2: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>

SIFT: <http://sift.bii.a-star.edu.sg/>

MutationTaster: <http://www.mutationtaster.org>

GVS: <http://gvs.gs.washington.edu/GVS150/>

FATHMM: <http://fathmm.biocompute.org.uk/>



<3>基因诊断符合临床原则

➤ 熟悉你所要诊断的遗传性疾病临床表现

该基因突变是否可以解释病人的临床表现？这是个例？还是该病常见的临床表现？
基因结果是否与临床表现冲突？

➤ 如果临床表型与检测到的基因功能完全不相干时，切忌硬套基因检测结果！

在肝豆状核变性*ATP7B*基因变异分析时，我国最常见的基因突变位点在8、12、13、16外显子区，最常见突变为R778L及P992L，一旦检测到这些变异，临床意义自然非常明确

<4>分子致病机制可解释原则

- 熟悉你所要诊断的遗传性疾病的基因功能
- 通过文献或者生物信息学分析致病突变是否存在功能改变，从分子遗传学上是否能解释致病机制？
- 大部分遗传性肝病基因突变谱并不明确，很多基因变异属于新变异，其意义不明

需要我们临床医师及遗传学家共同努力来解释这些新发现突变的分子致病机制及临床意义

<5>遇到困惑及时咨询专病专家

碰到问题时，建议及时跟本疾病有较为深入研究的专家进行沟通，才能获得比较专业的解读

肝内胆汁淤积症的基因检测结果

DNA 变异信息:

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型
SLC25A13	chr7-95951267 ^[2]	NM_014251	exon1	c.2T>C	p.M1T	het	0.02920	likely_pathogenic	AR	希特林蛋白缺乏症

SLC25A13基因内含子区IVS4ins6kb

四、临床基因诊断常见的问题？

1

检测技术盲区

2

分析流程误区

3

复合杂合突变的意义

4

遗传病指南应用存在人种族差异

5

AR杂合突变临床问题

6

de novo 突变

7

嵌合体问题

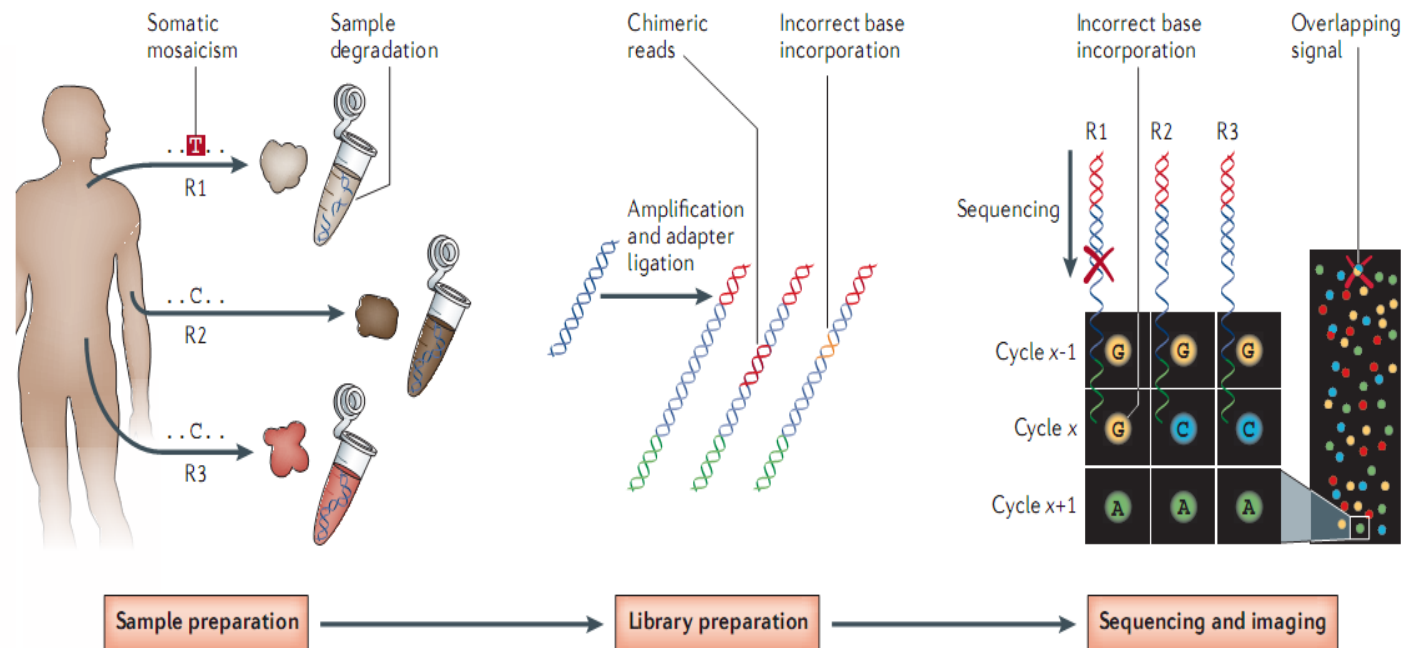
8

新表型及新致病基因的发现

<1>常见技术检测盲区

启动子区及内含子区的变异
经常不在检测区域

a Experimental sources of sequence variation



Gilbert综合征

*UGT1A1*基因启动子区

-3279 (T>G) (*UGT1A1**60)

-3156 (G>A) (*UGT1A1**93) (PBREM 苯巴比妥反应原件)

A(TA)₆TAA to A(TA)₇TAA (*UGT1A1**28)
(rs34983651)

希特林蛋白缺乏症

*SLC25A13*基因内含子区:

IVS16ins3kb及IVS4ins6k

- 样品的准备: 污染、降解、保存, 测序样本的丰度;
- 测序文库的准备: 测序标签的断裂及不足、DNA长度偏倚 (某长度易于扩展)、引物特异性、扩增错误等。
- 测序及成像错误: 测序平台误差 (Illumina 的序列特异性错误、焦磷酸测序的低聚延伸)

<2> 常见分析流程误区

功能性SNP易被忽略

基因分析常用流程

基因测序 (Sanger测序、多基因检测Panel及全外显子组测序)



多步骤严格过滤分析 (dbSNP库、HGMD库、千人基因组、对照)



突变功能分析 (PolyPhen-2 、 SIFT、 MutationTaster)



Sanger测序验证 (病人及家系)

*ABCB11*基因 (BESP) :

p. V444A (rs2287622) 可导致蛋白表达下降30%

p. A1028A (rs497692) 可导致异常剪接突变

*ABCB4*基因 (MDR3)

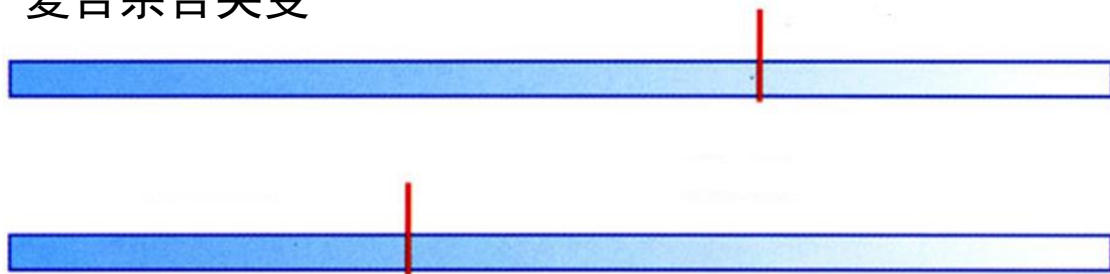
p. I237I (rs2109505) 可导致异常剪接突变

这些突变参与ICP及BRIC的致病

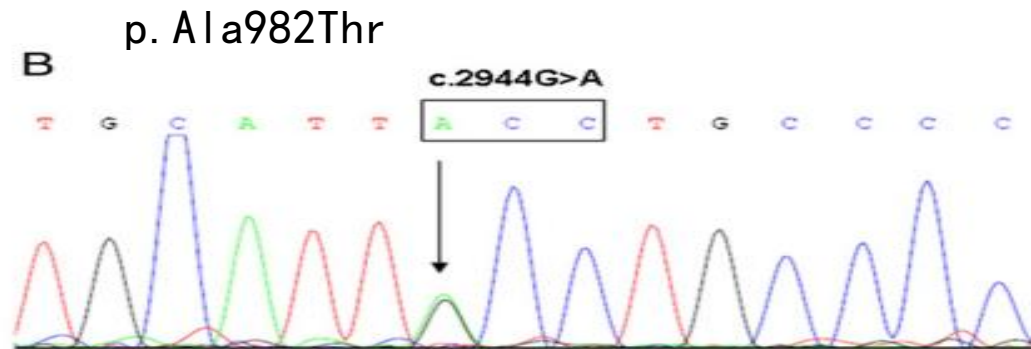
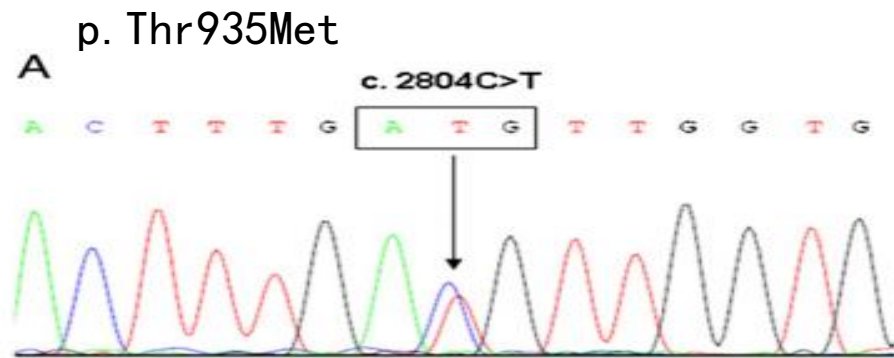
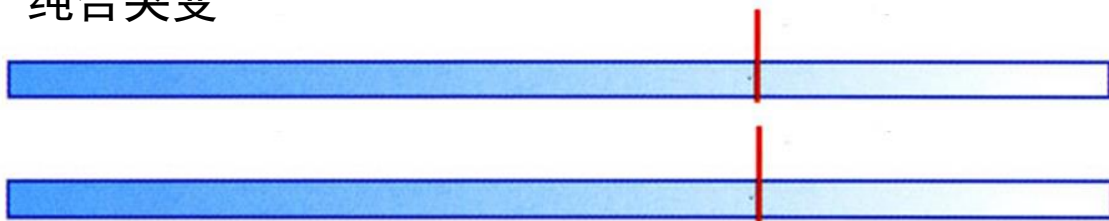
〈3〉 复合杂合变异的临床意义

临床工作中经常有人问到这样一个问题：
ATP7B基因检测到2个杂合突变，这个能确定为WD吗？

复合杂合突变

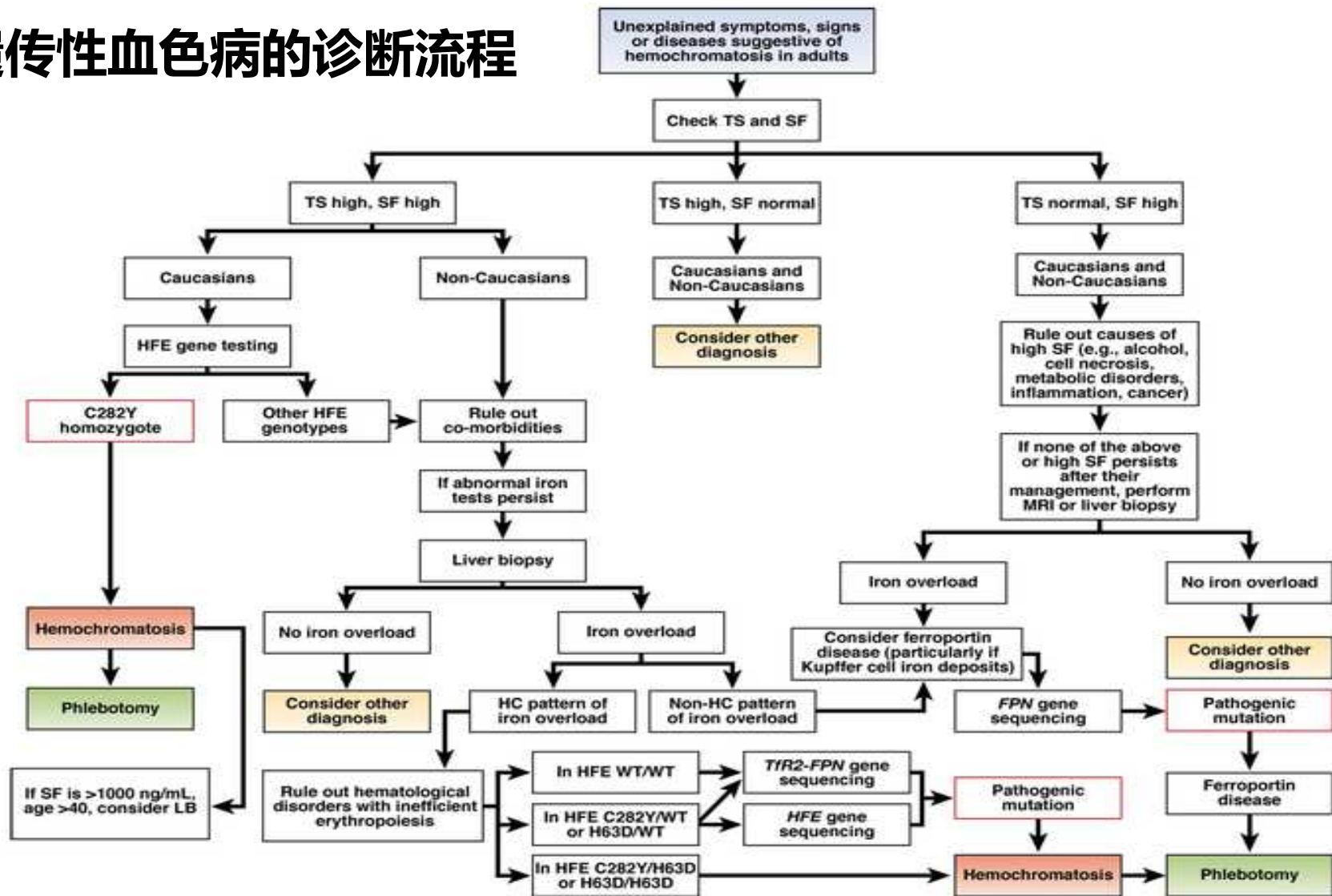


纯合突变



<4>遗传病指南的应用存在人种差异

遗传性血色病的诊断流程



- ▶遗传性血色病、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、囊性纤维病为欧美最常见的成人遗传性肝病病因，但是这些疾病在我国非常罕见
- ▶我国包括日韩等国均无HFE相关血色病的报道
- ▶我国血色病多数为地中海贫血所致的继发性血色病，成人遗传性血色病仅有3型及4型血色病的报道

<5>AR杂合突变出现临床表型的问题

➤ 临床基因漏检是主要原因

内含子区漏检

红细胞性原卟啉病（EPP），我国汉族人群多态性可导致一个异常的63bp碱基插入的剪接突变中 *FECH* 基因约有41.35%的人存在IVS3-48c多态性（rs2272783）、该多态性可导致一个异常的63bp碱基插入的剪接突变

启动子区漏检

UGT1A1 基因启动子区，-3279 (T>G) (*UGT1A1*60*)；-3156 (G>A) (*UGT1A1*93*)（PBREM苯巴比妥反应原件）

结构变异、染色体病、大片段缺失或插入

希特林病，*SLC25A13* 基因内含子区IVS16ins3kb、IVS4ins6kb可导致外显子缺失及框移突变而致病

➤ 常见多态性变异的功能未明确

➤ 等位基因表达不平衡

➤ 存在其他未知致病基因

<6> de novo突变的临床解释

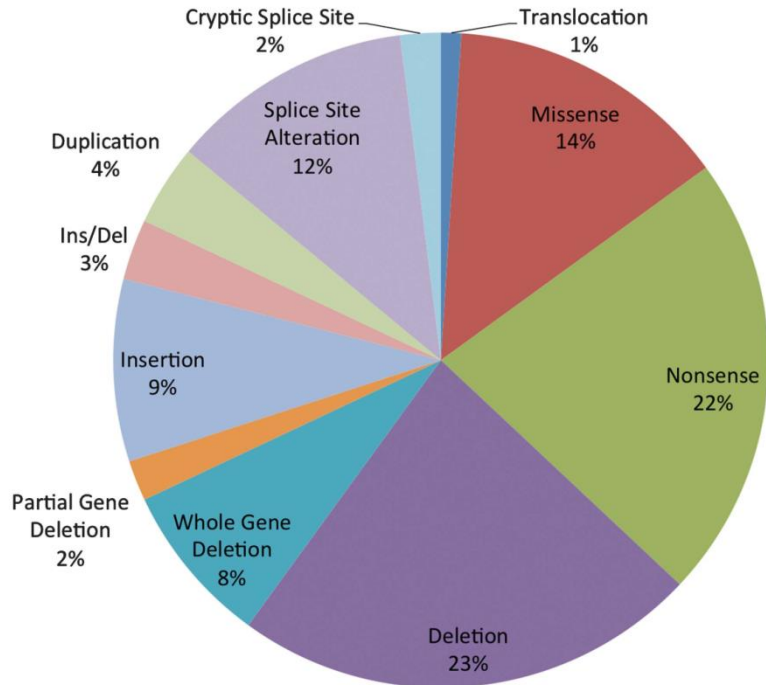


Figure 1 Prevalence of *JAG1* mutations by mutation type ($n=422$ unrelated probands).⁵

***JAG1*基因变异 (Alagille综合征)**

60%为de novo变异#1

***GLUD1*基因变异 (高胰岛素-高氨血症综合征, GDH-HH)**

80%为de novo变异#2

#1 Eur J Hum Genet **20(3): 251-257**

#2 J Clin Endocrinol Metab, March 2016, 101(3):815–826

<7> 嵌合体问题

定义：嵌合现象是受累个体不同细胞或组织中含有不同遗传型的现象

➤ 体细胞嵌合体

对于**临床符合某一典型遗传性肝病而外周血基因检测阴性**的患者，特别是显性遗传病可能的患者，可以考虑进行肝脏组织细胞基因检测，以明确是否存在嵌合致病的情况。

有报道Alagille综合征JAG1基因变异嵌合现象高达8.2%

➤ 性腺嵌合体

对于**父母表型正常而生育2个患儿的显性遗传病**，如父母外周血基因检测未发现变异，遗传家系做图不符合孟德尔遗传规律的时候，我们需要考虑父母存在性腺嵌合的可能

Alagille综合征及鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症均有性腺嵌合现象的报道

<8> 新表型及新致病基因的挑战



- 2008年，澳大利亚学者首次发现并确 MYO5B基因缺陷可导致**微绒毛包涵体病**，临床表现以婴幼儿致命性、难治性水样泻为特点
- 2014年，法国学者Grrard等在28例微绒毛包涵体病患者中发现8例(约占30%)同时出现低 γ -谷氨酰转移酶家族性肝内胆汁淤积症
- 2017年，法国学者Gonzales等(5例)及王建设等(10例)进一步报道了MYO5B基因导致单纯肝内胆汁淤积

小结

- 熟悉常见遗传代谢性肝病的临床特点
- 熟悉临床基因检测的常用方法
- **基因检测**是疑难肝病的重要诊断方法
- 临床应**重视遗传代谢性肝病**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

FRONTIERS IN MEDICINE

Genetic Variation, Comparative Genomics,
and the Diagnosis of Disease

Evan E. Eichler, Ph.D.

• 4 •

实用肝脏病杂志2018年1月第21卷第1期 J Prac Hepatol, Jan. 2018, Vol.21 No.1

• 专家论坛 •

从遗传角度看“不明原因肝病”的临床基因诊断*

李新华, 崇雨田

• 894 •

中华肝脏病杂志2018年12月第26卷第12期 Chin J Hepatol, December 2018, Vol.26, No.12

• 专家论坛 •

遗传代谢性肝病的临床基因诊断

陈淑如 崇雨田 李新华

510630 广州, 中山大学附属第三医院感染性疾病科

