

PCSK9 抑制药的临床研究现状

Clinical research status of PCSK9 inhibitors

冯艳荣¹, 刘晓宇², 郝甜¹,
董瑞¹, 王涔宇¹, 张静鸿¹,
陈启³

(1. 内蒙古医科大学 第一临床医学院, 内蒙古自治区 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医科大学
附属医院 心血管内科, 内蒙古自治区 呼和浩特 010030; 3. 宁夏医科大学 第三临床医学院,
宁夏回族自治区 银川 750004)

FENG Yan - rong¹, LIU Xiao - yu²,
HAO Tian¹, DONG Rui¹,
WANG Cen - yu¹,
ZHANG Jing - hong¹,
CHEN Qi³

(1. First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 3. Third Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China)

基金项目: 内蒙古自治区教育科学“十四五”规划课题基金资助项目
(NGJGH2022005)

作者简介: 冯艳荣(1997 -), 女, 医师, 主要从事
心血管疾病及降脂药物的相关研究

通信作者: 刘晓宇, 主任医师, 硕士生导师
MP: 15661160862

E - mail: llszyyx@163.com

摘要: 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C) 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的致病性危险因素, 因此国内外指南均建议严格管理其水平。他汀类药物是降脂治疗的基石, 部分患者用中等剂量的他汀类药物仍不能使 LDL - C 达标, 而且他汀类药物存在 6% 效应, 因此需要联合新型降脂药物。前蛋白转化酶枯草菌素 9 (PCSK9) 抑制药是目前新型降脂药物, 通过降低体内 PCSK9 的水平或抑制其功能, 进一步降低血浆内 LDL - C 水平, 从而发挥调节血脂、逆转动脉粥样硬化斑块等作用。我国目前临床应用的 PCSK9 抑制药有依洛尤单抗、阿利西尤单抗、英克司兰等。本文简述 PCSK9 抑制药药物分类及相关临床研究, 概括 PCSK9 抑制药在调节血脂、影响动脉粥样硬化斑块等方面的研究现状。

关键词: 阿利西尤单抗; 依洛尤单抗; 英克司兰; 前蛋白转化酶枯草菌素 9 抑制药; 低密度脂蛋白胆固醇

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.026

中图分类号: R972.6 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1044-07

Abstract: Low density lipoprotein cholesterol (LDL - C) is a pathogenic risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), so domestic and international guidelines recommend strict management of its level. Statins are the cornerstone of lipid - lowering therapy, however, some patients are still unable to achieve LDL - C target with moderate doses of statins. There is a 6% effect of statins, so combination with a novel lipid - lowering drugs is needed. Proprotein convertase chymotrypsin 9 (PCSK9) inhibitors are currently novel lipid - lowering drugs, which further reduce LDL - C levels in plasma by lowering the level or inhibiting the function of PCSK9 *in vivo*, thus playing a role in regulating blood lipids and reversing atherosclerotic plaques. The PCSK9 inhibitors currently used in clinical application in China include eloeu monoclonal antibody, aliskiren monoclonal antibody and inksilan, etc. This article briefly describes the classification of PCSK9 inhibitors and related clinical studies and summarizes the current research status of PCSK9 inhibitors in regulating blood lipids and affecting atherosclerotic plaques.

Key words: alirocumab; evolocumab; inclisiran; proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitor; low density lipoprotein cholesterol

前蛋白转化酶枯草杆菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) 于 2003 年被发现, 该蛋白的缺失与低水平的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL - C) 相关^[1]。研究

表明,PCSK9 在细胞内与 LDL-C 受体(low-density lipoprotein cholesterol receptor, LDLR)结合,直接促进其降解;另一方面 PCSK9 在细胞外与 LDLR 的表皮生长因子同源结构域 A 结合形成复合体,被内吞进入细胞内,溶酶体将其降解,使 LDLR 不能被循环利用,最终导致肝细胞表面 LDLR 数量减少,血浆中 LDL-C 水平增加。另有研究表明,PCSK9 抑制药不仅可以降低 LDL-C,而且可以抑制炎症反应、抑制血小板活化及稳定斑块,从而改善 ASCVD 患者的预后^[2]。目前,我国临床应用的单克隆抗体主要有依洛尤单抗抗体(evolocumab)及阿利西尤单抗抗体(alirocumab)等。本文立足于国内外 PCSK9 抑制药的研究,旨在探讨 PCSK9 抑制药在临床中的应用价值,为临床疾病的治疗提供依据。

1 PCSK9 抑制药的分类及临床研究

1.1 单克隆抗体

单克隆抗体通过与 PCSK9 结合,抑制 PCSK9 与 LDLR 结合,从而减少 LDLR 的降解,使 LDL-C 与 LDLR 结合,降低血浆中的 LDL-C^[3]。

2018 年,我国批准上市的依洛尤单抗是 142 kDa 的人单克隆免疫球蛋白 G2,给药方法是每 2 周皮下注射 140 mg,生物利用度为 72%,有效半衰期 11~17 d,药物消除通过非线性药代动力学^[4]。依洛尤单抗不仅有高效的降脂作用,而且可以发挥逆转动脉粥样硬化斑块的作用,从而减少心血管死亡、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛住院或冠状动脉血运重建等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生,改善 ASCVD 患者预后。FOURIER 纳入 27 564 例 ASCVD 患者且 LDL-C 水平不低于 1.8 mmol·L⁻¹,患者接受中等剂量他汀药物的基础治疗,随机分为依洛尤单抗组和安慰剂组,每 2 周皮下注射依洛尤单抗 140 mg 或每月皮下注射 420 mg,基线的中位 LDL-C 水平为 2.4 mmol·L⁻¹,治疗 48 周后,依洛尤单抗组和安慰剂组相比,降低 LDL-C 水平的平均百分比为 59%,绝对值减少 1.45 mmol·L⁻¹,中位数为 0.78 mmol·L⁻¹,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$);依洛尤单抗组 87% 的患者 LDL-C 水平 < 1.8 mmol·L⁻¹,67% 的患者 < 1.0 mmol·L⁻¹,42% 的患者 LDL-C 水平 < 0.65 mmol·L⁻¹,而安慰剂组上述 3 个水平分别为 18.0%、0.5% 和 $< 0.1\%$,依洛尤单抗组和安慰剂组相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$);依洛尤单抗组和安慰剂组发生 MACE 分别有 1 344 例(9.8%)患者和 1 563 例(11.3%)患者,风险比(hazard ratio, HR)为 0.85,

在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$)^[5]。这说明依洛尤单抗能够明显降低 ASCVD 患者的 LDL-C 水平,并且能使更多患者的 LDL-C 水平达标,同时能显著降低 MACE 发生的风险。总结该试验结果发现,长期使用依洛尤单抗的安全性和耐受性良好。此外,用依洛尤单抗强化降脂的年限与之后心血管获益的持续累积相关,这表明早期开始依洛尤单抗治疗可以使患者获益最大化。

阿利西尤单抗是另一种 PCSK9 抑制药,我国于 2019 年批准该药物上市,给药方法为每 2 周皮下注射 75 mg/150 mg,生物利用度约 85%,半衰期 17~20 d。阿利西尤单抗与依洛尤单抗具有同样的强效降脂作用,发挥逆转动脉粥样硬化斑块、减少 MACE 风险等有益于 ASCVD 患者预后的作用。ODYSSEY OUTCOMES 纳入 18 924 例急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)住院患者且 LDL-C 水平 ≥ 1.81 mmol·L⁻¹,经大剂量他汀药物治疗 2 周后 LDL-C 水平控制不理想的患者,随机分为阿利西尤单抗组和安慰剂组,随访 2 年后发现:阿利西尤单抗使 94.6% 的患者 LDL-C 水平达标(LDL-C < 1.4 mmol·L⁻¹),85.2% 的患者达到较低目标(LDL-C < 1.0 mmol·L⁻¹);阿利西尤单抗组和安慰剂组分别有 903 例(9.5%)患者和 1 052 例(11.1%)患者发生 MACE 事件,4 年 Kaplan-Meier 曲线预计值分别为 12.5% 和 14.5% [HR 为 0.85,95% 置信区间(confidence interval, CI) = 0.78~0.93],在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$);阿利西尤单抗的效果在第 1 年不太明显(HR 为 0.94,95% CI = 0.83~1.08, $P > 0.05$),第 1 年后效果更明显(HR 为 0.77,95% CI = 0.69~0.87, $P < 0.001$)^[6]。这说明阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗可以有效并持久地降低 LDL-C,而且随着使用阿利西尤单抗使用时间的延长,获益会增加。

上述 2 种单克隆抗体的药物不良反应主要是轻微的注射部位反应、肌痛及流感样症状,而神经认知障碍、血糖升高、全身过敏反应的发生罕见^[7]。GUEDENEY 等^[8]对阿利西尤单抗和依洛尤单抗进行 Meta 分析对比发现:2 种药物在预防 MACE 事件发生风险的疗效是一样的,但是阿利西尤单抗对于全因死亡率的降低作用更强;而依洛尤单抗的安全性更高,其注射部位反应发生风险小于阿利西尤单抗。上述研究表明,依洛尤单抗的安全性更高,阿利西尤单抗的降低全因死亡率作用更强,可以根据患者个体情况选择 2 种药物之一进行降脂治疗。

1.2 siRNA 药物

于2023-08-22,我国批准上市的英克司兰钠注射液(inclisiran),是一种针对PCSK9的长效小干扰核糖核酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)药物,通过抑制PCSK9的合成来发挥作用^[9]。英克司兰与三链乙酰半乳糖胺偶联,再结合肝表面去唾液酸糖蛋白受体进入肝细胞,与细胞内RNA诱导的沉默复合体结合,参与RNA干扰途径,最终催化裂解PCSK9 mRNA,导致PCSK9 mRNA无法翻译成PCSK9,使PCSK9合成受到抑制^[10]。PCSK9合成减少,会使更多的LDLR循环到肝表面结合LDL-C,从而减少血浆中的LDL-C。英克司兰的半衰期为9 h,达峰时间为4 h,生物利用度为87%,给药方法是第0、3、9个月皮下注射284 mg,之后每6个月注射1次^[11]。英克司兰通过上述药物作用方式发挥高效降脂作用,并且安全性高。根据ORION-9、ORION-10和ORION-11 3项临床研究的结果,基线时平均LDL-C为 $2.88 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在第90天,英克司兰组的LDL-C水平较安慰剂组降低50.6%,相当于绝对降低 $1.37 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$)^[12]。ORION-18研究英克司兰对亚洲ASCVD高危患者的治疗作用,入选使用他汀类药物LDL-C水平仍未达标($\text{LDL-C} > 1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的ASCVD患者,用英克司兰或安慰剂治疗1年后观察疗效,结果显示,在第330天,经安慰剂调整的LDL-C水平较基线变化百分比降低为57.2%($P < 0.001$),绝对变化为降低 $3.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.001$)^[13]。这表明英克司兰具有高效持久的降脂作用,且能降低MACE发生的风险。同时,对于肾功能不全及轻中度肝损伤患者,英克司兰是可以安全使用的。英克司兰的常见药物不良反应为轻微的注射部位疼痛、皮疹。

1.3 口服及疫苗制剂

随着单克隆抗体的成功应用推动了针对PCSK9的其他疗法的发展,目前正在研发的口服制剂包括MK-0616和AZD0780,其中研究较多的是MK-0616^[14]。

MK-0616是一种新型口服大环肽,可与PCSK9结合并抑制PCSK9与LDL受体的结合,从而降低血浆LDL-C水平。口服PCSK9抑制药与单克隆抗体相比,降脂效果相似,药物不良反应发生风险相同^[15],口服药物易被患者接受所以依从性要高,因此其效果引起研究者的广泛研究。LIM^[16]开展的一项双盲、II期临床试验发现,冠心病患者在口服MK-0616第8周时的血浆LDL-C水平较基线降低

41%~60%,与单克隆抗体效果一致。当前,口服药物进入III期临床试验阶段,疫苗制剂尚在动物实验阶段。

目前研究中的二价PCSK9类病毒样颗粒(virus-like particles, VLP)疫苗是针对PCSK9与LDLR结合位点上的氨基酸153-163和207-223 2个表位,与PCSK9结合,从而引发抗原抗体结合的免疫反应,使PCSK9功能丧失,增加LDLR水平,最终降低LDL-C。二价PCSK9疫苗可以使血清LDL-C水平降低25%~30%^[17]。

2 PCSK9抑制药的作用

2.1 PCSK9抑制药调节血脂

2.1.1 PCSK9抑制药降低LDL-C

PCSK9抑制药通过抑制PCSK9的功能或者阻断PCSK9的合成,来发挥降低血浆中LDL-C的作用。LDL-C是ASCVD的致病性危险因素,其积聚导致了动脉粥样硬化斑块的发生及发展,因此严格管理LDL-C水平尤为重要。国外研究证明,LDL-C每降低 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,ASCVD高危人群发生心血管不良事件的风险降低22%,因此国外指南建议这类人群的LDL-C水平降到 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下^[18]。ODYSSEY APPRISE研究阿利西尤单抗对家族性遗传性高胆固醇血症(familial hypercholesterolaemia, FH)或ASCVD高危患者的效果,纳入经他汀类药物和依折麦布治疗LDL-C水平仍 $> 2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者, FH患者与非FH患者相比,基线LDL-C水平更高($5.1 \text{ vs. } 4.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);规律使用阿利西尤单抗治疗12周后, FH组与非FH组的LDL-C水平分别降低了2.7和2.3 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在FH与非FH组中LDL-C达标患者(即 $\text{LDL-C} < 1.81 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 且LDL-C较基线降低50%以上)比例分别为64.7%和77.4%^[19];该研究表明,阿利西尤单抗治疗他汀类药物联合其他降脂药物疗效欠佳的高危患者,耐受性良好,可使LDL-C早期大幅降低,并可持续治疗长达2年。ORION-10探讨英克司兰对ASCVD患者的作用,将ASCVD患者分为英克司兰组与安慰剂组,结果证明,在第510天时,安慰剂组和英克司兰组的LDL-C绝对值变化分别降低了0.05和 $1.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,组间差异为 $1.40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,较基线LDL-C水平变化百分比分别为1.0%和-51.3%,组间差异为-52.3%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)^[20]。这说明英克司兰通过抑制PCSK9的合成,可以高效并持久地降低血浆LDL-C水平。

非高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)指血液中除HDL以外其他脂蛋

白,代表了含有载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 胆固醇的总量,是总胆固醇与 HDL - C 的差值^[21]。研究发现,非 HDL - C 能更准确地衡量 ASCVD 患者的脂质残余风险,并且简单易行,因此部分指南将非 HDL - C 作为 ASCVD 患者一级、二级预防的目标。单克隆抗体药物通过降低 LDL - C,从而可以降低非 HDL - C。BERSON 研究了依洛尤单抗对 2 型糖尿病合并高脂血症患者的作用发现,依洛尤单抗治疗 12 周后的非 HDL - C 水平降低 61.6%^[22]。这表明单克隆抗体可以降低非 HDL - C。

2.1.2 PCSK9 抑制药降低脂蛋白(a) [lipoprotein a, Lp(a)]

Lp(a) 是由肝合成的低密度脂蛋白颗粒,由 ApoA 与 ApoB100 共价连接构成,因其与 LDL 有相似的结构,也可介导细胞信号转导过程,促进单核淋巴细胞趋化作用,促进泡沫细胞的形成,发挥致动脉粥样硬化的作用。Lp(a) 通过促进内皮细胞的糖酵解,从而诱导炎症反应发生。此外,Lp(a) 中的氧化磷脂会促进白细胞介素和细胞因子的分泌,黏附分子的上调,以及单核细胞趋化作用,从而促进炎症反应来促进动脉粥样硬化的发展。Lp(a) 中的 ApoA 和纤溶酶原结构相似,因此会与纤溶酶原竞争结合纤溶酶,抑制纤维蛋白溶解,发挥促血栓形成作用^[23]。欧洲动脉粥样硬化协会共识表明,Lp(a) 因其促动脉粥样硬化、促血栓形成的特性,与冠心病预后独立相关^[24]。

PCSK9 抑制药中单克隆抗体通过抑制 ApoA 的合成及促进 ApoB 的降解来降低 Lp(a) 水平,这个过程受到是否联合使用他汀类药物及 Lp(a) 水平的影响。在血脂正常或 Lp(a) 升高的患者中,单独使用单克隆抗体可以抑制 ApoA 的合成,从而降低 Lp(a) 水平^[25];当联合使用他汀类药物且 Lp(a) 水平较高时,单克隆抗体既可以抑制 ApoA 的合成,又能通过提高 LDLR 水平来促进 ApoB100 的降解,从而发挥双重作用来降低 Lp(a) 水平^[26]。ODYSSEY OUTCOMES 结果表明,在 ACS 后接受强化他汀类药物治疗的患者中,阿利西尤单抗可降低 20% ~ 30% 的 Lp(a) 水平^[27]。英克司兰同样可以降低 Lp(a) 水平,ORION - 10 试验表明:在第 540 天时,英克司兰组的中位 Lp(a) 水平降低了 21.9%,而安慰剂组的中位 Lp(a) 水平增加了 3.7%^[28]。总之,目前临床中用 PCSK9 抑制药能降低 Lp(a) 水平,从而增加心血管病患者的获益。

2.1.3 PCSK9 抑制药升高 HDL - C

HDL - C 由肝和小肠合成,由 Apo A - I 和磷脂组

成。巨噬细胞胆固醇外溢主要是通过膜转运,如腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 结合盒 A1 (ATP binding cassette A1, ABCA1) 和 ABCG1,在这一途径中,HDL 是主要的胆固醇的细胞外受体。HDL 可以逆向转运外周胆固醇至肝进行代谢^[29]。HDL 一方面可以刺激内皮细胞的迁移来促进内皮屏障的修复,另一方面可以通过抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生来保护血管内皮,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。因此,血清 HDL - C 水平与 ASCVD 发病风险呈负相关。

有研究表明,PCSK9 水平升高可以降低 HDL - C 促进内皮修复和抑制 ROS 形成的作用^[30],在巨噬细胞中,PCSK9 通过下调 ABCA1 基因和 ABCA1 蛋白表达,直接抑制 ABCA1 介导的胆固醇外排,并通过增加胆固醇内化清除率受体的表达,提高巨噬细胞胆固醇含量,导致泡沫细胞的生成。PCSK9 抑制药一方面显著增加了 ABCG1 介导的 HDL 的作用,即促进细胞胆固醇外排和降低细胞内胆固醇负荷;另一方面通过降低 PCSK9 水平来增强 HDL 的保护血管内皮的功能^[31]。INGUENEAU 等^[32] 研究发现,用依洛尤单抗或阿利西尤单抗治疗 1 个月后,可使 HDL - C 水平增加 7.0% (+ 0.1 mmol · L⁻¹), Apo A - I 水平增加 3.7% (+ 0.1 g · L⁻¹),在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。这说明单克隆抗体可以升高 HDL - C 水平,有益于改善动脉粥样硬化。

2.2 PCSK9 抑制药抗动脉粥样硬化

2.2.1 脂质依赖途径

体积大、脂质含量高、纤维帽薄的动脉粥样硬化斑块容易破裂,进而引起不良心血管事件^[33]。PCSK9 抑制药可以通过降低 LDL - C 水平,达到降低斑块脂质、减小斑块体积及增加纤维帽厚度的目的,从而稳定甚至逆转斑块。RÄBER 等^[34] 的 PACMAN - AMI 试验研究了阿利西尤单抗对急性心肌梗死患者斑块的影响,符合纳入标准的患者随机分为阿利西尤组和安慰剂组,分别在干预治疗前和治疗后 52 周,对患者冠状动脉的非梗死相关动脉进行血管内超声检查 (intravascular ultrasonography, IVUS)、红外光谱法 (near - infrared spectroscopy, NIRS) 和光学相干断层扫描成像 (optical coherence tomography, OCT), 结果发现:在 IVUS 中,阿利西尤组较安慰剂组动脉粥样硬化体积百分比降低更为显著,分别为 - 2.13% 和 - 0.92%,组间差异为 - 1.21% ($P < 0.05$);在 NIRS 中 4 mm 内最大脂质核心负荷阿利西尤组较安慰剂组明显降低,分别为 - 79.42 和 - 37.60,组间差异为

-41.24 ($P < 0.05$);在OCT中,阿利西尤组患者斑块的最小纤维帽厚度(fibrous cap thickness, FCT)较安慰剂组显著增加,分别为62.67和33.19 μm ,组间差异为29.65 μm ($P < 0.05$)。这说明PCSK9抑制药可以稳定甚至逆转斑块。

2.2.2 非脂质依赖途径

抑制炎症反应 PCSK9抑制药一方面降低炎症因子水平,另一方面提高抗炎细胞因子水平,来抑制血管内炎症反应的发生,从而抑制动脉粥样硬化。PCSK9可以增加巨噬细胞等邻近细胞中凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1,增强氧化型低密度脂蛋白的摄取,从而促进泡沫细胞的形成;其还可以通过提高2型趋化因子受体(chemokine receptor2, CCR2)的表达来促进单核细胞的迁移。PCSK9抑制药可以降低血管内巨噬细胞集落刺激因子1和血管内皮生长因子A,导致内皮细胞中细胞间黏附因子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)的表达降低,单核细胞的迁移减少;另外,其还会降低CCR2的表达,进而抑制单核细胞的迁移。除了减少促炎介质的表达外,PCSK9抑制药还可以通过提高白细胞介素-10等抗炎细胞因子来改善血管炎症^[35]。BERNELOT MOENS等^[36]研究表明,单克隆抗体可以通过抑制单核细胞的迁移,抑制炎症介质的表达和增加抗炎因子的表达,发挥抑制炎症反应的作用,进而起到减少泡沫细胞的产生,抗动脉粥样硬化的效果。

抑制血小板活化发挥作用 血浆中PCSK9与血小板清道夫受体分化簇36(scavenger receptor cluster of differentiation36, CD36)结合,激活CD36介导的信号通路,促进血栓素A₂的生成,从而直接促进血小板活化和体内血栓形成^[37]。PCSK9抑制药一方面直接阻断PCSK9与血小板CD36结合,另一方面降低LDL-C,进一步减少氧化型LDL-C,发挥抑制血小板活化的作用,从而抑制血栓形成^[38]。

3 讨论

心血管疾病是发达国家患者过早死亡的主要原因之一。近几十年来,中国人群血脂水平升高且血脂异常患病率明显增加,增加最明显的是高胆固醇血症。高胆固醇血症作为最主要的危险因素,可以引发一系列的动脉粥样硬化疾病。以ASCVD为主的心血管疾病是我国城乡居民死亡原因的第1位。目前,我国居民对血脂异常的知晓率、控制率和治疗率较低,尤其是ASCVD超(极)高危人群的降脂治疗率和达标率亟须改善。

血脂异常的药理学是医药发展中发展最快的领

域之一。目前,有许多新药旨在降低脂质水平,从而降低心血管疾病的发病率和死亡率。我国广泛选择他汀类药物作为降脂的基础药物,此类药物又称3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制药,能够抑制胆固醇合成限速酶,减少胆固醇合成,同时上调细胞表面LDLR,加速血清LDL分解代谢。而部分患者用中等剂量的他汀类药物仍不能使LDL-C达标,因此需要联合其他降脂药物治疗。目前联合用药有依折麦布及新型降脂药物PCSK9抑制药。有研究表明,PCSK9抑制药降低LDL-C幅度比依折麦布明显,达标率更高,且没有增加药物不良反应发生率^[39]。因此,可以根据患者的情况选择个体化的降脂措施,从而使患者受益。

新近研究提示,其他含有ApoB的脂蛋白,包括富含三酰甘油的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)及其残粒,以及Lp(a)也参与ASCVD的病理生理过程。而他汀类药物及依折麦布对TRL的影响较小,目前暂没有发现降低Lp(a)的作用。PCSK9抑制药不仅可以尽早地降低LDL-C水平,而且可以发挥降低Lp(a)、升高HDL的作用,有研究认为单克隆抗体也可以降低TRL。这样看来PCSK9抑制药可以综合调节血脂,从而发挥有益作用。

PCSK9抑制药不仅调节血脂,而且可以通过该途径抗炎症、抗血小板活化等方式发挥抗动脉粥样硬化的作用。因此,PCSK9抑制药在早期使ASCVD患者的LDL-C尽快达标,从而逆转动脉粥样硬化斑块的形态,阻止了动脉粥样硬化斑块破裂及出血,进一步减少MACE事件的发生,改善ASCVD患者的预后,提高患者生活质量。仍然需要探究的是,PCSK9抑制药在降低LDL-C的基础上,是否可以进一步降低脂质残余风险。PCSK9抑制药对于Lp(a)的影响是否可以影响动脉钙化,从而早期干预动脉钙化,避免此类患者行手术治疗。PCSK9抑制药对于炎症反应及血小板活化的影响是否会改善其他疾病的预后,如血栓类疾病等。另外,PCSK9抑制药仍有诸多潜在作用值得探究。

参考文献:

- [1] DI COSTANZO A, INDOLFI C, SORRENTINO S, *et al.* The effects of statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors, inclisiran, and icosapent ethyl on platelet function [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11739.
- [2] HAGSTRÖM E, STEG P G, SZAREK M, *et al.* Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab [J]. *Circulation*, 2022, 146(9):657-672.
- [3] XIAO Y, BA Z, PANG S, *et al.* PCSK9 inhibitor: Safe alternative to fill the treatment gap in statin-limited conditions? [J]. *Rev*

- Cardiovasc Med*, 2022, 23(11):380.
- [4] 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.
 - [5] 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.
 - [6] LANDMESSER U, MCGINNISS J, STEG P G, *et al.* Achievement of ESC/EAS LDL – C treatment goals after an acute coronary syndrome with statin and alirocumab [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(14):1842–1851.
 - [7] KOSMAS C E, SKAVDIS A, SOURLAS A, *et al.* Safety and tolerability of PCSK9 inhibitors; Current insights [J/OL]. *Clin Pharmacol*, 2020, 12:191–202. 2020 – 12 – 11 [2024 – 08 – 13]. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S288831>.
 - [8] GUEDENEY P, SORRENTINO S, GIUSTINO G, *et al.* Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolocumab; A systematic review and network meta – analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(3):225–235.
 - [9] MERČEP I, FRIŠČIĆ N, STRIKIĆ D, *et al.* Advantages and disadvantages of inclisiran: A small interfering ribonucleic acid molecule targeting PCSK9 – A Narrative review [J/OL]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 1–6. 2022 – 02 – 10 [2024 – 08 – 13]. <https://doi.org/10.1155/2022/8129513>.
 - [10] SINNING D, LANDMESSER U. Low – density lipoprotein – cholesterol lowering strategies for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease; Focus on siRNA treatment targeting PCSK9 (inclisiran) [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(12):176.
 - [11] DEC A, NIEMIEC A, WOJCIECHOWSKA E, *et al.* Inclisiran—A revolutionary addition to a cholesterol – lowering therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6858.
 - [12] RAY K K, RAAL F J, KALLEND D G, *et al.* Inclisiran and cardiovascular events; A patient – level analysis of phase III trials [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2):129–138.
 - [13] HUO Y, LESOGOR A, LEE C W, *et al.* Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients; Results from ORION – 18 [J]. *JACC Asia*, 2024, 4(2):123–134.
 - [14] JOHNS D G, CAMPEAU L C, BANKA P, *et al.* Orally bioavailable macrocyclic peptide that inhibits binding of PCSK9 to the low density lipoprotein receptor [J]. *Circulation*, 2023, 148(2):144–158.
 - [15] GENNEMARK P, WALTER K, CLEMMENSEN N, *et al.* An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593):eabe9117. 2021 – 05 – 12 [2024 – 08 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980578/>.
 - [16] LIM G B. Oral PCSK9 inhibitor is effective and safe [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(5):286.
 - [17] FOWLER A, WATANABE K, USACHENKO J L, *et al.* A virus – like particle – based bivalent PCSK9 vaccine lowers LDL – cholesterol levels in non – human primates [J]. *NPJ vaccines*, 2023, 8(1):142.
 - [18] JIA X, AL RIFAI M, SAEED A, *et al.* PCSK9 inhibitors in the management of cardiovascular risk; A practical guidance [J/OL]. *Vasc Health Risk Manag*, 2022, 18:555–566. 2022 – 07 – 20 [2024 – 08 – 13]. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S275739>.
 - [19] GAUDET D, LÓPEZ – SENDÓN J L, AVERNA M, *et al.* Safety and efficacy of alirocumab in a real – life setting; The ODYSSEY APPRISE study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(17):1864–1872.
 - [20] RAY K K, WRIGHT R S, 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.
 - [21] HANSEN M K, MORTENSEN M B, WARNAKULA OLESEN K K, *et al.* Non – HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well – controlled LDL cholesterol; A cohort study [J/OL]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 36:100774. 2023 – 11 – 04 [2024 – 08 – 13]. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100774>.
 - [22] LORENZATTI A J, ELIASCHEWITZ F G, CHEN Y, *et al.* Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin; Primary results of the BERSON clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6):1455–1463.
 - [23] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis; A European Atherosclerosis Society consensus statement [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39):3925–3946.
 - [24] TARDIF J C, RHÉAUME E, RHAINDS D, *et al.* Lipoprotein (a), arterial inflammation, and PCSK9 inhibition [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33):2782–2784.
 - [25] YING Q, CHAN D C, WATTS G F. New insights into the regulation of lipoprotein metabolism by PCSK9; Lessons from stable isotope tracer studies in human subjects [J/OL]. *Front Physiol*, 2021, 12:603910. 2021 – 02 – 10 [2024 – 08 – 13]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.603910>.
 - [26] YING Q, CHAN D C, PANG J, *et al.* PCSK9 inhibition with alirocumab decreases plasma lipoprotein(a) concentration by a dual mechanism of action in statin – treated patients with very high apolipoprotein(a) concentration [J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6):870–876.
 - [27] SZAREK M, BITTNER V A, AYLWARD P, *et al.* Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low – density lipoprotein cholesterol lowering; ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(44):4245–4255.
 - [28] KATSIKI N, VRABLIK M, BANACH M, *et al.* Inclisiran, low – density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(4):577.
 - [29] POWNALL H J, ROSALES C, GILLARD B K, *et al.* High – density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10):712–723.
 - [30] DAFNIS I, TSOUKA A N, GKOLFINOPOULOU C, *et al.* PCSK9 is minimally associated with HDL but impairs the anti – atherosclerotic HDL effects on endothelial cell activation [J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(10):100272.
 - [31] PALUMBO M, GIAMMANCO A, PURRELLO F, *et al.* Effects of

- PCSK9 inhibitors on HDL cholesterol efflux and serum cholesterol loading capacity in familial hypercholesterolemia subjects: A multi-lipid-center real-world evaluation [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022,9:925587. 2022-07-19 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.925587>.
- [32] INGUENEAU C, HOLLSTEIN T, GRENKOWITZ T, et al. Treatment with PCSK9 inhibitors induces a more anti-atherogenic HDL lipid profile in patients at high cardiovascular risk [J/OL]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 135: 106804. 2020-09-25 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106804>.
- [33] SRIVASTAVA R A K. A review of progress on targeting LDL receptor-dependent and -independent pathways for the treatment of hypercholesterolemia, a major risk factor of ASCVD [J]. *Cells*, 2023,12(12):1648.
- [34] RÅBER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al. 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] QI Z, HU L, ZHANG 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.
- [38] PEŁCZEK P, LEŚNIEWSKI M, MAZUREK T, et al. Antiplatelet effects of PCSK9 inhibitors in primary hypercholesterolemia [J]. *Life*, 2021,11(6):466.
- [39] MORIARTY P M, THOMPSON P D, CANNON C P, 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.

(收稿日期 2024-10-27)

· 科学文摘 ·

Inebilizumab 治疗全身性重症肌无力患者的临床研究

引自: NOWAK R J, et al. A phase 3 trial of inebilizumab in generalized myasthenia gravis [J/OL]. *N Engl J Med*, 2025. 2025-04-08 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40202593/>.

自身免疫性全身性重症肌无力是一种表现为波动性肌无力的疾病。Inebilizumab 是一种单克隆抗体,可消耗 CD19⁺ B 细胞,而 CD19⁺ B 细胞是全身性重症肌无力发病机制的核心。NOWAK 等在一项Ⅲ期、双盲、随机、安慰剂对照试验中,招募了具有抗乙酰胆碱受体抗体或抗肌肉特异性激酶抗体的重症肌无力的患者。将受试者按 1:1 的比例随机分配,接受静脉注射 Inebilizumab (试验组:所有参与者在第 1 和 15 天给予 300 mg,乙酰胆碱受体抗体阳性的受试者在第 183 天额外给予)或匹配安慰剂(安慰剂组),为期 52 周(乙酰胆碱受体抗体阳性的参与者)或 26 周(肌肉特异性激酶抗体阳性的参与者)。糖皮质激素治疗逐渐减少,从第 4 周开始,到第 24 周达到每天 5 mg 的目标。主要终点是重症肌无力日常生活活动量表(myasthenia gravis activities of daily living scale, MG-ADL);在第 26 周的联合乙酰胆碱受体抗体阳性和肌肉特异性激酶抗体阳性试验人群中,得分从 0 分到 24 分,得分越高表明疾病活动性越大。一个关键的次要终点是定量重症肌无力量表(quantitative myasthenia gravis scale, QMG;得分从 0 到 39,得分越高表明疾病活动性越大)。同时评估了安全性。

该研究共纳入 238 例受试者接受随机分组,每组 119 例。试验组的 MG-ADL 评分较安慰剂组显著降低(最小二乘平均变化, -4.2 vs. -2.2;调整差为 1.9;95% 置信区间为 2.9 ~ 1.0; $P < 0.001$)。第 26 周,试验组的 QMG 评分比安慰剂组降低更大(最小二乘平均变化, -4.8 vs. -2.3;调整差为 2.5;95% 置信区间为 -3.8 ~ -1.2; $P < 0.001$)。Inebilizumab 最常见的不良事件是头痛、咳嗽、鼻咽炎、输液相关反应和尿路感染。Inebilizumab 与较高的严重不良事件发生率无关。

该研究表明,在乙酰胆碱受体抗体阳性或肌肉特异性激酶抗体阳性的全身性重症肌无力患者中,Inebilizumab 可以改善功能并降低疾病严重程度。