·综 述·

纯合子家族性高胆固醇血症治疗药物的临床研究进展

任 燕[1,2]，汪 璐[2]，丁子文[2]，郑 岩[3]，倪 娜[2,3]，邱云良[4*]，王俊龙[3*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；
3. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437；4. 中国医药工业研究总院国家上海新药安全评价研究中心，上海 201203）

摘要：纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolaemia，HoFH）是一种严重且罕见的高胆固醇血症，其特征是低密度脂蛋白胆固醇水平显著升高，过早出现动脉粥样硬化性心血管疾病。目前已有依维苏单抗、米泊美生钠、洛美他派及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等药物被批准用于治疗 HoFH，有效地解决了罕见病治疗药物缺乏的问题。现主要对治疗 HoFH 的药物临床研究进展作一简要概述。

关键词：纯合子家族性高胆固醇血症；罕见病；罕用药

中图分类号：R972+.6；R589.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0782-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.06.023

Clinical research progress on therapeutic drugs for homozygous familial hypercholesterolemia

REN Yan[1,2], WANG Lu[2], DING Ziwen[2], ZHENG Yan[3], NI Na[2,3], QIU Yunliang[4*], WANG Junlong[3*]

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China; 2. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 3. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China; 4. National Shanghai Center for New Drug Safety Evaluation and Research, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Homozygous familial hypercholesterolaemia（HoFH） is a severe and rare hypercholesterolemia, which is characterized by a significant increase in low density lipoprotein-cholesterol（LDL-C） and premature atherosclerotic cardiovascular disease. At present, evinacumab, mipomersen, lomitapid and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors have been approved for the treatment of HoFH, which effectively solves the problem of the lack of drugs for rare diseases. The article briefly reviewed the clinical research progress on drugs for the treatment of HoFH.

Key words: homozygous familial hypercholesterolemia; rare disease; orphan drug

纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolaemia，HoFH）是一种罕见的遗传性胆固醇代谢障碍疾病，主要由低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，*LDLR*）或载脂蛋白 B（apolipoprotein B，*ApoB*）、低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1（low density lipoprotein adaptor protein 1，*LDLRAP1*）或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，*PCSK9*）的等位基因突变引起[1–3]。据统计，家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia）致病变异中最常见的为 *LDLR* 变异，约占总数的 91%[4]。该疾病通常会导致严重的高胆固醇血症［低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）为 15 ～ 25 mmol/L 或 600 ～ 1 000 mg/dl］，而 HoFH 患者的

收稿日期：2021-09-23

作者简介：任燕，硕士研究生，研究方向：临床药学研究。

通信作者：邱云良，研究员，研究方向：新药临床前评价研究。

王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

LDL-C ＞ 13 mmol/L（500 mg/dl），且在儿童期便合并有心血管疾病（cardiovascular disease，CVD），不经治疗通常在 20 岁前死于 CVD[5]。欧洲动脉粥样硬化学会指出，伴有 CVD 的 HoFH 成人患者治疗目标为 LDL-C ＜ 2.5 mmol/L（100 mg/dl），患儿＜ 3.5 mmol/L（135 mg/dl），伴有动脉粥样硬化性 CVD（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）者＜ 1.8 mmol/L（70 mg/dl）[6]。

研究显示，荷兰 HoFH 患病率约为 1/30 万 [7]，沙特阿拉伯约为 4.6/100 万 [8]。新的分子遗传学研究表明，全球 HoFH 患病率为 1/30 万至 1/17 万 [9-11]。由于 HoFH 是一种相对罕见的疾病，2018 年 5 月，我国国家卫生健康委员会、科学技术部及工业和信息化部等 5 个部门将其收录于《第一批罕见病目录》[12] 中。根据我国《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》[13] 中 1/100 万至 3/100 万的患病率进行估计，我国 HoFH 患者约 1 400 ～ 4 200 例，鉴于我国人口基数大和遗传背景独特，拥有潜在病例数可达 8 000 多例 [14]。

HoFH 主要治疗方法包括生活方式改变（饮食、减重）、药物、血浆置换、肝移植及其他外科手术等 [14]。目前，药物治疗仍是降低 LDL-C 水平的主要方法。血管生成素样蛋白 3（angiopoietin-like protein 3，ANGPTL3）抑制剂依维苏单抗（evinacumab）、ApoB 合成抑制剂米泊美生钠（mipomersen）、微粒体三酰甘油转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTP）抑制剂洛美他派（lomitapid）及 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗（evolocumab）、阿利西尤单抗（alirocumab）等药物被批准用于治疗 HoFH，本文主要对 HoFH 治疗药物的临床研究进展作一综述。

1 洛美他派

2012 年，美国 FDA 批准洛美他派作为治疗 HoFH 的罕用药上市。作为 MTP 的口服小分子抑制剂，其通过直接和选择性抑制 MTP 来降低 LDL-C 水平，减少脂蛋白分泌 [14]。多项研究探究了洛美他派辅助治疗 HoFH 的有效性及安全性 [15-17]。结果显示，洛美他派辅助治疗 HoFH 可降低 LDL-C 及三酰甘油（triacylglycerol，TG）水平，且耐受性较好，其常见不良反应为转氨酶水平升高，通常在减低剂量或中止治疗后可自行缓解。需要注意的是，洛美他派可能导致患者肝脂肪堆积，其临床意义及长期影响尚不清楚，故在用药过程中应进行长期的临床监测和观察。

有研究观察了洛美他派对 HoFH 患者 LDL-C 水平及心血管不良事件的影响 [18]。该研究共纳入 29 例服用洛美他派至少 2 年的 HoFH 患者，结果显示，约 3/4 及 1/2 的患者 LDL-C 水平分别达到 100 mg/dl 和 70 mg/dl；共有 2 例主要心血管不良事件（major adverse cardiovascula event，MACE）发生，分别为 1 例心脏相关死亡事件及 1 例因病情加重接受冠状动脉旁路移植术。此外，该研究还显示，使用米泊美生钠、洛美他派和依洛尤单抗治疗后的 MACE 发生率分别为 11.4%、2.0% 和 2.1%；心血管事件发生率与 LDL-C 水平相关，且洛美他派可降低 MACE 发生率，提示洛美他派能有效改善 HoFH 患者预后。

洛美他派虽可降低 HoFH 患者的 LDL-C 水平，但其是否可降低 HoFH 患者 CVD 发生率及死亡率尚未明确，鉴于其价格较为昂贵，仍需更长期的研究来证实其对 LDL-C 水平降低作用是否能长期维持。此外，在今后的研究中还应注意其所导致的肝脂肪堆积是否会进一步发展为脂肪肝（fatty liver disease）或肝硬化（liver cirrhosis）。

2 米泊美生钠

2008 年米泊美生钠被发现并开发，于 2013 年 1 月获得美国 FDA 批准，推荐剂量为一周 200 mg，在腹部、大腿或上臂外侧注射 [19]。Akdim 等 [20] 研究发现，在最大剂量 300 mg 下，米泊美生钠可使家族性高胆固醇血症患者 LDL-C 水平较基线显著降低 21% ～ 34%，ApoB 和总胆固醇水平分别下降 23% 和 16%。其常见不良反应为局部注射部位反应。此外，只有 4 例患者出现转氨酶水平显著升高，2 例患者发生肝脂肪变性，1 例患者发生肝肿大。该研究为米泊

美生钠用于 HoFH 患者的有效性和安全性提供了有力证据。

Raal 等[21]开展了一项为期 26 周的Ⅲ期临床研究，共纳入 45 例 HoFH 患者（米泊美生钠组 28 例，安慰剂 17 例），以一周 200 mg 为治疗剂量，两组患者基线期平均 LDL-C 水平分别为 11.4、10.4 mmol/L。结果显示，26 周后，与安慰剂组相比，米泊美生钠组的 LDL-C 水平下降 24.7%[95% 置信区间（confidence interval，CI）：-31.6 ～ -17.7；P = 0.000 3]，安慰剂下降 3.3%[95%CI：-12.1 ～ 5.5；P = 0.000 3]，米泊美生钠优于安慰剂。常见不良反应为注射部位反应，如轻度红斑、局部疼痛和肿胀，一般持续 2 ～ 5 d，多数会自行消退，但部分患者注射部位出现皮肤色素沉着。该研究结果提示，米泊美生钠在降低患者 LDL-C 水平方面具有较好的效果，虽然无明显的转氨酶升高及肝脂肪堆积等不良反应，但在临床应用中应密切关注该药的局部注射反应。

3 依维苏单抗

依维苏单抗是一种 ANGPTL3 单克隆抗体[22]。作为脂蛋白和内皮脂肪酶的抑制剂，通过调节 TG 和其他脂质水平发挥关键作用[23]。该药于 2021 年 2 月获得美国 FDA 批准，用于 12 岁及以上儿童和成人 HoFH 患者的治疗。

研究显示，接受 4 周依维苏单抗治疗后，HoFH 患者 LDL-C 水平较基线期下降（49±23）%，与基线相比下降了（157±90）mg/dl，ApoB 水平下降 46.18%，TG 水平下降 47%，高密度脂蛋白胆固醇水平下降 36.16%[24]。其结果证明依维苏单抗可有效改善 HoFH 患者的 LDL-C 及 ApoB 等其他脂质水平。另有一项国际多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究也获得类似结果[25]。上述研究均证实依维苏单抗可有效改善 HoFH 患者血脂指标，为 HoFH 临床治疗提供新的选择。

4 PCSK9 抑制剂

PCSK9 抑制剂依洛尤单抗于 2015 年 7 月及 8 月先后在欧洲和美国获批上市，于 2018 年 8 月在中国上市。阿利西尤单抗在 2015 年作为首个 PCSK9 抑制剂获美国 FDA 批准上市，其适应证主要是严重杂合子家族性高胆固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolaemia，HeFH），近年来亦被临床开发用于 HoFH 的治疗。

一项在 17 个国家、共 35 个中心开展的研究显示，无论是否接受血细胞分离单采治疗，依洛尤单抗均能有效降低 HoFH 患者 LDL-C 水平，其常见不良反应为鼻咽炎（nasopharyngitis）、上呼吸道感染及头痛等[1]。Santos 等[26]观察了依洛尤单抗治疗 HoFH 的长期有效性及安全性，结果显示，HoFH 患者在治疗第 12 周及 216 周后，LDL-C 水平分别降低 21.2% 和 24.0%；鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染、肌痛和腹泻为常见不良反应。该研究表明依洛尤单抗治疗 HoFH 具有持续的有效性、安全性和耐受性。

Blom 等[27]开展的一项安慰剂对照的Ⅲ期临床研究显示，治疗 12 周后，阿利西尤单抗组患者 LDL-C 水平下降 26.9%，而安慰剂组患者则上升 8.6%（P < 0.000 1），此外，接受阿利西尤单抗治疗的 HoFH 患者其他血脂指标亦显著降低，且耐受性及安全性良好。推测阿利西尤单抗可为 HoFH 患者的治疗提供更多选择。

5 总结与展望

随着对罕见病用药研发的重视，依维苏单抗、米泊美生钠、洛美他派及 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗、阿利西尤单抗等获批，为 HoFH 患者的治疗提供了多种选择，通过有效的药物治疗，降低了 LDL-C 水平，减少了 CVD 的发生。

国家药品监督管理局对于罕见病用药的研发开展优先审评审批，加快药品上市，满足临床用药需求。目前，依洛尤单抗作为我国首个 PCSK9 抑制剂被批准上市，用于治疗 HoFH，这对 HoFH 的药物治疗具有突破性意义。我国 HoFH 患者的诊断及管理尚在起步阶段，仍缺少相关研究分析。因而希望临床工作者加强重视，不断完善 HoFH 的诊疗制度，以改善患者预后。

参考文献：

[1] Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, *et al*. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4): 280-290.

[2] Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, *et al*. Characterization of the first *PCSK9* gain of function homozygote[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(19): 2152-2154.

[3] Thedrez A, Sjouke B, Passard M, *et al*. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8): 1647-1650.

[4] Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, *et al*. Analysis of publicly available *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis[J]. Genet Med, 2018, 20(6): 591-598.

[5] Raala FJ, Sjoukeb B, Hovingh GK, *et al*. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a cohort study[J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 238-244.

[6] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, *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.

[7] Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, *et al*. Homozygous autosomal dominant hypercholest erolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome[J]. Eur Heart J, 2015, 36(9): 560-565.

[8] Mahzari M, Zarif H. Homozygous familial hypercholesterolemia(HoFH) in Saudi Arabia and two cases of lomitapide use in a real-world setting[J]. Adv Ther, 2021, 38(5): 2159-2169.

[9] Nohara A, Tada H, Ogura M, *et al*. Homozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(7): 665-678.

[10] Beheshti SO, Madsen CM, 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.

[11] Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, *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.

[12] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[国卫医发(2018)10号][EB/OL]. [2021-07-23]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.

[13] 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.

[14] 程仕彤. 我国16个省份家族性高胆固醇血症人群的常见致病突变分布规律及基因筛查方法建立研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[15] Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, *et al*. Inhibition of microsomal triglyceride transfer proteinin familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 148-156.

[16] 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 hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2013, 381(9860): 40-46.

[17] Averna M, Cefalù AB, Stefanutti C, *et al*. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: the Italian cohort[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(1): 36-44.

[18] Blom DJ, Cuchel M, Ager M, *et al*. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 96.

[19] Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: two new drugs for the treatment ofhomozygous familial hypercholesterolemia[J]. Atheroscler Suppl, 2015, 18: 28-34.

[20] Akdim F, Visser ME, Tribble DL, *et al*. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, onlow-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(10): 1413-1419.

[21] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, *et al*. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2010, 375(9719): 998-1006.

[22] Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, *et al*. ANGPTL3 blockade with a human mono-clonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys[J]. J Lipid Res, 2015, 56(7): 1308-1317.

[23] Köster A, Chao YB, Mosior M, *et al*. Transgenic angiopoietin-like(*ANGPTL*)4 overexpression and targeted disruption of ANGPTL4 and ANGPTL3 regulation of triglyceride metabolism[J]. Endocrinology, 2005, 146(11): 4943-4950.

[24] Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, *et al*. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2017, 377(3): 296-297.

[25] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, *et al*. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(8): 711-720.

[26] Santos RD, Stein EA, Hovingh K, *et al*. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(6): 565-574.

[27] Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, *et al*. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(2): 131-142.

（编辑：王　佳）

广 告 索 引

封二　华领医药技术(上海)有限公司
封三　CSL Behring
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2　北京诺华制药有限公司
中彩插1　和记黄埔医药(上海)有限公司
中彩插2　默克雪兰诺有限公司
后彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2　上海君实生物医药科技股份有限公司
805页　公益广告