

植物固醇血症致动脉粥样硬化作用研究进展

温文慧^{1,2}, 王仲华¹, 王绿娅², 匡泽民³

(1. 南华大学附属郴州医院心内科, 湖南省郴州市 423000; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所动脉硬化研究室, 3. 首都医科大学附属北京安贞医院高血压科, 北京市 100029)

[关键词] 植物固醇血症; 动脉粥样硬化; 鉴别诊断; 治疗

[摘要] 血浆植物固醇水平过高会增加动脉粥样硬化性心血管疾病的风险。植物固醇血症患者由于 ATP 结合盒转运体 G5/G8 突变使血液循环中植物固醇水平较正常人升高 30~100 倍, 很早便会出现动脉粥样硬化性疾病, 除此之外植物固醇血症通常还有血液系统疾病, 要及早采取正确治疗方式干预。植物固醇血症患者幼儿时期也会有极高水平低密度脂蛋白胆固醇和多部位黄色瘤, 因此要注意鉴别诊断。饮食控制和依折麦布是治疗植物固醇血症的有效方式。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Advances in studies on atherosclerosis induced by phytosterolemia

WEN Wenhui^{1,2}, WANG Zhonghua¹, WANG Luya², KUANG Zemin³

(1. Department of Cardiology, Chenzhou Hospital Affiliated to University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University & Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases & Research Laboratory of Atherosclerosis, 3. Department of Hypertension, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] phytosterolemia; atherosclerosis; differential diagnosis; treatment

[ABSTRACT] Too high level of plasma phytosterols can increase the risk of arteriosclerotic cardiovascular disease. Because of the mutation of ATP binding cassette transporter G5/G8, the level of phytosterol in the blood circulation of patients with phytosterolemia is 30-100 times higher than that of normal people, and they will suffer from atherosclerosis at an early age. Besides, phytosterolemia usually has diseases of the blood system, so it is necessary to take proper treatment intervention as soon as possible. Patients with phytosterolemia also have very high levels of low density lipoprotein cholesterol and multisite xanthoma in early childhood, so attention should be paid to differential diagnosis. Dietary control and ezetimibe are effective ways to treat phytosterolemia.

最近认为血中微量物质植物固醇水平过高会增加动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险。植物固醇血症 (phytosterolemia) 属罕见病, 是常染色体隐性遗传疾病, 患者植物固醇水平极高, 发生多部位皮肤肌腱黄色瘤, 早发冠心病, 酷似纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 的表现。本病发病率低于百万分之一, 迄今为止, 世界范

围内仅有约 100 例报道, 未能引起医生的重视。本文就植物固醇血症的危害、发病机制、诊断及鉴别诊断、治疗的研究进展加以综述, 以提高对该病的关注。

1 植物固醇血症临床特点

植物固醇血症由 Bhattacharyya 等^[1]于 1974 年

[收稿日期] 2018-07-03

[修回日期] 2018-09-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81670811, 81471098); 中国中青年临床研究基金项目 (2017-CCA-VG-016); 北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目 (2018-TG-03)

[作者简介] 温文慧, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢异常, E-mail 为 warm201405@126.com。通信作者匡泽民, 博士, 副主任医师, 研究方向为高血压和动脉硬化, E-mail 为 kuangzemin@outlook.com。通信作者王绿娅, 研究员, 研究方向为脂代谢异常, E-mail 为 wangluya@126.com。

首次报道,主要临床特点为血浆中植物固醇及胆固醇含量明显升高、多部位黄色瘤、动脉粥样硬化、早发冠心病与关节炎等,甚至青少年期间因心血管意外猝死;同时植物固醇在红细胞表面过度累积引起溶血性贫血。由于动脉粥样硬化快速进展,早期诊断、降脂干预能够有效防止动脉粥样硬化的进展。

1.1 心血管病变特点

植物固醇患者由于血清植物固醇水平极高可导致 ASCVD。据报道 5 岁植物固醇血症女孩即出现颈动脉内膜增厚现象^[2];18 岁出现心肌梗死猝死病例^[3];甚至 5 岁死于心肌梗死^[4]。提示植物固醇血症患者早期即有心血管疾病风险。1 名 16 岁女孩发生早发冠心病并进行了冠状动脉旁路移植手术^[5],亦有报道 29 岁患者在接受 3 次血管冠状动脉搭桥手术之后被诊断患有植物固醇血症^[6]。学者们认为可能这些早发性动脉粥样硬化患者的病因不仅仅是由于胆固醇水平的关系,可能与体内植物固醇水平增加也有关系。因此对于胆固醇水平不高而发生的早发 ASCVD 患者,应注意检查植物固醇水平。

1.2 血液系统症状

植物固醇血症患者通常还会有贫血等血液方面疾病,包括异形红细胞、溶血性贫血、巨型血小板减少症等^[7]。主要由于纯合子植物固醇血症患者血浆植物固醇水平极高,导致其在红细胞膜上沉积,改变红细胞膜通透性,引起溶血性贫血,血涂片可见口型红细胞和巨大血小板。最近 Kanaji 等^[8]已经确定与植物固醇血症相关的出血异常和巨大血小板症是由于植物固醇直接进入血小板膜,导致血小板超活化, α IIb β 3 表面表达减少,GPIIb-FlNA 连锁功能丧失,影响微粒形成,最终导致止血功能变差。Blood 杂志上报道过 1 例植物固醇血症患者患有慢性血小板减少及慢性贫血^[9],亦有文章报道过因溶血性贫血而致脾脏功能亢进患者^[10]。因此,对植物固醇血症患者需要注意血液方面的问题。

2 植物固醇血症发病机制

植物固醇血症患者主要由于基因突变引起肠道过度吸收、体内过度积累植物固醇而导致。由于植物固醇易于氧化,对细胞毒性较高,从而引起心血管及血液症状。

2.1 植物固醇的结构特点

植物固醇是植物细胞膜的组成部分,与胆固醇结构高度相似,主要包括 β -谷甾醇、菜油甾醇、豆甾

醇和菜籽甾醇^[11-12]。植物固醇以环戊烷全氢菲为主架结构,与胆固醇在结构上的区别是位于 C24 上增加了某些侧链,如谷固醇在 C24 上增加 1 个乙基,菜油固醇在 C24 上增加 1 个甲基,而豆固醇与谷固醇的区别是 C22 上是 1 个双键^[13]。各种植物固醇主要区别在“R”尾,植物甾醇甲基、乙基含量不等,饱和度不同;含碳越多,饱和度越低,吸收越差。故油菜固醇吸收度远大于谷固醇,谷固醇吸收度远大于豆固醇,但三者吸收度均远小于胆固醇^[14]。人体不能合成植物固醇,体内的植物固醇仅来自饮食。

2.2 植物固醇细胞毒性更强

正常情况下,日常饮食植物固醇吸收小于 5%,不足以引起血浆植物固醇水平过高。而植物固醇血症患者其血浆植物固醇水平高达 100~650 mg/L。在哺乳动物体内,植物固醇比胆固醇的细胞毒性更强,胆固醇 4000 mg/L 时可引发皮肤黄色瘤,而植物固醇 300~400 mg/L 即可引发皮肤黄色瘤^[15]。研究发现植物固醇氧化产物可能会促进炎症反应,并可能引起早发性动脉粥样硬化^[16]。国外的一些研究表明,含有植物固醇的巨噬细胞能吞噬游离的固醇及坏死的细胞,加速巨噬细胞坏死,导致斑块破裂^[17],而冠状动脉斑块破裂和血栓形成是急性心肌梗死和心源性猝死的主要原因。

2.3 植物固醇干扰胆固醇代谢

植物固醇具有干扰胆固醇代谢的作用,少量的植物固醇可以在肠道内竞争胆固醇吸收,降低血清胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的浓度,从而达到影响胆固醇代谢的作用。Nissinen 等^[18]在健康受试者关于肠道内植物甾醇酯灌注实验研究表明,高浓度的植物甾醇可减低胆固醇微团的溶解度,使其在肠道内的吸收降低,从而起到降低体内胆固醇的作用。当两者共存于肠道时,植物固醇与微团的亲和力大于胆固醇,替代部分胆固醇溶解于微团,降低微团胆固醇的溶解性和经肠细胞吸收入血的量,促进胆固醇从粪便排除^[19]。遗传和动物研究表明 ATP 结合盒转运体 G5 (ATP binding cassette transporter G5, ABCG5)/ABCG8 介导未酯化胆固醇的肝胆分泌^[20],植物固醇血症患者 ABCG5/ABCG8 基因突变丧失了限制肠道吸收类固醇、促进胆汁分泌类固醇的作用从而引起植物固醇血症,确切的说植物固醇血症患者不仅会有植物固醇在体内的沉积也有胆固醇的沉积^[21]。

2.4 植物固醇血症致病基因突变

植物固醇血症主要由于 ABCG5/ABCG8 基因编

码的 ATP 结合盒转运体突变引起^[22]。ABCG5 和 ABCG8 高度同源,所编码的蛋白 Sterolin-1(ABCG5) 和 Sterolin-2(ABCG8) 主要定位于肠上皮细胞的顶膜及肝脏胆道的小管膜,可以抑制胆固醇吸收和促进肝脏中胆固醇通过胆汁排出。ABCG5 和 ABCG8 两者之一发生纯合或双重杂合突变均可导致胆固醇吸收增多,通过胆汁外排减少致使血浆和组织中植物固醇含量显著升高^[23]。Tang 等^[24]首次采用敲除 ABCG5/ABCG8 基因的方法建立了植物固醇血症小鼠模型,发现肠道胆固醇吸收增加,胆汁胆固醇分泌消失,血浆植物类固醇的含量增加了约 30 倍;而过表达人 ABCG5/ABCG8 基因小鼠的肠胆固醇吸收显著减少,胆汁胆固醇的浓度显著增加,血浆植物类固醇的含量明显减少。还有学者发现,ABCG5/ABCG8 参与了核受体肝 X 受体对胆固醇的直接调节作用^[25]。证明植物固醇血症的机制是 ABCG5/ABCG8 基因缺陷导致类固醇分泌障碍,而不是既往认为的是类固醇类在肠道吸收增加所致,进一步阐明了 ABCG5/ABCG8 是控制类固醇从体内清除的主要因子,是肝-胆类固醇分泌的必要蛋白。

3 植物固醇血症诊断

植物固醇血症缺乏公认的诊断标准,目前诊断主要依靠气相色谱或液相色谱检测植物固醇水平,认为正常植物固醇血浆水平应该低于 4 mg/L^[5]。日常饮食每天摄取 150~450 mg 植物固醇,正常人只吸收 5%,纯合子植物固醇血症患者吸收率则高达 50%~60%,导致血浆植物固醇比正常人升高 30~100 倍^[26],由于谷固醇在饮食中含量最高,在植物固醇血症患者升高最明显;有些杂合子患者血浆甾醇吸收轻度增高^[27],其血浆胆固醇水平会在婴儿期短暂极度升高^[28]。

目前植物固醇血症患者在全球仅有 100 余例^[26],重要的原因是缺乏对植物固醇导致心血管疾病风险的认识。从得克萨斯州达拉斯的人群中检测植物固醇水平,在 2542 个受试者中发现 1 例植物固醇血症^[29]。在犹他州脂质中心的 1 项实验中发现,随着 LDLC 升高,植物固醇含量跟着升高,以谷固醇 > 15 mg/L 为植物固醇血症诊断标准,在 LDLC \geq 190 mg/L 组,植物固醇血症患病率高达 0.334%^[30]。西班牙学者^[31]在 214 名诊断为 FH 但未发现低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,LDLR)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、枯草溶菌素转化酶 9(proprotein convertase subtilisin/

kexin 9,PCSK9)或 ApoE 致病性突变的受试者进行测序分析发现,这些患者累积了过量的罕见和常见的 ABCG5/ABCG8 基因变异,提示这些位点通过提高肠道胆固醇的吸收来促成其高胆固醇血症。对于 LDLC 升高患者根据家族史应检测植物固醇,对于植物固醇偏高患者应做 ABCG5/ABCG8 基因检查。新的国际心肺血管指南^[32]建议检查所有 9~11 岁儿童,并在 17~21 岁再次检查,筛查 FH 遗传病的患者,其中一些儿童可能为植物固醇血症,可以通过患者胆固醇水平对膳食改变或对他汀类药物反应程度鉴别,及早启动正确治疗。

4 植物固醇血症临床检查方法

植物固醇血症患者血清胆固醇水平受饮食影响波动很大,因此应定期检查血脂和血清植物固醇。常规的医学实验室检查并不能够区分植物固醇和胆固醇,使用气相色谱法或者高效液相色谱法等方法可以有效的分离及检测植物固醇含量。同时还要观察黄色瘤的大小、数量和分布;对于血小板减少患者和溶血性贫血患者要检测血小板计数和全血细胞计数。由于植物固醇血症会引起动脉硬化,对于长期未经治疗的植物固醇血症患者,应监测动脉粥样硬化、心脏瓣膜异常和冠状动脉疾病。颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的测量通常被用作动脉粥样硬化的替代指标。既往有病例报告评估植物固醇血症 CIMT^[2],因此可优先采用超声等无创方法定期评估疾病进展。此外超声心动图等无创检查也可以评估心血管疾病进展,尽早发现心血管功能和结构的早期变化,对血管病变进行综合评价及预后危险评估至关重要。

5 植物固醇血症鉴别诊断

植物固醇血症临床特点与 HoFH 极为相似,极易误诊,但发病原因及遗传背景不同。植物固醇血症患者父母血脂通常是正常水平,相比 HoFH 患者对他汀类药物反应不同,植物固醇血症患者服用他汀类药物后,血脂下降幅度远大于 HoFH 患者。除此之外,植物固醇血症还与低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1(LDLRAP1)基因突变引起的常染色体隐性高胆固醇血症(autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH)^[33]、CYP27A1 基因突变引起的脑腱黄

瘤病 (cerebrotendinous xanthomatosis, CTX)^[34]、溶酶体脂肪酶缺乏症 (lysosomal acid lipase deficiency,

LAL-D)^[35] 临床表现极为相似。因此要注意鉴别诊断(表 1),以便早期诊断和正确处理。

表 1. 需与植物固醇血症鉴别诊断的疾病

Table 1. Diseases that need to be differentiated from phytosterolemia

疾病名称	发病原因	鉴别诊断
HoFH	LDLR、ApoB、PCSK9 基因异常	常染色体显性遗传 高血清胆固醇,单用他汀不能降到正常
ARH	LDLRAP1 基因异常	常染色体隐性遗传 血清植物固醇水平正常,黄色瘤
CTX	固醇 27-羟化酶基因(CYP27A1)异常	常染色体隐性遗传 进行性神经系统疾病 血清二氢胆固醇升高,总胆固醇不高,但黄色瘤很明显 胆固醇积累在大脑中
LAL-D	溶酶体酸脂肪酶基因(LIPA)异常	常染色体隐性遗传 脂肪肝或肝硬化,肝脏有明显的肿大和肝脏损伤,但严重程度不一 成人有高 LDLC 血症

6 植物固醇血症治疗

植物固醇血症治疗目标是将血浆中的植物固醇降低到低于 10 mg/L,将血浆胆固醇浓度控制到正常范围,并防止黄色瘤形成和/或减少黄色瘤的大小和数量。日本最近 1 项研究招募了 5 例纯合子植物固醇血症患者和 5 例杂合子植物固醇血症患者及 10 例杂合子 FH 患者,所有患者均接受口服脂肪耐受试验,观察基线以及口服脂肪负荷后 2、4、6 h 胆固醇水平变化,发现植物固醇血症患者餐后残留型脂蛋白颗粒水平更高,认为限制饮食胆固醇摄入可以控制植物固醇血症患者胆固醇水平^[36]。1 例颈动脉内膜增厚的 5 岁女孩,通过低胆固醇和低植物固醇饮食控制后,植物固醇和胆固醇水平均明显下降^[2]。研究报道尼曼匹克 C1 样 1 基因(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1)与胆固醇和植物固醇吸收有关,胆固醇吸收抑制剂依折麦布通过阻断 NPC1L1 可以抑制胆固醇吸收。早期国际上也有文献报道,依折麦布治疗植物固醇血症是安全有效的,不仅可以降低患者植物固醇和 LDLC 水平^[37],使黄色瘤消退和减少,而且可以改善贫血、增加血小板数量^[38]。本课题组前期随访 1 例植物固醇血症患者,使用依折麦布治疗之后,随着胆固醇水平下降,植物固醇水平也有明显下降^[39]。除此之外,胆汁酸螯合剂也可以抑制胆固醇吸收,但由于胃肠道不良反映较多,依从性较差。植物固醇血症治疗的主要方法是限制植物固醇和胆固醇摄入并使用低剂量的固醇吸收抑制剂依折麦布,对该药不敏感

的患者,建议使用消胆胺和/或部分回肠搭桥手术。在分子水平上理解胆固醇吸收过程将有助于加速在多水平调节吸收过程的药物开发^[40]。检测血浆中胆固醇吸收合成标志物或许可以指导临床用药^[41]。对于治疗关节炎、关节痛、贫血、血小板减少症和/或脾肿大患者,首先要控制植物固醇血症,进而采用常规的症状处理方法。植物固醇血症患者 LDLC 水平可以通过饮食和依折麦布控制达到很好的临床效果,但其对他汀类药物治疗效果不佳^[42]。对于诊断为植物固醇血症患者,需要药物降低植物固醇并定期复查,如果忽视,可能会因为血浆植物固醇水平过高而引起心血管疾病或者脾功能亢进及恶性贫血。

7 结 语

植物固醇血症是 ASCVD 的高危人群,要及早发现,采取积极有效的干预方式。由于植物固醇血症患者与 FH 有相似的临床表现,尤其是儿童和婴幼儿期出现高胆固醇血症和黄色瘤患者,要注意鉴别诊断,避免过度治疗。对于植物固醇血症患者,不仅要控制体内胆固醇水平,植物固醇水平更要引起重视,依折麦布早期干预可以降低植物固醇水平。

[参考文献]

- [1] Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis; A newly described lipid storage disease in two sisters[J]. J Clin Invest, 1974, 53(4): 1033-1043.
- [2] Yagasaki H, Nakane T, Toda T, et al. Carotid intima

- media thickness in a girl with sitosterolemia carrying a homozygous mutation in the ABCG5 gene[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(9): 1007-1011.
- [3] Salen G, Horak I, Rothkopf M, et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis [J]. *J Lipid Res*, 1985, 26(9): 1126-1133.
- [4] Mymin D, Wang J, Frohlich J, et al. Image in cardiovascular medicine: Aortic xanthomatosis with coronary ostial occlusion in a child homozygous for a nonsense mutation in ABCG8[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 791.
- [5] Kolovou G, Voudris V, Drogari E, et al. Coronary bypass grafts in a young girl with sitosterolemia[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17(6): 965-966.
- [6] Miettinen TA. Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis[J]. *Eur J Clin Invest*, 1980, 10(1): 27-35.
- [7] Othman RA, Myrie SB, Jones PJ. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitosterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 291-299.
- [8] Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, et al. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia[J]. *Blood*, 2013, 122(15): 2732-2742.
- [9] Neff AT. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4283.
- [10] 苏雁华, 王兆钺, 曹丽娟, 等. 伴有红细胞和血小板异常的植物固醇血症临床及基因研究[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(11): 739-743.
- [11] Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses [J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(6): 457-500.
- [12] Brufau G, Canela MA, Rafecas M. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(4): 217-225.
- [13] 张朋军, 邓心新, 田亚平. 植物固醇的研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17(2): 126-129.
- [14] Bloch KE. Sterol structure and membrane function [J]. *CRC Crit Rev Biochem*, 1983, 14(1): 47-92.
- [15] Tzavella E, Hatzimichael E, Kostara C, et al. Sitosterolemia: A multifaceted metabolic disorder with important clinical consequences[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 1095-1100.
- [16] O'Callaghan Y, McCarthy FO, O'Brien NM. Recent advances in phytosterol oxidation products[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(3): 786-791.
- [17] Bao L, Li Y, Deng SX, et al. Sitosterol-containing lipoproteins trigger free sterol-induced caspase-independent death in ACAT-competent macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44): 33635-33649.
- [18] Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, et al. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(6): G1009-G1015.
- [19] Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 18-31.
- [20] Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(5): 671-680.
- [21] Gregg RE, Connor WE, Lin DS, et al. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis[J]. *J Clin Invest*, 1986, 77(6): 1864-1872.
- [22] Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1771-1775.
- [23] Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21(1): 7-14.
- [24] Tang W, Ma Y, Yu L. Plasma cholesterol is hyperresponsive to statin in ABCG5/ABCG8 transgenic mice [J]. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1259-1266.
- [25] Yu L, York J, von Bergmann K, et al. Stimulation of cholesterol excretion by the liver X receptor agonist requires ATP-binding cassette transporters G5 and G8 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18): 15565-15570.
- [26] Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(7): 424.
- [27] Salen G, Shefer S, Nguyen L, et al. Sitosterolemia [J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(7): 945-955.
- [28] Park JH, Chung IH, Kim DH, et al. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1512-1518.
- [29] Wilund KR, Yu L, Xu F, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2326-2332.
- [30] Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and

- report of a sitosterolemia kindred [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 152-161.
- [31] Lamiquiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, et al. ABCG5/G8 gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6): 1432-1440.e4.
- [32] Mihalopoulos NL, Stipelman C, Hemond J, et al. Universal lipid screening in 9- to 11-year-olds before and after 2011 guidelines[J]. *Acad Pediatr*, 2018, 18(2): 196-199.
- [33] Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 1-5.
- [34] Makary MS, Kisanuki YY, Amin NN, et al. Teaching NeuroImages: Cerebrotendinous xanthomatosis: A rare treatable adult-onset lipid storage disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(7): e637-e638.
- [35] Lipiński P, Lugowska A, Zakharova EY, et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(4): 452-457.
- [36] Nomura A, Tada H, Nohara A, et al. Oral fat tolerance test for sitosterolemia and familial hypercholesterolemia: A study protocol[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 741-746.
- [37] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, et al. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9): 891-900.
- [38] Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia [J]. *J Pediatr*, 2015, 166(1): 125-131.
- [39] Wang W, Jiang L, Chen PP, et al. A case of sitosterolemia misdiagnosed as familial hypercholesterolemia: A 4-year follow-up[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 236-239.
- [40] 唐朝克, 易光辉, 阮长耿, 等. ABC 转运体超家族对胆固醇吸收和血浆植物甾醇水平的调节作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2004, 31(5): 398-401.
- [41] 李志昭, 陈盼盼, 王启辉, 等. 从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(5): 490-494.
- [42] Nguyen L, Salen G, Shefer S, et al. Unexpected failure of bile acid malabsorption to stimulate cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis: Comparison with lovastatin[J]. *Arteriosclerosis*, 1990, 10(2): 289-297.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 1272 页)

[参考文献]

- [1] 顾汉沛, 王光胜, 葛剑青, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死复发的相关性分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(4): 290-292.
- [2] 杨简. 脂蛋白(a)与血管粥样硬化研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(5): 472-475.
- [3] Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein (a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14(4): 361-366.
- [4] Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis[J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1636-1640.
- [5] 刘俊田. 动脉粥样硬化的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2): 141-152.
- [6] 杨丽珍, 张国刚. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *医学与哲学*, 2013, 34(10): 54-56.
- [7] 龙璐, 王钟明, 陈贞, 等. 急性缺血性脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块稳定性及神经功能缺损程度的关系[J]. *检验医学*, 2013, 28(10): 885-889.
- [8] Li SY, Gao Y, Ma WN, et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population[J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 686-693.
- [9] Li D, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.017.
- [10] Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 496-503.
- (此文编辑 文玉珊)