

国际家族性高胆固醇血症基金会患者管理的整合指南解读

朱成刚, 李建军 (国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院 血脂异常与心血管病诊治中心, 北京 100037)

【摘要】为加强家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 人群的规范化管理, 更好地预防动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD), 2014 年国际 FH 基金会首次邀请世界各地著名专家, 针对目前国际上所有的 FH 指南和共识进行分析整理, 发布了《国际 FH 基金会患者管理的整合指南》, 本文对该指南进行简要解读。

【关键词】家族性高胆固醇血症; 他汀; 脂蛋白血浆置换; 指南

Interpretation of integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International Familial Hypercholesterolemia Foundation

ZHU Cheng-gang, LI Jian-jun (Center of Dyslipidemia and Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China)

Corresponding author: LI Jian-jun, E-mail: lijianjun938@126.com

【Abstract】To utilize the standardized management of familial hypercholesterolemia (FH) and preventing atherosclerosis cardiovascular disease (ASCVD), the International FH Foundation facilitated a series of discussions with experts to develop harmonized guidance for the care of FH, this article makes a brief interpretation of the guidance.

【Key words】Familial hypercholesterolemia; Statins; Lipoprotein apheresis; Guidance

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一种常染色体显性遗传性疾病, 其最常见的突变基因为 *LDLR*, 其他突变基因包括 *ApoB*、*PCSK9* 及 *LDLAPI*, 均可导致总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平显著升高, 从而引起动脉粥样硬化。FH 临床特征为 TC 和 LDL-C 水平显著升高、广泛的黄色瘤以及早发动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)。FH 分为纯合子和杂合子两种类型, 临床上以纯合子型 FH (homozygote familial hypercholesterolemia, HoFH) 患者的表现更为严重, 未经治疗的 HoFH 患者常于 30 岁前死于 ASCVD, 由于杂合子型 FH (heterozygote familial hypercholeste-

roleemia, HeFH) 仅携带 1 条致病基因, 其临床表现的严重程度轻于 HoFH, 但未经治疗的 HeFH 患者 ASCVD 发生风险也显著增加。

最近研究表明, HeFH 人群发生率为 1/(200~250), HoFH 人群发生率为 1/(26 万~30 万)^[1], 但目前多数国家 FH 诊断率均低于 10%, 且仅有 5% 的患者得到合适治疗, 其重要原因为临床医师缺乏对 FH 导致 ASCVD 风险的认识。为加强 FH 人群的规范化管理, 更好地预防 ASCVD, 2014 年国际 FH 基金会首次邀请世界各地著名专家, 针对目前国际上所有的 FH 指南和共识进行了分析整理, 发布了《国际 FH 基金会患者家族管理的整合指南》^[2], 指南包括下述内容:

1 全面筛查，发现先证者

FH的筛选策略包括系统筛查和家系内部级联筛查，实际工作中需要两种方法相结合，所有筛查策略的成功取决于临床医师和社会对FH筛查重要性的认识程度。先证者是对亲属进行级联筛查从而发现新病例的关键，而系统筛查策略对于发现先证者非常重要。对20岁以下人群进行系统筛查，常规检测LDL-C，特别是患者存在下述情况时应尽早进行筛查：有早发心血管疾病（年龄<60岁）、FH、腱黄瘤和早发角膜弓等病史和家族史。由于某些疾病急性期可导致TC和LDL-C水平降低，可于患者康复后8周延迟检测或复查血脂。

2 成人家族性高胆固醇血症的诊断与评估

国际上尚无公认的FH诊断标准，目前常用的FH评分标准包括荷兰DLCNC（Dutch lipid clinic network criteria）评分、英国西蒙（Simon Broome system）评分及美国早期诊断早期预防组织（make early diagnosis-prevent early death, MEDPED）标准以及日本评分标准，不同的评分标准侧重点不同。FH的鉴别诊断包括：植物固醇血症，脑腱黄瘤，家族性混合型高脂血症及继发性高胆固醇血症（如甲状腺功能减低、蛋白尿、药物治疗等）。血脂检测应测量至少2次空腹LDL-C，若甘油三酯（triglyceride, TG）>4.5 mmol/L，LDL-C应采用直接测定法检测；不推荐使用ApoB和非高密度脂蛋白胆固醇（non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C）水平来诊断FH。

该指南强调应对FH患者终生积累的胆固醇负荷进行评估，此外，还应全面评估FH患者的其他心血管疾病危险因素、有症状或亚临床动脉粥样硬化情况，在其他心血管疾病危险因素中尤其强调了脂蛋白a[Lipoprotein a, Lp(a)]的重要性，其可增加FH患者心血管事件发生风险，并可导致动脉狭窄。建议采用危险分层进行FH的预后评估，将FH分为低危（无冠心病、亚临床动脉粥样硬化或其他主要危险因素）和高危（有冠心病、亚临床动脉粥样硬化或其他主要危险因素）。该指南不推荐采用Framingham风险评分或其他心血管风险预测模型用以指导FH的治疗。

3 青少年和儿童家族性高胆固醇血症的诊断与评估

HoFH患儿最好于2岁前明确诊断，怀疑HeFH的患儿应于10岁前进行筛查。儿童FH有3种常用筛选策略：级联筛查、系统筛查及基于家族史的选择性筛查。目前，不同国家采用不同的筛选策略：部分欧洲国家和澳大利亚采用基于基因检测的级联筛查；在美国，2岁开始选择性筛查，9~11岁采用系统筛查；斯洛文尼亚和日本对20岁以下人群进行系统筛查。对于年龄>2岁的儿童，若未经治疗的LDL-C $\geq$ 5 mmol/L，即使不合并高脂血症和早发冠心病家族史，仍可诊断为HeFH。对于年龄<10岁的儿童，若未经治疗的LDL-C>13 mmol/L，尤其伴黄色瘤，应考虑为HoFH。该指南不建议对儿童常规使用颈动脉超声和CT冠状动脉钙化积分用以评价动脉粥样硬化情况。

4 级联筛查

FH新发病例中性价比最高的方法是对家系成员进行级联筛查，应根据不同国家和地区实际情况制订相应的级联筛查策略，并绘制家系图，首先从一级亲属（如父母、兄弟姐妹和子女）开始筛查，然后进一步扩展至二级和三级亲属。在筛查中基因型检测相对表型检测更为准确，但若无条件进行基因检测，可根据年龄、性别、地区特异性的LDL-C水平进行级联筛查。

基因检测对FH的诊断非常重要，但基因检测阴性也不能除外FH，尤其对于临床表型高度怀疑为FH的患者。研究表明，临床明确诊断为FH的患者中30%基因检测为阴性，提示FH可能存在单基因病和多基因病两种类型，不能排除多基因相互作用的可能。为了节约成本，可仅对下列先证者进行基因检测：DLCN评分>5分或英国西蒙评分中可疑的FH，尤其是伴有早发冠心病家族史或有动脉粥样硬化影像学证据的患者。推荐使用测序法完整测定LDLR和PCSK9基因突变以及ApoB-100基因26和29外显子相关区域突变；并区分突变性质（致病突变，无义突变，不确定突变）。

5 成人家族性高胆固醇血症的治疗

5.1 LDL-C和相关血脂指标目标值 HeFH治疗的起始目标为LDL-C应至少降低50%，随后对

于无冠心病或其他主要危险因素的患者, LDL-C 应 < 2.5 mmol/L; 对于伴有冠心病或其他主要危险因素的患者, LDL-C 应 < 1.8 mmol/L。由于 HoFH 患者对药物治疗的反应不理想, LDL-C 并未设定明确目标值, 应尽可能地越低越好, 必要时可采取脂蛋白血浆置换(lipoprotein apheresis, LA)。在 FH 治疗中, 尚未明确 ApoB、non-HDL-C 及 Lp(a) 等指标的目标值, 但合并代谢综合征或糖尿病时, 可采用相关指南建议的目标值。

5.2 治疗方式 所有 FH 患者均应进行生活方式干预, 健康饮食如食用不饱和脂肪酸、豆类、鱼、地中海饮食、戒烟、限酒及运动处方等。建议高危患者使用低剂量阿司匹林, 低危患者也可考虑使用。为进一步降低 LDL-C 至目标值以及更好地进行二级预防, 建议使用最大可耐受剂量的他汀类药物治疗, 同时可联用其他药物(如依折麦布、胆汁酸螯合剂、植物固醇、烟酸类药物及其衍生物等), 部分患者可能需要 3 种或 3 种以上的调脂药物才能使 LDL-C 达标。普罗布考具有抗氧化性, 能够缩小黄色瘤和减少 FH 患者的心血管事件, 也用于治疗 FH。由于 FH 患者常联合用药, 应注意药物相关的不良反应, 尤其是肝脏和肌肉毒性。对于 HoFH 患者, 由于 LDLR 功能缺失或缺陷, 药物治疗反应较差, 应采用 LA 治疗, 如不能进行 LA 治疗, 可考虑使用新型药物如洛美他派或米泊美生。

5.3 女性 FH 患者的治疗 对所有育龄女性 FH 患者, 应于治疗前进行避孕和孕前教育, 妊娠前 3 个月、妊娠期及哺乳期均应停止服用他汀类和其他系统性吸收的调脂药物; 胆汁酸螯合剂是对妊娠女性唯一安全的降脂药物; 哺乳期可采用树脂降低 LDL-C 水平; 对于伴有冠心病的 HeFH 和 HoFH 妊娠女性, 应考虑使用 LA 治疗; 绝经期女性避免使用绝经期激素治疗。该指南建议女性 FH 患者选用低雌激素的口服避孕药、避孕环及阻隔屏障等方式进行避孕。

6 儿童和青少年家族性高胆固醇血症的治疗

由于儿童和青少年生长发育的需要, 其 LDL-C 目标可高于成人目标值, 8~10 岁的儿童 LDL-C 应 < 4.0 mmol/L, > 10 岁的儿童 LDL-C 应 < 3.5

mmol/L, 男女之间并无差异。儿童饮食应由专门的营养师指导, 总脂肪提供的热量 $< 30\%$, 饱和脂肪提供的热量 $< 7\%$, 胆固醇摄入量 < 200 mg/d。由于长期高剂量他汀类药物治疗的安全性尚未明确, 建议 8~10 岁的 HeFH 患儿应开始小剂量他汀类药物治疗, 最晚不能超过 18 岁。对伴冠心病家族史和其他主要危险因素的儿童应更早开始他汀类药物治疗, 如 LDL-C 未降至目标值时, 可加用依折麦布或胆汁酸螯合剂。HoFH 患儿一旦确诊即应采用高剂量他汀联合其他药物治疗, 若效果不明显应考虑 LA 治疗。他汀类药物治疗前后需评估儿童和青少年的转氨酶、肌酸激酶、葡萄糖及肌酐水平、体重、生理和性发育情况。为加强对儿童和青少年 FH 的全面管理, 应完善临床登记制度, 建立由营养师、儿科医师及血脂专家组成的医疗中心。

7 脂蛋白血浆置换和其他新型药物

LA 是一种将含有 ApoB 成分的脂蛋白从患者血浆中选择性清除的血液净化方法。若药物治疗效果不理想, LA 可以作为 HoFH 和严重 HeFH 患者的一种安全、有效的治疗方式, 其可显著降低患者 LDL-C 水平, 延缓动脉粥样硬化进程。LA 有多种治疗模式, 不同治疗模式降低 LDL-C 的幅度相似, 单次治疗可以降低 LDL-C 50%~70%, 1 周后 LDL-C 水平缓慢升高, 通常在治疗 2 周后 LDL-C 水平恢复至基线水平, 因此, 至少 2 周接受 1 次 LA 治疗才能保证 LDL-C 维持在理想水平, 治疗频率应使 HoFH 患者的时间平均 LDL-C < 6.5 mmol/L, HeFH 患者的时间平均 LDL-C < 2.5 mmol/L。对于 HoFH 患儿, 建议在 5 岁, 最晚不超过 8 岁即采用 LA 治疗。

PCSK9 抑制剂以 PCSK9 单克隆抗体发展最为迅速。研究显示, PCSK9 抑制剂无论单独应用或与他汀类药物联用均可显著降低 LDL-C 水平, 同时改善其他血脂指标, 包括 TC、non-HDL-C、Lp(a) 等。初步临床研究结果表明, PCSK9 抑制剂可使 LDL-C 降低 40%~70%, 并可减少心血管事件。

米泊美生是 ApoB 合成抑制剂, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准其可单独应用或与其他调脂药物联合用于治

疗 HoFH。米泊美生的作用机制是针对 ApoB 信使核糖核酸（mRNA）转录的反义寡核苷酸，减少极低密度脂蛋白的生成和分泌，降低 LDL-C 水平，可使 HoFH 患者 LDL-C 降低 25%，HeFH 患者 LDL-C 降低 28%，严重高胆固醇血症患者 LDL-C 降低 36%，该药不良反应主要为肝脏毒性。

洛美他派是微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂，主要用于治疗 HoFH，可使 LDL-C 降低约 40%，该药不良反应发生率较高，主要表现为肝脏毒性。

8 建立家族性高胆固醇血症的健康管理网络

为加强对 FH 的管理，需要卫生保健系统、患者自助组织、相关非政府组织以及健康网络的密切合作。为了标准化诊治和临床研究，建议：①建立特定的 FH 国际疾病分类编码（international classification of diseases-10, ICD-10）和诊断相关组（diagnosis-related groups, DRG）代码；②建立国家 FH 临床管理网络；③设计全面的临床注册登记制度；④建立信息库和数据库。

该整合指南显示了近年来国际社会对 FH 危害的日益重视，中国作为世界人口大国，FH 的负担较其他国家更为沉重，但由于国人对 FH 的危害认识远远不够，国内 FH 诊断率和治疗率均极低，并且缺乏我国人群的 FH 相关数据和研究。因此，应尽快制定适合国人的规范化管理共识或指南，提高 FH 的检出率，早期发现、早期诊断、早期治疗，改善 FH 患者的预后。

参考文献

- [1] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insight and guidance for clinicians to improved 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.
- [2] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(2):148-172.

收稿日期：2017-05-31

· 信息窗 ·

第二十八届长城国际心脏病学术会议通知

第二十八届长城国际心脏病学术会议、亚太心脏大会 2017、国际心血管病预防与康复会议将于 2017 年 10 月 12 ~ 15 日在北京国家会议中心召开。

秉承“公益、预防、规范、创新”的会议宗旨，传承“回归人文、回归临床、回归基本功”的会议精神，长城会历经 27 年，在全国心血管专家的精诚合作下，发展为今天涵盖心血管疾病从基础到临床、融相关学科为一体、覆盖亚太、面向世界的亚洲规模最大、全球排名第四的国际知名心脏病学术会议。长城会作为心血管领域具有重要学术影响力的大会，肩负着推动学科发展，促进学科间交流，传播先进学术观点，引领事业发展前沿的重任。“全民健康”“中西医结合”“疾病预防”“强基层”“健康大数据”等重要理念将会继续融入到本届长城会内容的设计中，进一步强化心血管医师“大健康”的概念。

从本届长城会开始，大会主席实行每年轮换制，组织管理模式也将实行论坛主席负责制，以便更好地“众筹”智慧，共建共享开放包容的新平台。在首任主席胡大一教授和第二任主席马长生教授的领导下，长城会帮助众多年轻人茁壮成长；今天，培养新一代的心血管专家仍然是长城会的责任与担当。长城会为推动中国心血管病预防、诊断、治疗和康复事业的发展做出了重要贡献；今天，我们更要应用创新的理念与行动，全方位、全周期地保障人民的心血管健康。2017 年长城会热情地期待您的到来！