

家族性高胆固醇血症遗传因素筛查的研究进展

程仕彤¹, 吴月², 江龙³, 韩晓旭⁴, 王绿娅², 尚红¹

(1.中国医科大学附属第一医院检验科,辽宁省沈阳市 110001;2.首都医科大学附属北京安贞医院动脉粥样硬化研究室,北京市 100029;3.南昌大学第二附属医院心内科,江西省南昌市 330006;4.中国医科大学附属第一医院 国家卫生计生委艾滋病免疫学重点实验室,辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 基因筛查; 基因筛查策略; 检出率

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是常见的常染色体显性遗传代谢病,发病率约为杂合 FH 为 1/(137~350),纯合 FH 为 1/(16 万~30 万),早期诊断和治疗对于该人群至关重要,但全球超过 190 个国家的 FH 检出率甚至不足 1%。现在临床上常用的 FH 诊断标准主要依赖胆固醇水平检查和患者的健康调查信息,在不进行基因检查的情况下确诊率十分有限,所以基因检测被认为是 FH 诊断的金标准,阳性结果可以直接确诊。国际上常用的 FH 基因筛查策略包括无差别普查(UniS)、瀑布式筛查(CaS)、反瀑布式筛查(RCS)、目标人群筛查(TaS)以及电子病例库筛选(eHRI)。我国目前尚没有任何国家层面的 FH 流行病学调查,也没有官方的适应国情和人群的筛查方案和诊断或治疗指南出台,使得我国在这方面严重落后于国际水平。所以当务之急是尽快得出合适的基因检测方法和筛查方案来切实提高我国 FH 的检出率,再结合临床确保检出患者得到适合的治疗,最大程度的使众多 FH 患者获益。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Genetic screening methods and strategies in familial hypercholesterolemia

CHENG Shitong¹, WU Yue², JIANG Long³, HAN Xiaoxu⁴, WANG Lvya², SHANG Hong¹

(1.Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China; 2.Department of Atherosclerosis, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China; 3.Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 4.the First Hospital of China Medical University & Key Laboratory of AIDS Immunology of Ministry of Health, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[KEY WORDS] familial hypercholesterolemia; genetic screening; genetic screening strategy; detection rate

[ABSTRACT] Familial hypercholesterolemia (FH) is a common autosomal dominant metabolic disease with an incidence of heterozygous FH: 1/(137~350) and homozygous FH: 1/(160000~300000). Early diagnosis and treatment are critical to the FH population. But the detection rate of FH is even less than 1% in more than 190 countries. Now the commonly used diagnostic criteria for FH mainly rely on cholesterol level test and patient health survey information. The rate of diagnosis/detection without genetic tests is very limited, so genetic testing is considered to be the gold standard for FH diagnosis. Positive results can be confirmed directly. Common international strategies for FH gene screening include uniform screening (UniS), cascade screening (CaS), reverse cascade screening (RCS), targeted screening (TaS) and e-health record identification (EHRI). At present, there is no FH epidemiological investigation at the national level in China. There is no official national conditions and population screening program and diagnosis or treatment guidelines issued, making our country lag behind the international standard in this respect. It is necessary to obtain the appropriate gene testing method and screening program as soon as possible to improve the detection rate of FH in our country, and to ensure that the patients can get the appropriate treatment in combination with clinical practice, so as to benefit many patients with FH

[收稿日期] 2018-01-04

[修回日期] 2018-02-02

[作者简介] 程仕彤,博士,讲师,研究方向为分子基因分析、个体化基因检测及家族性高胆固醇血症,E-mail 为 stdyefeng@hotmail.com。通信作者王绿娅,研究员,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化的发病机制,E-mail 为 wanglvya@126.com。通信作者尚红,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向为临床检验、个体化医学检测及中国人群实验室检测项目参考区间,E-mail 为 hongshang100@hotmail.com。

to the greatest extent.

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH), 是常染色体显性遗传病, 由可影响低密度脂蛋白受体 (LDLR) 代谢通路功能的单基因突变导致, 携带突变者从出生或婴幼儿期即可表现出高胆固醇血症的特征^[1], 主要表现为血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 显著升高, 并可以进一步导致早发冠心病 (premature coronary heart disease, pCHD)、急性冠状动脉综合征以及心肌梗死。如果不进行任何干预, 杂合 FH (heterozygote FH, heFH) 和纯合 FH (homozygote FH, hoFH) 患者的总胆固醇水平将分别维持在 8~15 mmol/L 和 12~30 mmol/L。男性 heFH 患者常在 55 岁之前罹患 pCHD, 平均年龄约 45 岁^[2], 55 岁前死亡率高达 50%^[1], 女性 heFH 患者常在 60 岁之前罹患 pCHD, 平均年龄约 55 岁^[2], 60 岁前死亡率高达 15%^[1]。hoFH 患者在少年甚至幼儿时期就罹患 pCHD, 常 20 岁前致死^[3]。仅他汀类药物的早期应用就可以使 heFH 患者的总风险降低 76%, 冠心病相关致死率下降 48%, 并使急性心肌梗死风险降低至与正常人无异^[4]。虽然目前针对 hoFH 并没有特别合适的治疗方案, 但若能够早期诊断并给予合适的干预, 仍可以大幅延长 hoFH 患者的生存期^[5]。因此, FH 患者的早期诊断对于该人群生存期的延长以及生存质量的提高等方面都至关重要。

近年来, 多个国家陆续完成了大样本高质量研究并认为 heFH 和 hoFH 发病率大约在 1/(200~350) 和 1/(16 万~30 万), 且不同地区的 FH 发病率和检出率有较大差异^[4, 6-9]。Nordestgaard 等^[3]学者基于过去默认的 1/500 发病率估计了约 200 个国家的 FH 检出率, 超过 190 个国家的 FH 检出率不高于 1% (包括中国)。目前国际上还没有统一的临床 FH 诊断标准, 常用的包括美国的 MEDPED 标准 (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)、英国的 SBR 标准 (Simon Broome Register), 以及荷兰 DLCN 标准 (Dutch Lipid Clinic Network), 而 FH 基因检测已经是国际公认的 FH 早期诊断方法和金标准^[1, 10-13], 约 85%~90% 确诊的和约 40% 疑似的 FH 可以确定到已知的致病基因突变^[14], 主要集中在 LDLR 通路上影响着 LDLR 对游离 LDLC 进行回收的相关基因, 包括 LDLR、载脂蛋白 B (ApoB) 与前蛋白转化酶枯草溶菌素 (PCSK9) 及 LDLRAP1 等。目前覆盖率最广、性价比最高的基因检测方法是基于下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 的目

标区域扩增测序, 与临床检验结果和患者基础信息配合可以达到很高的特异度、精密度和检出率^[1, 10-13]。唯一的不足是每个样本的检验成本高, 在没有资金支持的情况下可能无法被广大患者和临床医生所接受。现针对 FH 的分子病理基础、致病突变检测方法和基因筛查策略作一综述, 以期在了解的基础上可以探寻一套适应中国国情且能切实提高 FH 检出率的基因筛查方案, 造福广大 FH 患者。

1 FH 的分子病理基础

FH 的主要病理基础是 LDLR、ApoB 与 PCSK9 基因突变。目前, 85% 已明确诊断的 FH 患者其病因可由 LDLR、ApoB、PCSK9 和 LDLRAP1 四个基因的突变来解释并确诊, 其余的 15% 则可能归因于 ApoE、SREBP2、STAP1 等其他基因上新发现的致病突变, 多个基因突变共同作用, 以及目前仍未知的单基因突变等^[15-17]。

上述遗传因素在 FH 的出现频率存在明显差别。LDLR 基因突变是 FH 最主要的遗传因素, 79% 的 FH 可由已知的 LDLR 基因突变解释, 已知位于 LDLR 的致病突变至少有 1700 个; 5% 的 FH 与 ApoB 基因突变有关, 已知位于 ApoB 的致病突变有 10 个以上; 1% 的 FH 与 PCSK9 基因突变有关, 已知位于 PCSK9 的致病突变有 43 个以上; 不足 1% 的 FH 与 LDLRAP1 基因突变有关 (常染色体隐性遗传), 已知位于 LDLRAP1 的致病突变有 13 个以上^[18-19]。上述突变位点散在分布于相关基因整个区间, 并无特别集中的区域, 这就为利用基因检测来筛查 FH 病例带来了困难。

另一方面, 据报道, 不同地区或种族的 FH 致病突变位点的分布存在差异, 虽然主要致病基因相似, 但突变位点的发生频率差别很大, 且相同位点对不同人群造成的影响也不尽相同^[20-23]。目前常用的 Clinvar 等几个数据库包含的多是基于欧美人群的研究结果, 对中国, 尤其中国东北区域了解甚少。

2 FH 主要致病基因突变的检测方法

针对 FH 的基因检测多集中于 LDLR 基因, 常用检测方法包括: 将 LDLR 的 18 个外显子单独扩增

并 Sanger 测序;以覆盖 cDNA 的重叠引物扩增 LDLR 完整转录本并 Sanger 测序;针对已知的单基因突变位点设计探针或引物然后采用基于实时定量 PCR 的探针法^[24]和高分辨率热溶解曲线 (high resolution melting curve, HRM) 法;检测基因表达水平的芯片法;基于探针法设计的 SNP 芯片法;基于质谱的 SEQUNOM 平台;以及近年来的基于下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 平台的全转录组测序等方法^[25]。

相比之下,基于 Sanger 测序的方法原理简单,对于有限读长的序列检测成本相对较低,可以检测到覆盖区域内的未知突变,但是不适用于数量多且读长长的大片段序列;针对少数的已知位点 SNP 的各种方法设计简单,耗时较短,成本也相对较低,但是不适用于数量众多的突变位点,也无法检测到未知突变位点;中通量和高通量的 SNP 检测平台同样无法检测到未知突变位点,还需要合成大量探针或引物成本较高,如果采用成品芯片要考虑是否覆盖实际需要检测的目标位点,同时检测大量突变位点是否需要;全基因组和转录组测序几乎可以完整覆盖目标区域,但成本高,数据分析对硬件和人员能力要求较高,不适用于有明确目标区域的检测^[26]。上述方法各有优势和不足,都不十分理想。针对 FH 这类具有相对明确的目标区域,突变位点众多且分布离散的疾病的基因筛查,目前最理想的方法是基于 NGS 平台的目标区域捕获富集或扩增子测序^[27-28],优点在于可以得到多个目标区域总读长较长的序列,个性化的设计可以满足对未知位点的研究和捕获需要,且成本较转录组或基因组测序以及各类芯片要低一半以上。但是作为 FH 这种发病率较低的疾病的筛查手段来说,缺点仍是成本较高,难以大范围开展^[29-30]。

3 针对 FH 的筛查策略

针对 FH,国际上常用的筛查策略包括无差别普查 (universal screening, UniS)、瀑布式筛查 (cascade screening, CasS)、反瀑布式筛查 (reverse cascade screening, RCS)、目标人群筛查 (targeted screening, TarS) 以及电子病例库筛选 (e-health record identification, eHRI)^[1]。

UniS 无疑是检出率最高覆盖率最广的筛查方法,然而巨大的成本需求,除了国家级别的支持外,极少有研究可以真正应用这种筛查方法。应用 UniS 筛查并取得良好的应用效果的疾病包括苯丙

酮尿症 (phenylketonuria, PKU)、碳链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD)、囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 和宫颈癌 (cervical cancer)^[31-32]。对于 FH 这类遗传性疾病来说, Waisbren 等学者曾建议可以考虑针对新生儿或是利用幼儿体检的机会来收集相关信息和检测相关指标,这样也可以间接地从优生优育和减轻焦虑等方面使孩子的父母获益,这与 Finley 等学者发表的关于基因技术的临床应用主题会议报告中意见相同,但同时也提到上述方法仍需面对伦理、舆论等多方面社会问题^[33]。

CasS 是指在发现新的 FH 病例后,筛查该病例亲属的筛查方法。相比之下是最为实际有效的筛查手段,已经被荷兰、英国、澳大利亚和巴西等国家应用于本国的 FH 防治,使 FH 的检出率和医治率得到了大幅提高^[4,34-36]。以荷兰为例,237 个确诊病例的 CasS 检出了 2039 个新发现的 FH 病例,其中 1100 例患者得到了早期治疗,使医治率在一年之内从 39% 上升到了 93%。但该方法依赖于最初检出人群,若想达到 80% 的总 FH 检出率,至少要保证初始 FH 检出率不低于 17%^[37]。而根据之前研究的估算 (存在一定程度的高估),目前只有荷兰、挪威、冰岛三个国家可以达到这一要求^[3],那么对于其他国家而言仍要努力使本国的 FH 基础检出率得到提高。

RCS 是一种将 UniS 和 CasS 相结合的筛查策略,具体方法是在幼儿常规体检时筛出 LDLC 超标 1.5 倍以上的幼儿作为初始人群并进一步对其亲属进行筛查。该策略是由 Wald 等学者在 2007 年对 13 项总计纳入英国、美国、日本、芬兰、挪威五国 1907 例 FH 患者和 16221 例健康人的针对不同年龄层人群 LDLC 水平分布规律及其对 FH 的诊断价值进行 Meta 分析后提出的筛查策略,预计可以得到约 88% 的 FH 检出率 (假阳性率 0.1%)^[38]。配合所有检出患者的登记备案,那么一个世代以后就可以达到近乎 100% 的 FH 检出率,但仍然可能面临一些伦理等相关的社会问题^[38]。

TarS 是指有目的的选择高危人群进行筛查,如有急性冠状动脉综合征病史等,确诊 FH 后再进一步筛查其亲属^[39]。这种做法的优点是初始检出率会非常高,澳大利亚一研究显示在 60 岁前有冠状动脉疾病的患者中 FH 检出率高达 14.3%^[40],以这种初始检出率进行后续筛查会节约大量基础筛查的成本,但是会面临相当一部分无明显症状或有症状未就医的人群,同时对于年轻人或儿童的检出率将

非常有限。

eHRI 策略即利用医院现有的患者信息库直接进行筛选,但是前提是信息库的信息要真实且完整,然而事实上可能大部分医院的信息库都达不到该要求^[41]。有研究根据 12100 个在库的患者信息进行筛选,最终仅能筛出 2 例 FH 病例^[42]。

此外,我国有学者尝试用改良连锁分析方法,即在经典连锁分析基础上,结合新的微卫星位点和新型毛细管电泳仪,对 FH 患者进行基因初筛并成功发现 1 例中国罕见突变^[43]。

综上所述具体应当采用何种筛查策略、何种筛查指标以及何种检测方法应当视关注的目标人群、具备的客观条件,综合考虑实际目标、成本、医护人员的可执行度、患者的接受度等具体细节,再制定最终计划并实施。

4 总结和展望

我国目前尚无国家级别的 FH 流行病学资料统计,当前被国外广泛引用的是 Shi 等^[8]学者 2014 年发表的基于江苏地区社区人群的研究数据:总 heFH 发病率约 0.47% (1/213),50 岁以上人群 heFH 发病率约 0.65% (1/154),43.2% 的检出 heFH 患者已罹患冠状动脉疾病(包括心肌梗死及冠状动脉粥样硬化),但无人在检出前知道自己患有 FH,仅有 22.7% 的人知道自己 LDLC 水平升高,15.9% 接受干预措施,但均未达到干预目标。由此,中国人群目前对 FH 的认知度、临床对 FH 的重视程度非常低。中国是个多民族国家,人口基数大,按照 1/213 和 1/(16~100)万分别计算 heFH 和 hoFH 发病率,全国至少有 600 万例 heFH 患者和 1280~4000 例 hoFH 患者,但是已报道的中国 heFH 患者仅过千例,而 hoFH 患者仅百例左右,因此中国 FH 的诊断及管理任重而道远^[44],急需建立切实可行的针对 FH 的基因筛查、诊断、治疗、管理等具体工作的计划。目前国际公认的具有高性价比的 FH 筛查手段是基于 NGS 的目标区域测序检测,此外 LDLC 是我国常规体检及门诊和住院患者最常用指标之一,根据 LDLC 检测结果有利于发现 FH 的高危人群,若二者相结合有望显著提高筛查的效率降低成本,提高中国广大 FH 患者生存质量并延长其生命。

[参考文献]

[1] Raymond Henderson, Maurice O'Kane, Victoria McGilligan, et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia [J]. J

Biomed Sci, 2016, 23: 39.

- [2] Sharifi M, Rakhit R D, Humphries S E, et al. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia [J]. Heart, 2016, 102(13): 1003-1008.
- [3] Nordestgaard B G, Chapman M J, Humphries S E, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society [J]. Eur Heart J, 2013, 34(45): 3478-3490.
- [4] Versmissen J, Oosterveer D M, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study [J]. BMJ, 2008, 337: a2423.
- [5] Jiang L, Gao F, Hu L B, et al. Seven-year clinical follow-up of a Chinese homozygous familial hypercholesterolemia child with premature xanthomas and coronary artery disease--a need for early diagnosis and aggressive treatment [J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1): 188-191.
- [6] Sjouke B, Kusters D M, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome [J]. Eur Heart J, 2015, 36(9): 560-565.
- [7] Watts G F, Shaw J E, Pang J, et al. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolaemia in Australian communities [J]. Int J Cardiol, 2015, 185: 69-71.
- [8] Shi Z, Yuan B, Zhao D, et al. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population [J]. Int J Cardiol, 2014, 174(3): 834-836.
- [9] Miller P E, Martin S S, Toth P P, et al. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: The Very Large Database of Lipids Study-17 (VLDL-17) [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(5): 676-83.
- [10] Pears R, Griffin M, Futema M, et al. Improving the cost-effectiveness equation of cascade testing for familial hypercholesterolaemia [J]. Curr Opin Lipidol, 2015, 26(3): 162-168.
- [11] Santos R D, Maranhao R C. What is new in familial hypercholesterolemia? [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(3): 183-8.
- [12] Ademi Z, Watts G F, Pang J, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(4): 390-400.
- [13] Hovingh G K, Davidson M H, Kastelein J J, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia [J]. Eur Heart J, 2013, 34(13): 962-971.
- [14] Ellis K L, Pang J, Chan D C, et al. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein (a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: frequencies, associations and predictions [J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(6): 1329-1337.
- [15] Wiegman A, Gidding S S, Watts G F, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment [J]. Eur Heart J, 2015, 36(36): 2425-2437.
- [16] Leren T P, Strøm T B, Berge K E. Variable phenotypic expression of nonsense mutation p.Thr5* in the APOE gene [J]. Mol Genet

- Metab Rep, 2016, 9: 67-70.
- [17] Fouchier S W, Dallinga-thie G M, Meijers J C, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Circ Res*, 2014, 115(6): 552-555.
- [18] Alves A C, Etxebarria A, Soutar A K, et al. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (7): 1817-1828.
- [19] Usifo E, Leigh S E, Whittall R A, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment [J]. *Ann Hum Genet*, 2012, 76(5): 387-401.
- [20] Hopkins P N, Lane S R. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 144-151.
- [21] Xiang R, Fan L L, Lin M J, et al. The genetic spectrum of familial hypercholesterolemia in the central south region of China [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 258: 84-88.
- [22] Jiang L, Sun L Y, Dai Y F, et al. The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China: A systematic review [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17272.
- [23] Wang H, Xu S, Sun L, et al. Functional characterization of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in two Chinese patients with familial hypercholesterolemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e92703.
- [24] 王伟, 吴月, 江龙, 等. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因热点突变 Taqman MGB 探针检测方法的建立及应用[J]. *心脑血管病杂志*, 2017, 36(2): 130-133.
- [25] Hegele R A, Ban M R, Cao H, et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(2): 103-113.
- [26] Taylor A, Patel K, Tsedeke J, et al. Mutation screening in patients for familial hypercholesterolaemia (ADH) [J]. *Clin Genet*, 2010, 77(1): 97-99.
- [27] Jiang L, Wu W F, Sun L Y, et al. The use of targeted exome sequencing in genetic diagnosis of young patients with severe hypercholesterolemia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36823.
- [28] Wu W F, Sun L Y, Pan X D, et al. Use of targeted exome sequencing in genetic diagnosis of Chinese familial hypercholesterolemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94697.
- [29] Maglio C, Mancina R M, Motta B M, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia by targeted next-generation sequencing [J]. *J Intern Med*, 2014, 276(4): 396-403.
- [30] Norsworthy P J, Vandrovicova J, Thomas E R A, et al. Targeted genetic testing for familial hypercholesterolaemia using next generation sequencing: a population-based study [J]. *Bmc Med Genet*, 2014, 15: Artn 70
- [31] Anttila A, Ronco G, Clifford G, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(5): 935-941.
- [32] Farrell P M, Kosorok M R, Rock M J, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(1): 1-13.
- [33] Finley Austin M J, Kreiner T. Integrating genomics technologies in health care: practice and policy challenges and opportunities [J]. *Physiol Genomics*, 2002, 8(1): 33-40.
- [34] Marks D, Thorogood M, Neil S M, et al. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes [J]. *J Med Screen*, 2006, 13(3): 156-159.
- [35] Ned R M, Sijbrands E J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH) [J]. *PLoS Curr*, 2011, 3: Rm1238.
- [36] Jannes C E, Santos R D, De Souza Silva P R, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238 (1): 101-107.
- [37] Morris J K, Wald D S, Wald N J. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158a(1): 78-84.
- [38] Wald D S, Bestwick J P, Wald N J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2007, 335(7620): 599.
- [39] Watts G F, Gidding S, Wierzbicki A S, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 309-325.
- [40] Pang J, Poulter E B, Bell D A, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(5): 703-708.
- [41] O'Brien E C, Roe M T, Fraulo E S, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia registry [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(3): 342-349.e17.
- [42] Gray J, Jaiyeola A, Whiting M, et al. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre [J]. *Heart*, 2008, 94(6): 754-758.
- [43] 张筠婷, 王绿娅. 应用改良连锁分析初筛家族性高胆固醇血症的候选基因[J]. *中国全科医学*, 2015, 18: 2136-2141.
- [44] 陈盼盼, 陆叶, 王绿娅. 纯合子型家族性高胆固醇血症临床诊疗进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(6): 357-360.
- (此文编辑 许雪梅)