

家族性高胆固醇血症研究现状

陈祯玥 陆国平

【摘要】 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体显性遗传病,其在我国的诊治情况不容乐观,诊断率和治疗率都不尽如人意。该文主要介绍我国 FH 的诊疗现状和基因学研究概况,探讨国外重要的诊断标准和疾病的特点及预后,并就 FH 治疗及管理的方法进行讨论。

【关键词】 家族性高胆固醇血症;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.01.001

家族性高胆固醇血症(FH)是最常见的常染色体显性遗传病之一,常见的原因有体内编码低密度脂蛋白受体(LDLR)、载脂蛋白 B(ApoB)或前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin9 型(PCSK-9)的 3 种基因之一突变,导致体内低密度脂蛋白(LDL)代谢缺陷,继而产生血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平异常升高、外周组织黄色瘤、动脉粥样硬化等临床表现。如不治疗,杂合子型 FH 患者早发冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的风险显著升高,而大多数纯合子型 FH 患者将在 20 岁之前发生动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD),一般无法生存至 30 岁^[1-2]。尽管早期诊断、他汀类药物及其他降 LDL-C 治疗能够延长 FH 患者的生存时间,但很多 FH 患者未被诊断和治疗^[1],我国 FH 的诊断率低、治疗不充分^[2]。本文介绍我国 FH 的流行情况及诊治现状,探讨有望改善 FH 患者诊治及其管理的方法。

1 中国 FH 的诊疗现状

一般认为在白种人中,杂合子型 FH 患病率为 1/500,纯合子型 FH 为 1/100 万;更新的数据显示纯合子型 FH 患病率为 1/30 万~1/16 万,杂合子型 FH 为 1/300~1/200^[1,3]。

2014 年,Shi 等^[4]研究显示,如以 LDL-C 水平作为 FH 的临床诊断标准,江苏省年龄标化的 FH 患病率为 0.31%,50 岁以上人群患病率为 0.65%;如果使用日本^[5]或英国 Simon Broome(SBR)诊断标准^[6],FH 患病率仅分别为 0.022%或 0.043%,后两种诊断标准除 LDL-C 水平升高以外,还需要具

有如黄色瘤等临床体征或家族史。该研究还发现,就治疗而言,尽管每 10 例胆固醇水平升高的 FH 患者中有 7 例服用降脂药物,但所有患者均未达到指南推荐的 LDL-C 靶目标水平。

FH 在我国人群中的患病率尚无确切数据,也缺乏适用于临床的诊断标准,按照临床诊断标准仅能预测出大约 1/4 的 FH 病例,大多数患者直到中年才能得到确诊,从而失去了早期治疗的机会^[7]。据估算我国约有 2600 万例潜在的 FH 患者^[8],但实际临床工作中的诊断和治疗率都非常低^[1,9]。

2 中国及东南亚地区 FH 的基因学研究概况

LDLR、ApoB 或 PCSK-9 基因的突变均可导致 FH,其中 LDLR 基因的突变最为常见。LDLR 为细胞表面的跨膜蛋白,介导血浆 LDL 与 ApoB 的特异性结合;PCSK-9 加速 LDLR 的降解^[10]。FH 患者的基因突变谱非常复杂,仅 LDLR 基因的突变就超过 1 000 种。

近年来,一些研究者对中国及东南亚人群的 FH 基因学情况进行了分析。

有学者对中国人群的 LDLR 突变情况进行了系统性回顾分析,发现中国人群 LDLR 突变多数位于外显子 4,近 60%为错义突变,主要的 LDLR 突变类型为 C308Y、H562Y 和 A606T;最常见的 ApoB 突变是位于外显子 26 的 R3500W;PCSK-9 则有 6 个突变,内含子 T>G 以及外显子 6 上的 R306S、V312S、V312F、R319E 和 D320N^[11]。而中国台湾的研究者也发现,在纯合子型 FH 患者中,C308Y 突变最常见,26%的纯合子型 FH 患者中存在 C308Y 突变,该突变影响 LDLR 蛋白的配体结合区并导致蛋白无法成熟^[12]。

Chiou 等^[13]研究发现,在汉族 FH 患者中,存在 143 种不同的 LDLR 突变类型,包括 134 个位点的突变及 9 种基因重组。FH 患者最常见的 5 种突变类型为 ApoB 10579C>T、LDLR 986G>A、1747C>T、1879G>A 和 268G>A^[13]。

此外,我国也存在 LDLR 以外的基因突变,对 PCSK-9 基因突变的研究表明,R306S 突变通过降低 LDLR 成熟蛋白表达而升高血清胆固醇水平^[11]。

不同的基因变异对患者的临床表现也存在一定的影响。比如,存在 2 个 LDLR 基因缺陷的 FH 分为 2 种,一种为 2 个相等同位基因突变的纯合子型 FH,另一种为 2 个不同等位基因突变的复合杂合子型 FH。对中国内地、中国香港、中国台湾、新加坡和马来西亚汉族 FH 患者(共 339 例 FH 先证者)的汇总分析显示,与复合杂合子型 FH 相比,纯合子型 FH 患者的 LDL-C 水平更高(609 mg/dL 对 524 mg/dL, $P=0.022$),且早发冠心病的比例有升高趋势,但未达统计学差异(65.1%对45.7%, $P=0.071$)^[13]。

另一项在纯合子型 FH 患者中的研究则表明,

在中国纯合子型 FH 中,与错义突变相比,无义和剪切位点突变与重度高胆固醇血症、更厚的颈动脉内膜中膜厚度(cIMT)和更低的冠状动脉血流速度相关性更强^[14]。

基因突变与临床表型关系分析显示,存在 LDLR 基因第 4 外显子突变和 LDLR/PCSK-9 双基因复合杂合子型突变的 FH 患者的临床表型较重^[7]。

3 FH 的诊断、临床特点及预后

3.1 诊断标准

关于 FH 的诊断主要基于 LDL-C、临床表现、家族史和基因检测,但各个国家和地区的诊断标准不同。我国目前尚无规范的 FH 诊断标准,大多采用如下标准:成人血清总胆固醇(TC)>7.8 mmol/L或 LDL-C>4.9 mmol/L;儿童 TC>6.7 mmol/L以及患者或亲属有黄色瘤。其中 TC>16.0 mmol/L 并有黄色瘤者诊断为纯合子型 FH,未达纯合子标准者诊断为杂合子型 FH^[14]。

国际上常用的 FH 诊断标准见表 1~3。

表 1 美国国家脂质协会 FH 筛选标准^[15]

• 建议普遍筛查血清胆固醇水平,未治疗的空腹 LDL-C 或非 LDL-C 水平满足下列条件,应考虑怀疑 FH
成人(≥20 岁):LDL-C ≥ 190 mg/dL 或非 LDL-C ≥ 220 mg/dL
儿童、青少年、青年人(<20 岁):LDL-C ≥ 160 mg/dL 或非 HDL-C ≥ 190 mg/dL
• 若患者满足上述条件,需采集一级亲属的家族史,如高胆固醇和心脏疾病
• 若亲属中有早发心血管疾病或血清胆固醇水平升高的患者,儿童应在 2 岁时开始筛查血清胆固醇,所有人应在 20 岁以内完成筛查
• 当出现以下体格检查结果时,应强烈怀疑 FH 并给予必要的脂质检查
任何年龄出现的肌腱黄色瘤(最常出现于跟腱和指腱,偶见于髌骨和三头肌肌腱)
<45 岁出现角膜弓
20~25 岁出现结节状黄色瘤或黄斑瘤
• 在一般人群筛查时,若患者 LDL-C 水平满足下列条件,可能为 FH 的概率接近 80%,需进一步了解家族史
≥30 岁,LDL-C ≥ 250 mg/dL
20~29 岁,LDL-C ≥ 220 mg/dL
<20 岁,LDL-C ≥ 190 mg/dL

表 2 英国 Simon Broome (SBR) 标准^[16]

• 确诊 FH
TC>7.5 mmol/L(成人)或>6.7 mmol/L(儿童<16 岁)
LDL-C>4.9 mmol/L(成人)或>4.0 mmol/L(儿童<16 岁)
+ 患者或一级/二级亲属存在肌腱黄色瘤
或 DNA 检测明确 LDLR 或其他 FH 相关基因发生功能突变
• 疑似 FH
总胆固醇>7.5 mmol/L(成人)或>6.7 mmol/L(儿童<16 岁)
LDL-C>4.9 mmol/L(成人)或>4.0 mmol/L(儿童<16 岁)
+ 一级亲属 60 岁前或二级亲属 50 岁前心肌梗死家族史
或一级/二级亲属总胆固醇>7.5 mmol/L 或 16 岁以下儿童或兄弟姐妹>6.7 mmol/L 的家族史

表 3 荷兰临床指南 DLCN 标准^[16]

标准	评分
家族史	
一级亲属存在早发冠状动脉和血管疾病 (男性≤55 岁,女性≤60 岁)	1
成人一级亲属 LDL-C 水平大于性别和年龄的 第 95 百分位	
一级亲属存在肌腱黄色瘤或角膜弓	2
<18 岁的一级亲属 LDL-C 水平大于性别和年龄的 第 95 百分位	
病史	
存在冠状动脉疾病	2
存在脑或周围血管病变	1
体格检查	
存在肌腱黄色瘤	6
患者<45 岁出现角膜弓	4
LDL-C/mmol·L ⁻¹	
≥8.5	8
6.5~8.4	5
5.0~6.4	3
4.0~4.9	1
DNA 分析	
LDLR、ApoB 或 PCSK9 基因存在功能突变	8
FH 诊断	总评分
确诊	>8
很可能	6~8
可能	3~5
不可能	<3

以上为最常用的 3 个诊断标准,其各有优势和不足。

英国 SBR 标准记忆方便,简单有效,适用于日常诊间诊断,应用最广泛;同时 SBR 标准采用传统的指标、病史及非侵入性脂质分析来诊断 FH,经济可行。当诊断为 FH 或疑似 FH,可通过分子检测进一步确诊。当然,该标准也存在着一定的不足,相当大比例的 FH 患者可能会被漏诊,主要包括那些临床症状较轻和未出现临床表现的儿科人群。

荷兰 DLCN 标准引入评分系统,充分评估家族史(高血脂或心脏疾病),临床特征(肌腱黄色瘤、LDL-C 升高、明确的基因缺陷)。在 SBR 标准中,一旦存在基因缺陷即诊断为 FH。然而在 DLCN 标准中,存在基因缺陷(8 分)的患者至少还需符合一

项其他诊断标准才可确诊为 FH(>8 分);明确导致 FH 的基因型,可能给患者提供更好的治疗策略。然而,DLCN 标准缺乏通用性。在日常门诊中,该标准对 FH 的诊断过于繁琐,需要较多的检查才可能诊断。另外,该诊断标准需要检测分子水平缺陷,费用较高,在基层医院无法进行。

在 2014 年发表的中国江苏地区的 FH 研究中,考虑到中国 FH 患者 LDL-C 基线水平较低的特点,对荷兰标准进行了改良^[4],见表 4。

表 4 中国 FH 诊断建议标准

标准	评分
一级亲属有早发冠心病或血管疾病家族史	1
早发冠心病个人史	2
早发脑血管疾病个人史	1
LDL-C/mmol·L ⁻¹	
≥6.0	8
5.0~5.9	5
3.5~4.9	3
2.5~3.4	1
FH 诊断	总分
确诊	>8
很可能	6~8
可能	3~5
不可能	<3

3.2 FH 的临床特点及预后

FH 的临床特点是血清胆固醇水平大幅增高、皮肤肌腱多部位黄色瘤、早发冠心病和家族史,其中高胆固醇血症和黄色瘤在 1~2 岁时即可发生^[17-18]。FH 患者常见血浆炎性因子水平增高,合并主动脉粥样硬化、颈动脉狭窄、瓣膜病变、心功能降低、肺部黄色瘤及节段性肾小球硬化。FH 患者的临床表现取决于 LDLR 缺陷的严重程度。纯合子型 FH 患者几乎无功能性 LDLR,症状明显,而杂合子型 FH 症状则相对较轻^[19]。

无论是否进行饮食、生活方式调整或药物治疗,纯合子型及杂合子型 FH 患者的血浆 LDL-C 水平都非常高。杂合子型 FH 患者 LDL-C 水平较正常人群升高 2~3 倍,多为 6.5~9.1 mmol/L;纯合子型 FH 患者的 LDL-C 水平多在儿童时期即超过 15.6 mmol/L,并多发黄色瘤^[17]。在汉族 FH 患者中,一般 LDLR 杂合子的血脂水平高于 ApoB 杂合子(LDL-C 为 266 mg/dL 对 219 mg/dL, P =

0.001), 纯合子型 FH 患者多在儿童时期因黄色瘤被诊断, 而杂合子型 FH 患者一般于成人期诊断^[13]。Pimstone 等^[20]发现, FH 的临床表型存在地区差异, 与生活在加拿大的中国 FH 患者相比, 生活在中国的 FH 患者的 LDL-C 水平较低 $[(4.35 \pm 1.09) \text{ mmol/L}$ 对 $(7.46 \pm 1.29) \text{ mmol/L}]$, 黄色瘤较少^[20]。与日本杂合子型 FH 患者相比, 中国香港杂合子型 FH 患者 LDL-C 水平较高 $[(7.49 \pm 1.3) \text{ mmol/L}$ 对 $(6.4 \pm 1.73) \text{ mmol/L}]$, 而肌腱黄色瘤较少(70.5%对 38%)、冠心病患病率较低^[21]。这表明环境因素如饮食和地区差异也可能是影响 FH 患者临床表型的重要因素^[8]。

纯合子型 FH 患者的心血管疾病发生早且严重, 严重者十几岁就可发生心血管意外。张沛等^[22]分析了 14 例年龄 8~39 岁的 FH 患者, 均有黄色瘤和(或)肌腱黄色瘤, 所有患者主动脉均有粥样硬化改变。1 例 12 岁患儿因心肌梗死死亡, 11 例患者行冠状动脉造影检查均发现有重度狭窄甚至闭塞病变, 导致心室节段性室壁运动异常, 甚至心肌梗死, 这些患者具有发病早、症状重、治疗效果不理想及预后不良的特点。

4 FH 的治疗策略

4.1 常用治疗手段

FH 的治疗手段有限, 疗效也不乐观, 主要包括改善饮食和生活方式, 应用降脂药物。治疗性生活方式改变应尽早开始, 建议限制饱和脂肪酸(占能量摄入<7%)和胆固醇(<200 mg/d)的摄入; 还需要适当摄入植物甾醇或甾醇酯(2 g/d)以及可溶性纤维(10~20 g/d); 戒烟及限制饮酒可减少 FH 患者的心血管疾病风险^[14]。

所有 FH 患者都应尽早开始药物治疗。他汀类药物是治疗 FH 的一线药物, 无论成人或儿童, FH 确诊时即需要接受治疗。杂合子型 FH 患者有 50% 的 LDLR 具有功能, 对他汀类药物的反应良好; 而纯合子型 FH 患者则反应较差。对于严重的 FH 患者(纯合子型与部分严重的杂合子型), 若血脂未达标, 需酌情在他汀基础上加用其他类型的降脂药, 包括依折麦布、胆酸螯合剂、烟酸类、普罗布考等^[14]。

血浆置换术通过体外沉淀的方式, 选择性地去除 ApoB 颗粒, 从而显著降低 LDL-C 和脂蛋白 a (Lpa), 长期治疗可以使 LDL-C 水平下降 20%~40%, 但该方案操作复杂且价格昂贵^[14]。此外, 血

浆置换术后的 LDL-C 水平降低是一过性的, 随着时间的推移, 会再次升高。

4.2 新型治疗手段

除上述药物外, 一些新型的治疗手段相继问世, 初步应用于临床。

ApoB 反义寡核苷酸米泊美生在 2013 年 1 月经美国食品与药物管理局(FDA)批准用于纯合子型 FH 患者, 该药经皮下注射可降解 ApoB 的 mRNA 而抑制 ApoB 生成, 减少肝脏 VLDL 的生成, 降低血浆 VLDL 和 LDL 水平。2015 年的一项研究显示, 米泊美生可降低 FH 患者的 2 年主要不良心血管事件发生率^[23]。

微粒体三酰甘油转移蛋白(MTP)抑制剂洛美他派已经美国 FDA 批准, 用于治疗纯合子型 FH, 它可阻止肠上皮细胞和肝细胞内 ApoB 的合成, 抑制乳糜微粒和 VLDL 的合成, 辅助降低 LDL-C、TC、ApoB 和非高密度脂蛋白胆固醇水平^[18]。上述药物的长期疗效还需要进一步观察。

米泊美生和洛美他派均因增加肝毒性风险而受到黑框警告, 在使用这两个药物时需监测转氨酶。目前这两类药物均未在中国上市。

PCSK9 抑制剂能直接抑制 PCSK9, 阻止循环中的 PCSK9 与 LDLR 结合, 减少 PCSK9 介导的 LDLR 的分解, 从而使肝细胞表面的 LDLR 增多而加强对 LDL-C 的清除。临床研究发现, PCSK9 单克隆抗体可以在他汀治疗基础上进一步大幅降低 LDL-C, 同时降低 ApoB 及 Lpa 水平, 轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[24-25]。

研究表明, 杂合子型 FH 患者接受 PCSK9 抑制剂 evolocumab, 每 2 周皮下注射 140 mg 或每月皮下注射 420 mg, 耐受性良好, 可使 LDL-C 降低 60%^[26]。TESLA 研究在 50 例纯合子型 FH 患者中进行, 患者在稳定的调脂治疗基础上, 每 4 周皮下注射 evolocumab 420 mg, 随访 12 周的结果显示, evolocumab 组较安慰剂组显著降低 LDL-C 达 30.9% ($P < 0.0001$), 患者耐受性良好^[27]。评价 evolocumab 在纯合子型 FH 患者中长期疗效和安全性的 TAUSSIG 研究正在进行中, 初期结果表明, evolocumab 治疗 24 周可使纯合子型 FH 患者 LDL-C 平均降低 20%; evolocumab 的主要不良反应为鼻咽炎和呕吐, 大多为轻度^[28]。

另一个 PCSK9 抑制剂 alirocumab 联合标准治疗用于杂合子型 FH 患者的研究正在进行中^[29]。

基于已有的数据, PCSK9 抑制剂 evolocumab 已于 2015 年 7 月首先获欧盟批准, 用于原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症以及纯合子型 FH, 此后又获得美国 FDA 批准; PCSK9 抑制剂 alirocumab 也已获美国 FDA 和欧盟批准用于杂合子型 FH 患者。

对于 PCSK9 抑制剂在 FH 患者中的应用, 新近发表的美国心脏病学会 (ACC) 的科学声明指出, 可以在他汀类药物加依折麦布治疗后仍无法达标的患者中加用 PCSK9 抑制剂, 以更好地降低 LDL-C 水平^[30]。

5 FH 患者的筛查和管理

对约 180 个国家和地区的统计发现, FH 的诊断率均 <1%, 仅少数国家例外, 如荷兰 FH 的诊断率为 71%、挪威为 43%^[3]。

为了提高 FH 的诊断率, 筛查是有效的方法。对美国 CASCADE-FH 登记研究的数据分析显示, 美国 FH 患者的诊断延迟, 且 LDL-C 水平达标率低, 表明进行早期 FH 诊断和治疗的重要性^[31]。目前还有一些 FH 相关的注册登记和患者管理系统, 如在全球范围内注册登记的欧洲动脉粥样硬化协会 FH 研究; 以国家为单位的注册登记则更多, 如荷兰血脂临床网络、西班牙 FH 基金、英国 Simon Broome 注册等。

国际 FH 基金会提出, 人群筛查应基于年龄、性别和特异的 LDL-C 水平进行, 系统的筛查策略对于发现 FH 先证者非常重要, 而 FH 先证者是对亲属进行级联筛查发现新病例的关键^[32]。

我国的 FH 疾病筛查及治疗率更低, 目前尚无健全的患者筛查和管理系统, 如何借鉴国际经验, 提高临床医生对 FH 的认识和关注程度, 提高 FH 的筛查率及早期诊断、治疗率, 成为当前面临的重大挑战。

6 结语

FH 具有复杂的基因突变谱, 临床以早发冠心病和黄色瘤为主要特点, FH 患者诊断延迟, 治疗手段有限, 死亡率高, 预后差。在 FH 的诊断和治疗方面, 我国与欧美国家尚存在一定差距, 一是缺乏规范的 FH 临床诊断标准, 二是一些被证实有良好作用的新型药物尚未在我国上市。我国 FH 患者的诊断及治疗率很低, 即使接受现有治疗, 患者也不易达标, 最终导致预后不良。临床应重视 FH 的早期筛查、规范治疗及长期管理。除他汀类药物、依折

麦布等现有降脂药物外, 也期待 PCSK9 抑制剂等药物能早日应用于我国 FH 患者。

参 考 文 献

- [1] Vallejov-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, et al. Familial hypercholesterolemia; A global call to arms [J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1):257-259.
- [2] 关 啸, 王春梅, 王绿娅. 家族性高胆固醇血症临床诊治的新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(5):525-528.
- [3] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population; guidance to clinicians to prevent coronary artery disease; consensus statement of the European atherosclerosis society. [J]. Eur Heart J, 2013, 34(45): 3478-3490.
- [4] Shi Z, Yuan B, Zhao D, et al. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population [J]. Int J Cardiol, 2014, 174(3):834-836.
- [5] Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(12):1043-1060.
- [6] Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al. Familial hypercholesterolemia; a model of care for Australasia [J]. Atheroscler Suppl, 2011, 12(2):221-263.
- [7] 王绿娅. 早发动脉粥样硬化——家族性高胆固醇血症的基础与临床研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7):571-572.
- [8] Jiang L, Gao F, Hu LB, et al. Seven-year clinical follow-up of a Chinese homozygous familial hypercholesterolemia child with premature xanthomas and coronary artery disease—a need for early diagnosis and aggressive treatment [J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1):188-191.
- [9] 高元丰, 陈 红. 家族性高胆固醇血症诊断进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7):780-782.
- [10] Wang L, Lin J, Liu S, et al. Mutations in the LDL receptor gene in four Chinese homozygous familial hypercholesterolemia phenotype patients [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(6):391-400.
- [11] Jiang L, Sun LY, Dai YF, et al. The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China; A systematic review [J]. Sci Rep, 2015, 5:17272.
- [12] Huang CH, Chiu PC, Liu HC, et al. Clinical observations and treatment of pediatric homozygous familial hypercholesterolemia due to a low-density lipoprotein receptor defect [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2):234-240.
- [13] Chiou KR, Chang MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese [J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(3):490-496.
- [14] 林昊洁, 赵水平. 家族性高胆固醇血症治疗进展 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11):989-991.
- [15] Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia; screening, diagnosis and management

- of pediatric and adult patients; clinical guidance from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5 (3): 133-140.
- [16] Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, et al. Criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia; a comprehensive analysis of the different guidelines, appraising their suitability in the Omani Arab population[J]. *Oman Med J*, 2014, 29 (2):85-91.
- [17] 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[J]. *国际心血管病杂志*, 2009, 11(6): 397-398.
- [18] 卢 鑫, 胡桃红, 高国杰, 等. 纯合子家族性高胆固醇血症合并心室颤动一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(6): 526-527.
- [19] 王绿娅, 叶 平. 家族性高脂血症的诊断与治疗[J]. *中国心血管医师*, 2011, 1(3):69-71.
- [20] Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, et al. 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[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(2): 309-315.
- [21] Hu M, Lan W, Lam CW, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Hong Kong Chinese study of 252 cases[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (3):762-767.
- [22] 张 沛, 支爱华, 戴汝平. 家族性高胆固醇血症累及心血管系统的临床特点分析[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29 (5): 327-331.
- [23] Duell B, Santos RD, McGowan MP, et al. Decreased cardiovascular events in familial hypercholesterolemic patients treated with mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B translation [J]. *Circulation*, 2014, 130:A16531.
- [24] Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:38.
- [25] Robinson JG, Heistad DD, Fox KA, et al. Atherosclerosis stabilization with PCSK-9 inhibition: an evolving concept for cardiovascular prevention [J]. *Atherosclerosis*. 2015, 243 (2):593-597.
- [26] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385 (14):331-340.
- [27] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 341-350.
- [28] Bruckert E, Blaha V, Stein EA, et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis[J]. *Circulation*, 2014, 130: A17016.
- [29] Moriaty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 627-634.
- [30] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1):92-125.
- [31] deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States; data from the CASCADE-FH registry[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(3):240-249.
- [32] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(7):849-854.

(收稿:2016-08-10 修回:2016-10-19)

(本文编辑:丁媛媛)