

家族性高胆固醇血症

封思琴^{1,2*}, 唐牧云^{1,2*}, 吴 炜^{1,2}, 张抒扬^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 心内科² 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 吴 炜, E-mail: camsw@163.com

张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【摘要】 家族性高胆固醇血症 (FH) 是一组以 LDL 代谢异常为主要特征的常染色体 (共) 显性遗传疾病, 是儿童期常见的遗传性疾病之一, 也是脂质代谢疾病中较为严重的一种, 可导致各种危及生命的心血管疾病及其并发症。近年来, 随着国内外对该疾病认识的深入及新型降脂药物的研发, FH 的治疗策略愈发多样化。但目前 FH 的知晓率和诊断率均较低, 治疗状况较差, 为了加强社会对该疾病的认识, 本文对 FH 的流行病学、诊断与筛查、治疗予以总结。

【关键词】 家族性高胆固醇血症; 低密度脂蛋白胆固醇; PCSK9 抑制剂

【中图分类号】 R54; R596 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)01-0006-11

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 002

Familial Hypercholesterolemia

FENG Siqin^{1,2*}, TANG Muyun^{1,2*}, WU Wei^{1,2}, ZHANG Shuyang^{1,2}

¹Department of Cardiology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: WU Wei, E-mail: camsw@163.com

ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【Abstract】 Familial hypercholesterolemia (FH) is a group of autosomal co-dominant genetic diseases mainly characterized by abnormal low-density lipoprotein related metabolism. It is one of the most common inherited diseases in children and one of the most serious lipid metabolism diseases which results in various life-threatening cardiovascular diseases and the complications. In recent years, the treatment protocols for FH have diversified thanks to the deeper understanding of the disease in China and abroad and the development of new lipid-lowering drugs. However, the current awareness and diagnosis rate of FH are very low. The treatment of the disease is much inadequate. This paper summarizes the clinical characteristics, diagnosis, screening strategy, and treatment of FH hoping to enhance the understanding and awareness of the disease in the society.

【Key words】 familial hypercholesterolemia; low-density lipoprotein cholesterol; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors

* 封思琴和唐牧云为共同第一作者

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2703100); 国家自然科学基金项目 (82170486); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003); 北京市自然科学基金 (L202046)

引用本文: 封思琴, 唐牧云, 吴炜, 等. 家族性高胆固醇血症 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (1): 6-16. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 002.

Funding: The National Key Research and Development Program of China (2022YFC2703100); National Natural Science Foundation (82170486); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003); Beijing Natural Science Foundation (L202046)

J Rare Dis, 2023,2(1):6-16

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH, OMIM#143890), 又称家族性高 β 脂蛋白血症, 是由低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR, OMIM* 606945) 介导的 LDL 代谢相关基因发生致病性突变, 导致 FH 患者的 TC 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平显著升高、广泛的黄色瘤 (微黄色胆固醇沉积形成的斑块) 及早发、多部位、进展迅速的动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)^[1-2]。目前已经明确 FH 的致病性突变主要是发生在编码 LDLR、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB, OMIM* 107730)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilin/kexin type 9, PCSK9,

OMIM* 607786) 和 LDLR 衔接蛋白 1 (LDL receptor adaptor protein 1, LDLRAP1) 的基因中, 且 80% 以上均为 *LDLR* 突变^[3]。与 *LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 基因突变引起的常染色体 (共) 显性遗传高胆固醇血症 (autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH) 的遗传模式不同, *LDLRAP1* 基因突变引起的是常染色体隐性遗传高胆固醇血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH, OMIM#603813), ARH 虽然更为隐匿和罕见, 但其与 ADH 具有临床相似性^[4], 后续不再单独阐述。近年来, 由于高通量测序技术的普及, 已经有 20 余个基因被证实与 LDL-C 水平相关。根据人类基因突变数据库结果, 现对相关基因、遗传模式、变异情况等方面进行总结 (表 1)^[1]。

表 1 与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平相关基因
Tab. 1 Genes associated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels

基因	中文全称	染色体定位	突变数量*	功能简介	药物
常染色体 (共) 显性遗传					
<i>LDLR</i>	低密度脂蛋白受体	19p13.3	2597	<i>LDLR</i> 突变是 FH 发病的主要致病原因, 该基因编码的 LDLR 细胞膜蛋白通过调控 LDL 的胞吞作用, 可特异性识别 LDL 颗粒上的 B100 脂蛋白、乳糜微粒残体及中间密度脂蛋白上的 APOE。其突变导致 LDL 无法进入细胞分解代谢, 导致循环 LDL-C 水平增高, 从而诱发动脉粥样硬化等一系列脂代谢紊乱。	现代降脂药物的基石靶点, 他汀类药物、PCSK9 抑制剂等最终均作用于此
<i>APOB</i>	载脂蛋白 B	2p24~p23	492	<i>APOB</i> 是乳糜微粒和 VLDL 中的关键结构蛋白, 为食源性和内源性产生的胆固醇和甘油三酯的脂蛋白的组装和分布提供了基础结构。人类 <i>APOB</i> 基因编码单个 RNA 转录本, 通过 mRNA 编辑从中翻译出 2 种亚型 <i>APOB</i> -48 和 <i>APOB</i> -100。其中, <i>APOB</i> -48 主要由肠细胞产生, 是乳糜微粒的基本结构成分; 而 <i>APOB</i> -100 主要由肝细胞产生, 是 VLDL 和 LDL 的基本结构成分。 <i>APOB</i> -100 对 LDL-LDLR 复合物形成非常重要, <i>APOB</i> 基因的功能缺失型突变会降低 LDL 与 LDLR 的亲合力从而促使 FH 的发生; 此外, 已被证实其突变可以导致低 β 脂蛋白血症 ^[5] 。	米泊美生
<i>PCSK9</i>	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9	1p32.3	144	<i>PCSK9</i> 是继 <i>LDLR</i> 和 <i>APOB</i> 之后第 3 个与 FH 相关的基因 ^[6] 。 <i>PCSK9</i> 参与 LDLR 的负反馈调节, 通过结合 LDLR 使其被转运至溶酶体进行降解, 抑制 LDLR 再循环到细胞表面, 导致 LDL 依赖性 LDL-C 水平的上调。其功能增强突变导致 LDL-C 水平升高, 进而导致 FH。	PCSK9 抑制剂如依洛尤单抗、阿利西尤单抗和英克西兰
<i>APOE</i>	载脂蛋白 E	19q13.2	86	<i>APOE</i> 是 LDLR 家族的配体之一, 其与血浆胆固醇水平变化密切相关 ^[7] 。	目前针对 <i>APOE</i> 的药物研发最高处于 II 期临床阶段

(续表)

表 1 与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平相关基因

基因	中文全称	染色体定位	突变数量*	功能简介	药物
<i>HMGCR</i>	3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶	5q13.3~q14	6	<i>HMGCR</i> 作为甾醇调节元件结合蛋白的调控基因, 对细胞的胆固醇稳态具有至关重要的调节作用 ^[8] 。	他汀类
<i>ACLY</i>	ATP-柠檬酸裂解酶	17q21.2	8	ATP-柠檬酸裂解酶是催化乙酰辅酶 A 产生的主要酶, 乙酰辅酶 A 参与脂肪合成与胆固醇合成, 发挥糖代谢与产生脂肪酸之间的桥梁作用 ^[9] 。	贝培多酸
<i>ANGPTL3</i>	血管生成素样蛋白 3	1p31.1~p22.3	58	血管生成素样蛋白 3 是脂蛋白脂肪酶和内皮脂肪酶的内源性抑制剂, 已被证明可调节肝脏产生的 VLDL 水平, 在人类脂蛋白代谢中起关键作用。 <i>ANGPTL3</i> 的致病变异已经在家族性混合型低胆固醇血症病例中被报道, 这种疾病的特点是循环中 VLDL、LDL 和 HDL 的浓度极低 ^[10] 。	依维苏单抗
<i>LIPC</i>	肝脂酶	15q21~q23	51	<i>LIPC</i> 功能获得性突变可改变肝脂酶的底物特异性, 导致磷脂酶活性升高 ^[11] 。 <i>LIPC</i> 是继 <i>ANGPTL3</i> 之后第 2 个被发现的导致家族性混合型低胆固醇血症的基因 ^[12] 。	尚无
<i>MTTP</i>	微粒体甘油三酯转运蛋白	4q24	115	<i>MTTP</i> 位于肠细胞和肝细胞的内质网中, 在 VLDL 和乳糜微粒的产生中发挥重要作用。 <i>MTTP</i> 基因的突变会导致这些含 APOB 蛋白的脂蛋白组装障碍, 从而导致无 β 脂蛋白血症, 并影响脂肪和脂溶性维生素吸收 ^[13] 。	洛米他派
<i>LIPG</i>	内皮脂肪酶	18q21.1	47	内皮脂肪酶由血管内皮合成, 参与 HDL 代谢 ^[14] 。	尚无
<i>ABCA1</i>	ATP 结合盒 A 亚家族成员 1	9q31.1	331	Cenarro 等 ^[15] 发现 <i>ABCA1</i> 的 R219K 多态性影响 FH 早发冠心病的风险。 <i>ABCA1</i> 是一种膜转运蛋白, 可刺激胆固醇和磷脂外流至载脂蛋白 A-I, 在调节血浆 HDL-C 和载脂蛋白 A-I 代谢中起关键作用。	尚无
<i>AKT1</i>	AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1	14q32.32	16	血管平滑肌细胞中的 <i>AKT1</i> 缺乏可诱使斑块纤维帽变薄, 导致广泛的坏死核心区域形成 ^[16] 。	尚无
<i>AMPD1</i>	腺苷单磷酸脱氨酶 1	1p13	17	<i>AMPD1</i> 是嘌呤核苷酸代谢过程中起关键作用的酶。	尚无
<i>APOA4</i>	载脂蛋白 A4	11q23	24	<i>APOA4-360-2</i> 等位基因与 FH 患者对饮食反应的影响有关 ^[17] , <i>APOA4</i> 是一种在小肠中合成的糖蛋白, 并在脂肪吸收过程中与肠道脂蛋白一起分泌, 其在富含甘油三酯的脂蛋白和 HDL 的代谢中起重要作用。	尚无
<i>APOA5</i>	载脂蛋白 A5	11q23	97	<i>APOA5</i> 基因多态性与中国高脂血症患者的基线甘油三酯水平相关 ^[18] 。载脂蛋白 A5 在调节血清甘油三酯浓度中起关键作用。	尚无
<i>CBLC</i>	CBL 原癌基因 C	19q13.2	4	<i>CBLC</i> 编码 E3 泛素连接酶, 与细胞增殖有关。	尚无
<i>C5AR2</i>	补体成分 5a 受体 2	19q13.33	4	补体成分 5a 受体是补体系统的一个重要组成成分。	尚无
<i>GPIHBP1</i>	糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1	8q24.3	51	<i>GPIHBP1</i> 基因缺陷会影响乳糜微粒的分解代谢和肝脏对其残留物的摄取, 从而导致高 TG 水平 ^[19] 。	尚无
常染色体隐性遗传					
<i>LDLRAP1</i>	低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1	1p36~p35	54	<i>LDLRAP1</i> 通过连接 LDLR 的细胞内域和网格蛋白, 参与细胞 LDL 的吸收。	尚无
<i>ABCG5</i>	ATP 结合盒 G 亚家族成员 5	2p21	115	<i>ABCG5</i> 和 <i>ABCG8</i> 基因分别编码 ATP 结合盒转运蛋白 G5 和 G8, 其突变影响甾醇的跨膜转运, 引起一种常染色体隐性遗传病——谷甾醇血症。这一类患者血浆植物甾醇和胆固醇水平严重升高, 临床表型与 FH 相似。Reeskamp 等 ^[20] 报道 2.4% 的 FH 患者携带致病性 <i>ABCG5</i> 和 <i>ABCG8</i> 基因突变, 且较 <i>LDLR</i> 突变杂合子携带者 LDL-C 水平更低。	尚无
<i>ABCG8</i>	ATP 结合盒 G 亚家族成员 8	2p21	119	功能同 <i>ABCG5</i>	尚无

(续表)

表 1 与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平相关基因

基因	中文全称	染色体定位	突变数量*	功能简介	药物
<i>LIPA</i>	溶酶体酸性脂肪酶 A	10q23.2~q23.3	123	<i>LIPA</i> 突变可能引起罕见的隐性溶酶体贮积病——溶酶体酸性脂肪酶 (LAL) 缺乏症, LAL 功能障碍导致胆固醇酯和 TG 在肝细胞、肠和肾上腺等中积累。在 FH 群体中 <i>LIPA</i> 突变携带者的概率可能相对增高 ^[21] 。	尚无

*截至 2022 年 9 月 27 日, 人类基因突变数据库结果 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>); FH: 家族性高胆固醇血症; VLDL: 极低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LAL: 溶酶体酸性脂肪酶

1 流行病学

FH 根据基因突变类型可分为杂合子家族性高胆固醇血症 (heterozygote FH, HeFH) 和纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygote FH, HoFH) 两种类型。其中 HoFH 突变类型又可以细分为同一基因突变相同的纯合子、同一基因突变不同的复合杂合子及在两种基因皆存在突变的双重杂合子突变 3 种类型, 且以复合杂合子更为多见 (64.8%)。HeFH 和 HoFH 患者均会发病, 但两者在发病率、临床表现、心血管风险, 以及对治疗的反应均具有较大的异质性^[1]。

临床上以 HeFH 多见, 发病率为 1/250~1/200, 在中国 FH 的患病率为 0.31%, 早发心肌梗死患者中 FH 的患病率可高达 4.4%^[22]。HoFH 是一种严重的罕见疾病, 已于 2018 年被收录在《中国第一批罕见病目录释义》中, 患病率为 (1~3)/100 万^[23-24]。根据罕见病注册登记系统估算, 中国 HoFH 患者有 2000~5000 人, 潜在的 HeFH 患者有 300~700 万人^[23]。相较 HeFH 患者, HoFH 患者的 ASCVD 发生得更早, 通常从出生起就伴随着心血管疾病进展; HoFH 患者幼年期以多发性黄色素瘤为主要表现, 常因单纯多发性黄色素瘤症状就诊于皮肤科而延误治疗^[25]。据报道, 在不采取任何治疗手段的情况下, HoFH 患者通常于 18 岁之前发展为 ASCVD, 30 岁之前死于冠心病^[1-2, 26]。目前 HoFH 患者中发生心肌梗死并接受冠状动脉血运重建术很常见, 平均患病率分别为 15.1% 和 28.3%, 其平均发病年龄分别为 24.5 岁和 32.2 岁^[27]。

2 诊断与筛查

FH 严重威胁着人类健康, 在临床症状出现之前,

早期筛查和诊断对疾病的全面控制、预防动脉粥样硬化、降低 ASCVD 危险、减少致死性和致残性心血管事件的发生具有重要的临床意义^[24]。

由于不同国家和种族之间 FH 的患病率存在差异, 且遗传变异复杂, 目前的诊断标准存在一定局限性, 因此 FH 的诊断尚无统一的国际标准^[28-29]。FH 临床症状和家族史诊断的特异性和敏感性不强, FH 突变阳性患者仅有 20% 具有早发冠心病家族史^[3, 30], 而且由于患病亲属接受了降脂治疗, 自我报告的家族史并不完全可靠^[3, 22]。基因检测费用高昂, 对 FH 的诊断相对准确, 但研究表明无法通过 *LDLR*、*APOB*、*LDLRAP1* 或 *PCSK9* 突变的解释的 FH 患者比例高达 15.25%, 突变阴性的 FH 患者存在多基因致病的可能 (表 1)^[31]。为了提高 FH 诊断的特异性, 临床上通常根据血脂水平、是否存在特征性临床表现和早发心血管疾病或高胆固醇血症家族史, 以及相关致病基因的分型遗传学检测进行综合判断。

目前国际广泛采用的 FH 临床诊断标准包括基于二分类的 Simon Broome 标准^[32]、基于评分的荷兰临床脂质网络 (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) 标准^[33], 以及基于《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第 10 次修订版 (ICD10—E78.01) 的诊断标准。中国 FH 诊断标准基于 2018 年《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》, 其以临床诊断为主, 以基因诊断确诊作为金标准, 但阴性结果不除外 FH^[34]。值得注意的是, 诊断 FH 除了需要排除继发性高胆固醇血症和鉴别植物固醇血症、脑腱黄瘤病及家族性混合型高脂血症等脂代谢异常疾病以外, 脂蛋白 (lipoprotein, Lp) a 也可能干扰 LDL-C 的水平。Lp (a) 颗粒中 20%~30% 的质量由胆固醇组成, 这与 LDL 颗粒中的胆固醇含量相似, 但 Lp (a) 颗粒的分解代谢途径并不是以 LDLR 为主。然而, 常用的间接法计算 LDL-C 水平的 Friedwald 公式, 即 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (mg/dL) 或 $LDL-C = TC - HDL-C -$

TG/2.2 (mmol/L)，将任何与 Lp (a) 颗粒相关的胆固醇也归类为 LDL-C。因此，当外周血 Lp (a) 水平显著升高时，使用间接法计算出来的 LDL-C 水平会远高于实际的 LDL-C 水平。本文认为在疑诊或确诊的 FH 患者中，至少检测一次 Lp (a) 水平是合理的。

FH 是可严重致残且危及生命的疾病，同时也是易于筛查、有有效治疗和干预方案的疾病，符合 WHO 基于人群筛查疾病的 Wilson-Jungner 标准^[35-36]。FH 患者的发病呈现家族聚集性，主要临床表现为 LDL-C 水平升高和早发冠心病，早期可无症状，因此对 FH 进行诊断及一级亲属的级联筛查是必要的。中国专家共识建议，对 FH 可疑人群必须进行血清 LDL-C 水平检测，以及完善家族史（早发 ASCVD 及 FH）、临床病史（心脑血管疾病，除外继发性高胆固醇血症）和体格检查（关注角膜弓、黄色瘤等脂质沉积的特异性体征）^[34]。

尽管 FH 是一个重要的全球性健康问题，但事实上多数 FH 仍未得到诊断^[37]。由于缺乏对该病的充分认识，许多病例未被发现。来自美国 CASCADE 的 FH 注册证据清楚表明，在诊断高胆固醇血症（任何病因）（中位年龄为 39 岁）和诊断 FH（中位年龄为 47 岁）之间存在着显著的时间延迟^[38]。中国一项多中心真实世界研究表明，即便是对于脂质沉积表型显著的 HoFH 患者，其中位发病时间与诊断时间也间隔了 7.5 年之久^[39]。FH 筛查的首要任务是发现未确诊的个体并及时开始治疗，虽然级联筛查是发现新病例最具成本效益的方法，但目前仍有大量病例并未识别。初级卫生保健领域的发展可大

大增加对 FH 新病例的识别，有助于启动后续的级联筛查。此外，儿童和青少年早期阶段是诊断 FH，以及引入和维持终身治疗、管理 FH 和 ASCVD 策略的最佳时间窗（相较于成人，其引起继发性高胆固醇血症的原因更为少见）。因此，在中国专家共识的基础上^[34]，本文总结了按年龄筛查 FH 的初步建议（表 2）^[36]。

3 治疗

目前 FH 的治疗方案包括生活方式改善、降胆固醇药物治疗、脂蛋白血浆置换（lipoprotein apheresis, LA）和肝脏移植外科手术治疗等。

3.1 生活方式改善

人体约 30% 胆固醇为外源性摄入，坚持低饱和脂肪和低胆固醇饮食是针对心血管高危人群的普遍共识，但仍有待更多证据验证。目前营养研究并不推荐特定的营养成分摄入，而着重于饮食模式的探讨。研究表明，FH 患者中坚持地中海饮食模式与其较低的 LDL-C、APOB 和超敏 C 反应蛋白水平相关^[41]。控制体重、戒烟限酒、在可耐受范围适当增加体育运动、关注睡眠和心理健康也都是保障 FH 治疗的重要措施。

3.2 药物治疗

FH 诊断后应立即启动降胆固醇药物治疗，无论基因检测结果是否有阳性发现。近年来随着对罕见脂代谢疾病的认识，以及对极端脂蛋白表型相关的基因和分子机制的挖掘，全球涌现了大量针对血脂异常的药物靶点和新型药物。除了常用的他汀类药物

表 2 初级卫生保健中按年龄筛查家族性高胆固醇血症 (FH) 的初步建议

Tab. 2 Tentative recommendations for screening by age for familial hypercholesterolemia (FH) in primary care

年龄 (岁)	开展血清 LDL-C 水平检测的情况	开展基因检测的情况 *	确诊后级联筛查范围
0~2	无需，除非父母双方均 LDL-C ≥ 3.6 mmol/L	父母双方均基因诊断阳性	父母和兄弟姐妹
3~11	>2 岁且有家族史；无殊则在 5 ~ 11 岁之间进行	LDL-C ≥ 3.6 mmol/L 及阳性家族史	父母和兄弟姐妹
12~29	如果之前未进行过测试，最好在 21 岁之前进行	(1) LDL-C ≥ 4.7 mmol/L (2) 皮肤/腱黄色瘤或脂性角膜弓 (<45 岁) (3) 一级亲属中有 FH 或早发 ASCVD 患者 满足以上 3 条中的 1 条者	父母和兄弟姐妹
30~60	根据《中国成人血脂异常防治指南》 ^[40] ，建议 20~40 岁成年人至少每 5 年测量 1 次血脂；40 岁以上男性和绝经期后女性每年检测血脂	同上	所有一级亲属
>60	同上	同上	所有一级亲属

* 需要排除继发性高胆固醇血症，其中家族史包括 FH 及早发 ASCVD (男性 < 55 岁或女性 < 65 岁) 的家族史

物, PCSK9抑制剂和 ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂都是降低 LDL-C 的新型药物; 此外, 富含甘油三酯的脂蛋白和 Lp (a) 也与急性心血管事件风险相关, 抑制 Lp (a)、载脂蛋白 C3、血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like 3, ANGPTL3) 和 4, 是 LDLR 之外的全新降脂药物靶点, 并且在减少 ASCVD 风险方面取得了突破性进展, 本文对相关降脂药物及其机制进行了总结 (图 1)。

3.2.1 他汀类

他汀类药物包括瑞舒伐他汀、阿托伐他汀等多种类型, 其选择性地抑制肝脏中胆固醇合成的关键酶——羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 上调 LDLR 的表达, 从而导致 LDL 及其他含有 APOB 的脂蛋白摄取增加, 以达到降低 LDL-C 和稳定动脉粥样硬化斑块的效果^[42-43]。

他汀类药物作为血脂异常治疗的一线药物, 在 FH 患者 ASCVD 的一级和二级预防中起主要作用^[43-45]。指南建议, FH 患者在 8~10 岁之间应从低

剂量开始接受他汀类药物, 后逐渐增加剂量, 以达到推荐的 LDL-C 水平, 且 HoFH 患者较 HeFH 患者来说需要接受更积极的治疗^[46-47]。HoFH 和 HeFH 对他汀类药物的反应性不同, HeFH 患者对药物的反应较好, 而 HoFH 患者对药物的反应减弱^[1]。对于他汀类药物的监测和管理, 指南指出, 如果 FH 患者启动降脂治疗后, LDL-C 水平比基线降低 $\geq 50\%$, 或 LDL-C < 1.8 mmol/L (或非 HDL-C < 2.6 mmol/L), 则继续他汀类药物并监测药物不良反应, 并保证患者的依从性。对于最大耐受性他汀类药物反应低于预期者, 则有必要进一步行临床评估, 采取联合药物干预手段^[48]。

3.2.2 依折麦布

依折麦布通过抑制类尼曼-匹克 C1 蛋白 1 (Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1) 转运蛋白, 减少小肠对胆固醇的吸收, 使得胆固醇向肝脏的输送减少, 反应性上调 LDLR 表达并导致 LDL-C 水平的降低, 同时也可以降低 TC、APOB 和 TG 水平并升高 HDL-C 水平^[48-50]。

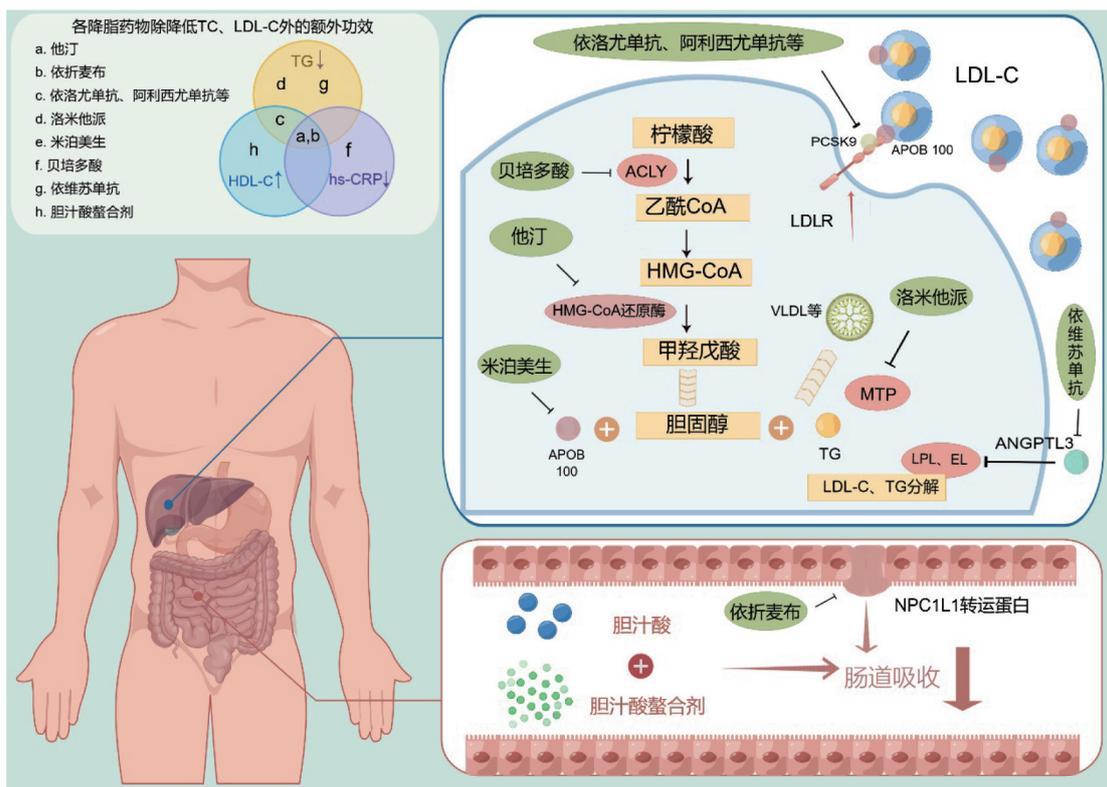


图 1 各降脂药物的作用机制

Fig. 1 Mechanism of lipid-lowering drugs

此图由 Figdraw 绘制; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; HMG-CoA 还原酶: 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; APOB 100: 载脂蛋白 B100; LPL: 脂蛋白脂肪酶; EL: 内皮脂肪酶; NPC1L1: 类尼曼-匹克 C1 蛋白 1

由于依折麦布安全性及耐受性良好^[51]，欧洲和美国已批准用于10岁以上儿童，是与他汀联合使用的一线药物。研究表明联合使用这两种药物可以使得69%的高脂血症儿童达到LDL-C的治疗目标^[50,52]。虽然对依折麦布的反应存在个体差异，但对于他汀不耐受、他汀治疗效果未达标、需要额外降低LDL-C的患者，可考虑加用依折麦布10 mg/d^[48]。

3.2.3 PCSK9 抑制剂

PCSK9抑制剂主要包括依洛尤单抗 (evolocumab)、阿利西尤单抗 (alirocumab) 和英克西兰 (inclisiran)，其中依洛尤单抗和阿利西尤单抗为单克隆抗体。英克西兰则是长效小干扰RNA制剂，其与RNA诱导的沉默复合物结合，选择性催化沉默PCSK9，抑制PCSK9蛋白在肝脏中的翻译，从而上调肝细胞上的LDLR密度。与PCSK9单抗在细胞外结合靶蛋白不同，英克西兰仅在细胞内的转录水平抑制PCSK9的产生，且有效期可达半年之久^[48]。

PCSK9抑制剂在HeFH和HoFH患者中疗效不一：HeFH患者中平均可以降低>50%的LDL-C水平，但对于HoFH患者来说，仅报告了约20%的LDL-C水平降低^[53]，故应及时评估PCSK9抑制剂对FH患者的疗效。中国专家共识推荐对于最大可耐受剂量他汀联合依折麦布10 mg/d但LDL-C仍未达标的FH患者，可加用依洛尤单抗或阿利西尤单抗^[34]。若LDL-C降低水平仍<50%，则可考虑进一步添加胆汁酸螯合剂（如考来维仑）及采用脂蛋白血液分离术等^[1]。

另外，由于PCSK9抑制剂为皮下注射给药，存在药物储存要求高、不易保存及费用高昂等特点，患者依从性较差^[48]。2021年，依洛尤单抗注射液、阿利西尤单抗注射液通过谈判方式正式列入中国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》，从原来的每剂数千元价格降至每剂300元以下，为FH患者的治疗和药物可及提供了有力的保障，真正开启了中国FH治疗的新篇章。

3.2.4 ANGPTL3 抑制剂

ANGPTL3主要在肝脏表达，通过抑制分泌蛋白、脂蛋白脂肪酶和内皮脂肪酶以调节脂蛋白代谢^[48]。与PCSK9抑制剂不同，ANGPTL3抑制剂不依赖于LDLR的作用机制，因此也是降脂治疗的新兴替代靶点。24周最大剂量的依维苏单抗治疗可使HoFH患者血浆LDL-C水平降低49%^[54]。该类药物的总体耐受性良好，在治疗期间未观察到严重的不良事件^[50]，可能为难治性HeFH和FoFH患者带来新的希望。

3.2.5 贝培多酸

贝培多酸 (bempedoic acid) 经口服给药，是一种抑制胆固醇合成途径中ATP-柠檬酸裂解酶的小分子，依赖LDLR途径。由于贝培多酸需被肝细胞中的长链酰基辅酶A合成酶1激活，不存在肌痛的副作用，可作为他汀不耐受患者的替代治疗。在加用依折麦布和/或PCSK9单抗后需要进一步降低LDL-C，可考虑贝培多酸^[48,55]。

3.2.6 洛米他派

洛米他派 (lomitapide) 是微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 的口服抑制剂，其在极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 和乳糜微粒组装的早期阶段起关键作用，可降低包括VLDL、LDL和乳糜微粒在内的所有含APOB的血浆水平^[56]。

洛米他派作为标准药物治疗无效患者的替代疗法，具有心血管保护功能。然而，由于其常见的胃肠道副作用、肝毒性和高成本，洛米他派仅被美国FDA批准用于成年HoFH患者^[1,57]。

3.2.7 米泊美生

米泊美生 (mipomersen) 是一种反义寡核苷酸，与APOB-100 mRNA互补结合来选择性降解和抑制蛋白质翻译，从而减少APOB100的合成和分泌，减少LDL-C、VLDL-C和Lp(a)的产生^[58]。目前有中等证据表明通过注射米泊美生可有效降低血清LDL-C水平，但由于注射部位反应和潜在的严重肝毒性风险使得米泊美生仅批准用于HoFH患者和严重HeFH患者，并被欧洲药品管理局拒绝上市^[1,50,58-59]。

3.2.8 胆汁酸螯合剂

胆汁酸螯合剂 (bile acid sequestrants, BAS) 也称为树脂，常用药物有考来烯胺、考来维仑等，可以在肠腔中结合胆汁酸，将LDL-C血浆水平降低10%~20%^[50]。BAS全身不良反应小，常用于儿童和孕妇；但因其口味不佳，且可导致腹泻、腹痛等胃肠道不良反应，影响小肠中脂溶性维生素、叶酸的吸收等，其用药依从性不佳。经典的BAS逐渐成为目前FH患者的边缘治疗方式，或作为辅助疗法与他汀类、依折麦布联合使用^[50,60]。

3.3 脂蛋白血浆置换

LA可作为对他汀类药物（联合或不联合依折麦布和PCSK9抑制剂）反应不佳患者的另一种补充疗

法^[48]。LA 通常用于 HoFH 患者，体外清除血液中的脂质是紧急降低 LDL-C 的有效策略，且黄色瘤的消失与 LA 治疗的持续时间呈正相关^[61]。虽然 LA 是一种成熟、安全和有效的治疗方法，但其操作本身存在一定创伤和风险，需要高频治疗以维持疗效，此外，还存在着耗时长、价格昂贵、患者生活质量下降等缺点，该治疗造成的身心影响不容忽视^[61-62]。

3.4 肝移植

虽然 LDLR 分布全身，但肝脏是 LDL 清除的最主要场所，FH 患者主要表现为肝脏受累。肝移植 (liver transplantation, LT) 提供了持久、长效的 LDL-C 水平降低的可能，理论上可以防止肝外器官损伤的进展，达到缓解 ASCVD 进展甚至治愈的效果。目前，LT 已用于多种先天性遗传代谢性肝病的治疗，该疗法也支持了针对严重 FH 患者的包括肝脏直接基因递送、干细胞移植在内的新型治疗方法的开发。LT 的缺点也十分明显：费用高昂、供体稀缺、移植后手术并发症和死亡率的高风险、终身应用免疫抑制剂治疗，以及术后类固醇和免疫抑制物的使用可能上调脂肪酸合成等，均需要纳入 FH 个体化治疗的考量^[63]。鉴于新型降脂药物的研发和应用，早期 LT 疗效是否优于现有的药物治疗结合 LA 仍不清楚，已有研究多为个案报道，且随访时间较短，证据程度有限^[64]。

目前的国内外指南多数建议将 LT 作为一种特殊的治疗选择，或者是当所有其他治疗选择都充分或不能耐受的最后选择，仅适用于治疗常规降脂治疗无反应且可能在显著 ASCVD 发作之前的 HoFH 患者。然而，如果术前心脏检查发现心血管疾病，还应考虑冠状动脉旁路手术和/或主动脉瓣置换术。心-肝联合移植仍是 FH 患者最后的治疗手段。

4 展望

每年9月24日是全球FH意识日，旨在提高普通公众、教育机构（包括公共和医疗）、医学界和医疗保健服务系统对FH作为全球公共卫生问题的认识。如果缺乏对FH早期诊疗必要性的普遍认识，降低全球约3400万FH患者的ASCVD风险便无从谈起。在目前新型冠状病毒肺炎的背景之下，FH患者的急性心肌损伤风险显著增加，ASCVD及其并发症的风险也持续升高，继续加强FH患者的预防性脂质管理显得尤为重要^[65]。

近年来，对具有极端脂质表型个体的研究已在多个对脂蛋白代谢有重大影响的基因中鉴定出罕见变异，这些发现不但验证了新治疗靶点的可靠性和有效性，还促进了新型降脂药物的落地。PCSK9抑制剂就是罕见病研究在转化医学领域的经典案例，最终实现了广大心血管疾病患者获益。目前众多新型降脂药物靶点和研发，以及包括反义核苷酸、腺相关病毒载体及CRISPR-Cas9在内的FH相关基因治疗都令人期待。

作者贡献：封思琴、唐牧云共同参与文献检索、分析与文章撰写；张抒扬和吴炜负责选题、修改及润色。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17093.
- [2] 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.
- [3] Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (22): 2578-2589.
- [4] Feng S, Zhao X, Wang Y, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by a novel LDLRAP1 variant and membranous nephropathy in a Chinese girl: a case report [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 811317.
- [5] Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia [J]. *J Clin Invest*, 1986, 78 (5): 1410-1414.
- [6] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Nat Genet*, 2003, 34 (2): 154-156.
- [7] Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p. Leu167del mutation [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34 (1): 83-87.
- [8] Soufi M, Ruppert V, Kurt B, et al. The impact of severe LDL receptor mutations on SREBP-pathway regulation in homozygous familial hypercholesterolemia (FH) [J]. *Gene*, 2012, 499 (1): 218-222.

- [9] Brandts J, Ray KK. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29 (8): 763-770.
- [10] Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal antibodies in the management of familial hypercholesterolemia: focus on PCSK9 and ANGPTL3 inhibitors [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23 (12): 79.
- [11] Dijk W, Di Filippo M, Kooijman S, et al. Identification of a gain-of-function LIPC variant as a novel cause of familial combined hypocholesterolemia [J]. *Circulation*, 2022, 146 (10): 724-739.
- [12] Stankov S, Vitali C, Rader DJ. Gain-of-Function variants in lipid genes enhance biological insight and point toward therapeutic opportunities [J]. *Circulation*, 2022, 146 (10): 740-742.
- [13] Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, et al. Current diagnosis and management of abetalipoproteinemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28 (10): 1009-1019.
- [14] Corral P, Geller AS, Polisecki EY, et al. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 256-261.
- [15] Cenarro A, Artieda M, Castillo S, et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia [J]. *J Med Genet*, 2003, 40 (3): 163-168.
- [16] Rotllan N, Wanschel AC, Fernández-Hernando A, et al. Genetic evidence supports a major role for Akt1 in VSMCs during atherogenesis [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (11): 1744-1752.
- [17] Carmena-Ramón R, Ascaso JF, Real JT, et al. Genetic variation at the apoA-IV gene locus and response to diet in familial hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (8): 1266-1274.
- [18] Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6 (6): 585-592.
- [19] Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemias [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15 (6): 371.
- [20] Reeskamp LF, Volta A, Zuurbier L, et al. ABCG5 and ABCG8 genetic variants in familial hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14 (2): 207-217. e7.
- [21] Sjouke B, Defesche JC, de Randamie JSE, et al. Sequencing for LIPA mutations in patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 263-265.
- [22] Cui Y, Li S, Zhang F, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (3): 385-390.
- [23] Chen P, Chen X, Zhang S. Current status of familial hypercholesterolemia in China: a need for patient FH registry systems [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 280.
- [24] Zhang S, Chen L, Zhang Z, et al. Orphan drug development in China: progress and challenges [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1127-1128.
- [25] Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk [J]. *J Med Genet*, 2006, 43 (12): 943-949.
- [26] Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017 [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25 (8): 751-770.
- [27] Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29 (5): 817-828.
- [28] Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9874): 1293-1301.
- [29] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (6): 662-680.
- [30] Galema-Boers JM, Versmissen J, Roeters van Lennep HW, et al. Cascade screening of familial hypercholesterolemia must go on [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242 (2): 415-417.
- [31] Varret M, Abifadel M, Rabès JP, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Clin Genet*, 2008, 73 (1): 1-13.
- [32] Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group [J]. *BMJ*, 1991, 303 (6807): 893-896.
- [33] Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9251): 165-168.

- [34] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (2): 99-103.
- [35] Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years [J]. Bull World Health Organ, 2008, 86 (4): 317-319.
- [36] Brett T, Qureshi N, Gidding S, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care: time for general practice to play its part [J]. Atherosclerosis, 2018, 277: 399-406.
- [37] Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia C, Wilemon KA, Patel J, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: a global call to action [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5 (2): 217-229.
- [38] deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH registry [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2016, 9 (3): 240-249.
- [39] Jiang L, Stoekenbroek RM, Zhang F, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: genetic and clinical characteristics from a real-world, multi-center, cohort study [J]. J Clin Lipidol, 2022, 16 (3): 306-314.
- [40] Joint committee issued Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2016, 44 (10): 833-853.
- [41] Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, et al. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31 (7): 2014-2022.
- [42] Miedema MD, Nauffal VD, Singh A, et al. Statin therapy for young adults: a long-term investment worth considering [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30 (1): 48-53.
- [43] Pang J, Chan DC, Watts GF. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22 (11): 64.
- [44] Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (3): 252-260.
- [45] Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy [J]. Circulation, 2011, 124 (20): 2202-2207.
- [46] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (39): 2999-3058.
- [47] Park K, Vishnevetskaya K, Vaidyanathan J, et al. Pediatric drug development studies for familial hypercholesterolemia submitted to the US Food and Drug Administration between 2007 and 2020 [J]. J Clin Pharmacol, 2022, 62 (3): 397-408.
- [48] Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, et al. 2022 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 Solution Set Oversight Committee [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80 (14): 1366-1418.
- [49] Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies [J]. Atherosclerosis, 2018, 277: 483-492.
- [50] Ziłkowska S, Kijek N, Zendran I, et al. Familial hypercholesterolemia-treatment update in children, systematic review [J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2022, 28 (2): 152-161.
- [51] Hammersley D, Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2017, 8 (1): 4-11.
- [52] Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, et al. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33 (4): 533-538.
- [53] Iannuzzo G, Buonaiuto A, Calcaterra I, et al. Association between causative mutations and response to PCSK9 inhibitor therapy in subjects with familial hypercholesterolemia: a single center real-world study [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32 (3): 684-691.
- [54] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (8): 711-720.
- [55] 陈本川. 降胆固醇新药——贝培多酸 (bempedoic acid) 及其与依折麦布 (ezetimibe) 的复方片剂 [J]. 医药导报, 2020, 39 (10): 1448-1457.
- [56] Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability [J]. Core Evid, 2019, 14: 19-30.
- [57] D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: the pan-European retrospective observational study

- [J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29 (5): 832-841.
- [58] Chamberg-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, et al. Mipomersen in familial hypercholesterolemia: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes [J]. Vasc Health Risk Manag, 2022, 18: 73-80.
- [59] Astaneh B, Makhdami N, Astaneh V, et al. The effect of mipomersen in the management of patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2021, 8 (7): 82.
- [60] Pederiva C, Capra ME, Viggiano C, et al. Early prevention of atherosclerosis: detection and management of hypercholesterolaemia in children and adolescents [J]. Life (Basel), 2021, 11 (4): 345.
- [61] Luijckx IK, Hutten BA, Greber-Platzer S, et al. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: data from an international registry [J]. Atherosclerosis, 2020, 299: 24-31.
- [62] Kayikcioglu M, Kuman-Tunçel O, Pirildar S, et al. Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: results of a nationwide survey (A-HIT1 registry) [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13 (3): 455-467.
- [63] Al Dubayee M, Kayikcioglu M, van Lempe JR, et al. Is liver transplant curative in homozygous familial hypercholesterolemia? a review of nine global cases [J]. Adv Ther, 2022, 39 (6): 3042-3057.
- [64] Mlinaric M, Bratanic N, Dragos V, et al. Case report: liver transplantation in homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) -long-term follow-up of a patient and literature review [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 567895.
- [65] Vuorio A, Kovanen PT, Santos RD, et al. Prevention of cardiovascular burden in COVID-19 patients suffering from familial hypercholesterolemia: a global challenge [J]. Cardiol Ther, 2022, 11 (1): 1-7.

(收稿: 2022-12-02 录用: 2022-12-27)

(本文编辑: 董雪)



中国罕见病联盟简介

中国罕见病联盟 (China Alliance for Rare Diseases, CHARD) 是经国家卫生健康委员会医政医管局批准, 由北京协和医院、中国医药创新促进会、中国医院协会、中国研究型医院学会联合牵头发起, 具有罕见病相关专科的医疗机构、高等院校、科研院所和企业等自发组成的全国非营利性合作交流平台, 于2018年10月24日在北京正式成立。联盟发展宗旨是以推进健康中国建设为奋斗目标, 坚持以人民为中心的发展理念, 充分发挥成员主体作用, 多方通力合作, 整合优质资源, 加强对罕见病临床和相关政策研究, 完善罕见病标准化诊治体系, 推动罕见病相关生物医药产业发展, 普及患者和医务人员健康教育, 努力提升罕见病临床诊治和保障水平, 提高罕见病患者生命质量。

联盟成立以来, 始终坚持以患者为中心的理念, 在国家卫生健康委员会的指导下, 科学准确把握罕见病防治工作所处的历史阶段和面临的主要问题, 积极探索符合中国国情的罕见病防治和保障道路, 在推动全国罕见病诊疗协作网医院建立、促进罕见病信息系统建设、加强多学科交流协作、改善罕见病药物可及性、开展科普知识宣传等方面都做了大量工作, 已取得可喜成绩。

“健康中国, 一个都不能少”。联盟将连接社会各方, 凝聚共识, 在为罕见病防治和促进健康中国建设中做出不懈努力。