

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 在心肌缺血再灌注损伤中的分子调控机制及其临床意义

万正 丁彦春

(大连医科大学附属二院, 辽宁 大连 116021)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是心脏手术和急性心肌梗死治疗中的一个重要问题, 而前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 作为一种调节胆固醇代谢的关键蛋白, 其在心脏疾病中的作用日益受到关注。现综述 PCSK9 在 MIRI 中的作用及其分子调控机制, 探讨 PCSK9 如何通过影响脂质代谢、炎症反应和氧化应激等途径参与心肌损伤的调控, 并分析其在临床治疗中的潜在应用。通过对 PCSK9 的结构和功能、MIRI 的病理生理机制、PCSK9 在心肌损伤中的具体作用及其分子调控机制的详细探讨, 旨在为未来的研究和临床应用提供理论基础和新思路。特别是 PCSK9 抑制剂的开发和临床试验显示出其在 MIRI 治疗中的巨大潜力, 未来的研究需进一步阐明 PCSK9 的具体作用机制, 并评估其在临床治疗中的实际效果。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 心肌缺血再灌注损伤; 分子调控机制; 信号通路; 临床意义

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 006

PCSK9 in Molecular Regulatory Mechanism of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and Its Clinical Significance

WAN Zheng, DING Yanchun

(The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, Liaoning, China)

【Abstract】 Myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) is an important issue in cardiac surgery and the treatment of acute myocardial infarction, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), as a key protein regulating cholesterol metabolism, is increasingly being studied for its role in heart disease. This article reviews the role and molecular regulatory mechanisms of PCSK9 in MIRI, discusses how PCSK9 is involved in the regulation of myocardial injury through pathways such as lipid metabolism, inflammatory response, and oxidative stress, and analyzes its potential applications in clinical treatment. By exploring the structure and function of PCSK9, the pathophysiological mechanisms of MIRI, the specific role of PCSK9 in myocardial injury, and its molecular regulatory mechanisms in detail, this article aims to provide a theoretical basis and new ideas for future research and clinical applications. In particular, the development and clinical trials of PCSK9 inhibitors have shown great potential in the treatment of MIRI, and further research is needed to elucidate the specific mechanisms of action of PCSK9 and evaluate its actual effectiveness in clinical treatment.

【Keywords】 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Myocardial ischemia reperfusion injury; Molecular regulatory mechanism; Signaling pathway; Clinical significance

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 是指在心肌经历短暂缺血后恢复血流供应时, 反而导致心肌细胞进一步损伤的病理过程。该现象在心脏手术和急性心肌梗死治疗中尤为常见, 严重影响患者的预后^[1]。MIRI 的发生涉及复杂的病理生理机制, 包括氧化应激、炎症反应、钙超载和细胞凋亡等^[2]。近年来, 针对 MIRI 的研究逐渐深入, 揭示了多种潜在的治疗靶点和干预手段^[3]。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是一种重要的胆固醇代

谢调节蛋白, 最初被发现与低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的降解密切相关^[4]。PCSK9 通过与 LDLR 结合, 促进其降解, 从而影响胆固醇的代谢过程^[5]。近年来, 越来越多的研究^[6]表明, PCSK9 在心血管疾病中的作用不仅限于胆固醇代谢调控, 还涉及多种信号通路和分子机制。如 PCSK9 被发现能调节炎症反应和氧化应激, 这些过程在 MIRI 中发挥关键作用^[7]。

研究^[8]表明, PCSK9 在 MIRI 中的作用机制可能通过多种途径实现。首先, PCSK9 可通过调节脂质代

谢,影响心肌细胞的能量供应和膜稳定性,从而在 MIRI 中发挥作用。其次,PCSK9 还能通过调控炎症反应和氧化应激,影响心肌细胞的存活和功能^[9]。此外,PCSK9 还与多种信号通路相互作用,如 PI3K/Akt/mTOR、Nrf2/ARE 通路等,这些通路在 MIRI 的病理过程中具有重要作用^[10]。

本文旨在综述 PCSK9 在 MIRI 中的分子调控机制及其临床意义。通过系统分析 PCSK9 在 MIRI 中的作用途径,希望能为未来的临床治疗提供新的思路和潜在的治疗靶点。总之,深入研究 PCSK9 在 MIRI 中的具体作用机制,将有助于揭示其在心脏疾病中的重要性,并推动 PCSK9 抑制剂在临床治疗中的应用^[11]。

1 PCSK9 的基本生物学特性

1.1 PCSK9 的结构和功能

PCSK9 是一种由肝脏分泌的蛋白质,主要通过调节 LDLR 的降解来影响胆固醇代谢。PCSK9 由 692 个氨基酸组成,包含信号肽、前体蛋白、催化域和 C 端结构域等多个功能区域^[2]。PCSK9 通过与 LDLR 结合,促进其内吞并降解,从而减少细胞表面的 LDLR 数量,进而影响胆固醇的摄取和代谢^[3]。此外,PCSK9 还参与调控其他细胞表面受体的降解,如极低密度脂蛋白受体和载脂蛋白 E 受体 2,这些受体在脂质代谢和神经系统中也发挥重要作用^[4]。因此,PCSK9 不仅在胆固醇代谢中具有关键作用,还可能影响其他生理过程。

1.2 PCSK9 与脂质代谢的关系

PCSK9 在脂质代谢中的作用主要通过其对 LDLR 的调控实现。LDLR 是肝细胞表面负责摄取血液中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的主要受体。PCSK9 通过与 LDLR 结合,促进其内吞并降解,减少细胞表面的 LDLR 数量,从而降低肝细胞对 LDL-C 的摄取能力,导致血液中 LDL-C 水平升高^[5]。研究^[6]表明,PCSK9 的过表达与高胆固醇血症和动脉粥样硬化的发生密切相关。此外,PCSK9 还通过调控其他脂质代谢相关基因的表达,影响脂质的合成、运输和分解^[7]。因此,PCSK9 不仅在胆固醇代谢中发挥重要作用,还可能通过多种途径影响整体脂质代谢平衡。

2 MIRI 的病理生理机制

2.1 MIRI 的细胞和分子机制

MIRI 是指在心肌缺血后恢复血流灌注过程中,心肌细胞受到的进一步损伤。其细胞和分子机制复杂多样,主要包括氧化应激、钙超载、炎症反应和细胞凋亡等^[12]。氧化应激是 MIRI 的重要机制之一,缺血期间,心肌细胞内的氧自由基生成增加,导致细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤。再灌注后,氧自

由基的生成进一步增加,加剧了细胞损伤^[13]。钙超载也是 MIRI 的重要机制,缺血期间,细胞内钙离子浓度升高,导致线粒体功能障碍和细胞凋亡。再灌注后,钙离子进一步积累,加剧了细胞损伤^[14]。此外,炎症反应在 MIRI 中也起着重要作用,缺血期间,炎症细胞浸润心肌组织,释放大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6,这些炎症因子通过激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路,进一步加剧细胞损伤^[15]。

2.2 炎症反应和氧化应激在心肌损伤中的作用

炎症反应和氧化应激在 MIRI 中起着关键作用。再灌注后,心肌细胞内的氧自由基生成增加,导致氧化应激反应。氧化应激不仅直接损伤细胞膜、蛋白质和 DNA,还通过激活多种信号通路,诱导炎症反应和细胞凋亡^[16]。有研究^[17]证实 CTRP12 蛋白的上调可通过增强 Nrf2 信号通路,减轻氧化应激引起的心肌细胞损伤。此外,氧化应激和炎症反应相互作用,形成恶性循环,进一步加剧心肌损伤。研究^[18]表明,抑制氧化应激和炎症反应可显著减轻 MIRI 引起的心肌损伤。如抗氧化剂和抗炎药物可通过减少氧自由基生成和抑制炎症因子释放,减轻心肌损伤。总之,炎症反应和氧化应激在 MIRI 中起着关键作用,通过相互作用形成恶性循环,进一步加剧心肌损伤。

3 PCSK9 在 MIRI 中的作用

3.1 PCSK9 对心肌细胞的影响

PCSK9 在 MIRI 中的作用机制逐渐被揭示。研究^[19]表明,PCSK9 在心肌细胞中的表达水平在 MIRI 后显著上调,这一过程可能通过多种途径影响心肌细胞的生存和功能。PCSK9 不仅通过调节 LDLR 水平影响胆固醇代谢,还可能通过调控炎症反应和氧化应激对心肌细胞产生直接影响。具体而言,PCSK9 的上调会加剧心肌细胞的氧化应激反应,导致细胞内活性氧水平增高,从而引发细胞凋亡和坏死^[20]。此外,PCSK9 还可能通过调控自噬途径影响心肌细胞的存活。研究^[19]发现,抑制 PCSK9 可通过促进 Pink1-Parkin 介导的线粒体自噬减轻心肌细胞损伤。因此,PCSK9 在 MIRI 中的作用不仅限于脂质代谢调控,还涉及多种细胞保护机制的调节。

3.2 PCSK9 与心肌损伤相关信号通路的交互作用

PCSK9 在 MIRI 中的作用还涉及多条信号通路的交互调控。首先,PCSK9 可通过 PI3K/Akt 信号通路发挥心肌保护作用。PI3K/Akt 通路在 MIRI 中的激活能显著减少心肌梗死面积,恢复心脏功能^[20]。PCSK9 的抑制可能通过增强 PI3K/Akt 信号通路的活性,促进抗氧化、抗炎和自噬活动,从而减轻心肌细胞的损

伤^[20]。其次,PCSK9 还可通过调控 NF- κ B 信号通路影响心肌细胞的炎症反应。NF- κ B 是炎症反应的关键调控因子,其激活会导致大量炎症因子的释放,加剧心肌细胞的损伤^[21]。研究^[21]表明,PCSK9 的抑制可通过降低 NF- κ B 的活性,降低炎症因子的表达,从而减轻 MIRI。此外,PCSK9 还可能通过调控 B 细胞淋巴瘤-2 相关的凋亡通路影响心肌细胞的存活。B 细胞淋巴瘤-2 是抗凋亡蛋白,其表达水平的上调可显著减少心肌细胞的凋亡^[22]。PCSK9 的抑制可能通过增强 B 细胞淋巴瘤-2 的表达,抑制心肌细胞的凋亡,从而发挥心肌保护作用^[22]。综上所述,PCSK9 在 MIRI 中的作用涉及多条信号通路的复杂调控,其抑制可能通过多种机制减轻心肌细胞的损伤。

4 PCSK9 的分子调控机制

4.1 PCSK9 的上游调控因子

PCSK9 的表达和活性受到多种上游调控因子的影响,这些因子通过不同的信号通路和分子机制调控 PCSK9 的转录和翻译。研究^[2]表明,固醇调节元件结合蛋白 2 是 PCSK9 的主要转录调控因子之一。固醇调节元件结合蛋白 2 通过结合 PCSK9 基因启动子上的固醇调节元件,促进 PCSK9 的转录。此外,肝细胞核因子 1 α 也被证明是 PCSK9 的一个重要调控因子。肝细胞核因子 1 α 通过与 PCSK9 启动子上的肝细胞核因子 1 结合位点结合,增强 PCSK9 的转录活性^[3]。此外,研究^[4]还发现,氧化应激和炎症反应可通过激活 NF- κ B 信号通路,间接促进 PCSK9 的表达。这些上游调控因子的相互作用和调控机制,为深入理解 PCSK9 在 MIRI 中的作用提供了重要线索。

4.2 PCSK9 的下游效应及其在心肌损伤中的角色

PCSK9 通过多种下游效应分子和信号通路影响心肌细胞的功能和存活。研究^[7]发现,PCSK9 可通过激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 炎症小体,诱导心肌细胞的炎症反应和细胞凋亡,从而加重 MIRI。此外,PCSK9 还可通过调控氧化应激反应,影响心肌细胞的存活和功能^[8]。这些下游效应和分子机制表明,PCSK9 在 MIRI 中扮演着重要的角色,其调控机制的深入研究将有助于开发新的治疗策略。

5 PCSK9 抑制剂的临床应用前景

5.1 PCSK9 抑制剂的开发和临床试验

PCSK9 抑制剂的开发已取得显著进展,尤其是在降低 LDL-C 方面表现出色。PCSK9 抑制剂通过阻断 PCSK9 与 LDLR 的结合,防止 LDLR 的降解,从而增加肝细胞表面 LDLR 的数量,促进 LDL-C 的清除^[5]。目前,有多种 PCSK9 抑制剂已通过临床试验阶段并广泛

在临床中应用,其中包括单克隆抗体、干扰小 RNA 和小分子抑制剂等形式。如阿利西尤单抗 (alirocumab) 和依洛尤单抗 (evolocumab) 是两种已获得美国食品药品监督管理局批准的 PCSK9 单克隆抗体药物,临床试验结果显示它们能显著降低 LDL-C 水平,并降低心血管事件的发生率^[20]。此外,inclisiran 作为一种干扰小 RNA 药物,通过抑制 PCSK9 的基因表达,同样表现出良好的降脂效果和心血管保护作用^[23]。这些研究表明,PCSK9 抑制剂在心血管疾病的治疗中具有重要的临床应用前景。

5.2 PCSK9 抑制剂在 MIRI 治疗中的潜力

MIRI 是心脏手术和急性心肌梗死治疗中的一个重要问题,PCSK9 抑制剂在这一领域的应用潜力也备受关注。唐志晗等^[24]于 2011 年首次研究发现,在大鼠 MIRI 模型中 PCSK9 的信使 RNA 及蛋白质表达水平较健康对照均明显增高,且伴随再灌注时间的延长增高更加明显。Ding 等^[25]首次在死于急性心肌梗死的人体心脏标本中发现,PCSK9 在缺血心肌中表达,并且在与心肌梗死部位接壤区域的表达显著升高。通过抑制 PCSK9,可减轻 MIRI 引起的炎症反应和氧化应激,从而保护心肌细胞。有研究^[26]发现,PCSK9 抑制剂可通过促进自噬和减少线粒体损伤来减轻肝脏缺血再灌注损伤,这一机制同样可能适用于心肌。尽管目前关于 PCSK9 抑制剂在 MIRI 治疗中的研究还处于早期阶段,但已有的证据表明其具有显著的治疗潜力,未来需更多的临床试验来验证其效果和安全性。

6 结论

PCSK9 在心血管疾病中的重要性日益凸显,其在 MIRI 中的作用为治疗提供了新视角。PCSK9 通过影响脂质代谢、炎症和氧化应激参与心肌损伤调控,但过度表达可能加剧 MIRI。PCSK9 抑制剂在降低血脂和减少心血管事件方面已显示其潜力,但需进一步研究其疗效和安全性。未来应深入研究 PCSK9 分子机制、评估抑制剂临床效果,并探索与其他保护策略的联合应用。对 PCSK9 的研究为心脏疾病治疗提供了新思路 and 靶点,其抑制剂有望成为重要的治疗工具,从而改善患者预后。

参考文献

- [1] Goncharov RG, Sharapov MG. [Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms of pathogenesis and methods of their correction] [J]. Mol Biol (Mosk), 2023, 57 (6) : 1150-1174.
- [2] Liu Z, Zhang F, Zhao L, et al. Protective effect of pravastatin on myocardial ischemia reperfusion injury by regulation of the miR-93/Nrf2/ARE signal pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14 : 3853-3864.
- [3] Salazar-Gonzalez H, Gutierrez-Mercado YK, Munguia-Galaviz FJ, et al. Signaling pathways involved in myocardial ischemia-reperfusion injury and

- cardioprotection: a systematic review of transcriptomic studies in *Sus scrofa* [J]. *Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(5):132.
- [4] Wang F, Gao Q, Yang J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1-2):171-180.
- [5] Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, et al. PCSK9 inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment? [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(1):64-65.
- [6] Wang R, Chen X, Li X, et al. Molecular therapy of cardiac ischemia-reperfusion injury based on mitochondria and ferroptosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(9):1059-1071.
- [7] Wang R, Wang M, Zhou J, et al. Saponins in Chinese herbal medicine exerts protection in myocardial ischemia-reperfusion injury: possible mechanism and target analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:570867.
- [8] Sun M, Guo M, Ma G, et al. MicroRNA-30c-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of Bach1/Nrf2 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 426:115637.
- [9] Wang R, Wang M, Liu B, et al. Calendulose E protects against myocardial ischemia-reperfusion injury induced calcium overload by enhancing autophagy and inhibiting L-type Ca^{2+} channels through BAG3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145:112432.
- [10] Khan H, Kaur Grewal A, Gurjeet Singh T. Mitochondrial dynamics related neurovascular approaches in cerebral ischemic injury [J]. *Mitochondrion*, 2022, 66:54-66.
- [11] Yin T, Wang N, Jia F, et al. Exosome-based WTAP siRNA delivery ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 197:114218.
- [12] Guo Y, Jia P, Chen Y, et al. PHLDA1 is a new therapeutic target of oxidative stress and ischemia reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Life Sci*, 2020, 245:117347.
- [13] Chen TY, Zheng SK. Hsc1 overexpression mitigates myocardial hypoxia/reoxygenation injury via the effects on Keap1/Nrf2 pathway [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022, 58(9):830-839.
- [14] Chen YH, Lin H, Wang Q, et al. Protective role of silibinin against myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiac dysfunction [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11):1972-1988.
- [15] Xu Q, Liu M, Gu J, et al. Ubiquitin-specific protease 7 regulates myocardial ischemia/reperfusion injury by stabilizing Keap1 [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):291.
- [16] Xue Y, Fu W, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb2 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through SIRT1 activation [J]. *J Food Sci*, 2020, 85(11):4039-4049.
- [17] Jin AP, Zhang QR, Yang CL, et al. Up-regulation of CTRP12 ameliorates hypoxia/re-oxygenation-induced cardiomyocyte injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress, and inflammation via the enhancement of Nrf2 signaling [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12):2087-2098.
- [18] Zeng G, Lian C, Li W, et al. Upregulation of FAM129B protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress, and inflammatory response via enhancing Nrf2/ARE activation [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(5):1018-1031.
- [19] Zhang Y, Wang Z, Jia C, et al. Blockade of hepatocyte PCSK9 ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury by promoting Pink1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(1):149-169.
- [20] Deng RM, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110714.
- [21] Zhang Y, Shi K, Lin T, et al. Ganoderic acid A alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating JAK2/STAT3/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106543.
- [22] Korshunova AY, Blagonravov ML, Neborak EV, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1):23-36.
- [23] Xia Y, He F, Yacouba MBM, et al. Adenosine A2a receptor regulates autophagy flux and apoptosis to alleviate ischemia-reperfusion injury via the cAMP/PKA signaling pathway [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:755619.
- [24] 唐志哈, 曾海燕, 曾高峰, 等. 枯草溶菌素转换酶 9 在大鼠心肌缺血再灌注损伤中的表达变化 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2011, 31(3):380-383.
- [25] 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.
- [26] Tang LJ, Luo XJ, Tu H, et al. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(2):401-410.

收稿日期:2024-06-25