

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂：阿利库单抗的研究进展

苏婷 张盼晓 综述 王志禄 审校
(兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】他汀类药物被认为是降低低密度脂蛋白胆固醇最有效的药物,从而降低心脑血管疾病的发病率和病死率。然而,他汀类药物不耐受是限制其使用的一个重要原因,尤其是大剂量时。随着前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的发现,血脂异常的调节有了一个新的方向。阿利库单抗是一种靶向作用于枯草溶菌素 9 的人源性单克隆抗体,在一系列研究中显示出了良好的前景。现就阿利库单抗的最新研究进展进行综述。

【关键词】阿利库单抗; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 低密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】R972⁺6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.020

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: Research Advances in Alirocumab

SU Ting, ZHANG Panxiao, WANG Zhilu

(The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Statins are the most effective medications presently available to reduce low-density lipoprotein cholesterol and decrease the mobility and mortality of cardiovascular and cerebrovascular disease. However, statin intolerance has been a major limitation in the use of statins, especially at higher doses. Following the discovery of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9), a new direction has been provided to regulate cholesterol metabolism. Alirocumab, which trade name is Praluent (SAR236553/REGN727), is a fully human monoclonal antibody to PCSK9 and has shown good results in a series of research. The clinical trials research of alirocumab are reviewed in this paper.

【Key words】Alirocumab; Proprotein convertase subtilisin kexin type 9; Low-density lipoprotein cholesterol

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 目前被认为是导致动脉粥样硬化、冠状动脉性心脏病的一个主要危险因素^[1]。一项纳入了 27 个临床试验 174 000 例患者的 meta 分析^[2]结果显示: LDL-C 每降低 1 mmol/L (39 mg/dL), 主要心血管事件降低 21%。近 30 年来,他汀类药物是降低 LDL-C 最主要的也是预防心血管疾病研究最多的药物,然而他汀类药物不耐受 (尤其是大剂量时) 是限制其使用的一个重要原因^[3]。研究证实他汀类药物剂量加倍时,只能额外降低 5% ~ 7% LDL-C,但大大增加了药物不良反应,尤其是肌痛、肌炎、横纹肌溶解等^[4],研究显示强化他汀类药物治疗可增加新发糖尿病的发生率^[5]。于是有大量实验将“依折麦布、烟酸类、胆固醇酯转移蛋白抑制剂、 ω -3 脂肪酸”等药物与他汀类药物联合,但一项纳入了 11 项研究 109 000 例患者的 meta 分析结果显示其临

床获益有限或并无获益^[6]。大量的试验一直在探索降低 LDL-C 的新靶点和新疗法。

1 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 及其抑制剂

2003 年 ABIFADEL 描述了两个常染色体显性遗传性家族性高胆固醇血症家庭,患者的 LDL-C 水平升高,心肌梗死风险增加,而这与前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 基因获得性突变有关^[7]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 属于前蛋白转化酶家族,是一种主要由肝脏合成的分泌性丝氨酸蛋白酶,可与肝细胞表面的 LDL 受体 (LDL receptor, LDLR) 结合并将其内化引导至溶酶体降解,抑制 LDLR 再循环到肝细胞表面,从而减弱肝脏代谢血浆 LDL-C 的能力。随后大量的研究提示,抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 可能起到降低 LDL-C 的作用,为治疗高脂血症提供了一个有效的靶点。2007 年,第一个前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂诞生,随后,多种不同

途径的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂应运而生,主要包括:反义寡核苷酸、小分子干扰 RNA、单克隆抗体及小分子多肽。目前,最具前景的药物为单克隆抗体阿利库单抗和 evolocumab (AMG145),目前大部分Ⅲ期临床试验已结束,阿利库单抗已于 2015 年 7 月获得美国食品药品监督管理局批准上市。

2 阿利库单抗的研究进展

阿利库单抗由法国赛诺菲和美国再生元联合研发,是目前最具前景的药物之一。是一种靶向作用于前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的人源性单克隆抗体,通过阻断前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 介导的 LDLR 降解,起到降低 LDL-C 的作用。一项纳入了 25 个临床研究 12 200 例患者的 meta 分析^[8]表明:阿利库单抗降低 LDL-C 可达 50%,升高高密度脂蛋白胆固醇 8%,同时还降低了三酰甘油、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、脂蛋白(a)。目前,I、II期临床试验结果均显示了其良好的耐受性和安全性,Ⅲ期 ODYSSEY 系列临床试验正在进行中,包括 14 个项目,入选了北美洲、南美洲、欧洲、澳大利亚、亚洲等地 2 000 个中心超过 23 500 例患者,涵盖了他汀类药物不耐受者、家族性高胆固醇血症者(familial hypercholesterolemia, FH)、中-高危及极高危心血管风险者、急性冠状动脉综合征等人群,评估阿利库单抗的长期安全性和有效性。

2.1 I 期临床试验

三个主要的 I 期临床试验^[9-11]在健康人群、FH 患者、服用他汀类药物人群中开展,结果显示阿利库单抗降低 LDL-C 达 65%,150 mg、每 2 周 1 次皮下注射降低 LDL-C 效果最佳。试验及随访过程中并未发现严重的治疗相关不良反应,最常见的不良反应为注射部位反应,一般均较轻,所有接受治疗的受试者未出现因不良反应而终止试验的情况。

2.2 II 期临床试验

II 期临床试验有 3 个,主要评估了阿利库单抗短期安全性与有效性。McKenney 等^[12]入选了 183 例高胆固醇血症患者,经阿利库单抗皮下给药治疗 12 周后血脂的变化情况。结果显示 150 mg、2 周 1 次皮下注射被认为是最有效的;100 mg、150 mg、2 周 1 次比 200 mg、300 mg、4 周 1 次 LDL-C 的降幅更大,且 LDL-C 的降幅不受阿托伐他汀剂量的影响。治疗组与安慰剂组不良事件发生率相似,与药物剂量无明显关系。最常见的不良反应为注射部位反应,包括红斑、瘙痒、肿胀、变色、血肿、皮疹,这仅在接受阿利库单抗治疗组出现。1 例男性患者首次注射阿利库单抗 300 mg 后出现手臂、腿部皮疹、腹痛,随后出现腹泻,通过组织活检诊断为白细胞破碎性血管炎,研究者认为这与

药物治疗相关,随访至 20 周时发现少量抗药性抗体。

Stein 等^[13]入选 77 例杂合子型 FH 患者,经阿利库单抗皮下注射给药治疗 12 周后血脂的变化情况。结果显示高剂量、长间歇给药(200 mg 或 300 mg、每 4 周 1 次)与 150 mg、每 2 周 1 次相比并没有使 LDL-C 下降更低。长间歇给药(每 4 周 1 次)与 150 mg、每 2 周 1 次给药相比,在第 2~4 周,阿利库单抗的有效性下降。结果显示阿利库单抗耐受性较好,无明显不良反应发生。

Roth 等^[14]入选 92 例非 FH 患者,经阿利库单抗皮下给药治疗 8 周后血脂的变化情况。结果显示阿利库单抗无论是联合 80 mg 还是 10 mg 阿托伐他汀,LDL-C 降幅并无显著差异,阿利库单抗还可以降低非高密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)及载脂蛋白 B。治疗组与安慰剂组不良事件发生率相似,其中接受阿利库单抗联合阿托伐他汀 80 mg 治疗的 1 例受试者,注射阿利库单抗后出现了变态反应和皮疹,给予抗组胺药物后缓解。1 例受试者接受阿利库单抗联合阿托伐他汀 80 mg 治疗时出现严重不良反应(脱水),研究者认为这与治疗药物无关。

2.3 III 期临床试验

14 项Ⅲ期临床试验 ODYSSEY 系列研究,正在评估阿利库单抗的长期安全性与有效性。其中除 ODYSSEY OUTCOMES 试验^[15]外的其他 13 项试验,主要终点均为 24 周时 LDL-C 较用药前的变化情况,结果表明,与安慰剂组或依折麦布组比较,阿利库单抗可使 LDL-C 显著降低,无论是单药治疗,还是与其他调脂药物联合,无论是在他汀类药物不耐受人群、心血管高风险人群,还是在 FH 人群中。主要不良反应为注射部位瘙痒、皮疹、鼻咽炎、上呼吸道感染和轻度胃肠道并发症,如腹泻和恶心均可耐受,较少有患者因不良反应而终止试验。

ODYSSEY FH 系列研究^[16]和 ODYSSEY OLE 主要观察在杂合子型 FH 患者中,阿利库单抗的安全性及有效性。FH 系列研究结果显示经过 24 周的治疗后,LDL-C 较基线降低可达 48%,且阿利库单抗组与对照组间治疗相关不良反应无明显差异,最常见不良反应为注射部位反应、鼻咽炎、流行性感及头痛。OLE 试验目前仍在进行中。

ODYSSEY OPTIONS 系列研究^[17]、ODYSSEY COMBO 系列研究^[18-20]、ODYSSEY LONG TERM^[21]和 ODYSSEY OUTCOMES^[15]主要观察在心血管高风险人群中,阿利库单抗的安全性及有效性。其中研究者对 ODYSSEY LONG TERM 研究^[21]进行了 post-hoc 分析,探讨了阿利库单抗对于主要心血管事件的影响,结果

发现,治疗 65 周后,阿利库单抗组主要心血管病不良事件发生率为 1.7%,安慰剂组为 3.3%,相对风险下降了 52%,这无疑增加了研究者对阿利库单抗的信心。ODYSSEY OUTCOMES^[15]是迄今为止纳入人数最多的研究,共纳入 18 万例 1~2 个月前医院诊断的急性冠状动脉综合征患者,给药 64 个月评估阿利库单抗是否能够改善急性冠状动脉综合征的心血管终点事件,这是第一个以心血管终点事件作为主要结局指标的一项大型临床试验,预计到 2018 年试验数据将公布。

ODYSSEY MONO 研究^[22]主要观察在心血管中等风险人群中,阿利库单抗单独给药的有效性与安全性。治疗期间阿利库单抗组 6 人检测出抗药性抗体(12%),虽然浓度较低,但这仍产生了一个疑问,抗药性抗体的出现是否影响了药物的疗效。ODYSSEY ALTERNATIVE 研究^[23]主要观察在他汀类药物不耐受人群中阿利库单抗的安全性及有效性。治疗相关不良反应试验组与对照组间无明显差异,骨骼肌相关不良反应阿利库单抗组较阿托伐他汀组发生率较低,肌痛是最常见治疗的相关不良反应。ODYSSEY CHOICE 系列试验^[24]主要观察心血管中-高风险人群中,阿利库单抗长间歇给药 150 mg(每 4 周 1 次)或 300 mg(每 4 周 1 次),与安慰剂组对比降脂的安全性和有效性。

3 展望

阿利库单抗的问世可能改变 FH 患者的治疗策略,是最主要的适应证,有望将其血脂降至基础血脂水平 50% 以下并改善其心血管疾病预后。对于他汀类药物不耐受人群,其他调脂药物疗效有限,阿利库单抗可能为其提供了一种新的选择方案。对于目前调脂药物仍不能将血脂降至正常范围的中-高危和极高危心血管疾病患者,阿利库单抗有望将其血脂降至正常范围并改善其心血管疾病预后。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂是否能和他汀类药物一样,成为调脂治疗的一线药物甚至超越他汀类药物? 这个问题需要今后进一步大量的临床研究证实。

阿利库单抗虽然在目前的研究中可降低 LDL-C 达 70%,且显示了较好的耐受性和安全性,但此药物仍处于研究初期,13 项临床试验的主要结局指标均比较了 24 周 LDL-C 较基线水平的变化情况,其长期的安全性与有效性仍有待进一步评估。阿利库单抗降低 LDL-C 的效果不容置疑,但心血管疾病的危险因素众多,单降低 LDL-C 是否能够降低心血管疾病风险、改善心血管疾病预后目前仍不确切。没有试验涉及到合并高血压、代谢综合征、糖尿病、肾功能损害等疾病中阿利库单抗的疗效,因此仍需要涉及更多领域的

临床试验观察其长期安全性和有效性。LDL-C 的降幅过大是否会导致低胆固醇血症的另一潜在并发症,肾上腺皮质激素、性激素合成减少仍未可知。抗体类药物均可能诱发机体产生抗药性抗体而影响疗效,在 ODYSSEY MONO 研究^[22]中检测出了较低浓度的抗药性抗体,研究者分析并不影响疗效,但仍需更多的试验来验证。在 ODYSSEY LONG TERM 研究^[21]中,阿利库单抗组与安慰剂组相比,神经认知事件发生率较高,胆固醇是神经细胞的重要组成部分,强化降低血脂的同时是否增加神经认知事件,仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Bays HE, Jones PH, Brown WV, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6 Suppl):S1-S36.
- [2] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976):1397-1405.
- [3] Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, et al. An assessment by the statin intolerance panel; 2014 update[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl):S72-S81.
- [4] Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose: a pooled analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2):829-837.
- [5] Katsiki N, Rizzo M, Mikhailidis DP, et al. New-onset diabetes and statins: throw the bath water out, but, please, keep the baby! [J]. *Metabolism*, 2015, 64(4):471-475.
- [6] Ip CK, Jin DM, Gao JJ, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:138-148.
- [7] Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2):154-156.
- [8] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials[J]. *BMC Med*, 2015, 13:123.
- [9] Swergold G, Biedermann S, Renard R, et al. REGN727/SAR236553, a fully-human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9), decreases ApoB and Non-HDL-C when administered intravenously to healthy volunteers[J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(3):219.
- [10] Swergold G, Biedermann S, Renard R, et al. REGN727/SAR236553, a fully human proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) monoclonal antibody: effects on safety and lipid and lipoprotein profiles when administered subcutaneously[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(14):2023.
- [11] Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody[J]. *Future Cardiol*, 2014, 10(2):183-199.
- [12] McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(25):2344-2353.
- [13] Stein EA, 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 hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial[J].

- Lancet, 2012, 380(9836):29-36.
- [14] Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(20):1891-1900.
- [15] Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5):682-689.
- [16] Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(43):2996-3003.
- [17] Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, et al. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin(20 or 40 mg) or rosuvastatin(10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS studies[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(10):597-604.
- [18] Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(6):906-915, e913.
- [19] Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(19):1186-1194.
- [20] Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:121.
- [21] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1489-1499.
- [22] Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks[J]. *Future Cardiol*, 2015, 11(1):27-37.
- [23] Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6):554-561.
- [24] Stoes EG, Guyton J, Farnier M, et al. Efficacy and safety of different dosing regimens of alirocumab(starting doses of 75 mg every two weeks and 150 mg every four weeks) versus placebo in patients with hypercholesterolemia not treated using statins: the ODYSSEY CHOICE II study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10):A1370.

收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-10-27