

综述

PCSK9 抑制剂降低低密度脂蛋白胆固醇的临床研究进展

季海英, 尤纱纱, 曹惠敏, 何 斌

上海交通大学 医学院附属新华医院麻醉与重症医学科, 上海 200092

[摘要] 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高是心血管疾病的主要危险因素。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 来源于肝细胞, 能降解低密度脂蛋白受体, 导致肝摄取的胆固醇减少、循环中的 LDL-C 增多。PCSK9 抑制剂能够使肝细胞表面的低密度脂蛋白受体的水平升高, 进而结合更多的 LDL-C, 从而降低血 LDL-C 的水平。因此, PCSK9 成为防治心血管疾病、开发新型降脂药物的热门靶点。现主要对 PCSK9 的作用机制及其抑制剂的研发历史、作用机制、体内代谢过程以及主要临床试验结果进行总结。

[关键词] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 低密度脂蛋白受体; 心血管疾病; PCSK9 抑制剂; 临床试验

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.02.018 **[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

Clinical research of PCSK9 inhibitors in reducing low density lipoprotein cholesterol

Ji Hai-ying, You Sha-sha, Cao Hui-min, He Bin

Department of Anesthesiology and SICU, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a major risk factor for cardiovascular disease. Studies show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a circulation enzyme and serves a pivotal function in the degradation of low density lipoprotein receptor, which contributes to the decrease in hepatic cholesterol uptake and increase in circulating LDL-C. PCSK9 inhibitor can significantly elevate the surface of low density lipoprotein receptor of liver cells and bond more LDL-C to decrease the level of LDL-C. Thus PCSK9 has emerged as a popular target for the development of new cholesterol lowering drugs and therapeutic intervention of cardiovascular disease. In this article, the history, mechanism of action, metabolic effects of PCSK9 and the clinical outcomes of PCSK9 inhibitors will be briefly reviewed.

[Key words] proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); low density lipoprotein receptor; cardiovascular disease; PCSK9 inhibitor; clinical trial

2013 年统计数据显示, 心血管疾病占全世界死亡因素的 31.5%, 是主要的致死因素^[1]。冠状动脉硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 尤其能影响多重血管床并导致冠状动脉心脏病、脑血管疾病、外周动脉疾病, 给家庭及社会造成极大的经济负担^[2]。血清中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平增高是 ASCVD 的独立危险因素, 临床数据也已证明, 低水平的 LDL-C 与心血管疾病患病风险的降低有关^[3]。所以降低血 LDL-C 水平是 ASCVD 一级、二级预防的关键策略。

他汀药为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶

(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA) 的抑制剂, 是现在临床上应用的基础降脂药物。临床试验表明, 使用他汀药每降低 1 mmol/L 血 LDL-C, 发生主要心血管疾病事件的风险降低 25%^[4]。将他汀药与依折麦布 (ezetimibe) 联合使用, 可以改善急性冠状动脉综合征患者的心血管疾病结局, 而且 LDL-C 水平低于之前《欧洲临床心血管疾病预防指南 (2012 版)》推荐的目标会有更多的获益^[5]。

即使给予足量的他汀药治疗, 一些他汀药耐受的患者仍然无法获得满意的血脂控制水平^[6]。而且使用他汀药的一些不良反应, 如肌肉病变、新发或恶化的糖尿病、脑出血等均严重限制他汀药的大剂量使用。近年来, 一类通

[基金项目] 国家自然科学基金 (81470390); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152218); 上海申康临床三年行动计划项目 (16CR3006A); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (17411954700) (National Natural Science Foundation of China, 81470390; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152218; Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center, 16CR3006A; Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 17411954700)。

[作者简介] 季海英 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: h_ying716@163.com。

[通信作者] 何 斌, 电子信箱: hebin@xinhumed.com.cn。



过抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的药物成为降脂治疗的研究热点。本文围绕 PCSK9 抑制剂的研究历史、作用机制、体内代谢过程以及临床试验结果展开论述。

1 PCSK9 的生理性质

2001 年, PCSK9 首次在小脑神经元凋亡的研究中被发现, 开始命名为神经细胞凋亡调节转化酶 1 (neural apoptosis regulated convertase 1, NARC-1), 相应基因于 2003 年被确认^[7]。PCSK9 在家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 的发病中扮演关键角色, 该基因的功能获得型患者会罹患高胆固醇血症^[8-9]。小鼠过表达 PCSK9 时, 总胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 水平升高, 肝细胞低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 表达下降, 证明了人类 PCSK9 基因获得型变异在高胆固醇血症的发生发展中起了决定性作用^[10]。后来发现 PCSK9 功能缺失型基因变异的人群表现为低胆固醇血症, 其心血管疾病的患病风险也大大降低^[11-12]。

PCSK9 基因位于染色体 1p32 位点, 编码含 692 个氨基酸的丝氨酸蛋白酶^[9]。PCSK9 蛋白主要在肝细胞表达, 在肠、肾、中枢神经系统也有低水平的表达。PCSK9 的转录主要由固醇调节元件结合蛋白 -2 (sterol-regulatory element-binding protein-2, SREBP-2) 调节。肝细胞内合成的 PCSK9 酶原包含信号肽、端前域 (prosegment)、催化结构域和 C-末端域^[13]。信号肽在内质网中首先从 PCSK9 蛋白上分离, 进入高尔基体后, 端前域辅助成熟蛋白进行折叠, 并封闭催化位点来防止酶被活化。

PCSK9 是除 LDL-R、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 外, 第 3 个与常染色体显性家族性高胆固醇血症 (autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH) 有关的基因^[14-15]。PCSK9 在 LDL-C 代谢过程中扮演重要角色。LDL-C 和 LDL-R 结合后通过网格蛋白包被的囊泡内化进入肝细胞, LDL-C 与受体在内体的酸性环境中解离。囊泡重新回到肝细胞表面的 LDL-R 上, 包含 LDL-C 的内体与溶酶体融合后即可被降解。循环 PCSK9 的催化结构域可以与肝细胞表面的 LDL-R 结合, 通过内体途径内化, 内体中的低 pH 值增加了 PCSK9 与 LDL-R 结合的亲和力, 以致 LDL-R 无法重新回到细胞表面, 形成的复合物在溶酶体中均被降解。因而细胞表面 LDL-R 数量减少, LDL-C 不能被肝脏清除, 血液中的 LDL-C 水平升高^[13]。

此外, PCSK9 在其他系统中也有作用。在小肠中,

PCSK9 能调节 ApoB 的产生, 增加肠细胞 ApoB48 和 ApoB100 的分泌^[16]。PCSK9 还可能与经肠胆固醇排泄以及脂肪细胞上极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptors, VLDL-R)^[17]、脑中载脂蛋白 E 受体 2 (ApoER2)^[18] 的表达有关。与 LDL-R 相似, VLDL-R、ApoER2 也是通过结合 PCSK9 而在溶酶体中被降解。胰岛细胞上也有 PCSK9 表达。PCSK9 的这些肝外表达引发了对抑制其功能可能产生不良反应的担忧, 比如神经认知功能损伤、糖稳态受损等。

2 PCSK9 的抑制策略

针对 PCSK9 的多种抑制策略已经进入临床试验阶段, 部分研究项目及进展见表 1。其中一个重要手段是阻止 PCSK9 与 LDL-R 结合。此类抑制剂主要包括单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb)、抗体模拟物。mAb 治疗药物包括 evolocumab、alirocumab 和 bococizumab。这些 mAb 通过结合 PCSK9 的催化结构域和前体区 (prodomain), 阻止其与 LDL-C 结合。研究显示, mAb 进入人体 4 ~ 8 h 后, 抑制循环 PCSK9 活性的作用达到最大效应^[19]。健康人群 LDL-C 的水平降低约 65%, 高胆固醇血症患者 LDL-C 的水平降低 60% ~ 80%^[20-21]。抗体模拟物具有高特异度和低毒性。代表药物 BMS-962476 对人 PCSK9 有很高的亲和力, 其临床 I 期结果显示, 游离 PCSK9 的水平降低 90%, LDL-C 的水平降低 48%, 效果显著^[22]。

抑制 PCSK9 作用另一关键策略是直接阻碍 PCSK9 的合成和加工。此类抑制剂主要包括小干扰 RNA (siRNA)、反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO)。siRNA 通过结合并促进 PCSK9 mRNA 降解来阻止蛋白翻译。此类代表药物 inclisiran 的临床 I 期试验结果显示, 游离 PCSK9 的水平降低了 70%, LDL-C 的水平降低了 40%^[23]。ASO 通过碱基互补原则结合 PCSK9 mRNA 并抑制该基因表达。但此类代表药物 SPC5001、BMS-844421 的临床 I 期试验已终止, 相关原因并未公布^[9]。

表 1 目前部分 PCSK9 抑制剂研究现状
Tab 1 Current research status of some PCSK9 inhibitors

药物名称	形式	公司	临床分期
alirocumab	mAb	法国赛诺菲 (Sanofi) / 美国再生元 (Regeneron)	Ⅲ期进行 ^[24]
evolocumab	mAb	美国安进 (Amgen)	Ⅲ期完成 ^[25]
bococizumab	mAb	美国辉瑞 (Pfizer)	Ⅲ期终止 ^[26]
inclisiran	siRNA	美国阿里拉姆 (Alnylam)	Ⅱ期完成 ^[27]
SPC-5001	ASO	丹麦 Santaris	I 期终止 ^[28]

3 PCSK9 抑制剂的临床试验

PCSK9 抑制剂的临床试验受试者覆盖范围广, 包含心血管疾病低风险人群和纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH) 的心血管疾病高风险人群, 其中尤以 alirocumab 和 evolocumab 这 2 种 mAb 进展较快, 并分别于 2015 年在美国和欧洲被批准上市^[24, 29], 现对这 2 种 mAb 以及 inclisiran 的临床试验进展作简要阐述。

3.1 Evolocumab

DESCARTES 临床试验是 evolocumab 对高脂血症患者展开的为期 52 周的随机、双盲、安慰剂对照试验, 期间插入为期 4 ~ 12 周的降脂基础治疗。受试者血 LDL-C 基线值为 104.2 mg/dL, 在第 52 周降为 50.9 mg/dL, 平均下降了 50.1%^[30]。同样长达 52 周、随机、非盲的 OSLER 试验是 DESCARTES 试验的后续 II 期临床试验, 入选了 1 359 名患者。共有 1 104 (80%) 名患者同意并按 2:1 的人数比例被随机分为 2 组 (不论受试者在 DESCARTES 试验中被如何分配处理), 一组每 4 周皮下注射 evolocumab 420 mg, 给予标准护理; 另一组只给予标准护理。在 52 周时, 之前未接受过 evolocumab 治疗的患者 LDL-C 水平下降了 52.3%, 之前接受过 1/6 evolocumab 给药剂量且此次又被分到 evolocumab 注射组的患者, LDL-C 水平下降了 50.4%, 而之前接受 evolocumab 治疗但此次被分到单纯标准护理组的患者, LDL-C 水平几乎回到原来的基线水平^[31]。

TESLA 临床试验评估了 evolocumab 在 50 名 HoFH 患者身上的治疗效果, 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验。受试者每 4 周皮下注射 420 mg evolocumab。发现 evolocumab 在 HoFH 患者身上的降脂效果差异较大, 这与 HoFH 患者体内 LDL-R 的表达水平不同有关, 其中 LDL-R 低表达的患者使用 evolocumab 的效果差^[32]。最近的 FOURIER 实验招录了 27 564 名心血管疾病患者, 除去 0.3% 有低强度的他汀药服用史及用药不详者, 其余患者正处于高强度或低强度的他汀治疗过程中。48 周后与安慰剂组相比, 患者非 HDL-C 水平降低 51.2%, ApoB 水平降低 46.0%, HDL-C 水平升高 8.4%, 三酰甘油水平降低 16.2%, 脂蛋白 a 水平降低 26.9%^[33]。

3.2 Alirocumab

Alirocumab 是首个被美国 FDA 批准的 PCSK9 mAb, 用于杂合子型家族性高脂血症 (HeFH) 患者饮食控制及最大耐受剂量他汀药物治疗后的辅助治疗, 也用于具

有 ASCVD、需要加大降脂力度患者的治疗。ODYSSEY Long Term 是一项大规模随机、双盲、安慰剂对照、平行设计的 III 期临床试验, 包含非洲、欧洲、北美和南美洲的 27 个国家、320 个城市^[24]。共招录 2 341 名具有心血管事件高发风险的受试者, 这些患者需满足在接受最大耐受剂量的他汀药物后 (不论有无使用其他降脂治疗药物), 血 LDL-C 水平至少达到 70 mg/dL。受试者按 2:1 的人数比例随机分配到 2 组, 一组每 2 周皮下注射 alirocumab 150 mg, 另一组每 2 周皮下注射安慰剂, 共 72 周。第 24 周时, alirocumab 组患者相比安慰剂组, LDL-C 水平下降了 61.9%, 非 HDL-C 水平降低 52.3%, ApoB 水平降低 54.0%, HDL-C 水平升高 4.6%, 三酰甘油水平降低 17.3%, 脂蛋白 a 水平降低 25.6%。

针对 alirocumab 与他汀药是否有协助治疗效果也展开了很多临床试验。其中一项证明, 在服用阿伐他汀 20 mg 基础上皮下注射 alirocumab 75 mg, 24 周后 LDL-C 水平下降 44.1%; 如果在服用阿伐他汀 40 mg 基础上施以 alirocumab 治疗, LDL-C 水平可下降 54.0%^[34]。联合使用瑞舒伐他汀与 alirocumab, 降脂效果稍差, 24 周后 LDL-C 水平约下降 36.3%^[35]。另一项超过 800 名 HeFH 患者入选的临床试验中, 患者的血 LDL-C 水平达到甚至超过 160 mg/dL; 在第 24 周时, 相比安慰剂组, 患者 LDL-C 水平降低了 39.1% ~ 57.9%^[36]。总的来说, 大量临床试验数据均表明, alirocumab 与 evolocumab 的降脂效果相当。

3.3 Inclisiran

PCSK9 siRNA 可以结合细胞内 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 来切割 PCSK9 mRNA, mRNA 因降解而无法实行翻译蛋白的功能, 致使 PCSK9 蛋白表达水平下降。Inclisiran (ALN-PCSSc) 是一种人工合成的、靶向肝细胞的长效 PCSK9 siRNA 皮下注射药剂。美国 Alnylam 公司研究小组在 inclisiran 的 I 期临床试验中招募了 32 名 LDL-C 水平大于 3.0 mmol/L 的健康受试者, 使用脂质体纳米微粒作为递送载体, 发现 inclisiran 降低 LDL-C 水平的程度有剂量依赖性; 最高剂量组 4 d 内血浆 PCSK9 水平和 LDL-C 水平分别下降了 70% 和 40%^[37], 起效迅速, 也无明显不良反应。最近, 该公司研究小组又展开了一项新的 I 期临床研究, 将健康受试者随机分为 inclisiran 组和安慰剂组; 6 个月内, 单次 300 mg 或以上的注射剂量使 PCSK9 水平下降 74.5%、单次 100 mg 或以上的注射剂量使 LDL-C 水平下降 50.6%, 双倍剂量可在半年内使 PCSK9 水平下降 83.8%, 使 LDL-C 水平下降 59.7%, 结果显示受试者

耐受情况良好, 而且作用长效, 有望 1 年注射 2 ~ 3 次即可达到治疗效果^[38]。在 ORION-1 II 期临床试验中, 受试者为 LDL-C 升高的心血管疾病高风险患者, 主要终点事件是循环 LDL-C 和 PCSK9 水平在 180 d 时的降低程度^[27]。结果显示, 180 d 时, 单次注射 inclisiran 使 LDL-C 水平下降 27.9% ~ 41.9%, 2 次注射使 LDL-C 水平下降 35.5% ~ 52.6%, 并且 2 次注射 300 mg 的降 LDL-C 效果最好, 可使 48.0% 的患者 LDL-C 值低于 1.3 mmol/L。

4 PCSK9 抑制剂的临床疗效

ODYSSEY Long Term 试验中有独立的临床事件委员会来评判心血管事件的发生。这些心血管终末事件包含冠状动脉性心脏病引发的死亡、非致命性心肌梗死、致命或非致命性的缺血性脑卒中、需住院治疗的不稳定心绞痛^[24]。后分析显示, 发生这些事件的危害比 (hazard ratio, *HR*) 为 0.52。FDA 咨询委员会也通过大量以降低 LDL-C 为主要终点的临床试验数据对 evolocumab 进行了评估^[29]。独立裁定的心血管不良事件包括死亡、冠状动脉事件 (心肌梗死、需住院治疗的不稳定心绞痛、冠状动脉重建)、脑血管事件 (卒中、短暂性脑缺血发作) 和需住院治疗的心力衰竭。Evolocumab 治疗 1 年内这些心血管事件发生的 *HR* 为 0.47。

但是这些临床数据还不足以评估药物的长期安全性。虽然并未发现 alirocumab 会导致全身过敏性疾病, 但会产生注射部位反应, 肌痛反应也明显多于安慰剂组, 甚至有神经认知功能障碍的发生趋势。Evolocumab 也会产生相似

的后果, 包括注射部位反应、神经认知事件、关节痛。鉴于这 2 种药物强大的降脂效应和临床获益, 大部分委员会成员还是支持它们进入临床应用^[33]。一项基于 alirocumab 安全性和有效性的更全面的临床 III 期心血管结局试验 ODYSSEY Outcomes (NCT01663402) 正在实施, 相关数据尚未公布。Evolocumab 的心血管结局试验 (FOURIER) 已经完成, 主要终点 (心血管死亡、心肌梗死、卒中、需住院的不稳定心绞痛、冠状动脉重建) *HR* 为 0.85, 次要终点 (心血管死亡、心肌梗死、卒中) *HR* 为 0.80, 差异均有统计学意义^[39]。其中心血管死亡率并未降低 (*HR* 为 1.05), 总体死亡率也并未改善, 严重不良事件发生率与安慰剂组相比差异无显著统计学意义, 发生糖尿病、神经认知事件的风险并未增加。随访研究发现 evolocumab 有持久的降 LDL-C 效应, 且无中和抗体产生^[25]。

5 总结与展望

PCSK9 抑制剂作为一种新型降脂药物, 其降脂效果较显著。从基因发现、功能研究到临床药物研发的转变只用了约 10 年时间。就目前的临床试验数据来看, PCSK9 抑制剂还没有发生严重的不良反应事件。PCSK9 还被 *Nature* 评为 2015 年最具临床应用前景的治疗靶点之一^[40]。如果能进一步考虑成本效益、生物安全问题, 并不断完善, 很有可能让更多的患者获益。面对如今 PCSK9 抑制剂存在的诸如价格高昂、注射频繁、易产生耐药性、安全性差等问题, 需要对其持谨慎乐观的态度, 并积极开展更深入的研究, 以期防治心血管疾病开辟新的道路。

参·考·文·献

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [2] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129: S1-S45.
- [3] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1289-1297.
- [4] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [5] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [6] Wong ND, Chuang J, Zhao Y, et al. Residual dyslipidemia according to low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B among statin-treated US adults: national health and nutrition examination survey 2009—2010[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(4): 525-532.
- [7] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neuronal apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(3): 928-933.
- [8] Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154-156.
- [9] Burke AC, Dron JS, Hegele RA, et al. PCSK9: regulation and target for drug development for dyslipidemia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 223-244.
- [10] Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(18): 7100-7105.
- [11] Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(2): 161-165.
- [12] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12): 1264-1272.
- [13] Bergeron N, Phan BA, Ding Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk[J]. *Circulation*, 2015, 132(17): 1648-1666.
- [14] Urban D, Poss J, Bohm M, et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): 1401-1408.

- [15] Di Taranto MD, D'Agostino MN, Fortunato G. Functional characterization of mutant genes associated with autosomal dominant familial hypercholesterolemia: integration and evolution of genetic diagnosis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(11): 979-987.
- [16] Rashid S, Tavori H, Brown PE, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms[J]. *Circulation*, 2014, 130(5): 431-441.
- [17] Shan L, Pang L, Zhang R, et al. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(1): 69-73.
- [18] Kysenius K, Muggalla P, Matlik K, et al. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(11): 1903-1916.
- [19] Sible AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. PCSK9 inhibitors: an innovative approach to treating hyperlipidemia[J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(3): 141-152.
- [20] Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(19): 1888-1898.
- [21] Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12): 1108-1118.
- [22] Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, et al. Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 412-424.
- [23] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60-68.
- [24] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.
- [25] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(6): 598-607.
- [26] Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the cholesterol treatment trialists collaboration[J]. *Eur Heart J*, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx450.
- [27] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [28] van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(6): 1350-1361.
- [29] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [30] Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1809-1819.
- [31] Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 129(2): 234-243.
- [32] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 341-350.
- [33] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [34] Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY options I randomized trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 3140-3148.
- [35] Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY options II randomized trial[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 138-146.
- [36] Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dL or higher[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(5): 473-483.
- [37] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60-68.
- [38] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 41-51.
- [39] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590.
- [40] Gibney E. What to expect in 2015[J]. *Nature*, 2015, 517(7532): 10-11.

[收稿日期] 2017-03-16

[本文编辑] 崔黎明