

家族性高胆固醇血症的临床与基因治疗新进展

王蓓¹ 综述, 林玲² 审校

(1. 广州医科大学研究生学院, 广东省广州市 510000; 2. 海南省第三人民医院心内科, 海南省三亚市 572000)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 临床治疗; 基因治疗

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体显性遗传病, 临床表现为血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高、皮肤或肌腱黄色瘤和早发冠心病。FH 的治疗手段主要包括临床治疗和基因治疗, 近年来新药的研发和基因研究的快速发展为 FH 的治疗提供了更多的手段, 本文将对 FH 的临床和基因治疗的新进展进行综述。

[中图分类号] R596.2; R541.4

[文献标识码] A

Recent Developments in the Clinical and Genetic Treatments of Familial Hypercholesterolemia

WANG Bei¹, and LIN Ling²

(1. Graduate Studies of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Department of Cardiology of Hainan Province NO. 3 People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

[KEY WORDS] Familial Hypercholesterolemia; Clinical Therapy; Genetic Therapy

[ABSTRACT] Familial hypercholesterolemia is an autosomally dominant disease and clinically characterized by elevated serum levels of total and low density lipoprotein cholesterol, the presence of tendon xanthomas and premature coronary artery disease. Clinical and genetic therapies are the main treatments of familial hypercholesterolemia. Several drugs and genetic research are emerging to help improve the treatments of this disease in recent years. In this review, we will present the recent developments in the clinical and genetic treatments of familial hypercholesterolemia.

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种以血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平增高, 身体不同部位的皮肤或肌腱散发大小不等的黄色瘤及早发冠心病为特征的常染色体显性遗传性疾病^[1]。FH 可分为杂合子型和纯合子型, 发病率分别约为 1/200 ~ 1/500 和 1/100 万。我国大约有 260 万例潜在的 FH 患者, 其临床表现与国际相似。但目前我国尚缺乏适合于临床应用的基因筛查方法, 若按照临床诊断标准仅能预测出大约 1/4 的 FH 病例, 大多数患者直到中年才能得到确诊, 失去早期治疗机会^[2]。欧洲动脉粥样硬化学会于 2013 年首次发表了 FH 诊治共识^[3], 强调了早发现早治疗的重要性。FH 的治疗手段主要包括临床治疗和基因治疗。本文将对 FH 的临床和基因治疗的新进展进行综述。

1 FH 的临床治疗

成人 FH 患者一旦确诊应立即改变生活方式并开始药物治疗^[3]: ①最大耐受剂量的他汀类药物, ②依折麦布, ③胆汁酸螯合剂, ④对于纯合子患者及患有冠心病并对其他治疗无效的杂合子患者采取血浆清除; 对于儿童患者, 基于生长发育的考虑, 无论纯合子型还是杂合子型 FH, 2 岁前均不宜应用低脂饮食, 药物治疗也要在 8 ~ 10 岁后考虑, 非生活方式治疗包括: ①他汀类药物, ②依折麦布, ③胆汁酸螯合剂, ④纯合子患者采取血浆清除法。

1.1 药物治疗

包括可用于 FH 治疗的常用调脂药物及新型治疗药物。

1.1.1 临床常用的调脂药 他汀类、胆固醇吸收抑制剂、烟酸类及胆汁酸螯合剂均将 FH 列为其药

[收稿日期] 2014-07-09

[作者简介] 王蓓, 硕士研究生, 主要从事心血管疾病的相关研究, E-mail 为 wangbei920@126.com。通讯作者林玲, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的诊疗及应用基础研究, E-mail 为 linl6@163.com。

品使用说明书的适应症之一。已有上市后再评价的临床试验探讨了普罗布考对 FH 的治疗作用,但尚未将 FH 列入适应症。

《FH 管理指南》^[4]将他汀类作为 FH 患者的一线治疗药物;依折麦布是目前上市的唯一一种胆固醇吸收抑制剂,单独使用可使 LDLC 水平下降 15%~20%,与他汀类联合使用可使 LDLC 水平下降 60%~70%^[3];EAS 推荐胆汁酸螯合剂与他汀类药物联合用于 FH 患者;普罗布考通过抑制 HMG-CoA 还原酶,使血浆 LDLC 水平降低,且可改善内皮功能,稳定甚至消退动脉粥样硬化斑块,降低 FH 患者心血管疾病的发病风险^[5]。

1.1.2 FH 的新型治疗药物 尽管如此,仍有很多患者不能通过上述药物达到或维持正常的 LDLC 水平,从而推动了治疗 FH 的新型药物的发展,如米泊美生、洛美他派,枯草菌素蛋白转换酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂和胆固醇脂转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂。其中米泊美生和洛美他派是针对纯合子型 FH 的新型治疗药物。

米泊美生是一种具有 20 个碱基的硫代磷酸寡核苷酸,具有核糖核酸酶活性,通过破坏特定的 ApoB100 信使核糖核酸抑制其对下游蛋白质的转译,进而破坏 VLDL 在肝脏内的组装,降低循环中致动脉粥样硬化性脂蛋白的浓度。米泊美生于 2013 年 1 月 29 日获得美国食品与药品管理局 (FDA) 批准,用于纯合子型 FH 的辅助治疗药物,它能够降低 ApoB、LDLC、TC 和非高密度脂蛋白胆固醇。临床试验已证实其在辅助治疗 FH、降低 LDLC 方面有快速确切、比较显著的临床疗效。最常见的不良反应为注射部位反应、流感样症状及免疫原性反应。导致停药的最常见的不良反应为肝毒性,美国 FDA 也在其说明书中加了黑框警告:米泊美生可能导致转氨酶升高,增加肝脂肪,治疗期间如 ALT 或 AST 大于正常上限值 3 倍则停止用药^[6]。

Dixon 等^[7]报道了一项临床试验:将 34 例平均年龄为 13 岁的纯合子型 FH 患者随机分为试验组和对照组,分别给予米泊美生或安慰剂 200 mg,皮下注射,每周使用一次,连续观察 26 周后发现,与对照组相比,试验组可将 LDLC 水平降低约 24.7% (17.7%~31.6%)。但尚无临床数据表明其对心血管疾病的发生率和死亡率的影响^[8]。

洛美他派可直接结合并抑制微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transport protein, MTP),抑制乳糜微粒和 VLDL 的合成,使血浆 LDLC

水平降低,2012 年 12 月 21 日 FDA 批准洛美他派上市。该药为胶囊剂,推荐用法为开始治疗时 5 mg,1 天/次,随后根据安全性和耐受性逐渐调整剂量;2 周后增加至每天 10 mg;随后每隔 4 周增加至 20 mg,40 mg,直至最大推荐剂量每天 60 mg。洛美他派可引起转氨酶 (ALT 和/或 AST) 升高和肝脏脂肪变性,FDA 建议定期检查肝功并观察肝损伤的临床症状,必要时停止用药^[9]。

Lyseng 等^[10]对纯合子型 FH 患者进行一项临床试验研究发现,单独使用洛美他派可使纯合子型 FH 患者的 LDLC 水平与治疗前相比下降超过 50%。29 名纯合子型 FH 患者服用最大剂量的洛美他派 (60 mg/d),并分别在服用后 26 周 (有效期),56 周和 78 周时 (26~78 周被认为是安全期) 评价 LDLC 的下降程度,结果显示:治疗 26 周、56 周与 78 周时,LDLC 水平分别下降至基线水平的 50%、44% 和 38%^[11]。

FDA 已要求洛美他派要进行 3 项上市后的再研究:①动物研究以评价其在儿童及青少年中的潜在毒性作用;②观察长期使用洛美他派在纯合子型 FH 患者中的安全性;③加强药物安全监视以观察洛美他派的致畸、致癌及肝损害作用^[12]。

PCSK9 是由肝细胞产生的、调节 LDLR 表达的丝氨酸蛋白酶,通过阻断 LDLR 从内涵体到细胞表面再循环而介导 LDLR 降解。PCSK9 抑制剂可以增强 LDLR 的活性,用于杂合子型 FH 的治疗,可降低血浆 LDLC 水平和冠心病的发生率^[13]。目前已进入临床试验阶段的 PCSK9 抑制剂包括:PCSK9 单克隆抗体类、反义寡核苷酸类及小分子干扰 PCSK9 类抑制剂,均属于抗体、注射剂型,后者还处于的 I 期临床试验阶段。PCSK9 单克隆抗体类抑制剂,包括 REGN727/SAR236553 (Alirocumab)、AMG145 (Evolocumab) 和 RN316/PF04950615 等均已已完成 III 期临床试验^[14],其中 REGN727/SAR236553 已完成 III 期临床试验,前两者为完全的人单克隆抗体,后者为半合成的人单克隆抗体。

REGN727/SAR236553 和 AMG145 对杂合子型 FH 患者的血浆 LDLC 水平的降低作用均呈剂量依赖性,目前尚无 RN316/PF04950615 在 FH 患者中的研究报道。Stein 等^[14]将 77 例正在服用他汀类治疗的杂合子型 FH 随机分为 5 组,分别给予 REGN727/SAR236553 150 mg/4 周、200 mg/4 周、300 mg/4 周、150 mg/2 周及安慰剂皮下注射,12 周后发现,与对安慰剂组相比,给予 REGN727/SAR236553 治疗的血浆 LDLC 浓度随着其使用剂量

的不同有不同变化:150 ~ 300 mg/4 周可将 LDLC 水平降低 29% ~ 43%, 150 mg/2 周可降低 68%。RUTHERFORD 试验^[15]将 168 例杂合子型 FH 患者随机分入 AMG145 (350 mg 或 420 mg) 组或安慰剂组,观察 12 周后发现 AMG145 可明显降低 LDLC 水平,且无明显毒副作用,接受大剂量及小剂量 AMG145 的病人,分别有 80% 及 70% 病人 LDLC 达到目标水平 (<100 mg/mL),分别有 65% 及 44% 病人 LDLC 低达 <70 mg/mL。目前进行的已完成的临床试验尚未发现此类药物有明显的毒副作用,较常见的不良反应为注射部位的不良反应,但反应轻微且短暂^[14]。

胆固醇脂转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 催化 HDL 上的胆固醇酯转运到富含 ApoB 的脂蛋白 VLDL 和 LDL 上,再被肝的 VLDL 及 LDL 受体摄取入肝细胞。CETP 抑制剂的作用机制是抑制 HDL 转化为 VLDL 和 LDL,降低血浆 VLDL 和 LDL,并升高 HDL。早期进入 FH 临床试验的 CETP 抑制剂为托彻普 (torcetrapib),由于其副作用 (升高收缩压、降低血钾、升高血钠及醛固酮等) 较明显且可增加心血管疾病发生率,现已被弃用^[10]。近年来新的 CETP 抑制剂安塞曲匹 (anacetrapib) 问世,与托普彻相比,安塞曲匹不改变血压、电解质和醛固酮水平,但目前尚无临床数据表明其是否会影响心血管事件的发生率^[12]。有关安塞曲匹在杂合子型 FH 患者中的临床研究正在进行中^[12]。

1.2 血浆清除治疗

终生采取血浆清除治疗被认为是纯合子型 FH 患者的有效治疗手段之一^[16],这是由于他汀类、胆固醇吸收抑制剂等药物均是通过提高 LDLR 的活性来发挥作用,对于 LDLR 缺乏的纯合子型 FH 患者效果不明显。FDA 批准将血浆清除治疗用于纯合子型 FH 患者及经药物治疗后 TC 水平持续大于 10.5 mmol/L,或有心肌损害经药物治疗 6 个月后血浆 TC 水平不能降低至 6.5 mmol/L 的杂合子型 FH 患者^[17]。使用频率根据血浆 LDLC 浓度调整,一般间隔 1 ~ 2 周治疗一次,确保纯合子型 FH 和杂合子型 FH 的 LDLC 浓度分别 <6.5 mmol/L 和 <2.5 mmol/L,或与未使用血浆清除治疗之前相比,LDLC 水平降低 65% 左右^[18]。

1.3 肝移植

对于不能耐受血浆清除治疗或效果不理想的年轻纯合子型 FH 患者可考虑肝移植^[19]。其原理是体内 3/4 的 LDLR 在肝脏中表达,应用能表达正常 LDLR 的正常肝组织替代自体肝,从而恢复体内

对大部分血浆 LDLC 的摄取,手术成功的关键在于移植后肝脏中 LDLR 的表达数量^[10]。

肝移植是一个明确的可用于纯合子型 FH 的治疗手段,其最佳治疗时期是在心血管事件发生以前,但由于肝移植的并发症,包括短期的术中并发症、感染和排斥反应,及长期的原发性硬化性胆管炎、血管及胆道并发症、慢性肝炎及免疫抑制等,目前仍推荐在心血管疾病发生后再考虑使用此治疗方法^[10]。目前纯合子型 FH 的早期诊断率低、肝供体不足及术后的排斥反应限制了该治疗手段的临床使用。

2 FH 的基因治疗

基因检测若发现致病基因的突变,则可以为 FH 提供确切的诊断依据^[20]。目前已报道 7 种致病基因突变可引起 FH^[21],其中最常见的致病基因,即被称为“FH 基因”的是: LDL-R、PCSK9 和 ApoB 基因,其中 LDLR 基因突变是 FH 的主要病理基础。目前已发现在“FH 基因”中,有超过 1900 个基因位点的突变可导致 FH,其中单核苷酸替代突变 74%,插入/缺失突变 23%^[22]。截至 2010 年 11 月 18 日,英国 FH 的 LDLR 突变数据库 (<http://www.ucl.ac.uk/LDLR/LOVDv.1.1.0/>) 报道世界范围内 LDL-R 基因突变有 1 741 种^[23]。

目前在动物实验中,载体的选择主要有逆转录病毒载体、腺病毒载体、腺病毒相关病毒载体和慢病毒载体。诱导性多潜能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS 细胞) 目前也已应用于 FH 的研究。

2.1 逆转录病毒载体

是迄今为止研究最多、最成熟的一类 RNA 病毒载体。其优点为:①转染范围广;②转染率高,可达 100%;③表达持久;④转入的外源基因可完全整合。但它也有一些缺点而使应用受限:①容量小,可插入外源基因片断小 (<10 kb);②只作用于增殖细胞;③滴度低,是限制临床应用的主要方面;④致癌性。

吴鹏翠等^[24]研究发现,使用鼠白血病病毒来源的、携带有 LDLR 的逆转录病毒,转染入 WHHL 兔,该兔出生时即表现为高胆固醇血症,幼龄时自发形成动脉粥样硬化、心肌梗死、黄色瘤,其各种表现与 FH 极其相似,基因转染后 2 个月 ~ 3 个月动物血浆 TC 较之前减少了 35%。

2.2 腺病毒载体

为双链 DNA 载体,通过受体途径感染靶细胞,使其表达外源基因。腺病毒载体除了具备逆转录病毒载体的优点外,还弥补了一些不足:①可作用于增殖和非增殖细胞;②滴度高;③可表达多个基因;④对人致病性低,且病毒唑治疗有效;⑤无致癌作用。但也有些缺点:①表达外源基因时间短;②免疫原性强;③腺病毒表达过多的 LDLR 将导致 LDLC 摄取和代谢速度不平衡,引起肝细胞脂质和胆固醇的病理蓄积。

Van 等^[25]将小鼠的 LDLR 等位基因完全敲除,并给予高脂饮食 6 个月,使其 TC 水平超过 700 mg/dL,以塑造纯合子型 FH 模型,随后将含有人 LDLR 基因的腺病毒载体通过静脉注射转运至小鼠的肝脏组织,观察 4 天后,可在小鼠肝脏组织中检测到有功能的 LDLR。继续观察 12 个月后发现,TC 水平降低至 100 mg/dL 甚至更低,且期间血浆 TC 水平无反复,同时还发现动脉斑块体积较之前缩小了 30% 左右。

2.3 腺病毒相关病毒

腺病毒机关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 载体是近年来最为关注的基因治疗载体之一。AAV 作为载体的优点为:①是一种非病原微生物,与已知的人类疾病无关;②既能感染分裂细胞又能感染非分裂细胞;③可稳定地整合到人体细胞染色体上,介导外源基因在细胞内长期表达;④较稳定,不易被灭活;⑤可以口服给药,给药方式更加方便。但 AAV 载体的致癌性及 AAV 的免疫原性、目的基因表达持续性等方面问题仍需作进一步的研究。

Kassim 等^[26]以 AAV 作为载体,为同时缺失 LDLR 和载脂蛋白 B100 的纯合子型小鼠进行基因治疗,结果发现,此种治疗可以有效降低 LDLC。陈光慧等^[27]从肝门静脉将 AAV/LDLR 基因导入敲除 LDLR 等位基因的实验家兔体内,7 天后发现 LDLR 阳性反应颗粒不仅存在于肝小梁中,也存在于肝门静脉的内皮细胞,PCR 结果亦显示转入 LDLR 基因的家兔肝组织中 LDLR 的表达明显高于对照组动物。腺病毒和 AAV 是目前将治疗基因携带入心血管系统最有效的载体^[28]。

2.4 慢病毒载体

慢病毒 (lentiviral vector, LV) 属于逆转录病毒科,为 RNA 病毒。主要优点为:①既可以感染分裂相细胞,又可以感染分裂缓慢或非分裂期的细胞;②相对于腺病毒载体,由 LV 携带导入的外源基因可以在宿主细胞中长期稳定的表达;③免疫原性

弱;④容量大,经过改建后可容纳约 10 kb 左右的大片段外源基因。

HMG-CoAR 是胆固醇合成的限速酶,将携带有 HMG-CoAR 干扰片段的慢病毒载体注射入小鼠体内,5 天后观察小鼠肝脏组织 HMG-CoAR mRNA 丰度情况,结果显示 HMG-CoAR 的转录受到抑制。进一步分析发现 HMG-CoAR 在蛋白水平上及外周血液的表达量也受到明显抑制^[29]。

2.5 诱导性多潜能干细胞

研究者将 4 个转录因子 Oct3/4、Sox2、Klf4 和 c-Myc 导入成年小鼠的成纤维细胞内,进而获得了类似于胚胎干细胞的多能性干细胞,命名为“诱导性多潜能干细胞”(induced pluripotent stem cells, iPS cell)^[30]。由于 iPS 细胞与胚胎干细胞相似的分化潜能,且不涉及伦理问题,在临床研究等方面具有广阔的研究前景并迅速成为当前研究的热点。利用该技术能获得疾病特异的诱导多潜能干细胞,避免了移植中的免疫排斥问题,同时也可将其诱导分化为各种细胞类型并用于疾病模型的研究^[31]。iPS 细胞在体外可以分化为各种细胞,所以将具有疾病特性的 iPS 细胞在体外通过同源重组等方式修饰后,移植回体内,理论上能治疗各种基因遗传性疾病。

Rashid 等^[32]提取一例有早发冠心病史、高胆固醇血症个人史及家族史、经基因检测发现有 LDLR 基因致病性突变的 FH 患者的肝细胞获取具有 FH 疾病特征的 iPS 细胞,将其在体外进行基因重组后,发现该 iPS 细胞可以在体外分化成有 LDLR 功能的肝细胞,并具有结合 LDLC 的能力。Max 等^[33]选取一例 14 岁经基因检测具有 LDLR 致病性突变的 FH 患者的成纤维细胞,通过慢病毒载体,将正常 LDLR 基因植入成纤维细胞而建立具有 FH 疾病特征的 iPS 细胞,将其在体外培养 20 天后发现,该细胞可分化为具有正常 LDLR 功能的肝脏细胞。

但目前基因治疗大多还停留在动物实验中,极少进入临床研究阶段。

3 总 结

近年来新药的发展为 FH 的治疗带来了更多的希望,对 FH 患者的治疗、提高生活质量起到很大促进作用。基因治疗有望从根本上治疗 FH,但目前基因治疗大多还停留在动物实验中,还暂时无法应用到临床,随着基础技术的不断发展,预期在不远的将来,基因治疗将有望造福于 FH 患者,造福于人类。

[参考文献]

- [1] 李燕, 杨毅宁. 家族性高胆固醇血症与早发冠心病研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 10 (3): 302-307.
- [2] 王绿娅. 早发动脉粥样硬化——家族性高胆固醇血症的基础与临床研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 571-572.
- [3] Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society [J]. Euro Heart, 2013, 34(45): 3 478-490.
- [4] Mariko Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia [J]. Atheroscler Thromb, 2012, 19(12): 1 043-060.
- [5] Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. J Atheroscler Thromb, 2008, 15(6): 292-301.
- [6] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(2): 148-172.
- [7] Dixon Dave L, Sisson Evan M, Butler Michael, et al. Lomitapide and Mipomersen: Novel Lipid-Lowering Agents for the Management of Familial Hypercholesterolemia[J]. J Cardiovas Nurs, 2014, 29 (5): E7-E12.
- [8] Paul E. Ziajka. Management of Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia[R]. AmJ Managed Care, 2013, 19 (13): S251-S256.
- [9] 靳松, 李春杏, 朱珠. 治疗家族性高胆固醇血症新药-洛美他派[J]. 中国药学杂志, 2013, 11(48): 1 972-974.
- [10] Lyseng-Williamson, Katherine A, Perry, et al. Lomitapide: a guide to its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia in the EU [J]. Drugs And Therapy Perspectives, 2013, 29(12): 373-378.
- [11] Wilkinson MJ, Davidson MH. Recent developments in the treatment of familial hypercholesterolemia: a review of several new drug classes[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2013, (15): 696-705.
- [12] Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ. et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (13): 962-971.
- [13] Seidah NG. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3 161-172.
- [14] Michel Farnier. PCSK9: From discovery to therapeutic applications [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107 (1): 58-66.
- [15] 范鸣. PCSK9 抑制剂类降血脂药 evolocumab 在Ⅱ期临床研究中获阳性结果[J]. 药科学进展, 2013, 37(11): 607-608.
- [16] Maiorana A, Nobili V, Calandra S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia[J]. Pediatr Transplant, 2011, 15 (2): E25-E29.
- [17] Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia [J]. J ManagCare Pharm, 2013, 19(2): 139-149.
- [18] Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis[J]. Atherosclerosis, 2012, 223 (2): 262-268.
- [19] Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver[J]. Curr Opin Organ Tran, 2010, 15: 269-276.
- [20] Goldmann R, Tich L, Freiburger T, et al. Genomic characterization of large rearrangements of the LDLR gene in Czech patients with familial hypercholesterolemia[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 115.
- [21] 文莉, 彭文辉, 韩雪更, 等. 家族性高胆固醇血症低密度脂蛋白受体基因突变分析. 临床心血管杂志, 2011, 27 (6): 452-456.
- [22] Chiou KR, Chang MJ, Chang HM. Array-based resequencing for mutations causing familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2011, 216 (2): 383-389.
- [23] Heath KE, Gahan M, Whittall RA, et al. Low density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis[J]. Atherosclerosis, 2011, 154(1): 243-246.
- [24] 吴鹏翠, 赵水平. 家族性高胆固醇血症基因治疗的思考[J]. 医学与哲学, 2008, 29 (5): 357.
- [25] Van Craeyveld E, Gordts SC, Nefyodova E, et al. Regression and stabilization of advanced murine atherosclerotic lesions: a comparison of LDL lowering and HDL raising gene transfer strategies[J]. J Mol Med, 2011, 89(6): 555-567.
- [26] Kassim SH, Li H, Vandenberghe LH, et al. Gene therapy in a humanized mouse model of familial hypercholesterolemia leads to marked regression of atherosclerosis [J]. PLoS One, 5 (10): e13 424.
- [27] 陈光慧, 宋良文, 朱小君, 等. 腺病毒相关病毒携带低密度脂蛋白受体基因对实验性高胆固醇血症的治疗作用[J]. 中国科学(C辑). 1998, 28(5): 470-476.
- [28] Luft FC. Slouching towards gene therapy for hypercholesterolemia [J]. J Mol Med, 2011, 89 (6): 533-535.
- [29] 欧海龙, 严忠海, 焦飞. 利用 S50 干扰技术抑制小鼠羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶基因的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 129-134.
- [30] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126(4): 663-676.
- [31] 孙璇, 卢光琇. 小鼠多潜能干细胞来源的内皮细胞的基因表达及功能特点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(1): 15-19.
- [32] Rashid ST, Corbinau S, Hannan N, et al. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells[J]. J Clin Invest, 2010, 120(9): 3 127-136.
- [33] Cayo MA, Cai J, DeLaForest A, et al. JD Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes faithfully recapitulate the pathophysiology of familial hypercholesterolemia[J]. Hepatology, 2012, 56 (6): 2 163-171.

(此文编辑 李小玲)