

· 论著 ·

40岁以下青年急性心肌梗死患者中家族性高胆固醇血症： 检出率和临床特点

刘银琢^{1,4}, 徐丽媛¹, 杨娅¹, 郝问², 李嵘娟¹, 崇梅¹, 谢谨捷¹, 王绿娅³

【摘要】目的 研究40岁以下急性心肌梗死(AMI)患者中家族性高胆固醇血症(FH)的检出率及临床特点。**方法** 连续入组2012年1月1日至2015年8月31日于北京安贞医院确诊为AMI的患者678例,平均(35.5±4.2)岁,收集临床资料,根据荷兰临床脂质网络标准(DLCN)进行评分,分为可能FH组和非FH组。分析可能FH的检出率和临床特点。**结果** AMI中可能FH检出率为28.31%(192/678),确诊/很可能FH检出率为3.83%(26/678)。可能FH组发病年龄较早[(35.0±4.22)岁 vs. (35.7±4.22)岁, $P=0.076$],心脑血管病家族史比例更高($P<0.05$),且多支病变发生率高($P<0.05$)。无论是否经过降脂治疗,可能FH组LDL-C水平均高于非FH组($P<0.05$)。**结论** 40岁以下AMI患者中可能的FH比例更高,冠状动脉病变程度更严重。

【关键词】 急性心肌梗死; 青年; 家族性高胆固醇血症; 检出率

【中图分类号】 R542.22

【文献标志码】 A

开放科学(源服务)标识码(OSID)



Familial hypercholesteremia in young patients under age of 40 with acute myocardial infarction: detection rate and clinical features Liu Yinzhuo*, Xu Liyuan, Yang Ya, Hao Wen, Li Rongjuan, Chong Mei, Xie Jinjie, Wang Lyuya.

*First Department of Echocardiography, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China.

Corresponding author: Yang Ya, E-mail: echoyangya99@163.com

[Abstract] Objective To study the detection rate and clinical features of familial hypercholesteremia (FH) in young patients under age of 40 with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** AMI patients (n=678, average age=35.5±4.2) were chosen from Beijing Anzhen Hospital from Jan. 1, 2012 to Aug. 31, 2015. The clinical data was collected and scored according to the standard of Dutch Lipid Clinical Network (DLCN). The patients were divided in possible FH group and non-FH group. The detection rate and clinical features of possible FH were analyzed. **Results** The detection rate of possible FH was 28.31% (192/678) and detection rate of definite/probable FH was 3.83% (26/678) in AMI patients. The possible FH group had earlier onset age of AMI than non-FH group [(35.0±4.22) year-old vs. (35.7±4.22) year-old, $P=0.076$], and percentage of family history of cardiovascular disease was higher (all $P<0.05$) and incidence rate of multi-vessel lesions was higher ($P<0.05$) in possible FH group. The level of LDL-C was higher in possible FH group than that in non-FH group ($P<0.05$) whether the patients were treated with lipid-lowering therapy or not. **Conclusion** The percentage of possible FH incidence and coronary lesion severity are higher in AMI patients under age of 40.

[Key words] Acute myocardial infarction (AMI); Youth; Familial hypercholesteremia; Detection rate

近年来,早发心肌梗死(PMI)的发生率逐渐升高^[1]。据报道,约10%~15%的PMI患者是由胆固醇代谢相关基因^[2]的必要突变引起的。家族性高胆固醇血症(FH)是胆固醇代谢紊乱最常见的遗传性疾病之一,其主要临床表现为血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显升高,以及皮肤/腱黄色瘤^[3,4]。因为FH患者从出生开始就处于高血清LDL-C水平暴露状态,故动脉粥样硬

化性心血管疾病(ASCVD)风险明显提高,但其知晓率和诊断率均极低,甚至有时是以心肌梗死(MI)为首发症状^[5]。而严重危及生命的PMI,又被认为是FH的重要临床表现之一。因此,在PMI患者中筛选FH具有重要意义。基于我国在40岁以下极早发心肌梗死患者中对于FH相关研究的匮乏,本研究旨在提供40岁以下早发心肌梗死患者中FH的检出率及临床特点。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,连续入组2012年1月1日至2015年8月31日于北京安贞医院确诊急性心肌梗死(AMI)患者。排除标准为:恶性肿瘤,严重感染性或系统性炎症疾病,严重肝、肾功能不全患者,先天性心脏病患者,孕妇

基金项目:国家自然科学基金(81671686,81873896)

作者单位:¹ 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院超声心动图一部;² 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院急诊科;³ 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院动脉硬化科;

⁴ 100176 北京,国家康复辅具研究中心附属康复医院影像中心

通讯作者:杨娅, E-mail: echoyangya99@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.11.12

以及临床资料不完整的AMI患者，最终入选678例患者，年龄20~40岁，平均 (35.5 ± 4.2) 岁。

1.2 研究方法和分组 所有患者均由高年资的心血管专科医生进行详细的病史采集和体格检查，收集患者的性别、年龄、身高、体重，详细询问一级亲属早发心脑血管病家族史等临床特征，记录血脂异常的调脂药物治疗史。全部患者入院后均行心电图、超声心动图、血液学及冠状动脉造影(CAG)等检查。根据荷兰临床脂质网络标准进行评分，将 ≥ 3 分认为可能FH，分为可能FH组和非FH组。

1.3 FH诊断标准 本研究根据荷兰临床脂质网络(DLCN)标准^[6]评分进行临床诊断，具体评分标准包括：①家族史：一级亲属有早发冠心病或血管疾病家族史(女性 < 60 岁、男性 < 55 岁)(1分)或一级亲属患有高胆固醇血症(1分)；一级亲属有黄色瘤和/或角膜弓(2分)或18岁以下后代患有高胆固醇血症(2分)；②个人史：早发冠心病(女性 < 60 岁、男性 < 55 岁)(2分)或早发脑或周围血管疾病(女性 < 60 岁、男性 < 55 岁)(1分)；③体征：黄色瘤(6分)； < 45 岁出现角膜弓(4分)；④LDL-C水平： > 8.5 mmol/L(8分)， $6.5 \sim 8.4$ mmol/L(5分)， $5.0 \sim 6.4$ mmol/L(3分)， $4.0 \sim 4.9$ mmol/L(1分)。其中未纳入黄色瘤、角膜弓及基因诊断结果。若评分 > 8 分，则可确诊FH；评分为6~8分，则为很可能FH；评分为3~5分，则为可能FH；若评分 < 3 分，则为不可能FH。本研究认为 ≥ 3 分为可能FH。心肌梗死定义为心肌酶学升高，伴有缺血症状或心电图改变。服用降脂药物患者进行药物种类及剂量的调整，以获得未治疗时的LDL-C水平^[7]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件处理相关数据，计量资料用均数 \pm 标准差表示，两组间比较应用t检验，多组间比较采用单因素方差分析；计数资料用百分数表示，组间比较采用卡方检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 可能FH组与非FH组一般资料比较 共入选AMI患者678例，可能FH组192例，非FH组486例，平均年龄 (35.5 ± 4.22) 岁。其中男性644例(95.0%)。可能FH组中一级亲属早发冠心病及早发脑血管病均高于非FH组，有明显统计学意义($P < 0.05$)。可能FH组中使用他汀药物治疗患者的比例明显高于非FH组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。与非FH患者相比，可能FH患者发病年龄较低，但差异无统计学意义(表1)。

2.2 可能FH组与非FH组实验室及影像学检查结果比较 总胆固醇(TC)、LDL-C及校正LDL-C水平可能FH组均高于非FH组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；而三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平两组差异无明显统计学意义。可能FH组节段性室壁运动异常比例高于非FH组，但差异无统计学意义(表2)。

2.3 不同年龄组、不同性别AMI患者可能FH检出率 在总体AMI患者中，共检出可能FH患者192例(28.3%)。在男性与女性AMI患者中可能FH检出比例分别为187例(29.0%)，5例(14.7%)，男性心肌梗死(心梗)患者中可能FH检出比例高于女性($P = 0.080$)，差异无统计学意义。31~35岁间，男性心梗患者中可能FH检出率高于其他年龄段，女性患者该年龄段可能FH检出率也较高，但差异无统计学意义(表3)。

2.4 可能FH与AMI血管病变的关系 可能FH组患者以多支病变为主，构成比分析显示可能FH和非FH患者在血管病变数目上的差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表4)。可能FH患者左主干、左前降支、左回旋支和右冠脉病变的发生率与非FH患者相比，差异无统计学意义(表5)。

3 讨论

本研究发现可能FH在40岁以下AMI患者中较常见，可能的FH检出率为28.31%，确诊/很可能FH检出率为3.83%；可能FH患者发病年龄相对较轻，心脑血管病家族史比例更高，且2/3以上病例为多支病变。无论是否经过降脂治疗，可能的FH

表1 两组患者入院基线临床特征($\bar{x} \pm s$)

项目	总体 (n=678)	可能FH组 (n=192)	非FH组 (n=486)	t/ χ^2 值	P值
男性 (n, %)	644 (95.0)	187 (97.4)	457 (94.0)	3.268	0.071
发病年龄 (岁)	35.5 \pm 4.2	35.0 \pm 4.2	35.7 \pm 4.2	0.988	0.076
体重 (kg)	82.4 \pm 13.9	84.1 \pm 16.1	81.3 \pm 13.1	0.582	0.561
身高 (cm)	171.9 \pm 6.4	171.5 \pm 9.5	172.0 \pm 5.4	0.582	0.561
高血压史 (n, %)	268 (39.5)	63 (32.8)	205 (42.2)	5.054	0.025
糖尿病史 (n, %)	119 (95.0)	30 (18.5)	84 (17.1)	0.274	0.872
吸烟史 (n, %)	513 (75.7)	128 (79.0)	364 (74.3)	1.860	0.395
一级亲属早发冠心病 (n, %)	51 (7.2)	45 (27.8)	1 (0.2)	138.397	0.000
一级亲属早发脑血管病 (n, %)	16 (2.4)	14 (8.6)	0 (0.0)	42.798	0.000
一级亲属猝死 (n, %)	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1.156	0.561
他汀药物治疗 (n, %)	124 (18.2)	85 (44.3)	39 (8.0)	120.99	0.000

表2 两组患者入院时实验室及影像学检查结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	可能FH组 (n=192)	非FH组 (n=486)	t/ χ^2 值	P值
TG (mmol/L)	2.53 ± 2.06	2.52 ± 2.38	0.062	0.950
TC (mmol/L)	5.45 ± 1.32	4.13 ± 0.935	12.57	0.000
HDL (mmol/L)	0.88 ± 0.18	1.01 ± 3.36	0.464	0.642
LDL-C (mmol/L)	3.70 ± 1.20	2.57 ± 0.69	13.21	0.000
校正LDL-C (mmol/L)	4.69 ± 1.87	2.84 ± 1.13	15.18	0.000
hsCRP (mg/L)	12.02 ± 12.60	9.23 ± 11.1	1.013	0.364
室壁瘤 (n, %)	7 (3.6)	16 (3.3)	0.700	0.403
附壁血栓 (n, %)	7 (4.3)	12 (2.5)	2.346	0.309
LVEF (n, %)	57.21 ± 9.46	57.93 ± 9.37	0.872	0.384
LVEDD (mm)	50.79 ± 5.04	51.48 ± 19.1	0.477	0.633
LVESD (mm)	34.69 ± 6.21	34.36 ± 6.02	0.613	0.540
节段性室壁运动异常 (n, %)	116 (60.4)	281 (57.8)	0.383	0.536

注: TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; HDL: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; hsCRP: 超敏C-反应蛋白; LVEF: 左室射血分数; LVEDD: 左室舒张末期径; LVESD: 左室收缩末期径

组的低密度脂蛋白胆固醇水平平均高于非FH组。

以往研究中, HoFH比较罕见, 患病率为1/100万~3/100万。丹麦最近一项研究^[8]报道HeFH流行率为1/217, 高于美国使用荷兰标准研究^[9]的1/250。在我国, FH目前尚缺乏流行病学系统性研究, 故低诊断率导致很多患者出现临床症状, 甚至出现威胁生命的心梗时才重视, 不仅给社会还是个人都带来极大的危害, 故早期识别, 尽早干预尤为重要。早发冠心病是FH重要临床表现之一, 故在PMI中筛查FH显得尤为迫切。Mortensen等^[4]在丹麦纳入1381例初发心梗患者, 采用DLCN诊断标准研究发现, 在早发心梗患者中确诊/很可能FH检出率为6.9%。把可能的FH纳入FH诊断时, Rerup等^[10]研究发现丹麦13 174例初发心梗患者中FH检出率为9.7%。我们的研究结果明显高于该研究, 可能跟年龄区间有关, 从本研究也可看出患病率集中在26~35岁。另外, Rallidis等^[11]

在希腊纳入年龄<35岁, 320例首发ST段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者, 发现确诊/很可能FH患病率约为20.3%, 如此高的患病率可能跟该研究在采用荷兰脂质诊所网络 (DLCN) 诊断标准中除包含LDL-C水平、肌腱黄色瘤和角膜弓、早发冠心病既往史和家族史等临床诊断标准外, 还纳入基因诊断相关。挪威Martin等^[12]应用基因检测研究显示, 在<45岁急性心肌梗死患者中家族性高胆固醇血症的患病率为3.4%。陈红等^[13]应用基因检测 (LDLR、APOB、PCSK9和LDLRAP1) 进行的研究显示, 在早发心梗患者 (男性≤55岁, 女性≤60岁) 中家族性高胆固醇血症的患病率为4.4%, 其FH的检出率与本研究采用荷兰脂质诊所网络 (DLCN) 临床诊断标准结果基本一致。早在1998年的研究^[14]显示, 与居住在加拿大的中国人相比, 中国本土HeFH人群临床表型较轻, 如LDL-C水平较低, 跟腱黄色瘤或早发冠心病发生较少, 表明FH临床表型及基因型存在一定的种族差异^[15]。由此可见不同的诊断标准与检出率密切相关, 目前常用的诊断标准为^[16]: 英国的Simon Broome诊断标准、MEDPED诊断标准和荷兰DLCN标准。另有研究显示^[17], 我国成人的血脂水平显著低于西方人群, 照搬西方国家的诊断标准很容易造成漏诊。如何运用这些诊断标准在中国人中更好的筛查FH, 需要进一步探讨, 给予FH患者早期发现, 早治疗的机会。

本研究还发现与非FH组比较, 可能FH组年龄更小, 冠脉疾病家族史比例更高, 且多支病变比例更高。尽管接受降脂药物治疗比例较高, 但LDL-L、TC水平平均高于非FH患者。多项研究表明^[18-20], 尽早接受药物治疗, 可以延缓寿命。

本研究的局限性: 临床诊断未纳入黄色瘤、角膜弓, FH患者未进行基因检测, 仅使用临床标

表3 不同年龄组、不同性别AMI患者可能FH检出率

年龄 (岁)	总体			男性			女性		
	心梗 (例)	FH (例)	检出 (%)	心梗 (例)	FH (例)	检出 (%)	心梗 (例)	FH (例)	检出 (%)
20-25	21	6	27.3	19	5	26.3	2	1	50.0
26-30	68	22	32.3	63	22	34.9	5	0	0.0
31-35	188	64	34.0	175	62	35.4	13	2	15.4
36-40	401	100	24.9	387	98	25.3	14	2	14.3
合计	678	192	28.3	644	187	29.0	34	5	14.7
χ^2 值	5.383			3.268					
P值	0.120			0.080					

表4 可能FH与AMI血管病变数目的关系

组别	FH组 (n=192)	非FH组 (n=486)	χ^2 值	P值
血管病变数目 (n, %)			6.277	0.043
单支病变	47 (24.5)	165 (34.0)		
多支病变	129 (67.2) ^{ab}	278 (57.2)		
无	16 (8.3)	43 (8.8)		

注: 与同组单支病变相比, ^aP<0.05; 与非FH组多支病变相比,

^bP<0.05

表5 可能FH与AMI血管病变部位的关系

组别	FH组 (n=384)	非FH组 (n=926)	χ^2 值	P值
血管病变部位 (n, %)			3.005	0.391
左主干	14 (3.6)	36 (3.9)		
左前降支	135 (35.2)	371 (40.1)		
左回旋支	114 (29.7)	249 (26.9)		
右冠	121 (31.5)	270 (29.2)		

准诊断。但FH临床表型相较基因突变与心梗事件的发生更加密切^[21]。部分患者无法获取未治疗时的LDL-C水平，使用根据调脂药校正的LDL-C水平进行诊断，可能存在偏倚。

综上所述，本研究提示在40岁以下AMI患者中可能的FH者比例更高，冠脉病变程度更严重，尽早开展降脂治疗，降低心血管事件的发生，有利于减轻个人及社会负担。

参考文献

- [1] Titov BV, Osmak GJ, Matveeva NA, *et al.* Genetic risk factors for myocardial infarction more clearly manifest for early age of first onset[J]. *Mol Biol Rep*, 2017, 44(4):315-21.
- [2] Robert R. Genetics of premature myocardial infarction[J]. *Genetics*, 2008, 10:186-93.
- [3] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, *et al.* Familial hypercholesterolemia 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):3478-90.
- [4] 武文峰, 孙立元, 温文慧, 等. 相同基因突变家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白胆固醇水平差异的甲基化机制研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(5):723-5.
- [5] Mortensen MB, Kulenovic I, Klausen IC, *et al.* Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(5):1145-52.
- [6] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, *et al.* Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society[J]. *European heart journal*, 2013, 34(45):3478-90a.
- [7] Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, *et al.* Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) genetic testing in Wales[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1):190-6.
- [8] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, *et al.* Mutations causative of familial hypercholesterolemia: Screening of 98098 individuals from the Copenhagen general population study estimated a prevalence of 1 in 217[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37:1384-94.
- [9] de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) [J]. *Circulation*, 2016, 133:1067-72.
- [10] erup SA, Bang LE, Mogensen UM, *et al.* The prevalence and prognostic impedance of possible familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2016, 181:35-42.
- [11] Rallidis IS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, *et al.* Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249:17-21.
- [12] Martin P, Bogsrud, Linn K L Øyri, Sigrun Halvorsen, *et al.* Prevalence of genetically verified familial hypercholesterolemia among young (<45 years) Norwegian patients hospitalized with acute myocardial infarction[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(3):339-45.
- [13] Cui Y, Li S, Zhang F, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia inpatients with premature myocardial infarction[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(3):385-90.
- [14] 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):309-15.
- [15] Chiou KR, Chang MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3):490-6.
- [16] Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, *et al.* Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10):850-61.
- [17] Yang W, Xiao J, Yang Z, *et al.* Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. *Circulation*, 2012, 125(18):2212-21.
- [18] Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE, *et al.* The UK Paediatric Familial Hypercholesterolemia Register: preliminary data[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(3):255-60.
- [19] Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, *et al.* Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study[J]. *BMJ*, 2008, 11:337.
- [20] Li S, Zhang HW, Guo YL, *et al.* Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction[J]. 2018, 11, 8(1):8861.
- [21] Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, *et al.* Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation[J]. *J Cardiol*, 2014, 17(3):309-25.

本文编辑：陈健文

欢迎投稿，欢迎订阅！

中国科技核心期刊，科技论文统计源期刊

E-mail: ebcvm_cj@126.com; 联系电话: 010-84008479

网址: www.ebcvm.cn/www.ebcvmcj.com/www.ebcvmcj.org