

救治一个纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)患者,就是拯救一个家庭 专家呼吁依洛尤单抗进医保 重燃患者“心”希望

▲《医师报》融媒体记者 贾薇薇

HoFH



扫一扫
关联阅读全文

“一个5岁的小男孩，突发心梗，去世了。”

“有些患者由于家庭条件困难，无法担负治疗费用，因此放弃治疗。”

“他抓着我的手对我说：‘王大夫，生命对我来说太重要了，请您快点给我用上新药吧！’”

...

6月29日，首都医科大学附属北京安贞医院王绿娅教授在上海市罕见病防治基金会组织的纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)多学科专家研讨会上分享了很多HoFH患者故事，令人动容，也可由此看出HoFH患者所承受的巨大压力与病痛折磨，还有对健康的迫切渴望。

HoFH是一种常染色体(共)显性遗传病，是一种罕见病。主要临床表现是从出生就处于高血清低密度脂蛋白(LDL)胆固醇(LDL-C)水平暴露状态，因此动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)风险明显增高。若不接受适当治疗，可在儿童及青年期发生心绞痛或心梗，并于20~30岁之前死亡。其它临床症状还表现为皮肤/腱黄色瘤、脂性角膜弓等。

可喜的是，2018年7月，依洛尤单抗注射液成为首个在中国获批用于治疗成人或12岁以上青少年HoFH的前蛋白转换酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂。这无疑为患者带来了新希望，也开启了我国HoFH治疗的新篇章。2019年1月，依洛尤单抗注射液又添新成果，适应症更为广泛，成为中国首个获批用于降低心血管事件风险的PCSK9抑制剂。

疾病负担严重 早诊早治改善预后

王教授介绍，家族性高胆固醇血症(FH)是最严重的遗传代谢性疾病，主要致病基因包括LDL受体(LDLR)、载脂蛋白B(ApoB)、PCSK9及LDLR衔接蛋白1(LDLRAP1)。FH根据患者从双亲同时遗传到不同突变基因以及仅从一方遗传到突变基因而主要分为纯合子FH(HoFH)和杂合子FH(HeFH)。其具有三大临床特征：LDL-C浓度大幅提升，多部位皮肤黄色瘤，早发动脉粥样硬化性心血管病。

“目前我国HoFH的发病率约为1/16万~1/100万，即1400~9000例，疾病负担严重。不过，早期诊断和治疗可明显改善患者预后，但目前全世界仅<10%的患者得到了救治。”王教授表示。

王教授指出，HoFH患者的管理目标主要为早期预防动脉粥样硬化，全面控制胆固醇，早期发现并发症，特别需要关注冠脉开口闭塞和主动脉瓣狭窄。

此外，HoFH早期确诊及随访意义重大。王教授介绍，对于患者而言，其是早发冠脉疾病高危人群，病变进展迅速，随时了解病情变化，可警惕过早发生冠脉事件；对于患者家系而言，基因突变性质决定LDL-C水平，LDL-C水平与动脉粥样硬化严重程度直接相关，通过基因诊断、产前诊断等方式，可实现早期诊断、早期治疗。



王绿娅 教授

陈桢玥 教授

李定国 教授

王绿娅教授：我们生活得很幸福，但有一群不幸的孩子，从小就因为胆固醇异常升高而忍受着冠心病的病痛，他们就是纯合子型家族性高胆固醇血症患者。希望全社会共同帮助他们实现早诊早治，预防冠心病发生。

陈桢玥教授：关注纯合子型家族性高胆固醇血症患者的生存状态，改善临床预后，及时应用有效治疗手段，减少心血管病负担！



“及时雨”依洛尤单抗中国获批 创新疗法点燃 HoFH 治疗新希望

“由于HoFH患者LDL-C水平高于常人数倍，且现有治疗方式较为局限，大多数患者无法有效控制LDL-C水平以避免心血管事件。但是，PCSK9抑制剂为HoFH患者的降脂治疗打通了一条路，是降脂治疗方式的一种突破。”上海交通大学医学院附属瑞金医院陈桢玥教授介绍，PCSK9通过与肝细胞表面的LDLR结合，降低了肝脏从血液中清除LDL-C的能力。而PCSK9抑制剂依洛尤单抗通过抑制二者的结合，增加了能够清除血液中LDL的LDLR数目，从而降低LDL-C水平。

“其可与饮食疗法和其他降低LDL的治疗方式(如他汀类药物、依折麦布、LDL分离术)联合应用，实现机制互补，以进一步降低LDL-C水平，进而减少心血

管事件发生。”陈教授介绍。值得关注的是，依洛尤单抗的有效性及安全性在HoFH患者和极高危ASCVD患者中均已得到证实。

TESLA-B研究显示，与安慰剂相比(治疗12周时)，依洛尤单抗可进一步降低HoFH患者LDL-C水平达31%。TAUSSIG研究显示，依洛尤单抗可持久降低HoFH患者LDL-C水平，同时可有效降低HoFH患者脂蛋白a，且安全性良好。另外，FOURIER研究结果表明，依洛尤单抗在他汀的基础上进一步使ASCVD患者的复合心血管事件风险降低15%。

“依洛尤单抗的创新之处不仅在于其作用于

与其他降脂药物不同的靶点，通过联合应用可实现机制互补。更重要是，其不能进入细胞内，只是在细胞表面与受体结合，因此不会带来过多的代谢性影响。此外，由于其是大分子，无法通过血脑屏障，也就不存在对于中枢神经系统的影响。”陈教授解释了依洛尤单抗的创新性以及安全性得以保证的机理，并指出，由于其是注射剂且患者可自行注射，无需每天服用，患者的依从性和耐受性也更高。

HoFH也被形象地称为“琥珀症”

黄色瘤是HoFH的特征表现之一，其大小颜色都与琥珀相似；患者就像一只幼小的虫珀一样被疾病层层包裹，几近窒息。因此，HoFH也被形象的称为“琥珀症”，琥珀症患者与琥珀一样，均极为罕见。



让罕见病患者 用得上药用得起药

“罕见病患者中80%为遗传性疾病，至今发现可治疗的约占6%，目前也就300多种。罕见病患者的梦想就是用得上药、用得起药。”上海市罕见病防治基金会理事长李定国教授表示。这其中自然也包含了HoFH患者。

李教授指出，推动罕见病是社会文明进步的象征，是医学水平提高的表现，更是三级医院内涵的体现。“以政府为主导、各方援助的方式是防治罕见病的重要举措。每一个社会成员都应承担自己的责任，帮助罕见病患者渡过难关。”

王教授作为致力于HoFH治疗的专家，谈及药物可及性时略显激动。“HoFH是严重的遗传代谢性疾病，一个家庭中有一个患者就会增加巨大的经济负担，但由于其遗传性，无形中又增加了家族患病的风险。同时，HoFH患者家庭条件多较为贫困，加之疾病防治意识不强，导致用药不规范，甚至不具备用药的经济条件，无疑雪上加霜，令人痛心。”王教授呼吁全社会能够给予HoFH患者更多的关注和帮助，“救治一个HoFH患者就是拯救了一个家庭！”

陈教授也建议，HoFH的防治应从多个方面着手：首先，应培养更多治疗HoFH的专业医师，加强对HoFH的重视以及早筛早治理念；同时，提高患者疾病防治意识，从上游进行管理，降低心血管病负担，改善患者预后；此外，加快创新药物研发进程，为患者带来更多希望。