

活動報告

由澳門心臟學會主辦的二〇一五年學術論壇前日起一連五天舉行，邀請國內外多位醫學專家分享心臟治療最新技術成果，吸引大批醫護人員出席。有山頂醫生表示，心臟科門診輪候時間大為縮減，但患者有年輕化趨勢，呼籲居民關注心臟健康。

論壇昨日上午九時繼續在美高梅酒店宴會廳舉行，邀請來自葡萄牙、中國內地、香港及澳門的傑出心臟醫療專家，展示由急性心血管疾病到康復服務救護方法，及在論壇中與本地各界健康教育工作者、研究人員及醫護人員分享經驗，並努力通過個人、社區和病人之間管道宣揚該重要資訊。

主辦單位表示，將定期在本澳舉辦關於心臟疾病預防及治療的宣傳活動與學術講座，通過各種渠道宣傳防治心臟疾病的重要。並會派會員外出參加國際性的心臟疾病防治學術交流活動，保證本澳專業水平與國際接軌。

山頂醫院醫生、澳門心臟學會理事葉文輝介紹，山頂醫院心臟科門診輪候時間從過往超過半年，縮短至現在只需兩星期。醫院負責本澳大部分心臟科病人，過往部分個案需要到海外接受治療，加上培訓本地醫生，現時除了部分微創手術外，許多手術如“通波仔”等都能在本地完成。

他坦言，本澳自回歸後醫療服務需求不斷提升，惟醫生人手無明顯增加，加上門診時間縮短，專科醫生工作必然增加，加上將來離島醫院落成，認為必須增加專科醫生人手，確保醫療服務質素。又認為本地心臟病個案有年輕化趨勢，甚至有二十多歲病人需要“通波仔”或心臟搭橋手術，呼籲居民必須注意適當運動，保持健康飲食，關注心臟健康問題，預防勝於治療。



重點學術分享

家族性高膽固醇血症概述及其治療進展

國家心血管病中心 中國醫學科學院 阜外醫院 吳娜瓊 博士 心臟科醫生

家族性高膽固醇血症是一種遺傳性疾病，表現為血清膽固醇水準顯著升高，其機制是編碼低密度脂蛋白 (LDL) 受體、載脂蛋白 B (ApoB) 或 PCSK9 (一種參與 LDL 受體降解的酶) 的基因發生突變。FH 分為雜合子 FH 和純合子 FH，雜合子 FH 發病率是大約 1/500；純合子 FH 非常罕見，發病率為 1/百萬。如果滿足以下條件之一，兒童，成人和家庭應進行 FH 篩查，家庭成員應進行 FH 篩查：1. 成年人血漿中的膽固醇 > 8 mmol/L (>310 mg/dL)；2. 兒童血漿中的膽固醇 > 6 mmol/L (>230 mg/dL)；3. 早發性冠心病；4. 肌腱黃色瘤；5. 突然心臟過早死亡。

有關 FH 的治療，包括經典治療以及正在研發的新藥。HeFH 的治療包括他汀、膽固醇吸收抑制劑 (依折麥布)、離子交換劑、PCSK9 單克隆抗體以及 ApoB-100 反義寡核苷酸等。HoFH 的治療也包括他汀、膽固醇吸收抑制劑、離子交換劑、MTP 抑制劑 (Mipermerson)、PCSK9 單克隆抗體等。我們重點闡述有關 PCSK9 單克隆抗體的相關進展。前蛋白轉化酶枯草溶菌素/kexin 9 型 (PCSK9) 是一種與 LDL-C 代謝密切相關的蛋白，是有前景的新治療靶點，有望用於進一步降低 LDL-C 水準。已證明 PCSK9 在調節血漿 LDL-C 水準中起關鍵作用。PCSK9 可能與溶酶體受體靶向結合，引發降解反應，影響 LDL 受體 (LDLR) 的重複利用過程，從而減少迴圈 LDL-C 的清除。事實上，在 2003 年發現了第一個 PCSK9 變異基因，可引起常染色體顯性高膽固醇血症 (ADH)，該發現為揭示膽固醇代謝的未知因素提供了新的線索，此後人們開始對其進行深入研究。迄今為止，已有幾種不同的人類 PCSK9 基因變異被鑒定明確。攜帶功能獲得型突變或 PCSK9 變異的患者，會因 LDL-C 水準和心血管風險升高而罹患家族性高膽固醇血症 (FH)。與之相反，攜帶 PCSK9 功能缺失型突變或變異的個體中，LDL-C 水準下降，CAD 風險降低。眾所周知，遺傳突變導致膽固醇動態平衡發生變化，這為尋找治療高膽固醇血症的新方法提供了有價值的資訊。PCSK9 突變與 LDL-C 水準變化有關，說明這種蛋白在脂質代謝中起著作用。

近期一些正在開展的臨床研究，旨在評估 PCSK9 抑制劑作為單藥治療或與他汀類聯合治療的臨床結局以及對血漿 LDL-C 水準的影響。這些臨床研究的結果有望闡明 PCSK9 抑制劑對降低 LDL-C 水準和改善 CVD 結局的作用。AMG145 是一種全人化的單克隆免疫球蛋白 G2 抗體，可特異性地與人 PCSK9 結合，並抑制其與 LDLR 發生相互作用。LAPLACE-TIMI 57 (NCT01380730) 是一項為期 12 周的隨機、雙盲、劑量範圍、安慰組對照研究，旨在評估高膽固醇血症患者的他汀類治療中聯合 AMG145 治療的安全性和有效性。結果顯示，PCSK9 抑制劑可能成為血脂管理的一種新的示範藥物。PCSK9 抑制劑的評估正處在 3 期臨床研究過程中。在雜合子家族性高膽固醇血症 (RUTHERFORD) 隨機研究中，作者發現無論是否接受強化他汀治療或是否聯合使用依澤麥布，每 4 周給予 AMG145 能夠快速且顯著降低雜合子家族性高膽固醇血症患者 LDL-C 水準且不良事件罕見，具有良好耐受性。在 LAPLACE-TIMI57 研究中，AMG145 也能夠顯著降低已接受他汀類治療的高膽固醇血症患者的 Lp(a) 水準達 32%，這為患者帶

來了除強效降低 LDL-C 以外，針對致動脈粥樣硬化脂質譜來說，額外的、補充的獲益。已證實，PCSK9 單克隆抗體可使 LDL-C 水準下降高達 70%，超過了他汀類治療能達到的療效水準。在人體試驗中，至少有三種可抑制 PCSK9 活性的單克隆抗體和一種反義治療方法。對於他汀類耐藥的患者，在現有治療下不能充分降低 LDL-C 水準的患者，難治性高膽固醇血症患者和需要接受 LDL 血漿分離置換的患者，單克隆抗體治療方法有望滿足這些患者降低 LDL-C 的重要臨床需求。PCSK9 單克隆抗體的臨床結局試驗被寄予厚望。目前已明確他汀類能夠誘導 PCSK9 上調，可能導致細胞表面的 LDL 受體密度減少，從而削弱其降膽固醇作用。一些研究顯示，他汀類藥物可升高血漿 PCSK9 水準。因此，聯合使用他汀類和抗 PCSK9 治療方法可以克服該不利反應，並使膽固醇進一步下降。對此觀點已經進行了首次驗證，給予 pcsk9 (-/-) 小鼠他汀類藥物後，其肝臟 LDLR 數量顯著增加，LDL 血漿清除率上升。

PCSK9 功能缺失型突變對人類沒有明顯的有害影響，因此這種蛋白酶是研發降低血漿 LDL-C 藥物的引人關注的藥物靶點，可單獨使用或與他汀類聯合使用。PCSK9 抑制劑正在成為治療高膽固醇血症的新策略，臨床前研究中得到的資料表明，單克隆抗體、反義寡核苷酸和短干擾 RNA 可有效降低 LDL-C。隨著人們更好地瞭解 PCSK9 的生物學作用，目前的臨床研究需證明這些新型化合物在臨床實踐中是否有應用前景。

總而言之，2003 年發現的 PCSK9，有著 ADH 第三主角的身份，為心血管研究開闢了許多新的途徑。第一個 PCSK9 自然突變的發現，向我們揭示了膽固醇動態平衡調節中的未被知曉的隱藏因數。全球多個研究組取得了豐碩成果，讓我們對其在膽固醇代謝的生理和病理作用有了深入瞭解。然而，它在另外的生理通路中起的其他作用尚待研究。對 PCSK9 在膽固醇動態平衡中的作用進行探索，能夠為更好地瞭解 ADH 和 CHD 的病理生理過程開闢了新的途徑，以改善這些疾病的預防和治療。這個新的治療靶點也許為降低膽固醇水準和冠心病風險，並增強其他降脂藥物療效提供了一種新的治療方式。

