

# PCSK9抑制剂对急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)患者的临床观察

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27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月29日

## 摘要

目的: 探索PCSK9抑制剂(proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors)对血脂及颈动脉血管斑块的影响, 进而明确该药对心血管疾病的影响, 是否有显著的心血管获益。方法: 研究纳入了从2019年10月至2021年9月份期间于我院住院治疗, 并且诊断为急性冠脉综合征(ACS)的54名住院患者(无论是否行冠脉介入干预治疗), 患者的年龄范围为在35~75岁之间的成年男/女性, 入院时发生ACS事件并用PCSK9抑制剂治疗1~3个月。出院后(6~12个月内)进行随访复查。观察1. 对比治疗前后1) 血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、HDL、LpA), 2) 炎症指标CRP, 3) 颈动脉内膜厚度或颈动脉斑块的面积前后变化情况; 2. 患者出院后MACE事件的再发率; 3. 有无明显的不良反应。结果: 纳入实验的ACS (acute coronary syndrome)患者, 住院后经1~3个月治疗后, 复查对比治疗后6~12个月的结果, 包括1) 血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-a1、apo-B、LpA)有显著的统计学意义( $P < 0.05$ )、HDL治疗前后数值无明显的差异( $P > 0.05$ ); 2) CRP等相关指标数值有显著的统计学意义( $P < 0.05$ ); 3) 颈动脉内膜厚度及颈动脉斑块的面积明显减小; 随访患者出院后均未再次出现严重的心血管事件, 仅有1例出现轻度心绞痛症状, 休息后很快缓解, 无严重的心血管事件情况再次发生; 随访54名患者中仅有一人诉每次用药后2~7天内可出现轻微的腰背部酸痛感, 1周后逐渐减轻至消失, 复查各相关指标无明显异常。结论: PCSK9抑制剂可以明显降低血脂; 通过降低血脂从而逆转甚至减小颈动脉斑块的大小和面积, 降低颈动脉内膜厚度; 可以降低炎症指标从而减轻血管壁的炎症反应; 能明显降低患者心血管事件的再发率, 有明显的心血管获益。

## 关键词

PCSK9抑制剂, 颈动脉斑块, 颈动脉内膜厚度, 血脂, C反应蛋白, 心血管事件再发率

## Clinical Observation of PCSK9 Inhibitor in Patients with Acute Coronary Syndrome

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王秀玲, 耿强, 吴倩倩, 王正忠. PCSK9 抑制剂对急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)患者的临床观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6045-6053. DOI: 10.12677/acm.2021.1112896

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. 27<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 17<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To explore the effects of PCSK9 inhibitors (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors) on blood lipid and carotid vascular plaque, so as to clarify the effect of PCSK9 inhibitors on cardiovascular disease and whether it has significant cardiovascular benefits. **Methods:** The study included 54 hospitalized patients (whether undergoing coronary intervention or not) with acute coronary syndrome (ACS) who were hospitalized in our hospital from October 2019 to September 2021. The age range of patients was adult male/female between 35 and 75 years old. ACS events occurred at admission and were treated with PCSK9 inhibitors for 1 to 3 months. Follow up and reexamination were performed after discharge (within 6~12 months). **Observation 1.** The changes of 1) blood lipid (total cholesterol, triglyceride, LDL-C, apo-A1, apo-B, HDL, LPA), 2) inflammatory index CRP, 3) carotid intima thickness or carotid plaque area before and after treatment were compared; 2. Recurrence rate of mace events after discharge; 3. Whether there are obvious adverse reactions. **Results:** ACS (acute coronary syndrome) patients included in the experiment, after 1~3 months of treatment after hospitalization, recheck and compare the results of 6~12 months after treatment, including 1) there was significant statistical significance in blood lipid (total cholesterol, triglyceride, LDL-C, apo-A1, apo-B, LPA) ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the value of HDL before and after treatment ( $P > 0.05$ ); 2) CRP and other related indexes had significant statistical significance ( $P < 0.05$ ); 3) The thickness of carotid intima and the area of carotid plaque decreased significantly; No serious cardiovascular events occurred again after discharge. Only 1 case had mild angina pectoris, which was relieved quickly after rest, and no serious cardiovascular events occurred again; During the follow-up, only one of the 54 patients complained that slight low back pain could occur within 2~7 days after each medication, which gradually reduced to disappear after 1 week. There was no obvious abnormality in all relevant indexes. **Conclusion:** PCSK9 inhibitor can significantly reduce blood lipid; by reducing blood lipid, the size and area of carotid plaque and carotid intimal thickness can be reversed or even reduced; it can reduce the inflammatory index and reduce the inflammatory reaction of vascular wall; it can significantly reduce the recurrence rate of cardiovascular events and have obvious cardiovascular benefits.

## Keywords

PCSK9 Inhibitor, Carotid Plaque, Carotid Intimal Thickness, Blood Lipids, C-Reactive Protein, Recurrence Rate of Cardiovascular Events

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

动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)现在已经成为危害人类健

康的主要疾病之一。急性冠脉综合征(ACS)包括了不稳定心绞痛、急性非 ST 段抬高型心肌梗死与急性 ST 段抬高型心肌梗死等[1]。目前临床上 ACS 患者的治疗主要是通过经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)来增加及改善心肌供血,恢复血供,从而降低心血管事件的风险[2]。目前国内外大量的研究显示[3],PCI 介入治疗 ACS 患者的疗效虽比较显著,但是在患者恢复的过程中,仍有较高的死亡风险及明显的心血管残余风险,这一结果可能与动脉斑块机制及病情进展等多因素影响有关。因此,为预防患者心血管不良事件的再次发生,对于患者的抗炎及降脂等多方面综合治疗就显得尤为重要。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, 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[4] [5] [6] [7]。AS 是心血管事件的主要危险因素,而颈动脉内膜增厚是动脉粥样硬化的早期表现。有研究表明,颈动脉内膜中层的厚度是预测动脉粥样硬化性冠心病事件的指标,与常规心血管危险因素具有明显的相关性[8]。

前蛋白转化酶枯草溶菌酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是由肝脏合成的一种存在于血清中的蛋白酶,可以与低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)结合,介导胞内吞小泡形成、运输及降解,同时阻止受体重循环[9],介导细胞膜表面 LDL 受体低表达,减少清除,进而增高 LDL [10]。而 PCSK9 抑制剂通过介导上述作用过程,从而最终达到降低 LDL-C 等血脂指标,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 ASCVD 防治的热门研究,为调脂治疗提供了一种新的治疗靶点,与他汀类药物联合治疗,不仅可以更好更快更安全地降低胆固醇并减少 MACE 事件的发生率;同时还发现体内循环的 PCSK9 也参与了多种生理过程。越来越多的研究总结了 PCSK9 表达、调节及其降血脂作用的许多方面,也证实了可以更好地改善心血管事件的预后。下文将从 2019 年 10 月至 2021 年 9 月份我院收治的诊断为 ACS 的 54 名住院患者通过 PCSK9 抑制剂的治疗,对血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、HDL、LpA)、炎症指标 CRP 的影响及对心血管事件的再发等进行分析,评定其价值和效果。

## 2. 临床资料与方法

### 2.1. 临床资料

#### 2.1.1. 病例资料

将 2019 年 10 月至 2021 年 9 月份于我院住院收治的诊断为 ACS 的 54 名住院患者(无论是否行冠脉介入干预治疗)纳入实验,32 名男性患者,22 名女性患者,54 名患者年龄范围在 35 岁~75 岁之间,具有高血压病的患者有 21 例,有糖尿病的 18 例,有吸烟史的 20 例,有冠心病病史的 46 例,年龄平均数计算结果在(61.09 ± 9.18)岁。入院时所有患者均发生不同程度的 ACS 事件(无论是否行冠脉介入干预治疗)。

#### 2.1.2. 纳入标准

1) 符合 ACS 诊断标准的患者:包括行 PCI 治疗后、入院后行单纯药物保守治疗、冠脉搭桥术(Coronary Artery Bypass Graft, CABA)术后患者、不稳定心绞痛患者等均纳入实验范围。2) 年龄在 35~75 岁之间。3) 经医院伦理委员会通过,患者及家属了解并知情。

#### 2.1.3. 排除标准

1) 临床状态不稳定、难控的心律失常;2) 重度肾功能不全、肝功能障碍、他汀不耐受者、对造影剂及相关治疗药物过敏;3) 治疗依从性差及随访困难者;4) 多脏器衰竭及合并恶性肿瘤患者。

### 2.2. 方法

入选的实验组 ACS 患者入院后经过对症综合治疗后予以 PCSK9 抑制剂(依洛尤单抗)治疗,给药剂量

为 140 mg/次, 1 次/2 周, 皮下注射, 因经济原因, 治疗周期定义在 1~3 个月之间。治疗前后给予患者完善血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、HDL、LpA)、炎症指标 CRP 及颈动脉超声检查, 对比前后变化, 做出统计学计算分析; 同时随访出院后患者的心血管事件的再次发生率。

### 2.3. 统计学分析

实验组血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、HDL、LpA)、CRP 等指标采用统计学 SPSS 26 配对样本 t 检验方法, 其中  $P < 0.05$  有差异统计学意义,  $P > 0.05$ , 无差异统计学意义。同时各相关实验组均用 Graphpad 进行做图分析对比(见图 1, 表 1, 表 2)。

### 2.4. 颈动脉超声

双侧颈动脉超声检查是由经验丰富的超声检查人员完成。动脉内膜正常是光滑的, 随着动脉硬化, 颈动脉可以表现为内中膜增厚, 严重时出现斑块甚至颈动脉狭窄。颈动脉内膜正常厚度小于 1 毫米, 颈动脉内膜增厚定义在 1~1.5 毫米之间, 超过 1.5 毫米属于颈动脉斑块形成。超声检查人员需要测量治疗前后同一部位的颈动脉内膜厚度或者斑块大小的变化情况进行对比(见表 3, 表 4, 图 2)。

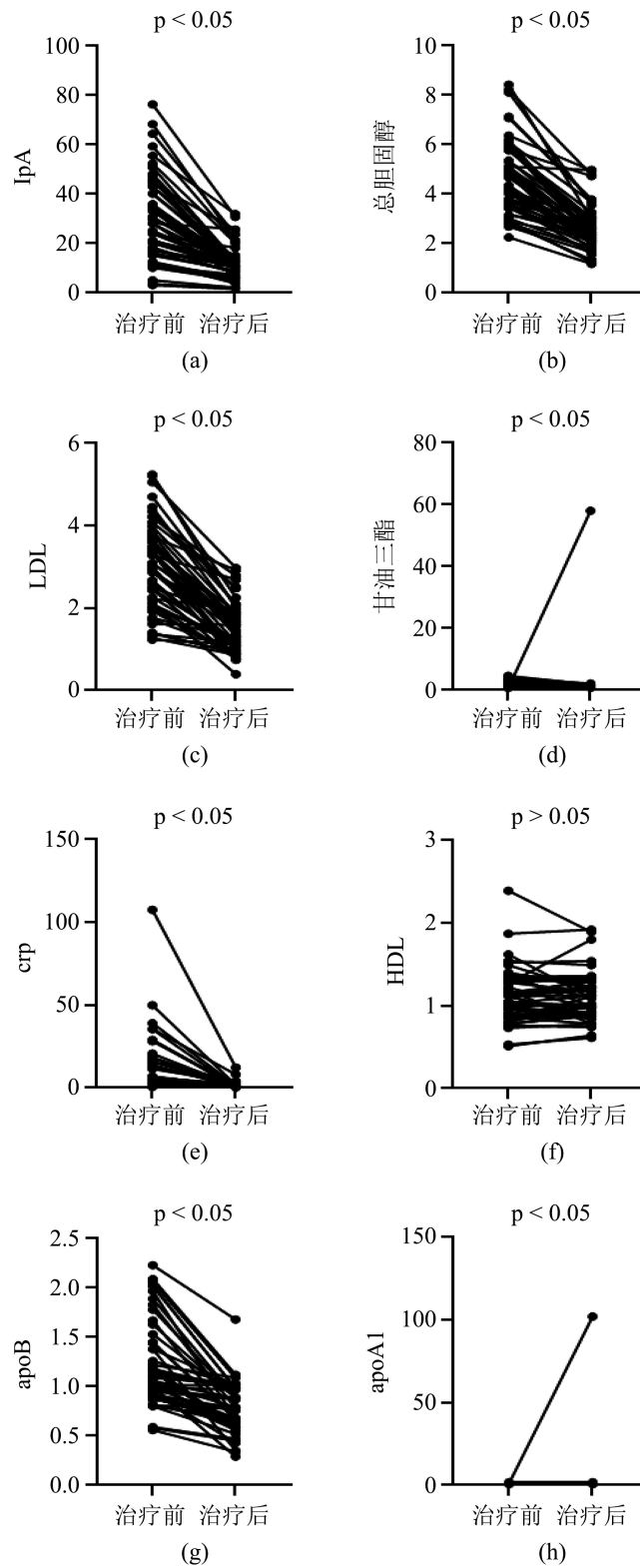
## 3. 结果

1) 统计血脂、CRP 相关实验数据, 应用 Graphpad 进行做图对比, 同时 SPSS 26 进行配对样本 t 检验, 总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、LpA、CRP 等数据  $P < 0.05$ , 有差异统计学意义, HDL 组  $P > 0.05$ , 无差异统计学意义(见图 1, 表 1, 表 2)。

**Table 1.** The results of blood lipid and CRP before and after treatment were statistically significant  $P < 0.05$

**表 1.** 血脂、CRP 治疗前后结果配对样本检验,  $P < 0.05$  有统计学意义

	配对样本检验						t	自由度	Sig. (双尾)
	配对差值			差值 95%置信区间					
	平均值	标准偏差	标准误差 平均值	下限	上限				
LDL (治疗前)~(治疗后)	1.50148	0.77700	0.10574	1.28940	1.71356	14.200	53	0.000	
HDL (治疗前)~(治疗后)	0.02370	0.18472	0.02514	-0.02672	0.07412	0.943	53	0.350	
Apoa1 (治疗前)~(治疗后)	0.06830	0.12182	0.01673	0.03472	0.10188	4.082	52	0.000	
LPA (治疗前)~(治疗后)	17.55574	12.80596	1.74267	14.06039	21.05110	10.074	53	0.000	
总胆固醇(治疗前)~(治疗后)	2.12648	1.03918	0.14141	1.84284	2.42012	15.037	53	0.000	
ApoB (治疗前)~(治疗后)	0.45796	0.37009	0.05036	0.35695	0.55898	9.093	53	0.000	
甘油三酯(治疗前)~(治疗后)	0.61811	0.57529	0.07902	0.45954	0.77668	7.822	52	0.000	
CRP (治疗前)~(治疗后)	9.78075	16.66910	2.27457	5.21650	14.34501	4.300	52	0.000	



**Figure 1.** Blood lipid and inflammatory indexes CRP before and after treatment. (a) LpA; (b) total cholesterol; (c) LDL; (d) triglyceride; (e) CRP; (f) HDL; (g) apoB; (h) apoA1

**图 1.** 血脂及炎症指标 CRP 治疗前后对比图。(a) LpA; (b) 总胆固醇; (c) LDL; (d) 甘油三酯; (e) CRP; (f) HDL; (g) apoB; (h) apoA1

**Table 2.** Comparison of general data results of blood lipid and CRP before and after treatment,  $P < 0.05$ , with statistical significance  
**表 2.** 血脂、CRP 治疗前后一般资料结果对比,  $P < 0.05$  有统计学意义

组别	n	总胆固醇	甘油三酯	LDL-C	HDL	apoA1	apoB	LpA	CRP	
实验组	54	治疗前	4.72 ± 1.45	1.68 ± 0.84	2.98 ± 1.05	1.12 ± 0.32	1.10 ± 0.29	1.25 ± 0.45	29.95 ± 17.09	11.07 ± 18.06
		治疗后	2.59 ± 0.87	1.08 ± 0.37	1.48 ± 0.61	1.10 ± 0.28	1.03 ± 0.27	0.79 ± 0.25	12.39 ± 6.52	1.30 ± 2.00
t		15.037	7.822	14.200	0.943	4.082	9.093	10.074	4.300	
p		0.000	0.000	0.000	0.350	0.000	0.000	0.000	0.000	

2) 统计颈动脉超声前后数据对比, 因部分患者前后数据缺少对比, 故从 54 名患者中选取出符合条件的 20 例患者, 进行前后对比, 治疗后颈动脉斑块大小明显减小, 颈动脉内膜厚度明显降低, 结果如下: (见表 3、表 4、图 2)。

**Table 3.** Comparison of carotid plaque size changes before and after treatment at the same site by ultrasonography

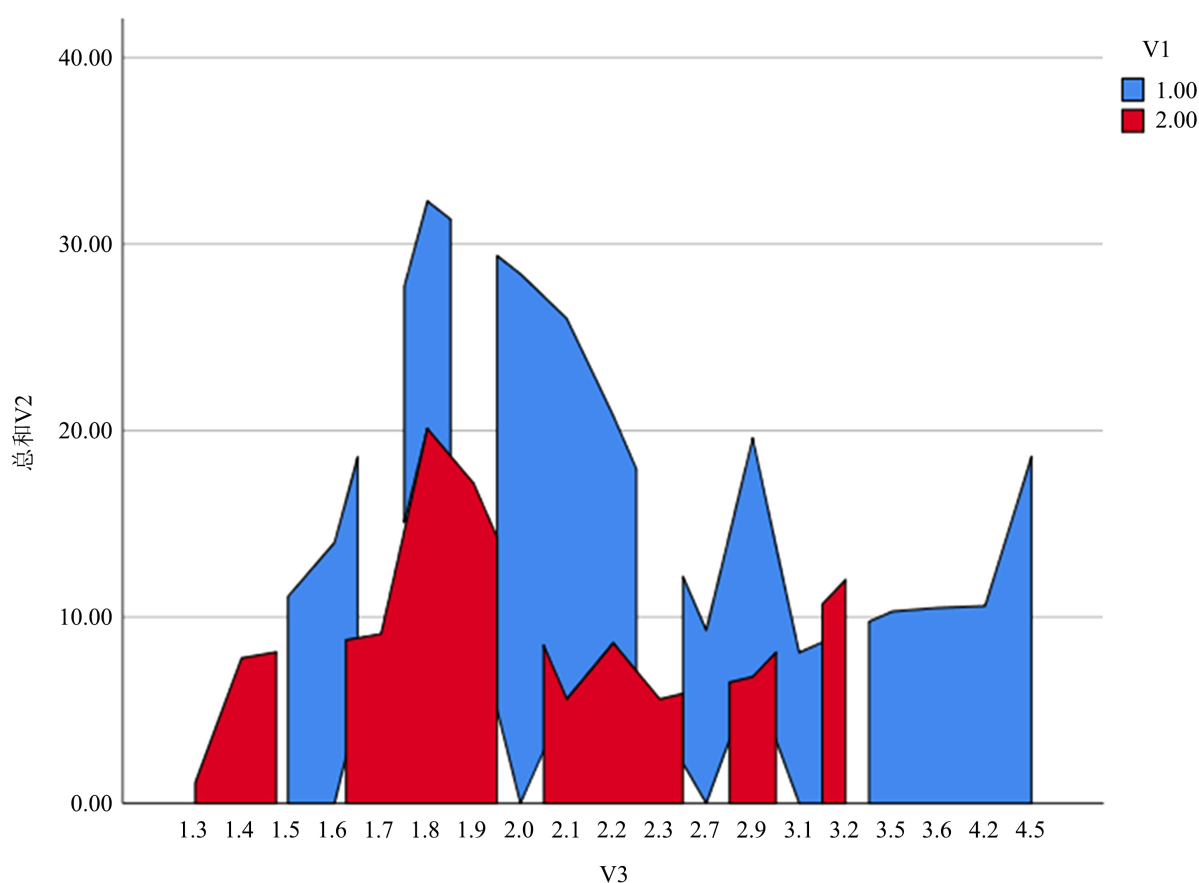
**表 3.** 超声检查同一部位治疗前后颈动脉斑块的大小变化对比情况

编号	斑块大小(治疗后)	斑块大小(治疗后)
1	9.2 × 2.0 mm	4.5 × 1.8 mm
2	19.2 × 2.0 mm	5.8 × 1.8 mm
3	8.1 × 3.1 mm	6.8 × 2.9 mm
4	10.3 × 3.5 mm	5.6 × 2.1 mm
5	12.2 × 2.2 mm	9.8 × 1.8 mm
6	10.6 × 4.2 mm	8.6 × 2.2 mm
7	20.4 × 2.1 mm	9.65 × 1.9 mm
8	18.6 × 4.5 mm	4.5 × 3.2 mm
9	1.6 × 14 mm	7.5 × 1.9 mm
10	11.1 × 1.5 mm	7.8 × 1.4 mm
11	12.2 × 1.8 mm	9.1 × 1.7 mm
12	12.8 × 2.9 mm	1.1 × 0.3 mm
13	9.3 × 2.7 mm	5.6 × 2.3 mm
14	10.5 × 3.6 mm	7.5 × 3.2 mm

**Table 4.** Comparison of changes of carotid intimal thickness before and after treatment at the same position by ultrasonography

**表 4.** 超声检查同一位置治疗前后颈动脉内膜厚度的变化对比情况

编号	颈动脉内膜厚度 (治疗前)	颈动脉内膜厚度 (治疗后)
1	1.4 mm	1.2 mm
2	1.3 mm	1.1 mm
3	1.4 mm	1.1 mm
4	1.2 mm	1.0 mm



**Figure 2.** The size of the area distribution map represents the changes of carotid plaque before and after. (1 blue represents the area of carotid plaque before treatment, 2 red represents the area of carotid plaque after treatment, and the plaque area decreases significantly after treatment)

**图 2.** 面积分布图的大小分别表示颈动脉斑块的前后变化。(1 蓝色代表治疗前颈动脉斑块的面积大小图, 2 红色代表治疗后颈动脉斑块的面积大小图, 治疗后斑块面积明显减小)

### 3) 统计实验组患者治疗后出院 6~12 个月内再发心血管事件的发生率

出院后随访各项统计结果显示, 仅有 1 例出院后再发心绞痛, 休息及服药治疗后很快好转, 1 例出现轻度的胸闷、憋气症状, 休息后未再出现。



#### 4) 随访药物有无副作用

患者治疗出院后, 随访患者用药后一年内有无药物不良反应及副作用的发生, 54 名患者中仅有一人诉每次用药后 2~7 天内可出现轻微的腰背部酸痛感, 1 周后逐渐减轻至消失, 复查各相关指标无明显异常。

## 4. 讨论

PCSK9 抑制剂因其明显的降脂效果已经成为目前临床上治疗 ASCVD 较为有效的治疗方法, 大量的研究实验也已证实其降脂效果和药物安全性明显优于他汀类等传统的降脂治疗药物。因 PCSK9 抑制剂的药物代谢动力学特点与 ACS 早期发生时体内的 PCSK9 表达相近[11], 因此有人认为该药可能更适合 ACS 早期患者的治疗。因 ACS 早期是心血管疾病的高发时段, 也是临床上比较棘手和严重的问题, 因此在 ACS 早期及时应用 PCSK9 抑制剂所带来的获益和风险有必要在临床上进行进一步的研究分析。

目前很多大型临床研究显示, 从冠状动脉血管内超声(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[12]。此外, 他汀类药物和 PCSK9 抑制剂都表明, 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[13]。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, 对于早期的心血管事件的预防发生有着重要的意义。目前对于 PCSK9 抑制剂的大部分研究着重于对血脂、血管斑块、炎症及药物相关机制及心血管事件获益等方面的研究, 相关研究表明 pcsk9 水平与颈动脉硬化有所关联。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心血管疾病的发生及发展。

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, 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。因 PCSK9 抑制剂明显降低胆固醇和 LDL-C, 也可降低 Lp(a)。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。

在冠心病的疾病进展中, 脂代谢异常和炎症反应是疾病逐渐发展的两个重要的特点[14]。本研究结果显示实验人群 ACS 患者血脂(总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、apo-A1、apo-B、HDL、LpA)、CRP 有显著的统计学意义( $P < 0.05$ ); 患者 HDL 治疗前后数值无明显的差异( $P > 0.05$ ); 颈动脉内膜厚度及颈动脉斑块的面积明显减小; 随访患者出院后均未再次出现严重的心血管事件, 仅有 1 例出现轻度心绞痛症状, 休息后很快缓解, 无严重的心血管事件情况再次发生。综上可以得出, 实验结果显示出了 PCSK9 抑制剂可以显著的降低 ACS 患者的胆固醇、LDL-C 的水平, 并可改善其他与脂代谢相关的参数, 可以降低心血管事件的风险。同时结果也显示了 PCSK9 抑制剂对于炎症指标 CRP 的降低成正相关作用, 提示了 PCSK9 抑制剂可以通过调控炎症指标及炎症反应来影响冠心病的进程。本文涉及的数据和指标均体现出, PCSK9 抑制剂可明显降低血脂和炎症指标, 同时可以减小颈动脉斑块大小及降低颈动脉内膜厚度, 对于逆转斑块大小起着一定的作用, 同时通过多方面共同作用, 还可降低心血管事件的再发率, 改善患者心血管事件的预后。

本研究可能存在以下局限性: 1) 本研究试验因研究人群的数量较少、时间较短, 可能会存在一定的局限, 仍需要长期、大样本的临床实验加以验证; 2) 因药物成本原因, 患者使用治疗的周期均存在一定的时间限制, 未来需要进一步降低成本, 争取让更多的患者可以负担, 以获取长期治疗获益所带来的研究结果。

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 ACS 防治的热门研究, 为调脂治疗提供了一种新的治疗靶点, 与他汀类药物联合治疗, 不仅可以更好更快更安全的降低血脂及炎症指标, 甚至可以逆转及消退斑块并减少 MACE 事件的发生率, 同时通过观察可以发现实验患者



的人群治疗后未发现明显的严重的不良反应。

## 参考文献

- [1] Limbruno, U., Goette, A. and Caterina, R.D. (2020) Commentary: Temporarily Omitting Oral Anticoagulants Early after Stenting for Acute Coronary Syndromes Patients with Atrial Fibrillation. *International Journal of Cardiology*, **34**, 318-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.024>
- [2] Londregan, A.T., Wei, L.Q., Xiao, J., *et al.* (2018) Small Molecule Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors: Hit to Lead Optimization of Systemic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 67-71.
- [3] Shiraishi, J., Matsubara, Y., Hyogo, M., *et al.* (2020) Stent-Less Percutaneous Coronary Intervention Using Rotational Atherectomy to the Noncalcified Occlusive Lesion with Recanalized Thrombus. *Coronary Artery Disease*, **13**, 205-207. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000849>
- [4] 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.
- [5] Gisterà, 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>
- [6] 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.
- [7] Back, M., Yurdagul Jr, 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>
- [8] 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>
- [9] Zanoni, P., Velagapudi, S., Yalcinkaya, M., *et al.* (2018) Endocytosis of Lipoproteins. *Atherosclerosis*, **275**, 273-295. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.881>
- [10] Shimada, Y.J. and Cannon, C.P. (2015) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibitors: Past, Present, and the Future. *European Heart Journal*, **36**, 2415-2424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv174>
- [11] Almontashiri, N.A., Vilmundarson, R., Ghasemzadeh, N., *et al.* (2016) Plasma PCSK9 Levels Are Elevated with Acute Myocardial Infarction in Two Independent Retrospective Angiographic Studies. *Canadian Journal of Cardiology*, **32**, 1552-1560.
- [12] Lloyd-Jones, D.M., Morris, P.B., Ballantyne, C.M., Birtcher, K.K., Daly Jr., D.D., DePalma, S.M., Minissian, M.B., Orringer, C.E., Smith Jr., S.C. (2016) 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>
- [13] 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>
- [14] van Diepen, J.A., Berbée, J.F., Havekes, L.M., *et al.* (2013) Interactions between Inflammation and Lipid Metabolism: Relevance for Efficacy of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **228**, 306-315. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028>