

家族性高胆固醇血症临床诊治的新进展

关 啸¹, 王春梅³, 王绿娅²

(1. 南华大学, 湖南省衡阳市 421001; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所动脉硬化室, 北京市 100029; 3. 首都医科大学附属北京安贞医院急诊科, 北京市 100029)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 低密度脂蛋白; 冠心病

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体显性遗传性疾病,其常见特征主要是血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,皮肤/肌腱黄瘤和早发冠心病(CAD)。FH患者CAD风险极高,因此早期做出正确的诊断并同时给予适当的治疗控制LDLC水平是至关重要的。根据欧洲最新调查研究显示按照1/200~1/500的FH杂合患病率计算,全世界FH杂合患者总数约达1400万~3400万。然而大多数国家包括我国在内的FH诊断率仅不足1%,因此对于有较高CAD风险的FH患者的早期诊断和治疗已成为全世界亟待解决的问题。本文将根据国际最新FH患者诊治指南进行相关综述,为我国FH患者制定相应的管理指南提供相应依据。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The New Progress of Clinical Diagnosis and Treatment for Familial Hypercholesterolaemia and Dyslipidaemias

GUAN Xiao¹, WANG Chun -Mei³, and WANG Lv-Ya²

(1. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Affiliated Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Familial Hypercholesterolemia; Low Density Lipoprotein; Coronary Artery Disease

[ABSTRACT] Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant monogenic disease characterized by elevated total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in plasma, skin and tendon xanthomata, premature cardiovascular disease (CAD). Because of the high risk of CAD in FH patients, an early and correct diagnosis and appropriate treatment for controlling LDL-C levels is crucial. According to the latest research in Europe displaying the prevalence of 1/200~1/500, it is preliminarily estimated that there are 14~34 million heterozygous FH in the world. However, <1% are diagnosed in most countries including our country. Therefore, the early diagnosis and treatment of FH patients with higher risk of CAD have become a serious problem worldwide. This article will review the associated FH patients according to the latest international treatment guidelines, provide a basis for appropriate guidelines of our management of FH patients.

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是由低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因突变导致的遗传疾病,且为常染色体显性遗传疾病。FH患者由于血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)过高,能够引起早发冠心病(coronary artery disease, CAD),同时FH患者比没有遗传背景的高脂蛋白血症患者动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的进展速度快且伴随着严重的其他器官疾病,因此及时早期诊断和治

疗是必要的。目前认为FH杂合子患病率约为1/500,纯合子约为1/1000000,然而在欧洲北部最新研究认为FH杂合子患病率为1/200^[1]。但是在许多国家FH患者的漏诊和治疗不足的范围是未知的,且大多数国家中FH诊断率不足1%,我国也在其中^[2]。目前,FH已成为全球性健康问题,世界各国极为重视,且相应作出诊治指南来规范管理FH患者,然而我国仍没有明确的关于FH患者的诊治指南来指导其诊断及治疗。FH诊断率低,治疗

[收稿日期] 2014-02-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81170810,81271923);北京市自然科学基金(7112022)

[作者简介] 关啸,硕士研究生,主要研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化,E-mail为gx8774@126.com。通讯作者王绿娅,联系电话为010-64456436,E-mail为wangluya@126.com。

不充分,这些都大大增加了 CAD 的风险。

1 FH 的临床特征

FH 是一种严重的常染色体显性单基因遗传性疾病,其主要临床特点为:血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平极度升高,皮肤和肌腱黄色瘤 CAD。胆固醇可沉积在全身动脉造成 As^[3,4]。FH 是常见且严重的代谢性疾病,在 FH 患者中,自其出生一直伴随 LDLC 水平升高,肌腱黄瘤可能在其 10 岁前较早出现,50% 的人在 30 岁前被发现^[5]。冠状动脉硬化也在较早的年龄, FH 患者 CAD 的风险非常高^[6]。迄今为止,没有大规模的调查数据报道在 FH 患者中 CAD 发生风险和他汀治疗率。哥本哈根普通人群的研究发现在 FH 确诊或疑似的患者中 CAD 的风险为 33%,仅有 48% 的 FH 患者接受他汀治疗。类似 FH 患者研究中发现未接受他汀治疗的 FH 确诊或疑似患者的 CAD 风险增加了 13 倍。

杂合型 FH 患者总胆固醇(total cholesterol, TC)水平可达到正常人的 2 倍以上,纯合型 FH 患者 TC 水平可达到 4 倍以上^[7]。皮肤和肌腱黄瘤是 FH 临床诊断的重要标志,纯合型 FH 患者比杂合型出现的更早更明显,多出现在臀部、肘关节、膝关节及手部。但是眼睑的黄瘤不具有特征意义,因为在很多非 FH 单纯血脂增高的患者中也可发现。角膜弓是 FH 患者的另一个特征,约 30% FH 患者有角膜弓。

最新欧洲动脉粥样硬化学会(European Atherosclerosis Society, EAS)共识研究提出“累积 LDLC 负担”一概念,此概念提示早期治疗的重要性。此概念提出对于非 FH 成年人,55 岁累积 LDLC 负担为 160 mmol,这个负担足够促使发展成 CAD^[8,9]。而对于未经治疗的杂合型 FH 患者,累积 LDLC 负担可能 35 岁时就已经达到,对于 18 岁开始治疗的杂合型 FH 患者 48 岁达到累积 LDLC 负担,而对于 10 岁就开始接受治疗的患者累积 LDLC 负担延迟到 53 岁。纯合型 FH 患者最为严重,未经治疗的患者将在 12.5 岁达到此水平。因此,对于 FH 患者早期诊断早期治疗至关重要。

2 FH 的临床诊断和基因诊断

2.1 临床诊断

未经治疗的 FH 患者 CAD 风险远远大于接受治疗的 FH 患者,由于一些 FH 患者在 CAD 发生前

可能观察不到任何症状,因此制定一个明确的诊断对早期诊断和治疗进而预防 CAD 导致死亡是必要的。且当一个家庭中如有一人明确诊断 FH,应对其家庭广泛验证,进行早期诊断治疗。

一直以来,我国 FH 的临床诊断大多根据陈在嘉主编的《临床冠心病学》中提出的标准:成人血清 TC > 7.8 mmol/L, 16 岁以下儿童 TC > 6.7 mmol/L 或 LDLC > 4.4 mmol/L^[10],患者或亲属有腱黄瘤者诊断为纯合子 FH,未达纯合子标准者诊断为杂合子 FH。

与其他国家 FH 的诊断相比较我国 FH 临床诊断较陈旧,目前新的临床诊断标准有:(1) FH 的诊断和治疗(英国,2008 版)^[11];(2) 儿童与成年患者的筛查、诊断和治疗:国家脂质协会专家小组关于 FH 的临床指导方针(美国,2011 版)^[12];(3) FH: 澳大利亚护理规范,2011 版^[6];(4) 治疗血脂异常的欧洲学会准则,2011 版^[13];(5) 比利时和卢森堡对 FH 早期治疗的共识^[14]。

根据指南发现在常规检查和检测中,满足以下条件则应该怀疑 FH:(1) TC > 7.5 mmol/L^[10];(2) 成人(年龄 ≥ 20 岁)的 LDLC ≥ 5.0 mmol/L^[12,13];(3) 儿童 LDLC 的变化范围值从 > 4.0 mmol/L 变成较低的水平线 LDLC > 3.5 mmol/L,然而这样会覆盖 95% 的 FH 儿童,但是假阳性过高;(4) 角膜弓出现在 45 岁以下人群,同时有肌腱黄瘤或者睑黄瘤^[11,14];(5) 低于 55 岁男性和 65 岁女性有缺血性心脏疾病的家族史^[12,14](但是其中欧洲指南建议分别是 50 岁男性和 60 岁女性)^[14]。

血脂分析应该包括 TC、LDLC 和 HDLC 和 TG。普遍的共识认为成人高脂血症的诊断需要两次空腹血脂升高,而对于儿童高脂血症的诊断则需要进行合理饮食 2~3 个月后测试出 3 次空腹的血脂升高。必须排除继发性原因。FH 纯合子的临床诊断可能是 LDLC > 13 mmol/L(儿童 > 11 mmol/L)^[11]。识别 FH 潜在的原因必须收集广泛的家族史(理想是三代系谱)特别是关注重大血管事件的亲戚、事件发作的年龄、心血管风险因素和许多已确定的 FH 诊断^[11,13]。

对于 FH 诊断标准的验证是必不可少的,虽然一些国际公认的指南是可用的,但是这里有国家的差异,像英国的西蒙标准。然而由于考虑到特殊年龄的 LDL 水平,荷兰脂质临床指南(Dutch Lipid Clinic Network, DLCN)在小儿 FH 诊断中是有突出作用的,且在最新的 EAS 共识推荐运用 DLCN,它与英国西蒙标准大致相似,但荷兰脂质临床检测指南需要根据临床表现计算分数,然后确诊。即家族史、临床病史、体格检查、生化检查及基因检查五个

方面进行评分,有无黄瘤作为 FH 患者的必要标准。

2.2 基因诊断

当基因突变影响 LDL 新陈代谢时则可诊断 FH,如 LDLR,但是基因诊断方法也是受限的。除了 LDLR,还有载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 和枯草溶菌素转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的基因突变均能引起 FH。这些分子在 LDL 新陈代谢中同样起着重要的作用^[15,16]。在临床诊断杂合型 FH 患者中 60% ~ 80% 的人能明确致病基因突变。大部分 FH 患者中 LDLR 突变为致病基因,现已经证实在 LDLR 基因中约有 1000 余种突变位点引起 FH,而我国仅发现 100 余种突变类型。

LDLR 的一个配体 ApoB100 突变称为家族 ApoB100 缺陷。这些突变的发病率在欧洲和美国白种人中较高,在其他地区较少。且引起血脂水平增加与 LDLR 突变相比是相当弱的。PCSK9 是一种血浆蛋白,主要通过降解 LDLR,升高 LDLC 水平,人群中 PCSK9 有两种突变类型:功能获得型和功能缺失型,分别引起高胆固醇血症和低胆固醇血症。

约 15% 的杂合型 FH 患者因临床表现不典型而得不到明确的诊断,尤其是儿童会被误诊漏诊,因此,基因诊断作为金标准用以明确 FH 诊断。当患者被确诊 FH 基因诊断时,可对其家系中的其他成员进行相关基因检测,这对早期诊断 FH 和早期治疗起着至关重要的作用;此外基因诊断还可区分 FH 患者和非遗传性高胆固醇血症患者。

3 FH 的治疗管理

3.1 治疗目标

FH 患者的治疗首要目标仍是 LDLC,根据最新的 ESC/EAS 指南建议 LDLC 的治疗目标定为:(1) 儿童 LDLC < 3.5 mmol/L (135 mg/dL);(2) 成人 LDLC < 2.5 mmol/L (100 mg/dL);(3) 成人伴有 CAD 或者糖尿病 LDLC < 1.8 mmol/L (70 mg/dL)^[17]。以上这个目标均适用于杂合型 FH 患者和纯合型 FH 患者无论年龄大小。然而,在儿童和成人的纯合型 FH 患者中,当前的治疗是很难实现目标值的。LDLC 是治疗的主要目标,同时在心血管死亡率和总死亡率降低是与 LDLC 水平降低成比例的,LDLC 每降低 1 mmol/L,5 年内心血管死亡率降低 22%,总死亡率降低 12%。所有未经治疗且超过 40 岁的 FH 患者应该被认为是心血管高风险人群^[18]。

3.2 饮食治疗与运动

普遍指南的共识均建议 FH 患者应该改变生活方式,应有营养师提供特殊的营养建议,同时每天应进行至少 30 min 适当的运动,每周至少 5 天^[11]。所有的国际指南强调戒烟的重要性^[6]。

3.3 药物及其他治疗

对于药物干预治疗 FH 的指导方针是近似相同的,可以归纳为一个共同的普遍适用的阶梯式方法来管理 FH:(1)首先是生活方式同时进行膳食补充剂;(2)第一步加上他汀类药物或者是第一步加上其他类药物,例如依折麦布或者胆汁酸结合树脂或者贝特类^[19];(3)如果进行上述两步治疗仍没有达到治疗目标的,因进行双联治疗,即他汀类药物联合依折麦布共同治疗;(4)双联治疗仍未达治疗目标,则进行三联治疗(需注意的是他汀类药物不能与吉非贝齐联合使用);(5)对于以上均不能达到治疗目标的或是不能耐受药物治疗的患者,因进行血浆置换^[20-22]。

4 儿童 FH

对于儿童 FH,大部分指南建议开始药物干预在 10 岁以后,通过临床诊断决定正确的开始年龄^[11,13-14]。然而美国指南认为纯合子 FH 应该考虑给予药物干预治疗在 8 岁甚至更早的年纪^[12]。CAD 的临床表现型在 FH 儿童患者中可能不是很明显,但是研究证实 FH 儿童已经存在 As 改变,因此在儿童期开始干预血脂异常是重要的,以防止 CAD 的发展^[23,24]。儿童最佳的筛查年龄范围是 2 岁到 10 岁^[25]。在具有 FH 患者的家系中,若儿童的 LDLC 水平超过 3.5 mmol/L,同时根据 DLCN 评分标准显示其父母一方伴有评分大于 5 分,即可诊断^[26,27]。由于在 FH 家系中,许多孩子的生活方式健康,其 LDLC 水平往往不如预期高,且黄色瘤和角膜弓出现较晚,所以较难诊断。以此同时,对于低剂量他汀类药物治疗 FH 儿童的数据较少,且并没有长期的研究评估降低胆固醇的药物对于心血管是有效的。因此,大量收集儿童他汀类药物治疗的后续数据是迫切需要的^[28,29]。

5 展望

FH 患者的心血管疾病风险非常高,因此早期诊断和加强治疗是至关重要的。FH 已成为国际问题,各国已制定各种相应的 FH 诊治标准指南,国际上主要的 FH 指南各有利弊,但对于我国人群特点来讲,并不完全适用,我们应当在此基础上尽快找

出适用于中国 FH 患者的诊治标准, 建立一个完善的 FH 管理机构, 与世界接轨, 尽早发现 FH 患者, 并尽快确诊给予适当治疗, 降低 FH 患者 CAD 风险, 从而降低 FH 患者死亡率。并从患者切身利益出发, 为 FH 患者提供更好的治疗条件。

[参考文献]

- [1] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 3 956-964.
- [2] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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 Hear J*, 2013, 34(45): 3 478-490.
- [3] 王绿娅, 蔺洁, 勇强, 等. 动脉硬化性疾病的转化医学研究尝试: 重症家族性高胆固醇血症的产前诊断[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 284-285.
- [4] 徐也鲁. 脂质和血栓形成的相互作用在动脉粥样硬化发生中的意义[J]. *中南医学科学杂志*, 1991; 5-10.
- [5] Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 1989, 79: 225-232.
- [6] Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [J]. *Clin Lipidol*, 2011, 5(3): S1-S8.
- [7] Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 142: 105-112.
- [8] Mabuchi H. Introduction to Hyperlipidemia [M]. Edited by Asai H, Bunkodo, Tokyo, 2005; 35-61.
- [9] Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(3): 354-359.
- [10] Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46: 791-803.
- [11] 陆宗良. 脂质代谢异常与冠心病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998; 77.
- [12] National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Clinical Guidance 71 2008. London: NICE 2008. <http://guidance.nice.org.uk/CG71/Guidance/pdf/English> (Accessed May 2012).
- [13] Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(2): 221-263.
- [14] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 3-46.
- [15] Maruyama T, Yamashita S, Marsuzawa Y, et al. On behalf of Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan: Mutations in Japanese subresearch committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996 [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, 11(3): 131-145.
- [16] Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 166-172.
- [17] Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2008, 337: a1 095.
- [18] Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: 172-177.
- [19] 刘欢, 马小峰, 罗湘俊. 瑞舒伐他汀对冠心病患者血清载脂蛋白 A5 水平的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 5: 603-606.
- [20] Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(7): 667-674.
- [21] Stefanutti C. Treatment of severe genetic dyslipidemia: where are we going [J]? *Ther Apher Dial*, 2013, 17(2): 122-123.
- [22] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1 345-361.
- [23] Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(12): 1 043-60.
- [24] 李萍, 吴延庆, 程晓曙, 等. 家族性高胆固醇血症青少年早发冠心病 3 例 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11): 949-951.
- [25] Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study [J]. *JAMA*, 2003, 290(17): 2 271-276.
- [26] Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better [J]. *Circulation*, 2007, 116(6): 664-668.
- [27] Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics [J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(6): 720-721.
- [28] Stefanutti C, Morozzi C, Di GS. Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis Working Group 2009 survey [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(2): 169-178.
- [29] Kucukcongur A, Yenicesu I, Tumer L, et al. Apheresis-inducible cytokine pattern change in children with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48(3): 391-396.