

儿 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002381

儿童 *ABCG5* 基因突变谷固醇血症诊治并文献复习

张 红,程昕然,鄢 力,李中会,苟 鹏

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院内分泌遗传代谢科,成都 611731)

【摘要】目的:探讨儿童谷固醇血症的临床特征及治疗经过,并进行文献复习。**方法:**选择 2018 年 11 月因皮肤皱褶处黄瘤 9 个月于成都市妇女儿童中心医院就诊的 1 例男性患儿为研究对象。采用回顾性分析方法,收集该例患儿的临床病例资料,对其临床特征和诊治经过进行总结。设置检索策略谷固醇血症、黄瘤、植物固醇、高胆固醇血症、*ABCG5* 基因,以及 sitosterolemia、xanthoma、phytosterol、hypercholesterolemia、*ABCG5* gene 为中、英文关键词,在 PubMed 数据库、知网数据知识服务平台中,对谷固醇血症文献进行复习检索,总结其临床诊治特点。**结果:**患儿表现为皮肤黄瘤伴异常血脂升高,诊断为 *ABCG5* 基因突变谷固醇血症。经过 3 个月严格限制植物固醇、部分限制动物固醇的饮食方案后复查血总胆固醇、低密度脂蛋白明显降低,几乎降至正常范围。皮肤黄瘤无变化,部分脂瘤有增大倾向。**结论:**谷固醇血症临床表现多样,黄瘤可为其特征性皮肤表现,儿科医师需提高对本病的认识,避免误诊、漏诊。

【关键词】谷固醇血症;黄瘤;高胆固醇血症;*ABCG5* 基因;儿童

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-07-14

Diagnosis and treatment of children sitosterolemia caused by *ABCG5* gene mutation: a case report and literatures review

Zhang Hong, Cheng Xinran, Yan Li, Li Zhonghui, Gou Peng

(Department of Endocrinology and Genetics and Metabolism, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics of children sitosterolemia and its treatment, and to conduct the literature review. **Methods:** In November 2018, a Chinese boy who presented as cutaneous xanthomas for 9 months was admitted. Retrospective analysis was conducted to collect his clinical case data and the clinical characteristics and treatment were summarized. Key words of "sitosterolemia", "xanthoma", "phytosterol", "hypercholesterolemia" and "*ABCG5* gene" both in Chinese and English were retrieved and sitosterolemia literatures reviews were collected from China national knowledge infrastructure database and PubMed literatures database; the clinical characteristics of sitosterolemia from these literatures were summarized. **Results:** This patient presented with xanthoma and hyperlipidemia and diagnosed with sitosterolemia caused by *ABCG5* gene mutation. After a 3-month dietary of strict phytosterol and animal sterol restrictions, the serum level of LC and LDH-C were significantly reduced, almost to the normal range. Skin xanthoma had no changes and some lipomas were going to be enlarged. **Conclusion:** The clinical features of sitosterolemia are heterogeneous and xanthomas may be one specific feature. Therefore, pediatricians should enhance knowledge of this disease, avoiding missed diagnosis and misdiagnosis.

【Key words】 sitosterolemia; xanthomas; hypercholesterolemia; *ABCG5* gene; child

谷固醇血症是一种罕见的常染色体隐性疾病,临床表现具有高度异质性,从无临床症状到黄瘤、关

节炎、早期动脉粥样硬化疾病,血液学改变严重程度不一,其发病机制是机体对植物固醇吸收过多而排出过少造成血清植物固醇升高明显进而引起一系列病理改变。由于大部分实验室缺少植物固醇测定条件,所以目前对本病的诊断尚存在巨大困难。对本病例进行回顾性分析及文献复习,旨在总结经验,以期做到早发现、早诊断、早管理。

作者介绍:张 红, Email: m18380229131@163.com,

研究方向:生长发育及甲状腺疾病等。

通信作者:程昕然, Email: cxr1216@sina.com。

基金项目:四川省科技计划资助项目(编号:2019JDPT0034)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200113.1720.002.html>

(2020-01-14)

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 11 月因皮肤皱褶处黄瘤 9 个月于成都市妇女儿童中心医院就诊的 1 岁 2 个月男性患儿为研究对象。本研究遵循的程序符合 2013 年修订的世界医学协会《赫尔辛基宣言》要求。

1.2 方法

1.2.1 相关诊断标准 谷固醇血症是由三磷酸腺苷结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转运体家族成员 *ABCG5* 或 *ABCG8* 基因突变引起的一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,发生突变的患者由于对饮食中植物固醇吸收增加和胆汁分泌减少外,导致血浆植物固醇和胆固醇水平增高。诊断标准:即使同一基因型,由于生活环境不同,可出现不同的基因表型,致使临床症状多样,造成诊断困难,目前尚无统一的诊断标准。血清植物固醇测定及基因诊断是目前的主要确诊手段。

1.2.2 文献检索策略 文献检索策略为以谷固醇血症、黄瘤、植物固醇、高胆固醇血症,以及 sitosterolemia、xanthoma、phytosterol、hypercholesterolemia 为中、英文关键词,在 PubMed 数据库、知网数据知识服务平台中,检索谷固醇血症相关文献,检索时间不限。

1.3 分析方法

采用回顾性分析方法,收集该例患儿的临床病例资料及家族史,对其临床特征和诊治经过进行总结。同时对文献检索结果采用率 (%) 进行统计学描述。

2 结果

2.1 临床病例资料分析结果

2.1.1 病史采集 患儿 1 岁 2 个月,男性,平素体健,G1P1,出生体质量 3.65 kg,足月剖宫产,无窒息抢救史。母乳喂养至 6 个月添加辅食,混合喂养至今,智力运动正常。家族史:患儿母亲及外婆既往皮肤可见脂肪粒,但否认高胆固醇血症及早发型心血管疾病和猝死的家族史。无地中海贫血、蚕豆病等血液系统疾病家族史,否认其他遗传代谢性疾病家族史。入院查体:T 36.5 °C, P 108 次/min, R 28 次/min, BP 84/52 mmHg, 体质量 10 kg (P3~5), BMI 17.3 kg/m², 头颅外观正常,无特殊面容,无贫血貌,全身皮肤未见瘀点、瘀斑,颈部、四肢关节皮肤皱褶处见多发线状、少许颗粒状黄瘤,臀部及手部散在数枚粟粒大小脂肪瘤(图 1、图 2),双眼巩膜、口腔黏膜、手足心均无黄染。胸廓无畸形,双肺呼吸音清。心脏听诊正常。腹软,肝脾肋下未及,双下肢无肿胀,肢端暖,甲床红润,无指趾粗短。神经系统病理征阴性。肌力肌张力正常。外生殖器无畸形,双侧睾丸 1 mL,阴囊着色不深。



图 1 膝关节黄瘤病变图



图 2 掌指关节黄瘤病变图

2.1.2 入院相关检查结果 血脂总胆固醇(total cholesterol, TC) 14.91 mmol/L (正常范围:2.83~5.7 mmol/L), 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C) 6.38 mmol/L (正常范围:0.20~3.12 mmol/L), 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 1.88 g/L (正常范围:0.6~1.1 g/L); 肝功能、血常规、肾功能、电解质、心肌损伤标志物正常;大小便常规正常;尿四蛋白正常;维生素 D 31.06 nmol/L (参考值:50~150 nmol/L);人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)、甲胎蛋白、癌胚抗原阴性;甲状腺功能正常;血糖 5.17 mmol/L, 糖化血红蛋白 5.2%, 胰岛素 2.13 mU/L;心电图正常;血管超声双侧颈总动脉、颈内静脉及椎动脉未见确切异常;心脏彩超正常;颅脑 MRI 及头部血管成像:脑部 MRI 平扫未见异常;MRA:右侧小脑下动脉未显示,左侧小脑后动脉较粗;MRA 所显示其余脑部动脉未见明显异常。

2.1.3 诊断、治疗与转归 结合患儿症状、体征及实验室检查结果,初步诊断:①脂代谢异常原因待查;②维生素 D 缺乏症。结合患儿无肥胖及基础疾病,同时存在黄瘤家族病史,考虑原发性脂代谢紊乱可能性大,予以进一步完善全外显基因检查。结果显示:该患儿存在 *ABCG5* 基因复合杂合突变,支持谷固醇血症。由于本实验室检验局限所致,未对患儿进行血

表 1 患儿血脂 3 个月前后对比表

血脂	TC/mm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/mm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/mm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/mm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ApoB/g $\cdot \text{L}^{-1}$	NEFA/mm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
参考值	2.83~5.70	0.39~2.30	1.16~1.85	0.20~3.12	0.6~1.1	0.1~0.9
患儿父亲	4.20	1.01	1.38	2.49	0.76	0.72
患儿母亲	4.25	0.76	1.42	2.43	0.76	1.04 $\uparrow$
患儿	14.91	1.83	1.35	6.38 $\uparrow$	1.88 $\uparrow$	0.65

基因	序号	染色体位置	核酸改变 (外显子号)	氨基酸改变 (变体号)	RS号	MAF	ACMG致病等级	先证者 (男)	父 (正常)	母 (正常)
ABCG5	1	chr 2:44 051210	c.1166 (exon9) G>A	p.R389H (p.Arg389His) (NM_022436)	rs1194 80069	0.00016	致病	杂合 54/114	杂合 57/123	野生型 0/73
	2	chr 2:44 052027	c.904+1 (IVS7) G>A	— (NM_022436)	rs75350 2791	0.000016	致病	杂合 30/79	野生型 0/79	杂合 48/95

图 3 ABCG5 基因突变位点图

清植物固醇含量测定。建议患儿限制植物固醇饮食并断奶,维生素 D 滴剂口服补充,3 个月后于当地复查血脂较前明显下降(表 1),治疗有效。患儿全外显基因测序结果如图 3 所示。

2.2 谷固醇血症相关文献复习结果

对文献检索策略检索出的相关文献进行筛选后共纳入 38 例 ABCG5 基因突变的谷固醇血症患儿,对 39 例 ABCG5 基因突变的谷固醇血症患儿临床资料整理结果显示。排除 1 例未知性别,女孩和男孩分别为 27 例及 11 例,男女比例为 1:2.45。年龄从 3 个月到 18 岁不等。其中中国人和日本人占主导地位,共 30 例(76.92%),与文献报道 ABCG5 基因突变主要出现在亚洲人群相一致。临床特征主要表现为黄瘤、高胆固醇血症,其中 27 例(69.23%)有黄瘤表现,28 例(71.79%)出现明显的高胆固醇血症,20 例存在 LDL 升高(51.28%),8 例(20.51%)出现血液学表现,6 例存在家族史(15.38%),3 例(0.08%)有动脉粥样硬化并发症。值得注意的是,1 名 1 岁大的日本女性患儿首次被报道同时存在 ABCG5 及 ABCG8 基因突变。文献统计共出现 27 个突变,其中大部分位于外显子 9。在这些突变中,最常见的是 c.1336c>t(R446),其次是 c.1166g>a(r389h)。结果详见表 2。

3 讨论

谷固醇主要来源于植物油、小麦胚芽、坚果、种子、鳄梨、巧克力和人造黄油等。它们在结构上与胆固醇非常相似。正常情况下,染色体 2p21 上的 ABCG5 和 ABCG8 基因所编码的蛋白 Sterolin-1 和 Sterolin-2 能将植物固醇泵出肠腔或胆汁,同时抑制其在肠道内的吸收,促进胆汁排泄,从而维持体内非胆固醇的固醇类物质平衡,其转运主要是通过

LDL 及 VLDL。当 ABCG5 和 ABCG8 基因发生纯合或杂合突变时体内植物固醇摄取量明显增加,达到正常水平的 50~200 倍,导致谷固醇血症^[1]。存在肝硬化的胆固醇患儿在肝脏移植后,其植物固醇含量可下降至移植前的 1/10 以下。动物实验显示过量谷固醇摄入存在毒性作用,对人体是否具有同样的毒理作用还没有报道^[2]。值得注意的是,婴儿由于胃肠功能发育不完善,胆固醇吸收率明显升高,对母乳喂养的谷固醇血症患儿表现为明显的高胆固醇血症及皮肤黄瘤,而谷固醇可维持在正常范围,当开始添加蔬菜和水果时,患儿体内植物固醇开始升高,胆固醇水平下降^[3]。文献结果显示,2 例母乳喂养的患儿存在明显黄瘤表现。

谷固醇血症具有极端的表型异质性。即使是在基因和环境相同的家庭成员之间也可能存在不同的临床表现,目前表型异质性的机制还不完全清楚。一些纯合子突变患者可以几乎完全无症状,但其他患者却表现出严重的高胆固醇血症进而导致加速动脉粥样硬化及心源性猝死^[4],这加剧了临床诊断的困难性。通过文献复习,发现其主要临床特征包括高胆固醇血症、黄瘤、冠状动脉粥样硬化、血液系统改变(溶血性贫血、巨型血小板减少症)等。

文献复习显示,谷固醇血症患儿实验室检查常表现为血清 TC 明显升高,部分伴随 LDL-C 升高。本例患儿同时存在血清 TC 及 LDL-C 升高,且经严格限制动植物固醇后血脂水平明显降低,治疗有效。由于儿童对胆固醇的吸收率较成人升高,这一表现在

表 2 39 例谷固醇患儿临床表现、实验室检查及 ABCG5 基因突变位点总结

年龄	性别	种族	TC	LDL-C	位置	突变位点	黄瘤	血液学 改变	心血管 疾病	家族 史	参考 文献
16岁	男	日本	-	ND	Exon9	1166G>A(R389H)	+	-	-	-	[8]
2岁	女	中国	↑	↑	Exon6 Exon10	751C>T(Q251a) 1336C>T(R446a)	+	-	-	-	[9]
10岁	女	墨西哥	↑	↑	Exon2 Exon11	144 -1G>A 1523 delC	+	-	-	-	[10]
13岁	女	日本	↑	↑	Exon 9	1256G>A(R419H)	+	-	-	-	[11]
2岁	男	日本	↑	-	Exon10 Exon12	1336C>T(R446a) 1813_1817delCTTTT	+	-	-	-	[12]
5岁	女	日本	↑	ND	Exon 9	1306G>A(R389H)	+	-	-	-	[13]
13个月	女	日本	↑	-	Exon9 Exon 1	1306G>A(R389H) 130C>T(S44A)	+	-	-	-	[12]
18个月	女	日本	↑	-	Exon9 Exon12	1306G>A(R389H) 1813_1817delCTTTT	+	-	-	-	[12]
10个月	女	日本	-	ND	Exon9 Exon12	1306G>A(R389H) 1813_1817delCTTTT	-	-	-	-	[12]
18个月	女	日本	↑	-	Exon 9	1166G>A(R389H) 1256G>A(R419H)	+	-	-	-	[14]
15岁	女	亚裔	ND	ND	Exon 2	229G>T(E77X)	-	+	-	+	[15]
11岁	男	高加索	ND	ND	Intron12 Exon 4	IVS11+3insT 436G>T(E146X)	-	+	-	+	[15]
18岁	女	孟加拉	-	ND	Exon 2	229G>T(E77X)	-	+	-	+	[16]
3岁	女	中国	↑	ND	Exon7 Exon 11	904+1G>A 1528C>A	+	-	-	-	[17]
9岁	女	中国	↑	-	Exon 9	1166G>A(R389H)	+	-	-	-	[18]
7岁	女	中国	↑	-	Exon 6	751C>T(Q251a)	+	-	-	-	[18]
8岁	女	中国	↑	↑	Exon8 Exon9	987C>A(Y329X) 1311C>G(N437K)	+	-	-	-	[19]
18个月	女	中国	↑	↑	Exon9 Exon 10	1166G>A(R389H) 1336C>T(R446a)	+	-	-	-	[19]
3个月	女	中国	↑	↑	Exon9 Exon 10	1166G>A(R389H) 1336C>T(R446a)	-	-	-	-	[19]
23个月	女	中国	↑	↑	Exon 9	1166G>A(R389H)	+	-	-	-	[19]
12岁	女	中国	↑	↑	Exon9 Exon 7	1166G>A(R389H) 850G>A(G269R)	-	-	-	-	[19]
16岁	男	日本	↑	↑	Exon9 Exon 13	1166G>A(R389H) 1949 C>G(Q604E)	+	-	+	-	[20]
13岁	女	日本	↑	↑	Exon 9	1756A>C(R550S) 1256G>A(R419H)	+	-	+	-	[20]
13岁	男	土耳其	-	-	Intron 10	IVS10-1G>T	+	+	-	-	[21]
16个月	女	日本	↑	↑	Exon 9	1166G>A(R389H) 1256G>A(R419H)	+	-	-	-	[22]
14岁	男	土耳其	↑	↑	Exon10	1336C>T(R446a)	ND	-	-	-	[23]
15个月	女	韩国	↑	↑	Exon7 Exon10	904+1G>A(M302Asnfs a82) 1336C>T(R446a)	+	-	-	-	[24]
11个月	女	罗马尼亚	↑	↑	Exon1 Exon10	47C>T(Q16X) 1336C>T(R446a)	+	-	-	-	[25]
1岁	男	中国	↑	↑	Exon9	1166G>A	+	-	-	-	
3岁	女	中国	↑	ND	ND	1336C>T(R446a)	+	-	-	-	[26]
5岁	男	中国	ND	ND	Exon10	1336C>T(R446a)	-	+	-	+	[27]
10岁	女	中国	ND	ND	ND	1336C>T(R446X) 1915delA(I639X)	-	+	-	-	[32]
14岁	男	中国	ND	ND	ND	1118+3A>C 904+1G>A	-	+	-	-	[32]
15岁	女	中国	ND	ND	ND	751G>A(Q251X)	-	+	-	+	[32]
1岁	女	日本	ND	↑	ND	1166G>A(R389H)	+	-	-	-	[28]
10岁	-	中国	↑	↑	Exon 9	1222C>T(R408a)	ND	-	-	-	[29]
7岁	男	中国	↑	↑	Exon 9 Intron 12	1256G>A(R419H) IVS12+1G>A	+	-	-	-	[30]
4岁	男	中国	↑	↑	Exon 9 Intron 12	1256G>A(R419H) IVS12 + 1G>A	+	-	-	-	[31]
10岁	女	伊朗	↑	↑	Exon10	1336C>T(R446a)	+	-	+	+	[5]

注:ND 指未提及;↑ 指高水平;- 指正常水平/阴性;↓ 指低水平;+ 指阳性;a 指无义突变

儿童更加明显。如果不进行血浆植物固醇水平测定,仅依据 TC 和 LDL-C 升高,这种情况可能会误诊为家族性高胆固醇血症,对临床诊治带来极大干扰,严重者可发展为致死性心血管疾病。

黄瘤是谷固醇血症最主要的皮肤表现,常出现在伸肌区域,如跟腱、手肘等,轻微创伤、摩擦可加速这些部位黄瘤的产生,肥胖患儿由于伸肌部位活动减少,可无明显表现。黄瘤本身不具有特异性,任

何疾病所导致的血清胆固醇升高均可导致皮肤黄瘤产生。但一般情况下,黄瘤很少在幼儿期发现,若黄瘤在幼儿期出现,既往多考虑家族性高胆固醇血症可能性大。但对谷固醇血症患儿而言,黄瘤可在早期出现,有些可在 1 岁以前出现。文献复习显示一名 15 个月大纯母乳喂养的谷固醇血症患儿在 3 个月大时就出现黄瘤。本例患儿也存在类似情况。不同于血脂正常的黄瘤患者,谷固醇相关性黄瘤的产生消退与血清谷固醇含量明显相关,当血清谷固醇水平急剧下降,即便仍在较高范围内,部分患儿也可出现黄瘤消退或者完全消退的情况。本例患儿血脂水平下降明显,但黄瘤消退缓慢且部分有增大趋势,考虑可能与治疗时间过短相关,同时可能存在谷固醇水平下降缓慢。在有条件的情况下,尽可能监测血清谷固醇含量以判断治疗效果。

谷固醇血症部分可合并心血管疾病,由于此类患者常伴随黄瘤表现,且黄瘤的产生与早期动脉粥样硬化机制相关,所以黄瘤也是心血管疾病并发症的一个危险因素。谷固醇及 TC 含量升高,均可导致心血管早期病变的产生。体内植物固醇积聚,可影响血清脂蛋白的稳定性,促使固醇类物质向组织内转移,产生炎症反应,介导过早的动脉粥样硬化。冠状动脉斑块破裂形成的血栓产生心源性猝死的病因,其中斑块的位置及稳定性相较于体积及硬化严重程度而言影响更大。同时谷固醇血症患儿可仅表现为心血管病变,即便是血脂正常的谷固醇患儿也可合并心血管病变。

部分谷固醇血症无黄瘤表现,仅表现为血液系统改变如溶血性贫血、血小板减少症,常易被误诊为特发性血小板减少症,甚至行脾切除术。这可能是由于谷固醇血症患儿体内谷固醇含量急剧升高,谷固醇进入红细胞及血小板,影响其形态及功能,进而介导血液系统病变。通常此类患儿给予激素及免疫球蛋白治疗后疗效欠佳。同时临床疾病的严重程度在一定程度上也与膳食植物固醇摄入量相关。一名来自伊朗的 10 岁女孩在伊朗几乎不吃蔬菜,搬到欧洲后开始大量摄入蔬菜和橄榄油,很短时间内便出现黄瘤和高胆固醇血症,最终被诊断为谷固醇血症^[5]。

谷固醇血症的治疗旨在降低血浆植物固醇和胆固醇浓度,并预防或减少黄瘤和动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。治疗的主要方法是限制胆固醇

和植物固醇的饮食及药物治疗。尽量避免食用富含植物固醇的食物如植物油、小麦胚芽、坚果、种子、鳄梨等。抛光的大米应该代替全谷物。贝类和海藻含有大量藻类植物固醇,这些植物固醇也被过度吸收,因此也应避免。然而,由于植物固醇几乎存在于每种植物性食品中,因此不能避免植物固醇的摄入。低植物固醇饮食仅能使血浆植物固醇水平降低约 30%^[6]。药物治疗包括固醇吸收抑制剂如依泽替米贝或胆汁酸螯合剂如消胆胺。值得注意的是,谷固醇血症患者通常对他汀类药物无反应。胆汁酸螯合剂可通过减少胆汁酸的吸收及扰乱肠肝循环使血浆胆固醇浓度明显降低及黄瘤消退。然而严重的胃肠道副反应常限制了该药的使用。依泽替米贝通过抑制胆固醇及植物固醇的吸收,从而极大程度地降低血浆植物固醇水平,减轻心血管并发症的发生,是目前谷固醇血症治疗的一线用药^[7]。对于 10 岁以下儿童通常不建议采取药物治疗,但是对于 TC 水平明显升高的患儿也应尽早开始治疗以避免严重心血管并发症。

谷固醇血症作为一类可预防与干预的疾病,及时诊治非常重要。由于谷固醇血症存在极大的临床异质性,在通过饮食调整或胆固醇吸收抑制剂治疗有效的高胆固醇血症患者,对他汀类药物反应较差的高胆固醇血症患者,黄瘤、高 TC 和低 LDL、不明原因的血液及心血管疾病患者中,鉴别诊断应考虑谷固醇血症。由于本病的诊断主要依据血浆植物固醇水平明显增加及精确基因分析,受实验条件限制及大部分临床医生对此类罕见病不熟悉等因素影响,本病存在较多误诊、漏诊及确诊延迟,未确诊的患者在相当长的一段时间内可能面临不适当治疗的高风险。提高临床医师对谷固醇血症的认识和重视,对提高该病的诊疗和防治非常必要。

参 考 文 献

- [1] Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia[J]. J Pediatr, 2015, 166(1):125-131.
- [2] Solca C, Tint GS, Patel SB. Dietary xenosterols lead to infertility and loss of abdominal adipose tissue in sterolin-deficient mice[J]. J Lipid Res, 2013, 54(2):397-409.
- [3] Rios J, Stein E, Shendure J, et al. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia

- [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(22):4313–4318.
- [4] Eun-Gyong Y. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 21(1):7–14.
- [5] Mannucci L, Guardamagna O, Bertucci P, et al. Beta-sitosterolemia: a new nonsense mutation in the *ABCG5* gene[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37:997–1000.
- [6] Izar MC, Tegani DM, Kamas SH, et al. Phytosterols and phytosterolemia: gene-diet interactions[J]. Genes Nutr, 2011, 6(1):17–26.
- [7] Kavey REW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients[J]. J Cardiovasc Nurs, 2007, 22(3):218–253.
- [8] Nagahiko S, Hayato T, Hiroshi M, et al. Lipoprotein apheresis for sitosterolemia[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(12):896–899.
- [9] Buonomo PS, Iughetti L, Pisciotta L, et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2017, 262:71–77.
- [10] Colima-Fausto AG, González-García JR, Le WL, et al. Two novel mutations in the *ABCG5* gene, c.144 –1G>A and c.1523 delC, in a Mexican family with sitosterolemia[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10:204–208.
- [11] Hayato T, Masa-Aki K, Hirofumi O, et al. A rare coincidence of sitosterolemia and familial mediterranean fever identified by whole exome sequencing[J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(7):884–890.
- [12] Tada H, Kawashiri MA, Takata M, et al. Infantile cases of sitosterolemia with novel mutations in the *ABCG5* gene: extreme hypercholesterolemia is exacerbated by breastfeeding[J]. JIMD Rep, 2015, 21:115–122.
- [13] Yagasaki H, Nakane T, Toda T, et al. Carotid intima media thickness in a girl with sitosterolemia carrying a homozygous mutation in the *ABCG5* gene[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(9):1007–1011.
- [14] Sahoko O, Junko M, Aki S, et al. A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in *ABCG5*: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2017, 26(1):17–23.
- [15] Bastida JM, Benito R, Janusz K, et al. Two novel variants of the *ABCG5* gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematological abnormalities of sitosterolemia[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(9):1859–1866.
- [16] Mushtaq T, Wales JK, Wright NP. Adrenal insufficiency in phytosterolemia[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(S1):61–65.
- [17] Su X, Shao Y, Lin Y, et al. Clinical features, molecular characteristics, and treatments of a Chinese girl with sitosterolemia: a case report and literature review[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(2):246–250.
- [18] Huang D, Zhou Q, Chao YQ, et al. Clinical features and genetic analysis of childhood sitosterolemia: two case reports and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15):e15013.
- [19] Niu DM, Chong KW, Hsu JH, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children[J]. J Inher Metab Dis, 2010, 33(4):437–443.
- [20] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, et al. Current therapy for patients with sitosterolemia—effect of ezetimibe on plant sterol metabolism[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(9):891–900.
- [21] Kaya Z, Niu DM, Yorulmaz A, et al. A novel mutation of *ABCG5* gene in a Turkish boy with phytosterolemia presenting with macrothrombocytopenia and stomatocytosis[J]. Pediatric Blood Cancer, 2014, 61(8):1457–1459.
- [22] Yamamoto T, Matsuda J, Dateki S, et al. Numerous intertriginous xanthomas in infant: a diagnostic clue for sitosterolemia[J]. J Dermatol, 2016, 43(11):1340–1344.
- [23] Li Y, Salfelder A, Schwab KO, et al. Against all odds: blended phenotypes of three single-gene defects[J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(9):1274–1279.
- [24] Park JH, Chung IH, Kim DH, et al. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5):1512–1518.
- [25] Rios J, Stein E, Shendure J, et al. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(22):4313–4318.
- [26] 李亚丽, 孙艳美, 张宁. 植物固醇血症 *ABCG5* 基因突变 1 例[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(2):177–179.
- [27] 余丹, 郑首燕, 廖伟. 溶血性贫血患儿 *ABCG5* 基因突变致谷固醇血症 1 例报道[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(2):317–319.
- [28] Hayato T, Akihiro N, Masakazu Y, et al. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in *ABCG5* and *ABCG8* genes[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12:1164–1168.
- [29] Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia[J]. J Pediatr, 2015, 166(1):125–131.
- [30] Lam C, Cheng A, Tong S, et al. Novel donor splice site mutation of *ABCG5* gene in sitosterolemia[J]. Mol Genet Metab, 2002, 75(2):178–180.
- [31] Cheng WF, Yuen YP, Chow CB, et al. Sitosterolemia and xanthomatosis in a child[J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(3):206–209.
- [32] Zheng J, Ma J, Wu RH, et al. Unusual presentations of sitosterolemia limited to hematological abnormalities: a report of four cases presenting with stomatocytic anemia and thrombocytopenia with macrothrombocytes[J]. Am J Hematol, 2019, 94(5):E124–E127.

(责任编辑:张辉洁)