

PCSK9 与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展

冯若男¹, 周华²

(1. 山西医科大学, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 抑制剂; 低密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[摘要] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 是一种全新的低密度脂蛋白调节靶向物, 主要通过调节肝脏低密度脂蛋白受体的表达和分泌活性来发挥作用。PCSK9 可通过调节脂质代谢、参与炎症反应、介导细胞凋亡、促进血栓形成等参与动脉粥样硬化的发生与发展, 现已成为治疗血脂异常和动脉粥样硬化性心血管疾病前景良好的靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of the relationship between PCSK9 and atherosclerotic cardiovascular disease

FENG Ruonan¹, ZHOU Hua²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] proprotein convertase subtilisin kexin type 9; inhibitors; low density lipoprotein cholesterol; atherosclerosis; cardiovascular diseases

[ABSTRACT] The proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is a novel low density lipoprotein regulatory target, which mainly functions by regulating the expression and secretory activity of the liver low density lipoprotein receptor. PCSK9 can play a role in the occurrence and development of atherosclerosis by regulating lipid metabolism, participating in inflammatory response, mediating apoptosis, and promoting thrombosis. It has become a promising target for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种累及动脉壁的炎症性疾病,特征是脂质和炎症细胞在大的动脉内膜内进行积聚。目前有多种学说从不同角度对 As 进行了阐述,如脂质渗入学说、慢性炎症学说、损伤-应答反应学说、血小板聚集和血栓形成学说等。已经公认的是,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)是 As 发生的主要危险因素^[1],因此降低 LDLC 是 As 防治的重要靶点。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)是 2003 年由 Seidan 等^[2]发现的一个调节 LDLC 水平的重要基因,其是人类 1 号染色体上的 PCSK9 基因编码的一种丝氨酸蛋白酶。目前有关血清 PCSK9 致 As 机制的研究大多通过阐释其调节脂质代谢而影响血脂,

近期研究证实其还参与其他多种促动脉硬化机制,如分泌炎症因子、促进血栓形成、介导细胞凋亡等,本文就 PCSK9 在 As 发生发展中的作用机制及 PCSK9 抑制剂在临床上的应用进行综述。

1 PCSK9 的结构

PCSK9 又称神经细胞凋亡转化酶 1,是前蛋白转化酶家族蛋白酶 K 亚家族的第 9 个成员,位于人染色体的 1p32.2,包含 12 个外显子,全长约 29 kb,其基因编码的蛋白质结构包括 692 个氨基酸,编码序列分为信号肽、前结构域、催化结构域、富含半胱氨酸以及组氨酸的 C 端结构域,主要在人肝脏、肾脏、小肠中表达^[3]。PCSK9 酶原在内质网中合成,经系列修

[收稿日期] 2019-11-19

[修回日期] 2020-03-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81341025)

[作者简介] 冯若男,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 664659873@qq.com。通信作者周华,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 zhouhua032670@163.com。

饰后形成能够结合低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的成熟 PCSK9^[4]。

2 PCSK9 致动脉粥样硬化可能的机制

2.1 PCSK9 与脂质代谢

脂质渗入学说认为, LDLC 升高是 As 发生、发展的主要危险因素, LDLC 通过血管内皮进入血管内, 在内皮下层滞留的 LDLC 氧化后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 后者构成 As 斑块的脂质核心^[5]。一般情况下, 肝细胞表面的 LDLR 会结合 LDLC 形成复合物, 由网格细胞吞入肝细胞内, 之后 LDLR 重新回到细胞表面摄取更多循环中的 LDL, 导致血液

中 LDLC 水平降低。而 PCSK9 可进入血液循环阻滞 LDLR 功能, 抑制 LDLR 的再循环, 使血液中 LDLC 不能被清除, 导致患者体内 LDLC 堆积^[6] (图 1)。既往也有研究显示, 根据突变对 PCSK9 调节 LDLC 水平的影响不同分为两类: ①功能获得型突变 (主要为 F216L 及 S127R), 因其强化 LDLR 的降解, 致 LDLC 水平上升, 提高心血管事件的发生率^[7]; ②功能缺失型突变 (主要包括 R46L 的错义突变及 Y142X 和 C679X 两种无义突变), 可使 LDLR 水平升高进而降低 LDLC 水平, 其血管粥样硬化斑块发生率也明显降低^[8]。这些研究表明, 降低 PCSK9 活性可以作为降脂治疗的一个新策略, PCSK9 抑制剂的研发也被寄予厚望。

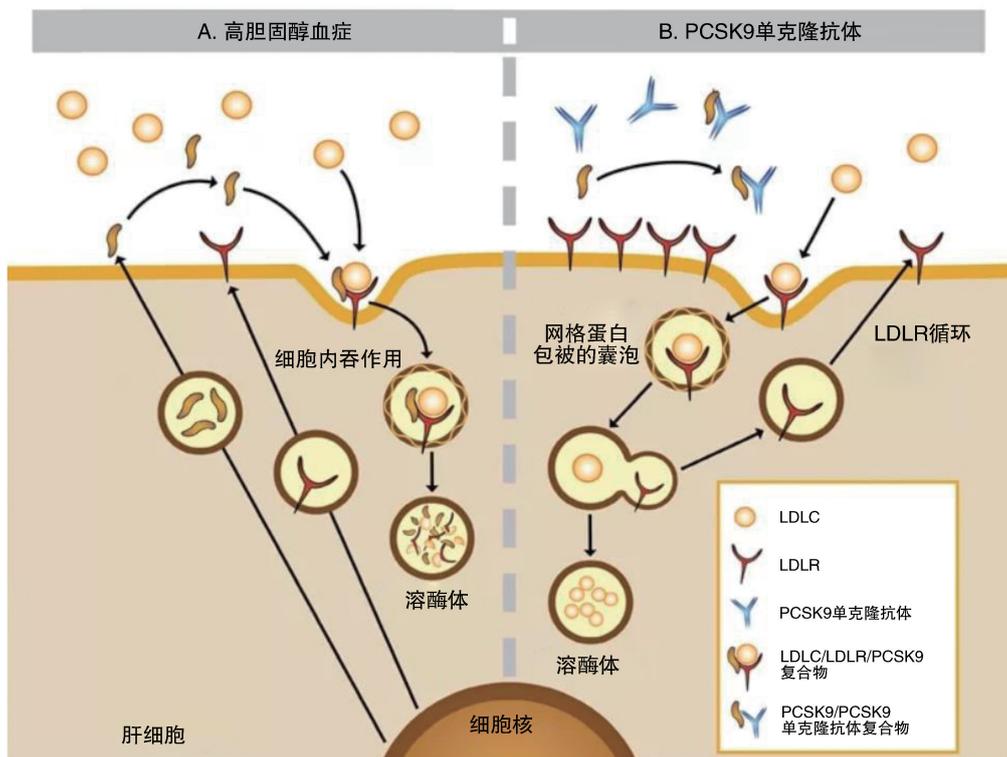


图 1. PCSK9 的作用机制示意图

Figure 1. The mechanism of PCSK9

2.2 PCSK9 与炎症反应

慢性炎症学说认为 As 是血管壁的慢性炎症, 也是该病发展过程中的核心因素, 细胞因子、各种炎症介质以及炎症细胞如淋巴细胞和单核细胞等贯穿在 As 发展的整个过程中并形成恶性循环。既往研究发现 PCSK9 除了影响脂质代谢外, 其对血管生物学作用的其他机制也备受关注, 如参与炎症通路。动物实验表明, PCSK9 可促进巨噬细胞的脂质聚集及炎症因子的分泌, 其具体机制与 CD36 的表

达上调及 Toll 样受体 4/诱导核因子 κ B 信号通路的激活有关^[9]。Cheng 等^[10] 通过血管内超声虚拟组织成像对 581 例急性冠状动脉综合征或稳定型心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块坏死核心组织情况进行评估, 发现患者血清 PCSK9 水平与斑块核心组织的分数和数量呈线性相关。这些研究证明血清 PCSK9 可通过增加炎症应答效应促进 As 的形成与发展。

2.3 PCSK9 与细胞凋亡

细胞凋亡在 As 等许多病理过程中起重要作用,研究发现主要细胞类型有巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,其中巨噬细胞凋亡最为重要,3 种细胞发生凋亡会影响斑块的稳定性,增加心血管事件的发生率^[11]。刘录山等^[12]研究表明,通过 siRNA 敲除 PCSK9 基因能够抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)处理的 THP-1 源性巨噬细胞的凋亡过程。动物实验表明,在载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠中,PCSK9 可通过 c-Jun 氨基末端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶信号途径促进内皮细胞凋亡^[13]。另外,血管平滑肌来源的 PCSK9 与线粒体 DNA 损伤之间存在相互作用,脂多糖处理培养的平滑肌细胞可刺激 PCSK9 的释放,在活性氧的参与下通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导线粒体 DNA 的损伤,进而导致平滑肌细胞凋亡^[14]。

2.4 PCSK9 与血栓形成

近期有研究表明,血小板活化后可释放血栓素 A₂、5 羟色胺等炎性介质,这些炎症介质通过促进血小板黏附和聚集而致动脉粥样硬化^[15]。Navarese 等^[16]发现经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者 PCSK9 水平与治疗期间高血小板反应性存在直接相关,提示 PCSK9 增强血小板活化。且有动物实验结果提示,FeCl₃ 的局部应用无法在 30 min 观察期诱导所有 PCSK9^{-/-}小鼠的颈动脉完全闭塞,其中约 70% 形成不稳定的非闭塞性血栓。相比之下,在应用 FeCl₃ 后的 20 min 内,有 57% PCSK9^{+/+}小鼠颈动脉表现出完全闭塞^[17]。总之,这些研究提示,PCSK9 与心血管风险关联的机制不仅仅是调节脂蛋白代谢,还包括促进血栓形成。

3 PCSK9 抑制剂的疗效

3.1 调节脂质代谢作用

2019 ESC/EAS 血脂指南推荐的以 PCSK9 抑制剂为基础的降脂治疗方案可显著降低 LDLC 水平^[18]。FOURIER 研究^[19]入选了 27 464 例具有极高心血管事件风险的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD)患者,安慰剂组 LDLC 降至 1.8 mmol/L, evolocumab 组 LDLC 降至 0.8 mmol/L。另一方面,脂蛋白(a) (lipoprotein a, Lp(a)) 升高是 ACVD 普遍、独立的致病危险因素。然而,现有降脂治疗对 Lp(a) 的影响相对温和,且非特异性针对 Lp(a),因此缺乏降低 Lp

(a)带来心血管益处的证据。FOURIER 研究^[19]结果提示,evolocumab 能使 Lp(a) 水平下降 26.9%,与 Lp(a) 基线水平较低的人群相比,evolocumab 能为基线水平较高的人群带来更大的获益。对于 Lp(a) 基线水平高于平均值的人群,接受 evolocumab 治疗后与安慰剂对照组相比,冠心病死亡、急性心肌梗死与需要血运重建等不良事件发生风险下降 23%,绝对风险下降 2.49%,3 年需要治疗人数为 40 例;对于 Lp(a) 基线水平低于平均值的人群,接受 evolocumab 治疗后与安慰剂对照组相比,冠心病死亡、急性心肌梗死与需要血运重建等不良事件发生风险下降 7%,绝对风险为 0.95%,3 年需要治疗人数为 105 例。Watts 等^[20]对 63 例健康男性 Lp(a) 颗粒代谢动力学进行研究,予 8 周 evolocumab 单药治疗后,循环 Lp(a) 水平显著降低,而联合他汀治疗的人群中 Lp(a) 整体代谢速率显著增加。因此 PCSK9 抑制剂能够有效降低 LDLC 和 Lp(a),使血脂进一步优化,从而降低动脉粥样硬化性心血管疾病残留风险。

3.2 抗炎和免疫调节作用

PCSK9 抑制剂一定程度上可通过抑制炎症因子水平,减轻斑块炎症负荷,从而改变易损斑块的进展,起到稳定斑块的作用。文献^[21]结果证实,AT04A 可以持续有效地对 PCSK9 产生免疫应答,且与对照组相比,AT04A 治疗组可显著减少单核细胞黏附分子 1 的表达,进一步降低动脉粥样硬化病变的数量和面积,减少主动脉炎症。瑞典斯德哥尔摩 Karolinska 研究所在一项研究中发现 ox-LDL 促进树突状细胞成熟,增加 CD83、CD86 和 HLA-DR 的表达,暴露于 ox-LDL 处理的树突状细胞激活 T 细胞增殖并产生 IFN- γ 和 IL-17,因此极化至 Th1 和/或 Th17 亚型,而 PCSK9 抑制剂逆转 ox-LDL 对树突状细胞和 T 细胞的影响^[22],抑制了动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症状态。

3.3 影响血小板反应性

大量临床研究和数据支持,PCSK9 抑制剂心血管保护作用可能更为复杂,不仅可调节脂蛋白代谢、抑制炎症反应,还包括对血小板反应性的影响^[23]。血脂异常可通过多种机制影响血小板反应性,而 PCSK9 抑制剂限制降低 LDLC 水平,从而减少血小板膜胆固醇,降低血小板反应性,也可通过减轻血管平滑肌细胞和内皮细胞凋亡,间接预防血栓的形成。且已有研究证实,PCSK9 抑制剂可减轻高胆固醇血症患者血小板活化^[24]。

3.4 加速动脉粥样硬化斑块消退

Ossabaw 猪是一种独特的小型猪,其易患代谢

综合征和冠状动脉粥样硬化,给与持续高胆固醇饮食6月后发现,冠状动脉粥样硬化斑块中有10%的斑块出现一致的弥漫性纤维脂肪或纤维粥样硬化斑块,伴有坏死、纤维帽覆盖和钙化,该研究证明,具有PCSK9功能增强突变的Ossbaw猪冠状动脉粥样硬化病变增加^[25]。而GLAGOV试验纳入968例冠心病患者,在他汀治疗基础上随机分组,接受安慰剂或evolocumab,皮下注射76周,通过血管内超声检查显示,安慰剂组冠状动脉斑块容积百分率和总斑块容积的平均值与基线值相同,而evolocumab组冠状动脉斑块容积百分率降低0.95%(与基线值或安慰剂组相比,均 $P<0.01$),总斑块容积减少 5.8 mm^3 (与基线值或安慰剂组相比,均 $P<0.01$)^[26]。

3.5 PCSK9抑制剂的临床获益及在不良反应方面的优势

临床试验证据证实,LDLC降低的获益程度独立于实现LDLC降低的方法,与LDLC绝对降低呈比例,取决于心血管事件复发的绝对风险和随访时间。FOURIER研究^[27]则证实,evolocumab在他汀治疗的基础上,心血管事件风险显著降低,主要终点(心血管死亡、心肌梗死、因不稳定型心绞痛住院、卒中或冠状动脉血运重建)和关键次要终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)风险分别降低15%和20%($P<0.001$),1年主要终点事件显著降低,且获益事件延长不断增加;各预先定义亚组evolocumab治疗一致获益。安全性分析发现,evolocumab任何不良事件、严重不良事件以及新发糖尿病和神经认知功能障碍事件发生率与安慰剂组类似,且停药率不高于安慰剂组,安全性良好,无中和抗体产生。且FOURIER研究^[28]最新分析报告证实,他汀治疗基础上加用evolocumab使心血管事件总数减少18%(RR 0.82, $P<0.001$)。

ODYSEEY OUTCOMES研究^[29]共纳入18 924例近期发生急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的患者,并接受高强度他汀治疗,在他汀治疗的基础上随机分入alirocumab组和安慰剂组治疗;主要不良心血管事件的复合终点包括急性心肌梗死、非致死性心肌梗死、冠心病死亡、致命性/非致命性缺血性卒中、不稳定型心绞痛,随访48月后,研究结果显示,与安慰剂组相比,alirocumab可降低主要不良心血管事件(HR = 0.85, $P<0.001$)。Jukema等^[30]对ODYSEEY OUTCOMES试验中的患者根据病变血管数目分为单支血管病变组、2支血管病变组和3支血管病变组;与安慰剂组相比,alirocumab组的绝对风险降低率显著降低,分别为

1.4%、1.9%、13.5%。该研究证实,在近期患有ACS的患者中,部分患者强化他汀治疗后,仍存在较高的心血管剩余风险,而alirocumab可使这些风险绝对降低,从而使这类患者有更好的疗效。

文献^[31]纳入54项研究荟萃分析结果证实,PCSK9抑制剂不仅可显著降低不良心血管事件相对风险,也降低了非致死性心肌梗死风险(RR 0.83, $P=0.008$)和任何卒中风险(RR 0.75, $P<0.0001$)。亚组分析进一步证实,不同药物、随访期限和人群在不良心血管事件和卒中风险降低上具有一致性,PCSK9抑制剂使用时间越长,非致死性心肌梗死相对风险降低越明显。与既往荟萃分析结果一致,该荟萃分析也支持对于家族性高胆固醇血症、他汀不耐受及大剂量他汀LDLC水平仍不达标患者,可加用PCSK9抑制剂^[31]。这些临床试验证据已经推动PCSK9抑制剂的应用范围拓展,可用于动脉粥样硬化相关的疾病包括心脑血管疾病,有效促使LDLC达标,改善心血管疾病结局。

NENDEL-2 II期是PCSK9抑制剂最大规模单药治疗的试验,该研究已经证实,与安慰剂或依折麦布相比,evolocumab可显著降低患者LDLC水平,且无明显不良反应^[32]。根据临床试验结果提示,可在未来进行更多的PCSK9抑制剂单药治疗与PCSK9抑制剂联合其他降脂药治疗比较的对照研究,为PCSK9单药治疗积累更多的疗效和安全性证据。

4 小结

PCSK9从基因发现到药物靶标、动物和人类试验,以及现在的大规模临床结果试验,经历了飞速的发展。它提供了新的生物学见解和药理机制。众多临床研究无疑正在为血管管理打开一扇窗,PCSK9抑制剂除具有调节血脂作用外,还具有抑制炎症、抗血栓形成等作用,从而延缓动脉粥样硬化,但仍需对PCSK9积极开展更深入的研究,为心血管疾病防治开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] Brautbar A, Ballantyne CM. Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(5): 253-265.
- [2] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(3): 928-933.
- [3] Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of

- familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk [J]. *J Med Genet*, 2007, 43(12): 943-949.
- [4] Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration[J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 646-654.
- [5] Kasab SA, Cassarly C, Le NA, et al. Postprandial clearance of oxidized low density lipoprotein in patients with stroke due to atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 488-493.
- [6] Gu HM, Adijiang A, Mah M, et al. Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(12): 3345-3357.
- [7] Davidson MH. Emerging low density lipoprotein therapies: targeting PCSK9 for low density lipoprotein reduction [J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(3): S11-S15.
- [8] Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(5): 413-419.
- [9] Tang ZH, 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.
- [10] Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia HM, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 117-122.
- [11] Zeini M, Raquel LF, Paqui GT, et al. Differential sensitivity to apoptosis among the cells that contribute to the atherosclerotic disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(2): 444-450.
- [12] 刘录山, 谢 闵, 姜志胜, 等. PCSK9 siRNA 对 ox-LDL 诱导的 THP-1 源性巨噬细胞凋亡的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(3): 323-330.
- [13] Li J, Liang X, Wang Y, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1817-1825.
- [14] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between PCSK9 and damaged mtDNA in vascular smooth muscle cells: role in apoptosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(18): 997-1008.
- [15] Mcfadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots[J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29(2): 110-119.
- [16] Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 644-649.
- [17] Camera M, Rossetti L, Barbieri SS, et al. PCSK9 as a positive modulator of platelet activation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8): 952-954.
- [18] Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
- [19] Donoghue M, Giugliano R, Keech A, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial[J]. *Circulation*, 2018, 139(12): 1483-1492.
- [20] Watts GF, Chan DC, Somaratne R, et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein (a) particle kinetics [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2577-2585.
- [21] Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE leiden CETP mice[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2499-2507.
- [22] Liu A, Frostegård J. PCSK9 plays a novel immunological role in the oxidized LDL-induced dendritic cell maturation and T cell activation from human blood and atherosclerotic plaque[J]. *J Intern Med*, 2018, 38(4): 125-136.
- [23] Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227(15): 644-649.
- [24] Barale C, Bonomo K, Noto F, et al. Effects of PCSK9 inhibitors on platelet function in adults with hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: e30-e31.
- [25] Yuan F, Guo L, Park KH, et al. Ossabaw pigs with a PCSK9 gain-of-function mutation develop accelerated coronary atherosclerotic lesions: a novel model for preclinical studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(6): e6207-e6215.
- [26] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [27] Sabatine MS, Giugliano RP, Ferrari GM, et al. Clinical benefit of evolocumab severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER[J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 756-766.
- [28] Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 613-619.
- [29] Wouter J, Laurien E, Deepak L, et al. Effect of the alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES [J]. *Circulation*, 2019, 140(25): 207-210.
- [30] Jukema JW, Szarek M, Ziegler LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(9): 1167-1176.
- [31] Du H, Li X, Su N, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2019, 105(15): 1149-1159.
- [32] Koren MJ, 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(23): 2531-2540.