

浆中高水平/高功能 PCSK9 通过与 LDLR 结合、促进溶酶体降解等方式而减少 LDLR 于肝细胞表面表达,进而导致血浆 LDL-C 水平升高;反之,低水平/低功能 PCSK9 可导致血浆 LDL-C 水平降低。

## 2 PCSK9 抑制剂治疗效果

目前,以 PCSK9 为靶点的降脂药物及抑制细胞外 PCSK9 表达方法〔如单克隆抗体、疫苗及小分子蛋白抑制剂(肽/琥珀酸胆碱)〕或抑制细胞内 PCSK9 表达方法(如反转录寡核苷酸及小分子干扰 RNA)均称为 PCSK9 抑制剂<sup>[6-10]</sup>。基于 PCSK9 作用机制,PCSK9 抑制剂已成为降脂治疗的一种新选择。多项Ⅲ期临床试验结果显示,PCSK9 抑制剂单独使用或与他汀类药物和/或依折麦布联合使用均可使超过 60% 的患者 LDL-C<70 mg/dl;此外,还可使 LDL-C 控制不佳、他汀类药物不耐受或杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)患者血浆 LDL-C 水平达标<sup>[11-25]</sup>。另有研究显示,PCSK9 抑制剂可使具有致动脉粥样硬化作用的脂蛋白 a 水平降低 20%~30%,但具体机制尚不明确<sup>[26]</sup>;PCSK9 抑制剂单独使用或与他汀类药物和/或依折麦布联合使用可使 LDL-C 水平降低 50%~70%<sup>[27-29]</sup>。

目前,PCSK9 抑制剂中单克隆抗体发展较好,临床常见的有 Evolocumab、Alirocumab 及 Bococizumab,其中 Evolocumab 及 Alirocumab 为完全人源化抗体,均于 2015 年被美国食品药品监督管理局及欧洲医疗机构批准上市<sup>[30]</sup>;Bococizumab 为部分抗体。

2.1 Evolocumab FOURIER 研究<sup>[31]</sup>是首个评价 Evolocumab 疗效及远期预后的随机双盲对照研究,共纳入 27 564 例 LDL-C ≥ 70 mg/dl 并接受他汀类药物和/或依折麦布治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者,中位随访时间为 2.2 年,结果显示,

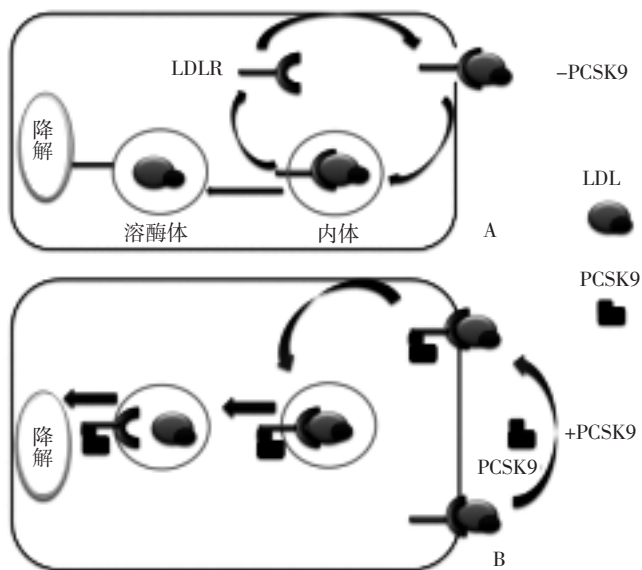
Evolocumab 治疗组患者 LDL-C 降低 59% (2.4 mmol/L 降至 0.78 mmol/L),主要不良心血管事件相对风险降低 11.3%、绝对风险降低 15%,主要临床获益为非致命事件(包括心肌梗死及冠状动脉再血管化)减少,但主要临床获益与年龄、性别及 ASCVD 类型(包括有心肌梗死病史的冠心病、缺血性脑卒中及症状性外周动脉粥样硬化患者)有关;除注射部位有过敏反应外,Evocumab 所致不良反应与对照组间无统计学差异。另有研究结果显示,与安慰剂组比较,伴或不伴糖尿病患者采用 Evolocumab 治疗后血浆 LDL-C 水平分别降低 60%、66%,血浆脂蛋白 a 水平分别降低 31%、29%<sup>[32-33]</sup>。目前,Evocumab 有两种用药方案,每两周 140 mg (单独注射笔)皮下注射和每月 420 mg (3 支单独注射笔)皮下注射,上述两种用药方案均可使 LDL-C 水平降低约 60%<sup>[12-13, 23]</sup>。

2.2 Alirocumab ODYSSEY outcomes 研究<sup>[34]</sup>是评价 Alirocumab 对血管事件风险、远期预后影响的大样本量研究,共纳入 18 924 例接受最大耐受剂量他汀类药物且 LDL-C>70 mg/dl 的急性冠脉综合征患者,结果显示,Alirocumab 治疗组患者心血管主要终点事件发生风险降低 15%,全因死亡风险降低 15% (绝对风险降低 0.6%,  $P=0.026$ )。另一项研究结果显示,与安慰剂组比较,伴或不伴糖尿病的心血管高风险患者采用 Alirocumab 治疗后血浆 LDL-C 水平分别降低 59%、63%<sup>[35]</sup>。目前,Alirocumab 可供选择的用药剂量为 75 mg、150 mg,均以单独注射笔皮下注射,1 次/2 周,其中采用 75 mg 剂型治疗者 LDL-C 水平降低约 45%,且 83% 的患者 LDL-C 水平达标;采用 150 mg 剂型治疗者 LDL-C 水平可降低约 60%<sup>[8-9, 11, 22]</sup>。

## 3 PCSK9 抑制剂指南推荐意见

2016 年欧洲心脏病学会(ESC)联合欧洲动脉硬化协会(EAS)制定的《ESC/EAS 血脂异常管理指南》(以下简称指南)<sup>[36]</sup>提出,心血管高风险、可耐受一线或二线最大治疗剂量的 HeFH、部分杂合子家族性高胆固醇血症(HoFH)及持续性高 LDL-C 水平的他汀类药物不耐受患者均为 PCSK9 抑制剂的最佳适应人群。2017 年 11 月,ESC 联合 EAS 对指南进行了更新<sup>[37]</sup>,更新指南建议符合以下条件的患者可考虑接受 PCSK9 抑制剂治疗:(1)极高危的 ASCVD 患者,接受最大耐受剂量他汀类药物联合或不联合依折麦布治疗后,LDL-C 水平仍明显高于参考范围;(2)极高危 ASCVD 患者,因不能耐受 ≥ 3 种他汀类药物治疗而使 LDL-C 水平升高;(3)不伴 ASCVD 的 FH 患者,尽管接受最大耐受剂量他汀类药物联合依折麦布治疗后,LDL-C 水平仍明显升高,伴高或极高心血管风险。

3.1 极高危 ASCVD 患者临床决策 指南推荐,针对极高危 ASCVD 患者,当 LDL-C 水平 >3.6 mmol/L (140 mg/dl) 时,无论他汀类药物联合或不联合依折麦布或是否能耐受 ≥ 3 种他汀类药物,均建议考虑使用 PCSK9 抑制剂治疗;对伴有额外增加危险度的患者(如 FH、糖尿病、急性进展性 ASCVD 及严重或广泛动脉粥样硬化患者),指南建议开始 PCSK9 抑制剂治疗的 LDL-C 水平临界值为 2.6 mmol/L (100 mg/dl),详见图 2。



注: PCSK9=前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9, LDLR=低密度脂蛋白受体, LDL=低密度脂蛋白

图 1 PCSK9 影响 LDLR 代谢的过程

Figure 1 Process of PCSK9 influencing LDLR metabolism