

## 中国家族性高胆固醇血症诊疗现状

葛怡兰, 刘佳敏, 高岩, 张丽华, 李艳, 乌汉, 蒋立新

(北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心 国家心血管疾病临床医学研究中心  
心血管疾病国家重点实验室 中国牛津国际医学研究中心, 北京市 100037)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 早发冠心病; 基因突变; 降脂药物

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是最常见的血脂代谢异常单基因遗传病, FH患者因从胎儿期血浆总胆固醇水平开始升高, 故易发生早发冠心病。诊断主要依赖血浆低密度脂蛋白胆固醇水平、黄色瘤、早发冠心病、基因检测等。FH的早期发现与干预对预后尤为重要, 我国FH诊断严重不足, 且治疗后低密度脂蛋白胆固醇达标率低下。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Current status of diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in China

GE Yilan, LIU Jiamin, GAO Yan, ZHANG Lihua, LI Yan, WU Han, JIANG Lixin

(Peking Union Medical College & Fuwai Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences & National Center for Cardiovascular Disease & National Clinical Research Center of Cardiovascular Diseases & State Key Laboratory of Cardiovascular Disease & China Oxford Center for International Medical Research, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] hypercholesterolemia; premature coronary artery disease; gene mutation; lipid-lowering drug

[ABSTRACT] Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common monogenic disorder of lipid metabolism. The total cholesterol levels begin to rise during fetal stage, which leads to premature coronary heart disease. The diagnosis of FH is based on the serum concentration of low density lipoprotein cholesterol (LDLC), xanthomas, premature coronary heart disease and genetic test. While early detection and intervention are all crucial to the prognosis, the diagnosis rate and LDLC control rates after lipid-lowering drug treatment are extremely low in China.

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是最常见的胆固醇代谢障碍的常染色体遗传病, 患者血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平极度增高且药物难以控制, 易出现黄色瘤、早发动脉粥样硬化、早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD)。根据遗传方式的差异, FH可分为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传, 前者主要系低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、枯草溶菌素转化酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的功能性突变, 后者

则主要为LDLR衔接因子蛋白1(low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LDLRAP1)等的失功能性突变。大多数FH患者在首次发生冠状动脉事件后才开始诊治, 导致其预后不佳<sup>[1]</sup>。FH的早期发现与干预尤为重要, 但目前FH诊断依旧严重不足, 大多数国家诊断率不足1%, 这一问题在我国更为突出<sup>[1-2]</sup>。本文旨在总结目前我国FH流行情况、诊断、表型特征和治疗现状, 以期改善FH诊疗和管理提供依据。

在PubMed、Embase、Elsevier SDOL、SpringerLink中以familial hypercholesterolemia、familial hypercholesterolaemia、familial cholesterolemia、HeFH、FH及

[收稿日期] 2018-04-10

[修回日期] 2018-06-08

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC1310801, 2017YFC1310803); 国家卫生公益性行业科研专项项目(201202025); 国家重大公共卫生服务项目; 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-2-002, 2017-I2M-B&R-02, 2016-I2M-1-006及2016-I2M-2-004); 高等学校学科创新引智计划项目(B16005)

[作者简介] 葛怡兰, 硕士研究生, 主要从事心血管疾病临床研究, E-mail为 yilan.ge@fwoxford.org, geyilan1993@126.com。通信作者蒋立新, 博士, 主任医师, 研究方向为大规模多中心临床试验、大规模多中心医疗质量评价与改善, Email为 jiangl@fwoxford.org。

Chinese、China、Hong Kong、Taiwan、Macao、Macau 为关键词,根据题目及摘要内容人工筛选文章 100 余篇,在中国知网、中国生物医学文献数据库(CBM)中以“家族性高胆固醇血症”、“中国”、“台湾”、“香港”、“澳门”为关键词,根据题目及摘要内容人工筛选文章共 30 余篇。

## 1 流行病学

FH 从遗传学角度分为纯合子型 FH(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 和杂合子型 FH(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH), 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 患者 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。多个研究结果显示大多数人群中 HeFH 发病率为 1/500 ~ 1/200, HoFH 发病率为 1/30 万 ~ 1/16 万,但实际发病率有可能更高,在冠心病人群中 HeFH 发病率可达 1/33<sup>[3-6]</sup>。

我国现有 FH 研究数据中(表 1),1999 年 WHO MED-PED FH 项目<sup>[7]</sup>中提及,根据美国早期诊断早期预防组织(MEDPED)标准<sup>[8]</sup>,香港人群 FH 患病率为 0.20%。2014 年 Shi 等<sup>[9]</sup>研究显示,根据其新提出的两个 FH 诊断标准:LDLC 为基础的 FH 诊断

标准(研究人群 9280 名)、基于荷兰脂质临床网络(DLCN)的中国诊断建议标准(MDLCN)(研究人群 888 名),我国江苏省人群未调整的 FH 患病率分别为 0.47%、0.28%,年龄标化 FH 患病率分别为 0.31%、0.18%。根据 DLCN,在 1843 名初发心肌梗死患者中,FH 患病率为 3.9%,其中早发心肌梗死患者中 FH 患病率高达 7.1%,非早发心肌梗死患者中为 0.9%<sup>[6]</sup>。2017 年 Li 等<sup>[10]</sup>报道在拟行冠状动脉造影的 8050 名人群中 FH 患病率为 3.50%。2018 年 Sun 等<sup>[11]</sup>团队再次发表文章,根据 DLCN 诊断标准,在 2119 名初发心肌梗死患者中 FH 的检出率为 3.68%,其中在早发心肌梗死患者中为 7.28%。2017 年 Gao 等<sup>[12]</sup>报道,在全国 3367 名急性心肌梗死患者中,根据 DLCN 及 MDLCN 诊断标准,FH 患病率分别为 0.80%、4.28%。其中根据 MDLCN 诊断标准,早发心肌梗死人群 FH 患病率高达 10.92%。目前我国对于 FH 认识有限,且尚无经研究验证诊断效力的诊断标准,因而缺乏有关 FH 的全国性流行病学数据资料,无法精确得知我国 FH 患病率。但正如 Yang 等<sup>[13]</sup>提出,我国成人 LDLC 水平明显低于西方人群,临床表现轻微,导致临床中的诊断率和治疗率更为低下,据估算我国约有 260 万~500 万例潜在 FH 患者<sup>[9,14]</sup>,因此,我国 FH 疾病负担极为严重。

表 1. 我国 FH 研究数据汇总

Table 1. Data summary of FH research in China

地区	研究	研究人群	样本数量	诊断标准	患病率
中国大陆	2014 年 Shi 等 <sup>[9]</sup>	江苏省一般人群	9280 名	1. LDLC 为基础的 FH 诊断标准	0.31%
			888 名	2. MDLCN 诊断标准	0.18%
	2017 年 Li 等 <sup>[10]</sup>	冠状动脉造影人群	8050 名	DLCN 诊断标准	3.50%
	2018 年 Sun 等 <sup>[11]</sup>	初发心肌梗死患者	2119 名	DLCN 诊断标准	3.68%
	2017 年 Gao 等 <sup>[12]</sup>	因急性心肌梗死入院人群	3367 名	1. DLCN 诊断标准	0.80%(AMI 人群)
2. MDLCN 诊断标准				4.28%(AMI 人群)	
香港	2013 年 Hu 等 <sup>[15]</sup>	对 TC ≥ 7.5 mmol/L 的 132 名患者进行家庭级联筛查	252 名 HeFH 患者	先证者诊断标准: TC ≥ 7.5 mmol/L 或 LDLC ≥ 4.9 mmol/L 级联筛查: MEDPED 诊断标准	未提及
台湾	1999 年 WHO <sup>[7]</sup>	多个国家一般人群	未提及	MEDPED 诊断标准	0.20%(估计值)
	2012 年 Chiou 等 <sup>[16]</sup>	临床诊断 FH 人群	208 名	Simon Broome 诊断标准	未提及
	2010 年 Chiou 等 <sup>[17]</sup>	临床诊断 FH 人群	102 名	Simon Broome 诊断标准	未提及
	2005 年 Chiu 等 <sup>[18]</sup>	临床诊断 FH 人群	20 名	诊断标准: TC > 7.77 mmol/L 且 LDLC > 6.48 mmol/L 高脂血症或早发冠心病家族史	未提及

## 2 诊断标准

目前尚无统一的 FH 诊断标准,常见的有 DLCN

诊断标准(表 2)、Simon Broome 诊断标准(表 3)<sup>[19]</sup>和 MEDPED 诊断标准(表 4)<sup>[8]</sup>,其中 DLCN 标准应用最为广泛。我国既往 FH 诊断主要根据 1998 年

陈在嘉教授提出的 FH 患者诊断标准:成人 TC>7.8 mmol/L(或 LDLC>4.9 mmol/L);16 岁以下儿童 TC>6.7 mmol/L,都可考虑 FH 诊断,若同时患者/家属患有黄色瘤,则可确诊 FH。其中,TC>16 mmol/L 伴有黄色瘤者诊断为 HoFH。这一诊断标准与日本 Harada-Shiba 等<sup>[20]</sup>提出的诊断标准相类似。但该标准并不适合我国目前 FH 的诊断标准,原因在于:(1)该标准未考虑患者及家族有无早发冠心病/心血管病史;(2)诊断依赖于年轻人中罕见的黄色瘤,敏感度低;(3)中国人群血清胆固醇水平逐年增高,与 2002 年相比,2012 年中国成人血清 TC 平均值升高了 18.1%<sup>[21]</sup>。目前,我国 FH 研究中诊断 FH 所依据的诊断标准不一,这导致对各研究无法进行横向比较。2014 年 Shi 等<sup>[9]</sup>提出应用于我国国人的两个诊断标准:(1)LDLC 为基础的 FH 诊断标准:LDLC $\geq$ 6.0 mmol/L,或 LDLC $\geq$ 3.5 mmol/L 且合并早发冠心病史或早发冠心病家族史;(2)MDLCN 诊断标准(表 5):在门诊中根据 DLCN 诊断过于繁琐,且需要基因检测,MDLCN 诊断标准根据我国 LDLC 水平修改了 LDL 分级标准,因而更适于国人。2018 年发布的《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》<sup>[22]</sup>建议成人符合下列标准中的 2 项即可诊断为 FH:(1)未接受调脂药物治疗的患者血清 LDLC 水平 $\geq$ 4.7 mmol/L(180 mg/dL);(2)有皮肤/肌腱黄色瘤或<45 岁的人存在角膜弓;(3)一级亲属中有 FH 或早发 ASCVD,特别是冠心病患者。儿童 FH 的诊断标准:未治疗的血 LDLC 水平 $\geq$ 3.6 mmol/L(140 mg/dL)且一级亲属中有 FH 患者或早发冠心病患者。对于 LDLR、ApoB、PCSK9 和 LDL-RAP1 基因检测到致病突变者也可诊断为 FH。以上 3 个诊断标准因未经基因诊断等研究验证诊断效力,作为我国 FH 诊断标准仍需经过大规模多中心、全国范围研究数据检验。

### 3 临床表型及预后

FH 临床特征主要表现为高胆固醇血症、黄色瘤、角膜弓及早发冠心病<sup>[15,23]</sup>。高胆固醇血症:对于未经治疗的 HeFH 患者,其血浆 LDLC 水平较正常人群升高 2~3 倍,多为 8~15 mmol/L。而在未经治疗的 HoFH 患者,其 LDLC 水平高达 12~30 mmol/L,据报道 HoFH 患者血浆 LDLC 水平多在儿童时期即超过 15.6 mmol/L<sup>[1,24]</sup>。黄色瘤及角膜弓:胆固醇在皮肤或肌腱部位组织中沉积导致黄色瘤,

在角膜周缘沉积导致角膜弓。Hu 等<sup>[15]</sup>研究证实,随着年龄增大,因胆固醇累积量增多,黄色瘤、角膜弓更为多见。70%以上 FH 患者 45 岁以后会出现黄色瘤,而 HoFH 患者在 10 岁时即可出现黄色瘤<sup>[25]</sup>。早发冠心病:杨青等<sup>[26]</sup>发现 FH 患者出生时即有脂质代谢功能障碍,故动脉硬化进程比普通高脂血症患者更快<sup>[27-28]</sup>。张沛等<sup>[27]</sup>发现,14 例 FH 患者中主动脉均呈粥样硬化性改变,其中 11 例患者冠状动脉有重度狭窄甚至闭塞病变。Shi 等<sup>[9]</sup>研究发现,在我国江苏省人群中,FH 患者罹患心血管疾病发病率是非 FH 患者的 15 倍以上。Sun 等<sup>[11]</sup>发现在我国急性心肌梗死人群中,FH 患者早发心肌梗死风险为非 FH 患者的 5.32 倍,这提示对罹患急性心肌梗死的 FH 人群应予以更及时、更积极的治疗。

表 2. DLCN 诊断标准

Table 2. Diagnostic criteria for FH from the DLCN

标准	评分
1.家族史	
一级亲属早发冠心病(男 $\leq$ 55岁,女 $\leq$ 60岁),或心血管疾病,或	1
成人一级亲属 LDLC 水平高于人群第 95 百分位数(经年龄、性别校正),或	1
一级亲属存在肌腱黄色瘤或角膜弓,或	2
<18 岁的孩子 LDLC 水平高于人群第 95 百分位数(经年龄、性别校正)	2
2.病史	
早发冠心病(年龄同上)	2
早发脑血管或周围血管疾病(年龄同上)	1
3.体格检查	
肌腱黄色瘤	6
<45 岁时出现角膜弓	4
4.LDLC 检测	
>8.5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
6.5~8.4 mmol/L (251~325 mg/dL)	5
5.0~6.4 mmol/L (191~250 mg/dL)	3
4.0~4.9 mmol/L (155~190 mg/dL)	1
5.基因检测—LDLR、APOB 或 PCSK9 基因存在致病性突变	
	8
分级	总分
确诊 FH	> 8
极可能 FH	6~8
可能 FH	3~5
不太可能 FH	<3

备注:应用上述诊断标准,每组内分数不累计,仅取最高分值。例如,第 2 组病史,若患者既有早发冠心病史,又有早发脑血管疾病史,该组赋分为 2 分。

表 3. Simon Broome 诊断标准

Table 3. Diagnostic criteria for FH from the Simon Broome Registry

标准
A. 总胆固醇 > 7.5 mmol/L (成人) / > 6.7 mmol/L (年龄 < 16 岁); 或 LDLC > 4.9 mmol/L (成人) / > 4.0 mmol/L (年龄 < 16 岁)
B. 患者或一级/二级亲属存在肌腱黄色瘤
C. 基因检测显示 LDLR 或其他 FH 相关基因发生功能突变
D. 心肌梗死家族史 (一级亲属 < 60 岁, 二级亲属 < 50 岁)
E. 一、二级亲属血浆总胆固醇 > 7.5 mmol/L (290 mg/dL); 或子女或兄弟姐妹 16 岁前血浆总胆固醇 > 6.7 mmol/L (260 mg/dL)
确诊 FH 诊断标准: A+B 或 C
疑似 FH 诊断标准: A+D 或 A+E

表 4. MEDPED 诊断标准

Table 4. Diagnostic criteria for FH from the US MEDPED Program

年龄 (岁)	总胆固醇诊断界值 [ mmol/L (mg/dL) ]			普通人群
	FH 亲属			
	一级亲属	二级亲属	三级亲属	
<20	5.7 (220)	5.9 (228)	6.2 (239)	7.0 (270)
20~29	6.2 (239)	6.5 (251)	6.7 (259)	7.5 (290)
30~39	7.0 (270)	7.2 (278)	7.5 (290)	8.8 (340)
≥40	7.5 (290)	7.8 (301)	8.0 (309)	9.3 (359)

表 5. MDLCN 诊断标准

Table 5. Diagnostic criteria for FH from the MDLCN

标准	评分
1. 家族史	
一级亲属早发冠心病和血管疾病 (年龄 ≤ 60 岁), 或	1
2. 病史	
早发冠心病 (男 < 55 岁, 女 < 60 岁)	2
早发脑血管 (男 < 55 岁, 女 < 60 岁)	1
3. LDLC 检测	
> 6.0 mmol/L	8
5.0~5.9 mmol/L	5
3.5~4.9 mmol/L	3
2.5~3.4 mmol/L	1
分级	总分
确诊 FH	> 8
极可能 FH	6~8
可能 FH	3~5
不太可能 FH	< 3

备注: 应用上述诊断标准, 每组内分数不累计, 仅取最高分值。例如, 第 2 组病史, 若患者既有早发冠心病史, 又有早发脑血管疾病史, 该组赋分为 2 分。

## 4 基因学研究概况

目前全球范围报道发现 LDLR、ApoB、PCSK9、LDLRAP1、三磷酸腺苷结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter G5 and G8, ABCG5/G8)、固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element protein-2, SREBP-2)、胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1) 7 种基因突变可导致 FH, 我国目前仅发现 LDLR、ApoB、PCSK9 三种基因突变。

LDLR 基因突变为 FH 主要病理基础, LDLR 为细胞表面的跨膜蛋白, 特异性结合血浆 LDLC, 使其进入细胞内进行代谢。据报道, 中国 FH 患者 LDLR 基因突变均发生在 1~17 外显子, 第 18 外显子突变尚未发现<sup>[29]</sup>。Chiou 等<sup>[30]</sup>统计发现, 在我国汉族人群中目前存在 143 种不同 LDLR 突变类型 (134 种位点突变及 9 种基因重组)。2015 年 Jiang 等<sup>[31]</sup>对中国 FH 人群基因情况予以概述, 发现 LDLR 突变多位于外显子 4、9、13 及 14, 主要是错义突变, 占 60.3%, C308Y、H562Y 和 A606T 突变最为常见。其中, 我国内陆北方地区 A606T 突变最常见, 内陆南方地区 W462X 突变最常见, 台湾地区 C308Y 最常见。Huang 等<sup>[32]</sup>研究也发现台湾 HoFH 患者 LDLR 基因中 C308Y 突变最常见。2017 年 Li 等<sup>[10]</sup>对全国范围内 245 例 FH 患者进行基因突变分析发现, 在单基因突变 FH 患者中, LDLR 基因突变占 68.2%, 多位于外显子 12、4、9。

除外 LDLR 基因突变, 我国也曾报道 ApoB 及 PCSK9 基因突变。ApoB100 参与构成脂蛋白基本架构, 保证 VLDL 和 LDLC 结构完整性, ApoB 异常使 LDLC 与 LDLR 亲和力降低, 引起 LDLC 清除能力降低。研究发现我国 FH 患者中 ApoB 突变占 29.0%, 多位于外显子 26、25、29, 加之 Huang 等<sup>[32]</sup>、Yang 等<sup>[33]</sup>研究, 可见我国 ApoB 突变较欧美国家更为常见<sup>[34]</sup>。我国最常见的 ApoB 基因突变是 R3500W (E26, c.10707 C>T, 50/56), 于 1998 年首次由黄俊军等<sup>[35]</sup>报道。其它已报道的 ApoB 基因突变有 R3500Q (E26, c.10708 G>A, 3/56)、T3540M (E26, c.10828 C>T, 1/56) 和 R4019W (E29, c.12265 C>T, 2/56)<sup>[16-17]</sup>。

PCSK9 是一种丝氨酸蛋白酶, 可结合 LDLR 使其在溶酶体内降解, 阻断 LDLR 再循环到细胞表面。PCSK9 基因功能获得性突变可导致血浆 LDLC 水平升高。目前我国报道 PCSK9 有 6 种突变, 仅 R306S 基因转染可减少 LDLR 成熟蛋白的表达<sup>[31]</sup>。王绿

娅等<sup>[36]</sup>曾报道多例 LDLR/PCSK9 双基因复合杂合突变,这可能是我国特有的突变类型。

## 5 筛查及登记管理

为提高 FH 诊断率,应尽早对 FH 予以筛查。具体筛查方法有:人群筛查、选择性筛查(对有早发心血管疾病/血脂异常家族史或家族史未知但存在其它危险因素的人群进行靶向筛查)、家族级联筛查(对先证者的近亲进行筛查)、脂质级联筛查(研究患 FH 和未患 FH 儿童的脂质水平差异,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)、反向级联筛查(检测到儿童 FH,进而评估父母)等。研究发现罹患与未罹患 FH 儿童间血浆 LDLC 水平的差异明显大于成人<sup>[37]</sup>,Starr 等建议在年龄>2 岁的儿童中筛查 FH,再进一步对确诊儿童父母进行筛查,即进行反向级联筛查,这种筛查的优点是大多数国家儿童有常规体检,易实施。2017 年 Wu 等<sup>[38]</sup>在我国 47 名 FH 患者的 1、2 级亲属中进行反向级联筛查发现,总筛查检出率为 2.8 例新诊患者/1 例先证者,证实我国反向级联筛查是高效的。目前美国 CASCADE-FH、欧洲动脉粥样硬化协会 FH 研究等均已启动 FH 患者登记管理系统,我国尚无成熟的患者筛查系统,但近几年相继启动了 FH 门诊筛查项目、建立 FH 注册登记平台、颁布 FH 筛查专家共识填补了我国在 FH 筛查领域的空白。

## 6 治疗目标及方法

Ference 等<sup>[39]</sup>研究发现血浆 LDLC 水平和动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险存在剂量依赖的对数线性关系,欧洲动脉粥样硬化学会提出“LDLC 累计负担”概念,均提示血浆 LDLC 水平在 ASCVD 发病中起着核心作用, FH 治疗最终目的是降低血浆 LDLC 水平,从而减少致死性和致残性 ASCVD 的发生。

2016 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南<sup>[2]</sup>推荐 FH 患者降脂治疗目标为:(1)合并与不合并 ASCVD 的成人 FH 患者血 LDLC 的目标值分别为<1.8 mmol/L (70 mg/dL)和<2.6 mmol/L (100 mg/dL);(2)大于 10 岁儿童,LDLC<3.5 mmol/L (135 mg/dL)。

FH 的治疗方式主要包括生活方式和饮食控制、药物治疗、脂蛋白血浆置换以及肝脏移植等。

首先是采取全面的治疗性生活方式改变及饮食控制,建议减重、戒烟、增加体力活动,限制饱和脂肪酸和胆固醇摄入、适当增加可溶性纤维、植物甾醇、甾烷醇酯摄入<sup>[2]</sup>。

药物治疗上, FH 常用降脂药物包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂等。药物治疗时机:推荐一旦确诊,成人患者立即启动降胆固醇药物治疗(儿童推荐 8~10 岁开始应用),并首选他汀类药物,成人患者推荐使用最大耐受剂量的强效他汀类药物,若未达到治疗目标时,可联合依折麦布及胆汁酸螯合剂<sup>[1-2]</sup>。各类药物简述如下:(1)他汀类药物:通过抑制胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,减少胆固醇合成,继而上调细胞表面 LDL 受体,加速血清 LDL 分解代谢。研究表明他汀类药物可使 FH 患者血浆 LDLC 水平降低 42%~51%<sup>[40]</sup>。目前,他汀类药物是治疗 FH 的一线药物。对于成人患者初始治疗建议应用最高推荐剂量或最高耐受剂量他汀类药物。(2)胆固醇吸收抑制剂(依折麦布):通过抑制小肠对胆固醇的吸收从而降低胆固醇水平。研究发现,对于单用他汀类药物治疗不达标或者对大剂量他汀类药物不能耐受的患者,他汀联用该药可使血浆 LDLC 水平进一步下降 20%<sup>[41]</sup>。(3)胆汁酸螯合剂可在肠道与胆汁酸结合,促进肝细胞内胆固醇向胆汁酸转化并上调 LDL 受体的表达。研究发现,胆汁酸螯合剂可使血浆 LDLC 水平降低 10%~20%<sup>[42]</sup>。

近年来,新型降胆固醇药物层出不穷。Yadav 等<sup>[43]</sup>研究发现 PCSK9 单克隆抗体(alirocumab、evolocumab)可以在他汀类药物基础上提供额外心血管保护作用。PCSK9 单克隆抗体可与 PCSK9 结合,使肝细胞表面 LDL 受体增多,促进 LDL 清除。2015 年,美国 FDA 批准成人 HeFH 及全部 HoFH 患者可在他汀类药物和依折麦布的基础上联合 PCSK9 单克隆抗体。此外,微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)抑制剂(lo-mitapide, 商品名 juxtapide)、ApoB100 合成抑制剂(mipomersen Na)均是通过减少 ApoB 的合成,从而降低血浆 LDLC 水平,在美国已被批准用于 HoFH 的治疗,但我国均尚未引进<sup>[44]</sup>。

除此之外,对于 HoFH 患者及患有冠心病并对其他治疗无效的 HeFH 患者可考虑脂蛋白血浆置换<sup>[45]</sup>。我国朱成刚等<sup>[46]</sup>曾对 12 例 FH 患者进行脂蛋白血浆置换联合药物治疗,效果显著,但其治疗费用昂贵并且需长期进行,临床应用应考虑其性价比。其它治疗选择包括肝移植术(因多种弊端,临

床上较少应用)、回肠旁路手术和门腔静脉吻合术(不推荐,仅极严重 HoFH 患者在缺乏更有效的治疗时,可考虑采用)。

值得引起重视的是,多研究显示我国 FH 治疗比例低下及治疗效果不佳,研究中接受降脂治疗的患者均未达到 LDLC 控制靶目标水平<sup>[9-10]</sup>。

## 7 结 语

FH 患者血清胆固醇水平显著增高,动脉粥样硬化病变可能在儿童或少年就已经相当显著,甚至危及生命。近年来国外多项人群筛查结果显示,FH 患病率远高于早先的预估值,发达国家相继启动 FH 患者登记管理系统,相比之下,我国对 FH 的诊疗没有充分重视,临床医生缺乏对 FH 患者识别及长期管理的有效方法。因此,应建立健全 FH 患者管理系统,做到早诊断、早治疗,以期改善 FH 患者的预后。

### [参考文献]

- [1] 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 Heart J*, 2013, 34(45): 3478-3490a.
- [2] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344.
- [3] Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: A HuGE prevalence review [J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 160: 407-420.
- [4] Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. National lipid association expert panel on familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(3 Suppl): S9-17.
- [5] Sjouke B, Kusters DM, 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.
- [6] 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]. *J Clin Endocr Metab*, 2012, 97(11): 3956-3964.
- [7] Organization WH. Familial hypercholesterolemia--report of a second WHO consultation [C]. Geneva, Switzerland: WHO. 1999.
- [8] 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]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(3 Suppl): S1-8.
- [9] 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.
- [10] Li JJ, Li S, Zhu CG, et al. Familial hypercholesterolemia phenotype in chinese patients undergoing coronary angiography [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 570-579.
- [11] Sun D, Li S, Zhu CG, et al. Prevalence and clinical features of familial hypercholesterolemia in Chinese patients with myocardial infarction [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 46(2): 109-113.
- [12] Gao Y, Yin H, He Y, et al. Prevalence and outcomes of familial hypercholesterolemia patients in a Chinese myocardial infarction cohort [J]. *Atheroscler Open Access*, 2017, 2: 114.
- [13] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women [J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2212-2221.
- [14] Jiang L, Gao F, Hu LB, 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.
- [15] Hu M, Lan W, Lam CW, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Hong Kong Chinese. Study of 252 cases [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3): 762-767.
- [16] Chiou KR, Charng MJ. Common mutations of familial hypercholesterolemia patients in Taiwan: characteristics and implications of migrations from southeast China [J]. *Gene*, 2012, 498(1): 100-106.
- [17] Chiou KR, Charng MJ. Detection of mutations and large rearrangements of the low-density lipoprotein receptor gene in Taiwanese patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1752-1758.
- [18] Chiu CY, Wu YC, Jenq SF, et al. Mutations in low-density lipoprotein receptor gene as a cause of hypercholesterolemia in Taiwan [J]. *Metabolism*, 2005, 54(8): 1082-1086.
- [19] Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, et al. Criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia: A comprehensive analysis of the different guidelines, appraising their suitability in the omani arab population [J]. *Oman Med J*, 2014, 29(2): 85-91.
- [20] Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(12): 1043-1060.
- [21] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016(10): 937-953.
- [22] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 99-103.

- [23] Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, et al. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(2): 309-315.
- [24] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2146-2157.
- [25] Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, et al. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, neolithic origins and modern geographic distribution [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011, 48(1): 1-18.
- [26] 杨青, 张亮, 黄新锐, 等. 家族性高胆固醇血症少女 LDL 受体基因突变致严重冠心病及调脂治疗 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018(3): 306-309.
- [27] 张沛, 支爱华, 戴汝平, 等. 家族性高胆固醇血症累及心血管系统的临床特点分析 [J]. *中国循环杂志*, 2014(5): 327-330.
- [28] Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 262-268.
- [29] 代艳芳, 孙立元, 张新波, 等. 中国人群家族性高胆固醇血症 LDLR 基因突变研究进展 [J]. *遗传*, 2011(1): 1-8.
- [30] Chiou KR, Chang MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 490-496.
- [31] Jiang L, Sun LY, Dai YF, et al. The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China: A systematic review [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17272.
- [32] Huang CH, Chiu PC, Liu HC, et al. Clinical observations and treatment of pediatric homozygous familial hypercholesterolemia due to a low-density lipoprotein receptor defect [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 234-240.
- [33] Yang KC, Su YN, Shew JY, et al. LDLR and ApoB are major genetic causes of autosomal dominant hypercholesterolemia in a Taiwanese population [J]. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106(10): 799-807.
- [34] Varret M, Abifadel M, Rabes JP, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Clin Genet*, 2008, 73(1): 1-13.
- [35] 黄俊军, 周新, 陈方, 等. 家族性载脂蛋白 B-100 缺陷症的检测 [J]. *中国循环杂志*, 1998(5): 30-32.
- [36] 王绿娅. 早发动脉粥样硬化——家族性高胆固醇血症的基础与临床研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 571-572.
- [37] 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(6): 791-803.
- [38] Wu X, Pang J, Wang X, et al. Reverse cascade screening for familial hypercholesterolemia in high-risk Chinese families [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(11): 1169-1173.
- [39] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. I. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [40] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 577-581.
- [41] Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, et al. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia [J]. *Vascular Health Risk Manag*, 2010, 6: 1023-1037.
- [42] Insull W Jr, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevlam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial [J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(10): 971-982.
- [43] Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(10): 853-862.
- [44] van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children [J]. *Circulation*, 2011, 123(11): 1167-1173.
- [45] Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [J]. *JMCP*, 2013, 19(2): 139-149.
- [46] 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.

(此文编辑 文玉珊)