

## 述评

## 从百年胆固醇学说到新型降脂药物

叶平, 王晓娜

**摘要** 胆固醇学说经历了百余年。近期的孟德尔遗传学研究和降脂治疗临床试验结果再一次论证了胆固醇学说以及防治动脉粥样硬化性心血管疾病“降低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是硬道理”的理念。因此, 在他汀类药物基础上联合胆固醇吸收抑制剂依折麦布为 LDL-C 未能达标的心血管高危患者提供了安全有效的治疗选择。新型降 LDL-C 药物前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂取得重大进展, Praluent (alirocumab) 和 Repatha (evolocumab) 先后获得美国及欧盟批准, 用于家族性高胆固醇血症、LDL-C 未达标患者、不能耐受他汀类药物的心血管病高危患者。不过, 这类药物要进入指南、改变临床实践还需要等待 ODYSSEY OUTCOMES、SPIRE-1、SPIRE-2、FOURIER 等研究结果公布。

**关键词** 评论; 胆固醇; 降血脂药; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂

动脉粥样硬化斑块的形成有多种学说, 其中最具说服力的是胆固醇学说, 至今已经历一个多世纪。病理学家最早对冠心病患者进行病理学研究发现, 血管壁动脉粥样斑块内有大量胆固醇沉积, 其后的研究以高胆固醇饮食诱发动脉粥样硬化病变的形成, 从病理生理学角度揭示血胆固醇水平升高可促发动脉粥样硬化形成, 胆固醇代谢失常是动脉粥样硬化发生的关键因素。

自 20 世纪 60 年代的一系列流行病学研究发现, 冠心病的发病率及死亡率随血胆固醇水平升高而增加。1973 年多危险因素干预试验 (MRFIT)、美国弗莱明汉心脏研究 (FHS) 均证实, 冠心病死亡风险随血浆总胆固醇水平增高而进行性增加。同样, 降低血浆胆固醇水平被证实可降低冠心病事件风险。20 世纪 60 年代开始的一系列干预胆固醇的临床试验相继发现, 控制饮食降低胆固醇可以减少冠心病发病风险。早期研究显示, 贝特类、胆酸螯合剂等降脂药物治疗可降低胆固醇水平, 使冠心病事件发生率下降, 但非心血管疾病死亡率却有所增加, 由降脂药物所致的不良事件可能在很大程度上抵消了降低胆固醇的益处。

他汀类药物 (他汀) 的问世及大量临床研究将胆固醇学说带入了全新时代。1994 年公布第一项他汀降脂临床试验“斯堪的纳维亚辛伐他汀存活试验”(4S 研究), 有力论证了辛伐他汀对于冠心病二级预防的重要意义<sup>[1]</sup>。随后 20 年间相继完成的一系列他汀降胆固醇试验 (如 WOSCOPS、CARE、LIPID、PROVE-IT、JUPITER 等) 进一步证实, 他汀明显降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 显著降低冠心病发病率、心血管病死亡率和全因死亡率, 奠定了他汀类药物在心血管病防治中的基石地位。继之, ASTEROID、SATURN 等研究进一步证实他汀可阻断或逆转动脉粥样硬化斑块进展, 为他汀减少临床不良心血管事件提供了新的认识。2010 年 CTT 的他汀荟萃分析显示, 他汀促使 LDL-C 每降低 1 mmol/L, 主要血管事件发生率降低约 20%。这些大型临床研究不仅为他汀的临床应用提供了可靠依据, 同时也有力论证了积极有效降低胆固醇在心血管疾病防治中的重要性。

最新遗传学研究为经典胆固醇学说增添新证据。2012 年 Ference 等<sup>[2]</sup>针对与胆固醇代谢相关的 6 个基因的 9 个单核苷酸多态性研究发现, 基因多态性导致 LDL-C 每降低 1 mmol/L, 冠心病风险即可降低 50%~60%; LDL-C 每降低 2 mmol/L 可进一步降低冠心病风险达 80%。2015 年孟德尔基因遗传研究进一步入选 108 376 例受试者, 发现无论是由 HMGCR 基因变异、NPC1L1 基因变异或者二者合力导致 LDL-C 水平降低与冠心病风险下降一致, 即不同基因变异导致的 LDL-C 每降低 0.26 mmol/L, 冠心病风险降低呈对数线性关系<sup>[3]</sup>。以上针对降胆固醇药物干预靶点的基因学研究使胆固醇理论的真实性的进一步得到验证, 说明遗

作者单位: 100037 北京市, 中国人民解放军总医院 老年心血管内科

作者简介: 叶平 主任医师 博士 主要从事血脂代谢异常研究 Email: yeping@sina.com 通讯作者: 叶平

中图分类号: R541.4 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 01-0001-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.01.001

传性低 LDL-C 或药物干预降低 LDL-C 水平均可减少心血管病风险。

历经 100 余年的不断探索,胆固醇学说已经深入人心。目前各国血脂指南均将降低致动脉粥样硬化性胆固醇作为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)防治的首要目标。他汀是目前抗 ASCVD 的基石药物,并且对 ASCVD 等高危或极高危患者的降脂治疗需要强化,LDL-C 目标值趋于更低。

然而,他汀降低胆固醇也遭遇瓶颈。血脂异常国际研究(DYSIS 研究)中国数据显示,我国高危和极高危患者 LDL-C 达标率仍处于较低水平,分别仅为 54.8% 和 39.7%。单纯依赖他汀剂量加倍降胆固醇的疗效仅能增加约 6%,而且伴随他汀剂量增加,肝酶、肌病或横纹肌溶解相关不良反应相应增多。面对心血管高危及极高危患者“LDL-C 水平低些更好”的理念以及我国降脂治疗的现状,需要重新考虑如何强化降脂,联合作用机制不同的降脂药物将成为提高 LDL-C 达标率、保证更安全的合理方案选择。

## 1 他汀类药物联合依折麦布

依折麦布作为胆固醇吸收抑制剂可使小肠吸收胆固醇量降低 50% 以上。与安慰剂相比,单独应用依折麦布可使 LDL-C 降低 17%~23%。依折麦布与他汀合用可优势互补,进一步降低 LDL-C,克服他汀剂量翻倍而 LDL-C 降幅仅为 6% 的限制。2014 年公布的 IMPROVE-IT 试验是降脂治疗的又一里程碑式研究<sup>[4]</sup>。该研究入选急性冠状动脉综合征患者,结果显示,辛伐他汀/依折麦布组较辛伐他汀组平均 LDL-C 水平进一步降低 23%,主要终点事件发生率降低 6.4%;两组间不良事件发生率无显著差异。2015 年公布的 PRECISE-IVUS 研究以急性冠状动脉综合征或稳定性冠心病患者为对象,发现联合他汀与依折麦布可以更显著地降低 LDL-C 水平、提高 LDL-C 达标率,并且可以更有效地逆转冠状动脉斑块<sup>[5]</sup>。

IMPROVE-IT 研究结果的意义在于:(1)为百年胆固醇学说和“降 LDL-C 是硬道理”的理念提供了更为确凿的临床研究证据;(2)为不能耐受大剂量高强度他汀治疗者提供了安全、有效的替代方案;(3)再次验证了“LDL-C 更低一些更好”,也为临床降脂治疗提供了新的思路。

基于现有研究,结合我国人群对于高强度他汀治疗的耐受性较差以及药物经济学的考虑,中等强度他汀适合于我国绝大多数血脂代谢异常患者 ASCVD 的一级和二级预防。经合理饮食控制和中等剂量他汀治疗后 LDL-C 水平仍不能达标者,联合他汀与依折麦布是更为合理的选择。

## 2 新型降脂药前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂的现状

开发作用新靶点的新型降脂药物,在他汀基础上提高对重度高胆固醇血症患者的降脂疗效是全球的研发热点。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 是由肝脏合成的蛋白酶。该酶经分子内自身催化切开后分泌入血,与肝细胞表面低密度脂蛋白受体 (LDLR) 结合,促进 LDLR 降解,致使 LDL-C 水平升高。因此,阻断 PCSK9 与 LDLR 结合已成为高胆固醇血症新的治疗靶点。大量的基础研究和临床试验结果表明,外源性干预措施抑制 PCSK9 活性后,可加速血浆 LDL 清除,从而产生良好的降脂效果。目前进入临床试验并已获得临床降脂疗效的主要是 PCSK9 单克隆抗体,其中三种药物——evolocumab、alirocumab 和 bococicumab 的临床试验为人型单克隆抗体的安全性、有效性提供了有效信息。

Alirocumab 已公布的所有临床试验结果都表现出良好的降低 LDL-C 的作用,为难治性、家族性高胆固醇血症的治疗和未来的临床推广应用打下了良好的基础。Ⅲ期临床试验 ODYSSEY 系列研究包含 12 个项目,目标人群涵盖杂合家族性高胆固醇血症患者 (ODYSSEY MONO, ODYSSEY FH I 和 II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I 和 II)、不耐受他汀患者 (ODYSSEY ALTERNATIVE)、接受他汀/其他降脂药物治疗或未接受他汀治疗而基线 LDL-C 水平很高的心血管高危患者 (ODYSSEY CHOICE I 和 II, ODYSSEY OPTIONS I 和 II),所有研究均达到了主要疗效终点。ODYSSEY LONG TERM 试验是关于 PCSK9 抑制剂的较长期临床试验,2 341 例心血管病高危者在给予最大耐受剂量他汀和(或)其他降脂药物治疗基础上按 2:1 比例随机分配到 alicumab 组 (150 mg/2 周) 和安慰剂组<sup>[6]</sup>。平均 52 周随访期中,alircumab 与安慰剂相比,能显著降低 LDL-C 达 61%,减少 54% 的首发主要不良心血管事件,两组治疗过程中不良反应发生率相当。

Evolocumab 是一种可与人体 PCSK9 特异性结合的人型单克隆免疫球蛋白 G (IgG) 2 抗体。2014 年美国心脏病学院公布的 4 项 evolocumab 扩大受试者样本数量Ⅲ期临床试验 (LAPLACE-2、RUTHERFORD-2、MENDEL 和 GAUSS-2) 结果一致显示,皮下注射 evolocumab 单用或与他汀合用在高危高胆固醇血症患者或

他汀不耐受患者中可显著降低 LDL-C 水平, 提高 LDL-C<1.8 mmol/L 的达标率, 并可显著降低载脂蛋白 B 和脂蛋白(a)水平。2015 年刚公布的 OSLER-1 和 OSLER-2 研究共纳入 4 465 例患者, 按 2:1 比例随机接受标准降脂治疗或标准降脂治疗联合皮下注射 evolocumab (OSLER 为 1:140 mg/2 周; OSLER 为 2:420 mg/月), 结果发现, evolocumab 治疗组 LDL-C 下降显著(61%), 且 1 年心血管事件发生率明显低于标准治疗组(0.95% vs 2.18%), 表明在标准降脂治疗基础上 evolocumab 能够进一步显著降低 LDL-C 水平和心血管事件风险<sup>[7]</sup>。

Bococizumab 的 III 期临床试验结果目前尚未公布。Bococizumab II b 期临床试验<sup>[8]</sup>结果于 2015 年 5 月 1 日在《美国心脏病杂志》发表, 受试对象为接受他汀治疗后血浆 LDL-C 水平仍 $\geq 2.07$  mmol/L 的患者, 所有剂量都达到主要终点, 其中接受皮下注射 bococizumab 150 mg/2 周和 300 mg/月患者的血浆 LDL-C 下降幅度最大, 分别降至 1.38 mmol/L 和 1.16 mmol/L。

目前仍有 4 项大型 III 期临床试验正在进行。ODYSSEY OUTCOMES 研究纳入 18 000 例急性冠状动脉综合征患者, 随机分为理想药物治疗组和理想药物 + alirocumab 治疗组, 全部结果将于 2018 年公布。FOURIER 研究旨在探讨 evolocumab 进一步降低 LDL-C 水平和心脑血管事件的长期疗效, 计划在全球 48 个国家入选 22 500 例高危心脑血管疾病患者, 其中中国计划入选 4 000 例, 随访约 4 年。SPIRE-1 和 SPIRE-2 研究为 bococizumab III 期临床试验, 于 2013 年 10 月展开, 旨在探讨应用 bococizumab 治疗将患者血浆 LDL-C 降至推荐目标值以下是否能进一步减少心血管事件发生。

2015 年 7 月 24 日, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Praluent (alirocumab)注射液<sup>[9]</sup>, 这是在美国获批的首个 PCSK9 抑制剂类降胆固醇治疗药物。2015 年 8 月 27 日, FDA 批准第二个 PCSK9 抑制剂 Repatha (evolocumab) 作为降胆固醇治疗药物<sup>[10]</sup>。不过, Repatha 和 Praluent 在美国的适用人群相对较小, FDA 只批准其用于治疗最大剂量他汀治疗疗效不满意患者, 即杂合子家族性高胆固醇血症及 ASCVD 成人患者。而欧盟则支持 Repatha 用于对他汀/他汀联合其他降脂药物而 LDL-C 无法达标、不耐受他汀、有他汀禁忌证的原发性高胆固醇血症(杂合子家族性和非家族性)及混合型血脂代谢异常成人患者<sup>[11]</sup>。

PCSK9 抑制剂被认为是继他汀后的新一代降脂药物, 我们未来需要重点研究 PCSK9 抑制剂长期治疗显著降低 LDL-C 水平的疗效及安全性以及评估长期治疗对心血管疾病的保护作用。

## 参考文献

- [1] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
- [2] Ferencik BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2631-2639.
- [3] Ferencik BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1552-1561.
- [4] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
- [5] Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 495-507.
- [6] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1489-1499.
- [7] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1500-1509.
- [8] Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo controlled, doseranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1212-1221.
- [9] US Food and Drug Administration. FDA approves Praluent to treat certain patients with high cholesterol. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm455883.htm>. 2015. Accessed July 24, 2015.
- [10] US Food and Drug Administration. FDA approves Repatha to treat certain patients with high cholesterol. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm460082.htm>. 2015. Accessed August 27, 2015.
- [11] European Medicines Agency. Repatha-evolocumab. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003766/human\\_med\\_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). 2015. Accessed July 17, 2015.

(收稿日期: 2015-11-30)

(编辑: 朱柳媛)