



PCSK9 及其抑制剂在心血管领域的研究进展

王天天, 赵刚 (通信作者*)

(重庆医科大学附属大学城医院心血管科, 重庆 404100)

摘要: 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的主要危险因素之一。他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂是临床常用的降低LDL-C药物, 但一部分患者联合使用此二类药物也不能将LDL-C降至目标水平, 大大增加了ASCVD风险。前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin9型 (PCSK9) 抑制剂是一种新型降胆固醇药物, 它的出现为ASCVD防治带来了新希望。本文系统介绍了PCSK9遗传学、作用机制及多种PCSK9抑制剂类型, 详细阐述了Evolocumab和Alirocumab两种单克隆抗体的优势与风险, 旨在为临床医生的药物选择提供一定帮助。

关键词: PCSK9; PCSK9抑制剂; 低密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 综述

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.18.006

本文引用格式: 王天天, 赵刚. PCSK9及其抑制剂在心血管领域的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(18): 26-31.

Research Progress of PCSK9 and its Inhibitors in Cardiovascular Field

WANG Tian-tian, ZHAO Gang*

(Department of Cardiology, University Town Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 404100)

ABSTRACT: The increase of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum is one of the major risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Statins and cholesterol absorption inhibitors are commonly used clinically to lower LDL-C, but some patients cannot reduce LDL-C to the target level when using these two drugs together, which greatly elevates the risk of ASCVD. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitors are new drugs which affect blood lipids and reduce the level of cholesterol, that bring new hope for the prevention and treatment of ASCVD. This article systematically introduces the genetics and mechanism of PCSK9, various types of PCSK9 inhibitors, and the advantages and risks of two monoclonal antibodies, Evolocumab and Alirocumab. We hope to provide some help for clinicians when selecting drugs.

KEY WORDS: PCSK9; PCSK9 inhibitors; low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); review

0 引言

动脉粥样硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是严重威胁人类健康的常见心脏病, 研究表明ASCVD与多种因素有关, 尤其与脂代谢相关, 降低低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 可以减少ASCVD的发生与进展^[1]。目前临床常用他汀类药物和伊折麦布来降低LDL-C, 单独使用他汀类药物可使LDL-C降低约20%~45%, 单独使用伊折麦布可将LDL-C降低

约18%, 二者联用时可使LDL-C额外降低25%。然而高达15%的患者无法耐受高剂量他汀类药物的潜在副作用, 并且一些患者在接受上述药物治疗后LDL-C未能达到目标水平^[2]。近年来, 研究发现前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin9型 (Proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) 可以通过升高血清LDL-C浓度等多种作用机制促进ASCVD的发生与发展, PCSK9抑制剂在动物试验及临床研究中展现出较好的降低LDL-C能力, 未来或可在心血管领域占领重要地位。

1 PCSK9简介

PCSK9是分泌型丝氨酸蛋白酶家族中第9个被发现的前蛋白转化酶成员,主要来源于肝、肾和小肠,也存在于血管细胞如血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMC)、内皮细胞(Endothelial cells, EC)和巨噬细胞中。人类首先在内质网中合成可溶性酶原前体PCSK9,包含信号肽、N端结构域、催化结构域和羧基末端结构域。前体PCSK9在其内部VFAQ₁₅₂↓SIP位点处被自催化裂解,形成前体结构域(13kDa)和成熟PCSK9结构域(62kDa),如图1^[3]。前体片段以非共价键形式与成熟片段的催化结构域相结合,抑制其催化作用。随后在高尔基体中修饰并释放入血发挥作用^[3]。PCSK9在血浆中的半衰期约为5分钟,循环中三分之一的PCSK9是低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)颗粒的一部分。PCSK9与低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, LDLR)的结合过程需要极低密度脂蛋白(Very low-density lipoprotein, VLDL)分解代谢参与,并可能受到脂解过程中载脂蛋白B(Apolipoprotein B, Apo B)构象变化的影响^[4]。

PCSK9基因突变可导致其正常功能发生改变,等位基因的缺失与降低LDL-C水平及心肌梗死风险相关。Yanyan等人研究PCSK9基因E670G多态性时发现,中国人群E670G多态性与ASCVD风险升高有关,PCSK9基因的G等位基因携带者更易患ASCVD^[5],为此类观点提供了很好的佐证。

2 PCSK9作用机制

2.1 PCSK9与LDLR稳态

血清LDL-C的清除依赖肝细胞表面跨膜蛋白LDLR,而PCSK9通过可以多种途径降低肝脏或外周组织LDLR水平。研究证明PCSK9

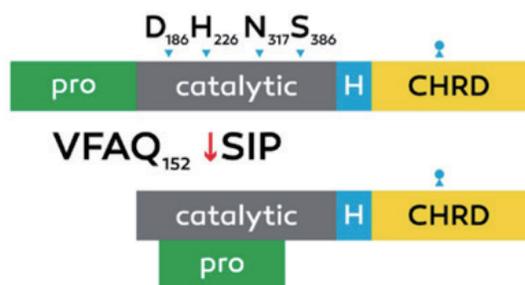


图1 PCSK9加工概念图

的催化结构域可以与LDLR细胞外部分的第一个表皮样生长因子重复A(epidermal growth factor-like repeat A, EGF-A)结构域结合,然后PCSK9/LDLR复合物通过网格蛋白介导的内吞作用移动到溶酶体中降解,从而减少LDLR在细胞表面循环,导致LDL-C水平升高^[6]。Aureli等人研究发现PCSK9的表达对LDLR超家族的其他成员也有影响,共同调节肝细胞中胆固醇酯的储存^[7]。

2.2 PCSK9与动脉粥样硬化

LDL(主要为含Apo B的LDL)在动脉壁中被过氧化物氧化形成氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, oxLDL),然后在清道夫受体(Scavenger receptor, SR)A、CD36和凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)作用下,巨噬细胞和单核细胞吞噬oxLDL形成泡沫细胞^[8]。泡沫细胞是脂质沉积血管壁向动脉粥样硬化发展的早期病理改变。PCSK9诱导所有SRs的表达,尤其单核细胞和血管平滑肌细胞上SRs的表达,上调CD36和LOX-1的基因与蛋白水平,促进泡沫细胞的形成^[9]。PCSK9还可以通过直接调节EC凋亡,降低血管的稳定性,增加AS部位炎症的粘附分子、趋化因子和炎性细胞因子的表达^[10],直接促进动脉粥样硬化的发展。

3 PCSK9抑制剂

目前有多种PCSK9抑制剂正在研究中,包



括通过单克隆抗体、反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)、小干扰RNA (siRNA)、疫苗接种等。单克隆抗体可以阻止PCSK9与EGF-A相互作用,降低LDL-C水平。ASO和siRNA靶向作用于PCSK9 mRNA,降低细胞内表达,阻止其翻译并导致mRNA降解^[11]。此外,基因编辑技术可以精确改变单核苷酸,也可抑制PCSK9的表达与活性^[12]。

AZD823是一种用于治疗高胆固醇血症的ASO,在Rekić D等人的研究中,皮下注射4~120mg AZD823可有效降低LDL-C浓度,并且不会延长QT间期^[13]。Peter等人使用狗进行ASO口服给药实验,结果显示肝脏中ASO生物利用度为7%,约为血浆生物利用度的5倍(约70%~80%的PCSK9在肝脏中产生)。随后在大鼠与食蟹猴实验中发现肠内给药也可使血浆PCSK9和LDL-C浓度下降^[14]。目前PCSK9抑制剂多是皮下注射,对患者依从性有一定影响,开发口服治疗血脂异常的ASO化合物未来或许更具竞争力。

Inclisiran是一种基于siRNA抑制PCSK9的新疗法。已获得欧盟委员会批准,目前正在接受FDA的审查。R. Scott等人通过对3项Ⅲ期研究(ORION-9、-10和-11)进行集合荟萃分析,证明了Inclisiran的安全性和降低LDL-C的有效性。平均1.5年的随访结果显示,Inclisiran使LDL-C降低50%,大量患者达到预先设定的LDL-C阈值,但阈值越高成功率越低。尽管Inclisiran的短期数据非常亮眼,但对药物预期和副作用还需进行更长时间的研究随访^[15]。

Evolocumab和Alirocumab是两种人源单克隆抗体,于2015年获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。依据最新的美国和欧洲指南,强化他汀类药物治疗后LDL-C没有充分降低的高危高胆固醇血症患者,可以使用此二单抗治疗以降低心血管事件的风险^[16]。大量临床研究正在进行,并取得了不少令人满意的结果,笔者将在下文中详细阐述。

4 Evolocumab和Alirocumab在心血管领域的应用

4.1 Evolocumab

FOURIER研究是一项多国家参与的Ⅲ期双盲随机对照试验。旨在评估与安慰剂加他汀治疗相比Evolocumab联合他汀类药物联合治疗是否能够降低心血管事件。结果表明,使用Evolocumab可使LDL-C降低60%,主要终点事件风险降低15%。仅0.3%的患者产生针对Evolocumab的结合抗体,但没有中和,不良反应少^[17]。但该试验未设计目标LDL-C阈值,引起研究者对LDL-C是否越低越好产生激烈探讨。随后,Giugliano等人对FOURIER试验中的25982例患者进行二次分析,以评估Evolocumab实现极低LDL-C浓度的临床疗效和安全性。结果显示LDL-C浓度越低,主要和次要终点事件的风险越低,且与不良事件没有显著关联。当LDL-C浓度小于0.2mmol/L时,也没发现安全性问题。截至目前,极低LDL-C水平究竟是多少未有定论^[18],仍是目前临床研究的重点之一。FOURIER研究计划随访3.6年,但实际只随访2.2年,由此引发了长期使用Evolocumab安全性的担忧。OSLER研究对使用Evolocumab的患者进行了长达5年的跟踪随访,结果Evolocumab有效性、耐受性和安全性与FOURIER研究一致,且没有检测到中和抗体^[19],对临床指南的更新提供了强力依据。

EVOPACS研究首次在欧洲急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)患者中研究Evolocumab降低LDL-C水平的有效性与安全性。结果显示8周时,阿托伐他汀联合Evolocumab组不仅更多患者LDL-C降至1.8mmol/L以下,其他脂质颗粒如总胆固醇、Apo B、甘油三酯和脂蛋白(a)也均有下降。LDL-C降至0.8mmol/L以下时,不良反应风险也没有增加^[20]。EMSIACS试验将在中国ACS患者中继续研究Evolocumab联合中等强度他汀类药

的疗效与安全性。目前研究结果尚未公布，让我们共同期待^[21]。Furtado等人研究证实在既往接受经皮冠状动脉介入（Percutaneous coronary intervention, PCI）治疗的患者中，Evolocumab也可以降低主要不良心血管事件（Major adverse cardiovascular events, MACE）的风险^[17]。Kazuma等人在复杂冠脉血运重建患者中的研究结果与上文一致^[22]。综上所述可以看出Evolocumab对稳定型冠心病、ACS及PCI术后患者均有获益，短期使用风险较低。

4.2 Alirocumab

2015年新英格兰杂志上发布了ODYSSEY LONG TERM研究结果，Alirocumab联合他汀类药物治疗78周时，高危ACS患者的LDL-C显著降低，MACE风险下降，注射部位反应、肌痛、神经认知事件等不良事件的发生率有所升高^[23]。该项研究首次大规模展示了Alirocumab的临床价值与潜在风险。Jewish等人在家族性高胆固醇血症患者与ASCVD患者中进行Alirocumab的扩大使用研究，第24周时发现LDL-C水平下降53.85%，进一步证实了Alirocumab有效降血脂作用。虽然该试验中没有出现死亡病例，但仍有61%的患者出现了上述不良事件^[24]。

2018年ODYSSEY OUTCOMES研究展示，对于近期ACS患者，在使用他汀类药物的基础上加用Alirocumab可使LDL-C降低超过50%、MACE降低15%，除注射部位反应外，各组之间报告的不良事件数量相似^[25]，安全性和耐受性良好。大幅提升了Alirocumab在ACS人群中二级预防的地位。其亚组分析显示Alirocumab可使既往发生过心肌梗死的患者MACE风险下降，心衰患者则不能^[26-27]，为不同类型患者的使用提供依据。ODYSSEY EAST研究表明在最大耐受剂量他汀类药物治疗背景下，亚洲高胆固醇血症合并高危心血管风险患者中，Alirocumab降低LDL-C的效果显著优于依折麦布，且两组不良事件发生率区别

不大。首次证实了Alirocumab在亚洲高危心血管病患者中的降脂疗效和安全性^[28]。2018年的GLAGOV试验与2022年的PACMAN-AMI试验，用不同的研究方法证明Evolocumab和Alirocumab均可成功诱导动脉粥样硬化斑块消退，延缓ASCVD的进展^[29-30]。

在安全性方面，目前为止还没有充足的证据证明PCSK9抑制剂与神经认知效应、新发糖尿病、他汀类相关肌肉症状或其他特别不良事件有关^[31]。由于两种单克隆抗体推荐使用人群不同，缺乏对这两种药物进行直接比较的试验，故不能确定哪种药物才是患者利益最大化的选择^[32]。我国2020年《超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理专家共识》指出，他汀类药物与依折麦布联合治疗后LDL-C仍不达标患者，建议直接加用PCSK9抑制剂治疗^[33]。尽管临床数据表明PCSK9抑制剂疗效确切，但价格较高仍是当前不能大幅推广的重要原因^[34]。

5 结语

高脂血症是ASCVD众多危险因素中最重要的因素之一，随着PCSK9与高胆固醇血症及动脉粥样硬化关系的深入研究，越来越多的临床试验证实以其为靶点的多种PCSK9抑制剂可显著降低LDL-C，减少ASCVD患者主要不良心血管事件风险。其中以Alirocumab和Evolocumab为代表的PCSK9抑制剂疗效显著，短期应用风险低，但还需进行更长的随访周期来评估达到极低LDL-C水平的安全性。目前临床上PCSK9抑制剂主要以单克隆抗体为主，但随着新型抑制剂如反义寡核苷酸、小干扰RNA等的开发，期待未来会有更多高效、经济实惠的药物供高危心血管病患者选择。

参考文献

- [1] Ferhatbegović L, Mršić D, Kušljugić S, et al. LDL-C: The Only Causal Risk Factor for ASCVD. Why Is It Still Overlooked and Underestimated?



- [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022; 28.
- [2] Xu Q, Deng Y, Xiao J, et al. Three Musketeers for Lowering Cholesterol: Statins, Ezetimibe and Evolocumab[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(5):1025–1041.
- [3] Sobati S, Shakouri A, Edalati M, et al. PCSK9: A Key Target for the Treatment of Cardiovascular Disease (CVD) [J]. *Adv Pharm Bull*, 2020, 10(4):502–511.
- [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] Li YY, Wang H, Yang XX, et al. PCSK9 Gene E670G Polymorphism and Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis of 5,484 Subjects[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:582865.
- [6] Ragusa R, Basta G, Neglia D, et al. PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.
- [7] Luquero A, Vilahur G, Casani L, et al. Differential cholesterol uptake in liver cells: A role for PCSK9[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5):e22291.
- [8] Chen Z, Xue Q, Cao L, et al. Toll-Like Receptor 4 Mediated Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Foam Cell Formation in Vascular Smooth Muscle Cells via Src and Sirt1/3 Pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2021:6639252.
- [9] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):56.
- [10] Ricci C, Ruscica M, Camera M, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2267.
- [11] Ward NC, Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibition 2018: riding a new wave of coronary prevention[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(2):205–224.
- [12] Rothgangl T, Dennis MK, Lin PJC, et al. In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(8):949–957.
- [13] Rekić D, Azarov I, Knöchel J, et al. AZD8233 antisense oligonucleotide targeting PCSK9 does not prolong QT interval[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(11):4839–4844.
- [14] Gennemark P, Walter K, Clemmensen N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593):eabe9117.
- [15] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(9):1182–1193.
- [16] Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):107.
- [17] Furtado RHM, Fagundes AA Jr, Oyama K, et al. Effect of Evolocumab in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(3):e011382.
- [18] Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106):1962–1971.
- [19] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17):2132–2146.
- [20] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20):2452–2462.
- [21] Gao J, Liu JY, Lu PJ, et al. Effects of Evolocumab Added to Moderate-Intensity Statin Therapy in Chinese Patients With Acute Coronary Syndrome: The EMSIACS Trial Study Protocol[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:750872.
- [22] Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A Jr, et al.

- Effect of Evolocumab on Complex Coronary Disease Requiring Revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*,2021,77(3):259–267.
- [23] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*,2015,372(16):1489–99.
- [24] Glueck CJ, Brown A, Goldberg AC, et al. Alirocumab in high-risk patients: Observations from the open-label expanded use program[J]. *J Clin Lipidol*,2018,12(3):662–668.
- [25] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome[J]. *N Engl J Med*,2018,379(22):2097–2107.
- [26] Chiang CE, Schwartz GG, Elbez Y, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Previous Myocardial Infarction: Prespecified Sub-analysis from ODYSSEY OUTCOMES[J]. *Can J Cardiol*,2022,26:S0828–282X(22)00337–3.
- [27] White HD, Schwartz GG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure[J]. *Eur Heart J*,2022,43(16):1554–1565.
- [28] Han Y, Chen J, Chopra VK, et al. ODYSSEY EAST: Alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand[J]. *J Clin Lipidol*, 2020,14(1):98–108.e8.
- [29] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,72(17):2012–2021.
- [30] Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. PACMAN-AMI collaborators. 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.
- [31] Moșteoru S, Gaiță D, Banach M. An update on PCSK9 inhibitors– pharmacokinetics, drug interactions, and toxicity[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,2020,16(12):1199–1205.
- [32] Siasos G, Oikonomou E, Tousoulis D. Alirocumab and evolocumab: an indirect comparison of cardiovascular benefits[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*,2021,7(3):236–237.
- [33] 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*,2020(04):280–286.
- [34] Dressel A, Schmidt B, Schmidt N, et al. Cost effectiveness of lifelong therapy with PCSK9 inhibitors for lowering cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: Insights from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health cohort[J]. *Vascul Pharmacol*,2019,120:106566.