

引用本文:程高超,李婧.人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂在治疗高脂血症中的研究进展[J].安徽医药,2022,26(11):2145-2148.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.006.



◇综述◇

人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂在治疗高脂血症中的研究进展

程高超,李婧

作者单位:武汉科技大学临床学院,湖北 武汉 430064

通信作者:李婧,女,教授,硕士生导师,研究方向为高血压病的基础与临床,Email:1055396884@qq.com

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2018CFC817)

摘要: 动脉粥样硬化是一种贯穿于每个人体生命过程中的慢性疾病,其最终结局以导致动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)最为常见。而促使动脉粥样硬化(AS)发生发展的最主要因素就是高脂血症,他汀类药物是目前临床上应用最广泛、最经典的一线降脂药物,给广大病人带来了获益。但有一部分病人在充分使用他汀类降脂药物时会出现血脂仍不达标或不能耐受的情况。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂作为临床上另外一类新型降脂药,具有总体降脂效果好、不良反应相对较少、能改善病人预后等优势,是近几年最被看好的新型降脂药物。但也存在比如价格昂贵、病人依从性差、可能出现相关并发症等劣势。该文将系统地阐述 PCSK9 抑制剂在治疗高脂血症的研究进展。

关键词: 低密度脂蛋白胆固醇; 高脂血症; 人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂; 动脉粥样硬化性心血管疾病

Research progress on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in the treatment of hyperlipidemia

CHENG Gaochao, LI Jing

Author Affiliation: Clinical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China

Abstract: Atherosclerosis is a chronic disease that runs through every human life course, and its final outcome is the most common atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). The main factor that promotes the development of atherosclerosis (AS) is hyperlipidemia. Statins are currently the most widely used and classic first-line lipid-lowering drugs in clinical practice and have brought benefits to the majority of patients. However, some patients may still not meet the blood lipid standard or cannot tolerate it when fully using statin lipid-lowering drugs. Through research, researchers found that a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor can be used as another new type of lipid-lowering drug in clinical practice, with good overall lipid-lowering effects, relatively few adverse reactions, and improved patient prognosis. It is the most promising new lipid-lowering drug in recent years. However, there are also disadvantages such as high price, poor patient compliance, and possible related complications. In this paper, we systematically review the research progress of PCSK9 inhibitors in the treatment of hyperlipidemia.

Key words: Low-density lipoprotein cholesterol; Hyperlipidemia; Human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; Atherosclerotic cardiovascular disease

新世纪以来,伴随着社会进步及经济水平快速增长,人们的生活水平明显提高,生活节奏也逐渐加快,高脂、高热量饮食和缺乏运动等不健康生活方式促使心血管相关疾病发病率发生率越来越高,在最近的20年里,心血管病年龄标准化患病率增幅达14.7%,已经成为整个人类死亡的首要原因,据统计其死亡人数在全球总死亡人数占比高达32%。导致心血管相关疾病的最大杀手可归因于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)^[1]。高脂血症、糖尿病、动脉硬化、年龄、吸烟等危险因素与ASCVD发展过程有着明确的相关性,其中高脂血症,尤其

是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高是其最主要危险因素,所以,降脂治疗一直以来是治疗和预防ASCVD的基石。近些年应用于临床最广泛的降脂药物以他汀类药物为主,使用率和依从性呈现出逐年升高的趋势,且取得了良好的临床效果,但近些年病人不耐受度较前有所增高^[2]。对于部分病人而言,单独应用他汀类药物不能有效把血脂降低到目标水平,而且他汀类药物本身也存在“横纹肌溶解、肝功能损害、皮疹”等部分不良反应^[3]。因此,在预防心血管事件发生的过程中,找到一种有效安全的非他汀类降脂药成为热点问题, PCSK9抑制剂可有

效降低血脂,尤其是 LDL-C,同时还可能具有降低动脉粥样硬化性血管疾病的风险、改善预后的作用。

1 PCSK9的作用机制

在 2003 年,研究人员在法国发现了一个家族性高胆固醇血症(FH)表型没有低密度脂蛋白受体(LDLR)基因或载脂蛋白基因的识别突变。但发现它们具有丝氨酸蛋白酶,进一步研究发现其是前蛋白转化酶大家族的第九号成员,它通过 1 号染色体上的 PCSK9 基因编码,是继 LDLR 基因和载脂蛋白 B 基因后,发现的第 3 个可致常染色体显性高胆固醇血症的第 3 个基因,肝细胞是 PCSK9 产生的主要部位,在许多组织和细胞中普遍表达。PCSK9 作为一种丝氨酸蛋白酶,其存在的主要形式是溶性酶原前体,它是一种无活性的结合蛋白质,在内质网被催化后,可转化为具有活性的 PCSK9 蛋白,同时产生前结构域和蛋白质末端结构域片段复合物后,经胞吞作用到达肝细胞中发挥作用^[4]。肝细胞表面的 LDLR 是人类调节血清 LDL-C 水平的主要方式,PCSK9 可黏附到 LDLR 的表皮生长因子样重复序列 A(EGF-A)结构域,通过胆固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP-2)和翻译后阶段,在转录水平上调节 LDLR 的表达。LDL-C 通常从循环中清除,LDL 表面的载脂蛋白 B100 与肝和肝外组织上的 LDLR 通过内吞作用结合,内吞小泡与溶酶体融合,增加了细胞内游离胆固醇的浓度^[5]。随着细胞内胆固醇浓度的增加,发生 HMG-CoA 还原酶(胆固醇合成的限速酶)活性降低、增加胆固醇酯储存的酶的活化、LDLR 在细胞表面表达降低。肝细胞的产物 PCSK9 分泌到血浆中,并与 LDLR 结合,导致该受体的溶酶体降解,减少了 LDLR 在细胞膜上的表达,从而降低了 LDL-C 的清除率,从而引起 LDL-C 升高^[6]。除肝细胞外,PCSK9 还可以在肠、中枢神经系统和肾脏的间充质细胞中表达。对人体小肠上皮的体外研究已报道重组 PCSK9 通过上调 NPC1L1 和 CD36 的蛋白质表达(参与小肠细胞中胆固醇的吸收)来提高人小肠上皮细胞中的胆固醇吸收^[7-8]。

综上,PCSK9 不仅通过 LDLR 影响 LDL-C 的生产和清除,还可以调节胆固醇的运输和代谢,以及在肠细胞中产生含载脂蛋白 B 的脂蛋白。因此通过抑制 PCSK9 的活性调控来治疗高脂血症的机制研究成为了研究热点。目前已经研究了多种抑制 PCSK9 的方式,主要包括:(1)使用单克隆抗体预防 PCSK9 与 LDLR 的结合。(2)通过反义寡核苷酸的抑制。(3)通过小干扰 RNA(siRNA)的基因沉默。

2 PCSK9抑制剂

2.1 PCSK9单克隆抗体 PCSK9单克隆抗体是目

前 PCSK9 抑制剂研发的主要机制。2015 年,美国食品药品监督管理局(FDA)将 evolocumab (Repatha) 和 alirocumab (Praluent) 批准用于需要进一步降低 LDL-C 的 FH 病人和心血管疾病病人。PCSK9 单克隆抗体类药物可与 LDLR 特异性结合,导致 LDLR 与 PCSK9 的竞争性结合减少,从而使肝 LDLR 的表达增加,以降低血液循环血液中的 LDL-C 水平。同时 PCSK9 通过其对调节斑块巨噬细胞的 LDLR 相关蛋白 1(LRP1)对血管壁发挥的促炎作用,PCSK9 单克隆抗体可与其特异性结合,从而控制斑块中 LDLR 的表达并降低 LRP1 的水平^[9]。ODYSSEY OUTCOMES 试验的最新数据表明,最大耐受性他汀类药物疗法(±其他降脂药物)中添加的 alirocumab 降低了最近患有急性冠脉综合征的病人发生心血管事件的风险^[10]。此外,在 10 981 例无代谢综合征(MetS)和 16 361 例有 MetS 病人的对比分析中,对于主要终点事件,在有和无 MetS 的病人中,evolocumab 与安慰剂的风险比(95%CI)分别为 0.83(0.76, 0.91)和 0.89(0.79, 1.01)(相互作用 $P=0.39$);对于关键次要终点,相应的风险比(95%CI)为 0.76(0.68, 0.86)和 0.86(0.74, 1.01)(相互作用 $P=0.23$)。分析得出 MetS 病人使用 Evolocumab 不仅能有效降低 LDL-C 和心血管疾病发生风险,且具有能控制血糖恶化、明显降低糖尿病发病率的趋势^[11]。在一项评估 Alirocumab 与 ezetimibe 在亚洲人群高心血管风险病人中的疗效和安全性研究中也证实其降脂效果好,且总体耐受性高^[12]。国内已于两年前批准了 evolocumab 和 alirocumab 的上市,由于国内上市时间短,目前应用尚不广泛。

2.2 反义寡核苷酸

反义寡核苷酸(ASO)是天然核酸的短合成类似物,旨在通过 Watson-Crick 杂交与靶信使 RNA(mRNA)特异性结合,诱导 mRNA 选择性降解或禁止将选定的 mRNA 翻译成蛋白质。通过这种途径可以抑制 PCSK9 分泌,以达到调控血脂的目的。另外,反义技术具有以高特异性抑制独特靶标的能力,可用于抑制可能影响脂蛋白水平和其他靶标的多种蛋白质的合成。基于反义寡核苷酸的治疗方法,候选药物可靶向到达 RNA 的高度特定区域,该区域编码的蛋白质反过来又调节脂质和脂蛋白的代谢。使用反义寡核苷酸治疗时,单次注射可降低 LDL-C 长达 6 个月^[13]。虽然有学者指出在应用于家族性高胆固醇血症治疗中,会存在安全隐患,但使用靶向 PCSK9 的反义寡核苷酸来降低 LDL-C 已成为一种新突破、有价值的治疗方法。

2.3 小干扰 RNA

大量基础试验已证实使用小干扰 RNA(siRNA)靶向抑制肝 PCSK9 的合成,从而降

低密度脂蛋白是一种可行的新方案。Inclisiran正是基于此而开发的首个小干扰RNA,其代表了设计用来抑制PCSK9的下一代药物。Inclisiran是PCSK9特有的siRNA,可阻止PCSK9信使RNA的翻译,从而导致蛋白质浓度降低和LDL-C浓度降低。Inclisiran在接受背景为他汀类药物治疗的病人中实现了LDL-C额外50%的降低,并可以通过不频繁的给药方案(每年两次注射)维持LDL-C的降低^[14]。Ray等^[15]进行了动脉粥样硬化性心血管病人(ORION-10试验)和动脉粥样硬化性心血管病或动脉粥样硬化性心血管病同等风险病人(ORION-11试验)的两项三期临床试验,纳入病人的共同特点是虽然接受了最大耐受剂量的他汀类药物治疗,但LDL-C水平仍控制不佳。研究者分别对这两项试验中1 561和1 617例病人进行以1:1的比例随机分配接受inclisiran(284 mg)或安慰剂治疗,通过对比研究发现,第1天、第90天以及此后每6个月皮下注射Inclisiran可降低LDL-C水平约50%,虽然发现会出现较多注射部位不良事件,但是这些不良反应都是轻微的,没有发现有严重或持续时间比较长的不良症状。随着Inclisiran进入了Ⅲ期临床试验,相信不久的将来就可能为临床病人带来获益。

3 PCSK9抑制剂的降脂优缺点

3.1 主要优点 PCSK9抑制剂主要可降低LDL-C,尤其是降低FH病人更为优异,但同时有研究表明,其也能不同程度降低载脂蛋白B、乳糜微粒等其他脂蛋白的水平,且不良反应发生相对较低^[16]。近年来有学者进行大数据临床试验分析表明,冠心病病人使用新型降脂药物PCSK9抑制剂的降脂效果较好、安全性高,且能使急性心血管事件获益。如ODYSSEY实验纳入比较了在优化他汀类药物治疗下,18924例急性冠脉综合征和动脉粥样硬化脂蛋白升高的病人联用alirocumab组和安慰剂组,该实验结果表明Alirocumab组的临床终点获益更大^[17]。抑制PCSK9可明显减少下肢深静脉血栓事件(VTE)的发生率。Marston等^[18]对FOURIER试验进行了事后分析,在FOURIER中,evolocumab对VTE的危险比(HR)为0.71,95%CI为(0.50, 1.00), $P=0.05$,第一年没有影响[HR为0.96,95%CI为(0.57, 1.62)],但一年后减少了46%[HR为0.54,95%CI为(0.33, 0.88), $P=0.014$]。对FOURIER和ODYSSEY结果进行的Meta分析表明,PCSK9抑制可使VTE相对风险降低31%[HR为0.69,95%CI为(0.53, 0.90), $P=0.007$]。Santos等^[19]在NEJM上发表了关于evolocumab单抗治疗儿童杂合性家族性高胆固醇血症的文章,结果提示evolocumab降低了儿童LDL-C水平

和其他脂质变量,因此提示使用PCSK9抑制剂对于降低杂合性家族性高胆固醇血症儿童的血脂水平也有很好的疗效,这是他汀类药物所不具备的优势。

在总体降脂效果优异、不良反应相对较少、能改善急性心血管事件预后、减少下肢静脉血栓发生率、治疗FH效果优于他汀类药物和对MetS病人不增加糖尿病发病率等一系列优势下,PCSK9抑制剂越来越让学者们兴奋,相信未来必将成为新一代降脂药物中的璀璨明星。

3.2 缺点 PCSK9水平对阿尔茨海默氏病(AD)是否有相关性具有一定争议。Zimetti等^[20]通过对比AD病人和非AD对照者脑脊液(CSF)中PCSK9的水平发现,AD病人的CSF中PCSK9水平高于非AD病人(+1.45倍, $P=0.0049$),暗示着AD病人CSF中PCSK9水平增高和AD的病理生理有一定联系。在其后一年,另外一项研究结果却与其不符,结论表明AD病人CSF中PCSK9水平并没有增高^[21]。而最新研究中又提出PCSK9基因水平和不稳定性可能与认知功能障碍有关,且可能在疾病发作之前就与其他脂蛋白和相关生物标志物的水平相互影响^[22]。所以,PCSK9抑制剂使用过程中对神经认知功能是否有影响有待考究。在不良反应方面,我国一项纳入了50 053例使用PCSK9抑制剂后评估不良反应的Meta分析表明,PCSK9抑制剂可能导致肌肉骨骼或结缔组织疾病、肌酸激酶升高、流感、鼻咽炎、注射部位不良反应等情况^[23]。在使用便捷性方面,如今已上市的PCSK9抑制剂为注射剂,均需要通过皮下注射给药,且需要每月1次或每2周1次给药,给药前需要将药物储存在冰箱中,使用时加热至室温。这类药物需要妥善保存且定期注射,一定程度上会影响病人依从性^[24]。在个体化差异方面,部分病人应用PCSK9抑制剂之后,出现过对PCSK9抑制剂无反应性或药效下降,这可能是由于治疗后继发了某种基因突变^[25]。所以,PCSK9抑制剂在临床推广方面依然有很多困难需要克服。

4 总结

PCSK9抑制剂的应用对于治疗他汀类药物不耐受或LDL-C水平较高的高脂血症病人有着十分重要的意义。虽然多项长期研究中得到证实PCSK9抑制剂可有效降低LDL-C水平,且使用后能改善短期ASCVD预后,但长期心血管事件获益还需要时间检验。另外,新药进入我国市场,价格必然会成为影响降脂药物选择的一个重要参考因素。尽管广泛应用PCSK9抑制剂有重重阻碍,但是PCSK9抑制剂依然是目前降脂治疗最令人兴奋的新药,

PCSK9抑制剂治疗是一种可行的治疗选择,并有可能开创降脂治疗的新时代。

参考文献

- [1] 北京高血压防治协会,北京糖尿病防治协会,北京慢性病防治与健康教育研究会,等.基层心血管病综合管理实践指南2020[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(8):1-73.DOI: 10.12037/YXQY.2020.08-01.
- [2] YAO X, SHAH ND, GERSH BJ, et al. Assessment of trends in statin therapy for secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in us adults from 2007 to 2016 [J/OL]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (11) : e2025505. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2020.25505.
- [3] LIU A, WU Q, GUO J, et al. Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions [J]. Pharmacol Ther, 2019, 195:54-84.
- [4] SARKAR SK, FOO ACY, MATYAS A, et al. A transient amphipathic helix in the prodomain of PCSK9 facilitates binding to low-density lipoprotein particles [J]. J Biol Chem, 2020, 295 (8) : 2285-2298.
- [5] VINEY NJ, YEANG C, YANG X, et al. Relationship between "LDL-C", estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(3):702-710.
- [6] SILBERNAGEL G, STEINER LK, HOLLSTEIN T, et al. The interrelations between PCSK9 metabolism and cholesterol synthesis and absorption [J]. J Lipid Res, 2019, 60(1):161-167.
- [7] NAULI AM, NASSIR F, ZHENG S, et al. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine [J]. Gastroenterology, 2006, 131 (4): 1197-207.
- [8] LEVY E, DJOUDI OUADDA ABEN, SPAHIS S, SANE AT, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells [J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2):297-306.
- [9] GRIN PM, DWIVEDI DJ, CHATHELY KM, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-dependent uptake of Gram-positive lipoteichoic acid and gram-negative lipopolysaccharide occurs through LDL receptor [J]. Sci Rep, 2018, 12;8(1):10496.
- [10] STEFFENS D, BRAMLAGE P, SCHEEFF C, et al. PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes [J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(1):35-47.
- [11] DEEDWANIA P, MURPHY SA, SCHEEN A, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the fourier randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2):139-147.
- [12] HAN YL, CHEN JY, CHOPRA VK, et al. Odyssey east: alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand [J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(1):98-108.
- [13] KATZMANN JL, PACKARD CJ, CHAPMAN MJ, et al. Targeting RNA with antisense oligonucleotides and small interfering RNA: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(5):563-579.
- [14] RAY KK, STOEKENBROEK RM, KALLEND D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(11):1067-1075.
- [15] RAY KK, WRIGHT RS, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. N Engl J Med, 2020, 382(16):1507-1519.
- [16] SUN H, KRAUSS RM, CHANG JT, et al. PCSK9 deficiency reduces atherosclerosis, apolipoprotein B secretion, and endothelial dysfunction [J]. J Lipid Res, 2018, 59(2):207-223.
- [17] SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M, et al. Odyssey outcomes committees and investigators. alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2097-2107.
- [18] MARSTON NA, GURMU Y, MELLONI GEM, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2020, 141(20):1600-1607.
- [19] SANTOS RD, RUZZA A, HOVINGH GK, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1317-1327.
- [20] ZIMETTI F, CAFFARRA P, RONDA N, et al. Increased PCSK9 cerebrospinal fluid concentrations in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 55(1):315-320.
- [21] COURTEMANCHE H, BIGOT E, PICHELIN M, et al. PCSK9 concentrations in cerebrospinal fluid are not specifically increased in alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(4):1519-1525.
- [22] PICARD C, POIRIER A, BÉLANGER S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in Alzheimer's disease: a genetic and proteomic multi-cohort study [J/OL]. PLoS One, 2019, 14(8):e0220254. DOI: 10.1371/journal.pone.0220254.
- [23] ZHAO Z, HU X, ZHANG Y, et al. Cardiovascular and safety events of PCSK9 inhibitors in statin-treated patients with cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis [J]. J Pharm Pharm Sci, 2020, 23:422-436.
- [24] SABOROWSKI M, DÖLLE M, MANNS MP, et al. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort [J/OL]. Cardiol J, 2018, 25(1):32-41. DOI:10.5603/CJ.A2017.0137.
- [25] SAEED A, VIRANI SS, JONES PH, et al. Case reports of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition non-response [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(5):1141-1145.

(收稿日期:2021-01-10,修回日期:2021-03-08)