

血脂降不下来？靶向药来帮忙

文 / 西安市胸科医院 康荣荣 熊朝刚

62岁的王阿姨患有冠心病，医生反复叮嘱她：“低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）必须控制在1.8 mmol/L以下，否则血管里的‘垃圾’会越积越多！”尽管她每天按时服用他汀类药物和依折麦布，但6周后复查血脂，LDL-C仍然高达3.8 mmol/L。王阿姨十分焦虑：“药也用了，饮食也控制了，为什么血脂还是降不下来？”于是，在医生建议下，王阿姨开始每月皮下注射依洛尤单抗。3个月后复查，她的LDL-C从原来的3.8 mmol/L成功降至1.6 mmol/L，且未出现明显不良反应。

其实，像王阿姨这样的情况并不少见。很多患者即使坚持使用传统降脂药（如他汀类药物、依折麦布等），血脂依然难以达标。长期处于高LDL-C状态，就像在血管里埋下了“定时炸弹”，会显著增加心肌梗死、脑卒中等心血管事件的发生风险。

王阿姨所使用的依洛尤单抗，其实是一种新型的靶向降脂药——前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK9）抑制剂。下面，我们就一起来详细了解这类药物。

一、独特的作用机制

血脂是血清中胆固醇、甘油三酯和类脂的总称。其中，我们常说的LDL-C是一种典型的“坏胆固醇”，它会引发血管堵塞，是心肌梗死、脑卒中等动脉粥样硬化

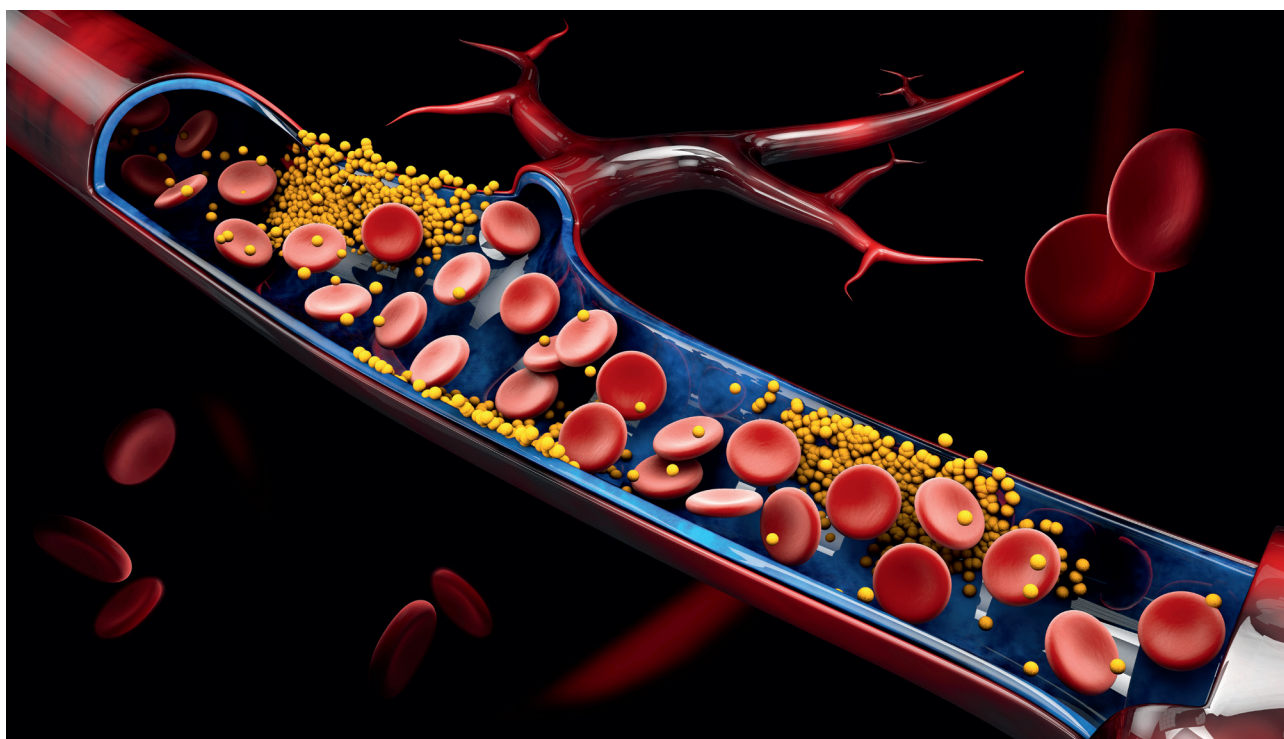
性心血管疾病的重要危险因素。

在正常情况下，血液中的LDL-C会被附着在肝细胞表面的“搬运工”（LDL受体）搬运至肝细胞内进行分解，从而降低血脂水平。在完成一次搬运后，LDL受体又会自觉地回到细胞表面继续工作。然而，人体内存在一个“捣乱分子”——PCSK9。它会不断干扰LDL受体的正常工作。当PCSK9与LDL受体特异性结合后，LDL受体会在溶酶体中降解，导致肝细胞表面的LDL受体数量减少，清除LDL-C的能力随之下降，最终造成血脂居高不下。

PCSK9抑制剂正是PCSK9的“克星”。它能精准阻止PCSK9与LDL受体结合，保护LDL受体不被降解，使其能够持续在肝细胞表面履行清除“坏胆固醇”的职责，从而大幅降低血液中的LDL-C水平。研究表明，PCSK9抑制剂能够突破传统降脂药物的治疗“瓶颈”，无论是单用还是与他汀类等口服降脂药联合使用，均可显著降低LDL-C水平，平均降幅可达60%。此外，PCSK9抑制剂起效迅速，以依洛尤单抗为例，在用药后4至7天即可实现对LDL-C水平的控制。

二、分类与给药间隔

目前，国内已上市的PCSK9抑制剂主要分为两大类：PCSK9单克隆抗体药物与PCSK9小干扰RNA



(siRNA) 药物。目前, 已在我国上市的PCSK9单克隆抗体类降脂药共有6种, 按上市时间先后依次为依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗、伊努西单抗、昂戈瑞西单抗和瑞卡西单抗; PCSK9小干扰RNA类降脂药仅有英克司兰一种。

除了在降低LDL-C方面效果显著, PCSK9抑制剂还具有长效的特点, 可实现2周甚至半年用药一次, 有效解决了传统口服降脂药需每日服药的“痛点”。早期上市的PCSK9单克隆抗体类降脂药, 如依洛尤单抗和阿利西尤单抗, 需每2周给药一次; 稍晚上市的托莱西单抗和瑞卡西单抗则进一步延长了给药间隔, 其中瑞卡西单抗(450 mg)甚至可实现每12周用药一次。英克司兰是目前唯一一款超长效PCSK9抑制剂, 其用药方案为: 首次注射后, 间隔3个月再次给药, 此后每6个月用药一次。

三、用药方案如何选择

在选择治疗方案前, 首先应明确: 他汀类药物目前仍是血脂异常治疗的基石, 只有在其不能满足治疗需求的情况下, 才考虑联用或换用PCSK9抑制剂。

一般来说, 对他汀类药物不耐受(如服用后出现严重肌肉疼痛、肝功能异常或存在禁忌证)的患者, 可考

虑单用PCSK9抑制剂。如果患者使用中等强度他汀类药物联合依折麦布等胆固醇吸收抑制剂后, LDL-C水平仍不达标, 推荐联用PCSK9抑制剂。对于基线LDL-C水平较高(服用他汀类药物者LDL-C $\geq$ 2.6 mmol/L, 未服用他汀类药物者LDL-C $\geq$ 4.9 mmol/L), 且预估即使将他汀类药物与依折麦布联合使用也难以达标的超高危患者, 可考虑直接启动他汀类药物联合PCSK9抑制剂治疗。

总体而言: 他汀有效且耐受, 则首选他汀; 他汀有效但不耐受, 可单用PCSK9抑制剂; 他汀疗效不足, 则联合PCSK9抑制剂。PCSK9抑制剂的使用, 关键在于“该出手时才出手”, 应在严格评估适应证与治疗需求后合理启用。

四、用药方式与风险

与胰岛素类似, PCSK9抑制剂也需通过皮下注射给药, 可选部位包括大腿、腹部(需在肚脐周围5厘米外的区域进行)或上臂外侧(仅可由他人协助注射)。

首次用药前, 务必在医生或药师指导下接受规范操作培训, 掌握正确注射方法, 以免因操作不当影响药效或引发不良反应。用药后, 需密切观察身体反应。最

常见的是注射部位局部反应，如出现红斑、疼痛或瘙痒等。这些症状通常较轻微，可通过轮换注射部位缓解，一般不必过度担忧。此外，部分患者（尤其在使用PCSK9单克隆抗体类降脂药后）可能出现类似上呼吸道感染或流感样症状，这些反应多为暂时性，通常可自行缓解。

需要特别警惕的是，极少数患者可能发生过敏反应，一旦出现皮疹、呼吸困难等症状，应立即停药并尽快就医，不可掉以轻心。

五、保存要求

PCSK9单克隆抗体类降脂药日常应在2~8℃的冰箱中冷藏保存，严禁冷冻。同时，药物应始终保留在原包装盒内，避光保存。如果因出现特殊情况而暂时无法冷藏，依洛尤单抗、阿利西尤单抗与托莱西单抗可在20~25℃的室温环境下储存不超过30天。需要注意的是，一旦转为室温保存，便不可再放回冰箱冷藏。若室温存放超过30天，或存放期间温度曾高于25℃，则应当将药物丢弃。相比之下，英克司兰的储存要求则宽松许多，只需在不高于25℃的环境下保存即可。

特别要强调的是，与胰岛素开封后通常可以反复使用不同，PCSK9抑制剂均仅供一次性使用。

六、注意事项

为使血脂水平长期达标，在使用PCSK9抑制剂期间还需注意以下三点：

1. 关注典型不良反应

例如，使用托莱西单抗后可能会引起尿路感染，用药期间应注意个人卫生，同时适当多饮水，以降低尿路感染发生的风险。

2. 定期监测

除常规监测血脂外，在与他汀类药物联合使用时，还需注意定期检查肝功能。

3. 坚持健康生活方式

保持均衡膳食，增加水果、蔬菜、全谷物、鱼类的摄入，避免高脂饮食。同时，配合规律运动，以协同提升降脂效果。

最后需要提醒大家，PCSK9抑制剂必须在医生全面评估后使用，患者不可自行用药，以确保治疗的安全与有效。**药物与A**

