

减轻家族性高胆固醇血症 (FH) 的临床和公共卫生负担

全球性号召行动



2018年10月，FH基金会在其年度全球峰会上向级联筛查奠基人Roger Williams MD致敬，纪念世界卫生组织(WHO)家族性高胆固醇血症(FH)磋商会报告出版20周年(家族性高胆固醇血症是一种最常见的遗传病，会导致早发动脉粥样硬化性心血管疾病)，同时强调在识别和保健方面仍存在的差距。¹全球FH患病率大约1:220-250，其导致低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)终身处于较高水平。(2、3)若不治疗，50%受影响的男人不到50岁会罹患心脏病，30%受影响的女人不到60岁会罹患心脏病。FH具有常染色体显性遗传模式，即有一个FH致病基因的父亲或母亲会有50%的概率将此基因传给下一代。

自1998年WHO磋商会报告出版以来，在了解FH遗传基因、了解动脉粥样硬化心脏病，开发降低胆固醇的药物和预防心脏病等方面都取得巨大的科学进步。不过，WHO磋商会报告中很多有预设的建议仍未得到贯彻实行，特别是在FH意识以及对公众和医学社区有关FH的教育等方面。其中一个严重的后果是缺乏适当的诊断和治疗；全球预计大约有34,000,000人患上FH，其中约90%仍未得到诊断，而其余确诊的FH患者仍可能也未得到适当的治疗或罹患早发心脏疾病或面临猝死的风险。^{2、3}

自从WHO报告出版以来，多个国家/地区已成功制定FH医疗计划、建立起FH医学登记处，全球也相继成立了FH宣传小组。这些工作之所以获得成功，关键在于得到政府的支持。⁴其中以下模式可作为其他国家/地区的示范：对受影响亲属的级联基因检测、终身的统一FH治疗模式(包括医疗、护理、药物治疗、遗传咨询、营养和心理资源支持)和基于成本效益研究的FH治疗循证应用指南等模式能成为全球其他国家/地区在制定FH医疗计划的示范。

有关家族性高胆固醇血症(FH)的全球性行动号召

全世界3400万人受影响 | 90% 未得到诊断

建议

- 提高意识
- 宣传
- 筛查、检测以及诊断
- 治疗FH
- 保障严重和纯合FH的治疗
- 制定家族保健计划
- 研究和实施
- 资助FH登记处
- 了解价值及成本



摘自 *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):1-13. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173

鉴于全球在提高人们对FH的意识和公布有关FH研究的需要不断进展，世界心脏基金会和FH基金会携手召集原创作者、国际FH患者社群、FH宣传组织、FH医学专家和科学专家以及公共卫生专家，一起来制定一套全新有关FH的全球策略建议。原先的11项建议已修订为9项新建议，以反映过去20年在FH保健方面的科学进展和障碍。在2018年，40个国家/地区透过国际会议、FH全

球峰会、世界心脏大会, 和通过互联网通讯参与了此项工作, 并制定了如下建议。此工作的目标是透過這些策略建议文件來幫助全球高中低收入国家/地区改善 FH 保健工作。⁴

全球号召行动的建议⁴

鉴于FH 经常缺乏适当的诊断和治疗, 所以第一条建议是提高意识。

意识

应将FH和严重高胆固醇血症视为全球公共卫生问题, 以提高有关其重要性的意识。如果没有早期检测和治疗的普遍意识, 全球预计 3,400 万受影响人群中的 ASCVD 风险将无法降低。应在广大群体中提高意识, 包括公众、教育机构 (公立和医学机构)、一般医学社群 (包括主要基础医疗和专门医疗) 和医疗保障体系。每年的 FH 意识日为 9 月 24 日。

要改善FH 保健工作, 知识渊博的倡导者必须来领导这项工作。许多FH 宣传组织、合作伙伴患者以及FH 科学内容专家能担任这一角色。

宣传

建立国家/地区专门宣传组织來关注在当地执行相关建议极其重要。宣传组织应与患者、医生和FH 医疗所需的其他医疗专家成为伙伴。宣传组织应提供如何获取医疗的教育和患者支持。应制定特定于国家/地区的工具箱, 以促进人们基本了解如何建立倡导组织, 例如: 了解政府医疗政策的决定因素、医疗技术评估流程、游说政府的规定、宣传 (包括反对遗传歧视的宣传)、通讯和信息传播和其他与收入水平无关的基本知识。

FH 识别的成功模式已存在, 這包括新病例筛查、将基因检测或临床标准用于诊断, 并能够成功应用这些模式。

筛查、检测和诊断

应根据国家/地区特定条件和指南执行 FH 筛查。筛查可以基于胆固醇水平 (可根据国家或地区/目标人口调低水平) 或 LDL 受体功能缺陷阳性基因检测。普遍性子女父母筛查和对FH患者的一级和二级亲属进行联检测的组合更加有效。鉴于很多 FH 病例都能满足表型标准, 因此这些标准可用于广泛筛查计划的第一步, 和在资源有限的地方用于识别最可能受益于基因检测的人群。用于终身筛查和诊断以及幼年开始风险分层的资源应在公平基础上、根据儿童的最佳利益以及类似于其他遗传疾病的方式进行提供。

FH 治疗目标需有实证基础, 并写入全球心血管预防指南中。由此, 医生和联盟医疗提供者可以执行这些指南。

治疗

预防早发 ASCVD 的 FH 治疗应以人为本, 供应无缺且价格合理。理论上, 治疗从儿童期开始, 并终身持续治疗。

成人最严重FH的LDL-c值 > 10 mmol/L 或 400 mg/dl，会使人罹患疾病并夭折，并会对家庭造成极大的负担。因此，治疗这些患者需要独有的资源。

严重和纯合 FH

将严重和纯合 FH 作为特殊病例，来制定单独的指南；这种病例被定义为 LDL 胆固醇 > 10 mmol/L (400 mg/dL) 或在 2 个不同等位基因上的任何 FH 相关基因中有致病基因变体。指南应包括识别、基因诊断、差异化诊断和医疗管理的策略（包括二级 ASCVD 和主动脉瓣疾病）。需要为这类人群建立专门的诊断和管理中心，以提供理想的治疗。严重和纯合 FH 的保健应由政府保障。

鉴于 FH 是影响所有代系的遗传疾病并一生不同阶段造成不同的挑战，所以应进行终身保健。

家族保健

制定家族保健计划，让患者有机会终身参与并由家族共同决策。该保健模式最好通过整合基础保健和专项保健、筛查家族成员、遗传咨询和社会支持、社区卫生工作者和发育阶段特定资源（幼年、怀孕、成年、疾病管理和悲伤劝导）来提供。

FH 登记处提供 FH 进化自然历史的重要信息，包括意识、成功治疗和研究成果的有关信息。

登记处

资助建立国家和国际 FH 研究登记处，以确定当前执业资质并了解指南与医疗保障之间的差距，发表监查医疗保障和标准化医疗保障的成果指标，确定未来资源部署的区域以及促进 FH 意识和筛查。如果可行，应考虑以患者为本的方式，例如提供数据输入和教育的患者平台。医疗提供者、患者宣传组织、数据处理者应保证隐私和保密性。

需要更多地了解 FH，不仅仅科学和医学发展，还要找到在全球众多医疗保障体系中改善 FH 保健的最佳方法。

研究

资助相关研究，以研究影响遗传性脂质代谢失调表达的遗传和环境因素、脂质代谢失调自然历史、动脉粥样硬化的发展、阻断动脉粥样硬化形成的干预措施、风险分层、药学、安全性和降低血脂的新药和现有药的功效。

应资助实践科学，以确定理想的、可负担的、可接受的，以及适用于地区特点的整合性医疗保障体系。实践科学必须在以下多个层次使用有实证基础的现有指南提供医疗保障：政府、整个社会、医疗基础设施以及诊疗实施。

FH 保健必须可负担并对所有持份者都有价值。

成本/价值

了解 FH 保健的价值，无论对于家庭还是社会，包括延长寿命，延长寿命的同时不会致残并失去工作。如果考虑用于评估干预价值的 FH 专用健康经济模型（健康技术评估工具），则这些模型必须足够灵活，以允许每个国家/地区根据当地条件来使用。理论上，模型用于计算以质量调整寿命年数 (QALY) 或其他可接受指标表示的价值。它们应适应模型特点的最新变化（例如医疗和检测的成

本)。模型组件应包括患病率、筛查方法（检测类型）、治疗成本（包括活动）以及支付者。它们应允许大致勾画出通过预防性治疗以及通过级联检测识别之前未获得适当治疗的人群（视情况）所获得的成本节省。

摘要

国际 FH 社群渴望在各个国家/地区开展全球号召行动。本文件可用于制定国家/地区特定目标和指标，来改善全球 FH 的医疗保障和预防心脏病。在过往历史上，FH 为人们提供了了解心脏病成因和制定预防性治疗的模式，让许多人避免了承受心脏病的后果。如果此全球性工作获得成功，将可以实现利用基因工具拯救生命的精准治疗目标。

参考文献

- ¹ Familial Hypercholesterolemia [FH]: Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. WHO/ HGN/FH/CONS/98.7. Geneva, 1998
- ² Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92
- ³ 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. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90(a).
- ⁴ Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community (Gidding SS, last author). Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020: epub ahead of print

