

综述

前蛋白转化酶枯草溶菌素-kexin 9 型抑制剂对血管内皮的保护作用机制研究进展

冯艳^{1,2}, 罗文平², 张明明¹, 余林聪¹, 王家欣¹,
孙涌鑫¹, 陈昊青¹, 张薇¹

(1. 空军军医大学第二附属医院 心血管内科, 陕西 西安, 710038;

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳, 712046)

摘要: 前蛋白转化酶枯草溶菌素-kexin9 型抑制剂 (PCSK9 抑制剂) 不仅具有良好的降脂作用, 还具有改善心血管结局、减轻氧化应激及改善血管内皮等多效性作用。近年来, PCSK9 抑制剂的不断研发为心血管疾病治疗提供了新思路, 本文就 PCSK9 抑制剂的多效性作用机制研究, 尤其是对于血管内皮功能的作用机制研究予以综述。

关键词: 前蛋白转化酶枯草溶菌素-kexin9 型抑制剂; 血管内皮; 多效性; 血脂; 心血管结局; 炎症; 氧化应激; 自噬

中图分类号: R 544; R 543; R 34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)15-142-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20240776

Research progress on the protective mechanism of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors on vascular endothelium

FENG Yan^{1,2}, LUO Wengping², ZHANG Mingming¹, SHE Lincong¹,
WANG Jiaxin¹, SUN Yongxin¹, CHEN Haoqing¹, ZHANG Wei¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038; 2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046)

Abstract: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors not only have good lipid-lowering effects, but also have pleiotropic effects such as improving cardiovascular outcomes, relieving anti-inflammation, relieving oxidative stress and improving vascular endothelium. In recent years, the continuous development of PCSK9 inhibitors provides new ideas for the treatment of cardiovascular diseases. This article reviewed the pleiotropic mechanisms of PCSK9 inhibitors, especially on vascular endothelial function.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; vascular endothelium; pleiotropy; blood lipids; cardiovascular outcomes; inflammation; oxidative stress; autophagy

血管内皮功能障碍是导致动脉粥样硬化的重要因素之一^[1]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 不仅参与脂类代谢, 还参与了动脉粥样硬化的形成。前蛋白转化酶枯草溶菌素-kexin9 型抑制剂 (PCSK9 抑制剂) 作为一类新型的降脂药, 除了具有降脂作用, 还具有改善血管内皮功能等多效性作用。近年来对于 PCSK9 抑制剂的不断研发为心血管疾病的防治提供了新思路。本文就 PCSK9 抑制剂的多效性作用机制研究, 尤其是

对于血管内皮功能的作用机制研究予以综述。

1 PCSK9 抑制剂的多效性

1.1 降脂

血浆里的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 结合以后进入细胞, 和溶酶体融合后, 在溶酶体水解酶作用下进行水解。PCSK9 是脂类代谢的关键蛋白, PCSK9 与 LDL-R 结合后, LDL-R 被降解, 从而减少了 LDL-C 的清

除^[2]。PCSK9 抑制剂通过与 PCSK9 分子结合,抑制了其 与 LDL-R 结合,从而降低了该受体的降解,也因此提高了对血浆中 LDL-C 的摄取,从而降低了其浓度^[3]。早期的 II 期临床试验表明,PCSK9 抑制剂能够有效地减少 LDL-C (至少 40%)^[4-5]。对于接受最大耐受剂量他汀治疗后 LDL-C 仍未达标的动脉粥样硬化性心血管疾病极高危患者,在接受 12 个周的 PCSK9 抑制剂治疗后,超过 90% 的患者实现了既定的降脂目标^[6]。此外,接受 PCSK9 抑制剂联合他汀治疗的高脂血症患者,在给予 PCSK9 抑制剂治疗 3 个月后 LDL-C 较基线水平显著下降 (至少 40%)^[7]。在 OSLER 研究中,对于继续进行 PCSK9 抑制剂治疗的患者来说,用药期间 LDL-C 水平降幅保持在 50% 左右,而对于未继续接受治疗的患者,其 LDL-C 水平最终恢复至基线水平^[8]。对于接受 PCSK9 抑制剂治疗组,其他非主要干预靶点如非高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯及脂蛋白(a)水平均出现不同程度下降,但高密度脂蛋白胆固醇的含量增加。OSLER-1 研究发现,PCSK9 抑制剂对于高脂血症患者具有持久有效性和良好耐受性^[9]。在 PCSK9 抑制剂的 III 期临床研究中,MENDEL-2 研究发现,PCSK9 抑制剂单药治疗 12 个周是安全、有效的^[10]。LAPLACE-2 研究发现,在联合用药方面,在基线 LDL-C 水平接近情况下,12 个周后联合 PCSK9 抑制剂组 LDL-C 显著降低且安全可耐受^[11]。对于稳定型冠心病患者,不管是接受高强度他汀治疗还是次高强度他汀治疗,且无论基线水平 LDL-C 是否 <700 mg/L,PCSK9 抑制剂都能够继续稳定降低 LDL-C 水平^[4]。

1.2 改善心血管结局

依洛尤单抗和阿利西尤单抗作为 PCSK9 抑制剂,对其早期 II 期研究的事后分析显示,与安慰剂相比,使用 PCSK9 抑制剂治疗的患者的心血管事件较少^[12-13]。PCSK9 抑制剂的心血管结局试验 (FOURIER 研究) 比较了依洛尤单抗每 2 周 140 mg 或每月 420 mg 或安慰剂对 27 564 例他汀类药物治疗的冠状动脉疾病和 LDL-C 水平至少为 70 mg/L 的患者心血管事件的影响。接受依洛尤单抗治疗的患者 LDL-C 水平显著降低 (30 mg/L 比 92 mg/L)。经过 2.2 年的随访,使用依洛尤单抗治疗的患者出现主要不良心血管事件的风险显著减少,降低了有 15%,所达到的 LDL-C 水平与主要不良心血管事件发生率之间存在线性

关系^[14]。ODYSSEY 研究显示,18 924 例 1 年内发生过急性冠脉综合征的患者在接受他汀类药物治疗基础上,与应用安慰剂相比,阿利西尤单抗降低了主要不良心血管事件 (MACE) 的发生率。在治疗过程中,阿利西尤单抗组的 LDL-C 水平较低。中位随访时间为 2.8 年后, MACE 发生率下降了 15%。而且阿利西尤单抗组病死率较低 (3.5% 比 4.1%)。此外,长期服用 PCSK9 抑制剂可以降低心血管疾病的风险,心血管疾病死亡率也有统计学意义上的降低^[15]。PCSK9 抑制剂的使用不仅降低了首次心血管事件的风险,而且降低了随后和复发事件的风险^[16]。PCSK9 抑制剂的益处与 LDL-C 降低的程度有关,且进一步研究表明,用这些药物降低脂蛋白(a)与其临床益处独立相关^[17-18]。王同等^[19]研究发现入院早期应用 PCSK9 抑制剂能提高心肌再灌注量,从而有效地改善患者心脏功能及预后。

1.3 抗炎

体内外研究^[20]表明,PCSK9 与炎症密切相关,PCSK9 抑制剂可能发挥抗炎作用。MARFELLA R 等^[21]在接受颈动脉内膜切除术治疗的患者中评估了 PCSK9 抑制剂的抗炎作用,结果显示,PCSK9 抑制剂有效降低了患者的 Nod 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3 炎性体) 和半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (caspase-1) 蛋白的表达,同时降低了白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和核因子 Kappa B (NF- κ B) 蛋白水平。该研究提示与接受其他降脂药 (OLL) 治疗的患者相比,PCSK9 抑制剂治疗的患者斑块中特异性炎症负荷较低。由于血管壁中的炎症反应被认为与 LDL-C 水平直接呈正比^[22],他们比较了 LDL-C <100 mg/L 患者的炎症蛋白表达。在这些 LDL-C 匹配的亚组中,与接受 OLL 治疗的患者相比,接受 PCSK9 抑制剂治疗的患者斑块内炎性蛋白的丰度较低。KÜHNAST S 等^[23]在家族性高胆固醇血症 (FH) 患者的小鼠模型中进行的研究表明,阿利西尤单抗通过减少内皮细胞中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1),从而降低了大单核细胞对血管内皮的黏附。此外,该研究表明,阿利西尤单抗减少了其他血管炎症标志物,包括主动脉根部区域的 T 细胞丰度,以及病变的巨噬细胞、坏死内容物和胆固醇结晶。BERNELOT MOENS S J 等^[24]在 FH 患者中进行的研究表明,PCSK9 单克隆抗体降低单核细胞表面趋化因子受体 2

(CCR2)表达、迁移能力和脂质积累。本研究发现炎症促进因子下调和炎症抑制因子白细胞介素-10 (IL-10)上调。另一项研究^[25]表明, PCSK9 siRNA 通过抑制 NF- κ B 的核转位,抑制 PCSK9 和参与动脉粥样硬化白细胞介素-1 α (IL-1 α)、白细胞介素-6 (IL-6)和 TNF- α 的形成。

1.4 减轻氧化应激

研究^[26]表明 PCSK9 与氧化应激之间存在联系,因此抑制 PCSK9 可能发挥减轻氧化应激作用。CAMMISOTTO V 等^[27]报道, PCSK9 抑制剂依洛尤单抗可降低杂合子 FH 患者(家族性高胆固醇血症患者的 1 条同源基因存在杂合子突变,产生一半具有正常结构和功能的 LDL-R)的血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)浓度。依洛尤单抗能抵消过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)损伤^[28]。YANG J J 等^[29]研究表明, PCSK9 抑制剂降低了 ApoE 缺陷小鼠主动脉根斑中氧化应激对线粒体 DNA 损伤的 ROS 生成和 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)表达,此外还观察到 PCSK9 抑制剂降低了高脂饮食(HFD)喂养的 ApoE 小鼠和氧化应激的人单核细胞白血病细胞(THP-1)衍生巨噬细胞的炎症反应。既往研究^[28]表明, PCSK9 抑制剂依洛尤单抗抵消了内皮细胞氧化应激引起的损伤。因此, PCSK9 抑制剂可能通过减少与动脉粥样硬化炎症和内皮功能障碍相关的氧化应激来减轻动脉粥样硬化病变。据报道^[30], PCSK9 抑制剂通过调节氧化应激来抑制血小板活化和体内血栓形成。此外,接受 PCSK9 抑制剂治疗的急性冠脉综合征患者表现出氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平降低,这是氧化应激的关键指标。因此, PCSK9 抑制剂可能为降低与氧化应激相关的心血管风险提供治疗策略。SILLA A 等^[31]研究表明,用 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗治疗改善高胆固醇血症和高心血管风险患者的血管氧化应激和动脉硬化。

1.5 激活自噬

许多研究^[32-33]表明,自噬是维持脂质稳态和预防血管动脉粥样硬化所必需的。在动脉粥样硬化发育过程中,巨噬细胞自噬受损会促进脂质积累^[34]、过度炎症反应^[35]、活性氧(ROS)生成增加和氧化应激^[36]。为了研究 PCSK9 抑制对动脉粥样硬化进程中自噬的影响, YANG J J 等^[29]评估了喂食 HFD 的 ApoE 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠中自噬标记物的蛋白质表达。Western blot 分析

显示,与常规饮食(RD)喂养的 ApoE^{-/-}小鼠相比, HFD 喂养的 ApoE^{-/-}小鼠微管相关蛋白轻链 3 II(LC3-II)显著降低, P62 蛋白表达显著增加。在 HFD 喂养的 ApoE^{-/-}小鼠中,用 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗治疗明显增加 LC3-II 和降低 P62 蛋白表达。此外,依洛尤单抗治疗增加巨噬细胞自噬。这些结果表明, PCSK9 抑制增强动脉粥样硬化进展中巨噬细胞自噬。此外他们还研究了 PCSK9 抑制剂对 ox-LDL 诱导的 THP-1 来源的巨噬细胞自噬的影响。该研究发现依洛尤单抗显著促进 ox-LDL 诱导的 THP-1 来源的巨噬细胞中的 LC3-II 蛋白表达,且抑制了 P62 蛋白表达。此外,免疫荧光染色表明依洛尤单抗治疗增加了 ox-LDL 诱导的 THP-1 衍生的巨噬细胞中 LC3 斑点的数量,表明 PCSK9 抑制剂增加了自噬体的水平。同时,该研究探讨了 PCSK9 抑制剂对脂质沉积巨噬细胞自噬通量的影响,将慢病毒-RFP-GFP-LC3 转染 THP-1 来源的巨噬细胞。结果显示 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗增强 ox-LDL 诱导的 THP-1 衍生的巨噬细胞中的自噬通量。这些数据表明 PCSK9 抑制剂增强了 ox-LDL 诱导的 THP-1 衍生的巨噬细胞的自噬通量,促进自噬。见图 1。

2 PCSK9 抑制剂的作用机制

目前 PCSK9 抑制剂已经被广泛应用,其中包括依洛尤单抗注射液、阿利西尤单抗注射液和英克司兰钠注射液等。总的来说, PCSK9 抑制剂可以大致划分为 4 类:单克隆抗体抑制剂、核酸药物、小分子以及疫苗药物。

(1) 单克隆抗体抑制剂,如依洛尤单抗和阿利西尤单抗。PCSK9 单克隆抗体阻断了 PCSK9 和 LDL-R 之间的相互作用,有效抑制了 LDL-R 的降解,从而减少了 LDL-C 水平。类似肽阻断了 LDL-R 的 EGF-A 结构域与 PCSK9 的结合,从而起到抑制 PCSK9 的作用。单克隆抗体可以与 PCSK9 特异性结合,阻断 PCSK9 与 LDL-R 的相互作用,降低了 LDL-R 的降解,从而降低了 LDL-C 的血浆水平,其有效性已在临床试验中证实^[37]。(2) 核酸药物,如反义寡核苷酸(ASOs)、siRNA 和 CRISPR/Cas9 等。ASOs 通过 Watson-Crick 碱基对相互作用与 PCSK9 靶基因的 mRNA 结合,从而阻碍了靶基因的表达。研究人员已经开发出具有口服潜力的 ASO 药物 AZD8233,这是一种高效的 16 核苷酸寡聚物,与 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)相

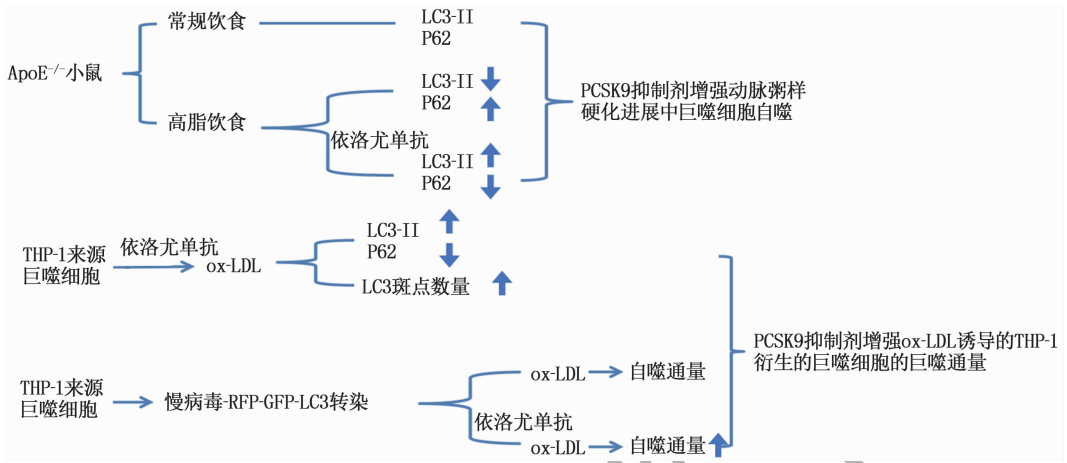


图 1 PCSK9 抑制剂激活自噬

连。这种药物使用 Galnac-ASO 靶向 *PCSK9* mRNA, 抑制细胞核中 *PCSK9* 的表达, 增加 LDL-R 数量, 从而降低血浆总胆固醇和 LDL-C 浓度。siRNA 可以抑制特定序列的 mRNA 降解, 从而阻碍 *PCSK9* 基因表达, 进而影响蛋白质的合成^[38]。诺华公司开发的核酸抑制剂英克司兰钠是一种双链 siRNA, 可引起肝脏中 *PCSK9* mRNA 的降解, 阻断 *PCSK9* 蛋白的合成。这增加了 LDL-C 受体的再循环和在肝细胞表面的表达, 从而增加了肝脏对 LDL-C 的摄取, 降低了循环中的 LDL-C。CRISPR/Cas9 可以通过诱导宿主细胞 DNA 双链断裂, 从而引发错配、重组和非同源末端连接, 进而有效地抑制 *PCSK9* 靶基因的表达^[39]。研究^[40]表明, CRISPR/Cas9 靶向 KO 药物在缓解血脂异常方面具有很高的潜力。CRISPR/Cas9 靶向药物主要是通过其 Cas9 核酸酶和小向导 RNA (sgRNA) 切割 DNA 靶序列, 将药物导向特定的基因组区域。(3) 小分子, 如 BMS-962476。小分子类药物能够使 *PCSK9* 蛋白发生变构, 进而影响 *PCSK9* 和 LDLR 的结合^[41]。*PCSK9* 蛋白的结合界面比较开放、平坦, 小分子接触面积很少, 因此产生的疏水力不强。即使其与 *PCSK9* 蛋白结合, 也可能在天然大分子配体的作用下解离。因此, 小分子药物的研究和开发存在一些困难, 但已经取得了一些进展。BMS-962476 是由纤维结合蛋白组成的, 具有极强的亲和性, 可竞争性结合 *PCSK9*, 从而有效阻止 *PCSK9*-LDL-R 复合物的形成。(4) 疫苗药物, 如 L-IFPTA + 疫苗, 可以抑制循环 *PCSK9* 活性^[42]。研究人员在脂质体纳米颗粒 (LNP) 表面构建了融合 *PCSK9*-破伤风蛋白的免疫原性肽构建体 (IFPT), 然后将其混合到明矾佐剂

中^[43]。L-IFPTA + 疫苗对 *PCSK9* 的 IgG 反应最高, 可诱导产生 *PCSK9* 抗体。该抗体直接靶向并消除血液中的循环 *PCSK9*, 这抑制了 *PCSK9*-LDL-R 相互作用并增加了肝脏 LDL-R 蛋白^[44]。此外, 诱导的抗体持续存在, 在注射疫苗 16 周后测量抗体滴度, 发现抗体滴度仍然很高。L-IFPTA 疫苗有可能成为单克隆抗体治疗的有效替代方案, 用于控制胆固醇水平升高和预防心血管疾病^[45]。

3 PCSK9 抑制剂对血管内皮功能的影响机制

在人和各种实验模型中可以观察到, *PCSK9* 抑制剂在保护血管内皮细胞功能方面发挥重要作用。D'ONOFRIO N 等^[46]研究表明, *PCSK9* 抑制剂改善了 IL-6 (心血管疾病的主要驱动因素) 诱导的内皮细胞炎症通路的活化、氧化应激和自噬。抑制沉默调节蛋白 3 (SIRT3) 逆转了 *PCSK9* 抑制剂对炎症、线粒体氧化应激和自噬的影响。他们还发现, 在动脉粥样硬化标本中, *PCSK9* 的表达与 SIRT3 的表达呈负相关, 与 IL-6、IL-1 β 及 LC3B II/I 比值呈正相关, 并且 IL-6 与 LC3B II/I 呈显著正相关, 与 IL-1 β 呈临界相关。这些数据提示 *PCSK9* 抑制剂在内皮细胞中具有内在的抗炎、抗自噬和抗氧化剂特性, 并且这些多效性作用可能至少部分由 SIRT3 介导。这些结果支持 *PCSK9* 抑制剂在降低 LDL-C 之外对心血管疾病有益的新知识, 并发现 SIRT3 是这种多效性的潜在介质。KONG N 等^[47]研究结果表明, 英克司兰钠主要通过抑制 ox-LDL 诱导的 NLRP3 活化, 然后阻碍凋亡相关颗粒样蛋白 (ASC) 和 caspase-1 的活化, 从而阻碍炎性细胞因子的成熟形态, 并最终抑制内

皮细胞焦亡来发挥抗动脉粥样硬化功能。FH 与低度全身炎症有关,低度全身炎症是动脉粥样硬化过早的关键驱动因素。MARQUES P 等^[48]研究显示,阿利西尤单抗减弱了白细胞与 TNF- α 刺激的 HUAECs 的附着,抑制了血小板和大多数白细胞亚群的活化,并伴随着 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3CR1), 细胞表面趋化因子受体 6 (CXCR6) 和 CCR2 在几个白细胞亚群上的表达减少。体外分析显示, TNF- α 刺激 HUAECs 增加 PCSK9 的表达,而内皮 PCSK9 沉默减少 TNF- α 诱导的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 5 (Nox5) 上调和 p38-MAPK/NF- κ B 激活介导的单核细胞黏附,同时降低胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2) 表达。PCSK9 沉默也降低了内皮(趋化因子 C-X3-C-基元配体 1) CX3CL1 和 CX3C 趋化因子配体 16 (CXCL16) 表达和趋化因子生成。总之, PCSK9 抑制通过限制白细胞-内皮相互作用来减轻全身炎症和内皮功能障碍。PCSK9 阻断可能构成一种新的治疗方法,以控制与 FH 相关的炎症状态,防止这种心脏代谢紊乱的进一步心血管事件。PUSPITASARI Y M 等^[49]研究提示,阿利西尤单抗对人血管平滑肌细胞和内皮细胞产生相反的作用。具体而言, PCSK9 抑制剂抑制内皮细胞迁移并促进衰老,而血管平滑肌细胞则表现出相反的作用。PCSK9 抑制剂对血管平滑肌细胞与内皮细胞的相反作用仍需要在颈动脉支架的体外实验中进一步验证。

MINNO A D 等^[50]研究观察到 FH 患者接受依洛尤单抗治疗后内皮功能有所改善,这可能与低密度脂蛋白的减少存在关联,需要进一步的研究来调查潜在机制。MAULUCCI G 等^[51]通过肱动脉血管反应性试验研究了 PCSK9 抑制剂对既往心肌梗死患者内皮功能的影响。研究表明,依洛尤单抗 140 mg 治疗 2 个月可以改善患有高胆固醇血症和既往心肌梗死患者的内皮功能,内皮功能的改善与低密度脂蛋白的降低呈正比。SCHREMMER J 等^[52]在冠心病患者中进行的临床研究表明,6 个月的 PCSK9 抑制剂治疗改善了内皮功能和外周微循环,同时降低了动脉僵硬度。他汀类药物背景治疗倾向于显示更大的内皮功能和动脉僵硬度参数的改善。尽管 PCSK9 抑制剂在保护血管内皮功能方面展现出良好的前景,但仍需要更多的研究来探究其改善血管内皮功能的作用及机制。

4 小结与展望

越来越多的研究发现 PCSK9 抑制剂具有多种降脂之外的作用,包括改善心血管结局、抗炎、减少氧化应激及改善血管内皮功能等。但目前临床上的 PCSK9 抑制剂以单克隆抗体为主,随着进一步的研究,将会有越来越多的 PCSK9 特异性抑制剂相继问世。此外,值得注意的是, ZHANG S 等^[53]研究发现,对于冠心病合并肾功能受损的患者,联合应用 PCSK9 抑制剂有利于提高患者的血脂达标率。SKEBY C K 等^[54]研究提示, PCSK9 抑制剂可以在一定程度上减轻肾病患者的蛋白尿。一项荟萃分析^[55]显示,与安慰剂组相比,加用 PCSK9 抑制剂可使卒中相对风险降低 26%,且这种效应不受既往卒中病史或基线 LDL-C 水平影响。同时,该分析也证明 PCSK9 抑制剂具有良好的安全性,没有增加出血性卒中风险^[56]。因此, PCSK9 抑制剂不仅有利于心血管疾病的治疗,而且为肾病及脑血管疾病患者的治疗提供了一种新的可能性。其他疾病领域也可以适当参考 PCSK9 抑制剂在心血管疾病领域的循证医学证据、临床实践经验和基础研究,以期进一步扩大 PCSK9 抑制剂的临床使用范围。

参考文献

- [1] 黄毅军, 史伟浩, 朱磊, 等. 颈动脉斑块稳定性的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 8(1): 134-138, 148.
- [2] MOMTAZI-BOROJENI A A, SABOURI-RAD S, GOTTO A M, *et al.* PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(4): 237-245.
- [3] 潘海强, 陈晓佳, 李彩虹, 等. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 抑制剂在降脂治疗中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 9(8): 54-57.
- [4] KOREN M J, SCOTT R, KIM J B, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 1995-2006.
- [5] 王玺, 杨俊杰, 陈韵岱. PCSK9 抑制剂在血脂管理中的临床研究与应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 8(3): 292-298.
- [6] DESAI N R, GIUGLIANO R P, ZHOU J, *et al.* AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk pa-

- tients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 430-433.
- [7] GIUGLIANO R P, DESAI N R, KOHLI P, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 2007-2017.
- [8] KOREN M J, GIUGLIANO R P, RAAL F J, *et al.* Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(2): 234-243.
- [9] KOREN M J, SABATINE M S, GIUGLIANO R P, *et al.* Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2132-2146.
- [10] KOREN M J, LUNDQVIST P, BOLOGNESE M, *et al.* Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2531-2540.
- [11] ROBINSON J G, NEDERGAARD B S, ROGERS W J, *et al.* Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1870-1882.
- [12] ROBINSON J G, FARNIER M, KREMPF M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.
- [13] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [14] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [15] O'DONOGHUE M L, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, *et al.* Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2022, 146(15): 1109-1119.
- [16] MURPHY S A, PEDERSEN T R, GACIONG Z A, *et al.* Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 613-619.
- [17] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [18] BITTNER V A, SZAREK M, AYLWARD P E, *et al.* Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after Acute Coronary syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 133-144.
- [19] 王同, 王丰云, 宿东升, 等. 早期应用 PCSK-9 抑制剂对急性 ST 段抬高型心肌梗死罪犯血管自发再通患者的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(11): 77-81.
- [20] 徐义君, 陶春花, 王兴仪, 等. 血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与急性脑梗死分型及颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 8(11): 53-57.
- [21] MARFELLA R, PRATTICHIZZO F, SARDU C, *et al.* Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 378: 117180.
- [22] WILLERSON J T, RIDKER P M. Inflammation as a cardiovascular risk factor[J]. *Circulation*, 2004, 109(21 Suppl 1): II2-II10.
- [23] KÜHNAST S, VAN DER HOORN J W, PIETERMAN E J, *et al.* Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(10): 2103-2112.
- [24] BERNELOT MOENS S J, NEELE A E, KROON J, *et al.* PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20): 1584-1593.
- [25] TANG Z H, 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.
- [26] CAMMISOTTO V, BARATTA F, SIMEONE P G, *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) beyond lipids: the role in oxidative stress and thrombosis[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(3): 569.
- [27] CAMMISOTTO V, BARATTA F, CASTELLANI V, *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors reduce platelet activation modulating ox-LDL pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7193.
- [28] SAFAEIAN L, MIRIAN M, BAHRIZADEH S. Evolocumab, a PCSK9 inhibitor, protects human endothelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(6): 1681-1686.
- [29] YANG J J, MA X R, NIU D, *et al.* PCSK9 inhibitors suppress oxidative stress and inflammation in atherosclerotic development by promoting macrophage autophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(8): 5129-5144.
- [30] QI Z Y, HU L, ZHANG J 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.
- [31] SILLA A, FOGACCI F, PUNZO A, *et al.* Treatment with PCSK9 inhibitor evolocumab improves vascular oxidative stress and arterial stiffness in hypercholesterolemic patients with high

- cardiovascular risk[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 578.
- [32] DE MEYER G R, GROOTAERT M O, MICHIELS C F, *et al.* Autophagy in vascular disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 468 – 479.
- [33] SERGIN I, RAZANI B. Self-eating in the plaque: what macrophage autophagy reveals about atherosclerosis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(5): 225 – 234.
- [34] OUIMET M, FRANKLIN V, MAK E, *et al.* Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655 – 667.
- [35] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, *et al.* Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534 – 544.
- [36] LIAO X H, SLUIMER J C, WANG Y, *et al.* Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545 – 553.
- [37] RIDKER P M, REVKIN J, AMARENCO P, *et al.* Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1527 – 1539.
- [38] RAY K K, LANDMESSER U, LEITER L A, *et al.* Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430 – 1440.
- [39] WANG X, RAGHAVAN A, CHEN T, *et al.* CRISPR-Cas9 targeting of PCSK9 in human hepatocytes in vivo—brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 783 – 786.
- [40] CHADWICK A C, MUSUNURU K. Treatment of dyslipidemia using CRISPR/Cas9 genome editing[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(7): 32.
- [41] MITCHELL T, CHAO G, SITKOFF D, *et al.* Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 412 – 424.
- [42] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, BANACH M, *et al.* Pre-clinical evaluation of the nanoliposomal antiPCSK9 vaccine in healthy non-human Primates[J]. *Vaccines*, 2021, 9(7): 749.
- [43] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, BADIIE A, *et al.* Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nanoliposome-based vaccine delivery system[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 69 – 78.
- [44] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, BADIIE A, *et al.* Therapeutic effect of nanoliposomal PCSK9 vaccine in a mouse model of atherosclerosis[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 223.
- [45] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, AFSHAR M, *et al.* PCSK9 immunization using nanoliposomes: preventive efficacy against hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(5): 1365 – 1377.
- [46] D'ONOFRIO N, PRATTICHIZZO F, MARFELLA R, *et al.* SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 531 – 542.
- [47] KONG N, XU Q, CUI W, *et al.* PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22): 1205.
- [48] MARQUES P, DOMINGO E, RUBIO A, *et al.* Beneficial effects of PCSK9 inhibition with alirocumab in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 145: 112460.
- [49] PUSPITASARI Y M, MINISTRINI S, LIBERALE L, *et al.* Antibody-mediated PCSK9 neutralization worsens outcome after bare-metal stent implantation in mice[J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 153: 107170.
- [50] MINNO A D, 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.
- [51] 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.
- [52] SCHREMMER J, BUSCH L, BAASEN S, *et al.* Chronic PCSK9 inhibitor therapy leads to sustained improvements in endothelial function, arterial stiffness, and microvascular function[J]. *Microvasc Res*, 2023, 148: 104513.
- [53] ZHANG S, LI Z F, SHI H W, *et al.* Comparison of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal achievement and lipid-lowering therapy in the patients with coronary artery disease with different renal functions[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 859567.
- [54] SKEBY C K, HUMMELGAARD S, GUSTAFSEN C, *et al.* Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 targets megalin in the kidney proximal tubule and aggravates proteinuria in nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(4): 754 – 768.
- [55] 张巧玉. 症状性颅内椎基底动脉狭窄患者保守药物治疗与血管内治疗疗效对比研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [56] SAGRIS D, NTAIOS G, GEORGIPOULOS G, *et al.* Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 inhibitors and stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85: 130 – 132.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋; 校对: 梁琬)