

本文引用: 朱业, 顾翔, 朱华, 等. 家族性高胆固醇血症一家系基因突变分析和临床治疗[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 24-30. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.01.004.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-01-0024-07

家族性高胆固醇血症一家系基因突变分析和临床治疗

朱业^{1,2}, 顾翔^{1,2}, 朱华^{1,3}, 刘佳^{1,3}

(1. 扬州大学临床医学院, 2. 江苏省苏北人民医院心血管内科, 3. 江苏省苏北人民医院药学部, 江苏省扬州市 225001)

[摘要] **[目的]** 总结 1 例家族性高胆固醇血症(FH)家系的基因突变分析和临床治疗方案。**[方法]** 先证者因“反复气短伴胸痛 4 个月,加重 2 天”入院,血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常升高,且早发冠心病,对先证者进行全外显子测序和载脂蛋白 E(ApoE)、对氧磷酶 1(PON1)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)等位点进行测序分析,针对可疑致病突变在家系成员中进行检测,对先证者及其父亲进行了冠状动脉介入治疗和降脂治疗。**[结果]** 先证者、其父亲和其儿子在低密度脂蛋白受体(LDLR)基因中均检出了 6 个突变位点,分别为 c.191+13G>A(rs200621482)、c.1598G>T(rs200427089)、c.883T>G(rs553235458)、c.3536A>G(rs201300867)、c.2215+6G>A(rs540060615)、c.162+5A>T(rs146596406)。这 3 例患者的 6 个位点均为杂合突变。3 例患者的 ApoE 基因型结果如下:先证者及其儿子的 ApoE 基因型均为 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型,蛋白表型为 E3(ApoE2 位点为 CC 型,ApoE4 位点为 TT 型);其父亲的 ApoE 基因型为 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型,蛋白表型为 E2(ApoE2 位点为 CT 型,ApoE4 位点为 TT 型)。3 例患者的 PON1(A575G,rs662)位点基因型均为 AG 型,3 例患者的 PCSK9 基因型为 GG、CC、CC、GG 型。基于该家系遗传学检测结果,给予先证者及其父亲个体化的降脂治疗方案,阿托伐他汀钙与依折麦布联合 PCSK9 抑制剂,且先证者及其父亲成功行冠状动脉介入治疗,随访两年 LDL-C 控制较好,未出现药物不良反应。**[结论]** 本研究中该家系患者的 LDLR 基因均发现 6 个位点突变,其中 LDLR c.191+13G>A、c.162+5A>T 在国内尚未见报道,丰富了中国人群的 LDLR 基因突变谱。本研究有利于阐明 FH 的发病机制,进一步指导 FH 患者的临床治疗。

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 家系; 基因突变

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of gene mutation and therapy in a family with familial hypercholesterolemia

ZHU Ye^{1,2}, GU Xiang^{1,2}, ZHU Hua^{1,3}, LIU Jia^{1,3}

(1. Clinical Medical College of Yangzhou University; 2. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital;

3. Department of Pharmacy, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[ABSTRACT] **Aim** To summarize the gene mutation analysis and clinical treatment of a Chinese familial hypercholesterolemia family. **Methods** The proband was admitted to hospital due to “repeated asthma with chest pain for 4 months, aggravated for 2 days”, abnormally elevated plasma low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and early onset of coronary heart disease. Whole exon sequencing was performed in the proband, and apolipoprotein E (ApoE), paraoxonase 1 (PON1), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and other sites were sequentially analyzed, and suspected pathogenic mutations were detected in family members. Coronary intervention and lipid-lowering therapy were performed in the proband and his father. **Results** The proband, his father and his son all had six mutations in the LDLR gene including c.191+13G>A(rs200621482), c.1598G>T(rs200427089), c.883T>G(rs553235458), c.3536A>G(rs201300867), c.2215+6G>A(rs540060615), c.162+5A>T(rs146596406), respectively. Heterozygous mutations were found in all 6 loci of the three patients. The ApoE genotypes of the three patients were as follows: ApoE genotypes of both the proband and his son were $\epsilon 3/\epsilon 3$, and the protein phenotype was E3 (CC at ApoE2 and TT at ApoE4); ApoE genotypes of his father was $\epsilon 2/\epsilon 3$, and the protein phenotype was E2 (CT at ApoE2 and TT at ApoE4). The PON1 (A575G,

[收稿日期] 2023-07-27

[修回日期] 2023-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81800250);中国博士后科学基金第 71 批次面上资助二等(2022M711417);江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金(JY202121);扬州市科技计划社会发展项目(YZ2023096)

[作者简介] 朱业,博士,副主任医师,研究方向为心脏起搏与电生理,E-mail:307971331@qq.com.通信作者刘佳,硕士,副主任药师,研究方向为心血管药物基因组学,E-mail:liujia85912@163.com。

rs662) locus genotypes of three patients were AG, and the PCSK9 genotypes of three patients were GG, CC, CC and GG. Based on the results of the family genetic test, the proband and his father were given an individualized lipid-lowering regimen, atorvastatin calcium combined with ezetimibe and PCSK9 inhibitors, and the proband and his father were successfully treated with coronary interventional therapy, and LDLC was normal with no adverse drug reactions during follow-up of two years. **Conclusion** In this study, 6 mutations of LDLR gene were found in all patients of this family, among which LDLR c. 191+13G>A and c. 162+5A>T were not reported in China, which enriched the mutation spectrum of LDLR gene in Chinese population. This study is helpful to elucidate the pathogenesis of FH and further guide the clinical treatment of FH patients.

[**KEY WORDS**] familial hypercholesterolemia; family pedigree; genetic mutation

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是以胆固醇升高和早期发生冠心病为表现的常染色体遗传疾病^[1]。它可以导致冠状动脉等全身各动脉出现明显的粥样硬化斑块^[2]。FH 致病基因有低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 等^[3]。最常见的致病基因是 LDLR, 其突变致使肝脏经由 LDLR 摄取和降解低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 功能缺陷, 引起血脂明显升高^[4]。ApoE 可以作为所有脂蛋白的配体和结构, 调节所有含有 ApoE 的脂蛋白的吸收以及参与所有脂蛋白的正常合成、分泌、转运, 维持胆固醇平衡^[5]。ApoE 基因、对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) Q912R (rs662) 基因及 PCSK9 基因突变会使胆固醇代谢受影响, 导致冠心病发生^[6-8]。本研究对 1 例临床确诊为 FH 的先证者进行全外显子测序和 ApoE、PON1、PCSK9 等位点基因型测序分析, 针对 ApoE、PON1、PCSK9 等位点在家系成员中进行检测, 并为阐明 FH 的发病机制提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

先证者男性, 41 岁, 因“反复气喘伴胸痛 4 个月, 加重 2 天”入住江苏省苏北人民医院心血管内科。否认既往有高血压、糖尿病等慢性病史。体查未见明显异常。通过走访方式对先证者家系进行调查, 包括性别、年龄、病程、个人史及辅助检查和临床治疗等。家系图谱见图 1。采集外周血用于血脂测定和基因测序, 对先证者进行全外显子测序和 ApoE、PON1、PCSK9 等位点基因型进行测序分析, 针对可疑致病突变在家系成员中进行检测, 受试者均签署知情同意书, 研究方案经过江苏省苏北人民医院伦理审查委员会批准。

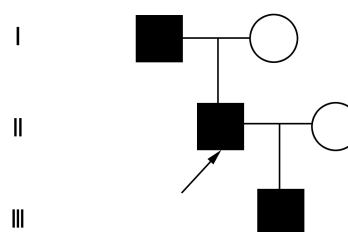


图 1. 先证者家系的系谱图
箭头所指的是先证者。

Figure 1. Pedigree of the proband's family

1.2 血脂分析

家系成员空腹 12 h 后抽取静脉血液样本, 采用氧化酶法测定甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平。FH 诊断标准^[2]为成人 LDLC>4.9 mmol/L 或成人 TC>7.8 mmol/L, 16 岁以下儿童 TC>6.7 mmol/L, 患者或亲属有黄色瘤。纯合子 FH 为: TC>16 mmol/L 伴黄色瘤者, 不满足纯合子标准的 FH 诊断为杂合子 FH。先证者被诊断为杂合子 FH。

1.3 基因突变检测

1.3.1 基因组 DNA 提取 采集先证者及其父、其子外周血 2 mL, 用 EDTA-K2 抗凝, 提取基因组 DNA。

1.3.2 全外显子测序 样品 DNA 提取后进行分离纯化, 使用超声破碎法进行 DNA 片段化。末端修复反应片段化后的 DNA, 加入末端补齐体系得到 DNA 短片段文库, 通过 PCR 对 DNA 片段文库进行扩增, 然后上机进行测序。

1.3.3 ApoE、PON1 和 PCSK9 基因检测 从血液中提取患者 DNA 采用焦磷酸法进行测序。采用 DNA 抽提试剂盒 (Promega 公司) 提取 DNA, ApoE 388T>C (rs429358)、ApoE 526C>T (rs7412)、PON1 Q192R 和 PCSK9 (G106R, G>A)、PCSK9 (N157K, C>A)、PCSK9 (R237W, C>T)、PCSK9 (R46L, G>T) 测

序反应应用通用试剂盒(长沙三济生物科技有限公司)。焦磷酸测序仪对 ApoE、PON1 和 PCSK9 相关位点进行测序,与基因数据库的标准基因序列比对^[9]。

1.3.4 LDLR 基因突变检测 选取外显子与内含子相邻的序列设计引物^[10]。PCR 扩增反应后,PCR 产物经纯化后用 ABI 公司的 BigDye3.1 试剂盒测序。

1.4 心电图检查

以 1 000 Hz 的采样率记录家系成员常规 12 导联心电图(electrocardiogram, ECG)。

1.5 超声心动图检查

使用彩色多普勒超声诊断仪对家系成员进行超声心动图检查,包括左心室收缩期末容积(left ventricular end systolic volume, LVESV)、左心室舒张期末容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等。

1.6 冠状动脉造影及介入治疗

冠心病诊断标准为经冠状动脉造影确诊 1 支及

以上血管管腔狭窄 $\geq 50\%$ 。早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD)定义为女性 <60 岁,男性 <55 岁,具体参照既往研究^[11]。将在左主干和 3 支主要冠状动脉(左前降支、左回旋支、右冠状动脉)及其主要分支上存在任意一处 70% 及以上狭窄,定义为显著冠状动脉病变。对相关血管灌注血流进行 TIMI 血流^[12]分级。

2 结果

2.1 LDLR 基因突变

先证者(男性)、其父亲和其儿子在 LDLR 基因中均检出了 6 个突变位点,分别为 c. 191+13G>A (rs200621482)、c. 1598G>T (rs200427089)、c. 883T>G (rs553235458)、c. 3536A>G (rs201300867)、c. 2215+6G>A (rs540060615)、c. 162+5A>T (rs146596406)。这 3 例患者的 6 个位点均为杂合突变(表 1 和图 2)。

表 1. 患者 LDLR 突变的基因位点

Table 1. Genetic loci of LDLR mutations in patients

突变位点	纯合/杂合	氨基酸改变	染色体位置	外显子/内含子	HGMD
c. 191+13G>A	杂合	无改变	chr19:8056282	第 3 外显子	未见报道
c. 1598G>T	杂合	p. Ser7Ile	chr19:1005099	第 3 外显子	已见报道
c. 162+5A>T	杂合	无改变	chr19:9156753	第 3 外显子	未见报道
c. 883T>G	杂合	p. Trp345Gly	chr19:35861013	第 8 外显子	已见报道
c. 2215+6G>A	杂合	无改变	chr19:18857539	第 15 外显子	已见报道
c. 3536A>G	杂合	p. Asp1141G	chr19:7558988	第 28 外显子	已见报道

注:HGMD 指人类基因突变数据库。

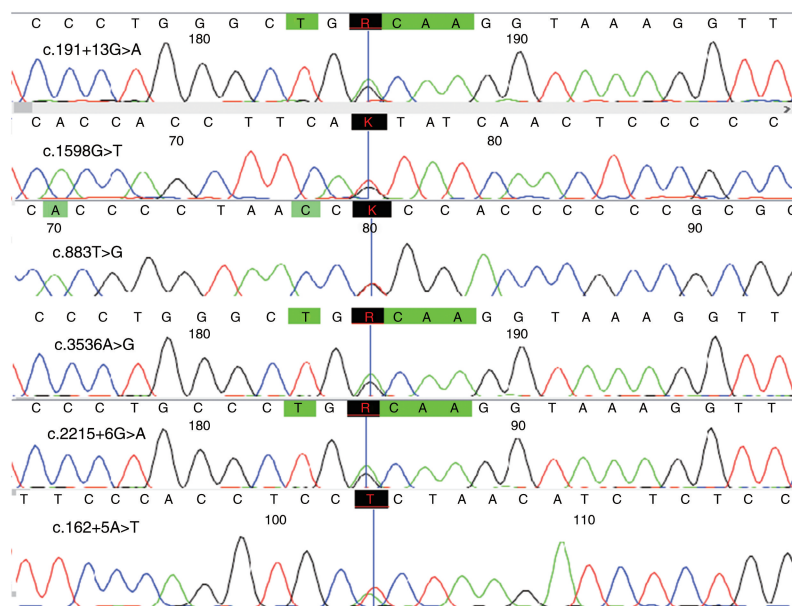


图 2. 患者 LDLR 突变的基因位点测序图

Figure 2. Sequencing of LDLR mutations in patients

2.2 ApoE、PON1 和 PCSK9 基因型检测结果

3 例患者的 ApoE 基因型检测结果如下:先证者和其儿子的 ApoE 基因型均为 ApoE ε3/ε3 型,蛋白表型为 E3 (ApoE2 位点为 CC 型,ApoE4 位点为 TT 型),其父亲的 ApoE 基因型为 ApoE ε2/ε3 型,蛋白表型为 E2 (ApoE2 位点为 CT 型,ApoE4 位点为 TT 型)。3 例患者的 PON1 (A575G,rs662) 位点基因型均为 AG 型,3 例患者的 PCSK9 基因型为 GG、CC、CC、GG 型(表 2 和图 3)。

表 2. 家系的 ApoE、PON1 和 PCSK9 基因型结果

Table 2. Genotype results of ApoE, PON1 and PCSK9 in this pedigree

基因	父亲	先证者	儿子
ApoE 526C>T (rs7412)	CT	CC	CC
ApoE 388T>C (rs429358)	TT	TT	TT
PON1 Q192R (rs662)	AG	AG	AG
PCSK9 (G106R, G>A)	GG	GG	GG
PCSK9 (N157K, C>A)	CC	CC	CC
PCSK9 (R237W, C>T)	CC	CC	CC
PCSK9 (R46L, G>T)	GG	GG	GG

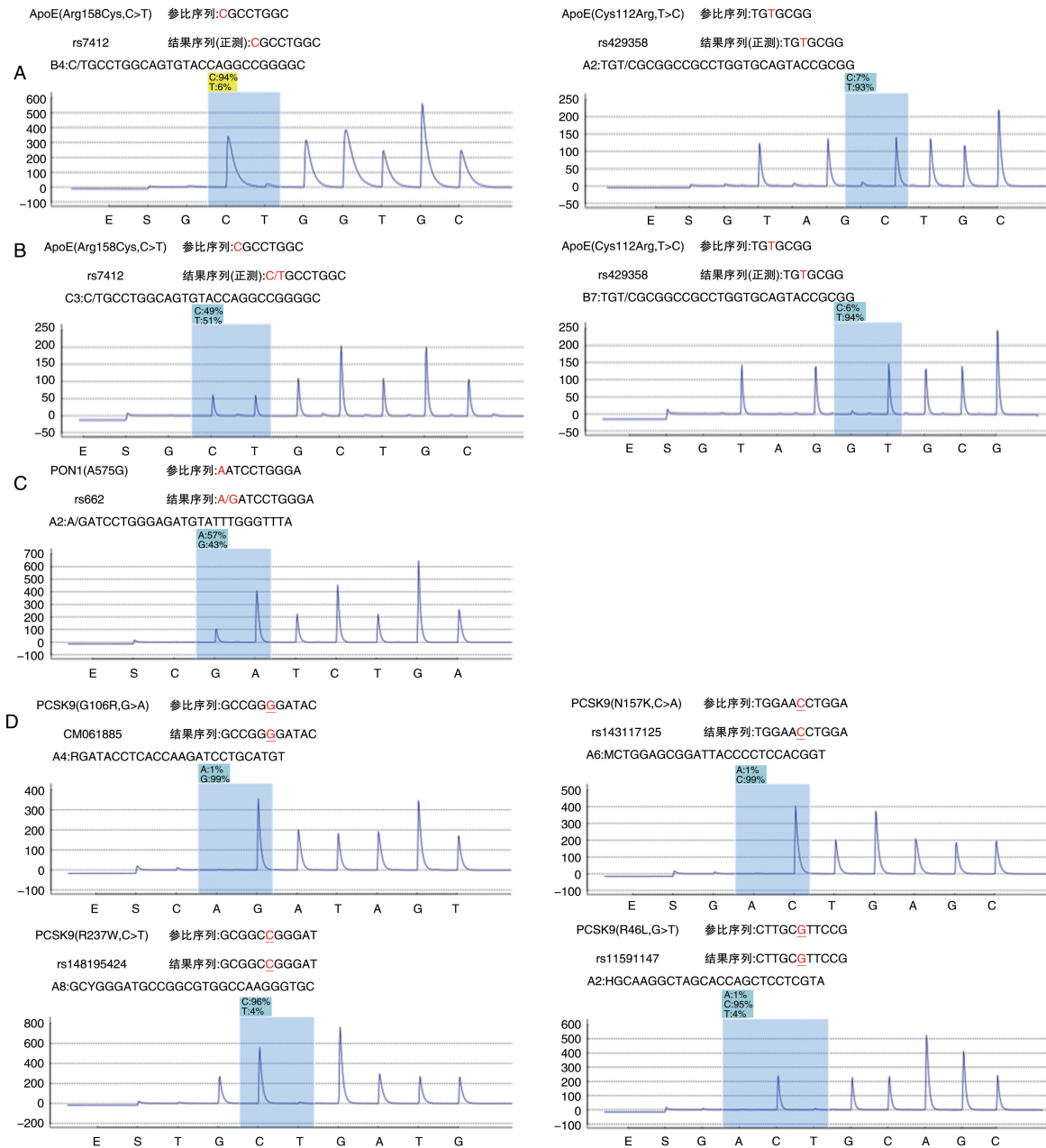


图 3. 家系成员的 ApoE、PON1 和 PCSK9 基因型测序结果

A 为先证者和儿子的 ApoE 基因型检测结果;B 为父亲的 ApoE 基因型检测结果;C 为 3 例患者的 PON1 (A575G,rs662) 位点基因型检测结果,均为 AG 型;D 为 3 例患者的 PCSK9 的基因型检测结果,均为 GG、CC、CC、GG 型。

Figure 3. ApoE, PON1 and PCSK9 genotypes of family members

2.3 一般临床资料

先证者入院时查心电图:窦性心动过速伴室性早搏。超声心动图:左心房 45 mm、左心室 64 mm, 心功能减退, LVEF 为 35%。B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 2 879 ng/L。颈动脉彩超结果显示左侧颈动脉内膜不均匀增厚伴斑块。冠状动脉造影:前降支近段狭窄 100%, 近段可见显著夹层征象, 左回旋支近中段狭窄 100%, 左冠状动脉自身侧枝可见回旋支中段、长段闭塞, 右冠状动脉近段狭窄 100% (图 4)。于前降支串联植入两根支架、右冠状动脉开口串联植入四根支架。谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) 54 U/L, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 49 U/L, 肌酸激酶同工酶(creatinine kinase-MB, CK-MB) 15 U/L, TC 8.9 mmol/L, LDLC 7.10 mmol/L (表 3)。

先证者父亲心电图:大致正常。超声心动图:大致正常。BNP:268 ng/L。颈动脉彩超结果显示双侧颈动脉多发斑块。冠状动脉造影:前降支中段 60%~75% 狭窄, 左回旋支远段 60%~70% 弥漫性狭窄及右冠状动脉(right coronary artery, RCA) 弥漫性狭窄最重 90%, 右冠状动脉远段 70% 狭窄, 于右冠状动脉近中段植入支架(图 5), TC 8.87 mmol/L, LDLC 7.19 mmol/L, ALT 16 U/L, AST 17 U/L, CK-MB 11 U/L。

其儿子心电图未见明显异常, 超声心动图显示正常, 颈部血管彩超示未见异常。

表 3. 家系成员基线特征及血脂水平

Table 3. Baseline characteristics and lipid levels of family members

参数	父亲	先证者	儿子
年龄/岁	66	41	12
早发冠心病	无	有	无
TC/(mmol/L)	8.87	8.90	6.30
TG/(mmol/L)	1.32	1.41	0.44
LDLC/(mmol/L)	7.19	7.10	5.14
HDLc/(mmol/L)	1.02	0.88	0.96

2.4 临床治疗

先证者入院后服用阿托伐他汀钙 20 mg、每天 1 次, 依折麦布 10 mg、每天 1 次, 阿利西单抗注射液 75 mg、半月 1 次, 随访 2 年复查 TC 2.05 mmol/L, LDLC 0.76 mmol/L, 肝酶和肌酶指标正常。复查超声心动图(2023-02-23)示左心房 35 mm, 左心室 50 mm,

二尖瓣中度返流, LVEF 62%。BNP 512 ng/L, 血脂治疗前后血脂分析指标见图 6。

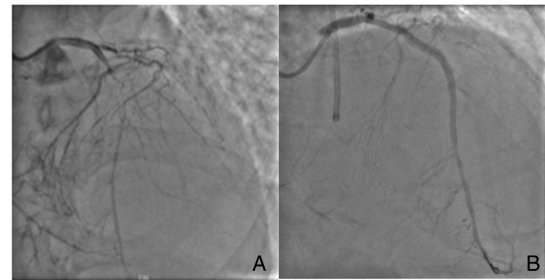


图 4. 先证者冠状动脉造影结果

A 显示先证者前降支近段狭窄 100%, 近段可见显著夹层征象, 左回旋支近中段狭窄 100%, 左冠状动脉自身侧枝可见回旋支中段、长段闭塞, 右冠状动脉近段狭窄 100%; B 显示先证者植入冠状动脉支架术后。

Figure 4. Results of coronary angiography in the proband



图 5. 先证者父亲冠状动脉造影结果

A 显示先证者父亲前降支中段 60%~75% 狭窄, 左回旋支远段 60%~70% 弥漫性狭窄及右冠状动脉弥漫性狭窄最重 90%, RCA 远段 70% 狭窄; B 显示先证者父亲右冠状动脉近中段植入支架。

Figure 5. Results of coronary angiography in the proband's father

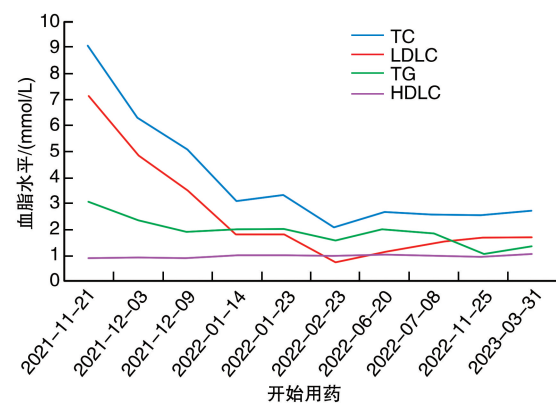


图 6. 先证者治疗前后血脂水平

Figure 6. Blood lipid levels of the proband before and after treatment

先证者父亲入院后服用阿托伐他汀钙 20 mg、

每天 1 次,阿利西单抗注射液 75 mg、半月 1 次,随访 2 年复查 TC 2.79 mmol/L,LDLC 1.17 mmol/L,肝酶和肌酶指标正常。家系成员治疗前、后及随访结束时生物化学检测指标见表 4,先证者父亲血脂治疗前后血脂分析指标见图 7。

表 4. 家系成员治疗前、后及随访结束时生物化学指标检测结果

Table 4. Results of biochemical indicators of family members before treatment, after treatment and at the end of follow-up

指标	时间点	父亲	先证者
ALT/(U/L)	治疗前	16	54
	治疗后	18	16
	随访终点	19	14
AST/(U/L)	治疗前	17	49
	治疗后	17	35
	随访终点	18	11
CK-MB/(U/L)	治疗前	11	15
	治疗后	15	14
	随访终点	16	13
BNP/(ng/L)	治疗前	268	2 879
	治疗后	198	762
	随访终点	186	512

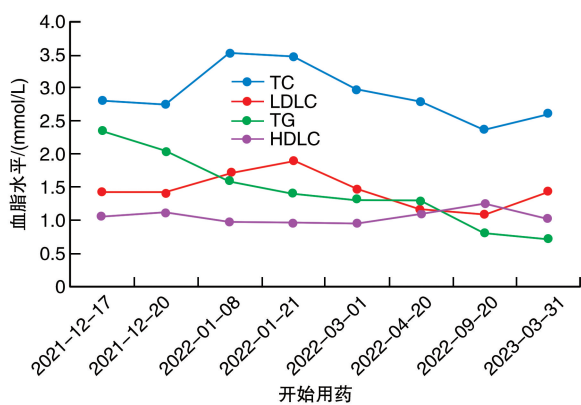


图 7. 先证者父亲治疗前后血脂水平

Figure 7. The levels of blood lipid of proband's father before and after treatment

3 讨论

FH 患者大多在出现严重心血管并发症时才得到诊断,其家族成员往往因缺乏基因检测而未获得临床前诊断^[13]。对 FH 人群早发现早治疗,可以更好保障其健康。

本例先证者因反复气喘伴胸痛 4 个月,加重 2

天入院,查血浆胆固醇明显升高(TC 8.90 mmol/L,LDLC 7.10 mmol/L),冠状动脉造影显示冠状动脉三支病变。先证者家系三代成员均出现高 TC 血症患者,家系三代均出现同一类型 LDLR 基因突变,该患者临床诊断为 FH。LDLR、ApoE、PON1、PCSK9 等基因突变均可导致 FH,其中最常见的是 LDLR 基因突变^[14]。国际 LDLR 基因突变数据(<http://www.ucl.ac.uk/uldfh>)目前已收录了全世界 1 668 种突变类型,突变遍及整个 LDLR,合成不足致 LDL 代谢受影响,导致 FH 的发生^[15]。我们对该家系 3 例患者的 LDLR 基因进行检测,均发现 6 个位点突变,分别为 c. 191+13G>A、c. 1598G>T、c. 883T>G、c. 3536A>G、c. 2215+6G>A 和 c. 162+5A>T。突变分别在第 3 外显子(c. 162+5A>T、c. 191+13G>A、c. 1598G>T)、第 8 外显子(c. 883T>G)、第 15 外显子(c. 2215+6G>A)和第 28 外显子(c. 3536A>G)。LDLR 基因突变可影响与 LDLC 结合或阻止 LDLC 进入细胞内,导致 TC 水平及 LDLC 水平明显升高,发生动脉粥样硬化的概率明显升高,从而更容易发生早发冠心病^[16]。本研究中检测到的 LDLR c. 191+13G>A、c. 162+5A>T 在国内尚未见报道,c. 191+13G>A、c. 2215+6G>A 和 c. 162+5A>T 突变位点并不引起 LDLR 氨基酸序列的变化,且与 LDLR 的表达水平无关^[17],本研究丰富了中国人群的 LDLR 基因突变谱。

PON1 遗传多态性与冠心病的发病密切相关,以及与血浆 TC 和 LDLC 水平变化有关^[18]。该三代家系的 PON1 Q192R(r662)位点均为 AG 杂合型突变,使得 192 位的氨基酸 Gln 变为 Arg,增加冠心病的风险^[19]。该家系三代均未发现 PCSK9 基因突变。本家系先证者及其儿子的 ApoE 基因型均为 ApoE ε3/ε3 型,蛋白表型为 E3(ApoE2 位点为 CC 型,ApoE4 位点为 TT 型),其父亲的 ApoE 基因型为 ApoE ε2/ε3 型,蛋白表型为 E2(ApoE2 位点为 CT 型,ApoE4 位点为 TT 型)。在长期高脂血症的作用下,FH 患者的冠状动脉早期出现明显动脉粥样硬化^[20]。研究表明 ApoE2 基因高表达能降低冠心病风险而 ApoE4 基因高表达则增加冠心病风险^[21-22]。研究表明 ApoE2 纯合子 CC 型有 5%~10% 发生 III 型高脂蛋白血症以及过早的动脉粥样硬化,相较于 CT 和 TT 型冠心病风险更高^[23]。本研究显示 FH 先证者及其父亲都出现冠状动脉三支病变,先证者与其父亲相比,发病年龄更早且症状更严重。

ESC/EAS 指南指出^[24],使用他汀和依折麦布最大耐受剂量的 FH 患者,如 LDLC 仍未达标,则推荐使用 PCSK9 抑制剂。因该家系先证者及其父亲

的 TC 和 LDLC 基础值极高, 单用他汀类药物或增倍剂量的他汀均难以使 LDLC 达标, 且有肝酶升高的风险^[25], 故采用了依折麦布与他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂及降脂治疗。两人的 LDLC 和 TC 水平下降均达 60% 以上, 随访 2 年, 患者均用药安全性好, 肝酶(ALT/AST)和肌酶(CK-MB)均正常。

本研究中该家系患者的 LDLR 基因均发现 6 个位点突变, 其中 LDLR c. 191+13G>A、c. 162+5A>T 在国内未见报道, 丰富了中国人群的 LDLR 基因突变谱, 有利于阐明 FH 的发病机制, 进一步指导 FH 患者的临床治疗。

[参考文献]

- [1] KOUTSOGIANNI A D, ADAMIDIS P S, BARKAS F, et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a): a gordian knot in cardiovascular prevention[J]. *Metabolites*, 2022, 12(11): 1065.
- [2] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(4): 280-286.
Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Working Group of Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese expert consensus on lipid management of very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease patients[J]. *Chin J Cardiol*, 2020, 48(4): 280-286.
- [3] CESARO A, FIMIANI F, GRAGNANO F, et al. New frontiers in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1): 177-188.
- [4] TADA H, OKADA H, NOHARA A, et al. Effect of cumulative exposure to low-density lipoprotein-cholesterol on cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Circ J*, 2021, 85(11): 2073-2078.
- [5] KHALIL Y A, RABÈS J P, BOILEAU C, et al. ApoE gene variants in primary dyslipidemia[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 328: 11-22.
- [6] ALMIGBAL T H, BATAIS M A, HASANATO R M, et al. Role of apolipoprotein E gene polymorphism in the risk of familial hypercholesterolemia: a case-control study[J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(3): 415-420.
- [7] SHAFEEQ N K. Visfatin, PON-1 levels in Iraqi hyperthyroidism patient's with dyslipidemia[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34(1): 101-107.
- [8] SILVINO J P P, CARVALHO M G, REIS E A, et al. Familial hypercholesterolemia: is there a role for PCSK9 and thrombin generation? [J]. *Thromb Res*, 2021, 200: 156-163.
- [9] MESHKOV A, ERSHOVA A, KISELEVA A, et al. The LDLR, ApoB, and PCSK9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(1): 66.
- [10] MCINTOSH C S, WATTS G F, WILTON S D, et al. Splice correction therapies for familial hypercholesterolemic patients with low-density lipoprotein receptor mutations[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2021, 32(6): 355-362.
- [11] CHEN K, ZHANG R N, CHEN S, et al. Clinical value of platelet indices in premature coronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2023, 64(3): 336-343.
- [12] BISCAGLIA S, VERARDI F M, TEBALDI M, et al. QFR-based virtual PCI or conventional angiography to guide PCI: the AQVA trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(7): 783-794.
- [13] RODRÍGUEZ-NÓVOA S, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ C, ALONSO C, et al. Familial hypercholesterolemia: a single-nucleotide variant (SNV) in Mosaic at the low density lipoprotein receptor (LDLR) [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311: 37-43.
- [14] SANTOS R D. Screening and management of familial hypercholesterolemia[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(5): 526-530.
- [15] DI TARANTO M D, GIACOBBE C, FORTUNATO G. Familial hypercholesterolemia: a complex genetic disease with variable phenotypes[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4): 103831.
- [16] ABIFADEL M, BOILEAU C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia [J]. *J Intern Med*, 2023, 293(2): 144-165.
- [17] HUANG C C, NIU D M, CHARNG M J. Genetic analysis in a taiwanese cohort of 750 index patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(5): 639-653.
- [18] PONCE-RUIZ N, MURILLO-GONZÁLEZ F E, ROJAS-GARCÍA A E, et al. PON1 status and homocysteine levels as potential biomarkers for cardiovascular disease[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 140: 111062.
- [19] BOUMAN H J, SCHÖMIG E, VAN WERKUM J W, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 110-116.
- [20] REESKAMP L F, TROMP T R, DEFESCHE J C, et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(8): 875-883.
- [21] TOKGOZOGLU L, KAYIKCIOGLU M. Familial hypercholesterolemia: global burden and approaches[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(10): 151.
- [22] RIZOS C V, FLORENTIN M, SKOUMAS I, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol targets as assessed by different methods in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH registry[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 114.
- [23] ROMERO-MORALEDA B, CUPEIRO R, GONZÁLEZ-LAMUÑO D, et al. Impact of ApoE2 allele on lipid profile change after a weight loss program[J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(2): 305-311.
- [24] RIZOS C V, SKOUMAS I, RALLIDIS L, et al. LDL cholesterol target achievement in heterozygous familial hypercholesterolemia patients according to 2019 ESC/EAS lipid guidelines: implications for newer lipid-lowering treatments[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 345: 119-124.
- [25] 杨帆, 刘楚轩, 彭飞, 等. PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 185-189.
YANG F, LIU C X, PENG F, et al. Research progress of PCSK9 inhibitors in the treatment of atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 185-189.

(此文编辑 许雪梅)