

## PCSK9 对血管内皮功能影响的研究进展

许晓宇 唐炯 郑甲林

(昆明医科大学附属心血管病医院(云南省阜外心血管病医院), 云南 昆明 650000)

**【摘要】** 血脂异常是心血管疾病最重要的危险因素之一。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 在胆固醇代谢中起着重要作用, 是胆固醇稳态诱导的低密度脂蛋白受体降解的关键调节因子。降低胆固醇水平可能会改善冠状动脉内皮功能, 其表达水平升高可能与心血管风险增加有关, 抑制 PCSK9 的抗体可能会降低冠状动脉疾病患者的心血管事件发生率。现就 PCSK9 对血管内皮功能影响的研究进展做一综述。

**【关键词】** 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; 血管内皮功能; 动脉粥样硬化

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 06. 016

## Effects of PCSK9 on Vascular Endothelial Function

XU Xiaoyu, TANG Jiong, ZHENG Jialin

(The Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University (Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital), Kunming 650000, Yunnan, China)

**【Abstract】** Dyslipidemia is one of the most important risk factors for cardiovascular disease. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) plays an important role in cholesterol metabolism and is a key regulator of low-density lipoprotein receptor degradation induced by cholesterol homeostasis. Lowering cholesterol levels may improve coronary artery endothelial function, elevated levels of its expression may be associated with increased cardiovascular risk, and antibodies that inhibit it may reduce the incidence of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. This article reviews the research progress on the effects of PCSK9 on vascular endothelial function.

**【Key words】** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; Vascular endothelial function; Atherosclerosis

血管内皮是血管系统重要的组成部分之一, 与血管扩张功能、血管屏障功能和抗炎作用相关。血管内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化过程中的诱发因素, 进而导致动脉粥样硬化性心血管疾病<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化斑块的形成是由慢性炎症引起的, 包括内皮功能紊乱和血浆胆固醇水平升高<sup>[2]</sup>。血浆中低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高, 可以促进内皮功能紊乱。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 在脂蛋白代谢中起着关键作用。它是成人心血管疾病的靶向生物标志物<sup>[3]</sup>。用抗 PCSK9 抗体依洛尤单抗和阿利西尤单抗进行被动免疫已被证明能有效地降低低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平和减少心血管疾病<sup>[4]</sup>。现将

PCSK9 对血管内皮功能的影响综述如下。

### 1 PCSK9 的基因表达

PCSK9 是一种主要由肝脏产生的丝氨酸蛋白酶, 在肝脏分泌后, PCSK9 与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 结合, 通过直接进入溶酶体诱导其降解。PCSK9 通过促进肝细胞内 LDLR 的降解, 在调节血浆 LDL-C 浓度方面起着重要作用<sup>[5]</sup>。人 PCSK9 的基因位于染色体 1p32<sup>[6]</sup>, 有 12 个外显子和 11 个内含子, 编码 692 个氨基酸的蛋白酶, 由 4 个结构域组成, 即 N 端结构域、信号肽、催化结构域和 C 端结构域, 在内质网中形成, 相对分子质量为  $1.2 \times 10^5$ <sup>[6-7]</sup>。由于 PCSK9 诱导 LDLR 的降解, 使用药物抑制这一降解, 将延长 LDLR 的作用时间, 使 LDL-C 水平急剧降低<sup>[8]</sup>。PCSK9 还通过增强

**基金项目:** 云南省心血管病临床医学中心项目 (FZX2019-06-01); 云南省心血管系统疾病临床医学研究中心-重大心血管疾病诊治新技术研发项目 (202102AA310002)

**通信作者:** 郑甲林, E-mail: zhengjl163\_com@163.com

LDLR 的内吞作用和阻止其循环来降解 LDLR<sup>[9]</sup>。C 末端半胱氨酸、富含组氨酸的结构域 (Cys-His-rich domain, CHRD) 在 PCSK9 诱导的 LDLR 降解过程中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。具体来说, PCSK9 的 C 末端 CHRD 与 LDLR 中的表皮生长因子前体同源结构域相互作用, 参与 LDLR 的细胞内降解, 减少细胞表面的 LDLR 数量, 减少 LDL-C 的清除, 从而使血浆中 LDL-C 增加<sup>[11]</sup>。PCSK9 的表达也受空腹和胰岛素水平的影响, 通过胆固醇调节元件结合蛋白-1c 途径<sup>[5]</sup>。最近 PCSK9 作为高胆固醇血症患者 LDL 水平降低的靶点受到广泛关注<sup>[4]</sup>。

## 2 PCSK9 在细胞和组织中的表达

PCSK9 属于前蛋白转化酶家族, 主要在肝脏表达, 是循环 PCSK9 的主要来源<sup>[12]</sup>。PCSK9 在结肠、回肠、胰腺  $\beta$  细胞、十二指肠、肾脏、大脑、缺血性心脏中高表达以及血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞中也有高表达, 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞直接参与各种血管疾病的发生和发展<sup>[5,12]</sup>。特别是在炎症条件下, 平滑肌细胞和巨噬细胞会分泌大量的 PCSK9<sup>[13]</sup>。

PCSK9 在内皮细胞中表达, 直接调节内皮细胞中 LDLR 的表达<sup>[14]</sup>。内皮细胞和血管平滑肌细胞在低血流条件下显示出比高血流条件下更高的 PCSK9 蛋白表达, 此外这种效应在脂多糖的刺激下会增强<sup>[13]</sup>。

血管平滑肌细胞中 PCSK9 的高表达受内毒素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、活性氧和受损线粒体 DNA 的调节<sup>[15]</sup>。平滑肌细胞移入内膜和细胞外基质的沉积有助于形成纤维帽, 将斑块的脂质核心与流动的血液分开<sup>[16]</sup>。一项研究<sup>[17]</sup>发现, PCSK9 在平滑肌细胞增殖中的作用可能在于激活哺乳动物雷帕霉素靶点, 磷酸化的雷帕霉素靶蛋白是一种参与细胞生长、存活和增殖的激酶。胰岛素可通过激活哺乳动物雷帕霉素途径的靶点导致肝细胞核因子-1 $\alpha$  的核扩散, 减少 PCSK9 的表达。相反, 胰岛素抵抗会导致肝细胞核因子-1 $\alpha$  分泌不足, 从而促进 PCSK9 的过度分泌<sup>[18]</sup>。

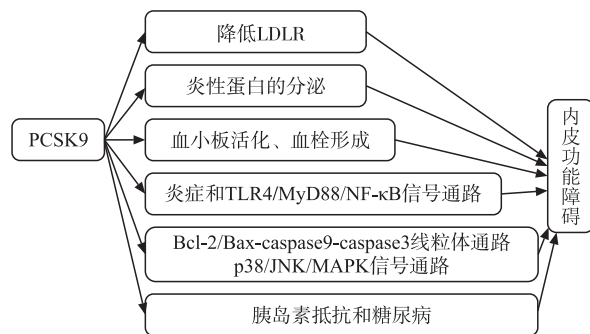
PCSK9 诱导促炎细胞因子的表达, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素 (interleukin, IL)-6, 还促进致炎转录因子的核定位, 并抑制巨噬细胞中抗炎细胞因子的产生<sup>[2]</sup>。PCSK9 和巨噬细胞中的促炎细胞因子之间存在双向互动, PCSK9 参与细胞因子的合成, 同时也促进炎症的发生。已有研究表明, 脂多糖、氧化型 LDL、IL-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素调节巨噬细胞中 PCSK9 的表达和分泌<sup>[19]</sup>。

PCSK9 也在人类胰腺  $\beta$  细胞表达、合成和分泌<sup>[20]</sup>。PCSK9 基因的表达被转录因子肝细胞核因子-

1 $\alpha$  诱导, 后者是胰岛素基因的重要激活剂<sup>[20]</sup>。以前的研究<sup>[21]</sup>表明, 2 型糖尿病患者的 PCSK9 水平升高, PCSK9 水平与 LDL、空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗呈正比。有研究<sup>[22]</sup>发现, 在女性糖尿病前期受试者中, 循环 PCSK9 水平与 2 型糖尿病发病风险之间呈正比。可见 PCSK9 在糖尿病的发展中起着关键作用。

## 3 PCSK9 参与血管内皮功能障碍可能的机制

动脉粥样硬化是由血管内皮功能的改变引发, 与 LDL-C 在动脉壁内层的积聚、氧化和糖化, 黏附分子的表达和趋化物质的释放有关<sup>[7]</sup>。PCSK9 可能直接或间接地促进动脉粥样硬化的进展, 并导致内皮功能障碍<sup>[23]</sup>。内皮功能障碍被定义为内皮来源一氧化氮的产生或生物利用的不平衡, 导致血管舒张反应减弱, 形成血栓前状态和炎症内皮细胞<sup>[24]</sup>。正常的冠状动脉内皮功能主要由内皮释放的一氧化氮介导, 可以通过测量冠状动脉横截面面积和冠状动脉血流对内皮刺激的反应来评估。冠状动脉内皮功能障碍是导致动脉粥样硬化性心血管疾病的重要原因<sup>[25]</sup>。PCSK9 不仅可能影响血脂, 还可能与心血管危险因素如胰岛素抵抗、炎症、血小板激活和血栓形成相关 (图 1)<sup>[26]</sup>。PCSK9 对血脂和动脉粥样硬化的影响涉及调节 LDL-C 清除以外的机制<sup>[8]</sup>。除了已知的肝脏 LDLR 介导的影响外, PCSK9 也与血管炎症有关<sup>[16]</sup>。PCSK9 是一个重要的组成分子, 与动脉粥样硬化过程中的其他关键因素相互作用, 如凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)<sup>[27]</sup>。PCSK9 促进炎症细胞因子的产生, 并促进氧化应激和动脉粥样硬化的发展<sup>[28]</sup>。冠状动脉内皮功能异常是血管健康程度降低的一个指标。PCSK9 对氧化还原系统和血小板激活有调节作用, 特别是, PCSK9 在激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 系统、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联通路以及 CD36 和 LOX-1 下游途径中起作用<sup>[29]</sup>。



注: TLR4, Toll 样受体 4; MyD88, 髓样分化因子 88; NF- $\kappa$ B, 核因子- $\kappa$ B; Bcl-2, B 细胞淋巴瘤因子-2; JNK, c-Jun 氨基端激酶。

图 1 PCSK9 参与血管内皮功能障碍可能的机制

### 3.1 肝脏 LDLR 的溶酶体降解

PCSK9 通过促进肝脏 LDLR 的溶酶体降解,减少血浆中 LDL 的清除<sup>[30]</sup>,还能促进 LDL 的氧化,以诱导内皮细胞的凋亡,导致人体的内皮功能紊乱<sup>[31]</sup>。脂质代谢紊乱、内皮功能障碍在动脉粥样硬化过程中起着关键作用<sup>[8]</sup>。血浆中的 PCSK9 以及血管平滑肌细胞和巨噬细胞可能参与动脉粥样硬化斑块的形成。循环中胆固醇水平升高可能与内皮功能受损有关<sup>[32]</sup>。PCSK9 抑制剂是一种新型的降脂药。它已被证明是控制血脂的有效新疗法,特别是在使用最大耐受剂量的他汀类药物与依折麦布联合治疗后仍不能充分降脂的患者。低 PCSK9 水平通过减少肝脏中 LDLR 的降解而降低 LDL-C 水平,这有助于预防心血管疾病<sup>[26]</sup>。

### 3.2 内皮细胞细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 表达的增加

内皮功能障碍也会导致炎性蛋白的分泌<sup>[3]</sup>。血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 是一种在炎症条件下表达增加的蛋白,介导淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞对血管壁的黏附。PCSK9 诱导血管平滑肌细胞表达 VCAM-1,抑制 PCSK9 可明显减少 VCAM-1 的表达<sup>[33]</sup>。PCSK9 已被证明通过上调内皮细胞细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 VCAM-1 的表达而参与内皮功能障碍,ICAM-1 水平与 PCSK9 表达水平直接相关<sup>[34]</sup>。在动脉粥样硬化性血管损伤的基本步骤中,LDL 刺激内皮细胞表面 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,进而促进循环中炎性白细胞的黏附<sup>[34]</sup>。

### 3.3 血小板的激活和血栓

PCSK9 参与血小板的激活<sup>[11]</sup>,它通过促进血小板的活化和白细胞的募集来调节血栓形成<sup>[4]</sup>。PCSK9 通过与 CD36 结合并激活 CD36 依赖的信号通路而作用于血小板活化。通过与 CD36 结合,从而激活 Src 激酶、MAPK-胞外信号调节激酶 5 (extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5) 和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK),增加活性氧的生成,并激活 CD36 下游的 p38MAPK/胞浆型磷脂酶 A2/环氧合酶-1/血栓素 A2 信号通路,增强血小板活化<sup>[35]</sup>。血小板不仅在血栓生长中起作用,而且在刺激下诱导 LDL 氧化,促进动脉粥样硬化<sup>[29]</sup>。血小板还受到氧化型 LDL 的影响,这与 PCSK9 间接相关。氧化型 LDL 刺激血小板上的 LOX-1,支持 PCSK9/CD36 依赖的 p38MAPK 的激活和血小板的激活<sup>[36]</sup>。在心房颤动患者的血液循环中,PCSK9 可以通过增强 NADPH 氧化酶 2 的活性

直接引发 CD36 介导的血小板激活<sup>[37]</sup>。总之,PCSK9 通过与 CD36 结合促进血小板的活化和血栓形成。

### 3.4 炎症和 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- $\kappa$ B 信号通路

炎症是脂质和内皮之间关系的一个重要因素。脂质代谢异常导致内皮损伤和动脉粥样硬化形成<sup>[25]</sup>。炎症激活和内皮功能紊乱参与了动脉粥样硬化的发展,并与心血管事件的风险增加有关<sup>[24]</sup>。炎症过程在 LDL 通过内皮细胞的运输和 LDL 在动脉壁的滞留中起作用<sup>[38]</sup>。PCSK9 水平升高也会刺激促炎细胞因子的分泌,激活巨噬细胞中核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号的募集<sup>[6]</sup>。血管平滑肌细胞释放的 PCSK9 可影响巨噬细胞表面 LDLR 的表达,PCSK9 还可促进巨噬细胞的炎症反应<sup>[8]</sup>。在炎症环境中,PCSK9 的高表达会刺激巨噬细胞表达 LOX-1 和氧化型 LDL 摄取,此外,PCSK9 可能通过调节动脉壁中的促炎单核细胞直接促进动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>。PCSK9 诱导的炎症反应可能与 PCSK9 激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 通路有关,脂多糖被认为是通过刺激 TLR4/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B 信号通路成为 PCSK9 的有力诱导剂<sup>[13]</sup>。TLR4 是一种参与局部或全身免疫反应的跨膜受体,导致与多种炎性细胞因子相关的转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活和核转位<sup>[39]</sup>。不同的血流类型已被证明在炎症环境下通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 促炎细胞因子信号通路调节 PCSK9 的表达,异常血流动力和促炎细胞因子是 PCSK9 分泌的关键调节因子<sup>[13]</sup>。PCSK9 与血管内皮功能和平滑肌炎症反应之间的联系是由 PCSK9 激活 NF- $\kappa$ B 介导的<sup>[40]</sup>。冠状动脉内皮功能障碍和血管炎症与 PCSK9 水平的升高有关,NF- $\kappa$ B 信号通路在 PCSK9 介导的血管炎症中起关键作用<sup>[41]</sup>。研究<sup>[42]</sup>表明,在小鼠败血症模型中 PCSK9 可以通过激活 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 途径增加炎症细胞因子的产生,进而损害血管内皮细胞功能,降低内皮依赖性血管扩张和屏障功能。总的来说,PCSK9 可以与 TLR4 结合,调节炎症因子的表达,影响炎症性疾病的进程。

### 3.5 Bcl-2/Bax-caspase9-caspase3 线粒体通路和 p38/JNK/MAPK 信号通路

内皮细胞凋亡改变内皮细胞完整性,促进内皮细胞功能障碍和动脉粥样硬化的形成。Bax 是一种促凋亡蛋白,可以通过在线粒体外膜上形成孔洞来改善膜的透过性。而 Bcl-2 的作用正好相反,是一种抗凋亡

蛋白。Bcl-2/Bax 的比值反映了细胞发生凋亡的能力<sup>[43]</sup>。在血管内皮细胞壁表达的 PCSK9 已被证明通过 Bcl-2/Bax-caspase9-caspase3 线粒体通路和 p38/JNK/MAPK 信号通路促进炎症和内皮细胞凋亡,破坏内皮的完整性,导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化的发展<sup>[43]</sup>。一项对人脐带血内皮细胞的试验<sup>[44]</sup>表明,PCSK9 通过 Bcl-2/Bax-caspase9-caspase3 途径参与氧化型 LDL 诱导的细胞凋亡。

### 3.6 胰岛素抵抗和糖尿病

除了 PCSK9 水平升高外,心血管疾病风险的增加也可能是胰岛素抵抗和糖尿病发病率增加的结果<sup>[45]</sup>。2 型糖尿病会导致严重的微血管和大血管并发症,可导致患者死亡<sup>[23]</sup>。血管内皮功能障碍在糖尿病患者中很常见,并因缺血再灌注损伤而加重。其机制可能与内皮细胞的收缩和舒张因素之间的不平衡有关,如一氧化氮和内皮素-1<sup>[46]</sup>。在一项研究中,发现血浆 PCSK9 水平与血管反应指数(微血管功能)相关,但与脉搏波传导速度(动脉僵硬)无关。这可能表明糖尿病血管内皮功能障碍的早期症状发生在微血管系统,而不是在大动脉<sup>[23]</sup>。综上所述,PCSK9 水平升高与血管内皮功能障碍有一定关系。

## 4 PCSK9 抑制剂的药理

PCSK9 可以减少肝细胞表面的 LDLR 数量,导致血浆中胆固醇水平升高<sup>[9]</sup>。PCSK9 抑制剂依洛尤单抗是一类新的降脂药物,适用于他汀类药物和依折麦布的联合治疗,以及他汀类药物和/或依折麦布耐受性和心血管风险增加的患者的单一治疗<sup>[47]</sup>。PCSK9 抑制剂可以抑制 PCSK9 与 LDLR 的结合,其作用于 PCSK9 蛋白本身,而不是作用于基因表达。目前使用的阻断 PCSK9 和 LDLR 之间相互作用的抑制剂有阿利西尤单抗和依洛尤单抗<sup>[6]</sup>。使用依洛尤单抗 140 mg 治疗 2 个月,可改善心血管风险增加者的内皮功能。内皮功能的改善与 LDL 水平的降低密切相关<sup>[32]</sup>。用 PCSK9 抑制剂治疗后,观察到内皮功能的改善,而无副作用。这表现在血流介导的血管舒张功能和速度时间积分值的增加,以及 LDL-C 水平的明显下降<sup>[32]</sup>。PCSK9 抑制剂已被证明在单独使用时可降低 LDL 水平 50%,与他汀类药物联合使用时可降低 LDL 水平 70%<sup>[48]</sup>。

### 5 PCSK9 抑制剂与冠状动脉内皮功能

高血压、高胆固醇血症、糖尿病、肥胖、不健康饮食和运动不足是与动脉粥样硬化相关的心血管疾病的重要危险因素<sup>[11]</sup>。PCSK9 抑制剂可逆转动脉粥样硬化斑块,缩小心肌梗死面积,改善血管钙化<sup>[12]</sup>。抗 PCSK9 单抗治疗也能改善急性冠脉综合征患者的心

血管预后,这可能是由于 PCSK9 对内皮功能、斑块稳定和血小板激活的直接影响受到抑制,也可能是由于对脂质平衡的影响间接导致<sup>[49]</sup>。

用 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗抑制 PCSK9,可迅速逆转 HIV 感染者和血脂异常患者的冠状动脉内皮细胞功能障碍<sup>[25]</sup>。一项研究<sup>[40]</sup>表明,冠状动脉内皮功能异常与血清 PCSK9 水平升高显著相关,表明抑制 PCSK9 可改善受损的冠状动脉内皮功能。用依洛尤单抗治疗 2 个月后,内皮功能的改善与 LDL-C 水平的下降成正比<sup>[32]</sup>。在急性冠脉综合征的早期阶段抑制 PCSK9 有潜在的好处,特别是对于合并高 PCSK9 水平的糖尿病患者,这是通过降低血脂和炎症/血小板途径的双重机制实现的<sup>[50]</sup>。PCSK9 抑制剂对冠状动脉疾病患者血管内皮祖细胞生物学有良好的效果,接受 PCSK9 抑制剂治疗的患者血管内皮祖细胞计数和增殖能力明显增加,这也与血管内皮生长因子水平的升高有关<sup>[27]</sup>。对 PCSK9 基因敲除小鼠的体内研究<sup>[51]</sup>表明,PCSK9 的基因敲除导致低胆固醇血症,明显延缓动脉粥样硬化的发展,增加对他汀类药物的敏感性,使 PCSK9 成为降低 LDL 治疗的靶点。用依洛尤单抗抑制 PCSK9,使异常的冠状动脉内皮功能得到明显改善<sup>[25]</sup>,抑制 PCSK9 对冠状动脉内皮功能的影响迅速,仅 1 周后就有改善的趋势,6 周后冠状动脉内皮功能得到明显改善<sup>[25]</sup>。如上所述,PCSK9 抑制剂能有效降低血脂水平、改善血管内皮功能、抑制炎症反应,相关药物的开发对治疗心血管疾病很重要。

## 6 小结和展望

PCSK9 是一种蛋白酶,主要由肝细胞产生和释放。它通过与 LDLR 结合并导致其在细胞内溶酶体降解而起作用。毫无疑问,动脉粥样硬化的发展与血浆中 LDL 水平有关。抑制 PCSK9 所致的 LDL 水平降低可能是抑制动脉粥样硬化的一个潜在机制。然而,PCSK9 抑制剂改善心血管预后的机制仍未完全阐明。除降低血浆 LDL 水平外,其他效应也可能起作用。在治疗方面,PCSK9 抗体可抑制 LDLR 的表皮生长因子前体同源结构域与 PCSK9 之间的相互作用,以降低血浆 LDL-C 水平,并已安全用于临床。靶向 PCSK9 治疗可能对未来心血管疾病的治疗有重要的临床意义,有望给患者带来更多临床效益。

## 参考文献

- [1] Scicali R, Mandraffino G, Scuruchi M, et al. Effects of lipid lowering therapy optimization by PCSK9 inhibitors on circulating CD34+ cells and pulse wave velocity in familial hypercholesterolemia subjects without atherosclerotic cardiovascular disease: real-world data from two lipid units[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1715.

- [2] Basiak M, Kosowski M, Hachula M, et al. Impact of PCSK9 inhibition on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases release in patients with mixed hyperlipidemia and vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7):802.
- [3] Lianou A, Rallis D, Baltogianni M, et al. Biomarkers of cardiovascular disease risk in the neonatal population[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2023, 14(2):155-165.
- [4] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5880.
- [5] Cesaro A, Bianconi V, Gragnano F, et al. Beyond cholesterol metabolism: the pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Genetics, mutations, expression, and perspective for long-term inhibition[J]. *Biofactors*, 2020, 46(3):367-380.
- [6] Sundaraman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: a multi-faceted protein that is involved in cardiovascular biology[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):793.
- [7] Yurtseven E, Ural D, Baysal K, et al. An Update on the role of PCSK9 in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(9):909-918.
- [8] D'Ardes D, Santilli F, Guagnano MT, et al. From endothelium to lipids, through microRNAs and PCSK9: a fascinating travel across atherosclerosis[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(1):1-8.
- [9] Maligłowska M, Kosowski M, Hachula M, et al. Insight into the evolving role of PCSK9[J]. *Metabolites*, 2022, 12(3):256.
- [10] Seidah NG, Prat A. The multifaceted biology of PCSK9[J]. *Endocrine Reviews*, 2022, 43(3):558-582.
- [11] Puteri MU, Azmi NU, Kato M, et al. PCSK9 promotes cardiovascular diseases: recent evidence about its association with platelet activation-induced myocardial infarction[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2):190.
- [12] Guo Y, Yan B, Gui Y, et al. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: potential impact of localized PCSK9 in vascular wall[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4):2333-2351.
- [13] Liu S, Deng X, Zhang P, et al. Blood flow patterns regulate PCSK9 secretion via MyD88-mediated pro-inflammatory cytokines[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10):1721-1732.
- [14] Milasan A, Dallaire F, Mayer G, et al. Effects of LDL receptor modulation on lymphatic function[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27862.
- [15] Ding Z, Wang X, Liu S, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(13):1738-1751.
- [16] Ragusa R, Basta G, Neglia D, et al. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.
- [17] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between PCSK9 and damaged mtDNA in vascular smooth muscle cells: role in apoptosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(18):997-1008.
- [18] Schlüter KD, Wolf A, Schreckenberger R. Coming back to physiology: extra hepatic functions of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:598649.
- [19] Mehta JL. Oxidized or native low-density lipoprotein cholesterol: which is more important in atherogenesis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5):980-982.
- [20] Ramin-Mangata S, Thedrez A, Nativel B, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 modulation in human pancreatic beta cells function[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 326:47-55.
- [21] Wu Y, Shi J, Su Q, et al. Correlation between circulating PCSK9 levels and gestational diabetes mellitus in a Chinese population[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:826757.
- [22] Shi J, Zhang W, Niu Y, et al. Association of circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of incident type 2 diabetes in subjects with prediabetes: a population-based cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):209.
- [23] Eluwole A, Adedayo A, Tedla F, et al. Plasma PCSK9 predicts microvascular function but not arterial stiffness in African-Americans with well controlled type 2 diabetes[J]. *J Transl Sci*, 2020, 7(4):1-9.
- [24] Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3850.
- [25] Leucker TM, Gerstenblith G, Schär M, et al. Evolocumab, a PCSK9-monoclonal antibody, rapidly reverses coronary artery endothelial dysfunction in people living with HIV and people with dyslipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(14):e016263.
- [26] Gai MT, Adi D, Chen XC, et al. Polymorphisms of rs2483205 and rs562556 in the PCSK9 gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11450.
- [27] Itzhaki Ben Zadok O, Mager A, Leshem-Lev D, et al. The effect of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors on circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(1):85-92.
- [28] Toscano A, Cinquegrani M, Scuruchi M, et al. PCSK9 plasma levels are associated with mechanical vascular impairment in familial hypercholesterolemia subjects without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: results of six-month add-on PCSK9 inhibitor therapy[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4):562.
- [29] Cammisotto V, Baratta F, Simeone PG, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) beyond lipids: the role in oxidative stress and thrombosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3):569.
- [30] 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.
- [31] 林智海, 王正东, 李平, 等. PCSK9 抑制剂——依洛尤单抗对急性冠状动脉综合征患者血脂谱及血管内皮功能的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(3):508-512.
- [32] Maulucci G, Cipriani F, Russo D, et al. Improved endothelial function after short-term therapy with evolocumab[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3):669-673.
- [33] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):556-567.
- [34] Dounousi E, Tellis C, Pavlakou P, et al. Association between PCSK9 levels and markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in a population of nondialysis chronic kidney disease patients[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6677012.
- [35] Qi Z, Hu L, Zhang 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.
- [36] Gurbel PA, Navarese EP, Tantry US. Exploration of PCSK9 as a cardiovascular risk factor: is there a link to the platelet? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(12):1463-1466.
- [37] 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):296.
- [38] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2313-2330.
- [39] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262:113-122.
- [40] Leucker TM, Weiss RG, Schär M, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with elevated serum PCSK9 levels in people with HIV independent of low-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19):e009996.
- [41] Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, et al. Statins and PCSK9 inhibitors: what is

- their role in coronavirus disease 2019? [J]. *Med Hypotheses*, 2021, 146:110452.
- [42] Huang L, Li Y, Cheng Z, et al. PCSK9 promotes endothelial dysfunction in sepsis via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B and NLRP3 pathways [J]. *Inflammation*, 2023, 46(1):115-128.
- [43] Tang Y, Li SL, Hu JH, et al. Research progress on alternative non-classical mechanisms of PCSK9 in atherosclerosis in patients with and without diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):33.
- [44] Wu CY, Tang ZH, Jiang L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1-2):347-358.
- [45] Macchi C, Favero C, Ceresa A, et al. Depression and cardiovascular risk-association among Beck Depression Inventory, PCSK9 levels and insulin resistance [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):187.
- [46] Breder I, Cunha Breder J, Bonilha I, et al. Rationale and design of the expanded combination of evolocumab plus empagliflozin in diabetes: EXCEED-BHS3 trial [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11:2040622320959248.
- [47] Bardolia C, Amin NS, Turgeon J. Emerging non-statin treatment options for lowering low-density lipoprotein cholesterol [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:789931.
- [48] McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2):170-186.
- [49] di Minno A, Gentile M, Iannuzzo G, et al. Endothelial function improvement in patients with familial hypercholesterolemia receiving PCSK-9 inhibitors on top of maximally tolerated lipid lowering therapy [J]. *Thromb Res*, 2020, 194:229-236.
- [50] Song L, Zhao X, Chen R, et al. Association of PCSK9 with inflammation and platelet activation markers and recurrent cardiovascular risks in STEMI patients undergoing primary PCI with or without diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):80.
- [51] Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice [J]. *Circulation*, 2012, 125(7):894-901.

收稿日期:2022-04-14

## 本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部