# 氯苯唑酸治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性的临床研究进展Δ

靳盼盼[1,2*]，刘　洋[1,2]，邱　博[2]，吴惠珍[1,2#]（1.河北医科大学研究生学院，石家庄　050017；2.河北省人民医院药学部/河北省临床药学重点实验室，石家庄　050051）

**中图分类号**　R971；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）17-2171-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.20

**摘　要**　氯苯唑酸为转甲状腺素蛋白（TTR）的选择性稳定剂，用于治疗TTR淀粉样变性心肌病（ATTR-CM）和TTR淀粉样变性多发性神经病（ATTR-PN）。本文对氯苯唑酸的基本信息、有效性及安全性临床研究等进行综述，发现氯苯唑酸可通过抑制TTR四聚体的解离，减缓或阻止TTR淀粉样变性的进展。多项临床研究表明，氯苯唑酸具有良好的疗效和安全性，可以显著降低淀粉样变性患者全因死亡率和心血管相关住院率，延缓患者疾病进展。尽管氯苯唑酸治疗可能存在一定的局限性，但其仍然是用于治疗TTR淀粉样变性疾病的关键药物，也是第1种被批准用于治疗ATTR-CM的药物。

**关键词**　氯苯唑酸；转甲状腺素蛋白；淀粉样变性；临床研究

## Clinical research progress in the treatment of transthyretin amyloid with tafamidis

JIN Panpan[1,2], LIU Yang[1,2], QIU Bo[2], WU Huizhen[1,2] (1. School of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital/Hebei Key Lab of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT**　Tafamidis is a selective stabilizer for transthyretin (TTR), used for the treatment of transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM) and transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (ATTR-PN). This article provides a review of the basic information and clinical studies on the efficacy and safety of tafamidis. It is found that tafamidis slows down or prevents the progression of TTR amyloidosis by inhibiting the dissociation of TTR tetramers. Multiple clinical studies have shown that tafamidis has good efficacy and safety, significantly reducing all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalization rates in patients with amyloidosis, and delaying disease progression. Although tafamidis treatment may have certain limitations, it is still a key drug for the treatment of TTR amyloidosis, and the first drug approved for the treatment of ATTR-CM.

**KEYWORDS**　tafamidis; transthyretin; amyloid transthyretin; clinical research

转甲状腺素蛋白淀粉样变性（transthyretin amyloidosis，ATTR）是一种罕见且致命的疾病，其特征是蛋白质的错误折叠和聚集[1]。转甲状腺素蛋白（transthyretin，TTR）可沉积在全身各组织器官，包括周围神经和心脏，可导致ATTR多发性神经病（transthyretin amyloidosis with polyneuropathy，ATTR-PN）和ATTR心肌病（transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy，ATTR-CM）的发生[2]。

ATTR-PN仅具有遗传性，最常见遗传变异是Val30Met[3]。目前ATTR-PN患者的标准治疗是肝移植，但其存在较高的围手术期死亡率和免疫抑制剂相关并发症[4]。ATTR-CM既有遗传性也有非遗传性，根据有无*TTR*基因突变分为遗传型/突变型（*ATTRm*）和野生型（*ATTRwt*）[5]。未经治疗的由*TTR* Val122Ile突变引起的*ATTRm*、*ATTRwt*患者的中位生存期分别为2.5、3.6年[6]。传统的药物治疗方法仅可用于缓解症状[7]，心脏或肝移植也存在如器官供应短缺、手术风险高、移植后并发症多等限制[8]。因此开发一种新型药物用于治疗ATTR疾病成为临床迫切需要。

氯苯唑酸是首个被批准用于治疗ATTR的TTR淀粉样纤维抑制剂，于2011年首次获得欧洲药品管理局上市许可，目前在全球40多个国家和地区被批准用于治疗Ⅰ期症状性成人ATTR-PN，以延缓周围神经损害[9]。2019年5月，美国FDA批准氯苯唑酸用于治疗野生型或遗传型*TTR*介导的ATTR-CM，以降低心血管死亡率和心血管相关住院率[10]。氯苯唑酸是第一种被批准用于治疗ATTR-CM的药物，也是唯一一种具有降低淀粉样变患者全因死亡率和心血管相关住院率的药物[10]。基于此，本文对氯苯唑酸的基本信息、有效性及安全性临

Δ**基金项目**　河北省自然科学基金青年科学基金项目（H2020307020）
＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0311-85988064。E-mail：1549047844@qq.com
＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0311-85988064。E-mail：13582005982@163.com

床研究等进行综述，以期为氯苯唑酸治疗ATTR的临床应用提供参考。

## 1 氯苯唑酸的基本介绍

### 1.1 作用机制

研究表明，TTR的天然四聚体结构可使其稳定，从而减缓或阻止ATTR的进展[11]。但是*TTR*基因突变会破坏四聚体的稳定性和（或）加速四聚体的解离，使单体错误折叠从而促进淀粉样纤维的形成[12]。因此，四聚体的解离被认为是ATTR形成主要原因[6]。氯苯唑酸是一种选择性稳定剂，可以高亲和力、选择性地结合四聚体的2个甲状腺素结合位点，在药动学上稳定四聚体，抑制四聚体解离成单体，从而抑制淀粉样蛋白形成的级联反应，延缓ATTR病程进展[4]。

### 1.2 用法用量

氯苯唑酸有氯苯唑酸葡胺软胶囊（20 mg/粒）和氯苯唑酸软胶囊（61 mg/粒）两种剂型。治疗成人早期ATTR-PN，推荐剂量为氯苯唑酸葡胺软胶囊20 mg（每日1次，口服）；治疗成人遗传型和野生型ATTR-CM，推荐剂量为氯苯唑酸软胶囊61 mg（每日1次，口服）或氯苯唑酸葡胺软胶囊80 mg（每日1次，口服）[10]。

### 1.3 药代动力学

氯苯唑酸胶囊经口服后，4 h内可达血药浓度峰值，表观稳态分布容积约为18.5 L，体外的血浆蛋白结合率高达99.9%。氯苯唑酸主要与TTR结合，主要代谢途径是葡萄糖醛酸化作用，其消除缓慢，平均半衰期约为49 h，表观清除率为0.263 L/h。氯苯唑酸每日重复给药后，稳态下的药物蓄积程度约是单剂量给药的2.5倍。单剂量口服给药后，约59%的剂量经粪便排出（主要为原型药物），约22%的剂量经尿液排出（主要为葡萄糖醛酸代谢产物）[10]。

## 2 氯苯唑酸治疗ATTR有效性的主要临床研究

### 2.1 治疗ATTR-PN

#### 2.1.1 Study Fx1a-201（NCT00630864）

Study Fx1a-201是一项Ⅱ期、开放标签、单臂研究，为期12个月，目的是评估氯苯唑酸治疗非Val30Met ATTR患者的药效学、疗效和安全性。研究分为两阶段。第1阶段，患者服用氯苯唑酸20 mg（每日1次），持续6周。在第6周，采集血样确定TTR的稳定性。第2阶段，所有在第6周随访时TTR表现稳定的患者继续接受氯苯唑酸20 mg（每日1次）治疗，共12个月。在第6、12个月时对TTR稳定性进行额外的实验室评估[3]。

21名患有8种不同的非Val30Met突变的患者接受了每日20 mg氯苯唑酸、持续12个月的治疗。结果表明，在评估的8种突变导致的ATTR患者中，氯苯唑酸的剂量为20 mg（每日1次）时耐受性良好。除1例患者外，所有患者在第6周和第6个月时均能有效稳定TTR。虽然试验中观察到了神经功能的恶化，但健康相关的生活质量、心脏生物标志物氨基末端脑利钠肽前体、超声心动图参数等没有显示出恶化。这表明，20 mg氯苯唑酸（每日1次）可以有效稳定几种非Val30Met变异相关的TTR。

#### 2.1.2 Study Fx-005（NCT00409175）

Study Fx-005是一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的为期18个月的Ⅱ/Ⅲ期临床试验，其目的是评价氯苯唑酸治疗早期Val30Met ATTR-PN患者18个月的疗效和安全性，并确定氯苯唑酸对Val30Met TTR的稳定性。该试验共有128名患者被随机分配到氯苯唑酸组（65名）或安慰剂组（63名）。患者每日1次自行服用20 mg的氯苯唑酸或安慰剂。研究的主要疗效终点为第18个月时意向治疗（intent to treat，ITT）人群（$n$=125）和可评估疗效（evaluable efficacy，EE）人群（$n$=87）下肢神经病变损害评分（neuropathy impairment score-lower limbs，NIS-LL）和诺福克生活质量-糖尿病神经病变总生活质量评分（Norfolk quality of life-diabetic neuropathy questionnaire total scores，TQOL）与基线相比的平均变化差异。次要疗效终点包括ITT人群中的神经功能、营养状况和TTR稳定性的变化[4]。

结果显示，在ITT人群中未观察到氯苯唑酸组和安慰剂组间主要终点的差异；在EE人群中，与安慰剂组相比，氯苯唑酸组NIS-LL显著降低（60.0% vs. 38.1%，$P$=0.041）、TQOL显著升高（0.1分 vs. 8.9分，$P$=0.045）。氯苯唑酸组98%的患者TTR值稳定，且次要终点结果大部分有利于氯苯唑酸组[4]。这表明，氯苯唑酸治疗早期Val30Met ATTR-PN疗效良好，并且可使患者TTR值稳定，延缓患者疾病进展。

#### 2.1.3 Study Fx-006（NCT00791492）

Study Fx-006是一项开放标签、单臂、国际多中心扩展研究，主要目标是评估氯苯唑酸的长期安全性和耐受性以及对疾病进展的长期影响。符合条件的研究对象是具有Val30Met突变的ATTR-PN并且已完成Study Fx-005研究18个月随访的患者。Fx-005研究中86名患者（94.5%）参加了扩展的Study Fx-006研究，所有患者均接受20 mg氯苯唑酸（每日1次），持续12个月。本研究与Fx-005研究相结合，将Fx-005研究中的安慰剂组患者切换为氯苯唑酸治疗，构成安慰剂-氯苯唑酸组，氯苯唑酸组患者继续接受氯苯唑酸治疗，构成氯苯唑酸-氯苯唑酸组。疗效指标包括NIS-LL、TQOL以及神经功能和营养状况，且该试验量化了患者每月疗效指标的变化率和

TTR的稳定性，并监测了不良事件[13]。结果显示，与安慰剂-氯苯唑酸组相比，氯苯唑酸-氯苯唑酸组患者的NIS-LL、TQOL变化率和血浆TTR更稳定，神经功能的保留率更高。因此，在长期治疗中，氯苯唑酸耐受性良好，这也提示越早开始氯苯唑酸治疗，治疗益处越大。

2.1.4 Study B3461023（NCT00925002）

该研究是在对ATTR Val30Met患者进行了Study Fx-005、Study Fx-006和Study Fx1a-201之后，进行的一项Ⅲ期开放标签扩展研究，目的是评估氯苯唑酸治疗ATTR-PN的长期安全性和有效性。该研究纳入了已完成Study Fx-005和Study Fx-006的ATTR Val30Met患者，以及完成Study Fx1a-201的非ATTR Val30Met患者。共有93例患者被纳入，37名ATTR Val30Met患者接受安慰剂治疗18个月，然后切换到氯苯唑酸；38名ATTR Val30Met患者和18名非ATTR Val30Met患者从第1天开始持续接受氯苯唑酸治疗，持续6年[14]。结果显示，研究开始时就使用氯苯唑酸的患者与经安慰剂治疗18个月后改用氯苯唑酸的患者相比，其神经病变进展较少；从安慰剂转为氯苯唑酸的患者，神经病变进展和生活质量恶化明显减缓。这表明氯苯唑酸在长期治疗过程中具有良好的安全性和耐受性。

2.1.5 NCT01435655

该研究是在日本进行的一项单臂、开放标签、多中心研究，旨在确定氯苯唑酸对ATTR-PN患者的疗效、安全性和耐受性。共有10名患者入组并接受氯苯唑酸葡胺软胶囊（每天20 mg）治疗，其中7名患者完成了研究，3名患者退出了研究。主要疗效终点是第8周TTR的稳定性，次要终点包括NIS-LL、TQOL和改良体重指数[15]。

结果表明，氯苯唑酸稳定了TTR，在减缓ATTR-PN的神经进展以及维持TQOL和营养状况方面超过1.5年。这表明，在主要患有Val30Met ATTR-PN的日本患者中，氯苯唑酸通常是安全且耐受性良好的。

**2.2 治疗ATTR-CM**

2.2.1 NCT01775761

NCT01775761是一项三周期、六序列、交叉的Ⅰ期研究，在健康志愿者中分别给予安慰剂、阳性对照莫西沙星400 mg和氯苯唑酸400 mg，以评估在超剂量下使用氯苯唑酸治疗与Q-T间期延长的相关性[16]。

结果显示，在所有时间点，氯苯唑酸400 mg组和安慰剂组之间矫正后Q-T间期（QTcF）差异的双侧90%可信区间（CI）上限均小于10 ms（非劣势标准）。该研究表明，单次超剂量口服400 mg氯苯唑酸不会延长QTcF，有效性良好，而且在健康志愿者中耐受性和安全性良好。

2.2.2 StudyFx-1006A（NCT00694161）

该研究是一项开放标签、单臂、多中心Ⅱ期临床研究，目的是评估每天服用20 mg氯苯唑酸在第6周、第6个月和第12个月时TTR四聚体的稳定性，以及氯苯唑酸的安全性和对ATTR-CM的疗效。本研究纳入了31名*ATTRwt*-CM患者，给予20 mg氯苯唑酸（每日1次）治疗，第6周达到TTR稳定的患者继续以氯苯唑酸治疗12个月[17—18]。

结果显示，31例患者中有30例（96.8%）在6周后达到TTR稳定，28例患者完成了为期12个月的研究，其中有25例（89.3%）在12个月后达到TTR稳定。28例患者中有20例纽约心脏病协会心功能分级未发生变化；20 mg氯苯唑酸治疗第6周、第6个月和第12个月时，大部分患者均达到TTR稳定，心功能分级未进一步恶化；尽管部分患者肌钙蛋白Ⅰ、肌钙蛋白T有所增加，但未观察到临床变化。这表明，使用氯苯唑酸治疗的*ATTRwt*-CM患者比未经氯苯唑酸治疗的患者生存质量更好，证明了氯苯唑酸治疗的有效性和耐受性。

2.2.3 ATTR-ACT（NCT01994889）

ATTR-ACT是一项全球多中心、随机双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验，目的是评估氯苯唑酸治疗ATTR-CM的有效性、安全性和耐受性。以2∶1∶2的比例随机分配441例ATTR-CM患者，分别接受80 mg氯苯唑酸、20 mg氯苯唑酸或安慰剂治疗30个月。在30个月的试验过程中，分层评估了全因死亡率、心血管疾病相关住院率。关键次要终点是从基线到第30个月的变化，包括6 min步行试验距离、心功能以及堪萨斯城心肌病问卷评分[7]。

结果显示，接受氯苯唑酸治疗的患者全因死亡率和心血管疾病相关住院率均低于安慰剂组，且疾病进展和生活质量下降速度较安慰剂组更缓慢。亚组分析结果显示，与安慰剂组比较，氯苯唑酸80 mg组与氯苯唑酸20 mg组患者的全因死亡率、心血管疾病相关住院率均降低[18]。这表明氯苯唑酸可改善ATTR-CM患者体内TTR稳定性和心功能，降低患者病死率和心血管相关住院率。

2.2.4 ATTR-ACT的长期扩展研究（NCT02791230）

ATTR-ACT的长期扩展研究（long-term extension，LTE）的目的是评估氯苯唑酸治疗ATTR-CM的有效性、安全性和耐受性。在ATTR-ACT 30个月的双盲研究完成后，患者才可以参加LTE，再接受最多60个月的氯苯唑酸治疗，有176、88、177名患者接受了氯苯唑酸80 mg、氯苯唑酸20 mg或安慰剂治疗，分别有113、60、85名患者完成了研究。这些患者在LTE中，继续接受其在ATTR-ACT中的氯苯唑酸剂量，安慰剂组患者以2∶1的

比例随机分为氯苯唑酸80 mg组或氯苯唑酸20 mg组。一直到2018年7月（ATTR-ACT联合LTE暴露于氯苯唑酸的中位持续时间总计为39个月），所有患者都切换到氯苯唑酸61 mg（游离酸形式）剂量[6]。

对ATTR-ACT联合LTE进行分析发现，80 mg和20 mg的氯苯唑酸均可有效降低ATTR-CM患者的全因死亡率和心血管相关住院率。研究初期，氯苯唑酸80 mg组和氯苯唑酸20 mg组之间疾病严重程度的差异不明显，但随着患者暴露时间的延长，氯苯唑酸80 mg组的生存获益更显著。这些数据支持使用氯苯唑酸80 mg作为治疗ATTR-CM患者的最佳剂量[6]。这表明氯苯唑酸长期治疗ATTR-CM可进一步有效降低患者的全因死亡率和心血管相关住院率，有效延缓患者疾病进展，提高患者生存质量，这和Study B3461023评估氯苯唑酸治疗ATTR-PN的长期安全性和有效性结论一致。

以上各项研究结果综合表明，不论是治疗ATTR-PN还是ATTR-CM，氯苯唑酸整体上均表现出良好的疗效和长期有效性以及耐受性，并且强调了其早期治疗的重要性。

## 3 氯苯唑酸治疗ATTR的安全性

Huber等[19]汇总了截至2017年1月3日所有ATTR-PN患者氯苯唑酸Ⅱ/Ⅲ期研究的安全性数据。结果显示，137例患者中有134例（97.8%）发生1次治疗期间出现的不良事件（treatment emergent adverse event，TEAE），46例（33.6%）发生1次治疗期间出现的严重不良事件（treatment emergent serious adverse event，TESAE）。常见的TEAE为腹泻（26.3%）、尿路感染（25.5%）和流感（21.2%）。在ATTR患者结局调查中，661例受试者应用氯苯唑酸治疗，250例（37.8%）受试者发生1次TEAE，96例（14.5%）受试者发生1次TESAE。总的来说，氯苯唑酸治疗ATTR-PN患者的安全性和耐受性良好。

在氯苯唑酸治疗ATTR-CM的主要临床研究中，氯苯唑酸组与安慰剂组间的不良事件无显著差异，治疗期间出现的所有不良事件均为轻中度，氯苯唑酸组患者因不良事件停止治疗的发生率低于安慰剂组[7]。此外，一项系统性综述纳入了1项RCT和5项非RCT，汇总的数据表明，氯苯唑酸治疗ATTR-CM的总体安全性和耐受性良好[20]。

## 4 氯苯唑酸治疗ATTR的局限性

氯苯唑酸治疗ATTR-PN和ATTR-CM的临床研究具有一定的局限性。由于患者样本量少、数据收集过程以及研究过程中出现的问题等局限性，氯苯唑酸治疗ATTR的疗效可能存在一定的局限性。如在一项单中心回顾观察性研究中，由于氯苯唑酸治疗时间短，无法评估其对心脏结构和功能的长期影响[21]。有研究表明，与肝移植相比，使用氯苯唑酸治疗*ATTRm*型淀粉样变性患者的存活率更高，但其心脏和神经状态的恶化也更快，这可能导致启动二线治疗[22]，故需要进一步的研究来阐明*ATTRm*型淀粉样变性的治疗策略。

除了疗效方面的局限性，在美国，氯苯唑酸最主要的局限性是其经济性较差，其每年的花费是22.5万美元，是美国有史以来推出的最昂贵的心血管药物，其长期成本-效益和预算影响尚不确定[23]。但目前我国已将氯苯唑酸软胶囊纳入国家医保谈判药品目录，较美国具有较好的经济性。

## 5 结语

氯苯唑酸已在中国获批上市用于治疗ATTR-PN和ATTR-CM，已被多项国内外指南共识推荐为治疗ATTR-CM的一线用药，在美国、欧盟、日本及中国被认定为孤儿药。多项研究表明，氯苯唑酸具有良好的疗效，可以有效延缓ATTR-PN和ATTR-CM的进展，显著降低全因死亡率和心血管相关住院率，显著延长患者生存期，提高患者生活质量。在安全性方面，氯苯唑酸治疗安全性和耐受性良好，大多数不良事件为轻度或中度。研究证据支持氯苯唑酸应早期开始治疗以减缓ATTR患者的疾病进展。

尽管氯苯唑酸治疗ATTR疾病的临床试验存在一定的局限性，疗效相关数据可能存在某些限制，但是通过各项临床研究以及我国相对较好的经济性来看，氯苯唑酸在治疗ATTR疾病方面整体疗效、安全性和依从性均良好。目前ATTR-ACT的LTE正在进行中，预计到2027年2月16日结束，期望其最终数据结果可以进一步支持氯苯唑酸的长期疗效和安全性，为ATTR-CM患者提供有效的治疗，显著提高患者的生活质量。

## 参考文献


[1] LEE K R，JEONG J W，HYUN H C，et al. Pharmacokinetics of tafamidis，a transthyretin amyloidosis drug，in rats [J]. Xenobiotica，2018，48（8）：831-838.

[2] TESS D A，MAURER T S，LI Z H，et al. Relationship of binding-site occupancy，transthyretin stabilisation and disease modification in patients with tafamidis-treated transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Amyloid，2023，30（2）：208-219.

[3] MERLINI G，PLANTÉ-BORDENEUVE V，JUDGE D P，et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis[J]. J Cardiovasc Transl Res，2013，6（6）：1011-1020.

[4] COELHO T，MAIA L F，MARTINS DA SILVA A，et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropa-

thy：a randomized，controlled trial[J]. Neurology，2012，79(8)：785-792.

[5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志，2021，49(4)：324-332.
Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology，Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology.Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyoidosis[J]. Chin J Cardiol，2021，49(4)：324-332.

[6] MAURER M S，SCHWARTZ J H，GUNDAPANENI B，et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. N Engl J Med，2018，379(11)：1007-1016.

[7] WANG J，CHEN H Y，TANG Z H，et al. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy：a systematic review and meta-analysis[J]. EClinical Medicine，2023，63：102172.

[8] LAMB Y N. Tafamidis：a review in transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Am J Cardiovasc Drugs，2021，21(1)：113-121.

[9] LAMB Y N，DEEKS E D. Tafamidis：a review in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy[J]. Drugs，2019，79(8)：863-874.

[10] PARK J，EGOLUM U，PARKER S，et al. Tafamidis：a first-in-class transthyretin stabilizer for transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Ann Pharmacother，2020，54(5)：470-477.

[11] HYUN H C，JEONG J W，KIM H R，et al. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the assay of tafamidis in rat plasma：application to a pharmacokinetic study in rats[J]. J Pharm Biomed Anal，2017，137：90-95.

[12] COELHO T，MERLINI G，BULAWA C E，et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis[J]. Neurol Ther，2016，5(1)：1-25.

[13] COELHO T，MAIA L F，DA SILVA A M，et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. J Neurol，2013，260(11)：2802-2814.

[14] BARROSO F A，JUDGE D P，EBEDE B，et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy：results up to 6 years[J]. Amyloid，2017，24(3)：194-204.

[15] ANDO Y，SEKIJIMA Y，OBAYASHI K，et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin（TTR）stabilization，efficacy，and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy（TTR-FAP）with Val30Met and non-Val30Met：a phase Ⅲ，open-label study[J]. J Neurol Sci，2016，362：266-271.

[16] KLAMERUS K J，WATSKY E，MOLLER R，et al. The effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol，2015，79(6)：918-925.

[17] MAURER M S，GROGAN D R，JUDGE D P，et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy：effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes[J]. Circ Heart Fail，2015，8(3)：519-526.

[18] 田庄，张抒扬. 氯苯唑酸治疗转甲状腺素心脏淀粉样变[J]. 中华心血管病杂志，2021，49(4)：314-317.
TIAN Z，ZHANG S Y. Update of tafamidis for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. Chin J Cardiol，2021，49(4)：314-317.

[19] HUBER P，FLYNN A，SULTAN M B，et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy[J]. Amyloid，2019，26(4)：203-209.

[20] SINGH B M，BOHARA N，GAUTAM K，et al. A systematic review of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Cureus，2021，13(9)：e18221.

[21] TAKASHIO S，MORIOKA M，ISHII M，et al. Clinical characteristics，outcome，and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. ESC Heart Fail，2023，10(4)：2319-2329.

[22] SOCIE P，BENMALEK A，CAUQUIL C，et al. Comparison between tafamidis and liver transplantation as first-line therapy for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. Amyloid，2023，30(3)：303-312.

[23] KAZI D S，BELLOWS B K，BARON S J，et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Circulation，2020，141(15)：1214-1224.

（收稿日期：2024-03-06　修回日期：2024-07-19）
（编辑：唐晓莲）