

眼睑黄色瘤与高胆固醇血症中遗传因素的相关性研究

王璟¹, 黄春梅¹, 唐浩英¹, 戴东霞¹, 刘永初², 陈玉梅²

引用:王璟,黄春梅,唐浩英,等. 眼睑黄色瘤与高胆固醇血症中遗传因素的相关性研究. 国际眼科杂志 2023;23(4):689-693

基金项目: 佛山市自筹经费类科技计划项目 (No. 1920001001244)

作者单位:¹(528100)中国广东省佛山市三水区人民医院眼科;

²(518109)中国广东省深圳市,深圳安吉康尔医学检验实验室

作者简介:王璟,毕业于湖北科技学院,医学硕士,副主任医师,研究方向:眼整形、眼表疾病、白内障。

通讯作者:唐浩英,毕业于湘雅医学院,医学硕士,主任医师,主任,研究方向:眼整形、眼表疾病、白内障. thycxb@aliyun.com

收稿日期:2022-05-05 修回日期:2023-03-16

摘要

目的:探讨眼睑黄色瘤(XP)与高胆固醇血症中遗传因素的相关性,为揭示其发病机制提供依据。

方法:选取2019-11/2021-01在佛山市三水区人民医院眼科就诊的XP患者29例,抽取外周静脉血,通过二代测序(NGS)技术检测患者的基因突变情况,同时分析患者的血脂情况。

结果:纳入的XP患者中有21例检出基因突变,其中13例为高胆固醇血症患者,8例为正常胆固醇患者,发生突变的基因包括 *STAP1*、*APOB*、*LDLRAP1*、*LDLR*、*PCSK9* 和 *APOE*,基因突变类型包括3-UTR变异、框内缺失、错义变异、5-UTR变异、同义突变、内含子突变、可变剪接体变异、非编码转录外显子突变和非编码转录突变。

结论:高胆固醇血症的遗传因素与XP疾病之间有一定的相关性。

关键词:眼睑黄色瘤;血脂异常;遗传因素;发病机制;高通量测序

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.31

Study on the correlation between xanthelasma palpebrarum and the genetic factor of hypercholesterolemia

Jing Wang¹, Chun-Mei Huang¹, Hao-Ying Tang¹, Dong-Xia Dai¹, Yong-Chu Liu², Yu-Mei Chen²

Foundation item: Self-funded Science and Technology Plan Project of Foshan (No.1920001001244)

¹Department of Ophthalmology, Foshan Sanshui District People's Hospital, Foshan 528100, Guangdong Province, China; ²Aegicare (Shenzhen) Technology Co., Ltd., Shenzhen 518109, China

Correspondence to: Hao - Ying Tang. Department of Ophthalmology, Foshan Sanshui District People's Hospital, Foshan 528100, Guangdong Province, China. thycxb@aliyun.com

Received:2022-05-05 Accepted:2023-03-16

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between xanthelasma palpebrarum (XP) and the genetic factor of hypercholesterolemia and provide a basis for the elucidation of the pathogenesis of xanthelasma palpebrarum.

• **METHODS:** A total of 29 patients with XP who treated in the ophthalmology department of Foshan Sanshui District People's Hospital from November 2019 to January 2021 were selected. Peripheral blood was drawn, and the Next Generation Sequencing (NGS) technology was used to detect the genetic mutations of patients, while blood lipids of XP patients were analyzed.

• **RESULTS:** Gene mutations were detected in 21 patients with XP, among which 13 cases had hypercholesterolemia and 8 cases had normal cholesterol levels. Genes including *STAP1*, *APOB*, *LDLRAP1*, *LDLR*, *PCSK9* and *APOE* mutated, and the types of gene mutation included 3-UTR mutation, in-frame deletion, missense mutation, 5-UTR mutation, synonymous mutation, intronic mutation, alternative splice variant, non coding transcript exon variant, and non coding transcript variant.

• **CONCLUSION:** There is a correlation between genetic factors of hypercholesterolemia and XP.

• **KEYWORDS:** xanthelasma palpebrarum; dyslipidemia; genetic factor; pathogenesis; high-throughput sequencing

Citation: Wang J, Huang CM, Tang HY, et al. Study on the correlation between xanthelasma palpebrarum and the genetic factor of hypercholesterolemia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(4):689-693

0 引言

眼睑黄色瘤(xanthelasma palpebrarum, XP)是一种常见的脂质代谢障碍疾病,好发于中老年女性^[1]。其特征是眼睑有扁平或轻度隆起柔软的淡黄色斑块,多发生在眼睑内侧,常见于上眼睑,多为双侧发生。XP是一种良性皮下病变,会严重影响美观。已有研究表明XP疾病与高心踝血管指数独立相关,提示XP可能是动脉粥样硬化阶段早期发现冠状动脉病变的表现之一^[2]。目前XP的治疗主要包括手术治疗,肝素钠、平阳霉素、藻酸双酯钠等局部药物注射治疗,激光、高频离子和液氮冷冻技术等物理疗法^[3]。传统观点认为XP与血脂异常密切相关^[4-5]。最近研究显示,XP的发病可能还与遗传因素有关^[6]。本研究通过二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)技术检测XP患者基因突变情况,探讨高胆固醇血症中的遗传因素

是否与XP相关,进一步预测冠心病的发病情况,尽早预防和干预,从而提高患者的生存质量。XP一般是由内分泌失调引起的眼部良性肿瘤,主要因素包括自身因素和诱发因素。如自身不规律的作息和过度劳累导致内分泌失调,含脂质的组织细胞在眼部周围皮肤内形成,从而隆起的黄色状物。据报道,70%~95%的家族性高胆固醇血症是由3个基因(*APOB*、*LDLR*、*PCSK9*)之一的杂合致病突变引起的,而高胆固醇水平会加重黄色瘤的恶化^[7]。XP在基因层面的研究还较少,目前李永蓉等^[6]研究发现,XP患者的巨噬细胞清道夫受体1(*MSR1*)外显子区域S2-SNP1、S5-SNP2和S5-SNP4发生纯合突变,且这些患者均伴有甘油三酯或总胆固醇增高,认为XP与*MSR1*基因单核苷酸多态性具有相关性。然而,目前很少有证据直接表明XP的发病机制与遗传因素具有直接相关性。本研究通过NGS技术探讨高胆固醇血症中的遗传因素是否与XP相关。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2019-11/2021-01在佛山市三水区人民医院眼科就诊的XP患者29例。根据患者的血脂水平分为高胆固醇血症组(15例,总胆固醇水平>5.2mmol/L)和胆固醇正常组(14例,总胆固醇水平<5.2mmol/L)。纳入标准:(1)确诊的XP患者;(2)血脂四项的指标参考内科学^[8],总胆固醇参考值0~5.2mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇参考值0~3.4mmol/L,甘油三酯参考值0~2.3mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(参考值≥0.9mmol/L),其中伴高胆固醇血症的XP患者总胆固醇水平>5.2mmol/L。排除伴其他脂代谢异常疾病的患者。本研究通过佛山市三水区人民医院伦理委员会审批(伦理审批号:201902),所有受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

用EDTA抗凝管收集患者静脉血2mL。从样本中提取基因组DNA,采用全外显子高通量测序技术通过靶向探针捕获和高通量二代测序对人类近2万个基因的外显子及其上下游约20bp区域进行测序,得出数据后进行基因序列的生物信息学分析,找出致病基因并判断其突变性质。获得原始测序序列(fastq文件)后,首先使用BWA将reads比对到人参考基因组(GRCH37/hg19)上,并使用SAMtools进行reads信息统计及排序。使用Picard对比对结果进行去重处理,再使用GATK标准变异检测流程检测SNP、indel。利用国际千人基因组计划(1000 Genome Project)、基因组聚合数据库(Genome Aggregation Database)、外显子组整合数据库(Exome Aggregation Consortium)等注释变异在人群当中的频率,利用在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、人类基因突变数据库(Human Gene Mutation

Database, HGMD)、与疾病相关的人类基因组变异数据库(ClinVar)等进行疾病注释,利用PolyPhen-2、SIFT、MutationTaster等软件进行蛋白功能损伤预测分析。根据美国遗传学与基因组学学会指南(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)对突变进行致病性综合性评估。

统计学分析:采用GraphPad_Prism 8软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,两组间比较采用独立样本*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究纳入XP患者29例48眼,其父母均非近亲婚配,均否认家族成员有遗传病病史。年龄33~79岁,其中33~40岁2例;41~50岁8例;51~60岁13例;61~70岁4例;71~80岁2例。女22例36眼,其中双眼患病14例,单眼患病8例;男7例12眼,其中双眼患病5例,单眼患病2例。黄色瘤位于双侧上睑内眦处者19例38眼,位于双侧上、下睑内眦处者3例6眼,位于右眼上睑内眦处者6例6眼,位于左眼上睑内眦处者3例3眼。首次就诊患者26例,外院激光手术后复发者3例。黄色瘤范围最小为3mm×5mm,最大为50mm×10mm,病程20~144mo。

本研究纳入的XP患者中,15例(52%)表现为高胆固醇血症(高胆固醇血症组),其中男4例,女11例,平均年龄56.93±2.355岁;14例(48%)表现为胆固醇正常(胆固醇正常组),其中男3例,女11例,平均年龄52.42±3.155岁。病例3其母亲血脂异常,病例28其妹妹有XP病史。高胆固醇血症组患者总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显高于胆固醇正常组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),而两组患者甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 基因检测结果

纳入的XP患者29例中有21例检出基因突变,基因组DNA全外显子测序结果见表2。15例高胆固醇血症XP患者中有13例检出基因突变,包括杂合变异和纯合变异,发生变异的基因包括*APOB*、*STAP1*、*LDLR*、*PCSK9*、*LDLRAP1*和*APOE*,突变类型主要包括框内缺失、错义变异、5-UTR变异、同义突变、内含子突变、可变剪接体变异、非编码转录外显子突变和非编码转录突变。根据ACMG遗传变异分类标准,13例检出基因突变的高胆固醇血症XP患者中,6例符合意义不明确的证据(PM2、BP4、BP6、PP3、PP5和BS1),4例患者符合可能良性证据(BS1、BP7和BP6),1例符合良性证据(BA1和BS1),2例符合良性(BA1和BS1)和意义不明确的证据(BP6、PP5和BS1)。

表1 两组患者的血脂四项差异分析

| 分组 | 例数 | 总胆固醇 | 低密度脂蛋白胆固醇 | 甘油三酯 | 高密度脂蛋白胆固醇 |
|----------|----|--------------|--------------|-------------|--------------|
| 高胆固醇血症组 | 15 | 6.063±0.9676 | 4.246±0.9356 | 2.001±1.026 | 1.175±0.1788 |
| 胆固醇正常组 | 14 | 4.369±1.0950 | 2.896±0.5856 | 1.473±1.010 | 1.237±0.3992 |
| <i>t</i> | | 4.423 | 4.574 | 1.397 | 0.532 |
| <i>P</i> | | 0.0001 | 0.0001 | 0.1739 | 0.5995 |

($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

表 2 纳入 XP 患者的基因突变情况

| 分组 | 样本序号 | 遗传方式 | 基因名称 | 突变碱基(氨基酸改变) | rs 号 | 突变类型 | 评级 | 评级依据 |
|-------------------|------|------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|--------|-------------|
| 高胆固醇血症组 (n=15) | 1 | 杂合 | <i>APOB</i> | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | 2 | 杂合 | <i>STAP1</i> | c.464G>T(p.Ser155Ile) | rs793888522 | 错义变异 | 意义不明确的 | PM2,BP4 |
| | 3 | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.-63T>A | rs1038988825 | 5-UTR 变异 | 意义不明确的 | PM2 |
| | 4 | 杂合 | <i>APOB</i> | c.3471T>C(p.Tyr1157=) | rs201128198 | 同义突变 | 可能良性 | BS1,BP7 |
| | 5 | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.818-15C>G c.314-15C>G c.695-15C>G c.437-15C>G | rs79433354 | 内含子突变 | 意义不明确的 | BP6 |
| | 6 | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.314-1805C>T c.558C>T(p.Asp186=) c.681C>T(p.Asp227=) c.314-978C>T | rs121908028 | 内含子突变, 同义突变 | 可能良性 | BP6,BP7 |
| | 7 | 杂合 | <i>APOB</i> | c.8877G>A(p.Leu2959=) | rs765899256 | 同义突变 | 可能良性 | BS1,BP6,BP7 |
| | 8 | 杂合 | <i>PCSK9</i> | n.184C>T c.525C>T(p.Asp175=) | rs148612296 | 可变剪接体 变异 & 非编码 转录外显子突 变,可变剪接 体变异 & 同义 突变 | 可能良性 | BP6,BP7 |
| | 9 | 杂合 | <i>LDLRAP1</i> | c.653C>T(p.Thr218Ile) | rs114583297 | 错义变异 | 可能良性 | PP5,BS1,BP4 |
| | 10 | 杂合 | <i>APOB</i> | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | | 杂合 | <i>PCSK9</i> | n.1288+10T>C c.1681+10T>C | rs181296942 | 内含子突变, 内含子突 变 & 非编码转 录突变 | 意义不明确的 | BP6 |
| | 11 | 杂合 | <i>APOE</i> | c.270G>C(p.Gln90His) c.192G>C(p.Gln64His) | rs370594287 | 错义变异 | 意义不明确的 | PP5 |
| | | 纯合 | <i>APOB</i> | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs766376456 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | | 杂合 | <i>APOB</i> | c.889C>T(p.Arg297Cys) | rs766376456 | 错义变异 | 意义不明确的 | PP3,PP5 |
| | | 杂合 | <i>PCSK9</i> | c.1354+67C>T n.961+119C>T | rs147874240 | 内含子突变, 内含子突 变 & 非编码 转录突变 | 意义不明确的 | |
| | 12 | 杂合 | <i>APOB</i> | c.693+20T>G | rs766834454 | 内含子突变 | 意义不明确的 | |
| | | 杂合 | <i>APOB</i> | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.938-82G>C c.1061-82G>C c.680-82G>C c.557-82G>C | rs41301947 | 内含子突变 | 意义不明确的 | BS1 |
| | | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.680-8T>C c.1061-8T>C c.557-8T>C c.938-8T>C c.1061-8T>C | rs72658861 | 可变剪接体 变异 & 内含 子突变 | 意义不明确的 | PP5,BS1 |
| | | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.1583-81C>T c.1706-81C>T c.1706-81C>T c.1202-81C>T c.1325-81C>T | rs41307025 | 内含子突变 | 意义不明确的 | BS1 |
| | 13 | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.886G>A(p.Glu296Lys) c.628G>A(p.Glu210Lys) c.505G>A(p.Glu169Lys) c.1009G>A(p.Glu337Lys) | rs539080792 | 错义变异 | 意义不明确的 | PP3,PP5 |
| | | 杂合 | <i>LDLR</i> | c.680-120G>C c.938-120G>C c.557-120G>C c.1061-120G>C | rs112112939 | 内含子突变 | 意义不明确的 | |

续表2 纳入 XP 患者的基因突变情况

| 分组 | 样本序号 | 遗传方式 | 基因名称 | 突变碱基(氨基酸改变) | rs号 | 突变类型 | 评级 | 评级依据 |
|------------------|------|------|---------|------------------------------|-------------|----------|--------|---------|
| 胆固醇正常组 (n=14) | 16 | 杂合 | STAP1 | c.730-53C>A | rs377423840 | 内含子突变 | 意义不明确的 | BS1 |
| | | 杂合 | APOB | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | 17 | 杂合 | APOB | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | 18 | 杂合 | APOB | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | 19 | 杂合 | APOB | c.35_43del(p.Leu12_Leu14del) | rs17240441 | 框内缺失 | 良性 | BA1,BS1 |
| | 20 | 杂合 | APOB | c.64_66del(p.Leu22del) | rs745520533 | 框内缺失 | 意义不明确的 | BS1 |
| | 21 | 杂合 | LDLRAP1 | c.*26C>T | rs538161464 | 3-UTR 变异 | 意义不明确的 | |
| | 22 | 杂合 | APOB | c.12581T>C(p.Ile4194Thr) | rs570782024 | 错义变异 | 意义不明确的 | PP3,PP5 |
| | 23 | 杂合 | APOB | c.8891A>G(p.Asn2964Ser) | rs776710122 | 错义变异 | 意义不明确的 | BP4 |
| | | 杂合 | STAP1 | c.363+40dup | rs751401553 | 内含子突变 | 意义不明确的 | BS1 |

14例胆固醇正常XP患者中有8例检出基因突变,主要发生杂合变异,其中1例患者同时发生了STAP1基因内含子突变和APOB基因框内缺失,4例患者APOB基因发生框内缺失,1例患者LDLRAP1基因发生3-UTR变异,1例患者APOB基因发生错义变异,1例患者APOB基因发生错义变异和STAP1基因内含子变异。根据ACMG遗传变异分类标准,8例检出基因突变的胆固醇正常XP患者中,3例符合良性证据(BA1和BS1),4例符合意义不明确的证据(BS1、PP3、PP5和BP4),1例符合良性(BA1和BS1)和意义不明确的证据(BS1)。

3 讨论

NGS技术又称高通量测序,临床上常用于检测遗传性疾病和肿瘤基因突变,该技术在商业上的应用仅约10a,但测序技术的迅速发展使其在医学领域的疾病诊断、风险预测等应用更加广泛^[9]。目前,NGS测序技术在XP疾病中的研究还比较缺乏,还没有确切的证据证明XP的发病机制与遗传因素有直接关系。本研究通过NGS测序技术探讨了高胆固醇血症XP患者和胆固醇正常XP患者的基因突变情况,结果发现XP的发病与遗传因素具有相关性。

眼部疾病多种多样,其发病机制也与多种因素相关^[10-12]。XP是一种脂质代谢异常的良性病变,是一种以胆固醇为主的脂质沉积物,由浅层网状真皮内含脂质细胞质空泡的单核和多核泡沫细胞的血管周围浸润所致^[13],因表现为无痛斑块,常被忽视。然而,最近研究发现,XP常与心血管疾病和冠状动脉硬化疾病有关。本研究中,52%XP患者出现血脂异常情况,与以往研究^[14]结果基本一致。已有文献报道,XP与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的增加有关,且50%以上的患者同时出现总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高^[15]。本研究通过检测血脂四项检测并进行差异分析,结果显示,高胆固醇血症组患者总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显高于胆固醇正常组,且差异具有统计学意义,而两组患者之间甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇水平无显著差异。

本研究通过NGS技术发现XP患者发生变异的基因包括APOB、STAP1、LDLR、PCSK9、LDLRAP1、APOE。已有研究报道,APOB、LDLR、PCSK9基因主要是常染色体显性遗传性的家族性高胆固醇血症的致病基因,其中编码LDL受体(LDLR)的基因缺陷会导致其清除低密度脂蛋白的能

力下降,最具致病性^[7]。APOE和LDLRAP1基因被定义为“LDL改变基因”,与常染色体隐性高胆固醇血症相关^[16]。LDLRAP1编码一种肝细胞凝集素介导的低密度脂蛋白受体体内化所需的蛋白,LDLRAP1基因的错义变异可以在氨基酸残基水平引起细微的结构改变,但不会造成蛋白质结构的重大变化^[17-18],而LDLRAP1基因突变会导致常染色体隐性高胆固醇血症^[19]。本研究中高胆固醇血症XP患者STAP1基因发生了错义变异,该基因编码信号转导适应体家族成员1。Blanco-Vaca等^[20]研究发现,STAP1基因杂合错义变体rs199787258(c.526C>T;p.Pro176Ser)与家族性高胆固醇血症有关,进一步通过生物信息学分析和结构预测发现p.Pro176Ser是所有与家族性高胆固醇血症相关的STAP1错义变体中最具破坏性的。在另一项家族性高胆固醇血症的研究中发现STAP1的变体p.Glu97Asp,且与未受影响的亲属相比,STAP1携带者的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高^[21]。

综上所述,本研究通过NGS技术检测高胆固醇血症和胆固醇正常XP患者的基因变异情况,发现6个基因发生了变异,其中APOB、STAP1和LDLRAP1基因在两组患者中均发生了变异。根据已有文献报道,本研究检测到发生变异的6个基因均与家族性高胆固醇血症有直接关系。基于本研究结果和已有文献报道^[22-23],分析认为XP的发病机制与遗传因素有一定的相关性,观察XP的发病情况可为早期诊断及预防冠心病的发生提供重要线索。

参考文献

- Nair PA, Patel CR, Ganjiwale JD, et al. Xanthelasma palpebrarum with Arcus cornea: a clinical and biochemical study. *Indian J Dermatol* 2016; 61(3): 295-300
- 贾昊, 屈欣怡, 刘云鹏, 等. 睑黄瘤与动脉粥样硬化性心血管病关系研究进展. *中国循证心血管医学杂志* 2018; 10(2): 252-253
- 魏楠, 孙丰源. 眼睑黄色瘤的治疗进展. *中国医药指南* 2012; 10(35): 440-442
- Chang HC, Sung CW, Lin MH. Serum lipids and risk of atherosclerosis in xanthelasma palpebrarum: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(3): 596-605
- Kavoussi H, Ebrahimi A, Rezaei M, et al. Serum lipid profile and clinical characteristics of patients with xanthelasma palpebrarum. *An Bras Dermatol* 2016; 91(4): 468-471
- 李永蓉, 王志敏, 王慧, 等. 眼睑黄色瘤巨噬细胞清道夫受体1单核苷酸多态性研究. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1986-1988

7 Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, *et al.* GeneReviews®. Seattle (WA):University of Washington 1993-2023

8 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学(第九版). 北京: 人民卫生出版社 2018; 7

9 McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next - generation sequencing technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9(11): a036798

10 陈佳静, 李超鹏, 王其龙, 等. Hedgehog 及 WNT 信号通路在眼睑基底细胞癌中的研究进展. *国际眼科杂志* 2022; 22(11): 1822-1826

11 周金蕙, 王宁, 母强元, 等. 成纤维活化蛋白在眼睑基底细胞癌相关成纤维细胞中的表达研究. *国际眼科杂志* 2021; 21(8): 1345-1350

12 周维, 程娟. 睑板腺功能障碍型干眼研究进展. *国际眼科杂志* 2020; 20(3): 492-495

13 Nair PA, Singhal R. Xanthelasma palpebrarum - a brief review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 11: 1-5

14 Wang KY, Hsu KC, Liu WC, *et al.* Relationship between xanthelasma palpebrarum and hyperlipidemia. *Ann Plast Surg* 2018; 80(2S Suppl 1): S84-S86

15 Platsidaki E, Kouris A, Agiasofitou E, *et al.* Periorbital hyperpigmentation in patients with xanthelasma palpebrarum: an interesting observation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9(4): 52-54

16 Nagahara K, Nishibukuro T, Ogiwara Y, *et al.* Genetic analysis of

Japanese children clinically diagnosed with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(5): 667-677

17 Shaik NA, Al-Qahtani F, Nasser K, *et al.* Molecular insights into the coding region mutations of low - density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) linked to familial hypercholesterolemia. *J Gene Med* 2020; 22(6): e3176

18 Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4(4): 214-225

19 Nikasa P, Rabbani B, Hejazi MS, *et al.* A case of autosomal recessive hypercholesterolemia with a novel mutation in the LDLRAP1 gene. *Clin Pediatr Endocrinol* 2021; 30(4): 201-204

20 Blanco-Vaca F, Martín-Campos JM, Pérez A, *et al.* A rare STAP1 mutation incompletely associated with familial hypercholesterolemia. *Clin Chimica Acta* 2018; 487: 270-274

21 Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, *et al.* Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115(6): 552-555

22 Wang ZM, Wang H, Ji FT, *et al.* Clinical and serum lipid profiles and LDLR genetic analysis of xanthelasma palpebrarum with nonfamilial hypercholesterolemia. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(11): 3096-3099

23 马腾, 李晓, 刘建焯, 等. 眼睑黄色瘤与冠心病相关性的调查研究. *心血管病防治知识* 2022; 12(8): 13-15