·综 述·

靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂临床应用研究进展

高雅莉[1#]，余年喜[2#]，侯幸赟[2]，陶 霞[2*]
（1. 福建医科大学附属第二医院药学部，福建泉州 362000；2. 海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 2000433）

摘要：以低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）升高为特点的血脂异常（dyslipidemia）是动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）的 1 个重要的危险因素，靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）抑制剂是一类抑制 PCSK9 的化合物，亦为一类降脂新药，可干扰 LDL 受体的循环利用，从而阻碍其介导的 LDL-C 的清除，为降脂治疗带来了新的希望。现回顾 PCSK9 靶点的发现、结构、调节及生物学功能，重点对单克隆抗体和小干扰 RNA 类药物的药效学、药代动力学及近年来临床研究进展作一综述，旨在为临床诊治提供参考。

关键词：前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；低密度脂蛋白胆固醇；动脉粥样硬化性心血管疾病；单克隆抗体；小干扰 RNA
中图分类号：R972+.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）06-0651-12
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.002

Research progress on clinical application of targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors

GAO Yali[1#], YU Nianxi[2#], HOU Xingyun[2], TAO Xia[2*]
(*1. Department of Pharmacy, 2nd Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China; 2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: Dyslipidemia, characterized by elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), is an important risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are a class of compounds that inhibit PCSK9 and are a class of new lipid-lowering drugs. It interferes with the recycling of low density lipoprotein receptor (LDLR), thus hindering LDL-C clearance mediated by LDLR, which brings new hope for lipid-lowering therapy. This article reviewed the discovery, structure, regulation and biological functions of PCSK9 targets, focusing on the pharmacodynamics, pharmacokinetics and recent clinical research progress of monoclonal antibodies and small interfering RNA drugs, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; low density lipoprotein-cholesterol; atherosclerotic cardiovascular disease; monoclonal antibody; small interfering RNA

随着社会经济的发展，居民生活方式发生改变，人口老龄化问题日趋严重，中国心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）发生率、死亡率处于持续上升阶段。CVD 死亡占城乡居民死亡原因首位，已超 40%，高于肿瘤及其他疾病[1]。从 2009 年起，农村居民 CVD 死亡率超过并持续高于城市居民[1]。2016 年，我国约有 240 万例患者死于动脉粥样硬化性 CVD（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD），占总 CVD 死亡的 61%，占总死亡的 25%[2]。

以低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-

#对本文贡献等同
收稿日期：2021-12-01；**修回日期：**2022-04-12
作者简介：高雅莉，硕士，主管药师，研究方向：临床药学与糖尿病合理用药。
余年喜，硕士，主管药师，研究方向：临床药学与心血管合理用药。
通信作者：陶霞，教授，博士，主任药师，研究方向：临床药学与心血管药理学。
基金项目：上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划（青年医学人才类——临床药师项目）

cholesterol，LDL-C）升高为特点的血脂异常（dyslipidemia）是ASCVD的1个重要的危险因素。胆固醇治疗研究者协作组通过meta分析得出，对于各种心血管危险分层的人群，LDL-C每降低1 mmol/L可使主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular event，MACE）风险降低21%，心血管死亡率降低12%[3]。LDL-C是降脂治疗的首要干预靶点，LDL-C与心血管事件风险成正相关[4]。

2019年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）/欧洲动脉粥样硬化学会（European Atherosclerosis Society，EAS）血脂异常管理指南[5]主张LDL-C“低一些，好一些”，对于不同心血管事件风险人群的LDL-C目标值整体下移。该指南扩大了极高危心血管事件风险人群的范围，并提出在极高危患者的二级预防和一级预防中，实现LDL-C较基线降低≥50%和LDL-C＜1.4 mmol/L的“双达标”。该指南首次推荐LDL-C＜1.0 mmol/L的靶目标，强调在已接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的ASCVD患者中，若2年内再发心血管事件，建议将LDL-C＜1.0 mmol/L作为治疗新靶标。

2019年《中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议》[6]首次在我国提出“超高危”概念，代表原极高危患者中心血管事件风险极高的部分人群，明确这部分人群LDL-C目标值＜1.4 mmol/L或较基线降低≥50%。尽管我国血脂异常患病率越来越高，但达标率和治疗率却始终偏低。研究显示，ASCVD极高危患者的二级预防LDL-C达标率不足30%（＜1.8 mmol/L），一级预防LDL-C达标率仅15.48%（＜1.8 mmol/L）[7]。在10年ASCVD高危人群中，LDL-C达标率为25.5%（＜2.6 mmol/L），治疗率仅5.5%；在极高危人群中，LDL-C达标率仅6.8%（＜1.8 mmol/L），治疗率仅14.5%[8]。

他汀类药物是降脂的首选和基础药物，其通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶以降低细胞内胆固醇水平，使血清中LDL-C水平降低。然而，尽管他汀类药物应用广泛，80%的高危患者仍无法达到指南推荐的LDL-C目标水平[9-11]。我国一项多中心、横断面研究显示，即使接受高强度或最大耐受剂量他汀类药物治疗，仍有63.8%的急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者LDL-C未达到治疗目标，以1.4 mmol/L为新目标值的治疗现状更不容乐观[12]。此外，还有少数患者因不能耐受他汀类药物的不良反应［如横纹肌溶解（rhabdomyolysis）、肝损伤、新发或恶化的糖尿病（diabetes mellitus，DM）等］而限制其临床应用。因此，亟需新型治疗手段进一步降低患者LDL-C水平。靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）抑制剂是一类抑制PCSK9的化合物，亦为一类降脂新药。近年来，几个靶向PCSK9调脂药物相继获批并上市，已成为降脂治疗领域的研究热点。

1 PCSK9简介

1.1 PCSK9靶点的发现

2003年，Seidah等[13]首次发现了PCSK9，它是分泌性枯草杆菌酶家族的第9个成员，属于枯草杆菌酶的蛋白酶K亚家族，主要在肝细胞、肾间质细胞、回肠和结肠上皮细胞及中枢神经系统中表达，最初被称为神经细胞凋亡调节转化酶-1。同年，Abifadel等[14]在1个患有常染色体显性高胆固醇血症（autosomal dominant hypercholesterolemia，ADH）的法国家族中，首次发现*PCSK9*基因存在S127R、F216L两个错义突变，基于以上基因分析发现，*PCSK9*参与调控LDL-C水平。2004年，Timms等[15]和Leren[16]先后在犹他州和挪威的ADH家族中发现*PCSK9*基因存在D374Y错义突变，后又发现了1例患者出现D374Y和N157K双突变。这一发现明确了*PCSK9*是除低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor，*LDLR*）、载脂蛋白B（apolipoprotein B，*ApoB*）外，第3个与ADH有关的基因，在LDL-C的代谢过程中起重要作用[17]。研究显示，在2.6%的黑人受试者中*PCSK9*存在Y142X或C679X

无义突变，使平均 LDL-C 水平降低 28%，冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary artery heart disease，CHD）发病率下降 88%；3.2% 的白人受试者中存在 R64L 序列变异，使平均 LDL-C 水平降低 15%，CHD 发病率下降 47%[18]。根据 *PCSK9* 基因突变对 LDL-C 水平的影响，可将其分为功能获得突变和功能缺失突变。功能获得突变通过降低 LDLR 水平引起高胆固醇血症（hypercholesterolemia），功能缺失突变与降低 LDL-C 水平和 CHD 风险相关[19]。以上意味着 PCSK9 将成为调节 LDL-C 代谢、降低心血管事件风险的重要靶点。

1.2 PCSK9 的结构

2007 年，Piper 等[20] 报告了 PCSK9 的晶体结构，并通过实验验证 PCSK9 是通过与 LDLR 紧密结合而发挥作用。*PCSK9* 基因位于 1 号染色体短臂 3 区 2 带 3 亚带上，长 22 kb，包含 12 个外显子和 11 个内含子，编码含 692 个氨基酸的分泌型丝氨酸蛋白酶[21]。PSCK9 蛋白主要在肝脏内质网合成，首先形成 1 个约 73 kDa 的 PCSK9 酶原，由 *N*- 端信号肽、前结构域、催化结构域和富含半胱氨酸、组氨酸的 *C*- 端结构域组成。随后在内质网中 PCSK9 在其第 152 位和 153 位残基处经历自动催化裂解，信号肽从 PCSK9 蛋白上分离，约 14 kDa 的 *N*- 端前结构域片段与包含催化结构域和 *C*- 端结构域的 63 kDa 成熟片段以非共价键紧密结合形成 1 个复合体，并作为 1 个分子伴侣与成熟片段一起转运到高尔基体，在高尔基体内乙酰化后分泌至血液中。前结构域的结合覆盖催化三联体 —— 天冬氨酸、组氨酸和丝氨酸，使 PCSK9 不具有催化活性，是 PCSK9 正确折叠离开内质网所必须的，故 PCSK9 是唯一无蛋白质底物的枯草杆菌蛋白酶样丝氨酸蛋白酶[22-23]。

1.3 PCSK9 的调节

PCSK9 近端启动子区含有甾醇调节元件，使 *PCSK9* 的转录依赖于甾醇[24]。两种主要的甾醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SREBP）亚型在肝脏中表达，其中 SREBP-1c 优先增强脂肪酸合成所需的基因转录，而 SREBP-2 优先激活胆固醇合成和摄取相关基因转录，包括 *LDLR* 和 *PCSK9*[25]。SREBP-1c、SREBP-2 的表达均可显著增加 *PCSK9* 启动子活性，但 *PCSK9* 的甾醇依赖性表达主要由 SREBP-2 进行调节[24]，该膜结合的转录因子调节细胞胆固醇稳态[23]。*LDLR*、*PCSK9* 共享 1 条调节途径，他汀类药物通过降低内源性胆固醇合成，诱导 SREBP-2 表达，刺激肝脏 *LDLR* 表达，促进循环中 LDL 的清除；另一方面，SREBP-2 诱导的 *PCSK9* 表达可导致 *LDLR* 降解，从而减弱他汀类药物的降低胆固醇效果[23,26]。

研究显示，中、高剂量他汀类药物可增加循环中 PCSK9 水平[27-28]，这可能是他汀类药物剂量加倍但降低 LDL-C 的作用仅增加 6% 的主要原因之一[29]。PCSK9 还受肝细胞核因子 -1α（hepatocyte nuclear factor-1α，HNF1α）正向调控[30]。在人肝癌组织（human hepatoellular carcinomas，HepG2）细胞和在仓鼠中展开的研究表明，改变 HNF1α 活性可影响 *PCSK9* 转录，从而影响 *LDLR* 表达[30-31]。Shende 等[32] 通过特异性敲低正常小鼠肝脏 *HNF1α* 基因，降低了循环中 PCSK9、LDL-C 水平。另有研究发现 G 蛋白偶联雌激素受体（G protein-coupled receptor，GPER）可调节 LDL-C 代谢，在 HepG2 细胞中可通过雌激素或特异性的 GPER 激动剂活化 GPER，降低 *PCSK9* 转录和蛋白表达，而不影响 *LDLR* 信使 RNA（messenger RNA，mRNA）[33]。

1.4 PCSK9 的生物学功能

LDLR 是清除循环中 LDL-C 的主要受体。正常情况下，肝细胞表面的 LDLR 摄取循环中的 LDL-C，结合后通过网格蛋白重链包被的囊泡内化进入肝细胞，在内体的酸性 pH 值环境下，LDL-C 与 LDLR 解离，含有 LDLR 的循环囊泡形成并将 LDLR 重新转移至肝细胞表面，进行下个循环；而包含 LDL-C 的内体与溶酶体融合后即被降解。循环中 PCSK9 的催化结构域可与肝细胞表面 LDLR 的表皮生长因子 -A 结构域特异性结合形成 PCSK9-LDLR 复合物，

并通过网格蛋白包被的囊泡进入细胞，在内体酸性pH值环境下，PCSK9与LDLR结合的亲和力增强，阻止LDLR进入循环囊泡并抑制其重新回到细胞表面，复合物运输至溶酶体内进行降解，导致LDLR不可循环利用，LDL-C不能被肝脏清除，使循环中LDL-C水平升高[26]。

PCSK9对LDLR的降解还存在细胞内途径，学者通过培养的肝细胞发现，PCSK9在其分泌前亦会促进细胞内LDLR降解。PCSK9在合成、分泌过程中，在高尔基体内直接与LDLR结合，并通过网格蛋白轻链介导PCSK9-LDLR复合物从反式高尔基体到溶酶体进行降解[34]。此外，PCSK9还可促进其他LDLR家族成员的降解，如极低密度脂蛋白受体、ApoE受体2和LDLR相关蛋白1[35-36]。基于上述作用机制，设计靶向PCSK9的抑制剂可阻断PCSK9介导的循环LDL-C清除减少，降低LDL-C水平，从而降低CVD发生风险。

2 靶向PCSK9抑制剂

目前，以PCSK9为靶点的药物开发策略主要分为3大类：①阻止PCSK9与LDLR结合。②抑制*PCSK9*表达。③干扰PCSK9分泌[37]。研发人员开发了多种作用于不同环节的PCSK9抑制剂，包括单克隆抗体（monoclonal antibody，McAb）、类抗体蛋白药、模拟肽和肝素模拟物、反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide）、小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA）、小分子抑制剂（small molecule inhibitor）、CRISPR/Cas9基因编辑技术、sortilin（SORT）、SEC24A、SRT3025、Q152H及疫苗等。目前，全球仅有McAb和siRNA两类靶向PCSK9抑制剂获批上市。

2.1 McAb

McAb竞争性结合循环中的PCSK9，抑制PCSK9与LDLR结合，阻断PCSK9介导的LDLR内化和降解，LDLR循环回肝细胞表面，导致肝细胞表面LDLR浓度增加，促进肝脏对LDL-C的清除，最终降低循环LDL-C水平[38]。2009年，Chan等[39]首次发现中和抗PCSK9抗体McAb1，其与PCSK9中的与LDLR相互作用部位的临近区域结合，从而在体外阻止PCSK9与LDLR结合。对小鼠和非人灵长类动物体内研究显示，McAb1可增加肝脏*LDLR*表达并降低血清LDL-C。现阶段以伯考赛珠单抗（bococizumab）、依洛尤单抗（evolocumab）及阿利西尤单抗（alirocumab）取得的研究成果最为突出。

2.1.1 伯考赛珠单抗

伯考赛珠单抗是一种人源化PCSK9单克隆抗体，但并非完全人源性，在抗原结合互补决定簇保留了约3%的鼠序列，故更易诱发耐药抗体的产生[40-41]。有研究纳入4 300例高脂血症（hyperlipemia）患者，随机分为伯考赛珠单抗观察组和对照组，96%的患者入组时正接受他汀类药物的治疗。在第12周时，观察组LDL-C水平较基线下降54.2%，而对照组增加1.0%。然而，在第52周时观察组LDL-C水平较基线降幅减少至40.4%，同时伯考赛珠单抗对其他血脂指标的有益影响亦随时间延长而减弱。伯考赛珠单抗治疗1年后，48%的患者可检测到抗药抗体（anti-drug antibody，ADA），且大部分抗体是在12周后出现的，其中16%的患者出现了高滴度的ADA，显著减弱了LDL-C水平降低幅度及持久性。另外，即使在未出现ADA的患者中，LDL-C水平的降低亦存在广泛的个体差异。伯考赛珠单抗的免疫原性、注射部位反应显著高于依洛尤单抗和阿利西尤单抗。因此，伯考赛珠单抗最终于2016年11月1日宣布终止进一步研发[42]。

2.1.2 依洛尤单抗

依洛尤单抗是一种全人源单克隆免疫球蛋白G2，是我国首个上市的用于降低心血管事件风险的PCSK9抑制剂，于2018年7月31日在中国上市，用于治疗成人或12岁以上青少年纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia，HoFH）及成人ASCVD，以降低心肌梗死（myocardial infarction，MI）、脑卒中（stroke）和冠状动脉血运重建的风险。

依洛尤单抗是 1 个 144 kDa 的大分子，起效迅速，单次皮下注射 140 mg 或 420 mg 后，在 4 h 内可对循环中 PCSK9 实现最大程度地抑制。依洛尤单抗每 2 周 1 次、每次 140 mg 和依洛尤单抗每 4 周 1 次、每次 420 mg，均可在 1 周内抑制循环中 90% ～ 100% 的 PCSK9。除给药剂量外，给药频次亦会影响 LDL-C 水平，每 2 周 1 次、每次 140 mg 给药时，LDL-C 水平最低点出现在约 1 周后；每 4 周 1 次、每次 420 mg 给药时，LDL-C 水平最低点出现在约 2 周后，并在给药间期恢复至基线水平。

此外，依洛尤单抗还可降低脂蛋白，改善其他脂质水平。成人受试者中，轻、中度肝功能不全（hepatic insufficiency）、肾功能损害或肾衰竭（renal failure）、免疫原性、体质量、性别或年龄等对依洛尤单抗药效学并无显著影响，故无需根据上述因素调整剂量，且依洛尤单抗与他汀类药物联用对 LDL-C 的药效学亦无显著影响 [38]。

2.1.3 阿利西尤单抗

阿利西尤单抗是通过重组 DNA 技术生产的首个获美国 FDA 批准上市的全人源 PCSK9 单克隆抗体，于 2019 年 12 月 28 日在中国上市，用于原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常的成人患者的治疗，以降低 LDL-C 水平。在确诊为 ASCVD 的成人患者中，阿利西尤单抗可降低 MI、卒中及需住院的不稳定性心绞痛（angina pectoris）的风险。

阿利西尤单抗是 1 个约 146 kDa 的大分子，单次皮下注射，在 4 ～ 8 h 内对循环中 PCSK9 获得最大程度抑制 [37]，D3 ～ D4 循环中 PCSK9 下降到接近或等于零点 [43-44]。阿利西尤单抗皮下注射（75 mg、150 mg 或 300 mg），LDL-C 水平最低点分别出现在给药后 D8、D15 和 D22，降低 55.3% ～ 73.7%[45]。

阿利西尤单抗与PCSK9的作用呈现剂量依赖性。皮下注射阿利西尤单抗 50 ～ 300 mg，血清浓度达峰时间中位值为 3 ～ 7 d，绝对生物利用度约 85%[37]。剂量翻倍时（每 2 周 1 次，每次 75 ～ 150 mg），总浓度增加至 2.1 ～ 2.7 倍。静脉给药后，分布容积约为 0.04 ～ 0.05 L/kg，表明阿利西尤单抗主要浓集于血液中，组织分布有限。阿利西尤单抗的消除途径与依洛尤单抗一致。性别、种族与轻、中度肝功能不全对阿利西尤单抗的药代动力学无影响，年龄与稳态下阿利西尤单抗暴露量的微小差异相关，对疗效、安全性无影响，均无需调整剂量。

2.2 siRNA

inclisiran 是全球首个亦是唯一 1 个降低胆固醇的 siRNA 药物，其通过在源头上关闭肝脏中 PCSK9 蛋白的生成以发挥作用，于 2020 年 12 月 9 日获欧盟批准作为饮食辅助疗法，用于原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常成人患者的治疗，其独特的作用机制不同于现有的任何一种调脂药物，开创了降脂治疗的新纪元。

inclisiran 是一种长效、皮下递送、化学合成的靶向 PCSK9 mRNA 的 siRNA，其与含有 3 个 *N*- 乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine，GalNAc）残基的配体缀合形成 GalNAc-siRNA 缀合物，其中 GalNAc 配体可与肝细胞表达的脱唾液酸糖蛋白受体结合，导致 inclisiran 被肝细胞特异性摄取 [46]。当 siRNA 进入肝细胞内部后，引导链整合到 RNA 诱导沉默复合物（RNA-induced silencing complex，RISC），参与 RNA 干扰的自然途径，使 siRNA-RISC 复合物可特性切割 PCSK9 mRNA，“沉默”PCSK9 mRNA，阻止细胞内 PCSK9 蛋白的翻译，从而上调肝细胞表面的 LDLR，增强肝脏对 LDL-C 的清除 [47]。单个 siRNA-RISC 复合物具有催化活性且可切割许多 mRNA 转录物 [48]。

在健康受试者中，皮下注射单剂量 inclisiran 25、100、300、500 或 800 mg，在 D84 时，inclisiran 300 mg、500 mg 或 800 mg 剂量组 PCSK9 最小二乘平均值分别较基线降低 74.5%、69.9% 和 73.1%；inclisiran 100 mg、300 mg、500 mg 或 800 mg 剂量组 LDL-C 最小二乘平均值分别降低 36.7%、50.0%、50.6% 和 43.4%。给予 inclisiran 剂量超过 300 mg 时，PCSK9 和 LDL-C 的减少持续至少 6 个月 [49]。

单次皮下注射 inclisiran，在 24 ～ 756 mg 剂量范围内表现出近似线性药代动力学特征。给予推荐剂量 284 mg 后血浆浓度达峰时间约 4 h，多次给药后未观察到蓄积。体外血浆蛋白结合率为 87%，表观分布容积约 500 L，inclisiran 主要浓集于肝脏。inclisiran 主要由非特异性核酸酶代谢成非活性的短链核苷酸，终末消除半衰期约 9 h，其中 16% 经肾脏消除。与肾功能正常的患者相比，轻、中、重度肾功能损害患者血浆峰值浓度（peak plasma concentration，C_{max}）分别约为前者的 3.3 倍、3.0 倍和 4.3 倍，曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为其的约 2.6 倍、2.8 倍和 3.3 倍。轻、中或重度肾功能损害或终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）患者无需调整剂量，但给药后至少 72 h 内不应进行血液透析。与肝功能正常者相比，轻、中度肝功能损害的患者 C_{max} 分别约为前者的 2.1 倍和 3.1 倍，AUC 分别约为 2.3 倍和 3.0 倍。轻、中度肝功能损害患者无需调整剂量，目前尚无重度肝功能损害者使用 inclisiran 相关评估，患者应慎用 [49]。

3 临床研究进展

3.1 依洛尤单抗

研究表明，依洛尤单抗降低 LDL-C 水平优于依折麦布（ezetimibe）[50]。在已接受稳定降脂治疗至少 4 周的杂合子家族性高胆固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia，HeFH）患者中，依洛尤单抗能显著降低 LDL-C 水平。依洛尤单抗耐受性良好，最常见的不良事件为鼻咽炎（nasopharyngitis）和肌肉相关不良事件 [51]。研究表明，在已接受稳定调脂治疗至少 4 周的 HoFH 患者中，依洛尤单抗可使 LDL-C 水平降低 30.9%[52]。这与另一项研究中期亚组结果一致，即依洛尤单抗可有效、持久地降低 HoFH 患者的 LDL-C 水平 [53]。原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常患者在中高强度他汀类药物治疗基础上加用依洛尤单抗，两种给药方案（每 2 周 1 次、每次 140 mg 和每 4 周 1 次、每次 420 mg）均可进一步降低 LDL-C 水平，且降幅相似（66% ～ 75% 和 63% ～ 75%）[54]。

有研究在全球 49 个国家的 1 242 个中心招募了 27 564 例接受最优化降脂治疗方案但 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 的 ASCVD 患者，患者被随机分配接受依洛尤单抗或安慰剂皮下注射。第 48 周时，与安慰剂组相比，依洛尤单抗使 LDL-C 最小二乘平均值降低 59%。此外，依洛尤单抗还使非高密度脂蛋白胆固 醇（non-high-density lipoprotein-cholesterol，non-HDL-C）降低 52%，ApoB 降低 49%。依洛尤单抗组有 87% 的患者 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L 以下，67% 的患者降至 1.0 mmol/L 以下，42% 的患者降至 0.65 mmol/L 以下，而在安慰剂组，不同给药剂量分别只有 18%、0.5% 和＜ 0.1%。相较安慰剂，依洛尤单抗可显著降低主要疗效终点（包括 CV 死亡、MI、卒中、因不稳定性心绞痛住院或冠状动脉血运重建的复合终点）风险及关键次要疗效终点（包括心血管死亡、MI 或脑卒中的复合终点）风险。两组间心血管死亡、全因死亡率、因不稳定性心绞痛住院和因心力衰竭（heart failure，HF）恶化的心血管死亡或住院的差异无统计学意义，但依洛尤单抗组 MI、脑卒中和冠状动脉血运重建风险减少 21% ～ 27%，且治疗获益随着时间推移不断增加，主要疗效终点风险的降低幅度从第 1 年的 12% 增加到 1 年后的 19%，关键次要疗效终点风险的降低幅度从第 1 年的 16% 增加到 1 年后的 25%。以上结果表明，LDL-C 低于当前靶值可能使 ASCVD 患者获益 [55]。

有研究共纳入 4 465 例患者，按 2 ∶ 1 的比例随机分配接受依洛尤单抗联合标准治疗和仅有标准治疗。结果显示，第 12 周时，与标准治疗组相比，依洛尤单抗组 LDL-C 水平降低了 61%，且在整个研究期间 LDL-C 水平持续降低；1 年心血管事件发生率降低 53%，两组间累积心血管事件发生率曲线随时间推移逐渐分离，MACE 的事后分析亦得出相似的结果。两组大部分不良事件发生率相似，尽管神经认知不良事件总体发生率较低（＜ 1%），但依洛尤单抗组有 4.3% 的患者报告了注射部位反应，6 例

患者停用。依洛尤单抗组和标准治疗组分别有 9 例患者（0.3%）和 4 例患者（0.3%）检测到新的依洛尤单抗结合抗体，接受重复检测者的结果表明，结合抗体滴度是短暂存在的，未检测到依洛尤单抗中和抗体[56]。

OSLER-1 研究是目前报道的随访时间最长的 PCSK9 抑制剂研究。2 年结果显示，依洛尤单抗可持续降低 LDL-C，且安全性和耐受性良好[57]。4 年结果显示，依洛尤单抗降低 LDL-C 水平效果持续，心血管事件发生率维持在较低水平，随访期间随着药物暴露累积不良事件发生率并未增加[58]。5 年结果显示，依洛尤单抗联合标准治疗方案持续降低 LDL-C 水平，在第 2、3、4、5 年较基线分别降低 56%、57%、56% 和 56%；心血管事件发生率仍较低，在第 2、3、4、5 年心血管事件发生率分别为 1.2%、1.3%、1.9% 和 1.7%，严重不良事件发生率为 6.9% ～ 7.9%，与标准治疗组相当。5.7% 的患者因不良事件停用依洛尤单抗[59]。

有研究评估了在他汀类药物治疗基础上加用依洛尤单抗对斑块逆转的作用，共纳入 968 例通过 CT 冠脉造影确诊的冠状动脉疾病患者，第 78 周时，依洛尤单抗组斑块体积百分比较基线减少 0.95%，而安慰剂组增加了 0.05%，依洛尤单抗组诱导斑块逆转的患者比例显著高于安慰剂组（64.3% *vs* 47.3%）[60]。EBBINGHAUS 研究亦证实了依洛尤单抗治疗不会影响患者神经认知功能[61]。

3.2 阿利西尤单抗

有研究旨在对未接受他汀类药物或其他降脂治疗、具有中危心血管事件风险的高胆固醇血症患者使用阿利西尤单抗和依折麦布的疗效及安全性进行比较，结果显示阿利西尤单抗降低 LDL-C 水平显著优于依折麦布，阿利西尤单抗每 2 周 1 次、每次 75 mg 可使大多数患者 LDL-C 水平降低≥ 50%[62]。另有研究旨在对他汀类药物不耐受、具有中危至极高危心血管事件风险的原发性高胆固醇血症患者使用阿利西尤单抗和依折麦布的疗效及安全性进行比较，结果显示第 24 周时，阿利西尤单抗组 LDL-C 水平较基线降低 45.0%，而依折麦布组降低 14.6%；阿利西尤单抗组有 41.9% 的患者、依折麦布组有 4.4% 的患者 LDL-C 水平达标。阿利西尤单抗组骨骼肌相关不良事件发生率较阿托伐他汀组降低 39%[63]。

ODYSSEY OPTIONS Ⅰ研究结果显示，第 24 周时，在阿托伐他汀基础上加用阿利西尤单抗的治疗方案降低 LDL-C 水平显著优于加用依折麦布、阿托伐他汀剂量加倍或将阿托伐他汀替换为瑞舒伐他汀方案，并实现更多 LDL-C 水平达标[64]。ODYSSEY OPTIONS Ⅱ研究结果显示，第 24 周时，在瑞舒伐他汀基础上加用阿利西尤单抗方案降低 LDL-C 水平显著优于加用依折麦布或瑞舒伐他汀剂量加倍方案[65]。

另有研究在 27 个国家的 320 个中心招募了 2 341 例具有 HeFH 或明确有 CHD 或等危症且 LDL-C 水平≥ 1.8 mmol/L 的患者，以获取高危心血管事件风险患者使用阿利西尤单抗的安全性和降低 LDL-C 水平的长期数据。按 2 ∶ 1 的比例将所有患者随机分为阿利西尤单抗组或安慰剂组，持续治疗 78 周。第 24 周时，与安慰剂组相比，阿利西尤单抗组 LDL-C 水平降低 61.9%，其中 79.3% 的患者 LDL-C 水平＜ 1.8 mmol/L，第 78 周时 LDL-C 水平降低 58.0%。两组间总不良事件发生率相似，阿利西尤单抗组 MACE 发生率低于安慰剂组（1.7% *vs* 3.3%），两组间累积心血管事件发生率曲线随时间推移逐渐分离[66]。

有研究旨在探讨阿利西尤单抗对高强度他汀类药物治疗后 ACS 患者心血管结局的影响。共纳入 57 个国家、1 315 个中心的 18 924 例正在接受高强度 / 最大耐受剂量他汀类药物治疗但 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L、non-HDL-C ≥ 2.6 mmol/L 或 ApoB ≥ 80 mg/dl、随机前 1 年内发生 ACS 患者，受试者被随机分配到阿利西尤单抗组或安慰剂组，采用“降脂靶目标范围”设计理念，通过盲法滴定阿利西尤单抗剂量或转入安慰剂组，使尽可能多的患者 LDL-C 目标水平控制在 0.6 ～ 1.3 mmol/L 内，且尽量避免 LDL-C ＜

0.39 mmol/L。中位随访时间为2.8年。结果显示，与安慰剂组相比，阿利西尤单抗显著并持续降低LDL-C水平，在第4、12和48个月时，LDL-C水平分别降低62.7%、61.0%和54.7%。阿利西尤单抗组主要终点（CHD死亡、非致死性MI、缺血性脑卒中或需要住院治疗的不稳定性心绞痛的复合终点）风险降低15%，全因死亡风险降低15%。根据基线LDL-C水平进行分层，LDL-C ≥ 100 mg/dl亚组、阿利西尤单抗组主要终点获益更为显著，主要终点风险降低24%，全因死亡风险降低29%。阿利西尤单抗耐受性良好，除局部注射反应外，组间不良事件发生率相似。阿利西尤单抗组与安慰剂组神经认知、新发DM、出血性卒中不良事件发生率分别为1.5%和9.6%、＜0.1%和1.8%、10.1%和0.2%，分别有0.7%和0.4%的患者出现ADA，0.5%和＜0.1%的患者检测到中和抗体[67]。有学者对ODYSSEY OUTCOMES研究中使用阿利西尤单抗达到极低LDL-C水平（LDL-C ＜ 0.39 mmol/L）的患者临床结局进行进一步分析，结果显示应用阿利西尤单抗后极低LDL-C组较安慰剂组显著降低MACE风险达29%，且不增加新发DM风险、神经认知事件和出血性卒中风险。该研究结果提示了在高危心血管事件风险人群中，LDL-C降至极低水平的安全性[68]。

3.3 inclisiran

Ⅱ期ORION-1研究纳入了501例接受最大耐受剂量他汀类药物治疗且LDL-C升高（既往发生过ASCVD者 ≥ 1.8 mmol/L、既往无ASCVD病史者≥2.6 mmol/L）的CVD高风险患者，随机分成单次注射组或两次注射组。结果显示，D180时，单次注射inclisiran使LDL-C最小二乘平均值降低27.9% ～ 41.9%，两次注射使LDL-C最小二乘平均值降低35.5% ～ 52.6%，并且两次注射300 mg方案降LDL-C效果最好，可使48%的患者LDL-C水平＜1.3 mmol/L[69]。随访1年未发现安全性问题，两次注射300 mg方案的应答率最高，在D1、D90，以后每年2次皮下注射inclisiran可稳定、持久地降低LDL-C水平[70]。

Ⅲ期ORION-9、ORION-10和ORION-11研究评估了inclisiran的有效性和安全性，分别纳入482例、1 561例和1 617例HeFH（LDL-C ≥ 2.6 mmol/L）、ASCVD（LDL-C ≥ 1.8 mmol/L）和ASCVD或ASCVD等危（ASCVD患者LDL-C ≥ 1.8 mmol/L、等危症患者LDL-C ≥ 2.6 mmol/L）患者，患者入组前均接受最大耐受剂量他汀类药物治疗，按1 ∶ 1的比例随机分配到inclisiran组和安慰剂组，分别于D1、D90，之后每6个月进行皮下注射，共540 d[71-72]。在3项临床研究中，经安慰剂校正后，D510时，inclisiran组LDL-C水平分别降低了47.9%、52.3%和49.9%，PCSK9水平分别降低了78.4%、83.3%和79.3%，D90 ～ D540期间，inclisiran组LDL-C平均降幅为44.3%、53.8%和49.2%。对这3项研究的汇总分析显示，两组间安全性相似，inclisiran组注射部位不良事件较安慰剂组更频繁，且主要为轻或中度，无严重或持续事件。每年2次的incisiran治疗耐受性良好，并持续、有效地降低LDL-C、PCSK9及其他致动脉粥样硬化脂质水平[73]。

正在进行的ORION-5研究评估了HoFH患者使用inclisiran的有效性、安全性及耐受性。ORION-4心血管结局研究预计纳入15 000例ASCVD或ASCVD等危患者，随访5年，以评估inclisiran在降低MACE和心血管死亡方面的作用。完成ORION-5、9、10、11的患者进入ORION-8研究以评估高危心血管事件风险患者长期应用inclisiran的效果。2020年11月，inclisiran还首次于中国等亚洲国家开展Ⅲ期临床研究（ORION-18研究），该研究旨在评估已接受饮食控制和最大耐受剂量他汀类药物治疗仍伴有LDL-C升高的ASCVD或ASCVD高危患者的有效性和安全性。ORION-13和ORION-16研究将分别评估inclisiran在HoFH和HeFH伴有LDL-C升高、年龄在12 ～ 17岁的青少年患者中的效果。目前，一系列ORION研究正在进行或尚未招募，相信在不久的将来这些研究结果会为inclisiran

临床应用提供重要证据支持。

4 结语

自发现并首次描述 PCSK9 参与脂质代谢以来，抑制 PCSK9 活性成为降脂药物研发的新型、有潜力的治疗靶点，研发人员开发了多种不同作用机制的 PCSK9 抑制剂，目前依洛尤单抗、阿利西尤单抗和 inclisiran 已获批上市。多项临床研究和实践证实了上述药物疗效，国内外指南均推荐 PCSK9 单克隆抗体用于治疗 LDL-C 控制未达标的患者。他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂等已显示出显著降脂疗效，对预防心血管事件风险起到有益作用，为 ASCVD 二级预防提供了新手段，尤其是对超高危 ASCVD 患者有益。

临床应根据 LDL-C 水平的干预靶目标及相应血脂管理路径，尽早识别超高危 ASCVD 患者，选择合理降脂治疗，以达成血脂管理及预防不良心血管事件的目标。PCSK9 单克隆抗体不良反应较少，具有良好的安全性及耐受性。inclisiran 目前仅在欧盟上市，上市时间短，作为小分子药物在生产成本上较单抗类药物低，且每年仅需 2 次给药，故具有更好的依从性和性价比，但目前上市时间均较短，长期应用的有效性、安全性和耐受性，仍有待大量临床研究进行验证。

参考文献：

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.

[2] Zhao D, Liu J, Wang M, *et al*. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212.

[3] Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, *et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 581-590.

[4] Silverman MG, Ference BA, Im K, *et al*. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 316(12): 1289-1297.

[5] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al*. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.

[6] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会, 中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化血栓疾病防治分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病分会, 等. 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 18-22.

[7] 李勇, 赵水平, 叶平, 等. 中国血脂异常门诊患者调脂治疗一级和二级预防达标现状: DYSIS-China亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(8): 665-670.

[8] Zhang M, Deng Q, Wang L, *et al*. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203.

[9] Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, *et al*. Proportion of high-risk/very high-risk patients in Europe with low-density lipoprotein cholesterol at target according to European guidelines: a systematic review[J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 1724-1736.

[10] Lansberg P, Lee A, Lee ZV, *et al*. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box[J]. Vasc Health Risk Manag, 2018, 14: 91-102.

[11] Wong ND, Young D, Zhao Y, *et al*. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(5): 1109-1118.

[12] Jiang J, Zhou YJ, Li JJ, *et al*. Uncontrolled hyperlipidemia in Chinese patients who experienced acute coronary syndrome: an observational study[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 2255-2264.

[13] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, *et al*. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1(NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(3): 928-933.

[14] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, *et al*. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. Nat Genet, 2003, 34(2): 154-156.

[15] Timms KM, Wagner S, Samuels ME, *et al*. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree[J]. Hum Genet, 2004, 114(4): 349-353.

[16] Leren TP. Mutations in the *PCSK9* gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. Clin Genet, 2004, 65(5): 419-422.

[17] Abifadel M, Rabès JP, Boileau C, *et al*. After the LDL receptor and apolipoprotein B, autosomal dominant hypercholesterolemia reveals its third protagonist: PCSK9[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2007, 68(2): 138-146.

[18] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, *et al*. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1264-1272.

[19] Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, *et al*. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (*PCSK9*) gene in cholesterol metabolism and disease[J]. Hum Mutat, 2009, 30(4): 520-529.

[20] Piper DE, Jackson S, Liu Q, *et al*. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol[J]. Structure, 2007, 15(5): 545-552.

[21] Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, *et al*. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health[J]. Circ Res, 2014, 114(6): 1022-1036.

[22] Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism[J]. J Lipid Res, 2009, 50: S172-S177.

[23] Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism[J]. Trends Biochem Sci, 2007, 32(2): 71-77.

[24] Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, *et al*. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2[J]. J Lipid Res, 2008, 49(2): 399-409.

[25] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. J Clin Invest, 2002, 109(9): 1125-1131.

[26] Burke AC, Dron JS, Hegele RA, *et al*. PCSK9: regulation and target for drug development for dyslipidemia[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017, 57: 223-244.

[27] Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, *et al*. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. J Lipid Res, 2008, 49(2): 394-398.

[28] Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, *et al*. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol[J]. J Lipid Res, 2010, 51(9): 2714-2721.

[29] Guo YL, Liu J, Xu RX, *et al*. Short-term impact of low-dose atorvastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(12): 877-883.

[30] Li H, Dong B, Park SW, *et al*. Hepatocyte nuclear factor 1α plays a critical role in *PCSK9* gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine[J]. J Biol Chem, 2009, 284(42): 28885-28895.

[31] Dong B, Wu M, Li H, *et al*. Strong induction of *PCSK9* gene expression through HNF1α and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters[J]. J Lipid Res, 2010, 51(6): 1486-1495.

[32] Shende VR, Wu M, Singh AB, *et al*. Reduction of circulating PCSK9 and LDL-C levels by liver-specific knockdown of HNF1α in normolipidemic mice[J]. J Lipid Res, 2015, 56(4): 801-809.

[33] Hussain Y, Ding Q, Connelly PW, *et al*. G-protein estrogen receptor as a regulator of low-density lipoprotein cholesterol metabolism: cellular and population genetic studies[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(1): 213-221.

[34] Poirier S, Mayer G, Poupon V, *et al*. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route[J]. J Biol Chem, 2009, 284(42): 28856-28864.

[35] Poirier S, Mayer G, Benjannet S, *et al*. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2[J]. J Biol Chem, 2008, 283(4): 2363-2372.

[36] Canuel M, Sun X, Asselin MC, *et al*. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can mediate degradation of the low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1)[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64145.

[37] He NY, Li Q, Wu CY, *et al*. Lowering serum lipids *via* PCSK9-targeting drugs: current advances and future perspectives[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(3): 301-311.

[38] Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(7): 769-

779.

[39] Chan JC, Piper DE, Cao Q, *et al*. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(24): 9820-9825.

[40] Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know[J]. Circulation, 2013, 127(22): 2222-2230.

[41] Ying HY, Wang JC, Zhou BQ. PCSK9 monoclonal antibody: 12 years, from basic research to clinical application[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 9(11): 1255-1260.

[42] Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, *et al*. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab[J]. N Engl J Med, 2017, 376(16): 1517-1526.

[43] Lunven C, Paehler T, Poitiers F, *et al*. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(6): 297-301.

[44] 姚雅洁, 蔡恒. PCSK9抑制剂Evolocumab与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(12): 1285-1289.

[45] Li H, Wei Y, Yang Z, *et al*. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of alirocumab in healthy Chinese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2020, 20(5): 489-503.

[46] German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9[J]. BioDrugs, 2020, 34(1): 1-9.

[47] Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics-a new class of cholesterol-lowering drugs[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 4-7.

[48] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, *et al*. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 41-51.

[49] Lamb YN. Inclisiran: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(3): 389-395.

[50] Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, *et al*. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23): 2541-2548.

[51] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, *et al*. PCSK9 inhibition with evolocumab(AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia(RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9965): 331-340.

[52] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, *et al*. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia(TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9965): 341-350.

[53] Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, *et al*. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4): 280-290.

[54] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, *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.

[55] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al*. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1713-1722.

[56] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, *et al*. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16): 1500-1509.

[57] Koren MJ, Giugliano R, Raal F, *et al*. Two year analysis of the safety and tolerability of evolocumab: the OSLER-1 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(10): A1364.

[58] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, *et al*. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(6): 598-607.

[59] 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.

[60] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, *et al*. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016,

316(22): 2373-2384.

[61] Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, *et al*. PCSK9 and neurocognitive function: should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results?[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(5): 1123-1132.

[62] Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, *et al*. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(1): 55-61.

[63] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, *et al*. Efficacy and safety of alirocumab *vs* ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(6): 758-769.

[64] Bays H, Gaudet D, Weiss R, *et al*. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS Ⅰ randomized trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 3140-3148.

[65] Farnier M, Jones P, Severance R, *et al*. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS Ⅱ randomized trial[J]. Atherosclerosis, 2016, 244: 138-146.

[66] Robinson JG, 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.

[67] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al*. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107.

[68] Schwartz G, Szarek M, Li QH, *et al*. P1226 very low achieved low-density lipoprotein cholesterol level with alirocumab treatment after acute coronary syndrome ODYSSEY OUTCOMES[J]. Eur Heart J, 2019, 40(Suppl 1): P1226.

[69] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, *et al*. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. N Engl J Med, 2017, 376(15): 1430-1440.

[70] Ray KK, Stoekenbroek 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.

[71] 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.

[72] 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.

[73] 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.

(编辑：虞 瑛)