

PCSK9 抑制剂 Evolocumab 与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展

姚雅洁¹ 蔡恒²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院老年心内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病是威胁人类健康最常见的疾病之一, 脂质代谢异常是其发生的主要危险因素。在他汀时代, 仍有部分患者无法实现低密度脂蛋白胆固醇达标, 甚至对他汀类降脂药产生耐药和/或不耐受。大量研究证实前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂 Evolocumab (依洛尤单抗) 能有效降低低密度脂蛋白胆固醇及动脉粥样硬化性心血管疾病事件发生率。现综述 Evolocumab 的药理机制及其对动脉粥样硬化性心血管疾病危险标志物的影响, 并介绍了其对心血管疾病结局的影响和相关指南推荐, 为临床治疗提供参考。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 依洛尤单抗; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 脂质代谢

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.015

PCSK9 Inhibitor Evolocumab and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

YAO Yajie¹, CAI Heng²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Geriatric Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is one of the most common disease that threatens human health. Abnormal lipid metabolism is the main risk factor for its occurrence. In the era of statins, there are still some patients who cannot achieve the standard of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and even have drug resistance and/or intolerance to statins. A large number of studies have confirmed that Evolocumab, an inhibitor of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9 inhibitor), can effectively reduce LDL-C and the incidence of ASCVD events. This article reviews the pharmaceutical mechanism of Evolocumab and its effect on risk markers of ASCVD, and introduces its effect on the outcome of cardiovascular disease and the recommendations of relevant guidelines, so as to provide reference for clinical treatment.

【Key words】 Proprotein convertase subtilisin 9 inhibitor; Evolocumab; Atherosclerotic cardiovascular disease; Lipid metabolism

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 由多种危险因素引起, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是公认的引起其发生发展的主要因素。2019 年 ESC/EAS 血脂管理指南对各风险分层患者都推荐了更为强化的 LDL-C 降低目标, 并引入新观点: 越低越好。对于血脂指标无法达标或他汀类药物不耐受的人群, 推荐前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂作为联合降脂的药物之一^[1]。PCSK9 是一种含有 692 个氨基酸, 主要表达于肝脏、肠道、肾脏和中枢神经系统的分泌蛋白, 其影响血脂的机制是与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 结合促进 LDLR 降解, 下调细胞表面 LDLR 的表达, 从

而使 LDL-C 水平升高^[2]。Evolocumab (依洛尤单抗) 是一种新型的 PCSK9 抑制剂, 与人 PCSK9 特异性结合减少 LDLR 的降解, 进而降低血清 LDL-C 的浓度^[3]。2018 年 Evolocumab 获得中国药品监督管理局批准上市, 现就其药理学机制及其对 ASCVD 事件发生的影响综述如下。

1 药理学机制

1.1 Evolocumab 降低 LDL-C 的主要作用机制

LDL-C 水平升高易引发心血管疾病及卒中, 目前, 接受他汀类药物治疗的部分个体中出现 LDL-C 水平不达标、他汀类药物不耐受及心血管事件等残留风险^[4], LDL-C 降低与心血管风险降低存在一致关系, 尤其是对于通过 LDLR 发挥治疗作用^[3]。PCSK9 主要在肝脏中表达, 其血浆浓度变化与胆固醇合成的节

律相似,即清晨血浆浓度增高(凌晨 4 点左右达高峰),下午浓度降低(下午 3 点~晚上 9 点),此外还与生活方式(清淡低脂饮食、有氧运动使 PCSK9 浓度减少)、禁食状态(长期禁食使 PCSK9 浓度下降)、性别(女性>男性:男性的 PCSK9 浓度会随着年龄的增长而降低,而女性的 PCSK9 浓度升高,可能因为雌激素水平升高而降低 PCSK9 的表达)、青春期(PCSK9 浓度下降)、孕期(生长激素和雌激素可增加 PCSK9 浓度)以及绝经后妇女(雌激素下降使 PCSK9 浓度升高)等因素相关,它在体内与 LDLR 不可逆地结合,进而将 LDLR 趋向溶酶体降解,使其不能实现再循环,最终使血浆 LDL-C 清除减少^[2,5]。Evolocumab 作为一种新型的 PCSK9 抑制剂,是针对 PCSK9 的人类单克隆免疫球蛋白 G2 抗体,靶向与循环的 PCSK9 蛋白结合,抑制其与 LDLR 结合,进而阻止 PCSK9 介导的血浆 LDL-C 清除减少,从而降低 LDL-C 水平^[6]。

1.2 药代动力学

目前临床上针对 PCSK9 靶点治疗的抑制剂有 Alirocumab 和 Evolocumab 等,与 Alirocumab 的药代动力学相比(表 1),Evolocumab 与 PCSK9 结合呈非线性动力学,其给药方式为皮下注射,进而通过淋巴循环以

及抗体在注射部位附近扩散到血管进行全身吸收,中位数血清浓度在 3~4 d 达到峰值,大约 12 周达到稳定状态。在国外健康志愿者中单次注射 Evolocumab 420 mg,全身清除率为 (12 ± 2) mL/h,稳态分布体积估计为 (3.3 ± 0.5) L,表明 Evolocumab 主要浓集于血液中,组织分布有限,其消除主要通过较低浓度下与 PCSK9 的饱和结合以及在较高浓度下的非饱和蛋白水解两种途径,绝对生物利用度为 72%,有效半衰期为 11~17 d^[3,7]。在中国健康受试者中,单次皮下注射 Evolocumab 420 mg 的剂量,其药代动力学的结果与大多数白人受试者中报道的结果相似,这表明在白人和华裔人群中具有一致的敏感性^[8]。在全球 26 项临床对照试验中,接受 Evolocumab 治疗的患者中有 0.1% 的抗药物结合抗体呈阳性,且无证据表明抗药物结合抗体会影响 Evolocumab 的药代动力学、临床反应或安全性,因此基于免疫原性不必调整剂量^[3]。研究证实对于严重肾功能不全、尿毒症需血液透析的人群,无需调整剂量^[9];对于轻中度肝功能不全或活动性肝炎患者,无需调整剂量;而重度肝病患者目前无证据表明其使用 Evolocumab 的安全性,其药代动力学仍待进一步研究^[10]。

表 1 Alirocumab 和 Evolocumab 的药代动力学对比

项目	药代动力学特点	绝对生物利用度	达到最大血药浓度的时间(d)	分布情况	有效半衰期(d)	消除途径
Alirocumab	线性	85%	3~7	血液中,组织分布有限。	17~20	在低浓度时主要通过 PCSK9 的饱和结合消除;高浓度时主要通过非饱和蛋白水解途径消除。
Evolocumab	非线性	72%	3~4	血液中,组织分布有限。	11~17	在较低浓度下通过与 PCSK9 的饱和结合消除;较高浓度下通过非饱和蛋白水解途径消除。

1.3 药效动力学

与 Alirocumab 相比(表 2),Evolocumab 显著影响 PCSK9 浓度且持续降低 LDL-C 水平。在 4 h 内 PCSK9 实现最大抑制,给药 1 周内抑制循环中 90%~100% 的 PCSK9。在健康受试者中,皮下注射 Evolocumab (140 mg 1 次/2 周或 420 mg 1 次/月),大约在 1 周后(140 mg 1 次/2 周)和 2 周后(420 mg 1 次/月) LDL-C 出现最低点,与安慰剂相比,这些剂量的 Evolocumab 降低 LDL-C 55%~75%,同时无论基线 PCSK9 水平多少,Evolocumab 在 140 mg 1 次/2 周和 420 mg 1 次/月表现出显著且一致的降低 LDL-C 作用。在轻中度肝功能损害、肾功能不全或终末期肾功能衰竭、体重、种族、性别及年龄等方面,Evolocumab 对 LDL-C 的药效作用未观察到有意义的差异^[3]。

2 Evolocumab 对 ASCVD 危险标志物的影响和相关机制

2.1 脂蛋白(a)和载脂蛋白 B

脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 和载脂蛋白

(apolipoprotein, Apo)B 是 ASCVD 的独立危险因素,极大增加心血管疾病事件发生率。Lp(a) 是一种含有 LDL 样颗粒的 ApoB-脂蛋白^[11-12],其清除率随肝脏中 LDLR、极低密度脂蛋白受体、清道夫受体 B1 和 LDLR 相关蛋白 1 等水平升高而增加,而 PCSK9 不仅可与 LDLR 结合,导致循环中 LDL-C 水平增加,还可与 LDLR 相关蛋白 1 或 ApoE 受体结合,从而增加循环中 ApoA 和 ApoB 的水平,进而增加 Lp(a) 水平^[13]。因此,PCSK9 抑制剂可通过增加 Lp(a) 清除率和减少其合成而降低 Lp(a) 水平。近年来,越来越多的研究者开始关注 PCSK9 能否影响 ApoB 的调节,ApoB 是极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、LDL 和 Lp(a) 中的主要结构蛋白,肝脏 ApoB 的产生受到 PCSK9 的调节,PCSK9 与 ApoB 的 N-末端区域内的氨基酸序列结合以阻止 ApoB 向自噬小体迁移,从而使自噬小体/溶酶体途径减少对 ApoB 的降解。反过来,这导致 ApoB 和含 ApoB 的脂蛋白产生和分泌增加^[4,14]。因此 Lp(a) 和

ApoB 可作为血脂治疗的潜在靶点,进一步减少心血管不良事件的发生。

表 2 Alirocumab 和 Evolocumab 的药效学对比

项目	抗体类型	给药方式	最大抑制 PCSK9 的时间(h)	抑制程度	LDL-C 出现最低点的时间	LDL-C 降幅范围
Alirocumab	IgG1 全人类单克隆抗体	皮下注射(75 mg 或 150 mg 1 次/2 周或 300 mg 1 次/月)	4 ~ 8	给药第 3 ~ 4 天循环中 PCSK9 接近零或为零点	第 15 天 (75 mg 1 次/2 周)	55.3% ~ 73.7%
Evolocumab	IgG2 同型的全人单克隆抗体	皮下注射(140 mg 1 次/2 周或 420 mg 1 次/月)	<4	给药 1 周内抑制循环中 90% ~ 100% 的 PCSK9	大约在 1 周后(140 mg 1 次/2 周)和 2 周后(420 mg 1 次/月)	55% ~ 75%

Toth 等^[15]研究将 7 690 例患者在接受他汀类药物治疗基础上分为 3 组,分别给予 Evolocumab(140 mg 1 次/2 周或 420 mg 1 次/月)、依折麦布和安慰剂辅助治疗,在第 12 周时,结果显示 Evolocumab 组 ApoB 和 Lp(a) 值较依折麦布组分别下降 32% ~ 35% 和 21.2% ~ 33.3%,较安慰剂组分别下降 48% ~ 52% 和 21.2% ~ 33.3%,表明 Evolocumab 显著降低 Lp(a) 和 ApoB 水平。此外 Evolocumab、依折麦布和安慰剂 3 组达到 ApoB < 0.8 g/L 的比例分别为 94%、45.4% 和 24.4%,ApoB 作为 ASCVD 事件发生的独立危险因素,降低其值可减少 ASCVD 事件的发生^[12]。综上,Evolocumab 不仅同时降低 Lp(a) 和 ApoB 水平,还降低 ASCVD 事件发生的风险。

2.2 对 C 反应蛋白的影响

炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中的作用已得到充分证实,其中炎症标志物[如 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)]参与血管重塑和斑块沉积的免疫过程,并增加 ASCVD 事件发生的风险^[16]。PCSK9 通过调节斑块内 PCSK9-LDLR 的相互作用,使单核细胞进入血管平滑肌细胞,从而直接促进动脉粥样硬化^[17]。在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)早期(24 ~ 72 h),氧化型 LDL 不仅通过刺激炎症细胞因子(白介素-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α)的 mRNA 表达和分泌,还可通过刺激来源于单核细胞的巨噬细胞而上调 PCSK9 的表达^[18],导致促炎反应扩增。换句话说,人体血浆中 PCSK9 水平与 CRP 水平呈正相关,即 PCSK9 增加会增强巨噬细胞中促炎基因的表达^[19],从而使 CRP 水平升高。Evolocumab 药理学特性与 ACS 早期的 PCSK9 上调事件相似,在 ACS 早期应用 PCSK9 抑制剂可能更有利于减轻患者急性炎症反应,降低心血管事件的残余风险^[20],但 Evolocumab 对炎症标志物的影响仍存在争议,在 FOURIER 研究中,即使在 LDL-C 水平极低的患者中,超敏 CRP 也存在逐步增加的风险:+9% (<1 mg/L)、+10.8% (1 ~ 3 mg/L) 和 +13.1% (>3 mg/L)^[21]。另一项关于 16 种试验的荟萃分析显示,包括 Evolocumab

在内的 PCSK9 抑制剂对超敏 CRP 的变化无影响^[22]。因此,临床上 Evolocumab 减轻 ASCVD 患者的炎症反应及其应用的最佳时期仍待证实。

2.3 对血小板反应性的影响

尽管经过有效的抗血小板治疗,但一定比例的 ASCVD 患者仍会出现残余血小板反应,从而增加再发缺血性事件的风险。研究表明,氧化型 LDL 是氧化胆碱甘油磷脂的载体,在高脂血症时氧化胆碱甘油磷脂在血浆中蓄积,载有氧化胆碱甘油磷脂的氧化型 LDL 共同与血小板 CD36 结合,进而诱导纤维蛋白原活化以提高血小板反应性^[23],所以 PCSK9 抑制剂通过减弱氧化 LDL-C,使氧化胆碱甘油磷脂无法参与循环而降低血小板反应性。此外,PCSK9 直接与 CD36 结合来激活血小板聚集,并激活活性氧来源的 NADPH 氧化酶的下游途径,进而激活非吞噬细胞氧化酶 2 而损伤血管内皮细胞及平滑肌细胞,进一步增加血小板聚集,这样的互动在 LDL 存在下被扩增^[24],提示 PCSK9 可增加血小板活性。因此,认为 PCSK9 抑制剂对血小板活化的抑制作用不仅取决于 LDL 的降低,而且取决于血小板功能的抑制。

最近另一项研究显示,血浆中高浓度的 PCSK9 与血小板活化标志物 11-脱氢-血栓素 B2 显著相关,后者是全身性环氧化酶 1 激活的标志物,刺激血栓素 A₂ 形成,促进血小板聚集^[25]。虽然相关研究已证实上述机制,但目前对 Evolocumab 在降低血小板反应性方面的作用机制尚知之甚少,仍需大量样本进一步证实其有效性。

3 Evolocumab 对 ASCVD 结局的影响和药物安全性

PCSK9 通过介导 LDLR 降解来影响脂质代谢,还可促进炎症反应,增加血小板调节性等非脂质途径,影响 ASCVD 的发生及发展。因此,抑制 PCSK9 对 ASCVD 事件的发展及预后有很大改善。Sabatine 等^[26]的 FOURIER 研究纳入 27 564 例 LDL-C \geq 1.8 mmol/L 并接受他汀类药物治疗的 ASCVD 患者,随机给予 Evolocumab(140 mg 皮下注射 1 次/2 周或 420 mg 皮下注射 1 次/月, $n = 13\ 784$) 或安慰剂($n =$

13 780) 治疗,主要终点包含心血管死亡、心肌梗死、脑卒中、不稳定型心绞痛的住院治疗或冠状动脉血运重建,关键次要终点包含心血管死亡、心肌梗死或脑卒中,在 48 周时结果显示:与安慰剂相比,Evolocumab 治疗显著降低了主要终点风险(HR 0.85,95% CI 0.79 ~ 0.92, $P < 0.001$)及关键次要终点风险(HR 0.80,95% CI 0.73 ~ 0.88, $P < 0.001$);结果表明在他汀类药物治疗基础上,Evolocumab 可显著降低主要复合终点和次要终点风险。此外,PCSK9 抑制剂在 ASCVD 事件上的获益也不能忽视其带来的不良事件:此研究中,Evolocumab 组比安慰剂组发生注射部位反应的比率高(2.1% vs 1.6%);两组之间的过敏反应、新发糖尿病和神经认知等事件无显著差异,分别为 3.1% vs 2.9%、8.1% vs 7.7% 和 1.6% vs 1.5%;在 Evolocumab 组中,有 43 例患者(0.3%)出现了新的结合抗体,而所有患者均未出现中和抗体。最近 Zafar 等^[27]的研究发现 PCSK9 抑制剂可引起肝功能异常,回顾性分析 202 例血脂异常、有或未使用 PCSK9 抑制剂、肝功能正常的患者临床资料,6 个月随访结果显示,与基线相比,丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶平均升高分别为 5.8 mg/dL($P = 0.037$)和 6.2 mg/dL($P = 0.008$),发现 Evolocumab 抑制剂对肝脏有负面影响,可引起肝功能异常,建议服用 PCSK9 抑制剂的患者应进行肝功能检查,但该研究的局限性是随访时间过短。当然 Evolocumab 作为一种新型降脂药物,目前其不良反应与安慰剂相比无明显差异,但其长期安全性和耐受性仍需大量临床证据证实。

4 极低的 LDL-C 的安全性及指南推荐

近年来,研究者提出 LDL-C“越低越好”,极低的 LDL-C 是否对人类带来不良后果仍存在争议。在 Evolocumab 2 976 例临床试验中发现,26% 的患者 LDL-C 水平可降低至 < 0.65 mmol/L,并且进一步发现 26% 的患者出现神经认知不良事件发生率(1.6%)与安慰剂(1.5%)无明显差异。FOURIER 试验进一步随访发现,在 LDL-C 水平 < 0.39 mmol/L 这个亚组中,LDL-C 浓度与预先确定的安全事件之间无关联。同样临床试验观察到,低水平的 LDL-C(< 0.65 mmol/L)伴随着更低的 ASCVD 事件发生率,并且不会显著增加不良反应、新发糖尿病和神经认知功能障碍,因此支持 LDL-C 可能无下限的概念^[28-29]。随着血脂指南变迁,对 ASCVD 患者 LDL-C 目标值要求越来越严格,2019 年 ESC/EAS 新指南重新调整 LDL-C 的控制目标:LDL-C 较基线降低 $\geq 50\%$ 且 LDL-C 目标值 < 1.4 mmol/L,并首次对 Lp(a)有了明确要求,同时 PCSK9 抑制剂获得更有力的推荐。新指南强调:对于

极高危的 ASCVD 患者二级预防及极高危(伴有另一个主要风险因素)家族性高胆固醇血症患者的一级预防,如最大耐受剂量他汀类药物联合依折麦布仍未能使 LDL-C 达标(I,A),推荐联合 PCSK9 抑制剂(I,C);对于极高危但无家族性高胆固醇血症患者的一级预防,考虑联合 PCSK9 抑制剂;对于 ACS 极高危患者,如最大耐受剂量他汀类药物联合依折麦布治疗 4 ~ 6 周,仍未能使 LDL-C 达标,推荐联合 PCSK9 抑制剂(I,B);对于尽管接受了最大耐受剂量他汀类药物联合依折麦布但 LDL-C 仍未达标的 ACS 患者,应当考虑在事件发生后早期加用 PCSK9 抑制剂(如果可能,在住院治疗期间加用)(IIa,C)^[1,30]。新指南夯实了胆固醇理论,为 PCSK9 抑制剂在临床的应用提供了依据。

5 小结

PCSK9 抑制剂 Evolocumab 在中国开启了一个全新的时代,它对调脂药物是一个很好的补充,目前已广泛应用于成人或 12 岁以上青少年的纯合子型家族性高胆固醇血症、与 ASCVD 有关的多种血脂异常和血脂不达标的治疗,为后他汀时代奠定坚实的基础,虽然 Evolocumab 的临床益处超过其不良反应,但其长期的安全性仍需大量临床试验进一步证实,同时 Evolocumab 对 ASCVD 其他危险因素的影响也需进一步研究及完善。

参考文献

- [1] 李建军. 2019 年 ESC/EAS 血脂管理指南要点解读[J]. 中国循环杂志, 2019,34(S1):58-59.
- [2] Schulz Rr, Schlüter KD, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)[J]. Basic Res Cardiol, 2015,110(2):4.
- [3] Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2018,57(7):769-779.
- [4] Bergeron N, Phan BA, Ding Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk[J]. Circulation, 2015,132(17):1648-1666.
- [5] Jaworski K, Jankowski P, Kosior DA. PCSK9 inhibitors—from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade[J]. Arch Med Sci, 2017,13(4):914-929.
- [6] Fala L, Repatha (Evolocumab): second PCSK9 inhibitor approved by the FDA for patients with familial hypercholesterolemia[J]. Am Health Drug Benefits, 2016,9(Spec Feature):136-139.
- [7] Giunzioni I, Tavori H. New developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015,11:493-501.
- [8] Liu C, Lu H, Yuan F, et al. A phase 1, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled safety, tolerability, and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of evolocumab in healthy Chinese subjects[J]. Clin Pharmacol, 2019,11:145-153.
- [9] Lee E, Gibbs JP, Emery MG, et al. Influence of renal function on evolocumab exposure, pharmacodynamics, and safety[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2019,8

- (3):281-289.
- [10] 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.
- [11] Tada H,Takamura M,Kawashiri MA. Lipoprotein(a) as an old and new causal risk factor of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019,26(7):583-591.
- [12] Carr SS,Hooper AJ,Sullivan DR,et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *Pathology*,2019,51(2):148-154.
- [13] Julius U,Tselmin S,Schatz U,et al. Lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*,2019,14(suppl 1):45-50.
- [14] Sun H,Samarghandi A,Zhang N,et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2012,32(7):1585-1595.
- [15] Toth PP,Jones SR,Monsalvo ML,et al. Effect of evolocumab on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a): a pooled analysis of phase 2 and phase 3 studies[J]. *J Am Heart Assoc*,2020,9(5):E014129.
- [16] Yousuf O,Mohanty BD,Martin SS,et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? [J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(5):397-408.
- [17] Shapiro MD,Fazio S. PCSK9 and atherosclerosis-lipids and beyond [J]. *J Atheroscler Thromb*,2017,24(5):462-472.
- [18] Tang Z,Jiang L,Peng J,et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- κ B activation in THP-1-derived macrophages[J]. *Int J Mol Med*,2012,30(4):931-938.
- [19] Koskinas KC,Windecker S,Buhayer A,et al. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial [J]. *Clin Cardiol*,2018,41(12):1513-1520.
- [20] 邹新亮,景涛,何国祥. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在 ACS 早期应用前景[J]. *临床心血管病杂志*,2020,36(4):378-381.
- [21] Ruscica M,Tokgözoğlu L,Corsini A,et al. PCSK9 inhibition and inflammation;a narrative review[J]. *Atherosclerosis*,2019,288:146-155.
- [22] Sahebkar A,di Giosia P,Stamerra CA,et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2016,81(6):1175-1190.
- [23] Podrez EA,Byzova TV,Febbraio M,et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype[J]. *Nat Med*,2007,13(9):1086-1095.
- [24] Cammisotto V,Pastori D,Nocella C,et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation [J]. *Antioxidants(Basel)*,2020,9(4):E296.
- [25] Pastori D,Nocella C,Farcomeni A,et al. Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,70(12):1455-1462.
- [26] Sabatine MS,Giugliano RP,Keech AC,et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*,2017,376(18):1713-1722.
- [27] Zafar Y,Sattar Y,Ullah W,et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK-9) inhibitors induced liver injury—a retrospective analysis [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*,2020,10(1):32-37.
- [28] Rosenson RS,Hegele RA,Fazio S,et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,72(3):314-329.
- [29] Wong ND,Shapiro MD. Interpreting the findings from the recent PCSK9 monoclonal antibody cardiovascular outcomes trials[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019,6:14.
- [30] Authors/Task Force Members,ESC Committee for Practice Guidelines(CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*,2019,290:140-205.

收稿日期:2020-05-24

(上接第 1259 页)

- [33] Audia JP,Yang XM,Crockett ES,et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function[J]. *Basic Res Cardiol*,2018,113(5):32.
- [34] Ridker PM,Everett BM,Thuren T,et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*,2017,377(12):1119-1131.
- [35] Abbate A,Kontos MC,Abouzaki NA,et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction(from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies) [J]. *Am J Cardiol*,2015,115(3):288-292.
- [36] Rathkey JK,Zhao J,Liu Z,et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis[J]. *Sci Immunol*,2018,3(26):eaat2738.
- [37] Zhang D,Qian J,Zhang P,et al. Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both in vivo and in vitro[J]. *J Neurosci Res*,2019,97(6):645-660.

收稿日期:2020-06-01