

本文引用: 杨帆, 刘楚轩, 彭飞, 等. PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 185-189. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0185-05

· 专家论坛 ·

PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展

杨帆¹, 刘楚轩², 彭飞³, 牛昊³, 张宝瑞³, 刘爱华³

(1. 中南大学湘雅三医院神经外科, 湖南省长沙市 410013; 2. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京市 100083; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院神经介入中心, 北京市 100070)

[专家简介] 刘爱华, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作导师。北京人才培养项目“登峰”团队负责人, 中国卒中协会优秀科技工作者, 王忠诚中国神经外科青年医师奖获得者, 国家脑防委菁英先锋奖获得者, 中国医药卫生科技创新人物, 北京优秀卫生人才, 北京科技新星。中国卒中协会神经介入分会党支部书记兼秘书长, 中国青年科技工作者协会常务理事兼生物医药秘书长, 中国医师协会科普分会神经外科专委会主任委员, 北京医师协会神经介入分会秘书长兼青委会主任委员。研究方向为出血性脑血管病、缺血性脑血管病、颅内动脉瘤影像组学、医工交叉、颅内外血管支架成形术等。先后获教育部科技进步一等奖(第一完成人)等省部级科技奖 7 项, 承担国家自然科学基金、脑防委与京津冀等重点课题 17 项, 发表国内外学术论文 145 篇, 参与编撰脑血管病专家共识 4 部, 主编/译及参编/译专业内专著 7 部, 已获国家实用新型/发明专利 20 项, 软件著作权 5 项。



[摘要] 人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9) 是一种丝氨酸蛋白酶, 可诱导低密度脂蛋白受体的降解, 升高血浆低密度脂蛋白胆固醇水平, 参与多种促动脉粥样硬化机制。多项临床试验证实, PCSK9 抑制剂具有潜在的抗炎、抗血小板、稳定动脉粥样硬化斑块等作用。文章从 PCSK9 的结构、调控因子、PCSK9 抑制剂治疗动脉粥样硬化等方面综述 PCSK9 及 PCSK9 抑制剂的相关研究进展。

[关键词] 动脉粥样硬化; PCSK9; PCSK9 抑制剂; 抗炎; 抗血小板; 斑块

[中图分类号] R453.9;R5

[文献标识码] A

Research progress of PCSK9 inhibitors in the treatment of atherosclerosis

YANG Fan¹, LIU Chuxuan², PENG Fei³, NIU Hao³, ZHANG Baorui³, LIU Aihua³

(1. Department of Neurosurgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; 3. Department of Interventional Neuroradiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[ABSTRACT] Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) is a serine protease which can induce the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR), increase the level of low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in plasma. PCSK9 participate in various mechanisms promoting atherosclerosis. Recently, a number of clinical trials have confirmed that PCSK9 inhibitors have potential anti-inflammatory, anti-platelet, atherosclerotic plaque stability and other effects. This article reviews the research progress of PCSK9 and PCSK9 inhibitors from the aspects of the structure and regulatory factors of PCSK9, and the treatment of atherosclerosis by PCSK9 inhibitors.

[KEY WORDS] atherosclerosis; PCSK9; PCSK9 inhibitor; anti-inflammatory; antiplatelet; plaque

[收稿日期] 2022-07-16

[修回日期] 2022-09-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81771233 和 82171290); 中国脑卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目(GN-2020R0007); 京津冀协同发展重点项目—北京市科技计划课题(Z181100009618035); 北京“登峰”人才培养计划(DFL20190501); 北京市自然科学基金项目(L192013 和 22G10396)

[作者简介] 杨帆, 硕士研究生, 研究方向为出血性脑血管疾病、颅内动脉瘤影像组学, E-mail: 359840568@qq.com。通信作者刘爱华, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为出血性脑血管病、缺血性脑血管病、颅内动脉瘤影像组学、医工交叉、颅内外血管支架成形术等, E-mail: liuaihuadoctor@ccmu.edu.cn。

动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是威胁人类健康的重要疾病。近年来研究发现, 血脂异常是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的重要危险因素, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高在 As 的发生发展中起重要作用, 血管内皮功能紊乱促进 LDLC 等进入内膜^[1], 泡沫细胞、纤维帽随之形成, 最终形成动脉粥样硬化斑块。人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) 基因参与升高 LDLC 水平、炎症反应等多种促 As 机制, 还可刺激血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 分化为巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白 (oxidized LDL, ox-LDL) 形成泡沫细胞^[2]。临床上常用他汀类药物来降低 LDLC 水平, 但其效果有限^[3]。新型降血脂药物 PCSK9 抑制剂可选择性结合 PCSK9 位点, 大幅降低 LDLC 水平。本文针对 PCSK9 在促 As 发生发展以及 PCSK9 抑制剂在 As 治疗应用等方面进行综述。

1 PCSK9 的结构、调控因子及促进动脉粥样硬化作用机制

PCSK9 属于枯草酶的蛋白酶 K 家族, 是含有 692 个氨基酸的蛋白质, 相对分子质量 72 kD, 由信号肽、前结构域、C 端富含半胱氨酸结构域和催化结构域组成^[4]。其基因位于 1p32 染色体短臂上, 人类 PCSK9 mRNA (NM_174936.3) 分布在 12 个外显子上, 全长 3 710 bp, 编码 692-aa 蛋白 (NP_777596.2)^[5], 主要在肝脏和小肠上皮表达。PCSK9 基因的两种突变分别为功能获得性 (gain of function, GOF) 和功能丧失性 (loss of function, LOF) 突变, 其中 GOF 突变体与高胆固醇血症相关, 而 LOF 与低胆固醇血症有关^[6]。

在肝细胞中, 胆固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 和肝细胞核因子 1 α (hepatocyte nuclear factor-1 α , HNF-1 α) 可以在转录水平上调控 PCSK9 的合成。研究发现 HNF-1 α (位于人类 12 号染色体上, 广泛表达于肝脏、肾脏和小肠中, 在脂代谢中发挥重要作用) 结合位点位于 PCSK9 基因的近端启动子, 可通过激活对 miRNA-122 依赖的 SREBP2 (与维持胆固醇稳态密切相关, 其信号通路可调节 PCSK9 的表达从而参与脂质代谢) 调控 PCSK9^[7], 维持胆固醇稳态; 功能丧失的 HNF-1 α 可通过下调 miRNA-122 调控 PCSK9,

进而使肝细胞增殖和胆固醇代谢异常^[8]。

PCSK9 以酶原的形式在肝细胞内质网中合成, 经催化活化后转移到血浆中, 可溶性的 PCSK9 主要与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的表皮生长因子同源结构域 A (epidermal growth factor-like repeat A, EGF-A) 结合, 使 LDLR 无法附着 LDLC 颗粒。PCSK9 还可以通过增强 LDLR 内吞作用来促进其降解和阻断 LDLR 循环^[6]。PCSK9 的 GOF 突变导致 LDLR 蛋白降解加剧^[5], LDLC 水平升高, 随着 LDLC 积蓄氧化, 产生 ox-LDL, 募集单核细胞进入内膜使其分化为巨噬细胞, 巨噬细胞将其吞噬分化为泡沫细胞。同时, PCSK9 的 C 端富含半胱氨酸的结构域是抵抗素同源片段, 可结合并激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和环化酶相关蛋白 1 引起促炎反应^[4], 还可激活 TLR4/核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 通路, 对炎性细胞因子分泌有潜在调节作用。PCSK9 在内膜刺激巨噬细胞产生促炎因子, 促使血管平滑肌细胞转化为常驻巨噬细胞, 进而转变成泡沫细胞^[9], 造成内膜脂肪沉积。沉积的巨噬细胞和血管平滑肌细胞也可以分泌 PCSK9, 进一步促进 LDLC 在血管内沉积和炎症反应, 最终形成动脉粥样硬化斑块。

2 PCSK9 抑制剂在降低低密度脂蛋白胆固醇中的作用

血脂异常及内皮细胞功能紊乱促进了 As 的形成, 降低 LDLC 成为抗 As 的重要治疗目标。临床上降低 LDLC 水平常用他汀类药物, 他汀通过激活 SREBP2 来增加转录 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶和 PCSK9 的表达来平衡细胞中的胆固醇稳态, 但他汀类药物的使用与血浆 PCSK9 浓度显著增加相关^[3]。目前, 多个临床试验均证明 PCSK9 抑制剂能够有效地降低 LDLC, 其主要包括两种类型。第一种, 通过靶向阻断 PCSK9 与 LDLR 的相互作用, 并中和 PCSK9 的活性^[10]。此途径的 PCSK9 抑制剂包括依洛尤单抗、阿莫罗布单抗。两种单抗 (PCSK9 monoclonal antibodies, PCSK9-mAb) 都是结合人类游离 PCSK9 的单克隆抗体, 是仅针对 PCSK9 具有高度特异性的大分子蛋白, 由网状内皮系统代谢。皮下注射 PCSK9-mAb 时, 它可迅速吸收进入血清, 并与血清中游离 PCSK9 结合, 减少其数量, 阻止 PCSK9 附着到 LDLR 上, 促进 LDLR 再循环, 使得

肝表面 LDLR 密度增加,从而使循环 LDLC 显著减少^[11]。第二种,基于核酸治疗的方式抑制 PCSK9。此途径的 PCSK9 抑制剂包括 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)、偶联反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)和小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) Inclisiran。Inclisiran 是双链 RNA 分子,其进入肝细胞中,导向链就与名为 RISC 的多蛋白复合物结合,结合后导向链与 PCSK9 的互补 mRNA 杂交并诱导其降解,从而抑制肝细胞的 PCSK9 表达,影响肝脏的脂质代谢^[12],进而有效地、持久地降低 LDLC。ASO 是单链修饰的 DNA 分子,进入肝细胞胞质和胞核后,与肝脏特异性的 GalNAc 结合,通过 Watson-Crick 杂交结合互补 mRNA,并通过单链 RNA 酶 H 激活 PCSK9 的 mRNA 链切割过程,抑制 PCSK9 的表达。与 siRNA 的作用模式不同,ASO 诱导的 mRNA 切割具有一对一的化学计量^[13]。

依洛尤单抗是中国首个获批用于 ASCVD 的 PCSK9 抑制剂,相关临床研究已经证实,依洛尤单抗可显著降低 ASCVD 患者的 LDLC 水平,延缓 As 的进展,降低心肌梗死、缺血性卒中的致死和复发风险^[14]。依洛尤单抗和阿莫罗布单抗均能有效降低 LDLC 的水平^[15],与他汀类药物联用可有效治疗

高胆固醇血症及 As。FOURIER 研究^[16]通过对 27 000 例有明确心血管病史的患者(LDLC \geq 700 mg/L 或非 HDLC \geq 1 000 mg/L)进行双盲方式随机分配依洛尤单抗组或安慰剂对照组进行试验,并证实,依洛尤单抗在他汀治疗的基础上能够降低 LDLC 水平从而减少心血管事件的风险。对既往有急性冠状动脉综合征并接受高强度他汀治疗的患者试验中,接受阿莫罗布单抗治疗者缺血性心血管事件复发风险明显低于接受安慰剂患者^[17]。除单克隆抗体外,小干扰 RNA Inclisiran 的相关 ORION III 期临床试验显示,Inclisiran 可将血浆 PCSK9 水平降低约 80%,尤其是对于 ASCVD 和高胆固醇血症患者,Inclisiran 可降低心血管高危患者的 LDLC 水平^[18]。在 Gennemark 等^[19]开发的针对 PCSK9 的 ASO (AZD8233)的单盲 I 期试验中,对 LDLC 水平升高(1 000 mg/L \leq LDLC<1 900 mg/L)、体质量为 63 ~ 101 kg 的 19 ~ 58 岁男性单次皮下注射 90 mg 的 AZD8233,与对照组相比,AZD8233 可使 PCSK9 降低 95%,LDLC 降低 68%,并且 PCSK9 和 LDLC 在给药后 16 周内缓慢恢复至基线水平。但该药的安全性、耐受性、药代动力学和药效学尚未明确,其作用仍需进一步探究。PCSK9 抑制剂降脂治疗的作用机制及临床应用见表 1。

表 1. PCSK9 抑制剂降脂治疗的作用机制及临床应用

Table 1. Mechanism and clinical application of PCSK9 inhibitor in lipid-lowering therapy

PCSK9 抑制剂	作用机制	临床应用
PCSK9-mAb		
依洛尤单抗	靶向阻断 PCSK9 与 LDLR 的相互作用	联合他汀类药物治疗高脂血症
阿莫罗布单抗	靶向阻断 PCSK9 与 LDLR 的相互作用	联合他汀类药物治疗高脂血症
核酸抑制剂		
ASO	单链修饰的 DNA 通过 RNA 酶激活 PCSK9 的 mRNA 链切割过程	人体试验尚待进行
Inclisiran	双链 RNA 结合多蛋白复合物诱导 PCSK9 的互补 mRNA 降解	ORION III 期试验中

3 PCSK9 抑制剂在抗动脉粥样硬化中的作用研究

PCSK9 抑制剂强效降低 LDLC 水平起到了重要的抗 As 作用。炎症、应激和血流动力学改变等与 As 的发生相关,同时造成了斑块的不稳定,As 中的不稳定性斑块破裂和血栓形成导致了急性心脑血管事件的发生,PCSK9 抑制剂抗炎、抗血小板、抗血栓和稳定斑块上的能力也起到了一定的抗 As 作用。抗炎方面,Hovland 等^[20]发现 PCSK9 可能是参与组

蛋白去乙酰化的蛋白家族中的代谢驱动炎症关键酶 Sirtuins 的重要调控因子,这为 PCSK9 抑制剂提供了作用靶点,抑制 PCSK9 的一些抗炎作用可能是通过 Sirtuins 介导实现的。ox-LDL 可上调巨噬细胞中的 PCSK9 及炎症标志物白细胞介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF),当使用小干扰 RNA 通过活化 B 细胞抑制 PCSK9 时,炎症标志物水平降低,这些炎症标志物水平下调导致斑块减少和炎症消退。Marques 团队^[21]对 14 例高胆固

醇血症患者每 14 天使用 150 mg 的阿莫罗布单抗,在实验开始和 8 周后进行评估,分析表明阿莫罗布单抗减弱白细胞与 TNF- α 刺激的人脐动脉内皮细胞的黏附,抑制大多数白细胞亚群的活化,使得几个白细胞亚群体中趋化因子 CX3C 受体(CX3C chemokine receptor1, CX3CR1)、趋化因子 C-X-C-基元受体 6 (CXC-chemokine receptor 6, CXCR6)和趋化因子 C-C-基元受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)的表达减少。同时阿莫罗布单抗可以增强 T 调节细胞的激活,提高抗炎因子 IL-10 血浆水平,降低循环促炎细胞因子。在抗血小板、抗血栓方面, Qi 团队^[22]发现 PCSK9 促进血小板整合素 α IIb β 3 活化、 α 颗粒释放、扩散和凝块收缩,对血小板聚集和 ATP 释放的影响是一致的,PCSK9 特异性结合 CD36 增强血小板活化。Cammisotto 团队^[23]和 Marques 团队^[21]发现 PCSK9 抑制剂可降低血小板活化水平或抑制血小板活化;Marston 团队^[24]通过 FOURIER 进行病例对照,观察了 PCSK9-mAb 对静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)发病率的影响,结果显示 PCSK9-mAb 的使用使静脉血栓栓塞风险降低了 46%。以上研究表明,PCSK9 抑制剂有抗炎、抗血小板和抗血栓的作用,但其机制和效果仍待进一步探索。

在稳定动脉粥样硬化斑块方面,关于依洛尤单抗的 HUYGENS 试验^[25]和关于阿莫罗布单抗的 PACMAN-AMI^[26]两项研究支持早期降低 LDLC 和使用 PCSK9-mAb,这与冠状动脉斑块的消退、脂核减少和斑块稳定相关。在 HUYGENS 双盲安慰剂对照试验中,给予非 ST 段抬高型心肌梗死患者每月使用 420 mg 的依洛尤单抗,并在基线检查时和第 50 周进行连续光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)成像,与安慰剂组对照,依洛尤单抗组的最小纤维帽厚度增加(42.7 μ m 比 21.5 μ m),动脉粥样硬化体积百分比下降较大(2.29% 比 0.61%),最大脂质弧减少^[25]。PACMAN-AMI 临床随机试验研究纳入了全部类型的急性心肌梗死患者,在高强度他汀药物治疗同时每 2 周使用 150 mg 的阿莫罗布单抗,在第 52 周进行 OCT 检查和近红外光谱法测定最大脂质核心负担,与安慰剂组对照,阿莫罗布单抗组的最小纤维帽厚度加大(62.67 μ m 比 22.19 μ m),4 mm 范围内最大脂质核心负荷指数显著减少(-79.42 比 -37.60)^[26]。Ogata 团队^[27]通过磁共振(magnetic resonance, MR)斑块成像展开探索,对有易损斑块且拒绝接受颈动脉内膜切除术和

支架植入术的患者给予他汀联合阿莫罗布单抗治疗,MR 斑块成像观察到治疗期间与斑块破裂风险密切相关的富含脂质的脆弱坏死核心出现退化,并认为 PCSK9 抑制剂为进展性颈动脉狭窄的有效治疗方法,具有稳定斑块的作用。

4 小结与展望

目前,多个临床试验均证明 PCSK9 抑制剂能更有效地降低 LDLC 水平,多个指南对 PCSK9 抑制剂给予肯定。国内指南推荐部分家族性高胆固醇血症合并冠心病的患者在使用最大剂量他汀的情况下,LDLC 仍 >2.6 mmol/L,则加用 PCSK9 抑制剂^[28]。美国 ACC/AHA 发布的指南推荐稳定性或进展性动脉粥样硬化性心血管疾病、LDLC ≥ 4.9 mmol/L 的家族性高胆固醇血症、极高危且他汀类药物不耐受的患者可优先使用 PCSK9 抑制剂^[29]。PCSK9 抑制剂降脂效果得到各临床试验的肯定,但其潜在的其他作用仍有待进一步探索。依洛尤单抗的 HUYGENS 试验^[25]和阿莫罗布单抗的 PACMAN-AMI^[26]两项研究表明 PCSK9 抑制剂可以稳定动脉粥样硬化斑块,减少脂质核心体积,其稳定斑块作用可以通过磁共振粥样硬化斑块强化进一步探究,同时还可通过血流动力学分析来探究 PCSK9 抑制剂的稳定斑块能力。在斑块发展和导致斑块不稳定及破裂的因素中,炎症起着重要作用,虽然有少量报道显示 PCSK9 抑制剂具有抗炎作用,但其抗炎的作用机制、通路及其所能达到的抗炎效果尚未完全明确。对于 As 所引起的血栓栓塞,少量研究指出 PCSK9 可活化血小板、促进血栓形成,PCSK9 抑制剂可降低血小板活化水平、降低血栓栓塞风险,但其作用通路、效果也尚未明确,相关临床研究同样十分匮乏。相信随着更多高质量的临床研究和实验研究的深入,PCSK9 抑制剂的各项潜在作用能被挖掘,临床应用范围能够进一步拓展,从而更好地造福患者。

[参考文献]

- [1] DAWSON L P, LUM M, NERLEKER N, et al. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(1): 66-82.
- [2] PUNCH E, KLEIN J, DIABA-NUHOHO P, et al. Effects of PCSK9 targeting: alleviating oxidation, inflammation, and atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(3): e023328.
- [3] IGNACIO K H D, DIESTRO J D B, ENRIQUEZ C A G, et al. Predictive value of hematologic inflammatory markers in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J].

- World Neurosurg, 2022, 160: e296-e306.
- [4] LEE S, LEE H C, KWON Y W, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes [J]. *Cell Metab*, 2014, 19 (3): 484-497.
- [5] SEIDAH N G, PRAT A. The multifaceted biology of PCSK9[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(3):558-582.
- [6] MALIGŁÓWKA M, KOSOWSKI M, HACHUŁA M, et al. Insight into the evolving role of PCSK9 [J]. *Metabolites*, 2022, 12 (3): 256.
- [7] XIAO J, BAI X Q, LIAO L, et al. Hydrogen sulfide inhibits PCSK9 expression through the PI3K/Akt-SREBP-2 signaling pathway to influence lipid metabolism in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 2055-2063.
- [8] HU M, HUANG X, HAN X, et al. Loss of HNF1 α function contributes to hepatocyte proliferation and abnormal cholesterol metabolism via downregulating miR-122; a novel mechanism of MODY3 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 627-639.
- [9] HOFMANN A, BRUNSEN C, MORAWIETZ H. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 107: 1-11.
- [10] HESS C N, LOW WANG C C, HIATT W R. PCSK9 inhibitors: mechanisms of action, metabolic effects, and clinical outcomes [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 133-145.
- [11] ROTH E M, DAVIDSON M H. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2018, 19 (S1): S31-S46.
- [12] BANERJEE Y, PANTEA STOIAN A, CICERO A F G, et al. Inclisiran; a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21 (1): 9-20.
- [13] GOUNI-BERTHOLD I, SCHWARZ J, BERTHOLD H K. PCSK9 monoclonal antibodies: new developments and their relevance in a nucleic acid-based therapy era[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(10): 779-790.
- [14] JUKEMA J W, ZIJLSTRA L E, BHATT D L, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES [J]. *Circulation*, 2019, 140(25): 2054-2062.
- [15] PARIKH R R, BREVE F, MAGNUSSON P, et al. The use of monoclonal antibody-based proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25641.
- [16] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [17] 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.
- [18] RAY K K, WRIGHT R S, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [19] GENNEMARK P, WALTER K, CLEMMENSEN N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593): eabe9117.
- [20] HOVLAND A, RETTERSTØL K, MOLLNES T E, et al. Anti-inflammatory effects of non-statin low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: an unused potential? [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2020, 54(5): 274-279.
- [21] MARQUES P, DOMINGO E, RUBIO A, et al. Beneficial effects of PCSK9 inhibition with alirocumab in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112460.
- [22] QI Z Y, HU L, ZHANG J J, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36[J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 45-61.
- [23] CAMMISOTTO V, BARATTA F, CASTELLANI V, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors reduce platelet activation modulating ox-LDL pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (13): 7193.
- [24] MARSTON N A, GURMU Y, MELLONI G E M, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2020, 141(20): 1600-1607.
- [25] NICHOLLS S J, KATAOKA Y, NISSEN S E, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7): 1308-1321.
- [26] RÄBER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1771-1781.
- [27] OGATA A, OHO K, MATSUMOTO N, et al. Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(3): 597-600.
- [28] 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)》补充说明[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32 (1): 53.
- ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. Guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised edition 2016)[J]. *Chin Circ J*, 2017, 32(1): 53.
- [29] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/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]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.

(此文编辑 许雪梅)