

· 综述 ·

家族性高胆固醇血症诊治的研究进展

朱业^{1,2*}, 顾翔^{1,2}

(¹ 扬州大学临床医学院内科学系, 江苏 扬州 225001; ² 苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225001)

【摘要】 家族性高胆固醇血症(FH)是指由基因突变导致血浆低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高的疾病。FH患者临床表现为皮肤、肌腱黄色素瘤或角膜弓等,也可出现心血管系统受累,严重者甚至导致急性心肌梗死等疾病。因此,对FH进行早期识别、诊断和治疗尤为重要。本文就FH的分子病理基础以及疾病的诊断和治疗的研究进展作一综述。

【关键词】 家族性高胆固醇血症; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R542.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.80

Research progress in diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia

Zhu Ye^{1,2*}, Gu Xiang^{1,2}

(¹ Faculty of Internal Medicine, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China;

² Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Familial hypercholesterolemia (FH) refers to a disease characterized by a significant increase in plasma low-density lipoprotein cholesterol levels caused by genetic mutations. FH patients have clinical manifestations such as skin and tendon xanthoma or corneal arch and may also experience cardiovascular involvement, even leading to acute myocardial infarction and other diseases in severe cases. Therefore, early identification, diagnosis, and treatment of FH are particularly important. This article provides a review of the molecular pathological basis of FH and the research progress in its diagnosis and treatment.

【Key words】 familial hypercholesterolemia; diagnosis; treatment

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81800250) and China Postdoctoral Science Foundation (2022M711417).

Corresponding author: Zhu Ye, E-mail: 307971331@qq.com

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是指由基因突变引起低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)缺乏或结构功能出现异常,从而导致血浆低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平明显升高的疾病。FH早期无特殊临床症状,但随着患者年龄增长,LDL-C长期处于高值,患者会出现皮肤、肌腱黄色素瘤或眼底变化如角膜弓等症状,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发病率也较一般人群显著升高,严重者甚至导致急性心肌梗死^[1],对FH进行早期识别、诊断和治疗尤其重要^[2]。本文对近年来FH的诊断及治疗的研究进展作一综述,以为FH的临床管理提供依据,改善疾病预后。

1 FH的分子病理基础

FH分为纯合子家族性高胆固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)和异型杂合子家族性高胆固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)^[3]。HoFH是一种罕见疾病,发病率为1/160 000~1/300 000。HoFH患者2条同源基因均存在突变,几乎不产生具有正常结构和功能的受体。HeFH是最常见的单基因疾病之一,全球发病率为1/311。HeFH患者则为1条同源基因存在突变,产生一半具有正常结构和功能的受体^[4]。有研究发现,LDL-R、前蛋白转换酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PSK9)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)和低密

收稿日期: 2022-07-21; 接受日期: 2022-11-29

基金项目: 国家自然科学基金(81800250); 中国博士后科学基金(2022M711417)

通信作者: 朱业, E-mail: 307971331@qq.com

度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1, *LDLRAP1*) 等基因突变会导致 FH^[5]。总体而言,单个基因突变致病最为多见,*LDL-R*、*PSK9* 及 *ApoB*、*LDLRAP1* 等多个基因复合累积突变更有可能导致发病^[6]。

2 FH 的诊断

常用的 FH 诊断标准如荷兰脂质临床评分^[7]和英国西蒙标准^[8]中,均将血浆 TC 和 LDL-C 水平增高作为 FH 的主要诊断指标之一^[9]。临床上 FH 的诊断指标包括血浆 LDL-C 水平、家庭和个人的血脂异常病史及心血管危险因素、体格检查(皮肤、肌腱黄色瘤或角膜弧形带)以及 DNA 检测分析^[10]。跟腱超声检查可以提高黄色瘤的诊断率,然而目前尚有 20%~30% 的 FH 确诊患者未发生黄色瘤^[11]。基因检测可为 FH 提供明确诊断,是诊断 FH 的金标准,但国内很多临床诊断为 FH 的患者并未发现基因突变^[12]。有研究对 8050 例冠心病患者进行基因检测, FH 检出率仅为 3.5%^[13]。此外,为提高 FH 诊断率,临床中常对 FH 进行早期筛查,包括人群筛查、选择性筛查(对有血脂异常家族史的人群进行定向筛查)、家族级联筛查(对先证者的近亲筛查)、脂质级联筛查(根据脂质水平进行筛查)、基因级联筛查(对有明确基因突变位点的先证者,其家族所有人群进行基因检测)等^[14]。

3 FH 的早期降脂治疗

患者一旦被诊断为 FH,建议早期进行降脂治疗^[15]。欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(European Society of Cardiology/European Arteriosclerosis Society, ESC/EAS)指南建议 FH 患者的 LDL-C 降脂目标为 LDL-C<70 mg/dl (1.8 mmol/L)。当合并 ASCVD 疾病或存在>1 个主要危险因素时建议 LDL-C<55 mg/dl (1.4 mmol/L)。对于 LDL-C 基线值较高的患者,LDL-C 至少应下降 50%^[16]。

3.1 他汀类药物

他汀类药物通过阻断 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制胆固醇的合成。目前有研究证实,他汀类药物在 FH 患儿中是安全且有效的,常用药物剂量的不良反应发生率低^[17]。EAC/EAS 指南建议 FH 患儿开始服用他汀类药物的年龄为 8~10 岁,且推荐治疗目标为 LDL-C<135 mg/dl。一项队列研究对从儿童时期开始接受他汀类药物治疗的患者进行长达 20 年的随访,发现患者成年后心血管疾病的发生风险显著下降^[18]。Versmissen 等^[19]研究发现,即使他汀类药物的使用剂量低于推荐剂量,也会使患者的冠

心病发生风险降低 76%。

3.2 胆固醇吸收抑制剂

胆固醇吸收抑制剂依折麦布从作用机制和代谢途径上和他汀类药物互为补充。依折麦布单药治疗可使 LDL-C 水平下降 9.9%~18.7%,与他汀类药物联合治疗降脂效果更为显著,且可降低总心血管事件的发生风险^[20]。PRECISE-IVUS 研究发现,与阿托伐他汀单药治疗相比,阿托伐他汀联合依折麦布可更加显著降低 FH 患者的 LDL-C 水平,且冠状动脉斑块消退更为显著^[21]。然而,临床治疗中往往很难实现 LDL-C 靶目标^[22],这可能与他汀类或依折麦布剂量不足,且患者的服药依从性差有关。

3.3 PCSK9 抑制剂

前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂多用于高风险的 FH 患者(即合并 ASCVD 或其他主要危险因素的患者)。ESC/EAS 指南指出,对于他汀和依折麦布已使用最大耐受剂量或不能耐受他汀类药物的 FH 患者,若 LDL-C 治疗仍未达目标水平,则推荐使用 PCSK9 抑制剂^[23]。目前,已经开发了数种 PCSK9 抑制剂,其中 PCSK9 单克隆抗体通过与 PCSK9 蛋白特异性结合,减少 PCSK9 对 LDL-R 的降解,从而提高 LDL-C 在循环中的清除率^[24]。国外一项临床试验对使用 24 周 PCSK9 抑制剂的 1257 例 HeFH 患者进行分析,发现每两周使用 150mg 剂量的 PCSK9 抑制剂,可使 LDL-C 水平下降 55%^[25]。依伏库单抗也是一种 PCSK9 抑制剂,可用于≥12 岁的 FH 患者。Reeskamp 等^[26]对 PCSK9 抑制剂在 HeFH 儿童中的安全性和有效性进行研究,发现对 10~17 岁年龄段的 HeFH 儿童进行 24 周疗程的依伏库单抗治疗后,患者 LDL-C 水平下降了 38.3%。

3.4 洛美他派

在西方国家和日本,洛美他派是治疗 HoFH 的一线药物。洛美他派为微粒体三酰甘油转运蛋白选择性抑制剂,可抑制细胞内 ApoB 的合成和分泌,形成极低密度脂蛋白,从而增加 LDL-C 的全身清除。早在 2012 年,美国食品和药物管理局就批准洛美他派应用于临床,由于其发挥作用不依赖于 LDL-R 的活性,已成为 LDL-R 功能缺失 HoFH 患者的重要辅助治疗药物^[27]。日本一项针对 9 例 HoFH 患者的研究发现,在常规给予他汀类药物治疗的基础上加用洛美他派可以快速降低患者的 LDL-C 水平,且 LDL-C 水平在用药第 26 周和第 52 周分别降至基线水平的 46%和 38%^[28]。

3.5 CETP 抑制剂

胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer

protein, CETP) 是脂质代谢中重要的交换蛋白,主要功能是介导胆固醇酯与甘油三酯在脂蛋白间的双向转运。CETP 既可将胆固醇酯从高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 转运至 LDL-C 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C), 又能将甘油三酯从 VLDL-C 转运至 HDL-C, 从而降低 HDL-C 水平^[29]。Anacetrapib 是唯一完成Ⅲ期临床研究的 CETP 抑制剂,既往临床试验显示,与未使用 Anacetrapib 者相比,Anacetrapib 组患者 HDL-C 水平显著升高^[30]。

3.6 脂蛋白血浆置换

对于 HoFH 患者或患有冠心病并对其他治疗方法无效的难治性 HeFH 患者,可考虑脂蛋白血浆置换^[31]。国内有研究对 12 例 FH 患者进行脂蛋白血浆置换联合药物治疗,发现患者 LDL-C 水平降低了 50%~70%。脂蛋白血浆置换是一种有创治疗,常见的不良反应为轻度至重度的低血压或恶心等,治疗费用昂贵且需长期治疗,临床应用需考虑其效价比^[32]。

4 FH 的手术治疗

FH 患者的手术治疗方式有肝移植和部分回肠搭桥术,这两种治疗方式临床并不常见。有病例报道称 HoFH 患者的血脂指标在肝移植术后几天内迅速恢复正常。然而,肝移植需要终生进行免疫抑制治疗,给患者的经济及身体都造成严重负担。Kallapur 等^[33]对 838 例 FH 患者行部分回肠搭桥术的有效性进行研究,发现患者手术后 LDL-C 水平下降 38%,但全因死亡率和心血管病死亡率均无显著下降。且随访 5 年中患者出现腹泻、肾结石、胆结石和肠梗阻等并发症。侵入性治疗的有效性低且并发症较多,目前尚未在临床中广泛推广及使用^[34]。

5 FH 的基因治疗

目前,FH 的基因治疗方法尚处于探索阶段,主要包括腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 介导的基因治疗和成簇的规律间隔的短回文重复序列 (clustered regularly interspersed short palindromic repeats, CRISPR) 基因治疗。在 FH 中,AAV 作为载体将人 LDL-R 基因转载入肝细胞,在转运过程中 AAV 载体随时间推移而消失,LDL-C 水平下降^[35]。CRISPR 基因技术可以实现个体基因组的体内修饰,但将 CRISPR 技术应用于 FH 治疗仍处于临床前阶段。最近,Musunuru 等^[36]关于 CRISPR 基因治疗 FH 的研究发现,CRISPR 碱基编辑器可成功用于编辑食蟹猴的 PCSK9 突变基因。通过 RNA 链引导,将互补的碱基对结合到靶 DNA 链,使 DNA 单链

的一个小片段发生位移。观察 8 个月,PCSK9 和 LDL-C 水平分别下降了 90%和 60%^[37]。然而,这种方法能否应用于临床仍待进一步研究。

6 小结与展望

FH 患者血清胆固醇水平显著增高,ASCVD 的发病率大幅升高,严重者可导致急性心肌梗死等疾病。目前临床中尚缺乏对 FH 患者识别及长期管理的有效方法。未来还需加强对 FH 患者的筛查,进一步建立健全的 FH 患者管理系统,做到早发现、早诊断、早治疗,以改善疾病预后。

【参考文献】

- [1] 孙荻,李莎,朱成刚,等. 心肌梗死患者家族性高胆固醇血症检出及临床特点分析[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 109-113. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 02. 008. Sun D, Li S, Zhu CG, *et al.* Prevalence and clinical features of familial hypercholesterolemia in Chinese patients with myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(2): 109-113. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 02. 008.
- [2] McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, *et al.* Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(24): e013225. DOI: 10. 1161/JAHA. 119. 013225.
- [3] Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, *et al.* Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(20): 2553-2566. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 03. 057.
- [4] Leren TP, Strøm TB, Berge KE. Variable phenotypic expression of nonsense mutation p. Thr5* in the APOE gene[J]. Mol Genet Metab Rep, 2016, 9: 67-70. DOI: 10. 1016/j. ymgmr. 2016. 10. 007.
- [5] Hopkins PN, Lane SR. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns[J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(2): 144-151. DOI: 10. 1097/MOL. 0000000000000397.
- [6] D'Erasmo L, Minicocci I, Nicolucci A, *et al.* Autosomal recessive hypercholesterolemia: long-term cardiovascular outcomes [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3): 279-288. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2017. 11. 028.
- [7] Tada H, Okada H, Nomura A, *et al.* Clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia — a comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria[J]. Circ J, 2021, 85(6): 891-897. DOI: 10. 1253/circj. CJ-20-0901.
- [8] Soran H, Cooper JA, Durrington PN, *et al.* Non-HDL or LDL cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolaemia: findings of the Simon Broome Register [J]. Curr Opin Lipidol, 2020, 31(4): 167-175. DOI: 10. 1097/MOL. 0000000000000692.
- [9] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200121-00036. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200121-00036.
- [10] Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia[J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(5): 526–530. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000660.
- [11] 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.
- Li JJ. Current status of diagnosis and treatment in familial hypercholesterolemia and challenges in China[J]. J Clin Cardiol, 2018, 34(9): 837–841. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.001.
- [12] Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial hypercholesterolemia: global burden and approaches[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(10): 151. DOI: 10.1007/s11886-021-01565-5.
- [13] Sun D, Zhou BY, Li S, *et al.* Genetic basis of index patients with familial hypercholesterolemia in Chinese population: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 252. DOI: 10.1186/s12944-018-0900-8.
- [14] Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2020, 141(22): 1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- [16] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [17] Newman CB, Preiss D, Tobert JA, *et al.* Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(2): e38–e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- [18] Luijckx IK, Wiegman A, Kusters DM, *et al.* 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(16): 1547–1556. DOI: 10.1056/NEJMoa1816454.
- [19] Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, *et al.* Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study[J]. BMJ, 2008, 337: a2423. DOI: 10.1136/bmj.a2423.
- [20] Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: a review in hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2020, 20(4): 381–392. DOI: 10.1007/s40256-020-00421-1.
- [21] Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.* Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(5): 495–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
- [22] Rizos CV, 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. DOI: 10.1186/s12944-020-01289-5.
- [23] Rizos CV, 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.10.024.
- [24] Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, *et al.* Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab *vs* placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(1): 195–203, e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.004.
- [25] Ray KK, Wright RS, Kallend D, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.
- [26] Reeskamp LF, Millar JS, Wu L, *et al.* ANGPTL3 inhibition with evinacumab results in faster clearance of IDL and LDL apoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia—brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2021, 41(5): 1753–1759. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315204.
- [27] Stefanutti C. Lomitapide — a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(8): 38. DOI: 10.1007/s11883-020-00858-4.
- [28] Gaudet D, Stevenson M, Komari N, *et al.* The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 120. DOI: 10.1186/s12944-020-01302-x.
- [29] Cicero AFG, Bove M, Borghi C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of non-statin treatments for hypercholesterolemia[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(1): 9–15. DOI: 10.1080/17425255.2018.1416094.
- [30] Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors[J]. Circ Res, 2018, 122(1): 106–112. DOI: 10.1161/CIRCRESA.117.311978.
- [31] Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association expert panel on familial hypercholesterolemia[J]. J Manag Care Pharm, 2013, 19(2): 139–149. DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.2.139.
- [32] 朱成刚, 刘庚, 吴娜琼, 等. 血液净化治疗在家族性高胆固醇血症患者中的应用[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(12): 1175–1178. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.12.007.
- Zhu CG, Liu G, Wu NQ, *et al.* Application of lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia[J]. Chin Circ J, 2016, 31(12): 1175–1178. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.12.007.
- [33] Kallapur A, Sallam T. Pharmacotherapy in familial hypercholesterolemia — current state and emerging paradigms[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(3): 170–179. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.011.
- [34] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7(7): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4.
- [35] Zhao H, Li Y, He L, *et al.* *In vivo* AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia[J]. Circulation, 2020, 141(1): 67–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476.
- [36] 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.
- [37] Chadwick AC, Evitt NH, Lv W, *et al.* Reduced blood lipid levels with *in vivo* CRISPR/Cas9 base editing of ANGPTL3[J]. Circulation, 2018, 137(9): 975–977. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031335.