

# 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉斑块逆转的研究进展

李程<sup>1</sup> 姜述斌<sup>2</sup>

(1. 新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第四附属医院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病严重威胁人类生命健康, 其病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块的形成与发展, 而低密度脂蛋白胆固醇在斑块演变过程中扮演着重要角色, 加速冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生发展。近些年国内外相关临床研究证实, 降脂治疗尤其是降胆固醇治疗不仅能延缓斑块进展, 甚至在一定程度上能逆转斑块。现就冠状动脉斑块逆转的相关临床证据及治疗策略等进行概述。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 斑块逆转; 低密度脂蛋白胆固醇

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.005

## Coronary Plaque Reversal in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease

LI Cheng<sup>1</sup>, JIANG Shubin<sup>2</sup>

(1. The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

**【Abstract】** Coronary atherosclerotic heart disease is a serious threat to human life and health, and its pathological basis is the formation and development of atherosclerotic plaque, while low-density lipoprotein cholesterol plays an important role in the evolution of plaque, accelerating the occurrence and development of coronary atherosclerotic heart disease. In recent years, relevant clinical studies at home and abroad have confirmed that lipid-lowering therapy, especially cholesterol-lowering therapy, can not only delay plaque progression, but even reverse plaque to a certain extent. This article reviews the relevant clinical evidences and treatment strategies for coronary plaque reversal.

**【Keywords】** Coronary atherosclerotic heart disease; Plaque reversal; Low-density lipoprotein cholesterol

目前, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 发病人数处于稳步增长阶段, 且其发病年龄呈现年轻化趋势。低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是公认导致冠状动脉粥样斑块发生发展的重要危险因素。近年来国内外研究发现将 LDL-C 水平控制在一定范围内可稳定斑块甚至使斑块体积减小, 以达到斑块逆转的效果。斑块逆转的定义为粥样硬化斑块内脂质向外迁出, 从而引起斑块体积减小。斑块逆转可降低斑块破裂带来的风险和主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率及全因死亡率, 但冠状动脉斑块是否发生逆转与 MACE 发生率、全因死亡率降低之间真正的关系还需进一步研究证实。同时关于斑块逆转治疗的研究也获得了较多的临床证据, 以逆转冠状动脉斑块为目标的时代已来临。

### 1 斑块形成及分类

各种危险因素致内皮受损, LDL-C 借此进入管壁内膜, 氧化成氧化型低密度脂蛋白胆固醇, 加重内皮损伤; 单核细胞迁入内膜下分化为巨噬细胞, 吞噬氧化型低密度脂蛋白后转变为泡沫细胞, 形成早期病变脂质条纹, 泡沫细胞合成分泌各种生长因子和促炎介质<sup>[1]</sup>, 随后泡沫细胞死亡, 脂质聚集形成粥样斑块。

粥样斑块分两类: (1) 富脂斑块, 此类斑块经强化降胆固醇治疗并控制危险因素可减小; (2) 钙化斑块, 即使胆固醇降到很低水平, 此类斑块也不易逆转。临床认为富脂斑块最有治疗价值, 它易诱发栓塞事件, 但经积极治疗有逆转可能。

### 2 斑块逆转相关研究

#### 2.1 动物实验相关研究

为探究粥样硬化斑块逆转, 人们曾多次在动物模型上进行验证。Reis 等<sup>[2]</sup> 给予载脂蛋白 E (apolipoprotein

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2023D01C138)

通信作者: 姜述斌, E-mail: 13565852840@139.com

E, ApoE) 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠高脂饮食, 使其形成动脉粥样硬化斑块, 随后将其胸主动脉移植到 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠和野生型小鼠腹主动脉处, 9 周后取出移植物发现: 野生型组小鼠斑块较前显著减小且斑块内的炎症细胞明显减少, 反之 ApoE<sup>-/-</sup> 组小鼠斑块面积较前增加。Friedman 等<sup>[3]</sup> 将磷脂酰胆碱乳剂静脉滴注到高胆固醇血症家兔体内, 发现斑块内脂质不断被清除, 动脉粥样斑块及胆固醇水平显著下降。

动脉粥样硬化家兔经胸冠状动脉球囊损伤后分为低脂饮食组及高脂饮食组, 发现低脂饮食组能减少斑块内巨噬细胞聚集, 使斑块不再进展<sup>[4]</sup>。

## 2.2 降血脂药相关临床研究及治疗策略

### 2.2.1 降脂治疗策略

《中国血脂管理指南(2023 年)》<sup>[5]</sup> 推荐降脂治疗基础用药是他汀类药物, 但他汀类药物剂量翻倍仅带来 6% 的降幅, 药物不良反应却明显增加。因此中等强度他汀类药物是中国人降脂治疗的首选策略, 若仅使用他汀类药物很难将 LDL-C 水平控制在理想范围时, 可联用其他降血脂药, 如胆固醇吸收抑制剂和/或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等。胆固醇吸收抑制剂可使 LDL-C 水平逐渐降低 20%<sup>[6]</sup>, 对需更严格控制 LDL-C 水平的动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 高危人群, 可选择 PCSK9 抑制剂, 目前已上市的主要有 PCSK9 单抗 [依洛尤单抗 (evolocumab)、阿利西尤单抗 (alirocumab) 和托莱西单抗 (tafolecimab)], 以及 2023 年 8 月中国上市的 PCSK9 小干扰 RNA inclisiran。目前中国实行“中等剂量他汀类药物为基石, 联合应用其他降血脂药为趋势, 定期随访调整方案为管理”的降脂治疗新策略。

### 2.2.2 他汀类药物逆转斑块相关临床研究

他汀类药物通过降低 LDL-C 水平、引起斑块钙化增加等使斑块更加稳定, 目前循证医学证据表明他汀类药物可阻止冠状动脉斑块发展, 甚至可降低斑块负荷。

Nicholls 等<sup>[7]</sup> 对 4 项随机试验数据合并分析显示, LDL-C < 1.8 mmol/L 时他汀类药物治疗使患者冠状动脉斑块体积减小, 该合并数据提示冠状动脉斑块并非难以“消散”, 其体积有减小的可能。接下来, REVERSAL 研究<sup>[8]</sup> 发现大剂量他汀类药物 (阿托伐他汀 80 mg) 使 LDL-C 水平控制在 1.8 ~ 2.1 mmol/L, 则可阻止斑块进展, 起到“维稳”的作用。同样, ASTEROID 研究<sup>[9]</sup> 发现大剂量他汀类药物 (瑞舒伐他汀 40 mg) 能使 LDL-C < 1.6 mmol/L, 同时使高密度脂蛋

白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 升高, 通过血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 观察到动脉粥样硬化体积百分比和总动脉粥样硬化体积均明显降低, 实现斑块的逆转。IBIS-4 研究<sup>[10]</sup> 及 SATURN 研究<sup>[11]</sup> 也表明强化他汀类药物 (瑞舒伐他汀 40 mg/阿托伐他汀 80 mg) 治疗将 LDL-C 水平控制在 1.8 ~ 2.1 mmol/L 同时升高 HDL-C, 可逆转斑块进展。上述 4 项研究表明使用他汀类药物有降低斑块负荷达到斑块逆转的可能, 但需大剂量他汀类药物强化降低 LDL-C 水平, 但也有研究证实他汀类药物剂量并非越大就越好。COSMOS 研究<sup>[12]</sup> 及 ARTMAP 研究<sup>[13]</sup> 证实亚洲人群中使用常规剂量他汀类药物 (阿托伐他汀 20 mg/瑞舒伐他汀 10 mg) 治疗即可使 LDL-C < 2.1 mmol/L, 同时显著提高 HDL-C 水平, 可实现斑块逆转, 但需要注意的是: 维持 LDL-C 低水平同时提高 HDL-C 水平是否为斑块逆转的必要条件, 还需更多的临床研究来佐证。结合 CHILLAS 研究<sup>[14]</sup> 表明成倍剂量他汀类药物并未更大程度降低 MACE 发生率及全因死亡率<sup>[15]</sup>, 即针对中国人群, 他汀类药物的强化治疗策略可能并非普遍适宜, 因此中国推荐他汀类药物以中等常规剂量为首选, 在保证有效减轻斑块负荷的同时又降低其不良反应发生率。

### 2.2.3 胆固醇吸收抑制剂联合他汀类药物逆转斑块相关临床研究

胆固醇吸收抑制剂包括依折麦布和海博麦布, 通过阻断胆固醇在肠道的外源性吸收而发挥作用, 但该过程并不影响脂溶性营养素吸收<sup>[6]</sup>。IMPROVE-IT 研究<sup>[16]</sup> 发现他汀类药物联合依折麦布进一步使 LDL-C 水平降低 24% 和 MACE 发生率降低 2%。SHARP 研究<sup>[17]</sup> 显示依折麦布联合他汀类药物可改善慢性肾脏病患者心血管预后。可见, 胆固醇吸收抑制剂联合应用有较好的安全性及耐受性, 且降低 LDL-C 水平更高效<sup>[18]</sup>。但国内外关于单独使用胆固醇吸收抑制剂对血脂以及斑块体积影响的临床研究并不多见, 也少见有真正通过影像学观察到胆固醇吸收抑制剂联合他汀类药物高效降低 LDL-C 水平时, 是否出现冠状动脉斑块体积减小的研究。

### 2.2.4 PCSK9 单抗联合他汀类药物逆转斑块相关临床研究

LDL-C 在低密度脂蛋白胆固醇受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 介导下进入肝细胞降解是 LDL-C 的主要代谢方式, LDLR 在“运送”LDL-C 后重返肝细胞表面以结合新的 LDL-C, PCSK9 与 LDLR 结合使 LDLR 变构, 随后被降解, 从而阻断 LDLR 的重新利用<sup>[19]</sup>, 导致 LDLR 数量减少、功能减弱。

PCSK9 单抗在慢性冠状动脉综合征 (chronic coronary syndrome, CCS) 的相关研究中被证实其优秀的降脂效果。Nicholls 等<sup>[20]</sup>通过 GLAGOV 试验表明依洛尤单抗联合他汀类药物可显著降低斑块的动脉粥样硬化体积百分比和总动脉粥样硬化体积,提示依洛尤单抗能在他汀类药物使用基础上延缓动脉粥样硬化进展,这也支持了指南建议 ASCVD 高危人群进行强化降脂治疗的策略<sup>[21]</sup>。FOURIER 研究<sup>[22]</sup>通过“心血管事件的发生”来观察依洛尤单抗的安全性,表明依洛尤单抗明显降低 MACE 发生率,同时不增加新发糖尿病风险,也未观察到心血管死亡风险差异,FOURIER-OLE 研究<sup>[23]</sup>发现早期应用依洛尤单抗能使心血管死亡风险降低 23%。YELLOW III 研究<sup>[24]</sup>通过光学相干断层扫描 (optical coherence tomography,

OCT) 和近红外光谱 (near-infrared spectroscopy, NIRS) 观察到强化他汀类药物联合依洛尤单抗能稳定斑块。从上述研究中发现,PCSK9 单抗在联合他汀类药物时,不但能降低斑块负荷使患者长期获益,还证实了其安全性。2023 年中山大学附属第一医院廖新学团队<sup>[25]</sup>的一项最新研究结果发现,依洛尤单抗能使支架内再狭窄风险降低 85%,同时其 LDL-C、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 水平明显降低,提示依洛尤单抗主要通过降脂作用降低经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄风险,因此对于支架术后患者而言,尽早使用 PCSK9 单抗会有更好的预后。

同样 PCSK9 抑制剂在急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的相关研究中也已被证实其降脂效果。见表 1。

表 1 PCSK9 抑制剂应用于 ACS 的临床研究

临床研究	样本量/例	随访时间	他汀类药物剂量	PCSK9 单抗	影像学	研究目标	结果
ODYSSEY OUTCOMES 研究 <sup>[26]</sup>	18 924	2.8 年	大剂量:阿托伐他汀 40 ~ 80 mg/ 瑞舒伐他汀 20 ~ 40 mg	阿利西尤单抗	—	阿利西尤单抗对 MACE 发生率的影响	+
PACMAN-AMI 研究 <sup>[27]</sup>	300	52 周	大剂量:瑞舒伐他汀 20 mg	阿利西尤单抗	IVUS + OCT + NIRS	阿利西尤单抗对冠状动脉斑块体积的影响	+
HUYGENS 研究 <sup>[28]</sup>	161	52 周	(不同强度的)最大耐受剂量	依洛尤单抗	IVUS + OCT	依洛尤单抗对冠状动脉斑块的影响,从而观察强化降脂是否获益	+
ODYSSEY J-IVUS 研究 <sup>[29]</sup>	206	36 周	小剂量:阿托伐他汀 10 mg/瑞舒伐他汀 5 mg	阿利西尤单抗	IVUS	阿利西尤单抗对冠状动脉斑块体积的影响	-

注: + 表示阳性结论, - 表示阴性结论; — 表示无法获得。

ODYSSEY OUTCOMES 研究<sup>[26]</sup>发现阿利西尤单抗在大幅降低 LDL-C 水平的同时降低 MACE 风险及全因死亡率,且试验组不良反应与安慰剂组无显著差异,提示对于 1 年内发生过 ACS 的患者而言,大剂量他汀类药物基础上给予阿利西尤单抗有明显的心血管获益证据。PACMAN-AMI 研究<sup>[27]</sup>首次同时通过 IVUS、OCT 及 NIRS 评估冠状动脉斑块,发现对比单用大剂量他汀类药物,联用阿利西尤单抗显著降低动脉粥样硬化体积百分比、增加纤维帽厚度,该阳性结论再次证实 PCSK9 单抗的高效性<sup>[21]</sup>。HUYGENS 研究<sup>[28]</sup>同样印证 ACS 患者能从早期应用依洛尤单抗强化降脂中获益,对比其他研究有所不同的是:在接受不同强度他汀类药物治疗基础上,依洛尤单抗均能通过增加斑块纤维帽厚度和缩小脂质池使斑块趋于更加稳定。但并非所有研究结果均为阳性,ODYSSEY J-IVUS 研究<sup>[29]</sup>表明联合阿利西尤单抗并未降低 ACS 患者斑块负荷,该阴性结果值得思考,或许是他汀类药物为小剂量所导致,又或许是因为对照组在随访期间增加了胆固醇吸收抑制剂的使用而造成背景降脂

治疗发生改变。目前临床试验仍有不足的是:既往的研究都是在他汀类药物治疗的基础上联合应用 PCSK9 抑制剂,因此证实联合用药可使斑块体积减小而达到逆转冠状动脉斑块的作用,尚无单独应用 PCSK9 抑制剂来观察其对斑块易损性改变的相关研究。

2023 年 8 月中国自主研发的托莱西单抗注射液 (信必乐®) 是第一个获批的中国原研全人源抗 PCSK9 单抗,同样也是国内率先开展大规模 III 期临床研究的 PCSK9 单抗。CREDIT-1<sup>[30]</sup>、CREDIT-2<sup>[31]</sup> 和 CREDIT-4<sup>[32]</sup> 研究均观察到在原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常患者中,使用托莱西单抗后非 HDL-C、ApoB 及脂蛋白(a)水平明显下降且安全性良好。但 CREDIT 系列研究探讨的是托莱西单抗降脂的疗效和安全性,未真正通过影像学观察到血脂降低的同时斑块负荷有所改变。但综合看来,不论是针对 CCS 还是 ACS 患者,又或是冠状动脉介入治疗后的血脂控制不佳的患者,尽早启动 PCSK9 单抗治疗是非常有益的。

2.2.5 PCSK9 小干扰 RNA inclisiran 相关临床研究

2023 年 8 月中国上市的 PCSK9 小干扰 RNA

inclisiran<sup>[33]</sup>,其降脂能力与 PCSK9 单抗相当,是超长效制剂,极大地增加了患者的治疗依从性。它能阻止肝脏中 PCSK9 转录,增加肝细胞膜 LDLR 数量,从而降低 LDL-C 水平<sup>[34]</sup>,目前 inclisiran 已投入临床使用但其相关研究多以心血管结局为主要终点。

Fitzgerald 等<sup>[35]</sup>进行的一项 I 期试验 (NCT01437059) 纳入 LDL-C  $\geq 3.00$  mmol/L 的健康成年人,结果显示 PCSK9 小干扰 RNA 组 PCSK9、LDL-C 水平分别下降 70%、40%,且均未发生药物相关严重不良反应,证实 PCSK9 小干扰 RNA 良好的降脂效果及安全性。

ORION-1 试验<sup>[36]</sup>是多次递增剂量的 II 期研究,纳入有 ASCVD 病史且 LDL-C  $> 1.8$  mmol/L 以及无 ASCVD 病史且 LDL-C  $> 2.6$  mmol/L 的患者,单剂组第 1 天接受 inclisiran (200 mg 或 300 mg 或 500 mg) 或安慰剂,双剂组第 1 天和第 180 天接受同样剂量。结果显示:双剂组 LDL-C 水平降幅更大;inclisiran 组 PCSK9 水平显著降低,不良事件发生率差异无统计学意义,但双剂组治疗的患者注射部位的反应相对更常见,inclisiran 显著降低 PCSK9 和 LDL-C 水平,同时综合来看其安全性及有效性得到一定程度证实,也指出最佳给药间隔时间为 6 个月。ORION-2 试验 (NCT02963311)<sup>[37]</sup>证实 inclisiran 在高强度他汀类药物联合依折麦布背景下对家族性高胆固醇血症患者的安全性和有效性。ORION-3 试验<sup>[38]</sup>是 ORION-1 的扩展试验,观察到 inclisiran 能使 LDL-C 水平较基线降低 51%,PCSK9 水平降低 77%,同时发现 300 mg 的 inclisiran 降低 LDL-C 水平的时间可维持 22 个月<sup>[39]</sup>。

ORION-9 试验 (NCT03397121)<sup>[40]</sup>是 III 期试验,纳入使用强化他汀类药物 (不论是否使用依折麦布) 但未使用过 PCSK9 单抗且 LDL-C  $\geq 2.6$  mmol/L 的患者,结果表明 inclisiran 组 PCSK9、LDL-C 水平变化优于安慰剂组,且发现 inclisiran 与 ApoB 水平的降低以及 HDL-C 水平的升高有关,不良反应与安慰剂组无明显差异,同样证实 inclisiran 的安全性和有效性。ORION-10 (NCT03399370) 和 ORION-11 (NCT03400800) 是两项平行 III 期临床试验<sup>[41]</sup>,ORION-10 试验纳入的是患有 ASCVD 且 LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/L 的美国患者,ORION-11 试验纳入的是患有 ASCVD 或 ASCVD 高危人群,尽管使用高强度他汀类药物但 LDL-C 仍控制欠佳的欧洲或南非患者,两项研究得出阳性结论的同时,表明 inclisiran 组不良反应大多轻微且不会持续存在。上述 III 期临床试验虽证实 inclisiran 的安全性及良好的降脂效果,但观察周期短,很难得出 inclisiran 对心血管结局的明确结论,故又开展了 ORION-4 研究

(NCT03705234),纳入的是患有 ASCVD 但 LDL-C 不达标的美国和英国患者,研究尚在进行,预计 2026 年公布结果。ORION-8 (NCT03814187) 纳入 ORION-3、ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 的患者,汇总延长随访发现 ASCVD 患者 LDL 水平降低 51.0%,ASCVD 高危人群 LDL 水平降低 42.4%,明确了 inclisiran 的长期疗效。还有几项 III 期试验正在进行,ORION-13 (NCT04659863) 和 ORION-16 (NCT04652726) 纳入 12~17 岁 LDL-C  $> 3.4$  mmol/L 的家族性高胆固醇血症的青少年,研究预计 2024 年 12 月左右完成,该结果将给家族性高胆固醇血症的青少年带来新的治疗选择。

### 3 总结与展望

近年来循证医学证据表明强化降脂能抑制冠状动脉斑块发展,LDL-C 是靶标,以期通过降低 LDL-C 水平达到减轻炎症、逆转斑块的效果。他汀类药物是基石,联合用药为趋势,联合胆固醇吸收抑制剂可使 LDL-C 水平逐渐降低 20%。对需更严格控制 LDL-C 水平的 ASCVD 高危人群,PCSK9 抑制剂或可作为新选择,已证实联合 PCSK9 单抗能逆转斑块并使心血管充分获益。关于最新的降血脂药 inclisiran,3 个阶段的研究已证明其能显著降低 LDL-C 和 PCSK9 水平且安全性良好,但目前的大型试验均未进一步阐明 inclisiran 对心血管结局的影响及更长期的安全性,且试验大多是围绕其疗效的研究,国内外尚未有相关研究观察 LDL-C 水平降低同时斑块负荷变化情况,是否真正出现逆转尚未可知,因此研究者们未来可以此为方向来观察 inclisiran 对斑块体积的影响,为其应用于临床提供更多的参考证据。

### 参考文献

- [1] Nadel J, Jabbour A, Stocker R. Arterial myeloperoxidase in the detection and treatment of vulnerable atherosclerotic plaque: a new dawn for an old light [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(1): 112-120.
- [2] Reis ED, Li J, Fayad ZA, et al. Dramatic remodeling of advanced atherosclerotic plaques of the apolipoprotein E-deficient mouse in a novel transplantation model [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 34(3): 541-547.
- [3] Friedman M, Byers SO, Rosenman RH. Resolution of aortic atherosclerotic infiltration in the rabbit by phosphatide infusion [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 95(3): 586-588.
- [4] Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization [J]. *Circulation*, 1998, 97(24): 2433-2444.
- [5] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南 (2023 年) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [6] 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: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1182-e1186.
- [7] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis[J]. *JAMA*, 2007, 297(5): 499-508.
- [8] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(9): 1071-1080.
- [9] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-1565.
- [10] Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(8): 490-500.
- [11] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [12] Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS)[J]. *Circ J*, 2009, 73(11): 2110-2117.
- [13] Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12): 1700-1704.
- [14] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 707-712.
- [15] Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD011748.
- [16] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [17] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(5): 785-794.
- [18] Grassi G, del Pinto R, Agabiti Rosei C, et al. Reduction of high cholesterol levels by a preferably fixed-combination strategy as the first step in the treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia and high/very high cardiovascular risk: a consensus document by the Italian Society of Hypertension[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2022, 29(2): 105-113.
- [19] Fruchart Gaillard C, Ouadda ABD, Ciccone L, et al. Molecular interactions of PCSK9 with an inhibitory nanobody, CAP1 and HLA-C: functional regulation of LDLR levels[J]. *Mol Metab*, 2023, 67: 101662.
- [20] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [21] 韩思睿, 南楠, 宋现涛. 应用腔内影像评估前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂对冠状动脉斑块特征影响的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7): 656-661.
- [22] Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolucumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2): 139-147.
- [23] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolucumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2022, 146(15): 1109-1119.
- [24] Kini AS. Effect of evolucumab on coronary plaque characteristics in stable coronary artery disease: a multimodality imaging study (the YELLOW III study)[R]. New Orleans: American College of Cardiology (ACC) 2023 Annual Scientific Sessions, 2023.
- [25] Zhuang XD, Liao XX, Lin YF, et al. GP73 enhances the ox-LDL-induced inflammatory response in THP-1 derived macrophages via affecting NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 387: 131109.
- [26] Schwartz GG, Steg PG, Bhatt DL, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(11): 1109-1122.
- [27] Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1771-1781.
- [28] Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolucumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7): 1308-1321.
- [29] Ako J, Hibi K, Tsujita K, et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome—The ODYSSEY J-IVUS trial[J]. *Circ J*, 2019, 83(10): 2025-2033.
- [30] Huo Y, Chen B, Lian Q, et al. Tafolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1): a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 41: 100907.
- [31] Chai M, He Y, Zhao W, et al. Efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2)[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 77.
- [32] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645.
- [33] Nambi V, Agha A. Inclisiran: a game changer in a changing game? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(9): 1194-1196.
- [34] Hardy J, Niman S, Pereira E, et al. A critical review of the efficacy and safety of inclisiran[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(6): 629-642.
- [35] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60-68.
- [36] Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(11): 1067-1075.
- [37] Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study[J]. *Circulation*, 2020, 141(22): 1829-1831.
- [38] Lamb YN. Inclisiran: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 389-395.
- [39] Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Skavdis A, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: a short review on the emerging data and therapeutic potential[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 1031-1037.
- [40] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1520-1530.
- [41] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.