

家族性高胆固醇血症研究进展

蒋琬姿¹, 张丽雯², 贺彩红^{2,3}, 阮梅花², 季勇⁴, 于建荣^{2,3}, 周红文¹

1. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029
2. 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031
3. 中国科学院大学, 北京 100049
4. 南京医科大学, 南京 210029

摘要: 家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是以肌腱黄瘤、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)显著升高和早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD)为特征的一种常染色体显性或隐性遗传病。本文分析了 FH 的国内外研究现状, 总结了目前中国已报道的 FH 人群相关的基因突变位点及治疗现状, 同时统计了 FH 相关专利及药物研发情况。在论文发表方面, FH 致病机制与治疗、未成年 FH 患者研究等成为研究热点; 在专利方面, 再生元制药、阿斯利康、默克等大型药企在 FH 检测、诊断、治疗等方面积极探索; 在药物研发方面, 已有 12 种药物在美国、日本、欧洲等国家/地区上市, 为 FH 患者带来希望。

关键词: 家族性高胆固醇血症; 罕见病; FH 基因突变位点; 研究现状

Progress on familial hypercholesterolemia

Wanzi Jiang¹, Liwen Zhang², Caihong He^{2,3}, Meihua Ruan², Yong Ji⁴, Jianrong Yu^{2,3}, Hongwen Zhou¹

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
2. Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China
4. Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal inherited disease characterized by a significant increase

收稿日期: 2021-06-22; 修回日期: 2021-08-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2019YFA0802701, 2018YFA0506904), 国家自然科学基金重大研究计划项目(编号: 91854122)和国家自然科学基金专项项目(编号: L1924031)资助[Supported by the National Key Research and Development Program of China (Nos. 2019YFA0802701, 2018YFA0506904), the Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China (No.91854122) and the National Natural Science Foundation of China (No. L1924031)]

作者简介: 蒋琬姿, 在读博士研究生, 专业方向: 肥胖、脂代谢和罕见代谢病。E-mail: 1995jwz@sina.com

张丽雯, 硕士, 馆员, 研究方向: 生物情报学。E-mail: zhangliwen@sibs.ac.cn

蒋琬姿和张丽雯并列第一作者。

通讯作者: 季勇, 博士, 教授, 研究方向: 心血管疾病分子机制及药物防治。E-mail: yongji@njmu.edu.cn

于建荣, 硕士, 研究员, 研究方向: 科技情报。E-mail: yujianrong@sibs.ac.cn

周红文, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 肥胖、脂代谢和罕见代谢病。E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.21-218

网络出版时间: 2021/9/9 16:52:17

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210909.1431.001.html>

in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tendon xanthoma and premature coronary artery disease (PCAD). In this paper, we analyze the current research status of FH, summarize the reported mutation gene loci in Chinese FH patients and treatment for them, and elaborate the current status of patents and drug researches. The results show that scientific outcomes of FH are increasing with a good developmental trend and the most popular topics of FH study are pathogenesis, treatment of FH, and research on juvenile FH patients. In terms of patents, large pharmaceutical companies, such as Regeneron Pharmaceuticals Inc, AstraZeneca Plc, Merck & Co Inc, are actively engaged in FH detection, diagnosis and treatment. In addition, 12 drugs have been launched in the United States, Japan, Europe and other countries or regions, bringing hope to FH patients.

Keywords: familial hypercholesterolemia; rare disease; gene loci; research status

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是以肌腱黄瘤、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)显著升高和早发冠心病(early onset coronary artery disease, PCAD)为特征的一种常染色体遗传性疾病^[1]。临床上分为杂合子 FH(HeFH)和纯合子 FH(HoFH), 杂合子及纯合子患者血浆 LDL-C 水平分别为正常人的 2~3 倍和 6~8 倍^[2]。流行病学研究表明, 全球 FH 的总体患病率约为 1/500, FH 纯合子患病率约为 1/100 万^[3]; 近年来也有研究表明, FH 的总体发病率为 1/200~1/500, FH 纯合子预估患病率为 1/30 万~1/60 万^[4-6]。但是世界上绝大部分国家和地区 FH 患者诊断率仍然小于 1%^[7], 且治疗状况差, 大部分患者未达到指南推荐的 LDL-C 目标水平^[8]。中国作为世界上人口最多的国家, FH 患者约占全球所有 FH 患者的 8%^[9]。协和医院张抒扬教授依据中国总人口预估的纯合子 FH 患病人数约为 2205~4609 例, 杂合子患病人数约为 276 万~691 万^[9]。

FH 主要为常染色体显性遗传, 部分为常染色体隐性遗传。已鉴定出的致 FH 突变基因中, 显性遗传基因主要包括低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, *LDLR*)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, *PCSK9*)及载脂蛋白 B (apolipoprotein B, *Apo B*)基因^[10]; 隐性遗传基因则主要为 *LDLR* 衔接因子蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor adapter protein 1, *LDLRAP1*)基因^[11]。近年来也有文献报道 FH 致病新基因, 如环氧化物水解酶 2 (epoxide hydrolase 2, *EPHX2*)、生长激素受体(growth hormone receptor, *GHR*)、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *Apo E*)基因等^[12]。

《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共

识》^[13]指出, 成人符合下列标准中的 2 项即可诊断为 FH: (1)未经调脂药物治疗的患者血清 LDL-C 水平 ≥ 4.7 mmol/L (180 mg/dL); (2)有皮肤/腱黄色瘤或 <45 岁的人存在脂性角膜弓; (3)一级亲属中有 FH 或早发动脉粥样硬化性心血管疾病, 特别是冠心病患者。儿童 FH 的诊断标准: 未治疗的血 LDL-C 水平 ≥ 3.6 mmol/L (140 mg/dL)且一级亲属中有 FH 患者或早发冠心病患者。检测出 *LDLR*、*Apo B*、*PCSK9* 和 *LDLRAP1* 基因致病性突变也可诊断为 FH。本文从 FH 基因突变位点、治疗现状、专利、药物研发等方面分析 FH 的总体研究现状, 为我国 FH 的研究与治疗提供参考。

1 FH 主要突变基因

LDLR、*PCSK9*、*Apo B*、*LDLRAP1*、*EPHX2*、*GHR* 及 *Apo E* 基因的突变大多数是由外显子区域碱基替换及小片段缺失导致, 本文将进一步介绍 *LDLR*、*PCSK9*、*Apo B*、*LDLRAP1*、*EPHX2*、*GHR* 及 *Apo E* 基因的突变位点研究现状(截至 2020 年中国 FH 患者主要突变基因相关情况详见附表 1~4)。

1.1 *LDLR*

LDLR 基因位于染色体 19p13.1-13.3, 包含 18 个外显子和 17 个非编码区, 大约 89% FH 患者为 *LDLR* 基因突变^[14]。*LDLR* 主要位于肝细胞膜表面, 该基因突变可导致 *LDLR* 的功能和活性发生变化, 无法清除外周血中的 LDL-C, 从而导致血 LDL-C 浓度升高^[5]。

据 LOVD 数据库(<https://databases.lovd.nl/shared/genes/LDLR>), 截至 2020 年 9 月, 全球共有 3731 个

LDLR 基因突变的相关文献报道,涉及 2034 个 *LDLR* 突变位点,且有 1364 种突变仅见一次报道。在 *LDLR* 突变中,约 70% 为碱基置换突变,20% 为缺失突变,其余为插入突变、复制突变、反义突变等。在 *LDLR* 18 个外显子中,第 4 外显子(exon 4, E4)的突变占有较大比例,约为 20%,可能因为 E4 在染色体上的跨度最大、所含碱基最多及选择偏倚;E15 和 E16 的突变率相对较低。

FH 人群中 *LDLR* 主要突变形式有: c.2177C>T、c.1775G>A、c.2054C>T、c.1048C>T、c.682G>A、c.829G>A、c.1285G>A、c.798T>A、c.(940+1_941-1)_(1186+1_1187-1)del、c.1567G>A、c.530C>T、c.1222G>A、c.1432G>A 等。

据统计^[15],1950~2019 年,中国大陆、中国香港、中国澳门地区共报道 177 个 *LDLR* 突变,主要包括: c.1747C>T、c.1448G>A、c.1879G>A、c.313+1G>A、c.2054C>T、c.986G>A、c.1765G>A、c.1879G>A、c.1432G>A 等,其中 E10 上 c.1448G>A(第 1448 位碱基 G 被 A 取代)为最常见突变,其氨基酸改变为 p.Trp483X(第 483 位色氨酸被终止密码子取代);中国台湾地区共报道 81 个 *LDLR* 突变,主要包括: c.1747C>T、c.986G>A、c.268G>A、c.1322T>C、c.1432G>A、c.1246C>T 等,其中 E12 上 c.1747C>T(第 1747 位碱基 C 被 T 取代)为最常见突变,其氨基酸改变为 p.His583Tyr(第 583 位组氨酸被酪氨酸取代)。

1.2 *Apo B*

Apo B 基因位于染色体 2p24.1,该基因主要编码 LDL 中的载脂蛋白 B-100(ApoB-100),是与 *LDLR* 结合的主要配体,大约 9% FH 患者为该基因突变^[14]。*Apo B* 基因突变可导致 ApoB-100 的 *LDLR* 结合域发生改变,导致载有脂质的 LDL 无法与肝细胞膜表面的 *LDLR* 正确结合,从而导致血中 LDL 清除减少,血 LDL-C 浓度升高^[16]。

截至 2020 年 9 月,LOVD 数据库共记录有全球 1148 个 *Apo B* 基因突变的相关文献报道,涉及 958 个 *Apo B* 突变位点,且有 759 种突变仅见一次报道。在 *Apo B* 突变中,约 90% 为碱基置换突变,8% 为缺失突变,2% 为插入及复制突变。

FH 人群中 *Apo B* 主要突变形式有: c.10579C>T、c.10580G>A、c.10913G>A、c.7696G>A、c.5741A>

G、c.13444A>G、c.4838G>C、c.12382G>A、c.10294C>G、c.3383G>A、c.293C>T 等。

亚洲人群中 *Apo B* 突变的主要形式为 p.Arg3527Trp。1950~2019 年,中国大陆、中国香港与中国澳门地区 FH 人群共报道 47 个 *Apo B* 突变,其突变形式有: c.10579C>T、c.1594C>T、c.6110T>C、c.7223C>T、c.8267G>T、c.8462C>T、c.889C>T、c.9164A>G、c.2870T>C、c.10748A>T、c.581C>T、c.11052A>T、c.11585T>C,其中以 c.10579C>T 及 c.11585T>C 突变较为常见^[12,17~21];中国台湾地区共报道 58 个 *Apo B* 突变,较常见的突变形式有 c.10707C>T、c.10579C>T、c.10828 C>T^[22~24]。

1.3 *PCSK9*

PCSK9 基因位于染色体 1p32.3,有 12 个外显子,属于前蛋白转换酶家族^[10],大约 2% FH 患者为该基因突变^[16]。*PCSK9* 可与肝细胞表面 *LDLR* 的表皮生长因子 A(epidermal growth factor-A, EGF-A)结构域结合,通过增加 *LDLR* 内吞和溶酶体降解作用来减少肝脏 LDL-C 的吸收,进而导致血 LDL-C 升高^[25]。

截至 2020 年 9 月,LOVD 数据库共记录有全球 286 个 *PCSK9* 基因突变的相关文献报道,涉及 258 个 *PCSK9* 突变位点,且有 233 种突变仅见一次报道。在 *PCSK9* 突变中,约 87% 为碱基置换突变,8% 为缺失突变,其余为插入突变、复制突变。

根据突变对 *PCSK9* 功能的影响,可分为功能获得型和功能缺失型突变两种,前者导致胆固醇水平升高,FH 人群中 *PCSK9* 主要突变形式有: c.1487G>A、c.1120G>T、c.10G>A、c.94G>A、c.1486C>T、c.1405C>T、c.658G>A、c.277C>T、c.7454A>G 等^[26]。

亚洲人群中最常见的突变为 c.94G>A;中国 FH 人群中 *PCSK9* 主要的突变形式有: c.277C>T、c.1792G>A、c.10G>A、c.644G>A、c.626C>T、c.63-65insCTG、c.287G>T、c.313C>T、c.918G>T 等,研究表明 c.287G>T 及 c.313C>T 错义突变在中国 FH 人群中最为常见^[19]。

1.4 *LDLRAP1*

LDLRAP1 基因位于染色体 1p36.11,由 9 个外显子组成。该基因编码 308 个氨基酸,*LDLRAP1* 与 *LDLR* 可结合成 LDL-LDLR 复合物进行内吞并转运

到胞内^[27]。*LDLRAP1* 突变导致 *LDLRAP1* 蛋白的分子缺陷, 严重减少 LDL-C 摄取, 从而降低 LDL-C 的代谢。

截至 2020 年 9 月, 据 LOVD 数据库, 全球共有 88 个 *LDLRAP1* 基因突变的相关文献报道, 涉及 86 个 *LDLRAP1* 突变位点, 且有 84 种突变仅见一次报道。在 *LDLRAP1* 突变中, 约 91% 为碱基置换突变, 6% 为缺失突变, 3% 为复制突变。

LDLRAP1 主要突变形式有: c.396C>T、c.654A>G、c.65G>A、c.71dup、c.71G>T、c.223G>A、c.284G>A、c.397G>A、c.406C>T、c.413A>G、c.423C>T 等。

1.5 *EPHX2*

EPHX2 基因位于染色体 8p21.2-p21.1, 包含 19 个外显子, 编码 555 个氨基酸, 是 α/β -水解酶家族成员^[28]。*EPHX2* 广泛存在于哺乳动物组织中, 在自然界中其 N 端磷酸酶结构域及 C 端水解酶结构域以二聚体形式稳定存在^[29]。其中 N 端具有去磷酸化作用可调节胆固醇水平和信号传递, 而 C 端可催化花生四烯酸类环氧化物(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)水解产生二醇类物质^[30]。通过 EETs 和其他脂质介质的代谢, 可溶性环氧化物水解酶在高血压、心脏肥大、动脉硬化、脑和心脏缺血/再灌注损伤等多种疾病中发挥作用。*EPHX2* 突变降低细胞 LDLR 结合及内吞能力, 从而使得血 LDL-C 浓度升高^[28]。

截至 2020 年 9 月, 根据 LOVD 数据库, 全球共有 6 个 *EPHX2* 基因突变的相关文献报道, 涉及 6 个 *EPHX2* 突变位点, 均仅见一次报道。在 *EPHX2* 突变中, 约 66.7% 为碱基置换突变, 33.3% 为缺失突变。

EPHX2 主要突变形式有: c.-86G>C、c.-5G>A、c.230G>A、c.313A>G、c.502-19A>G、c.577-3C>T。

1.6 *GHR*

GHR 基因位于染色体 5p13.1-p12, 包含 10 个外显子, 编码 620 个氨基酸, 是属于细胞因子受体超家族的单一跨膜糖蛋白^[31]。生长激素与跨膜受体 *GHR* 结合, 激活的 *GHR* 通过细胞内信号转导途径介导细胞反应, 导致胰岛素样生长因子的合成和分泌。*GHR* 突变可导致莱伦氏综合征, 临床表现有生长迟缓、骨龄延迟、马鞍鼻、声音音调高亢、男性生殖器较小、骨质疏松、肌肉发育不良、运动能力

发展迟缓等。代谢特点是空腹低血糖, 至少 50% 的婴儿和儿童有过明显的低血糖症状, 另可伴有血 LDL-C 水平升高。有研究表明, *GHR* 突变导致 *GH* 上调肝脏 *LDLR* mRNA 表达、加速 LDL-C 分解代谢和降低组织的脂质含量刺激 LDL-C 清除等作用减弱^[32]。

截至 2020 年 9 月, 据 LOVD 数据库, 全球共有 140 个 *GHR* 基因突变的相关文献报道, 涉及 78 个 *GHR* 突变位点, 且有 39 种突变仅见一次报道。在 *GHR* 突变中, 约 86% 为碱基置换突变, 9% 为缺失突变, 其余为插入突变、复制突变。

GHR 主要突变形式有: c.181C>T、c.558A>G、c.703C>T、c.1483C>A、c.1735C>A 等。

1.7 *Apo E*

Apo E 基因位于染色体 19q13.32, 编码 317 个氨基酸的 *Apo E* 前体, 18 个氨基酸的信号肽裂解和糖基化后, 成熟的 *Apo E* 以 299 个氨基酸的蛋白质分泌^[33]。*Apo E* 作为脂蛋白的结构蛋白, 构成脂蛋白的外层, 主要分布于极低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、乳糜微粒中, 作为 *LDLR* 家族的配体, 调节脂质代谢等多种生物学反应。

截至 2020 年 9 月, 据 LOVD 数据库, 全球共有 240 个 *Apo E* 基因突变的相关文献报道, 涉及 88 个 *Apo E* 突变位点, 且有 72 种突变仅见一次报道。在 *Apo E* 突变中, 约 86% 为碱基置换突变, 9% 为缺失突变, 其余为插入突变、复制突变。

Apo E 主要突变形式有: c.388T>C、c.526C>T、c.942C>T、c.90C>G、c.149G>A 等。

2 研究趋势

2.1 致病机制与疾病治疗为 FH 研究热点

在 Web of Science 核心合集数据库中¹检索 FH

¹ 检索时间: 2021-03-16, 数据库更新时间: 2021-03-15, 文献类型: Article+Review, 在主题中检索, 检索式为: TS = ("familial hypercholesterolemia" or "Familial hypercholesterolaemia" or "familial hyperbetalipoproteinaemia" or "familial hypercholesteremia" or "Fredrickson type IIa hyperlipoproteinemia" or "Fredrickson type IIa lipidaemia" or "Hyperlipoproteinemia type IIA" or "Type II Hyperlipidemia")

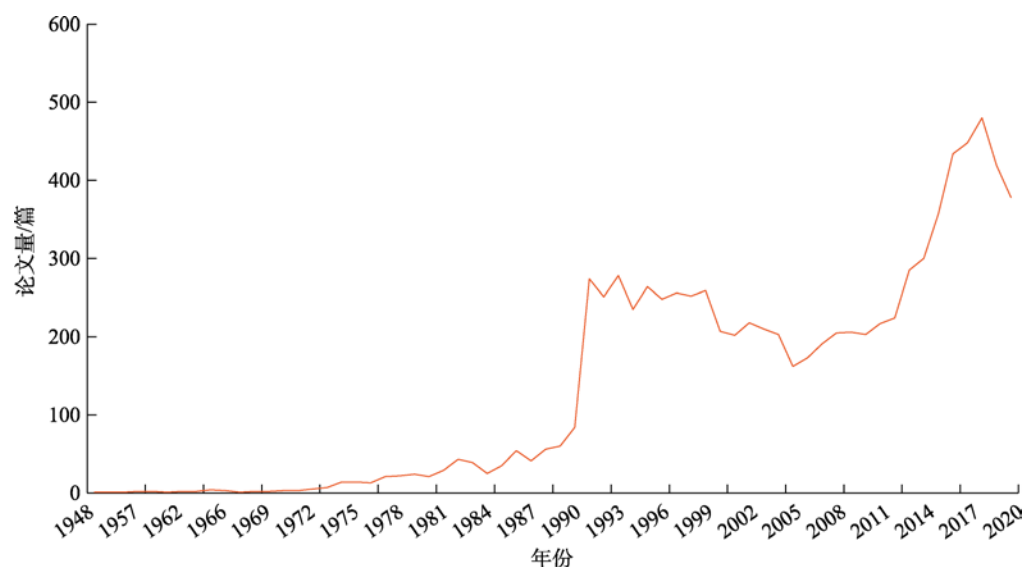


图 1 FH 论文年度趋势

Fig. 1 Trend of publications on FH

相关论文, 得到论文 8676 篇(截至 2020 年)。选取 2016~2020 年的 2159 篇论文对研究热点、主要国家/地区进行分析。

Web of Science 核心合集数据库收录的最早的 FH 相关论文始于 1948 年。1974 年, Brown 等^[34]在 *Science* 杂志上首次发文报道了 *LDLR* 基因突变可导致 FH, 推动了 FH 相关发病机制的研究(图 1), Brown 也因此获得了 1985 年的诺贝尔生理学及医学奖。2003 年, Abifadel 等^[10]通过对 *PCSK9* 基因的 12 个外显子进行测序, 首先报道了 *PCSK9* 新的基因突变位点, 揭示了一种新的致 FH 机制, 促进了 FH 领域研究的发展。

在论文发表方面, 2016~2020 年, FH 领域发文量排名前 10 位国家/地区分别为: 美国、英国、意大利、加拿大、中国、荷兰、澳大利亚、德国、法国、日本。从年度趋势来看, 2016~2019 年中国论文发表量不断增长, 随着发文量上升, 于 2019 年超过英国、意大利等居第二位, 而 2020 年发文量较 2019 年出现一定程度下降。使用 VOSviewer 软件进行关键词聚类分析, 可以看出, FH 的研究重点主要围绕基因表达与疾病发生、流行病学研究、临床试验与治疗、未成年人家族性高胆固醇血症疾病发生等四方面展开(图 2)。

(1) 基因表达与疾病发生(红色): 包括 *LDLR*、*PCSK9*、*Apo B*、*LDLRAP1* 等致病基因的表达、变

异与疾病的关系及相关诊断方式、技术等。

(2) 流行病学研究(绿色): 主要对 FH 等心血管疾病的发病率、危险因素、临床症状、预防与控制等展开研究。

(3) 临床试验与治疗(蓝色): 主要包括 FH 的 *LDLR*、*PCSK9*、*Apo B*、*LDLRAP1* 等主要致病基因抑制剂的临床试验及相关抗体、药物的制备等。

(4) 未成年人家族性高胆固醇血症疾病发生(黄色): 主要对青少年、儿童等未成年人 FH 等心血管疾病发生、治疗及防控手段进行研究。

2.2 诊断治疗成为 FH 专利技术研发重点

在 Incopat 数据²中检索 FH 相关专利, 共得到相关专利 541 件, 并对这些专利进行深入分析。

FH 领域公开专利最早可追溯到 2002 年, 2002~2004 年, 专利申请数有较大程度增长, 到 2014 年, 申请与公开专利数量均呈波动下降趋势。2014~2018 年, FH 相关专利申请与公开数量上升; 2018 年后专利公开数量呈波动上升趋势(图 3)。

对 FH 专利主题词进行聚类分析, 主要可分以下四类。

(1) FH 基因疗法及他汀类药物降脂活性剂研究: 涉及 *ANGPTL8* 抑制剂、*ANGPTL3* 抑制剂、内

²检索日期: 2021-01-08

皮脂肪酶抑制剂、PCSK9 抑制剂等药物研发及 FH 的基因疗法研究。

(2) FH 他汀类药物研发与应用: 主要包括瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀等 HMG-CoA 还原酶抑制剂类药物的研究。

(3) FH 检测/诊断/预后方法研究: 主要涉及 *LDLR*、*Apo B*、*PCSK9* 基因突变检测方法与试剂盒开发及 FH 易感性相关 SNP 位点的引物、检测方法研究、FH 的体外诊断方法、饮食辅助疗法预后等研究。

(4) FH 片剂/胶囊剂/粉剂药物制备方法与优化: 主要为辛伐他汀胶囊剂、匹伐他汀钙片剂、考来替兰分散片、奥美沙坦酯/瑞舒伐他汀复方制剂、阿托伐他汀钙化合物等药物制备及优化(如添加碱性金属增强稳定性)方法研究。

对 FH 领域全球 Top5 专利权人(美国再生元制药、美国宾夕法尼亚大学、英国/瑞典阿斯利康、美国默克、美国德克萨斯大学)的专利布局进行分析, 前 5 专利权人申请的专利集中在 FH 检测、诊断及治疗方面, 又各有侧重。再生元制药申请的专利主要围绕 PCSK9 抑制剂、ANGPTL8 抑制剂、ANGPTL3 抑制剂等药物的研发; 宾夕法尼亚大学重点围绕 FH 诊断及 *LDLR*、*Apo B*、*PCSK9* 基因突变检测方法进行布局; 阿斯利康与默克专利布局主要集中在瑞舒伐他汀等他汀类药物研发应用方面; 德克萨斯大学则主要围绕 FH 的检测方法进行布局。

3 治疗进展

由于 FH 患者出生后即处于高 LDL-C 水平暴露状态, 其罹患动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险明显增高。因此尽早开展级联筛查, 早期诊断和早期治疗是改善 FH 患者临床预后的重要措施。我国 FH 患者的治疗目标如下: 合并与不合并 ASCVD 的成人 FH 患者血 LDL-C 的目标值分别为 <1.8 mmol/L (70 mg/dL) 和 <2.6 mmol/L (100 mg/dL); 儿童 FH 患者血 LDL-C 的目标值 <3.4 mmol/L (130 mg/dL)。若难以达到上述目标值, 建议至少将血清 LDL-C 水平降低 50%^[13]。

目前针对 FH 患者的降脂治疗的主要方式包括改善生活方式、药物干预治疗、脂蛋白血浆置换及

肝脏移植等。

3.1 改善生活方式

健康科学的生活方式是 FH 治疗的基础措施, 鼓励患者戒烟, 坚持低饱和脂肪酸、低胆固醇饮食。控制体重, 建议患者积极参加体育锻炼(在体育活动开始之前仔细评估心血管风险)^[13]。

3.2 药物干预治疗

FH 诊断后应立即启动降胆固醇药物治疗^[13]。

3.2.1 全球已有 12 个 FH 药物上市

在 Cortellis 数据库³中检索 FH 相关药物, 共获得有效药物 23 种(包括已上市、已注册、预注册、临床 3 期、临床 2 期、临床 1 期、临床阶段、发现阶段等药物)。

其中, 已上市药物 12 种, 分别为: 米泊美生(mipomersen)、依折麦布-瑞舒伐他汀钙片(ezetimibe-rosuvastatin calcium)、依折麦布-阿托伐他汀(ezetimibe-atorvastatin)、依折麦布-辛伐他汀(ezetimibe-simvastatin)、依洛尤单抗(evolocumab)、匹伐他汀(pitavastatin)、依折麦布(ezetimibe)、氟伐他汀(口服, 缓释型)(fluvastatin, oral, extended-release)、阿托伐他汀(atorvastatin)、阿利珠单抗(alirocumab)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、洛美他派(lomitapide); 处于临床 3 期的药物有 2 种, 分别为 LIB-003、resmetirom。

3.2.2 HMG-CoA 还原酶和 PCSK9 等为 FH 药物主要靶标

目前, 治疗 FH 的药物主要是他汀类, 可联合胆固醇吸收抑制剂或胆汁酸螯合剂, 降低 LDL-C 水平。多种新型降胆固醇药物已被批准用于 FH 的治疗, 包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂(7 个)、PCSK9 抑制剂(5 个)、白细胞介素-1 β 受体抑制剂(2 个)、尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 抑制剂(2 个)、微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)抑制剂(1 个)、Apo B 合成抑制剂等(1 个)、血管生成素样 3 (angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)抑制剂(1 个)等, 其主要作用见表 1。

³ 检索日期: 2021-01-25

表 1 不同类别药物在降 LDL-C 或抗炎方面的作用

Table 1 Effects of different kinds of drugs on reducing LDL-C or anti inflammation

药物类别	名称	作用机制	参考文献
HMG-CoA 还原酶抑制剂	瑞舒伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀等	通过增强胆固醇调节元件结合蛋白 2 激活,上调 LDLR 表达,促进对血液中胆固醇的吸收,降低血液中的 LDL-C 水平	[35]
尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 抑制剂	依折麦布	作用于小肠绒毛刷状缘,通过抑制胆固醇转运蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1,选择性地抑制肠道对胆固醇的吸收,减少肝胆固醇储备,上调肝细胞表面 LDLR,从而增加对血 LDL-C 的清除,且不影响肠道对其他脂质的吸收	[36]
胆汁酸螯合剂	考来烯胺、考来替泊	胆酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂,可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收,促进肝细胞内胆固醇向胆汁酸转化并上调 LDLR 的表达,从而降低血 LDL-C 水平	[16]
PCSK9 抑制剂	依洛尤单抗	直接阻止循环中 PCSK9 与 LDLR 相结合,减少 PCSK9 介导的 LDLR 的分解,加强其对 LDL-C 的清除能力	[37]
MTTP 抑制剂	洛美他派	直接抑制 MTTP 活性,抑制甘油三酯向 Apo B 的转运,减少极低密度脂蛋白的合成,从而降低血 LDL-C 的水平	[38]
Apo B 合成抑制剂	米泊美生	可与 Apo B mRNA 结合并抑制其翻译从而减少载脂蛋白 Apo B 合成的反义寡核苷酸,降低血 LDL-C 的水平	[38]
ANGPTL3 抑制剂	依维苏单抗	可独立于 LDLR 降低 LDL-C 水平,并可降低发生心血管事件的风险	[39]
白细胞介素-1 β 配体抑制剂	卡那津单抗	抗炎作用,抑制白细胞介素 6 信号通路,可降低发生心血管事件的风险	[40]

他汀类药物是治疗 FH 的一线药物。LDLR 具有 50%以上功能的 HeFH 患者对他汀类药物反应良好,但 HoFH 患者对他汀反应较差。治疗效果可能与种族有关,中国患者接受常规剂量他汀类药物治疗反应不佳,对大剂量他汀类药物的耐受性普遍差于西方人^[41]。

FH 患者除他汀类药物治疗外,还应给予降脂药物,包括依折麦布、胆酸螯合剂、烟酸、洛美他派、米泊美生、PCSK9 抑制剂等。但目前洛美他派及米泊美生在中国暂未上市,国内获批上市的药物只有他汀类、依折麦布、PCSK9 抑制剂和烟酸。其他药物缺乏针对中国人群的安全性和有效性数据,在上市前仍处于研发或 II 期和 III 期临床试验阶段^[9]。此外,当烟酸和他汀类药物一起服用时,肌肉毒性的风险会增加。因此,大多数中国 FH 患者使用他汀类药物联合依折麦布降低血脂水平^[42]。研究表明,近年来开发的新型治疗药物 PCSK9 抑制剂与他汀类药物联合依折麦布可以更好地降低 LDL-C 水平^[43]。2018 年 8 月,依洛尤单抗成为国内首个用于治疗 HoFH 成人或 12 岁以上青少年的 PCSK9 抑制剂,从而推动了中国 FH 患者治疗新方法的开发,为患者带来希望^[9]。

3.2.3 默克、拜耳、诺华等大型制药企业引领 FH 药物研发

FH 领域在研药物数量最多的为美国默克,有 3 个,分别为依折麦布-瑞舒伐他汀钙片、依折麦布-辛伐他汀、依折麦布,均已上市,主要为 HMG-CoA 还原酶抑制剂及尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 抑制剂类药物;其次为德国拜耳 2 个(依折麦布-阿伐他汀、依折麦布-瑞舒伐他汀钙片,均已上市)、美国诺华制药 2 个(其中,氟伐他汀(口服,缓释型)已上市)、美国再生元制药 2 个(其中,阿利珠单抗已上市)、日本安斯泰来制药 1 个(依洛尤单抗,已上市)等。

3.3 脂蛋白血浆置换

若患者药物联合治疗效果欠佳,可考虑脂蛋白血浆置换。血浆置换为有创治疗且费用昂贵,需每 1~2 周进行 1 次维持治疗^[44],主要适用于 HoFH 患者,对伴有冠心病的高危 HeFH 患者或对他汀类药物不耐受或药物治疗下血 LDL-C 水平仍较高的 HeFH 患者。有研究表明,脂蛋白血浆置换后,LDL-C 和 Lp(a)水平可显著降低 50%~70%^[45]。脂蛋白血浆置换与降脂药物联合使用,可能会进一步改善血脂

水平,降低心血管风险;最常见的不良反应是轻度至重度低血压和恶心^[45]。

3.4 肝脏移植

肝脏作为清除血胆固醇的主要器官,约 80%的 LDLR 位于肝细胞中,肝移植成为可选治疗方案^[46]。通过肝移植纠正肝细胞上 LDLR、PCSK9、Apo B 等基因的分子缺陷,虽然可以降低 LDL-C 水平,但由于移植后手术并发症和死亡率高以及供体匮乏等因素,难以作为主要的 FH 治疗手段^[13]。

4 结语与展望

近年来, FH 的发病率逐年上升,且有年轻化的趋势, FH 的就医率及 FH 的社会认知度处于较低水平。中国 FH 患者人数预计将达到 276 万~691 万,但诊治率不足 1%,从而导致高血脂患者早期心血管事件的发生极高。但对于 FH 并发冠心病患者,未治疗率也高达 20.6%,即便经低、中、高强度降脂治疗(治疗率分别为 6.0%、68.3%、5.0%),患者的 LDL-C 水平也均未达到 ≤ 2.6 mmol/L^[47]。

在 FH 患者治疗方面,国内外指南推荐使用他汀类药物,而他汀可能存在不耐受以及肌痛、痉挛、肌酸激酶升高等药物相关肌肉症状,临床迫切需要一种安全性好且能有效降低 LDL-C 水平的新药物及新疗法。随着基因检测与基因编辑技术、精准医学和个性化医疗的发展,大数据与人工智能在医疗中的广泛应用, FH 领域将进一步快速发展。随着对 LDLR、Apo B、PCSK9、LDLRAP1 等主要致 FH 基因及 EPHX2、GHR、Apo E 等新发现致病基因的研究,相应突变基因靶向药将拥有巨大市场。如大量研究证明, PCSK9 单克隆抗体不仅能够降低 FH 患者 LDL-C 水平、耐受性良好,且具有额外的心血管获益,可作为我国 FH 患者治疗新选择,助力我国 FH 的防治。

值得注意的是,由于 FH 治疗方案的信息大多来自国外研究,迫切需要国内 FH 患者的临床研究数据,以便在国家层面进一步开展治疗。此外,中国 FH 儿童长期服用降脂药物的安全性和耐受性仍需进一步关注。

同时,优化 FH 的诊疗及随访体系,未来可建立 FH 患者国家电子档案数据库,与各临床医疗中心的电子病历系统对接,对早期筛查、整合与分析患者信息、指导治疗方案、评估治疗效果、实现长期监管、进一步制定适合中国 FH 患者的诊断标准及治疗方案、改善 FH 患者远期预后具有重要意义,甚至可为国内外专家的沟通与交流提供支持。同时,在中国人群中开展 FH 新致病基因的筛选,也具有重要临床与科研价值。

通过健康教育、饮食控制、改善生活方式以及有规律的运动,可有效调节机体脂质以及脂蛋白代谢,实现对 FH 及相关心脑血管疾病的早期防治。通过基因诊断,可实现 FH 的早发现、早诊断,未来可结合基因编辑个体化医疗,有望治愈越来越多的罕见病,大幅度提高患者的生活质量。

附录:

附加材料详见文章电子版 www.chinagene.cn。

参考文献(References):

- [1] Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstol K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J*, 2016, 37(17): 1398–1405. [DOI]
- [2] Li S, Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, Gao Y, Qing P, Li XL, Sun J, Liu G, Dong Q, Xu RX, Cui CJ, Li JJ. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1344–1352. [DOI]
- [3] Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17093. [DOI]
- [4] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated

- in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013, 34(45): 3478–3490a. [DOI]
- [5] Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, McCrindle B, Raal F, Rader D, Santos RD, Lopes-Virella M, Watts GF, Wierzbicki AS, American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American heart Association. *Circulation*, 2015, 132(22): 2167–2192. [DOI]
- [6] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2146–2157. [DOI]
- [7] Ding YM, Ding YN, Sun WQ, Liu JG. Talking about chronic disease management from the diagnosis and treatment status of patients with familial hypercholesterolemia in China. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(17): 3803–3807. 丁雅明, 丁亚娜, 孙婉琴, 刘建根. 从中国家族性高胆固醇血症患者的诊断及治疗现状谈慢病管理. 中国老年学杂志, 2020, 40(17): 3803–3807. [DOI]
- [8] Teng HB, Gao Y, Guo YL, Wu CQ, Zhang HB, Zheng X, Lu JP, Li Y, Qiao SB, Liu JM. Detection rate and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia among Chinese patients with coronary artery disease. *Chin Circul J*, 2021, 36(5): 444–450. 滕浩波, 高岩, 郭远林, 吴超群, 张海波, 郑昕, 路甲鹏, 李艳, 乔树宾, 刘佳敏. 我国成人冠心病患者中家族性高胆固醇血症检出率及治疗现状. 中国循环杂志, 2021, 36(5): 444–450. [DOI]
- [9] Chen PP, Chen X, Zhang SY. Current Status of Familial Hypercholesterolemia in China: A Need for Patient FH Registry Systems. *Front Physiol*, 2019, 10: 280. [DOI]
- [10] Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154–156. [DOI]
- [11] Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001, 292(5520): 1394–1398. [DOI]
- [12] Zhu CG, Li S, Wang ZF, Yin KL, Wu NQ, Guo YL, Gao Y, Li XL, Qing P, Liu G, Dong Q, Zhou Z, Li JJ. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Case series from the national lipid clinics and literature review. *IJC Met & Endocr*, 2017, 14: 75–80. [DOI]
- [13] Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Working Group of Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese expert consensus on screening, diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(2): 99–103. 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 99–103. [DOI]
- [14] Peng J, Wu X, Wang SL, Zhang S, Wang XM, Liu ZS, Hong J, Ye PC, Lin J. Familial hypercholesterolemia in China half a century: a review of published literature. *Atheroscler Suppl*, 2019, 36: 12–18. [DOI]
- [15] Mahdieh N, Heshmatzad K, Rabbani B. A systematic review of LDLR, PCSK9, and APOB variants in Asia. *Atherosclerosis*, 2020, 305: 50–57. [DOI]
- [16] van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*, 2011, 123(11): 1167–1173. [DOI]
- [17] Cao YX, Wu NQ, Sun D, Liu HH, Jin JL, Li S, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Dong QT, Liu G, Dong Q, Li JJ. Application of expanded genetic analysis in the diagnosis of familial hypercholesterolemia in patients with very

- early-onset coronary artery disease. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 345. [DOI]
- [18] Du R, Fan LL, Lin MJ, He ZJ, Huang H, Chen YQ, Li JJ, Xia K, Zhao SP, Xiang R. Mutation detection in Chinese patients with familial hypercholesterolemia. *Springerplus*, 2016, 5(1): 2095. [DOI]
- [19] Xiang R, Fan LL, Lin MJ, Li JJ, Shi XY, Jin JY, Liu YX, Chen YQ, Xia K, Zhao SP. The genetic spectrum of familial hypercholesterolemia in the central south region of China. *Atherosclerosis*, 2017, 258, 84–88. [DOI]
- [20] Teng YN, Pan JP, Chou SC, Tai DY, Lee-Chen GJ. Familial defective apolipoprotein B-100: detection and haplotype analysis of the Arg(3500)Gln mutation in hyperlipidemic Chinese. *Atherosclerosis*, 2000, 152(2): 385–390. [DOI]
- [21] Lee C, Cui YX, Song JX, Li SF, Zhang F, Wu MY, Li L, Hu D, Chen H. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 95. [DOI]
- [22] Chiou KR, Charng MJ, Chang HM. Array-based resequencing for mutations causing familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 383–389. [DOI]
- [23] Yang KC, Su YN, Shew JY, Yang KY, Tseng WK, Wu CC, Lee YT. LDLR and ApoB are major genetic causes of autosomal dominant hypercholesterolemia in a Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106(10): 799–807. [DOI]
- [24] Chiou KR, Charng MJ. Common mutations of familial hypercholesterolemia patients in Taiwan: characteristics and implications of migrations from southeast China. *Gene*, 2012, 498(1): 100–106. [DOI]
- [25] Stoekenbroek RM, Kastelein JJP. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: from genetics to clinical trials. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(3): 269–275. [DOI]
- [26] Guo QY, Feng XX, Zhou YJ. PCSK9 variants in familial hypercholesterolemia: a comprehensive synopsis. *Front Genet*, 2020, 11: 1020. [DOI]
- [27] Shaik NA, Al-Qahtani F, Nasser K, Jamil K, Alrayes NM, Elango R, Awan ZA, Banaganapalli B. Molecular insights into the coding region mutations of low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) linked to familial hypercholesterolemia. *J Gene Med*, 2020, 22(6): e3176. [DOI]
- [28] Tang L. Screening of novel pathogenic genes of familial hypercholesterolemia and effect of soluble epoxide hydrolase gene mutant on the function of LDLR [Dissertation]. Huazhong University of Science and Technology, 2016.
- 唐玲. 家族性高胆固醇血症患者新致病基因筛查及可溶性环氧化物水解酶基因突变体对细胞 LDLR 功能的影响[学位论文]. 华中科技大学, 2016. [DOI]
- [29] Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: gene structure, expression and deletion. *Gene*, 2013, 526(2): 61–74. [DOI]
- [30] El-Sherbeni AA, El-Kadi AOS. The role of epoxide hydrolases in health and disease. *Arch Toxicol*, 2014, 88(11): 2013–2032. [DOI]
- [31] Yang SM, Ke XA, Liang HT, Li R, Zhu HJ. Case report: a clinical and genetic analysis of childhood growth hormone deficiency with familial hypercholesterolemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 691490. [DOI]
- [32] Parini P, Angelin B, Lobie PE, Norstedt G, Rudling M. Growth hormone specifically stimulates the expression of low density lipoprotein receptors in human hepatoma cells. *Endocrinology*, 1995, 136(9): 3767–3773. [DOI]
- [33] Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021, 328: 11–22. [DOI]
- [34] Brown MS, Goldstein JL. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. *Science*, 1974, 185(4145): 61–63. [DOI]
- [35] Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3): 252–260. [DOI]
- [36] Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 1023–1037. [DOI]
- [37] Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 238. [DOI]
- [38] Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJG, Yamashita S, International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus

- statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 850–861. [DOI]
- [39] Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 296–297. [DOI]
- [40] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119–1131. [DOI]
- [41] Joint committee issued Chinese guideline for the management of dyslipidemia. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults. *Chin Circul J*, 2016, 31(10): 937–950.
中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版). 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937–950. [DOI]
- [42] Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl*, 2015, 18: 16–20. [DOI]
- [43] Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC. 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: a report of the American college of cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 92–125. [DOI]
- [44] Zhao L, Wen J, Guo YL. Research progress of liver transplantation for patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Chin J Arteriosclerosis*, 2021, 29(4): 353–358.
赵量, 温军, 郭远林. 肝脏移植治疗纯合型家族性高胆固醇血症的研究进展. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 353–358. [DOI]
- [45] Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, De Silvestro G, Soran H, Van Lennep JR, Pisciotta L, Klör HU, Widhalm K, Moriarty PM, MIGHTY MEDIC Multinational Society. Toward an international consensus-integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 858–871.e3. [DOI]
- [46] Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, Gokkaya Z, Dayangac M, Yuzer Y, Oezcelik A. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia: the only curative treatment. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(8): 1060–1064. [DOI]
- [47] Li JJ, Li S, Zhu CG, Wu NQ, Zhang Y, Guo YL, Gao Y, Li XL, Qing P, Cui CJ, Xu RX, Jiang ZW, Sun J, Liu G, Dong Q. Familial hypercholesterolemia phenotype in Chinese patients undergoing coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 570–579. [DOI]

(责任编辑: 孟卓贤)

附加材料:

附表 1 中国 FH 患者 *LDLR* 基因突变的致病位点总结

Supplementary Table 1 Summary of the mutation gene loci of previously reported Chinese patients with *LDLR* mutations

一般情况			治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间	
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心 病	黄色 瘤	角膜 弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变		氨基酸突变
1	男	6	天津	6.88	5.25				纯合子	c. 611G>A	p.Cys204Tyr	2020 ^[1]
2	男	7	陕西	21.24	15.51		+		纯合子	c.418G>A	p.Glu140Lys	2020 ^[2]
3	198/ 110	48.3±11.2		11.06 ± 1.58	8.41 ± 1.39					c.12G>A	p.Trp4*	2020 ^[3]
										c.17G>A	p.Trp6*	
										c.81C>A	p.Cys27*	
										c.97C>T	p.Gln33*	
										c.138C>A	p.Cys46*	
										c.224G>A	p.Cys75Tyr	
										c.268G>A	p.Asp90Asn	
										c.285C>A	p.Cys95*	
										c.301G>A	p.Glu101Lys	
										c.327C>A	p.Cys109*	
										c.400T>C	p.Cys134Arg	
										c.418G>T	p.Glu140*	
										c.510delC	p.Asp170fs	
										c.622G>A	p.Glu208Lys	
										c.682G>T	p.Glu228*	
										c.718G>A	p.Glu240Lys	
										c.769C>T	p.Arg257Trp	
										c.974G>A	p.Cys325Tyr	
										c.1135T>C	p.Cys379Arg	
										c.1206delC	p.Phe402fs	
										c.1222G>A	p.Glu408Lys	
										c.1285G>A	p.Val429Met	
										c.1448G>A	p.Trp483*	
										c.1474G>A	p.Asp492Asn	
										c.1538delG	p.Arg513fs	
c.1567G>A	p.Val523Met											
c.1599G>A	p.Trp533*											
c.1618G>A	p.Ala540Thr											
c.1633G>C	p.Gly545Arg											
c.1747C>T	p.His583Tyr											

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
										c.1765G>A	p.Asp589Asn	
										c.1864G>T	p.Asp622Tyr	
										c.1879G>A	p.Ala627Thr	
										c.1948delG	p.Glu650fs	
										c.2054C>T	p.Pro685Leu	
										c.2389G>A	p.Val797Met	
										c.2439G>A	p.Trp813*	
										c.10579C>T	p.Arg3527Trp	
										c.1336C>T	p.Arg446*	
										c.461G>A	p.Arg154His	
4	男	30		22.31	12.25	+			纯合子	c.1470G>A	p.Trp469*	2019 ^[4]
5	男	35	海南	9.96	7.44					c.986G>A	p.Cys329Tyr	2019 ^[5]
6	37/188	46.64±7.21			4.86	225				c.241C > T	p.Arg81Cys	2019 ^[6]
					3.89					c.292G > A	p.Gly98Ser	
					8.00					c.1525A > G	p.Lys509Glu	
					7.25					c.1691A > G	p.Asn564Ser	
					5.72					c.1867A > T	p.Ile623Phe	
					7.74					c.2054C > T	p.Pro685Leu	
7	1/9	44.80±6.36		5.04 (4.03-5.91)	3.39 (2.58-4.08)	+			杂合子	c.129G>C	p.Lys43Asn	2019 ^[7]
						+			杂合子	c.241C>T	p.Arg81Cys	
						+			杂合子	c.292G>A	p.Gly98Ser	
						+			杂合子	c.1525A>G	p.Ile509Glu	
						+			杂合子	c.1691A>G (2 人)	p.Ala564Ser	
						+			杂合子	c.1867A>T	p.Ile623Phe	
						+			杂合子	c.2054C>T (2 人)	p.Pro685Leu	
8	女	4	河北	16.4	15.06		+	+	复合杂合	c.727T>A, c.1003G>T	p.Cys243Ser, p.Gly335Cys	2019 ^[8]
9	女	52		8.10	5.02				杂合	c.1731G>A	p.Trp577*	2018 ^[9]
	男	22		8.20	4.86		+		杂合	c.1731G>A	p.Trp577*	
	女	45		9.40	4.93				杂合	c.2054C>T	p.Pro685Leu	
	男	27		18.30	11.60		+	+	杂合	c.1731G>A,c.2054C>T	p.Trp577*,p.Pro685Leu	
10	男	10		20.31	14.87		+		杂合子	c.724C>T,c.1747C>T	p.Gln242*,p.His583Tyr	2018 ^[10]
11	52/41	M: 50.2±11.9 F: 53.2±10.3	中国香港	M: 9.3±1.9 F: 9.7±2.3	M: 7.6±1.9 F: 7.8±2.2	M: 18 F: 20	M: 9 F: 8		纯合子	c.1474G>A	p.Asp492Asn	2018 ^[11]

续表

一般情况			治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间	
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变		氨基酸突变
12	女	16		20.15	13.16		+		复合杂合	c.28893T>G, deletions in exon 18	p.Cys377Gly,NA	2018 ^[12]
13	女	13		14.73	13.44		+		纯合子	c.655_c.660 delGGCCCC	p.219Ala_220Prodel	2018 ^[13]
14	男	12	北京	23.51	14.17		+	+	复合杂合	c.1129G>T, c.1268T>C	p.Cys365Gly, p.Ile402Thr	2018 ^[14]
15	女	8		7.6	5.37		+		杂合子	c.357delG	p.Gly119fs*86	2018 ^[15]
16	112/173 49 ± 12			7.03±2.53	5.22±2.12	233	28			c.285C > G	p.Cys95Trp	2018 ^[16]
										c.302A > T	p.Glu101Val	
										c.393delC	p.Asp131fs	
										c.524A > G	p.Asp175Gly	
										c.728G > A	p.Cys243Tyr	
										c.1206delC	p.Phe402fs	
										c.1934A > T	p.Asn645Ile	
										c.1448G > A	p.Trp483*	
										c.1879G > A	p.Ala627Thr	
										c.769C > T	p.Arg257Trp	
										c.1765G > A	p.Asp589Asn	
										c.1187-10G > A	NA	
										c.1747C > T	p.His583Tyr	
										c.1864G > T	p.Asp622Tyr	
17	28		中国台湾	9.03-12.05	6.47-9.67				杂合子	c.1186+2T>G(6 人)	NA	2018 ^[17]
			中国台湾	15.00	13.78				复合杂合	c.986G>A, c.1291G>A	p.Cys329Tyr p.Ala431Thr	
			中国台湾	8.30	6.05				杂合子	c.12G>A	p.Trp4*	
			中国台湾	9.03	7.08				杂合子	c.298G>A	p.Asp100Asn	
			中国台湾	12.77	9.44				杂合子	c.809G>A	p.Cys270Tyr	
			中国台湾	8.69-11.45	5.95-8.10				杂合子	c.986G>A(2 人)	p.Cys329Tyr	
			中国台湾	9.72	7.50				杂合子	c.1176C>A	p.Cys392*	
			中国台湾	11.43	9.31				杂合子	c.1216C>A	p.Arg406=	
			中国台湾	15.36	8.69				杂合子	c.1246C>T	p.Arg416Trp	
			中国台湾	11.53	9.30				杂合子	c.1322 T>C	p.Ile441Thr	
			中国台湾	9.67	6.75				杂合子	c.1432G>A	p.Gly478Arg	
			中国台湾	10.34	8.40				杂合子	c.1592 T>A	p.Met531Lys	
			中国台湾	8.87	6.80				杂合子	c.1952_1953del	p.Asp651fs	
			中国台湾	9.28	5.97				杂合子	c.2054C>T	p.Pro685Leu	
			中国台湾	9.18	5.95				杂合子	c.2205_2206insTT	p.Ala735fs	
			中国台湾	20.43	9.96				杂合子	c.2237delT	p.Val746fs	

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
18	女	23	北京	17.66	15.78		+		复合杂合	c.2390-2AbG, c.1687C>T	p.Pro563Ser	2017 ^[18]
	女	29	北京	13.38	11.16	+	+		复合杂合	c.292G>A, c.1864G>A	p.Gly98Ser, p.Asp622Asn	
19	男	52	山东	9.34	7.88		+	+		c.1885_1889delinsGATCATCAACC	p.Phe629_ser630delinsAspHisGlnPro	2017 ^[19]
	女	68	山东	9.79	7.59		+					
	女	48	山东	9.52	6.88		+					
	男	13	山东	10.45	8.46		+					
20	男	7	河南	19.79	13.93				复合杂合	c.97 C > T, c.890 A > C, c.892delA	p. Gln12*, p. Asn276Thr, p. Met277Trpfs*72	2017 ^[20]
	男	1	河南	24.83	17.80		+		复合杂合	c.292 G > A, c.971delG, c.1864 G > A	p. Gly77Ser, Gly303Alafs*46, Asp601Asn	p. p.
21	女	23	河南	19.0	16.7		+		纯合子	c.97C>T	p.Gln33*	2017 ^[21]
22	119/162	50.3±15.6		9.12±3.35	6.5±2.46	178	15			c.280G>A	p.Asp94Asn	2017 ^[22]
										c.327C>A	p.Cys109*	
										c.470G>A	p.Cys157Tyr	
										c.724G>A	p.Val242Met	
										c.1066T>G	p.Trp356Gly	
										c.1343T>C	p.Leu448Pro	
										c.1393G>A	p.Gly465Arg	
										c.1562C>A	p.Ser521Tyr	
										c.1522G>C	p.Gly508Arg	
										c.1810A>T	p.Lys604*	
23	115/104	31.15 ± 15.21		11.15 ± 3.96	8.32 ± 3.83	46	25			c.97C > T	p.Gln33*	2017 ^[23]
										c.268G > A	p.Asp90Asn	
										c.284G > C	p.Cys95Ser	
										c.485C > T	p.Pro162Leu	
										c.494G > A	p.Trp165*	
										c.530C > T	p.Ser177Leu	
										c.605T > C	p.Phe202Ser	
										c.682G > T	p.Glu228*	
										c.718G > A	p.Glu240Lys	
										c.760C > T	p.Gln254*	
										c.763T > C	p.Cys255Arg	
										c.796G > C	p.Asp266His	
										c.986G > A	p.Cys329Tyr	
										c.1048C > T	p.Arg350*	
										c.1132C > T	p.Gln378*	

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
										c.1253A>G	p.Glu418Gly	
										c.1258C>A	p.Trp419*	
										c.1448G>A	p.Trp483*	
										c.1747C>T	p.His583Tyr	
										c.1860G>A	p.Trp620*	
										c.1879G>A	p.Ala627Thr	
										c.1897C>T	p.Arg633Cys	
										c.1954delAT	p.Met652Glyfs*16	
										c.2030G>A	p.Cys677Tyr	
										c.2000delG	p.Cys667Leufs*6	
										c.2416insG	p.Val806Glyfs*11	
										c.1984dupA	p.Arg662Lysfs*7	
										c.2381_2382delTC	p.Leu794Profs*22	
										c.218T>G	p.Phe73Cys	
										c.516C>A	p.Asp172Glu	
										c.1279C>T	p.Arg427Trp	
										c.1601C>T	p.Thr534Ile	
										c.1720C>A	p.Arg574Ser	
24	10/10	14.8±8.8		16.1±2.9	13.2±2.4	3	20	17	复合杂合	c.1439C>T,c.1729T>G	p.Ala480Val,p.Trp577Gly	2016 ^[24]
										c.1864G>T	p.Asp622Tyr	
										c.1879G>A	p.Ala627Thr	
									复合杂合	c.611G>A,c.673delA	p.Cys204Tyr,p.Lys225Asnfs*40	
										c.691T>C	p.Cys231Arg	
										c.2054C>T	p.Pro685Leu	
									复合杂合	c.1448G>A,c.1363delC	p.Trp483*,p.Gln455Serfs*52	
										c.517T>C,c.1757C>A	p.Cys173Arg,p.Ser586*	
										c.428G>A,c.1744C>T	p.Cys143Tyr,p.Leu582Phe	
									复合杂合	c.1448G>A,c.1879G>A	p.Trp483*,p.Ala627Thr	
										c.1129T>G,c.1268T>C	p.Cys377Gly,p.Ile423Thr	
										c.818-2A>G,c.1448G>A	NA,p.Trp483*	
									复合杂合	c.1448G>A,c.2475C>G	p.Trp483*,p.Asn825Lys	
										c.1448G>A,c.1216C>A	p.Trp483*,p.Arg406Arg	
										c.514G>C,c.1723C>T	p.Asp172His,p.Leu575Phe	
									复合杂合	c.1246C>T,c.1747C>T	p.Arg416Trp,p.His583Tyr	

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
									复合杂合	c.1448G>A,c.2132G>A	p.Trp483*,p.Cys711Tyr	
									复合杂合	c.665G>T,c.2054C>T	p.Cys222Phe,p.Pro685Leu	
25	女	26	天津	12	9.8				纯合子	c.1864G>T	p.Asp601Tyr	2016 ^[25]
26	女	14	湖南	17.1	16.6				纯合子	c.516C>A	p.Asp172Glu	2016 ^[26]
	女	25	湖南	20.2	18.2		+		复合杂合	c.760C>T, c.1216C>A	p.Gln254*, p.Arg406=	
	女	31	湖南	18.5	16.5	+			复合杂合	c.1132C>T, c.1448G>A	p.Gln378*, p.Trp483*	
	女	16	安徽	20.3	18.4		+	+	纯合子	c.1448G>A	p.Trp483*	
27	男	8	安徽	15.9	13.9	+	+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.1879G>A	p.Trp483*, p.Ala627Thr	2016 ^[27]
	男	26	安徽	14.8	11.3	+	+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.1363delC	p.Trp483*, p.Gln455Serfs	
	女	6	辽宁	17.3	12.8	+	+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.2132G>T	p.Trp483*, p.Cys711Tyr	
	女	21	湖南	15.7	14.7		+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.2475C>G	p.Trp483*, p.Asn825Lys	
	男	12	安徽	17.0	11.6	+	+	+	纯合子	c.1448G>A	p.Trp483*	
	女	13	江苏	16.3	12.8	+	+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.818-2A>G	p.Trp483*, NA	
	女	22	四川	15.7	14.4		+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.418G.A	p.Trp483*, p.Glu140Lys	
	男	9	广西	16.1	12.6	+	+		复合杂合	c.1448G>A, c.1729T>G	p.Trp483*, p.Trp577Gly	
	男	2.5	安徽	20.0	18.4		+		复合杂合	c.1448G>A, c.760C>T	p.Trp483*, p.Gln254*	
	男	20	河北	16.0	15.4	+	+	+	复合杂合	c.1448G>A, c.1216C>A	p.Trp483*, p.Arg406=	
28	女	22	江苏	22.6	18.9	+			纯合子	c.632_634delACT	p.His211_Ser212delinsPro	2016 ^[28]
29	女	3	湖南		16.2		+		复合杂合	c.796G>C, c.1048C>T	p.Asp266His, p.Arg350*	2016 ^[29]
	男	8	湖南		15.0		+		复合杂合	c.1448G>A, c.1720C>A	p.Trp483*, p.Arg574Ser	
	男	3	湖南		19.2		+		纯合子	c.605T>C	p.Phe202Ser	
	女	3	湖南		19.8		+		复合杂合	c.2030G>A, c.1257C>A	p.Cys677Tyr, p.Tyr419*	
30	男	25	湖北	10.7#	8.7#	+	+		复合杂合	c.1879G>A, c.482T>C	p.Ala627Thr, p.Ile161Thr	2015 ^[30]
31	男	5	河南	21.2	19.8		+	+	纯合子	c.1187-10G>A	NA	2015 ^[31]
32	男	15	湖南	11.6#	10.3#	+	+		纯合子	c.298G>A	p.Asp100Asn	2015 ^[32]
33	女	22	陕西	11#	9.2#		+		复合杂合	c.400T>C, c.1246C>T	p.Cys134Arg, p.Arg416Trp	2015 ^[33]
34	男	32	湖南	9.9	9.0		+		纯合子	c.605T>C	p.Phe202Ser	2015 ^[34]
	男	12	湖南	19.0	16.4		+		纯合子	c.2030G>A	p.Cys677Tyr	
	男	14	湖南	21.5	18.6				纯合子	c.605T>C	p.Phe202Ser	
35	男	7	河南	19.8	13.9	+	+		复合杂合	c.97C>T, c.892delA, c.890A>C	p.Gln33*, p.Met298Cysfs, p.Asn297Thr	2015 ^[35]
36	男	23	中国台湾	14.95 mg/dl	12.69 mg/dl		+		复合杂合	c.1449G>A, c.1879G>A	p.Trp483*, p.Ala627Thr	2015 ^[36]
37		6	中国台湾	595 mg/dl	438 mg/dl				复合杂合		p.Cys308Tyr, p.Ala410Thr	2015 ^[37]
		21	中国台湾	517 mg/dl	404 mg/dl				复合杂合		p.Cys308Tyr, p.His562Tyr	
		18	中国台湾	460 mg/dl	NA mg/dl				复合杂合		p.Cys308Tyr, p.Asp69Asn	

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
		17	中国台湾	576 mg/dl	474 mg/dl				复合杂合		p.Cys308Tyr, p.Gly457Arg	
		4	中国台湾	384 mg/dl	334 mg/dl				复合杂合		p.His562Tyr, p.Ala410Thr	
		11	中国台湾	598 mg/dl	415 mg/dl				复合杂合		p.Trp462*, p.Asp679Gly	
		8	中国台湾	672 mg/dl	528 mg/dl				复合杂合		p.Cys308Tyr, p.Ala410Thr	
		11	中国台湾	848 mg/dl	NA mg/dl				复合杂合		p.Arg395Trp, exon 3-5 duplication	
		4	中国台湾	1200 mg/dl	1125 mg/dl				复合杂合	c.64del G, c.1953-1954 delTA		
		21	中国台湾	>800 mg/dl	NA mg/dl				复合杂合		p.Asp47Asn, NA	
38	男	12	上海	18.7	18.3	+	+	+	纯合子	c.2389G>A	p.Val797Met	2014 ^[38]
	男	3	上海	27.6	22.9	+	+		杂合子	c.513delC, c.1959T>C	p.Pro171fs, p.Val653=	
39	女	5	北京	11.98	9.22		+	+	杂合子	c.1257C>A	p.Tyr398*	2014 ^[39]
40	女	17	上海	21.5	19.4	+	+		纯合子	c.541C>T	p.Pro181Ser	2014 ^[40]
41	男	2	北京	24.7	14.8		+	+	复合杂合	c.1268T>C, c.1129T>G	p.Ile425Thr, p.Cys377Gly	2014 ^[41]
42	女	40	北京	16.9#	13.9#	+	+		杂合子	c.1907G>T	p.Gly615Val	2014 ^[42]
43	男	12	北京	19.5	17.1	+	+	+	杂合子	c.97C>T	p.Gln33*	2013 ^[43]
44	女	17	安徽	18.9	10.9	+	+		杂合子	c.1448G>A	p.Trp462*	2012 ^[44]
45	男	9	上海	14.0	11.3		+		复合杂合	c.1747C>T, c.2054C>T	p.His583Tyr, p.Pro685Leu	2012 ^[45]
46	3/1	20(12-45)	中国台湾	477(410-694) mg/dl	411(321-570) mg/dl	2	3		复合杂合	c.986G>A, c.268G>A, c.1291G>A, 1432G>A, c.769C>T/1765G>A	p.Cys329Tyr, p.Asp90Asn, p.Ala431Thr, p.Gly478Arg, p.Arg257Trp, p.Asp589Asn	2012 ^[46]
	7/6	50(11-69)	中国台湾	343(314-445) mg/dl	263(204-370) mg/dl	5	4		杂合子	c.986G>A	p.Cys329Tyr	
	8/6	45(6-69)	中国台湾	332(282-453) mg/dl	233(204-354) mg/dl	4	3		杂合子	c.1747C>T	p.His583Tyr	
47	男	19	山东	12.6#	11.1	+	+	+	纯合子	c.1581G>A	NA	2011 ^[47]
	男	17	山东	15.5	13.0	+	+	+	纯合子	c.1581G>A	NA	
	女	16	山东	14.5	12.0	+	+		纯合子	c.1581G>A	NA	
48	组 1 : 40±20 26/15 43±16 组 2: 54/31		中国台湾	408±83 mg/dl 338±49 mg/dl	311±78 mg/dl 250±45 mg/dl					c.268G>A	p.Asp90Asn	2011 ^[48]
										c.310T>C	p.Cys104Arg	
										c.344G>A	p.Arg115His	
										c.516C>G	p.Asp172Glu	
										c.590G>A	p.Cys197Tyr	
										c.599T>G	p.Phe200Cys	
										c.682G>T	p.Glu228*	
										c.769C>T	p.Arg257Trp	
										c.828C>A	p.Cys276*	

续表

一般情况			治疗前血脂		临床表现		基因诊断				发表时间	
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变		氨基酸突变
										c.947A>G	p.Asn316Ser	
										c.986G>A	p.Cys329Tyr	
										c.1016T>C	p.Leu339Pro	
										c.1048C>T	p.Arg350*	
										c.1054T>A	p.Cys352Ser	
										c.1216C>T	p.Arg406Trp	
										c.1246C>T	p.Arg416Trp	
										c.1247G>T	p.Arg416Leu	
										c.1291G>A	p.Ala431Thr	
										c.1322T>C	p.Ile441Thr	
										c.1329G>A	p.Trp443*	
										c.1384G>A	p.Val462Ile	
										c.1432G>A	p.Gly478Arg	
										c.1474G>A	p.Asp492Asn	
										c.1586+1G>T	NA	
										c.1618G>A	p.Ala540Thr	
										c.1691A>G	p.Asn564Ser	
										c.1747C>T	p.His583Tyr	
										c.1765G>A	p.Asp589Asn	
										c.1807A>T	p.Lys603*	
										c.1783C>T	p.Arg595Trp	
										c.1851_1862del	p.Val618_Thr621del	
										c.1879G>A	p.Ala627Thr	
										c.1897C>T	p.Arg633Cys	
										c.1953_1954del	p.Met652GlyfsX16	
										c.2215C>T	p.Gln739*	
										c.2389G>A	p.Val797Met	
										c.2446A>T	p.Lys816*	
										c.510delC	p.Asp171Profs*35	
										c.562delT	p.Tyr188Thrfs*18	
										c.656 661del	p.Gly219Asp221del	
49	女	25	北京	13	9.8		+	+	杂合子	c.1448G>A	p.Trp462*	2010 ^[49]
50	女	23		17.66	15.78		+		复合杂合	c.2390-2A>G, c.1687C>T	p.Pro563Ser	2010 ^[50]
51	男	10	陕西	17.1	14.0		+	+	纯合子	c.1864G>T	p.Asp601Tyr	2010 ^[51]
52	女	5	北京	16.8	13.1		+	+	杂合子	c.1879G>A	p.Ala627Thr	2010 ^[52]

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
53	男	16	北京	15.5	13.8	+	+	+	纯合子	c.1448G>A	p.Trp462*	2009 ^[53]
	男	13	北京	28.8	27.7	+	+	+	纯合子	c.313+1G>A	p.Leu64_Pro105delinsSer	
	女	13	北京	14.7	13.3		+	+	复合杂合	c.428G>A, c.1211T>C	p.Cys122Tyr, p.Thr383Ile	
	男	34	北京	17.1	14.5	+			纯合子	c.691T>C	p.Cys231Arg	
54	女	34	湖北	16.2	13.8		+		纯合子	c.1879G>A	p.Ala627Thr	2009 ^[54]
	男	23		8.36	6.47				杂合子	c.1511G>A	p.Trp483*	
55	男	6	安徽	16.4	14.7	+	+		复合杂合	c.1448G>A, c.1879G>A	p.Trp462*, p.Ala606Thr	2009 ^[55]
56	女	4	河南	23.3	19.9	+	+	+	复合杂合	c.1879A>G, c.1864G>T	p.Ala606Thr, p.Asp601Tyr	2009 ^[56]
57	男	6	安徽	19.5	18.0		+		纯合子	c.1075C>T	p.Gln359*	2009 ^[57]
58	男	8		14.91	12.85				纯合子	c.1439C>T	p.Ala459Val	2008 ^[58]
59	男	23	北京	11.81	8.33		+		杂合子	c.358G>T	p.Asp108Tyr	2008 ^[59]
60	男	9	北京	19.5	15.3				复合杂合	c.685del A, c.386A>G	NA, p.Asp129Gly	2007 ^[60]
61	男	12		20.34	16.78				杂合子	c.558G>A	p.Trp165*	2007 ^[61]
	男	9	北京	20.3	16.8	+	+		杂合子/ 纯合子	c.495G>A/IVS5-1G>A	p.Trp165*/NA	
62	男	9		19.49	15.25		+		复合杂合	c.80T>C, c.1413G>A, c.685delA, c.386A>G	p.Trp6=, p.Gly450=, p.685del 1, p.Asp129Gly	2007 ^[60]
	男	41		10.64	8.75				复合杂合	c.80T>C, c.1413G>A, c.685delA	p.Trp6=, p.Gly450=, p.685del 1	
	女	40		8.11	6.33				杂合子	c.80T>C, c.386A>G	p.Trp6=, p.Asp129Gly	
63	29/22	55 (48-64)	中国台湾	311 (281-343) mg/L	208 (189-245) mg/L		+	+		c.1747C>T	p.His562Tyr	2006 ^[62]
						+	+	+		c.1953delTA	NA	
										c.1592T>A	p.Met510Lys	
						+				c.1597T>C	P.Trp512Arg	
										c.1816G>A	p.Ala606Thr	
										c.986G>A	p.Cys329Tyr	
									复合杂合	c.769C>T, c.1765G>A	p.Arg236Trp, p.Asp568Asn	
										c.1246C>T	p.Arg395Trp	
										c.1322T>C	p.Ile420Thr	
										c.268G>A	p.Asp90Asn	
										c.681C>A	p.D206E	
										c.682G>T	p.E207X	
64	女	29		13.38	11.16		+		复合杂合	c.292G>A, c.1864G>A	p.Gly98Ser, p.Asp622Asn	2005 ^[63]
65	男	36	中国台湾	8.33	6.67				杂合子	c.2043C>G	p.Cys660Trp	2005 ^[64]
66	男	26	浙江	19.1	17.1	+	+		纯合子	c.2048A>C	p.Glu683Ala	2004 ^[65]
67	女	4		17.81	15.22		+		纯合子	c.1304A>G	p.Glu414Gly	2004 ^[66]

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
	女	33		14.93	10.44	+	+		纯合子	c.1329delG	p.422fs	
	男	12		12.09	10.44		+		纯合子	c.1544A>G	p.Asn494Ser	
	男	7		21.3	19.2	+	+		纯合子	c.2400insC	p.779fs	
	女	19		15.66	14.68		+		复合杂合	c.1849 A>G, c.1877C>T	p.Lys596Glu, p.Glu605Val	
	女	6		22.3	18.29		+		纯合子	c. 2021A>G	p.Asn653Ser	
	男	15		15.48			+		纯合子	c. 1100T>A	p.Leu346His	
	女	19		15.66	14.68		+		纯合子	c. 826T>G	p.Cys255Arg	
68	男	10	北京	14.7	12.5		+		杂合子	c. 444T>A	p.Cys127Trp	2004 ^[67]
69	女	10	北京	14.7	13.4	+	+		复合杂合	c. 428G>A, c.1211C>T	p.Cys122Tyr, p.Thr383Ile	2003 ^[68]
70	男	11	江苏	15.7	15.1	+			纯合子	c.890delA	p.Asn297Thrfs	2003 ^[69]
	男	2	江苏	17.4	16.4	+			纯合子	c.890delA	p.Asn297Thrfs	
71	男		浙江						纯合子	c.683A>C	p.Gln207Ala	2002 ^[70]
72	女	14	北京	15.4	11	+	+		纯合子	c.1816G>A	p.Ala606Thr	2001 ^[71]
	女	12	北京	18.6	13.4	+	+		纯合子	c.1816G>A	p.Ala606Thr	
	男	10	北京	23.9	19.8	+	+		纯合子	c.850T>C	p.Cys263Arg	
73	男	3	北京	23.9	16.2		+		纯合子	c.850T>C	p.Cys263Arg	2001 ^[72]
74	男	11	山东	21.3	19.6	+	+		复合杂合	c.811G>A, c.814C>T, c.830G>A	p.Val271Ile, NA	2001 ^[73]
75	男	62		8.3	6.7		+		纯合子	c. -152 G>T	NA	2000 ^[74]
	女	53		9.9	8.1				纯合子	c. 2108insTGCTGGC	p.682fs	
	女	71		7.1	5	+			纯合子	c.2048G>A	p.Ala663Thr	
	男	44		9.6	6.7	+			纯合子	c.2087G>A	p.Cys675Tyr	
	男	44	—	11	9.3		+		纯合子	c.757C>T	p.Arg232Trp	
	女	59		10		+	+	+	纯合子	c.986G>A	p.Cys329Tyr	
	男	44	—	11	9.3	+	+		纯合子	c.344G>A	p.Arg94His	
	男	31	—	9.2	7.1		+		纯合子	c.77del GA	p.Cys5Thrfs	
76	男	43	中国香港	16.0	14.3	+	+		复合杂合	c.-44C>T, c.2054C>T	NA, p.Pro664Leu	1998 ^[75]
	女	54		8.8	5.9			+	杂合子	c.1432G>A	p.Gly478Arg	
	女	55		12	10.2		+		杂合子	c.1285G>A	p.Val408Met	
	女	19		10.9	9.6		+		杂合子	c.1880C>T	p.Ala606Val	
	男	42		9.5	7.6			+	杂合子	c.1474G>A	p.Asp471Asn	
	男	47		10.3	8.7		+		杂合子	c.1779delC	p.572fs	
	女	80		11.3	9.8		+		纯合子	c.1706-1G3T	NA	
	男	44		9.5	7.9			+	杂合子	c.1241T>G	p.Leu393Arg	
	女	39		8.8	6.8		+		纯合子	c.364A>T	p.Ile101Phe	
	女	46		10.1	8.3				纯合子	c.571C>T	p.Gly170*	

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
77				9.33	7.63	+			杂合子	c.550C>T	p.Cys163Arg	1998 ^[76]
78	7			9.3-12.0	6.3-10.2					c.986G>A	p.Cys329Tyr	1998 ^[77]
										c.1241T>G	p.Leu393Arg	
										c.1285G>A	p.Val408Met	
79	男	11	江苏	15.8	14.1		+		复合杂合	Described as Exons 11-14 deleted, c.1747C>T	NA, p.His583Tyr	1994 ^[78]
	男	9	江苏	19.0	17.3		+		纯合子	c.1448G>A	p.Trp483*	
	女	22	江苏	14.0	12.8	+	+		纯合子	c.682G>T	p.Glu228*	
	男	37	江苏	15.5	14.62		+	+	杂合子	c.2015delT	p.615fs	
	女	12	江苏	11.2	9.8		+		复合杂合	c.2415delC, c.1664T>C	p.Gly805Glyfs, p.Leu555Pro	
	女	9	江苏	8.2#	6.8#		+		复合杂合	c.1816G>A, c.809G>A	p.Ala606Thr, p.Cys270Tyr	
	男	37	江苏	15.5	14.6	+	+		复合杂合	c.12G>A, c.1952delA	p.Trp4*, p.Asp651Aspfs	
	女	34	江苏	20.1	18.7	+	+		复合杂合	c.12G>A, c.1952delA	p.Trp4*, p.Asp651Aspfs	
	女	13	江苏	15.4	13.8		+		杂合子	NA	NA	
	女	34	江苏	20.08	18.72	+	+	+	复合杂合	c.13G>A, c.1952delA	p.Trp18*, p.Asp651Aspfs	

Lack of detailed untreated cholesterol level of the patients in the published article.

附表 2 中国 FH 患者 *Apo B* 基因突变致病位点总结Supplementary Table 2 Summary of the mutation gene loci of previously reported Chinese patients with *Apo B* mutations

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
1	198/110	48.3 ± 11.2		11.06 ± 1.58	8.41 ± 1.39	127	9			c.10579C>T	p.Arg3527Trp	2020 ^[3]
2	40/40	54.21±13.38		8.85 (7.95-10.00)	5.52 (4.96-6.28)	48			复合杂合	c.C8216T,c.C1853T	p.Pro2739Leu,p.Ala618Val	2019 ^[79]
									复合杂合	c.C10579T,c.C8216T, c.C1853T	p.Arg3527rp,p.Pro2739Leu, p.Ala618Val	
3	1/9	44.80 ± 6.36		5.04 (4.03-5.91)	3.39 (2.58-4.08)	+			杂合子	c.10579C>T	p.Arg3527Trp	2019 ^[7]
4	37/188	46.64 ± 7.21			3.63 (2.97- 4.35)				杂合子	c.10579C>T	p.Arg3527Trp	2019 ^[6]
5	6/99	31.69±5.65		6.62±7.49	5.77±3.38	20	12			c.1594C>T	p.Arg532Trp	2018 ^[80]
										c.6110T>C	p.Ile2037Thr	
										c.7223C>T	p.Ser2408Phe	
										c.8267G>T	p.Gly2756Val	
										c.8462C>T	p.Pro2821Leu	
										c.889C>T	p.Arg297Cys	
										c.9164A>G	p.Asn3055Ser	
6	112/173	49 ± 12		7.03 ± 2.53	5.22 ± 2.12	233	28			c.10093C>G	p.His3365Asp	2018 ^[16]

续表

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
7	115/104	31.15 ± 15.21		11.15 ± 3.96	8.32 ± 3.83	46	25			c.11052A>T c.11585T>C c.10579C>T c.10580G>A	p.Leu3684Phe p.Ile3862Thr p.Arg3527Trp p.Arg3527Gln	2017 ^[23]
8	女	31	北京	13.13	11.32	+	+		复合杂合	c.1594C>T	p.Arg532Trp	2017 ^[18]
	男	12	北京	10.92	9.26	+	+		复合杂合	c.1594C>T	P.Arg532Trp	
	男	21	北京	19.12	14.09	+	+		复合杂合	c.581C>T	p.Thr194Met	
9	男	20		7.8	5.47				杂合子	c.10579C>T	p.Arg3500Trp	2016 ^[26]
10	10/2	57(23-69)	中国台湾	327(300-394) mg/dl	235(200-318) mg/dl	5	5		杂合子	c.10579C>T	p.Arg3500Trp	2012 ^[46]
11	组 1: 26/15 组 2: 54/31	40±20 43±16	中国台湾	408±83mg/dl 338±49mg/dl	311±78 mg/dl 250±45 mg/dl					c.10579C>T	p.Arg3500Trp	2011 ^[48]
12	女	5		16.8	13.1		+	+		c.10707C>T	p.Arg3500Trp	2010 ^[52]

附表 3 中国 FH 患者 PCSK9 基因突变致病位点总结

Supplementary Table 3 Summary of the mutation gene loci of previously reported Chinese patients with PCSK9 mutations

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断			发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心病	黄色瘤	角膜弓	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
1	37/188	46.64±7.21			3.63 (2.97- 4.35)				杂合子 杂合子 杂合子 杂合子	c.277C>T c.1792G>A c.517C>T c.1954A>G	p.Arg93Cys p.Ala598Thr p.Pro173Ser p.Asn652Asp	2019 ^[6]
2	6/99	31.69±5.65		6.62±7.49	5.77±3.38	20	12			c.10G>A c.644G>A c.626C>T	p.Val4Ile p.Arg215His p.Pro209Leu	2018 ^[80]
3	115/104	31.15±15.21		11.15±3.96	8.32 ± 3.83	46	25			c.287G>T c.313C>T	p.Arg96Leu p.Arg105Trp	2017 ^[23]
4	男	12	北京	10.92	9.26	+	+		复合杂合	c.63-65insCTG	p.Leu21dup	2017 ^[18]
5	女	14		16.32	14.97	+	+	+	杂合子	c.918G>T	p.Arg306Ser	2010 ^[81]

附表 4 中国 FH 患者其他基因突变致病位点总结

Supplementary Table 4 Summary of the mutation gene loci of previously reported Chinese patients with other gene mutations

一般情况				治疗前血脂		临床表现			基因诊断				发表时间
序号	性别 (女/男)	年龄 (岁)	省/市	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	冠心 病	黄色 瘤	角膜 弓	突变基因	纯合子/ 复合杂合	cDNA 突变	氨基酸突变	
1	1/9	44.80±6.36		5.04 (4.03–5.91)	3.39 (2.58–4.08)	+			<i>LDLRAP1</i>	杂合子	c.65G>C	p.Trp22Ser	2019 ^[7]
2	男	8	北京	18.96	15.96	+			<i>ABCA1</i>	复合杂合	c.2170G>A	p.Val724Met	2017 ^[18]
	男	27	北京	13.81	12.56	+	+		<i>APOE</i>	纯合子	c.149G>A	p.Arg50His	
	男	27	北京	13.81	12.56	+	+		<i>GHR</i>	杂合子	c.1483C>A	p.Pro495Thr	
	女	32	北京	17.90	13.54	+	+		<i>EPHX2</i>	杂合子	c.461G>A	p.Cys154Tyr	
	男	21	北京	19.12	14.09	+	+		<i>GHR</i>	复合杂合	c.1735C>A	p.Pro579Thr	
3	女	6	北京	17.06	13.77			+	<i>EPHX2</i>	纯合子	c.860G>A	p.Arg287Gln	2016 ^[82]

附加材料的参考文献(References):

- [1] Xu G, Zhao P, Cai CQ. Late-onset glutaric aciduria type II combined with spinal cord injury with familial hypercholesterolemia: a case report. *Tianjin Medical Journal*, 2020, 48(9): 891–3.
徐刚, 赵澎, 蔡春泉. 伴脊髓损伤的晚发型戊二酸尿症 II 型合并家族性高胆固醇血症一例报告. 天津医药, 2020, 48(9): 891–3.
- [2] Wang DY, Zhang YM, Che FY, Chu JP, Zhang LY, Li H, Liu BL, Yao ZY, Zhao YW. Genotype-phenotype analysis of a homozygous familial hypercholesterolemia pedigree. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(2): 101–6.
王丹颖, 张艳敏, 车凤玉, 楚建平, 张李钰, 李环, 刘百灵, 姚振宇, 赵煜雯. 纯合型家族性高胆固醇血症家系基因型与表型分析. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 101–6.
- [3] Wang H, Yang H, Liu Z, Cui K, Zhang Y, Zhang Y, Zhao K, Yin K, Li W, Zhou Z. Targeted Genetic Analysis in a Chinese Cohort of 208 Patients Related to Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2020, 27(12): 1288–98.
- [4] Liu Z, Peng J, Wang S, Jiang T, Zhang W, Zhang C, Chen Y, Meng K, Lin J. Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography. *Atheroscler Suppl*. 2019, 36: 19–23.
- [5] Jin W, Zhang Q, Wang B, Pan L, Qin H, Yang D, Zhou X, Du Y, Lin L, Kutryk MJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia-identification of the C308Y mutation in multiple family members and relatives for the first time in mainland China. *BMC Med Genet*. 2019, 20(1): 173.
- [6] Lee C, Cui Y, Song J, Li S, Zhang F, Wu M, Li L, Hu D, Chen H. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis*. 2019, 18(1): 95.
- [7] Cui Y, Li S, Zhang F, Song J, Lee C, Wu M, Chen H. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2019, 42(3): 385–90.
- [8] Liu J, Liu F. Analysis of Pathogenic Gene Mutation in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Medical Research*, 2019;48(12): 133–7.
刘军, 刘芳. LDLR 基因突变致家族性高胆固醇血症家系分析. 医学研究杂志, 2019, 48(12): 133–7.
- [9] Cheng X, Huang Y, Qiu X, Cheng X, Jin Y, Hu Y, Yang B, Zhao J, Lei Y, Zheng F. Novel compound heterozygous mutations in low density lipoprotein receptor gene causes a severe phenotype in a Chinese hypercholesterolemia family. *Exp Ther Med*. 2018, 16(2): 901–7.
- [10] Ma Y, Gong Y, Garg A, Zhou H. Compound heterozygous familial hypercholesterolemia in a Chinese boy with a de novo and transmitted low-density lipoprotein receptor mutation. *J Clin Lipidol*. 2018, 12(1): 230–5 e6.
- [11] Tan K, Cheung CL, Yeung CY, Siu D, Leung J, Pang HK. Genetic screening for familial hypercholesterolaemia in Hong Kong.

- Hong Kong Med J.* 2018, 24 Suppl 3(3): 7–10.
- [12] Wang F, Fan Q, Tao R, Gu G, Zhang R, Xi R. Genetic analysis in a compound heterozygote family with familial hypercholesterolemia. *Mol Med Rep.* 2018, 17(6): 8439–49.
- [13] Kuang H, Zhou X, Li L, Yi Q, Shou W, Lu T. Early severe coronary heart disease and ischemic heart failure in homozygous familial hypercholesterolemia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018, 97(42): e12869.
- [14] Wu WF, Sun LY, Wen WH, Wu Y, Wang LY. Low-density lipoprotein receptor function and gene mutation in familial hypercholesterolemia. *China Medicine*, 2018, 13(7): 965–8.
武文峰, 孙立元, 温文慧, 吴月, 王绿娅. 家族性高胆固醇血症患者突变基因及低密度脂蛋白受体活性分析. 中国医药, 2018, 13(7): 965–8.
- [15] Wang X, Jiang L, Sun LY, Wu Y, Wen WH, Wang XF, Liu W, Zhou YJ, Wang LY. Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in outpatients with hypercholesterolemia. *J Geriatr Cardiol.* 2018, 15(6): 434–40.
- [16] Sun D, Zhou BY, Li S, Sun NL, Hua Q, Wu SL, Cao YS, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, Cui CJ, Liu G, Li JJ. Genetic basis of index patients with familial hypercholesterolemia in Chinese population: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Lipids Health Dis.* 2018, 17(1): 252.
- [17] Hsiung YC, Lin PC, Chen CS, Tung YC, Yang WS, Chen PL, Su TC. Identification of a novel LDLR disease-causing variant using capture-based next-generation sequencing screening of familial hypercholesterolemia patients in Taiwan. *Atherosclerosis.* 2018, 277: 440–7.
- [18] Zhu C-G, Li S, Wang Z-F, Yin K-L, Wu N-Q, Guo Y-L, Gao Y, Li X-L, Qing P, Liu G, Dong Q, Zhou Z, Li J-J. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Case series from the national lipid clinics and literature review. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2017, 14: 75–80.
- [19] Shu H, Chi J, Li J, Zhang W, Lv W, Wang J, Deng Y, Hou X, Wang Y. A novel indel variant in LDLR responsible for familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *PLoS One.* 2017, 12(12): e0189316.
- [20] Jiang L, Benito-Vicente A, Tang L, Etxebarria A, Cui W, Uribe KB, Pan XD, Ostolaza H, Yang SW, Zhou YJ, Martin C, Wang LY. Analysis of LDLR variants from homozygous FH patients carrying multiple mutations in the LDLR gene. *Atherosclerosis.* 2017, 263: 163–70.
- [21] Wang W, Xu P, Li L, Yu DH, He Q. The Analysis of Clinical Manifestation and LDL-R Gene Mutation in a Familial Hypercholesterolemia Family. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2017, 31(06): 591-4+8.
王威, 徐平, 李露, 余德厚, 何勤. 家族性高胆固醇血症一家系临床表现及其低密度脂蛋白受体基因突变分析. 中国皮肤性病杂志. 2017, 31(06): 591-4+8.
- [22] Li JJ, Li S, Zhu CG, Wu NQ, Zhang Y, Guo YL, Gao Y, Li XL, Qing P, Cui CJ, Xu RX, Jiang ZW, Sun J, Liu G, Dong Q. Familial Hypercholesterolemia Phenotype in Chinese Patients Undergoing Coronary Angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017, 37(3): 570–9.
- [23] Xiang R, Fan LL, Lin MJ, Li JJ, Shi XY, Jin JY, Liu YX, Chen YQ, Xia K, Zhao SP. The genetic spectrum of familial hypercholesterolemia in the central south region of China. *Atherosclerosis.* 2017, 258: 84–8.
- [24] Jiang L, Wu WF, Sun LY, Chen PP, Wang W, Benito-Vicente A, Zhang F, Pan XD, Cui W, Yang SW, Zhou YJ, Martin C, Wang LY. The use of targeted exome sequencing in genetic diagnosis of young patients with severe hypercholesterolemia. *Sci Rep.* 2016, 6: 36823.
- [25] Chai XW, Liu XF. Screening analysis of LDLR gene mutations in familial hyperthyroidism complicated with hyperlipidemia. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2016, 37(10): 1344–5.
柴晓文, 刘旭峰. 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. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1344–5.
- [26] Du R, Fan LL, Lin MJ, He ZJ, Huang H, Chen YQ, Li JJ, Xia K, Zhao SP, Xiang R. Mutation detection in Chinese patients with familial hypercholesterolemia. *Springerplus.* 2016, 5(1): 2095.
- [27] Jiang L, Sun LY, Pan XD, Chen PP, Tang L, Wang W, Zhao LM, Yang SW, Wang LY. Characterization of the unique Chinese W483X mutation in the low-density lipoprotein-receptor gene in young patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2016, 10(3): 538–46 e5.
- [28] Tang L, Jiang L, Pan XD, Chen PP, Wang W, Jiao J, Yang Y, Chen J, Wang LY. Extremely severe aortic stenosis developed in a

- young female patient with underdiagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia: An 8-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2016, 207: 372–4.
- [29] Lin M, Dai H, Zhao S. Long-term atorvastatin-ezetimibe-probucol triple therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia from early childhood. *Cardiol Young.* 2016, 26(1): 197–201.
- [30] Jiao J, Jiang L, Yang SW, Mi HZ, Wang LY, Wang Q. Use of (18)F-FDG PET and MPI with (99m)Tc-MIBI in a patient with delayed diagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2015, 201: 145–7.
- [31] Sun LY, Zhang YB, Jiang L, Wan N, Wu WF, Pan XD, Yu J, Zhang F, Wang LY. Identification of the gene defect responsible for severe hypercholesterolaemia using whole-exome sequencing. *Sci Rep.* 2015, 5: 11380.
- [32] Li H, Zhang Y, Wei X, Peng Y, Yang P, Tan H, Chen C, Pan Q, Liang D, Wu L. Rare intracranial cholesterol deposition and a homozygous mutation of LDLR in a familial hypercholesterolemia patient. *Gene.* 2015, 569(2): 313–7.
- [33] Han Y, Gao W, Liang P, Wang S, Chen Y, Qiu J. Clinical features of bilateral temporal bone xanthoma with LDLR gene mutation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015, 79(7): 1148–51.
- [34] Fan LL, Lin MJ, Chen YQ, Huang H, Peng DQ, Xia K, Zhao SP, Xiang R. Novel mutations of low-density lipoprotein receptor gene in China patients with familial hypercholesterolemia. *Appl Biochem Biotechnol.* 2015, 176(1): 101–9.
- [35] Jiang L, Gao F, Hu LB, Sun LY, Pan XD, Lin J, Zhang HB, Yong Q, Wang Q, Yang Y, Wang CM, Yang SW, Zhang F, Wang LY. 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. *Int J Cardiol.* 2014, 177(1): 188–91.
- [36] Kong MX, Zhang Q, Cao L, Zhao C, Ru GQ, Bi Q. Familial hypercholesterolaemia with tuberous and tendinous xanthomas: case report and mutation analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2015, 40(7): 765–9.
- [37] Huang CH, Chiu PC, Liu HC, Lu YH, Huang JK, Charng MJ, Niu DM. Clinical observations and treatment of pediatric homozygous familial hypercholesterolemia due to a low-density lipoprotein receptor defect. *J Clin Lipidol.* 2015, 9(2): 234–40.
- [38] Xiao YM, Tang YC, Zhang H, Zhang T. Report of 2 cases of familial hypercholesterolemia. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics.* 2014;9(05): 398–400.
- 肖咏梅, 杨永臣, 张泓, 张婷. 家族性高胆固醇血症 2 例病例报告. 中国循证儿科杂志. 2014, 9(05): 398–400.
- [39] Wang HH, Wang CM, Xu SY, Sun LY, Guan X, Lu K, Pan XD, Liu S, Yang SW. Functional analysis on novel mutants of low density lipoprotein receptor gene in a familial hypercholesterolemia patient. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science.* 2014, 32(5): 324–8.
- 王海红, 王春梅, 徐胜媛, 孙立元, 关啸, 鲁昆, 潘晓冬, 刘飒, 杨士伟. 1 例家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因新突变体功能研究. 临床检验杂志, 2014, 32(5): 324–8.
- [40] Zhao X, Bu L, Qin S, Kong D, Fan B, Ge J. Early development of xanthoma and coronary disease in a young female with homozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2014, 176(1): e15–9.
- [41] Wu WF, Sun LY, Pan XD, Yang SW, Wang LY. Use of targeted exome sequencing in genetic diagnosis of Chinese familial hypercholesterolemia. *PLoS One.* 2014, 9(4): e94697.
- [42] Wang H, Xu S, Sun L, Pan X, Yang S, Wang L. Functional characterization of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in two Chinese patients with familial hypercholesterolemia. *PLoS One.* 2014, 9(3): e92703.
- [43] Meng X, Lin J, Gao X, Guo J, Xin C, Wang J. Corneal arcus and xanthomas in homozygous familial hypercholesterolemia: first report from China. *Indian J Ophthalmol.* 2013, 61(12): 770–1.
- [44] Wu H, Xie F, Lang XL, Guo ZF, Zhu N, Bai Y, Chen F, Pan JW, Zheng X, Zhao XX, Qin YW, Huang W. Mutation analysis of low-density lipoprotein receptor gene in 3 patients with familial hypercholesterolemia in two generations. *Academic Journal of Second Military Medical University.* 2012, 33(04): 445–8.
- 吴弘, 谢芳, 郎希龙, 郭志福, 朱霓, 白元, 陈峰, 潘静薇, 郑兴, 赵仙先, 秦永文, 黄薇. 2 代 3 人同患家族性高胆固醇血症及其低密度脂蛋白受体基因突变分析. 第二军医大学学报. 2012, 33(04): 445–8.
- [45] Yao RE, Wang J, Geng J, Zheng Z, Yu T, Yu Y, Fu Q. Identification of LDLR mutations in two Chinese pedigrees with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012, 25(7–8): 769–73.
- [46] Chiou KR, Charng MJ. Common mutations of familial hypercholesterolemia patients in Taiwan: characteristics and implications of migrations from southeast China. *Gene.* 2012, 498(1): 100–6.
- [47] Lai H, Feng JB, Wang T, Zhou KH, Hou WK, Chen L. [A genetic and clinical study in a family with familial

- hypercholesterolemia]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011, 50(2): 120–3.
- [48] Chiou KR, Charng MJ, Chang HM. Array-based resequencing for mutations causing familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011, 216(2): 383–9.
- [49] Wang X, Lin J, Pan XD, Xu YJ, Yang Y, Zhang XS, Du LP, Wang LY. Analysis of Low Density Lipoprotein Receptor Gene Mutation in A Child and His Family with Familial Hyper-cholesterolemia. *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL PEDIATRICS*, 2010, 25(2): 125–8.
王旭, 蔺洁, 潘晓冬, 许瑛杰, 杨娅, 张小山, 杜兰平, 王绿娅. 家族性高胆固醇血症患者及其家系成员候选基因突变分析. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(2): 125–8.
- [50] Marduel M, Carrie A, Sassolas A, Devillers M, Carreau V, Di Filippo M, Erlich D, Abifadel M, Marques-Pinheiro A, Munnich A, Junien C, French ADHRN, Boileau C, Varret M, Rabes JP. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat*. 2010, 31(11): E1811–24.
- [51] Sun LY, Pan XD, Su PY, Wang X, Dai YF, Yang Y, Zhang XS, Yong Q, Du LP, Lin J, Zhao JX, Wang LY. Gene Mutation Analysis of A Child with Familial Hypercholesterolemia and His Family. *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL PEDIATRICS*, 2010, 25(13): 968–70, 73.
孙立元, 潘晓冬, 苏鹏宇, 王旭, 代艳芳, 杨娅, 张小山, 勇强, 杜兰平, 蔺洁, 赵景新, 王绿娅. 家族性高胆固醇血症患儿及其家系基因分析. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(13): 968–70, 73.
- [52] Pan XD, Su PY, Wang LY, Lin J, Liu S, Du LP. Analysis of apolipoprotein B gene in a proband with familial hypercholesterolemia. *CHINESE JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY SCIENCE*, 2010, 28(03): 179–81.
潘晓冬, 苏鹏宇, 王绿娅, 蔺洁, 刘舒, 杜兰平. 1 例家族性高胆固醇血症患者的 apoB₁₀₀基因型分析. 临床检验杂志. 2010, 28(03): 179–81.
- [53] Wang L, Lin J, Liu S, Cao S, Liu J, Yong Q, Yang Y, Wu B, Pan X, Du L, Wu C, Qin Y, Chen B. Mutations in the LDL receptor gene in four Chinese homozygous familial hypercholesterolemia phenotype patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009, 19(6): 391–400.
- [54] Cheng X, Ding J, Zheng F, Zhou X, Xiong C. Two mutations in LDLR gene were found in two Chinese families with familial hypercholesterolemia. *Mol Biol Rep*. 2009, 36(8): 2053–7.
- [55] Pan XD. Compound Heterozygosis Mutation of Low Density Lipoprotein Receptor Gene in Familial Hypercholesterolemia Family. *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL PEDIATRICS*, 2009, 24(13).
潘晓冬. 家族性高胆固醇血症一家系成员低密度脂蛋白受体基因复合杂合突变分析, 实用儿科临床杂志. 2009, 24(13).
- [56] Lin J, Wang LY, Pan XD, Xiao WH, Wang X, Du LP, Jiang ZS. Familial Hypercholesterolemia due to Mutation of Low Density Lipoprotein Receptor Gene. *PROGRESS IN MODERN BIOMEDICINE*, 2009, 9(19): 3605–8.
蔺洁, 王绿娅, 潘晓冬, 肖文虎, 王旭, 杜兰平, 姜志胜. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因复合杂合突变分析. 现代生物医学进展. 2009, 9(19): 3605–8.
- [57] Jia F, Wu CF, Lu GP. Pathogenic Gene Mutation Analysis of A Homozygous Phenotype patient with Familial Hypercholesterolemia. *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL PEDIATRICS*. 2009, 36(06): 397–8.
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. 国际心血管病杂志. 2009, 36(06): 397–8.
- [58] Lin J, Wang LY, Liu S, Xia JH, Yong Q, Du LP, Pan XD, Xue H, Chen BS, Jiang ZS. Functional analysis of low-density lipoprotein receptor in homozygous familial hypercholesterolemia patients with novel 1439 C→T mutation of low-density lipoprotein receptor gene. *Chin Med J (Engl)*. 2008, 121(9): 776–81.
- [59] Wang YF, Jin HF, Bu DF, Yang YL, Du JB. Characterization of one novel mutation of the low density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia- one case report. *CHINESE JOURNAL OF PRACTICAL INTERNAL MEDICINE*, 2008(06): 450–2.
王燕飞, 金红芳, 卜定方, 杨艳玲, 杜军保. 家族性高胆固醇血症低密度脂蛋白受体基因新突变位点的鉴定——附 1 例报告. 中国实用内科杂志. 2008(06): 450–2.
- [60] Chen K, Mu YM, Wang BA, Guo QH, Lu ZH, Dou JT, Lu JM. Two novel mutations 685del 1 and D129G in the low-density lipoprotein receptor gene in a compound heterozygote Chinese family with familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2007, 56(5): 636–40.
- [61] Xie L, Gong QH, Xie ZG, Liang ZM, Hu ZM, Xia K, Xia JH, Yang YF. Two novel mutations of the LDL receptor gene

- associated with familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)*. 2007, 120(19): 1694–9.
- [62] Charng MJ, Chiou KR, Chang HM, Cheng HM, Ye ZX, Lin SJ. Identification and characterization of novel low-density lipoprotein receptor mutations of familial hypercholesterolaemia patients in Taiwan. *Eur J Clin Invest*. 2006, 36(12): 866–74.
- [63] Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, Golubkov VI, Nissen PH, Nilsen GG, Stenderup A, Lipovetsky BM, Konstantinov VO, Denisenko AD, Vasilyev VB, Faergeman O. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet*. 2005, 6: 6.
- [64] Chiu CY, Wu YC, Jenq SF, Jap TS. Mutations in low-density lipoprotein receptor gene as a cause of hypercholesterolemia in Taiwan. *Metabolism*. 2005, 54(8): 1082–6.
- [65] Liu YR, Tao QM, Chen JZ, Tao M, Guo XG, Shang YP, Zhu JH, Zhang FR, Zheng LR, Wang XX. [Identification of a novel mutation at the point of low density lipoprotein receptor gene from a subject with familial hypercholesterolemia]. *Sheng Li Xue Bao*. 2004, 56(5): 566–72.
- [66] Pang QF, Wang Y, Xu M, Ding L, Dong W, Mao PJ. Screening for low-density lipoprotein receptor gene mutations in familial hypercholesterolemia Chinese. *CHINESE JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE*. 2004(09): 29–32.
庞庆丰, 王影, 徐明, 丁雷, 董薇, 茅佩鹃. 低密度脂蛋白受体基因突变类型的筛查. 中华内科杂志. 2004(09): 29–32.
- [67] Yang YL, Zhao WH, Qian N, Song JQ, Qi Y, Qin J, Li WZ, Wu XR. The clinical and biochemical survey of six patients with familial hypercholesterolemia. *THE JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRICS*, 2004(05): 298–301.
杨艳玲, 赵卫红, 钱宁, 宋金青, 戚豫, 秦炯, 李万镇, 吴希如. 家族性高胆固醇血症 6 例临床与生化分析. 临床儿科杂志. 2004(05): 298–301.
- [68] Wang LY, Cao SC, Lin J, Wu BJ, Liu S, Pan XD, Du LP, Qin YW, Chen BS. Explortion of low density lipoprotein receptor gene mutations in a Chinese patient with familial compound homozygous hypercholesterolemia. *CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 2003(09): 15–8.
王绿娅, 曹守春, 蔺洁, 吴邦俊, 刘舒, 潘晓冬, 杜兰平, 秦彦文, 陈保生. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因复合纯合突变一例. 中华心血管病杂志. 2003(09): 15–8.
- [69] Guan XX, Li MF, Fan LQ, Chen Q. Analysis of low density lipoprotein receptor function and gene mutation in familial hypercholesterolemic patients. *CHINESE JOURNAL OF MEDICAL GENETICS*, 2003(02): 54–8.
管晓翔, 酆明芳, 范乐明, 陈琪. 家族性高胆固醇血症纯合子家系低密度脂蛋白受体功能检测及基因突变分析. 中华医学遗传学杂志. 2003(02): 54–8.
- [70] Chen JZ, Shang YP, Li JX, Liu B, Tao QM, Zhu JH, Han H. Gene sequencing research of three familial hypercholesterolemia families. *CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 2002(06): 30–3.
陈君柱, 尚云鹏, 李京湘, 刘斌, 陶谦民, 朱建华, 韩华. 家族性高胆固醇血症三个家系的基因测序研究. 中华心血管病杂志. 2002(06): 30–3.
- [71] Wang D, Li Y, Mu Y, Gao Q, Heng W, Zhong H, Wang J. [A gene analysis of the low density lipoprotein receptor in Chinese with homozygous familial hyperchol-esterolemia]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2001, 18(4): 279–82.
- [72] Wang D, Wu B, Li Y, Heng W, Zhong H, Mu Y, Wang J. A Chinese homozygote of familial hypercholesterolemia: identification of a novel C263R mutation in the LDL receptor gene. *J Hum Genet*. 2001, 46(3): 152–4.
- [73] Li XD, Wang JY, Hu WC. New mutations in low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *CHINESE JOURNAL OF MEDICAL GENETICS*, .2001, 18(6): 491–2.
李向东, 王瑾瑜, 胡维诚. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因的新变异. 中华医学遗传学杂志. 2001, 18(6): 491–2.
- [74] Khoo KL, van Acker P, Defesche JC, Tan H, van de Kerkhof L, Heijnen-van Eijk SJ, Kastelein JJ, Deslypere JP. Low-density lipoprotein receptor gene mutations in a Southeast Asian population with familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2000, 58(2): 98–105.
- [75] Mak YT, Pang CP, Tomlinson B, Zhang J, Chan YS, Mak TW, Masarei JR. Mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in Chinese familial hypercholesterolemia patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998, 18(10): 1600–5.
- [76] Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998, 18(2): 309–15.

- [77] Mak YT, Zhang J, Chan YS, Mak TW, Tomlinson B, Masarei JR, Pang CP. Possible common mutations in the low density lipoprotein receptor gene in Chinese. *Hum Mutat*. 1998, Suppl 1: S310–3.
- [78] Sun XM, Patel DD, Webb JC, Knight BL, Fan LM, Cai HJ, Soutar AK. Familial hypercholesterolemia in China. Identification of mutations in the LDL-receptor gene that result in a receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb*. 1994, 14(1): 85–94.
- [79] Yang Y, Yang S, Jiao X, Li J, Zhu M, Wang L, Qin Y. ANGPTL3 Mutations in Unrelated Chinese Han Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des*. 2019, 25(2): 190–200.
- [80] Cao YX, Wu NQ, Sun D, Liu HH, Jin JL, Li S, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Dong QT, Liu G, Dong Q, Li JJ. Application of expanded genetic analysis in the diagnosis of familial hypercholesterolemia in patients with very early-onset coronary artery disease. *J Transl Med*. 2018, 16(1): 345.
- [81] Lin J, Wang LY, Liu S, Wang XM, Yong Q, Yang Y, Du LP, Pan XD, Wang X, Jiang ZS. A novel mutation in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene leads to familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)*. 2010, 123(9): 1133–8.
- [82] Tang L. Screening of novel pathogenic genes of Familial Hypercholesterolemia and Effect of Soluble Epoxide Hydrolase gene mutant on the function of LDLR. Huazhong University of Science and Technology; 2016.
- 唐玲. 家族性高胆固醇血症患者新致病基因筛查及可溶性环氧化物水解酶基因突变体对细胞 LDLR 功能的影响[硕士]: 华中科技大学; 2016.