



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

PCSK9抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展

王东, 张亚臣, 唐勇, 相银, 田丁

引用本文:

王东, 张亚臣, 唐勇, 等. PCSK9抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 523–529.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210202>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

纳米颗粒靶向策略在动脉粥样硬化诊断与治疗中的研究进展

Research progress of nanoparticle targeting strategy in diagnosis and treatment of atherosclerosis
中国临床医学. 2019, 26(1): 107–110 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20171121>

基于血管平滑肌视角的牵张应力对血管重构影响的研究进展

Effect of stretch stress on vascular remodeling—from perspective of vascular smooth muscle: recent progress
中国临床医学. 2018, 25(2): 300–306 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180043>

PCSK9对急性胰腺炎局部并发症及不良预后事件的预测价值

Predictive value of PCSK9 for local complications and clinical prognosis in acute pancreatitis
中国临床医学. 2019, 26(3): 413–419 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190152>

亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性和疾病易感性之间的关系

Relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and disease susceptibility
中国临床医学. 2020, 27(1): 121–126 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190736>

血小板致动脉粥样硬化作用机制的研究进展

Mechanisms of platelets induced atherosclerosis: research progress
中国临床医学. 2017, 24(4): 638–643 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170016>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210202

PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展

王 东, 张亚臣*, 唐 勇, 相 银, 田 丁

上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科, 上海 200082

引用本文 王 东, 张亚臣, 唐 勇, 等. PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 523-529. WANG D, ZHANG Y C, TANG Y, et al. Research progress of PCSK9 inhibitors in coronary atherosclerotic heart disease[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(3): 523-529.

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是目前临床上较为常见的心血管疾病之一,其发病原因主要与动脉粥样硬化有关,故降低胆固醇、低密度脂蛋白,延缓动脉粥样硬化进展是 ASCVD 防治的基础,临床首选药物为他汀类药物。但长期临床实践发现,仍有部分 ASCVD 患者降脂效果不理想,或无法耐受他汀类最大剂量,故需寻求其他治疗方法预防心血管疾病。人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂近年来被证实具有良好的降血脂作用,对低密度脂蛋白的调节效果尤为明显,临床Ⅱ期和Ⅲ期试验均已明确其良好的安全性和耐受性。现对 PCSK9 基因与心血管疾病的关系、PCSK9 抑制剂的临床研究进展和 PCSK9 的不良反应等进行综述。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; PCSK9 抑制剂; 研究进展

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标志码】** A

Research progress of PCSK9 inhibitors in coronary atherosclerotic heart disease

WANG Dong, ZHANG Ya-chen*, TANG Yong, XIANG Yin, TIAN Ding

Department of Cardiovascular Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200082, China

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is one of the most common cardiovascular diseases in the clinic. Its pathogenesis is mainly related to atherosclerosis. Therefore, lowering cholesterol and low-density lipoprotein and delaying the progression of atherosclerosis are basal for the prevention and treatment of ASCVD. Statins are the first choice for clinical treatment. But long-term clinical practice found that some ASCVD patients have unsatisfactory lipid-lowering effects, or cannot tolerate the maximum dose of statins, so it is necessary to seek other treatment methods to prevent cardiovascular diseases. In recent years, it has been proved that PCSK9 inhibitor has a good hypolipidemic effect, especially on low-density lipoprotein. The clinical phase II and phase III trials have confirmed its good safety and tolerance. This article reviews the relationship between PCSK9 gene and cardiovascular disease, the basic research and clinical application of PCSK9 inhibitors, and the adverse reactions of PCSK9.

【Key Words】 atherosclerotic cardiovascular disease; PCSK9 inhibitor; research progress

2013 年《成人降胆固醇治疗降低动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南》^[1]指出,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是多种危险因素长期作用的结果,其中已明确的危险因素包括年龄、高血压病史、血脂异常、血糖升高等,高胆固醇水平是冠心病的核心致病危险因素,已得到动物实验、流行病学调查及循证医学的证据支持。2016 年《中国成人血脂异常防治指

南》^[2]指出,降低机体胆固醇水平,尤其是低密度脂蛋白水平,可显著降低患 ASCVD 的风险,并仍建议首选降脂药物为他汀类药物。但临床观察发现,部分患者服用他汀类药物后出现肝功能损害、血糖升高等不良反应^[1],这些不良反应的出现反而增加了机体患 ASCVD 的风险,故这类患者更需要安全的降脂药物。

人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂

【收稿日期】 2021-01-31 **【接受日期】** 2021-04-23

【基金项目】 国家自然科学基金(82070249). Supported by National Natural Science Foundation of China(82070249).

【作者简介】 王 东,硕士生. E-mail: chief_w@sina.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-25078999, E-mail: zhangyachen1965@163.com

近年来被证实具有良好的降血脂作用,对低密度脂蛋白的调节效果尤为明显,临床Ⅱ期和Ⅲ期试验均已明确其良好的安全性和耐受性。近几年,PCSK9抑制剂开始应用于国内高血脂、冠心病等疾病的预防和治疗,相关研究也逐步深入,取得了较大进展,相关药物也已投入国内家族性高胆固醇血症及无法耐受他汀类药物患者临床治疗,相关临床研究应用备受关注。现将 PCSK9 基因与心血管疾病的关系、PCSK9 抑制剂的临床研究进展和 PCSK9 的不良反应等进行综述。

1 PCSK9 基因与心血管疾病的关系

1.1 PCSK9 基因遗传学研究 PCSK9 属于前蛋白转化酶家族,主要由前结构域、羧基末端结构域、信号序列和催化结构组成,最初被命名为神经细胞凋亡调节转化酶-1(neural apoptosis-regulated convertase 1,NARC-1),主要在肝脏内分泌,亦表达于神经系统及小肠等。早期研究主要集中于 PCSK9 的基础研究,随着研究的逐步深入,发现 PCSK9 基因与家族性高胆固醇血症的发病密切相关,且部分病例可在早期即发生了心血管死亡事件^[3]。

人类 PCSK9 基因具有 2 种突变形式,一种是功能性突变,即突变后的 PCSK9 降解 LDL-R 的功能增强,致使血液中 LDL-C 水平异常升高;另外一种突变为功能性缺失,即突变后 PCSK9 表达沉默,机体内对 LDLR 清除能力增强,血液中 LDL-C 水平下降,不同个体的突变方向并不相同,且无规律性可言。临床研究^[4]显示,PCSK9 功能缺失型突变患者对机体 LDL-C 水平的调节更为有利,对缺血性心脏疾病的预防效果更佳。基因突变具有多态性,一项荟萃分析^[4]显示,PCSK9 基因 E650G 位点的多态性与冠心病风险升高有关,尤其是在中国人群中携带 PCSK9 基因 G 等位基因的人群更易发生冠心病。故阻断 PCSK9 参与 LDL-R 降解,稳定机体对 LDL-C 的清除能力成为目前降胆固醇治疗的新方向。

1.2 PCSK9 与胆固醇的代谢关系 研究^[5]已明确,高胆固醇血症与冠脉病变密切相关,而 LDL-C 水平是影响机体胆固醇水平的重要因素,LDL-C 与冠脉疾病的风险关联性同样得到了明确。当肝脏表达 PCSK9 时可调节肝脏的胆固醇代谢,继而诱导动脉缓慢发生粥样硬化^[6]。正常生理情况下,血

液循环中的 LDL 颗粒可以被肝细胞膜表面的 LDL-R 摄取,并在肝细胞内降解,而 LDL-R 可重新定植于肝细胞膜表面。当动脉粥样硬化细胞局部 PCSK9 浓度升高时,PCSK9 以钙依赖性方式特异性结合 LDL-R,对细胞中 LDL-R 的清除作用增强,这是导致胆固醇水平升高的始动环节^[7],且间接影响着动脉病变的程度^[8]。但是否存在 PCSK9 和 LDL 与 LDL-R 有竞争性结合尚未明确。同时,动脉粥样斑块形成过程中有促炎因子(M1 巨噬细胞)和抗炎因子(M2 巨噬细胞)的共同参与。有研究^[9]发现,冠脉局部 PCSK9 浓度升高时,M1 巨噬细胞被大量释放并诱导平滑肌细胞的增殖,加速动脉粥样硬化进程,即 PCSK9 参与了动脉斑块的炎症过程,另有研究^[10]则明确了 PCSK9 可通过增强对 LDL-R 的清除作用或下调 LRP1 的表达水平间接调节动脉斑块的炎症反应过程。

此外,有研究^[11-12]指出 PCSK9 的 CRD 结构域与抵抗素的结构域具有较高的相似性,后者可通过与 TLR4 结合,激活 TLR4 信号通路介导炎症反应,故推测 PCSK9 同样可能通过 TLR4 调节炎症反应,即 PCSK9 对巨噬细胞诱导的炎症反应调节可能并非单一通路作用的结果。近年动物实验^[13]则表明,PCSK9 作为一种炎性递质参与了高胆固醇血症血管炎性反应,且在高脂饮食小鼠模型中敲除 ApoE 后,血管炎症明显减弱,且 TLR-4/NF- κ B 通路受到明显抑制。

2 PCSK9 抑制剂的研究进展

2.1 单克隆抗体 目前关于 PCSK9 抑制剂的研究以单克隆抗体为主,许多研究^[14]已完成Ⅲ期临床试验,多数试验结果均提示 PCSK9 具有良好的降脂效果,与安慰剂、他汀类药物相比,PCSK9 具有更为广泛的适用性和良好的降脂效果,在治疗高胆固醇血症、预防 ASCVD 方面的效果更为显著,且可同时改善 HDL-C、Lp(a)等其他脂代谢指标。PCSK9 单克隆抗体,其可与 PCSK9 竞争性拮抗,阻止 PCSK9 与 LDL-R 结合,继而增加肝脏内 LDL-R 的表达,降低 LDL-C 水平。有研究^[15]报道称,使用 PCSK9 抑制剂治疗高胆固醇血症后可见巨噬细胞衍生的促炎因子表达水平明显下调,但高敏 C-反应蛋白水平无明显变化。另有研究^[16]指出,PCSK9 与单克隆抗体合用后可显著抑制冠脉钙化程度,有效延缓冠心病的病情进展。目前,已有 2 种单克隆

抗体投入临床使用,临床医生建议对他汀类药物耐药、已经合并有心血管并发症及降脂效果不佳的患者联合 PCSK9 抑制剂治疗^[17]。

2.1.1 Evolocumab Evolocumab 是一种人源单克隆抗体,由美国安进(Amgen)公司研发,目前已经基本完成Ⅲ期临床研究,有研究^[18]指出 Evolocumab 能够显著降低 LDL-C 水平,为不适宜服用他汀类药物的高脂血症患者提供了一种替代治疗方案。另外有Ⅲ期研究^[19]指出,Evolocumab 联合他汀类药物可进一步降低 LDL-C 水平,且采用不同剂量、不同给药方式单用 Evolocumab 治疗高脂血症同样有不错的效果。2015 年 ACC 年会对 Evolocumab 药物治疗的长期临床随访结果进行了报道,这项研究^[20]共包含 OSLER-11 和 OSLER-2 2 项临床研究,结果指出联合 Evolocumab 组患者的 LDL-C 水平从最初的 120 mg/dL 降低至 48 mg/dL,降幅高达 61%,但与标准治疗组相比在不良事件发生率方面并无明显优势(64.8% vs 69.2%)。目前 Evolocumab 单抗已经成功在我国上市并在临床中使用。早期大样本临床研究系统评价指出,Evolocumab 可显著改善高脂血症患者的血脂水平^[21],具有较高的临床应用价值,推荐使用方法为皮下注射,推荐剂量为每 2 周 140 mg 或 420 mg/月^[22]。同时,临床对照试验指出 Evolocumab 联合他汀类药物治疗后,可在他汀类药物降脂基础上进一步将 LDL-C 水平下降 71%^[23]。此外,无论高脂血症患者的 PCSK9 表达水平如何,Evolocumab 均可降低 LDL-C 水平,且对基因为杂合子型的家族性高脂血症患者的效果更为理想。另一项研究^[24]指出,Evolocumab 对不同纯合子和杂合子 FH 患者的降脂效果不同,存在 1 个或多个 LDL-R 等位基因缺陷的缓和,服用 Evolocumab 后 LDL-C 水平约下降 20%,而 ApoB 突变患者的 LDL-C 水平可下降约 47%,但对阴性等位基因患者基本无治疗效果,故对于纯合子 FH 患者,特别是 LDLR 阴性等位基因患者而言,需要寻求额外的治疗。

2.1.2 Alirocumab Alirocumab 单抗是由赛诺菲及 Regeneron 制药公司研发的人源性 PCSK9 单克隆抗体,可用于经他汀药物治疗后,LDL-C 水平仍超过 70 mg/dL 的患者。Ⅲ期临床试验^[25]结果指出,存在心血管事件的高风险患者,每 2 周皮下注射 150 mg Alirocumab 可使患者 LDL-C 水平下降约 62%,明显优于安慰剂组的降脂效果。尽管治疗后

可能会出现注射部位反应、肌肉疼痛、神经认知事件等不良事件,但与安慰剂组相比,差异并无统计学意义,故 Alirocumab 的治疗安全性可以接受。目前临床上推荐的 Alirocumab 使用方法为皮下注射,推荐剂量为每 2 周 75~150 mg 或 300 mg/月,通常建议患者从低剂量开始服用,逐步增加服药剂量,但亦可初始剂量即为高剂量,但需注意给药间隔的低谷期,加强对 LDL-C 水平的检测^[26]。有研究^[27-28]指出,Alirocumab 初始剂量为每 2 周 75 mg 时,LDL-C 水平可下降 45%~48%,而每 2 周 150 mg 时,LDL-C 水平可下降约 60%,临床上可根据治疗需求以及患者的耐受情况合理选择初始治疗剂量。此外,Alirocumab 组患者服药期间冠心病致死、致命性脑卒中、不稳定性心绞痛等心血管不良事件的发生率明显低于安慰剂组,这表明在他汀类最大耐受量基础上加用 Alirocumab 可进一步下调 LDL-C 表达水平,降低心血管事件风险。近年关于 Alirocumab 对冠脉及外周动脉斑块影响的研究已经进入临床Ⅳ期阶段(NCT03096288),且研究纳入急性心梗 PCI 术后的患者,这为研临床推广 Alirocumab 创造了良好的条件。此外,研究^[29]报道了急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者联合使用他汀类药物及 ezetimibe(依泽替米贝)可临床获益。

2.1.3 Bococizumab Bococizumab 是辉瑞公司研发的人源性 PCSK9 单克隆抗体,相关研究^[30]包括降血脂研究、对心血管事件的远期观察以及安全性评价,而已完成的临床试验发现,Bococizumab 的降脂效果会随着治疗时间的延长而逐步衰减,并无法发挥持续降低 LDL-C 的作用,故无法明确其是否能够令 ASCVD 患者持久获益,这提示尽管 PCSK9 的临床应用前景十分光明,但仍应理性、客观地看待其治疗效果,从长远角度分析其临床风险与获益。

2.2 小分子干扰 RNA 小分子 干扰 RNA (siRNA) 主要通过影响 PCSK9 的 mRNA 下调 PCSK9 的表达水平,甚至令其表达沉默。Fitzgerald 等^[31]发现,siRNA 寡核苷酸 ALN-PCS02 可显著降低 PCSK9 的表达水平,且其对 PCSK9 表达水平的影响呈剂量依赖性,当 ALN-PCS 试验剂量达到最大值 300 mg 时,可令 PCSK9 表达水平降低至基础水平的 70%,循环系统中 LDL-C 平均水平下降至基础水平的 60%,且服用期间无严重不良反应。一种化学合成 siRNA -

Inclisiran 已进入临床试验,根据 ORION-1 试验 II 期数据^[31],每半年注射 Inclisiran 300 mg 可使血浆中 LDL-C 水平下降约 50%。目前一项关于研究 Inclisiran 治疗后心血管重点事件的 III 期临床实验 (HPS-4/TIMI 65-ORION-4 试验)正在进行中。

2.3 反义寡核苷酸 反义寡核苷酸主要通过 PCSK9 靶基因特异性结合抑制 mRNA 的转录和翻译,间接增加肝脏 LDL-R 的表达量,继而下调 LDL-C 水平,这类药物研究同样处理临床前期研究阶段^[32],尚且无法验证其临床治疗效果。但有研究^[33]表明,反义寡核苷酸可以通过降低脂蛋白(a)的水平降低家族性胆固醇血症人群中的心血管事件发生风险。

2.4 基因编辑技术 目前基因编辑技术在生物学各个领域备受关注。CRISPR-Cas9 是来源于细菌免疫系统、由 RNA 引导的核酸内切酶,在生物学研究上有重要作用。CRISPR-Cas9 由 Cas9 内切酶和单导 RNA (sgRNA) 组成,Cas9-sgRNA 介导的 DNA 切割产生双链断裂,通过非同源端连接或同源定向修复触发 DNA 修复机制^[34]。非同源端连接容易产生错误,并在靶位点诱导错误插入或缺失,而同源定向修复可以使用外源 DNA 修复模板对基因组 DNA 的期望改变进行精确的编辑^[35-36]。有研究^[37-39]用 CRISPR-Cas9 系统将突变引入小鼠的 PCSK9 基因后,小鼠体内低密度胆固醇下降 35%~40%及 PCSK9 水平下降 35%~52%。但目前基因编辑技术的局限性是与期望靶点相似的脱靶位点基因突变以及脱靶位点数量较多。最新的研究^[40]表明,脂质纳米颗粒能高效传递 sgRNA,显著降低小鼠血清 PCSK9 水平,可进一步完善纳米颗粒的发展。但目前此技术仍处于基础研究阶段,尚无明确临床治疗效果。

2.5 疫苗接种 单克隆抗体可通过被动免疫产生竞争性抗体起到降脂作用,则亦可以通过疫苗接种的主动免疫产生抗体,免疫接种可成为一种有效持久的方法。有研究^[41]将靶向 PCSK9 的破伤风病毒与免疫原性肽使用磷脂聚乙二醇马来酰亚胺脂质在纳米脂质体表面合并,并吸附到水凝胶上制成疫苗(L-IFPTA⁺)。将 L-IFPTA⁺疫苗接种在小鼠体内,L-IFPTA⁺疫苗可诱导高胆固醇血症小鼠对 PCSK9 产生高滴度 IgG 抗体,同时研究中(16 周)接种疫苗的小鼠体内 LDL-C 有显著下降,并且促炎因子较少,抗炎因子增多,表明疫苗接种具有长效

性以及安全性。目前仍需要更多临床研究数据支持。

3 PCSK9 抑制剂不良反应

尽管临床上对 PCSK9 抑制剂十分关注,但早期临床观察发现,服用 PCSK9 抑制剂可能会引发过敏反应、注射部位反应、肌肉酸痛、神经功能异常、头晕等不良反应^[42],这引发了业内对于 PCSK9 抑制剂安全性的重新思考。目前分析认为,PCSK9 抑制剂可下调机体胆固醇水平,而后者参与了大脑神经髓鞘组成,故理论上服用 PCSK9 抑制剂可通过下调胆固醇水平间接影响脑神经功能,继而出现精神症状^[43];但同时考虑到 PCSK9 抑制剂为非亲脂性大分子物质,无法通过血脑屏障,故 PCSK9 可对脑神经的造成直接损害的假设并不成立。事实上,早在 2009 年就有关于他汀类药物引发认知不良反应的相关报道^[44-45],但后来并未就此展开深入研究。就目前而言,并未发现 PCSK9 抑制剂会对神经功能和认知功能造成显著损害,且目前缺乏规范的神经认知功能评估方法也一定程度上影响了这类研究的观察和深入探索。国外研究^[46]指出,100 万例服用他汀类药物的患者中有 0.3~13.5 例患者会出现横纹肌溶解症,而目前关于 PCSK9 抑制剂的不良反应报道中以肌痛较为多见^[47],但尚无可引起横纹肌溶解症的临床报道,故从治疗安全性角度而言,PCSK9 抑制剂的不良反应相对较轻,安全性相对较好,而对于 PCSK9 抑制剂引发不良反应的具体机制仍有待深入研究。

4 指南对比

近期更新的欧洲(欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会)^[48]和美国(美国心脏协会/美国心脏病学会)^[49]指南已将 PCSK9 抑制剂的使用纳入临床指南,并对 PCSK9 抑制剂的适用条件进行了解读和说明。其中欧洲心脏病学会指出,当 LDL-C $\geq$ 140 mg/dL 或 LDL-C 水平 $\geq$ 100 mg/dL 同时伴有快速、进行性 ASCVD 时可使用 PCSK9 抑制剂,而美国心脏病学会指南的 PCSK9 抑制剂适用条件相对宽泛,对于 LDL-C $\geq$ 100 mg/dL、慢性肾脏病、其他降脂方法效果不佳等需要进一步降低 LDL-C 阈值时即可使用,2018 年美国心脏协会/美国心脏病学会联合指南^[50]则将 PCSK9 抑制剂的起始阈值甚下调至 70 mg/dL。目前欧美国家的临床指南建议

降脂治疗应首选他汀最佳治疗量,但考虑到种族、基因的差异,我国临床工作中并无法完全参考欧美推荐指南,而是主要依据现行指南,即首选中等强度的他汀类药物治疗,若接受最大剂量他汀药物联合依折麦布治疗后血脂仍无法达标或他汀不耐受,必要时可联合或单独使用 PCSK9 抑制剂,这样可同时兼顾治疗效果和治疗安全性,令患者最大获益^[51]。

5 PCSK9 抑制剂应用展望

PCSK9 不仅在肝脏中表达,对血脂代谢的调控起到重要作用,而且在肾脏、胰腺以及大脑中均有表达。目前基础研究以及临床研究^[52]中发现,PCSK9 对糖代谢、蛋白质代谢以及神经认知功能均有影响,且对心血管其他疾病及肿瘤等多种疾病的形成及进展起到重要作用。复旦大学附属中山医院团队研究^[53]发现,PCSK9 可通过与血小板表面受体 CD36 结合,从而激活下游信号通路,直接增强血小板活化,加速体内血栓形成以及急性心肌梗死后的梗死面积进一步扩大。PCSK9 抑制剂或阿司匹林均可抑制 PCSK9 与 CD36 结合从而减少血栓形成。PCSK9 目前也是心房颤动心血管事件的预测因子,有研究^[54]表明 PCSK9 可通过强化还原型辅酶Ⅱ氧化酶 2 的活性介导 CD36 受体通路的血小板激活。由此可以说明 PCSK9 在体内血栓形成机制中起到重要作用,同时也有研究^[55]表明,PCSK9 抑制剂可减少脑卒中的发生率。此外,近期研究^[56]发现,PCSK9 的 mRNA 和蛋白在胃癌组织中较正常组织中有显著升高,PCSK9 通过上调热休克蛋白 70 促进丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,使得胃癌细胞转移能力增强并且抑制癌细胞凋亡,揭示了 PCSK9 与胃癌进展和不良预后相关。PCSK9 抑制剂不仅在降脂以及冠心病方面取得临床获益,在其他疾病中也有非常重要的价值和良好的前景。

综上所述,PCSK9 抑制剂是一种新型降胆固醇药物,且经过数十年的基础研究和早期临床试验,已明确证实 PCSK9 抑制剂可显著降低 LDL-C 水平,预防心血管不良事件的发生和发展,目前 PCSK9 抑制剂已然成为 ASCVD 防治的热门靶点。我国对于 PCSK9 抑制剂的研究尚且处于初步阶段,初期研究证实了 PCSK9 抑制剂是他汀类药物不耐受患者的良好替代治疗方案。但 PCSK9 抑制剂预防 ASCVD 的效果是否具有持久性,长期服药

安全性如何仍需要长期临床观察。PCSK9 的肝外作用机制和信号通路尚不明确,可有待进一步完善研究以提高 PCSK9 抑制剂的使用率。另外,昂贵的价格也是影响 PCSK9 抑制剂广泛使用的重要阻碍。

参考文献

- [1] 刘梅林,陈夏欢. 2013 版 ACC/AHA 胆固醇治疗降低成人动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南的解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(12):65-67. LIU M L, CHEN X H. Interpretation of the 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2013, 5(12):65-67.
- [2] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28. ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. The guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (Revised Edition 2016)[J]. Chinese Journal of Health Management, 2017, 11(1):7-28.
- [3] LIU A, FROSTEGÅRD J. PCSK9 plays a novel immunological role in oxidized LDL- induced dendritic cell maturation and activation of T cells from human blood and atherosclerotic plaque[J]. J Intern Med, 2018, 284(2):193-210.
- [4] LI Y Y, WANG H, YANG X X, et al. PCSK9 Gene E670G polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis of 5,484 subjects[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:582865.
- [5] CLARKE R, EMBERSON J R, PARISH S, et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(13):1373-1378.
- [6] CARIOU B, LE MAY C, COSTET P. Clinical aspect of PCSK9[J]. Atherosclerosis, 2011, 216(2):258-265.
- [7] LINTON M F, BABAIEV V R, GLEAVES L A, et al. A direct role for the macrophage low density lipoprotein receptor in atherosclerotic lesion formation[J]. J Biol Chem, 1999, 274(27):19204-19210.
- [8] 张 辉,周文平,刘刚琼,等. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 与稳定性冠心病患者冠状动脉病变严重程度关系研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(6):506-509. ZHANG H, ZHOU W P, LIU G Q, et al. The relationship between proprotein convertase subtilisin/kexin 9 and severity of coronary artery diseases in patients with stable coronary artery diseases[J]. Journal of Clinical Cardiology (China), 2019, 35(6):506-509.
- [9] TAVORI H, GIUNZIONI I, PREDAZZI I M, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(2):268-278.

- [10] 陆言巧,沈 兰,何 奔. PCSK9 抑制剂的机制及其临床进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1):14-19. LU Y Q, SHEN L, HE B. Mechanism of PCSK9 inhibitor and its clinical progres[J]. Journal of Clinical Cardiology (China), 2020, 36(1):14-19.
- [11] KANG S W, KIM M S, KIM H S, et al. Celastrol attenuates adipokine resistin-associated matrix interaction and migration of vascular smooth muscle cells [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(2):398-408.
- [12] TARKOWSKI A, BJERSING J, SHESTAKOV A, et al. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to Toll-like receptor 4 [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14 (6B): 1419-1431.
- [13] TANG Z H, PENG J, REN Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Atherosclerosis, 2017, 262:113-122.
- [14] RAL F J,HOVINGH G K,BLOM D,et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia; an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2017,5(4):280-290.
- [15] BERNELOT M S J, NEELE A E, JEFFREY K, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia[J]. Eur Heart J, 2017, 38(20):1584-1593.
- [16] YUICHI I, IKUO I, KAIJI I, et al. The annual rate of coronary artery calcification with combination therapy with a PCSK9 inhibitor and a statin is lower than that with statin monotherapy[J]. NPJ Aging Mech Dis, 2018, 4(1):7.
- [17] FITZGERALD K, FRANK-KAMENETSKY M, SHULGA-MORSKAYA S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. Lancet, 2014, 383 (9911): 60-68.
- [18] 鲁亦凡,顾 伟,李志忠,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂 Alirocumab 对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究现状[J]. 中国医药, 2020, 15(4): 628-632. LU Y F, GU W, LI Z Z, et al. Research status of the effect of alirocumab on atherosclerotic cardiovascular disease [J]. China Medicine, 2020, 15(4): 628-632.
- [19] STEIN E A, GIPE D, BERGERON J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9836):29-36.
- [20] KOREN M J, SABATINE M S, GIUGLIANO R P, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2 (6):598-607.
- [21] 钟小燕,杨旭平,余 彬,等. Evolocumab 治疗血脂异常的疗效与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32 (1):19-24. ZHONG X Y, YANG X P, YU B, et al. Effect and safety of evolocumab for treating dyslipidemia: a systematic review [J]. Journal of Clinical Cardiology (China), 2016, 32(01):19-24.
- [22] BLOM D J, HALA T, BOLONGNESE M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia[J]. N Eng J Med, 2014, 370(19):1809-1819.
- [23] KOSKINAS K C, WINDECKER S, PEDRAZZINI G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS)[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20):2452-2462.
- [24] RAAL F J, HOVINGH G K, BLOM D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2017, 5(4):280-290.
- [25] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med,2018,379(22): 2097-2107.
- [26] ROSENSEN R S, HEGELE R A, SERGIO F, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(3):314-329.
- [27] KEREIAKES D J,LEPOR N E,GERBER R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with or without prior coronary revascularization: pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 trials[J]. Atherosclerosis, 2018, 277: 211-218.
- [28] HARVEY P D,SABBAGH M N,HARRISON J E,et al. No eviience ofneurocognitive adverse events iassociated with alirocumab trealtment in 3340 patients from 14 randkomizexl Phase 2 and 3 controlletrials: a meta-analysis of individual patient data[J]. Eur Heart J,2018, 39(5):374-381.
- [29] LLOYD-JONES D M,MORRIS P B,BALLANTYNE C M,et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk; a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14):1785-1822.
- [30] YOKOTE K, SUZUKI A, LI Y, et al. Pharmacokinetics and exploratory efficacy biomarkers of bococizumab, an anti-PCSK9 monoclonal antibody, in hypercholesterolemic Japanese subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2019, 57 (12):575-589.
- [31] FITZGERALD K, WHITE S, BORODOVAKY A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. N Engl J Med,2017,376(1): 41-51.
- [32] LINDHOLM M W, ELMEN J, FISKEER N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates[J]. Mol Ther, 2012,

- 20(2):376-381.
- [33] GRECO M F, SIETORI C R, CORSINI A, et al. Lipoprotein (a) lowering-from lipoprotein apheresis to antisense oligonucleotide approach[J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7):2103.
- [34] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816-821.
- [35] DOUDNA J A, CHARPENTIER E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9[J]. *Science*, 2014, 346(6213):1258096.
- [36] RAN F A, HSU P D, WRIGHT J, et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system[J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(11):2281-2308.
- [37] DING Q, STRONG A, PATEL K M, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing[J]. *Circ Res*, 2014, 115(5): 488-492.
- [38] RAN F A, CONG L, YAN W X, et al. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9[J]. *Nature*, 2015, 520(7546):186-91.
- [39] RASHID S, CURTIS D E, GARYTI R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(15): 5374-5379.
- [40] WEI T, CHENG Q, MIN Y, et al. Systemic nanoparticle delivery of CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins for effective tissue specific genome editing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1):3232.
- [41] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, BADIEE A, et al. Therapeutic effect of nanoliposomal PCSK9 vaccine in a mouse model of atherosclerosis[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 223.
- [42] CHAUDHARY R, GARG J, SHAH N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76-91.
- [43] BJÖRKHEM I, MEANEY S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 806-815.
- [44] EVANS M A, GOLOMB B A. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(7): 800-811.
- [45] GOLOMB B A, KWON E K, KOPERSKI S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-like conditions in possible association with cholesterol-lowering drugs: an analysis of patient reports to the University of California, San Diego (UCSD) Statin Effects Study[J]. *Drug Saf*, 2009, 32(8): 649-661.
- [46] KAREEM H, SAHU D, RAO M S, et al. Statin induced rhabdomyolysis with non oliguric renal failure: a rare presentation [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (3): FD01-FD02.
- [47] RASHID H, MEREDITH I T, NASIS A. PCSK9 monoclonal antibodies in 2016: current status and future challenges[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(8): 786-798.
- [48] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [49] LLOYD-JONES D M, MORRIS P B, BALLANTYNE C M, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1):92-125.
- [50] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (24): 3168-3209.
- [51] 郑 刚. 2019年欧洲血脂管理指南简要解读[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(10):874-877. ZHENG G. Explanation of 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2019, 17(10):874-877.
- [52] NORATA G D, TAVORI H, PIRILLO A, et al. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1): 429-442.
- [53] No Authors Listed. Correction to: PCSK9 (proprotein convertase Subtilisin/Kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36[J]. *Circulation*, 2021, 143(1):e4.
- [54] CAMMISOTTO V, PASTORI D, NOCELLA C, et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4):296.
- [55] CORDERO A, RODRÍGUEZ-MAÑERO M, FÁCILA L, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a metanalysis of recent randomized clinical trials[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2):759-765.
- [56] XU B, LI S, FANG Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 promotes gastric cancer metastasis and suppresses apoptosis by facilitating mapk signaling pathway through HSP70 up-regulation [J]. *Front Oncol*, 2021, 10:609663.