

纯合子家族性高胆固醇血症早期筛查与管理中国专家共识(2024 年)

中华医学会检验医学分会 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白分会
中国初级卫生保健基金会心血管健康专业委员会 家族性高胆固醇血症诊疗协作组
通信作者: 陈彦, Email: chenyan.doc@njmu.edu.cn; 吴健, Email: wujianglinxing@163.com; 王传新, Email: wcx6601@126.com; 李建平, Email: lijianping03455@pkufh.com

【摘要】 纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)是严重危及生命的罕见遗传代谢性疾病,以血浆低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高、皮肤和/或肌腱黄色瘤和早发动脉粥样硬化性心血管疾病快速进展为主要特征,而早期筛查及治疗可很大程度改善患者预后。近年来,国际上发布了多个有关HoFH的指南和专家共识,呼吁加强对该病的认识及尽早诊治(特别要关注儿童)。虽然我国对家族性高胆固醇血症的诊断与治疗水平较10年前明显提高,但仍面临认知不足、诊治不利等诸多问题和严峻挑战。为此,中华医学会检验医学分会等多个学会组织多学科专家,对HoFH早期筛查与临床管理进行了讨论,并依据国内外最新临床研究证据及相关指南共识,结合我国HoFH患者的临床特点,对一些关键问题提出了共识性观点,并形成13条建议,以期促进HoFH的早期筛查、早期诊断和临床管理的规范化,从而改善患者预后。

【关键词】 家族性高胆固醇血症; 纯合子; 筛查; 早期诊断; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2500600, 2021YFC2500602, 2022YFE0209900)

Chinese expert consensus on early screening and management of homozygous familial hypercholesterolemia (2024)

Chinese Society of Laboratory Medicine, Division of Lipids and Lipoprotein, Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, Cardiovascular Health Professional Committee, China Primary Health Care Foundation, Collaborative Group for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia

Corresponding authors: Chen Yan, Email: chenyan.doc@njmu.edu.cn; Wu Jian, Email: wujianglinxing@163.com; Wang Chuanxin, Email: wcx6601@126.com; Li Jianping, Email: lijianping03455@pkufh.com

【Abstract】 Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare and life-threatening genetic metabolic disease. It is characterized by a significant increase in plasma low-density lipoprotein cholesterol levels, multiple xanthomas in skin and tendons, and rapid progression of early-onset atherosclerotic cardiovascular disease. Early screening and treatment can greatly improve the prognosis of patients with HoFH. In recent years, multiple international guidelines and expert consensus documents on HoFH have been released, calling for a strengthened understanding, early diagnosis, and treatment of the disease, with special attention to children. Although the diagnosis and treatment of FH in China have significantly improved compared to ten years ago, it still faces many problems and severe challenges, such as insufficient diagnosis and

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240430-00218

收稿日期 2024-04-30 本文编辑 干岭

引用本文: 中华医学会检验医学分会, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白分会, 中国初级卫生保健基金会心血管健康专业委员会, 等. 纯合子家族性高胆固醇血症早期筛查与管理中国专家共识(2024 年) [J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(10): 1126-1138. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240430-00218.



treatment. To this end, the Chinese Society of Laboratory Medicine, along with several other professional societies, organized interdisciplinary experts to discuss early screening and clinical management of HoFH. Based on the latest clinical research evidence and relevant guidelines, and considering the clinical characteristics of HoFH patients in China, the present consensus views propose some key issues. Furthermore, 13 suggestions have been formed to promote the standardization of early screening, early diagnosis, and clinical management of HoFH, aiming to improve the prognosis for patients with this condition.

【 Key words 】 Familial hypercholesterolemia; Homozygote; Screening; Early diagnosis; Expert consensus

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2500600, 2021YFC2500602, 2022YFE0209900)

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolaemia, FH) 是严重的遗传代谢性疾病, 其中纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH) 罕见并危及生命; 该病以儿童期血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平大幅升高、皮肤和/或肌腱黄色瘤和早发动脉粥样硬化性心血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 且进展迅速为主要特征^[1]。未经治疗的 HoFH 患者通常于 18 岁前即发展为 ASCVD, 30 岁前死于冠心病^[1]。全球 HoFH 发病率为 1/300 000~1/160 000, 但诊断率不足 5%, 且诊断年龄 (中位数为 12 岁) 延迟^[1]。为规范临床诊疗, 2014 年欧洲动脉粥样硬化学会 (European Atherosclerosis Society, EAS) 发布了 HoFH 专家共识^[2], 2016 年国际动脉硬化学会发布严重 FH 专家共识, 强调对临床表型严重的 FH 患者加强诊治^[3]。2023 年 EAS 再次对专家共识进行了更新, 包括修改诊断标准、改进筛查工作、加强心血管评估、推进新治疗策略等, 极大地推动了 HoFH 的诊疗^[1]。我国 FH 研究起步较晚, 针对 FH 存在诊断率和治疗严重不足的情况, 2018 年发布了《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》^[4], 促进了 FH 的诊疗, 提高了人们对 FH 的关注程度。然而该共识尚未针对 HoFH 临床实践中问题提出具体指导意见。2018 年, HoFH 被《中国第一批罕见病目录》收录, 随后《罕见病诊疗指南 (2019 年版)》^[5]对 HoFH 进行了阐述, 促进了该病的规范化诊疗, 但该指南提出的 HoFH 患者降低 LDL-C 的目标值已无法满足严格控制 ASCVD 风险的现代理念, 并缺乏对早期筛查的具体指导。

目前, HoFH 管理仍存在认识和诊治不足的问题。因此, 经中华医学会检验医学分会、中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会、中

国初级卫生保健基金会心血管健康专业委员会以及家族性高胆固醇血症诊疗协作组等多个学会组织专家, 对 HoFH 的早期筛查、诊断标准及诊疗管理策略等进行了讨论, 并依据国内外最新临床研究证据及相关指南共识, 结合中国 HoFH 患者的临床特点, 对一些关键问题提出了共识性观点, 并形成 13 条建议, 以期加强医疗机构从业人员对 HoFH 的关注, 规范我国对 HoFH 患者的早期筛查、早期诊断和临床管理行为, 为改善患者预后提供指导。

HoFH 临床特征

HoFH 为严重的遗传代谢性疾病, 通常从出生起就伴随着心血管疾病快速进展。全身动脉粥样硬化是最主要并发症, 表现出冠状动脉疾病、外周动脉疾病、卒中、主动脉瓣环及瓣上狭窄以及腹主动脉瘤^[6]。HoFH 患者幼年期以手、肘、膝关节等伸侧皮肤和/或肌腱黄色瘤为主要表现, 常首诊于皮肤科而延误诊断。相较杂合子 FH (heterozygotes FH, HeFH) 患者, HoFH 患者 LDL-C 水平极度升高 (一般未治疗 LDL-C $\geq$ 10.0 mmol/L), 因此其发生 ASCVD 的时间更早。HoFH 国际临床合作登记处 (Homozygous FH International Clinical Collaborators, HICC) 是全球 HoFH 患者研究及登记机构, 目前已收集来自 38 个国家的 751 例 HoFH 患者, 发现诊断较晚, 有 10% 的患者在 20 岁前已发生冠状动脉事件或主动脉瓣上狭窄^[7]。北京安贞医院关于 HoFH 的队列研究, 曾报道 108 例先证者, 其中 40.7% 先证者在平均 23.6 岁时, 已存在冠心病^[8]; 41.2% 患有主动脉瓣上狭窄, 明显增加了过早死亡风险 ($HR=4.45$)^[9]。FH 的预后与其治疗效果密切相关, 使用调脂药物后, HoFH 的死亡年龄从 (18.4 $\pm$ 10.1) 岁延长至 (32.9 $\pm$ 15.5) 岁^[10]; 但仅有 5% 患者治疗后的 LDL-C 水平达到指南推荐的目标值^[7]。

早期筛查

一、目的

早期筛查和诊断是降低 HoFH 患者 ASCVD 发病风险、改善临床预后的重要举措^[4, 11]。儿童期是早期发现 HoFH 患者的重要时期。我国儿童脂质异常血症诊治专家共识(2022)^[12]强调对伴有高危因素的儿童(2~8 岁和 12~16 岁)进行血脂筛查,建议对 9~11 岁儿童进行常规血脂筛查。中国血脂管理指南(2023)^[13]建议将血脂检测列入小学、初中和高中体检常规项目。

二、策略

中国人口基数大,医疗资源分布不均,对 HoFH 认知不足等因素,均给筛查工作带来了严重挑战。优先对高危人群进行 HoFH 筛查是目前的主要策略,检验科是发现 HoFH 疑似病例的前沿,因此提升检验科对 HoFH 患者的筛出率至关重要,结合新型人工智能方法有望提升筛查效率^[14]。此外,国家网络登记平台的建立也能促进 HoFH 的筛查。

1. 传统方法:对特定人群进行家庭史、临床表现和血脂检测等常规筛查,并根据需要进行基因检测,确诊后,应尽快针对一级亲属进行级联筛查。目前国际 HoFH 共识建议,对有早发 ASCVD 或 FH 阳性家族史的高危人群,应在儿童 ≤ 2 岁时进行 HoFH 筛查^[1]。建议筛查的重点人群:(1)儿童期未治疗时空腹血清 LDL-C ≥ 6.0 mmol/L 或总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 10.0 mmol/L;(2)临床上疑似或明确的早发 ASCVD(男性 < 55 岁,女性 < 65 岁^[15]);(3)已知父母双方均为 HeFH、父母一方为 HoFH 或早发 ASCVD;(4)患儿或父母有皮肤和/或肌腱黄色瘤。

共识 1 建议对存在血清 LDL-C ≥ 6.0 mmol/L 或 TC ≥ 10.0 mmol/L、早发 ASCVD、有多部位皮肤和/或肌腱黄色瘤、FH 家族史或早发 ASCVD 家族史的儿童,在 2 岁前进行血脂检测。

2. 实验室预警:血脂异常疾病检验诊断报告模式专家共识(2018)^[16]建议将 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L 或 TC ≥ 7.2 mmol/L 的人群列为 ASCVD 高危人群,并建议在血脂异常疾病检验综合诊断报告中体现。将实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIS)、医院信息管理系统(hospital information management system, HIS)以及医院医疗数字手机中的短信服务(short message service, SMS)平台整合成统一的检验预警值管理平

台。建议 LIS 将 LDL-C ≥ 6.0 mmol/L 或 TC ≥ 10.0 mmol/L 设为预警值, HIS 设置预警值提示功能, SMS 随即发送短信到接诊医生手机,便于医生及时发现疑似 HoFH 患者。

共识 2 建议增加医院 HIS 系统提示,将 LDL-C ≥ 6.0 mmol/L 或 TC ≥ 10.0 mmol/L 设为预警提示值。

3. 注册登记网络:目前,许多国家建立了全国筛查注册登记网,由患者登记或基层医生将疑似病例转诊到血脂专科门诊进一步诊治,这极大提高了公众以及医生对 FH 的认识;丹麦、英国和美国最先建立了 FH 登记处^[17]。日本厚生劳动省国家数据库也登记了 201 例 HoFH 先证者^[18]。欧洲动脉粥样硬化协会建立了 HICC,联合全球临床医生,已收集 751 例 HoFH 患者^[7]。这种方式不仅发现了很多新病例,还加强了初级保健医生与专科医生的合作。我国已初步建立了中国国家罕见病注册系统(<https://www.nrdrs.org.cn/>),已上传包括 HoFH 等 147 种罕见病患者的数据。

4. 人工智能策略:人工智能技术的发展带来了众多医疗技术革新,如疾病诊断模型、智能影像技术等可辅助医生改善诊疗^[19]。建立临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS),通过数据分析、预测和优化等人工智能技术来支持复杂临床决策过程,基于机器学习,开发针对 FH 筛查的模型用于疾病筛查,极大提高了筛查效率^[19]。构建 HoFH 的 CDSS,并嵌入医院电子病历系统,有利于 HoFH 的早期筛查、早期诊断,改善 HoFH 漏诊率和误诊率,提高诊疗质量,优化医疗资源^[14]。目前国外已有 FH 的 CDSS^[20]的相关报道, Myers 等^[21]基于电子健康数据构建了 FH 的诊断模型,具备诊断 FH 的潜能,可更快地识别潜在的 FH 患者。国内已有其他罕见病的 CDSS 应用于临床诊疗^[16]。

三、筛查内容

HoFH 患者的早期筛查内容包括病史、体格检查、血脂检测、心血管检查等。

1. 家族史: FH 为显性遗传病,了解一级亲属(父母、子女以及兄弟姐妹)患病情况至关重要。建议询问一级亲属是否有早发 ASCVD 及 FH 病史、血清 LDL-C 水平,以及是否存在皮肤和/或肌腱黄色瘤。

2. 既往史及个人史: HoFH 患者出生时 LDL-C 水平明显升高,极易发生动脉粥样硬化,建议询问患者是否存在早发 ASCVD,甲状腺功能减退、肾病

综合征等继发性高胆固醇血症疾病。个人史应明确是否存在长期服用可增加胆固醇的药物史,如雌激素、糖皮质激素等。

3. 体格检查:应特别关注是否存在臀部、肘部、跟腱黄色瘤及脂性角膜弓,并进行心脏听诊等检查。

4. 血脂检测:基本项目为血清 TC、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。建议增加载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)A1、ApoB 及脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]项目,并提供非 HDL-C、TC/HDL-C 比值结果。对于 FH 患者,全面的血脂检测有助于提供精细化的血脂管理^[22]。推荐用直接测定法检测 LDL-C,不建议用计算公式估算。对于儿童,在无法获得空腹血脂的情况下,建议非空腹血脂检测可作为血脂异常的初步筛查策略^[23]。

5. 植物固醇谱检测:植物固醇是一类化合物,包括谷固醇、菜油固醇和豆固醇等,广泛存在于蔬菜、水果中,其结构与胆固醇极为相似,主要区别在于植物固醇在 C24 位置增加了侧链。由于植物固醇不能被人类合成及利用,人体对其高度选择性排斥。植物固醇比胆固醇更易氧化,并对细胞产生直接毒性作用,可渗入细胞膜引起通透性降低并导致脂质代谢障碍,损伤内皮引发动脉粥样硬化。血液植物固醇积累可导致植物固醇血症,其症状与 HoFH 极为相似,故植物固醇谱检测对于鉴别诊断尤为重要,但临床常规检测尚无法区分胆固醇和植物固醇,成为植物固醇血症误诊和漏诊的重要原因^[24]。北京安贞医院与北京市理化测试中心合作已建立了气相色谱方法检测植物固醇^[25],其他检测方法包括高效液相层析法、气相层析-质谱法、液相层析-质谱法等^[24, 26]。

6. 心血管检查:(1)心电图:观察心率、有无心律失常及心肌缺血的表现。(2)脉搏传导速度:可反映血管壁硬度,是评估动脉硬化程度的无创指标,可揭示 FH 患者动脉粥样硬化程度^[27]。

四、影像学检查

影像学检查应重点关注 HoFH 患者主动脉瓣膜、根部和冠状动脉口处病变, HoFH 患者随年龄增长普遍存在主动脉钙化,建议首次就诊时进行详细的心血管影像学检查,并每年复查心血管超声,随访评估心血管病变的进展情况^[1]。

1. 颈动脉超声:颈动脉内-中膜厚度是反映动

脉粥样硬化的早期监测指标。三维颈动脉超声测量颈动脉斑块是衡量疾病进展和治疗效果的可靠指标^[1]。

2. 心血管超声:心血管超声可用于 HoFH 患者心血管改变的判断与随访,常可发现主动脉根部、窦部及管壁明显增厚,瓣膜反流及主动脉瓣膜钙化。主动脉瓣狭窄是本病的特征性表现,降主动脉和腹主动脉管腔也可出现不规则、多发狭窄^[8, 28]。

3. 冠状动脉 CT 血管成像(coronary computer tomography angiography, CCTA):CCTA 是无创性评价冠状动脉解剖结构和斑块特征的最佳影像学方法。通过静脉注射对比剂,利用 CT 扫描和重建处理技术生成冠状动脉图像,适用于对冠心病高危人群的冠状动脉斑块及狭窄的初步筛查^[29]。

4. 核素心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI):MPI 是国际公认的诊断冠心病最可靠的无创性检查方法,可较准确判断心肌缺血的部位、范围及程度,并对存活心肌做出准确判断^[30]。不建议作为 FH 儿童的常规检查。

共识 3 建议对疑似 HoFH 患者进一步完善家族史、病史、常规体检、心血管检查等,关注颈动脉内中膜厚度、颈动脉斑块是否形成,主动脉瓣膜及瓣上结构是否存在病变。

HoFH 诊断

由于 HoFH 为遗传病,基因缺陷破坏了正常胆固醇代谢途径及相关信号通路,因此对疾病的临床表型及发展产生较大影响。检测到致病型基因突变,是 FH 诊断的金标准^[1]。2023 年 EAS 共识建议,为避免延误治疗,在缺乏开展基因检测条件或基因检测结果与临床特征不符时, HoFH 的临床诊断优先于基因诊断^[1]。

一、临床诊断

目前血清 LDL-C 是临床诊断 HoFH 的关键指标,皮肤和/或肌腱黄色瘤、早发 ASCVD 及家族史是 HoFH 重要的诊断依据。2023 年 ESA 共识建议,患者未经治疗血清 LDL-C ≥ 10 mmol/L,或经治疗血清 LDL-C ≥ 8 mmol/L,伴 10 岁前出现皮肤和/或肌腱黄色瘤,即可诊断 HoFH^[1]。日本对其国家数据库中 HoFH 患者数据分析显示,未治疗患者 LDL-C 为 (10.15 ± 2.32) mmol/L^[18];我国 108 例 HoFH 患者的队列研究显示,未治疗 HoFH 患者的 LDL-C 为 (15.5 ± 3.3) mmol/L^[8]。

符合以下(1)+(2)+(3)或(1)+(2)+(4),即可诊断为HoFH。(1)血清LDL-C水平:未经治疗空腹血清LDL-C ≥ 10.0 mmol/L,或经治疗空腹血清LDL-C ≥ 8.0 mmol/L;(2)皮肤和/或肌腱黄色瘤:患者10岁前出现皮肤臀部、肘部或肌腱多部位黄色瘤;(3)父母LDL-C水平:父母双方未经治疗前LDL-C水平与HeFH一致(LDL-C ≥ 4.7 mmol/L)^[4],或父母一方未经治疗的LDL-C ≥ 10.0 mmol/L;(4)冠心病家族史:家族中成员有早发ASCVD史。HoFH高危人群筛查和诊断流程见图1。

共识 4 建议临床诊断时,采用更严格的LDL-C临界值。在排除其他疾病后,对2次空腹未经治疗血清LDL-C ≥ 10.0 mmol/L(直接法测定),或治疗后血清LDL-C ≥ 8.0 mmol/L,为疑似HoFH,如合并皮肤和/或肌腱黄色瘤、父母为HeFH和/或具有家族早发ASCVD病史,可进一步明确诊断为HoFH。

二、基因诊断

HoFH是单基因显性遗传病,主要有4个致病基因,即低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、ApoB100、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)和低密度脂蛋白受体衔接蛋白1(low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LDLRAP1)基因,其中LDLR基因是HoFH的最主要致病基因,占总病例的85%~90%^[1];ApoB100是LDLR的天然配体,可介导低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)进入肝细胞内降解清除血

中胆固醇,ApoB100基因突变大约占5%;PCSK9能结合并水解LDLR蛋白从而减少肝脏对胆固醇的清除;LDLRAP1结合于LDLR胞内部分,负责LDLR蛋白的内吞功能;PCSK9和LDLRAP1基因突变均 $< 1\%$ ^[1]。我国关于LDLR基因突变位点的研究表明,高频突变位点依次为C308Y(c. 986G>A, p. Cys329Tyr)、H562Y(c. 1747C>T, His583Tyr)、A606T(c.1879G>A, p. Ala627Thr),大约占总突变的23%^[31]。

目前临床已普及基因检测,极大提高了诊断的准确性,推进了个体化治疗。在基因检测时,应审慎解释遗传结果,最大化明确诊断、遗传咨询和最佳治疗给患者带来的收益。

(一)基因变异检测方法

1. 全外显子组测序(whole exome sequencing, WES):WES作为一种高通量测序技术,主要包括针对外显子区域的测序,对致病基因突变具有较高的灵敏度和准确度^[32],建议首先选用。

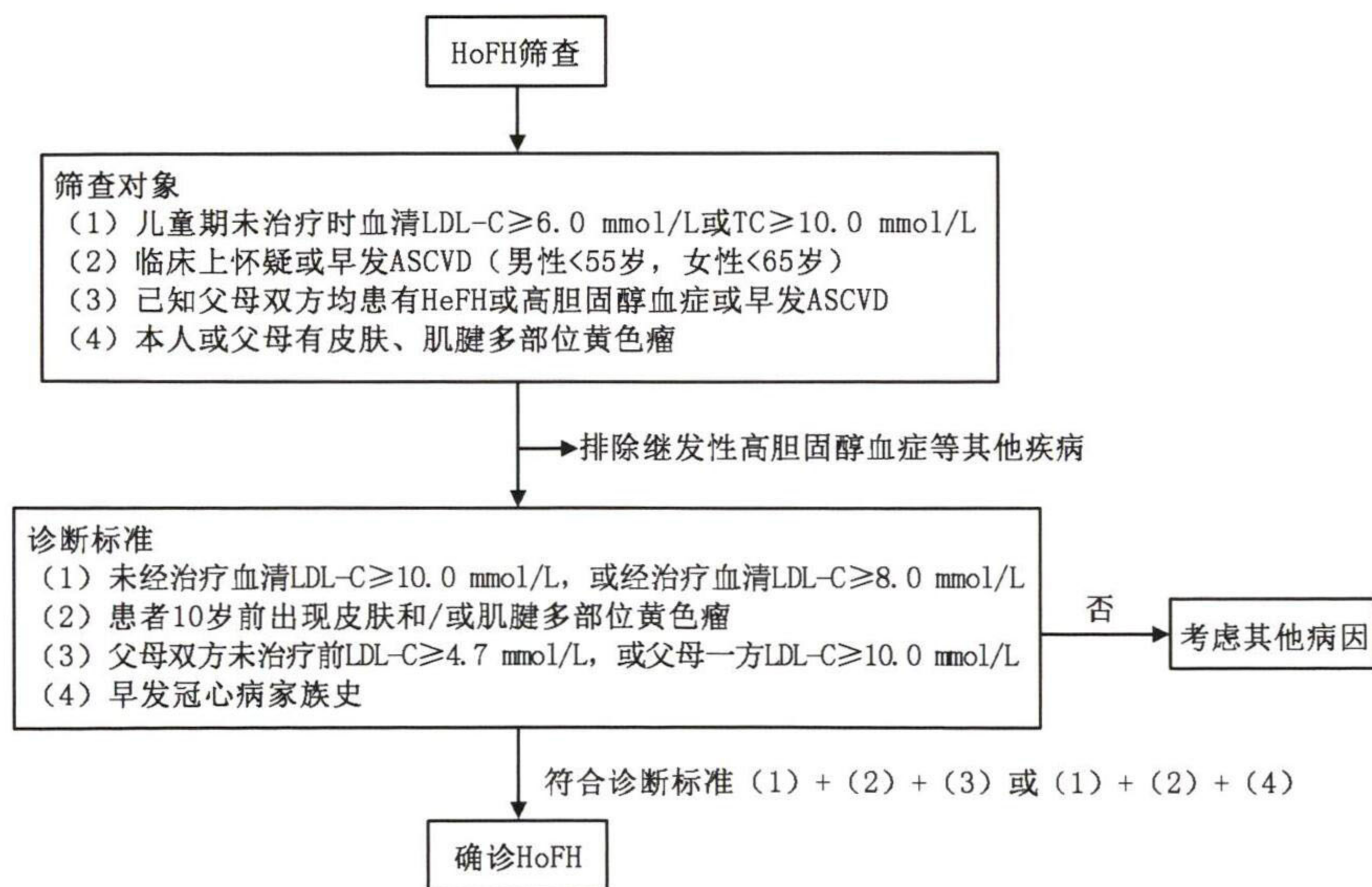
2. 目标区域测序技术:目标区域测序是指利用特制探针对FH常见突变基因进行测序。由于基因数量相对较少,因此减小了检测及数据分析成本,缩短了诊断时间,价格相对便宜。缺点是有可能遗漏突变基因,导致结果不准确^[33]。

3. 多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA):MLPA是一种高通量定性、定量的检测技术,利用简单探针和靶序列杂交,PCR扩增产物通过毛细管电泳分离及数据收集分析,最后得出结论,主要用于目标基因大片段拷贝缺失检测^[34]。

4. 一代测序(Sanger法测序):一代测序方法简单、快捷且具有较高的准确性,但测序通量有限,适合已知基因变异的检测及对家系成员进行验证。

(二)遗传检测结果解读

遗传检测结果的解读包括:(1)是否存在致病基因变异;(2)基因变异是否影响蛋白功能。临床医生应根据检测结果以及患者临床情况,并参考父母或直系亲属测序结果综合判断。明确的遗传检测结果可作为患病家庭下一胎产前诊断的依据。



注:HoFH为纯合子家族性高胆固醇血症,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,TC为总胆固醇,ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病,HeFH为杂合子家族性高胆固醇血症

图1 HoFH高危人群筛查和诊断流程

1. 基因检测结果解读: (1) 致病基因变异。参考美国医学遗传学与基因组学学会 2015 年制定的序列变异解读标准和指南, 致病性和可能致病性变异对临床有诊断价值^[35]。对于意义不明的基因变异, 可结合临床特点和细胞学功能验证。(2) 突变类型。HoFH 根据等位基因突变情况可分为 3 种类型: 真纯合子、复合杂合子以及双重杂合子。真纯合子指来自父母双方的突变基因及位点均相同; 复合杂合子指来自父母双方的突变为同一基因但位点不同; 双重杂合子指来自父母双方的突变为不同基因。研究表明我国多数 (64.8%) HoFH 突变类型为复合杂合子^[8]。

2. 基因变异对蛋白质功能的影响: LDLR 突变根据 LDLR 基因功能可分为受体缺失型 (LDLR 功能 $\leq 2\%$) 和受体缺陷型 (LDLR 功能为 $2\% \sim 70\%$) 2 种类型^[1]。HoFH 表型严重程度取决于残留的 LDLR 功能, 受体缺失型患者的 LDL-C 水平更高, 预后更差。目前, 流式细胞术检测 LDLR 功能尚未在临床推广, 但可通过人工智能软件预测 LDLR 功能^[36]。

基因诊断是收集证据、不断求证的过程, 临床与实验室医生需相互沟通, 包括选择实验室检测技术、评估检测技术性价比、分析可疑病例数据等, 旨在最大程度明确诊断, 为患者的临床干预、治疗等提供依据。此外, 基因诊断阴性不能排除 FH。如果无条件进行基因诊断检测, 可先采用临床诊断。

共识 5 建议对临床疑似 HoFH 患者应完善基因诊断, 明确常见的 LDLR、ApoB 及 PCSK9 基因致病突变位点及功能, 为后续的诊治方案提供依据; 如果基因诊断为阴性, 也应先按照 HoFH 进行治疗。

(三) 鉴别诊断

1. 谷固醇血症: 谷固醇血症是罕见的常染色体隐性遗传病, 又称为植物固醇血症。由于血浆和组织中谷固醇的含量增高, 导致身体多部位出现黄色瘤、早发动脉粥样硬化、心绞痛、关节炎、关节痛以及溶血等临床表现。该病由 ATP 结合盒亚家族 G 成员 (ATP-binding cassette subfamily G members, ABCG) 5 和/或 ABCG8 的基因致病性变异引起。根据典型的临床表现 (如黄色瘤、早发心血管疾病)、血清谷固醇及豆固醇浓度升高、ABCG5 或 ABCG8 等位基因突变, 可确诊该疾病。需与 FH、免疫性血小板减少性紫癜、脂肪肝等进行鉴别诊断, 可通过检测血清植物固醇谱及基因分析确诊。治疗主要通过改善饮食、使用胆固醇吸收抑制剂 (如

依折麦布等) 或胆酸螯合剂类 (树脂类) 等调脂药物, 且治疗效果良好^[37]。

2. 脑腱黄瘤病: 脑腱黄瘤病是罕见的常染色体隐性遗传病, 患者可出现类似 HoFH 的黄色瘤, 但血清胆固醇水平正常或轻度升高。其他临床特征包括婴儿期腹泻、儿童期白内障、青少年发病的腱黄色瘤及成人期进行性神经功能障碍等。脑腱黄瘤病是 CYP27A1 基因突变导致固醇 27-羟化酶活性不足, 引起胆固醇等脂质在神经系统和非神经系统异常堆积所致。诊断依据为临床表现、生化检查、神经影像学和分子遗传学诊断, 确诊后可通过补充鹅脱氧胆酸, 防止疾病的进一步恶化^[38]。

3. Alagille 综合征: 该病是常染色体显性遗传性疾病, 由 Alagille 等于 1969 年首次报道^[39], 主要由于 JAG1 基因单倍剂量不足或 NOTCH2 基因突变导致 Notch 信号通路缺陷所致, 影响肝内胆管发育, 并影响心脏、骨骼、眼睛、肾脏等多器官功能。患者常合并黄色瘤和高胆固醇血症, 临床表现与 HoFH 非常相似, 易误诊。Alagille 综合征患者的黄色瘤常位于手掌和鱼际皱褶、远端和近端指间折痕处, 呈丘疹样。Alagille 综合征的高胆固醇血症是继发于淤胆型肝炎所致的脂蛋白 X 增多^[40]; Alagille 综合征的诊断需同时满足慢性胆汁淤积、心脏疾病、骨骼异常、眼部异常和面部特征等五大临床表现。经利胆护肝治疗后, 血脂水平可得到一定程度改善^[40]。

共识 6 建议首先对疑似病例进行鉴别诊断, 以排除谷固醇血症、脑腱黄瘤病和 Alagille 综合征等导致的 LDL-C 水平升高、合并皮肤和/或肌腱黄色瘤等疾病。

(四) 危险分层

目前未见针对 HoFH 患者的 ASCVD 风险评估模型。HoFH 患者发生 ASCVD 的风险与 LDL-C 水平、基因突变类型及心血管并发症有关。HoFH 患者 LDLR 基因缺失型突变可导致 LDL-C 水平升高及 ASCVD 风险增加^[41]。合并 ASCVD 事件、主动脉瓣上狭窄及严重的亚临床动脉粥样硬化的患者, 其 ASCVD 复发率和死亡风险升高^[42]。研究表明, Lp(a) 水平升高是 ASCVD、主动脉瓣上狭窄的独立危险因素; 在临床确诊的 FH 患者中 25% 合并 Lp(a) 升高, 进一步加重了 FH 患者的 ASCVD 风险^[43]。整合 12 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点构建的遗传风险预测模型也可用于预测 FH 患者的 ASCVD 风险, 模型评分高

的患者,其 ASCVD 风险增加^[44]。

此外,一些传统风险因素也是 HoFH 人群 ASCVD 的风险因素,包括男性、吸烟、低 HDL-C(<1 mmol/L)、糖尿病、高血压、直系亲属有早发(男性<55 岁,女性<65 岁)ASCVD 史,体重指数>30 kg/m²、慢性肾病(估算的肾小球滤过率<60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²)等^[42]。

产前基因诊断及新生儿筛查

产前诊断是防止新生儿出生缺陷的重要措施,新生儿遗传病筛查是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法。HICC 研究组提出,由于 HoFH 无法治愈,理想状态是在出生前或出生后进行 HoFH 的筛查或识别,以发现患儿,尽早阻断疾病的传递^[7]。

一、产前基因诊断

HoFH 为常染色体显性遗传,如夫妻均为杂合子,其子女患 HoFH 的概率为 25%。通过产前诊断避免 HoFH 患儿出生是唯一的有效预防措施,对提高人口质量有重要意义。HoFH 育龄妇女及生育过 HoFH 患儿的携带致病性突变的夫妻,可通过出生前或胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD),从根本上阻断疾病在家系中的传递,避免 HoFH 患儿出生。2019 年我国《单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南》列入了 FH,并制定了遗传阻断流程^[45]。

1. 传统产前诊断技术:传统产前诊断是在患者妊娠早期或中期,获得绒毛膜或胎儿样本,直接提取 DNA 进行基因分析,作出诊断。该技术包括有创的羊水穿刺、绒毛膜活检,但可能存在妊娠终止的风险。

2. PGD: PGD 也称第三代试管婴儿技术,是指在胚胎植入前,通过辅助生殖技术对体外培养的胚胎进行活检取材和遗传学诊断。随着单细胞测序技术飞速发展,PGD 诊断结果更加全面准确,其与连锁分析相结合,不仅可发现先证者突变,还可对胎儿进行诊断,但不建议对夫妻仅一方携带致病性突变的 HeFH 进行 PGD 诊断。

3. 就诊路径:HoFH 患者或 HeFH 携带致病性突变的育龄夫妻,应先通过家系筛查明确致病基因突变,并由心内科和产科专家联合会诊,评估妊娠风险,进而通过生殖医学中心专家对患者进行产前诊断或胚胎 PGD 指导。

共识 7 建议有 HoFH 生产史或夫妇双方均为

HeFH 的孕妇,在妊娠早期进行遗传学咨询及产前诊断。

二、新生儿筛查

新生儿筛查在识别遗传病高危个体方面发挥着重要作用,使患儿在临床症状尚未表现前,得以早期诊断和治疗。通常在婴儿出生后 3 d,采集干血斑,采用快速、敏感的实验室方法进行检测。目前,串联质谱技术具有高敏感度、高特异度、筛查时间短和筛查病种丰富的优势,在国内外已广泛应用于新生儿遗传病筛查^[46]。2023 年,我国《新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识》提出应对新生儿 20 种常见遗传病进行筛查^[47],但并未包括 HoFH。美国研究表明,采用串联质谱检测新生儿干血斑中的 TC、LDL-C 和 ApoB^[48-49],如发现同时增高者,需进一步采用基因检测确诊 FH^[50]。2021 年,英国国家医疗服务体系宣布新生儿基因组计划,征集 10 万名新生儿展开全基因组测序,以推动罕见遗传病的早发现,基于该项目取得的巨大成功,于 2023 年建议将 FH 纳入该计划^[51]。我国也开展了新生儿基因筛查的探索,从新生儿干血斑标本中筛查 FH 具有先进性和可行性。

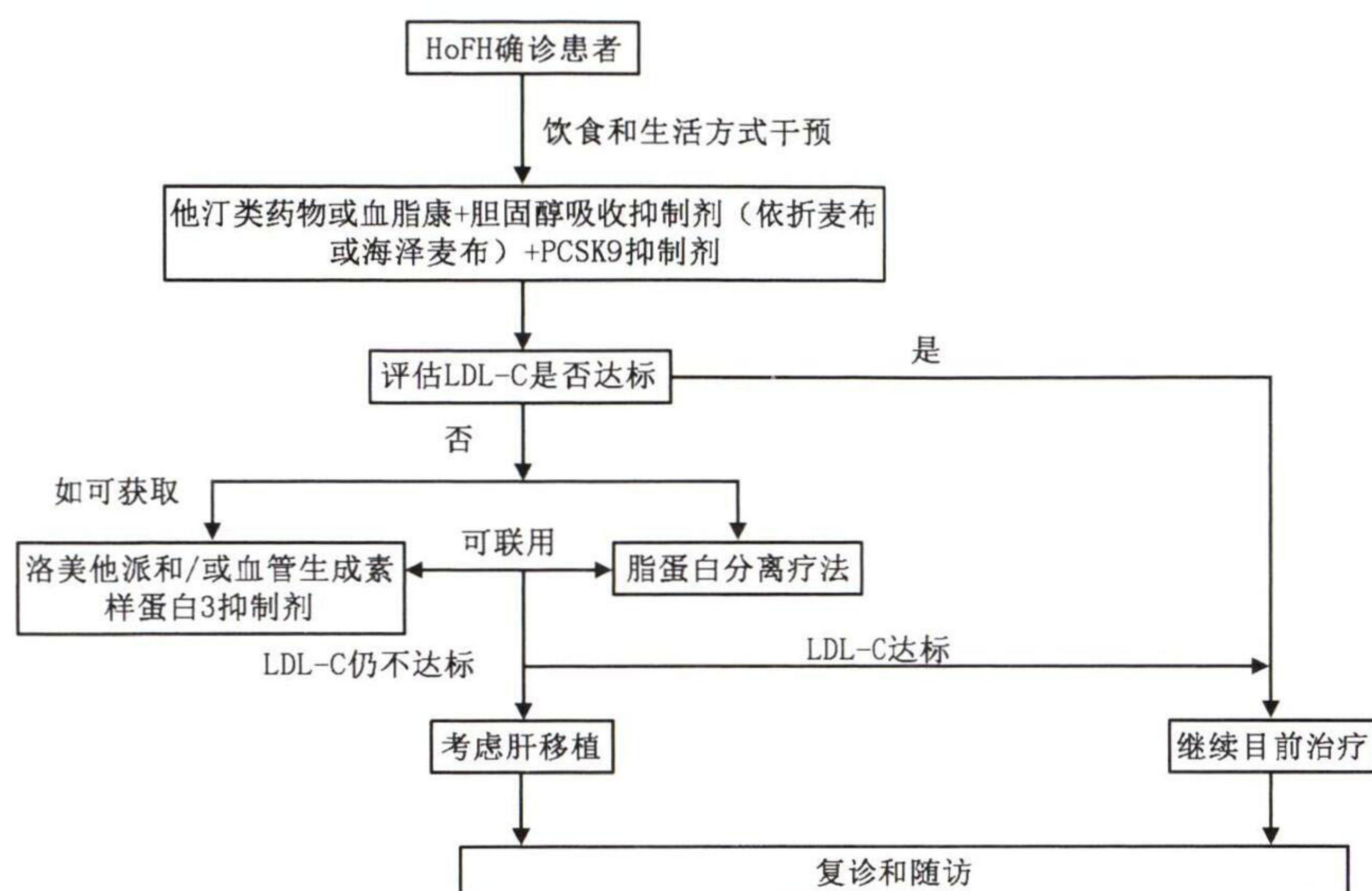
共识 8 建议将 FH 纳入新生儿筛查项目,采用串联质谱法检测干血斑中的 TC、LDL-C 和 ApoB,以期实现对 FH 患儿的早发现、早诊断、早治疗。

HoFH 治疗

调脂治疗和改善生活方式是 HoFH 治疗的基础。HoFH 的治疗应在专科中心的多学科管理模式,根据 LDL-C 水平,并结合影像学、遗传学和临床特征情况,提供完善的诊治方案(图 2)。

一、生活方式干预

体内胆固醇水平明显受饮食及生活方式的影响,必须坚持控制饮食和改善生活方式。建议低胆固醇饮食和进食低饱和脂肪酸,每日摄入胆固醇应<200 mg,尤其是 ASCVD 高危患者,摄入脂肪不应超过总能量的 20%~30%^[1, 4, 52];建议每日摄入碳水化合物占总能量的 50%~65%,碳水化合物摄入以谷类、薯类和全谷物为主;饱和脂肪酸占总能量的比值应低于 7%,减少反式脂肪酸摄入^[52],优先选择富含 n-3 多不饱和脂肪酸的食物(如植物油、深海鱼油);控制体重(体重指数 20.0~23.9 kg/m²),严重肥胖者需限制能量摄入;鼓励戒烟,预防被动吸烟,



注:HoFH为纯合子家族性高胆固醇血症,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9

图2 HoFH的治疗流程

限酒;建议适当参加体育锻炼,避免久坐。当HoFH患者患有严重的动脉粥样硬化和主动脉瓣狭窄等,并可导致心绞痛、晕厥,甚至猝死时,建议患者在体育活动前仔细评估心血管风险,特别是冠状动脉、主动脉和颅内动脉受累情况。

共识 9 建议 HoFH 患者进行生活方式干预,包括控制饮食和体重,鼓励戒烟,限酒,适当参加体育锻炼,但在体育活动前应评估心血管风险。

二、LDL-C 治疗目标值

LDL-C 是 ASCVD 的危险因素,也是临床治疗的首要靶点。参考更新的 2023 年 EAS 共识^[1]和《中国血脂管理指南(2023)》^[13]提出的 LDL-C 治疗目标值,并强调预防心血管疾病及血脂管理的重要性,本共识对不同年龄 HoFH 患者提出 LDL-C 目标值。

1. 儿童及青少年 (<18 岁) HoFH 患者: 不伴 ASCVD, LDL-C<3.5 mmol/L; 伴其他 ASCVD 高危因素, LDL-C<2.6 mmol/L; 伴 ASCVD, LDL-C<1.8 mmol/L, 或较基线降幅>50%。

2. 成人 (≥ 18 岁) HoFH 患者: 不伴 ASCVD, LDL-C <2.6 mmol/L; 伴其他 ASCVD 高危因素, LDL-C <1.8 mmol/L; 伴 ASCVD, LDL-C <1.4 mmol/L, 或较基线降幅 $>50\%$ 。

由于HoFH的特殊性和治疗局限性,上述目标值在临床实践中难以实现,具有很大挑战性。

共识 10 强调强化调脂的必要性,儿童及青少年与成人的 LDL-C 目标值不同,且根据是否存在 ASCVD,设定不同的目标值。由于临床实践中 HoFH 患者的 LDL-C 水平很难降到目标值,因此,

建议较基线 LDL-C 水平下降至少 50% 为基本目标值。

三、治疗策略

(一) 常规药物

他汀类药物仍然是强化降脂治疗的首选和基础药物,其联合胆固醇吸收抑制剂(依折麦布或海泽麦布等)可发挥协同降低胆固醇和LDL-C的作用。PCSK9抑制剂可有效降低血浆LDL-C水平,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准可在12岁以上青少年中应用。

1. 成人药物治疗: (1) 三联治疗。HoFH 确诊后应立即使用最大耐受剂量的他汀类药物, 效果不佳时, 联合抑制剂为首选方案^[4], 在 8 周内, 增加治疗^[1]。上述药物疗效均取决于残余功能, 并依赖于 LDLR 基因突变类型。药物。①胆酸螯合剂: 可阻断肠道内胆固醇的重吸收^[53]。②洛美他派: 微粒体多蛋白的口服抑制剂^[54]。③米泊美生: 抑制 PCSK9 生成药物^[55]。④小干扰 RNA 降低 PCSK9 (inclisiran): 已在中国批准上市。研究表明, inclisiran 可持续降低 LDL-C 水平 52%, 且 2 次/年的注射给药方案解决服药依从性问题^[56], 有望成为 HoFH 患者的补充治疗方式^[57]。⑤血管生成素样受体 1 抑制剂 (bivolisiran): FDA 批准可在 12 岁以上患儿及成人使用。bivolisiran 可部分依赖 LDLR 的残余功能, 可在现有治疗基础上进一步降低 50% 的 LDL-C 水平^[58]。

2. 儿童药物治疗: 早期干预 HoFH 患儿的血脂水平, 可预防 ASCVD 发生并改善患儿预后。澳大利亚指南建议 HoFH 患儿最好在 2 岁时使用他汀类药物联合依折麦布^[59]。2023 年 EAS 共识提议, 各国应建立批准儿童新疗法的快速通道, 以确保 HoFH 患儿尽早治疗, 减少 LDL-C 累积造成的机体损伤并改善结局^[1]。但目前缺乏我国 HoFH 患儿的用药数据, 仍需在我国开展更多的临床研究加以证实。

(二)其他治疗

1. 脂蛋白分离疗法(lipoprotein apheresis, LA): LA 仍是 HoFH 患儿和成人的有效治疗方法。儿童最好在 3 岁之前开始治疗,不迟于 8 岁,每 1 或 2 周

进行 1 次,可使 LDL-C 降低 55%,Lp(a)降低 50%,尚未发现治疗的重大安全问题^[60-61]。

2. 肝脏移植:如以上疗效均不佳时,可考虑肝脏移植。已有研究报道 LDL-C 水平在肝脏移植后的数周内可恢复正常,并持续达 28 年^[62]。

(三) 基因治疗

主要包括小干扰 RNA 基因治疗、腺相关病毒介导的人 LDLR 基因输注,以及基于 CRISPR 的基因编辑技术^[63-65],但仍需长期的临床试验评估其安全性及有效性。

尽管 FH 的治疗方式多样,目前我国仍以常规药物作为主要调脂手段。新药物治疗和手术治疗的可获得性以及使用经验不足阻碍了治疗策略的实施。通过优化资源分配和完善医疗医保政策,确保获得必要的医疗服务和新疗法,有助于实现患者 LDL-C 水平的达标和疾病管理^[57]。

共识 11 建议对确诊 HoFH 患者尽早开展调脂治疗,常规药物治疗不佳时,可考虑肝脏移植。

四、药物不良反应监测

治疗过程中应注意监测他汀类药物不良反应,首次服药 4~6 周,复查血脂四项、肝功能、肌酸激酶等,并定期复查。如出现异常,建议及时进行药物调整。根据《中国血脂管理指南(2023 年)》建议:血清丙氨酸转氨酶和/或天冬氨酸转氨酶水平高于正常值上限 3 倍以上及合并总胆红素升高患者,应酌情减量或停药。可换用另外一种代谢途径的他汀类药物。当肌酸激酶高于正常值上限 4 倍时,或伴有不能忍受的肌肉酸痛等症状,建议停用他汀类药物^[13]。

五、HoFH 患者孕期的管理及治疗

一般女性孕期血清 LDL-C 水平可升高 25%~50%,而 HoFH 患者孕期升高更明显,提示心血管风险增加并可能危及生命。因此,应告知 HoFH 女性患者的妊娠风险,并采取避孕措施对减少 ASCVD 风险至关重要,对于计划妊娠者应进行超声心动图等心血管评估。计划生育要求男女双方的共同管理,将护理模式与伴侣的胆固醇检验和遗传咨询相结合。HoFH 女性在孕前、孕期和产后接受多学科团队的综合护理非常重要。对存在冠状动脉和/或主动脉瓣病变的患者,应转诊至高危产科门诊。

目前,妊娠期禁忌使用大多数调脂药物包括他汀类药物。胆汁酸螯合剂如考来维仑虽与先天性畸形风险增加无关,但参考数据有限。患者在孕期可每 1 或 2 周进行 1 次 LA^[66-67]。如 LA 不可用,从妊

娠中期重新开始他汀药物加其他调脂治疗,但数据尚不足,使用时应慎重考虑风险获益比^[68]。哺乳期女性应推迟重新开始调脂治疗的时间。如果推迟时间过长,应告知患者风险问题。HoFH 患儿的杂合子父母考虑再生育时,应接受遗传咨询。

共识 12 HoFH 患者妊娠期间 ASCVD 风险较高,建议接受多学科团队的综合管理。由于妊娠期禁忌使用大多数调脂药物,可每 1 或 2 周进行 1 次 LA。哺乳期女性,应推迟调脂治疗,并告知患者风险问题。

HoFH 管理

一、科普教育

我国基层卫生服务人员及 HoFH 患者对该病的 ASCVD 风险认知不足,患者依从性较差,造成了疾病负担加重及预后不良,而良好的健康意识是 FH 积极诊断及有效治疗和管理的重要因素^[69]。2023 年 ESA 共识建议,广泛开展科普教育,提高基层卫生服务人员认知,早期识别皮肤黄色瘤;医学院校应开展教育计划,以提高医学生及临床医生对该病的认识^[1]。因此,定期开展院内外的科普教育非常必要,其形式包括科普短文、视频,分发科普手册,进行科普宣讲等。对医院就诊患者积极开展血脂管理,有助于提高患者对 FH 的认知,使高危患者能尽早接受筛查,获得及时治疗。科普教育能增强患者治疗信心,提高依从性,以取得更好疗效。

二、多学科管理

在三甲医院设立 FH 多学科门诊,有助于基层医生在发现疑似 HoFH 患者时立即转诊至专科医院,以明确诊断,进而实施恰当的降 LDL-C 治疗和反向级联筛查。国内多家医院开设了“血脂代谢异常”专病门诊,为患者提供精准诊治,取得了良好效果。

儿科医生在 HoFH 患儿的疾病治疗及管理中发挥重要作用,通过多学科协作模式可优化疾病管理。社区卫生服务、皮肤科、心血管等相关科室需共同合作和管理 HoFH 患者。检验科不仅需设置 LDL-C 或 TC 预警值,为临床医生提示疑似的 HoFH 患者,还需掌握二代测序及质谱等各种新型检验技术,服务于临床^[70]。北京安贞医院自 2001 年起逐步建立多学科 HoFH 管理团队,收集了大量 HoFH 家系,在多学科管理方面取得一定经验^[71],为开展代谢组学研究,发现 HoFH 患者的代谢特征奠定了

基础^[72]。

共识 13 建议在三甲医院设立 HoFH 多学科门诊或血脂异常专病门诊,并广泛宣传,以便基层医生发现疑似 HoFH 患者时,立即转诊至专科门诊明确诊断。

三、随访及复诊管理

建议参照 HICC 研究组,建立分级诊疗的 HoFH 管理登记平台,完善各级单位的随访和复诊流程,以 HoFH 患者为中心,对家系成员的血脂进行管理。建议首次服药 1 个月后复查血脂、肝功能、肌酸激酶,之后可改为每 3~6 个月复查 1 次,每年随访 1 次心电图、颈动脉彩超等心血管实验室检测,以监控早期 ASCVD 事件。

根据全球疾病患病率估计,我国约有 4 001~5 757 例(2020 年人口数据)潜在 HoFH 患者,是早发 ASCVD 的高危个体,其一级亲属中仍存在很多需要干预的 HeFH 患者。但目前公众缺乏对 HoFH 疾病的认知和关注,导致诊断和治疗严重不足。2023 年 EAS 共识建议各国结合本国特点制定国家筛查规划,开展教育以提高认识,并制定管理指南^[1]。本共识结合国情,为中国 HoFH 患者提供诊断和治疗的应用指导,提出了更为细化的 LDL-C 目标值,特别强调了对潜在 HoFH 患者进行更全面的筛查与评估策略,包括采用新兴的人工智能技术完善检查评估体系、构建疾病预警系统、建立注册和登记网络以及用药指导的具体要求。

我国尚缺乏 HoFH 管理平台,使 HoFH 防治面临巨大挑战^[41],希望政府、医疗机构、媒体、企业合作建立 HoFH 管理网络,上下联动提高我国 HoFH 的诊治和管理水平。目前,我国已逐渐重视此类高危人群,并开展 FH 的筛查与危险评估及综合管理策略研究,期待未来更多的 FH 相关研究成果发布,推动改善 HoFH 患者的诊治。

执笔人:江龙(南昌大学第二附属医院心内科),陆瑶(中南大学湘雅三医院临床数据研究中心/心内科)

指导专家:王绿娅(首都医科大学附属北京安贞医院 北京心肺血管疾病研究所)

专家组成员(按姓氏拼音排序):蔡高军(江苏大学附属武进医院心血管内科),曹永彤(中日友好医院检验科),陈彦(南京医科大学附属苏州医院心脏中心),丁虎(华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科),董鹏(杭州师范大学附属医院心血管内科),段勇(昆明医科大学第一附属医院检验科),付真彦(新疆大学第一附属医院心脏中心),胡敏(中南大学附属湘雅二医院检验科),胡炎伟(首都医科大学附属北京朝阳医院检验科),纪元(南京医科大学附属常州第二

人民医院心脏内科),焦建(首都医科大学附属北京安贞医院核医学科),姜宏卫(河南科技大学第一附属医院内分泌科),江龙(南昌大学第二附属医院心内科),康辉(中国医科大学第一附属医院检验科),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院心血管代谢中心),李建平(北京大学第一医院心血管内科),李勇(上海复旦大学附属华山医院心血管内科),李渊(南京医科大学附属苏州医院心脏中心),陆国平(上海交通大学附属瑞金医院心内科),陆瑶(中南大学湘雅三医院临床数据研究中心/心内科),罗雯(首都医科大学附属北京复兴医院全科医学科),潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科),彭道泉(中南大学附属湘雅二医院心血管内科),秦彦文(首都医科大学附属北京安贞医院 北京心肺血管疾病研究所),沈昊(苏州大学附属苏州九院检验科),盛莉(解放军总医院老年心内科),孙立元(首都医科大学附属北京安贞医院皮肤科),陶志华(浙江大学医学院附属第二医院检验科),汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科),汪芳(北京医院心血管内科),汪俊军(解放军东部战区总医院检验科),王传新(山东大学第二医院检验科),王芳(上海交通大学附属瑞金医院心内科),吴健(南京医科大学附属苏州医院检验医学中心 苏州市智慧+重大疾病生物标志物研究与转化重点实验室),严虹(南京医科大学第二附属医院检验医学中心),杨娅(首都医科大学附属北京安贞医院心脏超声医学中心),叶平(解放军总医院老年心内科),于薇(首都医科大学附属北京安贞医院医学影像科),袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科),袁祖贻(西安交通大学第一附属医院心内科),赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科),张峰(遵义医科大学检验医学院),张海锋(南京医科大学附属苏州医院心脏中心),张俊(南京医科大学附属苏州医院心脏中心),张龙(北京大学第一医院心血管内科),张真路(武汉亚州心脏病医院检验科),张岩(北京大学第一医院心血管内科),郑芳(武汉大学中南医院检验科),周洲(中国医学科学院阜外心血管病医院实验诊断中心),周红文(南京医科大学第一附属医院内分泌科),邹朝春(浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科)

学术秘书:陆君(中南大学湘雅三医院检验科),程仕彤(中国医科大学第一附属医院检验科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance[J]. Eur Heart J, 2023, 44(25):2277-2291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad197.
- [2] 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]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2146-2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.006.
- [5] 杨立英. 我国首部罕见病诊疗指南发布[J]. *中国卫生画报*, 2019, (3):64.
- [6] 张沛, 支爱华, 戴汝平. 家族性高胆固醇血症累及心血管系统的临床特点分析[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(5): 327-330. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.05.003.
- [7] Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 719-728. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.03.003.
- [9] Zhang R, Xie J, Zhou J, et al. Supravalvular aortic stenosis and the risk of premature death among patients with homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 145:58-63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.080.
- [10] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
- [11] 鄢盛恺, 汪俊军. 重视临床血脂检测与血脂管理: 从新指南看 ASCVD 的防治[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(7): 656-659. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230602-00274.
- [12] 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 儿童脂质异常血症诊治专家共识(2022)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 633-639. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211108-00936.
- [13] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3):237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [14] 陈婷, 吕海涛. 罕见病临床决策支持系统的进展和挑战[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7):869-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230321-00164.
- [15] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- [16] 世界华人检验与病理医师协会. 血脂异常疾病检验诊断报告模式专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22): 1739-1742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.004.
- [17] Amerizadeh A, Javanmard SH, Sarrafzadegan N, et al. Familial hypercholesterolemia (FH) registry worldwide: a systematic review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(10): 100999. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100999.
- [18] Takeji Y, Tada H, Ogura M, et al. Clinical characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia in Japan: a survey using a national database[J]. *JACC Asia*, 2023, 3(6): 881-891. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.07.011.
- [19] Luo RF, Wang JH, Hu LJ, et al. Applications of machine learning in familial hypercholesterolemia[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1237258. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1237258.
- [20] Persson Lindell O, Karlsson LO, Nilsson S, et al. Clinical decision support for familial hypercholesterolemia (CDS-FH): Rationale and design of a cluster randomized trial in primary care[J]. *Am Heart J*, 2022, 247:132-148. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.02.005.
- [21] Myers KD, Knowles JW, Staszak D, et al. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data [J]. *Lancet Digit Health*, 2019, 1(8): e393-e402. DOI: 10.1016/S2589-7500(19)30150-5.
- [22] 中华医学会检验医学分会, 中国医师协会检验医师分会, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会, 等. 中国临床血脂检测指南[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(10): 1017-1033. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220829-00497.
- [23] 刘玲, 赵水平. 非空腹血脂检测与临床应用建议[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5): 400-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200429-00436.
- [24] 王绿娅, 杨娅, 杨士伟, 等. 关注植物固醇作为动脉粥样硬化性心血管病残余风险评估新的危险因素[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(8): 607-612. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.08.005.
- [25] Wu WF, Wang QH, Zhang T, et al. Gas chromatography analysis of serum cholesterol synthesis and absorption markers used to predict the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12): 993-998. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.003.
- [26] 吴嘉, 汪俊军. 临床血脂检测新技术及其应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(7):660-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230116-00030.
- [27] 李悦, 夏俊, 张敏, 等. 脉搏波传导速度评价动脉粥样硬化性疾病的应用进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 271-276. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.03.013.
- [28] Xie J, Yang Y, Wang L, et al. Prognostic value of coronary flow velocity reserve in patients with homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Echocardiography*, 2021, 38(9):1489-1495. DOI: 10.1111/echo.15147.
- [29] 张小杉, 哈斯, 杨娅, 等. 经胸超声心动图联合双源 CT 评价纯合子型家族性高胆固醇血症患者主动脉根部钙化[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(01):106-108. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2012.01.030.
- [30] Jiao J, Jiang L, Yang SW, et al. Use of (18)F-FDG PET and MPI with (99m)Tc-MIBI in a patient with delayed diagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 145-147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.092.
- [31] Jiang L, Sun LY, Dai YF, et al. The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China: a systematic review[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17272. DOI:

- 10.1038/srep17272.
- [32] Wong K, Levy-Sakin M, Ma W, et al. Three patients with homozygous familial hypercholesterolemia: genomic sequencing and kindred analysis[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(12):e1007. DOI: 10.1002/mgg3.1007.
- [33] Jiang L, Wu WF, Sun LY, et al. The use of targeted exome sequencing in genetic diagnosis of young patients with severe hypercholesterolemia[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36823. DOI: 10.1038/srep36823.
- [34] Huang CC, Niu DM, Charng MJ. Genetic analysis in a Taiwanese cohort of 750 index patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(5):639-653. DOI: 10.5551/jat.62773.
- [35] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [36] 朱勇琳, 王绿娅, 鄢盛恺. 低密度脂蛋白受体基因突变及功能检测和临床应用进展[J]. *检验医学*, 2021, 36(12):1287-1291. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.12.019.
- [37] Xu L, Wen W, Yang Y, et al. Features of sitosterolemia in children[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(9):1312-1316. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.01.048.
- [38] 李陶然, 任瑞芳, 赵君, 等. 脑腱黄瘤病一家系报道并文献复习[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(10):1044-1046. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.10.015.
- [39] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3):251-257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181.
- [40] Miida T, Hirayama S. Controversy over the atherogenicity of lipoprotein-X[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(2):117-123. DOI: 10.1097/MED.0000000000000466.
- [41] 李建军. 家族性高胆固醇血症诊治现状及中国面临的挑战[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9):837-841. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.001.
- [42] 陈盼盼, 江龙, 王伟, 等. 重症家族性高胆固醇血症患者的诊断及临床管理[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(3):247-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.015.
- [43] 温文慧, 匡泽民, 王绿娅. 关注动脉粥样硬化性心血管病的残余风险: 高脂蛋白(a)血症[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2):92-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.004.
- [44] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
- [45] 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组, 中国医疗保健国际交流促进会精准心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(3):175-196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.03.003.
- [46] 封纪珍, 贾立云, 王熙, 等. 石家庄地区 128 399 例新生儿多种遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(5):344-349. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.05.06.
- [47] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2023, 38(07):385-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001.
- [48] Shao X, Steiner R, Peterson AL. Newborn screening for lipid disorders[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2024, 35(3):149-156. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000928.
- [49] Held PK, Campbell K, Wiberley-Bradford AE, et al. Analytical validation of familial hypercholesterolemia biomarkers in dried blood spots[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2022, 8(1):14. DOI: 10.3390/ijns8010014.
- [50] Held PK, Lasarev M, Zhang X, et al. Familial hypercholesterolemia biomarker distribution in dried blood spots[J]. *J Pediatr*, 2023, 259:113469. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113469.
- [51] Humphries SE, Ramaswami U, Hopper N. Should familial hypercholesterolaemia be included in the UK newborn whole genome sequencing programme? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(12):1083-1091. DOI: 10.1007/s11883-023-01177-0.
- [52] Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric familial hypercholesterolemia 2022[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(5):531-557. DOI: 10.5551/jat.CR006.
- [53] Feng Y, Li Q, Ou G, et al. Bile acid sequestrants: a review of mechanism and design[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(7):855-861. DOI: 10.1093/jpp/rgab002.
- [54] D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):381. DOI: 10.1186/s13023-021-01999-8.
- [55] Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2012, 126(19):2283-2292. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104125.
- [56] Raal F, Durst R, Bi R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: results from the ORION-5 randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2024, 149(5):354-362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063460.
- [57] 沈天舟, 胡利娟, 江龙. 儿童和青少年家族性高胆固醇血症的诊疗进展[J]. *中国心血管杂志*, 2023, 28(2):184-188. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.02.018.
- [58] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8):711-720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
- [59] Horton AE, Martin AC, Srinivasan S, et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician[J]. *J Paediatr Child Health*, 2022, 58(8):1297-1312. DOI: 10.1111/jpc.16096.
- [60] Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2):317-321. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.010.
- [61] de Boer LM, Reijman MD, Hutten BA, et al. Lipoprotein(a) levels in children with homozygous familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(3):415-419. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.03.010.
- [62] Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, et al. Translational

- lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2012, 5(3):351-358. DOI: 10.1007/s12265-011-9311-1.
- [63] Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2022, 29(8): 1125-1135. DOI: 10.5551/jat.RV17065.
- [64] 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. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.07.008.
- [65] Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates[J]. Nature, 2021, 593(7859): 429-434. DOI: 10.1038/s41586-021-03534-y.
- [66] Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion[J]. Atherosclerosis, 2016, 254: 179-183. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.018.
- [67] Russi G. Severe dyslipidemia in pregnancy: the role of therapeutic apheresis[J]. Transfus Apher Sci, 2015, 53(3): 283-287. DOI: 10.1016/j.transci.2015.11.008.
- [68] Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy[J]. Curr Opin Lipidol, 2021, 32(6): 370-377. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000790.
- [69] 彭道泉, 赵水平. 中国家族性高胆固醇血症诊疗现状及进展[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(4):411-416. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.04.017.
- [70] 王传新. 新时代检验医学发展定位与思考[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma. j. cn114452-20211209-00762.
- [71] 王伟, 杨娅, 王倩, 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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812. 2017.11.012.
- [72] Du Z, Li F, Jiang L, et al. Metabolic systems approaches update molecular insights of clinical phenotypes and cardiovascular risk in patients with homozygous familial hypercholesterolemia[J]. BMC Med, 2023, 21(1):275. DOI: 10.1186/s12916-023-02967-8.