

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1724.012.html\(2023-02-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1724.012.html(2023-02-09))

家族性高胆固醇血症的治疗研究现状及进展*

杨恩普^{1,2}, 刘 曦³, 邓辉胜¹综述, 晋 军³, 余 洋^{1,2,Δ} 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院全科医学科 400016; 2. 重庆市垫江县人民医院心血管内科 408399;

3. 陆军军医大学第二附属医院心血管内科 400037)

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常见的遗传代谢性疾病,其最主要的特征为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平从出生之后就较正常水平明显升高,从而提高了动脉粥样硬化性心血管疾病早发的风险。这极大影响了患者的生活质量及寿命。目前,在传统的降脂疗法(LLT)基础上,随着前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)单克隆抗体在临床上的应用,FH 患者血浆 LDL-C 水平得到进一步控制。尽管近年对该疾病的治疗取得了一定进展,但仍有大量患者无法达到治疗目标。本文从 FH 的特征、国内外指南及患者治疗现状入手,围绕 PCSK9、血管生成素样蛋白 3(Angptl3)等其他潜在的治疗靶点,对 FH 患者目前应用及尚在进行研发的降脂疗法和最新进展进行综述。

[关键词] 家族性高胆固醇血症;低密度脂蛋白-胆固醇;降脂治疗;综述

[中图分类号] R589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1230-06

Treatment of familial hypercholesterolemia: current status and progress*

YANG Enpu^{1,2}, LIU Xi³, DENG Huisheng¹, JIN Jun³, YU Yang^{1,2,Δ}

(1. Department of General Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Dianjiang County People's Hospital, Chongqing 408399, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Familial hypercholesterolemia (FH) is a common genetic metabolic disease. Its main feature is that the level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is significantly higher than the normal level after birth, thus increasing the risk of early onset of atherosclerotic cardiovascular disease. It has been shown to greatly affect both the quality of life and the survival of patients. Currently, on the basis of traditional lipid-lowering therapy (LLT), with the clinical application of the monoclonal antibodies of pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), the plasma LDL-C levels of FH patients have been further controlled. Although some progress has been made in the treatment of this disease in recent years, a substantial proportion of patients still cannot achieve the treatment targets. Starting with the characteristics of FH, domestic and foreign guidelines and the treatment status of patients, and surrounding the potential therapeutic targets such as PCSK9, Angptl3 and others, this article reviewed the effect and latest progress of LH therapy currently applied and still under development in FH patients.

[Key words] familial hypercholesterolemia; low density lipoprotein-cholesterol; lipid-lowering therapy; review

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是严重的常染色体显性遗传代谢性疾病,导致低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)代谢清除障碍,临床上主要表现为血浆中 LDL-C 明显升高、体表部位黄色瘤、脂性角膜弓和早发动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)等。目前已识

别的 FH 基因突变中,80%~85%发生在编码低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的基因中,5%~10%发生在编码载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的基因中,编码前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的基因及其他类型<1%^[1]。根据基因突变类型, FH 可分杂合子型(heterozygous famil-

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82000295)。

作者简介:杨恩普(1994—),在读硕士研究生,主要从事基层心血管疾病

诊治研究。Δ 通信作者, E-mail:359168719@qq.com。

ial hypercholesterolemia, HeFH)、纯合子型(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)、复合杂合子型或双杂合子型。HeFH 在全球范围内的发病率为 1/311,而在确诊 ASCVD 的患者中,发病率约为 1/17^[2];HoFH 发病率则低很多,为 1/30 万~1/16 万^[3],复合杂合子型和双杂合子型则更为罕见。

我国已发布的专家共识^[4-5]建议,合并 ASCVD 的成年 FH 患者血浆 LDL-C 目标值为 <1.8 mmol/L,其中合并严重 ASCVD 事件的成年 FH 患者血浆 LDL-C 目标值为 <1.4 mmol/L;不合并 ASCVD 的成年 FH 患者血浆 LDL-C 目标值为 <2.6 mmol/L。若难以达到上述目标值,则至少将 LDL-C 水平降低至基线值的 50%。而在 2019 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)联合欧洲动脉粥样硬化学会(European Atherosclerosis Society, EAS)发布的指南中^[6],提出了更为积极的控制目标,即在合并 ASCVD 或具有高 ASCVD 风险的成年 FH 患者中,LDL-C 目标值为 <1.4 mmol/L 且较基线值下降 50%;若已经接受最大剂量的他汀类药物治疗但仍在 2 年内发生心血管事件,建议将 LDL-C 目标值定为 <1.0 mmol/L;在不合并 ASCVD 的成年 FH 患者中,LDL-C 目标值为 <1.8 mmol/L 且比基线值下降 50%。

尽管目前临床对于 FH 的认识和治疗取得一定进展,但世界范围内仍普遍存在诊断和治疗不足的情况^[7-8]。EAS 家族性高胆固醇血症研究协作平台在全球范围内纳入了 56 个国家的 61 612 例 FH 患者,2021 年发表的一项针对其中 42 167 例成年 HeFH 患者的横断面研究显示,约 59.5% 的患者接受了降脂药物治疗,在这部分患者中中位 LDL-C 水平为 4.23 mmol/L,仅有 2.7% 的患者 LDL-C 水平低于 1.8 mmol/L^[9]。DYSIS-China 研究显示我国也存在这种情况,确诊/极可能 FH 组接受降脂药物治疗后平均 LDL-C 水平为(5.60±1.95) mmol/L,99.2% 的患者 LDL-C 水平 >4.9 mmol/L^[10]。因此,对于 FH 的认识和治疗仍任重道远,本文主要对 FH 的治疗策略的发展过程进行综述,以帮助 FH 患者降低 ASCVD 发生风险。

1 改善生活方式

改善生活方式是 FH 治疗的基础措施。应鼓励患者戒烟、限酒、食用低饱和脂肪酸、低胆固醇饮食,保持健康的体重指数及进行适量的体育活动(需经专业人士评估心血管疾病风险)等。

2 药物治疗

药物治疗是 FH 治疗策略的根本,包括传统的他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)的单克隆抗体及小分子干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)、微粒体三酰甘油转移蛋白(microsomal triglyceride transfer pro-

tein, MTP)抑制剂和血管生成素样蛋白 3(angiopoietin-like protein 3, Angptl3)抑制剂等。在诊断 FH 后,需第一时间开始药物治疗,治疗应从高强度的他汀类药物开始,一般情况下需与其他药物联合使用。

2.1 他汀类药物

他汀类药物是通过竞争性抑制胆固醇生物合成途径中的限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(hydroxymethylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,从而减少肝脏中胆固醇的生成。肝细胞内胆固醇水平的降低促进了其表面 LDLR 的表达,进而加强了对血液中低密度脂蛋白(LDL)的摄取,从而降低了血浆 LDL-C 以及其他脂质的浓度。根据 EAS 指南, FH 患者应从 8~10 岁就开始他汀药物治疗^[6]。

BAIGENT 等^[11]进行了一项针对他汀类药物的 meta 分析,其中共包含 90 056 例血脂异常的患者。研究显示,接受他汀药物治疗前患者的平均 LDL-C 水平为 3.79 mmol/L,在接受他汀药物治疗 1 年后,LDL-C 的平均降幅为 1.09 mmol/L。他汀类药物用于成人 ASCVD 的一级和二级预防中的安全性和有效性已经得到充分证实。当引入他汀类药物用于 FH 患者时,出于人道主义精神,未在这些患者中进行随机、安慰剂对照试验^[12]。但是,即使是在 LDLR 阴性的 HoFH 患者中,最大耐受剂量的他汀类药物也可轻微降低 LDL-C 水平,降幅约 10%~25%。

2.2 胆固醇吸收抑制剂

此类药物以依折麦布为主要代表,通过选择性抑制小肠黏膜刷状缘上的胆固醇转运蛋白,在不影响脂溶性物质吸收的情况下,在肠道刷状缘水平抑制饮食和胆汁中胆固醇的吸收,减少输送到肝脏的胆固醇,通过上调肝细胞表面 LDLR 的表达,从而降低血浆 LDL-C 水平。

一项双盲、随机对照临床试验结果显示,在 FH 患者中,10 mg 依折麦布联合 80 mg 辛伐他汀组终点平均 LDL-C 水平为(3.65±1.36) mmol/L,而 80 mg 辛伐他汀组为(4.98±1.56) mmol/L,组间差异有统计学意义($P < 0.01$)^[13]。但是,其距离指南推荐的治疗目标相差甚远。而靶向 PCSK9 的单克隆抗体应用为这些使用传统治疗方案但难以达到治疗目标的患者提供了一个新的选择。

2.3 PCSK9 抑制剂

PCSK9 通过促进细胞内 LDLR 的降解,促使细胞膜上的 LDLR 减少,从而导致了血浆 LDL 水平。因此,PCSK9 抑制剂可通过抑制上述途径来降低血浆 LDL-C 水平。自 2003 年发现 PCSK9 能影响血脂代谢后^[14],靶向 PCSK9 降低 LDL-C 成了有吸引力的研究方向。

2.3.1 靶向 PCSK9 的单克隆抗体

目前,我国正式批准使用的 PCSK9 全人源性单克隆抗体有依洛尤单抗和阿利西尤单抗。对于接受

了最大耐受剂量的他汀类药物联合依折麦布仍无法达到 LDL-C 目标值的 FH 患者,推荐使用 PCSK9 的单克隆抗体^[6]。皮下注射依洛尤单抗或阿利西尤单抗会产生大量的抗体,这些抗体在给药后短短数小时内捕获循环中所有的 PCSK9 以及几天内新分泌的 PCSK9。

2.3.1.1 依洛尤单抗

一项纳入了 331 例正在接受他汀类药物降脂治疗的 HeFH 患者的研究中,62% 的患者联用了依折麦布,平均基线 LDL-C 水平为 4.0 mmol/L,在接受了依洛尤单抗治疗后,第 12 周时 LDL-C 降低了约 60%,超过 60% 的患者 LDL-C 水平 < 1.8 mmol/L^[15]。然而,与他汀类药物类似,依洛尤单抗在 HoFH 患者中的效果欠佳。在随机、双盲、安慰剂对照的 TESLA Part B 试验中,纳入了 49 例接受稳定药物降脂治疗的 HoFH 患者,平均基线 LDL-C 水平为 9.0 mmol/L,在接受每月一次 420 mg 依洛尤单抗降脂治疗的患者中,第 12 周时,LDL-C 水平仅下降了 23.1%^[16]。在安全性和耐受性方面,一项中位随访时间达 4.1 年的研究显示,89.3% 的患者出现了不良事件,最常见的是鼻咽炎、流感、上呼吸道感染和头痛,但总体上表明,依洛尤单抗在 FH 患者中有持续的安全性和耐受性^[17]。

2.3.1.2 阿利西尤单抗

在 ODYSSEY FH I 和 FH II 2 项随机对照试验中,阿利西尤单抗在 HeFH 患者显示出了类似依洛尤单抗的效果。在第 24 周时,FH I 组使用阿利西尤单抗的患者 LDL-C 水平从基线的 3.7 mmol/L 降至 1.8 mmol/L;而在 FH II 组中,这一数值从 3.5 mmol/L 降至 1.8 mmol/L。2 组分别有 59.8% 和 68.2% 的患者 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L 水平以下^[18]。在一项纳入了 69 例 HoFH 患者的随机对照试验表明,接受阿利西尤单抗治疗的患者在第 12 周时,LDL-C 水平从基线时的 7.64 mmol/L 降至 5.70 mmol/L^[19]。ODYSSEY OLE 研究显示,在中位使用阿利西尤单抗的 132 周内,其耐受性良好^[20]。

2.3.2 靶向 PCSK9 的小干扰 RNA(siRNA)——Inclisiran

依洛尤单抗和阿利西尤单抗通常需要每 2 周或者每月进行一次皮下注射治疗,会在一定程度上影响患者的依从性。Inclisiran 是一种长效、人工合成的 siRNA,只需要每半年注射一针。肝细胞通过特异性摄取 Inclisiran,在细胞质内与 RNA 诱导的沉默复合物结合,形成更稳定的复合物,参与 RNA 干扰的自然途径,使其能够特异性地切割和降解多个编码 PCSK9 的 mRNA,使 mRNA 不能用于蛋白翻译,从而抑制 PCSK9 的产生^[21]。这种作用机制促进了细胞内外 PCSK9 水平的长期降低,从而产生了持续的 LDL-C 降低效果。

最近的一项随机对照试验(ORION-9)纳入了 482 例 HeFH 患者,其中 90% 的患者接受了他汀类药物降脂治疗,50% 的患者使用了依折麦布。分别在第 1、90、270 和 450 天皮下注射 300 mg 的 Inclisiran 或安慰剂。Inclisiran 组患者在第 510 天的平均 LDL-C 水平从基线时的 3.92 mmol/L 降至 2.42 mmol/L,降幅约 39.7%,与安慰剂组比较,降低了 47.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中在 Inclisiran 组中有 40.8% 的患者 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L 以下,并且安全性良好^[22]。目前一项 III 期随机对照试验(ORION-5)正在进行中,用以评估 Inclisiran 在 HoFH 患者中的疗效及安全性^[23]。

2.3.3 靶向 PCSK9 的新疗法

针对 PCSK9 的单抗降脂抗体的上市使 FH 患者更有希望将 LDL-C 水平降至目标值,靶向 PCSK9 的治疗策略得到了有力的发展。Lerodalcibep(LIB003)是 PCSK9 结合区与人血清清蛋白的重组融合蛋白,可以阻断 PCSK9 与 LDLR 之间的相互作用,在最近的 II 期临床试验中显示,每月 300 mg 的 Lerodalcibep 使受试者 LDL-C 降低了 77.3% 且耐受性良好,显示出很强的降低 LDL-C 的能力^[24]。目前有学者正在进行一系列针对 Lerodalcibep 的 III 期临床试验,以评估其在 FH 中的安全性和有效性^[25],研究结果令人期待。靶向 PCSK9 mRNA 翻译过程的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)也在探索中,与 Inclisiran 不同的是,ASO 由单链 RNA 构成,在细胞核内直接与 PCSK9 mRNA 结合并干扰其翻译过程。目前皮下注射途径的 AZD8233 制剂的 II 期临床试验正在进行中^[26],口服给药途径制剂 AZD6615 也在进行临床试验前的研究^[27]。此外,通过指示免疫系统主动消除内源性 PCSK9 的疫苗正在开发中,动物实验中已表现出良好的效果^[28],主动免疫疗法似乎可以避免因频繁给药而造成患者依从性下降的问题。除上述途径以外,新的靶向 PCSK9 的单克隆抗体^[29]及针对 PCSK9 C-末端结构域的单域抗体^[30]等方法也在临床试验前的研究中,均显示出抑制 PCSK9 的效果。

2.4 贝派地酸

贝派地酸是一种新研发的口服小分子降脂药,作为 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACL)抑制剂,在胆固醇生物合成途径中,其位于他汀类药物作用靶点的上游发挥作用,最后通过上调 LDLR 水平来降低 LDL-C 水平。CLEAR Harmony 和 Wisdom 2 项 III 期临床试验评估了贝派地酸在 ASCVD 伴或不伴 HeFH 患者中的有效性和安全性。2 项临床试验中共纳入了 112 例 FH 患者,所有参与者均使用了他汀类药物进行降脂治疗,研究显示,其中贝派地酸组的患者基线 LDL-C 水平为 3.7 mmol/L,第 12 周时,贝派地酸使 LDL-C 平均降低了 0.8 mmol/L,与安慰剂组比较,降低幅度明显升高^[31]。当前,贝派地酸已

经获美国食药管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 用于 HeFH 患者, 但仍需要更长时间及更大规模的临床试验来验证其在 FH 患者中的疗效及安全性。

既往研究显示, 在接受高强度的他汀类药物、依折麦布和 PCSK9 抑制剂等降脂药物治疗后, 相当比例的 FH 患者 (特别是 HoFH 患者) LDL-C 依然无法到达目标值。以上降脂治疗药物都是通过上调 LDLR 功能来发挥降脂作用。因此, 针对这部分无法到达治疗目标值的患者需要不依赖 LDLR 途径的治疗方案来降低 LDL-C 高水平, 从而推迟甚至预防早发心血管疾病的发生。

2.5 米泊美生

米泊美生是一种单链寡核苷酸, 其中心的部分序列具有类似 DNA 的特性, 与 ApoB 的前体 mRNA 杂交, 吸引并激活核糖核酸酶 H (RNase H, 一种核糖核酸内切酶, 它能够特异地降解 RNA/DNA 杂交链中的 RNA 链), 这使得编码 ApoB 的 mRNA 失活, ApoB 生成量减少, 作为致动脉粥样硬化脂蛋白的重要组成部分, ApoB 的减少导致 LDL-C 的水平降低。

一项针对 FH 患者的 meta 分析显示, 将米泊美生作为一种辅助疗法使血浆 LDL-C 水平降低了 24.79%^[32]。2013 年 FDA 批准该药用于 HoFH 患者。但是, 米泊美生的不良反应也很明显, 包括了转氨酶升高、注射部位反应及流感样症状等, 每周使用 200 mg 的米泊美生的患者中有 21.2% 因药物不良反应停药^[33]。

2.6 洛美他派

洛美他派是一种口服微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂, 不依赖 LDLR 功能减少含有 ApoB 的脂蛋白在肠道和肝脏中的产生, 从而降低血浆 LDL-C 等脂质水平。

洛美他派目前被 FDA 批准用于成年 HoFH 患者。近期一项多中心的回顾性研究显示, 在使用洛美他派平均治疗 19 个月后, 患者血浆 LDL-C 下降了 60%, 从基线的 7.20 mmol/L 降至 3.15 mmol/L。最后一次随访时, 18.7% 的患者 LDL-C < 1.8 mmol/L。不过, 在洛美他派的使用中也伴随了一系列的不良反应, 包括胃肠功能紊乱、转氨酶升高及脂肪肝等不良反应^[34]。目前, 评估洛美他派在更长随访时间中的安全性和有效性的临床试验正在进行中。

米泊美生和洛美他派的应用使 HoFH 患者丰富了治疗方案, 但药物的不良反应及高昂的价格阻碍了其在临床上的使用, 须权衡治疗带来的益处和潜在长期风险。

2.7 Angptl3 抑制剂

Angptl3 是一种主要在肝脏合成、表达的 460 肽氨基酸, 能够抑制 2 种血管内脂肪酶——脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 和内皮脂肪酶 (endotheli-

al lipase, EL) 的活性, 从而在脂质代谢中发挥关键作用。目前, 通过抑制 Angptl3 来降低血浆 LDL-C 水平的机制尚不明确。但是有研究表明, 这种机制和 LDLR 的活性无关^[35]。ADAM 等^[36]的研究揭示了一种新的机制, 在缺失 LDLR 的小鼠中, EL 是 LDL-C 降低的关键。Angptl3 抑制剂通过抑制 EL, 促进极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的加工和清除, 导致了 LDL 前体池耗尽, 从而降低 LDL-C 水平。目前, 正在开发的靶向 Angptl3 的治疗策略包括单克隆抗体、反义寡核苷酸、siRNA 及基因治疗等。

Evinacumab 是一种全人源性 Angptl3 单克隆抗体, 2021 年 2 月, FDA 批准了 Evinacumab 用于 HoFH 的辅助治疗。在 III 期临床试验 ELIPSE HoFH 中^[37], 纳入了 65 例接受稳定降脂治疗的 HoFH 患者, 联合使用 Evinacumab 组的患者平均基线 LDL-C 水平为 6.72 mmol/L, 在第 24 周时, LDL-C 水平降低了 47.1%, 与安慰剂组比较, 降低幅度明显升高; 在 LDLR 功能 < 2% 的患者中, Evinacumab 组的患者与安慰剂组比较, LDL-C 下降了 72%, 试验期间无患者因不良事件而停止治疗。Evinacumab 展现了优秀的潜力, 随着多项正在进行的临床试验, 有望成为 HoFH 患者更好的选择。

Vupanorsen 是靶向 Angptl3 的寡核苷酸 (ASO), 目前该药物在经历一系列临床试验后于 2022 年 1 月份终止了其在 FH 方向的研发, 但其在降低非高密度脂蛋白、甘油三酯等方面的效果在近期临床试验有所体现, 但这是否对降低心血管疾病风险有临床意义仍未明确。靶向 Angptl3 的 siRNA——ARO-ANG3 目前显示出了一定的降低 LDL-C 的效果, 但仍在进一步研发中^[38]。

3 脂蛋白分离 (lipoprotein apheresis, LA)

近年来, 随着降脂药物及基因技术的发展, FH 患者看到单剂量疗法甚至疾病根治的曙光。然而, 现阶段对于部分难治性 FH 患者, 常规的降脂药物联合 LA 作为最后的治疗措施仍起着重要作用。

LA 作为物理消除手段于上世纪 60 年代在 HoFH 患者中进行了首次尝试, 其后 LA 技术逐渐发展, 目前可通过双重或级联过滤血浆置换、免疫吸附、葡聚糖硫酸盐吸附和肝素诱导的体外 LDL-C 沉淀等多种方法来实现 LDL-C 的降低, 新的技术具有高度选择性, 只清除含有 ApoB100 的脂蛋白或者 ApoA, 保留了 HDL-C 和其他的基本脂蛋白^[39]。脂质分离后脂蛋白下降的幅度取决于处理血浆的体积, 处理 4 L 血浆, 脂蛋白可较基线降低约 70%, 但进行脂蛋白分离后, 受试者 LDL-C 水平在 1~2 周内即反弹^[40]。LA 的禁忌证较少, 主要是肝素过敏史和出血倾向, 怀孕并不是 LA 的禁忌。由于相关的临床试验较少, 目前关于 LA 治疗仍然缺乏标准化的建议。在临床实

践中,LA 因为其侵入性、频繁、漫长且费用高的特性,严重影响患者的生活质量,依从性一般。

4 基因技术

目前,FH 患者临床上可接受的治疗方式存在着治疗效果一般、价格昂贵、依从性低等不足。随着基因技术的发展,FH 的根治似乎变得可行,腺相关病毒介导的基因治疗和 CRISPR/Cas 基因治疗是当前正在研究的方式。其中,腺相关病毒介导的基因治疗是将其作为载体,将正常 LDLR 基因转移至肝细胞中^[41],目前,这种方式正在进行 II 期临床试验,由于基因未整合至基因组,非整合的腺相关病毒载体可能会随着时间推移而丢失,其长期疗效仍有待观察。而 CRISPR/Cas 基因治疗通过修改个体基因组修复 LDLR 点突变,使目标基因处于正常调控机制的控制下,因此 LDLR 的表达可部分恢复,目前这种技术开发处于临床前阶段。

5 小结与展望

FH 是一种常见的遗传性疾病,早发的 ASCVD 给患者及社会带来沉重的负担。减少暴露在极端 LDL-C 水平下的程度和持续时间在很大程度上决定了患者预后。因此,及早诊断并使用多种药物联合治疗能够减少 ASCVD 的风险。但是,由于传统的降脂治疗效果不佳及患者依从性较差,降低 LDL-C 效果更优的长效药物可能对治疗产生有益的影响。随着多种作用靶点的开发,以及基于 RNA 疗法的日益丰富,通过单一剂量控制甚至根治的方法可能成为现实,这对于降低甚至预防 FH 患者早发 ASCVD 风险具有重要意义。

参考文献

- [1] BERBERICH A J,HEGELE R A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia[J]. *Nat Rev Cardiol*,2019,16(1):9-20.
- [2] 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.
- [3] CUCHEL M,BRUCKERT E,GINSBERG H N,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.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*,2020,48(4):280-286.
- [6] MACH F,BAIGENT C,CATAPANO A L,et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*,2020,41(1):111-188.
- [7] TROMP T R,HARTGERS M L,HOVINGH G K,et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study[J]. *Lancet*,2022,399(10326):719-728.
- [8] 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.
- [9] EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) [J]. *Lancet*,2021,398(10312):1713-1725.
- [10] 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.
- [11] BAIGENT C,KEECH A,KEARNEY P M,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.
- [12] Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management[J]. *Atherosclerosis*,1999,142(1):105-112.
- [13] KASTELEIN J J P,AKDIM F,STROES E S G,et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*,2008,358(14):1431-1443.
- [14] ABIFADEL M,VARRET M,RABÈS J P,et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*,2003,34(2):

- 154-156.
- [15] RAAL F J, STEIN E A, DUFOUR R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965):331-340.
- [16] RAAL F J, HONARPOUR N, BLOM D J, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965):341-350.
- [17] SANTOS R D, STEIN E A, HOVINGH G K, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6):565-574.
- [18] KASTELEIN J J P, GINSBERG H N, LANGSLET G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(43):2996-3003.
- [19] BLOM D J, HARADA-SHIBA M, RUBBA P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(2):131-142.
- [20] FARNIER M, HOVINGH G K, LANGSLET G, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: an open-label extension of the ODYSSEY program[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278:307-314.
- [21] CARTHEW R W, SONTHEIMER E J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4):642-655.
- [22] RAAL F J, KALLEND D, RAY K K, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1520-1530.
- [23] WARDEN B A, DUELL P B. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein b-containing lipoproteins[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2):e157-174.
- [24] STEIN E, TOTTH P, BUTCHER M B, et al. Safety, tolerability and Ldl-C reduction with a novel Anti-Pcsk9 recombinant fusion protein (Lib003): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287:e7.
- [25] MOHAMED F, SEEDAT F, RAAL F J. Novel therapies for familial hypercholesterolemia[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2):188-195.
- [26] HOFHERR A, SCHUMI J, REKIĆ D, et al. E-TESIAN: a phase 2B study of the efficacy, safety and tolerability of AZD8233, a PCSK9-targeted antisense oligonucleotide, in patients with dyslipidemia[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 355:28.
- [27] GENNEMARK P, WALTER K, CLEMMENSEN N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593):eabe9117.
- [28] KAWAKAMI R, NOZATO Y, NAKAGAMI H, et al. Development of vaccine for dyslipidemia targeted to a pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) epitope in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0191895.
- [29] XU M L, LEI G X, CHEN M M, et al. Development of a novel, fully human, anti-PCSK9 antibody with potent hypolipidemic activity by utilizing phage display-based strategy [J]. *EBio-Medicine*, 2021, 65:103250.
- [30] WEIDER E, SUSAN-RESIGA D L, ESSALMANI R, et al. Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) single domain antibodies are potent inhibitors of low density lipoprotein receptor degradation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(32):16659-16671.
- [31] DUELL P B, BANACH M, CATAPANO A L, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: analysis of pooled patient-level data from phase 3 clinical trials[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315:e12-13.
- [32] ASTANEH B, MAKHDAMI N, ASTANEH V, et al. The effect of mipomersen in the management of patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and Meta-Analysis of clinical trials[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(7):82.
- [33] REESKAMP L F, KASTELEIN J J P, MORIARTY P M, et al. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280:109-117.

- Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(1): a022137.
- [34] TODISCO A. Regulation of gastric metaplasia, dysplasia, and neoplasia by bone morphogenetic protein signaling [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(3): 339-347.
- [35] YODTHONG T, KEDJARUNE-LEGGAT U, SMYTHE C, et al. Enhancing activity of pleurotus sajor-caju (Fr.) Sing β -1, 3-Glucan oligosaccharide (Ps-GOS) on proliferation, differentiation, and mineralization of MC3T3-E1 cells through the involvement of BMP-2/Runx2/MAPK/Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 190.
- [36] YE W, TAKABAYASHI H, YANG Y, et al. Regulation of gastric lgr5⁺ VE cell homeostasis by bone morphogenetic protein (BMP) signaling and inflammatory stimuli [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(4): 523-538.
- [37] PETERSEN C P, MILLS J C, GOLDENRING J R. Murine models of gastric corpus preneoplasia [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 3(1): 11-26.
- [38] MENHENIOTT T R, PETERSON A J, O'CONNOR L, et al. A novel gastrokine, Gkn3, marks gastric atrophy and shows evidence of adaptive gene loss in humans [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1823-1835.
- [39] WEIS V G, SOUSA J F, LAFLEUR B J, et al. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression [J]. *Gut*, 2013, 62(9): 1270-1279.
- [40] WEIS V G, PETERSEN C P, MILLS J C, et al. Establishment of novel in vitro mouse chief cell and SPEM cultures identifies MAL2 as a marker of metaplasia in the stomach [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(8): G777-792.
- [41] PETERSEN C P, WEIS V G, NAM K T, et al. Macrophages promote progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia after acute loss of parietal cells [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1727-1738.
- [42] BOCKERSTETT K A, LEWIS S A, NOTO C N, et al. Single-cell transcriptional analyses identify lineage-specific epithelial responses to inflammation and metaplastic development in the gastric corpus [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(6): 2116-2129.

(收稿日期: 2022-12-15 修回日期: 2023-01-26)

(上接第 1235 页)

- [34] D'ERASMO L, STEWARD K, CEFALÙ A B, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(5): 832-841.
- [35] BANERJEE P, CHAN K C, TARABOCCHIA M, et al. Functional analysis of LDLR (Low-Density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2248-2260.
- [36] ADAM R C, MINTAH I J, ALEXA-BRAUN C A, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(9): 1271-1286.
- [37] RAAL F J, ROSENSON R S, REESKAMP L F, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711-720.
- [38] FU Q, HU L, SHEN T, et al. Recent advances in gene therapy for familial hypercholesterolemia: an update review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6773.
- [39] KAYIKCIOGLU M. LDL apheresis and Lp (a) apheresis: a clinician's perspective [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(4): 15.
- [40] THOMPSON G, PARHOFER K G. Current role of lipoprotein apheresis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(7): 26.
- [41] ZHAO H, LI Y, HE L J, et al. In vivo AAV-CRISPR/Cas9-Mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 67-79.

(收稿日期: 2022-12-15 修回日期: 2023-01-21)