

# 冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗新方向——PCSK9 抑制剂

刘杨<sup>1,2</sup> 陈明<sup>1</sup>

(1.重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400016; 2.云阳县人民医院,重庆 404500)

**【摘要】** 血脂异常,尤其是低密度脂蛋白胆固醇的升高,是冠状动脉粥样硬化性心脏病的主要危险因素之一。他汀类降脂药物因其多种副作用,不能完全满足临床的需要。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂,通过抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与低密度脂蛋白胆固醇受体的结合,降低血液中低密度脂蛋白胆固醇水平,从而有效地降低冠状动脉粥样硬化性心脏病事件的发生率,改善临床预后。

**【关键词】** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;低密度脂蛋白胆固醇;冠状动脉粥样硬化性心脏病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.014

## New Direction of Coronary Atherosclerotic Heart Disease Treatment—PCSK9 Inhibitors

LIU Yang<sup>1,2</sup>, CHEN Ming<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Yunyang County People's Hospital, Chongqing 404500, China)

**【Abstract】** Dyslipidemia, especially the rise of low-density lipoprotein cholesterol, is one of the main risk factor of coronary atherosclerotic heart disease. Traditional statins can't meet people's needs completely because of their various side effects. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor can effectively reduce the incidence of coronary atherosclerotic heart disease and improve the clinical prognosis by inhibiting the binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to low-density lipoprotein receptor.

**【Key words】** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; Low-density lipoprotein cholesterol; Coronary atherosclerotic heart disease

在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的诸多危险因素中,高脂血症尤其是高胆固醇血症一直占据着重要的位置,降低血液中胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的水平,可有效地降低冠心病事件的发生率。他汀类降脂药物作为冠心病二级预防药物中的基础用药,一直被广泛应用于临床,但因其肝功能损害、横纹肌溶解和肌痛等多种副作用,导致部分患者不能耐受该类药物,或者部分患者在使用了最大剂量的他汀类药物后,仍不能将血脂控制在理想范围内。近几年新上市的新型降脂药物——前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂则为冠心病的治疗提供了一个新的方向。

### 1 PCSK9 的作用机制

自从 PCSK9 的突变基因在两个常染色体显性遗传

性高胆固醇血症的家族中被发现后<sup>[1]</sup>,围绕 PCSK9 开展了多个研究,均证明 PCSK9 基因功能的增强或缺失与血液中 LDL-C 水平的变化密切相关。PCSK9 基因功能缺失型的个体血液中 LDL-C 水平较对照组降低了约 40%<sup>[2]</sup>;PCSK9 的水平与 LDL-C 呈正相关,且 PCSK9 水平的升高与冠心病发病率的增加密切相关<sup>[3]</sup>。

正常情况下,LDL-C 与肝细胞膜表面的低密度脂蛋白胆固醇受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)结合进入肝细胞内,二者分离后,LDL-C 在溶酶体中被降解,LDL-R 则重新回到肝细胞膜表面继续结合剩余的 LDL-C,而 PCSK9 可与 LDL-R 结合,使 PCSK9、LDL-C 与 LDL-R 一起进入溶酶体中被降解,血液中游离的 LDL-R 减少,LDL-C 的降解随之减少<sup>[4]</sup>。另外 PCSK9 可促进炎症的发生,且被认为是 LDL-C 促进动

脉粥样硬化形成之外的另一独立因素<sup>[5]</sup>。通过上调凝集素型氧化低密度脂蛋白受体 1 的表达, PCSK9 可介导巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白, 从而促进动脉粥样硬化的形成<sup>[6]</sup>。PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9 的表达, 可有效地降低血液中 LDL-C 的水平, 减缓动脉粥样硬化的形成, 降低冠心病的发生率。

## 2 PCSK9 抑制剂

在 PCSK9 抑制剂的众多种类中, 单克隆抗体的临床试验最有成效, 其中以 alirocumab 和 evolocumab 为代表, 于 2015 年先后在欧美国家正式上市。

### 2.1 alirocumab

alirocumab 是一种全人源单克隆抗体, 主要用于杂合子家族性高胆固醇血症 (HeFH) 或使用他汀类药物降脂效果不佳的情况, 其半衰期为 17~20 d, 每两周皮下 (腹部、上臂或大腿) 注射 1 次 (75 mg 或 150 mg), 3~7 d 可达最高的血药浓度, 给药 3~4 次后血药浓度逐渐稳定; 不同给药部位之间效果无差异, 轻中度肝肾功能不全患者无需调整给药剂量, 但对于严重肝肾功能不全患者, 因缺乏相关临床数据暂不建议使用<sup>[7]</sup>。

ODYSSEY OUTCOMES 试验<sup>[8]</sup>结果显示 alirocumab 组平均 LDL-C 水平降低了 55%, 主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 风险降低了 15%, 且第一次证明了 alirocumab 可让全因死亡风险降低 15%; LDL-C 基线水平  $\geq 1.8$  mmol/L 的患者与 LDL-C 基线水平较低的患者相比, alirocumab 组对急性冠脉综合征的主要终点事件的绝对益处更大。该试验<sup>[9]</sup>还以单支血管病变 (冠状动脉)、双支血管病变 (冠状动脉和外周动脉或脑血管) 和多支血管病变 (冠状动脉、外周动脉和脑血管) 分类, 对应的 alirocumab 组的 MACE 发生率分别下降了 1.4%、1.9% 和 13.0%, 死亡率分别下降了 0.4%、1.3% 和 16.2%。Damask 等<sup>[10]</sup>对受试者进行了多基因风险评分, 提示安慰剂组 MACE 的发生率与冠状动脉疾病的多基因风险评分有关, 多基因风险评分高的为 17.0%, 评分低的为 11.4%; 与安慰剂组相比, alirocumab 组 MACE 的发生率更低, 多基因风险评分高的组绝对下降值为 6.0%, 相对下降值为 37%, 评分低的组则分别为 1.5% 和 13%。由此可见, alirocumab 对冠心病患者有绝对益处。

在 ODYSSEY OUTCOMES 试验中, 除局部注射部位反应外, alirocumab 组与安慰剂组的不良事件发生率相似, 且 alirocumab 未导致新发糖尿病、白内障、认知功能障碍和出血性卒中等并发症<sup>[8]</sup>。ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 试验同样未检测到 alirocumab 对

血糖的影响<sup>[11]</sup>。alirocumab 能降低估算肾小球滤过率为  $30\sim 59$  mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 的患者血液中 LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和脂蛋白 a 的水平, 提示 alirocumab 不影响肾脏功能<sup>[12]</sup>。

### 2.2 evolocumab

evolocumab 同样是一种全人源单克隆抗体, 亦用于他汀类药物降脂效果欠佳时, 其半衰期为 11~17 d, 给药剂量在每两周皮下注射 1 次 140 mg 与每月皮下注射 1 次 420 mg 之间, 3~4 d 可达最高血药浓度, 14 d 内 LDL-C 水平可达最大降幅; 轻中度肝肾功能不全不影响 evolocumab 的使用, 但对严重肝肾功能不全缺乏相关的研究<sup>[7]</sup>。

FOURIER 研究<sup>[13-17]</sup>中, evolocumab 组的主要终点事件发生率为 9.8%, 而安慰剂组为 11.3%, 同时心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建的发生率分别下降了 27%、21% 和 22%; 次要终点事件的发生率在第 1 年降低了 16%, 第 1 年之后降低了 25%; evolocumab 使 LDL-C 水平下降了 59%, 同时不会增加非糖尿病患者新发糖尿病的风险。将患者按发生心肌梗死时间是否 < 2 年、既往心肌梗死次数是否 > 2 次和是否存在多支冠状动脉血管病变进行分层时发现, 高风险组的相对风险分别降低了 20%、18% 和 21%, 低风险组降低了 5%、8% 和 7%; 再按是否有外周动脉疾病相关症状进行分层, 有症状的患者主要终点的绝对风险降低了 3.5%, 较无症状的下降明显。以 FOURIER 研究中有动脉粥样硬化性心血管疾病的患者为基础, 分为低、中、高遗传风险, 显示有多个临床风险因素但无高遗传风险的患者相对风险降低了 13%, 绝对风险降低了 1.4%, 而有高遗传风险的患者相对风险降低了 31%, 绝对风险降低了 4.0%; 接受 evolocumab 治疗的高遗传风险患者的不良事件发生率与遗传和临床风险较低的患者相似, 提示高遗传风险的患者, 无论临床风险如何, 都能从 evolocumab 中获得最大的相对和绝对利益, 从而减轻这种风险<sup>[18]</sup>。

TAUSSIG 试验<sup>[19]</sup>中, 纯合子家族性高胆固醇血症 (HoFH) 患者的 LDL-C 水平平均变化为 -21.2% (-1.5 mmol/L), 重度 HeFH 患者为 -54.9% (-2.7 mmol/L), 且 LDL-C 的水平随时间的推移持续下降; 在每 2 周皮下注射 420 mg evolocumab 的 HoFH 患者中, 第 12 周的 LDL-C 水平下降了 19.6%, 12 周以后下降了 29.7%, 提示 evolocumab 在降低 HoFH 和重度 HeFH 患者的 LDL-C 水平中的疗效确切。

FOURIER 试验<sup>[17]</sup>显示 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反应。

DESCARTES 试验中总的不良事件的发生率与安慰剂组无明显差异,肌酸激酶水平升高,肌痛和严重不良反应的发生率稍微有所升高<sup>[20]</sup>,evolocumab 对类固醇和性激素的水平无影响,对维生素 E 的影响与安慰剂组相似<sup>[21]</sup>。TESLA 试验<sup>[22]</sup>与 OSLER 试验<sup>[23]</sup>的不良事件发生率均与对照组无明显差异。BERSON 试验<sup>[24]</sup>中,evolocumab 对 2 型糖尿病和血脂异常患者的血糖参数无显著影响。

### 2.3 alirocumab 与 evolocumab

近年来关于 alirocumab 与 evolocumab 的试验多有不同的侧重点。有关 alirocumab 的试验主要包括 HeFH 和近期发生了急性冠脉综合征的患者,有关 evolocumab 的试验主要包括了 HoFH 和 HeFH,但不包括急性冠脉综合征。因此这两种 PCSK9 抑制剂之间缺乏直接的对比如。

一项系统回顾及网络荟萃分析<sup>[25]</sup>对 alirocumab 与 evolocumab 的有效性及安全性进行了间接对比。与 evolocumab 相比,alirocumab 可显著减少全因死亡,但不减少心血管死亡,且未发现这两种药物在心肌梗死、卒中或冠状动脉血运重建方面有任何显著差异;alirocumab 的注射部位不良反应风险增加了 27%,但在治疗中止后,全身过敏反应、神经认知事件、眼科事件、新发或原有糖尿病恶化等方面,未发现与 evolocumab 存在显著差异;除注射部位反应外,alirocumab 和 evolocumab 具有相似的安全性,除全因死亡外,所有疗效终点均无显著差异。alirocumab 和 evolocumab 可用于大多数动脉粥样硬化风险增加但尚未达到 LDL-C 控制目标的患者,对心血管疾病的疗效相似,且不存在重大的安全问题<sup>[26]</sup>。

### 2.4 其他类型

除 alirocumab 和 evolocumab 为代表的单克隆抗体外,PCSK9 抑制剂还包括抑制 PCSK9 与 LDL-C 和 LDL-R 复合体结合的药物如模拟抗体蛋白物,在核酸水平上抑制 PCSK9 的药物如干扰小 RNA (siRNA) 和反义寡核苷酸,能改变 PCSK9 蛋白催化部位的小分子肽类等。

inclisiran (ALN-PCS) 是以脂质纳米微粒为传导载体,经细胞转导技术导入细胞内,可抑制 PCSK9 基因转录与表达的一种人工合成的长效的经皮下注射给药的 siRNA。siRNA 技术允许延长作用时间,给药间隔时间由 0 d 和 90 d 逐渐延长至 180 d,可避免药物依赖性<sup>[27-28]</sup>。inclisiran 能显著降低血浆中 LDL-C 水平,且其降脂效果呈药物剂量依赖,即皮下注射 inclisiran 剂量越高,降脂效果越好<sup>[29]</sup>。ORION-7 试验<sup>[30]</sup>提示

PCSK9 及 LDL-C 水平在试验的第 60 天显著降低,且在肾功能正常和受损的受试者中,inclisiran 的药效学 and 安全性相似,不需对 inclisiran 进行调整。

反义寡核苷酸是一种具有高度特异性的可与信使 RNA 结合直接抑制细胞内外蛋白质合成的互补序列核苷酸,多用于基因沉默中<sup>[31]</sup>,主要药物有 ISIS394814、SPC5001 和 SPC4061 等。ISIS394814 可使总胆固醇水平下降 53%,LDL-C 水平下降 38%<sup>[32]</sup>,而 SPC5001 和 SPC4061 均能使 LDL-C 水平下降 50%以上<sup>[33]</sup>,但 SPC5001 和 SPC4061 均因安全性问题终止于 I 期临床试验。

针对 PCSK9 抑制剂的相关研究比较多,表 1 对其进行了简单的总结。

### 2.5 指南推荐

多个临床试验均证明 PCSK9 抑制剂能更有效地使 LDL-C 水平降到他汀类药物无法达到的低值,且安全性好,不良反应少,多个国家指南均对其进行了肯定和推荐。中国的指南推荐对部分家族性高胆固醇血症尤其是 HoFH 合并冠心病的患者,在采用了改善生活方式联合最大剂量的他汀类降脂药物加依折麦布后,LDL-C 仍 > 2.6 mmol/L 时,加用 PCSK9 抑制剂<sup>[34]</sup>。美国的指南推荐稳定性或进展性动脉粥样硬化性心血管疾病、LDL-C  $\geq$  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使用 PCSK9 抑制剂<sup>[35]</sup>。欧洲的指南则强调更低的降脂目标与早期联合用药,在极高危患者的二级预防中,推荐 LDL-C 降低至少 50%,LDL-C 目标为 < 1.4 mmol/L,而高危患者的 LDL-C 目标为 < 1.8 mmol/L;对于极高危患者的二级预防、极高危的家族性高胆固醇血症患者或急性冠脉综合征患者,在他汀类药物加依折麦布降低 LDL-C 效果不理想时,建议联合 PCSK9 抑制剂<sup>[36]</sup>。PCSK9 抑制剂的使用可使 LDL-C 水平降得更低,让降脂目标更标准和更安全,不仅强化了全世界降脂治疗的新理念,推动了后他汀时代的新格局,更进一步地推动了冠心病的研究进展。

### 3 小结与展望

PCSK9 抑制剂问世以来,受到了全世界的广泛关注,因其降胆固醇效果明显,不需每天使用,不良反应少,安全性高,得到了大家的一致认可。中国亦批准 evolocumab (商品名 Repatha) 正式上市,用于治疗成人及 12 岁以上青少年的 HoFH,这是中国首个批准上市的 PCSK9 抑制剂。但目前的 PCSK9 抑制剂均为注射剂型,费用昂贵,注射相对不方便,不过笔者相信,随着医学的发展,将出现更长效的新型 PCSK9 抑制剂注

射剂型,甚至出现更方便的口服剂型,为广大高血脂血症及冠心病患者带来更多的福音。

表 1 针对 PCSK9 抑制剂的相关临床研究

PCSK9 抑制剂种类	相关试验名称	发表年份	研究者	研究人数(n)	参考截点	主要结论
alirocumab	ODYSSEY OUTCOMES 试验	2018	Schwartz 等 <sup>[8]</sup>	18 924	LDL-C $\geq 1.8$ mmol/L, non-HDL-C $\geq 2.6$ mmol/L, 或 ApoB $\geq 2$ mmol/L	alirocumab 显著降低了 LDL-C 水平、MACE 风险及全因死亡风险,对急性冠脉综合征的主要终点事件绝对益处更大,不良事件发生率与安慰剂组相似
	ODYSSEY OUTCOMES 试验	2019	Jukema 等 <sup>[9]</sup>	18 924	单支血管病变、双支血管病变和多支血管病变	alirocumab 明显降低了多支血管病变患者 MACE 的发生率
	ODYSSEY OUTCOMES 试验	2020	Damask 等 <sup>[10]</sup>	11 953	多基因风险评分	alirocumab 更能减少多基因风险评分高的组的 MACE
	ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 试验	2020	Colhoun 等 <sup>[11]</sup>	413	non-HDL-C $\geq 2.6$ mmol/L, 甘油三酯为 1.7~5.6 mmol/L, HbA1c < 9%	alirocumab 对血糖无明显影响
	8 个 ODYSSEY 试验	2018	Toth 等 <sup>[12]</sup>	4 629	eGFR 为 30 ~ 59 mL/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> )	alirocumab 不影响肾脏功能
evolocumab	FOURIER 试验	2017、2018 和 2020	Ferri 等 <sup>[13-17]</sup>	27 564	LDL-C $\geq 1.8$ mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$ 或空腹血糖 $\geq 7.0$ mmol/L	evolocumab 可显著降低心血管不良事件,不增加非糖尿病患者新发糖尿病的风险
	FOURIER 试验	2020	Marston 等 <sup>[18]</sup>	14 298	遗传风险评分	evolocumab 可降低高遗传风险患者的心血管不良事件发生率
	TAUSSIG 试验	2020	Santos 等 <sup>[19]</sup>	300	HoFH 和重度 HeFH	evolocumab 具有良好的耐受性和有效性
	DESCARTES 试验	2014	Blom 等 <sup>[20]</sup>	901	LDL-C $\geq 1.9$ mmol/L	总的不良事件发生率与安慰剂组无明显差异
	DESCARTES 试验	2020	Khoury 等 <sup>[21]</sup>	901	类固醇、性激素和维生素 E 水平	evolocumab 对类固醇和性激素的水平无影响,对维生素 E 的影响与安慰剂组相似
	TESLA 实验	2015	Raal 等 <sup>[22]</sup>	50	LDL-C $\geq 11$ mmol/L	不良事件发生率与对照组无明显差异
	OSLER 实验	2015	Sabatine 等 <sup>[23]</sup>	4 465	LDL-C 中位数为 3.1 mmol/L	不良事件发生率与对照组无明显差异
	BERSON 试验	2019	Lorenzatti 等 <sup>[24]</sup>	981	LDL-C $\geq 2.6$ mmol/L (接受他汀类药物治疗) 或 3.4 mmol/L (未接受他汀类药物治疗), HbA1c < 10%	evolocumab 对 2 型糖尿病和血脂异常患者的血糖参数无显著影响
alirocumab 和 evolocumab 的比较	回顾性研究	2020	Guedeney 等 <sup>[25]</sup>	59 026	荟萃分析	alirocumab 和 evolocumab 具有相似的安全性,除全因死亡外,所有疗效终点均无显著差异
inclisiran	ORION-1 实验	2017	Ray 等 <sup>[29]</sup>	501	LDL-C > 1.8 mmol/L (有动脉粥样硬化性心血管病史) 或 2.6 mmol/L (无动脉粥样硬化性心血管病史)	inclisiran 能显著降低血浆中 LDL-C 水平,且其降脂效果呈药物剂量依赖
	ORION-7 试验	2020	Wright 等 <sup>[30]</sup>	501	LDL-C > 1.6 mmol/L	inclisiran 可使 LDL-C 水平明显下降,且对肾功能无明显影响

注: non-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇; ApoB: 载脂蛋白 B; HbA1c: 糖化血红蛋白; eGFR: 估算肾小球滤过率。

## 参 考 文 献

- [1] Farnier M. PCSK9: from discovery to therapeutic applications [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(1): 58-66.
- [2] Warden BA, Fazio S, Shapiro MD, et al. The PCSK9 revolution: current status, controversies, and future directions [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(3): 179-185.
- [3] 杜函洋, 徐盼, 杨铁城, 等. 急性冠脉综合征患者前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平及临床意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(7): 786-788.
- [4] Durairaj A, Sabates A, Nieves J, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(8): 58.
- [5] Bandyopadhyay D, Ashish K, Hajra A, et al. Cardiovascular outcomes of PCSK9 inhibitors: with special emphasis on its effect beyond LDL-cholesterol lowering [J]. *J Lipids*, 2018, 2018: 3179201.
- [6] Ding ZF, Liu SJ, Wang XW, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4): 556-567.
- [7] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76-91.
- [8] 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.
- [9] Jukema JW, Szarek M, Zijlstra 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.
- [10] Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 624-636.
- [11] Colhoun HM, Leiter LA, Mullerwieland D, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 14.
- [12] Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1397-1408.
- [13] Ferri N, Grego MF, Corsini A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: an update on the cardiovascular outcome studies [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(suppl E): E64-E67.
- [14] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolucumab in patients with and without diabetes and the effect of evolucumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(12): 941-950.
- [15] Sabatine MS, de Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolucumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 756-766.
- [16] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolucumab 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*, 2018, 137(4): 338-350.
- [17] 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.
- [18] Marston N, Kamanu FK, Nordio F, et al. Predicting benefit from evolucumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score: results from the FOURIER trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 616-623.
- [19] Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-term evolucumab in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6): 565-574.
- [20] Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolucumab in hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1809-1819.
- [21] Khoury E, Brisson D, Gaudet D, et al. Preclinical discovery and development of evolucumab for the treatment of hypercholesterolemia [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(4): 403-414.
- [22] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolucumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 341-350.
- [23] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolucumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [24] Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, et al. Randomised study of evolucumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: primary results of the BERSON clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1455-1463.
- [25] Guedeney P, Sorrentino S, Giustino G, et al. Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolucumab: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(3): 225-235.
- [26] Siasos G, Oikonomou E, Tousoulis D. Alirocumab and evolucumab: an indirect comparison of cardiovascular benefits [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(3): 236-237.
- [27] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3): 314-329.
- [28] Warden BA, Fazio S, Shapiro MD, et al. The PCSK9 revolution: current status, controversies, and future directions [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(3): 179-185.
- [29] 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.
- [30] Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 77-89.
- [31] Sehgal A, Vaishnav A, Fitzgerald K. Liver as a target for oligonucleotide therapeutics [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6): 1354-1359.
- [32] Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4): 763-767.
- [33] Lindholm MW, Elmen J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(2): 376-381.
- [34] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(1): 15-35.
- [35] Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 880-890.
- [36] 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.

收稿日期: 2021-04-06