

PCSK9 抑制剂在血脂代谢中的研究进展

李艳茹^{1,2} 白世茹¹ 李如意¹ 杜荣品¹

(1. 河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 心血管疾病是全世界范围内引起死亡的主要原因。高胆固醇血症被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素。目前他汀类药物是降脂的首选药,但在临床工作中常见患者对他汀类药物不耐受或应用大剂量他汀类药物仍难以将低密度脂蛋白降至达标水平。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂作为新型降脂药物受到广泛关注。现着重综述前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 及其抑制剂的最新研究进展、突出争议领域和未来的方向。

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

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.014

PCSK9 Inhibitors in Lipid Metabolism

LI Yanru^{1,2}, BAI Shiru¹, LI Ruyi¹, DU Rongpin¹

(1. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease remains a leading cause of death in the world. Hypercholesterolemia is considered to be an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. At present, statins are the preferred drug for lipid-lowering. However, there are many patients with intolerance to statins or the application of high-dose statins are still unable to reduce low-density lipoprotein cholesterol to the standard level. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors have attracted extensive attention as a new lipid-lowering drug. In this article, the latest research progress, controversial areas and future directions of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors are reviewed.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular disease; Low-density lipoprotein cholesterol; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors

心血管疾病是全世界范围内引起死亡的主要原因^[1]。长期以来,高胆固醇血症被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的独立危险因素,研究表明降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可降低心血管疾病风险^[2]。目前 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂他汀类药物是指南推荐的降低 LDL-C 和预防心血管事件的一线药物^[3-4]。然而,有一部分患者因肌肉症状、头痛、睡眠障碍、皮疹和关节炎等副作用不能耐受他汀类药物^[5],或即使应用最大耐受剂量的他汀类药物治疗仍不能达到理想的 LDL-C 水平^[6]而存在心血管残余风险。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,

PCSK9) 可导致细胞内低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体降解,降低在肝脏中循环的 LDL 受体数量,而 LDL 受体对清除 LDL 起重要作用^[7]。抑制 PCSK9 已成为一个重要的降低胆固醇的治疗靶点,PCSK9 抑制剂与他汀类药物联合使用可进一步降低 LDL-C。现主要讨论 PCSK9 的生物学作用,并对 PCSK9 抑制剂的最新研究进展、目前面临的挑战和未来方向进行综述。

1 PCSK9 的生物学作用

1.1 PCSK9 的生物表达与结构

PCSK9 基因是枯草素家族的第 9 个成员,由 Seidah 等^[8-9]在染色体 1p32 上发现,最初被称为“神经凋亡调节的转化酶 1”,PCSK9 基因主要在肝脏表达,但在除肝脏以外的肺、肠、肾和脑等组织中也能检

测到。PCSK9 启动子中含有甾醇调节元件,可促进 PCSK9 转录。甾醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2) 是一种膜结合转录因子,调节细胞脂质稳态相关基因的表达^[10]。在肝脏的三种 SREBP 亚型中,SREBP-1c 优先激活脂肪酸合成所需基因的转录,而 SREBP-2 则优先激活参与胆固醇合成和摄取的基因转录,如 LDL 受体、PCSK9 和 HMG-CoA^[11]。PCSK9 的转录由 SREBP-1c 和 SREBP-2 共同调控,但 PCSK9 的甾醇依赖性表达主要由 SREBP-2 调控,因此通过 SREBP2 调节转录的 PCSK9 的表达依赖于肝脏细胞胆固醇水平^[12]。HMG-CoA 还原酶是他汀类药物抑制胆固醇生物合成途径中的限速酶,可降低内源性胆固醇合成,增强 SREBP-2 活性,增加 LDL 受体表达,促进循环中 LDL 的清除。然而,SREBP-2 诱导的 PCSK9 可导致 LDL 受体降解从而减弱他汀类药物降低胆固醇的作用^[13],这一机制在一定程度上解释了他汀类药物剂量加倍却仅能使 LDL-C 水平下降 6% 的现象。

1.2 PCSK9 在炎症中的作用

最近的临床研究表明,血浆 PCSK9 水平升高与急性冠脉综合征和冠状动脉性心脏病患者的全身炎症标志物白细胞计数、纤维蛋白原和超敏 C 反应蛋白独立相关^[14]。实验室和临床证据也证实 PCSK9 与全身和血管炎症之间存在密切关系,PCSK9 基因的差异性表达可影响血浆炎症细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 和白介素-6)以及单核细胞趋化蛋白-1 的水平。外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)患者同样存在着炎症高负荷,PCSK9 抑制剂已被证明可减少 PAD 患者的主要心血管事件和主要肢体事件风险^[15],可进一步研究抑制 PCSK9 对 PAD 患者炎症指标的影响。

1.3 PCSK9 在甘油三酯代谢中的作用

甘油三酯水平升高,标志着富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein,TRL)及其代谢物(极低密度脂蛋白胆固醇、中等密度脂蛋白胆固醇和乳糜微粒)浓度的升高,是导致 ASCVD 的独立危险因素^[16]。关于 PCSK9 抑制剂对甘油三酯和 TRL 作用的研究显示,其降低甘油三酯的作用(约 15%)并不像降低 LDL-C 的作用(50%~60%)明显^[17],PCSK9 抑制剂降低甘油三酯的机制主要是促进其分解代谢。与他汀类药物作用相似,PCSK9 抑制剂降低甘油三酯的程度与治疗前的甘油三酯水平相关。目前关于 PCSK9 抑制剂降低甘油三酯的研究是在甘油三酯水平正常的患者中进行,因此 PCSK9 抑制剂降低甘油三酯的能

力可能还未被完全阐明^[17]。PCSK9 抑制剂在中重度高甘油三酯血症患者中的作用机制、降低甘油三酯的能力及应用是一个值得探索研究的领域。

1.4 PCSK9 与脂蛋白(a)的作用关系

脂蛋白(a) [Lp(a)] 已被证实有致动脉粥样硬化、血栓形成和促炎作用。然而,目前尚无美国食品药品监督管理局(FDA)批准的降低 Lp(a) 的药物^[18]。在 FOURIER 和 ODYSSEY 的前瞻性研究中证实了 PCSK9 抑制剂可降低 Lp(a) 水平并改善动脉粥样硬化^[18-19]。FOURIER 研究发现 Lp(a) 水平越高,冠状动脉事件(冠心病死亡、心肌梗死和紧急血运重建)的发生率越高^[18]。Lp(a) 水平位于最高四分位(>165 nmol/L)的受试者发生重大心血管事件的风险显著高于最低四分位数(≤ 13 nmol/L)的受试者(校正前风险比=1.33,95% CI 1.10~1.6, $P<0.001$;校正后风险比=1.22,95% CI 1.01~1.48, $P=0.004$)。应用 evolocumab 治疗 48 周后,Lp(a) 较基线水平下降 26.9%。Lp(a) 水平高于中位数的受试者主要冠状动脉事件的风险降低 23%,低于中位数的受试者降低 7%。Lp(a) 水平每降低 25 nmol/L,主要冠状动脉事件风险降低 15%。总的来说,evolocumab 将主要冠状动脉事件的风险降低了 16%,且 Lp(a) 水平较基线越高的患者疗效越好。以上研究证实 PCSK9 抑制剂具有显著的降低 Lp(a) 的能力,这促使人们进一步探索 PCSK9 抑制剂是否能成为降低 Lp(a) 的新型治疗药。

1.5 PCSK9 与高密度脂蛋白胆固醇的作用关系

高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)具有抗动脉粥样硬化作用,血清 HDL-C 浓度降低通常被认为是心血管危险因素。大多数临床试验表明,PCSK9 抑制剂可增加 HDL-C 和载脂蛋白 A1 水平(通常<10%)。例如在 ODYSSEY 研究中发现,alirocumab (150 mg/2 周)可使 HDL-C 和载脂蛋白 A1 浓度分别升高 4.6% 和 2.9%^[20]。FOURIER 研究中与安慰剂组相比,evolocumab 显著增加了 HDL-C 水平(8.4% vs 0.3%, $P<0.01$)^[21]。目前,关于 PCSK9 抑制剂对高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)影响的数据有限,作用机制尚不清楚,可能与他汀类药物治疗的患者 HDL-C 水平增加作用机制相似,由于 LDL 颗粒的显著减少,从而导致胆固醇从 HDL 向 LDL 颗粒的转移减少^[22]。

2 PCSK9 抑制剂的临床研究进展

2.1 单克隆抗体

PCSK9 通过与溶酶体降解受体结合,干扰 LDL 受体的自然循环回路,导致肝细胞表面 LDL 受体密度降低,使人体清除循环中 LDL 颗粒的能力降低,从而升

高了血浆胆固醇水平^[23]。根据这一作用机制, PCSK9 成为一种极具吸引力的治疗药物。在一些小分子制剂早期研发失败后, 人类 IgG 单克隆抗体被开发出来以中和血浆 PCSK9。研究表明 PCSK9 抑制剂可使 LDL-C 水平显著降低(50% ~ 60%), Lp(a)(10% ~ 20%)和甘油三酯(25% ~ 30%)也有明显降低^[24-25]。2015 年, PCSK9 抑制剂 alirocumab 和 evolocumab 获得 FDA 批准应用于 ASCVD 和家族性高胆固醇血症患者中。关于第三个 PCSK9 抑制剂 bococizumab, 随着时间的推移, 由于其中和抗体的发生率相对较高, 最终试验被停止。

2.1.1 Evolocumab

Evolocumab 是 Amgen 公司研制的首批上市并获得 FDA 批准的 PCSK9 单克隆抗体之一, 用于混合性血脂异常原发性高脂血症和纯合子家族性高胆固醇血症患者。Evolocumab 可在他汀类药物不耐受的情况下单用或与他汀类药物联合使用。临床试验显示, evolocumab 可使 LDL-C 水平降低 60%, 尽管有一些副作用如腹泻和注射部位刺激等^[21, 26]。FOURIER 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照和多国家临床试验, 目的是研究 evolocumab 的疗效和安全性。该研究随机选取了 27 564 例患有稳定但高危的血管性疾病(冠心病、卒中和 PAD)患者, 给予最大耐受剂量的他汀类药物联合安慰剂或 evolocumab 治疗。纳入 FOURIER 研究的高危人群是指, 既往 ASCVD 病史, 合并一个主要危险因素(糖尿病、新发 ASCVD、复发性 ASCVD 和目前每日吸烟)或两个次要危险因素(非梗死相关性血运重建、冠状动脉疾病、低水平 HDL-C、高水平超敏 C 反应蛋白、LDL-C ≥ 3.4 mmol/L 或非 HDL-C ≥ 4.1 mmol/L 和代谢综合征)。研究显示应用 evolocumab 治疗可使 LDL-C 从基线水平 2.4 mmol/L 降低至中位水平 0.8 mmol/L(降低 60%)。在中位随访时间(2.2 年), 主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)(心血管疾病死亡、心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛住院或冠状动脉血运重建)相对风险降低 15%。Evolocumab 耐受性良好, 注射部位反应是唯一比安慰剂更常见的不良事件(2.1% vs 1.6%, $P < 0.001$)。EBBINGHAUS 研究(评估 PCSK9 结合抗体对高危心血管疾病受试者认知健康的影响)是一项前瞻性的 FOURIER 研究亚组分析。该研究使用剑桥大学成套自动化神经心理学测试评估了 1 204 例患者的执行功能、记忆力和精神运动速度。19 个月后, evolocumab 和安慰剂在任何认知测量上都无显著差异^[27]。

FOURIER 研究这一具有里程碑意义的试验表明,

PCSK9 抑制剂与他汀类药物联合使用时, 不仅可显著降低 LDL-C 水平, 还可应用于二级预防人群中以减少 ASCVD 事件。

2.1.2 Alirocumab

赛诺菲和 Regeneron 公司合作研发的 alirocumab 是第一个获得 FDA 批准的新型 PCSK9 抑制剂。ODYSSEY 系列研究是针对应用 alirocumab 治疗急性冠脉综合征后心血管终点事件的评估, 研究纳入近期(纳入试验前 1 ~ 12 个月)患有急性冠脉综合征, 目前接受高强度他汀类药物治疗的患者 18 924 例, 受试者被随机分配到试验组或安慰剂组^[19]。与安慰剂相比, 应用 alirocumab 治疗的患者 LDL-C 的下降幅度为 54.7%, 平均治疗值为 1.4 mmol/L。与未按规定治疗中 LDL-C 目标水平的 FOURIER 研究不同的是, 该研究将治疗中 LDL-C 绝对目标水平控制在 0.7 ~ 1.3 mmol/L, 并以此调整 alirocumab 剂量甚至停药并转至安慰剂组。结果显示, ODYSSEY 研究中 LDL-C 的下降幅度略低于 FOURIER 研究。Alirocumab 耐受性良好, 两组总的药物不良事件相似, alirocumab 组注射部位反应发生率较高(3.8% vs 2.1%, $P < 0.001$), 但较轻且短暂。ODYSSEY 的亚组分析表明, 对于基线 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L 的患者, alirocumab 相对于 evolocumab 在主要终点事件的绝对益处更大, 这与 bococizumab 的 Spir-2 试验中观察到的情况相似^[28]。

2.2 小分子干扰 RNA

小分子干扰 RNA (siRNA) 作用机制不是在蛋白水平上阻断 PCSK9, 而是抑制 PCSK9 mRNA 转录水平。siRNA 可“沉默”特定蛋白质的 mRNA, 阻止翻译。Inclisiran 是由 Alnylam 制药公司在 2016 年研制的皮下注射的 PCSK9 siRNA, 与 N-乙酰半乳糖胺配体结合, 对内源性 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)发挥沉默作用^[29]。RISC 可特异地裂解 PCSK9 mRNA, 抑制细胞内 PCSK9 的产生, 从而导致血浆 PCSK9 降低, 而不像单克隆抗体干预那样代偿性地增加血浆中 PCSK9 水平^[30]。与单克隆抗体相比, 该产品的优势在于 siRNA 可阻断 PCSK9 在细胞内和细胞外的分泌。此外, inclisiran 的优势在于其药效可持续数月, 每半年注射一次, 而单克隆抗体两周或每月注射一次。根据 ORION-I 试验 II 期数据^[29], 每 6 个月注射 inclisiran 300 mg 可使血浆 LDL-C 水平降低约 50%^[29-31]。在经过 300 mg 治疗 210 d 的患者中, 只有 7% 发生注射部位反应, inclisiran 并未增加严重不良事件的发生率。一项研究 inclisiran 治疗后心血管终点事件的 III 期试验正在进行(HPS-4/TIMI 65-ORION-4 试验), 该研究纳入了 15 000 例患者, 计划持续 5 年。

2.3 免疫接种

疫苗是抑制 PCSK9 的一种新方法。最近在奥地利进行的一期临床研究测试了抗 PCSK9 的 AT04A 型和 AT06A 型疫苗(2017 年生产)。注射这种疫苗可减少一种对中性粒细胞引起的炎症反应和其他促炎介质至关重要的细胞间黏附分子的表达,从而减轻动脉粥样硬化导致的炎症。此外,与未接种组相比,接种组动脉粥样硬化病变程度明显减轻^[32]。

2.4 小分子抑制剂

最近研究人员在 PCSK9 催化亚基中发现了一种新的靶向口袋结构,即 PCSK9 中与 EGF(A) 结合位点相邻的 N 端凹槽。研究人员根据 N 端凹槽结构信息设计出拮抗肽,从而侵占 EGF(A) 结合位点并抑制 PCSK9 与 LDL 受体结合^[33]。这一发现为今后口服活性小分子降胆固醇药物的开发奠定了基础。

2.5 其他方法

CRISPR/Cas9 来源于细菌适应免疫系统,是由 RNA 引导的核酸内切酶,目前已被用于基因组编辑,并在生物医学研究中具有巨大的潜力。研究表明在体内使用 CRISPR/Cas9 来干扰人肝细胞中的 PCSK9 同源序列,可使血浆 PCSK9 蛋白和胆固醇水平显著降低^[34]。关于 CRISPR/Cas9 基因组编辑,争议最大的是安全问题,基因组编辑可能在与期望目标位点相似的脱靶位点发生突变。宾夕法尼亚大学医学院的研究人员将碱基编辑器放入成年小鼠的肝脏,将特定的无义突变引入 PCSK9 基因,结果导致小鼠血浆 PCSK9 蛋白水平显著降低(>50%)以及血浆胆固醇水平降低(约 30%),同时各种预测的脱靶位点上未发生基因突变。PCSK9 的体内碱基编辑可能是一种比基因组编辑更安全的治疗方法^[35]。除上述干预 PCSK9 的方法,其他的新方法也在研究中,如在动物实验中取得显著成效的反义寡核苷酸 PCSK9 抑制剂,正处于临床研究阶段。

2.6 PCSK9 单克隆抗体抵抗问题

虽然 PCSK9 单克隆抗体已被指南推荐可用于降脂治疗,但人们对单克隆抗体应用过程中产生抗药物抗体和中和抗体十分关注,因为这种免疫反应会影响药物的安全性和临床疗效。Bococizumab 由于药物抗体的产生导致其降低胆固醇的作用明显减弱,从而导致试验中止。而两种已被批准的 PCSK9 单克隆抗体具有极低的免疫原性^[36]。这是由于 bococizumab 是鼠源的,人源化率为 7%,而 alirocumab 和 evolocumab 都是完全人源的单克隆抗体。Roth 等^[37]发现在接受 alirocumab 治疗的患者中,有 5.1% 的患者存在短暂或持续的抗药物抗体,而接受安慰剂治疗的患者为

1.0%。然而结果显示,对于那些持续存在抗药物抗体的患者,alirocumab 仍可有效且持久地降低 LDL-C。

3 未来展望

PCSK9 及其抑制剂的发现改变了大家对高胆固醇血症和 ASCVD 患者胆固醇治疗方法的认知。系统回顾和荟萃分析表明,PCSK9 抑制剂可降低高危 ASCVD 患者 MACE、非致死性心肌梗死和卒中的风险^[38]。目前引起广泛关注但尚有争议的研究领域包括 PCSK9 抑制剂对 Lp(a)、甘油三酯和 TRL 的调节,药物低反应性的生物学原因以及用于治疗 PAD 患者的临床疗效等方面。已有研究证明 PCSK9 可增加动脉粥样硬化的炎症反应,但对其在动脉粥样硬化过程中的作用机制尚不十分清楚,值得进一步研究,从而使 PCSK9 抑制剂成为抗动脉粥样硬化的有效药物^[39]。目前单克隆抗体已被指南推荐应用,但仍存在价格较贵和患者依从性较差等问题。人们致力于发现作用于 PCSK9 的新靶点和作用时间更长的制剂。最近已发现 PCSK9 降解的新靶点 CD36 受体。目前 PCSK9 是血脂异常中讨论的关键蛋白,PCSK9 抑制剂为降脂治疗提供了新选择,但其临床疗效和安全性需更多的临床试验验证^[40]。

参考文献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1151-1210.
- [2] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions [J]. *JAMA*, 2016, 316 (12): 1289-1297.
- [3] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70 (2): 115.
- [4] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: 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.
- [5] Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (7): 664-669.
- [6] Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year safeheart registry follow-up [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (11): 1278-1285.
- [7] Dixon DL, Trankle C, Buckley L, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10 (5): 1073-1080.
- [8] 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 U S A*, 2003, 100 (3): 928-933.
- [9] Arstenstein AW, Opal SM. Proprotein convertases in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (26): 2507-2518.

- [10] Burke AC, Dron JS, Hegele RA, et al. PCSK9: regulation and target for drug development for dyslipidemia [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 223-244.
- [11] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-1131.
- [12] Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, et al. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(2): 399-409.
- [13] Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(2): 71-77.
- [14] Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(4): 237-245.
- [15] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [J]. *Circulation*, 2017, 137(4): 338-350.
- [16] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies[J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 450-458.
- [17] Baragetti A, Grejtakova D, Casula M, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type-9 (PCSK9) and triglyceride-rich lipoprotein metabolism: facts and gaps[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 1-11.
- [18] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [19] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [20] 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.
- [21] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [22] Ferri N, Corsini A, Macchi C, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: experimental animal models and clinical evidence[J]. *Transl Res*, 2016, 173: 19-29.
- [23] Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1420-1438.
- [24] Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(5): 477-488.
- [25] Farnier M. An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(12): 1307-1323.
- [26] Gibbs JP, Slatter JG, Egbuna O, et al. Evaluation of evolocumab (AMG 145), a fully human anti-PCSK9 IgG2 monoclonal antibody, in subjects with hepatic impairment[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(4): 513-523.
- [27] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 633-643.
- [28] Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1527-1539.
- [29] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 41-51.
- [30] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3): 314-329.
- [31] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [32] 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*3/Leiden. CETP mice [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2499-2507.
- [33] Zhang Y, Ultsch M, Skelton NJ, et al. Discovery of a cryptic peptide-binding site on PCSK9 and design of antagonists [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(10): 848-856.
- [34] Wang X, Raghavan A, Chen T, et al. CRISPR-Cas9 targeting of PCSK9 in human hepatocytes in vivo—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 783-786.
- [35] Chadwick AC, Wang X, Musunuru K. In vivo base editing of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) as a therapeutic alternative to genome editing[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): 1741-1747.
- [36] Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: an open-label extension of the ODYSSEY program [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 307-314.
- [37] Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, et al. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1589-1590.
- [38] 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.
- [39] 乐健, 何胜虎. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 致动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7): 1000-1003.
- [40] Brown M, Ahmed S. Emerging role of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK-9) in inflammation and diseases[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 170-177.

收稿日期: 2020-01-13