

# PCSK9 及其抑制剂在急性心肌梗死预防和治疗中的应用

孙雪峰 李建超 吴海波 白世茹 张丽娜 杜荣品

**【摘要】** 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 经氧化后沉积在冠状动脉内膜, 是急性心肌梗死 (AMI) 的病变基础。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 能够使血液循环中的 LDL-C 升高。PCSK9 抑制剂可改善低密度脂蛋白受体的抑制状态, 调控 LDL-C 水平。该文介绍 PCSK9 及其抑制剂在 AMI 防治中的研究进展。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 低密度脂蛋白胆固醇; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.004

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的升高是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的重要危险因素, 是急性心肌梗死 (AMI) 的发病基础<sup>[1-3]</sup>。目前调节血脂的主要药物为他汀类和胆固醇吸收抑制剂 (依折麦布)<sup>[4]</sup>, 但部分患者服用他汀类药物后 LDL-C 不仅未得到控制, 反而出现了肌痛、疲劳和虚弱等不良反应, 导致他汀类药物的应用受到限制<sup>[5-6]</sup>。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 能够结合并抑制低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 再循环, 使 LDL-C 的降解减少, 体内循环中 LDL-C 的水平升高<sup>[7]</sup>。PCSK9 抑制剂可以抑制 PCSK9 的上述作用, 加速 LDL-C 的清除, 调节血脂水平<sup>[5,8]</sup>, 从而在冠心病的防治中起到关键作用。

## 1 PCSK9 和 PCSK9 抑制剂的介绍

PC 蛋白家族是 9 种存在于人体内的丝氨酸蛋白酶, PCSK9 便是其中之一<sup>[9-10]</sup>。PCSK9 由前域、催化域和结构域组成, 前域与催化域间由氢键连接。其在肝、肾和肠道细胞的内质网中合成酶原之后, 能够在翻译和切除残基 1~3 后进行自我催化作用的同时, 裂解谷氨酰胺 (Gln) 152 和丝氨酸 (Ser) 153 之间的共价键<sup>[11-12]</sup>。经过上述过程后, 前域能够在空间结构上阻碍底物与相应位点的结合, 从而使成熟蛋白质失去催化活性, 产生抑制

LDL-R 再循环的作用<sup>[13]</sup>。

PCSK9 通过调节 LDL-R 而影响血液中 LDL-C 的水平<sup>[14]</sup>, 当胆固醇耗竭或合成受到抑制时, PCSK9 启动子便通过促进转录过程而发挥作用<sup>[15]</sup>。具体机制如下: PCSK9 的第二个转录因子是肝细胞核因子 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ), HNF1 $\alpha$  可以与表皮生长因子样重复同源域 A 相互结合, 进而在 PCSK9 的催化域上进行催化<sup>[7-9,15-16]</sup>。这种催化使得溶酶体中的 LDL-R 降解增多, 抑制 LDL-R 再循环和细胞对 LDL-C 的吸收, 从而增加了血液中 LDL-C 水平。因此, PCSK9 能够作为调节 LDL-C 代谢的新靶点。

有研究指出 PCSK9 通过多种途径对冠状动脉斑块产生不利影响, 其中包括促进 LDL-C 氧化和斑块成分的修饰<sup>[17]</sup>, 影响冠状斑块中坏死核心组织、影响内皮功能障碍和薄型血管瘤破裂<sup>[18]</sup>。另外, PCSK9 抗体可通过减少巨噬细胞和动脉斑块坏死核心含量以及增加单核细胞募集, 稳定冠状动脉斑块, 参与 AMI 炎症反应<sup>[19]</sup>。

PCSK9 抑制剂有阿利西尤单抗 (Alirocumab)、依洛尤单抗 (Evolocumab) 和英克西兰 (Inclisiran)。阿利西尤单抗和依洛尤单抗是全新上市的 PCSK9 单克隆抗体<sup>[20]</sup>。依洛尤单抗是人单克隆免疫球蛋白 G2, 相对分子质量为 142 000; 阿利西尤单抗是一种全人源 IgG1 单克隆抗体<sup>[8]</sup>; 英克西兰是人工合成的小干扰 RNA 分子。目前, 尚无关于这 3 种药物导致严重不良反应的相关报道, 但仍需进一步观察评估<sup>[21]</sup>。

## 2 PCSK9在AMI中的作用和表达

有研究发现, AMI 患者血浆中 PCSK9 水平升高, 在大鼠 AMI 模型中也观察到该现象<sup>[22]</sup>。Ferri 等<sup>[23]</sup>研究表明, PCSK9 敲除小鼠因颈动脉周围放置颈圈而免受内膜形成的影响, 因此, 血管平滑肌细胞衍生的 PCSK9 可促进冠状动脉粥样硬化的进程。另 1 项研究发现将小鼠左冠状动脉闭塞后, 梗死区域高表达 PCSK9 和自噬信号, 且 AMI 后 1~7 d 去世的患者尸检心脏切片中的 PCSK9 和自噬信号也升高。随后研究者使用不同的 PCSK9 抑制剂预处理野生型小鼠和 PCSK9 基因缺乏型小鼠, 发现梗死区域高表达的 PCSK9 和自噬信号降低<sup>[24]</sup>。此外, 在缺氧期间用重组 PCSK9 和 PCSK9 小干扰 RNA 处理心肌细胞可使自噬信号显著降低, 心肌梗死面积减少, 心脏功能改善。因此, PCSK9 在 AMI 梗死区中表达上调, 并反映了心肌梗死面积、心功能和自噬的发展情况。

有研究分析并比较了 281 例性别不同 AMI 患者血浆 PCSK9 水平的差异, 随访 1 年并记录主要不良心血管事件(MACE)。主要临床结局为心脏死亡、脑卒中、复发性 AMI 和靶血管血运重建。结果发现女性 AMI 患者的 PCSK9 水平和 1 年 MACE 均高于男性, 但 PCSK9 水平与 MACE 的相关性不强<sup>[25]</sup>。

1 项前瞻性研究测定 40 例首次接受经皮冠状动脉介入术(PCI)的患者在发病后 1 周和 6 个月时的心脏磁共振成像(MRI)和血浆 PCSK9 水平, 结果显示 PCSK9 水平与 6 个月时左室射血分数(LVEF)呈负相关。6 个月时 LVEF<50% 的患者 PCSK9 的平均值显著高于 LVEF 正常的患者。调整多变量后, 循环中 PCSK9 水平仍然较高, 且与 6 个月时的 LVEF 呈负相关<sup>[26]</sup>。因此, 在首次接受 PCI 治疗且射血分数降低的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中, 高 PCSK9 水平与 6 个月时较低的 LVEF 相关。

此外, 1 项纳入了 272 例非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者的前瞻性观察性队列研究发现, 血清 PCSK9 水平与血小板体积、D-二聚体和高敏 C 反应蛋白相关, 这表明高 PCSK9 水平可能通过促进炎症反应和高凝状态, 增加 NSTEMI 患者血栓形成的风险<sup>[27]</sup>。血浆中高 PCSK9 水平可独立预测 NSTEMI 患者 1 年后 MACE 事件, 全球急性冠脉综合征注册(GRACE)评分高风险的患者 PCSK9 水平与发生 MACE 事件的相关性更强。

## 3 PCSK9抑制剂在AMI中的应用

### 3.1 PCSK9抑制剂对AMI的疗效

患者发生 AMI 后 1 年内都处于 MACE 事件的高发期, 老年患者的风险则更高<sup>[28]</sup>, PCSK9 抑制剂结合传统疗法可使患者的 LDL-C 水平远低于目标值, 且目前没有发现明显的安全问题。尽管如此, PCSK9 抑制剂治疗后并没有显示 AMI 患者炎症标志物明显下降。

1 项随机、双盲、安慰剂对照试验中纳入了 308 例 AMI (STEMI 或 NSTEMI) 伴有 LDL-C 升高的患者, 先进行 4 周阿托伐他汀的基础治疗, 再随机分配到安慰剂组和皮下注射依洛尤单抗的试验组。第 8 周随访时, 试验组的平均 LDL-C 水平从 3.61 mmol/L 降至 0.79 mmol/L, 而安慰剂组仅从 3.42 mmol/L 降至 2.06 mmol/L。试验组 95.7% 的患者 LDL-C 值低于 1.8 mmol/L<sup>[29]</sup>。

在 ODYSSEY OUTCOMES 试验中研究者对 18 924 例急性冠状动脉综合征患者进行随机分组并随访 2.8 年, 这些患者在最大耐受他汀类药物的基础上进行分组, 试验组皮下注射阿利西尤单抗, 对照组皮下注射安慰剂, 主要终点事件为因冠心病死亡、发生非致命性心肌梗死、出现不稳定性心绞痛以及缺血性脑卒中。结果发现试验组主要终点事件的首次发生率比对照组减少了 15%, 全因死亡率也有所下降<sup>[30]</sup>。此后, Bruckert 等<sup>[31]</sup>汇总了 9 项 ODYSSEY III 期临床试验, 发现阿利西尤单抗能够使 AMI 患者的 LDL-C 和其他致动脉粥样硬化的脂质/脂蛋白达到二级预防标准, 疗效和安全性较好。

McKinley 等<sup>[32]</sup>分析了 2015 年 7 月至 2018 年 12 月 1 705 例年龄>21 岁发生 AMI 后使用 PCSK9 抑制剂的患者, 患者分别于出院后 0~89 d、90~179 d 和 180~365 d 使用 PCSK9 抑制剂, 结果显示 3 组不同时间开始使用 PCSK9 抑制剂的患者比例为 42.0%、25.0% 和 33.0%, 同时发现使用 PCSK9 抑制剂前分别有 8.0%、10.5% 和 12.5% 的患者在治疗 AMI 出院后 90、180 和 365 d 发生动脉粥样硬化性心血管疾病事件。由此可见早期服用 PCSK9 抑制剂可预防 AMI 患者心血管不良事件的发生。

Lou 等<sup>[33]</sup>采用协变量为年龄、性别、入院血压和血脂谱的倾向评分匹配对入组的 7 556 例 AMI 患者进行筛选, 之后分组匹配患者服用他汀类药物+

PCSK9 抑制剂、他汀类药物、他汀类药物+依折麦布、他汀类药物+依折麦布+PCSK9 抑制剂。3 个月后随访结果显示,加入 PCSK9 抑制剂组的患者比其他组 LDL-C 达标率升高,再入院率降低,但 PCSK9 抑制剂降低 MACE 的远期疗效以及具体机制还有待探索。

### 3.2 PCSK9 抑制剂的安全性和风险评估

近年来 PCSK9 抑制剂的安全性和用药风险受到了较大的关注,但关于此方面的试验研究仍然捉襟见肘。Ma 等<sup>[34]</sup>对 46 项研究的 283 867 例受试者分别使用以下 7 种干预措施进行降脂药物安全性和风险性的 meta 分析:PCSK9 抑制剂+高强度他汀类药物 (HT);PCSK9 抑制剂+中强度他汀类药物 (MT);依折麦布+HT;依折麦布+MT;HT;MT;低强度他汀类药物。结果显示高强度的降脂治疗 (PCSK9 抑制剂+HT) 较低强度的降脂治疗能够大大降低心血管病死率 (RR=0.89, 95%CI:0.86~0.92) 和全因死亡率 (RR=0.91, 95%CI:0.88~0.95)。然而,现有研究均未明确证实 PCSK9 抑制剂对于降低病死率的益处。

Schmidt 等<sup>[35]</sup>对 18 项阿利西尤单抗的研究和 6 项依洛尤单抗的研究进行了药物安全性和风险性的分析,受试者为 60 997 例使用他汀类药物无法有效控制血脂或者对他汀类药物不耐受的患者。结果发现,与他汀类药物相比,PCSK9 抑制剂的证据级别较弱,且关于 PCSK9 抑制剂是否存在用药风险或其他潜在风险的证据非常有限。目前尚不清楚是否可以将 PCSK9 抑制剂作为他汀类药物的替代疗法。

### 3.3 PCSK9 抑制剂的指南推荐

2018 年美国心脏协会胆固醇管理指南建议,对已接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的极高危患者应进行强化降脂治疗<sup>[36]</sup>。2019 年欧洲心脏病学会血脂异常患者管理指南指出,近期发生过 AMI 的患者应通过改变生活方式和使用他汀类药物将 LDL-C 的水平降至 1.4 mmol/L 以下 (I 类 A 级)。若 1.0~1.5 个月后 LDL-C 仍未降至 1.8 mmol/L 以下,则应加用 PCSK9 抑制剂 (I 类 A 级) 或者依折麦布 (I 类 B 级)<sup>[37]</sup>。在之前的指南中,对于单独使用他汀类药物血脂未达标的患者,使用胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂的证据和推荐等级不高 (分别为 II a 类 B 级和 II b 类 C 级)<sup>[38]</sup>。

## 4 展望

PCSK9 抑制剂已在我国上市,2022 年 1 月

依洛尤单抗纳入基本医疗保险范围,然而,有报道称使用 PCSK9 抑制剂偶尔会出现 LDL-C 过低和 PCSK9 抑制剂低反应性,值得注意的是,PCSK9 抑制剂的耐药与停用降脂药物相关<sup>[39]</sup>。关于 PCSK9 抑制剂耐药等方面的机制还有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Musunuru K. Treating coronary artery disease: beyond statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibition[J]. Annu Rev Med, 2021, 72:447-458.
- [2] Ferreira JP, Xhaard C, Lamiral Z, et al. PCSK9 protein and rs562556 polymorphism are associated with arterial plaques in healthy middle-aged population: the STANISLAS cohort[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(7):e014758.
- [3] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24):2313-2330.
- [4] Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study[J]. Eur Heart J, 2020, 41(40):3900-3909.
- [5] Da Dalt L, Castiglioni L, Baragetti A, et al. PCSK9 deficiency rewires heart metabolism and drives heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2021, 42(32):3078-3090.
- [6] Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: in defence of placebo-controlled trials[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(8):891-896.
- [7] Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):245.
- [8] 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.
- [9] Awan Z, Baass A, Genest J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia[J]. Clin Chem, 2014, 60(11):1380-1389.
- [10] Mikaeeli S, Susan-Resiga D, Girard E, et al. Functional analysis of natural PCSK9 mutants in modern and archaic humans[J]. FEBS J, 2020, 287(3): 515-528.
- [11] Ferri N, Ruscica M, Coggi D, et al. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population: the IMPROVE study[J]. Atherosclerosis, 2020, 309:39-46.
- [12] Evison BJ, Palmer JT, Lambert G, et al. A small molecule inhibitor of PCSK9 that antagonizes LDL receptor binding via interaction with a cryptic PCSK9 binding groove[J]. Bioorg Med Chem, 2020, 28(6):115344.
- [13] Ruscica M, Simonelli S, Botta M, et al. Plasma PCSK9 levels



- and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(9):991-997.
- [14] Macchi C, Banach M, Corsini A, et al. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels—experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(9):930-949.
- [15] Adorni MP, Zimetti F, Lupo MG, et al. Naturally occurring PCSK9 inhibitors[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1440.
- [16] Fitzgerald G, Kiernan T. PCSK9 inhibitors and LDL reduction: pharmacology, clinical implications, and future perspectives[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(8):567-578.
- [17] Navarese EP, Kołodziejczak M, Dimitroulis D, et al. From proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to its inhibition: state-of-the-art and clinical implications[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(1):44-53.
- [18] Wu CY, Tang ZH, Jiang L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1):347-358.
- [19] Kühnast S, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(10):2103-2112.
- [20] Reynolds VW, Chinn ME, Jolly JA, et al. Integrated specialty pharmacy yields high PCSK9 inhibitor access and initiation rates[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(2): 254-264.
- [21] Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3):results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2):109-119.
- [22] Almontashiri NAM, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106294.
- [23] Ferri N, Marchianò S, Tibolla G, et al. PCSK9 knock-out mice are protected from neointimal formation in response to perivascular carotid collar placement[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253:214-224.
- [24] Ding ZF, Wang XW, Liu SJ, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(13):1738-1751.
- [25] Zhang Z, Wei TF, Zhao B, et al. Sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3113.
- [26] Miñana G, Núñez J, Bayés-Genis A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction:a pilot study[J]. *ESC Heart Failure*, 2020, 7(1):117-122.
- [27] Wang J, Han P, Gao M, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with non-ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2022, 63:22-31.
- [28] Murphy A, Hamilton G, Andrianopoulos N, et al. One-year outcomes of patients with established coronary artery disease presenting with acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(9):1387-1392.
- [29] Koskinas KC, 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.
- [30] Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(4):387-396.
- [31] Bruckert E, Kereiakes DJ, Koren MJ, et al. PCSK9 inhibition in patients with and without prior myocardial infarction or ischemic stroke: a pooled analysis of nine randomized-controlled studies of alirocumab[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3):443-454.
- [32] McKinley EC, Bittner VA, Brown TM, et al. Factors associated with time to initiation of a PCSK9 inhibitor after hospital discharge for acute myocardial infarction[J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(1):75-82.
- [33] Lou BW, Liu H, Luo YB, et al. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitor and short-term lipid control in patients with acute myocardial infarction[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):105.
- [34] Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network Meta-Analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:713007.
- [35] Schmidt AF, Carter JPL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10):CD011748.
- [36] Tunoa JA, Billups SJ, Lowe RN, et al. Early impact of the 2018 AHA/ACC/multisociety cholesterol guideline on lipid monitoring after statin initiation[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(6):784-790.
- [37] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [38] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39):2999-3058.
- [39] Iannuzzo G, Gentile M, Bresciani A, et al. Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and acute coronary syndrome (ACS): the state-of-the-art[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1510.

( 收稿:2022-07-21 修回:2023-02-18 )

( 本文编辑:丁媛媛 )