

PCSK9 抑制剂的 research 进展

李璐¹ 阳军²

(湖南省长沙市中医医院(长沙市第八人民医院) 湖南省长沙市 410000)

摘要: 高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)的最重要的危险因素之一。证据表明(LDL-C)水平高低与ASCVD风险呈正相关,降低(LDL-C)是ASCVD一级和二级预防的关键策略之一。目前,他汀类药物通过降低(LDL-C)水平能够显著降低心血管风险,然而临床上仍有心血管残余风险、以及他汀不耐受以及(LDL-C)水平不达标等问题。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kein type 9, PCSK9)抑制剂能够大幅度降低(LDL-C)水平,是目前降脂及ASCVD防治的新药。本文就PCSK9基因与家族性高胆固醇血症(FH)及动脉粥样硬化、感染的关系,PCSK9抑制剂的研究现状及最新临床进展等方面进行综述。

关键词: 动脉粥样硬化; 心血管风险; 低密度脂蛋白胆固醇; PCSK9 抑制剂; 家族性高胆固醇血症

Abstract: High-low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is one of the most important risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Evidence shows that the level of (LDL-C) is positively correlated with ASCVD risk. Reduction of (LDL-C) is one of the key strategies for primary and secondary prevention of ASCVD. Currently, statins can significantly reduce cardiovascular risk by lowering (LDL-C) levels, but there is still residual cardiovascular risk and statin intolerance and (LDL-C) levels of non-compliance issues clinical practice. Proprotein convertase subtilisin / kein type 9 (PCSK9) inhibitor can reduce the level of (LDL-C) significantly. It is a new drug for lipid-lowering and ACSVD prevention. This article reviews the relationship between the PCSK9 gene and familial hypercholesterolemia (FH) and atherosclerosis, the research status of PCSK9 inhibitors, and the latest clinical progress.

Keywords: Atherosclerosis; Cardiovascular risk; LDL cholesterol; PCSK9inhibitor; familial hypercholesterolemia

引言: 动脉粥样硬化性心血管疾病的主要病理生理基础是动脉粥样硬化(atheroscleroticAS)。近年来,前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin9 型(PCSK9)作为动脉粥样硬化防治的靶点是目前国内外研究热点。2019年5月FDA正式批准PCSK9抑制剂应用于ASCVD患者的一级预防及二级预防。本文就PCSK9基因与家族性高胆固醇血症(FH)、动脉粥样硬化、感染、PCSK9抑制剂研究现状及最新临床应用等方面进行综述。

1、PCSK9 的发现

Seidah及其同事于2003年首次将前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin9 型(PCSK9)描述为肝脏再生和神经元分化的重要蛋白,他们最初将其命名为神经元凋亡调节转化酶 1(NARC-1)^[1]。后来发现前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type9, PCSK9)是属于前蛋白转化酶家族的第9个成员。PCSK9可调控肝细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体的数量该酶主要与细胞表面的LDL受体结合形成PCSK9-LDL受体复合物然后被肝细胞溶酶体降解从而减少LDL受体的循环利用导致细胞表面LDL受体数量下降。

2、PCSK9 与动脉粥样硬化

PCSK9对动脉粥样硬化的影响包括对LDL代谢的整体影响对动脉粥样硬化病变内LDL代谢的局部影响以及对炎症等其他致动脉粥样硬化机制的影响。AS是一种以内皮细胞活化、单核

细胞聚集和血管平滑肌细胞(VSMCS)增殖为特征的动脉粥样硬化炎症性疾病。PCSK9参与动脉粥样硬化形成的机制主要是通过其调节血浆中LDL-C浓度。此外血浆PCSK9还可以在动脉粥样硬化斑块内自由分布斑块内巨噬细胞和血管平滑肌细胞均能分泌和应答PCSK9。斑块内LDL-R受PCSK9的局部调节如果PCSK9被局部抑制,LDLR活性增加引起的胆固醇内化增强从而减少动脉粥样硬化斑块形成。

3、PCSK9 抑制剂的研发过程

目前在PCSK9中已经发现许多功能缺失型突变和获得型突变位点由于发现PCSK9突变的杂合子是健康的,于是开启了针对该靶点研发药物的探寻。根据之后的一系列相关研究发现即使罕见的PCSK9功能丧失的纯合子个体具有极低的(LDL-C)水平,其表型也是健康的,强烈提示该靶点的抑制药可作为降脂药物。自2007年首个PCSK9抑制药诞生以来通过不同途径抑制PCSK9的药物相继出现,机制上主要包括三类:(1)抑制PCSK9合成:反义寡核苷酸、小分子干扰RNA(2)抑制PCSK9与LDL受体结合:单克隆抗体,如依洛尤单抗、阿利珠单抗等(3)抑制PCSK9自催化位点。

4.1 小分子 RNA

小干扰RNA(siRNA)是一种新型降低PCSK9的方法它通过多种不同的转染技术导入细胞内产生具有专一性的基因敲除结果针对PCSK9基因。在2期试验(ORION-1)中,inclisiran

以剂量依赖性方式显示出能显著降低 PCSK9 和 LDL-C 水平^[2]。与安慰剂相比在 inclisiran 组中 LDL-C 的降低范围为 27.9%–41.9%并且在使用两次剂量后降低范围增加至 35.5%–52.6%。inclisiran 最常见的不良反应是肌肉骨骼疼痛、高血压和腹泻。然而与安慰剂相比不良事件的发生率没有显著差异。这是首个研究证实抑制细胞内 PCSK9 能降低循环中 LDL-C 水平的药品。

4.2 PCSK9 抗体

单克隆抗体 (mAbs) 单克隆抗体可抑制 PCSK9 与 LDL-R 的结合是人们开发出的第一种抑制 PCSK9 的方法。当前临床应用最多的 Evolocumab (大约分子量为 141.8 kDa) 它是一种人单克隆抗体 (IgG2) 它是由 lambda γ 2 重链通过二硫键连接到 lambda 轻链组成。临床应用每两周皮下注射一次 140mg 剂量或每月一次 420mg 剂量起效时间为 4 小时消除半衰期通常为 11–17 天。它主要通过不饱和蛋白酶水解进行代谢^[3]。

5、PCSK9 抑制剂的临床应用

5.1 PCSK9 抑制剂与 ASCVD 临床获益

根据目前对 PCSK9 mAb (evolocumab) 进行的具有较高风险的受试者的 PCSK9 抑制的进一步心血管结果研究 (FOURIER) 是一项大型心血管结局临床试验^[5]包括 27564 名稳定的 ASCVD 和 (LDL-C) ≥ 1.8 mmol/L 的高危患者在有或没有依折麦布的优化他汀类药物疗法中, 在 48 周时依洛尤单抗降低 (LDL-C 水平的平均百分比在 12 个月时降低了 59% 从基线中值 2.4 mmol/L 降至 0.8 mmol/L。此外在中位随访时间 2.2 年后主要的不良心血管事件相对减少了 15%。这项试验证明了 PCSK9 抑制对最大耐受度的他汀类药物疗法具有较高 ASCVD 风险的影响^[4]。

5.2 降低脂蛋白 a Lp (a) 水平: 临床试验表明 PCSK9 抑制剂可将 LDL-C 降低 50% 至 60% Lp (a) 降低 25% 至 30%^[7]。FOURIER 试验的事后分析表明 ASCVD 患者的 Lp (a) 水平升高与心血管死亡心肌梗死和紧急血运重建有关而与 LDL-C 水平无 evolocumab 能够将 Lp (a) 水平降低 26.9% 基线 Lp (a) 水平较高的患者更有可能从 PCSK9 抑制剂中获益。ODYSSEY OUTCOMES 试验还记录了 PCSK9 抑制剂 alirocumab 降低 Lp (a) 水平和心血管事件。在调整了 LDL-C 水平之后基线 Lp (a) 较高的患者 Lp (a) 水平和 MACE 事件的降低幅度更大^[5-6]。

展望与未来

PCSK9 蛋白的发现改变了高胆固醇血症患者的血脂水平 PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9, 减少 LDL-R 的降解, 实现了降低 (LDL-C) 的水平。并已证明可降低 CVD 事件的终生风险同时还可降低血管内皮炎症这是动脉粥样硬化的关键因素。PCSK9 抑制剂经过数十年的研究, 已经被证明了其临床安全性、有效性、和多效性。目前国内外指南均已对 PCSK9 抑制剂做出了推荐。然而评估整个 PCSK9 抑制剂的应用将会成为未来研究的方向以及这些多效性效应是否会带来实质性的发病率和死亡率等方面的益处有待后续试验的评估。

参考文献:

[1] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuro-nal differentiation. [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003, 2, 100(3):928–933.

[2] Weir HK, Anderson RN, Coleman King SM, et al. Heart Disease and Cancer Deaths—Trends and Projections in the United States, 1969–2020. [J]. Prev Chronic Dis. 2016, 11, 13:E157

[3] Budha NR, Leabman M, et al. Modeling and Simulation to Support Phase 2 Dose Selection for RG7652, a Fully Human Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9. [J]. AAPS. 2015, 6, 17(4):881–890

[4] Bonaca MP, Nault P, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). [J]. Circulation. 2018, 01, 137(4):338–350.

[5] Gaudet D, Watts GF, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). [J]. J Am Cardiol. 2017, 01, 119(1):40–46.

[6] Khan AR, Bavishi C, et al. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017, 01, 10(1).

作者简介: 李璐 (1992 年 6 月-) 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 湖南娄底, 学历: 研究生, 研究方向: 心血管内科