Evolocumab 治疗血脂异常的疗效与安全性的系统评价

钟小燕[1] 杨旭平[2] 余彬[1] 李和教[1] 黄毅岚[2]

［摘要］ 目的：评价 evolocumab 治疗血脂异常的疗效与安全性。方法：计算机检索 Medline、Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、CNKI、万方、维普等数据库，纳入 evolocumab 与安慰剂或依折麦布比较的随机对照试验（RCT），利用 Stata 12 和 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果：纳入 11 篇文献共 4 955 例患者，Meta 分析结果显示：与安慰剂和依折麦布比较，evolocumab 能够显著降低 LDL-C 水平的百分比［安慰剂：－60.87%，95%CI(－64.23，－57.50)，P=0.000；依折麦布：－38.37%，95%CI(－40.12，－36.63)，P=0.000］；显著升高 HDL-C 水平的百分比［安慰剂：6.79%，95%CI(5.84，7.74)，P=0.000；依折麦布：6.79%，95%CI(5.24，8.34)，P=0.000］，并能显著降低 TC 和 TG 水平的百分比。在总不良反应发生率方面，两组无显著性差异［RR=1.01，95%CI(0.92，1.10)，P=0.91］。结论：当前证据显示，evolocumab 能有效降低血脂异常患者 LDL-C、TC 和 TG 水平和升高 HDL-C 水平。

［关键词］ evolocumab；前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/溶菌素（PCSK9 抑制剂）；血脂异常
doi：10.13201/j.issn.1001-1439.2016.01.005
［中图分类号］ R589.21 ［文献标志码］ A

Effect and safety of evolocumab for treating dyslipidemia: a systematic review

ZHONG Xiaoyan[1] *YANG Xuping*[2] *YU Bin*[1] *LI Hejiao*[1] *HUANG Yilan*[2]
([1]Sichuan Medical University, Sichuan, Luzhou, 646000, China; [2]The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College)
Corresponding author: HUANG Yilan, E-mail hyl3160131@163.com

Abstract **Objective**: To assess the effect and safety evolocumab for dyslipimia. **Method**: The databases of Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WangFang, VIP database were retrieved with computers for searching randomized controlled trials comparing evolocumab and placebo or ezetimibe for dyslipidemia. Meta-analysis of the datas were performed by RevMan 5.3 and Stata 13 software. **Result**: Included 11 RCTs with a total of 4955 patients, comparing with placebo and ezetimibe, evolocumab decreased the percent of LDL-C levels significantly [placebo: －60.87%, 95%CI(－64.23, －57.50), P=0.000; ezetimibe: －38.37%, 95%CI(－40.12, －36.63), P=0.000]; improved the percent of HDL-C levels significantly [placebo: 6.79%, 95%CI (5.84, 7.74), P=0.000; ezetimibe: 6.79%, 95%CI(5.24, 8.34), P=0.000], and reduced the percent of TC and TG levels. The rates of total adverse events between the two groups showed no significant difference[RR=1.01, 95% CI (0.92, 1.10), P=0.91]. **Conclusion**: The present evidences showed evolocumab was the most effective in reducing LDL-C, TG and TC levels and improved HDL-C levels in dyslipidemia patients.

Key words evolocumab; proprotein convertase subtilisin/kexin type9; dyslipidemia

血脂代谢紊乱是导致心血管疾病的危险因素之一。美国心脏病学学会与美国心脏协会 2013 年指南指出以低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高为主的高胆固醇血症是冠心病、缺血性卒中、外周动脉硬化最重要的危险因素[1]。心血管病高危人群在生活方式干预的基础上需进行调脂药物治疗[2]。目前临床常见的调脂药物主要是他汀类、贝特类、烟酸类以及胆固醇吸收抑制剂等，其中他汀类药物是临床降低 LDL-C 的首选药物。然而，临床仍有大量患者不能服用他汀类药物和其他可用疗法，为解决临床需要，新型调脂药的研究成为了新的目标[3]。

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/溶菌素（proprotein convertase subtilisin/kexin type9，PCSK9）抑制剂是目前研究治疗高胆固醇血症的新靶点，通过结合 LDL-C 受体而发挥降低 LDL-C 水平的作用[4]。目前，PCSK9 抑制剂主要有 evolocumab，alirocumab 和 bocucizumab，其中 evolocumab 2015 年 5 月批准在欧洲上市。本文采用系统评价的方法对 evolocumab 调脂的疗效及安全性进行评价，

[1]四川医科大学（四川泸州，646000）
[2]泸州医学院附属医院（四川泸州，646000）

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准

研究类型：evolocumab 治疗高胆固醇血症、家族型高胆固醇血症的随机对照实验(RCT)。

排除标准：排除动物实验、综述、非随机对照试验、交叉试验等。

干预措施：试验组 evolocumab 140 mg Q2W (AMG 145)或 evolocumab 420 mg QM，对照组安慰剂对照(PBO)或阳性药依泽麦布(EZE)对照。

主要结局指标：降低 LDL-C、高密度脂蛋白(HDL-C)、三酰甘油(TC)、胆固醇(TG)和载脂蛋白 B(Apo B)的百分比。次要结局指标：不良反应。

1.2 检索策略

计算机检索 Medline、Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、CNKI、万方、维普等电子数据库，手工检索美国心血管疾病杂志、中国心血管杂志、中国新药与临床杂志等电子期刊。英文检索词：evolocumab，AMG 145，proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9，hyperchoolesterolamia，dyslipidemia；中文检索词：evolocumab，前蛋白转化酶枯草菌蛋白酶/溶菌素，高胆固醇血症，家族型高胆固醇血症，血脂异常。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。检索时间：1990 年－2015 年 6 月。

1.3 文献筛选及质量评价

由 2 名研究员独立阅读题目和摘要进行初筛，根据纳入和排除标准仔细阅读全文后，决定是否纳入。如遇分歧讨论或第 3 名研究员裁决。采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估表(Risk of bias)对纳入进行研究质量评价，包括以下几个内容：①是否描述随机序列；②是否实施隐藏分配；③是否采用双盲；④数据是否完整；⑤是否存在选择性报道研究结果；⑥退出或失访情况，是否对失访进行了意向性(ITT)分析。并采用修改后的 Jadad 量表对文献质量进行评分。其中随机、分配隐藏和双盲分别占 2 分；退出或失访描述为 1 分，未进行描述者为 0 分，总分在 4 分以下提示文献质量较低。

1.4 统计学处理

连续变量采用均数差(*WMD*)及其 95%可信区间(95%*CI*)作为效应量，二分类变量采用比值比(*RR*)及其 95%*CI* 作为效应量。I^2 检验分析各研究间是否存在异质性，当 $I^2<50\%$，认为各研究间不存在统计学异质性，采用固定效应模型；相反，当 $I^2>50\%$，认为各研究间存在有统计学异质性，分析异质性来源，针对引起异质性的原因，采用亚组分析。若无临床上异质性或无法确定异质性来源时，则采用随机效应模型分析。所有统计分析均采用协作网提供的 Revman 5.3 软件和 Stata 官网提供的 Stata 12 软件。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛出 286 篇文献，利用 Endnote 去重，按照纳入和排除标准逐层筛查后，最终纳入 11 篇文献[5-15]，共 4 955 例患者，均为英文发表(文献筛选流程及结果见图 1)。纳入研究的基本特征见表 1。

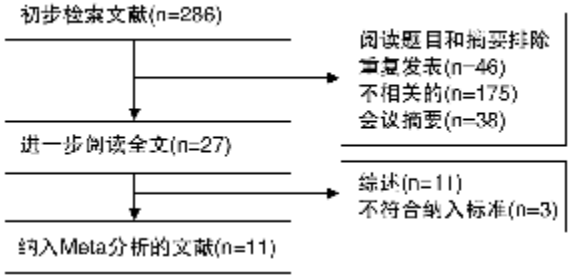

图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的方法学质量评价结果

纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果的有效性

对 LDL-C 水平的影响：11 篇文献报道了治疗前后 LDL-C 百分比的变化值。与安慰剂比较，各研究间有统计学异质性($P=0.000$，$I^2=83.4\%$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，合并效应量 $WMD=-60.87\%$，95%*CI*(－64.23，－57.50)，$P=0.000$(图 2)。与依折麦布比较，两组间无统计学异质性($P=0.734$，$I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，合并效应量 $WMD=-38.37\%$，95%*CI*(－40.12，－36.63)，$P=0.000$(图 3)。

对 HDL-C 水平的影响：11 篇文献报道了治疗前后 HDL-C 百分比变化值。与安慰剂比较，各研究间无统计学异质性($P=0.440$，$I^2=1.5\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 evolocumab 组能显著升高 HDL-C 水平($WMD=6.79\%$，95%*CI*(5.84，7.74)，$P=0.000$)(图 4)。与依折麦布组比较，各研究间无统计学异质性($P=0.695$，$I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，evolocumab 能显著升高 HDL-C 水平的百分比[$WMD=6.79\%$，95%*CI*(5.24，8.34)，$P=0.000$](图 5)。

对 TG 水平的影响：10 篇文献[5-7,9-15]报道了与安慰剂比较治疗后 TG 水平变化的百分比，各研究间无统计学异质性($P=0.018$，$I^2=41.7\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，evolocumab 能够显著降低 TG 水平的变化的百分比($WMD=-16.97\%$，95%*CI*(－18.96，－14.99)，

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 General data

纳入研究	NCT 编号	周期	干预措施	例数	LDL-C 基线	冠状动脉疾病
RUTHERFOR-2 2015[6]	NCT01763918	12	AMG145 Q2W	110	4.2(1.3)	35%
			PBO Q2W	54	3.9(0.9)	16%
			AMG145 QM	110	4.0(1.1)	39%
			PBO QM	55	3.9(1.1)	10%
TESLA Part B 2015[5]	NCT01588496	12	AMG145 QM	33	9.2(3.5)	NA
			PBO QM	16	8.7(3.8)	
GAUSS-2 2014[8]	NCT01763905	12	AMG145 Q2W	103	4.9(1.4)	NA
			Ezetimibe QD	51	5.0(1.6)	
			AMG145 QM	102	4.9(1.6)	
			Ezetimibe QD	51	5.0(1.3)	
MENDEL-2 2014[9]	NCT01763827	12	AMG145 Q2W	153	3.6(0.5)	NA
			Ezetimibe QD	77	3.7(0.6)	
			PBO Q2W	76	3.6(0.5)	
			AMG145 QM	153	3.7(0.6)	
			EZE QD	77	3.7(0.6)	
			PBO QM	78	3.7(0.6)	
LAPLACE-TIMI57 2012[12]	NCT01380730	12	AMG145 Q2W	78	3.1(0.6)	40%
			PBO Q2W	78	3.2(0.7)	28%
			AMG145 QM	80	3.1(0.7)	35%
			PBO QM	79	3.2(0.8)	25%
RUTHERFORD 2012[14]	NCT01375751	12	AMG145 QM	56	3.9(0.9)	25%
			PBO QM	56	4.2(1.1)	17.9%
YUKAWA 2014[11]	NCT01652703	12	AMG145 Q2W	52	3.6(0.6)	25%
			PBO Q2W	52	3.7(0.5)	28.8%
			AMG145 QM	53	3.7(0.5)	24.5%
			PBO QM	50	3.7(0.6)	30%
Blom 2014[10]	NCT01516879	52	AMG145 QM	599	NA	NA
			PBO QM	302		
LAPLACE-2 2014[7]	NCT01763866	12	AMG145	1117	NA	NA
			EZE	221		
			PBO	558		
MENDEL 2012[13]	NCT01375777	12	AMG145 Q2W	45	3.6(0.5)	NA
			EZE QD	45	3.7(0.7)	
			PBO Q2W	45	3.8(0.5)	
			AMG145 QM	45	3.6(0.6)	
			PBO QM	45	3.7(0.6)	
GAUSS 2012[15]	NCT01375764.	12	AMG145 QM	30	5.0(1.5)	NA
			PBO QM	32	4.7(0.9)	

AMG 145=evolocumab；PBO=安慰剂；EZE=依折麦布；NA=Not application；Q2W=每周 2 次；QM=每月 1 次

$P=0.000$）。3 篇文章[7-9]报道了与依折麦布比较治疗后 TG 水平变化的百分比，各研究间无统计学异质性（$P=0.174$，$I^2=31.8\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，evolocumab 能够显著降低 TG 水平的变化的百分比［$WMD=-6.00\%$，95%$CI(-9.8,-2.19)$，$P=0.002$］。

对 TC 水平的影响：7 篇文献[7,10-15]报道了治疗后 TC 水平变化的百分比，各研究间有统计学异质性（$P=0.000$，$I^2=68.7\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，与安慰剂组比较，evolocumab 在降低 TC 水平的百分比有显著差异［WMD $=-38.18\%$，95%$CI(-40.13,-36.22)$，$P=0.000$］。

对 ApoB 水平的影响：11 篇文献报道了治疗后 ApoB 水平的变化。与安慰剂比较，各研究见存在有统计学异质性（$P=0.000$，$I^2=82.7\%$），采用

表 2 纳入研究的质量评价表

Table 2 Quality evaluation

纳入研究	研究例数	随机方法	分配隐藏	盲法	数据是否完整	是否报道退出/失访	ITT 分析	是否选择性报道结果	Jadad 评分
RUTHERFORD-2 2015[6]	331	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
MENDEL-2 2014[9]	615	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
LAPLACE-TIMI57 2012[12]	613	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	是	否	7
YUKAWA 2014[11]	310	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	否	5
LAPLACE-2 2014[7]	1896	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	否	5
MENDEL 2012[13]	411	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	是	否	7
RUTHERFORD 2012[14]	168	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
GAUSS 2012[15]	160	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
GAUSS-2 2014[8]	206	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
TESLA(PartB) 2015[5]	50	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	是	否	7
Blom 2014[10]	905	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7

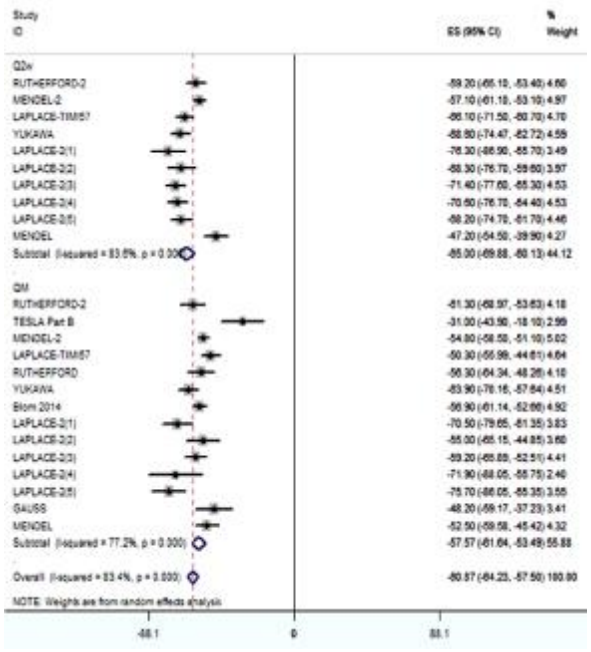

图 2 与安慰剂比较，evolocumab 降低 LDL-C 水平的百分比

Figure 2 Compare with control group

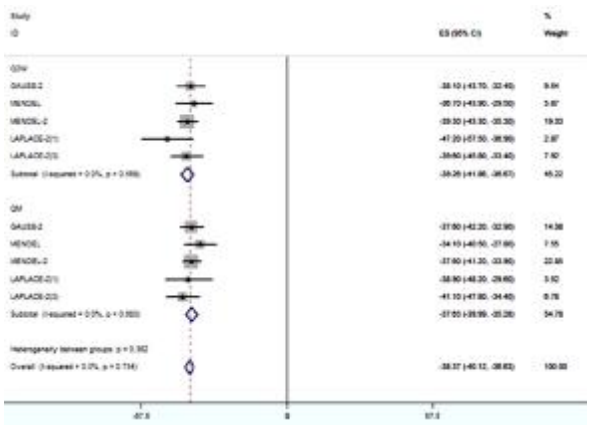

图 3 与依折麦布比较，evolocumab 降低 LDL-C 水平的百分比

Figure 3 Compare with Ezetimibe

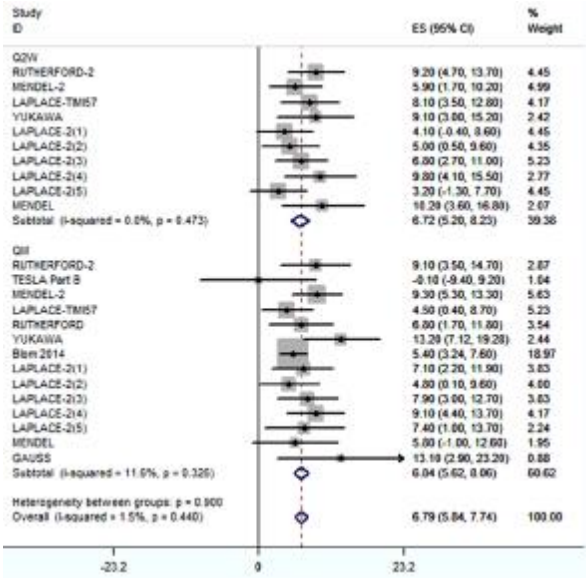

图 4 Evolocumab 组与安慰剂组对 HDL-C 百分比影响的比较

Figure 4 Evolocumab and control group

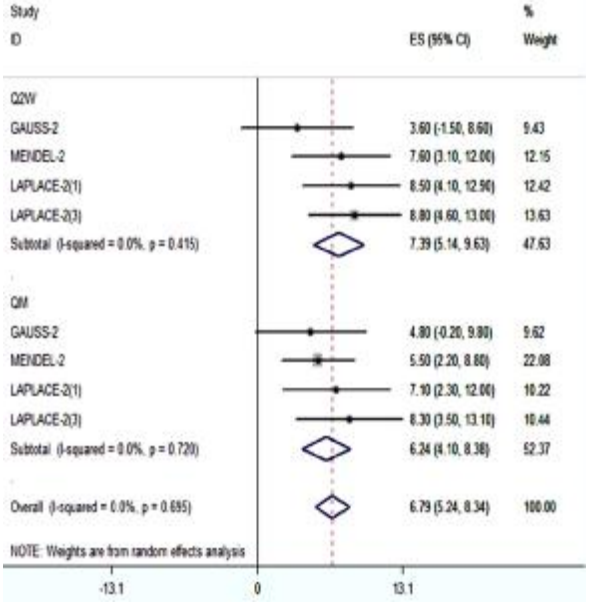

图 5 Evolocumab 组与依折麦布组对 HDL-C 百分比影响的比较

随机效应模型进行 Meta 分析，合并效应量 *WMD*＝－49.46，95％ *CI*（－52.17，－46.75），*P*＝0.000）。与依折麦布比较，各研究间无统计学异质性（*P*＝0.941，I^2＝0.0％），采用固定效应模型进行 Meta 分析，合并效应量 *WMD*＝－33.92，95％ *CI*（－35.68，－32.17），*P*＝0.000。

2.4 Meta 分析结果的安全性

死亡率：纳入文献中[5-15]均报道了治疗后患者死亡情况，只有 3 项研究中[7,10,12]两组患者治疗后出现死亡，其中 evolocumab 组发生死亡例数为 3 例，对照组发生死亡例数为 1 例。

总的不良反应发生率：11 篇文献[5-15]均报道了治疗过程出现的不良反应，各研究间存在有统计学异质性（*P*＝0.002，I^2＝64％），采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，两组无统计学差异［*RR*＝1.01，95％*CI*(0.92，1.10)，*P*＝0.91］。

3 讨论

Evolocumab 是一种 PCSK9 单克隆抗体，主要通过抑制肝细胞上低密度脂蛋白受体（LDLR）的降解，增强 LDLR 对血浆中 LDL-C 的摄取，从而起到降低血浆中 LDL-C 的水平。本系统评价结果提示，与安慰剂和依折麦布比较，evolocumab 在不增加患者死亡率和不良反应率的基础上，有效地降低患者血浆中 LDL-C，TC、TG 以及 ApoB 的水平，升高 HDL-C 的水平。

与之前 Meta 分析[16]（刘兴兰等纳入 5 篇与安慰剂对照的研究）比较，我们进行了文献更新（共纳入 11 篇研究，包括与阳性药物依折麦布的比较），增加了结局指标 TC、TG、ApoB、HDL-C。

纳入的 11 篇研究均为随机、双盲、多中心临床试验，9 篇研究随机序列的产生、分配隐藏均为中央随机分配交互式语音操作系统产生，2 篇研究未清楚描述随机序列和分配隐藏的具体方法。11 篇研究均报道了退出与失访人数，3 篇研究采用了 ITT 分析。综合 Jadad 得分均在 4 分以上，9 篇研究 Jadad 得分为 7 分，总体研究质量相对较高。

综上所述，Evolocumab 同时具有降低 LDL-C、TC、TG、ApoB，升高 HDL-C，可能会为临床降低 LDL-C 的水平提供一种新的选择。但能否广泛使用还取决于其能否降低死亡、心脏病和其他严重心脏病风险，仍需设计严谨的大样本、多中心、长疗程的临床试验加以验证。

参考文献

[1] STONE N J，ROBINSON J G，LICHTENSTEIN A H，et al American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood risk in adults：a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol，2014，64：2889－2934.

[2] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常指南[J]. 中华心血管病杂志，2007，35(5)：390－419.

[3] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 中华心血管病杂志，2014，8(42)，633－636.

[4] 顾智淳，刘晓琰，沈珑，等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素抑制剂调节血脂的新策略[J]. 中国新药与临床杂志，2014，9(33)：629－634.

[5] RAAL F J，HONARPOUR N，BLOM D J，et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia（TESLA Part B)：a randomised，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Lancet，2015，385：341－350.

[6] RAAL F J，STEIN E A，DUFOUR R，et al. PCSK9 inhibition with evolocumab（AMG 145）in heterozygous familial hypercholesterolaemia（RUTHERFORD-2)：a randomised，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Lancet，2015，385：331－340.

[7] ROBINSON J G，NEDERGAARD B S，ROGERS W J，et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia：the LAPLACE-2 randomized clinical trial[J]. JAMA，2014，311：1870－1882.

[8] STROES E，COLQUHOUN D，SULLIVAN D，et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance：the GAUSS-2 randomized，placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab[J]. J Am Coll Cardiol，2014，63：2541－2548.

[9] KOREN M J，LUNDQVIST P，BOLOGNESE M，et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia：the MENDEL-2 randomized，controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. J Am Coll Cardiol，2014，63：2531－2540.

[10] BLOM D J，HALA T，BOLOGNESE M，et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia[J]. N Engl J Med，2014，370:1809－1819.

[11] HIRAYAMA A，HONARPOUR N，YOSHIDA M，et al. Effects of evolocumab（AMG 145)，a monoclonal antibody to PCSK9，in hypercholesterolemic，statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk-primary results from the phase 2 YUKAWA study[J]. Circ J，2014，78:1073－1082.

[12] GIUGLIANO R P，DESAI N R，KOHLI P，et al. Efficacy，safety，and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia（LAPLACE-TIMI 57)：a randomised，placebo-controlled，dose-ranging，phase 2 study

急性冠状动脉综合征患者外周血树突状细胞寡聚结构域 mRNA 表达的研究

杨克平[1]　李欣[1]　冯爱丽[1]　吴春燕[1]　倪文琼[1]　卢洪涛[1]　许臣洪[1]

［摘要］ 目的:探讨寡聚结构域 1 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)和 NOD2 在急性冠状动脉综合征(ACS)患者树突状细胞中表达水平及意义。方法:研究纳入 58 例患者,包括 16 例 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者、20 例不稳定心绞痛患者(UAP)和 12 例稳定型心绞痛患者(SAP),及 10 例健康体检者作正常对照组(CTRL)。由外周血单个核细胞经含粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和白细胞介素(IL)4 培养获得树突状细胞。用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测树突状细胞 NOD1 及 NOD2 mRNA 表达水平,流式细胞仪分析各组 DC 表面分子,ELISA 检测外周血 IL-8 和 C 反应蛋白浓度,分析 NOD1 和 NOD2 mRNA 与 CD80、CD86 表达的相关性。结果:与 SAP 及 CTRL 组比较,STEMI 及 UAP 组外周血 IL-8 和 C 反应蛋白浓度增加,DC 细胞共刺激分子 CD80、CD86 表达明显上调,其胞内 NOD2 mRNA 表达水平增加,而 NOD1 水平无显著差异;NOD2 mRNA 表达水平与树突状细胞 CD80、CD86 表达呈显著相关。结论:NOD 途径可能参与了动脉粥样硬化的发生发展;树突状细胞可能通过 NOD2 途径在促动脉粥样斑块不稳定的炎症反应中发挥重要作用。

［关键词］ 心绞痛;心肌梗死;树突状细胞;寡聚结构域

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.01.006

［中图分类号］ R542.2　［文献标志码］ A

Expression of NOD1 and NOD2 mRNA in peripheral dendritic cell in patients with acute coronary syndrome

YANG Keping　LI Xin　FENG Aili　WU Chunyan

NI Wenqiong　LU Hongtao　XU Chenhong

(Department of Cardiology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, 434020, China)

Corresponding author: YANG Keping, E-mail: yang_keping@sina.com

Abstract　**Objective**: To explore the level of NOD1 and NOD2 mRNA expression in peripheral dendritic cell (DC) in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Method**: The 58 patients, consisted of 16 patients with ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI), 20 patients with unstable angina pectoris(UAP), 12 patients with stable angina pectoris(SAP) and 10 control(CTRL) healthy subjects were admitted. DCs derived from peripheral blood monocytes were isolated and cultured in vitro with rhGM-CSF and rh IL-4. RT-PCR was used to

[1]荆州市中心医院心内科(荆州,434020)
通信作者:杨克平, E-mail:yang_keping@sina.com

[13] KOREN M J, SCOTT R, KIM J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet, 2012, 380: 1995－2006.

[14] RAAL F, SCOTT R, SOMARATNE R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial[J]. Circulation, 2012, 126: 2408－2417.

[15] SULLIVAN D, OLSSON A G, SCOTT R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial[J]. JAMA, 2012, 308: 2497－2506.

[16] 刘兴兰, 谷文, 雷寒, 等. Evolocumab 降低低密度脂蛋白胆固醇有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2015, 5(30): 481－485.

(收稿日期:2015-08-20)