

北疆牧区高血压人群治疗不依从性风险的列线图

蔡昕添 朱 晴 吴 婷 洪 静 刘莎莎 李南方

摘 要 **目的** 本研究通过分析北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的独立危险因素,旨在建立并验证个体化预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的列线图模型。**方法** 纳入 2013 年 6 月~2014 年 2 月在中国西北新疆牧区进行的一项横断面流行病学调查研究所获得的 516 例高血压患者作为研究对象,并将研究对象随机分为建模组与验证组。应用单因素及多因素 Logistic 回归分析建模组数据,分析北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的独立危险因素。应用 R 语言软件构建预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的列线图模型,并对该模型的预测性能进行内部验证。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示,高血压病程、是否购买医疗保险、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态均为北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的独立危险因素($P < 0.05$)。对列线图模型进行验证,建模组中 AUC 值为 0.775 (95% CI: 0.723 ~ 0.822);验证组中 AUC 值为 0.743 (95% CI: 0.645 ~ 0.810)。无论是建模组还是验证组的校准图均显示该预测模型具有良好准确度。**结论** 本研究基于高血压病程、是否购买医疗保险、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态这 6 项北疆牧区高血压患者治疗不依从性的独立影响因素,构建了预测北疆牧区高血压患者治疗不依从性风险的列线图模型。该模型具有良好的区分度与校准度,能个体化地实现对北疆牧区高血压患者治疗不依从性风险的预测,可指导临床筛选高风险的患者,应用价值较高。

关键词 北疆牧区 高血压 不依从性 列线图

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.021

A Nomogram of Nonadherence Risk in the Treatment of Hypertension Population in the Pastoral Area of Northern Xinjiang. Cai Xintian, Zhu Qing, Wu Ting, et al. National Health Committee Key Laboratory of Hypertension Diagnosis and Treatment Research, Hypertension Center of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract **Objective** To develop and internally validate a medication nonadherence risk nomogram in North Xinjiang pastoral area of patients with hypertension. **Methods** From June 2013 to February 2014, 516 hypertensive patients were included in a cross-sectional epidemiological survey conducted in Xinjiang pastoral area of Northwest China. The subjects were randomly divided into modeling group and validation group. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of the nonadherence of hypotensive treatment in hypertensive population in North Xinjiang pastoral area. The R software was used to construct a nomogram model to predict the nonadherence of antihypertensive treatment in hypertensive population in North Xinjiang pastoral area, and the prediction performance of the model was verified internally. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that the course of hypertension, whether to purchase medical insurance, whether to have a sphygmomanometer, hypertension-related complications, annual family income and occupational status were all independent risk factors for the nonadherence of hypertension treatment in people in North Xinjiang pastoral area ($P < 0.05$). The AUC value in the modeling group was 0.775 (95% CI: 0.723 - 0.822), and the AUC value in the validation group was 0.743 (95% CI: 0.645 - 0.810). The calibration plot of both the modeling group and the validation group show that the prediction model has good accuracy. **Conclusion** Based on the independent influencing factors such as the course of hypertension, whether to purchase medical insurance, whether to have a sphygmomanometer, hypertension related complications, family annual income and occupational status, this study constructed a nomogram model to predict the risk of treatment nonadherence of hypertension patients in North Xinjiang pastoral area. The model has a good degree of differentiation and calibration, which can realize the individualized prediction of the risk of treatment non-compliance of hypertension patients in North Xinjiang pastoral area, which is helpful to guide the screening of high-risk patients, and the clinical application value is high.

Key words Pastoral areas of northern Xinjiang; Hypertension; Nonadherence; Nomogram

基金项目:新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(2017B03015)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗研究中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委员会高血压诊疗研究重点实验室

通讯作者:李南方,教授,博士生导师,电子信箱:lnanfang2016@sina.com

高血压是造成全球疾病负担的主要因素之一。在中国,高血压的发生率已从 2004 年的 19.8% 增长到 2010 年的 30.6%^[1]。而在新疆维吾尔自治区高血压发生率约为 40.1%,其中男性约为 42.1%,女性约为 38.4%^[2]。而在北疆牧区,主要由哈萨克族人构成的牧民群体因其高盐、高脂的饮食特点等原因,其高血压发生率极高,约为 50.3%^[3]。因此,高血压已成为中国北疆牧区的主要公共卫生问题之一。高血压的初步诊断较为容易,但长期不间断的治疗已成为高血压患者管理的一个主要问题^[4]。

列线图又称诺莫图,是一种基于多因素回归分析的图形计算工具。它可将多个指标进行整合,然后利用具有刻度的线段在同一平面上按一定比例绘制,从而用以表达预测模型中各变量之间的关系^[5]。与传统的预测评估方法比较,列线图可整合更多的预测指标,并且以可视化的方式呈现,便于使用,因此在临床实践中具有更重要的实际应用价值^[6]。

目前,国内外暂无北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险模型相关的文献报道。因此,本研究针对北疆牧区高血压人群特点,通过分析 Zhang 等^[7]提供的北疆牧区高血压人群临床资料,分析此类患者降压治疗不依从性风险可能存在的影响因素,构建并验证预测降压治疗不依从性风险的列线图模型,以辅助临床评估患者,选择更具针对性的防治措施。

资料与方法

1. 研究对象:本研究所涉及资料均来源于 Zhang 等^[7]提供的 2013 年 6 月~2014 年 2 月于中国西北新疆维吾尔自治区针对北疆牧区高血压患者所进行的一项横断面流行病学调查研究。本研究的内容与程序已由新疆医科大学附属第一医院医学伦理学委员会审核并批准(审批号 20130216-134)。本研究采用分层整群随机抽样法,从新疆维吾尔自治区北部具有牧区聚居区的市(县)中,随机抽取一个。通过居民的个人健康评估记录和定期随访记录,对年龄 ≥ 18 岁的高血压患者进行鉴定,根据年龄和性别分布,从中随机抽取。纳入本研究的受试者应符合以下标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②不存在严重认知功能障碍;③收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 或已服用降压药;④所有受试者自愿参加本次调查同时签署知情同意书。

2. 观察指标:收集患者基本信息,包括年龄、性别、疾病史、体重指数、腰臀比、腰围身高比、受教育

程度、婚姻状况、同住亲友个数、吸烟史、饮酒史、高血压病程、是否购买医疗保险、家庭年收入、职业状态、高血压家族史、家中是否自备血压计、是否存在高血压相关并发症及其他慢性病病史。以上信息均由培训合格的调查人员和社区公共卫生医师分别在受试者家中或卫生服务中心进行面对面访谈和测量获得。

3. 统计学方法:使用 R 软件(版本 3.5.3)及相关程序包对数据进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立样本 t 检验分析组间差异。计数资料则采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用简单随机抽样法按照 7:3 的比例将全数据集拆分为建模组与验证组。在建模组中,利用单因素及多因素 Logistic 回归分析所选择的因子构建列线图预测模型。通过受试者特征曲线下的面积(AUC)大小来评估该模型的辨别能力,AUC 值的 95% 可信区间与显著性检验采用非参数的重复采样方法(1000 次 Bootstrap 法)^[8]。当 AUC 值 ≥ 0.7 时,可认为该模型辨别能力较好。通过绘制校准曲线图和进行 Hosmer - Lemeshow 拟合优度检验评估该模型的校准度^[9]。

结 果

1. 一般资料:建模组 364 例,包括依从组 245 例与不依从组 119 例。验证组 152 例,包括依从组 93 例与不依从组 59 例。两组的基线资料见表 1。

2. 单因素与多因素 Logistic 回归分析结果:单因素 Logistic 回归分析后结果显示,年龄、腰围身高比、饮酒史、高血压病程、是否购买医疗保险、高血压家族史、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态等比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表 2)。对单因素 Logistic 回归分析所筛选出的变量,进行多因素 Logistic 回归分析。高血压病程(OR = 1.6, 95% CI: 1.2 ~ 2.0)、是否购买医疗保险(OR = 0.3, 95% CI: 0.1 ~ 0.9)、是否自备血压计(OR = 0.5, 95% CI: 0.3 ~ 0.9)、高血压相关并发症(OR = 2.0, 95% CI: 1.1 ~ 3.7)、家庭年收入(OR = 0.4, 95% CI: 0.2 ~ 0.7)与职业状态(OR = 0.6, 95% CI: 0.4 ~ 0.8)是北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的独立危险因素($P < 0.05$),详见表 2。

3. 北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险预测列线图:根据多因素 Logistic 回归分析结果,绘出北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险预测列线图,详见图 1。

表 1 建模组患者与验证组患者基线资料 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	建模组($n=364$)			验证组($n=152$)		
	依从组($n=245$)	不依从组($n=119$)	P	依从组($n=93$)	不依从组($n=59$)	P
年龄(岁)	56.8±11.9	59.5±12.5	0.042	58.8±11.8	60.1±11.5	0.508
性别			0.004			0.501
男性	120(49.0)	52(43.7)		43(46.2)	24(40.7)	
女性	125(51.0)	67(56.3)		50(53.8)	35(59.3)	
体重指数(kg/m ²)	27.5±4.8	28.6±5.0	0.052	27.5±4.6	27.9±4.6	0.384
腰臀比	1.0±0.1	1.0±0.1	0.164	0.9±0.1	1.0±0.1	0.238
腰围身高比	0.6±0.1	0.6±0.1	0.674	0.6±0.1	0.6±0.1	0.545
受教育程度			0.632			0.549
高中以下	172(70.2)	81(68.1)		57(61.3)	39(66.1)	
高中及以上	73(29.8)	38(31.9)		36(38.7)	20(33.9)	
婚姻状况			0.397			0.144
未婚或离异	33(13.5)	20(16.8)		16(17.2)	16(27.1)	
已婚	212(86.5)	99(83.2)		77(82.8)	43(72.9)	
同住亲友人数			0.763			0.289
≤1	188(76.7)	93(78.2)		66(71.0)	37(62.7)	
≥2	57(23.3)	26(21.8)		27(29.0)	22(37.3)	
吸烟			0.317			0.834
经常	61(24.9)	24(20.2)		17(18.3)	10(16.9)	
偶尔以及从不	184(75.1)	95(79.8)		76(81.7)	26(44.1)	
饮酒			0.004			0.109
经常	164(66.9)	97(81.5)		63(67.7)	47(79.7)	
偶尔以及从不	81(33.1)	22(18.5)		30(32.3)	12(20.3)	
高血压病程(年)			0.000			0.032
<1	44(18.0)	7(5.9)		19(20.4)	4(6.8)	
≥1 且 <3	88(35.9)	32(26.9)		25(26.9)	13(22.0)	
≥3 且 <5	45(18.4)	20(16.8)		22(23.7)	13(22.0)	
≥5	68(27.8)	60(50.4)		27(29.0)	29(49.2)	
医疗保险			0.045			0.155
无或不知道	2(0.8)	5(4.2)		0	0	
社保	230(93.9)	111(93.3)		85(91.4)	58(98.3)	
社保+商保	13(5.3)	3(2.5)		8(8.6)	1(1.7)	
高血压家族史			0.021			0.603
无	138(56.3)	82(68.9)		48(51.6)	33(55.9)	
有	107(43.7)	37(31.1)		45(48.4)	26(44.1)	
自备血压计			0.006			0.084
无	35(14.3)	82(68.9)		12(12.9)	14(23.7)	
有	107(43.7)	37(31.1)		81(87.1)	45(76.3)	
高血压相关并发症			0.004			0.497
无	208(84.9)	86(72.3)		80(86.0)	48(81.4)	
有	37(15.1)	33(27.7)		13(14.0)	11(18.6)	
其他慢性病			0.180			0.752
无	130(53.1)	72(60.5)		48(51.6)	32(54.2)	
有	115(46.9)	47(39.5)		45(48.4)	27(45.8)	
家庭年收入(元)			0.000			0.066
<10000	44(18.0)	7(5.9)		65(69.9)	33(55.9)	
≥10000 且 <30000	88(35.9)	32(26.9)		27(29.0)	22(37.3)	
≥30000	45(18.4)	20(16.8)		1(1.1)	4(6.8)	
职业状态			0.000			0.088
无业	75(30.6)	66(55.5)		20(21.5)	22(37.3)	
自由职业	34(13.9)	15(12.6)		24(25.8)	10(16.9)	
全职	136(55.5)	38(31.9)		49(52.7)	27(45.8)	

表 2 建模组单因素、多因素 Logistic 回归分析结果

项目	单因素 Logistic 回归			多因素 Logistic 回归		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	1.0	1.0 ~ 1.0	0.043	1.0	1.0 ~ 1.0	0.504
性别	1.2	0.8 ~ 1.9	0.344	—	—	—
体重指数	1.0	1.0 ~ 1.1	0.054	—	—	—
腰臀比	5.4	0.5 ~ 58.8	0.165	—	—	—
腰围身高比	45.7	4.1 ~ 511.1	0.002	7.1	0.5 ~ 109.5	0.159
受教育程度	1.1	0.7 ~ 1.8	0.678	—	—	—
婚姻状况	0.8	0.4 ~ 1.4	0.398	—	—	—
同住亲友人数	0.9	0.5 ~ 1.6	0.763	—	—	—
吸烟	1.3	0.8 ~ 2.2	0.318	—	—	—
饮酒	0.5	0.3 ~ 0.8	0.004	0.6	0.3 ~ 1.1	0.119
高血压病程	1.7	1.3 ~ 2.1	0.000	1.6	1.2 ~ 2.0	0.000
医疗保险	0.3	0.1 ~ 0.9	0.034	0.3	0.1 ~ 0.9	0.043
高血压家族史	0.6	0.4 ~ 0.9	0.022	0.8	0.5 ~ 1.3	0.357
自备血压计	0.5	0.3 ~ 0.8	0.007	0.5	0.3 ~ 0.9	0.033
高血压相关并发症	2.2	1.3 ~ 1.7	0.005	2.0	1.1 ~ 3.7	0.026
其他慢性病	0.7	0.5 ~ 1.2	0.181	—	—	—
家庭年收入	0.3	0.2 ~ 0.6	0.000	0.4	0.2 ~ 0.7	0.003
职业状态	0.6	0.4 ~ 0.7	0.000	0.6	0.4 ~ 0.8	0.000

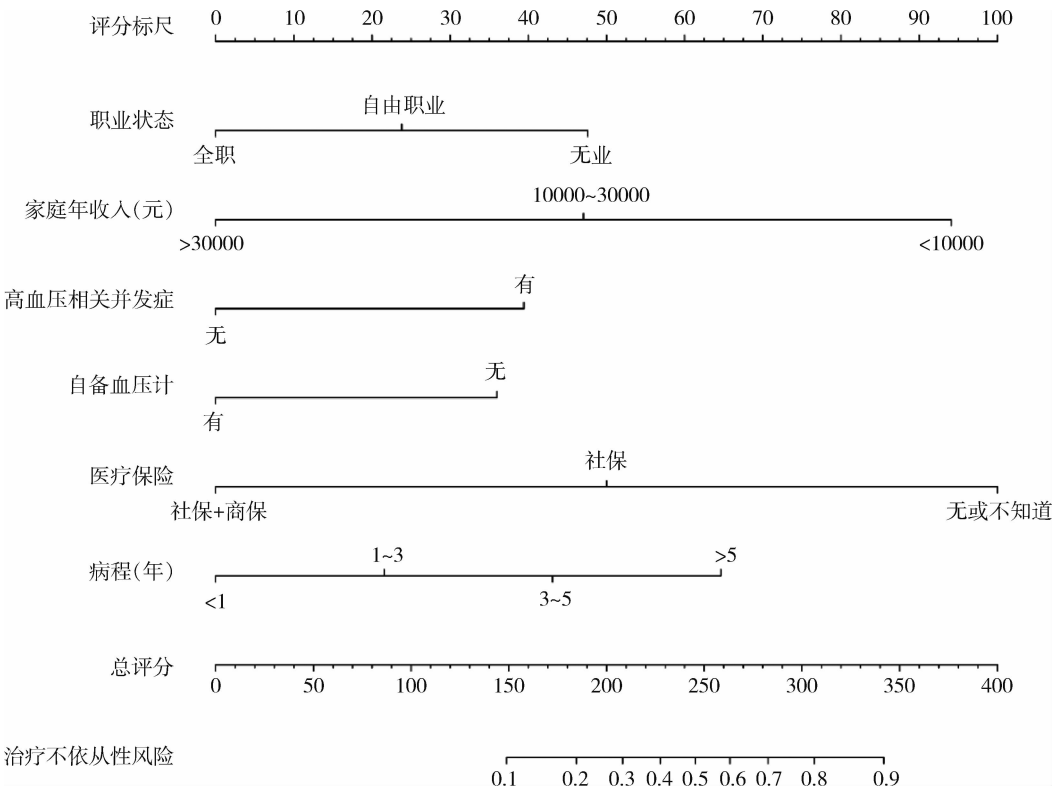


图 1 预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险的列线图模型

4. 列线图模型预测性能分析:建模组中该模型 AUC 值为 0.775 (95% CI:0.723 ~ 0.822 ,图 2A) ;验证组中该模型 AUC 值为 0.743 (95% CI: 0.645 ~ 0.810 ,图 3A) 。

5. 风险预测模型的校准图:通过 Hosmer – Leme-show 拟合优度检验并绘制列线图模型的校准曲线进一步评估该列线图模型的准确度。建模组(图 2B)和验证组(图 3B)的校准图显示,该预测模型校准曲线

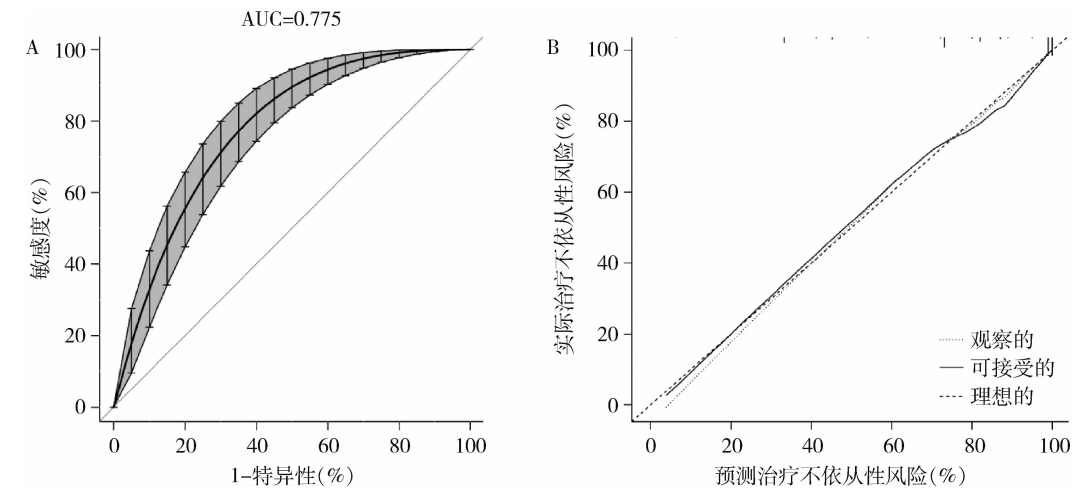


图2 预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险(建模组)
A. ROC 曲线;B. 列线图模型的校准图

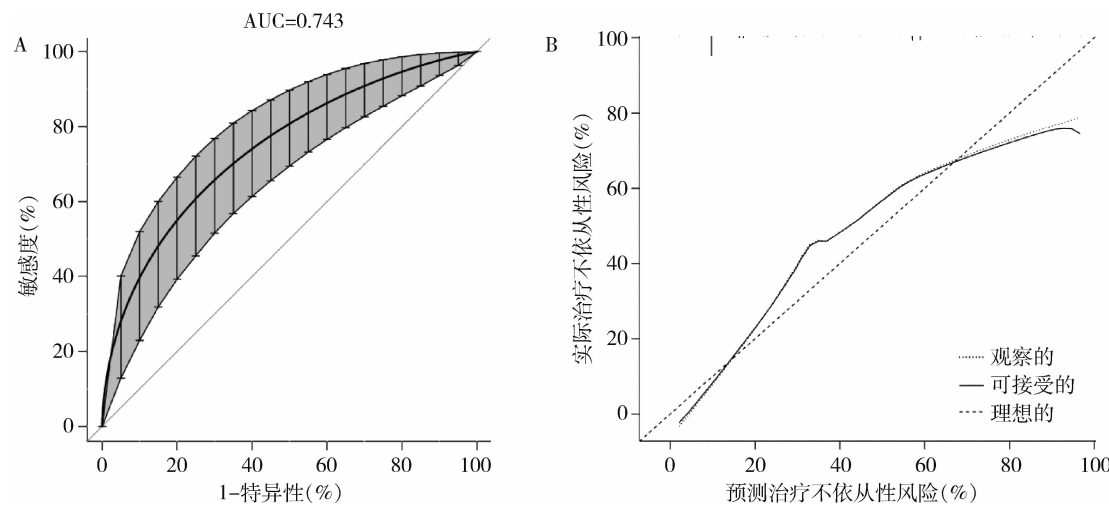


图3 预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险(验证组)
A. ROC 曲线;B. 列线图模型的校准图

与标准曲线均极为接近。其中建模组 *Hosmer - Lemeshow* 拟合优度检验 $P = 0.886$;验证组 *Hosmer - Lemeshow* 拟合优度检验 $P = 0.413$,均提示差异有统计学意义。

讨 论

1990~2015年间,由于人口增长、人口老龄化等因素高血压的年龄标准化发生率约增加了10%^[10]。全球疾病负担研究表明,高血压仍然是造成全球疾病负担和全球全因病死率的最大单一危险因素,每年导致940万人死亡,2.12亿人丧失健康寿命^[11,12]。在中国约有2亿人患有高血压,约占全球高血压患者总数的1/5,中国目前已成为世界上高血压患者数量最多的国家^[1,13]。新疆维吾尔

自治区位于中国的西北地区,由于其地域偏远、经济相对落后和教育水平低下,其高血压发生率位居全国前列,尤其是在北疆牧区情况更加严重^[14-16]。高血压作为最常见的慢性病之一,其治疗同样是一个长期、不间断的过程。坚持使用降压药是控制高血压的基石。高血压患者规律的降压治疗不仅可显著降低患者脑卒中和心血管疾病事件的风险还可以显著提高其生活质量^[17]。因此,一经确诊即对高血压患者进行治疗依从性的预判,对不依从风险较高的患者进行重点关注,防止其出现减药或停药等情况,对于有效预防或延缓高血压相关并发症的发生具有重要的临床意义^[18]。本研究通过对北疆牧区高血压患者体格检查、问卷调

查等资料进行单因素及多因素 *Logistic* 回归分析,发现高血压病程、是否购买医疗保险、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态均是北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性的独立危险因素。

如何以量化的指标实现对北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险的个体化预测,仍是一个医学难题。目前,列线图已广泛应用于多种疾病的诊断和预后分析^[19,20]。列线图依赖于更准确的量化结果和对用户友好的可视化界面,以帮助临床医生做出更好的决策^[21]。本研究基于高血压病程、是否购买医疗保险、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态等 6 个方面建立预测北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险的列线图模型,有助于医务人员快速、直观地评估北疆牧区高血压人群降压治疗不依从性风险的高低,从而选择更具针对性的防治措施。

本研究中根据列线图模型可计算出每位北疆牧区高血压患者治疗不依从性的风险。如北疆牧区某高血压患者职业状态为无业(得分 47.56 分)、家庭年收入为 8000 元(得分 94.08 分)、无高血压相关并发症(得分 0 分)、家中无自备血压计(得分 35.99 分)、已购买社保(得分 50.01 分)、高血压病程为 4 年(得分 43.09 分),则列线图模型评分总分为 279.73 分。对应的该患者治疗不依从性的风险为 0.61,即北疆牧区该高血压患者发生降压治疗不依从的概率为 61%。

然而,本研究仍存在一定局限性。虽然该列线图的稳健性已经通过 1000 次 Bootstrap 法检验得到了广泛的内部验证,但是独立的外部验证仍是必不可少的。因此,该模型还需在另一个独立队列中得到验证。危险因素分析可能并没有完全覆盖所有影响治疗依从性的潜在因素,一些可能的影响治疗依从性的潜在因素没有获得充分的信息,如家庭支持和社会支持等。

综上所述,本研究基于高血压病程、是否购买医疗保险、是否自备血压计、高血压相关并发症、家庭年收入与职业状态这 6 项北疆牧区高血压患者治疗不依从性的独立影响因素,构建了预测北疆牧区高血压患者治疗不依从性风险的列线图模型。该模型具有良好的区分度与校准度,能个体化地实现对北疆牧区高血压患者治疗不依从性风险的预测,可用于指导临床筛选高风险的患者。

参考文献

- 1 Wang Z, Chen Z, Zhang L, *et al.* Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012 – 2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344 – 2356
- 2 Wang L, Li N, Heizhati M, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control and related factors of hypertension in multiethnic agriculture, stock – Raising, and Urban Xinjiang, Northwest China: a cross – sectional screening for 47000 adults[J]. *Int J Hypertension*, 2019, 2019: 3576853
- 3 Hu Y, Wang Z, Wang Y, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among kazakhs with high salt intake in Xinjiang, China: a community – based cross – sectional study[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 45547
- 4 岳己强, 吕洁琼, 陈峰, 等. 江苏某农村地区实施家庭督导提高高血压治疗依从性的干预试验[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(3): 41 – 43
- 5 Wu J, Qiu J, Jiang W, *et al.* Development and validation of a nomogram predicting the probability of type a aortic dissection at a diameter below 55mm: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2018, 60: 266 – 272
- 6 Park SY. Nomogram: an analogue tool to deliver digital knowledge [J]. *Journal of Thoracic and Cardiovasc Surg*, 2018, 155(4): 1793
- 7 Zhang Q, Mahapatra T, Huang F, *et al.* Association between anthropometric measures and indicators for hypertension control among Kazakh – Chinese hypertension patients in Xinjiang, China: results from a cross – sectional study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170959
- 8 Jaki T, Su TL, Kim M, *et al.* An evaluation of the bootstrap for model validation in mixture models[J]. *Communications in Statistics: Simulation and Computation*, 2018, 47(4): 1028 – 1038
- 9 Zhang Z. Model building strategy for logistic regression: purposeful selection[J]. *Ann Translat Med*, 2016, 4(6): 111
- 10 Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, *et al.* Hypertension[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18014
- 11 Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, *et al.* Treatment of hypertension: the ESH/ESC guidelines recommendations[J]. *Pharmacolo Res*, 2018, 128: 315 – 321
- 12 Dolmatova EV, Moazzami K, Bansilal S. Dietary sodium intake among US adults with hypertension, 1999 – 2012[J]. *J Hypertension*, 2018, 36(2): 237 – 242
- 13 Khera R, Lu Y, Lu J, *et al.* Impact of 2017 ACC/AHA guidelines on prevalence of hypertension and eligibility for antihypertensive treatment in United States and China: nationally representative cross sectional study[J]. *BMJ*, 2018, 362: k2357
- 14 He H, Pa L, Pan L, *et al.* Effect of BMI and its optimal cut – off value in identifying hypertension in uyghur and Han Chinese: a biethnic study from the China national health survey (CNHS)[J]. *Int J Hypertension*, 2018, 2018: 1508083
- 15 Feng Q, Hui J, Tang N, *et al.* Unexpected role of the human cytomegalovirus contribute to essential hypertension in the Kazakh Chinese population of Xinjiang[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38:317

(转第 55 页)

风险评估与 CVD 的发生具有一定联系。同时相关性分析显示基因风险评分与 LDL - C 水平呈显著正相关,提示随着基因突变的增多,FH 患者体内 LDL - C 水平也显著上升,目前致 FH 的基因中,低密度脂蛋白受体基因 SNP 突变是主要病理基础,LDLR 广泛分布于内脏及大血管的血管内皮及白细胞表面,可特异性结合 APOB 的脂蛋白进入细胞内代谢,有效清除血中 LDL - C,因此该基因出现的突变均可致病,目前发现的 LDLR 突变高达 1741 种,均可使 LDLR 功能下降,这可能是 LDL - C 水平升高的原因之一^[17,18]。

多因素 Logistic 回归分析显示,高基因风险评分与家族性心血管病史、TC、TG 均为 CVD 发生的独立危险因素,表明多 FH 致病基因变异是 FH 患者发生 CVD 的重要因素,提示基因风险评分检测在 FH 患者中具有较好的应用前景,可由于评估 CVD 的发生风险。但同时本研究也存在一定不足,本研究所检测基因未包含所有致 FH 的基因,除 SNP 外还存在其他形式的致病基因以及小样本单中心研究的局限性。

综上所述,FH 患者基因风险评分与 LDL - C 水平呈显著正相关,高基因风险评分是 CVD 发生的独立危险因素。

参考文献

- 1 Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia—epidemiology, diagnosis, and screening[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(2):482
- 2 Benn M, Watts GF, Tybjaerghansen A, *et al*. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17):1384 - 1394
- 3 Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(1):1 - 7
- 4 Khera 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
- 5 Taylor A, Wang D, Patel K, *et al*. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project[J]. *Clin Genet*, 2010, 77(6):572 - 580
- 6 Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, *et al*. Discovery and refinement

- of loci associated with lipid levels[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11): 1274
- 7 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
- 8 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
- 9 Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, *et al*. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue):D980 - 985
- 10 Sazonova MA, Ryzhkova AI, Sinyov VV, *et al*. Creation of cultures containing mutations linked with cardiovascular diseases using transfection and genome editing[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(6): 693 - 699
- 11 Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, *et al*. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20):1573
- 12 Trinder M, Li X, DeCastro ML, *et al*. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(4):512 - 522
- 13 Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): the promises of PCSK9 inhibitors[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256:134 - 145
- 14 Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular precision medicine in the genomics Era[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2):313 - 326
- 15 Ye H, Zhao Q, Huang Y, *et al*. Meta - analysis of low density lipoprotein receptor (LDLR) rs2228671 polymorphism and coronary heart disease[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1):564940
- 16 Kodaman N, Sobota RS, Asselbergs FW, *et al*. Genetic effects on the correlation structure of CVD risk factors: exome - wide data from a ghanaiian population[J]. *Global Heart*, 2017, 2(2):133 - 140
- 17 Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, *et al*. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity[J]. *Biodemography Soc Biol*, 2013, 59(1):85 - 100
- 18 Benito - Vicente A, Uribe KB, Jebbari S, *et al*. Validation of LDLr activity as a tool to improve genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia: a retrospective on functional characterization of LDLr variants[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):E1676

(收稿日期:2019 - 12 - 28)

(修回日期:2020 - 01 - 29)

(接第 96 页)

- 16 Liu JN, Dolikun M, Štambuk J, *et al*. The association between subclass - specific IgG Fc N - glycosylation profiles and hypertension in the Uyghur, Kazak, Kirgiz, and Tajik populations[J]. *J Human Hypertension*, 2018, 32(8 - 9): 555 - 563
- 17 Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients[J]. *Circulat Res*, 2019, 124(7):1045 - 1060
- 18 Kario K, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure measurement and treatment decisions[J]. *Circulat Res*, 2019, 124(7): 990 - 1008
- 19 He Y, Zhu Z, Chen Y, *et al*. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis

- and Crohn's disease: a 6 - year prospective multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 490 - 499
- 20 Chen T, Liu S, Li Y, *et al*. Developed and validated a prognostic nomogram for recurrence - free survival after complete surgical resection of local primary gastrointestinal stromal tumors based on deep learning[J]. *E Bio Medicine*, 2019, 39: 272 - 279
- 21 Verver D, van Klaveren D, Franke V, *et al*. Development and validation of a nomogram to predict recurrence and melanoma - specific mortality in patients with negative sentinel lymph nodes[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(3): 217 - 225

(收稿日期:2020 - 02 - 10)

(修回日期:2020 - 02 - 16)