



前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂：老年人降脂新选择

文 / 北京小汤山医院 段文琪
北京医院 张亚同 孙雪林

关键词：前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 抑制剂；老年降脂；血脂管理



段文琪 抗感染临床药师，
哈尔滨医科大学硕士。

以第一作者在SCI期刊
和核心期刊发表文章4篇，主
持或参与多项课题。致力于
老年人合理用药知识的宣传
与科普。

他汀类药物作为降脂治疗的一线用药，是老年患者防治动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的核心药物。但老年人生理机能减退，对药物的代谢与排泄能力下降，常规剂量的他汀往往难以使血脂达标，但大剂量使用又易出现不良反应；加之老年患者常合并高血压、糖尿病等疾病，需联用多种药物，易发生药物相互作用——上述因素导致不少老年患者陷入“血脂降不下来，他汀不敢加量”的困境。

那么，此时应该怎么办呢？别慌！当他汀类药物治疗遇到瓶颈时，前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 抑制剂可为老年患者降脂治疗提供全新的解决方案。

一、从基因发现到降脂新通道

21世纪初，科研人员发现了一类特殊人群——携带PCSK9基因变异者。其低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平较普通人群低20%~40%，心血管事件

风险显著降低；而该基因的功能增强突变后，则会导致LDL-C水平升高。这一发现揭示了PCSK9在胆固醇代谢中的关键作用。

2003年，法国研究团队首次在家族性高胆固醇血症患者中发现，PCSK9基因的功能增强突变会直接导致LDL-C水平显著升高；随后不久，另一项研究进一步证实，PCSK9基因功能缺失变异则会使LDL-C水平大幅下降。这两项关键发现共同明确了PCSK9的“开关”作用，也为新型降脂药物研发指明了方向。

从作用机制来看，肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 是清除血液中LDL-C的核心——它就如同一辆高效的“摆渡车”，能持续将血液中的低密度脂蛋白颗粒转运至肝细胞内进行代谢处理，完成任务后的受体可以重新回到细胞表面，循环发挥清除作用。而PCSK9蛋白会与LDL-R结合，促使其降解，导致细胞表面LDL-R数量减少，对LDL-C的清除能力下降，血液中LDL-C水平也随之升高。

简单来说，PCSK9的作用就是让LDL-R提前“报废”，而PCSK9抑制剂的核心作用，就是阻断这一过程，保护并增加肝细胞表面的LDL-R数量，从而大幅提升LDL-C的清除能力，实现强效降脂。这一机制与他汀类药物“减少肝内胆固醇合成，间接上调受体”的路径不同。因此，二者可互补协同，为血脂管理开辟新通道。

二、两类主流PCSK9抑制剂

目前临床应用的PCSK9抑制剂主要分为两类，它们的作用环节存在差异。

1. 单克隆抗体

代表药物为依洛尤单抗、托莱西单抗、伊努西单抗、瑞卡西单抗、昂戈瑞西单抗。这类药物可在血液中直接结合PCSK9蛋白，阻断其与LDL-R的结合，保证其循环再利用，从而快速降低LDL-C水平。研究证实，此类药物不仅能显著降低LDL-C水平，还能降低ASCVD患者心血管事件风险。

2. 小干扰RNA (siRNA)

代表药物为英克司兰。该药物可特异性降解PCSK9的信使RNA (mRNA)，从源头上减少PCSK9蛋白合成。其仅作用于细胞质中的mRNA，不会改变DNA序列，也不进行基因编辑，对PCSK9的抑制效果可逆且可控，较为安全。

三、适用人群及医保情况

1. 适用人群

PCSK9抑制剂主要用于原发性高胆固醇血症、混合型血脂异常患者。其中，依洛尤单抗还可用于纯合子型家族性高胆固醇血症。此外，合并高血压、糖尿病等高危因素的ASCVD老年患者，使用PCSK9抑制剂可有效降低心血管事件风险。英克司兰的适用人群已扩展至具有心血管危险因素、尚未发生心血管事件的原发性高脂血症患者。

2. 医保情况

上述两类药物均已在国内上市并纳入医保，能够大幅减轻老年患者的用药负担。

四、PCSK9抑制剂的优势

1. 降脂效果强效且持久

针对他汀类药物治疗效果不佳、血脂难以达标的老年患者，PCSK9抑制剂展现出了突出的降脂能力，可使LDL-C水平降低39%~75%，降脂幅度显著优于常规剂量他汀类药物。长期随访数据显示，近八成患者在持续使用PCSK9抑制剂6年后，血脂能够稳定控制在目标值以内，真正实现长期、高效、稳定的血脂管理。

2. 提升用药依从性

PCSK9抑制剂凭借半衰期长、精准递送、缓慢释放

等药物特性，临床可实现每两周、每月甚至每六个月皮下注射一次的超长给药间隔，极大提升了患者的依从性。这一特点尤其适合老年患者或临床依从性较差的人群。

3. 药物相互作用少

老年患者中普遍存在多病共存、多药联用的现象，药物之间相互作用是临床用药安全的重要隐患。PCSK9抑制剂具有独特的代谢特点，其不经过肝脏CYP450酶系代谢，也不会抑制或诱导肝药酶活性，理论上不会产生有临床意义的药物相互作用，与降压药、降糖药、抗血小板药等常用药物均可安全联用。

4. 肝肾耐受性良好

老年人肝肾功能自然减退，药物代谢、排泄能力也随之下降，相比其他人群更容易发生药物蓄积。传统他汀类药物对肝功能要求较为严格，肝肾功能异常患者使用受限；而PCSK9抑制剂对肾功能友好，轻中度肝功能异常患者无须调整剂量，肾功能不全患者使用依洛尤单抗、英克司兰时也无须减量，安全性与耐受性良好。

五、常见不良反应

PCSK9抑制剂最常见的不良反应为注射部位反应，多为轻中度、一过性的，可自行缓解，通常不需要特殊处理，不会影响持续治疗。截至目前，多项临床试验均未发现严重或持续性不良事件。但是，由于PCSK9抑制剂属于新型降脂药物，上市应用时间相对较短，其长期用药安全性还需更大规模的临床数据支持。

六、小结

PCSK9抑制剂作为新一代降脂药物，基于单克隆抗体与siRNA两大创新技术，构建了全新的降脂通路。这类药物具备强效持久降脂、给药间隔超长、药物相互作用少、肝肾耐受性好等独特优势，为老年血脂异常患者提供了切实有效的新选择。未来，我们期待更多长效、安全、精准、经济的创新药物不断涌现，进一步优化老年血脂管理方案，为老年人群心血管健康保驾护航。

药物与人

本文编辑：李修坤