

# 中国血脂异常门诊患者 FH 的横断面调查： DYSIS-China 研究分析

王晓娜<sup>1</sup> 王凡<sup>1</sup> 叶平<sup>1</sup> 胡大一<sup>2</sup> 赵水平<sup>3</sup> 王拥军<sup>4</sup> 母义明<sup>5</sup> 严晓伟<sup>6</sup>

李占全<sup>7</sup> 魏毅东<sup>8</sup> 代表国际血脂异常调查-中国研究(DYSIS-China)研究组

<sup>1</sup>解放军总医院第二医学中心心内科,北京 100853;<sup>2</sup>北京大学人民医院心内科 100044;

<sup>3</sup>中南大学湘雅二医院心内科,长沙 410011;<sup>4</sup>首都医科大学附属北京天坛医院心内科

100050;<sup>5</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853;<sup>6</sup>中国医学科学院北京协

和医院心内科 100730;<sup>7</sup>辽宁省人民医院心内科,沈阳 110015;<sup>8</sup>同济大学附属第十人民

医院心内科,上海 200040

通信作者:叶平,Email:yeping301@sina.com

**【摘要】** 目的 分析国际血脂异常调查-中国研究(DYSIS-China)数据库中家族性高胆固醇血症(FH)的发病现状、血脂状况及心血管疾病发病情况。方法 选取2012年3—10月DYSIS-China数据库中,年龄≥45岁、至少接受1种降脂药物治疗3个月的血脂异常患者。根据荷兰脂质临床监测指南(DLCN)中FH的诊断标准,将患者分为不太可能FH组、可能FH组、确诊/极可能FH组。收集并比较3组患者的年龄、性别、血脂水平、用药情况及合并症等基本临床资料,并对可能FH组和确诊/极可能FH组按年龄进行分层比较。结果 共纳入23 973例血脂异常的患者,年龄(64.8±9.9)岁,女性11 757例(49.0%),不太可能FH组20 561例(85.7%),可能FH组3 294例(13.7%),确诊/极可能FH组118例(0.5%)。确诊/极可能FH组年龄(58.4±8.5)岁,低于不太可能FH组(65.3±9.8)岁和可能FH组(61.8±9.9)岁;低密度脂蛋白胆固醇(5.6±1.9)mmol/L,高于不太可能FH组(2.5±0.9)mmol/L和可能FH组(4.3±1.0)mmol/L,总胆固醇(7.4±1.8)mmol/L,高于不太可能FH组(4.3±1.0)mmol/L和可能FH组(6.0±1.0)mmol/L;女性、久坐生活方式比例及收缩压高于其他两组( $P$ 均<0.05)。3组间服用他汀剂量的差异无统计学意义。确诊/极可能FH组缺血性心脏病为70例(59.3%),与不太可能FH组7 519例(36.6%)和可能FH组1 149例(34.9%)相比较;高血压82例(69.5%),高于可能FH组2 063例(62.6%)和不太可能FH组13 928例(67.7%)。可能FH组55~64岁年龄段比例最高,为1 146例(34.8%),≥75岁组高血压358例(76.8%)、糖尿病189例(40.6%)、缺血性心脏病186例(39.9%)、脑血管疾病149例(32.0%)及心力衰竭28例(6.0%)患病率最高( $P$ 均<0.05)。确诊/极可能FH组55~64岁年龄段比例最高,为49例(41.52%),45~54岁组缺血性心脏病患病率最高,为70例(59.3%)( $P$ 均<0.05),糖尿病、高血压、心力衰竭、外周动脉疾病及脑血管疾病患病情况在各年龄段中差异无统计学意义。结论 中国血脂异常患者的FH检出率并不低,但血脂水平控制不佳,心血管疾病发病风险较高。

**【关键词】** 血脂异常; 家族性高胆固醇血症; 冠状动脉疾病

## Cross sectional study of familial hypercholesterolemia in dyslipidemia patients receiving lipid-lowering therapy: DYSIS-China subgroup analysis

Wang Xiaona<sup>1</sup>, Wang Fan<sup>1</sup>, Ye Ping<sup>1</sup>, Hu Dayi<sup>2</sup>, Zhao Shuiping<sup>3</sup>, Wang Yongjun<sup>4</sup>, Mu Yiming<sup>5</sup>, Yan Xiaowei<sup>6</sup>, Li Zhanquan<sup>7</sup>, Wei Yidong<sup>8</sup>, on behalf of DYSIS-China Study Group

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Second Medical Center, General Hospital of Chinese People's Liberation

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201118-00918

收稿日期 2020-11-18 本文编辑 范姝婕

引用本文:王晓娜,王凡,叶平,等.中国血脂异常门诊患者FH的横断面调查:DYSIS-China研究分析[J].

中华心血管病杂志,2021,49(6):564-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201118-00918.



Army, Beijing, 100853, China; <sup>2</sup> Department of Cardiology, Peking University people's Hospital, Beijing 100044; <sup>3</sup> Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; <sup>4</sup> Department of Cardiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; <sup>5</sup> Department of Endocrinology, First Medical Center, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China; <sup>6</sup> Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>7</sup> Department of Cardiology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shengyang 110015, China; <sup>8</sup> Department of Cardiology, the Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200040, China  
Corresponding author: Ye Ping, Email: yeping301@sina.com

**【 Abstract 】 Objectives** To analyze the incidence, blood lipid levels and cardiovascular disease of familial hypercholesterolemia (FH) in dyslipidemia patients receiving lipid-lowering therapy from the DYSIS-China. **Methods** Dyslipidemia International Study-China (DYSIS-China) database was re-analyzed according to the criteria of "Chinese guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in adults-2016 version". DYSIS-China database included 25 317 dyslipidemia out-patients who received at least one lipid-lowering drug for at least three months. All the patients were divided into three groups: unlikely HF, possible FH and definite FH according to the Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria. Age, gender, lipids levels, drug use and complications were compared among the three groups. Factors were compared between Possible FH group and definite FH group in terms of age stratification. **Results** A total of 23 973 patients with dyslipidemia were included. The average age was (64.8±9.9) years, 11 757 patients were females (49.0%). The proportion of unlikely FH in the total population was 20 561 (85.7%), possible FH was 3294 (13.7%), and the definite FH was 118(0.5%). Patients in the definite FH group (58.3±8.5 years) was younger than in unlikely HF(65.3±9.8 years) and possible FH(61.8±9.9 years) group. LDL-C ((5.6±1.9) mmol/L) levels were significantly higher in definite FH group than in unlikely HF ((2.5±0.9) mmol/L) and possible FH ((4.3±1.0) mmol/L) group. TC ((7.4±1.8) mmol/L) levels were also significantly higher in definite FH group than in unlikely HF ((4.3±1.0) mmol/L) and possible FH ((6.0±1.0) mmol/L) group. Percent of female sex, sedentary lifestyle and systolic blood pressure value were significantly higher in definite FH group than in other two groups (all  $P<0.05$ ). Statin use was similar among the 3 groups. Prevalence of ischemic cardiomyopathy (70(59.3%)) was significantly higher in the definite FH group than in unlikely FH group 7519 (36.6%) and possible FH group 1149 (34.9%). The rate of hypertension (82 (69.5%)) was also significantly higher in the definite FH group than in unlikely FH group (2 063 (62.6%)) and in possible FH group (13 928 (67.7%)). The possible FH group had the highest proportion of patients aged 55–64 years (1 146 (34.8%)), and the prevalence of hypertension 358 (76.8%), diabetes 189 (40.6%), ischemic heart disease 186 (39.9%), cerebrovascular disease 149 (32.0%) and heart failure 28 (6.0%) was the highest in patients over 75 years old. The definite FH group had the highest proportion of patients aged 55–64 years (49 (41.52%)), and the prevalence of ischemic heart disease (70 (59.3%)) was the highest in patients aged 45–54 years old group, there was no significant difference in the prevalence of diabetes, hypertension, heart failure, peripheral artery disease and cerebrovascular disease among different age groups. **Conclusion** The detection rate of FH in Chinese patients with dyslipidemia is not low, the blood lipid level is poorly controlled, and the risk of cardiovascular disease is high in Chinese FH patients.

**【 Key words 】** Dyslipidemias; Familial hypercholesterolemia; Coronary artery disease

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是最常见且最严重的脂质代谢单基因疾病,可增加早发动脉粥样硬化性心血管疾病的发病风险<sup>[1]</sup>。尽管目前对该病认识有了很大进步,但FH在世界范围内知晓率和治疗率仍较低,约90%的患者不知晓患病。荟萃分析显示FH发病率为1:311<sup>[2]</sup>。若同时采用基因测序和改良版荷兰临床脂质网络(DLCN)方法共同检测,检出率可达23.6%<sup>[3]</sup>。低密度脂蛋白胆固醇

(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平严重升高( $\geq 4.9$  mmol/L)是FH的主要表现形式之一<sup>[4-5]</sup>,LDL-C水平升高与FH患者的心血管病发病率和死亡率增加相关,FH患者冠心病发病风险较普通人群增加13倍<sup>[6-8]</sup>。研究证实,他汀类药物可减少冠心病事件,是包括FH在内的所有胆固醇升高疾病的一线治疗药物<sup>[9-12]</sup>。降脂治疗可延缓纯合子型FH(HoFH)患者心血管事件的发生并延长生存期<sup>[13]</sup>。

FH 作为一项重大的全球公共卫生挑战,在中国由于人口庞大而更加严峻。我国 FH 患者普遍存在诊断及治疗不足的情况,大多数 FH 患者首次发生心血管事件才去就诊<sup>[3]</sup>,就诊后的患者仍有相当一部分未能被正确诊断,且未按标准方法治疗,再次发生心血管事件的频率显著升高。不仅国民健康意识不足,而且公共卫生防治体系对于 FH 的筛查及干预管理也不足。有关中国人群 FH 患者的大样本研究尚无文献报道,新近发表的研究结果表明,在中国心肌梗死患者中 FH 检出率为 3.9%<sup>[14]</sup>,提示中国人群中 FH 患者并不少见,值得我们高度关注和积极探索。国际血脂异常调查-中国研究(DYSIS-China)是中国血脂领域迄今为止规模最大的实效研究项目之一,本文旨在分析目前我国 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。

### 资料与方法

1. 研究对象: DYSIS-China 研究是一项多中心、横断面、非干预性研究。该研究于 2012 年 3 至 10 月,选取全国 22 个省、市的 122 家 3 个不同级别医院的心血管内科、内分泌科、神经内科、老年科、综合内科的门诊患者。纳入标准:(1)年龄 $\geq 45$ 岁;(2)诊断为血脂异常;(3)至少接受 1 种降脂药物治疗 3 个月。排除标准为 FH 相关的诊断数据缺失。所有患者签署了知情同意书,本研究获得北京大学人民医院伦理委员会的批准(NCT01732952)。

2. 临床资料收集:由经研究团队培训的内科、心内科、内分泌科、老年科和神经内科医师收集患者的临床资料。面对面进行问卷调查,收集患者的年龄、性别、久坐生活方式、药物使用情况、一级预防、二级预防情况以及高血压、糖尿病和其他心脑血管病史的信息。药物使用情况包括他汀类药物和其他降血脂药物的使用情况,以及降压、降糖药物和抗血小板药物的使用情况。测量患者的血压、身高、体重和腰围。患者就座后至少 5 min,使用校准的台式血压计测量血压,连续测量 3 次,两次测量之间至少间隔 1 min,记录 3 次测量结果的平均值。实验室检查指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白等。

此外,还收集了 FH 诊断相关的家族史、病史、体格检查和基因检测信息。

3. FH 诊断标准及分组:根据 DLCN 中 FH 的诊断标准<sup>[15]</sup>, (1)家族史:一级亲属早发冠心病(男 $\leq 55$ 岁,女 $\leq 60$ 岁)或其他心血管疾病为 1 分,成人一级亲属 LDL-C 水平高于人群第 95 百分位数(经年龄、性别校正)为 1 分,一级亲属存在肌腱黄色瘤或角膜弓为 2 分, $< 18$ 岁一级亲属 LDL-C 水平高于人群第 95 百分位数(经年龄、性别校正)为 2 分;(2)病史:早发冠心病(年龄同上)为 2 分,早发脑血管或周围血管疾病(年龄同上)为 1 分;(3)体格检查:肌腱黄色瘤为 6 分, $< 45$ 岁时出现角膜弓为 4 分;(4) LDL-C $> 8.5$  mmol/L ( $> 325$  mg/dl)为 8 分,6.5~8.4 mmol/L (251~325 mg/dl)为 5 分,5.0~6.4 mmol/L (191~250 mg/dl)为 3 分,4.0~4.9 mmol/L (155~190 mg/dl)为 1 分;(5)基因检测:低密度脂蛋白受体(the low density lipoprotein receptor, LDLR)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)或前蛋白转化酶枯草溶菌素转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)基因存在致病性突变为 8 分。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。根据得分情况分组,总分 $> 8$ 分为确诊 FH,6~8 分为极可能 FH,将 $\geq 6$ 分定义为确诊/极可能 FH 组,3~5 分为可能 FH 组, $< 3$ 分为不太可能 FH 组。确诊/极可能 FH 组、可能 FH 组根据年龄分为 45~54 岁、55~64 岁、65~74 岁和 $\geq 75$ 岁组,对不同年龄段进行亚组分析。

4. 统计学分析:采用 SPSS 20.0 进行统计学分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据满足方差齐性时组间比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用 Kruskal-Wallis 检验;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以频数(%)表示,组间比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 结 果

1. FH 检出率及患者临床资料(表 1):共有

表 1 DYSIS-China 研究中患者的基本特征

指标	总体 (n=23 973)	不太可能 FH 组 (n=20 561)	可能 FH 组 (n=3 294)	确诊/极可能 FH 组 (n=118)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.8±9.9	65.3±9.8	61.8±9.9	58.4±8.8	18.295	<0.001
女性[例(%)]	11 757(49.0)	9 751(47.4)	1 930(58.6)	76(64.4)	4.114	<0.001
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.7±3.2	24.7±3.2	24.9±3.2	25.3±4.0	18.109	<0.001
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$ )	87.1±11.1	87.2±11.1	86.5±10.9	86.9±10.9	18.312	0.012
久坐生活方式[例(%)]	4 728(19.7)	4 033(19.6)	659(20.0)	36(30.5)	1.219	0.012
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	130.8±15.6	130.5±15.4	132.4±16.5	134.5±16.7	17.715	<0.001
舒张压[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$ ]	80.0(70.0, 84.0)	80.0(70.0, 82.0)	80.0(72.0, 87.0)	80.0(75.0, 90.0)	17.886	<0.001
血脂水平(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )						
TC	4.6±1.2	4.3±1.0	6.0±1.0	7.4±1.8	17.812	<0.001
LDL-C	2.6±0.9	2.5±0.9	4.3±1.0	5.6±1.9	17.854	<0.001
HDL-C	1.2±0.3	1.2±0.3	1.3±0.3	1.3±0.3	17.591	<0.001
TG	1.8±1.4	1.8±1.4	2.0±1.4	2.4±1.6	17.712	<0.001
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	115.9±43.1	114.7±41.9	122.7±48.9	119.7±41.1	17.694	<0.001
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$ )	7.2±1.8	7.2±1.8	7.6±2.0	7.8±2.5	17.741	<0.001
合并症[例(%)]						
糖尿病	8 769(36.6)	7 568(37.7)	1 165(35.4)	36(30.5)	4.422	0.111
高血压	16 073(67.0)	13 928(67.7)	2 063(62.6)	82(69.5)	5.685	<0.001
缺血性心脏病	8 738(36.4)	7 519(36.6)	1 149(34.9)	70(59.3)	30.273	<0.001
心力衰竭	872(3.6)	778(3.8)	92(2.8)	2(1.7)	9.229	0.004
外周血管疾病	263(1.1)	227(1.1)	34(1.0)	2(1.7)	0.557	0.581
脑血管疾病	4 278(17.8)	3 676(17.9)	573(17.4)	29(24.6)	4.460	0.132
药物使用情况						
他汀类药物[例(%)]	20 976(87.5)	17 854(86.8)	3 007(91.3)	115(97.5)	62.217	<0.001
他汀类药物剂量(mg/d, $\bar{x} \pm s$ ) <sup>a</sup>	12.5±6.8	12.5±6.7	12.5±6.9	15.0±10.5	17.815	0.082
倍他乐克[例(%)]	3 715(15.5)	3 336(16.2)	362(11.0)	17(14.4)	0.312	0.856
钙离子拮抗剂[例(%)]	8 593(35.8)	7 451(36.2)	1 095(33.2)	47(39.8)	11.903	0.002
利尿剂[例(%)]	1 047(4.4)	925(4.5)	119(3.6)	3(3.5)	6.284	0.015
血管紧张素转化酶抑制[例(%)]	2 819(11.8)	2 440(11.9)	368(11.2)	11(9.3)	2.005	0.373
血管紧张素受体阻滞剂[例(%)]	5 810(24.2)	5 195(25.3)	593(18.0)	22(18.6)	84.367	<0.001
阿司匹林[例(%)]	13 653(57.0)	12 003(58.4)	1 584(48.1)	66(55.9)	122.670	<0.001
氯吡格雷[例(%)]	3 595(15.0)	3 254(15.8)	326(9.9)	15(12.7)	78.788	<0.001

注: DYSIS-China 为国际血脂异常调查-中国研究, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯, FH 为家族性高胆固醇血症; <sup>a</sup> 剂量以阿托伐他汀计算

23 973 例患者入选, 年龄(64.9±9.9)岁, 女性 11 757 例(49.0%), 不太可能 FH 组 20 561 例(85.7%), 可能 FH 组 3 294 例(13.7%), 确诊/极可能 FH 组 118 例(0.5%)。与不太可能 FH 组和可能 FH 组相比, 确诊/极可能 FH 组年龄低, 女性比例、久坐生活方式比例、体重指数、收缩压、舒张压、LDL-C、TG、TC 和糖化血红蛋白高; 与可能 FH 组和确诊/极可能 FH 组相比, 不太可能 FH 组腰围高、HDL-C 低; 与不太可能 FH 组和确诊/极可能 FH 组相比, 可能 FH 组空腹血糖水平高( $P$ 均<0.05)。合并症方面, 确诊/极可能 FH 组高血压、缺血性心脏病比例高, 心力衰竭的比例低( $P$ 均<0.05), 而脑

血管疾病在各组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。服用降脂药物方面, 总体人群服用他汀比例为 87.5%(20 976/23 973), 其中确诊/极可能 FH 组最高 97.5%(115/118); 整体人群服用他汀剂量为(12.5±6.8)mg, 其中确诊/极可能 FH 组最高, 但与其他两组比较差异无统计学意义( $P=0.08$ )。服用其他药物方面, 不太可能 FH 组服用利尿剂、血管紧张素受体阻滞剂、阿司匹林、氯吡格雷比例最高( $P$ 均<0.05); 确诊/极可能 FH 组服用钙离子拮抗剂比例最高( $P<0.05$ )。

2. 可能 FH 患者各年龄段的临床特征(表 2): 可能 FH 患者中, 55~64 岁年龄段比例最高, 为 34.8%

表 2 DYSIS-China 研究中可能 FH 患者各年龄段的临床特征 (n=3 294)

指标	45~54 岁 (n=911)	55~64 岁 (n=1 146)	65~74 岁 (n=771)	≥75 岁 (n=466)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
女性 [例 (%)]	369 (40.5)	761 (66.4)	505 (65.5)	295 (63.3)	171.097	<0.001
体重指数 [kg/m <sup>2</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	25.1 (23.1, 27.0)	24.8 (23.0, 26.6)	24.8 (22.7, 26.7)	24.3 (22.6, 26.4)	1.280	<0.001
腰围 [cm, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	88.0 (81.0, 93.0)	86.0 (80.0, 92.0)	85.2 (80.0, 92.0)	85.0 (80.0, 92.0)	1.376	<0.001
一级预防 [例 (%)]	509 (55.9)	695 (60.6)	402 (52.1)	188 (40.3)	57.531	<0.001
二级预防 [例 (%)]	402 (44.1)	451 (39.4)	369 (47.9)	278 (59.7)	66.421	<0.001
久坐生活方式 [例 (%)]	212 (23.3)	213 (18.6)	134 (17.4)	100 (21.5)	11.449	0.002
合并症 [例 (%)]						
糖尿病	310 (34.0)	400 (34.9)	266 (34.5)	189 (40.6)	6.567	0.091
高血压	530 (58.2)	671 (58.6)	504 (65.4)	358 (76.8)	58.445	<0.001
缺血性心脏病	356 (39.1)	338 (29.5)	269 (34.9)	186 (39.9)	38.719	<0.001
心力衰竭	11 (1.2)	28 (2.4)	25 (3.2)	28 (6.0)	178.445	<0.001
外周动脉疾病	12 (1.3)	9 (0.8)	6 (0.8)	7 (1.5)	2.902	0.413
脑血管疾病	104 (11.4)	174 (15.2)	146 (18.9)	149 (32.0)	96.772	<0.001
收缩压 [mmHg, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	130.0 (120.0, 140.0)	130.0 (120.0, 140.0)	130.0 (120.0, 140.0)	135.0 (125.0, 145.00)	1.450	<0.001
血脂水平 [mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]						
TC	5.75 (5.02, 6.44)	6.11 (5.56, 6.68)	6.20 (5.76, 6.82)	6.23 (5.75, 6.70)	1.253	<0.001
LDL-C	4.10 (4.25, 5.63)	4.36 (5.04, 5.85)	4.48 (5.14, 5.99)	4.49 (5.21, 6.04)	1.252	<0.001
HDL-C	1.18 (0.99, 1.44)	1.27 (1.08, 1.48)	1.30 (1.10, 1.49)	1.28 (1.10, 1.49)	1.244	<0.001
TG	1.81 (1.29, 2.67)	1.77 (1.33, 2.42)	1.73 (1.29, 2.33)	1.68 (1.28, 2.33)	1.246	0.013

注: DYSIS-China 为国际血脂异常调查-中国研究, FH 为家族性高胆固醇血症, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯

(1 146/3 294)。体重指数、腰围、TG 及久坐生活方式在 45~54 岁组最高;女性、一级预防比例、HDL-C 在 55~64 岁组最高;二级预防比例、收缩压、TC 及 LDL-C 水平在 ≥75 岁组最高; ≥75 岁组患者高血压、缺血性心脏病、脑血管疾病及心力衰竭患病率最高 ( $P$  均 < 0.05); 各年龄段外周动脉疾病患病率差异无统计学意义。

3. 确诊/极可能 FH 患者各年龄段的临床特征 (表 3): 确诊/极可能 FH 患者中, 55~64 岁年龄段比例最高, 为 41.5% (49/118)。与其他年龄段相比, 55~64 岁组女性比例最高; 45~54 岁组缺血性心脏病患病率最高 ( $P$  均 < 0.05)。65~74 岁组 TC 及 LDL-C 水平最高, 但与其他年龄段相比差异无统计学意义。糖尿病、高血压、心力衰竭、外周动脉疾病及脑血管疾病患病情况在各年龄段中差异无统计学意义。

## 讨 论

精确估计 FH 的全球发病率, 可以为早期发现和预防动脉硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的政策制订提供信息。在缺血性心脏病、早发性缺血性心脏病和严重

高胆固醇血症患者中, FH 发病率分别是普通人群的 10 倍、20 倍和 23 倍<sup>[16]</sup>。已有数据显示, 我国普通人群 FH 患病率较低, 为 0.28% (标化后为 0.18%)<sup>[17]</sup>, 拟行冠状动脉造影人群中 FH 检出率为 3.5%<sup>[18]</sup>, 首发心肌梗死患者中 FH 检出率为 3.9%<sup>[14]</sup>, 但我国尚缺乏全国范围流行病学数据。DYSIS-China 研究是目前中国血脂领域迄今为止规模最大、评估最全面、代表性最强的实效研究项目之一, 此人群中可能的 FH 检出率为 13.7%, 确诊/极可能 FH 检出率为 0.5%。但是 DYSIS-China 研究纳入的人群已经接受降脂药物治疗至少 3 个月, 代表了真实世界中服用降脂药物的门诊患者 FH 的检出状况。

本研究纳入人群已服用降脂药物至少 3 个月, 确诊/极可能 FH 组 LDL-C 水平仍为 (5.60±1.95) mmol/L, 99.2% 的患者 LDL-C 水平 > 4.9 mmol/L, 与 2016 年《中国成人血脂异常防治指南》推荐的 LDL-C 目标值相差甚远<sup>[19]</sup>。FH 患者血 LDL-C 水平从受孕那一刻起即升高, 大大增加了 FH 患者 ASCVD 的可能性<sup>[20]</sup>。国外报道, 对于未经治疗的杂合子型 FH (HeFH) 患者, 其血 LDL-C 水平高于正常人群 2~3 倍, 多为 8~15 mmol/L。在未经治疗的 HoFH 患者中, 其 LDL-C 水平高达 12~

表 3 DYSIS-China 研究中确诊/极可能 FH 患者各年龄段的临床特征 (n=118)

指标	45~54 岁 (n=44)	55~64 岁 (n=49)	65~74 岁 (n=19)	≥75 岁 (n=6)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
女性 [例 (%)]	18 (40.9)	41 (83.7)	14 (73.7)	3 (50.0)	19.788	<0.001
体重指数 [kg/m <sup>2</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	25.0 (23.4, 27.2)	25.1 (22.9, 27.3)	23.6 (21.3, 26.0)	27.3 (25.0, 29.4)	1.073	0.182
腰围 [cm, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	88.6 (82.0, 100.0)	85.0 (80.0, 90.0)	84.0 (77.0, 91.0)	90.1 (88.0, 93.0)	1.400	0.151
一级预防 [例 (%)]	6 (13.6)	16 (32.7)	8 (42.1)	2 (33.3)	7.082	0.074
二级预防 [例 (%)]	38 (86.4)	33 (67.3)	11 (57.9)	4 (66.7)	7.082	0.073
久坐生活方式 [例 (%)]	12 (27.3)	16 (32.7)	6 (31.6)	2 (33.3)	0.356	0.952
合并症 [例 (%)]						
糖尿病	13 (29.5)	15 (30.6)	5 (26.3)	3 (50.5)	2.474	0.744
高血压	31 (70.5)	32 (65.3)	15 (78.9)	4 (66.7)	1.361	0.741
缺血性心脏病	31 (70.5)	27 (55.1)	9 (47.4)	3 (50.0)	3.962	0.021
心力衰竭	1 (2.3)	1 (2.0)	0	0	0.551	0.914
外周动脉疾病	1 (2.3)	1 (2.0)	0	0	0.551	0.914
脑血管疾病	13 (29.5)	9 (18.4)	5 (26.3)	2 (33.3)	1.885	0.606
收缩压 [mmHg, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	133.5 (120.0, 140.0)	130.0 (120.0, 140.0)	138.0 (120.0, 154.0)	132.5 (130.0, 150.0)	1.579	0.751
血脂水平 [mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]						
TC	6.9 (6.2, 7.9)	7.5 (6.6, 8.7)	8.2 (5.8, 9.5)	7.0 (2.8, 7.5)	5.906	0.101
LDL-C	5.6 (6.2, 7.9)	5.4 (6.5, 8.8)	6.0 (7.9, 10.2)	5.8 (6.6, 9.7)	6.342	0.722
HDL-C	1.2 (1.0, 1.5)	1.2 (1.1, 1.5)	1.2 (1.0, 1.5)	1.0 (0.9, 1.2)	6.193	0.544
TG	2.0 (1.5, 2.5)	2.3 (1.7, 2.8)	1.7 (1.3, 2.6)	1.7 (1.1, 2.1)	6.329	0.252

注: DYSIS-China 为国际血脂异常调查-中国研究, FH 为家族性高胆固醇血症, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯

30 mmol/L<sup>[21]</sup>。LDL-C 水平和 ASCVD 风险存在剂量依赖的对数线性关系<sup>[22]</sup>。目前国内外多项指南均将 LDL-C 视为降低心血管病风险的首要治疗靶标。FH 降脂治疗的目的是减少致死性和致残性 ASCVD 的发生。《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》中治疗目标为: 合并与不合并 ASCVD 的成人 FH 患者血 LDL-C 的目标值分别为 <1.8 mmol/L 和 <2.6 mmol/L; 若难以达到上述目标值, 建议至少将血 LDL-C 水平降低 50%<sup>[3]</sup>。阜外医院报道的因胸痛就诊的 FH 患者, 85% 的患者经过不同强度他汀药物的降脂治疗, 但是都没有达到 LDL-C <2.6 mmol/L 的治疗目标<sup>[23]</sup>。2016 年《中国成人血脂异常防治指南》指出, 由于医患双方对 FH 认识有限、缺乏成熟的筛查系统和经研究验证的诊断效能和诊断标准, 使得我国 FH 诊断严重不足, 绝大多数接受降脂治疗的 FH 患者远未达到 LDL-C 控制的靶目标水平<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示, 确诊/极可能 FH 组缺血性心脏病比例高于不太可能 FH 组及可能 FH 组, 确诊/极可能 FH 组脑血管疾病风险与其他两组相比差异无统计学意义。长期而显著增加的胆固醇负荷可导致 FH 患者早期出现动脉粥样硬化, 继而引

发心肌梗死等心血管事件, 随后左心室重塑导致充血性心力衰竭<sup>[19, 24-25]</sup>。然而, 大多数 FH 患者直至发生冠心病时才被首次诊断<sup>[26]</sup>。与血脂正常的个体相比, LDL-C 高于 5 mmol/L 的 FH 患者冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 罹患风险高出 6 倍, 多基因变异的 FH 患者甚至高出 22 倍<sup>[27]</sup>。FH 患者的心血管风险主要与冠心病相关, 其与卒中风险的相关性仍有争议。最近的大型队列研究结果表明, 与普通人群相比, FH 与卒中的风险缺乏相关性<sup>[28]</sup>, 任何观察到的与卒中的关联都可能归因于先前的冠心病, 与高 LDL-C 本身可能无关<sup>[28-29]</sup>。

本研究发现, 确诊/极可能 FH 组缺血性心脏病在 45~54 岁组发生率最高, 考虑与 FH 患者冠心病发病年龄早且死亡率高相关。早发 ASCVD 是 FH 的主要临床表现之一, 其中早发冠心病是常见的临床表型<sup>[3]</sup>。未经治疗的 FH 患者, 特别是 HoFH 患者, 在儿童或青春期罹患 CAD 的风险极高, HeFH 患者通常在 55 岁之前 (女性为 60 岁) 发生 CAD, 这是引起死亡的首要原因, 高达 60%<sup>[30-32]</sup>。

本研究结果显示, 确诊/极可能 FH 患者他汀类用药剂量为 (15.00±10.54) mg/d, 与其他组比较差异

无统计学意义,进一步说明我国 FH 未得到充分治疗。他汀类药物普遍存在“6 规则”<sup>[33]</sup>,如果单纯依靠增加剂量,对 FH 患者的 LDL-C 降低作用有限。PCSK9 单克隆抗体的出现对于 FH 降脂治疗意义重大,尤其对于经最大耐受剂量他汀联合依折麦布治疗仍无法有效达到 LDL-C 目标水平的患者,PCSK9 单克隆抗体有助于进一步降低 LDL-C 水平,减少其心血管事件的发生风险<sup>[34]</sup>。因此,对中国人 FH 的筛查、认识十分重要,治疗仍然任重而道远。

本研究存在一定的局限性,由于 DYSIS-China 研究纳入已服用降脂药物的患者,心血管病风险要高于普通人群,因此推测本研究检出的 FH 发病率会高于普通人群;但同时也由于此人群已经接受降脂药物治疗至少 3 个月,无 LDL-C 基线水平记录,又可能会低估此人群的 FH 发病状况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 309-325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
- [2] Hu P, Dharmayat KI, Stevens C, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia Among among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2020, 141(22): 1742-1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.119.044795.
- [3] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.006.
- [4] 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(5): 407-420. DOI: 10.1093/aje/kwh236.
- [5] Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia [J]. *Cardiol Clin*, 2015, 33(2): 169-79. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.01.001. PMID: 25939291; PMCID: PMC4472364.
- [6] Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(11): 1413-1419. DOI: 10.1001/archinte.161.11.1413.
- [7] Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(24): 1700-1707. DOI: 10.1056/NEJM199006143222403.
- [8] Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(7): 1696-1709. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.05.006.
- [9] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- [10] Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3): 252-260. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.054.
- [11] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2009, 338: b2376. DOI: 10.1136/bmj.b2376.
- [12] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 1999, 282(24): 2340-2346. DOI: 10.1001/jama.282.24.2340.
- [13] Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2202-2207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
- [14] Li S, Zhang Y, Zhu CG, et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1344-1352. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.08.013.
- [15] Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(1): 55-68. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010.
- [16] Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(20): 2553-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.165.
- [18] 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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308456.
- [19] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [20] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.
- [21] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
- [22] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [23] 张惠雯, 李莎, 郭远林, 等. 中国因胸痛行冠状动脉造影患者中家族性高胆固醇血症的检出及临床特点[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 104-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.007.
- [24] Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure [J]. Lancet, 2014, 31; 383(9932): 1933-1943. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0. Epub 2014 May 13. PMID: 24831770; PMCID: PMC4330973.
- [25] Packard CJ, Weintrub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory[J]. Vascul Pharmacol, 2015, 71: 37-39. DOI: 10.1016/j.vph.2015.03.008. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25889746; PMCID: PMC5656229.
- [26] Foody JM. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(2): 119-125. DOI: 10.1002/clc.22223.
- [27] Khara AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2578-2589. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
- [28] Beheshti S, Madsen CM, Varbo A, et al. Relationship of familial hypercholesterolemia and high low-density lipoprotein cholesterol to ischemic stroke: copenhagen general population study[J]. Circulation, 2018, 138(6): 578-589. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033470.
- [29] Hovland A, Mundal LJ, Iglund J, et al. Risk of ischemic stroke and total cerebrovascular disease in familial hypercholesterolemia[J]. Stroke, 2018: STROKEAHA118023456. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023456.
- [30] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
- [31] Jetty V, Glueck CJ, Lee K, et al. Eligibility for alirocumab or evolocumab treatment in 1090 hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol  $\geq 70$  mg/dl despite maximal-tolerated LDL-cholesterol-lowering therapy[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017 (13): 247-253. DOI: 10.2147/VHRM.S133690.
- [32] Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(8): 751-770. DOI: 10.5551/jat.CR003.
- [33] Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug[J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4(5): 779-790. DOI: 10.1517/14656566.4.5.779.
- [34] Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2): 139-147. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151.