

PCSK9 抑制剂在冠心病患者中的研究现状

穆耶塞尔·阿卜拉¹ 李秀芬^{2*}

(1.新疆医科大学第四临床医学院 乌鲁木齐 830000 2.新疆医科大学附属中医医院心内科 乌鲁木齐 830000)

摘要:高脂血症是冠心病的重要危险因素,降脂治疗是冠心病治疗的重要内容。近些年来,PCSK9 抑制剂被证实具有强效的降低低密度脂蛋白胆固醇的作用,并被多个降脂指南推荐作为降脂治疗的重要方法。大量研究表明,PCSK9 抑制剂除具有降低 LDL-C 作用外,还发挥一定程度的抗炎作用,并显著降低心血管不良事件发生,且具有良好的安全性和耐受性。本文通过查阅国内外相关文献,就以 PCSK9 抑制剂在冠心病患者中的研究现状做阐述。

关键词:PCSK9 抑制剂;冠心病;炎症因子

冠心病(Coronary heart disease,CHD)是最常见的一种心血管疾病,严重危害着人们的生命和健康。众所周知,心血管疾病死亡率的大幅降低主要是通过冠状动脉血运重建、降脂以及针对其他心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)传统危险因素(如高血压、吸烟、糖尿病和肥胖)的治疗实现的。然而,针对这些危险因素的总体获益已经停滞不前,但心血管疾病的巨大负担依然存在。前蛋白转化酶枯草溶菌素(proproteinconvertase subtilisin/kexintype9,PCSK9)与低密度脂蛋白受体(LDL-R)结合后,诱导其细胞内降解,从而降低血清 LDL 清除率。基于其抑制 LDL-R 的作用,PCSK9 已成为治疗高胆固醇血症和减少冠心病的新药物靶点。除了众所周知的肝 LDL-R 介导的途径外,PCSK9 还与动脉粥样硬化形成中的血管炎症相关。

1 动脉粥样硬化发生发展过程的相关机制

大量研究表明,由大量固有或后天危险因素诱发的慢性炎症反应对动脉粥样硬化的发生和发展以及由此产生的斑块破裂和侵蚀产生显著影响,进而导致动脉粥样硬化相关心血管疾病的全身影响^[1]。

动脉粥样硬化的发生机制包括脂代谢异常、氧化应激、内膜损伤、平滑肌细胞激活等过程。在各种危险因素的作用下导致血管内皮损伤,LDL 颗粒穿透受损的血管内皮边界,并氧化修饰成氧化性低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein,ox LDL),加重内皮损伤^[2]。血脂异常、糖尿病、高血压、肥胖、吸烟或物理因素(剪切应力或内皮损伤)等已知的危险因素增加动脉壁脂蛋白的通透性,进一步促进低密度脂蛋白的沉积^[3],内皮下泡沫细胞的积聚以及在促炎细胞的激活下形成脂肪条纹。活

化的巨噬细胞通过产生和释放细胞因子、趋化因子、活性氧和氮物种进一步损伤,从而产生炎症反应^[4]。oxLDL 和细胞内游离胆固醇的积累似乎是巨噬细胞毒性的来源,导致细胞进一步死亡和坏死核心的形成。吞噬过程产生基质金属蛋白酶,降解基质大分子,削弱纤维帽的斑块,从而增加斑块破裂的风险^[5]。

2 PCSK9 参与动脉粥样硬化形成过程的作用

PCSK9 对 LDL-R 的作用

PCSK9 是前蛋白转化酶家族的第 9 个成员,是一组丝氨酸蛋白酶。Abifadel 等人^[6]首次描述了该基因,他们在一个家族性高胆固醇血症的法国家庭中发现了该基因的功能获得性突变。另一方面,功能丧失与极低水平的 LDL-C 有关^[7]。PCSK 9 对脂质代谢的主要影响在于其作为 LDL-R 配体的特性。LDL-R 锚定在细胞表面,与 LDL 结合,并通过与 apoB 结合将 LDL 内化到细胞中。当 LDL 随后在溶酶体中降解时,LDL-R 通常再循环到表面以结合下一个 LDL 颗粒。通过与 LDLR 结合,PCSK9 诱导其降解,从而通过减少肝脏摄取导致血液 LDL 浓度升高^[8],PCSK9 的该生物学特性激发了人们对 PCSK 9 抑制剂的兴趣。PCSK9 抑制剂可防止早期 LDL-R 降解,延长其寿命,并导致血浆 LDL-C 水平降低,近几年还发现,PCSK9 抑制剂不仅显著降低 LDL-C 水平,还可以降低心血管主要不良事件(MACE)的发生。

PCSK9 在动脉粥样硬化中的促炎作用

研究表明,PCSK9 能够积极调节血管壁内的全身和局部炎症反应^[9]。Tang 等人的一项研究证实,与功能获得的患者相比,感染性休克和携带 PCSK9 功能缺失突变的人类患者的促炎细胞因子也有所降低^[10]。在心肌缺血患

者中,尤其是在急性期,也可以发现促炎性标志物显著增加,如 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1b、sLOX-1 等。Almontashiri 等人发现血清 PCSK9 水平与促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF、MCSF 和 hs-CRP 显著相关^[11]。

同样,一项针对单纯接受降脂治疗的冠心病患者的前瞻性病例对照研究显示,PCSK9 水平与冠心病的发病率和严重程度之间存在显著的正相关^[12],而 PCSK9 对冠心病的影响主要由动脉粥样硬化脂质和炎症标记物的增加介导。因此,这些研究表明,PCSK9 与 AS 发生和发展中的炎症反应有关,提示抑制 PCSK9 可能对动脉粥样硬化性炎症和 CAD 有治疗作用。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种与炎症相关的急性期蛋白,由于在循环中很容易被发现,它在评估细菌感染以及全身性炎症疾病的临床状态方面已经发挥了重要作用,被认为是一种敏感但无特异性的全身炎症标志物。血浆超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)浓度的升高也被认为是动脉粥样硬化的危险因素^[13]。有研究评估了 9738 名同时服用他汀类药物和依洛尤单抗的患者的残余炎症风险,数据表明,在接受他汀类药物和 PCSK9 抑制剂的冠心病患者中,hs-CRP 升高仍然是心血管风险的重要预测因子^[14]。这项研究表明,尽管最大程度地降低 LDL-C 水平,但炎症为降低心血管风险提供了额外的机会,这被称为残余炎症风险。

在 FOURIER 试验中,hs-CRP 的基线水平与 PCSK9 抑制剂在降低心血管不良结局方面的疗效之间也同样缺乏相关性^[15]。评估 PCSK9 抑制剂影响的随机对照试验的荟萃分析也得出结论,对 hs-CRP 循环水平没有显著影响。这些观察结果表明,hs-CRP 测量的炎症没有变化,或者 hs-CRP 只是炎症的一种非特异性标志物,可能不能反映整个炎症谱。

3 PCSK9 抑制剂在冠心病患者中的应用

众所周知,LDL-C 升高是动脉粥样硬化斑块进展和破裂的核心机制,冠心病患者的再发心血管事件风险与 LDL-C 水平及斑块尤其不稳定斑块的进展关系密切,只有将 LDL-C 进一步降低,才有可能抑制斑块进展、逆转斑块、降低心血管危险事件发生的概率。

EVOPACS 研究^[16]是一项评估 PCSK9 单克隆抗体在极高危 ACS 急性期应用的随机试验,该研究证实 LDL-C 水平升高的 ACS 患者中,在他汀治疗基础上院内

开始应用依洛尤单抗治疗 8 周可以实现平均 LDL-C 水平达到 0.79 mmol/L,超过 90% 的患者可以达到最新 ESC/EAS 血脂异常指南推荐的极高危患者 LDL-C 目标水(LDL-C<1.4 mmol/L),且在研究期间依洛尤单抗的安全性和耐受性良好。

基于既往 FOURIER 试验的 FOURIER-OLE 研究^[17]最新结果提示依洛尤单抗长期降低 LDL-C 是安全的,且耐受性良好。与短期治疗相比,长期治疗可进一步减少心血管事件。该研究中位随访时间为 5 年,依洛尤单抗最长暴露时为达 8.4 年。FOURIER-OLE 研究第 12 周时 LDL-C 水平为 30mg/dl,且整个治疗期间,两组 LDL-C 水平都维持在 30mg/dl 左右,随访 5 年,发现早期使用依洛尤单抗可降低 23% 心血管死亡风险。

国内的一项研究^[18]通过光学相干断层成像(OCT)检查来评价他汀类药物联合阿利西尤单抗对血脂不达标冠心病患者冠状动脉斑块结构和稳定性的影响,随访 12 个月对病变血管进行 OCT 检查并复查血脂。研究结果表明在他汀基础上加用阿利西尤单抗能进一步降低 LDL-C 水平,并增加斑块纤维帽厚度、降低脂质弧度,从而改善斑块成分及稳定性。FOURIER 和 ODYSSEY OUTCOMES^[19]研究均显示除了局部注射反应外,PCSK9 抑制剂与安慰剂比较并未显著增加不良事件(包括新发糖尿病和中枢认知事件)的发生。PCSK9 抑制剂相关不良事件的真实世界研究^[20]也发现,PCSK9 抑制剂的耐受性良好,不会增加肝肾功损伤,局部注射反应,肌肉疼痛等为较常见的不良反应,但其发生率极低。

越来越多的临床试验研究证实了 PCSK9 抑制剂在不同人群中的有效性及安全性。在冠心病患者中 PCSK9 抑制剂不仅表现出良好的降低 LDL-C 的效果,还降低了主要不良心血管事件的发生率,并且相关不良事件的发生率也没有随着时间的推移而增加。

4 总结

他汀联合 PCSK9 抑制剂为我们提供了一种非常有效且安全性良好的强化降脂策略。它不仅能显著降低 LDL-C 水平,且对他汀药物不耐受患者也有效,更重要的是能够稳定斑块,抑制炎症反应降低冠心病患者的心血管事件风险,为患者更早、更多获益打下良好基础。

然而目前许多 PCSK9 抑制剂相关机制及技术仍在临床研究阶段中,其长期有效性及安全性仍需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Luparelia N, Chai JT, Fisher EA, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapy—es[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14:133–44.
- [2] Ference BA, Kastelein, JJP, Catapano AL. Lipids and Lipoproteins in 2020[J]. *JAMA*, 2020, 324(6), 595–596.
- [3] Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review [J]. *Cardiovasc. Res.*, 2018, 114(1), 35–52.
- [4] Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, et al. Pathophysiological relevance of macrophage subsets in atherogenesis. *Thromb. Haemost.*, 2017, 117(1), 7–18.
- [5] Chrijvers DM, De Meyer RY, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25(6), 1256–1261.
- [6] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
- [7] Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, et al. PCSK9 loss-of-function variants, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease and stroke: data from 9 studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001632.
- [8] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. *Am Col. Cardiol.* 2018, 72(3), 314–329.
- [9] Ruscica M, Tokgözoğlu L, Corsini A, et al. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288, 146–155.
- [10] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262, 113–122.
- [11] Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS ONE*, (2014) 9:e106294.
- [12] Li S, Zhang Y, Xu RX, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of coronary artery disease[J]. *Ann Med*, 2015, 47:386–93.
- [13] Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? [J]. *Hypertension*, 2004, 44:6–11.
- [14] Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation*. [J], 2018, 138:141–9.
- [15] Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial[J]. *Circulation* 2018, 138:131–140.
- [16] Koskinas K C, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) [J]. *J Am Coll Cardiol*. 2019, 74(20): 2452–2462.
- [17] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease [published online ahead of print, 2022 Aug 29]. *Circulation*, 2022, 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
- [18] 高霏, 马晓腾, 王志坚, 杨丽霞, 申华, 李月平, 史冬梅, 周玉杰. 他汀类药物联合阿利西尤单抗对血脂不达标的冠心病患者冠状动脉斑块结构和稳定性的影响[J]. *中国医药*, 2021, 16(11):1618–1621.
- [19] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome [J]. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107.
- [20] Gürgöze MT, Müller-Hansma AHG, Schreuder MM, et al. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience [J]. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):496–504.

通讯作者: 李秀芬, 女, 1973年, 心内三副主任、硕士、研究方向: 心血管疾病