·药物安全与合理应用·

基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》的前蛋白转化酶枯草溶菌素9单克隆抗体临床综合评价

马娟娟,程　杰,鞠晓宇,孙杰威,王云环*
(河北省中医院,石家庄 050011)

[摘要]　**目的:**基于多维度评估方法,对前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin kexin 9,PCSK9)单克隆抗体进行全面分析,为临床用药选择及医疗机构药物遴选提供参考依据。**方法:**参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》评价体系,对部分评分细则进行适当调整,从药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性5个方面,对国内已上市的6种PCSK9单克隆抗体进行量化评估,并根据得分结果确定推荐等级。**结果:**量化评分结果从高到低排序分别为依洛尤单抗(79.31分)、阿利西尤单抗(74.85分)、托莱西单抗(73.86分)、瑞卡西单抗(71.95分)、昂戈瑞西单抗(70.9分)、伊努西单抗(70.88分)。**结论:**6种PCSK9单克隆抗体均表现出良好的降脂疗效,均为强推荐。

[关键词]　前蛋白转化酶枯草溶菌素9单克隆抗体;药品遴选;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;瑞卡西单抗

[中图分类号]　R956　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2026)14-1545-08

Clinical comprehensive evaluation of proprotein convertase subtilisin kexin 9 monoclonal antibodies based on the *Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions* (*the 2nd edition*)

MA Juan-juan, CHENG Jie, JU Xiao-yu, SUN Jie-wei, WANG Yun-huan*
(*Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine*, *Shijiazhuang* 050011, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To conduct a comprehensive analysis of proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) monoclonal antibodies based on a multi-dimensional evaluation method, providing a reference for clinical medication selection and drug selection in medical institutions. **Methods**: Referring to the evaluation system in the *Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions* (*the 2nd edition*), with appropriate adjustments to some scoring criteria, a quantitative assessment was conducted on six PCSK9 monoclonal antibodies available in the domestic market from five aspects: pharmaceutical characteristics, efficacy, safety, economy, and other attributes. The recommendation grades were determined based on the scoring results. **Results**: The quantitative scoring results, ranked from high to low, were as follows: evolocumab (79.31 points), alirocumab (74.85 points), tolersimab (73.86 points), recaticimab (71.95 points), ongericimab (70.9 points), and ebronucimab (70.88 points). **Conclusion**: All six PCSK9 monoclonal antibodies demonstrated good lipid-lowering efficacy. Among them, evolocumab, alirocumab, and tolersimab are strongly recommended, while the others are weakly recommended.

[基金项目]　河北省中医药管理局科研计划资助项目(2020005;2025248)

[作者简介]　马娟娟,女,硕士研究生,主要从事心血管临床药学研究。E-mail: mjj0619@126.com。

[通讯作者]　*王云环,女,硕士研究生,主要从事心血管临床研究。E-mail: 1340329860@qq.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.013

[**Key words**] PCSK9 monoclonal antibody; drug selection; evolocumab; alirocumab; tafolecimab; ebronucimab; ongericimab; recaticimab

以动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)为主的心血管疾病,占据着我国城乡居民总死亡原因的首位,俨然成为重大的公共卫生问题[1]。研究证实低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)是ASCVD的致病性危险因素。临床推荐将LDL-C作为血脂管理的主要干预靶点,在他汀类药物治疗的基础上,若效果不佳,可联合应用胆固醇吸收抑制剂和(或)前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin kexin 9,PCSK9)抑制剂(Ⅰ类推荐,A级证据)。对于ASCVD超高危患者,若基线LDL-C水平较高(未接受他汀类药物治疗者LDL-C≥4.9 mmol·L^{-1},或他汀类药物治疗后LDL-C≥2.6 mmol·L^{-1})、预估他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂难以使LDL-C达标时,可考虑早期联合PCSK9抑制剂治疗(Ⅰ类推荐,A级证据)[2-3]。PCSK9主要在肝脏内合成,作为关键调节因子,它能够促进低密度脂蛋白胆固醇受体(LDL receptor,LDLR)的降解,进而抑制LDL-C的清除过程。PCSK9抑制剂通过特异性结合PCSK9,阻断其与LDLR的结合,从而提高肝细胞表面LDLR的表达水平,增强对LDL-C的摄取与代谢,最终实现降低血浆LDL-C浓度的效果。在他汀类药物常规治疗基础上联合应用PCSK9抑制剂,可进一步降低LDL-C水平,这一治疗策略对于他汀类药物不耐受或经最大耐受剂量他汀类药物治疗后LDL-C水平仍不达标的患者,具有重要的临床意义[4-5]。

目前,我国已批准依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗、伊努西单抗、昂戈瑞西单抗、瑞卡西单抗6种PCSK9单克隆抗体用于降脂治疗。伊努西单抗、昂戈瑞西单抗、瑞卡西单抗上市时间短,临床用药经验有限;依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗研究证据不断更新,但整体仍缺乏权威循证依据。为科学评估此类药物的临床价值,基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(简称"《遴选指南》")[6],并根据实际情况进行调整后的药品评价方式对6种PCSK9单克隆抗体进行评价,以期为医疗机构药品遴选和临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 评分体系

依据《遴选指南》从药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性5个维度对PCSK9单克隆抗体进行评价。

2 纳入评价药物

目前国内上市的6种PCSK9单克隆抗体: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、瑞卡西单抗,基本信息见表1。

表1 纳入评价的PCSK9单克隆抗体

药品名称	规格	生产厂家	价格/元
依洛尤单抗	1 mL∶140 mg	Amgen Inc	283.8
阿利西尤单抗	1 mL∶75 mg	Sanofi Winthrop Industrie 公司	290.7
托莱西单抗	1 mL∶150 mg	信达生物公司	286
伊努西单抗	1.5 mL∶150 mg	康融东方公司	276.55
昂戈瑞西单抗	1 mL∶150 mg	上海君实公司	272
瑞卡西单抗	150 mg	广东恒瑞公司	548

3 证据收集

根据《遴选指南》中评价要素,收集PCSK9单克隆抗体的相关信息:查阅药品说明书、药品注册资料,检索真实世界研究、Meta分析/系统综述、随机对照试验等文献,考虑到PCSK9单克隆抗体存在的过敏等不良反应,一般以病例报道形式发布,因此将个案报道纳入证据收集。参考国家卫生行政机构发布的诊疗规范、指南、专业学会制定的专家共识,并从药智数据、国家药品监督管理局药品审评中心、美国FDA、欧洲EMA等权威平台获取相关资料。

4 分析评价

在收集的文献资料证据的基础上,结合药物特

点进行相应调整后,按照《遴选指南》中的评价要素进行量化评分。由 2 名临床药师进行独立评价,当两者评分结果不一致时,邀请相关行业专家讨论确定。总评分超过 70 分建议为强推荐;评分 60 ~ 70 分,根据临床是否有替代治疗用药,建议为弱推荐或不推荐;60 分以下建议为不推荐。

结　果

1　药学特性

1.1　药理作用　PCSK9 单克隆抗体属于人源化单克隆抗体类药物,其作用靶点为 PCSK9 蛋白。该类抗体能够与 PCSK9 特异性结合,抑制后者与 LDLR 的相互作用,进而阻断 PCSK9 介导的 LDLR 降解过程,促进 LDLR 重新回到肝细胞表面,从而提升其对 LDL-C 的清除能力,有效降低 LDL-C 水平[7-8]。与他汀类药物及胆固醇吸收抑制剂等传统降脂药相比,PCSK9 抑制剂具有独特的作用机制,联合应用时可产生协同增效的降脂效果[9]。因此该类药物临床疗效确切,作用机制明确,评分均为 4 分。

1.2　体内过程　该类药物与 PCSK9 蛋白相结合,主要分布在循环系统中,未进行特异性的代谢研究,预期可降解为小肽和单个氨基酸;有 2 个消除相,低浓度时消除主要通过与靶点 PCSK9 的可饱和结合;高浓度时主要通过非可饱和蛋白质降解途径消除。该类药物的体内过程明确,药动学参数部分缺失,见表 2。依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗、昂戈瑞西单抗,评 3 分;伊努西单抗和瑞卡西单抗缺少生物利用度,评 2.9 分。

表 2　PCSK9 单克隆抗体的药动学参数

药品名称	达峰时间/d	生物利用度/%	分布容积	半衰期/d
依洛尤单抗	3 ~ 4	72	3.3 L	11 ~ 17
阿利西尤单抗	3 ~ 7	85	0.04 ~ 0.05 L·kg^{-1}	17 ~ 20
托莱西单抗	4.7 ~ 7.5	58	5.7 L	26.1
伊努西单抗	5	—	19.4、10.9、9.65 L	11.8 ~ 14.2
昂戈瑞西单抗	3 ~ 7	39.0、57.9	3.33、2.72 L	11 ~ 14
瑞卡西单抗	7 ~ 9	—	8.28 ~ 8.64 L	22 ~ 27

1.3　药剂学和使用方法　评价的 PCSK9 单克隆抗体主要成分与辅料明确、规格和包装适宜、均为皮下注射给药,每种药品的给药频次略有不同。具体评分见表 3。

表 3　PCSK9 单克隆抗体药剂学和使用方法评分细则

药品名称	主要成分与辅料	评分	规格与包装	评分	剂型	评分	给药剂量	评分	给药频次	评分	使用方便	评分
依洛尤单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	固定剂量	2	140 mg,每 2 周 1 次;420 mg,每月 1 次	1.8	训练后自行给药	1.5
阿利西尤单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	根据血脂调量	1.5	75 mg 或 150 mg,每 2 周 1 次	1.7	训练后自行给药	1.5
托莱西单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	固定剂量	2	150 mg,每 2 周 1 次;450 mg,每 4 周 1 次;600 mg,每 6 周 1 次	1.9	训练后自行给药	1.5
伊努西单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	固定剂量	2	150 mg,每 2 周 1 次;450 mg,每 4 周 1 次	1.8	训练后自行给药	1.5
昂戈瑞西单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	固定剂量	2	150 mg,每 2 周 1 次;300 mg,每 4 周 1 次	1.8	训练后自行给药	1.5
瑞卡西单抗	主药与辅料均明确	2	适宜	2	皮下注射	1.5	固定剂量	2	150 mg,每 4 周 1 次;300 mg,每 8 周 1 次	2	医务人员给药	1

1.4　贮藏条件、药品有效期　该类药物应于 2 ~ 8 ℃避光保存,其中依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗在特殊需要情况下可以在原包装中室温(20 ~ 25 ℃)条件下储存 30 d。因此依洛尤单抗、阿利西

尤单抗、托莱西单抗评分 1.5 分,伊努西单抗、昂戈瑞西单抗、瑞卡西单抗评分 1 分。依洛尤单抗有效期 36 个月,得 1.5 分;阿利西尤单抗有效期 30 个月,托莱西单抗、瑞卡西单抗有效期 24 个月,分别得 1 分;伊努西单抗、昂戈瑞西单抗有效期 18 个月,分别得 0.5 分。

2 有效性

2.1 适应证 他汀类药物是降脂治疗的基石,中等强度的他汀类药物是中国人群降脂治疗的首选策略,在他汀类药物治疗不达标时,可以联合使用 PCSK9 抑制剂。故 6 种 PCSK9 单克隆抗体均为临床需要药品,但是获批的适应证有所不同,见表 4。

表 4 PCSK9 单克隆抗体适应证的评分细则

药品名称	原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常	心血管事件风险	12 岁以上纯合子型家族性高胆固醇血症	评分
依洛尤单抗	最大量他汀类药物不达标联用、他汀不耐受禁忌单用	最大量他汀类药物不达标时联用、他汀不耐受禁忌时单用	√	3
阿利西尤单抗	最大量他汀类药物不达标联用、他汀不耐受禁忌单用	最大量他汀类药物不达标时联用、他汀不耐受禁忌时单用	×	2.8
托莱西单抗	中剂量他汀类药物不达标联用	×	×	2.6
伊努西单抗	中剂量他汀类药物不达标联用	×	×	2.6
昂戈瑞西单抗	中剂量他汀类药物不达标联用	×	×	2.6
瑞卡西单抗	中剂量他汀类药物不达标联用、单用	×	×	2.7

2.2 指南推荐 循证指南、专家共识均指出在他汀类药物治疗不达标时可考虑联合 PCSK9 抑制剂治疗,不能耐受他汀类药物的患者可考虑使用 PCSK9 抑制剂。因此,在指南推荐维度,6 种 PCSK9 单克隆抗体均为 12 分,详见表 5。

表 5 指南共识对 PCSK9 单克隆抗体推荐情况

指南/共识	推荐意见
中国血脂管理指南(2023 年版)[2]	中等强度他汀联合胆固醇吸收抑制剂 LDL-C 仍不达标者,联合 PCSK9 抑制剂(Ⅰ,A);基线 LDL-C 水平较高且预计他汀类药物 + 胆固醇吸收抑制剂难以达标的超高危者可直接启动他汀 + PCSK9 抑制剂治疗(Ⅱa,A);不能耐受他汀类药物者应考虑使用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂(Ⅱa,C)
中国血脂管理指南(基层版 2024 年版)[3]	LDL-C 不能达标时可联用非他汀类降脂药,如胆固醇吸收抑制剂和(或)PCSK9 抑制剂。ASCVD 超高危者,当基线 LDL-C 较高、预计他汀类药物 + 胆固醇吸收抑制剂不能使 LDL-C 达标时,可考虑直接联用他汀类药物 + PCSK9 抑制剂
2019ESC/EAS 血脂异常管理指南[10]	二级预防中极高危患者如使用最大耐受量他汀类药物 + 依折麦布后,LDL-C 仍未达标者,推荐联合 PCSK9 抑制剂(Ⅰ,A)
中国心血管病风险评估和管理指南(2019 年版)[11]	高危患者最大耐受量他汀类药物 + 依折麦布治疗后,LDL-C 仍不达标可加用 PCSK9 抑制剂
全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025 年版)[12]	降 LDL-C 药物的选择:PCSK9 抑制剂主要有 PCSK9 单抗(如依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗、瑞卡西单抗、昂戈瑞西单抗、伊努西单抗)和 PCSK9 小干扰 RNA,即英克司兰
基层血脂管理适宜技术与质量控制中国专家建议(2025 年版)[13]	应用中等强度他汀类药物后 LDL-C 仍不达标者,应考虑联合其他降 LDL-C 的药物;使用至少 2 种他汀且最低剂量仍不耐受,可换用其他降 LDL-C 的药物。优先选择有降低 ASCVD 风险获益证据的药物(包括依折麦布、PCSK9 单抗等)
社区成人血脂管理中国专家共识(2024 年版)[14]	PCSK9 抑制剂使 LDL-C 降幅达 50% ~70%,与他汀类药物联用可进一步降低心血管疾病患者主要不良心血管事件风险
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(2020 年版)[15]	他汀类 + 依折麦布联合治疗后 LDL-C 仍不达标者,建议联合 PCSK9 抑制剂;他汀类药物不耐受者,建议应用 PCSK9 抑制剂
急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识(2020 年版)[16]	对于 Lp(a)水平升高(≥75.0 mmol·L^{-1})且 LDL-C 水平≥1.8 mmol·L^{-1}者,已规律使用他汀仍未达标,可优先联用 PCSK9 抑制剂治疗
前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型抑制剂在缺血性卒中二级预防中的临床应用专家共识(2019 年版)[17]	非心源性缺血性卒中患者,接受最优剂量他汀类药物和/或依折麦布治疗后,LDL-C 仍≥1.8 mmol·L^{-1}可联合 PCSK9 抑制剂治疗(Ⅱa,B)

2.3 临床疗效 分别以 LDL-C 降低水平和总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、脂蛋白 a[lipoprotein(a),Lp(a)]、载脂蛋白 B(apolipoprotein B,ApoB)、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event,MACE)降低水平作为评价 PCSK9 单克隆抗体临床疗效的主要疗效终点指标和次要疗效终点指标,对相关的随机对照试验结果进行归纳总结。

多项临床试验证实,PCSK9 单克隆抗体在联用他汀类药物基础上,可将 LDL-C 水平降低 50% ~70%,同时显著降低患者的 TG、TC、Lp(a)及 ApoB 水平,从而进一步减少 MACE 的发生风险[7-8,18-21]。所以,将 LDL-C 降幅水平作为主要疗效终点指标进行评分,将 TG、TC、Lp(a)、ApoB 降低水平和 MACE 发生风险作为次要疗效终点指标进行评分。结合说明书中的临床试验结果及文献报道[19-22],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、瑞卡西单抗降低 LDL-C 水平分别为 63.0% ~73.0%、60.4% ~63.3%、63.78% ~68.9%、65.0% ~66.21%、60.3% ~67.4%、46.3% ~54.0%,所以主要疗效终点指标得分分别为 6、5、5.5、5.5、5.5、4 分。Nicholls 等[23]的研究显示,依洛尤单抗能够通过增加斑块纤维帽厚度、减小脂质弧度与长度,以及缩小动脉粥样硬化体积,实现斑块稳定甚至逆转。此外,系统评价与网络荟萃分析指出[24-26],尽管依洛尤单抗与阿利西尤单抗在降低主要心血管事件相对风险方面疗效相当,但阿利西尤单抗在降低患者全因死亡率方面表现出更优的趋势。托莱西单抗是我国原研首个上市的 PCSK9 单克隆抗体,能有效降低 LDL-C 水平[27],Lp(a)水平降低高达 45.4%,显著高于依洛尤单抗和阿利西尤单抗,但是昂格瑞西单抗在Ⅲ期临床试验中证明 Lp(a)降幅为 67.5%[28]。所以在次要疗效终点指标评分方面,依洛尤单抗、阿利西尤单抗和昂格瑞西单抗均为 4 分,其余 3 种 PCSK9 单克隆抗体为 3 分。

3 安全性

3.1 不良反应 越来越多的研究证实,PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 水平方面具备良好的安全性与耐受性[29-30],其相关的不良反应通常较轻。PCSK9 抑制剂在临床应用中常见的不良反应包括注射部位反应、上呼吸道感染、鼻咽炎、流感及背痛等;此外,咳嗽、关节痛、鼻窦炎和头痛也有报道[31],其中以皮肤及软组织损害较为多见[32]。例如:有文献报道 1 例患者使用依洛尤单抗后出现特应性皮炎[33],另有患者在注射该药后发生脂膜炎[34],提示临床用药期间需密切监测皮肤相关反应。此外,阿利西尤单抗的免疫原性反应还可能引起暂时性失声、声带炎症性病变、牙龈不适及巩膜炎等[32]。基于 FAERS 数据库对依洛尤单抗和阿利西尤单抗的不良事件信号进行挖掘,排名前 3 位的系统器官分类依次为:全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病以及呼吸系统、胸及纵隔疾病[35]。此外,托莱西单抗和伊努西单抗还需注意尿路感染和高尿酸血症[27,36-41];瑞卡西单抗和昂格瑞西单抗则有肝酶异常的报道[42]。在发生率方面,伊努西单抗的注射部位反应最高(10.7%),其余药物的中度不良反应发生率均低于 10%,因此其中度不良反应评分为 1 分,其余 5 种药物则为 2 分。

在致神经认知不良事件调查中,结果显示依洛尤单抗和阿利西尤单抗与神经认知不良事件无相关性[43]。一项纳入 16 项随机对照临床试验(RCT)共 79 615 例患者的系统评价进一步显示,昂格瑞西单抗的总不良事件发生率最低,而阿利西尤单抗在神经认知事件和感染方面的风险最低[44]。由于该类药品均为全人源或人源化单克隆抗体,其免疫原性值得关注。依洛尤单抗未见中和抗体报告;而阿利西尤单抗、托莱西单抗、伊努西单抗、昂格瑞西单抗和瑞卡西单抗治疗中产生中和抗体的概率分别为 0.5%、1.2%、7.1%、10.3%、3.2%。据此,它们对应的重度不良反应评分依次为 5、4.8、4.6、4.2、4 和 4.4 分。

3.2 特殊人群 依洛尤单抗可用于 12 岁以上儿童;6 种 PCSK9 单克隆抗体均可用于老年患者,但是禁用于妊娠期及哺乳期妇女;昂戈瑞西单抗可用于轻度肝功能异常者,其余 5 种 PCSK9 单克隆抗体可用于轻中度肝功能异常者;依洛尤单抗用于肾功能异常者无须调整剂量,昂戈瑞西单抗可用于轻度肾功能异常者,其余 PCSK9 单克隆抗体类药物可用于轻中度肾功能异常者。评分见表 6。

表 6 PCSK9 单克隆抗体特殊人群评分结果

药品名称	特殊人群					
	儿童	老人	妊娠期	哺乳期	肝功能异常	肾功能异常
依洛尤单抗	0.5	1	0	0	2	3
阿利西尤单抗	0	1	0	0	2	2
托莱西单抗	0	1	0	0	2	2
伊努西单抗	0	1	0	0	2	2
昂戈瑞西单抗	0	1	0	0	1	1
瑞卡西单抗	0	1	0	0	2	2

3.3 药物相互作用所致不良反应 他汀类药物和依折麦布可增加 PCSK9 蛋白的产生,可能导致 PCSK9 单克隆抗体类药物的暴露量降低。合并使用时无须调整他汀类药物剂量。PCSK9 单克隆抗体类药物不影响细胞色素 P450 酶和转运蛋白。故药物相互作用评分均为 3 分。

3.4 其他 6 种 PCSK9 单克隆抗体类药物最常见的不良反应为注射部位反应,另外观察到高血糖、肝酶异常、高尿酸等不良反应,并非全部为可逆性;均无致畸致癌、无特别用药警示,评分均为 2 分。

4 经济性

目前 6 种 PCSK9 单克隆抗体均为独家产品,同通用名经济性评分均为 3 分。该类药物给药频次较多,最少 2 周一次,为获得同质性评价,以每月费用为评分依据,结果见表 7。

表 7 PCSK9 单克隆抗体经济性评分结果

药品名称	规格	用量	价格/元·支$^{-1}$	月治疗费用/元	同种药品评分	同类药品评分
依洛尤单抗	140 mg·支$^{-1}$	140 mg,2 周 1 次;420 mg,1 月 1 次	283.8	567.6;851.4	3	6.71
阿利西尤单抗	75 mg·支$^{-1}$	75 mg,2 周 1 次;150 mg,2 周 1 次	290.7	581.4;1 162.8	3	6.55
托莱西单抗	150 mg·支$^{-1}$	150 mg,2 周 1 次;450 mg,4 周 1 次;600 mg,6 周 1 次	286	572;858;762.67	3	6.66
伊努西单抗	150 mg·支$^{-1}$	150 mg,2 周 1 次;450 mg,4 周 1 次	276.55	553.1;829.65	3	6.88
昂戈瑞西单抗	150 mg·支$^{-1}$	150 mg,2 周 1 次;300 mg,4 周 1 次	272	544	3	7
瑞卡西单抗	150 mg·瓶$^{-1}$	150 mg,4 周 1 次;300 mg,8 周 1 次	548	548	3	6.95

5 其他属性

除阿利西尤单抗外,5 种单克隆抗体均属 2025 年版医保目录中的国谈品种且有支付限制,评 1.5 分。6 种药物均为非基本药物、非集采品种,评 1 分。6 种药物均为原研药品,评 1 分。生产企业状况评分和全球使用情况评分结果见表 8。

表 8 PCSK9 单克隆抗体的生产企业状况和全球使用情况评分结果

药品名称	生产企业	生产企业状况	评分	全球使用情况	评分
依洛尤单抗	Amgen Inc	全球制药企业 50 强 13 位	0.8	中国、美国、欧洲、日本均已上市	1
阿利西尤单抗	Sanofi Winthrop Industrie 公司	全球制药企业 50 强 10 位	1	中国、美国、欧洲、日本均已上市	1
托莱西单抗	信达生物公司	工信部医药工业百强榜 41 位	0.6	仅中国上市	0
伊努西单抗	康融东方公司	其他企业	0	仅中国上市	0
昂戈瑞西单抗	上海君实公司	其他企业	0	仅中国上市	0
瑞卡西单抗	广东恒瑞公司	工信部医药工业百强榜 8 位	1	仅中国上市	0

6 综合评分

6 种 PCSK9 单克隆抗体的综合评分情况见表 9。

表 9 PCSK9 单克隆抗体综合评分结果

药品	药学特性	有效性	安全性	经济性	其他属性	总分
依洛尤单抗	20.8	25	18.5	9.71	5.3	79.31
阿利西尤单抗	19.7	23.8	16.8	9.55	5	74.85
托莱西单抗	20.4	23.1	16.6	9.66	4.1	73.86
伊努西单抗	19.2	23.1	15.2	9.88	3.5	70.88
昂戈瑞西单抗	19.3	24.1	14	10	3.5	70.9
瑞卡西单抗	19.4	21.7	16.4	9.95	4.5	71.95

讨　论

PCSK9 可通过细胞内与细胞外 2 种途径与 LDLR 结合,导致肝细胞表面 LDLR 数量下降,进而引起血浆中 LDL-C 水平升高。因此,抑制 PCSK9 功能或阻断其合成有助于降低血浆 LDL-C 水平[45]。目前,国内已有 6 种针对该靶点的单克隆抗体获批上市。基于《遴选指南》对这 6 种 PCSK9 单克隆抗体的综合评价结果,可为医疗机构的药品遴选与临床用药决策提供参考。依洛尤单抗的综合评分最高,表明其在药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性综合评价方面,是最具优势的 PCSK9 单克隆抗体。

依洛尤单抗是首个获批上市的 PCSK9 单克隆抗体,获批适应证最广(高胆固醇血症、心血管事件的预防和 12 岁以上的纯合子型家族性高胆固醇血症)。证据显示其可逆转斑块,不良反应发生率低,未检测到中和抗体。可以用于 12 岁以上儿童降脂治疗,在肾功能异常时无需调量,因此适用人群更为广泛。阿利西尤单抗获批用于治疗高胆固醇血症和心血管事件的预防,虽然疗效与依洛尤单抗相当,但阿利西尤单抗在降低患者全因死亡率方面表现出更优的趋势。该药需要根据患者血脂情况调整剂量,给药频次单一(只有 2 周 1 次),并且已经于 2025 年 7 月底宣布将逐步退出中国市场[46]。托莱西单抗作为第一个中国自主原研的 PCSK9 单克隆抗体,可 6 周给药 1 次,Lp(a)水平降低高达 45.4%,显著高于依洛尤单抗和阿利西尤单抗。与依洛尤单抗、阿利西尤单抗储藏条件一样,常规于 2 ~ 8 ℃避光保存,也可以在原包装中室温(20 ~ 25 ℃)条件下储存 30 d,满足了旅游等特殊需求的患者。伊努西单抗、昂戈瑞西单抗、瑞卡西单抗均为中国自主原研单抗制剂,由于上市时间较短,临床应用经验较少。伊努西单抗注射部位反应发生率最高。昂戈瑞西单抗降 Lp(a)水平的幅度最大,但是中和抗体发生率最高。瑞卡西单抗是唯一获批可以单药治疗的国产单抗制剂,可以每 4 周、8 周给药 1 次,试验数据显示 12 周给药 1 次也可显著降低 LDL-C 水平,是目前给药时间间隔最长的 PCSK9 单克隆抗体,给药频率灵活方便,有利于改善患者的依从性,但是需要专业的医护人员操作注射给药,相对来说患者使用不方便。根据评估结果及指南新药遴选的推荐意见,6 种 PCSK9 单克隆抗体评分均在 70 分以上,为强推荐。

本研究存在一定局限性:由于缺乏头对头研究的直接比较数据,难以在相同条件下精确评估各药物的疗效与安全性,当前结论主要基于间接比较得出,因此评分可能存在偏差。经济性评价未进行正式的药物经济学研究(如成本-效果分析)。此外,伊努西单抗、昂戈瑞西单抗、瑞卡西单抗上市时间短,临床用药经验有限,随着真实世界研究、循证证据及药物政策的更新,评估结果亦可能发生变化,需持续纳入新证据以完善和更新评价结果。

[参 考 文 献]

[1] 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521 - 559.
[2] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237 - 271.
[3] 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 313 - 321.
[4] 冯艳荣, 刘晓宇, 郝甜, 等. PCSK9 抑制药的临床研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(7): 1044 - 1050.
[5] 孙凌垚, 王文珊, 王心茹, 等. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/溶菌素 9 抑制剂治疗高胆固醇血症的经济性评价系统综述[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(7): 778 - 784.
[6] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447 - 456.
[7] 彭文星, 张梦迪, 林阳. PCSK9 单克隆抗体在动脉粥样硬化性心血管疾病治疗中的研究进展[J]. 中国临床药学杂志, 2025, 34(6): 470 - 475.
[8] 冯艳荣, 刘晓宇, 郝甜, 等. PCSK9 抑制剂药物的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(9): 1059 - 1064.
[9] 陈文文, 李振山, 刘妍妍, 等. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗在降低心血管事件风险中的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 344 - 348.
[10] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Russ J Cardiol*, 2020, 25(5): 3826.
[11] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心

血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4 - 28.
[12] 全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)制订专家组, 苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院. 全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2025, 8(1): 1 - 23.
[13] 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 基层血脂管理适宜技术与质量控制中国专家建议(2025 年)[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(3): 213 - 218.
[14] 社区成人血脂管理中国专家共识撰写组. 社区成人血脂管理中国专家共识(2024 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(3): 220 - 228.
[15] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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, 48(3): 280 - 286.
[16] 张峰, 金琴花. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941 - 947.
[17] 王拥军, 李子孝, 徐安定, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin 9 型抑制剂在缺血性卒中二级预防中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(6): 594 - 599.
[18] HUO Y, CHEN BJ, LIAN QF, *et al*. Tafolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1): a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 41: 100907.
[19] DAS PRADHAN A, GLYNN RJ, FRUCHART JC, *et al*. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923 - 1934.
[20] SHERRATT S, LIBBY P, DUNBAR RL, *et al*. High glucose enhanced lipoprotein(a) [Lp(a)] oxidation in a manner inhibited by eicosapentaenoic acid (EPA) *in vitro*[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(Supplement_1): ehae666.3886.
[21] BHATT DL, STEG PG, MILLER M, *et al*. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11 - 22.
[22] FATIMA E, QURESHI Z, KHANZADA M, *et al*. The efficacy of tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2024, 24(5): 641 - 650.
[23] NICHOLLS SJ, KATAOKA Y, NISSEN SE, *et al*. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imag*, 2022, 15(7): 1308 - 1321.
[24] 陆秋平, 贺露霄, 罗叶, 等. 依洛尤单抗和阿利西尤单抗治疗急性冠状动脉综合征的网状 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(13): 2287 - 2296.
[25] XU LY, LEI M, LI LR, *et al*. Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on major cardiovascular events: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1555508.
[26] 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.
[27] 孙晓东, 赵翊如, 胡扬, 等. 托莱西单抗治疗高脂血症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药学杂志, 2025, 60(21): 2312 - 2319.
[28] WANG XZ, QIU MH, CHENG ZF, *et al*. Efficacy and safety of ongericimab in Chinese patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(11): e033669.
[29] 吴亚欣, 孙雅轩. PCSK9 抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄中应用的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(7): 664 - 668.
[30] 赵紫楠, 张亚同, 李可欣, 等. PCSK9 抑制剂治疗高胆固醇血症有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1284 - 1294.
[31] 姚芯, 康风娇, 尹琪楠, 等. PCSK9 抑制剂用于高胆固醇血症的临床快速评价[J]. 中国药房, 2026, 37(2): 149 - 154.
[32] 裴亚敏, 申梦丽. 依洛尤单抗与阿利西尤单抗致不良反应文献分析[J]. 中国临床药学杂志, 2025, 34(9): 692 - 696.
[33] KANDA N, OKAJIMA F. Atopic dermatitis-like rash during evolocumab treatment of familial hypercholesterolemia[J]. *J Nippon Med Sch*, 2019, 86(3): 187 - 190.
[34] 冯立伟, 陈庆庆, 卜晓琳. 依洛尤单抗致人工性脂膜炎 1 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2025, 24(5): 431 - 433.
[35] 陈颖, 程刚. 基于 FAERS 数据库对 PCSK9 抑制剂不良事件信号挖掘[J]. 沈阳医学院学报, 2025, 27(4): 396 - 401, 423.
[36] CHAUDHARY R, GARG J, SHAH N, *et al*. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76.
[37] GUEDENEY P, GIUSTINO G, SORRENTINO S, *et al*. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7): e17 - e25.
[38] HONG MK. Alternative LDL cholesterol lowering strategy vs. highintensity statin strategy: an individual patient data meta-analysis from the randomized RACING and LODESTAR trials[C]// Proceedings of ESC Congress 2024. London: European Society of Cardiology, 2024 - 08 - 30.
[39] 黄进宇. 2024 年欧洲心脏病学会血脂热点速递[J]. 心电与循环, 2025, 44(2): 113 - 117.
[40] MONAMI M, SESTI G, MANNUCCI E. PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes[J]. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2019, 21(4): 903 - 908.
[41] ZHANG YY, PEI ZH, CHEN BJ, *et al*. Ebronucimab in Chinese patients with hypercholesterolemia: -a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of ebronucimab[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107340.
[42] XU MT, ZHU XX, WU JY, *et al*. PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 13.
[43] 郭茜, 郭慧, 尹冬虹. 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件的风险分析[J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2393 - 2397.
[44] LUO BH, SUN Z, LUO H. Efficacy and safety of different proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in the general population and solid organ transplant recipients: a network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1584612.
[45] GREJTAKOVA D, BORONOVA I, BERNASOVSKA J, *et al*. PCSK9 and lipid metabolism: genetic variants, current therapies, and cardiovascular outcomes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025, 39(6): 1439 - 1451.
[46] 季媛媛. 赛诺菲降脂药波立达退市, 百亿 PCSK9 抑制剂市场格局重塑[N]. 21 世纪经济报道, 2025 - 08 - 06(12).

编辑:蒋欣欣/接受日期:2026 - 03 - 10