

# PCSK9抑制剂在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)疾病中的预防和影响作用

王秀玲<sup>1\*</sup>, 耿强<sup>2</sup>, 吴倩倩<sup>2</sup>, 王正忠<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛市市立医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月13日; 录用日期: 2021年12月3日; 发布日期: 2021年12月14日

## 摘要

动脉粥样硬化(AS)是众多血管性疾病的前期病理基础, 受累动脉病变多开始于内膜, 逐渐使动脉壁变硬变厚, 失去弹性直至缺血、纤维化。PCSK9抑制剂(proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors)可通过降低low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)而逆转及减小动脉斑块的大小和体积, 减轻血管壁的炎症, 调节血管内皮功能, 增加纤维帽的厚度及稳定性等多方面作用从而对AS疾病起到积极的预防作用。本文将系统阐述PCSK9抑制剂对AS疾病的进展及治疗中发挥的作用。

## 关键词

动脉粥样硬化, PCSK9抑制剂, 脂蛋白a, 动脉壁炎症, 内皮细胞功能, 动脉斑块纤维帽的厚度和稳定性

# Prevention and Influence of PCSK9 Inhibitors in Atherosclerotic (AS) Diseases

Xiuling Wang<sup>1\*</sup>, Qiang Geng<sup>2</sup>, Qianqian Wu<sup>2</sup>, Zhengzhong Wang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Nov. 13<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 3<sup>rd</sup>, 2021; published: Dec. 14<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Atherosclerosis (AS) is the pre-pathological basis of many vascular diseases. The affected arteries

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王秀玲, 耿强, 吴倩倩, 王正忠. PCSK9 抑制剂在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)疾病中的预防和影响作用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5735-5739. DOI: 10.12677/acm.2021.1112848

usually start from the intima, and gradually make the arterial wall hard and thick, lose its elasticity, until ischemia and fibrosis. PCSK9 inhibitors (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors) can reverse and reduce the size and volume of arterial plaques by lowering LDL-C, reducing inflammation of blood vessel walls, regulating vascular endothelial function, and increasing the thickness and stability of the fibrous cap. It plays a positive role in the prevention of AS disease. This article will systematically describe the role of PCSK9 inhibitors in the progression and treatment of AS disease.

## Keywords

AS, PCSK9 Inhibitors, Lp(a), Artery Vessel Wall Inflammation, Endothelial Cell Function, Thickness and Stability of Fiber Cap of Arterial Plaque

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病发生发展的重要病理生理基础，以他汀类为代表的降脂药物是疾病治疗的基石。然而因他汀药物的残存的动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, AS-CVD) [1] [2]风险及因他汀不耐受及血脂不达标等问题，因此非他汀类调脂药物的研究成为近几年的热点。而 PCSK9 抑制剂作为一种新的降脂靶点的药物，对于 AS 疾病的防治具有重要的意义。本文将从以下几个方面来阐述 PCSK9 抑制剂对 AS 疾病的多方面作用。

## 2. PCSK9 抑制剂减退及逆转动脉粥样硬化斑块

动脉粥样硬化(AS)是一种慢性的由脂质驱动的动脉壁炎性疾病，涉及了多因素过程，例如内皮功能障碍、LDL-C 的代谢、白血病的募集、泡沫细胞形成及斑块的发展等[3] [4] [5] [6]。当动脉损伤时，脂质就会在动脉内膜中沉积隆起，继之动脉内膜的纤维结缔组织增生形成斑块，斑块深层可以发生软化、溃疡，形成黄色粥样物，此时斑块即形成。相关研究显示 PCSK9 抑制剂作为降低 LDL-C 的一个新的治疗靶点，通过强大的降 LDL-C 的作用，可明显的减轻动脉粥样斑块负荷、降低及逆转动脉粥样硬化斑块。

FOURIER 大型临床研究中显示[7]，从冠状动脉血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)相关研究中均可以观察到，使用 PCSK9 抑制剂降低了 LDL-C 从而最终导致冠状动脉粥样斑块消退[8]。此外，他汀类药物和 evolocumab (依洛尤单抗)都表明，在基线动脉粥样硬化斑块及病变较重的患者中，冠状动脉斑块消退的获益更明显。GLAGOV 研究纳入了临床中进行冠状动脉造影结果至少有 1 处  $\geq 20\%$ 心外膜冠脉狭窄并且堵塞  $\leq 50\%$ ，此研究中，968 名冠心病患者接受 PCSK9 抑制剂或安慰剂每月 420 mg 皮下注射治疗一次，持续 76 周，最后行 IVUS 检查，主要疗效终点是动脉粥样硬化斑块体积(百分比 PAV)从基线到 78 周的变化。次要终点 TAV (动脉粥样硬化斑块总体积)的变化。而最终的结果显示了实验组依洛尤单抗 + 他汀联合治疗组在 76 周后动脉粥样硬化斑块体积百分比降幅更明显。GLAGOV 实验探讨了与单独他汀类药物相比，他汀类联合 PCSK9 抑制剂治疗后，超强的 LDL-C 降低实现了更大程度的斑块消退[9]。有相关研究表明，颈动脉内膜中层厚度(IMT)是预测临床 AS 事件的指标，与心血管危险因素有关[10]。而 PCSK9 水平与 IMT 的关系分析研究中选取了 327 例患者，与正常组比较，AS 组平均 IMT 明显升高，且患颈动脉斑块的概率更高。研究显示了无症状个体的 IMT 是 AS 的重要预测因子，而 PCSK9

水平在 AS 的发生发展过程中起到了重要的作用。而相关小样本研究也显示出, 患者服用 PCSK9 抑制剂治疗后, 通过颈动脉超声检查结果示: 患者的 IMT 明显降低; 颈动脉斑块明显减小甚至消退。因此可得出 PCSK9 抑制剂可减退及逆转斑块, 从而达到预防及延缓 AS 疾病的发生及发展。

### 3. PCSK9 抑制剂可以降低动脉壁的炎症反应

脂蛋白 a (Lp(a))是富含胆固醇的一种脂蛋白, 研究显示, Lp(a)是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素。在积极降低 LDL-C 的情况下, 仍有心血管残余风险, 而来自 AIM-HIGH、JUPITER 和 LIPID 的试验均表明这种残余风险一部分是由于控制住了 LDL-C 的前提下较高的 Lp(a), Lp(a)主要是通过促 AS、促血栓形成和促炎介导 ASCVD 的发生发展。FOURIER 研究中根据 Lp(a)水平将患者进行分组, 结果显示: Lp(a)基线水平高的患者组, 心血管风险显著增加。ODYSSEY 研究也显示, 无论他汀类药物组或安慰剂组患者, 高 Lp(a)均可增加 MACE 事件和非致死性心肌梗死的发生率。而 ERGOU 等荟萃分析了 36 项前瞻性研究, 共 126,634 例患者。结果显示, 即使经他汀治疗后在 LDL-C 较低的情况下, Lp(a)浓度升高者发生冠心病风险明显升高; 因此, Lp(a)增加 CVD 风险, 需要进行干预。

在 PROFICIO 研究中纳入 10 项临床试验进行汇总分析, 结果显示, PCSK9 抑制剂可降低 Lp(a)水平达 23%。该研究也证实, PCSK9 抑制剂降低 Lp(a)作用持久而恒定, 与 LDL-C 相似。而在 ODYSSEY OUTCOMES 研究中也显示, PCSK9 抑制剂可显著降低 Lp(a)水平, 且基线 Lp(a)水平越高, Lp(a)的绝对降幅越大。因此我们考虑通过研究 PCSK9 抑制剂降低 Lp(a)从而对动脉粥样硬化(AS)产生积极的作用。

ANITSCHKOW 研究的目的是通过依洛尤单抗降低 LDL-C 和脂蛋白(a) [Lp(a)], 从而使 Lp(a)升高的受试者减轻动脉壁的炎症。该实验纳入了 129 名(54~67 岁, LDL-C > 2.6 mmol/l, Lp(a) 155.5~301.5 mg/l/62.5~121.0 mg/dl)患者, 通过 16 周的治疗及对照, 依洛尤单抗组降低 LDL-C 60.7%, Lp(a)降低了约 13.9%。而此前的研究显示在心血管风险增加的患者中, 动脉壁炎症在通过他汀类药物降脂治疗后会随脂蛋白的清除而减少。该实验评估了 evolocumab 是否通过降低了(LDL-C)和 Lp(a), 则可使原 Lp(a)升高的患者的动脉壁炎症减轻。结果显示了应用 PCSK9 抑制剂治疗前后, Lp(a)降低了约 13.9%, 同时发现 Lp(a)降低的患者动脉壁的炎症较前好转。但是在 Lp(a)持续升高的患者中对于动脉壁的炎症未发现有明显的统计学意义。从而得出 PCSK9 抑制剂治疗不会减少 Lp(a)持续升高患者的动脉壁炎症, 但 Lp(a)降低的患者的动脉壁炎症情况有好转。

### 4. PCSK9 抑制剂可改善血管内皮细胞功能

内皮功能障碍可能是动脉粥样硬化的第一个临床表现[11][12]。胆固醇水平的升高可能与内皮功能受损以及高血压和糖尿病有关[13][14][15]。因此降低胆固醇水平的有改善血管内皮功能的可能[16][17]。而在现有的降低胆固醇水平可改善内皮功能的背景下, 通过丙蛋白转换酶枯草素/Kexin 9 型(PCSK9)抗体的应用, 降脂治疗得到了很大的提高。但目前尚不清楚 PCSK9 抑制剂对高胆固醇血症患者内皮功能的影响。为此 2018 年的 Endothelial function with evolocumab 研究目的是探讨通过 PCSK9 抑制剂对肱动脉血管反应性实验来评价内皮功能。实验纳入了符合标准的 14 例既往曾发生心肌梗死的患者(12 例男性和 2 例女性均使用了高剂量的他汀和依折麦布治疗而 LDL-C 仍未达标), 方法为用 evolocumab 140 mg 连续治疗 2 个月, 每月进行两次肱动脉血管反应性试验, 内皮功能用较好的流动介导扩张(FMD)表达。而流动介导扩张(FMD)的数值代表了血管内皮功能, 数值升高, 说明内皮细胞功能得到明显改善。实验结果最后显示: 平均总胆固醇水平从 41 mg/dl 明显下降到 30 mg/dl, LDL-C 水平也得到了显著的降低, 而流动介导扩张(FMD)数值明显升高, 说明内皮功能得到改善。而 FMD 的改善与 LDL-C 水平的降低是成正比的。这是第一个临床报告显示, 在使用 evolocumab 治疗 2 个月后内皮功能得到改善。用 PCSK9 抑制剂

治疗后,在没有任何副作用的情况下,观察到内皮功能在 FMD 和速度时间积分值增加方面的改善,同时低密度脂蛋白胆固醇水平也显著降低。

## 5. PCSK9 抑制剂增加斑块纤维帽的厚度和稳定性

纤维帽的厚度是冠状动脉斑块易损性的主要决定因素。2019 年日本发表的应用 OCT 技术评估急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的冠状动脉纤维帽厚度的研究是一项回顾性、非随机、观察性、单中心的研究,该研究纳入了 64 例多血管病变同时未药物治疗的 LDL-C 水平 > 100 mg/dl,并接受紧急 Percutaneous coronary intervention (PCI)治疗的 ACS 患者,实验组(应用依洛尤单抗 + 他汀联合治疗)最终纳入了符合标准的 18 例,对照组(单纯他汀治疗)最终有 40 例符合入选标准。在急诊 PCI4 周后对残余病变进行分期 PCI 治疗,于 12 周后进行了冠脉造影随访。方法是采用了频域 OCT 系统进行 OCT 检查,分别在基线、4 周、12 周随访 OCT 图像,分别观察最大脂弧、LDL-C 水平、巨噬细胞等级、纤维帽厚度的百分比变化等。实验的最终结果显示了依洛尤单抗实验组同对照组比较具有更明显的 LDL-C 幅度的降低,而纤维帽厚度的增加与 LDL-C 的降低有关,因此纤维帽厚度增加更明显,短期内有更大程度的斑块消退,最大脂弧较窄,巨噬细胞的等级也有得更明显的降低。因此该研究表明,PCSK9 抑制剂对增加纤维帽的厚度及脂质丰富斑块的消退有着明显的影响,因此早期使用 PCSK9 抑制剂可能会减少斑块的脆弱性,减少心血管事件的发生率。但该研究也有潜在的局限性,首先是患者是非随机、回顾性、单中心,因此可能会有误差;其次,欧美和亚洲国家对于他汀治疗的剂量强度是不同的;第三,OCT 可能不是检测薄帽纤维动脉瘤的最佳办法。因此,后期更大样本的实验研究有助于未来进一步的结果证实。

## 6. 小结和展望

综上所述,PCSK9 抑制剂作为一种新型降脂治疗药物,是目前心血管领域关于 AS 防治的热门研究,为调脂及动脉血管疾病的治疗提供了一种新的治疗靶点。PCSK9 抑制剂可通过降低 LDL-C 起到逆转及消退斑块;通过降低 Lp(a)从而减轻了血管壁的炎症反应;还可改善血管内皮功能从而减少心血管疾病发生的危险因素;可通过增厚斑块纤维帽的厚度及稳定性,从未降低斑块的脆弱性。通过多方面的共同作用,为 AS 疾病的早期预防及治疗提供了更好的办法。

目前关于 PCSK9 抑制剂的安全性及很多方面的研究存在自身的局限性及样本量或实验人群等各种因素的影响,加之该药本身费用较高,人群普及率不太高,因此未来仍需要长时间的临床观察及研究。但是通过对 PCSK9 抑制剂的临床实验及目前临床使用后的观察,表明了它对于人类心血管病变的获益有着里程碑式的意义,对于 AS 疾病的预防起到了重要的作用。

## 参考文献

- [1] Norata, G.D., Ballantyne, C.M. and Catapano, A.L. (2013) New Therapeutic Principles in Dyslipidaemia: Focus on LDL and Lp(a) Lowering Drugs. *European Heart Journal*, **34**, 1783-1789. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh088>
- [2] Reiner, Z., Catapano, A.L., De Backer, G., et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, **32**, 1769-1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- [3] 廖玉华, 程翔. 非 HDL-C 与动脉粥样硬化性心血管病[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(9): 743-745.
- [4] Gistera, A. and Ketelhuth, D.F.J. (2018) Lipid-Driven Immunometabolic Responses in Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, **29**, 375-380. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000540>
- [5] 梁春. 强化降脂和抗炎“双达标”防治动脉粥样硬化性心血管疾病: 虚拟还是现实? [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(9): 775-776.
- [6] Back, M., Yurdagul, A., Tabas, I., et al. (2019) Inflammation and Its Resolution in Atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>

- [7] Collins, R., Reith, C., Emberson, J., Armitage, J., *et al.* (2016) Interpretation of the Evidence for the Efficacy and Safety of Statin Therapy. *The Lancet*, **388**, 2532-2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- [8] Lloyd-Jones, D.M., Morris, P.B., Ballantyne, C.M., Birtcher, K.K., Daly, D.D., DePalma, S.M., Minissian, M.B., Oringer, C.E. and Smith, S.C. (2017) Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 92-125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.519>
- [9] Tang, Z.H., Peng, J., Ren, Z., *et al.* (2017) New Role of PCSK9 in Atherosclerotic Inflammation Promotion Involving the TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway. *Atherosclerosis*, **262**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023>
- [10] Amato, M., Veglia, F., de Faire, U., *et al.* (2017) Carotid Plaque-Thickness and Common Carotid IMT Show Additive Value in Cardiovascular Risk Prediction and Reclassification. *Atherosclerosis*, **263**, 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>
- [11] Bonetti, P.O., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2003) Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 168-175. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC>
- [12] Poredos, P., KekLjubec, A., Poredos, P. and Visnovic Poredos, A. (2006) Endothelial Dysfunction Predictor of Structural Changes of Arterial Wall in Type I Diabetes. *International Angiology*, **25**, 280-286.
- [13] Cavieres, V., Valdes, K., Moreno, B., Moore-Carrasco, R. and Gonzalez, D.R. (2014) Vascular Hypercontractility and Endothelial Dysfunction before Development of Atherosclerosis in Moderate Dyslipidemia: Role for Nitric Oxide and Interleukin-6. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **4**, 114-122.
- [14] Makimattila, S. and Yki-Jarvinen, H. (2002) Endothelial Dysfunction in Human Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **2**, 26-36. <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0054-x>
- [15] Nevelsteen, I., Van den Bergh, A., Van der Mieren, G., *et al.* (2013) NO-Dependent Endothelial Dysfunction in Type II Diabetes Is Aggravated by Dyslipidemia and Hypertension, But Can Be Restored by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Weight Loss. *Journal of Vascular Research*, **50**, 486-497. <https://doi.org/10.1159/000355221>
- [16] Mihos, C.G., Piedad, A.M. and Santana, O. (2014) Cardiovascular Effects of Statins, beyond Lipid-Lowering Properties. *Pharmacological Research*, **88**, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.02.009>
- [17] Tesfamariam, B. (2006) The Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Endothelial Function. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **6**, 115-120. <https://doi.org/10.2165/00129784-200606020-00005>