

# 高胆固醇血症患者中筛查家族性高胆固醇血症的临床意义研究

李渊<sup>1</sup>, 马弘阳<sup>2</sup>, 李标<sup>1</sup>, 岳岸娜<sup>2</sup>, 邵娅庆<sup>2</sup>, 孙康云<sup>1\*</sup>

1.215008 江苏省苏州市, 南京医科大学附属苏州医院心血管病中心

2.215000 江苏省苏州市, 南京医科大学姑苏学院

\* 通信作者: 孙康云, 主任医师/博士生导师; E-mail: sunkangyun@njmu.edu.cn



扫描二维码  
查看原文

**【摘要】** 背景 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体(共)显性遗传病,是严重的高胆固醇血症,血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显升高,这部分患者早发动脉粥样硬化性心血管疾病风险明显增加,早发现和尽早接受治疗可改善患者的存活率。目的 在高胆固醇血症患者中筛查FH,探讨社区人群筛查FH的临床价值、意义。方法 2023年7—12月纳入南京医科大学附属苏州医院心血管病中心及下属医联体5个社区卫生中心LDL-C $\geq$ 4.90 mmol/L并完成基因测序的高胆固醇血症患者164例,根据LDL-C水平的四分位间距,分为Q1组(4.90 mmol/L $\leq$ LDL-C $<$ 5.10 mmol/L,  $n=43$ )、Q2组(5.10 mmol/L $\leq$ LDL-C $<$ 5.32 mmol/L,  $n=40$ )、Q3组(5.32 mmol/L $\leq$ LDL-C $<$ 5.67 mmol/L,  $n=41$ )、Q4组(5.67 mmol/L $\leq$ LDL-C $<$ 11.06 mmol/L,  $n=40$ )。收集患者基线资料和实验室检查结果。结果 共纳入高胆固醇血症患者164例,血脂异常知晓率为39.02%(64/164),21.95%(36/164)的患者既往服用降脂药,Q1~Q4组患者总胆固醇(TC)、LDL-C比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组患者体格检查,均未发现腱黄素瘤、脂性角膜弓,Q4组有1例患者有早发冠心病家族史。Q1~Q4组患者荷兰临床脂质网络标准评分、疑似FH比例比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组患者基因测序主要结果为确诊FH,FH基因变异检出率14.6%(24/164),其中低密度脂蛋白受体(LDLR)变异占11.0%(18/164),载脂蛋白B(ApoB)变异占3.1%(5/164),前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)变异占0.6%(1/164)。Q1~Q4组FH基因变异检出率、致病、可能致病、杂合基因型、LDLR比例比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组受试者基因测序次要结果定义为疑似FH及其他原发性脂代谢异常,疑似FH及其他脂代谢相关基因变异率为70.12%(115/164),Q1~Q4组基因测序次要结果比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 社区人群高胆固醇血症LDL-C $\geq$ 4.9 mmol/L的患者中,FH基因变异率较高,同时其他原发性(遗传性)脂代谢基因变异率较高,在社区人群高胆固醇血症患者中筛查FH有重要临床意义和价值。

**【关键词】** 高胆固醇血症;家族性高胆固醇血症;筛查;临床意义

**【中图分类号】** R 589.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0184

## Clinical Significance of Screening for Familial Hypercholesterolemia in Patients with Hypercholesterolemia

LI Yuan<sup>1</sup>, MA Hongyang<sup>2</sup>, LI Biao<sup>1</sup>, YUE Anna<sup>2</sup>, SHAO Yaqing<sup>2</sup>, SUN Kangyun<sup>1\*</sup>

1. Department of Cardiology, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215008, China

2. Gusu School, Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China

\*Corresponding author: SUN Kangyun, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: sunkangyun@njmu.edu.cn

**【Abstract】** **Background** Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant inherited disorder characterized by severe hypercholesterolemia and significantly elevated levels of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Patients with FH are at an increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease, and early detection and treatment can improve their survival rates. **Objective** This study aims to explore the clinical value and significance of

**基金项目:** 国家重点研发计划(2021YFC2500600, 2021YFC2500601, 2021YFC2500602); 南京医科大学姑苏学院科研基金(GSKY20220406)

**引用本文:** 李渊, 马弘阳, 李标, 等. 高胆固醇血症患者中筛查家族性高胆固醇血症的临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(36): 4515-4521. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0184. [www.chinagp.net]

LI Y, MA H Y, LI B, et al. Clinical significance of screening for familial hypercholesterolemia in patients with hypercholesterolemia [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(36): 4515-4521.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

screening for FH among patients with hypercholesterolemia in community populations. **Methods** During the period from July to December 2023, a total of 164 patients diagnosed with hyperlipidemia and exhibiting LDL-C levels  $\geq 4.90$  mmol/L underwent gene sequencing at Department of Cardiology, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University and its 5 community health centers within the medical alliance. Based on quartile intervals of LDL-C levels, the patients were stratified into four groups: Q1 group (LDL-C  $\leq 5.10$  mmol/L,  $n=43$ ), Q2 group ( $5.10$  mmol/L  $\leq$  LDL-C  $\leq 5.32$  mmol/L,  $n=40$ ), Q3 group ( $5.32$  mmol/L  $\leq$  LDL-C  $\leq 5.67$  mmol/L,  $n=41$ ), and Q4 group (LDL-C  $\geq 5.67$  mmol/L,  $n=40$ ). Baseline data and laboratory test results of the patients were collected. **Results** A total of 164 patients with hypercholesterolemia were included, with a prevalence of awareness of dyslipidemia at 39.02% (64/164), and 21.95% (36/164) of the patients had previously taken lipid-lowering medications. The comparison of total cholesterol (TC) and LDL-C among Q1 to Q4 groups showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Physical examinations of the patients in all groups revealed no tendon xanthomas or corneal arcus, but one case in Q4 had a family history of premature coronary heart disease. The comparison of Dutch Clinical Lipid Network criteria scores and the proportion of suspected FH among Q1 to Q4 groups showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The main results of genetic sequencing in all groups were the diagnosis of FH, with a detection rate of FH gene mutations at 14.6% (24/164), including LDL receptor (LDLR) mutations accounting for 11.0% (18/164), apolipoprotein B (ApoB) mutations accounting for 3.1% (5/164), and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) mutations accounting for 0.6% (1/164). The comparison of FH gene mutation detection rates, pathogenic, likely pathogenic, heterozygous genotypes, and LDLR proportions among Q1 to Q4 groups showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The secondary results of genetic sequencing, defined as suspected FH and other primary lipid metabolism abnormalities, showed a mutation rate of 70.12% (115/164). The comparison of secondary results of genetic sequencing among Q1 to Q4 groups showed no statistically significant differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion** In community populations with hypercholesterolemia and LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/L, the rate of FH gene mutations is relatively high, and the rate of other primary (genetic) lipid metabolism gene mutations is also high. Screening for FH among patients with hypercholesterolemia in community populations has significant clinical importance and value.

**【Key words】** Hypercholesterolemia; Familial hypercholesterolemia; Screening; Clinical significance

现阶段,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)仍是我国居民的主要死因<sup>[1]</sup>。血脂异常是公认的参与ASCVD发生、发展的重要危险因素,近年来,众多研究也表明,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是ASCVD的致病性危险因素<sup>[2-3]</sup>。家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种严重的遗传代谢性疾病,主要表现为血清LDL-C水平明显升高,以及皮肤/腱黄色瘤,其患病率在特定的患者群体中尤为高,ASCVD患者中FH的患病率为5.88%,严重高胆固醇血症患者中FH患病率为7.14%<sup>[4-5]</sup>。合并FH的患者早发ASCVD风险明显增加,早期筛查和尽早接受药物治疗可改善患者的存活率。有数据表明,我国 $\geq 18$ 岁成年人血脂异常总患病率高达35.6%,但知晓率仅为16.1%,FH作为严重高胆固醇血症,诊断率严重不足<sup>[6-7]</sup>。目前,我国尚无大规模、大样本的社区人群筛查FH的研究报道。因此,本研究采用下一代测序技术(next generation sequencing, NGS)筛查FH,旨在提高对高胆固醇人群FH筛查的认识,实现对FH的早期诊断、早期治疗,以降低ASCVD的发病风险。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2023年7—12月在南京医科大学附属苏州医院及下属医联体(苏州市姑苏区留园社区卫生服务中心、苏州市姑苏区平江社区卫生服务中心、苏州市姑苏区白莲社区卫生服务中心、苏州市姑苏区桐星社区卫生服务中心、苏州市姑苏区润达社区卫生服务中心5个社区卫生中心)确诊为高脂血症患者1480例为研究对象。纳入标准:(1)原发性高胆固醇血症,LDL-C  $\geq 4.90$  mmol/L (190 mg/dL);(2)能理解并自愿签署知情同意书;(3)同意进行NGS检测。排除标准:(1)严重肝、肺、肾等重要脏器病变,或临床严重内分泌疾病;(2)继发性高胆固醇血症;(3)因其他情况研究者认为不宜参加本研究。

最终纳入LDL-C  $\geq 4.90$  mmol/L并且自愿接受NGS、完成基因测序取得报告的高胆固醇血症患者164例,根据LDL-C水平的四分位间距,分为Q1组(4.90 mmol/L  $\leq$  LDL-C $<$ 5.10 mmol/L,  $n=43$ )、Q2组(5.10 mmol/L  $\leq$  LDL-C $<$ 5.32 mmol/L,  $n=40$ )、Q3组(5.32 mmol/L  $\leq$  LDL-C $<$ 5.67 mmol/L,  $n=41$ )、Q4组(5.67

mmol/L ≤ LDL-C < 11.06 mmol/L, n=40)。

本研究经南京医科大学姑苏学院伦理委员会审核批准(伦理审查号:K-2022-142-H01),患者均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料:通过电子病历系统收集患者临床资料,包括年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、服降脂药、家族史(冠心病家族史、早发冠心病家族史)、血运重建史(包括冠状动脉支架植入术后或球囊扩张术后),并调查患者的血脂异常知晓情况。

1.2.2 实验室检查:患者空腹8h后采集静脉血4mL,采用全自动生化仪检验相关指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、血糖、肌酐、尿酸、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.2.3 相关定义:致病定义根据《ACMG遗传变异分类标准与指南》<sup>[8]</sup>,该位点变异有多条致病类证据,是致病的重要原因,其导致疾病的可能性>99%。

可能致病定义根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款,该位点变异有相当数量的致病类证据,其导致疾病的可能性>90%。

荷兰临床脂质网络(DLCN)标准评分见表1,分值>8分为确诊FH,6~8分为FH可能性大,3~5分为可能的FH。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>),组间比较采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者临床基线资料比较

共纳入高胆固醇血症患者164例,血脂异常知晓率为39.02%(64/164)。Q1~Q4组患者年龄、性别、既往史、服降脂药、BMI、TG、HDL-C、血糖、肌酐、尿酸、ALT、AST比较,差异无统计学意义(P>0.05);Q1~Q4组患者TC、LDL-C比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

### 2.2 各组患者体格检查和DLCN标准评分比较

各组患者体格检查均未发现腱黄素瘤、脂性角膜弓,Q4组有1例23岁女性患者有早发冠心病家族史,其父亲51岁经冠状动脉造影明确诊断严重冠心病,接受经皮冠状动脉介入治疗,经基因检测明确诊断为FH,有2个基因位点突变,其中1个基因位点突变(LDLR)

与患者的基因检测结果一致。

Q1~Q4组患者DLCN评分、疑似FH比例比较,差异有统计学意义(P<0.05);确诊FH比例比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

表1 荷兰临床脂质网络标准

Table 1 The Dutch Lipid Clinical Network (DLCN) criteria for FH diagnosis

项目	分值(分)
家族史	
一级亲属有早发冠心病史(男性<55岁,女性<60岁)	1
经年龄和性别校正,一级亲属中血LDL-C水平超过人群95%可信限	1
一级亲属有腱黄素瘤和/或脂性角膜弓	2
经年龄和性别校正,<18岁一级亲属血LDL-C水平超过人群95%可信限	2
临床病史	
早发冠心病(男性<55岁,女性<60岁)	2
早发脑血管病或外周血管病(男性<55岁,女性<60岁)	1
体格检查	
腱黄素瘤	6
脂性角膜弓(<45岁)	4
血LDL-C水平	
>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
分子遗传学实验(DNA分析)在LDLR、ApoB或PCSK9基因上发现致病突变	8

注:LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇,LDLR=低密度脂蛋白受体,ApoB=载脂蛋白B,PCSK9=前蛋白转化酶枯草溶菌素9。

### 2.3 各组患者基因测序主要结果比较

各组患者基因测序主要结果为确诊FH,FH基因变异检出率14.6%(24/164),其中LDLR变异占11.0%(18/164),载脂蛋白B(ApoB)变异占3.1%(5/164),前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)变异占0.6%(1/164)。Q1~Q4组FH基因变异检出率分别为4.7%(2/43)、10.0%(4/40)、4.9%(2/41)、40.0%(16/40),差异有统计学意义( $\chi^2=27.844, P<0.001$ )。

Q1~Q4组患者致病、可能致病、杂合基因型、LDLR比例比较,差异有统计学意义(P<0.05),各组患者纯合基因型、ApoB、PCSK9、LDLR衔接蛋白1(LDL receptor adaptor protein 1, LDLRAP1)基因变异比例比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

### 2.4 各组患者基因测序次要结果比较

各组受试者基因测序次要结果定义为疑似FH及其他原发性脂代谢异常,疑似FH及其他脂代谢相关基因变异率70.12%(115/164)。Q1~Q4组基因变异率、LDLR、LDLRAP1、PCSK9、ApoB、三磷酸腺苷结合转



表2 Q1~Q4组患者基线资料比较结果  
Table 2 Comparison of baseline data in groups Q1 to Q4

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	既往史 [例 (%)]			服降脂药 [例 (%)]	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	TC (mmol/L)
				高血压	糖尿病	高脂血症			
Q1组	43	60.6 ± 11.2	8/35	18 (41.9)	2 (4.7)	15 (34.9)	9 (20.9)	24.0 ± 3.8	7.0 ± 0.4
Q2组	40	59.5 ± 10.3	4/36	20 (50.0)	6 (15.0)	18 (45.0)	10 (25.0)	26.2 ± 11.1	7.2 ± 0.3
Q3组	41	62.1 ± 8.5	12/29	17 (42.5)	3 (7.3)	12 (29.3)	8 (19.5)	25.2 ± 4.5	7.5 ± 0.3
Q4组	40	56.9 ± 13.1	10/30	11 (27.5)	1 (2.5)	19 (47.5)	9 (22.5)	24.6 ± 6.4	8.7 ± 1.3
F (χ <sup>2</sup> ) 值		1.635	5.183 <sup>a</sup>	4.357 <sup>a</sup>	5.047 <sup>a</sup>	3.758 <sup>a</sup>	0.393 <sup>a</sup>	1.738	48.574
P 值		0.183	0.159	0.225	0.168	0.289	0.942	0.161	0.001

  

组别	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	血糖 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	尿酸 (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Q1组	1.9 ± 1.1	4.99 ± 0.06	1.6 ± 0.3	5.8 ± 1.1	60.4 ± 14.7	318.9 ± 65.2	32.4 ± 34.1	28.9 ± 21.4
Q2组	2.6 ± 2.4	5.21 ± 0.06	1.5 ± 0.3	6.4 ± 2.6	64.8 ± 37.9	343.2 ± 67.1	29.4 ± 25.1	23.4 ± 11.4
Q3组	2.0 ± 0.9	5.51 ± 0.11	1.6 ± 0.3	6.3 ± 1.8	60.7 ± 16.1	331.9 ± 67.3	31.4 ± 26.0	24.7 ± 15.6
Q4组	1.9 ± 0.8	6.47 ± 0.98	1.5 ± 0.3	5.7 ± 0.9	60.3 ± 14.1	320.4 ± 96.4	25.3 ± 13.0	22.0 ± 8.1
F (χ <sup>2</sup> ) 值	1.818	70.470	0.533	1.189	0.323	0.814	0.499	1.382
P 值	0.146	<0.001	0.660	0.317	0.809	0.488	0.684	0.251

注: <sup>a</sup>为χ<sup>2</sup>值; TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶。

表3 Q1~Q4组患者 DLCN 标准评分结果比较

Table 3 Comparison of the results of DLCN standard scores in Q1~Q4 groups

分组	例数	DLCN 标准评分 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 分]	DLCN 标准判断 [例 (%)]	
			确诊 FH (DLCN 评分 > 8 分)	疑似 FH (DLCN 评分 ≥ 3 分)
Q1组	43	2 (1, 3)	0	22 (51.2)
Q2组	40	3 (3, 3)	0	40 (100.0)
Q3组	41	3 (3, 3)	0	41 (100.0)
Q4组	40	4 (3, 5)	2 (5.0)	40 (100.0)
χ <sup>2</sup> (H) 值		28.698 <sup>a</sup>	5.721	67.771
P 值		<0.001	0.126	<0.001

注: <sup>a</sup>为H值; DLCN= 荷兰临床网络标准, FH= 家族性高胆固醇血症。

运蛋白 G 超家族成员 5 抗体 (ABCG5)、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 8 抗体 (ABCG8)、其他基因变异比例比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 5。

### 3 讨论

FH 是一种严重的高胆固醇血症, 患者从出生就处于高 LDL-C 水平暴露状态, 导致过早发生 ASCVD, 但在世界范围内绝大多数 FH 未得到诊断及相应治疗, 大多数国家目前 FH 诊断率 <1%<sup>[6]</sup>。高 LDL-C 是 ASCVD 已确定的危险因素, 最新流行病学数据显示, 高 LDL-C 血症患病率呈现持续上升趋势, ≥ 18 岁成年人 LDL-C ≥ 4.1 mmol/L 的比例为 8.0%, 但成年人对血脂异常的知晓率仅为 16.1%<sup>[9]</sup>。目前 FH 筛查的方法, 主要有机会性筛查、普遍筛查和级联筛查。通过对所有

人群的普遍筛查和局限于某些重点人群的选择性筛查各有利弊, 在一般人群中通过普遍性筛查评估 FH 的患病情况的研究报道较少。《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》<sup>[10]</sup> 建议采用局限于重点人群的选择性筛查, 一旦发现 FH 患者, 尽可能开展针对 FH 患者一级亲属的级联式筛查。级联筛查是世界范围内通常采用的 FH 筛查方法, 但单独采用不能发现绝大多数 FH 患者<sup>[11]</sup>, 因此, 近期有研究提出, 可采用普遍性筛查与反向级联筛查 (reverse cascade screening, RCS) 相结合的方法, 在儿童青少年筛查发现 FH, 进而再对其父母及直系亲属进行筛查<sup>[12]</sup>, 但这种筛查策略也存在一些伦理、法律以及逻辑问题, 传统的级联筛查依赖于成年人 FH 的识别, 通常在 ASCVD 事件后进行, 与之相反, RCS 依赖于通过普遍性或选择性胆固醇筛查来识别青少年 FH, 美国预防临床服务指南工作组 (USPSTF) 发现, 现阶段尚没有足够的证据来评估对儿童和青少年进行任何脂质疾病 (包括 FH) 常规筛查的利弊平衡, 其也容易产生过度诊断, 并且给其贴上脂质紊乱的标签可能会引起家庭的焦虑, 同时降脂药物对儿童和青少年的长期不良影响仍不明确, 尽管 FH 患者过早发病和死亡的风险增加, 但在没有确定关系的情况下, 美国的《健康保险可携性和责任法案》(HIPPA) 禁止卫生保健专业人员与亲属直接接触道德和法律仍是 RCS 的潜在障碍<sup>[13-14]</sup>。本研究采用普遍性筛查及级联筛查相结合的方法, 对三级医院及下属多个社区卫生服务中心诊断为高胆固醇血症、LDL-C ≥ 4.9 mmol/L 的患者采用 DLCN 标准以及 NGS 进行筛查, 所有患者无明显的角膜弓、皮肤 / 腱黄素瘤, 大多数患者无明显早发心血管病家族史, 血脂

表4 各组基因测序主要结果比较 [例 (%) ]  
Table 4 Comparison of main results of gene sequencing

分组	例数	致病	可能致病	基因型		FH 基因变异			
				杂合	纯合	LDLR	ApoB	PCSK9	LDLRAP1
Q1 组	43	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.7)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
Q2 组	40	3 (7.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	0	4 (10.0)	0	0	0
Q3 组	41	2 (4.9)	0	2 (4.9)	0	0	2 (4.9)	0	0
Q4 组	40	10 (25.0)	6 (15.0)	16 (40.0)	0	13 (32.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0
$\chi^2$ 值		13.079	11.262	27.844		27.538	3.388	2.841	
P 值		0.004	0.010	<0.001		<0.001	0.336	0.417	

注: LDLRAP1= 低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1。

表5 各组基因测序次要结果比较 [例 (%) ]  
Table 5 Comparison of secondary results of gene sequencing

分组	例数	基因变异	LDLR	LDLRAP1	PCSK9	ApoB	ABCG5	ABCG8	其他基因
Q1 组	43	32 (74.4)	2 (4.7)	0	1 (2.3)	7 (16.3)	2 (4.7)	2 (4.7)	18 (41.9)
Q2 组	40	27 (67.5)	1 (2.5)	0	3 (7.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	17 (42.5)
Q3 组	41	31 (75.6)	2 (4.9)	0	1 (2.4)	3 (7.3)	5 (12.2)	3 (7.3)	17 (41.4)
Q4 组	40	25 (62.5)	0	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	17 (42.5)
$\chi^2$ 值		2.209	3.238	2.841	1.759	3.475	2.343	1.505	0.013
P 值		0.530	0.356	0.417	0.624	0.324	0.504	0.681	1.000

注: ABCG5= 三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 5 抗体, ABCG8= 三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 8 抗体; 次要结果中 LDLR、ApoB、PCSK9、LDLRAP1 与主要结果中基因突变位点不同。

异常知晓率为 39.02%，仅有 21.95% 的患者既往服用降脂药，BENN 等<sup>[15]</sup>开展的一项丹麦社区普通人群研究结果显示，社区人群中每 137 人可能会发现 1 例 FH，远高于既往报道 FH 杂合子基因型发病率，并且在明确或可能的 FH 患者中，仅有 48% 的患者接受了他汀类药物治疗<sup>[16]</sup>。本研究的受试者基因测序发现 24 例患者存在 FH 基因变异，这部分患者既往均未被临床诊断以及接受基因检测，FH 基因变异率为 14.6% (24/164)，其中 LDLR 变异占 11.0% (18/164)，LDLR 基因位于 19 号染色体 P13.2 位；ApoB 变异占 3.1% (5/164)，位于 2 号染色体 P24.1 位；PCSK9 变异占 0.6% (1/164)，位于 1 号染色体 P32.3 位。目前公认的 FH 致病基因包括 3 个显性遗传基因 (LDLR、ApoB、PCSK9) 与 1 个隐性遗传基因 (LDLRAP1)，本研究受试者基因测序结果与其一致。

FH 的诊断主要分为临床诊断和基因诊断，尽管基因诊断被认为是 FH 诊断的金标准，但两者诊断之间有时会存在不一致的情况。目前国际上尚无统一的 FH 诊断标准，全球常用的诊断标准有 DLCN 标准、Simon Broome 标准等，DLCN 标准应用最为广泛，但我国现阶段还没有统一的 FH 诊断标准<sup>[10]</sup>。本研究结果显示，在未接受分子遗传学实验情形下采用 DLCN 标准诊断，Q4 组 (LDL-C  $\geq$  5.67 mmol/L) 的高胆固醇血症患者中，FH 的确诊率为 5.0% (2/40)，LDL-C<5.67 mmol/L 的

患者中无 FH 确诊。而 NGS 筛查结果示，FH 的诊断率：Q1 组为 4.7%，Q2 组为 10.0%，Q3 组为 4.9%，Q4 组为 40.0%，一定程度上提示社区人群在未做基因检测的情形下采用 DLCN 评分标准诊断 FH 存在一定局限性，结合 NGS 筛查可以增加 FH 诊断率。HENDY 等<sup>[17]</sup>评估了美国 20 岁和 35 岁成年人 FH 人群遗传筛查的成本效益，研究发现虽然群体遗传筛查可以提高诊断率、降低心血管疾病的发病率，但在当前支付意愿水平上，群体遗传筛查与级联检测相比并不具有成本效益，提示在我国也需要进一步研究评估社区高胆固醇血症人群筛查 FH 的成本效益。

杂合子家族性高胆固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) 是常见的遗传性代谢紊乱之一，全世界对 HeFH 的诊断和治疗仍然不足。本研究筛查确诊 24 例 FH 患者均为 HeFH，社区普通人群 FH 杂合子基因型患病率明显高于现有文献报道，与 BENN 等<sup>[15]</sup>丹麦社区普通人群研究结果相似。FH 基因型可分为 HeFH 和纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)、复合杂合子家族性高胆固醇血症和双重杂合子家族性高胆固醇血症 4 种类型，以 HeFH 为多见。研究表明 HeFH 患者在一般人群中的检出率为 1/250~1/200，HoFH 患病率约为 1/300 000~1/160 000，未经治疗的 HeFH 患者，55 岁 (男性) 或 60 岁 (女性) 之前患 ASCVD 的风险增加 10 倍，

特别是那些有明确或可能类型的患者<sup>[17]</sup>。HoFH患者在儿童期及青春期罹患冠心病风险极高,大多数患者会在20岁之前死亡。同时临床实践中发现,在FH患者中,即使是相同的基因表型也会有不同的表达形式,即表型异质性,也有一些有FH临床表型的患者,但基因检测结果可能为阴性,这表明LDL-C浓度受到多种因素影响(大效应基因及小效应基因),可能存在导致LDL-C水平升高的遗传变异,有研究表明,FH表型基因(ABCG5、ABCG8)的变异也可表现出与FH表型相似的疾病,致病变异(pathogenic variants, PV)携带者的心血管风险是具有相似体征但没有PV者的3倍<sup>[18]</sup>。本研究在严重高胆固醇患者中筛查FH时发现,FH基因检测主要结果为阴性的140例受试者中,115例受试者存在除FH以外的其他脂代谢相关基因变异,变异率高达70.1%,其中,5例受试者存在LDLR基因位点突变;15例受试者存在ApoB基因位点突变,1例受试者存在LDLRAP1基因位点突变,7例受试者存在PCSK9基因位点突变,11例受试者存在ABCG5基因位点突变,7例受试者存在ABCG8基因位点突变,15例受试者存在ANGPTL1、3、4、5基因位点突变,9例受试者存在LRP1基因位点突变,其他45例受试者存在包括ABCA1、LMF1、GPIHPBP1等基因位点变异。在一项孟德尔随机化研究中,已知一些LDL-C水平升高的患者在已知引起FH的基因中未见单基因变异,而在不同基因中表现出累积的遗传多态性,从而增加LDL-C水平<sup>[19]</sup>,结合本研究发现,严重高胆固醇血症患者除可能FH基因变异以外,其他脂代谢相关基因变异发生率也较高,一定程度上可以解释临床实践中不能诊断FH的严重高胆固醇血症患者,但血清LDL-C高水平的现象。

#### 4 小结

血脂异常是ASCVD的重要危险因素,而FH是一种严重的遗传代谢性疾病,表现为血清LDL-C明显升高,早发冠心病的风险明显增加,但目前国内外存在严重的诊断率不足,基于社区人群筛查FH的研究较少,同时国内外尚无统一的诊断标准,对社区人群FH筛查相对薄弱。本研究结果表明,在社区高胆固醇血症患者中,特别是LDL $\geq$ 4.9 mmol/L高胆固醇血症患者,FH基因变异发生率较高,同时其他原发性(遗传性)脂代谢基因变异发生率也很高,临床诊疗中应适当加大这部分患者的筛查,提高这部分严重高胆固醇血症患者的知晓率、治疗率及控制率,最大程度降低这部分患者ASCVD发生风险。

本研究存在以下不足:由于样本量相对较小,纳入研究的受试者大部分来自社区卫生服务中心,血脂检测

方法存在差异对LDL-C水平有影响,另外,绝大部分受试者未评估心脏瓣膜钙化、冠状动脉CT血管造影评估冠状动脉病变程度,随访时间短,仍无法确定基因变异是否明显增加ASCVD风险。本研究仍在持续进行中,后续可通过较大样本的观察,更多受试者的基因检测以及长期随访来进一步评估筛查的临床价值、意义。

作者贡献:李渊提出研究目标,负责研究的构思、设计,研究实施,并撰写论文;李渊、马弘阳、李标负责受试者入组、数据收集;岳岸娜、邵娅庆负责数据的整理以及文章修订;孙康云负责对研究过程的质量审查,全面协调研究进展及文章撰写。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
- [2] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1046-1081. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000624.
- [3] MORTENSEN M B, DZAYE O, BØTKER H E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol is predominantly associated with atherosclerotic cardiovascular disease events in patients with evidence of coronary atherosclerosis: the western Denmark heart registry [J]. Circulation, 2023, 147(14): 1053-1063. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061010.
- [4] HU P W, DHARMAYAT K I, STEVENS C A T, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia 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/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- [5] BEHESHTI S O, MADSEN C M, 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.
- [6] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [7] 中国高血压调查调研组. 2012—2015年我国 $\geq$ 35岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 681-687. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.07.011.
- [8] 盛迅伦. 《ACMG遗传变异分类标准与指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(9): 898-903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- [9] NORDESTGAARD B G, CHAPMAN M J, HUMPHRIES S E, 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): 3478-390a. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.
- [10] 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/ema.j.issn.0253-3758.2018.02.006.
- [11] MORRIS J K, WALD D S, WALD N J. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A (1): 78-84. DOI: 10.1002/ajmg.a.34368.
- [12] FUTEMA M, COOPER J A, CHARAKIDA M, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 47-55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.007.
- [13] LOKKESMOE R, HAMILTON L. The role of reverse cascade screening in children with familial hypercholesterolemia: a literature review and analysis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 26 (8): 427-433. DOI: 10.1007/s11883-024-01211-9.
- [14] FORCE U P S T, BARRY M J, NICHOLSON W K, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: us preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2023, 330 (3): 253-260. DOI: 10.1001/jama.2023.11330.
- [15] BENN M, WATTS G F, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (11): 3956-3964. DOI: 10.1210/jc.2012-1563.
- [16] HOPKINS P N, TOTH P P, BALLANTYNE C M, et al. 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. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
- [17] HENDY L E, SPEES L P, TAK C, et al. An evaluation of the cost-effectiveness of population genetic screening for familial hypercholesterolemia in US patients [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 393: 117541. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117541.
- [18] STURM A C, KNOWLES J W, GIDDING S S, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (6): 662-680. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- [19] TALMUD P J, SHAH S, WHITTALL R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9874): 1293-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
- (收稿日期: 2024-03-26; 修回日期: 2024-07-26)  
(本文编辑: 邹琳)

(上接第 4514 页)

- [97] NISSEN S E, LINNEBJERG H, SHEN X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330 (21): 2075-2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
- [98] TSIMIKAS S, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, GOUNI-BERTHOLD I, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (3): 244-255. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
- [99] TSIMIKAS S, VINEY N J, HUGHES S G, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein (a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10002): 1472-1483. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61252-1.
- [100] VINEY N J, VAN CAPELLEVEEN J C, GEARY R S, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10057): 2239-2253. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
- [101] YEANG C, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, SU F, et al. Effect of pelacarsen on lipoprotein (a) cholesterol and corrected low-density lipoprotein cholesterol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (11): 1035-1046. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.032.
- [102] FOGACCI F, FERRI N, TOTH P P, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Drugs*, 2019, 79 (7): 751-766. DOI: 10.1007/s40265-019-01114-z.
- [103] NICHOLLS S J, NISSEN S E, FLEMING C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330 (11): 1042-1053. DOI: 10.1001/jama.2023.16503.
- [104] SAFAROVA M S, MORIARTY P M. Lipoprotein apheresis: current recommendations for treating familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a) [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25 (7): 391-404. DOI: 10.1007/s11883-023-01113-2.
- (收稿日期: 2024-05-25; 修回日期: 2024-06-29)  
(本文编辑: 康艳辉)