

家族高胆固醇血症的发病、诊断及治疗

宋阳春, 车文良

同济大学附属第十人民医院心内科, 上海 200072

摘要: 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常见的遗传性疾病,其特点是出生时血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常升高,从而导致动脉硬化性心血管疾病(ASCVD)。大多数病例是由低密度脂蛋白受体(LDLR)基因的常染色体显性突变引起的,该基因编码 LDL-C 受体。FH 诊断标准较多。由于 FH 可在几十年内无症状,筛查对 FH 的早期发现就显得特别重要。临床的严重程度取决于基因的性质,但治疗策略与具体基因突变无关。持续性降低 LDL-C 的可大大提高无心血管疾病的生存和寿命。他汀类药物是一线治疗药物,其他的药物如依麦布、胆汁酸螯合剂、PCSK9 抑制剂等。

关键词: 家族性高胆固醇血症; 发病机制; 诊断; 治疗

中图分类号: R 589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0121-05

家族性高胆固醇血症(FH)是人类最常见的遗传性代谢性疾病之一,可以影响所有种族的人群。如果不进行治疗,持续升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)会导致过早的动脉粥样硬化、早发动脉硬化性心血管疾病(ASCVD),往往在很小的年龄就会死亡^[1]。FH 的诊断标准较多,包括:LDL-C 水平显著升高,ASCVD,皮肤/腱黄瘤或角膜弓,相关基因的突变及家族史等^[2],然而,尽管其发病率很高,LDL-C 容易检测,使用降低胆固醇药物可明显减少心血管疾病的发病率和死亡率,但 FH 很少被临床医师所识别和得到及时处理^[3]。本文对 FH 的发病、诊断及治疗的研究现状和进展。

1 FH 的诊断

1.1 流行病学 FH 可能是人类最常见的遗传疾病^[4],FH 发病情况的数据与所使用的诊断标准有关,不同的诊断标准对生物化学、临床特点、家族史和分子遗传因素权重不同。使用标准化诊断标准的国家调查报告显示,普通人群中,杂合子基因型 FH(HeFH)的患病率高达(1/219~1/300)^[5],纯合子基因型(HoFH)的患病率高达 1/30 万^[4]。近期国内研究者发现在因胸痛行冠状动脉造影术的患者中 FH 的检出率为 2.7%^[6],在早发心肌梗死的患者中 FH 的检出率为 7.82%^[7]。而希腊的一项研究,采用荷兰脂质临床指向(DLCN)诊断标准,在年龄 <35 岁初发 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中 FH 的检出率为 20.3%^[8]。

1.2 分子基因与病理生理学 FH 因基因的突变最终导致肝脏无法充分清除 LDL-C,这是 LDL-C 与冠心病之间关系的自然模型^[1-2,4]。主要突变的基因有:低密度脂蛋白受体(LDLR)、载脂蛋白 B(ApoB)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)^[4]。其中 LDLR 的突变是 FH 患者 LDL 水平升高的主要分子基因学原因。大多数 FH 患者都是这些基因突变的杂合子(HeFH),HoFH 少有。其他罕见基因型有复合杂合性、双杂合型,与杂合突变比,它们的表型通常更严重^[2,4]。LDLR

突变可以影响 LDLR 介导的 LDL-C 内吞的所有阶段,观察发现,与 APOB 或 PCSK9 突变相比,LDLR 突变的引起 LDL-C 平均水平更高^[4]。LDLR 突变分两类:导致 LDLR 无合成或合成完全无功能(受体阴性突变,也称为无效突变)、导致合成一定量的部分有效的 LDLR(受体缺陷型突变)。通常,受体阴性突变较受体缺陷型患者 LDL-C 水平更高^[9]。

胆固醇是细胞膜的脂质成分,是许多生物活性分子的前体,大多数来自肝脏合成^[10],其中羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)是胆固醇合成的关键酶。LDL-C 是胆固醇的主要运输工具。大多数循环的 LDL-C 是由极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)进行重构,并不是由肝脏直接分泌。大多数循环的 LDL-C 经肝细胞内化后被肝脏分解,“坏胆固醇”和“好胆固醇”分别代表 LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),LDL-C 将胆固醇从肝脏转移到外周,有时会引起动脉壁损伤,而 HDL-C 则将胆固醇从外周运回肝脏^[7-8]。

慢性过高的 LDL-C,影响动脉对血管舒张刺激的正常反应^[11]。同时,在肝脏中未被分解的 LDL-C 经过修饰、氧化、并被动脉壁巨噬细胞内化引发炎症,动脉巨噬细胞的胆固醇含量过高,并演变成泡沫细胞,导致动脉粥样硬化斑块的形成,而这些斑块可生长并最终阻塞重要血管,导致组织缺血^[12]。临床上动脉粥样硬化的程度主要与血浆 LDL-C 水平相关,而与基因突变相关性不大^[13]。

1.3 临床主要特征 血清 LDL-C 水平明显升高:研究显示未治疗的 HeFH 患者血清 LDL-C 大多在 5.0 mmol/L 以上,HeFH 患者血清 LDL-C 水平更高,常 >13.0 mmol/L^[14]。

早发 ASCVD:国内学者近期研究发现 FH 患者初发心肌梗死平均年龄(47.9 ± 9.4)岁^[7]。未经治疗的 HeFH 通常男性在 55 岁之前、女性在 60 岁之前早发 ASCVD(尤其是早期心肌梗死)、卒中和总死亡风险增加^[4],HoFH 患者通常在年轻时发生心血管疾病,许多不治疗者在 20 岁前死亡^[15]。

黄色瘤:包括皮肤黄瘤与腱黄瘤,前者常见于睑黄瘤、后

者常出现在手背、肘部、膝盖及跟腱等伸展肌腱上^[2]。肌腱和关节中的胆固醇沉积可导致肌腱炎和关节疼痛^[14]。需要指出的是,在临床实践中腱黄瘤较多被漏诊与误诊,根据日本指南^[16],可测量跟腱厚度,并认为跟腱厚度 ≥ 9 mm 诊断为跟腱增厚,同时将跟腱增厚作为 FH 的诊断指标之一。45 岁以下的患者出现部分或完全角膜弓提示 FH^[17]。

1.4 诊断标准 常用的有 Simon Broome 标准、荷兰 DLCN 标准、日本标准和美国早期诊断早期预防组织 (MEDPED) 标准。以 DLCN 标准应用最广泛,依据患者的得分判定:确诊 FH (> 8 分),FH 可能性大 (6~8 分) 和可能的 FH (3~5 分)。何种诊断标准应优先使用目前尚无国际共识,在血脂诊断和临床试验中,Simon Broome 和 DLCN 标准都被广泛使用。

我国最新的诊断标准^[18]:成人符合下列标准中的 2 项即可诊断为 FH:(1)未接受调脂药物治疗的患者血清 LDL-C 水平 ≥ 4.7 mmol/L;(2)有皮肤/腱黄色瘤或 < 45 岁存在脂性角膜弓者;(3)一级亲属中有 FH 或早发 ASCVD,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 且一级亲属中有 FH 患者或早发冠心病患者。

需要指出的是较多患者已经使用他汀类药物,此时血脂检测结果必然会出现较多的假阴性,在此可考虑根据美国食品药品监督管理局 (FDA) 关于他汀类药物治疗相对 LDL 的降低幅度的疗效结果^[19]进行反推换算校正。

基因检测到 LDLR、APO、PCSK9、LDLRAP1 基因致病性突变是目前诊断的金标准。但精确了解致病基因或突变并非必需,因为治疗策略主要以 LDL-C 升高程度为指导,此外,由于突变的基因不断被发现,所以尚无公认的基因诊断的通用标准^[4,20]。然而,由于 FH 的 ASCVD 风险很高,目前认为,若有基因检测设备且患者经济能力能承受,应进行基因检测。

1.5 鉴别诊断及混杂因素 重要的是排除一些继发性血脂异常,如甲状腺功能减退症、肾病综合征、阻塞性肝病和高饱和脂肪和反式不饱和脂肪的饮食^[4]。其他 LDL-C 升高伴有黄瘤的罕见疾病如常染色体隐性高胆固醇血症、植物固醇血症和胆固醇酯储存疾病。诊断 FH 的一个混杂因素是在一些患者中存在脂蛋白 A [Lp(a)] 水平升高^[21]。与 LDL-C 的胆固醇含量相似,Lp(a) 的胆固醇占 20%~30%。常用的 Friedewald 公式计算 LDL-C 为: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$, 单位 mmol/L,与 Lp(a) 相关的胆固醇都被默认为 LDL-C^[22]。

1.6 ASCVD 风险因素及评估 ASCVD 风险的主要驱动因素包括既往心血管疾病及 LDL-C 升高程度和持续时间。高龄、肥胖、2 型糖尿病、高血压和吸烟增加 FH 患者的 ASCVD 风险,尤其是糖尿病^[4]。不过 FH 患者 2 型糖尿病的发病率却显著降低,可能与 LDLR 介导的跨膜胆固醇转运有关^[23]。

推荐使用 CT 冠状动脉造影检测 HoFH 患者亚临床冠状动脉粥样硬化^[4]。非侵入性心腔灌注显像 (也称核压力测试) 可以帮助评估冠状动脉储备功能,超声心动图可评估主动脉瓣和主动脉瓣上区域,HoFH 患者这些部位易出现动脉粥样硬化和钙化。对 HeFH 患者,也可以测试亚临床动脉粥样硬化或心肌缺血,尤其是对那些早期诊断或难治性 LDL-C 水平持续升高的患者^[4,24]。针对一般人群开发的 ASCVD 风险计算

器,如 Framingham 风险评分^[25],并不适用于 FH 患者,因为 FH 患者的基线风险是由于终生 LDL-C 升高引起的,不能通过一般人群的方法来评估。

1.7 筛查 一些国家已建议在儿童时期进行普遍性胆固醇筛查^[26],这样的筛查策略有助于 FH 的早期诊断和治疗,但需要评估成本-效益。由于 FH 是一种常染色体显性遗传疾病,因此患者的一级、二级和三级亲属携带突变的几率分别有 50%,25% 和 12.5%^[27]。对患者的家庭成员进行系统的追踪和测试 (包括 LDL-C 水平、临床特殊表现) 即“家系筛查”,是有效的筛查手段,家系筛查已被较多指南推荐^[2]

2 FH 的治疗

2.1 治疗管理 在我国,北京安贞医院的管理措施值得三级医院借鉴^[28];如完善的临床信息登记、建立患者随访制度;建立心血管影像学检测平台 (超声科、核医学科以及医学影像科协作共建);建立基因检测与产前基因诊断平台;利用网络技术 (QQ、微信等) 管理 FH 病友。应在所有受影响的成年人和年龄 8~10 岁的儿童诊断后尽早开始降脂治疗^[14],包括饮食、生活方式干预和药物治疗。首次识别 LDL-C 升高,应该开始生活方式的干预^[12,24]:低饱和脂肪饮食、避免烟草制品 (或戒烟)、运动锻炼和控制能量的摄入^[12,14]。在运动锻炼方面我国指南^[29]建议:每次 30 min、每周 5~7 d 的中等强度的运动,对于 ASCVD 患者应使用运动负荷试验指导运动锻炼。与国外相同,我国目前 LDL-C 目标:所有 FH 患者的最低目标为 LDL-C 降低 50%^[4,12,19,24];建议儿童 < 3.4 mmol/L;成人 < 2.6 mmol/L,冠心病或糖尿病成人 < 1.8 mmol/L^[4,19,27]。

2.2 药物治疗 目前研究提示,对药物反应并不因基因突变的不同有所不同^[30],最先治疗决策是基于 LDL-C 升高程度和心血管疾病风险,随后根据对治疗的反应进行调整,而不考虑确切的遗传基础。

2.2.1 他汀类药物 他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 而降低胆固醇合成。他汀类药物是 FH 药物治疗的基础,建议使用最大耐受剂量的强效他汀^[19] (如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)。他汀类药物可降低 HoFH 和 HeFH 患者的 ASCVD 风险^[3]。处理他汀类药物不耐受 (肌痛、肝酶升高等) 措施:暂停 4 周以上、症状减轻后再次使用,换用不同的他汀类药物,减少药物剂量或增加给药间隔时间和联合使用非他汀类药物^[31]。大多数他汀可用于 10 岁以上儿童^[18]。考虑到对胎儿的致畸性,在怀孕和哺乳期间应该中断使用他汀治疗^[32]。

2.2.2 依折麦布 依折麦布选择性地抑制肠道黏膜上胆固醇转运蛋白 (NPC1L1),减少小肠中胆固醇向肝脏转运并上调 LDLR,但不会减少 TG、脂溶性维生素或胆汁酸的吸收^[33]。由于协同效应,依折麦布与他汀类药物共同给药可显著降低 LDL-C^[28]。据估计,他汀类药物剂量增加一倍,LDL-C 仅继续降低 6%,但加用依折麦布则可继续降低 15%~20% 或更多^[2,34]。FH 患者予他汀类基础上加用依折麦布可使 LDL-C 继续降低 4.7%~39.2%^[34]。IMPROVE-IT 试验显示,依折麦布加辛伐他汀治疗急性冠状动脉综合征与辛伐他汀单药治疗相比,主要 ASCVD 事件明显减少^[35]。在美国和欧洲,依折麦

布被批准用于 10 岁以上儿童^[27],在我国已上市。

2.2.3 胆汁酸螯合剂 胆汁酸螯合剂通过在肠腔内结合胆汁盐来减少胆汁盐的再摄取,这导致肝脏中胆汁盐的消耗和合成增加,胆汁盐合成增加导致细胞内胆固醇消耗增加,继而上调 LDLR^[30]。胆汁酸螯合剂可降低 LDL-C 10%~20%。副作用包括便秘、腹胀、恶心和腹痛。与考来替泊和考来烯胺相比,考来维仑的药物副作用较少,联合他汀类药物、依折麦布,胆汁酸螯合剂可进一步降低 LDL-C^[36]。考来维仑被批准用于 10~17 岁的男孩和月经初潮后的女孩,作为单一疗法或与他汀类药物联合使用^[37]。由于它可以与胃肠道中的其他药物结合,因此,应在考来维仑使用至少 4 h 之前给予已知相互作用的药物^[38]。考来维仑尚未在我国上市。

2.2.4 烟酸 烟酸可使 LDL-C 降低 14%、Lp(a)降低 25%,TG 降低达 50%^[28]。由于潮红、肝功能受损、肌病、葡萄糖耐受不良和高尿酸血症等不良反应,通常不用于儿科患者^[31]。近期有研究显示,将烟酸加入已接受他汀治疗或他汀类联合依折麦布治疗并使 LDL-C 降低至 1.5 mmol/L 时,却并未给 ASCVD 结局带来益处^[39]。由于其显著的副作用以及已有其他更有效的药物,最近的指南不推荐使用。

2.2.5 PCSK9 抑制剂 PCSK9 是一种丝氨酸蛋白酶,由肝脏分泌并调节 LDLR 的降解。抑制 PCSK9 即可显著上调 LDLR,继而加强 LDL-C 的清除^[28]。PCSK9 的两种单克隆抗体已被批准,每 2~4 周皮下注射 1 次。在他汀或他汀联合依折麦布治疗的基础上加用阿利库单抗(alirocumab),可使 LDL-C 降低 72.4%^[40]。与标准相比,alirocumab 患者的主要 ASCVD 事件减少了近 50%^[41]。依伏库单抗(evolocumab)也可以显著降低 FH 患者的 LDL-C 水平。HeFH 患者在常规降脂治疗基础上加用 evolocumab,平均 LDL-C 降低 59.2%~61.3%。与标准疗法相比,evolocumab 的 ASCVD 事件减少了 50% 以上^[42]。PCSK9 抑制剂目前已在欧洲和美国上市。

2.2.6 米泊美生与洛美他派 两者作用机制不完全一样,但均是通过影响 ApoB 而减少肝脏释放更少的 VLDL,从而降低 LDL-C 水平,均已被美国 FDA 批准治疗成人 HoFH^[43],均能较强地降低 LDL-C (米泊美生 25%~37%,洛美他派 38%~51%),且最严重的不良反应类似(脂肪肝增加和转氨酶水平升高)^[44]。两药在我国目前均未上市。

2.3 血浆脂蛋白分离术 血浆脂蛋白分离,即“脂透析”,去除血液中 ApoB。在一次治疗后,可以使 LDL-C 和 Lp(a)降低 50%~70%,经过长期治疗部分患者的皮肤黄色瘤可以消退,可以改善心血管疾病的预后及血管内皮功能^[45]。血浆脂蛋白分离置换术虽然被多数指南推荐,但因条件、价格等原因,实际上开展的并不多。随着新药物的开发与上市,FH 中血浆脂蛋白分离术的使用将逐渐减少^[25]。

2.4 肝移植 肝移植很少进行,除非 FH 患者不能耐受药物治疗或血浆脂蛋白分离术^[17]。它可以有效降低 LDL-C,新的肝脏可提供功能性 LDLR,从而纠正分子缺陷。缺点包括手术并发症、供体来源困难及需要长期使用免疫抑制剂治疗。另外,由于肝移植的供体多数来源是父母或者旁系亲属,如果供体来自父母,患者接受肝移植术后仍要继续使用降脂药物,因

为 HoFH 患者的父母几乎均为 HeFH^[46]。

2.5 基因治疗 肝移植可以有效降低 LDL-C 表明通过对肝脏的靶向基因治疗是可能有效的。理论上重建 LDLR 表达可以纠正脂质紊乱。分离自体细胞,在体外进行基因修饰,然后植入转导的细胞^[47]。由于遗传基因学的复杂,目前基因治疗处于实验阶段。

2.6 治疗基本方案

2.6.1 成人患者基本方案(除外妊娠期妇女) 根据高危病人的专家共识,对那些已确诊 ASCVD,主张大幅度降低 LDL-C^[48]。无症状的 HF 患者建议采用最大耐受剂量的强效他汀治疗,如果 3 个月后达到 LDL-C 降低 >50% 的目标,并且患者符合要求,则不推荐额外的治疗;否则(LDL-C 未达标或者不能耐受最大剂量他汀类药物),依折麦布应加入治疗方案;3 个月后再重新评估,如果此时仍未达到目标,则 PCSK9 抑制剂应纳入该方案;如果再过 3 个月后 LDL-C 仍未达标,则应考虑添加胆汁酸多价螯合剂(如 colesvelam)或烟酸,也可以选择血浆脂蛋白分离术^[49]。

2.6.2 妊娠期妇女基本方案 在受孕前 3 个月,应停用他汀类药物和其他抑制全身吸收药物^[38]。在怀孕和哺乳期间,不应使用他汀类药物、依折麦布和烟酸,意外怀孕者也必须立即停药。colesvelam 治疗是安全的(注意胃肠道副作用),必要时可选择血浆脂蛋白透析^[17]。

2.6.3 儿童患者基本方案 绝大多数他汀类药物被批准用于 10 岁以上的儿童,而普伐他汀则是被批准 8 岁以上的儿童^[14],瑞舒伐他汀的临床试验已在 6 岁以下的儿童中完成^[50]。目前的建议是^[14]:如果 LDL-C 持续 >5 mmol/L 或非药物治疗后 LDL-C 仍 >4 mmol/L,或存在其他高危因素[如糖尿病、高血压、吸烟或高 Lp(a)水平],FH 儿童在 8~10 岁(无论男女)时需启动他汀药物治疗,如果 LDL-C 严重升高且患儿有早发 ASCVD 事件的家族史,考虑治疗年龄提前。注意需要定期监测血脂水平、生长发育和肝功能的情况。儿童初始治疗包括高强效的他汀类药物,在他汀类药物治疗的评估基础上添加依折麦布。他汀类药物可以增加至最大耐受剂量(甚至高于批准的儿童剂量水平)^[14]。如 LDL-C 未达标,胆汁酸螯合剂可作为第三种药物加入^[51]。如果对药物治疗的反应仍然不足,应考虑采用更多的强化降脂疗法,包括血浆脂蛋白分离术或新型降脂药物^[14,39]。虽然肝移植可能无法预防主动脉瓣狭窄的进展,但已成功应用于伴有严重合并症的年轻患者^[14]。

3 结 语

FH 患者在并发症出现之前(单纯的血脂异常)一般无症状,然而,他们的生活质量还受到其他因素的影响,包括医疗费用与治疗的副作用、对将来可能的并发症的恐惧以及与遗传病相关的一般挑战^[4]。基因诊断可提高无临床症状的患者的依从性,但费用及条件均是实际问题。血浆脂蛋白分离术式对生活质量有影响,如留置血管通路可能出现并发症,且通常需要 1 次/1~2 周。

提高 FH 患者的生存质量,尽一切努力降低 FH 患者的并

发病和延长患者的生存时间是永恒的追求,然而据国家疾病预防控制中心于 2014 年对北京市 18 809 名 18~65 岁居民进行的抽样调查^[52],结果共有 8 041 例血脂异常患者,其患病率 42.8%、知晓率 19.3%、治疗率 6.3%、控制率 8.0%,说明我国血脂异常的管理任务十分严峻,患病率高,人群知晓率与控制率低下。另外据王文化等^[53]对北京市 42 家社区医院血脂异常防治能力的调查显示,社区医生制订降脂目标的正确率仅 17.6%,为患者选择治疗方法的正确率也仅 53.7%。社区卫生服务中心是疾病预防和控制的重要关口,提高社区医生对血脂异常的诊治水平对 FH 的管理来说至关重要。

普遍筛查血脂对 FH 的早期识别肯定有利,但应结合地区经济状况,评估成本-效益。同时需要国家政策对疾病预防与控制的强化与支持。

参考文献

- [1] Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia [M]//Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2863-2913.
- [2] Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12):1471-1481.
- [3] Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study [J]. BMJ, 2008, 337: a2423.
- [4] Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 132(22):2167-2192.
- [5] Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world [J]. Eur Heart J, 2017, 38(20):1580-1583.
- [6] 张惠雯, 李莎, 郭远林, 等. 中国因胸痛行冠状动脉造影患者中家族性高胆固醇血症的检出及临床特点 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2):104-108.
- [7] 孙荻, 李莎, 朱成刚, 等. 心肌梗死患者家族性高胆固醇血症检出及临床特点分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2):109-113.
- [8] Rallidis LS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins [J]. Atherosclerosis, 2016, 249:17-21.
- [9] Wang J, Ban MR, Hegele RA. Multiplex ligation-dependent probe amplification of LDLR enhances molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia [J]. J Lipid Res, 2005, 46(2):366-372.
- [10] Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(4):431-438.
- [11] Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication [J]. Lancet, 1995, 346(8973):467-471.
- [12] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. J Clin Invest, 2005, 115(8):2192-2201.
- [13] Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4):413-417.
- [14] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. 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 [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2015, 43 Suppl 1:1-14.
- [15] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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 [J]. Eur Heart J, 2013, 34(45):3478-3490a.
- [16] Harada-Shiba M1, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the Management of familial hypercholesterolaemia [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(12):1043-1060.
- [17] 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 Suppl):S1-S8.
- [18] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(9):201.
- [19] FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
- [20] Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(10):850-861.
- [21] Santos RD. Familial hypercholesterolaemia: beware of lipoprotein(a) [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(7):553-555.
- [22] Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(7):577-587.
- [23] Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2015, 313(10):1029-1036.
- [24] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment [J]. Eur Heart J, 2015, 36(36):2425-2437.
- [25] Lyceum CME Inc. Framingham Risk Score; Risk assessment tool for estimating a patient's 10-year risk of developing cardiovascular disease. Patient Monitoring and Support; ASCVD Risk Check <https://>

- www.ASCVDriskchecksecure.com/framinghamriskscore.aspx (2013).
- [26] Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (11): 1250 – 1257.
- [27] EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, Akram A, et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes; Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration [J]. *Atheroscler Suppl*, 2016, 22: 1 – 32.
- [28] 王伟, 杨娅, 王蓓, 等. 多学科合作更好管理纯合型家族性高胆固醇血症——安贞医院经验 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25 (11): 658 – 660.
- [29] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (10): 937 – 953.
- [30] Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab versus placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11 (1): 195 – 203.
- [31] Stros ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms; impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (17): 1012 – 1022.
- [32] Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189 (2): 451 – 457.
- [33] Kones R, Rumana U. Current Treatment of Dyslipidemia; Evolving Roles of Non-Statins and Newer Drugs [J]. *Drugs*, 2015, 75 (11): 1201 – 1228.
- [34] Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194 (2): e116 – e122.
- [35] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2387 – 2397.
- [36] Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia; a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2010, 32 (4): 615 – 625.
- [37] Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, et al. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias; recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5 (3 Suppl): S30 – S37.
- [38] Davidson M. The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients [J]. *Clin Ther*, 2013, 35 (8): 1247 – 1252.
- [39] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (24): 2255 – 2267.
- [40] AIM-HIGH Investigators, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (3): 203 – 212.
- [41] Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28 (3): 281 – 289.
- [42] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. [J]. *N Engl J Med*, 2015, 62 (1): 1089 – 1089.
- [43] Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 18: 28 – 34.
- [44] Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia—a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240 (2): 408 – 414.
- [45] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation; executive summary [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21 (4): 368 – 374.
- [46] 陈盼盼, 陆叶, 王绿娅. 纯合子型家族性高胆固醇血症临床诊疗进展 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25 (6): 357 – 360.
- [47] Al-Allaf FA, Coutelle C, Waddington SN, et al. LDLR-Gene therapy for familial hypercholesterolaemia: problems, progress, and perspectives [J]. *Int Arch Med*, 2010, 3: 36.
- [48] Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (43): 2996 – 3003.
- [49] Santos RD. Phenotype vs. genotype in severe familial hypercholesterolemia; what matters most for the clinician [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28 (2): 130 – 135.
- [50] Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (9): 1162 – 1170.
- [51] Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia; a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. [J]. *Clinical Therapeutics*, 2010, 32 (4): 615 – 625.
- [52] 谢瑾, 董忠, 李航, 等. 北京市 18~65 岁居民血脂异常的知晓率、治疗率和控制率及知晓率影响因素分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25 (7): 489 – 493.
- [53] 王文化, 赵冬, 曾哲涛, 等. 北京市 42 家社区医院血脂异常防治能力的评价研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27 (9): 757 – 760.