

家族性高胆固醇血症药物治疗新进展

黄浩敏 蔡高军

(江苏大学附属武进医院 徐州医科大学附属武进临床医院心内科, 江苏 常州 213017)

【摘要】 家族性高胆固醇血症是一种常染色体显性遗传疾病,临床上以血浆低密度脂蛋白胆固醇水平的显著升高、腱黄瘤、角膜弓和早发动脉粥样硬化性心血管疾病为主要特征。目前家族性高胆固醇血症的治疗方法包括生活方式的改善、药物治疗、脂蛋白血浆置换和肝脏移植等。现对近年来家族性高胆固醇血症药物治疗的新进展进行综述。

【关键词】 家族性高胆固醇血症;低密度脂蛋白胆固醇;药物治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.007

Drug Therapy for Familial Hypercholesterolemia

HUANG Haomin, CAI Gaojun

(Department of Cardiology, The Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou 213017, Jiangsu, China)

【Abstract】 Familial hypercholesterolemia (FH) is a common autosomal dominant genetic disease. Clinically, it is characterized by high level of plasma low density lipoprotein cholesterol, chondroma tendinea, corneal arch and early-onset atherosclerotic cardiovascular disease. Currently, the treatment strategies in FH include lifestyle improvement, drug therapy, lipoprotein plasma exchange, liver transplantation, etc. This study reviews the progress in the drug therapy of FH.

【Key words】 Familial hypercholesterolemia; Low density lipoprotein cholesterol; Drug therapy

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种常染色体显性遗传疾病,主要由低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 基因突变引起^[1]。根据基因突变类型, FH 分杂合型 (HeFH) 和纯合型 (HoFH) 两大类。既往 FH 患病率被低估, 目前研究认为 FH 全球总患病率约为 0.4%^[2], 而在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中 FH 患病率约为 4.8%, 其中年龄<45 岁的 ACS 患者 FH 患病率约为 14.3%^[3], 中国急性心肌梗死患者中 HeFH 的患病率为 4.2%^[4]。

FH 在临床上以血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高、腱黄瘤、角膜弓和早发动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 为主要特征。LDL-C 是引起 ASCVD 的主要危险因素, LDL-C “累积暴露”是 ACS 的危险因素, 且独立于单次 LDL-C 水平^[5], 造成

FH 患者 ASCVD 发病率显著高于非 FH 人群。HeFH 患者冠心病风险较正常人增加 3.5 ~ 16.0 倍^[6], 而未识别和治疗的 FH 患者, 其终生患冠心病的风险更是高出一般人群约 20 倍^[7]; HoFH 患者若未经治疗, 动脉硬化进展迅速, 常于 30 岁前死于 ASCVD, 但早期干预可延长患者寿命 10 ~ 30 年^[8]。因此, FH 患者早期预防及治疗并发病至关重要。

目前 FH 的治疗方法主要包括生活方式的改善、药物治疗、脂蛋白血浆置换和肝脏移植等。不同类型 FH 患者治疗目标也不尽相同, 合并与不合并 ASCVD 的成人 FH 患者 LDL-C 的目标值分别为 <1.8 mmol/L 和 <2.6 mmol/L; 儿童 FH 患者 LDL-C 的目标值 <3.4 mmol/L。若难以达到上述目标值, 建议至少将 LDL-C 水平降低 50%^[9]。药物治疗是治疗策略的根本, 包括传统的他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 抑制剂、新型的 PCSK9 抑制剂、小分子干扰 RNA (siRNA) 和血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 抑制剂等, 现对 FH 药物治疗的最新进展进

基金项目: 江苏省青年医学人才项目 (QNRC2016310); 常州市科技支撑计划项目 (CE20195003)

通信作者: 蔡高军, E-mail: cgj982@126.com

行综述。

1 他汀类药物

他汀类药物作为胆固醇合成抑制剂,是目前临床上最基础的降脂药物,除了显著降脂外,还具有改善血管内皮功能,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,抗氧化和抗炎,抑制血小板聚集和抗血栓等功能。当前,他汀类药物对成人 FH 降脂效果的研究已相对成熟,Pang 等^[10]就在最新的综述里对他汀类药物在不同类型 FH 患者中(包括儿童及成人)的作用进行了详细的归纳总结。一项包含 10 项研究,共纳入 1 543 例儿童 FH 患者的荟萃分析显示,儿童 FH 患者使用他汀类药物降脂在短中期(8~104 周)内效果良好,高中低他汀类药物剂量组 LDL-C 水平较基线分别下降 5.84 mmol/L、3.77 mmol/L 和 3.28 mmol/L^[11]。但关于他汀类药物对 FH 儿童患者远期安全性及有效性的研究甚少。一项关于对长期服用普伐他汀的 FH 儿童(8~18 岁)患者进行 20 年的随访研究显示:FH 患者在儿童期开始进行普伐他汀治疗,能减缓颈动脉内膜-中膜厚度的进展,降低成年后 ASCVD 的风险,随访未见明显的横纹肌溶解或其他严重不良事件^[12]。

他汀类药物禁止应用于孕期及哺乳期 FH 患者,英国国家卫生与临床优化研究所指南建议:在服用他汀类药物期间需避孕;若准备怀孕,应在受孕前三个月停用他汀类药物,直到整个哺乳过程结束,以避免对胎儿产生致畸作用。但如果发生意外怀孕,应立即停止服用他汀类药物^[13],在此期间,可用胆汁酸螯合剂适度降低 LDL-C 水平,但此类药物会升高甘油三酯,减少脂溶性维生素的吸收,引起胃肠道不适反应^[10]。

新型冠状病毒肺炎的全球爆发,改变了 FH 患者的身心行为方式,也给 FH 患者带来了明显的焦虑情绪^[14]。能否在感染新型冠状病毒的 FH 患者中使用他汀类等降脂药物引发了热议。研究发现,新型冠状病毒在人体中复制需大量的细胞内胆固醇和脂肪酸,而大量病毒复制又会引起脂质异常,从而会进入一个恶性循环^[15]。在重症监护病房治疗的新型冠状病毒肺炎患者中,有 25% 的患者合并心血管病史。Scicali 等^[15]因此提出,心血管事件风险增加的患者,尤其是 FH 患者可能容易感染新型冠状病毒,且最终可能带来不良后果。这种情况下,坚持和强化使用他汀类及其他降脂药物可充分降低 FH 患者的心血管疾病风险,同时也可能有助于降低 FH 患者感染新型冠状病毒的风险。Frías Vargas 等^[16]也认为,既往规律服用他汀类药物的患者,感染新型冠状病毒后有必要继续服用,且根据这些患者的心血管风险水平,在心血管风险高和非常高的患者中,包括 FH 患者,可能还需

使用高效力的他汀类药物、依折麦布和 PCSK9 抑制剂等降脂药物,但遗憾的是到目前为止无相关研究予以证实。

2 胆固醇吸收抑制剂

以依折麦布为主要代表的胆固醇吸收抑制剂,通过选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白,有效减少肠道内胆固醇的吸收,降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储备量。与他汀类药物联合,依折麦布不仅能有效降低 LDL-C 水平(组间差异为 16.5%, $P<0.01$),还能同时降低甘油三酯、C 反应蛋白、ApoB、载脂蛋白 A-I 以及总胆固醇等水平^[17]。依折麦布或许还能改善 FH 患者的动脉硬化程度,通过测量脉搏波传导速度直观地呈现出来^[18]。Mandraffino 等^[19]发现 45 例 FH 患者在使用大剂量他汀类药物的基础上联合依折麦布治疗,随访 6 个月后,LDL-C 和脉搏波传导速度水平分别下降 22.8% 和 8.5%。

3 MTP 抑制剂

洛美他派是 MTP 抑制剂的典型代表药物,可直接结合并抑制 MTP,从而阻碍含 ApoB-脂蛋白在肠上皮细胞和肝细胞的组装,抑制乳糜微粒和极低密度脂蛋白的合成。其于 2012 年被美国 FDA 批准用于 HoFH 的辅助治疗。随后,Cuchel 等^[20]进一步验证了洛美他派在 HoFH 成人患者中使用安全和可靠。但 Khoury 等^[21]指出,在洛美他派长期治疗的过程中,HoFH 患者出现肝毒性、肝脂肪积累、脂溶性维生素和脂肪酸吸收受损的风险增加,建议在临床上使用洛美他派时,持续监测肝脏脂肪积累。Giammanco 等^[22]认为,洛美他派是一种治疗 HoFH 创新和有效的药物,但对于儿童和孕妇 HoFH 患者的远期安全性及有效性仍需进一步验证,因此该药在临床上推广使用受限。

近来日本学者^[23]发现在 HoFH 患者中,洛美他派表现出了较好的有效性及安全性,但研究纳入样本量较小。在 2020 年欧洲心脏病协会上,Kolovou 等^[24]的研究重新让洛美他派成为关注点,该研究再次评估了洛美他派对 HoFH 患者的降脂效果。研究纳入 12 例 HoFH 患者,随访时间 3~24 个月,结果表明:加用洛美他派后,HoFH 患者 LDL-C 水平在传统降脂方法的基础上下降 56.8%,在传统降脂合用血浆置换的基础上进一步下降 54%。

4 PCSK9 抑制剂

PCSK9 是一种主要由肝脏分泌的丝氨酸前蛋白转化酶^[25],主要在肝细胞、回肠和结肠上皮细胞、肾间质细胞和中枢神经系统中表达^[26],通过结合再循环过程中的 LDLR,使其在胞内分解,导致细胞膜上的 LDLR 数量下降,血浆 LDL-C 水平升高。科学家于

2003 年发现,在 FH 患者中有两个 PCSK9 功能获得性基因突变,引起肝细胞表面的 LDLR 减少,导致血浆 LDL-C 水平升高^[27-28]。以 PCSK9 为作用靶点的药物机制可分为抑制 PCSK9 与 LDLR 结合、抑制 PCSK9 表

达或干扰 PCSK9 分泌^[29],如图 1。2018 年美国心脏协会血脂管理指南推荐,ASCVD 极高危患者在最大耐受剂量他汀类药物联合依折麦布治疗基础上,可考虑使用 PCSK9 抑制剂^[30]。

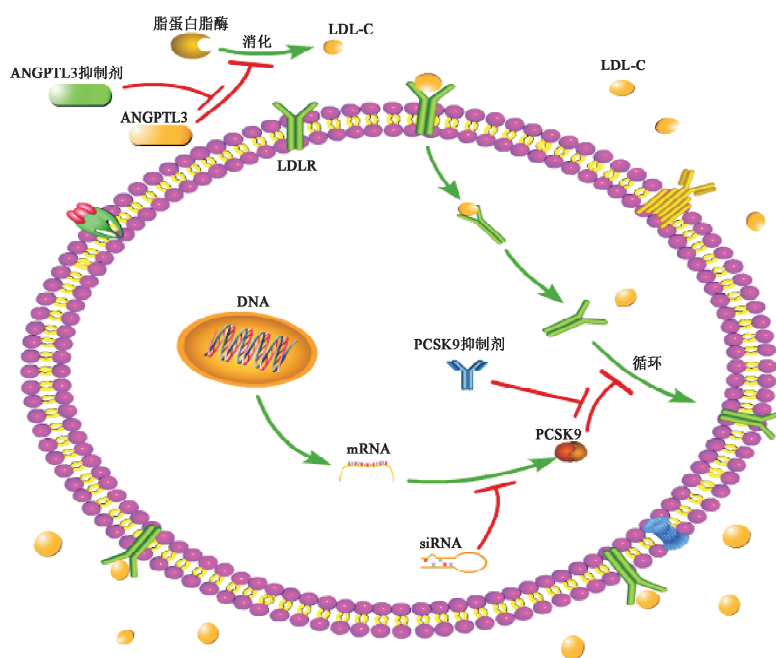


图 1 药物作用机制

4.1 单克隆抗体

目前临床上较常见的 PCSK9 单克隆抗体有 evolocumab 和 alirocumab。一项纳入 15 项随机对照研究的荟萃分析显示^[31]:PCSK9 单克隆抗体可显著降低耐受最大剂量他汀类药物 FH 患者的 LDL-C 水平,并能改善其他血脂指标,且短期内(5~78 周)具有良好的安全性。Santos 等^[32]的研究表明,在随访中位时间 4.1 年内,evolocumab 能有效地降低 HoFH 和严重 HeFH 患者的 LDL-C 水平,且具有良好的安全性。该研究共纳入 300 例 FH 患者(其中有 106 例 HoFH 患者),进行了中位时间为 4.1 年的随访,在 HoFH 和严重 HeFH 患者中,第 12 周的 LDL-C 水平较基线分别下降了 21.2% 和 54.9%;有 89.3% 的患者发生了不良事件,但最常见的是鼻咽炎、流感、上呼吸道感染和头痛,总体安全可靠。alirocumab 在 FH 患者的中远期治疗中同样安全和有效。皮下注射 alirocumab 75 mg(LDL-C>8.9 mmol/L 时采用 150 mg 剂量)每两周 1 次,167 例 HeFH 患者平均 LDL-C 水平在第 144 周较基线降低 48.7%,整个过程安全有效^[33]。alirocumab 在各年龄段成人 HeFH 患者中,均具有良好的降 LDL-C 效果^[34],且多支血管病变患者更能获益^[35]。

HAUSER-RCT 关注 PCSK9 抑制剂在儿童 HeFH 患者中的短期有效性及安全性,对纳入 157 例年龄 10~

17 岁 HeFH 患者观察随访 24 周,结果显示,evolocumab 组较安慰剂组 LDL-C 基线水平下降更明显(-44.5% vs -6.2%),且两组不良事件无明显差异^[36]。alirocumab 在儿童 FH 患者中同样安全和有效,在 ODYSSEY 研究系列的子研究中,共纳入 42 例儿童 HeFH 患者,年龄为 8~17 岁(平均 12.4 岁),发现高剂量组降低 LDL-C 水平幅度大,且有很好的安全性^[37]。

脂蛋白 a[lipoprotein a, Lp(a)] 是 ASCVD 的独立危险因素^[38],FH 患者中 Lp(a) 升高增加心血管疾病的发病风险^[39]。在中国人群中将 Lp(a) 纳入 FH 新型改良诊断模型,具有良好的诊断效能^[40]。因此降低 Lp(a) 同样是治疗 FH 的关键。有人发现 evolocumab 较 LDL-C 血浆置换能更有效地降低 LDL-C 和 Lp(a) 水平^[41],并且在降脂的同时,能改善颈动脉僵硬的程度^[42]。alirocumab 除能降低 LDL-C 外,同样通过一种替代途径可降低 Lp(a)^[43]。

4.2 siRNA

新型长效 PCSK9 抑制剂 inclisiran 近年来成为了人们关注的焦点,对于 FH 患者,其降脂效果丝毫不逊色于经典的 PCSK9 抑制剂。inclisiran 是一种 siRNA,利用人体 RNA 干扰的自然过程,和编码 PCSK9 蛋白的信使 RNA 结合,通过 RNA 干扰作用降低 PCSK9 的

信使 RNA 水平,阻止肝脏产生 PCSK9 蛋白,从而增强肝脏从血液中清除 LDL-C 的能力(图 1)。它的独特之处在于患者每年只需接受 2 次皮下注射就可控制胆固醇水平。

Raal 等^[44]的研究表明 inclisiran 能明显降低 HeFH 患者的 LDL-C 水平,且具有较好的安全性和有效性。研究纳入 482 例 HeFH 患者,在第 510 天,实验组 LDL-C 水平较基线百分比下降 39.7%,安慰剂组增加 8.2%,组间差异为 47.9%。在第 90~540 天,LDL-C 水平的时间平均百分比变化减少 38.1%,安慰剂组增加 6.2%,组间差异 44.3%。在高和极高风险患者中,siRNA 降低 LDL-C 的效果更加明显^[45]。2020 年 9 月 inclisiran 获得中国国家药监局药品审评中心的一项临床许可,为中国 FH 患者带来了福音。

5 ANGPTL3 抑制剂

尽管 PCSK9 抑制剂在 HeFH 患者中取得良好的成效,然而对于 LDLR 功能基本缺失的 HoFH 患者,获益极其有限^[32]。2002 年,Koishi 等^[46]在老鼠动物模型中发现过度表达或静脉注射 ANGPTL3 会升高血液

中的脂质水平。随后,Dewey 等^[47]对 58 335 例人群进行 ANGPTL3 外显子测序后纳入 53 532 例人群进行临床研究,再一次验证了 ANGPTL3 基因突变或药物抑制均能降低血脂含量和 ASCVD 的风险。

evinacumab 是一种新型的 ANGPTL3 抑制剂,作用机制如图 1。2017 年,FDA 授予 evinacumab 治疗 HoFH 患者高胆固醇血症的突破性治疗方案名称,目前该药有多项临床研究注册(表 1)。Banerjee 等^[48]在含有 9 例 HoFH 患者的概念验证试验中发现,evinacumab 对 LDLR 的活性无明显影响,但能抑制 ANGPTL3,降低 HoFH 患者的 LDL-C 水平,下降峰值出现在用药后的第 4~12 周(下降峰值为 $-58\% \pm 18\%$);并且 evinacumab 可能对携带几乎完全丧失 LDL-C 结合能力的 2 类或 3 类突变基因的患者也有效,而这类患者从传统降脂药物,如他汀类药物和 PCSK9 抑制剂中获益十分有限^[48]。另一项研究纳入 65 例 HoFH 患者,随访时间 24 周,结果显示 evinacumab 组 LDL-C 水平较基线下降幅度明显高于安慰剂组($-47.1\% \text{ vs } 1.9\%$, $P<0.001$)^[49]。

表 1 evinacumab 在 ClinicalTrials 上已注册临床试验的基本信息

注册号	盲法	国家	研究类型	预估纳入人数	时间	状态
NCT04233918	无	美国	干预型	24	2020 年 6 月—2028 年 1 月	正在纳入受试者
NCT03409744	无	美国	干预型	120	2018 年 1 月—2022 年 4 月	正在纳入受试者
NCT03175367	三盲	美国	干预型	272	2017 年 11 月—2020 年 12 月	开始,未纳入
NCT03399786	四盲	美国	干预型	65	2018 年 1 月—2020 年 3 月	已完成
NCT03452228	四盲	美国	干预型	52	2018 年 6 月—2020 年 7 月	已完成
NCT03146416	三盲	美国	干预型	96	2017 年 5 月—2018 年 6 月	已完成

6 其他

抑制三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶(ACL)的降胆固醇新药——bempedoic acid(BA)可降低 LDL-C 水平,其进入体内后,被极长链酰基辅酶 A (CoA)合成酶 1 活化,与 CoA 之间以硫酯键相连形成活性产物 BA-CoA,该活性产物可竞争性地抑制 CoA 与 ACL 的结合,从而减少乙酰 CoA 的产生,抑制体内脂类合成。在他汀类药物或依折麦布调脂治疗的基础上,服用 BA 可进一步降低 LDL-C 水平,且对于已接受最大剂量他汀类药物治疗或不耐受他汀类药物治疗的患者均有效^[50],此外,BA 对 ASCVD、HeFH 和高风险初级预防患者同样具有降脂安全性和有效性^[51-52]。另一种过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂 gemcabene,作为目前 HoFH 患者的降脂辅助用药,也可能显著降低该类患者的 LDL-C 水平^[53]。

7 总结

FH 患者的用药选择从传统的他汀类药物时代大

跨步迈向了他汀类药物后时代,PCSK9 抑制剂、siRNA 和 ANGPTL3 抑制剂等药物相继登上降脂舞台。但因为新药价格较为昂贵,临床经验不足,远期使用安全性有待考究等原因,目前他汀类药物联合依折麦布仍是大部分 FH 患者的第一选择。随着对 FH 基因突变及分子机制的不断深入研究,越来越多的作用靶点被人类揭开面纱,FH 患者的药物选择会越来越多。

参考文献

- [1] 温文慧,匡泽民,吴月,等. 纯合型家族性高胆固醇血症诊疗进展[J]. 协和医学杂志,2019,10(4):387-392.
- [2] Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open,2017,7(9):e016461.
- [3] Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Can J Cardiol,2019,35(10):1322-1331.
- [4] Shi HW, Yang JG, Wang Y, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in Chinese patients with acute myocardial infarction (AMI): data from

- Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:113.
- [5] 宋永健, 杜鑫, 郑梦伊, 等. 低密度脂蛋白胆固醇累积暴露对新发急性心肌梗死影响的前瞻性队列研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3): 246-253.
- [6] Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: too late and too little [J]. *Circulation*, 2016, 134(10): 710-712.
- [7] Auckle R, Su B, Li H, et al. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction: prevalence, lipid management and 1-year follow-up [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186815.
- [8] Jetty V, Glueck CJ, Lee K, et al. Eligibility for alirocumab or evolocumab treatment in 1 090 hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL despite maximal-tolerated LDL-cholesterol-lowering therapy [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 247-253.
- [9] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组. 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.
- [10] Pang J, Chan DC, Watts GF. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(11): 64.
- [11] Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, et al. Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(6): 810-821.
- [12] Luijckx IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1547-1556.
- [13] Shala-Haskaj P, Krähenmann F, Schmidt D. CME/answers: familial hypercholesterolemia—Statin treatment during pregnancy and breastfeeding [J]. *Praxis (Bern 1994)*, 2020, 109(7): 546-547.
- [14] Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Tuncel OK, et al. Negative impact of COVID-19 pandemic on the lifestyle and management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(6): 751-755.
- [15] Scicali R, di Pino A, Piro S, et al. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(7): 1068-1069.
- [16] Frías Vargas M, Díaz Rodríguez A, Díaz Fernández B. Lipid treatment in the period COVID-19 [J]. *Semerger*, 2020, 46(7): 497-502.
- [17] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1431-1443.
- [18] Jannasz I, Sondej T, Targowski T, et al. Pulse wave velocity—A useful tool in assessing the stiffness of the arteries [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2019, 46(276): 257-262.
- [19] Mandraffino G, Scicali R, Rodríguez-Carrio J, et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: a two-lipid center real-world experience [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(2): 231-240.
- [20] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 40-46.
- [21] Khoury E, Brisson D, Roy N, et al. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(5): 403-414.
- [22] Giammanco A, Cefalù AB, Noto D, et al. Therapeutic options for homozygous familial hypercholesterolemia: the role of lomitapide [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(23): 3773-3783.
- [23] Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): results from the AEGR-733-301 long-term extension study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(4): 368-377.
- [24] Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(2): 157-165.
- [25] Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76(7): 3330-3337.
- [26] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 1986, 232(4746): 34-47.
- [27] Cameron J, Holla ØL, Ranheim T, et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(9): 1551-1558.
- [28] Abifadel MI, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(4): 520-529.
- [29] 马颖艳, 韩雅玲. 降脂治疗的新选择: PCSK9 抑制剂 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(2): 164-167.
- [30] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [31] Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, et al. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 238.
- [32] Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6): 565-574.
- [33] Blom DJ, Breedts J, Burgess LJ, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in South African patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY Open-Label Extension study [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2019, 30(5): 279-284.
- [34] Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, et al. Impact of age on the efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(1): 69-76.
- [35] Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(9): 1167-1176.
- [36] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1317-1327.
- [37] Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(3): 322-330.
- [38] Wu MF, Xu KZ, Guo YG, et al. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: current understanding and future perspectives [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(6): 739-748.
- [39] Pavanello C, Pirazzi C, Bjorkman K, et al. Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp(a) levels [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(5): 778-787.
- [40] 孙荻, 曹晔莹, 李莎, 等. 纳入血浆脂蛋白(a)的家族性高胆固醇血症改良诊断模型的探索性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(2): 130-136.
- [41] Torres E, Goicoechea M, Hernández A, et al. Efficacy of Evolocumab vs low-density lipoprotein cholesterol apheresis in patients with familial hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (EVOLAFER01) [J]. *J Clin*

- Apher, 2020, 35(1):9-17.
- [42] di Minno MND, Gentile M, di Minno A, et al. Changes in carotid stiffness in patients with familial hypercholesterolemia treated with Evolocumab®: a prospective cohort study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(6):996-1004.
- [43] Mahmood T, Minnier J, Ito MK, et al. Discordant responses of plasma low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) to alirocumab: a pooled analysis from 10 ODYSSEY phase 3 studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, Apr 10; 2047487320915803. DOI:10.1177/2047487320915803. Online ahead of print.
- [44] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1520-1530.
- [45] Brandts J, Ray KK. Small interfering RNA to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: transforming LDL-cholesterol-lowering strategies [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(4):182-186.
- [46] Koishi R, Ando Y, Ono M, et al. ANGPTL3 regulates lipid metabolism in mice [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(2):151-157.
- [47] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):211-221.
- [48] Banerjee P, Chan KC, Tarabochia 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.
- [49] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8):711-720.
- [50] 朱春霞, 荆恒攀, 周莉, 等. 新型调脂药 Bempedoic Acid 的临床研究进展 [J]. *中国处方药*, 2019, 17(4):12-14.
- [51] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11):1022-1032.
- [52] Marrs JC, Anderson SL. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia [J]. *Drugs Context*, 2020, 9:2020-6-5.
- [53] Gaudet D, Durst R, Lepor N, et al. Usefulness of gemcabene in homozygous familial hypercholesterolemia (from COBALT-1) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(12):1876-1880.

收稿日期:2020-10-12

(上接第 410 页)

- [13] Segers VFM, Heidbuchel H. Evidence and indications for percutaneous closure of the left atrial appendage [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(9):700-702.
- [14] Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U. S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3):253-261.
- [15] Zwirner J, Bayer R, Hädrich C, et al. Pulmonary artery perforation and coronary air embolism—Two fatal outcomes in percutaneous left atrial appendage occlusion [J]. *Int J Legal Med*, 2017, 131(1):191-197.
- [16] Mobius-Winkler S, Majunke N, Sandri M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure: technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(2):65-75.
- [17] Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: a systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(5):E111-E121.
- [18] Black-Maier E, Piccini JP, Granger CB. Left atrial appendage closure: a therapy uniquely suited for specific populations of patients with atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(12):2968-2976.
- [19] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating real-world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the WATCHMAN left atrial appendage closure technology: final 2-year outcome data of the EWOLUTION trial focusing on history of stroke and hemorrhage [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(4):e006841.
- [20] Torres-Saura F, Pérez-de Prado A, Romero-Vazqu  nez M, et al. Catheter-based closure of residual leaks after percutaneous occlusion of the left atrial appendage with WATCHMAN device: two cases [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73(3):262-263.
- [21] Wilkins B, Fukutomi M, de Backer O, et al. Left atrial appendage closure: prevention and management of periprocedural and postprocedural complications [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2020, 12(1):67-75.
- [22] Turagam MK, Velagapudi P, Kar S, et al. Cardiovascular therapies targeting left atrial appendage [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4):448-463.
- [23] Nguyen A, Gallet R, Riant E, et al. Peridevice leak after left atrial appendage closure: incidence, risk factors, and clinical impact [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(4):405-412.
- [24] Della Rocca DG, Horton RP, Tarantino N, et al. Use of a novel septal occluder device for left atrial appendage closure in patients with postsurgical and postatrial leaks or anatomies unsuitable for conventional percutaneous occlusion [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(10):e009227.
- [25] Mohanty S, Gianni C, Trivedi C, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial appendage ligation in patients with atrial fibrillation: long-term results of a multicenter study [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(2):175-181.
- [26] Della Rocca DG, Horton RP, di Biase L, et al. First experience of transcatheter leak occlusion with detachable coils following left atrial appendage closure [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(3):306-319.
- [27] Mohanty S, Trivedi C, Beheiry S, et al. Venous access-site closure with vascular closure device vs. manual compression in patients undergoing catheter ablation or left atrial appendage occlusion under uninterrupted anticoagulation: a multicentre experience on efficacy and complications [J]. *Europace*, 2019, 21(7):1048-1054.
- [28] 李玉豪, 雷长城. 经皮左心耳封堵术在预防心房颤动患者脑卒中的应用前景 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(8):1083-1087.
- [29] Kavinsky CJ, Kusumoto FM, Bavry AA, et al. SCAI/ACC/HRS institutional and operator requirements for left atrial appendage occlusion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19):2295-2305.

收稿日期:2020-12-15